

当科での急性リンパ性白血病の治療成績

東京女子医科大学医学部血液内科学（主任：泉二登志子教授）

シムラ	ハナエ	モリ	ナオキ	オカダ	ミチコ	エノモト	ユキ	ワタナベ	アヤ
志村	華絵	森	直樹	岡田	美智子	榎本	有希	渡邊	彩
イシモリ	ノリコ	ティン	イエ	コダマ	ショウコ	タナカ	ノリナ	ミツハシケンジロウ	
石森	紀子	丁	曄	兒玉	聖子	田中	紀奈	三橋健次郎	
イシヤマ		カザマ	ヒロシ	ヨシナガケンタロウ	イマイ	ヨウイチ	シセキ	マサユキ	
石山	みどり	風間	啓至	吉永健太郎	今井	陽一	志関	雅幸	
テラムラ	マサナオ	モトジトシコ							
寺村	正尚	泉二登志子							

(受理 平成25年2月13日)

Retrospective Analysis of Treatment Outcomes in Patients with Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

Hanae SHIMURA, Naoki MORI*, Michiko OKADA, Yuki ENOMOTO, Aya WATANABE,
Noriko ISHIMORI, Ye DING, Shoko KODAMA, Norina TANAKA, Kenjiro MITSUHASHI,
Midori ISHIYAMA, Hiroshi KAZAMA, Kentaro YOSHINAGA, Yoichi IMAI,
Masayuki SHISEKI, Masanao TERAMURA and Toshiko MOTOJI

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

*Corresponding author

Thirty-five patients with adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) (B-ALL n = 27, T-ALL n = 8), treated in our hospital from October 2002 to October 2012, were analyzed retrospectively. Median follow up of this study was 930 days. Their median age was 43 years (16–90 years). Fourteen of 35 analyzed patients (40%) had Philadelphia chromosome-positive ALL (Ph⁺ ALL). Twenty of the 35 patients (57.1%) received remission induction therapy with the protocol of the Japan Adult Leukemia Study Group. Stem cell transplantation was performed in sixteen patients, including 9 patients with Ph⁺ ALL (median 39 years old (21–61)). Complete remission (CR) was achieved in 82.9%; all Ph⁺ ALL patients attained CR. Relapse rate was 45.7%. The 10-year estimated overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) rates were 35.7% and 26.5%, respectively. Older age (≥65 years old), higher LDH at diagnosis (≥500 U/L) and relapse significantly influenced OS. Neither Ph⁺ ALL nor stem cell transplantation influenced 10-year OS or RFS. In comparison with other adult ALL studies, the outcome of our data did not appear to be inferior, particularly in Ph⁺ ALL, and the patients received stem cell transplantation.

Key Words: acute lymphoblastic leukemia, adult, stem cell transplantation, retrospective trial

緒 言

成人の急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) は、リンパ球系前駆細胞の悪性腫瘍であり、寛解率が高いが再発する症例が多く、長期生存が得られにくい難治性疾患である。小児造血器腫瘍では ALL が最多であるが、成人では全白血病の 25% 程度に過ぎない。小児 ALL は強力化学療法により 80% 以上で根治が目指せるのに対し、成人 ALL は予後不良である。分子生物学的背景が単一で

ないことが一因と考えられ、病態の解明と病態による治療の層別化が治療成績の向上に必要と考えられる¹⁾²⁾。

ALL は染色体異常によりフィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性 ALL (Ph-positive ALL: Ph⁺ ALL) および Ph 陰性 ALL (Ph-negative ALL: Ph⁻ ALL) に大別される。Ph は絶対的予後不良因子と言われてきたが³⁾、2000 年代に入り、慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害薬が ALL の治療にも用いら

れるようになり Ph⁺ ALL の治療成績は飛躍的に向上した³⁾. これに対して Ph⁻ ALL は、完全寛解率は 70~80% であるが再発が多く予後不良であり、この 10 年間でも治療法に大きな変遷はみられていない¹⁾²⁾. 海外では、カリケアマイシン結合抗 CD22 モノクローナル抗体である Inotuzumab ozogamicin⁴⁾や、抗 CD19/CD3 二重特異性抗体である Blinatumomab⁵⁾などの分子標的療法が報告されているが、国内での臨床応用にはまだ時間が必要である。Ph⁺ ALL では第 1 寛解期での造血幹細胞移植が絶対適応であり³⁾, Ph⁻ ALL においても近年同様に第 1 寛解期に移植が施行される傾向がみられる⁶⁾が、依然としてその適応については議論が分かれる。

今回我々は東京女子医科大学病院血液内科における最近 10 年間の成人 ALL の治療成績を解析し、成績が明らかになったので、文献的考察を含めて報告する。

対象と方法

2002 年 10 月~2012 年 10 月に当科で診断、治療した成人 ALL 35 例 (B-ALL 27 例, T-ALL 8 例) を対象とし、臨床経過と治療成績を後方視的に解析した。パーキットリンパ腫と FAB 分類 L3 は解析から除外した。染色体解析は Q-band 法で行い、予後リスク⁷⁾により 3 群に分類した。予後良好群は del(9p) もしくは high hyperdiploidy, 予後不良群は t(9;22)(q24;q11.2), t(4;11)(q21;q23), low hypodiploidy/near triploidy または複雑核型を含むものとし、いずれにも該当しないものを中間リスク群とした。完全寛解 (complete remission: CR) は、芽球の占める割合が 5% 未満で、末梢血の十分な血球回復を認めた状態と定義した。骨髄系細胞表面抗原陽性 ALL は、CD13, CD33, 細胞質ミエロペルオキシダーゼ陽性例と定義した。

治療成績については、完全寛解率 (complete remission rate: CRR), 10 年全生存率, 10 年無再発生存率を評価した。全生存期間 (overall survival: OS) は診断より死亡までの期間、無再発生存期間 (relapse free survival: RFS) は診断より再発もしくは死亡までの期間とした。生存率は Kaplan-Meier 法で算出した。生存率の 2 群間比較は log-rank 法により検討した。この臨床研究は、当院倫理委員会の承認のもとに行われた。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。年齢中央値は 43 歳 (16~90 歳) で、男性 16 人 (45.7%), 女性 19 人

(54.3%) であった。Ph⁺ ALL は 14 例 (40%) であり、骨髄系細胞表面抗原陽性 ALL は 22 例 (62.9%) であった。治療は、2004 年以前は modified L17 (L17M)⁸⁾が、2004 年以降は日本成人白血病研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG) プロトコール (ALL202, Ph⁺ ALL202⁹⁾¹⁰⁾, Ph⁺ ALL208IMA) が中心であった。JALSG のプロトコールによる治療を受けた症例は 20 例 (57.1%) で、Ph⁺ ALL ではイマチニブを含むレジメンが使用された。高齢者では VP (Vincristine + Prednisolone) 療法などの治療強度の低いレジメンが多くみられた。造血幹細胞移植施行症例は 16 例 (年齢中央値 40 歳 (21~61 歳)) で、このうち Ph⁺ ALL は 9 例 (56.3%) であった。若年者の Ph⁺ ALL では、全例が造血幹細胞移植を受けていた。

全症例での CRR は 82.9% であり、Ph⁺ ALL における CRR は 100% であった。診断から第 1 寛解までの期間は 22~128 日 (中央値 49 日) であった。再発率は 45.7% で、診断から再発までの期間は 103~2,095 日 (中央値 311 日), 第 1 寛解到達から再発までの期間は 68~2,008 日 (中央値 241 日) であった。再発例の再寛解導入率は 81.3% (13/16 例) であった。再発例のうち再寛解に至らなかった 3 例は、いずれも第 1 寛解到達から再発までの期間が 300 日以内の早期再発例であった。10 年全生存率は 35.7% (Fig. 1a), 無再発生存率は 26.5% (Fig. 1b) であった。OS は 3~2,580 日 (中央値 350 日) であった。

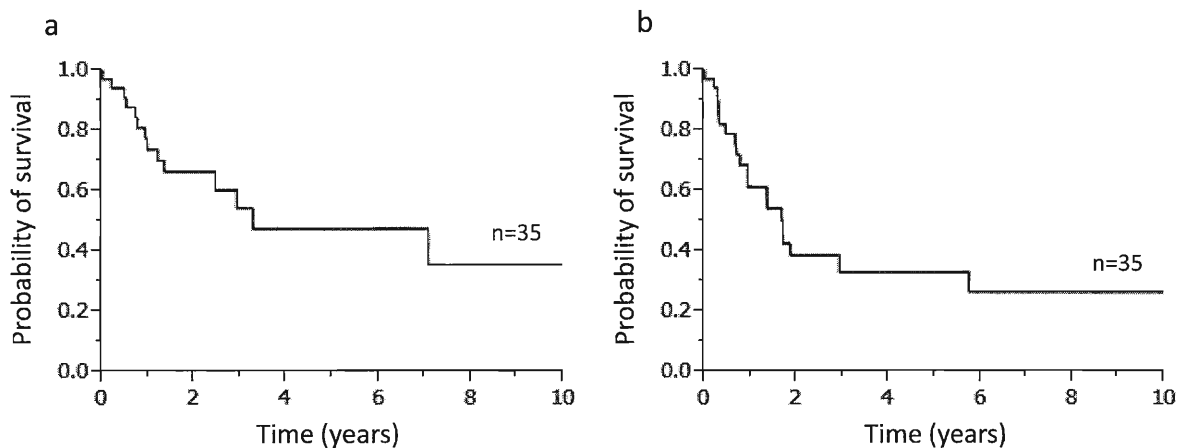
サブグループ別の生存曲線を Fig. 2 に示す。年齢が 65 歳以上 (Fig. 2a), 初診時の LDH が 500U/L 以上 (Fig. 2d), 再発の存在 (Fig. 2f) が有意に OS の短縮に関係した (各 p=0.040, p=0.0002, p=0.021)。初診時の白血球数が 30,000/ μ L 以上の場合には OS が短縮する傾向を認めた (Fig. 2c: p=0.086)。年齢は 30 歳もしくは 35 歳以上で 2 群に分けても OS に有意差は見られなかった (各 p=0.03, p=0.15)。染色体異常は 3 群 (Better, Intermediate, Poor) に分けて検討したが、3 群間で OS に対する有意な差は認めなかった (Fig. 2e)。Ph 染色体の有無 (Fig. 2b), 免疫形質 (T-ALL, B-ALL), 骨髄系細胞表面抗原の有無, CR 到達の有無および CR までの期間が 55 日以内であるか否かは OS に対する有意な影響は認めなかった (各 p=0.59, p=0.23, p=0.90, p=0.80, p=0.52, data not shown)。

また、移植施行の有無による OS (Fig. 3a), RFS (Fig. 3b) についてはいずれも有意差が見られな

Table 1 Characteristics of the patients with ALL

		n	%
Age	43 yo ^a (16-90) ^b		
	< 65 yo	29	82.9
	≥ 65 yo	6	17.1
Sex	Male	16	45.7
	Female	19	54.3
Phenotype	B-ALL	27	77.1
	T-ALL	8	22.9
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10.19 ^a (0.9-532.2) ^b		
	< 30	23	65.7
	≥ 30	12	34.9
LDH (U/L)	1,519 ^a (129-11,040) ^b		
	< 500	14	40.0
	≥ 500	21	60.0
Karyotype	Better prognosis	3	8.6
	Intermediate prognosis	11	31.4
	Poor prognosis	20	57.1
	Ph-positive	14	40.0
	Insufficient metaphases	1	2.9
Induction treatment regimen	JALSG ALL202	10	28.6
	JALSG Ph + ALL202	6	17.1
	JALSG Ph + ALL208IMA	4	11.4
	L17M	6	17.1
	VCR + PSL	4	11.4
	Other	5	14.3
	Response to induction therapy	CR	29
	Non-CR	6	17.1
Time from diagnosis to first CR (days)	55.6 ^a (22-128) ^b		
	< 55	17	48.6
	≥ 55	12	34.3
Allogeneic stem cell transplantation	performed	16	45.7
	not performed	19	54.3
Relapse	Relapse	16	45.7
	No relapse	19	54.3
Response to re-induction therapy in relapsed cases	CR	13	81.3
	Non-CR	3	18.7

a: median, b: range, JALSG: Japan Adult Leukemia Study Group, L17M: modified L17, VCR: vincristine, PSL: prednisolone, CR: complete remission, Non-CR: not achieved complete remission

**Fig. 1** Kaplan-Meier curves for overall survival (a) and relapse-free survival (b).

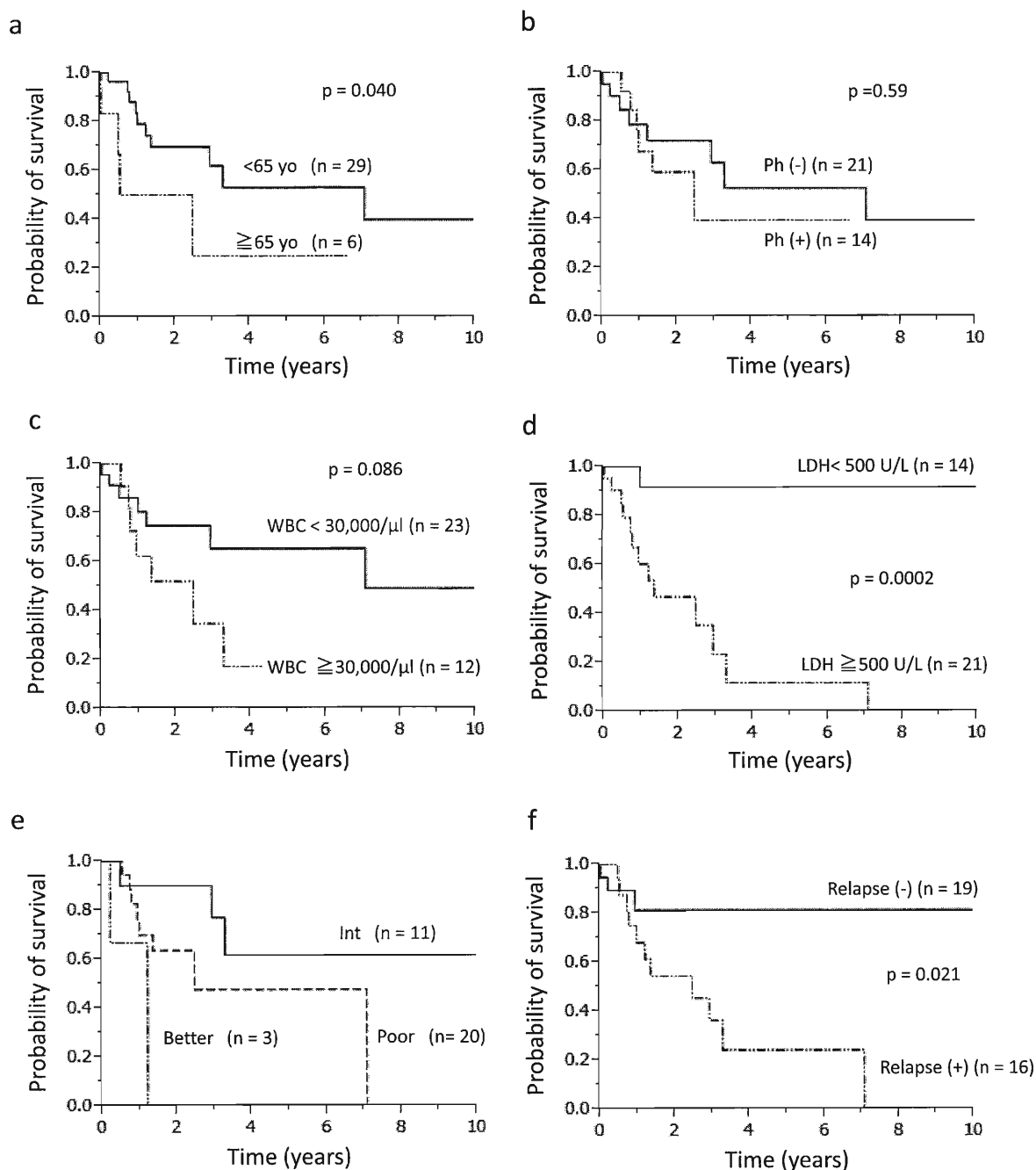


Fig. 2 Kaplan-Meier curves for overall survival according to subgroup.
 a. Age: 65 yo, 65 years old. b. Philadelphia chromosome: Ph (+), Philadelphia chromosome-positive ALL; Ph (-), Philadelphia chromosome-negative ALL. c. WBC count at diagnosis. d. LDH at diagnosis. e. Chromosomal analysis. Int, intermediate risk group. f. Relapse.

かった (OS : $p = 0.291$, RFS : $p = 0.303$).

これまでに行われた主な成人 ALL の大規模臨床試験結果^{11)~15)}との比較を Table 2 に示す。ALL 治療成績を 10 年追跡した報告は少なく、比較のために 5 年 OS および 5 年 RFS を用いたが、我々の成績はこれらの報告の成績とほぼ同等であった。

考 察

当科での成人 ALL 治療成績は、症例背景として、

対象症例の年齢中央値が高く、Ph⁺ ALL の占める割合が高いにも拘わらず、大規模臨床試験の CRR, OS, 無イベント生存率 (event free survival : EFS) と比較して劣った成績ではないことが示唆された。これは、Ph⁻ ALL においては再発例に対して積極的に強力な再寛解導入療法を行うことにより 80% を超える高い再寛解率が得られていることが長期生存に寄与しているものと考えられた。また、Ph⁺ ALL

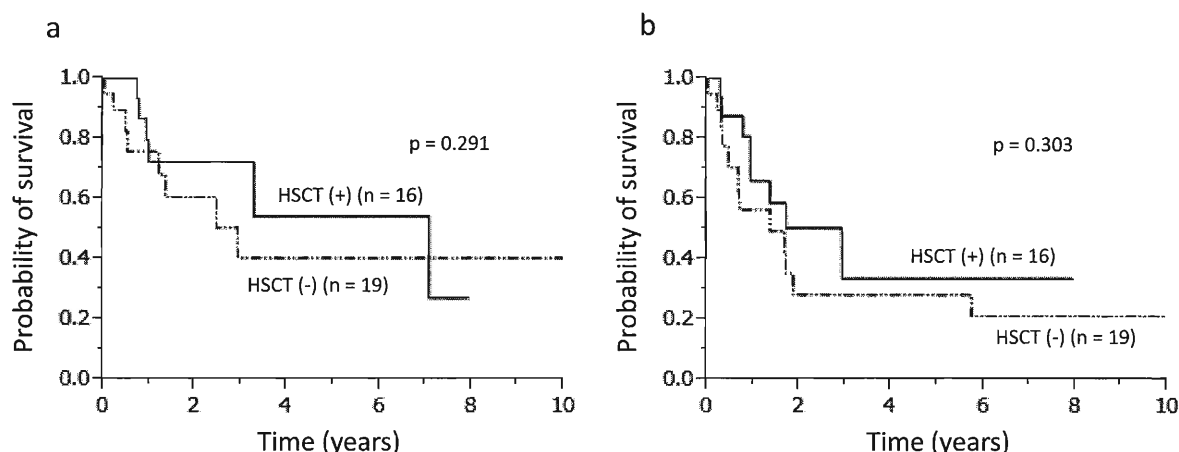


Fig. 3 Kaplan-Meier curves for overall survival (a) and relapse-free survival (b) according to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Patients who received HSCT (HSCT (+)) are compared with patients treated without HSCT (HSCT (-)).

Table 2 The results of the selected clinical trials with adult ALL^{11)~15)}.

Study	Number of patients	Age median (range)	Ph+ (%)	T-ALL (%)	WBC count median ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	CRR (%)	EFS (%)	OS (%)
MRC UKALLX II/ECOG E2993 ¹¹⁾	1,521	ND (15-59)	19	23	18	91	38 at 5 years	38 at 5 years
LALA 94 ¹²⁾	922	33 (15-55)	23	26	38	84	30 at 5 years	33 at 5 years
GIMEMA ALL 0288 ¹²⁾	778	28 (12-60)	22	22	26	82	27 at 9 years	27 at 9 years
GMALL ¹³⁾	713	34 (15-55)	ND	ND	ND	89	55 at 5 years (HR) 49 at 5 years (VHR)	54 at 5 years
Hyper CVAD ¹²⁾	288	40 (15-92)	17	13	25	92	38 at 5 years	38 at 5 years
NILG ¹⁴⁾	280	38 (16-66)	25	23	17	84	33 at 5 years	34 at 5 years
HOVON ¹⁵⁾	257	ND (15-55)	38	53	26	88	42 at 5 years	50 at 5 years (SR) 30 at 5 years (HR)
GOELAMS 02 ¹²⁾	198	33 (15-59)	22	21	42	86	41 at 6 years	41 at 6 years
CALGB19802 ¹²⁾	163	41 (16-82)	18	ND	ND	78	35 at 3 years	39 at 3 years
TWMU	35	43 (16-90)	40	23	10	83	33 at 5 years	48 at 5 years

Ph+ : Ph-positive, CRR: complete remission rate, EFS: event-free survival, OS: overall survival, ND: no description, HR: high risk, VHR: very high risk, SR: standard risk, MRC: Medical Research Council, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LALA: Leucémie Aiguës Lymphoblastique de l'Adulte, GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, GMALL: German Multicenter ALL study group, NILG: Northern Italy Leukemia Group, HOVON: Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology, GOELAMS: Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang, CALGB: Cancer and Leukemia Group B, TWMU: Tokyo Women's Medical University

においてはほとんどがイマチニブ併用寛解導入療法に引き続き第1寛解期に移植を行っていることが、良好な長期予後に反映されているものと考えられた。

サブグループ解析はこれまでに報告のある予後因子に基づき行った (Fig. 2)。ALLの予後不良因子としては、高齢、初診時白血球数高値、初診時LDH高値、染色体異常、Ph陽性、寛解導入療法によるCR到達の有無などが挙げられている¹⁾²⁾。一般に発症年齢が30歳もしくは35歳以上で高リスクとされるが、本研究ではこの年齢で2群に分けても有意差は

見られなかった。当院では移植年齢中央値が40歳と比較的高く、60歳以上の症例にも積極的に骨髄非破壊的移植を用いることで、OSを維持する症例が多いことを反映していると考えられた。一方、年齢を65歳で2群に分けるとOSに有意差が見られた。これは65歳以上では強力な寛解導入療法や移植が困難であることを反映しているものと考えられる。初診時白血球数やLDHは、長期生存率と有意な相関が認められ、腫瘍量の反映であることが示唆された。寛解導入療法によるCR到達の有無は、OSへの統計学的有意差は認められなかった。染色体異常は3群

(Better, Intermediate, Poor)に分けて検討したが、3群間でOSに対する有意な差は認めなかった。これは、Better risk 群の症例が極めて少なく、かつ感染や治療関連合併症により死亡したためと考えられる。また免疫形質(B-ALL, T-ALL)もOSに影響しなかった。T-ALLが少数であり、症例の蓄積が必要と考えられた。

Ph⁺ ALLは血液腫瘍の中で最も予後不良な疾患の一つとされる。当科においては2004年以降、寛解導入療法時より通常の化学療法にイマチニブが併用されており、若年の移植適応者には全例で移植が施行されていた。その結果、Ph⁺ ALLはPh⁻ ALLと比較してRFSのみならずOSにおいても有意差が見られなかった。Ph⁺ ALLの患者で造血幹細胞移植後に再発や腫瘍の増悪により死亡した症例は1例もおらず、イマチニブ併用の寛解導入療法と移植によってPh⁻ ALLより良好な治療成績が得られることが示唆された。Ph⁺ ALLの移植後の死因としては慢性移植片対宿主病や感染などであり、移植関連合併症が原因であった。今後、移植支持療法の改善や第2世代チロシンキナーゼ阻害薬の使用によりさらなる成績の向上が期待される。一方、Ph⁻ ALLは移植の有無によらず再発、腫瘍増悪による死亡が多くみられた。他の造血器腫瘍では新規治療薬の開発により治療成績が大きく向上しているのに対し、成人Ph⁻ ALLはこの10年で大きな治療法の変遷がみられない。Ph⁻ ALLの移植適応については議論が分かれるが、染色体異常や初診時白血球数高値などの高リスク群や、微小残存病変陽性症例では長期生存を得るために第1寛解期での造血幹細胞移植が推奨される¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、移植関連死亡率が30%と高率に見られるのも現状である¹⁶⁾。今後Ph⁻ ALL細胞の増殖機構の鍵となる分子生物学的機構を解明し、画期的な分子標的療法を開発する必要があると考える。

結 論

10年間に当科で診断、治療した成人ALL 35例(B-ALL 27例, T-ALL 8例)を対象とし、臨床経過と治療成績を後方視的に解析した。我々の施設における成人ALLの治療成績は症例数は少ないが、大規模臨床試験と比較して劣った成績ではないと考えられた。対象症例の年齢中央値が高く、Ph⁺ ALLの占める割合が高い症例背景を考えると特に移植施行群、Ph⁺ ALLにおける治療成績が良好であることが示唆された。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Pui C, Robison L, Look A: Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **371**: 1030-1043, 2008
- 2) Faderl S, O'Brien S, Pui C et al: Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* **116**: 1165-1176, 2010
- 3) Lee HJ, Thompson JE, Wang ES et al: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. *Cancer* **117**: 1583-1594, 2011
- 4) Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J et al: Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calechemycin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* **13**: 403-411, 2012
- 5) Klinger M, Brandl C, Zugmaier G et al: Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* **119**: 6226-6233, 2012
- 6) Kako S, Morita S, Sakamaki H et al: A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* **25**: 259-265, 2011
- 7) Rowe J: Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* **150**: 389-405, 2010
- 8) Slater D, Mertelsmann R, Koziner B et al: Lymphoblastic lymphoma in adults. *J Clin Oncol* **4**: 57-67, 1986
- 9) Towatari M, Yanada M, Usui N et al: Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **104**: 3507-3512, 2004
- 10) Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I et al: High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* **24**: 460-466, 2006
- 11) Rowe JM, Buck G, Burnett AK et al: Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* **106**: 3760-3767, 2005
- 12) Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **354**: 166-178, 2006
- 13) Gökbuget N, Arnold R, Böhme A et al: Improved outcome in high risk and very high risk ALL by risk adapted SCT and in standard risk ALL by intensive chemotherapy in 713 adult ALL patients treated according to the prospective GMALL study 07/2003. *Blood* **110**: Abstract 12, 2007
- 14) Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al: Improved

- risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* **113**: 4153–4162, 2009
- 15) **Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE et al**: Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* **113**: 1375–1382, 2009
- 16) **Bassan R, Hoelzer D**: Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **29**: 532–543, 2011
- 17) **Zhao XS, Liu YR, Zhu HH et al**: Monitoring MRD with flow cytometry: an effective method to predict relapse for ALL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* **91**: 183–192, 2012
-