

岡山医学会雑誌

第93巻1, 2合併号 (第1034, 1035号)

昭和56年2月28日発行

急性白血病寛解導入療法に関する研究

第1編

NCMP two step 療法による成人急性非リンパ性白血病の 寛解導入に関する検討

岡山大学医学部第二内科教室 (主任: 木村郁郎教授)

時 岡 正 明

(昭和55年12月18日受稿)

Key words: 急性白血病・化学療法
Neocarzinostatin

緒 言

成人急性白血病の化学療法は、各種抗白血病剤の開発と導入、各薬剤の pharmacokinetics, cell kill effect の特異性を基盤とした多剤併用療法、そして又成分輸血をはじめとする補助療法などの進歩とあいまって著しく発展しつつあることは言うまでもない。現在白血病の多剤併用化学療法は S-phase specific で time dependency を示す薬剤、すなわち Cytosine arabinoside (CA)¹⁾と、phase non specific でかつ cell kill において dose dependency を示す抗癌性抗生物質、Daunomycin (DM)²⁾, Adriamycin (ADM)³⁾, Neocarzinostatin (NCS)^{4),5)}などとの併用が主体をしめており、L1210 マウス白血病を用いた preclinical screening でも DM + CA + 6-Mercaptopurine (6 MP), NCS +

CA + 6 MP などの併用において相乗効果を示す点が注目され⁶⁾, すでにその効果は臨床試験においても DCMP 療法⁷⁾, NCMP療法^{8),9)}として確認されている。

1971年以来宇塚らは、DCMP two step 療法を行い、成人急性非リンパ性白血病 (ANLL) 50例において完全寛解率86%、寛解期間の中央値56週、生存期間の中央値86週と従来のDCMP療法に比し極めてすぐれた成績を報告している¹⁰⁾⁻¹²⁾。このことは従来の併用療法が、Skipperら¹³⁾の“Total kill of leukemic cells”, そして又 Holland¹⁴⁾の言う“Early aplasia is good and late aplasia is bad”という白血病化学療法の理念を基盤とし、さらに投与スケジュール、投与量をふくめ改善すべき余地を残していることを示すものであろう。

さて教室においては、本邦で開発された制癌

性抗生物質 NCS を初めてヒト急性白血病の化学療法に導入し¹⁵⁾、その効果を単独投与において確認すると共に多剤併用療法を種々試みて至適投与方法の確立を目指してきた。その結果本剤の導入によって完全寛解率は従来に比し著しく向上したが、一方寛解期間は比較的短かく、この点更に治療法の改善が強く望まれるところである^{8),9),16)~19)}。

今回著者は、成人 ANLL に対する化学療法の改善を目的とし、NCS の投与量、投与スケジュールをかえるとともに、DCMP two step 療法に準じた NCMP two step 療法 regimen 1, 2 を作成し、その臨床効果の検討を行ったので報告する。

表 1

CHARACTERISTICS OF PATIENTS TREATED WITH NCMP TWO STEP METHOD

No. of patients: 19
Types of leukemia: AML: 16, AMoL: 3
Previous treatment: none
Sex distribution: Male: 11, Female: 8
Age distribution: 54 (15~72) y/o

HEMATOLOGICAL FINDINGS BEFORE TREATMENT

1) Peripheral blood			
RBC	235	(139~397)	$\times 10^4/\text{cmm}$
Hb	8.0	(5.1~10.8)	g/dl
WBC	17,100	(2,000~94,600)	/cmm
Leukemic cell	52	(0~86.0)	%
Platelet	43,000	(7,500~310,000)	/cmm
2) Bone marrow			
NCC	316,000	(82,000~1,000,000)	/cmm
Leukemic cell	78.8	(7.8~98.5)	%

研究対象ならびに研究方法

対象症例は1976年10月より1978年11月までに岡山大学第2内科および関連病院に入院した成人急性非リンパ性白血病 (ANLL) 19症例で全例未治療例である。病型別では急性骨髄性白血病 (AML) 16例、急性単球性白血病 (AMoL) 3例であり、急性前骨髄性白血病 (APL) はD-Mに特異的に高い感受性²⁰⁾を示すことが認められているため今回の対象症例より除外した。男

女比は11:8であり、年齢分布は15才より72才、中央値54才であった。治療開始前の血液学的所見は表1に示す如くである。尚、症例6 (AMoL, 男性, 63才) (表2)は、入院時すでに急性腎不全を合併しており人工透析を併用しながら治療したが、入院第29日腎不全に合併した急性肺水腫にて死亡したため、治療効果の判定より除外した。従って実際の対象症例は18例である。

NCMP two step 療法の投与スケジュールは、DCMP two step 療法 (厚生省白血病研究班の共同研究プロトコル)²¹⁾に準じて、NCS の投与量、投与スケジュールを異にした二つのプロトコルを作成した。すなわち図1の如く1st step として、NCS は1,400u/m²/日を第1日より第4日まで連日点滴静注 (regimen 1), または4,000 u/m²/日を第1日と第2日点滴静注 (regimen 2) とした。CA は60~100mg/m²/日を1日2回に分け第1日より連日点滴静注、6 MP は60~100mg/m²/日を第1日より連日経口投与、Prednisolone (Pred) は20~40mg/m²/日を第1日より連日経口投与とした。末梢血白血球数1,200/cmm 以下および骨髄有核細胞数 (NCC) 15,000/cmm以下を target point A と定め、1st step で14日間以内に可及的 target point A に達するように投与薬剤量を調節した。休薬期間3~7日間の後、末梢血白血球数および骨髄所見の成績より以下の如く実施した。i) 骨髄での白血病細胞5%以下 (M₁ marrow)²²⁾の時地固め療法を施行。ii) 骨髄での白血病細胞5%以上で末梢血白血球数1,500/cmm 以下、NCC20,000/cmm以下の時を target point B とし、この時点で、2nd stepを開始した。すなわち、CA15~30mg/m²/日を1日1回点滴静注、6 MP30~60mg/m²/日を経口投与し、3~7日間連続投与した。iii) 骨髄での白血病細胞5%以上、末梢血白血球数1,500/cmm 以上、NCC20,000/cmm以上認められた時は1st stepを反復した。そして何れもM₁-marrow 到達後10日間休薬し、地固め療法として、NCS 1,400 u/m²/日、CA40~60mg/m²/日、6 MP40~60mg/m²/日、Pred10~20mg/m²/日を連日4日間投与す

表 2

PATIENTS TREATED WITH NCMP TWO STEP METHOD

No.	NAME	AGE	SEX	TYPE	THERAPY	RESULTS	REMISSION DURATION	SURVIVAL
1	T.K	63	M	AML	1st~1st	CR	39.5M+	41.0M+
2	S.S	54	F	AML	1st~1st	CR	33.3M	34.7M
3	Y.F	33	F	AML	1st	CR	39.1M+	40.2M+
4	H.Y	15	M	AML	1st~1st~1st~1st	CR	1.0M	4.2M
5	R.M	59	M	AML	1st~2nd~1st	-	1.3M
6*	K.K	63	M	AMoL	1st	-	1.0M
7	H.O	52	F	AML	1st~1st	-	3.0M
8	N.O	62	F	AML	1st	CR	16.0M	27.0M
9	M.F	54	M	AML	1st~2nd	CR	10.8M	15.7M
10	H.Y	71	M	AML	1st~2nd~1st	PR	4.8M
11	T.E	59	F	AMoL	1st~1st~1st	CR	3.4M	7.9M
12	H.O	72	F	AML	1st~2nd	CR	4.1M	5.0M
13	U.Y	56	M	AML	1st	-	4.0M
14	I.K	26	F	AML	1st	CR	4.5M	12.9M
15	J.M	45	M	AML	1st~2nd	CR	12.0M	17.0M
16	M.Y	61	M	AML	1st~2nd	-	1.3M
17	Y.S	45	F	AML	1st~1st	CR	14.5M	20.2M
18	T.M	46	M	AMoL	1st	-	11.5M
19	Z.G	33	M	AML	1st~2nd	CR	11.0M	12.6M

※ : Inadequate trial
 No.1~No.12 : Regimen 1, No.13~ No.19 : Regimen 2.
 - : Failure case
 1st : First step, 2nd : Second step.

る NCMP 療法を3コース実施した。完全寛解の基準は、木村の判定基準²³⁾に従うとともに骨髓中白血球細胞5%以下を完全寛解に必要な条件とした。以後、維持療法として6MP40~60mg/m²/日を連日経口投与し、CA30~40mg/m²を毎週1回点滴静注し、末梢血白血球数を3,000~5,000/cmmに維持するとともに強化療法を地固め療法と同一のプロトコールにて1.5~2ヵ月おきに実施した。尚、症例によっては、強化療法として、NCSをDMに変更したDCMPの4日間治療を実施した。

研究成績

1) 治療成績

NCMP two step 療法を施行した全症例を表2に提示する。

NCMP two step 療法の完全寛解率は regimen 1 では11例中8例72.7%, regimen 2 では7例中4例57.1%であり、両療法合せた完全寛解率は18例中12例66.7%であった。病型別では AML 16例中11例68.8%, AMoL 2例中1例50%に完全寛解を得た。年齢別

では、49才以下が7例中6例85.7%, 50才以上では11例中6例54.5%に完全寛解を得た(表3)。

治療内容は、1st step 1コースのみを実施したのは6例、1st step ののち2nd step を実施したのは5例、1st step を2回繰り返したのは4例、その他4例であった(表4)。

完全寛解例の治療開始より M₁ marrow 到達までの日数を regimen 1, 2 において検討すると各々中央値で27.5日、24日、両療法合わせると24日であった。又治療開始より完全寛解到達までの日数は、regimen 1 で中央値42日、regimen 2 では中央値37.5日、両療法合わせると41日であった。完全寛解例において治療開始より完全寛解到達までの間に使用した薬剤総投与量を中央値で検討すると、regimen 1 では、NCS17,000u, CA1,540mg, 6MP1,490mg, Pred1,430mg, regimen 2 では、NCS28,000u, CA1,730mg, 6MP1,560mg, Pred 840 mgであった(表5)。

完全寛解を得た12例の完全寛解期間は1.0~39.5+ヵ月(中央値11.5ヵ月)であり、完全寛解後、再発した症例は7例(58.3%)で、完全寛解期間3.4~16.0ヵ月の後再発を示したものであった。3例(25%)が完全寛解期間中に死亡した。すなわち症例4は、1ヵ月の完全寛解の後激症肝炎にて死亡。症例12は4.1ヵ月の完全寛

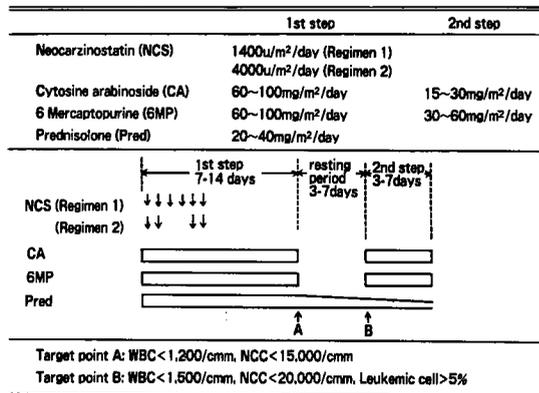


図1. TREATMENT SCHEDULE OF NCMP TWO STEP METHOD

表 3 . RESPONSE TO NCMP TWO STEP METHOD RELATED TO TYPE OF LEUKEMIA AND AGE

	Total No.	Adequate Trials	Complete Remission	Partial Remission	CR Adequate trials
Type of leukemia					
AML	16	16	11	1	68.8%
AMoL	3	2	1	0	50.0%
Age					
15~19	1	1	1	0	100 %
20~29	1	1	1	0	100 %
30~39	2	2	2	0	100 %
40~49	3	3	2	0	66.7%
50~59	6	6	3	0	50.0%
60~69	4	3	2	0	66.7%
70~	2	2	1	1	50.0%
Total	19	18	12	1	66.7%

表 4 . COURSE OF NCMP TWO STEP METHOD

	Total No.	Adequate Trials	Complete Remission	Partial Remission	Failure
1 st	6	5	3	0	2
1 st~ 2 nd	5	5	4	0	1
1 st~ 1 st	4	4	3	0	1
others	4	4	2	1	1
	19	18	12	1	5

1 st: First step, 2 nd: Second step

解の後多発性脳硬塞にて死亡。症例 2 は 33.3 カ月の完全寛解の後急性腎不全にて死亡した。1980年 2 月現在、完全寛解継続中の症例は 2 例 (16.7%) であり、完全寛解期間は、それぞれ 39.1 カ月と 39.5 カ月である (図 2)。

診断後の生存期間は、完全寛解 12 例で 4.2 ~

41.0+ カ月 (中央値 16.4 カ月) であり、2 年生存例は 12 例中 4 例 (33.3%)、3 年生存例は 12 例中 2 例 (16.7%) であった。非寛解例を含めた全症例 18 例の生存期間は、1.3~41.0+ カ月 (中央値 12.1 カ月) であった。尚 40.2 カ月、41 カ月を経過した 2 症例は現在なお生存中である (図 3)。

表 5 . RESULTS OF THERAPY

	Regimen 1	Regimen 2	Total
Total No.	12	7	19
Adequate trials	11	7	18
Complete remission(%)	8(72.7%)	4(57.1%)	12(66.7%)
Days to M ₁ marrow	27.5(9~60)	24(17~31)	24(9~60)
Days to complete remission	42(22~89)	37.5(24~62)	41(22~89)
Total doses of NCS(u)	17,000(8,000~30,000)	28,000(12,000~38,000)	18,000(8,000~38,000)
Total doses of CA(mg)	1,540(920~2,520)	1,730(1,200~1,780)	1,600(920~2,520)
Total doses of 6MP(mg)	1,490(650~2,240)	1,560(1,120~1,680)	1,560(650~2,240)
Total doses of Pred(mg)	1,430(850~1,660)	840(675~1,350)	1,270(675~1,660)

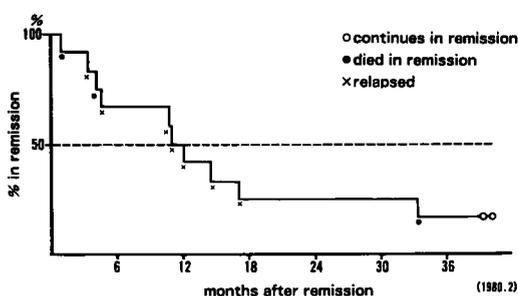


図2. REMISSION DURATION OF PATIENTS TREATED WITH NCMP TWO STEP METHOD

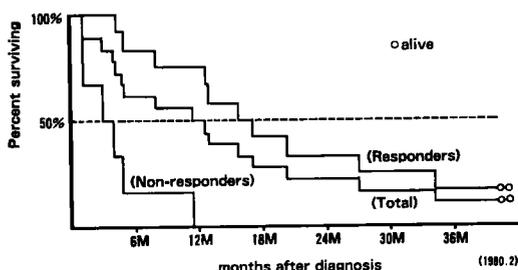


図3. SURVIVAL OF PATIENTS TREATED WITH NCMP TWO STEP METHOD

2) 血液学的変動

寛解導入における血液学的変動を表6に提示する。両療法における末梢白血球数の最低値は160~6,000/cmm (中央値550/cmm), 治療開始より最低値までの到達日数は11~73日 (中央値24日), 3,000/cmm以上に回復するまでの日数は22~120日 (中央値47日)であった。末梢血好中球数の最低値は0~1,900/cmm (中央値80/cmm), 治療開始より最低値までの日数は10

~75日 (中央値24日), 1,000/cmm以上に回復するまでの日数は22~100日 (中央値42日)であった。血小板の最低値は200~21,000/cmm (中央値4,100/cmm), 治療開始より最低値までの日数は12~48日 (中央値19日), 100,000/cmm以上に回復するまでの日数は22~88日 (中央値38日)であった。治療による骨髓有核細胞数の最低値は2,000~16,000/cmm (中央値5,750/cmm), 治療開始より最低値までの日数は9~60日 (中央値24日)であった。

regimen 1, 2別に比較すると, 末梢白血球数, 好中球数, 血小板数, 骨髓有核細胞数などすべて最低値が regimen 1に比較し regimen 2が低値をとる傾向を示したが, 最低値到達までの日数はほぼ同じであった。尚末梢白血球数, 好中球数, 血小板数の回復は, regimen 2においてより早期に回復が認められた。

3) 副作用並びに合併症

NCMP two step 療法による寛解導入時の副作用を検討すると, 全身倦怠8例(42.1%), 食思不振13例 (68.4%), 悪心, 嘔吐4例 (21.1%), 脱毛1例 (5.3%)と消化器症状を呈した症例が多く認められた。GOT, GPTの上昇を呈した肝機能障害は4例 (21.2%)に認められ, 3例においては, 軽度でありかつ可逆性であったが, 1例では遷延し, 完全寛解中に激症肝炎に移行し死亡した。アレルギー反応としての発熱, 発疹, ショックは認められなかった。尚, 不整脈, 腎障害を伴う症例も認められ

表6. HEMATOIOLOGICAL TOXICITY OF NCMP TWO STEP METHOD

	Regimen 1	Regimen 2	Total
Nadir of WBC(/cmm)	700(200~600)	500(160~10,000)	550(160~6,000)
Days to nadir	24(11~37)	24(14~73)	24(11~73)
Days to recovery($\geq 3,000$ /cmm)	51(22~120)	41(34~66)	47(22~120)
Nadir of Neutrophile count(/cmm)	80(0~1,900)	50(10~200)	80(0~1,900)
Days to nadir	23(10~75)	25(11~37)	24(10~75)
Days to recovery($\geq 1,000$ /cmm)	44(22~100)	37(33~66)	42(22~100)
Nadir of Platelet count(/cmm)	5,500(1,000~21,000)	4,100(200~11,000)	4,100(200~21,000)
Days to nadir	19(12~45)	17(13~48)	19(12~48)
Days to recovery($\geq 100,000$ /cmm)	39(22~88)	32(33~69)	38(22~88)
Nadir of NCC(/cmm)	6,750(4,000~16,000)	5,350(2,000~13,000)	5,750(2,000~16,000)
Days to nadir	25(9~60)	24(17~40)	24(9~60)

表 7. SIDE EFFECT

General fatigue	8/19
Anorexia	13
Nausea and vomiting	4
Hair loss	1
Liver damage	4
Renal damage	0
Arrhythmia	0
Allergic reaction	
Shock	0
Skin rash	0
Fever	0

COMPLICATION

1) Fever episode($\geq 38^{\circ}\text{C}$, $\geq 48\text{h}$)	12/19
2) Infectious episode	7
Pneumonia	2
Pneumonia + Sepsis	2
Sepsis	1
others	2
3) Major bleeding episode	3
GI bleeding	1
Intracranial bleeding	2
4) Serum hepatitis	2
5) Steroid diabetes	2
6) Renal failure	1

なかった。

つぎに、寛解導入中の合併症について検討すると、12例(63.1%)に 38°C 以上で48時間以上継続した発熱を認め、そのうち7例(36.8%)に感染症の合併が認められた。そのうちわけは、肺炎2例、肺炎と敗血症の合併2例、敗血症1例、その他上気道感染症等2例であった。尚これらの症例では顆粒球輸血²⁴⁾および大量の抗生

物質の使用を必要としたが、感染症が死因となった例は認められなかった。血小板の減少に伴い出血傾向が認められ、消化管出血1例(5.3%)、頭蓋内出血2例(10.5%)が認められた。頭蓋内出血の2例はともに M_1 -marrowに達していたが正常造血能の回復が遅延し出血が直接死因となった症例であった。又血清肝炎が2例(10.5%)、ステロイド糖尿病が2例(10.5%)に認め

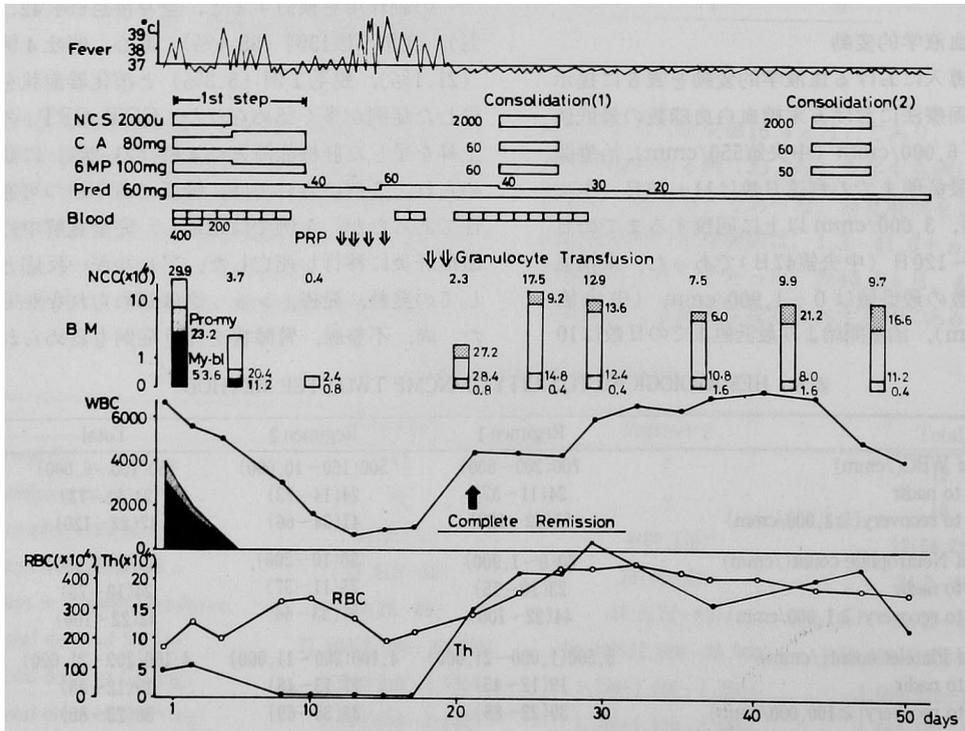


図 4. COURSE OF THE PATIENT TREATED WITH NCMP TWO STEP METHOD (Y. F 33y/o Female AML)

られた(表7).

4) Regimen 1, 2の小括

すでに各項目において regimen 1, 2の比較を述べたが、小括すると完全寛解率は regimen 1, 2でそれぞれ72.7%, 57.1%, 完全寛解到達日数は中央値で42日, 37.5日, 末梢血白血球数, 好中球数, 血小板数, 骨髓有核細胞数はすべて regimen 2で低値を示す傾向であり, regimen 1における比較的高い寛解率が注目された。

5) 症例呈示

症例3: 33才, 女性, AML (図4)

貧血, 発熱を主訴として1976年11月入院。入院時, 末梢血液では, 赤血球数 $186 \times 10^4/\text{cmm}$, 血小板数 $41,000/\text{cmm}$, 白血球数 $7,200/\text{cmm}$, そのうち骨髓芽球が53%, 前骨髓球が7%を占めた。一方骨髓穿刺では, 骨髓有核細胞数 $29.9 \times 10^4/\text{cmm}$ で, そのうち骨髓芽球53.6%, 前骨髓球23.2%を認めた。輸血を開始すると共に NCS $2,000\text{u}/\text{日}$, CA $80\text{mg}/\text{日}$, 6MP $100\text{mg}/\text{日}$, Pred $60\text{mg}/\text{日}$ (regimen 1) にて1st stepを開始した。NCSは4日間のみ使用した。治療開始後10日目の骨髓穿刺の成績で, 骨髓有核細胞数

$4,000/\text{cmm}$, 骨髓芽球0.8%, 前骨髓球2.4%, ($M_1\text{-marrow}$)となり, 末梢血液では白血球数 $1,000/\text{cmm}$, 血小板数 $3,000/\text{cmm}$ と減少した。Target point A, $M_1\text{-marrow}$ の判定にて休薬。その後血液所見は順調に回復し22日目に完全寛解に到達した。休薬中に白血球数 $400/\text{cmm}$, 血小板数 $2,500/\text{cmm}$ と著明に減少した。この間敗血症の合併を認めたが大量の抗生物質の投与, 2回の顆粒球輸血により治癒した。又合計13単位の血小板輸血, $4,200\text{ml}$ の輸血を必要とした。

その後 NCMP3コースにて地固め療法を施行したのち退院。退院後外来にて維持療法, 強化療法を施行しているが, 1980年2月現在完全寛解継続中である。完全寛解期間39.1ヵ月, 生存期間40.2ヵ月を経過している。

症例9: 54才男性, AML (図5)

貧血を主訴として1977年5月入院。入院時末梢血液では, 赤血球数 $161 \times 10^4/\text{cmm}$, 白血球数 $4,800/\text{cmm}$, 分類で骨髓芽球37%, 前骨髓球20%を認め, 血小板数は $10,000/\text{cmm}$ であった。骨髓穿刺では骨髓有核細胞数 $22 \times 10^4/\text{cmm}$ で, 骨髓芽球39.2%, 前骨髓球47.2%であった。輸

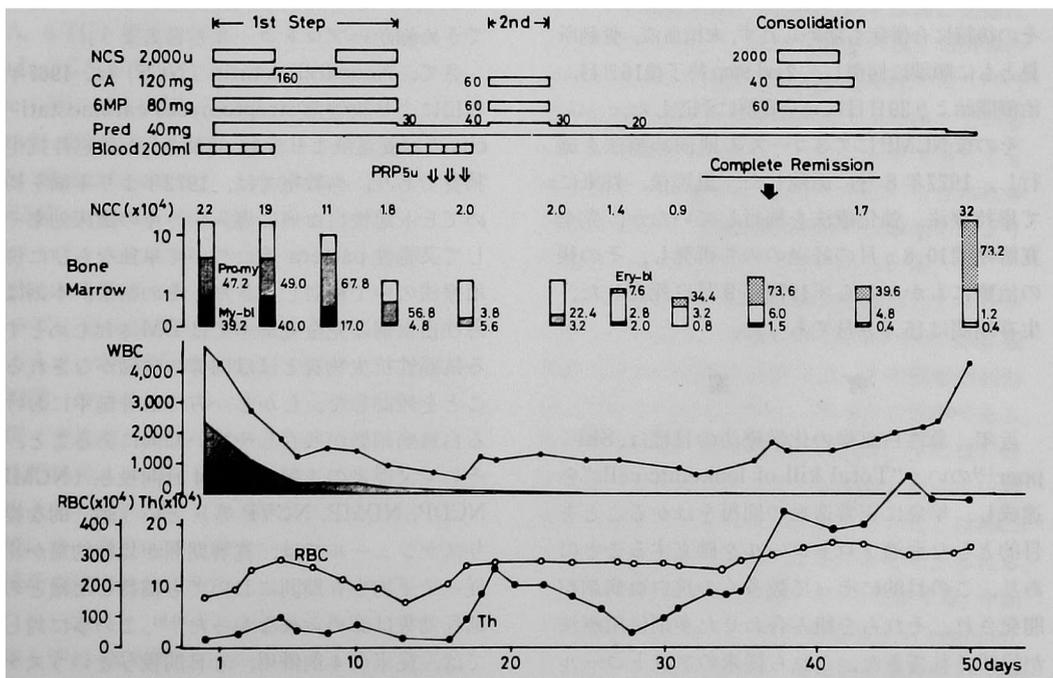


図5. HEMATOLOGICAL COURSE OF THE PATIENT TREATED WITH NCMP TWO STEP METHOD (M. F 54y/o Male AML)

血と共に NCS2,000u/日, CA120mg/日, 6MP 80mg/日, Pred40mg/日 (regimen 1) にて 1st stepを開始した。NCS は初め 4日間のみ使用, CA は 5日目より 160mg/日に増量した。治療開始後 8日目の骨髄穿刺で骨髄有核細胞数 11×10^4 /cmm, 骨髄芽球 17.0%, 前骨髄球 67.8% を認め、化学療法の効果不十分のため、9日目より NCS 2,000u/日を再び 4日間追加投与した。12日目、白血球数 1,000/cmm, 血小板数 24,000/cmm, 骨髄有核細胞数 1.5×10^4 /cmm, 骨髄芽球 4.8%, 前骨髄球 56.8% になり、target point A と判定し 1st step を中止し休薬した。休薬後 7日目の骨髄穿刺にて骨髄有核細胞数 20,000/cmm, 骨髄芽球 5.6%, 前骨髄球 3.8% であり、白血球数 1,200/cmm, 血小板数は 86,000/cmm であった。target point B と判定し、2nd step として CA 60mg/日, 6MP 60mg/日, Pred 40mg/日を 4日間投与した。2nd step 終了時の骨髄穿刺では骨髄有核細胞数 20,000/cmm, 骨髄芽球 3.2%, 正常の前骨髄球 22.4% (M_1 -marrow) であり、白血球数は 1,200/cmm, 血小板数は 87,000/cmm であった。休薬期間中白血球数 500/cmm, 血小板数 23,000/cmm まで著減したため地固め療法を延期したが、その後特に合併症も認められず、末梢血液、骨髄所見ともに順調に回復し、2nd step 終了後 16日目、治療開始より 39日目に完全寛解に到達した。

その後 NCMP にて 3 コースの地固め療法を施行し、1977年 8月に退院した。退院後、外来にて維持療法、強化療法を施行していたが、完全寛解期間 10.8 ヶ月の経過ののち再発し、その後の治療にもかかわらず 1978年 9月に死亡した。生存期間は 15.7 ヶ月であった。

考 案

近年、急性白血病の化学療法の目標は、Skipper¹³⁾ のいう “Total kill of leukemic cells” を達成し、早急に正常造血の回復をはかることを目的とした至適プロトコルを確立することであり、この目的にそって数多くの抗白血病剤が開発され、それらを組み合わせた多剤併用療法が提唱されてきた。これら従来のプロトコルの多くは、治療初期の骨髄の荒廃を防ぐことを目的とし、薬剤投与量と投与期間そして又休薬

期間を最初から一律に規定しているが²⁵⁾、これらプロトコルでは、初期の致死の骨髄無形成は避けられても、残存白血病細胞がかえって治療抵抗性を獲得し、治療を重ねるたびに正常骨髄組織を荒廃させるという逆効果から完全寛解に導入し得ない症例が認められる。

これに対して、宇塚は¹⁰⁻¹²⁾、急性非リンパ性白血病の寛解導入においては、正常造血細胞の回復が白血病細胞を一定レベルまで減少せしめることにより初めて得られるという認識に立ち two step 療法を提唱しているが、本法は第 1 段治療を比較的長期にわたって継続し、白血病細胞集団の大部分を減少せしめると同時に、骨髄を低形成に導き、その後なお白血病細胞の残存が認められた時には、短期間の休薬の後、少量の phase specific な薬剤を用いた第 2 段治療を行うことによって白血病を完全寛解に導く方法である。そのために初回導入療法の到達目標、治療再開基準が設定されているが、要するに本法は、治療経過中血液検査ならびに骨髄穿刺を頻回に行うことによって刻々変化する患者の血液学的所見に対応することによって抗白血病剤の投与量、投与期間を調節修正するという極めてきめ細かいプロトコルと言えよう。

さて、Neocarzinostatin (NCS) は、1967年石田により放線菌 streptomyces carzinostaticus の培養濾液より分離、精製された抗癌性抗生物質であり、当教室では、1972年より本剤を初めてヒト急性白血病に導入し、その臨床効果そして又毒性 pattern 等について単独ならびに併用療法の中で検討してきた。その結果、本剤は急性白血病の完全寛解率では DM をはじめとする抗癌性抗生物質とほぼ同等の評価がなされることを確認した。しかし一方では骨髄中における白血病細胞が残存しやすい傾向にあること、そして又従来の 4 剤併用、4 日間投与 (NCMP, NCDP, NDMP, NCVP 等) という画一的な投与スケジュールでは、寛解期間が比較的短かく従って平均生存期間においても期待したほどの延長効果は認められなかった^{8),9)}。この事に対しては、従来の 4 剤併用、4 日間投与というスケジュールに問題があるのか、又 NCS の投与量、投与スケジュールに問題があるのか、大きく二

つの点からの検討が必要とされるものと思われる。

今回、著者はこれら問題点へのアプローチとし、NCS との併用において相乗効果の認められている CA, 6 MP に Pred を加えた多剤併用療法を、NCS の投与量、投与スケジュールをかえると同時に、宇塚らの DCMP two step 療法に準じ NCMP two step 療法を考案し、その臨床効果の検討を行った。その結果、未治療の成人急性非リンパ性白血病に対し、完全寛解率 66.7%、完全寛解期間（中央値）11.5ヵ月、完全寛解例の生存期間（中央値）16.4ヵ月、非寛解例を含めた全症例の生存期間（中央値）12.1ヵ月の成績を得た。この完全寛解率 66.7% の成績は、DCMP two step 療法の宇塚ら¹²⁾の完全寛解率 86% よりも低値であるが、同療法を追試した厚生省白血病研究班による group study²⁶⁾の 61.4%、中出ら²⁷⁾の 55%、森島ら²⁸⁾の 66.7% と比較し同等のすぐれた成績と評価し得ると思われる。同時に NCS の成人急性非リンパ性白血病における評価を明確にするものと思われる。近年の欧米における代表的施設の完全寛解率をみると、Gale ら²⁹⁾の TAD(6-Thioguanine(6TG), CA, DM) 療法は 79%、Rees ら³⁰⁾の DAT(DA, CA, 6 TG) 療法は 85%、さらに Clarkson ら³¹⁾の L₆(CA, 6 TG) プロトコールは 65%、McCreddie ら³²⁾の Ad-OAP (ADR, Vincristine, CA, Pred) 療法は 68%、Holland ら¹⁴⁾の 7:3 (CA, DM) 療法は 70% であり、今回著者の報告した NCMP two step 療法は、これら外国施設でのプロトコールと比較しても、寛解導入療法として評価しうるものと思われる。

つぎに完全寛解期間ならびに生存期間についてみると、NCMP two step 療法では、完全寛解期間（中央値）11.5ヵ月、完全寛解例の生存期間（中央値）16.5ヵ月であり、上村⁹⁾の従来の 4 剤併用 4 日間投与法の成績が完全寛解期間（中央値）3.5ヵ月、完全寛解例の生存期間（中央値）8ヵ月であったのと比較すると、その間の補助療法の進歩を考慮に入れても著明に向上したといえよう。この完全寛解期間の成績は、宇塚ら¹²⁾の DCMP two step 療法の完全寛解期間 56 週（13ヵ月）、同療法を追試した厚生省白血病研究班²⁶⁾による完全寛解期間 12ヵ月、森島ら²⁸⁾

の 12.5ヵ月と同等であり、中出ら²⁷⁾の 3.7ヵ月よりすぐれている。又、Gale ら²⁹⁾、Rees ら³⁰⁾、Clarkson ら³¹⁾の完全寛解期間の報告は、それぞれ 1 年以内であり、本療法は充分評価し得ると思われる。又、2 年以上の長期生存例が 4 例、3 年以上の長期生存例が 2 例あり、この 2 例共に現在なお生存中であることは、注目すべきと考えられる。

今回、NCMP two step 療法で良好な成績を得ることができた一つの原因に DCMP two step 療法に準じた投与スケジュールの設定があると思われるが、本療法における NCS の評価について若干の考察を加えてみたい。まず第一は 50 才以上の高齢者白血病患者に対して 54.5% という高率の完全寛解率を得たことである。近年高齢者白血病は人口構成の高齢化とともに増加の傾向にあり、その治療が諸家により検討されている。高齢者では、一般に正常造血能の予備能の低下、および心肺等重要臓器の合併症を治療前より高率にともなっていることが多く、加齢の prognostic factor としての位置づけについては、今尚論議されているものの寛解導入時にはこれら臓器機能の予備能の低下は常に念頭におく必要があろう。すでに周知の如く DM 等の anthracyclin 系薬剤には強い心毒性があり^{33)~35)}、冠動脈疾患等心疾患を治療前より合併している時には使用制限があり、このことを考慮しても重要臓器への副作用の少ない NCS を含めた多剤併用療法は、高齢者白血病の治療法としてより評価しえるのではないかと考えられる。

つぎに第二は、肝機能障害が 21.1% と少なかったことであり、宇塚らの DCMP two step 療法およびその追試の成績では、その障害が 45% 以上であったのと比較し、明らかに低率である。寛解導入時の肝機能障害の発生は、その後の抗血病剤の投与の制限をよぎなくし、ひいては再発を早めることから考えると、このことは NCS の有用性を示唆するものでないかと考えられる。

最後に NCS の投与量について考察する。今回 1st step において、NCS 投与量から regimen 1 (NCS1,400u/m²/日、4 日間点滴静注) と regimen 2 (NCS4,000u/m²/日、2 日間点滴静注) のプロトコールを作成し比較検討したが、寛解

率はそれぞれ72.7%, 57.1%と regimen 1 に高い傾向が認められ, 完全寛解までの期間は, 各々中央値で42日, 37.5日であった。又, 末梢白血球数, 好中球数, 血小板数および骨髓有核細胞数の最低値は regimen 2 においてより低値をとる傾向で, 最低値到達日数は, ほぼ同値であった。

今回は, その投与スケジュールから症例により NCS を含め各薬剤の投与量, 投与期間が種々であるため, NCS の投与量についてのみ評価するのは問題があるように思われるが, NCS が dose dependency を示すこと, 下山ら³⁶⁾は, NCS の L1210 に対する殺細胞作用が正常血液成分や血性腹水により著明に減弱することを報告していること, 又 in vitro の実験で教室の高橋³⁷⁾は NCS の biological activity が human serum albumin で干渉されると報告していることなど, 今後その臨床応用に際しさらに投与量, 投与方法について検討が必要と思われる。

以上著者は, 急性白血病, 特に ANLL に対する化学療法の向上を目的とし NCMP two step 療法を考案し, その臨床効果について検討したが, 本療法は従来の多剤併用間歇療法である DCMP 療法, NCMP 療法等に比し, 評価し得る治療法であることが確認された。白血病を含めた癌化学療法の向上のためより効果的な薬剤の開発はもとよりであるが, cell kinetics そして又 pharmacokinetics を考えたより至適プロトコールが今後さらに追求される必要がある。

結 語

成人急性非リンパ性白血病の寛解導入効果をあげる目的で NCS を中心とした, NCMP two step 療法を行い治療効果を検討し以下に示す結果を得た。対象症例は, 未治療成人急性非リンパ性白血病 (ANLL) 19 症例である。病型別では, 急性骨髄性白血病 (AML) 16 例, 急性単球

性白血病 (AMoL) 3 例であり, 急性前骨髄性白血病 (APL) は対象症例より除外した。薬剤投与スケジュールは, 宇塚らの DCMP two step 療法に準じ, NCS は 1,400u/m²/日第1日より第4日まで連日点滴静注 (regimen 1), あるいは 4,000u/m²/日を第1日と第2日に点滴静注 (regimen 2) とし, CA, 6 MP, Pred は DCMP two step 療法と同様とした。

- 1) 対象症例19例のうち, 治療効果の判定可能な18例について完全寛解は12例 (66.7%) に認められ, 病型別では, AML 16 例中 11 例 (68.8%), AMoL 2 例中 1 例 (50%) に認められた。年齢別では, 49 才以下 7 例中 6 例 (85.7%), 50 才以上 11 例中 6 例 (54.5%) であった。又 NCS 投与量別に検討すると regimen 1 では 11 例中 8 例 (72.7%), regimen 2 では 7 例中 4 例 (57.1%) と regimen 1 において高い傾向があった。
 - 2) 完全寛解例 12 例の完全寛解期間は, 1.0 ~ 39.5+ヵ月 (中央値 11.5 ヵ月), 生存期間は, 4.2 ~ 41.0+ヵ月 (中央値 16.4 ヵ月) であった。非寛解例を含めた全症例の生存期間は 1.3 ~ 41.0+ヵ月 (中央値 12.1 ヵ月) であった。
 - 3) 副作用の主なものは全身倦怠, 胃腸障害であり, その他に脱毛 1 例, 肝機能障害 4 例を認めた。激症肝炎に移行した 1 例を除き, 他の副作用は可逆性であった。
- 以上より NCMP two step 療法は成人急性非リンパ性白血病の寛解導入療法として評価しうる治療法と考えられる。

尚本論文の要旨は第19回日本臨床血液学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり御指導, 御校閲を賜った木村郁郎教授, 並びに御指導をいただいた喜多嶋康一助教授, 高橋功博士に謝意を表します。又血液像の検討に際し御指導をいただいた岡山大学医学部中央検査部真田浩助教授に深謝いたします。

文 献

1. Ellison, R.R., Holland, J.F., weil, M., Jacquillat, C., Boiron, M., Bernard, J., Sawitsky, A., Rosner, F., Gussoff, B., Silver, R.T., Karanas, A., Cuttner, J., Spurr, C.L., Hayes, D.M., Blom, J., Leone, L.A., Karvrani, F., Kyle, R., Hutchison, J.L., Forcier, R.J. and Moon, J.H.: Arabinosyl cytosine: A useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood*, **32**, 507—523, 1968.
2. Boiron, M., Jacquillat, C., Weil, M., Tanzer, J., Levy, D., Sultan, C. and Bernard, J.: Daunorubicin in the treatment of acute myelocytic leukemia. *Lancet*, **1**, 330—333, 1966.
3. Carter, S.K.: Adriamycin-A review. *J. Natl. Cancer Inst.* **55**, 1265—1274, 1969.
4. Ishida, N., Miyazaki, K., Kumagai, K. and Rikimaru, M.: Neocarzinostatin, An antitumor antibiotic of high molecular weight. *J. Antibiot. Ser. A*, **18**, 68—76, 1965.
5. 石田名香雄, 能谷勝男: 新しい制癌性抗生物質“ネオカルチノスタチン.” 医学のあゆみ, **57**, 815—816, 1966.
6. 藤本修一, 稲垣治郎, 堀越 昇, 倉石安庸, 星野 章, 天羽弘行, 加藤武俊, 太田和雄: Neocarzinostatin (NCS) のL1210マウス白血病に対する効果—特に交叉耐性—併用療法について—. 癌と化学療法, **1**, 851—860, 1974.
7. Ohno, R., Hirano, M., Imai, K., Koie, K., Kamiya, T., Nishiwaki, H., Ishiguro, J., Uetani, T., Sako, F., Imamura, K. and Yamada, K.: Daunorubicin, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine riboside and prednisolone (DCMP) combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia in adults. *Cancer*, **36**, 1945—1949, 1975.
8. 喜多島康一, 長尾忠美, 高橋 功, 上村致信, 土岐博信, 陳 博明, 内藤徳郎, 中西紀男, 林 久智, 新谷憲治, 六車昌士, 真田 浩: Neocarzinostatin を中心とする急性白血病の多剤併用療法, 癌と化学療法, **2**, 223—229, 1975.
9. 上村致信: 急性白血病の化学療法に関する研究. 第二編 Neocarzinostatin を中心にした多剤併用による寛解導入療法. 岡山医学雑誌, **89**, 693—699, 1977.
10. 宇塚善郎, 梁盛 強: 成人急性白血病の寛解導入と維持 DCMP protocol について. 癌と化学療法, **2**, 198—206, 1975.
11. Uzuka, Y., Liang, S.K. and Yamagata, S.: Treatment of acute non-lymphoblastic leukemia using intermittent combination chemotherapy with daunomycin, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine and prednisolone-DCMP two step therapy. *Tohoku J. Exp. Med.* **118**, (suppl) 217—225, 1976.
12. 宇塚善郎, 齊藤淑子: 成人急性白血病の治療. 癌と化学療法 **6**, 21—34, 1979.
13. Skipper, H.E., Schabel, F.M. and Weilcox, W.S.: Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with “curability” of experimental leukemia. *Cancer Chemother. Rep.* **35**, 1—111, 1964.
14. Holland, J.F., Glidewell, O., Ellison, R.R., Corey R.W., Schwartz, T., Wallance, H.J., Hoagland, H.C., Wiernik, P., Rai, K., Bekesie, J.G., and Cuttner, J.: Acute myelocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.* **136**, 1377—1381, 1976.
15. 平木 潔, 喜多島康一, 長尾忠美, 高橋 功, 木下日出男, 上村致信, 林 久智, 森脇洋司, 陳 博明: “Neocarzinostatin”による急性白血病の新しい治療法. 医学のあゆみ **87**, 18—19, 1973.
16. 上村 致信, 喜多島康一, 長尾忠美, 高橋 功, 林 久智, 陳 博明, 平木 潔: 新しい抗白血病剤“Neocarzinostatin”による急性白血病の化学療法, 癌の臨床 **19**, 1110—1114, 1973.
17. 喜多島康一: 新抗白血病剤の臨床評価 Neocarzinostatin. *Acta Haematol. Jpn.* **37**, 767—772, 1974.
18. 喜多島康一, 長尾忠美, 高橋 功, 上村致信, 土岐博信, 林 久智, 陳 博明, 内藤徳郎, 新谷憲治, 中西紀男, 真田浩: 急性白血病に対する Neocarzinostatin の臨床効果—全国集計による単独投与52例, 併

- 用投与74例の分析一, 基礎と臨床 9, 1864—1871, 1975.
19. 上村致信: 急性白血病の化学療法に関する研究 第一編 Neocarzinostatin単独による寛解導入療法, 岡山医学会雑誌 89, 693—699, 1977.
 20. Bernard, J., Weil, M., Boiron, M., Jacquillat, C., Fladrin, G. and Gevon, M.F.: Acute promyelocytic leukemia: Results of treatment by daunomycin. *Blood* 41, 489—496, 1973.
 21. 山田一正ら: 白血病とその類縁疾患の腫瘍・宿主・薬剤関係における総合的治療体系の確立に関する研究, 厚生省がん研究助成金研究所報告書, 昭和52年度. pp. 251—253, 1977.
 22. Gee, T.S., Yu, K. and Clarkson, B.D.: Treatment of adult acute leukemia with arabinosyl cytosine and thioguanine. *Cancer* 23, 1019—1031, 1969.
 23. 木村禎代二, 坂井保信, 近田千尋, 柏田直俊, 北原武志, 稲垣治郎, 坂野輝夫, 三国昌喜: 白血病の化学療法. 診療 22, 805—813, 1968.
 24. 喜多島康一, 土岐博信, 酒井顕浩, 高橋 功, 高橋安彦, 時岡正明, 北川中行, 野崎宏幸, 木村郁郎: Filtration leucapheresis による顆粒球輸血の実際—急性白血病に合併する重症感染症への応用を中心として—. 癌と化学療法 4, 441—549, 1977.
 25. 山田一正, 今井邦之, 植谷忠昭: 第4章 急性白血病の寛解導入, 維持ならびに寛解強化療法について, 白血病の化学療法—基礎と臨床—(脇坂行一編集) 化学評論社, pp.235—256, 東京, 1976.
 26. Cooperative study group on leukemia and allied disorders. DCMP two step therapy for acute myelogenous leukemia in adults. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 8, 133—140, 1978.
 27. 中出泰充, 田中正夫, 田中岑也, 藤原義久, 古川鋼一, 広田 豊: 急性白血病における DCMP 二段治療法の追試成績. 臨床血液 20, 1340—1346, 1979.
 28. 森島泰雄, 山田一正, 川島康平, 大野竜三, 江崎幸治, 小寺良尚, 小林政英, 竹山英夫, 加藤幸男, 渡辺英二, 鈴木久三, 山口 博, 谷本光音, 南 三郎, 横幕省三, 小椋美知則, 森下剛久, 西脇 洋, 山田博豊, 小原寛治, 吉川 敏: 急性非リンパ性白血病における DCTP two step 寛解導入療法および DCMP two step 寛解導入療法. 臨床血液 21, 33—38, 1980.
 29. Gale, R.P., and Cline, M.T.: High remission-induction rate in acute myeloid leukemia. *Lancet* 1, 497—499, 1977.
 30. Rees, J.K., Sandler, R.M., Challener, J. and Hayhoe, F.G.J.: Treatment of acute myeloid leukemia with a triple cytotoxic regimen: DAT. *Br. J. Cancer* 36, 770—776, 1977.
 31. Clarkson, B.D., Dowing, M.D., Gee, T.S., Cunningham, I.B., and Burchenal, J.H.: Treatment of acute leukemia in adults. *Cancer* 36, 775—795, 1975.
 32. Mc Credie, K.B., Hester, J.P., Gutterman, J.U.: Survival of adults with acute leukemia. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 16, 141, 1975.
 33. 小林利次: 新抗腫瘍剤 Adriamycin と Cardiotoxicity —その基礎と臨床—. 医学のあゆみ 80, 35—43, 1972.
 34. 山口博志, 豊田成樹, 高原 耕, 市丸道人: ダウノマイシンおよびアドリアマイシンの心筋障害—投与量ならびに病理組織学的所見に関して—. 臨床血液 19, 1041—1050, 1978.
 35. Von Hoff, D.D., Rozencweig, M., Layrand, M., Slavik, M. and Muggia, F.M.: Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am. J. Med.* 62, 200208, 1977.
 36. 下山正徳, 木村禎代二: ネオカルチノスタチンの作用特異性. 癌と化学療法 6, 105—110, 1979.
 37. Takahashi, I. Ohnuma, T., Kavy, S., Bhardwaj, S. and Holland, J.F.: Interaction of Human serum albumin with anticancer agents *in vitro*. *Br. J. Cancer* 41, 602—608, 1980.

Induction chemotherapy for acute leukemia
Part 1. Clinical trial of NCMP two-step regimen for treatment
of acute non-lymphocytic leukemia

Masaaki TOKIOKA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. I. Kimura)

The clinical effectiveness of a new protocol, the NCMP (N:neocarzinostatin C:cytosine arabinoside M:6-mercaptopurine P:prednisolone) two-step regimen was studied in 19 patients with acute non-lymphocytic leukemia (ANLL). All patients were previously untreated and ages ranged from 15 to 75 y.o. (median:54 y.o.). The ratio of male to female was 11 to 8. The doses and administration-routes of antileukemic agents were: N, 1,400 u/m²/day, was administrated by i.v. drip on day 1, 2, 3 and 4 (Regimen 1) and N, 4,000 u/m²/day, i.v. drip on day 1 and 2 (Regimen 2). C, 60–100mg/m²/day, was administered by i.v. drip and M, 60–100mg/m²/day, was given p.o. daily. P, 20–40mg/m²/day, was also given p.o. daily. As the first step, antileukemic agents were administrated until peripheral blood cell counts and bone marrow nucleated cell counts decreased to less than 1,200/cmm and 15,000/cmm, respectively. Treatment with or without N as the second step was started about 3–7 days after the first step treatment.

Eighteen patients were adequately treated by the NCMP two-step regimen and 12 of 18 patients, 66.7%, obtained complete remission (CR). On the basis of the types of leukemia, CR was achieved in 11 of 16 patients with AML, 68.8%, and 1 of 2 patients with AMoL, 50%. The ratio of CR was higher in younger patients (less than 49 y.o.) than in elderly patients (more than 50 y.o.). These ratios were 85.7% and 54.5%, respectively. On the basis of therapeutic regimens, 8 of 11 patients, 72.7%, achieved CR by Regimen 1 and 4 of 7 patients, 57.1%, by Regimen 2. The duration of CR ranged from 1.0 to 39.5+ M (median:11.5 M). The survivals from the diagnosis of leukemia were from 13 to 41+ M (median:12.1 M) in all patients and from 4.2 to 41+ M (median:16.4 M) in responders. As toxic manifestations, digestive side effects such as anorexia, 68.4%, and nausea and vomiting, 21.1%, were marked, but were tolerable.

These results indicate that the NCMP two-step regimen is an effective induction chemotherapy for ANLL.