

## 慢性骨髄性白血病の最新治療

岸 本 裕 司<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 関西医科大学附属病院血液呼吸器膠原病内科・輸血部

Key Words : 慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia)、イマチニブ (imatinib mesylate)、チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor)

### はじめに

癌化学療法の進歩により治癒が期待できる造血器悪性疾患が増えているが、従来の抗癌剤では十分な治療効果が得られない疾患も多い。慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) は後者に属し、治癒を目指すには造血幹細胞移植を実施する必要があった。

近年、癌基礎研究の発展に伴い、癌細胞の特性を規定する分子機構が明らかになり、その分子機構に関与する分子標的を明確にし、その機能を制御することにより治療を試みる分子標的治療が研究されるようになった。メシル酸イマチニブ (imatinib mesylate、以下イマチニブ、商品名グリベック®) はこの代表的な薬剤であり、CML の治療に大変革をもたらした。本稿では、CML の治療の変遷と最新の治療について概説する。

### CML とは

CML は多能性造血幹細胞の腫瘍化により、主に顆粒球が不可逆的に無制限に増殖する疾患であり、フィラデルフィア (Ph) 染色体と呼ばれる疾患特異的な染色体異常を認める。発症頻度は人口 10 万人当たり年間に約 1 名で、30 歳から 50 歳に多い。数年の慢性期の後、移行期を経過して、あるいは突然に急性期と呼ばれる急性白血病類似の病態に転化し、死の転帰を取る。有効な治療法のない時代の生存期間中央値は 3~5 年であった。

### 従来の薬物療法

CML において、アルキル化剤 (ブスルフェン) や代謝拮抗剤 (ハイドロキシウレア) による化学療法では、血球数をコントロールすることは可能であったが、生存期間を延長することは困難であった。

その後登場したインターフェロン $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) 療法により、Ph 染色体陽性細胞の減少や消失がみられ、生存期間の延長が確認された。骨髄中の Ph 染色体陽性細胞の比率にて細胞遺伝学的効果 (cytogenetic response, CR) を判定するが、major CR (Ph 染色体陽性細胞 35%以下) は 10~38% の患者で、complete CR (Ph 染色体消失) は 5~30% の患者で得られ、5 年生存率は全体で 52~63%、major CR 群の 7~10 年生存率は 80% 以上であった<sup>1)</sup>。IFN $\alpha$  にシタラビン (Ara-C) 少量を併用するとさらに治療成績は向上し、1 年後の major CR 率は 21~35%、5 年生存率 68~70% であった<sup>2)</sup>。このように IFN $\alpha$  療法は一部の症例で有効であるが、治療効果が得られているのに副作用のために治

療を継続できない不耐症例がしばしばみられた。

### CML の発症機構

Ph 染色体は CML の 90% 以上に認められ、9 番染色体と 22 番染色体の相互転座 t(9;22)(q34;q11) で生ずる異常染色体である。この相互転座により、9 番染色体上の *ABL* 遺伝子と 22 番染色体上の *BCR* 遺伝子の融合 (キメラ) 遺伝子 (*BCR-ABL* 遺伝子) が、短くなった 22 番染色体上に形成される。この融合遺伝子から産生される転写産物そして翻訳蛋白質は、質的に *ABL* 遺伝子のもものと異なる<sup>3)</sup>。

チロシンキナーゼは蛋白質のチロシン残基を特異的にリン酸化する酵素であり、細胞内標的蛋白へのシグナル伝達に関与する。*ABL* 遺伝子は *SRC* 遺伝子群に属するが、チロシンキナーゼ活性はほとんど認められない。一方、*BCR-ABL* キメラ蛋白は *BCR* のもつ重合能力によって 4 量体を形成するため、分子間で相互にリン酸化し、*BCR-ABL* チロシンキナーゼは常に活性化された状態となる<sup>4)</sup>。*BCR-ABL* チロシンキナーゼは細胞内基質や自己をリン酸化し、細胞増殖、形質転換、アポトーシス抑制にかかわる様々な細胞内シグナル伝達を活性化する。CML はこのような機序で腫瘍化するものと考えられており、*BCR-ABL* チロシンキナーゼ活性はその発症に大きく関与する。

### イマチニブの作用機序

チロシンキナーゼは ATP 結合部位に ATP を結合し、そのリン酸基を用いて基質をリン酸化する。イマチニブはチロシンキナーゼの ATP 結合部位の構造に合わせて分子デザインされた物質の誘導体であり、*BCR-ABL* 蛋白質のチロシンキナーゼの ATP 結合部位に競合的に結合し、その結果として基質のリン酸化に続くシグナル伝達を阻害する<sup>5)</sup>。これにより、細胞増殖が抑制され、アポトーシスが誘導され CML 細胞が選択的に傷害される (図 1)。

イマチニブは *BCR-ABL* チロシンキナーゼの他に c-kit チロシンキナーゼや血小板由来増殖因子 (platelet derived growth factor, PDGF) レセプターの自己リン酸化も阻害するが、チロシンキナーゼ以外のプロテインキナーゼ活性はほとんど阻害しない。イマチニブの作用機序は細胞増殖シグナルの抑制であるため、持続的に薬剤濃度を維持しなければ細胞増殖は抑制解除されてしまう。このため、イマチニブは連続して服用する必要があると考えられている。

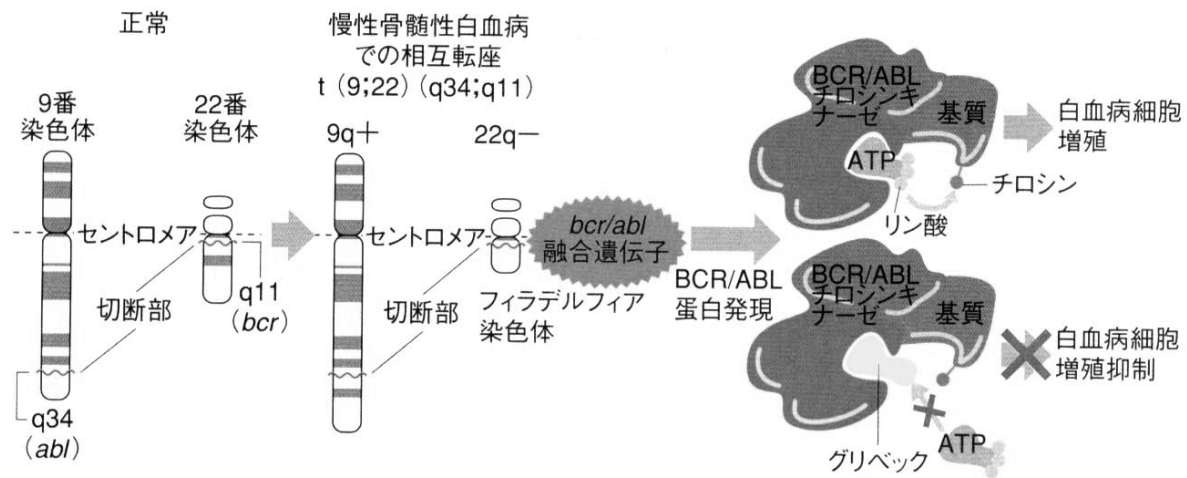


図1 フィラデルフィア染色体とイマチニブの作用機序

### イマチニブの後期慢性期、移行期、急性転化に対する効果

IFN $\alpha$ 不応・不耐の後期慢性期、移行期、急性転化 CML に対するイマチニブの臨床第 II 相試験の効果を表に示す (表 1)<sup>6)</sup>。後期慢性期は診断からイマチニブ治療までの期間は中央値で 34 か月であったが、52% に complete CR がみられ、4 年生存率は 82% と良好な治療成績が得られた。

移行期では一日投与量 600 mg の方が 400 mg より良好な治療効果が得られた。イマチニブ治療開始 3 か月後に major CR を得た症例は 181 例中 20 例と少数であったが、4 年生存率は 70% 以上と良好であった。しかし、major CR に達しなかった症例は 30~40% の生存率に過ぎなかった。急性転化では一部の症例で効果がみられるが、多くの症例は短期に薬剤抵抗性となり、イマチニブ単独による長期生存はまれである。他の化学療法の併用や造血幹細胞移植が必要である。

### 初発慢性期に対する効果

未治療慢性期 CML 患者 1,106 例を対象として、イマチニブ群 (553 例) と IFN $\alpha$  + Ara-C 群 (553 例) の第 III 相無作為比較試験 (IRIS study) が欧米の多施設共同研究で行われた<sup>7)</sup>。イマチニブ群は 400 mg を連日経口投与を行い、3 か月で血液学的完全寛解が得られない場合、12 か月で minor CR (Ph 染色体陽性細胞 36~65%) に到達しない場合は 800 mg に増量された。IFN $\alpha$  + Ara-C 群は、IFN $\alpha$  を目標容量 500 万単位/m<sup>2</sup> として最大耐容量の連日皮下投与を行い、Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup> を月に 10 日間投与した。この試験では一方の治療法で効果が得られない場合、効果が消失した場合、治療に不耐性の場合には他方の治療法に移行することが可能と設定された。

治療 18 か月後の結果を表に示すが (表 2)、血液学的寛解率、細胞遺伝学的寛解率、移行期や急性期への

表 1 イマチニブの臨床第 II 相試験の成績

	慢性期		移行期		骨髄性急性転化
	IFN 不応・不耐	400 mg/日	600 mg/日		
症例数	454	62	119		229
血液学的効果					
血液学的完全寛解	95%	27%	37%		16%
骨髄での芽球比率正常化		10%	13%		9%
慢性期への復帰		27%	21%		27%
細胞遺伝学的効果					
major response (Ph $\leq$ 35%)	65%	16%	28%		16%
complete response (Ph 0%)	52%	11%	19%		7%
無増悪生存率	75% (4y)	16% (3y)	40% (3y)		7% (3y)
全生存率	82% (4y)	35% (3y)	55% (3y)		14% (3y)

表2 初発慢性期 CML に対するイマチニブとインターフェロンα+ Ara-C の比較試験 (IRIS study) の治療 18 か月後の成績

	イマチニブ (n = 553)	IFNα+ Ara-C (n = 553)	
血液学的完全寛解	95.8%	69.0%	$p < 0.001$
細胞遺伝学的効果			
major response (Ph $\leq$ 35%)	87.1%	34.1%	$p < 0.001$
complete response (Ph 0%)	76.2%	14.5%	$p < 0.001$
移行期・急性転化への進展	3.3%	8.5%	$p < 0.001$
全生存率	97.4%	95.8%	$p = 0.23$
治療不耐容	2.9%	30.6%	

進展率において、イマチニブ群が IFNα + Ara-C 群を大きく上回っている。特にイマチニブ群の complete CR 率は 76.2% と極めて高率であり、この試験により、慢性期 CML の第一選択薬はイマチニブとされるようになった。

IRIS study では治療法の変更が行われたので、両群の生存率を比較することができない。M.D. Anderson がんセンターからの報告<sup>9)</sup>では、未治療 CML の 30 か月生存率はイマチニブ治療が 98%、IFNα治療が 88% であり、イマチニブ治療の方が有意に優れていた ( $p = 0.01$ )。これらの結果より、CML の薬物療法はイマチニブに置き換わった。

### イマチニブの長期効果

IRIS study は 42 か月後の成績が報告された<sup>9)</sup>。これによると、イマチニブ群の治療継続率は 75% であったが、IFNα + Ara-C 群は 4% に過ぎなかった。イマチニブ群の細胞遺伝学的効果は 18 か月よりさらに上回っており、98% に血液学的完全寛解、91% に major CR、84% に complete CR が得られている。また、全生存率は 97% と高く、移行期や急性転化への進行のない生存率は 94%、血液学的完全寛解や major CR を維持する生存率 (progression free survival、PFS) は 84% であり、長期的にも優れた治療効果が得られている。この傾向が今後も継続すると、生存期間中央値は 15~16 年と予想されている。

42 か月後の病勢進行率が示されているが、移行期や急性転化への進行は 6.1%、major CR の消失は 4.5%、血液学的完全寛解の消失は 2.4%、非原病死は 1.4% にみられた。1 年ごとに解析した病勢進行リスクは、1 年後 3.4%、2 年後 7.5%、3 年後 4.6%、4 年後 2.3% で、42 か月時点で平均 4.0% であった。病勢進行の約半数が移行期や急性転化への進行であるので、これらの進行率は年平均 2% と考えられる。このように、イマチニブは治療期間が長期となっても病勢進行率が増加しないことが明らかになった。

また、治療開始 6 か月後に何らかの細胞遺伝学的効果が得られた患者と得られなかった患者における 42 ヶ月 PFS は各々 91%、68% であった ( $p < 0.001$ )。治療開始 12 か月後に complete CR が得られた患者と得られなかった患者では各々 93%、74% であり ( $p < 0.001$ )、major CR 達成患者と未達成患者では各々 91%、66% であった ( $p < 0.001$ )。このように、早期に治療効果が得られた患者で病勢進行抑制効果が顕著であることが明らかになった。

### 病期とイマチニブの効果

IRIS study では治療開始時のリスク分類 (Sokal スコア) の治療成績も示されている。Sokal スコアとは、年齢、脾腫、血小板数、末梢血芽球数にて計算される予後因子である。これによると、42 か月の complete CR 率は低リスク群で 91%、中リスク群で 84%、高リスク群で 69% であり、リスク群間に有意差がみられた ( $p < 0.001$ )。また、PFS は低リスク群で 94%、中リスク群で 88%、高リスク群で 80% であった ( $p = 0.003$ )。イマチニブ療法においても、病期が進行した患者の予後は不良であり、高リスク群ではイマチニブの効果判定と病勢進行の監視をより厳重に実施する必要があることを示している。

### 微小残存病変のモニタリング

初発慢性期 CML ではイマチニブ療法により 80% 以上の患者が complete CR となるので、より精度の高い効果判定基準が必要となる。このため、PCR 法を用いた *BCR-ABL* キメラ遺伝子増幅による微小残存病変 (minimal residual disease、MRD) の測定が用いられる。PCR 法には定性法と定量法とがあるが、通常は定量法が用いられ、感度以下となった場合に定性法 (Nested PCR) で確認する。また、骨髓血と末梢血の測定感度は同等であるので、末梢血を用いて簡便に測定できる。一方、測定方法が統一されておらず、施設間で感度が異なる可能性があるため、他施設のデータとの比較には注意を要する。

日本臨床血液学会は CML の症例登録システム (TARGET) を有しており、患者の同意を得れば、患者情報を登録し、登録者はその内容を共有することができる。この場合、年 2 回の PCR 検査費用は学会が負担するので、診療上有用である。また、最近開発された核酸増幅法 (transcription mediated amplification、TMA) を用いた *BCR-ABL* 融合遺伝子測定 (Amp-CML 法) が保険認可された。従来の定量 PCR 法との相関はよいが、検出感度がやや劣るとされている。

### IRIS study における微小残存病変の評価

IRIS study では末梢血の *BCR-ABL* 融合遺伝子が経時的に測定されている<sup>10)</sup>。これによると、イマチニブ開始 12 か月後に 39% の症例が complete CR で *BCR-ABL* 融合遺伝子 mRNA コピー数が治療前に比べて 3 log 以上減少した。これらの症例の 42 か月後の PFS は 98% (136 例) であった。一方、complete CR であっても 3 log 未満の減少に留まる症例の PFS は 90% (94

例) であり、complete CR が得られなかった症例では 75% (138 例) であった<sup>9)</sup>。このことより、BCR-ABL 融合遺伝子が 3 log 以上減少することがイマチニブの治療目標の一つとされ、major molecular response と定義することが提唱されている。

major molecular response が得られた患者数は治療開始 24 か月後までは徐々に増加するが、それ以降はほとんど変化していない。しかし、4 log 以上に減少する患者数は、24 か月以降から 42 か月後まで増加し続けた (図 2)<sup>11)</sup>。従って、イマチニブ治療を継続することにより、より深い molecular response が得られるものと思われる。

慢性期 CML に対して同種造血幹細胞移植を実施すると、多くの患者で MRD は消失し、CML は治癒したと考えられる。また、少数ではあるが、IFN $\alpha$ にて complete CR を得た患者にも同様な MRD の消失をみる。イマチニブを長期間投与することにより、MRD が検出感度以下となる患者が増加するものと思われるが、骨髄移植と同様に長期に維持されるかはまだ不明である。イマチニブは休止期の CML 幹細胞には効果がないことが報告されており<sup>12)</sup>、MRD が検出限界以下となっても、治癒は望めない可能性もある。

### イマチニブの副作用

イマチニブの副作用発現率は 98% と高いが、軽度のものが多い<sup>7)</sup>。非血液毒性では、表在性浮腫、嘔気、筋肉痙攣、皮疹などが多い。血液毒性は病期の長い症例で強く出現する。IRIS study において、イマチニブ

の減量中止を伴い、何らかの治療が必要な重篤な副作用は、好中球減少 16.2%、血小板減少 9.3%、貧血 4.0%、肝酵素上昇 5.4% であった。尚、治療開始 42 か月後で有害事象のために投与を中止した患者は 6% と少数であった<sup>9)</sup>。

### イマチニブの効果判定と高用量投与

IRIS study により、イマチニブは治療効果がより早期にみられた患者で予後が良いことが示された。従って、効果判定の時期とその基準が重要であるが、これを予め設定した臨床試験が実施されている。オーストラリアの TIDEL study<sup>13)</sup>は、初発慢性期 CML 患者に対してイマチニブを 600 mg/日から開始し、各効果判定時点で以下の効果が認められない場合は 800 mg/日まで増量し、3 か月後に効果がなければ Ara-C の間欠投与を併用する試験である。①3 か月後の血液学的完全寛解、②6 か月後の major CR、③9 か月後の complete CR、④12 か月後の BCR-ABL 遺伝子レベルの 4 log 以上の減少。TIDEL study の 600 mg/日群と IRIS study の 400 mg/日群の治療成績を比較すると、12 か月後の細胞遺伝学的効果は TIDEL study の方が優れていた。一方、major molecular response は両群間で有意差を認めなかったが、4 log 以上に減少した患者は TIDEL study が上回っていた。尚、グリバック増量による有害事象の増加は許容範囲であったとされる。このことより、グリバック 400 mg/日の投与にて治療反応性が不良な場合は、グリバックの増量も検討すべきと思われる。

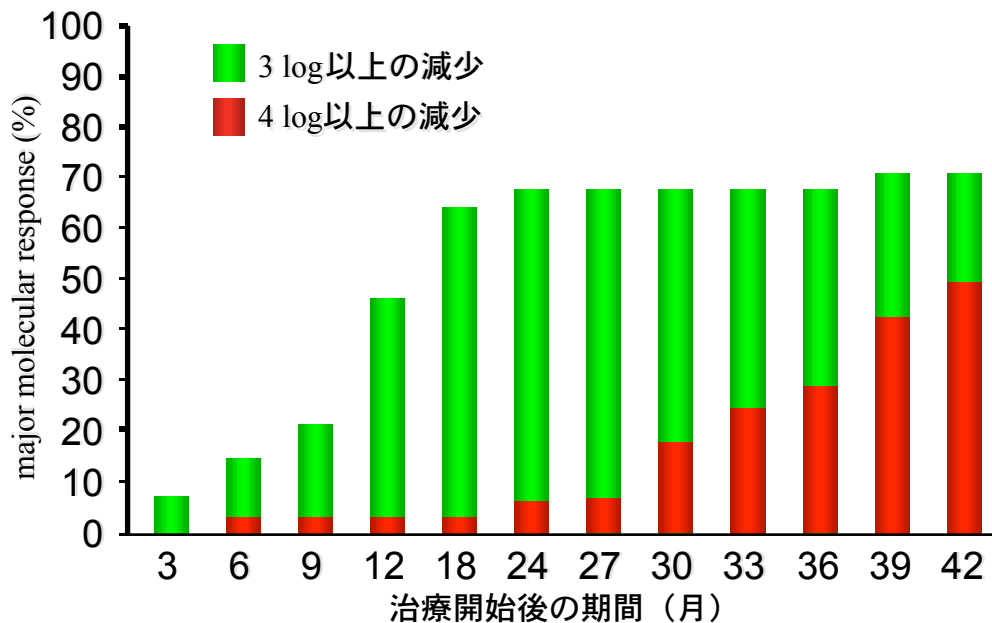


図 2 イマチニブ 400 mg/日治療による major molecular response 到達率 (IRIS study)

## イマチニブ抵抗性とその克服

IRIS study で年間 4%の割合でイマチニブの効果が減弱消失し、病勢の進行がみられている。また、初回治療にもかかわらず、イマチニブで十分な治療効果が得られない患者も約 10%存在する。このような耐性獲得や初期不応は移行期や急性転化ではより高頻度に見られる。

イマチニブ抵抗性は BCR-ABL 依存性と非依存性の機序が考えられている。依存性の機序として、BCR-ABL 遺伝子の増幅、グリベック結合部位の BCR-ABL キナーゼドメインの変異が挙げられている。非依存性の機序として、BCR-ABL シグナル伝達下流の活性亢進、BCR-ABL に関与しないシグナル伝達経路の活性亢進、MRD (multi-drug resistance) 蛋白によるイマチニブの排出亢進、イマチニブ結合蛋白 ( $\alpha 1$ -acid glycoprotein) の増加などが挙げられている。

これらの機序の中で、BCR-ABL キナーゼドメインのアミノ酸点突然変異によるものが主であると報告されている<sup>14)</sup>。点突然変異が生じると BCR-ABL 蛋白の立体構造が変化するために、イマチニブと BCR-ABL の親和性が低下し、キナーゼ活性を抑制することができなくなると考えられている。このような変異を有する細胞が治療前に存在している場合と、治療後に出現したことがあるものと思われる。

BCR-ABL の点突然変異はキナーゼドメインの phosphate binding loop (p-loop)、imatinib binding site、activation loop、catalytic loop などに存在するが、特に p-loop の変異は急性転化や移行期の患者で多く見られ、予後を悪化させている<sup>15)</sup>。イマチニブ治療中に効果が減弱してきた時、あるいは MRD の増加が見られた時には、これらの変異の有無を検査することが推奨されている。

## 新規 ABL キナーゼ阻害剤

点突然変異によるイマチニブ耐性に対して、新規 ABL キナーゼ阻害剤が開発されており、有効性が示されつつある。BMS-354825<sup>16)</sup>は SRC-family チロシンキナーゼと ABL チロシンキナーゼを強力に阻害する薬剤である。BCR-ABL に対する阻害作用はイマチニブの約 260 倍であり、T315I (imatinib binding site の変異の一つ)を除く BCR-ABL 点突然変異発現細胞に対しても増殖抑制効果がみられている。イマチニブ不応、不耐患者を対象とした第 I 相臨床試験が実施されたが、血液学的効果は 86%にみられ、細胞遺伝学的効果は 46% (complete CR は 17%) にみられた。p-loop 変異を有する患者にも細胞遺伝学的効果が確認されており、わが国においても第 I/II 相臨床試験が開始された。

AMN107<sup>17)</sup>は ABL に対する親和性がイマチニブより向上した ABL キナーゼ阻害剤であり、BCR-ABL 陽性細胞に対する増殖抑制効果はイマチニブの 10~50 倍である。イマチニブ耐性の変異株に対しても増殖抑制効果がみられるが、T315I の変異に対しては BMS-354825 と同様に無効であった。移行期や急性転化 CML においても有効性が示されている。

## 造血幹細胞移植

イマチニブの安全性と顕著な有効性のため、CML 慢性期では造血幹細胞移植の適応を判断することが困難となった。前述のようにイマチニブの治療反応性と

移植のリスクを総合的に判断する必要がある。イマチニブで治癒が得られるかが現時点では不明であるので、若年者で HLA 一致同胞を有する発症 1~2 年以内の慢性期患者であれば、移植を実施することは妥当と考えられる。

## おわりに

CML は分子標的治療が成功した最も代表的な疾患である。新規薬剤の登場によりさらに優れた治療成績が期待される。造血幹細胞移植の適応を含めて、CML 治療は今後も変革が続くものと思われる。

## 文献

- 1) Saweyer C: Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* **340**: 1330~1340, 1999
- 2) Guilhot F, et al.: Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* **337**: 223~229, 1997
- 3) Deininger MW, et al.: The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* **96**: 3343~3356, 2000
- 4) McWhirter JR, et al.: A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. *Mol Cell Biol* **13**: 7587~7595, 1993
- 5) Druker BJ, 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
- 6) Richard T, et al.: Four year follow-up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blastic crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib in three large phase II trials. *Blood* **104**: 11a, 2004
- 7) O'Brien SG, 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
- 8) Kantarjian HM, et al.: Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer* **98**: 2636~2642, 2003
- 9) Guilhot F, et al.: Sustained durability of responses plus high rates of cytogenetic responses result in long-term benefit for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) treated with imatinib (IM) therapy: Update from the IRIS study. *Blood* **104**: 10a, 2004
- 10) Hughes TP, et al.: Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon  $\alpha$  plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* **349**: 1423~1432, 2003
- 11) Hughes T, et al.: Long term significance of achieving a major molecular response for first and second line imatinib treated chronic phase patients with CML entered in the IRIS study. Abstract Book of 10th Congress of the European Hematology Association, 2005
- 12) Graham ST, et al.: Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 *in vitro*. *Blood* **99**: 319~325, 2002
- 13) Huges T, et al.: Higher-dose imatinib (600 mg/day) with selective intensification in newly diagnosed CML

- patients in chronic phase; cytogenetic response rates at 12 months are superior to IRIS. *Blood* **104**: 10a, 2004
- 14) Shah NP, et al.: Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blastic crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* **2**: 117~125, 2002
  - 15) Branford S, et al.: Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in ATP phosphate-binding loop (p-loop) are associated with poor prognosis. *Blood* **102**: 276~283, 2003
  - 16) Shah NP, et al.: Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* **305**: 399~401, 2004
  - 17) Weisberg E, et al.: Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-ABL. *Cancer Cell* **7**: 129~141, 2005

受付 : 2005 年 10 月 15 日

受理 : 2005 年 10 月 25 日