

研修医のための教育講座

# 血液疾患における分子標的療法

## 2. 慢性骨髄性白血病

宮武 淳一

近畿大学医学部内科学教室 (血液内科部門)

### “白い血液の患者”

#### はじめに

ドイツの病理学者である Virchow 教授によって、巨大な脾腫を持つ“白い血液 weisses blut の患者”という症例報告が、後に慢性骨髄性白血病(Chronic myelogenous leukemia; CML)と称される疾患として同定されたのは今から160年以上も前の1845年のことである<sup>1</sup>。それから1世紀後の1960年に米国の Nowell と Hungerford によってCMLの特異的な染色体異常としてフィラデルフィア染色体が発見された<sup>2</sup> (図1)。

CMLは造血幹細胞由来の腫瘍で、健康診断等で白血球増多を指摘され診断に至ることが多く、年間10万人あたり1~2人が発症する。発症は緩徐で無症状のことが多いが、比較的安定した慢性期から、骨髄および末梢血中に若幼細胞の増加が認められる移行期を経て急性期に転化し致死的な経過をたど

る。

#### ① CMLとは

##### 〈病因〉

CML細胞では9番染色体と22番染色体の相互転座 t(9;22)(q34;q11)が生じ融合染色体であるフィラデルフィア染色体(Ph<sup>+</sup>)上で9番染色体に由来する ABLと22番染色体に由来する BCRとの融合遺伝子が構成される。その転写産物である BCR/ABL蛋白質は恒常的に活性化されたチロシンキナーゼがアポトーシス(細胞死)を抑制し細胞の不死化を誘導している<sup>3</sup>。

##### 〈症状〉

無症状のことが多いが、進行例では発熱・盗汗・体重減少・脾腫等が認められる。

##### 〈検査所見〉

- 1) 末梢血 白血球増多がみられ分画で各成熟段階の若幼顆粒球(骨髄芽球, 前骨髄球, 骨髄球, 後骨髄球)の出現や好塩基球・好酸球増多を認める。
- 2) 骨髄 有核細胞数の著増を認め、各成熟段階の細胞を認める。赤芽球は相対的に減少し、巨核球の増加を認める(図2)。
- 3) 好中球アルカリフォスファターゼ(NAPスコア)の著明な低下, ビタミンB12, 尿酸,

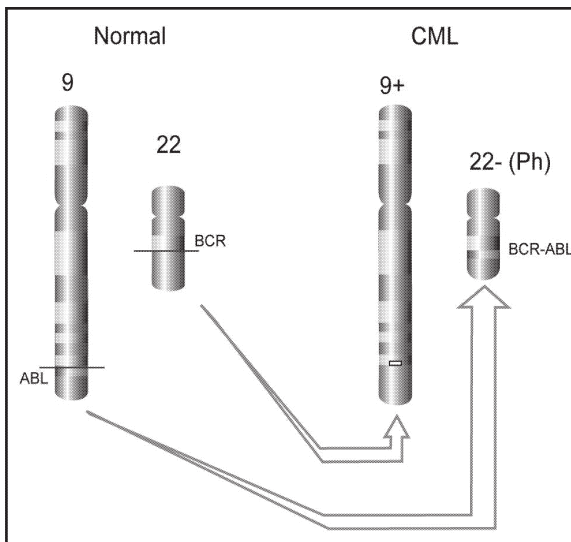


図1 フィラデルフィア染色体

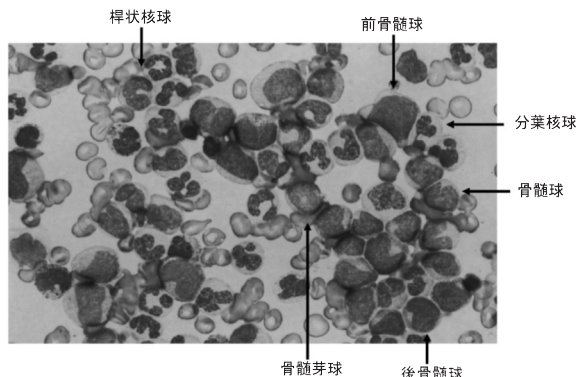


図2 CMLの骨髄所見

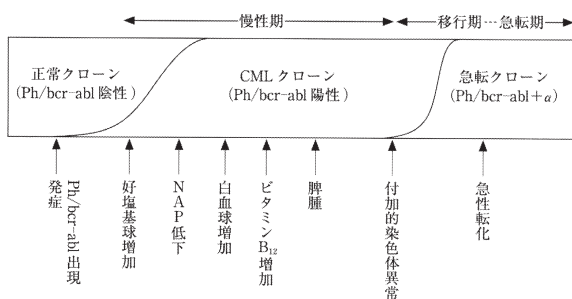


図3 慢性骨髄性白血病の病態進展

LDH 値の増加。

〈確定診断〉

骨髄穿刺で顆粒球成分の著明な増加と染色体検査 (Gバンド法) による t(9;22) のフィラデルフィア染色体陽性で確定診断。末梢血白血球または骨髄細胞の BCR/ABL 融合遺伝子の mRNA 検出 (PCR法: Amp-CML) や融合蛋白の検出 (FISH法) や BCR, ABL 遺伝子の再構成を検出 (サザンブロット法) する。

〈病期〉

慢性期 (CP: chronic phase), 移行期 (AP: accelerate phase), 急性転化期 (BC: blastic phase) に分類される (図3)。

〈治療〉

1950年代はブスルファン (busulfan: BU) が主に使用され, 血小板増加時のコントロールにはニムスチン塩酸塩 (nimustine hydrochloride: ACNU) や ラニムスチン (ranimustine) などのアルキル化薬が使用されていた。その後, 大規模ランダム化比較試験の結果, ブスルファンより優れているとして1992年にハイドロキシウレア (hydroxycarbamide: HU) が本邦で認可された。しかし, HU は BU より急性転化 (blastic crisis) をやや遅延させるに過ぎず (生存期間中央値 HU 58.2ヶ月 vs BU 45.2ヶ月  $P=0.008$ ), 治療開始7年目には両群の生存曲線は20%以下となり長期生存例は見られなくなった<sup>4</sup>。CMLの最大の治療目標は慢性期の維持と急性転化への対応であった。1980年代に遺伝子組み換えインターフェロン (IFN) が登場し, CMLを対象に IFN $\alpha$ 2aの連日皮下投与と BU 連日内服投与のランダム化比較試験が行われた。細胞遺伝学的効果は IFN群で CCyR (complete cytogenetic response: Ph<sup>+</sup>陽性細胞0%) が9%, PCyR (partial cytogenetic response: Ph<sup>+</sup>陽性細胞1~35%) が8%, MiCyR (Minor cytogenetic response: Ph<sup>+</sup>陽性細胞36~65%) が28%であり BU群は CCyR 3%, PCyR 3%, MiCyR24%と IFN群が有意に高く, 生存率も同群が高かった<sup>5</sup>。また, IFNで細胞遺

1845年 後にCMLと呼ばれる疾患の特定

1960年 フィラデルフィア染色体の発見

1953年 ブスルファン (BU)

1968年 骨髄移植 (BMT)

1972年 ハイドロキシウレア (HU)

1983年 IFN- $\alpha$

2001年 グリベック (イマチニブ)

日本では

1975年 骨髄移植 (BMT)

1981年 ブスルファン

1991年 IFN- $\alpha$

1992年 ハイドロキシウレア

2001年 グリベック

図4 CML治療の歴史

伝学的効果の得られた群の7年生存率は70%以上であり造血幹細胞移植に匹敵する成績であった<sup>6</sup>。50歳未満の IFN+HU 群と血縁ドナー骨髄移植群, 非血縁ドナー骨髄移植群, 50歳以上の IFN+HU 群の6年生存率を比較した試験では, 各々72%, 81%, 81%, 61%と50歳未満の両骨髄移植群で有意に高かった。また, IFN+HU 群間での CCyR は50歳未満で33%, 50歳以上で10%と不良であった<sup>7</sup>。IFNは間質性肺炎, 発熱, 肝障害, 精神障害等副作用も多く, 患者もねばり強く副作用に耐えながら減量・休薬を継続するしかなかったが, 1996年にチロシンキナーゼ阻害剤の登場により CML の治療は一変することとなる (図4)。

② CML に対する分子標的療法の幕開け

造血器疾患の腫瘍化・増殖には染色体転座に基づくキメラ遺伝子の形成や遺伝子変異の出現による情報伝達系の調節異常が明らかにされてきた。このように分子レベルで腫瘍細胞の生物学的特性が理解されるに従って腫瘍細胞の増殖・浸潤に重要な役割を果たしている特定分子の機能を選択的に阻害する分子標的療法の開発が活発に行われるようになった。〈イマチニブ (Imatinib)〉

Ph<sup>+</sup>染色体は9番染色体と22番染色体の相互転座 t(9;22) (q34;q11) によって生じる再構成遺伝子 *bcr-abl* から転写, 翻訳される BCR-ABL キメラ蛋白の持つチロシンキナーゼの異常な活性化が CML の発症原因とされている<sup>8</sup>。BCR-ABL キメラ蛋白が活性化するためには, ABL にアデノシン3リン酸 (ATP) が結合することが必要であり, イマチニブはこの ATP 結合部位に結合することにより競合的に ABL チロシンキナーゼを特異的に阻害する BCR/ABL 阻害剤 (チロシン・キナーゼ阻害剤) として開発された<sup>9</sup> (図5, 6)。

その後, 従来の IFN 療法とイマチニブの優劣論争に明確な結論を示したのが International Randomised Study of Interferon vs STI571 (IRIS) study である。イマチニブ400 mg の連日投与と, IFN $\alpha$  500万単位連日投与+少量 cytarabine (Ara-

C) 20 mg/日×10日/月の比較検討が行われ、イマチニブはIFN $\alpha$ より圧倒的に有意であることが報告され、その後イマチニブがCMLの第1選択となった<sup>10</sup>(図7)。また、60か月の無病生存率も95.4%と高値であった<sup>11</sup>(図8)。本邦では2002年に日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)による未治

療CML489例(年齢18-88歳, 中央値52歳)を対象としたイマチニブ治療の効果判定が行われた(JALSG-CML202 study)。その結果, 観察期間36カ月の解析において, CCyR91.4%, MCyR96.8%であり, 移行期・急性転化期への進行は6.4%, 5年生存率は94.4%という驚異的な成績を示した<sup>12</sup>(図9)。

〈治療効果判定<sup>13</sup>〉

(1) 治療効果の評価(図10)

イマチニブによる治療後どのくらい白血病細胞減少したのかを判定する基準を示す。

① 血液学的効果(Hematological response; HR)

診察時の末梢血データ, 脾腫の有無により評

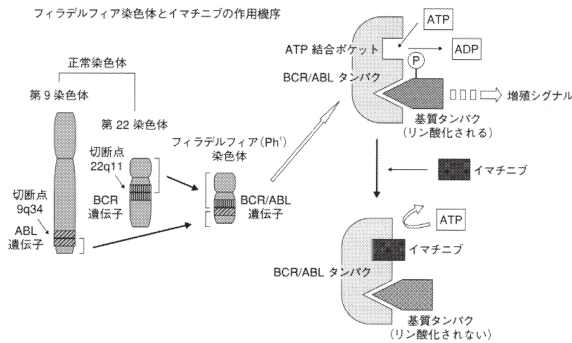


図5 フィラデルフィア染色体とイマチニブの作用機序

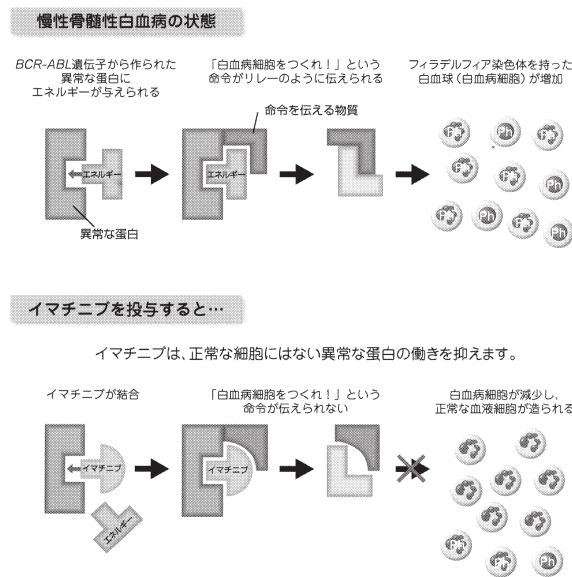


図6 イマチニブの作用機序

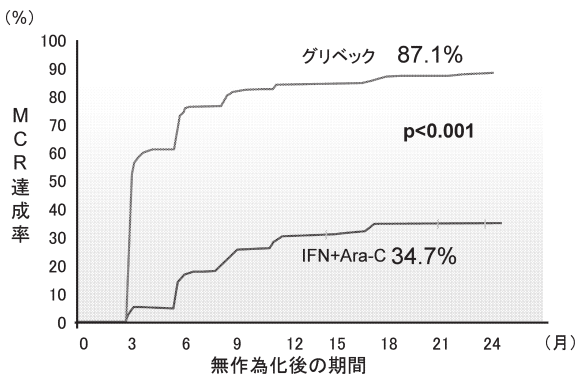


図7 IRIS試験18カ月における治療効果

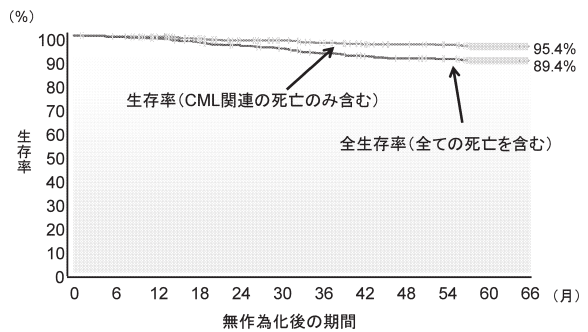


図8 IRIS試験60カ月における生存率

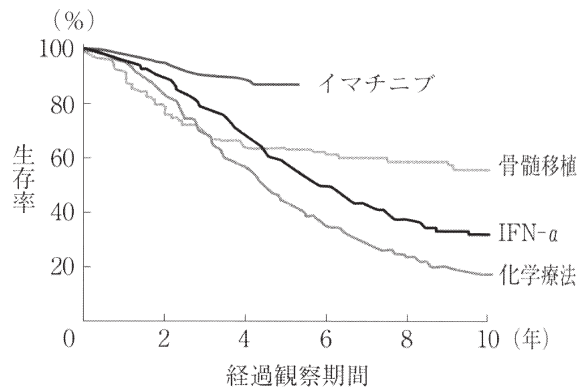


図9 イマチニブと従来の治療法の比較

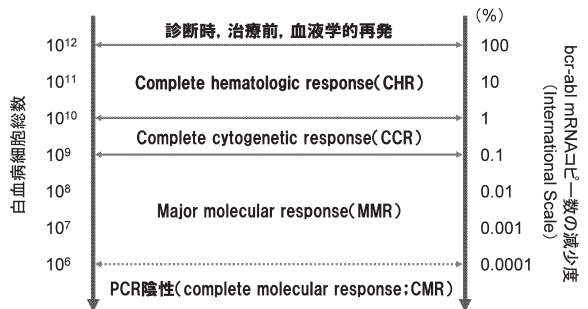


図10 白血病細胞総数, bcr-abl 遺伝子レベルの減少度, 治療効果の相互関係



価。

② 細胞遺伝学的評価 (Cytogenetic response ; CR)

骨髓検査で染色体分析を最低20細胞で行い、その中に含まれる Ph' 細胞の割合を評価する。FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) 法を用いる事が多い。

③ 分子遺伝学的効果 (Molecular response ; MR)

RQ-PCR (Real-time quantitative polymerase chain reaction) 法を用いて bcr-abl 遺伝子を定量する検査 (Amp-CML) で最も感受性が高い病態評価である。

(2) 効果判定基準と治療選択肢

イマチニブによる治療開始後のある時点において十分な効果が得られているのかあるいは十分な効果が得られず他の治療法への切り替えが必要なのかを判断が必要である。

① Failure : 現在の量での治療の継続が適切とはいえず、他の治療法に切り替えた方が良く考えられる場合。第1選択は同種幹細胞移植もしくはイマチニブの増量。可能なら新薬 (第2世代チロシンキナーゼインヒビター等) の臨床試験に参加。

② Suboptimal response : 治療継続によってかなりの有益性が得られる可能性があるものの、長期的には予後良好となる可能性が少ない場合。第1選択はイマチニブの増量。可能なら同種幹細胞移植もしくは新薬 (第2世代チロシンキナーゼインヒビター等) の臨床試験に参加。

③ Warnings : 予後不良因子を有し将来的には標準量のイマチニブ治療が最良の選択肢ではなくなる可能性が示唆される場合で、極めて慎重なモニタリングを要する。継続してイマチニブ治療継続。

<イマチニブ耐性>

イマチニブ療法における課題の1つに、当初から治療抵抗性を示す例 (Primary refractoriness) と経過中に耐性となる例 (Acquired resistance) がある。耐性機序は BCR/ABL 活性依存性と非依存性に分けられる。BCR/ABL 活性依存性の耐性機序は BCR/ABL 遺伝子の点突然変異が原因となることが多い<sup>14,15</sup>。一方 BCR/ABL 活性非依存性の耐性機序は、イマチニブによる BCR/ABL 活性阻害は維持されているものの、BCR/ABL キナーゼの下流にある情報伝達系あるいは BCR/ABL とは別経路の情報伝達系の活性化が想定されている<sup>16</sup>。

<新規 BCR/ABL 阻害剤>

イマチニブ耐性を克服するためのアプローチとして、前述の様に効果判定をしてイマチニブを増量する場合と新規の薬剤を使用する場合がある。最近イマチニブ同様に ATP 結合部位に競合的に結合することで BCR/ABL 阻害作用を示す新たな第2世代 BCR/ABL 阻害剤 (チロシン・キナーゼ阻害剤) が開発されている (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Befetinib)。さらに現在はイマチニブや第2世代にも耐性を示す例に第3世代チロシン・キナーゼ阻害剤の開発が進行中である<sup>17</sup>。

③ 今後の CML に対する分子標的療法の動向

今後の分子標的療法の目標として、①個々の症例に応じたイマチニブの投与量の至適化や最適なチロシン・キナーゼ阻害剤の選択等により治療反応の達成率を高める工夫が必要である。②治療を得るための白血病幹細胞 (leukemic stem cell) の根絶を目指し、現在のチロシン・キナーゼ阻害剤に加え異なるコンセプトに基づく新規薬剤の組み合わせが必要と考えられる。今後、さらなる分子標的療法の進歩により CML が根絶されることを望む。

文 献

1. Wirchow R (1846) Weisses Blut Milztumoren. 1. Med Ztg 157 : 163-167
2. Nowell P, Hungerford D (1960) A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science 132 : 1497-1502
3. Faderl S, Talpaz M, Extrov Z, O'Brien S, Kurzrock R (1999) The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 341 : 164-172
4. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, Queisser W, Löffler H, Heinze B, Georgii A (1993) Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia : Prolongation of survival by hydroxyurea. Blood 82 : 398-407
5. Ohnishi K, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, Dohy H, Mizoguchi H, Miyawaki S, Tsubaki K, Ohno R (1995) A long-term follow-up of a randomized trial comparing interferon- $\alpha$  with busulfan for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood 86 : 906-916
6. Ohnishi K, Minami S, Ueda T, Nishimura M, Tsubaki K, Takemoto Y, Takeshita A, Sao H, Kageyama S, Ueda R, Ohno R (2000) Multicenter prospective study of interferon alpha and conventional chemotherapy versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia. Int J Hematol 72 : 229-236
7. Ohnishi K, Ino A, Kishimoto Y, Usui N, Shimazaki C, Ohtake S, Taguchi H, Yagasaki F, Tomonaga M, Hotta T, Ohno R (2004) Multicenter prospective study of

- interferon alpha and conventional chemotherapy versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol* 79 : 345-353
8. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. (1999) *N Engl J Med* 340 : 1330-1340
  9. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Muller M, Druker B, Lydon NB (1996) Inhibition of Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 56 : 100-104
  10. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousset P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ (2003) Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348 : 994-1004
  11. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien S, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355 : 2408-2417
  12. Ohnishi K, Nishimura M, Takeuchi J (2007) Lower dose of imatinib provides outcomes similar to the standard dose imatinib in CML: The interim analyses of JALSG CML202 Study. *ASH 2007, Abs, No 1044*
  13. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R (2006) Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 108 : 1809-1820
  14. Gore ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, Sawyers CL (2001) Clinical resistance to STI571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation of amplification. *Science* 293 : 876-880
  15. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Grigg A, Arthur C, Taylor K, Herrmann R, Lynch KP, Hughes TP (2002) High frequency of point mutation clustered within the adenosine triphosphate-binding region of Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood* 99 : 3472-3475
  16. Donato NJ, Wu JY, Stapley J, Gallick G, Lin H, Arlinghaus R, Talpaz M (2003) BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571. *Blood* 101 : 690-698
  17. Cortes J, Paquette R, Talpaz, M (2008) Preliminary clinical activity in phase I trial of the BCR-ABL/IGF-1R/aurora kinase inhibitor XL228 in patients with ph' leukemias with either failure to multiple TKI therapies or with T315I mutation. *ASH 2008, Abs, No 3232*