



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イノシンとの比較-
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. 977-992
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19964
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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イノシンとの比較—

- 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 Inosine—

Shouzou Hashimoto¹⁾, Tomohiko Ohkawa²⁾, Yoshihiro Takekawa³⁾, Junichi Horiuchi⁴⁾,
Tomoyuki Mori⁵⁾, Saburou Amino⁶⁾, Kouzou Morita⁷⁾, Yoshimasa Tanaka⁸⁾,
Yukio Mochizuki⁹⁾, Tohru Yanagisawa¹⁰⁾, Hisashi Ohtake¹¹⁾,
Rikisaburo Kamata¹²⁾ and Mitsuyoshi Nakashima¹³⁾*

- 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 clinical usefulness and the optimal dose of Z-100 for the treatment of leukopenia caused by radiotherapy for malignant tumors was evaluated in a double-blind study comparing 20 μ g and 30 μ g injections of Z-100 and inosine (Z-20, Z-30 and IN group, respectively).

The effective rate according to the evaluation by the attending physicians was 67.4%, 79.1% and 48.9% in the Z-30, Z-20 and IN groups, respectively, with a significantly higher efficacy rate for the Z-20 group than for the IN group. The frequency of adverse reactions was 14.3%, 3.9% and 5.6% in the Z-30, Z-20 and IN groups, respectively, with the highest rate in the Z-30 group, but there was no significant difference among the three groups.

The useful rate based on total evaluation considering the effective rate and the safety profile in each group was 60.8%, 77.3% and 46.8% in the Z-30, Z-20 and IN groups, respectively, with the highest rate in the Z-20 group showing significant difference from that in the IN group.

The above data confirmed the clinical usefulness of Z-100 and suggested that the optimal dose was 20 μ g twice weekly for Z-100.

はじめに

近年、悪性腫瘍患者の放射線治療は、高エネルギー放射線治療の進歩に伴い、皮膚への放射線障害は少なくなっている。しかし、その反面大照射野の採用、照射線量の増加などにより、宿酔や造血器障害等の副作用が発現し、放射線治療を中止もしくは中断せざるを得ないことも稀ではない。特に、造血器障害の一つである白血球減少は、免疫能低下を伴い、それに随伴した感染症併発の原因となり、今日多くの放射線治療医が取り組んでいる課題である。

Z-100はヒト型結核菌青山B株の菌体抽出物質であり、アラビノマンナン、マンナン等の多糖類を主成分としている¹⁾。本剤のこれまでの研究結果としては、ヒト、マウスにおける免疫賦活作用²⁾、各種実験腫瘍に対する抗腫瘍活性^{3)~6)}等が報告されている。また、最近の研究ではCSF(colony stimulating factor)を介した造血機能亢進作用も明らかにされ⁷⁾⁸⁾、マウス⁹⁾、モルモット¹⁰⁾の白血球減少モデルにおいて白血球減少抑制ならびに回復促進作用が確認されている。

我々は、悪性腫瘍患者の放射線治療時に認められる白血球減少に対するZ-100の臨床的有用性を検討するための初期第二相試験として、Z-100の2, 10および20 μ g注射剤の週2回投与について3群比較によるパイロット試験を実施した。その結果、安全性についてはいずれの投与量においても問題はなかったが、有効性については20 μ gに最も優れた効果が認められ¹¹⁾、Z-100の至適用量が20 μ gの週2回投与以上であることを確認した。

そこで本試験では、本剤の至適用量ならびに臨床的有用性を検討するための後期第二相試験として、Z-100の2用量(20, 30 μ g)・週2回皮下投与群と対照薬イノシン連日経口投与群の3群による二重盲検比較試験を実施したので報告する。

I. 対象および試験方法

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で、原則として治療前の白血球数が4,000~8,000/mm³、全身状態(PS)0~3および年齢16~80歳の患者とした。

なお、腎機能・肝機能・骨髓機能に高度の障害

のある患者、痛風・尿路結石・高尿酸血症のある患者、輸血あるいは成分輸血を必要とする患者、感染症のある患者、重篤な合併症のある患者、活

動性の重複癌のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある患者もしくは授乳中の患者、その他治験担当医師が不適と判断した患者は除外し

Table 1 Institutions and Investigators Participating in This Study

Institutions	Investigators
Sapporo Medical College	Kazuo Morita
Hokkaido University, School of Medicine	Hirohiko Tsujii
Aomori Prefectural Central Hospital	Sadao Watanabe
Iwate Medical University	Tohru Yanagisawa
Tohoku University, School of Medicine	Sumihiko Sakamoto
Miyagi Prefectural Seirinbyo Center	Hiroshi Asakawa
Fukushima Medical College	Kazue Kimura
Jichi Medical School	Tadashi Sugawara
School of Medicine, Gunma University	Hideo Niibe
National Institute of Radiological Sciences	Shinroku Morita
Chiba Cancer Center	Koyo Iida
The Jikei University School of Medicine	Yukio Mochizuki
Tokyo Women's Medical College	Tomohiko Okawa
Keio University School of Medicine	Shozo Hashimoto
Tokyo Medical College	Saburo Amino
Tokyo Medical and Dental University School of Medicine	Junichi Horiuchi
Nippon Medical School	Kinichi Ebata
Nippon Medical School Second Hospital	Yoshihiko Yamagishi
Tama-Nagayama Hospital, Nippon Medical School	Kanae Yamamoto
Showa University School of Medicine	Toyohiko Hishita
Nihon University School of Medicine	Rikisaburo Kamata
Kanagawa Cancer Center	Toshihiko Tanaka
School of Medicine, Tokai University	Tomoyuki Mori
Niigata University, School of Medicine	Kunio Sakai
Niigata Cancer Center Hospital	Shinji Niizuma
Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine	Masao Kakishita
National Kanazawa Hospital	Ikuo Tatsuno
School of Medicine, Kanazawa University	Chikara Takashima
Aichi Cancer Center	Kozo Mirita
Nagoya University School of Medicine	Sadayuki Sakuma
Faculty of Medicine, Kyoto University	Mitsuyuki Abe
Osaka City University, Medical School	Yasuto Onoyama
Kansai Medical University	Yoshimasa Tanaka
Hyogo College of Medicine	Takashi Miura
Hyogo Medical Center for Adults	Shuji Kimura
Shimane Medical University	Tetsuya Ishida
Okayama University, Medical School	Kaname Aono
Kawasaki Medical School	Soichi Nishishita
Yamaguchi University, School of Medicine	Takashi Nakanishi
School of Medical Sciences, The University of Tokushima	Yoshihiro Takekawa
Kagawa Medical School	Masataka Tanabe
Kochi Medical School	Tomoo Maeda
School of Medicine, Fukuoka University	Yo Ono
Kurume University, School of Medicine	Hisashi Ohtake
School of Medicine, Kagoshima University	Shinji Shinohara

*Some investigators were transferred to another institution after the study.

た。また、本治験に先立ち、治験担当医師は、患者もしくは代理人より治験参加に関する同意を得た。

本試験は、昭和62年9月から昭和63年6月までの間に Table 1 に示した45施設の放射線科で実施された。

2. 放射線療法

原則として、 100cm^2 ($10\times 10\text{cm}$) 以上の照射野で総線量として 40Gy 以上の照射を行った。

3. 試験方法

1) 試験薬剤

試験薬：1 アンプル中に結核菌体抽出物質20または $30\mu\text{g}$ (アラピノース換算) 含有する注射剤およびそのプラセボ (生理食塩液)

対照薬：イノシン 300mg 含有錠剤およびそのプラセボ (賦形剤)

2) 薬剤群

ダブルダミーにより、以下の3群による二重盲検法を行った。

Z-100 $30\mu\text{g}$ 群：Z-100 $30\mu\text{g}$ 注射剤とプラセボ錠使用 (以下 Z-30 群と略)

Z-100 $20\mu\text{g}$ 群：Z-100 $20\mu\text{g}$ 注射剤とプラセボ錠使用 (以下 Z-20 群と略)

イノシン群：Z-100 プラセボ注射剤とイノシン 300mg 錠剤 (以下 IN 群と略)

3) 薬剤の割付け

コントローラーは Z-30 と Z-20 および IN についてそれぞれの実薬とプラセボが、外観・包装などにおいていずれも識別不能なものであることを確認した後、3 症例分を 1 組とし、各組中に Z-30, Z-20, IN が各々 1 例分ずつ含まれるよう無作為に割付けた。キイコードはコントローラーが鍵開時まで密封保管した。また、コントローラーにより無作為に抜きとられたサンプルについて、試験薬剤の識別不能性、確認試験、含量試験等が、第三者機関 (星薬科大学薬剤学教室 永井恒司教授) で実施され、規格に適合することが確認された。

4) 投与方法

注射剤は、1 回 1 アンプル週 2 回上腕皮下投与し、また錠剤は 1 回 2 錠 1 日 3 回連日食後に経口投与した。投与の開始は、注射剤については放射

線治療開始後から 3 日以内より、また錠剤については放射線治療開始日より行い、それぞれ放射線治療終了時まで投与した。なお、放射線治療期間が 8 週以上の症例については、投薬期間は 8 週までとした。

5) 併用薬剤

原則として治療期間中は薬効評価に影響を及ぼすと考えられる抗癌剤、免疫療法剤、白血球減少症治療剤、ステロイド剤、輸血およびその他白血球数の変動に影響を及ぼす薬剤の併用は禁止した。

4. 観察項目および方法

1) 白血球数および白血球分画

放射線照射開始前、照射期間中 1 週間毎、照射終了時、照射終了後 2 週目および照射終了後 4 週目に白血球数および白血球分画 (好中球数およびリンパ球数) を観察した。

2) 自他覚症状

放射線照射開始前から照射終了後 4 週目まで 2 週毎に観察し、症状の程度を、次の 4 段階に区分した。

－：なし、＋：軽度、++：中等度、+++：重度

3) 全身状態 (PS)

患者の全身状態を 0～3 の 4 段階で、放射線照射開始前から照射終了後 4 週目まで 2 週間毎に観察した。

4) 臨床検査

放射線照射開始前から照射終了後 4 週目まで、下記検査項目の内、血液検査は 1 週間毎、その他の項目については 2 週毎に実施した。

(1) 血液検査：赤血球、ヘモグロビン、血小板数

(2) 血液生化学検査：TP, A/G, 総ビリルビン, GOT, GPT, LDH Al-P, BUN, クレアチニン

(3) 尿検査：タンパク、糖

5) 副作用

副作用と考えられる症状が観察された場合は、発現日、症状、程度、発現までの線量、投与量、その後の試験薬剤の投与状況、処置および経過について調査し記録した。

5. 評価項目および方法

1) 主治医による判定

(1) 白血球減少に対する治療効果

放射線照射開始前の白血球数と照射開始後の経過より、「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階で判定した。

(2) 全般安全度

副作用および臨床検査の異常を総合的に勘案して、下記基準に従い、「極めて安全」「安全」「やや安全」「安全でない」の4段階で判定した。

極めて安全：副作用なし

安全：副作用が認められたが、処置なしで継続投与可能

やや安全：副作用が認められたので処置を行い継続投与可能

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）

(3) 有用度

白血球減少に対する治療効果および全般安全度を総合的に勘案して、「極めて有用」「有用」「やや有用」「有用性なし」で判定した。

2) 判定委員会による判定

(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数の減少率について、大川らの評価基準¹²⁾に従い「有効」「無効」の2段階で判定した。

照射前白血球数が6,000/mm³未満の症例

減少率が35%以内なら「有効」、35%をこえた場合は「無効」

照射前白血球数が6,000/mm³以上の症例

減少が45%以内なら「有効」、45%をこえた場合は「無効」

(2) 白血球数3,000/mm³維持による評価

照射開始後における白血球数が3,000/mm³以上維持なら「有効」、3,000/mm³を下回ったなら「無効」の2段階で判定した。

6. 治験中止

治験期間中に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の発現、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、その他の理

由で主治医が治験の中止を必要と認めた場合は治験を中止した。中止した場合は、中止年月日およびその理由を記録することにし、その時点において可能な限り評価を行った。

7. 症例の取り扱いおよび關鍵

試験終了後、治験総括医師、コントローラー、代表幹事により構成される判定委員会において問題症例（不適格ならびに不完全例）の取扱いを協議し、解析対象の採否および解析方法を決定した。また、判定委員会による判定基準についても決定した。キイコードの關鍵は、幹事の立ち会いのもとで全症例のデータを確認、固定した後、コントローラーにより行った。

8. 解析方法

統計処理については、以下のように行なった。順序データについてはKruskal-WallisのH検定（以下H検定）を、分類データについては χ^2 検定を行った。また、治療効果、全般安全度および有用度についてH検定で有意差が認められた場合は、Dunn型の多重比較を行った。なお、白血球数の推移についても比較することにし、一元配置分散分析を行った。有意水準は危険率5%以下とし、参考までに危険率10%以下も示した。検定結果は以下の記号で表示した。

* * : 1%の危険率で有意差有り ($p < 0.01$)

* : 5%の危険率で有意差有り ($p < 0.05$)

+ : 10%の危険率で有意傾向有り ($p < 0.1$)

N.S. : 有意差なし

II. 試験成績

1. 解析対象

総症例数は171例で、不適格例は22例、不完全例は15例で、すべての評価項目の解析対象となる完全例は134例であった。

なお、安全性評価においては、不適格例・不完全例であっても、4週間以上投与したものや副作用が発現したものは評価の対象とした。

有用性評価に際しては、不適格例・不完全例であっても副作用の発現したものは「有用でない」と評価し、対象に加えた。

以上より、解析対象例数は治療効果解析対象例134例、全般安全度解析対象は161例、有用性解析

Table 2 Stratified Evaluable Cases

Classification for Evaluation			No. of cases				Inclusion/exclusion in/from evaluations			
			Z-30 group	Z-20 group	IN group	total	efficacy	general safety	useful- ness	judgment by the Evaluation Committee
Inel- igible 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(2 cases) non-target disease(1 case) metastasis to the bone(1 case)	1	2	1	4	×	×	×	×
	cases excluded from some evaluations	not conforming to the criteria for WBC before the study(7 cases) lack of data on WBC before the study(2 cases) insufficient wash-out period(5 cases) advanced age(1 case) metastasis to the bone(2 cases) insufficient field of irradiation(1 case)	7 (3)	7	4	18 (3)	×	○	×	×
	cases excluded from all evaluations(not completing 4 weeks of treatment with the test drug)	early termination(5 cases) long dose-free period(1 case)	2	2	2	6	×	×	×	×
Incom- plete cases	cases excluded from some evaluations	study termination due to adverse reactions(3 cases)	1	1	1	3	×	○	○	×
		early termination(1 case) use of prohibited concomitant drugs(4 cases) complicated infection(1 case)	2 (1)	1	3 (1)	6 (2)	×	○	×	×
	Complete cases		46	43	45	134	○	○	○	○

() : Cases with adverse reactions

対象は142例となった (Table 2).

2. 患者背景

治療効果解析対象例の患者背景は、照射期間において3群間に差がある傾向 (H検定) がみられたが、性別、年齢、診断名、進行度などのその他の因子には偏りがみられなかった (Table 3). また、全般安全度解析対象例の患者背景は、すべての因子について3群間に偏りはみられなかった (Table 4).

3. 治療効果

1) 主治医による判定

H検定の結果、3群間に治療効果に有意な偏りが認められ、多重比較の結果ではZ-20群がIN群より有意に優れており、Z-30群がIN群より有意に優れる傾向を示した。

一方、有効率 (有効以上) は、Z-30群67.4%、Z-20群79.1%、IN群48.9%であり、多重比較の結果、Z-20群がIN群より高度に有意に優れた治療効果を示した (Table 5).

2) 層別解析

① 照射期間別の治療効果

患者背景の中で照射期間の分布に偏りがみられたので、主治医による白血球数減少に対する治療効果判定について照射期間で層別して比較した。

照射期間4～5週間については、H検定で3群間の治療効果に偏りは認められず、有効率はZ-30群61.5%、Z-20群75.0%、IN群73.3%であり、3群間に差は認められなかった。

照射期間6週間については、H検定で3群間の治療効果に有意な偏りが認められ、多重比較の結果ではZ-20群がIN群より有意に優れていた。また、有効率はZ-30群63.6%、Z-20群100%、IN群33.3%であり、多重比較の結果、Z-20群がIN群より高度に有意に優れた治療効果を示し、Z-20群がZ-30群より有意に優れる傾向を示した。

照射期間7～8週の有効率については、H検定で3群間の治療効果の偏りに有意傾向が認められ、多重比較の結果ではZ-30群がIN群より有意

Table 3 Patient Characteristics for Complete Cases

	Variables	Z-30 group	Z-20 group	IN group	Statistical analysis
Sex	male	17	14	18	$\chi^2=0.530$
	female	29	29	27	N.S. (χ^2 test)
Age (years)	under 50	7	8	9	$\chi^2=0.436$
	50-59	11	11	13	N.S.
	60-69	16	10	11	(H test)
	70 or over	12	14	12	
Diagnoses	cervical cancer	21	17	11	$\chi^2=8.286$
	lung cancer	15	11	16	N.S.
	esophageal cancer	4	6	4	(χ^2 test)
	mammary cancer	3	4	5	
	others	3	5	9	
Stage	I	7	6	4	$\chi^2=10.980$
	II	11	16	7	N.S.
	III	16	15	22	(χ^2 test)
	IV	10	5	7	
	others (no stage classification)	2	1	5	
Performance state (PS)	0	15	12	15	$\chi^2=0.251$
	1	24	24	23	N.S.
	2	3	5	6	(H test)
	3	4	2	1	
Complications	yes	9	11	10	$\chi^2=0.464$
	no	37	32	35	N.S. (χ^2 test)
WBC before radiotherapy (cells/mm ²)	3,600-3,999	1	1	0	$\chi^2=4.140$
	4,000-4,999	7	11	14	N.S.
	5,000-5,999	7	11	11	(H-test)
	6,000-6,999	17	11	9	
	7,000-7,999	9	7	8	
	8,000-8,999	5	2	3	
Duration of radiotherapy (weeks)	4-5	26	20	15	$\chi^2=5.889^*$
	6	11	10	12	($p<0.1$)
	7-8	9	13	18	(H test)
Total dose (Gy)	36-50	28	22	20	$\chi^2=4.085$
	51-60	16	17	16	N.S.
	61 or over	2	4	9	(H test)
Area of irradiation (cm ²)	100-150	9	14	10	$\chi^2=1.343$
	151-225	14	11	15	N.S.
	226 or over	23	18	20	(H test)
Total number of cases		46	43	45	

に優れる傾向を示した。また、有効率はZ-30群88.9%, Z-20群69.2%, IN群38.9%であり、Z-30群がIN群より有意に優れた治療効果を示した (Table 6)。

② 照射期間別有効率の直接標準化法による補正

照射期間の偏りを直接標準化法¹³⁾により補正した後の有効率を参考までに比較した。補正後の有効率はZ-20群では変化なかったが、Z-30群は

70.2%, IN群は53.2%になり、補正前は有効率より高くなった。しかし、補正後の有効率についても補正前と同様に、Z-20群とIN群間にも有意な差が認められた (Table 7)。

3) 判定委員会による判定

① 白血球数減少率による評価

i) 累積線量40Gy時における評価

有効率は、Z-30群76.1%, Z-20群83.7%, IN群66.7%であり、Z-30, Z-20群がIN群より高い有効

Table 4 Patient Characteristics for General Safety

	Variables	Z-30 group	Z-20 group	IN group	Statistical analysis
Sex	male	21	18	22	$\chi^2=0.336$ N.S. (χ^2 test)
	female	35	33	32	
Age (years)	under 50	8	9	11	$\chi^2=0.547$ N.S. (H test)
	50-59	15	12	15	
	60-69	19	12	12	
	70 or over	14	18	16	
Diagnoses	cervical cancer	24	19	13	$\chi^2=4.754$ N.S. (χ^2 test)
	lung cancer	17	12	18	
	esophageal cancer	4	7	6	
	mammary cancer	5	5	6	
	others	6	8	11	
Stage	I	9	6	4	$\chi^2=7.680$ N.S. (χ^2 test)
	II	14	16	9	
	III	19	19	25	
	IV	12	7	11	
	others (no stage classification)	2	3	5	
Performance state (PS)	0	21	15	17	$\chi^2=1.015$ N.S. (H test)
	1	27	26	27	
	2	4	6	8	
	3	4	4	2	
Complications	yes	10	15	13	$\chi^2=1.986$ N.S. (χ^2 test)
	no	46	36	41	
WBC before radiotherapy (cells/mm ³)	3,599 or less	1	1	1	$\chi^2=4.140$ N.S. (H test)
	3,600-3,999	1	1	1	
	4,000-4,999	10	12	14	
	5,000-5,999	8	11	13	
	6,000-6,999	21	11	9	
	7,000-7,999	9	9	9	
	8,000-8,800	5	3	5	
	8,801 or over	1	3	1	
	no data	0	0	1	
Duration of radiotherapy (weeks)	less than 3	1	1	3	$\chi^2=2.233$ (H test)
	4-5	31	21	19	
	6	13	14	13	
	7-8	11	15	19	
Total dose (Gy)	35 or less	1	1	4	$\chi^2=1.153$ N.S. (H test)
	36-50	34	26	25	
	51-60	18	20	16	
	61 or over	3	4	9	
Area of irradiation (cm ²)	100 or less	1	2	0	$\chi^2=2.826$ N.S. (H test)
	100-150	10	16	12	
	151-225	13	10	14	
	226 or over	32	23	28	
Total number of cases		56	51	54	

率を示したが、3群間に有意な差は認められなかった (Table 8).

ii) 放射線照射終了時における評価

有効率は、Z-30群71.7%、Z-20群86.0%、IN群64.4%であり、Z-30群、Z-20群がIN群より高い有効率を示し、3群間の有効率が有意に異なる傾向

を認めた。また、多重比較の結果では、Z-20群がIN群より、有意に優れる傾向を認めた (Table 8)。

② 白血球数3,000/mm³維持による評価

有効率は、Z-30群78.3%、Z-20群79.1%、IN群66.7%であり、Z-30、Z-20群は高い有効率を示したが、3群間に有意差は認められなかった (Table

Table 5 Evaluation of Efficacy for the Treatment of Leukopenia (evaluation by attending physicians)

Treatment group	very effective	effective	slightly effective	ineffective	total	effective rate "effective" or better evaluation(%)	H test	χ^2 test	
								multiple comparison	multiple comparison
Z-30 group	8 (17.4%)	23 (50.0%)	10 (21.7%)	5 (10.9%)	46	67.4			
Z-20 group	5 (11.6%)	29 (67.4%)	7 (16.3%)	2 (4.7%)	43	79.1	$\chi^2=8.652^*$	$\begin{matrix} 4.767^* & 0.425 \\ 7.815^* & \end{matrix}$ Z-30 Z-20 IN	$\chi^2=8.982^*$ $\begin{matrix} 3.202 & 1.539 \\ 8.655^{**} & \end{matrix}$ Z-30 Z-20 IN
IN group	3 (6.7%)	19 (42.2%)	14 (31.1%)	9 (20.0%)	45	48.9			

*: $p < 0.1$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

Table 6 Clinical Efficacy according to Duration of Radiotherapy (evaluated by attending physicians)

Stratified analysis according to	Treatment group	Evaluations by attending physicians					H-test	χ^2 test (effective or better)	
		very effective	effective	slightly effective	ineffective	total		multiple comparison	multiple comparison
Duration of radiotherapy	4-5 weeks	Z-30	4	12	7	3	26	61.5	
		Z-20	1	14	5	0	20	75.0	$\chi^2=0.239$
		IN	1	10	2	2	15	73.3	$\chi^2=1.141$
	6 weeks	Z-30	2	5	3	1	11	63.6	
		Z-20	1	9	0	0	10	100.0	$\chi^2=6.802^*$
		IN	1	3	6	2	12	33.3	$\begin{matrix} 2.149 & 1.297 \\ 6.718^* & \end{matrix}$ Z-30 Z-20 IN
	7-8 weeks	Z-30	2	6	0	1	9	88.9	
		Z-20	3	6	2	2	13	69.2	$\chi^2=5.790^*$
		IN	1	6	6	5	18	38.9	$\begin{matrix} 4.614^* & 0.341 \\ 3.073 & \end{matrix}$ Z-30 Z-20 IN

*: $p < 0.1$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

Table 7 Effective Rate Corrected by the Direct Standardization Method (evaluated by attending physicians)

Corrected variable	Correction	Effective rate (%)			χ^2 test	χ^2 test	
		Z-30 group	Z-20 group	IN group		multiple comparison	multiple comparison
Duration of radiotherapy	before correction	67.4	79.1	48.9	$\chi^2=8.982^*$	$\begin{matrix} 3.202 & 1.539 \\ 8.655^* & \end{matrix}$ Z-30 Z-20 I	
	after correction	70.2	79.4	53.2	$\chi^2=7.114^*$	$\begin{matrix} 2.783 & 0.994 \\ 6.724^* & \end{matrix}$ Z-30 Z-20 I	

*: $p < 0.05$

8).

4) 白血球数および白血球分画の推移

白血球数は、放射線治療開始とともに減少したが、Z-20群の減少が最も小さく、次いでZ-30群、IN群であった。なお、各時期において群間に有意差は認められなかった。

白血球分画では、有意ではないが好中球数の減

少に違いが認められ、白血球数の場合と同様にZ-20群>Z-30群>IN群の順に減少が抑制されていた。リンパ球数については、3群間で差は認められなかった (Fig. 1)。

4. 安全性

1) 副作用

副作用の発現症例は、Z-30群8例(14.3%)、Z-

Table 8 Evaluations of Efficacy by the Evaluations Committee

		Treatment group	effective	ineffective	total	χ^2 test	multiple comparison	
Evaluations by percentage of decrease of WBC	evaluation at cumulated dose of 40 Gy	Z-30 group	35 (76.1%)	11 (23.9%)	46	$\chi^2 = 3.465$		
		Z-20 group	36 (83.7%)	7 (16.3%)	43			
		IN group	30 (66.7%)	15 (33.3%)	45			
	at completion of radiotherapy	Z-30 group	33 (71.7%)	13 (28.3%)	46	$\chi^2 = 5.484^+$	0.557	Z-30
		Z-20 group	37 (86.0%)	6 (14.0%)	43		5.473 ⁺	Z-20
		IN group	29 (64.4%)	16 (35.6%)	45		IN	
	Evaluations by percentages of case with 3,000 cells/mm ³ or more of WBC	Z-30 group	36 (78.3%)	10 (21.7%)	46	$\chi^2 = 2.275$		
		Z-20 group	34 (79.1%)	9 (20.9%)	43			
		IN group	30 (66.7%)	15 (33.3%)	45			

+ : $p < 0.1$

20群2例(3.9%), IN群3例(5.6%)であり, Z-30群の発現率が最も高かったが, 3群間に有意な差は認められなかった。

Z-30群は悪心, 吐気, 嘔吐・悪寒, 全身皮膚の発疹, 全身の湿疹・蕁麻疹, GOT・GPTの上昇, GOT・GPT・LDHの上昇, 注射部位の硬結, 注射部位の発赤が各1例ずつ認められた。Z-20群についてはGPT・LDHの上昇, 注射部位の疼痛・発赤・腫脹が各1例ずつ認められた。IN群では発熱, 不眠・不穏状態, 高尿酸血症が各1例ずつ認められた。発熱が認められた1例については試験薬剤との関連性は不明であった。各群のいずれの症状も試験薬剤の投与継続中もしくは中止後にすみやかに消失した(Table 9)。

2) 全般安全度

安全率(極めて安全以上)は, Z-30群85.7%, Z-20群94.1%, IN群92.6%であり, 3群間に有意な差は認められなかった(Table 10)。

5. 有用度

H検定の結果, 3群間の有用性に有意な偏りが認められ, 多重比較の結果ではZ-20群がIN群より有意に優れた有用性を示した。

有用率(有用以上)は, Z-30群60.8%, Z-20群77.3%, IN群46.8%であり, 多重比較の結果, Z-20群がIN群より高度に有意に優れた有用性を示した(Table 11)。

III. 考 察

悪性腫瘍患者の放射線治療は癌組織に局限した治療法であるが, 正常組織に対する障害を完全に回避することは出来ない。特に放射線治療中に認められる放射線障害の一つである骨髄抑制は白血球減少を引き起こし, 免疫能低下に随伴した感染症併発の原因となり, 放射線治療を完遂する上での妨げとなっている。

近年, 血液学の研究進歩に伴い, 血流中の各種血液細胞はすべて同一の幹細胞に由来¹⁴⁾し, 種々の分化増殖作用を持つ因子により各々の前駆細胞を経て, 成熟した各種細胞になることが明らかにされている¹⁵⁾。特に感染防御に重要な役割を果たす顆粒球の分化増殖を調節する因子であるCSFは, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, Multi-CSF(IL-3)が同定されている¹⁶⁾。最近では遺伝子工学的に生産したCSFを放射線療法や化学療法を行う際に認められる白血球減少に使用しようとする試

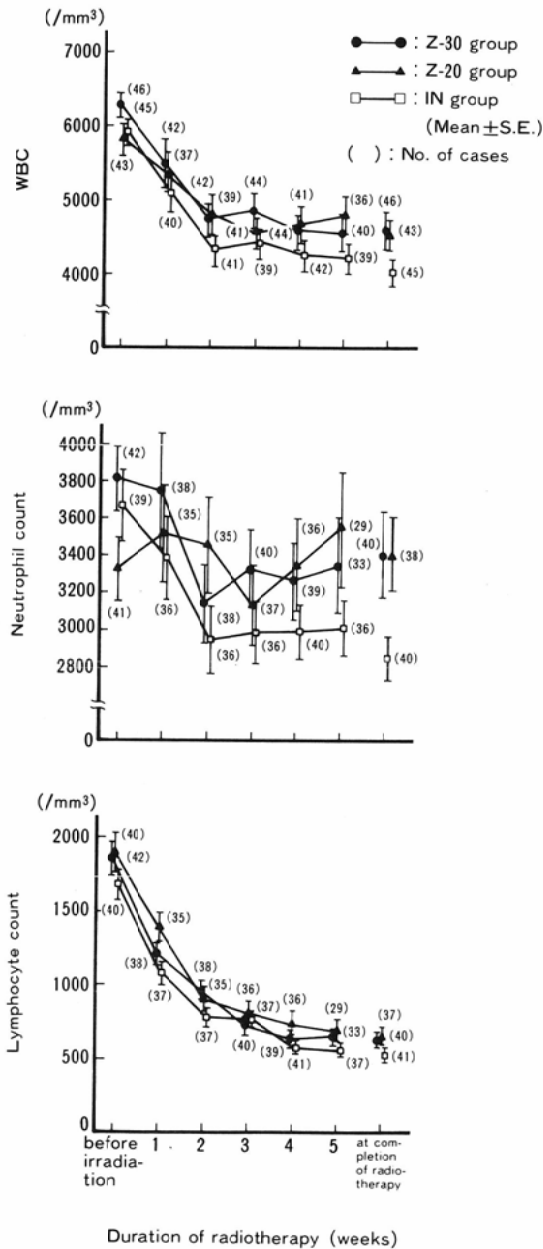


Fig. 1 The Time-course of WBC, Neutrophil Count and Lymphocyte Count in Complete Cases

み^{16)~18)}が行われており、同時に CSF 誘導作用を有する薬剤を応用する試み^{17)~18)}も行われている。

野本らは Z-100 の免疫賦活作用ならびに抗腫瘍活性を研究する過程で本剤が造血機能亢進作用を有していることを見出した⁷⁾。本剤は放射線照射によるマウス白血球減少モデルに対して白血球回

復促進作用を示し、その作用機序としては、本剤がマクロファージに作用し、CSF を誘導することにより、主に顆粒球を増加させるためと考えられている⁷⁾⁸⁾。また、Z-100 の安全性については動物における毒性試験ならびに臨床第一相試験¹⁹⁾²⁰⁾で確認されている。

そこで、我々はこのような安全性が高くかつ既存の薬剤とは異なる作用機序で白血球減少を抑制する薬剤を放射線科領域で開発してゆくことは意味あることと考え、本剤の臨床応用について検討を開始した。

放射線科領域における本剤の臨床試験は、初期第二相試験として Z-100 の 3 用量 (2, 10, 20 μ g) について週 2 回皮下投与の 3 群比較によるパイロット試験を実施し¹¹⁾、Z-100 20 μ g に最も強い効果を認めた。また、各群の副作用の発現率は同程度で症状もすべて軽度であったことより、さらに、20 μ g 以上の用量で用量設定試験を実施する必要があると考えられた。

そこで本試験では Z-100 の至適用量ならびに臨床的有用性を検討する後期第二相試験として、Z-100 の 2 用量 (20, 30 μ g)、週 2 回皮下投与群と対照薬イノシン連日経口投与群の 3 群比較による二重盲検試験を実施した。Z-100 の用量設定に関しては臨床第一相試験¹⁹⁾²⁰⁾において Z-100 が 30 μ g までの単回もしくは間欠投与では異常は認められないが、40 μ g の単回投与もしくは 20 μ g の連続投与では注射部位の異常が認められたため、上限としては 30 μ g の週 2 回投与が適当であると考えた。また、対照薬は臨床の場で使用されている薬剤であり、既存の白血球減少抑制剤の薬効評価における対照薬¹²⁾²¹⁾²²⁾²³⁾として広く使用されているイノシンを選んだ。

総症例数 171 例中効果判定の解析を行った完全例 (134 例) の患者背景は、照射期間に、有意傾向 ($p < 0.1$) がみられ、Z-30 群に 4 ~ 5 週の症例、また IN 群に 7 ~ 8 週の症例が多い傾向にあったが、その他の背景因子に差はみられなかった。照射期間にみられた偏りも、後述するように有効性の判定には影響ないと考えられ、本試験は均一な患者背景を有する群間比較試験であると判断でき

Table 9 Type and Incidence of Adverse Reactions

Treatment group		Z-30 group			Z-20 group			IN group		
Type	Severity	mild	moderate	severe	mild	moderate	severe	mild	moderate	severe
Skin and appendages disorders	eczema		1 ^{a)}							
	urticaria		1 ^{a)}							
	rash			1						
Psychiatric disorders	insomnia									1 ^{b)}
	unrest									1 ^{b)}
Gastro-intestinal system disorders	nausea	1								
	nausea/vomiting			1						
Liver and biliary system disorders	GOT elevated	1 ^{c)}	1 ^{d)}							
	GPT elevated	1 ^{c)}	1 ^{d)}		1 ^{e)}					
	LDH elevated	1 ^{c)}			1 ^{e)}					
Metabolic disorders	hyperuricaemia							1		
Disorders of injected site	redness	1								
	redness swelling					1				
	induration	1								
Body as a whole-general disorders	fever								1	
No. of episodes of adverse reactions			12			3			4	
No. of cases with adverse reactions			8			2			3	
No. of cases examined for adverse reactions			56			51			54	
Incidence (%)			14.3			3.9			5.6	

^{a)-e)} represent that these two or more reactions occurred in the same cases, respectively.

Table 10 General Safety

Treatment group	very safe	safe	slightly safe	unsafe	total	Safety rate (very safe) (%)	H-test	χ^2 -test (very safe)
Z-30 group	48 (85.7%)	2 (3.6%)	4 (7.1%)	2 (3.6%)	56	85.7		
Z-20 group	48 (94.1%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)	0 (0 %)	51	94.1	$\chi^2=2.838$	$\chi^2=2.582$
IN group	50 (92.6%)	2 (3.7%)	2 (3.7%)	0 (0 %)	54	92.6		

た。

主治医による効果判定では、Z-30群とZ-20群の間で有意差はなかったが、IN群とZ-20群の間で有意差が認められ、IN群とZ-30群の間で有意傾向がみられた。よって、Z-100は、イノシンよりも

優れた治療効果を示すと考えられた。また、Z-20群の有効率79.1%は、初期第II相試験¹¹⁾のZ-20群の有効率77%と同様であり、IN群の有効率48.9%は、神宮等が行ったL-システイン、イノシンおよびプラセボの3群での比較試験²¹⁾におけるイノシ

Table 11 Usefulness

Treatment group	very useful	useful	slightly useful	useless	total	utility rate ("useful" or better evaluation) (%)	H test	χ^2 test (useful or better)													
								multiple comparison	multiple comparison												
Z-30 group	8 (15.7%)	23 (45.1%)	10 (19.6%)	10 (19.6%)	51	60.8															
Z-20 group	4 (9.1%)	30 (68.2%)	7 (15.9%)	3 (6.8%)	44	77.3	$\chi^2=7.311$	<table><tr><td>2.558</td><td>1.367</td></tr><tr><td>Z-30</td><td>Z-20</td></tr><tr><td>7.227*</td><td></td></tr></table>	2.558	1.367	Z-30	Z-20	7.227*		<table><tr><td>1.924</td><td>2.972</td></tr><tr><td>Z-30</td><td>Z-20</td></tr><tr><td>8.911**</td><td></td></tr></table> IN	1.924	2.972	Z-30	Z-20	8.911**	
2.558	1.367																				
Z-30	Z-20																				
7.227*																					
1.924	2.972																				
Z-30	Z-20																				
8.911**																					
IN group	3 (6.4%)	19 (40.4%)	14 (29.8%)	11 (23.4%)	47	46.8															

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

ンの有効率44.2%とほぼ同じ結果となっている。

患者背景の照射期間に偏りがみられたことの影響について考察すると、Z-30群は、照射期間が長い程薬剤の効果が良くなっており、また、Z-20群は層別した期間での有効率に変化はみられなかった。一方、IN 投与群は、照射期間が長くなると有効率が低下していた。この照射期間における各群の症例数の偏りを直接標準化法により補正した後の有効率は、Z-30群と IN 群が高くなったが、補正前と同様に Z-20群と IN 群の間にのみ有意差が認められていた。よって各群の有効率は照射期間の偏りに影響されないと判断できた。

Z-30群より Z-20群の有効率が高かった理由としては、Z-30群は照射期間の短い症例が多く、この結果、投与期間の短い症例が Z-30群に多くなり、このことが Z-30群に不利に働いていたことが考えられる。また、動物実験においては Z-100の用量活性相関は一定の用量以上ではプラトーになることが確認されており⁷⁾、今回の試験においても Z-100の治療効果は20 μ g 以上ではプラトーになっていることが考えられたため、単調な用量相関関係を仮定した際の最小効果発現量を検出する手法である Shirley の検定²⁴⁾を行った。その結果、Z-20群と Z-30群はいずれも IN 群に比較し有意な治療効果を示し、Z-20群、Z-30群と IN 群の治療効果にはギャップがあると考えられた(付録参照)。よって、白血球減少に対する Z-100の治療効果は20 μ g 以上ではプラトーに近付くと考えられた。

本試験における白血球数の推移に、群間で有意差は認められないが、Z-30群、Z-20群で IN 群より

減少が抑制された。また、今回の治験で Z-100による白血球数減少抑制は好中球に起因していることが推定され、顆粒球の分化増殖を調節する CSF が Z-100投与により誘導されている可能性が示唆された。

副作用の出現は、Z-30群に多く、Z-20群および IN 群に少なかった。また、全般安全度の判定においても Z-30群の安全度が最も低かった。この結果から安全性については Z-20群が Z-30群より優れていると考えられる。

有用性については有用率は、Z-20群と IN 群の間に有意差が認められ、Z-20群に最も高い有用性が認められた。このことは、Z-30群ならびに Z-20群は有効性においては共にイノシンより優れていたが、安全性においては Z-20群が安全率が高かったため、これらのバランスの結果、Z-20群の有用性が最も高くなったと考えられる。

以上のことより Z-100の放射線治療時の白血球数減少に対する臨床効果はイノシンより優れていると考えられた。また、Z-100の20 μ g と30 μ g の週2回皮下投与の治療効果は同程度と判断され、安全性の面では20 μ g が30 μ g より優れていることより、Z-100の至適用量としては、20 μ g 週2回皮下投与が適当であると考えられる。今後臨床第三相試験で Z-100 20 μ g、週2回皮下投与の臨床的有用性について更に検討していきたい。

結 語

胸腹部悪性腫瘍患者の放射線治療に伴う白血球減少の抑制に対する Z-100の臨床的有用性ならびに至適用量について、Z-100 20, 30 μ g の週2回投

与とイノシン投与の3群による多施設二重盲検法により検討した。

1) 総登録症例数は171例(Z-30群59例, Z-20群55例, IN群57例)で, 解析対象例は治療効果134例(Z-30群46例, Z-20群43例, IN群45例), 全般安全度161例(Z-30群56例, Z-20群51例, IN群54例), 有用度142例(Z-30群51例, Z-20群44例, IN群47例)であった。

2) 治療効果解析対象例134例の患者背景因子では, 照射期間において有意傾向がみられたが, その他の背景因子には各群に偏りは認められなかった。なお, 照射期間に認められた偏りはZ-30群とIN群に不利に働いていたが, 治療効果判定には影響しなかった。

3) 主治医の白血球数減少に対する治療効果判定において, 有効率はそれぞれZ-30群67.4%Z-20群79.1%, IN群48.9%であり, Z-20群とIN群との間に有意差がみられ, Z-30群とIN群との間に有意傾向がみられた。

4) 判定委員会による判定では, 累積線量40Gy時点の有効率で3群間に有意差はみられなかったが, 照射終了時における有効率判定でZ-20群がIN群に比較し, 有意に優れる傾向が見られた。また, 白血球数3,000/mm³維持による有効率には3群間に有意差は見られなかった。

5) 治療効果解析対象例134例の白血球数の経時的推移はZ-30群ならびにZ-20群がIN群より白血球数の減少を抑制していた。各群間に有意差は認められなかったが, 両群間の白血球数の差は好中球数に起因するものと推定された。

6) 副作用は, Z-30群に8例(14.3%), Z-20群に2例(3.9%), IN群に3例(5.6%)発現した。Z-30群の発現率が最も高かったが3群間に有意差は認められなかった。

7) 全般安全度は「極めて安全」が, Z-30群85.7%, Z-20群94.1%, IN群92.6%であり, Z-30群が他の2群に比べて低かったが3群間に有意差はみられなかった。

8) 主治医による, 白血球減少に対する治療効果判定結果と, 全般安全度を総合して評価した有用度では, 有用率はZ-30群60.8%, Z-20群77.3%,

IN群46.8%であり, Z-20群が最も高い有用率を示し, Z-20群がIN群に比較し高度に有意に優れた有用性を示した。

以上より, Z-100は放射線治療時の白血球数減少に対し, イノシンより優れた効果を示す臨床的に有用な薬剤であり, 至適投与量は1回20 μ g, 週2回皮下投与が適切であると考えられた。

稿を終えるにあたり, 本試験のデータ処理ならびに統計解析に関してご指導頂きました東京大学医学部附属病院中央医療情報部(現東京大学医学部保健学科疫学教室)大橋靖雄博士に深謝致します。

文 献

- 1) 小島 寛, 末包孝広, 村上幸利, 他: 人型結核菌体熱水抽出物質に関する研究(第1報). 多糖成分の化学構造, 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, 日臨治療会誌, 15(6): 972-979, 1980
- 3) Suzuki F, Brutkiewicz RR, Pollard RB: Lack of correlation between antitumor response and serum interferon levels in mice treated with SSM, an immunotherapeutic anticancer agent. Br J Cancer 53: 567-570, 1986
- 4) Suzuki F, Brutkiewicz RR, Pollard RB: Importance of Lyt1⁺⁺ T-cells in the antitumor activity of an immunomodulator, SSM, extracted from human type tubercle bacilli. J Natl Cancer Inst 77(2): 441-447, 1986
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 大矢 宰, 林 芳郎, 野本亀久雄, 他: Z-100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
- 10) 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

- 11) 橋本省三, 柳澤 融, 望月幸夫, 他: Z-100 の放射線の治療による白血球減少に対する臨床成績, 臨床放射線, 投稿中
- 12) 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—, 診療と新薬, 15(1): 2605-2611, 1978
- 13) 富永祐民: 治療効果の評価のため統計学シリーズ (2), 4 分表および重クロス集計, 癌と化学療法, 6(3): 215-225, 1979
- 14) 北村幸彦, 園田 隆: 血液幹細胞—生物学的側面—, 代謝, 20(12): 1637-1642, 1983
- 15) 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
- 16) 浅野茂隆: コロニー刺激因子, 代謝, 22(3): 249-256, 1985
- 17) 岡田哲郎: CSF による癌治療の試み, 癌と化学療法, 15(4): 810-819, 1988
- 18) 小川一誠, 高久史磨, 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(9): 1841-1857, 1989
- 19) 島田英世, 久保田哲郎, 河村英二, 他: Z-100 の臨床第一相試験—健康人を対象とする2—40 μ g 単回投与および40 μ g 5日間連続投与による検討—, 基礎と臨床, 24(5): 521-534, 1990
- 20) 渡部英之, 恵畑欣一: Z-100 の臨床第一相試験—健康人を対象とする20 μ g 連続投与および30 μ g 週2回間欠投与による検討—, 基礎と臨床, 24(5): 535-543, 1990
- 21) 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
- 22) 阿部光幸, 木村修治, 亘理 勉, 他: 放射線治療時の白血球減少症に対するタウリンの役割—多施設二重盲検法によるイノシンとの比較—, 医学のあゆみ, 101: 630-686, 1987
- 23) 津屋 旭, 金田浩一, 大川智彦, 他: DNA-Spermidine (DA-51) の放射線による白血球減少防止効果について, 乳癌後照射症例についての二重盲検法による臨床試験, 日本医放会誌, 36: 702-709, 1976
- 24) Shirley E: A non-parametric equivalent of Williams' test for contrast ingincreasing dose levels of a treatment. Biometrics 33: 386-389, 1977

—— 付 録 ——

Shirley の検定

n 個の群に順序があって, その順に母平均が大きい (あるいは小さい) ことが考えられるとき, どの群の間に母平均にギャップがあるかを判定するために用いる検定手法である。

この方法は, 通常, 毒性試験等における最大無影響量や最小効果発現量の決定の際に使用される Williams の検定を Shirley がノンパラメトリックなデー

(コントロール)

①	著効	有効	やや有効	無効	小計	平均順位
Z-30	8	23	10	5	46(n_2)	63.620($\bar{R}_{22}$)
Z-20	5	29	7	2	43(n_1)	58.709($\bar{R}_{21}$)
IN	3	19	14	9	45(n_0)	79.867($\bar{R}_{20}$)
小計	16	71	31	16	134	
平均順位	8.5	52	103	126.5		

$$V_2 = \frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum (t^3 - t)}{12(N-1)}$$

$$= 1259.5301$$

$$t_2 = \frac{|\bar{R}_{22} - \bar{R}_{20}|}{\sqrt{V_2 \left(\frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_0} \right)}}$$

$$\approx 16.247 / 7.442$$

$$\approx 2.183 > t_2, \alpha = 0.025$$

$$= 2.015 - 0.03(1 - 46/45) = 2.01$$

②	著効	有効	やや有効	無効	小計	平均順位
Z-20	5	29	7	2	43(n_1)	37.209($\bar{R}_{11}$)
IN	3	19	14	9	45(n_0)	51.467($\bar{R}_{10}$)
小計	8	48	21	11	88	
平均順位	4.5	32.5	67	83		

$$V_1 = 536.1839$$

$$t_1 = \frac{|\bar{R}_{11} - \bar{R}_{10}|}{\sqrt{V_1 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_0} \right)}}$$

$$\approx 14.258 / 4.938$$

$$\approx 2.887 > t_1, \alpha = 0.005$$

$$= 2.607 - 0.03(1 - 43/45) = 2.606$$

タに応用した検定手法である。

仮定：Dose Response は単調である

$$IN \leq Z-20 \leq Z-30$$

③しかし、①において $\bar{R}_{22}$ と $\bar{R}_{21}$ で順位の逆転が認められたので通常は $Z-30$ と $Z-20$ を併合して平均順位を計算することになり、

$$\bar{R} = 63.620 \times \frac{46}{89} + 58.709 \times \frac{43}{89} \doteq 61.247$$

従って、

$$\begin{aligned} t_2 &= \frac{|\bar{R} - \bar{R}_{20}|}{\sqrt{V_2 \left(\frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_0} \right)}} \\ &= \frac{|61.247 - 79.867|}{\sqrt{1259.5301 \left(\frac{1}{46} + \frac{1}{45} \right)}} \\ &\doteq 2.502 > t_2, \alpha = 0.01 \\ &= 2.366 - 0.03 (1 - 46/45) = 2.367 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} t_1 &= \frac{|\bar{R} - \bar{R}_{20}|}{\sqrt{V_2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_0} \right)}} \\ &= \frac{|61.247 - 79.867|}{\sqrt{1259.5301 \left(\frac{1}{43} + \frac{1}{45} \right)}} \\ &\doteq 2.460 > t_1, \alpha = 0.01 \\ &= 2.377 - 0.04 (1 - 43/45) = 2.375 \end{aligned}$$

結論：従って $Z-20$ と $Z-30$ はいずれも IN に比し有意な治療効果を示し、 $Z-100$ の $20\mu g$ 以上と IN の間の治療効果にギャップがあると考えられた。