

## 【原著・臨床】

多発性骨髄腫に対する vincristine, cyclophosphamide, prednisolone  
( $\pm$  interferon- $\alpha$ ) 併用療法の治療成績薄井 紀子・宇野澤俊夫・宇野 真二・大澤 浩  
長峰 守・稲本 幸雄・小林 直・倉石 安庸

東京慈恵会医科大学内科学第3, 血液・腫瘍内科\*

(平成10年8月25日受付・平成10年10月1日受理)

多発性骨髄腫 (MM) の治療効果の向上を目的に cyclophosphamide, vincristine, prednisolone の併用化学療法 (VCP 療法) をあるいはこれに interferon- $\alpha$  (IFN) を加えた VCP (IFN) 療法を, Stage II-III, および各種治療に抵抗性となった進行 MM に試み, その成績を検討した。対象患者は 1988 年 1 月より 1997 年 9 月までに当科に入院の 36 例である。34 例が評価可能であり, 年齢の中央値は 58 歳で, 60 歳以上の症例が 53% を占めていた。治療効果は, PR 24 例, NC 3 例, PD 7 例で, 奏効率は 70.6% であり, 奏効期間の中央値は 15 か月 (1.3 年), 生存期間の中央値は PR 例で 26.9 か月 (2.2 年) であり, 全症例で 20.3 か月 (1.7 年) であった。治療の転帰と予後因子を検討したところ, VCP 療法への反応性, 臨床病期 (Durie-Salmon の stage 分類), 血清 Cr 値, 血清  $\beta$ 2-m 値が生存期間と有意な関係を示した。一方, IFN 併用群では奏効率が高かったが, 生存期間においては IFN 併用有無の 2 群間に有意差は認めなかった。VCP (IFN) 療法は, 既存の併用化学療法とほぼ同等の結果であったが, 予後因子が不良な症例に対しては, 十分な効果が得られるとは考えにくく, この治療法に反応しない症例は, 年齢が許せば, 大量化学療法+造血幹細胞移植などの積極的な治療を, 診断の早期から選択する必要があると考えられた。

**Key words:** 多発性骨髄腫, 併用化学療法, VCP, インターフェロン

多発性骨髄腫 (Multiple Myeloma=MM) は B 細胞のもっとも成熟した形質細胞の単クローン性の増殖を特徴とする血液悪性腫瘍である。MM の治療戦略は, その腫瘍量を減じて臨床症状の寛解あるいは軽減等にあり, melphalan (Mel) と prednisolone (P) による MP<sup>1-3)</sup> 療法が約 30 年間標準的とされてきた。われわれは従来, MP に vincristine (V) を加えた, MVP 療法を行い, 奏効率 (PR 率) 50% を得たが, 多くの症例は, 病気の再増悪をきたし死亡した<sup>4)</sup>。その主な原因は骨髄腫細胞が抗がん剤への耐性を獲得することによって, 治療抵抗性となることと考えられるが, Mel の経口投与では十分な抗腫瘍効果を表さなかった可能性も考慮された。そこで, 治療効果の向上を目的に Mel に代えて cyclophosphamide (CPM) を経静脈的に投与し, さらに同意の得られた症例に対しては interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) を加えた VCP (IFN) 療法を, Stage II-III, および各種治療に抵抗性となった進行多発性骨髄腫に試み, その成績を検討した。

## I. 対象と方法

## 1. 対象症例

対象患者は 1988 年 1 月より 1997 年 9 月までに当科

に入院の MM 症例で, 初診時の Durie-Salmon の stage 分類<sup>5)</sup> における Stage II および III, または前治療に抵抗性となった (化学療法にて一時的な症状の改善を認めたが再び病状の進行を認めた症例および放射線療法を受けた症例) MM 36 例である。

## 2. VCP (IFN) 療法

MM に対する病名告知に続き, 十分な説明と口頭による同意を得た後, Table 1 に示す投与スケジュールに従って VCP (IFN) 療法を施行した。

## 3. 臨床効果の検討

抗腫瘍効果の判定は, Chronic Leukemia-Myeloma Task Force の基準<sup>6)</sup> に従った。すなわち 50% 以上の血中あるいは尿中の M-蛋白の減少や 50% 以上の形質細胞腫の縮小を認めた場合を Partial response (PR) と定め, 血中あるいは尿中の M-蛋白の 25% 以上の増加, 形質細胞腫の 25% 以上の増大やあらたな腫瘍の出現, 明らかな骨病変の増悪を認めた場合を Progression (PD) とし, それ以外を No change (NC) と定めた。さらに, 本邦で常用される今村の基準<sup>7)</sup> を参考に PR の判定には上記の効果が 4 週以上持続することをつけ加

Table 1. Treatment schedule of VCP (IFN)

Induction:			
vincristine	1 mg	i. v.	D 1
cyclophosphamide	350 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	D 1
prednisolone	40 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	D 1-5
Repeat every 2-3 weeks			
IFN- $\alpha$ (when it is applicable)			
HLBI	6 $\times$ 10 <sup>6</sup> U	s. c.	D 1-14
	3 $\times$ 10 <sup>6</sup> U	s. c.	D 15-28
Maintenance:			
VCP	Repeat every 3-4 weeks		
(IFN- $\alpha$ )	3 $\times$ 10 <sup>6</sup> U $\times$ 3/week D 1-28		

えた。本治療法の治療効果は奏効率 (Response rate = RR) と生存期間 (Survival time) で検討した。

#### 4. 予後因子の検討

治療前の年齢、血清クレアチニン値 (s-Cr)、血清 $\beta$ 2マイクログロブリン ( $\beta$ 2-m) 値、病期 Durie-Salmon の stage 分類) の治療効果に及ぼす影響を検討した。統計学的検討は $\chi^2$ 独立性の検定 (chi-square test)、およびウイルクソン順位和検定 (Wilcoxon signed-ranks test) を用いた。

## II. 結 果

### 1. 症例の特徴

登録された 36 例中、解析時点での治療期間が 2 週間未満の 2 症例を除く 34 例が評価可能であり、その内訳は Table 2 に示した。男女比は 22: 12、年齢の中央値

Table 2. Patient Characteristics

Characteristics	
No. of patients	36
No. of assessable patients	34
Age	
Median	58
Range	32-74
No. $\geq$ 60 y. o.	18
Sex (M: F)	22: 12
PS (ECOG)	
Median	2
Range	0-3
Type of Paraprotein	
IgG	24
IgA	5
IgD	2
BJP	3
Stage	
II	6
III	28
Previous Therapy	
(-)	20
(+)	14
MVP/MP or C	13
XRT	1

は 58 歳で、60 歳以上の症例が 53% を占めていた。M 蛋白の内訳では IgG が多く (71%)、各種治療に抵抗性となった症例が stage III に再度分類されたため、stage III は 28 例と全体の 82% を占めた。前治療を有する症例は 14 症例で、そのうち 13 症例が MVP や MP などの Mel (1 例は CPM の経口投与) を含む化学療法で、いずれの症例も治療により、自覚的に腰痛、骨痛の減弱や他覚的に M 蛋白の減少など一時的な症状の改善を認めたが再び症状の進行を認めた症例であり、1 例は骨病変に対する放射線療法が施行されていた。

### 2. VCP (IFN) 療法

Table 1 に示すように VCP は抗腫瘍効果が現れるまで繰り返し、PR あるは NC に導入された後に同意を得て IFN を投与した。maintenance まで IFN を投与し得た症例は 10 例であった。IFN 投与を拒否した 20 症例は VCP をスケジュールに従い投与した (Table 3)。

### 3. 臨床効果 (Table 3, Fig. 1)

評価可能な 34 症例の治療効果は、PR 24 例、NC 3 例、PD 7 例で、奏効率は 70.6% であり、奏効期間の中央値は 15 か月 (1.3 年)、PR 例の生存期間の中央値は 26.9 か月 (2.2 年) であり、全症例の生存期間の中央値は 20.3 か月 (1.7 年) であった。(Fig. 1) IFN 投

Table 3. Clinical results of VCP (IFN) therapy

	No. of Pts.					p value
	PR	NC	PD	RR (%)		
Overall	34	24	3	7	70.6	
Paraprotein						
IgG	24	17	3	4	70.8	
IgA	5	3	0	2	60.0	
IgD	2	1	0	1	50.0	
BJP	3	3	0	0	100.0	
Age						
< 60	16	11	1	4	68.8	0.869
$\geq$ 60	18	13	2	3	72.2	
Stage						
II	6	5	1	0	83.3	0.457
III	28	19	2	7	67.8	
Previous therapy						
(+)	14	10	0	4	71.4	0.929
(-)	20	14	3	3	70.0	
IFN- $\alpha$						
10	9	1	0	90.0	0.114	
24	15	2	7	62.5		
Serum Cr (mg/dl)						
$\geq$ 2.0	14	8	2	4	57.1	0.156
< 2.0	20	16	1	3	80.0	
$\beta$ 2-m (evaluable)						
21	17	3	1	81.0		
< 2.5	10	9	1	0	90.0	0.326
$\geq$ 2.5	11	8	2	1	72.7	

PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease.

RR%: % response rate

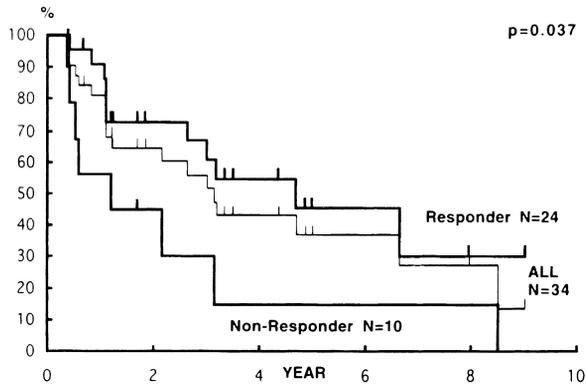


Fig. 1. Overall survival of the patients according to responder vs non-responder for VCP (IFN) therapy.

与群については、IFN 投与時に PR であった症例は 8 例、IFN 投与により NC より PR となった症例が 1 例、NC に留まった症例が 1 例で、奏効率は 90%、奏効期間の中央値は 17 か月 (1.4 年) であった。

M 蛋白別の奏効率は IgG 70.8%、それぞれ症例数は少ないが、IgA と Bence-Jones protein (BJP) が 100%、IgD は 50% であった。Table 3 に示すように年齢、Stage、前治療の有無、IFN 投与の有無、血清 Cr 値 (2.0 mg/dl 以上と未満) による奏効率の差を検討したが、奏効率に関しては統計学的有意差は認めなかった。治療前の  $\beta$ 2-m を測定し得た 21 症例で、2.5 mg/ml 以上と未満に分けて奏効率を検討したが有意差は認められなかった。

VCP (IFN) 療法の副作用は Table 4 に示したが、VCP による骨髄抑制、末梢神経障害と、IFN 投与例全例に投与初期の全身倦怠を伴う発熱を認めた。なお、73 歳 IgG 男性例で Grade 4 の白血球減少を認め、重篤な肺炎を併発し、抗菌薬投与に加え G-CSF の投与を必要としたが、その他の多くは臨床的に管理可能であった。

#### 4. 予後因子の検討 (Fig. 1~5)

各種の factor と生存期間についてそれぞれ検討した。

Table 4. Side effects of VCP (IFN) therapy

Toxicity	No. of Pts	%
Hematologic		
Leukopenia (WBC $\leq$ 2,000/ $\mu$ l)	6	17.6
Thrombocytopenia (PLT $\leq$ 50 $\times$ 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	7	20.6
Anemia ( $\Delta$ Hb $\geq$ 2 g/dl)	4	11.8
Non-Hematologic		
Paresthesia	20	58.8
GI toxicity	10	29.4
Pyrexia	10	29.4
Hyperglycemia	3	8.8

PLT: number of platelet. GI: gastrointestinal

VCP 療法への反応の有無と生存期間を検討すると、PR 例が NC + PD 例に比べ有意に生存期間が長い傾向を有した (Fig. 1)。同様に、Stage 別 (Fig. 2) では II が III に比べ、血清 Cr 値 (Fig. 3) は 2.0 mg/d 未満が以上に比べ、血清  $\beta$ 2-m (Fig. 4) は 2.5 mg/ml 未満が以上に比べ有意に生存期間が長い傾向を示した。一方、IFN の併用療法の奏効率は高かったが、生存期間は IFN の投与の有無に統計学的有意差は認めなかった (Fig. 5)。その他、年齢 (60 歳未満と以上)、血清カルシウム値、性差についても検討したが、有意差は認められなかつ

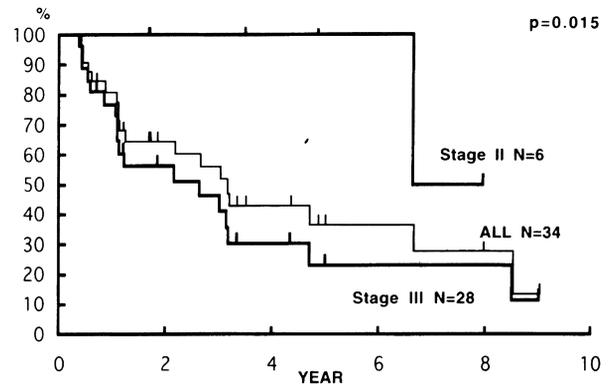


Fig. 2. Overall survival of patients according to the clinical stages.

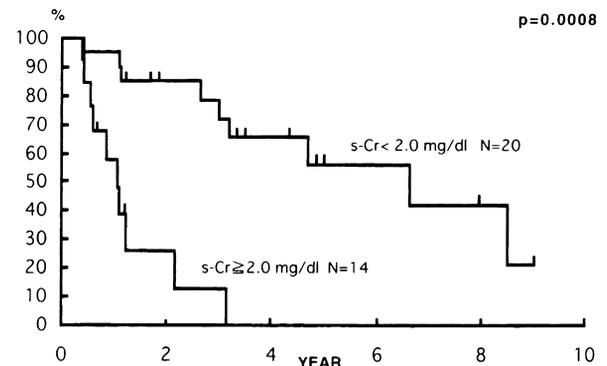


Fig. 3. Overall survival of patients according to serum creatinine level.

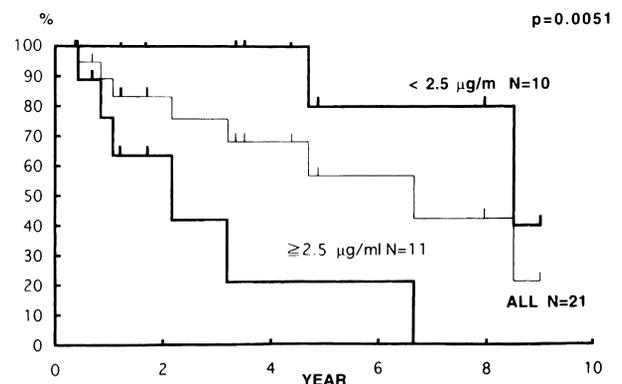


Fig. 4. Overall survival of patients according to serum  $\beta$ 2-microglobulin.

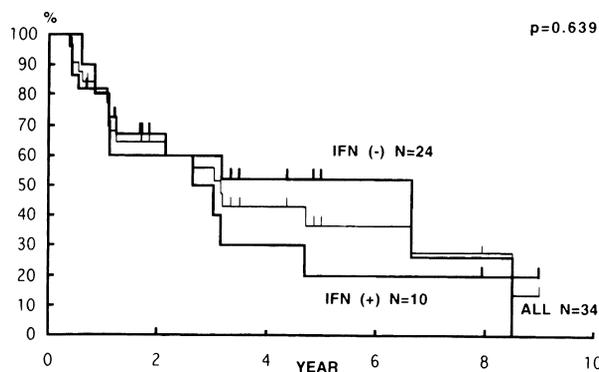


Fig. 5. Overall survival of patients according to treatment with or without interferon- $\alpha$ .

た。

### III. 考 案

MM に対する化学療法は、MP 療法がこの 30 年間標準的と考えられているが、奏効率は 50~60% で生存期間は 1.5~4.5 年と報告され、満足できる成績ではない<sup>13,8)</sup>。Mel の経口投与は、吸収に個人差が大きく、治療成績にばらつきが出る原因となっていると考えられる<sup>9)</sup>。しかし、Mel を経静脈的に投与すると薬物動態に個人差は少なくなり、濃度依存性に抗腫瘍効果も上がると報告されている<sup>9,10)</sup>。一方、MP 療法に耐性となった症例で、CPM の 150~250 mg/m<sup>2</sup> の毎週投与や 600 mg/m<sup>2</sup> の 4 日間投与が有効であることが報告され<sup>11,12)</sup>、これをもとに、VCP (IFN) 療法では、Mel の経口投与の代わりに、CPM を経静脈的に投与した。さらに、VCP は悪性リンパ腫 (T, B 細胞の双方にとって) の治療の軸になる薬剤であり、MM が B 細胞の腫瘍であることを考慮すると、有効性が期待されること、M 2 protocol に代表される MM の多剤併用化学療法の多くに組み込まれていることから、VCP (IFN) 療法に導入した<sup>13)</sup>。そして、今回の検討では、VCP (IFN) 療法の有効率 70.6%、奏効症例の生存期間の中央値 26.9 か月は M 2 protocol などの併用化学療法とほぼ同等の結果であったが、本邦の Myeloma study group が報告した MCNU-VMP 療法 (奏効率 81.6%、生存期間の中央値 15 か月以上) に比較するとやや劣る結果となった<sup>14)</sup>。しかし、前治療に Mel を含む症例に対しても有効性を示したことは、Wilson ら<sup>12)</sup> も指摘したように Mel と CPM には臨床的に交差耐性がない可能性が考えられる。

IFN- $\alpha$  は単独使用では十分な抗腫瘍効果は得られず、抗がん剤との併用療法では、Cooper ら<sup>15)</sup> のように IFN を加える利点はないとする意見と、Osterberg ら<sup>16)</sup> のように MP 療法に比して MP+IFN 療法では IgA と BJP 型の MM で生存期間の延長をもたらすため有用性があるとする意見がある<sup>17)</sup>。VCP (IFN) 療法では同意が得られる限り IFN 投与を試みたが、奏効率が向上す

る傾向は認められたものの、生存期間の延長に寄与したか否かは不明であった。他方、発熱、全身倦怠感などの副作用を考慮すると、IFN は、この投与量、投与スケジュールで VCP に加える利点は少ないものと判断された。

MM 症例の 10 年を越える長期生存は 2~4% と低く、その予後因子の検討は本邦においても欧米と同様に多くなされてきている<sup>18,19)</sup>。Tsuchiya ら<sup>18)</sup> は本邦における 1,119 人の MM 患者を対象に、10 年以上生存の症例を分析し、長期生存の指標は年齢が若いことと腫瘍量が少ないこととしているが、Scarffe ら<sup>19)</sup> は、血清  $\beta$ 2-m の値が 2.94 mg/ml 未満であることが予後良好の指標としている。血清  $\beta$ 2-m の値は腫瘍量と関連しているため、腫瘍量が少ないほど予後は良好と考えられる。VCP (IFN) 療法における予後因子の検討では、奏効率については、M 蛋白の型、年齢 (60 歳未満と以上)、stage (stage II と III)、前治療の有無、血清 Cr 値 (2.0 mg/dl 未満と以上)、 $\beta$ 2-m の値 (2.5 mg/ml 未満と以上) の各因子で有意差は認められなかった。しかし、治療に反応した症例、Stage II の症例、血清 Cr の値が 2.0 mg/dl 未満の症例、 $\beta$ 2-m 値が 2.5 mg/ml 未満の症例の生存期間は有意に長い傾向を示した ( $p < 0.05$ )。村上ら<sup>20)</sup> は、血清  $\beta$ 2-m、血清アルブミン、骨髄腫細胞形態の 3 つの予後因子にポイントを与え、Low risk と High risk に分け、生存期間を検討し、患者を層別化し治療戦略をたてることを提案している。今回の検討でも、各種の factor のうち、治療への反応性、stage、血清 Cr、血清  $\beta$ 2-m の値は有効な予後因子と考えられ、これらにもとづいて予後不良と予想される症例に対しては VCP (IFN) 療法は、十分な効果が得られないと考えられた。すなわち、この治療法に反応しない stage III の症例で、血清 Cr  $\beta$ 2-m の値が高い症例などは、早期より、VAD 療法などに切り替え、年齢が許せば、造血幹細胞移植併用大量化学療法などの積極的な治療を、診断の早期から選択する必要があると考えられた。

悪性リンパ腫が新しく REAL 分類<sup>21)</sup> で分類されるようになり、MM もその中に組み込まれることから、抗癌剤の併用化学療法の占める役割はさらに重要となるものと考えられる。VCP 療法をさらに改良し予後因子に応じた治療法を開発する必要があると考えられた。

### 文 献

- 1) Alexanian R, Haut A, Khan A: Treatment of multiple myeloma: Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA 208: 1680~1685, 1969
- 2) 加納 正: 多発性骨髄腫. 内科 79: 1536~1540, 1997
- 3) Boccadoro M, Pileri A: Diagnosis, prognosis, and standard treatment of multiple myeloma. Hematology/Oncology Clinics North America 11: 111~131, 1997

- 4) Usui N, Unozawa T, Dobashi N, et al: MVP and VCP-IFN combination chemotherapy in patients with multiple myeloma (Meeting abstract). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 14, 1995
- 5) Durie B G M, Salmon S E: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842~854, 1975
- 6) Committee of the chronic leukemia-myeloma task force N. Proposed guidelines for protocol studies. II Plasma cell myeloma. *Cancer chemotherapy reports* 4: 145~158, 1973
- 7) 今村幸雄: 骨髄腫。癌の臨床 27: 1067~1074, 1981
- 8) Kyle R A: Newer approaches to the management of multiple myeloma. *Cancer (suppl)* 72: 3489~3494, 1993
- 9) Bosanquet A G, Gilly E D: Pharmacokinetics of oral and intravenous melphalan during routine treatment of multiple myeloma. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18: 355~362, 1982
- 10) Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME, et al.: High-dose melphalan for multiple myeloma: Long-term follow-up data. *J. Clin. Oncol.* 12: 764~768, 1994
- 11) Lenhard R E, Oken M M, Barnes J M, et al.: High-dose cyclophosphamide. *Cancer* 53: 1456~1460, 1984
- 12) Wilson K, Shelley W, Belch A, et al.: Weekly cyclophosphamide and alternate-day prednisone: An effective secondary therapy in multiple myeloma. *Cancer Treat. rep.* 71: 981~982, 1987
- 13) Case D C, Lee B J, Clarkson B D: Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol. *Am. J. Med.* 63: 987~903, 1977
- 14) Imamura Y, Takagi T, Yawata Y, et al.: Combination chemotherapy with MCNU, vindesine, melphalan, and prednisolone (MCNU-VMP) in induction therapy for multiple myeloma. *Int. J. Hematology* 59: 113~123, 1994
- 15) Cooper M R, Dear K, McIntyre O R, et al.: A randomized clinical trial comparing melphalan/prednisone with or without interferon alpha-2b in newly diagnosed patients with multiple myeloma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol.* 11: 155~160, 1993
- 16) Osterberg A, Bjorkholm M, Bjoreman M, et al.: Natural interferon-a in combination with melphalan prednisone versus melphalan prednisone in the treatment of multiple myeloma stage II and III: a randomized study from the Myeloma Group of Central Sweden. *Blood* 81: 1428~1438, 1993
- 17) 木谷照夫: 多発性骨髄腫とインターフェロン。 *Pharma Medica* 10: 79~83, 1992
- 18) Tsuchiya J, Murakami H, Kanoh T, et al.: Ten-year survival and prognostic factors in multiple myeloma. *Br. J. Haematology* 87: 832~834, 1994
- 19) Scarffe J H, Anderson H, Palmer M K, et al.: Prognostic significance of pretreatment b2-microglobulin levels in multiple myeloma. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 19: 1361~1364, 1983
- 20) 村上博和, 川田智之, 土屋 純: 骨髄腫治療のための層別化。 *臨床血液* 38: 292~295, 1997
- 21) Harris N L, Jaffe E S, Stein H et al.: A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Groups. *Blood* 84: 1361~1392, 1994

Combination chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, prednisolone  
(with or without interferon- $\alpha$ ) against multiple myeloma

Noriko Usui, Toshio Unozawa, Shinji Uno,  
Hiroshi Osawa, Mamoru Nagamine, Yukio Inamoto,  
Tadashi Kobayashi and Yasunobu Kuraishi

Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine (III) Jikei University School of  
Medicine, 3-25-8, Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

In order to investigate an effective treatment for multiple myeloma (MM), patients with advanced MM (stages II and III, and/or resistant to previous treatment) were treated using vincristine, cyclophosphamide, prednisolone, with or without interferon- $\alpha$ , or VCP (INF) protocol. Among 36 patients admitted to our hospital between January 1988 and September 1997, 34 patients (males, median age: 58 years, 53%  $\geq$ 60 years) were evaluated for response and therapeutic outcome. In out of 34 evaluable patients, we obtained 24 partial response (PR), 3 no change (NC), 7 progressive disease (PD) resulting in 70.6% of response. The median duration of response was 15 months (1.3 yr) and the median survival time for the PR patients was 26.5 months (2.2 yr) and that of the overall patients was 20.3 months (1.7 yr), respectively. Prognostic factors for the patients treated with this therapy were response to therapy, stage, serum creatinine, and serum  $\beta$ 2 microglobulin, and these factors were significantly related to survival time. The therapeutic benefit of adding IFN- $\alpha$  to this therapy was unclear since survival time was not significantly prolonged, compared with VCP therapy alone. Although VCP (INF) therapy proved to be as effective as conventional combination chemotherapy against MM, more aggressive therapy such as high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation should be considered for younger patients with advanced MM and poor prognostic factors.