

Title	3' Nucleotide の放射線防禦効果
Author(s)	吐師, 正知; 田中, 敬正
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 26(5), p. 432-436
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17955
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

特別掲載

3' Nucleotide の放射線防禦効果

京都大学医学部放射線医学教室 (主任 福田 正教授)

吐 師 正 知 田 中 敬 正

(昭和41年6月23日受付)

Radioprotective Effect of 3'Nucleotide under Radiotherapy

by

M. Hashi and Y. Tanaka

Kyoto University Faculty of Medicine Department of Radiology

(Director: Prof. M. Fukuda)

Recently, radiation damage is becoming to decrease in treatment of malignant tumors, with the development of supervoltage radiotherapy. In the cases of the tumors are large or multiple, it happens that the radiotherapy must be stopoped at midtime of the course of radiation, because radiation damage occured offen in these situation. Therefore, it is important to use a radioprotective agent during radiation therapy.

3'Nucleotide (Nucleton) which consist of 3'A.M.P., 3'G.M.P., 3'U.M.P. and 3'C.M.P., is very usefull in survival time in total body irradiation in mice and radiation damage in bone marrow cells. So we utilized it in patients of malignant tumors, especialy of breast cancer under radiation therapy and followed up the variation of R.B.C. and W.B.C.

Method

- 1) The cases contained that were injected 3'Nucleotide in all time under radiotherapy. Its agent injected group included 15 cases and control group were 46 cases. All cases were patients of breast cancer.
- 2) Case report. In these cases, the injection of 3'Nucleotide were started at the time of the W.B.C. was decreased about 3000/mm³.

Result

- 1) 3'Nucleotide injected group gradually decreased in W.B.C. under irradiation compared with non-injected group. At the time of the 1.0 Megagram Rads irradiation, there were significant difference in both groups. Remarkable effective cases were two, and relative effective cases were eight.
- 2) In 3 cases, it was seen remarkable effect. Complication was found in 2 cases.

Summary

At the time of the 1.0 Megagram Rads irradiation, 3'Nucleotide injected group was not so decreased in W.B.C., on the other hand, control group rapidly decreased in W.B.C. It was considered that 3'-Nucleotide was usefull in recovery of radiation damage.

In the 3'Nucleotide injected group, irradiation was never stopped on the way of radiation therapy. Conversely, radiation therapy was interrupted in 18% among the non-injected groups.

At least, we consider that 3'Nucleotide is effective in recovery of radiation damage, especially of the hematopoietic system.

緒 言

近年来、高エネルギー放射線治療の発達により深部線量率の増加を来し、放射線障害は少くなつて来たが、病巣の大きいときや、多発性の場合、やはり全身の耐容量以上となり治療の遂行を断念せねばならないことがある。かかる意味に於て、“放射線障害の回復”を促進することは、放射線治療の場合にも非常に大切であるが、現在では回復 (Recovery) の問題は基礎的な面でまだ充分解明されておらず、ひいては放射線障害の回復を来す有効な薬剤はまだ見つかっていない。

先に5'CMP, UMPなどの nucleotide が放射線障害に対し、障害の修復の意味において有効であることを報告したが、菅原によれば5'より3' nucleotide が有効であることが報告された。最近3' nucleotide を主成分とする薬剤 nucleton が作られた。これは3'AMP, 3'GMP, 3'CMPから構成されている。菅原はこれがマウスの放射線致死作用、骨髄障害に対して有効であると報告しているが、われわれはこれを放射線治療患者に使用し、白血球数の消長を指標として臨床的に防禦作用を観察した。

実験方法

1. 3' nucleotide 照射全期間投与例

乳癌の根治手術を受けた患者で、以前に照射歴のない患者15例を選び、術後照射開始と同時に毎日照射前に nucleton (以下「ヌ」と略す) 50mgを筋注し、略週1回、赤血球数、白血球数を測定し、対照と比較した。個々の症例に対しても検討を加え、著効を示したもの(++)、比較的効果のあつたもの(+), 効果なきもの(-)とした。

照射方法は、鎖骨上窩(鎖骨上窩リンパ節に対して)に照射野8×8cmで病巣線量、4,500R/17回、前胸部(両側胸骨縁リンパ節、腋窩リンパ節、乳房切除部位に対して)を他側胸骨縁より後腋窩線に至る領域で、照射野17×5~4cmで2門切線照射を行なった。病巣線量は4,500R/19回である。

照射条件は⁶⁰Co. 2,000 Ci. γ線、線源—中心間距離75cm、線量率、38 R/min である。対照例は、昭和37~38年度の乳癌術後照射例について末

梢赤血球、白血球の変動をしらべたものである。

Volum dose の算出は鎖骨上窩は Mayneord の方法を用いた。前胸部は面積より算出した。

		照射野	照射回数	容積線量 (1回)
200 KVp X-ray	鎖骨上窩	8×8cm ² 10×10cm ²	13	83.1 kg Rads
	前胸部	15×10cm ²	26	233 kg Rads
⁶⁰ Co γ ray	鎖骨上窩	8×8cm	17	94.8 kg Rads
	前胸部	15×10cm	19	270 kg Rads

結 果

赤血球数では「ヌ」投与群は照射後僅かに増加する傾向が認められる。対照群では僅かに減少していく傾向が認められるが両群の間に有意の差は認められない (Fig. 1)。

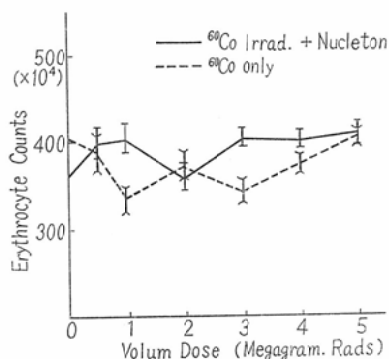


Fig. 1. Erythrocyte Counts

白血球数では、対照群は1.0 Megagram Radsで急激な減少が認められるが、投与群では徐々に減少していく傾向がみられ、1.0 Megagram Radsで両群間に有意の差が存在する ($P < 0.05$)。しかし投与群もゆるやかな減少がみられ、Volum dose の増加とともに両群の差は縮まって、両群間に全く差は認められなくなる (Fig. 2)。

投与群15例を個々に検討してみると著効をみたもの2例、比較的効果のあつたもの8例、効果の全くなかつたもの5例であつた (Table 1)。

2. 症例報告

ここに述べる症例は放射線治療期間中白血球数が4,000~3,000に減少してから、「ヌ」投与を開始したもの6例(症例1~6)、慢性白血球減少症

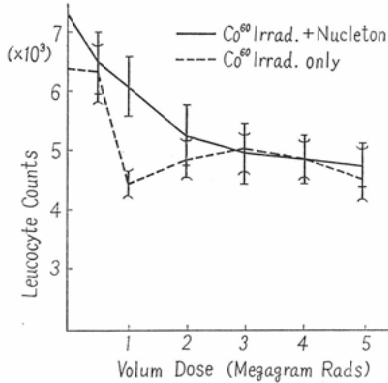


Fig. 2. Leucocyte Counts

Table 1. Effect of 3'-Nucleotide (Nucleton) during Radiotherapy of Breast Cancer

Name	Age	Result
K. I	35	+
H. A	55	+
F. N	49	-
M. S	57	++
M. U	57	++
N. I	50	+
K. U	52	-
Y. S	33	-
H. N	59	-
Y. O	62	+
K. H	60	+
A. S	41	+
T. I	56	-
Y. H	37	+
S. K	55	+

++...Remarkable Effect
 +...Relative Effect
 -...No Effect

(症例7)である。

症例 1

安○す○ 58才, ♀, 右乳癌
 鎖骨上窩の照射終了時白血球数が3,000になり,
 「ヌ」投与を開始したところ,白血球数は4,000台
 に回復し中断することなく治療を完了した (Fig.
 3).

症例 2

井○吉○ 61才, ♀, 右乳癌
 鎖骨上窩の照射終了時は白血球 4,500であった

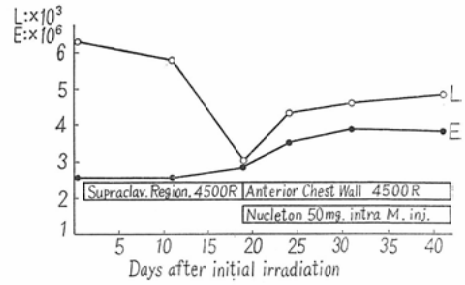


Fig. 3

が前胸部に2,250R照射中,白血球数は3,500に減少し「ヌ」投与を開始し,白血球数は漸増し,終了時には4,600に回復した (Fig. 4).

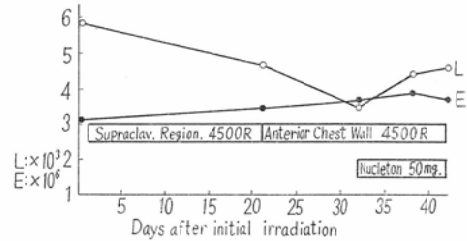


Fig. 4

症例 3

川○カ○ 43才, ♀, 右乳癌
 放射線治療は一応「ヌ」を使用することなく終了したが,終了時白血球数が2,800に減少した. 直ちに「ヌ」投与を開始し約10日間で白血球数は回復し6,400になった. その後20日間投与を続けた. 現在白血球数は正常値にもどっている (Fig. 5).

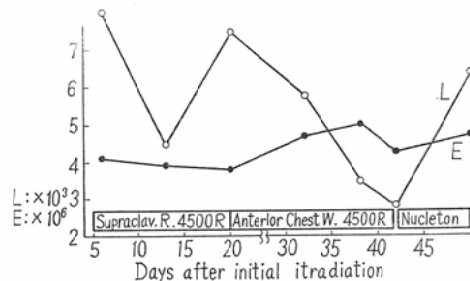


Fig. 5

症例 4

加○ひ○ 64才, ♀, 左乳癌
 前胸部の ⁶⁰Co 照射を開始して間もなく,白血

球数は3,400に減少したので「ヌ」投与を開始した。1週間後に白血球数は5,500に回復したが終了時には、3,300に減少した。⁶⁰Co治療は一応中断することなく終了した (Fig. 6)。

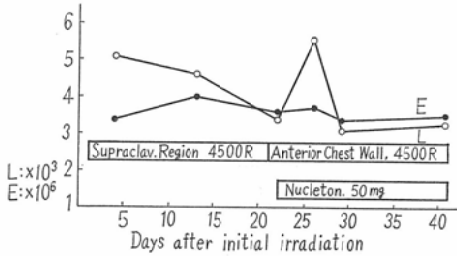


Fig. 6

症例 5

加○ま○ 71才, ○, 乳癌再発
前胸部照射2回目に白血球数3600に減少したので「ヌ」投与を開始したが増加傾向は示さなかつた (Fig. 7)。

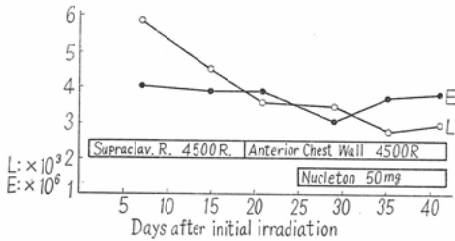


Fig. 7

症例 6

福○夕○ 67才, ♀, 左乳癌
照射前は白血球数9,000であつたが、照射開始とともに急激に4,600に減少したので、「ヌ」投与を開始したが、増加傾向はみられなかつた。しかし照射終了時に4,000台に下ることはなかつた (Fig. 8)。

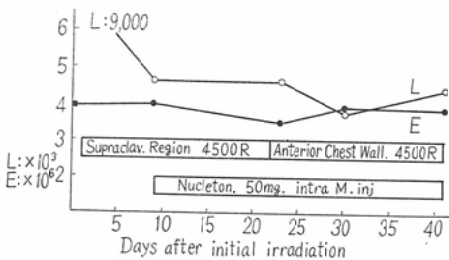


Fig. 8

症例 7

中○チ○子 31才, ♀, X線技師, 慢性白血球減少症

患者はX線技師としてX線関係の仕事に従事していたが、数年前より白血球数が3,000以下に減少し、一時は1,000台に減少していた。種々の薬物療法を行なつたが白血球数は4,000台にならなかつた。「ヌ」投与25日目で白血球数は6,400となり、約2カ月間使用したが、白血球数は4,000を上下しており確かに効果を認めた (Fig. 7)。

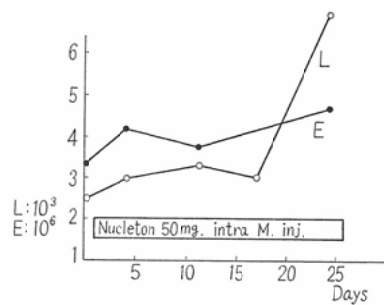


Fig. 9

以上7症例に白血球数が3,000台に減少してから使用を開始してみたが、乳癌術後照射患者では症例1, 2, 3に著効を認めた。反対に症例5, 6では全く効果を認めなかつた。慢性白血球減少症に対しては、過去種々の薬物療法を行なつたが何等の回復も示さなかつたが、一応「ヌ」投与により、白血球の増加を示したことは注目すべきことであり、放射線治療後の慢性白血球減少症を来した患者に追試している。

考 按

乳癌術後患者15例に照射全期間中「ヌ」50mgを筋注したが、投与群は照射開始後10日目(容積線量 1.0 Megagram Rads)で対照群にみられるような急激な減少を示さず、漸減の形をとるが、照射終了時には両群の差は全く認められない。このことより、「ヌ」が多少とも放射線障害に対する回復剤として期待できるのではないかと思う。

亦「ヌ」投与群では、照射期間中白血球減少のため治療を中断しなければならないような症例はなかつた。対照群では白血球減少(3,000以下)を来して治療を中断しなければならなかつた症例

は17.4% (8例/46例)であつた。又照射期間中に著明に減少した例に使用すると比較的短期間に急激に上昇する傾向がみられる。

われわれは20例以上に「ヌ」を使用してみたが副作用は2例に認められた。副作用は心悸亢進、胸内苦悶等の循環系のもので大体25回前後連用し患者からの依頼で中止している。副作用のある患者では差して効果はみられなかつた。これは「ヌ」の降圧作用に起因するものと思う。

菅原⁴⁾は3' nucleotide が5' nucleotide より効果があることを報告しているが、これは cell membrane permeability, regulation of cellular metabolism の面から説明しているが、まだ明確な理由は解明されてないようである。

福田²⁾等はマウスの延命効果、神経系の組織培養を指標として、5' UMP, 5' CMPにわずかながら防禦効果を認め、⁵⁹Fe 摂取率で骨髓機能の回復にこれらが有効であることを認めた。

Maisin¹⁾ はイーストのRNAからの oligo-mono-nucleotide がラットの回復効果を促進し、亦 So'ska³⁾ はGMPを除いた deoxyribo nucleotide が有効であつたと述べている。

菅原⁵⁾ はC57 BK/6 マウスを用い、分割照射の際の生存率の延長を認め、「ヌ」に回復効果のあることを認めた。骨髓組織に対しても脾の Colony 形成を指標として防禦効果を確認している。

以上、各種 nucleotide による動物実験、今回の臨床的研究からも、「ヌ」はやはり造血組織の回復を促すものと思う。

本論文の要旨は第25回日本医学放射線学会総会で展示発表した。

終りに、御指導、御校閲をたまわつた恩師福田正教授に感謝し、薬品の提供を頂いた大五栄養株式会社に感謝します。

Reference

- 1) Maisin, J., P. Dumont and A. Dunjic Yeast ribonucleic acid and its nucleotides as recovery factors in rats receiving an acute whole-body dose of X-rays. *Nature*, 186 (1960), 487—488.
- 2) M. Fukuda, M. Abe, Y. Tanaka and M. Hashi. Untersuchungen über die Wirksamkeit von Strahlenshaden. *Strahlentherapie* 127 Band (1956), p. 146—151.
- 3) So'ska, J., L. Benes, Z. Karpfel, E. Palecek and M. Skalka, The significance of free deoxyribonucleotide in radiation damage. In, *The Initial Effect of Ionizing Radiations on Cells*, ed., R.J.C. Harris, Academic Press, London, 1961, p. 153—163.
- 4) T. Sugahara, Recovery from damage and its modification in mammalian cells. *J. Genetics*. vol 40 (1964), p. 194—206.
- 5) T. Sugahara, H. Nagata and H. Nishida. Studies on the restoration from radiation damage with chemical treatments. *Nippon Acta Radiologica* Vol. 23 No. 2 (1963), 216—220.