

急性白血病寛解導入療法に関する研究

第 2 編

急性非リンパ性白血病寛解導入における daunorubicin, cytosine arabinoside 併用療法ならびに aclarubicin, cytosine arabinoside 併用療法の比較検討

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, daunorubicin, cytosine arabinoside

緒 言

近年新抗白血病剤の精力的な開発と臨床導入により, 急性白血病における完全寛解 (CR) 率の上昇, 生存期間の延長は目覚ましい. 特に cytosine arabinoside (ara-C)¹⁾, daunorubicin (DNR)²⁾の登場により成人急性非リンパ性白血病 (ANLL) の CR 率は飛躍的に向上した. 本邦においても neocarzinostatin (NCS)³⁾, cycloctidine (cyclo-C)⁴⁾, behenoyl ara-C (BH-AC)⁵⁾ といった新しい薬剤が新たに開発され, これら薬剤を用いた多剤併用療法が行われてきたが, DNR, ara-C を凌駕する薬剤とは言えず, 現時点ではこの 2 つの薬剤が依然として ANLL 寛解導入における主要薬剤とされている.

すでに周知のごとく白血病のみならず悪性腫瘍の化学療法は“宿主—腫瘍—薬剤”の相関に立脚するものであり, 現在も積極的に抗腫瘍活性の増強, 低毒性, 薬剤耐性の克服などを目的とし, 数多くの薬剤が開発されている. これら数多くの抗腫瘍剤が開発されている中で, 1973 年梅沢らにより開発された aclarubicin (ACR)^{6),7)} は anthracycline 系の抗腫瘍性抗生物質で, 従来の anthracycline 系の薬剤である DNR, doxorubicin (DXR) に比し, その作用機序, 抗腫瘍スペクトラム, 低心毒性さらに臨床的に DNR

と交叉耐性を認め難い点などいくつかの特異性を有する点で注目されている. すでに著者は第 1 編において本剤の難治性急性白血病における効果を ara-C との併用で検討し, ACR one shot 静注 + ara-C 併用療法で高い再寛解導入率を認め報告したが, さらにその臨床評価を行うにあたっては現在主要薬剤として用いられている DNR との比較においてなされる必要がある. 今回著者は以上の観点にたち未治療 ANLL に対する ACR + ara-C 併用療法と DNR + ara-C 併用療法を controlled randomized study において比較検討を行ったのでその成績につき報告する.

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4月までに岡山大学第 2 内科ならびに関連病院で入院加療をうけた未治療 ANLL 16 例で, 病型別では急性骨髄性白血病 (AML) 14 例, 急性単球性白血病 (A Mo L) 2 例である. 年齢は15才から74才 (中央値51才), 男女比は 6 : 10 であった. 診断確定後, 封筒法にて寛解導入療法別に割付けを行った. 表 1, 2 は対象症例の臨床的ならびに血液学的背景を治療法別に示したものである.

化学療法スケジュール: 図 1 に示すごとく, まず Regimen (A) は DNR 30 mg/m²/d. を day 1 ~ 3, 静注, ara-C 60 mg/m²/d. を day 1 ~

表 1. 対象症例

	Regimen(A)	Regimen(B)
Age Distribution (y/e)	39-72(53)	15-74(48)
(above 60y/e)	3/8	2/8
Sex Distribution (M:F)	2:6	4:4
Type of Leukemia	AML:7 AMoL:1	AML:7 AMoL:1

():median

表 2. 血液学的背景

	Regimen(A)	Regimen(B)
1. Peripheral Blood		
Rbc ($\times 10^4$ /cmm)	171-416(279.5)	230-523(296.0)
Hb (g/dl)	5.3-12.5(9.5)	7.7-16.5(9.6)
Wbc (/cmm)	1,000-24,900(6,750)	1,300-30,100(19,700)
Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	0.7-19.3(4.1)	2.0-19.4(5.8)
Leukemic Cell (/cmm)	0-18,419(3,522)	256-25,806(5,878)
2. Bone Marrow		
NCC ($\times 10^4$ /cmm)	6.5-107.9(36.0)	8.9-54.5(26.8)
Erythroblast ($\times 10^4$ /cmm)	0.14-6.4(0.30)	0.12-6.56(1.24)
Leukemic Cell ($\times 10^4$ /cmm)	4.83-96.9(24.5)	6.9-36.8(16.5)

():median

7 持続点滴静注するのを 1 コースとし、M₁ marrow に到達した場合は 7~10 日間の休薬後地固め療法を施行、M₁ marrow に達しない場合には骨髓有核細胞数 (NCC) により薬剤量、投与期間を設定して 2 コース目を施行した。地固め療法は DNR 30mg/m²/d. を day 1, 3 に静注、ara-C 60mg/m²/d. を day 1~4 に朝、夕 2 分割皮下注した。一方 Regimen(B) は Regimen(A) の DNR にかわり ACR 45mg/m²/d. を使用したもので、寛解導入療法、地固め療法とも DNR と同じ投与方法、投与スケジュールで用いた。尚強化療法は両群それぞれに同じく DVCP (DNR, vincristine (VCR), ara-C, prednisolone

(Pred.)) 並びに AVCP (ACR, VCR, ara-C, Pred.) 4 剤併用による交替強化療法を原則として 4 週間隔で施行した。

効果判定：木村の寛解基準⁹⁾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 コース以上を終了し得た症例を adequate trial とし効果判定に供した。

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 (GT) 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 (PRC)、濃縮血小板血漿 (PC) の輸血を行い、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 寛解導入効果の比較検討

寛解導入効果は表 3 に示すごとくで adequate trial は Regimen(A), (B) 群とも 8 例で、CR は各々 5 例、62.5% と両 Regimen 間に差は認められなかった。また年齢別 (表 4) にみると 60 才未満では Regimen(A) で 5 例中 3 例、60%、Regimen(B) で 6 例中 4 例、66.6%、さらに 60 才以上でも Regimen(A) で 3 例中 2 例、Regimen(B) で 2 例中 1 例と両 Regimen 間に差は認められなかった。CR に導入された症例の臨床事項は表 5 に示すごとくで、まず治療開始より CR 到達までの日数は Regimen(A) で 37~46 日 (中央値 40 日)、Regimen(B) で 22~56 日 (中央値 27 日) と後者では比較的早期に CR に到達

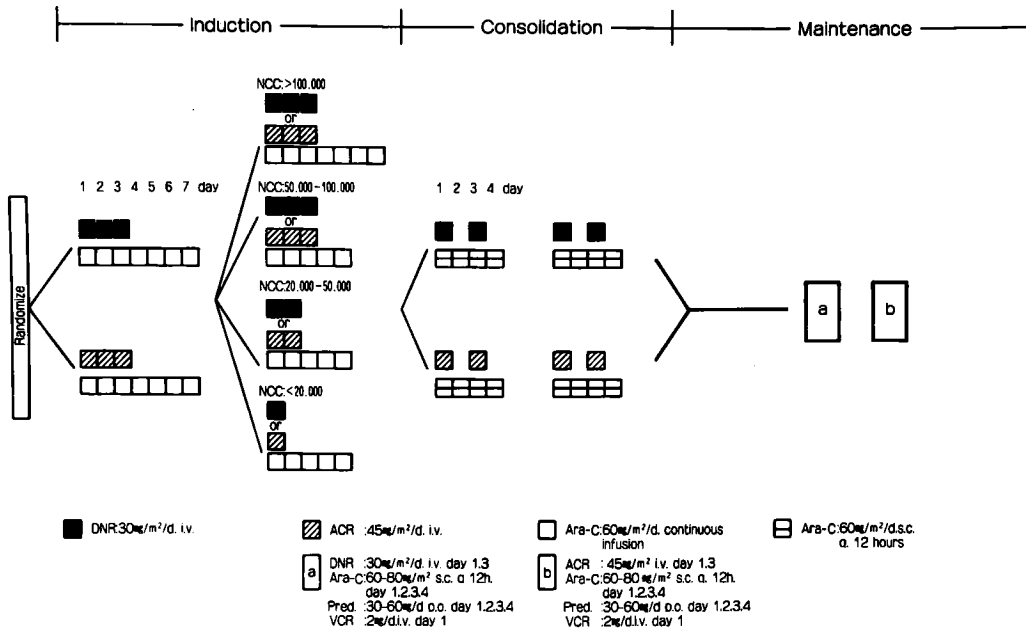


図1 治療スケジュール

表3. 治療成績(1): Regimen(A) vs (B)

	Regimen (A)	Regimen (B)	Regimen (A)+(B)
Total No.	8	8	16
Adequate Trials	8	8	16
Complete Remission			
AML	5/7(71.4%)	4/7(57.1%)	9/14(64.2%)
AMoL	0/1	1/1	1/2 (50%)
Total	5/8(62.5%)	5/8(62.5%)	10/16(62.5%)

表4. 治療成績(2)

Age of Cases	Regimen (A) No.	Regimen (A) CR	Regimen (B) No.	Regimen (B) CR	Regimen (A)+(B) Total No.	Regimen (A)+(B) CR
-29	0	0	2	2(100%)	2	2(100%)
30-39	1	0	1	0	2	0
40-49	2	2(100%)	1	1(100%)	3	3(100%)
50-59	2	1(50%)	2	1(50%)	4	2(50%)
60-69	2	1(50%)	1	1(100%)	3	2(66.6%)
70-	1	1(100%)	1	0	2	1(50%)
		60%		66.6%		63.6%
		66.6%		50%		60%

する傾向にあった。次に CR に要した治療コース数は Regimen (A) では全例 2 コース, Regimen (B) では 1 ~ 2 コース (平均 1.8 コース) であった。治療開始より CR 到達までに要した各薬剤の総投与量についてみると Regimen (A) で DNR 100 ~ 240 mg (中央値 180 mg), ara-C 640 ~ 1,120

mg (中央値 980 mg), Regimen (B) で ACR 180 ~ 300 mg (中央値 260 mg), ara-C 660 ~ 1,000 mg (中央値 860 mg) と両 Regimen における ara-C 総投与量に差は認められなかった。

第2節 寛解期間ならびに生存期間の比較検討

CR 持続期間ならびに生存期間は図 2, 3 に示すごとくで, Regimen (A), (B) を一括した CR 持続期間は 1.0 ~ 70.5 + ヶ月 (中央値 15.8 ヶ月), 生存期間は CR 症例で 8.8 ~ 71.5 + ヶ月 (中央値 23.0 ヶ月), 非寛解 (NR) 症例で 1.5 ~ 10.6 ヶ月 (中央値 4.8 ヶ月) であり CR 症例で生存期間の有意 ($P < 0.01$) の延長が認められた。また Regimen 別の検

討では CR 症例の CR 持続期間, 生存期間は Regimen (A) で各々 2.5 ~ 22.0 ヶ月 (中央値 9.7 ヶ月), 10.9 ~ 34.0 ヶ月 (中央値 17.3 ヶ月), Regimen (B) で各々 1.0 ~ 70.5 + ヶ月 (中央値 60.0 + ヶ月), 8.8 ~ 71.5 + ヶ月 (中央値 61.7 + ヶ月) と CR 持続期間, 生存期間ともに後者で長い傾向が認め

られた、尚 Regimen (B) 群で寛解持続中の3例はいずれも昭和60年11月現在5年以上生存中であり、5年経過した時点で治療を中止し、治癒

症例と考えられるものである。

第3節 血液学的変動の比較検討

寛解導入中の血液学的変動を検討すると図4、

5に示すごとくで、CR症例における末梢白血球数、血小板数、NCCの各最低値をRegimen別にみると末梢白血球数の最低値はRegimen (A) で200~1,500/cmm(中央値1,100/cmm)、Regimen (B) では130~2,000/cmm(中央値1,000/cmm)、血小板数では各々8,000~27,000/cmm

表5. 寛解症例における臨床事項

	Regimen (A)	Regimen (B)	Regimen (A)+(B)
寛解到達日数 (日)	37-46(40)	22-56(27)	22-56(38)
治療コース数 (コース)	2 (2)*	1-2(1.8)*	
Anthracycline総量(mg)	100-240(180) (DNR)	180-300(260) (ACR)	
ara-C 総量 (mg)	640-1,120(980)	660-1,000(860)	

() : 中央値 (*) : 平均値

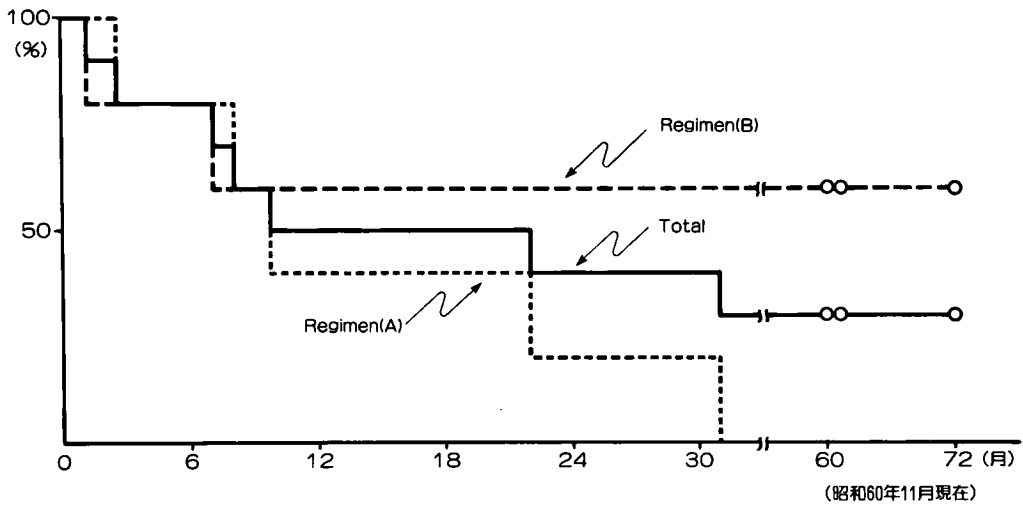


図2. 寛解期間

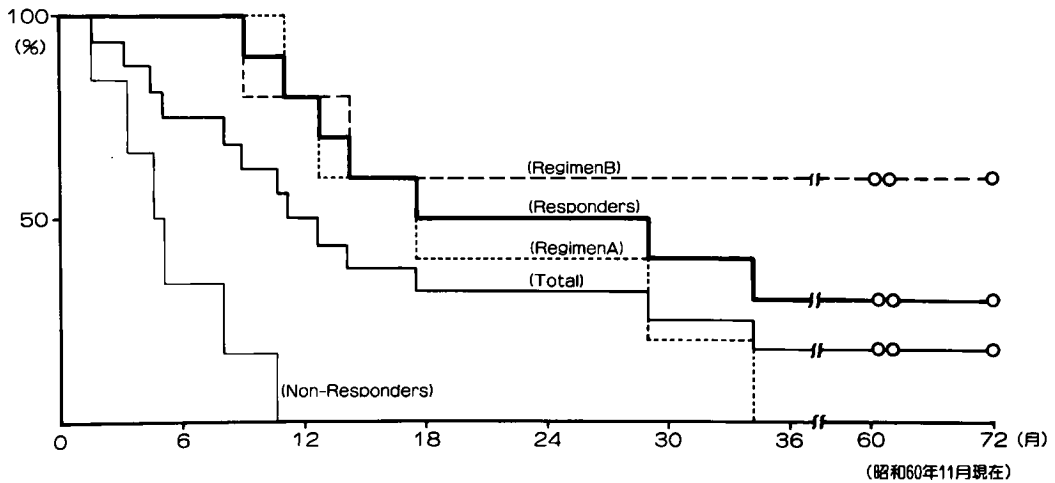


図3. 生存期間

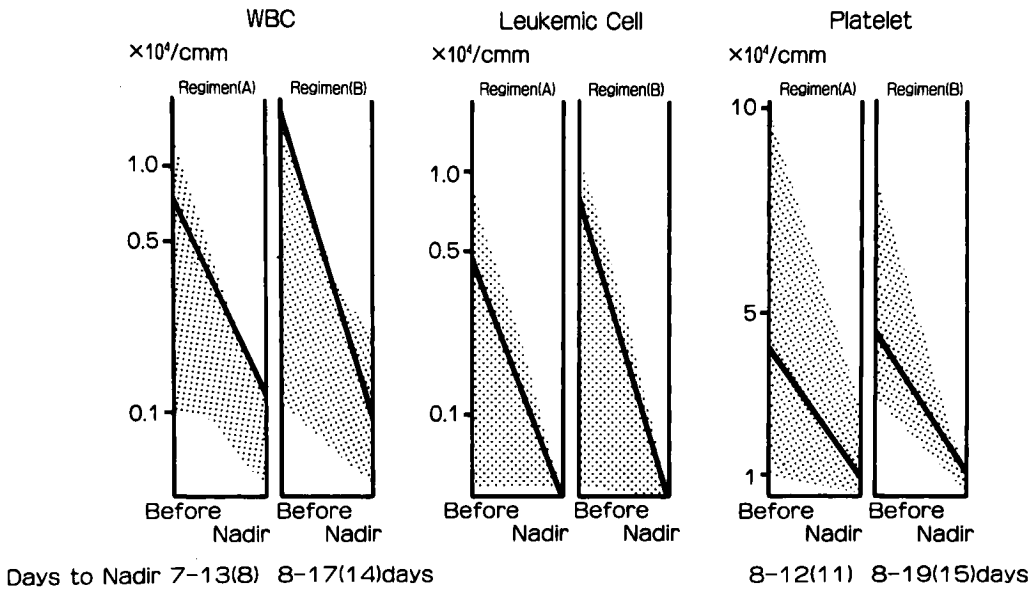


図4. 血液学的変動 (末梢血)

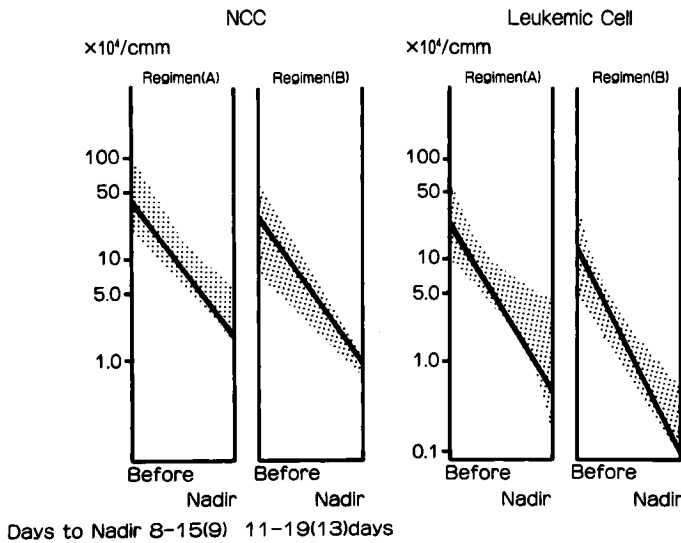


図5. 血液学的変動 (骨髓)

(中央値10,000/cmm), 6,000~14,000/cmm(中央値13,000/cmm), NCCでは各々22,700~58,000/cmm(中央値28,900/cmm), 8,000~17,000/cmm(中央値11,800/cmm)であり,末梢白血球数最低値に到るまでの日数はRegimen(A)で7~13日(中央値8日),Regimen(B)で8~17日(中央値14日),血小板数では各々8~12日(中

央値11日), 8~19日(中央値15日), NCCでは各々8~15日(中央値9日), 11~19日(中央値13日)とRegimen(B)で末梢白血球数,血小板,NCCの各最低値までの日数が長い傾向が認められた.尚末梢白血球数が最低値から3,000/cmmまでに回復するのに要した日数はRegimen(A)で14~73日(中央値41日),Regimen(B)で16~52日(中央値22日),血小板数100,000/cmmまでの回復に要した日数はRegimen(A)で12~48日(中央値32日),Regimen(B)で19~51日(中央

値24日)であった.

第4節 副作用ならびに合併症の比較検討

副作用ならびに合併症をRegimen別に検討すると表6,7に示すごとくで,Regimen(B)では悪心,嘔吐などの消化器症状が全例に,薬剤投与時の血管痛が8例中4例と半数に認められたのに比し,Regimen(A)ではその出現が低

表6. 副作用

	Total		Responder	
	Regimen(A)	Regimen(B)	Regimen(A)	Regimen(B)
Nausea, Vomiting	6/8	8/8	3/5	5/5
Vascular Pain	0/8	4/8	0/5	2/5
Tachycardia	1/8	0/8	0/5	0/5
Elevation of GOT, GPT	2/8	1/8	0/5	1/5

表7. 合併症

	Total		Responders	
	Regimen(A)	Regimen(B)	Regimen(A)	Regimen(B)
1. Bleeding				
Petechiae	7/8(87.5%)	4/8(50%)	2/5(40%)	2/5(40%)
Nasal bleeding	1/8	1/8	0/5	1/5
Gingival bleeding	0/8	1/8	0/5	0/5
GI bleeding	0/8	2/8	0/5	1/5
Genital bleeding	2/8	0/8	1/5	0/5
2. Infection				
Pneumonia	3/8(37.5%)	0/8	0/5	0/5
Pharyngitis	3/8	4/8(50%)	3/5(60%)	1/5
Herpes simplex	1/8	0/8	1/5	0/5
Periproctal abscess	0/8	1/8	0/5	1/5
Cystitis	0/8	1/8	0/5	1/5
Parotitis	0/8	1/8	0/5	0/5
Unknown	0/8	2/8	2/5	2/5

率であった。また Regimen (A) で頻脈を1例に認められたが、心電図上薬剤投与に起因すると考えられる変化は両 Regimen において認められなかった。また合併症としては出血、感染症が高率に認められたが、両 Regimen 間に著明な差はなかった。

第5節 補助療法の比較検討

寛解導入療法中に施行したGTの回数ならびにPRC, PCの輸血単位数をCR症例について比較検討した。まずGTはRegimen (A) で5例中1例, 6回, Regimen (B) で5例中2例, 5回施行した。次にPRCはRegimen (A) で6~29単位(中央値13単位), Regimen (B) で8~85単位(中央値10単位), PCはRegimen (A) で6~89単位(中央値40単位), Regimen (B) で22~80単位(中央値35単位)といずれにおいても両群間に差は認められなかった。

考 察

ACRはDNR, DXRに比し、その抗腫瘍スペクトラム、低心毒性、あるいはDNA合成阻害に要するよりも低濃度でRNA合成阻害を示すといった作用機序の特異性から、各腫瘍系列、特に急性白血病における臨床応用とその効果が期待されている薬剤である。これまで厚生省「白血病治療研究班」でも、ACRの急性白血病における効果が単独あるいはBH-AC-AMP療法〔ACR 14 mg/m²点滴静注, BH-AC 170 mg/m²点滴静注, 6-mercaptopurine (6-MP) 70 mg/m²経口, Pred. 20 mg/m²経口, target pointを設定した連日投与方式〕

で総括され、その効果は既治療ANLLで62.1%, 未治療ANLLで63.3%のCR率が報告されている⁹⁾。著者も1979年以来ANLLを中心に本剤を用いる機会を得、本研究第1編においてはACR, ara-C併用療法とNCDVP療法との比較検討を行い、ACR one shot 静注+ara-C併用療法(ACR 45 mg/m² day 1~3 静注, ara-C 80 mg/m² day 1~7, 12時間毎の2分割点滴静注)のCR率は70%, 一方以前より教室で行ってきた再回導入療法NCDVP (NCS, ara-C, DNR, VCR, Pred.) 5剤併用療法のCR率は50%¹⁰⁾とACR one shot 静注+ara-C併用療法はANLL再回導入療法として高く評価されることを明らかにした。

今回著者はこれらの臨床成績を基盤とし、現在ANLLにおける寛解導入剤の中で第1選択の1つとされるDNR, ara-Cの併用療法とACR,

ara-C併用療法の比較検討を controlled randomized studyで行ったわけであるが、これまでDNRとACRの比較を controlled randomized studyで行った報告は見あたらず、その検討は本剤あるいはara-Cとの併用療法に対する評価をより客観的にするものと思われる。まず寛解導入効果の検討ではRegimen (A), (B)のCR率は各々8例中5例, 62.5%と差は認められなかった。またCR導入に要した薬剤総投与量を中央値でみると、Regimen (A)ではDNR 180 mg, ara-C 980 mg, Regimen (B)ではACR 260 mg, ara-C 860 mgとDNR量とACR量とがほぼequimolar量に相当する点が注目された。ara-Cとの併用療法においてCRに要したACRの総投与量は本研究第1編で報告したごとく180~420 mg (中央値300 mg)であり、CR導入に際しては初回、再回導入とは関係なく200 mg/m²程度のACRを必要とするものと考えられる。つぎにCR到達日数について比較するとRegimen (A)では37~46日(中央値40日)、Regimen (B)では22~56日(中央値27日)とRegimen (A)に長い傾向であった。ただその評価に際しては寛解導入前の血液学的背景、特にNCC、骨髓内白血病細胞の寡多の影響も否定できないものと思われる。またCR持続期間、生存期間についてみるとRegimen (A)ではそれぞれ中央値で9.7ヵ月、17.3ヵ月、Regimen (B)ではそれぞれ60.0+ヵ月、61.7+ヵ月とRegimen (B)に長い傾向が認められた。しかもRegimen (B)で生存中の3例は昭和60年11月現在で既に5年以上CRを維持し治癒したと考えられる症例であり、Regimen (A)群、(B)群とも同じくDVCP療法をもって強化療法の開始をしてはいるもののACR+ara-C併用療法によってより高いレベルのCRが得られたことを示す成績ではないかと考えられる。ACRはその機作の特異性からanthracycline系薬剤の中でもclass IIに分類¹¹⁾され、さらに細胞回転からみた作用点あるいはin vitro cell kill patternがDNR, DXRと異なっていること^{12),13)}などから、DNRとの比較はDNR, DXRとの比較とは若干異なったものとも考えられるが、今回の成績は少なくともANLL寛解導入剤としてDNRと同様の高い評価を与えるものと考え

えられる。

次にRegimen (A), (B)の血液学的変化あるいは副作用について比較検討したが、Regimen (B)では末梢血白血球数、血小板数、NCCの各最低値までの日数がやや長く、また最低値からの回復日数がやや短いこと、副作用として悪心、嘔吐などの消化器症状あるいは血管痛の多いことが示された。ACRの特徴としてOkiら⁷⁾、Egorinら¹⁴⁾はACRはDNRに比し、薬剤の細胞内移行は速いが核よりも細胞質に濃度が高くしかも細胞外排出も速いことを報告しており、Misumi¹⁵⁾、Someyaら¹⁶⁾はACRはDXRに比しDNA鎖への結合が弱いことを報告している。臨床的にも平野ら¹⁷⁾はABMP(ACR, BH-AC, 6-MP, Pred.)療法では従来のDCMP療法に比し骨髓抑制の出現が緩徐なことを報告しているが、今回の成績は投与方法を同じくしたequimolar basisにおいてもACRの骨髓抑制が緩徐に出現し、しかも回復が速い可能性を示唆しているものと考えられる。

次に副作用ではRegimen (A)に比しRegimen (B)では全例に悪心、嘔吐などの消化器症状がみられた。すでに本研究第1編でも述べたごとくACR one shot 静注法では消化器症状の発現頻度が高く、今回の検討でもDNRとは明らかな差が認められた。またRegimen (B)では血管痛が50%と高頻度に認められたが、第1編における検討では16例中1例も認められておらず、投与方法、投与量以外に個人差の影響も否定できないように思われる。

以上ANLL寛解導入におけるACRの評価を目的として未治療ANLLを対象としたDNR, ara-C併用療法, ACR, ara-C併用療法の比較検討を薬剤投与方法を同じくしたcontrolled randomized studyにおいて行ったが、その結果両Regimenとも同率のCRが得られ、ACRは現在ANLL寛解導入における第1選択剤としての評価を得ているDNRと同等の臨床効果を有することが明らかにされた。本剤はすでに前臨床試験において低心毒性が注目されていたが、さらに臨床的にDNRと交叉耐性を認め難いこと、ANLL寛解導入において第1選択剤としての評価が得られたことにより、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 への応用といった点でも評価しうる有用な薬剤と考えられる。

結 語

ANLL 寛解導入における ACR の評価を DNR + ara-C (Regimen (A)), ACR + ara-C (Regimen (B)) の 2 つの Regimen における controlled randomized study において検討した。

その結果,

- (1) CR 率は Regimen (A), (B) 群ともそれぞれ 8 例中 5 例, 62.5% と同率であり, CR 持続期間, CR 症例の生存期間は Regimen (A) でそれぞれ 2.5~22.0 ヶ月 (中央値 9.7 ヶ月), 10.9~34.0 ヶ月 (中央値 17.3 ヶ月), Regimen (B) でそれぞれ 1.0~70.5+ ヶ月 (中央値 60.0+ ヶ月), 8.8~71.5+ ヶ月 (中央値 61.7+ ヶ月) と CR 持続期間, 生存期間ともに後者で長い傾向が認められた。尚 Regimen (B) 群で寛解持続中の 3 例はいずれも昭和 60 年 11 月現在 5 年以上生存中であり, 5 年経過した時点で治療を中止し, 治癒症例と考えられるものである。
- (2) 血液学的変動については, 末梢白血球数,

血小板数, NCC の各最低値, 各最低値に到るまでの日数を比較した結果, 各最低値の比較では有意差は認められなかったが, 各最低値に到るまでの日数が Regimen (B) 群で長い傾向にあった。

- (3) 副作用では Regimen (B) 群で悪心, 嘔吐などの消化器症状が全例に, 薬剤投与時の血管痛が 8 例中 4 例と半数に認められたのに比し, Regimen (A) 群ではその出現は低率であった。

以上 ACR は ANLL 寛解導入における第 1 選択薬剤として DNR と同等の評価を与えることのできる有用な薬剤と考えられ, 今後寛解導入療法をはじめ比較的長期に亙る強化療法への応用など幅広い方面において評価しうる重要な抗白血病剤の 1 つとしての位置づけがなされるものと考えられた。

尚本論文の要旨は第 43 回日本血液学会総会 (名古屋) 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. Ellison, R.R., Holland, J.F., Weil, M., Jacquillat, C., Boiron, M., Bernard, J.F., 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. 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.
4. Hoshi, A., Kanazawa, F., Kuretani, K., Saneyoshi, M. and Arai, Y.: 2', 2'-O-Cycloctidine, An antitumor cytidine analog resistant to cytidine deaminase. *Gann* 62, 145-146, 1971.
5. Aoshima, M., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y., Oh-ishi, J., Ishida, T. and Kobayashi, H.: Antitumor activities of newly synthesized N-acyl-1-β-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res.* 36, 2726-2732, 1976.
6. 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.
7. 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.
 8. 木村禮代二：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. 山田一正：白血病への応用とその効果。アクラシノン。その特徴とその有用性を探る。新薬と治療 **32**, 5—6, 1982.
 10. 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, N Cyclo-c DVP療法)による難治性急性白血病の寛解導入に関する検討。岡山医学会雑誌 **93**, 15—24, 1981.
 11. Crook, S.T., Duvernay, V.H., Galvan, L. and Prestayko, A.W.: Structure-activity relationship of anthracyclines relative to effects on macromolecular syntheses. *Mol. Pharmacol.* **14**, 290—298, 1978.
 12. 高木 滋, 太田和雄：抗癌性抗生物質の細胞回転におよぼす影響—Flow microfluorometry 分析による—。癌と化学療法 **63**, 59—70, 1979.
 13. 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—192, 1981.
 14. Egorin, M.J., Clawson, R.E., Ross, L.A., Schlossberger, N.M. and Bachur, N.R.: Cellular accumulation and disposition of aclacinomycin A. *Cancer Res.* **39**, 4396—4400, 1979.
 15. Misumi, M., Yamaki, H., Akiyama, T. and Tanaka, N.: Mechanism of action of aclacinomycin A. II. The interaction with DNA and with Tubulin. *J. Antibiot.* **32**, 48—52, 1979.
 16. Someya, A. and Tanaka, N.: DNA strand scission induced by adriamycin and aclacinomycin A. *J. Antibiot.* **32**, 839—845, 1979.
 17. 平野正美, 森下剛久, 井野晶夫, 松井俊和, 清水鈴昭, 重村はるひ, 中村康一, 小野芳孝, 斎藤 稔：急性非リンパ性白血病の Behenoyl-ara-C, Aclacinomycin A, 6-MP および Prednisolone の4薬剤併用療法の試み。臨床血液 **22**, 299—305, 1981.

Induction chemotherapy for acute leukemia

Part 2. A comparative trial of a combination of daunorubicin and cytosine arabinoside and a combination of aclarubicin and cytosine arabinoside in acute non-lymphocytic leukemia

Masamichi HARA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

A comparative trial of a combination of daunorubicin (DNR) and cytosine arabinoside (ara-C) (Regimen A) and a combination of aclarubicin (ACR) and ara-C (Regimen B) was performed. Sixteen patients with acute non-lymphocytic leukemia, previously untreated, included in this study. Five of 8 patients, 62.5%, obtained a complete remission (CR) with both Regimen A and B. The days until CR varied from 37 to 46 in Regimen A and from 22 to 56 in Regimen B. The total doses of DNR and ara-C in Regimen A were from 100 to 240mg and from 640 to 1,120mg, respectively. Those of ACR and ara-C in Regimen B were from 180 to 300mg and from 660 to 1,000mg, respectively. In a comparative study of hematological changes, toxic effects on peripheral white blood cells, platelets and nucleated cells in bone marrow tended to appear later in Regimen B than in Regimen A. Side effects on the digestive system such as nausea and vomiting and vascular pain were more frequently recognized in patients treated with Regimen B, although they were managed by symptomatic treatment. The present comparative study indicated that a new antileukemic anthracycline, ACR, has the same therapeutic activity against ANLL as DNR in combination with ara-C.