

# 急性白血病の化学療法に関する研究

## 第 1 編

### Neocarzinostatin 単独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	2) 本療法による血液学的変化
II 研究対象ならびに研究方法	3) 副作用ならびに合併症
成 績	IV 考 案
1) 治療効果	V 結 語

#### I 緒 言

近年における急性白血病の化学療法は著しい進歩を示しているが、その要因は①優秀な抗白血病剤の開発②白血病細胞の cell kinetics の理論や薬理学知見に基いた合理的な薬剤の投与法の進歩③出血・感染などの合併症に対する補助療法の進歩の3つに大別される。①の抗白血病剤の開発に関しては1947年の Farber ら<sup>1)</sup>の Aminopterin による小児急性白血病の寛解導入の報告が最初であり、さらに1947年~1954年にかけて葉酸代謝拮抗剤、副腎皮質ホルモン剤、プリン代謝拮抗剤などが相ついで抗白血病剤として臨床的に応用され、これらの単独または併用療法にて完全寛解の症例が次第に増加の傾向を示すようになった。

その後数年間は新しい抗白血病剤の開発もなく化学療法は一時停滞していたが、1960年代になると、Vincristine, Cytosine Arabinoside, Daunorubicin などの強力な抗白血病剤の開発がなされ、投与方法も1964年 Freireich ら<sup>2)</sup>による VAMP 療法の報告以来多剤併用療法が主体となり、さらに白血病細胞の cell kinetics の理論の導入や補助療法の進歩が加わって寛解率の向上、生存期間の延長など急性

白血病化学療法は著しい進歩をとげた<sup>3,4,5)</sup>

しかしこのような著しい進歩が認められたのは主として小児の急性リンパ性白血病においてであり、成人の急性白血病<sup>6,7)</sup>特に急性非リンパ性白血病においては寛解率、生存期間共にまだ不十分な点が多い。この現状を打破するためには白血病細胞、薬剤、宿主それぞれの側からの検討を要するが、薬剤側からみれば従来の抗白血病剤とは作用機序の異なる新しい抗白血病剤の開発の必要性がまずあげられる。

著者はこの新しい抗白血病剤の開発による急性白血病化学療法の改善を目的とし、各種実験腫瘍では既にその優れた抗腫瘍性が確認されていたが、未だヒト白血病に対しては用いられていなかった国産の制癌性抗生物質 Neocarzinostatin (NCS) を初めてヒト急性白血病の寛解導入剤として使用し、新しい抗白血病剤としての臨床的評価を試みた。その結果、本剤がヒト急性白血病に対し著明な抗白血病作用を示すことを確認すると共に、一方で正常造血抑制作用およびその他の副作用は極めて軽度であるという注目すべき効果を認めたので、本論文第1編にて NCS 単独療法、第2編にて NCS と他の抗白血病剤との併用療法の成績について報告する。

### 研究対象ならびに研究方法

研究対象は1972年6月より1973年2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、NCS単独にて寛解導入療法を施行した18症例で、初回導入例17例、再導入例1例、年齢別では成人(15歳以上)16例、小児2例である。病型別分類では急性骨髄性(AML)8例、急性前骨髄球性(APL)2例、単球性(MoL)4例、急性リンパ性(ALL)4例である。

研究方法はNCS 0.04~0.06mg/kg/日を5%ブドウ糖500mlに溶解し、連日4~5日間点滴静注するのを1コースとし、これで完全寛解の得られぬ場合は末梢血および骨髄所見を考慮しつつ7~10日間の休業期間をおいて第2、第3コースを反復投与した。なお効果判定は木村の寛解効果判定基準に従った。

### 成 績

#### 1) 治療効果

全18症例の成績をTab. 1に示す。すなわち、18症例中完全寛解7例(38.9%)、部分寛解4例(22.2%)、無効7例(38.9%)であった。

完全寛解例を病型別にみると(Tab. 2)、AML 8例中3例、APL 2例中1例、MoL 4例中2例、ALL

4例中1例であった。

完全寛解例を年齢別にみると(Tab. 3)、14歳以下の小児では2例中1例、15~49歳では10例中2例、50歳以上の高齢者では6例中4例であった。

完全寛解到達までに要した期間は12~68日(中央値40日)であり、要したNCS量は12~28mg(中央値16mg)であった。

完全寛解持続期間は1.5ヶ月~7ヶ月(中央値3ヶ月)であった。

#### 2) 本療法による血液学的変化

第1コース治療開始前ならびに終了後の末梢血の変動をFig. 1に示す。すなわち、白血球数は治療前2,100~212,000(中央値9,200)であったが、治療後は700~72,000(中央値1,400)に減少、白血病細胞の比率は治療前0.5~95.0%(中央値51.0%)を占めていたが、治療後0.0~59.0%(中央値8.5%)へと著明な減少が認められた。そしてこれらの減少効果は多くの症例においてNCS投与開始後3日目頃より認められた。一方、血小板数は治療前1.0~30.0万(中央値3.5万)であったが、治療後は0.2~29.0万(中央値3.3万)となり、ごく軽度の減少を認めたのみであった。

同様に第1コース治療開始前ならびに終了後の骨髄像の変動をFig. 2に示す。すなわち、有核細胞数

Tab. 1. Results of Treatment of Acute Leukemia with NCS alone (1)

Cass No.	Name	Age	Sex	Type of Leukemia	Previous Therapy	Dose of NCS		Effect
						Daily (mg/kg)	Total (mg)	
1	J. I.	54	M	AML	None	0.06	21	CR
2	Y. M.	45	F	ALL	None	0.06	27	CR
3	K. O.	16	F	ALL	None	0.06	24	Failure
4	N. M.	47	M	AML	None	0.06	33	Failure
5	E. S.	14	M	AML	None	0.06	36	Failure
6	N. T.	61	M	MoL	None	0.04	28	CR
7	A. K.	14	F	APL	None	0.04	16	CR
8	S. K.	32	F	APL	None	0.04	24	PR
9	I. M.	56	M	AML	None	0.04	36	CR
10	T. T.	19	F	ALL	None	0.04	8	Failure
11	M. M.	36	M	AML	Pred.	0.04	8	Failure
12	S. M.	59	M	AML	Pred., 6MP	0.04	10	CR
13	M. M.	39	F	MoL	Pred.	0.04	16	CR
14	E. H.	48	M	AML	Pred., 6MP	0.04	8	Failure
15	Y. T.	55	M	AML	None	0.04	26	PR
16	S. Y.	74	M	MoL	None	0.04	24	PR
17	T. K.	36	F	MoL	None	0.04	36	PR
18	K. M.	35	M	ALL	None	0.04	48	Failure

M: Male F: Female Pred.: Prednisolone 6MP: 6-Mercaptopurine  
CR: Complete Remission PR: Partial Remission

Tab. 2. Results of Treatment of Acute Leukemia with NCS alone(2)

Type of Leukemia	Number of Cases	Complete Remission	Partial Remission	Failure
AML	8	3	2	3
APL	2	1	0	1
Mo L	4	2	2	0
ALL	4	1	0	3
Total	18	7 (38.9%)	4 (22.2%)	7 (38.9%)

Tab. 3. Results of Treatment of Acute Leukemia with NCS alone(3)

Age of Cases	Number of Cases	Complete Remission	Partial Remission	Failure
— 14	2	1	0	1
15 — 49	10	2	2	6
50 —	6	4	2	0
Total	18	7	4	7

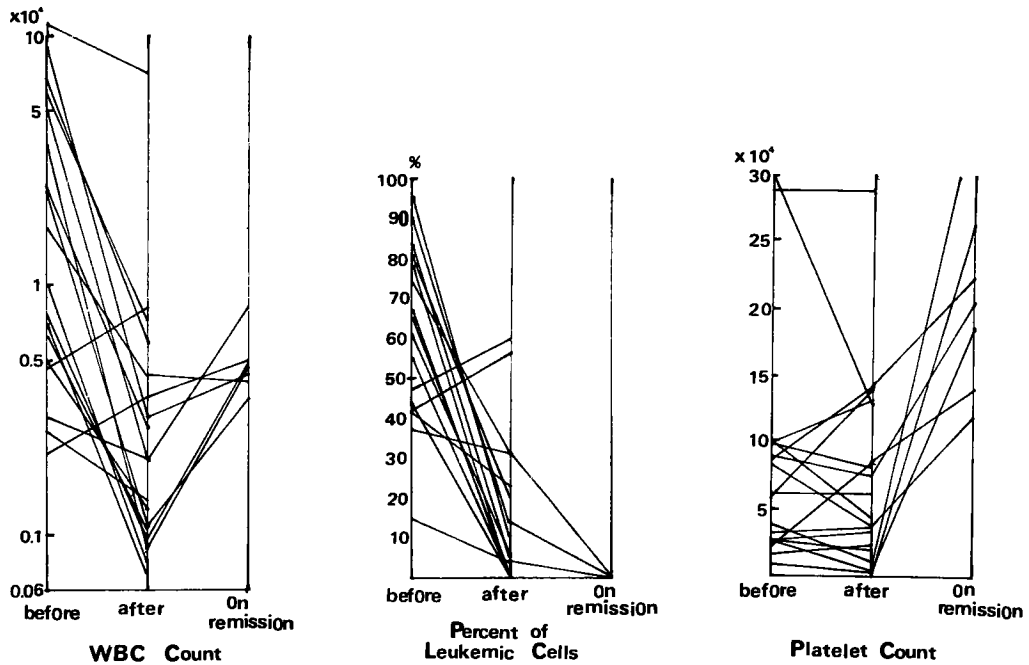


Fig.1 Changes in Peripheral blood

は治療前4.5~52.0万(中央値30.0万)であったが、治療後は1.1~35.6万(中央値4.6万)に著減し、白血病細胞の比率も治療前は51.8~97.4%(中央値78.2%)を占めていたが、治療後は13.6~97.2%(中央値54.4%)へと明らかな減少が認められた。一方、赤芽球の比率は治療前0.0~11.0%(中央値1.8%)より治療後0.5~40.0%(中央値5.6%)、成熟好中球の比率は治療前0.4~24.4%(中央値5.0%)より治療後0.4

~41.8%(中央値5.6%)となり、白血病細胞の著明な減少効果に比し、正常造血能はよく保たれていた

3) 副作用ならびに合併症

本剤による副作用としては、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状を18例中11例(61.1%)に認めましたが、いずれも一過性かつ軽度であり治療上何ら支障をきたさなかった。2例に肝機能障害を認めたが、時期的にみて輸血による血清肝炎の可能性が強い。

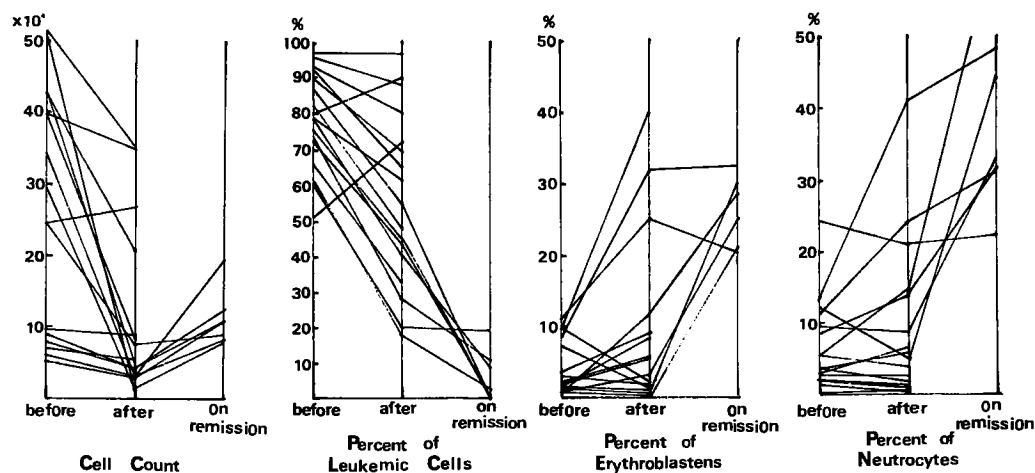


Fig. 2 Changes in bone marrow

合併症としては、6例(33.3%)に感染症を認めたが、従来の療法に比してその頻度は低く、しかもいずれも血液像の改善と共に治癒している。また本剤投与により出血傾向をみた症例は全く認められなかった。

その他従来の抗白血病剤にみられた心筋障害、腎機能障害、神経症状、脱毛、発熱、電解質不均衡、血糖上昇、ショックなどは本論文の対象内および投与方法に関する限り全く認められなかった。

### 考 案

Neocarzinostatin(NCS)は1957年石田ら<sup>8)</sup>により放線菌 *Streptomyces carzinostaticus* の培養濾液より分離・精製された制癌性抗生物質で、分子量約10,700,110コのアミノ酸より成る一本鎖の酸性 polypeptide<sup>9)</sup>である。

その制癌効果については石田ら<sup>8)</sup>により、Fhrlich 腹水癌、Sarcoma 180、SN-36などに対し有効であることが確かめられており、Bristol研究所、Sloan Kettering 研究所などにおいてもL1210に対し有効である<sup>10)</sup>ことが確認されている。

その作用機序についてはこれまでかなり検討されており、DNA合成阻害作用および細胞分裂阻止作用であるとされている。すなわち、NCSに最も高い感受性を有する細菌 *Sarcina lutea* を用いた実験<sup>11)</sup>では、NCSは0.005  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度でDNA合成を特異的に阻害し、0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の濃度ではDNAの崩壊をおこすが、RNA合成、蛋白合成に対しては0.5

$\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度でも全く阻害作用を示さない。HeLa細胞を用いた実験<sup>12)</sup>でもNCSは0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度でDNAを特異的に阻害し、RNA合成、蛋白合成に対してはその50倍の濃度でも全く阻害作用を示さないことが確かめられている。さらに double thymidine 法および Amethopterin 法の2つの同調培養系を用いた研究では、NCSは<sup>3</sup>H-TdRのとりこみを特異的に阻害し、その作用点はG<sub>1</sub>期よりS期に入る時期、すなわちDNA合成開始期であり、同時にM期に入る直前のG<sub>2</sub>期に細胞分裂阻止作用を有することが判明している。石田ら<sup>13)</sup>は本剤の殺細胞作用は主としてこのG<sub>2</sub>期における作用によるものであると指摘し、細胞膜の特殊な受容体に結合することによってひきおこされるとしている。

一方、下山<sup>14)</sup>は抗白血病剤の *in vitro* における殺細胞作用の様式より本剤を濃度依存性作用を最大の特徴とし、作用時間依存性を示さない薬剤の代表例としてあげている。

NCSの主体内分布について家兎またはマウスに静注した場合、腎、皮膚、胃、脾、肺に高濃度分布するとされていたが、その後骨髄、脾にも肺と同程度分布することが明らかとなった。

臨床的にはこの生体内分布の成績に基づいて従来胃癌、膀胱癌、皮膚癌、膀胱癌などの固有腫瘍に対して使用されてきたが、その効果は膀胱癌<sup>15)</sup>を除いてはあまり芳しいものではなかった。一方、ヒト白血病に対し本剤を使用した報告は内外を通じて全くみられない。そこで著者は本剤を急性白血病の寛解導入

剤として初めて使用し、NCS 単独療法18例中完全寛解7例(完全寛解率38.9%)という著明な効果を認めた。現在臨床的に使用されている抗白血病剤中最も強力とされている Daunorubicin および Cytosine Arabinoside の単独投与による完全寛解率がいずれもほぼ25%前後である点より考えて NCS はこれらに匹敵するきわめて有力な抗白血病剤であると考えられる。しかも完全寛解の得られた7症例中には、APL 1例、MoL 2例が含まれており、化学療法の発達した現在でもなお寛解導入困難とされているこれらの病型にも、単独で完全寛解の症例が得られた点は注目される。また年齢別にみると、50歳以上の高齢者4例が完全寛解に到達しており、やはり寛解導入困難とされている高齢者白血病にも著明な効果を示している点が注目される。

NCS はこのような著明な抗白血病作用を有するが、一方副作用がきわめて軽度であるという特徴を有する。すなわち、抗白血病剤には不可避の副作用である血小板減少作用、成熟好中球減少作用は軽度で、特に NCS 0.04mg/kg/日投与群では血小板減少作用はほとんど認められなかった。その他の副作用としては悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状を認めたが、いずれも一過性かつ軽度であり、治療上何ら支障をきたさなかった。

NCS 単独療法により完全寛解の得られた7症例の寛解期間は中央値で3ヶ月にとどまっているが、従来の抗白血病剤の単独療法による寛解期間もほぼ同程度であり、この点に関しては白血病細胞の薬剤感受性の問題がきわめて重要となる。すなわち、白血病細胞の薬剤感受性は症例によって著しく異なりまた同一症例においても異なった薬剤感受性を有する細胞が混在しているものと考えられ、完全寛解率、寛解期間ともに単独の薬剤では著しく限界がある。NCS もこの限界を破ることはできなかったが、少なくとも従来の抗白血病剤とは作用機序を異にし、完

全寛解率では Daunorubicin や Cytosine Arabinoside に匹敵する点できわめて優れた寛解導入剤であると評価し得る。

## 結 語

新しい抗白血病剤の開発による急性白血病化学療法の改善を目的として、これまでヒト白血病の治療には全く使用されていなかった国産の制癌性抗生物質 Neocarzinostatin (NCS) を初めて急性白血病の寛解導入剤として用いた新しい化学療法の研究を行った。

研究対象は1972年6月より1973年2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18症例であり、研究方法としては NCS 0.04~0.06mg/kg/日を単独で連日4~5日間点滴静注するのを1コースとし、7~10日間の休薬期間において間歇的に繰返し投与する方法を用い、下記の成績を得た。

- 1) 18症例中完全寛解7例(38.9%)、部分寛解4例(22.2%)、合計11例(61.1%)に寛解が得られた。
- 2) 完全寛解7症例の中には従来急性白血病の中でも特に寛解導入困難とされている APL 1例、MoL 2例、50歳以上の高齢者白血病4例が含まれていた。
- 3) NCS の正常造血抑制作用は著者の使用した投与法の範囲内では極めて軽度であり、特に血小板減少作用はほとんど認められなかった。
- 4) その他の副作用としては、悪心、食欲不振などの消化器症状を一過性かつ軽度に認めたのみであった。

以上より NCS は急性白血病の極めて有力な寛解導入剤の1つとして新たに加え得るものと考えられる。

稿を終るに臨み、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) Farber, S., Diamond, L. K., Mercer, R. D., Sylvester, R. F. and Wolff, J. A.: Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-aminoptero-ly-glutamic acid (aminopterin). *New Eng. J. Med.*, **238**: 787-793, 1948.
- 2) 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.
- 3) Henderson, E. S. and Smaka, R. J.: Evidence that drugs in multiple combinations have mat-

- erially advanced the treatment of human malignancies. *Cancer Res.*, **29**:2272-2280, 1969.
- 4) Mathe, G., Hayat, M., Schrvvarzenberg, L., Amiel, J.L., Schneider, M., Cattan, A., Schlumberger, J.R. and Jasmin, C.: Acute lymphoblastic leukemia treated with a combination of prednisolone, vincristine and rubidomycin Value of pathogen-free Rooms. *Lancet*, II : 380-382, 1967.
  - 5) Bernard, J.: Acute leukemia treatment. *Cancer Res.*, **27**:2565-2569, 1967.
  - 6) Clakson B.D.: Acute myelocytic leukemia in adults. *Cancer*, **30**:1572-1582, 1972.
  - 7) Bodey, G.P.: Chemotherapy of acute leukemia. Comparison of cytarabine alone and in combination with vincristine, prednisone and cyclophosphamide. *Arch. Intern. Med.*, **133**:260, 1974.
  - 8) Ishida, N., Miyazaki, K., Kumagai, K. and Rikimaru, M.: Neocarzinostatin, an antitumor antibiotic of high molecular weight; Isolation, Physicochemical proper and biological activities. *J. Antib. Ser. A.*, **18**:68-76, 1965.
  - 9) Meierhofer, J., Maeda, H., Glaser, C.B., Czomhos, J. and Kuromizu, K.: primary Structure of Neocazinostatin, an Antitumon Protein. *Science*, **178**:875-876, 1972.
  - 10) Brodner, W.T. and Hutchison, D.J.: Neocarzinostatin; Antitumor antibiotic effective against ascitic leukemia L 1210 in mice. *Cancer Chemotherapy Reports*, **50**:79-84, 1966.
  - 11) Ono, Y., Watanabe, T. and Ishida, N.: Mode of action of Neocarzinostatin: Inhibition of DNA Synthesis and degradation of DNA in *Sarcina lutea*. *Biophys. Biochim. Acta.*, **119**:46-58, 1966.
  - 12) Homma, M., Koide, T., Saito, T., Kamo, I., Seto, M., Kumagai, K. and Ishida, N.: Specific inhibition of the initiation of DNA synthesis in Hela cells by Neocarzionstatin. *Proc. 6th Int. Cong. Chemother.*, **2**:410-415, 1969.
  - 13) Ebina, T., Ohtsuki, K., Seto, M. and Ishida N.: Specific G<sub>2</sub>-Block in HeLa-S<sub>3</sub> Cells by Neocarzinostatin. *Europ. J. Cancer*, **11**:155-158, 1975.
  - 14) 下山正徳: 抗白血病剤の Cell-Killing Kinetics の立場から抗白血病剤の投与はいかにあるべきか. *日血会誌*, **37**:695-706, 1974.
  - 15) 石井兼央, 中村耕三: 新抗癌性抗生物質 Neocazinostatin による膀胱癌の化学療法の研究. *癌と化学療法*, **1**:433-442, 1974

**Studies on the chemotherapy in acute leukemia**  
**Part I. Induction therapy with Neocarzinostatin alone**

**Okinobu KAMIMURA**

2nd Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. K. Hiraki)

Neocarzinostatin (NCS) is an antitumor antibiotic isolated from streptomyces carzino-staticus by Ishida et al. in Japan in 1957. The chemical structure of NCS is a single chain made of acidic polypeptide consisting of 112 amino acids. Its antitumor activities have been demonstrated in various experimental tumors.

Its mode of action is considered to inhibit DNA synthesis at early stage of S phase and to block it at G<sub>2</sub> phase. The agent has been used clinically for solid tumors without remarkable effects, although never been used in treating human leukemia. For the first time the author has given NCS alone to patients with acute leukemia in the dose ranging from 0.04 — 0.06 mg/kg/day for 4 — 5 days as one course of treatment. In case no sufficient remission was induced further courses of treatment were repeated after an interval of 4 — 10 days, and obtained the following results.

- 1) Of 18 cases 7 (38.9%) attained complete remission and 4 (22.2%) partial remission.
- 2) Complete remission was obtained even in the patients with refractory varieties of acute leukemia, i.e., acute promyelocytic leukemia, monocytic leukemia and leukemia in aged group.
- 3) No noteworthy side effects other than occasional nausea or anorexia were observed and suppression on normal hematopoiesis was very slight.

From these results it can be concluded that NCS is one of the most potent antileukemic agents for inducing remission in acute leukemia.