

各種白血病患者胸骨骨髓培養に於ける各種 抗白血病剤の影響に関する研究

第 II 編

臨床組織培養による抗生物質及び OX 物質の影響について

岡山大学医学部平木内科教室 (主任 : 平木 潔教授)

副 手 鍋 島 三 朗

【昭和 36 年 6 月 20 日受稿】

内 容 目 次

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> 1. 緒 言 2. 実験材料並びに実験方法 <ul style="list-style-type: none"> (1) 実験材料 (2) 実験方法 (3) 観察方法 3. 実験成績 <ul style="list-style-type: none"> (1) 健康人骨髓に対する添加 (2) 急性骨髓性白血病患者骨髓に対する添加 | <ul style="list-style-type: none"> (3) 慢性骨髓性白血病患者骨髓に対する添加 (4) 急性淋球性白血病患者骨髓に対する添加 (5) 慢性淋球性白血病患者骨髓に対する添加 (6) 単球性白血病患者骨髓に対する添加 4. 総括並びに考按 5. 結 論 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1. 緒 言

各種抗生物質の抗腫瘍性の発見以来、白血病の抗生物質による治療も実地臨床に取り入れられ、時によりある程度の効果が得られているようである。

即ち近年北里研究所の秦²⁶⁾らにより発見されたカルチノフィリンは、古賀⁴⁵⁾らによつてその抗腫瘍性が確認され、日比野³⁹⁾らは慢性骨髓性白血病に使用して好結果を得ており、又1949年 H. Brockmann らにより *Streptomyces Chrysomallus* の培養液より分離されたアクチノマイシン C も、Brockmann 及び Hackmann によつて特にラッテやマウスの腫瘍に対して著明な抗腫瘍性のあることが認められて臨床的に用いられており、更に最近武田薬品研究所で発見されて、吉田肉腫や Ehrlich 癌及び腹水肝癌に対する制癌作用が認められているクロモマイシンや、1955年秦らによつて新しく分離された抗腫瘍性物質であるマイトマイシン等については現在盛んに基礎的並びに臨床的研究がなされている。なお、抗生物質ではないが、本学癌研山本教授も最近 X 線を大量照射した家兎の肝臓よりアルコール抽出液として所謂 OX 物質という細胞毒性物質を抽

出し、その抗腫瘍性を種々の面から立証している。

しかし以上の如く注目すべき抗腫瘍性を有する種々の抗生物質並びに OX 物質が出現しているにもかかわらず、これら物質の白血病に対する影響に関する基礎的研究は殆んど行なわれておらず、臨床的応用に当つて常に暗中模索の状態を続けているのが現状である。

ここにおいて、私はこれら物質の臨床応用への一助にせんと、前編と同様にして教室考案の臨床組織培養を利用し、健康人骨髓白血球細胞を障害しない範囲での最高濃度のカルチノフィリン、アクチノマイシン C、クロモマイシン、マイトマイシン及び OX 物質を、各種白血病患者骨髓培養に直接添加することにより白血病細胞の機能に対するこれ等薬剤の影響を比較検討しようと試みた次第である。

2. 実験材料並びに実験方法

(1) 実験材料

1) 人骨髓組織

健康青壮年 5 例及び当教室に入院し、臨床組織培養により診断が確定せられた各種白血病患者 20 例に

ついて第1編において述べたと同様な方法によつて得られた骨髓組織片を用いた。

2) 添加各種抗白血病剤

これにはカルチノフィリン、アクチノマイシンC、クロマイシン及びOX物質を用いた。この中OX物質を除いては、すべて注射用粉末として市販されており、いづれも力価保存状態の良好なものを使用した。溶媒は各薬剤の比較効果判定の意味もあつて、すべてリンゲル氏液を用い、添加培養時の培地のpHは7.6になるようにした。

3) その他血清、ビタミンB₁₂溶液、組織培養盤及び被覆ガラスを第I編と同じく使用した。

(2) 実験方法

すべて第I編と同様にして、上述抗白血病剤の各種白血病患者骨髓培養における添加実験を行なつた。

(3) 観察方法

第I編におけると同様にして比較成長価、各種白血細胞遊走速度及び細胞密度の測定を行なつた。

3. 実験成績

以下の実験成績はいづれも2例以上の平均例を示す。

(1) 健康人骨髓に対する添加

1) カルチノフィリン添加の場合(5例, 表1)

骨髓細胞の増生は表の如く、添加濃度500 U/ccにおいては対照に比べて殆んど障害されていなくて、これ以上の高濃度では骨髓増生抑制が見られるので増生を抑制しない最大濃度は500 U/ccであつた。

第1表 健康人骨髓に対するカルチノフィリン添加比較成長価

/cc \ 時間	3	6	12	24
対 照	2.8	6.9	10.4	11.2
5000 u	1.6	4.5	7.1	7.8
500 u	2.2	5.8	9.7	10.6
50 u	2.4	6.8	9.7	11.2
5 u	2.2	7.2	10.1	11.3

2) アクチノマイシンC添加の場合(5例, 表2)

添加濃度50 γ/ccでは骨髓増生は対照に比して明瞭に障害が見られ、それ以下の濃度では殆んど増生の障害が見られないので、増生を抑制しない最大濃度は5 γ/ccであつた。

第2表 健康人骨髓に対するアクチノマイシンC添加比較成長価

/cc \ 時間	3	6	12	24
対 照	3.2	7.3	10.6	11.4
50 γ	2.2	4.2	6.1	7.2
5 γ	3.0	5.1	8.2	9.2
0.5 γ	2.7	6.8	9.7	11.2
0.05 γ	3.2	7.4	10.2	11.5

3) クロマイシン添加の場合(5例, 表3)

50 γ/cc以下の添加濃度においては、比較成長価は対照に比して殆んど有意の差を示さず、従つて添加によつて影響されない最大濃度は50 γ/ccであつた。

第3表 健康人骨髓に対するクロマイシン添加比較成長価

/cc \ 時間	3	6	12	24
対 照	3.0	6.9	10.5	12.7
500 γ	1.3	3.1	5.1	6.0
50 γ	2.7	5.3	9.7	11.0
5 γ	4.0	7.5	13.7	14.3
0.5 γ	3.8	7.8	11.2	12.9

4) マイトマイシン添加の場合(5例, 表4)

比較成長価は表に示す如く0.02mg/cc以下の添加濃度では、殆んど対照と有意の差を認めないので増生を抑制しない最大濃度は0.02 mg/ccであつた。

第4表 健康人骨髓に対するマイトマイシン添加比較成長価

/cc \ 時間	3	6	12	24
対 照	4.1	7.6	12.1	13.7
2 mg	1.9	4.2	7.3	8.1
0.2 "	2.8	5.1	9.0	10.1
0.02 "	4.0	6.9	11.0	13.2
0.002 "	3.8	7.5	12.2	14.1

5) OX物質添加の場合(5例, 表5)

1 cc/cc以上の高濃度においては、明らかに増生の抑制が見られ、それ以下の添加濃度においては殆んど増生は抑制されないで、添加により影響されない最大濃度は0.1 cc/ccであつた。

第5表 健康人骨髓に対するOX物質添加
比較成長価

/cc	時間			
	3	6	12	24
対 照	4.2	6.8	13.1	14.2
1 cc	1.2	3.4	7.1	7.7
0.1 "	3.1	6.2	12.7	13.0
0.01 "	3.8	6.8	13.3	14.1
0.00 "	4.1	7.2	13.6	14.3

(2) 急性骨髄性白血病患者骨髓に対する添加
(第6表, 第7表, 第8表, 第1図, 第2図)

1) カルチノフィリン添加の場合(2例)

第6表, 第1図に示す如く, 添加濃度500 γ /ccにおいて, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, それぞれ対照の88%, 83%と殆んど対照と有意の差を認めず, 更に成熟好中球遊走速度(以下「好中

遊」と略す)も培養後6時間にて対照76%であり, 又細胞密度指数(以下「細密」と略す)も培養後12時間にて対照の98%であつた。

2) アクチノマイシンC添加の場合(2例)

添加濃度5 γ /ccにおいて, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, それぞれ対照の73%, 73%で対照に比較して軽度の抑制が見られるが, 「好中遊」は培養後6時間にて対照の110%であり, 更に「細密」は培養後12時間にて対照の99%であつていづれも対照との間に殆んど有意の差を認めることは出来なかつた。

3) クロモマイシン添加の場合(2例)

添加濃度50 γ /ccにおいて, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, 対照の62%, 79%と僅かながら低値を示した。「好中遊」は培養後6時間にて対照の107%であり, 又「細密」は培養後12時間にて対照の99%であつた。

第6表 急性骨髄性白血病患者骨髓に対する添加 比較成長価

薬 剤	/cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		2.3	4.8	9.6	10.2
カルチノフィリン	500 u	2.1	4.3	8.0	9.3
アクチノマイシンC	5 γ	1.9	3.9	7.0	9.8
クロモマイシン	50 γ	1.6	3.0	7.6	9.3
マイトマイシン	0.02 mg	1.9	4.2	8.1	9.4

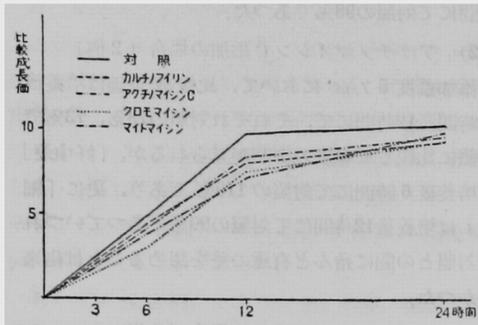
第7表 急性骨髄性白血病患者骨髓に対する添加 好中球遊走速度(μ /min)

薬 剤	/cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		3.7	3.4	1.9	1.8
カルチノフィリン	500 "	3.0	2.6	2.0	1.3
アクチノマイシンC	5 γ	3.1	3.8	2.4	1.1
クロモマイシン	50 γ	3.2	3.6	2.0	1.6
マイトマイシン	0.02 mg	3.2	3.0	1.5	1.4

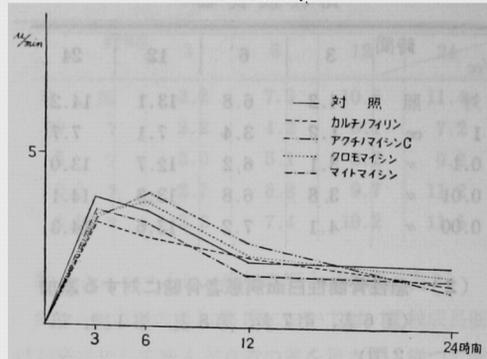
第8表 急性骨髄性白血病患者骨髓に対する添加 細胞密度指数

薬 剤	/cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		191	182	170	172
カルチノフィリン	500 u	182	172	167	165
アクチノマイシンC	5 γ	178	173	168	161
クロモマイシン	50 γ	176	172	168	163
マイトマイシン	0.02 mg	181	180	172	170

第1図 急性骨髄性白血病患者骨髄に対する添加比較成長価



第2図 急性骨髄性白血病患者骨髄に対する添加好中球遊走速度 (μ/min)



4) マイトマイシン添加の場合 (2例)

添加濃度 0.02 mg/cc において、比較成長価は培養後6時間、12時間にて、それぞれ対照の87%、84%であつて対照と有意の差を殆んど認めなかつた。又「好中遊」も培養後6時間にて対照の88%、更に「細密」も培養後12時間にて対照の103%であつて添加による影響は殆んど認められなかつた。

(3) 慢性骨髄性白血病患者骨髄に対する添加 (第9表、第10表、第11表、第3図、第4図)

1) カルチノフィリン添加の場合 (5例)

第9表、第3図に示す如く、添加濃度 500 U/cc において、比較成長価は培養後6時間、12時間にて、対照のそれぞれ74%、68%であり、「好中遊」は培養後6時間にて対照の29%、更に「細密」は培養後12時間にて対照の73%であつて、いづれもかなり対照に比して低値を示しており、その程度は他の抗生物質に比して強度であつた。

2) アクチノマイシンC添加の場合 (5例)

添加濃度 5 γ /cc において、比較成長価は培養後6時間、12時間にて、対照のそれぞれ91%、89%であり、総体的に対照に比して余り有意の差を認める

事は出来なかつた。「好中遊」は培養後6時間にて対照の50%でかなりの低値を示したが、「細密」は培養後12時間にて対照の102%であり、殆んど影響はなかつた。

3) クロモマイシン添加の場合 (5例)

添加濃度 50 γ /cc において、比較成長価は培養後6時間、12時間にて、それぞれ対照の83%、78%であつて対照に比して軽度の抑制が見られたが、「好中遊」は培養後6時間にて対照の81%、「細密」は培養後12時間にて対照の100%であつた。

4) マイトマイシン添加の場合 (5例)

添加濃度 0.02 mg/cc において、クロモマイシン添加の場合と同様な程度に比較成長価は対照に比して低値を示した。即ち培養後6時間、12時間における比較成長価はそれぞれ対照の83%、80%であつた。「好中遊」は培養後6時間にて対照の28%であつてかなりの低値を示したが、「細密」は培養後12時間にて対照の100%で添加による影響は殆んど認められなかつた。

5) OX物質添加の場合 (5例)

添加濃度 0.1 cc/cc において、比較成長価は培養後6時間、12時間にて、それぞれ対照の85%、76%

第9表 慢性骨髄性白血病患者骨髄に対する添加比較成長価

薬 剤	/cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		7.2	12.3	19.1	21.4
カルチノフィリン	500 u	6.3	9.1	13.1	16.2
アクチノマイシンC	5 γ	5.5	11.2	17.0	20.6
クロモマイシン	50 γ	5.4	10.2	15.0	18.6
マイトマイシン	0.02 mg	6.2	10.2	15.2	17.8
OX 物 質	0.1 cc	6.0	10.3	14.5	16.7

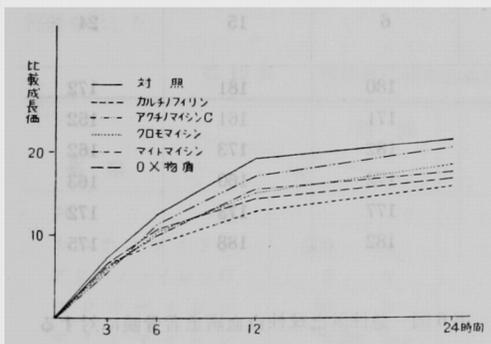
第10表 慢性骨髓性白血病患者骨髓に対する添加 好中球遊走速度 (μ /min)

薬 剤	濃 度 /cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		11.2	10.7	3.2	1.2
カルチノフィリン	500 u	8.1	3.1	1.6	0.7
アクチノマイシンC	5 γ	8.6	5.2	3.0	1.0
クロモマイシン	50 γ	8.6	8.9	3.2	1.3
マイトマイシン	0.02 mg	6.2	3.0	1.9	1.2
OX物 質	0.1 cc	9.5	5.0	2.7	1.3

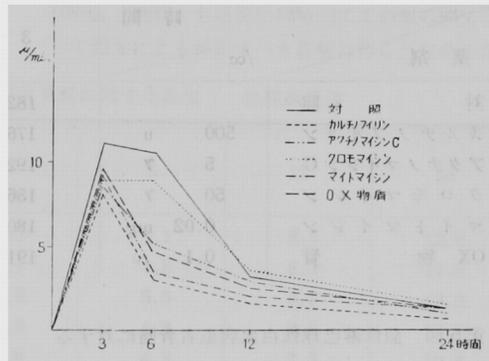
第11表 慢性骨髓性白血病患者骨髓に対する添加 細胞密度指数

薬 剤	濃 度 /cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		226	210	207	197
カルチノフィリン	500 u	180	162	151	137
アクチノマイシンC	5 γ	241	218	212	208
クロモマイシン	50 γ	232	221	205	190
マイトマイシン	0.02 mg	231	211	202	182
OX物 質	0.1 cc	199	187	185	176

第3図 慢性骨髓性白血病患者骨髓に対する 添加 比較成長価



第4図 慢性骨髓性白血病患者骨髓に対する添加 好中球遊走速度 (μ /min)



で軽度の細胞増生抑制が見られた。「好中遊」は培養後6時間にて対照の48%でかなりの障害が認められたが、「細密」は培養後12時間にて対照の89%で対照に比して有意の差を認めなかつた。

(4) 急性リン球性白血病患者骨髓に対する 添加 (第12表, 第13表, 第14表, 第5図, 第6図)

1) カルチノフィリン添加の場合 (4例)
 添加濃度 500 U/cc においては, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, それぞれ対照の95%, 92%であり, 又成熟リン球遊走速度は培養後6時間に

て対照の87%, 「細密」は培養後12時間にて対照の89%であつて, いづれも対照に比して有意の差を認めなかつた。

2) アクチノマイシンC添加の場合 (4例)
 添加濃度 5 γ /cc において, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にてそれぞれ対照の105%, 87%であつて, 成熟リン球遊走速度 (以下「淋遊」と略す) も「細密」も対照に比して有意の差を認める事が出来なかつた。

3) クロモマイシン添加の場合 (4例)
 添加濃度 50 γ /cc において, 比較成長価は培養後

第 12 表 急性淋巴球性白血病患者骨髄に対する添加 比較成長価

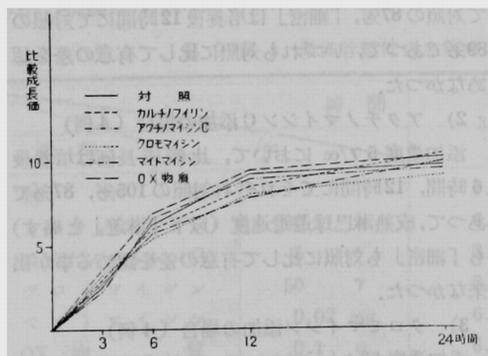
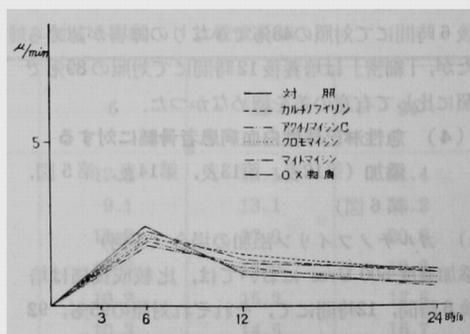
薬 剤	時 間		3	6	12	24
	/cc					
対 照			2.7	6.2	9.1	9.6
カルチノフィリン	500	u	3.0	5.9	8.4	10.3
アグチノマイシンC	5	γ	2.4	6.5	8.9	9.5
クロモマイシン	50	γ	2.9	5.6	8.1	9.2
マイトマイシン	0.02	mg	2.9	5.8	8.1	9.6
OX 物 質	0.1	cc	3.2	6.7	9.0	10.1

第 13 表 急性淋巴球性白血病患者骨髄に対する添加 淋巴球遊走速度

薬 剤	時 間		3	6	12	24
	/cc					
対 照			—	2.4	1.0	0.8
カルチノフィリン	500	u	—	2.1	1.6	1.0
アグチノマイシンC	5	γ	—	1.9	1.3	1.1
クロモマイシン	50	γ	—	2.1	1.0	0.9
マイトマイシン	0.02	mg	—	2.1	1.1	0.7
OX 物 質	0.1	cc	—	2.3	1.4	1.0

第 14 表 急性淋巴球性白血病患者骨髄に対する添加 細胞密度指数

薬 剤	時 間		3	6	15	24
	/cc					
対 照			182	180	181	172
カルチノフィリン	500	u	176	171	161	152
アグチノマイシンC	5	γ	192	182	173	162
クロモマイシン	50	γ	186	172	160	163
マイトマイシン	0.02	mg	180	177	173	172
OX 物 質	0.1	cc	191	182	188	175

第 5 図 急性淋巴球性白血病患者骨髄に対する
添加 比較成長価第 6 図 急性淋巴球性白血病患者骨髄に対する
添加 淋巴球遊走速度 (μ /min)

6時間, 12時間にて, それぞれ対照の90%, 89%であり, 又「淋遊」は培養後6時間にて対照の87%で, 更に「細密」は培養後12時間にて対照の88%であった。

4) マイトマイシン添加の場合 (4例)

添加濃度 0.02 mg/cc において, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, それぞれ対照の93%, 89%であつて, 「淋遊」も「細密」も対照と殆んど変わらず, 添加による影響は全然認められなかつた。

5) OX 物質添加の場合 (3例)

添加濃度 0.1 cc/cc において, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, それぞれ対照の108%, 99%であり, 「淋遊」も「細密」も対照の値と殆んど変わらず, 時にはむしろ高値を示した。

(5) 慢性淋巴球性白血病患者骨髓に対する添加 (第15表, 第16表, 第17表, 第7図, 第8図)

1) カルチノフィリン添加の場合 (2例)

添加濃度 500 U/cc において, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, それぞれ対照の94%, 100%であり, 「淋遊」は培養後6時間にて対照の96%であつて, 対照と有意の差を認めず, 「細密」は培養後12時間にて対照の109%で, やや対照に比して高値を示した。

2) アクチノマイシンC添加の場合 (2例)

添加濃度 5 γ /cc において, 比較成長価及び細胞密度指数は対照に比して時によりむしろ高値を示す場合もあり, 又「淋遊」も培養後6時間にて対照の87%であつて, いづれも添加による影響は殆んど認められなかつた。

3) クロモマイシン添加の場合 (2例)

添加濃度 50 γ /cc において, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, それぞれ対照の84%, 94%であつて, 殆んど影響を与えず, 「淋遊」は培養後6時間にて対照の100%, 「細密」は培養後12時間にて対照の102%であつた。

4) マイトマイシン添加の場合 (2例)

添加濃度 0.02 mg/cc において, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, それぞれ対照の84%, 93%であつて, 「淋遊」は培養後6時間にて対照の87%, 又「細密」は培養後12時間にて対照の96%であつた。

5) OX 物質添加の場合 (2例)

添加濃度 0.1 cc/cc において, 比較成長価は培養後6時間, 12時間にて, それぞれ対照の92%, 98%であつた。又「淋遊」も培養後6時間にて対照の109%, 「細密」も培養後12時間にて対照の98%であつて添加による特記すべき影響は得られなかつた。

第 15 表 慢性淋巴球性白血病患者骨髓に対する添加 比較成長価

薬 剤	濃 度 /cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		3.3	5.1	8.3	12.6
カルチノフィリン	500 u	3.1	4.8	8.3	11.2
アクチノマイシンC	5 γ	3.6	5.5	8.0	13.2
クロモマイシン	50 γ	3.5	4.3	7.8	11.1
マイトマイシン	0.02 mg	2.8	4.3	7.7	10.8
OX 物 質	0.1 cc	2.9	4.7	8.1	10.7

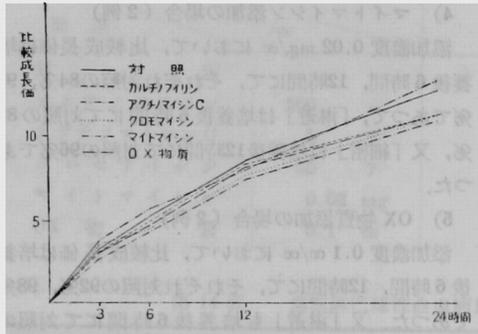
第 16 表 慢性淋巴球性白血病患者骨髓に対する添加 淋巴球遊走速度 (μ /min)

薬 剤	濃 度 /cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		—	3.2	1.3	0.8
カルチノフィリン	500 u	—	3.1	1.6	1.1
アクチノマイシンC	5 γ	—	2.8	1.1	0.8
クロモマイシン	50 γ	—	3.2	1.1	0.8
マイトマイシン	0.02 mg	—	2.8	1.2	1.0
OX 物 質	0.1 cc	—	3.5	1.1	0.7

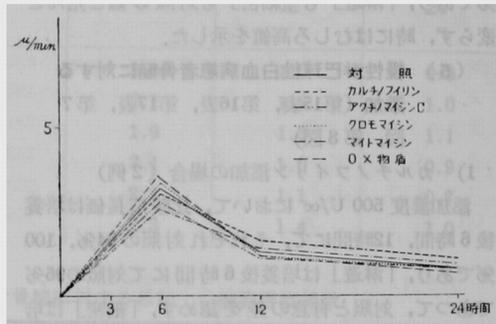
第 17 表 慢性淋巴球性白血病患者骨髄に対する添加 細胞密度指数

薬 剤	/cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		238	230	225	221
カルチノフィリン	500 u	252	253	246	240
アクチノマイシンC	5 γ	232	241	230	220
クロモマイシン	50 γ	221	230	231	222
マイトマイシン	0.02 mg	236	235	216	210
OX 物 質	0.1 cc	227	230	219	215

第 7 図 慢性淋巴球性白血病患者骨髄に対する 添加 比較成長価



第 8 図 慢性淋巴球性白血病患者骨髄に対する 添加 球遊走速度 (μ/min)



(6) 単球性白血病患者骨髄に対する添加 (第 18表, 第19表, 第20表, 第 9 図, 第10図)

1) カルチノフィリン添加の場合 (5例)

添加濃度 500 U/cc において, 比較成長価は培養後 6 時間, 12 時間にて, それぞれ対照の 120%, 122% であつて, 対照に比してむしろ増生を亢進させる傾向があつた。成熟単球遊走速度 (以下「単遊」と略す) は培養後 6 時間にて対照の 100% であり, 「細密」も対照に比して有意の差を認めなかつた。

2) アクチノマイシン C 添加の場合 (5例)

添加濃度 5 γ/cc において, 比較成長価は培養後 6 時間, 12 時間にて, それぞれ対照の 128%, 103%

と高い値を示し, 更に「単遊」は培養後 6 時間にて対照の 100%, 又「細密」は培養後 12 時間にて対照の 91% であつて添加による影響は殆んど見られなかつた。

3) クロモマイシン添加の場合 (5例)

添加濃度 50 γ/cc において, 比較成長価は例えば培養後 12 時間にて, 対照の 102% であり, 更に「単遊」は培養後 6 時間にて対照の 80% であつて, 対照との間に有意の差は認め得なかつた。又「細密」は培養後 12 時間にて対照の 98% であつた。

4) マイトマイシン添加の場合 (5例)

添加濃度 0.02 mg/cc において, 比較成長価は培

第 19 表 単球性白血病患者骨髄に対する添加 単球遊走速度 (μ/min)

薬 剤	/cc	時 間			
		3	6	12	24
対 照		6.0	5.1	3.8	2.1
カルチノフィリン	500 u	5.3	5.3	3.0	2.1
アクチノマイシンC	5 γ	4.7	5.1	2.1	1.2
クロモマイシン	50 γ	5.2	4.1	2.4	2.0
マイトマイシン	0.02 mg	4.5	4.1	2.2	1.0
OX 物 質	0.1 cc	5.8	6.1	3.8	1.9

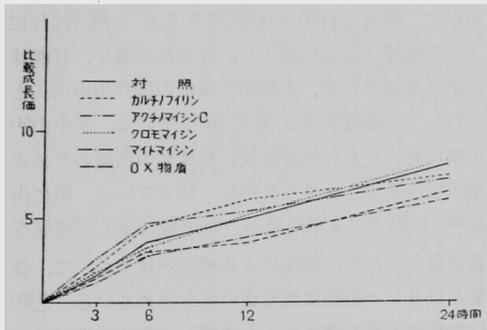
第 20 表 単球性白血病患者骨髓に対する添加 細胞密度指数

薬 剤	時間 /cc	3	6	12	24
		対 照	166	162	158
カルチノフィリン	500 u	152	148	152	147
アクトノマイシンC	5 γ	153	150	145	140
クロモマイシン	50 γ	163	152	155	153
マイトマイシン	0.02 mg	140	131	120	121
OX 物 質	0.1 cc	158	151	147	141

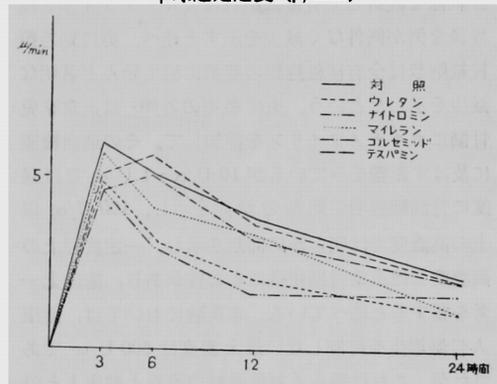
第 18 表 単球性白血病患者骨髓に対する添加 比較成長価

薬 剤	時間 /cc	3	6	12	24
		対 照	1.6	3.6	5.0
カルチノフィリン	500 u	2.0	4.3	6.1	7.8
アクトノマイシンC	5 γ	2.4	4.5	5.4	7.5
クロモマイシン	50 γ	1.8	3.2	5.1	8.4
マイトマイシン	0.02 mg	1.2	2.8	3.9	6.1
OX 物 質	0.1 cc	1.5	3.0	3.8	6.7

第 9 図 単球性白血病患者骨髓に対する添加 比較成長価



第10図 単球性白血病患者骨髓に対する添加 単球遊走速度 (μ/min)



養後6時間、12時間にて、それぞれ対照の78%、78%であつて、かなりの低値を示しており、更に「単遊」は培養後6時間にて対照の80%で、「細密」は培養後12時間にて対照の76%であつて、骨髓増生に対してある程度の抑制効果が見られた。

5) OX 物質添加の場合 (5例)

添加濃度 0.1 cc/cc において、比較成長価は培養後6時間、12時間にて、対照のそれぞれ84%、76%とやや低値を示した。「単遊」は培養後6時間にて対照の120%であつて、むしろ対照より亢進しており、「細密」は培養後12時間にて対照の93%であつ

た。

4. 総括並びに考按

第I編における場合と同じく、専ら臨床組織培養法を用いて各種白血病患者胸骨骨髓培養を行ない、これにカルチノフィリン、アクトノマイシンC、クロモマイシン、マイトマイシン及びOX物質を添加して比較成長価、細胞遊走速度及び細胞密度を観察測定し、各種骨髓白血病細胞の機能に及ぼすこれら薬剤の影響を観察し得たので、ここに得られた成績の各々について考按を加える、

但し、実験に当つては薬剤の添加濃度は極めて重大であり、従つてその決定には種々問題のある所であるが、添加薬剤の大部分の血中濃度の測定が未だ行なわれていない現状であるので、先ず健康人の骨髓培養を行なつて培地に各種濃度の各種薬剤を添加して、その増生を抑制しない範囲での最大濃度を決定し、白血病患者骨髓培養に直接添加する際の濃度とした。

(1) カルチノフィリン

本剤は近年北里研究所の秦²⁵⁾等により *Streptomyces subachiroi* の培養液から抽出製精して発見された抗腫瘍性物質で、古賀⁴⁶⁾らによつてその抗腫瘍性が確認された。更にその臨床的研究は島田⁸⁷⁾によつて始められ、日比野³⁹⁾らは慢性骨髓性白血病(以下「慢骨白」と略す)に使用して好結果を得たという。しかしそのように最近注目されているものであるにも拘らず、正常及び病的造血機能に対する影響については、未だ充分には検討されておらず、僅かにカルチノフィリン使用中の白血球減少が注目されているのに過ぎない。即ち島田⁸⁶⁾らは末梢血液中の白血球減少特に顆粒細胞減少を報告し、同じく武石¹⁰²⁾はカルチノフィリン使用前後の胸骨骨髓穿刺像を観察して有核細胞数はカルチノフィリン投与後全例が例外なく減少を示すと述べ、更に幼若顆粒細胞数は全有核細胞数の変動に似て殆んど著明な減少を示したという。更に教室の谷¹⁰¹⁾は正常家兎骨髓にカルチノフィリンを添加して、その造血機能に及ぼす影響をみているが 10 U/cc~1 U/cc では軽度で骨髓細胞増生抑制の傾向を示し、100 U/cc 以上の高濃度では明らかに抑制を示し、一定程度以上の高濃度では正常骨髓組織にも毒性があり、臨床上一考を要すると述べている。本実験においては、健康人骨髓増生を抑制しない最大濃度は 500 U/cc であつたが、これは恐らく対象骨髓の家兎と健康人との相違によるものではないかと思われる。次に各種白血病患者骨髓に対する影響をみると、先ず急性骨髓性白血病(以下「急骨白」と略す)に対しては対照(溶媒のみ添加)と有意の差を見ず、骨髓増生を抑制しないようであり、慢性骨髓性白血病(以下「慢骨白」と略す)に対しては対照に比して、比較成長価において約30%、「好中遊」において約40~50%、「細密」において約20~30%の減少をみており、明らかに骨髓増生の抑制効果がある事がうかがわれる。急性淋球性白血病(以下「急淋白」と略す)慢性淋球性白血病(以下「慢淋白」と略す)単球性白

血病(以下「単白」と略す)に対しては、比較成長価、細胞遊走速度「細密」共に対照と殆んど有意の差を示さず、カルチノフィリンが無影響であることを示している。臨床的にも、時により「慢骨白」に使用されているようであるが、以上の成績からみると、その適切な使用方法によつては、ある程度「慢骨白」に対して効果が期待出来るのではないかと考えられる。

(2) アクチノマイシン C

本剤は1949年 H. Brockmann 及び Grubhofer により *Streptomyces Chrysomallus* の培養液より分離され、Brockmann 及び Hackmann によつて基礎的研究が行なわれ、特にラッテやマウスの腫瘍に対する著明な抗腫瘍性が認められた。又彼らは多数の臨床報告についても綜説的紹介を行なつている。更に G. Schulte⁸⁴⁾ 及び H. Lings は 1950年本剤の慎重な臨床研究を試み、癌腫では著明な影響を認めなかつたが、ホジキン氏病に対しては特に有効であると報告した。白血病に対しては殆んど無効とされており、又正常造血臓器特に骨髓に対する作用については Schulte⁸⁵⁾、Schmidt⁸³⁾、Martin⁸⁰⁾等の如く、殆んど障害を及ぼさないとするものに対し、本剤の投与により貧血、白血球数及び粒球数減少を起すというものもあつて、未だ決定されていないが、本邦において、教室中村⁸⁷⁾の症例をみるに本剤の投与により白血球は急速に減少し、好中球の減少、好酸球の消失を認めたが、本剤中止後他の副作用の消失と平行して白血球像は正常に復している。又小山⁸⁴⁾の例においても白血球数及び粒球数の激減のため本剤の投与を中止せざるを得なくなつている。更に山崎¹¹⁰⁾の例では本剤使用中、血液像に殆んど差異を認めなかつたが、剖検による組織所見において、骨髓及びリンパ組織に低形成の像を認めている。芝⁸⁹⁾は細網内皮系を障害すると考察しうる結果を得ており、又家兎に毎日1回 50 7/rabbit を、マウスに 1~2 7/mouse を3日間投与して、骨髓の未熟要素の中でも特に幼若なものが侵襲を受けると考えられる成績を得ているが、教室谷も組織培養による正常家兎骨髓増生に対して添加濃度が 10 7/cc, 1 7/cc では抑制の傾向が、50 7/cc では明らかに抑制が認められたといい、臨床に使用する際の注意を喚起している。本実験においては健康人骨髓に対しては 5 7/cc の添加濃度が骨髓増生を抑制しないが、前述のカルチノフィリンの場合と同様にやはり対象骨髓が家兎と健康人という点の違いからこのような結果

が生じたのではないと思われる。

次に各種白血病患者骨髓に対する影響を述べると、「慢骨白」に対して僅かながら骨髓増生の抑制がうかがわれる以外に、「急骨白」「急淋白」「慢淋白」「単白」のいずれに対しても対照と有意の差を認める事が出来ないで、恐らくこの添加濃度では骨髓に殆んど影響を与えないと思われる。臨床的には現在殆んど応用されていないが、「慢骨白」に対しては注意しながら使用する事により、少し治療効果が得られるのではないと思われる。

(3) クロモマイシン

本剤は最近武田薬品研究所で発見された1放線菌 No. 7 より産生された新抗生物質であり、吉田肉腫、Ehrlich 癌及び腹水肝癌に対する制癌作用がある程度認められている。しかし何分にも最近の新薬であり、基礎的並びに臨床的実験及び使用経験も大変少なく、本剤の造血臓器への影響については文献的に察知し得ないが、白血球数は本剤使用初期に増加傾向を示し、特に大量投与では著しいといわれており、少なくとも本剤使用により白血球数の減少は来たさないとされている。

私は本実験において、健康人骨髓に対する添加を行なつたが57/100以上の添加濃度では骨髓増生に対して抑制作用があることを認めた。又各種白血病患者骨髓に対する影響としては、「急骨白」において比較成長価で20~30%の減少を対照に比して認め、「慢骨白」においても比較成長価で約20%の減少を認めたが、「急淋白」「慢淋白」「単白」に対しては骨髓増生を抑制する影響を認める事は出来なかつた。これらの事により臨床的に特に白血病治療としては未だ本剤は使われていないが、今後「急骨白」及び「慢骨白」に対しては、結果はいつれになるとしても一応使用してみてもよい薬剤でないかと思われる。

(4) マイトマイシン

本剤は1955年北里研究所の秦²⁶⁾並びに若木らによつて新しく分離された抗腫瘍性物質であり、その後 Sloan-Kettering Institute の K. Sugiura ら始め、その他多くの人々により実験的悪性腫瘍に対するスクリーニングテストが行なわれ、その有効性が確認されて、最近に至り漸く臨床的にも使用されるようになって来た。造血臓器に対する影響としての研究は余り見当らないが、実験的並びに臨床的に本剤を使用するにあつて、殆んどすべての例において白血球数の減少を来しており⁸⁴⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁶⁶⁾⁽¹⁰⁶⁾、骨髓に対し

でも同じような白血球系の抑制がみられると述べられている。又その細胞に対する影響はナイトロミンと類似し、従つて作用機序は Alkylating agent のそれに類似しており、白血病治療剤としても最近使用され出したばかりであつて、「慢骨白」に対してある程度の効果をあげている。しかし未だ骨髓造血機能への直接の影響に関する観察は全く行なわれていない。

さて本実験においては健康人骨髓に対しては0.2 mg/100以上の添加濃度にては骨髓増生を抑制する作用があり、骨髓増生を抑制しない最大濃度は0.02 mg/100であつた。次に各種白血病患者骨髓に対する影響として、「急骨白」に対しては殆んど影響を認めず、「慢骨白」に対しては対照に比べて約10~20%の比較成長価の低下を、「慢淋白」に対しては約20%の比較成長価の低下を、更に「単白」に対しては約20~30%の比較成長価、「単遊」及び「細密」の減少を示したが、「急淋白」に対しては無影響であつた。即ち本実験からすれば臨床的に「慢骨白」よりもむしろ「単白」に対して、やや積極的に使用する事により、ある程度の治療効果を得る事が出来るのではないかと思われた。

(5) OX 物質

本物質は本学癌研山本教授によりX線照射した家兎の肝よりアルコール浸出液として抽出された細胞毒性物質であり、氏は本物質を吉田肉腫ラッテに用い、肉腫細胞の消滅と、そのラッテの延命効果を観察している。教室柴田⁹⁵⁾らは細胞浮游液体培養法を用いて吉田肉腫細胞及び体腔上皮腫に及ぼす影響を観察し、著明な細胞破壊作用を認めているが、その他の基礎的並びに臨床的研究は目下すべて実施中にして詳らかに判明していない。

本実験においては、「慢骨白」に対して約20~30%の比較成長価の低下を、及び10%の「細密」の減少を対照に比して認め、更に「単白」に対して約20%の比較成長価の低下をみているが、「急骨白」「急淋白」「慢淋白」に対しては殆んど無影響であつた。なお、健康人骨髓の増生を抑制しない最大濃度は0.1 cc/100であつた。未だ臨床的に白血病治療剤としては、本物質は当教室において「単白」に対して1例に使用したに過ぎず、その成果を論ずるにはなお早であるが、本実験から推論するに「慢骨白」及び「単白」に対してある程度の治療効果を期待出来るのではないかと思われるが、その副作用及び使用方法等に充分の考慮が払われなければならない事は勿

論である。

次に見方を変えて、各白血病に対して、これらの薬剤のうち、どれが有効であるかについて考按するに、先ず「急骨白」に対してはクロモマイシン及びアクチノマイシンがやや有効と思われ、他の物質は殆んど影響がないと思われる。「慢骨白」に対してはカルチノフィリン、マイトマイシン、クロモマイシン、OX 物質の順にやや有効と考えられるが、「急淋白」に対してはどの物質も殆んど無効のように思われる。又「慢淋白」に対しても殆んどすべての物質が効果を期待出来ないが、マイトマイシンのみがある程度有効に作用するものと思われる。更に「単白」に対してはマイトマイシンがかなり有効と考えられ、OX 物質もある程度期待出来るのではないかと思われるが、他の物質は殆んど効果がないようである。總体的にいえば、これら薬物は他面抗腫瘍性が高く評価されているにもかかわらず、白血病に関して行なつた本編の実験結果からは期待に反して他の抗白血病剤程著明な抑制効果を認める事が出来なかつた。

5. 結 論

各種白血病骨髄の臨床組織培養を行ない、白血病細胞の機能に及ぼす諸種抗生物質及びOX物質の影響をうかがつた。即ち健康人骨髄組織培養によつて薬剤を添加し、障害を与えない範囲内での最高濃度において、各種白血病骨髄培養に添加実験を行ない、

組織の比較成長価、増生帯の細胞遊走速度及び細胞密度にどの程度の影響を及ぼすかを検討した。その結果得られた成績を結論的に述べれば次の通りである。

1. 「急骨白」ではクロモマイシン並びにアクチノマイシンCがやや細胞増生を抑制した。
2. 「慢骨白」ではカルチノフィリン、マイトマイシン、クロモマイシン、OX 物質がこの順にやや細胞増生を抑制した。
3. 「急淋白」及び「慢淋白」では、細胞増生に抑制的に作用する物質は見当らなかつた。
4. 「単白」ではマイトマイシンがかなり効果的に作用した。
5. 以上より、白血病細胞に及ぼす影響という面のみから見れば、「急骨白」にはクロモマイシン、「急骨白」にはカルチノフィリン、「単白」にはマイトマイシンの効果が幾分期待されるが、他の抗白血病剤に比較して著明な効果は期待出来ないように思われる。

撰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ました。文献は第三編末尾に記した。

Studies on the Effects of Various Anti-Leukemic Agents by Means of Sternal Bone Marrow Tissue Culture of Various Leukemic Patients Part 2. On the Effects of Various Antibiotics and OX Substance by Clinical Tissue Culture of Bone Marrow

By

Saburo Nabeshima

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

In order to elucidate the effects of various antibiotics (carzinophilin, actinomycin C, chromomycin, mitomycin) and OX substance on the function of leukemic cells, the author performed clinical tissue culture of bone marrow of various leukemic patients. First the author performed bone marrow tissue culture of normal persons with addition of various antibiotics

and OX substance in graded concentrations and established the maximal concentration of the agents in the medium, which does not impede the bone marrow cell growth. The author observed the effect of direct addition of various antibiotics and OX substance at this maximal concentration on the relative growth of the tissue, the wandering velocity of the cells, and the cell density in the bone-marrow tissue culture of various leukemic patients; and obtained the following results:

1. In acute myelogenous leukemia chromomycin and actinomycin C acted somewhat inhibitorily on the cell growth of the bone marrow.

2. In chronic myelogenous leukemia the inhibitory effect was found, though only slightly, to be in the descending order of carzinophilin, mitomycin, chromomycin and OX substance.

3. In acute lymphocytic leukemia and in chronic lymphocytic leukemia, no agents acted inhibitorily on the cell growth of the bone marrow.

4. In monocytic leukemia mitomycin showed an inhibitory effect to a moderate degree.

5. Judging from the effects of these drugs on leukemic cells, it may be expected that the efficacy of these drugs in the treatment of various leukemias is as follows: In acute myelogenous leukemia chromomycin is mildly effective; in chronic myelogenous leukemia carzinophilin is also mildly effective; and in monocytic leukemia mitomycin mildly effective.
