

析を行うことが必要かつ重要と考える。

FACScan の導入によって、最近開始した白血病細胞の phenotype の2重染色は、単一細胞について一度に複数の情報が得られること、理論的に2分の1の細胞数で多くの抗体の解析ができるなど利点が多い。FACScan は従来の FCM にくらべ蛍光検出感度が、特に弱陽性部で改善されており、これまで検出できなかった抗原を陽性と捉えられる可能性がある。今回の検討で26例中5例と高い頻度で HAL が見出されたことが注目されよう。

これらの点については、現段階では症例数も少なく今後の成績の蓄積を待ちたい。

## 結 語

白血病細胞の phenotyping について、特に ANLL の解析結果と、最近試み始めた2重染色について述べた。

## 参 考 文 献

- 1) 青木定夫, 木村美奈子, 品田章二, 柴田 昭: フローサイトメトリーによる急性非リンパ性白血病細胞の解析, 日臨免誌, **9**: 282~287, 1986.
- 2) 青木定夫: 急性白血病細胞のフローサイトメトリーによる多因子解析, 日血会誌, **50**: 958~970, 1987.
- 3) Bennett, M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Landrin, G., Galton, D.A.G., Gralnick, H.R., Sultan, C.: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia, Ann. Intern. Med., **103**: 626~629, 1985.
- 4) Gale, R.P., Bassart, I.B.: Annotation: Hybrid acute leukemia, Brit. J. Hemat., **65**: 261~264, 1987.
- 5) Foon, K.A., Todd, R.F.: Immunologic classification of leukemia and lymphoma, Blood, **68**: 1~31, 1986.

## 治療——急性骨髓性白血病

新潟市民病院内科 真 田 雅 好

### Chemotherapy for Adult Acute Non-lymphocytic Leukemia in Niigata Shimin Hospital

Masayoshi SANADA

*Department of Internal Medicine, Niigata Shimin Hospital*

Between May 1974 and December 1988, 57 patients with acute non-lymphocytic leukemia ranging in age from 15 to 83 years were treated with combination chemotherapy consisting of DCMP, BHAC-DMP, or others in Niigata Shimin Hospital.

Complete remission was achieved in 19/27 (70.4%), 9/14 (64.3%), 5/16 (31.3%) patients treated with DCMP, BHAC-DMP and others, respectively. The predicted continuing complete remission was 27% and survival in 36% at the maximal follow-up of 15 years. Disease-free survivors more than 5 years were 5.

Reprint requests to: Masayoshi SANADA,  
Department of Internal Medicine,  
Niigata Shimin Hospital, Shichikuyama 2-6-1,  
Niigata City, 950, JAPAN.

別刷請求先: 〒950 新潟市紫竹山 2-6-1  
新潟市民病院内科 真田雅好

Half of patients in remission relapsed within one year and half. Relapse after 3-year remission duration was noticed only in 2 cases. Second complete remission was achieved in 8/24 (33.3%) patients.

Infection (61%) and hemorrhage (27%) were 2 major causes of death. Three patients died in complete remission. Two died of malignant disease unrelated to leukemia, and one died of sepsis while in leukopenia after the second consolidation.

Key words: acute non-lymphocytic leukemia, chemotherapy, remission

急性非リンパ性白血病, 化学療法, 寛解

## I. はじめに

近年, 急性白血病の化学療法の進歩はめざましく, 我国では成人急性非リンパ性白血病でも70~80%の寛解率が得られるようになり, 5年以上の長期生存例も増加して来ている<sup>1)2)</sup>. しかし, 半数以上が再発をおこすため, Ara-C 大量療法, A-triple V 療法など種々の方法が再発例, 難治例に試みられている<sup>3)4)5)</sup>. さらに条件さえ整えば, 骨髄移植は急性白血病の治療も望めるため, 最近多施設で, 数多く行なわれるようになって来た.

ここでは1974年5月から1988年12月までに新潟市民病院で経験した成人急性非リンパ性白血病の治療成績を述べ, 治療上の問題点と免疫療法の可能性を指摘することにする.

## II. 対象と治療方法

1974年5月から1988年12月までに新潟市民病院で経験した成人急性非リンパ性白血病75例のうち, 5日間以上抗白血病剤の投与が可能であった57例(表1)を対象

とした. 男性は33例で平均年齢は49.2才, 女性24例で平均年齢は42.3才であった. FAB分類<sup>6)</sup>ではM<sub>1</sub>+M<sub>2</sub>(骨髄性)33例, M<sub>3</sub>(前骨髄球性)10例, M<sub>4</sub>(骨髄単球性)7例, M<sub>5</sub>(単球性)7例で, M<sub>6</sub>(赤白血病)は該当例がなく, M<sub>7</sub>(巨核芽球性)は3例あったがいづれも抗白血病剤が投与されなかったため除外した.

寛解導入療法はそれに用いられる薬剤, その組み合わせ, 投与期間が年代によって異なるため, 次の3群に大別した. すなわちDCMP療法, BHAC・DMP療法, およびそれ以外の組み合わせである. DCMP療法にはDCM, DCP療法も含め, 投与期間も初期は4日間, 次いで2段療法, その後は骨髄が無形成に達するまでの期間投与した. 1984年後半からは主にBHAC・DMP療法が用いられ, 骨髄が無形成になるまで投与した. それ以外の組み合わせとしてはダウノマイシン, ネオカルチノスタチン, サイクロシン, オンコビン, 6MPなどが種々の組み合わせで用いられ, Ara-Cの皮下注例もあった. 寛解が得られた場合, 1~2の例外を除き地固め療法, 次いで定期的な寛解強化療法を数年間行った.

表1 対象症例

1974. 5~1988. 12	} 57例
急性非リンパ性白血病	
薬剤投与5日間以上	
男 33例	
年齢 49.2才(15~83)	
女 24例	
年齢 42.3才(15~75)	
FAB分類	
M <sub>1</sub> ~M <sub>2</sub> 33	
M <sub>3</sub> 10	
M <sub>4</sub> 7	
M <sub>5</sub> 7	

## III. 成績

寛解の判定は木村の基準によった. 完全寛解率は表2に示す如くDCMP療法では19/27, 70.4%, BHAC・DMP療法では9/14, 64.3%とほぼ同様の成績であつ

表2 Remission induction therapy

Regimen	Case	CR rate
DCMP (DCM, DCP)	27	70.4% (19/27)
BHAC DMP	14	64.3% (9/14)
others	16	31.3% (5/16)
total	57	57.9% (33/57)

表 3 性別、年齢別の寛解率

	CR rate
Sex	
M	45.5% (15/33)
F	75.0% (18/24)
Age	
> 40 yrs	56.3% (18/32)
< 40 yrs	60.0% (15/25)
> 60 yrs	53.3% ( 8/15)
< 60 yrs	59.5% (25/42)

たが、それ以外の組み合わせでは 5/16, 31.3%と低値であった。全体では 33/57, 57.9%の寛解率であった。

寛解に至るまでの期間、薬剤の投与回数については導入療法の種類により大きく異なるため、今回は検討しなかった。

表 3 に性別、年齢別の寛解率を示した。男性の寛解率は 15/33, 45.5%, 女性では 18/24, 75.0%の寛解率であった。他方年齢別にみると40才を境にした場合、40才以上 18/32, 56.3%, 40才以下 15/25, 60.0%, 60才を境にした場合、60才以上 8/15, 53.3%, 60才以下 25/

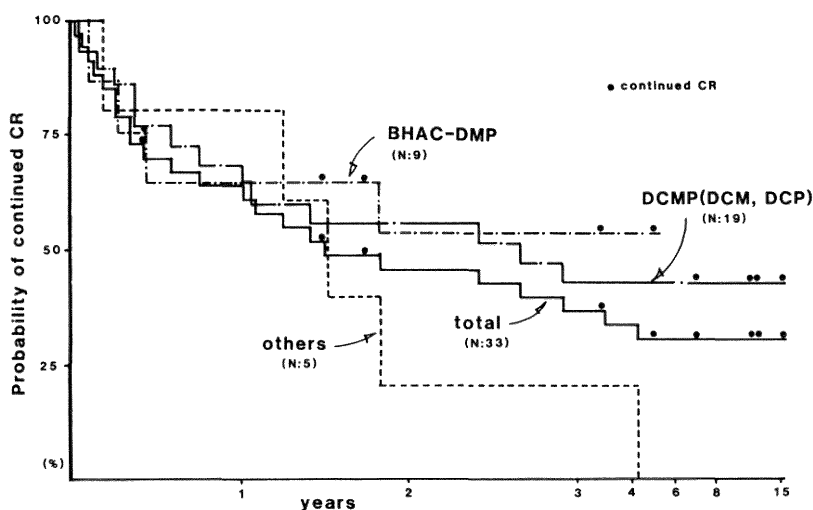


図 1 CR duration of adult ANLL treated with various combinations

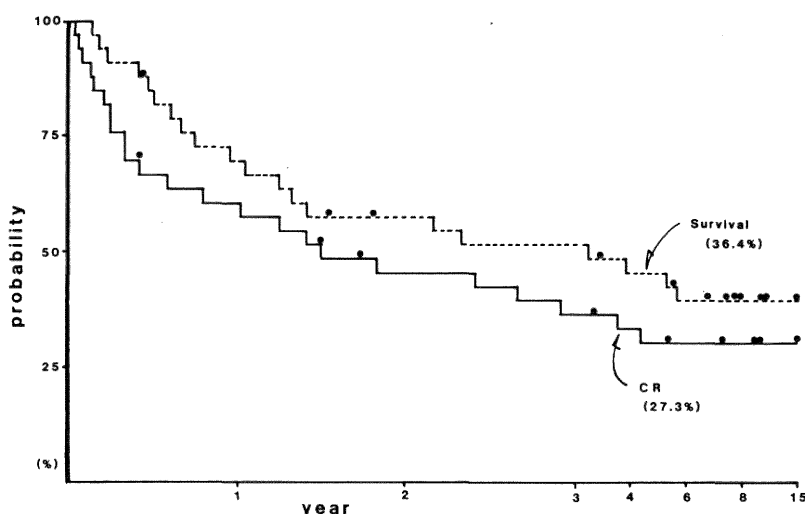


図 2 CR duration and survival of adult ANLL

42, 59.5%といずれの年齢で区分しても寛解率に有意差はみられなかった。

図 1 に治療法別の寛解継続期間を示した。DCMP 療法の50%寛解継続期間は2年7ヶ月で、42%のところまでフラットになっている。BHAC・DMP 療法では完全寛解を得た9例中5例が初回寛解を維持し、未だ50%に達していない。全体での50%寛解継続期間は1年6ヶ月で、寛解を得た33例中9例(27%)が平均5年7ヶ月の初回寛解を維持している。

50%生存期間は図 2 に示す如く3年2ヶ月で、36%のところまで生存曲線はフラットになっている。

再発という点からみると、図 3 に示すように寛解を得た症例の50%は1年6ヶ月以内に再発し、再発例は2年を除いてすべて3年以内におこっていた。3年以降の再発は3年10ヶ月、4年1ヶ月後の2例であった。最終

的には73%の症例が再発した。

再発例に対する再導入療法の成績を表 4 に示した。対象とした急性非リンパ性白血病57例中、初回寛解獲得は33例58%で、うち現在まで寛解を続けている例は9例に過ぎない。寛解を得た33例中24例はほぼ3年以内に再発をおこし、再発をおこした場合2回目の寛解を得た例はわずかに7例、29%であった。再発したうち、M<sub>4</sub>の1例は新潟大学第一内科で妹より骨髄移植を行い寛解を獲得し、現在も寛解中である。その後は再発のたびに導入不成功例がみられているが、中には8年間に6回再発をくり返したが、その都度寛解に導入できた M<sub>2</sub> 例が1例あった。

死因(表 5)は感染症が61%ともっとも多く、次いで出血が27%を占め、両者で88%を占めていた。完全寛解中に死亡した例が3例あり、肺癌、原因不明のイレウス

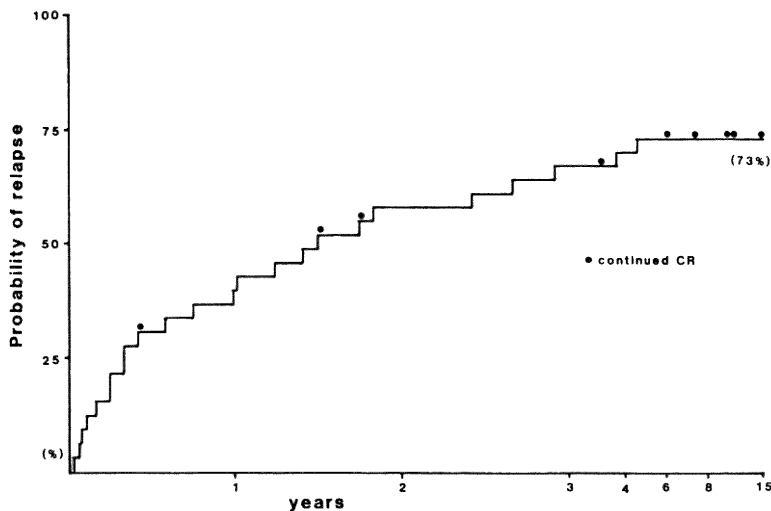


図 3 Probability of leukemia relapse for all patients in CR

表 4 Results of reinduction therapy for relapsed ANLL

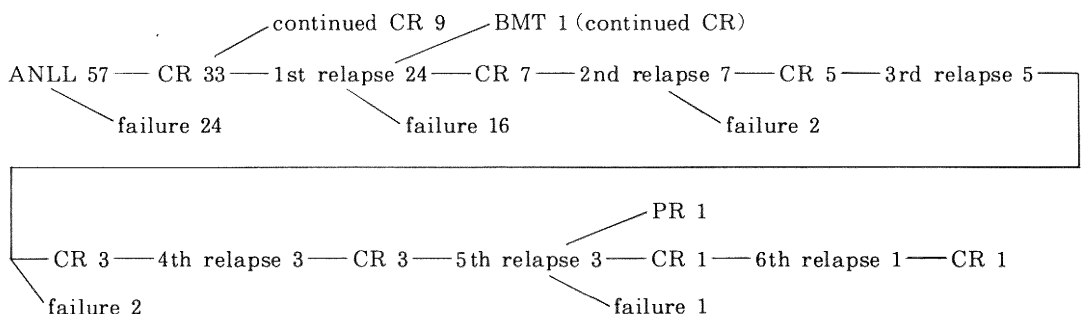


表 5 死 因

感染症	60.7%
肺炎, 敗血症	
出血	26.9%
脳出血, 下血	
肝障害	4.9%
腎障害	4.9%
白血病死	3.3%
完全寛解中に死亡	3名
肺癌, イレウス	
強化療法中	

るように思われる。

急性白血病の寛解不成功の原因について Preisler<sup>8)9)</sup>は ① 絶対的薬剤耐性, ② 相対的薬剤耐性, ③ 正常造血再生不良, ④ 無形成期死亡, ⑤ 治療後7日未満死亡, ⑥ 髄外腫瘍形成の6つに分類しているが, 必ずしも単独の原因によるものではなく, これらが組み合わさっておこるものが多いと思われる。治療開始1ヶ月以内に死亡する早期死亡の原因は出血と感染が主であるといわれ, 今回の検討でも同様の成績であった。ことに治療前に死亡するものは出血, とくに脳出血によるもので, これらは白血球著増例に多く, 10万以上の症例は予後不良といわれている。我々の例でも10万以上の例は半数が脳出血

表 6 Characteristics of patients presenting hyperleukocytosis over 100,000/ $\mu$ l

age	sex	FAB	WBC $\times 10^3$	Tx	CR-PR	survival day	cause of death
1. 73	m	M 5	110.8	DCM	(-)	10	ARF
2. 70	m	M 4	128.0	BHACDMP-Ara-C sc	P R	240	GI bleeding
3. 58	m	M 5	163.0	BHACDMP	(-)	4	CB
4. 78	f	M 5	189.0	pred	(-)	4	CB
5. 48	m	M 2	234.0	DCMP	C R	150	sepsis
6. 67	m	M 1	306.0	DCVP	(-)	2	CB
7. 23	m	M 2	312.0	DCMP	(-)	5	CB
8. 78	f	M 1	400.0	(-)	(-)	3	Pn + leukosta.
9. 68	m	M 1	980.0	DCMP	(-)	2	CB + leukosta.

ARF: acute renal failure, GI: gastrointestinal, CB: cerebral bleeding, Pn: pneumonia, leukosta: leukostasis.

で夫々1例ずつ死亡しているが, いずれも白血病とは無関係であった。一方寛解強化療法後の強度の骨髄無形成時に死亡した例が1例みられた。

末梢白血球数10万以上の例は表6に示すように9例あった。完全寛解はわずかにM<sub>2</sub>の1例のみで, この他70才のM<sub>4</sub>例にAra-Cの微量投与により部分寛解が得られているに過ぎなかった。半数は脳出血で, しかもごく短期間に死亡した。

#### IV. 考 案

急性非リンパ性白血病の導入療法には種々の組み合わせが考案されているが, 本邦では日本で開発された behenoyl Ara-C (BHAC) を中心にした BHAC・DMP 療法が主体で<sup>7)</sup>, それでも寛解率は70~80%程度と頭うちの状況にあり, これ以上の寛解率を得るには新しい抗白血病剤の開発が必要である。我々の BHAC・DMP 療法による完全寛解率は64.3%であり, まだ改良の余地があ

で, しかもごく短期間に死亡しており, leukapheresisを含めた治療法の工夫が必要である。

急性白血病長期生存の鍵はまず完全寛解に到達することであり, その後はいかにその初回寛解を長期間維持するかにかかっている。このため地固め療法, 強化療法が行なわれるが, この場合導入療法に準じた強力な化学療法を行ない, 次いで交叉耐性の少ない抗白血病剤を1年以上投与するのが一般的である。大野はBHAC・DMP療法において, 完全寛解を維持し, 長期生存に至るため何が重要かを種々の要因について検討したところ, 患者の白血病細胞を治療開始後2週目に, 骨髄中で20%以下にするほどの強力な治療が必要であると結論している<sup>10)</sup>。このことは治療前の白血病細胞が少なければチャンスが高く, また1コース(ないし50日以内)で完全寛解に到達せしめることが重要であることを示している。また維持療法の有無は生存期間に有意の延長をもたらさなかったとしているが, 我々も既に同様の成績を報告した<sup>11)</sup>。

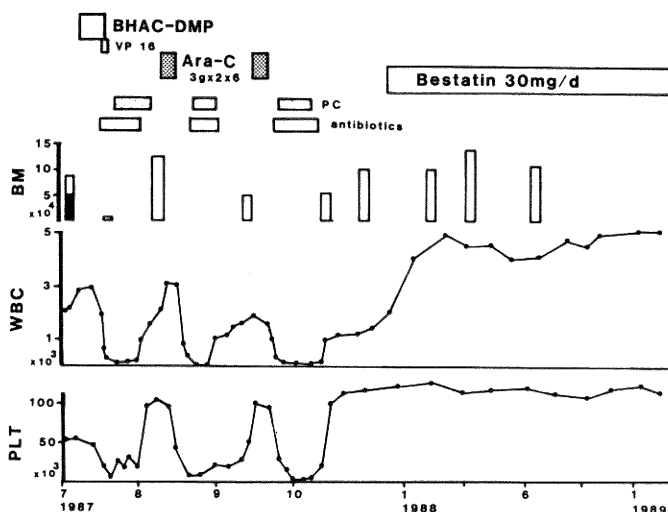


図 4 Clinical Course, Case K.K.

しかし、いつまで強化療法を続けるべきかについてはいつも悩まされているのが現状であり、また急性白血病であると患者に病名を告知できない現状では、理学所見、検査所見とも異常がないのに患者を説得し、入院治療することについて臨床医として当惑することも多い。再発についての今回の検討では、2例を除いて再発はすべて3年以内におこっていることから、強化療法は3年程度でよいのではないと思われる。

急性白血病の寛解期間、生存期間の延長を目指したものに免疫療法がある。免疫療法は主にリンパ性白血病に対して行なわれ、今まではBCGなどが使われて来たが、免疫療法の有効性についてはまだ統一された見解はないのが現状である。最近、急性非リンパ性白血病に対しUbenimex（ベスタチン）が生存期間の有意の延長をもたらしたと報告され<sup>12)</sup>、我々も長期寛解維持を目的として、1987年よりベスタチンによる免疫療法を試みている。その代表例を図4に示す。症例は35才のM<sub>4</sub>例で、BHAC・DMPと少量のVP-16（エトポシド）で寛解導入後、大量のAra-Cによる地固め療法を2回行ない、その後ベスタチン30mg/日だけを投与し、現在までのところ1年6ヶ月間完全寛解を維持している。観察期間も短いため、こうした療法の評価は今後に残されているが、強化療法のための入院がないため、患者には喜ばれる治療法であり、今後症例の積み重ねが必要である。

## 参 考 文 献

- 1) 名倉英一, 山田一正: 管理無作為方式による成人急性白血病の化学療法, 臨床血液, 26: 821~830, 1985.
- 2) 山田一正, 川島康平: 達隔成績からみた癌化学療法, 2. 急性白血病の5年以上生存例, 日本化療学会雑誌, 36: 963~964, 1988.
- 3) Sauter, C., Fehr, J., Frick, P., Gmueller, J., Honegger, H. and Martz, G.: Acute myelogenous leukemia: Successful treatment of relapse with cytosine arabinoside, VP 16-213, vincristine and vinblastine (A-triple-V), Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 18: 733~737, 1982.
- 4) 浦部晶夫, 高久史磨, 溝口秀昭, 山田 修, 若林芳久, 三浦恭定, 坂本 忍, 吉田 稔, 三輪史朗, 浅野茂隆, 森崎隆幸, 野村武夫, 外山圭助, 青木 功, 村瀬 忠, 前川 正, 宮脇修一, 村上博和, 山田英雄, 大野竜三, 川島康平, 横幕省三, 衣笠恵士, 足立山夫, 森真由美, 伊勢 泰, 武藤良知, 山口 潜: 急性白血病における cytosine arabinoside 大量療法: 多施設共同研究, 臨床血液, 26: 184~188, 1985.
- 5) Ho, A.D., Lipp, T., Ehninger, G., Illiger, H.J., Meyer, P., Freund, M. and Hunstein, W.: Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia. An

- active and well-tolerated regimen, *J.Clin. Oncol.*, **6**: 213~217, 1988.
- 6) **Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A.G., Gralnick H.R. and Sultan, C.**: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia, *Ann. Intern. Med.*, **103**: 620~625, 1985.
- 7) 山田一正, 加藤幸男, 川島康平, 大野竜三: 急性白血病の治療, 成人急性骨髄性白血病, 内科: **60**: 831~837, 1982.
- 8) **Preisler, H.D.**: Failure of remission induction in acute myelocytic leukemia, *Med. Pediatr. Oncol.*, **4**: 275~276, 1987.
- 9) **Preisler, H.D.**: Treatment failure in AML, *Blood Cells*, **8**: 585~602, 1982.
- 10) 大野竜三: AML の治療, 図説臨床癌シリーズ NO 17, 白血病, リンパ腫, 末舛恵一, 下山正徳編集, p38~44, メジカルビュー社, 1987.
- 11) 真田雅好, 青木定夫, 曾我謙臣, 滝沢慎一郎, 永井孝一, 湊山 勝, 大西昌之, 小山 覚, 広沢秀夫, 花野政晴, 布施一郎, 高井和江, 長山礼三, 藤原正博, 高橋益広, 岸 賢治, 小池 正, 高橋芳右, 酒井 力, 柏村 真, 三浦麟二郎, 青柳愛孝, 服部 晃, 柴田 昭, 品田章二, 森山美昭: 悪性腫瘍: 各科領域における診療の現状と問題点, 1) 白血病治療をめぐる諸問題, 新潟医学会雑誌, **97**: 270~281, 1983.
- 12) 太田和雄, 栗田宗次, 山田一正: ベスタチンによる成人急性非リンパ性白血病の免疫療法の追跡調査成績, 癌と化学療法, **13**: 1017~1025, 1986.

## 成人急性リンパ性白血病の治療

新潟大学医学部第二内科 林 直樹・荒川 正昭

Recent advances in the treatment of adult ALL

Naoki HAYASHI and Masaaki ARAKAWA

*Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine*

The treatment of adult acute lymphocytic leukemia (ALL) has been still unsatisfactory because of high relapsing rate after complete remission (CR) and easy acquirement of multiple drug resistance, although that of childhood ALL has been improved remarkably. In order to keep long-term CR, more intensive induction, consolidation and maintenance therapies have to be introduced. Based on this therapeutic concept, Memorial Sloan Kettering's group has introduced "L-series" protocol and reported favorable clinical results. We have tried modified L-10M protocol as our standard regimen since 1985. All 5 patients treated so far have achieved CR, but relapse in central nerve system (CNS) was found in 2 cases after cessation of intrathecal methotrexate injection, which suggested the importance of prophylactic treatment for CNS leukemia. In addition to the progress of chemotherapeutic strategy, the development of diagnostic methods, more advanced supportive therapies and bone marrow

Reprint requests to: Naoki HAYASHI,  
Department of Medicine (II), Niigata  
University School of Medicine Niigata  
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部内科学第二教室  
林 直樹