

## 高齢者白血病の治療に関する研究

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

中 村 達

(平成6年2月23日受稿)

**Key words :** acute leukemia in the aged, antileukemic chemotherapy, aclarubicin

### 緒 言

成人急性白血病における治療成績の向上は著しく、完全寛解 (CR) 率の上昇、長期生存例あるいは治癒症例の輩出など、いまや急性白血病は治癒可能な疾患とされているが<sup>1-4)</sup>、その背景は抗白血病剤の開発と臨床応用、Skipper ら<sup>5)</sup>の“Total cell kill”の理念に基づいた薬剤投与スケジュールの検討、postremission early intensification の確立、さらに成分輸血、新抗菌剤、各種サイトカインの臨床応用など支持療法の進歩があることは言うまでもない<sup>6-8)</sup>。

さて、人口構成の高齢化が進む中で高齢者白血病の増加が注目され、その病態特異性の解析と同時に至適治療管理体系の確立が要求されている。すでに周知の如く、白血病化学療法は「宿主-薬剤-腫瘍」の相関において成立、評価されるものであり、より高い抗腫瘍効果の発現と副作用の軽減を目的とした抗白血病剤の開発あるいは多剤併用療法が検討されているが、特に

宿主予備能の低下した高齢者においては、より効果的薬剤の選択と至適投与方法の検討が要求されよう。このような中で anthracycline 系薬剤の一つである aclarubicin (ACR) (図1)は DNA 合成阻害に要するよりも低濃度で RNA 合成を阻害し、さらに分化誘導作用も有するといった特異性に加え<sup>9)10)</sup>、同じく anthracycline 系薬剤である daunorubicin (DNR), doxorubicin (DXR) に比し、低心毒性である点などから高

表1 対象症例

Case	Age	Sex	FAB	Previous Treatment
1. N.K.	72	Male	M5	(-)
2. J.T.	81	"	"	(-)
3. K.M.	71	"	"	(-)
4. W.K.	74	"	M4	(-)
5. K.O.	78	"	M5	(-)
6. H.K.*	75	"	M1	(-)
7. Y.T.*	71	"	"	(-)
8. S.N.	76	"	M2	(-)
9. S.S.	80	Female	M2	(-)
10. K.N.	76	Male	"	(-)
11. C.S.	78	"	M6	(-)
12. N.S.	75	"	M4	(-)
13. S.W.	72	Female	M1	(-)
14. K.I.	75	Male	M4	(-)
15. S.N.	74	Female	M5	(+)
16. T.H.	70	Male	M4	(-)
17. S.S.	79	"	M5	(-)
18. K.T.	84	"	M1	(-)
19. H.K.	80	"	M4	(-)
20. T.M.	74	Female	M1	(-)

\* : Hypoplastic Leukemia

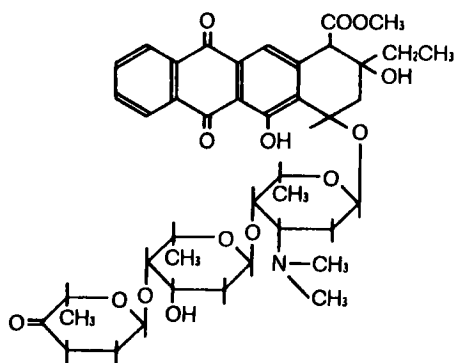


図1 Aclarubicin

表2 血液学的所見

Case No.	Peripheral Blood						Bone Marrow		
	RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	Hb (g/ $\mu\text{l}$ )	WBC (/ $\mu\text{l}$ )	Leukemic Cell (%)	Leukemic Cell ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	Thr ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	NCC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	Leukemic Cell (%)	Leukemic Cell ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )
1	201	7.1	43,100	53	22,843	3.5	61.5	48.4	29.8
2	215	6.6	52,200	39	20,358	49.5	103.4	34.4	35.6
3	173	6.8	94,200	7	6,594	34.4	44.0	90.0	39.6
4	248	8.1	1,300	25	325	2.8	27.4	48.4	13.3
5	240	7.7	59,000	72	42,480	12.0	94.0	85.6	80.5
6*	264	9.1	1,700	63	1,071	3.8	3.3	76.2	2.5
7*	372	10.5	6,800	8	544	4.6	4.5	30.0	1.4
8	230	7.7	3,600	20	720	1.5	36.0	46.2	16.6
9	216	6.7	179,000	98	175,420	8.6	58.5	96.6	56.7
10	414	13.8	4,000	24	960	12.4	12.6	79.2	9.7
11	142	4.5	14,000	55	7,700	4.0	40.0	90.4	36.2
12	186	6.4	1,900	0	0	15.0	14.0	31.0	4.3
13	130	5.3	1,300	4	52	2.2	5.4	66.6	3.6
14	142	5.9	52,500	63	33,075	5.2	38.0	54.6	20.7
15	386	13.0	82,600	84	69,384	51.1	15.8	83.8	13.2
16	229	8.7	4,900	62	3,038	5.6	17.0	87.8	11.6
17	106	3.7	111,100	61	67,771	11.9	50.0	91.4	45.7
18	250	8.2	5,800	82	4,756	7.0	28.2	90.0	25.4
19	194	7.5	11,800	50	5,900	1.3	5.6	63.4	3.6
20	259	7.9	8,900	78	6,942	1.8	38.9	58.4	22.7
	223	7.6	7,900	54	6,247	5.4	32.1	71.4	18.7

\* : Hypoplastic Leukemia

高齢者白血病の寛解導入剤として注目されるが、高齢者白血病における本剤単独療法についての体系的な検討はみられない。今回著者は、70歳以上の高齢者急性非リンパ性白血病(acute non-lymphocytic leukemia : ANLL)におけるACR単独療法の臨床効果を検討・評価し、高齢者ANLLの臨床管理体系確立への一助とせんとした。

### 対象と方法

#### 1. 対象症例

1981年から1992年3月までに岡山大学第二内科並びに関連病院にて入院加療を行った70歳以上のANLL 20例を対象とした。患者背景は表1に示す如くで、年齢分布は70-84歳(中央値: 76歳)、男女比は16:4である。French-American-British groupによる病型分類<sup>11)</sup>では未分化型急性骨髄芽球性白血病(M1) 5例、分化型急性骨髄芽球性白血病(M2) 3例、急性骨

表3 Aclarubicin 単独療法効果

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Total
No. of Patients	5 (2)	3	0	5	6	1	20 (2)
Complete Remission	1 (0)	0	0	3	4	0	8 (0)
%Complete Remission	20 (0)	0	0	60	66.7	0	40 (0)

( ) : Hypoplastic Leukemia

% Complete Remission of Typical ANLL : 8/18 cases, 44%

表4 寛解到達日数、寛解期間並びに生存期間

No.	Case	Total Dose of ACR (mg)	Days to CR (days)	CR Duration (month)	Survival (month)
1.	N.K.	100	28	11.3	15.6
3.	K.M.	220	24	2.0	8.5
4.	W.K.	200	35	7.5	11.0
5.	K.O.	400	97	1.3	6.6
12.	N.S.	140	26	11.0	13.0
13.	S.W.	200	38	7.1	12.5
15.	S.N.	200	19	5.6	9.6
19.	H.K.	300	34	7.4	12.6
	Median	200	31	7.3	11.8

髓性単球性白血病 (M4) 5 例, 分化型急性単球性白血病 (M5b) 6 例, 急性赤白血病 (M6) 1 例で, 症例15の1例をのぞき全例未治療例であった。

## 2. 血液学的背景

対象症例の血液学的背景は表2に示す如くで, 赤血球数, ヘモグロビン値, 血小板数, 白血球数, 末梢白血病細胞百分率, 末梢白血病細胞数の中央値は各々  $223 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 7.6 g/dl,  $5.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 7,900/ $\mu\text{l}$ , 54%, 6,247/ $\mu\text{l}$ で, 骨髓有核細胞数, 骨髓内白血病細胞百分率, 骨髓内白血病細胞数の中央値は各々  $32.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 71.4%,  $18.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。なお, 骨髓生検で2例(症例6, 7)に低形成像が認められた。

## 3. 薬剤投与量並びに投与スケジュール

ACR 14 mg/m<sup>2</sup>/日を糖質電解液200mlに溶解し, 2時間にて点滴静注した。投与日数は血液学的所見の推移を観察しつつ原則的に7-10日間連日投与(1コース)し, 末梢血並びに骨髓

所見により適宜2コース目を施行した。なお, 地固め・維持療法ではACR 14 mg/m<sup>2</sup>の4-5日間投与を原則とした。

## 4. 効果判定

効果判定は木村の寛解基準<sup>12)</sup>に従い, 完全寛解(CR)は骨髓内白血病細胞5%以下を必須条件とした。

## 結 果

### 1. ACR 単独療法の臨床効果

ACR 単独療法の臨床効果は表3に示す如くで, 20例中8例, 40%にCRが認められた。病型別に治療効果を検討すると, M1では5例中1例(20%), M4では5例中3例(60%), M5bでは6例中4例(66.7%)にCRが認められ, M2, M6ではCR例は認められなかった。特に単球系白血病すなわちM4, M5bをあわせた計11例では7例(63.6%)にCR例が認められた。なお, 低形成型白血病の2例はCRに導入されず,

表5 Aclarubicin 単独療法における寛解例, 非寛解例の比較検討 (1)

		Responder		Non-Responder	
No. of Cases		8		12 (2)	
Male : Female		3 : 1		5 : 1	
Age Distribution	(y/o)	71-80	[74]	70-84	[76]
FAB Classification	M1	1		4 (2)	
	M2	0		3	
	M4	3		2	
	M5	4		2	
	M6	0		1	
Peripheral Blood					
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	130-386	[198]	140-560	[230]
Hb	(g/dl)	5.3-13.0	[7.3]	3.7-13.8	[7.8]
WBC	( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	0.13-9.24	[2.75]	0.17-17.9	[0.78]
Leukemic Cell	(%)	0-84.0	[38.0]	8.0-98.0	[61.5]
Leukemic Cell	(/ $\mu\text{l}$ )	0-69,384	[6,247]	544-175,420	[5,849]
Thr.	( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	1.3-51.1	[7.8]	1.5-49.5	[5.4]
Bone Marrow					
NCC	( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	5.4-94.0	[21.6]	3.3-103.7	[21.6]
Leukemic Cell	(%)	31.0-90.0	[65.0]	30.0-96.6	[77.7]
Leukemic Cell	(/ $\mu\text{l}$ )	3.6-80.5	[13.2]	1.4-56.7	[21.7]
Total Dose of ACR	(mg)	100-400	[200]	140-560	[230]
Survival *	(month)	6.6-15.6	[11.8]	0.6-18.8	[1.9]
1 year Survival *	(%)	50.0		8.3	

( ) : Hypoplastic Leukemia [ ] : median \* : p<0.01

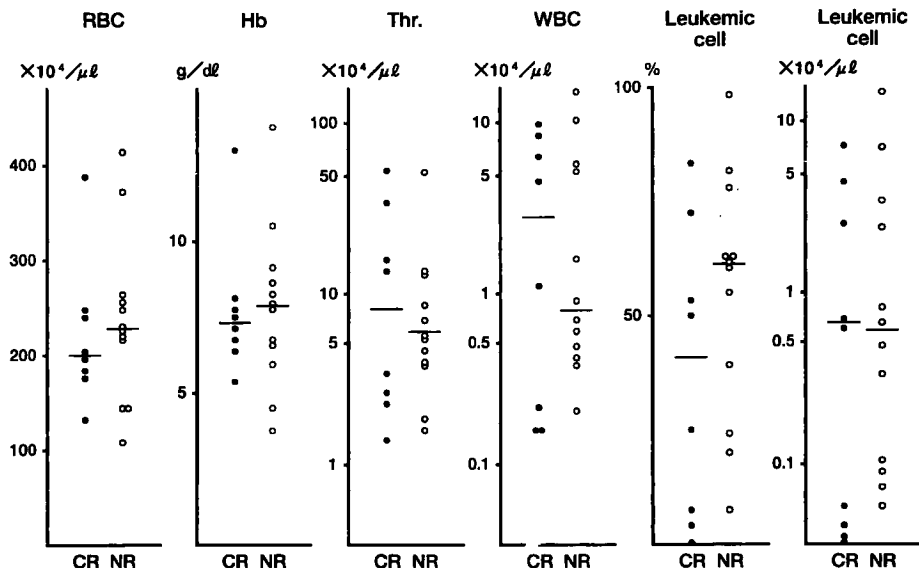


図2 Aclarubicin 単独投与における寛解例, 非寛解例の比較検討 (2)  
—治療前末梢血液所見—

これら2例をのぞく18例でのCR率は44%であった。

2. 寛解到達日数並びにCRに要したACR総量

CR到達日数並びにCRに要したACRの総量は表4に示す如くで、CR到達日数は19-97日(中央値31日)、CRに要したACRは総量で100-400mg(中央値200mg)であった。

3. 寛解持続期間並びに生存期間

CR持続期間並びに生存期間について検討したが、その結果は表4に示す如くで、CR持続期間は1.3-11.3ヶ月(中央値7.3ヶ月)、生存期間は6.6-15.6ヶ月(中央値11.8ヶ月)であった。なお、非寛解例の生存期間は0.6-18.8ヶ月(中央値1.9ヶ月)であった。

4. 寛解例, 非寛解例の比較検討

ACR単独寛解導入療法効果に及ぼす因子を検討することを目的にCR群とNR群の臨床事項、血液所見について比較検討した。その結果は表5、図2、3に示す如くで、まず両群の年齢構成と性別についてみると年齢構成に差はなく、男女比はCR群6:2、NR群10:2であった。病型別検討ではすでに述べた如く、M4、M5bにCR例が高率であり、ACRの単球系白血病における有用性が示された。つぎに治療前の末梢血

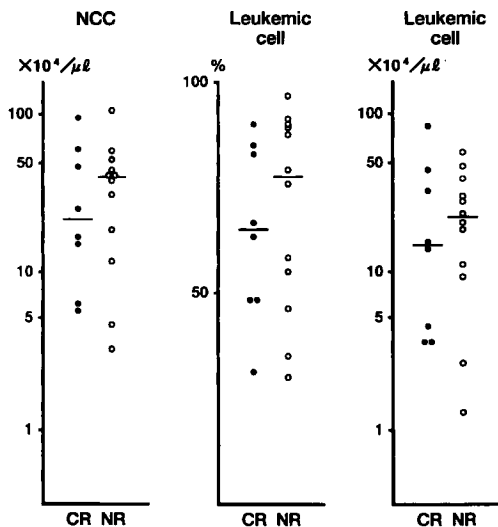


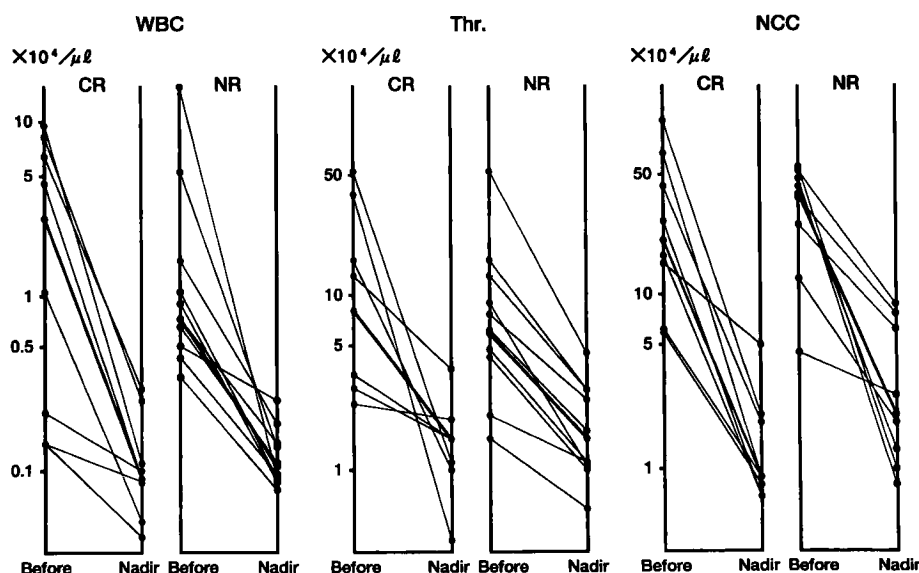
図3 Aclarubicin 単独投与における寛解例, 非寛解例の比較検討 (3)  
—治療前骨髓所見—

液所見、骨髓所見について比較検討したが、その結果は図2、3に示す如くで、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数、白血球数、骨髓有核細胞数では両群間に有意差は認められなかったが、CR群ではNR群に比較し、未梢白血細胞百分率が低値の値向にあった。なお、低形成型白血病は全例NRであった。

表6 Aclarubicin 単独療法における寛解例, 非寛解例の比較検討 (4)

	治療前値			第1コースにおける最低値		第1コースにおける最低値到達日数
<b>Responder</b>						
WBC ( $/\mu\text{l}$ )	1,300—	94,200	(27,500)	400—	2,600	(900) 11—37 (18)
Thr ( $/\mu\text{l}$ )	13,000—	511,000	(78,000)	4,000—	37,000	(15,000) 9—29 (13)
NCC ( $/\mu\text{l}$ )	54,000—	940,000	(216,000)	6,900—	50,000	(8,700) 11—40 (24)
<b>Non-Responder</b>						
WBC ( $/\mu\text{l}$ )	1,700—	179,000	(7,900)	700—	2,100	(1,100) 7—31 (14)
Thr ( $/\mu\text{l}$ )	15,000—	495,000	(54,000)	6,000—	44,000	(15,000) 17—26 (15)
NCC ( $/\mu\text{l}$ )	33,000—	1,034,000	(370,000)	7,000—	78,000	(18,000) 11—21 (16)

( ) : median

図4 Aclarubicin 単独投与における寛解例, 非寛解例の比較検討 (5)  
—治療前後の血液学的変動—

### 5. 寛解例並びに非寛解例における血液学的所見の変化

寛解例, 非寛解例における1コース終了後の血液学的所見の変化について検討したが, その結果は表6, 図4に示す如くで, 白血球数最低値並びに最低値到達日数の中央値はCR群で $900/\mu\text{l}$ , 18日, NR群では $1,100/\mu\text{l}$ , 14日, 血小板数最低値と最低値までの到達日数はCR群で $15,000/\mu\text{l}$ , 13日, NR群では $15,000/\mu\text{l}$ , 15日と両群に有意差は認められなかった。一方, 骨髓有核細胞数についてみると, 最低値と最低値到達日数はCR群で $8,700/\mu\text{l}$ , 24日, NR群

では各々 $18,000/\mu\text{l}$ , 16日とCR群で骨髓抑制が強い傾向にあった。

### 6. 副作用ならびに合併症の検討

寛解導入中における副作用ならびに合併症は表7に示す如くで, まず副作用では食思不振が20例中11例, 55%, 嘔気・嘔吐が3例, 15%と消化器症状が比較的高頻度に認められたが, 投与中止に至った症例は認められず, 頻脈, 不整脈などの循環器症状, 脱毛, 肝障害を呈した症例は認められなかった。つぎに合併症について検討したが, 感染症合併が20例中14例, 70%に認められ, その内訳は敗血症2例, 呼吸器感染

症5例, 感染巣不明が7例であった。また消化管出血が3例に認められたが管理可能であった。

7. 症例呈示 (図5)

72歳, 男性で, 顔面蒼白, 顔面浮腫, 肺気腫による呼吸困難を主訴として1981年1月17日入院。入院時血液所見では赤血球数 $198 \times 10^4/\mu\text{l}$ , ヘモグロビン濃度 $6.6 \text{ g/dl}$ , 白血球数 $26,100/\mu\text{l}$  (単芽球 0.5%, 前単球 3.0%, 単球 48.5%), 血小板数 $3.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 骨髓検査では NCC  $61.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 赤芽球 7.2%, 単芽球 5.0%, 前単球 43.4%, 単球 26.8%から急性単球性白血病 (M5b) と診断された。その後1月31日より ACR  $14 \text{ mg/m}^2$  を8日間連日点滴静注し, NCC  $3.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 白血球数 $2,500/\mu\text{l}$ の時点で休薬した。休薬後感染巣不明の発熱を認めたが, 抗腫瘍効果は良好で治療開始後29日目の2月28日

CRとなった。その後白血球数, 血小板数の低値が持続したため OK-432のみで経過観察していたが, 1982年2月に再燃。再寛解導入中の5月10日呼吸不全のため死亡した。CR 期間は11.3ヵ月, 生存期間は15.6ヵ月であった。

考 察

近年, 人口構成の高齢化に伴い, 年齢別疾病構成比の変化とともに疾病高齢者の絶対的増加が示されている。白血病においても高齢者の年次別発生頻度は年々増加し<sup>13)</sup>, 1980年の死亡統計では白血病の死亡率のピークは65-70歳とされ<sup>14)</sup>, 高齢者白血病に対する対応の必要性が強調されている。現在, 成人 ANLL の治療成績についてみると, 60歳未満の非高齢者においては「Total leukemic cell kill」を治療理念とした強力な多剤併用療法の導入により優れた治療成績が得られ, Japan adult leukemia study group (JALSG) による AML-87プロトコールでは DBMP 療法 [DNR+behenoyl ara-C (BHAC)+6-mercapto-purine (6-MP)+prednisolone (Pred)]あるいは DBMP+vincristine (VCR) 療法にて205例中166例, 81%に完全寛解 (CR) が得られ, CR例における4年生存率は45%と非高齢者 ANLL は治癒可能な疾患として位置づけられている<sup>1)</sup>。一方, 高齢者白

表7 Aclarubicin 単独療法における副作用並びに合併症の検討

Side Effect		Complication	
Anorexia	11/20	Infection episode	14/20
Nausea, Vomiting	3/20	Sepsis	2/20
Hair loss	0/20	Plumunary infection	5/20
Arrythmia	0/20	Unknown origin	7/20
Elevation of GOT, GPT	0/20	Major bleeding episode	3/20
		G-I bleeding	3/20
		Intracranial bleeding	0/20

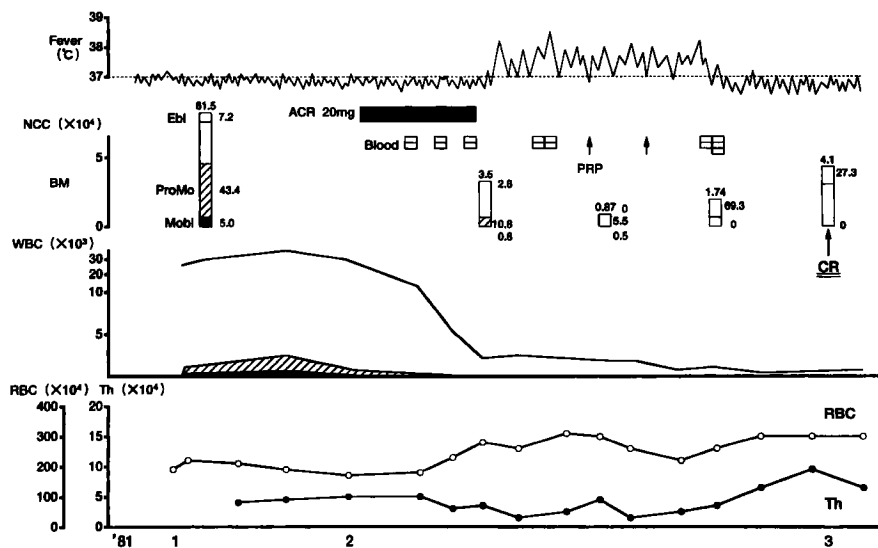


図5 臨床経過 N.K. 72y.o. Male AMoL

血病についてみると加齢による各種臓器の解剖学的萎縮や機能低下, 併発疾患の内在, 予備能力の低下などから化学療法効果が低率であり, さらに治療に伴う重篤な合併症の頻度が高率であることなどから, 70歳以上の症例に化学療法を施行することについては消極的な立場もみられるが<sup>15)</sup>, 高橋ら<sup>16)</sup>は高齢者 ANLL の多剤併用療法効果について検討した結果, 60-69歳群と70歳以上群の CR 率は各々71.4%, 33.3%であったとし, 60歳以上の症例に対する化学療法の有用性を認め, さらに実質臓器の形態的, 機能的変化がより強く認められる70歳以上の症例において早急な臨床管理体系の確立が必要であるとしている。しかしながら70歳以上の高齢者白血病については寛解導入を単独療法で行うかあるいは多剤併用療法で行うかと言った問題を含め, 未だに普遍化できる治療体系はみられず, より効果的薬剤の選択と支持療法の進歩などを背景に Quality of life (QOL) の向上を前提とした至適治療法の検討が要求されよう。

さて, ACR は anthracycline 系の抗腫瘍性抗生物質で, DNA 合成阻害に要する 1/10程度の低濃度で RNA 合成を阻害し, DNR, DXR と異なる抗腫瘍効果を有すること, DNR に比較し心毒性の少ないこと, 他の anthracycline 系薬剤と必ずしも交差耐性を示さないことなどを特徴としており, 難治性 ANLL の治療においても本剤単独投与にて42.8%の CR 率が認められている<sup>17)</sup>。また, 成人 ANLL の初回寛解導入における AC(ACR+ara-C)療法, DC(DNR+ara-C)療法の比較検討試験ではともに63%の CR 率が得られており, ANLL の寛解導入剤として DNR と同等の評価が与えられている<sup>18)</sup>。今回, 著者は ACR の有する分化誘導作用を含めた特異な抗腫瘍効果と低心毒性に注目し, 70歳以上の ANLL 20例を対象にその単独療法効果を検討したわけであるが, その結果, 20例中8例(40%)に CR を認め, 低形成型白血病をのぞく定型例における CR 率は18例中8例, 44%であった。これまで70歳以上の ANLL に対する寛解導入療法についてみると, Liu Yin ら<sup>19)</sup>は mitozantrone(MIT)+ara-C 併用療法にて41例中23例, 56%の CR 率を, Reiffers ら<sup>20)</sup>は DNR+

ara-C 併用療法, methyl glyoxal+ara-C 併用療法にて15例中9例, 60%, Keating ら<sup>21)</sup>は ROAP (rubidazole+ara-C+VCR+Pred) 療法にて24例中8例, 33%, AdOAP (DXR+VCR+ara-C+Pred) 療法にて26例中5例, 19%, 吉川ら<sup>22)</sup>は PADOX[Pred+ara-C+DNR+VCR+cyclophosphamide (CPA)] 療法にて8例中3例, 38%, Kahn ら<sup>15)</sup>は DAT (DNR+ara-C+6-Thioguanine) 療法にて40例中11例, 28%, 森<sup>23)</sup>は CMP (ara-C+6-MP+Pred) 療法, ACMP(ACR+ara-C+6-MP+Pred)療法, DCMP(DNR+ara-C+6-MP+Pred)療法にて18例中5例, 28%, Walters ら<sup>24)</sup>は AdOAP (DXR+VCR+ara-C+Pred) 療法にて23例中5例, 22%, AmOAP(amsacrine+VCR+ara-C+Pred) 療法, amsacrine+high dose ara-C 療法にて24例中15例, 63%の CR 率を報告している。今回著者が報告した ACR 単独療法の CR 率は20例中8例, 40%(定型の白血病18例中8例, 44%)と諸家の報告とほぼ同等であったが, これまでの報告例が多剤併用療法であったのに比較し, ACR の単独効果であった点が評価されるものと思われる。また, 病型別に検討すると M4では5例中3例, 60%, M5bでは6例中4例, 66.7%, 両病型では合計11例中7例, 63.6%と単球系白血病に高い CR 率が認められ, 今後, 高齢者における M4, M5b 症例の治療において本剤は第一選択薬剤の一つとして評価し得るものと考えられる。ただ, 今回の検討から低形成型白血病では CR 例は認められず, 本症に対する ACR の効果は低いものと考えられた。これまで低形成型白血病に対し ara-C 少量療法の効果が報告されているか<sup>25-27)</sup>, 仲田は<sup>28)</sup>ara-C の masked compound である BHAC の depot 効果と cytidine deaminase に対する抵抗性に注目し, BHAC 単独療法を行った結果, 8例中4例, 50%に CR を得たと報告している。本症は高齢者に頻度が高く, 低率な芽球, 比較的緩慢な臨床経過などを特徴とするが<sup>29)</sup>, 西村<sup>30)</sup>は本症の病像特異性の背景に白血病由来幹細胞コロニー形成能の低下があるのではないかとしている。今後, 本症に対する至適治療法は低形成の要因をはじめとした病態特異性を一層明らかに

するなかで検討してゆく必要がある。また近年、白血病細胞の分化誘導を根拠として all-trans-retinoic acid (ATRA) 療法<sup>31)32)</sup>あるいは ara-C 少量療法<sup>25-27)</sup>が注目されている。すでに述べた如く、ACR にも分化誘導作用が報告されており<sup>9)10)</sup>、今回得た臨床効果が本剤の分化誘導作用によるものか否か興味ある問題と思われる。この点について血液学的所見の経時的観察から検討したが、全例で骨髄抑制が認められ、ACR 14 mg/m<sup>2</sup>/日連日投与の臨床効果は本剤の殺細胞効果によるものと考えられた。

つぎに CR 持続期間、CR 群における生存期間についてみると、CR 持続期間は1.3—11.3ヶ月(中央値7.3ヶ月)、CR 群の生存期間は6.6—15.6ヶ月(中央値11.8ヶ月)であった。急性白血病の治療成績は CR 率の上昇と無病生存期間の延長により評価され、CR は白血病細胞の撲滅と正常造血能の回復に、寛解期間と生存期間の延長は寛解後の地固め・維持療法による、より質の高い寛解に集約される。Liu Yin ら<sup>19)</sup>は高齢者 ANLL 寛解症例における地固め療法と無病生存期間について検討し、地固め療法2コース施行群の生存期間は地固め療法無施行群に比し有意に延長し、適切な地固め療法の必要なことを強調している。今回、あくまでも ACR の評価を明確にするため、地固め・維持療法も ACR 単独療法で行ったが、寛解導入後に骨髄造血能の十分な回復が認められず地固め・維持療法が施行できなかった1例(症例1)と早期再発のため地固め・維持療法の出来なかった2例(症例3, 5)が含まれており、このことが CR 期間と生存期間に少なからず反映されていることは言うまでもない。高齢者 ANLL の寛解導入を単独療法で行い、その後同一レジメンで地固め・維持療法を行った成績は ara-C 少量療法においてみられ、Sebban ら<sup>33)</sup>は CR 持続期間の中央値は72日であったとしている。今回の ACR 単独療法による検討では CR 持続期間は7.3ヶ月と Sebban らの成績に比し、良好なものであったが、ACR 単独療法に続くより有効な地固め・維持療法の確立が課題とされよう。

つぎに ACR 単独療法中の副作用と合併症について検討したが、副作用としては食思不振、

嘔気・嘔吐など消化器症状が高率に認められたが治療中止に至った症例は認められず、循環器障害、肝障害は認められなかった。合併症では感染症が20例中14例、70%に、消化管出血が3例、15%に認められたが、管理可能であった。Kahn ら<sup>15)</sup>は非高齢者と同一レジメンで寛解導入を行った場合、薬剤量を減量しない場合には減量した場合に比較し、合併症による30—60日以内の死亡率が高いと報告し、Yates ら<sup>34)</sup>も、DNR + ara-C 併用療法において DNR 投与量を45 mg/m<sup>2</sup>から30 mg/m<sup>2</sup>に減量することによって、70歳以上症例の寛解率は21%から43%へと上昇し、かつ早期死亡率は61%から47%へと減少したと報告している。このように寛解導入療法における合併症への対応は高齢者白血病の治療において極めて重要な課題であり、よりきめこまかな薬剤量の設定、投与日数の検討が必要とされるが、今回検討した ACR 単独療法では重篤な副作用、合併症は認められず、かつすべて管理可能なものであったことは QOL の面からも十分評価に耐えるものと考えられる。

以上、高齢者 ANLL の寛解導入における ACR の評価を行ったが、本剤は定型的高齢者 ANLL、特に M4, M5 の寛解導入剤として高く評価されるものと考えられた。今後、高齢者白血病の治療については病態の解析のもとに QOL を考慮した治療がなされるべきで、そのためには効果的薬剤の選択、薬剤投与量ならびに投与期間の設定・投与方法の検討、さらにまた、宿主免疫能、造血予備能を考慮した免疫賦活剤、サイトカインの積極的な臨床応用が要求される。なかでも免疫賦活剤である OK-432, bestatin は共に stem cell level で造血能賦活作用を有することが証明されており<sup>6)35)</sup>、寛解導入期を含めたその投与効果が期待される。また、サイトカインの一種である顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)が臨床に供され、急性白血病におけるその効果が化学療法後の好中球回復、好中球機能の改善、感染症合併率の低下と重症化の軽減、さらに化学療法における dose intensity といった点から評価されているが<sup>8)36-38)</sup>、今後、寛解導入療法をはじめ地固め・維持療法に本剤を併用



することによってより至適な高齢者 ANLL の臨床管理体系が確立されてゆくものと思われる。

### 結 論

高齢者 ANLL の臨床管理体系の確立を目的とし、寛解導入療法における ACR の評価を70歳以上的高齢者 ANLL において検討した。

その結果、

1. ACR 単独療法の寛解導入効果は20例中8例、40%に CR が認められ、特に、M4では5例中3例、60%、M5bでは6例中4例、66.7%と本剤の単球系白血病における臨床効果が評価された。なお低形成型白血病的2例はCRに導入されなかった。寛解例、非寛解例の比較では年齢構成に差はなく、また、寛解群では非寛解群に比し、末梢白血病細胞百分率が低値の傾向にあった。なお本剤の作用は分化誘導によるものでなく、殺細胞効果によるものと考えられた。

2. 寛解到達日数は19—97日(中央値31日)、寛解に要した ACR の総量は100—400mg(中央値200mg)であった。寛解持続期間1.3—11.3ヶ月(中央値7.3ヶ月)、寛解例の生存期間は6.6—15.6ヶ月(中央値11.8ヶ月)で、今後、ACR

療法に続く地固め・維持療法の検討が必要と考えられた。

3. 副作用としては食思不振が20例中11例、55%、嘔気・嘔吐が3例、15%と消化器症状が比較的高頻度に認められたが、投与中止に至った症例は認められず、頻脈、不整脈などの循環器症状、脱毛、肝障害を呈した症例も認められなかった。なお感染症合併が20例中14例、70%に認められ、その内訳は敗血症2例、呼吸器感染症5例、感染巣不明が7例であった。また消化管出血が3例に認められたが管理可能であった。

以上、本療法は高齢者 ANLL、特に M4、M5 など単球系白血病的の寛解導入において評価し得る治療法と考えられた。

本研究の要旨は第31回日本老年医学会総会(名古屋)、第5回日本老年医学会四国地方会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深謝いたします。また、御指導を賜った高橋 功講師、依光聖一先生に感謝いたします。

### 文 献

- 1) Ohno R, Kobayashi T, Tanimoto M, Hiraoka A, Imai K, Asou N, Tomonaga M, Tsubaki K, Takahashi I, Kodera Y, Yoshida M, Murakami H, Naoe T, Shimoyama M, Tsukada T, Takeo T, Teshima H, Onozawa Y, Fujimoto K, Kuriyama K, Horiuchi A, Kimura I, Minami S, Miura Y, Kageyama S, Tahara T, Masaoka T, Shirakawa S and Saito H: Randomized study of individualized induction therapy with or without vincristine, and of maintenance-intensification therapy between 4 or 12 courses in adult acute myeloid leukemia. *Cancer* (1993) **71**, 3888—3895.
- 2) 宇塚善郎, 齊藤淑子: 成人急性非リンパ性白血病の Individualized Chemotherapy. *癌と化学療法* (1990) **17**, 1473—1480.
- 3) Ohno R: Recent progress in the treatment of adult acute leukemia. *Acta Haematol Jpn* (1989) **52**, 1287—1293.
- 4) Wolff SN, Marion J, Stein RS, Flexner JM, Lazarus HM, Spitzer TR, Phillips GL, Herzig RH and Herzig GP: High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin as consolidation therapy for acute nonlymphocytic leukemia in first remission—a pilot study—. *Blood* (1985) **65**, 1407—1411.
- 5) Skipper HE, Schabel FM and Weilcox WS: Experimental evaluation of potential antitumor agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "Curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* (1964) **35**, 1—111.

- 6) 内田耕三郎, 厚井文一, 依光聖一, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎: Bestatin による cyclophosphamide 誘発骨髄抑制からの回復促進効果. 癌と化学療法 (1982) 9, 220—224.
- 7) 太田和雄, 栗田宗次, 山田一正, 正岡 徹, 宇塚善郎, 小川暢也: ベスタチンによる成人急性非リンパ性白血病の免疫療法の追跡調査成績. 癌と化学療法 (1986) 13, 1017—1025.
- 8) 大野竜三: 白血病治療における G-CSF の応用. BIOTHERAPY (1991) 5, 89—95.
- 9) Schwartz ED, Brown BJ, Nierenburg M, Marsh JC and Sartorelli AC: Evaluation of some anthracycline antibiotics in an in vivo model for studying druginduced human leukemia cell differentiation. Cancer Res (1983) 43, 2725—2730.
- 10) Sakurai M, Sampi K and Hozumi K: Possible differentiation of human acute myeloblastic leukemia cells by daily and intermittent administration of aclacinomycin-A. Leuk Res (1983) 7, 139—143.
- 11) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR and Sultan AC: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med (1985) 103, 620—625.
- 12) 木村樽代二: 造血器腫瘍における化学療法の効果判定に関して: 癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発, 斉藤達雄編, サイエンスフォーラム, 東京 (1981) pp54—66.
- 13) 勝沼英宇, 仙場敬三, 宮本佳則, 桜井博文, 新 弘一, 田村彰彦, 清水伸哉: 高齢者白血病の病態と治療. 医学のあゆみ (1984) 128, 1101—1107.
- 14) 森真由美: 高齢者の白血病とその治療. 内科 (1985) 55, 848—853.
- 15) Kahn SB, Begg CB, Mazza JJ, Bennett JM, Bonner H and Glick JH: Full dose versus attenuated dose daunorubicin, cytosine arabinoside, and 6-thioguanine in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. J Clin Oncol (1984) 2, 865—870.
- 16) 高橋 功, 原 雅道, 高岡和子, 植田育寛, 福本光宏, 稲垣登稔, 滝沢道弘, 大本英次郎, 小田康広, 藤本修逸, 遠藤 裕, 頼 敏裕, 厚井文一, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 真田 浩, 時岡正明, 依光聖一: 高齢者血液疾患に関する検討 第3報: 高齢者急性非リンパ性白血病の化学療法効果. 日老医誌 (1984) 21, 17—19.
- 17) Takahashi I, Hara M, Adachi T, Takaoka K, Sakano M, Lai M, Kohi F, Yorimitsu S, Tokioka M, Kitajima K, Kimura I and Sanada H: Treatment of refractory acute leukemia with aclacinomycin-A. Acta Med Okayama (1980) 34, 349—354.
- 18) 原 雅道: 急性白血病寛解導入療法に関する研究. 第2編 急性非リンパ性白血病寛解導入における daunorubicin, cytosine arabinoside 併用療法ならびに aclarubicin, cytosine arabinoside 併用療法の比較検討. 岡山医誌 (1986) 98, 255—264.
- 19) Liu Yin JA, Johnson PRE, Davies JM, Flanagan NG, Gorst DW and Lewis MJ: Mitozantrone and cytosine arabinoside as first-line therapy in elderly patients with acute myeloid leukaemia. Br J Haematol (1991) 79, 415—420.
- 20) Reiffers J, Raynal F and Broustet A: Acute myeloblastic leukemia in elderly patients: treatment and prognostic factors. Cancer (1980) 45, 2816—2820.
- 21) Keating MJ, McCredie KB, Benjamin RS, Bodey GP, Zander A, Smith TL and Freireich EJ: Treatment of patients over 50 years of age with acute myelogenous leukemia with a combination of rubidazone and cytosine arabinoside, vincristine and prednisone (ROAP). Blood (1981) 58, 584—591.
- 22) 吉川治哉, 村山知行, 平岩明和, 直江知樹, 田原 徹, 赤尾幸博, 吉川 敏, 寺尾允宏, 長田紘一郎, 丸尾國造: 高齢者 (60歳以上) 急性非リンパ性白血病における多剤併用療法の検討—2例の治療と PADOX 療法の総括—. 癌と化学療法 (1981) 8, 1425—1433.
- 23) 森真由美, 村井善郎, 黒沢晋一郎, 倉田寛一, 平井真希子, 熊川寿郎, 川上睦美, 堤 久: 高齢者急性非リンパ性白血病の治療. 日老会誌 (1989) 26, 494—498.

- 24) Walters RS, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH, McCredie KB and Freireich EJ : Intensive treatment of acute leukemia in adults 70 years of age and older. *Cancer* (1987) **60**, 149—155.
- 25) Ishikura H, Sawada H, Okazaki T, Mochizuki T, Izumi Y, Yamagishi M and Uchino H : The effect of low dose Ara-C in acute nonlymphoblastic leukaemias and atypical leukaemia. *Br J Haematol* (1984) **58**, 9—18.
- 26) Wisch JS, Griffin JD and Kufe DW : Response of preleukemic syndromes to continuous infusion of low-dose cytarabine. *N Engl J Med* (1983) **309**, 1599—1602.
- 27) 河野友子, 長井一浩, 塚崎邦弘, 陣内逸郎, 朝長万左男, 一丸道人, 田川真須子 : 急性白血病, RAEB に対する Ara-C 少量療法の効果. *臨床血液* (1989) **30**, 638—643.
- 28) 仲田浩之 : 非定型的白血物の病態並びに治療に関する研究. 第2編 非定型的白血物の治療に関する検討 : 'N-behenoyl-1- $\beta$ -D-arabinofuranosyl cytosine (BHAC) 少量療法の臨床効果. *岡山医誌* (1993) **105**, 437—445.
- 29) 木村郁郎, 高橋 功 : 高齢者白血病. *臨床と研究* (1988) **65**, 405—408.
- 30) 西村正隆 : 急性白血病並びに類縁疾患における造血幹細胞動態に関する研究. 第1編 急性白血病における Leukemic Blast Progenitors 由来コロニー形成能並びに形成パターンの検討. *岡山医誌* (1991) **103**, 1147—1155.
- 31) Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L, Gu LJ and Sang ZY : Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* (1988) **72**, 567—572.
- 32) Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Ballerini P, Berger R, Fenaux P and Degos L : All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood* (1990) **76**, 1704—1709.
- 33) Sebban C, Archimbaud E, Coiffier B, Guyatat D, Treille-Ritouet D, Maupas J and Fiere D : Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients. *Cancer* (1988) **61**, 227—231.
- 34) Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, Levy R, Hoagland C, Henry P, Gottlieb A, Cornell C, Berenberg J, Huchison JL, Raich P, Nissen N, Ellison RR, Robert F, James GW, Falkson G, Silver RT, Haurani F, Green M, Henderson E, Loone L and Holland JF : Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia. *Blood* (1982) **60**, 454—462.
- 35) 依光聖一 : 急性白血病寛解導入療法に関する研究. 第1編 溶連菌製剤 OK-432 の造血能に及ぼす影響並びに化学療法における併用の意義について. *岡山医誌* (1985) **97**, 277—287.
- 36) Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamura A, Shirakawa S, Masaoka T, Omine M, Oh H, Nomura T, Sakai Y, Hirano M, Yokomaku S, Nakayama S, Yoshida Y, Miura AB, Morishima Y, Dohy H, Niho Y, Hamajima N and Takaku F : Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* (1990) **323**, 871—877.
- 37) Hanazono Y, Miyazono K, Piao YF, Taketazu F, Chiba S, Miyagawa K, Hirai H, Sakamoto S, Miura Y, Yazaki Y and Takaku F : Treatment of acute nonlymphocytic leukemia by combination of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and cytotoxic agents : A report of six cases. *Int J Hematol* (1992) **55**, 243—248.
- 38) Ohno R, Hiraoka A, Tanimoto M, Asou N, Kuriyama K, Kobayashi T, Yoshida M, Teshima H, Saito H and Fujimoto K : No increase of leukemia relapse in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia who received granulocyte colony-stimulating factor for life-threatening infection during remission induction and consolidation therapy. *Blood* (1993) **81**, 561—567.

**Acute leukemia in the aged : Chemotherapeutic effect of  
aclarubicin on acute nonlymphocytic leukemia**

**Tohru NAKAMURA**

**Second Department of Internal Medicine,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. I. Kimura)**

To investigate clinical management of acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) in the aged, the chemotherapeutic effects of aclarubicin (ACR) were studied in 20 ANLL patients (M1 5, M2 3, M4 5, M5b 6, M6 1). All patients were over 70 years old. The ratio of male to female was 16 : 4 and age ranged from 70 to 84 years old (median : 76y/o). Nineteen patients were untreated, one case had previous treatment and 2 patients showed hypoplastic marrow on admission. ACR was administered by intravenous drip infusion at a dose of 14mg/m<sup>2</sup>/day for 7-10 days and repeated after recovery of myelosuppression. Eight patients (40%) obtained complete remission (CR) : 1 of 5 M1 (20%), 3 of 5 M4 (60%), 4 of 6 M5b (66.7%) and none of M2 or M6. CR ratio was 44% in 18 typical ANLL patients excluding the two patients with hypoplastic marrow, who did not attain CR. The duration of CR was from 1.3 to 11.3 months (median : 7.3 months) and survival time ranged from 6.6 to 15.6 months (median : 11.8 months) in patients with CR. Although side effects on the digestive system such as nausea, vomiting and anorexia were seen in 11 of 20 patients, these effects were controllable. None of the patients showed cardiac toxicity. ACR is expected to be useful in the clinical management of ANLL in patients over 70 years old, especially for M4 and M5 in the aged.