

# 急性白血病寛解導入療法に関する研究

## 第 2 編

### 急性白血病寛解導入療法における溶連 菌製剤 OK-432 の評価

岡山大学医学部第 2 内科学教室（主任：木村郁郎教授）

依 光 聖 一

（昭和60年 2 月18日受稿）

**Key words：**急性白血病寛解導入療法  
造血能賦活剤  
溶連菌製剤 OK-432

#### 緒 言

急性白血病治療成績の向上は寛解率の上昇、寛解期間及び生存期間の延長からも疑う余地はなく、長期生存例<sup>1)</sup>の輩出はいまや“白血病治療”の可能性を現実化しつつある。これら治療成績の向上の背景には各種抗白血病剤の開発と臨床導入<sup>2),3)</sup>、各薬剤の pharmacokinetics あるいは cell kill kinetics に基づく合理的な投与スケジュールの確立、さらにまた成分輸血、抗菌性抗生物質療法を始めとした補助療法の進歩等があげられる事は言うまでもない。しかし抗白血病剤が今なお白血病細胞に対し選択的に cell kill effect を発揮し得ないところから、副作用なかでも正常造血能抑制に起因した致死感染合併が直接死因の大多数を占めていることも事実<sup>4),5)</sup>である。急性白血病の治療理念は Skipper ら<sup>6)</sup>の言う“total leukemic cell kill”に基づくものであり、寛解導入に際してはまず速かに骨髓を aplasia に導くことが要求されるが、急性白血病は造血組織自体を増殖の場とした白血球の腫瘍性増殖病態であり、すでに寛解導入療法前に正常造血能はつよく障害されていることからしても固型腫瘍に比し一層それに対する対応が臨床管理上強調されるべきと考えられる。すなわち寛解導入療法をはじめとした化学療法中にみられる正常造血能の抑制は、単に易感染

性において問題とされるのみならず、維持・強化療法の継続にもかかわる重大な意義をもつものと考えられ、その軽減あるいはより早急な回復は化学療法に対する耐容力を増強するとともにより効果的な抗腫瘍効果の獲得、さらには白血病細胞の全滅、ひいては長期生存、治癒への可能性においてつよく要求されるものであろう。

さて溶連菌製剤 OK-432<sup>7)</sup>は癌化学療法における免疫能賦活剤として高く評価されているが<sup>8)~12)</sup>、本剤のもつ造血能賦活作用は化学療法中の骨髓抑制防止、あるいは抑制からの早急な回復といった点で臨床応用が期待されるものであろう。すでに著者は本研究第 1 編においてその作用点が幹細胞への直接作用にあることをマウス autologous CFUs を用いて明らかにするとともに代表的抗白血病剤との至適併用時期について検討したが、本編では本剤の腫瘍細胞に対する直接効果と正常造血能賦活作用に注目し、急性白血病寛解導入療法に本剤を導入することによって急性白血病における至適臨床管理体系確立への一助とせんとした。

#### 研究対象ならびに研究方法

対象症例：対象症例は岡山大学第 2 内科および関連病院に入院した未治療成人急性非リンパ性白血病 (ANLL) 33例で、原則として封筒法にて NCMP (N: neocarzinostatin, C: cytosine

arabinoside, M: 6-mercaptopurine, P: prednisolone) two step 療法 + OK-432 併用群, NCMP two step 療法群に randomization を行った. OK-432 併用群, 非併用群の臨床的並びに血液学的背景は表 1, 2 に示すごとくで OK-432 併用群 14 例の男女比は 7:7, 年齢分布は 21才~74才(中央値 51才), 白血病病型は急性骨髄性白血病(AML)13例, 急性骨髄単球性白血病(AMMoL)1例であった. 一方非併用群 19 例の男女比は 11:8, 年齢分布は 15才~72才(中央値 54才), 白血病病型は AML 16例, 急性単球性白血病(AMoL)3例であった. また血液学的所見についてみると表 2 に示すごとく OK-432 併用群で末梢白血球数の多い傾向を認めたがその他赤血球数, ヘモグロビン濃度, 血小板数, 骨髄有核細胞数, 骨髄白血病細胞比率では特に差は認められなかった. なお OK-432 併用群では全例評価可能であったが, 非併用群の AMoL (男性, 63才)は入院時すでに急性腎不全を合併し人工透析を併用しながら治療を行ったもので, 入院第 29 日目に急性肺水腫にて死亡したため効

果判定から除外した. 従って非併用群の評価可能症例は 18 例である.

薬剤投与スケジュール: NCMP(neocarcinostatin(NCS), cytosine arabinoside(ara-C), 6-mercaptopurine(6MP), prednisolone(Pred)) two step 療法<sup>13)</sup>ではまず 1st step として NCS は原則的に 1,400 U/m<sup>2</sup>/日を第 1 日より第 4 日まで連日点滴静注し, ara-C は 80 mg/m<sup>2</sup>/日を 1 日 2 回に分け第 1 日より連日点滴静注, 6MP は 70 mg/m<sup>2</sup>/日を第 1 日より連日経口投与, Pred は 20~40 mg/m<sup>2</sup>/日を第 1 日より連日経口投与し末梢白血球数 1,200/cmm 以下および骨髄有核細胞数(N.C.C.)15,000/cmm 以下(target point A)まで施行し, target point A 到達後は 3~7 日間の休薬期間ののち末梢白血球数および骨髄所見の成績より①骨髄で白血病細胞 5% 以下(M<sub>1</sub> marrow)の時は地固め療法を, ②骨髄で白血病細胞 5% 以上で末梢白血球数 1,500/cmm 以下, N.C.C. 20,000/cmm 以下(target point B)の時は ara-C 15~30 mg/m<sup>2</sup>/日点滴静注, 6MP 30~60 mg/m<sup>2</sup>/日経口投与による 2nd step を開始し, ③骨髄で白血病細胞 5% 以上, 末梢白血球数 1,500/cmm 以上, N.C.C. 20,000/cmm 以上の時は 1st step を反復した. M<sub>1</sub> marrow 到達後は原則的に 10 日間の休薬期間をおき NCMP 療法(NCS 1,400 U/m<sup>2</sup>/日, ara-C 40~60 mg/m<sup>2</sup>/日, 6MP 40~60 mg/m<sup>2</sup>/日, Pred 10~20 mg/m<sup>2</sup>/日を連日 4 日間投与)による地固め療法を施行した. 一方 OK-432 併用群では上記 NCMP two step 療法に OK-432 を点滴静注にて第 1 日目より併用し, 投与量は 0.2 KE から漸増し 1.0 KE を維持量として完全寛解(CR)到達時点までの連日投与を原則とした. なお, 発熱の著しい場合は上記投与量を筋注にて投与した.

効果判定基準: 効果判定は木村の寛解基準<sup>14)</sup>に従い, CR は骨髄内白血病細胞 5% 以下を原則とした.

補助療法: 貧血, 血小板減少に対しては成分輸血を, 併発感染症に対しては積極的に抗菌性抗生物質療法を施行し, 一部の症例では顆粒球輸注を併用した. 嘔気, 嘔吐などの消化器症状に対してはメトクロプラマイドの静注を, また OK-432 投与に際して認められた発熱に対して

	OK-432(-)	OK-432(+)
No. of Patients	19	14
Type of Leukemia	AML 16 AMoL 3	AML 13 AMMoL 1
Male: Female	11: 8	7: 7
Age Distribution	15~72(54)	21~74(51)

( ): Median

表 1 対象症例

	OK-432(-)	OK-432(+)
Peripheral Blood		
RBC (×10 <sup>9</sup> /cmm)	139~397 (235)	100~384 (287)
Hb (g/dl)	5.1~10.8 (8.0)	4.7~13.5 (9.2)
WBC (/cmm)	2,000~94,800 (17,100)	1,470~243,000 (52,600)
Leukemic cell (%)	0~86 (52)	0~100 (75)
Platelet (/cmm)	7,500~310,000 (43,000)	19,300~168,000 (32,500)
Bone Marrow		
N.C.C. (/cmm)	82,000~1,000,000 (316,000)	35,500~1,234,000 (440,000)
Leukemic cell (%)	7.8~98.5 (78.8)	10.8~93.6 (77.3)

( ): Median N.C.C.: Nucleated cell counts

表 2 血液学的所見

はアセトアミノフェンの内服、インドメタシン坐薬の挿入を行った。

検討項目：OK-432 併用群，非併用群における臨床効果，薬剤総投与量，血液毒性，血液毒性持続期間，血液毒性回復過程，遅延型皮膚反応，副作用並びに合併症を比較検討した。なお，検討に際しては generalized Wilcoxon test を用いた。

## 研 究 成 績

### 第 1 節 臨床効果の検討

OK-432 併用群，非併用群の CR 率は表 3 に示すごとくで，OK-432 併用群では14例中 9 例 64.3%，非併用群では18例中12例66.7%と有意差は認められなかった。つぎに CR 例を対象とし M<sub>1</sub> marrow 到達日数を比較すると OK-432 併用群では8～46日(中央値17日)，非併用群では9～60日(中央値24日)，CR 到達日数はおのの25～53日(中央値33日)，22～89日(中央値41日)と OK-432 併用群で短期間に M<sub>1</sub> marrow あるいは CR に到達することが確認された。

### 第 2 節 薬剤総投与量の検討

	OK-432(-)	OK-432(+)
Total	19	14
Adequate Trials	18	14
Complete Remissions	12	9
Complete Remissions Adequate Trials	66.7%	64.3%
Days to M <sub>1</sub> Marrow	9~60(24)	8~46(17)
Days to CR	22~89(41)	25~53(33)

( ): Median CR: Complete Remission

表 3 臨床効果

	OK-432(-)	OK-432(+)
NCS (u)	8,000~38,000(18,000)	12,000~32,000(20,000)
Ara-C(mg)	920~ 2,520( 1,800)	800~ 2,260( 1,520)
6MP (mg)	650~ 2,240( 1,560)	800~ 2,060( 1,240)
Pred (mg)	675~ 1,660( 1,270)	0~ 2,010( 780)

NCS: neocarzinostatin ara-C: cytosine arabinoside

6MP: 6-mercaptopurine Pred: prednisolone

表 4 薬剤総投与量

CR 到達に要した各種薬剤の総投与量を検討したがその結果は表 4 に示すごとく，OK-432 併用群では NCS 12,000～32,000 U(中央値 20,000 U)，ara-C 800～2,260 mg(中央値 1,520 mg)，6MP 800～2,060 mg(中央値 1,240 mg)，Pred 0～2,010 mg(中央値 780 mg)，非併用群ではおのの 8,000～38,000 U(中央値 18,000 U)，920～2,520 mg(中央値 1,600 mg)，650～2,240 mg(中央値 1,560 mg)，675～1,660 mg(中央値 1,270 mg)と両群間に差は認められなかった。

### 第 3 節 血液学的所見の検討

#### 第 1 項 血液毒性の検討

末梢白血球数最低値と最低値までの日数を CR 例において比較検討すると表 5 に示すごとくで，OK-432 併用群ではおのの 240～800/cmm(中央値 450/cmm)，13～38 日(中央値 21 日)，非併用群では 200～6,000/cmm(中央値 625/cmm)，11～73 日(中央値 30 日)と最低値はほぼ同様であったが最低値までの日数は OK-432 併用群で短い傾向にあった。また好中球数について同様の検討を加えたが OK-432 併用群における最低値は 0～280/cmm(中央値 16/cmm)，最低値到達

	OK-432(-)	OK-432(+)
Peripheral Blood		
Leucocyte Counts		
Nadir(/cmm)	200~6,000(625)	240~800(450)
Days to Nadir	11~73 (30)	13~38 (21)
Neutrophil Counts		
Nadir(/cmm)	6.5~280 (80)	0~280(16)
Days to Nadir	10~75 (29)	6~22 (19)
p<0.05		
Platelet Counts		
Nadir(x10 <sup>9</sup> /cmm)	0.1~2.1 (0.6)	0.15~1.8 (0.4)
Days to Nadir	12~48 (18)	3~26 (16)

( ): Median

表 5 血液毒性(末梢血)

	OK-432(-)	OK-432(+)
Bone Marrow		
Nucleated Cell Counts		
Nadir(/cmm)	3,750~13,000(5,200)	2,250~9,400(4,250)
Days to Nadir	10~60 (31)	7~40 (15)
p<0.05		
Granulocyte Series		
Nadir (%)	5.0~46.8 (12.2)	0.8~64.4 (13.8)
Days to Nadir	10~60 (28)	5~42 (24)
Erythroid Series		
Nadir(%)	0~3.6 (0.4)	0~4.8 (0.4)
Days to Nadir	8~52 (18)	8~32 (14)

( ): Median

表 6 血液毒性(骨髓)

日数は6～22日(中央値19日), 非併用群ではおのおの6.5～280/cmm(中央値80/cmm), 10～75日(中央値29日)と最低値までの日数がOK-432併用群で有意( $p<0.05$ )に短いことが確認された。また血小板数について検討したがOK-432併用群の最低値は $0.15\sim1.8\times10^4$ /cmm(中央値 $0.4\times10^4$ /cmm), 最低値到達日数は3～26日(中央値16日), 非併用群ではおのおの $0.1\sim2.1\times10^4$ /cmm(中央値 $0.6\times10^4$ /cmm), 12～48日(中央値18日)と両群に差は認められなかった。

つぎに骨髓への影響を比較検討したがその結果は表6に示すごとくで、まず有核細胞数(N.C.C.)の最低値並びに最低値到達日数はOK-432併用群では2,250～9,400/cmm(中央値4,250/cmm), 7～40日(中央値15日), 非併用群ではおのおの3,750～13,000/cmm(中央値5,200/cmm), 10～60日(中央値31日)と最低値は両群において差は認められなかったが、併用群で最低値到達日数が有意( $p<0.05$ )に短かった。また骨髓顆粒球系細胞(骨髓芽球+前骨髓球+骨髓球+後骨髓球+桿状球+分節球)百分率への影響を検討するとOK-432併用群における最低値並びに最低値到達日数は0.8～64.4%(中央値13.8%), 5～42日(中央値24日), 非併用群ではおのおの5.0～46.8%(中央値12.2%), 10～60日(中央値28日)と両群に差は認められず、赤芽球系細胞の百分率についてもOK-432併用群の最低値並びに最低値到達日数は0～4.8%(中央値0.4%), 8～32日(中央値14日), 非併用群ではおのおの0～3.6%(中央値0.4%), 8～52日(中央値18日)と両群に差は認められなかった。

## 第2項 血液毒性持続期間の検討

	OK-432(-)	OK-432(+)
Duration(Days)		
Leucocytopenia		
≤ 2,000/cmm	13~85(27)	12~54(29)
≤ 500/cmm	0~11(0)	0~10(0)
Neutropenia		
≤ 1,000/cmm	2~95(38)	15~56(33)
≤ 500/cmm	0~73(29)	6~53(28)
Thrombocytopenia		
≤ 20,000/cmm	0~37(18)	3~34(16)
≤ 10,000/cmm	0~20(7)	0~19(9)

( ): Median

表7 血液毒性持続期間

血液毒性の持続期間について比較検討したがその結果は表7に示すごとくで、白血球数2,000/cmm以下の持続期間はOK-432併用群で12～54日間(中央値29日間), 非併用群では13～85日間(中央値27日間)と差はなく、好中球数1,000/cmm以下あるいは500/cmm以下の持続期間もOK-432併用群でおのおの15～56日間(中央値33日間), 6～53日間(中央値28日間), 非併用群では2～95日間(中央値38日間), 0～73日間(中央値29日間)と両群間に差は認められなかった。また血小板数20,000/cmm以下, 10,000/cmm以下の持続期間についてもOK-432併用群でおのおの3～34日間(中央値16日間), 0～19日間(中央値9日間), 非併用群では0～37日間(中央値18日間), 0～20日間(中央値7日間)と両群に差は認められなかった。

## 第3項 血液毒性からの回復過程の検討

血液毒性からの回復過程について比較検討したがその結果は表8に示すごとくで、寛解導入療法開始後、白血球数が3,000/cmm以上に回復するのに要した日数はOK-432併用群で28～75日(中央値38日), 非併用群では22～120日(中央値48日)とOK-432併用群で早期の回復を認め、好中球数が1,000/cmm以上に回復するのに要した日数もOK-432併用群で28～62日(中央値32日), 非併用群では22～100日(中央値42日)と前者でより早期に回復した。つぎに血小板数について検討したが、100,000/cmm以上に回復するのに要した日数はOK-432併用群で22～62日(中央値38日), 非併用群では22～88日(中央値39日)と両群に差は認められなかった。また骨髓では寛解

	OK-432(-)	OK-432(+)
Peripheral Blood		
Leucocyte (≥ 3,000/cmm)		
from initiation of chemotherapy	22~120(48)	28~ 75(38)
Neutrophil (≥ 1,000/cmm)		
from initiation of chemotherapy	22~100(42)	28~ 62(32)
Platelet (≥ 10×10 <sup>3</sup> /cmm)		
from initiation of chemotherapy	22~ 88(39)	22~ 62(38)
Bone Marrow		
Granulocyte Series (≥ 40%)		
from initiation of chemotherapy	20~ 66(49)	5~ 44(31)
from nadir	0~ 38(13)	0~ 16(9)
Erythroid Series (≥ 15%)		
from initiation of chemotherapy	20~ 66(40)	22~ 61(32)
from nadir	8~ 31(15)	9~ 30(17)

( ): Median

表8 血液毒性からの回復過程

導入療法開始後、顆粒球系細胞百分率が40%以上に回復するのに要した日数および最低値から40%以上に回復するのに要した日数は、OK-432併用群でのおおの5～44日(中央値31日)、0～16日(中央値9日)、非併用群ではおおの20～66日(中央値49日)、0～38日(中央値13日)とOK-432併用群でその回復が有意( $p<0.05$ )に早期に認められ、また最低値からの回復も早い傾向が認められた。さらに赤芽球系細胞百分率が寛解導入療法開始後15%以上に回復するのに要した日数および最低値から15%以上に回復するのに要した日数について検討したが、OK-432併用群ではおおの22～61日(中央値32日)、9～30日(中央値17日)、非併用群では20～66日(中央値40日)、8～31日(中央値15日)とOK-432併用群で寛解導入療法開始後比較的早期に回復する傾向が認められたが、最低値よりの回復については両群に差は認められなかった。

#### 第4節 遅延型皮膚反応の検討

ツベルクリン反応(PPD)の推移を13例(OK-432併用群8例、非併用群5例)につき比較検討したがその結果は表9に示すごとくで、CR時に

	Name of Pt's	Before Remission	After Remission						
			CR						
			1M	3M	6M	12M	18M	24M	
OK-432 (-)	T.K.	(+)	(-)	(-)			(±)		(+)
	Y.F.	(-)	(-)	(-)	(-)		(±)	(±)	(+)
	M.F.	(-)	(-)	(-)		(±)	(-)		
	I.K.	(-)	(±)	(*)	(±)	(+)			
	G.G.	(-)	(-)	(+)	(+)	(*)			
OK-432 (+)	A.N.	(-)	(-)	(*)	(*)				
	M.Y.	(+)	(*)		(+)(*)(*)(+)	(*)(*)(*)			
	S.K.	(-)	(*)	(*)					
	T.S.	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	T.T.	(-)	(+)	(+)	(-)(-)				
	H.M.	(*)	(+)	(±)	(+)				
	K.I.	(-)	(-)	(*)					
	S.M.	(+)	(±)	(*)					

表9 遅延型皮膚反応の推移

	OK-432(-)	OK-432(+)
General fatigue	8/19	9/14
Anorexia	13	11
Nausea and Vomiting	4	5
Hair loss	1	0
Liver damage	4	2
Renal damage	0	0
Arrhythmia	0	0
Shock	0	0
Skin rash	0	0
Fever*	0	11

\* OK-432 related

表10 副作用

陽性を示したものはOK-432併用群では8例中4例50%、非併用群では5例中0であり、前者4例中2例は陰性から陽性化し、のこり2例は入院時陽性を持続するものであった。また維持・強化療法中に中等度陽性を示したものはOK-432併用群では8例中5例63%、非併用群では5例中2例40%であり、OK-432併用群では細胞性免疫能が賦活化される傾向が認められた。

#### 第5節 副作用並びに合併症の検討

寛解導入療法中の副作用につき比較検討すると表10に示すごとく、OK-432併用群では全身倦怠感9例64.3%、食思不振11例78.6%、悪心・嘔吐5例35.7%、肝障害2例14.3%であった。一方非併用群では全身倦怠感8例42.1%、食思不振13例68.4%、悪心・嘔吐4例21.1%、肝障害4例21.1%であり、OK-432併用群で全身倦怠感が高頻度に認められたほかは特に差は認められなかった。なおOK-432併用群では14例中11例にOK-432由来と考えられる発熱が認められ、CR例9例中5例では発熱のためにOK-432が静注法から筋注法に変更された。つぎに合併症につき検討すると表11のごとく、感染症合併頻度はOK-432併用群で14例中8例57.1%、一方非併用群では19例中7例36.8%とむしろ非併用群に少ない結果を得たが有意差ではなかった。その他の合併症も表11に示すごとくで特に有意の差は認められなかった。

#### 考 察

急性白血病寛解導入療法は白血病細胞の撲滅を目的としており、そのためには多剤併用療法による速やかな骨髄低形成への導入がまず要求されるとともに、その後の効果的な正常造血能

	OK-432(-)	OK-432(+)
Infectious episode	7/19	8/14
Pneumonia	2	5
Pneumonia+Sepsis	2	0
Sepsis	1	0
others	2	3
Major bleeding episode	3	3
GI bleeding	1	2
Intracranial bleeding	2	1
Serum hepatitis	2	0
Steroid diabetes	2	0
Renal failure	1	0

表11 合併症

の回復が必要とされる。溶連菌製剤 OK-432 はすでに免疫能賦活剤として広く臨床応用がなされているが、本剤は直接的抗腫瘍効果と造血能賦活作用を示すことから、造血組織を腫瘍増殖の場とする急性白血病においてその臨床効果が期待されるものであろう。今回著者は OK-432 を成人急性非リンパ性白血病 (ANLL) 寛解導入療法に導入し、その意義を臨床効果並びに血液毒性の面から検討したが、まず抗腫瘍効果の面についてみると OK-432 併用群、非併用群の CR 率はのおおの64.3%、66.7%と有意差は認められなかった。しかし M<sub>1</sub> marrow 到達日数の中央値は併用群17日、非併用群24日と併用群に短く、CR 到達日数も併用群33日、非併用群41日と併用群でより早期に CR に到達することが示された。白血病症例に対する OK-432 の投与は木村ら<sup>15)</sup>によりはじめて検討され、白血病10症例に本剤を点滴静注し、1例(corticosteroidとの併用)に CR を、また3例に部分寛解(PR)を得ている。著者は今回の検討において併用群ではより早期に M<sub>1</sub> marrow あるいは CR に到達するという成績を得たが、その原因としてまず第1に本剤のもつ RNA 効果による直接的抗腫瘍効果<sup>7)</sup>があげられよう。すでに著者は本研究第1編において本剤が autologous CFUs を増加させることを報告し、その機序が CFUs の cell cycle への導入にあるのではないかとしたが、早期に M<sub>1</sub> marrow へ到達した第2の原因として本剤による白血病細胞の増殖相への導入と抗白血病剤による効果的な cell kill effect が発揮されたのではないかと考えられる。現在急性白血病化学療法は主に cell kinetics を基盤として投与薬剤、投与スケジュールが設定されているが、total leukemic cell kill を行う上で最もポイントとなることは long G<sub>1</sub> あるいは G<sub>0</sub> 期にある dormant cell をいかに撲滅するかということであり<sup>16)</sup>、これらの細胞を cell cycle に導入する試みが種々なされてきた<sup>17),18)</sup>。NCMP two step 療法は宇塚の DCMP two step 療法<sup>19)~22)</sup>に準じ教室で考案した治療法であるが、two step 療法では骨髓低形成の獲得に際し7~14日間という比較的長期の投与期間を設定し、まず1st step で tumor mass の減少をはかり、休薬後の

2nd step では増殖相に導入された白血病細胞を S-phase specific な薬剤で撲滅することが基本的理念となっており、NCMP two step 療法にさらに OK-432 を併用することは白血病細胞の cell cycle 導入といった意味でより効果的な状況をつくったのではないかと考えられる。これまで寛解導入療法における synchronization の試み<sup>23),24)</sup>が ara-C など抗白血病剤を用いていくつかの施設でなされてきたが、白血病細胞の同調以上に正常血球の同調が強く、正常造血能の回復を遅延化せしめ、評価されるべき CR 率を得るに至っていない<sup>25)</sup>。今回の検討における OK-432 併用群でも好中球数、骨髓有核細胞数が非併用群に比し有意に早く最低値に到達したが、このことについては白血病細胞のみならず正常血球に対しても synchronization が及んだ事が強く考えられるが、一方併用群では寛解導入療法開始後、骨髓顆粒球系細胞の回復が有意( $p < 0.05$ )に早く認められており、これまでの ara-C, VCR など抗白血病薬を利用した synchronization の結果と比較し正常造血能の回復を促進さずという点で評価される成績と考えられた。また CR 持続期間、生存期間を比較検討した結果両群間で差は認められなかったものの、再発後の再導入成績につき比較検討すると併用群では9例中4例(44%)、非併用群では7例中1例(14%)と併用群での再寛解率の高いことが示された。Powles ら<sup>26)</sup>、Freeman ら<sup>27)</sup>も免疫療法をした AML 群で高い再寛解率を報告し、免疫賦活剤による骨髓造血能の亢進が再発後の化学療法に対する耐容力を高めたのではないかと考察しているが、OK-432 併用群における再寛解率の高いことについてはその造血能賦活作用によってより再導入療法を施行し易い宿主状態が形成されたものと考えられる。また遅延型皮膚反応を比較検討すると、本剤併用群では陽性を示す例が多い傾向が認められた。担癌生体における細胞性免疫能は化学療法に対する反応性あるいは予後との関連において評価されているが<sup>28)</sup>、本剤併用における免疫能賦活作用はより良好な寛解状態の形成、さらには長期生存への要因を与えるものと期待される。

最後に副作用並びに合併症につき検討したが、

まず副作用では併用群14例中11例79%に本剤由来の発熱が認められ、うち9例では $39.0^{\circ}\text{C}$ を超したため7例(CR例では5例)が筋注に変更された。併用群では発熱の為の全身倦怠感が多い傾向が認められたが、その他の消化器障害、肝障害は両群間に差は認められず、腎障害、循環器障害、ショック、皮膚発赤も認められなかった。合併症では出血は両群とも3例と差は認められなかったが、併発感染症は非併用群19例中7例37%(肺炎2例、肺炎+敗血症2例、敗血症1例、その他2例)に対し、併用群14例中8例57%(肺炎5例、その他3例)とむしろ併用群で高率の傾向が示され、併用群での感染症に対する予防的効果は認められなかった。Lithium carbonateは好中球増多作用を有し、CFUs増多作用<sup>29)</sup>、CSF産生作用<sup>30)~32)</sup>、CFU-c増加作用<sup>33)</sup>が明らかにされているが、Steinら<sup>34)</sup>はAML寛解導入療法に本剤を併用し、非併用群に比し好中球抑制期間の短縮を認めたが感染症に対する影響は認められなかったとしている。急性白血病患者は宿主状況の特異性あるいは原因菌の特異性から opportunistic infection の中に位置づけられ、その発症機序の背景には好中球、単球など食食細胞の量的、質的変調、免疫能の低下など全身防御機構の破綻と局所防御機構の破綻(出血傾向などによる皮膚あるいは粘膜障害)があるとされている<sup>35),36)</sup>。著者は本研究を行うに際し1つにはこの感染症併発の防止を目的としたが、むしろこの点においては期待した成績を得ることはできなかった。OK-432は明らかに造血能を賦活すると同時に好中球をはじめとした食食細胞の機能を賦活するとされているが<sup>37)</sup>、寛解導入中という極めて特異的な状況下ではその感染防御効果はすくなく、感染症への対策は予防、至適抗菌性抗生物質療法あるいは顆粒球輸注などが集約される必要があろう。ただ、OK-432併用群では血液毒性からの回復過程を臨床的に促進したことは感染の遅延化を防止する意味で評価されるものと考えられる。

以上本研究では急性白血病患者寛解導入療法における溶連菌製剤 OK-432 併用の評価を行ったが、併用群では早期に  $M_1$  marrow ならびに CR に到達し、本剤は臨床的にも血液毒性からの回復

を促進すること、さらに細胞性免疫能を賦活することが明らかにされた。このことに関しては本剤のもつ直接的抗腫瘍効果、白血病患者の cell cycle 導入、造血能あるいは免疫能賦活作用が関与しているのではないかと考えられる。また本剤併用群では再導入率がたかく、正常造血能を賦活することにより薬剤に対する耐応性が増強したのではないかと考えられるが、今後寛解導入時のみならず寛解維持療法を通じた本剤の投与が臨床的に評価される必要があるものと思われる。また近年人口構成の高齢化に伴い高齢者白血病患者の増加が注目され、その臨床管理体系の確立が要求されているが、高齢者では骨髓造血能、免疫能をはじめとした宿主予備能力の低下が存在しており<sup>38)</sup>今後高齢者白血病患者を対象とした本剤の評価が期待される。

## 結 語

成人急性非リンパ性白血病患者寛解導入療法における溶連菌製剤 OK-432 の評価を行った結果、

1) OK-432 併用群、非併用群の CR 率はのおの14例中9例64.3%、18例中12例66.7%と有意差は認められなかったが、 $M_1$  marrow 到達日数は併用群で8~46日(中央値17日)、非併用群では9~60日(中央値24日)、CR 到達日数はそれぞれ25~53日(中央値33日)、22~89日(中央値41日)と併用群で早期に  $M_1$  marrow 並びに CR に到達した。

2) OK-432 併用群における末梢白血球数並びに好中球数の最低値到達日数はのおの13~38日(中央値21日)、6~22日(中央値19日)、非併用群ではのおの11~73日(中央値30日)、10~75日(中央値29日)であった。また骨髓有核細胞数(N.C.C.)並びに骨髓顆粒球系細胞百分率の最低値到達日数は併用群ではのおの7~40日(中央値15日)、5~42日(中央値24日)、非併用群ではのおの10~60日(中央値31日)、10~60日(中央値28日)であり、末梢白血球数、好中球数、骨髓有核細胞数、骨髓顆粒球系細胞百分率とも併用群で早期に最低値に到達する傾向にあった。

3) 寛解導入療法開始後、末梢白血球数が3,000/cmm以上あるいは好中球数が1,000/cmm以上に回復するのに要した日数は OK-432 併用群で

おのおの28～75日(中央値38日), 28～62日(中央値32日), 非併用群ではおのおの22～120日(中央値48日), 22～100日(中央値42日)であった。また骨髓顆粒球系細胞百分率が40%以上に回復するのに要した日数は併用群, 非併用群でおのおの5～44日(中央値31日), 20～66日(中央値49日)と併用群において末梢並びに骨髓顆粒球系細胞の回復が早く, 特に後者では有意に早い回復が認められた。

4) OK-432 併用群では細胞性免疫能が保持あるいは賦活化される傾向が認められた。

5) 再寛解率は OK-432 併用群で9例中4例44%, 非併用群では7例中1例14%, と併用群で高い再寛解率が認められた。

6) OK-432 併用群では OK-432 由来の発熱とそれに起因した全身倦怠感が多く認められた以外, 非併用群に比し特に特異な副作用は認められなかった。また合併症としては感染症が併用群で14例中8例57%, 非併用群では19例中7例37%に認められ, OK-432 による感染症予防効

果は認められなかった。

以上急性白血病寛解導入療法における OK-432 の併用ではより早期の抗腫瘍効果獲得と正常造血能回復の促進, さらに再回導入療法における耐容力の増強と細胞性免疫能の保持あるいは賦活化といった点で臨床上評価され得るものと考えられた。

尚, 本論文の要旨は第20回及び第21回日本臨床血液学会総会(長崎, 札幌), Joint Meeting of the 18th Congress of the International Society of Hematology and 16th Congress of the Society of Blood Transfusion(Montreal)にて発表した。

稿を終えるにあたり御指導, 後校閲を賜った恩師木村郁郎教授並びに御指導いただいた喜多嶋康一助教授, 高橋功講師, 中央検査部真田浩助教授に深甚なる謝意を表します。

## 文 献

1. 川島康平, 山田一正: 急性白血病の長期生存. 臨床医, 8, 373—375, 1982.
2. 中村 徹, 安藤精章: 新しい抗白血病剤の作用機序とその適応. 総合臨床, 33, 1275—1283, 1984.
3. 木村郁郎, 高橋 功: 抗白血病剤. 臨床と研究, 61, 1462—1466, 1984.
4. 稲垣治郎, 小川一誠: 癌化学療法における支持療法 抗生物質療法. 癌と化学療法, 8, 1368—1374, 1981.
5. 澤田博義, 錦織 優, 望月敏弘, 石倉浩人, 和泉洋一郎, 白井忠雄, 小西 博, 内野治人: 造血器腫瘍患者の死因—消化管出血の増加—. 臨床血液, 24, 119—125, 1983.
6. Skipper, H.E., Schabel, F.M. and Weilcox, W.S.: Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Treat. Rep.* 35, 1—111, 1964.
7. Okamoto, H., Shoin, S., Koshimura, S., Shimizu, R.: Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. *Jpn. J. Microbiol.* 11, 323—336, 1967.
8. 木村郁郎, 大槌泰亮, 大沢 汎, 安原尚蔵, 渡辺達夫, 杉山元治, 占部康雄, 藤井昌史, 町田健一: 溶連菌剤による合併療法—免疫化学療法へのアプローチ—. 癌の臨床, 21, 1065—1071, 1975.
9. 後藤達彦, 小川一誠, 太田和雄, 高本 滋: 溶連菌製剤 OK-432 治療例における宿主免疫反応について. 癌と化学療法, 4, 305—313, 1977.
10. 橋本省三, 宮本 宏: 免疫療法 (OK-432 を例として) と放射線療法との併用療法. 癌の臨床, 24, 510—514, 1978.
11. 野田憲男: 肺癌の免疫化学療法. 第1編. Randomized control study による免疫療法の検討. 岡山医学会雑誌, 95, 1137—1143, 1983.



12. 石橋治昭, 小玉正智, 田中承男, 寺田信國, 松本 学, 井口公雄, 橋本 勇, 原田善弘, 木村幸雄: 進行胃癌の化学療法と免疫化学療法の検討. 癌と化学療法, **6**, 161—168, 1979.
13. 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 two 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.
14. 木村禎代二: 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. 55—66, 1981.
15. 木村郁郎, 喜多嶋康一, 大熨泰亮, 石崎雅信, 長尾忠美, 国政郁哉, 高橋 功, 木下日出男, 高野純行, 安原尚蔵, 渡部達夫, 杉山元治: 溶連菌制癌剤 (PC-B-45) の悪性腫瘍ごとに白血病に及ぼす影響. 薬物療法, **5**, 131—134, 1972.
16. 藤田 浩: 癌化学療法剤作用機序概説(2). 臨床科学, **16**, 1472—1477, 1980.
17. 小原寛治: In vivo 連続血球分離装置およびその臨床使用経験. 医学のあゆみ, **82**, 647—650, 1972.
18. Chan, B.W. and Hayhoe, F.G.J.: Changes in proliferative activity of marrow leukemic cells during and after extracorporeal irradiation of blood. *Blood* **37**, 657—663, 1971.
19. 宇塚善郎, 梁 盛強: 成人急性白血病の寛解導入と維持 DCMP protocol について. 癌と化学療法, **2**, 198—206, 1975.
20. Uzuka, Y., Lion, S.K. and Yamagata, S.: Treatment of adult 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**, 217—225, 1976.
21. 宇塚善郎, 斉藤淑子: 成人急性白血病の治療. 癌と化学療法, **6**, 21—34, 1979.
22. 宇塚善郎: 成人急性非リンパ性白血病の DCMP 2 段治療法. *Medicina* **18**, 1888—1893, 1981.
23. Klein, H.O. and Lennartz, K.J.: Chemotherapy after synchronization of tumor cells. *Semin. Hematol.* **11**, 203—227, 1974.
24. 白川 茂: Cell kinetics の立場から抗白血病剤の投与スケジュールはいかにあるべきか. 日血会誌, **37**, 707—730, 1974.
25. 吉川治哉, 今井邦之, 大野竜三, 神谷 忠, 西脇 洋, 石黒順造, 上田龍三, 竹山英夫, 若山喜久子, 横幕省三, 緒方完治, 小林政英, 山田一正, 植谷忠昭: 急性白血病における Neo-DCMP 療法. 臨床血液, **16**, 305—312, 1975.
26. Powles, R.L., Russell, J., Lister, T.A., Oliver, T., Whitehouse, J.M.A., Malpas, J., Chapuis, B., Crowther, D. and Alexander, P.: Immunotherapy for acute myelogenous leukemia: a controlled clinical study 2 1/2 years after entry of the last patient. *Br. J. Cancer* **35**, 265—272, 1977.
27. Freeman, C.B., Harris, R., Geary, C.G., Leyland, M.J., Maciver, J.E., Delamore, I.W.: Active immunotherapy used alone for maintenance of patients with acute myeloid leukaemia. *Br. Med. J.* **4**, 571—573, 1973.
28. 漆崎一郎: 癌患者の免疫能. 癌の臨床, **24**, 378—385, 1978.
29. Levitt, L.J. and Quesenberry, P.J.: The effect of lithium on murine hematopoiesis in a liquid culture system. *N. Engl. J. Med.* **302**, 713—719, 1980.
30. Harker, W.G., Rothstein, G., Clarkson, D., Athens, J.W. and Macfarlane, J.L.: Enhancement of colony-stimulating activity production in lithium. *Blood* **49**, 263—267, 1977.
31. Morley, D.C. Jr and Galbraith, P.R.: Effect of lithium on granulopoiesis in culture. *Can. Med. Assoc. J.* **118**, 288—290, 1978.
32. Spitzer, G., Verma, D.S., Barlogie, B., Beran, M.A. and Dicke, K.A.: Possible mechanisms of action of lithium on augmentation of in vitro spontaneous myeloid colony formation. *Cancer Res.* **39**, 3215—3219, 1979.

33. Rossof, A.H. and Fehir, K.M.: Lithium carbonate increases marrow granulocyte-committed colony-forming units and peripheral blood granulocytes in a canine model. *Exp. Hematol.* **7**, 255—258, 1979.
34. Stein, R.S., Flexner, J.M. and Graber, S.E.: Lithium and granulocytopenia during induction therapy of acute myelogenous leukemia. *Blood* **54**, 636—641, 1979.
35. Takahashi, I., Ohnoshi, T., Kohi, F., Ohmoto, E. and Inagaki, N.: Superoxide anion ( $O_2^-$ ) production by neutrophils in leukemia and related diseases. *Acta Haematol. Jpn.* **46**, 1497—1505, 1983.
36. 大本英次郎, 高橋 功, 厚井文一, 青山重男, 稲垣登稔, 福本光宏, 植田育寛, 西村正隆, 滝沢道弘, 小田康広, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 真田 浩: 急性白血病における単球動態の検討—末梢単球数と Esterase 染色性の変化—. *臨床血液*, **25**, 1796—1802, 1984.
37. 野亘兼郎, 横田 健: 免疫促進剤のハツカネズミ腹腔内および静脈内前処置による食菌能への影響. *医学と生物学*, **97**, 201—204, 1978.
38. 高橋 功, 原 雅道, 高岡和子, 植田育寛, 福本光宏, 稲垣登稔, 滝沢道弘, 大本英次郎, 小田康広, 藤本修逸, 遠藤 裕, 頼 敏裕, 厚井文一, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 真田 浩, 時岡正明, 依光聖一: 高齢者血液疾患に関する検討 第3報: 高齢者急性非リンパ性白血病の化学療法効果. *日老医誌*, **21**, 14—19, 1984.

## **Induction Chemotherapy for Acute Leukemia**

### **Part 2. Clinical Evaluation of the Streptococcal Preparation, OK-432, in Induction Chemotherapy for Acute Non-lymphocytic Leukemia (ANLL)**

**Seiichi YORIMITSU**

**Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School**

**(Director: Prof. I. Kimura)**

In this study NCMP (neocarzinostatin, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine and prednisolone) two-step regimen with OK-432 was applied to patients with ANLL in order to evaluate the clinical effects of the streptococcal preparation, OK-432.

A total of 33 cases were randomized into two groups. Group A and group B were treated with NCMP two-step and NCMP two-step with OK-432, respectively. Group A consisted of 19 patients (16 AML and 3 AMoL) and group B consisted of 14 patients (13 AML and one AMMoL). All patients were previously untreated.

The complete remission (CR) rate was 66.7% in group A and 64.3% in group B. However, patients in group B attained M<sub>1</sub> marrow and CR earlier than those in group A. Cyto-reduction in peripheral blood and bone marrow was more rapidly obtained in group B than in group A. Normal hematopoiesis recovered more rapidly in group B than in group A. Cellular immunity (PPD) in group B tended to be maintained more than in group A. The CR rate in relapsed cases was higher in group B than in group A (44% vs 14%). Fever related to OK-432 was recognized in group B, but it was tolerable. OK-432 showed no prophylactic effects on infection.

The simultaneous combination of OK-432 with chemotherapeutic agents might be expected to rapidly reduce leukemic cells, accelerate recovery of normal hematopoiesis and maintain cellular immunity during induction chemotherapy for ANLL.