

# Hematology Today 特別企画V

## 関東血液内科座談会

# CML治療の現状と展望

### 司会

三谷絹子

獨協医科大学内科学  
(血液・腫瘍)

### 出席者

泉二登志子

東京女子医科大学 血液内科

白杉由香理

東海大学医学部内科系  
血液腫瘍内科

山崎悦子

横浜市立大学  
免疫・血液・呼吸器内科学

田中江里

湘南鎌倉総合病院 血液内科



(2013年1月, 東京)

### CONTENTS

#### 関東血液内科座談会

第1世代, 第2世代 TKI の特徴	2
各施設での TKI 使用状況	3
CML の治療ガイドライン	3
治療開始3ヵ月での評価は妥当か	5
CML 治療経過モニタリング上の注意点	7
TKI は中止可能か	7

#### 特別プログラム

血液内科医としての歩み	8
-------------	---

泉二登志子 東京女子医科大学血液内科 主任教授

慢性骨髄性白血病 (CML) の治療は, BCR-ABL 遺伝子を直接標的とするチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の登場により飛躍的に向上した。さらに, 第2世代 TKI が初発 CML に使用可能となった現在, CML の治療は“より早く, より深い”寛解状態の達成を目標とするようになり, 一部の症例では治癒を目指した臨床試験が進行中である。

そうしたなか, 獨協医科大学の三谷絹子先生の司会のもと, 臨床の第一線で活躍されている関東地方の女性の先生方にご参集いただき, 関東血液内科座談会が東京にて開催された。ここでは, 座談会ならびに特別プログラムとして2013年に東京女子医科大学を退官なされる泉二登志子先生に講演いただいた「血液内科医としての歩み」の要旨を紹介する。



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る場合があります。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, 各製剤の添付文書をご参照ください。

# CML 治療の現状と展望

司会

出席者



**三谷絹子 先生**  
獨協医科大学  
内科学(血液・腫瘍)



**泉二登志子 先生**  
東京女子医科大学  
血液内科



**白杉由香理 先生**  
東海大学医学部内科系  
血液腫瘍内科



**山崎悦子 先生**  
横浜市立大学  
免疫・血液・呼吸器内科学



**田中江里 先生**  
湘南鎌倉総合病院  
血液内科

## 第1世代, 第2世代 TKI の特徴

**三谷** 慢性骨髄性白血病(CML)の治療は2001年に第1世代チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)イマチニブが登場し, 2010年にはニロチニブ, 2011年にはダサチニブという第2世代TKIが初発CMLの治療薬として承認され, 私たちは3つの選択肢を得ることになりました。第2世代TKIはイマチニブよりも分子生物学的あるいは細胞遺伝学的効果がより早期に表れるという点で優れていますが, 長期成績に関しては現状では未知数です。そこで, まず臨床現場における3種類のTKIの特徴を簡単にご紹介ください。



三谷絹子 先生

**田中** イマチニブは食後1日1回内服で, 10年以上の使用経験があります。副作用は第2世代よりもやや多いようですが, 使用経験が長く, 使いやすい側面もあります。ダサチニブは食事の制限はありません。慢性期CMLでは1日1回の内服です。発現頻度が高いといわれている胸水貯留は, 薬剤中断とステロイドで対処可能です。ニロチニブは, 食事の1時間以上前または食後2時間以降に1日2回の内服です。



田中江里 先生

ASH 2012での“Educational Book”で発表されましたイマチニブと比較した第2世代TKIの副作用をみると,

ニロチニブでは皮疹, 脂質異常, 高血糖が, ダサチニブでは血小板減少症がイマチニブより多いようですが, それ以外の副作用は少ないといえます(表1)。また, イマチニブとダサチニブ, イマチニブとニロチニブを比較した大規模臨床試験 DASISION, ENESTnd では, 12カ月時の細胞遺伝学的完全寛解(CCyR), 分子遺伝学的major寛解(MMR)の達成率は第2世代TKIのほうが高いものの, 無増悪生存期間(PFS), 全生存期間(OS)は現時点ではイマチニブと同様な傾向が窺われます[Saglio G, et al. *N Engl J Med* 2010, 362: 2251, Kantarjian H, et al. *N Engl J Med* 2010 362: 2260, Larson RA, et al. *Leukemia* 2012, 26: 2197, Hochhaus A, et al. *J Clin Oncol* (ASCO Annual Meeting) 2012, 30: Abstract 6504]。

表1 イマチニブと比較した第2世代TKIの有害事象

有害事象	ニロチニブ	ダサチニブ
水分貯留	↓	↓
皮疹	↑	↓
吐気	↓	↓
嘔吐	↓	↓
下痢	↓	→
全身倦怠感	→	→
筋骨格痛, 筋痙攣	↓	↓
頭痛	→	→
脂質異常	↑	→
高血糖	↑	→
貧血	→	→
好中球減少症	↓	→
血小板減少症	→	↑

頻度大: ↑, 頻度小: ↓

ASH 2012 Educational Book より

## 各施設での TKI 使用状況

**三谷** それでは、3種類の TKI の使用状況について、まず獨協医科大学の施設の現状から報告します。当科では2010年までに CML と診断された全例でイマチニブを使用していましたが、臨床研究参加のため2011年からは第2世代 TKI を使用しています。2012年秋の時点での当科外来で TKI 治療中の CML 患者は46例、年齢分布は20～80代と幅広く、半数が50代、60代です。TKI の使用内訳はイマチニブ19例、ダサチニブ10例、ニロチニブ17例です。

当科では、エビデンスづくりに貢献するために臨床試験に参画するという選択をしているため、第2世代 TKI を1st line に使うことが多いのですが、現時点で CMR を達成しているのはイマチニブで2/3、ダサチニブ、ニロチニブでほぼ半数です。

**泉二** 東京女子医科大学での TKI 治療例は50例、年齢中央値は65歳(28～88歳)で、TKI の内訳はイマチニブ40例[うち15例はインターフェロン(IFN)治療歴あり]、ダサチニブは10例です。全体の治療成績は12カ月の CCyR が68%、18カ月の MMR が49%と、これまで報告されてきた臨床試験や欧州の施設の成績とほぼ同等で、IFN 前治療の有無によるイマチニブの投与量や効果にも大きな差はありません。

ダサチニブへの切り替え理由は、MMR 未到達、イマチニブ不耐容、臨床試験への登録などです。臨床試験に登録した症例は RQ-PCR で測定した数値があまりよくない例で、ダサチニブに切り替えることで現在は、大半の症例が RQ-PCR 陰性となっています。

**田中** 湘南鎌倉総合病院の血液内科でフォロー中の CML 患者は28例、全例が慢性期です。年齢は30～40代と60～70代の2つにピークがあり、平均59歳です。初回投与 TKI はイマチニブが最も多く、次がダサチニブとニロチニブです。2010年からは第2世代の比率が高くなっていますが、現時点では患者さんに3剤の副作用について説明し選択してもらっています。また、この2年間くらいは治療効果よりも副作用(浮腫、皮疹など)を理由に第2世代 TKI に変更するケースも多くなりました。現時点で CCyR 以上は22例(76.8%)です。

**山崎** 横浜市立大学附属病院の2002～2011年の初発 CML 患者で、初回からイマチニブを使用したのは30例、年齢中央値は51.5歳(15～79歳)です。全例が CCyR に到達し、そのうち12カ月以内の CCyR 到達例は21例(70%)です。MMR 到達は24例(80%)で、MMR 未到達

の6例中5例が第2世代 TKI に移行し、1例はイマチニブ継続中です。

2012年以降の初診 CML 患者5例は全例第2世代 TKI (ダサチニブ4例、ニロチニブ1例)を使用し、1例が6カ月で MMR に到達、3例は治療期間が短く未評価です。12カ月時点で CCyR に達しなかった1例が2013年1月に急性転化期(BC)となり、T315I 変異が認められました。

**白杉** 東海大学医学部附属病院では、今回ご発表いただきました施設のなかではイマチニブの使用例が多いかと思えます。その理由としましては、長期使用のエビデンスがあるイマチニブを、問題なく服用していればあえて変更する必要はないという治療方針と経済的なことです。ただし、2012年以降の新規症例には、3剤の TKI から選択してもらっています。働いている患者さんは、1日1回のダサチニブを選択される場合が多いようです。

イマチニブから第2世代 TKI には、間質性肺炎、筋痙攣、CMR 未到達、MMR 消失、皮膚の脆弱性などが理由で切り替えています。

**三谷** 2011年以降は初発例で徐々に第2世代 TKI の使用が増えてきているようですが、やはり患者さん個々にケース・バイ・ケースで対応することになるかと思えます。

## CML の治療ガイドライン

**三谷** 次に CML 治療において私たちが参照すべき2つのガイドライン、ELN (European LeukemiaNet)とNCCN (National Comprehensive Cancer Network) についてご紹介ください。

### ELN ガイドライン

**山崎** 実臨床で頻用されている ELN ガイドラインではイマチニブ開始後の評価時期を3, 6, 12, 18カ月とし、各時点での optimal response, suboptimal response, failure を規定しています(表2)。そのなかで、目安となるのが12カ月時点での CCyR ではないでしょうか。この時点で CCyR に到達した患者は未到達患者よりも PFS, OS ともに優れていることを、また3カ月、6カ月時点での optimal response が得られた場合の優位性をガイドラインでは報告しています(表3)。

分子遺伝学的効果に関しては、6年間の IRIS 試験において12カ月ではなく18カ月時の MMR から無イベント生存期間(EFS)を予測できたことから、18カ月の MMR



山崎悦子 先生



が optimal とされています [Hughes TP, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting) 2008, 112: Abstract 334]。さらに、一度でも CMR に到達した症例はその後再発する確率が低いという報告が複数あり、CMR を目指して治療していくのが現状かと考えます [Kantarjian H, et al. *Cancer* 2008, 112: 837, Press RD, et al. *Blood* 2006, 107: 4250, Müller M, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting) 2008, 112: Abstract 333]。

表2 ELN ガイドライン 2010: イマチニブ 400 mg/日 で治療された未治療早期 CML-CP における optimal response, suboptimal response, failure の定義

時期	Optimal response	Suboptimal response	Failure
診断時	N/A	N/A	N/A
3 ヶ月	CHR, 少なくとも Minor CyR	No CyR	CHR 未満
6 ヶ月	少なくとも PCyR	PCyR 未満	No CyR
12 ヶ月	CCyR	PCyR	PCyR 未満
18 ヶ月	MMR	MMR 未満	CCyR 未満

N/A: not applicable

Recommendation from the European LeukemiaNet for the Management of CML より改変

表3 2009 ELN Recommendations: 1st line イマチニブ治療において細胞遺伝学的効果に関連する予後因子

- 12 ヶ月時点で CCyR に到達した患者は、PCyR の患者より PFS, OS が優れる<sup>1-3</sup>
- 6 ヶ月時点で CCyR あるいは PCyR に到達した患者は、5 年 PFS, EFS, OS が有意に良好である<sup>4,5</sup>
  - 6 ヶ月時点で CyR に到達していない患者は、CCyR (25%) あるいは MMR (12%) に到達する確率が低い<sup>2,6</sup>
- 3 ヶ月後に CHR を得られなかった患者は、
  - CCyR に到達する可能性が低い ( $p = 0.0003$ )<sup>7</sup>
  - CHR に到達した患者に比べ、5 年 OS (60%), 5 年 PFS (56%) が有意に短い (それぞれ  $p = 0.003, 0.002$ )<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Druker BJ, et al. *N Engl J Med* 2006, 355: 2408, <sup>2</sup>de Lavallade H, et al. *J Clin Oncol* 2008, 26: 3358, <sup>3</sup>Hughes T, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting) 2008, 112: Abstract 334, <sup>4</sup>Hochhaus A, et al. *Leukemia* 2009, 23: 1054, <sup>5</sup>Kantarjian H, et al. *Cancer* 2008, 112: 837, <sup>6</sup>Alvarado Y, et al. *Cancer* 2009, 115: 3709, <sup>7</sup>Marin D, et al. *Blood* 2008, 112: 4437.

しかし、ELN はイマチニブを 1st line として治療した場合のガイドラインで、日本ではすでに第 2 世代 TKI が 1st line として使用できますので、ELN ガイドラインが今後も参照されるかどうかは微妙なところでは。また最近、第 2 世代 TKI では 3 ヶ月時点の分子遺伝学的効果が予後を予測するとの報告が多々なされており [Branford S, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting) 2009, 114: Abstract 3292, Hochhaus A, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting) 2011, 118: Abstract 2767, Kim DDH, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting) 2012, 120: Abstract 2777 など], 新たなガイドラインの作成が期待されます。

三谷 イマチニブしか選択肢がなかった時代は主に ELN のガイドラインを参照していましたが、第 2 世代 TKI での 1st line 治療が多くなると、少し位置付けが変わってくるかと思えます。

### NCCN ガイドライン Version 3

白杉 2013 年の NCCN ガイドライン Version 3 では、CML の primary treatment としてイマチニブ、ニロチニブ、ダ

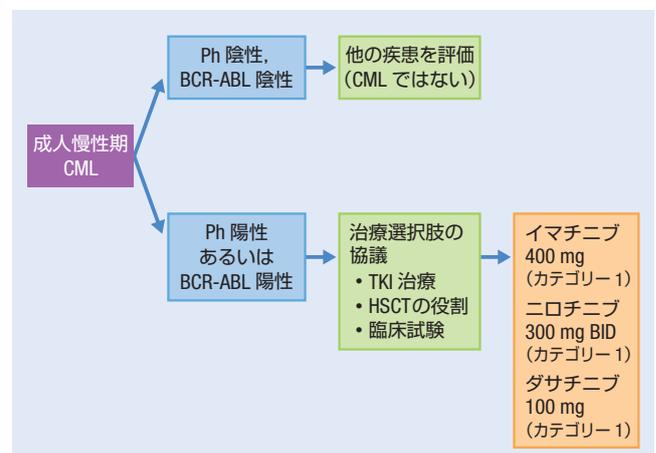


図1 NCCN ガイドライン Version 3. 2013: CML primary treatment (改変)



サチニブはすべてカテゴリー1で、どれを使用してもよいとしています(図1)。ただし、SokalやHasfordでの intermediate, high の症例に対しては、ダサチニブかニロチニブのほうが progression のリスクが低く、これら第2世代 TKI のほうが benefit があるかもしれないと記載されております。また、第2世代 TKI の選択にあたっては、副作用プロファイルの違いが参考になるかもしれません。たとえば、ニロチニブは呼吸器疾患の既往例や胸水貯留のリスクがある症例に、ダサチニブは不整脈、心疾患、膵炎、脂質異常症の既往例に適していると思います。

また、最近では初発例に対する第2世代 TKI の高い有効性を示すデータが出ていることから、NCCN では新規発症 CML の初回治療としてのイマチニブの high dose therapy は推奨されないとしています。フォローアップでは、3 カ月時点で BCR-ABL / ABL > 10% あるいは細胞遺伝学的部分寛解 (PCyR) 未達成の場合は異なる第2



白杉由香理 先生

世代 TKI への切り替えを推奨しています(表4)。

### 治療開始3 ヶ月での評価は妥当か

三谷 NCCN では3 カ月時点での分子生物学的効果 BCR-ABL / ABL  $\leq$  10% が OS を予測するのに重要であるとしています。そこで3 カ月で効果を評価することの妥当性についてレビューしてみます。

Hammersmith Hospital の Marin らは、8年 OS が 84.3% のイマチニブで治療した慢性期 CML コホートを対象として、3, 6, 12 カ月時点で OS の予測が可能な BCR-ABL のカットオフ値を解析しています。その結果、3 カ月時点での BCR-ABL のカットオフ値は 9.84% で、それより低い場合の 8年 OS は 93.3%、高い場合は 56.9% と、優位な差ができることを報告しており、6 カ月時点では 1.67%、12 カ月時点では 0.53% が OS を分けるカットオフ値としています(表5)。また、8年累積 CMR 率を予測する3 カ月時点での BCR-ABL のカットオフ値は 0.61% と報告しています (Marin D, et al. *J Clin Oncol* 2012, 30: 232)。

表4 NCCN ガイドライン Version 3 : Recommendations for follow-up therapy

期間	効果	推奨する治療
3 カ月	BCR-ABL/ABL $\leq$ 10% (IS) あるいは PCyR	• 同量のイマチニブ, ダサチニブ, ニロチニブを継続
	BCR-ABL/ABL > 10% (IS) あるいは PCyR 未達	• 第2世代 TKI (あるいは他の第2世代 TKI) に切り替える • TKI の治療効果によっては同種 HSCT を検討。臨床試験
12 カ月	CCyR	• 同量のイマチニブ, ダサチニブ, ニロチニブを継続
	PCyR	• 第2世代 TKI (あるいは他の第2世代 TKI) に切り替える (推奨) • 同量のダサチニブ, ニロチニブ, ポスチニブを継続 • 忍容できれば最大 800 mg までイマチニブを増量 (ダサチニブ, ニロチニブ, ポスチニブ, omacetaxine が選択肢とならない場合)
	Minor CyR あるいは No CyR	• 第2世代 TKI (あるいは他の第2世代 TKI) に切り替える (推奨) • TKI の治療効果によっては同種 HSCT を検討。臨床試験
18 カ月	細胞遺伝学的効果の消失	• 第2世代 TKI (あるいは他の第2世代 TKI) に切り替える (推奨) • 忍容できれば最大 800 mg までイマチニブを増量 (ダサチニブ, ニロチニブ, ポスチニブ, omacetaxine が選択肢とならない場合) • TKI の治療効果によっては同種 HSCT を検討。臨床試験
	CCyR	• 同量のイマチニブ, ダサチニブ, ニロチニブを継続
	PCyR あるいは細胞遺伝学的効果の消失	• 第2世代 TKI (あるいは他の第2世代 TKI) に切り替える • TKI の治療効果によっては同種 HSCT を検討。臨床試験

表5 イマチニブ治療例のBCR-ABL 転写量による8年 OS リスクの層別化

治療開始後の月数	カットオフ値 (%)
3	9.84
6	1.67
12	0.53

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

CML study IV では、イマチニブ開始後3, 6 カ月の分子生物学的効果と細胞遺伝学的効果によって5年 OS が予測できるかどうかを検討し、分子生物学的効果に関しては3 カ月時点での BCR-ABL 発現レベルのカットオフ値を10%にすると5年 OS に差がつき、6 カ月時点では1%のほうに差がつくと報告しています(表6)。細胞遺伝学的効果に関しては、3 カ月時点では major, minor いずれの CyR, 6 カ月時点では CCyR が明確に5年 OS を層別化できるとしています(Hanfstein B, et al. Leukemia 2012, 26: 2096)。

イマチニブとダサチニブの有効性を比較したDASISION 試験3年目の報告からは、3 カ月時点での BCR-ABL 10% 以下の分子生物学的効果ならびに細胞遺伝学的効果がダサチニブ群でより高率に得られています(図2)。また、3 カ月時点の BCR-ABL を10%で分けると、ダサチニブ群でもイマチニブ群でも10%以下の群で3年 PFS, OS がともに良好で差が認められました[Saglio G, et al. Blood (ASH Annual Meeting) 2012, 120: Abstract 1675]。3年 MR<sup>4.5</sup> 達成率についても3 カ月時点で BCR-ABL がどの程度減少するかによって異なることが示されています(図3)。

ダサチニブに関しては、DASISION 試験などで治療開始3 カ月時点の BCR-ABL が10%未満になるか否かで PFS と OS, CCyR と MMR の到達率に差がつくことが示され、第2世代 TKI による1st line 治療では3 カ月時点

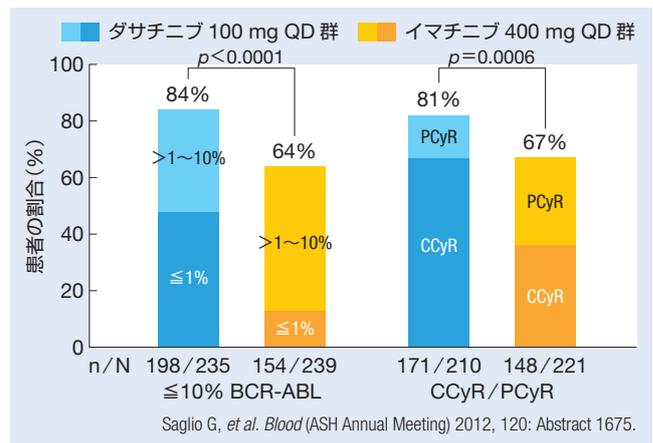


図2 DASISION 試験：3 カ月時点での有効性

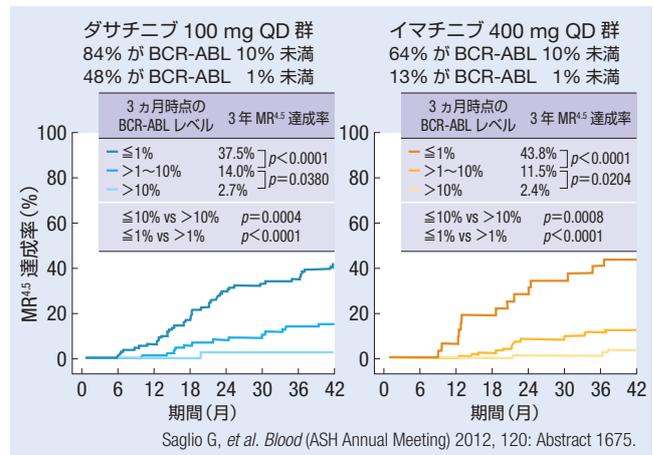


図3 DASISION 試験：3 カ月時点での BCR-ABL による3年 MR<sup>4.5</sup> 達成率

での分子生物学的効果が重要なマイルストーンになることがわかってきました。

しかし、イマチニブ治療開始後3 カ月での BCR-ABL の低下が10%に満たない場合に、第2世代 TKI にスイッチすべきかどうかは、現時点ではまだエビデンスがありません。NCCN のガイドラインでは、3 カ月時の評価で効果がみられなければ第2世代 TKI への変更を推奨し

表6 分子生物学的反応によるリスク層別化(5年 OS) : CML study IV

BCR-ABL (IS)	3 カ月時点 (692例)			6 カ月時点 (789例)		
	例 (%) / 5年 OS	p 値 (log-rank)	ハザード比 (95%CI)	例 (%) / 5年 OS	p 値 (log-rank)	ハザード比 (95%CI)
≤ 1%	218 (31%) / 97.2%	n.s.	1	498 (63%) / 96.9%	0.002	1
> 1% ~ 10%	283 (41%) / 93.9%			196 (25%) / 89.6%		
> 10%	191 (28%) / 87.0%			95 (12%) / 87.9%		
≤ 1%	218 (31%) / 97.2%	0.049	2.3 (1.0 ~ 5.6)	498 (63%) / 96.9%	< 0.001	3.5 (1.8 ~ 6.9)
> 1%	474 (69%) / 91.0%			291 (37%) / 89.0%		
≤ 10%	501 (72%) / 95.2%	< 0.001	2.7 (1.5 ~ 5.1)	694 (88%) / 94.6%	0.007	2.5 (1.3 ~ 5.1)
> 10%	191 (28%) / 87.0%			95 (12%) / 87.9%		

Hanfstein B, et al. Leukemia 2012, 26: 2096.

ていますが、第2世代 TKI への変更に関しては今後の症例蓄積が必要かと思われます。

### CML 治療経過モニタリング上の注意点

**三谷** CML 治療においては、1回効果が得られても、CCyR あるいは MMR を失ってしまった場合には治療薬を変えることが大原則です。MMR のなかで BCR-ABL の発現レベルが変動しているときにはケース・バイ・ケースで判断すると思いますが、BCR-ABL が増加してきたらモニターの回数を増やし、増加し続けるのか、変動の範囲内なのかを判断していくことが大切です。BCR-ABL の上昇速度によって、原因が推測できることがあります。

増加が急峻な場合、コンプライアンスが悪くて自己中断しているケースや、すでに移行期 (AP)、急性転化期 (BC) に移行してしまっているケースがあります。また、現在は分子生物学的効果を判定できるようになったため染色体所見を軽視しがちですが、AP/BC への移行を示唆する付加的異常が出ていることもあるため、MMR が損なわれたらもう一度染色体に戻ることも大事です。一方、増加が緩徐な場合には、薬物動態の変化による血中濃度の低下、変異出現による生物学的耐性などが考えられますので、血中濃度の測定、変異解析を行うことが必要かと思えます。

### TKI は中止可能か

**三谷** TKI による治療後、operational cure が得られた多くの症例は CML 幹細胞を抱え込みながら免疫学的監視機構でその再活性化を抑えている状況だと思います。CML は治癒可能な疾患なのか、あるいは治癒を目指して治療すべきかについてはまだ結論は出ていませんが、治療中止が可能かどうかという課題は忍容性や経済的な理由から重要です。

**泉二** 2年以上 CMR を維持した患者はイマチニブを中止してもよいかどうかを検討した STIM 試験では、中止 18 ヶ月後の分子遺伝学的再発のない生存率は半分以下の 43% でした。何が予後規定因子なのかを調べると、Sokal スコアが低い症例とイマチニブの治療期間が長い症例では分子遺伝学的再発のない生存率が高く維持されていました (表7)。また、STIM 試験の結論では、治療を中止できれ



泉二登志子 先生

ば大きな経済的効果が得られることを付記しています。

東京女子医科大学でも治療中止を希望する方がいますので、CMR 確認後2年間はイマチニブまたはダサチニブ治療を行い、その後中止する Drug Off 試験を行っています。エンドポイントは1年後の CMR 維持率です。RQ-PCR 検出限界以下の患者さんについては、本試験への登録を勧め、単施設での TKI STOP のエビデンスを構築したいと考えています。

**三谷** 第2世代 TKI を中止した場合にどうなるかに関しては私たちが一番興味のあるところですから、結果を楽しみにしています。

今まで CML 治療の現状をみてきましたが、CML の臨床試験には大きな2つの流れがあります。1つには TKI でどこまでいけるのか、治療を中止したらどうなるのか、という最大公約数的な臨床データを出す流れで、もう1つは CML 幹細胞を標的とした新しい治療の試みです。日本の臨床現場では TKI しか使えませんが、今後は TKI が無効だった場合、なぜ無効なのかを細胞レベルで検討し、エビデンスを蓄積していくことが、1人でも多くの患者さんを救うことになるのではないかと考えます。

血液内科の診療は肉体的にハードですが、エビデンスに基づいて治療方針を決定し、患者さんに説明することが求められ、ある意味で女性に向く領域ではないかと思えます。今日は頼もしい女医さんがいらっしやることをうれしく思いました。また、有意義な会になりましたことを心から感謝いたします。最後に、私たちの大先輩である泉二登志子先生より、特別プログラム「血液内科医としての歩み」をご講演いただきます。

表7 STIM 試験：8 ヶ月時点でのロジスティック回帰分析 (再発例を含む 58 例)

		単変量解析 p 値	多変量解析 (最終モデル)
中止時の年齢 (中央値)	再発なし	60 歳	0.315
	再発	61 歳	
性別 (再発の割合)	男性	48%	0.050
	女性	67%	
Sokal スコア (再発の割合)	Low	45%	0.026
	Intermediate	65%	
	High	83%	
インターフェロン	使用	49%	0.060
	未使用	67%	
CMR までの期間 (中央値)	再発なし	19 ヶ月	0.378
	再発	17 ヶ月	
CMR 継続期間 (中央値)	再発なし	38 ヶ月	0.363
	再発	35 ヶ月	
イマチニブ治療期間 (中央値)	再発なし	66 ヶ月	0.080
	再発	55 ヶ月	

Mahon F-X, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting) 2011, 118: Abstract 603.



特別プログラム

血液内科医としての歩み

泉二登志子

東京女子医科大学血液内科 主任教授

ゼロからの診療体制づくりと研究のきっかけ

私は昭和47年に東京女子医科大学を卒業し、母校の内科に入局しました。血液内科を専攻しましたが、当時の内科は総合内科で、そこから臓器別分野に分かれてきた時期でした。昭和48年に北海道大学から宮崎保先生が助教授として赴任され、ゼロからの血液内科の診療体制づくりが始まり、5～6年間は臨床だけの毎日でした。その後、宮崎先生は北海道大学教授になられ、昭和55年に自治医科大学から溝口秀昭先生が助教授として赴任されるまでの半年間は臨床教室には助教しかいませんでした。当時は私が筆頭で、20床くらいのベッド数を何のトラブルもなく普通に診療できたことを体験しました。助教時代には、宮崎先生に臨床医の姿を、溝口先生からは研究の大切さを教えていただきました。

研究のきっかけは「急性白血病患者の治療成績をよくしたい」という思いです。当時の急性白血病の生存率は非常に悪く、5年生存例は全国で100例、東京女子医科大学では1例だけという状況でした。その頃は、当時開発されたコロニー法を用いて白血病細胞の血球の増殖や分化に関する研究を行っておりました。

昭和57年から2年間、トロント大学オンタリオがん研究所の McCulloch 先生の教室に留学しました。McCulloch 先生は、白血病細胞が増殖を繰り返すには、増殖能とともに自己再生能を有することを提唱した方で、ここから白血病幹細胞、leukemic stem cell という概念が確立されました。ここでは、白血病コロニー法を用いて白血病細胞の自己再生能力が5-azacytidineによって高まることを発表し、脱メチル化が自己再生能を亢進させることを報告しました<sup>1)</sup>。

プロフィール	昭和47年 3月 東京女子医科大学卒業
	昭和51年 3月 東京女子医科大学大学院修了 医学博士号取得
	昭和51年 4月 東京女子医科大学総合内科助手
	昭和57年 10月 カナダトロント大学オンタリオがん研究所研究員
	昭和59年 9月 東京女子医科大学総合内科助手
	昭和60年 10月 東京女子医科大学内科1講師
	平成2年 10月 東京女子医科大学血液内科講師
	平成9年 5月 東京女子医科大学血液内科助教授
	平成16年 4月 東京女子医科大学血液内科主任教授

所属学会	日本血液学会代議員、日本臨床血液学会評議員、日本内科学会、日本癌学会、日本リンパ網内系学会、日本造血細胞移植学会、American Society of Hematology、International Society of Experimental Hematology
------	--

帰国後の研究成果

帰国後、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、インターロイキン(IL)-3が正常骨髄細胞だけではなく白血病細胞の増殖・分化にも関与し、白血病細胞はG-CSF受容体を有し、コロニー形成をきたすこと、比較的分化傾向にある白血病細胞にはG-CSF受容体も多いことを発表しました<sup>2,4)</sup>。この研究から「G-CSFは白血病細胞を増殖させる可能性があるの、白血病細胞が多いときには臨床でG-CSFを使用しないほうがよい」ことがわかり、臨床家として患者さんに有益な情報をお渡ししてきたと思います。

IL-5、エリスロポエチンや臨床には使われていないトロンボポエチンも白血病細胞を刺激することを見出しました<sup>5-7)</sup>。白血病細胞の増殖と分化には、正常の造血細胞が働いています(表1)。

実臨床では、骨髄異形成症候群(MDS)にメチルプレドニゾロンが有効な症例を経験し、これがきっかけとなってMDS患者の一部には免疫抑制剤で効果が得られるタイプがあり、特に骨髄中のCD68が増加している症例では有効なことがわかりました<sup>8,9)</sup>。

白血病細胞に対する抗がん薬の効果は何によって決まるのか

急性白血病の治療への反応を左右する因子は何か、また再発時には抗がん薬の有効性が低くなるのはなぜかという疑問がおこってきます。抗がん薬に対する耐性機序にはさまざまありますが、代表的なものが細胞内から薬剤を外にくみ出すポンプとしての作用を有するP糖蛋白です。当院の症例について白血病患者のP糖蛋白陽性率を調べてみると、陽性率が高い患者ほど寛解率が低いことがわかりました(図1)<sup>10)</sup>。

また、*in vitro*で白血病細胞にダウノルビシン(DNR)を添加すると、P糖蛋白が強く発現している細胞ではDNRの細胞内濃度が低く、ここに耐性克服薬を作用させると細胞内のDNR濃度が回復します。同様に白血病性コロニー

表1 白血病細胞の増殖と分化に正常造血因子が作用する

●増殖(分化)を刺激	●増殖を抑制
<ul style="list-style-type: none"> <li>• G-CSF</li> <li>• GM-CSF</li> <li>• エリスロポエチン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-5</li> <li>• IL-3</li> <li>• IL-6</li> <li>• インターフェロン</li> <li>• トロンボポエチン</li> </ul>

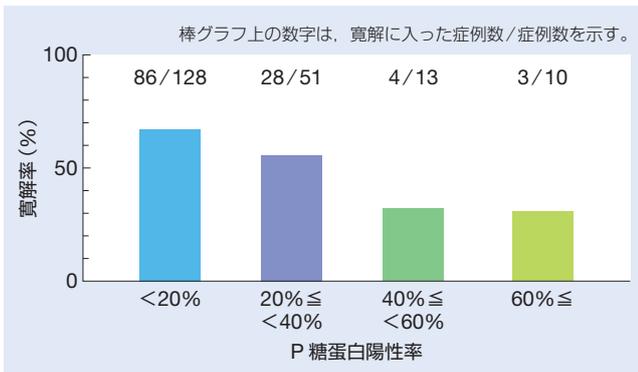


図1 P 糖蛋白発現と寛解率<sup>10)</sup>

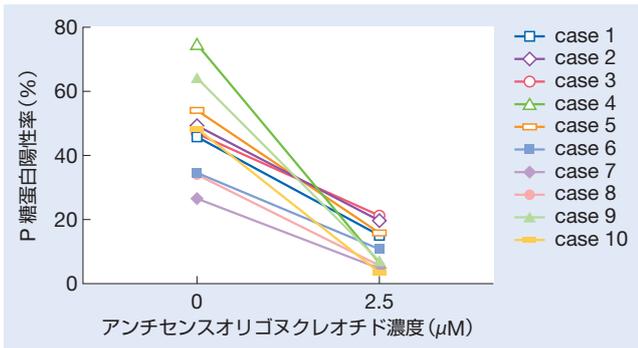


図2 P 糖蛋白を発現する MDR1 遺伝子アンチセンスによる白血病細胞の薬剤耐性克服<sup>12)</sup>

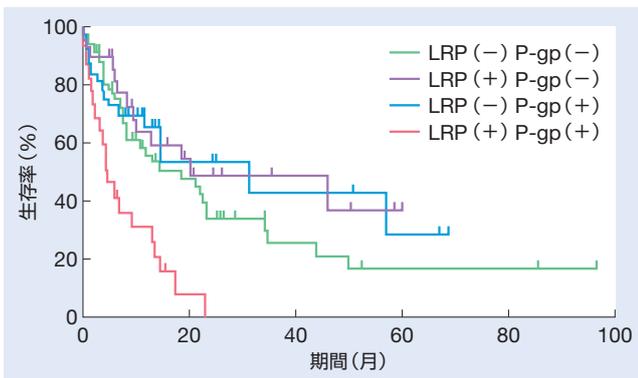


図3 LRP, P 糖蛋白の発現と生存率<sup>13)</sup>

法でもP糖蛋白が増えるとDNRの薬剤感受性が低くなり、耐性克服薬を添加すると薬剤感受性が回復しました<sup>11)</sup>。さらに、P糖蛋白を発現するMDR1遺伝子をアンチセンスオリゴヌクレオチドで処理すると、P糖蛋白陽性率は著明に減少しました(図2)<sup>12)</sup>。耐性克服薬にはPSC-833やシクロスポリンなどがありますが、それらを用いた臨床試験は骨髄抑制などの副作用が強く発現して中止となりました。代わるものとして抗がん薬の血中濃度に影響を及ぼさない耐性克服薬が現在開発されてきています。

薬剤耐性にはP糖蛋白のほかにもいろいろなものが関与します。たとえば、原形質と核との間の物質移送を行うLRP (lung resistance-related protein) が細胞内に過剰発現していると、抗がん薬が核の中に入り込めず、白血病の治療効果に影響を及ぼします。特にLRPとP糖蛋白がともに

細胞に存在する症例では寛解率が低く、生存期間も短縮していることを報告しました(図3)<sup>13,14)</sup>。

多くの症例で再発が生じますが、再発時の薬剤耐性がP糖蛋白の増加によるものではないかと考えられました。しかし、再発例の寛解率はP糖蛋白陽性で25.0%、陰性で23.1%とほぼ同等で、再発時にはP糖蛋白の存在と治療効果に有意な関連は認められませんでした<sup>15)</sup>。そこで、再発時には遺伝子に変化が生じているのではないかと考えました。たとえば、トポイソメラーゼIIαは切断したDNAの再結合を行う酵素ですが、再発時にこの酵素が増加している症例は再寛解導入療法が無効の場合が多く<sup>16)</sup>、また、PRAME (preferentially expressed antigen of melanoma)が増加している症例は、DNA合成期、S期にある細胞比率が高い<sup>17)</sup>ことがわかりました。つまり、再発時には白血病細胞の増殖能が増加し、白血病細胞がより未分化な状態に変化するのではないかと考えられます。再発時の分子学的な変化がどのようなものかは明らかではありませんが、今後、再発時の遺伝子変化を見出せれば分子標的治療に結びつき、より治療成績が向上するのではないかと考えられます。

### 結び

最後に、女性の血液内科医に向けて私からのメッセージをまとめました。医師としてまた血液内科医として将来自分がなりたい像を明確にする。困ったときに相談する先輩の先生がいるとよいと思います。研究に関しては、臨床研究と基礎研究を同時に走らせるようにすることが大切です。職場では自分を主張しすぎることなく、公的な仕事にも積極的に参加することが上司をはじめ同僚とのよい人間関係を保つのに役立ちます。家庭とくに育児をしながら仕事を継続するには優先順位が必要で、自分の強い意志とともに家族にも協力体制を求める必要があるでしょう。今後も研究・治療により一層頑張られるよう望んでおります。

### 文献

- Motoji T, Hoang T, Tritchler D, McCulloch EA. *Blood* 1985, 65: 894.
- Motoji T, Watanabe M, Mizoguchi H, et al. *Br J Haematol* 1991, 77: 54.
- Motoji T, Takanashi M, Mizoguchi H, et al. *Exp Hematol* 1989, 17: 56.
- Motoji T, Takanashi M, Mizoguchi H, et al. *Leukemia and Lymphoma* 1990, 2: 407.
- Motoji T, Okada M, Mizoguchi H, et al. *Br J Haematol* 1990, 74: 169.
- Motoji T, Hoshino S, Mizoguchi H, et al. *Br J Haematol* 1990, 75: 60.
- Motoji T, Takanashi M, Mizoguchi H, et al. *Br J Haematol* 1996, 94: 513.
- Motoji T, Teramura M, Mizoguchi H, et al. *Am J Hematol* 1990, 33: 8.
- Motomura S, Motoji T, Mizoguchi H, et al. *Am J Hematol* 2001, 66 80.
- Motoji T, Motomura S, Wang YH. *Int J Hematol* 2000, 72: 418.
- Wang YH, Motoji T, Mizoguchi H, et al. *Eur J Haematol* 1997, 58: 186.
- Motomura S, Motoji T, Mizoguchi H, et al. *Blood* 1998, 91: 3163.
- Tsuji K, Motoji T, Wang YH, et al. *Br J Haematol* 2000, 110: 370.
- Tsuji K, Wang YH, Motoji T, et al. *Hematology Reports* 2012, 4: e18.
- Motoji T, Motomura S, Wang YH, et al. *Frontiers in Cancer Research* 2006, p 123.
- Wang YH, Takanashi M, Motoji T, et al. *Leuk Res* 2009, 33: 902.
- Tanaka N, Wang YH, Motoji T, et al. *Leuk Res* 2011, 35: 1219.