

症 例

同種移植後 blastic crisis 再発に対し化学療法およびチロシンキナーゼ阻害剤投与施行後、ドナーリンパ球輸注を施行した慢性骨髄性白血病の1例

中根孝彦¹、井上恵里¹、相本瑞樹¹、
岡本秀一郎¹、相本蘭¹、百瀬大¹、
康秀男¹、武岡康信¹、寺田芳樹¹、
高起良¹、山根孝久¹、日野雅之¹、

¹大阪市立大学医学部附属病院血液内科・造血細胞移植科

患者は52歳、男性。2007年5月に慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia, CML）慢性期と診断、imatinib投与にてcomplete cytogenetic response（CCR）到達も同年10月急性転化にて再発された。寛解導入療法施行され、2008年1月同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT）目的にて当科入院となった。同年2月26日、第2慢性期にてHLA一致の実兄より血縁末梢血幹細胞移植（rPBSCT）施行されるも同年6月急性期再発を認めた。imatinib再投与も効果乏しく、再寛解導入療法およびdasatinib投与を行って病勢コントロールを図り、同年9月17日ドナーリンパ球輸注（donor lymphocyte infusion, DLI）を施行した。しかしながら治療効果は乏しく、原疾患の進行を認め同年12月25日永眠された。CMLの移植後進行期再発は予後不良であり、標準的治療は未だ確立されていない。今回文献的考察を加え報告する。

Key Words : 慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML)、同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : allo-HSCT)、ドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion : DLI)、チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor)

はじめに

同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT）は、様々な造血器疾患における根治的治療として有用な治療の一つである。慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia, CML）初発第1慢性期に関しては、imatinib導入後、優先的にこの薬剤が用いられているのが実状であり、imatinibに対し初期不応、あるいは効果の喪失が見られた際にallo-HSCTが考慮されるのが一般的であり、エキスパートの意見を集約した基準も提唱されている¹⁾。しかしながらCML慢性期での移植であっても移植後10～30%は再発する。細胞遺伝学的あるいは分子再発といった慢性期再発ではドナーリンパ球輸注（donor lymphocyte infusion, DLI）により80%程度の長期生存が可能であり、第1選択の治療である。一方移行期・急性期といった進行期再発ではDLIの効果は十分ではなく、化学療法やチロシンキナーゼ阻害剤の併用、あるいは再移植を含めた治療を考慮することも必要であり、標準的治療が確立していないのが現状である。また近年、dasatinib、nilotinib等の新規チロシンキナーゼ阻害剤も導入され、bcr/abl遺伝子変異の問題も重要になってきており、同種移植後進行期再発に対する治療の選択に関してはますます

す混沌とした状況であるといえる。今回、CML移植後進行期再発に対し、化学療法、dasatinibおよびDLIによる治療を行った症例を提示すると共にCML移植後進行期再発治療の現状につき文献的考察を加え報告する。

症例

患者：52歳、男性

主訴：造血幹細胞移植目的

既往歴：50歳時、尿管結石

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2007年5月他院にて慢性骨髄性白血病第1慢性期と診断（FISHにてMajor-bcr/abl 90%以上陽性）、同年6月よりSTI導入、同年7月にはPh FISH陰性化し、complete cytogenetic response（CCR）到達も、同年10月blastic crisisにて再発（biphenotype）。同年11月より寛解導入療法（JALSG ALL-97 like）開始、第2慢性期となる。HLA一致の実兄よりの血縁末梢血幹細胞移植（rPBSCT）目的にて2008年2月当科入院となった。

入院時現症：意識清明、身長168 cm、体重68.8 kg、体温37.0°C、脈拍88回/分・整、血圧106/70 mmHg、眼球・眼瞼結膜：貧血・黄染を認めず、胸部：異常を認めず、腹部：平坦・軟、肝脾腫な

し、体表リンパ節：触知せず、下腿に浮腫なし。
入院時検査所見：入院時血液検査（表 1）では白血球低値、貧血、フェリチン高値を認めた。骨髓検査は低形成であったが明らかな blast は認めず、染色体 G バンドでは 20/20 細胞全てで正常核型であったが bcr/abl FISH にて 1/100 細胞（1%）

にて融合シグナルを認め、Major bcr/abl PCR では 36000 copy/ μ g RNA と残存を認めた。腹部エコー上 bright liver の所見を認めたが肝脾腫は認めなかった。その他、胸部レントゲン、心電図、心エコー、呼吸機能検査において異常は見られなかった。

表 1 入院時検査所見

末梢血		生化学		血清免疫学	
WBC	2700 / μ l	CRP	0.3 mg/dl	IgG	671 mg/dl
stab	5%	TP	6.1 g/dl	IgA	101 mg/dl
seg	45%	Alb	4.0 g/dl	IgM	19 mg/dl
lym	37%	T-Bil	0.6 mg/dl	β D グルカン	<5 pg/ml
mono	10%	AST	20 IU/l	HBs Ag	(-)
eos	1%	ALT	29 IU/l	HBs Ab	(-)
baso	2%	ALP	148 IU/l	HCV Ab	(-)
RBC	288 x 10 ⁴ / μ l	γ GTP	27 IU/l	HTLV-1	(-)
Hb	10.6 g/dl	LDH	241 IU/l	HIV	(-)
Ht	31.8%	BUN	14 mg/dl		
Plt	27.7 x 10 ⁴ / μ l	Cre	0.74 mg/dl		
Ret	12.9‰	UA	3.8 mg/dl		
凝固		Na	142 mEq/l		
PT-INR	0.93	K	4.2 mEq/l		
APTT	29.9 sec	Cl	103 mEq/l		
FBG	200 mg/dl	フェリチン	821.6 ng/ml		
FDP	3.7 μ g/ml				

入院後経過（図 1、図 2）（移植日を day 0 として記載）：imatinib failure での急性期再発後の第 2 慢性期であり、移植前疾患状態は染色体 PCR および FISH 検査で残存を認めたことから、細胞遺伝学的大部分寛解（major partial cytogenetic response：MCR）と判断し、allo-HSCT を施行する方針とした。移植前処置開始日まで imatinib 800 mg/day の内服を続行し、day -8 より骨髓破壊的前処置（Busulfex 0.8 mg/kg/回 x 4 回/日、day -8～-5；Cyclophosphamide 60 mg/kg/日、day -4～-3）を施行後、末梢血幹細胞移植を施行した（CD34 陽性細胞数 3.5 x 10⁶/kg、血液型 match）。GVHD（graft-versus-host disease）予防は cyclosporine A（CsA）および短期 methotrexate（10 mg/m²、day 1；7 mg/m²、day 3・5）で行い、CsA は一日 2 回投与でトラフ値 200～300 ng/ml を目標とした。感染予防として前処置開始日より polymyxin B sulfate、acyclovir、及び fluconazole の内服を行い、hepatic venoocclusive disease 予防として ursodeoxycholic acid 600 mg/day の内服を行い、day 1 より GCSF 投与を行った。

day -5 より口内炎・微熱認め、polymyxin B

sulfate から LVFX 内服へ変更し一旦改善傾向となったが、day 4 より好中球減少性発熱発症し、以後点滴にて抗生剤を適宜投与・追加・変更した。他の前処置関連毒性として grade 3 の口内炎、咽頭炎・grade 2 の嘔気および grade 1 の下痢（CTCAE ver. 3.0）を発症したが改善傾向となり、day 14 には好中球生着を認めた。しかしながら day 21 より急激な肝酵素およびビリルビンの上昇を認め、有痛性肝腫大・腹水貯留・体重増加を認め、肝静脈閉塞症（veno-occlusive disease）と診断した。day 21 より mPSL 1 mg/kg/day を一週間投与し、gabexate mesilate、antithrombin III および glycyrrhizin を併用し、水分コントロールを行い加療した。day 23 には AST 1226 IU/L、ALT 742 IU/L まで上昇、PT-INR も 2.01 まで延長、day 29 には総ビリルビンも 6.8 mg/dl まで上昇、9%程度の体重増加を認めたがその後徐々に改善傾向となった（重症度分類は moderate）。

急性 GVHD 発症は認めず、day 60・day 90 での末梢血 T 細胞キメリズムは完全ドナー type であった。また day 60・90 での骨髓 Major bcr/abl PCR 定量ではそれぞれ 570・310 copy/ μ g RNA と

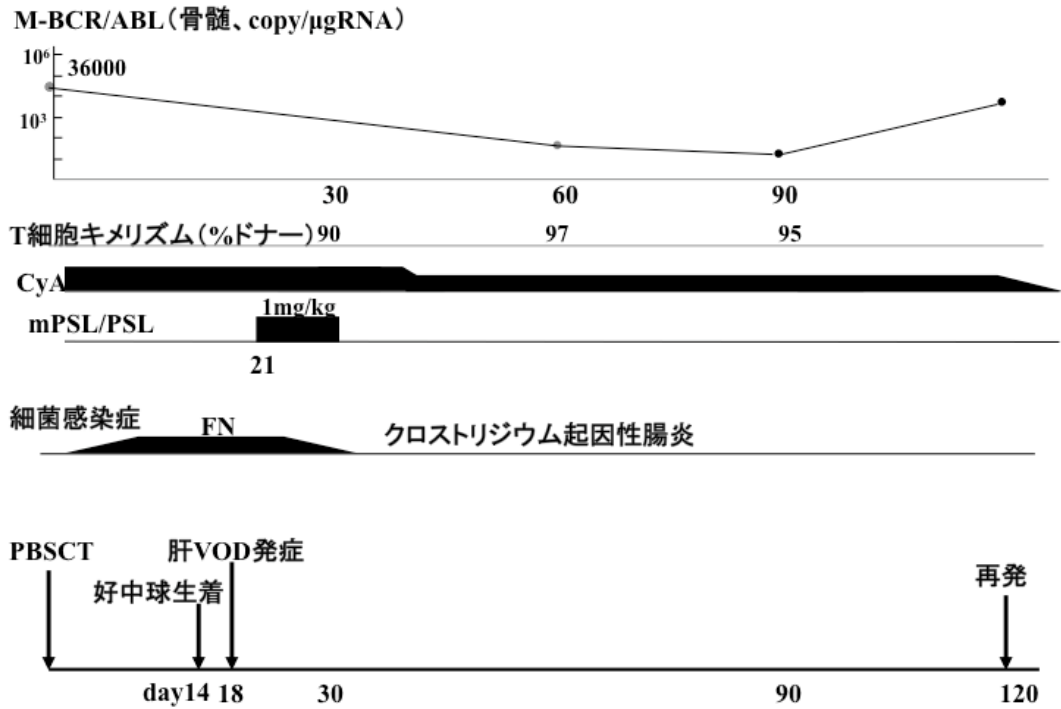


図1 入院後経過（再発まで）

CyA; cyclosporine A, mPSL; methylprednisolone, PSL; prednisolone, FN; febrile neutropenia, allo-PBSCT; allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, VOD; veno-occlusive disease

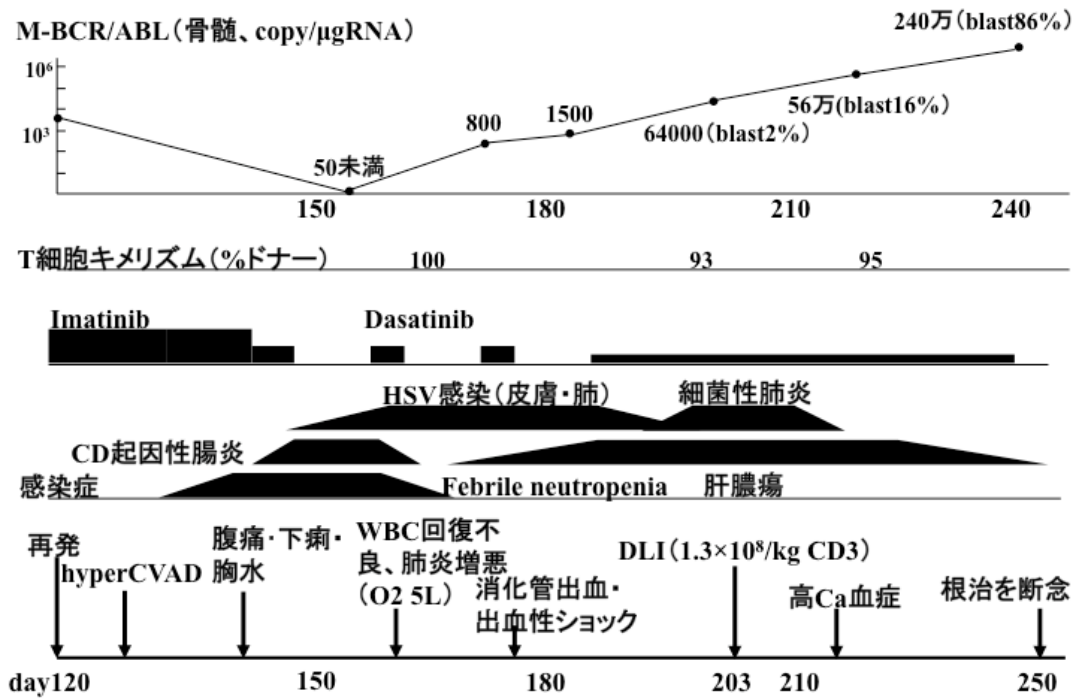


図2 入院後経過（再発後）

HSV; herpes simplex, CD; clostridium difficile, FN; febrile neutropenia, CVAD; cyclophosphamide, vincristine, cytarabine and dexamethasone, DLI; donor lymphocyte infusion

低下傾向認め、腫瘍の再燃傾向は認めなかった。day 30以降、食欲低下、汎血球減少傾向持続し、上部消化管内視鏡も施行したが急性GVHD所見は認めなかった。対処療法にて徐々に食欲も改善傾向となり、血球減少も輸血非依存性にまで改善したためday 115に一旦退院となった。

しかしながら退院翌日、day 116に腹痛を認め再度緊急入院となった。精査にて原因特定に至らなかったものの、腹痛は徐々に改善傾向となった。しかしday 119の血液検査にて芽球様細胞を9%認め、day 124には末梢血白血球数53300/ μ l (blast 66%)と増加、末梢血Major bcr/abl上昇および表面抗原マーカー結果(CD7、CD10、CD19、CD13、CD33、CD34、HLA-DR陽性)より、急性期再発(biphenotype)と診断した。imatinib 600 mg/dayで再開、CsAを減量しday 126で中止としたが反応乏しく、day 127には末梢血白血球数112700/ μ l (blast 87%)まで増加したため、同日よりhyper CVAD療法を開始した。

化学療法開始前の経過からimatinib不応性が疑われたこと(後の解析では253Y→Hの変異を認めた)、imatinib内服に伴う嘔気が強く内服の継続が困難であったことから、day 132よりdasatinibを140 mg/dayで開始した。その後day 134に好中球減少性発熱を、day 139にクロストリジウム起因性腸炎を発症した。また胸水貯留・血球回復遅延も認め、dasatinibの副作用の可能性も否定できなかったこと、dasatinibの副作用と思われる嘔気も強く、適宜減量、休薬しつつ可能な範囲で投与を行った。day 150頃には単純ヘルペスウイルスによる肺炎・皮膚潰瘍を認め、5 L/minの酸素投与が必要な状態となったがacyclovir 10 mg/kg/回 x 3回/day投与にて徐々に改善傾向となった。骨髄Major bcr/abl PCR定量はday 154には50 copy未満/ μ g RNAにまで減少していたがday 168には800 copy/ μ g RNAと増加傾向を示していたことも有り、可能な範囲での投与を継続した。しかしながらday 174には消化管出血による出血性ショックを認めた。上下部内視鏡を施行したが明らかな出血点は指摘できず、小腸からの出血の可能性が考えられた。

分子再発の状況での家族からのHLA不一致移植の可能性も考慮したが、その後肝膿瘍、細菌性肺炎を発症したため、現状での再移植は困難と判断した。この為方針を変更し、GVL効果を期待しday 203にDLIを施行した。輸注CD3細胞数は 1.3×10^8 /kgであった。しかしながらDLI施行後day 222には骨髄検査にてTNC 63000/ μ l、blast 16%、Major bcr/abl PCR定量56万 copy/ μ g RNA、day 244にはTNC 259000/ μ l、blast 86%、Major bcr/abl PCR定量240万 copy/ μ g RNAと増加を認め、十分な効果は見られなかった。また、GVHDの発症も認めなかった。その後患者様と御相談の

上、根治を断念、緩和治療を優先する方針としdasatinibも中止とした。その後嘔気・嘔吐・腹痛といった消化器症状は改善傾向となり、摂食も可能な状態となったがday 298よりEnterococcus faeciumおよびTrichosporon asahii敗血症を発症され、day 301に永眠された。

考察

Martínez等は、同種移植後再発患者107人の解析においてCMLに対する移植後再発患者について解析している²⁾。移植後1年生存率は、細胞遺伝学的再発、慢性期再発ではそれぞれ61.5%、49.8%とまずまずであったが、加速期、急性期ではそれぞれ、25%、0%であった。これらの再発時病期に加え、移植から再発までの期間(一年以内かどうか)が多変量解析での有意な予後因子であった。

CMLにおける移植後分子再発や慢性期再発に対する治療は、DLIにて寛解率58~91%、長期寛解率20~80%であり、第1選択の治療と考えられる。一方、進行期再発ではDLIでの寛解率28~79%とまずまずであるが、長期寛解率0~25%であり、そのみでは十分とはいえない³⁾。この為化学療法やチロシンキナーゼ阻害剤にDLIや再移植を組み合わせた集学的な治療戦略を考慮する必要がある。

CML患者の移植後再発に対するimatinib投与に関して、慢性期・移行期について一定の効果は期待できると報告されているが⁴⁾、DLIに比べ3年以内での再発率が高い(72% vs 20%)との報告もあり⁵⁾、imatinibの長期寛解維持効果は不明である。

一方dasatinibの報告は現時点ではimatinibより少ない。imatinib不応性又は不耐性CMLのblastic crisisに対する効果(major cytogenetic response以上の割合)は、myeloid leukemiaで31%、lymphoid leukemiaで50%であった。この研究の対象106人中移植後患者は23人(22%)であった⁶⁾。本症例では、dasatinibの関与が否定できない消化管出血から来る出血性ショックを発症したことに加え、内服にともなう嘔気・嘔吐・腹痛の副作用も強く、最終的に70 mg/回 x 週3回以上の内服は困難であった。O'Hare T等によれば、今回認められた変異はimatinib耐性であるが、dasatinibには感受性があり⁷⁾、十分な投与ができればdasatinibが奏効した可能性があったかもしれない。

CML進行期での再発時には以下のような選択肢が考慮可能と思われる。①化学療法を施行するか否か、そして化学療法の内容の選択、②チロシンキナーゼ阻害剤を使用するか否か、その種類の選択、③DLIあるいは再移植を行うか否か、そしてDLIの場合はそのdose、再移植の場合はどの移植源(同一ドナー、臍帯血、血縁不一致、骨髄

バンク)を選び、どうした前処置を行うか。腫瘍の勢いが強い場合、今回のように①、②で可能な限り腫瘍量を減らし、慢性期以上の状態にまで達した後に③を施行するという方針が最も治癒の可能性が高い方針であると考えられる。移植後 blastic crisis 再発に対する治療の確立に対しては、今後更なる症例の蓄積を基にして検討していく必要がある。

文献

- 1) Bacarani M, et al. (European LeukemiaNet): Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **108**:1809-1820, 2006
- 2) Martínez C, et al.: Relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: outcome and prognostic factors: the Chronic Myeloid Leukemia Subcommittee of the GETH (Grupo Español de Trasplante Hemopoyético). *Bone Marrow Transplant* **36**: 301-306, 2005
- 3) 神田善伸編: みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 医薬ジャーナル, 大阪, 2008
- 4) Olavarria E, et al. (Chronic Leukaemia Working Party of the European Group of Bone and Marrow Transplantation (EBMT)): Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **17**: 1707-1712, 2003
- 5) Weisser M, et al.: A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* **91**: 663-666, 2006
- 6) Cortes J, et al.: Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* **109**: 3207-3213, 2007
- 7) O'Hare T, et al.: Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* **110**: 2242-2249, 2007

受付 : 2009 年 2 月 3 日

受理 : 2009 年 2 月 10 日