内科学の展望（第16回）造血器腫瘍の治療 最近の進歩

座長 札幌医科大学第四内科 漆崎一朗

III. 急性白血病（II）

1) サイトカイン療法

東京大学医学部第三内科 高久史磨

急性白血病の治療に現在わが国で用いられている、或いは治験が行われている主要なcytokineは、interferons (IFNs), tumor necrosis factor (TNF) 並びにgranulocyte colony stimulating factor (G-CSF)の三つである。以下そのおのの急性白血病に対する治療効果をわが国の成績を中心に紹介する。

1. Interferons (IFNs)

IFNは一般に急性白血病に対して無効で、我が国の治験でも急性白血病に対しては幾つかの集計を集めても26例中1例にしかPRの反応を認めていない^{1)~4)}。しかしhairy cell leukemia (HCL)の場合は例外で、表1に示す様に欧米諸国の報告をまとめた536例の集計では、IFN- α の投与によって50例(8.9%)でCR, 391例(69.4%)でPRを認めている。両者を合わせると78.3%という高い有効率になるが、わが国の報告では外国の場合程良くなく、大阪大学の木谷教授がまとめられた報告でも、HCL15例中1例にCR, 5例にPR(有効率40%)という値にしか達していない⁵⁾。このような欧米諸国とわが国との間の相違の原因として、わが国でみられるHCLと欧米諸国で診断されるHCLとの間で血液学的な特徴に相違があり⁶⁾、わが国の症例でも欧米の症例と同じ血液像を示す症例はIFN- α の治療に良く反応する事が認められている。いずれにせよ、わが国の症例をさらに蓄

表1. IFN- α のhairy cell leukemiaに対する治療効果

(5)より引用				
	症例数	投与量 $\times 10^6$ U/日	CR	PR
欧米諸国 天然並びに recombinant IFN- α	563	2~12/日又は 週2回 寛解率 有効率	50 8.9%	391 69.4% 78.3%
日本 天然IFN- α	15	3/日 寛解率 有効率	1 6.7%	5 34.4% 40.0

表2. IFNのATLに対する治療効果

IFN	症例数	CR	PR	NE	報告者
recombinant IFN- β	12	0	4	8	前川
天然IFN- α	10	1	3	6	木村
計	22	1	7 (36%)	14	

積して検討すべきであろう。

IFNが奏効する可能性があるもう一つの急性白血病として成人T細胞白血病(ATL)がある。木村¹⁾、前川³⁾、らの集計では表2に示す様に、IFN- β で12例中PR 4例、又天然型のIFN- α (HLB1)で10例中CR 1例、PR 3例が認められている。この他田村らはIFN- β で治療された6例中3例にPR、又

Review on Internal Medicine (1988) Recent Progress in Treatment of Haematological Malignancies.

III. Acute leukemia (II) 1) Treatment with cytokines.

Chairman: Ichiro URUSHIZAKI: Sapporo Medical School

Fumimaro TAKAKU, The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

表3. TNFの白血病に対する治療効果

(8)より引用					
症 例	性	年齢	白血病型	TNF 投与総量(u)	末梢血白血球の 減少(芽球の%)
1. M. A.	F	22	赤白血病(M6)	1.5×10^6	25,700→11,000 (59.0) (49.0)
2. Z. H.	M	37	CML急性転化	1.8×10^6	34,800→8,300 (59.0) (13.0)
3. H. S.	M	26	ALL(L ₂)	1.1×10^6	10,800→5,600 (71.0) (27.0)
4. S. S.	F	63	AMMOL(M ₄)	7.5×10^5	37,500→3,800 (52.0) (4.0)

IFN- α で治療された5例ではCR 1例, PR 2例が得られたと報告している⁷⁾. ATLでは, HTLV-1ウイルスがその発症に密接に関連していると考えられているが, その事とIFNが有効な事との間にはどのような関係があるのかは不明である.

2. Tumor necrosis factor (TNF)

TNFはその副作用が強いためにrecombinant productの生産に早くから成功していたにも拘らず, 臨床的な治験は余り報告されていない. わが国では, 渡辺らが表3に示した様に赤白血病を始めとして4例の各種急性白血病(慢性骨髄性白血病の急性転化を含む)の患者にTNFを投与して, 白血球芽球の減少を認めたと報告している⁸⁾. TNFの副作用は抗炎症薬の投与によってある程度抑える事が可能なので, 化学療法薬や他のサイトカインと併用する事も試みてしかなるべきであろう.

3. Colony stimulating factor (CSF)

顆粒球-マクロファージの産生に関する液性の因子に対してCSFという名前が一般につけられているが, わが国で臨床的な検討がもっとも広く行われているのが, その中で顆粒球の産生に最も直接的に関与しているgranulocyte CSF (G-CSF)である⁹⁾. G-CSFは分子量約19,000の糖蛋白質でrecombinantヒトG-CSF(rhG-CSF)の生産が行われ, 臨床的な検討も各分野で行われている. 本文ではその中で急性白血病に関連した事項のみを取りあげて紹介する.

G-CSFは顆粒球系前駆細胞に働いてその増殖・分化を促進すると共に成熟顆粒球の骨髓からの流

出, さらに成熟顆粒球が有しているchemotaxis, 貪食等の機能を促進する事が明らかになっている¹⁰⁾. これらのG-CSFの作用はin vitroの骨髓細胞培養系並びにin vivoの投与で認められており, 健康成人にrhG-CSFを投与すると末梢血好中球の著明な増加が起こってくる. 又G-CSFの投与によって増加してきた好中球はその機能も亢進している事が認められている. 従ってG-CSFは癌に対する化学療法や放射線療法の後に起こった好中球減少症に対して有効な事が当然推定され, 事実文献的にも, 又我が国において悪性リンパ腫, 肺癌等の患者を対象にして行った, 化学療法後の好中球減少症に対するG-CSFの治療効果についての多施設共同研究の結果でも, G-CSFの投与によって抗癌薬による化学療法後の好中球減少の程度の軽減, 回復の促進のみられる事が確認されている.

急性白血病の治療に際しても抗白血病薬の併用による強力な化学療法の後に起こってくる好中球減少症, そのための感染症に対してG-CSFの有効な事が当然推定され, 事実我々は化学療法後の好中球減少症に対するG-CSFの治療効果についてはその有効性を認めている. しかしG-CSFはin vitroの培養系で顆粒球系の白血病細胞のコロニーの生成を刺激する事が認められており¹¹⁾, in vivoにおいても同様に働く可能性が考えられる. 従って急性リンパ性白血病(ALL)の場合には問題がないが, 急性非リンパ性白血病(ANLL)の場合にG-CSFの投与が白血病細胞の増殖を促す可能性を否定する事はできない. そのためANLLの場合にはG-CSFの投与に慎重でなければならぬであろう.

急性白血病の治療におけるG-CSFの臨床的応用として, 骨髓移植後の患者に対するG-CSFの投与がある. 組織適合性の一致した同胞がいる若い患者の場合, 急性白血病に対する第一の治療法は同種骨髓移植である事がひろく認められており, 又最近では急性白血病に対して完全寛解期に患者自身の骨髓細胞を採集する自家骨髓移植も一般化してきている. しかし同種・自家を問わず骨髓移植の後に著しい顆粒球数の減少が起こり, そのた

図1. 同種骨髄移植例の好中球減少に対するG-CSFの回復促進効果. ALL in CR 20y.o. F

表4. 骨髄移植後の好中球並びに白血球の回復に対するG-CSFの効果

投与量 µg/m²/日	寛解期	症例数	好中球数500以上 迄の日数	白血球1,000以上 迄の日数
200	1st	9	15.1±4.0	15.9±4.3
	2nd	8	17.0±3.6	15.1±2.4
400	1st	7	15.9±4.5	16.0±4.6
	2nd	5	13.8±2.3	14.0±2.5

めの感染症に悩まされる事が多い。G-CSFの投与は当然移植後の顆粒球減少からの回復を促進する事が期待されるが、事実図1に示した典型的な症例では同種移植後10日目には好中球数が500/mm³を超えていた。移植後好中球数が500以上になるのに通常4週間位かかるので、この値は明らかに短く、G-CSFの投与が好中球数の回復を促進した事を示している。この様な予備的臨床治験に基づいて大阪成人病センター正岡徹部長を班長とする研究班で、移植後の好中球数の減少に対するG-CSFの治療効果についての多施設共同研究を行っている。表4はその結果を示したものであるが、移植後4日目頃からG-CSFを投与すると好中球数が500以上に回復する迄の日数が、14~17日となっていた。G-CSF 200µg/日と400µg/日との間に相違を認めていない。この値は今までの成績す

表5. G-CSFと抗白血病薬の併用の難治性白血病に対する治療効果

症例	診断	抗白血病薬	反応
KW 39F	AML(M ₁)不応性	Ara-C	PR
YY 39M	AML(M ₃)第4回目再発	BHAC, DNR, VP-16	CR
KS 62F	AML(M ₁)第1回目再発	BHAC, DNR, VP-16	CR
MT 58M	AML(M ₆)不応性	Ara-C	PR
HY 39M	AML(M ₂)第1回目再発	BHAC, MTX, VP-16	CR
ZO 51M	AML(M ₂)不応性	Ara-C	PR

39♀ AML

図2. 治療抵抗性再発例に対するG-CSF, 抗白血病薬併用の治療効果

なわち27日 (表省略) に比べて明らかに短縮していた。この場合にも上述の化学療法後の投与の場合と同様に, ANLLの移植例に対するG-CSFの投与に関しては慎重でなければならないが, 今迄のところANLLの移植例に対するG-CSFの投与が白血病の再発を促進したという結果は得られていない。

G-CSFが骨髄系の白血病コロニーの形成を促進する事を逆に利用して, 我々は治療抵抗性となったANLLの症例に対してG-CSFと抗白血病薬とを同時に投与する事を試みている。図2は39才の女性の急性骨髄性白血病 (AML) の症例で4回目の再発のため入院, cytosine arabinoside, daunorubicin等の抗白血病薬に抵抗性となったためG-CSFとcytosine arabinosideを同時に投与した所, 図に示した様に芽球の著しい減少を認めた。表5は同様な再発例に対しG-CSFと抗白血病薬とを併用した結果をまとめたものであるが, いずれもある程度の効果を認めており, 今後もう少し系統的に検討してみる必要のある興味ある課題である。

文 献

- 1) 木村禮代二: 各種造血器腫瘍に対する遺伝子組み換え型ヒトインターフェロンA (Ro22-8181) の Phase II study. 癌と化学療法 12: 948, 1985.
- 2) 高久史麿: インターフェロン α -2 (Sch 30500) の造血器腫瘍に対する第II相試験. 臨床医薬 1: 59, 1985.
- 3) 前川 正, 他: 遺伝子組換えヒトインターフェロン β (GKT- β) の造血器腫瘍に対する第II相試験. Biotherapy 2: 354, 1988.
- 4) 木村禮代二: 共同研究によるHLBIの悪性腫瘍に対するPhase I-II Study. 癌と化学療法 11: 1324, 1984.
- 5) 木谷照夫, 紅嶺進洋: 免疫療法の現況. 白血病・悪性リンパ腫, 高久史麿 編. 南江堂, 東京, 1988, p92.
- 6) 待井隆志, 他: Hairy cell leukemia. 本邦例の病態と臨床. 内科 60: 1283, 1987.
- 7) Tamura K, et al: Recombinant interferon α and β in the treatment of adult T-cell leukemia. Cancer 59: 1059, 1987.
- 8) 渡辺直樹, 新津洋一郎: TNF (Tumor necrosis factor). Mebio 5: 13, 1988.
- 9) 高久史麿: ヒトG-CSF. 免疫薬理 5: 128, 1987.
- 10) Kiatagawa S, et al: Recombinant human granulocyte colony stimulating factor enhances superoxide release in human granulocytes stimulated by the chemotactic peptide. Bioch Biophys Res Comm 144: 1143, 1987.
- 11) 朴 雲峰, 他: 遺伝子組換えG-及びGM-CSFの白血病性幹細胞に対する効果. 日血会誌 51: 1115, 1988.