Osaka University Knowledge Archive

Title	全脊髄照射によるMedulloblastoma患者の骨髄抑制へのOK-432(Picibanil)の緩和作用について
Author(s)	青木, 芳朗
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(11), p. 1065-1071
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18831
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

全脊髄照射による Medulloblastoma 患者の骨髄抑制への OK-432 (Picibanil) の緩和作用について

放射線医学総合研究所病院部
青　木　芳　朗

(昭和56年12月24日受付)
(昭和57年5月24日最終原稿受付)

Alleviating action of OK-432 (Picibanil) on the myelosuppression in Medulloblastoma patients induced by whole axis irradiation

Yoshiro Aoki
Division of Hospital, National Institute of Radiological Sciences

Research Code No.: *602.4*
Key Words: *Medulloblastoma, Radiotherapy, Myelosuppression, OK-432 (Picibanil)*

This is the first clinical report to demonstrate the action of OK-432 (Picibanil) alleviating the myelosuppression induced by whole axis irradiation in Medulloblastoma patients.

The test subjects termed as OK-432 group which consist of 4 patients of Medulloblastoma and 2 of Pinealoma, underwent the whole axis irradiation in combination with OK-432. The control group consisting of 9 Medulloblastoma patients was subjected to the same radiation treatment without OK-432.

Radiation used for whole axis irradiation were ^{60}Co γ-rays or Linac X-rays.

The average radiation dose given to whole axis in OK-432 group was 2,578.3 rad in 29.3 fractions over 43.0 days and 2,592 rad in 22.6 fractions over 45.3 days in the control group.

In combination with whole axis irradiation, OK-432 was injected subcutaneously five times a week with stepweise increasing dose starting from 0.5 KE in the first week to the maintenance dose of 3.0 KE.

Six of the nine patients (66.7%) irradiated showed the decrease of peripheral white blood cell counts down to 2,500, whereas, only two of six patients showed a similar decrement in OK-432 group.

Three of the nine patients (33.3%) in the control group showed the decrease of white blood cell down to 2,000, but only one of the six patients in OK-432 group.

The neutrophil counts decreased below the level of 1,000 in three of the nine patients (33.3%) in the control group, but none in the OK-432 group.

The platelet counts decreased below the level of 100,000 in five of the nine patients (55.6%) in the control group during the irradiation period, but only one patient in the OK-432 group showed a decrease down to 100,000 counts.

Three of the nine patients (33.3%) in the control group had to be stopped irradiation due to the severe leukopenia and thrombocytopenia, in contrast to the OK-432 group, which completed whole axis irradiation without interruption.

These results seem to indicate that OK-432 alleviated the myelosuppression induced in patients by whole axis irradiation. This alleviating action of OK-432 is considered to be applicable to the treatment of Medulloblastoma patients.

The mechanism of the action of OK-432 on the hematopoietic system remains to be clarified in future.

緒　言

Medulloblastoma の放射線治療に際して，最も障害となる事は，全脳・全脊髄照射されている患者の呕気，食欲不振もさることながら，白血球減少，血小板減少である．この白血球減少，血小板減少のため，計画治療の遂行が困難となる事が多い．Medulloblastoma の生存率が，諸外国に比して低いのは，放射線の照射量が充分ではない事が理由の大きなものではないかと考え，輸血をしたり，leucovorin を併用したりして治療してきたが，あまり効果的であったとは言えなかった．

そこで，全脊髄照射が計画的に遂行できないとするならば，骨髄抑制のない制癌剤を併用すべきと考えて，昭和55年2月より OK-432(picibanil)[1] との併用を開始した．

本併用療法の生存に対する効果を論ずるには，未だ充分な follow up 期間に達していないが，本報告では，全脊髄照射による白血球減少，血小板減少に対し，OK-432による緩和作用が認められ，初期の目的通りに照射が出来得た事を報告し，若干の考察を加えた．

本報告は，放射線による骨髄抑制に対し，OK-432に緩和作用のある事を臨床的に初めて明らかにしたものである．

症例と方法

(1) 症例：全脊髄照射および OK-432の併用療法を受けた症例は6人で，そのうちわけは，Medulloblastoma 4人と髄液細胞診で Class Ⅳ～Ⅴと診断された Pinealoma の2人である．併用群6人の年齢分布は，5歳から26歳（平均13.8歳）で，男性4人，女性2人である．対照には，本併用療法以前に放医研で放射線単独で治療された Medulloblastoma 9人を使用した．年齢分布は，8歳から30歳（平均15.2歳）で，男性7人，女性2人である．

(2) 放射線治療の方法：併用群には全例10Mev の Linac X線を用いた．対照群には，一部6Mev あるいは10Mev の Linac X線を用いたものもあり，他は2,000Ci の ^{60}Co γ線である．併用群の照射方法は，全脳・全脊髄照射を同時に行った．全脊髄照射は，本施設の Linac では，FSD 100cm で最大照射野が30×30cm^2，^{60}Co のそれは，75cm で30×30cm^2 であるので，全脊髄をもれなく照射するために，2～3門に分割して照射を行った．照射野の幅は 3cm とし，深さは体格に応じて 3～7cm とした．対照群の全脊髄照射も原則として併用群と同じで，2～3門の分割照射野にて行った．全脊髄総線量は2,500rad を目標にした．対照群では，総線量が3,000rad を越した症例もある（Table 1）．

(3) OK-432の投与方法：OK-432は，皮内，皮下，静注等の投与法があるが，他の疾患での経験から，全例皮下注を行った．ペニシリンテスト陰性を確かめた上，Table 2の如く0.5KE を週5回（土旧，日旧は休み）から始め，1.0KE，2.0KE，3.0KE と増量し，3.0KE を維持量とした．注射部の疼痛緩和のため，0.5%リドカインの1.0～2.0ml で溶解して注射した．

(4) その他：併用群には全例，全脳照射をする際の脳浮腫予防のため，ステロイド（デキサメサゾン3.0mg からの漸減投与）を使用している．対照群では，ステロイドを併用した症例，ロイコボリンを投与した症例，輸血をした症例，照射を一時中止した症例などがある．

結　果

(1) 末梢白血球数に対する OK-432の影響：Fig. 1 の如く，全脊髄照射単独群は，照射を続行中に，白血球数が2,500以下に減少するもの6/9（66.7%）あるが，OK-432併用群では，2/6（33.3%）である．白血球数が2,000以下の減少を示す例は，単独群で3/9（33.3%），OK-432併用群では1/6（16.7%）であった．

(2) 末梢好中球数に対する OK-432の影響：全白血球のうち，好中球に対して OK-432は，どのような影響を及ぼすかを検討したのが Fig. 2 である．照射単独群では，好中球が1,500以下になるのは6/9（66.7%），中でも1,000以下の値を示す症例は3/9（33.3%）であり，これらのうち2例は照射を休み，血液状態の回復を待って照射を再開している．これに対し，OK-432併用群で

Table 1 List of the Patients

(OK-432 group)

Patient		Age	Sex	Pathology	Whole Axis Irradiation		
					Volume (rad)	Fraction	Period (day)
1) 53475	S. U.	5	m	Medulloblastoma	2569	35	50
2) 53579	M. K.	16	m	do	2620	29	43
3) 52799	M. T.	9	f	do	2490	36	59
4) 53785	T. T.	10	f	do	2520	28	38
5) 54189	K. Y.	26	m	Pinealoma	2700	20	26
6) 53562	K. I.	17	m	do	2580	28	42

Mean: 2,578.3 ± 74.9 rad/29.3 ± 5.8 frac./43.0 ± 11.0 days

(Control group)

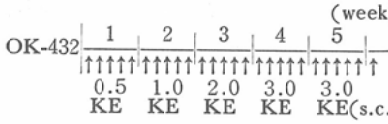
Patient		Age	Sex	Pathology	Whole Axis Irradiation		
					Volume (rad)	Fraction	Period (day)
1) 4259	T. F.	24	m	Medulloblastoma	2050	14	26
2) 4335	H. I.	11	m	do	2100	11	14
3) 37248	M. S.	12	m	do	3612	31	52
4) 46460	M. K.	10	f	do	3380	27	35
5) 44456	S. K.	30	m	do	2080	13	36
6) 45234	R. I.	8	m	do	2300	23	31
7) 44416	S. I.	13	m	do	3130	47	108
8) 44495	M. F.	9	f	do	840	7	28
9) 50753	H. O.	15	m	do	3120	24	32

Mean: 2,592.4 ± 722.7 rad/22.6 ± 11.6 frac-/45.3 ± 29.0 days

Table 2 Schedule of Combined Treatment

1) Irradiation: Whole Brain Irradiation 4,000 rad
Local Brain Irradiation 1,500 rad
Whole Spine Irradiation 2,500 rad

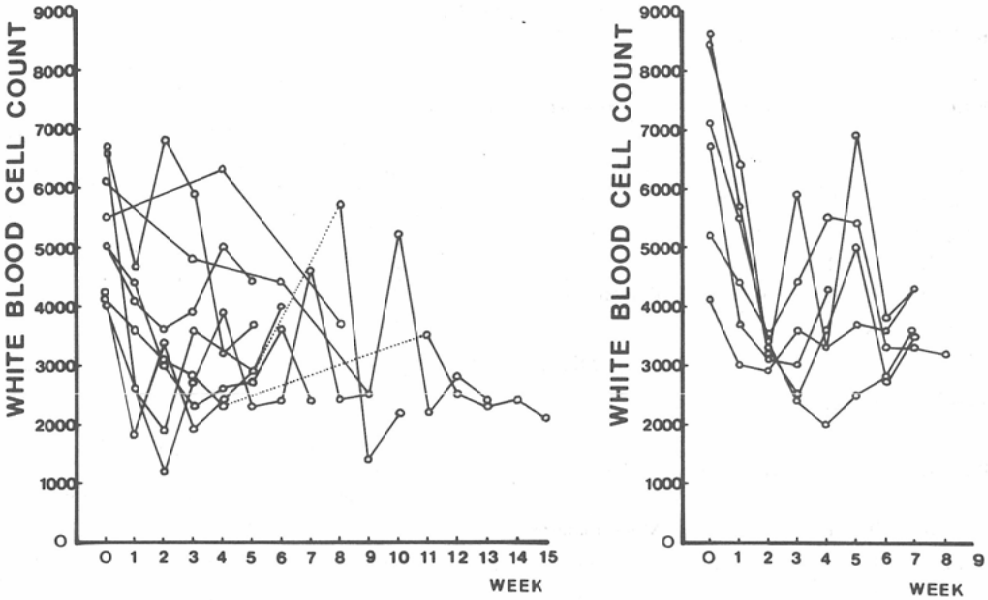
2) Schedule of OK-432 Injection:
subcutaneous injection with 0.5% of Lidocain on the increase per week
OK-432 0.5KE×5/week
1.0KE×5/week
2.0KE×5/week
3.0KE×5/week
Whole Spine Irradiation 2,500 rad



は，好中球数が1,500以下になる症例は3/6（50.0%）と照射単独群とほぼ同じであるが，感染の危険を伴う1,000以下に減少する例は0/6（0%）である．

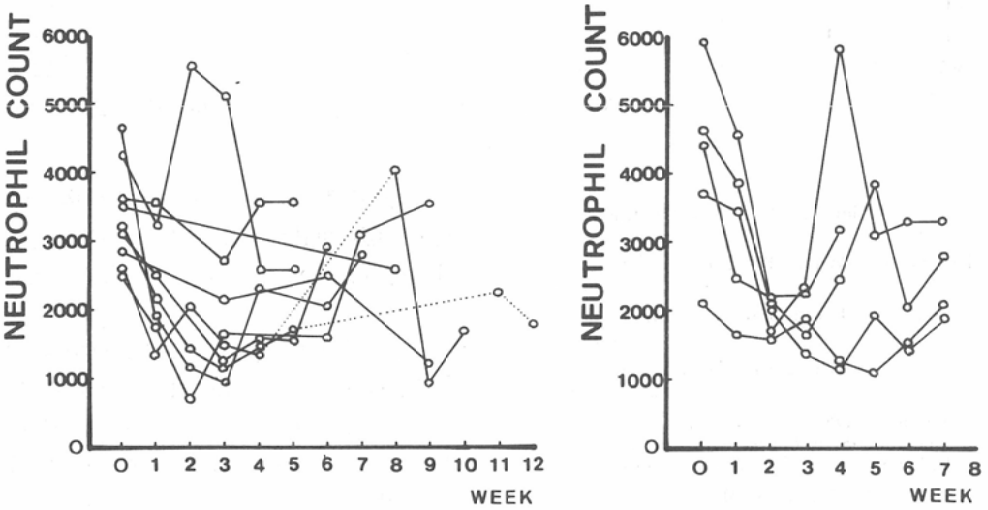
(3) 末梢血小板数に対する OK-432の影響：全脊髄照射すると，末梢血の血小板は，白血球とほぼ平行して減少して来る．放射線単独群では，15万以下になる症例が9/9（100%）であるのに対し，OK-432併用群では2/6（33.3%）であり，10万以下になる症例は，単独群では5/9（55.6%）に対し，併用群では10万以下に減少した症例はなく，1例のみが10万を示した（Fig. 3）．

(4) 治療期間および照射量について：放射線単独群の脊髄総線量，照射回数，照射期間のおのおのの平均は2,592.4±722.7rad，22.6±11.6 fractions，45.3±29.0days であるのに対し，OK-



(left)　　(right)

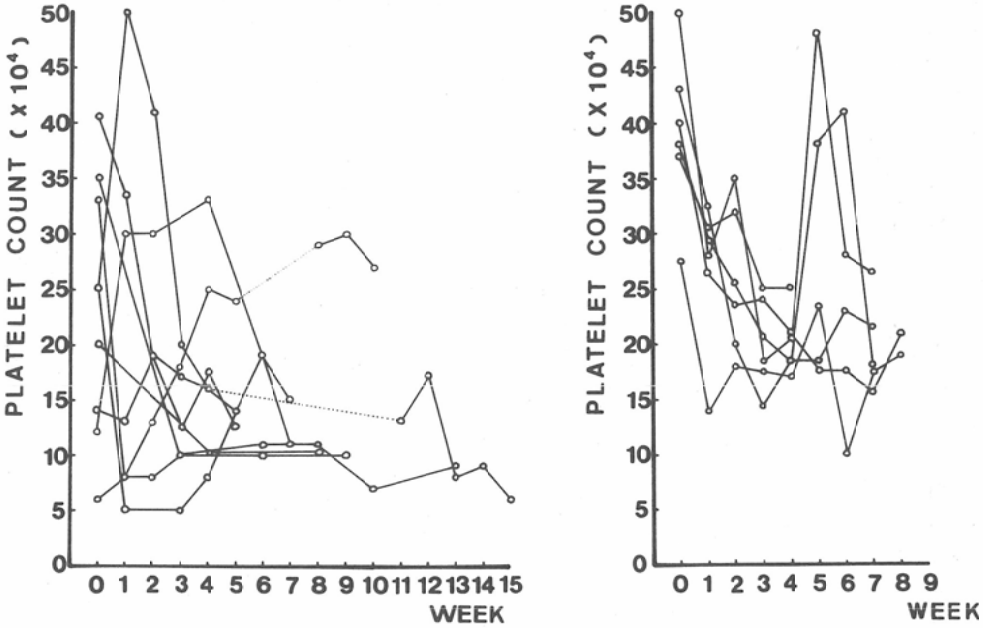
Fig. 1　Beneficial Effect of OK-432 on the Radiation Induced Depression in White Blood Cell Count. right; irradiated with OK-432, left; irradiated without OK-432



(left)　　(right)

Fig. 2　Beneficial Effect of OK-432 on the Radiation Induced Depression in Neutrophil Count. right; irradiated with OK-432, left; irradiated without OK-432

432併用群のそれは2,578.3±74.9rad, 29.3±5.8 fractions, 43.0±11.0days であった．照射単独群では，白血球減少，血小板減少のため，照射を休まなければならない症例が3/9例あったが，OK-432併用群では，食欲不振のため1回線量を減少した症例はあるが，休止しなければならなかった症例はない．



(left)　　(right)

Fig. 3 Beneficial Effect of OK-432 on the Radiation Induced Depression in Platelet Count. right; irradiated with OK-432, left; irradiated without OK-432

考　察

一般に，OK-432が抗癌剤として使用される場合，白血球数は減少せず，むしろ増加すると言われている[2)3)]．これは，OK-432が溶連菌製剤であることから当然の事と言えよう．しかし，その反面，この白血球増多症を，他の抗癌剤との併用においてむしろ好ましい作用としてとらえ，これを積極的に利用しようとする考えもある[4)~10)]．

本研究は，Medulloblastoma の放射線治療において，放射線による骨髄抑制作用を緩和する物質として OK-432を利用したものである．

Medulloblastoma は，腫瘍それ自体としては放射線感受性が高く，手術のみでは根治し得ず，放射線との併用が期待される腫瘍である．しかし，腫瘍の脊髄腔内に播種し易いと言う性質により，全脳，全脊髄への照射を行わなくてはならない．

諸外国の報告でも，Medulloblastoma の生存率は低いが[11)~13)]，全脳・全脊髄照射をすると生存率が向上すると言う報告もある[14)15)]．しかし，我国では，照射あり群の5年生存率26%，照射なし群の5年生存率20.1%[16)]と，照射の効果が差程認められているとは言えない．この事は，全脊髄照射により，患者の白血球減少，血小板減少が強く，充分な計画線量が全脳・全脊髄へ与えられない事が原因の一つと考えられる．

全脳・全脊髄照射された症例の末梢白血球数の動態は Fig. 1 の左図の如く，白血球は照射の進行につれて減少し，大部分が2,500以下に減少し，途中で照射を休まざるを得ない例もある．そのため，照射期間も長くかかる症例も多く，平均45.3日（14～108日）となっている．OK-432を併用すると，Fig. 1 の右図の如く2,500以下に減少する例もあるが，そのまま照射を続行する事ができ，照射終了時にはほぼ3,000に回復しているのが分る．

好中球数のみをプロットしてみると，Fig. 2 の如くになり，照射単独群では1,000以下に減少するものが3/9例あるが，OK-432併用群では1例もない．

好中球で桿状核球と分節核球の比をとってみる

Table 3　Ratio of Mononuclear and Polymorphonuclear Neutrophils (%)

(OK-432 group)

Patient	Period (week) after treatment							
	0	1	2	3	4	5	6	7
1) S. U.	27	31	53	29	34	30	50	40
2) M. K.	17	10	2	26	21	15	17	
3) M. T.	66	18	56	67	14	42	38	28
4) T. T.	27	11	48	9	14	42	33	26
5) K. Y.	22	25	9	25	57			
6) K. I.	22	15	43	30	52	25	37	22
Mean	30.2±17.9	18.3±8.2	34.8±24.1	29.5±21.5	32.0±19.0	30.8±11.6	35.0±11.9	29.0±7.7

(Control group)

1) T. F.	15			2			4	
2) H. I.	19							
3) M. S.	20	16	38	82	29		61	71
4) M. K.	2	3	7	4	9	1		
5) S. K.	7	39		17	20	23	13	
6) R. I.	11	18	2	22	8			
7) S. I.	3	8		31	7			
8) M. F.	12	15	14	6	12		7	5
9) H. O.	16	38		19	13	23		
Mean	11.7±6.6	19.6±13.9	15.3±15.9	28.9±25.9	14.0±7.9	15.7±12.7	21.3±26.8	28.7±36.7

と，Table 3 の如く放射線単独群 9 例の平均値の変化は，照射前の11.7±6.6に比して有意の差はない．OK-432併用群 6 例の平均値の変化も，投与前に比して有意差はなく，単独群と比較しても有意差はない（5％の危険率で）．したがって，全体としても有意差がないと考えられる．

OK-432には，血小板増加作用を有するという報告[10]があり，本報告でも，OK-432併用群では血小板の最低値は10万で，この 1 例の他 5 例では10万以下を示した例はない．

放射線単独群と OK-432併用群との全脊髄照射量，照射回数，照射日数を比較すると，Table 1 から統計的に有意差はない．しかし，個々の例で見ると，放射線単独群では3/9例に，白血球減少のため，照射を休まざるを得ない症例があった．

以上より，臨床的には OK-432を併用する事により，白血球，血小板の減少が弱められ，計画治療を遂行する事ができると考えられた．

OK-432の末梢白血球増加作用の機序としては，辺縁プール（marginal pool）からの白血球の動員[17]が先ず考えられる．しかし marginal pool からの白血球の増加のみでは，1 カ月以上も白血球，血小板の著明な減少のない状態が続く事が説明できない．

又 OK-432には，マウスにおいて400R 照射後の末梢白血球数と顆粒球数を早期に回復させるという平岡等の報告[18]もあり，OK-432の放射線防禦剤としての作用も否定できない．

今後 OK-432の投与量の改善，照射量との相関，更に治療効果につき検討の予定である．

結　語

全脊髄を照射された症例に OK-432を併用すると，

(1)　末梢白血球数，血小板数の減少は緩和される．

(2)　好中球の桿状核球と分節核球の比には有意差を認めなかった．

(3)　OK-432の併用により，全脊髄照射を目

的通り遂行できる.

稿を終るにあたり，御援助をたまわった放医研病院部の諸先生方，症例を御紹介下さった各病院の先生方，御指導をたまわった放医研障害臨床研究部長平嶋邦猛博士，同障害基礎研究部第一研究室長小林定喜博士に深謝いたします.

文　献

1) Okamoto, H., Shoin, S. and Koshimura, S.: Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. Japan J. Microbiology, 11: 332—336, 1967
2) 高橋伸一郎，小野寺良久：悪性脳腫瘍に対するOK-432の治療効果について．癌と化学療法，5：283—288，1978
3) 沢井公和，薗田精昭，大熊誠太郎，三沢信一，滝野辰郎，増田正典，森田益次，宮岡孝幸，阿部達生，川井啓市，奥田庚三，大川原康夫，中元俊夫：フトラフール坐剤とピシバニールの併用による進行癌の免疫化学療法．日本癌治療学会誌，12：328—335，1977
4) 小川一誠，後藤達彦，太田和雄：ピシバニールの抗腫瘍作用に関しての臨床的研究．癌の臨床，22：735—739，1976
5) 竹内正七，大野雅弘，金沢浩二，竹内　裕：絨毛癌の化学療法・免疫療法の併用　癌と化学療法，3：857—866，1976
6) 守田則一，永井俊治，市来輝也，塩飽徳行，友松博美，石走俊太郎，市木一雄，橋本修治：化学療法にて導入せる肺癌患者に於ける溶連菌製剤 OK-432 の1使用経験．鹿児島大医学雑誌，28：233—240，1976
7) 木村郁郎，大賀泰亮，上田暢男，安部尚蔵，渡辺達夫，杉山元治：化学療法により長期生存が期待される小細胞型未分化肺癌の2例．肺癌，14：83—89，1976
8) 前田迪郎，金山博友，飯塚保夫，清水法男，金島新一，阿部重郎，谷田　理，竹内　隆，古賀成昌：腹膜転移例に対するOK-432 (picibanil)の腹腔内投与—腹水細胞の変化を中心にして—．癌と化学療法，4：655—659，1977.
9) 星野　孝，内田温士，高橋隆幸，堀内徹郎，高島照佳，中山志郎：癌の免疫刺激剤による免疫療法．臨床免疫，8：1105—1114，1976
10) 内田温士，星野　孝，高島昭佳：OK-432 皮内接種および FT-207 との併用による腫瘍の免疫化学療法．癌と化学療法，4：827—832，1977
11) Fletcher, G.H.: Textbook of Radiology, Third edition, p. 470—473, 1980, LEA and FEBIGER, Philadelphia
12) Farwell, J.R., Dormann, G.J. and Flannery, J.T.: Central nervous system tumors in children. Cancer, 40: 3123—3132, 1977
13) Gjerris, F., Klee, J.G. and Klinken, L.: Malignancy grade and long-term survival in brain tumors of infancy and childhood. Acta Neurol. Scand., 53: 61—71, 1976
14) Landberg, T.G., Lindgren, M.L., Cavallin-Stahl, E.K., Svahn-Tapper, G.O., Sundbarg, G., Garwicz, S., Lagergren, J.A., Gunnesson, V.L., Brun, A.E. and Cronqvist, S.E.: Improvements in the radiotherapy of medulloblastoma, 1946—1975. Cancer, 45: 670—678, 1980
15) Tokars, R.P., Sutton, H.G. and Grien, M.L.: Cerebellar medulloblastoma Results of a new method of radiation treatment. Cancer, 43: 129—136, 1979
16) 脳腫瘍全国統計委員会：脳腫瘍全国集計調査報告，2：83—84，1969，1970，1974，1975
17) 小川一誠，尾山　諄，後藤達彦，太田和雄：溶連菌製剤 OK-432．医学のあゆみ，91：498—504，1974
18) 平岡篤信，大久保直，釜本隆行，吉田弥太郎，山岸司久，内野治人：造血幹細胞と OK-432．日本血液学会雑誌，44：204，1981