

による感染マウスの腎臓瘍，菌数に対する抑制効果の表れる時期，並びに程度は，各薬剤により差異が認められると言うことを述べた。

今回は，これらの薬剤の治療実験を種々の投与量で行ない，その差異を確認し，同時にカップ法によるマウス腎臓内濃度の推移を測定して，治療効果との関係について検討した結果，TC，CP，EMによるこの様な治療方法での効果の差異は，試験管内抗菌力を示すMICと，腎臓内薬剤濃度の持続とに關係のある事が推定され，感染に用いた菌株に対する有効濃度の持続時間の長いもの程優れた治療効果の見られる事が認められた。

## (12) 最近の赤痢菌感受性検査成績について

箆島 四郎・小森宗次郎

長崎大学医学部箆島内科

相川邦彦・鯉坂茂弥・原田政邦

高尾雄三・花田英男

長崎市立長崎病院

昭和35年，36年に長崎市立長崎病院に入院せる赤痢患者はFl-3aが最も多く，分離赤痢菌の抗生剤に対する感受性はCM，TCでは1.56 mcg/cc，SM 3.12 mcg/cc，KM 6.25 mcg/ccで可成りの菌株が発育を阻止されたが各抗生剤100 mcg/ccで発育を阻止されない菌株も可成り認められた。同一患者赤痢菌の各コロニー別の感受性，又同一患者より分離せる大腸菌の各コロニー別の薬剤感受性では感性和耐性とコロニーの混在している例が認められた。耐性赤痢患者の治療にFurazolidon，Paromomycin，Sigamycin，Kanamycin等を使用し，ほぼ良好な治療効果を得た。

## (13) 眼感染症に於ける化学療法と副腎皮質ホルモン療法の併用に関する2, 3の実験

徳田久弥・右田 寛

熊大眼科

1. 実験的化膿性虹彩炎(家兎)における房水中菌数の推移と副腎皮質ホルモンの影響。ブドウ球菌寺島株の1 mg/cc浮遊液0.05 ccを家兎前房内に注入し，同時に片眼のみにデキサメサゾン溶液の結膜下注射を行なつて房水中の菌数の推移を追究したところ，臨床所見の改善にもかかわらず，50%において「副ホ剤」投与眼の方が菌数が多かつた。

2. 抗生物質の眼内移行に対する「副ホ剤」の影響。カナマイシンを用いてデキサメサゾン10日間で家兎眼の眼内移行を調べたところ，すべての条件例において眼内移行阻害が認められた。

2. 副腎皮質ホルモン投与による家兎房水糖量の变化。副腎皮質ホルモンの抗与によつて房水糖量は，投与前平均145 mg/dlであつたものが，投与1週後には163 mg/dlに増加しその後漸減，投与中止により再び増加のカーブをえがいた。「副ホ剤」投与例で角膜真菌症の起り易い事実と密接な關係があるように思われる。

4. 抗生物質と副腎皮質ホルモンの単独使用及び併用による効果の検討。ブドウ球菌寺島株の1 mg/cc浮遊液0.1 ccを家兎前房内に注入，前房水中の蛋白量を指標として効果の判定を行なつたところ，ステロイドホルモン点眼群，結膜下注射群，内服群のすべての群において対照群よりも悪化せるもの及び一旦低値となつた房水蛋白量の増加，即ちrebound現象を認めた。

しかしデキストロマイシン単独または副腎皮質ホルモンとの併用群においてはrebound現象は認められなかつた。

## (14) Ethioniamideの薬剤耐性結核菌に対する影響及びEthioniamide耐性菌に対する他種抗結核剤の影響

土持隆彦

熊本大学河盛内科

薬剤耐性結核菌の，他種抗結核剤に対する感受性を，菌株内の各耐性個体分布の変動の面から追求するために，以下の実験を行なつた。

実験方法：1) 患者より分離したINH，SM，PASの各部分耐性株，INH・SM 2者に部分耐性株を，TH 0.5 mcg/cc含有Dubos液体培地で継代し，4代，8代後に1%小川培地を用いて耐性菌比率を検査した。2) 試験管内で作製したTH耐性H<sub>37</sub>Rv株について，他種抗結核剤の最小発育阻止濃度以下を含むDubos液体培地で7日毎に継代し，4代，8代後に1%小川培地により耐性菌比率を求めた。

実験成績：1) 患者分離株では4代後に高度耐性菌比率の低下がみとめられ，8代後にはその傾向は一層著明であつた。2) TH耐性H<sub>37</sub>Rv株は，4代，8代継代後とも，継代前に比し高度耐性菌比率の低下をみとめ得なかつた。

## (15) 螢光定量法による INH の研究

上野直昭・田川周幸  
熊大河盛内科

PETERS の発表した螢光法による INH の測定法を検討し、定量的測定に用い得る事を認めた。

INH 誘導体は水溶液において IPC 57%, IHMS 43%, INHG-Na 13%, グルコシル INH 10% の INH 分離を認めた。N/10 塩酸溶液を作用させると INH 分離は更に高度となる。水溶液において金沢氏法による各誘導体の抗菌力はグルコシル INH で最低であつたが、全てに抗菌力が認められた。同一個体における INH 誘導体の投与時の血中濃度曲線は個体差はあるがほぼ相似の曲線を示し、一般に INHG-Na が低く、グルコシル INH は 1 例では殆んど有効な血中濃度を示さなかつた。家兎における INH 5 mg/kg と等モルの各誘導体静注時の血中濃度は、IN は比較的高濃度を 3 時間迄持続するが、各誘導体においては 1 時間迄に急激な低下傾向を認めた。

## (16) マーフィリン, Uracil mustard の皮膚癌に対する効果

樋口謙太郎・植松一男  
九州大学皮膚科

抗癌剤の効果をみるうでは、皮膚癌は直接観察でき、また組織検査も容易であるので好都合と考え、各薬剤について臨床実験を行なつてゐるが、今回は水銀ヘマトポルフィリンナトリウム塩(マーフィリン)と nitrogen mustard 群に属する uracil mustard を用いた成績をのべた。

マーフィリンでは皮膚癌 9 例、悪性黒色腫 1 例に用い皮膚癌 2 例に病巣の乾燥化がみられた以外は無効で、uracil mustard では皮膚癌 8 例を治療したがほとんど効果を認めなかつた。なお両者とも副作用は少い。マーフィリンでは軽度の白血球減少と、日光過敏性を生じるが、uracil mustard では副作用は全くなかつた。

## (17) 子宮頸癌に対する制癌剤の使用経験

松角雅夫・品川寛  
長大産婦人科

子宮頸癌患者 23 例にマイトマイシン C を使用し、種類の検討を行なつた。術前に 20~40 mg を使用し、岡

林式手術を行なつたもの 11 例で副作用、特に出血傾向阻止の為、殆どに新鮮血 200~400 cc を輸血し、各種止血剤、副腎皮質ホルモンの投与を行なつた。然しマイトマイシン非使用群と比較するに手術に際し、実質性の出血傾向大であつた。1 例はウェルトハイム術式、7 例はリンパ節廓清術+放射線療法、3 例は放射線療法と併用した。自覚的副作用としては食欲不振 8 例、悪心 3 例でいずれも軽度で数日後に快復した。又マイトマイシンのためと思われる発熱を 1 例経験した。血液変化としては、大多数が白血球減少と栓球数減少でいずれも投与開始後 30 日前後を頂とし回復に向つた。出血時間、瘻口時間の著しい延長はみられなかつた。転度の肝障害を 4 例にみた。臨床的に効果ありと認めたもの 23 例中 14 例で全例にマイトマイシン使用前後の組織学的検索を行なつた。

## (18) 泌尿生殖器悪性腫瘍に及ぼす抗癌製剤 COPP の影響

重松俊・上野陽右・村田純治  
久留米大学泌尿器科

悪性腫瘍に対する化学療法は、近年放射線療法と共に悪性腫瘍の治療成績向上の面で重要な役割を演じている。

我国でもこれまで種々の抗癌製剤が見出され使用されて各方面からその成果が報告されている。私共も今回 COPP (日本ブラッドバンク) を泌尿生殖器悪性腫瘍、特に前立腺、膀胱、尿道腫瘍の 14 例につき静注及び局注として試用し、有効 2 例、やや有効 6 例、無効(副作用をみた例も含む) 4 例、尚治療中のもの 2 例とかなりの成績を得た。又副作用については 3 例にのみ軽度みられたが白血球減少或いは肝機能障害は殆どみられなかつた。尚今回は膀胱腫瘍に対する局所注射法について詳述し合せて、他の症例についての概略を報告した。

## (19) 前立腺癌に対する化学療法の検討

檜原憲章・児玉伸二  
緒方二郎・上村親志  
熊大泌尿器科

当教室最近約 10 年間、前立腺癌にに対し施行した諸種ステロイドホルモン、制癌剤並びにこれらの併用による治療成績を述べ、化学療法単独及び根治手術に化学療法を併用せる症例の遠隔成績につき比較検討する。

## (20) 当教室に於ける Endoxan の使用経験

安藤 文一

熊本大学医学部産婦人科 (加来道隆教授)

昭和 36 年 8 月より婦人科領域の悪性腫瘍患者に新しい制癌剤 Endoxan による化学療法を行なっているの、使用法、現在迄の効果及び副作用等の使用経験を報告する。

実験症例は子宮頸癌 32 例、子宮体癌 1 例、悪性卵巣腫瘍 2 例、膈癌 1 例、絨毛上皮腫 5 例、合計 41 例で、このうち臨床的有効例は、子宮頸癌 1 例であり、絨毛上皮腫では、悪性絨毛上皮腫 3 例を含む 5 例全例にフリードマン値の好転が認められた。局所注射法による組織学的変化が 3 例中 2 例に認められた。

Endoxan は、従来の制癌剤に比して、消化器症状、白血球数減少等の副作用が少なく、長期間、且、かなり大量投与が可能である。症例数を増やし、5 年治癒率を検討する事で、近い将来、手術療法及び放射線療法との併用効果を検討する事が出来ると思う。

## (21) 泌尿器科領域における抗悪性腫瘍剤エンドキサンの臨床経験

重松 俊・栗林忠央・鈴木 卓  
久留米大学泌尿器科

制癌剤として発表され、臨床試験に供された薬剤は今日まで多数に上るが、いまだ満足すべき効果を取めたものはない。ただ漸進的であるが、より有効にして、より毒性の少ない薬剤が発表されている。我々は今回ナイトロロミンと同一系統のエンドキサンを泌尿器悪性腫瘍に試用し、2 例に著効、2 例に有効、1 例無効で、副作用は軽度で 1 例に白血球の減少を認めたが 1 週間の中止で再度投与可能となつた。現在までは 1,000 mg 連日投与を行なつた時の成績であるが、更に症例を追加すると共に、その使用方法を検討し、大量間歇投与等を行ない、更に効果をあげたいと考えている。

## (22) エンドキサンの使用経験

箆島四郎・平井得夫  
豊田成樹・早川 滉  
長大箆島内科

我々は最近肺癌 7 例、malignant lymphoma 5 例、癌性腹膜炎 2 例、骨髄腫 1 例、その他 1 例、計 16 例に毎

日 Endoxan 100 mg を使用し、その臨床成績を報告する。肺癌では自覚症状の軽快は 3 例にみられたが、他覚的軽快は 1 例にすぎなかつた。しかし癌性腹膜炎の 1 例は急激な腹水の減少と、腹水中の腫瘍細胞の退行性変化が著しく、骨髄腫の 1 例では r-GI と骨髄像での Plasmacell の正常化がみられた。臨床上 malignant lymphoma といわれるものにはいずれも有効であつた。白血球減少は制癌剤に普遍的な、副作用であり、本剤も例外ではないが、白血球減少時における骨髄の顆粒球成熟抑制は軽度であり、中止後短時日で、末梢血白血球は回復するのが特徴であり、そのために再使用も可能であつた。副作用は上述以外には、消化器障害は食欲不振 2 例であり、本剤特有の副作用とされている脱毛は、軽度びまん性に頭部にて 1 例みられた。

〔追加〕 樋口謙太郎 (九大皮膚科)

種々の抗癌物質の抬頭が報ぜられたが、現在の段階ではまだ満足すべきものがなく、せいぜい手術後の再発防止ないし延命効果を期待するに過ぎない。手術不能の癌に明かな治療効果を見るものはほとんどない。さらに効果をあげるためには用法についての工夫も必要かと思う。白羽教授らは臓器癌につき血管灌流法を実施して効果をあげた。Chicago の Dr. SULLIVAN の講演を聞く機会をえたが、彼は皮膚及び粘膜につき血管を通ずる局所療法を試み著効をえたという。本法では特別の手術操作を必要とせず皮膚の上からカヌーレを動脈内に挿入するので簡単である。追試の価値あるものと思う。

### 特別講演 I

## $\alpha$ -Ethyl-Thioisonicotinamide の抗結核作用

小森宗次郎  
長崎大学医学部箆島内科 助教授

### I. 最小発育阻止濃度

(i) 1314 Th の最小発育阻止濃度は小川培地で概ね 40 mcg、デユボス及びキルヒナー培地では 2.5~5 mcg である。

(ii) 小川培地では約 1/8~1/15 の力価の減弱がみられる。

(iii) H<sub>37</sub>Rv 株、デユボス或はキルヒナー培地で、他の抗結核剤とその抗菌力を比較すると、INH より甚だしく劣り、KM より稍々劣る。

(iv) 1314 Th, TB<sub>1</sub> 未使用例の喀出菌について、1314 Th の感受性をキルヒナー変法 IV 培地、直接法で調べてみると、10 mcg 完全耐性を示す例は少く、血中濃度をもあわせ考えると、10 mcg ≤ 培地に発育する菌は

臨床的耐性菌と考えられる。小川培地を用いるとすれば 100 mcg ≤ に発育を示すと思われる。

## II. マウスの実験結核症に対する効果

(i) 体重の推移は、対照群では2週から3週にかけて著明な体重の減少がみられるが、INH, 1314 Th 各単独及び併用群では順調な体重増加を示した。

(ii) 臓器定量培養成績からみると、1314 Th 単独群は INH 投与群にくらべ稍々劣つた。

## III. 他抗結核剤との交叉耐性

(i) INH, SM, PAS, KM, VM に対する交叉耐性はない。

(ii) KM 耐性菌が 1314 Th に感受性を増すという成績もえられなかつた。

(iii) 1314 Th, TB<sub>i</sub> 各単独使用者の喀出菌について交叉耐性を調べたが、両側交叉の成績はえられず、1側交叉耐性と思われる結果をえたが、この点に関しては Primary resistance とともに検討の余地がある。

## IV. 血中濃度

(i) 1314 Th 500 mg 錠剤服用後の血中濃度は個人差が大きい。

(ii) 経口投与 (500 mg 錠剤) では 4~6 時間値で最高 (6.6 mcg/ml, 6.2 mcg/ml) を示す例が多いが、2, 4, 6 時間とも測定不能例も少数ながらあつた。

(iii) 坐剤 (500 mg, 1,000 mg) では錠剤よりも低い値を示すが、4, 6 時間値とも同じ位の値を示し、1,000 mg 坐剤は 500 mg 坐剤よりも稍々高い。

(iv) 同じく個人差を示す INH の血中濃度と比較したが、ほとんど関連は認められず、もちろん Slow, Rapid というような型に分けることも出来なかつた。

(v) 1314 Th 血中濃度の個人差は INH のように代謝型の差ではなく、錠剤、坐剤ということのための腸管からの吸収の不安定さに、より多く基因すると考えられる。

## V. 治療成績

(i) 初回治療、B型では効果は著明であつた。

(ii) 40 例の総合判定では次の通りである。

初回治療群 (7 例)

軽度改善	3 例
不変	4 例

再治療群 (33 例)

軽度改善	4 例
不変	28 例
悪化	1 例

## VI. 1314 Th 治療後の 1314 Th 耐性並びに他剤耐性の変動

(i) 1314 Th 治療後 10 例中 4 例に耐性の上昇が

みられた。

(ii) 1314 Th 使用による SM, PAS, INH 耐性の変動はみられなかつた。

## VII. 副作用

(i) 重篤なものは少いが、副作用は多い。その大半は胃腸障害であつて、投薬不能の場合もある。

(ii) 副作用と肝機能、胃液酸度などとの関係もみられず、又血中濃度との関係もはつきりしたものはみられなかつた。

以上を総括して 1314 Th の評価を行なうと、その効果は INH には及ばず、恐らくは KM に近いものと考えられる。TB<sub>i</sub> を除いて他の薬剤と交叉耐性がみられないこと、毒性が INH の約 1/5 であることなどから、とくに難治結核には有力な抗結核剤であることは間違いないと思われる。ただその副作用、とくに胃腸障害は重大で、この点が解決すれば、PAS にとつて代りうる薬剤であると考えられる。

## 特別講演 II

### 白血病と化学療法

——特にその延命効果について——

#### 糸賀 敬

長崎大学医学部薬島内科 講師

#### 1. 緒言

白血病の治療は、その急激な増加と相俟つて現在では単に血液学上に止まらず、癌における化学療法のもつとも重要な問題の1つとして取り扱われている。というのはその研究がある意味では悪性腫瘍のそれに直結し、且つその好研究材料ともいえるからである。

以前、対症療法のみ頼つておつた急性白血病の治療法に、葉酸拮抗剤である Amethopterin, Aminopterin, Purine 拮抗剤である 6-MP, Thioguanine 等や、さらに副腎皮質ホルモン等が導入されて以来、従来絶望的であつた急性白血病の臨床像並びにその経過が、全くその面目を一新し、たとえ一時的にせよ患者に回生の思いを与えることが可能となり、又少数例においては血液学的な完全寛解も見られる様になつた。

一方白血病は悪性新生物であるのか？ 細胞の代謝調節物質の異常によるものなのか？ 又は Virus がそれに何らかの形で関与しているものなのか？ 不明といつてもよい現在、白血病病的細胞の増生を妨げ破壊する作用をもつ物質による所謂化学療法という治療法が、本質的に最も合理的な治療法であり得るか？ という問題は大きに議論の余地があると考えられる。

しかしながら化学療法が現在の所、たとえ一時的なものとはいえ我々の利用し得るものの中では最も効果があり、それが臨床的に確認されている以上、現在の白血病治療の主流をなしているものは、癌のそれが外科的療法であるのに対して、化学療法であるといえるし、又今後最もその進歩が期待されている分野の1つでもあるわけである。

急性白血病、慢性白血病治療の成果の評価には患者の生存期間が端的にそれを物語ってくれる。BURCHENAL, WINTROBE, 朝長, 日比野, 脇坂等も急性白血病の延命効果について論じ、何れもある程度その延長効果を認める事で一致しているが、正確な結論を出す為には、なお多数の症例の成績を集積する必要がある。本機会に特に長崎の白血病症例について、その延命効果の面から白血病と化学療法を論じ、新薬剤応用の実際、薬剤耐性の問題等にも最後に触れたいと考える。

## II. 白血病とは?

始めに白血病につき、その定義、分類、末梢血液像、骨髓像にわたり詳述したが、内容を省略する。

## III. 材料並びに方法

### a) 白血病症例

長崎大学篠島内科血液病センターは、原爆被爆者白血病発生調査を目的として、多年にわたり白血病症例の集積に努めて来たが、昭和20年から昭和37年9月までの18年間に集めた白血病症例は339例である。その内記録、材料の集積が不確実な37例をのぞき、直接、間接にその診断と治療に参与出来、確実なデータを備えている302例を今回の検討対象とした。

その病型別分布は急性骨髄性白血病(以下、AGL)120例、急性単球性白血病(以下、AML)53例、急性淋巴细胞白血病(以下、ALL)47例、急性白血病11例で、全急性白血病症例の小計は231例となり、その中8例が現在生存加療中である。亜急性骨髄性白血病9例、慢性骨髄性白血病(以下、CGL)42例、慢性淋巴细胞白血病(以下、CLL)10例、白血性淋巴-細網肉腫症7例、急性赤血球白血病3例である。なおCGL42例中14例、CLL10例中3例が現在生存加療中の症例である。これらの生存症例を検討から除外することは、化学療法の延命効果を判定する場合、最も貴重な症例を失うこととなり、その成績も不確実となるので、斯る症例の推定生存期間を、ひかえ目な見積り法であるBERKSONの悪性腫瘍患者平均予命計算法で算出し、本研究に採用した。

生存期間の現わし方には、発病を或いは治療開始時を出発点とする2つの方法があるが、各々一長一短があり、本研究には発病時から死亡までを生存期間として採

用し、急性型では月単位で、慢性型では年単位で表現した。

### b) 統計的処理方法

HANT, WINTROBE等の法に準じ、対数確率グラフ紙を用いて、急性・慢性別、病型別、年齢別(16才以上を成人、15才以下を小児)、治療法別、寛解期の有無別、非白血性・白血性別、原爆被爆状態別に、対数尺の軸に生存期間を、確率尺の軸に生存率をとり生存期間の中央値(以下、Median)を回帰直線より直接読みとり、各群の50%生存率の差の有意性をF-testを用いて推計的に検討した。

治療法は、対症療法、即ち輸血、抗生物質のみの投与例や、薬剤の効果発現までにはPrednisoneで数日、6-MPで2週間とされているので、各種抗白血病剤投与後1週間以内に死亡した例を対照群(100例)とし、治療群を主として副腎皮質ホルモン系を投与した群(以下代表的にPrednisone群と記す)、又主として化学療法を実施した群に分け、化学療法の内容によりI群並びにII群と細分して観察したが、詳細な治療内容については成績の章で記述する事とする。

## IV. 抗白血病剤について

我々が現在使用している白血病の治療薬剤1) Alkylating Agents, 2) Antimetabolites, 3) Antibiotics, 4) Hormone, 5) The othersについてそれぞれ薬剤名をあげ詳述したが、内容を省略する。

## V. 成績

### 1. 急性白血病について

#### a) 全急性白血病

全急性白血病症例231例のMedianは4.4カ月で、1年以上の生存者は29例(8.7%)であった。

#### イ) 成人・小児の比較

全般的な傾向を見るために全症例を小児群75例、成人群156例に分けて観察すると、Medianはそれぞれ4.7カ月、4.2カ月であり、1年以上の生存者は小児群で5例(6.7%)、成人群で15例(9.6%)を認めた。

#### ロ) 化学療法群・Prednisone群・対照群の比較

次に成人症例並びに小児症例を化学療法群、Prednisone群、対照群にわけて(成人では各群の症例数69例、28例、59例。小児ではそれぞれ21例、13例、41例)観察すると、成人例ではそれぞれのMedianは5.7カ月、5.7カ月、2.5カ月となり、1年以上生存例はそれぞれ9例(13%)、4例(14.3%)、2例(3.4%)となる。又小児例では化学療法群、Prednisone群のMedianは共に6.2カ月で対照群のそれは3.5カ月となり、1年以上生存者例数はそれぞれ1例(4.8%)、2例(15.4%)、2例(4.9%)を示した。

治療群は成人、小児共その生存期間が延長しており、特に小児例に顕著で、その傾向は成人・小児例の対照群のみの比較においても認められる。

#### b) 各種治療法の生存率に及ぼす影響

##### イ) 化学療法 I 群・II 群の比較

成人、小児例別に、主に砒素剤、X-Ray, Urethane, Nitrogen Mustard, Nitromin により加療した症例を化学療法 I 群とし、主に Amethopterin, Aminopterin, 6-MP, Mitomycin-C の単独或いは Prednisone との併用療法を実施した群を化学療法 II 群とし、主に Prednisone 単独で加療した群を Prednisone 群として対照群と比較すると、成人各型急性白血病における化学療法 I 群 (17 例)、II 群 (52 例) の Median は 4.1 カ月、6.1 カ月で明らかな差を認め、それぞれの群の 1 年以上生存例数の比較でも 0 例対 9 例 (17.3%) という II 群の生存期間の延長を認めた。小児においても I 群 (6 例)、II 群 (15 例) の Median は 5.8 カ月、7.2 カ月で 1 年以上生存例は II 群にのみ 1 例 (6.7%) が認められた。化学療法 I 群の小児例並びに成人例と、化学療法 II 群の小児例並びに成人例を比較すると、いずれの化学療法群においても小児例により生命延長の傾向が見られた。

即ち、成人例、小児例とも代謝拮抗剤、Prednisone 投与群は化学療法 I 群に比し著明にその生存期間が延長し、特に小児例のそれが顕著であった。

##### ロ) AGL と Prednisone の効果

次に急性骨髄性白血病にかぎって観察を加えると、成人化学療法 II 群 (32 例) では、成人全急性白血病化学療法 II 群の Median と等しく 6.5 カ月を示し、Prednisone 群 (17 例) の Median は 6.1 カ月と成人急性白血病 Prednisone 群よりやや生存期間の延長を示した。以前は急性骨髄性白血病には不適當といわれた Prednisone 投与の妥当性を物語る結果といえる。

AGL における成人対照群 (28 例) と小児対照群 (19 例) の比較では前者の Median は 2.1 カ月、後者の Median は 4.25 カ月であった。

##### ハ) 2 者・3 者併用療法の比較

6-MP と Prednisone の 2 者併用療法を実施した成人各型急性白血病群 (36 例) と、それにさらに Alkylating Agents や Amethopterin 又は Mitomycin-C 或いは Alkylating Agents 及び Mitomycin-C を一部重複して或いは時期を異にして投与した所謂 3 者以上併用療法群 (10 例) を比較すると、前者の Median は 6.7 カ月であったのに比し、後者のそれは 11.7 カ月となり、3 者併用療法群は、成人各型急性白血病化学療法群をはるかに越えてその 2 倍強に生存期間が延長しており、1 年以上生存者例数は、前者が 6 例 (16.7%)、後者は 3 例

(30%) であった。

次に各種抗白血病剤の併用療法を受けた小児 (13 例) ・成人 (47 例) 各型急性白血病を比較すると、両者とも化学療法 II 群にくらべてその生存期間はやや延長し、Median はそれぞれ 7.5 カ月、7.2 カ月を示した。又 1 年以上生存者はそれぞれ 1 例 (7.7%)、9 例 (19.1%) となっている。

なお Amethopterin と Prednisone の併用療法、又は Amethopterin, 6-MP, Prednisone の 3 者併用療法群 (9 例) について検討してみると、その Median は 8.8 カ月となり、今迄述べた群では 3 者以上併用療法群に次いで生存期間が延長している。

以上、3 者以上併用療法は著明な延命効果があるが、小児例は治療法の如何にかかわらず長期生存者例数が成人例程増加しない印象を得た。

##### シ) 急性白血病病型の生存率に及ぼす影響

本項目では、すべて急性白血病の化学療法 I 群、II 群並びに Prednisone 群についてのみ各病型別に検討を加え、対照例を除外した。

AGL では、小児例 (16 例) の Median は 5.35 カ月とその化学療法 I 群よりかえって生存期間が短縮し、成人例 (56 例) の Median は 5.8 カ月で、逆にその化学療法 I 群に比し著明に増加している。これは AGL の小児例は、治療に感応し難いのではないかと推定せられる成績である。又 1 年以上生存者は小児例では 1 例 (6.3%)、成人例では 8 例 (14.3%) であった。

次に ALL では逆に小児例 (14 例) の Median は 7.3 カ月、成人例 (16 例) は 5.1 カ月で 1 年以上の生存例数はそれぞれ 2 例 (14.3%)、2 例 (12.5%) と大差なく、小児例はその化学療法 II 群と殆んど等しい延長を見せ、成人例は逆にその化学療法 I 群と II 群の中間値迄生存期間が短縮している。小児例における AGL と ALL を比較すると ALL の生存期間が明らかに AGL より延長している事が窺える。又成人例について各病型別に比較すると、ALL, AGL, AML (21 例) の順に生存期間がわづかながら延長しており、それぞれの Median は 5.1 カ月、5.8 カ月、6.2 カ月であった。

## 2. 慢性白血病について

### a) 慢性骨髄性白血病

全症例 42 例中事故で死亡した 1 例と、本研究の集計時、いまだ生存調査実施中であった 1 例とを除き 40 例について検討したが、その Median は 3.3 カ年であり、対症療法のみで加療された 3 例をのぞく、治療群 37 例の観察では、その Median は 3.8 カ年となる。5 年以上生存者例数は 8 例 (22.2%) であった。

次に Liq. fowleri, Urethane, X-Ray, Nitrogen

Mustard, Nitromin, TEM の旧治療法, Myleran, 6-MP, Mitomycin-C の新治療法に分け、それぞれを I 群, II 群とし, I 群 14 例, II 群 23 例について観察した所, II 群の Median は 5.1 カ年, I 群の Median は 2.05 カ年となり II 群は I 群の 2 倍半という顕著な延命効果を得ている。しかしながらそれぞれの 5 年以上の生存者数を比較すると, II 群 5 例 (21.7%), I 群 3 例 (21.4%) と殆んど差を認めなかつた。

但し, 前述の如く 40 例中 14 例が生存加療中であり, 将来以上の成績は大幅に延長の方向に変更される事が予想される。

#### b) 慢性淋毒性白血病

全症例 10 例中現在 3 例が生存加療中のこの病型群について, 確実な成績を算出する事は不可能であるが, Median は 2.05 カ年で CGL の旧治療群 (I 群) に等しく 5 年以上の生存者例数は 2 例 (22.2%) である。本病型の結論は, 将来の機会にゆづりたい。

### 3. 寛解期の生存率に及ぼす影響

前述した通り, 最近急性白血病化学療法実施中少数例に完全寛解を経験する様になつた。従来, 新抗白血病剤の効果判定に寛解期の有無, 長短を 1 つの尺度としていたが, それが正当であるか否かを検討する意味も含めて, 化学療法群にかぎって, 或いは化学療法群並びに Prednisone を合わせた症例 (以下, 治療) について, 寛解期獲得の有無で細分し, それらの生存率を比較した。

化学療法を受けた成人急性白血病症例について観察した結果, 寛解期を得た群 (10 例) の Median は 16 カ月, 得なかつた群 (56 例) は 5.1 カ月と, 寛解期群は無寛解期群に比し 3 倍強の延命効果を認め, それぞれの 1 年以上の生存者例数でも 7 例 (70%), 2 例 (3.6%) と顕著な差を認めた。次に治療を受けた成人白血病症例では, 前者と同様に寛解期群 (12 例) の Median は 15.5 カ月, 無寛解期群 (85 例) のそれは 4.9 カ月で 3 倍強に生存期間は延長しており, 1 年以上の生存者例数もそれぞれ 8 例 (66.7%), 5 例 (5.9%) であつた。

即ち寛解期獲得症例は著明に生存期間が延長し, 又新抗白血病剤の効果判定に寛解期の有無も充分その目やすとして使用出来るといえる。

次に治療を受けた小児急性白血病症例においても, 成人例程著明ではないが, 寛解期群 (5 例) の Median は 10.5 カ月, 無寛解期群 (29 例) の Median は 5.5 カ月と 2 倍弱の生存期間の延長を認めた。1 年以上の生存者数もそれぞれ 2 例 (40%), 1 例 (3.4%) となつている。

#### 4. 急性非白血性白血病と急性白血性白血物の生存率

の比較

本項目では化学療法を受けた急性白血病症例について, 又化学療法と Prednisone 療法とを受けた症例 (以下, 治療) について, 成人例或いは小児例に細分して非白血性と白血性白血物の生存期間を比較検討する。非白血性とは診断時の末梢白血球数が 10,000 以下のものをいい, 白血性とは 20,000 以上のものをいう。又 10,000 ~ 20,000 のものは亜白血性と称するが, この検討に際してこの群を非白血性に含めた。

化学療法を受けた成人急性白血病症例では, 非白血群 (32 例) の Median は 7 カ月, 白血群 (35 例) の Median は 5.3 カ月を示し, 1 年以上生存者例数は前者 6 例 (18.8%), 後者 3 例 (8.9%) と多少の差を認めた。次に治療を受けた成人例では非白血群 (47 例) の Median は 6.9 カ月, 白血群 (47 例) の Median は 4.55 カ月となり, それぞれの 1 年以上生存者例数でも, 9 例 (18.8%) 対 4 例 (8.3%) と差が認められた。次に対照群, Prednisone 群, 化学療法群を含めた全小児急性白血病症例における検討では, 非白血群 (32 例) の Median は 5.3 カ月, 白血群 (40 例) のそれは 4.3 カ月となり, やや非白血群に生存率の延長傾向が認められる。しかし小児治療例では非白血群 (17 例), 白血群 (17 例) の Median はともに 6.2 カ月で, 小児対照群についても差がなかつた。

小児急性白血病においては, 非白血性, 白血性による明らかな差がなく, 前述の通り生存期間が特に 1 年を超える症例も, 成人例に比して少い。

### 5. 原爆被爆状態と生存率との関係

#### a) 急性白血病

治療を加えた急性白血病 131 例を被爆状態で細分し, それぞれの群について Median を算出してみると, 2,000 m 以内で被爆した急性白血病群 (13 例) の Median は 5.4 カ月で, 2,000 m ~ 10,000 m の距離で被爆した急性白血病群 (26 例) の Median は 5.25 カ月を示し, 原爆降下後 1 カ月以内の入市者に発生した急性白血病群 (12 例) では Median 5.0 カ月であつた。又非被爆者急性白血病群 (52 例) では, その Median は 6.2 カ月とやや他群に比し延長傾向を呈し, 昭和 20 年 8 月 9 日原爆降下日以降に出生した小児例 (28 例) の Median は 6.5 カ月であつた。しかしながら非被爆者群には昭和 20 年 8 月 9 日以前出生の小児例が, 被爆者群より数多く含まれている点, 且つ被爆者中 2,000 m 以内で被爆した群の症例が少数である点から, 現在結論づける危険をさけたいと考える。

#### b) 慢性白血病

CGL 40 例を各被爆状態について細分し, 2,000 m 以

内被爆者 (12 例) と非被爆者群 (17 例) の Median を比較検討してみると、それぞれ 2.45 カ年、4.4 カ年となる。但し 5 年以上の生存例では被爆者群 3 例 (25%)、非被爆者群 4 例 (23.5%) と差を認めなかつた。恐らくこの成績は、被爆状態が生存率に与える因子より、被爆者群 12 例中 8 例が治療 I 群であり、非被爆者群 17 例中治療 I 群はわずか 4 例のみであるという因子の方が、より強く生存率の短縮化に関与している様に考えられる。

## VI. 総 括

以上の成績をここに総括する。

1. 急性白血病において、化学療法、Prednisone 加療群は対照群に比し明らかに生存期間が延長し、且つ化学療法で Fowleri 水、Urethane, Nitrogen Mustard, Nitromin を投与した症例群と、葉酸拮抗剤、Purine 拮抗剤を投与した症例群を比較すると、明らかに後者が前者より急性白血病の延命効果に役立つており、特に小児例においてそれが顕著に認められた。

2. 次に 6-MP 並びに Prednisone の 2 者併用療法を受けた急性白血病と、その治療にさらに他の Alkylating, 代謝拮抗剤, Mitomycin-C 等を加えた 3 者以上併用療法を実施した急性白血病群とを比較すると、3 者以上併用療法群の延命効果顕著で、今後は 3 者以上併用療法を全症例に実施するべく努めねばならない事を感じる。

3. 以前急性骨髄性白血病には効果がないとされていた Prednisone の投与も、急性骨髄性白血病症例の延命効果に有効的に働く事が生存率の比較で確認出来た。

4. 急性白血病を、病型別に観察すると、成人症例では骨髄性が、小児症例では淋巴性が治療によく感応し、小児 AGL の予後は不良といえる。以上の結果は成人・小児例における骨髄性・淋巴性の検討成績であるが、一方成人例において単球性白血病は骨髄性白血病よりややその生存期間が延長している傾向を見せた。

5. CGL についての成績では、Myleran, 6-MP, Mitomycin-C で加療した群が、旧治療法を受けた群にくらべ著明にその生存期間を延長している。

6. 急性白血病の治療群で、寛解期を得た症例の生存期間は顕著に延長しており、特に成人症例において著しい。

7. 又成人における急性非白血性白血病の生存期間は、白血性のそれに比し明らかに延長している。但し小児例ではその事実が認められなかつた。

8. 原爆被爆状態と生存率の関係については、急性白血病で顕著な差を認めなかつたが、CGL においては 2,000 m 以内被爆者白血病群が、非被爆者白血病群に比

し生存期間の短縮している事実が観察された。但しこれは被爆者白血病 12 例中 8 例が治療 I 群であり、非被爆者 17 例中治療 I 群は 4 例のみであつた点が、被爆状態別の因子より大きく関与していると推定される。

今後とも症例の集積に務め、現在早急に結論づける危険をさげたい。

## VII. 新薬剤応用の実際

最近の本邦における主として Antibiotics, Mitomycin-C 等を中心とした輝やかな業績の発展については、本会々員の周知の事でもあるので割愛し、主として代謝拮抗剤について説べる。

米国では“National Program of Voluntary Cooperative Research on Cancer Chemotherapy”にもとづき米国全体を Organization した研究班を東南部、東北部、西北部、西南部に分割して設置し、数年前から Nitrogen Mustard, Myleran, 6-MP を凌駕する新製剤を発見すべく、それぞれの班で癌や白血病について化学療法を基礎の面から又は臨床の面から組織的に研究している。著者は東南部研究班の Chairman である Duke 大学内科血液学教室主任の Prof. Dr. W. RUNDLES からこの組織の 1 班員として USPHS Fellow として昨年 7 月まで 1 カ年半招かれ、白血病の化学療法を臨床の面から研究してきたので参考までにその一端を述べて見たいと考える。

著者の属した South Eastern Group では、主に New York の Burroughs Wellcome & Co. が製薬面を受け持つており、例を上げると 6-MP の SH の H を Propyl や Benzyl で置換したり、6-MP の 2 の位置を Amino 基で置換して Thioguanine をつくつたり、6-MP の SH の所に Lmidazol をつけて BW 57-322 という新製剤を造り出し、Thioguanine の SH に同様 Imidazol をつけて BW 57-323 を臨床実験するという風に、化学構造式からも効果のありそうな薬物を薬学・医学両分野の人々が自由に考え出し、それを白血病の Mice, 鶏又は腹水癌、各種癌 肉腫の小動物について Screening しているわけで、例を Purine 拮抗剤にとると年間数百の Purine 拮抗剤が考え出され、上述の第 1 次 Screening を通過した薬剤を 2 次的に犬及び猿で毒性試験を実施し、臨床的に使用出来る約 2 ダースの薬物が選出され、我々臨床畑にわたされるわけである。

National Institute of Health の Cancer Screening Center では年間あらゆる型の制癌剤 2 万近くが Screening されている。

BW-Compounds に例をとり 2 症例を説明しつつその臨床 Screening の手順を明らかにしたい。

### 1. BW 57-322 について

6例の CGL に使用し、1例の臨床寛解をのぞきすべて完全寛解を得ており、14例の急性白血病に使用し、6例の完全寛解例を得た。

症例：57才白人女子，CGLで，皮下出血，夜間発汗，発熱を訴え，当初肝・脾を触れ，白血球数は120,000を算えていた。試験的に1カ月間200~400 mg/1日量の6-Propyl-Mercaptopurineを投与したが効果なく，200 mg/1日量の6-MPには直ちに感応し，肝・脾腫も縮小した。病状が再び悪化するのを待つて BW 57-322 を使用した所200~300 mg/1日量を3週間服用する間に部分寛解を見た。新薬の効果判定のためにしばしば投薬を中止する事は，白血病の生存期間を延長せしめるという命題のためにはいささか疑問があるが，この例では次に再び悪性を待つてから6-Benzylmercaptopyrineを使用し，無効を確認した。その後型の如く6-MPで再び寛解を得た後も40~200 mg/1日量のThioguanosineが抗白血病剤として有効である事を臨床的に確かめている。

## 2. BW 57-323 について

13例の急性白血病に使用し，5例に完全寛解を得ている。又7例のCGLに対しては完全寛解1例，部分寛解5例，臨床寛解1例という成績を得た。

症例：18才白人女子，ALLで，当初白血球数は210,000 淋巴節腫脹あり，脾腫も認め，末梢標本で93%が淋巴芽球であった。1カ月間本剤を300~400 mg/1日量使用した所，3週目から白血球数の減少を認め，その後100~200 mg/1日量で7カ月間加療中も完全寛解を示した。その間高校を卒業，結婚，仕事と正常な日常生活を送る事が可能であった例で，生存期間は11カ月であった。

3. 以上 BW-Compounds は CGL にも急性白血病にも効果がある製剤で，Thioguanine，6-MP と肩を並べ得る薬剤といえるが，この様に臨床的に抗白血病剤を Screening し，効果のあつたものを市販するわけである。

将来以上3段階の Screening 試験合格薬剤中に寛解期を得やすく，副作用もなく，あたかも Vitamin 剤でも服用するかの如く1年でも2年でも継続して投与出来る新薬剤が発見出来るのではないかと予想出来る。又一方抗白血病剤として有効な薬剤の存在が数多くなるという事が，次に説べる耐性獲得による白血病化学療法の困難性を多少ともやわらげる事となる様に思われる。

## VIII. 薬剤耐性の問題

白血病の治療を困難にしている1つの要因として前述した様に，抗白血病剤にみられる薬剤耐性の問題がある。すでに悪性腫瘍の抗癌剤に対する耐性獲得に関しては多数の報告があり，葉酸拮抗剤，6-MP に対するマウス白血病耐性株分離が報告され，吉田肉腫を用いて Alanine Nitrogen Mustard，6-MP の併用療法が夫々の単独療法にくらべて耐性発現を著しく抑制する事も認められ，又6-MP耐性マウス白血病は Amethopterin に対して感受性が増加している事実も指摘され，且つ臨床的にも薬物の交替使用によつて耐性が感性復帰する例の報告もなされている。斯る点から見ると，細菌学における耐性現象の Collateral Sensitivity が白血病の化学療法にも成立し得るのではないかと考えている研究者もおり，又 DNA が細菌におけると同様，腫瘍細胞の耐性獲得に対して或る役割を果しているのではないかとした研究報告もある。

一方実験的には弘前肉腫で Mitomycin-C 耐性株と Nitromin との間に交叉耐性のある事実が証明されている。

成績で説べた3者以上併用療法症例群の一部には耐性例を思わせる症例もあり，それらについて薬剤の変更追加を試みたが交替使用を実施する事により耐性の感性復帰がなされる可能性もあろうか？と考える。しかしこの面については将来症例を追加して検討したいと思う。

## IX. 結 語

長崎における過去18年間の白血病症例302例について，特に延命効果の面から化学療法を統計的に検討し，総括に述べた通り，白血病の治療はまったく面目を一新し，顕著な生存期間の延長を急性並びに慢性白血病症例について認める事が出来た。しかし現在においては完全治癒化は不可能であり，まことに残念であるが今後の研究進歩に期待したいと考える。

終りにのぞみ，本講演の機会を御与え下さいました会長 三谷教授並びに中沢教授に深甚なる謝意を表します。又常に本研究に関して御指導御鞭撻を賜っております恩師 篠島教授並びに広島大学 朝長教授に心から感謝いたしますと共に，血液病センター業務に常々御協力頂き症例の集積に御助力下さいました長崎大学附属病院，県立出島病院，市民病院，原爆病院，三菱病院，済生会病院，十善会病院，県・市医師会会員の各位に厚く御礼申上げます。