

特集：ここまできた低侵襲性がん治療の進歩 Part2

急性骨髄性白血病に対する非侵襲性治療

Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia

今井 洋介 五十嵐 夏恵 廣瀬 貴之
石黒 卓朗 張 高明

Yousuke IMAI, Natsue IGARASHI, Takayuki HIROSE

Takuro IISHIGURO and Takaaki CHOU

はじめに

急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia:AML) とは、幼弱な骨髄系細胞の分化・成熟能が障害され、骨髄の中で、一様の細胞がどんどん自律的に増殖をきたす血液腫瘍である。骨髄が白血病細胞で充満してしまった結果、正常な造血能は著しく障害され、白血球減少、貧血、血小板減少に伴う様々な症状を呈する。適切な治療がなされない場合は、感染症や出血によって、短期間に死に至る重篤な疾患である。

初発AMLに対する基本的な治療戦略は、治癒を目指した強力な化学療法である。しかし、殺細胞性抗がん剤による強力な化学療法は、強い臓器毒性や合併症をともなう。対象患者の年齢、臓器機能、全身状態などを十分に検証し、治療適応を慎重かつ厳密に判断する必要がある¹⁾。

AMLに対する化学療法は、寛解導入療法と、完全寛解が得られた後に行う寛解後療法からなる。初発時に、核型異常および遺伝子異常により予後分類を行うことが可能である。化学療法のみでは良好な長期予後を得られない症例に対しては、第一寛解期での同種造血幹細胞移植が適応になる。最初に行った寛解導入療法が無効であった例や、完全寛解 (complete remission:CR) に達したものの、その後再発をきたした症例は、再発・難治例として救済療法を要する。再発、難治例においては化学療法のみでの治癒は期待しがたいため、可能な症例では同種造血幹細胞移植の適応となる。

高齢者AMLでは、代謝機能の低下、主要臓器機能の低下により、若年成人と同等の強力な多剤併用化学療法を実施することは困難である。全身状態や臓器機能が十分に保たれている場合には化学療法の適応となるが、一般的に高齢者AMLに対する化学

療法は治療関連合併症の頻度・程度が高く、強力な化学療法の適応は慎重に判断しなければならない。

I. 高齢者のAML

急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) は若年者に比し高齢者に多い疾患であり、その発症年齢中央値は65~67歳と言われる。ここでいう高齢者の定義は、1960年代に米国で発表されたNeugartenによる老年期の区分による。65~74歳を前期高齢者。75~89歳を後期高齢者。90歳以上を超高齢者とする。1989年、ドイツにおいて、鉄血宰相ビスマルクが、世界で初めて年金制度を制定する際に、人口の10%にあたる65歳以上の国民を受給対象にしたことから、高齢者とは65歳以上を指すようになったとも言われる。

高齢者AMLに対する研究は多いが、いずれも生命予後は不良である。海外で行われた大規模臨床試験では、その対象はいずれも前期高齢者もしくは56歳以上、と比較的若年であるにもかかわらず、生存中央値は6~9か月であった。2年生存率は11~22%。5年生存率は8~12%に過ぎなかった^{2) 3) 4) 5) 6)}。このように、高齢者AMLの予後が不良である理由として、その身体機能、認知機能の低下とともに、生物学的な特徴があげられる。具体的には、高齢になればなるほど、予後不良な染色体の発現頻度が増え (図1)⁷⁾、骨髄異形成症候群のような先行する血液疾患を持つ割合が増え⁸⁾、さらには細胞内に入った抗がん剤を細胞外にくみだす作用を有するMDR-1 (multidrug resistance phenotype) の発現率も増加する⁹⁾。

血液疾患以外の疾患を合併することも多くなる。合併している疾患の指標としてModified Charlson Comorbidity Index (mCCI, 表1) がある。mCCIスコアが高値を示すほど、完全寛解率と生存率が低下し、治療後早期死亡を増加させる¹⁰⁾。

標準的な治療が可能かどうかは、PSや合併症、さらには染色体分析の結果を参考に担当医師により判断される。高齢者AMLに対する標準的の化学療法は確立されていないが、治療可能と判断された症例に対しては、わが国では、非交差耐性のアントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用レジメンが実施されることが多い。最近では、予後不良の症例には寛解後療法として、骨髄非破壊の前処置による同種造血幹細胞移植も行われることがある。標準治療は困難だが、治療は可能と判断された症例には、低用量Ara-Cや新規薬剤による治療が行われる(図2)¹¹⁾。

II. 低用量Ara-C(シタラビン)療法について

高齢者AMLでは寛解導入療法による治療関連死の割合が高率であったため、低用量シタラビンのように治療強度を落とした寛解導入療法が導入された。その結果、治療関連死亡は減少したものの、寛解率

は低下し、生命予後の改善にはつながらなかった。

シタラビン少量療法の安全性を保持しつつ、抗腫瘍効果を増すために、様々な試みが行われている。その一つがCAG療法である。(表2) G-CSFは、そのレセプターを介しAML細胞を刺激し、細胞周期依存性薬剤に対する感受性を増強させることが実験的に証明されている。このプライミング効果を期待し、aclarubicinとAra-C少量療法にG-CSFを併用した。Yamadaらは、このCAG療法で再発AMLの83%に寛解を得たと報告している¹²⁾。

当科では、高齢、もしくは骨髄異形成症候群をベースにもち、強力な化学療法により骨髄不全に陥る危険性の危惧される症例に対し、寛解導入療法から標準的の化学療法への抵抗例や再発症例に対するサルベージ療法としてまで、幅広い症例に対しCAG療法を行っている。

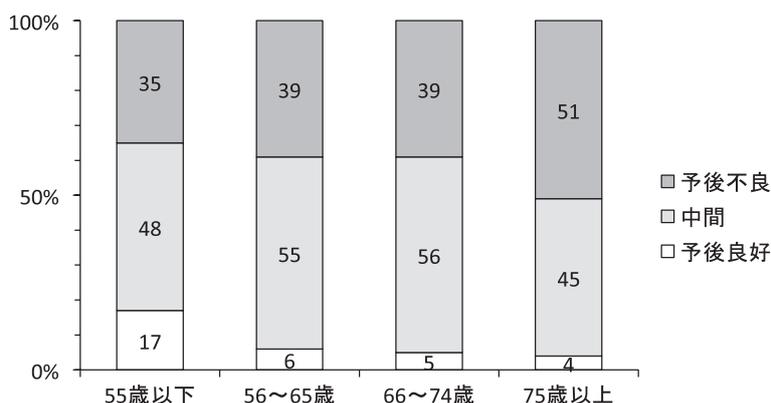


図1 年齢層別染色体異常の発症頻度

表1 Modified Charlson Comorbidity Index

comorbid condition	point
myocardial infarction	1
congestive heart failure	1
cerebrovascular disease	1
ulcer	1
hepatic disease (mild)	1
diabetes (mild or moderate)	1
pulmonary disease (moderate or severe)	1
connective tissue disease	1
diabetes (severe with end-organ damage)	2
renal disease (moderate or severe)	2
solid tumor (without metastases)	2
hepatic disease (moderate or severe)	3
solid tumor(with metastases)	6

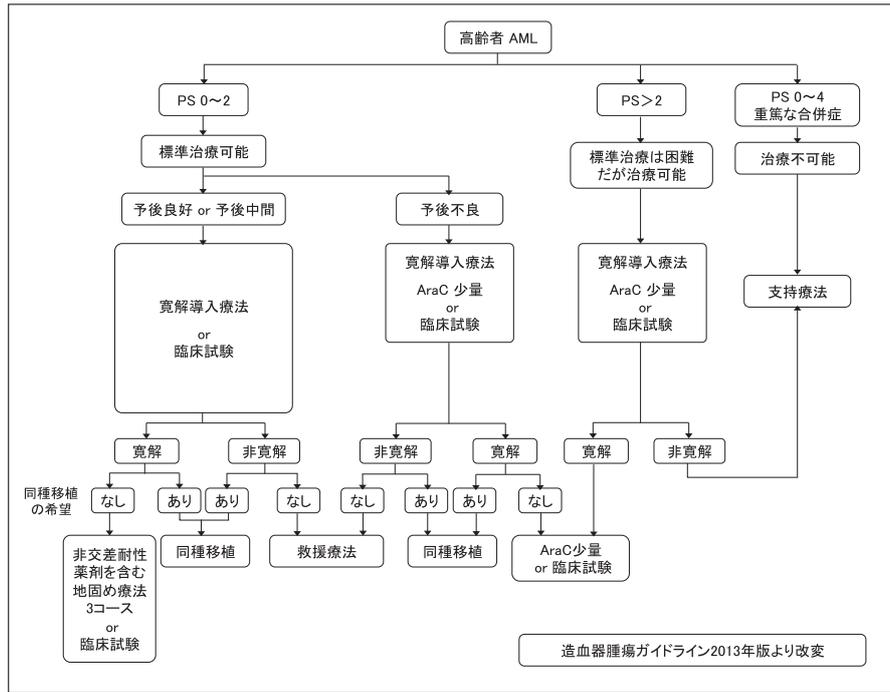


図2 高齢者 AMLへの治療アルゴリズム

表2 CAG療法

		Day													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ara-C	10mg/m ² sc	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
ACR	14mg/m ² iv	↓	↓	↓	↓										
G-CSF	200μg/m ² sc	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

G-CSFは、Ara-C初回投与直前から投与を開始し、Ara-C 最終回投与12時間前まで投与を継続する (Yamada K et al, 1995)

Ⅲ. スタラシド (cytarabine ocfosfate) について

スタラシドはAra-Cのプロドラッグの経口剤で、その作用機序はAra-Cと同様に細胞内でAra-CTPとなり、DNA合成を阻害する。特徴は肝臓で代謝され、中間代謝物のC-C3PCAが肝臓に長くとどまり徐々にAra-Cに変換されることから、血中Ara-C濃度の持続性が認められることである。1992年に、急性非リンパ性白血病および骨髄異形成症候群 (MDS) に対し承認されている。第一相試験の結果、主な副作用は骨髄抑制と消化器症状。5日間連続投与の用量制限毒性は血小板毒性で、最大耐量は700mg~900mg/dayと推定された。300~500mg/dayの血中濃度がAra-C少量療法に近いことから、第二相試験では100~300mg/dayを3週間以上投与して有効性が検討された。急性骨髄性白血病58例ではcomplete

response (CR) 2例, partial response (PR) 10例で寛解率は20.7%であった。有効例は、100mg/day以上で認められ、CRは300mg/day, 450mg/dayで認められた。(表3) 前治療の有無別の奏効率は有8.6%,無39.1%であった。寛解までに要した日数は、急性白血病49.2日, MDS57.0日であり、寛解期間は33.4日と113.2日であった。慢性骨髄性白血病では奏効率63.2%, 真性多血症では81.8%, 本態性血小板血症では50%であった。副作用は、悪心、嘔吐19.0%, 食欲不振35.0%, 下痢8.6%などの消化器症状で、他に、肝機能障害があった。

本剤は、Ara-C濃度が低濃度で維持される経口剤であるという特徴から、非定型性白血病や、高齢者白血病およびhigh riskのMDSに治療に有用と考えられる。スタラシドの多剤との併用については、スタラシド200mg/day, etoposide25mg/dayの14日間連続投与が試みられ、MDS,MDS/AML6例中2例CR, 3

例PRという成績が報告されており、その有用性が示唆されている¹³⁾。

IV. 当科におけるスタラシド内服治療

スタラシド単独の内服治療は、血液毒性、非血液毒性ともに軽微で、AMLに対する治療の中で、最も低侵襲なものと考えられる。

平成21年4月1日より平成25年12月23日(月)までの当科におけるAML患者に対するスタラシド内服治療の使用状況と治療効果について報告する。

AMLに対して行われた一連の治療のうち、1コースでもスタラシドが用いられた症例の総数は40例(男性/女性:22/18)。年齢中央値は75歳。生存中央値は515日、2年生存率は約40%。5年生存率は約20%であった。(図3)

de novo (初発の) AML14例に対し、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome : MDS) を経たAMLは26例とほぼ2倍であった。それぞれに対するスタラシド単独内服治療の最大奏効率は、42.8% : 42.3%であった。(表4)

AMLへの治療として最初からスタラシドが選択されたのは9例(男性/女性:4/5)。年齢中央値は79歳。生存中央値は322日、2年生存率は約20%であった。(図4)

de novo AML6例に対し、MDSを経たAMLは3例であり、それぞれに対するスタラシド単独内服治療の最大奏効率は33% : 66%であった。(表5)

当科におけるスタラシド内服治療の適応となる症例は、十分なインフォームドコンセントの上スタラシド内服治療を希望された場合、もしくは他のいか

表3 スタラシドの造血器腫瘍に対する抗腫瘍効果

疾患名	症例数	CR率(%)	PR率(%)	奏効率(%)
急性白血病	58	3.4	17.2	20.7
AML	23	8.7	4.3	13
MDS/AML	17	0	29.4	29.4
MDS	45	4.4	24.4	28.9
RAEB	18	5.6	16.7	22.2
RAEB in T	23	4.3	30.4	34.8
CMML	4	0	25	25
CML	19	47.4	15.8	63.2
PV	11	36.4	15.8	52.2
ET	6	33.3	16.7	50

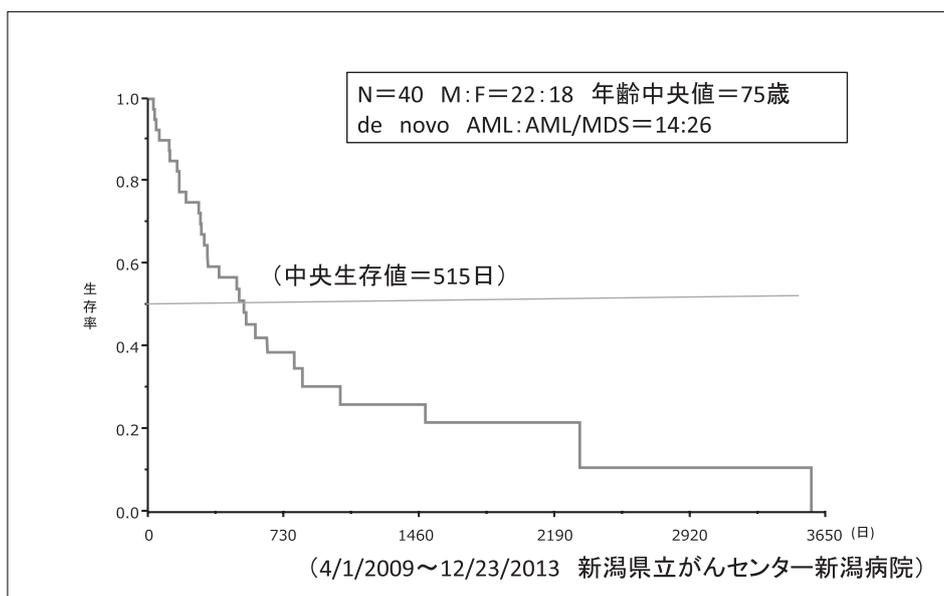


図3 当科においてスタラシドによる治療を受けたAML症例の生存曲線

表4 当科でのAMLに対するスタラシドの抗腫瘍効果

疾患名	症例数	CR率(%)	PR率(%)	奏効率(%)
AML	14	35.7	7.1	42.8
MDS/AML	26	30.8	11.5	42.3
総計	40	32.5	10	42.5

(4/1/2009~12/23/2013 新潟県立がんセンター新潟病院)

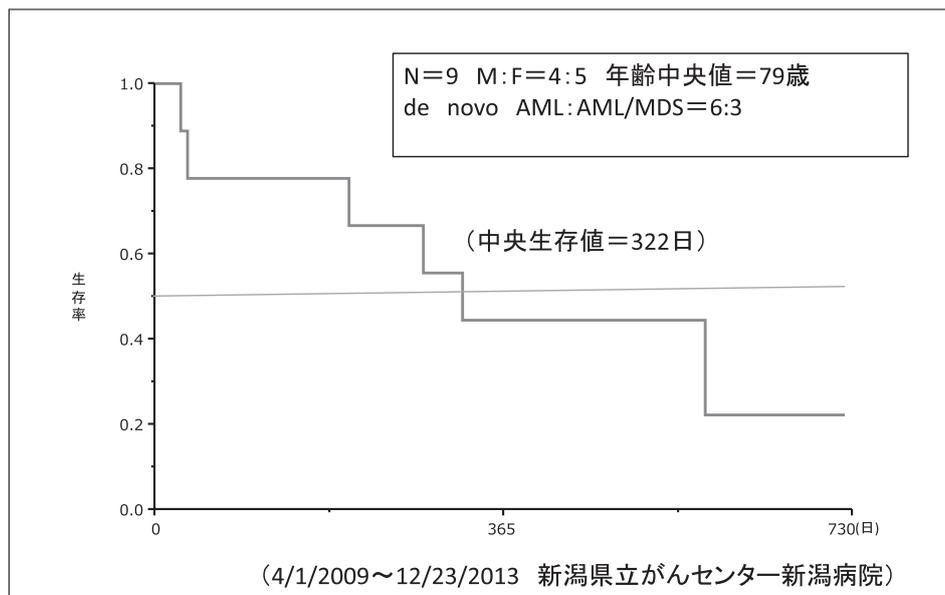


図4 当科において、初発時よりスタラシド単独療法を行った症例の生存曲線

表5 当科での初発AMLに対するスタラシドの抗腫瘍効果

疾患名	症例数	CR率(%)	PR率(%)	奏効率(%)
AML	6	33	0	33
MDS/AML	3	33	33	66
総計	9	33	11	44

(4/1/2009~12/23/2013 新潟県立がんセンター新潟病院)

なる治療も反応しない状況下で、スタラシド内服治療が最良の選択と考えられた場合である。

スタラシドの非血液毒性は極めて軽微であり、重篤な嘔気と下痢を発症し、投与を中止せざるを得なかったのは、91歳と66歳の2人の女性のみであった。

Ⅲ章で紹介しているスタラシドの第二相臨床試験では、300mg/day、450mg/day投与群でCRへの導入が認められている。100mg/dayの用量では強い血液毒性を認めず、長期にわたる持続投与が可能である

ものの、強烈的な細胞増殖を抑えられず、わずか1コースにて投与中止になる症例が多いその中でも、CRに導入され、なおかつ長期生存を果たしている症例を数例経験したので紹介する。

79歳のAML (M0) の男性で、アルツハイマー型認知症を有し、外来での治療を強く希望された症例、100mg/dayの用量での長期持続投与にてCRへ導入され、現在も良好な全身状態で外来通院を続けている。81歳のAML (M2)/MDSの男性、CAG療法、抗CD33

モノクローナル抗体療法に抵抗性であったが、スタラシド100mg/day長期内服にてCRに導入され、3年間近く外来通院していた。その間、遠方の孫に会うため度々旅行をするほどお元気であったが、重篤な呼吸器感染症にて永眠された。74歳のAML (M4) / MDSの女性は、100mg/day 14日間投与を4コース継続後、治療を中止しているが、再発をみていない。

54歳のAML/二次性MDSの男性は、極めて重篤な感染症を合併していたため、スタラシド内服で芽球の増殖を制御しつつ感染症の治療を行い、その間に同種骨髄移植のコーディネートを進め、感染症の制御後に同種骨髄移植を実施、現在良好な全身状態でCRを維持している。また、芽球の割合は減らすことができないものの、細胞数を制御することで外来通院が可能となり、家人と貴重な時間を共有できている症例が複数存在する。

ま と め

AMLの治療概念および、高齢者AMLの治療について概説し、AMLに対する最も低侵襲である治療としてスタラシド単独内服治療を、当院の成績を交え紹介した。

当院での治療を後方視的に解析した40症例の生存期間中央値は515日と、海外での大規模臨床試験のそれ(6~9か月)に比し良好であった。しかしながら、一例一例の軌跡を追うにつれ心に迫るのは、スタラシドの有用性よりも、一症例一症例に真摯に向き合い、患者、家族の意向を十分聞き出したうえで、可能な限り個を尊重した治療選択をする重要性であった。

特に身体機能、認知機能の低下しがちな高齢者であればあるほど、療養環境は大きくその予後に影響する。徒に強力な化学療法で病棟に縛り付けるのではなく、時には少量のスタラシド内服をしつつ個の最も望む療養環境に留まることが、人知を超える生体の自己治癒力を喚起する可能性もあるのではないだろうか。また、たとえ治癒は得られなくても、重篤な病を発症してから人生の終焉を迎えるまでの貴重な時間をどのように過ごすのか、病者と医療者が腹を割って相談できる時間は、他のいかなる企てに要する時間よりも大切なものであることを強調し、この拙文の締めとしたい。

参 考 文 献

- 1) NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2. 2012. [引用2014.1.8] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 2) Rowe JM, Neuberg D, FriedenberG W, et al.: A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: A trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 103(2):479-85. 2004.
- 3) Mayer RJ, Davis RB, Sciffer CA, et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med*. 331(14):896-903. 1994.
- 4) Goldstone A, Burnett A, Wheatley K, et al.: Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: The results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 98(5):1302-11. 2001.
- 5) Mori M, Ohta M, Myata A, et al.: Treatment of acute myeloid leukemia patients aged more than 75 years: Results of the E-AML-01 trial of the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group (JELLSG). *Leuk Lymphoma*. 47(10):2062-9. 2006.
- 6) Van der Holt B, Lowenberg B, Burnett AK, et al.: The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis. *Blood*. 106(8):2646-54. 2005.
- 7) Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al.: Age and Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 107(9):3481-5. 2006.
- 8) Godwin JE, Smith SE.: Acute myeloid leukemia in the older patient. *Crit Rev Oncol Hematol*. 48(Suppl):S17-26. 2003.
- 9) Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al.: Acute myeloid leukemia in the elderly: Assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. *A Southwest Oncology Group Study. Blood*. 89(9):3323-9. 1997.
- 10) Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, et al.: Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 109(7):1376-83. 2007.
- 11) 日本血液学会編: 急性骨髄性白血病 アルゴリズム: 造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版. Pp12-14. 金原出版. 2013.
- 12) Yamada K, Furusawa S, Saito K, et al.: Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and acclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia: A pilot study. *Leukemia* 9(1):10-14. 1995.
- 13) 大西一功: 造血器腫瘍. 癌と化学療法 26(3):295-300. 1999.