

Treatment of Acute Myeloid and Lymphocytic Leukemia in Adults

Yasushi TAKAMATSU¹⁾, Midori KUMAGAWA¹⁾²⁾, Keiko SUZUKI¹⁾,
Shinichi WAKAMATSU¹⁾, Masanao ISHIZU¹⁾, Shigetoshi SHIRAHAMA¹⁾,
Akihiko SHIRAHASHI¹⁾, Mikiko SHISHIME¹⁾, Yumiko OBATA¹⁾,
Ai MASUYA¹⁾, Ichiro ICHINOSE¹⁾, Junji SUZUMIYA¹⁾
and Kazuo TAMURA¹⁾

¹⁾ First Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine

²⁾ Blood Transfusion Unit, Fukuoka University Hospital

Abstract : A total of 50 patients with acute myeloid leukemia (AML) and 19 with acute lymphocytic leukemia (ALL) were newly diagnosed at Fukuoka University Hospital between January 1999 and December 2004. The number of AML patients increased progressively with age ; the median age was 61 (range ; 16-85), 26 of 50 patients (52%) were over 60 and 18 (36%) were over 70 years of age. On the other hand, no age-specific incidence was observed in ALL with a median age of 47 (range ; 20-75). The number of males/females was 33/17 in AML, and 10/9 in ALL. There were 5 patients who developed AML after presenting with myelodysplastic syndrome (n=4) and aplastic anemia (n=1). However, no ALL developed as a secondary leukemia arising from other hematological disorders or previous chemotherapy. Twenty-nine of 50 patients (58%) with AML and 11 of 19 (58%) with ALL achieved a complete remission. The overall survival rates at 3 years were 34% for AML and 16% for ALL. In AML, the probabilities of remission and overall survival at 3 years decreased in line with the progression of age ; 90% and 61% aged below 50, 46% and 37% between 50 and 69, and 33% and 16% over 70 years, respectively. Absolute resistance to induction chemotherapy and mortality within 14 days of diagnosis were observed in 0% and 11% of the patients aged below 50, and 42% and 19% aged over 50, respectively, thus suggesting that a low complete remission rate and a high treatment-related mortality were responsible for the poor outcome observed in the elderly patients with AML. In ALL, there was no apparent association between old age and a poor prognosis. Ten of 19 (53%) patients had the chromosome abnormalities related to a poor prognosis such as Philadelphia (Ph) chromosome and 11q23-related translocation. In 8 patients with Ph-positive ALL, only 38% patients achieved a complete remission and they all died within 3 years. The poor clinical outcome of ALL appeared to be associated with the high incidence of Ph-positive ALL. Imatinib mesylate, a selective inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase seen in this disease, is a promising agent for improving the treatment outcome for Ph-positive ALL.

Key words : Acute myeloid leukemia, Acute lymphocytic leukemia, Remission rate, Survival rate, Prognostic factor

成人急性骨髄性およびリンパ性白血病の治療

高松 泰¹⁾ 熊川みどり¹⁾²⁾ 鈴木 恵子¹⁾
若松 信一¹⁾ 石津 昌直¹⁾ 白濱 重敏¹⁾
白橋 顕彦¹⁾ 志々目光希子¹⁾ 尾畑由美子¹⁾
梶屋 愛¹⁾ 一瀬 一郎¹⁾ 鈴宮 淳司¹⁾
田村 和夫¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部内科学第一（血液糖尿病科）

²⁾ 福岡大学病院輸血部

要旨：福岡大学病院では1999年1月から2004年12月までの6年間に急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia (AML)）50例，急性リンパ性白血病（acute lymphocytic leukemia (ALL)）19例に対する治療を行った。年齢は，AMLが16～85歳（中央値61歳），ALLが20～75歳（中央値47歳），性別はAMLが男性33例，女性17例，ALLが男性10例，女性9例であった。AMLでは年齢が高くなるのにしたがって患者数が増加し，60歳以上が全体の52%，70歳以上が36%を占めていたが，ALLでは患者数に年齢による偏りは見られなかった。またAMLでは4例が骨髄異形成症候群，1例が再生不良性貧血より移行した二次性白血病と考えられたが，ALLでは二次性白血病は見られなかった。重複癌を有する症例を7例（胃癌，食道癌，直腸癌，肝癌，肺癌，子宮頸癌，原発不明癌）認めた。AML症例の寛解率は58%で，3年全生存率は34%であった。年齢別に寛解率と3年生存率を見ると，50歳未満の症例では90%と61%，50歳以上70歳未満では46%と37%，70歳以上では33%と16%で，年齢にしたがって寛解率，生存率はともに低下した。早期死亡者が50歳未満の患者（11%）に比べ50歳以上の患者（19%）で多く，50歳未満の症例では早期死亡例を除く19例全例が寛解に達したのに対し，50歳以上では42%の症例が治療抵抗性で寛解に到達しなかった。高齢者は臓器の機能が低下しているため強力化学療法にともなう治療関連毒性が強く出ること，高齢者の白血病は若年者と比べて化学療法に対する反応性が悪いことが，高齢者AMLの予後が不良な原因と考えられた。通常の抗白血病薬の強度を強めるだけでは治療関連毒性が重症化し，高齢者の予後を改善できない。今後は高齢患者がますます増加すると予想され，新たなAMLに対する治療戦略の開発が必要である。一方，ALL症例では寛解率は58%で，3年全生存率は16%であった。AMLと異なり，ALLでは年齢による寛解率，非寛解率，早期死亡率の差は見られなかった。予後不良な染色体異常を認める症例が19例中10例（53%）と過半数を超えていた。特にフィラデルフィア（Ph）染色体陽性の8症例は，寛解率はわずか38%（Ph陰性の症例では73%）で全員3年以内に死亡しており，ALLの予後が不良である主因と考えられた。最近Ph染色体異常に起因するBCR/ABL融合蛋白を特異的に阻害する分子標的薬メシル酸イマチニブが開発された。メシル酸イマチニブを併用した化学療法を行うことによりPh陽性ALLの予後は改善すると期待される。

キーワード：急性骨髄性白血病，急性リンパ性白血病，寛解率，生存率，予後因子

は じ め に

急性白血病の患者では，腫瘍化した造血幹細胞＝白血病細胞が骨髄で自律性に増殖する。骨髄中で白血病細胞が増殖すると正常な造血幹細胞の増殖・分化は抑制される。そのため無治療で経過観察すると早い場合は数日，遅くとも数カ月で死亡する。実験動物白血病での大規模研究の結果，白血病細胞をゼロにするまで根絶しない限り白血病の治療は得られない。したがって急性白血病の治療は，total cell kill の治療概念に基づいて白血病細胞

胞をゼロにすることを目標に徹底的に強力な抗白血病薬の投与を繰り返す。ただし抗白血病薬は白血病細胞のみならず正常造血幹細胞をも抑制するため，著しい汎血球減少状態になる。この期間中は出血や感染症を合併して死亡する危険が高いため，輸血や抗菌薬の投与など強力な支持療法が不可欠である。

福岡大学病院では，1999年1月から2004年12月までの6年間に69例の急性白血病患者の治療を行った。その治療成績を解析するとともに，急性白血病の治療成績をさらに向上させるために今後改善すべき点を検討した。

患者の特徴

1. 年齢, 性別

1999年1月から2004年12月までの6年間に福岡大学病院で診断された急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia (AML)）は50例、急性リンパ性白血病（acute lymphocytic leukemia (ALL)）は19例であった（表1）。年齢は、AMLが16～85歳（中央値61歳）、ALLが20～75歳（中央値47歳）、男女比はAMLで2：1、ALLでは差がなかった。年齢の内訳は図1に示すように、

2. 合併症

AMLでは、4例が骨髄異形成症候群、1例が再生不良性貧血からの二次性白血病であったが、ALLでは他の血液疾患からの移行例はなかった。手術後もしくは治療中の固形癌が、AMLの4例（胃癌、食道癌、肺癌、原発不明癌）、ALLの3例（直腸癌、肝癌、子宮頸癌）で見られた。また、AMLでは関節リウマチ、クローン

表1 急性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病患者の背景

	急性骨髄性白血病	急性リンパ性白血病
症例数	50例	19例
年齢	16～85歳（中央値61歳）	20～75歳（中央値47歳）
男性／女性	33例／17例	10例／9例
合併症		
骨髄異形成症候群	4例（8％）	なし
再生不良性貧血	1例（2％）	なし
重複癌	4例（8％） 食道癌 1例 胃癌 1例 肺癌 1例 原発不明癌 1例	3例（16％） 直腸癌 1例 肝癌 1例 子宮頸癌 1例
非腫瘍性疾患	4例（8％） 関節リウマチ 1例 クローン病 1例 筋萎縮性側索硬化症 1例 アルツハイマー病 1例	2例（11％） ダウン症候群 1例 アルコール性神経症 1例

急性骨髄性白血病(AML): 50例

急性リンパ性白血病(ALL): 19例

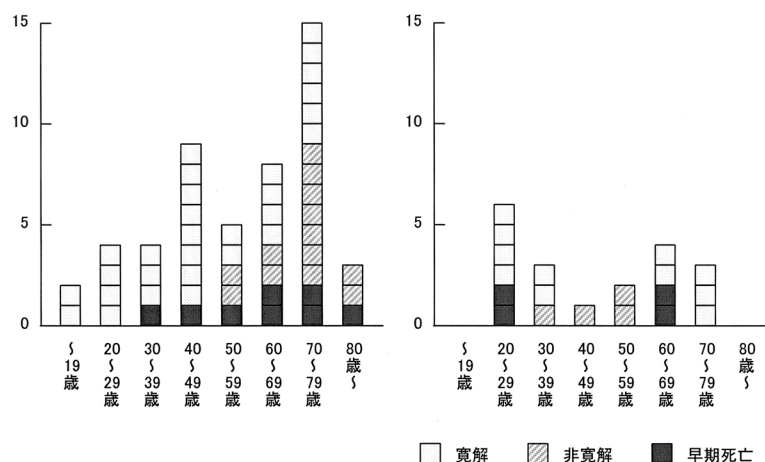


図1 年齢別の患者数と寛解導入療法の治療成績

福岡大学病院では1999年1月から2004年12月までにAML 50例とALL 19例の診断・治療を行った。年齢別の患者数と寛解導入療法の成績を示す。(2005年10月現在)

表2 急性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病患者の検査所見

	急性骨髄性白血病	急性リンパ性白血病
白血球数 ($/\mu\text{L}$)	700~351,500 (中央値4,500)	900~537,900 (中央値16,500)
白血球 10,000/ μL 以上	20例 (40%)	11例 (58%)
白血球 3,000/ μL 未満	20例 (40%)	2例 (11%)
ヘモグロビン値 (g/dL)	3.7~14.0 (中央値7.4)	4.2~15.6 (中央値10.4)
ヘモグロビン 10g/dL 未満	45例 (90%)	8例 (42%)
ヘモグロビン 6g/dL 未満	13例 (26%)	3例 (16%)
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	0.4~33.1 (中央値4.6)	0.6~21.0 (中央値3.8)
血小板 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満	45例 (90%)	15例 (79%)
血小板 $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満	12例 (24%)	6例 (32%)
骨髓細胞染色体		
予後良好な染色体異常	10例 (20%) t (8;21) 2例 t (15;17) 4例 inv (16) 4例	なし
予後不良な染色体異常	5例 (10%) -5 2例 -7 3例	10例 (53%) t (9;22) 8例 11q23 関連 2例

病, 筋萎縮性側索硬化症, アルツハイマー病を, ALL ではダウン症候群, アルコール性神経症を各1例ずつ合併していた (表1).

3. 診断時の血液検査所見

診断時の血液検査所見を表2に示す. 白血球は, AMLでは700~351,000/ μL (中央値4,500/ μL), ALLでは900~537,900/ μL (中央値16,500/ μL)であった. AMLでは白血球が増加 (1万/ μL 以上) した症例 (50例中20例 (40%)) と, 減少 (3,000/ μL 未満) した症例 (20例 (40%)) が同数であったが, ALLでは白血球増加症例 (19例中11例 (58%)) が減少症例 (2例 (11%)) より多かった.

ヘモグロビン値は, AMLでは3.7~14.0g/dL (中央値7.4g/dL), ALLでは4.2~15.6g/dL (中央値10.4g/dL)であった. ヘモグロビン10g/dL未満の貧血を認める症例は, AMLでは45例 (90%), ALLでは8例 (42%), 輸血を必要とする重症な貧血 (6g/dL未満) は, AMLでは13例 (26%), ALLでは3例 (16%) で認められた. ALLに比べてAMLで貧血が強い傾向が見られた.

血小板数は, AMLでは0.4~33.1万/ μL (中央値4.6万/ μL), ALLでは0.6~21.0万/ μL (中央値3.8万/ μL)であった. 10万/ μL 未満の血小板減少は, AMLでは45例 (90%), ALLでは15例 (79%), 輸血を必要とする血小板減少 (2万/ μL 未満) は, AMLでは12例 (24%), ALLでは6例 (32%) に見られた. 血小板減少の程度に差はなかった.

4. 染色体異常

白血病には特定の染色体異常が存在するものがあり, 染色体異常は予後因子として重要であることが知られている¹⁾⁻³⁾. AMLでは予後良好な染色体異常t (8;21) を2例, t (15;17) を4例, inv (16) を4例, 合計で10例 (20%), 予後不良な染色体異常-5を2例, -7を3例, 合計で5例 (10%) 認めた. 一方, ALLでは半数を超える10例 (53%) で予後不良な染色体異常であるt (9;22) (8例) および11q23関連の染色体異常 (2例) を認めた (表2).

寛 解 率

1. 急性骨髄性白血病

50例中4例は寛解導入療法を開始する前に脳出血 (2例), 肺出血 (1例), 敗血症 (1例) で死亡, 4例は寛解導入療法開始後4~14日で脳出血 (2例), 敗血症 (2例) を合併して死亡した. 完全寛解に達した症例は29例 (58%) で, 1コース以上の化学療法を行ったが寛解に到達しない治療抵抗性の症例を13例 (26%) 認めた (図1).

年齢別に寛解率を見ると, 50歳未満の19例では早期死亡2例を除く17例全例が寛解に達し, 寛解率は89%であった. 一方, 50歳以上の31例で寛解に達したのはわずか12例 (39%) で, 1回以上の寛解導入療法を行ったにもかかわらず寛解に到達しない治療抵抗性の症例が13例 (42%) 見られた. 早期死亡は50歳未満では19例中2例 (11%) であったのに対し, 50歳以上では31例中6例 (19%) であった (図1).

寛解導入療法の内容は, 染色体異常t (15;17) を有す

る急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia (APL)）は全トランス型レチノイン酸（all-trans retinoic acid (ATRA)）の内服による分化誘導療法を行い、4例中3例が寛解に達した（1例は脳出血で死亡）。APL以外のAML症例に対しては、22例でAMLに対する標準的な寛解導入療法であるアントラサイクリン（イダルビシンもしくはダウノルビシン）にシタラビンを併用した強力化学療法を行った。心不全の既往があった1例はアントラサイクリンの代わりにエトポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチンを用いた。強力な化学療法を行った23例中18例（78%）は寛解に達した。合併症による死亡は2例（9%）であった。65歳以上の患者では、年齢に応じて投与量を減量した上でダウノマイシン、エノシタビン、メルカプトプリンを用いた化学療法を4例で行い、3例（75%）が寛解となった。高齢者もしくは診断時に感染症を合併している10症例では、強度を減弱したシタラビンとア克拉シノマイシンの少量併用療法を行い、5例（50%）が寛解に達した。64～81歳で骨髄異形成症候群、筋萎縮性側索硬化症、肺癌、食道癌を合併していた全身状態が不良な4例は経口抗白血病薬を用いた治療を行い、寛解は得られなかったが病状の進行を抑制でき、診断後5～12カ月間在宅治療もしくは自宅近くの病院での療養が可能であった。

2. 急性リンパ性白血病

19例中11例（58%）が完全寛解に達した。4例（21%）は1コース以上の化学療法を行ったが治療抵抗性で寛解に到達しなかった。早期死亡は4例（21%）に見られ、寛解導入療法開始後14～23日で敗血症（3例）、脳出血（1例）で死亡した（図1）。

寛解導入療法の内容は、19例中18例はビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、副腎皮質ステロイドを併用した化学療法を行った。脳出血を生じて来院しALLと診断された1例は、ビンクリスチンとブレドニゾロンのみを投与した。

年齢別に寛解導入療法の効果を見ると、50歳未満では

10例中6例（60%）、50歳以上では9例中5例（56%）が寛解に達した。1回以上の寛解導入療法を行ったにもかかわらず寛解に到達しなかった症例は、50歳未満では2例（20%）、50歳以上では2例（22%）であった。早期死亡は50歳未満では2例（20%）、50歳以上では2例（22%）で見られた（図1）。AMLと異なり、ALL症例では年齢による寛解率、非寛解率、早期死亡率の差は見られなかった。

染色体転座t(9;22)はフィラデルフィア(Ph)染色体と呼ばれ、Ph染色体を有する症例(Ph陽性ALL)は寛解率、長期生存率とも他の症例(Ph陰性ALL)と比べて有意に劣ることが知られている⁴⁾。ALL 19例中8例(42%)にPh陽性ALLが見られ、その寛解率はわずか38%（8例中3例）であった。Ph陰性ALL 11例中8例(73%)が寛解に達したのと比べて著しく寛解率が低かった。年齢別にPh陽性ALLの発症頻度を見ると、30歳代が3例、40歳代が1例、50歳代が1例、60歳代が3例、30歳未満と70歳以上では0例と患者数に年齢差は見られなかった。

生 存 率

1. 急性骨髄性白血病

AML 50例の観察期間の中央値は3年11カ月で、全生存率は1年で60%、3年で34%、5年で29%であった（図2）。

AMLの予後に関与すると言われている年齢、白血球数、染色体異常別に生存率を比較した（図3）。診断時の年齢が50歳未満の症例（19例）では3年全生存率は60%、50歳以上70歳未満（13例）では37%、70歳以上（18例）では16%と、年齢に反比例して生存率の低下が見られた。また、予後良好な染色体異常を有する症例（10例）では3年全生存率67%、中間群（28例）では36%、予後不良な染色体異常を有する症例（5例）では3年生存者はおらず、染色体により生存率に差が見られた。一方、白血球数が20,000/ μ L以上の症例は予後不良と言われ

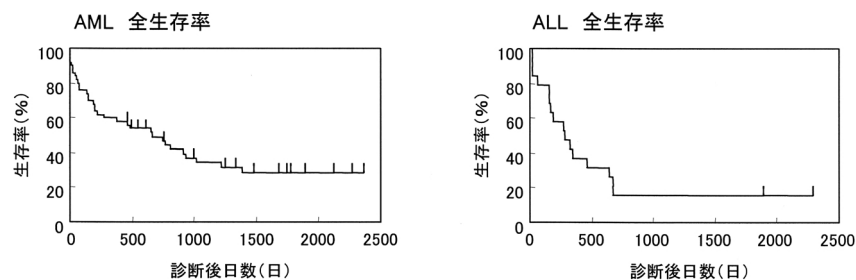


図2 急性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病の全生存率
AML 50例と ALL 19例の全生存率を Kaplan-Meier 法で求めた。(2005年10月現在)

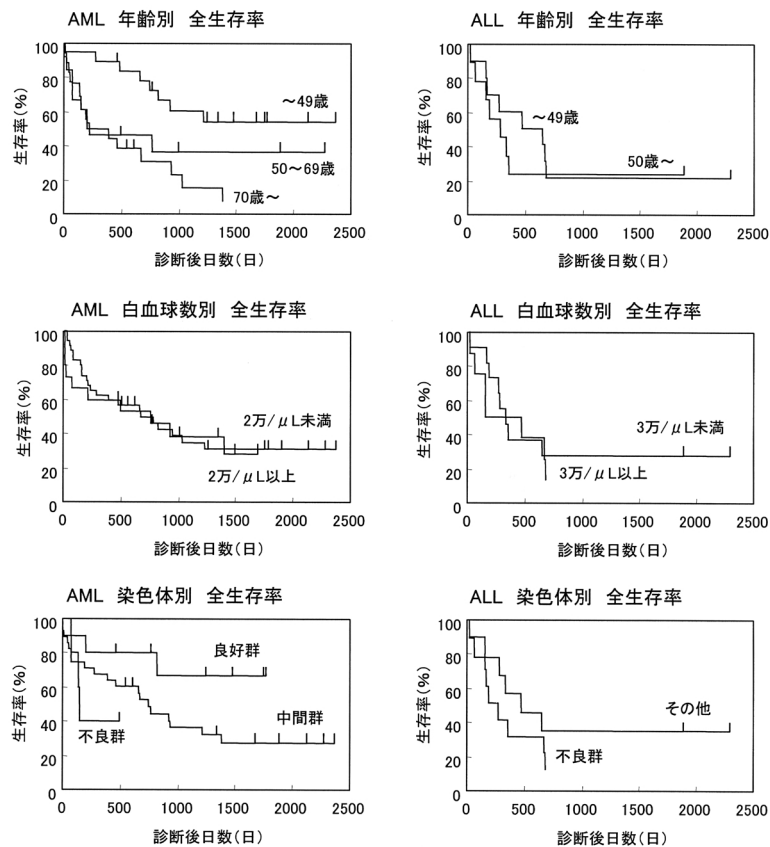


図3 急性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病の予後因子別の全生存率
AML 50例と ALL 19例の全生存率を年齢，白血球数，特定の染色体異常の有無別に解析した。(2005年10月現在)

ているが⁵⁾，診断時の白血球 2 万/ μL 未満 (35例) では 3 年全生存率 35%，2 万/ μL 以上 (15例) では 39%と，白血球数による生存率の差はなかった。

2. 急性リンパ性白血病

ALL 19例の観察期間の中央値は 4 年 9 カ月で，全生存率は 1 年で 37%，3 年で 16%，5 年で 16%であった (図 2)。

予後因子と考えられる年齢，白血球数，染色体別の生存率を図 3 に示す。年齢が 50 歳未満の症例 (10例) では 3 年全生存率 20%，50 歳以上 (9 例) では 22%と，年齢による生存率の差は見られなかった。一方，予後不良因子である白血球数 $\geq 30,000/\mu\text{L}$ ，t (9; 22)，11q23 関連染色体異常に関しては²⁾³⁾，白血球 $< 30,000/\mu\text{L}$ (11例) では 3 年全生存率 27%，予後不良な染色体異常を持たない症例 (9 例) では 33%であったのに対して，白血球 $\geq 30,000/\mu\text{L}$ (8 例) および予後不良な染色体異常 (10例) では 3 年生存者は見られず，予後に差が見られた。

Ph 陽性 ALL は予後が不良なため，31~47 歳の 4 例は同種造血幹細胞移植を行った。3 例 (1 例は寛解期，2 例は非寛解期に移植) は移植後に再発して白血病死し，

1 例 (寛解期に移植) は骨髄バンクを介した非血縁ドナーから移植を行ったが移植関連合併症で死亡した。移植を実施しなかった 4 例も，2 例 (62 歳と 64 歳) が脳出血および敗血症により早期死亡し，1 例 (59 歳) は初回治療時より治療抵抗性で白血病死，1 例は寛解に達したが白血病が再発して白血病死しており，Ph 陽性 ALL の 8 症例は全例死亡した。

考 察

AML では年齢が高くなるのにしたがって患者数が増加し，60 歳以上が全体の 52%，70 歳以上が 36%を占めていたが，ALL では年齢による患者数の偏りは見られなかった。また AML では 4 例が骨髄異形成症候群，1 例が再生不良性貧血の経過中に AML を発症したが，ALL 19 例では血液疾患の合併は見られなかった。一般に AML の発症頻度は年齢とともに増加し，60 歳以上の患者が全成人患者の過半数を占めるが，ALL の発症は 2~4 歳にピークがあり，成人ではどの年齢層でも発症頻度に大きな差は見られないと報告されており，当科での患者背景も同様であった⁶⁾⁷⁾。また，AML では骨髄異

形成症候群から移行した白血病が高頻度に見られるのに対し、ALL では二次性白血病は稀とされていることも一致している⁸⁾。AML と ALL では臨床所見、経過には大きな違いは見られないが、その生物学的特徴・背景は明らかに異なる。

年齢は AML の重要な予後因子である¹⁾⁵⁾。年齢別に 50 歳未満、50 歳以上 70 歳未満、70 歳以上の症例と比較すると、高齢になるにしたがい寛解率、生存率とも低下した。その一因として、寛解導入療法前および治療中の早期死亡率が 50 歳未満（11%）に比べて 50 歳以上（19%）で高く、後者では全身状態の不良、臓器機能の低下により強力な化学療法に耐えられず治療関連死亡が多いことが考えられる。また、50 歳未満では早期死亡例を除く 19 例全例が寛解に達したのに対し、50 歳以上では 42% の症例が寛解に到達せず治療抵抗性であった。高齢者白血病は若年者と比べて化学療法に対する反応性が悪く治療抵抗性であることが、高齢者の予後を悪くしていると考えられた。同種造血幹細胞移植は AML に対して最も強力な寛解導入後の強化療法である。化学療法での長期生存率は約 30% だが、同種造血幹細胞移植を行うと 60% 前後の長期生存が期待でき、福岡大学病院の症例でも同様な治療成績が得られている⁹⁾。しかし、高齢者では移植関連合併症による死亡が多いため、移植療法による予後の改善は期待できない。したがって現時点では高齢者 AML の予後を改善する突破口はない。

近年の分子生物学の進歩により、腫瘍細胞だけが持つ特徴を分子レベルでとらえて標的とした分子標的薬の開発が進んでいる。従来の抗白血病薬は DNA 合成、細胞分裂など細胞周期を標的とした薬剤が大半であり、細胞増殖が速い白血病細胞を殺傷する効果が期待できる反面、白血病細胞に対して選択的に作用するわけではなく正常臓器・細胞に対する副作用も強い。分子標的薬は腫瘍細胞に特異的に作用し、従来の治療と併用することにより副作用を増強することなく抗白血病効果を高めることが期待できる。ゲムツズマブオゾガマイシンは、ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体に、細胞傷害作用を有する抗腫瘍性抗生物質 γ -カリケアマイシンの誘導体を結合させた薬剤である¹⁰⁾。CD33 抗原は、骨髓球系細胞に発現しているが造血幹細胞や非造血組織には発現していない。一方、AML 症例の 85~90% で白血病細胞に CD33 の発現が見られる。ゲムツズマブオゾガマイシンは AML に対する保険適応治療薬として 2005 年 9 月に日本で承認された。欧米で実施された第一再発期の AML に対するゲムツズマブオゾガマイシン単剤治療での寛解率は 26%（277 例中の 71 例）で、単剤では十分な治療効果は得られていない¹¹⁾。高齢者 AML の予後を改善するためには、従来の抗白血病薬とゲムツズマブオゾガマイシンなどの分子標的薬を併用した治療法を開発

する必要がある。

ALL で生存率が低い原因として、過半数（53%）が予後不良な染色体異常を有していたことが考えられる。特に t(9;22) を有する Ph 陽性 ALL が 8 例（42%）見られ、その寛解率は 38% と Ph 陰性 ALL（寛解率 73%）と比べて低かった。Ph 陽性 ALL 症例は寛解に達しても再発率が高く、同種造血幹細胞移植が唯一治療を期待できる治療法と考えられている⁴⁾。しかし移植を行った 4 例中 3 例は移植後に再発で死亡した。最近 Ph 染色体異常に起因する BCR/ABL 融合蛋白を特異的に阻害する分子標的薬メシル酸イマチニブが開発された。再発もしくは難治性の Ph 陽性 ALL に対してメシル酸イマチニブ単剤の治療で 29% が寛解に導入できる¹²⁾。さらに初発および非寛解状態の患者にメシル酸イマチニブを併用した強力化学療法を行うと、15 例全例で寛解が得られ、そのうち寛解後に移植をせず化学療法のみで治療した 10 例中の 6 例が中央値 20 カ月間寛解生存している¹³⁾。日本でも同様の臨床試験がなされ、24 例中 23 例に完全寛解が得られている¹⁴⁾。上記の 2 つの報告は観察期間が短くメシル酸イマチニブを併用した化学療法により Ph 陽性 ALL の治療が期待できるかは不明であるが、いずれの報告でも 100% に近い寛解導入効果が得られており、メシル酸イマチニブを併用した化学療法を行うことにより Ph 陽性 ALL の予後は改善すると期待される。

参 考 文 献

- 1) Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*, 92: 2322-2333, 1998.
- 2) Pui CH, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 350: 1535-1548, 2004.
- 3) Ueda T, Miyawaki S, Asou N, Kuraishi Y, Hiraoka A, Kuriyama K, Minami S, Ohshima T, Ino T, Tamura J, Kanamaru A, Nishikawa K, Tanimoto M, Oh H, Saito K, Nagata K, Naoe T, Yamada O, Urasaki Y, Sakura T, Ohno R: Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*, 68: 279-289, 1998.
- 4) Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, Delannoy A, Buzyn A, Bilhou-Nabera C, Cayuela JM, Fenaux P, Bourhis JH, Fegueux N, Charrin C, Boucheix C, Lheritier V, Esperou H, MacIntyre E, Vernant JP, Fiere D: Outcome

- of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia; Results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*, 100 : 2357-2366, 2002.
- 5) Matsuo T, Kuriyama K, Miyazaki Y, Yoshida S, Tomonaga M, Emi N, Kobayashi T, Miyawaki S, Matsushima T, Shinagawa K, Honda S, Ohno R : The percentage of myeloperoxidase-positive blast cells is a strong independent prognostic factor in acute myeloid leukemia, even in the patients with normal karyotype. *Leukemia*, 17 : 1538-1543, 2003.
 - 6) Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia : *N Engl J Med*, 341 : 1051-1062, 1999.
 - 7) Sandler DP, Ross JA : Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol*, 24 : 3-16, 1997.
 - 8) Robak T : Acute lymphoblastic leukaemia in elderly patients. *Drug Aging*, 21 : 779-791, 2004.
 - 9) Takamatsu Y, Kumagawa M, Suzuki K, Wakamatsu S, Ishizu M, Shirahama S, Kawano T, Shirahashi A, Shishime M, Nibu K, Suzumiya J, Tamura K : Clinical results of allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematological disorders. *Med Bull Fukuoka Univ*, 31 : 97-106, 2004.
 - 10) Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, Forman SJ, Flowers D, Smith FO, Shannon-Dorcy K, Berger MS, Bernstein ID : Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy : A phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood*, 93 : 3678-3684, 1999.
 - 11) Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, Lowenberg B, Estey EH, Dombret H, Theobald M, Voliotis D, Bennett JM, Richie M, Leopold LH, Berger MS, Sherman ML, Loken MR, van Dongen JJM, Bernstein ID, Appelbaum FR : Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer*, 104 : 1442-1452, 2005.
 - 12) Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, Goldman JM, Reiffers J, Silver RT, Tura S, Fischer T, Deininger MW, Schiffer CA, Baccarani M, Gratwohl A, Hochhaus A, Hoelzer D, Fernandes-Reese S, Gathmann I, Capdeville R, O'Brien SG : A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood*, 100 : 1965-1971, 2002.
 - 13) Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, Garcia-Manero G, Keating MJ, Andreeff M, Jeha S, Beran M, Verstovsek S, Pierce S, Letvak L, Salvado A, Champlin R, Talpaz M, Kantarjian H : Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*, 103 : 4396-4407, 2004.
 - 14) Towatari M, Yanada M, Usui N, Takeuchi J, Sugura I, Takeuchi M, Yagasaki F, Kawai Y, Miyawaki S, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R : 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.

(平成17.11. 1受付, 17.12.21受理)