

Title	抗プラスミン剤(Trans-1-aminomethylcyclohexane-4-carboxylic acid)の放射線治療患者への使用経験
Author(s)	菅原, 正; 岩崎, 尚弥; 三橋, 英夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1965, 25(9), p. 1067-1070
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14810
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

抗プラスミン剤 (Trans-I-aminomethylcyclohexane-4-carboxylic acid) の放射線治療患者への使用経験

北海道大学医学部放射線医学教室 (主任 若林勝教授)

講師 菅 原 正

助手 岩崎 尚弥, 三橋 英夫

大学院学生 加 藤 齊 之

札幌斗南病院 放射線科

医 長 松 岡 昭 治

(昭和40年7月1日受付)

I 緒言

近年, 高エネルギー放射線の利用により, 益々, 悪性腫瘍患者の放射線治療が多くなっている。治療中, 特に副作用として問題になるのは, 放射線宿酔, 白血球減少などである。放射線宿酔の本態に関しては, 組織蛋白分解産物説, Nekro-hormone 説, Histotoxin 説, Radiotoxin 説, Histamin 説, 自律神経失調説, Stress 説など, いろいろの説が挙げられており, 未だ明かではないが, 諸家¹⁾²⁾³⁾によれば, 宿酔症状の発現と一致して, 患者血清プラスミン活性値の上昇することが, 指摘されている。そして, その治療法として, 抗プラスミン剤であるε-アミノカプロン酸 (イブシロン, 第一製薬) を投与することにより, 著効を示すことが認められている。

しかしながら, イブシロンはその抗プラスミン作用が弱いために, 一般に大量投与しなければならない欠点があつた。したがつて, より強力な抗プラスミン作用を有する薬剤の開発が期待されていたのであるが, 最近岡本等により, *in vitro* でイブシロンより二十数倍の抗プラスミン作用を示す Trans-I-aminomethylcyclohexane-4-carboxylic acid (以下 T-A と略す。) が発見されたのである。

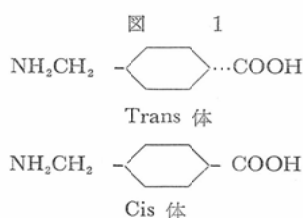
今回第一製薬より, T-A の提供をうけ, 放射線治療患者20名に使用する経験をえて, 放射線宿酔に効果を認めたので報告する。

II T-A について

T-A は

化学名 Trans-I-aminomethyl-cyclohexane-4-carboxylic acid で

化学構造式は図1の如くであり立体的にはtrans体である。



錠剤は1錠中 T-A 250mg 含有し注射は5 ml 中 250mg 含有する水溶液である。

III 症例

症例は昭和39年12月より, 昭和40年4月迄北大放射線科及び札幌斗南病院放射線科で治療を受けた患者20名であり, 子宮癌10例, 乳癌4例, 直腸癌, 甲状腺癌, 縦隔腫瘍, 肋骨骨肉腫, 血管肉腫 (鎖骨上窩部), 肺癌の各々1例づつである。氏名, 年齢, 性, 疾患名, 照射条件などについては, 表1, 表2に示した。

IV 投与方法

19例については, 経口投与として錠剤 (1錠 250mg 含有) を, 1日朝夕2錠づつ計4錠投与し,

表 1 (1群)

症例 No.	氏名 (年齢, 性)	疾患名	照射条件	宿酔発現線量	投与薬量	症状の経過	副作用	効果
1	杉○千○ (31♀)	子宮頸部 癌Ⅱ期	⁶⁰ Co切線振 200R 子照射 /日	2,200R	4錠 1日朝夕 2回, 50錠	食思不振(十→一), 悪心(十→一), 頭痛(十→一) 下痢(十→一), 全身倦怠(十→一), 食欲亢進	-	+
2	中○こ○ (63♀)	子宮頸部 癌Ⅰ期	"	2,000R	"	悪心(卅→卅), 嘔吐(十→十) 食思不振(卅→卅), 全身倦怠(卅→卅)	-	-
3	尾○愛○ (50♀)	子宮頸部 癌Ⅱ期	"	1,200R	"	悪心(卅→卅), 食思不振(十→一) 全身倦怠(十→一)	-	+
4	松○君○ (43♀)	子宮頸部 癌Ⅱ期	"	1,400R	"	悪心(十→一), 食思不振(十→一)	-	+
5	西○政○ (31♀)	子宮頸部 癌Ⅱ期	"	1,800R	"	悪心(十→一), 食思不振(十→一)	-	+
6	田○孝○ (36♀)	子宮頸部 癌Ⅱ期	"	600R	"	頭痛(卅→一), 眩暈(十→一), 悪心(卅→一), 嘔吐(卅→一) 食思不振(卅→一), 全身倦怠(卅→十), 下痢(卅→十) 発熱(十→一)	-	+
7	西○夕○ (60♀)	子宮頸部 癌Ⅱ期	"	1,400R	4錠 1日朝夕 2回, 150錠	食思不振(卅→十), 悪心(卅→一), 頭痛(十→一) 全身倦怠(十→一), 心悸亢進(十→一)	-	+
8	和○キ○ (47♀)	子宮頸部 癌Ⅱ期	"	1,400R	4錠 1日朝夕 2回, 150錠	食思不振(卅→十), 悪心(十→一), 嘔吐(十→一) 発熱(十→一)	-	+
9	松○悦○ (36♀)	乳 癌	X線, 固定照射 200R/日	2,600R	4錠 1日朝夕 2回, 150錠	食思不振(十→一), 頭痛(十→一), 発熱(十→一) 全身倦怠(十→一)	-	+
10	目○教○ (56♂)	直腸癌	X線, 固定照射 300R/日	1,800R	"	食思不振(十→一), 発熱(十→一) 食欲亢進(十→一)	-	+
11	田○ノ○ (44♀)	甲状腺癌	X線, 固定照射 300R/日	1,200R	"	食思不振(十→一), 悪心(十→一) 食欲亢進(十→一)	-	+
12	竹○夢○ (47♂)	縦隔腫瘍	X線, 固定照射 250R/日	2,750R	"	悪心(十→一), 食思不振(十→一) 全身倦怠(十→一)	-	+
13	田○泰○ (19♂)	肋骨々肉腫	⁶⁰ Co固定照射 200R/日	600R	"	食思不振(十→一), 頭痛(十→一)	-	+

表 2 (2群)

症例 No.	氏名 (年齢, 性)	疾患名	照射線量	投与薬量	症状の経過	副作用
14	宮○昭○ (36♀)	乳 癌	えき下部 200R×20回 X線手術部 200R×14回 鎖骨上窩部 200R×20回	1日4錠 250錠	照射翌日より1週間, 軽度の悪心, 食思不振を訴えるも, その他全経過を通じ全く異常を認めない.	-
15	藤○要○ (41♂)	鎖骨上窩部血管肉腫	⁶⁰ Co 固定照射 300R×23回	1日1A注 23A	異常を認めない.	-
16	宮○み○ (53♀)	乳 癌	縦隔部 250R×17回 X線鎖骨上窩部 250R×16回 えき下部手術部 250R×23回	1日4錠 350錠	異常を認めない. 食欲亢進, 体重の増加を認める.	睡む気
17	兼○春○ (42♀)	乳 癌	X線 縦隔部 250R×18回	1日4錠 100錠	異常を認めない.	-
18	会○セ○ (58♀)	子宮頸部 癌Ⅲ期	固定6門 I=1650R, II=1650R, III=1650R, IV=1350R, V=1050R, VI=900R	1日4錠 150錠	異常を認めない.	-
19	石○敏○ (44♀)	子宮頸部 癌Ⅰ期	固定4門照射 I=1500R, II=1200R III=1200R, IV=1200R 300R/日	1日4錠 100錠	異常を認めない.	-
20	曾○勤○ (40♂)	肺 癌 (肺門部)	⁶⁰ Co固定照射 200R×25回	1日4錠 150錠	異常を認めない.	-

表3 T-A 投与と白血球数の変動 数字は症例 No. を示す

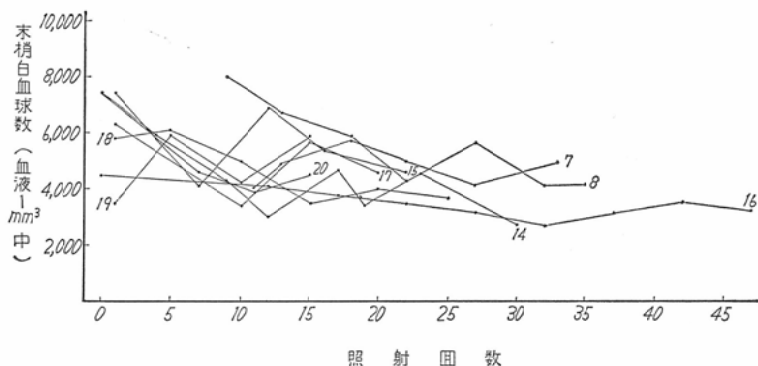
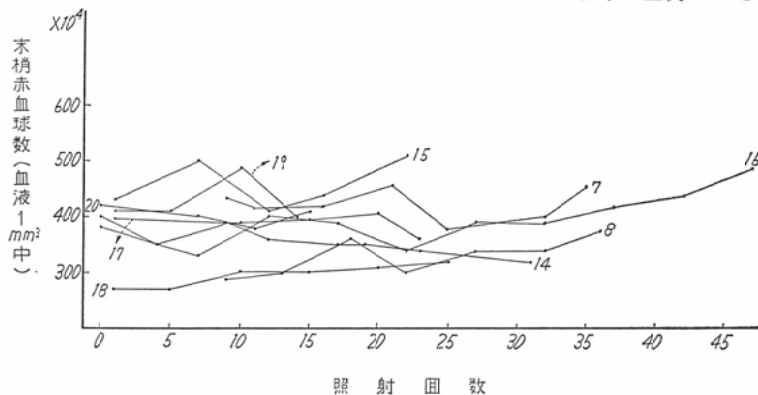


表4 T-A 投与と赤血球数の変動 数字は症例 No. を示す



他の1例は、1日1回、1アンプル（5% 5 ml 含有）を静脈注射した。

なお投与方法は、2群に分け、I群（表1）は13例について、宿酔症状を認めたものに与えた。2群（表2）は7例について、照射開始と同時に投与し、宿酔症状の有無を観察した。

V 宿酔症状及び治療効果

宿酔症状については、食思不振、頭痛、眩暈、悪心、嘔吐、全身倦怠、下痢、心悸亢進、発熱などについて観察した。なお表1、表2には、訴えた症状のみを記載した。又、おのおのの症状については（-）、（+）、（++）、（+++）の四段階に分けて観察した。治療の効果は、（-）無効、（+）有効とした。

VI 血球数について（表3、表4）

白血球数と赤血球数について、2群（表2）の全例とI群（表1）の2例（症例-7、8）につ

いて観察した。

VII 臨床成績

A. I群（表1）について

13例中8例は末手術の子宮頸部癌で、殆んどが、第三期である。照射方法は、子宮癌については、⁶⁰Coの切線振子照射であり、他の5例はX線、⁶⁰Coの固定照射を行った。

宿酔発現線量は600Rから2750R迄で、殆んどが2000Rまでの照射初期に多く、その症状の殆んどは、悪心、食思不振、全身倦怠感などであった。なお投与量は1日4錠づつ服用させたが、効果の明らかでなかつた1例（症例-2）を除いて、殆んどのものは1週間以内の内服で症状の改善を認めた。なお副作用は全くなかつた。

B. 2群（表2）について

照射開始時より服用したものは、乳癌3例、子宮癌2例、血管肉腫、肺癌の各々1例、計7例で

ある。総投与量は表2に示した。4例(症例-14, 15, 16, 18)は全照射期間中投与したが、他の3例(症例-17, 19, 20)は照射終了近いものである。これら2群の患者については、1例(症例-14)のみが、照射翌日より1週間、軽度の悪心、食思不振を認めたが、それ以後それらの症状は全く軽快した。その他の症例は全く異常を認めなかった。なお副作用として1例(症例-16)に於て、250錠投薬した頃より、軽度の睡む気を認めた。その他の例では全く副作用は認められなかった。

C. 血球数の変動について

表2の7例と、表1の2例(症例-7, 8)の9例の患者について観察した。

白血球数は、照射回数増加につれて減少の傾向があるが、その減少度は軽度であった。赤血球数については、照射前に比較して5例(症例-7, 8, 15, 16, 18)は増加の傾向を示した。

D. その他

症例1, 10, 11, 16の4例は、食欲の亢進、症例6, 8, 9, 10の4例に於ては、軽度の解熱作用を認めた。

VIII 考按

放射線治療患者に於て、特に照射初期の数千レントゲンで、血清プラスミン活性値の亢進することが、山下¹⁾、佐藤²⁾、種井³⁾により報告されている。特にプラスミン活性値の上昇時と一致して、宿酔症状が多く表われていることは、放射線照射によりプラスミンの活性化が亢進し、蛋白質分解能が増大され、蛋白質の崩壊を来す。そのさい中間産物である Polypeptid 様物質が産生され、これが宿酔症状を起させると考えられる。したがって活性化を抑制する抗プラスミン剤を投与することにより、宿酔症状を軽減せしめうると考えられるわけである。

従来、抗プラスミン剤として、ε-アミノカブロン酸(イブシロン-第一製薬)があり、諸家¹⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾により宿酔患者に使用し著効を認めているが、イブシロンはその抗プラスミン作用が弱いために、大量投与しなければならぬ欠点があつた。しか

しながら Aminomethylcyclohexane-carboxylic-acid は、その trans 体に in vitro でイブシロンの二十数倍の抗プラスミン作用のあることが認められたのである。我々は1日4錠の投与で十分な効果を認めえた。

内田⁸⁾、井神⁷⁾によると、抗プラスミン剤(イブシロン)の投与によつて血液有形成分の増加することが指摘されているが、T-A投与例については、白血球数は軽度の減少を呈したが、赤血球数は多くの例に増加を認めた。

副作用については、イブシロンの投与例に於て、わずかに悪心、睡む気を認めたとの報告があるが、我々の例でも250錠投与した頃から、睡む気を訴えたのが1例認められた。

IX 結論

1. 宿酔症状を呈した13例に T-A を投与し、12例に著効を認めた。(93.2%)
2. 照射期間中、投薬した7例中1例に軽度の宿酔症状を認めたが、他は全く異常がなかった。
3. 血球数については、白血球数は軽度の減少を呈し、赤血球数は照射前と比較して、増加したものが9例中5例あつた。
4. 副作用については、250錠投薬した頃より、軽度の睡む気を認めたものが1例あつたが、他は全く異常を認めなかった。
5. 投薬は1日4錠であつたが、殆んどが1週間以内の投与で宿酔症状の軽快を認めた。
6. 食欲亢進、解熱を認めたものが各々4例あつた。
7. 照射期間中投薬する事により、宿酔症状を防ぐと共に、血球数の低下をおさえることが出来ると思われる。

文 献

- 1) 山下久雄他：日医放医誌，21(6)，646，1961.
- 2) 佐藤春男：日医放医誌，18/3，362，1958.
- 3) 種井清吉：日医放医誌，18/2，180，1958.
- 4) 大塚英郎：慶応医学，33，199，1956.
- 5) 後藤五郎：臨床内科小児科，10(9)，571，1955.
- 6) 吉崎宏：臨床婦人科産科，15(6)，517，1961.
- 7) 井神宏他：臨床内科小児科，15(6)，114，1960.
- 8) 内田茂美：臨床内科小児科，18(8)，967，1963.