

# 骨髓腫の化学療法に関する臨床的研究

## 第 2 編

### Melphalan-Ifosfamide-Prednisolone 交替併用療法

#### における治療効果, 予後因子, および副作用の検討

岡山大学第二内科 (主任: 木村郁郎教授)

足 立 富 郎

(昭和56年3月26日受稿)

**Key words:** 多発性骨髓腫, 予後因子, 多剤併用療法

### 緒 言

近年, 人口の高齢化傾向と診断法の改善, 進歩により, 骨髓腫の発生頻度は確実に増加の一途を辿っている。一方, 治療法に関しては, Melphalan を中心とした多剤併用療法の治療効果および生存期間に関する報告が相次いでいる。そして, Melphalan, Ifosfamide, Prednisolone 交替併用療法 (MIP 療法<sup>1),2),3)</sup>と略す)は, 2 種のアルキル化剤による制癌スペクトラムの拡大および副作用の軽減を考慮した多剤併用療法であるが, 最近, さらに新しい化学療法剤および Vincristine を加えた治療法の有効性が認められている。また, 化学療法に対する骨髓腫の予後についての検討がなされているが, 各治療法, それに基づく適応は未だ確立されていない。MIP 療法は, これら多剤併用療法の基礎になるべき治療法であり, 今回, その治療効果・生存期間に及ぼす諸因子および副作用・合併症につき検討し, その特徴について明らかにしたので報告する。

### 対象と方法

昭和50年10月より昭和55年12月までの5年3ヶ月間に骨髓腫と診断し, MIP療法を施行した47例を対象とした。

(1)年齢別, および性別頻度(図1, 表1)

治療開始時の年齢別および性別頻度は図1のようであり, 男女比は20対27で女性に多く, また, 男性は52才から72才, 女性は47才から79才に分布し, その中央値は男性65才, 女性66才で, 両群のピークは共に60才から69才であった。さらに, 70才以上の骨髓腫は12例(25.5%)であった。

(2)M 蛋白型頻度(表1)

47例の M 蛋白型の内訳は, IgG 31例 66.0% (BJ 陽性10例), IgA 13例27.7% (BJ 陽性3例), IgD 1例 2.1% (BJ 陽性), BJ 蛋白単独型 2例4.2% ( $\kappa$ 型1例,  $\lambda$ 型1例)で, L 鎖型別では  $\kappa$ 型29例で,  $\lambda$ 型18例と  $\kappa$ 型が多くみられた。

(3)病期別, Risk factor 別, 病型別頻度(表2, 表3, 表4)

Durie & Salmon<sup>4)</sup>の病期分類によれば, I 期 5例, II 期 6例, III 期36例であった。血清クレアチニン > 2 mg である (B)は2例4.2%にすぎ

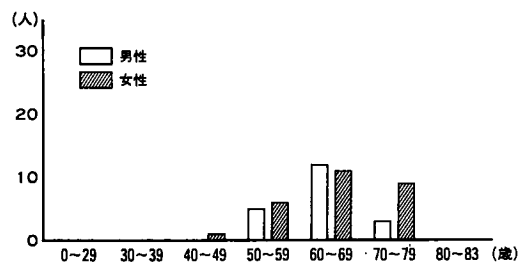


図1. 対象症例 (47例) の年齢別, 性別頻度

表1. 年齢別, 性別, M蛋白型別の治療効果および生存期間

	全症例	M蛋白有効例	%	初回治療例	50%生存期間(月)
1) 年齢別					
70才未満	35	19	54.3	32	21.5
70才以上	12	9	75.0	12	10.5
					P=0.02
2) 性別 (全年齢)					
男性	20	9	45.0	20	15.5
女性	27	19	70.4	24	26.5
					P=0.72
3) 性別(70才未満)					
男性	17	7	41.2	17	15.5
女性	18	12	66.7	15	39.5
					P=0.21
4) M蛋白型					
IgG	31	14	45.2	29	20.5
IgA	13	11	84.6	12	21.5
IgD	1	1	100	1	15.5
BJ only	2	2	100	2	11.5, 18.5
$\kappa$	29	16	55.2	26	15.0
$\lambda$	18	12	66.7	18	21.5
					P=0.26

表2. 病期別, 病型別 (Brücher 分類), 腫瘤形成別の治療効果および生存期間

	全症例	M蛋白有効例	%	初回治療例	50%生存期間(月)
1) 病期					
I + II	11	5	45.5	11	30.0
III	36	23	63.9	33	17.5
					P=0.05
2) 病型					
1 + 3	14	8	57.1	13	20.5
2	8	4	50.0	8	39.5
4	25	16	64.0	23	15.5
					P=0.55
					P=0.04
3) 腫瘤形成					
有	7	6	85.7	7	20.5
無	40	22	55.0	37	18.5
					P=0.40

なかった。また腫瘍細胞数を推計する臨床データの各項目につき、“good risk”と“poor risk”を表3のように定義すると、“poor risk”の各項目別症例数は表4のようであり、Hb濃度(<8.5g/dl) 25例, 補正Ca濃度<sup>5)</sup>(>11mg/dl) 9例, M蛋白量(IgG>5g/dl, IgA>3g/dl, BJ蛋白>4g/日) 17例, Alb濃度(<3g/dl) 11例, 骨病変(scale 3) 25例, BUN(>30mg/dl) 4例, であった。次に, Brücher<sup>6)</sup>は骨髄腫の病型分類を病理面より試み, 図2のような模式図を表わしたが, 本研究では, この病型分

類を臨床にも応用し, 病型I(単発病巣型)は, 病巣が局在性で1カ所の場合, 病型II(びまん増殖型)は, 骨破壊像を伴わなわいが, Osteoporosisが高度で, 骨髄形質細胞50%以上またはHb濃度<8.5g/dl, の3条件を満たす場合, 病型III(多発病巣型)は, 骨破壊像が多発性に認められるが, 骨髄形質細胞30%以下またはHb濃度 $\geq$ 8.5g/dl, の2条件を満たす場合, 病型IV(混合型)は, 骨破壊像が多発性で, 骨髄形質細胞50%以上またはHb濃度<8.5g/dl, の場合と定義した。各病型の症例数は, 病

表3. "Good risk" と "Poor risk" の定義

	Good risk	Poor risk
Hb 濃度	≥ 8.5 g/dl	< 8.5 g/dl
補正Ca濃度 <sup>5)</sup>	≤ 11.0mg/dl	> 11.0mg/dl
M蛋白量 IgG	≤ 5.0 g/dl	> 5.0 g/dl
IgA	≤ 3.0 g/dl	> 3.0 g/dl
B-J	≤ 4 g/日	> 4.0 g/日
Alb 濃度	≤ 3.0 g/dl	< 3.0 g/dl
骨病変*	Scale 0~2	Scale 3
BUN	≤ 30mg/dl	> 30mg/dl

+補正Ca濃度 = 血清Ca濃度 - Alb濃度 + 4

\*骨病変 Scale 0: Normal, Scale 1: Osteoporosis

Scale 2: Lytic lesions, Scale 3:

Extensive skeletal destruction

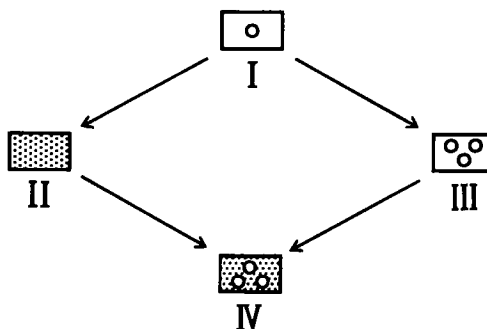


図2. 腫瘍増殖様式からみた病型分類 (Bücher, H.<sup>6)</sup>)

- I solitärer Herd
- II diffuse Proliferation
- III multiple Herde
- IV diffuse Proliferation mit multipler Herdbildung

表4. Risk 別の治療効果および生存期間

	全症例	M蛋白有効例	%	初回治療例	50%生存期間(月)
1) Hb ≥ 8.5g/dl	22	11	50.0	19	20.5
< 8.5g/dl	25	17	68.0	25	19.5
2) 補正 Ca ≤ 11mg/dl	38	22	57.6	36	21.5
> 11mg/dl	9	6	66.7	8	11.5
3) M蛋白量					
IgG ≤ 5g/dl	25	11	44.0	23	30.0
IgG > 5g/dl	6	3	50.0	6	13.5
4) Alb ≥ 3g/dl	36	18	50.0	33	20.5
< 3g/dl	11	10	90.9	11	15.5
5) 骨病変					
Scale 0,1,2	22	13	59.1	22	39.5
Scale 3	25	15	60.0	22	12.0

型 I 4 例, 病型 II 8 例, 病型 III 10 例, 病型 IV 25 例であった。

(4) 病態別, 症状別頻度(表2, 表5)

47例について腫瘍形成は7例(14.9%)にみられ, その部位は, 症例1: 頸部, 腋窩リンパ節, 症例2: 右第7肋骨, 症例3: 左側頭骨, 症例4: 左第2, 3肋骨, 症例5: 前頭骨, 眼窩, 乳房, 症例6: 声帯, 頭頂骨, 症例7: 右第8肋骨, であった。次に, 骨髄像においては形質細胞50%以上が14例(29.8%)にみられた。また, 治療前より末梢血に形質細胞10%前後出現が3例(6.1%)にみられた。骨病変は

scale 2, 3を骨破壊例とすると35例(74.5%)であった。最後に, 骨髄腫には種々の自覚症状があるが, 骨病変による疼痛, 運動障害は31例(66.0%)であり, 過粘稠度症候群による難聴1例, 形質細胞腫瘍の圧迫による視力障害1例および発声, 嚥下困難1例, 合計34例(72.3%)に何らかの自覚症状がみられた。

(5) 治療方法(図3)

寛解導入療法は, 図3のように, 5週を1サイクルとして, Melphalan 8 mg/m<sup>2</sup>/日 p.o. 第1~4日, Ifosfamide 1.4 g/m<sup>2</sup>/日 i.v. 第15~17日, 第22~24日, Prednisolone 20mg/m<sup>2</sup>/日 p.o.

第1～14, 以後漸減とした。ただし, 70才以上高齢者は Melphalan を2/3量とした。維持療法は, Melphalan 8mg/m<sup>2</sup>/日×4日/4 weeks, または, Melphalan と Pradnisolone 20mg/m<sup>2</sup>/日×4日/4 weeks, を同時併用した。また, 治療中止の条件は, ①寛解導入療法で非有効例(有効例以外のもの)のとき, ②有効例については維持療法中の再発のとき, とした。さらに, 再発の定義は, ①M 蛋白量の最低値の2倍以上の上昇, ②治療前の M 蛋白量の50%値を越えるとき, ③消失した蛋白泳動膜上のMピークの再出現, ④骨破壊の増大, 以上の4項目のうち1項目以上認められるものとした。

### 成 績

#### (1)効果判定基準による治療効果(表5)

第1編で述べた治療効果判定基準に従い, その治療効果を有効率(有効/全症例)および改善率(やや有効+有効/全症例)で表わした。1)腫瘍は7例中, 有効率, 改善率ともに57.1%であり, Melphalan, Ifosfamide 単独療法のそれよりも低率であった。また, 骨髄の形質細胞50%以上の14例につき, 治療により5例35.7%が10%以下に減少した。2)骨破壊像の修復は最も低率で有効率, 改善率ともに11.4%であった。3)M 蛋白は有効率59.6%, 改善率83.4%と非常に高率であった。4)自覚症状回復もM蛋白有効率と一緒に高率であったし, 従って5)総合判定でも著効頻度27.6%, 有効頻度34.0%, 合計すると61.7%と, Melphalan, Ifosfamide 単独療法のそれより高率であった。

#### (2)M 蛋白有効率に及ぼす諸因子の検討

上記で述べた M 蛋白有効(治療前のM蛋白量50%以上減少)の頻度につき, 次の臨床パラメーターで検討した。

①年齢別, 性別有効頻度(表1): M 蛋白の年齢別有効頻度は, 60才未満で12例中50.0%, 60才から69才で23例中57.5%, 70才以上で12例中75.0%であり, 70才以上の症例にも高頻度に有効例がみられた。また性別有効頻度では, 男性20例中45.0%に対して, 女性27例中70.4%と女性の方に有効例が多くみられた。

②M 蛋白型別有効頻度(表1): M 蛋白有効例の内訳は, IgG31例中45.2%, IgA13例中84.6%であり, IgA における有効頻度が高かった。また, IgD 1例と BJ 蛋白単独型 2例はいずれも有効例であった。次に L 鎖型別では, κ 型29例中25.2%, λ 型18例中66.7%に有効例がみられた。

③病期別, Risk factor 別, 病型別有効頻度(表2, 表4): 病期別の M 蛋白有効例の内訳は, I 期5例40.0%, II 期6例中50.0%, III 期36例中63.9%であり, III 期における有効例が, I 期, II 期に較べて多くみられた。“good risk”と“poor risk”の M 蛋白有効例は, 表4にあるように, すべての項目で“good risk”より“poor risk”の方が多く, 特に, M 蛋白量, Alb 濃度に明瞭な差が認められた。次に, Brücher の病型分類により M 蛋白有効例を検討すると, 病型 I 4例中50.0%, 病型 II 8例中50.0%, 病型 III 10例中60.0%, 病型 IV 25例中64.0%, で進展期と考えられる病型 IV にむしろ有効例が多くみられた。

表5. 治療効果判定基準による治療成績

	M 療法+MP 療法					MIP 療法				
	症例数	やや有効	有効	有効率	改善率	症例数	やや有効	有効	有効率	改善率
1. 腫瘍の大きさ	4	1	3	75.0	100	7	0	4	57.1	57.1
骨髄形質細胞	6	4	—	—	66.7	14	5	—	—	35.7
2. 骨破壊	20	1	2	10.0	15.0	35	0	4	11.4	11.4
3. M 蛋白	23	6	12	52.2	78.3	47	14	28	59.6	89.4
4. 自覚症状	19	9	3	47.4	63.2	34	11	18	52.9	85.3
5. 総合判定	著効	3			12/23 (52.2%)	著効	13			29/47 (61.7%)
	有効	9				有効	16			

有効率: 有効/全症例, 改善率: やや有効+有効/全症例

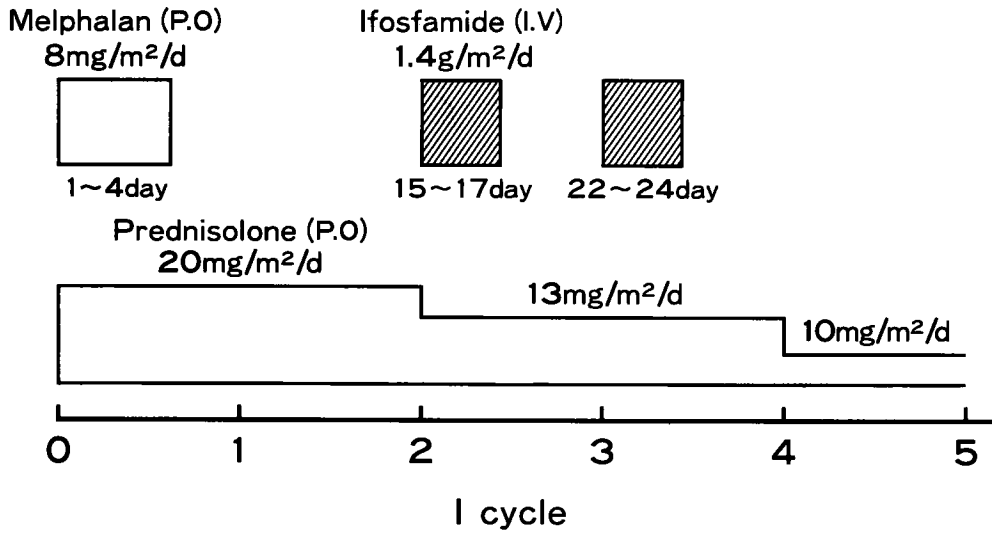


図3. M.I.P. 交替併用療法

④腫瘍形成型有効頻度(表2)：7例の腫瘍形成型骨髓腫は腫瘍縮小効果は4例(57.1%)であったが、M蛋白有効例は6例(85.7%)にみられ、非腫瘍形成型骨髓腫40例中22例(55.0%)に比較して、有効頻度が高かった。

(3)M蛋白の有効到達期間と寛解持続期間の検討(表6)

有効到達期間(治療開始よりM蛋白50%以上減少発現までの期間)の最短期間は2週であり、最長期間は16週で、中央値5週であった。これを3つの群に分類して、1群(2週~3週)8例、2群(4週~5週)8例、3群(6週~16週)12例とすると、各群の寛解持続期間は、1群10ヶ月から18ヶ月(中央値14.8ヶ月+ $\alpha$ )、2群4ヶ月から34ヶ月(中央値11.8ヶ月+ $\alpha$ )、3群5週から23.5ヶ月(中央値6.3ヶ月)であった。また、治療によるM蛋白の最低値を検討すると、1群は治療前値の0%~12.0%、消失5例、2群は0~38.0%、消失1例、3群は0~48.0%、

消失2例であり、M蛋白の有効到達期間の短い群では長い群に較べて、寛解持続期間が長く、M蛋白最低値が低く、M蛋白消失例が多かった。ところで、M蛋白消失とは、蛋白泳動膜上および免疫泳動においてM-peakまたはM-bowの消失をさし、さらにIgAについては、その定量で400mg/dl以下であることを条件とした。IgAについてM-peak消失例の中に、その定量で400mg/dlを越えていたものは2例あり、これらはM蛋白消失例から除外した。M蛋白消失8例のM蛋白型はIgG4例、IgA2例であり、IgDとBJ蛋白単独型にもそれぞれ1例ずつ消失例がみられた。病期ではI期1例、II期1例、III期6例であり、IgDとBJ蛋白単独型を除いて、M蛋白型別および病期別のM蛋白消失頻度はほぼ同率であった。

(4)生存期間に及ぼす諸因子の検討

生存期間は、47例のうち初回治療44例について検討した。昭和55年12月現在で、死亡30例、生存14例であり、生存例については最短13ヶ月

表6. M蛋白の有効到達期間、寛解持続期間、および生存期間

到達期間(W.)	症例数	寛解持続期間中央値(月)	M蛋白最低値(%)	50%生存期間(月)
1) 2~3	8	14.8+ $\alpha$	0~12.0, 消失5	20.5 } P=0.05
2) 4~5	8	11.8+ $\alpha$	0~38.0, 消失1	
3) 6~16	12	6.3+ $\alpha$	0~48.0, 消失2	

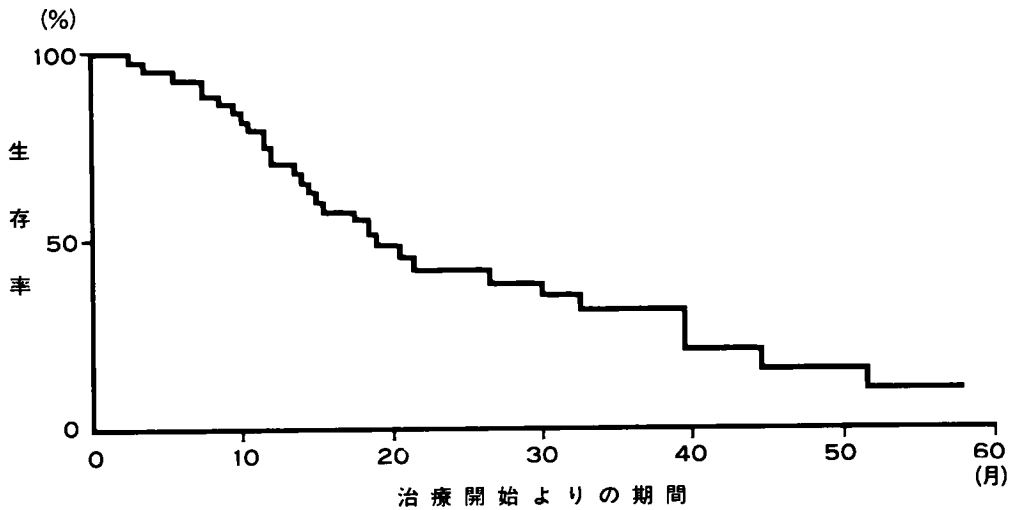


図4. MIP療法における初回治療例の生存率曲線  
50%生存期間：19ヶ月

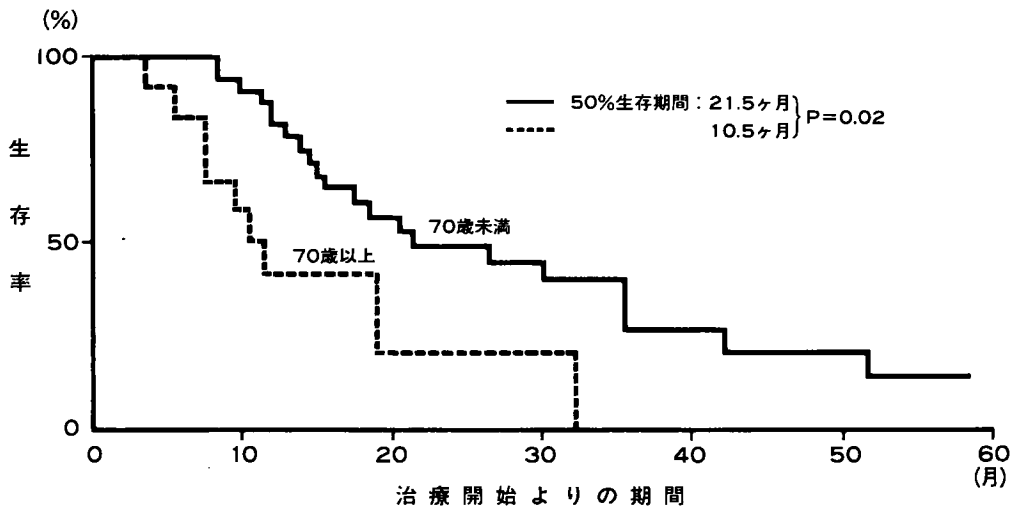


図5. 年齢別の生存率曲線

の経過を追跡した。また、生存期間は治療開始日より計算し、その生存率曲線は、Kaplan-Meier法<sup>7)</sup>を用いた、MIP療法における44例の生存率曲線は図4に示すようであり、50%生存期間(50%SVと略す)は、19.0ヶ月であった。次に、生存期間に及ぼす諸因子について検討をした。

①年齢別、性別生存期間(表1、図5)：年齢別の50%SVを70才未満と70才以上に分けて検討すると、前者21.5ヶ月に対して後者10.5ヶ月と、

70才未満が、明らかに延長していた。また、性別の50%SVの検討では男性15.5ヶ月に対して女性26.5ヶ月であり、70才未満32例について再検討すると、男性15.5ヶ月で変わらなかったが、女性は39.5ヶ月と、さらに延長していた。

②M蛋白型別生存期間(表1)：IgD1例の生存期間は15.5ヶ月で、BJ蛋白単独型2例のそれは11.5ヶ月と18.5ヶ月であった。次に、IgG29例の50%SVは20.5ヶ月であるのに対し、IgA12例のそれは21.5ヶ月であった。また、本研究で

のIgA12例のうち8例が70才以上に属し、高齢者IgA 8例の生存期間をみると、その中央値は12.0ヶ月+ $\alpha$ と極めて短かった。さらにL鎖型別の50%SVをみると、 $\kappa$ 型は15.0ヶ月であるのに対し $\lambda$ 型のそれは21.5ヶ月と $\lambda$ 型の方が長かった。

③病期別、Risk factor別、病型別生存期間(表2, 表4, 図6, 図7, 図8, 図9): 病期別の生存期間の検討に際し、症例数の関係で病期I+II期と病期III期の2群に分けた。50%SVは、I+II期が30.0ヶ月であるのに対し、III期は17.5ヶ月と明瞭に短縮していた(図6)。また、

各項目別に“good risk”(GRと略す)と“poor risk”(PRと略す)の50%SVを比較すると、①Hb濃度はGR20.5ヶ月に対してPR19.0ヶ月であるが、②補正Ca濃度はGR21.5ヶ月、PR11.5ヶ月と“poor risk”の50%SVが明らかに短かった(図7)。③M蛋白量では、IgGについてはGR30.0ヶ月、PR19.0ヶ月であり、IgAはGR21.0ヶ月に対してPR19.0ヶ月で、共に“poor risk”が短かった。④Alb濃度に関する50%SVは、GR20.5ヶ月で、PR15.5ヶ月であった。最後に、⑤骨病変ではGR39.5ヶ月に対してPR12.5ヶ月と“poor risk”の50%SVは明らかに短かった

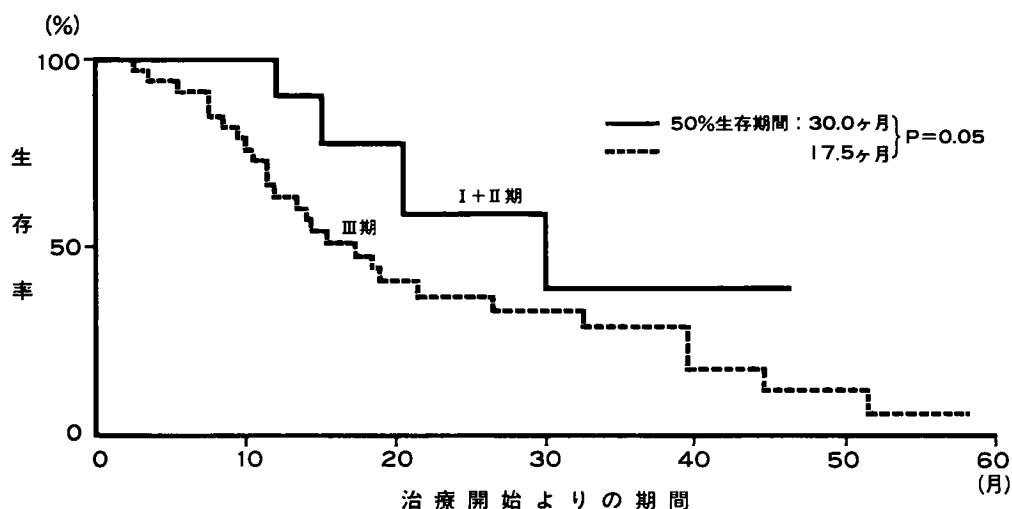


図6. 病期別の生存率曲線

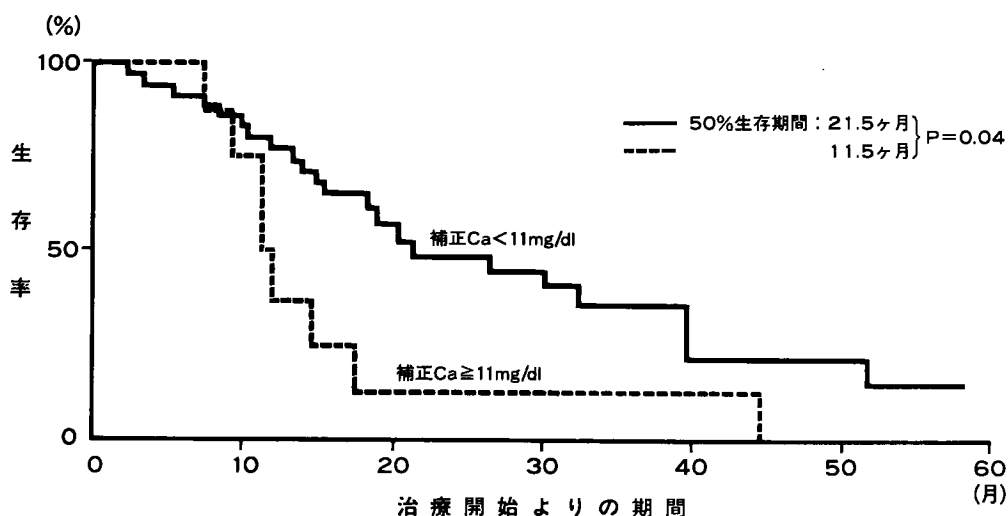


図7. 補正Ca濃度別の生存率曲線

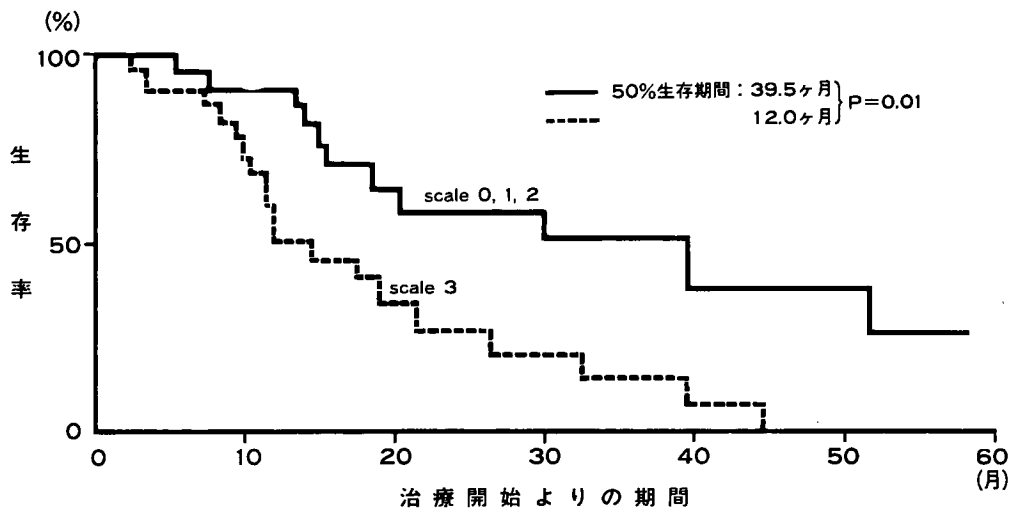


図8. 骨病変段階別の生存率曲線

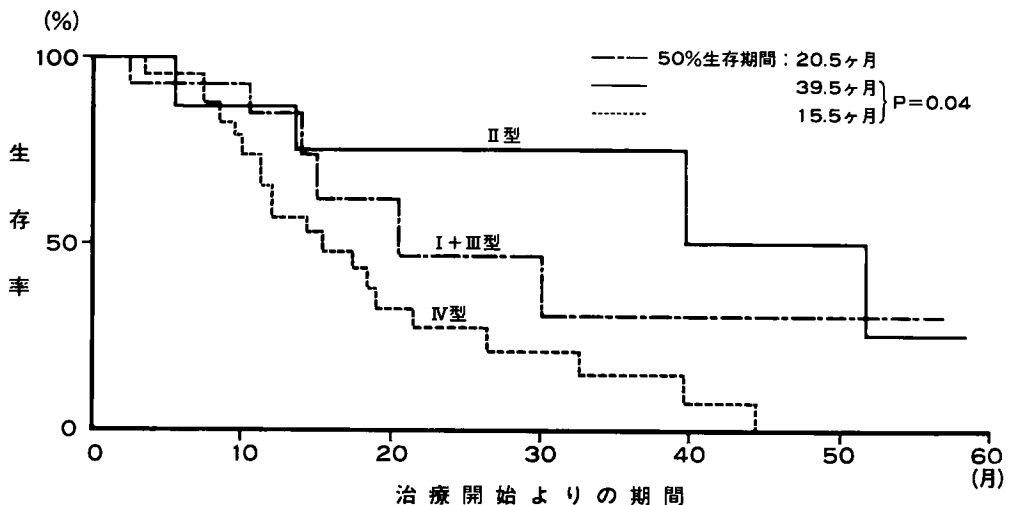


図9. 病型別の生存率曲線

(図8). 次に, 病型別生存期間の検討をするが, 症例数の関係で病型 I + III 13例, 病型 II 8例, 病型 IV 23例の 3 群に分けて比較をした. それぞれの 50%SV についてみると, 病型 I + III は 20.5ヶ月, 病型 II は 39.5ヶ月, 病型 IV は 15.5ヶ月であり, 病型 II で最も長かった(図9).

④腫瘍形成型生存期間(表2): 腫瘍形成型の 50%SV は 20.5ヶ月であり, 非腫瘍形成型のそれは 18.5ヶ月と, 腫瘍形成型がやや延長していた.

⑤M 蛋白の有効到達期間と生存期間(表6): M 蛋白の有効到達期間を I 群(2週~5週)と II 群(6週~16週)に分けて 50%SV を検討すると,

I 群は 20.5ヶ月であるのに対し II 群は 17.5ヶ月であり, 有効到達期間の短い群では長い群に比較して, 前述のように寛解持続期間が長く, しかも, 生存期間も明らかに延長していた.

⑥M 蛋白減少率別生存期間(表7, 図10): 治療効果を比較するとき, 最も客観的で, しかも量的, 経時的変化を評価しうる M 蛋白減少率を用いた. M 蛋白量の治療前値に対する減少率が 50%以上のものを有効例, 0~49%のものを非有効例とすると, この 2 群の 50%SV は, 有効例 19.0ヶ月に対して, 非有効例 15.0ヶ月であった. 一方, この 2 群を 70才未満 32例について再



表7. M 蛋白減少率別生存期間

	症例数	50%生存期間
1) M 蛋白減少率(70才未満)		
0~49%(非有効例)	15	14.5
50%~ (有効例)	17	29.0
		P=0.02
2) M 蛋白減少率(70才未満)		
50~74%	9	26.5
75%~	8	30.0
		P=0.42

検討すると、有効例29.0ヶ月に対して、非有効例14.5ヶ月と、有効例の明瞭な延長がみられた(図10)。次に、70才未満の有効例17例について、減少率50%~74%群の50%SVは26.5ヶ月であるのに対し、減少率75%以上群のそれは30.0ヶ月で、後者が軽度に延長していた。

(5)副作用および合併症(表8, 表9)

MIP 療法の副作用は主として、Melphalan, Ifosfamideのアルキル化剤によるものであり、

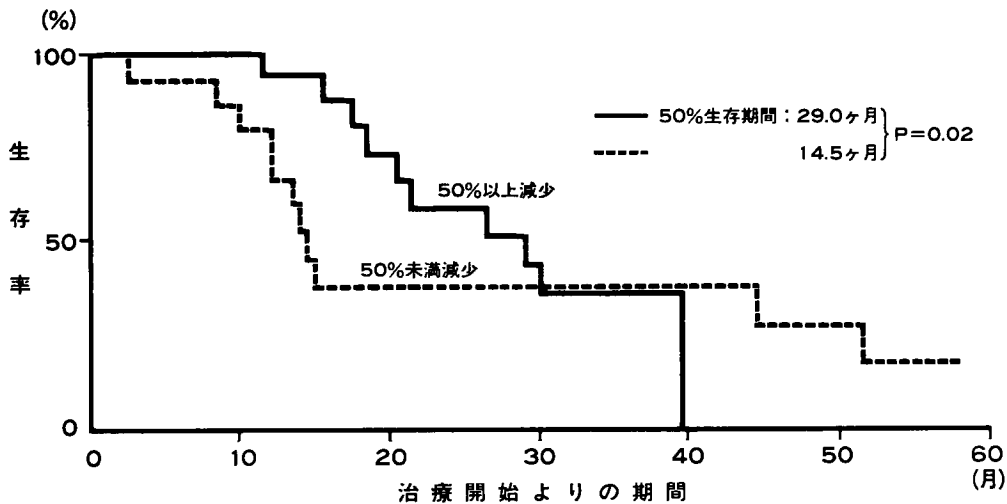


図10. M 蛋白減少率別の生存率曲線

表8. MIP療法における副作用および合併症(1)

	症例数	出現率(%)
A. 副作用		
1. 骨髄抑制		
白血球数 $\leq 2000$	11	23.4
顆粒球数 $\leq 1000$	11	23.4
血小板数 $\leq 5 \times 10^4$	1	2.1
治療前 Hb $\leq 10$	33	29.8
減少傾向+輸血	6	12.8
減少傾向	4	8.5
増加傾向	23	48.9
2. 肝障害		
50 $\leq$ GPT $< 100$	3	6.4
100 $\leq$ GPT $< 200$	6	12.8
GPT $\geq 200$	3	6.4
3. 出血性膀胱炎		
	0	0.
4. 脱毛		
	4	8.5
5. 消化器症状		
	8	17.0

①骨髄抑制, ②肝障害, ③出血性膀胱炎, ④脱毛, ⑤消化器症状, などである。

①骨髄抑制：白血球数では2,000/cmm 以下を指標とすれば、11例(23.4%)にみられ、最低値は700/cmmであった。また、顆粒球数では1,000/cmm 以下は11例(23.4%)と同率であり、その最低値は370/cmmであった。次に、血小板数では $5 \times 10^4$ /cmm 以下が1例(2.1%)にみられたにすぎず、その最低値は $2.1 \times 10^4$ /cmmであった。 $5 \times 10^4$ /cmm~ $10 \times 10^4$ /cmm は13例(27.7%)にみられたが、血小板減少による出血傾向は1例もみられなかった。最後に、Hb濃度については、治療前値10g/dl 以下で治療によりHb濃度がさらに低下し、終には輸血を必要とした症例が6例(12.8%)にみられた。

②肝障害：GPT(正常値 $< 50$ u.)についてみると、200u. 以上は3例(6.4%)にみられ、100~199u.の上昇は6例(12.8%)、50~99u.の軽度上昇は

3例(6.4%), 合計12例(25.5%)に何らかの肝障害が認められた。

表9. MIP療法における副作用および合併症(2)

	症例数	合併率(%)
B. 合併症		
1. 感染症		
呼吸器感染症	10	21.3
{ 顆粒球数 ≤ 1,000	4	8.5
{ 顆粒球数 > 1,000	6	12.8
尿路感染症	3	6.4
{ 顆粒球数 ≤ 1,000	0	0.
{ 顆粒球数 > 1,000	3	6.4
带状疱疹	4	8.5
2. 肺線維症(剖検例)	5(2)	10.6(4.2)

③出血性膀胱炎: Ifosfamideによる出血性膀胱炎は1例も認められなかった。

④脱毛: 4例(8.5%)に脱毛が認められた。

⑤消化器症状: MIP療法中の悪心、嘔吐などの消化器症状は8例(17.0%)にみられた。

⑥合併症(表9): MIP療法中の呼吸器感染症は10例(21.3%)で、尿路感染症は3例(6.4%)であったが、顆粒球数1,000/cmm以上での呼吸器感染症が6例もいた。骨髓腫自体の免疫能低下が関与していると思われるが、さらに化学療法による免疫能抑制状態の中で、本研究では4例の带状疱疹の発生を認めた。その他、白血病への移行や重複癌の合併は1例もなかったが、最近、注目されているアルキル化剤の合併症としての肺線維症が5例に認められた。その中、2

表10. M療法+MP療法とMIP療法の治療効果と生存期間

病期別		症例数	M蛋白有効率	初回治療例	50%生存期間(月)
I + II	M療法+MP療法	11	63.6	10	78.0
	MIP療法	11	45.5	11	30.0
III	M療法+MP療法	12	41.7	8	15.0
	MIP療法	36	63.9	33	17.5
全体		70	55.6	62	21.5

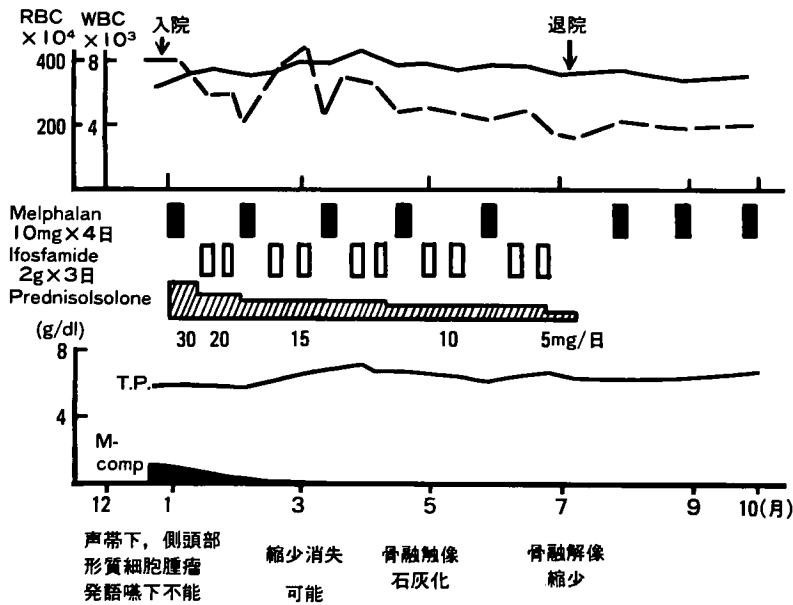


図11. 症例 Y.S. 68y.  $\uparrow$  IgG- $\lambda$ , MIP 交替併用療法

例については血液ガス分析および剖検が施行され、肺線維症が臨床面および病理面より確認された。本研究の剖検例2例はともに男性、59才、IgG- $\lambda$ 、病期Ⅲ期であり、MIP療法には非有効例で、生存期間は全体の50% SVより短かった。第1症例は、Melphalan総量186mg, Ifosfamide総量25gの投与をうけ、肺線維症診断後2週で死亡し、治療開始より12.0ヶ月であった。第2症例は、Melphalan総量80mg, Ifosfamide総量24gの投与をうけ、肺線維症診断後6ヶ月で死亡し、治療開始より14.0ヶ月の経過であった。病理所見では、2例とも、①肺胞壁の浮腫、小円形細胞浸潤、線維芽細胞の増殖ならびに線維化、②肺胞上皮細胞の腫大、変性、肺胞腔内への脱落、③細気管支上皮細胞の扁平上皮化生、などが認められた。

#### (6)臨床経過

MIP療法で有効と判定された68才男性症例を呈示する。

症例：68才、♂、IgG( $\lambda$ )、MIP交替併用療法(図11)

左側頭部皮下に小手拳大の形質細胞腫瘍と右声帯下に直径3.5cmの髄外性形質細胞腫瘍を認めた症例で、入院時、嘔声と呼吸困難、発語と嚥下不能のため、気管切開を施行する。昭和51年12月よりMIP療法を開始し、2週後には既に腫瘍は消失し、4週後には発語、嚥下が可能となった。5週後にはM蛋白の消失とともに頭部腫瘍に一致する骨融解像は縮少し、続いて3サイクル後には骨石灰化がみられた。

以上、MIP療法で著明な効果がみられた1例を示した。

#### 考 按

MIP療法は、骨髄腫に対して単独療法で有効と考えられたMelphalanとIfosfamideをPrednisoloneと併用する治療法で、制癌スペクトラム拡大および副作用の軽減を目的とし、また、MelphalanとIfosfamideを交替併用(Sequential Combination)するのは、それら2剤を同時併用(Concurrent Combination)したMIP-NV療法で、M蛋白合成率が治療開始後3~4週で再上昇する症例があり、治療効果判定時にM蛋

白50%以上減少しないため<sup>8)</sup>、その再上昇時期に合わせてIfosfamideを投与し、M蛋白合成率再上昇を抑制しうると考えるからである。このようにして計画されたMIP療法の効果は、第1編のMelphalan単独およびMelphalanとPrednisolone併用(M(P)療法と略す)23例と比較すると(表5)、腫瘍縮小効果および骨髄形質細胞減少効果では、M(P)療法の方がMIP療法より優れていた。骨破壊修復効果は、M(P)療法とMIP療法で、その有効率に差はなかった。一方、M蛋白に対する有効率はM(P)療法よりもMIP療法の方が優れており、自覚症状でもM(P)療法の有効率47.2%に対してMIP療法は52.9%であり、MIP療法が優れていた。従って総合判定でもM(P)療法の著効および有効頻度の合計が52.2%であるのに対し、MIP療法のそれは61.7%であった。

次に、MIP療法とAlexanianら<sup>9)</sup>のMCP(Melphalan, Cyclophosphamide, Prednisone)療法の比較をすると、MCP療法ではM蛋白合成率75%以上減少率が47%に対して、本研究のMIP療法はM蛋白有効率59.6%と、MIP療法の方が優れていた。さらに、Alexanianら<sup>10)</sup>は、MPP(Melphalan, Procarbazine, Prednisone)療法の検討で、M蛋白合成率75%以上減少が59.0%にみられ、生存期間中央値も23.0ヶ月と報告し、本研究のMIP療法の成績に近かった。

近年、骨髄腫の多剤併用療法は急速に進歩し、その理論についても研究されている。Salmon<sup>11)</sup>は、治療開始時に骨髄腫細胞の細胞回転が極めて遅くても、治療により腫瘍細胞数がある程度まで減少すると残存せる腫瘍細胞の細胞回転が速くなると報告し、このような場合には、アルキル化剤よりむしろ、VincristineやCytosine arabinoside, Anthracyclineなどの薬剤の方が有効と考えられ、事実、Alexanianら<sup>9)</sup>の報告でもVincristineの登場とともに、その治療効果が上昇している。また、Vincristineを含む多剤併用療法の治療効果については、Alexanian<sup>12)</sup>をはじめ、Leeら(M<sub>2</sub>-protocol)<sup>13)</sup>、Presentら(ABC-P)<sup>14)</sup>、Caseら(M<sub>2</sub>-protocol)<sup>15)</sup>により報告され、さらにMIP療法も、NitrosoureaとVincristineを加えたMIP-NV療法<sup>16)</sup>へと発展

している。このようにして骨髄腫の化学療法は、腫瘍細胞の細胞回転なども考慮した適切なる治療法の選択を必要としてきた。

以上、MIP療法の治療効果について文献での考察を含めて述べた。次に、骨髄腫の化学療法における治療効果と生存期間に及ぼす諸因子について検討する。本研究では寛解導入療法がすべてMIP療法であり、従来の報告では、同一化学療法という条件の下での多数の症例についての検討はなされていない。これまで、各種化学療法を含む症例についての予後因子として、Woodruffら<sup>17)</sup>はDurie & Salmonの病期分類<sup>4)</sup>により、また、Bergsagel<sup>18)</sup>は①骨病変、②Ca濃度、③Hb濃度、④Alb濃度、⑤BUN値、を用いた。次に、広範な臨床データを集計したAlexanianら<sup>19)</sup>は①年齢、性別、人種、②Hb濃度、③補正Ca濃度、④BUN値、⑤M蛋白量、⑥M蛋白型、⑦腫瘍細胞数、⑧正常免疫グロブリン、⑨寛解到達期間、のそれぞれに関して予後を検討している。本邦では、今村<sup>20)</sup>、太田ら<sup>21)</sup>、土屋ら<sup>22),23)</sup>、中辻ら<sup>24)</sup>も、これらの項目のうち幾つかについて治療効果および生存期間との関係を発表している。本研究では、47症例の治療効果(M蛋白有効率)および生存期間(治療開始より)に及ぼす諸因子として、

- (1)年齢、性別、
- (2)M蛋白型、
- (3)病期、
- (4)Risk factor; ①Hb濃度、②補正Ca濃度、  
③M蛋白量、④Alb濃度、⑤骨病変、
- (5)病型、
- (6)腫瘍形成、
- (7)M蛋白の有効到達期間、
- (8)M蛋白減少率、

以上、8項目につき検討をした。腎障害の指標である血清クレアチニン $> 2 \text{ mg/dl}$ の症例は2例にすぎず、これに関する予後因子としての検討はできなかった。また、以下の有意差検定は、Generalized Wilcoxon Test<sup>25)</sup>を用いた。

まず最初に、年齢と性別については、従来、骨髄腫は他の造血器腫瘍と異なって比較的高齢者に好発することが知られているが、本療法の対象症例でも、その中央値は65才であり、また、

70才以上の高齢者は12例に及び、70才未満32例との生存期間の比較では有意な短縮がみられた( $P=0.02$ )。そして、70才以上の12例について検討すると、性別では女性に多く、M蛋白型ではIgG4例に対してIgAが8例と多かった。また、M蛋白の有効例が9例(75.0%)と多かったが、寛解持続期間および生存期間は短縮しており、その原因として、12例の中にIII期の症例が多く、骨病変も高度で、死因として、うっ血性心不全が多かったことが考えられるが、さらに、薬剤投与量、投与方法ならびに寛解導入後の明確なる維持療法および補助療法が必要と思われる。Alexanianら<sup>19)</sup>も、年齢別検討で、55才未満群は66才以上群より有意に生存期間の延長があると報告している( $P=0.01\sim 0.05$ )。同時に、性別に関しては、治療効果および生存期間に差を認めていないが、本研究では、治療効果および生存期間の両方について女性の成績が優っており、特に、70才未満においては、より明瞭な差がみられた。

次に、M蛋白型別の治療効果と生存期間については、文献上Hobbs<sup>26)</sup>は、BJ蛋白単独型は腫瘍細胞の増殖率が高く、化学療法に対する治療効果は良いが、再発の頻度が高く、よって生存期間はむしろ短くなると報告しているが、一方、Alexanianら<sup>19)</sup>は、BJ蛋白単独型は他のM蛋白型と同様な治療効果を示し、かつ、生存期間はIgA、IgDと比較して長く、BJ蛋白 $\lambda$ 型 $>$  IgG $>$  BJ蛋白 $\kappa$ 型 $>$  IgAであると述べ、本邦でも今村<sup>20)</sup>は50% SVについて、BJ蛋白単独型 $>$  IgG $>$  IgA $>$  IgDの順に長かったと報告している。従って、本研究における対象症例にBJ蛋白単独型の頻度が低く、また、全症例の50% SVよりも短縮していたことは、MIP療法も彼らの対象症例で検討すれば50% SVがさらに延長する可能性がある。次にL鎖型別の治療効果および生存期間の検討では、今村<sup>20)</sup>、太田ら<sup>21)</sup>、Cornellら<sup>27)</sup>は $\kappa$ 型が $\lambda$ 型より生存期間が長く、予後がよいとしているが、本研究では $\lambda$ 型が $\kappa$ 型より治療効果がよく、50% SVも延長させている。文献では、対象の化学療法がM(P)療法であることが多く、また、 $\lambda$ 型がBJ蛋白陽性率が高いので腎障害を合併しやすく、さらに発生的に $\kappa$

型より primitive で腫瘍悪性度がより高い<sup>28)</sup>などにより、各施設での生存期間が異なるのかも知れない。しかし、Alexanianら<sup>19)</sup>は、本研究と同様に、BJ 蛋白単独型97例で、 $\lambda$ の方が $\kappa$ 型に較べて生存期間が延長していると報告している。今後、多剤併用療法の普及と維持療法および補助療法の進歩によって本研究と同様、治療効果のよい $\lambda$ 型の生存期間が延長することが予測される。

腫瘍細胞数と臨床データの解析で、Durie & Salmon は1975年に病期分類を提唱し<sup>4)</sup>、それ以来、病期分類は治療効果および生存期間を検討する上で広く用いられてきた。本研究でも同様の分類をし、I + II期11例とIII期36例について比較検討した結果、治療効果ではI + II期よりIII期の方が優れていたが、一方、生存期間ではI + II期の方がIII期より長く、かつ、有意差がみられた ( $P=0.05$ )。これは、MIP療法が進行期の症例にむしろ有効であるが、未だ、生存期間を延長させるに至っておらないことを意味する。同様に、病期別の生存期間について文献をみると、Woodruffら<sup>17)</sup>は各病期別に有意差を認め、I期が最も長く、III期が最も短かった。Durie & Salmon<sup>4)</sup>の71例の検討でも、IAとII<sub>B</sub>、II<sub>B</sub>とIII<sub>B</sub>の間に生存期間に関する有意差を認め、また、Alexanianら<sup>19)</sup>も、M(P)療法を施行した482例について“Low tumor mass”が“High tumor mass”より、治療効果および生存期間において優っていると報告している。一方、本研究でも第1編で述べたM(P)療法23例とMIP療法47例について表10のように病期別に各々治療法の治療効果と生存期間の関係について検討すると、病期I + II期では治療効果および生存期間の両方でM(P)療法がMIP療法より優れており、反対に病期III期では治療効果および生存期間の両方でM(P)療法よりMIP療法の方が優れていた。同様な報告は、Harleyら<sup>23)</sup>のMP療法とBCMP (BCNU, Cyclophosphamide, Melphalan, Prednisone) 療法の比較検討にみられる。すなわち、I + II期でMP療法が優れ、III期では治療効果および50%SVの両方でBCMP療法が優っていた。結局、MIP療法はM(P)療法と較べると多剤療法であり、単剤療法であるM(P)

療法と違って、より進展期の症例に有効であり、かつ、生存期間を延長させているので、骨髄腫の化学療法で、その治療法選択にあたって病期を認識しておくことは重要なことであると思われた。

1973年、Costaら<sup>30)</sup>はM(P)療法を施行した189例についてRisk factorを検討し、BUN値、Ca濃度、感染症合併の有無、白血球数、血小板数などに対して、“good risk”と“poor risk”の2群に分けた。その後、このRisk factor という概念別に、種々の臨床研究がなされているが、太田ら<sup>21)</sup>は、骨病変、BUN値、Ca濃度、Alb濃度、などを指摘し、Durie & Salmon<sup>4)</sup>は71例の生存期間の検討で“good risk”が“poor risk”より有意に延長していたのは、Ca濃度 ( $P<0.01$ )、血清クレアチニン ( $P<0.02$ )、Hb濃度 ( $P<0.02$ )、骨病変 ( $P<0.03$ )、尿中BJ蛋白排泄 ( $P<0.03$ )、としている。Alexanianら<sup>19)</sup>も、Hb濃度、補正Ca濃度、BUN値、Alb濃度、M蛋白量の各項目で生存期間に関する有意差を認めている。本研究でも、治療前のHb濃度、補正Ca濃度、M蛋白量、Alb濃度、骨病変の各項目について予後との関係を検討し、補正Ca濃度と骨病変に関して、それぞれ有意差を認め ( $P=0.04$ ,  $P=0.01$ )、補正Ca濃度の11mg/dl以下および骨病変のscale 0 ~ 2が生存期間を延長させる重要な予後因子であると考えた。ところで補正Ca濃度の“poor risk”8例について考えてみると、この8例の中で7例は、病期がIII期、病型がIV型、骨病変がscale 3であった。Durie & Salmonの病期分類からも、補正Ca濃度は腫瘍細胞数を反映し、高値になれば、それだけ高腫瘍細胞数であることを意味し、治療にあたっては高Ca血症による腎障害もさることながら、高腫瘍細胞数であることを考慮して治療法の選択をすべきである。

さて、第5因子として臨床的病型別の治療効果と生存期間の関係について検討するが、これは本研究が初めてと思われる。症例数の関係で病型I + III 14例、病型II 8例、病型IV 25例の3群に分けると、3群の治療効果はそれぞれ、57.1%、50.0%、64.0%で、病型IIが最も低率であったが、生存期間についてみると、病型IIは病型IVに対して有意に延長し ( $P=0.04$ )、また、

病型 I + III に対しても生存期間の延長がみられた。本邦でも病型 II と考えられる、び漫増殖型の長期生存の報告があり、例えば、村川ら<sup>31),32)</sup>は、44例の中で5年以上生存した7例について検討し、その中の5例(11.4%)が病型 II に属し、骨病変でも高度の Osteoporosis を確認している。また、岡田ら<sup>33)</sup>も、9年間生存した BJ 蛋白単独型骨髄腫で、高度の Osteoporosis と骨髄形質細胞50%以上を確認し、病型 II に属すると考えられる。本研究における病型 II 8例は、IgG7例(87.5%)であり、Osteoporosis 高度で、骨髄形質細胞50%以上4例、骨髄腫による造血障害と考えられる Hb 濃度低下(<8.5 g/dl)が6例に認められた。また、病期分類との関係を見ると、病型 II 8例中7例が病期 III 期に含まれており、病期分類による生存期間を検討するとき、病期 III 期中の病型 II の頻度(本研究では21.2%)で生存期間が大きく左右される可能性があり、今後、予後因子として病期と共に、病型分類が必要になると考えられた。

腫瘤形成型は、文献上、予後因子として考えられていないが、今回、腫瘤形成型と非腫瘤型との比較で、治療効果は著しく腫瘤形成型の方がよかったが、50% SV では腫瘤形成型は、わずかに非腫瘤型より延長していたに過ぎなかった。

次に、M 蛋白の有効到達期間と寛解持続期間、生存期間について考察すると、本研究では早く有効に到達した群(2週~5週)は、緩徐に到達した群(6週~16週)より、M 蛋白最低値が低く、また M 蛋白消失例が多く、寛解持続期間が長く、生存期間が有意に延長していた( $P=0.05$ )。反対に、Alexanianら<sup>19)</sup>の MP 療法を施行した482例の報告では、有効到達期間が1~2ヶ月群は、3~4ヶ月群よりも、そして5~6ヶ月群よりも、寛解持続期間が短い傾向にあり( $P<0.10$ )、また、生存期間は有意に短縮されていた( $P<0.05$ )。これは、Hobbs<sup>26)</sup>も説明しているように、治療に早く反応する症例は骨髄腫細胞の増殖率が高く、そのため緩徐に反応する症例よりも再発ならびに薬剤耐性がそれだけ早期に出現するためと考えられている。また、Alexanianらの成績との相違は、MIP療法が Melphalan と Ifosfamide を交替に用い、薬剤に対する感受性

および耐性出現という面から、増殖率の高い症例にも有効で、寛解期間も長く、生存期間が延長したと考えられ、化学療法のプロトコールの相違に原因があるものと推定される。

予後因子の最後に、M 蛋白減少率別の生存期間について考察するが、M 蛋白減少率について、本邦においては<sup>34)</sup>、本研究と同様に、M 蛋白量の50%以上減少を有効とし、一方、Durie & Salmon<sup>4)</sup>や Alexanianら<sup>19),35)</sup>は、M 蛋白合成率<sup>11)</sup>の75%以上減少を有効としている。本研究において、生存期間に及ぼす年齢因子を除いた70才未満32例を対象として検討すると、有効例は非有効例に対して有意に生存期間の延長がみられた( $P=0.02$ )。また、有効例を50~74%減少例と75%以上減少例に分けて検討したが有意差は認められなかった。土屋<sup>22)</sup>は、24例の検討で、有効例の生存期間中央値26.0ヶ月に対して、非有効例のそれは7.0ヶ月であったと報告している。Durie & Salmon<sup>4)</sup>の71例の検討でも、有効例と非有効例で有意差を認め( $P<0.01$ )、Alexanianら<sup>19),35)</sup>も MP 療法施行156例について、有効例の生存期間中央値が36.0ヶ月であるのに対し、非有効例のそれは15.0ヶ月と明瞭な差がみられたと報告している。

以上、治療効果および生存期間に及ぼす諸因子について考察したが、次に、MIP療法中の副作用ならびに合併症について考察する。Melphalan や Ifosfamide のようなアルキル化剤の第1の副作用は骨髄抑制であり、本研究でも顆粒球数1,000/cmm以下は11例、血小板数 $5 \times 10^4$ /cmm以下は1例、輸血を必要とする Hb 濃度低下は6例にみられた。また肝障害(GPT $\geq 200$ u)が3例、脱毛が4例、消化器症状が8例に出現したが、出血性膀胱炎は1例も認められなかった。次に合併症では、骨髄抑制、特に顆粒球系抑制による呼吸器感染症は4例であるが、1,000/cmm以上の場合にも6例に呼吸器感染症があった。全体では10例(21.3%)であるが、これは急性白血病378例の呼吸器感染症161例(42.6%)<sup>36)</sup>と較べると低率であった。骨髄腫では体液性免疫のみならず、細胞性免疫も障害されており、そのため、易感染症状態が最初から存在し、その上での化学療法による骨髄抑制が感染症の合併を

促進させる因子となるので、頻度は少ないが感染症が重症となることが多く、本研究でも帯状疱疹が4例(8.5%)にみられ、重症となり、そのために全例が死亡している。白血病患者383例を検討した高橋ら<sup>37)</sup>は9例(2.2%)に帯状疱疹を認め、それら9例の検討で治療面ではアルキル化剤やステロイド剤の使用、そして発症1ヶ月前では9例中6例に低γグロブリン血症が存在していたことを指摘している。本研究での帯状疱疹合併の4例では、性別は3対1で男性に多く、病期はⅢ期が3例であり、M蛋白型をみると4例すべてがIgG<sub>K</sub>であった。しかも3例はMIP療法により有効とならなかった。最後に、MIP療法のMelphalan, Ifosfamideによる考えられる合併症としての肺線維症にも注意する必要がある。47例のうち5例に、胸部X線上、肺線維症の所見がみられ、その中、2例については血液ガス分析ならびに剖検所見より肺線維症の合併を確認した。文献上、Melphalanによると思われる肺線維症の最初の報告は、1972年のCodling & Chakera<sup>38)</sup>の62才男性症例にはじまり、Cyclophosphamideによる肺線維症は、1967年のAndreら<sup>39)</sup>の報告がある。組織学的には、Melphalanによるものは“Busulfan lung”に類似し、Cyclophosphamideによるものは“Bronchioloalveolar lining dysplasia”と呼ばれるものである。本研究においても肺線維症は5例に認められ、うち2例は剖検により確認されている。従って今後、骨髄腫では、アルキル化剤を長期に使用する症例が、生存期間の延長とともに増加することが予測され、薬剤による肺線維症の合併に更に一層の注意が必要であると考えらる。

以上、MIP療法を施行せる骨髄腫の特徴として、特に、病期、Risk factor、病型、M蛋白の有効到達期間およびM蛋白減少率に関する成績が注目され、さらにM(P)療法とMIP療法の病期別の治療効果と生存期間の関係等より、骨髄腫の病態の多用性と変化に適応した化学療法の確立が必要であることが明らかになった。

## 結 語

昭和50年10月より昭和55年12月までの5年3ヶ月間に47例の骨髄腫を対象として、Melphalan, Ifosfamide, Prednisolone交替併用療法(MIP療法)を施行し、その治療効果および予後因子、副作用、合併症につき臨床的研究を行ない、次の結論を得た。

(1)MIP療法は、MelphalanとIfosfamideをSequential(交替)に用い、PrednisoloneをConcurrent(同時)に併用する療法であるが、Melphalan, Ifosfamideの単独療法との治療効果の比較では、腫瘤、骨髄形質細胞に対する効果は劣るが、M蛋白有効率(M蛋白50%以上減少率)は59.6%で単独療法より優れており、しかも自覚症状に対する効果も同様に単独療法より優れていた。

(2)MIP療法において、治療効果(M蛋白有効率)は、すべての項目で臨床病期の早期・中期よりむしろ進展期骨髄腫に対して有効であった。生存期間(治療開始日より)に及ぼす諸因子の検討では、年齢、病期、補正Ca濃度、骨病変、病型、M蛋白減少率、の6項目について有意差を得た。また、M蛋白50%以上減少発現までの期間が短い群は長い群に対して、寛解持続期間が長く、生存期間も有意に延長していた。

(3)MIP療法の病期別の治療効果および生存期間の検討では、進展期骨髄腫に対しては、第1編で述べたM(P)療法より有効であり、50%生存期間も延長していた。

(4)MIP療法中の副作用は主として骨髄抑制と肝障害であり、合併症は呼吸器感染症が21.3%、尿路感染症が6.4%にみられ、さらに4例の帯状疱疹と2例の肺線維症を確認した。

以上、MIP療法に関する治療効果、予後因子、副作用および合併症について検討し、その特徴について明らかにした。

最後に、この臨床的研究を行なうにあたり、御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました木村郁郎教授に深甚の謝意を表し、また、終始、御指導を賜りました瀬崎達雄講師に深謝します。さらに貴重な症例を御提供下さった香川労災病院、岡山市立市民病院、岡山労災病院、その他関連病院の諸先生に厚く感謝します。

## 文 献

1. 瀬崎達雄, 足立富郎, 長田高寿: 多発性骨髄腫の化学療法 (第5報)—Melphalan, IfosfamideおよびPrednisoloneの交替療法について (続報): 臨床血液 21, (補冊I), 263, 1979.
2. 瀬崎達雄: 骨髄腫の化学療法. *Chemotherapy* 26, 696—697, 1978.
3. 瀬崎達雄: 免疫グロブリン異常症. 医療 33, 35—40, 1979.
4. Durie, B.G.M. and Salmon, S.E.: A clinical staging system for multiple myeloma, *Cancer* 36, 842—854, 1975.
5. Payne, R.B.: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br. Med. J.* 4, 643—646, 1973.
6. Brücher, H.: Myelomprobleme. *Dtsch. Med. Wschr.* 91, 1629—1634, 1966.
7. Kaplan, E.L. and Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 53, 457—481, 1958.
8. 瀬崎達雄: 最近薬物療法—多発性骨髄腫, マクログロビリネミア. 日本臨床 39 (春季増刊号): 756—757, 1981.
9. Alexanian, R., Salmon, S., Bonnett, J., Gehan, E. and Haut, A.: Combination therapy for multiple myeloma, *Cancer* 40, 2765—2771, 1977.
10. Alexanian, R., Bonnett, J., E., Haut, A., Monto, R. and Hewlett, J.: Combination chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 30, 1—10, 1968.
11. Salmon, S.E.: Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 10, 135—144, 1973.
12. Alexanian, R.: Treatment of multiple myeloma. *Acta. Haemat.* 63, 237—240, 1980.
13. Lee, B.J.: Combination chemotherapy of multiple myeloma with Alkeran, Cytoxan, Vincristine, Prednisone, and BCNU. *Cancer* 33, 533—538, 1974.
14. Presant, C.A.: Adriamycin, 1,3-Bis (2-Chloroethyl)-1-Nitrosurea (BCNU, NSC # 409962), Cyclophosphamide plus Prednisone (ABC-P) in Melphalan-Resistant Multiple Myeloma. *Cancer* 42, 1222—1227, 1978.
15. Case, D.C.: Improved survival time in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, Vincristine and BCNU-M<sub>2</sub>-protocol. *Am. J. Med.* 63, 897—903, 1977.
16. 足立富郎, 瀬崎達雄, 長田高寿, 木村郁郎: 多発性骨髄腫の化学療法 (第6報)—Melphalan, Ifosfamide, Prednisolone, Vincristine および BCNU 併用療法に関する検討, 臨床血液 21 (補冊I), 264, 1979.
17. Woodruff, R.K.: Clinical staging in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 42, 199—205, 1975.
18. Bergsagel, D.E.: Plasma cell myeloma-prognostic factors and criteria of response to therapy. In *Cancer Therapy-Prognostic. Factors and Criteria of Response*. Staguët, M.J. New Raven. Press. New York. pp. 73—87, 1975.
19. Alexanian, R., Gehan, E.A., Haut, A., Hewlett, J.S., Monto, R.W., Bonnet, J.D. and Balcerzak, S.: Prognostic factors in multiple myeloma. *Cancer* 36, 1192—1201, 1975.
20. 今村幸雄: 異常免疫グロブリンとその臨床的意義, 臨床血液 17, 821—831, 1976.
21. 太田 宏, 磯部 敬, 池田 靖: 骨髄腫の病態と治療, 造血器腫瘍, 癌と化学療法社, 東京, pp. 347—375, 1979.
22. 土屋 純: 多発性骨髄腫の治療, 癌の臨床 22, 1306—1313, 1976.
23. 土屋 純: 多発性骨髄腫の臨床的検討—治療成績を中心として. 臨床血液 21, 1698—1706, 1980.
24. 中辻理子: 多発性骨髄腫—Melphalan療法と予後因子. 臨床血液 21, 347—355, 1980.



25. Gehan, E.: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika* 52, 203—224, 1965.
26. Hobbs, J.R.: Growth Rate and Response to treatment in human myelomatosis. *Br. J. Haematol.* 16, 607—617, 1969.
27. Cornell, C.J., McIntyre, O.R., Kochwa, S., Pajak, T.F. and Weksler, B.B.: Response to therapy in IgG myeloma patients excreting lambda or kappa light chains-CALGB experience. *Blood* 54, 23—29, 1979.
28. 三好和夫, 沼田幸子, 小阪昌明, 渋谷和彦, 山崎利尚: 骨髄腫の自然経過と治療. *臨床科学* 7, 949—957, 1971.
29. Harley, J.B., Pajak, T.F., McIntyre, O.R., Kochwa, S., Cooper, M.R., Coleman, M. and Cuttner, J.: Improved survival of increased-risk myeloma patients on combined tripple-alkylating-agent therapy-A study of the CALGB. *Blood* 54, 13—21, 1979.
30. Costa, G.: Melphalan and prednisone-An effective combination for the treatment of multiple myeloma, *Am. J. Med.* 54, 589—599, 1973.
31. 村川英三: 5年以上生存骨髄腫症例7例の臨床的検討. *臨床血液* 17, 339, 1976.
32. 村川英三: 多発性骨髄腫41例の病型分類とその予後. *臨床血液* 16, 205, 1975.
33. 岡田隆三: 初回治療後9年間良好な経過を示したB-J myelomaの1例. *臨床血液* 19, 635, 1978.
34. 今村幸雄: 骨髄腫の診断と治療. *癌治療今日と明日* 3, 23—27, 1981.
35. Alexanian, R., Bonnet, J., Gehan, E., Haut, A., Hewlett, J., Cane, M., Monto, R. and Wilson, H.: Combination chemotherapy for multiple myeloma, *Cancer* 30, 382—389, 1972.
36. 石川宗高: 白血病における肺感染症. *臨床血液* 15, 375—383, 1974.
37. 高橋 功: 当教室白血病入院患者における Herpes zoster 合併例について. *臨床血液* 10, 145, 1969.
38. Coldling, B.W. and Chakera, M.H.: Pulmonary fibrosis following therapy with melphalan for multiple myeloma. *J. Clin. Pathol.* 25, 668—673, 1972.
39. Andre, R.: Fibrose interstitielle diffuse due poumon au cours d'une maladie de Hodgkin traitae par des doses elevees d'endoxan. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris.* 118, 1133, 1967.

## Clinical Studies on Chemotherapy for Multiple Myeloma

### Part II: Response rates, prognostic factors, and side effects in multiple myeloma treated with MIP (Prednisolone and sequential Melphalan and Ifosfamide).

Tomiro ADACHI

The Second Department of Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director: I. Kimura)

This report consists of an analysis of 47 patients with multiple myeloma registered between October, 1975, and December, 1980. All of them received Prednisolone together with sequential Melphalan and Ifosfamide (MIP). Clinical studies of the response rates and prognostic factors were conducted and side effects and complications in the treatment of MIP were discussed. The results are summarized as follows:

1. The response rates to MIP therapy as shown by marked diminishment of plasmacytoma and decrease of bone marrow plasmacytosis below 10 per cent were slightly lower than in M, MP, or I therapy. In MIP therapy, the frequency of over 50% reduction of the pretreatment value of M-protein level was 59.6% and the frequency of marked improvement in symptomatic disability was 52.9%. In conclusion, MIP therapy seemed to be better overall in comparison to M, MP, and I.

2. The 50% survival time in 47 patients treated with MIP followed from the initiation of treatment was 19 months.

3. In MIP therapy, the response rate (shown by the reduction of M-protein level) was paradoxically higher in all clinical parameters in the advanced stage group than in the early and intermittent stages. This study made clear the relationship between the survival time and patients characteristics. Of clinical parameters, (1) age, (2) stage IV in the clinical staging of Durie and Salmon, (3) hypercalcemia, (4) extensive bone lytic lesions, and (5) type IV in the patho-morphological stage of Brücher correlated with progressive life span shortage.

5. Patients who responded rapidly (i.e. within 5 weeks) had a longer duration of remission and longer survival than those who responded slowly (6 - 16 weeks).

6. In stage III, patients who received MIP had a higher response rate and longer survival than those who received M+MP.

7. Side effects and complications reported during MIP treatment were as follows:

1. Bone marrow suppression (Granulocyte  $\leq$  1000/cmm in 11 cases)
2. Liver damage (GPT  $\geq$  200 u. in 3 cases)
3. Respiratory infection (in 10 cases)
4. Urinary infection (in 3 cases)
5. Herpes zoster (in 4 cases with IgG-peak)
6. Lung fibrosis (in 2 cases with IgG-peak)