Hematology Today 特別企画 VIII

## 北海道CML座談会

# Cureを目指したCMLの治療戦略
## ―TKI中止後のCMR維持に向けて―

（2013年11月，札幌）


司　会
**橋野　聡**
北海道大学保健センター

出席者
**小笠原正浩**
社会医療法人北楡会 札幌北楡病院 内科

**柿木康孝**
市立旭川病院 血液内科

**黒澤光俊**
北海道がんセンター 血液内科

コメンテーター
**木村晋也**
佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科


従来，慢性骨髄性白血病（CML）が完治することはないと考えられていたが，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降，治療成績は大きく改善した。さらに，STIM 試験の結果から，分子遺伝学的完全寛解（CMR）を2年以上維持できた症例では TKI を中止できる可能性も出てきた。さらに，第2世代 TKI のダサチニブ，ニロチニブは，より早期により深い寛解が得られるため，より多くの患者を CMR に持ちこみ，将来，治療をやめることができる可能性が高くなるかもしれない。

本座談会では，北海道大学の橋野聡先生の司会のもと，コメンテーターとして佐賀大学の木村晋也先生をお招きし，北海道内の CML 治療のエキスパートの先生方にご参集いただいた。最初に木村先生による「CML Cure を目指して」と題する Short Lecture が行われ，その後，TKI の使用状況，dose control，ダサチニブの免疫調整作用など，最新のデータを提示いただきながら，示唆に富む議論が交わされた。ここでは，その要旨を紹介する。

CONTENTS


*Short Lecture*
CML Cure を目指して
―TKI の strategy ―…… 2
イマチニブ中止を考慮できる時代に……2
STIM 試験……2
イマチニブ耐性の機序……3
第2世代 ABL 阻害薬……4
T315I 変異に有効な薬剤……4
ダサチニブの STOP 試験……4
TKI 治療の方向性……4
ELN 2013の主な変更点……4
TKI の使用状況……5
TKI の dose control：
アンケート集計結果から……6
TKI の交叉不耐容……7
ダサチニブの免疫調整作用……7
免疫調整作用が臨床にもたらす有用性……7
ダサチニブと Treg の関係……7
LGL 発現と胸水コントロール……8
TKI 3剤の免疫調整作用……8
免疫調整作用と drug-free の可能性……9



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，各薬剤の添付文書をご参照ください。

北海道CML座談会

# Cure を目指した CML の治療戦略
## ―TKI 中止後の CMR 維持に向けて―

司会

**橋野　聡 先生**
北海道大学保健センター

出席者

**小笠原正浩 先生**
社会医療法人北楡会
札幌北楡病院 内科

**柿木康孝 先生**
市立旭川病院
血液内科

**黒澤光俊 先生**
北海道がんセンター
血液内科

コメンテーター

**木村晋也 先生**
佐賀大学医学部
血液・呼吸器・腫瘍内科

### *Short Lecture*
### CML Cure を目指して ―TKIのstrategy―

橋野　聡 先生

**橋野**　本日は，北海道内の慢性骨髄性白血病（CML）治療のエキスパートの先生方にご参集いただき，さらに佐賀大学の木村晋也先生をお招きし，チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）を中心とした CML 治療の現状，使用状況，CML 治療の今後の方向性などについてディスカッションしていきたいと思います。まずは木村先生にレクチャーをお願いいたします。

木村晋也 先生

**木村**　1980年代の CML 治療は化学療法が中心で，強力な化学療法を行っても骨髄移植をしない限り生存期間が数年以内であり，インターフェロン（IFN）によって生命予後が若干延長したものの，完治することは非常に稀でした。2001年に第1世代の TKI イマチニブが登場し，20年生存率は約80％といわれるようになりましたが，一生涯服用し続けなければならないため患者の経済的負担は高く，アドヒアランスも低下していました。しかし，STIM 試験の結果が報告されてからは，イマチニブで分子遺伝学的完全寛解（CMR）を維持できれば服薬を中止できる可能性が出てきて，大きな転換点を迎えています。

### イマチニブ中止を考慮できる時代に

**木村**　2001年に開始された IRIS 試験では，イマチニブ投与1年目に1.5％の患者が移行期（AP）/急性転化期（BC）に移行し，2年目は2.8％に増加したため，イマチニブで一旦寛解しても数年で悪化するのではないかと考えられていました。

ちょうどその頃，米国の Michor らのグループは，CML 細胞がイマチニブ投与後2～3年目に減少しても CML 幹細胞が生存している（ニッチに潜伏し続ける）ため，CML 細胞は徐々に増えて治ることはないと予測しました（*Nature* 2005, 435: 1267）。一方，ドイツの Roeder らのグループは，ある一定の確率で CML 幹細胞が骨髄腔内に出てくるので，そのときにイマチニブに攻撃されれば徐々に減少していくため，12～13年で CML 細胞はゼロになるだろうと予測しました（*Nat Med* 2006, 12: 1181）。ただし，両者とも数学的モデルですから，どちらが正しいのかは実臨床でしかわかりません。

2008年に IRIS 試験の長期経過が報告され［O'Brien SG, *et al. Blood* (ASH Annual Meeting) 2008, 116: Abstract 186］，AP/BC への移行は3年目から年々減少し，6年目0％，7年目0.4％と，Roeder らの仮説がどうやら正しく，イマチニブだけで治る人もいるのではないかと期待されました。

### STIM 試験

**木村**　STIM 試験はイマチニブで CMR を2年以上維持した CML 患者のイマチニブ中止後の分子遺伝学的再発について検討した臨床試験で，STIM 試験後，cure の絶

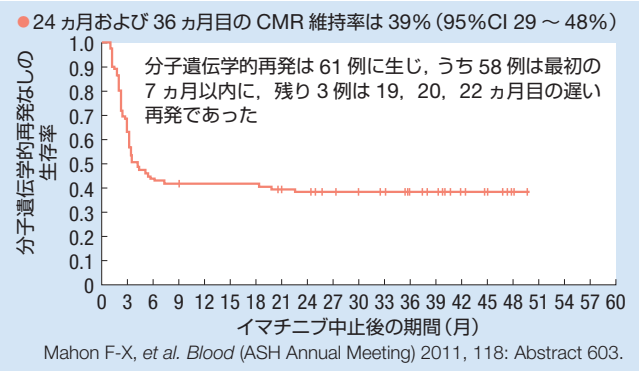



**図1　イマチニブの STOP 試験：STIM**

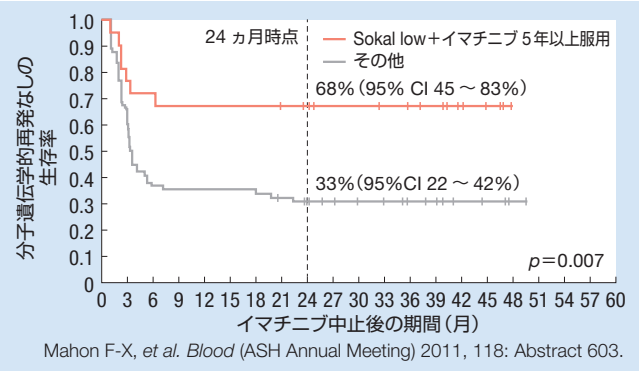



**図2　STIM 試験サブ解析の結果：Sokal low で5年以上服用**

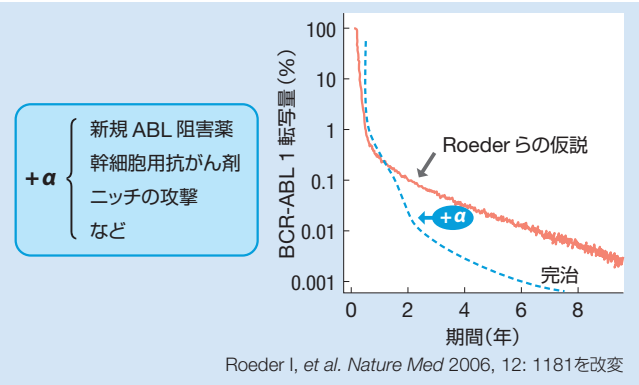



**図3　CML Cure の可能性：Roeder らの数学モデルの CML 細胞減少率曲線をより急峻に**

対条件は CMR と考えられるようになりました。

STIM 試験ではイマチニブ中止後24 ヵ月で39%，36ヵ月でも 39%の患者が CMRを維持しています（**図1**）。分子遺伝学的再発症例61 例の再発時期は，58 例が中断後7 ヵ月以内，残りの3例が19, 20, 22 ヵ月目でした。分子遺伝学的再発が認められた61 例のうち56例はイマチニブ再投与により CMR を達成しました（中央値4 ヵ月）。CMRに到達しなかった5例のうち4例の BCR-ABL 転写レベル中央値は0.15%（0.05 ～ 0.3）で，残る1例はダサチニブに変更しました［Mahon F-X, *et al. Blood* (ASH Annual Meeting) 2011, 118: Abstract 603］。また，STIM 試験のサブ解析では，Sokal スコア低値（Sokal low）で5年以上イマチニブを服用し，2年以上 CMR を維持していた患者の68%がイマチニブを長期中断できていることが示されました（**図2**）。

ある一定数の患者はイマチニブの中断が不可能でしたが，**図3**に示すように Roeder らの数学モデルの CML 細胞減少率曲線を少し急峻にすることで CML 細胞をゼロにできることが示唆されています。そこで，減少率曲線を急峻にするためのプラスαが必要となります。それが，より強力な新規 ABL 阻害薬，幹細胞用抗がん剤であり，幹細胞を守っているニッチへの攻撃などです。これらによって，イマチニブの中断が不可能であった患者でさえ cure の可能性があります。Cure を実現するためには，「より安全で，より早く，より深い」寛解にもっていくことが我々に課せられた使命だと考えます。

## イマチニブ耐性の機序

**木村**　イマチニブ耐性にはいくつもの機序がありますが，その5 ～ 7割は ABL 点突然変異によると考えられています。Gorre らは ABL 蛋白の ATP 結合部位にあるたった1つの塩基の変異（T315I）によってイマチニブが結合できないことを発見しました（*Science* 2001, 293: 876）。白血病細胞は，分子標的薬から逃れるために自らをピンポイントで変えて対抗しているのです。この発見により，ATP 結合部位阻害薬が効かなくなった場合には，その結合部位の塩基配列を調べるようになりました。

しかし，従来のダイレクトシークエンス法では時間もコストもかかるため，我々はアークレイ社と共同で遺伝子解析装置 i-densy® を開発しました（**図4**）。これは，蛍光物質の発光温度の差を利用して点突然変異を見つける Quenching Probe（QP）法を用いたもので，改良を加えた結果，現在では全自動，約90分で変異の有無を検出できるようになりました。

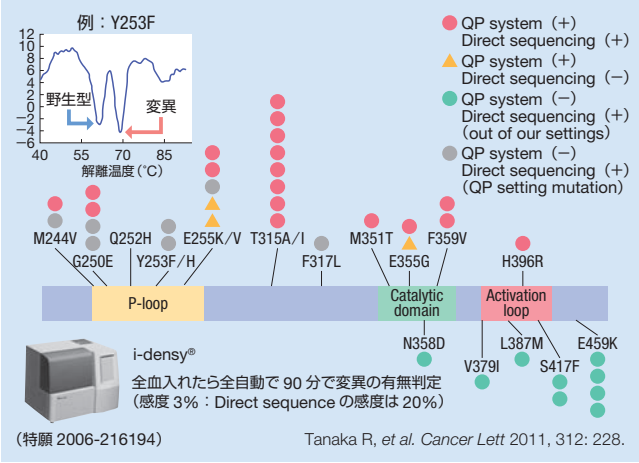



**図4　臨床検体での QP 法による ABL 変異検出**

## 第2世代 ABL 阻害薬

**木村**　イマチニブ耐性克服を目指して，4種類の第2世代 ABL 阻害薬（ダサチニブ，ニロチニブ，日本で承認申請中のボスチニブ，臨床試験中のバフェチニブ）が開発されました。第2世代 TKI は，イマチニブよりも副作用が軽減されています。ダサチニブに特徴的な副作用，胸水は大型顆粒リンパ球（LGL）との関係が強く，主作用の裏返し的なものと考えられており，ニロチニブでは末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）が副作用として最近注目されています。

CML-CP に対する 1st line 治療としてダサチニブとイマチニブを比較した DASISION 試験では，12 ヵ月後の細胞遺伝学的完全寛解（CCyR）達成率は 83％，72％（$p$ ＝ 0.0011），分子遺伝学的 major 寛解（MMR）達成率は 46％，28％（$p$ ＜ 0.0001）と，ダサチニブはより早期により深い寛解をもたらしました［Kantarjian H, *et al. J Clin Oncol* 2010, 28: 18s（LAB6500）］。

このように，第2世代 TKI はイマチニブより早期に深い寛解が得られることや，イマチニブが無効な点突然変異のなかでも効果を発揮できる点突然変異があることなど，有用性の高いことが示されました。しかし，T315I 変異や CML 幹細胞は耐性原因として残っています。逆に言えば，これらを殲滅できれば，より多くの患者を cure にもっていけるはずです。

## T315I 変異に有効な薬剤

**木村**　現在，T315I 変異に有効な多くの薬剤が開発されています（**表1**）。Aurora キナーゼ阻害薬 AT9283 は，ATP 結合ポケットに突出しているイソロイシン 315 を L 字型のフォームによって避けて結合するため，T315I を含んでいても数 nmol という低い濃度で抑制できます（Tanaka R, *et al. Blood* 2010, 116: 2089）。

**表1　T315I に有効な薬剤**

| 作用機序 | 化合物名 | 臨床試験 |
|---|---|---|
| Aurora キナーゼ阻害薬 | MK-0457 | 第 II 相試験（中止） |
| | Danusertib（PHA-739358） | 第 II 相試験 |
| | AT9283 | 第 I 相試験 |
| | XL-228 | 第 I 相試験 |
| Pan-ABL 阻害薬 | Ponatinib（AP24534） | 第 II 相試験 |
| Hybrid 阻害薬 | HG-7-85-01 | |
| スイッチポケット阻害薬 | DCC-2036 | 第 I/II 相試験 |
| アロステリック阻害薬 | GNF-2，GNF-5 | |
| β- カテニン阻害薬 | AV65 | |
| 抗がん剤 | Omacetaxine（homoharringtonine） | 第 II 相試験 |

Pan-ABL 阻害薬ポナチニブは，イソロイシン周囲の分子を細くすることで ATP 結合部位に出っ張ったイソロイシンを避けて結合できます。ポナチニブの CML-CP に対する第 II 相試験 PACE では，T315I 変異を有する患者の MMR 達成率は，ポナチニブ投与前の前治療で他薬剤を1剤使用の場合は 67％，2剤使用の場合は 53％，3剤使用の場合は 55％という成績でした（Cortes JE, *et al. N Engl J Med* 2013, 369: 1783）。しかし，一方で白血病細胞は G250E／T315I や E255V／T315I などのコンパウンド変異を起こすことがわかり，コンパウンド変異に有効な薬剤は現時点ではありません。

## ダサチニブの STOP 試験

**木村**　日本では，2nd line あるいは 3rd line 治療でダサチニブを中止する DADI（dasatinib discontinue trial）試験（2011 年 5 月開始）と，1st line 治療でダサチニブを中止する 1st DADI／IMIDAS（Inter-Michinoku dasatinib study）4 次研究（2013 年 8 月開始）の 2 つの STOP 試験が進行中です。また，イマチニブ中止後の再発例にダサチニブを投与する DOMEST（delightedly overcome CML expert stop TKI trial）試験（2013 年 12 月開始）も行っております。

DADI では，イマチニブ 2 年投与のパワーはダサチニブ 1 年投与とほぼ同等か，それ以上という東京大学・南谷先生のシミュレーションに基づき，1 年間のダサチニブ服用で CMR を維持している CML 患者を対象としています。本登録 63 例の中間解析結果は，ASH 2013 で報告する予定です*。1st DADI／IMIDAS 4 次研究は，1st line 治療でダサチニブを 2 年以上服用しその後 1 年間 CMR を維持（計 3 年以上ダサチニブを服用）した CML 患者が対象で，現在登録受付中です。DOMEST は，イマチニブをやめられない患者の救済を目的としたイマチニブ STOP 試験です。これらは，100％完治させるプラス α を見つけるためにも必要な研究です。これらの研究により，日本からエビデンスを生み出していきたいと思います。

**橋野**　ありがとうございました。それでは，次に European LeukemiaNet（ELN）2013 の変更点について，柿木先生お願いします。

# TKI 治療の方向性

## ELN 2013 の主な変更点

**柿木**　ELN 2013 の 1st line TKI の効果判定基準は**表2**に



* Tanaka H, *et al.* ASH Annual Meeting 2013, Abstract 3998 を参照

柿木康孝 先生

示すとおりです。目標となる寛解はELN 2009よりも前倒しされ(**表3**), 18ヵ月の判定基準, Suboptimalの項目がなくなり, イマチニブ, ダサチニブ, ニロチニブで同じ判定基準が使えるようになりました。Optimalの定義は「治療変更の適応がない」ことで, より早期の深い寛解が求められ, Failureは「他の治療に切り替える」, Warningは「より頻繁なモニタリングが必要」ということです。WarningはOptimalとFailureの中間の定義として, 以前のSuboptimalより警告の意味合いが強くなりました。

CML-CPの治療アルゴリズム(**表4**)では, Any lineとしてT315I変異例にポナチニブが推奨されています。点突然変異に関しては, ニロチニブではY253H, E255K/V, F359V/C/I, T315I, ダサチニブではV299L, F317L/V/I/C, T315A, T315Iがあると低感受性とされ, 全TKIに共通する副作用は心毒性です。

**表2　CML全病期*に対するTKI 1st lineの効果判定基準：ELN 2013**

| 評価時期 | 効果十分 Optimal | 警告 Warning | 治療失敗 Failure |
|---|---|---|---|
| ベースライン | NA | High risk, or Ph+細胞でCCA** Major route | NA |
| 3ヵ月 | Ph+ ≦35% and/or BCR-ABL1 ≦10% | Ph+ 36～95% and/or BCR-ABL1 ＞10% | Non-CHR and/or Ph+＞95% |
| 6ヵ月 | Ph+ 0 and/or BCR-ABL1 ＜1% | Ph+ 1～35% and/or BCR-ABL1 1～10% | Ph+＞35% and/or BCR-ABL1 ＞10% |
| 12ヵ月 | BCR-ABL1 ≦0.1% | BCR-ABL1 ＞0.1～1% | Ph+＞0 and/or BCR-ABL1 ＞1% |
| 時期を問わない | BCR-ABL1 ≦ 0.1% | Ph− 細胞でCCA (-7, or 7q-) | CHR, CCyRの消失 MMRの確定した消失変異 Ph+細胞でCCA |

*CML全病期：CML-CP, CML-AP/BCおよび1st line不耐容時の2nd lineの治療効果の評価として適用する
**CCA (clonal chromosome abnormality)：クローンの染色体異常
Baccarani M, *et al. Blood* 2013, 122: 872.

**表3　ELN 2013では目標となる寛解がより前倒しになった**

| 診断時期 | ELN 2009：イマチニブ | ELN 2013：イマチニブ, ダサチニブ, ニロチニブ |
|---|---|---|
| 3ヵ月 | CHR and Ph+≦65% | Ph+≦35% and/or BCR-ABL ≦10% IS |
| 6ヵ月 | Ph+≦35% | Ph+＝0% and/or BCR-ABL＜1% IS |
| 12ヵ月 | Ph+＝0% | BCR-ABL ≦0.1% IS |
| 18ヵ月 | BCR-ABL ≦0.1% IS | |

**表4　CML-CPの治療アルゴリズム：ELN 2013**

| | | |
|---|---|---|
| 1st line | 全症例 | • イマチニブ, ニロチニブ, ダサチニブ 試験開始時のWarningの場合のみ患者と同胞のHLA型の検索 |
| 2nd line | 1st line TKI不耐容 | • 他のTKI(イマチニブ, ニロチニブ, ダサチニブ) |
| | イマチニブでfailure | • ダサチニブ, ニロチニブ, ボスチニブ*, ポナチニブ** • 患者と同胞のHLA型の確認 |
| | ニロチニブでfailure | • ダサチニブ, ボスチニブ*, ポナチニブ** • 患者と同胞のHLA型の確認/非血縁ドナーの検索 • allo-HSCTを考慮 |
| | ダサチニブでfailure | • ニロチニブ, ボスチニブ*, ポナチニブ** • 患者と同胞のHLA型の確認/非血縁ドナーの検索 • allo-HSCTを考慮 |
| 3rd line | 2つのTKI治療でfailure or/and 不耐容 | • 残されたTKIのいずれか • allo-HSCT(適格とみなされる患者は積極的に推奨) |
| Any line | T315I変異 | • ポナチニブ** • 患者と同胞のHLA型の確認/非血縁ドナーの検索 • allo-HSCTを考慮 |

*, **本邦未承認
Baccarani M, *et al. Blood* 2013, 122: 872.

**木村**　ELN 2013では第1世代と第2世代のTKIを同じ土俵で評価していますが, 次の改訂ではこれらを分けるのではないかと思います。

**橋野**　ELN 2013の変更点は妥当なところでしょう。それでは黒澤先生, 実際のTKI使用状況についてお願いします。

## TKIの使用状況

黒澤光俊 先生

**黒澤**　**図5**は北海道がんセンターのTKI使用症例36例の治療効果をELN 2013の判定基準を用いてプロットしたもので, 5年以上治療しているのはイマチニブ症例で, かなり効果が得られています。

Failureは2例(症例3, 症例17)で, 症例3は糖尿病性腎症や心不全などの基礎疾患があり, 副作用を懸念して本人の希望でイマチニブを続けて

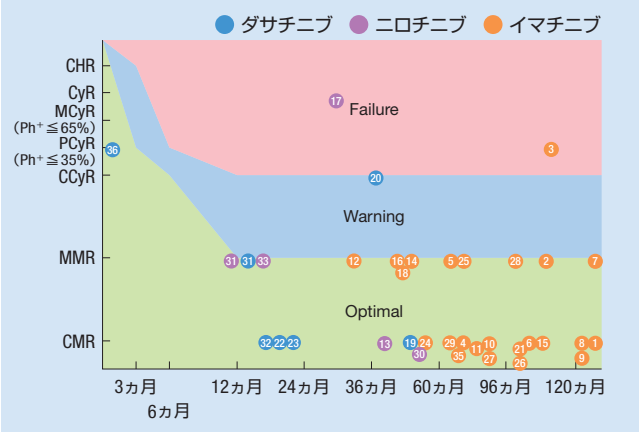



**図5　北海道がんセンターにおける全症例の現在までの治療効果(ELN 2013を用いて)**

います。症例17はイマチニブでCCyR未達成，ダサチニブ，ニロチニブに変更後も未達成ですが，TKI 3剤で12年間CPを維持しています。

また，3ヵ月時に細胞遺伝学的部分寛解（PCyR）以上の23例中15例（65%），CCyR以上の12例中9例（75%）がCMRに到達しており，より早期に効果が得られれば達成率も高くなると考えられます。

**橋野**　イマチニブを長期に使用してCMRを維持している症例の今後の方向性についてはどうお考えでしょうか。

**黒澤**　患者会の関心はやはり服薬の中止で，DOMESTにも強い興味をもっていますが，STOP試験の長期の結果が出てからと考えています。

**木村**　症例17のようにある程度効くがそれ以上は効かないという場合，エクソン8と9の間のイントロン35挿入，あるいはアポトーシス促進因子Bimの変異が関係しているかもしれません。

**小笠原**　Failureに属するような人でもイマチニブを長く使い，変異があっても維持できている患者を経験しています。より早期により深い寛解を導入するためにも第2世代TKIに替えたいのですが，患者は現状がよければあまり替えたくないという傾向がみられます。

**橋野**　ELNで推奨している以外の治療法をとることはありますか。

**木村**　ELNでは年齢に触れていませんが，30～40歳代であれば強力な治療でcureを目指し，70歳以上であればCMR，MMRをきっちりと目指すのではなく，症状がなければよし，という考え方もあります。

**橋野**　次に，ご出席の北海道の先生方に行ったdose controlに関するアンケート結果の報告をお願いします。

## TKIのdose control：アンケート集計結果から

**柿木**　CML-CPに対する使用薬剤は，イマチニブ65例，ダサチニブ15例，ニロチニブ13例と，依然としてイマチニブが多いのが現状です。また，皆さん投与量の減量をしており，減量理由で多いのが血球減少です（**表5**）。

リンパ球数の変動またはLGLのモニタリングについては，「ダサチニブ症例のみしている」が1名，「気にかけている」が2名，「気にならない」が1名でした。ダサチニブの免疫調整作用とdrug-freeの関連性（複数回答）については，「関連性は高い」が1名，「drug-freeを目指すうえで魅力的」が3名，「まだエビデンスが足りない」が2名，「今のところ何とも言えない」が2名でした。また，全員が患者から「経済的につらい」「副作用が気になる」などの意見や要望を言われたことがあると答えています。

**橋野**　どのような副作用に苦労されていますか。

**黒澤**　ダサチニブでは胸水です。対処法としては，まずダサチニブの用量を調整することから始め，それでも胸水が発現する場合には利尿薬やプレドニゾロンを使っていますが，なかなかコントロールできない人もいます。

**橋野**　用量を上げていくのと下げていくのでは効果が違いますか。

**木村**　私はダサチニブ50 mgから始め徐々に上げていき，胸水あるいは血小板減少が出たら1段階下げています。ただし，40～50歳代なら100 mgから始め，70歳以上では20 mgぐらいから慎重に開始します。

**黒澤**　イマチニブfailureでダサチニブに替えた例で，胸水が発現したのですが，20 mgで効果があり，胸水もコ

**表5　アンケート集計結果：1日平均投与量と減量理由**

| | ダサチニブ | ニロチニブ | イマチニブ | 減量理由 |
|---|---|---|---|---|
| 橋野先生 | 50 mg（50%） | — | 200 mg（50%） | ダサチニブ：高齢であり脳梗塞で抗血栓剤服用中，イマチニブ：腎障害があり食道がん治療後に胸水あり |
| 黒澤先生 | 73 mg（73%） | 560 mg（70%） | 300 mg（75%） | ダサチニブ：血球減少，胸水，下血，ニロチニブ：血球減少，イマチニブ：血球減少 |
| 小笠原先生 | 100 mg（100%） | 500 mg（62.5%） | 380 mg（95%） | 3剤共通：副作用コントロールのため |
| 柿木先生 | 75 mg（75%） | 640 mg（80%） | 380 mg（95%） | ダサチニブ：血球減少，ニロチニブ：血球減少，イマチニブ：血球減少，胸水，悪心・嘔吐 |

（　）内は通常量に対する割合。ニロチニブは800 mgと設定

ントロールできている患者がいます。

**小笠原**　私の症例ではニロチニブは3rd line で使っているため使用例は少ないのですが，ダサチニブでの胸水，イマチニブでの間質性肺炎例ではニロチニブを low dose で使っています。

**柿木**　60歳代後半でイマチニブ400 mg から開始した症例では，副作用により中止・減量を繰り返し4～5年かけて CMR を達成した患者を経験しています。現在は300 mg で CMR を維持しています。

**木村**　副作用が強く出ていても CMR を維持している場合には，薬剤の変更はしにくいですね。

### TKI の交叉不耐容

**橋野**　第74回日本血液学会学術集会では，CML-CP 患者64例をイマチニブ400 mg，300 mg，200 mg 投与の3群に分け，経過により第2世代 TKI に変更可能とした治療結果が報告され（Yahagi Y, *et al.* JSH 2012, PS-1-113），イマチニブ減量に伴い failure 例が増えましたが，failure 例でも第2世代 TKI で救済できています。また，副作用はイマチニブ減量で改善はするものの消失率は低く，減量群の副作用消失率が11.9％（42件中5件）に対し，第2世代 TKI 使用群の副作用消失率は55.6％（18件中10件）でした。したがって，副作用によりイマチニブの継続が困難な場合は，減量よりも第2世代 TKI への変更が患者の QOL やアドヒアランス改善につながると考えられます。

**木村**　とくに女性は浮腫を気にしますので，第2世代 TKI に切り替えて改善すると感謝されますね。

**橋野**　次にダサチニブの免疫調整作用について黒澤先生お願いします。

## ダサチニブの免疫調整作用

### 免疫調整作用が臨床にもたらす有用性

**黒澤**　ダサチニブ投与中に LGL を認めた症例の治療効果に関する研究（Mustjoki S, *et al.* *Leukemia* 2009, 23: 1398）では，LGL 発現例22例のうち，Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph$^+$ALL）5例と CML-BC 3例は全例が CMR を達成し，CML-AP の2例は CHR，CML-CP は12例中4例が CMR，5例が MMR を達成しました。つまり22例中17例で MMR 以上の深い寛解を得たことになります。また，LGL 発現例ではリンパ球数が増加し（＞ 3,600／μL），LGL 発現例は非発現例に比べ CD3$^+$ CD57$^+$ T 細胞（76％対5％），CD8$^+$ T 細胞が増加していました（85％対36％）。

ちなみに，イマチニブ抵抗性／不耐容の Ph$^+$ALL 46例にダサチニブ70 mg 1日2回投与し約2年フォローした START-L 試験では，リンパ球増加群（＞ 3,600／μL）は非増加群に比べ無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS）ともに良好でした。

Mustjoki らの LGL 発現22例の副作用は，胸水（13例），大腸炎（11例），微熱（14例）などで，LGL 増加例では胸水の発現率が高いと考えられます。

### ダサチニブと Treg の関係

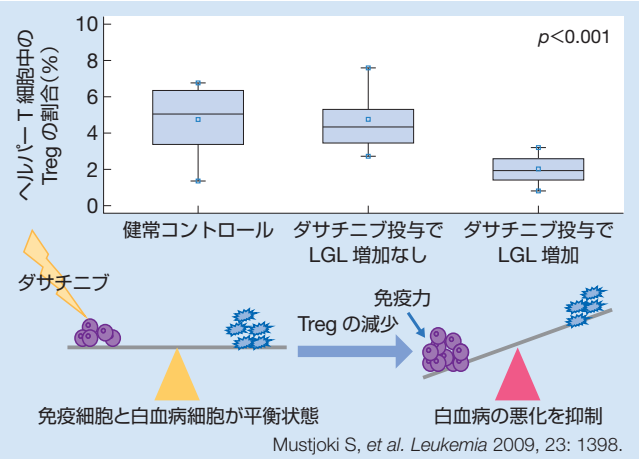
**小笠原**　制御性 T 細胞（Treg）には免疫自己寛容を誘導して免疫力を低下させる働きがあります。黒澤先生が紹介された Mustjoki らの研究では，LGL 発現例では Treg の割合が健常対照群よりも有意に低いことから，ダサチ

ニブによってブレーキ役の Treg が減少し免疫力が高まり，白血病の悪化を抑制すると考えられています（**図6**）。

小笠原正浩 先生

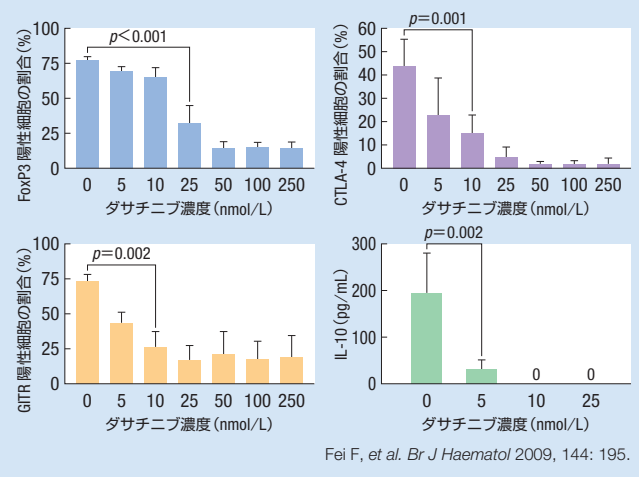
ダサチニブが Treg（CD4$^+$ CD25$^+$）に与える影響を *in vitro* で調べた Fei らの研究（*Br J Haematol* 2009, 144: 195）では，Treg にダサチニブを加えると濃度依存性に Treg の活性を抑制し，分裂する細胞の割合が増加しました。また，Treg 関連マーカー［FoxP3（forkhead box P3），GITR（glucocorticoid-induced TNF receptor），CTLA-4（cytotoxic T lymphocyte antigen 4）など］の発現もダサチニブによって濃度依存性に抑制されました（**図7**）。

それでは，*in vivo* ではどうなのかをダサチニブ，イマチニブ治療中の CML-CP 患者で調べたのが Rohon らの研究で，ダサチニブによるリンパ球増加例では，非増加例に比べ Treg の割合が明らかに減少していました（Eur *J Haematol* 2010, 85: 387）。そのほか CD8$^+$，CD45RO$^+$，CD62L$^+$が減少し，いわゆるエフェクター／メモリー細胞の分画が増えて活性化されていました。イマチニブでは，健常コントロールとほとんど差がありませんでした。ダサチニブは，Treg を減少させ，抗腫瘍免疫を増強させていると考えられます。



Mustjoki S, *et al. Leukemia* 2009, 23: 1398.

**図6　LGL の有無別による Treg の割合**



Fei F, *et al. Br J Haematol* 2009, 144: 195.

**図7　ダサチニブと Treg の関係（*in vitro*）：Treg 関連マーカーの抑制**

**橋野**　Fei らの研究での *in vitro* のダサチニブ濃度は，実際にはどうなんでしょうか。

**小笠原**　ダサチニブ 70 mg 1日2回投与時の $C_{max}$ は 90 ng／mL なので，生理的範囲内である 5 ～ 250 nmol／L（約 1.573 ～ 78.625 ng／mL）で行ったと記載されています。

## LGL 発現と胸水コントロール

**橋野**　日本でもダサチニブによる LGL 増加例の報告は増えてきています。イマチニブ抵抗性／不耐容でダサチニブに切り替えた CML 患者を対象とした研究では，25 例中 15 例（60％）に LGL 発現を認めました（Tanaka H, *et al. Int J Hematol* 2012, 96: 308）。この LGL 発現例では NK 細胞は全例で，CD8$^+$ T 細胞は 11 例で増加し，LGL 非発現例よりも CMR 達成率が高く［4/5 例（80％）対 0/3 例（0％）］，胸水の発現率も高い［9/15 例（60％）対 2/10 例（20％）］ことが報告されました。

そこで，柿木先生に胸水のコントロールについて解説をお願いします。

**柿木**　ダサチニブの「適正使用ガイド」には，無症状の胸水（Grade 1）と症候性の胸水（Grade 2 ～ 4）に分けて対処方法が記載されています（**図8**）。Grade 1 では基本的に最初は経過観察，Grade 2 ～ 4 では休薬＋利尿薬（±ステロイド）で，その後の対応は枝分かれしますが，胸水は少量の利尿薬で消失することが多いため，ステロイドはなるべく使わないほうがよいと思います。

**橋野**　胸水はどういう人に出やすいですか。

**柿木**　一般的に高齢者に多く，肺や心臓手術の既往がある人にも出やすいようです。

**木村**　胸水は投与初期に多いといわれていますが，2年後くらいに発現した症例もありますので，胸水を示唆する「空咳」には注意が必要です。

**橋野**　それでは次に，TKI 3剤の免疫調整作用について黒澤先生お願いします。

## TKI 3剤の免疫調整作用

**黒澤**　TKI 服用中の 63 例を対象に TKI 3剤の免疫学的なメカニズムの変動を解析した研究（Hayashi Y, *et al.*

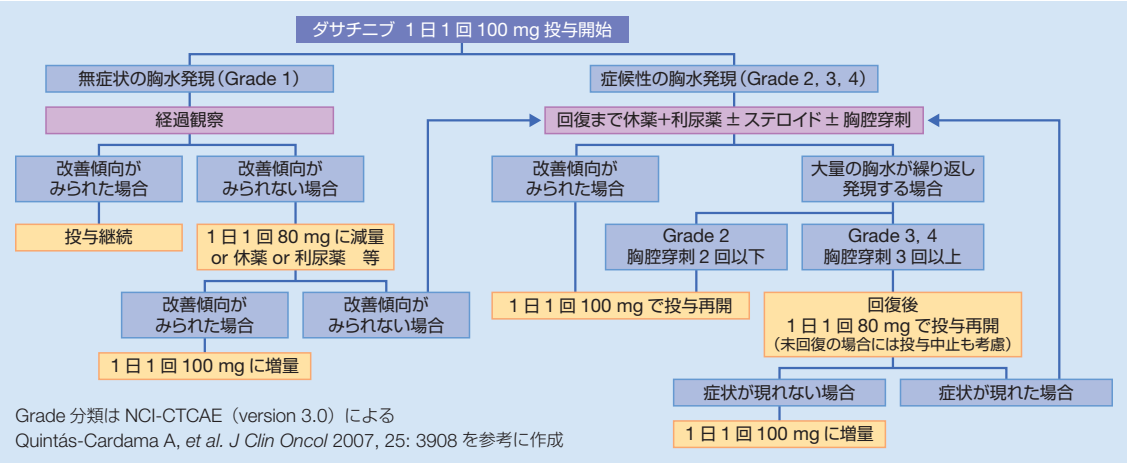



**図8　CML-CP における胸水発現時の対応フローチャート（例）：スプリセル適正使用ガイドより**

*Leuk Lymphoma* 2012, 53: 1084）では，対照群も含め各免疫細胞の推移をみています。$CD3^+CD8^+$，$CD3^+CD4^+$ は全群で変動はありませんが，$CD3^-CD56^+$（NK 細胞）はダサチニブ群では対照群に比べ少し多い傾向があり，$CD56^+CD57^+$（NK-LGL）と $CD3^+CD57^+$（T-LGL）はダサチニブ群では対照群や他の2剤の TKI 群よりも有意に増加していました。なお，この研究では Treg の減少はみられなかったと報告されており，先ほど紹介された Rohon らの研究とは異なる結果です。NK 細胞活性については，ダサチニブ群では対照群よりも著明に上昇（$p < 0.001$）し，ダサチニブ投与の CCyR 達成群では未達成群よりも NK 細胞活性の高い傾向が認められています（$p = 0.09$）。

当院のダサチニブ投与7例では，リンパ球増加を認めた3例全例が CMR を達成しましたので，治療成績とかなり関係があるように思います。

## 免疫調整作用と drug-free の可能性

**柿木**　CML 幹細胞はニッチ内で休止状態，未分化の状態でいますが，ニッチの外に出れば TKI によって死滅させることができます（**図9**）。そのため，何らかのニッチシグナル阻害薬で CML 幹細胞をニッチ内から離すことができれば，CML 細胞を全滅できるのではないかと考えられています。

木村先生のお話にありました STIM 試験のフォローアップデータでは，イマチニブ中断後再発した61例中58例は7ヵ月以内の再発で（**図1**参照），Sokal low で5年以上のイマチニブ内服患者はそれ以外の患者に比べ無再発生存率が有意に高く（**図2**参照），イマチニブ投与前の IFN 治療歴あり群は IFN 治療歴なし群に比べ，無再発生存率が高い傾向がみられました（44％対33％，$p = 0.246$）。また，イマチニブ中断6ヵ月後の再発例では，2つの NK 細胞（$CD3^-CD56^+$ と細胞傷害活性が強い $CD3^-CD56dim$）はともにイマチニブ中断時点で有意に低下していました（$p = 0.0318$，$p = 0.0251$）。

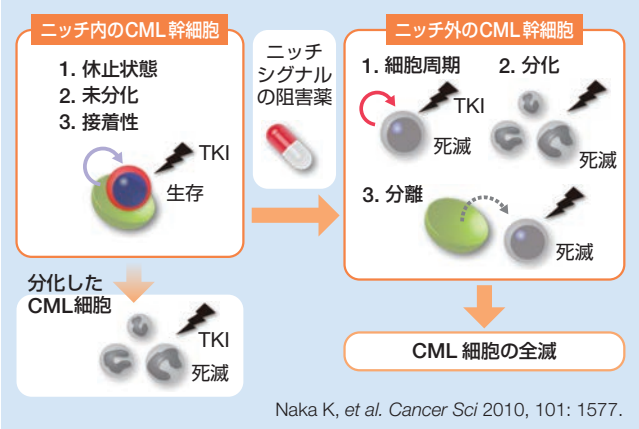



**図9　CML 幹細胞とニッチの関係を阻害することによる CML-CP 細胞根絶の可能性**

**橋野**　それでは，木村先生，最後にまとめをお願いします。

**木村**　イマチニブ，ダサチニブ，ニロチニブをうまく使うことで，多くの患者を安定した状態以上にすることができ，TKI をやめられる可能性も出てきました。しかし，STIM 試験でも無再発率は4割程度ですから，我々にはこれを8割，9割へと上げていく使命があります。そのためにも第2世代 TKI を上手に使って副作用をコントロールし，できるだけ早期に少しでも深い寛解に持ちこまなければなりません。DADI 試験では副次評価項目で免疫調整作用なども検討していますので，それらが明らかになればより確実に中断できる方法がわかってくるであろうことを期待しています。

**橋野**　本日は貴重なご意見をたくさんいただき，ありがとうございました。