

【総説】

癌薬物療法の現状とその展望

—造血器悪性腫瘍—

倉石安庸・名取一彦

東邦大学医学部附属大森病院血液・腫瘍科*

(平成17年8月26日受付・平成18年4月3日受理)

造血器悪性腫瘍は白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫に大別され, 白血病, 悪性リンパ腫についてはさらに細分類されることになる。種々の病型で新たな化学療法の展開がみられているが, 特に注目すべき疾患としては慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia; CML), 急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL), diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL), 多発性骨髄腫 (multiple myeloma; MM) を挙げなければならないであろう。すなわち, CML においてはその病因に深くかかわっているチロシンキナーゼに対する阻害薬により, 本症に対する細胞遺伝学的有効率は飛躍的に向上し, 長期的な予後の改善も期待され, 同種造血幹細胞移植の適応についての議論にも影響を与えている。APL においては特有な染色体転座によって生じた融合遺伝子を標的とした薬剤である全トランス型レチノイン酸とアンスラサイクリン系抗白血病薬を中心とした化学療法との併用によりその治療成績が著しく向上している。DLBCL に関しては長らく CHOP 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone) が標準的治療であるとされてきたが, B 細胞リンパ腫の 95% 以上に発現している CD20 に対するマウス/ヒトキメラ抗体である rituximab を CHOP 療法と併用することにより完全寛解率, 無再発生存率, 生存率で CHOP 療法単独よりも優れていることが判明している。MM については近年, 自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の導入, 加えて特異な作用機序を示すサリドマイドやプロテアゾーム阻害薬の登場により新たな局面を迎えている。

Key words: hematological malignancy, chemotherapy, chronic myelogenous leukemia, diffuse large B-cell lymphoma

造血器悪性腫瘍は白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, およびそれらの類縁疾患に大別され, 白血病, 悪性リンパ腫についてはさらに細分類されることになる。そして, そのそれぞれの病型に対して薬物療法による治療成績を向上させるための努力がなされているわけであるが, 特にその治療に大きな変貌を来したり, あるいは飛躍的に治療成績が向上したり, その標準的治療法に新しい展開がみられている疾患としては慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia; CML), 急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), ならびに多発性骨髄腫 (multiple myeloma; MM) が挙げられると思われる。すなわち, CML においては本症の発症にかかわっているチロシンキナーゼに対する阻害薬の登場によって¹⁾, 同種造血幹細胞移植の適応を含めてその治療戦略が再検討されるに至っている。APL に関しては本症に特有な染色体異常によって生じた融合遺伝子を標的とした全トランス型レチノイン酸による分化誘導療法とアンスラサイクリン系抗白血病薬を中心とした従来の化学療法薬との併用により完全寛解 (complete remission; CR) 率はいずれの試験でも 90% 以上であり, 無再発生存

(relapse free survival; RFS) 率も 75~90% に及んでおり, 飛躍的な治療成績の向上が認められている^{2,3)}。また, DLBCL については長らくその標準的治療法は CHOP 療法 (cyclophosphamide (CPM), adriamycin (ADM), vincristine (VCR), prednisolone (PDN))⁴⁾ であるとされてきたが, B 細胞リンパ腫の 95% 以上に発現している CD20 に対するマウス/ヒトキメラ抗体である rituximab を CHOP 療法と併用することにより, CHOP 療法単独による治療よりも CR 率, RFS 率, 生存率が有意に優れていることが判明している^{5,6)}。MM に関しては近年, 自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法により CR 率の向上が認められ^{7,8)}, また特異な作用機序を示すサリドマイド⁹⁾ やプロテアゾーム阻害薬¹⁰⁾ などの登場により新たな展開がみられている。

本稿においては紙面の都合もあり, CML および DLBCL についての近年の動きについてその歴史的背景を含めて概要を記述することとする。

I. 慢性骨髄性白血病

Imatinib mesylate (IM) の登場によってもたらされた CML の治療における急激な変貌は, 本症の発症機構の解

*東京都大田区大森西 6-11-1

Table 1. IFN vs BUS or HU

| 1) Italian Cooperative Study Group on CML ¹¹⁾ | | | | |
|--|-----------|-----------------|---------------|----------------|
| | no of pts | %MCyR | med TTP (mos) | med surv (mos) |
| IFN | 218 | 30 | > 72 | 72 |
| BUS, HU | 104 | 5 | 45 | 52 |
| 2) German CML Study Group ¹²⁾ | | | | |
| | no of pts | %CyR | %CP at 5 yrs | med surv (yrs) |
| IFN | 133 | 17.9 (15/84) * | 59% | 5.5 |
| BUS | 186 | 3.6 (4/113) ** | 32% | 3.8 |
| HU | 194 | 4.4 (6/122) *** | 44% | 4.7 |
| *: CCyR (6), **: CCyR (0), ***: CCyR (1) | | | | |
| 3) Ohnishi K, et al. (Japan) ¹³⁾ | | | | |
| | no of pts | %MCyR (%CCyR) | %CP at 5-yrs | %5-yr surv |
| IFN | 80 | 16.3 (8.8) | 41 | 64 |
| BUS | 79 | 5.0 (2.5) | 29 | 32 |

IFN; interferon- α , BUS; busulfan, HU; hydroxyurea,
MCyR; major cytogenetic response, CCyR; complete cytogenetic response,
TTP; time to progression, CP; chronic phase

Table 2. IFN + ara-C vs IFN alone¹⁴⁾

Induction: IFN (5 MU/d) + HU (all pts.)
IFN + ara-C: IFN + ara-C (20 mg/m²/d. 10 d./m)

| | no of pts | %CHR | %MCyR | %3-yr Surv |
|-------------|-----------|------|-------|------------|
| IFN + ara-C | 360 | 66 | 41 | 85.7 |
| IFN | 361 | 55 | 24 | 79.1 |

IFN; interferon- α , ara-C; cytosine arabinoside,
HU; hydroxyurea, d; days, m; month,
CHR; complete hematological response,
MCyR; major cytogenetic response

明と密接に関連しているといつてよい。すなわち 1960 年に Nowell によって本症に特有な染色体異常が発見されたことから始まり(当時は 21 番染色体の異常とされ, Philadelphia¹ (Ph¹) 染色体と命名されたが, 現在は Ph 染色体と呼称される), その後 1973 年に Rowley によってこの染色体異常は 9 番と 22 番染色体の相互転座 (t (9; 22) (q34; q11)) であることが確認され, 1980 年代に入ってこの相互転座によって生じた BCR/ABL hybrid gene の転写, 翻訳による fusion protein が活性型のチロシンキナーゼであり, この酵素によって細胞増殖が促進されることが本症の発症に密接にかかわっていることが判明したことである。

CML に対する治療は 1800 年代の砒素剤による治療に始まり, 現在の IM に至るまでに放射線療法 (脾照射), busulfan (BUS), hydroxyurea (HU), インターフェロン- α (IFN- α) による薬物療法, 脾摘など多くのことが試みられたが, 1968 年より Thomas によって開始された骨髓移植を除いて, 薬剤として本格的に break through したと思われるのは IFN- α の導入であるといえる。すな

Table 3. Phase I Study of Imatinib Mesylate¹⁾

| 1) Hematological Response | | | |
|---------------------------|-----------|------------------|---------------|
| Dose (mg/d) | no of pts | no of resp (%) | no of CHR (%) |
| 25, 50 | 6 | 2 (33) | 0 |
| 85 | 4 | 2 (50) | 1 (25) |
| 140 | 3 | 3 (100) | 1 (33) |
| 200, 250 | 16 | 16 (100) | 9 (56) |
| 300-1,000 | 54 | 54 (100) | 53 (98) |
| Total | 83 | 77 (93) | 64 (77) |
| 2) Cytogenetic Response | | | |
| Dose (mg/d) | no of pts | CCyR or MCyR (%) | Minor CyR (%) |
| 300-500 | 13 | 5 (58) | 2 (15) |
| 400 | 6 | 3 (50) | 2 (83) |
| 500 | 6 | 1 (17) | 1 (17) |
| 600 | 8 | 4 (50) | 4 (50) |
| 750 | 6 | 2 (33) | 0 (0) |
| 800 | 8 | 1 (12) | 2 (25) |
| 1,000 | 7 | 1 (14) | 1 (14) |
| Total | 54 | 17 (31) * | 12 (22) |

*: CCyR (7),
CCyR; complete cytogenetic response,
MCyR; major cytogenetic response

わち, 本薬剤によって血液学的寛解効果のみでなく, 細胞遺伝学的効果も得られる症例があることが確認されたことは画期的なことであった。そして, 本薬剤とそれまでの標準的薬物療法であった BUS あるいは HU との比較試験が施行されている。Table 1 に代表的なイタリア, ドイツ, および本邦の比較試験の結果を示したが, いずれも細胞遺伝学的効果, および生存期間で IFN- α による成績が優ることが確認されている (ただし, ドイツの試

Table 4. Phase II Study of Imatinib Mesylate¹⁵⁾

| Cytogenetic and Hematologic Response (n = 454) | |
|---|---------------|
| Response | no of pts (%) |
| Cytogenetic response | |
| Major | 272 (60) |
| Complete | 188 (41) |
| Partial | 84 (19) |
| Minor | 21 (5) |
| Minimal | 50 (11) |
| Complete Hematologic R | 430 (94) |

験では HU との間では生存期間に有意差は認められていないが、本邦の試験では慢性期の期間については有意差は認められていない¹¹⁻¹³⁾。その後、フランスのグループにより本薬剤単独と本薬剤と低用量の cytosine arabinoside (ara-C) の併用療法との比較試験が施行され、Table 2 に示すごとく、血液学的 CR 率、細胞遺伝学的有効率、生存率のいずれにおいても IFN- α と ara-C との併用群が優れていることが確認されている¹⁴⁾。以来、本併用療法が CML に対する最強の治療であると認識されることとなった。その後、近年本症の治療に急激な変貌を来すことになった IM が導入された。前述の BCR-ABL チロシンキナーゼは自己リン酸化することによってその作用を発揮するが IM は本酵素の ATP 結合部位に競合して結合することによって本酵素の作用を阻害するとされている。本薬剤の第 I 相試験は CML の慢性期で IFN- α による治療が施行され 3 カ月以内に血液学的 CR が得られていない症例、1 年以内に細胞遺伝学的効果が認められていない症例、また IFN- α が有効であったが血液学的あるいは細胞遺伝学的再発を来した症例、あるいは IFN- α に不耐容の症例を対象として施行され、投与量は 25 mg/日から 1,000 mg/日まで及んでいるが最大耐容量は同定されていない。血液学的効果は Table 3 の 1) に示すごとく 50 mg/日より有効例がみられ、300 mg/日以上では 98% に血液学的 CR が得られており、細胞遺伝学的効果は Table 3 の 2) に示すごとく 300 mg/日以上から major cytogenetic response (MCyR: Ph 染色体が 35% 以下) がみられ、全体では 31% に MCyR が得られ、うち 7% は complete cytogenetic response (CCyR: Ph 染色体が 0%) であった¹⁾。続いて第 II 相試験が施行された。対象症例は第 I 相試験と同様で、投与量は 400 mg/日で開始し、3 カ月以内に血液学的 CR が得られない場合は 800 mg/日までの増量が認められている。結果は Table 4 に示すごとく、60% に MCyR が認められ、うち 41% では CCyR が得られており、血液学的 CR は 94% に認められた¹⁵⁾。以上の好成績から、前述のそれまで最強とされていた IFN- α と ara-C の併用療法との大規模な無作為比較試験が施行された (International Randomized Interferon versus STI571 Study: IRIS)。結果は Table 5 に示

すごとく、血液学的 CR 率、MCyR 率、CCyR 率、忍容性のいずれにおいても IM が有意に優っていた¹⁶⁾。なお、本試験の経過観察において、両群で 12 カ月以内に CCyR が得られた症例のうち BCR-ABL gene の転写レベルが定量 PCR で 3 log 以上の減少がみられた症例の 30 カ月での progression free survival 率は 100% であったのに対して、その減少が 3 log 以下の症例では 93% であり、分子レベルでの効果の重要性が示唆されている¹⁷⁾。また、本薬剤の長期成績は未だ判明していないわけであるが、IFN- α については幾つかの報告があり、例えば Kantarjian らによる報告では IFN- α によって CCyR を得た症例の 80 カ月での生存率は 90% を超えている¹⁸⁾。したがって、IFN- α の成績を参考にすると IM によってもかなり良好な長期予後が期待されることになる。一方、同種造血幹細胞移植は現在、唯一の治療が期待できる治療法であることが確認され、長期予後も判明している。ただし、治療関連死が 10~20% あり、本邦の成績では 40 歳未満の症例に限っても HLA 一致のドナーからの移植で 5 年生存率は 70~80%、分子的に適合した非血縁ドナーからの移植では 5 年生存率は 60~70% とされている^{19,20)}。以上より、CML の慢性期の治療選択が問題となってきたが、現在のところ、適合ドナーを有する症例でもまず、IM による効果をみてから移植の施行を検討すべきであろうとする意見が強いといえる。そしてその目安としては IM 投与後 1 年以内に MCyR (あるいは CCyR) が得られない場合は移植を考慮したほうがよいのではないかとされている。ただし現在、同種造血幹細胞移植についてもその関連死を減少させるべく研究が続けられており、IM による長期成績が明白となるまではその治療戦略についてはさまざまな議論が展開されることになろう。

II. Diffuse Large B-cell Lymphoma

非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma; NHL) は多くの病型に分類されるが、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) はその発症頻度が最も高い。また本症を中心としたいわゆる aggressive NHL は化学療法に対する感受性が高く、化学療法による治療が期待される群であることから精力的に化学療法に関する研究が施行されてきたといつてよい。特に 1980 年代以降、進行期の aggressive NHL に対する化学療法は薬剤耐性の克服を目的としてより多くの種類の薬剤をより早期から投入したり、dose intensity (DI) の概念に基き単位期間内の薬剤の投与量を増量する努力が続けられてきた。そして 1976 年に報告された CHOP 療法⁴⁾がこの群における第 1 世代の化学療法として以後に開発された第 2 世代、第 3 世代の化学療法との比較の対象となってきた。CHOP 療法の問題点としては 3 週間隔の治療であるために休薬中に腫瘍の再増大を来す症例があること、および 10~20% の症例に中枢神経系の再発を来すことなどが挙げ

Table 5. Imatinib Mesylate vs IFN + ara-C¹⁶⁾

| | IM | IFN + ara-C |
|--|------|-------------|
| IM (400 mg/d. → 800 mg/d.) | | |
| IFN + ara-C (→ 5 MU/m ² /d. + 20 mg/m ² × 10d/m. (→ 40 mg/m ² × 15 d./m)) | | |
| %Complete HR | 95.3 | 55.3 |
| %Major CGR | 85.2 | 22.1 |
| %Complete CGR | 73.5 | 8.5 |
| %Intorelance | 0.7 | 23 |
| %PD | 1.5 | 7 |

IFN; interferon- α , ara-C; cytosine arabinoside, IM; imatinib mesylate, HR; hematologic response, CGR; cytogenetic response, d; days, m; month

Table 6. Combination Phase II Study for aggressive NHL

| | 1st. Generation | 2nd. | 3rd. |
|-------------|--------------------|--|---|
| | CHOP ⁴⁾ | M-BACOD ²³⁾ m-BACOD ²⁴⁾ ProMACE-MOPP ²¹⁾ COP-BLAM ²²⁾ | COP-BLAM (III) ²⁷⁾ ProMACE-CytaBOM ²⁵⁾ MACOP-B ²⁶⁾ |
| %CR | 40-60 | 69-74 | 83-84 |
| %Long Surv. | 30-50 | 55-65 | 70-76 |

NHL; non-Hodgkin's lymphoma, CR; complete remission, Surv.; survival

Table 7. Randomized Study by SWOG/ECOG (889 pts.)²⁹⁾

| | %CR | %RFS (3 yrs.) | %Surv. (3 yrs.) | %G4,5 Tox. |
|-----------------|-----|---------------|-----------------|------------|
| CHOP | 44 | 41 | 56 | 1 |
| M-BACOD | 48 | 46 | 52 | 5 |
| ProMACE-CytaBOM | 56 | 46 | 50 | 3 |
| MACOP-B | 52 | 41 | 50 | 6 |

CR; complete remission, RFS; relapse free survival, G; grade, Tox.; toxicity

Table 8. CHOP vs R-CHOP for DLBCL

| 1) Elderly Patients (60-80 yr.) ⁵⁾ | | | | | |
|---|-----------|---------|-----------|----------|-----|
| | no of pts | %EFS | %PFS | %DFS | %OS |
| R-CHOP | 202 | 47 | 54 | 66 | 58 |
| CHOP | 197 | 28 | 36 | 45 | 45 |
| 2) Young Patients (18-60 yr.) ⁶⁾ | | | | | |
| | no of pts | %CR/CRu | %2-yr TTF | %2-yr OS | |
| CHOP like-R | 413 | 86 | 80 | 95 | |
| CHOP like | 410 | 68 | 61 | 86 | |

R; rituximab, DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma, EFS; event free survival, DFS; disease free survival, OS; overall survival, CR; complete remission, CRu; unconfirmed/uncertain CR, TTF; time to treatment failure

られていた。そこで第2世代といわれる化学療法では使用薬剤を6~7種類に増やし、交叉耐性がないことが期待される2種類のregimenを組み込んだり(ProMACE-MOPP(methotrexate(MTX), ADM, CPM, etoposide(ETP), mechloethamine, VCR, procarbazine(PCZ), PDN))²¹⁾、休業中の腫瘍の再増大を防ぐ目的で14日目に骨髄毒性のないbleomycin(BLM)を投与したり(COP-BLAM(CPM, VCR, PDN, BLM, ADM, PCZ))²²⁾、

MTXを投与してleucovorin rescueを行うという工夫がみられ(M-BACOD(MTX, BLM, CPM, VCR, dexamethasome)²³⁾, m-BACOD²⁴⁾, ProMACE-MOPP²¹⁾), さらに、中枢神経系の再発を防ぐ目的で脳血液関門を越えるとされているPCZを組み入れたり、MTXの大量療法を施行するという試みがなされている(M-BACOD²³⁾, ProMACE-MOPP²¹⁾, COP-BLAM²²⁾)。また、第3世代といわれている化学療法では交叉耐性がないと

思われる薬剤を治療初期から組み込んだり (ProMACE-CytaBOM (CPM, ADM, ETP, cytarabine, BLM, VCR, MTX)²⁵⁾, MACOP-B, (MTX, ADM, CPM, VCR, PDN, BLM)²⁶⁾, ADM, VCRのDIを高めたり (MACOP-B²⁶⁾), 時間依存性の薬剤の投与法を持続点滴投与にする工夫がなされている (COP-BLAM (III)²⁷⁾。以上の第2, 第3世代の combination phase II study による結果では Table 6 に示すごとく, CR 率, disease free survival (DFS) 率とも CHOP 療法よりも良好な成績を示している。これらの結果から各世代間の無作為比較試験がいくつか施行されたが, 明確に CHOP 療法よりも有意に優れていることは証明されえなかった。そして, SWOG, ECOG による第1世代 (CHOP⁴⁾), 第2世代 (M-BACOD²³⁾), 第3世代 (ProMACE-CytaBOM²⁵⁾, MACOP-B²⁶⁾)の大規模な無作為比較試験が施行された。結果は Table 7 に示すごとく, CR 率, DFS 率, 生存率で第1, 2, 3 世代間に有意差は認められず, grade 4, 5 の毒性は CHOP⁴⁾, ProMACE-CytaBOM²⁵⁾ に比較して M-BACOD²³⁾, MACOP-B²⁶⁾ で有意に高率に認められた²⁸⁾。以後長らく, この群の NHL における標準的な化学療法は CHOP 療法であるとされてきた。しかし近年, B 細胞リンパ腫の 95% 以上に発現している CD20 に対するマウス由来の抗 CD20 抗体の変領域とヒト由来の恒常領域とを融合したキメラ抗体である rituximab が開発されたことにより新しい展開をみせている。CD20 は pre-B 細胞から成熟 B 細胞には発現しているが, 幹細胞, 形質細胞では発現せず, また細胞表面から脱落せず, 抗体と結合することによって細胞内に移動しないという性質をもっていることから, その抗体による治療効果が期待されていた。本薬剤の DLBCL に関する phase III study としてはまずフランスのグループにより 60 歳以上の高齢者の DLBCL を対象として CHOP 療法と CHOP 療法に rituximab を加えた R-CHOP 療法との無作為比較試験が施行され, 結果は Table 8 の 1) に示すごとく, CR 率, progression-free survival 率, DFS 率, 生存率のいずれでも R-CHOP 療法が有意に優れていることが確認されている⁵⁾。続いて 18 カ国による International Trial で若年者でも low-risk 群 (international prognostic index²⁹⁾: 0, 1, stage: II~IV, および stage I で bulky 病変を有する症例) に限ってはあながち, CHOP-like 療法のみと CHOP 療法に rituximab を加えた CHOP-like-R 療法群との無作為比較試験が施行され, 結果は Table 8 の 2) に示すごとく CR 率, time to progression 率, 生存率で CHOP-like-R 療法群が有意に優れていることが報告されている⁶⁾。以上より, 現在は DLBCL では CHOP 療法に代わり, R-CHOP 療法が標準的治療となったといえるであろう。

以上, 造血器悪性腫瘍の化学療法の現況を中心に論じたが, CML や APL における治療成績の飛躍的な向上は

その発症機構を解明し, その異常を標的とする治療法の開発がいかに重要であるかを物語っていると見える。

文 献

- 1) Druker B J, Tarpatz M, Resta D J, et al: Efficacy and safety of a specific inhibition of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344: 1031~1037, 2001
- 2) Sanz M A, Martin G, Gonzalez M, et al: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline chemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 103: 1237~1243, 2004
- 3) Bourgeois E, Chevert S, Sanz M, et al: Long term follow up of APL treated with ATRA and chemotherapy (CT) including incidence of late relapse and overall toxicity. *Blood* 102: 140a, 2003
- 4) McKelvey E M, Gottlieb J A, Wilson H E, et al: Hydroxyldaunomycin (adriamycin) combination therapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38: 1484~1493, 1976
- 5) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 235~242, 2002
- 6) Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D, et al: First analysis of the completed Mabthera International (MhT) Trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable subgroup with IPI = 0 and no bulky disease. *Blood* 104: abstract #157, 2004
- 7) Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, et al: A randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 336: 91~97, 1996
- 8) Child J A, Morgan G J, Davis F E, et al: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348: 1875~1883, 2003
- 9) Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341: 1565~1571, 1999
- 10) Orłowski R Z, Stinchcombe T E, Michell B S, et al: Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 20: 4420~4427, 2002
- 11) The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 330: 820~825, 1994
- 12) Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al: Randomized comparison of interferon- α with busulfan and hydroxyurea in chronic myeloid leukemia. *Blood* 84: 4064~4077, 1994
- 13) Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, et al: A randomized trial comparing interferon- α with busulfan for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 86: 906~916, 1995

- 14) Gulhot F, Chastang C, Michallet M, et al: Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 337: 223~229, 1997
- 15) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 346: 645~652, 2002
- 16) O'Brien S G, Guilhot F, Larson R, et al: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348: 994~1004, 2003
- 17) Hughes T P, Kaeda J, Branford S, et al: Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 349: 1423~1432, 2003
- 18) Kantarjian H M, Smith T L, O'Brien S, et al: Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon- α therapy. *Ann Intern Med* 122: 254~261, 1995
- 19) 日本造血細胞移植学会:平成13年度全国調査報告書, 2001
- 20) 骨髄移植推進財団:日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の成績報告書, 2002
- 21) Fisher R I, DeVita V T, Hubbard S M, et al: Diffuse aggressive lymphomas: increased survival after alternating flexible sequences of ProMACE and MOPP chemotherapy. *Ann Intern Med* 98: 304~309, 1983
- 22) Laurence J, Coleman M, Allen S L, et al: Combination chemotherapy of advanced diffuse histiocytic lymphoma with the six drug COP-BLAM regimen. *Ann Intern Med* 97: 190~195, 1982
- 23) Skarin A T, Canellos G P, Rosenthal D S, et al: Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). *J Clin Oncol* 1: 91~97, 1983
- 24) Dana B W, Dahlberg S, Miller T P, et al: m-BACOD treatment for intermediate- and high-grade malignant lymphomas: a Southwest Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 8: 1155~1162, 1990
- 25) Longo D L, DeVita V T, Duffey P L, et al: Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 9: 25~38, 1991
- 26) Klimo P, Conors J M: MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Ann Intern Med* 102: 596~602, 1991
- 27) Boyd D B, Coleman M, Panish S W, et al: COP-BLAM III: infusional combination chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 6: 425~433, 1988
- 28) Fisher R I, Gynor E R, Dahlberg 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: 1002~1006, 1993
- 29) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329: 987~994, 1993

Recent development of chemotherapy for hematological malignancies

Yasunobu Kuraishi and Kazuhiko Natori

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,
Toho University School of Medicine, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

Hematological malignancies are presently classified into leukemia, malignant lymphoma and multiple myeloma, and leukemia or malignant lymphoma are furtherly subtyped. Among recent development of treatment strategies against these diseases, treatments for chronic myelogenous leukemia (CML), acute promyelocytic leukemia (APL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) or multiple myeloma (MM) need to be highlighted. In the treatment of CML, use of inhibitor for tyrosine kinase, which deeply relates the cause of disease, drastically improved the response rate including genetic alterations and long-term survival, even potentially affecting the indication of allogeneic stem cell transplantation for CML. In APL, strong impact in therapeutic outcome have been achieved by the combination with all-trans retinoic acid, the agent targeting fusion-gene caused by specific chromosome translocation of the disease and anthracycline. In DLBCL, CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisolone) had been long evaluated as the standard therapy for DLBCL. However, when CHOP is combined with rituximab, a human/mouse chimera antibodies against human CD20 which is expressed more than 95% of human B-cell lymphoma, have shown statically superior therapeutic effects to CHOP alone in CR rate, disease-free survival rate and survival rate. As for MM, in addition to high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, recent development in use of thalidomide or proteasome inhibitor, each possesses the novel actions of mechanisms, had brought this field to a new era.