

Title	二重盲検法による放射線治療の副作用に対するチステイン製剤の臨床的研究
Author(s)	大島, 敏美; 築山, 巖; 三尾, 明彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(5), p. 444-462
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18934
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

二重盲検法による放射線治療の副作用に 対するチステイン製剤の臨床的研究

東京通信病院放射線科

大島 敏美 築山 巖 三尾 明彦

横浜市立大学医学部放射線科

伊 東 乙 正 菅 原 正 敏

群馬大学医学部放射線科

永井 輝夫 新部 英男 村上 優子

群馬ガンセンター放射線科 (婦人科)*

戸部 龍夫 小出 保爾* 広野 正啓*

前橋日赤病院放射線科

小 池 脩 夫

関東労災病院放射線科

古 田 敦 彦

三楽病院放射線科

松 本 泰 二

(昭和51年9月27日受付)

(昭和51年11月8日最終原稿受付)

Double blind test of L-cysteine for protection against
radiation-induced side effects in man

by

Toshimi Ohshima, Iwao Tsukiyama and Akihiko Mio

Department of Radiology, Tokyo Teishin Hospital

Otomasa Ito and Masatoshi Sugawara

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Yokohama City University

Teruo Nagai, Hideo Niibe and Yuko Murakami

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Gunma University

Tatsuo Tobe, Yasuji Koide and Masahira Hirono

Department of Radiology (Gynecology), Gunma Cancer Center Hospital

Nobuo Koike

Department of Radiology, Maebashi Red Cross Hospital

Atsuhiko Furuta

Department of Radiology, Kanto Rosai Hospital

Taiji Matsumoto

Department of Radiology, Sanraku Hospital

Research Code No.: 699

Key Words: Radiotherapy, Side effect, L-cysteine, Double blind test

Examinations were made on the possible role of L-cysteine as a protective agent against radiation-induced side effects during radiotherapy, using the double-blind test. L-Cysteine (80 mg/capsule of active ingredient) or placebo (lactose) was administered to a total of 127 patients with breast cancer (postoperative irradiation) or uterine cervical cancer (post-operative and intracavitary irradiation). The irradiation field and radiation dosage were kept constant in these cases, and resultant data were analyzed statistically. Some of the results obtained are summarized below.

1) L-Cysteine was effective in 49.3% of all patients and in 52.0% of patients with breast cancer, the difference from the placebo group being statistically significant.

2) Decrease in the white blood cell count was less in the group given L-cysteine than that given placebo, and this difference was significant especially in the 3rd week for all cases. Significant difference was also noted in the 2nd week for postoperative irradiation and in the 2nd and 3rd weeks for postoperative and intracavitary irradiation for uterine cervical cancer. Decrease of white blood cell count to less than 3,000 was significantly small in the group given L-cysteine than in the placebo group.

3) L-Cysteine also showed less effect on the white blood cell picture compared to the placebo, and a considerable difference was observed in lymphocytes during the 4th to 6th week.

4) The values of hematocrit and platelets remained within normal limits, but the values in the group treated with L-cysteine was considerably different ($0.05 < P < 0.10$) from those in the placebo group during the 2nd, 4th, and 6th week.

5) The blood sedimentation rate was more stable in the group given L-cysteine than in the placebo group, and considerably different ($0.05 < P < 0.10$) in the 2nd week and significantly different in the 6th week compared to the control.

6) No difference was observed in the two groups regarding the values of alkaline phosphatase, GOT, GPT, LDH, creatinine, and urea-nitrogen. The total serum protein level was generally within its normal range but, while the group given L-cysteine tended to show a stable value, the values in the placebo group tended to be larger and the values in the 6th week showed a considerable difference from the medicated group.

7) Anorexia was significantly less in the group given L-cysteine, especially in the 3rd week.

These results suggest that L-cysteine can serve as a protective agent against the side effects of radiotherapy.

緒 言

悪性腫瘍患者の放射線治療に際し、白血球の減少や宿酔等の副作用のために治療の中断を余儀なくされることは決して少なくない。これら副作用防止の目的でアミノ酸製剤、チトクロームC等³⁶⁾

種々の薬剤が開発されてはいるが、未だ確実な効果を期待できるものはないようである。Patt²⁸⁾~³⁰⁾により L-cysteine に放射線防護作用のあることが、また Bacq¹²⁾により cystenamine (MEA) には更に強力な防護効果のあることが発見されて以

来、放射線生物学にとつてかかる SH 化合物は一躍興味为中心的的存在となつてきた。これら SH 化合物が放射線防護効果をもつ以上、これを放射線治療の際の副作用防止の目的に応用しようと考えつくのは当然の理であろう。現在放射線生物学的にみて放射線防護効力をもつ SH 化合物の代表は、AET, MEA および L-cysteine の三者であり、その防護効果はその強さから考えると AET, MEA, L-cysteine の順になるが、AET および MEA は薬剤それ自身のもつ強い副作用のため、現在臨床使用には耐えず、放射線防護の目的で臨床的に使用される SH 化合物はもつばら L-cysteine^{57)8)~11)16)17)20)26)27)41)~48)} や Glutathione¹²⁾¹⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾³²⁾ に限られている。

我々は悪性腫瘍患者の放射線治療に際し、その副作用防止の目的に L-cysteine を用い防護効果のあることをすでに発表しているが²¹⁾²²⁾、これらはいずれも悪性腫瘍の種類も多岐にわたり、しかも open study を採用しているのでやや客観性に乏しいうらみがあつた。そこで、今回対象を照射野の大きさ、および線量が比較的一定している術後乳癌および子宮頸癌（術後および腔内照射）に限定し、これらに対し二重盲検法による L-cysteine の副作用防止効果を横浜市大（医）以下6施設の協同のもとに検討し、一応の知見を得たので報告する。

試験方法

1. 対象

照射野および線量がほぼ一定していることから対象は術後乳癌、子宮頸癌（術後および腔内照射）の患者で、照射前、血液検査、腎機能、肝機能が原則として正常な症例に限定し、東京逡信病院、横浜市大、群馬大、前橋日赤病院、関東労災病院、三楽病院の各放射線科、群馬ガンセンター婦人科の計7施設の外来および入院患者を対象とした。

しかし投薬前すでに放射線、制癌剤による治療を受け、その影響が残存していると考えられる症例、血液、腎、肝に影響を与えらるる考えられる合併症のある症例は対象から除外した。また、臨床

効果の検討には乳癌（術後照射）、子宮頸癌（術後照射）、子宮頸癌（腔内+外部照射）の3群および一括した全症例で検討するのが妥当であろうという意見の一致をみた。

2. 試験薬剤および投与方法

試験薬剤ハイチオールカプセル（以下 C-G）（エスエス製薬株式会社製）は1カプセル中に L-cysteine 80mg を含有し、またこれと外観上全く識別不能な placebo は乳糖のみを含むことが、それぞれ昭和大学薬学部薬品分析学教室（主任 辻教授）のもとで定量確認されている。

上記2試験薬を二重盲検用の薬剤として用い、それぞれ1回2カプセルを毎食後1日3回投与した。L-cysteine の放射線防護効果は、照射前投与が有効であるという理由から第1回の投薬は少なくとも照射前1時間以上の間隔をもたせるように指示した。

3. 投与期間および観察期間

薬剤の投与は照射中の全期間とし、1週間（5～9日）ごとにその臨床効果を観察し、全期を通じて所定の調査用紙に記入した。

4. 照射法

照射装置は⁶⁰Co 遠隔照射（ライナック、ベータトロン、¹³⁷Cs でも可）を用い、術後乳癌症例に対しては、鎖骨上下窩と腋窩を含む照射と胸壁に対する切線照射を原則とし、また、術後子宮頸癌に対しては前後2門の大照射野による照射を行ない総線量は1病巣あたり5,000rad 以上を原則とした。さらに、小線量による腔内照射に外部照射を併用する症例も含めた。

5. 併用剤

薬剤投与期間中全例に制癌剤、アミノ酸輸液、造血剤など血液に対して影響のある薬剤および輸血の併用を禁止した。

6. 効果判定

試験開始前の研究会で、効果の判定は放射線照射完了まで、主として白血球数の経過観察を中心にさらに他の血液所見、腎・肝機能等の検査値をも参考に総合判定を下すのが適当との意見の一致をみた。

総合判定に関する基準としては、白血球数の前値をほとんど下廻ることなく経過するか、かえつて増し、しかも担当医が他の検査値に大きな変動をきたさなかつたと判断した症例を著効(卅)、白血球数の前値をわずかに下廻り、しかも担当医が他の検査値に大きな変動をきたさなかつたと判断した症例を有効(十)、白血球数の前値をかなり下廻るが3,000を割ることなく、照射を完了でき、しかも担当医が他の検査値に大きな変動をきたさなかつたと判断した症例をやや有効(土)、前値を

大幅に下廻り、照射の継続が危ぶまれた症例および照射開始2週間以内に白血球数が3,000を割るかあるいは検査値の変動が大きい場合、治療が不能の症例を無効(一)とし、所定の調査用紙に担当医が記入した。

調査用紙は各症例ごとに一枚とし、薬剤番号、施設名、担当医師名、カルテ番号、被験者名、性別、年齢、外来・入院別、体重、体格、病名、病期、治療装置、照射法、1回病巣線量、総病巣線量、血液所見、腎機能、肝機能、自覚症状、皮膚

Table 1. Cases of completed, drop-out, and excluded

	C-G*	Placebo	Total	χ^2 test
Completed cases				$\chi^2_3=1.092(N.S.)$
Breast ca.	25	26	51	
Uterine cervical ca. (postoperative irradiation)	26	18	44	
Uterine cervical ca. (intracavitary irradiation)	16	16	32	
Sub-total	67	60	127	
Dropped-out cases				$\chi^2_6=5.446(N.S.)$
Using other drug (Antibiotic etc.)	1	4	5	
Serum hepatitis	0	1	1	
Absence without known reason	2	2	4	
Aggravation of condition	1	1	2	
Infection	2	5	7	
Sub-total	6	13	19	
Excluded case				
Change in clinical field	1	0	1	
Total	74	73	147	

Note: Significant difference between the completed and dropped-out cases: $\chi^2_3=2.178(N.S.)$

$$\chi^2_{(0.05,1)}=3.841 \quad \chi^2_{(0.05,2)}=5.991 \quad \chi^2_{(0.05,5)}=11.070$$

* Hythiol capsule

Table 2. Test design: hospitals and cases

Diseases	Breast ca.			Uterine cervical ca. (postoperative)			Uterine cervical ca. (intracavitary)			Total
	C-G	Placebo	Omitted	C-G	Placebo	Omitted	C-G	Placebo	Omitted	
Gunma Cancer Center	0	0	0	0	0	0	7	8	3	15
Gunma University	2	2	0	1	1	1	9	8	4	23
Tokyo Teishin Hospital	5	5	0	1	1	0	0	0	0	12
Kanto Rosai Hospital	3	2	2	6	4	2	0	0	0	15
Sanraku Hospital	4	6	0	7	3	1	0	0	0	20
Yokohama City University	11	11	4	11	9	2	0	0	0	42
Total	25	26	6	26	18	6	16	16	7	127
	51			44			32			

反応, 薬剤の副作用, 医師の総合判定の記載欄を設けた。

7. 薬剤の割り付けと Key code の保管

C-G と placebo は controllerが無作為に割り付けしたうえ, 臨床試験が完了し, 担当医師全員出席のもとに全症例の検討が終了するまでその Key codeを controller のもとに密封保管した。

8. Key code の開票および推計学的解析

調査用紙は集計され, 試験担当医全員の出席のもとに効果判定の再確認, 脱落症例, 除外症例, 解析の対象になりえぬ症例の取り扱い等について検討が行なわれた。その後, controller が Key codeを開票し推計学的解析を行なった。

臨床成績

Table 3. Background of two groups

Diseases	Breast ca.		Uterine cervical ca. (postoperative)		Uterine cervical ca. (intracavitary)		All cases	
	C-G	Placebo	C-G	Placebo	C-G	Placebo	C-G	Placebo
Age (years)								
Below 30 years	4	2	1	0	1	1	6	3
40	13	16	5	5	0	0	18	21
50	7	5	9	2	5	4	21	11
60	0	3	5	8	6	3	11	14
70	1	0	6	3	4	7	11	10
Over 80	0	0	0	0	0	1	0	1
Total	25	26	26	18	16	16	67	60
	51		44		32		127	
Physical condition								
Strong	3	7	6	2	0	0	9	9
Common	20	18	17	13	14	14	51	45
Weak	2	1	3	3	2	2	7	6
Total	51		44		32		127	
Stage O (early)	0	0	1	0	0	0	1	0
I	9	7	6	2	3	3	18	12
II	11	15	9	6	1	8	21	29
III	2	2	6	10	12	3	20	15
IV	0	0	2	0	0	1	2	1
Uncertain	3	2	2	0	0	1*	5	3
Total	25	26	26	18	16	16	67	60
	51		44		32		127	
Ray source								
⁶⁰ Co	12	14	15	8	0	0	27	22
⁶⁰ Co+E-rays**	12	11	0	0	0	0	12	11
⁶⁰ Co+X-ray	1	0	0	0	0	0	1	0
X-ray	0	1	11	10	0	0	11	11
¹³⁷ Cs	0	0	0	0	7	8	7	8
²²⁶ Ra	0	0	0	0	8	6	8	6
²²⁶ Ra+X-ray	0	0	0	0	0	2	0	2
²²⁶ Ra+E-rays	0	0	0	0	1	0	1	0
Total	25	26	26	18	16	16	67	60
	51		44		32		127	

* Stump recidivation

** E-rays: Electron rays

I. 基礎解析

1. 脱落および除外例

昭和48年5月より昭和50年3月までの期間に前述の7施設を訪れた乳癌の術後、子宮頸癌の術後および腔内照射の被験症例はそれぞれ58, 50, 39例で総計147例であつた (Table 1). このうち脱落は19例であつたが、これらの内訳は Table 1に示すごとく、造血剤、抗生剤の併用のやむなきに至つたもの5例、投薬後來院しなかつたもの4例、感染症を併発したもの7例、血清肝炎を併発したもの1例、全身状態悪化のため投薬不可能となつたもの2例で、内訳は C-G 投与群6例、placebo 投与群13例で試験完了127例と比較し検定上差がないという結論を得た。なお薬剤非服用群と判定した1例 (他科へ転科) は研究会で除外例とした。

2. 施設別症例

脱落症例19例および除外例1例を除いた127例について各施設における C-G 投与群と placebo 投与群の内訳をみると、Table 2に示すように C-G

投与群67例 placebo 投与群60例で病名、施設別による薬剤の割付けに偏りはみられなかつた。

3. 年齢別

Table 3のごとく年齢を30~80代の6群に分け、各年齢層における各病名について C-G 投与群と placebo 投与群の分布状態について検定したが、偏りはみられなかつた。

4. 体格

試験開始前の研究会で体格を強健、普通、虚弱に区分するように申し合わせたか、この点につき全症例、乳癌、子宮頸癌 (術後、腔内照射) について、C-G, placebo 投与群に偏りはみられなかつた (Table 3)。

5. 病期

病期をI~IV期に分けたところ、各疾患について、C-G と placebo 投与群の分布状態に偏りはみられなかつた (Table 3)。

6. 線源

⁶⁰Co, ライナック, ベータトロン, ¹³⁷Cs, ²²⁶Ra の単独照射または併用照射を行なつたが、C-G 投

Table 4. Global judgement

Classification of cases	Judgement Drug	Effective		Ineffective			Total	Effective rate (excluding dropped-out cases)	Fisher's exact values	
		++	+	±	-	Omitted			20%	60%
Breast ca.	C-G	5	8	4	8	2	27	52.0%		P=0.060 ^a I=0.046*
	Placebo	3	4	7	12	4	30	26.9%		
	Total						57			
Uterine cervical ca. (postoperative)	C-G	2	9	3	12	1	27	42.3%		P=0.389 I=0.215
	Placebo	2	4	5	7	5	23	33.3%		
	Total						50			
Uterine cervical ca. (intracavitary)	C-G	2	7	2	5	4	20	56.3%		P=0.362 I=0.424
	Placebo	3	4	3	6	3	19	43.8%		
	Total						39			
All cases	C-G	9	24	9	25	7	74	49.3%		P=0.050* I=0.026*
	Placebo	8	12	15	25	12	72	33.3%		
	Total						146			
Breast ca. Uterine cervical ca. (postoperative)	C-G	7	17	7	20	3	54	47.1%		P=0.062 ^a I=0.024*
	Placebo	5	8	12	19	9	53	29.5%		
	Total						107			
Uterine cervical ca. (postoperative and intracavitary)	C-G	4	16	5	17	5	47	47.6%		I=0.279 P=0.121
	Placebo	5	8	8	13	8	42	38.2%		
	Total						89			

* Significant (5%)
^a " (10%)

と群, placebo 投与群にとくに偏向する結果は得られなかつた (Table 3).

7. 検定方法

放射線療法時, 副作用の指標である血液, 生化学的検査および自覚症状について, C-G 投与群, placebo 投与群との間に異常値の発現, 検査値の推移, 自覚症状の変化に差異があるかどうか検討した. 症例数は照射期間が経つにしたがい, 照射が完了するため順次減少がみられ, また照射完了まで毎週1回の検査がすべての症例に対して行なわれているわけではなく, 以上全期間を通して完全なデータを要求することはとうてい無理である. したがつて各週の検査は毎回独立したものと考え, 各週時ごとの群間比較は独立対とみなし, 検定方法はF検定 (分散比), t検定 (平均値の差), 順位検定を用いた.

とくに C-G 投与あるいは placebo 投与により, 各観測値の分散が異なることが推測される. この意味より, 各観測値のF検定 (分散比) を行ない, 分散が異なる場合はノンパラメトリック法を, その他の場合はt検定を用いた. なお, 検定は有意水準5%で行なつた. また, 10%有意水準もこの場合, かなりの差として考慮した.

8. 小括

以上のように乳癌, 子宮頸癌 127例に対し, 二重盲検法にしたがい無作為に割り付けられた C-G と placebo 投与群は臨床施設, 年齢, 病期, 体格, 線源に関しいずれかに特に偏向するような分布状態を示す結果は得られなかつた (Table 2, 3). また脱落例もとくに問題となる数ではなく, 今回の臨床試験について推計学的にその薬効の判定を下すことに差支えないと思われる.

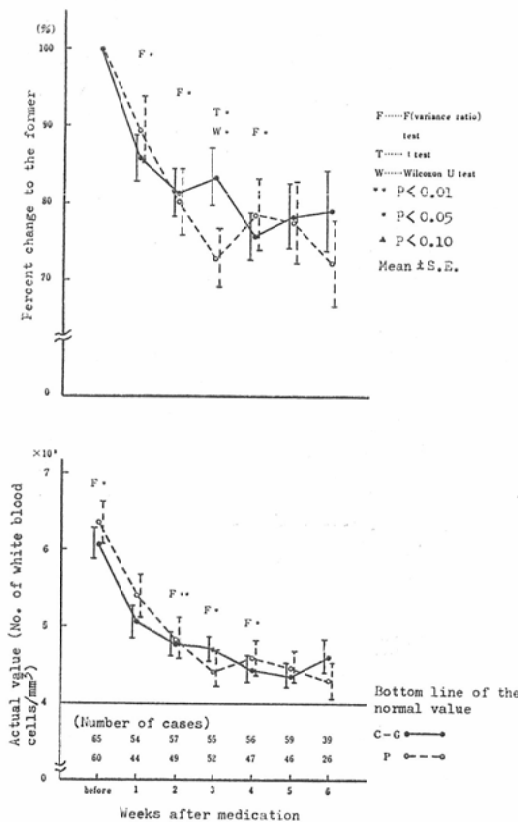


Fig. 1. White blood cell count (all cases)

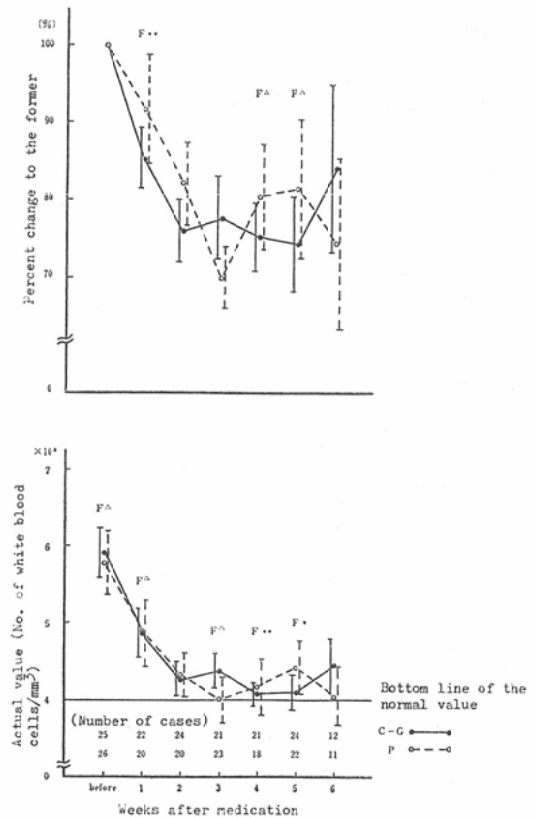


Fig. 2. Breast carcinoma

II. 臨床結果の解析

1. 効果の総合判定

著効, 有効を有効群としてまとめると結果は Table 4 に示すごとく, 全症例で C-G 投与67例中有効33例, 無効34例すなわち有効率49.3%, placebo 投与60例では有効20例, 無効40例すなわち有効率33.3%となり, C-G 投与群の有効率が placebo 投与群のそれに比しあきらかに優れていた ($P_0 = 0.050$). 次に脱落例の取り扱いに関して, 全例改善がみられないと推測して脱落の全例を無効に加えた場合には C-G の有効率は44.6%, placebo の有効率は27.8%となり有効率は低下するが, Fisher の直接法による確率計算では C-G の有効率はあきらかに高いといえる ($P_0 = 0.026$).

各疾患別すなわち乳癌, 子宮頸癌 (術後および

腔内照射) に層別すると, 乳癌に対してはかなりの差がみられた ($P_0 = 0.060$) が, その他の疾患では C-G 投与群の有効率は placebo 投与群に比して高かつたが, 検定上有意差はみられなかつた.

また, 乳癌・子宮頸癌 (術後) 照射群および子宮頸癌 (術後・腔内) 照射群について C-G 投与群, placebo 投与群の検定を行なつた結果, 前者についてはかなりの差 ($P_0 = 0.062$) がみられ, 脱落を無効群に入れると有意差がみられた ($P_0 = 0.024$). しかし, 後者については C-G 投与群の有効率は placebo 投与群に比して高いが, 検定上有意差はみられなかつた.

2. 血液・生化学的検査および自覚症状

効果の総合判定では乳癌, 乳癌・子宮頸癌 (術

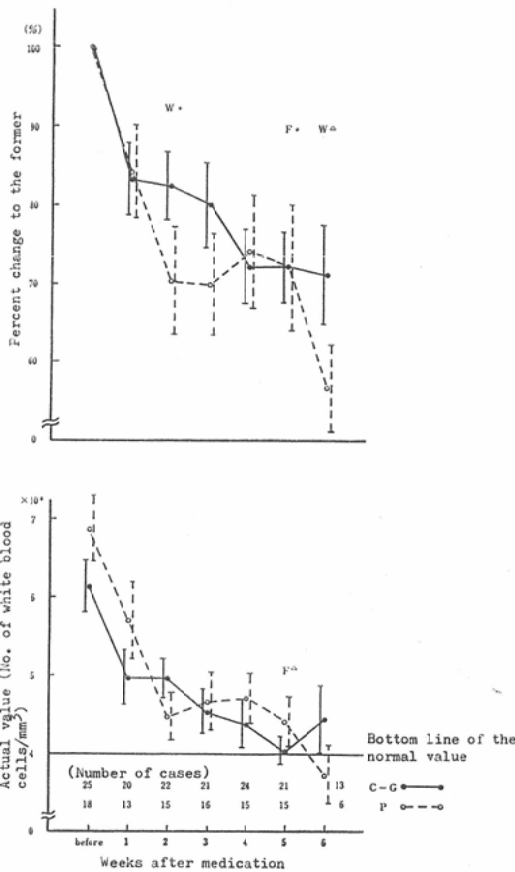


Fig. 3. Uterine cervical carcinoma (postoperative)

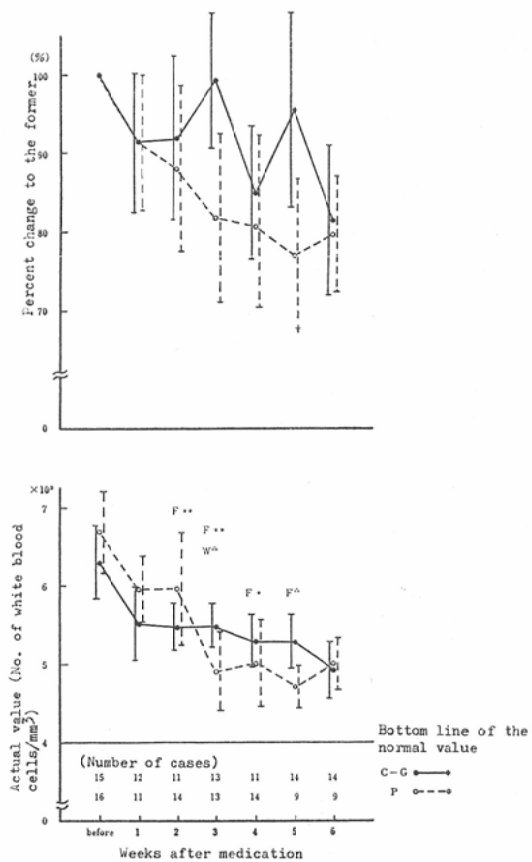


Fig. 4. Uterine cervical carcinoma (intracavitary irradiation)

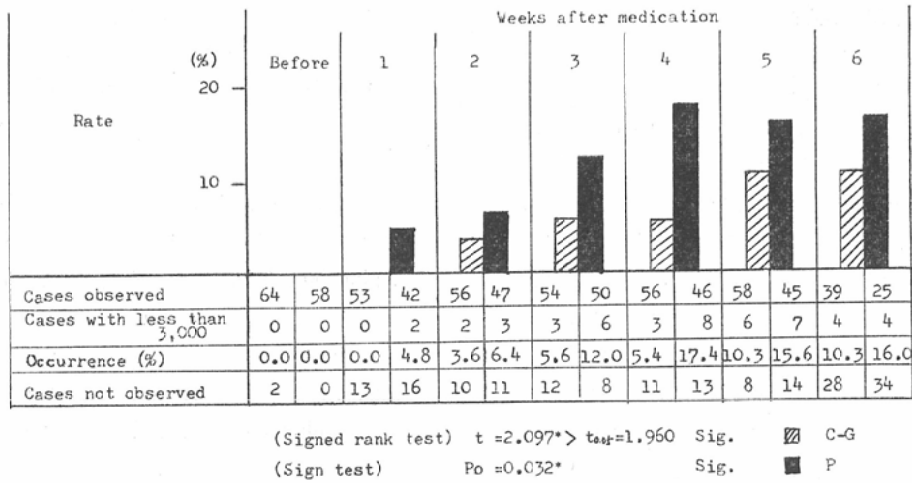


Fig. 5. Incidence of leukopenia (below 3000)

後) 照射に対する C-G の効果が placebo のそれに比し優れた成績を示したが、さらに比較的客観性のある血液、生化学的検査について検討した。

今回、検査を行なった項目は血液検査(白血球数、白血球百分率、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、血小板、血沈、血清総蛋白)、肝機能(AI-P, GOT, GPT, LDH)、腎機能(尿素窒素、クレアチニン)、自覚症状(悪心、嘔吐、食欲不振、全身倦怠感、皮膚反応、下痢)であり、これらの項目につき C-G と placebo 投与の差について比較検討し、その結果を以下に記す。

【1】血液検査

(1) 白血球

白血球数をそのまま図示した場合、Fig. 1~4のごとく投与前にすでにかかなりの差がみられたので、以下白血球は前値に対する比率を検討した結果を報告する。

a. 白血球数の経過

全症例では C-G 投与群は placebo 投与群に比較して減少傾向がゆるやかで、3週目では有意差をもつて白血球の減少が少なかった (Fig. 1). 疾患別にみると乳癌、子宮頸癌(術後・腔内照射)についても同様に、C-G 投与群は placebo 投与群に対し減少傾向がゆるやかで、子宮頸癌(術後照射)では2週目に有意差を、6週目にかかなりの差

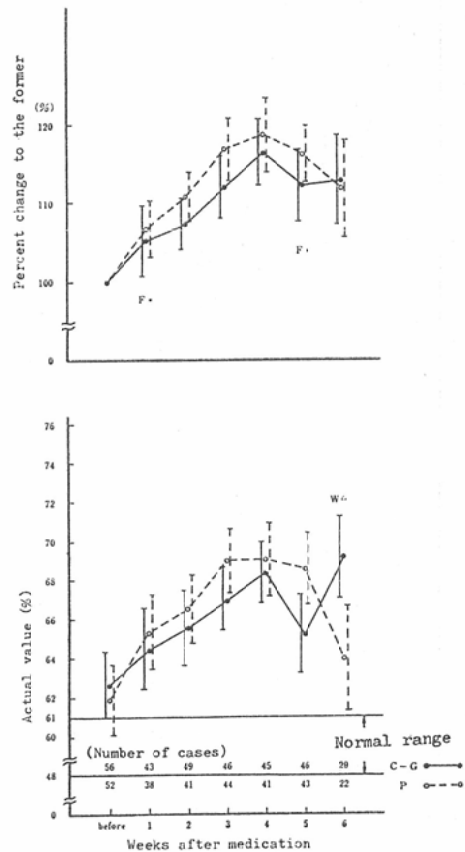


Fig. 6. Neutrocytes

を、子宮頸癌（腔内照射）ではバラツキが多く差はみられないが、C-G 投与群の減少はゆるやかであつた (Fig. 2~4). なお、子宮頸癌だけに限定しても、2および3週目に有意差を術後照射（乳癌、子宮頸癌）でも3および6週目にかんがりの差を認めた。

b. 白血球数 3,000未満の出現率

Fig. 5のごとく、白血球数 3,000未満の異常値が各週にわたつて発生し、その発現率が棒グラフ（異常値例/検査例）で示されているがウイルコ

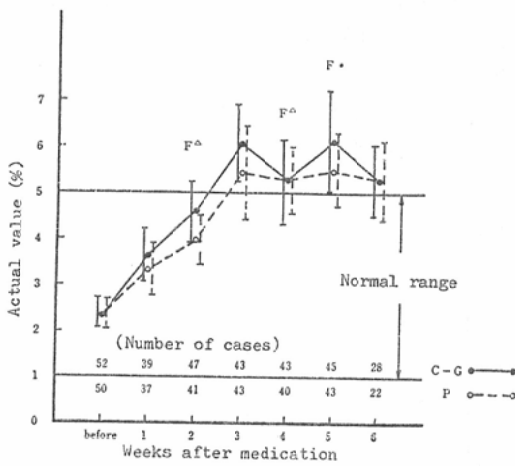


Fig. 7. Acidocytes

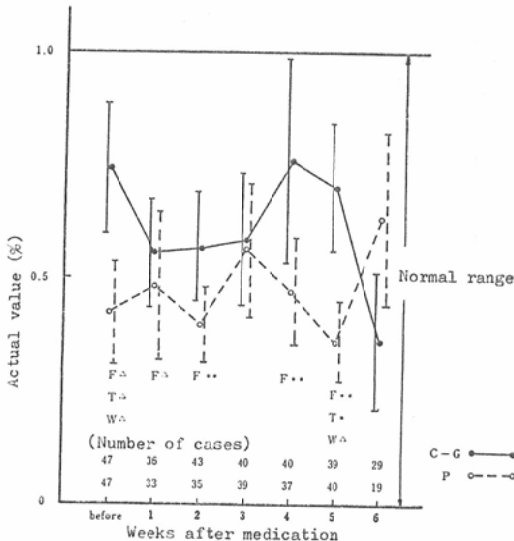


Fig. 8. Basocyte

クソンの順位検定（サイン・ランクテスト）、符号検定では全投与期間中、有意差をもつて C-G 投与群が placebo 投与群に比較して発現率が少ないといえる ($P_0 < 0.05$).

なお、照射前（投与前）白血球数が 3,000以上の各患者ごとの照射全期間中における異常値（3,000未満）の発現回数を調べてみたところ、1回以上の発現率は、C-G 投与群18.2%、placebo 投与群27.6%で、前者の方が異常値の発現回数が少なく、とくに乳癌についてはかなりの差を認めた。ただし、照射前に 3,000未満の症例は C-G 1例、placebo 2例であつた。

c. 分散比に関する検討

放射線治療下における C-G, placebo 投与による白血球数の変動を調べると (F検定)、分散が違ふところがみられ、C-G 投与群の分散は placebo 投与群に比較し大部分小さいと考えられる。このことは、C-G 投与群は全投与期間中白血球数の変動の幅が小さく、このことも治療を完了させるひとつの要因と考えたい。

d. 百分率

i) 好中球

C-G 投与、placebo 投与群に差はみとめられなかつた (Fig. 6).

ii) 好酸球

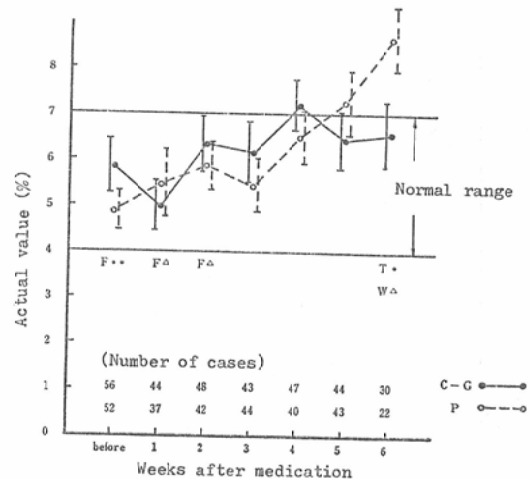


Fig. 9. Monocyte

C-G 投与, placebo 投与群ともにやや上昇傾向を示したが, 両者間に差は認めなかつた (Fig. 7).

iii) 好塩基球

C-G, placebo 投与群の初期値にかなりの差がみられたが, いずれも正常範囲内であつた (Fig. 8).

iv) 単球

両群ともゆるやかな上昇傾向を示し, C-G 投与群は全週を通し平均値が正常域に入っているのに対し, placebo 投与群は6週目に正常範囲外に変動し6週目でかなりの差を認めた (Fig. 9).

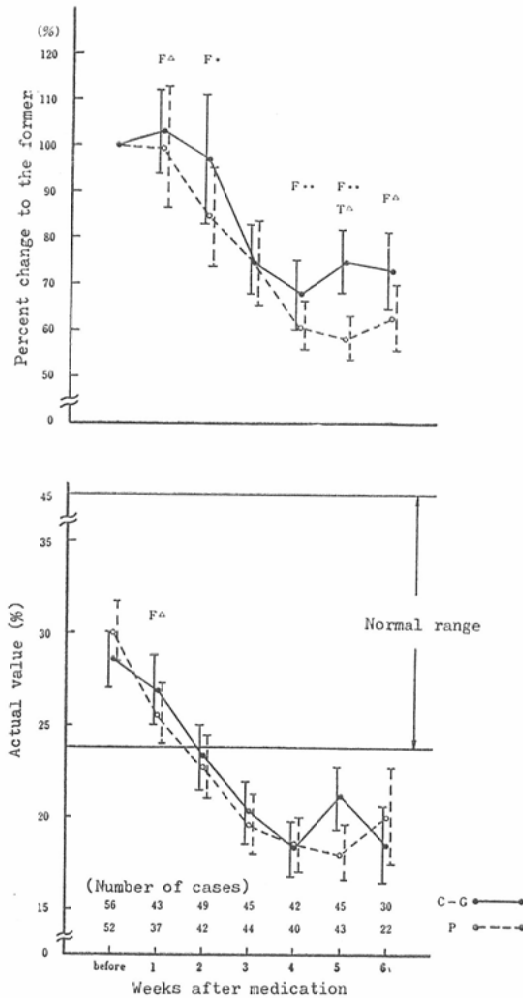


Fig. 10. Lymphocytes

v) リンパ球

C-G 投与群, placebo 投与群で初期値に多少の差を認めるので, 初期値に対する比率について調べると, 4~6週目に改善傾向を認め C-G 投与群は placebo 投与群に比較し高値を示した (Fig. 10).

(2) 赤血球系

a. ヘマトクリット

両群間にほとんど差はなく正常域内であつたが, 初期値に対する比率について調べた場合, 2, 4週目でかなりの差をもつて C-G 投与群が高値を示した (Fig. 11).

b. ヘモグロビン

両群ともに照射前は正常域内であつたが, 照射後ゆるやかな減少傾向を示し, 両群間に差は認められなかつた (Fig. 12).

c. 赤血球数

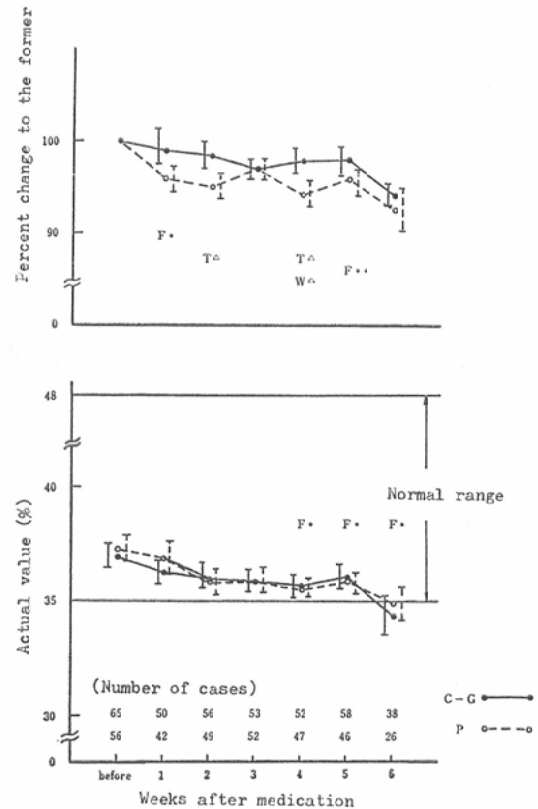


Fig. 11. Hematocrit value

Table 5. Incidences of abnormality in creatinine, Al-p, and LDH

	Creatinine		Al-p		LDH	
	C-G	Placebo	C-G	Placebo	C-G	Placebo
Cases with normal value before irradiation						
More than 3 times	0	0	0	0	1	1
2 times	0	1	2	1	0	1
1 time	2	2	4	3	6	6
zero	43	35	50	48	49	43
Total	45	38	56	52	56	51
Rate	4.4%	7.9%	10.7%	7.7%	12.5%	15.7%
Cases with abnormal value before irradiation						
More than 3 times	0	0	1	1	2	0
2 times	0	0	1	1	1	0
1 time	0	0	3	1	2	3
zero	1	0	3	2	3	4
Total	1	0	8	5	8	7
Improvement rate	100%	0%	37.5%	40.0%	37.5%	57.1%

照射前は両群ともに正常域内にあり、照射とともにゆるやかな減少傾向を示すが、C-G 投与群はよりゆるやかであつた (Fig.13).

d. 血小板

両群ともに正常域内の変動であるが、C-G 投与群は placebo 投与群に比較し減少は少なかつた (Fig.14).

初期値に対する比率を調べた場合、C-G 投与群は上昇傾向にあるのに対し、placebo 投与群は下降傾向を示し、6週目にかんりの差を認めた。

e. 血沈値

C-G 投与群は全般に安定しているが、placebo 投与群は大きな数値をとる傾向を示し、6週目ではかなりの差を示し、初期値に対する比率をみると2週目にかんりの差を、6週目に有意差を認めた (Fig.15).

【2】肝機能

(1) Al-P

各施設で検査方法 (単位) が異なるため、異常値発生率で集計したが差を認めなかつた (Table 5).

(2) LDH

各施設で検査方法 (単位) が異なるため、異常

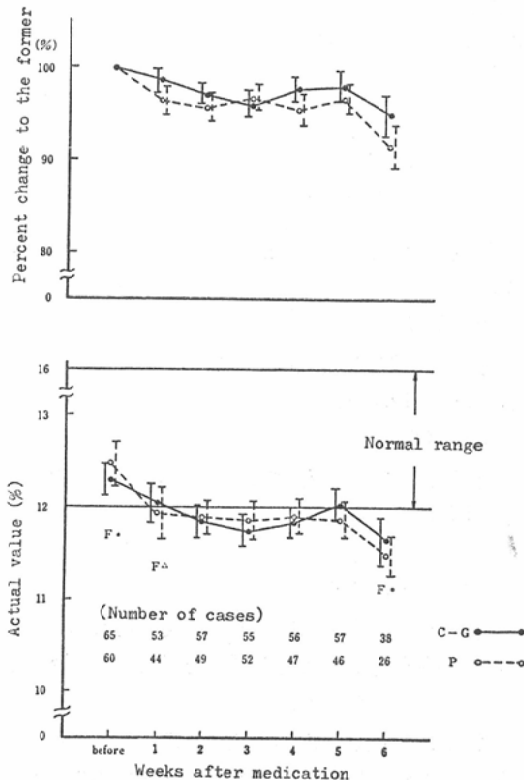


Fig. 12. Hemoglobin

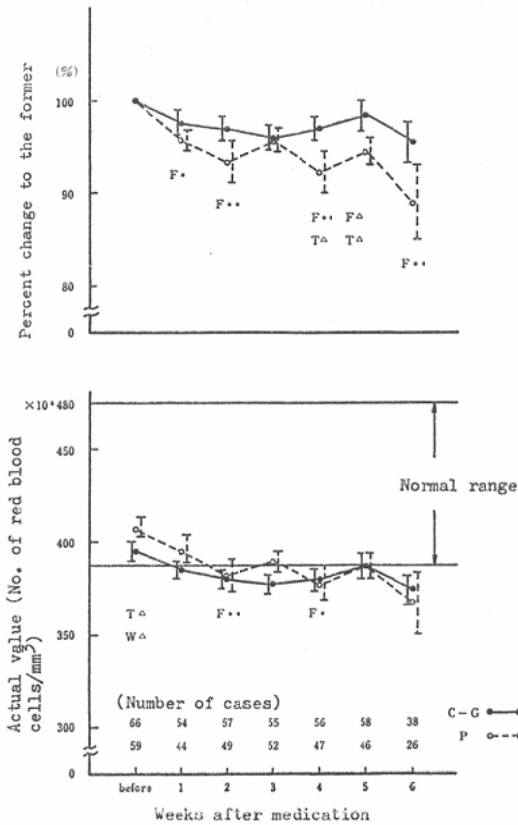


Fig. 13. Red blood cells

値発生率で集計したが差を認めなかつた (Table 5).

(3) GPT

ともに正常域内の変動であり、差は認められなかつた (Fig.16).

(4) GOT

両群ともに正常域内であり、差はみられなかつた (Fig.16).

【3】腎機能

(1) 尿素窒素

両群ともに正常域内であり、差は認められなかつたが C-G 投与群は安定傾向を示した (Fig.17).

(2) クレアチニン

各施設で検査方法 (単位) が異なるため、異常値発生率で集計をした結果、差を認めなかつた (Table 5).

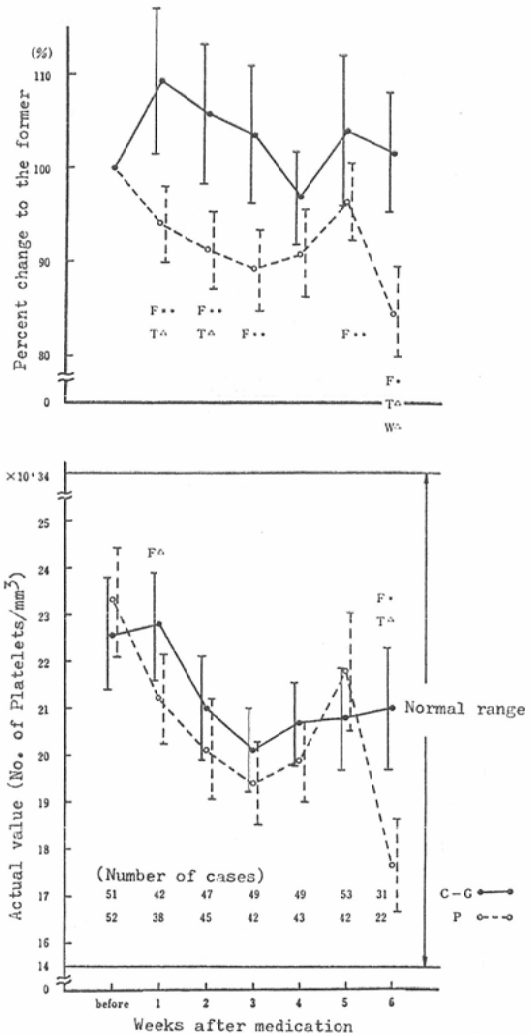


Fig. 14. Platelets

(3) 血清総蛋白

両群ともに正常域内で差は認められなかつたが、初期値にすでに差がみられる ($P < 0.05$) ので初期値に対する比をとつた場合、C-G 投与群は placebo 投与群に比較して安定傾向を示した (Fig.18).

【4】自覚症その他

自覚症として悪心、嘔吐、食欲不振、全身倦怠感、下痢、他覚症として皮膚反応を各週ごとに観察した結果、悪心、嘔吐、全身倦怠感、下痢、皮膚反応については差はみられなかつた。しかし、

Table 6. Subjective symptoms

Symptoms	1 W			2 W			3 W			4 W			5 W			6 W									
	Severe	Light	Rate	Severe	Light	Rate	Severe	Light	Rate	Severe	Light	Rate	Severe	Light	Rate	Severe	Light	Rate							
Nausea	C-G	0	3	67	4.5%	1	4	67	7.5%	1	7	67	11.9%	0	5	66	7.6%	1	6	62	11.3%	0	1	44	2.3%
	P	0	1	60	1.7%	0	2	60	3.3%	0	3	60	5.0%	0	3	58	5.2%	1	3	57	7.0%	0	2	35	5.7%
Vomiting	C-G	0	3	67	4.5%	1	2	67	4.5%	0	0	67	0.0%	0	1	66	1.5%	1	1	62	3.2%	0	1	44	2.3%
	P	0	2	60	3.3%	0	1	60	1.7%	0	2	60	3.3%	0	1	58	1.7%	0	1	57	1.8%	0	1	35	2.9%
Anorexia	C-G	0	4	67	6.0%	2	9	67	16.4%	0	7	67	10.4%	1	11	66	18.2%	1	11	62	19.4%	0	5	44	11.4%
	P	0	8	60	13.3%	3	9	60	20.0%	4	11	60	25.0%	3	11	58	24.1%	1	12	57	22.8%	0	8	35	22.9%
General weariness	C-G	0	4	67	6.0%	0	11	67	16.4%	0	9	67	13.4%	1	15	66	24.2%	1	14	62	24.2%	1	7	44	18.2%
	P	0	4	60	6.7%	1	6	60	11.7%	2	9	60	18.3%	2	8	58	17.2%	0	9	57	15.8%	0	5	35	14.3%
Skin reaction	C-G	0	1	67	1.5%	0	2	67	3.0%	0	6	67	9.0%	0	11	66	16.7%	2	18	62	32.3%	1	11	44	27.3%
	P	0	0	60	0.0%	1	0	60	1.7%	0	6	60	10.0%	0	11	58	19.0%	0	12	57	21.1%	0	9	35	25.7%
Diarrhea	C-G	1	9	67	14.9%	5	5	67	14.9%	4	7	67	16.4%	1	12	66	19.7%	0	11	62	17.7%	0	10	44	22.7%
	P	3	6	60	15.0%	3	5	60	13.3%	3	8	60	18.3%	1	10	58	19.0%	0	10	57	17.5%	1	4	35	14.3%

Note: Subjective symptoms not described on the day of examination are those found on the next examination

Result

Signed rank test on the difference of manifestation rate every week

	Signed rank test	t (∞, 0.05)
Nausea	$t_0 = 1.258 <$	
Vomiting	$t_0 = 0.210 <$	
Anorexia	$t_0 = 2.201^* >$	
General weariness	$t_0 = 0.210 <$	1.960
Dermoneaction	$t_0 = 0.000 <$	
Laxity	$t_0 = 0.837 <$	

Fisher's exact values on the manifestation cases every week

	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	6 W
Nausea	$P_0 = 0.352$	$P_0 = 0.268$	$P_0 = 0.142$	$P_0 = 0.443$	$P_0 = 0.315$	$P_0 = 0.414$
Vomiting	$P_0 = 0.552$	$P_0 = 0.352$	$P_0 = 0.221$	$P_0 = 0.719$	$P_0 = 0.532$	$P_0 = 0.693$
Anorexia	$P_0 = 0.133$	$P_0 = 0.384$	$P_0 = 0.027^*$	$P_0 = 0.277$	$P_0 = 0.406$	$P_0 = 0.144$
General weariness	$P_0 = 0.578$	$P_0 = 0.306$	$P_0 = 0.304$	$P_0 = 0.232$	$P_0 = 0.181$	$P_0 = 0.441$
Dermoneaction	$P_0 = 0.528$	$P_0 = 0.542$	$P_0 = 0.539$	$P_0 = 0.459$	$P_0 = 0.121$	$P_0 = 0.542$
Laxity	$P_0 = 0.604$	$P_0 = 0.501$	$P_0 = 0.479$	$P_0 = 0.551$	$P_0 = 0.585$	$P_0 = 0.256$

* Significant (5%)

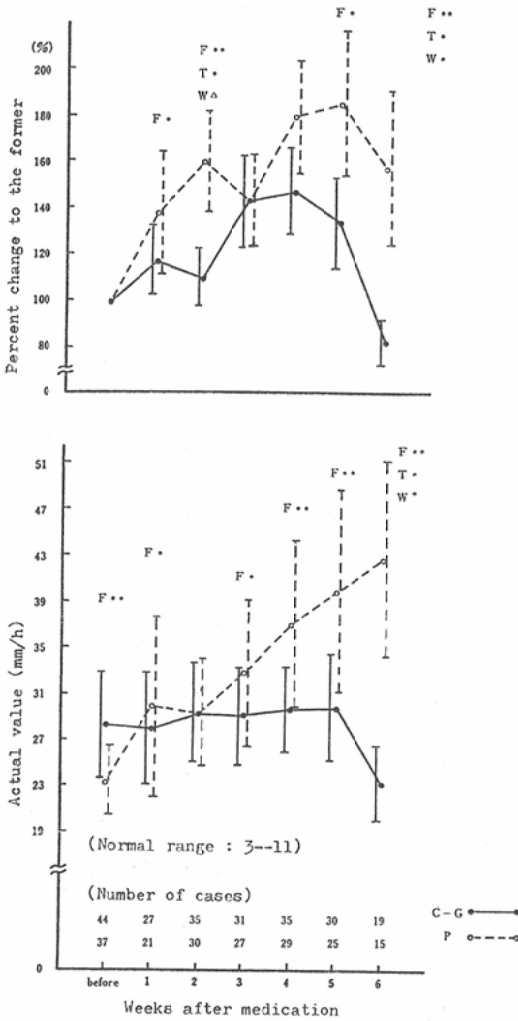


Fig. 15. Blood sedimentation rate

食欲不振については C-G 投与群が3週目に有意差を、6週目までの各週ごとについては、サイン・ランクテストにおいて有意差をもつて食欲不振の発現が少なかった (Table 6). なお、体重については C-G 投与群, placebo 投与群に差はみられなかった。

考案

SH 化合物が放射線防護効果をもつという理由から、これを放射線治療の際の副作用防止の目的に用いようと考えつくことは当然であろう。しかし、SH 化合物が副作用を防止すると同時に、放

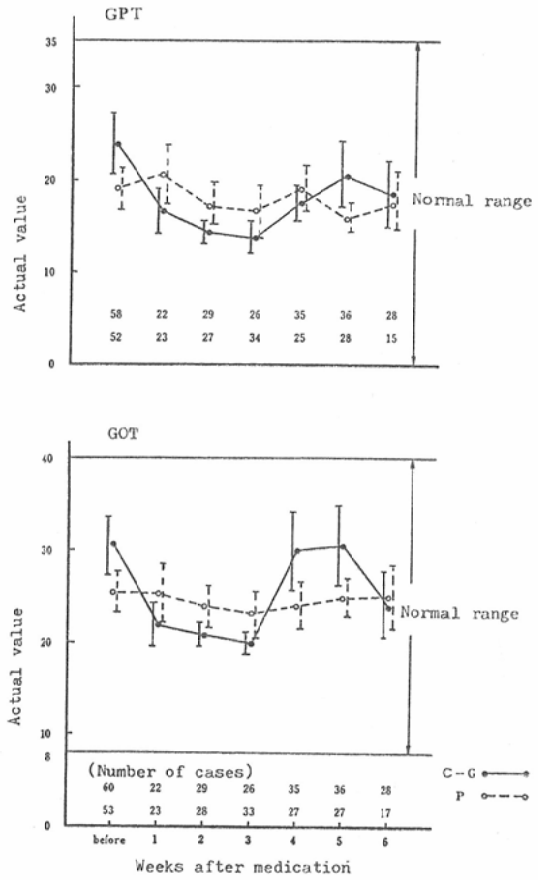


Fig. 16. GPT, GOT

射線がもつ本来の制癌効果という本作用をも減少させるようでは本末転倒にもなりかねない。そういう観点から報告を調べてみると、放射線および radiomimetic な制癌剤の治療効果に対して、SH 化合物が影響を与えるという報告³⁾³³⁾³⁵⁾³⁸⁾と与えないという文献¹⁸⁾²³⁾³⁴⁾³⁹⁾とが相半ばしているようである。

そこで我々は、SH 化合物が放射線の治療効果に及ぼす影響を追求する目的で、吉田肉腫ラット使用の実験で臨床使用とはほぼ同じ形式で放射線を照射した場合、マウス使用の実験で延命効果を来す必要量の SH 化合物を用いても、SH 化合物は放射線の制癌効果に影響を与えないという結論を得た²⁵⁾。さらに、共同研究者のひとり築山⁴⁰⁾は、自然発生乳癌を移植した C3H マウスに

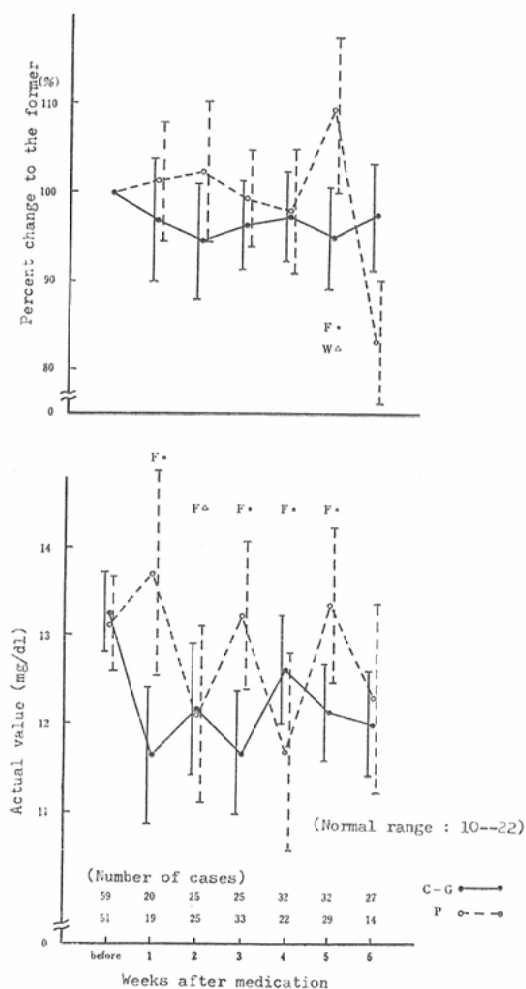


Fig. 17. Urea-nitrogen

cysteine を用いた実験で、腫瘍と正常組織との間に放射線防護効果に差があり、腫瘍よりも正常組織のほうがより防護効果が大であることを認めた。なお、著者らも L-cysteine の放射線防護効果確認のため、マウスの生命を指標にした放射線防護実験を行なった結果、Kaluszymer の protective potency が 1.5~ 2.0の間にあることが判明した(14)(24)(25)。

以上、L-cysteine が優れた防護効力をもつことが確認されたが、上記の吉田肉腫、自然発生乳癌の実験根拠²⁵⁾⁽⁴⁰⁾のほか、臨床使用量が動物実験の際の量に比べてはるかに少ないことも考え合わ

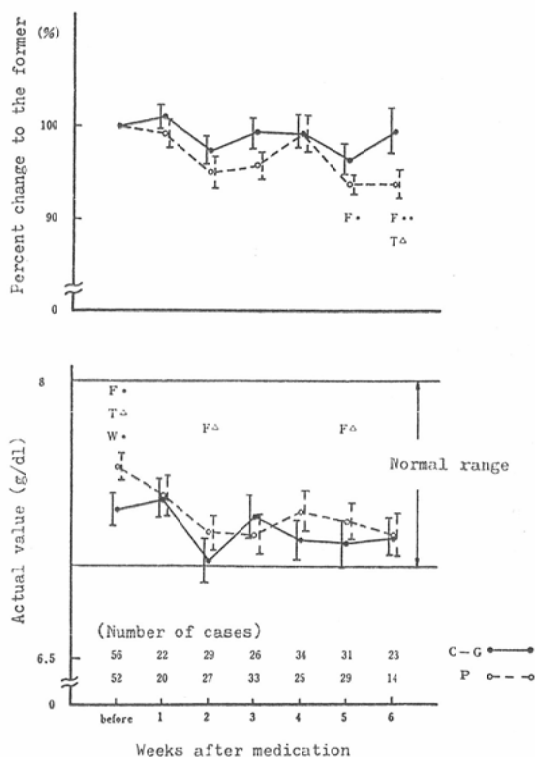


Fig. 18. Serum whole protein

せると L-cysteine が放射線のもつ制癌効果への影響を無視しようと考えて今回の実験に踏み切ったわけである。

対象は照射野および線量が一定していることから、術後乳癌および子宮頸癌にしぼって横浜市大他6施設において意見を統一しつつ、臨床実験をすすめたわけであるが、子宮頸癌の腔内照射例が少なからざる比率を占めていて、これを省くと症例数が甚しく減少するのでこれを含めることにした。しかし、この腔内照射例も他症例同様、C-G投与群と placebo 投与群の間に偏向するような分布状態を示すようなことはなく、薬物の判定を下すことに差し支えないと考える。

さて、まず医師の総合判定、すなわち7施設の医師全員が一例一例について白血球数の消長を主な指標として検討した結果、C-G投与群の有効率49.3%、これに対して placebo 投与群33.3%で、5%の危険率で有意差を認めた。疾患別では乳癌

にかなりはつきりした差がみられたが、他の疾患でははつきりしなかつた。これは例数不足によるものと考えられる。

次に白血球数の経過についてみると、いずれの疾患別も C-G 投与群は placebo 投与群に比し白血球数の減少がゆるやかであり、一方白血球数 3,000未満を異常値と考えて、これの発現率を調べてみても、やはり有意差を認めている。白血球百分率では4～6週目でリンパ球に改善傾向を認め、これが白血球減少をゆるやかにしている原因のひとつと考えられる。赤血球系では、ヘマトクリットに関しては2、4週目に、血小板では6週目にかんがりの差を、また、血沈値については placebo 群が高値をとるに反して C-G 群は全般に安定し、6週目に有意差を認め、赤血球でも減少傾向がゆるやかであり、C-G の効果と考えられる。次に自覚症状に関しては食欲不振の発現率に有意差を認め、C-G 投与群に改善が認められたが、このことは放射線治療を完了させるために大きな意義があると考えられる。なお、薬剤自身のもつ副作用と考えられるものはまったく認められなかつた。

上記放射線治療に際して、その副作用のすべてを防護できる薬剤があれば無理想であろうが、残念ながら現在においてはそのような優れた薬剤は存在していない。しかし、今回の二重盲検の結果で、L-cysteine に少なくとも放射線による白血球の減少および食欲不振という副障害に対しては、明らかに防護効果のあることが立証できたと考えてよいであろう。これのみでも我々放射線医はかなり安心して治療を行なうことができるが、さらに L-cysteine には正常組織と腫瘍との間に防護効果に差のあることから考えて、粘膜障害その他障害発生の減少にも寄与する可能性があり、放射線治療が生存率と障害発生率との balance の上に成り立つことを考えると⁸⁷⁾ L-cysteine の使用はこの関係を好転させる可能性を秘めており、今後その方面の追求も続けたいと考えている。

結 論

1. 二重盲検法によりチステイン製剤、C-G (1 Cap. 中 L-cysteine 80mg 含有) と placebo (乳糖) を術後乳癌、子宮頸癌 (術後・腔内照射) 127 症例に投与し、群間比較を行ない、放射線照射の副作用に対する効果を推計学的に検討した。その結果、医師による総合判定では、C-G 投与群は、全症例、および疾患別では乳癌に対して、それぞれ有効率 49.3%、52.0% であり、placebo 投与群に比較し有意の薬効を得た。また、乳癌・子宮頸癌 (術後) 群、子宮頸癌 (術後・腔内) 群については、前者については有意差を認めたが、後者では差は認めなかつた。

2. 白血球数では、C-G 投与群は placebo 投与群に比較し減少がゆるやかであり、全症例で3週目、子宮頸癌 (術後) で2週目、子宮頸癌 (術後・腔内照射) で2および3週目で有意差を、子宮頸癌 (術後) 6週目、乳癌・子宮頸癌 (術後) 3および6週目でかなりの差を認めた。

また、白血球数の異常値を 3,000 未満とすると C-G 投与群は placebo 投与群に比較し発現率が有意に少なかつた。

3. 白血球百分率では、C-G 投与群は placebo 投与群に比較しその変動が少なく、リンパ球で4～6週目に改善傾向をみた。

4. 赤血球系では、ヘマトクリットで両群ともに正常域内の変動であるが、C-G 投与群は placebo 投与群に比較し、2、4週目にかんがりの差を認めた。血小板は正常域内の変動であるが、6週目にかんがりの差を認めた。また血沈では C-G 投与群は placebo 投与群に比較し安定して変動が少なく、2週目ではかなりの差を6週目では有意差を認めた。

5. 腎機能に関してはクレアチニン、尿素窒素ともにほとんど差を認めず、肝機能に関しても両群間に差を認めず、また、血清総蛋白では正常域内の変動であるが C-G 投与群は安定傾向を示した。

6. 自覚症に関しては全週を通して C-G 投与により食欲不振の発現が有意に少なく、とくに3週目に著しかつたが、体重では両群とも変動が少

なく、差を認めなかつた。

7. 以上、L-cysteine 製剤は放射線治療に際しておこる副作用の防止に有効と考えられる。

本試験に関し、Controller 及び試験結果の解析を担当していただいた中央大学理工学部数学科高島己千雄教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Bacq, Z.M.: The amines and particularly cysteamine as protectors against roentgen rays. *Acta Radiol.*, 41, 47—55, 1954.
- 2) Bacq, Z.M.: Chemical protection against X-rays. *Strahlentherapie*, 95, 215—237, 1954.
- 3) Ball, C.R.: Estimation and identification of thiols in rat spleen after cysteine or glutathione treatment; relevance to protection against nitrogen mustard. *Biochem. Pharmacol.* 15, 809—816, 1966.
- 4) Cohen, L., et al.: Experimental evaluation of systemic medication cysteamine, menadione, flavanoid and corticoids. Modifying reactions to radiotherapy. *Br. J. Radiol.*, 32, 18—21, 1959.
- 5) 鶴海良彦 他: ^{203}Hg -MHP の腎外排泄に及ぼす Tathion の効果について. *臨放*, 14, 663—668, 1969.
- 6) Foye, W.O.: Radiation protective agents in mammals. *J. Pharm. Sci.*, 58, 273—296, 1969.
- 7) 藤本竜郎: Cysteamine の局所的放射線防護作用. *福岡医学雑誌*, 56, 932—944, 1965.
- 8) Hartweg, H.: Heamatologische Untersuchungen zur Schutzstoffwirkung. I. Die Wirkung von Cystein auf dem Ablauf der Strahlenreaktion am Knochenmark nach Koerper Ganzbestrahlung. *Strahlentherapie* 100, 259—268, 1956.
- 9) 榎口助弘 他: Cysteine 内服でも放射線障害阻止作用があるか. *日医放会誌*, 17, 388—390, 1956.
- 10) 堀江重遠 他: ^{32}P 体内放射に対する Cysteine, Na, Thiosulfate, Cobalt-chlorophylline の効果について. *日医放会誌*, 16, 1210—1228, 1957.
- 11) 石浜淳美 他: 放射線障害に対するLeyk(Cysteine 誘導体)の効果. *産科と婦人科*, 10, 1255—1259, 1969.
- 12) 井染成夫: 薬物による放射線障害の防止—Glutathione による臨床経験. *日医放会誌*, 30, 665, 1970.
- 13) 岩田平太郎 他: 2, 3制癌剤による制癌効果と白血球減少に及ぼす α -Thiola (α -mercapto-propionylglycine)の影響. *日薬誌*, 60, 47—51, 1964.
- 14) Kaluszyner, A.: Thiazolidines and aminoalkylthiosulfuric acid as protecting agents against ionizing radiation. *Radiat. Res.*, 14, 23—28, 1961.
- 15) 川崎祥二: グルタチオンの放射線防護効果. *新薬と臨床*, 19, 119—122, 1970.
- 16) Lorenz, W.: Heamatologische Untersuchungen ueber die Cystein Wirkung. *Strahlentherapie*, 88, 190—197, 1952.
- 17) 松岡竜平 他: 放射線障害に対するシステイン・コバルトクロロフィリン及び両者併用の効果についての実験的研究. *日医放会誌*, 17, 758—771, 1957.
- 18) 松岡昭治 他: Glutathione の放射線防護効果—とくに投与量, 投与時期をめぐって, 診療と新薬, 8, 2013—2015, 1971.
- 19) 松岡昭治 他: Glutathione の放射線防護効果. *診療と新薬*, 6, 1309—1312, 1969.
- 20) 中邑文逸 他: ^{60}Co 長期少量照射による放射線障害に対する各種薬剤の防禦効果について. *久留米医学会誌*, 24, 678—699, 1961.
- 21) 大島敏美 他: 悪性腫瘍患者のコバルト治療における C-G (ハイチオール)の効果(第一報). *診療と新薬*, 10, 551—556, 1973.
- 22) 大島敏美 他: 悪性腫瘍患者の放射線治療に療対するシステイン製剤の使用経験. *臨放*, 19, 339—342, 1974.
- 23) 大島敏美 他: 吉田肉腫に対する Nitrogen Mustard の作用. *日医放会誌*, 15, 215—230, 1955.
- 24) 大島敏美 他: L-Cysteine および D-glucose-L-cysteine の X 線防護効果. *東邦医学会誌*, 19, 142—147, 1972.
- 25) 大島敏美 他: 防護剤および増感剤併用による放射線治療の基礎的研究. *日医放会誌*, 33, 351—359, 1973.
- 26) 長田昌明 他: Cysteine の放射性造血障害抑制作用. *日血会誌*, 28, 449—455, 1965.
- 27) 長田昌明 他: Cysteine の放射性造血障害抑制作用続報. *日血会誌*, 29, 265, 1966.
- 28) Patt, H.M., et al.: Cysteine protection against X-irradiation. *Science*, 110, 213—218, 1949.
- 29) Patt, H.M., et al.: Further studies on modification of sensitivity to X-rays by cysteine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 73, 18—21, 1950.
- 30) Patt, H.M., et al.: Effect of X-rays on thymocytes and its modification by cysteine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 80, 92—97, 1972.
- 31) Peczenik, O.: Influence of cysteamine, methylamine and cortisone on the toxicity and

- activity of nitrogen mustard. Nature (London), 172, 454—455, 1953.
- 32) 力丸茂穂 他：乳癌術後電子線照射の際の心電図変化に及ぼす還元型グルタチオンの効果について。癌の臨床, 16, 1177—1182, 1970.
- 33) 桜井欽夫 他：ナイトロミン毒性に対する Cysteine の影響について。癌, 44, 386—389, 1953.
- 34) 桜井欽夫 他：Nitromin と Cysteine の併用時における吉田肉腫ラットの生命延長について。癌, 47, 337—339, 1956.
- 35) 島 隆允 他：チステインのエールリッヒ癌及びその X 線照射に及ぼす影響。日医放会誌, 18, 137—145, 1958.
- 36) 清水直太郎 他：二重盲検法による CET-1 の白血球減少症に対する薬物検定
- 37) 須川 信 他：子宮頸癌放射線療法 of 副作用に対するグルタチオンの臨床研究。癌の臨床, 21, 910—920, 1975.
- 38) 戸部龍夫：放射線の生物学的作用機転に関する研究。日医放会誌, 15, 1119—1123, 1956.
- 39) 坪井重雄 他：マイトマイシン C 大量衝撃療法に併用せる還元グルタチオン (タチオン) の使用経験。癌の臨床, 16, 129—135, 1970.
- 40) 築山 巖：チステイン, α -Mercaptopropionylglycine の正常および悪性組織への放射線防護効果。日医放会誌, 36(7), (1976)に投稿中.
- 41) 上田英雄：放射線造血障害に対する Cysteine の予防効果に関する研究。文部省研究報告集録, 放射線影響編, 75—76, 1964.
- 42) 上田英雄 他：L-Cysteine の放射性造血障害抑制作用に関する研究。文部省研究報告集録, 放射線影響編, 67—68, 1964.
- 43) 脇坂順一 他：Thiolactoglycine 誘導体の白血球増多作用に関する実験的研究。久留米医会誌, 24, 2379—2392, 1961.