

高齢者のがん

3. 高齢者造血器腫瘍に対する最新の治療

Recent treatment strategy for hematological malignancy in aged people

高嶋秀一郎¹⁾²⁾ 宮本 敏浩¹⁾

要約

急性白血病や悪性リンパ腫は高齢者に発症のピークを認める。それら造血器腫瘍の高齢患者の治療では「臓器予備能の低下」、「多くの併存疾患」、「認知機能の低下」などの理由で若年者と同様の標準治療が難しいため工夫が必要となる。既存の化学療法の治療強度の調節、分子標的治療薬などの新規治療法の導入、同種造血幹細胞移植の移植前処置を減弱化させたミニ移植の積極的活用などが行われており、高齢者の造血器腫瘍の治療に一定に成果を上げている。

Key words 分子標的治療薬, ミニ移植, gemtuzumab ozogamicin, rituximab, mogamulizumab
(日老医誌 2015; 52: 34-40)

はじめに～高齢者造血器腫瘍の特徴～

高齢患者の造血器悪性腫瘍の治療はしばしば特有の困難をともなう。その要因は大きく腫瘍側と宿主側の要因に分かれる。腫瘍側の要因としては多くの症例で造血細胞に多くの遺伝子変異が蓄積して腫瘍の悪性度が高いことがあげられ、強力な治療を行っても限定的な治療効果しか得られないこともしばしばである。宿主側の要因として臓器予備能の低下、併存疾患の存在(心疾患、慢性肺疾患、腎疾患、耐糖能異常など)、認知機能の低下などを挙げることができる。これらの要因が複雑に絡み合っただけで多くの症例では治療に際して抗がん剤の減量をせざるを得ず、減量したとしても治療後は感染症など、多くの合併症を発症する。また、これらの要因のため大多数の高齢患者が造血器悪性腫瘍に対する根治的な治療法である造血幹細胞移植の対象

外となる。

こうした高齢者特有の事情に配慮して実際の治療では様々な工夫が施されている(表1)。その内容は抗がん剤の容量設定を介した治療強度の調節、より低毒性でより効果的な新規抗がん剤・分子標的治療薬の開発・導入、骨髄非破壊的な前処置を用いた同種造血幹細胞移植(ミニ移植)の導入、など多岐にわたる。本稿ではこれら治療上の工夫について高齢者医療でしばしば遭遇する代表的な造血器悪性腫瘍である急性骨髄性白血病/骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫を例に概説する。

急性骨髄性白血病/骨髄異形成症候群

急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)は造血幹細胞分画に増殖能獲得や分化停止をもたらす

1) 九州大学病院血液・腫瘍内科

2) 原三信病院血液内科

表1 高齢者造血器腫瘍に対する治療上の工夫

1. 化学療法の治療強度調節 抗がん剤の減量, 投与スケジュールの調節
2. 新規治療法の開発・導入 新規抗がん剤, 分子標的治療薬の積極的活用
3. 骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植の導入 Fludarabine などプリンアナログの活用

遺伝子異常が集積して発症する。今日では自己複製能と分化能をもつ白血病幹細胞を頂点とする階層構造を形成することがわかっている¹⁾。65歳以上の発症頻度は全年齢層の発症頻度の約5倍で高齢者に多い造血器悪性腫瘍である²⁾。AMLの予後は染色体異常の種類によって規定されるが、高齢者AMLの場合、5, 7番染色体の異常や複雑核型と呼ばれる同時に3つ以上の染色体異常を伴う予後不良な染色体異常が多いことが一つの特徴で他に予後不良とされる骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) からの進展例や他のがん治療に関連した治療関連白血病なども多い。

高齢者AMLの治療には標準的な治療アルゴリズムは存在しない。最近、AMLに対する初回化学療法(寛解導入療法)の治療強度について興味深い報告がなされた^{3,4)}。AMLに対する標準的な寛解導入療法は daunorubicin (DNR) などのアントラサイクリン系抗がん剤を3日間, cytarabine (AraC) を7日間投与する3+7レジメンである。60~83歳のAML患者813名を対象に通常量DNR (45 mg/m²×3日間)+AraC 200 mg/m²×7日間を高用量DNR (90 mg/m²×3日間)+AraC 200 mg/m²×7日間と比較する臨床試験が実施された。寛解導入率は通常量群54%に対し、高用量群では64%と高用量群で有意に(p=0.002)に優れていたが、2年全生存率は通常量群26%に対し、高用量群では31%と有意差はつかなかった(p=0.32)。同様の試験は60歳未満の若年者AML 657人に対しても実施されており、寛解導入率、中央全生存期間とも通常量群と比較して高用量群で有意に改善していた。この結果は若年者での試験結果をそのまま高齢者に導入することの難しさを示唆し、高齢者に対する抗がん剤の増量には慎重さが求められる。

高齢者AMLに対する新規薬剤として白血病幹細胞を“狙い撃ち”することのできる分子標的治療薬の役割が注目される。AMLに対する分子標的治療薬である Gemtuzumab Ozogamicin (GO) はCD33を標的とする抗体にカリケアマイシンという抗がん剤が結合した製剤でGOが細胞表面のCD33と結合するとGOは細胞内に取り込まれてカリケアマイシンを遊離し抗腫瘍効果を発揮する。正常造血幹細胞と違ってAML幹細胞はCD33を発現しているため選択的な抗腫瘍効果が期待される。現在、日本では再発・難治性のAMLにのみ適応が認められているが、フランスでは50歳から70歳という比較的高齢な患者層を対象にDNRとAraCからなる寛解導入療法と寛解後療法に低用量に分割してGOの投与を追加してその相乗効果を検証する臨床試験が施行された⁵⁾。結果は全生存期間、無イベント生存期間を有意に延長させ、有害事象を増やすことなく生存率を改善する効果を示した。再発・難治例に限らない使用が高齢者AMLの治療成績改善につながる可能性が示唆される。

MDSは造血幹細胞に遺伝子異常が集積して発症するクローン性疾患で血球減少、血球の形態異常(異形成)、無効造血を特徴とし、しばしば急性骨髄性白血病に移行する。平成10年度の厚生労働省の班研究の調査で有病率は10万人当たり2.7人で患者の年齢中央値が64歳となっており、高齢者造血器腫瘍の代表といえる疾患である。

MDSの治療では生存期間の延長、白血病への移行期間の延長が目標となる。平成23年に日本での保険適応が認められたアザシチジンは特に高齢者で有用な成績が示され、同種造血幹細胞移植が適応とならない高リスクMDSの第一選択薬の地位を占める。アザシチジンは腫瘍細胞の遺伝子異常に直接作用するエピゲノム作用薬である。多くの造血器腫瘍ではDNAのメチル化やヒストンアセチル化の異常(エピゲノム異常)がその発症、進展に関与する。MDSでもDNAのメチル化が亢進してがん抑制遺伝子が機能を喪失しているとされ、メチル化阻害剤のアザシチジンはMDSの高メチル化を是正、がん抑制遺伝子の機能を回復して抗腫瘍効果を発揮するとされる。年齢中央値69歳の高リスクMDS患者358例に対して実施されたAZA

表2 AML/MDS に対する新規治療法
抗 CD33 抗体, メチル化阻害剤については
本文を参照のこと. 新規ヌクレオチドアナ
ログの Clofarabine は再発・難治性急性リン
パ性白血病に対して使用可能で, 免疫調整
薬の Lenalidomide は 5q- の染色体異常をも
つ MDS に有効である. Flt3 阻害剤は開発
中で未発売.

- ・抗がん剤結合型抗 CD33 抗体: gemtuzumab
ozogamicin
- ・メチル化阻害剤: Azacytidine, Decitabine
- ・ヌクレオチドアナログ: Clofarabine
- ・Flt3 阻害薬: PKC412, CEP-701
- ・免疫調整薬: Lanelidomide

001 試験では従来の支持療法, 少量 AraC 療法, AML
に準じた通常化学療法と比較して生存期間, 白血病へ
の移行期間を有意に延長されることが明らかになっ
た⁶⁾.

この他にも AML/MDS に対しては AML に遺伝子
異常の多い Flt3 の阻害剤, 新規ヌクレオチドアナ
ログの Clofarabine などの導入が期待されており, 国内
外で多数の臨床試験が進められている (表2).

AML/MDS の根治的な治療法である同種造血幹細胞
移植の適応をより高齢者に広げる試みも行われてい
る. 同種造血幹細胞移植の治療効果は大量の抗がん剤
投与や全身放射線照射による移植前処置とドナー由来
の免疫担当細胞による免疫学的な抗腫瘍効果である移
植片対白血病効果 (Graft-versus-leukemia effect) に
よってもたらされる. 従来の強力な移植前処置では有
害事象のため移植適応が 50 歳代までに限られていた.
近年, フルダラビンなどのプリンアナログを移植前処
置に組み込んでその毒性を大幅に低下させたミニ移植
が広く行われるようになっており, 合併症の有無や全
身状態にも影響されるが, 70 歳近くまで適応を拡大
させている. ミニ移植では前処置の毒性低下の代償と
して移植前処置の抗腫瘍効果も低減しており, 再発が
多くなる傾向がある (図1)⁷⁾. しかし一方で治療関連
死亡が減少し, 生存期間は従来の移植と変わらないと
する報告もある. さらに高齢者 AML では移植を施行
した群の生存率は非移植群と比較して大幅に改善され
るとの報告もあり, ミニ移植は比較的若年の高齢者

AML/MDS 治療の重要な一角を占めている.

悪性リンパ腫

悪性リンパ腫はホジキンリンパ腫と非ホジキンリン
パ腫に大別され, 日本では欧米と比較してホジキンリ
ンパ腫の割合が少ない. 非ホジキンリンパ腫も高齢者
に多い疾患であり, 代表的組織型であるびまん性大細
胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma :
DLBCL) はその半数が 65 歳以上に発症する.

DLBCL は造血器腫瘍に対する分子標的治療が最も
早期に導入された疾患の一つである. DLBCL などの
B 細胞腫瘍に発現する CD20 を標的とする rituximab
は抗原認識部位がマウス由来で他の部分をヒト抗体に
置き換えた “キメラ抗体” で腫瘍表面の CD20 に結合
すると補体系の活性化を介して腫瘍細胞を傷害する.
Rituximab の導入は高齢者 DLBCL の大幅な成績向上
をもたらした. 60~80 歳の未治療 DLBCL (年齢中央
値は 70 歳) 399 例を対象とした試験では従来の標準
療法である CHOP 療法に rituximab を追加した R-
CHOP 療法は CHOP 療法と比較して無進行生存期間
を中央値で 1.2 年から 4.8 年に, 同じく全生存期間を
3.5 年から 8.4 年に統計学的に有意に延長させ⁸⁾ (図2),
R-CHOP 療法は高齢者 DLBCL の標準的な治療と考え
られている. さらに 80 歳を超えた高齢者 DLBCL で
も CHOP の一部の薬剤を減量した R-miniCHOP の良
好な成績が報告されている⁹⁾. さらに非ホジキンリン
パ腫では DLBCL について頻度の高い濾胞性リンパ腫
(follicular lymphoma : FL) でも rituximab の導入は
生存率の改善に寄与しており, DLBCL や FL といっ
た B 細胞リンパ腫に対する rituximab の導入は最も
成功した分子標的治療薬の一つと言える.

FL では従来のプリンアナログとアルキル化剤の療
法の特徴を有する新規薬剤である bendamustine が注
目されている. すでに再発例での有効性は実証されて
いたが, 高齢者を含む 18 歳以上 (年齢中央値は 60 歳)
の未治療低悪性度非ホジキンリンパ腫 (主に FL から
なる) 1,203 例を対象に R-CHOP 療法と rituximab/
bendamustine 併用療法 (R-B 療法) を比較した臨床
試験では無進行生存期間を中央値で比較して R-CHOP

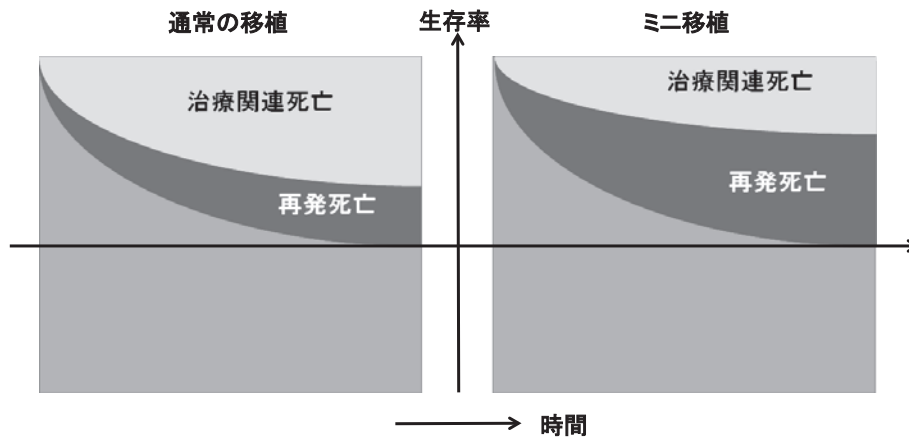


図1 移植前処置の治療強度の違いによる生存率

移植前処置の治療強度を低減させた同種造血幹細胞移植（ミニ移植）では通常移植と比較して合併症が少なく，治療関連死亡が減少する．一方で抗腫瘍作用が減少するため再発率が増加し，結果として生存率は両群間でほぼ同等となっている．
（文献7より作成）

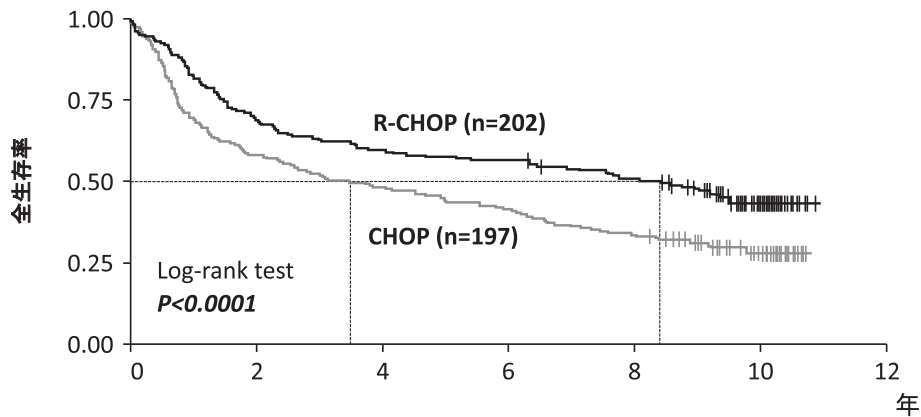


図2 RituximabのCHOP療法への相乗効果（GELA, NHL-98.5試験）

全生存期間は中央値でCHOP群が3.5年に対してR-CHOP群は8.4年と有意に延長した．（ $p < 0.0001$ ）（文献8より作成）

群 31.2 カ月に対して R-B 群 69.5 カ月（ $p < 0.0001$ ）と有意に延長させることが明らかになり（図3），高齢者を含む FL 患者への bendamustine の導入が進められている^{10）}。

成人 T 細胞性白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma：ATL）は主に母乳を介して感染する human T-lymphotropic virus type I（HTLV-I）が原因で発症する T 細胞リンパ腫である。HTLV-I 感染者の 3～5% が発症する。九州を中心とした西南日本に多く，2010 年の報告では発症年齢中央値は 67 歳

で高齢者に多い。

ATL では治療強度の強化の有効性が知られている。治療間隔を狭めた CHOP 療法（2 週間間隔：CHOP14）と実に 10 種類の抗がん剤を併用する VCAP-AMP-VECP 療法の比較試験では中央生存期間がそれぞれ，10.9 カ月と 12.7 カ月と後者で優れていた^{11）}。しかし，サブ解析で 56 歳以上の患者群では優位性は消失しており，ここでも高齢者に対する化学療法強化が生存期間の延長につながらない結果が示された。

また，ATL に対する根治的な治療法である同種造

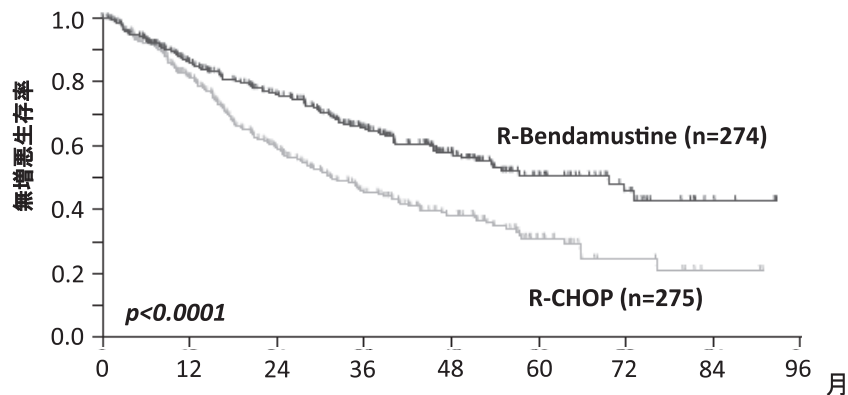


図3 新規発症低悪性度非ホジキンリンパ腫に rituximab と bendamustine 併用療法の治療効果 (STIL 試験)
無増悪生存率は中央値で R-CHOP 群が 31.2 か月に対して R-Bendamustine 群は 69.5 か月と有意に延長した. ($p < 0.0001$) (文献 10 より作成)

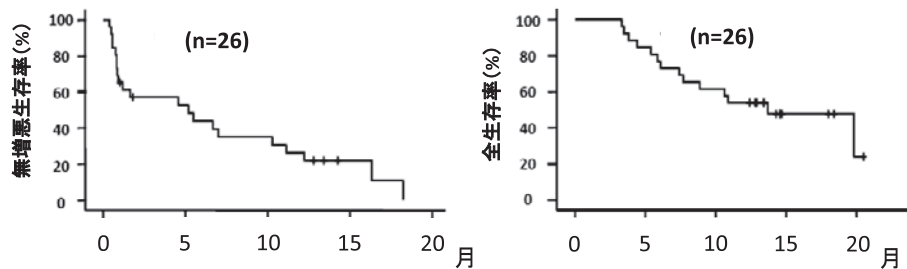


図4 再発成人 T 細胞性白血病/リンパ腫に対する抗 CCR4 抗体 (mogamulizumab) の治療効果
無増悪生存期間は 5.2 か月, 全生存期間は 13.7 か月と良好な成績が確認された. (文献 12 より作成)

血幹細胞移植でもミニ移植の導入が進められており, その有用性も報告されている.

さらに ATL 細胞の 90% 以上に高発現する CC chemokine receptor 4 (CCR4) を標的とする新規分子標的治療薬である抗 CCR4 抗体 (mogamulizumab) が登場した. 65 歳以上の 13 例 (48%) を含む再発 ATL 27 例に対する第二相試験では中央値で無増悪生存期間が 5.2 カ月, 全生存期間が 13.7 カ月と良好な成績を収めており (図 4), 今後の発展が期待される新規薬剤である¹²⁾.

おわりに

高齢者造血器悪性腫瘍に対する治療上の工夫は年々, 進化している. 特に新規治療法の開発, 導入の

成果は目覚ましく, 本稿では紙面の都合で取り上げなかったが, 高齢者に多い多発性骨髄腫でもプロテアソーム阻害剤や免疫調節薬の登場が治療法を一変させ, 多くの高齢患者に恩恵をもたらしている. 今後も, 生存期間の延長にとどまらず, 高齢者特有の事情に配慮し, QOL の改善をもたらすような治療法の開発が期待される.

文献

- 1) Bonnet D, Dick JE: Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature medicine* 1997; 3 (7): 730-737.
- 2) Estey E, Dohner H: Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006; 368(9550): 1894-1907. doi: 10.1016/S0140-6736(06)

- 69780-8.
- 3) Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al: High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 2009; 361(13): 1235-1248. doi: 10.1056/NEJMoa0901409.
 - 4) Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al: Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 2009; 361(13): 1249-1259. doi: 10.1056/NEJMoa0904544.
 - 5) Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordes-soule D, Bastie JN, et al: Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379(9825): 1508-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60485-1.
 - 6) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The Lancet Oncology* 2009; 10(3): 223-232. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
 - 7) Lim Z, Brand R, Martino R, van Biezen A, Finke J, Bagalupo A, et al: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(3): 405-411. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8073.
 - 8) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2002; 346(4): 235-242. e-pub ahead of print 2002/01/25; doi: 10.1056/NEJMoa011795 346/4/235 [pii].
 - 9) Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al: Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2011; 12(5): 460-468. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70069-9.
 - 10) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381 (9873): 1203-1210. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
 - 11) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(34): 5458-5464. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9958.
 - 12) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, et al: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(8): 837-842. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3472.

理解を深める問題

問題 1

高齢者の造血器腫瘍について正しいものを2つ選べ。

- a 急性骨髄性白血病の発症頻度は65歳以上の層でもそれ以下の若年層とほとんど変わらない。
- b 高齢者の急性骨髄性白血病は若年者と比較して予後不良な染色体異常を持つ割合が高い。
- c 65歳以上の造血器悪性腫瘍の化学療法にあたっては一律に抗がん剤の減量を行うことが推奨される。
- d 治療関連毒性の高さから60歳以上の同種造血幹細胞移植はほとんど実施されていない。
- e RituximabやMogamulizumabといった分子標的薬は高齢者でも有効性が確認されている。

問題 2

高齢者の造血器悪性腫瘍に使用される分子標的薬について疾患との正しい組み合わせを2つ選べ。

- a gemtuzumab ozogamicin 慢性骨髄性白血病
- b imatinib 慢性リンパ性白血病
- c rituximab 濾胞性リンパ腫
- d mogamulizumab ホジキンリンパ腫
- e bortezomib 多発性骨髄腫

問題 3

移植前処置を低減させた同種造血幹細胞移植（ミニ移植）について正しいものを2つ選べ。

- a 急性骨髄性白血病に対するミニ移植では通常の移植前処置強度の移植と比較して再発率は全く変わらない。
- b 高齢者造血器腫瘍に対するミニ移植ではプリンアナログのフラグラビンがよく用いられる。
- c 一般的には同種造血幹細胞移植の抗腫瘍効果は移植前処置と移植片対白血病効果（Graft-versus-leukemia effect；GVL）によってもたらされる。
- d 高齢者に対するミニ移植の標準的な適応疾患には悪性リンパ腫や多発性骨髄腫がある。
- e 高齢者の成人 T 細胞性白血病/リンパ腫は一般的にはミニ移植の適応とはならない。

問題 4

高齢者の悪性リンパ腫について誤っているものを2つ選べ。

- a 高齢者の悪性リンパ腫ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）の頻度が最も高い。
- b 65歳上の高齢者では濾胞性リンパ腫における CHOP 療法に対する rituximab の相乗効果は認められていない。
- c Bendamustine の再発濾胞性リンパ腫の治療に適応を有する。
- d 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫（ATL）の起因ウイルスである HTLV-I は主に母親からの母乳によって感染する。
- e HTLV-I 感染者の 20～30% が ATL を発症する。