骨 髄 性 白 血 病 の 治 療 経 験

関 西 医 科 大 学 第 一 内 科

大久保 滉, 楠野弥与子, 岡本 緩子, 今西二三男

Some Experiences on the Treatment of Myeloic Leucemia

Hiroshi Ôkubo, Yayoko Kusuno, Yuruko Okamoto, Fumio Imanishi

1st Department of Internal Medicine, Kansai Medical School.

緒 言

次々と新しい抗癌剤の出現と共に、近年白血病の化学療法は著しく進歩し、これら薬剤の適当な選択によつて、より長い寛解期間をもたらし得る様になった。私達は最近、骨髄性白血病の3例に、種々の化学療法を試みたので、その治療経過について報告する。

〔症例1〕

43才男子、会社員、慢性骨髄性白血病

立ちくらみ、腹部膨満を主訴として、昭和32年10月15日入院した。

家族歴：血液疾患なし。

既往歴：昭和19年外地でマラリア、栄養失調にかかり、塩酸キニーネを使用、その頃より顔色蒼白となつた。昭和21年内地に帰つてからも半年位発熱発作あり、塩酸キニーネを使用していた。

現病歴：昭和32年春、咳嗽喀痰あり、風邪と思つて某医を訪れたが、その際脾腫を指摘された。その頃より下腹部膨満感あり、疲れ易く、体動にて心悸亢進あり、9月頃より右脚の浮腫、腹部膨満強くなり、立ちくらみを来し、開業医にて加療せるも軽快せず、10月15日本院に入院した。

現症：体格中等、栄養不良、皮膚粘膜蒼白、右脚浮腫高度、脈搏80、整、淋巴腺腫脹を認めず。心濁音界左右に拡大し、心基部に収縮期性雑音を聴取す。肺部異常なし、腹部は著明に膨隆し、腹水を認め、脾腫高度で右は臍をこえて右乳線上に至り、下方は恥骨及び腸骨に達する。硬度硬、圧痛なし。肝は二横指触知し、少々硬、圧痛なし。

入院時検査成績：血清ワ氏反応陰性。

血清肝機能検査—MG 5倍、CoR₇ルゴール反応(+), 高田反応(+), ヒーマンス—ファンデンベルグ氏反応(-), 血清蛋白量7.0%,

尿—蛋白(-), ウロビリノーゲン(+), 他に異常なし、

便—潜血反応(+), 鉤虫卵(+).

血液検査所見—血色素値 34%, 赤血球数 182万, 白血球数472,000, [好中球97.2%, (幼若顆粒系細胞前骨髄球より、後骨髄球まで70.8%,) 好酸球 1.2%, 単球 0.2%, 淋巴球 2.4%, プラズマ細胞 0.2%, 平均核数 0.024]

粒球数 9,900, 出血時間 2分, 凝固時間 9分30秒, 網状赤血球49%, Coombs Test (-), 白血球凝集反応(-), 骨髄有核細胞数435,600, 骨髄芽細胞2.6%.

治療経過：

1) 先ず10月22日より11月21日迄、隔日に100ccのO型輸血と共に Myleran (マブリン散) 1日 10mg 毎日内服、計300mg使用により白血球数は47万から漸次減少し、脾腫軽快、中止後2週まで白血球数の減少は持続し、19,700となり、その後緩慢な増加傾向を示した。この頃より黄疸(MG 60倍)が出現したが、治療により漸次軽快した。(表1) 当時血清高田反応(卅), ヒーマンス—ファンデンベルグ直接反応(+), Coombs Test(-)で、この黄疸は実質性黄疸と考えられる。

2) 次に、本年1月29日より Carzinophilin 1日5,000単位、隔日静注し、4日目で白血球数は83,600から急激に18,600に減少したが、再び黄疸(MG 32倍)出現のため中止、3日後より再び白血球数は増加し、約1ヶ月後79,000となつた。(表2)

3) 次で、3月9日より Demecolcin 1日3mg, 計45mgを内服させ、続いて1日5mgの静注に変更、4月8日まで総計95mg使用、白血球数は中止後2週まで減少を続け、4,700となつた。その後又黄疸(MG 50倍)出現せるも、治療により間もなく軽快した。(表3)

4) 約2ヶ月後、白血球数は69,000となつたので、6月2日より Nitromin 1日50mg 隔日静注、8月1日まで、計550mg使用し、白血球数は4,100となり、その後の増加は極めて緩慢で、約2ヶ月半現在、白血球数は21,000で経過観察中である。(表4)

表 I

表 I

表Ⅲ

表Ⅳ

骨髓像では、当初骨髓母細胞及び骨髓芽球の増多が著明であつたが、Myleran 使用により著明に改善され、その後寛解時以外には再び骨髓芽細胞の増加が見られたが、Carzinophilin, Demecolcin, Nitromin, 使用毎に正常に近づいた。尚 Demecolcin 使用時には他の薬剤使用時よりも分割像が多く見られた。

〔症列Ⅱ〕

29才 女子、銀行員、慢性骨髄性白血病
家族歴、既往歴に特に血液疾患を思わせるものはない。

現病歴：生来健康であつたが、昭和31年3月30日、突然上腹部に激痛発作あり、蛔虫症の疑いで治療せるも軽

快せず、その後1日数回の疼痛発作あり、一般状態不良のため4月4日某外科病院にて胃穿孔の疑ありとして開腹術を受けたが、胃には異常を認めず、肝臓に小壊死嚢を発見され、切除、その後経過良好であつたが、手術当時血液検査で白血球数30万を算え、輸血及びNitromin 300mgの治療を受け31年4月26日本院に入院した。

現症：体格、栄養中等、皮膚、粘膜に軽度の貧血あり、脈搏80、整、緊張良。淋巴腺腫脹認めず。心濁音界正常、心音清。肺部異常なし。腹部は全般に軽度の膨隆あり、上腹部中央に手術創、周辺硬結を認める。腹水なし。脾左季肋下4横指触知、硬度硬、表面滑沢、圧痛なし、肝腫脹を認めず。

検査成績：血清ワ氏反応一陰性。

血清肝機能検査—MG 6 倍、CoR_s(4)、高田反応(—)、ヒーマンス・ファンデンベルグ氏反応(—)。

尿—ウロビリノーゲン(+)、その他異常なし。

便—異常なし。

血液検査所見—血色素値60%、赤血球数389万、白血球数7,750〔好中球78.2%、(幼若顆粒系細胞前骨髓球～後骨髓球36.6%、)好酸球1.6%、好塩基球1.6%、単球14.6%、淋巴球4.0%、平均核数0.74〕

栓球数112,810、出血時間7分、凝固時間開始8分、完了18分。

骨髓有核細胞数438,400、骨髓芽細胞2.4%、幼若顆粒系細胞41%。

治療経過：

1) 入院後3週で白血球数48,100となつたので、先ずUrethane 1日2.0gr内服せしめたが、1週後尚57,300となり、1日3.0grに増量せるも、却つて101,600に増加したため、入院7週目よりNitromin 1日50mg毎日静注、計400mgで13,950となり、中止2週後5,000となり、3週目より漸次緩慢に増加の傾向を辿り、2ヶ月後約50,000となる。

2) 8月27日より再びNitromin 1日50mg毎日静注、計500mg使用、白血球数16,300で中止、2週後5,000となり、3週目より再び増加の傾向がある。(表5)

3) 約80日後白血球数51,800となつたので、次にCarzinophilin 1日5,000単位毎日静注、計6万単位使用し、白血球数6,960となり、3週後より極めて緩徐に増加の傾向を辿つた。

4) 約4ヶ月20日後、漸く白血球数34,100となつた為、再度Carzinophilin 1日5000単位使用せるも、軽度の悪心、食慾不振あるため2万5千単位で、白血球数11,600で中止した。(表6)

5) 次に3ヶ月後、白血球数46,700より、6-Mercaptopurine (Leucärin 散) 1日50mg11日間使用し、一時31,300に減少したが、再び44,800となつたので、引続き1日100mg、計3週間1.5gr使用、白血球数38,700で中止し、経過観察したが、4週後13,000となり32年10月28日退院した。(表7)

6) 以後引続き通院でNitromin 1日50mg隔日静注500mg、その後45日の寛解の後、白血球数62,700のた

表 V

表Ⅵ

表Ⅶ

め、再び Nitromin 1日50mgを隔日静注するも、悪心あるため300mgで中止し、約50日の寛解の後三度 Nitromin 使用400mgで約2ヶ月の寛解を得た。(表8)

7) 次で8月12日より Thio-Tepa (Tespamin) 1日5mgの隔日筋注を続け、計110mg使用、以後極めて緩慢に増加したが、11月現在なお漸く38,000で経過観察中

である。(表9)

骨髄像では、寛解期には骨髄芽球、幼若顆粒系細胞(前骨髄球～後骨髄球)の減少、赤芽球系の増加を認めた。

〔症例Ⅲ〕

51才 女子、主婦、亜急性骨髄性白血病

表Ⅶ

表Ⅷ

主訴：全身倦怠

4年前肋膜炎に罹患した他、家族歴、既往歴に特記すべきものはない。

現病歴：昭和32年夏頃より顔色少々蒼白と云われていたが、その他自覚症状なく経過していたが、本年初め頃より全身倦怠感強く、諸検査を受けたが異常なしと云わ

れた。4月頃より歯齦出血を来し、歯科医より血液検査をすすめられ、他医により当時白血球数55,000と云われて投薬を受けたが軽快せず、33年7月19日入院した。

現症：入院時栄養不良、皮膚粘膜蒼白、脈搏90、整、緊張良、心濁音界正常、心音清、肺部異常なし、腹部は肝腫脹2.5横指、少々硬、圧痛あり、脾は1横指触知、

硬、浮腫認めず。

検査成績：血清肝機能検査—MG 5 倍， CoR_{25} ，「ルゴール反応（-）」，高田反応（-），血清蛋白量6.6%。

尿—蛋白（+），沈渣に赤・白血球1視野に5～6ヶ認める。

便—異常なし。

血液検査所見—血色素値32%，赤血球数146万，白血球数15,800〔好中球4%，好酸球0，淋巴球27.5%，単球様細胞54%〕

栓球数42,000，出血時間3分30秒，凝固時間開始4分完了6分，Coombs Test（-），栓球凝集反応（-），

骨髓有核細胞数392,000，骨髓芽細胞6.8%，赤芽球系細胞15.6%，幼若顆粒系細胞（前骨髓球より後骨髓球まで）68%。

治療経過：

入院時白血球数15,800で，単球様細胞を多数認め，一応単球性白血病の疑いをもつたが，貧血著明のため7月22日より毎日O型輸血100cc施行し，経過観察中，入院9日目より白血球数269,000となり，好中球70.5%，骨髓系幼若細胞の増加を認めた為，骨髓性白血病と診断し，7月30日より Nitromin 1日50mgを毎日静注し，

白血球数は1週後一旦329,000となつたが，その後減少し，10日後141,000となつた。8月4日頃より性器出血，齒齦出血，及び全身の皮下出血を来したので，Nitromin 500mgで中止し，以後 Predonin 1日15mg，Urethane 1日3.0grの内服に変更して出血は殆んど消失したが，8月23日，入院36日目に急に意識不明となり，発熱42.0℃に及び遂に死亡した。血小板数は，入院当時42,000であつたが，8月4日頃より28,800となつて，前述の出血を来し，以後更に14,400と減少した。おそらくそのために脳出血を来したものと考えられる。（表10）

総括並びに考察

以上，慢性骨髓性白血病2例及び亜急性性骨髓性白血病1例につき，諸種抗白血病剤を使用し，その効果を観察した。

亜急性性の1例は，Nitromin 使用中出血素質増強して死亡したが，他の慢性の2例につき，使用薬剤の量と寛解期間を表示すると，11表の如く，Urethaneを除き，何れの薬剤でも概ね1ヶ月以上の寛解を得ている。第1例では Nitromin が最も長く，第2例では Carzinophilin が最も長い寛解期を示している。

好酸球，淋巴球の変動をみると，2例共治療により概ね好中球に伴つて減少し，寛解期には増加する傾向を示した。（表12，13，14）

栓球数は第1，2例共 Carzinophilin，Nitromin の使用中減少し，中止後増加しているが，第1例の Myleran，Demecolcin では，むしろ上昇している。（表15，16）

副作用としては，第1例では Nitromin 以外の薬剤を使用した後に黄疸を来したが，之は実質性黄疸と考えられ，短期間で軽快した。又 Demecolcin 使用中全身皮膚掻痒感，口唇周囲炎，足趾部の知覚異常を一時的に認めた。尚この薬剤では，好中球の核崩解像が著明にみられ，骨髓像で赤芽球の増加が認められた。初め内服45mgで白血球数は97,000から39,800となつたが，平均核数は0.55より使用10日目に1.03となり，その後内服を続けているのに0.47となつたのは，この薬剤は耐性になり易い事を意味するのもかも知れない。その後内服を静注に変更，50mgで白血球数6,400，平均核数1.55となつた。他の薬剤では平均核数はすべて増加している。Myleran Carzinophilin，Nitromin では特に副作用を認めなかつた。

第2例では，何れも使用量が少いためか，Carzinophilin，Nitromin の再度使用時に軽度の悪心と

表X 亜急性性骨髓性白血病 女 51才 萩○

表Ⅺ 各薬剤による寛解期間

薬剤名	使用量	第1例	第2例
Nitromin	1日 50mg 隔日静注 計 300mg		50日
	毎日静注 計 400mg		60日
	隔日静注 計 500mg		45日
	毎日静注		80日
	隔日静注 計 550mg	2ヶ月以上	
Myletan	1日 10mg 毎日内服 計 300mg	2ヶ月	
Demecolcin	1日 3mg内服 1日 5mg静注 計 95mg	2ヶ月	
6MP	1日 50~100mg 毎日内服 計 15gr		1ヶ月
Carzinophilin	1日 5000単位 隔日静注 計 2.0万単位	1ヶ月	
	〃 計 2.5万単位		3ヶ月
	〃 計 6.0万単位 毎日静注		4.6ヶ月
Thio-Tepa	1日 5mg 隔日静注 計 110mg		1ヶ月以上

表Ⅻ 治療による淋巴细胞の実数及び%の変動

食慾不振を訴えた他には、特別の副作用は認められなかった。

結 語

慢性骨髄性白血病の化学療法を中心をなす薬剤は、一

般にアルキル化剤と呼ばれる三系統の物質 (NM 系化合物, Etylene imine 化合物, Sulfon 酸 Ester 化合物) であるが、その他 Antimetabolites (6MP), 細胞分裂毒 (Demecolcin), Antibiotics (Carzinophilin) も広く使用されている。私達は3例の骨髄性白血病に対して、これ

表XⅢ 淋巴球の変動

表XⅣ 好酸球の変動

ら種々の薬剤を比較使用してみた。何れも一長一短あり、又症例による差もあつて優劣はきみにくいが、大体1ヶ月以上の寛解期を得た。

多数の化学療法剤が使用される様になつた現在、より長く、よりすぐれた寛解を維持するために、特に治療が長期間に亘る場合には、薬剤の耐性の問題と、急性転化の注意が必要と考えられるので、今後或は、種々の抗白血病剤の併用療法も試みて、続いて経過を観察してゆきたいと思つている。

(本論文の要旨は日本内科学会第36回近畿地方会に於て発表した。)

参 考 文 献

- 1) 日比野：日血会誌，18：442，1955
- 2) 日比野：綜合臨牀，5：208，1956.
- 3) 日比野他：綜合臨牀，7：185，1958.
- 4) 日比野他：綜合臨牀，7：95，1958.
- 5) 木村他：最近医学，11：1826，1956.

表X V 治療による粒球及び好酸球の変動 慢性骨髄性白血病 45才 田中

表X VI 治療による粒球数の変動 慢性骨髄性白血病 29才 女

6) 木村他：日本臨牀，15：951，1957.

7) 木村他：診断と治療，8：35，1958.

8) 脇坂他：実験治療，3：287，1956，別冊.

9) 千田他：日本臨牀，6：14，1956，別冊.