

急性白血病寛解導入療法に関する研究

第 1 編

難治性成人急性非リンパ性白血病に対する aclarubicin, cytosine arabinoside 併用療法効果

岡山大学医学部第 2 内科教室 (主任: 木村郁郎教授)

原 雅 道

(昭和 61 年 1 月 25 日受稿)

Key words: 急性白血病寛解導入療法,
aclarubicin, cytosine arabinoside

緒 言

近年, 成人急性白血病における治療成績の進歩は著しく, 完全寛解 (CR) 率の上昇, 生存期間の延長をもたらし, 今や成人急性白血病も治癒しうる疾患としての位置づけがなされつつあるが, その背景に新抗白血病剤の精力的な開発と臨床導入, また Skipper らの "Total cell kill of leukemic cells" の理念¹⁾を基盤とした多剤併用療法の考案, 宇塚らの DCMP 2 段療法²⁾にみられる投与スケジュールの改良, late intensification あるいは early intensification といった化学療法理念の変遷と確立, さらに顆粒球輸注, 血小板輸注など補助療法の進歩があることは言うまでもない。急性白血病の化学療法は methotrexate (MTX), 6-mercaptopurine (6-MP), prednisolone (Pred.) の臨床導入に端を発し, さらに cytosine arabinoside (ara-C), daunorubicin (DNR), doxorubicin (DXR), l-asparaginase (l-asp), neocarzinostatin (NCS) といったより効果的な薬剤が臨床に供され, これら薬剤を併用した多剤併用療法²⁾⁻⁵⁾がその治療において評価され現在に至っている。

さて, Aclarubicin (ACR) (図 1) は 1973 年梅沢らにより *Streptomyces galilaeus* MA144-M1 の培養液から抽出, 精製された Anthracycline 系の抗腫瘍性抗生物質で, 化学構造的には DNR, DXR と基本的に類似するが, aklavinon に

rhodsamine, 2-deoxyfucose および L-cinerulose の 3 個の糖をもつ点が異なっており, L1210 白血病, P388 白血病をはじめ幅広い抗腫瘍スペクトラムを示す点, DNA 合成阻害に要するよりも低濃度で RNA 合成を阻害する点, さらに DNR, DXR に比し低心毒性である点など, 開発初期よりその臨床応用が注目されてきた^{6), 7)}。すでに周知の如く新抗白血病剤の臨床導入は前臨床試験による抗腫瘍性と毒性の検討から臨床症例を対象とした maximum tolerance dose (MTD), dose limiting factor (DLF) の検討, 至適投与量と投与スケジュールの検討, 既存の抗白血病剤との比較試験さらにその薬剤の特性にもとづく併用薬剤の選択などいくつかの段階を経てなされてゆくが, ACR の臨床評価はまずその化学構造

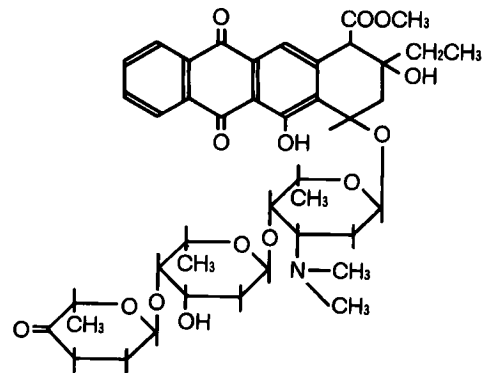


図 1. Aclarubicin

あるいは作用機序の類似性から同じ Anthracycline 系薬剤で現在最も有用とされる DNR との比較試験において明確になされる必要がある。しかるに現在までこの点に関し治療背景を考慮した体系的報告はみられない。本研究において著者は急性白血病寛解導入における本剤の臨床評価を DNR との比較において明確にせんとしたが、まず本編では ACR の in vitro 殺細胞様式を考慮した 2 つの治療 Regimen を作成し、初回導入不能例、再燃例など難治性急性非リンパ性白血病 (ANLL) に対する臨床効果を検討するとともに、これまで同様症例を対象として行ってきた NCDVP [neocarzinostatin (NCS), cytosine arabinoside (ara-C), daunorubicin (DNR), vincristine (VCR), prednisolone

(Pred.)] 療法と併せ比較したので報告する。

研究対象ならびに研究方法

対象症例：昭和54年10月より昭和56年10月までに岡山大学第2内科および関連病院で入院治療を行った初回寛解導入不能 ANLL 5 例、並びに再発 ANLL 11 例の計 16 例を対象とした。病型別では急性骨髄性白血病 (AML) 15 例、急性骨髄単球性白血病 (AMMoL) 1 例であり、急性前骨髄球性白血病 (APL) はその病像並びに治療法の特殊性から今回の対象症例から除外した。対象症例の男女比は 9 : 7、年齢分布は 16~72 才 (中央値 47 才) で、これら症例は入院時封筒法にて Regimen (1), (2) に割付けが行われたものである。Regimen (1), (2) にて治療された症例の臨床的背景は表 1, 2 に示すごとくで年齢構成に若干の差を認める以外特に差は認められていない。尚、NCDVP 療法の対象症例は昭和 51 年 4 月より 53 年 7 月までに治療を行った初回導入不能 ANLL 2 例、再発 ANLL 8 例の計 10 例で、病型別では AML 9 例、急性単球性白血病 (AMoL) 1 例であり、男女比は

表 1. 対象症例(1)

	Regimen(1)	Regimen(2)	Total
No. of Case	10	6	16
Age distribution (y/o)	23-51(30)	16-72(55)	16-72(47)
Sex distribution (M:F)	6:4	3:3	9:7
Type of Leukemia			
AML	9	6	15
AMMoL	1	0	1

表 2. 対象症例(2)

Case No.	Name	Age	Sex	Type of Leukemia	Previous Treatment
1.	A.N.	27	M	AML*	DCMP 2 step
2.	Y.O.	26	M	AML*	NCDP, Ex, M
3.	T.K.	47	F	AML*	NCMP 2 step, DCMP, NCDP
4.	M.K.	49	F	AML*	DCMP 2 step, DCMP
5.	M.Y.	30	F	AML*	NCMP 2 step, DCMP, AcCMP
6.	R.T.	27	M	AML*	DCMP 2 step, NCMP, DCP, AcCP
7.	S.F.	47	M	AMMoL**	BHAC-DMP
8.	T.S.	23	F	AML*	NCMP 2 step, DCMP, NCDVP, Ad-BHAC-P, MExP
9.	T.K.	51	M	AML*	BHAC-DMP, DCMP, NCMP, AcCMP, BHAC-NMP
10.	O.K.	30	M	AML*	DCMP, NCP, DCVP, NCV, DVP
11.	Y.N.	53	M	AML*	BHAC-DMP, DCP
12.	F.O.	57	F	AML**	DCP
13.	Y.K.	60	M	AML*	BHAC-DP
14.	K.S.	16	F	AML**	DCP, N-BHAC, BHAC-NVP
15.	I.K.	50	M	AML**	DCP
16.	I.O.	72	F	AML**	BHAC-DP

*Relapse Case **Induction Failure Case

D: Daunorubicin, C: Cytosine arabinoside, M: 6-MP, P: Prednisolone
 N: Neocarzinostatin, Ex: Cyclophosphamide, Ac: Aclarubicin
 BHAC: Behenoyl ara-C, V: Vincristine, Ad: Adriamycin

7:3, 年齢分布は12~73才(中央値43才)である。

化学療法スケジュール:再寛解導入に用いたACR, ara-C併用療法は表3に示すごとくRegimen(1)では原則的にACR45mg/m²をday1, 2, 3の3日間連日静注し, ara-Cは80mg/m²をday1~7の7日間, 12時間毎2分割の点滴静注を行い1コースとした。一方Regimen(2)では同量のACRを12時間毎の2分割点滴静注法(糖質電解液200mlに溶解し1時間で点滴静注)に変更し, day1, 2, 3と3日間連日投与し, ara-CはRegimen(1)と同様の投与方式で連続7日間投与し1コースとした。休薬期間は7~14日間とし, M₁ marrowに達した場合はACR, ara-Cを各Regimenの投与量, 投与方法で各々3日間, 5日間投与する地固め療法を施行し, M₁ marrowに到達しない場合は骨髓有核細胞数(NCC)により薬剤量, 投与日数を調節し2コース目を実施した。尚CRに導入された症例に対しては強化療法として地固め療法と同じ治療を原則として4週間隔で施行した。NCDVP療法における各薬剤の投与量, 投与スケジュールは表4に示すごとくで, M₁ marrowに達した症例に対しては寛解導入療法と同様の方法で地固め療法を2コース行い, 維持療法は原則としてara-C 60mg/m²筋注週1回, 6-MP 60mg/m²経口連日

の方法を行った。

効果判定:木村の寛解基準⁸⁾に従い, CRの判定には骨髓内白血病細胞5%以下を必須条件とした。尚1コースを終了し得た症例を効果判定の対象とし, 2コースにてCRに到達しない症例は導入失敗例とし他の治療法に変更した。

補助療法:併発感染症に対しては, cephem剤, penicillin剤, aminoglycoside剤の3剤併用療法を原則的に施行し, 症例によっては顆粒球輸注を併用した。また貧血, 出血傾向に対しては適宜濃厚赤血球, 血小板輸血を行い, 薬剤投与に際しての消化器症状に対してはmetoclopramide, prochlorperazineの投与を行った。

研究成績

第1節 ACR, ara-C併用療法の検討

第1項 治療効果

難治性ANLL 16症例に対する治療成績は表5に示すごとくで, 16例中8例, 50%にCRが得られた。寛解に要した治療コース数は表6に示すごとくで平均1.6コース, CR到達に要した日数は20~55日(中央値40日), CRに要したACR, ara-Cの総量はそれぞれ中央値で300mg, 915mg, CR症例の寛解持続期間は2~13ヵ月(中央値9.3ヵ月), 本療法開始からの生存期間は9~41.3ヵ月(中央値19.6ヵ月), 非寛解(NR)例を合わせた全症例の生存期間は1~41.3ヵ月(中央値13.5ヵ月)であった。尚Regimen(1), (2)の比較ではRegimen(1)で10例中7例, 70%にCRが得られたのに対し, Regimen(2)では6例中1例, 16.6%と前者に高い寛解率が得られた。

第2項 血液学的変動

末梢白血球数, 血小板数, NCCの変動について検討したがその結果は表7に示すごとくで, Regimen(1), (2)を一括した全症例の末梢白血球数の変動は治療前値800~66,400/cmm(中央値3,400/cmm), 最低値160~6,100/cmm(中央値550/cmm), 最低

表3. 治療スケジュール(ACR+ara-C療法)

Regimen(1)			
Aclarubicin	(ACR)	45mg/m ² /day	iv push day1 to 3
Cytosine arabinoside	(ara-C)	80mg/m ² /day	iv drip day1 to 7 (q.12hours)
Regimen(2)			
Aclarubicin	(ACR)	45mg/m ² /day	iv drip day1 to 3 (q.12hours)
Cytosine arabinoside	(ara-C)	80mg/m ² /day	iv drip day1 to 7 (q.12hours)

表4. 治療スケジュール(NCDVP療法)

Neocarzinostatin	(NCS)	1,400u/m ² /day	iv drip	day3 to day6
Cytosine arabinoside	(ara-C)	40-80mg/m ² /day	iv drip	day1 to day6
Daunorubicin	(DNR)	20-25mg/m ² /day	iv push	day3, day5
Vincristine	(VCR)	1.4mg/m ² /day	iv push	day2
Prednisolone	(Pred)	20-40mg/m ² /day	iv or po	day1 to day6

値までの日数9~23日(中央値15日),血小板数ではそれぞれ13,000~254,000/cmm(中央値94,000/cmm),2,000~44,000/cmm(中央値12,000/cmm),5~18日(中央値14日),NCCでは13,900~430,000/cmm(中央値80,800/cmm),3,000~22,000/cmm(中央値7,200/

cmm),8~28日(中央値13日)であった。またRegimen別に検討するとCR例, NR例を含めRegimen(1)における末梢白血球数の治療前値,最低値,最低値までの日数は各々中央値で3,600/cmm,450/cmm,14日以下血小板数は98,000/cmm,12,600/cmm,14日,NCC80,800/cmm,6,000/cmm,13日,Regimen(2)では末梢白血球数3,000/cmm,600/cmm,16日,血小板数68,000/cmm,10,000/cmm,14日,NCC90,000/cmm,7,800/cmm,14日と両群間に有意の差は認められなかった。ただCR例とNR例との比較では,CR例で末梢白血球数の治療前値は中央値で3,100/cmm,最低値は600/cmm,最低値到達までの日数は15日,以下血小板数では98,000/cmm,12,000/cmm,15日,NCCでは83,000/cmm,7,000/cmm,14日,NR例で末梢白血球数3,600/cmm,395/cmm,15日,血小板数82,000/cmm,12,000/cmm,13日,NCC56,000/cmm,7,400/cmm,11日と前者により強い cytoreduction

表5. 治療成績

	Regimen(1)	Regimen(2)	Total
Total No.	10	6	16
Adequate Trials	10	6	16
Complete Remission	7	1	8
Complete Remission Rate	70.0%	16.6%	50.0%

表6. 寛解症例における臨床事項

寛解到達日数	(日)	22-55	(40)
治療コース数	(コース)	1-2	*(1.6)
ACR総量	(mg)	180-420	(300)
ara-C総量	(mg)	400-1,560	(915)
寛解期間	(月)	2-13	(9.3)
生存期間(寛解症例)	(月)	9-41.3	(19.6)

()中央値 *()平均値

表7. 血液学的変動: Regimen(1) vs Regimen(2)

	Before	After	Nadir	Days to Nadir
Regimen(1)				
WBC (/cmm)	2,100-66,400 (3,600)	160-6,200 (2,000)	160-6,100 (450)	9-18 days (14 days)
Thr. (/cmm)	75,000-254,000 (98,000)	15,000-126,000 (51,500)	2,000-44,000 (12,600)	5-18 days (14 days)
NCC (/cmm)	41,000-260,000 (80,800)	3,000-189,000 (22,000)	3,000-22,000 (6,000)	9-18 days (13 days)
Regimen(2)				
WBC (/cmm)	800-48,200 (3,000)	700-2,300 (1,900)	380-1,600 (600)	13-23 days (16 days)
Thr. (/cmm)	13,000-219,000 (68,000)	13,000-363,000 (55,000)	4,000-73,000 (10,000)	11-18 days (14 days)
NCC (/cmm)	13,000-207,000 (90,000)	7,200-145,000 (9,700)	6,400-12,000 (7,800)	8-28 days (14 days)

血液学的変動: Responder vs Non-responder

	Before	After	Nadir	Days to Nadir
Responder				
WBC (/cmm)	2,100-20,400 (3,100)	700-6,200 (2,000)	400-6,100 (600)	11-23 days (15 days)
Thr. (/cmm)	53,000-206,000 (98,000)	15,000-126,000 (31,000)	2,000-24,000 (12,600)	7-18 days (15 days)
NCC (/cmm)	38,500-430,000 (83,000)	6,000-189,000 (26,000)	6,000-12,000 (7,000)	11-28 days (14 days)
Non-responder				
WBC (/cmm)	800-66,400 (3,600)	160-6,340 (2,000)	160-1,600 (395)	9-18 days (15 days)
Thr. (/cmm)	13,000-254,000 (82,000)	13,000-363,000 (68,000)	4,000-73,000 (12,000)	5-15 days (13 days)
NCC (/cmm)	13,000-207,000 (56,000)	3,000-35,000 (8,600)	3,000-22,000 (7,400)	8-20 days (11 days)

が認められた。

第3項 副作用ならびに合併症
副作用および合併症は表8, 9に示すごとくで、まず副作用についてみると16例中悪心、嘔吐などの消化器症状が14例、87.5%に認められ、その他頻脈、脱毛、肝機能障害、頭痛がそれぞれ1例に認められた。Regimen別の検討では悪心、嘔吐などの消化器症状がRegimen(1)で全例に認められたのに対し、Regimen(2)では6例中4例、66.1%と低い傾向にあった。また合併症の検討では感染症が16例中15例、93.7%に認められ、病巣の明らかな感染症としては肺炎2例、咽頭炎5例(31.2%)、敗血症1例、帯状疱疹1例であり、残り6例(37.5%)では明らかな病巣が不明であった。Regimen別ではRegimen(1)で病巣不明の感染症が10例中5例(50%)と多かったのに比し、Regimen(2)では咽頭炎が最も多く6例中3例(50%)に認められた。また出血傾向の合併が16例中8例(50%)に認められたが、消化管出血、脳出血といったmajor bleedingは認められなかった。Regimen別の検討では特に差は認められなかった。

第2節 ACR+ara-C療法(Regimen(1))とNCDVP療法との比較検討

第1項 臨床効果

治療成績は表10に示すごとくでNCDVP療法(N)群では10例中5例、50%、ACR+ara-C療法(AC)群では10例中7例、70%にCRを得た。CR到達までに要した日数はN群、AC群でそれぞれ25日、39日と前者では比較的早期にCRに到達する傾向にあった。尚CR持続期間、生存期間は図2, 3に示すごとくで、まずCR持続期間はN群で1.5~9.5ヵ月(中央値2.4ヵ

表8. 副作用

	Regimen(1)	Regimen(2)	Total
Nausea, Vomiting	10/10(100%)	4/6(66.6%)	14/16(87.5%)
Headache	0/10	1/6(16.6%)	1/16(6.25%)
Cardiotoxicity	0/10	1/6(16.6%)	1/16(6.25%)
Hair Loss	0/10	1/6(16.6%)	1/16(6.25%)
Elevation of Serum Transaminase	0/10	1/6(16.6%)	1/16(6.25%)
Vascular pain	0/10	0/6	0/16

表9. 合併症

	Regimen(1)	Regimen(2)	Total
1. Infection			
FUO	5/10(50%)	1/6(16.6%)	6/16(37.5%)
Pharyngitis	2/10(20%)	3/6(50%)	5/16(31.2%)
Pneumonia	2/10(20%)	0/6	2/16(12.5%)
Sepsis	0/10	1/6(16.6%)	1/16(6.25%)
Herpes zoster	0/10	1/6(16.6%)	1/16(6.25%)
2. Bleeding			
Petechiae	5/10(50%)	2/6(33.3%)	7/16(43.7%)
Nasal bleeding	2/10(20%)	0/6	2/16(12.5%)
Gingival bleeding	1/10(10%)	0/6	1/16(6.25%)

表10. 治療成績(NCDVP vs AC)

	NCDVP	AC	Total
Total No.	10	10	18
Adequate Trials	10	10	18
Complete Remission (CR)	5(50%)	7(70%)	11(61%)
Partial Remission (PR)	0	0	0
Failure	5	3	7

Days to CR: 10-43(25)days in NCDVP and 20-55(39)days in AC regimen

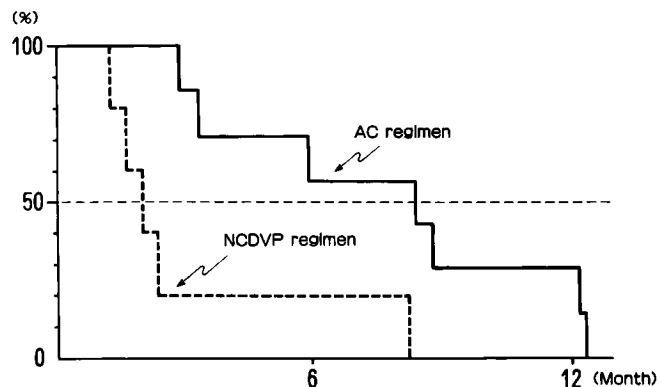


図2. 寛解期間

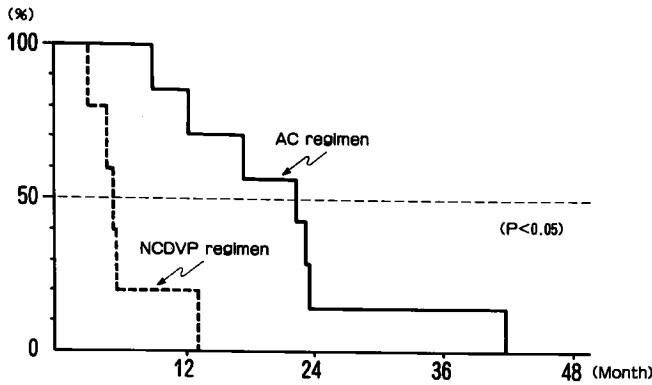


図3. 生存期間(寛解症例)

表11. 血液学的変動(NCDVP vs AC)

	NCDVP	AC
Peripheral Blood		
WBC count of Nadlr (/cmm)	100-2,500 (460)	160-6,100 (400)
Days to Nadlr (days)	8-19 (11)	11-18 (15)
Platelet count of Nadlr ($\times 10^4$ /cmm)	0.05-15.8 (0.8)	0.2-4.4 (1.3)
Days to Nadlr (days)	8-17 (13)	5-18 (14)
Bone Marrow		
NCC of Nadlr ($\times 10^4$ /cmm)	0.1-3.1 (1.14)	0.38-2.2 (0.65)
Days to Nadlr (days)	7-16 (10)	9-18 (13)

(): median

表12. 副作用ならびに合併症

Side Effect	NCDVP	AC	Complication	NCDVP	AC
Anorexia	8/10	10/10	Infection episode		
			Pharyngitis	0/10	2/10
Nausea, Vomiting	2/10	10/10	Tonsillitis	0/10	0/10
			Pneumonia	1/10	2/10
Hair Loss	6/10	0/10	Unknown	2/10	5/10
			Major bleeding episode		
Elevation of serum transaminase	3/10	0/10	GI bleeding	0/10	0/10
			Intracranial bleeding	1/10	0/10

月), AC群で2~13ヵ月(中央値9.3ヵ月)であり, AC群で長い傾向が認められた。また寛解症例の生存期間はNCDVP療法あるいはACR + ara-C療法開始からみると, N群で3.2~13.2ヵ月(中央値5.6ヵ月), AC群で9~41.3ヵ月(中央値19.6ヵ月)でありAC群で生存期間の有意($P < 0.05$)の延長が認められた。

第2項 血液学的変動

寛解症例における1コース終了後の末梢白血球数, 血小板数, NCCの最低値ならびに最低値

までの日数は表11に示すごとくで, まず白血球数の最低値を中央値で見るとN群, AC群でそれぞれ460/cmm, 400/cmm, 最低値までの日数はそれぞれ11日, 15日, 血小板数の最低値は 0.8×10^4 /cmm, 1.3×10^4 /cmm, 最低値までの日数は13日, 14日, NCCの最低値は 1.14×10^4 /cmm, 0.65×10^4 /cmm, 最低値までの日数は10日, 13日であり, NCCの最低値からみるとAC群において骨髓抑制が強い傾向にあった。

第3項 副作用ならびに合併症

N群ならびにAC群における副作用ならびに合併症は表12に示すごとくで, 副作用では悪心, 嘔吐などの消化器症状がN群で10例中2例に認められたのに比し, AC群では10例全例に出現し, N群より強い傾向が認められた。また脱毛はN群で10例中6例(60%)に認められたが, AC群では1例も認められなかった。一方合併症では感染症がN群で10例中3例に認められたのに比し, AC群では10例中9例に認められAC群に感染症合併が多く認められた。また脳内出血がN群で1例認められ, これは直接死因となるものであった。

考 察

近年成人急性白血病治療成績の向上は著しく, 寛解導入率の上昇はもちろん寛解期間, 生存期間の延長さらに5年以上の長期生存例も増加しつつある⁹⁾。しかしながら一方では初回寛解導入療法に抵抗性を示し, 白血病細胞の効果的減少が認められない症例や, CRに導入されたものの早期に再発する症例など, 薬剤耐性に起因した難治性症例との遭遇も稀ではない。

これら難治性症例の臨床管理は急性白血病の治療成績を向上させる上で必要不可欠な問題であり、その解決策として“抗癌剤+natural metabolites”による抗癌剤効果増強の試み¹⁰⁾、ara-C不活化酵素 cytidine deaminase に抵抗性を示す behenoyl ara-C (BH-AC) の臨床導入¹¹⁾、ara-Cによる synchronization therapy^{12), 13)}、High dose ara-C療法^{14), 15)}、High dose MTX with leucovorin rescue療法^{16), 17)}など、薬剤耐性の克服、新抗白血病剤の開発、薬剤投与量、投与スケジュールの検討といった多方面からのアプローチがなされている。

さてACRは1973年梅沢らにより streptomyces galilaeus MA 144-M1の培養液から発見された Anthracycline 系の抗腫瘍性抗生物質で、DNA合成阻害に要する $\frac{1}{10}$ 程度の低濃度でRNA合成を阻害し、細胞致死効果においてもDNR、DXRと異なる性質を示すこと、心毒性が少ないこと、DNRと必ずしも交叉耐性を示さないなどの特徴を有する薬剤である。ACRとDNR間の交叉耐性に関する報告では、ACRはDNR耐性L1210白血病マウスに対して活性を示さず、交叉耐性を認めるもののDNR耐性の腹水肝癌、AH41CおよびAH60Cラットに対しては治療効果を示す¹⁸⁾ことが報告されており、本剤はDNRとやや異なる抗腫瘍スペクトラムを有すると考えられる。すでに著者らは難治性急性白血病に対し本剤の単独投与を行った結果、33.3%のCR率を得ており、特にANLLに対しては42.8%のCR率を認めている¹⁹⁾が、この成績はDNRあるいはara-Cの単独効果が22%²⁰⁾、25%²¹⁾であることからして抗白血病剤としての高い評価を与えるとともに他剤との併用効果が強く期待されるものであろう。今回著者はACRのin vitro殺細胞様式から、本剤が低濃度および高濃度二相性の指数関数的殺細胞曲線⁷⁾を示し、低濃度ではS期にのみ、高濃度ではG₁Sとlate S+G₂に対して高感受性を示し直線的殺細胞効果を示す²²⁾ことから、ACR one shot静注法によるRegimen(1)と同量を12時間毎に2分割点滴静注するRegimen(2)を考案し、その臨床効果を難治性ANLLにおいて検討したわけであるが、まずRegimen(1)、(2)を一括すると16例中8例、50%にCRを

得、Regimen別検討ではRegimen(1)で10例中7例、70%、Regimen(2)で6例中1例、16.6%と前者に高い寛解率が認められ、ACR one shot静注法の有用性が示された。Regimen(1)、(2)の血液学的変化については両群間に有意の差は認められなかったが、pharmacokineticsの検討からACR 20mg点滴静注ではACRはすみやかに血中より消失し、活性代謝物MA 144-M1の血中濃度も10~20ng/mlと低いレベルで持続するが、ACR 64mg one shot静注時の血中濃度は投与10分後に200ng/mlを示し、その後急速に低下するものの活性代謝物MA 144-M1の血中濃度は20~30ng/mlのレベルで長時間持続することが報告²³⁾されており、one shot静注法により比較的高濃度に達したACRが、細胞回転からもより幅広い相に存在する白血病細胞に対し作用を発揮したのではないかと考えられる。また副作用の検討ではone shot静注法で悪心、嘔吐などの消化器症状が全例に認められはしたものの治療中止に至った症例はなく、その臨床応用を制限するものではなかった。小川らは²⁴⁾血液学的変化は別としてACRの副作用は投与量には相関しないとしているが、Rudolphらは²⁵⁾ACRの持続点滴法と間歇投与法とでは後者に消化器症状が多いと結論しており、著者の成績もそれを裏付けるものであろう。また心毒性に関してはRegimen(2)の1例に一過性の頻脈を経験した以外重篤なものは認めなかった。ハムスター、ラット、ウサギを用いたACRの急性、亜急性毒性試験では、DXRに対し本剤の急性障害は $\frac{1}{10}$ ~ $\frac{1}{15}$ 、亜急性障害は $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{10}$ とされており、心電図あるいは心筋組織の変化も休薬により回復する傾向が認められたと報告されている^{26)~30)}。今回対象とした症例はすでに前治療としてDNR(120~1,100mg)、ara-Cを用いた症例であるが、本剤は臨床的にDNRと交叉耐性を示さない点のみならず、今後比較的長期に亙る寛解強化療法の実行に際し、その低心毒性においても1つの評価が与えられるものと考えられる。

次にACR+ara-C療法〔Regimen(1)〕と従来急性白血病治療のsecond lineとして用いてきたNCDVP療法との比較検討を行ったが、CR率はAC群で70%、N群50%、CR持続期間はそれ

ぞれ中央値で9.3ヵ月, 2.4ヵ月, 寛解症例の生存期間はそれぞれ中央値で19.6ヵ月, 5.6ヵ月とAC群がN群に比較し優れた成績であった。NCDVP療法は前治療で使用されている薬剤を併用した治療法であるが, その意図するところはara-C, VCR先行によるpartial syhchronizationであり, 投与スケジュールの改良により難治性白血病に対して優れた寛解導入効果を得ている³¹⁾。しかしながらそのCR持続期間, 生存期間が短いのが欠点であり, CR後の地固め療法, 強化療法などにも問題はあつたものの薬剤の投与スケジュールのみの改良を中心とした寛解導入療法の限界を1つには示しているとも考えられ, 新抗白血病剤の積極的導入の必要性を示すものであろう。

以上急性白血病寛解導入剤としてのACRの評価をin vitro殺細胞様式を参考とした2つのRegimenを考案しara-Cとの併用において比較検討したが, 難治性ANLLに対するACR+ara-C療法のCR率は全体で50%, Regimen別ではACR one shot静注法によるRegimen(1)で70%, ACR 12時間毎の2分割点滴静注法によるRegimen(2)では16.6%と前者により高い有用性が示されると同時に, 本療法はこれまでSecond lineとして行ってきたNCDVP療法に比し, 寛解持続期間, 生存期間においても優れた成績を示すものであつた。近年急性白血病は治癒を指向した積極的な化学療法が試みられており, その対策の1つとして寛解早期に強力な化学療法を施行し, 残存せる白血病細胞を撲滅するearly intensificationが意図されている。すでに周知のごとく骨髓内白血病細胞は細胞増殖動態あるいは薬剤感受性をはじめとした生物学的特性からheterogenousな集団であり, 残存せる白血病細胞の撲滅に際してはこれら細胞集団の特殊性を考慮した薬剤選択が必要とされよう。また教室では初回寛解導入中の骨髓内白血病細胞減少動態——cell kill kinetics——を解析し, 白血病細胞減少速度, 減少停止までの日数, その時点での残存白血病細胞量を予測することにより導入効果の早期判定が可能であることを報告³²⁾しているが, 寛解導入不能が予測された症例に対しては当然早期に薬剤を変更した導入療法が必

要とされよう。今回の検討から著者はACR+ara-C併用療法, 特にRegimen(1)の難治性ANLLに対する高い有用性を明らかにしたが, このことは臨床的にDNRと交叉耐性を認めないことを示すものでもあり, 今後寛解早期のearly intensificationさらには寛解導入療法におけるalternative chemotherapyのRegimenとしてその効果が期待されるものと思われる。

結 語

Anthracycline系の新抗腫瘍性抗生物質であるACRの急性白血病における評価を行うことを目的とし, まずin vitro殺細胞様式を参考とした2つのregimenをara-Cとの併用で作成し, 本療法の難治性ANLLに対する臨床効果を検討すると同時に, これまで難治性ANLLに対して行ってきたNCDVP療法との比較検討を併せ行った。その結果

- (1) CR率はRegimen(1)で10例中7例, 70%, Regimen(2)で6例中1例, 16.6%とRegimen(1)すなわちACR 45mg/m²/d. one shot静注法に高いCR率を得た。
- (2) 血液学的変動について, 末梢白血球数, 血小板数, NCCをRegimen(1), (2)群で比較した結果, 両者に有意差は認められなかったが, Regimen(1)群で強いcytoreductionを示す傾向にあった。
- (3) ACR+ara-C併用群の寛解持続期間は2~13ヵ月(中央値9.3ヵ月), 生存期間は9~41.3ヵ月(中央値19.6ヵ月)であった。
- (4) 副作用についてはRegimen(1), (2)群を一括し, 悪心, 嘔吐など消化器症状が16例中14例, 87.5%に認められ, その他頻脈, 脱毛, 肝機能障害, 頭痛が各々1例に認められた。尚Regimen別検討では消化器症状がRegimen(1)で10例全例に認められたのに比し, Regimen(2)では6例中4例, 66.6%と低い傾向にあった。
- (5) ACR+ara-C療法〔Regimen(1)〕とNCDVP療法の臨床効果を寛解率, 寛解持続期間, 生存期間で比較検討すると, Regimen(1)群ではそれぞれ70%, 2~13ヵ月(中央値9.3ヵ月), 9~41.3ヵ月(中央値19.6ヵ月), NCDVP療法群では50%, 1.5~9.5ヵ月(中央値2.4ヵ

月), 3.2~13.2ヵ月(中央値5.6ヵ月)とACR + ara-C療法〔Regimen(1)〕で高い臨床効果が認められた。

以上の結果を得たが, ACR one shot静注 + ara-C併用療法はANLLの臨床管理において評価し得る治療法と考えられた。さらに本研究第2編においてDNR + ara-C併用療法の比較臨床試験を行うことによりその臨床評価を明確にしたい。

尚本論文の要旨は第22回ならびに第23回日本臨床血液学会総会(東京, 金沢)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高橋 功講師に深甚なる謝意を表します。

文 献

1. Skipper, H.E., Schabel, F.M. and Weilcox, W.S.: Experimental evaluation of potential antitumor agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "Curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother. Rep.* 35, 1-111, 1964.
2. Uzuka, Y., Liong, 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.
3. Clarkson, B.D., Dowling, M.D., Gee, T.S., Cunningham, J.B. and Burchenal, J.H.: Treatment of acute leukemia in adults. *Cancer* 36, 775-795, 1975.
4. Keating, M.J., Smith, T.L., Mccredie, K.B., Body, G.P., Hersh, E.M., Gutterman, J.U., Gehan, E. and Freireich, E.J.: A four year experience with anthracycline, cytosine arabinoside, vincristine and prednisone combination chemotherapy in 325 adults with acute leukemia. *Cancer* 47, 2779-2788, 1981.
5. 時岡正明: 急性白血病寛解導入療法に関する研究. 第1編 NCMP 2 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. 岡山医学会雑誌 93, 1-13, 1981.
6. Oki, T., Takeuchi, T., Oka, S. and Umezawa, H.: New anthracycline antibiotic aclacinomycin A: Experimental studies and correlations with clinical trials. *Recent Results Cancer Res.* 76, 21-39, 1980.
7. Hori, S., Shirai, M., Hirano, S., Oki, T., Inui, T., Tsukagoshi, S., Ishizuka, M., Takeuchi, T. and Umezawa, H.: Antitumor activity of new anthracycline antibiotics, aclacinomycin-A and its analogs, and their toxicity. *Gann* 68, 685-690, 1977.
8. 木村穰代二: 造血器腫瘍における化学療法の効果判定に関して. 癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発. サイエンスフォーラム pp.54-66, 1981.
9. 川島康平, 鈴木久三, 加藤幸男, 渡辺英二, 南 三郎, 名倉英一, 小椋美知則, 磯部健一, 山田一正, 水野正一, 青木国雄: 急性白血病長期生存例の経過, 予後に関する検討-第七次全国調査成績に基づいて-. 日血会誌 45, 579-585, 1982.
10. 木村郁郎, 高橋 功, 原 雅道, 大沼尚夫: 癌化学療法における効果増強. 1. in vitro培養株細胞における ara-C感受性差の解消と ara-C+uridine併用効果. 癌と化学療法 8, 173-179, 1981.
11. 山田一正: 急性骨髄性白血病の化学療法. 医学のあゆみ 128, 994-998, 1984.
12. Sartorelli, A.C. and Creasey, W.A.: XIII-7 Combination Chemotherapy. In *Cancer Medicine*, ed. J. F. Holland, and E. Frei. III. Lea and Febiger, Philadelphia, pp.720-730, 1982.
13. 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, 朝長万佐男,

- 古賀庸之, 玉利久二男, 川本幹夫, 富安孝則, 木下研一郎, 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.
14. Rudnick, S.A., Cadman, E.C., Capizzi, R.L., Skeel, R.T., Bertino, J.R. and McIntosh, S.: High dose cytosine arabinoside (HDARAC) in refractory acute leukemia. *Cancer* 44, 1189—1193, 1979.
 15. 依光聖一, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 原 雅道, 徳田幹夫: 急性白血病再発例に対する Cytosine arabinoside (ara-C) 大量療法. 臨床血液 25, 1941—1946, 1984.
 16. Frei, E. III.: Methotrexate revisited. *Med. Pediatr. Oncol.* 2, 227—241, 1976.
 17. 木村禮代他. (H-MTX-CF 療法共同研究班): 大量メソトレキセート, ロイコボリン救援療法の急性白血病および悪性リンパ腫に対する効果. 癌と化学療法 9, 421—432, 1982.
 18. Oki, T.: New anthracycline antibiotics. *Jpn. J. Antibiot.* 30(Suppl), 70—84, 1977.
 19. Takahashi, I., Hara, M., Adachi, T., Takaoka, K., Sakano, M., Lai, M., Kohi, F., Yorimitsu, S., Tokioka, M., Kitajima, K., Kimura, I. and Sanada, H.: Treatment of acute leukemia with aclacinomycin-A. *Acta Med. Okayama* 34, 349—354, 1980.
 20. 山田一正: 成人急性白血病的化学療法, 急性白血病的化学療法—基礎と臨床—. 科学評論社, 東京, pp. 123—138, 1980.
 21. 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.
 22. 宮本忠昭, 田辺政裕, 寺島東洋三: アクラシノマイシン-A の投与スケジュールの基礎的検討—細胞分裂周期に対する効果—. 癌と化学療法 8(Suppl), 187—191, 1981.
 23. アクラシノン概要 (山之内製薬) pp. 36—38.
 24. Ogawa, M., Inagaki, J., Horikoshi, N., Inoue, K., Chinen, T., Ueoka, H. and Nagura, E.: Clinical study of aclacinomycin A. *Cancer Theat. Rep.* 63, 931—934, 1979.
 25. Rudolph, A., Conis, R., Ginsberg, S., Poesz, B., Lauper, D., Farmen, R., Pittman, K. and Issell, B.: A phase I study of aclarubicin given by continuous 24 hour infusion with pharmacokinetics. *13th International Congress of Chemotherapy*, Vienna, 1983.
 26. 平野伸一, 堀 千之, 須永俊明: Aclacinomycin A の心臓毒性作用に関する研究. ハムスターにおける急性障害. *Jpn. J. Antibiot.* 33, 256—266, 1980.
 27. 平野伸一, 刀根 弘, 須永俊明: Aclacinomycin A の心臓毒性作用に関する研究. ハムスターにおける亜急性障害. *Jpn. J. Antibiot.* 33, 268—279, 1980.
 28. 有路文雄, 志田国治, 今野 淳, 平野伸一, 堀 千之: Aclacinomycin A の心臓毒性作用に関する研究. ラットにおける亜急性障害. *Jpn. J. Antibiot.* 33, 281—293, 1980.
 29. Wakabayashi, T., Oki, T., Tone, H., Hirano, S. and Omori, K.: A comparative electron microscopic study of aclacinomycin and adriamycin cardiotoxicities in rabbits and hamsters. *J. Electron Microsc.* 29, 106—118, 1980.
 30. Dantchev, D., Slioussartichouk, V., Paintrand, M., Hayat, M., Bourut, C. and Mathé, G.: Electron microscopic studies of the heart and light microscopic studies of the skin after treatment of golden hamsters with adriamycin, detorubicin, AD-32, and aclacinomycin. *Cancer treat. Rep.* 63, 875—888, 1979.
 31. 時岡正明: 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-c DVP 療法)による難治性急性白血病的寛解導入に関する検討. 岡山医学会雑誌 93, 15—24, 1981.
 32. 大本英次郎, 高橋 功, 依光聖一, 頼 敏裕, 内田耕三郎, 稲垣登稔, 仲田浩之, 野中研一, 喜多嶋康一,

木村郁郎, 原 雅道, 真田 浩: 骨髄内白血病細胞動態に関する研究. 第1報, 初回寛解導入療法後の白血病細胞減少動態の解析. 日血会誌 48, 434, 1985.

Induction chemotherapy for acute leukemia
Part 1. Combination chemotherapy of aclarubicin and
cytosine arabinoside in refractory acute
non-lymphocytic leukemia

Masamichi HARA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

Sixteen patients with refractory acute non-lymphocytic leukemia (ANLL) were treated with 2 different therapeutic regimens including aclarubicin (ACR) and cytosine arabinoside (ara-C). ACR, 45 mg/m², was administered daily by intravenous rapid infusion from day 1 to 3 in Regimen 1, and the same dose of ACR, divided into 2 doses, was administered every 12 hours by intravenous infusion from day 1 to 3 in Regimen 2. Ara-C, 80 mg/m², divided into 2 doses, was given every 12 hours by intravenous infusion from day 1 to 7 in Regimen 1 and 2. Seven of 10 patients, 70%, obtained a complete remission (CR) with Regimen 1, and 1 of 6 patients, 16.7%, with Regimen 2. The days required for CR ranged from 22 to 55 days (median: 40 days). The duration of CR ranged from 2 to 13 months (median: 9.3 months), and the survival from the initiation of therapy was from 9 to 41.3 months (median 19.6 months) in responders. Side effects on the digestive system such as nausea and vomiting were seen in 14 of 16 patients, 87.5%, but they were all controllable. The combination of ACR and ara-C, particularly Regimen 1, was also found to be more effective in the clinical management of refractory ANLL than a NCDVP (neocarzinostatin, ara-C, daunorubicin, vincristine and prednisolone) regimen.