「ナイトロジェンマスタード」による慢性骨髄性 白血病治験の 1 例

A Case of Chronic Myelogenic Leukemia Cured by Nitrogen
Mustard

日本醫科大學第一醫院内科學教室 (主任 赤木勝雄教授)

井戸 一郎 ・ 鎌田 為夫 ・ 鍵田 義男

Ido Ichiro Kamada Tameo Yarita Yoshio

近年白血病の治療に「ナイトロジェン、マスタード」が用いられるに至つたが、幸い今回慢性骨髄性白血病に於て從來報告されたよりも大量に使用することにより而も何等副作用もなく見るべき効果を認めたのでここに報告する。

症例 北〇盛〇、42歳男、自動車運転手

家族歴 遺傳的素因なし。

既往歴 20歳頃より時々齒齦出血あり。32歳の時淋菌性尿道炎に罹患した

現症歴 昭和 25 年 10 月上旬頃特別の原因なく次第に顔色蒼白となり全身倦怠感及び睡眠障礙に氣付く。昭和 26 年 1 月中旬頃より腹部の膨滿に氣付き蹲んだり過食すると左季肋部の膨滿及び壓迫感が強いが、食慾は普通にある。2 月中旬には前蹲み及び運動により心悸亢進及び呼吸促迫し 2 月下旬顔色蒼白が一層強くなり仕事をするのに骨が折れるやうになる。3 月上旬には仕事をして家に歸ると下肢に軽度の浮腫あるに氣付く様になる。3 月中旬入浴中左季肋部に腫瘍があり臍を越しているのに始めて氣付いたが自發痛及び壓痛はない。尚時々耳鳴及び顔面に浮腫が現はれる様になり何となく疲勞感が強くなつたので 4 月上旬本院に來院し貧血、肝腫張及び巨大脾腫の理由追及の目的で 4 月 14 日に入院した。

主訴 左季肋部の腫瘍及び同部の壓迫感。

入院時所見 體格中等度栄養は悪くないが顔色蒼白で全身皮膚及び眼瞼結膜も蒼白貧血性であるが、皮下出血色素沈着等はなく口腔粘膜は正常で扁桃腺腫脹はない。體溫 37.1°C 脈搏毎分多少速、舌は乾燥し薄き舌苔あり、頸部に淋巴腺腫脹もなく其他何れの場所にも淋巴腺の腫脹は認めない。尚右眼底に視神經束の附近に五ヶ所の小出血斑及び所々に萎縮と色素沈着を認めた。又兩眼に視野狹窄を認めた。胸部打診上左側胸

部短調でトラウベ氏半月部消失し、呼吸音弱くラ音は聴取されない。心界正常心音稍々不純にして第二肺動脈音が強く亢進す。腹部は一般に可成り膨隆し肝は右乳線上肋骨弓から 2 横指觸知し硬度稍々増加し表面平滑縁は稍々鈍にして壓痛なし。脾は下界が中腹部及び下腹部の中間右界は臍を越え右副胸骨線上にあり表面平滑で縁は鈍で稍々壓痛あり。兩下肢には軽度の浮腫を認める外其他の異常を認めない。

臨床検査所見 末梢血液像は赤血球數 273 萬血色素 52 (ザーリー) 色素數 1.2 網狀赤血球 22%。粒球 55% 萬白血球數 32 萬 6 千塗抹標本では赤血球の大小不同、多染性のもの及び正常赤芽球が可成り認められた。即赤血球系の再生機能現象が著明に認められ白血球百分率では表の如く骨髓芽球、前骨髓球、骨髓球等種々の幼若型を認めた。骨髓穿刺により得た骨髓液の百分率も末梢血液の百分率に類似して骨髓細胞の増加を認めた。出血時間は 7 分 30 秒凝固開始時間 8 分完結 30 分で、血清蛋白量 6.5% 血液粘稠度 1.7 アルブミン グロブリン比 0.66 赤血球沈降速度 1 時間値 11 耗赤血球抵抗最大 0.3%、最小 0.42%、血清食鹽量 0.78% 血液寒天培養検査陰性ワッセルマン反應陰性で、尿所見蛋白痕跡ベンス、ジョンス蛋白陰性、糖反應陰性、ウロビリノーゲン陰性、沈渣に赤及び白血球僅少認められる外特記すべきものなし。尿所見、潜血反應陰性、蠕蟲卵及び原蟲陰性、以上の所見より慢性骨髄性白血病と診斷した。

入院後の経過 24/Ⅳ (入院後 11 日目) より 2 日間隔でナイトロジェン、マスタード (N.M.) 5mg を 40cc の 20% 葡萄糖に溶解し極めて緩徐に靜注し使用期間中特別な副作用は認められなかつた。26/Ⅳ N.M. 5mg 注射後 3 日目白血球は 27.69 萬となり骨髓芽球の減少を認め、12/Ⅴ N.M. 總量 30mg 注射後 3 日目白血

球数 18.4 萬, 15/V で N.M. 總量 40 mg となり 1 週間中止した。21/V には白血球数 6.66 萬となり 23/V より再び注射を開始す。29/V 總量 50 mg 注射後 3 日目白血球数 1.33 萬赤血球数 355 萬網狀赤血球 33%, 5/V 總量 65 mg 注射後 2 日目脾下界は臍高となる。13/V 總量 80 mg となり 1 週間中止し, 21/V より再び N.M. の注射を開始するに脾は左肋骨弓に 向い臍より 4.5 cm 上となる。29/V 總量 95 mg 注射後 2 日目脾は臍上より左肋骨弓に 7 cm 臍高より 1.5 横指上となる。白血球数は 1.21 萬で遂に骨髓芽球消失し, 更に 13/V 總量 120 mg, 注射後 2 日目には脾は臍より左肋骨弓え 8.5 cm となり 18/V 130 mg で 1 週間中止する。當日白血球 9800, 赤血球 465 萬骨髓芽球なく網狀赤血球 6% となる。26/V より再び N.M. の注射を開始し 4/V 總量 145 mg 注射後 3 日目白血球 7500 脾は尙左肋骨弓より 4 横指, 11/V 總量 160 mg 當日脾は左肋骨弓より 2 横指, 13/V 2 日後には血色素 70 (ザーリ) 赤血球 411 萬白血球 5600 骨髓芽球 3.2% に減少す。16/V 總量 170 mg にて中止する。當日白血球 5,200 19/V 脾は左乳線上左肋骨弓下 2 横指となり 24/V, 白血球 4600 骨髓球は 1.6% に減少, 脾は左肋骨弓下 1 横指となる。尙赤血球 495 萬血色素 70 (ザーリ) 網狀赤血球 7% 粒球は 19 萬であつた。25/V に骨髓穿刺を行い骨髓像も正常値に恢復した。1/X 總量 170 mg 注射後 16 日目赤血球 491 萬血色素 70 (ザーリ) 白血球 4600 で骨髓球は認められず後骨髓球が 3.2% に認められた。而して脾は左肋骨弓下に僅に觸知し得られる位に縮少した。尙患者は其後 2 ヶ月後に來院せるに脾は觸れず血液所見も退院時と特に變化を認められなかつた。

總括並に考按

本症例は前記症狀及び血液像より慢性骨髓性白血病である。ナイトロジェン・マスタードは第一次大戦中に現れたマスタードガスその他の化合物が Bernblum 氏により腫瘍の發育を抑制するという事を發表され, 1942 年には Gilman & Philips 氏等により淋巴肉芽腫患者に著效を見たという報告, 更に Wintrobe, Zanes 氏等に依り白血病及びホヂキン氏病には X 線照射に比し幾分有效で急性のものには殆ど效果は認められぬが慢性のもの殊に淋巴性のものに於て稍々有效と考えられている。本邦に於ても二三追試の發表を見るが, 今回余等は前記慢性骨髓性白血病に對し武田製藥のナイトロジェン, マスタード 170 mg 使用により一時的のものであるが著效を奏し而も副作用は全く認

められなかつた。即ち

1) 白血球数は既に 5 mg 注射 3 日目より著明に減少し始め使用總量の増加と共に漸減し 50 mg 使用により更に著減 (1.33 萬) し其後は一時減少の傾向を認めないが 130 mg より再び減少し始め 145 mg では 7500 即ち正常値となり 170 mg により遂に 4600 迄減少し使用中止後も或る期間は増加せず有効と考えられる。

2) 白血球百分率に於ては 5 mg 注射後既に骨髓芽球の著しい減少を認めるも骨髓球には變化なく 160 mg 注射後より漸減し 170 mg 注射後 16 日目にして認められなくなつた (但し後骨髓球 3.2%)。

3) 赤血球は 50 mg 使用後より増加し始め 170 mg 使用により殆ど正常値に迄恢復した。

4) 網狀赤血球は使用と共に一時増加し 40 mg にて最高 57% となり爾後漸減の傾向を示した。

5) 脾腫は總量 40 mg 注射にて縮小し始め増量と共に漸次縮小し 90 mg 以後縮小顯著となり 170 mg 使用により治療開始後 130 日目にして遂に左肋骨弓下で僅に觸知し得るに至る迄縮小し更に 2 ヶ月後には全く觸知出來なかつた。

結論 慢性骨髓性白血病に於てナイトロジェン, マスタードは副作用のない場合には寧ろ思い切つて長期に亙り使用する事により著效を奏し更に再發の時期を一層延引出来るのではないかと期待された。

後記 患者は退院後 2 ヶ月迄本院内科を訪問して諸種検査で異常を認めなかつた爲放念したのか其後は來院しなかつた。然し偶々勤務先が本院の附近の爲に至極健康な様子で勤務しているのを時折傍見し得た。然るに昭和 27 年 10 月 (本院退院後 1 ケ年 2 ヶ月後) に街頭で會つた折は顔色稍々蒼白で再び腹部が膨滿すると訴えていたが本院に現われず家庭の事情で同年 11 月 6 日某病院を訪問し當日入院を奨められ, 直ちに當該内科に入院して現在ナイトロミンに依る治療を受けている。尙本文要旨は昭和 27 年 6 月 17 日, 日本醫大第一醫院集談會で發表した。

文 献

- (1) 平井康吉, 渡邊直寛: 最新醫學, 5, 7; 51 (昭和 25 年)
- (2) 石川淳一: 日本小兒科學雜誌, 55, 2 (昭和 26 年)
- (3) 横繩俊夫他: 小兒科臨牀, 2, 1; 20 (昭和 24 年)
- (4) 佐々貫之, 訖摩武人, 鹽澤總一, 坂本秀夫: 新しい治療, 第 1 集 (123)

- (5) 原田和人：最新醫學，5,9;24 (昭和25年)
- (6) 福島寛四他：診斷と治療，38,12;54 (昭和25年)
- (7) 田坂定孝：臨床内科小兒科，6,6;265 (昭和25年)
- (8) 高杉年雄：臨床内科小兒科，5,3;115 (昭和25年3月)
- (9) 日比野進：臨床，5,1;66 (昭和27年)
- (10) 山内龜千代他：日本血液學會雜誌，14,1 (昭和26年)

第 1 表 未 精 血 液 像

月 日	14/IV	21/IV	26/IV	6/V	12/V	21/V	29/V	10/VI	20/VI	27/VI	30/VI	18/Ⅶ	25/Ⅶ	4/Ⅷ	13/Ⅷ	16/Ⅷ	24/Ⅷ	1/IX
ナトリウム(%)	—	—	5mg	20	30	40	50	70	80	90	95	130	—	145	160	165	170	—
使用量(mg)	273	—	207	228	256	256	355	398	363	360	358	465	426	420	411	498	495	491
赤血球數(万)	52	—	50	35	48	51	52	55	67	65	62	66	61	65	70	72	70	71
白血球數(千)	326	420	276	228	184	66.6	13.3	13.5	13.1	12.7	12.1	9.8	9.6	7.5	5.6	5.2	4.6	4.6
骨髓	5.8	—	1.6	—	—	0.6	1.2	0.4	—	—	0	0	0	0	0	—	0	0
骨髓	21.8	—	8.8	—	—	1.0	5.6	5.2	—	—	3.2	0.4	0	0	0	—	0	0
骨髓	1.2	—	0.4	—	—	0	0.4	0	—	—	0	0	0	0	0	—	0	0
骨髓	1.0	—	0.4	—	—	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	—	0	0
骨髓	14.2	—	25.2	—	—	14.0	16.8	16.0	—	—	9.6	7.2	8.8	6.4	3.2	—	1.6	0
骨髓	5.8	—	2.4	—	—	5.6	1.6	0.8	—	—	0	0	0	0.4	0	—	0	0
骨髓	1.2	—	0.4	—	—	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	—	0	0
骨髓	6.6	—	4.4	—	—	7.2	12.0	8.0	—	—	5.2	6.4	2.8	2.8	3.2	—	4.0	3.2
骨髓	0.2	—	0.8	—	—	0.8	0.4	0.4	—	—	0.4	0.4	0	0	0	—	0	0
骨髓	0.6	—	0	—	—	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	—	0	0
骨髓	5.2	—	12.0	—	—	6.4	14.0	22.4	—	—	22.4	23.2	17.2	11.6	12.0	—	8.8	12.8
骨髓	0.2	—	0.4	—	—	1.2	0	1.2	—	—	0.8	0.8	0.4	2.0	1.6	—	1.6	1.6
骨髓	0	—	0	—	—	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	—	0	0
骨髓	28.6	—	37.2	—	—	56.0	41.6	38.8	—	—	50.8	54.4	59.6	61.2	63.2	—	68.0	69.6
骨髓	0.2	—	2.0	—	—	4.4	2.8	1.6	—	—	3.2	2.4	4.8	8.0	9.6	—	8.8	6.4
骨髓	1.8	—	0.4	—	—	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	—	0	0
骨髓	2.0	—	2.8	—	—	2.0	1.6	3.6	—	—	2.0	2.4	3.6	3.6	2.4	—	3.2	6.4
骨髓	1.0	—	0.4	—	—	0.8	2.0	1.6	—	—	2.4	3.2	2.8	4.0	4.8	—	4.0	1.6
骨髓	0.4	—	—	—	—	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	—	0	0
骨髓	22	—	—	—	—	57	33	21	—	—	7	6	7	8	—	—	9	—
骨髓	550	—	520	—	—	420	400	380	—	—	160	220	210	160	—	—	190	—

第 1 圖

第2表 骨 髓 像

月 日	21/Ⅳ	25/Ⅴ	月 日	21/Ⅳ	25/Ⅴ
骨髓芽球	7.0	0.8	好中球	22.4	19.2
前骨髓球	15.4	7.6	好鹽球	0.6	0
好酸球	1.6	0.4	淋 巴 球	0.4	0
好中球	13.6	7.2	大	0	0
好鹽球	0.2	0	小	0.4	0
骨髓球	26.8	19.2	單 球	0	2.0
好酸球	6.0	1.6	細 網 細 胞	0	0.4
好中球	20.8	17.6	原 赤 芽 球	1.6	0
好鹽球	0	0	大 赤 芽 球	1.6	7.6
後骨髓球	5.4	6.4	鹽 基 性	1.6	3.2
好酸球	0	0.8	多 染 性	0	1.2
好中球	5.4	5.6	正 色 性	0	3.2
好鹽球	0	0	正 常 赤 芽 球	5.0	19.6
桿 狀 球	7.4	14.8	鹽 基 性	0	2.0
好酸球	0.6	1.2	多 染 性	2.2	4.8
好中球	6.8	13.6	正 色 性	2.8	12.8
好鹽球	0	0			
分 葉 球	27.4	22.0	其 他	2.0	0
好酸球	4.4	2.8			

脾腫の消長

第 2 圖