

## 白血球減少症に対する Fresmin S の効果

久留米大学医学部泌尿器科学教室（主任：重松 俊教授）

江 藤 耕 作  
飯 田 収

## EFFECT OF "FRESMIN S" ON LEUKOPENIA

Kosaku ETOU and Osamu IDA

*From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine  
(Director: Prof. S. Shigematsu)*

"Fresmin S", injectable solution, was used for patients with leukopenia caused by anticancer agents and the following results were obtained.

- 1) In view of the results of the present experiment, concomitant use of "Fresmin S" with the anticancer agent is desirable in anticipation of leukopenia.
- 2) When leukopenia developed, it appeared that the recovery of white blood cell count was rapidly attained by discontinuing the anticancer agent and administering "Fresmin S"
- 3) No marked change was noted in the red blood cell count and hemoglobin level.
- 4) Expected effect of "Fresmin S" was obtained in all of the cases studied though the number of cases was small.
- 5) From the above-mentioned results, "Fresmin S" is believed to be a fairly promising agent in the treatment of leukopenia.

## 緒 言

近年悪性腫瘍に対する化学療法の発展はめざましく、かつて Nitromin, Azan, Sarkomycin 等を使用していた時代と比較して、可成り治療し易くはなっているが、副作用を考慮することなく使用出来る制癌剤はまづないといつた現状である。斯様な理由から癌の化学療法に関しても各方面で制癌効果の向上と不快な副作用の軽減と云う問題と取り組み幾多の努力がはらわれて居る。

それにも拘らず白血球減少症をはじめ食思不振、全身倦怠、肝障害などのために治療を中断せねばならないことは日常しばしば経験するところである。

この中白血球減少症は最も遭遇する機会が多く、これに対しても従来から色々な対策が講ぜられては居るが、尚、治療を中止せねばならない事も多く、悪性腫瘍に対する化学療法の大き

な妨げの一つになつて居ることは見逃せない事実である。

今回、我々は武田薬品より Fresmin S 注射液 (1ml 中 Hydroxocobalamin 1,000 $\mu$ g 含有) の提供をうけ、抗癌製剤の使用並に放射線療法の結果招来した白血球減少症に対する効果につき検討を加えたのでその成績を報告する。

## 動物実験

## 実験方法

体重 2.0kg 前後の雄性家兎11羽をあらかじめ一定期間飼育して実験動物として使用した。

白血球数の算定にあつては白血球用メランジュールで耳静脈より採血し、Türk 氏液で稀釈後、Thoma-Zeiss の血球計算盤を使用した。尚、採血に当つては同一動物にはなるべく同一メランジュールを使用し、採血時間も一定にする様にとめた。

白血球減少症の招来には Carzinophilin (以下 CP と略す) 静脈投与を選んだ。CP の量は松浦の方法に準じ 1 日500単位とした。白血球数は 4,800~5,200 迄

減少せしめた。

Fresmin S (以下 OH-B<sub>12</sub> と略す) は 100 $\mu$ g 宛筋肉注射を行なつた。OH-B<sub>12</sub> 100 $\mu$ g と云う量は Pro. kg から考えると多量ではあるが、白血球増減に対する影きようを明かにするために行なつたものである。

家兎は実験の目的に従つて 4 群に分けた。

第 1 群 (No. 1, No. 2) : 白血球減少症を招来するまで CP を連日静脈注射し、其の後は CP 注射を中止して白血球数の自然増加の状態を観察した。

第 2 群 (No. 3 No. 4, No. 5) 白血球減少症を招来するまで CP を連日静脈注射し、其の後は CP 注射を中止して、OH-B<sub>12</sub> を連日注射し、白血球数増加の状態を観察した。

第 3 群 (No. 6, No. 8) : 白血球減少症を招来するまで CP を連日静脈注射し、其の後は CP を静脈注射しつつ OH-B<sub>12</sub> を連日注射して白血球数増加の状態を観察した。No. 7 は実験の開始直前に死亡したので除外した。

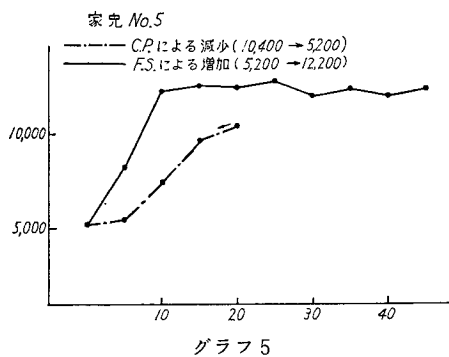
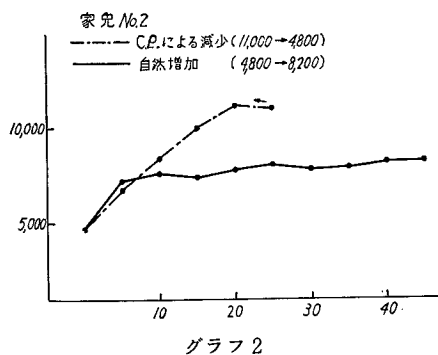
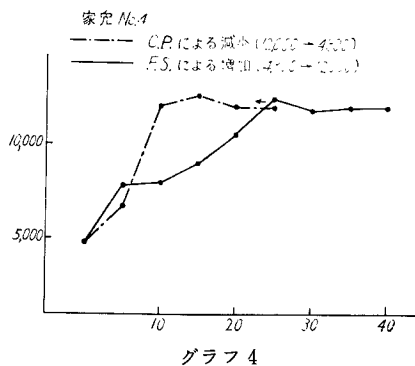
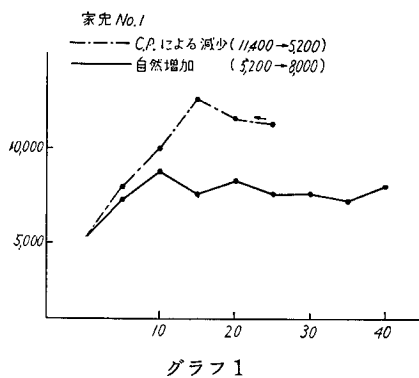
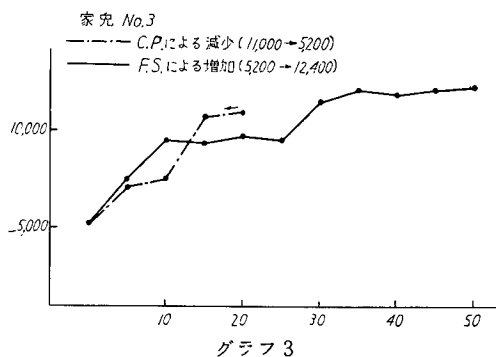
第 4 群 (No. 9, No. 10, No. 11) : 最初から CP に OH-B<sub>12</sub> を併用して白血球数増減の状態を観察した。

### 実験成績

第 1 群 (グラフ 1, 2) : 処置前平均白血球数は夫々 11,400, 11,000 で CP 500 単位を連日耳静脈から静

注した。No. 1 は 24 日目に 5,200, No. 2 は 19 日目に 4,800 と白血球数の減少を認めた。依つて翌日から CP 投与を中止して白血球数の自然増加の状態を観察した。No. 1 は 40 日目に 8,000, No. 2 は 45 日目に 8,200 迄恢復した。

第 2 群 (グラフ 3, 4, 5) 処置前平均白血球数は夫々 11,000, 12,000, 10,400 で CP 500 単位を連日同様の方法で投与した。No. 3 は 20 日目に 5,200, No. 4 は 25 日目に 4,800, No. 5 は 20 日目に 5,200 と白血球数の減少を認めた。依つて翌日から CP 投与を中止して OH-B<sub>12</sub> 100 $\mu$ g を連日筋注して白血球数増加の状態を観察した。No. 3 は OH-B<sub>12</sub> 投与後 10 日に既に 9,600, 30 日目には 11,600 に達した。No. 4 は OH-B<sub>12</sub>



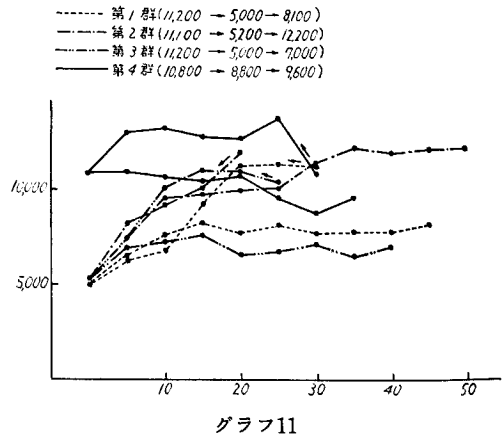
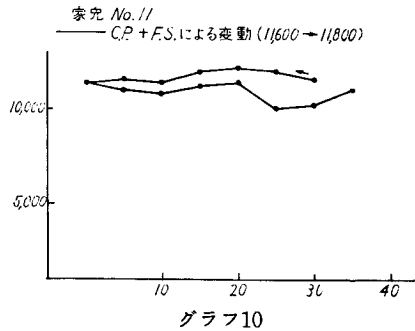
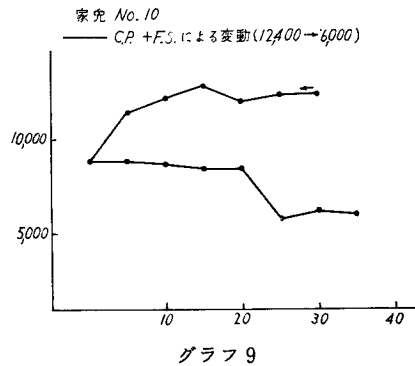
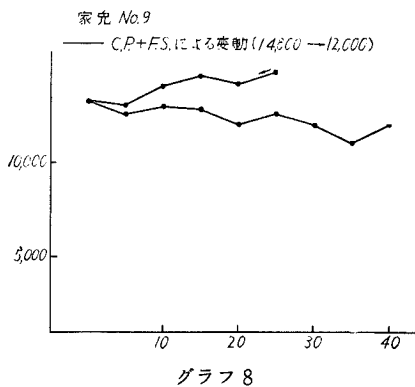
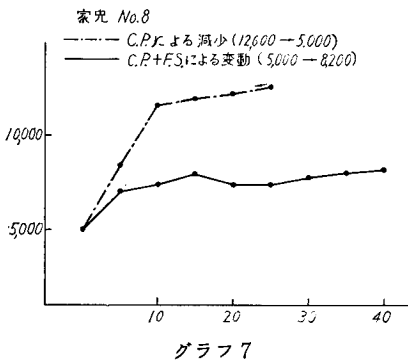
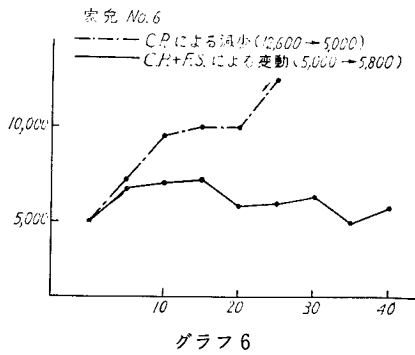
投与後15日目に9,000, 20日目に10,600. 25日目には12,400に達した. No. 5 は OH-B<sub>12</sub> 投与後10日目に12,200となり処置前平均白血球数を 超えた値を示した.

第3群(グラフ6, 7): 処置前平均白血球数は夫々12,600, 12,600で CP 500単位を連日同様の方法で投与した. No. 6 は25日目5,000, No. 8 も同様に25日目に5,000と白血球数の減少を認めた. 依つて翌日から CP の投与を続け更に OH-B<sub>12</sub> 100 $\mu$ g を筋注投与して白血球数の変動を観察した. この結果 No. 6 は一時増加の傾向を示したが, 20日目から再び減少して, 40日目に5,800を数えるに留つた. No. 8 も稍々

同様の曲線を示したが40日目には8,200迄恢復した.

第4群(グラフ8, 9, 10): 処置前平均白血球数は夫々14,800, 12,400, 11,600であつた. 初回から CP 500単位に OH-B<sub>12</sub> 100 $\mu$ g を併用した. No. 9 は14,800から徐々に減少の傾向を示したが65日後, 尚, 12,000を保つて居た. No. 10 は30日目に急激に減少して8,800となり, 更に50日目には5,800となつたが其の後は6,000前後を維持した. No. 11 は No. 9 と同様に安定した曲線を示した.

次いで各群白血球数の平均値をとり曲線で表わすとグラフ11の如くなり, 各群の白血球数増減の状態が好



く理解される。

亦、参考までに CP 注射前、白血球減少症を来した時期及び実験終了時に赤血球数、血色素値(ザリー)を測定してみた。No. 9, No. 10, No. 11 は実験開始後30日目に測定したものである(表1)

表 1

家 兎 No.	グ ル ー プ	CP注射前	白血球減少症 招 来 時	実験終了時
No. 1	1	11,400 515×10 <sup>4</sup> 55%	5,200 535×10 <sup>4</sup> 62%	8,000 425×10 <sup>4</sup> 45%
No. 2	1	11,000 450×10 <sup>4</sup> 58%	4,800 440×10 <sup>4</sup> 54%	8,200 422×10 <sup>4</sup> 54%
No. 3	2	11,000 509×10 <sup>4</sup> 55%	5,200 425×10 <sup>4</sup> 61%	12,400 480×10 <sup>4</sup> 60%
No. 4	2	12,000 415×10 <sup>4</sup> 57%	4,800 450×10 <sup>4</sup> 70%	12,000 400×10 <sup>4</sup> 60%
No. 5	2	10,400 450×10 <sup>4</sup> 60%	5,200 445×10 <sup>4</sup> 58%	12,200 420×10 <sup>4</sup> 58%
No. 6	3	12,600 495×10 <sup>4</sup> 58%	5,000 450×10 <sup>4</sup> 58%	5,800 480×10 <sup>4</sup> 60%
No. 8	3	12,600 460×10 <sup>4</sup> 65%	5,000 480×10 <sup>4</sup> 70%	8,200 450×10 <sup>4</sup> 62%
No. 9	4	14,800 450×10 <sup>4</sup> 52%	*12,600 465×10 <sup>4</sup> 62%	12,000 350×10 <sup>4</sup> 56%
No. 10	4	12,400 520×10 <sup>4</sup> 52%	*8,800 405×10 <sup>4</sup> 62%	6,000 450×10 <sup>4</sup> 58%
No. 11	4	11,600 470×10 <sup>4</sup> 60%	*11,400 475×10 <sup>4</sup> 58%	11,000 490×10 <sup>4</sup> 52%

\* 実験開始後30日目の値

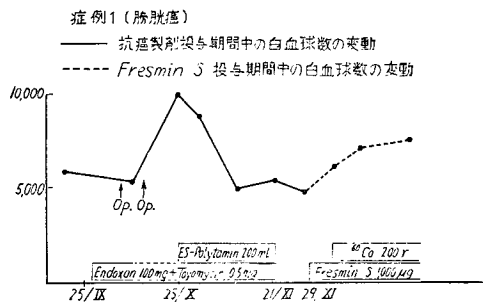
臨床症例

臨床例については別の機会に報告の予定であるので今回は少数例にとどめる。

症例1. 63才, ♂, 膀胱癌, 入院S.39.9.25.

50才の時膀胱腫瘍の診断のもとに TUC を4回施行された。翌年再発して同様に TUC 計5回施行された。其の後の経過は良好であつた。約1年前から排尿痛、頻尿を訴える様になつて当科を受診し、膀胱腫瘍の診断で入院した。入院後 Endoxan 100mg, Toyomycin 0.5mg を連日投与した。13日間連日投与したところで10月16日膀胱全剝離尿管皮膚移植術を施行した。術後も総合アミノ酸製剤を使用しながら Endoxan, Toyomycin を前記同様の方法で投与した。11月21日これらの治療を中止したが、11月29日白血球数4,800となつたので翌日から Fresmin S 1,000μg を連日投与した。白血球数は漸次増加して8日目

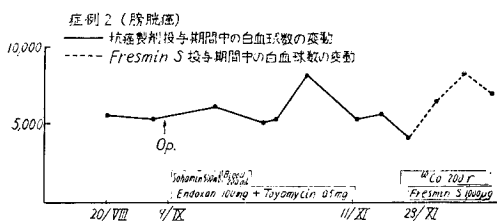
6,200。14日目には<sup>60</sup>Co照射(週6回, 1回200r)を開始したにも拘らず7,100。更に1ヵ月後には7,500となり、其の後も Fresmins S 1,000μg 連日投与しつつ<sup>60</sup>Co照射を続けた(第1図)。



第 1 図

症例2. 53才, ♂, 膀胱癌, 入院S.39.8.20.

8ヵ月前から血尿、排尿痛を訴えて色々治療を受けて居たが症状の改善を見ず当科を受診し膀胱腫瘍の診断で入院した。入院時白血球数5,600, 9月9日膀胱全剝離尿管皮膚移植術を行なつた。術後 Endoxan 100mg, Toyomycin 0.5mg を連日投与した。白血球数はグラフに示す如く5,000~7,000を維持していた。11月25日から<sup>60</sup>Co照射(週6回, 1回200r)を開始したが11月28日白血球数4,200となつたので, Fresmin S 1,000μg を連日使用した。白血球数はグラフの如く増加し、其の後も<sup>60</sup>Co照射を中止する様なこともなく20回(計4,000r)を終了した(第2図)。

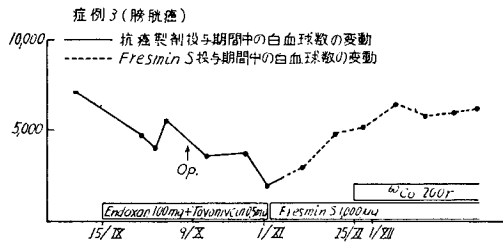


第 2 図

症例3. 53才, ♂, 膀胱癌, 入院S.39.9.8.

S.37.10膀胱腫瘍の診断で TUC をうけ、更にS.38.10再発して膀胱部分切除術をうけ、術後<sup>60</sup>Co照射、抗癌剤に依る治療をうけた。S.39.5.再発のため再度 TUC をうけ軽快退院したが、今回、排尿痛、血尿を訴えて来院し、上記診断のもとに入院した。入院時白血球数は7,200で9月15日から Endoxan 100mg, Toyomycin 0.5mg を連日投与し、10月9日膀胱部分切除術を施行した。術後も引き続き Endoxan, Toyomycin の併用療法を行なつたが10月25日白血球

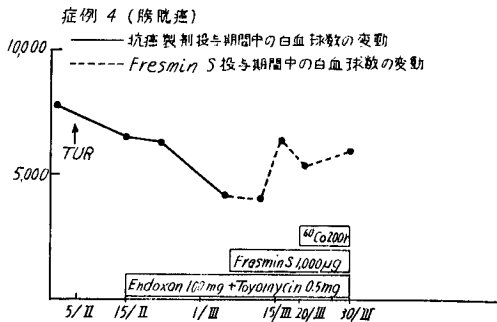
数3,800. 11月1日には2,000となつたのでこれら薬剤はすべて中止した. これまで白血球減少症の予防として総合アミノ酸製剤を使用して居た. 翌11月2日から Fresmin S 1,000 $\mu$ g を連日投与した. 白血球数は漸次増加して11月11日には3,000. 11月20日には4,800となつたので, 11月25日から  $^{60}\text{Co}$  照射 (週6回, 1回200r) を開始したが, 白血球数は徐々に増加して12月7日には6,400となり以後6,000前後を維持した (第3図).



第 3 図

症例4. 61才, ♂, 膀胱癌, 入院S.40.2.1.

S.36.10, S.39.1の2回に亘り膀胱部分切除術をうけた. S.39.11頃から終末排尿痛, 血尿を訴えて約2カ月間抗癌剤に依る治療をうけて居たが, 症状の改善をみず当科に入院した. 入院時白血球数7,800で2月5日 TUC を施行した. 2月15日から Endoxan 100mg, Toyomycin 0.5mg を連日投与したが, 白血球数は漸次減少して3月5日には4,200となつた. 依つて翌3月6日から Fresmin S 1,000 $\mu$ g を連日投与した. その結果3月16日には6,400となつたので, 3月20日より  $^{60}\text{Co}$  照射 (週6回, 1回200r) を開始したが, 其の後は白血球数の減少をみることなく6,000前後を維持することが出来た (第4図).



第 4 図

考 按

抗癌剤に依る治療並に放射線療法に随伴する白血球減少症に対する治療並びに予防として,

シスチン, シスチン, VB<sub>12</sub>, VK, メチオニン, 抗ヒ剤, グルクロン酸, 総合アミノ酸, テレピン油, オロチン酸及びオロチン酸鉄, コバルトグリニポール, セファラレチン等が有効であることが認められ, その成績については諸家に依つて報告されて居る.

我々が試みた Fresmin S 注射液は従来用いられて来た VB<sub>12</sub> の Cyanocobalamin の Co に配位する CN 基が OH 基に置換されたもので Hydroxocobalamin と云われ, 高い血中濃度と組織親和性を有し, 尿中排泄も少く, 更に補酵素型 VB<sub>12</sub> 生成には OH-B<sub>12</sub> の方が, CN-B<sub>12</sub> より転換され易いと云う報告もあり, 単に体内貯溜性という問題だけではなく, 体内に於ける利用性と云う点についても OH-B<sub>12</sub> が優れていることが明かとなつて来た.

今回, 我々は Fresmin S 注射液の白血球減少症に対する効果について検討した訳であるが, 実験成績からも明かな如く, 可成り期待が持てる薬剤であると考えて居る. 実験成績から第4群即ち抗癌剤投与と同時に本剤を併用したグループでは, 白血球数の著明な減少を来すことなく長期間使用出来たことになる. No. 10は No. 9, No. 11 と異り白血球数の減少を来したが, 65日間を経て尚6,000を維持していたことは他の三群に比較して遙かに優れていたと考えられる. 亦, 一度白血球減少症を来したならば, 直ちに抗癌剤の投与を中止して本剤の投与を行うことが望ましい様である. 第2群は第1群, 第3群に比較して白血球数が速かに恢復して居ることからもうなづける. 参考程度ではあるが赤血球数, 血色素値には著変を認めなかつた.

一方臨床例に於いては4例のみを挙げたが全例目的を達して居る. 症例1, 3, 4は白血球減少症を来したため一時治療を中止し, 白血球数の恢復を待つて, 症例4は抗癌剤と  $^{60}\text{Co}$  照射, 症例1, 3は  $^{60}\text{Co}$  照射を行なつた例である. 症例2は治療を続けながら本剤を投与したにも拘らず目的を達することが出来た.

さて我々が白血球減少症の招来に使用した CP は, その副作用として肝, 腎, 脾の変性と

共に骨髓に於ける顕著な造血機能障碍，殊に造血白血球機能への影響が強いことなどが知られて居る。

他方  $VB_{12}$  (CN- $B_{12}$ ) は従来葉酸と共に悪性貧血をはじめとした多くの疾患に用いられて来たが、OH- $B_{12}$  は先に述べた如く CN- $B_{12}$  に比較して色々な利点を有して居る。

今回我々は本剤投与に依つて末梢白血球数増加作用のみ検討したので、骨髓細胞その他の検索は行なっていないが、恐らく本剤も骨髓に作用して白血球の生成を促進するものと考えられ、今後はこの方面に検討を加えて行く予定である。

### 結 語

1) 抗癌剤の使用にあたってはあらかじめ白血球減少症を来すものと考え、本剤を併用する事が望ましい。

2) 白血球減少症を来したならば直ちに抗癌剤の投与を中止して本剤を投与すれば、白血球数の回復は最も速かに行われる様である。

3) 赤血球数、血色素値には参考までであるが著明な変化は認められなかつた。

4) 少数の臨床例ではあるが全例目的を達し得た。

5) 以上のことから本剤は白血球減少症に対してもかなり期待出来る薬剤であると考えられる。

(摺筆するに当り恩師重松教授の御指導、御校閲に深謝致します。尚本実験に試供品その他の提供を受けた武田薬品に深謝致します)

### 文 献

- 1) フレスミンS文献集, No. 1, 1964.
- 2) 北川: 日本医学放射線学会雑誌, 11: 71, 1951.
- 3) 北川: 日本医学放射線学会雑誌, 12: 65, 1952.
- 4) 楠他: 日本外科宝函, 31: 224, 1962.
- 5) 松浦: 泌尿紀要, 4: 243, 1958.
- 6) 中村: 久留米医誌, 24: 2190, 1961.
- 7) 大平他: 日本臨床, 10: 877, 1952.
- 8) 内野: 実験治療, 395: 7, 1965.
- 9) 弓削他: 久留米医誌, 23: 1688, 1960.

(1965年6月2日特別掲載受付)