

原著

## 慢性骨髄性白血病にメシル酸イマチニブを投与した11例の治療成績

石黒 敦<sup>1,3)</sup> 小松 知子<sup>1)</sup> 山形 和史<sup>1)</sup>  
玉井 佳子<sup>1)</sup> 高見 秀樹<sup>2)</sup> 棟方 昭博<sup>1)</sup>

**抄録** 慢性骨髄性白血病 (CML) 11例に対して、分子標的治療薬である imatinib を投与した治療成績を検討した。対象は21歳から73歳 (年齢中央値: 54歳) までの男性6例、女性5例で、病期は慢性期8例、移行期・急性転化期3例であった。観察中央期間11ヶ月で、9例の血液学的完全寛解を含む全症例にすみやかな血液学的効果を認めた。細胞遺伝学的効果では、前治療歴のない慢性期2例と移行期1例で Philadelphia 染色体の消失すなわち、細胞遺伝学的完全寛解 (Complete CR)、他の慢性期5例で Major partial CR を認めた。Grade 3以上の皮疹、筋肉痛、血液毒性を認めた5例で休薬を要した他は重篤な有害事象を認めず、imatinib 継続が可能だった。Imatinib は特に慢性期症例では軽微な有害事象のみで初期投与量が維持され、優れた細胞遺伝学的効果を得ることができた。

弘前医学 55: 95-100, 2004

**キーワード:** 慢性骨髄性白血病; メシル酸イマチニブ; 血液学的・細胞遺伝学的効果; 有害事象。

ORIGINAL ARTICLE

### TREATMENT OUTCOME OF IMATINIB MESYLATE FOR CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA IN 11 CASES

Atsushi Ishiguro<sup>1,3)</sup>, Tomoko Komatsu<sup>1)</sup>, Kazufumi Yamagata<sup>1)</sup>,  
Yoshiko Tamai<sup>1)</sup>, Hideki Takami<sup>2)</sup>, and Akihiro Munakata<sup>1)</sup>

**Abstract** Eleven patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia (CML) have been treated with imatinib mesylate, which is a molecular targeted therapeutic agent. The patients were evaluated for hematological responses, cytogenetic responses, and toxic effects. The median age was 54 years (range, 21-73 years) and the clinical stage was 8 in chronic, 2 in accelerated, and 1 in blastic phase. After a median follow-up of 11 months, all patients have obtained hematological responses, including 9 of complete hematological response (CHR). Two patients in chronic phase and 1 in accelerated phase who had no prior therapy achieved complete cytogenetic response (Complete CR), and 5 in chronic phase achieved Major partial CR. Toxic effects of Grade 3 to 4 appeared in 5 patients, including the eruption, the muscle pain, and the hematological toxicity. The other patients without severe toxic effects could continue the treatment with imatinib, and patients in chronic phase who were able to maintain the initial dose with less toxic effects had superior cytogenetic responses.

Hirosaki Med. J. 55: 95-100, 2004

**Key words:** chronic myelogenous leukemia; imatinib mesylate; hematological and cytogenetic response; toxic effect.

1) 弘前大学医学部内科学第一講座  
2) 弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学講座  
3) 別刷請求先: 石黒 敦  
平成15年12月12日受付  
平成16年2月3日受理

1) The First Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine  
2) Department of Medical Laboratory Technology, Hirosaki University School of Medical Sciences  
3) Correspondence: A. Ishiguro  
Received for publication, December 12, 2003  
Accepted for publication, February 3, 2004

## 緒 言 対 象 (表1)

近年, 抗癌剤においては分子生物学的に癌の発症・増殖に関与する因子を同定し, その因子のみを特異的な標的とする分子標的治療薬が出現してきている. メシル酸イマチニブ (imatinib mesylate, 以下 imatinib) は, 慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia; CML) の本態である Philadelphia (Ph) 染色体によってつくられる BCR-ABL 融合遺伝子産物 (P210蛋白) を標的とする分子標的治療薬として登場した<sup>1,2)</sup>. Imatinib の慢性期 CML に対する国内での第Ⅱ相試験 (中央値: 237日) においては, 92.3%の血液学的完全寛解と64.1%の細胞遺伝学的効果が得られ, 優れた効果が示された<sup>3)</sup>. また, 従来の治療の第一選択薬であるインターフェロン $\alpha$  (interferon $\alpha$ ; IFN $\alpha$ ) を始めとする既存薬に比して, 有意に高い細胞遺伝学的効果が示されており<sup>4,5)</sup>, CML の予後・長期生存率の著しい向上が期待されている.

今回, 我々は弘前大学医学部附属病院第一内科にて, 2001年12月から2003年9月までの間に imatinib 投与を開始した CML11 症例 (中央値: 11ヶ月, 投与期間: 4~22ヶ月) の治療成績, 有害事象について検討を行った.

年齢は21歳から73歳 (年齢中央値: 54歳) の男性6例, 女性5例であった. 病期は慢性期8例, 移行期2例, 急性転化期1例で Performance status は0~2であった. 前治療歴がなく新たに CML と診断した症例は8例 (慢性期7例, 移行期1例) であった. 前治療歴がある3例は, 前治療薬による重度有害事象の出現, あるいは前治療に抵抗性で病期進行が認められた場合に imatinib による治療を開始した.

### 投 与 方 法

投与量は慢性期400 mg, 移行期・急性転化期は600 mg を1日1回内服とした. 全身状態の悪化, 薬剤耐性の出現あるいは重度有害事象の出現がない限り内服継続とした. 有害事象が軽度の場合には可能な限り減量および対症療法を併用し内服を継続した.

### 効果判定基準

有効性について治療効果の判定は, 国内および海外の臨床試験で用いられた評価基準に従った<sup>3,6)</sup>. すなわち, 慢性期の血液学的完全寛解 (complete hematological response; CHR) とは

表 1 患者背景

症例	年齢	性別	病期	罹病期間 (月)	メシル酸イマチニブ 内服期間 (月)	内服状況	維持内服量 (mg/日)	前治療歴
1	57	M	慢性期	42	22	休薬後再開	200	HY, IFN $\alpha$
2	61	F	慢性期	16	15	内服継続	200	なし
3	46	M	慢性期	13	13	内服継続	400	なし
4	35	M	慢性期	13	13	内服継続	400	なし
5	63	F	慢性期	11	11	内服継続	300	なし
6	54	F	慢性期	11	8	休薬後再開	300	なし
7	73	M	慢性期	9	6	休薬中	(-)	なし
8	60	F	慢性期	4	4	内服継続	200	なし
9	53	M	移行期	127	10	休薬中	(-)	HY, IFN $\alpha$ , BU
10	53	M	移行期	17	10	休薬後再開	400	なし
11	21	F	急性転化期	34	4	内服中止	(-)	HY, IFN $\alpha$ , Ara-C DM, IDR, BHAC

HY: hydroxyurea, IFN $\alpha$ : interferon $\alpha$ , BU: busulfan, Ara-C: cytarabine, DM: daunorubicin, IDR: idarubicin, BHAC: enocitabine.

白血球数1万/ $\mu$ l以下かつ分画の正常化, 血小板数50万/ $\mu$ l以下, CMLに関連した臨床症状の消失, の全てを4週間以上満足するものとした. 移行期・急性転化期のCHRは骨髄中の芽球5%未満, 末梢血の芽球消失, 末梢血の好中球数1500/ $\mu$ l以上, 血小板数10万/ $\mu$ l以上, 髄外白血病の痕跡なし, の全てを4週間以上満足するものとした. また, 慢性期への回帰 (return to chronic phase; RTC) とは末梢血又は骨髄中における芽球が15%未満, 末梢血又は骨髄中における芽球+前骨髄球が30%未満, 末梢血における好塩基球が20%未満, 髄外白血病の痕跡なし, の全てを4週間以上満足するものとした. 細胞遺伝学的効果 (cytogenetic response; CR) については Ph 染色体の消失したものを完全細胞遺伝学的効果 (Complete CR) とし, 他は Ph 染色体陽性率の程度に応じてそれぞれ評価した (1~35%: Major partial CR, 36~65%: Minor partial CR, 66~95%: Minimal partial CR, 96~100%: No Response). 細胞遺伝学的効果は骨髄染色体検査および FISH 法による末梢血 Ph 染色体陽性率を併用して評価を行った.

## 結 果

### 血液学的効果

表2に示すように寛解状態で投与を開始した症例1を含み, 慢性期8症例はいずれもCHRに至った. 移行期2症例は1例がRTC (症例9), 1例がCHR (症例10) となった. 急性転化期であった症例11はRTCとなった後, 当院小児科にて非血縁間骨髄移植を施行した. 全症例に血液学的効果が得られ, その到達期間も5週以内ときわめて迅速な経過であった.

### 細胞遺伝学的効果

前治療歴のない慢性期2症例 (症例3, 4) において, とともに内服開始から6ヶ月間で Complete CR を達成した. 他の慢性期6症例においても5例で Major partial CR, 1例 (症例5) で Minimal partial CR とそれぞれ Ph 染色体の減少が確認されたが, 現時点ではまだ Ph 染色体の消失には至っていない. 前治療歴のある症例9は imatinib 抵抗性の出現あり No Response であった. 症例10は imatinib 内服中 (400 mg) にリンパ芽球性急性転化を発症したため imatinib 内服を併用した多剤併用化学療法を施行し再び CHR を確認した. さらに3ヶ月後の末梢血ならびに骨髄染色体検査にて

表2 血液学的効果と細胞遺伝学的効果

症例	血液学的効果 と到達までの期間 (週)	細胞遺伝学的効果
1	CHR (ー) <sup>※1</sup>	Major partial CR
2	CHR 5	Major partial CR
3	CHR 5	Complete CR
4	CHR 4	Complete CR
慢性期	5	CHR 4 Minimal partial CR
	6	CHR 3 Major partial CR
	7	CHR 4 Major partial CR
	8	CHR 4 Major partial CR
移行期・	9	RTC 4 No Response
急性転化期	10	CHR 2 Complete CR <sup>※2</sup>
	11	RTC 2 Minimal partial CR

CHR: complete hematological response: 血液学的完全寛解.

RTC: return to chronic phase: 慢性期への回帰.

※1 IFN $\alpha$ にてCHR状態から imatinib への切りかえ (IFN $\alpha$ 有害事象のため).

※2 imatinib に多剤併用化学療法 (AdVP) 併用 (adriamycin, vincristine, prednisolone).

Complete CR を達成した. 非血縁間骨髄移植を施行した症例11は, Ph 染色体陽性率は69.8%と Minimal partial CR にとどまった.

### 有害事象

National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria に準じて判定した有害事象は, 11例中10例 (90.9%) に認められた (表3). 皮疹, 浮腫, 悪心, 頭痛, 関節痛などの非血液毒性の多くは Grade 1~2 であり, imatinib を休薬することなく, 継続あるいは減量のみで対症的に経過観察を行うことが可能であった. 慢性期症例で Grade 3 以上の非血液毒性は3例 (症例1, 6: 皮疹, 症例7: 筋肉痛) あった. 休薬して有害事象からの回復を確認した後, 最少量 (100 mg) より内服を再開した. 症例1, 6ともに再投与による重度有害事象の再出現はみられず現在再増量中である. 症例7の筋肉痛は imatinib 再投与により再燃し, 対症的に抗炎症鎮痛薬, アミノエチルスルホン酸, カルシウム製剤治療を行ったが無効のため投与を中止した. なお, 経過を通じて筋力低下やCPK 値上昇は認められなかった. Grade 3 以上の血液毒性は慢性期症例においては200 mg への減量のみで対応できた. 移行期・急性転化期症例の場合は入院のうえ輸血, 感染対策などを行い, 可能な限り内服を継続した. しかし, 症例9は Grade 4 の血液毒性に加えて耐性が出現したた

め投与を中止した. 急激な腫瘍細胞量減少に伴った高尿酸血症や tumor lysis syndrome は認められなかった.

### 考 察

CML は, 染色体転座 t(9;22) の結果生じる疾患特異的な染色体異常いわゆる Ph 染色体が存在する. その転座部位で BCR-ABL 融合遺伝子産物が形成され, ABL のチロシンキナーゼ活性増加が CML の病因に関与している<sup>1,2)</sup>. Imatinib の薬理効果は, まさにチロシンキナーゼ活性阻害であり, しかも60以上存在するチロシンキナーゼのうち BCR-ABL 融合遺伝子産物のほかには, 血小板由来成長因子受容体 (platelet derived growth factor receptor; PDGFR) あるいは幹細胞因子 (stem cell factor; SCF) 受容体に関与する c-Kit のチロシンキナーゼ以外は抑制しないという優れた選択性を有している<sup>4,7,8)</sup>.

従来 of CML 治療は, 慢性期は IFN $\alpha$  や代謝拮抗薬であるヒドロキシウレア (hydroxyurea; HY) などが用いられるが, 多くは診断後4~5年で治療抵抗性となり移行期を経て急性転化期に至る経過であった<sup>8)</sup>. さらに急性転化後は治療抵抗性で予後不良であるため, 同胞に HLA 一致ドナーがいれば積極的に慢性期での造血幹細胞移植療法が推奨されてきた. また,

表 3 有害事象

有害事象	慢性期 (n=8)		移行期・急性転化期 (n=3)	
	Grade 1~2	Grade 3~4	Grade 1~2	Grade 3~4
皮疹	1	2*		
浮腫	6			
悪心	1			
頭痛	1			
関節痛	3			
筋肉痛		1*		
好中球減少	1	1		2*
貧血				2*
血小板減少		2		2*

National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria に準ずる.

※ 有害事象出現のため休薬を要した症例.

非移植症例の第一選択薬は IFN $\alpha$  治療であるが、細胞遺伝学的効果を得るには通常1年以上にわたる長期間の注射を要し、そのうち Complete CR を達成し得た症例は10%弱にすぎないという治療効果であった<sup>9)</sup>。分子標的治療という新たな治療概念に基づいた薬物である imatinib は、既存薬を大きく上回る血液学および細胞遺伝学的効果を示した。特に、その未治療慢性期 CML に対する第Ⅲ相試験（中央値:19ヶ月）においては CHR 95.3%、Complete CR 73.8%という優れた効果を示した<sup>4)</sup>。この成績をふまえ、現在では CML 治療の第一選択は造血幹細胞移植から imatinib へと変遷してきている。

今回当科での未治療慢性期 CML の治療成績は、7例中2例の Complete CR で上記報告<sup>4)</sup>より低かった。これは検討症例数が少ないことに加え観察期間中央値が11ヶ月と短いこと、侵襲性のある骨髓染色体検査を施行せずに末梢血での FISH 法のみで判定した症例があるためと考えられた。また、慢性期から移行期・急性転化期に進展した症例では細胞遺伝学的効果が得られにくいことが報告されており<sup>10)</sup>、症例5は治療開始時の白血球数が40万/ $\mu$ l で末梢血中への芽球出現も認められ、慢性期ではあるが進行した状態であったことも治療成績に影響したと考えられた。

我々の症例では、移行期・急性転化期全症例（症例9, 10, 11）に imatinib 抵抗性が認められた。耐性克服のため症例9に対しては、Gorre ら<sup>11)</sup>の報告に従い imatinib を一定期間休薬後、高用量(800 mg)で再開しその感受性の回復を期待したが無効であった。症例10は imatinib 内服を併用した多剤併用化学療法 (AdVP; adriamycin, vincristine, prednisolone) を施行した。一方、症例11では非血縁間骨髓移植を選択した。耐性克服に向けて imatinib 単剤で高用量 (800 mg) 内服への変更、IFN $\alpha$  との併用あるいは Ara-C (cytarabine) との併用が広く試みられているが、現在まで有効な成

績を示す報告は少ない。今後、更なる症例の蓄積と検討を要すると思われた。

休薬を要した重度の有害事象は Grade 3 の皮疹2例、Grade 3 の筋肉痛1例、Grade 3～4 の血液毒性2例で計5症例に認められた。非血液毒性のために休薬した場合は、再投与時に有害事象の再出現を認めずに内服可能な場合が多いとされるが、皮疹や浮腫といった有害事象は再投与により再出現が認められた報告も散見され<sup>12,13)</sup>、本邦においては減量のうえ再開する施設も多くみられる。また、有害事象のみられない少量投与でも治療継続により細胞遺伝学的効果を認めた症例の報告が多くみられるため、我々は最少量 (100 mg) より開始し有害事象の再出現に注意しながら初期投与量を目標として徐々に増量した。移行期・急性転化期症例で認めた血液毒性は重度であり長期の休薬を要した。これは、移行期・急性転化期では正常造血クローンの枯渇があるため、骨髓抑制が重篤化、遷延化をきたし、重度の血液毒性が出現したと考えられた<sup>14)</sup>。いずれの症例も入院管理のうえ頻回の輸血を要したが新たな合併症なく対症療法で軽快した。

Imatinib は国内臨床試験において全例で何らかの有害事象出現がみられたが<sup>3)</sup>、我々が経験した症例においても高率に有害事象を発症した。しかし、その多くは適切な減量・休薬あるいは対症療法により十分に対応できるものであった。特に慢性期症例においては、全例で外来治療継続が可能であった。CML の悪性度と本薬物の優れた有効性を考慮すると、有害事象に注意しながら可能な限り継続投与すべき薬剤であると考えられた。

今回、我々は imatinib 投与により全11症例中3症例に Ph 染色体消失という Complete CR を達成し、その期間も10ヶ月以内と短期間に達成し得た。血液学的・細胞遺伝学的効果が imatinib 耐性出現により短期間しか得られない症例もあったが、慢性期の症例では全例に一定の効果が得られ生存期間の延長が期待された。

特に発症早期に CML 慢性期と診断し, imatinib 内服を開始した症例はすみやかに血液学的・細胞遺伝学的効果が得られた。症例数が少ないため統計学的評価はできなかったが, 優れた細胞遺伝学的効果を得るには慢性期の段階で投与を開始し, いかに初期投与量400 mg を維持できるかということが重要であると考えられた。また, 早期発見症例に加えて, 年齢が若いほど有害事象は軽微であり減量や休薬は不要であった。慢性期初期には無症状のことが多いため, 健診・献血といった機会に白血球数増加などの異常値を指摘された場合には, はやめに医療機関を受診するように指導すること, また, 医療機関においては CML の可能性も必ず念頭において診断をすすめていくことが重要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:164-72.
- 2) Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate-A new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346:683-93.
- 3) ノバルティス ファーマ社 社内資料 [GLIU00019].
- 4) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
- 5) Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, Thomas D, et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood* 2003;101:97-100.
- 6) ノバルティス ファーマ社 社内資料 [GLIU00008].
- 7) Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105:3-7.
- 8) Deininger MW, Druker BJ. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. *Pharmacol Rev* 2003;55:401-23.
- 9) Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, Dohy H, et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1995;86:906-16.
- 10) Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, Schiffer CA, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-37.
- 11) Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, Sawyers CL. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-80.
- 12) 池田康夫監修. 慢性骨髄性白血病治療症例集～分子標的治療薬/メシル酸イマチニブ～. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2003. p.23-25.
- 13) 池田康夫監修. 慢性骨髄性白血病治療症例集～分子標的治療薬/メシル酸イマチニブ～. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2003. p.47-50.
- 14) 小林幸夫. STI571による移行期・急性転化期 CML および Ph 陽性 ALL の治療. *血液・腫瘍科* 2002;44:8-15.