

Hematology Today 特別企画Ⅱ

北摂座談会

慢性骨髄性白血病における 第2世代TKIの可能性

司会

小杉 智

市立豊中病院 血液内科

出席者

魚嶋伸彦

松下記念病院 血液科

江副幸子

大阪大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学
(未来医療センター兼務)

織谷健司

大阪大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学

森山康弘

市立池田病院 血液内科

(五十音順)

(2012年3月, 大阪)



慢性骨髄性白血病 (CML) の治療は、第1世代チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) イマチニブの登場以来激変し、その後さらに第2世代TKIが登場し、1st line 治療での使用も認可され、CML 治療効果の飛躍的向上につながった。このように治療選択肢が増えたことは喜ばしいことであるが、症例に応じていかに的確にTKIを選択し治療していくべきかなど、解決していかなければならない課題は多い。

ここでは、今後、CML 治療に対してどのように臨んでいくかという課題について、“より早く、より深い”寛解状態を目指すことをメインテーマとし、今日のCML治療のエッセンスを5名の斯界のエキスパートの先生方に発表いただき、活発な討議を交えていただいた。

CONTENTS

- イマチニブ治療の現状とその問題点 2
小杉 智 市立豊中病院 血液内科
- CML 治療目標の変遷 3
森山康弘 市立池田病院 血液内科
- 第2世代TKIの1st line 治療について：
DASISION 試験関連データから 4
魚嶋伸彦 松下記念病院 血液科
- CML 治療における免疫賦活作用の重要性 5
江副幸子 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 (未来医療センター兼務)
- Stop study と今後の展望 6
織谷健司 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
- 総合討論**
慢性骨髄性白血病における第2世代TKIの可能性 7



Medical Front International Limited

本誌で報告する臨床試験、臨床症例はあくまでも研究治療のものであり、適応外の内容が含まれています。本誌に掲載の各薬剤の効能・効果、用法・用量に関する使用上の注意、警告・禁忌を含む使用上の注意については、各薬剤の添付文書をご参照ください。



イマチニブ治療の現状とその問題点

小杉 智

市立豊中病院 血液内科

イマチニブ治療の現状

MD Anderson Cancer Center の年次別慢性期慢性骨髄性白血病 (CML-CP) 生存曲線を図1に示す。CML-CP 治療は、ブスルファン、ヒドロキシカルバミドなどによる白血球数の制御のみだった時代から、インターフェロン (IFN) による病的クローンの抑制、さらに同種造血幹細胞移植 (HSCT) による治癒を目指した治療へと変遷し、CML の予後が改善されてきた。そして2001年に第1世代チロシキナーゼ阻害薬 (TKI) イマチニブが登場し、CML 患者の予後はさらに劇的に改善した。ドイツの CML study グループのデータでは、イマチニブ登場以来、CML 患者の生存率は糖尿病合併高脂血症患者と同等になったという^{*1}。

イマチニブに関する最初の大規模臨床試験 IRIS の8年間のデータ^{*2}では、8年生存率 (OS) は85%である。しかし、CML 関連死亡はまだ7%にみられる。また、無イベント生存率 (EFS) は81%で、年を追うごとに CML 関連のイベント発生率は低下するものの、5年、6年の途中経過ではなくなるかと思われた移行期・急性転化期への進展症例が8年を経過してもなお存在する。しかも、イマチニブ治療継続患者は55%に過ぎない。すなわち、45%はやめざるを得ず、その主な理由は治療効果の減弱・消失または副作用による不耐容と報告されている。

治療効果の点でみても、53%が細胞遺伝学的完全寛解

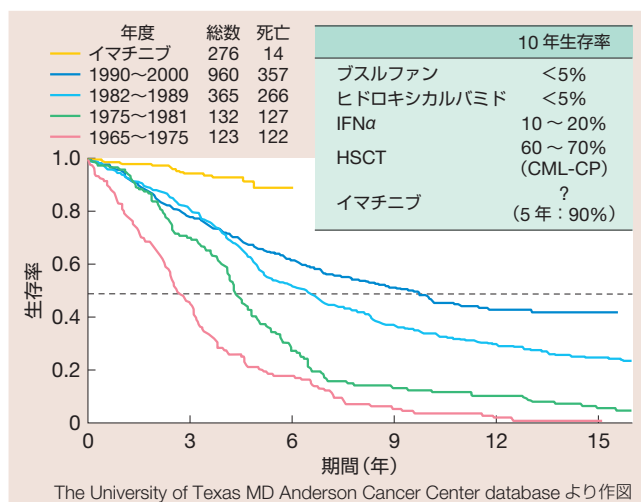


図1 MD Anderson Cancer Center における年次別早期 CML-CP の生存曲線

(CCyR) に到達・維持できているが、37%は CCyR を得られなかったり、CCyR を消失したりして、病期進行のハイリスク状態となっていたことも分かっている。

それにもかかわらず OS が見かけ上良好なのは、イマチニブだけによるものではなく、より強力な第2世代 TKI によってかなりの症例がレスキューされているからであろう。

より早く、より深い寛解状態の達成が予後改善に不可欠

また一方、この10年間、イマチニブ治療が行われるなかで明らかになってきたのは、CCyR の達成は早ければ早いほど予後が良好なことである。CCyR 達成時期別に予後を予測してみると、達成時期が3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月以降と遅くなるに従って、分子遺伝学的 major 寛解 (MMR) を達成する可能性がどんどん低くなる (表1)。それは生命予後率にも直結し、英国の Hammersmith Hospital の報告^{*3}では、治療後1年で CCyR に到達した症例と未到達症例ではその後の無増悪生存率 (PFS) に差が生じた。

また、もっと早い時期、すなわち治療開始3ヵ月時点での BCR-ABL mRNA レベルがある程度以上高いと、その後、分子遺伝学的完全寛解 (CMR) に到達する確率が極端に悪くなることが報告されている^{*4}。

これらのデータなどから、第2世代 TKI が初発 CML 患者にも使用できるようになった現在、「CML 治療は、できれば“より早く”“より深く”という認識が我々血液内科医にはあるように思うが、いかがであろうか。

*1 Hehlmann R. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009, 22: 283.

*2 Deininger M, et al. *Blood* 2009, 114: Abst 1126.

*3 de Lavallade H, et al. *J Clin Oncol* 2008, 26: 3358.

*4 Marin D, et al. *J Clin Oncol* 2012, 30: 232.

表1 イマチニブ治療後 CCyR の達成時期別の予後予測

治療開始後の期間	CCyR 達成患者数 (%)	CCyR 未達成患者数 (%)	その後の成績とイベント発生リスク (%)		
			CCyR	MMR	イベント
3ヵ月	143 (56)	109 (43)	75	62	23
6ヵ月	190 (79)	47 (20)	57	43	34
12ヵ月	200 (85)	26 (12)	42	31	38
p 値	—	—	0.002	0.004	0.16

Quintas-Cardama A, et al. *Blood* 2009, 113: 6315.



CML 治療目標の変遷

森山康弘

市立池田病院 血液内科

新たな治療目標設定に向けて

より深い寛解に入ることの意義については、先に小杉先生が説明されたとおりである。その意味では、European LeukemiaNet (ELN) の2009年版勧告でいう「12 カ月で細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR)」「18 カ月で分子遺伝学的 major 寛解 (MMR)」という治療目標は、第2世代チロシキナーゼ阻害薬 (TKI) が初発 CML に用いられる現在、果たしてこれでよいのか、若干疑問を感じるころである。

イマチニブベースの治療データ解析^{*1}からは次のようなことが指摘されている。1つには、CCyR 到達が遅くなればなるほど急性転化が多くなる可能性が高いこと、もう1つには、MMR の消失は無再発生存 (RFS) 期間の短縮を予測する独立した予後因子であり、分子遺伝学的完全寛解 (CMR) 到達は RFS 期間の延長を予測する独立した予後因子であることである。また、MMR を達成しても CMR に到達していないと不安定な予後になることが示されている^{*1}。

60 カ月までの CMR 率の推移を、どの時点までに MMR を達成したかで層別化してみると、MMR が6カ月までに得られると5年 CMR 率は93%になる。これに対して、ELN 勧告でいう18カ月までの MMR の場合には37%で、実に3倍近い開きがある^{*2}。つまり、CMR を予測する意味でも、MMR 達成は早いほうがよい。少なくとも、ELN 基準では遅すぎるといえよう。

そこで、MD Anderson Cancer Center グループでは、第2世代 TKI が1st line で使用できる現在、初発 CML-CP にお

ける新しい治療目標を提案している (表1)。すなわち、MMR よりも CCyR を早い時点で達成することが重要であり、まずは3カ月と6カ月の時点で細胞遺伝学的チェックをする。そして、3カ月時点で CCyR が達成できれば、副作用がない限り現状維持で服薬を続けていく。もし部分寛解 (PCyR) であれば6カ月後に再チェックする。Minor 寛解 (MCyR) にも到達していなければ、注意深く観察していかなければならない。また、6カ月時点で CCyR が得られれば現状維持、得られなければ注意深く経過を観察していく。このような方向で、ELN の治療目標を改訂すべきであるとしている。

服薬遵守の重要性

そうした治療目標を達成するためには、薬効以外にも、服薬遵守がきわめて重要といわれている。英国の Marin らのデータでは (図1)、服薬遵守率9割未満とそれ以上に分けて MMR および CMR 達成率を比較しており、9割以上服用しなければ MMR にはわずかしか、CMR には全く到達できず、大きな差が出るのが明らかにされている。

また興味深いことに、多くの疾患とは異なり、CML 患者の予後は50歳未満のほうが50歳以上よりも悪い傾向にある。これは、若年者は社会的にもアクティブで、服薬遵守率が低いことと関連しているようである^{*3}。服薬遵守の問題にも真剣に取り組んでいく必要がある。

*1 Press RD, et al. *Clin Cancer Res* 2007, 13: 6136.

*2 Branford S, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting 2008), 112: Abst 2113.

*3 Marin D, et al. *J Clin Oncol* 2010, 28: 2381.

表1 MD Anderson Cancer Center グループの新たな治療アルゴリズムの提案: CML 2012

- 第2世代 TKI
- 3カ月と6カ月の時点で細胞遺伝学的チェック
- 3カ月時点
 - CCyR → 現状維持
 - PCyR → 6カ月後に再チェック
 - MCyR にも未達 → 注意深いモニタリング
- 6カ月時点
 - CCyR → 現状維持
 - CCyR 未達 → 注意深いモニタリング

MD Anderson Cancer Center の Jabbour E 氏提供
(*J Clin Oncol* 2011, 29: 4260参照)

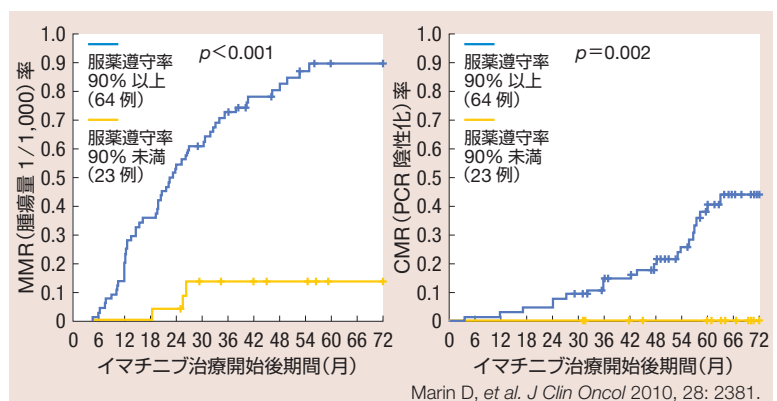


図1 服薬遵守率90%以上と90%未満での6年間の累積分子寛解達成率



第2世代 TKI の1st line 治療について： DASISION 試験関連データから

魚嶋伸彦

松下記念病院 血液科

DASISION試験のサブ解析： 3ヵ月時点のBCR-ABL転写量に注目

周知のとおり、CML-CPの1st line治療における第1世代チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)と第2世代TKIダサチニブの有用性を比較検討した大規模臨床試験DASISIONの24ヵ月間の成績から、ダサチニブが有効性と忍容性において優ることが示されている。そして、さまざまな観点からサブ解析が進められている。

そのなかで、3ヵ月ごとにBCR-ABL転写量を測定し解析しており、3-log reduction (BCR-ABL \leq 0.1%)率は12ヵ月時点、24ヵ月時点で、イマチニブ群に比してダサチニブ群のほうが高く、24ヵ月時点での4-log reduction (BCR-ABL \leq 0.01%)や4.5-log reduction (BCR-ABL \leq 0.0032%)率もダサチニブ群のほうが高い傾向にあった。「より早くより深い寛解」を目指すという意味では、3ヵ月時点でのBCR-ABL転写量と予後との関係が注目される点である。

3ヵ月時点でのBCR-ABLレベルが予後を決定

DASISION試験における3ヵ月時点でのBCR-ABLレベルが10%以下の患者は、ダサチニブ群84%、イマチニブ群64%であった(図1)。この3ヵ月時点でのBCR-ABLレベルによって、24ヵ月時点でのCCyR達成をみていくと、ダサチニブ群の場合、BCR-ABLレベルが1%以下あるいは1~10%の患者ではCCyR達成率は98%と非常に高いが、10%超の患者では38%にすぎない(図2)。また、24ヵ月時点での分子遺伝学的major寛解(MMR)達成率は、BCR-ABLレベル1%以下、1~10%、10%超でそれぞれ

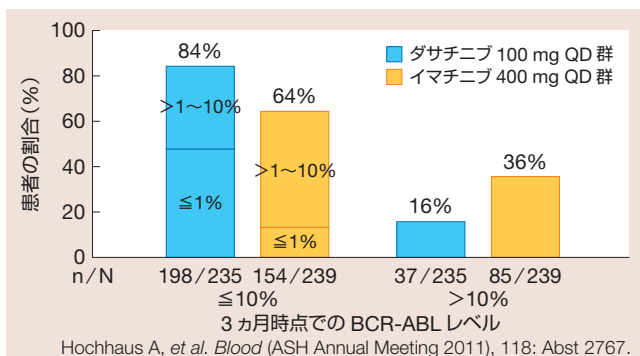


図1 DASISION試験：3ヵ月時点でのBCR-ABLレベル

88%, 59%, 16%である。3ヵ月時点でCCyRが得られているほうが、その後にMMRが得られる率は当然高い。したがって、3ヵ月時点でCCyRを得ておきたいわけである。

移行期(AP)/急性転化期(BP)に移行する率は、3ヵ月時点のBCR-ABLレベル10%超のダサチニブ群で8.1%(3/37例)と、1~10%[1.2%(1/86例)], 1%以下[1.8%(2/112例)]に比べ10%超のほうが明らかにAP/BPに移行する危険性が高い。また、無増悪生存率(PFS, 図3)も全生存率(OS)も、10%を超える場合には低くなる。

以上、3ヵ月時点でBCR-ABLレベル10%以下となったほうが、1年ないし2年後のMMR獲得率、CCyR獲得率、AP/BPへの移行の危険性、さらには2年後のPFSやOSといったすべての面で良好な予後が得られると考えられる。ただし、早期のBCR-ABLレベル減少率をどのレベルに設定するかは、今後さらに検討を重ねていく必要がある。

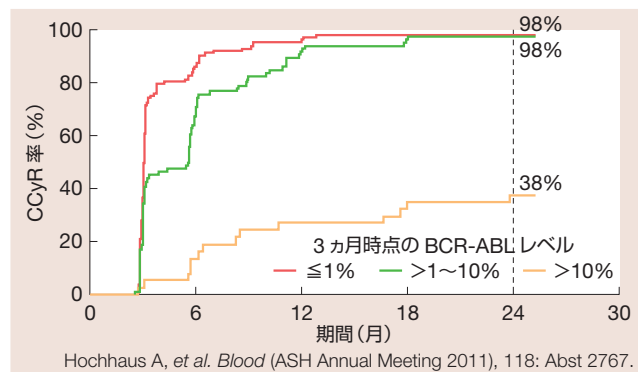


図2 3ヵ月時点のBCR-ABLレベルによる24ヵ月以内の累積CCyR達成率：ダサチニブ100 mg QD群

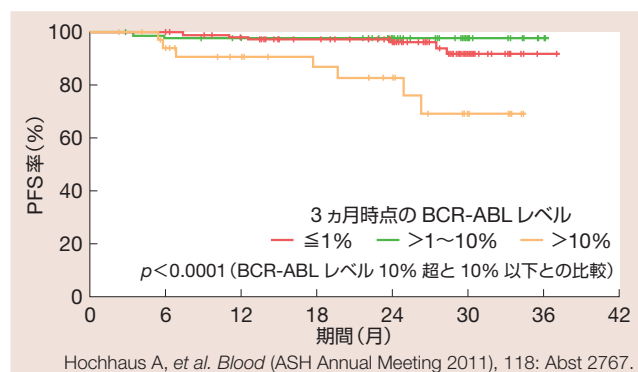


図3 3ヵ月時点のBCR-ABLレベルによるPFS曲線(Kaplan-Meier)：ダサチニブ100 mg QD群



CML 治療における免疫賦活作用の重要性

江副幸子

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 (未来医療センター兼務)

ダサチニブの免疫賦活作用

慢性骨髄性白血病 (CML) のダサチニブ治療患者において、リンパ球、特に大型顆粒リンパ球 (LGL) が増加する症例があり、そうした症例では治療効果が著明に高まり、予後が良好であるという事実が発表され^{*1}、大きな注目を集めた。

この点については、先ほど紹介された DASISION 試験のサブ解析の1つとしてリンパ球・LGL 増加と予後との関係が検討されており、ダサチニブの1st line 治療においてもやはり同様の現象が認められている^{*2}。

これまでの研究から、ダサチニブ投与で増加してくる LGL 細胞は、CD3陽性/CD8陽性の細胞傷害性 T 細胞やナチュラルキラー (NK) 細胞など、免疫を強力に賦活化するリンパ球であることが明らかになってきた^{*3}。一方、それとは逆に免疫を抑制する働きがある制御性 T 細胞は、ダサチニブ投与によって減少することも示されている^{*3,*4}。

つまり、細胞傷害性 T 細胞、NK 細胞といったものが腫瘍免疫を増強し、さらには、これらを抑制する制御性 T 細胞が減少することで、全体的に腫瘍免疫を増強しているのだろうと考えられている (図1)。

ダサチニブによる腫瘍免疫の惹起・増強

また一方、Kreutzman らは、CML 患者には、治療前からすでに腫瘍に反応するクローン性の T 細胞、NK 細胞、T 細胞受容体 (TCR) のリアレンジメントが認められていると報告している^{*5}。すなわち、腫瘍免疫が治療前からすでに存在しているということである。そして、これらのクロー

ン性の T 細胞や NK 細胞は、ダサチニブを投与することによってリンパ球全体が増えると同時に、確かに増加することがわかってきた^{*6}。

それでは、ダサチニブでクローン性の NK/T 細胞が増えるのはどうしてなのか。

その1つの手がかりとして、LGLが増加する白血病、LGL 白血病での研究がある。Zhang らは、LGL 白血病の細胞内ネットワークとして、PDGF (platelet-derived growth factor)、T-bet (T box expressed in T cells)、IL (interleukin)-15、NF (nuclear factor)- κ B の4つのシグナルがきわめて重要な役割を果たしていることを報告している^{*7}。

そこで、同じように LGL が増える病態であり、しかも自己免疫様の副作用に似た病状が認められることから、ダサチニブ投与によっても同様のことが起こっているのではないかと考え、米国の Powers らは、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ投与におけるこれら4因子の変化を比較検討した。その結果、ダサチニブ投与によってのみ、それらすべての活性が揃って増強され、また制御性 T 細胞が大幅に減少した。したがって、これらすべての変化が同時に起こって初めて LGL が増殖・増強 (expansion) するのであろうという仮説 (図2) を彼らは提唱している^{*8}。

以上のダサチニブの免疫賦活作用の研究から、CML 治療における腫瘍免疫の重要性を改めて認識させられた。ダサチニブは幅広いチロシンキナーゼ阻害活性をもちつつ、腫瘍免疫を惹起・増強するという意味では、ほぼ理想的な薬剤といえるかと思う。ただし、LGLが増加しなかった症例においては、免疫療法の必要性が示唆される。

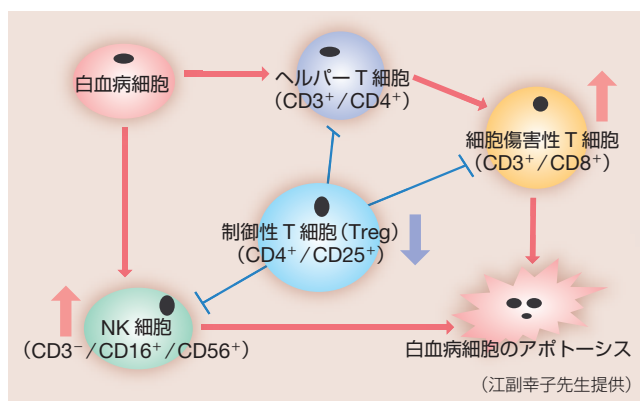


図1 ダサチニブによる腫瘍免疫の惹起・増強：細胞レベル

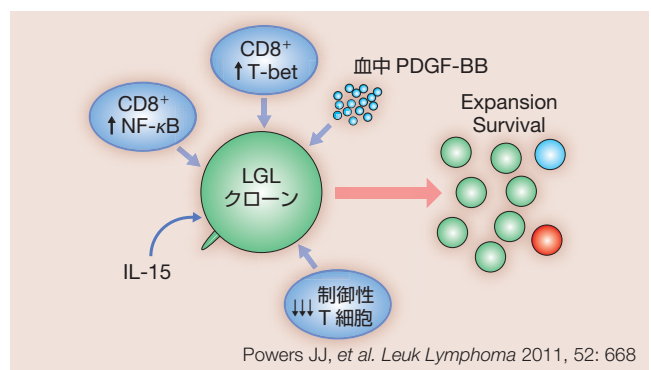


図2 ダサチニブによる腫瘍免疫の惹起・増強：細胞内シグナルレベル

*1 Kim DH, et al. *Haematologica* 2009, 94: 135. *2 Schiffer CA, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting 2010), 116: Abst 358.

*3 Mustjoki S, et al. *Leukemia* 2009, 23: 1398. *4 Rohon P, et al. *Eur J Haematol* 2010, 85: 387. *5 Kreutzman A, et al. *Blood* 2010, 116: 772.

*6 Mustjoki S, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting 2010), 116: Abst 1204. *7 Zhang R, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105: 16308.

*8 Powers JJ, et al. *Leuk Lymphoma* 2011, 52: 668.



Stop study と今後の展望

織谷健司

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

TKI による完全寛解例での治療中止の可能性を検証

チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)としてイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブが登場し、また最近では、1st line から第2世代 TKI を使えるようになり、さらに分子遺伝学的 Major 寛解 (MMR), 分子遺伝学的完全寛解 (CMR) の確率が増し、慢性骨髄性白血病 (CML) の 10 年生存率が 90% 以上を望めるような時代になってきた。そうすると、TKI の中止は可能かという問いが自然な発想として浮かんでくる。

最初に行われた Stop study は、CMR を 2 年間以上継続している CML 患者でのイマチニブ投与中止に関する STIM 試験である^{*1}。その結果、投与を中止した患者のうち約 6 割が再発したが、残りの約 4 割は CMR を維持でき、中止後再発しても治療を再開すれば安全にもとの状態に回復できることが明らかになった。また、治療中止成功の予測因子の解析では、性別、Sokal スコア、イマチニブ治療期間の 3 つに有意差を認め、さらにその後の解析で後二者がピックアップされ(図1)、治療中止可能症例選別に対する示唆を与えた^{*2}。

その後、さまざまな Stop study が開始されている。European LeukemiaNet による EuroSKI study は、1st line もしくはそれが不耐容となり 2nd line で TKI を用いて 3 年間以上治療を継続し、CMR⁴ を 1 年間持続している患者を対象として、登録目標症例を 500 例とする大規模試験である。Nord CML 007 試験では、ダサチニブとペグインターフェロンによる治療での CMR⁴ 例における投与中止が検討されている。

日本では、DADI^{*3} 試験が行われている。これはダサチ

ニブによる 1 年間の CMR 継続 CML-CP 例を対象とし、ダサチニブの腫瘍免疫増強作用が期待される大型顆粒リンパ球 (LGL) 増加にも注目している。本試験は、Amp-CML が 5 コピー未満、さらに RQ-PCR 法で 50 コピー未満となった症例を事前登録し、1 年間 CMR を確認できた症例を正式登録して投与を中止するという方法をとっている。現在、事前登録数が予定の 80 例に達したということである。もう一つ、西日本血液臨床研究グループによるニロチニブに関する Stop study W-JHS2 試験も始まっている。

今後の展望

これらの Stop study を通じて、TKI 治療を受けた CML 患者のうち、どれぐらいの頻度で、どのような患者で投与中止(治療)が可能か、いつまで治療を続けるべきかなどについて、何らかの答えが得られてくるものと期待される。

もう一つの関心事は、どのようにすれば TKI の効果をさらに向上できるか、CML 幹細胞を根絶できないかということである。

がん幹細胞は、細胞周期が休止期にある、薬剤を細胞外に排出する能力が高い、特有の周囲環境(ニッチ)によって保護されており、治療抵抗性を示す。これには、さまざまな対応策が研究されている。例えば、静止期にある造血幹細胞を細胞周期に導く、ニッチから外に出す、ホーミングの影響を阻害する、さらには造血幹細胞特性に関与する分子の調節といった分子標的薬を組み合わせた治療法が模索されている。また一方、白血病幹細胞を直接攻撃する免疫療法や抗体療法などの組み合わせも追究されている(図2)。

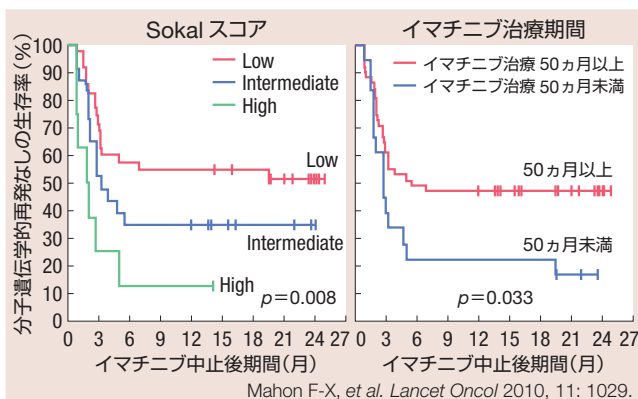


図1 STIM 試験における治療中止成功の予測因子の解析

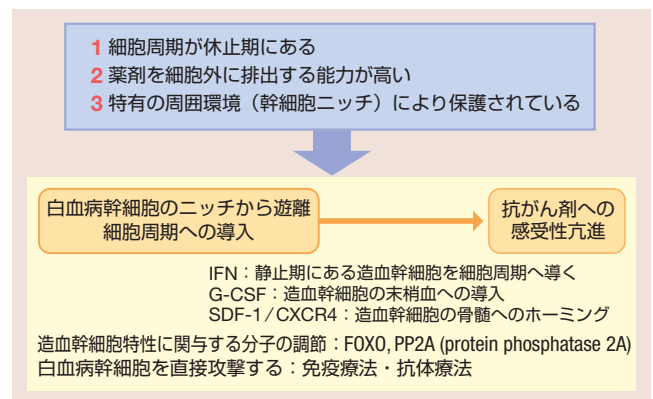


図2 がん幹細胞の抗がん剤耐性機構とその解除

^{*1} Mahon F-X, et al. *Lancet Oncol* 2010, 11: 1029. ^{*2} Mahon F-X, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting 2011), 118: Abst 603.

^{*3} DADI: Dasatinib Discontinuation for Chronic Myelogenous Leukemia-Chronic Phase with One Year Complete Molecular Remission

総合討論

慢性骨髄性白血病における
第2世代 TKI の可能性

司会

小杉 智 先生
市立豊中病院 血液内科

出席者 (五十音順)

魚嶋伸彦 先生
松下記念病院 血液科江副幸子 先生
大阪大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学
(未来医療センター兼務)織谷健司 先生
大阪大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学森山康弘 先生
市立池田病院 血液内科

より早く、より深く：第2世代 TKI が中心に

小杉 2010年12月よりニロチニブ、2011年6月よりダサチニブが慢性期慢性骨髄性白血病 (CML-CP) の1st line 治療で使用できるようになり、実際の臨床ではどのように変わってきているのでしょうか。

森山 CML 治療においては、今日のメインテーマの「より早く、より深く」という方向に進んでいることは間違いないところだと思います。

魚嶋 それによって長期的な予後がどうなっていくか、さまざまな臨床研究データが出始めていますが、我々もそうしたデータの蓄積に貢献したいと思っています。

織谷 早く、深くに関しては、異論のないところです。我々も基本的には第2世代 TKI で治療を開始するようになってきています。ダサチニブとニロチニブのどちらを使用するかはいろいろな意見があるかと思いますが、副作用の特性や服薬方法、食事の影響など、種々説明したうえで、患者さんと相談しながら決めているのが現状です。実際、第2世代の TKI はキレがよいというか、少なくとも初期の治療効果としては十分期待に答えてくれる薬剤ではないかと思っています。

江副 キレがよいだけに、より早期に効果を見極めることが大事だろうと思います。いかに移行期/急性転化期 (AP/BP) に至らないうちに細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) に到達させるか、また、点突然変異が出現

しないうちに対応してしまうかが大事だと思います。今後、多数例の長期的な予後の解析で、おそらくさまざまなことが明らかになってくるものと期待しています。

小杉 森山先生の発表で、MD Anderson Cancer Center の提案として、できれば3ヵ月時点で、それが無理なら6ヵ月時点での CCyR を目指すということですが、これは妥当でしょうか。

魚嶋 その点については、6ヵ月の時点ではもう少し深い寛解のほうがいいのではないかと。最終的には目標が分子遺伝学 major 寛解 (MMR)、さらには分子遺伝学的完全寛解 (CMR) の達成だとしたら、できれば3ヵ月で CCyR、6ヵ月で MMR が得られれば理想的かと考えています。

小杉 それは可能でしょうか。

魚嶋 初診時の患者さんのリスクにもよると思います。

小杉 最初の段階でのリスクアセスメントで治療の層別化をしていこうという点についてはどうお考えですか。

森山 まず、どのスコアリングで分けるのかという問題があるかと思っています。既存のものは TKI 以前のデータに依拠したものです。

織谷 3ヵ月とかの早期に判定するとなると、白血病細胞のファクターもかなり大きな意味をもって来るかと思っています。ですから、白血病細胞の特徴、例えば細胞ポピュレーションや、造血幹細胞維持に関与する因子の発現などの情報が得られれば、もっと的確に層別化できるように思います。

江副 そもそも、1st line での第2世代 TKI の使用データが少ないので、独立した変数としてどれが予後と相関するのかわからない。そのデータをまず集積していかなければいけないのかなと思います。

小杉 これは臨床家にとっては非常に重要な問題で、イマチニブから第2世代 TKI に切り替えるときは根拠があったけれども、最初から第2世代 TKI を使うときは何を根拠にするべきか。その情報をもっとあればいいですね。



ダサチニブの免疫賦活作用が cure への鍵

小杉 それでは次に、ダサチニブの免疫賦活作用について考えてみたいと思います。

江副 実は、*in vitro* ではダサチニブは T 細胞の増殖や活性を強力に抑えるにもかかわらず、*in vivo* では T 細胞の増殖を促す。この矛盾がいま問題となっています。実際にダサチニブを投与すると、大型顆粒リンパ球 (LGL) が出現し、リンパ球数も体内のダサチニブ濃度の変化に一致して増加し、ダサチニブの濃度が低下してくると同様に下がっていくという動態を示しますが、イマチニブ、ニロチニブではそういう変化はみられません。

小杉 つまり、実験系というのは同じ濃度でずっと曝らされていて、その状態では T 細胞は減弱するけれども、臨床的には半減期は短く、様相が全く異なる、ということですね。

江副 もう1つには、生体内には多様な細胞が存在し、シャーレのなかで腫瘍細胞をターゲットにしたものとは違い、ほかの細胞や環境などの影響も出てきます。例えば、サイトカイン産生などは *in vitro* では起こらない現象です。

魚嶋 実際的な問題として、内服から2~4時間で LGL が出てくるので、前日の夕方に服用していると朝外来でみても LGL は消えているので、本当はあるいは LGL が増えているのかもしれない。しかし、それはわからない。このような状況もあるので慎重に考える必要があります。

小杉 LGL が出た症例は、やはりよく効いているなど

いう実感はありますか。

魚嶋 リンパ球増加をはっきりと認めた患者さんはいませんが、よく調べてみると LGL 比率は有意に増加している患者さんが何例かおられ、その人たちの予後は良好です。

小杉 ダサチニブを投与して、LGL かどうかは別にしても、リンパ球数は確実に増えるという印象はありますが、どうでしょうか。

織谷 ダサチニブを夜に服用している方が多いので、リンパ球数が増加しているかについて実際に確認できていません。ただし、何人かは少量の胸水の出現を認めています。このような症例では、リンパ球増加あるいは免疫賦活状態にあると考えています。それと、ダサチニブ服用後にリンパ球数が経時的に変化することから、ダサチニブにはリンパ球の局在を変化させる作用もあると思います。

小杉 ダサチニブを使うときには、やはり免疫賦活作用のことを意識しますね。

江副 そこで、腫瘍免疫が白血病幹細胞にどれだけ効いているのかも知りたいところで、私の興味はいま、そこにあります。

魚嶋 先ほどの層別化の話に戻ると、免疫賦活作用の有無によって CMR 獲得が左右されるというデータが、もしかしたら今後出てくるかもしれないという気がします。

江副 なお、ダサチニブ治療においても LGL が増加している症例は30~50%で、LGL が増加しなかった症例では免疫賦活化作用が足りないのではないかという意味で、免疫療法を付加することも1つの方法かと思います。

小杉 我々の気持ちとしては、やはり cure を目指した



いというのが共通の願いですね。

Stop study への期待

小杉 実際に cure にもっていけるのかという点では、Stop study の結果が待たれるところです。そのデータが出れば、治療戦略は大きく変わりますか。

森山 変わります。どれだけの人がやめられるかというデータが出れば。

魚嶋 それぞれの試験で投与中止までの CMR 持続期間が2年間と1年間と違うので、そのあたりがどう影響してくるか興味深いところです。

森山 STIM 試験では約4割が投与中止可能ということですので、おそらく第2世代 TKI ではそれ以上、半分以上で治療をやめられるということになると、確かに非常に大きく変わってくると思います。

小杉 現時点では、我々がこれまでに知り得た確実な情報だけをもとに、個々の患者さんと相談して決めていくしかないのですが。

魚嶋 ただ、初診時にいつまで服用するのかという話が出てきますので、将来的にはこういう条件の人は止められる、というデータが出てくるかもしれないという話は必ずするようにしています。

小杉 患者さんがそれを聞くと、闘病意欲が出てきますね。それがアドヒアランスの向上、そして予後改善へとつながっていくのでしょうか。

ケース・バイ・ケースの課題にどう取り組むか

小杉 ここで魚嶋先生に、いくつか判断に悩むケース

を想定していただき提示してもらいます。

魚嶋 例えば、イマチニブ3 ヶ月で血液学的完全寛解は得ているが、細胞遺伝学的効果は認めない症例をどうするか。結論的には、しばらく経過をみて、6 ヶ月目に再検査することになるかと思います。今後、早期に第2世代 TKI への切り替えも考慮されるでしょう。それでは、45 歳男性、ニロチニブ治療3 ヶ月で細胞遺伝学的部分寛解 (PCyR) の場合はどうでしょうか。

森山 これも経過観察でしょうが、できれば増量したい。問題は耐性です。1日2回で食事制限というのは、特に忙しい方では難しいかなと思います。

魚嶋 それと関連しますが、イマチニブ10 ヶ月で PCyR。営業職で非常に多忙で十分服薬できないというケースはどうでしょうか。

FORTE 試験^{*1}からは、不耐容と判定したら、できるだけ早く第2世代 TKI に切り替えたほうが CCyR、CMR を得られる確率が上がることが示されています。また、米国の大規模な患者意識調査^{*2}では、食事制限の苦勞、服薬遵守違反、治療困難さの度合いを各 TKI で比較検討し、第2世代 TKI ではいずれにおいてもダサチニブは少ないと報告されています。以上を考えると、先の症例に対する答えが自ずと出てきます。

別の症例として、挙児希望の若い女性患者ではどう治療すべきでしょうか。

織谷 それこそまさに、「より早く、より深い」寛解状態にもって行って、いつでも中止できるようにすべき症例だろうと思います。

小杉 昨今、治療選択肢が増えたが故の迷いも生じてきているかと思いますが、本日は示唆に富む貴重なご意見をいただき、ありがとうございました。