



Title	全身照射と骨髄移植による白血病治療の一経験：その基礎的背景と問題点
Author(s)	阿部, 光幸; 小野山, 靖人; 大久保, 雄二郎 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1967, 26(12), p. 1557-1567
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17487
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

全身照射と骨髄移植による白血病治療の一経験 —その基礎的背景と問題点—

京都大学医学部放射線医学教室（指導 福田 正教授）

阿部 光幸 小野山 靖人

京都大学医学部小兒科学教室（指導 永井秀夫教授）

大久保 雄二郎 清水 澄太

(昭和41年7月15日受付)

A Clinical Experience of the Therapy of Leukemia by Whole Body Irradiation
Followed by Bone Marrow Transplantation and its Critical Review

by

Mitsuyuki Abe, Yasuto Onoyama

Department of Radiology, Kyoto University, Mecical School

(Director: Prof. Dr. Masasi Fukuda)

Yujiro Okubo and Sumita Shimizu

Department of Pediatrics, Kyoto University

(Director: Prof. Dr. Hideo Nagai)

This report concerns a clinical experience of whole body irradiation followed by bone marrow transplantation in a 9-year-old girl with monocytic leukemia.

Because of the apparent failure of both steroids and 6 MP to bring about a remission, it was decided to attempt whole body irradiation and intravenous infusion of homologous bone marrow.

She received an estimated average tissue dose of 450R from Co⁶⁰ source over 4 hours.

During exposure the patient had vomiting which, however, did not prevent subsequent irradiation.

On the second postirradiation day, she was infused intravenously 9.9×10^8 nucleated marrow cells obtained from her uncle and aunt.

Especially pronounced was the marked radiation induced decrease in leucocyte counts without any evidence of their recovery by a functional homograft.

The hematologic and clinical findings after irradiation and bone marrow infusion suggest that the attempted homograft was unsuccessful. The harmful effects of radiation such as nausea, vomiting, anorexia, general fatigue and bleeding were within tolerable limits. No occurrence of diarrhea or vertigo was observed during her survival period.

She continued to grow progressively worse without any signs of improvement due to this therapy and she expired on the 38 postirradiation day.

Some considerations on the treatment of leukemia by whole body irradiation followed by bone marrow transplantation and on its radiobiological backgrounds were reported.

I 緒 言

放射線による白血病の治療はこれ迄、脾臓、骨髓、腫脹したリンパ腺に対する局所照射から、更に放射性同位元素による内部照射¹⁾⁻⁶⁾、或は放射線の外部全身照射⁷⁾⁻⁹⁾といった方法が行なわれて来た。しかしこれらはいずれも白血病化した組織、或は骨髓の病変の進行を放射線によつて抑制しようと云う消極的なものにすぎなかつた。1949年来、主に Jacobson¹⁰⁾⁻¹⁵⁾、Lorenz 等¹⁶⁾によつて、致死線量を照射した動物でも、正常動物の同系¹⁾或は同種²⁾骨髓移植を行う事によつて、死を免がれる事が示されて以来、白血病の放射線治療は、白血病化した骨髓機能を全身照射によつて破壊せしめ、これに正常な骨髓を移植して、患者の骨髓そのものを正常なものに置換えようと云う積極的な方法が試みられるようになつた。

しかし、この新しい試には免疫学的に多くの問題を含んでゐる。最近我々も白血病患者に対する骨髓移植の一経験を得たので、これに基盤的考察を加えて報告する。

c₁同系骨髓移植 (isologous bone marrow transplantation) : 遺伝的に同じ genotype の inbred strain 間の移植、人間の場合の一卵性双生児の場合に限られる。

c₂同種骨髓移植 (homologous bone marrow transplantation) : 同じ種に属するが、遺伝的に異なる genotype を有する系統間の移植、人間の場合の骨髓移植では、一卵性双生児間の移植を除いて総てこれに属する。

II 骨髓移植の基礎的背景

骨髓移植の基礎理論になつたのは米国の Jacobson 等の研究である。1949年、彼等はマウスに致死線量の X 線を照射した時、脾臓を予め shield しておくと、死亡率が減少する事を発見した¹⁰⁾⁻¹⁵⁾。彼等は、その原因が脾臓にある造血組織が照射によつて障害をうけた骨髓機能の回復を促進するような液体因子を放出するか、或は脾臓中の生きている造血細胞が血中に出来、この細胞が破壊された骨髓組織に移行して増殖する為であろうと考えた。この考えにもとづき、1951年 Lorenz¹⁶⁾は、

マウス及びモルモットに致死線量の X 線を照射し、これに同系の骨髓を静脈或は腹腔内に注射したところ、28日生存率が著しく増加する事を発見したのである。これが動物実験における骨髓移植の最初の成功例である。

翌年 Storer 等は¹⁷⁾、ラツテの尾を shield して照射すると死亡率が減少する事、同様の成績が足を shield する事によつても得られる事が、Mandard 等¹⁸⁾によつて示された。これらの実験は、放射線の被曝からたとえ骨髓の一部でも免かれる事によつて、生体内に正常な骨髓細胞が存在すると云う事がその被曝動物の生存にとって、決定的な意味を持つ事を示している。更に同系造血組織、例えば脾臓¹⁹⁾、胎児の肝臓²⁰⁾の移植も骨髓移植と同様に有効である事が知られた。続いて致死線量を被曝したマウス²¹⁾、ラツテ²²⁾、ハムスター²³⁾、兔²⁴⁾、犬²⁵⁾²⁶⁾、が“同種”骨髓移植によつても生存率が増加する事が示された。これらの同種骨髓移植の成功は、骨髓移植を人間に応用する上に大きな光明をもたらしたのであるが、広く臨床的に応用する為には、更に骨髓細胞の保存と云う問題を解決しなければならなかつた。1955年 Barnes と Loutit²⁷⁾は幼若マウスの脾臓を、Polg-と Lovelock²⁸⁾の方法で -70°C の glycerol serum に83日間保存しておき、これを照射マウスに注射しても生存率が増加する事を示し、又 Schwartz²⁹⁾等は骨髓細胞を同様の方法で保存される事を示し、ここに骨髓移植の一般的な臨床応用の道が開かれた。

同種骨髓移植の臨床応用例として最も有名なのは1958年、ニューヨークの原子核研究所で起きた放射線被曝事故患者に対する骨髓移植例であろう³⁰⁾。患者の臨床症状、血液、組織的検査から、4人の患者は LD₇₅ を超える線量を、1名は LD₃₀ を超える線量を被曝したと推定された³¹⁾。これらの患者には対症療法が効を奏さないと推定された時に骨髓移植が行われた。被曝線量の最も多かつた1名は死亡したが、他の4名は回復し、移植後2週間でそれ迄造血無形成状態になつてゐた骨髓穿刺所見が好転し、2カ月後にはほぼ正常

に復した。homograft による造血細胞は、3週間増殖を続け、その後消失し、以後は患者自身の造血細胞の増殖が見られた。この事は被曝による造血無形成期を homograft が代行し、患者自身の造血組織が回復するにつれて移植された細胞が消失した事を示している。これらの患者は、移植された細胞と患者との間の免疫反応によって惹き起される二次症候群 (secondary syndrome) の発生もなく生存している。それは graft が、患者の免疫機構が放射線の被曝で障害されている間の一時的なものであつた為と考えられる。

III. 移植骨髄の作用機構

致死線量を照射した動物に、骨髄移植をほどこすと死亡率が著しく減少する事が示されたが、移植された骨髄、或は脾臓細胞が被曝生体にどのような作用を及ぼすかについては、議論の別れるところである。

i) Humoral theory

初期の理論は、Jacobson 等³²⁾によつて提唱された液性因子説である。即ち脾臓の中の造血組織が或る種の液性因子を放出して、放射線で障害を受けた骨髄組織の回復を促進すると云う考えである。この説の根拠は、脾臓を防護して全身照射を行つたマウスの、その脾臓を照射後1時間目に摘出してもなを動物が生存しうると云う点にある。

ii) Cellular hypothesis

液性因子に対して、移植された脾臓の細胞自体が重要な働きをするのだと云う細胞説が主として Bornes 等³³⁾³⁴⁾によつて提唱された。Maisin 等³⁵⁾は Fe⁵⁹でラベルしたラットの骨髄を被曝ラットに注射し、その血中の赤血球の放射線活性を測定したところ、注射後48時間の間に次第に増加する事を見出した。この事は注射された骨髄が、被曝ラットの体内で生存し、赤血球を産生している事を示すものである。細胞説に決定的に有利な根拠を提供したのは Ford³⁶⁾ と Nowell³⁷⁾ 等の研究である。Ford 等は T 6/t 系のマウスが40本の染色体の内の1本が小さい事を利用して、X線全身照射を行つた CBA/H 系マウスに T 6/t 系マウスの骨髄細胞を注射し、CBA/H 系マウスの骨髄、脾

臓、リンパ節、胸腺組織から処置後157日迄は T 6/t 系マウス由来の特徴ある染色体を有する細胞が認められる事を示した。Nowell 等はマウスの白血球では、アルカリホスファターゼが陰性であるが、ラットのそれは陽性である事に注目し、致死線量のX線照射を行つたマウスにラットの骨髄細胞を注射し、2—4週間後にマウスの骨髄細胞を調べたところ、アルカリホスファターゼ陽性を示すラットの骨髄細胞を証明した。その他多くの研究者により、放射線被曝動物が骨髄移植によつて死を免かれるのは、移植された骨髄細胞の recolonization による事が示されている³⁸⁾⁴⁰⁾。

IV. 放射線と免疫

自家移植や同系移植の場合、前者は自個の骨髄の一部をあらかじめ摘出しておいて後に再び自個に戻すのであり、後者は遺伝的に同じ genotype 間の移植であるから、donor と recipient との間に免疫反応は生じない。しかし、白血病患者に放射線の全身照射を行つた後に正常人の骨髄を移植する場合は、一卵性双生児の場合を除いて総て、同種骨髄移植になるので、donor と recipient との免疫学的反応が問題となる。そこで、骨髄移植を如何なる時期に行うべきかを知る為に、一般に放射線によつて免疫機構がどのような影響を受けるかについて考察を加える。

今から約60年前、Benjamin 等⁴¹⁾は兎を全身照射した後、2—4日たつてから抗原を注射すると、抗体産生が低下し抗原消失の割合が遅延する事、これに対して抗原を、同量の線量を照射する4日前に注射した時は抗体産生が障害されない事を報告した。この実験は放射線が抗体産生を低下する作用のある事、又、抗体産生は抗原の投与と放射線との時間関係に大きく左右される事を示した点で極めて重要である。被曝生体の抗体産生について抗原の注射と放射線照射との時間関係を詳細に研究したのが Taliaferro である⁴²⁾⁴³⁾。

彼等は兎に 500, 600, 或は 700R 全身照射し照射前4日目から照射後56日迄、羊の赤血球を静脈内に注射した。その結果、照射後1~2日目に抗原を注射すると抗体産生が最も強く障害される

事、免疫反応は照射後4週間迄正常に戻らないが、特に最初の1週間の間に急激に低下する事、抗原を照射前2—6時間前に注射すると、peak hemolysin titerが正常の兎より逆に高くなる事を報告した。又 Dixon 等⁴⁴⁾も兎に400R以上照射して12—48時間後に抗原を注射すると、完全に抗体産生が抑制されるが、抗原の注射と同時に、或はそれより6時間後に照射した時は抗体産生が抑制されない事を報告している。更に抗体産生が一たび始まると、大線量照射ではやこれを抑制する事が出来ない事が明らかにされた。照射後抗原を注射すると、抗体産生が著明に抑制されると云う現象は、兎だけでなくマウス⁴⁵⁾⁴⁶⁾についても報告されている。これらの実験から、同種骨髓移植を行う場合は、照射後の早い時期に行うのが良いと云う事になる。何故ならば、照射後は被曝生体の免疫機構が障害されている為、同種骨髓細胞が非自個としてhostによつてrejectされないからである。

V. 骨髓移植成立の証明

移植された骨髓細胞が、recipientに“take”され、その体内で生存、増殖しているか否かを証明するには、recipientの組織或は流血中にdonorの細胞を直接証明すればよいのであるが、同系移植の場合は極めて困難である。自家移植の場合もdonorの細胞は自個自身のものであるから、本来の自個の細胞と、移植された自個の細胞との識別は容易ではない。

Beilby 等⁴⁷⁾は donorと recipientとの血液型の差異を利用して証明した。即ち、彼の症例では recipientの血液型は O; Rh genotype cde/cde; M: S₊; P₁₊₊; Lu^a-; K₋; Le(a₋b₊) ; Fy^a- donorの血液型は O; Rh phenotype cc DDE; probable genotype cDE/cde; MN; S₊; P₁₊₊₊; Lu^a-; K₋; Le(a₋b₊) ; Fy^a-である事から、抗N、抗D及び抗E血清との凝集反応で recipientの中に donorの骨髓細胞が増殖している事を示した。又三好等⁴⁸⁾は非O血液型症例にO型供給者の骨髓を注入し、末梢血液内O型赤血球の消長をしらべ、移植の成立を検索している。

VI 遅発性同種骨髓反応とその症候群

ここでかりに recolonization が成立しても、生体についてもう一つの大きな問題が残つている。それは宿主の免疫機構が回復して来た時に、移植されて宿主の体内で新たに増殖した骨髓細胞が、宿主により非自個 (non self) として改めて認知され⁴⁹⁾⁵¹⁾骨髓細胞が抗原として作用して、ここに抗原抗体反応が成立し Congdon⁵²⁾ の云う遅発性同種骨髓反応 (delayed homologous bone marrow reaction) が起きる事である。もつとも、移植された骨髓にはその動物の免疫機構が保存されている為、宿主の方が逆に抗原となり、移植された骨髓組織の中に抗体が出来ると云う逆の立場をとる学者もあるが⁵³⁾、いずれにしても宿主と移植骨髓との間に生ずる遅発性免疫学的反応が問題になる。従つて、免疫学的に未熟な状態にある胎児組織を移植する方が遅発性障害をさける意味で有利である⁵⁴⁾。と云うのは免疫学的に非活動性の胎児の淋巴性細胞が成熟した時、宿主の抗原に対して寛容性になる為である。これ迄なされた多くの実験から、照射動物に同系骨髓移植を行つた場合は殆んど正常な状態で生存するが、同種或は異種骨髓移植をうけた生体では、遅発性異種骨髓反応にもとづく第二次症候群が生ずる事が知られている⁵²⁾⁵³⁾。一般にこの症候群は移植後20—100日目に起きた。Mathé⁵⁵⁾は急性淋芽球性白血病の患者3名に約850Rの全身照射を行つた後、同種骨髓移植を行い、その内の2名に移植後約45日目に第二次症候群が発生した事を報告している。この症候群は約1カ月後にリンパ球数が増加し、同時に donorの赤血球が流血中に見出されなくなった頃消退した。Mathé⁵⁶⁾⁵⁷⁾はこの症候群を次の如く要約している。

臨床所見：食欲不振、恶心、嘔吐、下痢、憔悴、肝腫大

感染症に対する抵抗力の減退

血液所見：リンパ球減少症、エオジン嗜好細胞症

組織所見：リンパ球無形成症、網状内被細胞及びプラスマ細胞増加症

組織の壊死傾向, intestinal crypt の無形成, 角質増殖症
不全角化症, 表皮腫
生化学的変化: 血清 γ -globulin と種々の酵素
レレベルの変化

この第2次症候群の発生を防止する為に Mathé は複数の donor から骨髓細胞を採取し, これを混合して移植する方法を推奨している⁵⁹⁾. その理由は recipient が自個に最も適している骨髓細胞を選択するからである. 白血病の進行を阻止すると云う点では, 同種骨髓移植の方が同系骨髓移植より優れている事が, 動物実験で示されている⁵⁹⁾. と云うのは, 正常マウスにおいて, 一つの白血病細胞を移植しても, これから lymphom を生ずる事が知られているので⁶⁰⁾, 放射線によつて 100% に近い白血病細胞が破壊されなければ, 早晚再発する可能性がある. この場合, 同種骨髓細胞を移植すると, これが放射線照射によつて死滅しないで生き残つた白血病細胞に対して, 免疫学的作用を及ぼし, これを破壊すると考えられるからである⁶¹⁾. しかしこのような生体では遅発性免疫反応の発生が問題となり, これが死因になる場合がある. かくの如く白血病の治療に放射線の全身照射を行つて後に, 骨髓移植を行うと云う方法は, 免疫学的に種々の解決すべき問題を含んでいる.

VII 骨髓移植の為の照射線量

放射線照射によつて免疫機構が障害され, その為同種, 場合によつて異種の骨髓移植が成功する事があるが, どの程度の線量を照射するのが適當かと云う事が問題である. Dixon⁴⁴⁾ は兎に 25~600 照射し, 2 日後に抗原を注射したところ, 75 R 以下では抗体産生能の阻止が認められないが, 125 R では著明に抑制される事を示した. 動物実験の成績では LD₁₀₀ の線量を全身照射した場合, 同種骨髓移植によつて著しく生存率が増加するが, 致死線量以下の線量では recipient の免疫機構を充分阻止出来ないので, 骨髓移植が成功にくく, 生存率が上昇しない事^{62)~67)}, 極端な場合はマウスに致死線量を照射すると, ラッテの骨髓移植の成功する (heterograft) 事⁶⁸⁾が報告されて

いる. しかしこれらの実験は総て被曝動物が正常体であるものについてなされたものであるから, この結果をそのまま白血病動物にあてはめる事は出来ない. 例えば, Mathé 等⁶⁹⁾ は白血病マウスについて実験を行い, LD₁₀₀ の線量を照射すると広範囲な臓器壊死を起しやすい事, 又 1100 R 照射しても白血病細胞を全部死滅する事が出来ないと報告しているので, 白血病患者に骨髓移植を行ふ為に致死線量を照射する事には問題がある. 担癌動物や癌患者が抗体産生能低下の状態にある事が知られているので⁷⁰⁾, 白血病患者の場合も正常生体に比較して放射線による免疫学上の一時的寛容を成立させやすい事が想像される. これらの考察及び患者の一般状態から, 我々の症例では組織線量として 450 R が選ばれた.

VIII 症例

9 才 2 カ月の少女, 顔面蒼白, 出血斑の出現にて某病院に入院, 急性骨髓性白血病の診断のもとに 6 MP, Steroid, 輸血等の治療を受け一時解熱, 一般状態良好となり出血斑消失, 末梢血液に異常細胞消失したが, 汗腺球減少は依然として持続す. 京大小児科入院時は赤血球 396 × 10⁴, Sahli 75%, 白血球 3800, 好中球 50.4%, エオジン 0 %, 好塩基球 0 %, 単球 4.0%, リンパ球 41.6% 异常細胞 0, 栓球 11.8 × 10⁴, 出血時間 5 分であった. 入院 2 日目骨髓穿刺を行つたところ, 不明細胞 26.2% を認む. 17 日後突然 39°C の発熱があり, 末梢血中に異常細胞の増加をきたす. 異常細胞はペルオキシダーゼ, 及び超生体染色の結果單芽球と診断, この頃から出血斑が再び両側の肩, 背部に生じ, 肝臓は 2 横指肥大す. 下肢に 3 ヶの suggillation (spontan) を生ずる. 出血斑は次第に増強, 全身倦怠感をうつたえる. そこで 1 日 50 cc の輸血を 14 日間行い, 一般状態 やや改善される. 入院 45 日頃より, 左側単径リンパ節に拇指頭大の有痛性腫瘍 1 コを触れ 38°C の発熱を生ず, この頃大陰唇に 0.7 × 0.3 の erosio を生じた.

第 50 病日頃から扁桃腺が肥大し, 口内アフター, 生殖器からの出血, 両下肢に疼痛性紅斑を生ず, 第 61 病日京大放射線科にて Co⁶⁰ による全身

照射を行う。当日の症状は、体温38°C、下肢浮腫、肝臓1横指肥大、脾臓は触れず、左側鎖骨上リノバ腺及び左下頸リノバ腺がそれぞれ鶏卵大、胡桃大に肥大す、血液所見は赤血球 205×10⁴, sahli 45%, 白血球4400であつた。

照射方法

照射前予めコントール10mgを内服させ、仰臥位に寝かせ、下肢から頭部迄を4区分し、患者の前面から後面、後面から前面への2方向で軸幹の中心に450R照射した。照射所要時間は4時間5分、照射開始から3時間目に恶心、嘔吐2回、照射終了後1時間目に嘔吐及び頭痛があり、体温39.3°C、脈搏128、呼吸数30であつたが、精神状態は安定しており3時間後に就寝す。夜中6回嘔吐あり、翌日全身倦怠感があるが全身症状はそれ程悪くない。照射後第2日目に骨髄移植を行つた。recipient(患者)とdonor(叔父と叔母)の血液型はTab. 1に示す如くであつた。全身麻酔の下で骨髄穿刺針及びheparinizeした注射器を用いて、2人のdonorの腸骨樞及び胸骨から計20mlの骨髄をとり、氷冷した5%glucose 100ml生理食塩水100mlの混合液に浮遊す。上記のsuspensionを滅菌ガーゼ6枚にて濾過し、更に輸血セットを通過せしめた後、点滴静注した。点滴所要時間は3時間半であつた。Suspensionの有核細胞数は9.9×10³、骨髄細胞注入中患者は特に自覚症状をうつたえなかつた。放射線全身照射後13日迄の一般状態はTab. 2に示す如くである。照射中及び後数時間は頻回の嘔吐があつたが、この表からわかるようにその後放射線宿醉症状は認め

Tab. 1

	ABO	Rho	Pheno-type	MN	Duffy	Kell
Donor 1	A	+	DccEE	M	ff	kk
Donor 2	A	+	DCCee	M	F	kk
Patient	A	+	DCcEe	MN	ff	kk

られなかつた。著明な症状としては高度の全身倦怠感と、それに伴なう食欲不振、発熱、尿量の極度の減少である。照射後2週間目頃より次第に脱毛症状がみられ、死亡前は殆んど全部の髪が脱毛した。血液所見は全身照射後白血球数が著明に減少し、照射後第1日目は照射前値の4400に対し1800と激減、以後減少の一路をたどり、骨髄移植によつても白血球数の回復は認められなかつた。一方赤血球は移植後次第に増加し、8日目は照射前値の205万に対し309万と最高値を示したが、以後再び減少、この間Sahliは30—60%を上下した。

(Fig. 1, 2) 照射及び骨髄移植後の患者に対する治療はFig. 3に要約した。患者は照射後38日目に死亡したが、死亡10日前頃より採血が困難となり、白血球数は500を割り、造血無形成状態を呈した。血液所見から移植した骨髄細胞が患者の組織に“take”され、recolonizationが行われたと思われる証拠は認められなかつた。

IX 考按

これ迄報告された放射線照射及び骨髄移植による白血病の治療成績の主なものをTab. 3, 4に示した^{48)71)~77)}。Tab. 3は死の転機をみたもの、4は骨髄移植が成立し、論文に記載された時点では

Tab. 2

	Before irrad.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Nausea	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
Vomiting	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vertigo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Anorexia	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Sleep disorder	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	#
General fatigue	+	#	#	+	+	+	#	#	#	#	#	#	#	+
Pain	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	+	+	+	—
Bleeding	—	+	+	—	#	+	—	—	—	+	—	—	—	—
Diarrhea	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tab. 3

Age Sex	Diagnosis	Previous treatment	Tissue dose	No. of cells infused	Interval between irrad. & inf.	Re- populat- ion	Survival time	Cause of death	Aut- hor
18M F	Acute lymphatic leukemia	Predonisone	255 R.	2.65×10^9 I.B.M.	24hr.		8 month	Remission	71
59Y M	Chronic lymphatic leukemia		250 R. (8 days)	H.B.M.		Temporal	229 days	Septikae- mia	72
29Y M	Myeloblast	Cortisone 6MP	600 R.	3.9×10^9 H.B.M.		Temporal	6 days	Hemorr- age in the lung	73
25Y M	Acute leukemia	Steroids 6 MP	600 R. (5 days)	7.8×10^9 H.B.M.	1hr.	No	12 days	Septika- emia	73
3Y F	Lymphatic leukemia	Steroids 6 MP	525 R. (4 days)	2.58 billion H.B.M.	24 hr.	No	16 days		73
4Y F	Acute leukemia	Aminopterin cortisone 6 MP,	450 R. (5 days)	1.89 billion H.B.M.	Last day of irradiation	No	13 days	Hemorrh- agic pn- eumonia	73
4Y M	Acute lymphatic leukemia	A-methopt- erin 6 MP cortisone	550 R.	5.4×10^9 A.B.M.	1 hr.	No	9 days	Remission	74
8Y F	Acute lymphatic leukemia	6 MP cortisone	490 R.	3×10^9 A.B.M.	1 hr.	No	23 days		74
66Y F	Chronic lymphatic leukemia		Pelvic irrad. 2500 R (20 days)	17×10^6 cells per kg			16 months		75
67Y F	Chronic lymphatic leukemia		Lower half body irrad. 520 R	22×10^6 cells per kg			12 days		75
56Y M	Chronic lymphatic leukemia		Whole body irrad. 800 R	144×10^6 cells per kg			3 months		75
8Y M	Lymphosa- rcoma & Leukemia		Whole body irrad. 500 R	40×10^6 cells per kg			23 days		75
6Y F	Acute lymphobla- stic leukemia		Whole body irrad. 1160 R	67×10^6 cells per kg			14 days		75
6Y M	Acute leukemia		210 R	600 ml	1 day		4 months		76
4Y M	Acute leukemia		380 R 620 R	150 ml 150 ml	1,2,3,6 day after irrad. 0,1,2,3,14, 15 day after irrad.		5 months	Severe h- ypoplasia	76
34Y M	Acute granulocyt- ic leukemia		530 R	150 ml	0,1,2,3 day after irrad.		24 days	Prolifer- ative leukemic phase	76
9Y M	Acute leukemia		410 R	150 ml	Shortly aft- er irradiation		2 days		76
32Y M	Subacute granulocyt- ic leukemia		620 R	150 ml	1,2,3,5 day after irrad.		18 days	Aplasia	76
8Y F	Acute leukemia		940R	6.77×10^9	1,2,3,6,15 day after irradiation		17 days	Aplasia	76

3 Y M	Acute leukemia		$20R \times 7$ (9 days) $400R \times 2$	6.86×10^9			24 days after last irradiation	Subse- quent leu- kemic pro- liferation	76
44 Y M	Chronic myelogen- ous leukemia	X-ray myleran 6 MP	50 R	Femur marrow	Shortly after irradi.		24 hr.	Bone marrow embolism	72
39 Y M	Acute myeloblas- tic leukemia	Prednisolo- ne 6 MP Co^{60} 1000R		13.1×10^9			4 days		48

Tab. 4

Age Sex	Diagnosis	Previous treatment	Tissue dose	No. of cells infused	Interval between irrad. & inf.	Re- populat.	Period between irrad. & discharge	Aat- hor
16 Y F	Acute leukemia	Prednisolone 6MP	325R (3days)	3.0 billion H.B.M.	Last day of irrad.	Yes	55 days	73
4 Y F	Leukemia		850R in air (27hr.)	3.9×10^9 I.B.M.			67 days	77
3 Y F	Leukemia		250R 1140R	1.27×10^9 I.B.M. 2.31×10^9 I.B.M.		Yes	4 months	77
2 Y F	Acute lymphatic leukemia	Cortisone 6 MP	470R	2.3×10^9 A.B.M.	1hr.	Yes	52 days	74

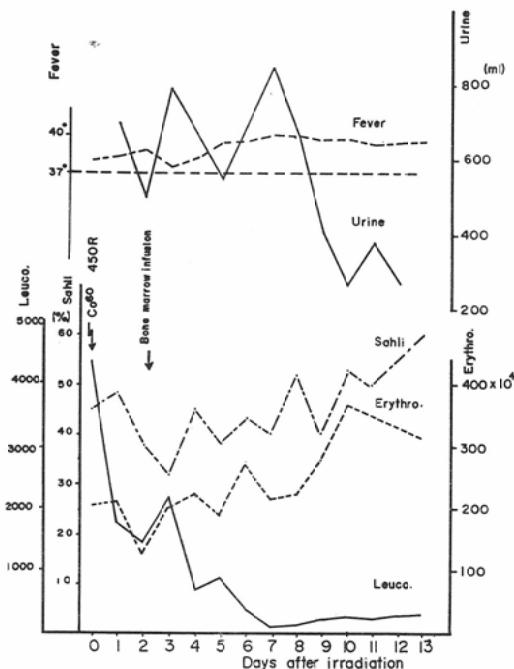


Fig. 1 Effect of homologous marrow transplan-tation in a case of monocytic leukemia who received 450 R of whole-body irradiation.

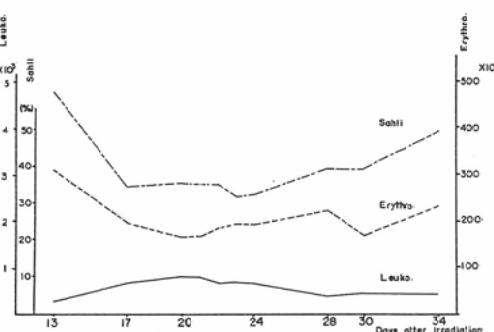


Fig. 2

白血病の臨床所見を認めず生存している例をまとめたものである。この表が示す如く、白血病に対する放射線照射後の骨髓移植による治療成績は悲観的である。死亡例の生存期間を見ても、骨髓移植による延命効果は認めがたい。成功例4例中2例は一卵性双生児の一方が白血病になり、他方からの骨髓移植を受けたものであり、(表中 No. of cells infused の項に I.B.M. (同系骨髓) と記載したもの) 他の1例づつはそれぞれ、同種骨髓 (H.B.M.)、自家骨髓 (A.B.M.) 移植が行われた。

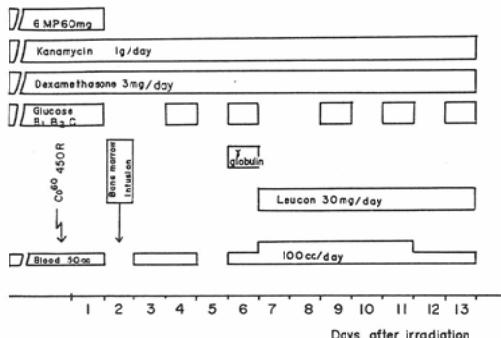


Fig. 3 Treatment of the patient before and after whole body irradiation with 450 R.

例である。

自家骨髓移植による白血病の治療は、Mc Govern 等⁷⁴⁾によつて報告されたものであり、これは患者を Steroids, 6MP 等で治療を開始し、末梢血液及び骨髄像が正常になつた時患者自身の骨髄を採取、保存し、放射線の全身照射を行つた後に再びこれを移植する方法である。Mathé 等⁵⁷⁾はX線照射後の同系骨髓移植がマウスの白血病の治療に効果がないのに反して、同種骨髓移植は幾分効果的である事、その理由は同種骨髓細胞が放射線によつて死滅しなかつた recipient の白血病細胞に対して、免疫学的作用を及ぼす為であらうと述べている。この動物実験の結果から、人間の場合も同種骨髓移植の方が有利なようと考えられるが、人間では同種骨髓細胞が recipient の体内で recolonization しにくくと云う問題がある。死因として造血無形成状態、それに基因する敗血症が多い事は、植移された骨髓細胞が recipient に“take”される事が如何に困難であるかを物語つてゐる。(Tab. 3)。

我々の症例では患者が照射前から既にかなり高度の汎血球減少症を伴なう病弊が強かつた為、Fig. 3 に示す如く輸血を行つたので、これが骨髓移植の成立をさまたげたかもしれない。たとえ種々の条件が良く、同種骨髓移植がうまく成立してもなを問題は解決されないのである。と云うのは、それはあくまでも宿主の graft に対する一過性の寛容にすぎず、従つて宿主の免疫機能が回復する事によつて graft は早晩 reject される運命

にあるからである。これが同種骨髓移植による白血病治療の最も大きい問題点であらう。

参考文献

- 1) Erf, L.A., Tuttle, L.W. & Lawrence, J.H. (Ann. Int. Med. 15, 487, 1941)
- 2) Craver, L.F. (Bull. New York Acad. Med. 18, 254, 1942)
- 3) Doan, C.A., Wiseman, B.K., Wright, C.S., Geyer, J.H. Myers, W. & Myers, J.W. (J. Lab. Clin. Med. 32, 1943, 1947)
- 4) Lawrence, J.H., Dobson, R.L., Low-Beer, B.V.A. & Brown, B.R. (J. Am. Med. Assoc. 136, 672, 1948)
- 5) Friedell, H.L. & Storaasli, J.P. (J. Clin. Invest. 28, 1308, 1949)
- 6) Diamond, H.D. & Craver, L.F. (Cancer 4, 999, 1951)
- 7) Osgood, E.E. & Seaman, A.J. (J. Am. Med. Assoc. 150, 1372, 1952)
- 8) Osgood, E.E., Seaman, A.J. & Tivey, H. (Radiology 64, 373, 1955)
- 9) Benkő, G. & Burger, T. (Strahlentherapie 118, 300, 1962)
- 10) Jacobson, L.O., Marks, E.K., Gaston, E.O., Robson, M. & Zirkle, R.E. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70, 740, 1949)
- 11) Idem, Marks, E.K., Robson, M.J., Gaston, E.O. & Zirkle, R.E. (J. Lab. Clin. Med. 34, 1538, 1949)
- 12) Idem, Simmons, E.L., Marks, E.K., Robson, M.J., Bethard, W.F. & Gaston, E.O. (J. Lab. Clin. Med. 35, 746, 1950)
- 13) Idem, Simmons, E.L., Bethard, W.F., Marks, E.K. & Robson, M.J. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73, 455, 1950)
- 14) Idem, Simmons, E.L., Marks, E.K. & Eldredge, J.H. (Science 113, 510, 1951)
- 15) Idem, Simmons, E.L., Marks, E.K., Gaston, E.O., Robson, M.J. & Eldredge, J.H. (J. Lab. Clin. Med. 37, 683, 1951)
- 16) Lorenz, E., Uphoff, D., Reid, T.R. & Shelton, E. (J. Natl. Cancer Inst. 12, 197, 1951)
- 17) Storer, J.B., Lushbaugh, C.C. & Furchner, J.E. (J. Lab. Clin. Med. 40, 355, 1952)
- 18) Mandart, M., Lambert, G. & Maisin, J. (Compt. rend. soc. biol. 146, 1392, 1952)
- 19) Cole, L.J., Fishler, M.C., Ellis, M.E. & Bond, V.P. (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 80, 112, 1952)
- 20) Duplan, J.F. (Compt. rend. soc. biol. 150, 949, 1956)
- 21) Lorenz, E., Congdon, C.C. & Uphoff, D.

- (Radiology 58, 863, 1952)
- 22) Fishler, M.C., Cole, L.J., Bond, V.P., Milne, W.L. (Am. J. Physiol. 177, 236, 1954)
 - 23) Smith, W.W., Marston, R.Q., Gonshey, L., Alderman, I.M. & Ruth, H.J. (Am. J. Physiol. 183, 98, 1955)
 - 24) Porter, K.A. (Brit. J. Exptl. Pathol. 38, 401, 1957)
 - 25) Porter, K.A. & Couch, N.P. (Brit. J. Exptl. Pathol. 40, 52, 1959)
 - 26) Ferrebee, J.W., Lochte, H.L., Jaretzki, Jr. A. Sahler, O.D. & Thomas, E.D. (Surgery 43, 516, 1958)
 - 27) Barnes, D.W.H. & Loutit, J.F. (J. Nat. Cancer Inst. 15, 901, 1955)
 - 28) Polge, C. & Lovelock, J.E. (Vet. Rec. 64, 396, 1952)
 - 29) Schwartz, I.R., Repplinger, E.F., Congdon, C.C. & Tocantins, L.M. (J. Appl. Physiol. 11, 22, 1957)
 - 30) Mathé, G., Jammet, H., Pendic, B., Schwarzenberg, L., Duplan, J.F., Maupin, B., Latarjet, R., Larrieu, M.J., Kalic, D. & Djukic, Z. (Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 4, 266, 1959)
 - 31) Mathé, G. & Amiel, J.L. (Brit. Med. J. 2, 527, 1964)
 - 32) Jacobson, L.O. (Cancer Reseach 12, 315, 1952)
 - 33) Barnes, D.W.H. & Loutit, J.F. (Nucleonics 12, 68, 1954)
 - 34) Barnes, D.W.H. & Loutit, J.F. In Radiobiology Symposium 1954
 - 35) Maisin, H., Dunjic, A., Maldague, P. & Maisin, J. In Advances in Radiobiology Oliver & Boyd, Edinburgh 1957
 - 36) Ford, C.E., Libery, P.L.T. & Loutit, J.F. (J. cell comp. physiol. 50, 109, 1957)
 - 37) Nowell, P.C., Cole, L.J., Habermeyer, J.G. & Roan, P.L. (Cancer Reseach 16, 258, 1956)
 - 38) Ford, C.E., Hamerton, J.L., Barnes, D.W. H., Loutit, J.F. (Nature 177, 452, 1956)
 - 39) Mitchison, N.A. (Brit. J. Exp. Path. 37, 239, 1956)
 - 40) Vos, O., Davids, J.A.G., Weyzen, W.W.H. & van Bekkum, D.W. (Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 4, 482, 1956)
 - 41) Benjamin, E. & Sluka, E. (Wien Klin. Wochnenschr. 21, 311, 1908)
 - 42) Taliaferro, W.H. & Taliaferro, L.G. (J. Infectious Diseases 91, 105, 1952)
 - 43) Taliaferro, W.H. & Taliaferro, L.G. (J. Infectious Diseases 95, 134, 1954)
 - 44) Dixon, F.J., Talmage, D.W. & Maurer, P.H. (J. Immunol. 68, 693, 1952)
 - 45) Smith, F. & Ruth, H.J. (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 90, 187, 1955)
 - 46) Hale, W.M. & Stoner, R.D. (J. Immunol. 77, 410, 1956)
 - 47) Beilby, J.O.W., Cade, I.S., Jelliffe, A.M., Parkin, D.M. & Steward, F.W. (Brit. Med. J. 5166, 96, 1960)
 - 48) 三好和夫, 白神 嘉 (日本血液学会雑誌, 24, 672, 1961)
 - 49) Makinodan, T. (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 92, 174, 1956)
 - 50) Gengozian, N. & Makinodan, T. (J. Immunol. 77, 430, 1956)
 - 51) Makinodan, T., Shekarchi, I.C. & Congdon, C.C. (J. Immunol. 79, 281, 1957)
 - 52) Congdon, C.C. & Urso, I.S. (Am. J. Path. 33, 749, 1957)
 - 53) Trentin, T.J. (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 92, 688, 1956)
 - 54) Uphoff, D.E. (J. Nat. Cancer Inst. 20, 625, 1958)
 - 55) Congdon, C.C. & Urso, I.S. (Rad. Res. 7, 310, 1957)
 - 56) Mathé, G., Bernard, J., Schwarzenberg, L., Larrieu, M.J., Lalanne, Cl. M., Dutreix, A., Denoix, P.F., Surmont, J., Schwartzmann, V. & Céoara, B. (Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 4, 675, 1959)
 - 57) Mathé, G. (Blood 16, 1073, 1960)
 - 58) Mathé, G., de Vries, M.J., Matsukura, M. & Merry, A.M. (Brit. J. Haemat. 10, 257, 1964)
 - 59) Barnes, D.W.H., Corp, M.J., Loutit, J.F. & Neil, F.E. (Brit. M.J. 2, 626, 1956)
 - 60) Furth, J. & Kahn, M.C. (Am. J. Cancer 31, 276, 1937)
 - 61) Barnes, D.W.H. & Loutit, J.F. (Brit. J. Haemat. 3, 241, 1957)
 - 62) Barnes, D.W.H. & Loutit, J.F. (In Ionizing Radiation and Cell Metabolism Ciba Foundation Symposium London, Churchill 1956, B)
 - 63) Congdon, C.C. (Blood 12, 746, 1957)
 - 64) Crouch, G.B. & Overman, R.R. (Fed. Proc. 16, 27, 1957)
 - 65) Ferrebee, J.W., Lochte, H.L., Jaretzki, A., Sahler, O.D. & Thomas, E.D. (Surgery 43, 516, 1958)
 - 66) Porter, K.A. & Murray, J.E. (J. Nat. Cancer Inst. 20, 189, 1958)
 - 67) Thomas, E.D., Ashley, C.A., Lochte, H.L., Jaretzki, A., Sahler, O.D. & Ferrebee, J.W. (Blood 14, 720, 1959)
 - 68) Cole, L.J., Habermeyer, J.G. & Bond, V.P.

- (J. Nat. Cancer Inst. 16, 1, 1955)
- 69) Mathé, G. & Bernard, J. (Bull. Cancer 45, 289, 1958)
- 70) 石橋幸雄 (日本血液学会雑誌, 24, 668, 1961)
- 71) Atkinson, J.B., Mahoney, F.J., Schwartz, I. R. & Hesch, J.A. (Blood 14, 228, 1959)
- 72) Thomas, E.D., Lochte, H.L., Jr. Lu, W.C. & Ferrebee, J.W. (New England J. Med. 257, 491, 1957)
- 73) Thomas, E.D., Lochte, H.L. & Ferrebee, J. W. (Blood 14, 1, 1959)
- 74) Mc Govern, J.J., Russell, P.S., Atkins, L. & Webster, E.W. (New England J. Med. 260, 675, 1959)
- 75) Pegg, D.E., Humble, J.G. & Newton, K.A. (Brit. J. Cancer 16, 417, 1962)
- 76) Andrews, G.A., Sitterson, B.W., Kretchmar, A.L. & Tanida, R. (Acta Haemat. 26, 129, 1961)
- 77) Thomas, E.D., Lochte, H.L. & Sahler, O.D. (J. Clin. Invest. 38, 1048, 1959)