

多発性骨髄腫に対する VAD 療法の臨床的評価

福島 達夫, 大槻 剛巳*, 神山 憲王, 江幡 淳, 窪田 好史,
佐藤 一樹, 岡本 直人*, 井上 孝文*, 白戸 りさ*, 神崎 暁郎*,
山田 治*, 八幡 義人*

治療抵抗性の多発性骨髄腫に有効性が報告されている VAD 療法を, 4 例の骨髄腫初回治療例, 4 例の治療抵抗例に試みた. 症例数は少数ながら, 評価可能 6 例のうち, CR (complete response) 2 例, PR (partial response) 3 例の成績を得, 奏効率は 83.3% であった. また, M 蛋白の半減もほぼ 1 コースで得られた. しかし, PS (performance status) の改善は全 8 例中 4 例に認められたのみであり, また転帰も早期死亡で評価不能となった 2 例を含め, 4 例の死亡例をみた. 加えて, 副作用は G-CSF や血小板輸血を必要とする程度の骨髄抑制が 6 例に生じ, それ以外にも間質性肺炎, 糖尿病性昏睡, 精神障害など可逆性ながら重篤なものが認められた. 今回の経験より VAD 療法は, 初回もしくは治療抵抗例の寛解導入療法に有効と考えられるが, 副作用に対する嚴重な注意と, 本療法に固執することなく維持療法へ移行するような使い方が, 現段階では適切と考えられた.

(平成 3 年 2 月 5 日採用)

Clinical Evaluation of VAD Therapy for Multiple Myeloma

Tatsuo Fukushima, Takemi Ohtsuki*, Norio Kamiyama, Jun Ebata,
Yoshifumi Kubota, Ichiki Sato, Naoto Okamoto*, Takafumi Inoue*,
Lisa Shirato*, Akio Kanzaki*, Osamu Yamada* and Yoshihito Yawata*

A VAD regimen (vincristine, adriamycin, and dexamethasone) was used for eight patients with multiple myeloma; four untreated and four resistant to previous chemotherapy. Among the six evaluable patients, CR (complete response) was obtained in two patients and PR (partial response) in three, with an overall response rate of 83.3%. Over 50% reduction of M-protein was achieved during the first course of this regimen. However, improvement of performance status was limited, being achieved in only four of the eight patients. In addition, four out of the eight patients died, including two non-evaluable cases who died during the first course from severe complications i. e. acute renal failure and severe pneumonia, respectively. Side effects were evident on this regimen, including bone marrow suppression, interstitial pneumonitis, diabetic coma, and psychosis. We can conclude, that the VAD regimen is effective chemotherapy for untreated or resistant myeloma, but care must be taken due to its side effects. When this regimen proves ineffective, it should

be replaced with some other chemotherapy. (Accepted on February 5, 1991) *Kawasaki Igakkaishi* 17(1): 11-17, 1991

Key Words ① VAD therapy ② Multiple myeloma

緒 言

近年、多発性骨髄腫の化学療法は、従来の melphalan (MPL) あるいは cyclophosphamide (CPM) と prednisolone (PSL) の併用療法 (MP または CP) に次いで、新しい化学療法剤の導入による従来の薬剤との種々の多剤併用療法が考案され、良好な成績が報告されてきた。^{1)~4)} しかし、一般に寛解率においては秀でていたが、生存期間については従来の化学療法と大差がないとされてきている。

1984年に Barlogie ら⁵⁾ は、従来の治療に対して抵抗性を示す症例に vincristine (VCR), adriamycin (ADM) の96時間持続と dexamethasone (DXM) 大量4日間間歇投与による VAD 療法を報告し、従来の再寛解導入療法に比して、はるかに良好な成績を示し得ることを報告した。以後 VAD 療法は、多くの施設で試みられ、有効な成績を示すとともに、初回治療に用いても良好な成績が得られている。^{6)~8)}

当科でも、初回もしくは既治療例において本療法を試み、症例数は十分とはいえないが、その有効性および副作用に関して多少の経験を得

た。今後の治療方針を決める上で VAD 療法の選択の適応を示唆するものと考え、報告する。

対象および方法

1. 対象症例

初回治療例4例は、平成2年6月より11月までに川崎医科大学血液内科へ入院した多発性骨髄腫症例である。また、既治療例は、昭和58年より平成元年に当科初診にて治療中の症例のうち、従来の化学療法に抵抗性を示し、M蛋白の減少傾向が認められなくなった4例を選択した。

Table 1 に全8例の初診時臨床所見を、また **Table 2** に既治療例の VAD 療法を開始した時点での臨床所見をまとめて示した。男2例、女6例。年齢は VAD 療法開始時点の年齢で40~80歳、中央値60歳。免疫グロブリンのタイプは、IgG型5例(λ型2例、κ型3例)、IgA型2例(λ型1例、κ型1例)、ベンス・ジョーンズ蛋白(BJP)型1例(κ型)であった。病期は Durie and Salmon の分類⁹⁾ に従い、I期1例(A)、II期1例(A)、残りの6例はIII期(A3例、B3例)であった。

2. 投与方法

Table 1. Clinical findings at the time of initial diagnosis

症 例	年齢/性	病型	病期 ¹⁾	PS	骨病変 ²⁾	血清総蛋白 (g/dl)	M蛋白 (mg/dl)	BJP (g/day)	骨髄形質細胞 (%)
1 (KF)	61/M	G-λ	III A	3	≡	12.8	9,929	1.2	53.2
2 (TY)	42/F	BJP-κ	III B	4	≡	6.8	(-)	0.8	91.4
3 (TK)	78/F	G-λ	III A	2	≡	7.5	2,440	5.1	68.8
4 (KH)	61/F	G-κ	III B	4	≡	6.9	2,667	1.4	20.2
5 (SM)	40/M	G-κ	III A	2	≡	14.8	11,800	(-)	60.6
6 (TH) ³⁾	60/F	A-λ	III B	4	≡	9.9	4,213	(-)	38.8
7 (TM)	73/F	A-κ	II A	1	≡	9.6	3,340	(-)	50.0
8 (HY)	41/F	G-κ	I A	0	-	10.1	3,626	(-)	17.0

1) 病期は Durie and Salmon (1975) による

2) 骨病変 - : 骨病変なし + : osteoporosis のみ ≡ : 3骨系の変化まで ≡ : 4骨系以上の変化

3) 症例 6 (TH) : 転院時臨床所見 前医初診時所見は不明

Table 2. Clinical findings of previously treated cases at the start of VAD therapy

症 例	総蛋白 (g/dl)	M蛋白 (mg/dl)	BJP (mg/dl)	PS	前 治 療	前治療 の効果	初診からの 期間 (月)
5 (SM)	11.4	6,589	(-)	2	MPL・VDS・PSL	MR	1.5
6 (TH) ¹⁾	10.0	4,307	(-)	4	VAD(VCR・ADM・DXM) VDS・MPL・PSL・IFN	PD	27
7 (TM)	8.3	3,362	(-)	4	MPL・PSL・CPM VCR・ACM・VDS	PD	83
8 (HY)	8.6	1,221	(-)	0	MPL・PCZ・VCR・PSL	PR	59

MPL: melphalan, VDS: vindesine, PSL: prednisolone, VCR: vincristine, ADM: adriamycin, DXM: dexamethasone, PCZ: procarbazine, IFN: interferon, ACM: aclarubicin, CPM: cyclophosphamide, MR: minor response, PD: progressive disease, PR: partial response

1) 症例 6 (TH): 前治療, 初診時からの期間は前医も含む

Table 3. Protocol of VAD therapy

VCR	0.4 mg/body/24hr, 96hr continuous DIV
ADM	9 mg/m ² /24hr, 96hr continuous DIV
DXM	40 mg/body/day, each morning DIV Day 1~4, 9~12, 17~20

VCR: vincristine, ADM: adriamycin
DXM: dexamethasone

VAD療法は、Table 3のごとく、VCR (0.4 mg/日) と ADM (9 mg/m²/日) の96時間持続点滴静注と第1~4日、第9~12日および第17~20日のDXMの点滴静注を1コースとし、可能な限り4週間ごとに反復することを基本とした。Barlogieら⁵⁾の報告を修飾した点は、DXMの経口投与は錠数が多すぎるため点滴静注としたことであった。

3. 効果判定と副作用

効果判定は、今村の基準¹⁰⁾に従って、CR: complete response, PR: partial response, MR: minor response, NC: no change, PD: progressive diseaseの5型に分けて判定した。ただし、CRは、直接病変の形質細胞腫および血清、尿中のM成分がすべて消失すること、骨病変が骨X線上増悪傾向のないこと、および、骨髄穿刺にて形質細胞比率が5%以下となっていることとし、少なくとも4週以上その状態が維持されることを条件とした。

副作用はいったん発現した場合には、その症状、経過、治療のすべてを観察調査すること、また、治療開始前後、治療中に適宜、末梢血、血清生化学、尿その他の諸検査を実施し、投与後に出現した検査異常値については、本治療法との関連を注意深く検討することとして、化学療法を開始した。

結 果

1. 治療効果

Table 4に治療成績をまとめて示す。症例2と4が全身状態不良にて、治療効果を判定不能のまま、合併症により不幸な転帰となったため、初回治療群では、現在のところPR 2例である。また、既治療例では、VAD療法開始時と比較してCR 2例、PR 1例、MR 1例であり、非常に少ない症例数での検討ではあるが、全体の奏効率は83.3% (6例中5例)であった。

今回の症例のうち初回治療例の症例2と4は、それぞれ治療開始時に急性腎不全 (症例2) あるいは肺炎、血胸 (症例4) を合併して死亡した。既治療例で2例が死亡しているが、そのうち症例5は、VAD療法3コース施行、PRの判定の後、外来にて後療法を継続していたが、左外耳道の形質細胞腫にて再発した。その後はVAD療法も含めて、各種の多剤併用療法を行う

Table 4. Results VAD therapy on clinical findings

症 例	効果判定	治療回数	M蛋白の変動 (mg/dl)	BJPの変動 (g/day)	PSの 変化	初診からの 生存期間(月)	VADからの 生存期間(既 治療例)(月)	後療法	転帰
1 (KF)	PR	4	9,929→3,533	1.2→ 0	3→1	8		M-VMP	生存
2 (TY)	NC	1	(-)	0.8→0.6	4→4	1			死亡
3 (TK)	PR	2	2,440→ 333	5.1→ 0	2→4	2			生存
4 (KH)	MR	1	2,667→1,630	1.4→1.3	4→4	1			死亡
5 (SM)	PR	3	6,589→1,816	(-)	2→1	16	15	VCAP	死亡
6 (TH)	CR	3	4,307→ 0	(-)	4→0	39	12	VCAP	生存
7 (TM)	MR	1	3,362→2,370	(-)	4→4	86	3	M-VMP	死亡
8 (HY)	CR	2	1,221→ 0	(-)	0→0	64	5	M-VCP	生存

CR: complete response, PR: partial response, MR: minor response, NC: no change
M-VMP (MCNU, VDS, MPL, PSL), VCAP (VCR, CPM, ADM, PSL),
M-VCP (MCNU, VDS, CPM, PSL)

Table 5. Side effects

症 例	副 作 用
1 (KF)	間質性肺炎 (カリニ肺炎疑)
2 (TY)	骨髄抑制・糖尿病・肺炎
3 (TK)	骨髄抑制・心不全
4 (KH)	(-)
5 (SM)	(-)
6 (TH)	骨髄抑制・精神障害
7 (TM)	骨髄抑制・糖尿病性昏睡
8 (HY)	全爪剝離

も抵抗性を示し、腎不全にて死亡した例である。また、症例7は長期の経過の後、いわゆる acute phase¹¹⁾となり、VAD療法開始時には病期もIIIへと進行、VAD療法を含む各種療法に抵抗性を示し、肺炎、敗血症にて死亡した例である。

performance status (PS) は、8例中3例で改善を認めたにすぎなかった。しかし、症例6では、腰痛のため坐位もとれなかったものが、3コース終了後には、発病前の日常生活を行える程度まで改善した。生存期間については、現在までのところ、初回治療例で8カ月、既治療例では、症例5を除いて12カ月である。

2. 副作用の検討

VAD療法に伴う副作用を Table 5 に示す。

骨髄抑制 (末梢好中球数 $1,000/\mu\text{l}$ 以下もしくは血小板数 $50,000/\mu\text{l}$ 以下) は4例に出現した。これらの症例で、好中球数が最低値に達する日

数は、治療開始日より11~18日であり、recombinant human G-CSF (KRN8601) (顆粒球系造血因子)¹²⁾を必要とした。また、血小板数が最低値に達する日数は10~14日であり、血小板輸血を必要とした。

また、骨髄抑制以外にも、免疫不全によると思われる間質性肺炎 (症例1)、大量のDXMに起因する糖尿病性昏睡 (症例7) や精神障害 (症例6) など重篤な副作用が認められた。ただし、いずれの場合も可逆性であり、それぞれの治療によって回復が得られた。

3. 症例呈示

CRと判定された症例6の臨床経過を Figure 1 に示した。症例は60歳、女性。1987年8月他院にて初診のIgA- λ 型骨髄腫、当科には1989年初診、病期はIII B、PS 4。入院時の末梢血検査は、ヘモグロビン値 8.6 g/dl 、血小板数 $13.0\text{ 万}/\mu\text{l}$ 、白血球数 $2,500/\mu\text{l}$ であった。生化学的検査では、血清蛋白 9.9 g/dl 、グロブリン 6.3 g/dl 、血清蛋白電気泳動にて $4,213\text{ mg/dl}$ のM蛋白を認め、IgAは $3,818\text{ mg/dl}$ であり、尿中ベンス・ジョーンズ蛋白は陰性であった。免疫電気泳動ではIgAおよび λ に対してM-bowを認めた。骨髄では形質細胞が38.8%を占めていた。またX線検査にて頭蓋骨には骨融解像を、第8、12胸椎、第2~5腰椎には病的骨折を認めた。血清カルシウム値は 5.1 mEq/L 、血清 $\beta_2\text{ミ}$

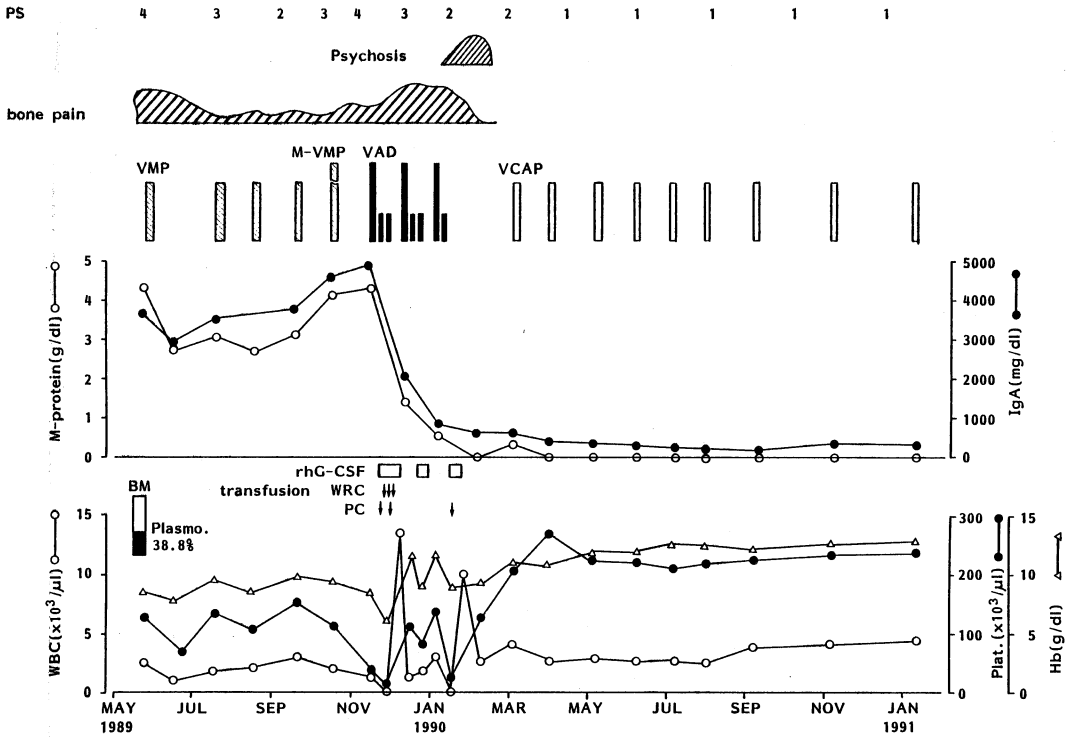


Fig. 1. Clinical course of case 6 (TH)

クログロブリンは8.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。VMP療法(vindesine 2.0 mg/m^2 , 第1日目静注, MPL 6.0 $\text{mg/m}^2/\text{日}$, 第1~4日経口, PSL 50 $\text{mg/m}^2/\text{日}$, 第1~4日経口)を開始しM蛋白の減少とPSの4から3への改善を認め退院。外来にて以後4コース目まで施行するもM蛋白の増加と骨痛が出現。MCNU (methyl-6-[[[(2-chloroethyl)nitrosoamino]carbonyl]amino]-6-deoxy- α -D-glucopyranoside)を追加するも変化なく、同年11月13日再入院。VAD療法を開始した。骨髄抑制と3コース目に精神障害の副作用を認めたものの、M蛋白は測定不能となり退院、以後外来にてVCAP療法(VCR 1.5 mg , 第1日目静注, CPM 100 $\text{mg/m}^2/\text{日}$, 第1~4日経口, ADM 25 mg/m^2 , 第1日目静注, PSL 50 $\text{mg/m}^2/\text{日}$, 第1~4日経口)を後療法として施行。CRを維持しており、PSも0まで改善している。

4. M蛋白の減少率

Figure 2に、各症例におけるM蛋白の減少を、VAD療法開始時のM蛋白を100%とした百分率で示した。全症例でM蛋白の減少は認められ、初回治療例、既治療例ともにM蛋白が50%以下となるのに要した期間は、ほぼ1カ月であり、症例1以外1コース終了時点で達成できていた。

考 察

VAD療法は、多発性骨髄腫の化学療法において、特にアルキル化剤やADMに抵抗性を示す症例に対する再寛解導入療法として、その有効率は非常に高いものである。また、初回寛解導入療法としても良好な成績が報告されている。^{6)~8)}しかし、骨髄抑制や大量のDXMの使用に伴う副作用も重篤であり、施行にあたっては、十分に慎重にならざるを得ないとされている。⁸⁾

今回の我々の経験でも、評価可能例では83.3

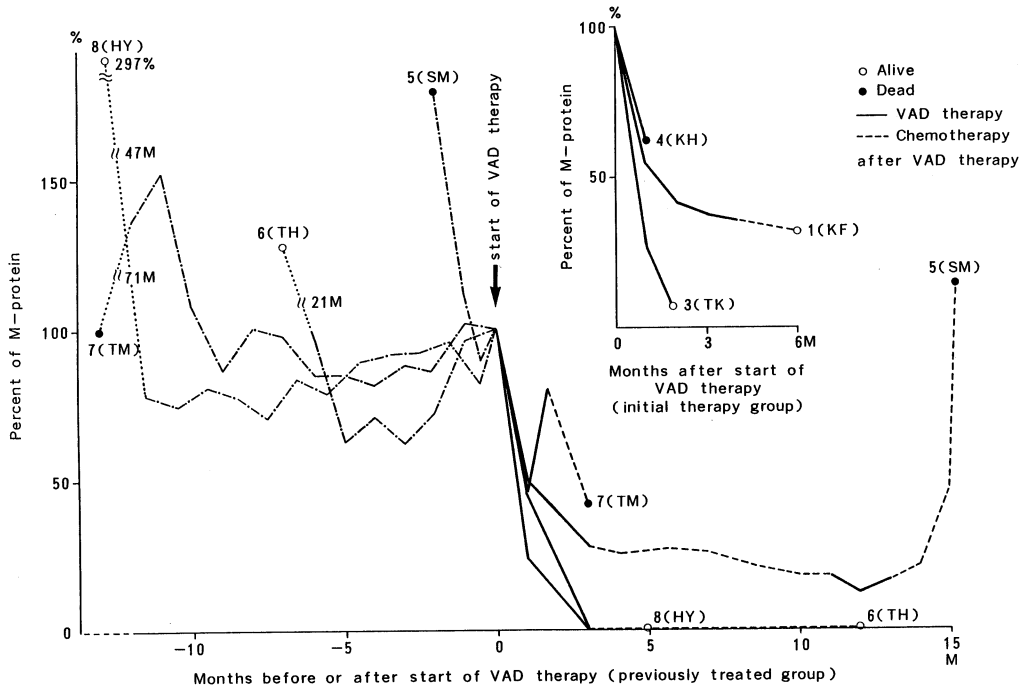


Fig. 2. A marked improvement of M-protein on the time course with VAD therapy

%と高い奏効率が得られたものの、副作用も重篤であり、またPSの改善、転帰においては満足のいくものではなかった。

現在、多発性骨髄腫の化学療法は、寛解導入療法にてPR以上、可能ならばCRを目指し、その後維持療法をinterferon(IFN)- α などを用い、寛解期間の延長ひいては治癒を獲得するべく施行する方向が示されつつある。^{13),14)}

この点も踏まえて、今回の経験をまとめると、1) VAD療法は寛解導入療法(初回、再発を含め)として優れた効果が期待でき、特にM蛋白の減少は、Figure 2に示したように、また、他でも指摘されているように急速である。⁸⁾ 2) 病期の進行した例にも高い有効率を示す。3) VAD療法が有効な症例では(症例6および8) 2~3コースでCRが得られ、その後は他剤で維持療法へと移行できる。以上のような有用性が期待される。反対に、1) 直接死因につながり得る重篤な副作用が出現しやすい。そして、今回の自験例での頻度は高くないものの、症例5で acute

phaseとなった後に本療法を施行しても無効であったように、2) 腫瘍細胞の薬剤耐性化機構が速やかに働き、数コースの施行で耐性化が認められる。¹⁵⁾ このような重大な欠点も認められる。

これらのことより、VAD療法の適応、施行法を我々なりに考察すると、1) 副作用に耐え得ると判定できる初回治療例ならびに再発例、2) 症例8のごとくVAD療法以外でPRは得られているものの、M蛋白の減少が認められなくなった例(このような症例で継続してアルキル化剤を使用することは二次性白血病等の発生を促す可能性を高めることともなる)、3) 有効性は1~2コースの治療成績で判定可能であるので、無効例では速やかに他の療法に切り替える、4) CR(あるいはPR)に到達した場合は、VAD療法に固執することなく、早期に維持療法(たとえばIFN- α)に切り替える、このような基準が妥当と考える。

ただし、今回の症例にしても、まだVAD療法後の観察期間は短く、より長期的な視点にて本

療法を評価する必要があると思われる。また、nitrosourea 剤のひとつである MCNU を含む多剤併用療法も初回治療として、有効な成績が示されてきており、¹⁶⁾ 各症例における寛解導入療法

の第一次選択の基準をどこにおくかといった点も、依然未解決である。今後、症例数を増やし本療法のより有用な使い方を検討していきたい。

文 献

- 1) Case, D. C., Lee, B. J. and Clarkson, B. D. : Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU : M2 protocol. *Am. J. Med.* 63 : 897—903, 1977
- 2) Alexanian, R. and Dreicer, R. : Chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 53 : 583—588, 1984
- 3) Durie, B. G. M., Dixon, D. O., Carter, S., Stephens, R., Rivkin, S., Bonnet, J., Salmon, S. E., Dabich, L., Files, J. C. and Costanzi, J. : Improved survival duration with combination chemotherapy induction for multiple myeloma : A Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 4 : 1227—1237, 1986
- 4) 瀬崎達雄 : 多発性骨髄腫. *臨血* 30 : 1216—1219, 1989
- 5) Barlogie, B., Smith, L. and Alexanian, R. : Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.* 310 : 1353—1356, 1984
- 6) 天野正道, 伊東克郎, 戸川 敦 : 多発性骨髄腫に対する VAD 療法について. *臨血* 31 : 917—921, 1990
- 7) Samson, D., Gaminara, E., Newland, A., van de Pett, J., Kearney, J., McCarthy, D., Joyner, M., Aston, L., Mitchell, T., Hamon, M., Barrett, A. J. and Evans, M. : Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet* II : 882—885, 1989
- 8) Alexanian, R., Barlogie, B. and Tucker, S. : VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 33 : 86—89, 1990
- 9) Durie, B. G. M. and Salmon, S. E. : A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 36 : 842—854, 1975
- 10) 今村幸雄 : 骨髄腫. *癌の臨* 27 : 1067—1074, 1981
- 11) Bergsagel, D. E. : Plasma cell myeloma. *In Hematology*, ed. by Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J. and Lichtman, M. A. 4th ed. New York, McGraw-Hill. 1990, pp. 1114—1140
- 12) Souza, L. M., Boone, T. C., Gabilove, J., Lai, P. H., Zsebo, K. M., Murdock, D. C., Chazin, V. R., Bruszewski, J., Lu, H., Chen, K. K., Barendt, J., Platzer, E., Moore, M. A. S., Mertelsmann, R. and Welte, K. : Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor : Effect on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 232 : 61—65, 1986
- 13) Kyle, R. A. : Multiple myeloma : An update on diagnosis and management. *Acta Oncol.* 29 : 1—8, 1990
- 14) Baccarani, M., Fanin, R., Fasola, G. and Gallizia, C. : Maintenance treatment of multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 43(Suppl. 51) : 145—151, 1989
- 15) Epstein, J., Xiao, H. and Oba, B. K. : P-glycoprotein expression in plasma-cell myeloma is associated with resistance to VAD. *Blood* 74 : 913—917, 1989
- 16) 大槻剛巳, 山田 治, 神山憲王, 福島達夫, 豊田英嗣, 斎藤靖浩, 白戸りさ, 井上孝文, 岡本直人, 神崎 暁郎, 八幡義人 : 多発性骨髄腫における MCNU を含む多剤併用療法の臨床的評価. *臨血* (投稿中)