

原 著

## 成人急性骨髄性白血病の治療成績：単施設における後方視的検討

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）

タナカ	ノリナ	モリ	ナオキ	エノモト	ユキ	ワタナベ	アヤ	イシモリ	ノリコ
田中	紀奈	・森	直樹	・榎本	有希	・渡邊	彩	・石森	紀子
テイ	イ	シムラ	ハナエ	コダマ	ショウコ	ミツハシケンジロウ	イシヤマ		
丁	暉	・志村	華絵	・児玉	聖子	・三橋健次郎	・石山	みどり	
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	ヤマダ	オサム	
風間	啓至	・吉永健太郎	・今井	陽一	・志関	雅幸	・山田	修	
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3月1日)

## Treatment Outcome of Adult Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis in a Single Institution

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

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

**Objective:** To clarify the outcome of adult acute myeloid leukemia (AML), a retrospective study was conducted in Tokyo Women's Medical University Hospital.

**Methods:** The clinical data of 96 newly diagnosed AML patients in our hospital from October 2002 to September 2012 were examined. Overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS), remission induction therapy, the complete remission (CR) rate, and karyotypes were analyzed. The prognostic factors were evaluated using univariate and multivariate analyses.

**Results:** The median observation period was 304 (1-3,555) days, and the median age was 60 (15-92) years. Remission induction therapy was administered to 62 of 82 AML patients (non-APL). The CR rate was 74.2% (<65 years: 86.5%, ≥65 years: 56%), and recurrence occurred in 54.3% (<65 years: 46.9%, ≥65 years: 71.4%). The five-year OS was 31.0% (<65 years: 52.3%, ≥65 years: 5%). The five-year RFS was 42.0% (<65 years: 58.3%, ≥65 years: 0%). In the multivariate analysis, over 65 years old and the chromosomal adverse risk group were significant independent risk profiles that predicted OS.

**Conclusions:** The outcome of AML in patients younger than 65 years old in our institution was as favorable as the published result of the AML201 study, but the CR rate, OS, and RFS for elderly patients were inferior to those of the GML200 study. Further risk stratification including genetic screening will help elucidate the indication for hematopoietic stem cell transplantation.

**Key Words:** acute myeloid leukemia, remission induction therapy, elderly patients, chromosomal adverse risk, hematopoietic stem cell transplantation

## 緒 言

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) の治療成績は近年、抗白血病治療薬の使用法の工夫や支持療法の進歩に加えて、造血幹細胞移植

の増加に伴って向上しつつある<sup>1)</sup>。本邦では日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG) が1987年に結成され、治療成績改善のために大規模な多施設研究によって

標準治療を模索してきた。JALSGの最新の結果では、AML201試験においてanthracyclineとcytarabine (AraC)の併用による完全寛解 (complete remission: CR)率は77.9%, 7年全生存率 (overall survival: OS)は48%, 5年無再発生存率 (relapse-free survival: RFS)は41%と報告され<sup>2)</sup>, 欧米とほぼ同等の成績となっている。しかし, 臨床試験においては合併症などの除外基準が厳しく規定された上で治療可能な患者のみが選択される。実際には高齢者や重篤な合併症のある患者では標準治療が行えない場合も多く, 実地臨床における白血病の治療成績は臨床試験の結果とは必ずしも一致しないと考えられる。成人AMLの治療の現状と予後を明らかにするため, 東京女子医科大学病院血液内科における最近10年間の新規発症AML患者の臨床像と治療成績を後方視的に解析した。

### 対象と方法

#### 1. 症例

2002年10月から2012年9月まで過去10年間に当科に入院した未治療AML症例のうち, 二次性白血病または骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS)からの病型移行と診断された患者を除いた96例について, 臨床像と治療成績を後方視的に検討した。

解析にあたっては当院の倫理委員会の承認を得た上で, 厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の規定に基づいて行った。

#### 2. 治療

AMLの治療はacute promyelocytic leukemia (APL)を除いてはJALSG AML201試験に準じ, 65歳未満の患者に対してはidarubicin (IDR) 12mg/m<sup>2</sup> 3日間静注+AraC 100mg/m<sup>2</sup> 7日間静注またはdaunorubicin (DNR) 50mg/m<sup>2</sup> 5日間静注+AraC 100mg/m<sup>2</sup> 7日間静注による寛解導入療法を施行した。65歳以上の高齢者においても, 全身状態や合併症の有無を検討した上で, 寛解を目指した治療が可能な場合は70~80%程度に減量して同様の治療を行うか, もしくはJALSG GML200試験のfixed groupのプロトコールに従い<sup>3)</sup>, 治療強度を保った化学療法を施行した。80歳を超える高齢者で全身状態不良の場合や, 強力な化学療法を希望しない場合にはCAG療法<sup>4)</sup>, cytarabine ocfosfate hydrate<sup>5)</sup>単剤投与などの低用量の化学療法もしくはbest supportive careを選択した。本研究においては寛解導入療法の定義はAML201試験もしくはGML200試験に

準じた治療および, 救済療法として大量AraC療法<sup>6)</sup>とFLAGM療法<sup>7)</sup>も含むこととし, その他の治療は少量療法として分類した。寛解の定義は骨髄の芽球割合5%未満とした。

地固め療法は, AML201試験のプロトコールでD群 (多剤併用4コース)を基本とし, t(8;21)またはinv(16)を伴うcore binding factor (CBF)白血病では症例によってC群 (大量AraC療法3コース)が選択された<sup>8)</sup>。GML200試験のプロトコールで寛解導入療法を行った場合は地固め療法もGML200試験のプロトコールに従った。維持療法についてはJALSG97試験においてその有用性が否定された後は当科では行っていない<sup>9)</sup>。

APLについてはall-trans retinoic acid (ATRA)を主薬としたJALSG APL 97試験<sup>10)</sup>とAPL 204試験 (2004年以降)に基づいた治療を行った。

同種造血幹細胞移植は, AMLの病型 (acute myeloid leukaemia with minimal differentiation, acute erythroid leukaemia, acute megakaryoblastic leukaemia, AML with myelodysplasia-related changes), 予後不良の染色体異常の存在, 寛解導入療法不応または寛解までに複数回化学療法を要した症例, 再発例などに対して, 年齢, ドナーの有無, 合併症を考慮して適応を判断した。

#### 3. 病型分類

病型分類はWHO分類に従い, 明らかなMDSからの移行と診断された患者は除外した。診断時の骨髄で多系統に異形成が存在するがそれまでの定期健康診断などで血球減少がない患者については, AML with myelodysplasia-related changesに分類し新規白血病患者として解析した。

病型リスク別の生存率解析においては, 従来から高リスクに分類されるFAB分類のM0, M6, M7に準じて, WHO分類のacute myeloid leukaemia with minimal differentiation, acute erythroid leukaemia, acute megakaryoblastic leukaemiaをA群, AML with myelodysplasia-related changesをB群, それ以外の病型をC群とし, 3群の予後を比較した。

#### 4. 染色体

初発時の骨髄検査にて染色体分析を行った。2011年2月までは至誠会第二病院染色体研究室でQ染色法を用い, それ以降は外部検査機関に委託しG染色法で行われた。2010年に改訂されたMRC染色体リスク分類<sup>11)</sup>に基づいて予後良好群 (favorable risk), 中間群 (intermediate risk), 不良群 (adverse

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	
No of patients	
all	96
<65 years	48
≥65 years	48
Median age, years (range)	
all	60 (15-92)
<65 years	48 (15-64)
≥65 years	72 (65-92)
Sex (male/female)	
all	56/40
<65 years	25/23
≥65 years	31/17
WHO classification (FAB classification)	
acute myeloid leukaemia with minimal differentiation (M0)	10
acute myeloid leukaemia without maturation (M1)	13
acute myeloid leukaemia with maturation (M2)	19
AML with t (15 ; 17) (q22 ; q12), PML/RAR $\alpha$ (M3)	14
acute myeloid and monocytic leukaemia (M4)	7
acute monoblastic and monocytic leukaemia (M5)	7
acute erythroid leukaemia (M6)	3
acute megakaryoblastic leukaemia (M7)	1
AML with myelodysplasia-related changes	10
AML with t (8 ; 21) (q22 ; q22); RUNX1-RUNX1T1	6
AML with inv (16) (p13.1q22) or t (16 ; 16) (p13.1 ; q22); CBF $\beta$ -MYH11	5
AML with t (11 ; 19) (q23 ; p13.1); MLL-ELL	1

risk) の3つに分類した。

## 5. 評価項目, 統計

OSは診断日から最終確認日または死因にかかわらず死亡日までの期間とし, RFSはCRに到達した患者のCR確認日から最終確認日までの期間において, 再発または死因にかかわらず死亡日を打ち切りとした。造血幹細胞移植日はJALSG201試験に準じて, 打ち切り対象としなかった。

生存率はKaplan-Meier法で計算し, 生存期間の検定にはlog-rank法を用いた。また, Cox比例ハザード法を用いて, 生存期間に関する因子の検定を年齢(65歳未満, 65歳以上), 病型(A, B, C群), 染色体(予後良好, 中間, 不良群)について行った。2群間の完全寛解率の比較にはFisherの直接確率計算法を用いた。P値<0.05を有意とした。統計解析にはJMP 10.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

## 結 果

### 1. 患者背景

2002年10月から2012年9月までに当院に入院した未治療成人AML 96例について解析した (Table 1)。観察期間の中央値は304(1~3,555)日であった。性別は男性56例, 女性40例であった。年齢は

65歳未満が48例, 65歳以上が48例であり, 年齢中央値は60(15~92)歳であった。

WHO分類ではacute myeloid leukaemia with maturationの症例が19例と最も多く, 次いでAML with t(15 ; 17) (q22 ; q12), PML/RAR $\alpha$  14例, acute myeloid leukaemia without maturation 13例であった。acute myeloid leukaemia with maturationとAML with myelodysplasia-related changesでは65歳以上の患者の割合が多かった (Fig. 1)。

### 2. 完全寛解率

治療の適否と治療法は患者毎に決定された。APLを除いた82例のうち, 62例にAML201またはGML200プロトコールによる寛解導入療法が施行され, 6例に低用量化学療法が施行された。残りの14例のうちの7例は支持療法のみで経過観察され, 7例は他の医療機関に転院した。70歳未満の患者は治療目的の転院を除いた49例全員が寛解導入療法を受けた。70歳以上の症例は30例中13例に寛解導入療法が施行された (Table 2)。

寛解療法を行った62例中, 46例がCRに到達した (CR率74.2%)。そのうち11例は寛解に至るまでに2回以上の寛解導入療法を要していた。AML201試験の対象患者である15歳以上65歳未満に限れ

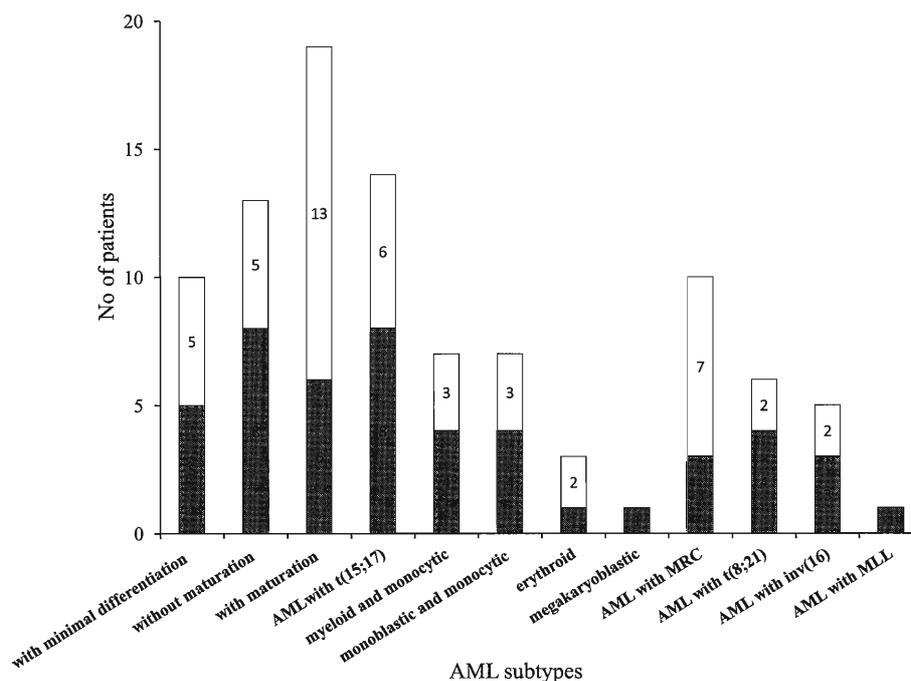


Fig. 1 Number of patients according to AML subtypes.

Subtypes were divided according to the WHO classification: with minimal differentiation, acute myeloid leukaemia with minimal differentiation; without maturation, acute myeloid leukaemia without maturation; with maturation, acute myeloid leukaemia with maturation; myeloid and monocytic, acute myeloid and monocytic leukaemia; monoblastic and monocytic, acute monoblastic and monocytic leukaemia; erythroid, acute erythroid leukaemia; megakaryoblastic, acute megakaryoblastic leukaemia. Gray bars show the number of patients <65 years. White bars show the number of patients ≥65 years.

Table 2 Age and therapy at diagnosis

Age	No of patients	Induction therapy	Low-dose therapy	Palliative care	Changing hospital
~29	4	3	0	0	1
30~39	10	9	0	0	1
40~49	9	9	0	0	0
50~59	10	9	0	0	1
60~69	19	19	0	0	0
70~79	22	12	4	3	4
80~	8	1	2	4	0
Total	82	62	6	7	7

ば、当科の完全寛解率は初回寛解導入療法で64.9%、2コース以上も含めると86.5%であった(Table 3)。65歳以上の患者の初回治療でのCR率はIDA+AraCまたはDNR+AraCで63.6% (7/11例)、GML200治療で35.7% (5/14例)であった ( $P=0.163$ )。IDA+AraCまたはDNR+AraCの投与量は100%が2例 (CR 1例)、80%が6例 (CR 4例)、70%が1例 (CR 1例)、60%が1例 (CR 1例)であった。

### 3. 再発

寛解導入療法にて寛解となったAML (APLを除

く)46例のうち、25例が観察期間中に再発した。再発率は全体で54.3%、65歳未満が46.9%に対し、65歳以上で71.4%であり、高齢者で再発が多かった (Table 3)。再発までの期間は中央値が257 (24~1,393)日であり、高齢者に限っては再発までの中央値は112 (76~932)日であった。再発患者25例のうち2例が移植目的、2例が緩和治療目的で転院した。残る21例のうち、9例 (5例が第二寛解期、4例が非寛解)で同種幹細胞移植を行い、第二寛解期に行った2例で長期生存が得られたが、他の患者は全例死

Table 3 Response to induction therapy and relapse rate

Induction therapy	all			<65 years			≥65 years		
	pa-tients*	CR*(%)	relapse*(%)	pa-tients*	CR*(%)	relapse*(%)	pa-tients*	CR*(%)	relapse*(%)
IDA + AraC x1	36	29 (80.6)	14 (48.3)	28	23 (82.1)	10 (43.5)	8	6 (75)	4 (66.7)
DNR + AraC x1	2	2 (100)	2 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1	1 (100)	1 (100)
GML200 x1	13	5 (38.5)	4 (80)	0	0 -	- -	13	5 (38.5)	4 (80)
IDA + AraC x2	3	3 (100)	2 (66.7)	3	3 (100)	2 (66.7)	0	0 -	- -
IDA + AraC/FLAGM x1	4	4 (100)	1 (25)	3	3 (100)	1 (33.3)	1	1 (100)	0 -
IDA + AraC/HDARA C x1	2	2 (100)	2 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1	1 (100)	1 (100)
IDA + AraC/HDARA C x2	1	1 (100)	0 (0)	1	1 (100)	0 -	0	0 -	- -
GML200 x2	1	0 (0)	- -	0	0 -	- -	1	0 (0)	- -
total	62	46 (74.2)	25 (54.3)	37	32 (86.5)	15 (46.9)	25	14 (56)	10 (71.4)

IDA: idarubicin, AraC: cytarabine, GML200: daunorubicin 40 mg/m<sup>2</sup> for 3 days+behenoyl cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> for 8 days, HDARA C: high dose cytarabine, FLAGM: fludarabine 15 mg/m<sup>2</sup> twice daily (bid) (days1-4), cytarabine 2 g/m<sup>2</sup> bid (days1-4), G-CSF 300 µg/m<sup>2</sup> (days1-4), and mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> (days3-5), CR: complete remission, \*No of patients

亡した。再発後の生存期間の中央値は全体で135 (15~1,908)日間, 65歳未満で150(15~1,908)日間, 65歳以上で107 (50~863)日であった。

#### 4. 全生存率

APLを除いたAML全体において, 5年OSは31.0%, 10年OSは27.9%であった(Fig. 2A)。年齢別の生存期間解析で有意差が認められ, 65歳未満が5年OS 52.3%でプラトーに達しているのに対し, 65歳以上の5年OSは5%, 6年で0%と極めて不良であった ( $P<0.0001$ ) (Fig. 2B)。

全体では同種移植は22例に行われ, 長期生存率は47.2%であった(Fig. 3A)。寛解導入療法が2コース以上かかった症例については, 65歳未満の8症例では全例に同種造血幹細胞移植が施行され, 70%に長期生存が認められた (Fig. 3B)。

病型ではA群 (n=14) と, B群 (n=10) は生存率が低く, 2年OSがそれぞれ10%, 12%であったが, C群 (n=58) においては2年OS 55.4%, 5年でプラトー (OS 34.9%) が得られた (B vs C;  $P=0.004$ , A vs C;  $P=0.012$ ) (Fig. 4)。

MRC染色体リスク分類に基づいて予後良好群, 中間群, 不良群の3つに分類した結果, 良好群が11例, 中間群が43例, 不良群が28例であり, 年齢別の内訳では不良群は65歳未満でやや多く, 65歳以上は中間群が多かった (Fig. 5A)。5年OSは良好群が53.3%, 中間群が34.1%, 不良群が21.2%であり, 良好群と不良群の間には有意差が認められた (良好群 vs 不良群  $P=0.011$ ) (Fig. 5B)。

APLを除いたAML全体の解析において log-rank法で差が認められた年齢 (65歳未満, 65歳以

上), 染色体リスク (予後良好, 中間, 不良群), 病型 (A, B, C群) についてCox比例ハザード法を用いて多変量解析を行ったところ, 年齢65歳以上と染色体不良群が単独で有意なリスク因子であった。オッズ比は65歳以上5.955 ( $P<0.0001$ ), 染色体不良群は3.221 ( $P=0.0007$ ) であった (Table 4)。

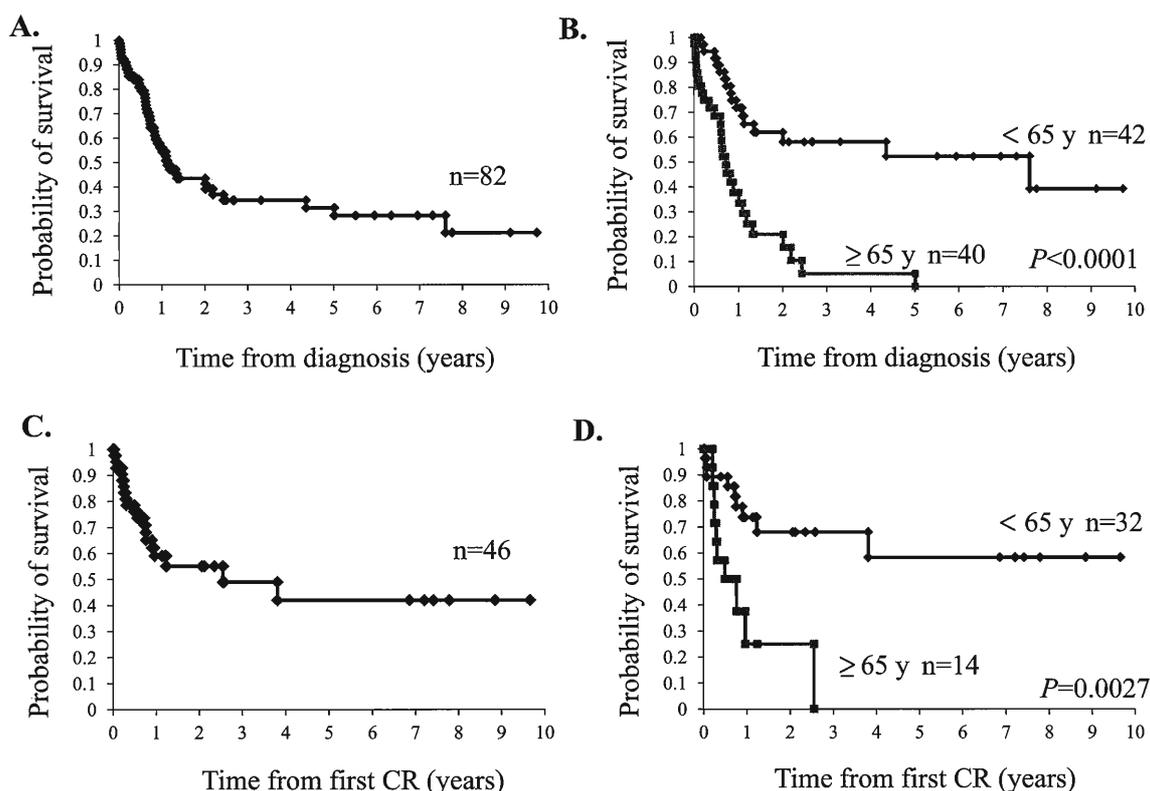
APLの症例は14症例中12例が長期生存した。死亡した2例は初回寛解導入療法中に, それぞれ肺出血, 真菌感染で死亡した。

#### 5. 無再発生存率

APLを除いたAML全体において, 5年RFSは42.0% (Fig. 2C) であり, 65歳未満の5年RFSが58.3%でプラトーに達しているのに対し, 65歳以上の5年RFSは0%と不良であった ( $P=0.0027$ ) (Fig. 2D)。

#### 考 察

当科の成人AMLの治療成績は, 65歳未満についてはJALSG AML201試験の成績と比較し, 寛解導入率, OS, RFSともに劣らなかった。再発率も約50%と従来の報告とほぼ同等であった。それに対して65歳以上の患者の完全寛解率は56%, 5年OSは5%, 5年RFS 0%であった。GML200試験 (fixed group) は65歳以上の患者の完全寛解率は60.1%, 4年OSは18.3%, 4年RFS 9%と報告されており<sup>3)</sup>, 当科の成績は不良である。その理由の一つとしてGML200試験の除外基準にあたる8例に寛解導入療法が行われ, そのうちPS3以上が3例, コントロール不良の糖尿病が3例, そのほかコントロール不良の狭心症, 心機能障害, 低酸素血症, 精神障害, 80歳以上が各1例みられた (同一症例を含む)。そのう



**Fig. 2** Overall survival and relapse free survival.

(A) Overall survival (OS) for all patients. Predicted 5-year OS was 31.0% and 10-year OS was 27.9% for all patients.

(B) OS for patients <65 years and  $\geq 65$  years. Predicted 5-year OS was 52.3% for those <65 years and 5% for those  $\geq 65$  years. There was a significant difference between the two groups (log-rank  $P < 0.0001$ ).

(C) Relapse-free survival (RFS) for all patients. Predicted 5-year RFS was 42.0% for all patients.

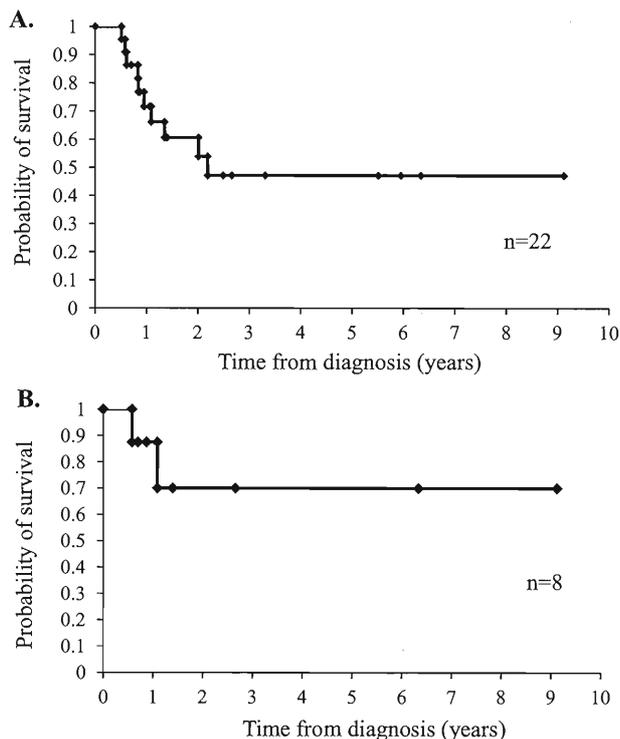
(D) RFS for patients <65 years and  $\geq 65$  years. Predicted 5-year RFS was 58.3% for those <65 years and 0% for those  $\geq 65$  years. There was a significant difference between the two groups (log-rank  $P = 0.0027$ ).

ち4名はGML200プロトコルを50%前後に減量せざるを得なかった。他3名はGML200プロトコルを100%量、1名はIDA+AraCを70%量で投与された。

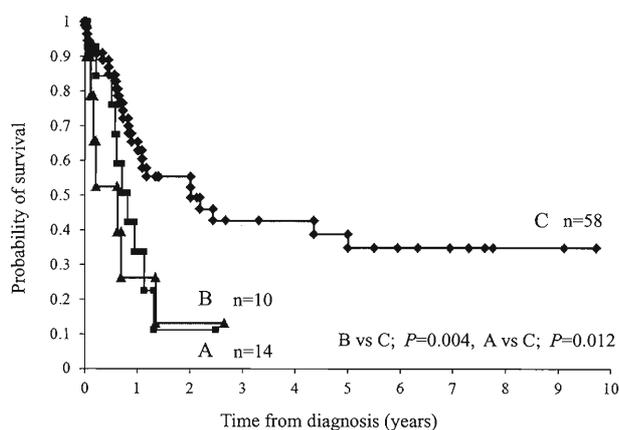
高齢者の予後が不良な原因として合併症や染色体異常が多いこと<sup>12)</sup>などが報告されているが、本研究では予後不良の染色体異常が65歳以上の患者に多い傾向はなかった。合併症の多い高齢者は十分な強度の治療が行えず、同種幹細胞移植の適応も当科では65歳未満としており、このことも再発率や再発後の生存期間と関連していると考えられる。GML200試験でも移植は行われていないが、施設によって移植年齢の上限は異なり、今後移植年齢について患者の合併症の有無や全身状態などを踏まえて、再検討する必要がある。高齢者の初回寛解導入療法の完全寛解率はGML200試験プロトコルによる治療群

よりもIDA+AraCまたはDNR+AraCの減量投与群の方がやや良好であったが、少数例であり有意差はみられなかった。また地固め療法において65歳以上のCBF白血病4例では治療毒性への懸念からいずれも大量AraC療法を避け、多剤併用地固め療法が選択されたが長期生存は得られなかった。一方、病型ではAML with myelodysplasia-related changesの割合が高齢者に多く、その生存率は従来から予後不良とされるFAB分類のM0, M6, M7と同程度であった。AML with myelodysplasia-related changesの中には予後不良であるMDSから移行したAMLが含まれている可能性は否定できず、それが高齢者の成績に影響を及ぼした可能性はある。

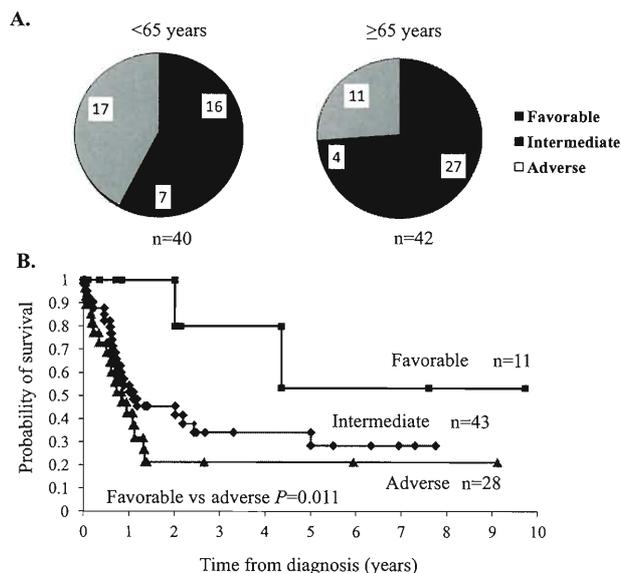
65歳未満の症例においては、従来予後不良とされる寛解導入療法を2コース以上要した症例に対して、全例(寛解期7例、再発非寛解1例)に同種移



**Fig. 3** Overall survival for patients who underwent allogeneic stem cell transplantation. (A) Overall survival (OS) for all patients who underwent allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) (n = 22). Predicted 5-year OS was 47.2%. (B) OS for patients who needed twice or more induction therapy and received allo-SCT (n = 8). Predicted 5-year OS was 70%.



**Fig. 4** Overall survival for AML subtypes. Predicted 2-year overall survival (OS) was 10% for A group (■), 12% for B group (▲), and 48% for C group (◆). Survival rates of cytogenetic group A and B were significantly inferior to that of group C (log-rank; B vs C;  $P=0.004$ , A vs C;  $P=0.012$ ).



**Fig. 5** Overall survival for those with AML chromosomal karyotypes. (A) The number of patients classified into 3 risk groups of chromosomal karyotypes (favorable, intermediate and adverse risk) is shown. (B) Predicted 5-year overall survival (OS) for a favorable cytogenetic risk was 53.3%, while it was 34.1% for an intermediate risk, and 21.2% for an adverse risk (log-rank; favorable vs adverse  $P<0.011$ ).

**Table 4** Factors that predicted OS in all evaluable patients by multivariate analysis

Variables	Odds ratio	95% confidence interval	P value
≥65 years	5.955	3.024-12.206	<0.0001
Adverse risk karyotype	3.221	1.656-6.164	0.0007

植を行い、70%で長期生存が得られた。非寛解期を含む同種移植全体の長期生存率は47.2%であり、少数例の解析ではあるが初回寛解導入療法が無効の患者でも同種骨髄移植を施行することにより、長期生存が得られる可能性が示された。一方で、再発後の移植の成績は不良であり、予後不良因子のある患者については第一寛解期に速やかに移植が行えるように早期のリスク層別化と移植の準備を行うことが重要と考える。

成人 AML において近年もっとも予後との関連を重要視されているのは染色体異常であり、本研究でも MRC 染色体リスク分類で予後不良群の染色体異常は独立したリスク因子であった。さらに、最近では 2010 年に European LeukemiaNet から染色体正

常核型 AML の症例を *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* 遺伝子変異の有無を用いてリスクを層別化するシステムが提唱されるなど<sup>13)</sup>, 染色体核型に加えて遺伝子変異に基づく分子病型を考慮した予後分類の報告が増えている。しかし現時点ではほとんどの遺伝子変異の解析は保険適応外であり, 当科においても臨床試験または研究レベルでしか遺伝子変異は解析できていない。正常核型 AML の中には従来の予後因子では層別化できなかった予後不良例が存在すると考えられる。それらが遺伝子検査によって同定され, 同種移植により救済される可能性が示唆されており, 今後さらに検討すべき課題と考えられる。

### 結 論

当科の成人 AML の成績は 65 歳未満については完全寛解率, 再発率, OS, RFS いずれも過去の報告と同等もしくはやや良好であったが, 65 歳以上の高齢者については完全寛解率, OS, RFS いずれも不良であった。高齢者に対しても AML201 プロトコルを減量して行うことで完全寛解率が上がる可能性がある。

若年者においては約半数に再発を認めており, リスク層別化を行い適切な症例に寛解期の造血幹細胞移植を導入することが現時点での AML の成績向上の鍵の一つといえる。高齢者についても, 症例毎に治療強度や移植適応の有無について検討が必要と考えられる。

開示すべき利益相反状態はない。

### 文 献

- 1) Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B: Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **29**: 487-494, 2011
- 2) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H et al: Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML 201 Study. *Blood* **117**: 2358-2365, 2011
- 3) Wakita A, Ohtake S, Takada S et al: Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study. *Int J Hematol* **96**: 84-93, 2012
- 4) Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M et al: Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation. *Int J Hematol* **71**: 238-244, 2000
- 5) Horikoshi A, Takei K, Hosokawa Y et al: The value of oral cytarabine ocfosfate and etoposide in the treatment of refractory and elderly AML patients. *Int J Hematol* **87**: 118-125, 2008
- 6) 宮脇修一, 溝口秀昭, 朝長万左男ほか: Cytarabine (NS-075) 大量療法による再発・難治性急性白血病に対する臨床第 II 相試験. *癌と化学療法* **25**: 2229-2242, 1998
- 7) Miyawaki S, Kawai Y, Takeshita A et al: Phase I trial of FLAGM with high doses of cytosine arabinoside for relapsed, refractory acute myeloid leukemia: study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol* **86**: 343-347, 2007
- 8) Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S et al: A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML 201 Study. *Blood* **117**: 2366-2372, 2011
- 9) Miyawaki S, Sakamaki H, Ohtake S et al: A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia: the Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study. *Cancer* **104**: 2726-2734, 2005
- 10) Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H et al: A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood* **110**: 59-66, 2007
- 11) Grimwade D, Hills RK, Moorman AV et al: Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* **116**: 354-365, 2010
- 12) Grimwade D, Walker H, Harrison G et al: The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* **98**: 1312-1320, 2001
- 13) Döhner H, Estey EH, Amadori S et al: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **115**: 453-474, 2010