

## 【総 説】

# 高齢化時代の急性骨髄性白血病治療 = ホーリスティック医療のあり方を求めて =

林 邦雄

キーワード：高齢者医療, 急性骨髄性白血病, ホーリスティック医療, アポトーシス, 免疫学的細胞死

## 抄 録

高齢化の進行に伴い高齢者の悪性血液疾患の治療には新たな課題が生まれてきている。従来の標準的な殺細胞治療の適応は、種々の問題を持つ高齢者の限界を超えることとなり、患者にとって必ずしも優しい意味のあるものとならない。75歳以上の高齢者急性骨髄性白血病の中から治療を途中で中断した症例、治療を全く行わなかった症例、新規薬剤を使用しての治療方法を模索した症例を概観し、患者の生の営みを尊重するホーリスティック (Holistic) な診療のあり方を考察した。患者の意志に沿っての治療は多くの検討すべき課題を包含している。今日の新規薬剤には、生体が生得的にもつアポトーシスの回復や免疫細胞死などを引き出すという機序があり、従来の化学療法では得られなかった科学的医療の進歩の兆しを見ることができる。

## はじめに

日本の65歳以上の高齢化率は現在29.1%であり、2050年には35%を超えると予想される。高齢者の社会的立場も変化し、高齢者就業率は25.1%と4人に1人にまで増加している (総務省統計局資料による)。正常な日常生活にみえる高齢者において生理的变化による身体的脆弱性と生活習慣病を背景とした臓器障害が潜在する。救急医療の資料では救急搬送の高齢者率を見ると2003年では41.4%、2018年には59.4%と上昇していて、その搬送原因65.3%が内科的急変である。

当院血液内科の2018年から3年間の入院患者年齢中央値は70歳を超えている。

リスクの高い高齢者にとって悪性血液疾患に対する化

学療法は、命を取り戻すどころか生活の質を壊し日常性の喪失を招きかねない。高齢者の医療における特異的問題の第二は認知症である。認知症合併率は70歳台で3.6~7.1%、80歳台にはいると14.5%、85歳以上では27%と年齢と共に高くなる。日常生活では気づかれない認知症も入院という生活環境の変化によって急激に顕在化することもしばしば認められ、臨床的には認知症合併率は更に高い印象を受ける。その症状には幻覚や妄想を伴うことも少なくなく、そういった譫妄症候群が診療進行の妨げとなる。

これらの大きな課題を少しでも予見する目的で客観的に患者を評価する方法が多数検討されている<sup>1)</sup>、その中でGeriatric 8 Screening tool (以下 G8 と略す) (表1)<sup>2,3)</sup>は多忙な診療の中で短時間に患者の全体像を把握する必要性に適したスクリーニング法である。日常生活、栄養状態、活動性、認知、気分、多剤併用と社会的支援などをカバーする評価項目となっている。身体的精神的状態に応じた治療選択は必須であり、標準治療の自動的な適応は高齢者の治療限界を超え、優しさの欠けた良くない医療となることはしばしばである。人間らしい人生の終わり方を追求するなり、早期の終末期医療 (緩和医療) 介入などにより限られた日々の支援方針を立てることも医療の正しい選択であろう。高齢に発症する悪性血液疾患、特に急性骨髄性白血病 (以下 AML と略す) 治療においては、患者の社会的立場と生理学的身体状況を総合的 (Holistic) に検討して治療法の適応を検討することが求められる。当院における75歳以上の高齢者 AML 治療例を再検討し、その中から治療を途中で中断した症例、治療を全く行わなかった症例、新規薬剤の治療によって生活を守る模索を行った症例を取り上げ、生の営みを尊重するホーリスティックな医療の実現の可能性を考察する。

明和病院 血液内科

〒663-8186 兵庫県西宮市上鳴尾町4番31号

表1 Geriatric 8 Screening tool

HNA item	Items	Possible answers (score)
A	Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties?	0: severe decrease in food intake
		1: moderate decrease in food intake
		2: no decrease in food intake
B	Weight loss during the last 3 months	0: weight loss > 3 kg
		1: does not know
		2: weight loss between 1 and 3 kgs
		3: no weight loss
C	Mobility	0: bed or chair bound
		1: able to get out of bed/chair but does not go out
		2: goes out
E	Neuropsychological problems	0: severe dementia or depression
		1: mild dementia or depression
		2: no psychological problems
F	Body Mass Index (BMI (weight in kg) / (height in m <sup>2</sup> ))	0: BMI < 19
		1: BMI = 19 to BMI < 21
		2: BMI = 21 to BMI < 23
		3: BMI = 23 and > 23
H	Takes more than 3 medications per day	0: yes
		1: no
P	In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status?	0: not as good
		0.5: does not know
		1: as good
		2: better
-	Age	0: >85
		1: 80-85
		2: <80
TOTAL SCORE		0 - 17

表2 症例1. 初診時検査所見

Peripheral blood		Biochemistry	
WBC	32,200/ $\mu$ l	TP	5.3 g/dl
Blast	65%	Alb	3.1 g/dl
Myelo	2%	TBil	0.7 mg/dl
Stab	1%	DBil	0.2 mg/dl
Seg	14%	AST	16 U/l
Lymph	18%	ALT	14 U/l
Mono	0%	LDH	444 U/l
Eo	0%	$\gamma$ GTP	21 U/l
Ba	0%	BUN	18.9 mg/dl
RBC	245 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Cre	1.19 mg/dl
Hb	8.2 g/dl	UA	5.3 mg/dl
Ht	23.1%	eGFR	46.45 ml/min
Plt	5.1 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Glu	99 mg/dl
		A1c	7.5 %
Coagulation		CRP	0.77 mg/dl
PT	13.3 sec	Bone marrow	
APTT	31.5 sec	NCC	10.6 $\times 10^4$ / $\mu$ l
Fibrinogen	325 mg/dl	Mgk	+
FDP	3.1 $\mu$ g/ $\mu$ l	Blast	51.0%
D-dimer	1.7 $\mu$ g/ml	M/E	1.9

G-Band karyotype of bone marrow  
 45, XY, del(7)(q?), -16, add(17)(p11.2)[7]  
 /45, idem, -del(7), +del(7)(q21), add(22)(q13)XY [10]  
 /45, idem, -del(7), +del(7), -9, add(22), +mar[1]  
 /45, XY, add(1)(q32), -3, +8, -16, add(17)(p11.2)[1]  
 /44, XY, add(1), -3, -16, -16, add(17), +mar[1]  
 FLT-ITD(-), FLT-TKD(-), WT1 4700copies/ $\mu$ gRNA

Immunophenotype of blasts in bone marrow  
 CD4+, CD7+, CD13+, CD33+, CD34+, HLA-DR+, MPO+, CD117+, CD38+

症例

症例1. 75歳 男性

既往歴：糖尿病，狭心症，冠動脈ステント留置，閉塞性動脈硬化症，腸骨動脈ステント留置，高血圧，前立腺がん（経過観察中）

現病歴：白血球増加 WBC 32,200/ $\mu$ l，貧血，血小板減少を合併し，血液内科に紹介来院となった。

経過：末梢血の白血病細胞 blast 65%であり，骨髓 blast 51%，形態的には FAB 分類で M1 に相当する AML であった（表2）。多数の複雑染色体異常があり，かつ細胞免疫学的に CD4+CD7+double positive であり，予後不良が予想された。G8 scoreは11.5であった。イダルビシン・キロサイド（IDA：AraC = 2：5）による寛解導入療法を実施した。治療抵抗性のためダウノマイシン（DNR）2日間，低容量キロサイド（LDAC）7日間の治療を追加した。WBCは0/ $\mu$ lとなり，内因性感染症（好中球減少性発熱，Febrile Neutropenia）を合併した。WBCの回復に約1ヶ月を必要としたが，回復時末梢血のblastが再増殖し，好中球の回復も血小板数の回復もないため血小板輸血は続くこととなった（PC輸血依存）（図1）。身体をベッドに横たえたままの毎日が続いた，継続治療は望まず患者は退院を希望した。かかりつけ医の診療，訪問看護による在宅支援を準備，輸血は当院外来で継続することとし退院した。退院後自宅での生活は

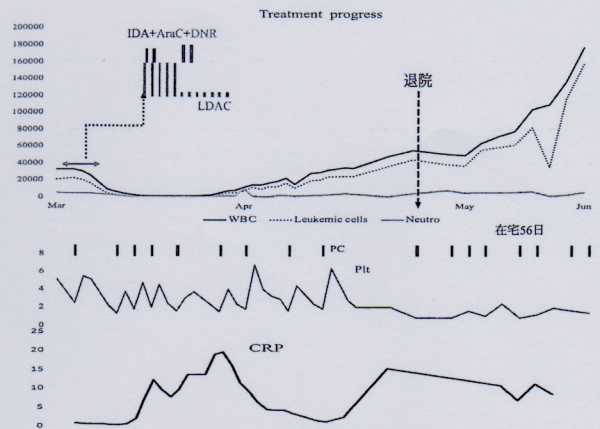


図1 症例1の治療経過

56日であったが，常に家族は揃って訪問医療者に対し感謝の言葉を述べておられた。

症例2. 92歳 男性

既往歴：大動脈解離，結核，慢性気管支炎，高血圧，腰椎圧迫骨折，左下肢静脈留

現病歴：汎血球減少で近医から大学に紹介後，AMLと診断されて当院への紹介となった（表3）。

経過：緊急入院となったが，de novo AMLかMDS（骨髄異形成症候群）由来のAMLかの鑑別が難しく，また骨髄が強い低形成であったため観察期間を設定し，支持治療（G-CSF顆粒球コロニー形成刺激因子製剤3回，PC輸血，RBC輸血各3回）を実施した。G8 scoreは12.5であった。経過観察のための入院生活にも耐えられないと退院を希望された。かかりつ

け医の診療依頼と訪問看護体制を整え、16日間の入院後退院となった。外来では PC, RBC 輸血と G-CSF 投与で血液状態を支持し、CRP 上昇や発熱時は抗生剤点滴を実施した。8ヶ月の通院期間に感染症の悪化はなく、高齢者住宅での生活は安定していた。毎日コップ一杯の冷酒を楽しみとしていた。最後の2日間には熱と倦怠感が出現し、酸素吸入を必要とした後に永眠された(図2)。

表3 症例2. 初診時検査所見

Peripheral blood		Biochemistry	
WBC	1,200/ $\mu$ l	TP	6.5 g/dl
Blast	1%	Alb	4.0 g/dl
Myelo	0%	TBil	0.7 mg/dl
Seg	21%	DBil	0.3 mg/dl
Lymph	75%	AST	14 U/l
Mono	0%	ALT	4 U/l
Eo	2%	LDH	282 U/l
Baso	0%	$\gamma$ GTP	17 U/l
RBC	147 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	BUN	20.4 mg/dl
Hb	6.0 g/dl	Cre	0.86 mg/dl
Ht	17.7%	UA	5.5 mg/dl
Plt	3.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	eGFR	62.5 ml/min
		Glu	86 mg/dl
		CRP	0.29 mg/dl
		Ferritin	506.3 ng/ml
Coagulation		Bone marrow	
PT	12.0 sec	NCC	0.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
APTT	36.0 sec	Mgk	0
Fibrinogen	321 mg/dl	Blast	19 %
FDP	33.4 $\mu$ g/ $\mu$ l	M/E	0.9
D-dimer	15.4 $\mu$ g/ml		

G-Band karyotype of bone marrow  
45, X-Y[10]

Immunophenotype of blasts in bone marrow  
CD34+, HLA-DR+, MPO+, CD33+, CD38+, CD117+

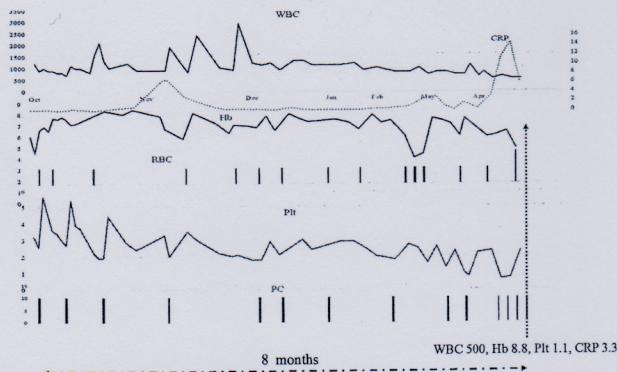


図2. 症例2. 治療経過

白血病のドライバー変異は年齢によって増加していく(図3)<sup>4)</sup>、白血病の分子遺伝学的解明とその予後との関係の研究は進んでいるが(図4)<sup>5)</sup>、臨床現場で確認出来る染色体変異だけではリスクと予後の予想は難しい。G8やPerformance Status (PS)(表4)<sup>5)</sup>で評価するリスクは感度が高く、リスクが低いと判断出来る時は治療の可能性を求め、リスクが高い時は挑戦は行わないという選択はあり得る。化学療法による殺細胞治療を

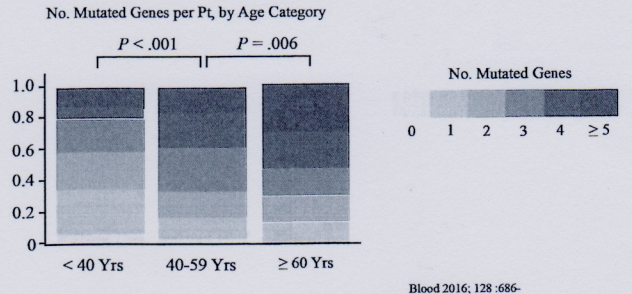


図3. ドライバー変異の年齢に伴う増加

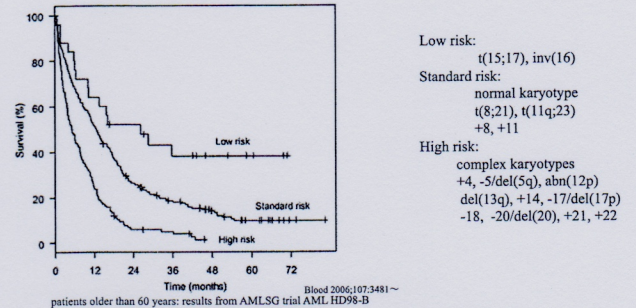


図4. 細胞遺伝学的リスクに基づく生存率

表4. 寛解導入時のPS (ECOG) と早期死亡

ECOG PS	Age			
	<56yo (n=364)	56~65 (n=242)	66~75 (n=270)	>75yo (n=79)
0	2	11	12	14
1	3	5	16	18
2	2	18	31	50
3	0	29	47	82

PSと年齢の寛解導入時の治療結果に対する影響をみると、PS2から3の寛解導入治療開始から30日以内の死亡率は66歳以上で急になり75歳以上では82%が死亡している。

行わずに支持治療と合併症予防によって発病前の日常生活を継続させるという患者の希望に添った症例1, 症例2の治療選択は、高齢者AMLに対する一つの選択肢と考えられる。

血液疾患治療の進歩は疾患によってまちまちだが、AMLの治療の進歩は遅々としたものであった。現在も寛解導入療法として広く使用されているIDA+AraC 3:7治療は1970年台に開発されたものである。最近、新規薬剤Azacitidine(以下Azaと略す)とVenetoclax(以下Venと略す)がAML治療薬として承認(図5)<sup>6)</sup>され注目を集めている。

化学療法剤や放射線によって障害を受ける腫瘍細胞ではミトコンドリアの膜にBAK/Baxという前アポトーシス蛋白を出現させ、カスパーズ・カスケードのパスウェイによって細胞はアポトーシスに陥り腫瘍化を回避する機序が働くが、白血病細胞においてはBcl-2, BclXL, Mcl-1といったアポトーシス回避蛋白が産生さ

れて増殖を続けようとする。Ven は Bcl-2 を, Aza は Mcl-1 をブロックしてアポトーシス回避解除により白血病細胞は細胞死に到る (図 6)。この作用機序を利用した「Aza と Ven」<sup>7)</sup> の治療, 或いは「low dose AraC (LDAC) と Ven」<sup>8)</sup> の治療は造血抑制が限定的であることから, 高齢者の AML レジメンとして注目されている。

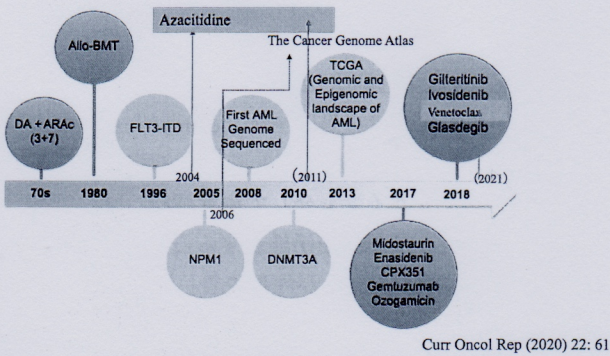


図 5. 変異の同定と治療戦略の発展

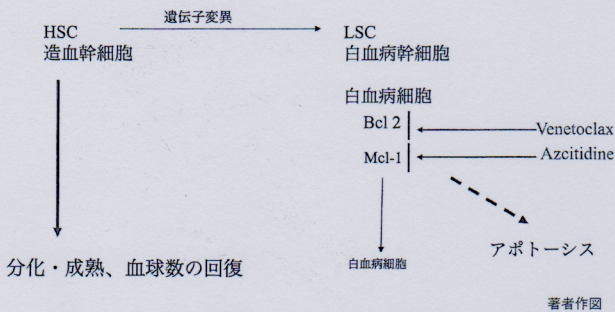


図 6. Venetoclax の作用機序

症例 3. 90歳 男性

既往歴: 本態性高血圧, 高コレステロール血症, 糖尿病, 無症候性多発脳梗塞, 不安定性狭心症

現病歴: 白血球高値 WBC 89,600/μl で紹介来院。

経過: 末梢血 blast 20%, 骨髄 blast 60.5%, 形態学的には FAB 分類の M1 であった。複雑染色体異常は 20 細胞分析で 1 細胞にとどまり, 細胞免疫学的特徴では CD7 のみ陽性, WT1 540 と低値で予後不良因子無く, 臨床症状に既往歴の症状なく (表 5), G8 score 15 と高値であった。標準的治療である IDA+AraC 3:7 による寛解導入で血液学的寛解となり, IDA+LDAC の強化療法後退院となった。その後外来で Aza 維持治療<sup>9)</sup> を継続した (図 7-1)。腫瘍細胞の活動性の指標として骨髄内の WT1<sup>10)</sup> の経過を見てみると, 5ヶ月目から上昇傾向となった。血液学的寛解は維持しているが, 寛解 13ヶ月後に末梢血に少量の blast が出現しはじめた。さらに 6ヶ月の Aza 治療後, 末梢血 blast が 17%, 骨髄の blast 30.1%, WT1 28,000 となり再発と診断した。治療を希望されて入院となり Ven と Aza

表 5 症例 3. 初診時検査所見

Peripheral blood		Biochemistry	
WBC	89,600/μl	TP	7.0 g/dl
Blast	20 %	Alb	4.0 g/dl
Myelo	3 %	TBil	1.0 mg/dl
Stab	4 %	DBil	0.3 mg/dl
Seg	27 %	AST	31 U/l
Lymph	5 %	ALT	35 U/l
Mono	23 %	LDH	2024 U/l
Eo	0 %	γ GTP	24 U/l
RBC	336 x10 <sup>4</sup> /μl	BUN	24.7 mg/dl
Hb	11.2 g/dl	Cre	0.81 mg/dl
Ht	32.9 %	UA	9.2 mg/dl
Plt	9.5 x10 <sup>4</sup> /μl	eGFR	69.46 ml/min
		Glu	137mg/dl
		HbA1c	7.8%
Coagulation		CRP	1.02mg/dl
PT	14.5 sec	Ferritin	631.6 ng/ml
APTT	31.6 sec	Bone marrow	
FDP	2.7 μg/μl	NCC	28.5 x10 <sup>4</sup> /μl
D-dimer	0.9 μg/ml	Mgk	12.5
AT-III	105 %	Blast	60.5%
		M/E	80

G-Band karyotype of bone marrow

46, XY, add(5)(q11.2), del(9)(p12), add(11)(p11.1), ?del(11)(q11), ?add(19)(q13.1-13.3), -22, +der(?)(?;11)(?;q13)[1]/46, XY[19]

FLT3-ITD (-), FLT-TKD(-), WT1 540 copies/μgRNA

Immunophenotype of blasts in bone marrow

CD34+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD7+, CD38+, MPO+, CD117+

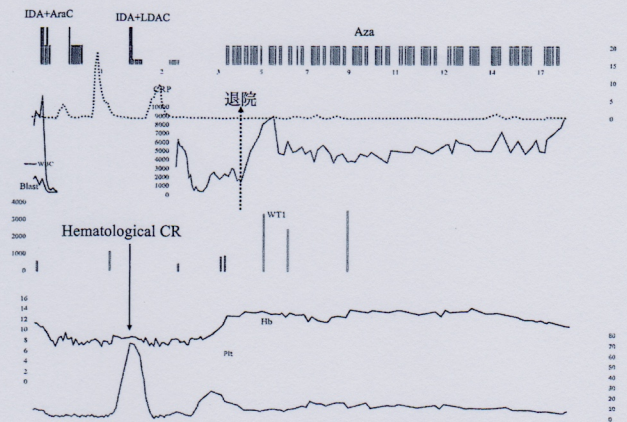


図 7-1. 症例 3. 治療経過

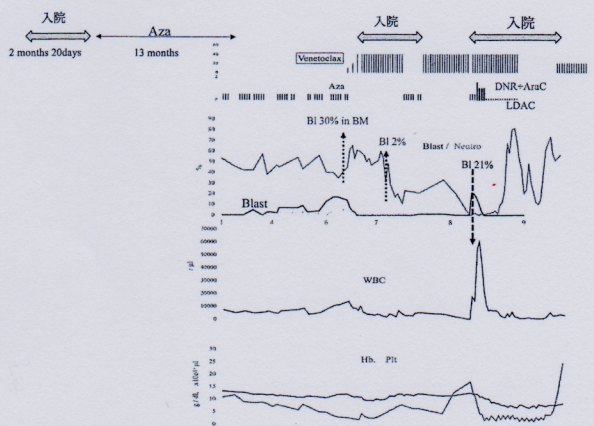


図 7-2. 症例 3. 治療経過つづき

を交互に投与したところ直ちに血液学的寛解となり退院した。しかし1ヶ月で末梢血の blast が21%に再上昇し再入院した。DNR+AraC の寛解導入治療を先行し、未分化骨髄細胞の分化誘導作用<sup>11)</sup>も期待できる LDAC と Ven の併用治療を継続、造血抑制に対して G-CSF, RBC・PC 輸血, 抗生剤治療による内因性感染症予防などの支持治療を行い再び血液学的寛解を得て退院となった (図7-2)。

考察

G8 において高い感度の評価ができるのはカットオフ値14と考えられている。14以下を impaired 群, それ以上を良好な群として67歳以上の悪性血液疾患の両群の全生存率を比較した結果を見ると, 1年生存率に50%以上の差を認める (図8)<sup>14)</sup>。G8 アセスメントは score の検出だけでなく, 生活内容, 行動内容, 生活史や生活観など患者の多様な全体像を把握する機会にもなりうる。もし score のみで治療方法を選択するなり, 支持治療や緩和医療の適応を機械的に設定すると, かえって Holistic な医療の妨げとなるであろう。

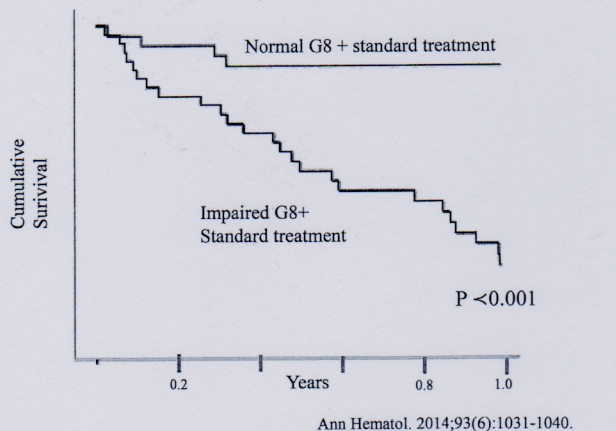


図8. G8 と生存

標準治療の殺細胞療法が高齢者治療の障害の大きな要因となるのは, 臓器障害の一つである骨髄造血機能の低下にある。さらにクローン性造血<sup>12,13)</sup>, 即ち「初めは悪性所見となる確定的診断基準を満たさないが, 血液細胞の2%未満で体細胞突然変異を持っている状態」という造血幹細胞の生理的変化も考えられる。80歳以上では6.1%に認めると言われる (表6)<sup>15)</sup>。

Venetoclax による治療の特徴は, 細胞自身が本来持っている細胞機能アポトーシスの回復を利用していることである。この機序の有効性は, 腫瘍細胞の急激な分裂活性を抑制した MRD (minimal residual disease) のレベルにおいて顕著になると考えられる。そのレベルではさらに細胞生物学的機序である ICD (Immunogenic

表6. クローン性造血と変異  
Clonal hematopoietic expansion  
Blood specific mutations

Mutation%	in years	
0.9%	in 40s	40s~50s : JAK2 mutation
1.0%	in 50s	
1.8%	in 60s	60s~80s :DNMT3A mutation
5.3%	in 70s	70s~:JAK2 mutation
		70s~80s : TET2, ASXL1, SF3B1
6.1%	in 80s	

Nat Med. 2014; 20:1472~

cell death) 免疫学的細胞死 (図9)<sup>16)</sup>の働きも期待される。放射線や化学治療薬は eat me signal とされる DAMPS (Calecticulin, HMGB1) を腫瘍細胞の細胞膜に表出させ, サイトカインを介して樹状細胞, NK 細胞, CTL や Th1, Th17 細胞を活性化することで免疫学的に腫瘍細胞を殺す機序 ICD が作動する。「Aza と Ven」或いは「low dose AraC (LDAC) と Ven」にはアポトーシスの回復以外に ICD が働いている可能性も推察される。生命予後の限界時に生来持っている生物学的機序の再活性化を利用するという治療戦略は理にかなっていて, ICD 誘導物質の同定は将来の医療の開拓分野だと思われている。

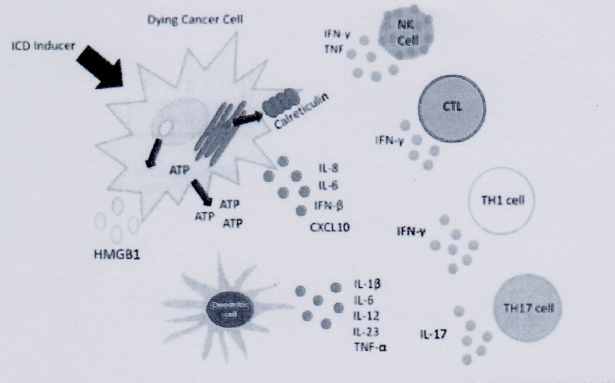


図9. immunogenic cell death (免疫学的細胞死)

結語

高齢者治療は, 生物学的限界の克服という課題以上に, 生活の基盤である経済的, 社会的背景, その個人の歴史とその人間性の問題が複雑に錯綜していることによって治療選択を難しくしている。Holistic (総合的) に高齢者の血液医療を検討する姿勢が求められる所以である。一方で急性骨髄性白血病の治療の進歩の兆しが認められる今日, 病気や治療の理解を深めことと, 治療の結果の不確実性や治療経過の困難を受容できる医療環境が生まれてくることを期待したい。

COI

この論文発表に関して開示すべき COI はない。

## 著者の所属学会

日本内科学会, 日本血液学会, 近畿血液学会地方会  
(功労会員)  
日本造血細胞移植学会, 日本臨床腫瘍学会  
日本感染症学会, 日本化学療法学会, 日本医真菌学会  
ASH (American Society of Hematology)

## 文 献

- 1) Heidi D. Klepin, MD, MS\*, Ann M. Geiger et al. The Feasibility of Inpatient Geriatric Assessment for Older Adults Receiving Induction Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59 : 1837-1846.
- 2) C. A. Bellera, M. Rainfray, S. Mathoulin-Pélissier et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of Oncology.* 2012; 23: 2166-2172
- 3) Pierre Soubeyran, Carine Bellera, Jean Goyard et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLOS ONE.* December 11, 2014
- 4) Klaus H. Metzeler, Tobias Herold, Maja Rothenberg-Thurley et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;128:686-698
- 5) Frederick R. Appelbaum, Holly Gundacker, David R. Head, Marilyn L et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-3485
- 6) Ludovica Marando, Brian J P Huntly. Molecular Landscape of Acute Myeloid Leukemia: Prognostic and Therapeutic Implications. *Curr Oncol Rep* 2020;22:61
- 7) C.D. DiNardo, B.A. Jonas, V. Pullarkat et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *NEJM.*2020; 383:617-629
- 8) Andrew H. Wei, Pau Montesinos, Vladimir Ivanov et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2020;135:2137-2145
- 9) Gerwin Huls, Dana A. Chitu, Violaine Havelange et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood.* 2019; 133: 1457-1464
- 10) JF Nomdedeu, M Hoyos, M Carricondo et al. Bone marrow WT1 levels at diagnosis, post-induction and post-intensification in adult de novo AML. *Leukemia* 2013; 27: 2157-2164
- 11) Shinichiro Takahashi. Current Understandings of Myeloid Differentiation Inducers in Leukemia Therapy. *Acta Haematologica.* 2021; 144: 380-388
- 12) Gerald de Haan and Seka Simone Lazare. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood.* 2018; 131: 479-487
- 13) Megan A. Evans, Soichi Sano, Kenneth Walsh. Cardiovascular Disease, Aging, and Clonal Hematopoiesis. *Annu Rev Pathol.* 2020;15: 419-438.
- 14) Marije E Hamaker I, M Mitrovic, R Stauder. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. *Ann Hematol* 2014;93:1031-1040
- 15) Mingchao Xie, Charles Lu, Jiayin Wang et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20:1472-1478
- 16) Anne Showaltera, Arati Limayea, Jeremiah L et al. Cytokines in immunogenic cell death: Applications for cancer immunotherapy. *Cytokine.* 2017;97:123-132