

## 報 告

## t(6;11)(q27;q23) の染色体異常を伴う高齢者急性骨髄性白血病の1例

<sup>1</sup>東京女子医科大学八千代医療センター血液・腫瘍内科<sup>2</sup>東京女子医科大学医学部血液内科学イシモリ ノリコ コダマ ショウコ アサノ チヒロ マスダ ミチヒコ  
石森 紀子<sup>1</sup>・兒玉 聖子<sup>2</sup>・浅野 千尋<sup>1</sup>・増田 道彦<sup>1</sup>

(受理 平成25年1月15日)

## A Case of Acute Myeloid Leukemia with t(6;11)(q27;q23) in An Elderly Patient

Noriko ISHIMORI<sup>1</sup>, Shoko KODAMA<sup>2</sup>, Chihiro ASANO<sup>1</sup> and Michihiko MASUDA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Hematology/Oncology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center<sup>2</sup>Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

A 70-year-old man was referred to our hospital because of pancytopenia and the appearance of blast cells in a regular peripheral blood examination. Bone marrow examination revealed that 93.2% of these blast cells stained positive for peroxidase. On the basis of these results, the patient was diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) without maturation (FAB classification M1). Cytogenetic analysis revealed a karyotype with a t(6;11)(q27;q23) translocation. Even after induction therapy, there were 13.0% blast cells in the bone marrow. Re-induction therapy was thus performed, and the patient achieved complete remission. The patient's general condition was good; he was without organ dysfunction, and with adverse cytogenetics. Therefore, we decided to administer high-dose cytarabine as post-remission therapy. Although complete remission was maintained after the second course of post-remission therapy, the percentage of blast cells increased to 13.3% after the third course. The patient received only palliative therapy, and died 1 year after the diagnosis.

The incidence of AML increases with age, and the median age is 65 to 72 years. Generally, elderly patients with AML have a poor prognosis because of organ dysfunction, poor performance status, and adverse cytogenetics. The standard therapy for elderly patients with AML has not been well defined; an intensive regimen, which is usually prescribed for younger patients, is employed for these patients. However, just as observed in this case, intensive chemotherapy in elderly patients is associated with significantly higher early mortality rates and shorter duration of response than that observed in younger patients.

**Key Words:** acute myeloid leukemia, elderly, t(11q23)

## 緒 言

高齢者における急性骨髄性白血病は一般に予後不良であり、化学療法による治療関連死亡率は高く、完全寛解率は低い。また完全寛解に至っても再発することが多く、初発時ならびに寛解到達後の治療方法はともに確立されていない。我々は今回 t(6;11)(q27;q23) と予後不良の染色体異常を伴った高齢者の急性骨髄性白血病に対して2回の寛解導入療法を行い、寛解後療法として大量シタラビン療法を施行した。治療関連死亡は認めなかったものの、化学

療法中に治療抵抗性を示し、死亡した1例を経験したため報告する。

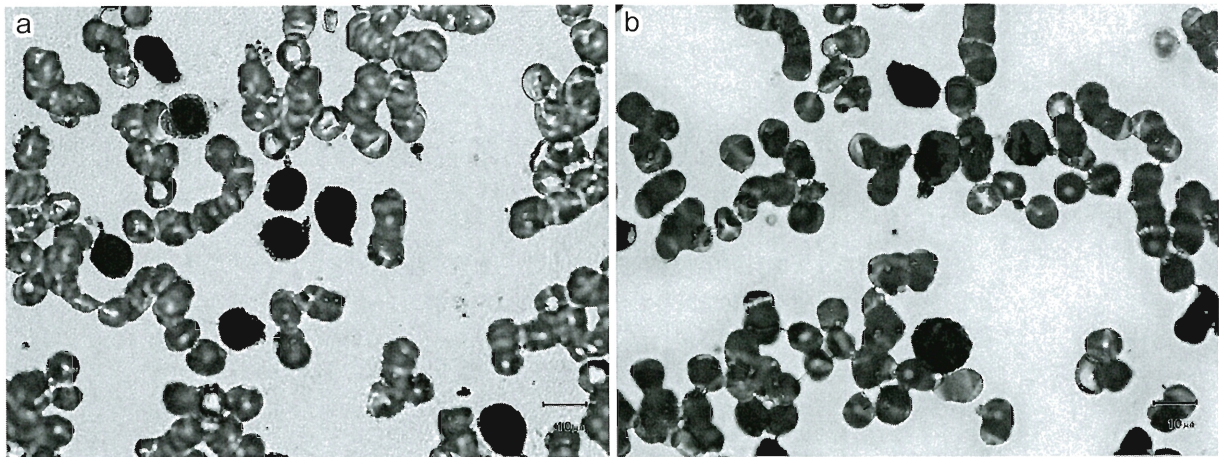
## 症 例

患者：70歳，男性

主訴：特になし

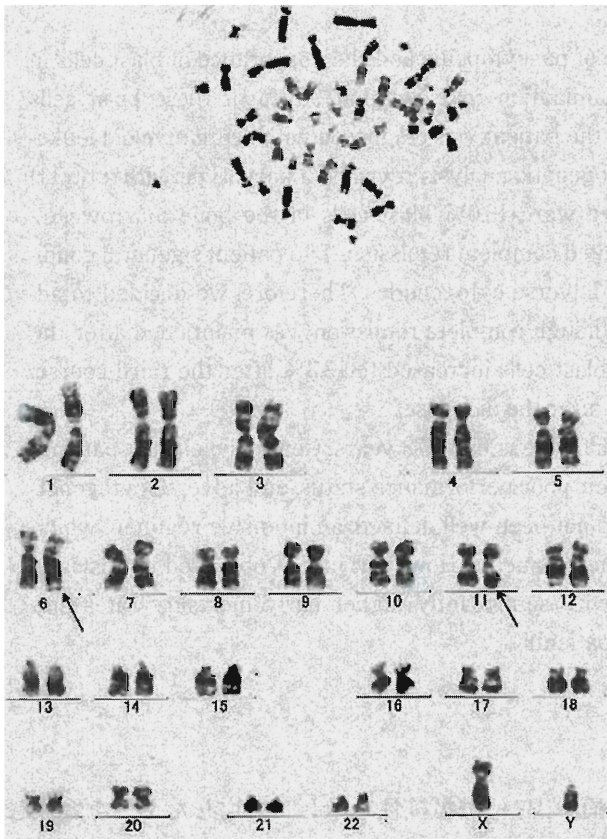
既往歴：虹彩炎（18歳時）

現病歴：高血圧，脂質代謝異常症，前立腺肥大症にて近医にかかりつけであった。2011年7月同院で血液検査を行ったところ，汎血球減少，芽球の出現を認めたため，東京女子医科大学八千代医療セン



**Fig. 1** Histological findings from bone marrow aspiration. There were 93.2% peroxidase staining positive blast cells.

- a) May-Giemsa staining ( $\times 400$ ).  
b) Peroxidase staining ( $\times 400$ ).



**Fig. 2** Cytogenetic analysis at diagnosis revealed  $t(6;11)(q27;q23)$ .

ター血液・腫瘍内科に紹介されて受診となった。当科で血液検査を行ったところ、白血球数  $2,720/\mu\text{l}$  (芽球 64%)、ヘモグロビン  $9.4\text{g/dl}$ 、血小板数  $3.5\text{万}/\mu\text{l}$  と汎血球減少、末梢血中に芽球の出現を認めたため、急性白血病を疑い、同日緊急入院とした。

身体所見：体温  $35.7^\circ\text{C}$ 、脈拍数  $74/\text{分}$ ・整、血圧  $120/70\text{mmHg}$ 、眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄染なし、歯肉腫脹なし。両肺呼吸音清、心雑音聴取せず。脾腫なし。紫斑なし。Performance status (PS) 0。

血液検査所見：WBC  $2,720/\mu\text{l}$ 、RBC  $279\text{万}/\mu\text{l}$ 、Hb  $9.4\text{g/dl}$ 、MCV  $95.7\text{fl}$ 、Plt  $3.5\text{万}/\mu\text{l}$ 、Blast 64.0%、Seg 4.3%、Lymp 29.7%、Mono 1.3%、Eosi 0.7%、Ret  $3.0\text{万}/\mu\text{l}$ 、TP  $6.5\text{g/dl}$ 、Alb  $4.0\text{g/dl}$ 、AST  $15\text{IU/L}$ 、ALT  $14\text{IU/L}$ 、LD  $200\text{IU/L}$ 、ALP  $210\text{IU/L}$ 、 $\gamma\text{-GTP}$   $19\text{IU/L}$ 、T-bil  $0.7\text{mg/dl}$ 、BUN  $12.4\text{mg/dl}$ 、Cr  $0.85\text{mg/dl}$ 、eGFR  $68.5\text{ml/min}$ 、UA  $4.8\text{IU/L}$ 、Na  $140\text{mEq/L}$ 、K  $4.2\text{mEq/L}$ 、Ca  $8.6\text{mg/dl}$ 、CRP  $0.07\text{mg/dl}$ 、PT  $11.4\text{sec}$ 、APTT  $32.2\text{sec}$ 、Fib  $400\text{mg/dl}$ 、FDP  $4\mu\text{g/ml}$ 、リゾチーム  $9.3\mu\text{g/ml}$ 。

骨髓検査 (Fig. 1)：有核細胞数  $3.5\text{万}/\mu\text{l}$ 、巨核球数  $<15.0/\mu\text{l}$ 、G/E 比  $55.4:1$ 、Blast 93.2%、Promyelo 0.4%、Stab 0.4%、Seg 0.2%、赤芽球 1.7%、Mono 0.1%、Lymph 3.2%、Plasma 0.3%、明らかな異形成なし。

染色体検査 (Fig. 2)：46, XY,  $t(6;11)(q27;q23)$

入院後経過 (Fig. 3)：入院時施行した骨髓検査では N/C 比の高い芽球が 93.2% を占めていた。同細胞の顆粒は目立たずミエロペルオキシダーゼ染色陽性で、フローサイトメトリーでは CD13, CD33, CD34, HLA-DR が陽性であった。染色体検査の結果は上記の通りであり、急性骨髄性白血病 M1 Acute myeloid leukaemia without maturation と診断し、寛解導入療法 (IDA  $12\text{mg}/\text{m}^2\text{ day } 1\sim 3$ , AraC  $100\text{mg}/\text{m}^2\text{ day } 1\sim 7$ ) を行った。造血機能の回復を待ち、day

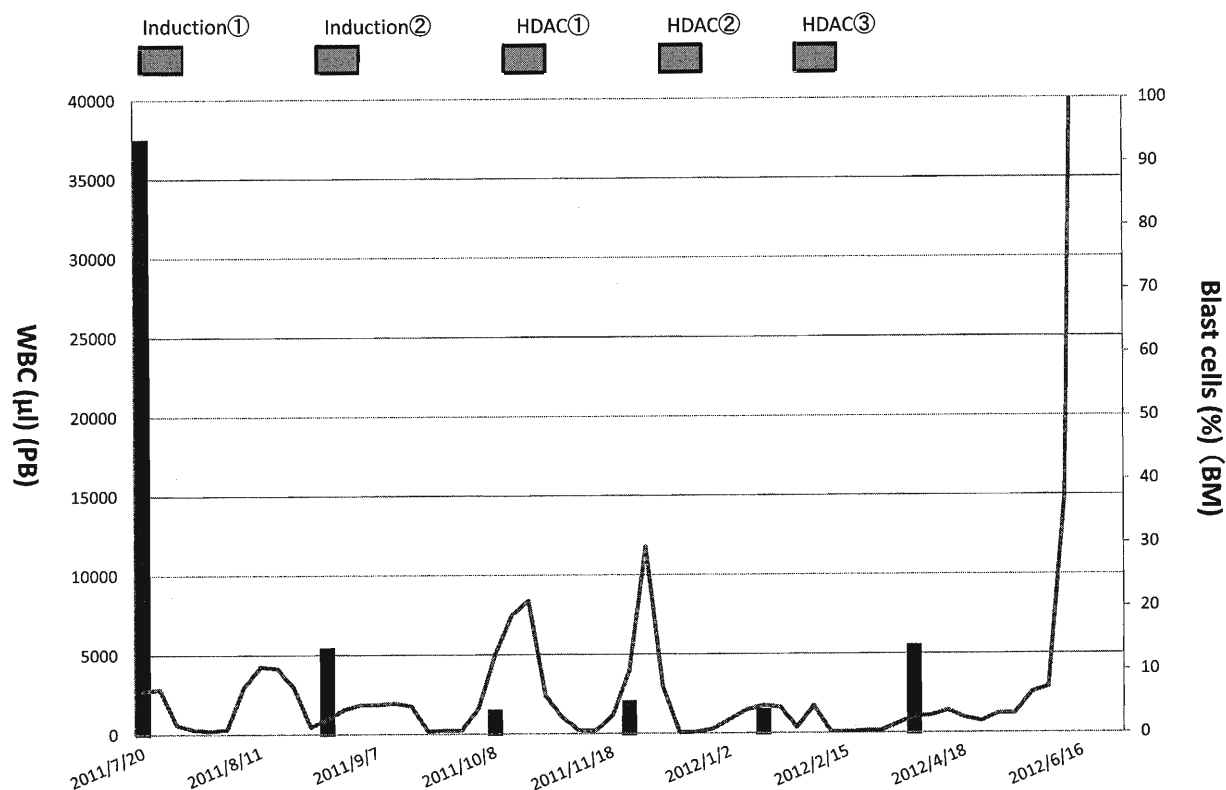


Fig. 3 The clinical course of the patient. The patient was received intensive chemotherapies, and could tolerate the toxicity, but died of leukemia relapse.

HDAC: high-dose cytarabine therapy

PB: peripheral blood, BM: bone marrow

33に骨髓検査を行ったところ、顆粒の乏しい芽球を13%認め、導入不全であった。そのため寛解導入療法 (IDA 12mg/m<sup>2</sup> day1~3, AraC 100mg/m<sup>2</sup> day 1~5) を再度行った。Day41に骨髓検査を行い、芽球は3.2%であり完全寛解であった。高齢であったが、染色体検査で予後不良群であること、PSが0であること、その他の臓器障害がないことを考慮し、寛解後療法として大量シタラビン療法 (AraC 3g/m<sup>2</sup> × 2/day day 1~4, MIT 10mg/m<sup>2</sup> day 3~5) を選択した。第2コースが終了した時点では芽球は3.2%で寛解状態が保たれていたが、第3コース終了後に行った骨髓検査では芽球が13.3%と再発を認め、治療抵抗性であると判断した。本人に説明したところ、それ以上の積極的な治療は望まれず、輸血療法などの支持療法を行った。診断から約1年後に死亡した。

### 考 察

急性骨髄性白血病の発生頻度は年齢とともに増加し、発症年齢の中央値は65~72歳とされている<sup>1)~6)</sup>。高齢者の急性骨髄性白血病患者はPSの低下、臓器機能の低下、予後不良の染色体異常を伴うことが多く、一般に予後は不良である。高齢者の急性骨髄性

白血病に対する治療は、新規薬剤による治療の研究も進行しているがまだ確立されておらず、現在のところ若年者と同様のシタラビンとアンスラサイクリン系薬剤を組み合わせた化学療法を施行することが多い。しかし完全寛解率が45~59%、治療関連死亡率が10~36%、全生存期間の中央値が4~13.8ヵ月とされ、満足する結果は得られていない<sup>2)~4)6)~9)</sup>。高い治療関連死亡率を考慮し、治療適応を慎重に選択することが重要である。

加齢に伴い予後不良の染色体異常の頻度は増加し、高齢者の半数以上で予後不良の染色体異常を持ち、これは全生存期間、完全寛解率、早期死亡率、無再発期間などの独立した予後因子とされている<sup>1)2)4)6)~9)</sup>。Rolligらは60歳以上の高齢者において、European LeukemiaNetの分類で予後不良群の染色体異常を持つものの完全寛解率は30%、無再発期間・全生存期間の中央値は5ヵ月と報告した<sup>9)</sup>。しかしEsteyは白血球数50,000/μl以下の高齢者において治療介入が1週間遅れることにより、生存期間が4~28週間短縮するとし、Knippらも診断から治療開始までの期間が生存期間ならびに無病期間の独立

した予後因子であるとしている<sup>1)2)</sup>。このことから染色体検査結果を待ち、治療適応を決定することは賢明ではないと考えられる。

Kantarjian らは 80 歳以上、3 つ以上の染色体異常、PS (Eastern Cooperative Oncology Group) 2~4、血清クレアチニン濃度 >1.3mg/dl の 4 つを 8 週死亡率の独立した予後不良因子とした<sup>9)</sup>。あてはまる項目数が 0 個、1 個、2 個、3 個以上であった場合の 8 週死亡率、全生存期間の中央値はそれぞれ、16%、31%、55%、71% と、11.3 ヶ月、5.3 ヶ月、1.5 ヶ月、0.5 ヶ月であった。また Juliusson らによる 3,371 例を対象とした大規模研究では 30 日以内の早期死亡と年齢、PS の間に相関関係が認められた<sup>3)</sup>。そしてすべての年齢層、すべての PS レベルにおいて、シタラビンとアンスラサイクリン系薬剤を組み合わせた寛解導入療法群より、ハイドロキシウレアや少量シタラビンなどを使用した緩和治療群において早期死亡が多い結果となった。以上より初発の未治療高齢者急性骨髄性白血病に対しては年齢、PS、本人の希望を考慮する必要があるが、まずは早期に通常量の寛解導入療法による治療介入が必要と考える。

高齢者の急性骨髄性白血病では完全寛解に至り、寛解後療法を行っても再発率は高い。しかし治療強度を上げて治癒する可能性は低く、治療関連死亡が増加するのみである。Gardin らは 65 歳以上の高齢者の急性骨髄性白血病の寛解後療法として外来にて DNR 45mg/m<sup>2</sup> または IDA 9mg/m<sup>2</sup> (day 1) と AraC 60mg/m<sup>2</sup> の皮下投与 (day 1~5) を 1 ヶ月ごとに 6 ヶ月間行う群と、入院にて DNR 45mg/m<sup>2</sup> または IDA 9mg/m<sup>2</sup> (day 1~4) と AraC 200mg/m<sup>2</sup> の持続静脈注射 (day 1~7) を 1 回のみ行う群を比較している<sup>10)</sup>。2 年間の全生存率、無病生存率は外来治療群、入院治療群でそれぞれ 56% 対 37%、28% 対 17% と外来治療群で有意に良好であった。また外来治療群で明らかに入院期間は短く、輸血療法の頻度は少ない傾向にあった。以上より高齢者の急性骨髄性白血病の寛解後療法は、通常量のシタラビン、アンスラサイクリン系薬剤を用いた化学療法を行うことが妥当であると考えられる。治癒を目指すことは困難であり、患者、家族の希望があれば、少量シタラビンやハイドロキシウレアによる緩和的治療も選択肢として考慮してもよいと考える。

本症例は t(6;11)(q27;q23) の染色体異常を伴っていた。t(11q23) は急性骨髄性白血病の約 3% に発生し、治療関連急性骨髄性白血病や単球系の急

性骨髄性白血病に多いとされる<sup>10)12)~15)</sup>。t(11q23) のパートナー遺伝子は多数あり、そのうち t(6;11) は約 10~20% で認める<sup>10)13)14)</sup>。パートナー遺伝子によって予後が異なるという報告もされているが、発生頻度の少なさからまだ結論には至っていない。t(11q23) は染色体異常のリスク分類で一般に中間群または予後不良群に分類されることが多い<sup>9)11)12)</sup>。しかし Schoch らの報告によると生存期間の中央値は t(11q23) 群、予後不良群、中間群、t(8;21) または inv(16) 群でそれぞれ 8.9 ヶ月、5.7 ヶ月、13.7 ヶ月、40.6 ヶ月であり、t(11q23) 群は予後中間群よりも明らかに短い結果となった<sup>15)</sup>。また完全寛解率も低く、t(11q23) の予後は不良と考えられる。本症例は高齢であるものの PS は 0 であり臓器障害の合併も認めなかったことから、治療関連死亡のリスクは高くないと考え治療強度を強めた化学療法を行った。2 度の寛解導入療法、寛解後療法を行い、治療関連死亡は認めなかったものの化学療法中に治療抵抗性を示し、診断から約 1 年後に死亡した 1 例を経験した。

## 結 論

高齢者の急性骨髄性白血病は一般に予後不良であり、寛解率は低く、治療強度を強めることにより治療関連死亡率も高くなる。そのため通常量の寛解導入療法を早期に行い、通常量のシタラビン、アンスラサイクリン系薬剤を用いた寛解後療法を行うことが妥当であると考えられる。治癒を目指すことは困難であり、少量シタラビンやハイドロキシウレアによる緩和的治療も選択肢となり得る。

開示すべき利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) **Estey E:** Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol* **25:** 1908-1915, 2007
- 2) **Knipp S, Hildebrand B, Kundgen A et al:** Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 Years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* **110:** 345-352, 2007
- 3) **Juliusson G, Antunovic P, Derolf A et al:** Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* **113:** 4179-4187, 2009
- 4) **Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J et al:** Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome predictive prognostic models for outcome. *Cancer* **106:** 1090-1098, 2006
- 5) **Appelbaum FR, Gundacker H, Head ER et al:**

- Age and acute myeloid leukemia. *Blood* **107**: 3481–3485, 2006
- 6) **Malfuson JV, Etienne A, Turlure P et al**: Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* **93**: 1806–1813, 2008
  - 7) **Etienne A, Esterni B, Charbonnier A et al**: Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* **109**: 1376–1383, 2007
  - 8) **Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S et al**: Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* **116**: 4422–4429, 2010
  - 9) **Rollig C, Bornhauser M, Thiede C et al**: Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* **29**: 2758–2765, 2011
  - 10) **Schoch C, Schnittger S, Klaus M et al**: AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood* **102**: 2395–2402, 2003
  - 11) **Gardin C, Turlure P, Fagot T et al**: Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood* **109**: 5129–5135, 2007
  - 12) **Frohling S, Schlenk RF, Kayser S et al**: Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* **108**: 3280–3288, 2006
  - 13) **Tamai H, Yamaguchi H, Hamaguchi H et al**: Clinical features of adult acute leukemia with 11q23 abnormalities in Japan: a co-operative multicenter study. *Int J Hematol* **87**: 195–202, 2008
  - 14) **Krauter J, Wagner K, Schafer I et al**: Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* **27**: 3000–3006, 2009
  - 15) **Schoch C, Kern W, Schnittger S et al**: The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetics subgroups. *Haematologica* **89**: 1082–1090, 2004