

高令者白血病に関する研究

第 2 編

高令者白血病の予後因子に関する検討

岡山大学医学部第2内科（主任：木村郁郎教授）

中 西 紀 男

（昭和57年8月30日受稿）

Key words: Acute leukemia in the aged
Hypoplastic leukemia
prognostic factor in acute leukemia

緒 言

近年、白血病並びに癌化学療法の進歩はいちじるしく¹⁻⁴⁾、その進歩がより効果的な抗癌剤の開発、その至適投与方法と投与スケジュールの検討、さらには顆粒球輸血、血小板輸血など成分輸血の進歩あるいは又抗菌性化学療法の開発など支持療法の集約にあることは言うまでもない。癌並びに白血病化学療法の開発は倫理的背景並びに科学的背景に裏づけられた臨床研究を通じ行われるが、その過程においては客観性のある病型診断と効果判定基準さらに又予後因子に基づく対象症例の設定そしてまた薬剤の単独あるいは併用効果を比較するに際しての controlled randomized study が必要とされている^{5,6)}。近年、人口構成の高令化に伴ってみられる高令者白血病の増加⁷⁻⁹⁾は、その病像特異性の検討のみならず至適治療体系の早急な確立を要求されるところであり、著者はまず本研究第1編において高令者白血病における低形成型白血病 (hypoplastic leukemia) の臨床的特異性を明らかにすると同時に高令者白血病、特に高令者急性骨髄性白血病 (AML) の治療体系の検討が本病態の特異性を考慮した層別化 (stratification) においてなされる必要性のあることを指摘した。今回著者はさらに高令者白血病の予後因子について解析を行い、その治療体系確立への一助とせんとしたので報告する。

研究対象ならびに項目

昭和35年から昭和56年までに当科に入院した高令者 AML 45例中生存期間の明らかな42例を対象とした。このうち hypoplastic AML は20例で高令者白血病は60才以上の症例を、又 hypoplastic AML は①骨髄生検、骨髄穿刺液 clot section、骨髄組織培養所見で低形成像を確認するかあるいは骨髄有核細胞数 $10 \times 10^4/\text{cmm}$ 以下 ②骨髄像で骨髄芽球20%以上か骨髄芽球+前骨髄球40%以上 ③アウエル小体(+)のうち ①+②+③、①+②あるいは①+③をもって該当症例とした。

検討項目は性別、初診時年齢、有熱 (38℃以上)、臓器腫大 (肝、脾腫いづれか又その両者の存在)、末梢白血球数、末梢白血病細胞 (骨髄芽球+前骨髄球) 出現率、血小板数、アウエル小体の有無、骨髄内白血病細胞百分率、多剤併用療法施行の有無、寛解の有無など11項目で、各項目と生存期間の関連を高令者 typical AML、高令者 hypoplastic AML の各々について検討した。

尚生存期間の解析は Kaplan-Meyer 法を用い、多剤併用療法群は DCMP (daunorubicin, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, prednisolone) 療法、NCMP (neocarzinostatin, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, prednisolone) 療法、AC (P) (aclerubicin, cytosine arabinoside, prednisolone) 療法、DC (P)

(daunorubicine, cytosine arabinoside, prednisolone) 療法など、これまで教室で行ってきた多剤併用療法による治療症例を一括し、又多剤併用療法非施行群は 6-mercaptopurine, 副腎皮質ホルモン剤あるいは輸血, OK-432 などの投与を受け、体系的な化学療法を施行されなかった症例を一括し該当症例とした。

研究成績

第1節 高齢者 typical AML における予後因子の検討

第1項 多剤併用療法施行, 非施行群における予後の検討

高齢者 typical AML における多剤併用療法の効果は図1の如くであり、確定診断からの生

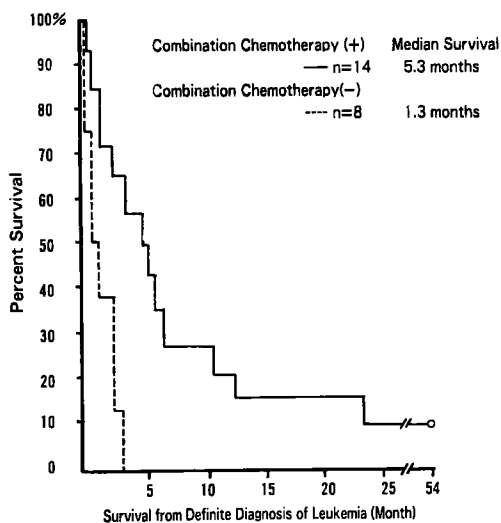


図1 高齢者 Typical AML における生存曲線
—多剤併用療法施行群, 非施行群の比較—

存曲線で示した場合、生存期間の中央値は多剤併用療法群で5.3ヶ月、非施行群で1.3ヶ月と前者にその延長が認められた。尚多剤併用療法群の寛解率は9例中5例、55.6%、であった。

第2項 寛解, 非寛解群における予後の検討
寛解, 非寛解群の生存曲線は図2に示す如くで、生存期間の中央値は各々12.5ヶ月、2.5ヶ月と寛解群に有意の延長が認められた。

第3項 予後因子の検討

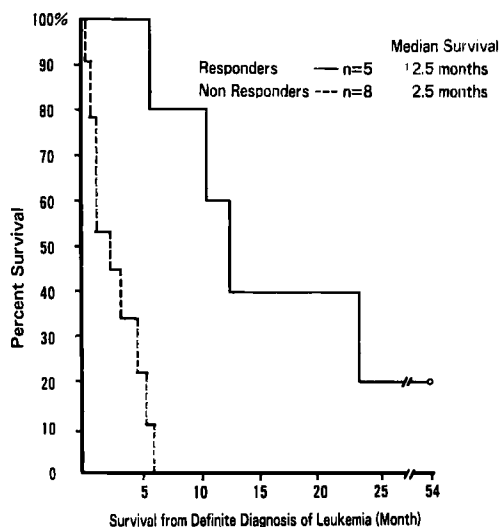


図2 高齢者 Typical AML における生存曲線
—寛解群, 非寛解群の比較—

表1 高齢者 Typical AML における予後因子の検討

| Factors | No. of Patients | Median Survival |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Sex | | |
| male | 13 (8) | 3.0 (5.8) |
| female | 9 (6) | 1.5 (2.0) |
| Age | | |
| 60-69 | 12 (8) | 2.5 (4.5) |
| 70- | 10 (6) | 2.8 (5.5) |
| Fever* | | |
| + | 7 (2) | 1.0 (1.3) |
| - | 15 (12) | 5.0 (5.8) |
| Organomegaly | | |
| + | 11 (6) | 2.5 (4.3) |
| - | 11 (8) | 2.5 (5.8) |
| WBC | | |
| $\geq 3 \times 10^4 / \text{mm}^3$ | 9 (7) | 5.0 (6.0) |
| $1 \times 10^4 \leq < 3 \times 10^4$ | 5 (1) | 1.0 (5.5) |
| $< 1 \times 10^4 / \text{mm}^3$ | 8 (6) | 2.8 (3.0) |
| Myeloblast in peripheral blood | | |
| $\geq 50\%$ | 9 (5) | 1.5 (5.0) |
| $10\% \leq < 50\%$ | 7 (5) | 1.5 (1.5) |
| $< 10\%$ | 6 (4) | 4.5 (8.5) |
| Thrombocyte | | |
| $\geq 5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ | 9 (5) | 5.0 (5.5) |
| $< 5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ | 13 (9) | 1.5 (3.5) |
| Auer Body | | |
| + | 10 (6) | 2.5 (5.8) |
| - | 12 (8) | 2.5 (4.0) |
| Blast+promyelo in bone marrow | | |
| $\geq 80\%$ | 9 (6) | 3.0 (5.0) |
| $< 80\%$ | 12 (7) | 2.5 (5.0) |
| Chemotherapy* | | |
| + | 14 | 5.3 |
| - | 8 | 1.3 |
| Response* | | |
| responder | 5 | 12.5 |
| non responder | 9 | 2.5 |

patients with combination chemotherapy * p < 0.05

高齢者 typical AML における予後因子を生存期間との関連において検討すると表1に示す如くで、年齢 (70才以上又は未満), 臓器腫大の有無, アウエル小体の有無, 骨髄内白血病細胞百

分率で差はなく、女性例、有熱例、末梢白血球減少例、血小板減少例なかでも有熱例で予後不良 ($P < 0.05$) であることが示された。

尚有熱群、非有熱群における生存曲線は図3に示す如くで、生存期間の中央値は各々1.0ヶ月、5.0ヶ月であった。

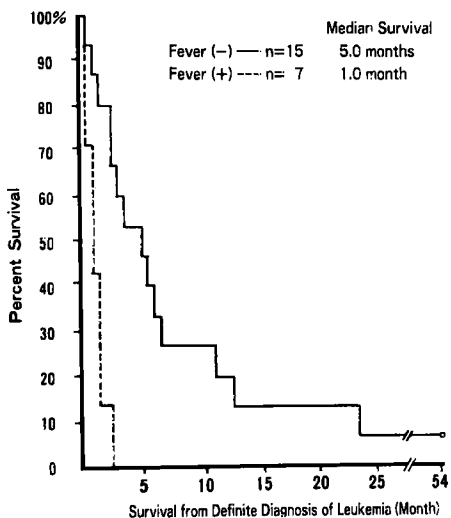


図3 高齢者 Typical AMLにおける生存曲線
—有熱群、非有熱群の比較—

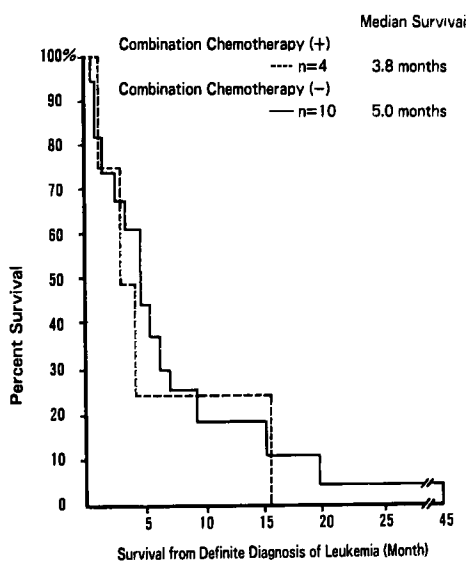


図4 高齢者 Hypoplastic AMLにおける生存曲線
—多剤併用療法施行群、非施行群の比較—

第2節 高齢者 hypoplastic AML における予後因子の検討

第1項 多剤併用療法施行、非施行群における予後の検討

高齢者 hypoplastic AML を対象とし、多剤併用療法施行、非施行群の生存曲線を示したところ図4の如く、生存期間の中央値は施行群3.8ヶ月、非施行群5.0ヶ月と多剤併用療法群で生存期間の延長は認められなかった。

第2項 予後因子の検討

高齢者 hypoplastic AML 中多剤併用療法非施行群について予後因子を検討したところ表2の如く、生存期間の中央値は年齢(70才以上又は未満)、末梢白血球数で差がなく、臓器腫大(+)群、アウエル小体(+)群、特に臓器腫大(+)群で予後不良 ($P < 0.05$) であることが示された。

尚臓器腫大(+), (-)群の生存曲線は図5に示す如くで、生存期間の中央値は各々3.0ヶ月、10.8ヶ月であった。

表2 高齢者 Hypoplastic AML における予後因子

| Factors | No. of Patients | Median Survival |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Sex | | |
| male | 12 | 5.3 |
| female | 4 | 3.3 |
| Age | | |
| 60-69 | 10 | 5.0 |
| 70- | 6 | 5.8 |
| Fever | | |
| + | 2 | 4.0 |
| - | 14 | 6.0 |
| Organomegaly**+ | | |
| + | 8 | 3.0 |
| - | 6 | 10.8 |
| WBC | | |
| $\geq 1000/\text{mm}^3$ | 10 | 5.0 |
| $< 1000/\text{mm}^3$ | 6 | 5.3 |
| Myeloblast in peripheral blood | | |
| $\geq 10\%$ | 2 | 23.0 |
| $< 10\%$ | 12 | 5.3 |
| Thrombocyte | | |
| $\geq 5 \times 10^4/\text{mm}^3$ | 6 | 3.8 |
| $< 5 \times 10^4/\text{mm}^3$ | 10 | 5.3 |
| Auer Body | | |
| + | 7 | 7.0 |
| - | 9 | 5.0 |
| Blast+promyelo in bone marrow | | |
| $\geq 50\%$ | 3 | 1.0 |
| $< 50\%$ | 13 | 5.0 |

*without combination chemotherapy

** $p < 0.05$

考 察

人口構成の高令化に伴い、高齢者白血病の増加が注目されるとともにその至適管理体系の確

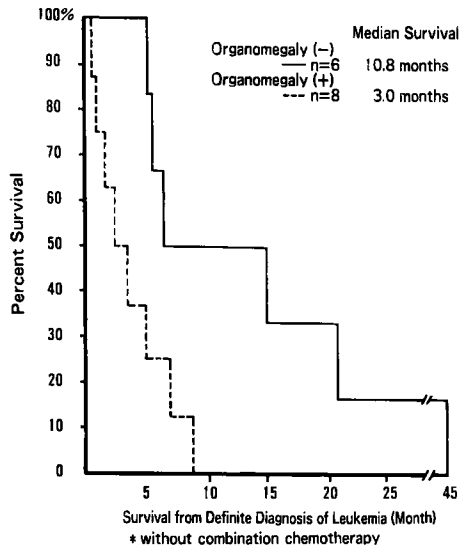


図5 高令去 Hypoplastic AML における生存曲線—Orgaomegaly(+)群, (-)群の比較—

立が要求されている⁷⁻⁹⁾、これまで高令者白血病の治療については、諸家の検討から加令が予後不良因子の一つとされていたことから¹⁰⁻¹³⁾、比較的ゆるやかな治療を推奨する立場もとられてきた。しかし近年支持療法の進歩に伴い、高令者白血病でも非高令者と同様に total leukemic cell kill を目的とした強力な化学療法を行うべきだとの立場^{14,15)}もあり、高令者白血病における治療のあり方について一致をみていない。このように高令者白血病の治療に対し立場の相異があることは、これまで非高令者、高令者を一括した予後因子の検討の中でその治療効果あるいは予後が論じられてきたことに問題があるのではないかと考えられ、小児白血病においてと同じく、いまや高令者白血病を対象としたより詳細な病像の解析あるいは又予後因子を検討する中で治療法の評価がなされるべきものと思われる。すでに著者は高令者白血病、特に高令者 AML の中で注目される hypoplastic AML の臨床血液学的特異性を検討し、高令者 AML の治療に際し、高令者 typical AML と高令者 hypoplastic AML とで異ったアプローチが必要であることを指摘したが、さらに今回その予後因子を検討することから高令者 typical AML では、有熱、末梢白血球数、血小板数が、一方高

令者 hypoplastic AML では臓器腫大、アウエル小体の有無がその予後因子として抽出された。

急性白血病における予後因子の検討は臨床治療試験における症例の設定においてのみならず、治療法の選択、支持療法のあり方さらに病態の解析をすすめてゆく上でも重要と考えられるが、すでに初診時年齢¹⁰⁻¹³⁾、白血病型^{16,17)}、白血球数並びに白血病細胞数^{11,12,18,19)}、血小板数^{11,18)}、臓器腫大^{11,13)}、performance status^{10,11)}、染色体異常^{11,13,22)}、labeling index^{23,24)}、出血傾向^{18,19)}などについて予後との関連が論じられている。今回高令者 typical AML の予後不良因子として抽出された有熱は、これまでもすでに非高令者をふくめた検討の中で、予後不良因子として位置づけられているものであるが、各種臓器機能、特に心肺機能の低下が存在する高令者においては、寛解導入療法前の有熱に対する対策が必要とされるものと思われる。高令者 typical AML では図1、2に示す如く、寛解をめざした多剤併用療法を積極的に施行すべきと考えられるが、急性白血病における発熱エピソードの多くは感染症の合併にあるとされており、抗菌性化学療法もまた高令者腎機能の問題に留意しつつ展開される必要があろう。今回多剤併用療法の効果については、これまで施行されてきた DCMP 療法、NCMP 療法、DC(P) 療法、AC(P) 療法を一括し検討したが、近年 AML 寛解導入に際し第1薬剤とされる daunubicin よりも心毒性の低い anthracycline 系薬剤 aclarubicin が寛解導入剤として評価されており^{25,26)}、今後心血管系の障害が内在する高令者 typical AML においても本剤のあらたな評価が期待されるであろう。

一方高令者 hypoplastic AML では図4の如く多剤併用療法の効果はすくない。Hart²⁴⁾ は白血病細胞の labeling index と予後との関連を検討し、高令者においては low labeling index の予後が high labeling index の予後に比し悪いと報告しているが、hypoplastic AML の成因の1つとして白血病細胞の labeling index の低いことがすでに報告されていることからしても、高令者 hypoplastic AML が多剤併用療法に対し難治性を示すことと一致するものでないかと

考えられる。又本症においては、白血球系のみならず赤芽球系細胞の質的異常も存在する可能性があり、より multipotent stem cell での障害が推定されることは第1編でのべたが、CFUsの異常とされる慢性骨髄性白血病の急性転化でも多剤併用療法による強力な化学療法群でむしろ予後がわるく²⁸⁾、本症では病態特異性から従来とは異った治療法の開発が必要となってくるものと思われる。つぎに高令者 hypoplastic AML の予後を多剤併用療法非施行群を対象とし検討した結果、臓器腫大が予後不良因子として注目された。急性白血病における臓器腫大は多くの場合腫瘍容積のひろがりやを推定させる所見の1つとも考えられるが、すでに本研究第1編で報告した如く、高令者 hypoplastic AML では高令者 typical AML に比し、臓器腫大を示す症例が比較的多く、今後本症における白血病細胞動態を検討する上でも興味ある所見と考えられる。

以上高令者 typical AML 並びに高令者 hypoplastic AML における予後因子について検討したが、まず多剤併用療法に対する治療並びに延命効果は両者で異なり、高令者白血病の臨床管理体系の確立を検討する上で両者の層別化が必要であるものと考えられた。これまで高令者白血病の化学療法を非高令者と同様、強力に行うことに対し賛否両論の立場がとられているが、typical AML, hypoplastic AML の層別化なしに検討してきたことに一つの原因があるのではないかと思われる。今後高令者白血病の治療に際してはまずその病態を検討し、typical AML の場合には有熱に対する根本的対応を計りつつ、積極的に完全寛解を目的とした化学療法が展開されるべきであり、寛解導入剤とし従来の anthracycline 系薬剤に比し、低心毒性とされる aclarubicin の導入も期待されるものであろう。

一方高令者 hypoplastic AML は今尚その病態の原因が明らかでなく、何故骨髄低形成という病態が存在するのか、さらに又今回明らかにした予後不良因子、臓器腫大の本病態における位置づけを検討してゆく中でその至適治療体系が確立される必要があり、同時にまた第1編でのべた如く高令者 hypoplastic AML の多くは、smoldering acute leukemia に相当する症例が多く、宿主免疫能の関与を考えた至適免疫療法の導入も必要とされるものと考えられる。

結 論

高令者白血病の病像解析並びに至適治療法の確立を目的とし、今回高令者 typical AML, 高令者 hypoplastic AML の予後因子について検討を行った。検討項目は性別、初診時年齢、有熱、臓器腫大、末梢白血球数、末梢白血病細胞出現率、血小板数、アウエル小体の有無、骨髄内白血病細胞百分率、多剤併用療法施行の有無、寛解の有無など11項目であったが、高令者 typical AML では多剤併用療法により寛解に至った症例で生存期間の延長が認められ、予後因子の検討では女性、有熱、末梢白血球減少、血小板減少なかでも有熱が予後不良因子とし抽出された。一方高令者 hypoplastic AML では多剤併用療法による延命効果は認められず、予後因子の検討ではアウエル小体(+), 臓器腫大(+))なかでも臓器腫大(+))が予後不良因子とし抽出された。今後これら予後因子を考慮した一層の病像解析の中で至適治療体系の開発が必要とされるものと考えられる。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜った木村郁郎教授並びに御指導いただいた喜多嶋康一助教授、高橋 功講師に深甚なる謝意を表します。

尚本論文の要旨は第23回日本老年医学会総会で発表された。

文 献

1. Holland, J.F., Glidewell, Q., Ellison, R.R., Corey, R.W., Schwarz, J., Wallace, H.J., Hoagland, C., Wiernick, P.W., Rai, K., Bekesi, G. and Cuttner, J.: Acute myelocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.* **136**, 1377—1382, 1976.
2. Bodey, G.P., Coltman, C.A., Hewlett, J.S. and Freireich, E.J.: Progress in the treatment of adults with acute leukemia. *Arch. Intern. Med.* **136**, 1383—1388, 1976.
3. 宇塚善郎, 齊藤淑子: 成人急性白血病の治療, 癌と化学療法, **6**: 21—34, 1979.
4. 藤本孟男: 小児急性白血病の治療, 癌と化学療法, **6**, 9—20, 1977.
5. Zelen, M.: A new design for randomized clinical trials. *New Engl. J. Med.* **300**: 1242—1245, 1979.
6. 木村郁郎, 高橋 功: 白血病化学療法 phase study における問題点, 癌化学療法・癌免疫療法の効果判定と制癌剤開発, サイエンスフォーラム, pp. 299—308, 1981.
7. 青木国雄: 白血病の疫学, 内科シリーズNo.6, 白血病のすべて, 中尾喜久編, 第2版, 南江堂, 東京, pp. 52—66, 1981,
8. 与那原良夫, 伊藤宗元, 栗林宣雄: 高令者における白血病—自験例からの検討—診断と治療, **43**, 505—510, 1968.
9. 伊藤宗元, 日野理彦, 川戸正文: 高令者白血病の発生増加とその病像の多様性, 日本医事新報, **2769**, 9—15, 1977.
10. Kansal, V., Onura, G.A. and Soong, S.J.: Prognosis in adult acute myelogenous leukemia related to performance status and other factors. *Cancer* **38**, 329—334, 1976.
11. Ellison, R.R.: Acute myelocytic leukemia. ed. J.F. Holland and E. Frei, Ler and Febiger, Philadelphia, *Cancer Medicine*, pp. 1224—1229, 1973.
12. Wiernik, P.H. and Serpick, A.A.: Factors effecting emission and survival in adult acute non-lymphocytic leukemia. *Medicine* **49**, 505—513, 1970.
13. Freireich, E.J., Keating, M., Gehan, E., McCredie, K.B., Bodey, G.P. and Smith, T.: Therapy of acute myelogenous leukemia. *Cancer* **42**, 874—882, 1978.
14. 佐藤貞夫, 茂木正毅, 小峰光博, 土屋 純, 白倉卓夫, 前川 正: 高令者の急性白血病とその治療: 日老医誌, **12**, 256, 1978.
15. 小林 直, 山王守英, 知念俊昭, 倉石安庸, 目黒定安, 市場謙二, 磯貝行秀, 上岡 博, 名倉英一, 井上雄弘, 堀越 昇, 稲垣治郎, 小川一誠, 太田和雄: 高令者非リンパ性白血病の臨床像: 臨床血液, **19**, 476, 1978.
16. Wiltse, C.G., Armitage, W.J. and Clarke, W.R.: Prognostic influence of pretreatment characteristics in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **56**, 510—515, 1980.
17. Meltelsmann, H., Thaler, H.T., To, L., Gree, T.S., Mackenzie, S., Schauer, P., Fredman, A., Ar; on, Z., Cirrincione, C. and Clarkson, B.: Morphological classification, response to therapy and survival in 263 adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* **56**, 773—781, 1980.
18. Bernard, J., Boiron, M., Manus, A., Levy, J.F. and Lellouch, J.: Factors influencing survival time in patients with acute leukemia. *Natl Cancer Inst. Monogr.* **15**, 359—366, 1964.
19. Burchenal, J.: Long term survivors in Burkitt's lymphoma and acute leukemia. *Cancer Res.* **27**: 2616—2618, 1967.
20. Boggs, D.R., Wintrobe, M.M. and Cartwright, G.E.: The acute leukemias. *Medicine* **41**, 163—225, 1962.
21. Kremer, W.B., Vogler, W.R. and Chan, Y.K.: An attempt at synchroniztion of marrow cells in

- acute leukemia-Relationship to therapeutic response. *Cancer* **37**, 390—403, 1976.
22. Trujillo, J.M., Cork, A., Hart, J.S., George, S.L. and Freireich, E.J.: Clinical implications of aneuploid cytogenetic profiles in adult acute leukemia. *Cancer* **33**, 824—834, 1974.
 23. Vogler, W.R., Cooper, L.E. and Groth, D.P.: Correlation of cytosine arabinoside induced increment in growth fraction of leukemic blast cells with clinical response. *Cancer* **33**, 603—610, 1974.
 24. Hart, J.S., George, S.L., Frei, E., Bobey, G.P., Mickerson, R.C. and Freireich, E.J.: Prognostic significance of pretreatment proliferative activity in adult acute leukemia. *Cancer* **39**, 1603—1617, 1977.
 25. Takahasgi, I., Hara, M., Adachi, T., 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* **34**, 349—354, 1980.
 26. Takahashi, I., Hara, M., Uchida, K., Takaoka, K., Watanabe, S., Lai, M., Hamasaki, K., Kohi, F., Kitajima, K., Kimura, I., Adachi, T., Yorimitsu, S., Tokioka, M. and Sanada, H.: Treatment of relapsed acute myelocytic leukemia with a combination of aclarubicin and cytosine arabinoside. *Acta Med. Okayama* **36**, 77—80, 1982.
 27. 木下日出男：非定型的白血病（Hypoplastic leukemia or smoldering acute leukemia）に関する研究第2編 骨髄における白血病細胞の大きさ， H^3 -thymidine による *in vitro* 標識率ならびに臨床骨髄培養所見の検討。岡山医誌，**86**，73—85，1974。
 28. 高橋 功，喜多嶋康一，土岐博信，高橋安彦，時岡正明，北川中行，木村郁郎：慢性骨髄性白血病の化学療法に関する研究—急転早期診断後の早期治療に関する検討—第39回日本血液学会総会（1977，5）。

Studies on leukemia in the aged

2. Prognostic factors in leukemia

Toshio NAKANISHI

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

The prognostic factors in acute myelocytic leukemia (AML) in the old were evaluated in order to examine its optimal treatment. Items studied in the present paper were sex, age, fever, organomegaly, peripheral white blood cell counts, percentage of leukemic cells in peripheral blood and bone marrow, platelet counts, the presence of Auer bodies and combination chemotherapy and its clinical efficacy. In typical AML in the old, prolongation of survival was recognized in patients treated with a systemic combination chemotherapy, and fever was thought to be a sign of an unfavorable prognosis. On the other hand, clinical efficacy of the systemic combination chemotherapy was not recognized in hypoplastic AML in the old. Organomegaly was determined to be a sign of an unfavorable prognosis. These results suggested that the optimal treatment schedule should be established on the basis of not only the bone marrow status but also the prognostic factors presented here.