

症 例

白血球減少防止に対するグラビトンの使用経験

広島大学医学部第一外科教室（指導 上村良一教授）

堀川 嘉也・林 和也・山本 泰次

〔原稿受付 昭和39年4月8日〕

[®] Graviton for Leukopenia

by

YOSHIYA HORIKAWA, KAZUYA HAYASHI and TAIJI YAMAMOTO

From the 1st Surgical Division, Hiroshima University Medical School
(Director : Prof. Ryoichi Uemura)

[®]

For the sake of prevention of leukopenia, graviton was administered on 27 cases who were in treatment of anti-cancer chemotherapy or irradiation. Manifest effect was found in 24 cases (88.9 %) among these patients.

[®]

It may be said that graviton can be used with various other agents and has no marked side-effects for the sake of clinical administration.

結 言

悪性腫瘍に対する化学療法或は放射線治療の手術への併用は、その治療成績向上を期待して行われているが、往々何らかの副作用を現わし、そのために治療を中断しなければならない場合が多々ある。これらは術中又は術後或は抜糸後から始められるため、生体の機能が生理的でないで、副作用は必ず起るものと思つてよい。薬剤の種類や、投与形式、或は線量によつて現われる現象に強弱があり、性質も異なるが、共通してみられるものは造血臓器の障害であり、なかでも白血球減少が大半を占めている。

従つて化学療法や放射線治療を続行してその効果をあげるには、この白血球減少の予防が重要視され、それにはアデニン、チヌチン製剤、総合アミノ酸製剤等が有効だと云う報告がある。我々の教室でも生体機能障害を防止するために、網内系症護の目的で高蛋白療

法、Vit. A, Cの大量投与を行い、それにより副作用発現頻度の減少を認めている²⁾。

我々は最近、白血球減少症に有効と云われるビタミンB₆を含有してあるグラビトンを悪性腫瘍患者に試用し、その効果を検討する機会を得たので、その臨床的使用結果を報告する。グラビトン1管（5cc）中の組成は次の如くである。

ビタミンB ₆ （塩酸ピリドキシン）	30mg
胆汁有効成分	50mg
ブドウ糖	1000mg

検 討 方 法

1) 対象 当外科に入院、又は外来通院で制癌剤投与又は放射線治療を行つた胃癌11例、乳癌9例、頸部悪性リンパ腫1例、結腸癌、廻盲部癌、舌癌、腭頭部癌、縦隔洞腫瘍、側頭部皮膚癌各1例の計27例を対象とした。

2) **グラビトン投与方法** 制癌剤投与又は放射線治療開始と同時に投与を行い、1日1回1管静注群と、1日1回2管静注群(症例21~27)に分けた。この試験期間中の併用薬剤はアミノ酸製剤、肝癌護剤のみにとどめた。

3) **血液検査** グラビトン投与開始時及び週1回、型の如く赤血球数、白血球数、Hb量を測定し、途中炎症を併発した症例は除外した。

4) **効果判定法** 従来から放射線治療時における白血球減少の限度は3000とされており、3000を割る時を治療中断のめやすとするのが多くの人が唱える処である³⁾。しかし金田⁴⁾は白血球減少がみとめられてもこれが直ちに生命に重大な影響を及ぼすとは考えられず、照射限界としての問題はむしろ血小板数にあり、この血小板と関連して2000を以て限界とすべきであると述べておるが、しかし実際には2000以下に低下すると治療を行っても回復はなかなか困難であり、我々は3000を以て最低限界とした。即ち

- ①白血球数の減少がないか、又は増加したもの……………著効。
 - ②白血球減少が3000台に留つたもの……………有効。
 - ③白血球数が3000以下に減少したもの……………無効。
- とした。

成 績

検討症例27例の成績を一括すれば表の如くなる。上述の判定基準に基いて白血球変動の判定を行うと、

著 効	10例 (37.1%)
有 効	14〃 (51.8%)
無 効	3〃 (11.3%)

であり、癌化学療法、放射線治療の続行が可能である白血球数が3000台に留つた症例は24例で、88.9%にその有効性が認められた。

白血球百分率における顆粒球の変動については、著効例10例においては投与前に平均59.2%、投与終了時58.8%と変動は少く、有効例14例では投与前に平均62%であつたものが、投与終了時では平均68%と増加している。

1日1管静注群と2管静注群(症例21~27)を比較したが、前者は20例中著効6例(30%)、有効12例(60%)、無効2例(10%)であり、後者では7例中著効4例(55.5%)、有効2例(29.5%)、無効1例(15%)であり、2管静注群では他に併用薬剤を用いずに著効を呈している。

制癌剤は赤血球には殆んど影響を及ぼさず、グラビトンの効果は云々出来ないが、我々の実験に於ては、マイトマイシンC単独治療群では僅かに2%減少したにすぎない。

Hb量は殆んど変動を示さなかつた。

考 察

悪性腫瘍の化学療法或は放射線治療に於ては、必発と云つてよいほどに白血球の減少が起るが、これらの予防又は治療にアデニン製剤、チスチン製剤、コバルトクロロフィリン、蛋白合成ホルモン、メチオニン、ビタミンB₁₂、オロチン酸、総合アミノ酸製剤が有効であると云い、テレピン油の皮下注⁵⁾、骨髓移植が効果があると報告されている。しかしこれらの薬剤の効果は充分とは云えず、臨床経過の慎重な観察が必要である。

ビタミンB₆(以下B₆と略)の生理作用に関しては、すでに多数の報告があるが、生体内では直ちにPyridoxalなる一種の補酵素となり、諸種アミノ酸の脱炭酸、アミノ酸のアミノ基転位を促進するなど蛋白代謝に重大な関係を有し、キヌレナーゼの補酵素としてトリプトファンからキヌレニン、ニコチン酸の分解に関与するが、B₆が欠乏すると代謝異常を生じ、キサントレン酸を生ずる。これは白鼠に於て糖尿病発現物質として糖代謝並に脂肪代謝に重大な影響を及ぼすものである。

一方B₆の造血機能に及ぼす影響としては、B₆欠乏により犬と豚に重症の貧血を起させ得ることが証明せられ、又B₆欠乏犬に於ては血色素合成のための鉄利用が低下するために血清鉄値の上昇がみられ⁶⁾、B₆の静注では白血球の増加、主として好中球の増加、核の左方移動を生ずる事が報告されている⁷⁾。

臨床ではすでに1940年、R.W. Vilter¹⁰⁾らがB₆を3例のペラグラ、2例の悪性貧血患者に用い、その改善が48時間以内に認められ、網状赤血球の増加は5%であつたが、白血球数は著しく増加し、特に顆粒球が増加した事を報告し、M.M. Cantor¹¹⁾は化学薬品による中毒性白血球減少症殊に顆粒球減少症に有効なることを、本邦では福島ら⁹⁾が2例に用いて著効を呈した事を報告している。

癌化学療法或は放射線治療時の白血球減少の発現機序に関しては種々の学説があり、単に骨髓系、末梢白血球の障害のみならず、肝、下垂体、副腎系などの生理機構が化学療法剤、放射線によつて変化をうけて白

症例 番号	年齢・性	病名	手術方式	使用制癌剤 放射線深部治療	グラビトン 使用総量	血液所見			併用薬剤	効果
						癌治療前	治療終了時	「ブ」投与時		
						白血球数 赤血球数 Hb(ザリー)	白血球数 赤血球数 Hb(ザリー)	白血球数 赤血球数 Hb(ザリー)		
1	54 男	胃癌	胃癌全剝，結腸前胃空腸吻合，ブrawn吻合	Mitomycin C 4mg × 2/週 × 5週	5cc/日 × 40	5600 412万 90%	3450 416万 85%	3600 420万 85%	アミノ酸製剤20cc × 10 Fe剤内服	有効
2	38 女	左側頸腫	悪性リンパ腫	Mitomycin C 4mg × 2/週 × 5週	5cc × 35	3800 452万 95%	3700 436万 70%	3700 440万 72%	アミノ酸製剤20cc × 10	有効
3	31 女	胃癌	胃癌全剝，結腸前ピロロトⅡ法，吻合	Mitomycin C 4mg × 2/週 × 4週	5cc × 8	6700 380万 70%	4000 383万 65%		アミノ酸製剤20cc × 8 Fe剤内服	有効
4	55 男	胃癌	胃切除，結腸前胃空腸吻合，ブrawn吻合	Mitomycin C 4mg × 2/週 × 5週	5cc × 40	5000 360万 78%		1800 390万 78%	アミノ酸製剤20cc × 40 グロンサン500mg × 14	有効
5	63 女	右乳癌	右乳房切断，腋窩リンパ節廓清	Mitomycin C 4mg × 2/週 × 5週	5cc × 10	5600 320万 64%	3800 275万 70%	4800 417万 98%	アミノ酸製剤20cc × 10 チオクタン28mg Fe剤内服	有効
6	38 女	左乳癌	左乳房切断，腋窩リンパ節廓清	レ線深部治療 250γ × 10	5cc × 15	3600 372万 72%	2600 420万 70%	2700 410万 70%	アミノ酸製剤20cc × 12	無
7	55 女	横行結腸癌	切除 端々吻合	Mitomycin C 6mg × 2/週 × 4週	5cc × 10	5500 510万 80%		6900 418万 85%	アミノ酸製剤20cc × 12	著効
8	56 女	右乳癌	右乳房切断，腋窩リンパ節廓清	Mitomycin C 6mg × 2/週 × 4週 Copp 25mg × 8	5cc × 31	7200 427万 80%	3700 400万 80%	4100 382万 80%	アミノ酸製剤20cc × 29 蛋白同化ホルモン50mg × 4	有効
9	38 女	左乳癌術後	左乳房切断，腋窩リンパ節廓清	Mitomycin C 2mg × 20 レ線深部治療 250γ × 12	5cc × 36	6200 312万 65%	3700 390万 75%	4100 400万 80%	アミノ酸製剤100cc × 10 チオクタン25mg × 33	有効
10	53 女	左乳癌術後再発	制癌剤 局所還流	Mitomycin C 16mg Endoxan 700mg	5cc × 35	7000 489万 95%		8600 360万 70%	アミノ酸製剤100cc × 35	著効
11	53 女	縦隔洞腫瘍		⁶⁰ Co 300γ × 26 Copp 25mg × 39	5cc × 56	4000 441万 90%	4400 292万 55%	5400 413万 76%	アミノ酸製剤60cc × 56	著効
12	56 男	脾頭部癌	外胆嚢瘻 造設	Mitomycin C 2mg × 20	5cc × 31	6500 385万 70%		4500 340万 70%	アミノ酸製剤200cc × 31 グロンサン500mg × 31	有効
13	34 女	胃癌及クルツケンベルグ腫瘍	右卵巢摘出	Mitomycin C 6mg × 2/週 × 4週 Copp 25mg × 33	5cc × 33	6400 412万 80%	5000 352万 70%	5500 240万 50%	アミノ酸製剤200cc × 31 グロンサン500mg × 31	有効

14	62	男	幽門部癌	胃空腸吻合 ブラウン吻合	Mitomycin C 2mg × 20 Copp 25mg × 20	5cc × 22	9200 460万 97%		8000 495万 95%	アミノ酸製剤40cc × 22 チオグタン 25mg × 22	有効
15	59	女	幽門部癌		Copp 25mg × 28	5cc × 29	5900 407万 60%		9000 390万 75%	アミノ酸製剤200cc × 28 チオグタン, メチオニン	著効
16	68	男	胃癌	胃切除, 結腸前 ビルロートⅡ法 吻合	Mitomycin C 2mg × 20	5cc × 25	4400 350万 75%	7200 312万 62%	7100 320万 64%	アミノ酸製剤100cc × 10 Fe剤	著効
17	61	女	右乳癌	右乳房切断, 腋 窩リンパ節廓清	レ線深部治療 250γ × 27	5cc × 41	5200 305万 65%	3900 310万 60%	4400 440万 90%	アミノ酸製剤100cc × 34 グロンサン 500mg × 41	有効
18	60	女	胃癌	胃切除 ビルロートⅡ法 吻合	Mitomycin C 4mg × 2/週 × 4週	5cc × 30	3800 256万 50%	3900 260万 60%		アミノ酸製剤100cc × 14	著効
19	63	女	胃癌	胃切除 ビルロートⅡ法 吻合	Mitomycin C 2mg × 20	5cc × 20	6800 445万 95%		4200 450万	アミノ酸製剤20cc × 20 チオグタン 25mg × 20	有効
20	53	女	右乳癌術後		レ線深部治療 250γ × 7	5cc × 10	4800 380万 62%	2900	2900 380万 60%	アミノ酸製剤200cc × 10	無
21	37	女	左乳癌術後		レ線深部治療 250γ × 12	10cc × 16	3800 355万 78%		4100 401万 70%		著効
22	59	女	噴門部癌	胃全剝 食道空腸吻合	Copp 25mg × 17	10cc × 17	5700 410万 76%		6600 376万 96%		著効
23	52	女	廻盲部癌	廻盲部切除 廻横行結腸吻合	Mitomycin C 2mg × 11	10cc × 15	5200 420万 85%		6400 370万 75%		著効
24	48	男	舌癌		レ線深部治療 250γ × 17	10cc × 19	3900 410万 68%		2800		無
25	53	女	右乳癌	右乳房切断, 腋 窩リンパ節廓清	レ線深部治療 200γ × 14	10cc × 14	3200 450万 80%		4700 502万 75%	アミノ酸製剤20cc × 14	著効
26	38	女	右側頭部 皮膚癌	切除 皮膚移植	Mitomycin C 6mg × 2/週 × 4週 Copp 25mg × 24	10cc × 24	5100 373万 75%		3600 450万 80%	アミノ酸製剤100cc × 25	有効
27	47	男	胃癌	胃切除, 結腸前 ビルロートⅡ法 吻合	Mitomycin C 2mg × 20 Copp 25mg × 10	10cc × 28	6900 420万 85%		6400 770万 75%	アミノ酸製剤200cc × 6 グロンサン 200mg × 12	有効

血球減少を招来するものである。従つてビタミンB₆がアミノ酸代謝、更には糖、脂肪代謝にまで広く関与することは、これらの白血球増多能を保持又は増強するものと思われる。更に含有されておる胆汁有効成分、ブドー糖は相剋して合理的に骨髓・肝に作用し、代謝機能を円滑にするとと思われる。

我々の成績では27例中白血球数が3000以上を示した有効例は24例(88.9%)であり、田口らの85%⁸⁾、金田らの80%⁹⁾と云う報告に比べてやや良いようである。又B₆は顆粒球減少症に有効と云われているが、我々の有効例14例に於ても白血球百分率における顆粒球は投与前に平均62%であつたものが、投与終了時には平均68%となり、顆粒球の減少はない。

無効例は3例であつたが、症例6,20は以前に癌化学療法、レ線深部治療が行われて、その途中で幾度か白血球減少を生じた例で、骨髓機能の著しい低下を來たしていたものと思われる。担癌生体に於ては低蛋白、ビタミンB群の欠乏が認められることから、グラビトンの投与は有効であり、又B₆のアミノ酸代謝への作用から総合アミノ酸の併用は一層の効果を挙げるものと思ふ。

1日1管静注群と2管静注群とでは、比較例数が少ないが、後者ではグラビトンを単独に用いて著効を呈しており、1日2管を静注した方がより効果があるように思ふ。

本実験ではグラビトンを総合アミノ酸製剤に混入、又は単独にて静注したが、何ら副作用は無かつた。

結 語

我々は癌化学療法或は放射線治療を行つている27例に、白血球減少発来防止のためグラビトンをを用いたが、その有効例は24例(88.9%)であつた。使用に際して何ら副作用は無く併用する価値がある。

御指導、御校閲を賜つた恩師上村良一教授に深甚の謝意を表し、薬剤を提供された日東薬品工業株式会社・稲畑産業株式会社に厚く感謝の意を表します。

文 献

- 1) 島田信勝他：制癌剤と白血球減少, *Chemotherapy*, **10**, 1, 1962.
- 2) 上村良一他：マイトマイシンの主として臨床的効果について, *外科診療*, **5**, 706, 昭38.
- 3) 山田文夫：白血球減少とその対策, *産科と婦人科*, **28**, 1390, 1961.
- 4) 金田 弘 他：放射線治療による白血球減少症に対する「グラビトン」の効果, *臨床放射線*, **7**, 747, 1962.
- 5) 弓削静彦他：いわゆる「白血球増多剤」の比較検討, *久留米医学会雑誌*, **23**, 1688, 昭35.
- 6) 長谷川弥人 他：ビタミンと臨床, 第11集, 金原出版, 1957.
- 7) 山田弘三 他：ビタミンB₆に関する研究 (I, II), *名大分院年報*, **1**, 127, 129, 1943~1952.
- 8) 田口鉄男 他：グラビトンの白血球減少防止作用について, *診療*, **14**, 1799, 昭36.
- 9) 福島寛四他：顆粒球減少症のビタミンB₆療法, *診断と治療*, **37**, 344, 昭24.
- 10) Vilter, R. W. et al, Effect of synthetic Vitamin B₆ on the haemopoietic system of human beings, *Nature*, **145**, 388, 1940.
- 11) Cantor, M. M. et al : Effect of Vitamin B₆ (Pyridoxine) in the treatment of leucopenia and granulocytopenia of toxic origin in humans, *Science*, **100** : 545, 1941.