

抗白血病剤の骨髓造血機能に及ぼす影響に関する研究

第 3 編

正常海猿及び健康人骨髓栓球系造血機能に及ぼす各種抗白血病の影響

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木 潔教授）

瀬 崎 達 雄

〔昭和 38 年 5 月 7 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言	
第 2 章 実験方法	
第 1 節 実験材料	
第 2 節 培養方法	
第 3 節 観察方法	
第 3 章 実験成績	
第 1 節 各種抗白血病剤の海猿骨髓培養に及ぼす影響	
1) Urethane 添加	9) Prednisolone+6-MP 添加
2) Nitromin 添加	10) Actinomycin C 添加
3) Thio-TEPA 添加	11) Carzinophilin 添加
4) Myleran 添加	12) Mitomycin C 添加
5) Demecolcin	13) Chromomycin 添加
6) 6-MP 添加	第 2 節 各種抗白血病剤の健康人骨髓培養に及ぼす影響
7) 8-Azaguanine	1) Nitromin 添加
8) Prednisolone 添加	2) Thio-TEPA 添加
	3) Myleran 添加
	4) 6-MP 添加
	5) Prednisolone 添加
	6) Prednisolone+6-M P 添加
	7) Mitomycin C 添加
	第 4 章 総括並びに考按
	第 5 章 結論

第 1 章 緒 言

抗白血病剤の使用に際し造血臓器殊に骨髓に対する影響は最も重要であるが、先に教室佐藤¹¹⁸⁾、鍋島⁹⁴⁾は骨髓培養により抗白血病剤の白血球系造血に対する影響を観察し、又、私は前編に於いて骨髓赤血球系造血に及ぼす影響について述べたが、本編においては栓球系造血に及ぼす影響について検討を試みた。

さて、白血病に於ける出血性素因の出現は白血病の症候の内最も注意すべきものであるが、又、抗白血病剤による治療に際しても屢々栓球減少による出血性素因を来たすことは周知の事実であり、更に、この症候は白血病の予後を決定する重大な要因となることが多いものである。この抗白血病剤による治療に伴う出血性素因には種々の因子が関係するとさ

れているが、Wintrobe¹⁵¹⁾は栓球減少を来たす抗白血病剤として Nitrogen Mustard, Myleran, Urethane を挙げ、その原因としてこれ等薬剤の巨核球又は栓球破壊作用を指摘している。

一方、教室においては従来教室考案の臨床骨髓組織培養法を用いて多数の系統的研究が行なわれ⁵⁶⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾本法が骨髓の造血能をよく反映するものであることは一般に認められているところである。教室角南、栗井¹³⁸⁾は本培養法により巨核球に明瞭な偽足運動並びに突起形成を認め、その尖端より栓球が分離されるのを確認し、本法が骨髓巨核機能の判定に最も有力な手段であることを述べている。そこで、私はこの骨髓組織培養法を用いて各種抗白血病剤の健康人及び海猿骨髓巨核球機能に及ぼす影響を明らかにしたので報告する。

第2章 実験方法並びに実験方法

第1節 実験材料

実験動物は体重 300 乃至 400g の健康雄性海猿を使用した。第 I, II 編に於いては家兎を使用した。家兎骨髓では組織培養上増生帯の巨核球の出現が極めて少なく各種薬剤の巨核球への影響を観察するには不適當であるため、海猿骨髓を使用した。海猿は実験の都度撲殺し右大腿骨を骨鉗子を用いて割り、取り出した骨髓を予め滅菌シャーレにリンゲル氏液をみたした中に入れて用いた。

人骨髓組織片は、健康人の胸骨骨髓穿刺によつて得た組織片をリンゲル氏液中で充分洗い直ちに実験に用いた。

以上の実験材料の採取は総て無菌的に行なつた。

添加各種抗白血病剤は第 II 編と同じ Urethane Nitromin, Thio-TEPA, Myleran, Demecolcin, 6-MP, 8-Azaguanine, Prednisolone, Actinomycin C, Carzinophilin, Mitomycin C, Chromomycin 及び 6-MP と Prednisolone の併用を選んだ。又溶媒は総てリンゲル氏液を用い添加薬剤濃度は、第 2 編に於いて述べた如く教室の佐藤¹¹⁷⁾、鍋島⁹³⁾ が教室考案の臨床組織培養法を用いて決定した健康人骨髓増生を抑制しない最大濃度を用い、予めこの濃度を海猿骨髓培養にも添加し骨髓増生を抑制しないことを確かめた。尚 Myleran は水に不溶性のため Carboxy Methyl Cellosum (C.M.C.) リンゲル溶液による懸濁液とし、同様に 6-MP はチオグリコール酸リンゲル溶液による溶解液として使用した。対照にはリンゲル氏液を用いたが、Myleran においては C.M.C. の又 6-MP においてはチオグリコール酸のリンゲル溶液を使用した。

第2節 培養方法

培養方法は教室考案の臨床組織培養法¹³⁵⁾によつた。即ち、教室考案の平木式臨床組織培養盤 No. 2 を使用し、その中央に健康人又は海猿血清を 1 滴滴下し直径 1.5cm の円形に拡げる。その中央に無菌的に採取した骨髓組織片を置き、次に V. B₁₂ 溶液 (1cc 中 100γ 含有) 及び抗白血病剤をそれぞれ 1 滴宛加え、被覆硝子で覆い周囲をパラフィンで封入し 37°C の孵卵器中に静置した。

第3節 観察方法

観察は総て培養後 18, 24 時間目に 37°C の保温箱内に顕微鏡を入れて行なつた。各濃度につき 5 枚の標本作製し、各々増生帯中に出現せる巨核球総数

を算定し、その平均値を求めて出現巨核球数とし、更に骨髓巨核球機能はその運動形態により

- i) 変形運動型：胞体の軽度変形を認めるもの
- ii) 偽足運動型：胞体に偽足運動を認めるもの
- iii) 突起形成型：触手状突起形成を認め栓球分離を示すもの

以上 3 型に分類し、各型について増生帯中出現巨核球数に対する百分率を求め、又その和をもつて全運動型巨核球百分率とした。

第3章 実験成績

第1節 各種抗白血病剤の海猿骨髓培養に及ぼす影響

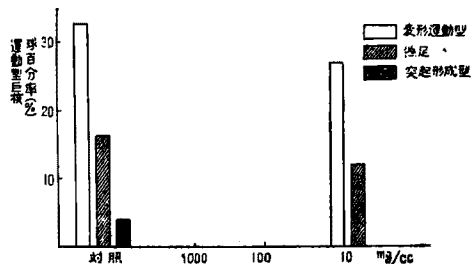
1) Urethane 添加 (第 1 表, 第 1 図)

先づ出現巨核球数は、培養 18 時間において 1000 mg/cc, 100 mg/cc 添加では巨核球の出現を認めず、10 mg/cc 添加では対照の 12.1 に対して 8.7 けて軽度の減少を示した。全運動型巨核球百分率 (以下全運動「巨」と略す) は、10 mg/cc 添加では 18 時間後

第 1 表 海猿骨髓巨核球機能に及ぼす Urethane 添加の影響

添加濃度 mg/cc		対照	1000	100	10
18 時 間	出現巨核球数	12.1	0	0	8.7
	全運動型巨核球百分率	53.3	0	0	39.3
	変形運動型	32.8	0	0	27.2
	偽足運動型	16.4	0	0	12.1
	突起形成型	4.1	0	0	0
24 時 間	出現巨核球数	14.1	0	0	7.1
	全運動型巨核球百分率	57.1	0	0	34.0
	変形運動型	34.1	0	0	23.1
	偽足運動型	18.5	0	0	10.9
	突起形成型	4.5	0	0	0

第 1 図 海猿骨髓巨核球機能に及ぼす Urethane 添加の影響



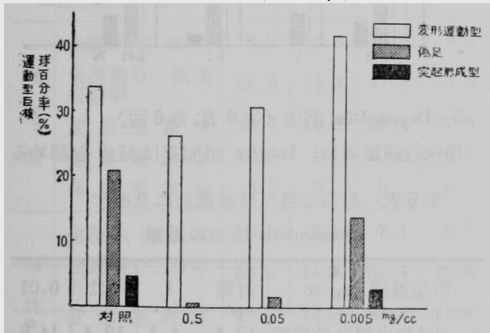
において対照53.3%に対し39.3%と中等度の減少を示し、運動型巨核球百分率（以下運動「巨」と略す）では、変形運動型（以下A型と記す）及び偽足運動型（以下B型と記す）は減少し、突起形成型（以下C型と記す）の出現を認めなかつた。培養24時間においても略々同様の関係が認められた。

2) Nitromin 添加 (第2表, 第2図)

第2表 海狼骨髄巨核球機能に及ぼす Nitromin 添加の影響

添加濃度 mg/cc	対照	0.5	0.05	0.005	
18時間	出現巨核球数	12.2	3.6	4.2	12.8
	全運動型巨核球百分率	59.2	26.6	31.5	58.9
	変形運動型	33.7	26.6	31.0	42.2
	偽足運動型	20.9	0	1.5	14.0
	突起形成型	4.6	0	0	2.7
24時間	出現巨核球数	15.0	4.0	5.6	13.1
	全運動型巨核球百分率	63.9	37.5	36.7	61.0
	変形運動型	36.9	35.7	28.9	43.2
	偽足運動型	22.5	1.8	7.8	12.1
	突起形成型	4.5	0	0	5.7

第2図 海狼骨髄巨核球機能に及ぼす Nitromin 添加の影響



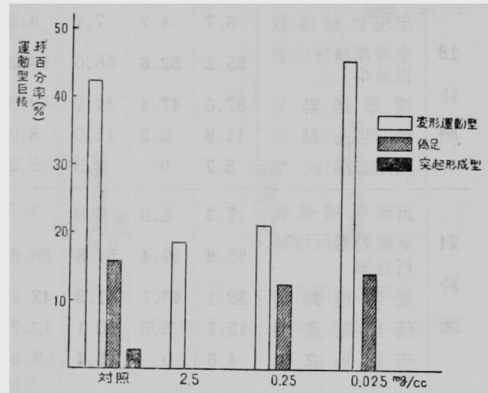
出現巨核球数は、培養18時間で 0.5 mg/cc 及び 0.05 mg/cc 添加では著明な減少を認めたが、0.005 mg/cc 添加では対照と略々同様であつた。全運動「巨」でも対照59.2%に比し 0.5 mg/cc 及び 0.05 mg/cc 添加では各々26.6%, 32.5%と減少を示したが、0.005 mg/cc 添加では対照と同様であつた。運動「巨」については 0.5 mg/cc 添加ではA型、0.05 mg/cc 添加ではA型及びB型の出現を認めるが対照に比し著明に減少し、0.005 mg/cc 添加においては低率ではあるがC型の出現を認めた。

3) Thio-TEPA 添加 (第3表, 第3図)

第3表 海狼骨髄巨核球機能に及ぼす Thio-TEPA 添加の影響

添加濃度 mg/cc	対照	2.5	0.25	0.025	
18時間	出現巨核球数	7.5	2.2	4.3	6.8
	全運動型巨核球百分率	60.8	18.9	33.9	59.6
	変形運動型	42.3	18.9	21.4	45.4
	偽足運動型	15.7	0	12.5	14.2
	突起形成型	2.8	0	0	0
24時間	出現巨核球数	7.1	2.2	4.1	6.7
	全運動型巨核球百分率	59.7	18.9	24.6	57.9
	変形運動型	39.1	18.9	16.3	45.1
	偽足運動型	17.1	0	8.3	12.8
	突起形成型	3.5	0	0	0

第3図 海狼骨髄巨核球機能に及ぼす Thio-TEPA 添加の影響



出現巨核球数は、培養18時間で 2.5 mg/cc 及び、0.25 mg/cc 添加において対照に比し著明に減少し、0.025 mg/cc 添加でも軽度の減少を示した。全運動「巨」は対照60.8%に比し 2.5 mg/cc 及び 0.25 mg/cc 添加では各々18.9%, 33.9%と減少したが、0.025 mg/cc 添加では59.6%で対照と略々同様であつた。運動型「巨」については 2.5 mg/cc 添加ではA型、0.25 mg/cc 添加ではA及びB型の出現を認めるが共に対照に比し減少を示した。0.025 mg/cc 添加においてはA型及びB型は対照と同様であるがC型の出現は認められなかつた。

4) Myleran 添加 (第4, 5表, 第4, 5図)

まず Myleran の溶媒である Carboxy Methyl Collosum (C. M. C.) のリンゲル溶液の影響を観

第4表 海狸骨髄巨核球機能に及ぼす Myleran 添加の影響

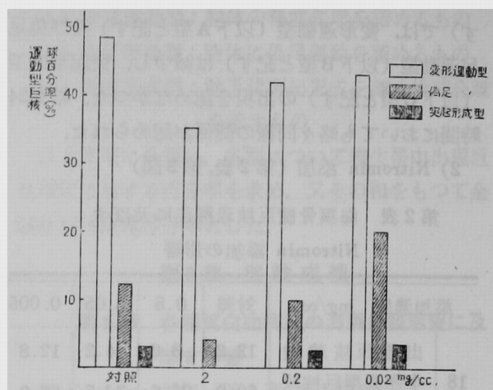
添加濃度 mg/cc		対照	2	0.2	0.02
18 時 間	出現巨核球数	10.0	2.5	6.8	10.8
	全運動型巨核球百分率	63.7	39.3	54.8	67.2
	変形運動型	48.3	35.3	42.2	43.4
	偽足運動型	12.3	4.0	10.0	20.3
	突起形成型	3.1	0	2.6	3.5
24 時 間	出現巨核球数	12.1	3.2	7.9	10.1
	全運動型巨核球百分率	65.3	33.6	57.8	67.6
	変形運動型	46.1	30.1	41.9	40.9
	偽足運動型	14.5	3.5	12.8	22.1
	突起形成型	4.7	0	3.1	4.6

第5表 海狸骨髄巨核球機能に及ぼす C. M. C 添加の影響

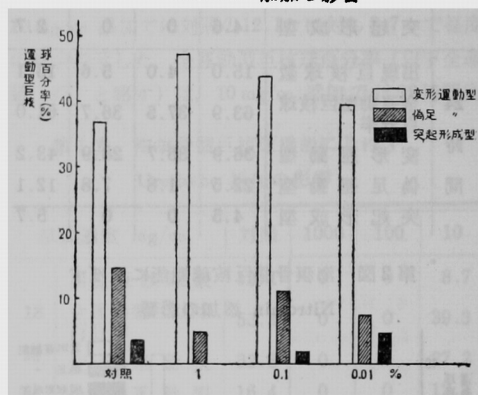
添加濃度 %		対照	1	0.1	0.01
18 時 間	出現巨核球数	6.7	4.7	7.1	8.3
	全運動型巨核球百分率	55.5	52.6	58.0	53.2
	変形運動型	37.0	47.4	44.2	40.0
	偽足運動型	14.8	5.2	11.5	8.0
	突起形成型	3.7	0	2.3	5.2
24 時 間	出現巨核球数	7.3	5.0	6.9	8.7
	全運動型巨核球百分率	55.8	59.4	54.8	58.6
	変形運動型	39.1	48.1	41.3	42.1
	偽起運動型	12.1	6.3	10.1	12.7
	突起形成型	4.6	0	3.4	3.8

察した所、1%添加においては軽度の巨核球機能抑制を見るが、0.1%及び0.01%添加では対照と有意の差を認めなかつた。次に、0.1%の C. M. C. による Myleran 溶液の添加を行なつた所、出現巨核球数は 2mg/cc 添加では著明な減少を示すが、0.2 mg/cc 添加では軽度減少し、0.02mg/cc 添加では対照と略々同様であつた。全運動「巨」では、対照 63.7%に対し 2mg/cc 及び 0.2mg/cc 添加に於いて各々 39.3%、54.8%と軽度減少したが、0.02 mg/cc 添加では 67.2%でむしろ対照より軽度増加した。運動「巨」においても、2mg/cc 添加では A 型及び B 型は認めるが、C 型を認めなかつた。しかし 0.2mg/cc 及び 0.02mg/cc 添加では A 型、B 型及び C 型を対照と略々同様に認めた。

第4図 海狸骨髄巨核球機能に及ぼす Myleran 添加の影響



第5図 海狸骨髄巨核球機能に及ぼす C. M. C. 添加の影響



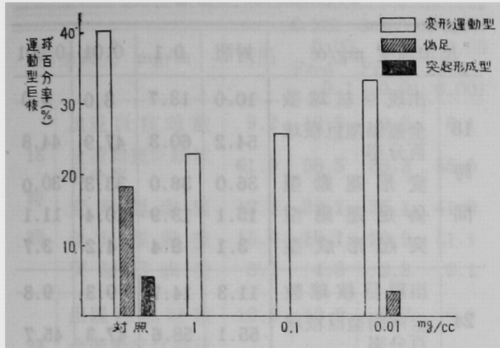
5) Demecolcin 添加 (第6表, 第6図)

出現巨核球数は、1mg/cc 添加では減少を認める

第6表 海狸骨髄巨核球機能に及ぼす Demecolcin 添加の影響

添加濃度 mg/cc		対照	1	0.1	0.01
18 時 間	平均出現巨核球数	12.4	4.3	12.4	14.8
	全運動型巨核球百分率	65.2	23.0	25.8	36.8
	変形運動型	40.3	23.0	25.8	33.3
	偽足運動型	18.5	0	0	3.5
	突起形成型	6.4	0	0	0
24 時 間	出現巨核球数	10.9	3.0	8.4	11.3
	全運動型巨核球百分率	61.9	26.0	23.8	39.0
	変形運動型	38.9	26.0	23.8	35.1
	偽足運動型	17.9	0	0	3.9
	突起形成型	5.1	0	0	0

第6図 海狗骨髓巨核球機能に及ぼす Demecolcin 添加の影響



が、0.1mg/cc 及び 0.01mg/cc 添加では対照に比し有意の差を認めなかつた。しかし、全運動「巨」では対照65.2%に対し 1mg/cc, 0.1mg/cc 及び 0.01mg/cc 添加においてそれぞれ23.0%, 25.8%, 36.8%と著明な減少を来たした。運動「巨」においても 1mg/cc 及び 0.1mg/cc 添加でA型は認めるがB型、C型を認めず、0.01mg/cc 添加では低率のB型の出現があるが、C型は認められなかつた。

6) 6-MP 添加 (第7, 8表, 第7, 8図)

第7表 海狗骨髓巨核球機能に及ぼす 6-MP 添加の影響

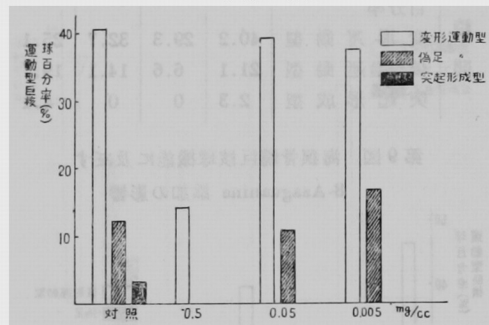
添加濃度 mg/cc	対照	0.5	0.05	0.005	
18 時間	出現巨核球数	8.2	2.8	6.5	9.9
	全運動型巨核球百分率	56.2	14.3	47.4	54.3
	変形運動型	40.7	14.3	39.4	37.6
	偽足運動型	12.3	0	10.8	16.7
	突起形成型	3.2	0	0	0
24 時間	出現巨核球数	10.6	3.5	7.1	8.7
	全運動型巨核球百分率	69.9	14.3	61.4	45.6
	変形運動型	48.7	14.3	53.6	41.9
	偽足運動型	18.5	0	7.8	3.8
	突起形成型	2.4	0	0	0

まず、6-MP の溶媒である Thioglycollic Acid の添加培養を行なつた所、0.1%添加では軽度ではあるが巨核球機能低下を認めたが、0.01%及び0.001%添加では対照と有意の差を認めなかつた。次に0.01%の Thioglycollic Acid による 6-MP 溶液の添加を行なつた所、出現巨核球数は対照に比し 0.5 mg/cc 及び 0.05 mg/cc 添加では濃度に比例して減少を示したが、0.005mg/cc 添加では略々同様であ

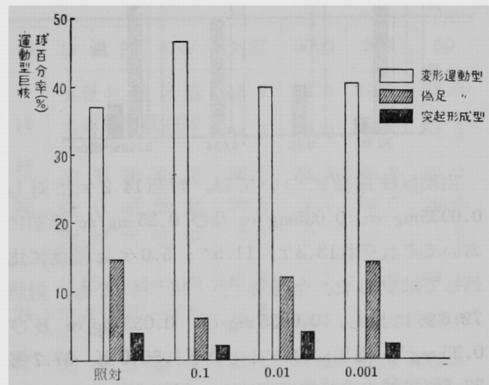
第8表 海狗骨髓巨核球機能に及ぼす Thioglycollic Acid 添加による影響

添加濃度 %	対照	0.1	0.01	0.001	
18 時間	出現巨核球数	6.7	9.8	6.2	10.5
	全運動型巨核球百分率	55.5	54.9	56.0	57.1
	変形運動型	37.0	46.9	40.0	40.5
	偽足運動型	14.8	6.0	12.0	14.3
	突起形成型	3.7	2.0	4.0	2.3
24 時間	出現巨核球数	8.2	9.3	8.1	11.7
	全運動型巨核球百分率	57.3	57.9	61.3	61.0
	変形運動型	40.5	47.7	43.8	45.8
	偽足運動型	12.3	6.7	12.8	11.6
	突起形成型	4.5	3.5	4.7	3.6

第7図 海狗骨髓巨核球機能に及ぼす 6-MP 添加の影響



第8図 海狗骨髓巨核球機能に及ぼす Thioglycollic Acid 添加による影響



つた。全運動「巨」でも、0.5mg/cc 添加では著明な減少を、0.05mg/cc 添加では軽度減少を示すが、0.005mg/cc 添加では影響は認められなかつた。運動「巨」については、0.5mg/cc 添加では対照に比

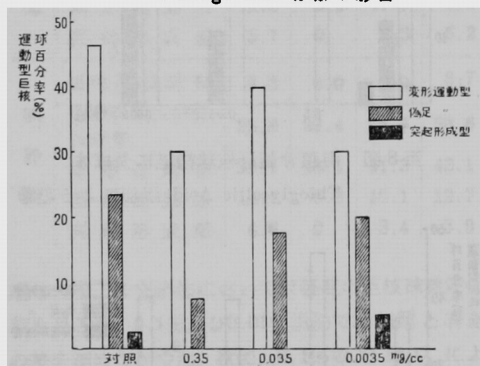
しA型は減少し、B型及びC型は共に全く出現を認めず、0.005mg/cc、0.05mg/cc添加でもA型及びB型は対照とはほぼ同率に出現するがC型の出現は認められなかった。

7) 8-Azaguanine 添加 (第9表, 第9図)

第9表 海狼骨髓巨核球機能に及ぼす
8-Azaguanine 添加の影響

添加濃度 mg/cc		対照	0.35	0.035	0.0035
18 時 間	出現巨核球数	14.2	5.0	11.5	13.3
	全運動型巨核球百分率	72.6	37.5	57.7	55.0
	変形運動型	46.4	30.0	40.0	30.0
	偽足運動型	23.6	7.5	17.7	20.0
	突起形成型	2.6	0	0	5.0
24 時 間	出現巨核球数	13.1	4.3	9.6	12.1
	全運動型巨核球百分率	63.6	35.9	46.8	48.9
	変形運動型	40.2	29.3	32.7	25.1
	偽足運動型	21.1	6.6	14.1	19.7
	突起形成型	2.3	0	0	4.1

第9図 海狼骨髓巨核球機能に及ぼす
8-Azaguanine 添加の影響



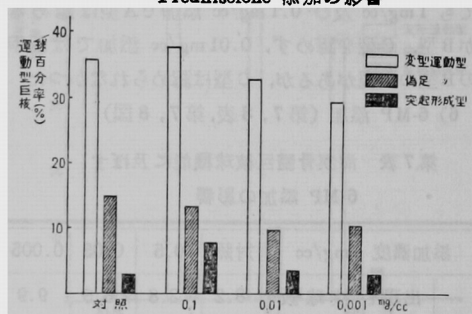
出現巨核球数については、対照14.2ヶに対し0.0035mg/cc、0.035mg/cc及び0.35mg/cc添加においてそれぞれ13.3ヶ、11.5ヶ、5.0ヶと濃度に比例して減少した。全運動「巨」についても、対照72.6%に比し、0.0035mg/cc、0.035mg/cc及び0.35mg/cc添加においてそれぞれ55.0%、57.7%、37.5%で減少の傾向を認めた。運動「巨」については0.35mg/cc及び0.035mg/cc添加ではA型、B型は認めるが、C型の出現は認めなかった。0.0035mg/cc添加では対照と略々同様であった。

8) Prednisolone 添加 (第10表, 第10図)

第10表 海狼骨髓巨核球機能に及ぼす
Prednisolone の影響

添加濃度 mg/cc		対照	0.1	0.01	0.001
18 時 間	出現巨核球数	10.0	13.7	8.0	9.0
	全運動型巨核球百分率	54.2	60.3	47.9	44.8
	変形運動型	36.0	38.0	33.3	30.0
	偽足運動型	15.1	13.9	10.4	11.1
	突起形成型	3.1	8.4	4.2	3.7
24 時 間	出現巨核球数	11.3	14.7	9.3	9.8
	全運動型巨核球百分率	55.1	58.6	47.3	45.7
	変形運動型	37.0	36.8	32.4	30.6
	偽足運動型	14.2	12.1	8.7	10.3
	突起形成型	3.9	9.7	6.2	4.8

第10図 海狼骨髓巨核球機能に及ぼす
Prednisolone 添加の影響



出現巨核球数は、対照10.0ヶに対し0.1mg/cc添加では13.7ヶと軽度増加するが、0.01mg/cc及び0.001mg/cc添加ではそれぞれ8.0ヶ、9.0ヶであった。全運動「巨」では、0.1mg/cc添加では対照に比し軽度増加を示したが、0.01mg/cc添加では対照と略々同様であり、0.001mg/cc添加では軽度減少を示した。運動「巨」についても、0.1mg/cc添加では対照に比しA型及びB型は軽度増加し、C型は著明に増加したが、0.01mg/cc及び0.001mg/cc添加では対照と有意の差を認めなかった。

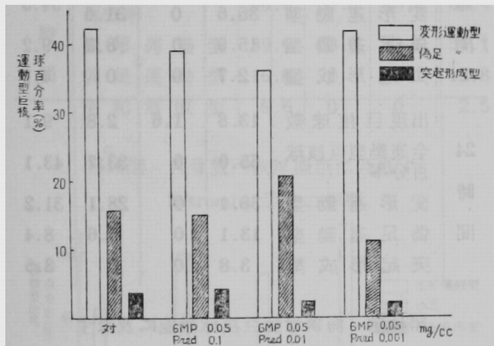
9) Prednisolone+6-MP 添加 (第11表, 第11図)

出現巨核球数は、6-MP 0.05mg/ccと、Prednisolone 0.1mg/cc、0.01mg/cc、0.001mg/ccの各々との併用添加においていずれも対照と略々同様であり、全運動「巨」ではPrednisolone 0.001mg/ccとの併用添加では軽度減少するが0.01mg/cc、0.1mg/ccとの併用添加例では影響を認めず、運動「巨」においてもいずれもA型及びB型の他C型の出現があり、

第11表 海狗骨髄巨核球機能に及ぼす
6-MP+Prednisolone 添加の影響

添加濃度 mg/cc	対照	6-MP	6-MP	6-MP	
		0.05 Pred 0.1	0.05 Pred 0.01	0.05 Pred 0.001	
18 時 間	出現巨核球数	9.2	10.8	9.5	8.1
	全運動型巨核球百分率	61.9	58.5	58.3	55.0
	変形運動型	42.3	39.1	36.1	41.8
	偽足運動型	15.9	15.1	20.9	11.1
	突起形成型	3.7	4.3	2.3	2.1
24 時 間	出現巨核球数	10.8	10.2	8.7	6.9
	全運動型巨核球百分率	59.9	56.9	56.9	48.7
	変形運動型	39.6	35.5	34.6	36.5
	偽足運動型	16.2	16.5	20.1	10.1
	突起形成型	4.1	4.9	2.2	2.1

第11図 海狗骨髄巨核球機能に及ぼす
6-MP+Prednisolone 添加の影響



6-MP 単独添加の場合の巨核球機能抑制作用は認められなかった。

10) Actinomycin C 添加 (第12表, 第12図)

出現巨核球数は、50γ/cc 及び 5γ/cc 添加において高度の減少を示すが、0.5γ/cc 添加では対照と略々同様であつた。全運動「巨」についても、対照 62.8% に対し 50γ/cc, 5γ/cc 及び 0.5γ/cc 添加において各々 20.0%, 33.3%, 44.0% と減少を認めた。運動「巨」は、50γ/cc 及び 5γ/cc 添加で A 型は対照に比し低下し B 型, C 型の出現を全く認めず、0.5γ/cc 添加でも A 型及び B 型は出現するが C 型は認められなかった。

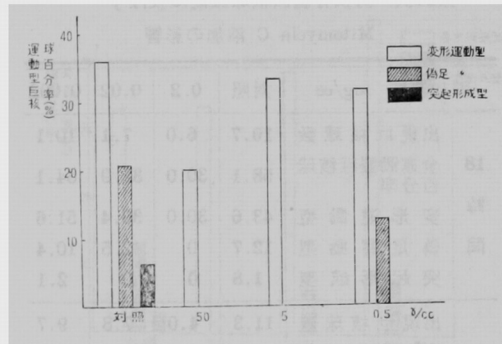
11) Carzinophilin 添加 (第13表, 第13図)

出現巨核球数は、対照 13.0ヶに比し 5000 u/cc 添加で 2.6ヶと著明に減少し、500 u/cc 添加では 10.7ヶと軽度減少するが、50 u/cc 添加では 15.0ヶと軽度

第12表 海狗骨髄巨核球機能に及ぼす
Actinomycin C 添加の影響

添加濃度 γ/cc	対照	50	5	0.5	
		出現巨核球数	9.6	1.0	0.8
全運動型巨核球百分率	62.8	20.0	33.3	44.0	
変形運動型	35.8	20.0	33.3	31.5	
偽足運動型	20.8	0	0	12.5	
突起形成型	6.2	0	0	0	
24 時 間	出現巨核球数	8.3	1.0	1.5	8.3
	全運動型巨核球百分率	52.0	20.0	33.3	43.7
	変形運動型	31.4	20.0	33.3	29.6
	偽足運動型	14.9	0	0	14.1
	突起形成型	6.7	0	0	0

第12図 海狗骨髄巨核球機能に及ぼす
Actinomycin C 添加の影響

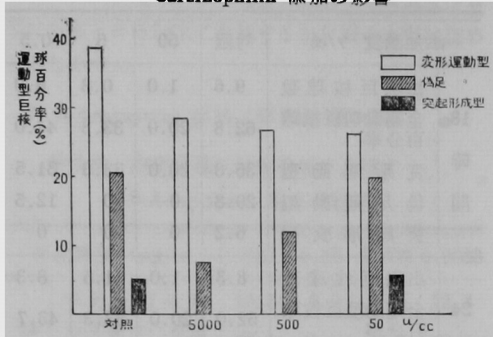


第13表 海狗骨髄巨核球機能に及ぼす
Carzinophilin 添加の影響

添加濃度 u/cc	対照	5000	500	50	
		出現巨核球数	13.0	2.6	10.7
全運動型巨核球百分率	64.3	36.2	38.9	51.5	
変形運動型	38.7	28.5	26.9	26.2	
偽足運動型	20.5	7.7	12.0	19.8	
突起形成型	5.1	0	0	5.5	
24 時 間	出現巨核球数	12.3	2.2	8.2	14.1
	全運動型巨核球百分率	62.7	32.5	32.5	47.6
	変形運動型	35.1	27.1	22.4	27.3
	偽足運動型	21.9	5.4	10.1	15.1
	突起形成型	6.7	0	0	5.2

増加を示した。全運動「巨」では、5000 u/cc, 500 u/cc 及び 50 u/cc 添加において各々 36.2%, 38.9

第13図 海猿骨髄巨核球機能に及ぼす Carzinophilin 添加の影響



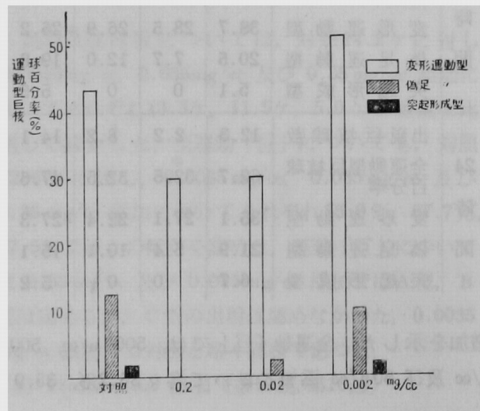
%, 51.5%といずれも対照に比し低下を示し, 運動「巨」においても 5000 u/cc 及び 500 u/cc 添加では共に A 型及び B 型は減少し C 型を認めなかつたが, 50 u/cc 添加では対照と略々同様であつた.

12) Mitomycin C 添加 (第14表, 第14図)

第14表 海猿骨髄巨核球機能に及ぼす Mitomycin C 添加の影響

添加濃度 mg/cc	対照	0.2	0.02	0.002	
18 時間	出現巨核球数	10.7	6.0	7.1	10.1
	全運動型巨核球百分率	58.1	30.0	32.9	64.1
	変形運動型	43.6	30.0	30.4	51.6
	偽足運動型	12.7	0	2.5	10.4
	突起形成型	1.8	0	0	2.1
24 時間	出現巨核球数	11.3	4.0	7.8	9.7
	全運動型巨核球百分率	54.0	25.0	34.1	62.4
	変形運動型	36.6	25.0	31.9	45.3
	偽足運動型	15.1	0	2.2	13.6
	突起形成型	2.3	0	0	3.5

第14図 海猿骨髄巨核球機能に及ぼす Mitomycin C 添加の影響



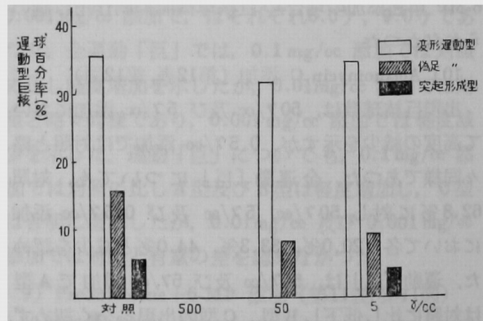
出現巨核球数は対照に比し 0.2 mg/cc, 0.02 mg/cc 添加に於いて減少を認めたが, 0.002 mg/cc 添加では対照と略々同様であつた. 全運動「巨」についても 0.2 mg/cc, 0.02 mg/cc 添加では対照に比し軽度の低下を認めたが, 0.002 mg/cc 添加では影響を認めなかつた. 運動「巨」でも 0.2 mg/cc 添加では A 型は低下し B 型及び C 型の出現はなく, 0.02 mg/cc 添加にても B 型は著明に低下し C 型は認められなかつた. 0.002 mg/cc 添加では C 型の出現を認め対照と同様であつた.

13) Chromomycin 添加 (第15表, 第15図)

第15表 海猿骨髄巨核球機能に及ぼす Chromomycin 添加の影響

添加濃度 7/cc	対照	500	50	5	
18 時間	出現巨核球数	12.2	1.6	3.0	10.4
	全運動型巨核球百分率	54.2	0	39.9	47.8
	変形運動型	35.6	0	31.6	34.5
	偽足運動型	15.9	0	8.3	9.2
	突起形成型	2.7	0	0	4.1
24 時間	出現巨核球数	13.8	1.6	2.8	9.1
	全運動型巨核球百分率	55.0	0	33.7	43.1
	変形運動型	38.1	0	28.1	31.2
	偽足運動型	13.1	0	5.6	8.4
	突起形成型	3.8	0	0	3.5

第15図 海猿骨髄巨核球機能に及ぼす Chromomycin 添加の影響



出現巨核球数は, 対照 12.2 ヶに対し 500 7/cc 及び 50 7/cc 添加ではそれぞれ 1.6 ヶ, 3.0 ヶと著明に減少したが, 5 7/cc 添加では, 10.4 ヶと軽度減少を示した. 全運動「巨」では, 対照 54.2% に比し 500 7/cc 添加では運動型巨核球の出現なく, 50 7/cc 添加では 39.9% と軽度減少し, 5 7/cc では対照と略々

同様であつた。運動「巨」では対照に比し 500γ/cc 添加で運動型巨核球の出現を認めず、50γ/cc 添加ではB型が減少し、C型の出現を認めず、5γ/cc 添加では対照と略々同様の関係が認められた。

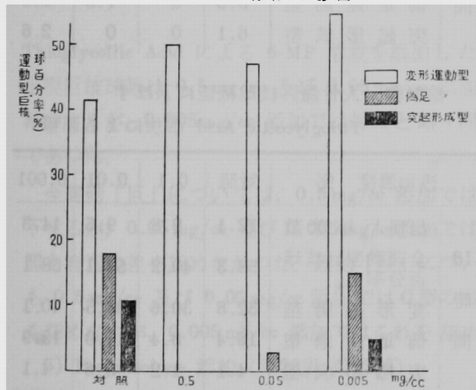
第2節 各種抗白血病剤の人骨髓培養に及ぼす影響

1) Nitromin 添加 (第16表, 第16図)

第16表 人骨髓巨核球機能に及ぼす Nitromin 添加の影響

添加濃度 mg/cc	対照	0.5	0.05	0.005	
18 時間	出現巨核球数	15.3	2.6	4.7	17.3
	全運動型巨核球百分率	69.5	50.0	49.0	70.6
	変形運動型	41.3	50.0	46.7	53.4
	偽足運動型	17.4	0	2.3	13.8
	突起形成型	10.8	0	0	3.4
24 時間	平均出現巨核球数	14.2	0.6	3.1	15.6
	全運動型巨核球百分率	66.0	50.0	45.6	66.4
	変形運動型	39.6	50.0	43.5	51.1
	偽足運動型	16.8	0	2.1	12.8
	突起形成型	9.6	0	0	2.5

第16図 人骨髓巨核球機能に及ぼす Nitromin 添加の影響



出現巨核球数及び全運動「巨」については、0.5 mg/cc 及び 0.05 mg/cc 添加では対照に比し著明な低下を示したが、0.005 mg/cc 添加では対照と同様であつた。運動「巨」においても、0.5 mg/cc 及び 0.05 mg/cc 添加ではA型は出現するがB型は著しく低下しC型の出現はなく、0.005 mg/cc 添加でもC型の低下を認めた。

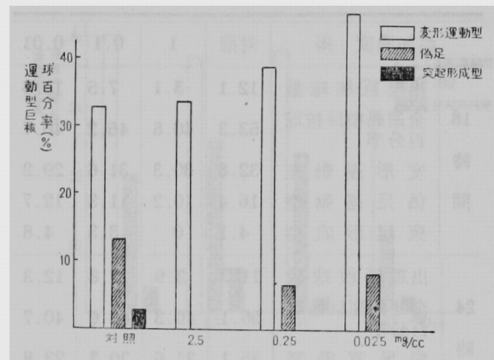
2) Thio-TEPA 添加 (第17表, 第17図)

出現巨核球数は添加濃度に比例して減少を示した。

第17表 人骨髓巨核球機能に及ぼす Thio-TEPA 添加の影響

添加濃度 mg/cc	対照	2.5	0.25	0.025	
18 時間	平均出現巨核球数	11.1	0.6	5.7	8.1
	全運動型巨核球百分率	48.8	33.6	45.3	55.9
	変形運動型	32.8	33.6	38.8	46.9
	偽足運動型	13.1	0	6.5	8.1
24 時間	平均出現巨核球数	9.8	0.6	4.1	7.5
	全運動型巨核球百分率	49.5	33.6	25.7	52.7
	変形運動型	30.0	33.6	23.6	45.1
	偽足運動型	15.9	0	2.1	7.6
突起形成型	2.9	0	0	0	

第17図 人骨髓巨核球機能に及ぼす Thio-TEPA 添加の影響



全運動「巨」でも、2.5 mg/cc 及び 0.25 mg/cc 添加では低下を示した。運動「巨」は 2.5 mg/cc 添加ではB型、C型の出現なく、0.25 mg/cc 及び 0.025 mg/cc 添加においてもC型の出現を認めなかつた。

3) Myleran 添加 (第18, 19表, 第18, 19図)

まず、Myleran の溶媒である Carboxy Methyl Cellosum (C. M. C) リンゲル溶液を添加培養したが、1%では軽度の機能低下を認めるが、0.1%及び 0.01%添加では対照と有意の差を認めなかつた。次に0.1%の C. M. C による Myleran 溶液を添加した所、出現巨核球数は他の薬剤と同じく添加濃度に比例して減少した。しかし全運動「巨」では 2 mg/cc 添加で軽度低下するが、0.2 mg/cc 及び 0.02 mg/cc 添加ではむしろ軽度増加した。運動「巨」でも、2 mg/cc 添加ではA型及びB型は対照に比し低下しC型の出現は認めないが、0.2 mg/cc 及び 0.02 mg/cc 添加ではA型及びB型と共にC型の出現を認

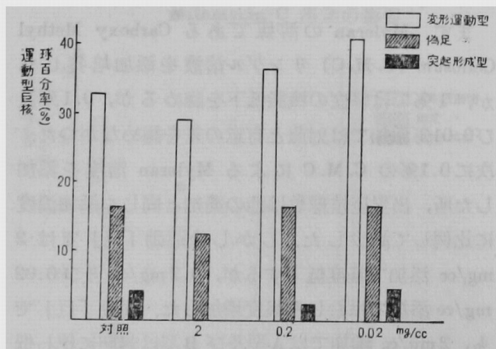
第18表 人骨髓巨核球機能に及ぼす Myleran 添加の影響

添加濃度 mg/cc		対照	2	0.2	0.02
18 時 間	出現巨核球数	12.1	4.0	7.8	10.5
	全運動型巨核球百分率	53.3	41.6	55.3	62.5
	変形運動型	32.8	29.1	36.6	41.2
	偽足運動型	16.4	12.5	16.6	16.6
	突起形成型	4.1	0	2.1	4.7
24 時 間	出現巨核球数	13.5	3.6	7.5	11.3
	全運動型巨核球百分率	51.5	37.8	53.2	67.1
	変形運動型	31.3	27.3	36.3	44.5
	偽足運動型	15.9	10.5	15.1	18.1
	突起形成型	4.3	0	1.8	4.5

第19表 人骨髓巨核球機能に及ぼす C, M. C. 添加の影響

添加濃度 %		対照	1	0.1	0.01
18 時 間	出現巨核球数	12.1	3.1	7.5	13.6
	全運動型巨核球百分率	53.3	40.5	46.2	46.7
	変形運動型	32.8	30.3	31.6	29.2
	偽足運動型	16.4	10.2	11.3	12.7
	突起形成型	4.1	0	3.3	4.8
24 時 間	出現巨核球数	11.3	3.9	7.8	12.3
	全運動型巨核球百分率	56.1	40.3	43.6	40.7
	変形運動型	35.1	31.6	30.3	23.8
	偽足運動型	17.8	8.7	10.7	13.1
	突起運動型	3.2	0	2.6	3.8

第18図 人骨髓巨核球機能に及ぼす Myleran 添加の影響



め対照と略々同様であつた。

4) 6-MP 添加 (第20, 21表, 第20, 21図)

第19図 人骨髓巨核球機能に及ぼす C. M. C. 添加の影響

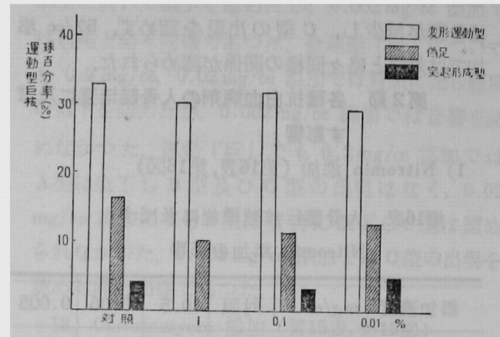


表20表 人骨髓巨核球機能に及ぼす 6-MP 添加の影響

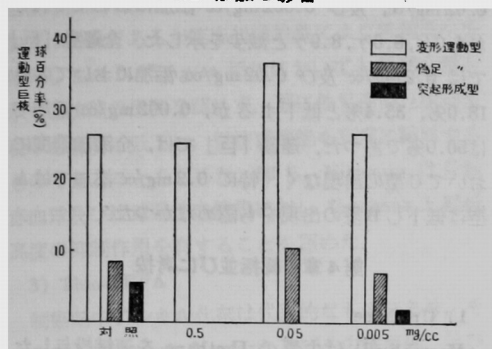
添加濃度 mg/cc		対照	0.5	0.05	0.005
18 時 間	出現巨核球数	11.3	2.6	6.3	12.0
	全運動型巨核球百分率	41.0	25.4	47.4	35.8
	変形運動型	26.4	25.4	36.9	26.8
	偽足運動型	8.8	0	10.5	7.1
	突起運動型	5.8	0	0	1.9
24 時 間	出現巨核球数	13.7	0.6	5.7	13.1
	全運動型巨核球百分率	40.1	25.4	40.4	38.8
	変形運動型	25.1	25.4	33.1	27.9
	偽足運動型	8.5	0	7.3	8.3
	突起形成型	6.1	0	0	2.6

第21表 人骨髓巨核球機能に及ぼす Thioglycollic Acid 添加による影響

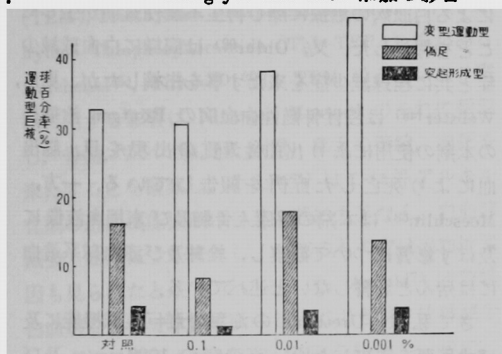
添加濃度 %		対照	0.1	0.01	0.001
18 時 間	出現巨核球数	12.1	9.8	9.5	14.3
	全運動型巨核球百分率	53.3	40.2	54.1	58.1
	変形運動型	32.8	30.6	38.5	40.1
	偽足運動型	16.4	8.4	17.9	13.9
	突起形成型	4.1	1.2	3.6	4.1
24 時 間	出現巨核球数	12.9	8.3	9.4	13.6
	全運動型巨核球百分率	50.1	40.1	59.1	58.3
	変形運動型	27.1	29.3	36.8	38.1
	偽足運動型	17.7	9.1	18.1	15.5
	突起形成型	5.3	1.7	4.2	4.7

まず、本剤の溶媒である Thioglycollic Acid 添加では0.1%, 0.01%, 0.001%添加においていずれも巨核球機能低下を殆んど認めなかつた。次に0.01%の

第20図 人骨髄巨核球機能に及ぼす
6-MP 添加の影響



第21図 人骨髄巨核球機能に及ぼす
Thioglyco Hic Acid 添加の影響



Thioglycolic Acid による 6-MP 溶液を添加した所、出現巨核球数は 0.5 mg/cc 及び 0.05 mg/cc 添加で減少するが、0.005 mg/cc 添加では対照と略々同様であった。

全運動「巨」については、0.5 mg/cc 添加では低下するが、0.05 mg/cc 及び 0.005 mg/cc 添加では対照と有意の差を認めなかつた。運動「巨」についても 0.5 mg/cc 及び 0.05 mg/cc 添加ではC型の出現を認めないが、0.005 mg/cc 添加ではこれを認めた。

5) Prednisolone 添加 (第22表, 第22図)

出現巨核球数は、0.001 mg/cc では対照と同様であったが、0.01 mg/cc 及び 0.1 mg/cc 添加では軽度増加し、全運動「巨」でも対照と近似せる値を示した。運動「巨」では全添加濃度においてC型の出現を認め、特に 0.1 mg/cc 添加では対照に比し著明に増加した。

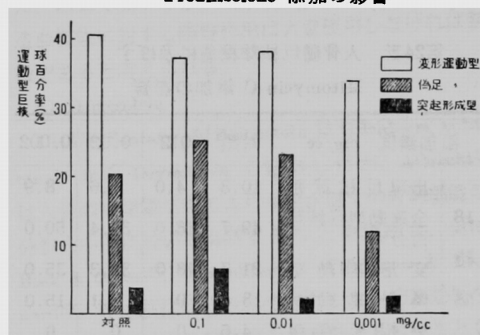
6) Prednisolone + 6-MP 添加 (第23表, 第23図)

出現巨核球数及び全運動「巨」は全添加濃度において対照と有意の差を認めず、運動「巨」において

第22表 人骨髄巨核球機能に及ぼす
Prednisolone 添加の影響

添加濃度 mg/cc		対照	0.1	0.01	0.001
18 時間	出現巨核球数	8.8	10.2	9.8	8.2
	全運動型巨核球百分率	65.8	66.1	64.2	48.8
	変形運動型	40.9	37.3	38.4	34.1
	偽足運動型	20.4	25.4	23.4	12.2
24 時間	出現巨核球数	9.3	11.9	8.7	7.3
	全運動型巨核球百分率	66.0	68.0	63.2	53.2
	変形運動型	42.6	34.1	37.8	36.1
	偽足運動型	19.1	26.1	22.3	14.3
	突起形成型	4.3	7.8	3.1	2.8

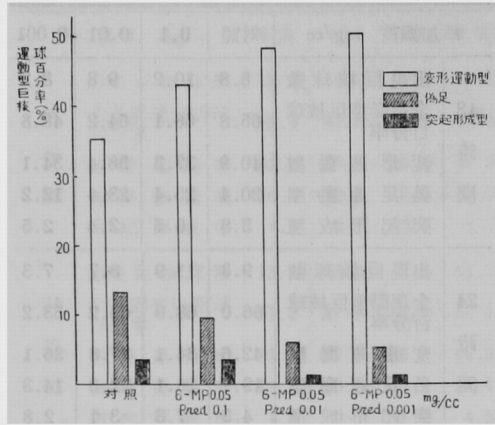
第22図 健康人骨髄巨核球機能に及ぼす
Prednisolone 添加の影響



第23表 人骨髄巨核球機能に及ぼす
6-MP+Prednisolone 添加の影響

添加濃度 mg/cc		対照	6-MP 0.05 Pred 0.1	6-MP 0.05 Pred 0.01	6-MP 0.05 Pred 0.001
18 時間	出率巨核球数	7.1	7.5	7.6	6.5
	全運動型巨核球百分率	52.2	56.3	55.0	57.0
	変形運動型	35.4	43.3	47.8	50.9
	偽足運動型	13.3	9.7	6.9	5.0
24 時間	出現巨核球数	7.9	7.3	7.1	5.6
	全運動型巨核球百分率	57.8	55.4	57.3	56.9
	変形運動型	38.4	46.1	45.0	49.3
	偽足運動型	16.1	6.7	10.0	6.6
	突起形成型	3.3	2.6	2.3	1.0

第23図 人骨髄巨核球機能に及ぼす
6-MP + Prednisolone 添加の影響



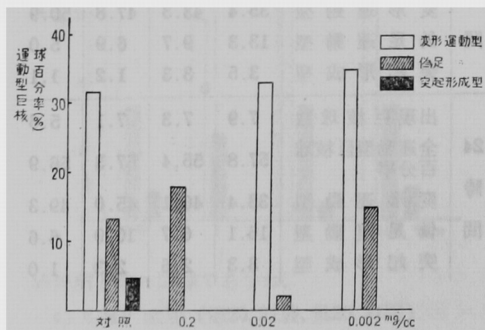
も全例にC型の出現を認め対照と略々同様であった。

7) Mitomycin C 添加 (第24表, 第24図)

第24表 人骨髄巨核球機能に及ぼす
Mitomycin C 添加の影響

添加濃度 mg/cc	対照	0.2	0.02	0.002	
18 時 間	出現巨核球数	10.3	4.0	6.6	8.9
	全運動型巨核球百分率	49.7	18.0	35.4	50.0
	変形運動型	31.7	18.0	33.3	35.0
	偽足運動型	13.4	0	2.1	15.0
	突起形成型	4.6	0	0	0
24 時 間	出現巨核球数	12.6	4.0	5.1	7.9
	全運動型巨核球百分率	48.2	15.0	41.6	50.3
	変形遊動型	30.4	15.0	35.7	34.2
	偽足遊動型	12.7	0	5.9	13.6
	突起形成型	5.1	0	0	2.5

第24図 人骨髄巨核球機能に及ぼす
Mitomycin C 添加の影響



出現巨核球数は対照10.3ケに対し、0.2mg/cc, 0.02mg/cc, 及び0.002mg/cc 添加においてそれぞれ4.0ケ, 6.6ケ, 8.9ケと減少を示した。全運動「巨」では0.2mg/cc 及び0.02mg/cc 添加において各々18.0%, 35.4%と低下するが、0.002mg/cc 添加では50.0%であった。運動「巨」では、全添加濃度においてC型の出現なく、特に0.2mg/cc 添加ではA型は低下しB型の出現をも認めなかった。

第4章 総括並びに考按

1) Urethane

Moeschlin⁸⁷⁾ は少量の Urethane を連続投与した猫骨髄に於いて顆粒球系と共に栓球系造血をも障碍することを観察し、Paterson¹¹⁰⁾, Böttner¹⁵⁾ は本剤による白血病の治療に際し再生不能性貧血が生じたことを報告した。又、Ohler⁹⁸⁾ は同様に白血球減少症と共に栓球減少症を来たす事を指摘したが、更に、Webster¹⁴⁸⁾ は慢性骨髄性白血病の Röntgen 治療後の本剤の使用により出血性素質の出現を見、脳出血により死亡した症例を報告している。一方、Moeschlin⁹⁸⁾ は本剤の健康人骨髄及び末梢血液像に及ぼす影響について観察し、栓球及び赤血球系造血には殆んど影響しないと述べている。

さて私は、Urethane の海狸骨髄巨核球機能に及ぼす影響を観察した所、高濃度の 1000mg/cc 及び臨床組織培養に於いて骨髄増生に影響を与えない 100 mg/cc でも巨核球の出現を認めず、10 mg/cc では対照に比し軽度の機能低下を認めた。又前編に於いて述べた如く、1000 mg/cc 及び 100 mg/cc 添加では骨髄赤血球系造血に対して同様の障碍作用を認めているので、Urethane は骨髄赤血球系及び栓球系造血を共に著明に抑制することが判明した。

2) Nitromin

本剤は細胞毒性物質であるため、腫瘍細胞に抑制作用を示すと同時に総ての増殖分裂する正常な細胞にも障碍作用を有することは一般に認められている所である。即ち、Nitromin による白血病治療に際しても骨髄は低形成の状態となり、白血病細胞は極めて早期に侵襲されるが同時に、赤血球系細胞も障碍され、巨核球数も減少を示すのである。又、内田¹⁴⁷⁾ は Nitromin 長期投与海狸において赤、白血球及び栓球数は著明に低下し、その骨髄は低形成に傾き、幼若骨髄細胞及び巨核球の減少することに注目している。さて、私は前編に於いて本剤が骨髄赤血球系造血に高度の抑制作用を有することを認めたが、更

に、人及び海狼骨髓組織培養に Nitromin を添加し巨核球機能に及ぼす影響を観察した結果、高濃度添加では勿論であるが臨床組織培養により骨髓増生を障碍しない 0.05 mg/cc 添加においても栓球分離を示す巨核球の出現を認めず、更に偽足運動型巨核球出現率も著明に低下し、巨核球機能を高度に障碍するものであることを認めた。即ち、Nitromin は骨髓赤血球及び栓球系造血機能に対し Urethane と同様高度の抑制作用を有することを認めた。

3) Thio-TEPA

抗癌剤中アルキル化剤は代表的なものであり、その内でも Nitrogen Mustard 及びその誘導体、並びに Ethylenimine 基を有する化合物は広範囲な抗腫瘍作用を有し、後者には Triethylene Melamine (TEM), Triethylene Phosphoramidate (TEPA), Triethylene Thiophosphoramidate (Thio-TEPA) 等がある。Burchenal¹⁸⁾, Kraus⁷³⁾ 等は TEM の正常マウス臓器に対する影響は Nitrogen Mustard のそれに類似し、骨髓、リンパ腺、肝、副腎、辜丸の萎縮、壊死を来すことを観察し、小山⁷⁰⁾⁷¹⁾ はこれ等アルキル化剤の造血機能抑制は各薬剤間に大差なく、白血球減少、栓球減少を来し、一部のものでは出血性素因も見られたと述べている。又、Arnold⁷⁾ は急性白血病患者で本剤による治療に引き続き栓球減少及び出血性素質を来した症例を経験し、更に、Karnofsky⁶⁵⁾, Silverberg¹³⁴⁾ 等は顆粒球系及び栓球系造血が最初に障碍されることを認めている。

この様に本剤の骨髓への障碍作用が重視されねばならないが、骨髓巨核球機能に及ぼす影響を検討した報告はない。私は人及び海狼骨髓培養に本剤を添加した所、骨髓増生を障碍しない 0.25 mg/cc 及び 0.025 mg/cc の低濃度にあつても栓球を生成する突起形成型巨核球の出現を認めなかつた。従つて、本剤は、前編に於いて骨髓赤血球系造血に対しても高度の抑制作用を認めているが、以上の成績より骨髓栓球系造血にも同様の抑制作用を有するものであることが判明した。

4) Myleran

本剤は1953年 Galton³⁶⁾ により慢性骨髓性白血病に有効であることが認められ、その後 Haut⁴⁶⁾, Petrakis¹¹¹⁾, Louis⁷⁹⁾ 等が相次いで慢性骨髓性白血病に特異的に著効を認めて以来俄かに注目を浴びるに到つた。本剤の副作用としては、経口的に用いても、他の薬剤の如く胃腸障碍、食欲不振を来す事はないが、大量投与において造血臓器特に骨髓

に対し障碍作用を有することが指摘されている。Haut⁴⁶⁾ は本剤により治療した症例の内1/3に栓球減少を認めたが、このため重大な出血を起した症例はなかつたことを報告し、Galton³⁶⁾ は14例中4例に軽度の栓球減少を認めたが、少量使用すればそれ以上減少することはなかつたと述べ、更に Algenstaedt⁴⁾ も本剤により治療した50例の慢性骨髓性白血病の骨髓像を観察し、本剤が骨髓顆粒球系造血に対し高度の撰択的作用を有することを認めており、現在では過量投与しなければ骨髓造血機能に対する抑制作用は軽度であり、比較的安全な薬物であるとされている。私は前編に於いて Myleran の骨髓赤血球系造血に及ぼす影響は軽微であることを認めたが、更に、本剤の骨髓巨核球機能に及ぼす影響を観した所、2 mg/cc 添加では突起形成型の出現を見ないが、0.2 mg/cc 添加では対照に比し軽度の抑制を認めるのみであり、0.02 mg/cc では対照とほぼ同様であつた。以上の成績より本剤の骨髓赤血球系及び栓球系造血機能に対する障碍作用は大量使用しなければ軽微であると考えられる。

5) Demecolcin

1948年 Santavy & Reichstein は Colchicum autumnale から Demecolcin を抽出したが、Albrecht⁴³⁾ は人骨髓の組織培養により本剤が総ての骨髓細胞の分裂を中期に於いて抑制することを認めた。更に Bock & Gross¹³⁾, Moeschlin⁹⁰⁾, Wilkinson & Leonard¹⁵⁰⁾ 等は顆粒球系造血に対する強い抑制効果を認め慢性骨髓性白血病に使用し有効であつたことを報告している。又、教室浅香⁸⁾ は腫瘍細胞の浮游培養により本剤の影響を観察し、原形質の高度変性及び分裂異常を認めている。しかし骨髓培養により巨核球機能に及ぼす影響を観察したものはない。私は海狼骨髓培養に本剤を添加してその影響を観察した所、高濃度の 1 mg/cc 及び同じく臨床組織培養により骨髓増生を抑制しない濃度の 0.1 mg/cc 添加共に偽足運動型及び突起形成型巨核球の出現を認めず、0.01 mg/cc 添加でも突起形成型巨核球の出現はなく、骨髓栓球系造血に対し著明な抑制作用を認めた。又、私は前編に於いて骨髓赤血球系造血にも、栓球系造血に対してよりは軽度であるが、抑制作用を認めているので、Demecolcin の使用に際しても骨髓栓球系並びに赤血球系造血に対する影響について充分注意する必要がある。

6) 6-MP

6-MP 及びその他の Purine 拮抗剤が骨髓に対し

障害作用を有することは多数報告されているが、6-MP の作用は核酸の生体内合成を阻害することにあるから白血病細胞の増殖を抑制するばかりでなく、過量になると骨髓造血機能を障害し貧血、粒球減少を来し出血傾向を惹起させることは云う迄もない。本剤による白血病の治療に際して、粒球数に関しては、赤羽²⁾ は不変、河野⁶⁹⁾、千田¹³¹⁾、福田³⁴⁾ は減少すると述べ、Burchenal¹⁸⁾ は、既に、小児急性白血病に於いて本剤が粒球及び白血球数の急速な減少を惹起せしめることを報告している。又、Thiersch & Philips¹⁴²⁾ 及び Cartwright²⁴⁾ 等はマウス、ラッテ、犬、豚等に於いて 6-MP 投与が骨髓の低形成を惹起せしめることを観察している。

さて私は既に 6-MP が骨髓赤血球系造血を可成り障害することを述べたが、骨髓巨核球機能については、骨髓増生を障害しない濃度においても粒球分離を示す突起形成型巨核球の出現を認めず、人及び海猿骨髓粒球系造血を軽度抑制することを認めた。即ち、6-MP は粒球系及び赤血球系造血を共に障害するが粒球系よりも赤血球系に対しより抑制的に作用するものであると考えられる。

7) 8-Azaguanine

1948年 Kidder⁶⁷⁾ により 8-Azaguanine が悪性腫瘍細胞の Purine 代謝を強力に阻害し抗腫瘍作用を示すことが発見された。本剤の副作用については Shapiro¹³¹⁾ 等は見るべき毒性を認めず、山元¹⁵⁴⁾ は本剤中毒家兎において腎臓の障害を認めたが造血臓器には異常がなかつたと述べ、更に Armstead 及び Burchenal¹⁶⁾ は本剤を癌患者に用い中毒疹の他、血液像、骨髓、血清フォスファターゼ等には影響がなかつたことを報告している。私は前編において骨髓赤血球系造血に対し抑制作用を認めたが、更に骨髓巨核球機能に及ぼす影響を観察した結果、0.35mg/cc 及び 0.035 mg/cc 添加に於いて突起形成型巨核球の出現を認めず、従つて本剤は骨髓赤血球系及び粒球系造血機能に対し同様に抑制作用を示すことを認めた。

8) Prednisolone

1950年 Rosenthal¹¹⁵⁾ により ACTH 及び Cortison が白血病に有効であることが報告されて以来、本剤が広く白血病の治療に取り入れられて来た。さて、教室西下⁹⁶⁾ は下垂体前葉ホルモンである ACTH 並びに副腎皮質ホルモンである Cortisone 及び Prednisolone は他の器官を介せず直接骨髓巨核球に作用し、その粒球分離を亢進せしめるものである

ことを述べている。私は Prednisolone 及び 6-MP の併用添加と比較する意味で、Prednisolone 添加の海猿及び人骨髓巨核球機能に及ぼす影響を観察した所、0.1 mg/cc 添加で対照に比し著明に巨核球機能を亢進せしめることが判明した。私は前編に於いて本剤は骨髓赤血球系造血に対し抑制作用は見られず、或る濃度ではむしろ促進的に作用することを認めたが、骨髓粒球系造血に対しては、更に著明に促進作用を有するものであることを認めた。

9) 6-MP + Prednisolone

抗白血病剤は各薬剤の種類により粒球系造血に対する障害作用を異にするため、白血病に於ける出血症状の有無は抗白血病剤の選択にさいし充分考慮する必要がある。出血症状の著しい症例には前述の骨髓粒球系造血機能促進作用を有する Steroid Hotmon の単独あるいは併用療法が先づ選ばれるべきである。又、Hill & Vinet⁵⁴⁾ は 6-MP に Fluorohydrocortison を大量に併用すると急性白血病に緩解を与えることが出来ると報告しその併用効果を認めている。

さて、6-MP の最も重要な副作用は骨髓機能の抑制であり、その過量投与は白血球減少、貧血、粒球減少による出血等を惹起することは既に Burchenal¹⁷⁾ の述べている所であり、私も 6-MP が海猿並びに人骨髓巨核球機能を抑制することを認めている。一方、Prednisolone は骨髓巨核球機能を亢進せしめ骨髓粒球系造血を促進せしめる作用を有することは前述の如くである。

私の実験結果では、6-MP 0.05 mg/cc と Prednisolone 0.1 mg/cc を併用添加すれば巨核球機能の抑制を見ず、6-MP 0.05 mg/cc と Prednisolone 0.01 mg/cc 及び 0.001 mg/cc の各々の併用添加例でも抑制作用を軽微に認めるのみであり、6-MP の巨核球機能抑制作用は著明に軽減せられることが明らかとなった。又、前編に於いて 6-MP と Prednisolone の併用は赤血球系造血に於いて抑制作用を認めていないので、臨床に 6-MP と Prednisolone を併用して使用すれば 6-MP の骨髓赤血球系及び粒球系造血抑制作用は緩和され、又、その相乗効果も期待されるものと考えられる。

10) Actinomycin C

Trounce¹⁴⁴⁾ は本剤投与によつて粒球数が著明な減少を来したホジキン氏病の 2 症例について報告し、小山⁷²⁾ 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た症例を報告している。Hackmann⁴⁰⁾ は本剤が淋巴組織系に特異的に

抑制作用を有し、又 Ehrlich 癌の発育を抑制する事実を明らかにした。又芝¹²¹⁾は細網内皮系を障害することを認めているが、前編に於いて述べた如く本剤の骨髓に対する作用については未だ充分検討されているとは云えない。私は前編に於いて本剤が骨髓赤血球系造血を抑制することを述べたが、更に巨核球機能に対しては 50 γ /cc 及び 5 γ /cc 添加では著明に、0.5 γ /cc 添加でも軽度の抑制作用を認め骨髓栓球系造血に対し赤血球系に対するよりも高度の抑制作用を示すことを認めた。

(11) Carzinophilin

本剤の抗腫瘍作用については泰及び古賀が実験的にその詳細を報告し、臨床的にも島田¹²²⁾がこれを確認している。又、教室浅香⁸⁾は人腹水腫瘍細胞の核及び胞体に著明な障害作用を有することを認め、長村¹⁰⁴⁾は Hodgkin 氏病及び慢性白血病に有効例があると述べ、教室服部⁴⁵⁾は Hodgkin 氏病の 2 例に著効を認めている。更に骨髓に関しては、武石¹⁴⁰⁾は本剤により骨髓有核細胞の減少を認め、ことに幼若顆粒細胞数が著明な減少を示したと報告している。私の実験成績では、高濃度の 5000 u/cc 及び骨髓増生を障害しない 500 u/cc 添加に於いて抑制効果を認めた。私は前編に於いても同じ濃度の添加で赤血球系造血に抑制作用を認めたので、Carzinophilin は一定程度以上の高濃度添加では骨髓赤血球系及び栓球系造血に対し抑制作用を有するものであると考えられる。

(12) Mitomycin C

Mitomycin の骨髓造血機能に対する抑制作用は本剤による悪性腫瘍の治療上最も重要な問題であり、白血球減少と共に栓球減少による出血性素質の出現が目ざされている。黒川⁷⁵⁾等は白血球減少に比し栓球減少が強いことに注意し、特に長期投与群ではいずれも相当高度の栓球減少を認めている。更に日比野⁵¹⁾も血液学的副作用の内最も憂慮すべきは出血症状であり、本剤によつて出現した出血傾向は皮下溢血斑より著明な出血症状を示すもの迄あり、その内重篤な出血を来たしたものの 2 例を認めたと述べている。又本剤を短期大量投与後死亡した症例の剖検所見で骨髓の低形成及び再生不能性貧血が認められている。私の実験成績では 0.2 mg/cc 添加において骨髓巨核球機能を著明に抑制し 0.02 mg/cc、及び 0.002 mg/cc 添加でも突起形成型巨核球の出現を認めず骨髓栓球系造血機能に対し可成り抑制的に作用す

ることが判明した。又、前編の成績と比較して本剤は赤血球系造血よりも栓球系造血に対して更に抑制的に作用するものであると考えられる。

(13) Chromomycin

本剤は最近登場した抗腫瘍性抗生物質であり、未だ基礎的及び臨床的研究は充分ではないが、教室鍋島⁹⁴⁾は各種白血病患者骨髓培養に添加し急性及び慢性骨髓性白血病患者の骨髓増生を抑制することを述べている。本剤は臨床的使用に際し白血球減少を示さず赤血球数及び栓球数にも殆んど影響はないとされているが、しかし造血臓器に対する影響について考察した論文は少なく、特に骨髓赤血球系並びに栓球系造血機能に及ぼす影響について報告したものはない。私の実験成績では 500 γ /cc 添加に於いては巨核球の出現を認めず 50 γ /cc 添加でも突起形成型の出現を認めなかつた。即ち、本剤は骨髓赤血球系造血に対するのと同様栓球系造血に対しても抑制作用を有するものである。

以上各種抗白血病剤の骨髓巨核球機能に及ぼす影響を比較検討した結果、次の 5 群に大別する事が可能であつた。

i) 突起形成型巨核球の出現を認めず、変形運動型及び偽足運動型巨核球の高度減少乃至消失を認め、骨髓巨核球機能を高度に抑制するもの：Urethane, Nitromin, Demecolcin, Actinomycin C, Mitomycin C

ii) 突起形成型巨核球は出現せず変形及び偽足運動型巨核球は対照に比し軽度減少し巨核球機能を中等度抑制するもの：Thio-TEPA, 8-Azaguanine, Carzinophilin, Chromomycin

iii) 突起形成型巨核球は出現しないが変形及び偽足運動型巨核球を対照と同様に認め骨髓巨核球機能を軽度抑制するもの：6-MP

iv) 突起形成型巨核球の出現を認め骨髓巨核球機能の抑制を認めないもの：Myleran, 6-MP + Prednisolone

v) 突起形成型巨核球を対照に比し高率に認め骨髓巨核球機能の亢進を認めるもの：Prednisolone

第 5 章 結 論

各種抗白血病剤の骨髓栓球系造血機能に及ぼす影響を比較検討する目的で健康海馬及び人骨髓の臨床組織培養を行ない、これに健康海馬及び人骨髓組織培養に於いて骨髓増生に対し障害を与えない範囲内の最高濃度の各種抗白血病剤を添加して、骨髓巨

核球機能に及ぼす影響を観察し次の如き結論を得た。

i) Urethane, Nitromin, Demecolcin, Actinomycin C, Mitomycin C は骨髓栓球系造血機能を高度に抑制した。

ii) Thio-TEPA, 8-Azaguanine, Carzinophlin, Chromomycin は骨髓栓球系造血機能を中等度に抑制した。

iii) 6-MP は骨髓栓球系造血機能を軽度に抑制した。

iv) Myleran, 6-MP 及び Prednisolone 併用は骨髓栓球系造血機能に対する抑制作用を認めなかつた。

v) Prednisolone は骨髓栓球系造血機能を亢進せしめた。

摺筆するに当り、終始御懇篤なる御指導及び御校閲を賜つた恩師平木教授並びに角南講師に深甚な謝意を表す。

なお、本稿の要旨は第23回日本血液学会総会に於いて発表した。

文

- 1) 相沢幹也：各種抗癌剤の各種ラット腹水腫瘍に及ぼす影響。癌。47 (3), 321, 1956.
- 2) 赤羽太郎：6-Mercaptopurine を使用した小児急性白血病の2例。小児科診療。19, 520, 昭31.
- 3) Albrecht, M.: Untersuchungen über die mitosehemmende Wirkung von Demecolcin auf Menschliches Knochenmark in vitro. Acta Haemat. 13, 1, 1955.
- 4) Algenstaedt, D.: Quantitative Veränderungen des Zellgehaltes Von Blut und Knochenmark unter der Chemotherapie menschlicher Leukämien. Ärztl. Wschr. 14 (22), 461, 1959.
- 5) Alvin, S. Elmhurst, N. Y.: Usual Toxicity of Triethylenemelamine in a case of Chronic Myelocytic Leukemia. Ann. Int. M. 38, 331, 1953.
- 6) Armstead, G. C., Burchenal, J. H.: Preliminary Studies on the Guanzalo. Cancer. 2, 1087, 1949.
- 7) Arnold, R. A., Berman, L., Murphy, R. V.: Clinical and Hematological Effects of Triethylene Melamine. Am. J. Med. 15, 684, 1953.
- 8) 浅香隆一：人腹水腫瘍細胞の組織培養による形態学的研究。岡山医学会誌。71, 4561, 昭34.
- 9) Astaldi, G., Tolentino, P.: Studies in vitro on maturation of erythroblasts in normal and pathological conditions. J. Clin. Path. 2, 217, 1949.
- 10) Bastrup-Madsen, P.: Action of Mitotic Poisons in vitro, I. Effect of Urethane on Division of Fibroblasts. Acta. Path. and Microbiol. Scandinav. 26, 93, 1949.
- 11) Berman, L., Powener, E. R.: Review of Methods for Studying Maturation of Human Erythroblasts in vitro. Blood. 14, 1194, 1959.
- 12) Besis, M.: Cytology of Blood and Blood-forming Organs. Grunne Straton. 1956.
- 13) Bock, H. E., Gross, R. R.: Leukämie und Tumorbehandlung mit einem Nebenalkaloid aus Colchicum autumnale. Acta Haemat. 11, 280, 1954.
- 14) Bollag, W.: Tierexperimentelle Untersuchun-

献

- gen über die Wirkung einiger Cystostatica auf das Blutbild. Schweiz. Med. Wschr. 43, 1027, 1953.
- 15) Böttner, H.: Tödliche Aplastische Anämie nach Urethane Behandlung einer Myeloische Leukämie. Med. Klin. 43, 636, 1948.
- 16) Brockmann, H., Grubhofer, N.: Actinomycin C. Natur Wiss. 36, 376, 1949.
- 17) Burchenal, J. H.: Clinical Evaluation of 6-Mercaptopurine in the Treatment of Leukemia. Am. J. Med. Sci. 228, 371, 1954.
- 18) Burchenal, J. H. et al: The effects of Triethylene Melamine and related Compounds on the leukocytes of Mouse Leukemia. Blood. 6, 504, 1951.
- 19) Burchenal, J. H. et al: Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-Mercaptopurine, in the Treatment of Leukemia and allied Diseases. Blood. 8, 965, 1953.
- 20) Burdette, W. J.: Etiology and Treatment of Leukemia. The C. V. Mosby Company St. Louis. 1958.
- 21) Carrel, A., Burrows, M. T.: Cultivations of Adult Tissues and Organs outside of the Body. J. Am. M. A., 55, 1379, 1910.
- 22) Carrel, A. and Burrows, M. T.: An Addition to the Technique of the Cultivation of Tissues in Vitro. J. Exper. Med, 14, 244, 1911.
- 23) Carrel, A.: Neue Untersuchungen über das selbständige Leben der Gewebe und Organ. Berl. Klin. Wchnschr. 50, 1097, 1913.
- 24) Cartwright, G. E.: Studies of the Effect of 2, 6-Diaminopurine on the Blood and Bone marrow of Swine. J. Lab. Clini. Med. 35, 518, 1950.
- 25) Clarke, D. A.: 6-Mercaptopurine: an Inhibitor of Mousesarcoma 180, Cancer Research, 13, 9, 1953.
- 26) Clemmesen, J. Plum, C. M.: A simplified Method for in vitro Examination of the Erythropoiesis of Bone marrow applied to cases of Pernicious Anemia and Leukosis. Acta physiol. Scandinav. 25, 188, 1952.

- 27) Coman, D. R., Stabler, N. G.: Scientific Apparatus and Laboratory Methods: An Apparatus for Roller Tube Tissue Culture. Science. 94, 569, 1941.
- 28) Dameshek, W., Frederick, G.: Leukemia. GRUNE & Stratton. New York and London, 1958.
- 29) Elion, G. B., Burgi, E., Hitchings, G. H.: Studies on condensed Pyrimidine Systems IX. The Synthesis of some 6-Substitued Purines, J. Am. Chem. Soc., 74, 411, 1952.
- 30) Erdmann, R. Cytological Observations on the Behavior of Chicken Bone Marrow in Plasma Medium. Am. J. Anat., 22, 73, 1917.
- 31) Faber, S. R., Toch, E. M.: Advances chemotherapy of cancer in man. Advances in Cancer Research 1V, 1, 1956.
- 32) Fieschi, A., Astaldi, G.: La Cultura in Vitro del Midollo Osseo. Pavia, Tipografia del Libro, 1946.
- 33) Freder, G.: The Use of Urethane in the Treatment of Leukemia (A Review of the Literature) Acta Haemat., 1, 253, 1948.
- 34) 福田源次郎他: 6-MP による白血病の治療成績. 診療. 10, 72, 昭32.
- 35) 福光康平: 諸種糖類の培養組織発育に及ぼす影響と水素イオン濃度. 日微病会誌. 24, 1279, 昭35.
- 36) Galton, D. A. G.: Myleran in Chronic Myeloid Leukemia. Results of Treatment. Lancet. 1, 208, 1953.
- 37) Gellhorn, A., Kligerman, M. M., Jaffe, I.: Triethylene Melamine in Clinical Chemotherapy, Am. J. Med., 13, 428, 1952.
- 38) Gellhorn, A.: Laboratory and Clinical Studies on 8-Azaguanine. Cancer, 6, 1030, 1953.
- 39) Gey, G. O.: An Improved Technique for Massiv Tissue Culture. Am. J. Cancer. 17, 752, 1933.
- 40) Hackmann, G.: HBF386 (Actinomycin C), Ein Cytostatisch Wirksam Naturstoff. Strahlentherapie. 90, 607, 1953.
- 41) Haddow A., Sexton, W. A.: Influence of Carbamic Esters (Urethanes) on Experimental Animal Tumors. Nature. 157, 500, 1946.
- 42) Haddow, A., Timmes, G. H.: Myleran in Chronic Myeloid Leukemia. Lancet. 1, 207, 1953.
- 43) Hansen, P. B., Bichel, J.: Triethylene Melamine Treatment of Hodgkins'disease and other Malignant Diseases. Nord. Med., 47, 43, 1952.
- 44) Hata, T. et al: Mitomycin, A New Antibiotic Agents from Streptomyces. J. Antibiotics Ser. A., 9, 141, 1956.
- 45) 服部嘉之他: Carzinophilin による Hodgkin 氏病 (淋巴肉芽腫症) 二例の治療例. 綜合臨床. 6, 1707, 昭32.
- 46) Haut, A.: The Use of Myleran in the Treatment of Chronic Myelocytic Leukemia. Am. Med. A., 96, 451, 1955.
- 47) Hayhoe, F. G. J., Dalmers, K.: Meddulary Aplasia in Chronic Myloid Leukemia during Busulphan Therapy. Brit. Med. J., 2, 1468, 1957.
- 48) Hays, E. E.: A Method For Studying The Effect of various Substances upon Red Cell Maturation in vitro. Am. J. Med. Sci., 216, 528, 1948.
- 49) 日比野進: 白血病の臨床と治療. 日血会誌. 18, 442, 昭30.
- 50) 日比野進他: 白血病の Thio-TEPA 療法. 綜合臨床. 7 (2), 185, 1958.
- 51) 日比野進他: 白血病の化学療法. 最新医学. 14, 150, 昭34.
- 52) 日比野進他: 悪性腫瘍に対するマイトマイシン C の臨床効果について. 癌の臨床. 5 (7), 377, 1959.
- 53) 日比野進, 木村喜代次他: マイトマイシン C の白血病並に悪性腫瘍に対する効果. 最新医学. 14 (7), 1854, 1959.
- 54) Hill, J. M., Vinett, L.: Traitement des leucemies aigues nar la fluorohydrocortisone. Sang. 36, 269, 1955.
- 55) 平木 深: 骨髓に関する研究 (第二報). 東京医事新誌 71 (7), 9, 昭29.
- 56) 平木 深: 白血病について, 癌の臨床. 3(5), 613, 1957.

- 57) 平木 深, 角南宏: 白血病の診断, 殊に臨床組織培養法による. 総合臨床. 10, 1871, 昭36.
- 58) Hitchings, G. H., et al: The Specificity of the Purine Requirement of *Lactobacillus Casei*. J. Biol. Chem.. 185, 651, 1950.
- 59) 堀 浩他: ギルコマイシン及びカルチノフィリンの培養細胞に及ぼす影響. 細胞化学シンポジウム, 7, 133, 昭33.
- 60) Ingebrigsten, R.: The Influence of Heat on Different Sera As Culture Media For Growing Tissues. J. Exp. Med., 15, 397, 1912.
- 61) 井上英二: 赤血球の生成成熟に関する臨床的実験的研究. 内科宝頂. 2, 344, 昭29.
- 62) 石館守三, 吉田富三: 癌の化学療法. 日本臨床, 11 (4), 411, 昭28.
- 63) 伊藤真次: 骨髓細胞増生に対する葉酸異性体の抑制作用について. ビタミン. 5, 94, 昭27.
- 64) 岩崎一郎: 家兎骨髓体外液体培養に関する研究. 岡山医学会誌. 68, 1315, 昭31.
- 65) Karnofsky, D. A. et al: Triethylene melamine in Treatment of Neoplastic Disease. Arch. Int. Med.. 87, 477, 1951.
- 66) 勝屋弘辰他: 抗腫瘍剤の外科手術併用に関する基礎的研究. 142, Toyomycin 文献集.
- 67) Kidder, G. W.: Purine Metabolism in Tetrahymena and Its Relation to Neoplastic Tissue. Cancer Research. 9, 610, 1949.
- 68) 小宮悦造: 臨床血液学. 南山堂. 東京. 1960.
- 69) 河野実他: 白血病に対するメルカプトプリン使用経験. 日内会誌, 44, 330, 1955.
- 70) 小山善之: Thio-TEPA による治療. 内科. 3, 61, 昭34.
- 71) 小山善之: Triethylene Thio-phosphoramidate による悪性腫瘍の治療成績. 最新医学. 11 (8), 1907, 昭31.
- 72) 小山善之: 新しい薬, 新しい処置. 医学シンポジウム. 第9輯. 診断と治療社. 東京. 昭33.
- 73) Kraus, S. D., Weintraub, S., Wright, L. T.: Action of Triethylenemelamine in Mice. Proc. Soc. Exper. Biol & Med.. 76, 489, 1951.
- 74) 久米田克也: 家兎骨髓組織液体培養法による鉄, 銅及びコバルトの増血作用に関する研究. 岡山医学会誌. 70, 2191, 昭33.
- 75) 黒川利雄: マイトマイシンの臨床. 治療. 42 (4), 748, 1960.
- 76) Lajtha, L. G.: Culture of Human Bone Marrow in vitro. J. Clin. Path.. 5, 67, 1952.
- 77) Latta, J. S. and Richard, P. G.: The Hematological Alterations Resulting From Repeated Injections of 6-Mercaptopurine into AKR Mice. Anatomical Record. 132, 1, 1958.
- 78) Lewis, M. R.: The Importance of Dextrose in The Medium of Tissue Cultures. J. Exp. Med.. 35, 317, 1922.
- 79) Louis, J., Limarzi, L. K., Best, W. R.: Treatment of Chronic Granulocytic Leukemia with Myleran. A. M. A. Arch. Int. Med.. 97 (3), 299, 1956.
- 80) Louis, T., Antikajian, G., Wright, M. D.: The Effect of Triethylene Melamine, Aureomycine and some 4-Amino Derivatives of Folic acid on Tissues in vitro. J. National Cancer Institute. 12, 269, 1951.
- 81) Löwenstädt, H.: Zur Frage der toxischen Einwirkung artfremden Plasmas auf kulturen embryonaler menschlicher Zellen. Arch. f. Exper. Path. u. Pharmakol.. 15, 88, 1926.
- 82) 牧野秀夫: ビタミン B₁₂ の骨髓細胞増生作用について. ビタミン. 4, 450, 昭26.
- 83) Markson, J. L., Rennie, J. B.: The Anaemia of Chronic Renal Insufficiency. Scottisch. M. J., 320, 1956.
- 84) Martin, H.: Erfahrungen bei der Behandlung der Lymphogranulomatose mit Aktinomycin C (Sanamycin). Klin. Wschr.. 32, 518, 1954.
- 85) 丸山幸太郎: 白血病の臨床像と剖検像との対比. 特に抗癌剤による異型像. 日血会誌. 18, 462, 昭30.
- 86) Maximow, A.: Über die Entwicklung Argrophiler und Kollagener Fasern in Kulturen von erwachsenem Säugtiergewebe. Ztschr. f. Mikr. Anat. Forsch.. 17, 625, 1929.
- 87) Moeschlin, S., Bodmer, A.: Urethane caused Blood and Bone Marrow Change in Agranulocytosis and Paunyelopathy of the Cat. Blood, 6, 242, 1951.
- 88) Moeschlin, S.: Klinische und Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungs Mechanismus des Urethane. Acta Haemat.. I, 225, 1948.

- 89) Moeschlin, S., Meili, J.: Einfluss des Urethane auf das normale Blutbild beim Menschen. *Schweiz. Med. Wschr.* 77, 1351, 1947.
- 90) Moeschlin, S., Mexer, H., Lichtman, A.: Ein Neues Colchicum-Nebenalkaloid (Demecolcin. Ciba) als Cytostaticum Myeloischer Leukaemien. *Schw. Med. Wschr.* 83, 990, 1953.
- 91) 中尾喜久: 赤血球の成熟と血色素合成. 内科. 2. 207, 昭33.
- 92) 中村三郎他: 下垂体切除犬の血液学的変動, 日血会誌. 21, 511, 昭33.
- 93) 中村桂吾: Actinomycin C (Sanamycin) を Hodgkin 氏病 (淋巴肉芽腫症) に使用せる一例. 日本臨床. 14, 112, 1957.
- 94) 鍋島三郎: 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. 岡山医学会誌. 73, 427, 昭36.
- 95) 中尾喜久: 肝臓と貧血, 並に出血性素因. 最新医学. 7, 165, 昭27.
- 96) 西下秀雄: 骨髓組織培養法による各種ホルモンの骨髓巨核球機能に及ぼす影響に関する研究. 岡山医学会誌. 71, 2343, 昭34.
- 97) Norris, E. R., Majnarichi, J. J.: Effect of Pteridines and Blood Sera on Human Bone Marrow Cells in vitro. *Am. J. Physiol.* 153, 496, 1948.
- 98) Ohler, R. L., Houghton, J. D., Moloney, W. C.: Urethane Toxicity, *New England. J. Med.* 243, 984, 1950.
- 99) Oischi, Y.: Effects of Antibiotics and Chemotherapeutics on the Growth of Fibroblasts From Chick Embryoheart in the Symplified Replicated Tissue Culture. *Japanese Journal Exp. Med.* 26, 161, 1956.
- 100) 沖中重雄他: マイトマイシン C の臨床経験. 癌の臨床. 5, 390, 1959.
- 101) 沖中重雄他: Thio-TEPA による悪性腫瘍の治療成績. 住友 Thio-TEPA 文献集. 4, 26, 昭32.
- 102) 奥橋 褒: 再生不良性貧血及び Banti 氏病患者血清の家兎骨髓に及ぼす影響. 岡山医学会誌. 71, 4769, 昭34.
- 103) 長村重之他: マイトマイシン C による白血病の治療, 治療, 42, 2097, 昭35.
- 104) 長村重之他: 白血病の治療の現況と将来. 日本臨床. 16, 1519, 昭33.
- 105) Osgood, E. E., Muscovitz, A. N.: Culture of Human Marrow. *J. A. M. A.* 106, 1838, 1936.
- 106) Osgood, E. E., Brownlee, I. E.: Culture of Human Marrow. *J. A. M. A.* 108, 1793, 1937.
- 107) Osgood, E. E., Chu, I. T.: The Effect of Nitrogen Mustard on Graunuloctytic Cells as observed by The Marrow Culture Technique. *Cancer Research.* 10, 98, 1950.
- 108) Ott, L. H., Tennant, R.: Scientific Apparatus and Laboratory Methods. *Science.* 91, 437, 1940.
- 109) 大山晴夫: 各種制癌剤の白血球機能に及ぼす影響について, 日血会誌. 22, 287, 昭34.
- 110) Paterson, E., Haddow, A., Thomas, I.: Leukemia treated with Urethane compared with deep X-Ray Therapie. *Lancet.* I. 677, 1946.
- 111) Petrakis, N. L. et al: The Effect of 1-4 Dimethane Sulfonyloxybutane (Myleran) Upon Leukemia. *Cancer.* 7, 383, 1954.
- 112) Philips, F. S., Sternberg, S. S., Clarke, D. A.: The Toxic Effects of 6-Mercaptopurine and Related Compounds. *Annales New York Academy of Science.* 60, 283, 1954.
- 113) Plum, C. M.: In vitro Study of Bone Marrow. I. A Method for Marrow Culture. *Blood, Special Issue no. I,* 33, 1947.
- 114) Prigot, A., and Wright, J. C.: Triethylene Melamine in Neoplastic Disease. *Acta Haemat.* 8, 116, 1952.
- 115) Rosenthal, R. L., et al: Effects of Cortisone and ACTH Therapy on Eosinophils of the Bone Marrow and Blood. *Proc. Soc. Exp. Biol & Med.* 75, 740, 1950.
- 116) Rosin, A., Goldhaber, G.: The Effect of Repeated Doses of Urethane (Ethyl Carbamate) on The Mitotic Activity and Cellular Composition of The Bone Marrow of Normal Mice. *Blood.* 11, 1032, 1956.
- 117) 佐伯懐也: ステロイド系ホルモン異常環境下における血液及び造血臓器についての実験的研

- 究. 日内泌誌. 33, 614, 昭32.
- 118) 佐藤四郎: 抗白血病剤に関する研究 (骨髓体外組織培養による). 岡山医学会雑誌. 73, 417, 昭36.
- 119) 酒井克治: Mitomyin の抗腫瘍性に関する研究. *Chemotherapy*. 5, 322, 1958.
- 120) Schär, B., Lonstalot, P., Gross, F.: Demecolcin (substanz F), Einneues aus Colchicum autnmale isoliertes Alkaloid mit Starker Anti-mitotischer Wirkung, *Klin. Wschr.* 32, 49, 1954.
- 121) 芝 茂, 武田勝男: 癌の化学療法. 179, 1957.
- 122) 島田信勝他: カルチノフィリンの血液像に及ぼす影響. *Chemotherapy*. 3, 1955.
- 123) Shimada, N. et al: Clinical Studies of Carzinophilin, a antitumor substance. *J. Antibiotics Ser. A.* 8, 67, 1955.
- 124) 島田信勝: カルチノフィリン. 内科. 1, 88, 昭33.
- 125) 清水健太郎他: マイトマイシン C に依る出血傾向について, 癌の臨床. 5, 390, 1959.
- 126) 白羽弥右衛門他: Mitomycin C の臨床効果. *Chemotherapy*. 7, 1959.
- 127) 神前五郎他: マイトマイシンの臨床経験殊にその副作用について, 癌の臨床. 5, 391, 1959.
- 128) Schmidt, H. H., Loosen, H.: Sanmycin C (Actinomycin C) in der Behandlung bösartiger Geschwülste und der Lymphogranulomatose. *Deutsch. Med. Wschr.* 80, 140, 1955.
- 129) Schulte, G.: Weitere Erfahrungen mit Sanmycin bei der Behandlung der Lymphogranulomatose. *Strahlentherapie*, 94, 491, 1954.
- 130) Schulte, G. and Lings, H.: Experiences with New Cytostatics in Leukemias and Lymphadenoma and Their Evaluation as Compared with X-ray Therapy. *Strahlentherapie*. 90, 301, 1953.
- 131) 千田信行: 6-MP による白血病の治療. 日本臨床. 14, 941, 昭31.
- 132) Shapiro, D. H.: The Effect of 8-Azaguanine on Mitosis in Normal and Neoplastic Tissue. *Cancer*. 3, 896, 1950.
- 133) Shay, H. et al: Treatment of Leukemia with Thio-TEPA. *Arch. Int. Med.* 92, 628, 1953.
- 134) Silverg, J. H., Dameshek, W.: Use of Triethylene melamine in Treatment of Leukemia and Leukosarcoma. *J. A. M. A.* 148, 1015, 1952.
- 135) 菅野 卓: Roller tube による骨髓組織培養の吟味. 岡山医学会雑誌. 71, 1359, 昭34.
- 136) Sugiura, K., Hitchings, G. H.: The Effect of 8-Azaguanine on the Growth of Carcinoma, Sarcoma, Osteogenic Sarcoma, Lymphosarcoma and Melanoma in Animals. *Cancer Research*. 10, 178, 1950.
- 137) Sugiura, K., Stock, C. C.: The Effect of Mitomycin on Spectrum of Tumors. *Cancer Research*, 18, 350, 1958.
- 138) 角南 宏, 栗井弘二: 剔脾により治療せる特発性粒球減少症の三例. 診断と治療. 44, 167, 昭31.
- 139) Swan, H. T., Reisner, E. H., Silverman, M.: The Effect of various Metabolites on the Growth of Marrow Cells in vitro. *Blood*. 10, 735, 1955.
- 140) 武石輝夫: カルチノフィリンの骨髓穿刺像に及ぼす影響. *Chemotherapy*. 4, 216, 1956.
- 141) 田代哲男: Thio-TEPA の家兎血球生成に及ぼす影響. 日本化学療法学会雑誌. 7, 294, 昭34.
- 142) Thiersch, J. B., and Philips, F. S.: Action of 2,6-Diamino Purine in Mice, Rats and Dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 72, 401, 1949.
- 143) Thomas, E. D., and Lochte, H. L.: Desoxyribonucleic Acid Synthesis by Bone Marrow Cells in vitro. *Blood*. 12, 1086, 1957.
- 144) Trounce, J. R., Wayte, A. B., and Robson J. M.: Actinomycin C in der Behandlung der fortgeschrittenen Hodgkinschen Krankheit. *Brit. Med. J.* 11, 1418, 1955.
- 145) 津田 寛: コルヒチンに依る骨髓赤芽球核分割指数を目標とする骨髓造血機能に関する研究. 内科宝函. 7, 11, 昭35.
- 146) 上田博昭他: 耳鼻咽喉科領域悪性腫瘍に対するマイトマイシンの臨床使用経験. 耳鼻咽喉科. 33, 156, 1961.
- 147) 内田義雄: ナイトロミン長期投与海猿の血液学的並びに組織学的研究. 日血会誌. 18, 248, 昭30.

- 148) Webster, J. J. Urethane in Leukemia. *J. A. M. A.* 195, 901, 1947.
- 149) Wetherley-Mein, G., Eptein, I. S.: Mechanisms of Anamia in Leukemia. *Brit. J. Haemat.* 4, 287, 1958.
- 150) Wilkinson, J. F., Leonard, B. J.: Desacetyl-methyl colchicins in treatment of Myeloid Leukemia. *Brit. Med. J.* 4918, 874, 1955.
- 151) Wintrobe, M. M.: *Clinical Hematology*, ed. 4. Philadelphia, Lea and Febiger, 952, 1956.
- 152) Woodard, W. C., Pomerat, C. M.: The Development of patent Blood Vessels from Adult Human Rib Marrow in Tissue Culture. *Anat. Rec.* 117, 663, 1953.
- 153) 山田明: ナイトロミン長期投与家兎の血液学的並びに組織学的研究. *日血会誌*, 18, 248, 昭30.
- 154) 山元清一他: 抗癌物質の研究(第1報)8-アザグアニン. *名古屋医学*, 60, 434, 昭27.
- 155) 山崎徳二他: Actinomycin C (Sanamycin) によるホジキン氏病の治療. *最新医学*, 12, 44, 1957.
- 156) 興石義満: 慢性骨髄性白血病21例におけるブスルファン, 6-MP 及びデメコルチンの使用経験. *日血会誌*, 21, 462, 昭33.
- 157) Zarafonetic, C. J. D. et al: Triethylene thiophosphor amide in the Treatment of Chronic Leukemia. *Cancer*, 8, 512, 1955.

Influences of Anti-leukemic Agents on the Hematopoietic Functions of Bone Marrow

3. Influences of Various Anti-leukemic Agents on Thrombopoietic Function of Normal Human and Guinea Pig Bone Marrow

By

Tatsuo SEZAKI

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

Author's Abstract

In order to compare the influences of various anti-leukemic agents on the bone marrow thrombopoiesis, the clinical tissue culture of bone marrow from normal guinea pigs and healthy persons was conducted. Various anti-leukemic agents were added to the culture media at the maximum concentration where they would not inhibit the bone marrow growth in culture, and observations were carried out to see the influences of these agents on the function of megakaryocytes of bone marrow. As the results, the author arrived at the following conclusions.

1. Urethane, Nitromin, Demecolein, Actinomycin C and Mitomycin C inhibit the thrombopoietic function of bone marrow to a high degree.
2. Thio-TEPA, 8-Azaguanine, Carzinophilin, and Chromomycin demonstrate a moderate inhibitory action on the thrombopoietic function of bone marrow.
3. 6-MP slightly inhibits the thrombopoietic function of bone marrow.
4. Myleran, and the combined use of 6-MP and Prednisolone show no inhibitory effect on the thrombopoietic function of bone marrow.
5. On the other hand, Prednisolone alone rather augments the bone marrow thrombopoietic function.