



Title	急性白血病治療中の白血病細胞減少曲線の解析及びその治療への応用
Author(s)	長谷川, 義尚
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31266
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	はせがわ よしひさ 長 谷 川 義 尚
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3 1 8 1 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 7 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	急性白血病治療中の白血病細胞減少曲線の解析 及びその治療への応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 石 上 重 行 (副査) 教 授 岡 野 錦 弥 教 授 西 川 光 夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

急性白血病治療中の白血病細胞の減少過程を正確に把握することは、治療効果の判定に重要な指針を与えるものであるにもかかわらず、未だ充分には明らかにされていない。

そこで私はこの減少過程を解析し、これを治療に応用することを目的として、(1)治療により減少する血中全白血病細胞数を推測し得る近似式の設定、検定を行い、(2)この式により各種薬剤による白血病細胞の減少様式を明らかにしようとした。

〔方法並びに成績〕

1. 対象。寛解導入療法実施中の急性白血病42例である。使用薬剤はダウノマイシン (DM), サイトシンアラビノシッド (CA), 6メルカプトプリン (6MP), ネオカルチノスタチン (NCS), メソトレキセート (MTX), Lアスパラギナーゼ (ASP), サイクロシチゲン (CC), 及びNメチルN,Nビス(3メチルスルフォニルオキシプロピル)アミン44'ビフェニールジスルホン酸塩 (838D) で、常用量を単独或いは併用投与した。
2. 白血病細胞の減少式の求め方。治療中の血中全白血病細胞数の変動を片対数紙上にプロット、減少曲線を作製した。減少速度(相対速度、以下同じ)が最大となった時点より速度が低下し遂には減少が停止する迄の時期について、白血病細胞の減少曲線の二次近似式として $\log z = k_1 t^2 + k_2 t + k_3$ を設定した。zは全白血病細胞数、 $k_1 \sim k_3$ は定数、tは治療開始後の時間(日)である。計算は最小二乗法により、コンピューター(NEAC-シリーズ 2200 Model 150)を用いて行った。この場合、最小限4点の測定が必要である。42症例中、通常の白血球100~200個分類法によって20例において減少

曲線を求めることが出来た。これが不可能であった症例のうち10例に私の考案した白血球 5,000個分類法を実施し、8例において減少曲線を求めることが出来た。合計28例の減少式の算出値と実測値との重相関係数は0.850~0.999である。100~200個分類法により求めた減少曲線の白血病細胞消失時点以降の延長部分は5,000個分類法による実測値とよく一致した。

3. 白血病細胞の減少停止時期、その時期の白血病細胞数、最大減少速度及び減少速度の低下率。上記の数式より求めた。28例について、①減少停止時期は4.1日~82.3日である。これをDM投与群及び838D投与群を代表として薬剤別にみるとDM投与群では16.7日(平均値、以下同じ)で短かく、838D投与群では42.0日で長い。②減少停止時期の全白血病細胞数は $1.04 \times 10^2 \sim 3.64 \times 10^9$ 個であった。完全寛解11例のそれは 7.62×10^6 個、非寛解例17例では 4.56×10^8 個であった。③最大減少速度(log z/day)。薬剤間に明らかな差を認めた。DM投与群では0.519で大、838D投与群では0.170で小である。④減少速度の低下率(log z/day/day)。薬剤間に明らかな差を認めた。DM投与群では0.0343で大、838D投与群では0.00839で小である。即ち、DM投与群では白血病細胞は治療後初期より急速に減少するが、その速度の低下率も大であり、従って早期に減少は停止する。一方、838D投与群では白血病細胞の減少は緩慢であるが減少速度の低下率は小で減少は長期に亘って持続する。
4. 骨髓中白血病細胞の減少。上記の数式により解析した。5例において、血中白血病細胞減少停止時期と骨髓中白血病細胞のそれとはほぼ一致した。又、血中及び骨髓中白血病細胞の最大減少速度の比(b/m比)は使用薬剤により異なる。これは薬剤の効果判定に有用であると考える。
5. 血中好中球数の減少。同様に解析が可能である。15例において好中球の減少停止時期と、白血病細胞のそれとはほぼ一致した。両者の最大減少速度の比(b/n比)は使用薬剤によって明らかに異なり、これは薬剤副作用の判定に有用であると考える。

[総括]

1. 急性白血病治療中の血中白血病細胞の減少過程は $\log z = k_1 t^2 + k_2 t + k_3$ であらわすことが出来る。これにより白血病細胞が通常の検査により算定不能の程度に迄減少した時期においても残存白血病細胞数の推定が可能である。
2. 上式により白血病細胞減少停止時期、その時期の白血病細胞数、最大減少速度及び減少速度の低下率を求めた。
3. これらの値は使用薬剤により明らかに異なる。
4. 減少停止時期は薬剤変更の時期決定に、又減少停止時期の白血病細胞数は治療効果の判定に役立つ。
5. 上式により骨髓中白血病細胞及び血中好中球についても減少過程を解析することが出来る。
6. 血中白血病細胞に対する骨髓中白血病細胞の減少速度の比(b/m比)及び好中球の減少速度の比(b/n比)は、それぞれ抗白血病剤の効果及び副作用をあらわすものであると考える。

以上要するに、減少曲線の解析により急性白血病の寛解導入療法中における白血病細胞の減少過程を正確に把握し、効果的な治療を実施することが出来ると考える。

論文の審査結果の要旨

急性白血病の治療を開始すると血中の白血病細胞が減少し、通常の検査法では認め難くなることが多い。然し、この場合でもかなりの数の白血病細胞が残存し、しかも、この残存白血病細胞数と患者の生存期間との間には密接な関係があることがretrospectiveに推測されている。従って、治療実施中に白血病細胞の減少過程を正確に把握することが出来るならば、これは治療の実際面に役立つ所が極めて大きい。然しながら、白血病細胞の減少過程については未だ充分には明らかにされていない。そこで著者は、まず、(1)治療中の白血病細胞の減少曲線を解析し得る近似式を設定、検討し、さらにこの式は骨髓中白血病細胞及び末梢血中好中球の減少過程の解析にも使用し得ることを確め、ついで、(2)この式を用いて各種抗白血病剤による血中・骨髓中白血病細胞並びに血中好中球の減少様式を検討し、この式の解析は薬剤の効果並びに副作用の判定に役立つことを明らかにした。

即ち、本論文の成績は急性白血病の寛解導入療法をより一層効果的に実施するための重要な指針を与えるもので、学位論文として充分価値あるものと認める。