

骨髓異形成症候群における melphalan 少量療法の検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

高 場 成 治

(平成6年3月31日受稿)

Key words: RAEB, RAEBt, low dose melphalan therapy, CD34, CD33

緒 言

1982年に French-American-British (FAB) group は以前より前白血病状態としてとらえられていた疾患群を Myelodysplastic syndrome (MDS)として提唱した¹⁾。MDSは多能性造血幹細胞レベルで異常を来した細胞のクローン性増殖に基づく疾患であり²⁾、造血細胞の増殖、分化、成熟に異常をきたすため、血球の異形成と進行性かつ治療に不応性の血球減少が病像の主体をなしており、その病態特異性から通常の治療に反応しにくく、至適治療体系の確立が望まれている。MDSのなかでも骨髓中に幼若型の細胞が増加する High-risk MDS では急性骨髓性白血病 (AML) への移行ないし、重症感染症や消化管、中枢神経系への出血などの骨髓不全による死亡が多く、ほとんどの症例が2年以内に死亡すると言われている³⁾。また、de novoの急性白血病に比し発症は高齢者に多く、急性白血病に行われる強力な化学療法を施行しても骨髓抑制が遷延し、その成功率は低いと言われている⁴⁾。再生不良性貧血などに行われている、androgens⁵⁾、glucocorticoids⁶⁾などを使用した治療法は High-risk MDS に対してはほとんど効果がないとされており、ara-C 少量療法に代表される分化誘導療法ではいくつかの期待される報告がなされているものの、実際の延命効果は望めないとする報告もある^{7),8),9)}。また分化誘導療法とはいえ、特に高齢者においては強い骨髓抑制を認めており、必ずしも安全な治療とはいえない。当教室では High-risk MDS に対する治療としてヒト IgG と melphalan の縮合物で

ある K-18 の有用性を報告してきた¹⁰⁾が、表1に示すごとく15例中1例(6.7%)に complete remission(CR)、4例(26.7%)に good response (GR)、1例(6.7%)に minor response (MR) という結果であり、ほとんど副作用を認めなかったことが注目された。K-18の作用機序についてはいまだ明確にされていないが、少なくともその効果は melphalan 自体に起因すると考えられた。以上より、今回著者は高齢者における High-risk MDS に対して melphalan 少量療法を施行するとともに、その作用機序を解析する目的で骨髓細胞の表面抗原 (CD33,CD34,CD13) の変化につき検討を行ったので報告する。

対象と方法

1. Low dose melphalan 療法

症例は1990年3月より1993年12月までの4年間に、当教室において refractory anemia with excess blasts (RAEB), RAEB in transformation (RAEBt) と診断された患者のうち50歳以上、performance status (PS) 3以下であるも

表1 RAEB, RAEBt に対する K-18*の臨床効果

	Number of Patients
Complete remission (CR)	1
Good response (GR)	4
Partial response (PR)	0
Minor response (MR)	1
No response (NR)	9
Total	15

Total response rate (CR+GR+PR) 33.3%

*K-18 a human IgG-melphalan conjugate

のを対象とし、1993年の12月末までに18例の患者が登録された。年齢は58歳から83歳までで平均65.9歳であった。男女比は13:5であり、病型はRAEB 6例、RAEBt 12例であった。PSは0, 1が13例, 2, 3が5例であった。またmelphalan投与以前に治療を受けたものは症例11がara-C少量療法を受けていた他にはなかった。

投与方法は、melphalan 2mgを連日食後に経口投与した。投与開始後2週間ごとに骨髄穿刺を行い塗抹標本所見で評価した。骨髄で芽球の増加を認めた場合、または汎血球減少が著明になった場合、投与を中止した。治療効果は骨髄中のmyeloblastの比率、末梢血中の好中球数、血小板数、hemoglobin (Hb) 値を parameter

として、厚生省(SM-108)の治療効果判定基準¹¹⁾(表2)により判定した。

2. 骨髄細胞表面抗原

骨髄細胞の表面抗原、CD34, CD33, CD13について経時的に測定した。測定方法は、まず骨髄液をヘパリン1ml加えて3ml採取し、それにphosphate-buffered saline (PH=7.2, CaとMgを含まない、以下PBS) 17mlを加えて計20mlの浮遊液とし、Ficoll-Hypaque (HISTOPAQUE 1.077 g/ml, Sigma, St. Louis, MO) に静かに重層し比重遠沈法(450g, 20分間)にて骨髄単核球層を分離回収した。PBSで2度洗浄後、骨髄単核球に1%濃度の牛胎児血清(fetal calf serum; FCS, Flowgeneral company, McLean, VA) 加PBSにて 1×10^6 /mlの細胞濃

表2 効果判定基準 (SM-108)

	治療前	治療後	
1) 骨髄中芽球数	: 10%以上	5%以下	25点
	10%以上	5~10%	15
	5~10%	3%以下	20
	5~10%	3~5%	10
2) Hemoglobin値	: 3g/dl以上の増加		25
	2~3g/dlの増加		15
	1~2g/dlの増加		10
	輸血量のみの減少 (前月の半分以下)		10
3) 好中球数	: 1000/ μ l以上の増加		25
	500~100/ μ lの増加 (ただし、治療前3000/ μ l以上の時は算定せず)		15
4) 血小板数	: 5万/ μ l以上の増加		25
	3~5万/ μ lの増加		15
	血小板輸血のみが不要となる (ただし、治療前15万/ μ l以上の時は算定せず)		10
0~9点	: no response (NR)		
10~24	: minor response (MR)	(持続期間2週以上)	
25~49	: partial response (PR)	(持続期間2週以上)	
50~	: good response (GR)	(持続期間4週以上)	
50~かつ、骨髄中芽球5%以下、末梢血中芽球0%、 血色素10g/dl以上、好中球数1500/ μ l以上、 血小板数10万/ μ l以上	: complete remission (CR)	(持続期間4週以上)	
骨髄中芽球・好中球数・血小板数のいずれかが算定不能の時は 残り項目の合計点数を4/(4-算定不能項目数)倍する			

度に調整し, Fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識された抗CD34抗体 (Anti-Human Progenitor Cell Antigen-2, Becton Dickinson, San Jose, CA), ないし phycoerythrin (PE) 標識された抗CD33抗体 (Anti-Leu-M9, Becton Dickinson, San Jose, CA), あるいは PE 標識された抗CD13抗体 (Anti-human Leu-M7, Becton Dickinson, San Jose, CA)を加えて4℃で30分間インキュベートした。その後1% FCS 加PBSで2回洗浄後, 1%パラホルムアルデヒド加PBSを用いて 1×10^6 /mlの細胞濃度になるように浮遊させフローサイトメトリー (Epics-Profile II, Coulter, Hialeah, FL)を用いて細胞10,000

個について測定を行った。なお症例16例については抗CD34抗体, 抗CD33抗体の two color 解析を行った。

結 果

1. 臨床像

対象症例を表3に示す。対象症例における診断時の末梢血は, 赤血球, 白血球, 血小板のうち1系統のみの減少を示すものが1例(5%), 2系統が3例(17%)で, 3系統とも減少した汎血球減少状態の者が14例(78%)と最も多かった。赤血球数は $150 \sim 352 \times 10^4/\mu\text{l}$, 平均 $240 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb値は6.3~11.6 g/dl, 平均8.0 g/dl

表3 対象症例

Case	Age /Sex	Diagnosis	PS	Pre-treatment	Peripheral blood					Bone marrow		Morphological abnormality	Chromosome	
					RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\mu\text{l}$)	Nt/Blast (%)	Pt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	NCC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Blast (%)			Biopsy
1.H.H.	58/F	RAEBt	1	—	150	6.3	1600	14/1	2.6	12.6	24.6	hypo	E***, MgK,M	46XX
2.T.N.	62/F	RAEBt	3	—	246	8.7	2500	55/2	1.6	3.8	22.4	ND**	E, MgK****	46XY,-12,+mar
3.H.S.	60/M	RAEBt	1	—	253	8.8	1600	36/1	10.7	12.5	34.0	hypo	E, MgK, M*****	46XY
4.H.K.	62/F	RAEBt	2	—	157	5.0	800	37/0	5.5	0.9	23.6	hyper	E, MgK, M	46~64XX,etc.
5.M.N.	65/F	RAEBt	3	—	276	6.7	11500	13/4	45.0	37.5	28.4	hyper	E,MgK, M	46XX, t(11q+;19p-)
6.S.A.	74/M	RAEB	2	—	186	5.9	2900	31/4	4.8	42.8	12.0	hyper	E, MgK	46XY,5q-
7.S.I.	73/M	RAEB	3	—	213	6.3	1900	4/0	2.9	14.1	6.0	normo	E,MgK	46XY,-7,+21
8.R.T.	75/M	RAEBt	1	—	269	7.8	2900	13/12	1.5	69.0	15.8	hyper	E, M	45~51XY,etc.
9.T.T.	67/M	RAEBt	0	—	293	11.2	1200	49/0	6.3	2.5	24.0	hypo	E, MgK	46XY
10.Y.Y.	60/M	RAEB	0	—	323	10.3	3000	48/0	1.0	7.5	13.0	hypo	E, MgK, M	46XY
11.H.K.	83/M	RAEBt	1	LD araC*	261	8.9	1300	23/0	2.8	1.9	25.2	hypo	E, M	46XY
12.H.O.	58/F	RAEB	0	—	191	7.1	2500	24/0	19.2	34.3	9.2	hyper	E, MgK	46,X,Xq-
13.T.O.	68/M	RAEB	0	—	215	7.9	1200	8/2	3.0	1.2	15.2	hypo	E, M	46XY
14.T.Y.	60/M	RAEBt	0	—	306	11.6	2000	42/0	5.1	2.3	21.4	hypo	E, MgK	46XY
15.T.M.	71/M	RAEBt	1	—	201	7.0	1000	36/2	21.4	12.6	18.2	hyper	E, M	46XY,4p+,-7,-8,12q+,+2mar
16.I.N.	72/M	RAEBt	0	—	254	9.4	2100	53/0	5.1	16.0	21.0	hypo	E, MgK	46XY
17.K.M.	56/M	RAEBt	0	—	170	6.6	3100	23/0	10.9	3.4	25.0	hypo	E, M	47,XY,+8/46XY
18.N.S.	63/M	RAEB	0	—	352	8.3	4800	38/1	5.1	48.6	13.0	hyper	E, MgK, M	46XY,5q-,+3,-12,-16,-17,-19,-20,+mar

*LD araC; low dose cytosine arabinoside **ND not done ***E Erythroid series
 ****MgK Megakaryocyte *****M Myeloid series

であり、貧血は全症例に存在していた。白血球数は800~11,500/ μ l, 平均2,660/ μ lで白血球数は16例(89%)と大半の症例で減少していた。なかでも易感染性の目安となる好中球数は80~1,800/ μ l, 平均730/ μ lで、500/ μ l以下と高度に減少している症例が7例(39%)見られた。白血球が増加していたものは、症例5の1例のみであったが末梢血の芽球は4%と少数しか出現していなかった。血小板数は1.0~45.0 \times 10⁴/ μ l, 平均8.6 \times 10⁴/ μ lで、血小板数が10万以下の症例は13例(72%)であった。末梢血中の骨髓芽球の出現頻度は1~12%, 平均1.6%で17例(94%)が5%以下、末梢血に芽球が全く出現していなかった症例が9例(50%)と最も多かった。

骨髓中の芽球は6.0~28.4%, 平均19.6%であった。なお症例3は入院時の骨髓での芽球が34%と30%を超えていたが、末梢血での芽球の割合は1%と少数のみで、入院後2度めの骨髓像

では25.2%であり、その後の経過観察、現病歴からRAEBtと診断された。骨髓生検は腸骨より採取され、正形成が1例、過形成が7例で低形成を示すものが9例(50%)であったが、胸骨の骨髓穿刺のnucleated cell count(NCC), clot標本によるcellularityは、過形成5例、正形成5例、低形成8例であった。なお生検で低形成を示した9例のうち3例は胸骨からのNCC, clot標本では正形成であった。

血球形態に異常を認めたものは、赤血球系18例、巨核芽球系13例、好中球系11例で、2系統に異常を認めるもの12例、3系統に異常を認めるもの6例であった。染色体検査では8例は正常核型であったが、10例は様々な異常核型が出現していた。

2. 臨床効果

臨床効果を表4に示す。6例(33.3%)がCR、1例がpartial response(PR)、4例がMR、7例がno response(NR)でCR, PRをあわ

表4 臨床効果

Case	Survival duration (day)	Cause of death	Response	Total dose (mg)	Side effect
1. H. H.	1066	Overt leukemia	CR*	130	—
2. T. N.	72	Overt leukemia	MR**	78	—
3. T. S.	885	Overt leukemia	CR	148	—
4. H. K.	88	Overt leukemia	MR	134	—
5. M. N.	189	Overt leukemia	NR***	80	—
6. S. A.	342	Pneumonia	PR****	84	—
7. S. I.	169	Pneumonia	MR	48	—
8. R. T.	59	Pneumonia	NR	40	—
9. T. T.	943	Overt leukemia	CR	124	—
10. Y. Y.	232	Overt leukemia	NR	72	—
11. H. K.	814	Overt leukemia	CR	176	—
12. H. O.	868+	Alive(Overt leukemia)	NR	142	—
13. T. O.	88	Overt leukemia	NR	48	—
14. T. Y.	535+	Alive	CR	140	—
15. T. M.	89	Overt leukemia	NR	72	—
16. I. N.	320+	Alive	CR	140	—
17. K. M.	184+	Alive	MR	72	—
18. N. S.	105+	Alive	NR	84	—

*CR complete remission

**MR minor response

***NR no response

****PR partial response

せた奏効率は38.9%であった。投与期間中、投与終了後も重大な副作用を認めた症例はなかった。

melphalan の平均投与量は 100 ± 41 mg, CR 例では 143 ± 18 mg, 非CR例では 80 ± 31 mgであった。CR例での細胞形態異常は2系統4例, 3系統2例であった。染色体検査では様々な異常が検出されたが, 正常核型を示した8例中6例(75%)がCRとなったが異常核型を示した10例ではPR 1例, MR 4例でCR例はなかった。CR例の腸骨よりの骨髓生検は全例, 赤芽球系は過形成から正形成を示していたが全体としては低形成であった。胸骨からの骨髓穿刺によるNCC, clot 標本からのcellularityでは3例は低形成で3例は正形成であった。またCR例は全例RAEBtであり骨髓中の芽球の割合は平均 $25.0 \pm 4.7\%$, 非CR例は $16.8 \pm 6.8\%$ であった。他にCR例と非CR例で治療前の骨髓, 末梢血, 生化学所見に差はなかった。PR, MR例では末梢血所見に改善はみられず, 骨髓中の芽球の減少のみの所見でPR, MRが得られた。また非寛解例の投与中止理由は, 芽球の増加7例, 汎血球減少5例であった。

図1にKaplan-Meier法による生存曲線を示す。生存期間の中央値は経過観察中のものを含め, CR症例で850日, PR以下の症例では137日でCR症例において有意に生存期間が延長していた(Generalized Wilcoxon test, $P < 0.01$)。CR

持続期間は, それぞれ15ヵ月, 23ヵ月, 19ヵ月, 12ヵ月, 14ヵ月, 7ヵ月+であり平均15ヵ月であった。1994年2月末までに, CR 6例のうち4例が再発しOvert leukemiaとなった。PR以下の12例では, 7例がOvert leukemiaとなり, 3例が感染症のため死亡した。

3. 細胞表面マーカー

表5に2例のCR症例での治療経過にともなう表面マーカーの結果を示す。症例14は投与2週目には芽球が21.4%から12.4%に減少し, CD34+細胞も43.9%より19.1%に減少した。またCD13, CD33については, 2週目でやや減少しそのまま20%前後であり変化していない。症例16はtwo color解析できたが, 投与2週目で芽球は11.2%から4.4%に減少し, 最も幼若と言えるCD34+CD33-細胞が2週で14.4%から4.6%に著減し, CD34+CD33+細胞も20.6%から5.0%と減少した, 4週目にもCD34+CD33-細胞は1.3%とさらに減少しているが, CD34-CD33+細胞は増加している。(図3にグラフで示す)それぞれの症例で, 骨髓中の芽球の減少に伴って, 前骨髓球から分葉核球にかけての成熟白血球の増加が認められた。また, 芽球の減少を認めなかった無効例では表面マーカーの変動もみられなかった。

4. CR例の臨床経過

18症例中6例がCRであったが, 6例とも寛

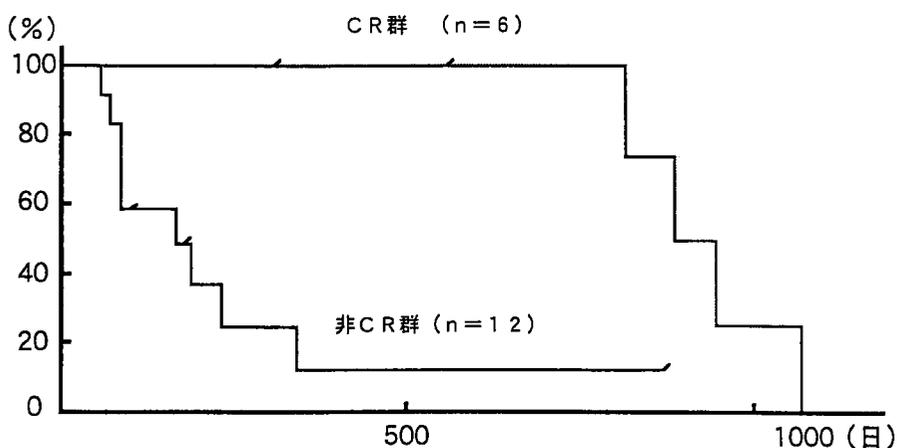


図1 CR群と非CR群のKaplan-Meier法による生存曲線
生存期間の中央値はCR群で850日, 非CR群では137日であった。CR症例において有意に生存期間が延長していた(Generalized Wilcoxon test, $P < 0.01$)。

表5 CR症例における骨髓細胞表面マーカーの変動

症例14 (T. Y.)											
	CD34 (%)	CD33 (%)	CD13 (%)	NCC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Mybl (%)	Pr (%)	My (%)	Mt (%)	St (%)	Seg (%)	
治療前	43.9	20.5	32.5	2.3	21.4	2.0	1.4	2.4	5.0	4.0	
d-14	19.1	16.1	18.7	3.2	12.4	4.2	2.8	2.6	4.0	3.2	
d-28	8.7	16.2	16.3	2.1	1.8	3.2	3.2	2.8	7.2	8.2	
d-42	15.3	19.2	17.7	8.5	1.6	7.6	6.2	10.2	14.0	2.2	
d-54	8.6	10.4	10.1	11.0	1.4	7.2	4.8	6.8	15.2	9.8	
d-69	11.8	22.2	22.6	25.0	1.4	6.0	7.4	13.0	13.8	13.0	
d-84	5.0	19.3	10.3	5.6	2.2	7.4	6.0	14.0	12.4	7.0	
d-97	9.0	24.1	17.2	34.0	1.6	7.8	8.0	11.0	12.6	11.4	

症例16 (N. I.)											
	CD34+ 33-(%)	CD34+ 33+(%)	CD34- 33+(%)	CD13 (%)	NCC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Mybl (%)	Pr (%)	My (%)	Mt (%)	St (%)	Seg (%)
治療前	14.4	20.6	3.3	31.9	8.0	11.2	1.4	2.0	2.6	2.4	1.8
d-14	4.6	5.0	3.0	9.3	8.2	4.4	2.0	1.2	3.6	3.6	2.6
d-28	1.3	3.6	15.7	17.9	7.2	0.8	2.8	3.0	5.8	8.4	5.4
d-42	0.9	1.2	12.2	15.2	3.5	1.0	5.2	4.2	7.6	8.8	12.8
d-56	1.6	0.7	16.3	13.6	5.5	1.6	5.0	6.4	6.8	8.2	10.4
d-70	1.5	2.4	13.2	15.8	7.5	1.6	6.6	3.4	5.6	8.8	9.4

解導入中に骨髓抑制を認めず, melphalan の継続投与中に末梢血所見の改善を認めた。治療開始後, 骨髓中の芽球が5%以下となったのは平均 21 ± 7.7 日で, それぞれの血球上昇開始までの期間は, 血小板で平均 20.7 ± 2.7 日, Hb は平均 30.5 ± 6.6 日, 好中球では平均 32.7 ± 8.6 日で, 最初に血小板の増加が見られ, 続いてHb, 好中球の増加が見られた。末梢血の改善がplateauに達するまでの平均期間は, 血小板 50.0 ± 9.3 日, Hb 86.3 ± 27.2 日, 好中球 61.8 ± 6.8 日であった。CR 導入後の6例の平均は, 骨髓中の芽球比率 $1.4 \pm 0.3\%$, 血小板数 $25.4 \pm 9.0 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb値 $13.1 \pm 1.2 \text{ g/dl}$, 好中球数 $2,600 \pm 800/\mu\text{l}$ であった。

CRに導入できた症例のうち症例1, 16について経過を図2, 3に示す。症例1は1990年3月28日よりmelphalan投与を開始し, 2週後には骨髓中の芽球が5%以下に減少し, 末梢血中の骨髓芽球が消失したがこの間, 汎血球減少の悪化はみられず, 骨髓抑制の所見は認められなかった。3週目から血小板が, 4週目からは白血球数, Hb値が増加し始め, 6週目には血小板が

29.1 万/ μl まで増加し, 7週目にはHb値が 10.3 g/dl , 好中球数は $1,600/\mu\text{l}$ にまで回復した。CRに導入後もmelphalanを引続き投与していたが, 7週目に血小板減少が, 10週目に好中球減少が現れたため, 65日間でmelphalanの投与を中止し経過観察したところ, 中止後3週間で血小板, 好中球ともに回復した。この症例は, 血球3系統に形態異常を認めているが, CR後も少数の形態異常を認めた。3ヵ月後の骨髓では形態異常は消失していた。また投与中止後, 経過観察していたが1991年2月に骨髓中の芽球が 4.4% に増加してきたため, 1991年3月melphalanを36日間再投与したところ再び芽球は減少した。その後, 1991年7月に再び 8.8% と芽球の増加を認め, 80日間投与追加し芽球の減少が見られたが, 血小板数, 白血球数は改善が見られなかった。CR持続期間は約15ヶ月であった。1992年2月27日に白血化し, 他治療にて加療されたが1993年1月28日, 診断後36ヵ月で死亡した。

症例16は1993年6月29日よりmelphalan投与を開始し, 2週後には骨髓中の芽球が5%以下に減少した。3週目から血小板, Hb値, 白血球

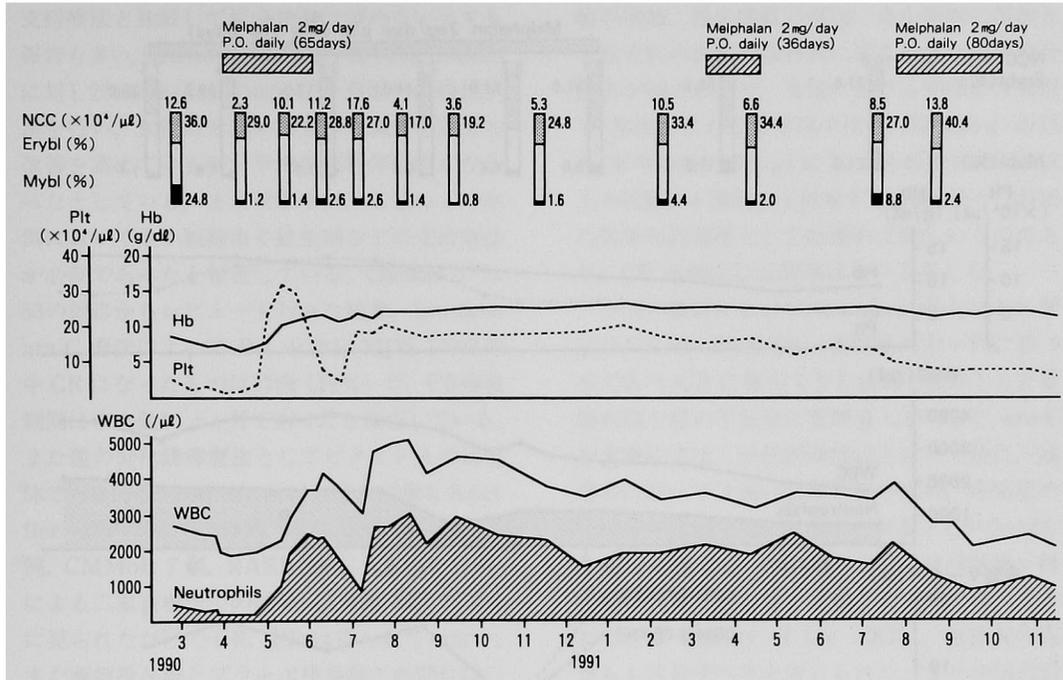


図2 症例1

症例1は投与2週後には骨髓中の芽球が5%以下に減少したが投与中に骨髓抑制の所見は認められなかった。3週目から血小板、白血球数、Hb値の順に増加し、6週目には血小板が29.1万/μℓまで増加し、7週目にはHbが10.3g/dℓ、好中球数は、1,600/μℓにまで回復した。CRに導入後もmelphalanを引続き投与していたが、血小板、好中球減少が現れたため、65日間でmelphalanの投与を中止し経過観察したところ、中止後3週間で血小板、好中球とも自然に回復した。

数とも増加し始めた。治療前は血小板が7.3万/μℓであったが、6週目には血小板が14.1万/μℓまで増加した。Hb値は治療前10.7g/dℓから7週目には14.0g/dℓ、好中球数は1,800/μℓにまで回復した。他の症例と同様にCRに導入後もmelphalanを引続き投与したが、6週目から血小板、白血球が減少し始め70日間でmelphalanの投与を中止した。なおこの症例では表面マーカーの検索が行え前述した。投与中止後、経過観察していたが外来通院中に血小板が減少しはじめ、1993年11月22日よりmelphalanを57日間再投与し経過観察中である。

考 察

現在のところ High-risk 群 MDS (RAEB, RAEBt)に確立された治療法はなく、輸血や抗生物質などによる支持療法や症例に応じてホルモン療法、サイトカイン療法、分化誘導療法、

化学療法、骨髓移植などが施行されている。

ホルモン療法は主に血球減少の改善を目指した治療で、蛋白同化作用を持つ androgen は再生不良性貧血の赤血球系の改善を目的に使用されることが多いが、Najeanら⁵⁾は90例のRAEB, RAEBtの症例に対して androgen を使用し、37%に貧血の改善が、17%に好中球の増加が、19%に血小板の増加が認められるものの生存期間の改善などは見られていない。Bagbyら⁶⁾は34例に glucocorticoid を使用したが3例に反応が見られたに過ぎず、投与群と補助療法のみでの非投与群の間で生存率や白血病化に差が見られなかったとしている。

サイトカイン療法では、近年臨床応用されてきた granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)¹²⁾, granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)^{13),14)}, erythropoietin⁵⁾, interleukin-3¹⁶⁾, などのサイ

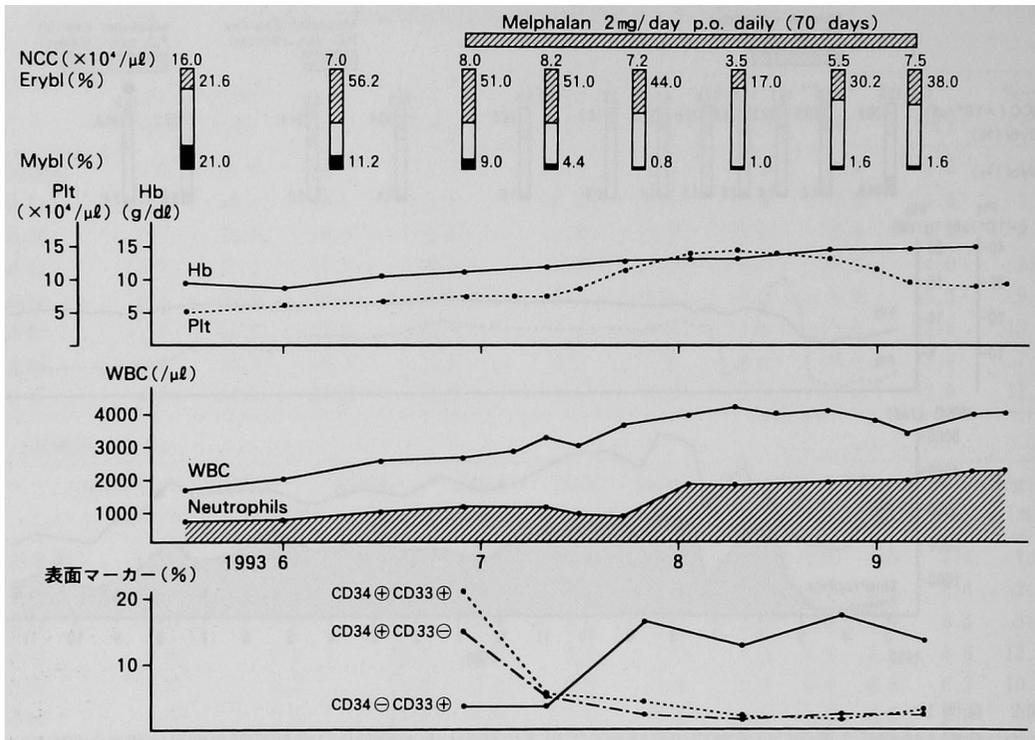


図3 症例16

症例16は投与2週後には骨髄中の芽球が5%以下に減少した。3週目から血小板、白血球数、Hb値とも増加し始めた。6週目には血小板が14.1万/μℓまで増加した。Hbは7週目に14.0g/dℓ、好中球数は1,800/μℓにまで回復した。CD34+CD33-細胞が2週目で14.4%から4.6%に減少、CD34+CD33+細胞も20.6%から5.0%と減少した。4週目にはCD34-CD33+細胞が増加している。

トカインを用いた治療が行われている。これらの療法は、Low-risk MDSでは血球増加の効果はあるが、High-risk MDSでは芽球の増加を示したとの報告¹³⁾もあり、単独使用はむしろ好ましくないとされている。これらについては、抗癌剤との併用という方向で現在検討されている。

化学療法においては急性骨髄性白血病に準じた療法も試みられている。Armitageら⁴⁾の報告では13例のRAEB症例にara-Cとdaunorubicinを含む強力な化学療法を施行し3例で完全寛解を得ているが、寛解例のうち2例が50歳以下で、高齢者の大部分は早期に死亡しており、高齢者においてはかえって死期を早める可能性を示唆している。Tricotら¹⁷⁾は15例の症例(RAEB, RAEBt, MDSからの白血化例)に対してdaunorubicinとara-Cを用いた通常の急性骨髄性白血病に対する療法、またはara-C大量療法を施

行し8例(53.3%)に完全寛解を得ている。そのうち50歳以下の症例では7例中6例(86%)であったが50歳以上では8例中2例(25%)に完全寛解が得られたのみである。完全寛解にならなかった7症例のうち5例は寛解導入中に感染症で死亡している。Fenauxら¹⁸⁾も29例に強力な化学療法を行い14例に完全寛解を得ているが50歳以上の症例では寛解維持期間は短い。いずれの報告も50歳以下の若い症例での寛解導入率などの成績は良好であるが、高齢者では感染症などで大半が早期に死亡しており、予後を改善しているとは言い難く、適応を慎重に選ぶ必要があると思われる。

分化誘導療法ではara-C少量療法が有名であり、いくつかの期待される報告もなされているが、一般に完全寛解率は低く、完全寛解になっても一部の症例で長期寛解が維持されるだけで、

支持療法と比較して延命効果は望めないとする報告も多い。Griffinら⁷⁾は13例のRAEB, RAEBtに対し20mg/m²/dayのara-Cを静脈内に持続点滴を行い、10例に骨髄中の芽球の減少や貧血の改善を認めているが、平均生存期間に差がなかったとしている。また治療中に、ほとんどの症例において血小板輸血や抗生剤などの支持療法が必要であったと報告している。Chesonら⁸⁾は53の報告からレビューを行った結果、low dose ara-C療法によってRAを含むMDS 170症例中CRになったものは27例(16%)で、CR持続期間は中央値10.5ヵ月であったと報告している。また他の分化誘導療法としてビタミンAの誘導体である13-cis-retinoic acidによる治療もKoeflerら⁹⁾の報告では68例(RA 9例, RARS 5例, CMMoL 7例, RAEB 36例, RAEBt 11例)による二重盲検法での結果、効果はMRが3%に見られただけでCR, PRは得られていない。また薬剤投与群とプラセボ投与群との間には、有意な差が見られず分化誘導療法としては否定的な成績しか得られていない。All-trans retinoic acid (ATRA)は急性前骨髄球性白血病(APL)に著効を示し、高率に完全寛解に導入することができ¹⁰⁾、悪性腫瘍に対する典型的な分化誘導療法として確立されたといつてもよいが、Ohnoら²⁰⁾は21例のRAEB, RAEBtの症例にATRAを使用して末梢血の白血球の増加が3例に見られ、PRが得られているもののCR例はなく、投与を中止すると5週以内に効果はなくなったとしている。今後投与量の検討や他薬剤との併用療法を検討するべきであるとしている。

骨髄移植は異常クローンによる造血異常と白血病化を防ぎ、正常な造血幹細胞による正常造血に置換し得る治療法であり、MDS症例においても近年、骨髄移植が行われている²¹⁾。しかし対象は若年者であることが前提で、MDS患者は高齢者が多くすでに移植適応年齢を超えているため、高齢者に骨髄移植が出来るようにならないとなかなか一般的療法になりえないであろう。

またMDSの治療においては、その改善度を評価することは他の造血器疾患より困難なことが多く、効果判定基準がいつも問題となるが、今回用いた判定基準は骨髄中の芽球の減少、Hb

値の増加、好中球数の増加、血小板数の増加とそれぞれの血球の改善度に応じた各々の点の合計点が50点以上で、骨髄における芽球が5%以下、末梢血における芽球の消失、Hb値10g/dl以上、好中球数1,500/ μ l以上、血小板数10万/ μ l以上の状態が4週間以上持続する必要がある、MDSの効果判定基準としては極めて厳しいものであり、CRの判定には問題はないと考えた。

今回の検討においてlow dose melphalan療法はCR導入率33.3%、奏効率(CR+PR)38.9%であり、CRに導入できた症例ではほとんど骨髄抑制を認めず安全に寛解導入ができた。ara-C少量療法では、分化誘導療法とはいえ特に、高齢者においては強い骨髄抑制を認め、感染症の危険性の増加や輸血が必要となることが多いが、今回の6例では、血小板および赤血球輸血、抗生物質投与をいっさい必要とせず寛解導入できたことはQuality of life (QOL)、医療費の面からも注目すべきと考えられた。また今回の対象症例の平均年齢は65.9歳であり、強力な化学療法で好成績が得られたとする報告の対象よりもはるかに高齢であった。また、CR持続期間は中央値で14.5ヵ月+でありara-C少量療法と比較して長期の寛解期間が期待できると考えられた。

更にCRに導入できた症例の特徴を検討した。その一つに腸骨における骨髄生検が全例、低形成であったが、これらの症例のうち3例は胸骨の骨髄穿刺では正形成であった。1982年にMDSの定義が提唱された段階では、骨髄は正～過形成であることが規定されているが、その後症例が集積されていくなかで、骨髄の異形成をしめすものの低形成であるためMDSから定義上除外されている疾患が問題となっていた。教室の仲田²²⁾は低形成群では末梢血における芽球比率が低いこと、骨髄ではむしろ芽球比率が高いこと、初発症状の出現ならびに診断確定からの生存期間が長い傾向にあることが特徴であるが、その他の臨床所見、臨床経過については通常のMDSと差が認められなかったと報告している。これらは血液幹細胞の分化、増殖が障害されている程度の差に基づく病態の差であり、MDSから除外する病態とは考えにくく、むしろ最近では骨髄

低形成を伴う MDS として考えられるようになって²³⁾。今回の検討では腸骨の骨髓生検が低形成であったものが全体で9例あり、そのうち6例が CR となっている。このことだけが良好な予後因子とはいえないが、少なくとも過形成であった症例は寛解導入できていない。また CR 症例では全例、染色体異常を認めず、他の報告¹⁷⁾¹⁸⁾においても染色体異常のない群の治療成績が良いとされているが、染色体異常のない8例は全例、腸骨の骨髓生検が低形成であった。今回の症例は高齢であり、通常では腸骨における造血はすでに低下しているはずであり、ここが過形成になることは MDS としての悪性度の差を反映しているかもしれない。今後、病態との関連から magnetic resonance imaging (MRI) などの画像診断も参考に検討してゆく必要がある。その他、CR例は全例 RAEBt と診断されていたが、治療前の汎血球減少の程度は非CR例と比べ差はなかった。また血球形態異常も、2系統に異常を認めたものが4例、3系統が2例で非CR例と比べ差はなく、これらの所見から治療効果に差はないと考えられた。

melphalan は多発性骨髓腫²⁴⁾、骨髓増殖性症候群^{25),26)}、乳癌²⁷⁾、卵巣癌²⁸⁾など様々な腫瘍の治療に用いられており、特に単剤による少量療法は多発性骨髓腫の初期の治療として有名であるが^{29),30)}、MDS の治療に用いた報告は我々の施設を除いて見られない。緒言で述べたように、当教室ではすでにヒト IgG と melphalan の縮合物である K-18 の MDS に対する報告をしてきた¹⁰⁾。K-18 に関しては他にも造血器悪性腫瘍に対して有用性が確認されている^{31),32),33)}。K-18 は melphalan と比べ、腫瘍集積性が高く、正常臓器への残留性が少ないため骨髓抑制が少ないなど薬動学的な差がある^{34),35)}ことにより、効果が発現されると報告されているが、その後 K-18 はヒト IgG を使用することから製造できなくなった。しかし K-18 内での melphalan は化学的に全く修飾を受けておらず、K-18 の効果は melphalan 自体によるものと推定し、low dose melphalan 療法を開始した。melphalan の作用機序に関しては、6例の CR 症例において治療中に骨髓抑制、汎血球減少を来さず、骨髓より芽

球が減少したあと melphalan 投与中に、すみやかに造血能が回復したことより、単なるアルキル化剤の殺細胞効果としての効果ではないと考えられ、極めて選択的な腫瘍細胞に対する殺細胞作用か分化誘導作用の存在が推定された。しかし、現実的には極めて選択的な腫瘍細胞に対する殺細胞作用が存在したとしても、正常クローンの出現までには一時的にも病的クローンから成熟している血球は減少が認められるはずである。現在、分化誘導療法といわれる ara-C 少量療法にしても、ほとんどの例で骨髓抑制を認め、血球減少を一時的に認めその後寛解に至ることから、比較的選択的な抗腫瘍作用と考えられるようになっているが³⁶⁾、今回の melphalan 少量療法では全くといってよいほど骨髓抑制を認めておらず、CR 群で末梢血所見が改善してからも、しばらく血球形態異常が消失しなかったことから、むしろ分化誘導作用の存在がより強く推定された。そこで、骨髓内の細胞の動態を形態よりさらに客観的にとらえるために、最も未熟なマーカーとされる CD34 と骨髓系細胞において分化すると発現する CD33, CD13 に着目し、一部の症例で経時的に検討をおこなった。CD34 抗原は、多能性造血幹細胞から単一性幹細胞を含む未熟な造血前駆細胞³⁷⁾、正常骨髓中の TdT 陽性 T リンパ球前駆細胞³⁸⁾、TdT 陽性 B リンパ球前駆細胞³⁹⁾、初期の骨髓細胞に発現されているが、正常末梢血リンパ球、単球、顆粒球、血小板には発現していない³⁷⁾。CD34 抗原密度は初期の造血幹細胞で最も高く、細胞が成熟するにつれて低くなっていき完全に分化した造血細胞では CD34 は表現されない⁴⁰⁾という性質をもつ。また急性白血病の芽球においても発現が認められ、特に二次性白血病に高頻度に見られるといわれている⁴¹⁾。今回の検討では、症例14において CD34+細胞は43.9%、症例16において35%と高値を示したが同様に Guyotat⁴²⁾らによると、35例の MDS 患者の骨髓細胞の表面マーカー CD34, CD33, CD13, CD14, CD15 について検討し、CD34 抗原の発現は RAEB, RAEBt においては48%に発現しているが RA, RARS, CMMoL においては11%に発現しているのみで RAEB, RAEBt に有意に多く発現が見られると

している。また今回の症例と同様に CD34陽性率と芽球の比率には明確な相関がなく、時には芽球よりもかなり多くの CD34陽性細胞がみられることを指摘しており、おそらく分化過程での異常に基づいているのであろうと考えている。症例16において、病態の悪化の早期に骨髓中の芽球の増加があまり著明でないにもかかわらず、CD34+CD33-細胞の増加が認められたことなどは、病的クローンから分化した細胞が CD34抗原を持っているということによって彼らの考えに一致する。したがって CD34+細胞の経時的観察は、病状の変化を芽球の増加よりも早期にしかも正確に見え、病態のモニタリングに適していると考えられた。

今回の検討では、症例14, 16ともに melphalan 投与 2 mg/day の14日目という低投与量の段階で NCC, 骨髓球系の分画, 末梢血とも減少していない、すなわち cytoreduction がまったくかかっていない時期に、CD34のみ速やかに減少していることが注目された。このことは芽球が分化することで CD34+細胞が減少したと考えられ、わずかに前骨髓球, 骨髓球の増加を認めることもそのためかと考えられた。two color 解析による測定が行われた症例16は、4週目には CD34-CD33+の細胞の増加が見られ、これは末梢血に血球が増加した時期に一致している。これは、早期に正常クローンが出現してきた事をあらわすのかもしれないが、我々の教室では、赤芽球内可染鉄顆粒数により sideroblastgram を作成し MDS における意義を報告しており⁴³⁾、MDS における赤芽球系の機能異常は sideroblastgram の III型優位でとらえることができ、low dose melphalan 療法で CR になった症例では sideroblastgram が正常型になることが確認されている。このことは、赤芽球系における骨髓の異形成がなくなり正常造血の回復がおこったことを示しているが、時期的にみると sideroblastgram の改善は10週目で形態異常の消失とほぼ一致しており、今回28日目と早期に CD334-CD33+細胞の増加を認めたことは、異常クローンの分化を強く示唆するものと考えられた。

なお今回、無効例に対して melphalan の投与量が 80 ± 31 mg と比較的多くなった。このことは

無効例において汎血球減少を悪化させた可能性は否定できない。18例の経験から CR に入る症例は、2週目、4週目にはすでに改善の徴候が見られており、ほとんどの無効例はほぼ4週以内に判定できると考え、新たに表6のような low dose melphalan 療法の治療指針を考えた。今後はこの指針に従って本法有効例を早期に見つけ、無効例に対しては他の療法に早期に移行できるような治療体系にしたい。また、CR期間は比較的長いものの、APL が ATRA で導入できた後、ATRA のみの使用では1年以内に再発する⁴⁴⁾ことと同様で、寛解後療法についても強力な化学療法を含め考慮しなければならないと思われる。

以上、low dose melphalan 療法を High-risk MDS に施行し、完全寛解率33.3%を得た。治療経過より、寛解導入中に骨髓抑制を来さないことが特徴で、重大な出血や感染症もなく、他の抗癌剤やサイトカイン療法と較べ安価で、しか

表6 Low dose melphalan 療法の治療指針

投与後2週目の基準

1. 芽球の増加を認めた場合、無効例とし投与中止する。

投与後4週目の基準

1. 芽球の増加を認めた場合は無効例とし、投与中止する。
2. 末梢血所見が明らかに悪化した場合、無効例とし投与中止する。
3. 芽球の増加がなく、末梢血所見の改善を認めた場合は継続投与する。
4. 末梢血所見に改善が認められなくても芽球の減少は認められる場合、継続投与する。

投与後6週以後の基準

1. 芽球の増加を認めた場合は無効例とし、投与中止する。
2. 芽球の比率は変らないが、末梢血所見が悪化した場合も無効例とし、投与中止する。
3. 芽球の減少は認められるが、末梢血所見に改善が認められない場合は無効例とし投与中止する。
4. 芽球の増加がなく、末梢血所見の改善を認めた場合はさらに継続する。
5. CR例では出来る限り投与を継続するが、末梢血で2系統以上の減少が高度となった場合は投与中止する。

も安全に施行することができ、高齢者が多いMDSの治療として注目され、その作用機序として分化誘導作用が推定された。今後、本法は High-risk MDS 治療の有力な手段の1つになると考えられた。

結 論

治療困難な High-risk MDS の18例に対して low dose melphalan 療法を施行した。また一部の症例で経時的に細胞表面マーカーの検討をした。その結果、

1. 18例中6例にCR, 1例にPRを認め奏効率38.9%を得た。CR例の寛解持続期間は7+~23ヵ月(平均15ヵ月)で、生存期間は11~36ヵ月(平均28ヵ月)であった。

2. CR例6例とも寛解導入中に骨髄抑制を認めず、最初に血小板が、続いてHb, 好中球の順に増加が見られた。また、CR例はいずれも染色体異常を認めず、腸骨からの骨髄生検は全例、

赤芽球系は過~正形成を示していたが全体としては低形成であった。

3. 細胞表面マーカーでは CR例において melphalan 投与早期に CD34+細胞の減少, CD33+細胞の増加が見られた。

以上、low dose melphalan 療法は重大な副作用を認めず、輸血などの支持療法が不要であり、QOL の面からも高齢の MDS 症例に対して有用なかつ安全な治療と考えられた。また作用機序に関しては分化誘導作用の存在がうかがわれた。今後、さらに予後を改善するため、寛解後療法の検討が必要であると考えられた。

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大本英次郎助手に深甚なる謝意を表します。

なお、本論文の要旨は第56回日本血液学会総会(新潟)において発表した。

文 献

- 1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR and Sultan C, The French-American-British (FAB) Co-operative Group: Proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* (1982) **51**, 189-199.
- 2) Geissler K, Hinterbringer W, Jäger U, Bettelheim P, Neumann E, Haas O, Ambros P, Chott A, Radaszkiewicz T and Lechner K: Deficiency of pluripotent hemopoietic progenitor cells in myelodysplastic syndromes. *Blut* (1988) **57**, 45-49.
- 3) Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ and Machin D: Myelodysplastic syndromes. a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* (1985) **59**, 425-433.
- 4) Armitage JO, Dick FR, Needleman SW and Burns CP: Effect of chemotherapy for the dysmyelopoietic syndrome. *Cancer Treat Rep* (1981) **65**, 601-605.
- 5) Najean Y and Pecking A: Refractory anemia with excess of myeloblasts in the bone marrow: a clinical trial of androgens in 90 patients. *Br J Hematol* (1977) **37**, 25-33.
- 6) Bagby GC, Gabourel JD and Linman JW: Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome (Hemopoietic dysplasia). *Ann Intern Med* (1980) **92**, 55-58.
- 7) Griffin JD, Spriggs D, Wisch JS and Kufe DW: Treatment of preleukemic syndromes with continuous intravenous infusion of low-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol* (1985) **3**, 982-991.
- 8) Cheson BD, Jasperse DM, Simon R and Friedman MA: A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* (1986) **4**, 1857-1864.
- 9) Koeffler HP, Heitjan D, Mertelsmann R, Kolitz JE, Schulman P, Itri L, Gunter P and Besa E: Randomized study of 13-cis retinoic acid v placebo in the myelodysplastic disorders. *Blood* (1988)

- 71, 703—708.
- 10) 福田俊一, 仲田浩之, 稲垣登稔, 中村 達, 村瀬敏夫, 松崎敏朗, 高橋 功, 木村郁郎, 真田 浩, 足立富郎, 依光聖一, 原 雅道, 厚井文一: MDS に対する K-18 (IgG-Melphalan) の臨床・血液学的効果. 日癌治 (1989) **24**, 2240.
 - 11) 木村禧代二, 山田一正, 宇塚善郎, 正岡 徹, 平野正美, 大野竜三, 小川一誠: 造血器腫瘍に対する SM-108 (4-Carbamoylimidazole-5-olate) の phase II study. 癌と化学療法 (1989) **16**, 123—130.
 - 12) Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, Olds LC, Donlon T, Souza LM and Greenberg PL: Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Intern Med* (1989) **110**, 976—984.
 - 13) Ganser A, Völkers B, Greher J, Ottmann OG, Walther F, Becher R, Bergmann L, Schulz G and Hoelzer D: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes—A phase I/II trial. *Blood* (1989) **73**, 31—37.
 - 14) Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, Hittelman WN, McCredie K, Trujillo JM, Broxmeyer HE, Henney C and Gutterman JU: Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* (1987) **317**, 1545—1552.
 - 15) Bessho M, Jinnai I, Matsuda A and Hirashima K: Improvement of anemia by recombinant erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. *Int J Cell Cloning* (1990) **8**, 445—458.
 - 16) Ganser A, Seipeit G, Lindermann A, Ottmann OG, Galk S, Ederf M, Herrmann F, Becher R, Hoffkenn K, Buchner T, Klausmann M, Frisch J, Schulz G, Mertelsmann R and Hoelzer D: Effects of recombinant human interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* (1990) **76**, 455—462.
 - 17) Tricot G and Boogaerts MA: The role of aggressive chemotherapy in the treatment of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* (1986) **63**, 477—483.
 - 18) Fenaux P, Lai JL, Pollet JP and Bauters F: Aggressive chemotherapy in adult primary myelodysplastic syndrome. *Blut* (1988) **57**, 297—302.
 - 19) Huang M, Ye Y, Chen S, Chai J, Lu J, Zhao L, Gu L and Wang Z: Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* (1988) **72**, 567—572.
 - 20) Ohno R, Naoe T, Hirano M, Kobayashi M, Hirai H, Tubaki K, Oh H and the Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare: Treatment of myelodysplastic syndromes with all-trans retinoic acid. *Blood* (1993) **81**, 1152—1154.
 - 21) Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Frisher LD, Schoch G, Ramberg RE, Schulman H, Anastti C, Bearman SI, eatty P, Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA, Hansen JA, Martin P, Petersen FB, Sanders JE, Witherspoon RP and Thomas ED: Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia. *Ann Intern Med* (1990) **112**, 590—597.
 - 22) 仲田浩之: 非定型的白血病の病態並びに治療に関する研究. 第1編 低形成型骨髄造血異常症 (Myelodysplasia with hypoplastic marrow) の検討. 岡山医誌 (1993) **105**, 427—436.
 - 23) Yosida Y, Ogawa S, Uchino H and Maekawa T: Refractory myelodysplastic anemia with hypocellular bone marrow. *J Clin Pathol* (1988) **41**, 763—767.
 - 24) Alexanian R, Salmon S, Bonnet J, Gehan E, Haut A and Weich J: Combination therapy for multiple myeloma. *Cancer* (1977) **40**, 2765—2771.
 - 25) Hauch T, Logue G, Laszlo J, Cox E and Rundles W: Treatment of chronic granulocytic leukemia

- with melphalan. *Blood* (1978) **51**, 571—577.
- 26) Logue GL, Gutterman JH, McGinn TG, Laszlo J and Rundles RW : Melphalan therapy of polycythemia vera. *Blood* (1970) **36**, 70—86.
- 27) Fischer B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, Glass A, Lerner H, Redmond C, Zelen M, Band P, Katrych DL, Wolmark N and Fisher ER : L-phenylalanine mustard (I-PAM) in the management of primary breast cancer. *N Engl J Med* (1975) **292**, 117—122.
- 28) Kaldor JM, Day NE, Pettersson F, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W, Bell J, Host H, Prior P, Karjalainen S, Neal F, Koch M, Band P, Choi W, Kirn VP, Arslan A, Zaren B, Belch AR, Storm H, Kittelmann B, Fraser P and Stovall M : Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* (1990) **322**, 1—6.
- 29) Waldenström J : Melphalan therapy in myelomatosis. *Br J Med* (1964) **1**, 859—865.
- 30) 平沢 康, 永岡 隆, 久藤文雄, 徳永英生, 木川田隆一 : 多発性骨髄腫に対するメルファラン少量維持療法の検討. *臨床血液* (1980) **21**, 1646—1654.
- 31) 高橋 功, 大本英次郎, 仲田浩之, 稲垣登穂, 野中研一, 竹内 誠, 長田 建, 鶴見尚和, 内田耕三郎, 依光聖一, 木村郁郎, 真田 浩, 喜多嶋康一, 小塚明子, 原 雅道, 小林洋三 : K-18 (IgG-Melphalan) が奏効した低形成性白血病の一例. *癌と化学療法* (1988) **15**, 159—162.
- 32) 柴田弘俊, 植田高彰, 金倉 讓, 三井秀紀, 中川雅史, 矢倉宏祐, 田岡輝久, 手島博文, 平岡 諱, 正岡徹, 吉武淳介, 石上重行 : 造血器悪性腫瘍に対する K-18 (IgG-Melphalan) の投与—phase I, II study— . *癌と化学療法* (1986) **13**, 2974—2980.
- 33) 桜井雅温, 棚木信男, 服部理男 : 造血器腫瘍における K-18 の効果. —Phase II study の経験—. *癌と化学療法* (1988) **15**, 1799—1802.
- 34) 仁尾義則, 土谷利晴, 今井史郎, 大垣和久, 戸部隆吉 : 新抗癌剤 K-18 (ヒト免疫グロブリン・メルファラン縮合物) に関する研究 (I) 経口投与後の生体内動態, 腫瘍集積性および副作用軽減の機序について. *日癌治* (1986) **21**, 2257—2273.
- 35) Tattersall MHN, Jarman M, Newlands ES, Holyhead L, Milstead RAV and Weinberg A : Pharmacokinetics of melphalan following oral or intravenous administration in patients with malignant disease. *Eur J Cancer* (1978) **14**, 507—513.
- 36) 吉田弥太郎, 上田恭典, 大森征美, 平間敏靖, 増谷 弘, 安斉尚之, 謝 桂嵐, 小熊 茂, 大熊 稔 : 骨髄異形成症候群の分化誘導療法. *血液・腫瘍科* (1991) **22**, 458—465.
- 37) Civin CI, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF and Schaper JH : Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-la cells. *J Immunol* (1984) **133**, 157—165.
- 38) Gore SD, Kastan MB and Civin CI : Normal human bone marrow precursors that express terminal deoxynucleotidyl transferase include T cell precursors and possible lymphoid stem cells. *Blood* (1991) **77**, 1681—1690.
- 39) Loken MR, Shah VO, Dattilio KL and Civin CI : Flow cytometric analysis of human bone marrow. II. Normal B lymphocyte development. *Blood* (1987) **70**, 1316—1324.
- 40) Civin CI, Banquerigo ML, Strauss LC and Loken MR : Antigenic analysis of hematopoiesis. IV. Characterization of My-10-positive progenitor cells in normal human bone marrow. *Exp Hematol* (1987) **15**, 10—17.
- 41) Borowitz MJ, Gockerman JP, Moore JO, Civin CI, Page SO, Robertson J and Bigner SH : Clinicopathologic and cytogenetic features of CD34 (My 10) -positive acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* (1989) **91**, 265—270.

- 42) Guyotat D, Campos L, Thomas X, Vila L, Shi ZH, Charrin C, Gentilhomme O and Fiere D : Myelodysplastic syndromes : A study of surface markers and in vitro growth patterns. *Am J Hematol* (1990) **34**, 26—31.
- 43) 大本英次郎, 出口静吾, 松木俊哉, 藤井総一郎, 伊丹滋人, 福田俊一, 宗田 良, 高橋 功, 木村郁郎, 真田 浩, 喜多嶋康一 : Myelodysplastic syndrome (MDS) における赤芽球内可染鉄顆粒数の検討 —Sideroblastgram による検討を中心に—. *日内会誌* (1993) **82**, 165.
- 44) Fenaux P, Castaigne S, Dombret H, Archimbaud E, Duarte M, Morel P, Lamy T, Tilly H, Guerci A, Maloisel F, Bordessoule D, Sadoun A, Tiberghien P, Fegueux N, Daniel MT, Chomienne C and Degos L : All-transretinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia : A pilot study on 26 cases. *Blood* (1992) **80**, 2176—2181.

Low dose melphalan for myelodysplastic syndrome

Seiji T AKABA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a disorder of multipotential hematopoietic stem cells. There is no effective therapy for MDS, especially for MDS associated with an excess of blasts, such as refractory anemia with excess blasts (RAEB) or RAEB in transformation (RAEBt). We previously reported the effect of K-18 (a human IgG-melphalan conjugate) in 15 patients with RAEB or RAEBt. The overall response rate was not high, but no side effects were noted. Although the mode of action of K-18 is not certain, it was suggested that the effect was associated with the activity of melphalan itself. Therefore, low-dose melphalan therapy was initiated in elderly patients with RAEB or RAEBt. Six patients with RAEB and 12 patients with RAEBt received 2mg oral administration daily. Median age of the patients was 64. Six patients achieved complete remission (CR), one patient showed a partial response and four patients had a minor response. Total dosage of melphalan for patients who achieved CR was 143 ± 18 mg. Median duration of CR was 14.5 months. Serious toxicity was not encountered in any case and neither marrow suppression nor pancytopenia were observed in cases that achieved CR during the administration of melphalan. Changes in cell surface markers (CD34, CD33, CD13) were examined during the time course of CR in two cases. CD34⁺ cells decreased rapidly during the first two weeks and CD34⁻CD33⁺ cells increased after four weeks of melphalan administration. Studying the clinical course of CR with cell surface marker analysis provided evidence that melphalan therapy induced differentiation of transformed hemopoietic precursors.

We conclude that daily chronic administration of melphalan is a useful therapy for elderly patients with RAEB or RAEBt.