

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

成人難治性白血病としての高齢者白血病に対する治療法の確立  
研究分担者 伊藤 良和 東京医科大学医学部 准教授

研究要旨

高齢者の急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)は予後不良であり、治療成績の向上が急務である。生存率を改善するためには、寛解導入後の寛解期間を少しでも延長する工夫が必要である。実態の把握のために参加施設に対するアンケート調査を行い、文献的考察を加えた上で検討を行った。そして、化学療法の薬剤量を非高齢成人と同程度まで増量すること、DNA 脱メチル化薬による維持療法などが、上記結果を期待できる方法であると考えられた。

A. 研究目的

高齢者の急性骨髄性白血病(AML)に対する標準治療は確立していない。非高齢成人より減量した多剤併用化学療法を行うことが多いが、長期生存は10~25%程度である。

既報における高齢者(60歳以上)を対象とした多施設共同前向き研究では、既存治療薬の増量の検討、新規治療薬による地固め療法の検討、新規治療薬の初期治療効果の検討、gemtuzumab ozogamicin (GO)と化学療法の併用効果の検討、化学療法中の個別的な抗腫瘍薬増量の検証などが行われた。しかし、GO併用化学療法を除いて、既存の治療成績を上回る方法の開発には到っていない。GO併用化学療法に関する複数の研究では、その効果に対する見解が分かれており、慎重な対応が求められる。この現状を改善するために、高齢者治療のあり方について検討し、立案を行った。

B. 研究方法

我が国の非高齢成人(65歳未満)に対する試験として、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)のAML201試験がある。この試験では完全寛解率が79~80%、5年全生存率が56~58%であった。一方、65歳以上80歳未満を対象としたGML200試験では、完全寛解率が60~64%、4年全生存率は17~18%であった。

高齢者の問題点は低い生存率であるが、寛解後1年以内の再発がその原因と考えられる。したがって、寛解後の再発防止対策が高齢者治療の課題と言える。

そこで、再発に到る原因の検討を行った。推測されるのは、初期治療強度の減弱、治療強度上昇が有害事象増加を招き継続困難となること、再発防止策としての造血幹細胞移植(SCT)が標準的でないことなどが挙げられる。これらより、高齢者の治療成績改善には、初期治療の強度を一定レベルに保つこと、SCTに代わる再発防止対策の検討が必要である。

そこで、初期の治療強度の問題をさらに検討した。高齢者治療では、本邦では加齢に伴う薬物の忍容性低下を懸念して、非高齢成人より強度を減弱した化学療法を用いることが多く、GML200試験の治療強度も海外に比べ弱い。海外での標準量よりさらにdaunorubicinを増量しても65歳で高い生存率を得ることはできなかった。日本人の平均寿命は海外のそれより長いこと、GML200試験の成績はそれほど良好でないことなどを考慮すれば、本邦における薬剤量を増量し、非高齢成人に近い用量での治療がより深い寛解を得ることにつながる可能性がある。そこで、寛解導入時および地固め療法時の標準治療群の治療強度をGML200試験より増加することを立案した。

次に、薬剤の種類の違いについて検討した。GML200 試験では enocitabine (BHAC)を用いているが、非高齢成人では、Ara-C を用いることが標準となっている。高齢者における Ara-C の優越性は不明であるが、JALSG 参加施設を対象にアンケートを実施し実態を調査した。

次に、高齢者の再発防止対策についても検討した。AML に対し、通常の化学療法のみで治癒を目指すことには限界がある。非高齢成人では寛解後の同種 SCT により再発を防止し、生存率の改善につながっていると考えられる。高齢者に対する同種 SCT の是非については結論が得られていない。そこで、アンケート調査で同種 SCT の適用年齢上限についての各施設の考えを尋ねることとした。

SCT 以外の再発防止対策についても検討を行った。DNA 脱メチル化薬である azacitidine (AZA)は MDS に対する治療の報告が多いが、AML に対する報告も散見される。化学療法による寛解後の再発が多いことが問題であり、地固め療法後に AZA による維持療法を導入することで、再発を減らす、または遅らせることが期待できるかどうかを検討した。

倫理面への配慮として、研究対象者に対する説明を行い、同意を得ることは当然である。有効性、安全性の検討に加え健康保険診療としての適否も検討する必要がある。計画の段階で JALSG における独自のプロトコル審査を行う。現在は審査のプロセスが進行中である。また、各施設における倫理審査も実施前に必須とし、承認を得た上で所定の手続を行うこととする。

#### C. 研究結果

まず、初期の治療強度の問題について記す。海外の研究結果で 65 歳以上の高齢者に対する薬剤増量で生存率の改善はみられない。しかし、GML200 試験での薬剤用量は海外の標準量より少ない。JALSG 参加施設のアンケート調査では、寛解導入療法で約 35%、地固め療法で約 58%の施設で、非高齢成人に近い強度の化学療法が行われていた。したがって、海外に近い用量に設定した治療を計画す

ることがより深い寛解を得ることにつながる可能性がある」と結論づけた。

薬剤の種類の違いについて記す。アンケート調査では、Ara-C を使用している施設が BHAC を使用している施設より多かった(79% vs 12%)。高齢者における Ara-C の優越性は証明されているとは言えないが、使用実態を反映した治療計画が望ましく、登録推進につながると結論した。

次に高齢者の再発防止対策について記す。アンケート調査では、同種 SCT の適用年齢上限を 65 歳と考えている施設が約 61%と最多であった。したがって、SCT を含んだプロトコル作成は時期尚早と結論づけた。一方、AZA 治療は高齢者 AML に対する単剤の初期治療として十分な寛解率、生存率を得られていない。地固め療法後に維持療法として導入する試みが報告として散見されることから、再発を減らす、または遅らせることが期待される。したがって、AZA 維持療法を含んだ治療法を計画することは意義あるものと結論づけた。

#### D. 考察

前述のように、化学療法の増量と維持療法の工夫は、いずれも既存の化学療法の成績を上回る可能性があるが、どちらかの優劣はついていない。また、どちらか一方を試験治療群として、既存の化学療法との比較をする第 III 相試験を行うことも時期尚早と考えられた。以上のことから、これら 2 つの治療群によるランダム化第 II 相試験を立案することにより、将来の第 III 相試験における試験治療群決定に貢献できると思われた。

#### E. 結論

予後不良である高齢者 AML に対して、生存率を改善する治療法を開発するためには、複数の方法が考えられる。どの治療法が優れているかを明らかにするために、多くの疑問を一つずつ解決していくステップが必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

伊藤良和：高齢者急性骨髄性白血病治療

としての gemtuzumab ozogamicin 併用  
化学療法 臨床血液 (印刷中)

2. 学会発表

Ito Y: GO combined chemotherapy for  
elderly adults with AML (Symposium  
10: Elderly AML). 第 75 回日本血液学会  
学術集会 (札幌、2013/10/11-13) 臨床  
血液 2013; 54(9): 1030.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当事項はない。