

## 原著論文

# 当科における成人 ALL に対する地固め療法 としての Hyper-CVAD/High-dose MTX-Ara-C 療法の治療成績

小原 陽子<sup>1)</sup>      森 政樹<sup>1)2)</sup>      永嶋 貴博<sup>1)2)</sup>  
 佐藤 一也<sup>1)</sup>      外島 正樹<sup>1)</sup>      大嶺 謙<sup>1)</sup>  
 桐戸 敬太<sup>3)</sup>      高德 正昭<sup>1)</sup>      室井 一男<sup>1)2)</sup>  
 小松 則夫<sup>3)</sup>      永井 正<sup>1)</sup>      小澤 敬也<sup>1)2)</sup>

成人急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia : ALL) は、強力な多剤併用化学療法によって寛解導入率は80-90%と高いものの、治療継続中の再発率も高く、長期生存率は35-40%と十分満足できる成績とは言えないのが現状である。現時点では、寛解例を早期に造血幹細胞移植へ移行していくことが、長期の無病生存率を向上させる治療戦略であると期待されている。

我々は、第一寛解を維持し、早期の造血幹細胞移植を施行することを目的とし、地固め療法として Hyper-CVAD/High dose-MTX-Ara-C 療法 (H-CVAD/HD-MA 療法) を2000年以降に導入した。今回、当科での成人 ALL に対する治療を後方視的に検討したところ、観察期間50ヶ月で無病生存率42.0%、全生存率85.0%と良好な成績が得られた。従って、H-CVAD/HD-MA 療法は成人 ALL 治療において有用であると評価した。

(キーワード：急性リンパ性白血病，地固め療法，Hyper-CVAD/High dose-MTX-Ara-C 療法)

## I はじめに

成人急性リンパ性白血病 (ALL) は、強力な多剤併用化学療法によって寛解導入率は80-90%と高い<sup>1-3)</sup>ものの、治療継続中の再発率も高く、長期生存率は35-40%<sup>1,3)</sup>と十分満足できる成績とは言えないのが現状である。寛解後の地固め療法の強度を上げて長期生存率の改善に繋がらず、後期強化療法 (late intensification) は寛解維持、生存率の増加に繋がらないとの報告<sup>4)</sup>もあるなど、成人 ALL の維持療法の有効性については十分に確立していない。化学療法のみで治療成績に著しい向上がみられ、長期無病生存率が80%以上を越える小児 ALL<sup>5,6)</sup>と異なり、成人 ALL を予後因子に従って層別化する等の試みもなされており、high-risk 症例では HLA 一致の同胞がいれば第1寛解期での同胞間移植が適応<sup>7)</sup>とされている。しかし、

Standard-risk ではエビデンスは確立されていないが、現時点では寛解例を早期に造血幹細胞移植へ移行していくことが、長期の無病生存率を向上させる治療戦略であると期待されている。

我々は、第一寛解を維持し、早期の造血幹細胞移植を施行することを目的とし、Hyper-CVAD/High dose-MTX-Ara-C 療法 (H-CVAD/HD-MA 療法)<sup>1,8,9)</sup> を2000年以降導入した。同療法では、成人 ALL で寛解導入率91%という良好な成績が報告されており、Hyper-CVAD 療法後に大量 MTX 及び大量 Ara-C を反復投与する方法は、より強固な地固め療法としての意義と、習熟した治療を繰り返すことで合併症を減少させるという点で有用であると判断した。今回、当科での成人 ALL に対する治療を後方視的に評価し、H-CVAD/HD-MA 療法

1) 自治医科大学 血液科  
 2) 自治医科大学 輸血・細胞移植部  
 3) 山梨大学医学部 血液内科

の成人 ALL 治療における意義について検討し、報告する。

II 方法

対象は、当科で1999年～2004年の5年間に加療された全ての成人 ALL 患者である。年齢、患者の全身状態の程度を示す performance status<sup>10</sup>、臓器障害・合併症の有無で症例の除外は行わなかった。寛解導入療法に引き続き、1) H-CVAD/HD-MA 療法、2) その他の治療法を施行した群について、無病生存率（寛解導入確認後の生存率）、全生存率（診断後の生存率）、治療毒性、造血幹細胞移植実施までの期間を比較した。寛解導入療法は、ALL97変法(cyclophosphamide : CPA, daunorubicin : DNR, vincristine : VCR, L-asparaginase : L-ASP, predonisolone : PSL) またはその他の regimen (図1) で施行した。また、地固め療法としては、H-CVAD (【CPA300mg/m<sup>2</sup>, 12時間毎, 3時間点滴投与, day1-3】、【adriamycine : ADM50 mg/m<sup>2</sup>, 2時間点滴投与, day4】、【VCR1.3mg/m<sup>2</sup> (最大投与量2.0mg/body), 30分点滴投与, day4, 11】、【dexamethasone : DEXA40mg/body, 30分点滴投与, day1-4, 11-14】)/HD-MA (【methotrexate : MTX200mg/m<sup>2</sup>, 2時間点滴投与, day1】、【MTX800mg/m<sup>2</sup>, 24時間点滴投与, day1】、【cytosine arabinoside : Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>, 12時間毎, 3時間点滴投与, day1-2】、【methylpredonisolone : m-PSL 60mg/m<sup>2</sup>, 12時間毎, 1時間点滴投与, day1-3】) 療法またはその他の regimen (図2) を施行した。

III 結果

全対象患者は27例で、性比は男性：女性が

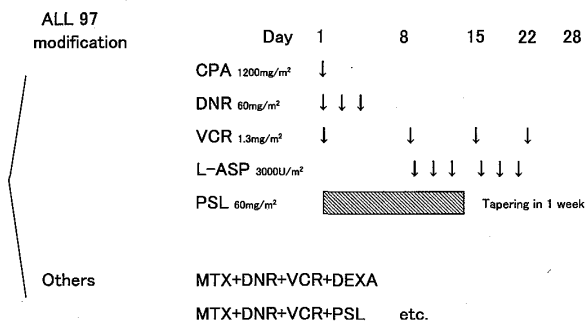


図1 寛解導入療法レジメン

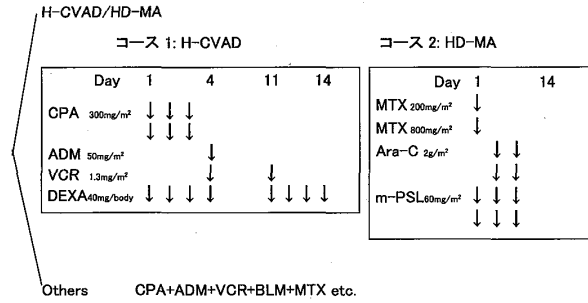


図2 地固め療法レジメン

16 : 11, 年齢の中央値は27歳 (16-66歳) であった。殆どの症例が B lineage ALL (25/27) で、L3 (mature B) は1例のみであった。Performance status の3～4が7例 (26%), 白血球数3万/μl以上が11例 (41%), t (9 ; 22) の染色体異常は8例 (30%) で認められた (表1)。寛解に導入された患者は27例中23例であり、うち12例が地固め療法として H-CVAD/HD-MA

表1 全対象患者背景

ALL 患者数	27
性 (男性 : 女性)	16 : 11
年齢 (中央値, 幅 (年))	27 (16-66)
Performance status : 3-4	7 (26%)
中枢神経浸潤	0
末消血	
白血球数 > 30 × 10 <sup>9</sup> /L	11 (41%)
ヘモグロビン値 < 10 g/dl	11 (41%)
血小板数 < 10 × 10 <sup>9</sup> /L	15 (56%)
芽球 > 80%	9 (33%)
FAB 分類	
L1	7/27 (26%)
L2	12/27 (44%)
L3	1/27 (4%)
Not classified/ Mixed	7/27 (26%)
表面抗原	
B-ALL	
ProB	4/27 (15%)
Common	18/27 (67%)
PreB	2/27 (7%)
MaturaB	1/27 (4%)
T-ALL	2/27 (7%)
染色体異常	
t (9 ; 22)	8/27 (30%)
normal	14/57 (52%)
t (14 ; 18)	1/27 (4%)
others*	4/27 (15%)
*t (2 ; 9) t (1 ; 3), del-9 t (4 ; 11) t (9 ; 17) t (1 ; 19), del-9	

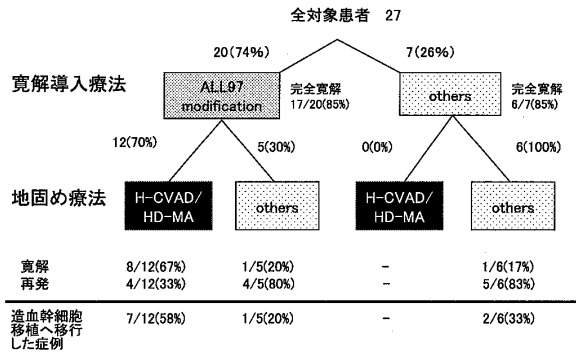


図3 治療成績

表2 地固め療法二群間の患者背景

地固め療法	H-CVAD/HD-MA	others
ALL 患者数	12	11
性 (男性:女性)	10:2	5:6
年齢 (中央値, 幅)	37(16-55)	46(17-66)
Performance status: 3-4	2(17%)	2(18%)
中枢神経浸潤 (初診時)	0	0
末梢血 (初診時)		
白血球数 > 30 × 10 <sup>9</sup> /L	6(50%)	2(18%)
芽球% > 80%	5(42%)	3(9%)
染色体異常 (初診時)		
t(9;22)	7(58%)	1(9%)
others	0	3(27%)
normal	5(42%)	7(64%)

療法 (2クール以上) を, 11例が他の地固め療法を受けた(図3)。地固め療法の各群では, 患者背景に大きな偏りは認められなかった(表2)。治療中に再発した症例は, H-CVAD/HD-MA療法で4例(33%), 他群で9例(82%)であった。再発後再寛解導入した例も含めて移植へ移行できた症例は各々7例(58%), 3例(27%)であった(図3)。また, H-CVAD/HDMA群を他群と比較すると, 1) 無再発生存率(観察期間50ヶ月で42.0%:12.0%), 2) 移植への移行例も含めた全生存率(観察期間50ヶ月で85%:24%)と有意に優れていた(図4)。更に, 治療関連毒性(血液毒性・非血液毒性)に関しては, Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の共通毒性基準<sup>11</sup>でGrade3, 4以上の重症例を比較したところ, 両群間に明らかな差を認めず(表3, 4), 地固め療法中の死亡例は

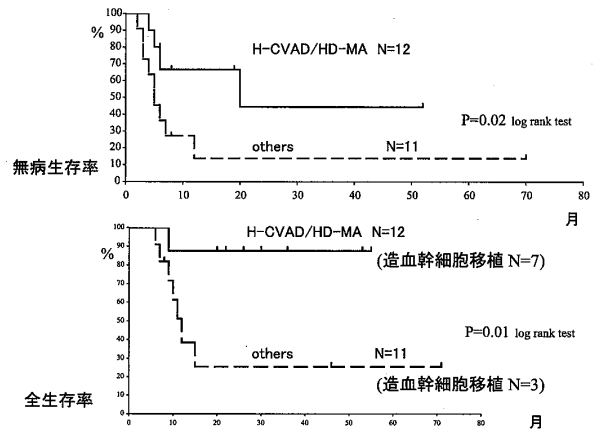


図4 地固め療法二群間の無病生存率と全生存率

表3 地固め療法二群間の治療成績

地固め療法	H-CVAD/HD-MA N=12	others N=11
寛解	8 (67%)	2 (18%)
再発	4 (33%)	9 (82%)
死亡	1 (8%)	6 (54%)

いずれもみられなかった(表5)。

#### IV 考察

成人 ALLは化学療法に対する反応性は良好で, 高い寛解導入率が得られているが, 再発率も高いために寛解を維持することは難しい。当科では, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Centerで寛解導入療法に用いて優れた成績を示している, H-CVAD/HD-MA交代療法を地固め療法として導入した。H-CVAD/HD-MA療法と他の地固め療法を比較すると, 単一施設での経験で症例数は少ないものの, 血液・非血液毒性に差は認められず, 無病生存率及び全生存率の改善が認められ, 寛解の維持に優れていた。初回寛解を維持し, 早期に造血幹細胞移植を施行できたことも, 全生存率の向上に寄与したと考える。また, H-CVAD/HD-MA療法施行後の再発症例では, 初回と同じプロトコルで再寛解導入療法及び地固め療法を施行することで第二寛解へ導入された例も経験した。本治療に対する耐性は少なく, salvage療法としても有効なプロトコルと考える。H-CVAD/HD-MA療法は, 寛解導入療後の

表 4 地固め療法二群間の非血液毒性

JCOG*毒性基準：Grade 3-4	有害事象 (%)	
	H-CVAD/HD-MA	others
悪心	1/30 (3)	0/15 (0)
口内炎/咽頭炎	1/30 (3)	0/15 (0)
肝機能障害	4/30 (13)	3/15 (20)
カテーテル感染	4/30 (13)	1/15 (7)
Grade 3-4の好中球減少に伴う感染	5/30 (17)	2/15 (13)
ウイルス感染	5/30** (17)	0/15 (0)
神経障害 (感覚性, 運動性)	3/30 (10)	1/15 (7)
地固め療法中の死亡	0/30 (0)	0/15 (0)
N	12	7
解析可能な地固め療法総数	30	15

\* Japan Clinical Oncology Group

\*\* ウイルス感染症 (発現数) : Herpes Simplex (1), Herpes Zoster (1), CMV (1), P. carinii (2)

表 5 地固め療法二群間の血液毒性

毒性基準	有害事象 (%)	
	H-CVAD/HD-MA	others
好中球減少 ( $<0.5 \times 10^9/L$ )		
出現回数	46/48 (95%)	9/14 (64%)
総持続日数	238日	45日
平均持続日数	238/46=5.2日	45/9=5.0日
血小板数減少 ( $<20.0 \times 10^9/L$ )		
出現回数	21/48 (44%)	5 (35%)
総持続日数	27日	14日
平均持続日数	27/21=1.3日	14/14=1.0日
N	12	7
解析可能な地固め療法総数	48	14

地固め療法として用いた場合、治療関連毒性も少なく、良好な全身状態を保ったまま移植へ以降することが多くの例で可能であり、結果として全生存率も高く、有用な治療と考えられた。

本研究ではフィラデルフィア染色体 (Ph1) 陽性 ALL の予後も比較的良好であったが、一般的には依然として不良であり、今後は imatinib 等の新規薬剤との併用化学療法<sup>12,13</sup>により、寛解維持率を高める治療戦略について検討していくことも重要であると考えられる。

## V 参考文献

- 1) Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL et al. : Results of treatment with Hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 18 : 547-561, 2000.
- 2) Takeuchi J, Kyo T, Naito K et al. : Introduction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leuke-

- mia. *Leukemia* 16 : 1259-1266, 2002.
- 3) 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 : 421-429, 1988.
  - 4) Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A et al. Late intensification chemotherapy has not improved the results of intensive chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of a prospective multicenter randomized trial (PETHEMA ALL-89). Spanish Society of Hematology. *Hematologica* 83 : 222-230, 1988.
  - 5) Faderl S, Jeha S and Kantarjian HM : The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 98 : 1337-1354, 2003.
  - 6) Pui CH, Relling MV and Downing JR : Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J MED* 350 : 1535-1548, 2004.
  - 7) Sebban C, Lepage E, Vernant JP et al. : Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission : a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 12 : 2580-2587, 1994.
  - 8) Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E et al. : Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 87 : 495-508, 1996.
  - 9) Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S et al. : Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 101 : 2788-2801, 2004.
  - 10) Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. : Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5 : 649-655, 1982.
  - 11) 西條長宏, 下山正徳, 福田治彦, 他 : NCI-CTC の日本語訳 JCOG 版について. *癌と化学療法* 26 (8) : 1084-1144, 1999.
  - 12) Thomas D, Faderl S, Cortes J et al. : Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 103 : 4396-4407, 2004.
  - 13) Towatari M, Yanada M, Usui N et al. : Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed *BCR-ABL*-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 104 : 3507-3512, 2004.

## Consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia with Hyper-CVAD/high dose MTX-Ara-C

Obara Y.<sup>1)</sup>, Mori M.<sup>1)2)</sup>, Nagashima T.<sup>1)2)</sup>,  
Sato K.<sup>1)</sup>, Toshima M.<sup>1)</sup>, Omine K.<sup>1)</sup>,  
Kirito K.<sup>3)</sup>, Takatoku M.<sup>1)</sup>, Muroi K.<sup>1)2)</sup>,  
Komatsu N.<sup>3)</sup>, Nagai T.<sup>1)</sup>, Ozawa K.<sup>1)2)</sup>

### Abstract

We considered the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients treated with Hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, Adriamycin, and dexamethazone)/high dose MTX-Ara-C (methotrexate and cytarabine) as consolidation therapy. Between 1994 and 2004, twenty-seven ALL patients received standard induction therapy, and 23 achieved complete remission. Of the 23 patients, 12 were treated with Hyper-CVAD/high dose MTX-Ara-C (H-CVAD/HD-MA) regimen as consolidation therapy; of these patients, 7 (58%) underwent allogeneic stem cell transplantations. As a result, all but 1 of these 12 patients survived, especially 8 (67%) survived without the relapse of ALL. The other 11 patients who achieved CR were treated with other regimens. And three (27%) underwent allogeneic stem cell transplantations. Of these patients, 2 (18%) survived without relapse; unfortunately, 6 (67%) died. The H-CVAD/HD-MA group produced better outcomes in both disease free survival (42.0% versus 12.0%,  $p=0.02$ ) and overall survival (85.0% versus 24.0%,  $p=0.01$ ) compared with the others. There were no significant differences in the treatment-related toxicity between the two groups. We concluded that H-CVAD/HD-MA regimen is beneficial and safe for ALL patients, and they give the patients to the chance of stem cell transplantation to the patients.

---

1) Department of Medicine, Division of Hematology, Jichi Medical School  
2) Division of Cell Transplantation and Transfusion, Jichi Medical School  
3) Department of Medicine, Division of Hematology, Yamanashi University