

## 総 説

## 造血器腫瘍に対する化学療法の新展開

## New development of the chemotherapy for the hematological neoplasms.

脇田 充 史\*

キーワード：造血器腫瘍、標準療法、化学療法、  
至適治療法

短縮標題：造血器腫瘍に対する化学療法の新展開

Atsushi Wakita, M.D., Ph.D.

Department of Hematology and Oncology,  
Higashi Municipal Hospital of Nagoya.

The chemotherapy for the hematological malignancies has been developed by administering a larger quantity of medicines, which improved remission rate or survival time. The most intensive treatment is high dose chemotherapy with stem cell transplantation. There are many high level evidences about hematological malignancies, and international standard therapy is established for some diseases. However, the standard therapy is not uniformly effective for all types of disease.

It is important to employ a molecule target medical treatment, and decide the minimum anticancer agent with the most suitable cure by classifying the individual case.

## はじめに

造血器腫瘍は近年の化学療法のみざましい進歩により高い治癒率がえられる疾患となっており、造血幹細胞移植の導入は若年成人の治癒率をさら

にあげることが期待されている。化学療法の開発と評価は造血器腫瘍においてもっとも多くの臨床研究が行われていると言っても過言ではなく、いくつかの疾患単位については高いレベルのエビデンスにより国際的に標準療法として確立されたものとなっている。多剤併用化学療法がこのような進歩を遂げている一方で、分子生物学の研究の進歩に伴い分子標的療法が取り入れられて日常臨床に使われるようになり、造血器以外の領域でもめざましい展開を遂げている。これらの治療については他項に詳しく解説されているので参照されたい。本稿では造血器腫瘍に対する標準的な化学療法と現在検証されつつある新しい治療法について概説する。

## 1. 成人急性白血病に対する化学療法

## 1) 急性骨髄性白血病 (AML)

成人のAMLに対する標準的な化学療法はDaunorubicinあるいはIdarubicinなどのAnthracyclin剤とAra-Cを併用した寛解導入療法である<sup>1)</sup>。この併用療法による完全寛解率は80%を超えるまでになってきているが最近10年間では治療成績の進歩は主として支持療法の進歩によるものでしかなく完全寛解例の長期生存も30%程度である。わが国では日本成人白血病研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group, JALSG) においてAML87以降に5つの臨床研究が実施されている。これらの研究においては寛解導入療法には前述のように標準的なAnthracyclin剤とAra-Cを併用した治療が行われているが、完全寛解率の向上をめざす工夫としてさらにVCRや

\*名古屋市長東市民病院 第二内科  
(わきた あつし)

Etoposideを追加したり、わが国で固有の response oriented therapy (または individualized therapy) が取り入れられている。しかし、実際の寛解率は76–81%でこれまでの欧米の成績とほぼ同等のものであり<sup>2)–4)</sup>、よりすぐれた寛解導入療法として推奨できるものはいまだに見いだされていない。寛解後療法は短期の治療が主流になりつつあるが、これにもさまざまな工夫が試みられており長期生存はOverallで36–45%である。より強力な化学療法を可能にする造血幹細胞移植の導入は若年成人では治癒率を向上させることが期待されているし、発症時より治療に難反応性の予後不良な病型に対しては治癒の可能性を見いだせる治療法であるがAML全体の治療成績を大きく向上させるまでには至っていない<sup>5)</sup>。AMLに対する抗体療法では難治性AMLに対する抗CD33抗体の有用性が注目されている。急性骨髄性白血病に対する calicheamicin 抱合ヒト化抗CD33抗体(Gemtuzumab ozogamicin, CMA-676)の臨床的有効性はすでに確認されており<sup>6)</sup>、このようなモノクローナル抗体治療は将来にわたって悪性腫瘍の重要な治療手段になるであろうことが造血器腫瘍において証明されつつある。

急性前骨髄性白血病 (Acute promyelocytic leukemia, APL) に対する All-trans retinoic acid (ATRA) 療法は APL の治療成績を大きく向上させており、AM80や亜砒酸の臨床効果もすでに示されており臨床導入されている薬剤である。

## 2) 成人難反応性急性骨髄性白血病

成人の治療難反応性急性骨髄性白血病の代表的なものとしては二次性白血病と高齢者急性骨髄性白血病があげられる。これらの病型は形態異常を伴うことが多い点や高齢者に多いことなどの共通点がある。最近では白血病だけではなくリンパ腫をはじめとした固形腫瘍の治療成績が向上してきて、治癒ならびに長期生存例が増加してきているために二次性白血病の増加が認められる、また、わが国の高齢化は高齢者白血病の絶対数を着実に増加させていると考えられ、これらの病型に対す

る至適治療法の開発は重要な課題である。fludarabine と Ara-C および G-CSF の併用による FLAG 療法は再発・難治例の寛解導入療法として検討されている治療法であり<sup>7)</sup>、65歳以上の高齢者AMLに対してはわが国で開発されてきた response oriented therapy を取り入れた比較試験 (GML200) が行われて、優れた寛解導入率を検証することができた。

## 3) 急性リンパ性白血病 (ALL)

ALLは小児と成人では病像が大きく異なっており、小児のALLは80%以上の長期生存が報告されており多くは治癒する白血病と考えられている。成人では完全寛解率は70–80%になるが長期生存は30%程度である<sup>8)–11)</sup>。とくにPh陽性ALL (Ph+ALL) の治療成績は著しく悪く、この病型については同種造血幹細胞移植を導入することによって長期生存の向上が得られる可能性が示唆されている<sup>12)</sup>。ALLに対してはAMLほどに明確な標準療法は定まっていないものの小児の場合にはVCRとPSLを中心としてADM、Ex、L-ASPを併用する寛解導入が広く行われており、成人ではCPM、DNR、VCR、L-ASPおよびPSLの併用で寛解導入を行い、寛解後療法にMTX、Ara-Cを使う治療が一般に多い<sup>13)</sup>。JALSGではALL200において小児の病型に近い25歳未満の症例と25歳以上の症例を層別化して治療戦略を変えている。さらに、ALL202では完全寛解後治療として大量Ara-C療法と大量MTX療法が取り入れられており、またPh+ALLに対する新たな治療戦略としてImatinibを併用する寛解導入療法が行われており治療成績の向上が示されている<sup>14)</sup>。

## 2. 骨髄異形成症候群 (MDS)

WHO分類ではFAB分類でのRAEB-tはAMLとして分類されており、またCMMoLはMDS/MPDとして従来のMDSとは別のカテゴリーに分類されている。実際にこれまでもRAEB-tは多くの場合にAMLに使われるような治療が行われてきているので治療の選択の上ではこのこ

とは大きな問題にはならない<sup>15)</sup>。RAEBなどのhigh-riskMDSに対しては Anthracyclin を含む寛解導入療法や Ara-C 単剤の治療が行われているが Idarubicin と Ara-C の併用でも寛解率は50-60%程度である<sup>16)</sup>。AML の治療成績よりは明らかに劣っており再発率が非常に高いために長期寛解率はさらに低い。Ara-C 少量療法でも15-30%ほどの寛解率であるが寛解持続期間は短い<sup>17)</sup>。MDS に対する治癒をめざした治療としては現状では同種造血幹細胞移植を併用した治療がもっとも標準的な選択になると考えられる。

### 3. 慢性骨髄性白血病(CML)に対する化学療法

CML に対する治療は新規薬剤の導入にともなって大きく変わってきた代表といえる。慢性期の治療では従来の busulfan から hydroxyurea の投与により白血球数をコントロールする治療になり、Interferon の併用により化学療法でも治癒がめざせる可能性が見いだされた<sup>18)</sup>。さらに Imatinib の登場で高い治療効果が得られるようになったことはよく知られている。慢性期 CML の化学療法では Ara-C と Interferon の併用で1年半の時点で69%という高い血液学的寛解率が得られているものの Imatinib ではこれよりもはるかに高い90%以上の寛解率であった。移行期や急性転化期であっても Imatinib の有用性が認められており、すべての病期の CML に対する初期治療に加える薬剤として Imatinib は検証されているところである。

### 4. 悪性リンパ腫に対する化学療法

#### 1) 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

aggressive lymphoma すなわち進行期の中高悪性度 NHL に対する標準療法は CHOP 療法である。B 細胞性 NHL で CD20 の発現が認められる場合には Rituximab を併用した R-CHOP 療法が行われる。この治療により40%以上の長期生存が得られるようになってきている<sup>19)</sup>。NHL は病理組織学的に詳細に分類されており、その中の特殊な病型については異なる治療戦略がたてられるよう

になってきている。なかでも臨床的に予後不良である Burkitt's lymphoma に対しては MTX 大量投与を含む寛解導入療法で治療成績が改善しており、adult T cell lymphoma や Lymphoblastic lymphoma に対しては ALL に準じて同種造血幹細胞移植も含めた強力な治療戦略が立てられている。

indolent lymphoma は限局期には主として放射線治療が行われるが進展期では CHOP 療法や R-CHOP 療法が行われているが、治療反応性は aggressive lymphoma に比較して悪い。Mantle cell lymphoma や多くの濾胞性リンパ腫には十分な効果の得られる化学療法は確立していないが、R-CHOP 療法がもっとも有望な治療法であろうと考えられている。

#### 2) ホジキン病

進行期のホジキン病に対する標準療法は ABVD 療法が行われる。わが国では dacarbazine を減量した ABVD 療法の優れた治療成績が報告されており、この方法が広く使われている<sup>20)</sup>。限局期の場合でも ABVD 療法が行われるが bulky mass を有する症例や高齢者では ABVD 療法の回数を減らして放射線照射を併用する方が有利であると報告されている<sup>21)</sup>。

### 5. 多発性骨髄腫 (MM) に対する化学療法

多発性骨髄腫は臨床病期がⅡ期またはⅢ期の場合には melphalan と prednisolon の併用療法である MP 療法が標準とされている。これに VCR、Ex を追加した VMCP 療法や MMCP 療法などが考案されたが生存率において MP 療法よりも優れたものは開発されていない<sup>22)</sup>。若年者の MM に対しては anthracyclin を加えた VAD 療法が標準治療に準じてよく行われている。VAD 療法は治療成績において MP 療法を上回るものではないが短期間に治療を遂行できることから若年者では自家移植を併用する大量療法に移行するための寛解導入療法として都合がよいので汎用されるようになってきている。Interferon は当初は初期治

療においても有効性が期待されていたが現在では維持療法における有効性が検討されている状況である<sup>23)</sup>。また、pamidronate 製剤の併用が骨病変の改善に有効であるとする報告も近年出てきているし、thalidomide が治療抵抗例に対して30%くらいの有効性を有することが最近注目されている<sup>24)</sup>。新規の分子標的薬である bortezomib は proteasome inhibitor で難治例の MM に対して優れた治療成績が報告されており、今後が期待される薬剤である。

### おわりに

これまでの造血器腫瘍に対する化学療法はより高い治癒率をめざしてより多量により多くの薬剤を併用する方法へと進歩してきており、その究極の治療として造血幹細胞移植を併用した大量療法が取り入れられてきた。実際にこの過程で治療成績には一定の向上が見られたが、さらに治療成績を向上させるためには詳細な病型分類とそれぞれの病型の薬剤反応性をも考慮して過剰な抗腫瘍剤を投与することなく必要最小限の治療を選択する必要がある。とくに薬剤に対する認容性の低い高齢者では病型だけでなくホスト側の因子も取り入れた層別化された化学療法の選択により最適な治療が確立される必要がある。

造血器腫瘍に対する新規薬剤としては分子標的薬が次々と開発されてきており今後は従来の化学療法剤と分子標的薬をどのように組み合わせるより効率の良い治療を行うかを検証していく必要があると考えられる。

### 略語

AML: acute myelogenous leukemia  
 APL: acute promyelocytic leukemia  
 ALL: acute lymphoblastic leukemia  
 MDS: myelodysplastic syndrome  
 RAEB-t: refractory anemia with excess of blast in transformation  
 CMMoL: chronic myelomonocytic leukemia  
 MDS/MPD: myelodysplastic syndrome/

chronic myeloproliferative disorder  
 CML: chronic myelogenous leukemia  
 NHL: non-Hodgkin lymphoma  
 MM: multiple myeloma  
 Ara-C: cytosine arabinoside  
 VCR: vincristin  
 G-CSF: granulocytic colony stimulating factor  
 Ph: philadelphia chromosome  
 PSL: prednisolone  
 ADM: adriamycin  
 CPA: cyclophosphamide  
 L-ASP: L-asparaginase  
 DNR: daunorubicin  
 MTX: methotrexate  
 BUS: busulfan

ATRA 療法: ATRA とは、all-trans retinoic acid の略語で、レチノイン酸を指す。ATRA 療法とはレチノイン酸による分化誘導療法のこと。

FLAG 療法: Fludarabine、Ara-C と G-CSF を併用する化学療法のこと。

CHOP 療法: CPA、ADR、VCR、PSL (cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone) の併用療法。

R-CHOP 療法: CHOP に rituximab を加えた化学療法のこと。

ABVD 療法: ADR、BLM、VBL、DTIC (doxorubicin、bleomycine、vinblastine、dacarbazine) の併用療法。

MP 療法: L-PAM、PSL (melphalan、prednisolone) の併用療法。

VMCP 療法: VCR、L-PAM、CPA、PSL (vincristine、melphalan、cyclophosphamide、prednisolone) の併用療法のこと。

MMCP 療法: MCNU、L-PAM、CPA、PSL (ranimustine、melphalan、cyclophosphamide、prednisolone) の併用療法。

VAD 療法: VCR、ADR、DEX (vincristine、doxorubicin、dexamethasone) の併用療法。

## 〔文 献〕

- 1) Vogler W.R., Velez-Garcia E., Weiner R.S., et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 10 : 1103 - 1111, 1992.
- 2) Ohno R, Kobayashi T, Morishima Y, et al. Randomized study of individualized induction therapy with or without VCR, and of maintenance of 4 or 12 courses in adult AML: JALSG-AML87. Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Leukemia*. ; 6 Suppl 2 : 92 - 95, 1992.
- 3) Kobayashi T., Miyawaki S., Tanimoto M., et al. Randomized trials between behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/intensification therapy in adult acute myeloid leukemia. The Japan Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 14 : 204 - 213, 1996.
- 4) Miyawaki S, Tanimoto M, Kobayashi T, et al. No beneficial effect from addition of etoposide to daunorubicin, cytarabine, and 6-mercaptopurine in individualized induction therapy of adult acute myeloid leukemia: the JALSG-AML 92 study. Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*. 70(2) : 97 - 104, 1999.
- 5) Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 339(23) : 1649 - 56, 1998.
- 6) Piccaluga PP, Martinelli G, Rondoni M, et al. Gemtuzumab ozogamicin for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and myeloid sarcomas. *Leuk Lymphoma*. 45(9) : 1791 - 5, 2004.
- 7) Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P, et al. The value of fludarabine in addition to Ara-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients. *Blood*. 103(8) : 2908 - 13, 2004.
- 8) Wiernik PH, Cassileth PA, Leong T, et al. ; Eastern Cooperative Oncology Group Study. A randomized trial of induction therapy (daunorubicin, vincristine, prednisone versus daunorubicin, vincristine, prednisone, cytarabine and 6-thioguanine) in adult acute lymphoblastic leukemia with long-term follow-up: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3486). *Leuk Lymphoma*. 44(9) : 1515-21, 2003.
- 9) Tanimoto M, Miyawaki S, Ino T, et al. Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: the ALL - 87 study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol*. 68(4) : 421 - 9, 1998.
- 10) Ueda T, Miyawaki S, Asou N, et al. Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*. 68(3) : 279 - 89, 1998.
- 11) Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia*. 16(7) : 1259 - 66, 2002.
- 12) Iida H, Sao H, Kitaori K, et al. Twenty years' experience in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol*. 79(1) : 79 - 84, 2004.
- 13) Petersdorf SH, Kopecky KJ, Head DR, et al. Comparison of the L10M consolidation regimen to an alternative regimen including escalating methotrexate/L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Leukemia*. 15(2) : 208 - 16, 2001.
- 14) Wassmann B, Scheuring U, Pfeifer H, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate (Gleevec) in combination with interferon - alpha (IFN-alpha) in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia*. 17(10) : 1919 - 24, 2003.
- 15) Komrokji R, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: classification and prognosis. *Curr Hematol Rep*. 2(3) : 179 - 85, 2003.
- 16) Greenberg P.L., Lee S.J., Advani R.A., et al. Mitoxantrone, Etoposide, and Cytarabine With or Without Valspodar in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Phase III Trial (E2995). *J Clin Oncol* 22 : 1078 - 1086, 2004.
- 17) Fukuhara T, Miyake T, Maekawa I, et al. Treatment with low-dose cytosine arabinoside followed by administration of macrophage colony-stimulating factor prolongs the survival of patients with RAEB, RAEB-t, or leukemic phase myelodysplastic syndrome: a pilot study. *Int J Hematol*. 71(4) : 366 - 71, 2000.
- 18) Silver RT. Chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 17(5) : 1159 - 73, 2003.
- 19) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma.

- N Engl J Med. 328(14) : 1002-6, 1993.
- 20) Takenaka T, Mikuni C, Miura A, et al. Alternating combination chemotherapy C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) and ABVd (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) in clinical stage II-IV Hodgkin's disease: a multicenter phase II study (JCOG 8905). The Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.  
Jpn J Clin Oncol. 30(3) : 146-52, 2000.
- 21) Laskar S., Gupta T., Vimal S., et al. Consolidation Radiation After Complete Remission in Hodgkin's Disease Following Six Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy: Is There a Need? J Clin Oncol 22 : 62-68, 2004.
- 22) Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol 16 : 3832-3842, 1998.
- 23) Salmon S.E., Crowley J.J., Grogan S.M., et al. Combination chemotherapy, glucocorticoids, and interferon alfa in the treatment of multiple myeloma: a Southwest Oncology Group study J Clin Oncol 12 : 2405-2414, 1994.
- 24) Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. Lancet 363 : 875-887, 2004.