慢性骨髄性白血病のbusulfan療法にかんする検討

東京大学医学部中尾内科

衣笠 恵士* 高久 史麿 佐々 茂
千葉 省三 溝口 秀昭 中尾 喜久

THE BUSULFAN THERAPY OF CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA

Keiji KINUGASA, Fumimaro TAKAKU, Shigeru SASSA, Shozo CHIBA,
Hideaki MIZOGUCHI, and Kiku NAKAO

The Thirb Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine
University of Tokyo (Director: Prof. Kiku Nakao)

概要 慢性骨髄性白血病の治療はbusulfanの使用により著しく容易となり、臨床的にも血液学的にも良くコントロールされ得るようになったが、患者の生存期間の延長を認める報文はほとんどみられない。われわれはbusulfanの投与量を減じ、従来維持療法量とされていた2 mg/日を末梢白血球数の多寡とは関係なしに、初回治療時より投与し、従来の4～6 mg/日投与群に比べて延命効果を認めたので報告した。すなわち2 mg投与群13例についての50%生存期間、5年生存率はおのおの診断時より55カ月、46%で、6 mg投与群14例についてのおのおの30カ月、13%に比し有意に秀れている。以上の延命効果につき、busulfan投与量と急性転化の機構との関連において考察を加えた。

緒 言

Busulfanは副作用が少なく、使用しやすい薬物として広く慢性骨髄性白血病 (CML) の治療に用いられており、長期の緩解状態を期待できることが一般に認められているが、患者の延命効果にかんしてはなお一定した見解が得られておらず、かえつて否定的な意見を持つものもあり^{3)~7)}、また急性転化促進効果も問題にされている⁸⁾⁹⁾。一般にCMLに対する種々治療法の延命効果を扱つ

た報文はきわめて少なく、その理由として、CMLでは急性白血病の場合とは異なり、発症時期の推定が主観的となること、経過が長いこと、全経過を通じて一定した治療方針で加療することが困難なことなど考えられ、急性白血病におけるごとく、治療群別に延命効果を比較検討した研究に乏しい。

われわれはbusulfanの投与法について検討を加え¹⁾、微量投与群の方に秀れた延命効果を認めたので、先に中間的報告をしたが^{1c)}、今回全患者の観察を終つたので、その成績を報告する。

微量投与法を試みた根拠

CMLでは経過中に合併症で倒れない限りほと

〔昭和44年7月2日受稿〕

* 現在都立駒込病院内科兼任

要旨は第66回内科学会講演会 (1969年) において報告した。

図1. 急性転化様式 (I)

んどの例が早晩急性転化を起こして死亡する。化学療法施行例で急性転化した22例について急性転化の時期と化学療法との相関について検討すると、白血球数が1万前後まで減少して、化学療法を中止した後2～3カ月以内、すなわち臨床的には緩解期と解される時期に急性転化した例が最も多く(9例)、busulfanにより、汎血球減少を来したあとの回復期に急性転化した4例と併せると、13例(59%)が化学療法に接して急性転化している点が注目される。慢性増悪期に薬物耐性を獲得し、急性転化した例は5例(23%)にすぎない。

図1に急性転化の2典型例を示した。両例とも、末梢白血球数の減少期に対して、ほぼ逆抛物線を画く状態で白血球数が再び増加するとともに、芽球が多数出現して急性転化している。すなわち骨髓造血能を強く抑制することが、急性転化

図2. 急性転化様式 (II)

を誘発する可能性を示している。

図2にはbusulfan投与中、あるいは中止直後に末梢血液像のそれに先んじて、骨髓中に急性転化像の認められた例を示した。血色素量、血小板数の推移より、急性転化はより早期に起きているものと考えられる。すなわち一般には臨床的緩解期に入つたと解される時期に、急性転化の起こる可能性の大きな点が問題である。

以上の所見は化学療法薬の使用により、強く造血能を抑えることが、急性転化する一つの因子として働き、患者の寿命をかえつて短縮する可能性を示唆している。

他方白血球数が多いこと自体に起因する自覚症状、ならびに臨床的障害はほとんど無く、また急速に血液像を正常化することが患者の予後に好影響を及ぼすと云う根拠も明らかでない。

かかる見地よりbusulfanの投与量を少なくし、できるだけ徐々に血液像を正常化する療法を試みた。

対象ならびに治療法

1956年より1963年の間に新たに診断されたCML未治療例28例につき、年齢構成がなるべく近似するように以下の2群に分けた。

Busulfan 6 mg/日投与群(6 mg群): 男9, 女5, 初回治療時、再増悪期とも、busulfanの投与量を6 mg/日より始め、白血球数の減少とともに減量、白血球数1万前後で投薬を中止した。

Busulfan 2 mg/日投与群(2 mg群): 男10, 女4(内1例追跡不能)初回治療時、再増悪期を通じ、白血球数の多寡とは関係なしに、busulfanの投与量を2 mg/日とし、白血球数が1万～1万5千に安定した時に投薬を中止した。

なお、比較のため、1947～1952の間に脾部X線照射を受けたCML9例を病歴中より抽出、busulfan加療群と比較検討した。

診断については2～3例の例外を除き、 ph^1 染色体の検出、好中球アルカリフォスファターゼのスコア算定を行なつた。

患者の生存期間は診断確定時より月単位に算定

した。

成 績

両群について、1) 初回治療時の血液学的効果、2) 急性転化の時期、3) 患者の生存期間および死因について比較検討した。

初回治療時の血液学的効果

1. 白血球数 (図3) : Busulfan 2 mg群でも 6 mg群と同様、末梢白血球数は半対数座標上ほぼ直線的に減少するが、減少の速度は当然はるかに

図3. Busulfan初回投与時の白血球数の推移

図4. Busulfan初回投与時の血色素量の推移

ゆるやかである。

6 mg群では早い例では4週間以内に、大多数の者が12週以内に白血球数は1万5千以下に正常化するが、2 mg群では12週目にもなお平均6万前後の高値にとどまり、1万前後まで減少するには4～8カ月要するものが多く、中には年余を必要とした例もみられた。

幼若顆粒球も白血球数と平行して減少する。

2. 血色素量 (図4) : 2 mg群における貧血の回復速度は6 mg群に比してやや劣っているが、busulfanによる慢性白血病性増殖機序の抑制される程度を考えると、むしろ当然のことであり、臨床的に特に問題となつた例は経験されなかつた。

3. 血小板数 (図5) : 6 mg群ではbusulfan投与中に血小板数はほとんど例外なしに減少傾向を取り、時には高度の減少を示す例も経験されるのに対し、2 mg群では血小板の減少傾向を示した例が全く経験されなかつた点が注目される。

4. 脾腫 : 脾腫の縮小速度も2mg群では6mg群に比較して緩徐である。初診時臍下3 cm以上に及ぶ脾腫を有した5例についてみると、busulfan投与開始後20週目には全例臍高位の、40週後にはなお1～2 cm径の脾腫が触知され、初診時脾腫の著

図5. Busulfan初回投与時の血小板数の推移

しなくなつた3例を除くと、脾腫が完全に消失したものは $\frac{1}{3}$ 例にすぎない。6mg群では早い例では5週以内に、遅くも12週後には全例脾腫の消失したのと比較すると、上記成績は脾小効果の点ではかなり劣っている。

5. 初回緩解期間：2mg群では白血球数の減少速度がゆるやかであるため、緩解期に入つた時期の決定が、6mg群に比べて不明確であり、また白血球数が2万以上に再増加した際にbusulfanの再投与を行なつた例が多く、ために緩解期間の算定はむづかしいが、初回治療後に急性転化した2例を除くと、11例中緩解期間は最低9週、最長67週、平均32週（中央値24週）となる。

副作用はほとんどなく、全経過中数回以上のbusulfan投与を行なつても、急性転化時を除いては、貧血ならびに血小板減少（10万以下）を全く認めなかつた。

急性転化ならびに死因

2mg群における急性転化例は9例（69%）で、6mg群の11例（79%）と有意の頻度差を認めない。また2mg群でも初回治療後に急性転化した例が2例認められ、busulfanの投与量を減少したのみでは早期の急性転化を防止し得ない。ただ診断後20カ月以内に急性転化したものを仮に早期急性転化群とすると、6mg群の4例（29%）に比して、2mg群では2例（15%）と後者に早期急性転化率が低い（図6）。

図6. 死因，生存期間（診断時より）

Table 1. Cause of death of 27 patients with CML treated with busulfan.

Cause of death	Busulfan 6-mg group	Busulfan 2-mg group	Total
Leukemia Blast cell trans.	11 (79%)	9 (69%)	20 (74%)
Marasmus	1	1	2
Intercurrent disease	1	1	2
Busulfan toxicity	1	0	1
Uncertain	2	1	3
Total	14	13	27

Table 2. Cause of death of 20 patients converted to a blastic cell transformation.

Cause of death	Busulfan 6-mg group	Busulfan 2-mg group	Total
Brain hemorrhage	5	0	5
Gastrointestinal bleeding	1	2	3
Pneumonia	1	1	2
Reticulosarcoma	1	0	1
Fungus infection	0	1	1
High fever, heart failure	3	5	8
Total	11	9	20

また急性転化例のみを対象とすると、6mg群では10例（90%）が診断後50カ月以内に急性転化しているが、2mg群では4例（44%）が同期内に急性転化しているに過ぎず、急性転化の時期については両群の間に差が認められる。

表1はbusulfan使用群27例についての死因を示したものである。白血病死21例中20例が急性転化例で、慢性白血病の病像のまま衰弱死したのは1例にすぎない。合併症による死因としては急性腹症、胃癌の各1例があり、いずれも血液学的には緩解期にあつたもので、患者の生存期間を問題とする際には除外すべき症例である。なおbusulfan 6mg群では骨髄低形成例が3例経験され、内1例が脳出血死したが、2mg群では骨髄低形成例は1例もみられなかつた。

表2には急性転化例についての直接死因を示した。両群を比較して注目されるのは、2mg群で出血死の少ない点で、特に、脳出血死が全く無かつた点が注目される。

生存期間

Busulfan 6mg群の診断時からの患者生存曲線はX線脾部照射群（9例）のそれとほとんど同一であり、50%生存期間、5年生存率も有意の差を示さないのに対して、busulfan 2mg群では、50%生

	50%生存期間	5年生存率
X線照射群	26ヶ月	32%
busulfan 6mg/日群	30ヶ月	13%
busulfan 2mg/日群	55ヶ月	46%

図7. CML患者生存期間(診断時より)

図8. Survival rate corrected with life table method.

存期間は55カ月、5年生存率は46%といずれも高値を示し、特に早期の死亡率が低い。

なお両群の発症年齢構成が多少異っており、また本症の予後が高年齢層で不良である点を考慮し、上記生存曲線をlife table methodを用い補正したのが図8である。

考 案

急性白血病に対しては最近種々の強力な薬物が相次いで開発され、高い緩解率を期待し得るようになり、患者の平均生存期間も著明に延長されている。慢性骨髄性白血病については、busulfan MMCなど使用されて以来、臨床的にも、血液学的にも比較的容易にコントロールされるようになってきているが、患者の平均生存期間は必ずしも延長

されていない。busulfan加療群の発症時からの平均生存期間については、Ehrhart¹⁰⁾ら(1962)、伊藤⁴⁾ら(1969)はおのおの32カ月、29カ月と報じ、Haut⁵⁾ら(1962)、木村²⁾ら(1963)は50%生存期間をおのおの42カ月、38カ月と報じており、またWitts¹¹⁾らの研究グループ(1968)はbusulfan加療群の診断時からの50%生存期間を39カ月としているが、Minotら(1924)による対症療法のみを受けた52例の発症時からの平均生存期間37カ月に比べて、著しい延命効果を認め難い。

5年生存率についてもHautらの30%を除くと、Wittsら、木村ら、伊藤らのおのおの17%、8%、10%と云う値はMinotらの12%に比して差がなく、長期生存例の増加も認めていない。

Busulfanで加療するようになって以来、長期にわたり外来的に良くコントロールされた例が増加した印象を受けることは確かであるが、その割合に平均寿命の延びない理由としては、長期生存例の増加とともに、早期死亡例、すなわち早期に急性転化する例も同時に増加し、そのために両者が相殺して平均寿命の延びない可能性が考えられる。

急性転化がbusulfan療法施行時にひきつづいて起こりやすいことを考えると、急性白血病の場合のごとく、白血病性細胞増殖を強く抑制することに主眼目を置いた療法に対する検討が必要となる。慢性骨髄性白血病はもともと非常に慢性の経過をとり、かつ社会的活動性も著しくは侵されない疾患である以上、血液像を正常化すること以上に、急性転化をなるべく遅延して延命効果をあげることが重要である。

その点従来本症の治療方針として、血液像の速かな正常化、脾腫の縮小が重視され過ぎており、化学療法薬の効果判定規準もそこにおかれていた点が問題である。もつとも本症が白血病である以上Emil Frei¹²⁾らの唱えるごとく、臨床的緩解期に入つても、ph¹染色体が陰性化するまで強力に化学療法を行なうことが望ましい訳であるが、その遠隔成績についてはなお報告はなく、詳細は不

明である。

急性転化とは、慢性白血病型の増殖様式をもつ芽球系の中に、急性白血病型の増殖様式をもつ新しい芽球のクローンが生じ、かつ、増殖の優位性を獲得した状態と解される。かかる異つた遺伝情報をもつ芽球の出現、すなわち広義のmutationは白血病細胞のように分裂能力の大きな細胞では常に起こり得る訳であり、busulfanなどで頻度が促進される可能性がまず考えられるが、新しい急性白血病型芽球のクローンが増殖の主体を得るためには、さらに他の因子の関与が必要である。

X線を始めとして放射能の照射は、可視的变化として染色体に形態学的異常を生じるとともに、不可視的な遺伝因子のレベルでの変異を惹起することは周知で、被爆後の白血病の多発とも関係が深い。busulfanなどradiomimeticな薬物として扱われているアルキル化薬には当然同様の影響が考えられる訳であり、常識的にはmutationの起こる頻度は投与量に平行するものと解される。しかし、そのみでは緩解期に入つた直後に急性転化しやすい点を説明することが困難である。その点について、新しく生じた変異芽球のクローンは従来からの芽球クローンとの増殖の競合により増殖が抑えられることが多いが、化学療法により従来のクローンが強く抑制され、骨髓が低形成となると、急に増殖の場を得て急性転化の臨床像をとると云うLaw¹³⁾らの主張は示唆にとんでいる。

すなわちbusulfanの微量投与療法は、芽球のmutation率を低くする点と、骨髓を高度の低形成にしない点とにおいて意味があると解される。

Busulfan微量療法施行例においては、従来の報告に比して秀れた50%生存期間、5年生存率が得られたが、その他血小板減少作用の軽い点、骨髓低形成などの副作用の少ない点が従来のbusulfan療法に比して秀れている。

またbusulfan 2 mg投与群の中に脳出血例の経験されなかつた点も、血小板減少作用の少ないことの関連において興味深い。その意味についてはなお、結論的なことはさけない。

本法の欠点としては、長期投薬を行なうので、医師、患者の双方に忍耐が必要とされることと、脾腫の縮小が不良な点があげられる。前者に対しては、副作用がほとんどないので大多数の患者は通院加療が可能で、その間の社会的活動性が障害されないことで代償し得る。脾腫の縮小は従来白血球数の減少と平行に、または先行させることが重視されていたが急速に脾腫を縮小することが患者の生存期間を延長させると云う確証はなく、Wittsらも12カ月以内に死亡した21例中14例では脾腫が急速に縮小したとして、脾腫の急速な縮小に対してはむしろ疑問的見解を述べている。

結 論

Busulfan 6 mg/日 投与群 (14例)、2 mg/日投与群 (13例) について臨床効果を比較検討した。

1) 2 mg投与群での診断時からの50%生存期間は55カ月、5年生存率は46%で、6 mg投与群のおのおの30カ月、13%、および従来の文献にあげられた値に比して秀れた成績を示した。

2) busulfan 2 mg/日投与時にも急性転化を防止し得ないが、化学療法に引きつづいて起こる早期急性転化率は6 mg/日投与群のそれに比して低く、患者平均寿命延長の要因と解される。

3) 2 mg/日投与時には血小板数の減少傾向をほとんど認めない。

以上より、慢性骨髓性白血病のbusulfan療法はなるべく緩徐に行なうべきものと考えられる。

文 献

- 1) 中尾喜久, 衣笠恵士他: 臨床血液, a. 7: 543, 1966, b. 8: 21, 1967, c. 8: 659, 1967. —2) 木村禮次: 日本医学総会講演集, III. p. 540, 1963. —3) 亀井良孝他: 31回日本血液学会総会, 示説 No. 12, 1969. —4) 伊藤健次郎他: 診断と治療, 57: 135, 1969. —5) Haut, A. et al.: Blood 17: 1, 1961. —6) Wilkinson, J.F. et al.: Progress in Hematology III. p. 225, 1959. —7) Haguley, C.H. et al.: Blood. 21: 89, 1963. —8) Blackburn, E.K. et al.: Brit. med. J. i: 835, 1956. —9) Platzer, R.F. et al.: VIIIth Internal congress of Hematology p. 564, 1962. —10) Ehrhart, H.: Klin. Wschr. 40: 622, 1962. —11) Witts, L.J. et al.: Brit. med. J. i: 208, 1968. —12) Emil-Frei, III.: Cancer 18: 1580, 1965. —13) Law, L.W. et al.: Ciba foundation symposium on leukemia research p. 105, 1954.