

急性白血病の化学療法に関する研究

第 2 編

Neocarzinostatin を中心にした多剤併用による寛解導入療法

岡山大学医学部第二内科教室 (主任：平木潔教授)

上 村 致 信

〔昭和51年11月13日受稿〕

目 次

I 緒 言	3) 副作用ならびに合併症
II 研究対象ならびに研究方法	4) 完全寛解期間ならびに生存期間
III 成 績	IV 考 案
1) 完全寛解率	V 結 語
2) 本療法による血液学的変化	

I 緒 言

急性白血病化学療法の目的はまず寛解導入療法において白血病患者を完全寛解状態に導き、ついで得られた完全寛解状態を強化・維持し、長期生存ひいては治癒に導くという点にあるが、第1段階の寛解導入の成功こそそれを可能ならしめる最も重要な条件である。この寛解導入療法の成否を左右する因子については白血球細胞、薬剤、宿主それぞれの側からの検討を要するが、白血球細胞の側からみればその薬剤感受性に関する問題が最も重要な因子となる

白血球細胞の薬剤感受性は病型、年齢、症例によって著しく異なり、さらに同一症例においても異なった感受性を有する白血球細胞が混在しているものと考えられ、このため単独の薬剤による寛解導入療法の成績には著しく限界がある。この障害を打破するために作用機序の異なる薬剤を組み合わせた多剤併用療法が考案され、cell kinetics の理論や薬理学的知見に基いた合理的な投与法の研究が加えられることにより近年における急性白血球化学療法は著しい進歩を示した。特に小児の急性リンパ性白血球においては VAMP療法¹⁾、POMP療法²⁾の開発、Vinc-

ristine, Prednisolone, Daunorubicin の3者併用療法^{3,4)}などにより現在ではほぼ100%近い完全寛解率が得られるようになっている。従って、課題はこの完全寛解状態をいかに強化、維持するかにかかっており、これに関する研究の進歩により長期生存ひいては最終目標の治癒の可能性も次第に現実の問題となりつつある⁵⁾。

これに対し成人急性白血球では寛解導入療法の段階で既に壁があり、完全寛解率は急性リンパ性白血球の80%台はともかく、急性非リンパ性白血球では50-65%にとどまっている⁶⁾。また寛解期間も小児急性白血球に比して一般に短かく、従って生存期間にも限界があり、5年以上の長期生存は稀である。

この現状を打破するためには、まず第1段階の寛解導入療法の再検討が必要であり、多剤併用療法における新しい薬剤の組み合わせ、および投与法の改善が当面の問題となる。

著者は国産の制癌性抗生物質 Neocarzinostatin (NCS)が急性白血球の極めてすぐれた寛解導入剤であることを見だし、本論文第1編で報告したが、新しい多剤併用療法の確立による急性白血球化学療法の改善を目的として NCS と他の抗白血球剤との

併用による寛解導入療法の研究を行なったので第2編ではその成績について報告する。

II 研究対象ならびに研究方法

研究対象は1973年1月より1975年12月までに岡山大学医学部附属病院第二内科に入院した急性白血病患者中初回導入療法を施行し、その十分な治療効果を判定し得た63例である。その年齢別、病型別分布を表1に示す。年齢は15歳より74歳にわたり、病型別分類では急性骨髄性(AML)27例、急性前骨髄球性(APL)7例、単球性(MoL)11例、急性リンパ性(ALL)18例である。なお、AMLの中には非定型的白血病的時期を経て定型的白血病となった症例6例が含まれている。

研究方法は Fig. 1 に示す如く寛解導入療法、Protocol A, Bに従った。すなわち、使用薬剤とし

て Neocarzinostatin (NCS, または N)をはじめ、Vincristine (VCR, または V), Daunorubicin (DNR, または D), Cytosine Arabinoside (Ara-C, または A), 6-Mercaptopurine-Riboside (6MP-R, または M), Prednisolone (Pred. または P)の6種の抗白血病剤を選び、NCSを中心にした5種類の多剤併用療法(NVMP NDMP NAMP NADP NAVP)を考案し、前記3者を Protocol A, 後記2者を Protocol Bとした。この Protocol A, Bの使いわけと実施期間は下記の如くである。すなわち、1973年1月より1974年10月まで(前期)は既存の寛解導入剤の中で最も強力とされている VCR, DNR, Ara-C と NCS とのそれぞれの併用効果を見る目的で NV, ND, NAを組み合わせ、これに 6-MP-R, Pred. を加えた NVMP, NDMP, NAMP という3種の併用療用 (Protocol A)を考案し、1973年1月より11月ま

Protocol A

NVMP

NCS 0.04 mg/kg
VCR 0.04 mg/kg
6MP-R 6.0 mg/kg
Pred. 1.2 mg/kg

NDMP

NCS 0.04 mg/kg
DNR 0.6 mg/kg
6MP-R 6.0 mg/kg
Pred. 1.2 mg/kg

NAMP

NCS 0.04 mg/kg
Ara-C 1.2 mg/kg
6MP-R 6.0 mg/kg
Pred. 1.2 mg/kg

Protocol B

NADP

NCS 0.04 mg/kg
Ara-C 1.2 mg/kg
DNR 0.6 mg/kg
Pred. 1.2 mg/kg

NAVP

NCS 0.04 mg/kg
Ara-C 1.2 mg/kg
VCR 0.04 mg/kg
Pred. 1.2 mg/kg

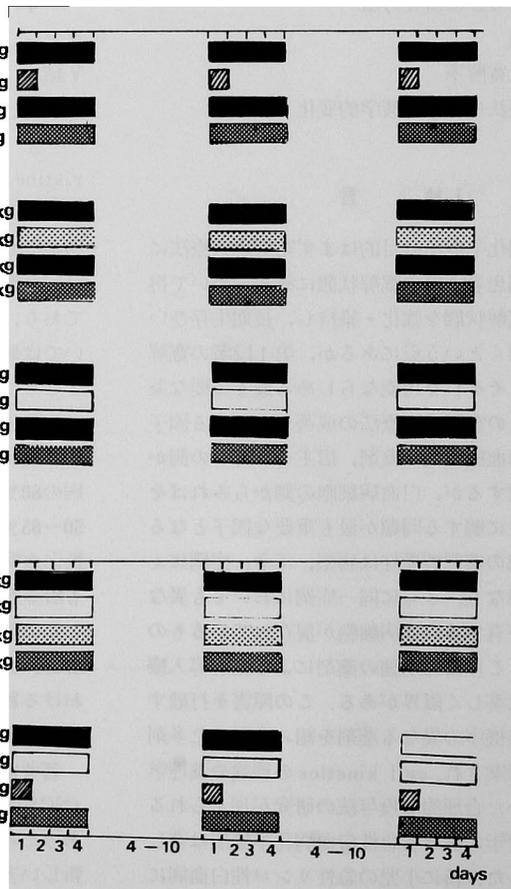


Fig.1 Treatment of Acute Leukemia with NCS in Combination

では NVMP, 同年12月より1974年5月までは ND-MP, 同年6月より10月までは NAMPをそれぞれ原則として第1選択として寛解導入療法を施行した。

この前期における成績中, ALL以外の病型である急性非リンパ性白血病 (ANLL)の成績に限界が認められたため, 1974年11月以降 (後期)は ANLLに対しては Protocol B (NADP, NAVP)による導入療法を施行し, その際 NADPを第1選択とした。従って ANLLに対しては前期は Protocol A, 後期は Protocol Bと使いわけたが, ALLに対しては前・後期を通して Protocol Aによる治療を行なったということになる。

各併用療法とも薬剤を連日4日間 (VCRのみは初日だけ) 静脈内投与するのを1コースとし, これで完全寛解の得られない場合は末梢血および骨髓所見を考慮しつつ4~10日間の休薬期間をおいて第2, 第3コースを反覆投与した。効果判定は木村の寛解効果判定基準に従ったが, 各併用療法とも原則として最低2コースは施行してその効果を判定し, 3コース施行しても完全寛解の得られない場合は他の療法に変更した。

完全寛解の得られた症例は寛解導入療法と同じ併用療法または NCSを含む他の併用療法にて1~3コースの強化療法を施行した。

III 成績

1) 完全寛解率

全63症例の成績を Tab. 2に示す。すなわち, 63症例中完全寛解51例 (81.0%), 部分寛解9例 (14.3%), 無効3例 (4.8%)であった。

病型別完全寛解率をみると AML 27例中23例 (85.2%), APL 7例中7例 (100.0%), MoL 11例中6例 (54.5%), ALL 18例中15例 (83.3%)となり, 少数例ながら APLの成績が最も良く, AML, ALLがこれに次ぎ, MoLが最も低率であった。AML, APL, MoLを一括し ANLLとして扱うと (Tab. 3), ANLLの完全寛解率は45例中36例 (80.0%)となり ALLとほぼ同様の成績となる。なお非定型的白血病の時期を経て定型的白血病となった AML 6例からは3例 (50.0%)の完全寛解例が得られている。

次に Protocol Aが施行された前期と ANLLにのみ Protocol Bが施行された後期の2期に分けて成績を比較すると (Tab. 3), 前期では ALL 12例中9例 (75.0%), ANLL 25例中18例 (72.0%)に完全寛解が得られており, 合計37例中27例 (73.0%)となる。

これに対し後期では, ALL 6例中6例 (100.0%), ANLL 20例中18例 (90.0%)に完全寛解が得られており, 合計26例中24例 (92.3%)と後期の成績がすぐれていた。

次に Protocol 別に完全寛解率を比較すると (Tab. 4), 症例数に偏りがあるためその優劣は比較できないが, ALLには NVMP, ANLLには NADPが高い寛解率を示す傾向が認められた。

次に年齢別に完全寛解率をみると (Tab. 5), 10代16例中16例 (100.0%), 20代10例中9例 (90.0%), 30代16例中13例 (81.3%), 40代7例中6例 (85.7%), 50代9例中5例 (55.6%), 60代4例中2例 (50.0%) 70代1例中0例となり, 加齢と共に低下する傾向が認められた。特に50代以上を一括し, 高齢者として扱うと14例中7例 (50.0%)となり, 40代以下の49例中44例 (89.8%)との間に著しい差が認められた。

次に治療開始前の白血球数および骨髓有核細胞数と完全寛解率との関係をみると (Tab. 6), 白血球数1.0万未満の群では, 完全寛解率88.9%, 1.0万以上5.0万未満の群でも88.5%を示したのに対し, 5.0万以上の群では63.2%と急激な低下が認められた。同様に骨髓有核細胞数50.0万以上の群で完全寛解率の急激な低下が認められた。

以上の成績より完全寛解に導入し難い症例として①病型では MoL, および非定型的白血病期を経て定型的となった AML, ②50歳以上の高齢者, ③治療前の白血球数5.0万以上, または骨髓有核細胞数50.0万以上の症例の3項目があげられる。この3項目別の完全寛解率はそれぞれ52.9%, 50.0%, 61.5%となり, 3項目すべてに該当する5症例からは1例も完全寛解が得られていない。

完全寛解症例51例の寛解到達までに要した日数の中央値は ALL 21日, ANLL 38日, 全症例34日であり, 治療回数の中央値は ALL 2コース, ANLL 3コース, 全症例3コースであった。

2) 本療法による血液学的変化

I) 完全寛解症例

まず完全寛解症例51例につき治療前後の白血球数および血小板数の変動を中央値で示す (Tab. 7)。白血球数は治療前13,500より1コース治療後2,400となり, 治療開始16日後に最低値500と著明な減少を示し, 最低値をとってから正常白血球数が3,000に回復するまでに22日を要している。この白血球数の変動を Protocol A, B間で比較すると, 最低値がそれぞれ500, 400, 最低値までに要した日数がそれ

Tab. 1. Cases with Acute Leukemia treated with NCS in Combination

Type of Leukemia	Age of Cases							Total
	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
AML	7	5	9	3	2	1	0	27
APL	0	0	2	3	0	2	0	7
MoL	1	2	2	0	5	0	1	11
ALL	8	3	3	1	2	1	0	18
Total	16	10	16	7	9	4	1	63

Tab. 2. Results of Treatment of Acute Leukemia with NCS in Combination (1)

Type of Leukemia	Number of Cases	Complete Remission	Partial Remission	Failure
AML	27	23 (85.2 %)	3	1
APL	7	7 (100.0 %)	0	0
MoL	11	6 (54.5 %)	3	2
ALL	18	15 (83.3 %)	3	0
Total	63	51 (81.0 %)	9 (14.3 %)	3 (4.8 %)

Tab. 3. Results of Treatment of Acute Leukemia with NCS in Combination (2)

Term	Type of Leukemia	Number of Cases	Complete Remission	Number of Cases	Complete Remission
The former term Jan. 1973-Oct. 1974	ALL	12	9 (75.0 %)	37	27 (73.0 %)
	ANLL	25	18 (72.0 %)		
The latter term Nov. 1974-Dec. 1975	ALL	6	6 (100.0 %)	26	24 (92.3 %)
	ANLL	20	18 (90.0 %)		
Total	ALL	18	15 (83.2 %)	63	51 (81.0 %)
	ANLL	45	36 (80.0 %)		

Tab. 4. Results of Treatment of Acute Leukemia with NCS in Combination (3)

Protocol	ALL		ANLL		Total		
	Number of Cases	Complete Remission	Number of Cases	Complete Remission	Number of Cases	Complete Remission	
A	NVMP	15	13 (86.7 %)	6	4 (66.7 %)	21	17 (81.0 %)
	NDMP	0	0	15	11 (73.3 %)	15	11 (73.3 %)
	NAMP	3	2 (66.7 %)	4	3 (75.0 %)	7	5 (71.4 %)
B	NADP	—	—	18	16 (88.9 %)	18	16 (88.9 %)
	NAV P	—	—	2	2	2	2
Total	18	15 (83.3 %)	45	36 (80.0 %)	63	51 (81.0 %)	

Tab. 5. Results of Treatment of Acute Leukemia with NCS in Combination(4)

Age of Cases	Number of Cases	Complete Remission	Number of Cases	Complete Remission
10 - 19	16	16 (100.0 %)	49	44 (89.8 %)
20 - 29	10	9 (90.0 %)		
30 - 39	16	13 (81.3 %)		
40 - 49	7	6 (85.7 %)		
50 - 59	9	5 (55.6 %)	14	7 (50.0 %)
60 - 69	4	2 (50.0 %)		
70 - 79	1	0		

Tab. 6. Results of Treatment of Acute Leukemia with NCS in Combination(5)

Hematological findings		Number of Cases	Complete Remission
WBC counts before treatment ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	< 1.0	18	16 (88.9 %)
	1.0 ≤ < 5.0	26	23 (88.5 %)
	5.0 ≤	19	12 (63.2 %)
NCC in Bone Marrow before treatment ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	< 10.0	13	11 (84.6 %)
	10.0 ≤ < 50.0	34	30 (88.2 %)
	50.0 ≤	16	10 (62.5 %)

Tab. 7. Hematological Changes during Induction Therapy with NCS in Combination in Cases \bar{c} Complete Remission

	Protocol	before	after	nadir	days till nadir	days till recovery
WBC	A	13,000	2,000	500	16	21
	B	23,000	2,900	400	15	29
	Total	13,500	2,400	500	16	22
Platelet	A	30,000	35,000	30,000	0	13
	B	35,000	23,000	8,000	11	23
	Total	31,000	32,000	20,000	5	17

ぞれ16日, 15日と減少効果に関してはほとんど差が認められなかったが, 正常白血球数3,000までの回復に要した日数はそれぞれ21日, 29日と Protocol Bにおいて回復の遅れる傾向が認められた。

一方, 血小板数の変動に関しては Protocol A, B 間にかなり差が認められた。すなわち, Protocol A では治療開始後血小板減少を全く示さない症例が33例中20例(60.6%)あり, 従って中央値でみる限り治療前の値が最低値となり, 10.0万までの回復に要した日数は13日であった。これに対し Protocol B では, 治療前3.5万より1コース治療後2.3万に減少, 11日後には最低値0.8万となり, 10.0万までの回復に23日を要している。従って Protocol A は正常造血能, 特に血小板に対してはほとんど抑制作用を示さず, これに対して Protocol B では抑制作用がやや認められるといえる。

II) 非完全寛解症例

完全寛解の得られなかった12症例において同様に治療前後の白血球数, 血小板数の変動を中央値で示す(Tab. 8)。白血球数は治療前73,800より1コース治療後2,100, 16日後には最低値750と完全寛解症例とほぼ同程度に減少している。しかし, 最低値をとった白血球が再び増加してくる際白血病細胞の増殖によるものが大部分であり, 結局完全寛解に到っていない。

一方, 血小板については治療後減少を認め, 最低値より10.0万までの回復もみられなかった。

3) 副作用ならびに合併症(Tab. 9)

本療法施行中の副作用としては, 悪心, 嘔吐, 食欲不振などの消化器症状が63例中41例(65.1%)に認められたが, その程度は軽く, かつ一過性であり, 治療上支障をきたすほどのものではなかった。病巣

Tab. 8. Hematological Changes during Induction Therapy with NCS in Combination in Cases \bar{s} Complete Remission

	before	after	nadir	days till nadir	days till recovery
WBC	73,800	2,100	750	20	22
Platelet	70,000	4,900	35,000	8	-

Tab. 9. Side effects and Complications

Protocol	A	B	Total
Number of Cases	43	20	63
Nausea, Vomiting and Anorexia	26 (60.5 %)	15 (75.0 %)	41 (65.1 %)
Abnormal liver function tests	4 (9.3 %)	6 (30.0 %)	10 (15.9 %)
Epilation	1 (2.3 %)	1 (5.0 %)	2 (3.2 %)
Steroid diabetes	2 (4.7 %)	1 (5.0 %)	3 (4.8 %)
Infection	16 (37.2 %)	10 (50.0 %)	26 (41.3 %)
Periproctal abscess	4	1	5
Stomatitis	3	1	4
Pneumonia	1	1	2
Pleuritis	1	0	1
Unknown of origin	7	7	14

Tab. 10. Duration of Complete Remission

Term	ALL	ANLL	Total
The former term Jan. 1973-Oct. 1974	3 - 22 (M : 7)	1 - 16 (M : 3.5)	1 - 22 (M : 4)
The latter term Nov. 1974-Dec. 1975	2 + α - 7 + α (M : 4 + α)	1 + α - 6 + α (M : 3 + α)	1 + α - 7 + α (M : 3 + α)
Total	2 + α - 22 (M : 5 + α)	1 - 16 (M : 3.5 + α)	1 - 22 (M : 4 + α)

M : Median

Tab. 11. Survival time in Cases \bar{c} Complete Remission

Term	ALL	ANLL	Total
The former term Jan. 1973-Oct. 1974	6 - 35 + α (M : 17)	5 - 21 (M : 11)	5 - 35 + α (M : 13)
The latter term Nov. 1974-Dec. 1975	3 - 9 + α (M : 7 + α)	1 + α - 13 + α (M : 5 + α)	1 + α - 13 + α (M : 5.5 + α)
Total	3 - 35 + α (M : 13 + α)	1 + α - 21 (M : 8 + α)	1 + α - 35 + α (M : 8.5 + α)

M : Median

不明の発熱を含め感染症を26例(41.3%)に認めたが完全寛解の得られた症例では血液像の改善と共に治癒している。肝機能障害が10例(15.9%)に認められたが、その発症時期より輸血による血清肝炎と考えられ、2例にHB抗原が証明されている。Protocol A施行症例の肝機能障害の程度は軽く、改善もすみやかであるが、Protocol B施行症例においては5

例に黄疸が出現し、その遷延傾向が認められた。

4) 完全寛解期間ならびに生存期間

1975年12月末日時点での完全寛解期間および生存期間を Tab. 10, Tab. 11に示す。後期の成績については生存中の症例13例が含まれているためその値は参考程度である。完全寛解症例27例全例が再発し25例までが死亡している前期の成績について検討す

ると、寛解期間の中央値は ALL 7ヶ月, ANLL 3.5ヶ月, 全症例で4ヶ月, 生存期間の中央値は ALL 17ヶ月, ANLL 11ヶ月, 全症例で13ヶ月となる。これに対し、完全寛解の得られなかった10例の生存期間の中央値は3ヶ月にとどまり、当然のことながら完全寛解導入の成功が生存期間延長の必須の条件となる (Fig. 2)。

が一般にあげられている。

著者が NCS を中心にした多剤併用療法を考案する際にも上記の理論的根拠が基礎になっているが、さらに臨床成績に基いた下記の項目をも重視した。すなわち、①現在臨床的に使用されている寛解導入剤の中で、その抗白血病作用が最も優れているのは VCR, DNR, Ara-C であると考えられ、これらの薬

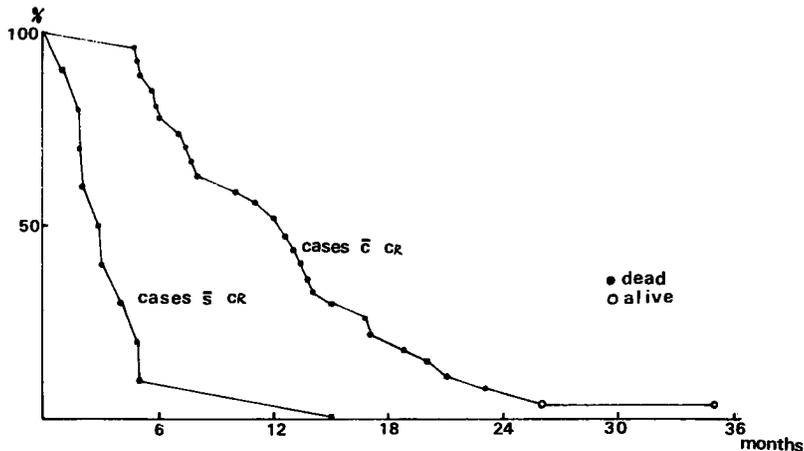


Fig. 2 Survival Time of Cases with Acute Leukemia

考 案

急性白血病の寛解導入療法における基本方針は、①白血病細胞の絶滅、②抑制されている正常血液細胞の回復であるが、この方針に基いて現在一般に行なわれているのは多剤併用間歇療法であり、作用機序の異なる抗白血病剤を数種類組み合わせ、4～5日間併用投与し、一定の休薬期間をおいて繰り返すという方法がとられている。その理論的根拠としては、① cell kinetics の研究により急性白血病の dividing cell の世代時間は平均4日間であり、この日数に相当する期間抗白血病剤を投与すればほとんどの dividing cell が薬剤の影響をうけると考えられること、② dividing cell には S-phase specific drug が、dormant cell には cell cycle non specific drug が有効であり、両者の併用であらゆる白血病細胞の絶滅が期待できること、③多剤併用により耐性出現を防止し、相乗・相加効果によるより強力な抗白血病作用が期待できること、④休薬期間をおくことによって正常血液細胞の回復の期待のみならず、宿主に与える他の障害をも軽減し得ることなど

剤と NCS との併用効果は L_{1210} で確かめられているが、臨床的にも確認する必要があること、② VCR, DNR, Ara-C などが開発される以前は 6MP, Pr-ed. の併用が寛解導入療法の中心であり、成人急性白血病においても約20%の完全寛解率が得られている⁹⁾ことの2点である。そこで NCS と VCR, DNR, Ara-C とのそれぞれの併用である NV, ND, NA に 6MP-R, Rred. を加えた NVMP, NDMP, NAMP の3種の併用療法 (Protocol A) を考案し1973年1月より1974年10月まで (前期) 実施した。

前期における Protocol A の成績は ALL では12例中9例 (75.0%) に完全寛解が得られ、その時点での寛解期間および生存期間の中央値はそれぞれ7ヶ月 + α , 13ヶ月 + α であり、さらにその数値の延長が期待されていた。ところが ANLL の成績は25例中18例 (72.0%) に完全寛解が得られているが、その時点での寛解期間および生存期間の中央値はそれぞれ3.5ヶ月, 8ヶ月 + α であり、寛解期間に既に限界が認められた。

そこで1974年11月以降 (後期) は ANLL のみを対象とした新しい併用療法として Protocol B (NADP,

NAV)を考案した。その根拠としては、① NCSとAra-Cの併用はL₁₂₁₀を用いた実験で極めて相乗効果が強いことが太田、星野ら⁸⁾により指摘され、著者も同様の成績を得ているのでNAの組み合わせを中心にすること、② Protocol Aよりも一段と強力な抗白血病作用を必要とするのでさらにDNR、またはVCRを加えてNAD、NAVとすること、③ 6MP-RはAra-C、DNR、VCRに比してその抗白血病作用は弱く、またその効果発現が遅い点で寛解導入剤としてはやや劣るので除外すること、④ Pred.はANLLに対する抗白血病作用という点では問題があるが、正常造血能に対してはむしろ賦活作用を有し、下熱・止血効果、他の薬剤の副作用防止効果などが期待し得るので加えることなどがあげられる。

このProtocol Bによる後期のANLLの成績は20例中18例(90.0%)に完全寛解が得られ、Protocol Aによる前期のANLLの成績(完全寛解率72.0%)をさらに上まわっている。化学療法の発達した現在でも成人のANLLの完全寛解率は50~65%にとどまり、⁹⁾寛解導入療法の段階で壁があるとされているが、本療法による90.0%の高い完全寛解率が症例を重ねてもなお維持できるなら、この壁を打破し得るといっても過言ではない。

本療法による高い完全寛解率の中でも特に注目されるのがAPL 7例全例に完全寛解が得られている点である。本病型はdisseminated intravascular coagulation(DIC)をきたしやすい代表的疾患であり、急性白血病の中でも特に急激な経過をとる点できわめて寛解導入困難とされているだけに少数例とはいえこの好成績には意義がある。DICに対して一般にはHeparin療法が施行されているが、本研究の対象7例のうちHeparinを使用したものは2例であり、他の5例はHeparinを使用することなく完全寛解に導入し得た。従って、本病型の導入療法の際凝固因子のデータを参考にしながらHeparin療法を施行することも重要ではあるが、むしろ白血病細胞をできるだけすみやかに減少せしめることが先決問題と考えられる。完全寛解症例7例の治療薬剤をみると、Protocol A 4例(NVMP 1例、NDMP 3例)、Protocol B 3例(NADP 3例)でありNCSとDNRの併用によるものが6例含まれている。NCSは本論文第1編で報告した如く、APLに対して単独で完全寛解に導入し得る効果を有しており、DNRは既存の抗白血病剤の中で最も本病型に有効な薬剤とされている¹⁰⁾点より、この2剤による強力な抗白血病作用

が本病型の好成績の主たる要因であり、同時に本療法の血小板減少作用がきわめて軽度であるという利点がDICへの進展阻止に好影響を与えたものと考えられる。

次に、完全寛解導入が困難であった症例として、① Mol、および、非定型的白血病期を経たAML、②治療前の白血球数5,0万以上または骨髓有核細胞数50,0万以上の症例、③50歳以上の高齢者の3項目があげられる。Molの白血病細胞は組織親和性が比較的強く、皮膚、歯齦をはじめ各臓器への浸潤をきたしやすい。このため薬剤濃度が充分得られない臓器では白血病細胞が残存し、これが休薬期間中に増殖してきて寛解導入が困難になると考えられる。非定型的白血病の病態像について著者らは既に報告しているが、¹¹⁾その特徴の一つに本型の白血病細胞の世代時間が定型的白血病のそれより一般に長いとされている点があげられる。従って、非定型的白血病の患者の体内には、定型的白血病となった時期においてもなお世代時間の長い白血病細胞がかなり残存していると考えられ、本療法のような抗白血病剤の4日間投与方法ではその絶滅は困難である。白血球数、骨髓有核細胞数の多い症例、すなわち白血病細胞の多い症例では臓器浸潤をきたしている可能性が強く、薬剤濃度の充分得られない臓器では白血病細胞が残存しやすいと考えられる。50歳以上の高齢者に関しては白血病細胞側の問題よりもむしろ正常造血の予備能力の問題を始め、強力な多剤併用療法に対する各臓器の耐久度の問題など宿主側の要因が大部分を占めていると考えられる。従って、世代時間の長い白血病細胞や臓器浸潤をきたしている白血病細胞を含めあらゆる白血病細胞を絶滅させるためには、白血病細胞の側からのみ検討すれば、強力な多剤併用療法を長期にわたって連日実施することにより可能かも知れないが、正常造血能を始め宿主に与える障害の点からみれば現実には不可能であり、個々の症例において綿密な投与方法を考慮すべきである。

本療法の特徴は完全寛解症例、非完全寛解症例の如何を問わずあらゆる症例に著明な抗白血病作用を示すことと、一方で副作用が軽度であるという点にあり、この傾向はProtocol Aにおいてより明確である。この著明な抗白血病作用を有しながら副作用は軽度であるという傾向は本論文第1編で報告したようにNCS単独療法の特徴であり、併用療法においてもこの長所は充分活かされている。特に血小板減少作用がほとんど認められない点は急性白血病の

治療上きわめて重要なことであり、本療法施行により出血傾向の増強した症例は全く認められなかった。前述の如く、APLにおけるDICへの進展阻止にもこの点が好影響を与えたものと考えられる。

ただ唯一の問題は Protocol Bにおける肝障害の問題である。急性白血病患者における肝障害は白血球細胞の浸潤、輸血による血清肝炎、抗白血病剤による肝毒性などの要因に加え、宿主は免疫低下状態にあるなどその解析はきわめて困難である。本論文の対象63症例中肝機能障害を認めた10例に関してはその中の2例にHB抗原が証明され、輸血施行後1～3ヶ月後に肝障害が発症しているなどの点より輸血後の血清肝炎によるものと考えられる。一方、本療法に使用した抗白血病剤はいずれも個々の肝毒性についてはほとんど問題はないが、併用により副作用が相乗されたという点も考慮すべきであり、特に強力な抗白血病剤をより多く含んだ Protocol Bにおいて肝障害の遷延が認められたことはこの要因が加わっていることを示唆している。従って、本療法による肝障害は輸血後の血清肝炎に抗白血病剤の多剤併用による影響が加わったためと解釈するのが妥当であろう。

この Protocol Bにおける肝障害の問題があるにしても NCSを中心とした多剤併用療法による完全寛解率は全症例で81.0%、後期の症例に限れば92.3%、ANLLにおいても90.0%の高率に達している。この結果、かつては生存期間1～6ヶ月といわれた急性白血病患者も現在では大部分の症例で1～3年の生存が可能となり、社会復帰、家庭復帰が行なわれるようになった。従って、今後は残された少数の非完全寛解症例を完全寛解に導く努力も勿論必要ではあるが、むしろ治療の主力は完全寛解の強化、維持ひいては生存期間延長への努力に移すべき時期にきているといえる。その際、化学療法のみによる寛解の強化、維持にはなお限界があると考えられ、白血病細胞の絶滅を宿主との関連においてとらえた免疫療法の開発が今後重要な課題となる。

結 語

成人急性白血病患者の完全寛解率を向上させ、生存期間を延長させる目的で Neocarzinostatinを中心とした多剤併用による寛解導入療法の研究を行なった。対象症例は1973年1月より1975年12月までに岡山大学医学部附属病院第二内科に入院した急性白血病患者中、初回導入療法を施行し、その十分な治

療効果を判定し得た63例である。年齢は15歳より73歳にわたり、病型別分類では急性骨髄性(AML)27例、急性前骨髄球性(APL)7例、単球性(MoL)11例、急性リンパ性(ALL)18例である。治療方法は Neocarzinostatin(N), Vincristine(V), Daunorubicin(D), Cytosine Arabinoside(A), 6-Mercaptopurine-Riboside(M), Prednisolone(P)の6種の抗白血病剤を組み合わせた Protocol A(NVMP, NDMP, NAMP), Protocol B(NADP, NAVP)の2種の Protocolに従ったが、1973年1月より1974年10月まで(前期)は全症例に Protocol Aを施行し、1974年11月より1975年12月まで(後期)は ALLには Protocol Aを、ANLL(AML+APL+MoL)には、Protocol Bをそれぞれ施行し下記の成績を得た。

- 1) 全63症例中完全寛解51例(81.0%)、部分寛解9例(14.3%)、無効3例(4.8%)であった。
- 2) 病型別完全寛解率をみると、AML27例中23例(85.2%)、APL7例中7例(100.0%)、MoL11例中6例(54.5%)、ALL18例中15例(83.3%)であり、ALL以外の病型をANLLとして一括するとANLL45例中36例(80.0%)となる。
- 3) 前・後期に分けて完全寛解率をみると、前期はALL12例中9例(75.0%)、ANLL25例中18例(72.0%)、合計37例中27例(73.0%)であり、後期はALL6例中6例(100.0%)、ANLL20例中18例(90.0%)、合計26例中24例(92.3%)となり、後期の成績が優れていた。
- 4) Protocol別の完全寛解率をみると、ALLにはNVMP、ANLLにはNADPがすぐれている傾向が認められた。
- 5) 年齢別完全寛解率をみると、50歳未満の症例では49例中44例(89.8%)、50歳以上の高齢者では14例中7例(50.0%)であり、両者の間に著しい差が認められた。
- 6) 治療前の白血球数および骨髄有核細胞数と完全寛解率との関係を見ると、白血球数5.0万未満の症例では44例中39例(88.6%)、5.0万以上の症例では19例中12例(63.2%)、骨髄有核細胞数50.0万未満の症例では47例中41例(87.2%)、50.0万以上の症例では16例中10例(62.5%)であり、白血球数、骨髄有核細胞数の多い症例で寛解率の低下が認められた。
- 7) Protocol A, Bともに著明な抗白血病作用を示したが、一方で正常造血能に対する抑制作用は軽度であり、特に Protocol Aにおいては血小板減少作用はほとんど認められなかった。

8) 副作用としては悪心、嘔吐、食慾不振などの消化器症状が63例中41例(65.1%)に認められたが、その程度は軽く、かつ、一過性であり、治療上支障をきたすほどのものではなかった。肝機能障害が10例(15.9%)に認められ、輸血による血清肝炎と考えられるが、Protocol B施行症例ではその遷延傾向が認められた。

9) 1975年12月末日時点での完全寛解期間および生存期間をみると、完全寛解症例27例全例が再発し、

25例までが死亡している前期に限れば完全寛解期間の中央値はALL 7ヶ月、ANLL 3.5ヶ月、全症例4ヶ月であり生存期間の中央値はALL 17ヶ月、ANLL 11ヶ月、全症例13ヶ月であった。

以上より NCS を中心にした多剤併用療法は成人急性白血病のきわめてすぐれた寛解導入療法であると考えられる。

稿を終わるに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師平木教授に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Freireich, E. J., Karon, M. and Frei, E. III: Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. Proc. Amer. Ass Cancer Res., 5 : 20, 1964.
- 2) Frei E. III, and Freireich, E. J.: Progress and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia. Advances Chemother., 2 : 269-298, 1965.
- 3) Mathe, G., Hayat, M., Schvarzenberg, L., Amiel, J. L., Schneider, M., Cattani, A., Schlumberger, J.R. and Jasmin, C.: Acute lymphoblastic leukemia treated with a combination of prednisone, vincristine and rubidomycin Value of pathogen free Rooms. Lancet, II : 380-382, 1967.
- 4) Bernard, J.: Acute leukemia treatment. Cancer Res., 27 : 2565-2569, 1967.
- 5) Simone, J.: Acute lymphocytic leukemia in childhood. Seminars in Hematology, 11 : 25-39, 1974.
- 6) Clakson, B. D.: Acute myelocytic leukemia in adults. Cancer, 30 : 1572-1582, 1972.
- 7) Body, G.P.: Chemotherapy of acute leukemia. Comparison of cytarabine alone and in combination with vincristine, prednisolone and cyclophosphamide. Arch. Intern. Med., 133 : 260-266, 1974.
- 8) 星野 章: 抗白血病剤の併用投与はいかにあるべきか。——実験化学療法の立場から——日血会誌, 37 : 731-739, 1974.
- 9) 山田一正: 化学療法による急性白血球の延命効果, 日本臨床, 33 : 45~51, 1975.
- 10) Bernard, J., Weil, M., Boiron, M., Tacquillat, C., Flandrin, G. and Gemon, M. F.: Acute promyelocytic leukemia: Results of treatment by Daunorubicin, Blood, 41 : 489-496, 1973.
- 11) 喜多島康一, 高橋功, 石崎雅信, 長屋忠美, 木下日出男, 島田明人, 森脇洋司, 上村致信, 真田浩: 非定型の白血病——特に Hypoplastic Leukemia を中心として——日本臨床, 30 : 629, 1972.

Studies on the chemotherapy in acute leukemia
Part II. Induction therapy with Neocarzinostatin
combined by other drugs

Okinobu KAMIMURA

2nd Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. K. Hiraki)

In an attempt to improve the chemotherapy of acute leukemia in adults, the author has studied the induction therapy on 63 cases with acute leukemia with Neocarzinostatin (NCS;N) in combination with conventional antileukemic agents; Vincristine (V), Daunorubicin (D), Cytosine Arabinoside (A), 6-Mercaptopurine-Riboside (M) and Prednisolone (P).

Eighteen cases with acute lymphocytic leukemia (ALL) was treated with protocol A (NVMP, NDMP, NAMP). Out of 45 cases with acute non-lymphocytic leukemia (ANLL), 25 was treated with protocol A and 20 treated with protocol B (NADP, NAVP), and obtained the following results.

- 1) Of all 63 cases 51 (81.6%) attained complete remission and 9 (14.3%) partial remission.
- 2) Complete remission was obtained in 15 cases (83.3%) out of 18 with ALL and 36 cases (80.0%) of 45 with ANLL; the latter cases with ANLL consisted of 18 of 25 cases (72.0%) treated with protocol A and 18 of 20 cases (90.0%) with protocol B.
- 3) Refractory varieties included cases with acute myelogenous leukemia who had passed through atypical hematological findings, cases with monocytic leukemia, cases with WBC count over 50,000 per μ l or with nucleated cell count in bone marrow over 500,000 per μ l before treatment and cases over 50 years old.
- 4) In this induction therapy with NCS in combination, antileukemic effects was remarkable, while suppression on normal hematopoiesis, especially on thrombocytes, was very slight.
- 5) As to the other side effects no noteworthy disturbances other than occasional nausea, anorexia and liver damage in protocol B were observed.

From these results it can be concluded that NCS in combination is one of the most potent remission induction therapies in acute leukemia in adults.