



Title	DNA-Spermidine(DA-51)の放射線による白血球減少防止効果について-乳癌後照射症例についての二重盲検法による臨床試験
Author(s)	津屋, 旭; 金田, 浩一; 大川, 智彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(8), p. 702-709
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15184
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

DNA-Spermidine (DA-51) の放射線による 白血球減少防止効果について —乳癌後照射症例についての二重盲検法による臨床試験—

癌研究会附属病院放射線科

津屋 旭 金田 浩一
大川 智彦 中間 昌博
東京大学医学部放射線医学教室
亘理 勉 朝倉 英男

(昭和51年2月17日受付)
(昭和51年3月15日最終原稿受付)

Protective Effect of DNA-Spermidine (DA-51)
Against Radiation-induced Leukopenia
—A Study on Breast Cancer Patients Receiving Postoperative
Prophylactic Irradiation—

Akira Tsuya, M.D., Koichi Kaneta, M.D., Tomohiko Okawa, M.D. and
Masahiro Nakama, M.D.

Department of Radiology, Cancer Institute Hospital
Tsutomu Watari, M.D. and Hideo Asakura, M.D.

Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Research Code No.: 699

Key Words: DNA-Spermidine, Inosine, Leukopenia, Radiation hazard, Breast cancer

DNA-spermidine (DA-51), which has been originally developed by Dr. Sekiguchi et al. as a protective agent against radiation-induced leukopenia, was submitted to clinical trial by the double blind test. The protective effect against radiation-induced leukopenia and side effect of DA-51 were compared with those of Inosine, selected as a control agent, on breast cancer cases receiving prophylactic irradiation. Daily dose of 2700 mg of DA-51 and 1800 mg of Inosine were administered orally during the period of irradiation of 5 weeks. The differences in white blood cell and thrombocyte counts and the percentage of lymphocyte were assessed at 1, 3 and 5 weeks by χ^2 and T tests, between DA-51 and Inosine treated groups, and the following results are obtained:

1. No significant difference in white blood cell and thrombocyte counts was demonstrated at 1, 3 and 5 weeks between the two groups. Only the significant difference was noted in the percentage of lymphocyte at 5 weeks, and thrombocyte counts at 3 weeks.

2. DNA-spermidine is considered to be an effective drug to radiation-induced leukopenia comparable to Inosine, without noticeable side effect.

I. はじめに

がんの治療に際して見られる放射線障害のうち、特に造血障害はよく知られており、また制癌剤の副作用としても多く発現し、がん治療における一つの限界をなすと考えられ、これらの障害を軽減させる努力が多年に亘って多く試みられている。しかし、放射線による造血障害の予防や回復に関して特にすぐれた回復剤の出現は見ていない。

1974年1月の予報で⁶⁾すでに述べたごとく、関口らによつて作られたDNAとSpermidineの分子結合体（以下DA-51と省略）が、動物実験において放射線および制癌剤による障害を軽減させることができたことが見い出された。

我々は、先にこのDA-51に関して臨床面よりその有効性と安全性を検討するため、二重盲検法による治験を実施し、その結果を予報として報告した⁶⁾。その結果一定の評価すべき成績は得られたが、解析対象に値する症例数不足、薬剤投与量の問題、評価判定基準および照射線量、観察期間等を再検討し^{4,5)}、再度二重盲検法を行つた。今回も前回と同じく条件（年齢、照射方法、照射線量、照射野等）が比較的よくそろつてゐる乳癌術後照射の患者を対象として、DA-51による白血球減少防止作用効果を、現在白血球減少治療剤として広く用いられているイノシン^{1,2)}との比較対象試験を実施し、興味ある知見を得たので、その成績を報告する。

II. 試験薬

DA-51は、分子量100,000～500,000のDNAと塩基性ポリアミンであるSpermidineとの分子結合体である。本品は、白色粉末結晶で水には溶けやすく、メタノール、エタノールおよびアセト酸にはほとんど溶けず、物理的性質は下記のとおりである。

今回の臨床試験に用いた薬剤は、このDA-51の腸溶錠であり、1錠中にDA-51, 225mgを含有

分子量：100,000～500,000

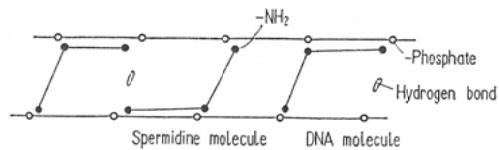
沈殿常数：12S以上

比重：1.650～1.700

粘度： $\eta_{sp/c} = 3 \times 10^{-4} \sim 6 \times 10^{-4}$

比旋光度： $\tan \alpha_0 = 5 \times 10^{-3} \sim 10 \times 10^{-3}$

吸光度： $E_{max} = 2600\text{\AA} \sim 2657\text{\AA}$



する。比較対照薬としては、白血球減少治療剤として広く使用されているイノシンを選択、DA-51錠と同一外観を持ち、1錠中イノシン150mgを含む腸溶錠を使用した。

DA-51錠とイノシン錠との外観上の同一性は、controllerにより確認され、各々の成分含量については、controllerがsamplingしたものを、第一薬科大学薬化学教室で測定し、規格に適合するものであることを確認した。また両薬剤の割り付けは、乱数表により無作為に行なわれた。

III. 試験対象および試験方法

(1) 対象患者

昭和49年3月より昭和50年3月までに癌研究会附属病院、東京大学医学部附属病院本院ならびに分院を訪れた乳癌術後照射症例を用いた。入院、外来は問わなかつたが、感染症のある症例ならびに投与前の白血球数が $9,000/\text{mm}^3$ より多かつた症例は、対象から除外した。

(2) 放射線治療における照射方法、照射線量並びに照射野

4.3MeV, Linac X線 (SSD 100cm, 200rad/min) または (STD 80cm, 65rad/min) にて、変形照射を使用し、患側鎖骨上下窓、腋窩部および患側胸骨旁を1門照射野内に含めた。但し肺野は変形shelter filterで遮蔽した。300rad/日、3回/週で照射し、総線量は皮下3.0cmで4,500rad (照

射期間は5週間)の時点での判定を行つた。ちなみにこの際の容積線量は、約20Megaram-radであつた³⁾。

(3) 薬剤投与基準

薬剤は治療開始と同時に投与した。

(4) 投与量、投与方法および投与期間

両薬剤ともに1回3錠、1日4回とし、毎食後並びに就寝前に経口投与し、投与期間は5週間とした。なお可能な限り、投与1カ月後にも観察を行つた。

(5) 併用薬剤の禁止

原則として、次の薬剤は併用しなかつた。

- 1) 核酸系製剤(アデニン系、イノシン系)
- 2) 総合アミノ酸製剤(アミノ酸誘導体を含む)
- 3) 白血球減少治療および予防剤といわれているもの
- 4) ステロイドホルモン製剤
- 5) 蛋白同化ホルモン製剤
- 6) ビタミンB₆, B₁₂の単独製剤
- 7) グルタチオン製剤

また照射中輸血は行なわないこととした。

(6) 白血球数

投与前値と投与後1, 3, 5週値との変動率を基準とし、各週値が投与前値に対して20%以下の減少に止まつた場合を有効、20%を越える減少ならば無効とした。さらに可能な限り投与後1カ月間(放射線照射、投薬とともに中止後)における自然回復についても検討を加えた。

2) リンパ球百分比

投与後1, 3, 5週における白血球中のリンパ球百分率の平均値から両薬剤の比較を行なつた。

3) 血小板数

白血球数の場合と同基準で検討した。

(7) 臨床検査項目並びに検査日

2) 検査項目

血液は白血球数、白血球像、血小板数、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量を測定し、肝機能はGOT, GPT, アルカリリフォスファターゼ、TTT(または他の膠質反応)を検査した。

尿は蛋白、糖、ウロビリノーゲン、蛋白陽性の場合には沈渣を検査し、炎症所見の有無(白血球增多症の原因となると思われる病名)も観察した。

2) 検査日

血液検査は投与前1週以内(投与前値)、投与開始日より、1, 2, 3, 4, 5の各週後(各検査日とも、当日ならびにその前後1日を含む)を行い、肝機能検査および尿検査等については、投与前1週以内投与開始日より2週後および5週後に行なつた。

(8) 試験中止基準

次に、かかげた項目を試験中止基準とした。

- 1) 重篤な副作用が発現した場合
- 2) 重篤な他の疾患を合併した場合
- 3) その他担当医が中止を必要と判断した場合

(9) 脱落の基準

次に、かかげた項目を脱落の基準とした。

- 1) 何らかの理由でkey codeをopenした場合
- 2) 判定不能(試験中止基準に基づいて投与中止した場合等)の場合
- 3) 治験薬をまったく服用しなかつたか、または服用不完全な場合
- 4) 不適当な併用薬を使用した場合
- 5) その他、本試験を実施する上でとりきめた事項に違反した場合

(10) 統計的検討

次に、かかげた項目について検討を加えた。

- 1) 背景因子としての年齢(χ^2 -test)
- 2) 背景因子としての脱落例数(χ^2 -est)
- 3) 白血球数(χ^2 -test, t-test)
- 4) 白血球百分率中のリンパ球の比
- 5) 血小板数(χ^2 -test, t-test)

IV. 結 果

試験総数67例中、脱落例数、解析採用例数、副作用発現例数および、9週値(照射後1カ月後)の検査施行例数の内訳はTable 1に示すようである。また、年齢構成はTable 2の如くである。

DA-51投与群とイノシン投与群の両群について、以下夫々の項目について、 χ^2 -検定を行なつた

Table 1. Number available for statistical analysis and number rejected

	WBC		Lymphocyte Ratio		Thrombocyte count	
	DA-51	Inosine	DA-51	Inosine	DA-51	Inosine
Total number	35	32	35	32	35	32
Number accepted	27	29	26	27	24	25
Number rejected	8	3	9	5	11	7
Classified by side effects	1	0	1	0	1	0
proper dose not taken	3	0	3	0	3	0
initial WBC over 9000	1	1	1	1	1	1
complication	0	1	0	1	0	1
inadequate entry	3	1	4	3	6	5
Data available for 9th week	15	13	14	10	14	10

Table 2. Age composition

Age composition (years)	WBC		Lymphocyte ratio		Thrombocyte count	
	DA-51	Inosine	DA-51	Inosine	DA-51	Inosine
20-29	0	2	0	2	0	2
30-39	6	4	6	4	5	4
40-49	10	9	10	8	9	8
50-59	7	9	6	9	6	7
over 60	4	5	4	4	4	4
Total	27	29	26	27	24	25

結果は次の様である。なお背景因子としての脱落例数の影響は今回の報告結果に変更を与えないことが認められている。

1) 白血球数

判定基準に従い、各週（1，3，5週）値で20%以上の減少を示した例と20%以下の減少に止まった例との比較では、Table 3 の様に両群間で有意差を認めなかつた。また、両群の白血球数 Fig.

3 の平均値および標準偏差の推移は Fig. 1 の如くであり、有意差を認めなかつた。

2) リンパ球百分比

乳癌術後照射の際の白血球減少は、白血球中のリンパ球は減少と相関のあることが大川^{4,5)}らにより報告されているので、試みに両群の各週のリンパ球の平均値を検討したところ、Fig. 2 に示す如く、5週後（照射終了時）DA-51 がイノシンよ

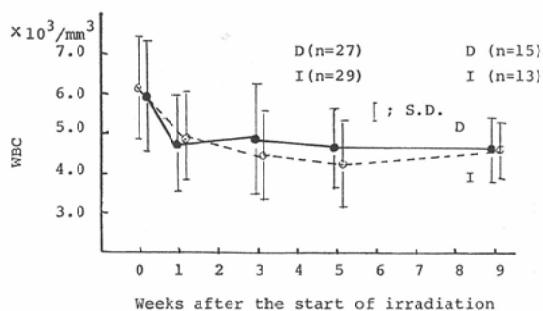
Table 3. Decrease in WBC by week and the result of statistical analysis

Decrease in WBC (%)	Number of cases		χ^2 -test	
	DA-51	Inosine		
1st week	>20%	16	12	N.S.
	$\leq 20\%$	11	17	(p>0.05)
3rd week	>20%	13	16	N.S.
	$\leq 20\%$	14	13	(p>0.05)
5th week	>20%	14	20	N.S.
	$\leq 20\%$	13	9	(p>0.05)

Table 4. Decrease in thrombocyte count by week and the result of statistical analysis

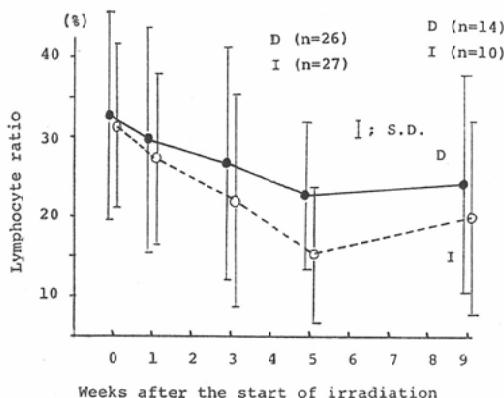
	Decrease in thrombocyte count (%)	Number of cases		χ^2 -test
		DA-51	Inosine	
1st week	>20%	11	8	N.S.
	$\leq 20\%$	13	17	(p>0.05)
3rd week	>20%	16	8	Sig,
	$\leq 20\%$	8	17	(p<0.05)
5th week	>20%	7	11	N.S.
	$\leq 20\%$	17	14	(p>0.05)

Fig. 1. Decrease in WBC by week



	Number of cases	Before irradiation	1st week	3rd week	5th week
DA-51	27	6100(± 1300)	4700(± 1200)	4800(± 1400)	4600(± 1000)
Inosine	29	5900(± 1400)	4900(± 1100)	4400(± 1100)	4200(± 1100)
t-test		N.S. ($P > 0.05$)			

Fig. 2. Change in lymphocyte ratio by week



	Number of cases	Before irradiation	1st week	3rd week	5th week
DA-51	26	32.6($\pm 13.2\%$)	29.7($\pm 14.7\%$)	26.7($\pm 14.7\%$)	22.6($\pm 9.3\%$)
Inosine	27	31.4(± 10.3)	27.3(± 10.3)	22.0(± 13.3)	15.3(± 8.6)
t-test		N.S. ($P > 0.05$)	N.S. ($P > 0.05$)	N.S. ($P > 0.05$)	Sig., $P < 0.01$

り有効であることが認められた ($p < 0.01$).

3) 血小板

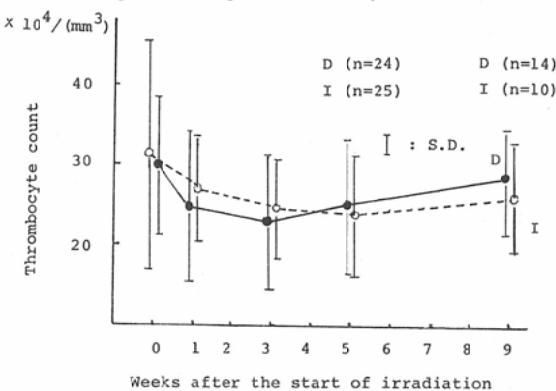
各週値で20%以上の減少した例と、20%以下の減少に止まった例との比較では、Table 4の様に第3週に有意差をもつてより有効であることが認められた。また、血小板数の平均値および、その

標準偏差の推移ではFig. 3の示す如く両者間に有意差を認めなかつた。

4) その他

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量については、両群共に特記すべき変化はみられなかつた。また、肝機能においてもイノシンに異常を示

Fig. 3. Change in thrombocyte count week



	Number of cases	before irradiation	1st week	3rd week	5th week ($\times 10^4$)
DA-51	24	31.1 (± 14.3)	24.6 (± 9.4)	22.8 (± 8.4)	24.9 (± 8.2)
Inosine	25	29.7 (± 6.7)	26.7 (± 6.7)	24.3 (± 6.3)	23.7 (± 7.3)
t-test		N.S. ($P > 0.05$)			

す例が認められたが、血清肝炎の併発に由るもので、脱落例として扱つた。その他では両群に異常を認めなかつた。尿所見についても特記すべき変化はみられなかつた。

DA-51 投与群に嘔気を訴えるもの 1 例を認めたが投与中止により消失し、その他には特記すべき副作用は認められなかつた。

V. 考 案

放射線治療または、癌化学療法による白血球減少症に対して、輸血や骨髓注入は有効であるが繁雑かつ副作用もあり、またアミノ酸製剤なども点滴注入を要するという不便があり経口投与で有効な薬剤が最も望ましい。また、臨床的に血液特に白血球の減少は、現在の放射線治療の副作用としては余り問題にならないとの考えもあるが、現実には制癌剤の併用も加わつて未だに何%かの要治療患者があり、また実験血液所見の悪化を知りつつ何も処理をしないことは許されないので、従来有効と称せられる幾つかの薬剤が、習慣的に使用されているのが現状である。また、何もしないで放射線治療を断続していても血液所見の悪化をみないこともあるが、われわれは今回の研究のため

に、できるだけ対象を一定とするため生体という複雑な因子や、その他の不測の因子の入りにくい条件の同一な乳癌術後照射患者を対象として選んだ。対象群の乳癌術後照射患者の末梢血液所見の変化については既に、その詳細を報告したが⁴⁾⁵⁾⁶⁾その時と同一の方法、指標を採用し、対照薬としてのイノシン¹²⁾との比較検討を行つた。

現在、DNA生合成の阻害を回復する作用を有する物質は少なく、Kanazir³⁾らにより、わずかに同種の動物細胞から分離調製された高分子DNAそのものが、照射された細胞のDNA合成阻害を回復するのに有効であることが認められているに過ぎない。ここに関口^{7)~10)}は哺乳動物等の高等動物の細胞にあたつては、DNAは単独で細胞核内に存在するものではなくヒストンと称する塩基性蛋白と結合体となつて存在すること、放射線の照射によるDNAの合成の阻害やDNAの二重らせん構造の切断等は、結合している塩基性蛋白質の放射線による種々の障害を通して二次的に作用している可能性もあるとして、抗原性を有しない比較的分子量の低い塩基性ポリアミンを用いて、生体内にあるがごとき状態のDNAと塩基性蛋白と

の有機化合物を投与するならば、DNA単独投与よりも有効であり、副作用も少ない薬剤を開発しようと考へた。之に基づいて塩基性ポリアミンとDNAとの有機化合物を製造し、動物実験を行い、その結果放射線照射マウスに対して、また、ナイトロミン投与マウスに対しても生存率の上昇がみられたと述べている。因みにDA-51の急性毒性については斎藤¹⁷⁾らにより、その安全性が確められている。

今回の臨床成績では、対照薬剤（イノシン）と比較して白血球及び血小板減少防止効果（平均値）に有意差を確認出来なかつた。但し5週後（照射終了時）においても白血球中のリンパ球百分比に、また、血小板数は3週後において有意の減少防止効果が認められた。其後のリンパ球百分比及び血小板数の増加を第9週迄追求したが、何れも有意の増加は見られず残念ながら回復剤（Restorator）としての効果を明らかにすることが出来なかつた。

以上のことからDA-51は対照薬イノシンと少くとも同程度の白血球及び血小板数減少防止効果を有するものと結論された。なおイノシンが有用であるとの報告は西峯¹⁸⁾らによりなされている。

VI. 結 語

悪性腫瘍患者の放射線治療の際見られる白血球減少防止剤として、関口らにより開発されたDA-51の有効性及び安全性を、対象薬をイノシンとし二重盲検法により臨床試験を行なつた。投与量はDA-51は2,700mg/日、イノシン1,800mg/日で、照射期間（5週）中経口投与を行つた。

1) 白血球数減少防止効果（平均値）については、DA-51とイノシンとの間に有意差を認めなかつた。

2) 白血球のうち、リンパ球の百分比において5週後にDA-51の有意ある減少防止効果を認めた。

3) 血小板数減少防止効果（平均値）については、両群間に有意差を認めなかつたが、第3週の実測値において有意の減少防止効果を認めた。副作用は嘔気を訴えるもの1例であつた。

以上の成績からDA-51はイノシンと同程度の白血球数減少効果があると結論される。

今回の臨床試験にあたりコントローラを引受けられた第一薬科大学薬化学教室、渡辺恭男教授に謝意を表します。また薬剤を提供して頂いた科研薬化工株式会社に感謝の意を表します。

参考文献

- 1) 浅井 洋：容積線量白血球減少率について、イノシン及び補酵素型ビタミンの白血球減少防止効果の検討。日本医放会誌, 30, 1970, 811-813.
- 2) 神田耕介：放射線治療の際の白血球減少予防に対するイノシン大量投与の効果。新薬と臨床, 18, 1965, 385.
- 3) Kanazir, D., Becarevic, A., Panjevac, B., Simic, M. and Piotic, G.: Effects of highly polymerized nucleic acids and their derivatives upon the recovery of irradiated rats. Bull. Inst. Nuclear Sci. Boris Kidrich, 2, 1959, 145-153.
- 4) 大川智彦、津屋 旭、金田浩一、菅原 正：放射線治療における末梢血液像の変化。臨床放射線, 18, 1973, 715-718.
- 5) 大川智彦、津屋 旭、金田浩一、菅原 正：癌の臨床, 21, 1975, 538-544.
- 6) 津屋 旭、金田浩一、大川智彦、亘理 勉、朝倉英男：DNA-Spermidine(DA-51)の放射線による白血球減少防止効果について。日本医放会誌, 34, 1, 1974, 26-32.
- 7) 関口豊三：私信、付記（以下はDA-51に関する学会発表）。
- 8) 関口豊三、関口富美子、佐竹すみ子：分裂中期染色体ならびに核蛋白導入の培養哺乳動物細胞に及ぼす生物学的作用（第1報）。第26回日本癌学会総会, 1967.
- 9) 関口豊三、関口富美子、佐竹すみ子、吉田俊秀：分裂中期染色体ならびにデオキシリボ核酸導入の培養哺乳動物細胞に及ぼす生物学的作用（第3報）、核酸及び染色体の高分子としての直接的導入。第27回日本癌学会総会, 1968.
- 10) 関口豊三、関口富美子、橘 武彦、吉田俊秀：単離体導染色体の培養哺乳動物細胞に及ぼす生物学的作用（第5報）、Thymidine kinase lessマウス細胞(CI-10)より単離染色体導入手技により得られた選択培地増殖クローニング細胞の分離とその性状。第29回日本医学会総会, 1970.
- 11) 関口豊三、関口富美子：放射線致死障害のDNA塩基性ポリアミン化合物による修復（第1報）、放射線照射後投与による培養細胞ならびにマウスの致死障害の修復。第30回日本癌

- 学会総会, 1972.
- 12) 淡路敏和, 関口豊三: 各種制癌剤の致死的障害の DNA-Spermidine による回復, 第31回日本放射線影響学会, 1972.
- 13) 関口豊三, 関口富美子, 佐竹すみ子: 单離染色体およびDNAの導入による培養哺乳動物細胞の放射障害の回復, (第3報) 高分子DNAおよび染色体の直接導入について, 佐竹すみ子, 関口富美子, 関口豊三: (第4報) 单離染色体および塩基性蛋白(ヒストン)による回復について, 第11回日本放射線影響学会, 1968.
- 14) 田中和彦, 関口富美子, 関口豊三, 放射線障害の回復に関する研究, (第5報) DNA 塩基性アミン化合物による培養哺乳動物細胞の放射線障害の回復, 関口豊三, 関口富美子, 富井幸子, 田中和彦, (第6報) DNA 塩基性化合物による全射マウスの回復効果, 第13回日本放射線影響学会, 1970.
- 15) 関口豊三, 田中和彦, 富井幸子, 淡路敏和: 放射線致死障害の DNA-Spermidine による回復, (第3報) マウスにおける障害回復の機序, 第14回日本放射線影響学会, 1971.
- 16) 関口豊三, 淡路敏和: DNA-Spermidine による放射線および制癌剤の致死的障害の回復, 第15回日本放射線影響学会, 1972.
- 17) 斎藤章二, 徳永友喜子, 高木義次, 梅内義雄, 年光芳信, 斎田 隆, 若林勝雄, 奥寺信男, 松山春郎: DA-51 の急性および亜急性毒性に関する研究. 日大医学雑誌, 31, 1972, 819—833.
- 18) 西峯康雄, 木村修治, 岡田寿太郎, 上羽康之, 近藤健爾, 吉田峠雄, 坪井慶孝, 浜田信夫, 河野通雄, 佐古正雄, 高田佳木, 大林加代子, 村松 昭, 吉田 裕: 放射線治療時における Hypoxanthine riboside の二重盲検法試験による臨床的研究. 臨床と研究, 53(2), 1976, 227—231.