



高齢者急性骨髄性白血病の治療に新たな光明

2023年2月22日

※本コンテンツは、医師の方を対象とし、当医療機関についての理解を深めていただけるよう作成しているものであり、一般の方を対象とする宣伝・広告等を目的としたものではありません。

京都第二赤十字病院、血液内科部長の魚嶋 伸彦（うおしま のぶひこ）と申します。

当院は日本血液学会認定専門研修認定施設、日本骨髄バンク非血縁者間骨髄採取認定施設・非血縁者間骨髄移植認定施設であり、血液内科専門医7名、移植認定医5名が在籍し、幅広い領域の血液疾患に対応可能であり、また同種造血幹細胞移植にも積極的に取り組み、京都府における血液疾患治療の一翼を担っている施設であります。

今回は、高齢者社会を迎え増加している「強力な化学療法の適応とならない急性骨髄性白血病」に対する化学療法の最近の進歩についてご紹介申し上げます。



魚嶋 伸彦

副院長
血液内科
部長

当科の医師体制

血液内科

小林 裕 (院長 形成外科部長)	日本内科学会 指導医・認定医 日本血液学会 功労会員・指導医・専門医 日本輸血・細胞治療学会 認定医 日本造血・免疫細胞療法学会 認定医 近畿血液学地方会 評議員 京都府立医科大学 客員講師 京都府立医科大学 臨床教授	佐々木 奈々 (医長)	日本血液学会 専門医・指導医 日本内科学会 総合内科専門医・指導医 日本臨床腫瘍学会 指導医 日本臨床腫瘍学会 がん薬物療法専門医 日本がん治療認定医機構 がん治療認定医 ICD制度協議会 インフォメーション・アドバイザー (ICD) 日本骨髄バンク 調整医師
魚嶋 伸彦 (副院長 血液内科部長)	日本内科学会 総合内科専門医・指導医 日本血液学会 評議員・指導医・専門医 日本造血・免疫細胞療法学会 評議員・認定医・広報委員 日本検査血液学会 評議員 日本自己血輸血・周初期輸血学会 日本輸血・細胞治療学会 学会認定・自己血輸血責任医師 日本がん治療認定医機構 認定医 近畿血液学会 評議員 近畿さい帯血バンク臨床評価委員 細胞治療認定管理師制度協議会 細胞治療認定管理師 日本骨髄バンク 調整医師 日本輸血・細胞治療学会 認定医 京都府立医科大学 臨床教授 京都府立医科大学 客員講師	堤 康彦 (医長)	日本血液学会 指導医・専門医 日本内科学会 総合内科専門医・指導医 日本造血・免疫細胞療法学会 認定医 日本骨髄バンク 調整医師
上辻 由里 (副部長)	日本内科学会 総合内科専門医・指導医 日本血液学会 指導医・専門医 日本造血・免疫細胞療法学会 認定医 細胞治療認定管理師制度協議会 細胞治療認定管理師 日本骨髄バンク 調整医師	小森 友紀子 (医師)	日本血液学会 血液専門医 日本内科学会 認定医 日本血液学会 専門医
		山口 順子 (医師)	日本内科学会 総合内科専門医 日本血液学会 専門医・血液指導医 日本造血・免疫細胞療法学会 認定医
		江頭 文 (医師)	

これまでの急性骨髄性白血病における治療戦略の課題

若年者の急性骨髄性白血病はアントラサイクリン系抗がん剤とシタラビンの併用療法および同種造血幹細胞移植の進歩により多くの患者さんが長期寛解を得られるようになってきました。しかし、65歳以上の高齢者は、心肺疾患や腎疾患などの合併症を有していたり、基礎疾患がなくとも臓器予備能の低下が存在することから、若年者に実施するような強力な化学療法を適用できないことがしばしばあります。

また同様の理由で根治的治療のひとつである同種造血幹細胞移植も多くの場合の適応にはなりません。さらに高齢者の急性骨髄性白血病は基礎に骨髄異形成症候群の要素を合わせ持つことも多く、そもそも化学療法に対する感受性が乏しいと考えられます。そのような患者層に対し有効な治療戦略がないという実情が長く持続してきました。

高齢者急性骨髄性白血病の治療に新たな光明

-ベネトクラクスとアザシチジンの併用で著明な臨床効果-

ところが、2020年 BCL-2 阻害薬ベネトクラクスと脱メチル化剤アザシチジンの併用療法（図1）が従来の治療に比して奏効率、生存率ともに優れていることが報告されました（図2,3）。

図1：ベネトクラクス（ベネクレクタ®）+アザシチジン（ビダーザ®）療法のスケジュール

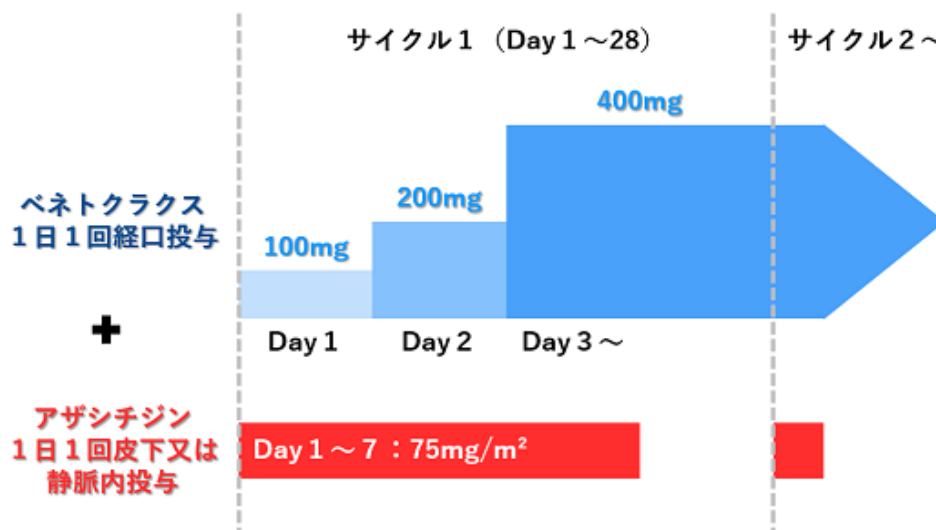
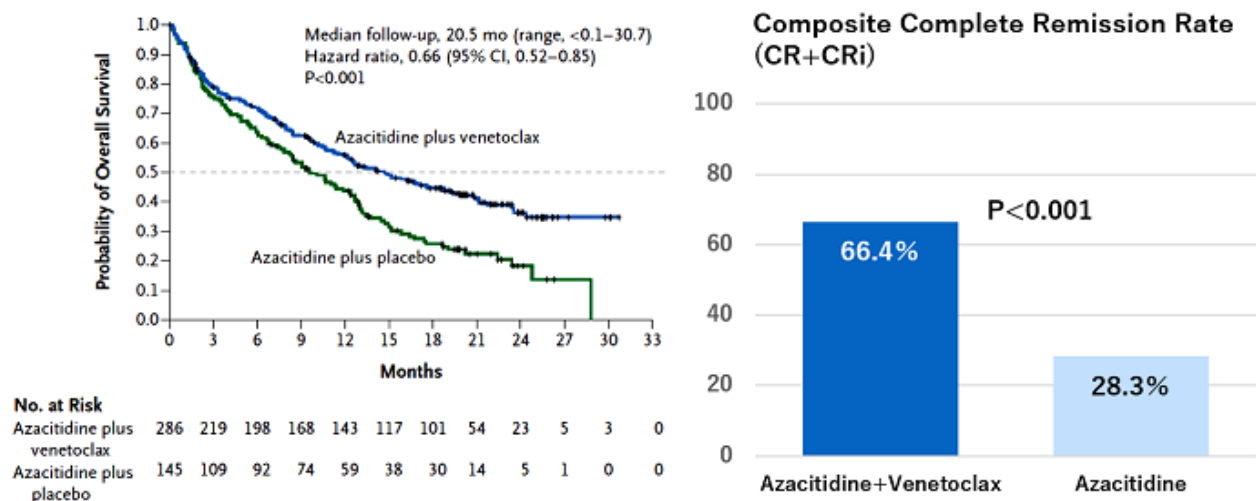
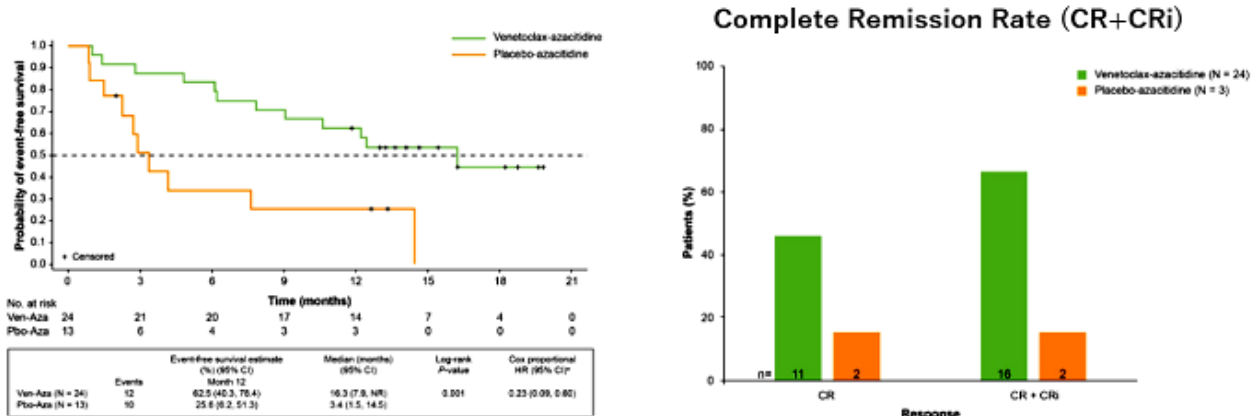


図2：国際共同第III相臨床試験 Viale-A試験（初発AML）



DiNardo CD, et al. N Engl J Med 2020;383:617-29.

図3：国際共同第III相臨床試験 Viale-A試験（日本人データ）（初発AML）



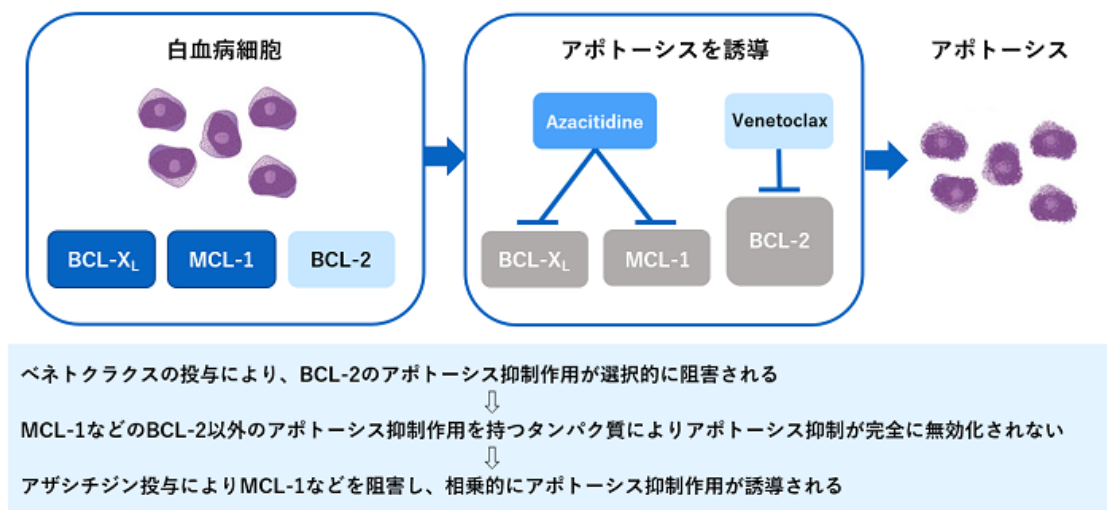
* CRとは骨髓芽球が5%未満で、末梢血で芽球消失、好中球1,000/ μ L以上、血小板10万/ μ L以上、赤血球の輸血依存なし、髓外病変なしのすべて満たす状態を指し、CRiとは骨髓芽球は5%未満であるが、血球の回復が得られていない状態を指す。

Yamamoto K, et al. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2022, 52:29–38.

急性骨髄性白血病などの血液がんの一部では BCL-2 が過剰発現し、アポトーシスを回避し増殖は維持されていますが、ベネトクラクスは BCL-2 タンパク質と選択的に結合し阻害する分子標的薬でアポトーシスの過程を回復させ、細胞死を誘導する作用があります。ただし MCL-1 など BCL-2 以外のアポトーシス抑制作用を持つタンパク質により、アポトーシス抑制作用は完全には無効化されていません。

一方、アザシチジンは、DNA メチル化阻害薬で、がん細胞で DNA メチル化により抑制されているがん抑制遺伝子の DNA メチル化を誘導しその機能を再度発現させることで、抗腫瘍効果を発揮します。さらにアザシチジンは MCL-1 の働きを抑制することで、ベネトクラクスとの相乗的なアポトーシス抑制作用の無効化が期待されます(図 4)。

図4：ベネトクラクス（ベネクレクスタ®）+アザシチジン（ビダーザ®）療法のメカニズム



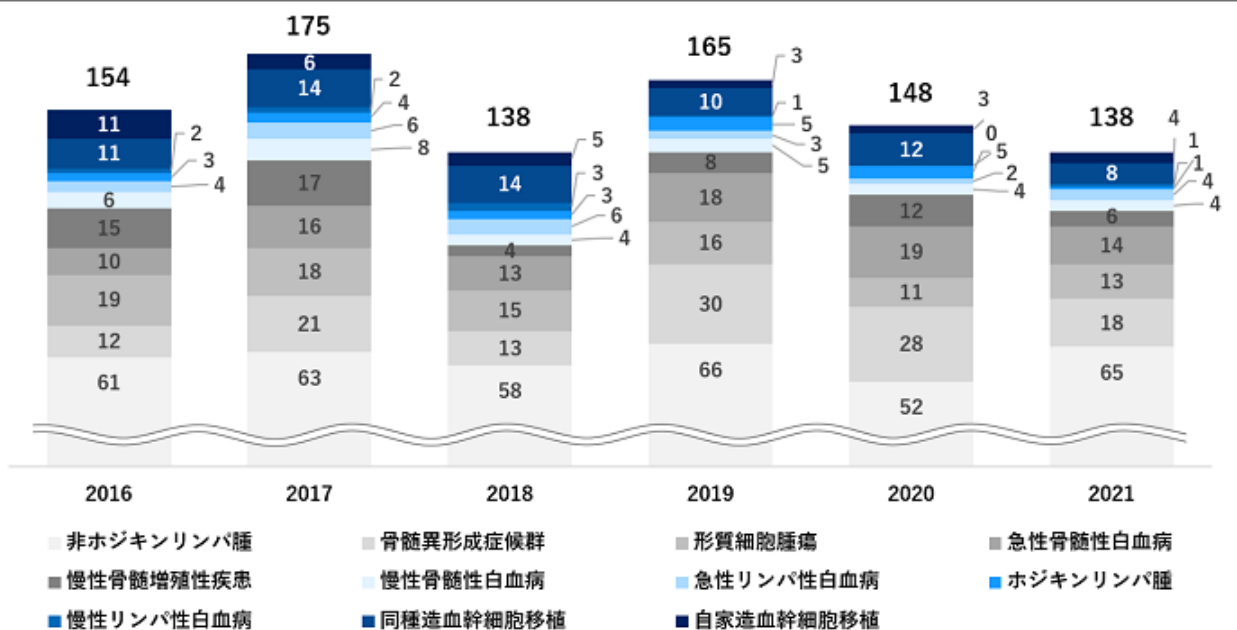
但し注意すべきところがあります

ただし、有害事象として、治療初期における腫瘍崩壊症候群の出現や長期にわたる好中球減少が特徴的で、ベネトクラスの投与期間や G-CSF の使用法、適切な感染予防対策など治療に当たっては注意すべきところが多くあります。また原則として疾患増悪まで継続することが求められており、患者には精神的・経済的負担を強いることも事実であります。

当院では多くの症例の経験を踏まえ、治療成績向上を目指す

当院では多くの症例を経験することによって、治療開始後 21 日前後での骨髄所見の評価、患者の病態に合わせたベネトクラスの投与期間を調節、白血病細胞減少後の積極的な G-CSF 製剤の使用などの重要性を認識し、治療成績向上に結び付けています。

図6：過去6年間の主要疾患の新規症例数と造血幹細胞移植件数

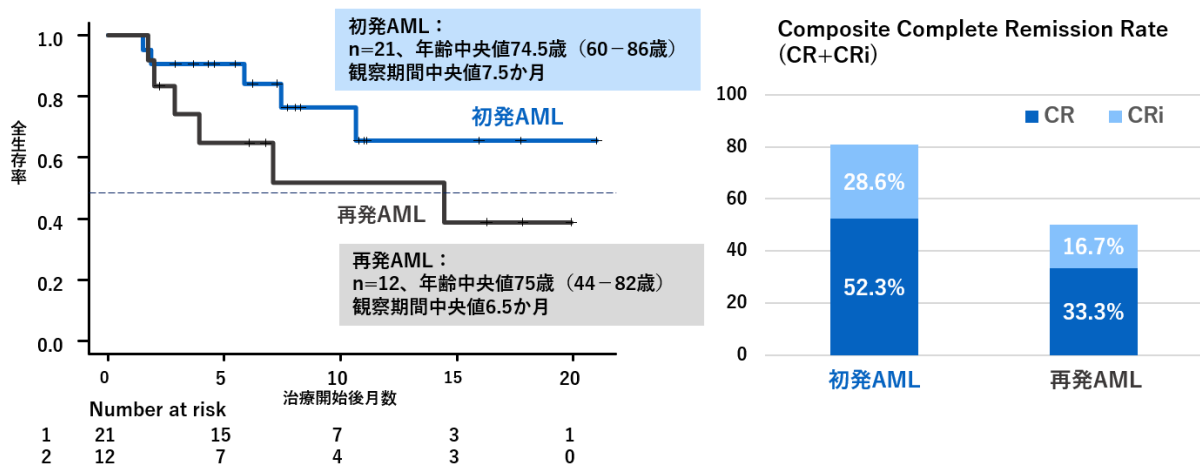


さらにそれぞれの患者の遺伝子変異を複数の研究機関との共同研究により検索し、ベネトクラス+アザチジン療法を継続するのか、もしくは他の分子標的薬（FLT3 阻害薬など）への変更がより適切なのかなど詳細な検討を行い、患者に最も適切な治療法を探索しています。また、高齢であっても強力な化学療法や同種移植まで可能と判断した場合は、積極的に近年急速に適応が拡大されている HLA 半合致移植まで含めて治癒を目指した治療法を実施しています。

当院の急性骨髄性白血病に対するベネトクラクス+アザシチジン併用療法の治療成績

なお、当院の初発急性骨髄性白血病に対するベネトクラクス+アザシチジン併用療法の治療成績（n=21、年齢中央値74.5歳（60-86歳））は奏効率（CR+CRi）80.9%（52.4%が1サイクル後に寛解）で1年全生存率65.5%、50%生存期間中央値は未到達、1年無増悪生存率41.6%で、実臨床の治療成績にかかわらず国際治験(図2)や国内治験の成績(図3)にほぼ匹敵するものでありました。また再発急性骨髄性白血病（n=12、年齢中央値75歳（44-82歳））の奏効率は50%、1年全生存率51.9%、50%生存期間中央値14.5か月、1年無増悪生存率31.2%であり、再発例においても一定の効果を示しました(図7)。

図7：京都第二赤十字病院 血液内科 VEN/AZA療法治療成績



* CRとは骨髄芽球が5%未満で、末梢血で芽球消失、好中球1,000/ μ L以上、血小板10万/ μ L以上、赤血球の輸血依存なし、髄外病変なしのすべてを満たす状態を指し、CRiとは骨髄芽球は5%未満であるが、血球の回復が得られていない状態を指す。

地域の先生方へ

高齢者の急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群が増加傾向にあります。高齢者の白血球減少、血小板減少や出血などでは説明できない貧血がありましたら、ご相談いただければ幸いです。迅速な診断を心がけ、治療が可能な病態であれば積極的に治療介入を行っていきます。ご紹介をよろしく願いたします。



魚嶋 伸彦（うおしま のぶひこ）

副院長

血液内科 部長

【専門】

血液疾患

内科一般

【資格】

日本内科学会 総合内科専門医・指導医

日本血液学会 評議員・指導医・専門医

日本造血・免疫細胞療法学会 評議員・認定医・広報委員

日本検査血液学会 評議員

日本自己血輸血・周術期輸血学会 日本輸血・細胞治療学会 学会認定・自己血輸血責任医師

日本がん治療認定医機構 認定医

近畿血液学会 評議員

近畿さい帯血バンク臨床評価委員

細胞治療認定管理師制度協議会 細胞治療認定管理師

日本骨髄バンク 調整医師

日本輸血・細胞治療学会 認定医

京都府立医科大学 臨床教授

京都府立医科大学 客員講師

お問い合わせ先



京都第二赤十字病院 地域医療連携・入退院支援課

TEL：075-212-6186

FAX：075-212-6358

メールアドレス：renkeika@kyoto2.jrc.or.jp

ホームページ：<https://www.kyoto2.jrc.or.jp/>