

抗白血病剤に関する研究

—骨髓体外組織培養による—

第 I 編

各種白血病患者胸骨骨髓被覆培養に 及ぼす抗白血病剤の影響

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

副手 佐藤 四郎

〔昭和 36 年 6 月 13 日受稿〕

内 容 目 次

1. 緒 言
2. 実験材料並びに実験方法
 - 1) 実験材料
 - 2) 実験方法
 - 3) 観察方法
3. 実験成績
 - 1) 急性骨髓性白血病

- 2) 慢性骨髓性白血病
- 3) 急性淋巴球性白血病
- 4) 慢性淋巴球性白血病
- 5) 単球性白血病
4. 総括並びに考按
5. 結 論

1. 緒 言

近年白血病患者が急激に増加してきた事は幾多の臨床家によつて報告されているところである。この事は戦後の目覚ましい医学の進歩に伴なう白血病診断技術の向上、広島及び長崎の被爆以後の医家による白血病に対する認識の昂場に基く点がもとより大きいと考えられるが、又一面繰り返し行なわれている原水爆実験による放射能の増加、その他不明の多くの原因による白血病実数の増加もあるものと考えられており、いずれにせよ、これは現今わが国のみならず、欧米の報告にもみられるところで世界的な趨勢という事が出来る。1958年名古屋で行なわれたアジア国際血液学会において、白石⁷⁵⁾、中島⁵⁴⁾、太田⁶⁰⁾、脇坂⁸⁸⁾、平木³⁵⁾、河北⁴²⁾等は日本の6地域即ち北海道、関東、東海、近畿、中国四国、九州のいずれにおいても近年白血病患者が急激に増加してきた事を報告されている。

さて白血病の診断については、従来一般に行なわれてきた検査方法即ち単に末梢白血球数の測定や、末梢血、骨髓塗抹標本のギムザ染色による検査では直ちに白血病と確実な診断を下す事が出来ない場合

が多々あり、ましてや他種疾患によつて起つてくる類白血病性反応との鑑別は原病が明らかでない場合には甚だ困難である場合が多い。又白血病自身の病型分類に関しても多くの学者によつて、種々論じられており、未だに明確なる分類をみていない現況である。平木教授⁷⁷⁾は白血病の治療に際しては正しい病型診断なくしては適切な治療は行ないえないと断言せられておるが、この白血病の診断上重要な問題である他疾患との鑑別及び白血病自身の病型決定については、教室が以前から行なっている骨髓並びに末梢血組織培養法が最も決定的手段である事は周知の通りである。

さて近年多数の抗白血病剤が登場してきた事は甚だ喜ばしいところであるが、いかなる薬剤がいかなる病型に最も適合するかの問題は極めて重要な事であるにもかかわらず、従来これら薬剤の検定は動物実験によるスクリーニングに限られておつたため直接患者の治療にあたつては、その適応に対する明確なる指針は定められていなかった。そこで私は第I編において述べた抗白血病剤を各種白血病患者の骨髓に直接添加して培養を行ない、その組織増生面積、細胞密度及び細胞遊走速度に及ぼす影響を比較

検討し、これにより各種白血病患者に最も適応せる抗白血病剤の使用選択に関する問題の1部を明らかにしようと試みた結果、概ね所期の目的に達する成績を得たので以下報告する。

2. 実験材料並びに実験方法

1) 実験材料

小宮の穿刺針により得た各種白血病患者の胸骨骨髓組織片をリンゲル氏液で洗滌し用いた。

2) 実験方法

第I編において述べた教室考按の臨床組織培養法を主として用いたが、一部は海野考按の穴あきガラスを使用した。即ち厚さ0.9 mm、中央に直径2 cmの穴を有する穴あきガラスの穴の中で、カバーガラス上にヘパリン加健康人血漿を1滴滴下し、直径1.5 cmの円形に上げその中央に骨髓組織片を置き、その上に鶏胎圧液及び抗白血病剤溶液をそれぞれ1滴加え、カバーガラスをかぶせて穴を覆い、バルサムで封じて37°Cの保温器に入れた。この場合添加する抗白血病剤の濃度は、第I編において測定した健康人骨髓の増生に有意の影響を与えない最高濃度を用いた。

3) 観察方法

第I編と同様に3, 6, 12, 24の各時間毎に比較成長価、細胞密度指数、細胞遊走速度を観察した。

3. 実験成績

添加せる抗白血病剤及びその濃度は次の通りである。

アザン 0.035 mg/cc, 6MP 0.05 mg/cc, T-431 L 0.01mg/cc, ACTH 0.01mg/cc, コーチゾン 0.01mg/cc, プレドニゾロン 0.01 mg/cc

1) 急性骨髄性白血病 (4例, 表 1, 2, 3, 図 1, 2)。

4例の急性骨髄性白血病患者の胸骨骨髓に諸種抗

表1 急性骨髄性白血病・比較成長価 (4例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		2.2	3.9	5.1	5.7
ア ザ ン		1.6	3.5	3.7	3.8
6 MP		1.4	2.9	3.2	3.6
T-431 L		1.3	2.3	2.9	4.0
ACTH		2.4	3.2	3.9	4.1
コ ー チ ゾ ン		1.1	1.9	2.4	2.9
プレドニゾロン		1.3	2.1	2.5	3.2

表2 急性骨髄性白血病・密度指数 (4例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		182	206	191	169
ア ザ ン		176	214	182	152
6 MP		137	140	137	140
T-431 L		185	201	165	178
ACTH		186	227	180	151
コ ー チ ゾ ン		192	230	192	158
プレドニゾロン		210	211	210	222

表3 急性骨髄性白血病・好中球遊走速度 (μ/m) (4例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		3.7	3.4	1.9	1.8
ア ザ ン		3.4	2.7	1.4	1.7
6 MP		2.0	2.1	1.2	0.5
T-431 L		2.9	3.1	0.9	0.9
ACTH		3.2	3.2	2.4	1.9
コ ー チ ゾ ン		3.1	3.3	0.9	0.6
プレドニゾロン		2.5	2.2	1.1	1.1

図1 急性骨髄性白血病比較成長価 (4例平均)

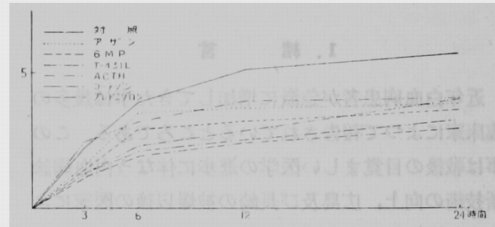
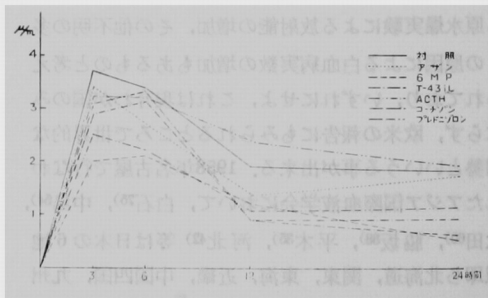


図2 急性骨髄性白血病好中球遊走速度 (4例平均)



白血病剤を添加培養した場合の比較成長価の平均値は表1, 図1に示す如く対照に比較していずれも低下する。特にその抑制はコーチゾン, プレドニゾロンついで T-431 L で著しくみられる。又時間の経過につれて対照との差は著しくなる様に思われた。

細胞密度指数は薬剤添加により著明な差はみられなかったが 6MP によりやや減少を示した。

好中球の遊走速度は 6MP, コーチゾン, プレドニゾン等により減退の傾向を示したが他の薬剤によつては殆んど有意の差を見なかつた。

2) 慢性骨髄性白血病 (5 例, 表 4, 5, 6, 図3, 4)

本患者の骨髄増生は 6MP 添加により著明に抑制される。特に 12 時間以後においては殆んど細胞の増生をみていない。ついでプレドニゾン, アザンにより比較成長価の低下をみ, ACTH, コーチゾン, T-431 L では余り影響をみないが対照と比較すれば幾分の減少傾向は示している。

細胞の密度指数は抗白血病剤添加により殆んど影

表 4 慢性骨髄性白血病・比較成長価 (5 例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		7.2	12.3	19.1	21.4
ア ザ ン		3.7	5.9	8.6	15.9
6 MP		2.3	3.2	4.1	4.6
T-431 L		5.4	7.6	11.3	16.1
ACTH		5.5	8.1	11.4	17.2
コ ー チ ゾ ン		5.1	7.5	10.9	18.1
プレドニゾン		4.8	5.6	7.7	13.4

表 5 慢性骨髄性白血病・密度指数 (5 例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		204	212	226	163
ア ザ ン		201	196	211	176
6 MP		176	181	140	142
T-431 L		200	211	201	197
ACTH		199	220	221	205
コ ー チ ゾ ン		187	198	230	207
プレドニゾン		177	205	211	202

表 6 慢性骨髄性白血病・好中球遊走速度 (μ/m) (5 例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		11.2	4.7	3.2	1.2
ア ザ ン		8.5	4.1	3.1	1.0
6 MP		7.6	3.2	2.6	0.6
T-431 L		7.9	3.8	2.2	0.7
ACTH		8.9	3.6	2.7	0.6
コ ー チ ゾ ン		10.6	3.7	2.4	1.1
プレドニゾン		11.6	3.8	3.3	1.4

図 3 慢性骨髄性白血病比較成長価 (5 例平均)

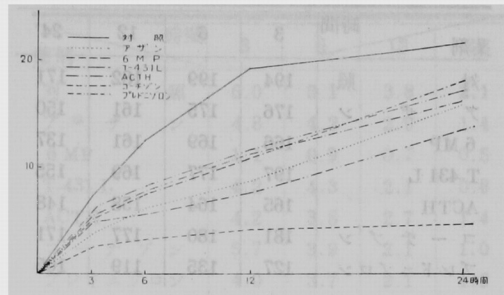
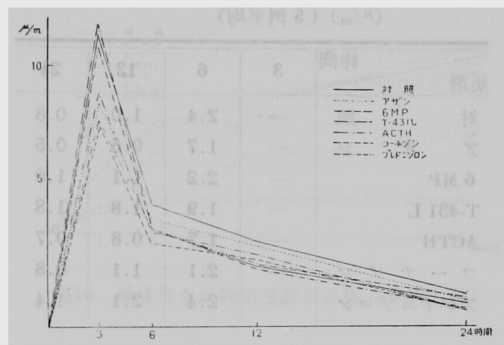


図 4 慢性骨髄性白血病好中球遊走速度 (5 例平均)



響を受けていないが急性骨髄性白血病の場合と同じく 6MP によつてのみやや減少している。

好中球の遊走速度は 6MP, T-431 L で軽度の減退をみたが他の薬剤では殆んど対照との差がみられず好中球機能に影響を及ぼさなかつた。

3) 急性淋巴球性白血病 (5 例, 表 7, 8, 9, 図 5, 6)

本症の骨髄に抗白血病剤を添加せる場合はプレドニゾンで最も強く, ついでコーチゾン, ACTH の順で増生が抑制されるが, 急性骨髄性白血病においてみられた程対照との差は著明でなかつた。アザン, 6MP, T-431 L では余り顕著な差が見られなかつた。

表 7 急性淋巴球性白血病・比較成長価 (5 例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		2.4	4.4	6.0	6.2
ア ザ ン		1.9	3.8	5.2	5.6
6 MP		2.1	3.4	4.2	4.7
T-431 L		1.8	3.4	3.9	5.0
ACTH		1.9	2.4	3.4	4.7
コ ー チ ゾ ン		1.4	2.7	3.4	4.4
プレドニゾン		1.6	2.3	3.0	3.7

表8 急性淋巴球性白血病・密度指数 (5例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		194	199	182	171
ア ザ ン		176	175	161	150
6 MP		166	169	161	137
T-431 L		197	177	169	155
ACTH		165	164	158	148
コ ー チ ゾ ン		181	180	177	171
プレドニゾン		127	135	119	105

表9 急性淋巴球性白血病・淋巴球遊走速度 (μ/m) (5例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		—	2.4	1.0	0.8
ア ザ ン		—	1.7	0.6	0.5
6 MP		—	2.2	1.1	1.0
T-431 L		—	1.9	1.8	1.8
ACTH		—	1.7	0.8	0.7
コ ー チ ゾ ン		—	2.1	1.1	0.8
プレドニゾン		—	2.4	2.1	1.4

図5 急性淋巴球性白血病比較成長価 (5例平均)

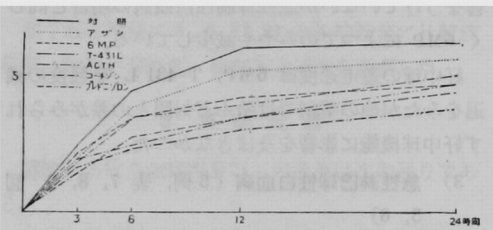
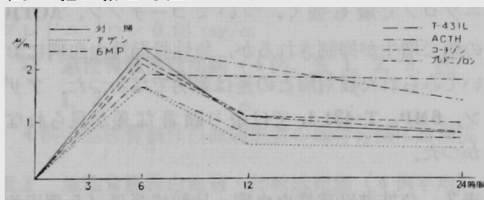


図6 急性淋巴球性白血病淋巴球遊走速度 (5例平均)



細胞の密度指数は本症においても諸種抗白血病剤添加により殆んど対照との差がみられないが、プレドニゾンにおいてのみやや減少の傾向を見出した。

淋巴球遊走速度は3時間では本患者の場合殆んど遊走をみないので培養6時間以後の遊走速度について検討したが、この場合も全般に著るしく低下しているため抗白血病剤添加による有意の差は殆んどみられなかつた。

4) 慢性淋巴球性白血病 (2例, 表 10, 11, 12, 図 7, 8)

本症は例数不足のため2例についてのみ検討した。いずれの抗白血病剤添加によつても骨髓の増生は抑制されるがプレドニゾン、コーチゾン等のホルモン剤及び6MPによつて比較成長価は強く低下し

表10 慢性淋巴球性白血病・比較成長価 (2例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		3.3	5.1	8.3	12.6
ア ザ ン		2.7	4.1	6.6	10.1
6 MP		2.7	4.0	6.4	6.9
T-431 L		3.1	4.1	5.7	9.8
ACTH		2.6	4.7	5.7	7.6
コ ー チ ゾ ン		2.6	4.1	5.4	6.2
プレドニゾン		2.5	3.8	5.0	5.9

表11 慢性淋巴球性白血病・密度指数 (2例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		241	220	238	215
ア ザ ン		223	217	204	201
6 MP		207	196	199	196
T-431 L		221	212	211	203
ACTH		210	212	191	191
コ ー チ ゾ ン		205	195	187	182
プレドニゾン		209	207	176	190

表12 慢性淋巴球性白血病・淋巴球遊走速度 (μ/m) (2例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		—	3.2	1.3	0.8
ア ザ ン		—	2.7	1.4	1.2
6 MP		—	2.1	1.5	1.1
T-431 L		—	2.2	1.3	0.9
ACTH		—	2.9	1.5	0.8
コ ー チ ゾ ン		—	3.1	1.1	1.0
プレドニゾン		—	2.0	1.1	0.7

図7 慢性淋巴球性白血病比較成長価 (2例平均)

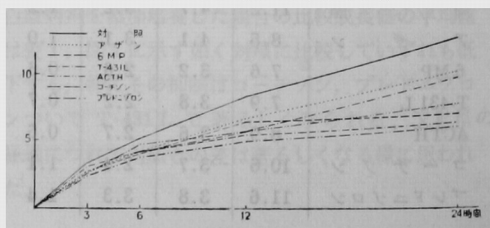
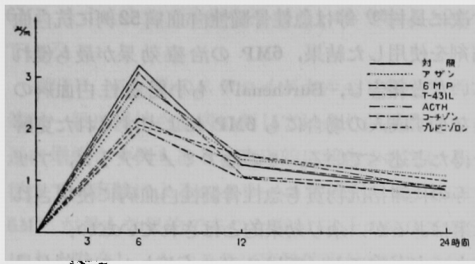


図8 慢性淋巴球性白血病リン球遊走速度(2例平均)



ついで ACTH, T-431 L の順で低下する。

本症の場合も細胞の密度指数は諸種抗白血病剤添加により対照との間に殆んど差がみられなかった。

リン球の遊走速度は全般に非常に低下しているため薬剤の添加による差は見出されなかった。

5) 単球性白血病 (5例, 表 13, 14, 15, 図9, 10)

表13, 図9に示す如く本症の骨髓増生はプレドニゾン, 6MP により甚だ著明に抑制され, 6時間以後は殆んど組織の増生をみなくなる。ついでコーチゾンにより比較成長価は低下するがアザン, ACTH, T-431 L 添加では殆んど影響をうけなかった。

細胞の密度指数はプレドニゾン, 6MP によりやや低下の傾向を認めるも他の薬剤では対照との差をみなかつた。

表13 単球性白血病・比較成長価 (5例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		2.4	4.2	5.0	7.2
ア ザ ン		1.6	3.4	4.7	6.5
6 MP		0.8	1.1	1.4	1.5
T-431 L		2.0	3.9	5.4	6.2
ACTH		1.5	3.1	4.4	6.2
コ ー チ ゾ ン		1.1	1.6	3.0	3.9
プレドニゾン		1.0	1.2	1.3	1.4

表14 単球性白血病・密度指数 (5例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		241	230	238	211
ア ザ ン		229	215	204	195
6 MP		201	198	199	170
T-431 L		235	219	211	207
ACTH		225	209	191	186
コ ー チ ゾ ン		215	220	187	180
プレドニゾン		198	191	176	165

表15 単球性白血病・単球遊走速度 (μ/m)
(5例平均)

薬剤	時間	3	6	12	24
対 照		6.0	5.1	3.8	2.1
ア ザ ン		4.8	4.2	2.9	1.4
6 MP		1.1	0.9	0.7	0.5
T-431 L		4.2	4.3	2.1	0.8
ACTH		4.2	3.8	2.7	1.4
コ ー チ ゾ ン		5.7	3.9	2.1	1.0
プレドニゾン		4.0	3.7	2.1	1.2

図9 単球性白血病比較成長価 (5例平均)

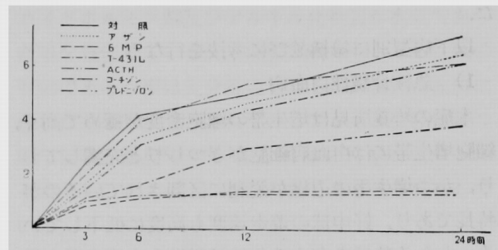
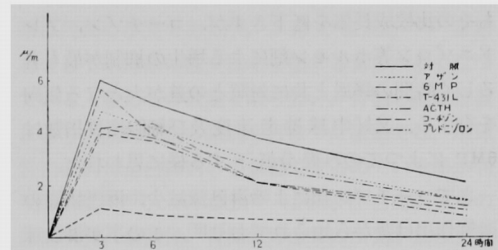


図10 単球性白血病単球遊走速度 (5例平均)



単球の遊走速度は6MP添加により極めて高度に低下するが, その他の抗白血病剤によつては余り影響をみなかつた。

4. 総括並び考按

白血病治療の歴史は比較的新しく, 1865年に Lissaur⁴⁹⁾ が慢性白血病の治療に砒素剤を用いたのが嚆矢である。ついで1900年代に至り Senn がX線照射を慢性白血病の治療に用い, 以後X線療法は重要な位置を占めるに至つた。しかし第二次大戦後における抗癌剤の発展は白血病の治療面にも著るしい進歩をもたらした。即ち1946年 Paterson⁶⁴⁾ により効力を認められたウレタン, 次いで急性白血病の化学療法として始めて用いられたナイトロジェンマスタードの発見に始まる一連のアルキル化物質, 又一方においてアミノプテリン, アザン, 6MP 等の

代謝拮抗物質、更にホルモン剤として ACTH、コーチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン等、又分裂族であるコルヒチン族、その他放射性同位元素 P^{32} 、 CO^{60} 或いは抗生物質等が續々として現われてそれぞれ特性ある薬効作用を示している。さてこれら多種類の抗白血病剤の中、如何なる薬剤が如何な種類に最も有効であるかという事は臨床家にとつて重要かつ興味深いところである。この点私の行なつた各種白血病患者の胸骨骨髓培養に諸種抗白血病剤を添加した実験は、骨髓の増生面積、細胞密度指数、細胞遊走速度等の観察によりこれら各薬剤の使用選択に関して或る程度の基準を与える事が出来た。

以下病型別に総括並びに考按を行なう。

1) 急性骨髓性白血病

本症の培養所見は増生帯の細胞密度が極めて高く、細胞増生帯には白血病細胞がぎつしりと充満しており、かつ増生帯の辺縁が鋭利に区劃されているのが特長であり、好中球の遊走速度も高度に低下している。かかる特長を有する急性骨髓性白血病患者の骨髓培養に抗白血病剤を添加した場合、いずれの薬剤もその比較成長価を低下さす、コーチゾン、プレドニゾロン等ホルモン剤による増生の抑制が最も著るしく時間の経過と共に対照との差が大となる傾向を有する。又好中球遊走速度及び細胞密度指数は 6MP によつてのみ幾分低下する様に思われた。

さてコーチゾン類による淋巴球減少、淋巴組織の融解作用は昔から知られており¹⁶⁾、この事が淋巴球性白血病治療の最初の動機になつたのであるから²²⁾、当初はこれらホルモン剤は淋巴球性白血病に限つて有効とされていたが、その後急性の骨髓性白血病にも充分有効な事が多くの臨床家により立証されている⁹¹⁾²³⁾²⁸⁾⁴⁵⁾。ホルモン剤の淋巴球性以外の白血病に対する作用機序は今日なお不明の点が多いが、日比野²⁸⁾、石川⁸⁰⁾等は、アミノ酸及び核酸代謝に著明な影響を与え、又ホルモンとしての作用以外に腫瘍細胞に対する細胞毒としての直接作用も有すると述べている。日比野²⁴⁾、木村⁴³⁾、梅原⁸⁵⁾等は慢性白血病にはアルキル化物質が、急性白血病にはステロイドホルモン及び代謝拮抗物質が優れた効果を示すと臨床上の症例より述べている。ホルモン剤の急性骨髓性白血病に対する効果の中で最も著明な事はその臨床症状の改善即ち出血性素質、発熱、食慾不振、全身違和感等に対する効果であるが、血液学的にも末梢血液像及び骨髓像に改善を生ずるとされてい

る。

次に長村⁵⁸⁾等は急性骨髓性白血病 52 例に抗白血病剤を使用した結果、6MP の治療効果が最も優れていたと報告し、Burchenal¹⁷⁾ も小児急性白血病のみならず成人の場合にも 6MP によりすぐれた寛解を得たと述べている。その他アミノプテリン、アザン等の代謝拮抗物質も急性骨髓性白血病に使用された事はあるが、余り効果的とはされていない。

さて本実験においてはステロイドホルモン剤が最も有効で次いで 6MP が有効である事が示されているので、以上の臨床的事実に対して、基礎的裏付けが得られたわけである。

2) 慢性骨髓性白血病

本症の患者骨髓を培養すると急性白血病に特有な細胞密度の高い辺縁が鋭利に区劃された増生帯の周囲が、更に細胞密度の低い成熟細胞からなる部分によつて取り巻かれており、いわゆる二重増生帯を形成しているのが認められる。又好中球の遊走速度も著るしく低下している。本患者の骨髓増生は 6MP 添加により極めて著るしく低下し、12 時間以後には殆んど細胞の増生をみていない。ついでプレドニゾロンにより強く抑制されている。細胞密度指数も又 6MP によつてのみやや減少の傾向を示し、好中球の遊走速度は 6MP、T-431 L により減退の傾向をみた。これらの実験成績より慢性骨髓性白血病には添加薬剤中 6MP が最も有効ではないかと推定される。さて、慢性骨髓性白血病には最近専ら細胞分裂毒に属するナイトロミン、テム、デメコルチン、マイレラン等が使用されており²⁸⁾³⁰⁾⁴³⁾⁶³⁾、就中マイレランの本症に対する作用は甚だ緩慢にその効果を示し、血液像も正常化し副作用もみられず、薬剤耐性もみられない最良のものとされているが、これらのアルキル化物質については教室の鍋島⁵²⁾が添加実験を行ない、比較成長価、細胞密度指数、好中球遊走速度のいずれもが、ナイトロミン及びマイレランによつて強く影響をうけるが、テム及びデメコルチンでは余り変化をみなかったと報告している。

しかしながな茂島⁵⁰⁾等は専ら急性白血病にのみ有効として使用されてきた 6MP が、慢性骨髓性白血病にも極めて顕著な効果、即ちマイレランに劣らない緩解を示し、かつ 6MP が一つの代謝拮抗物質である事よりマイレラン等の細胞毒性物質と全く異なつた作用機序を有しているため、特に意義を有するものであると発表した。木村等⁴⁴⁾も 6MP は急性白血病のみならず慢性白血病にも著効を呈し、殊

に慢性症の急性転化が疑われる症例においては 6MP を中心として治療を行なうべきであると述べている。

ACTH, その他のステロイドホルモン剤やアザン等は一般に慢性白血病に対しては余り効果を有さず、逆に増悪す例もあると臨床的に報告されている。従つて本実験によるスクリーニングテストにおいて、6MP が最も効果的であつた事は以上の臨床的事実によく附合し、かつそれに実験的裏付けを与え得たものである。

3) 急性淋巴球性白血病

本症の骨髓培養所見は急性骨髓性白血病と全く同様の特長を示す。即ち増生帯は極めて稠密な細胞密度を有し、かつその辺縁が鋭利に区劃された所見を呈する。本症は近年成人においてもそれ程稀でない事が多くの学者によつて立証され、白血病全体の 1 ~ 2 割を占めるとされている²⁸⁾²⁹⁾⁴²⁾⁷⁵⁾⁸⁸⁾。さて本症患者の骨髓培養に抗白血病剤を添加した場合プレドニゾンによつてその細胞増生は最も強く抑制され、ついで ACTH, コーチゾン等のホルモン剤で低下を強くみている。代謝拮抗物質であるアザン, 6MP, T-431 L 等では余り対照と比べて顕著な差がみられず、細胞密度指数、遊走速度はいずれの薬剤によつても余り変化を生じなかつた。この事から本症にはプレドニゾンを始めとするホルモン剤が有効なのではなからうかと推定される。副腎皮質ホルモンが血液中の淋巴球を減少さす事は周知の事実であり、その原因としては、淋巴球の Mitosis の阻止、淋巴球の融解、循環血中への淋巴球流入の減少等が考えられており⁶⁵⁾⁶⁶⁾⁸³⁾、又反面末梢血中の好中球の増加を来す事も多数の実験例から認められているところである¹²⁾⁷²⁾。これらの事実より副腎皮質ホルモンが当初淋巴球性白血病に用いられる動機となるに至つた。即ち 1944 年 Dougherty & White⁸⁹⁾、ついで Rosenthal⁷²⁾ 等により本剤が有効な事が立証され、Wintrobe⁹⁰⁾ も急性淋巴球性白血病にはステロイドホルモンが極めて効果的であると報告している。その他本症には 6MP 療法も有効な事が多くの人々によつて述べられている²⁶⁾⁸⁰⁾⁴⁴⁾。本実験によるとホルモン剤の有効なる事は臨床例に対して裏付けを与える事が出来たが、6MP についてはその効果はスクリーニングテストでは明らかにホルモン剤に比べて劣ると思われる結果をうる事が出来た。

4) 慢性淋巴球性白血病

本症の培養所見は慢性骨髓性白血病の場合と同じ

増生様式を呈す。即ち細胞密度の高い辺縁が鋭利に区劃された増生帯の周囲を、細胞密度の低い成熟細胞からなる部分によつて取りまかれた二重増生帯を形成する。本症は欧米と異なり日本においては極めて少ないとされており²⁷⁾、本実験も僅か 2 例について行なわれたにすぎず、従つて結論を出す事は無理の様であるが、比較成長価はプレドニゾン、コーチゾン及び 6MP によつて最も低下し、ついで ACTH, T-431 L 等で抑制をみている。まず Dameshek¹⁸⁾ が始めてコーチゾンを慢性淋巴球性白血病に使用し或る程度の効果をうる事が出来たと述べてるが、本邦でも脇坂⁸⁰⁾、河北⁴²⁾ 等が本症にはステロイドホルモン剤及びアルキル化物質が有効であつた事を報告している。本添加実験でもホルモン剤の有効であろう事は充分推定しうるが、慢性白血病に優れた効果を示すとされているアルキル化物質については教室鍋島⁶²⁾ が、私と同様の実験によりナイトロミン、テスパミン等が有効である事を報告している。

5) 単球性白血病

本症の帰趨については現今なお多くの異論のある事は周知の事実であるが、本邦では天野¹²⁾³⁾ を始めとして単球系の独立性を主張するものが多くなつている。私たちの教室で取り扱い、骨髓の組織培養により白血病細胞の鑑別を行なつた結果では、単球性白血病は全白血病の半数近くを占めている事が判明した²⁷⁾⁶⁸⁾⁸⁷⁾。平木教授²⁷⁾ は単球性白血病はその臨床所見、血液像、骨髓像等全ての所見が急性白血病と慢性白血病の中間を示すものであり、かつ骨髓組織培養の増生帯所見は略々急性白血病に類似しており、如何に経過遷延せるものでも慢性白血病型増生様式を示さない事より、本症は急性、慢性の二者に区分せず両者の中間にその位置を定めるべきであると述べておられる。さて本症の骨髓培養に抗白血病剤を添加せる場合プレドニゾン、6MP の両者によつて極めて高度に組織の増生は抑制されている。就中本症はプレドニゾンと 6MP の両者を混合したものを添加した場合に最も著しい低下をみる様である。コーチゾンによつても幾分抑制傾向を見出しているが、ACTH, T-431 L では殆んど差をみない。細胞の密度指数、単球遊走速度も 6MP, プレドニゾンにより低下をみている。

単球性白血病の治療に関しては多くの報告があるが良好なる成果をあげているものは少ない。Wintrobe⁹²⁾、Burchenal⁸⁾、Stirgis⁷⁹⁾、Witts⁹³⁾

Taylor⁶²⁾, Haut⁶²⁾, Reisner⁶⁷⁾ 等は本症にコーチゾン, ACTH を応用して無効であつたと述べ, Rosenthal⁷²⁾, Reisner⁶⁷⁾, Rosenberg⁷⁰⁾ 等はステロイドで増悪した症例を認めている。Damesheck¹³⁾ はコーチゾン, ACTH の効果には長期間に亘る大量投与が必要なる事を示唆しているが, プレドニゾロンがコーチゾンに代つて長期間大量に使用しうる事から, この新合成ステロイドの治療効果は興味のある問題となつた。

又 Burchenal⁸⁾, Fountain²⁰⁾, 平木²⁸⁾ 等は本症が 6MP の投与により寛解した例を報告している。細田³¹⁾ は本症には代謝拮抗物質である 6MP とステロイドホルモンの併用が極めて効果的であつた例を発表している。さて本実験においては 6MP とプレドニゾロンの併用が極めて効果的であり, ついで 6MP, プレドニゾロン単独の使用が有効と思われる結論を得ており, 初めて本症に対する明確なる治療指針を得る事が出来た。

5. 結 論

各種白血病患者の骨髓培養を行ない, それに各種抗白血病剤を添加して, 比較成長価, 各種白血病細

胞の密度指数及び遊走速度を測定し, これら薬剤の白血病骨髓に及ぼす抑制効果についてのスクリーニングを行ない, 当該患者に最も適応せる薬剤の使用選択に供せんとした。その結果急性骨髄性白血病にはコーチゾン, プレドニゾロン, 6MP の順に, 慢性骨髄性白血病には 6MP ついでプレドニゾロンが, 急性淋巴球性白血病にはプレドニゾロン, ACTH, コーチゾンの順に, 慢性淋巴球性白血病にはプレドニゾロン, コーチゾン, 6MP の順に, 単球性白血病にはプレドニゾロン, 6MP の順に白血病細胞増生の抑制効果が強い事が判明した。

拙筆するに当り終始御懇篤なる御指導, 御校閲を賜つた恩師平木教授, 大藤助教授に深く感謝致します。

なお本稿の要旨は第20回日本血液学会総会において発表した。

Studies on Anti-leukemic Chemical Agents

— By the Bone-Marrow Tissue Culture —

II. The Effects of Anti-leukemic Chemical Agents on the Bone-Marrow Tissue Culture of Various Leukemic Patients

By

Shiro Sato

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

At first the author performed the bone-marrow tissue culture of various leukemic patients with addition of several antileukemic agents, and observed the relative growth rate, the cell density, and the wandering velocity of the cells, and then conducted the screening of these chemical agents for their inhibitory effects on leukemic marrow, and attempted to select the drugs most suitable for each case and obtained the following results.

In acute myelogenous leukemia the inhibitory effect was found to be in the descending order of Cortisone, Prednisolone, and 6MP; in chronic myelogenous leukemia it was in the order of 6MP, and Prednisolone; in acute lymphocytic leukemia it was Prednisolone, ACTH and Cortisone; in chronic lymphocytic leukemia Prednisolone, Cortisone and 6MP; and in monocytic leukemia Prednisolone and 6MP.