

## 慢性骨髄性白血病の分子標的療法

近藤 敏範, 杉原 尚

慢性骨髄性白血病 chronic myelogenous leukemia (CML) の治療は, 分子標的治療薬であるメシル酸イマチニブ (imatinib mesilate ; imatinib) が臨床導入されたことにより劇的に変化した。Imatinib は, 従来のインターフェロン療法に比べて遥かに優れた治療効果をもたらし, 現在ではインターフェロンに代って CML の第一選択薬の座を確立した。しかし, 長期治療成績や imatinib 耐性の問題などは, 依然として今後の検討課題とされている。

本稿では CML の分子標的療法について, これまでに明らかとなっている治療効果と副作用を, 当科での治療成績を交えて述べ, 今後の問題点も含めて概説する。

(平成17年12月21日受理)

### Molecular Target Therapy in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia.

Toshinori KONDO, Takashi SUGIHARA

The introduction of imatinib mesilate (imatinib), which is a molecule target drug, may lead to a substantial revolution in the management of Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia (CML). Imatinib inhibits the binding site for adenosine triphosphate (ATP) to Abl-kinase, thus blocking the phosphorylation of tyrosine on substrate protein. Imatinib has shown encouraging results in all phases of CML in comparison with conventional interferon therapy. Now imatinib has replaced interferon as the medicine of the first choice for CML. However, the long-term survival benefits and adverse effects of imatinib treatment are still unknown. In addition, the appearance of CML patients with resistance to imatinib has become a clinical problem recently. This report describes a treatment effect and an adverse effect of molecular target therapy for CML and describes the treatment outcome in our division. (Accepted on December 21, 2005) *Kawasaki Medical Journal* 32(2):55-60, 2006

**Key Words** ① Chronic myelogenous leukemia ② Molecular target therapy  
③ Imatinib

#### はじめに

慢性骨髄性白血病 chronic myelogenous leu-

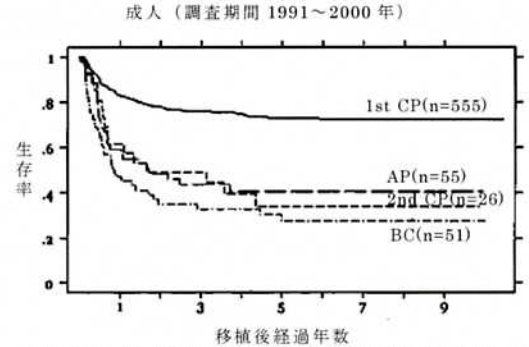
kemia (CML) の治療は, 造血器悪性腫瘍のなかでも近年急速な変貌を遂げている。CML 発症の病態に本質的に関与している *bcr/abl* 融合遺伝子に対する分子標的治療薬として, メシル

酸イマチニブ (imatinib mesilate ; imatinib) が臨床導入され、従来の薬物治療をはるかにしのぐ有効性が示されたからである。一方, imatinib が2001年12月に日本で市販されてから約4年が経過し、新たに imatinib 抵抗性の問題や移植治療との位置付け、長期治療成績などについても検討が必要となってきている。

### CML の病態と発症機序

CML は造血幹細胞に単クローン性の異常が生じたために、顆粒球、赤血球、血小板、単球などの血球系が障害され、白血球増加、脾腫などの症状を呈する疾患である。CML では骨髓細胞の染色体分析により、特徴的な染色体転座  $t(9;22)(q34;q11)$  が認められ、転座相手である22番染色体すなわちフィラデルフィア (Ph) 染色体上に *bcr/abl* 融合遺伝子が発見される。*bcr/abl* 融合遺伝子は、分子量210 kDa のキメラ蛋白である BCR/ABL チロシンキナーゼを産生する。このキメラ蛋白は、恒常的に高いチロシンキナーゼ活性を有し、細胞内の複数のシグナル伝達系 (Stat, Ras-Raf, Jun kinase, PI3 kinase, Myc) を活性化してアポトーシスの抑制と増殖刺激に働く<sup>1)</sup>。これにより細胞は単クローン性の増殖能を獲得し、CML を発症する。

CML の臨床像は、慢性期 (chronic phase ; CP)・移行期 (accelerated phase ; AP)・急性転化 (blastic crisis ; BC) の3病期に分類され、発症ないし診断時は CP であることが多い。この時期の Ph クロームは成熟血球への分化能力を保持しているため、末梢血中には各分化段階の好中球や好塩基球、好酸球が出現する。白血球数は好酸球・好塩基球増加を伴い、数万~数十万/ $\mu$ l に達し、脾腫などをきたす。CP は数年間続くが、Ph クロームのゲノムは不安定であるため、i (17q) , +8, +Ph などのさまざまな付加染色体異常が出現してくる。Ph クロームが段階的に複数の遺伝子変異を獲得することは、臨床的には病期の進展として反映され、CP から AP の時期を経て BC に移行する。こ



(日本造血細胞移植学会 平成13年度全国調査報告書より引用)

Fig. 1. CML における HLA 一致同胞骨髄移植生存率 (病期別)

の時点ではすでに分化能は失われており、急性白血病と同様に芽球の増加を認め、治療抵抗性となり、死に至る。

### CML 治療の概略

CML の治療は骨髄移植と化学療法に大別されてきた。骨髄移植は今日でも唯一治癒が期待できる治療法であり、若年患者 (一般には45歳以下) で同胞に HLA が一致した骨髄提供者がいる場合には、骨髄移植が治療の第一選択になる。Fig. 1 に CML における HLA 一致同胞からの骨髄移植生存率を示す。造血幹細胞のソースとしては末梢血造血幹細胞が選択される場合もある。

造血細胞移植療法が不可能な場合、多くは血球系を正常域に保ち、さらには Ph 染色体の減少効果 (細胞遺伝学的効果) を期待して化学療法が施行される。

#### 1. 従来の化学療法薬

CML の化学療法薬として広く使用されてきた薬剤には、ブズルファン、ヒドロキシウレア、ラニムスチンがある。これらの薬剤は、白血球数抑制効果や脾腫の縮小効果は明らかであるが、細胞遺伝学的効果は少なく、生命予後の改善効果はあまり期待できるものではなかった<sup>2)</sup>。

## 2. インターフェロン

$\alpha$ 型インターフェロン (IFN) は、1980年代から CML に対して使用されるようになった。IFN 療法によって約60%の症例でなんらかの細胞遺伝学的効果が認められ、そのうち10~20%の症例ではPh染色体が陰性化する細胞遺伝学的完全寛解 (complete cytogenetic response; CCR) が得られることが明らかとなった。また、CCR に到達するか否かが生命予後と最も有意な相関を示すことも明らかとなった<sup>3)</sup>。我々が過去 (1992年~2001年) に岡山県倉敷市を中心に行った、CML に対する IFN の治療効果に関する多施設共同研究では、48症例中 9例 (18.8%) が CCR となり、この群の5年生存率は80%と諸家の報告とおおむね一致する結果であった<sup>4)</sup>。一方で、IFN の連日皮下注射に伴う多くの副作用 (発熱、脱毛、うつ状態など) により、やむなく中止にいたる症例も少なからず存在し、同研究においても14症例 (29.1%) が中止となり、IFN 療法の難しさを示す結果となった<sup>5)</sup>。

### Imatinib による CML の分子標的療法

CML の発症に本質的に関与していると考えられる BCR/ABL チロシンキナーゼを抑制することができれば、CML の治療につながるのと考えから、1996年に Druker ら<sup>6)</sup>によって BCR/ABL チロシンキナーゼに特異的な阻害薬、STI 571 (imatinib mesilate) が合成された。BCR/ABL チロシンキナーゼは、ATP と結合してリン酸化を行うが、imatinib はこの ATP 結合部位に ATP と競合的に結合して、この活性を阻害する。これにより細胞はアポトーシスに誘導され、BCR/ABL を発現した白血病細胞が選択的に障害される。また、この薬剤は経口薬として開発されたことも、治療上のコンプライアンスを改善させている。

#### 1. 治療成績

欧米で行われた臨床第 I 相試験の結果、imatinib の至適投与量は CP で 400~600 mg/

日、AP および BC では 600~800 mg/日とされた。この投与量に基づいて行われた第 II 相試験では、IFN が無効であった CP の CML 患者 454人が対象とされた。その結果、このうちの60%の症例で Ph 染色体が35%未満となる major cytogenetic response (MCR) が得られ、うち41%の症例で CCR が得られるという、優れた治療効果が示された<sup>7)</sup>。また、進行期の CML 症例に対しても治験が行われ、AP (n = 181) では 17%、BC (n = 260) では 6.5%の症例が CCR に達した<sup>8),9)</sup>。これにより imatinib は、進行期の CML 症例に対しても一時的には有効であることが示されたが、進行期症例の多くはその後、平均して約半年間のうちに再発している。

これらの結果をうけて、未治療 CML (CP) の患者を対象に、imatinib 単独治療と IFN + cytarabine 治療間で治療効果の比較を目的とした、IRIS スタディが行われた。その結果、未治療 CML (CP) 患者における imatinib の治療効果は、これまでの IFN での治療成績を凌駕するものであることが明らかとなった<sup>10)</sup>。平均経過観察期間18ヶ月の時点における治療効果のまとめを Table 1 に示す。これ以後、imatinib は CML 慢性期患者における標準的治療薬としての座を確立することとなった。近年公表された治療開始後42ヶ月 (2004年12月発表) における imatinib 群の治療成績は、MCR 91%、CCR84%と、高い奏効率を維持している。また、治療開始後早期に CCR に達した群ほど、予後は良好であることも明らかとなった<sup>11)</sup>。

日本においても欧米での臨床試験の結果をうけて治験が行われ、2001年12月に健康保険での使用が認可された。それ以降の当科における imatinib 治療の現状について調査したところ、2001年1月から2004年1月までの間に imatinib 治療の適応となった CML 症例は16例 (CP 12例、AP 4例) であった。11例 (69%) が CCR となり、その後も imatinib の投与を継続した結果、このうちの9例 (56%) は、より精度の高い nested-PCR 法においても BCR/ABL mRNA を検出できなくなり、分子生物学的寛

Table 1 IRIS studyの結果

	Imatinib (n=553)	IFN+cytarabine (n=553)	
血液学的完全寛解	96.8%	69.0%	$p<0.001$
細胞遺伝学的効果			
complete cytogenetic response(Ph=0%)	76.2%	14.5%	$p<0.001$
major cytogenetic response(Ph $\leq$ 35%)	87.1%	34.7%	$p<0.001$
AP,BCへの進展	3.3%	8.5%	$p<0.001$
全生存率	97.2%	95.1%	$p=0.16$
治療不耐容性	2.9%	30.6%	
平均経過観察期間 18ヶ月			文献10)より改編引用

Table 2 Imatinib 単独治療による分子生物学的効果

	対象患者群	分子生物学的完全寛解	達成までの期間
Kantarjian MH ら <sup>12)</sup> (n=261)	IFN 不応 CML	26%	・
Rosti G ら <sup>13)</sup> (n=191)	IFN 不応 CML	12%	・
Yabe ら <sup>14)</sup> (n=48)	IFN 不応+未治療 CML	35.4%	9M(3~18)
当科 (n=16)	IFN 不応+未治療 CML	56%	8.8M(4~18)

解に至っている。これまでに報告された分子生物学的治療効果についてのまとめを Table 2 に示す。

## 2. 副作用 (Table 3)

Imatinib の副作用についてはさまざまなものがあるが、頻度の高いものでは悪心・嘔吐、浮腫、皮疹などである。とくに軽度の浮腫はほぼ必発であるが、治療を要するほどのものは約60%程度である。皮疹は、約30%の症例にみられ、投与開始後10~14日目頃に出現しやすく、投与量とは相関がなく薬剤依存性に出現すると考えられている<sup>15)</sup>。多くは投与量の減量やステロイド剤の併用で対処可能である。いずれにしても imatinib の継続が困難となるほど重篤なものは頻度が少なく、ほとんどの症例において治療継続を可能にしている。また、先の IRIS スタディにおいて、IFN + cytarabine 療法群の中から多くの治療不耐容例が imatinib 療法へ切り替えたことから、IFN 療法に比べて患者の QOL は格段に向上したといえる<sup>16)</sup>。

## CML 治療と今後の課題

Imatinib が市販されて以降、その細胞遺伝学的治療効果は、かつての IFN より遥かに良好であることが示された。この治療薬の出現によって CML の治療は大きく変化した。現在 IFN が奏効している症例に関しては、IFN 投与を変更する理由はないが、IFN 不応例や移植適応例を除く未治療 CML に対しては第一選択薬として、CP ならば単剤で、AP・BC に対しても imatinib を併用した化学療法が有効と考えられる。

一方で、市販後約4年が経過した今日においても、imatinib 治療による長期予後すなわち、imatinib 単剤で CML は治癒し得るのか、CCR を得た症例に対していつまで投与を継続するのか、については依然として結論が得られていない。当科での経験によると、先に述べた imatinib 治療によって分子生物学的寛解を得た9症例において、患者同意の上で imatinib 投与

Table 3 副作用の比較

Imatinib (n=551)		IFN+cytarabine (n=533)	
All Grades (Grade 3 or 4)		All Grades (Grade 3 or 4)	
非血液学的作用	Percent		Percent
浮腫	55.5 (0.9)	全身倦怠感	65.6 (24.4)
嘔気	43.7 (0.7)	嘔気	61.4 (5.1)
筋痙攣	38.3 (1.3)	頭痛	42.6 (3.2)
全身倦怠感	34.5 (1.1)	下痢	41.7 (3.2)
皮疹	33.9 (2.0)	関節痛	39.6 (7.3)
下痢	32.8 (1.8)	発熱	39.2 (2.8)
頭痛	31.2 (0.4)	筋肉痛	38.8 (8.1)
関節痛	28.3 (2.4)	うつ状態	35.5 (12.8)
腹痛	27.0 (2.4)	悪寒	33.8 (0.8)
鼻咽頭痛	22.0 (0)	食欲不振	31.7 (2.4)
血液学的作用			
貧血	44.6 (3.1)	貧血	54.8 (4.3)
好中球減少	60.8 (14.3)	好中球減少	67.2 (25.0)
血小板減少	56.6 (7.8)	血小板減少	78.6 (16.5)

※ Grade は NCI-CTC に準拠

文献10)より改編引用

を中止したところ、平均して約5ヶ月で全例再発をきたしている。CMLにおける長期治療成績の問題は、imatinibによってCMLに対する細胞遺伝学的治療効果が高まり、長期生存が可能になったが故に、検討されるべき重要な課題となっている。

また、imatinib治療に不応性の症例や抵抗性となる症例もあり、今後、長期間にわたる治療によってその数は増えていく可能性も考えられる。現在、imatinib治療抵抗性となった場合には、投与量の増量<sup>17)</sup>またはIFNや他の化学療法剤(cytarabine, 亜ヒ酸など)を併用した治療法が検討されている。投与量の増量に関しては、imatinibの初回治療において、より早期に

CCRを達成することが長期生存率の向上につながることや、imatinib治療抵抗性CMLの存在を考慮して、初回治療時からより高用量のimatinibで治療を開始する方法も試みられている。また新たに、治療抵抗性CMLに対する他の分子標的治療薬の開発も行われている<sup>18)</sup>。

同種造血幹細胞移植治療は、現在もCMLを治癒させ得る治療法と位置付けられている。移植治療とimatinibとの関連については、寛解導入療法時にimatinibを併用することや、再発予防を目的として移植後に地固め療法として投与する方法などが考えられているが、それらの有効性に関しては今後の検討を待たなければならない。

## 参 考 文 献

- 1) Faderil S, Talpaz M, Estrov Z, et al : The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 341 : 164-172,

1999

- 2) 浦部晶夫, 溝口秀昭, 正岡 徹, 他: 骨髄増殖性疾患に対する Hydroxyurea の臨床的検討. 医学と薬学 24 : 1571-1585, 1990
- 3) Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, et al. : Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon- $\alpha$  therapy. *Ann Intern Med* 122 : 254-261, 1995
- 4) 上田恭典, 根来英樹, 江角泰治, 他: 慢性骨髄性白血病48症例に対する, IFN $\alpha$ -2b の使用成績. 臨床血液 43 : 221, 2002
- 5) Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, et al. : A randomized study of interferon- $\alpha$  versus interferon- $\alpha$  and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. For the Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 99 : 1527-1535, 2002
- 6) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. : Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 2 : 561-566, 1996
- 7) Kantarjian HM, Sawyers CL, Hochhaus A, et al. : Hematologic and cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 346 : 645-652, 2002
- 8) Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian HM, et al. : Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 344 : 1038-1042, 2001
- 9) Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. : Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia : results of a phase 2 study. *Blood* 9 : 1928-1937, 2002
- 10) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. : Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348 : 994-1004, 2003
- 11) Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. : The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 105 : 2640-2653, 2005
- 12) Kantarjian MH, Cortes JE, O'Brien S, et al. : Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- $\alpha$ . *Blood* 104 : 1979-1988, 2004
- 13) Rosti G, Martinelli G, Bassi S, et al. : Molecular response to imatinib in late chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 103 : 2284-2290, 2004
- 14) 矢部麻里子, 岡本真一郎: CML のイマチニブ治療における分子学的モニタリングと予後. 血液・腫瘍科 50 : 111-116, 2005
- 15) 笹江舞子, 内田隆文, 稲沖 真, 他: メシル酸イマチニブ (グリベック) による薬疹. 日本皮膚アレルギー学会雑誌 13 : 37-42, 2005
- 16) Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al. : Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine : results from the IRIS study. *J Clin Oncol* 21 : 2138-2146, 2003
- 17) Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. : Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 101 : 473-475, 2003
- 18) 木村晋也, 前川 平: イマチニブ耐性 CML に対する新たなキナーゼ阻害薬. 血液・腫瘍科 51 : 21-30, 2005