

白血球減少症に対する強力モリアミンSの効果

第2報 X線照射時に於ける白血球減少防止効果について
(特に末梢白血球に与える影響)

久留米大学医学部泌尿器科学教室 (主任 重松教授)

講 師 松 浦 省 三
助 手 古 野 干 城

The Effect of "Mori Amin-S" on Leucopenia

II. Its Effects on Protective Mechanism against Leucopenia
due to X-Ray Radiation with Special Reference to its

Influence to the Peripheral Leucocytes

Shozo MATSUURA, M.D. and Tateki HURUNO, M.D.

From the Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

Kurume, Fukuoka Pref., Japan

(Director : Prof. Dr. Shigematsu)

Significant increase in leucocytes in shorter period than control group by administration of the essential amino acid derivative, Mori Amin-S, to the experimental animals with severe leucopenia due to administration of anti-cancer substance and significant increase in leucocytes in relatively shorter period by administration of the drug to clinical patients with severe leucopenia due to deep X-Ray therapy and Cobalt therapy have been previously reported from our clinic.

This report consists of protective mechanism of Mori Amin-S against deep X-Ray therapy on 12 rabbits divided into 5 groups. The results obtained are shown in the table below.

1 Group M.S.* 2cc i.v. injection before radiation	$60\gamma \times 20 = 1,200\gamma$ 8,500→7,100
2 Group control	$60\gamma \times 20 = 1,200\gamma$ 9,000→4,400
3 Group M.S. 1cc i.v. iniecton before radiation	$60\gamma \times 20 = 1,200\gamma$ 8,700→6,400
4 Group M.S. 1cc i.v. injection daily for 10 days, total 20cc	$60\gamma \times 20 = 1,200\gamma$ 8,700→5,200
5 Group M.S. 2cc i.v. injection daily for 20 days, total 40cc	$60\gamma \times 20 = 1,200\gamma$ 8,900→4,900
* M.S.…Mori Amin-S	

Those groups which are treated with Mori Amin-S proved significant protective mechanism against X-Ray radiation.

緒 言

各分野に於ける悪性腫瘍の本態, 更にその治療の究明に関しては古くより多くの業績があるが, 更に日を追つて増加の一途を辿る本症に対して, その治療は手術的, 理学的, 化学的に日

進月歩の業績を残しつつその努力は集積されて居る. 悪性腫瘍に対する各種の治療法は手術的侵襲を除いて, その本態は一般に宿主に無害で, 腫瘍そのものの発育を妨害, 抑制破壊する目的に叶うものでなければならぬと解されて

居る。然るに此の純粹の意味に於ける選択性を満足せしめ得る強力な治療法は未だ決定的なもの出現をみない。宿主に無害であり、腫瘍そのもののみ選択的に強力に作用する方法乃至は薬物の出現こそ、悪性腫瘍治療に対する万人の望みである。現在の段階として宿主に全く影響を与えない方法乃至薬物を望み得ないとするならば、これらの方法乃至薬物をより強力に使用可能な域に迄、宿主を保護、防禦する事が当然考えられて然るべきである。

此の観点に立脚した研究も各界に於いて追求されつつあり、特に放射線医学専門域に於ける大きな議題の一つである。吾々も此の意味に於いて悪性腫瘍に対する治療も、宿主に与える悪影響を特に末梢白血球減少に焦点をおき、著者の一人松浦は先に第1報として、抗癌製剤 Carzinophilin を使用して、臨床的、動物実験的にある程度の成績を得たので、今回は更に理学的療法としてのX線深部治療を対象として、同じく白血球減少症を宿主に与える影響の指標として下記に述べる如き実験を行いこれもほぼ目的に叶うものである事を立証したので第二報として此処に発表する。

即ち第1報に於いては、抗癌製剤(Carzinophilin)投与による実験的末梢白血球減少症を、強力モリアミンS使用により、対照に比してより早期に恢復せしめ得る事を実験的、臨床的成績より発表した。此の事は白血球減少による治療中断期を、より短期にし、再び治療の続行を可能ならしめると云う事である。今回は抗癌製剤に代つてX線照射を対象とし、特に強力モリアミンS併用による末梢白血球数変動について追求した。動物実験成績を主とし補足として同じく臨床例数例を次回述べる。

実 験 動 物

白色雄性家兎12羽を使用した。平均体重 2.5 kg 前後、実験期間中を通じて比較的均一の食餌を与える様考慮した。X線照射による体重の変動は表1に示す様である。照射期間中を通じて体重には余り著明な変動を認めなかつた様である。即ち照射前後を通じて体重に全く変動なきも No. 2. 9. 11 と 3/12, 増加せるも

の No. 1. 3. 4. 8 と 4/12, 減少せるもの No. 6. 7. 10. 12 と 4/12, と変化あるものも表にみる様に極く僅少であつた。

実 験 動 物 群 別

表2に示す如く Control を含めて5群に分類した。即ち1群(No. 1. 2. 3.)は3羽1群として、X線照射直前に強力モリアミンS 2.0cc を静注した。2群(No. 4. 5. 6.)は3羽1群として全く未処置で同条件同期間のX線照射を行つた。3群(No. 7. 8.)は2羽1群として、毎照射直前強力モリアミンS 1.0cc を静注した。4群(No. 9. 10.)は同じく2羽1群として、連日強力モリアミンS 2.0cc を10日間計 20 cc 静注施行後、同条件、同期間のX線照射を行つた。5群(No. 11. 12.)は同じく2羽1群として、連日強力モリアミンS 2.0cc を20日間計 40cc 静注後、同条件、同期間の照射を行つた。即ち2群は対照群であり1.3.群は強力モリアミンS 併用照射群、4.5.群は強力モリアミンS 前処置群である。

使 用 薬 剤

強力モリアミンSを使用した。本剤は8種の必須アミノ酸と2種の半必須アミノ酸と可欠アミノ酸グリシンの配合よりなり、栄養剤、輸液、補液としての価値は衆知の薬剤である。詳細は第1報を御参考願いたい。

X 線 照 射 条 件

表3に示す如く発生装置としては島津製博愛号を使用した。二次電圧 140KVP, 二次電流 3mA, 透過板 Cu0.5mm+AL0.5mm, 皮膚焦点間距離 30cm, 照射野 6×8cm, 分時照射量 14.5γ, 照射時間 4分間, 照射部位は脾臓及その周辺として6×8cmの照射野で行つた。特に脾臓を選んだ理由は、脾臓に対する組織学的影響を第3報にて追求する予定である。尚、分時照射量 14.5γ の4分間照射であるので、正確には1回照射量は 58γ であるが記載の都合上約 60γ として記載したので御諒承願いたい。即ち20回照射後の誤差 40γ であり、正確には 1,160γ である。

実 験 成 績

1群: 家兎 No. 1. 2. 3 の3羽を1群とする。此の群は表2に示す如く、X線照射直前に強力モリアミンSを 2.0 cc 静注して照射を行つた群である。即ち No. 1 は実験開始前の平均白血球数 7,800 で20回照射、実験終了後の白血球数は 5,500, 同じく No. 2

は 8,400 から 7,200 に, No. 3 は 9,400 から 8,500, 3羽の平均白血球減少状態は1群に於いて 8,500, 3羽の平均白血球減少状態は1群に於いて 8,500 より 7,100 と比較的僅少の白血球減少状態に止つた(表4.5 グラフ1,6参照)

2群:家兎 No. 4.5.6.3羽で構成する. 此の群は表2の如く全く無処置で放射線曝露を行つたもので各群に対する対照である. 即ち表4に示す如く No. 4 は 9,200 より 4,600 に, No. 5 は 9,500 より 4,300 に, No. 6 は 11,000 より 4,200 と当然の事ながら何れも 4,000 代の強い白血球減少症を認めた. 二群に於ける3羽の平均白血球減少状態は表5に示す如く 9,900 より 4,400 と照射終了後著明な白血球減少を認めた.(表4.5 グラフ2,6参照)

3群:家兎 No. 7.8.2羽で構成する. 此の群は表2に示す如く, 毎照射前強力モリアミンS 1.0cc (一群の半量)を静注して同条件照射を行つた. 即ち表4に示す如く No. 7 は 9,400 より 6,600 に, No. 8 は 8,000 より 6,200 の白血球減少を示した. 三群に於ける平均白血球数の変動は表5に示す如く 8,700 より 6,400 程度の白血球減少に止つた.(表4.5. グラフ3.6.参照)

4群:家兎 No. 9.10の2羽で構成する. 表2に示す如く連日 2.0 cc の強力モリアミンSを10日間連続静注計 20cc の前処置を行つて放射線照射を行つた. 表4に示す如く注射前の白血球数は No. 9 は 8,000, No. 10 は 7,600 であつたのが強力モリアミンS前処置終了後はそれぞれ 9,000, 8,400 と少々白血球上昇を認めた. 其の後同一条件で20回の照射を行つた. その結果 No. 9 は 9,000 より 4,500 に, No. 10 は 8,400 より 5,800 にそれぞれ可成り著明な白血球減少を認めた. 平均減少値 8,700 より, 5,200. (表4.5. グラフ4.6.参照)

5群:家兎 No. 11, 12の2羽で構成し, 表2に示す如く, 四群に準じて, ただ注射期間を20日間に延長し, 強力モリアミンS計 40cc の前処置を行つて, 同一条件の照射を行つた. 即ち注射終了後 No. 11 は 9,000 より 9,200 に, No. 12 は 8,900 より 8,600 にそれぞれ変動値を示し, この後に照射を行つたその結果表4に示す様に No. 11 は 9,200 より 5,200 に, No. 12 は 8,600 より 4,500 にそれぞれ減少した. 平均変動値は表5に示す様に 8,900 より 4,900 に著明な減少を示した(表4.5. グラフ5.6.参照)

実験成績よりみた総括

以上述べて来た実験成績より, 本実験を概括的に総括してみる. 即ち対照群を含めて5群に群別し, 各群を2群即ち対照群と比較してみると, 1群, 3群は強力モリアミンS併用照射群であつて, 此の併用照射群にあつては, 1群平均白血球変動値 8,500 より 7,100, 3群 8,700 より 6,400 と云う数値を示し, 対照群の 9,900 より 4,400 と云う減少度に比して, 明らかなX線防禦機転を実証している.

次に4群, 5群, これらは前処置群であるが, 対照群に比して特に勝れた防禦機転ありとは云い難い. 即ち前処置群に於ける平均白血球変動値は, 4群に於いて, 8,700 より 5,200, 5群に於いて 8,900 より 4,900 と云う値を示し, これを対照群に比してみるに対照群の 9,900 より 4,400 と云う減少度であつて, 極く軽度の防禦機転ありと云い得る程度である. 以上の白血球変動平均値を実験開始前の白血球数, 実験終了後の白血球数と群別に一括してみると次の様になる.

	前	後
1群	8,500	→ 7,100
3群	8,700	→ 6,400
4群	8,700	→ 5,200
5群	8,900	→ 4,900
2群(対照)	9,900	→ 4,400

尚各群の実験期間中を通じての平均白血球数変動を一括してみるとグラフ6の如くなり, 何れも対照群に比して白血球数変動特に減少を種々の程度に防禦する事を如実に示している.

総括ならびに考察

吾々は先に第1報として, 抗癌製剤投与により著明な白血球減少症を来した実験動物に, 必須アミノ酸製剤強力モリアミンSを投与して対照自然恢復群に比して, より短期間に, 著明な白血球増加を証明し, 併わせてX線深部治療, コバルト治療等に依る白血球減少を本剤の使用により, 短期間に恢復し得ると云う臨床症例を報告した.

今回は恢復期の短縮作用は既に実験済みであるので, 第2報として更に積極的なX線防禦機転の有無を知らんとして上述の如き実験を行つてみたわけである.

元来此のX線に対する防禦作用の研究は1949年 Patt のシステインに依る放射線化学的防禦

作用の発表以来、更に Cole 等の生物学的防禦機序の研究へと発展し、その各々に渡つて、可成り詳細な報告がなされて居るが、何れもその作用機序の決定的な解明はない様である。然しながら一応の結論として、従来から白血球減少症に対する治療剤は、血球の骨髓からの生成と遊出を促進するためであろうとされている。

いささか本末転倒のそしりを免かれぬかも知れないが、白血球増加作用乃至は防禦機転の解明もさる事ながら、我々臨床医にとつて、より早急に望まれる事は再三述べて来た如く、優秀なる製癌剤、理化学的治療を宿主に与える悪影響を最小限度に止めつつ、強力に遂行し得る事にある。この観点より生体に与える抗癌治療法の悪影響を、白血球減少に指標を置き、この減少後の恢復期の短縮、更に積極的な防禦作用の実験的証明を行わんとして以上一連の実験を行つて来たわけである。第1報では明らかに白血球減少症に対して強力モリアミンSは、その正常値恢復え有効であると認めた。本篇にあつては表ならびにグラフがそれぞれ示す如く、併用照射群に於いて明らかな白血球減少防禦機転を実験的に究明した。

我々は従来此の種の実験にみられた様に、全身曝露1回照射法を避けて、極力臨床例に相似する様に、1回線量を56 r と比較的少量に止め、20回に渡つて連日の照射を行い、徐々に実験的白血球減少症を生ぜしめた。この様な形の白血球減少症こそ臨床的に我々の最も遭遇する形と考える。この実験に於いて1群、3群即ち併用照射群は対照群に比して20回の照射を行つて尙照射可能な白血球状態を示した事は、これを臨床例に適用して考える時、新しい知見であると思う。これに反し前処置群4群、5群は予期に反して不良の結果に終つた。勿論先述した様に、その作用機序に関しては未だ解明の段階に到らず、本篇に於いてはただ単に以上の成績を述べるに止る現状である。ただ我々が危惧するのは、本実験に使用した家兎は正常家兎であり強力モリアミンSが悪性腫瘍そのものに与える影響を究明していない点である。如何に生体X線防禦機転ありといえども、悪性腫瘍そのも

のに与える影響如何によつては、その使用範囲は自ら限定されて来る。当然この問題も次の機会に究明すべきものと考えている。

以上本篇の目的なるX線照射時に於ける白血球減少防止効果について、実験的家兎の末梢白血球に対する強力モリアミンSの効果述べた。次回は強力モリアミンS投与群が組織学的に如何なる防禦機転を示すかを第3報として発表する予定である。尙補足として臨床例数例を別に次回に補足する。

(終りに御指導御校閲を頂いた主任重松教授に深甚の謝意を捧げると共に、試供品の提供その他種々便宜を頂きつつある森下製薬株式会社衷心より謝意を表する。尚本実験に当り御協力を頂いた久留米第一病院、吉住院長、放射線科黒岩院長、技師に紙上で併わせて感謝する)

引用文献

- 1) 原：日教会誌，16：888.
- 2) 大倉：東京医大誌，15：201，1957.
- 3) 六倉：東京医大誌，16：252，1958.
- 4) 南部：産婦人科の進歩，10：119，1958.
- 5) 名方他：産婦人科の進歩，9：459，1957.
- 6) 白沢：十合医全誌，59：1118，1957.
- 7) 都築：日本医学新誌，1784：3，1958.
- 8) 高橋：日本医学新誌，1784：8，1958.
- 9) 松浦：泌尿記要，4：243，1958(最終文献1～12参照の事)

(表1) 実験動物(白色家兎)の体重変動

線量 No.	線量			
	前	10×(600)	20×(1,200)	変動
No. 1	2.5kg	2.5	2.6	↑
No. 2	2.7	2.7	2.7	=
No. 3	2.5	2.5	2.6	↑
No. 4	2.5	2.5	2.6	↑
No. 5	2.3	2.3	2.2	↓
No. 6	2.3	2.3	2.2	↓
No. 7	2.8	2.8	2.6	↓
No. 8	2.1	2.1	2.4	↑
No. 9	2.3	2.3	2.3	=
No. 10	2.8	2.8	2.6	↓
No. 11	2.5	2.5	2.5	=
No. 12	2.4	2.4	2.3	↓

註 { ↑ 増 加
 = 不 変
 ↓ 減 少

(表2) 実験動物

使用家兔 12羽(白色雄性家兔)

1 群	No. 1.2.3	毎照射前強力モリアミンS 2.0 cc 静注
2 群	No. 4.5.6	対照にして全く無処置にて照射
3 群	No. 7. 8	毎照射前強力モリアミンS 1.0 cc 静注
4 群	No. 9. 10	連日 2.0 cc 10日間計 20 cc 静注後照射
5 群	No. 11.12	連日 2.0cc 20日間計 40 cc 静注後照射

(表3) X線照射

X線発生装置——島津製博愛号

二次電圧——140 KVP

二次電流——3 mA

透過板——Cu0.5mm+AL0.5mm

皮膚焦点間距離——30 cm

照射野——6×8 cm

分時照射量——14.5 γ

照射時間——4 分間

照射部位——脾臓及周辺

(註) 1回照射量 14.5γ×4=58γ

記載の都合上約 60 γとして計算する

(表4) (末梢白血球数の変動)

		回数												
		2×	4×	7×	9×	11×	12×	14×	16×	18×	20×			
γ		前	120γ	240γ	420γ	540γ	660γ	720γ	840γ	960γ	1,200γ	1,080γ		
No.														
1		7,800	7,800	6,400	7,000	6,200	7,500	5,400	6,600	5,800	5,600	5,500	7,800	→ 5,500
2		8,400	7,400	9,200	4,200	5,500	5,600	4,800	6,000	8,000	7,600	7,200	8,400	→ 7,200
3		9,400	10,400	9,900	10,900	7,800	9,600	4,200	5,600	5,700	6,100	8,500	9,400	→ 8,500
4		9,200	7,600	6,400	7,000	5,000	4,800	4,000	4,400	4,400	4,000	4,600	9,200	→ 4,600
5		9,500	6,200	7,900	6,700	5,200	4,000	5,000	5,400	4,800	4,200	4,300	9,500	→ 4,300
6		11,000	7,800	7,200	7,100	6,600	5,400	4,800	4,800	5,200	4,700	4,200	11,000	→ 4,200
7		9,400	6,200	8,200	6,800	6,000	6,000	6,200	5,400	6,400	6,200	6,600	9,400	→ 6,600
8		8,000	6,800	6,400	4,900	6,200	7,000	4,600	6,200	6,200	6,200	6,200	8,000	→ 6,200
9		9,000	6,600	5,200	7,000	6,200	5,000	6,800	6,200	5,400	5,600	4,500	9,000	→ 4,500
10		8,400	7,400	6,200	7,200	6,600	6,600	6,000	7,000	5,000	5,200	5,800	8,400	→ 5,800
11		9,200	9,200	8,600	6,700	8,000	6,100	5,900	6,000	5,800	5,500	5,200	9,200	→ 5,200
12		8,600	8,900	8,600	8,200	7,500	6,100	5,500	5,200	6,100	5,000	4,500	8,600	→ 4,500

(表5) 各群白血球平均変動値

群別	γ線量	回数											減少率
		0 前	2 × 120γ	4 × 240	7 × 420	9 × 540	11 × 660	12 × 720	14 × 840	16 × 960	18 × 1,080	20 × 1,200	
1 群 (No. 1. 2. 3)	平均実数 8,533 記載上平均値 8,500		8,533 8,500	8,500 8,500	7,367 7,400	6,500 6,500	7,567 7,600	4,800 4,800	6,066 6,100	6,533 6,500	6,430 6,400	7,067 7,100	17.2%
2 群 (No 4 5.6)			9,900 9,900	7,200 7,200	7,199 7,200	6,933 7,000	5,600 5,600	5,066 5,100	4,600 4,600	4,866 4,900	4,800 4,800	4,300 4,300	55.8%
3 群 (No. 7. 8)			8,700 8,700	6,500 6,500	7,300 7,300	5,350 5,400	6,100 6,100	6,500 6,500	5,400 5,400	5,800 5,800	6,300 6,300	6,200 6,200	26.4%
4 群 (No. 9. 10)			8,700 8,700	7,000 7,000	5,700 5,700	7,100 7,100	6,400 6,400	5,800 5,800	6,400 6,400	6,600 6,600	5,200 5,200	5,400 5,400	40.8%
5 群 (No. 11. 12)			8,900 8,900	9,050 9,100	8,600 8,600	7,450 7,500	7,750 7,800	6,100 6,100	5,700 5,700	5,600 5,600	5,950 6,000	5,300 5,300	45.5%

