

Title	放射線による免疫リンパ系細胞の障害と白血球増多剤の回復促進作用
Author(s)	榎殿, 玲子; 松浦, 啓一; 榎殿, 敦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(12), p. 1153-1167
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20288
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線による免疫リンパ系細胞の障害と 白血球増多剤の回復促進作用

九州大学医学部放射線科学教室

榎 殿 玲 子 松 浦 啓 一

九州大学医学部放射線基礎医学教室

榎 殿 敦

(昭和52年6月9日受付)

(昭和52年7月4日最終原稿受付)

Leukopenia and Lymphopenia During the Radiation Therapy and Their Recovery by Anti-leukopenia Drugs

Reiko Makidono*, Atsushi Makidono** and Keiichi Matsuura*

Department of Radiology* and Department of Experimental Radiology**, School of Medicine,
Kyushu University 60

Code No.: 405

Key Words: Radiation therapy, Damage and recovery of
T or B lymphocytes, Anti-leukopenia drugs

The immunosuppressive effect of radiation is well understood. Therapeutic radiation can promote an immune depression in patients with malignant tumors by damaging their lymphocytes and macrophages. Definitive results concerning the effect of therapeutic radiation on lymphocytes demand rigidly controlled materials and methods. We studied the peripheral total leukocyte and lymphocyte counts of patients with mammary, esophageal and lung cancer treated by radiation with similar techniques. A significant decrease of lymphocytes was observed in all patients near the end of their radiation therapy courses, confirming the destructive effect of radiation. The relationship between the degree of lymphopenia and impairment of the immunologic capacity of the patient remain to be elucidated.

When lymphocytes are reduced by radiation, and the patient's immunologic capacity is impaired, the growth of the primary tumor and metastases increases and secondary infections are frequent. No effective drug has been available to increase the numbers of lymphocytes in lymphopenic patients. We have tested several anti-leukopenia drugs including Cobalt greenpole, Cepharranthin, Glycyron, Inosie, and PVL-yaoi, to assess their ability to increase the numbers of lymphocytes and enhance the recovery of their antibody-producing capacity in man and in mice. Cepharranthin increased the numbers of peripheral lymphocytes—especially T lymphocytes—in some patients, when administered continuously during and after radiation therapy. Cepharranthin, Glycyron and PVL-yaoi increased the numbers of plaque-forming cells against sheep erythrocytes in the spleens of the irradiated mice. These results indicate that some anti-leukopenia drugs are useful in increasing the numbers of lymphocytes and possibly in restoring the immunologic capacities of tumor patients.

I はじめに

現在の放射線治療が、白血球減少、リンパ球減少を起し個体の免疫反応能力を障害しているかどうかについて、今まで余り解析がなされていない。個体レベルでのリンパ球の数および機能は、腫瘍患者での腫瘍免疫反応、感染防禦免疫反応に直接影響を及ぼす。即ちリンパ球がある程度以上減数すれば、腫瘍免疫反応は低下し腫瘍の増殖・転移を促進する恐れが生じ¹⁾⁻³⁾、感染症にたいする免疫反応が低下し、生体の生命維持までおぼつかなくなる恐れがある⁴⁾⁻⁶⁾。治療の目的をもつて行なわれる放射線照射が、白血球とくにリンパ球を減少させるならば、① 照射法の改善、①' 他の腫瘍治療(制癌剤等薬物療法、免疫療法)との計画的な同時または経時的な併用療法による全照射線量の減少、② 免疫リンパ系の細胞の障害防止または回復剤の発見開発等を積極的に行なわなければならない。

本報では、現行の放射線療法がまず白血球減少、リンパ球減少を起しているかどうかを過去の症例を解析することにより明らかにすることと、白血球増多剤として売り出されている薬剤が白血球を増やしさらにリンパ球も増加させ、免疫(反応)能力の障害からの回復を促進することができるかどうかしらべることを目的とした。

II 研究材料および方法

A. 動物実験

1. マウス；一連の実験には九州大学実験動物飼育センターより供給された6～8週齢の雌または雄の C3H/He マウスを使用した。

2. 抗原；採血後 Alsever 液に保存されたヒツジ赤血球を使用直前に生食で3回洗滌して使用した。

3. X線照射；島津製作所製深部治療用X線発生装置(信愛号)を使用した。照射条件は、1.0Cu + 1.0Al filter を装着し、焦点皮膚間距離98.5cm, 200kVp, 25mA, 16R/min (半価層0.59Cu) で照射した。

4. マウス EAC-rosette 形成B細胞の検索法；赤血球 (E=Erythrocytes) はヒツジ赤血球を使

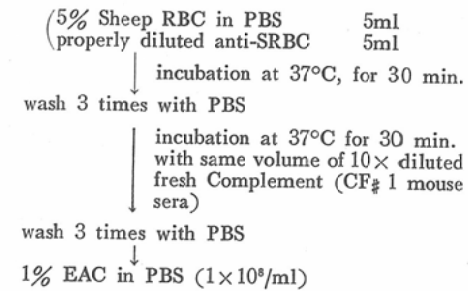


Fig. 1: Preparation of EAC-indicator cells

い、マウス抗赤血球抗体 (A=Antibody) はCF₁ マウスを25%ヒツジ赤血球0.2mlで静注免疫して4日目の非働化血清より分離したものを、補体 (C=Complement) はCF₁ マウスの新鮮血清をそれぞれ使用して指示細胞 EAC を作成した (Fig. 1)。マウス脾細胞に EAC 細胞を加え Fig. 3に従つてロゼット形成細胞を検出した。EAC-rosette 形成B細胞数は、全 EAC-rosette 形成細胞数よりペルオキシダーゼ陽性細胞でロゼットを形成した細胞数を減ずることにより算出した。

5. 抗体産生細胞(溶血斑形成細胞)の検索法；実験単位グループ毎にマウスの脾臓を摘出し、まとめて細胞浮遊液を作成し実験に供した。溶血斑形成細胞の検出法は、Jerne-Nordin 法⁷⁾に従つた。

6. 白血球増多剤；コバルトグリーンポール注射液 (Cobalt greenpole) (鳥居薬品株式会社)、セファランチン注射液 (Cepharanthin) (化研生薬株式会社)、グリテロン (Glycyron) (ミノファージン製薬)、イノシー (Inosie) (森下製薬株式会社)、Freeze Dried PVL-yaoui (鳥居薬品株式会社)。

B. 臨床症例による研究

1. 症例；放射線治療の末梢血中白血球数、リンパ球数に及ぼす影響をしらべるための症例は、昭和48年1月1日より昭和51年12月31日までに九大放射線科に入院治療した、食道癌と肺癌の手術をしていない、放射線治療がはじめての症例と、乳癌の術後照射症例より選んだ。放射線治療に白血球増多剤セファランチンを併用して、その薬剤効果をしらべるための症例 (Table 1), ならびに

Table 1. Number of patients treated with Cepharanthin during and following the radiation therapy

Patients	per os		i.v	i.v and per os
	less than 3 months	3 months or more	3 weeks or more	3 months or more
Carcinoma of the esophagus	0	2	0	0
Carcinoma of the lung	0	7	0	0
Carcinoma of the breast	3	5	0	1
Malignant lymphoma	1	4	4	1
Other malignant tumors	4	3	1	0
Total	8	21	5	2

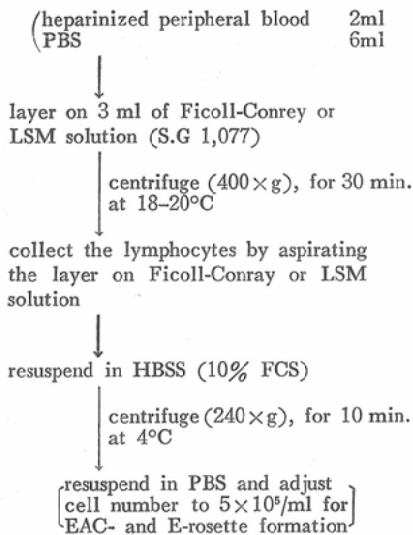


Fig. 2. Separation of human lymphocytes

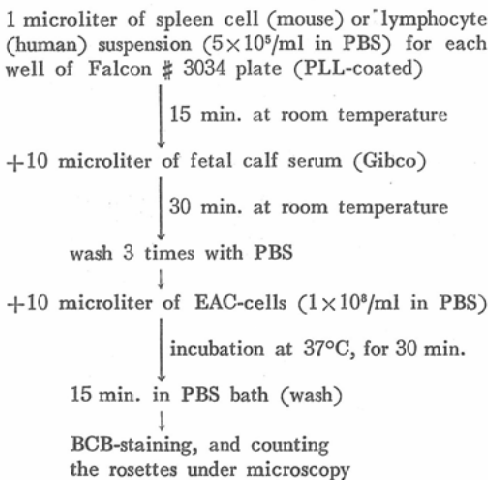


Fig. 3. Method of EAC (B cell)-rosette formation

その対照群としての非投与照射症例は、昭和50年10月1日より昭和52年3月31日までの間に入院治療した患者症例より選んだ。本研究では諸種検査で転移が認められず、制癌剤および他の免疫抑制を起こすと考えられる薬剤を投与しておらず、セファランチン以外の白血球増多剤、免疫賦活剤(ex. ビンパニール等)を併用していない症例を対象とした。

2. ヒト EAC-rosette, E-rosette 形成細胞の検索法;末梢血よりリンパ球を分離する方法はFig. 2に示した。指示細胞(EAC細胞)の作成法, EAC-rosette, E-rosette 形成検出法はFig. 1, 3, 4に示した。これらの方法は原則として橘らの方法³⁾によつた。

3. 白血球増多剤のヒトへの投与方法;白血球増多剤は動物実験で著効を認めた薬剤の中からセファランチンを選んだ。静注投与では、連日60mg, 経口投与では、連日90~100mgとした。

III 結果

A. 動物実験

1. マウス脾臓細胞中の補体第3成分受容体をもつB細胞(EAC-rosette)の放射線感受性; C3H/He マウスを1群5匹として6群用意し, 0R~500Rまで100R間隔で照射し, 照射24時間目に各照射群の単位脾細胞中のEAC-rosette形成B細胞数をしらべた(Fig. 5)。EAC-rosetteを作るB細胞の数は, 照射線量が増加するとともに減少した。これは放射線によるB細胞の障害が単位細胞中のEAC-rosetteの数に反映されることを示した。

2. 各種の白血球増多剤の放射線による抗体産

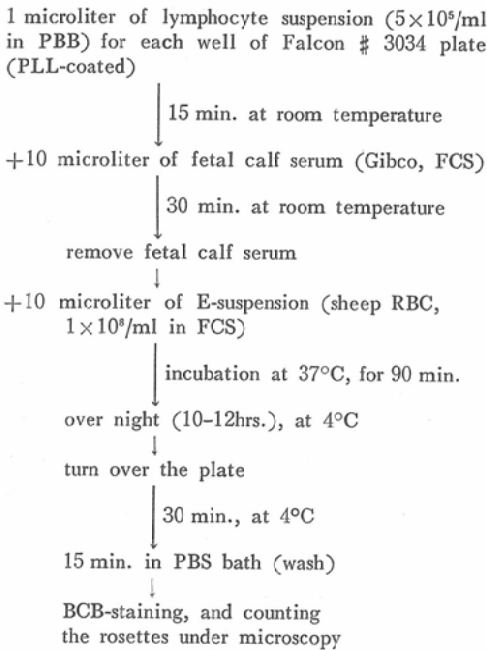


Fig. 4. Method of E (T cell)-rosette formation

生能力の障害を回復させる作用；C3H/He マウスを1群10匹とし，Group A は非照射群，Group B, C, D は300R 全身X線照射群とした (Fig. 6). Group C, D は各種白血球増多剤を投与した群で，体重あたりヒトの投与量の100倍量を，Group C は照射直後より10日間，Group D は照射後10日目より10日間静注した．グリチロンでは，連日10日間皮下投与した群 (Group C, D) も用意した．照射後20日目に Group A, B, C, D

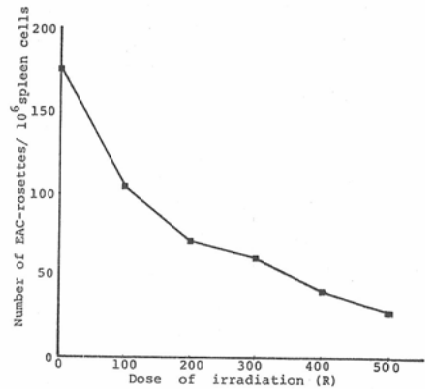


Fig. 5. Radiosensitivity of EAC-rosettes in the spleen (C3/He male mice)

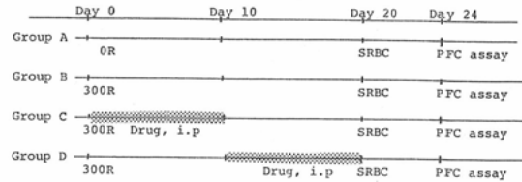


Fig. 6. Protocol of experiments (C3H/He mice)

に25%ヒツジ赤血球を0.2ml 静注して4日目の脾臓の抗体産生細胞数をしらべた．各群の脾臓細胞数，脾臓あたりの抗体産生細胞数および脾臓細胞 10^6 個あたりの抗体産生細胞数は，Tables 2, 3, 4に示した．各種の薬剤による実験結果から求めた300R 全身X線照射マウス (Group B) の照射後20日目の抗体産生能力は，非照射 Group A の $11.8 \pm 11.2\%$ であつた．300R 全身X線照射後，

Table 2. Number of spleen cells 24 days after X-irradiation with or without drug treatment

Drugs	Group A [0R]	Group B [300R]	Group C [300R + drug] (early 10 days)	Group D [300R + drug] (late 10 days)
1. Cobalt greenpole	413×10^6 180	352×10^6 236	271×10^6 368	298×10^6 201
2. Cepharanthin	214	151	211	291
3. Glycyron (Glycyrrhizine)	348 304*	287 271*	370 297*	428 279*
4. Inosie (Inosine)	215	248	260	301
5. PVL	306	144	116	207

* Route of administration, s.c

Table 3. Number of plaque-forming cells 24 days after x-irradiation with or without drug treatment (PFCs/spleen)

Drugs	Group A [0R]	Group B [300R]	Group C [300R + drug] early 10 days	Group D [300R + drug] late 10 days
1. Cobalt greenpole	86040 90000	9360 2400	1080 1920	6400 1440
2. Cepharanthin	31000	9100	16000	18700
3. Glycyron (Glycyrrhizine)	272412 133200*	78012 3720*	50400 7680*	97200 12960*
4. Inosie (Inosine)	64800	3672	2475	1595
5. PVL	21600	2400	5400	6600

* Route of administration, s.c

Table 4. Number of plaque-forming cells 24 days after x-irradiation with or without drug treatment (PFCs/10⁶ spleen cells)

Drugs	Group A [0R]	Group B [300R]	Group C [300R + drug] early 10 days	Group D [300R + drug] late 10 days
1. Cobalt greenpole	208 500	27 10	4 5	21 7
2. Cepharanthin	145	60	76	64
3. Glycyron (Glycyrrhizine)	783 438*	272 14*	136 26*	227 46*
4. Inosie (Inosine)	301	15	10	5
5. PVL	71	17	47	32

* Route of administration, s.c

Table 5. Effectiveness of drug treatment on recovery of humoral immune response in 300R irradiated C3H/He mice

Drugs	PFC/spleen		PFC/10 ⁶ spleen cells	
	Group C 300R + drug early 10 days	Group D 300R + drug late 10 days	Group C 300R + drug early 10 days	Group D 300R + drug late 10 days
1. Cobalt Greenpole	—	—	—	—
2. Cepharanthin	—	+	—	—
3. Glycyron (Glycyrrhizine)	— +*	— +*	— -*	— +*
4. Inosie (Inosine)	—	—	—	—
5. PVL	+	+	+	—

* Route of administration, s.c

- (+) effective (Number of PFC was twice or more than that of irradiated control mice).
 (—) not effective (Number of PFC was almost same as that of irradiated control mice).

薬剤の投与によつて、Group B よりも脾臓あたりの抗体産生細胞数が増加し非照射 Group A に近づいたのは、セファランチン (Group D), グリチロン (皮下投与 Group C, D), PVL (Group C, D) であつた。また 10^6 個の脾臓細胞あたりの抗体産生細胞数が増加したのは、グリチロン (皮下投与 Group D), PVL (Group C) であつた。したがつて、白血球増多剤のうち抗体産生能力の障害からの回復を促進する作用があつたのは、セファランチン, グリチロン, PVL であつた (Table 5).

B. 臨床症例による研究結果

1. 乳癌, 食道癌, 肺癌放射線治療の末梢血中白血球数, リンパ球数への影響;

乳癌の術後照射を標準化した方法 (接線照射により胸壁に6000rads, 腋窩, 鎖骨上窩に5000rads, 1回病巣線量200rads/day) で45±3日間に終了した10例の照射期間中の経時的白血球, リンパ球の数を Fig. 7, 8に示した。食道癌では食道下部1/2に発生した腫瘍で照射野面積が $126 \pm 37 \text{ cm}^2$, 前後2門, 1回病巣線量150rads/day, 全照射線量6000radsを56±2日間で照射した12例の照射期間中の経時的白血球, リンパ球の数を Fig. 9, 10に示した。肺癌では、縦隔に近い肺野に腫瘍をもち、腫瘍部位と縦隔を合わせた照射野面積が $134 \pm 63 \text{ cm}^2$ で1回病巣線量200rads/day, 全照射線量は腫瘍に7000rads, 縦隔に4000radsで78~80日間で照射した14例の照射期間中の経時的白血球, リンパ球の数を Fig. 11, 12に示した。乳癌, 食道癌, 肺癌いずれの症例においても、放射線治療によつて末梢血中の白血球, リンパ球数は治療開始後経時的に減少した。そして治療終了時には、乳癌では治療開始前の白血球数の71%, リンパ球数の56%, 食道癌では治療開始前の白血球数の60%, リンパ球数の34%, 肺癌では治療開始前の白血球数の58%, リンパ球数の28%となつた。

2. セファランチン (Cepharanthin) の照射治療中および治療終了後の投与の末梢血中白血球数ならびにリンパ球数に及ぼす影響;

セファランチンを一定期間連続投与した症例の内訳を Table 1に示した。放射線治療中にセファ

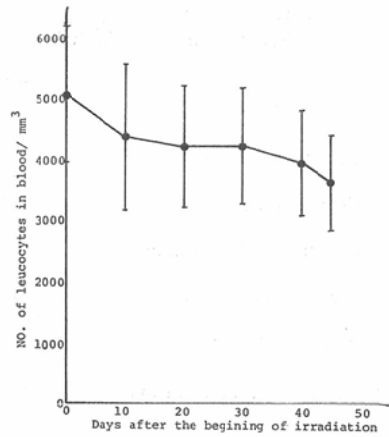


Fig. 7. Blood leukocytes during the radiation therapy of breast cancer

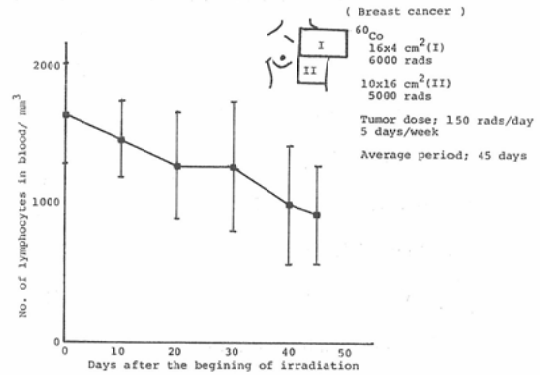


Fig. 8. Blood lymphocytes during the radiation therapy of breast cancer

ランチンを90~100mg/day 連続経口投与した症例 (乳癌5例, 食道下部1/2に発生した食道癌2例, 縦隔に近い部位に発生した肺癌7例) について、照射開始後の経時的な白血球数, リンパ球数を非投与症例 (Figs. 7~14) と比べるといずれも非投与症例との間に有意差を認めなかつた。結果の一部を Fig. 15~21に示した。しかしセファランチンを放射線治療終了後にも経口投与し完全に follow up できた症例 (Fig. 15, 16, 20, 21) では非投与症例 (Fig. 13, 14に代表される) に比べてリンパ球さらにその subpopulation であるT細胞が早期に増加 (回復) した。(照射によつて減少した白血球, リンパ球が薬剤を投与することな

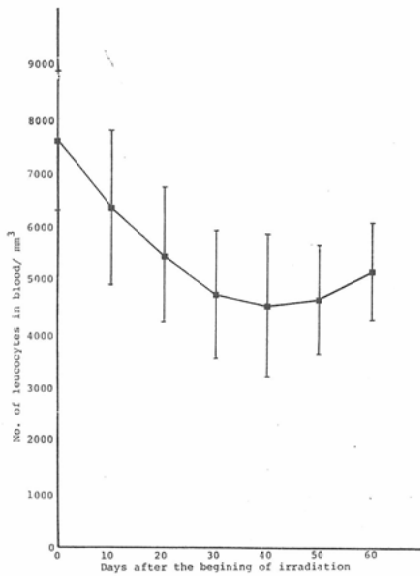


Fig. 9. Blood leucocytes during the radiation therapy of esophageal cancer

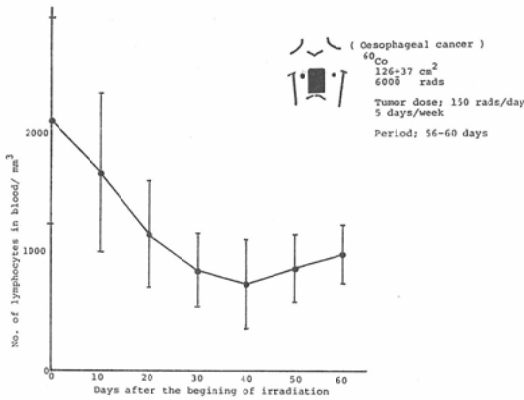


Fig. 10. Blood lymphocytes during the radiation therapy of esophageal cancer

く、ほぼ治療開始前の数に回復する時期は、Fig. 7~12に示した症例では、退院後の十分な検査が行なわれていなかったため、求めることができなかった。あらためてセファランチン投与群の対照群として選んだ、ほぼ同じ照射面積で、同じ照射法による乳癌6症例、食道癌5症例、肺癌8症例での白血球、リンパ球（T細胞、B細胞）の数は

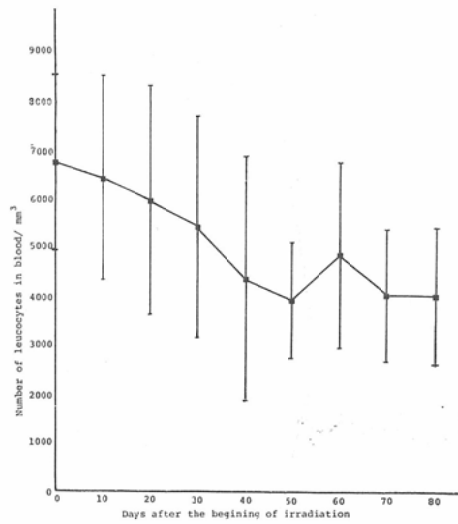


Fig. 11. Blood leucocytes during the radiation therapy of lung cancer

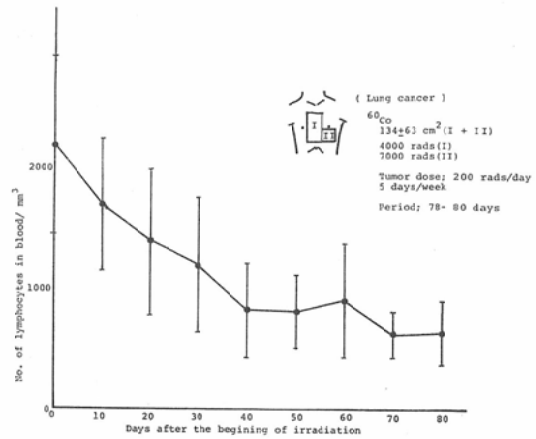


Fig. 12. Blood lymphocytes during the radiation therapy of lung cancer

少なくとも6カ月間にわたって、治療開始前の数に回復することはなかった)。

放射線治療中にセファランチンを60mg/day、3週間以上連日静注した症例（乳癌1例、悪性リンパ腫5例、胃癌1例）では、いずれも Fig. 22に示す如き一過性のリンパ球増多、T細胞増多がみられた。

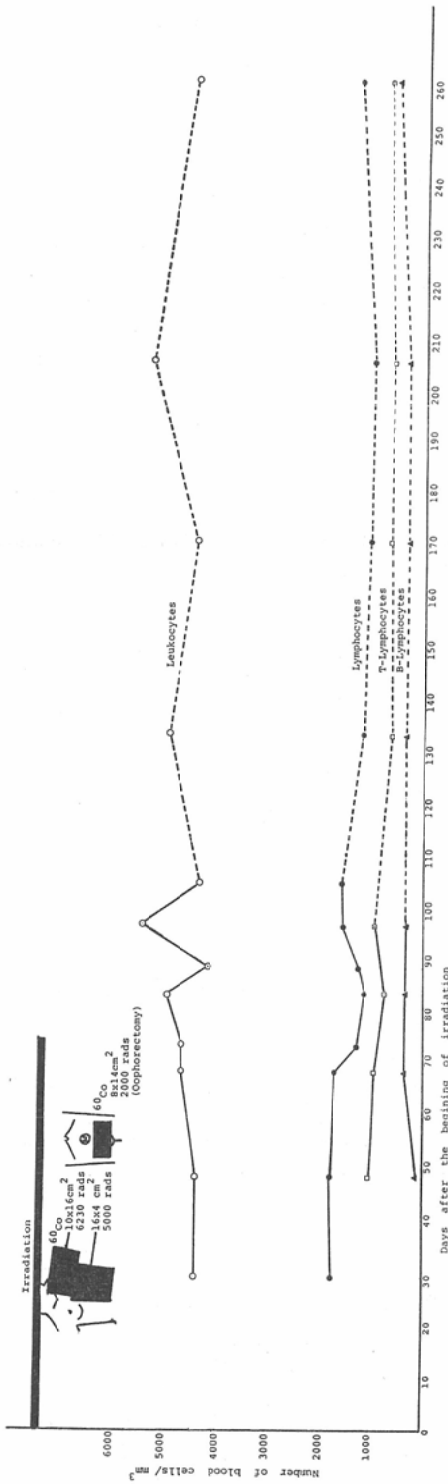


Fig. 13. N.I. (Female, 53 years old. Mammary carcinoma; Medullary tubular carcinoma. T2bN2M0)

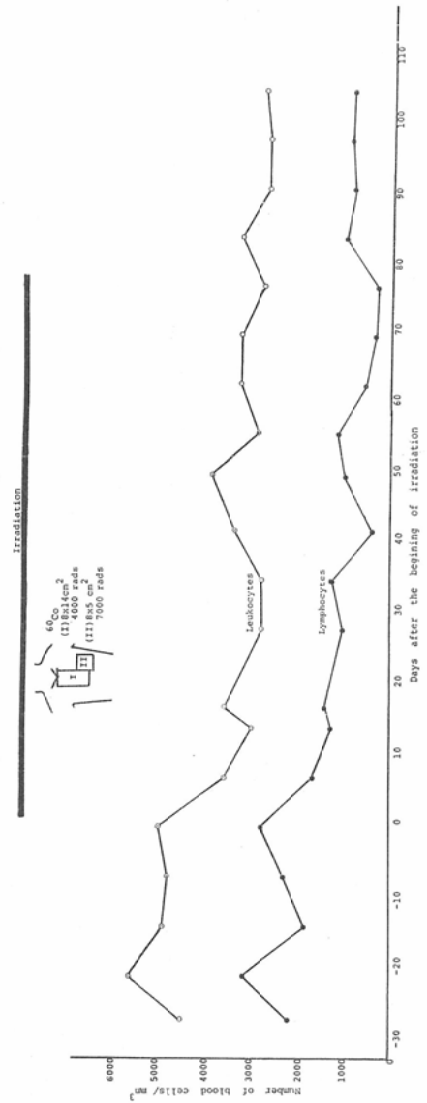


Fig. 14. T.H. (Male, 74 years old. Lung cancer; histology is unknown)

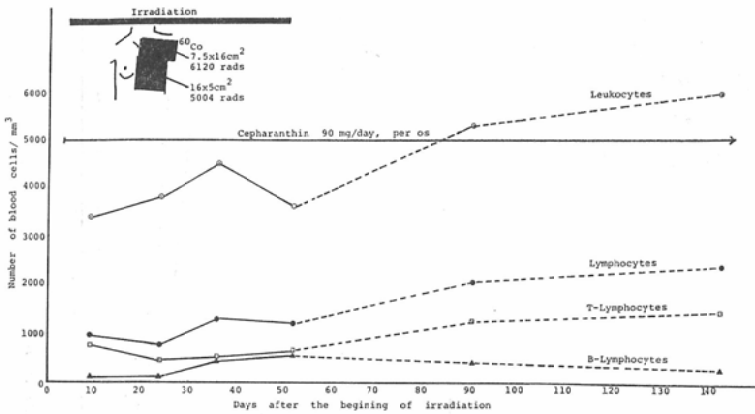


Fig. 15. H.K. (Female, 43 years old. Mammary carcinoma; Infiltrating duct carcinoma. T3N1M0)

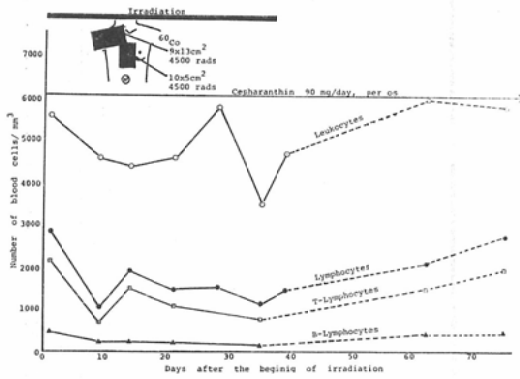


Fig. 16. M.F. (Female, 45 years old. Mammary carcinoma; Infiltrating duct carcinoma. T2N0M0)

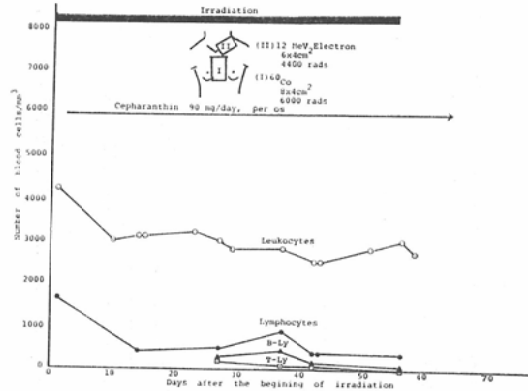


Fig. 17. N.W. (Female, 80 years old. Esophageal cancer; Moderately squamous cell carcinoma.)

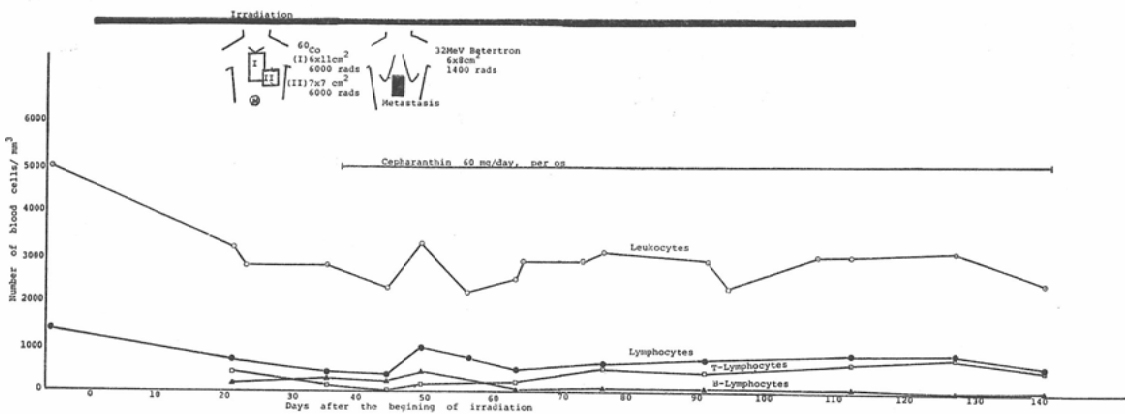


Fig. 18. I.N. (Male, 59 years old. Lung cancer; Small cell carcinoma.)

IV 考 察

同じ照射野で一定期間中に等しい線量を照射し
 終わった食道癌, 肺癌, 乳癌の症例で放射線治
 療中の末梢血中の白血球 (数), リンパ球 (数)
 の動態をしらべると, これら血球細胞は照射開始

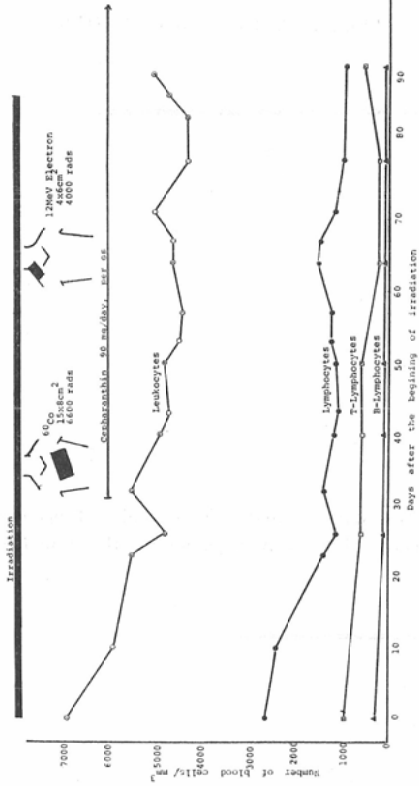


Fig. 19. K.A. (Male, 66 years old. Lung cancer; Adenocarcinoma tubulare.)

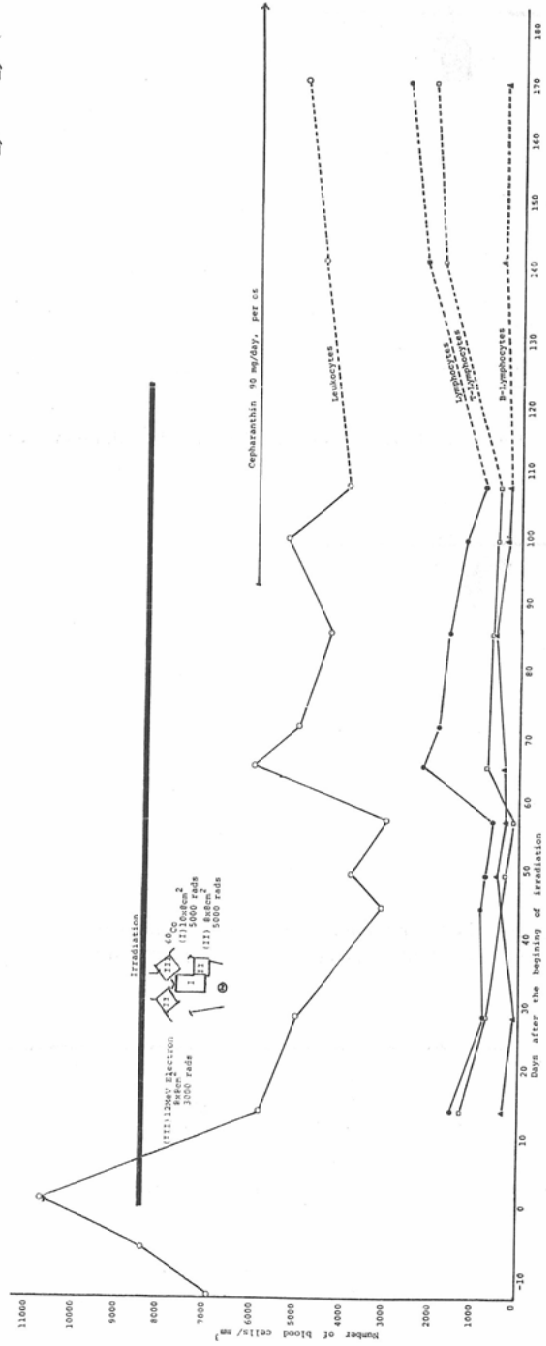


Fig. 20. G.T. (Male, 68 years old. Lung cancer; Small cell carcinoma.)

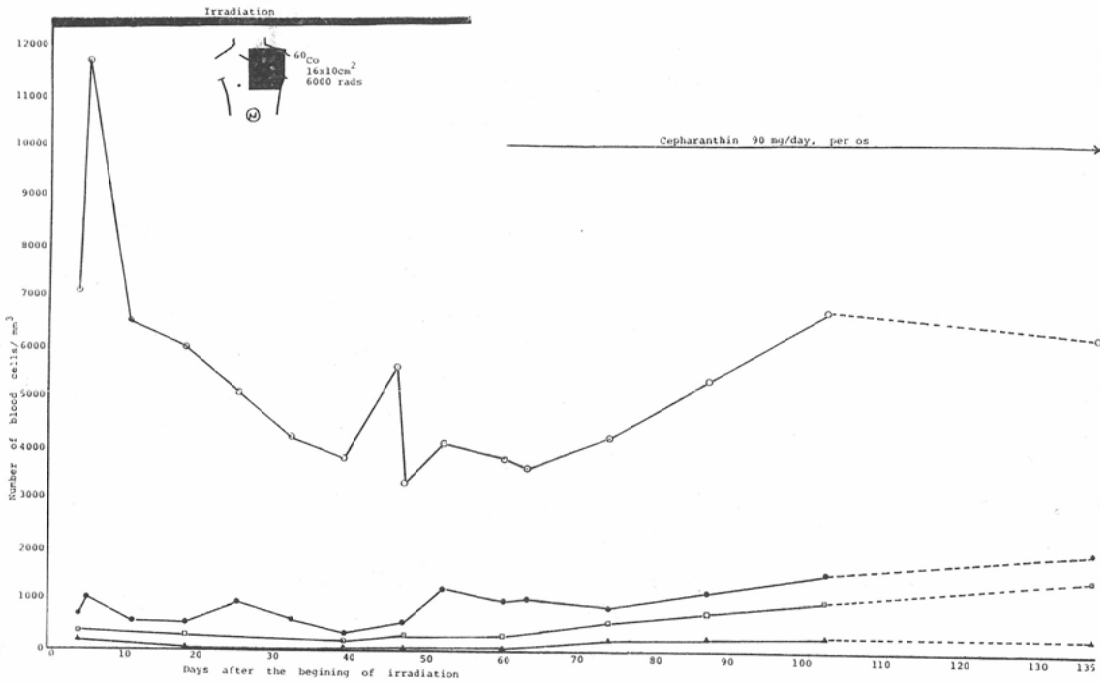


Fig. 21. N.K. (Male, 52 years old. Lung cancer; Large cell carcinoma)

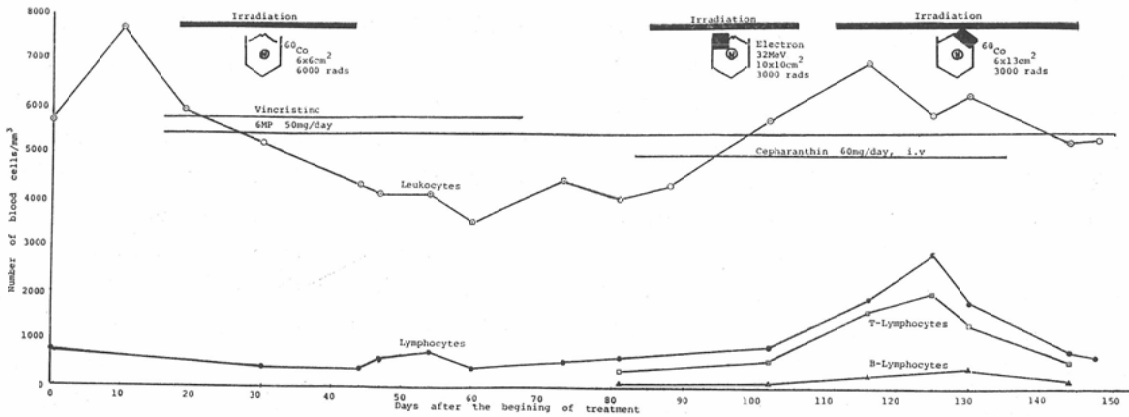


Fig. 22. T.K. (Female, 34 years old. Malignant lymphoma; Reticulum cell sarcoma)

後経時的に減少し、治療終了に近い時期に最低値に達した。これによつて、まず今まで行なわれて来た放射線治療が、末梢血中の白血球、リンパ球の減少を起こしうることが確かめられた。放射線治療は、末梢血中の白血球、リンパ球の数を減少させ、さらにその機能も低下させることは他の研

究者によつても報告されている⁹⁾⁻¹¹⁾。

放射線が免疫抑制を起こすことはよく知られており¹²⁾、臓器移植などでは移植片にたいする個体の免疫反応をおさえるための手段として放射線照射が使われている¹³⁾⁻¹⁴⁾。放射線の免疫抑制効果は、リンパ球(T細胞, B細胞)ならびにマクロ

フェージの障害による。しかしこれ等細胞のうち、マクロフェージはリンパ球よりも放射線感受性が低い¹⁵⁻¹⁶⁾、実際にはリンパ球の障害が放射線の免疫抑制の主な原因となる。一般に細胞の障害は、数の減少と個々の細胞の機能低下となつてあらわれる。放射線によるリンパ球の障害もこの両面から解析される必要があるが、リンパ球がある程度以上減数すれば、たとえ個々の細胞の機能が正常に保たれていても、個体レベルでの免疫反応能力(機能)は、正常に保たれなくなる。この意味において、本報では、リンパ球の数にあらわれる障害を第一義的に考え、結果をまとめた。ここで今回しらべたのは、末梢血中リンパ球(T細胞、B細胞)数であつて、これ等が個体レベルでのリンパ球の増減を反映しうるかどうかが疑問が持たれようが、リンパ球は一定の route を通つて常に循環している事実から¹⁷⁻¹⁸⁾一応両者を等価と考えて差支えない。白血球、リンパ球数は、放射線照射中に減少しても、照射が終了すればある期間のうちに回復する¹⁹⁾。したがつて照射中の白血球、リンパ球のある程度までの減少は個体レベルでの免疫反応能力に余り影響を及ぼさないで経過することが考えられる。しかし、末梢血中の白血球数、リンパ球数の減少が著しくなれば、当然免疫反応能力は低下することが考えられる。

末梢血中のリンパ球数を個体の免疫反応能力の程度を示す指標の一つとする場合に、どの程度にまで末梢血中のリンパ球が減数すれば、個体の免疫反応能力が保たれなくなるのか早急に明確にする必要がある。現在解析中で結論に達していないが、 1mm^3 中のリンパ球数が1000以下で一定期間(三カ月以上)続けば、予後がわるい結果を得ており、これは Riesco の報告²⁰⁾とも一致する。免疫反応能力が低下すれば、①腫瘍にたいする免疫反応が成立しにくくなる結果、主腫瘍が増殖し、転移が起りやすくなる¹¹⁻⁹⁾。また、②感染症の病原体にたいする免疫反応が低下する結果、感染症が合併しやすくなる可能性がある。実際に腫瘍患者で感染症が合併しやすくなることはすでに報告されている⁴⁾⁻⁶⁾。したがつてリンパ球の減数と

悪い予後との関連は、リンパ球の減数→個体の免疫反応能力の低下→主腫瘍の増殖、転移の促進または感染症の合併という一連の因果関係によつて説明される。

個体の免疫反応能力を解析するためには、(末梢血中の)全リンパ球数だけではなく、その sub-population である胸腺由来の細胞、骨髄由来の細胞の数の検査が必要である。本報ではセファランチンのヒトのリンパ球数への影響をしらべる一環として、T細胞、B細胞の数の検索も行なつた。ヒトおよびマウスを始めとする動物のT細胞、B細胞はそれぞれの細胞の膜表面の種々なる marker によつて検出することができる。B細胞の marker としては、イムノグロブリンの存在^{21), 22)}、イムノグロブリンの Fc 部分の受容体²³⁾ならびに補体第3成分の受容体²⁴⁾がある。本研究では、B細胞の検出には補体 receptor を使い、EAC ロゼット形成細胞によつた。その原理は、異種赤血球(E=Erythrocytes)に IgM 抗赤血球抗体(A=Antibody)を結合させ、さらに補体(C=Complement)を結合させた指示細胞(EAC)がB細胞の補体 receptor に結合するため、B細胞はロゼット形成細胞として認められることによる²⁵⁾。B細胞は成熟分化の全過程で C_3 -receptor をもっているわけではないが、成熟し抗原と接触した後のB細胞も分化のある段階までは C_3 -receptor をもつ²⁶⁾ことから、分化成熟過程のある範囲のB細胞は検出できる。T細胞の検出は、ヒツジ赤血球(E=Erythrocytes)のヒトT細胞への非特異的結合によるロゼット形成(E-rosette)によつた^{27), 28)}。ヒトの末梢血中の EAC-rosettes (B細胞)、E-rosettes (T細胞)の比率は、正常健康人でそれぞれ30%と60%前後と考えられる²⁹⁾。

個体の免疫反応能力が低下した場合に回復させる方法の一つは、リンパ球の成熟を促進する薬剤を発見開発することである。現在他の目的に使われている薬剤の中にも、特異的にリンパ球(T細胞、B細胞)をふやす薬剤があることが考えられる。しかし、免疫リンパ系細胞の増多、障害回復作用をもつ薬剤をみつける一番手近な方法は、白

白血球増多作用があるとして売り出されている薬剤が、白血球増多とともに、リンパ球（T細胞、B細胞）をふやし、さらに免疫反応も増強しうるかどうかしらべることである。薬剤の免疫リンパ系の細胞への作用をしらべる方法には、薬剤投与後①T細胞、B細胞の数をしらべる方法と、②ある抗原に対応したT細胞、B細胞を抗原によつて増幅し免疫反応の結果最終的に増殖した細胞の数または機能によつてしらべる方法とがある。各種の白血球増多剤の免疫リンパ系細胞の障害回復作用は、マウスでは②の方法により、ヒトでは①の方法によつてしらべた。理論的には②の方法の方が薬剤の効果がよりはつきりするはずであるが、ヒトでは人体に無害なテスト抗原がみつからないため、現在②の方法によりしらべることはできない。セファランチンが、マウスでは抗体産生能力の回復を促進することによつて、有効性を示したのにたいし、ヒトの照射中の投与ではその効果をはつきり示さなかつたのは、これら薬剤効果の検出法の差によることも考えられる。

各種白血球増多剤の作用機序は、それぞれ異なることが考えられる。たとえば、コバルトグリーンボール、セファランチン、グリチロン、イノシー、PVL-yaoi 投与では、脾臓、胸腺、リンパ節の著しい萎縮は起こらなかつたが、白血球増多剤ロイコン（三共株式会社）を投与すると、非照射群も照射群もともに著しい免疫リンパ系臓器の萎縮を起こした。しかしロイコン投与によつて、末梢血中の白血球数（リンパ球数）は増加したので、この薬剤の白血球増多作用は、細胞の臓器からの追い出しによると考えられる。マウスのヒツジ赤血球にたいする抗体産生能力の回復は、少なくとも二つの異なる機序によることが明らかとなつた。セファランチン（後半10日投与（D））、グリチロン（皮下前半10日投与（C））、PVL（後半10日投与（D））は、脾臓中の全抗体産生細胞の数を増加させたが、単位脾臓細胞中の抗体産生細胞の数はとくに増加させなかつた（Table 5）。これはこれら白血球増多剤が非特異的に全脾臓細胞（白血球）の数をふやし、その結果として脾

臓の全抗体産生細胞を増加（回復）させたものと考えられる。一方、グリチロン（皮下後半10日投与（D））および PVL（前半10日投与（C））では、脾臓の全抗体産生細胞数を増加させるとともに、単位脾臓細胞中の抗体産生細胞数も増加させた。これはこれらの薬剤が非特異的に全脾臓細胞（白血球）の数をふやすとともに、さらにリンパ球を選択的にふやす作用をもち、その両方の機序によつて抗体産生細胞の数を増加（回復）させたと解釈される。グリチロンの静注投与と皮下投下によつて、その薬剤効果が異なつたことは、薬剤を有効に作用させるためには投与経路にたいする考察も重要であることを示した。なお、Table 3, 4で薬剤毎に PFC の絶対数がばらつたのは、実験を同時に行なつていないために抗原濃度が25%を中心としてわずかず異なつたためや、実験毎に C3H/He マウスの月齢が8~12カ月齢の間で異なつたため等が考えられる。しかしいずれの原因も薬剤毎に Group A, B, C, D の結果を比較検討したので、結論に影響は及ぼさない。

マウスへの各種白血球増多剤の単位重量あたりの投与量は、ヒトの（単位重量あたりの）100倍量とした。これは予備実験で各種薬剤の投与量と薬剤効果（照射マウスでの抗体産生細胞の増多）ならびに副作用（体重減少、抗体産生細胞の減少等）をしらべ、薬剤効果が認められる共通投与量を検討して定めた。ヒトではセファランチンを静注で60mg/day、経口で90~100mg/day 投与した。これはセファランチンを60mg/day 以上連日3週間静注すると、一過性の白血球、リンパ球の増多が起こることから（本文参照）、これを基準として決めた。静注60mg/day に相当する有効量を内服で投与するためには、投与量をふやす必要があり暫定的に90~100mg/day とした。この投与量が妥当であるかどうか、またいずれの投与経路がより有効であるか、さらに症例をふやして検討している。

セファランチンは、非照射正常マウスに投与しても、抗体産生細胞の増加はみられず、照射マウ

スでのみ抗体産生細胞の増加がみられた。またヒトでも照射が終了したあとに続けて投与すると白血球およびリンパ球（T細胞>B細胞）の早期の著明な増加（回復）がみられた。したがって、セファランチンは免疫リンパ系の細胞の障害がある場合にのみ、何等かの機転によりその回復を促進する作用があると考えられる（障害回復剤）。

セファランチンを静注60mg/day 連日投与した症例（乳癌(1)、悪性リンパ腫(4)、胃癌(1))では、いずれも一過性のリンパ球の増加とT細胞の増加が認められた。リンパ球増加、T細胞の増加がセファランチン静注投与に特徴的であるのかどうか現在症例をふやして解析中である。なお、セファランチンを静注投与した悪性リンパ腫4例（ホジキン病2例、細網細胞肉腫2例）のうち、Lukes の分類³⁰⁾によれば、ホジキン病は T-cell 腫瘍と考えられるため、セファランチン静注によるT細胞増加は腫瘍細胞を増加させた可能性もあるが、B-cell 腫瘍と考えられる細網細胞肉腫（Fig. 22）でもT細胞の増加が認められたことは、その可能性を一応否定する。

V 要 約

1. 一定の照射法による食道癌、肺癌、乳癌の放射線治療によつて、照射開始後経時的に末梢血中の白血球、リンパ球は減少した。いずれの疾患においても治療終了の少し前の時点で、白血球、リンパ球は最低値に達した。それは食道癌では治療開始前の白血球数の60%、リンパ球数の34%、肺癌では治療開始前の白血球数の58%、リンパ球数の28%、乳癌では治療開始前の白血球数の71%、リンパ球数の56%であつた。

2. 白血球増多剤コバルトグリーンボール、セファランチン、グリチロン、イノシー、PVLのうち、セファランチン、グリチロン、PVLは放射線により障害されたマウスの抗体産生能力を回復させる作用があつた。

3. 白血球増多剤セファランチンを、放射線治療中に投与した場合には、末梢血中の白血球、リンパ球（T細胞、B細胞）の増加は著明でなかつたが、治療終了後も継続投与した場合には、完全

に follow up 出来た症例では非投与例に比べて早期に白血球、リンパ球（T細胞>B細胞）が増加した。

（稿を終るにあたり、この研究に協力された放射線科学教室の病棟各主治医ならびに臨床検査技師、平田年子、大浪教子、藤田律子の諸氏に感謝致します。なお本論文の内容の一部は、第34回日本医学放射線学会総会（昭和50年4月）にて発表した）。

文 献

- 1) Reiner, J. and Southam, C.M.: Increased growth of tumor isotransplants after immunosuppression of the recipient mice by methotrexate or 5 Fluoro-2'-Deoxyuridine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 38: 753—759, 1967
- 2) 横股玲子：腫瘍免疫を考慮に入れた放射線治療。癌の臨床, 20: 90—95, 1974.
- 3) Makidono, R., Nomoto, K. and Takeya, K.: Enhanced development of metastatic foci in thymectomized, irradiated, and bone marrow-reconstituted mice. *GANN*, 67: 645—649, 1976
- 4) Armstrong, D., Young, L.S., Meyer, R.D. and Blevins, A.H.: Infectious complication of neoplastic disease. *Med. Clin. North Am.*, 55: 729—745, 1971
- 5) Folland, D., Armstrong, D., Seides, S. and Blevins, A.H.: Pneumococcal Bacteremia in patients with neoplastic disease. *Cancer*, 33: 845—849, 1974
- 6) Inagaki, J., Rodriguez, V. and Bodey, G.P.: Causes of death in cancer patients. *Cancer*, 33: 568—573, 1974
- 7) Jerne, N.K. and Nordin, A.A.: Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. *Science*, 140: 405, 1963
- 8) 橋 武彦, 吉田明子：ヒトのT細胞, B細胞の測定（改良法）。免疫実験操作法, 日本免疫学会編, pp. 907—914, 1974.
- 9) Blomgren, H., Glas, U., Melen, B. and Wasserman, J.: Blood lymphocytes after radiation therapy of mammary carcinoma. *Acta Radiologica*, 13: 185—200, 1974
- 10) Chee, C.A., Illbery, P.L.T. and Rickinson, A.B.: Depression of lymphocyte replicating ability in radiotherapy patients. *Brit. J. Radiol.*, 47: 37—43, 1974
- 11) Jenkins, V.K., Olson, M.H., Elis, H.N. and Cooley, R.N.: Effect of therapeutic radiation on peripheral blood lymphocytes in patients with carcinoma of the breast. *Acta Radiologica*, 14: 385—395, 1975
- 12) Taliaferro, W.H., Taliaferro, L.G. and Jaroslow, B.N.: Radiation and immune mechanisms, Academic Press, New York and

- London, 1964
- 13) Kauffman, H.M., Jr., Cleveland, R.J., Dwyer, J.J., Lee, H.M. and Hume, D.M.: Prolongation of renal homograft function by local graft radiation. *Surg., Gynecol. and Obstet.*, 120: 49—58, 1965
 - 14) Hume, D.M., Lee, H.M., Williams, G.M., White, H.J.O., Ferre, J., Wolf, J.S., Prout, G.R., Jr., Slapak, M., O'Brien, J., Kilpatrick, S.J., Kauffman, H.M., Jr. and Cleveland, R.J.: Comparative results of cadaver and related donor renal homografts in man, and immunologic implications of the outcome of second and paired transplants. *Ann. Surg.*, 164: 352—397, 1966
 - 15) Benacerraf, B., Kivy-Rosenberg, E., Sevestyen, M.M. and Zwifach, B.W.: The effect of high doses of X-irradiation on the phagocytic, proliferative and metabolic properties of the reticuloendothelial system. *J. Exp. Med.*, 110: 49—64, 1959
 - 16) Perkins, E.H., Nettesheim, P. and Morita, T.: Radioresistance of the engulfing and degradative capacities of peripheral phagocytes to kiloroentgen X-ray doses. *J. Reticuloendothel. Soc.*, 3: 71—82, 1966
 - 17) Gowans, J.L.: the recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. *J. Physiol. (Lond)*, 146: 54—69, 1959
 - 18) Parrot, D.M.V. and Desousa, M.: Thymus-dependent and thymus-independent populations. Origin, migratory patterns and lifespan. *Clin. Exp. Immunol.*, 8: 663—684, 1971
 - 19) Declève, A., Gerber, G.B., Leonard, A., Lambiet-Collier, M., Sassen, A. and Maisin, J.R.: Regeneration of thymus, spleen and bone marrow in X-irradiated AKR mice. *Radiation Res.*, 51: 318—332, 1972
 - 20) Riesco, A.: Five year cancer cure. Relation to total amount of peripheral lymphocytes and neutrophils. *Cancer*, 25: 135—140, 1970
 - 21) Raff, M.D., Sternberg, M. and Taylor, R.B.: Immunoglobulin determinants on the surface of mouse lymphoid cells. *Nature (Lond)*, 225: 553—554, 1970
 - 22) Unanue, E.F., Grey, H.M., Rabellino, E., Campbell, P. and Schmidtke, J.: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. II. The bone marrow as the main source of lymphocytes with detectable surface-bound immunoglobulin. *J. Exp. Med.*, 133: 1188—1198, 1971
 - 23) Basten, A., Miller, J.F.A.P., Sprent, J. and Pye, J.: A receptor for antibody on B lymphocytes. I. Method of detection and functional significance. *J. Exp. Med.*, 135: 610—626, 1972
 - 24) Lay, W.H. and Nussenzweig, V.: Receptors for complement on leukocytes. *J. Exp. Med.*, 128: 991—1009, 1968
 - 25) Bianco, C., Patrick, R. and Nussenzweig, V.: A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody-complement complexes. *J. Exp. Med.*, 132: 702—720, 1970
 - 26) 吉田孝人: ヒトとマウスのT細胞, B細胞. *日本臨床*, 33: 187—194, 1975.
 - 27) Jondal, M., Holm, G. and Wigzell, H.: Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J. Exp. Med.*, 136: 207—215, 1972
 - 28) Wybran, J., Carr, M.C. and Fundenberg, H.H.: The human rosette-forming cells as a marker of a population of thymus-derived cells. *J. Clin. Invest.*, 51: 2537—2543, 1972
 - 29) Ben-Zwi, A., Galili, U., Russell, A. and Schlesinger, M.: Age-associated changes in subpopulations of human lymphocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 7: 139—149, 1977
 - 30) Lukes, R.J. and Collins, R.D.: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*, 34: 1488—1503, 1974