

Title	放射線治療時の白血球減少症に対する化学防護剤の効果の判定について
Author(s)	上野, 陽里
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 28(10), p. 1337-1340
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18814
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

特別掲載

放射線治療時の白血球減少症に対する化学 防護剤の効果の判定について*

京都大学医学部放射能基礎医学教室（主任：菅原努教授）

上野陽里

（昭和43年11月7日受付）

On an estimation of ability of chemical radioprotector against leukopenia
during radiation therapy*

Y. Ueno

Department of Experimental Radiology (Director: Professor T. Sugahara), Faculty of Medicine,
Kyoto University, Kyoto

For an estimation of the ability of chemical protectors against radiation injury in radiation clinics, a new method using the degree of leukopenia and accumulated tumor dose was presented and was described as LRR (Leukocyte reduction rate) method by the author. The LRR was presented as follows:

$$\text{LRR} = \frac{A-B}{A}/D$$

where A was the peripheral leukocyte count before radiation therapy, B was minimum value of peripheral leukocyte count during radiation therapy and D was the accumulated tumor dose presented with R unit when the peripheral leukocyte count was B. Eighty-eight patients in four radiation clinics were randomly picked up to analyze according to this method. It was shown from the present results that there were two components with low and high LRR values in the population of patients with leukopenia in radiation therapy, independently from the sorts of tumors. The ability of protection of synthetic reduced glutathione was estimated quantitatively by an increase in the component with low LRR value.

I 緒言

実験動物を用いた化学防護剤の効果判定には、1回照射の場合に $LD_{50/30}$ 値から求めた Dose reduction factor を用いることを、Bacq¹⁾ はすすめており、分割照射法の場合には、Nelson²⁾ が効果判定のための独自の計算法を発表している。実験の条件をより臨床に近づけるためには、永田ら³⁾ が既に述べているように、分割照射法を用いるべきであろう。けれども、これらの方法はいずれ

も放射線障害の示標として死亡という現象を用いており、これは臨床では利用することができない。さらに、臨床上用いられる照射方法は主として分割部分照射法であり、また、臨床上用いられる化学防護剤の量は動物実験のそれに比べて少量である。これはヒトに対する化学防護剤の毒性が強いことによる (Mozzhuklein と Rachinskij⁴⁾)。このような理由から、臨床上で化学防護剤の効果判定するためには、もっぱら、末梢白血球数の

*Contribution No. 55 from Department of Experimental Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

減少の程度が最も便利な、かつ、重要な化学防護剤の効果判定の方法として用いられている。けれども、末梢白血球数の生理的変動は大きく、また、減少の程度の個体差も大きい（日比野ら⁵⁾）。この生物学的示標を用いるにあたって、もっとも難点となるのは、この問題である。

この問題を解決するために筆者は、末梢白血球数の減少を示標として用いながら、臨床上で化学防護剤の効果判定を行なうための一方法をここに報告する。

II 方法および材料

筆者によつて報告される生物学的示標は、白血球減少率 (Leucocyte Reduction Rate) (以下 LRR と略する) である。それは下式で示される。

$$LRR = \frac{A - B}{A} \div D$$

ここで、A は照射治療開始前の 1 mm^3 あたりの末梢白血球数、B は照射治療開始後最初に到達した末梢白血球数の最少値、D はその時までの蓄積病巣線量 (R) とする。この LRR 値を個々の患者について計算し、対照群と処置群について、LRR 値の分布を求めた。

研究対象として、4 つの病院で放射線治療中の患者の資料が集められた。その内 48 人は毎回の照射 1 時間以内に合成還元型グルタチオンを 100~200mg 筋肉内投与を受けた。この群では他薬剤は投与されていなかった。40 人は対照群として処理されたが、若干の例でビタミン剤投与を受けた他、他薬剤を投与されていなかった。患者についての資料および放射線照射の対象になつた疾患については、表 1 および表 2 に示した。

Table 2. The diseases of patients treated in radiation clinics.

diseases	treated	control
cancer of uterine cervix	23	18
chest cancer	12	5
cancer in the lungs	8	2
Oesophageal cancer	1	3
cancer in the rectum	0	2
Thyroid cancer	0	2
miscellaneous	4	8
total	48	40

III 結果

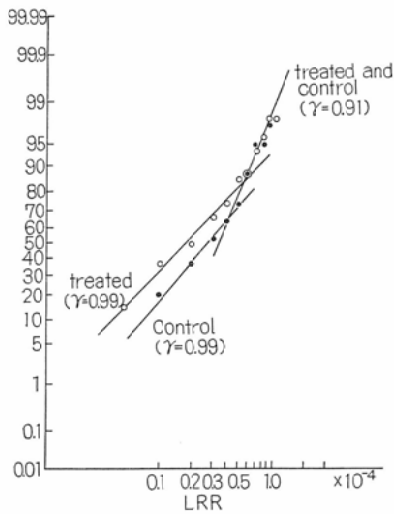
合成還元型グルタチオン処置群と対照群について、LRR 値の分布を対数確率紙上にプロットした。それを図 1 に示す。Y 軸はそれぞれの LRR 値をもつ患者数を百分率で示し、X 軸はそれぞれの LRR 値を示す。

図 1 に示すとおり、両群とも 2 本の直線から構成されていた。その中、1 本は両群に共通であつた。3 本の直線の相関係数は、0.99、0.99、0.91 であつた。この相関係数は統計学的に 5% の危険率で有意である。対照群では、LRR 値の小さい部分の直線、すなわち、左成分は 65%、右成分は 35% であつた。処置群では、左成分が対照群に比べてやや大きく、85% であつた。このことは、左成分を示す直線が左方移動していることによつて示された。両群の左成分の LRR 値の平均値は対照群 0.15×10^{-4} 、処置群 0.13×10^{-4} で、統計学的に有意の差はなかったが、処置群の LRR 値の平均値は対照群のそれに比べて小さかつた。

Table 1. The patients used for analyzing radioprotective ability of glutathione against leukopenia during radiation therapy, by LRR method.

	Number of patients			radiation	GSH	other radioprotectors used
	treated with GSH	control	total			
1.	19	26	45	^{60}Co	100mg/day	
2.	10	10	20	^{60}Co	100mg/day	
3.	9	4	13	^{60}Co	200mg/day	(-)
4.	10	0	10	^{60}Co	100mg/day	(+)
total	48	40	88			

図1. Probit lines of treated and control populations of patients.



IV 考 察

筆者によつて提起された、LRRという概念は各患者個人についての、単位線量あたりの白血球減少率である。この概念を用いることによつて、末梢白血球数の個体差、患者の一般状態の個体差1個人々の放射線治療のスケジュールの細部の差はかなり相殺されると考えられる。さらに、これらの個々の値を集団として処理することによつて、いわゆる処置群と対照群を比較することが可能である。けれども、この方法においても、検討されなければならない多くの問題点がある。

まず、白血球減少症は造血系の放射線障害の一つであり、それに対する防護というのは、多くの他の放射線障害に対する防護を意味するものではない。これは、また造血系の他の障害に対する防護を意味するものでもないわけである。このように、放射線障害の生物学的示標として造血系の変化をとり上げた場合、照射線量として蓄積腫瘍線量を用いることの妥当性を考えねばならない。もっとも妥当な線量は、全ての造血系を持つ骨髄と、放射線線束中を通過する各白血球系細胞の蓄積線量の和であろう。しかし、すべての患者に対してこの値を求めることは不可能に近い。したがって、血液系細胞に与えられるすべての蓄積線量

に対応する表現として本方法は蓄積腫瘍線量を用いたのである。

検討すべき問題は患者の側にもある。たとえば、感染症は末梢白血球数の動態に少なからぬ変化を与える。この危険をさける為に、蓄積線量の増加にもかかわらず末梢白血球数の増加する例は研究対象から除外した。このような問題点はあるにせよ、本報告で提起されたLRRを利用した方法は実際に利用でき得る有益な方法であると思われる。

図1に示したようにLRR値を用いると、放射線治療の患者の集団が2つの成分に分かれること、また、合成還元型グルタチオン投与によつて、2つの成分の中の1つが移動することについて述べなければならない。

2つの成分というのは小さいLRR値をもつ集団成分と、大きいLRR値をもつ集団成分である。前者は末梢白血球数の減少が比較的小さい患者の成分である。両成分を構成する各患者について、照射治療開始前の末梢白血球数、放射線治療の対象となる疾患について比較したが、特に認めるべき差はなかつた。また、ある特定の病院の患者が一方の成分に多い、という現象もみられなかつた。この両成分の差を作る原因は何であるかは、本報告の資料では分析できない。しかしながら、小さいLRR値をもつ成分は合成還元型グルタチオン投与によつて、さらに小さいLRR値をもつ成分に変化するが、大きなLRR値をもつ成分は移動しない。このことから、合成還元型グルタチオンに対する反応の起こり方に差があることは認められた。グルタチオンの生体に対する作用はきわめて複雑であり(菅原と上野⁶⁾)、まだ十分に解明されていない。しかしながら、放射線治療の対象となりうる患者の約65%はグルタチオン処理によつて、末梢白血球数の減少の程度が小さくなっていることは、本報告によつて示される通りであり、グルタチオンのきわめて小さい毒性を考えると、依然として有効な化学防護剤の一つであることは確かである。

分割照射に対する化学防護剤の投与の意味について考慮しなければならないのは、化学防護剤の

投与がその前の照射に対する修復剤でもあり得るということである。けれども前の照射から投与までの時間に比べて、投与から次の照射までの時間がきわめて短いことから、この問題はむしろ、毎回の投与をうける生体の細胞の薬剤に対する反応が等しくないと考えた方が自然であろう。

結 語

放射線治療の実際にあたっての化学防護剤の効果判定の為に、蓄積腫瘍線量と末梢白血球数減少程度を用いた方法、Leukocyte Reduction Rate (LRR) を提起した。4つの病院から88人の患者をとり上げ、LRR法によつて分類すると、患者は化学防護剤処置群、対照群とも2つの集団成分からなることが示された。これらの成分は、病院や腫瘍に関係しないで、たゞ、LRRの大小によつて区別された。そして、化学防護剤の投与は小さいLRRをもつ成分の平均値を減少させることに成功した。このことは、対数確率紙上で直線の移動として明確に認めうるものであつた。この方法により、放射線治療の対象となる疾患、治療方法、患者の状態などにおける差位から一応独立して、化学防護剤の臨床実験の判定を量的に行なうことが可能となつた。

謝辞：分析の為の資料を集積するにあつて、西田寿男、田辺正也、杉山陽一、篠原真治、奥孝行、永井純の各先生の御助力を得たことを感謝いたします。分析にあつての岩瀬鈴子さんの助力に感謝します。合成還元型グルタチオンの供給をうけた山之内製薬に感謝します。

文 献

- 1) Bacq, Z.M.: Chemical protection against ionizing radiation, Charles C. Thomas, Springfield, (1965), 13—15.
- 2) Nelson, A., Herzberg, Q. and Henricsson, I.-B.: Protective effect of cystamine at fractionated irradiation I. Lethality up to 30 days after last irradiation, Acta Radiol. Th. Phy. Biol., 1, 471—483, (1963).
- 3) 永田弘治, 西田寿男, 菅原努, 田中富蔵: グルタチオンの放射線防護作用とその応用, 日医放会誌, 26, 975—978, (1966).
- 4) Mozzhuklein, A.S., Rachinsky, F.Yu.: Khimicheskaya profilaktika radiatsionnykh porazhenij, Atomizdat, Moskva, (1964), 稲葉弥之助訳, 放射線障害の化学的防禦法, 産業図書, 東京, (1967), 118—124.
- 5) 日比野進, 川端清士, 大北威: 日血全書, 第1巻, 日本血液学会編, 丸善, 東京, (1961), 98—138.
- 6) 菅原努, 上野陽里: グルタチオン研究の進歩, 診断と治療社, 東京, (印刷中).