



Title	癌患者の放射線治療によるPlasmin活性度の変化，並にAntiplasmin(Ipsilon)の効果
Author(s)	山下，久雄；猪狩，定典；田中，富子
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1961, 21(6), p. 646-655
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20510
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

癌患者の放射線治療による Plasmin 活性度の変化, 並に Antiplasmin (Ipsilon) の効果

癌研究会附属病院放射線科

山下久雄 猪狩定典 田中富子

(昭和35年9月14日受付)

On the Changes of Plasmin Activity Caused by Radiation Treatment in
Cancer Patients and Effects of Antiplasmin (Ipsilon) Administration

By

Hisao Yamashita, Sadanori Igari & Tomiko Tanaka

(Radiology Department, Hospital of Japan Cancer Institute)

Cronkite found during his experiments on animals exposed to the blasts at Bikini in 1946 that haemorrhagic diathesis occurred in goats and pigs, and observed remarkable increase of fibrinolysin in them. Since then many other experiments were made. In particular plasmin was reported to have highly increased immediately before the death caused by bleeding. Kocholaty and his co-workers on the contrary reported that antiplasmin began to decrease in 2 days after irradiation, reaching the lowest on the 4th day, and from then on showing continued slight increase. One of the authors, Yamashita, previously gave to rabbits rather large dose (1000 r) of total body irradiation of Co-60 gamma rays, and noted from the 3rd day elevation of plasmin activity in the blood. Yamashita made further investigations on the activity of plasmin in patients treated with radiation and noticed the activation of plasmin in the blood and the urine soon after a localized irradiation of 1000-2000 r. The activation kept up for about 3 weeks and thereafter disappeared. This experiment suggested a certain degree of relationship with radiation sickness.

A. The changes in the plasmin activity induced by radiation therapy.

Our results are based on 70 cases in whom the changes were closely followed continuously throughout the irradiation therapy.

1) Changes in the value of fibrinogen.

Excepting 3 cases where blood clotted and made investigations impossible, the remaining 67 cases are shown with their results in Table 1.

During the irradiation period some cases showed almost no changes, and some others showed increase of the fibrinogen value. But in 35 cases (52.2%) gradual decrease of the fibrinogen value was shown.

At 1500-3000 r of irradiation the value reached the minimum, but after that gradual

increase was seen. In short, the activation was seen in about half of the cases (Table 1).

2) Changes in the whole plasmin activity of serum.

The plasmin changes were graded in 5 stages from (—) to (≡). It was found that only 14 cases out of the 70 showed (—) before commencing irradiation. But, as shown on Table 2, 47 cases (67.1%) showed a sudden increase of the plasmin activity soon after beginning of irradiation with peak at 2000–4000 r.

With 9 cases of (≡) before irradiation excepted, 47 cases out of 61 (77%) showed activation of plasmin.

3) Changes of plasmin activity in the urine.

When compared with the serum, there were many plasmin (—) cases in the urine before irradiation of cancer patients, as shown in Table 3, i.e., 53 cases out of 70. The activation rate of urine plasmin after irradiation is somewhat lower than that of the serum. Elevation of plasmin activity in the urine was seen in 40 cases (57.1%), and the peak reached earlier than with the serum. That is: the most at 1000–3000 r.

4) Changes of plasmin activity according to the irradiated location.

Irradiated location is divided in 4; (1) head, neck and Limbs, (2) chest, (3) upper abdomen and (4) lower abdomen. Changes of plasmin activity caused by irradiation is investigated in respect to these four locations. Tables 4 and 5 show the results on the serum and the urine in each of the 4 locations. These results roughly agree with clinical observations on the radiation sickness. The occurrence rate of radiation sickness and the time of its appearance suggest some close relationship between plasmin activation and radiation sickness.

5) Changes on the blood picture.

As seen in Fig. 1, changes are but slight in the mean value of haemoglobin and in the erythrocyt counts in our 70 cases. But decrease in leucocyte counts is seen, the average being 3450. The platelet count was not taken in every case.

As shown in Tables 1–5, changes come soon after irradiation on the fibrinogen value, the plasmin value of the whole serum and of the urine, and plasmin activation occurs in two-thirds of the cases.

When observed according to irradiated locations the plasmin activation well agree with the clinical observations of the occurrence of radiation sickness and with the stages of their appearance, which suggests that a close relation in there between plasmin activity and radiation sickness.

B. The effect of antiplasmin administration.

We treated 33 cases of cancer patients with large amounts of Ipsilon (antiplasmin) at the same time of commencing radiation treatment. In 30 cases oral administration of 3 g (12 tablets) daily, divided in 4 doses in every 6 hour were given and in 3 cases intravenous injection of 10 cc of 20% Ipsilon. These treatments were kept up for the whole duration of the irradiation. The results were as follows:

1) Changes in the value of plasma fibrinogen.

As seen in Table 6, increase of the value of fibrinogen was found in many cases, (amounting to 45.5% of all cases), and gradual increase following a gradual decrease were observed in 36.1%, the peak of the decrease came later than in with the control cases, at the dose of 3000-5000 r of irradiation.

2) Changes in plasmin activity of blood plasma.

Table 7 shows the remarkable inhibitory action of Ipsilon on the plasmin activity. In the total of 33 cases decrease of plasmin activity was found in 19 cases (57.6%), and only 3 cases (9.1%) showed increase. Excepting only one case, the increase was very much delayed, coming after 4000-8000 r.

3) Changes in plasmin activity in the urine.

The changes in plasmin activity in the urine were not so remarkable as the changes in serum, but there was some parallelism between them. Almost no changes were seen in 14 cases (42.4%), which formed the largest group of all. Plasmin activation in urine occurred in 10 cases (30.3%), and the peak was also delayed mostly when compared with the controls, coming at over 2000 r of irradiation.

4) Changes in plasmin activity in accordance with irradiated locations.

As previously mentioned there were only 3 cases (9.1%) where plasmin activity of the serum was increased clearly, consisting of one each the upper abdomen (25%), the lower abdomen (33%) and the head and neck (8%). Excepting the head and neck cases the plasmin activation came as late as after over 4000 r of irradiation. The changes in plasmin activity of the urine were found in 4 cases (33%) of the head and neck, 3 cases (26.4%) of the chest, 1 case (25%) of the upper abdomen and 2 cases (66.7%) of the lower abdomen irradiations. The radiation sickness occurred in only 3 cases (one each in the upper abdomen, the lower abdomen and the chest), and came late at the last stage of irradiation, that is, after the dose of 4000-8000 r, which brought out weariness, loss of appetite, vomiting, etc. And these were found in 2 cases of intravenously injected group and in only one case of oral administered group. In the remaining 30 cases (90.9%) no radiation sickness was seen.

5) Changes in the blood picture.

The changes in the blood picture after Ipsilon treatment are briefly shown in Fig. 2. The number of leucocytes decreased gradually also in the Ipsilon treated group, although the decrease is somewhat milder than in the control group (irradiation alone). An average leucocyte counts in 33 cases treated with Ipsilon was 4000 on 35 days of irradiation, and so it is taken that Ipsilon is effective to a certain degree in preventing the decrease of leucocyte counts. Our cases are still limited in number, so this point will have to be kept in mind in further investigation as our cases increase in the future.

In 33 cases we have obtained remarkable results in arresting the activity of plasmin by giving orally large amounts of Ipsilon (an antiplasmin derivative, E-aminocaproic acid). Particularly plasmin activation of the serum was inhibited and in only 3 cases (9.1%) increase of serum plasmin was noted. Radiation sickness was also found in only 3 cases

(9.1%) among the cases treated with Ipsilon. This shows the remarkable effect of Ipsilon in preventing side effect of radiation.

Daily oral administration of Ipsilon through the whole period of irradiation was kept up and still no side effect was ever seen.

I 緒 言

Cronkite⁴⁾ が1946年 Bikini に於ける原爆実験で、被爆した山羊や豚に起つた急性放射性疾患のうちに、出血症状を見、Fibrinolysin について発表してから、Leeuw, Wright ら¹⁴⁾, Rosenthal ら²⁰⁾は兎に、Colgan ら、Sanderson ら⁵⁾は犬に、Kocholaty, Ellis ら¹³⁾はラッテに、それぞれX線大量全身照射を行つて、いずれも血液中の蛋白融解酵素(plasmin od. Fibrinolysin)の急速な活性化を見、ことに出血死亡直前に plasmin が高度に増加すると報告している。さらに Colgan らは尿中にも照射後まもなく(3~4日) plasmin が急速に活性化され、その後次第に減少し、死亡直前に再び非常に増加して出血死を来すことを発表し、Kocholaty らは逆に照射後2日で Anti-plasmin が減少しはじめ、4日で最低に達し、その後僅かながら増加していくと述べている。著者の1人山下等²⁰⁾も兎を⁶⁰Co大量全身照射(1,000 r)を行い、3日目頃から尿中に、1週間後で血中に plasmin が活性化されるのを認めている。さらに山下等は放射線治療患者についても探索し、治療開始後まもなく1,000~2,000r 照射程度で、血中および尿中の plasmin が活性化され、約3週間持続して消失するのを見、これと宿酔症状との間に或る程度の関聯性があることを暗示した。

そこで我々は癌患者の放射線治療時に於ける、血液および尿の plasmin 活性の変動をさらに詳細に探究すると共に、放射線宿酔との関係をしらべ、さらには Antiplasmin の合成薬剤である ϵ -Aminocaproic Acid (Ipsilon, 第一製薬)の大量内服を照射期間中実施して、plasmin 活性度の変動および宿酔症状との関聯性を調査し、きわめて良好な成績を得たので報告する。

II 研究方法

症例としては、昭和35年8月から昭和36年2月までに癌研放射線科を訪れた癌患者のうち、始めて放射線治療を受ける患者を注出し、照射開始前1回、照射開始後最初の1週は2回、其後は週1回採血、採尿を照射終了まで行い、次の方法によつて血漿 Fibrinogen 値、血清 plasmin、尿 plasmin を測定した。ただし照射途中で中止したり、採血採尿を忘れた症例は除外した。さらにそのうち1部のものには、照射開始と同時に ϵ -Aminocaproic acid (Ipsilon) の大量(1日3g, 12 Tab. を分4内服、または20% Ipsilon 液10ccの静注)を投与して、上記同様に採血、採尿を行い、各値について比較した(第1週のみ2回検査したのは、山下ら、Colgan らの業績から plasmin 活性化および宿酔症状が比較的早期に発現することによることと、再々の採血は患者の厭うところの爲である)。

1) 血漿 Fibrinogen 値の測定

稀酸血漿を生理食塩水で稀め、Caを加えてFibrinを析出させる。次いで遠心分離し、アルカリに溶かして Biuret 試薬にて定量測定する。

2) 血清中の全 plasmin 活性度の測定

血清中にある非活性のProplasminにActivatorのStreptokinaseを加えて活性化し、一定濃度のclotしたFibrinの融解する速度をStopwatchで測り、Lewis/unit 500/分 \times 3にあてはめて plasmin 活性度を測定し、22以下を(-), 22~26を(±), 27~35を(+), 36~40を(++)、41以上を(+++)として活性度の推移を見た。

3) 尿中 plasmin 活性度の測定

Fibrinogen を基質として、Thrombin により生ずる Clot を1, \times 2, \times 4, \times 8, \times 16, \times 32に稀めた尿と一定時間作用させて、融解のおこる最大の稀釈度をもつて尿中 plasminの活性度を測定した。

Tab. 1 Changes in plasma fibrinogen caused by irradiation.

Number of cases				Decreased cases classified according to doses (r) and time (days)			
Total	No. change	Increase	Increase after decrease	0—1,000r (1—4 days)	1,000—2,000r (5—9 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—50 days)
67	14 (21.0%)	18 (26.8%)	35 (52.2%)	3 (8.6%)	14 (40.0%)	14 (40.0%)	4 (11.4%)

Tab. 2 Changes in plasmin activity in the serum caused by irradiation.

Plasmin activity	Number of cases				Increased cases classified according to doses r and time (days)			
	Total	No. change	Decrease	Increase	0—1,000r (1—4 days)	1,000—2,000r (10—19 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—40 days)
(一) less than 22 *	14	1	0	13	2	3	8	0
(±) 25—26	3	0	0	3	2	1	0	0
(+) 27—35	32	5	4	23	3	8	9	3
(++) 36—40	12	2	2	8	2	2	2	2
(+++) above 41	9	3	6	0	0	0	0	0
Total	70	11 (15.7%)	12 (17.2%)	47 (67.1%)	9	14	19	5

* Lewis & Ferguson's unit

Tab. 3 Changes in plasmin activity in the urine caused by irradiation

Plasmin activity	Number of cases				Increased cases classified according to doses (r) and time (days)			
	Total	No. change	Decrease	Increase	0—1,000r (1—4 days)	1,000—2,000r (5—9 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—40 days)
(一)	53	17	0	36	7	18	9	2
(+)	10	3	4	3	2	1	0	0
(++)	4	0	3	1	0	1	0	0
(+++)	3	1	2	0	0	0	0	0
Total	70	21 (30.0%)	9 (12.9%)	40 (57.1%)	9	20	9	2

Tab. 4 Changes in plasmin activity in the serum during the course of irradiation classified according to irradiation locations.

Irradiated location	Number of cases				Increased cases classified according to doses (r) and time (days)			
	Total	No. change	Decrease	Increase	0—1,000r (1—4 days)	1,000—2,000r (5—9 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—40 days)
Head & Neck	29	5 (17%)	6 (21%)	18 (62%)	5	7	6	0
Chest	30	3 (10%)	5 (17%)	22 (73%)	4	6	9	3
Upper abdomen	7	1 (14%)	0	6 (86%)	0	1	3	2
Lower abdomen	4	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	0	0	1	0
Total	70	11 (16%)		47 (67%)	9	14	19	5

Tab. 5 Changes in plasmin activity in the urine during the course of irradiation classified according to irradiation locations.

Irradiated location	Number of cases				Increased cases classified according to doses (r) and time (days)			
	Total	No. change	Decrease	Increase	0—1,000 r (1—4 days)	1,000—2,000r (5—9 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—40 days)
Head & Neck	29	11 (38%)	3 (10%)	15 (52%)	6	5	3	1
Chest	30	8 (27%)	4 (13%)	18 (60%)	2	12	3	1
Upper abdomen	7	1 (14%)	0	6 (86%)	1	3	2	0
Lower abdomen	4	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0	0	1	0
Total	70	21 (30%)	9 (13%)	40 (57%)	9	20	9	2

III 研究成績

A) 放射線治療による plasmin 活性度の変化
Dillard らは癌患者では plasmin が活性化されているものが多く、ごく初期の癌をのぞいては全部陽性で、ことに壊死や炎症を伴うと活性化が高いと報告し、Fischer⁸⁾ は転移を伴うと活性化されると述べているように、我々の処を訪れて、初めて放射線治療を受ける癌患者でも、照射前すでに plasmin 活性化されているものが多かった。そこで照射前の値を基としての変化の状況を測定して、plasmin 活性化を求めた。照射開始から照射終了まで調査した例は70例で、その成績は次のごとくである。

1) 血漿 Fibrinogen 値の変動

70例中血液が clot して調査の不完全な3例をのぞき、残り67例の成績は第1表の如くで、照射期間中一部に殆ど変化のないもの、また逆に Fibrinogen 値の増加したものを見たが、半数以上の35例 (52.2%) は Fibrinogen 値は漸次減少し、1,500～3,000r 照射で最低に達し、その後漸次増加して行くのが見られた。すなわち約半数に於いて活性化を見た。

2) 血清全プラスミン活性度の変化

前述のように (一) から (卅) の5段階に分けて調べると、全70例中照射前 (一) のものは僅か14例にすぎなかったが、それでも第2表に示すように、47例 (67.1%) に照射開始後間もなく plasmin が急激に活性化されるのが見られ、その増加の Peak は 2,000～4,000 r 照射時を示してい

た。照射前 (卅) の9例を除外して見ると61例中47例、実に77%に活性化されるのが見られた。

3) 尿 plasmin 活性度の変動

尿では第3表に示すように、血清に比較して照射前 plasmin (一) のものが多く70例中53例を示していた。plasmin 活性化は血清に比べて少々低く40例 (57.1%) を示していたが、増加の Peak は血清に比べて少々早期にあらわれ、1,000～2,000r で最高を示すものが多い。

4) 照射部位別による plasmin 活性度の変化

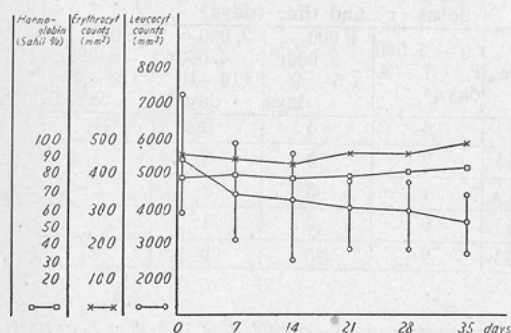
第4表 (血清), 第5表 (尿中) に示すように、部位を頭頸部四肢、胸部、上腹部、下腹部の4部位に分けてこれを見ると、上腹部 (86%血清, 86%尿), 胸部 (73%血清, 80%尿), 頭頸部四肢 (62%血清, 52%尿), 下腹部 (25%血清, 25%尿) の順を示し、ほぼ臨床上の宿酔症状発現率および発現時期と一致した結果を示し、plasmin 活性化と宿酔症状発現間に深い因果関係のあることを暗示している。(我々の処では婦人科疾患の放射線治療は婦人科に委せているので、下腹部照射例が少く、ために下腹部照射群の plasmin 活性化が頭頸部のそれより劣っているが、例数が増加すれば恐らく逆になるのではないかと思考する)。

5) 血液像の変化

第1図に示すように70例の平均では血色素、赤血球数ではあまり変化を見ず、白血球数は漸減の傾向を示し、照射後35日で平均 3,400代を示していた。血小板数は算定しなかった。

以上各表に示すように照射後間もなく、Fi-

Fi. 1. Changes in blood picture during irradiation treatment of cancer patient. (average of 70 cases)

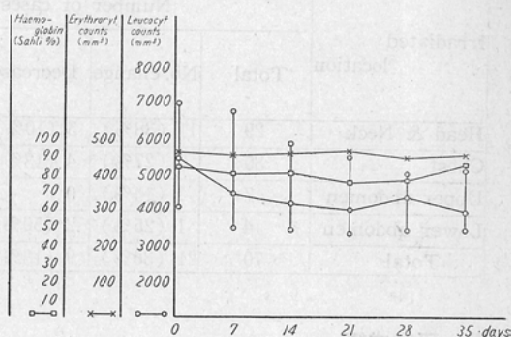


brinogen値, 血清全 plasmin, 尿 plasmin ともそれぞれ多少の変動はあるが, 約3分の2に於いて plasmin が活性化されるのを認め, かつこれを照射部位別に見るときに, 臨床宿酔症状発現率および発現時期とほぼ一致しており, plasmin 活性化と宿酔症状発現との間には密接な関係があるように思われる.

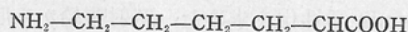
B) Antiplasmin (Ipsilon) の効果

Smith²⁵⁾ は妊娠悪阻の際に plasmin 活性度が増加し, 治ると Antiplasmin が増加する事実を

Fig. 2 Changes in blood picture in cases orally administered Ipsilon during irradiation treatment.



見, 悪阻の治つた患者から Antiplasmin をとり, これを悪阻患者に注射して治る事実を報告した. これから Antiplasmin に対する探究が盛になり, 岡本等¹⁹⁾はこれの合成を研究し, 300数10種類の有機化合物を精力的に検討して, 遂に ϵ -aminocaproic acid (Ipsilon 第1製薬) が極めて強く plasmin の作用を抑制し, 且つ人体に無害であることを発見した. これは次のような構造式を示している.



Tab. 6 Changes in plasma fibrinogen in orally administered cases of Ipsilon.

Number of cases				Decreased cases classified according to doses (r) and time (days)			
Total	No. change	Increase	Increase after decrease	0—1,000r (1—4 days)	1,000—2,000r (5—9 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—40 days)
33	6 (18.2%)	15 (45.5%)	12 (36.1%)	0	2 (16.7%)	5 (41.7%)	5 (41.7%)

Tab. 7 Changes of plasmin activity in serum in orally administered cases of Ipsilon.

Plasmin activity	Number of cases				Increased cases classified according to doses (r) and time (days)			
	Total	No. change	Decrease	Increase	0—1,000r (1—4 days)	1,000—2,000r (5—9 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—40 days)
(—) less than 22	3	1	0	2	1	0	0	1
(±) 23—26	6	1	3	1	0	0	0	0
(+) 27—35	12	7	5	0	0	0	0	0
(++) 36—40	11	2	9	0	0	0	0	0
(+++ above 41)	2	0	2	0	0	0	0	0
Total	33	11 (33.3%)	19 (57.6%)	3 (9.1%)	1	1	0	2

Tab. 8 Changes in plasmin activity in the urine in orally administered cases of Ipsilon.

Plasmin activity	Number of cases				Increased cases classified according to doses (r) and time (days)			
	Total	No. change	Decrease	Increase	0—1,000r (1—4 days)	1,000—2,000r (5—9 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—40 days)
(一)	12	4	0	8	2	1	2	3
(十)	10	6	2	2	0	0	2	0
(廿)	11	4	7	0	0	0	0	0
(卅)	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	33	14 (42.4%)	9 (27.3%)	10 (30.3%)	2	1	4	3

Tab. 9 Changes in plasmin activity in the serum in orally administered cases of Ipsilon, during the course of irradiation classified according to irradiation location.

Irradiated location	Number of cases				Increased cases classified according to doses (r) and time (days)			
	Total	No. change	Decrease	Increase	0—1,000r (1—4 days)	1,000—2,000r (5—9 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—40 days)
Head & Neck	12	5 (42%)	6 (50%)	1 (8%)	1	0	0	0
Chest	14	3 (21%)	11 (79%)	0	0	0	0	0
Upper abdomen	4	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0	0	0	1
Lower abdomen	3	2 (67%)	0	1 (33%)	0	0	0	1
Total	33	11 (33%)	19 (58%)	3 (9%)	1	0	0	2

Tab. 10 Changes of plasmin activity in the urine in cases of oral administration of Ipsilon during the course of irradiation classified according to irradiation location.

Irradiated location	Number of cases				Increased cases classified according to doses (r) and time (days)			
	Total	No. change	Decrease	Increase	0—1,000r (1—4 days)	1,000—2,000r (5—9 days)	2,000—4,000r (10—19 days)	4,000—8,000r (20—40 days)
Head & Neck	12	6 (50%)	2 (16.7%)	4 (33.3%)	1	1	1	1
Chest	14	6 (42.9%)	5 (35.7%)	3 (21.4%)	1	0	2	0
Upper abdomen	4	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0	0	0	1
Lower abdomen	3	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	0	0	1	1
Total	33	14 (42.4%)	9 (27.3%)	10 (30.3%)	2	1	4	3

Röntgen 宿酔の治療に対して Ipsilon 5% 溶液 20cc の静注または 5% 溶液 5cc の筋注で、後藤ら¹⁰⁾は 60%、大塚²⁰⁾は 66% の有効例を認め、また

東野ら²⁰⁾は再生不良性貧血の急性型の白血球減少に対して、著明な白血球数増加 (1500~5,000) を認めている。

我々は癌患者で始めて放射線治療を受ける患者33例に照射開始と同時に大量の Ipsilon (うち30例に1日3g (12Tab.) を分4, 6時間毎に内服, 3例に20% Ipsilon 液10ccの静注) を投与, 照射期間中連日服用させて次のような成績を得た。

1) 血漿 Fibrinogen 値の変動

第6表に見るように逆に Fibrinogen 値が増加したものが最も多く45.5%を占め, 漸減後漸増したものは36.1%と減少し, かつ漸減の Peak も対照例と比較して遅れて, 3,000~5,000r 照射時を示している。

2) 血清全 plasmin 活性度の変動

第7表に示すように, その活性阻止作用は全く括目すべきで, 全33例中逆に plasmin 活性の減少したものが最も多く19例 (57.6%) を示し, 活性化されたものは僅か3例 (9.1%) にすぎず, それも1例をのぞいて4,000~8,000 r 照射時という大変遅れて起つている。

3) 尿中 plasmin 活性度の変動

尿中 plasmin 活性度の変化は, 血清 plasmin 活性度の変化程著明ではないが, ほぼこれに準じ, ほとんど変化のなかつたものが42.4%で最も多く, plasmin 活性を示したのは30.3%で, その Peak も対照に比較して遅れて2,000r 以上照射後に起つているものが大部分であつた。

4) 照射部位別による plasmin 活性度の変化

前述のように, 血清では plasmin 活性化されたもの僅かに3例 (9.1%) にすぎず, 上腹部1例 (25%), 下腹部1例 (33%), 頭頸部1例 (8%) のみで, それも頭頸部の1例をのぞいては, 4,000r 以上照射時に活性化を見た。また尿中 plasmin の変動では頭頸部4例 (33%), 胸部3例 (21.4%), 上腹部1例 (25%), 下腹部2例 (66.7%) を示した。宿酔症状を呈した例は僅かに3例 (上腹部, 下腹部, 胸部各1例) で, それも照射の末期 (4,000~8,000 r) に全身倦怠, 食思不振, 軽度の嘔気を認めたのみで, 残り30例 (90.9%) は宿酔症状を全く認めなかつた。それも20% Ipsilon 溶液静注1日1回例に2例, 内服例に1例を見, 濃厚液

の1日1回静注よりも大量分割内服の方が効果があるように見えた。

すなわち安部の報告したように, Ipsilon 静注の効果は注射後約4時間で, それをすぎるとまた plasmin 活性度が増加する為もあると思われる。

5) 血液像の変化

第2図に示すように Ipsilon 服用例でも, 白血球数は漸減を示すが, その減少の曲線は照射のみの例に比して少々軽度で, 照射後35日で33例平均4,000を示し, 白血球数減少防止にも或る程度の効果があるように思われた。しかし東野らの報告のように増加を来した例は認めなかつた。しかし尙例数が少いので今後症例を増加してさらに検討を要するものと思ふ。

33例の症例に Antiplasmin の合成製剤である ϵ -Aminocaproic acid (Ipsilon 第一製薬) の大量を服用させて, plasmin 活性化防止に著明の効果を見た。特に血清全 plasmin は僅か9.1%の活性化を見たのみである。臨床上宿酔症状を呈したのは僅か3例 (9.1%) にすぎないように宿酔症状防止には驚く程の効果を見, 現在の処 Ipsilon は最も有効な薬剤の1つであると思われる。尙我々は照射期間中連日服用させたが, Ipsilon による副作用は皆無であつた。

IV 考 按

悪性腫瘍の放射線治療に際して, 我々が最も悩まされる問題は宿酔症状と放射性貧血である。殊に宿酔症状は照射開始後間もなく起り, 時には症状が甚しい為に医師が手を焼く場合も少くない。かかる宿酔症状および放射性貧血の治療剤として, これまで実に多数の薬剤が使用されている。すなわち砒素, 鉄, 沃度, および肝臓製剤, ビタミンC, ビタミンB₁₂, 虹波, 紫外線, システエイン, セファランチン, Co-グリンポール, 精製痘苗, Ac 17, ミノファーゲンC, 葡萄糖液, 必須アミノ酸, アデニン, 輸血等々である。これらについて多数の報告があるが, 我々の経験によると白血球数減少症には Co-グリンポール, Ac 17, アデニン, 必須アミノ酸, 輸血等が或る程度の効果を認め, ことに必須アミノ酸は照射開始と

同時に連日多量に使用するときは、宿酔症状の予防にも65~70%の効果があるのを経験した。

而して宿酔症状の発生原因については、まだ充分に開明されていないが、放射線照射が体内の酵素に種々なる影響を与え、その作用に変化を及ぼすことはよく知られている。我々の症例でも、癌患者に於いては照射前すでに plasmin 活性を示すものが多いが、それでも尚約 $\frac{2}{3}$ に於いて plasmin がさらに活性化されるのを見た。しかして Beraldo³⁾, Unger²⁷⁾, Rocha e Silva²³⁾, 安部²⁾, 野田¹⁸⁾, 岡本¹⁹⁾の報告のごとく plasmin の高度の活性化によつて、蛋白質を分解し、その中間産物である polypeptid 様物質、すなわち Bradykinin Histamin, 及び Acetyl-cholin 様物質を産生し、これが中毒的に働いて種々のアレルギー疾患やアナフィラキシーショックを起すと云うように、宿酔症状もまた plasmin 活性化によつて polypeptid 様物質が産生されて、これが中毒的に作用して起きることも充分考えられることと思考される。事実我々の症例に於いて照射部位別による (plasmin 活性度の変化を見る) と、活性化の多い部位程宿酔症状が多く表れ、また Antiplasmin の作用をする Ipsilon の投与によつて、ほぼ90%に宿酔症状を防ぎえた成績から見て充分そのことが考えられると思う。また血液像の変動、ことに白血球数の減少防止に、Ipsilon に或る程度の効果を認めたが、これについても井神らは plasmin 活性化が生体内溶血現象に重要な意義を有し、赤血球、血色素量の減少、白血球特に顆粒白血球の減少、血小板の減少等を来すと報告しており、Ipsilon 投与によつて plasmin 活性化を防止することによつて、白血球数減少防止に或る程度の働きをなしているものではないかとも想像される。

V 結 語

我々は始めて放射線治療を受けた癌患者70例の血液および尿を照射期間中逐週毎に採取して、血漿 Fibrinogen 値の変動、血清全 plasmin 活性度および尿 plasmin 活性度の変動を調べ、次のような成績をえた。

1) 癌患者では照射前すでに plasmin 活性化しているものが多いが、それでも照射により尚約 $\frac{2}{3}$ に於いてさらに活性化されるのを見た。

2) 照射部位別にこれを見ると、上腹部、胸部、頭頸部、下腹部の順に活性化されるものが多く、臨床上宿酔症状の発現頻度および発現時期とほぼ一致しており、plasmin 活性と宿酔症状発現の間には緊密な関係があることを暗示させた。

また33例の同様癌患者に照射開始と同時に照射終了時まで連日大量の Ipsilon を投与して次の成績を得た。

1) plasmin 活性化防止、ことに血清全 plasmin 活性化防止に著明な効果があつた。

2. 臨床上宿酔症状発現防止に著効を見、宿酔症状を見たのは33例中3例(9.1%)にすぎなかった。

3) 血液像に関しては白血球減少防止にある程度の効果を見た。

4) 大量 Ipsilon の連日投与によつて認むべき副作用は皆無であつた。

文 献

- 1) 安部英：薬局，10：12，1959。—2) 安部英他：臨床血液，1：433，1960。—3) Beraldo, W. T.: Am. J. Phys., 163: 742, 1952。—4) Cronkite: Blood, 5, 32, 1950。—5) Colgan et al.: J. Exper. Med., 95, 531, 1952。—6) Cullen, Van Slyke: J.B.C., 41, 587, 1920。—7) Dillard et al.: Cancer Res., 9, 665, 1949。—8) Fischer: Nature, 157, 442, 1946。—9) Gornall et al.: J.B.C. 177, 751, 1949。—10) 五島雄一郎：日医雑，42, 257, 1959。—11) 後藤五郎他：臨内小，10, 571, 1955。—12) 井神宏他：臨内小，15, 648, 1960。—13) Kocholaty, et al.: Pro. Soc. Exper. Biol. & Med., 80, 36, 1952。—14) Leeuw, et al.: J. Lab. & Cl. Med., 42, 592, 1953。—15) Loomis, et al.: Arch. Biochem., 12, 1, 1947。—16) Lewis, Ferguson: J. Clin. Inv., 29, 486, 1950。—17) 中島精他：産婦人科の世界，12, 41, 1960。—18) 野田克己他：臨. 婦. 産，14, 923, 1960。—19) 岡本彰祐他：慶応医学，28, 295, 1951。—20) 大塚英郎：慶応医学，33, 199, 1956。—21) 岡本歌子：綜合医学，17, 665, 1960。—22) Rosenthal et al.: Am. J. Physiol., 161, 505, 1950。—23) Rochae Silva, et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 61, 376, 1946。—24) Sanderson, et al.: J. Exper. Med., 87, 71, 1948。—25) Smith, O.W.: Am. J. Obst. & Gyne., 54, 201, 1947。—26) 東野俊夫他：臨内小，10, No. 1, 1955。—27) Unger, G. et al.: J. Exp. Med., 90, 39, 1949。—28) Unger, G.: Lancet, 2, 742, 1952。—29) 山下久雄他：Keio J.M., 8, 331, 1959。—30) 横山融他：慶応医学，37, 685, 1960。