

当科における骨髄異形成症候群および 急性骨髄性白血病に対するアザシチジン療法の検討

尾崎 敬治 原 朋子 石橋 直子
別宮 浩文 大浦 雅博 後藤 哲也

徳島赤十字病院 血液科

要 旨

アザシチジンは高リスク骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）に対して生存期間の改善が期待される薬剤である。2011年3月より2015年1月の間に当科でアザシチジン療法を行ったMDS症例およびMDSより移行したAML症例を対象に後方視的に生存分析を行った。症例はMDS 13例（RA 1, RCMD 6, RAEB-1 3, RAEB-2 3）、AML-MRC 8, 他病型のAML 6の計27例であった。MDS症例のIPSS-Rはvery low 2, low 2, intermediate 4, high 2, very high 3例であった。年齢の中央値は74歳、男性14, 女性13例。観察期間の中央値は11ヶ月（1-40）、投与コース数の中央値は5コース（1-16）であった。全症例における治療効果はCR 0, PR 3, SD 12, Failure 9, 判定困難3であった。生存11, 死亡16例で、死亡の原因は白血化および腫瘍死11, 感染症5例であった。平均生存期間はMDS群18.0ヶ月, AML群19.8ヶ月であった。全症例を対象に過去に施行した低用量シタラビン+M-CSF療法と比較すると, AZA群20.6ヶ月, LDAC群 19.5ヶ月で生存期間に有意差はみられなかった。早期死亡の症例や芽球増多のため少ないコース数で治療を変更した症例の影響も考えられた。

キーワード：アザシチジン, 骨髄異形成症候群, 急性骨髄性白血病

はじめに

アザシチジンは高リスク骨髄異形成症候群（MDS）や高齢者の急性骨髄性白血病（AML）に対して従来からの支持療法や化学療法と比較し、生存期間の改善効果が報告されている薬剤である^{1)~3)}。アザシチジン療法は投与方法が簡便で高齢者にも適応しやすく、当科における施行症例数も増加している。今回、高リスクMDSおよびMDSより移行した例を含む高齢者AMLの合計27例について、後方視的検討によりアザシチジンの治療成績について分析した。また、以前に報告した低用量Ara-CとM-CSFの併用療法（LDAC+M-CSF）による治療成績とも比較検討した。

対象および方法

2011年3月から2015年1月までの期間にアザシチジン療法を開始した高リスクMDS 13例およびMDSよ

り移行した症例を含む高齢者AML 14例、計27例を対象とした。アザシチジンは75mg/m²皮下注5日間または7日間、28日サイクルの標準的投与方法により施行した。治療効果はInternational working group (IWG) response criteria in myelodysplasia⁴⁾に従って判定した。生存分析および統計解析についてはExcel医学統計アドインソフトウェアStat Mate III（アトムス）を用いた。

結 果

骨髄異形成症候群（MDS）症例の一覧を表1に示す。男性6例, 女性7例の計13例。年齢の中央値は76歳（56-86）であった。病型はRA 1, RCMD 6, RAEB-1 3, RAEB-2 3例であった。改訂版International Prognostic Score System (IPSS-R)によるリスク分類はvery low 2, low 2, intermediate 4, high 2, very high 3例であった。染色体リスク分類はGood 4, intermediate 6, poor 1, very poor 2であった。投与コース数の中央値は6コース（1-9）、平均観察

表1 症例一覧 骨髄異形成症候群

	年齢	性	病型	IPSS-R リスク	染色体 リスク	アザシチジン 投与コース数	治療効果 (Response)	血液学的 改善(HI)	転帰 (日数)	生死	死亡原因
1	75	F	RAEB-1	high	intermediate	6	SD		186	A	
2	71	M	RAEB-1	high	intermediate	5	SD		409	A	
3	64	M	RAEB-2	intermediate	intermediate	6	SD		647	A	
4	76	F	RCMD	low	good	7	PR	-E,-P,-N	732	D	白血化
5	56	M	RCMD	very low	good	9	SD		602	A	
6	82	M	RCMD	very low	good	3	SD		84	D	白血化
7	83	F	RAEB-2	very high	intermediate	1	Failure		27	D	敗血症
8	82	M	RCMD	intermediate	poor	6	SD		515	A	
9	86	F	RCMD	low	good	3	SD		735	A	
10	78	F	RAEB-2	very high	intermediate	8	SD		300	D	白血化
11	74	M	RCMD	intermediate	very poor	8	PR	-E,-P,-N	499	D	白血化 HPS
12	84	F	RA	intermediate	intermediate	3	Failure		123	D	肺炎
13	60	F	RAEB-1	very high	very poor	1	Failure		34	D	肺炎

期間は460.6日，観察期間の中央値は16ヶ月（1-29）であった。MDS症例における治療効果（Response）はCR 0，PR 2，SD 8，Failure 3であった。血液学的改善効果（Hematological improvement:HI）はHI-E 2，HI-P 2，HI-N 2例にみとめ，奏功の持続期間は7-8ヶ月であった。転帰に関しては生存6，死亡7例で死亡の原因は白血化4，肺炎2，敗血症1であった。MDS症例全体の平均生存期間は18.0ヶ月であった。病型別，リスク分類および染色体リスク別の生存曲線を図1に示す。リスクの高い群で生存期間が短い傾向が見られたが，有意差は認めなかった。（病型別 $p=0.622$ ，IPSS-R リスク別 $p=0.061$ ，染色体リスク別 $p=0.416$ ）

急性骨髄性白血病（AML）症例の一覧を表2に示す。男性8例，女性6例の計14例。年齢の中央値は72

歳（53-86）であった。診断は acute myelogenous leukemia with myelodysplasia-related change（AML-MRC）が8例，その他の病型のAMLが6例（M1 1，M2 分子再発1，M4Eo 再発1，M6 2，M7 1例）であった。染色体によるリスク分類は good 9，intermediate 1，poor 2，very poor 2例であった。投与コース数の中央値は9コース（1-16），平均観察期間は434.9日，観察期間の中央値は23ヶ月（1-40）であった。治療効果（Response）はCR 0，PR 1，SD 4，Failure 6，判定困難3であった。血液学的改善効果（HI）はHI-E 2，HI-P 2，HI-N 1例にみとめ，奏功の持続期間は3-6ヶ月であった。転帰は生存5，死亡9例で死亡の原因は腫瘍死7，敗血症2であった。平均生存期間は19.8ヶ月であった。病型および染色体リスク別の生存曲線を図2に示す。AML-MRC

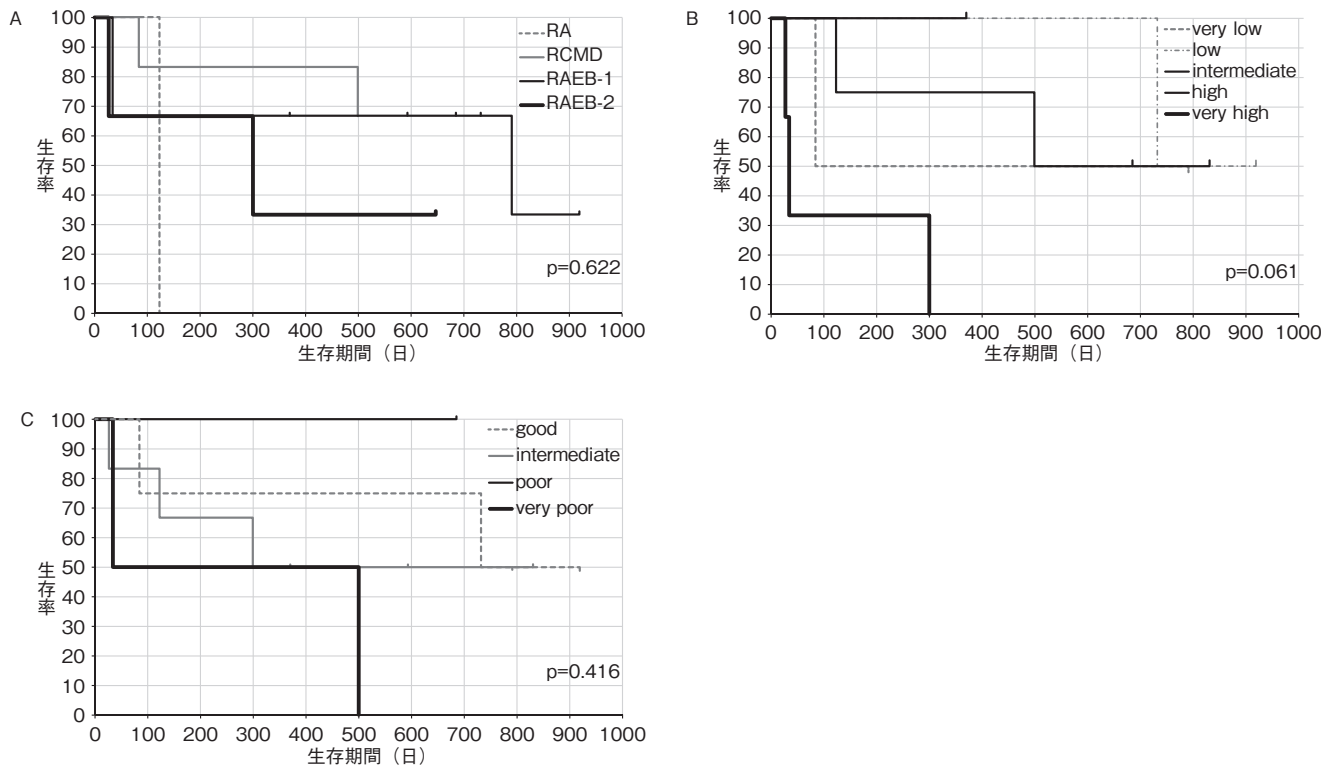


図 1

- A. MDS 症例 病型別生存曲線
- B. MDS 症例 リスク別生存曲線
- C. MDS 症例 染色体リスク別生存曲線

表 2 症例一覧 急性骨髄性白血病

	年齢	性	病型	染色体リスク	アザシチジン投与コース数	治療効果 (Response)	血液学的改善 (HI)	転帰 (日数)	生死	死亡原因
1	75	M	AML MRC	intermediate	1	Failure		96	D	腫瘍死
2	72	F	AML M6	good	6	SD	-E, -P	213	A	
3	69	M	AML M7	very poor	9	SD		297	A	
4	70	M	AML MRC	good	16	SD		1,228	D	腫瘍死
5	81	M	AML M1	good	2	Failure		57	D	敗血症
6	74	F	AML MRC	good	7	PR	-E, -P, -N	350	A	
7	82	F	AML MRC	very poor	8	SD		700	D	腫瘍死
8	77	F	AML M4Eo	good	6	ND		462	D	腫瘍死
9	74	M	AML MRC	good	4	ND		934	A	
10	86	M	AML M2	good	1	ND		682	A	
11	59	M	AML M6	good	4	Failure		164	D	腫瘍死
12	68	F	AML MRC	good	4	Failure		208	D	敗血症
13	65	F	AML MRC	poor	1	Failure		215	D	腫瘍死
14	53	M	AML MRC	poor	1	Failure		45	D	腫瘍死

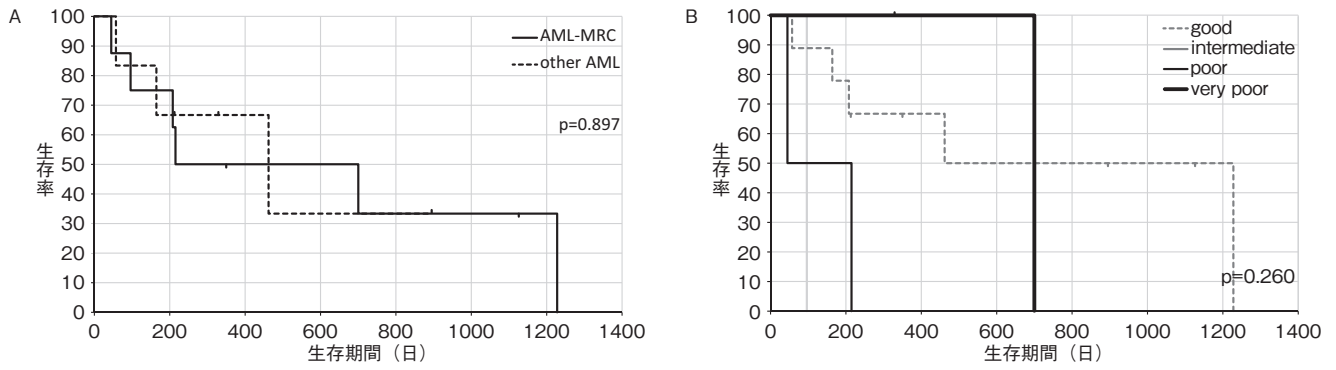


図2
 A. AML 症例 病型別生存曲線
 B. AML 症例 染色体リスク別生存曲線

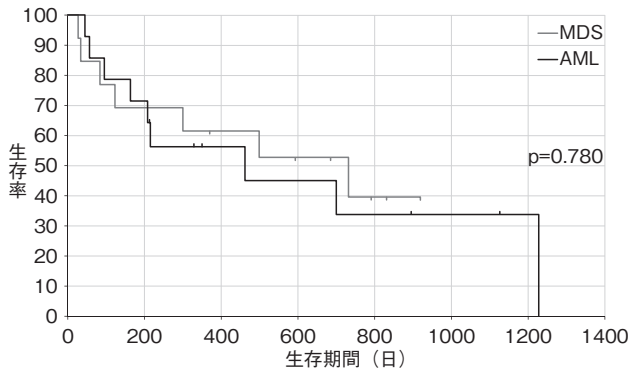


図3 MDS および AML 症例の生存曲線

群とその他の病型の AML との有差はみられなかった ($p=0.897$). また染色体リスク別の有意差はないものの good 症例で平均生存期間が長い傾向であった ($p=0.260$).

MDS 群と AML 群の生存期間を比較すると上述のごとく平均生存期間は MDS 群18.0ヶ月, AML 群19.8ヶ月とほぼ同等であった ($p=0.780$) (図3).

当科では2006年に本誌に低用量 Ara-C と M-CSF の併用療法 (LDAC+M-CSF) の治療成績を報告した⁵⁾. この研究の対象は MDS-AML 4例, RAEB-16例, RAEB-26例の計16例であった (表3). この治療による平均生存期間は19.9ヶ月であった. 今回のアザシチジン療法 MDS 例と AML 例をあわせた全例の平均生存期間は21.0ヶ月であったが, 統計上の有意差はみられなかった ($p=0.969$) (図4).

表3 低用量 Ara-C+M-CSF 療法の症例

病型		IPSS		染色体リスク	
MDS-AML	4	low	0	good	7
RAEB-I	6	Intermediate-1	1	intermediate	2
RAEB-II	6	Intermediate-2	7	poor	7
		high	8		

2000年1月より2004年12月の期間, 当科において RAEB I, II および MDS より移行した AML を対象に低用量 Ara-C+M-CSF 療法を施行した16例 (文献5より).

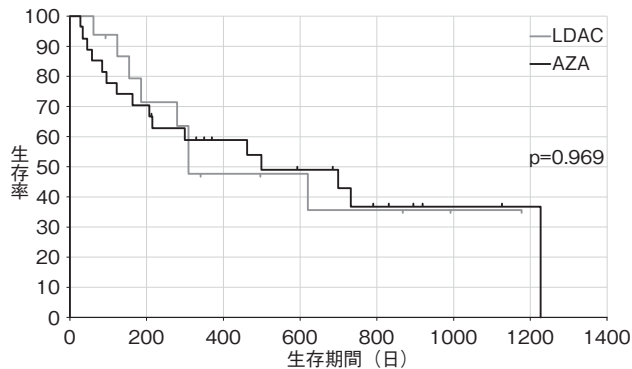


図4 Azacitidine 療法および LDAC+M-CSF 療法の生存曲線

考 察

高リスク MDS は予後が不良で、急性骨髄性白血病 (AML) への移行リスクも高い。造血幹細胞移植以外には根治的な治療は難しいと考えられている¹⁾。また高齢者 AML においては MDS からの移行例や予後不良染色体異常、PS の低下や併存疾患のために支持療法 (best supportive care, BSC) のみしか行えない症例も多い。これまで通常療法として用いられてきた低用量 Ara-C 療法 (LDAC) や強力化学療法 (intensive chemotherapy, IC) については支持療法 (BSC) を上回る成績は得られていない²⁾。

DNA メチル化阻害薬アザシチジンは国際第 III 相試験において通常治療 (BSC, LDAC, IC) と比べ高リスク MDS 患者の生存期間を有意に改善した¹⁾。またその後、芽球割合が 20-30% の AML および >30% の高齢者 AML に対しても有効で 65 歳以上の症例に対しても安全に使用できることがしめされた^{2), 3)}。

今回、検討した症例には輸血依存などの理由でアザシチジン療法を行った低リスク MDS 症例も含まれている。各群の対象数が少なくなるため病型やリスク別の生存期間に有意差は見られなかった。血液学的改善 (HI) に関しては 2 例と少ない結果であった。MDS 症例全体の平均生存期間は 18.0 ヶ月であり、国際第 III 相試験による 24.5 ヶ月と比べ短いが、同試験における通常治療群の 15.0 ヶ月よりは長かった。AML 症例に関しては AML-MRC と他病型 AML との差はなく、予後不良染色体例で生存期間が短い傾向であった。再発例など種々の病型を含んだ検討であるが、平

均生存期間は 19.8 ヶ月と国際試験の 10.4 ヶ月を上回る結果であった。MDS および AML をあわせた全例を対象に過去の当科における LDAC+M-CSF 療法と比較すると平均生存期間は同等であった。これらの理由として低リスク群から白血化した症例がみられた点や、アザシチジンの治療効果が期待できる 4-6 コースの投与回数⁶⁾にいたらず、治療法を変更した症例、治療開始早期に感染症や腫瘍死にて死亡した症例が影響したことも否定できない。

今回の検討は一部に低リスク MDS 症例を含んでいるが、高リスク MDS および移植適応のない高齢者 AML 患者に対して、従来の通常療法と比べ生存期間の延長を認めた。さらに症例数を蓄積することで有効性がより明らかになるものと考えられた。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 223-32
- 2) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 562-9
- 3) Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126: 291-9
- 4) Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al: Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108: 419-25

- 5) 尾崎敬治, 後藤哲也, 三木浩和, 他: 高リスク骨髄異形成症候群 (MDS) に対する低用量 Ara-C + M-CSF 療法の検討. 徳島赤十字病医誌 2006; 11: 6-11
- 6) 臼杵憲祐: 高リスク骨髄異形成症候群に対する治療の実際. 血液フロンティア 2014; 24: 1481-90

A single institution study evaluating outcome of azacitidine therapy for patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia

Keiji OZAKI, Tomoko HARA, Naoko ISHIBASHI,
Hirofumi BEKKU, Masahiro OURA, Tetsuya GOTO

Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

Azacitidine is a novel hypomethylating agent that reportedly improves the duration of survival in patients with high risk myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myelogenous leukemia (AML). We retrospectively evaluated 27 patients with MDS and AML transformed from MDS received azacitidine treatment in our hospital between March 2011 and January 2015. WHO classifications of patients were RA 1, RCMD 6, RAEB-1 3, RAEB-2 3, AML-MRC 8 and other AML 6. IPSS-R of MDS patients were very low 2, low 2, intermediate 4, high 2 and very high 3. The median age of patients was 74 years old, median follow-up period was 11 months (1-40). Median treatment cycle was 5 cycles (1-16). Responses of all patients were CR 0, PR 3, SD 12, failure 9 and ND 3, respectively. Eleven cases survived, and 16 cases died. The causes of death were overt leukemia or tumor progression 11, infection 5. The mean overall survival of MDS patients was 18.0 months, AML patients was 19.8 months. In overall survival analysis of all patients received azacitidine, in comparison with previous study by low dose cytarabine with M-CSF, significant difference was not seen (AZA 20.6 vs. LDAC 19.5 months). There were several cases that discontinued therapy at early cycles due to disease progression. These may have affected the result.

Key words: azacitidine, myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 22:30-35, 2017
