The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線治療時の白血球減少に対するZ-100の臨床効果-多施設二重盲検法によるL-システインとの比較-
Author(s)	橋本, 省三; 大川, 智彦; 竹川, 佳宏 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(8), p. 993-1006
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19218
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：50（8），993—1006，1990（平2）

放射線治療時の白血球減少に対するZ-100の臨床効果

—多施設二重盲検法によるL-システインとの比較—

1）慶応義塾大学医学部放射線科
2）東京女子医科大学放射線科
3）徳島大学医療技術短期大学部
4）東京医科歯科大学医学部放射線科
（現日本医科大学放射線科）
5）東海大学医学部放射線科
6）東京医科大学放射線科
7）愛知県がんセンター放射線治療部
8）関西医科大学放射線科
9）東京慈恵会医科大学放射線科
10）岩手医科大学放射線科
11）久留米大学医学部放射線科
12）日本大学医学部放射線科
13）浜松医科大学薬理学教室
＊コントローラー

橋本　省三[1)]　大川　智彦[2)]　竹川　佳宏[3)]　堀内　淳一[4)]
母里　知之[5)]　網野　三郎[6)]　森田　皓三[7)]　田中　敬正[8)]
望月　幸夫[9)]　柳澤　融[10)]　大竹　久[11)]　鎌田力三郎[12)]
中島　光好[13)]＊

（平成2年5月21日受付特別掲載）
（平成2年6月25日最終原稿受付）

Clinical Efficacy of Z-100 for the Treatment of Leukopenia Caused by Radiotherapy

—A Multi-Center Double-Blind Comparative Study with L-Cysteine—

Shouzou Hashimoto[1)], Tomohiko Ohkawa[2)], Yoshihiro Takekawa[3)], Junichi Horiuchi[4)], Tomoyuki Mori[5)], Saburou Amino[6)], Kouzou Morita[7)], Yoshimasa Tanaka[8)], Yukio Mochizuki[9], Tohru Yanagisawa[10)], Hisashi Ohtake[11)], Rikisaburou Kamata[12)] and Mitsuyoshi Nakajima[13)]*

1) Department of Radiology, Keio University School of Medicine
2) Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College
3) School of Medical Sciences, The University of Tokushima
4) Department of Radiology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine
(Department of Radiology, Nippon Medical School at present)
5) Department of Radiology, Tokai University School of Medicine
6) Department of Radiology, Tokyo Medical College
7) Department of Radiology, Aichi Cancer Center
8) Department of Radiology, Kansai Medical University
9) Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine
10) Department of Radiology, Iwate Medical University

11) Department of Radiology, Kurume University School of Medicine
12) Department of Radiology, Nihon University School of Medicine
13) Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine
*Controller

Research Code No. : 699

Key Words : Z-100, Cases of malignant tumors, Radiotherapy, Leukopenia

The clincial usefulness of Z-100 (Z group) for the treatment of leukopenia caused by radiotherapy for malignant tumors was evaluated by comparing it with that of L-cysteine (L group) by the double-blind method.

For 178 complete cases, there were no significant differences in the time-course of the WBC during radiotherapy between the two group. However, for cases with a large filed of irradiation (15 × 15 cm=225 cm^2), the mean WBC count in the L group decreased more than that in the Z group. The Z group showed comparable or superior efficacy for the treatment of leukopenia in the L group although there were no significant differences. Adverse reactions were observed in 5.66% and 2.94% in the Z and L groups, respectively, without any significant difference between the groups. The utility rate, useful or better, was 73.9% and 69.2% in the Z and L groups, respectively, showing a slightly higher rate in the Z group than in the L group, although the difference betweenthe two groups was not significant.

These results confirmed that Z-100 has comparable or superior efficacy to L-cysteine for the treatment of leukopenia caused by large field radiotherapy for malignant tumors.

I. はじめに

悪性腫瘍患者の治療において放射線治療が果す役割は重要で，その効果も治療法の進歩に伴い，着実に改善されてきている．一方，放射線療法に集学的治療が取り入れられるに従い，その副作用としての骨髄機能の抑制もより深刻なものとなっている．特に骨髄機能が抑制されることにより生じる白血球減少のうち，顆粒球の減少は易感染性の原因となり，放射線治療を遂行する上で問題となっている．したがって放射線治療時の顆粒球減少を抑制する薬剤を開発することは放射線治療効果を向上させる上で意義あることと考えられる．

Z-100はヒト型結核菌青山B株の菌体抽出物質で，アラビノマンナン，マンナン等の多糖類が主な成分[1]で，免疫賦活作用[2]，抗腫瘍活性[3)4)]を有する物質であることが報告されている．また，最近の基礎研究でマクロファージに作用し，コロニー刺激因子（CSF）産生を促進すること[5]が明らかにされ，マウスにおける造血機能亢進作用[6]，マウス[7]やモルモット[8]の白血球減少モデルで顆粒球を主体とした白血球数回復促進作用が確認されている．

臨床試験では，初期第二相試験としてZ-100 3用量（2，10，20μg）によるパイロット試験を実施し，20μgが他の2用量に比較し強い白血球減少抑制効果を示すことを確認した[9]．引き続き後期第二相試験では，Z-100 2用量（20，30μg）および対照薬としてイノシンを用いた三群比較による二重盲検試験を実施し，Z-100投与群がいずれもイノシン投与群より優れた効果を示し，効果と安全性を総合的に勘案した有用性評価より20μgが至適投与量であることを確認した[10]．

今回は，Z-100の悪性腫瘍患者の放射線治療時の白血球減少に対する第三相試験としてL-システインを対照薬とした多施設二重盲検試験を行ったので報告する．

II. 対象および方法

1. 対象

対象は放射線治療を施行する胸腹部悪性腫瘍患者のうち，原則として治験前白血球数が4,000～8,000/mm^3の患者，全身状態（PS）が0～3の患者，年齢が16～80歳の患者，ならびに過去4週

間以内に白血球数の変動に影響を及ぼすと思われる抗癌剤，免疫療法剤，白血球減少治療剤ステロイド剤の投与または輸血が行われていない患者とした．また，放射線治療は，原則として100cm²（10×10cm 程度）以上の照射野で40Gy 以上または照射期間4週間以上の照射を行う予定の患者とし，骨転移のある患者，腎機能・肝機能・骨髄機能に高度の障害のある患者，感染症のある患者，重篤な合併症のある患者，その他主治医が対象として不適当と判断した患者は除外した．治験実施に先立ち，患者またはその代理人より治験の参加について同意を得た．

なお，本試験は昭和63年10月から平成元年12月までの間に全国45施設の放射線科で行なわれた（Table 1）．

2. 試験薬剤

本試験はダブルダミーの二重盲検法で行い，治験薬であるZ-100 20μg（アラビノース換算の糖含量）含有の注射剤およびそのプラセボ，対照薬であるL-システイン80mg 含有の錠剤（ハイチオール80®市販薬）およびそのプラセボを用いた．Z-100実薬はL-システインプラセボと，L-システイン実薬はZ-100プラセボとそれぞれ組み合わせて，Z-100群(以下Z群と略)，L-システイン群(以下L群と略）とした．各実薬とそのプラセボの包装形態の識別不能性は，割り付けの際にコントローラーが保証した．また，コントローラーは薬剤を4症例1組として，各組毎にZ群とL群を2例ずつ無作為に割り付けキイコードを密封，保管した．割り付け後にコントローラーにより任意に抜き取られたサンプルについて，両薬剤の確認試験，定量試験，さらに錠剤については崩壊試験を星薬科大学薬剤学教室（永井恒司教授）に依頼し，規格に適合していることが確認された．

3. 投与方法および投与期間

Z-100注射剤（またはそのプラセボ）は，放射線照射開始日もしくは前日より投与を開始することを原則とし，1回1アンプルを週2回，上腕皮下に投与した．

L-システイン錠（またはそのプラセボ）は，放射線照射開始前日または当日に投与を開始し，1回2錠を1日3回，連日，食後に経口投与した．

薬剤の投与期間は，照射終了時までとし，全体の投薬期間は8週を限度とした．

4. 併用禁止薬

抗癌剤の使用を禁止するとともに，白血球数の変動に影響を及ぼすと考えられる免疫療法剤，白血球減少治療剤，ステロイド剤の使用および輸血を禁止した．

5. 調査項目

白血球数とその分画を，照射前，照射中，照射終了時，およびその後4週目まで測定した．放射線照射中は毎週検査を行い，終了後は，終了後2，4週目に測定した．白血球数と同様のスケジュールで血液学的検査（赤血球数，Hb 量，血小板数）を行った．

この他に，血液生化学的検査（総タンパク，A/G, 総ビリルビン, GOT, GPT, LDH, Al-P, BUN, クレアチニン），尿検査（タンパク，糖），全身状態(PS)，また，自他覚症状として発熱，注射部位の異常およびそのほかの症状についての観察をいずれも照射前，照射中(2週間間隔)，照射終了後2，4週目に試験薬剤による副作用検討の目的で行った．放射線治療は，照射野，照射回数，週線量，累積線量を各週単位で記録した．

6. 副作用

試験薬剤による副作用が発現した場合は，発現日，症状，程度，処置，経過および試験薬剤との関連性について記録した．

7. 効果判定

1）白血球減少に対する治療効果

(1) 白血球減少率による評価

累積線量が40Gy の時点および照射終了時における白血球の減少率について大川らの基準[11]に従い，次の2段階で主治医が評価した．

① 有効　照射前白血球数が6,000/mm³未満の症例：減少率35%以内

照射前白血球数が6,000/mm³以上の症例：減少率45%以内

② 無効　照射前白血球数が6,000/mm³未満の症例：減少率35%をこえる

照射前白血球数が6,000/mm³以上の症例：減

Table 1 Institutions

Sapporo Medical College	Kazuo Morita, Masato Haruyama
Hokkaido University, School of Medicine	Goro Irie, Takuro Arimoto
Iwate Medical University	Tohru Yanagisawa, Kunihisa Takahashi
Tohoku University, School of Medicine	Sumihiko Sakamoto, Yoshihiro Takai
Miyagi Prefectural Seijinbyo Center	Hiroshi Asakawa
Akita University School of Medicine	Toshiro Kato, Mitsuru Kobayashi
Yamagata University, School of Medicine	Jiro Watarai, Takatomo Itagaki
Fukushima Medical College	Kazue Kimura, Toshiaki Hoshino, Kazuya Sato
School of Medicine, Gunma University	Hideo Niibe, Mitsuhiro Takahashi
National Institute of Radiological Sciences	Shinroku Morita
Chiba Cancer Center	Koyo Iida
The Jikei University School of Medicine	Yukio Motizuki, Chihiro Kanehira
Tokyo Women's Medical College	Tomohiko Okawa, Midori Okawa
Tokyo Medical College	Saburo Amino, Kimihiko Abe
Tokyo Medical and Dental University School of Medicine	Jyunichi Horiuchi, Hitoshi Shibuya
Nippon Medical School	Kinichi Ehata, Tsuguhiro Miyashita
Nippon Medical School Second Hospital	Hideyuki Watabe
Tama-Nagayama Hospital, Nippon Medical School	Kanae Yamamoto, Sumie Aritake
Showa University School of Medicine	Toyohiko Hishita, Hitoshi Horichi
Nihon University School of Medicine	Rikisaburo Kamata, Yoko Kumagaya, Tsutomu Saito
Kanagawa Cancer Center	Tatsuo Kitamura, Mariko Ito
School of Medicine, Tokai University	Tomoyuki Mori, Noboru Fukuhara
Niigata University, School of Medicine	Kunio Sakai, Tadashi Sugita
Niigata Canser Center Hospital	Shinji Niizuma
Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine	Masao Kakishita, Tetsuya Kamei
National Kanazawa Hospital	Ikuro Tateno, Akira Tada, shiro Takahashi
School of Medicine, Kanazawa University	Chikara Takashima, Yasuo Saito, Hiroshi Nishijima
Hamamatsu University School of Medicine	Masao Kaneko, Tetsuo Nishimura
Aichi Cancer Center	Kozo Morita
Nagoya University School of Medicine	Sadayuki Sakuma, Takeo Ishigaki, Yoshimi Horikawa
Faculty of Medicine, Kyoto University	Mitsuyuki Abe, Koji Oon
Osaka city University, Medical School	Yasuto Onoyama, Akira Tsumura
Kansai Medical University	Yoshimasa Tanaka, Sachiko Shikaura
Hyogo College of Medicine	Takashi Miura, Yoshio Hishikawa
Hyogo Medical Center for Adults	Syuji Kimura, Takashi Oshitani
Shimane Medical University	Tetsuya Ishida, Masaki Sugihara
Okayama University, Medical School	Makoto Omoto
Kawasaki Medical School	Soichi Nishisita, Yoshinari Imashiro
Yamaguchi University, School of Medicine	Takashi Nakanishi, Morihisa Okada, Kazuya Ebe
School of Medical Sciences, The University of Tokushima	Hiroshi Nishitani, Kenichi Kashiwabara
Kagawa Medical School	Masatada Tanabe, Hitoshi Takashima
Kochi Medical School	Tomoo Maeda, Yasunori Inomata
School of Medicine, Fukuoka University	Yo Ono, Yuzo Akita
Kurume University, School of Medicine	Hisashi Ohtake, Kazuyoshi Fukurono
School of Medicine, Kagoshima University	Shinji Shinohara, Yuji Ito

少率45%をこえる

(2) 白血球数2,000/mm³維持による評価

次の2段階で主治医が評価した.

① 有効　治験期間を通じ，白血球数が2,000/mm³以上を維持した.

② 無効　治験期間に，白血球数が2,000/mm³を下回った.

(3) 主治医による評価

累積線量が40Gyの時点，照射終了時および照射終了後4週において，白血球数の推移，照射野の大小，線量の多寡等を総合的に勘案し，次の4段階で主治医が評価した．

①著効，②有効，③やや有効，④無効

2）放射線治療計画への影響

以下の3段階で主治医が判定した．

① 放射線治療が計画どおり完遂できた．

② 白血球減少のため，治療方針の変更があった．

③ 白血球減少のため，治療を中断もしくは中止した．

3）概括安全度

試験薬剤との関連性が否定できない副作用および臨床検査値の異常を総合的に勘案して，次の4段階で主治医が評価した．

① 安全：副作用なし

② ほぼ安全：副作用が認められたが処置なしで継続投与可能

③ 安全性に問題あり：副作用が認められたが，処置を行い継続投与可能

④ 安全でない：副作用のため，投与を中止せざるを得なかった（または中止すべきであった）

なお，患者の訴えにより投与を中止したが，主治医が継続投与可能と判断した場合には，「ほぼ安全」もしくは「安全性に問題あり」としても良いことにした．

4）有用度

試験薬剤の有用性を，白血球減少に対する治療効果，放射線治療計画への影響および概括安全度を総合的に勘案して，次の4段階で主治医が評価した．

①極めて有用，②有用，③やや有用，④有用性なし

8．治験中止

白血球数の極度の減少，試験薬剤によると思われる重篤な副作用・異常所見の発現，重篤な合併症の発現，症状の増悪，患者またはその代理人から辞退の申し出があった場合，あるいは，その他の理由で主治医が治験中止を心要と認めた場合は治験を中止することにした．中止した場合も可能な限り中止時点で各項目の評価を行い，投与中止月日，中止理由を記録した．

9．症例の取り扱い，キイコード開鍵および解析

試験終了後，治験総括医師，コントローラーおよび幹事の代表より構成される判定委員会にて，不適格例，不完全例等の取り扱いならびに解析方法を決定した．コントローラーはデータの最終的な確認，固定を行なった後幹事の立会いのもとにキイコードを開鍵した．効果判定の解析は，χ^2検定，Fisherの直接確率計算法およびMann-WhitneyのU検定により試験薬剤群間の検定を行った．また，白血球数の平均値の経時的推移の比較は対応のないt検定を行った．なお，患者背景については，その分布に応じてχ^2検定もしくはMann-WhitneyのU検定を行った．

III．結　　果

1．症例の内訳

試験薬剤を投与された総症例数は220例（Z群112例，L群108例）で判定委員会の協議により各症例毎にその取扱いならびに評価項目を決定した．不適格例20例，不完全例22例，完全例178例であった．

不完全例ならびに不適格例のうち，投与期間が4週間未満で副作用が認められない症例は全項目不採用例とし，その他の症例を部分採用例とした．部分採用例はすべて安全性を評価することにした．部分採用例のうち副作用発現例については有用性も評価することにし，その扱いは「有用性なし」とした．部分採用例のうち白血球減少により照射を中断した症例については有効性評価項目のうち「放射線治療計画への影響」を評価し，さらに有用性の評価も行うことにした．

この結果，解析対象例数は208例で，安全性評価対象例208例，有用性評価対象例183例，有効性評価対象例180例で，すべての評価項目を評価する完全例は178例となった（Table 2）．

2．患者の背景

完全例178例（Z群88例，L群90例）ならびに安全性評価例208例（Z群106例，L群102例）の背景因子別の患者分布は両群間に有意な差を認めなかった（Table 3,4）．

Table 2 Stratified Cases Studied

Classification for Evaluation				No. of cases			Inclusion/exclusion in/from evaluations					
				Z group	L group	total	efficacy				general safety	usefulness
							percentages of decrease of WBC	percentages of cases with a certain level of WBC	evaluation by attending physicians	effect on the radiotherapy regimen		
Ineligible cases	cases excluded from all evaluations (not completing 4 weeks of treatment with the test drug)		not conforming to the criteria for WBC before the study (4 cases) not performing the determination of WBC on the designated date before the study (1 case)	2	3	5	×	×	×	×	×	×
Ineligible cases	cases excluded from some evaluations	cases with adverse reactions	not conforming to the criteria for WBC before the study (1 cases) insufficient wash-out period after use of other prohibited drugs (1 case)	1	1	2	×	×	×	×	○	○
Ineligible cases	cases excluded from some evaluations		not conforming to the criteria for WBC before the study (10 cases) not performing the determination of WBC on the designated date before the study (1 case) metastasis to the bone (1 case) complicated infection (1 case)	6	7	13	×	×	×	×	○	×
Incomplete cases	cases excluded from all evaluations (not completing 4 weeks of treatment with the test drug)		early termination (7 cases)	4	3	7	×	×	×	×	×	×
Incomplete cases	cases excluded from some evaluations	cases with adverse reactions	stuby termination due to adverse reactions (1 case)	1	0	1	×	×	×	×	○	○
Incomplete cases	cases excluded from some evaluations		early termination (1 case) suspension of radiotherapy (3 cases) discontinuation of radiotherapy (1 case) complicated infection (2 cases) use of prohibited drugs (2 cases) lack of data (3 cases)	7	5	12	×	×	×	×	○	×
Incomplete cases	cases excluded from some evaluations		suspension of radiotherapy due to severe leukopenia (2 cases)	2	0	2	×	×	×	○	○	○
Complete cases				88	90	178	○	○	○	○*	○	○
Cases evaluated							178	178	178	179	208	183

*: One case was excluded due to modified treatment regimen caused by aggravation of the general condition.

3. 白血球数・白血球分画の推移

完全例の白血球数平均値の推移は，両群間に有意な差は認められなかった．また，好中球数ならびにリンパ球数についても有意な差は認められなかった（Fig. 1）．

照射野別では主に骨盤照射に用いられる大照射野（15×15cm＝225cm²以上）の症例では，Z群はL群を上回り，照射開始後2週目と照射終了後4週目で有意な差が認められた．また，分画はリンパ球数については差が認められなかったが，好中球数はZ群がL群を上回っていた（Fig. 2）．小照射野（15×15cm＝225cm²以下）の症例においては両群間に差は認めなかった（データ未掲載）．

4. 白血球減少率による治療効果

線量40Gy時の有効率はZ群83.0%（73/88例），L群が82.2%（74/90例）で，照射終了時はZ群80.7%（71/88例），L群86.7%（78/90例）で，白血球減少率による判定は両群間に有意な差は認められなかった（Table 5-1）．

5. 白血球数2,000/mm³維持による評価

放射線照射期間中，放射線治療の休止が考慮される白血球数2,000/mm³維持による評価で有効と評価されたものは，Z群98.9%（87/88例），L群100%（90/90例）で両群間に有意な差は認められなかった（Table 5-2）．

6. 主治医による評価

著効と有効を合計した有効率は，累積線量40Gy時の判定では，Z群が78.4%（69/88例），L群が

Table 3　Patient Characteristics for Complete Cases (178 cases)

	Variables	Z group	L group	Statistical analysis
Sex	male	38	42	N.S. (χ^2 test)
	female	50	48	
Age (years)	under 30	1	2	N.S. (χ^2 test)
	30-39	6	8	
	40-49	14	9	
	50-59	18	18	
	60-69	27	29	
	70-79	21	24	
	80 or over	1	0	
Diagnoses	cervical cancer	27	31	N.S. (χ^2 test)
	lung cancer	20	25	
	esophageyk cancer	13	12	
	mammary cancer	5	3	
	cancer of the uterine body	2	2	
	others	21	17	
Stage	I	13	22	N.S. (χ^2 test)
	II	16	18	
	III	33	31	
	IV	15	11	
	others	11	8	
Performance state (PS)	0	36	37	N.S. (χ^2 test)
	1	39	39	
	2	11	12	
	3	2	2	
Complications	yes	12	19	N.S. (χ^2 test)
	no	76	71	
WBC before radiotherapy (cells/mm³)	3,600-3,999	2	2	N.S. (U test)
	4,000-4,999	16	19	
	5,000-5,999	21	24	
	6,000-6,999	21	19	
	7,000-7,999	23	14	
	8,000-9,000	5	12	
Duration of radiotherapy (weeks)	4 - 5	39	40	N.S. (U test)
	6	29	35	
	7 - 8	20	15	
Total dose (Gy)	36-49	28	28	N.S. (U test)
	50-59	36	43	
	60 or over	24	19	
Area of irradiation (cm²)	-150	25	32	N.S. (U test)
	150-224	16	16	
	225 or over	47	42	
Total number of cases		88	90	178

71.1%（64/90例），照射終了時の判定が，Z群が73.8%(95/88例)，L群が72.2%(65/90例)，照射終了4週後の判定はZ群が77.4%（48/62例），L群が67.3%（37/55例）と，40Gy時と照射終了4週後の判定でZ群に僅かに高い有効率が認められたが，有意な差ではなかった（Table 5-3）.

Table 4 Patient Characteristics for Safety Evaluation (208 cases)

	Variables	Z group	L group	Statistical analysis
Sex	male	46	46	N.S. (χ^2 test)
	female	60	56	
Age (years)	under 30	1	2	N.S. (χ^2 test)
	30-39	8	8	
	40-49	16	11	
	50-59	18	21	
	60-69	35	33	
	70-79	26	27	
	80 or over	2	0	
Diagnoses	cervical cancer	34	35	N.S. (χ^2 test)
	lung cancer	25	28	
	esophageyk cancer	16	13	
	mammary cancer	6	4	
	cancer of the uterine body	2	2	
	others	23	20	
Stage	I	17	23	N.S. (χ^2 test)
	II	18	18	
	III	41	37	
	IV	19	14	
	others	11	10	
Performance state (PS)	0	40	43	N.S. (χ^2 test)
	1	49	44	
	2	11	13	
	3	6	2	
Complications	yes	17	22	N.S. (χ^2 test)
	no	89	80	
WBC before radiotherapy (cells/mm³)	-3,599	1	3	N.S. (U test)
	3,600-3,999	2	3	
	4,000-4,999	18	20	
	5,000-5,999	25	27	
	6,000-6,999	23	20	
	7,000-7,999	25	16	
	8,000-9,000	6	10	
	9,000-	6	3	
Duration of radiotherapy (weeks)	4 - 5	46	43	N.S. (U test)
	6	36	38	
	7 - 8	23	18	
	9 -	1	3	
Total dose (Gy)	36-49	35	30	N.S. (U test)
	50-59	42	49	
	60 or over	29	23	
Area of irradiation (cm²)	-150	27	35	N.S. (U test)
	150-224	26	18	
	225 or over	53	49	
Total number of cases		106	102	208

Table 5　Evaluation of Efficacy by Percentages of Decrease of WBC

1) Evalution of Efficacy by Percentage of Decrease of WBC

Evaluation	Treatment group	effective	ineffective	total	χ^2 test
after irradiation of 40 Gy (%)	Z group	73 (83.0%)	15 (17.0%)	88 (100%)	N.S.
	L group	74 (82.2%)	16 (17.8%)	90 (100%)	
at completion of radiotherapy (%)	Z group	71 (80.7%)	17 (19.3%)	88 (100%)	N.S.
	L group	78 (86.7%)	12 (13.3%)	90 (100%)	

2) Evaluation of Efficacy by Percentages of Cases with 2,000 cells/mm³ or more WBC

Treatment group	effective	ineffective	total	χ^2 test
Z group (%)	87 (98.9%)	1 (1.1%)	88 (100%)	N.S.
L group (%)	90 (100%)	0 (0%)	90 (100%)	

3) Evaluation of Efficacy by the Judgment of Attending Physicians

Evaluation	Treatment group	very effective	effective	slightly effective	ineffective	total	effective rate ("effective" or better evaluation)	U test	χ^2 test ("effective" or better evaluation)
after irradiation of 40 Gy (%)	Z group	19 (21.6%)	50 (56.8%)	9 (10.2%)	10 (11.4%)	88 (100%)	78.4%	N.S.	N.S.
	L group	17 (18.9%)	47 (52.2%)	16 (17.8%)	10 (11.1%)	90 (100%)	71.1%		
at completion of radiotherapy (%)	Z group	20 (22.7%)	45 (51.1%)	13 (14.8%)	10 (11.4%)	88 (100%)	73.8%	N.S.	N.S.
	L group	17 (18.9%)	48 (53.3%)	15 (16.7%)	10 (11.1%)	90 (100%)	72.2%		
4 weeks after completion of radiotherapy (%)	Z group	17 (27.4%)	31 (50.0%)	9 (14.5%)	5 (8.1%)	62 (100%)	77.4%	N.S.	N.S.
	L group	10 (18.2%)	27 (49.1%)	14 (25.4%)	4 (7.3%)	55 (100%)	67.3%		

Table 6　Effect on the Radiotherapy Regimen

treatment group	accomplished	continued with modified regimen	suspended or discontinued	total	χ^2 test (accomplished)
Z group (%)	86 (96.6%)	0 (0%)	3 (3.4%)	89 (100%)	N.S.
L group (%)	90 (100%)	0 (0%)	0 (0 %)	90 (100%)	

7. 放射線治療計画への影響

L 群は90例中全例が放射線治療を計画通り完遂できたのに対し，Z 群で完遂できたのは89例中86例で，白血球減少のため治療を中断した症例が 3 例認められた（Table 6）.

8. 副作用

Z 群は106例中 6 例に全身発赤，照射野に一致する湿疹，Al-P，GPT の上昇，注射部位の異常（発

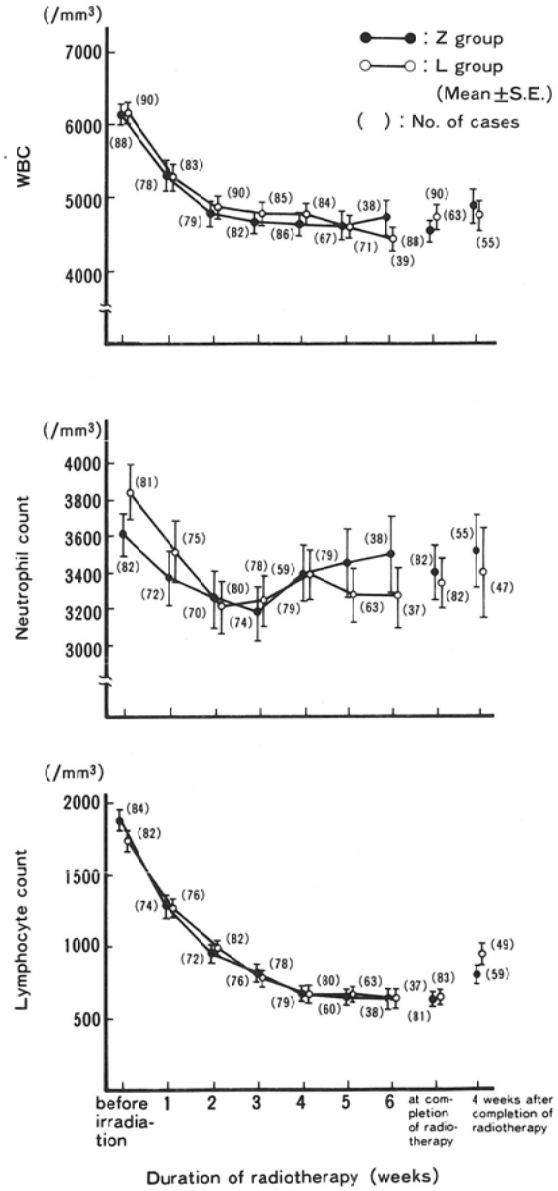

Fig. 1　The time-course of WBC, neutrophil count and lymphocyte count in complete cases

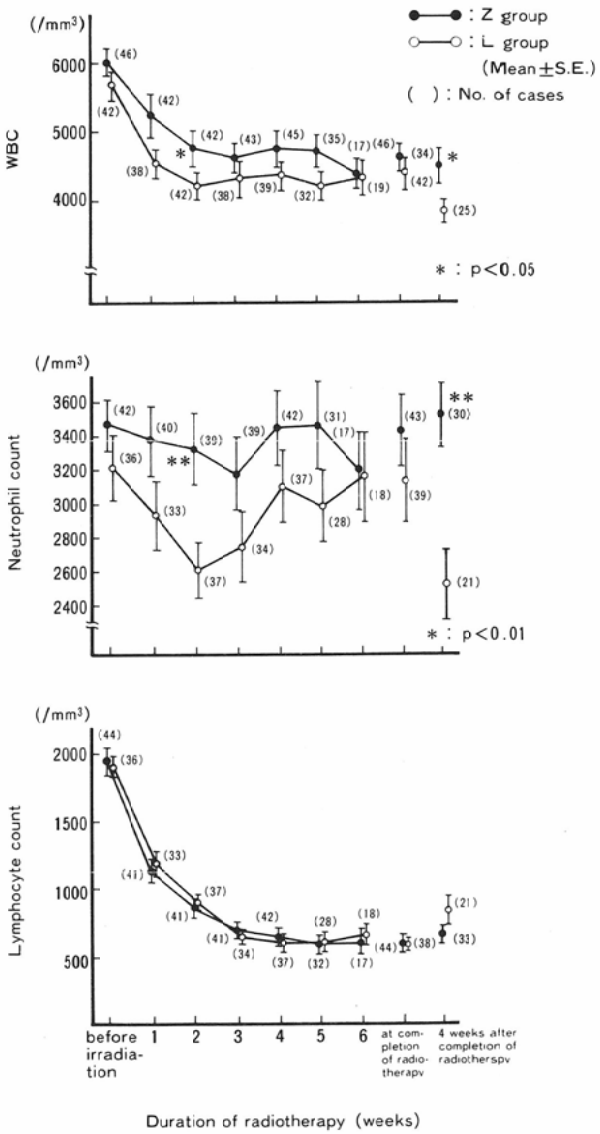

Fig. 2　The time-course of WBC, neurtophil count and lymphocyte count in caes with large area (15×15cm=255cm² or over) of irradiation

赤，腫脹，硬結）が認められた．副作用で薬剤の投与を中止した症例は全身に発赤が認められた1例とGPTの上昇が認められた1例であった．Al-Pの上昇が認められた1例については，試験薬剤との関連性は不明であった．

一方，L群は102例中3例に顔面湿疹，全身皮疹，嘔気，左肩関節痛，左上肢浮腫が認められた．副作用の発現により，投与を中止した症例は，全身皮疹が認められた1例であった．嘔気・関節痛・浮腫が認められた1例については，試験薬剤との関連性は不明であった（Table 7）．

9．概括安全度

Z群では安全と評価されたものは106例中100例（94.3%），ほぼ安全である：4例（3.8%），安全性に問題あり：2例（1.9%）であった．L群では102

Table 7　Type and Incidence of Adverse Reactions

Treatment group		Z group			L group		
Type	Severity	mild	moderate	severe	mild	moderate	severe
skin disorders	eczema		1		1		
	rash		1				1
gastro-intestinal system disorders	nausea				1*		
liver disorders	Al-P elevated	1					
	GPT elevated		1				
injected site disorders	redness		1*				
	redness swelling		1				
	induration		1*				
musculo-skeletal system disorders	arthralgia in the left shoulder				1*		
body as a whole-general disorders	edema in the left upper extremity (mild)				1*		
No. of episodes of adverse reactions			7			5	
No. of cases with adverse reactions			6			3	
No. of cases examined for adverse reactions			106			102	
incidence (%)			5.66			2.94	

*: These reactions occurred in the same case.

Table 8　General Safety

Treatment group	Safe	Moderately safe	Moderately unsafe	Unsafe	Total	U-test	χ^2 test (safe)
Z group (%)	100 (94.3%)	4 (3.8%)	2 (1.9%)	0 (0 %)	106 (100%)	N.S.	N.S.
L group (%)	99 (97.1%)	2 (2.0%)	0 (0 %)	1 (1.0%)	102 (100%)		

Table 9　Usefulness

Treatment group	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Total	Utility rate ("useful" or better evaluation)	U test	χ^2 test ("useful" or better evaluation)
Z group	20 (21.7%)	48 (52.2%)	16 (17.4%)	8 (8.7%)	92	73.9%	N.S.	N.S.
L group	18 (19.8%)	45 (49.5%)	21 (23.1%)	7 (7.7%)	91	69.2%		

例中「安全」と評価されたものが99例（97.1%），ほぼ安全である：2例（2.0%），安全でない：1例（1.0%）であった両群間に有意差は認められなかった（Table 8）.

10. 有用度

Z群では極めて有用と評価されたものは92例中20例（21.7%），有用：48例（52.2%）で，有用以上の有用率は73.9%であった．L群では極めて有用と評価されたものは91例中18例（19.8%），有用：45例（49.5%）で有用以上の有用率は69.2%であった．Z群はL群より有用率が高かったが両群間に有意差は認められなかった（Table 9）.

IV. 考　察

放射線による癌治療において治療完遂の妨げのひとつとして白血球減少がある．これは照射と化学療法を併用した場合や前治療として化学療法や手術が行われていた場合には著しく，また，放射線単独治療においても照射野が大きい場合は問題となる．とくに白血球の中で，顆粒球の減少は，しばしば重篤な感染を引き起こす場合もあり，治療の休止あるいは治療計画の変更を余儀なくされることもある．

近年，顆粒球の分化成熟をコントロールする因子として，各種コロニー刺激因子（CSF）が同定[12]され，遺伝子工学的に産生された各種CSFを癌の化学療法や放射線治療時の白血球減少に対して応用しようとする試み[13)~15)]が行われている．また，これと並行し，CSF誘導作用を有する物質を使用する試み[16)17)]も行われており，Z-100はこの範疇に属する薬剤と考えられる．

Z-100の悪性腫瘍患者の放射線治療時の白血球減少に対する臨床研究は，初期第二相臨床試験として，Z-100の2，10，20μgの週2回投与による三群比較によるパイロット試験が実施された．その結果，20μg投与群に最も強い白血球減少抑制作用が確認され，Z-100の至適用量が20μg以上であることが推察された[9]．後期第二相試験では，Z-100の投与量の上限域を臨床第一相試験の成績[18)19)]より30μg，週2回投与とし，対照薬にはイノシンを選び，Z-100 20，30μg，週2回投与群と対照薬イノシン連日投与群の三群比較による二重盲検試験により至適用量を決定した．その結果，Z-100投与群は，20，30μgは同程度の効果が認められ，いずれの用量もイノシン投与群より優れていた．副作用の発現頻度は30μg投与群に高く，有効性と安全性を総合的に勘案した有用性評価では，20μg投与群が30μg群に優っていた．そこでZ-100の至適投与方法として20μg，週2回投与を決定した[10]．

本試験ではZ-100の臨床的有用性をより客観的に評価する臨床第三相試験として，対照薬としてL-システインを選び，L-システイン連日投与群とZ-100 20μg，週2回投与群の二群比較による二重盲検試を実施した．対照薬としてL-システインを選んだのは，L-システインはイノシンとプラセボを対照とした三群による二重盲検比較試験[20]で，プラセボより有意に優れ，イノシンと同程度の効果を示すことが確認されており，また，臨床の場における有用性が確認されている最も新しい薬剤であるからである．今回の試験における白血球減少に対する治療効果は，各評価法において，Z群はL群と同等もしくはそれ以上の効果を認めたが，いずれも有意ではなかった．また，白血球数の推移は，完全例178例（Z群88例，L群90例）については両群の各週毎の平均値の間に差は認められなかった．しかし，大照射野（15×15＝225cm²以上）の症例の場合はZ群がL群より，白血球数の減少が抑制され，照射開始後2週目と照射終了後4週目に有意差が認められた．大照射野（15×15＝225cm²以上）の症例でZ-100の効果が認められ易くなることは初期第二相試験においても観察されている[9]．なお，今回の試験における白血球数推移は後期第二相試験と同様の推移を示しており，Z-100の効果が再現された．よって，試験は適格に行われたと考えられた．

大川らは，大照射野による放射線治療時の白血球減少の重大性を指摘している[21]．今回の試験では，Z-100は大照射野の照射により，正常骨髄が多く照射された症例において強い白血球減少抑制効果を示すことが確認された．このことは，Z-100が既存の薬剤とは異なる作用機序により白血球減少を抑制するためと考えられ，同様の結果は他のCSF誘起剤でも認められている[16]．また，この結

果はZ-100は骨髄が正常な動物では白血球数増加作用を示さないが，骨髄が障害された動物では白血球数増加作用を示すことを確認した野本らの基礎研究の結果[5)7)]と一致していた．

Z群の白血球数減少抑制が強く認められた時の白血球の分画では，好中球数に差が認められ，Z-100が顆粒球の分化成熟をコントロールすることで知られるCSFを誘導している可能性が示唆された．また，Z-100の白血球減少抑制作用は，照射開始後2～3週の比較的早い時期に認められ，子宮頚癌などの大照射野の症例で認められる顆粒球減少が放射線治療後比較的早い時期に起こるため[22)]，主に顆粒球を増加させるZ-100の効果が認められ易かったことが考えられる．

しかしながら，放射線治療計画への影響による判定では，Z群では白血球減少のため治療を中断もしくは中止した症例がわずかに（3例）認められた．このうち1例は白血球数は2,680/mm³であったが，腹痛，下痢を伴ったため照射を中断した症例であった．残りの2例については，白血球数が2,400と，2,000/mm³に下がった時点で照射を中止した症例で，主治医が安全を考えて中止したものであった．これらの症例については，一概にZ-100の効果が発現しなかったとは判定できないが，症例によってはZ-100への感受性が低いことは否定できず[23)]，今後さらに検討してゆく必要があると考えられる．

結　語

昭和63年10月より平成元年12月までに悪性腫瘍患者の放射線治療時の白血球減少症に対するZ-100の臨床的有用性について，L-システインを対照薬とした多施設二重盲検法による試験を実施し，以下の結論を得た．

1）総症例数は220例であり，うち20例を不適格例，22例を不完全例とし，評価項目すべてが評価される完全例は178例であった．その内容はZ群が88例，L群が90例であり，両群の患者背景において各項目とも有意な偏りは認められなかった．

2）治療開始前から試験終了時までの白血球数の推移は主なる有効性評価解析対象である178例（Z群88例，L群90例）では両群間に差は認められなかった．しかし，大照射野の症例においては，Z群がL群を上回り，照射開始後2週目，照射終了後4週目に有意差を認めた．

3）白血球減少に対する治療効果は，白血球減少率による評価，主治医評価および白血球数2000/mm³維持による評価の3つの評価法で行われた．各評価法においても両群間に有意差は認められないが，Z群はL群と同等もしくはそれ以上の効果が認められた．

5）放射線治療計画への影響による判定では，L群では全例が放射線治療が計画通り完遂出来たが，Z群では白血球減少のため治療を中断もしくは中止した症例がわずかに（3例）認められた．

6）副作用はZ群で5.66%（6/106例）に認められたが，いずれの症状も一過性で両群とも重篤なものはなかった．また，Z群の概括安全度の判定は94.3%（100/106例）が「安全である」と評価され，Z-100は安全性の高い薬剤と考えられた．

7）有効性と安全性を総合的に評価した有用度による判定では，有用率はZ群で73.9%（48/92例），L群69.2（63/91例）であり，Z群がL群より高かったが，両群間に有意差は認められなかった．

以上より，Z-100は，悪性腫瘍患者の放射線治療時の白血球減少に対してL-システインと同じ，もしくはそれ以上の効果を示す薬剤であると考えられた．本剤はCSFに代表される造血因子を誘導することにより，主に顆粒球を増加させ白血球減少を抑制する新しいタイプの白血球減少治療剤で，特に，正常骨髄が多く照射される大照射野の放射線治療時の白血球減少に対して強い抑制効果を示す有用な薬剤と考えられた．

文　献

1）小畠　寛，末包孝広，村上幸利：人型結核菌体熱水抽出物質に関する研究（第1報）．多糖成分の構造，薬学雑誌，101(8)：713—722, 1981
2）柳　忠道，矢田純一：In Vitro および In Vivo における SSM の免疫賦活効果について，日癌治療会誌，15(6)：972—979, 1980
3）小川恭弘，猪俣泰典，吉田祥二，他：Z-100 の抗腫瘍効果に関する実験的研究（第1報）．Z-100 の長期間単独投与効果について，日癌治療会誌，23：2551—2558, 1988

4) 小川恭弘，猪俣泰典，吉田祥二，他：Z-100の抗腫瘍効果に関する実験的研究(第2報)．放射線治療とZ-100の長期間投与の併用効果について，日癌治療会誌，24：51—56, 1989
5) 大矢　宰，林　芳郎，野本亀久雄，他：Z-100の造血機能亢進作用．1．正常マウスにおける造血機能亢進作用，基礎と臨床，24(4)：433—439, 1990
6) Hayashi Y, Arai T, Hirashima K, et al: Enhancity effect of Z-100 on the recovery of hematopoietic injuries after a whole body irradiation Exp. Hematology 17(6)：726, 1989
7) 大矢　宰，林　芳郎，野本亀久雄，他：z"!""の造血機能亢進作用．2．X線照射マウスにおける造血および免疫機能障害に対する回復促進作用，基礎と臨床，24(4)：441—448, 1990
8) 齋藤　勉，島田裕司，鎌田力三郎，他：放射線およびシクロホスファミド処理によるモルモットの白血球減少に対するZ-100の効果，臨床と研究，67(1)：307—311, 1990
9) 橋本省三，大川智彦，竹川佳宏，他：Z-100の放射線の治療による白血球減少に対する初期臨床試験成績，臨床放射線，投稿中．
10) 橋本省三，大川智彦，中島光好，他：Z-100の放射線の治療による白血球減少に対する臨床評価—二重盲検法による用量設定試験—．投稿中．
11) 大川智彦，田崎瑛生，津屋　旭，他：放射線治療時の白血球減少に対するS.アドクノン錠50の効果—多施設二重盲検法によるイノシンとの比較—，診断と新薬，15(1)：2605—2611, 1978
12) 飯塚芳一，天木一太：サイトカインと造血調節，およびその臨床応用，Immunohaematology, 10(3)：258—265, 1988
13) 岡部哲郎：CSFによる癌治療の試み，癌と化学療法，15(4)：810—819, 1988
14) 小川一誠，高久史麿，水野正彦，他：KRN8601（rhG-CSF）の初期第II相臨床試験成績，臨床医学，5(4)：1841—1857, 1989
15) 福谷　久，小川一誠，堀越　昇，他：悪性腫瘍化学療法におけるRecombinant humangranulocyte colony-stimulating factor（rhG-CSF）の併用効果—Phase I study—，癌の化学療法，16(5)：2005—2012, 1989
16) 坂本澄彦，大川智彦，小川暢也：癌患者の放射線治療中の白血球減少に対するムロクタシンの治療効果—イノシンを対照薬とした電話法による多施設第III相比較臨床試験—，新薬と臨床，38(9)：1407—1422, 1989
17) 高久史麿，元吉和夫：癌化学療法による顆粒球減少に対するColony-stimulating factor（P-100）の臨床使用成績，基礎と臨床，22(9)：2561—2569, 1988
18) 島田英世，久保田哲郎，河村英二，他：Z-100の臨床第一相試験—健常人を対象とする2—40μg単回投与および40μg 5日間連続投与による検討—，基礎と臨床，24(5)：521—534, 1988
19) 渡部英之，惠畑欣一：Z-100の臨床第一相試験—健常人を対象とする20μg連続投与および30μg週2回間欠投与による検討—，基礎と臨床，24(5)：535—543, 1988
20) 神宮賢一，松浦啓一，佐久間昭，他：放射線照射の造血機能障害に対するL-cysteineの防護効果の臨床的検討，日癌治療会誌，16(4)：681—693, 1981
21) 大川智彦，津屋　旭，金田浩一：乳癌術後照射における白血球減少と数種の薬剤の効果，癌の臨床，21(7)：538—544, 1975
22) 室橋郁生，五味弘道，中野隆史：放射線治療時の好酸球増多と骨髄線量の関係について—乳癌，肺癌，子宮頸癌および卵巣癌患者を中心として—，日血会誌，49：1368—1376, 1986
23) 新田和男：BRM基礎研究の問願点，Biotherapy, 1(1)：12—18, 1987