

急性白血病寛解導入療法に関する研究

第 2 編

5 剤併用療法 (NCDVP 療法, NCyclo-cDVP 療法) による難治性急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

近年, 急性白血病の化学療法の進歩はめざましい。特に Cytosine arabinoside (CA)¹⁾ および Daunomycine (DM)²⁾ 等強力な抗白血病剤が臨床に応用され, 成人急性白血病の寛解導入においても60~80%の完全寛解率を得ることができるようになり³⁾⁻⁶⁾, 又, 当教室においては, これまで成人急性白血病に対し Neocarzinostatin (NCS) を中心に多剤併用療法を行い⁷⁾⁻¹⁴⁾, 著者もその有効性を前編において報告してきた。しかし尚20~40%の症例は寛解に到達せしめることができず, 寛解導入に成功した例においても寛解期間は1年前後で少数の長期生存例を除いて, 再発はまぬがれない。これらの初回導入失敗例および再発例は治療抵抗性であり, その治療に際しては, cell kinetics, 薬剤耐性などを考慮したより強力な化学療法が必要とされるであろう。

すでに周知のごとく白血病をふくめ癌化学療法は, より効果的な cell kill を得るため, 薬剤の単独投与から多剤併用療法に, そして又その投与スケジュールなどから sequential な投与方法が基礎的ならびに臨床的に検討されてきている。sequential な薬剤投与は, 細胞内の代謝過程における酵素を sequential に inhibit することから, より有効な cell kill を得れるという考え¹⁵⁾, そして又一方では先行した薬剤により細胞の

recruitmentやsynchronizationを行い, その後につづく薬剤でより効果的な cell kill を遂行するという cell kinetics, tumor growth kinetics を基盤とした考えなどに発したものであるが, 白血病では, これまでも主に CA の先行投与による synchronization therapy が試みられている¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。

さて, Vincristine (VCR) は, metaphase arrest¹⁹⁾ が主な作用機序と考えられているが, 最近はアミノ酸代謝を阻害するとの報告²⁰⁾, 又 CA との併用により効果的な partial synchronization を発揮すること¹⁷⁾ などが注目されると同時に, 急性リンパ性白血病 (ALL) のみでなく急性非リンパ性白血病 (ANLL) での臨床効果が, 本剤をふくむ多剤併用療法の中で評価されている²¹⁾。

今回著者は, 初回寛解導入失敗例, 又再発例など難治性急性白血病の治療改善を目的とし, 従来 ANLL の寛解導入剤として評価されている NCS, DM, CA 又は Cycloctidine (Cyclo-c)²²⁾ に VCR, Prednisolone (Pred) を加えた多剤併用を考案し, しかもその投与スケジュールでは, CA, VCR を先行させた 5 剤併用療法 (NCDVP, NCyclo-c DVP) を作成し, その臨床効果に対する評価を行ったので報告する。

対象ならびに方法

対象症例は, 1976年4月より1978年7月まで

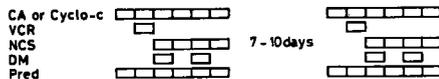
に岡山大学第2内科に入院した成人急性白血病のうち、初回寛解導入を施行し無効、あるいは部分寛解にとどまった初回導入失敗例8例と初回寛解導入後再発した再発例12例の合計20例である。病型別では、ANLL 14例(初回導入失敗例 例, 再発例 8例), ALL 6例(初回導入失敗例 2例, 再発例 4例)で、年齢分布は、15才より73才(中央値39才)、性別構成は、男性15例、女性5例であった。5剤併用療法に先行する治療内容の内訳は表1に示した。N Cyclo-c DVPを施行したのは、ANLLの初回導入失敗例の6例中4例、ALLの初回導入失敗例の2例中1例の計5例であり、残りの15例はNCDVPを施行した。

5剤併用療法(NCDVP, NCyclo-cDVP)の投与スケジュールは図1に示す通りである。

図1 TREATMENT SCHEDULE OF NCDVP OR NCyclo-cDVP METHOD

Cytosin arabinoside (CA)	40-80mg/m ² /day, i.v.*
(Cycloctidine (Cyclo-c))	300mg/m ² /day, i.v.*
Neocarzinostatin (NCS)	1,400u/m ² /day, i.v.
Daunomycin (DM)	20-25mg/m ² /day, i.v.
Vincristine (VCR)	1.4mg/m ² /day, i.v.
Prednisolone (Pred)	20-40mg/m ² /day, i.v. or p.o.

* drip infusion



NCDVPは、NCS 1,400u/m²/日 第3日より第6日まで点滴静注、CA 40~80mg/m²/日 第1日より第6日まで点滴静注、DM 20~25mg/m²/日 第3日と第5日に静注、VCR 1.4mg/m²/日 第2日のみ静注、Pred 20~40mg/m²/日 第1日より第6日まで経口ないし点滴静注とし、1コース6日とした。尚 NCyclo-cDVPでは、CAのかわりに Cyclo-c 300mg/m²/日 を第1日より第6日まで点滴静注とした。7~14日の休薬の後第2コースを開始した。

完全寛解の判定基準は、木村の判定基準²³⁾に従い、骨髄中の白血病細胞5%以下を必 条件とした。再発の診断は、寛解維持療法中に

白血病細胞が骨髄で5%以上を示した時点をもって行った。

成 績

1) 治療効果

20例における成績は表1、表2に示すごとくである。

表1 PATIENTS TREATED WITH NCDVP OR NCyclo-cDVP METHOD

No	NAME	AGE	SEX	TYPE	PREVIOUS TREATMENT	RESULT
1	H.S	44	M	AML	NP, NCDP	CR
2	M.H	34	F	AML	MVP	-
3	M.I	34	F	AML	NCDP, NCVP	-
4	K.K	33	M	AML	DCMP, NCDP, NCVP	-
5	H.O	42	M	AML	NCDP, DCMP, DVP, DCMP	CR
6	S.Y	61	M	AMoL	NCDP, DCMP	-
7	N.F	15	M	AML	NCDP, DCMP	CR
8	T.T	52	M	AML	NCMP(TWO STEP)	CR
9	M.E*	37	M	AML	NCDP	CR
10	H.M*	36	M	AML	NCDP, DCVP	CR
11	S.Y	59	M	AML	NCMP(TWO STEP)	-
12	H.O*	52	F	AML	NCMP(TWO STEP)	-
13	K.E*	59	M	AML	NCMP(TWO STEP)	-
14	H.O	73	M	AML	NCMP(TWO STEP)	CR
15	F.I	46	M	ALL	NVP, NCDP, NVCP, DVCP	CR
16	S.S	16	M	ALL	VP	PR
17	A.M	22	F	ALL	VP, VDMP	CR
18	K.N	31	F	ALL	VP, CAMP, VDMP	-
19	Y.H*	52	M	ALL	NVP, VP, NVP	-
20	T.D	29	M	ALL	VP, VDP	-

* : Cases treated with NCyclo-cDVP

No.1~No.8, No.15~No.18 : Relapse cases
No.9~No.14, No.19, No.20 : Cases of initial induction failure

A : Amethopterin C : Cytosin arabinoside

C' : Cycloctidine D : Daunomycin

M : 6 Mercaptopurine N : Neocarzinostatin

P : Prednisolone V : Vincristine

- : Failure case

表2 RESPONSES TO NCDVP OR NCyclo-cDVP METHOD

	Total No.	Comple Remission	Partial Remission	CR rate
ANLL	14	7	0	50%
Relapse	8	4	0	50%
1st induction failure	6	3	0	50%
ALL	6	2	1	33%
Relapse	4	2	1	50%
1st induction failure	2	0	0	0%
Total	20	9	1	45%

すなわち、5剤併用療法の施行回数は1～2コース(平均1.5コース)であり、本療法により20例中9例(45%)に完全寛解を得、1例(5%)に部分寛解を得た。病型別の成績では、ANLL 14例中7例(50%)に完全寛解を得、そのうち再発例では8例中4例(50%)、初回導入失敗例では6例中3例(50%)に完全寛解が得られた。ALLでは、6例中2例(33%)に完全寛解を得、1例(17%)に部分寛解を得、そのうち再発例では4例中2例(50%)に完全寛解、1例(25%)に不完全寛解が得られたが、初回導入失敗例2例に対しては無効であった。

既治療と本療法の治療効果を検討すると、NCS, CA, DM, Predの4剤併用療法(NCDP)、およびDM, CA, 6MP, Predの4剤併用療法(DCMP)で既に治療されていた9例でも6例(67%)に完全寛解が認められ、又、今回の5剤併用療法における5剤がすべてなんらかの投与方法で使用されていた5例でも3例(60%)に完全寛解が認められた。

NCyclo-cDVPを施行したのは5例であるが、そのうちANLLの初回導入失敗例4例中2例、ALLの初回導入失敗例の1例、合計5例中3例(60%)に完全寛解が認められた。

完全寛解9例では、完全寛解到達までに、1～2コース(平均1.4コース)の5剤併用療法が必要とされ、治療開始より完全寛解到達までの日数は、12～61日(中央値22日)であった。又、完全寛解持続期間は2～38週(中央値6週)で、完全寛解例における本療法開始からの生存期間は9～97週(中央値25週)であった。尚、全20例における本療法開始からの生存期間は2～97週(中央値23週)であった。

2) 血液学的変動

5剤併用療法による血液学的変動は、表3に示したごとくである。今回NCyclo-cDVPは少数のためNCDVPとNCyclo-cDVPを一括して検討した。

まず5剤併用療法施行後の骨髓有核細胞数について検討すると、最低値は1,000-10,200/

表3 HEMATOLOGICAL TOXICITY OF NCDVP OR NCyclo-cDVP METHOD

	median (range)
1) BONE MARROW	
Nadir of NCC (/cmm)	7,800 (1,000 ~ 102,000)
Day of nadir	10 (6 ~ 16)
2) PERIPHERAL BLOOD	
Nadir of WBC (/cmm)	600 (100 ~ 2,500)
Day of nadir	12 (8 ~ 19)
Day of recovery ($\geq 3,000$ /cmm)	28 (11 ~ 35)
Nadir of Neutrophile count (/cmm)	220 (0 ~ 2,100)
Day of nadir	11 (5 ~ 19)
Day of recovery ($\geq 1,000$ /cmm)	25 (13 ~ 35)
Nadir of Platelet count (/cmm)	24,000 (1,000 ~ 194,000)
Day of nadir	13 (6 ~ 17)
Day of recovery ($\geq 100,000$ /cmm)	19 (11 ~ 32)

cmm(中央値7,800/cmm)であり、最低値到達日数は6～16日(中央値10日)であった。末梢血液所見では、白血球数の最低値は100-2,500/cmm(中央値600/cmm)、最低値到達日数は8～19日(中央値12日)、治療開始から3,000/cmm以上に回復するまでの日数は11～35日(中央値28日)であった。好中球数の最低値は0-2,100/cmm(中央値200/cmm)、最低値到達日数は5～19日(中央値11日)であり、治療開始から1,000/cmm以上に回復するまでの日数は13～35日(中央値25日)であった。血小板数の最低値は1,000-194,000/cmm(中央値24,000/cmm)、最低値到達日数は6～17日(中央値13日)であり、治療開始から100,000/cmm以上に回復するまでの日数は11～32日(中央値19日)であった。

3) 副作用および合併症

副作用、合併症は表4に示したごとくであるが、まず副作用としては、20例中、全身倦怠感5例(25%)、食思不振13例(65%)、嘔気5例(25%)、嘔吐4例(20%)、脱毛8例(40%)、手指のしびれ感1例(5%)、耳下腺痛4例(20%)、

表4 SIDE EFFECT

General fatigue	5/20
Anorexia	13
Nausea	5
Vomiting	4
Hair loss	8
Sense of numbness	1
Parotid pain	4
Liver damage	5

COMPLICATION

1) Fever episode ($\geq 38^{\circ}\text{C}$, $\geq 48\text{h}$)	6/20
2) Infectious episode	3
Periproctal abscess + Sepsis	1
Pneumonia	2
3) Major bleeding episode	1
Intracranial bleeding	1
4) Fulminant hepatitis	1

肝機能障害5例(25%)が認められた。尚耳下腺痛の認められたのは、Cyclo-cを使用した症例であった。肝機能障害を示した5例中4例では、その障害度は比較的軽く、かつ可逆性であったが、1例は激症肝炎への進展を示した症例であった。

合併症として、38℃以上で48時間以上におよぶ発熱が6例に認められた。そのうち明らかに感染症の存在が認められた症例は3例あり、肛門周囲膿瘍と敗血症との合併例が1例、肺炎例が2例であった。又頭蓋内出血を来した1例においては、それが直接死因となるものであった。尚すでに述べたごとく激症肝炎にて死亡した症例が1例認められた。

輸血施行例は、10例であり、総量では400~2,600ml(中央値1,100ml)の輸血が施行された。血小板輸血を施行したのは4例であり、総量で14~49単位(中央値38単位)の血小板輸血が施行され、肺炎を起した1例、および肛門周囲膿瘍に敗血症を合併した症例、合計2例ではそれぞれ3回、5回の顆粒球輸血²⁴⁾が施行された。

4) 症例

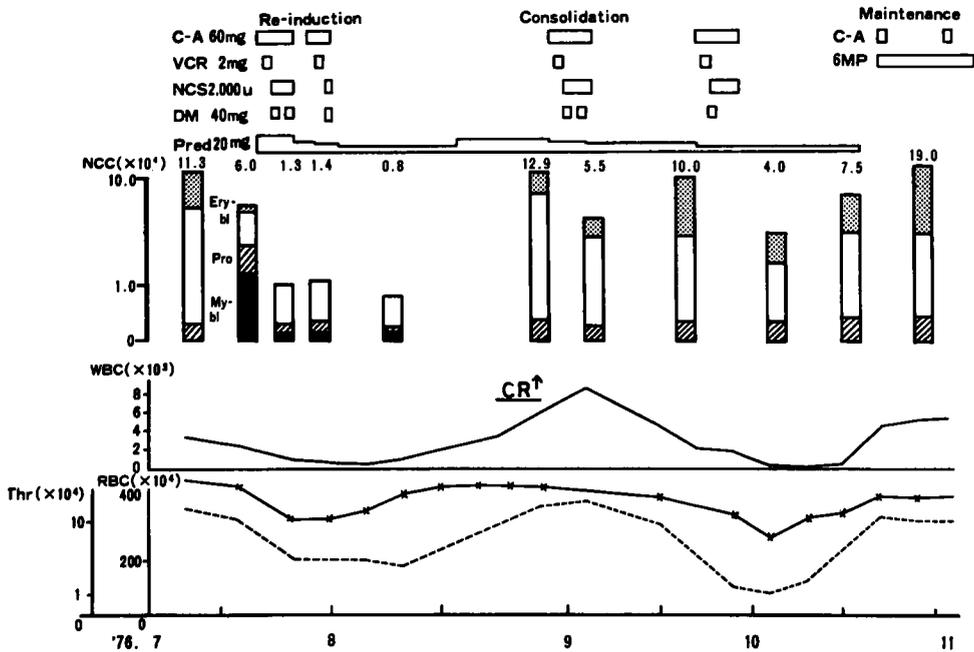
代表的な症例No.1を提示する。(図2)

患者は44才、男性。病型は急性骨髄性白血病である。1975年2月発病NCSとPredの併用療法にて完全寛解に到達。その後NCDPにて地固め療法を施行し、外来にて維持療法を施行していたが、1976年7月再発し、再入院した。再入院時の末梢血液所見では、赤血球数 399×10^4 /cmm、白血球数2,900/cmm、血小板数116,000/cmmであり、白血病細胞を認めなかったが、骨髓所見では、有核細胞数60,000/cmm、骨髓芽球47.8%、前骨髓球19.6%であり、白血病細胞の増加を認めた。ただちにNCDVPにて治療を開始し、1コース行い部分寛解となり、第2コースとして第3日まで施行しその後休薬、治療開始後43日目に完全寛解が得られた。さらに地固め療法として2コース追加治療を行い退院。その後外来にて維持療法をしていたが、完全寛解期間38週の後再発した。その後の治療は無効であり1977年8月死亡した。NCDVP開始よりの生存期間は53週であった。

考 案

急性白血病の化学療法の基本理念は“Total kill of leukemic cells”²⁵⁾であり、このために

図2 Hematological course (H. S44y/o ♂ AML)



は強力な化学療法の施行が要求される。しかし強力な化学療法が適切に行われるためには、抗白血病剤の作用機序、生体内動態に対する正しい理解、白血病細胞の細胞回転および正常細胞との差異についての正確な情報を必要とし、それらを基盤とした至適投与法が検討されねばならない。さらにその臨床施行にあたっては、出血、感染等の副作用に対して強力な補助療法が必要とされている。

白血病寛解導入療法において一般に行われているのは多剤併用間歇療法²⁶⁾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日間併用投与したのち一定の休薬期間において繰り返すという方法である。その理論的根拠としては、白血病細胞 (dividing compartment) の世代時間 (generation time) は平均4日間であり、4日間投与により1世代をカバーしうること、S phase specific drug の投与により dividing cells を、そして又 phase non specific drug により dormant cells を撲滅することにより、あらゆる細胞に対する抗腫瘍効果が期待できること、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、休薬期間をおくことにより正常血液細胞の回復およびその他の組織への障害をも軽減し得ることがあげられている。大野ら⁵⁾の DCMP、上村¹⁴⁾の NCMP、NCDP、Whitecar²⁷⁾の COAP 等が代表的である。

次に多剤を同時に併用するよりも経時的 (sequential) に投与した方が cell kill effect においてより効果的であるという考えがある²⁸⁾。³H-TdR 標識率 (L.I)²⁹⁾ の検討において急性骨髄性白血病の未治療時における骨髄および末梢白血球の L.I は、それぞれ6.0%および1.5%、再発時においては16.7%および6.9%であることが認められている。これは正常骨髄芽球42.0%に比し低値であり、再発時に高値になるというものの、この成績は白血病集団の増殖分画 (growth fraction) 一般に極めて低値であることを示しているものと思われる。又抗白血病剤のうちで S-phase specific drug はもとより、phase non specific drug も growth fraction にある細胞に対して最も効果が強いことが認められており³⁰⁾、

これら白血病における cell kinetics を基盤とした cell kill effect の報告から、人為的に growth fraction の増大を可能ならしめる目的で、S期所属細胞への動員 (recruitment) と同調 (synchronization) が試みられている。その方法として、phase に関しない抗癌剤の前投与で、まず total mass を減ずることにより recruitment を惹起して growth fraction を増大させる方法³¹⁾、VCR や CA などの投与により部分同調 (partial synchronization) を誘起する方法がある¹⁵⁾。Lampkin ら¹⁶⁾は、急性リンパ性白血病を対象として、CA 5mg/kg を単独投与して synchronization を誘導し、その時点で VCR を投与する治療の有用性を報告している。また最近では、急性骨髄性白血病に対し CA による synchronization 後、同剤の持続点滴を行い21例中19例に完全寛解を得たと報告している³²⁾。Klein ら¹⁸⁾は、VCR による synchronization の試みとして、急性白血病に対し、VCR を12時間間隔で2回静注し、in vitro で予め決定された VCR 作用の消退時間 (多くの症例で20～24時間) 後に S および G₂ 期に強い細胞障害作用をもつ Cyclophosphamide を投与することにより良好な成績をあげている。

さて著者の5剤併用療法は、多剤併用間歇投与および薬剤の経時的投与による partial synchronization など、より強力な cell kill effect を目的とし作成されたものであるが、CA と VCR とを phase non specific な NCS, DM に先行して投与することは、白血病細胞の G₀ 期から G₁ 期への導入、ひいては S-phase partial synchronization の割合をより高率にし、DM, NCS の cell kill effect をより効果的に発揮させるものと考えられる³³⁾。

VCR は、これまで ALL に対し著明な効果が認められているのに反し、ANLL に対しては、その効果はむしろ低いと考えられていたが、併用療法として用いた場合には高い効果が期待されている。すなわち、VCR にはその作用機序とし metaphase arrest¹⁹⁾のみでなくアミノ酸代謝を阻害するとの考えのあること、Lampkin ら¹⁰⁾により、CA と VCR との併用はそれぞれ単独で使用した場合よりさらに効果的に S-phase synchronization が認められていること、Glurkes-

bergら²¹⁾は、VCRを含む多剤併用療法によりANLLに対し高い寛解率をあげていることなどであり、これらVCRに関する報告は、今回の5剤併用の妥当性を示すものであろう。

今回著者は、5剤併用療法を初回導入失敗例、再発例のいわゆる難治性白血病に対し試み45%の完全寛解を得、そのうち特にANLLに対し50%と高率の完全寛解が得られた。この成績は、従来のNCSを中心とした4剤併用療法³⁴⁾の再寛解導入率がANLLに対し35%であったのに比較し評価し得る成績と思われる。さらに本療法がNCDPおよびDCMPをすでに使用した症例に対しても67%の完全寛解をもたらしたことは注目されるべきであり、今後難治性白血病の治療法の一つとして試みられるべきプロトコールと考えられる。

今回、著者はL.I.を用いてのsynchronizationの検討を行っているため、S-phase partial synchronizationがcell kill effectにどの程度関与したかを直接評価することはできないが、本療法施行前にすでに5剤をすべて使用していた症例5例中3例に完全寛解を得たこと、又一般に再発時には、白血病のL.I.の上昇が認められ^{29),34)}初回導入時よりsynchronizationが誘起されやすい状態にあると考えられていることなどより、ある程度のsynchronizationの効果もあったのではないかと推定される。

さて本邦におけるS-phase synchronizationの試みとしては、古沢ら³⁵⁾、月本ら³⁶⁾のCAを用いたsynchronizationの成績、又山口ら³⁷⁾のNew DCVP、吉川ら³⁸⁾のNeo DCMPにその概念がとり入れられ、ANLLに対する臨床成績が報告されている。しかしいずれも満足すべき成績は得られていない。その理由として、一般にsynchronizationの程度は、個々の細胞のgeneration timeのばらつきが小さいほど大きく、in vitroで株化された白血病細胞、実験腫瘍などでは著効が認められても、実際に白血病治療に応用した場合、正常造血細胞への影響がより強くあらわれ、骨髄抑制の程度がより高度になり治療効果が相殺されることがあげられている。今回報告した5剤併用療法においても、治療後の骨髄有核細胞数、末梢血白血球数、血小板数の

最低値は、中央値でそれぞれ7.500/cmm, 600/cmm, 24,000/cmmと強い減少を示し、正常骨髄細胞へのsynchronizationの可能性も推定された。このため本療法の施行にあたっては、顆粒球輸血、血小板輸血を含めた十分な補助療法の行いうる体制が必要であると思われる。

本療法の副作用として、軽度の胃腸障害、脱毛、手指のしびれ感、Cyclo-c投与例に耳下腺痛が認められたが、可逆性であり、耐え得る範囲内のものであった。肝機能障害は5例に認められ、うち4例はGOT, GPTが軽度上昇したのみで可逆性であったが、1例においては激症肝炎に移行し死亡した。肝機能障害例では、すべて輸血歴があり、かつ又前治療の影響も否定できず本療法のみによるとは考えられないが、その施行にあたっては十分な注意が必要であろう。

今回一部症例では、CAのかわりにCyclo-cを用いたが、Cyclo-cはCA類縁物質で、^{22),39)}CAが人体内で容易にdeaminationをうけ活性を失なうのに比し、deaminationをうけない特徴があり⁴⁰⁾、CA無効例に対しても有効であるという成績も報告されている⁴¹⁾。今回ANLLの初回導入失敗例4例、ALLの初回導入失敗例の1例の5例に対してNCyclo-cDVPを施行した。その結果ANLLの3例に完全寛解を得、それらの症例はCAを含めた4剤併用療法に無効の症例であった。しかし今回は少数例であるためCyclo-cの評価を含め、NCyclo-c DVPとN-CDVPとの比較検討は今後症例を積み検討されるべき問題と思われる。

以上、成人急性白血病、特に初回寛解導入失敗例、再発例など難治性急性白血病症例に対し5剤併用療法を施行し、寛解率45%、特にANLLに対し50%と高い寛解率を得ることができたが、これら難治性急性白血病症例の臨床管理は生存期間の延長を目的とした治療効果の向上に不可欠な問題であり、今後寛解導入療法として評価し得る治療法と思われる。

結 語

成人急性白血病に対する化学療法の治療効果増強をはかる目的で、NCDVPおよびNCyclo-cDVPによる5剤併用療法の効果を難治療例を

中心として検討した。対象は20例(再発例12例, 初回導入失敗例8例)であり, その病型は ANLL 14例, ALL 6例である。投与スケジュールは, NCDVPでは, NCS 1,400 u/m²/日を第3日より第6日まで点滴静注, CA 40~80 mg/m²/日を第1日より第6日まで点滴静注, DM 20~25 mg/m²/日を第3日と第5日に静注, VCR 1.4 mg/m²/日を第2日に静注, Pred 20~40 mg/m²/日を第1日より第6日まで経口ないし点滴静注とし, 1コース6日とした。NCyclo-c DVPでは, CAのかわりに Cyclo-c 300 mg/m²/日を第1日より第6日まで点滴静注した。7~10日の休薬期間の後2コース目を開始した。その結果下記の成績を得た。

- 1) 20例中9例(45%)に完全寛解を得, 1例(5%)に部分寛解を得た。病型別では, ANLL 14例中7例(50%)に, ALL 6例中2例(33%)に完全寛解を得た。寛解期間は2~38週(中央値6週)であった。
- 2) 寛解導入にともなう末梢血白血球数, 好中球数, 血小板数の最低値は, それぞれ中央値

で, 600/cmm, 200/cmm, 24,000/cmm であり, 最低値までの到達日数はそれぞれ12日, 11日, 13日であった。骨髓有核細胞数の最低値は中央値で7,800/cmmで, 最低値までの到達日数は10日であった。

- 3) 副作用としては, 全身倦怠感, 胃腸障害の他に, 脱毛8例, 手指のしびれ感1例, 耳下腺痛4例, 肝機能障害5例を認めた。

以上より5剤併用療法は難治性急性白血病に対する寛解導入療法として, 評価し得る有効な多剤併用療法と思われる。

尚, 本論文の要旨は第15回日本癌治療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, なら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., Haurani, 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, 1969.
3. Clarkson, B.D., Dowling, M.D., Gee, T.S., Cunningham, I.B. and Burchenal, J.H.: Treatment of acute leukemia in adults. *Cancer* **36**, 775-795, 1975.
4. Holland, J.F., Glidewell, O., Ellison, R.R., Corey, R.W., Schwartz, T., Wallace, H.J., Hoagland, H.C., Wiernik, P., Rai, K., Bekesi, J.G. and Cuttner, J.: Acute myelocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.* **136**, 1377-1381, 1976.
5. 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.
6. 宇塚善郎, 梁盛 強: 成人急性白血病的寛解導入と維持 DCMP protocol について. *癌と化学療法* **2**, 198-208, 1975.
7. Ishida, N., Miyazaki, K., Kumagai, K. and Rikimaru, M.: Neocarzinostatin, An antitumor antibiotic

- of high molecular weight. *J. Antibiot (Tokyo) Ser. A*, **18**, 68-76, 1965.
8. 石田名香雄, 能谷勝男: 新しい制癌制抗生物質 “ネオカルチノスタチン”. *医学のあゆみ*, **57**, 815-816, 1966.
 9. 平木 潔, 喜多嶋康一, 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.
 10. 喜多嶋康一, 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: Neocarzinostatin を中心とせる急性白血病の多剤併用療法. *癌と化学療法*, **2**, 223-229, 1975.
 11. 喜多嶋康一: 新抗白血病剤の臨床評価. Neocarzinostatin, *Acta Haematol. Jpn.* **37**, 767-772, 1974.
 12. 喜多嶋康一, 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. *基礎と臨床* **9**, 1869-1871, 1975.
 13. 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.
 14. 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. *岡山医学会雑誌* **89**, 701-710, 1977.
 15. Sartorelli, A.C. and Creasey, W.A.: XII-8. Combination Chemotherapy. In *Cancer Medicine*, ed. J.F. Holland, and E. Frei, III, Lea and Febiger, Philadelphia, pp 707-717, 1973.
 16. Lamkin, B.C., Nagao, T. and Mauer, A.M.: Synchronization and recruitment in acute leukemia. *J. Clin. Invest.* **50**, 2204-2214. 1971.
 17. Lamkin, B.C., McWilliams, N.B. and Mauer, A.M.: Cell kinetics and chemotherapy in acute Leukemia. *Semin. Hematol.* **9**, 211-223, 1972.
 18. Klein, H.O. and Lennartz, K.J.: Chemotherapy after synchronization of tumor cells. *Semin. Hematol.* **11**, 203-227, 1974.
 19. Cutts, J.H.: The effects of vincalukoblastine on dividing cells *in vivo*. *Cancer Res.* **21**, 168-172, 1961.
 20. Johson, I.S., Wright, H.F., Svoboda, G.H. and Vlantis, J.: Antitumor principles derived from vinca rosea linn. I. Vincalukoblastine and Leurosine. *Cancer Res.* **20**, 1016-1022, 1960.
 21. Glucksberg, H., Buckner, C.D., Fefer, A., DeMarsh, Q., Coleman, D., Dobrow, R.B., Huft, J., Kjobech, C., Hill, A.S., Diftman, W., Neiman, P.E., Cheever, M.A., Einstein, A.B. and Thomas, E.D.: Combination chemotherapy for acute nonlymphoblastic leukemia in adults. *Cancer Chemother. Rep.* **59**, 1131-1137, 1975.
 22. 樽谷和男: 新しい癌化学療法物質サイクロシチジン. *医学のあゆみ* **80**, 795-798, 1972.
 23. 木村嬉代二: 白血病の化学療法に関する二, 三の所見について. *癌*, **48**, 496-498, 1957.
 24. 喜多嶋康一, 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 leukopheresis 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**, 541-549, 1977.
 25. Skipper, H.E., Schabel, F.M. and Wilcox, W.S.: Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criterial and kinetis associated with “curability” of experimental leukemia. *Cancer Chemother. Res.* **35**, 1-111, 1964.
 26. 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—(協坂行一編集) 化学評論社, 東京*, pp 235-256, 1976.
 27. Whitecar, J.P.Jr., Bodey, G.P., Freireich, E.J., McCredie, K.B., and Hart, J.S.: Cyclophosphamide (NSC-26271), vincristin (NSC-67574), cytosine arabinoside (NSC-63878), and prednisone (NSC-10023) (COAP)

- combination chemotherapy for acute leukemia in adults. *Cancer chemother. Rep.* **56**, 543-550, 1972.
28. Lampkin, B.C., Nagao, T. and Mauer, A.M.: Drug effect in acute leukemia. *J. Clin. Invest.* **48**, 1124-1130, 1969.
 29. 茂木正毅：急性白血病細胞の増殖動態。殊に $^3\text{H-TdR}$ 標識率と DNA 合成時間に関する研究。白血会誌, **40**, 284-292, 1977.
 30. Silvestrini, R., DiMarco, A. and Dosdia, T.: Interference of daunomycin with metabolic events of the cell cycle in synchronized cultures of rat fibroblast. *Cancer Res.* **30**, 966-973, 1970.
 31. Brurke, P.T. and Owens, A.H. Jr.: Attempted recruitment of leukemic myeloblasts to proliferative activity by sequential treatment. *Cancer* **28**, 830-831, 1971.
 32. Lampkin, B.C., McWilliams, N.B., Mauer, A.M., Flessa, H.C., Hake, D.A. and Fisher, V: Manipulation of the mitotic cycle in the treatment of acute myelogenous leukemia. *Br. J. Haematol.* **32**, 29-40, 1976.
 33. Edelstein, M., Vietti, T. and Valeriote, F.: Schedule-dependent synergism for the combination of 1- β -D arabinofuranosyl cytosine and daunorubicin. *Cancer Res.* **34**, 293-297, 1974.
 34. 長尾忠実, 上村致信, 野崎宏幸, 高橋安彦, 新谷憲治, 内藤徳郎, 中西紀男, 陳 博明, 土岐博信, 林久智, 高橋 功, 喜多嶋康一: Neocarzinostatin を中心とする多剤併用療法による急性白血病の再寛解導入。臨床血液, **7**, 838-843, 1976.
 35. 古沢新平, 足立山夫, 野村武夫, 小宮正文: 成人急性白血病の細胞回転に及ぼす Cytosine arabinoside の影響—臨床効果と関連して—。臨床血液, **13**, 943-950, 1972.
 36. 月本一郎, 豊坂比沙子, 田代安司, 長尾 大: 小児急性白血病の細胞回転に対する Cytosine arabinoside および Daunomycin の影響。臨床血液, **14**, 762-768, 1973.
 37. 山口博志, 上平 憲, 朝長 優, 松永マサ子, 武藤一己, 貞森直樹, 名切 彬, 北村 勉, 朝長万左男, 古瀬庸之, 玉利久二男, 川本幹夫, 富安孝則, 木下研一, 野中美紀, 岡部信和, 井上 晃, 市丸道人: 寛解導入療法としての DCVP 療法, New DCVP 療法について。癌と化学療法, **2**, 215-222, 1975.
 38. 吉川治哉, 今井邦之, 大野竜三, 神谷禍忠, 西脇 洋, 石黒順造, 上田龍三, 竹山英夫, 若山喜久子, 横暮省三, 緒方完治, 小林政英, 山田一正, 植谷忠昭: 急性白血病における Neo-DCMP 療法。臨床血液, **16**, 305-312, 1975.
 39. Hoshi, A., Yoshida, M., Kanzawa, F., Kuretani, K., Kanai, T. and Ishino, M.: Specific inhibition of DNA synthesis by cycloctidine. *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 2286-2287, 1972.
 40. Hoshi, A., Kanzawa, F., Kuretani, K., Saneyoshi, M. and Arai, Y.: 2,2'-O-Cycloctidine and autitumor cytidine analog resistant to cytidine deaminase. *Gann* **62**, 145-146, 1971.
 41. 正岡 徹, 長谷川義尚, 巽 典之, 中村博行, 吉武淳介, 千田信行, 上田幸夫, 三宅宗隆: 2,2'-Anhydro-1- β -D-arabinofuranosylcytosine hydrochloride (Cycloctidine) による急性白血病の治療。臨床血液, **14**, 877-881, 1973.

Induction chemotherapy for acute leukemia
Part 2. Clinical trial of 5 drug combination chemotherapy
(NCDVP, NCyclo-cDVP) for treatment of refractory acute leukemia
Masaaki TOKIOKA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. I. Kimura)

In this study, the clinical effectiveness of 5 drugs as combination chemotherapy, NCDVP (N:neocarzinostatin C:cytosine arabinoside D:daunorubicin V:vincristine P:prednisolone) and NCyclo-cDVP (Cyclo-c:cycloctidine), for refractory acute leukemia was evaluated. Twenty patients (12 patients relapsed and 8 patients with the first induction failure) were entered in this study; 14 patients with acute non-lymphocytic leukemia (ANLL) and 6 patients with acute lymphocytic leukemia (ALL). Their ages ranged from 15 y.o. to 73 y.o. (median:39 y.o.) and the ratio of males to females was 15 to 5. Doses and administration methods were: N, 1,400u/m²/day, was administered by i.v. drip on day 3, 4, 5 and 6 and C, 40-80mg/m²/day, was administered by i.v. drip from day 1 to day 6. D, 20-25mg/m²/day, was administered by i.v. bolus on day 3 and 5 and V, 1.4mg/m²/day, i.v. bolus on day 2. P, 20-40mg/m²/day, was administered by i.v. drip or p.o. from day 1 to day 6. The treatment was repeated with at least a 7 days resting period. All patients were adequately treated and 9 of them, 45%, obtained complete remission (CR). One patient showed partial remission. On the basis of types of leukemia, 7 of 14 patients with ANLL, 50%, and 2 of 6 patients with ALL, 33%, achieved CR. In order to obtain CR, one or 2 courses of the treatment were required (median: 1.4 courses) and the duration of CR ranged from 2 to 38 weeks (median:6 weeks). In peripheral blood, the nadir of white blood cell counts, neutrophils and thrombocytes was 600/cmm, 200/cmm and 24,000/cmm, respectively and the number of days to this nadir was 12 days for white blood cell counts, 11 days for neutrophils and 13 days for thrombocytes. The nadir of bone marrow nucleated cell counts was 7,800/cmm and the number of days to nadir was 10 days. As toxic manifestations, digestive side effects were marked, but were tolerable. Eight patients showed alopecia and 4 patients complained of pain in the parotid gland. One patient complained of a sense of numbness in the fingers. Toxic effects on liver function were recognized in 5 patients, one of whom died of fulminant hepatitis.

The treatment of refractory acute leukemia is one of the major problems in the clinical management of leukemia. The results of the 5 drug combination chemotherapy presented here suggests its effectiveness in refractory acute leukemia in man.