

泌尿器科領域における悪性腫瘍治療時の 白血球減少に対する Cepharanthin の効果

京都大学医学部泌尿器科教室（主任：稲田 務教授）

稲 田 務
吉 田 修
宮 川 美栄子
福 山 拓夫
山 下 喬世

ON THE EFFECTS OF CEPHARANTHIN TO LEUKOPENIA IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMOR AT UROLOGICAL CLINIC

Tsutomu INADA, Osamu YOSHIDA, Mieko MIYAKAWA, Takuo FUKUYAMA
and Akiyo YAMASHITA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. T. Inada)*

Cepharanthin was administered to 13 patients with malignant tumor who were treated by radiotherapy and anticancerous agents. The results were very satisfactory in prophylactic action to leukopenia ; markedly effective in 3 cases, effective in 6 cases and non-effective in 4 cases respectively, making 69.3 % of effectiveness. No side effect was seen in all cases treated.

I 緒 言

悪性腫瘍の治療は臨床医学における最も重要な、また最も困難な問題であるが、泌尿器科領域においてもこの問題は最大の課題の一つである。しかも泌尿器科で取扱う悪性腫瘍患者は、日本人平均寿命の延長と共に増加の傾向にあり、我々泌尿器科医は日常の診療において、この困難な問題に対処する機会が極めて多い。

治療方法としては、手術的療法が根幹をなしているが、放射線療法、制癌剤による化学療法、ホルモン依存性癌に対する内分泌療法があり、手術的療法不能の場合は放射線療法や制癌剤投与が主体となる。限局した病巣を対象とする場合でも、手術的療法と共に放射線照射や制癌剤投与が行なわれる場合が多く、手術的方法

の進歩と共に、放射線照射や制癌剤投与が悪性腫瘍患者の予後の向上に果している役割は極めて大きなものがある。

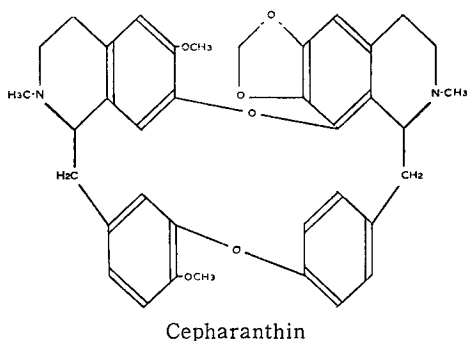
しかし、こうした放射線療法や制癌剤による化学療法は、重篤な副作用を及ぼす場合が多く、特に血液像に及ぼす影響が多めで、白血球数の著明な減少がしばしば認められ、遂にはこれら治療法を中止せざるを得ない場合も少なくない。この対策としては各種の薬物療法や輸血等が行なわれているが、必ずしも満足すべき結果を得ていないようである。

かかる意味において、より効果的で安全な薬剤が要望されているが、今回我々は化研生薬株式会社より、タマサキツツラフジという防巳科 *Stephania* 属の植物から、1934年近藤平三郎博士により抽出され、その後30年近く各科領域で

臨床治療に応用されている Cepharanthin (以下 Cep. と略) を, 泌尿器科領域における悪性腫瘍治療時に, 放射線療法及び制癌剤による化学療法の副作用としての白血球減少症に対する薬剤として, 使用する機会を得たのでここにその結果を報告する。

II Cepharanthin について

化学的性状: $C_{37}H_{38}O_6N_2$ の組成を有する無晶形粉末で, 水には不溶であるが, エーテル, アルコール, アセトンには溶解する。また塩酸, 硫酸, 醋酸等にも可溶である。融点は $140\sim 145^\circ C$ で, そのベンゾール附加体は分解点 $103^\circ C$ の無色針状結晶であり, 構造式は次の如くである。



薬理作用: 毒性が極めて弱くモルモットにおける致死量は皮下注射で体重 1kg 当り 750mg, ウサギにおいては静脈内注射で体重 1kg 当り 25mg である。

生物学的作用:

①免疫体産生作用。実験動物に本剤の大量を連続投与すると甚しい時には正常の数倍に及ぶ脾, リンパ節の腫脹を来し, 骨髄と共に著明な細胞成分の増殖が認められる。これら増殖した細胞は多くはピロニン好性で多数の形質細胞及び単核細胞(単状及び組織球)である。このピロニン好性物質はリボ核酸と考えられているが, この場合には多量のグロブリンが産生され, これが抗原の影響によつて速かに抗体 (γ -globulin) になるものと考えられる。

②細網内皮系機能促進作用。鶏血球法を用いた実験によれば鶏血をウサギ或はモルモットに静注するとその消失速度は, 本剤を以つて前処置した場合対照に比し著しく促進される。又コンゴロート法によつても色素の血液の中よりの消失速度は, 本剤の前処置により促進されることが認められる。

③抗アレルギー作用。Schultz-Dale 法による腸管のアナフィラキシー性収縮, アセチルヒヨリン

性収縮及びヒスタミン性収縮に対して本剤は著明な抑制並びに緩解能力がある。又マウス, モルモットの生体実験においてアナフィラキシー性ショックは本剤を以つて予め動物を前処置することにより軽減出来る。

④毒素中和作用。a) 蛇毒, フグ毒 b) 細菌の菌体外毒素 c) 旧ツベルクリン d) 有毒化学物質(四塩化炭素, クロロホルム, チピオン, アロキサン)等に対し動物実験において本剤の前処置により中毒症状の軽減並びに死期の延長が認められる。

⑤抗ヒyaluronidase 作用。ヒyaluronidase の拡散作用及び酵素作用を阻止する作用がある。

⑥副交感神経緊張緩解作用。ウサギを用い Manoilov 反応により観察すると本剤は交感神経刺激ないしは副交感神経麻痺作用を有している。又アドレナリン血圧曲線により植物神経緊張症を呈する悪性円形脱毛症患者に本剤を長期間投与すると正常に復する所見がみとめられる。

III 使用成績

1. 対象症例

表1に示す如く, 昭和39年11月より昭和40年6月までの京大泌尿器科入院患者中, 10例の膀胱癌症例と, 腎癌, 精上皮腫, 悪性絨毛上皮腫の膀胱への浸潤, 直腸癌の膀胱への浸潤の各1例づつで, 計13例である。これらの症例はいずれも手術に前後して放射線治療(^{60}Co 照射), 又は制癌剤投与による化学療法を行なつたものであり, Cep. 投与中は他の白血球減少に対する薬剤, 例えば強力パニールチン, ロイコン, コバルトグリーンボール等は一切投与せず経過を観察したものであり, Cep. 以外の薬剤を併用した症例は除外した。

表1 Cep. 使用症例

病名	例数
膀胱癌	9
腎癌	1
精上皮腫	1
悪性絨毛上皮腫の膀胱浸潤	1
直腸癌の膀胱浸潤	1
合計	13

2. 用量, 投与方法

Cep. の錠剤 3mg~6mg を連日内服又は 5mg を

連日筋注した。投与期間は症例により異なるが、18日～104日間である。

3. 治療効果

各症例の主訴、診断（組織学的診断）、経過を略述するが効果判定の規準については、著効、有効、無効の3段階に分け、⁶⁰Co 照射の場合白血球数が不変、又はかえって増加したものを著効とし、白血球数は減少したが3,000以下になる事がなかつたものを有効とし、3,000以下となつたものを無効とした。制癌剤投与（主として Endoxan）の場合、投与期間中及び投与後の白血球数が、変化なし又は増加を著効、治療前値の1/2減少迄を有効、治療前値の1/3以上減少を無効とした。制癌剤投与後の白血球減少症に Cep. を投与した症例では、白血球数増加の程度を Cep. 非投与群と比較して効果を判定した。又、輸血を行なつた症例、尿路感染症による白血球増多の可能性もあり得る症例についても充分この点を考慮して効果を判定した。

症例1：71才，男。

主訴：血尿及び頻尿。

診断：膀胱腫瘍（移行上皮癌，悪性度IV，浸潤度 B₂，図1）。

経過：昭和38年4月頃より血尿及び頻尿を来し昭和39年7月膀胱部分切除術を施行。退院後外来にて follow-up していたが、昭和39年12月再発を認め再入院。昭和40年1月より ⁶⁰Co 照射を開始。200r/day，30日間，計 6,000r の照射予定であつたが、Radiation cystitis のため 4,400r で中止。⁶⁰Co 照射開始と同時に Cep. 3mg/day を経口投与。この間の白血球数は表2に示す。

効果判定：著効。

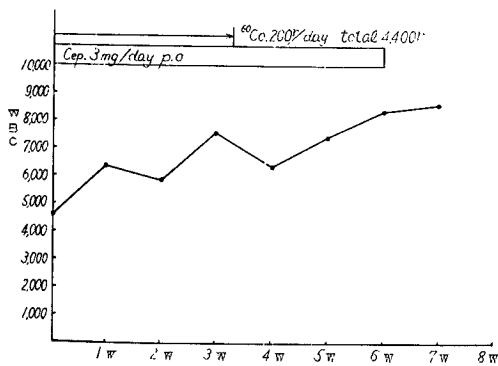


表2 症例1の白血球数変動

症例2：50才，男。

主訴：肉眼的血尿。

診断：腎盂，尿管，膀胱腫瘍（移行上皮癌，悪性度Ⅲ～Ⅳ，膀胱腫瘍の浸潤度はAであるが，腎盂腫瘍は

壁を浸潤し腎実質に達している所もある。）

経過：昭和38年3月，右側腎の腎盂，尿管及び膀胱の乳頭状腫瘍で右尿管摘除及び膀胱部分切除術を施行したが，6カ月後に膀胱に再発を認め経尿道的に電気焼灼を行なつた。昭和40年2月膀胱全摘除及び両側尿管皮膚瘻術を行ない，Tespamin，Endoxan の投与と Cep. 6mg/day の投与を行なつた。その後肺転移を来し（図2）昭和40年6月死亡したが，この時まで白血球数の減少はあつたが，治療前値の1/2以上減少する事はなかつた（表3）。

効果判定：有効。

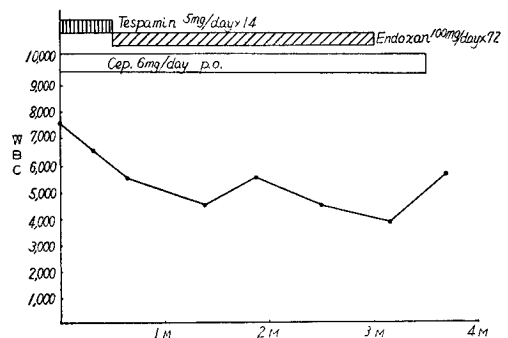


表3 症例2の白血球数変動

症例3：56才，男。

主訴：肉眼的血尿及び頻尿。

診断：膀胱腫瘍（移行上皮癌，悪性度Ⅲ～Ⅳ，浸潤度 B₁，静脈内腫瘍細胞栓塞を認める，図3）。

経過：昭和40年4月，広汎膀胱全摘除術，人口肛門設置術，尿管直腸吻合術を施行。術後2日目より Endoxan 200mg/day を経静脈的に10日間，合計 2,000mg 投与。同時に Cep. 5mg/day の筋肉内注射を20日間行なつた。Endoxan 投与前 4,500 の白血球数が2,000mg 投与後3,000となつたが，1週間後には 4,300と回復した。

効果判定：有効。

症例4：65才，女。

主訴：血尿及び頻尿。

診断：膀胱腫瘍（未分化癌，浸潤度D）

経過：昭和39年8月頃より，血尿，頻尿，排尿痛を来し，某医より膀胱炎として治療をうけていた。昭和40年1月入院。恥骨上に超手拳大の腫瘤を触れ，貧血著明。Endoxan 150mg/day を15日間，計 2,250mg 投与。同時に Cep. 5mg/day の筋注。Endoxan 投与前白血球数9,800が投与後10,600となつた。この間 200ml/day の輸血を7日間行なつた。昭和40年2月試験開腹及び両側尿管皮膚瘻術を施行。術後12日目に死亡。剖検により肺，肝転移，上部尿路に著明な感染

があった。

効果判定：有効。（標準によれば著効とすべきであるが、輸血及び感染症を考慮）

症例5：65才，男。

主訴：排尿困難。

診断：膀胱腫瘍（移行上皮癌，悪性度Ⅲ，浸潤度 B₁）

経過：昭和40年1月頃より排尿困難を来し，3月入院。膀胱頸部腫瘍の診断のもとに膀胱部分切除術を施行。手術時 Tespamin 20mg を膀胱周囲に撒布。術後3日目より Endoxan 100mg/day 投与。同時に Cep. 3mg/day を投与した。表4に示す如く白血球数が Endoxan 投与前より減少する事なく，60日間計 6,000mg 投与出来た。

効果判定：著効。

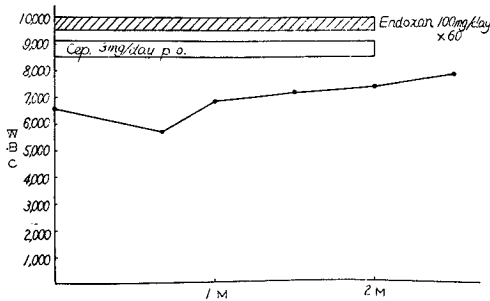


表4 症例5の白血球数変動

症例6：60才，男。

主訴：血尿診断：膀胱腫瘍（原発巣の生検不能。頸部リンパ腺の生検を行なつた所，未分化癌であった。図4）

経過：昭和38年6月頃より血尿を来し，外来にて経尿道的に電気焼灼を行なつて来たが，昭和40年2月入院。頸部リンパ腺の転移を，生検により証明し，両側尿管皮膚瘻術のみを行なつた。2月19日より3月18日まで，Endoxan 100mg/day, 30日間合計 3,000mg を

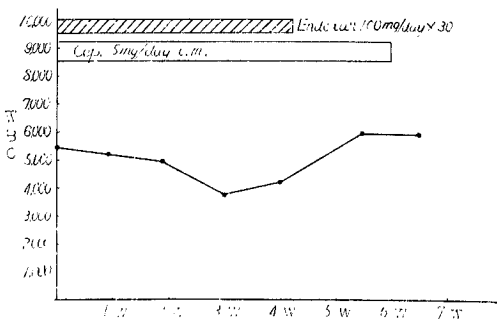


表5 症例6の白血球数変動

投与した。その間，Cep. 5mg/day の筋注を連日行なつた。白血球数は表5に示す如く20日後には3,700と減少しているが，3,000以下になることなく，3,000mg 投与後10日目には5,900に回復している。

効果判定：有効。

症例7：41才，男。

主訴：肉眼的血尿。

診断：膀胱腫瘍（移行上皮癌，悪性度Ⅲ，浸潤度 A）。

経過：昭和39年12月より肉眼的血尿を来し，昭和40年2月入院。TUR-B を2回行ない，Endoxan を100mg/day, 33日間，合計 3,300mg 投与。同時に Cep. 5mg/day を連日筋注。白血球数は投与前と比較すると減少を示すが（表6）5,000以下になる事はなかつた。

効果判定：有効。

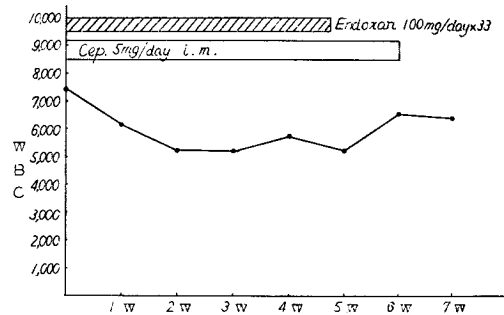


表6 症例7の白血球数変動

症例8：65才，男。

主訴：肉眼的血尿，頻尿，排尿痛。

診断：肺転移を伴う膀胱腫瘍（扁平上皮癌，悪性度Ⅲ，浸潤度 D）

経過：昭和36年1月頃より時々軽度の膀胱症状を来すようになり，昭和39年6月入院。肺転移及び右側尿管下部狭窄，左水腎症が明らかとなつた。両側尿管皮

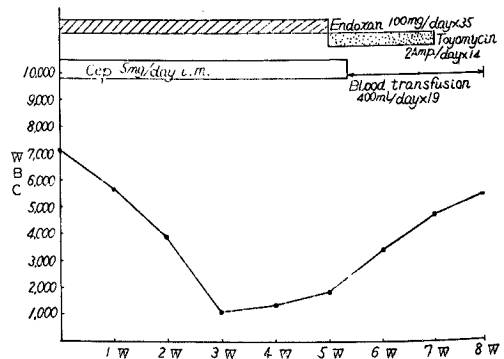


表7 症例8の白血球数変動

膚瘻術を行ない、Endoxan, Toyomycin を投与、同時に Cep. 5mg/day を連日筋注。しかし表7に示す如く著明な白血球減少を来し、制癌剤投与を中止し輸血を行なつた。

効果判定：無効。

症例9：58才，男。

主訴：肉眼的血尿。

診断：原発性右尿管腫瘍（移行上皮癌，悪性度Ⅲ）

経過：昭和39年12月中旬，血尿に気づき昭和40年2月入院。右尿管腫瘍の診断のもとに，右尿管全摘除術を施行。2週間後に退院。退院時より Endoxan 200mg/day 投与開始。90日間，計 18,000mg 投与。白血球数が 1,500 となつたので中止。中止と同時に Cep. 6mg/day を投与。1週間後 3,100，2週間後 3,000，3週間後 3,300，4週間後 3,600，となつたが，投与前の値に回復せず。

効果判定：無効。

症例10：33才，男。

主訴：右陰囊内容の無痛性腫大。

診断：右睾丸腫瘍（精上皮腫）

経過：昭和40年4月，右睾丸腫瘍の診断のもとに右除睾術を施行。組織学的には pure seminoma（図5）であつた。放射線科転科の上，⁶⁰Co 照射を行ない同時に Cep. 5mg/day の筋注を行なつた。白血球数は両側鼠径部照射の間は著明な減少を示さなかつたが，上腹部照射を開始しだしてから著しく減少を示している（表8）。

効果判定：無効。

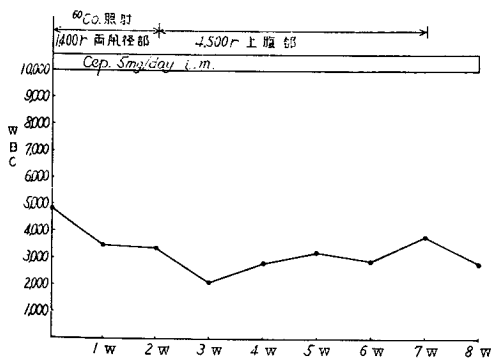


表8 症例10の白血球数変動

症例11：65才，男。

主訴：無症候性血尿。

診断：左腎腫瘍（淡明細胞型腎癌，図6）

経過：昭和39年10月頃より時々無症候性血尿を来すようになり，昭和40年2月左腎腫瘍の診断のもとに，左腎摘除を施行。術後 Endoxan 150mg/day の投与

と，Cep. 3mg/day の経口投与を開始。退院後も外来にて follow-up し，35日間，計 5,250mg の Endoxan 投与を行なつた。白血球数の変化は表9に示す。

効果判定：有効。

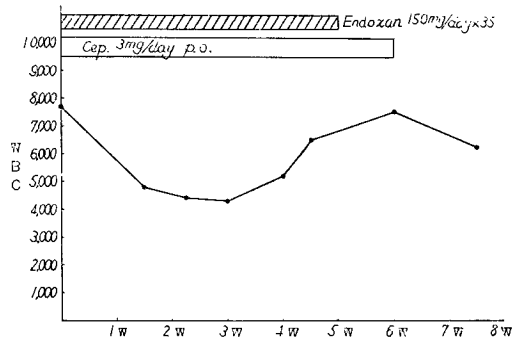


表9 症例11の白血球数変動

症例12：49才，男。

主訴：排尿困難。

診断：直腸癌の膀胱浸潤。

経過：昭和38年12月に直腸癌の手術をうけたが，約4カ月後より頻尿，排尿困難を来すようになり，昭和39年6月当科にて TUR-B を施行。切除標本の組織学的診断より，直腸癌再発及び膀胱浸潤と判明し，外科転科まで ⁶⁰Co 照射を 200r/day，20日間，計 4,000r，行なつた。白血球数の変化は，照射前 5,400 であつたが，減少する事なく，照射後 6,300 となつた。

効果判定：著効

症例13：36才，女。

主訴：肉眼的血尿。

診断：悪性絨毛上皮腫の膀胱浸潤。

経過：昭和39年12月，人工流産をうけたがその後時々生殖器出血があり，昭和40年2月頃より肉眼的血尿を来すようになつた。入院後膀胱鏡検査にて膀胱右側壁に腫瘤を認め生検にて悪性絨毛上皮腫と診断。産婦人科転科まで Endoxan 100mg/day，18日間，合計

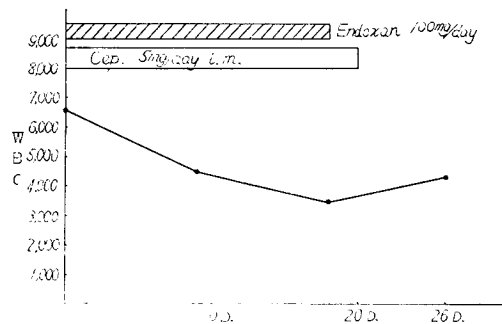


表10 症例13の白血球数変動

1,800mg. 同時に Cep. 5mg/day を連日筋注. 表10に見る通り, Endoxan 投与量は比較的少量であるにも拘らず, 白血球数の減少を認める.

効果判定: 無効.

IV 総括と考按

以上述べた13例の Cep. による治験効果を一括して表示すれば, 表11の如くなる. つまり⁶⁰Co 照射群では著効2, 無効1. Endoxan 投与群では著効1, 有効6, 無効3であつた.

表11 Cepharanthin 治療効果

	症例数	著効	有効	無効
⁶⁰ Co 照射群	3	2	0	1
Endoxan 投与群	10	1	6	3
計	13	3 (23.1%)	6 (46.2%)	4 (30.7%)
		9 (69.3%)		

放射線障害, とくに白血球減少症に対する Cep. の効果についてはすでに可成り多くの報告があり, 春名, 山下¹⁾等のレ線照射後の白血球数の早期回復に関する効果, 奥原²⁾, 金城³⁾等の白血球数減少抑制作用, 西岡⁴⁾等の⁶⁰Co. 大量照射時の白血球数減少予防効果等がある. 尾関, 永島⁵⁾は放射線障害の回復に関する実験的研究で各種薬剤 (Cep. 以外にコバルト グリンポール, フオリアミン, フレスミン, 強力モリアミンS) の効果を比較し, 総合判定として Cep. が最も優れた成績を示し, 各種薬剤中最良の防護剤であると述べている. 我々の⁶⁰Co 照射例は僅か3例であるが, 著効2, 無効1であつた. しかし無効例 (症例10) は Seminoma の患者で, 両鼠径部照射中は白血球減少の程度は軽度であるが上腹部照射により著明な白血球減少を示したものである. つまり造血機能に最も大きな影響を及ぼすと考えられる上腹部照射では白血球減少を防止し得なかつたが, 鼠径部照射時には防止効果を示したとも考えられ, Cep. の放射線障害防護剤としての優秀さを物語っている.

制癌剤による白血球減少症に対する Cep. の効果については, 余り多くの報告はないが, 企

城⁶⁾は Mitomycin 投与による白血球減少に対する Cep. の予防効果は, 放射線療法に比して少ないようであるが, 一応期待出来ると述べている. 我々の制癌剤投与症例は, 主として Endoxan 投与例である. Endoxan は Nitrogen mustard の phosphamide 誘導体で, 生体内において増殖細胞に多い phosphatase あるいは phosphamidase により Nitrogen mustard が遊離し, 抗腫瘍性を発揮する制癌剤であり, 現在使用されている制癌剤の中では Mitomycin と共に最も多く使用されており, 白血球減少作用も比較的軽度であるといわれている. しかし報告者によつて白血球減少症の発現率は非常に異なり85%から16%まで大きな開きがある. 例えば徳山⁶⁾等の85%, 久留⁷⁾等の31例の殆んど全例, 小山⁸⁾等の45.3%, 説田⁹⁾等の40%などである. これらは, 白血球減少症をどのような規準に基づいて決めるかによつて異なるものであり, 投与後は勿論, 投与期間中少しでも投与前値より減少したものと考えると殆んど80~90%になると考えられ, 3,000以下と考えると40~50%になるものと思われる. 我々の症例では, Cep. 無効と考えられるのは10例中3例であり, 他は投与期間中も含めて白血球数が投与前値の1/3以上の減少をみる事はなかつた. つまり明らかに, Cep. は Endoxan 投与による白血球減少を予防する効果があると考えてよいと思われる.

Endoxan の他の副作用として, 食慾不振, 悪心, 嘔吐, 不眠, 全身倦怠, 発熱等があるが, Cep. がこうした白血球減少以外の副作用に有効かどうかは, 症例の少ない場合は placebo の使用により特に厳密に効果の判定を行なうべきもので, ここで軽々しく述べるべきではないと考える. ただ, 有効であるような印象を持つたとのみ附記しておく. なお脱毛 (Endoxan alopecia) は全例に認められなかつた.

V 結 語

京大泌尿器科入院患者中, 悪性腫瘍患者13例に, 放射線治療, 制癌剤投与による白血球減少症予防の目的で Cep. を投与し, ほぼ満足すべ

き結果を得た。Cep. は古くから 使用されている極めて安全な薬剤であり、悪性腫瘍治療時の白血球減少症予防剤として推奨出来得るものとする。尚、13例中 Cep. によると思われる副作用を示した症例は全く認められなかった。

文 献

- 1) 春名英之・山下久雄：治療，38：541，1956.
- 2) 奥原正雄・恒元 博：新薬と臨床，4：553，1955.

- 3) 金城玲子：耳鼻と臨床，9：290，1963.
- 4) 西岡清春他：奈良医学雑誌，11：978，1960.
- 5) 尾関巳一郎，永島時男：久留米医学会雑誌，23：948，1960.
- 6) 徳山英太郎他：最新医学，16：1024，1961.
- 7) 久留 勝他：第20回日本癌学会総会発表.
- 8) 小山善之他：第19回日本癌学会総会発表.
- 9) 説田 武他：臨床内科小児科，15：345，1960.
(1965年8月14日特別掲載受付)

社保適用

放射線による

円形脱毛症 ● 白血球減少症

皮泌尿科領域における癌、腫瘍等の放射線治療により惹起される、悪性貧血特に白血球減少症に対するセファランチン療法は、今回保険診療が採用となりましたので従来同様御愛用の程お願いいたします。

セファランチン

用法	用量	白血球減少症	注射	1回	5～10mg
		"	内服	1日量	3～6mg
包	装	注射液	5mg	1×10	10mg 2×10
		千倍散	500g	100g	25g

製造発売元 **化研生薬株式会社**

本 社 東京都中央区日本橋室町2-1(三井ビル)
 営業所 大阪市東区瓦町2-55(三和ビル) 【文献・試供品送呈】

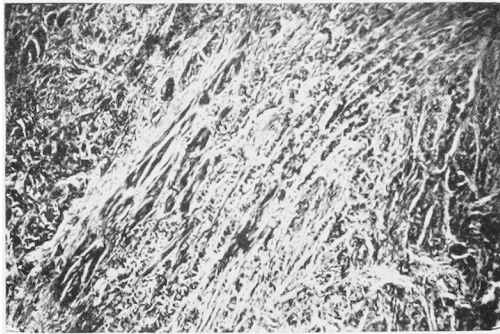


図1 膀胱壁筋層に浸潤が認められる。
H. E. 染色. $\times 40$ (症例1)

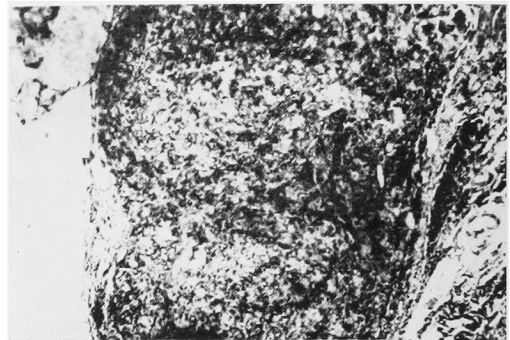


図4 頸部リンパ節. 未分化癌の転移が認められる。
H. E. 染色. $\times 40$ (症例6)

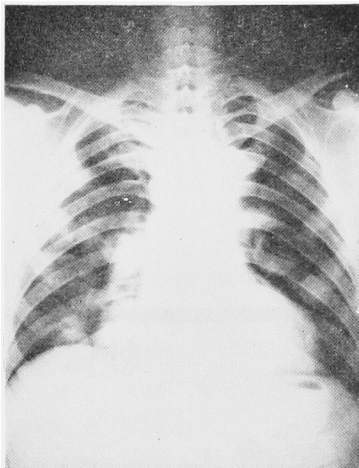


図2 膀胱腫瘍肺転移レ線像. (症例2)

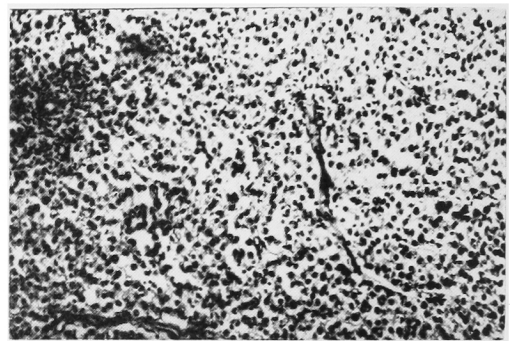


図5 円形または多角形の精祖細胞に類似した細胞と、その間に小円形細胞が認められる。
pure seminoma. H. E. 染色. $\times 100$
(症例10)

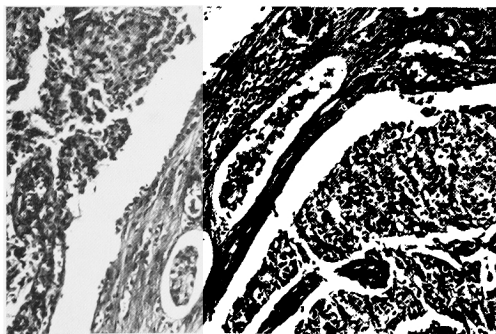


図3 静脈内腫瘍細胞栓塞. H. E. 染色
 $\times 100$ (症例3)

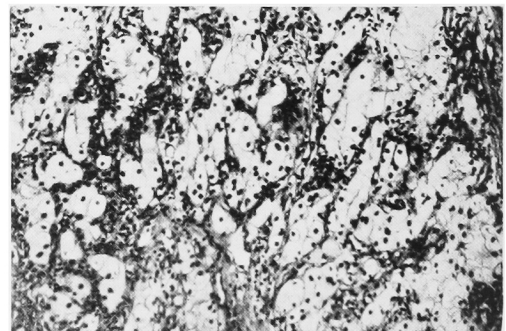


図6 淡明な細胞質と小型の濃染性の核を有する大型の細胞より成る。H. E. 染色. $\times 100$
(症例11)