

The background of the cover is white, decorated with various pink abstract shapes. These include several circles of different sizes and large, irregular, organic shapes that resemble blood cells or fluid droplets. The shapes are scattered across the page, with a large, prominent one on the left side and others of varying sizes throughout the rest of the cover.

ケースから学ぶ 血液疾患の 薬物療法

〔編集〕

清井 仁

名古屋大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学教授

序

近年、血液疾患、特に腫瘍性疾患に対する新規薬剤の開発が著しく進歩し、多数の薬剤が実用化されるとともに、既存薬剤との併用療法も多岐にわたってきている。これら新規薬剤を含んだ多くの治療レジメンも開発され、既存の治療法との比較試験などから得られたエビデンスに基づく治療ガイドラインが提唱されている。これらガイドラインは血液疾患治療に活用されているが、血液疾患の病態は多様であり、なにより既治療歴、併存症、全身状態などの患者病態のみならず社会的背景なども実臨床においては考慮しなければならず、ガイドラインに則した治療選択のみでは対応できない場面に遭遇することも多いと思われる。また、同等の効果が期待できる複数の薬剤あるいは治療レジメンが存在している場合、実際の治療選択においては担当医の裁量に任されるところが多く、診療経験に基づいた判断がなされているのが実情ではないだろうか。

本書は、実臨床において判断が求められることが多いと思われる場面において、血液専門医はどのように治療選択を行っているのかを紹介し日常診療での参考にさせていただくことを期待して企画したものであり、必ずしもガイドラインに記載されている事項ではなく、執筆担当者の経験に基づくものも含まれていることにご留意いただきたい。

本書においては、名古屋大学血液内科の5人の教員が各疾患領域の編集責任者として各領域での項目を設定し、名古屋大学血液内科関連病院の血液専門医が執筆を担当した。血液疾患の治療に戸惑うことの多い研修医、専攻医などにも参考となるように、日常臨床で行われる一般的な方針を示す内容となるよう努めたが、「名大流」と感じられる記載があればご容赦願いたい。

最後に、血液疾患に限ったことではないが、医師の役割は病気だけを診るのではなく病気を患った患者を診ることである。得てして腫瘍性疾患の診療にあ

たる際は病気を治すことだけに注力しがちであるが，患者，家族にとっては冷たい医療と受け取られる場合があることを忘れないで欲しい．本書がエビデンスと経験を基にした暖かい血液疾患診療の一助になれば幸いである．

2025 年 8 月

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

清井 仁

2

再発fit-AMLに対する再寛解導入療法は
何を選ぶ？

症例提示

35歳女性。診断時には染色体正常核型急性骨髄性白血病(AML)、*FLT3*-ITD 変異陰性、*NPM1* 変異陽性、イダルビシン(IDR)とシタラビン(AraC)による寛解導入療法により第一寛解が得られ、同種造血幹細胞移植を実施せず、地固め療法4コース終了後12カ月後の外来受診時に末梢血に芽球出現あり、骨髓穿刺を実施したところ骨髓塗抹標本で芽球を23%認めた。再発時には*FLT3* 遺伝子変異はITD 変異、TKD 変異ともに陰性であった。PS 0、併存症なく、臓器障害も認められない。



こんなときどうする？ 治療選択のポイント

1. 再発・難治性 AML に対する救援化学療法

AMLは依然として難治性疾病であり、強力化学療法が実施可能な若年者AMLの予後良好群においても無再発生存割合(RFS)は60%程度、全体では約半数以上で再発が認められるのが現状であり、再発・難治例では速やかに救援化学療法を行い、根治を得るためには寛解期での同種造血幹細胞移植(同種移植)の実施が必要不可欠である¹⁾。再発・難治性AML(R/R-AML)に対する救援化学療法を考慮する上では、初回診断時の*FLT3* 遺伝子変異の有無によらず、まずはコンパニオン診断薬による*FLT3*-ITD/TKD 遺伝子変異検査の実施が必要不可欠である²⁾。*FLT3* 変異陽性であれば*FLT3* 阻害薬による治療が第一選択となるが、本例は*FLT3* 遺伝子変異陰性例であり、救援化学療法としては従来の強力化学療法、もしくはun-fit AMLの標準治療であり、R/R-AMLに対する有効性も報告されているベネトクラクスとアザシチジン併用療法(VEN+AZA)などが治療選択肢となる。

再発AMLの再発後の5年全生存割合(OS割合)は10%程度とされ、再発

AMLにおける予後因子としては、年齢、第一寛解期間での同種移植の有無、再発までの期間、染色体核型リスク、*FLT3*-ITD 変異の有無などが挙げられている³⁾。初回治療で同種移植をしなかった 16~49 歳の AML 患者 1,271 人を対象にした後方視的解析では、化学療法による第二寛解到達割合は 55%であり、うち染色体予後良好群 82%、予後中間群 54%、予後不良群 27%であった⁴⁾。再寛解導入療法での救援化学療法は、若年者では AraC 大量療法±ミトキサントロン (MIT) などのアントラサイクリン系薬剤、MIT+エトポシド+AraC の併用療法 (MEC 療法)、フルダラビン+AraC+G-CSF 併用 (FLAG 療法) ±アントラサイクリン系薬剤を組み合わせた治療などの多剤併用化学療法が行われてきた。1 年以上の寛解期間が得られた症例では、初回治療と同じ寛解導入療法も選択肢となり得るが、いずれの治療においても奏効割合は約 20~60%と報告され、それら救援化学療法の優劣を比較した臨床試験はなく、確固たるレジメンが存在しないのが現状である。

米国からは FLAG 療法に IDR を加えた FLAG-Ida 療法などの有効性も報告され、日本では JALSG から、FLAG に MIT を追加した FLAGM 療法の安全性と有効性を検証した単群第Ⅱ相試験が報告された⁵⁾。同試験の主要評価項目は 1 コース後の完全寛解 (CR) 率で、18~64 歳の R/R-AML 41 例で解析が行われ、41 例中 30 例 (73%) で CR に到達し、肺炎による早期死亡が 1 例認められた。再発例では第一寛解期間、前治療における AraC 大量療法の有無で CR 率に有意差は認められなかった。CR に到達した 30 例のうち 27 例で同種移植が行われ、12 例で長期生存が得られ、2 年 OS 割合は 39.4%であった。MEC 療法については、各薬剤の投与量、投与期間が異なる研究報告がされ、AraC 投与量についても 100 mg/m²の持続投与から 1 g/m²の 3~6 時間投与とさまざまである。抗アポトーシス蛋白 BCL-2 を標的とする阻害薬 VEN と AZA の併用療法の若年者 R/R-AML に対する有効性が期待され、多数の報告がされている。Stahl らは、29~86 歳 (年齢中央値 67 歳) の R/R-AML で、VEN+低メチル化薬もしくは VEN+低用量シタラビン (LDAC) が行われた 86 例での後方視的解析を報告した。全体では完全寛解 (CR) + 正常な血球回復が不完全な寛解 (CRi) 24%、形態的無白血病状態 (MLFS) も含めた全奏効率は 31%、各治療群別では VEN+AZA 49%、VEN+LDAC 15% (P=0.008) であった。50%生存期間は 6.1 カ月で、VEN+AZA 群では 25 カ月、VEN+LDAC 群では 3.9 カ月であった (P=0.003)⁶⁾。*NPM1* 変異、*IDH1/2* 変異陽性例は高い奏効割合を示し、染色体予後不良、*TP53*、*NRAS/KRAS*、

SF3BI 変異例は OS 割合で劣っていた。また、VEN+AZA 療法は、移植適応となる R/R-AML における同種移植へのブリッジング療法として、従来の強力化学療法と比較した有効性および安全性についての後方視的検討も報告されている。Park らの報告では、VEN+AZA 群の複合寛解割合 (CR+CRi+MLFS) は 59.3% であり、IC 群の 57% と同等で、CR 率は IC 群が 49% と、VEN 群の 23%、CRi 率は IC 群 8%、VEN 群で 36% であった⁷⁾。

本邦でも高リスク AML を対象に承認された、ダウノルビシンと AraC のリポソーム製剤である CPX-351 の R/R-AML に対するエビデンスは乏しいのが現状である。CPX-351 と従来の救済化学療法を比較した無作為化比較第 II 相試験では、125 人の第一寛解期間が 1 カ月以上持続した後に初回再発した AML 患者を、European Prognostic Index (EPI) により良好、中間、不良リスク群に層別化し、CPX-351 または治験責任医師が選択した救済化学療法に 2:1 で無作為に割り付けられ、1 年 OS 割合が主要評価項目であった⁸⁾。1 年 OS 割合は 36% vs 27% ($P=0.33$)、CR+CRi 率は、49.3% vs 40.9% で CPX-351 群が上回っていたが有意差は認められなかった。サブグループ解析では、EPI で定義された予後不良群で、CR+CRi 率 (39.3% vs 27.6%)、無病生存期間 (HR: 0.63, $P=0.08$) と OS 期間 (HR 0.55, $P=0.02$) で CPX-351 群が良好な可能性が示された。一方で、CPX-351 試験群では対象治療群と比べ、好中球数減少、血小板数減少期間の遷延が認められ、低リスク群での 60 日死亡率が低かった一方で、同種移植後の再発患者での 60 日死亡率が高かった。



私達はこうしている！

本例では、初回治療後の第一寛解期間が短く、*FLT3* 遺伝子変異も陰性であることから、強力化学療法、IDR と AraC による再寛解導入療法を選択し、同種移植への準備を進める。第一寛解期間が短い早期再発例、染色体リスク予後不良群では VEN+AZA による救済化学療法を考慮する。

新規診断 AML において、*NPM1* 変異陽性 AML は強力化学療法へ反応性が良好とされているが、再発 AML における *NPM1* 変異における意義は明確でない。206 人の *NPM1* 変異患者を含む 1,722 人の再発 AML 患者を対象とした後方視的研究では、*NPM1* 変異を有する患者は、いずれの再発期においても、*NPM1* 変異陰性の患者と比較して救済化学療法後の CRi を含む複合完全寛解達成割合が高かった。しかし、*NPM1* 変異の有無は再発無病生存割合や全生存割合には影響を与えなかった⁹⁾。重要な点として、*NPM1* 変異を伴う再発/難治性 AML の予後は、共存する遺伝子変異も考慮する必要があるとされる。

◆ 参考文献

- 1) Thol F, Dohner H, Ganzer A. How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2024; 143: 11–20.
- 2) Kiyoi H, Kawashima N, Ishikawa Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Sci*. 2020; 312–22.
- 3) Breems DA, Putten W, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1969–78.
- 4) Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, et al. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1293–301.
- 5) Hatsumi N, Miyawaki S, Yamauchi T, et al. Phase II study of FLAGM (fludarabine + high-dose cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor + mitoxantrone) for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2019; 109: 418–25.
- 6) Stahl M, Menghrajani K, Derkach A, et al. Clinical and molecular predictors of response and survival following venetoclax therapy in relapsed/refractory AML. *Blood Adv*. 2021; 5: 1552–64.
- 7) Park S, Kwag D, Kim TY, et al. A retrospective comparison of salvage intensive chemotherapy versus venetoclax-combined regimen in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML). *Ther Adv Hematol*. 2022; 13. doi: 10.1177/20406207221081637.
- 8) Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ, et al. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer*. 2015; 121: 234–42.
- 9) Issa GC, Bidikian A, Venugopal S, et al. Clinical outcomes associated with *NPM1* mutations in patients with relapsed or refractory AML. *Blood Adv*. 2023; 7: 933–42.

〈石川裕一〉