

総説

白血病治療の新展開—イマチニブと亜硫酸—

大西 一 功*

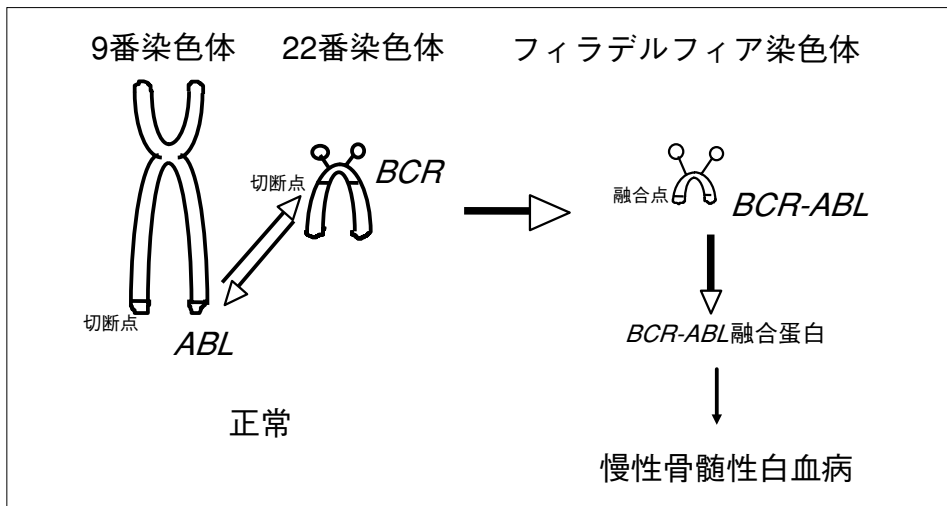
白血病の治療の分野では、慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ、急性前骨髄球性白血病に対するレチノイン酸と亜硫酸の導入により治療方針に大きな変化がもたらされた。ここではイマチニブと亜硫酸およびその治療成績を中心に概説する。

1. 慢性骨髄性白血病

慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia: CML) は、白血球が未熟の段階から成熟した段階の細胞まで異常に増えるのを特徴とし、染色体の9番目と22番目の一部がそれぞれ入れ替わってできたフィラデルフィア (Philadelphia: Ph) 染色体が検出される。9番染色体上にはABL

遺伝子があり、それが22番染色体上にあるBCR遺伝子と融合してBCR-ABLという新しい異常な遺伝子ができる。この事によりそれまで抑えられていたABLのチロシンキナーゼという酵素活性が亢まり、その結果、白血球や血小板が異常増殖および、アポトーシス誘導の抑制により白血病が生ずる (図1)¹⁾。CMLは、3～5年の慢性に経過する時期(慢性期)の後、急に病勢が進行し、移行期という前兆となる時期を経て、急性白血病と同じ様な病態をとる急性転化が生ずる。急性転化は、さらに別の遺伝子の異常が加わる事によって起こると考えられている。

図1 慢性骨髄性白血病のフィラデルフィア染色体



(1)CMLの治療法

CMLの治療法は、薬物療法としては現在第一選択となっているメシル酸イマチニブ（グリベック）の他、ブスルファン、ハイドロキシウレア、インターフェロンαがあり、一方には造血幹細胞移植（骨髄移植）がある。このうち確実に治癒を期待できる治療法は造血幹細胞移植のみである。しかし造血幹細胞移植は50～55歳以下の若い患者さんが対象で、しかもHLAの適合したドナーを必要とし、またある程度の移植関連死を覚悟する必要がある。

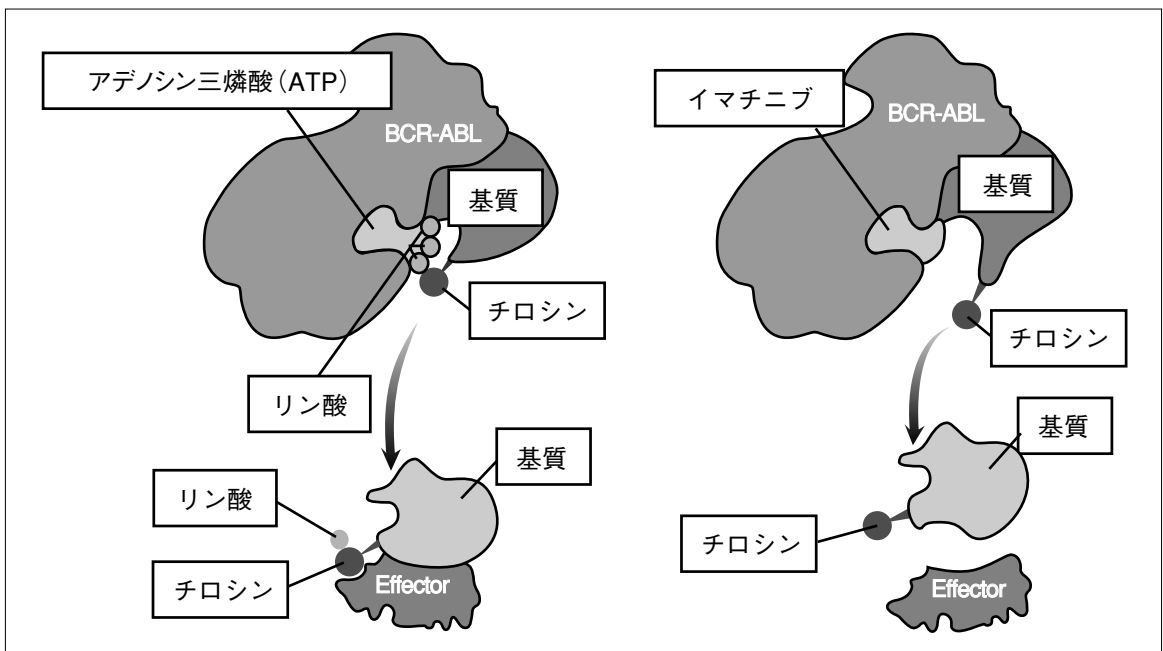
それ以外の患者には薬物療法を行うが、ブスルファン、ハイドロキシウレアは白血球数をコントロールする事はできても、Ph染色体を持った白血病細胞の割合を減らすことは出来なかった。インターフェロンは、Ph染色体陽性細胞の割合を減らす事ができる唯一の薬剤であるが、その効果は、Ph染色体完全消失（完全細胞遺伝学的効果）は5～30%の患者さんに、Ph染色体が1／3以下に減少（大細胞遺伝学的効果）は10～40%程度にすぎなかった。しかもこの効果を得るためには、

皮下注射を9カ月～18カ月以上毎日打ち続ける事が必要で、その効果を維持するためには、その後もずっと注射し続けなければならず、また治癒が得られるかどうかはまだはっきりしていない。

(2)CMLに対するイマチニブの治療成績

新しく登場したイマチニブは、BCR-ABLチロシンキナーゼの選択的阻害薬である。従来の抗がん剤は、白血病細胞を殺すだけではなく、正常細胞も同時に障害するが、イマチニブはCMLの白血病細胞だけに作用するので副作用も大変軽くてすむ。イマチニブをCMLの白血病細胞に加えると、増殖が止まり、アポトーシスが誘導される（図2）²⁾。インターフェロンと異なり、注射薬ではなく内服薬である事、重篤な副作用が少なく、効果はインターフェロンをはるかに上回り、しかも早期に現れる。以上から、現在ではインターフェロンに代わり、イマチニブが薬物療法の第一選択薬とされる。ただし、イマチニブは海外でもまだ7年程度の使用経験しかなく、長期投与の有効性、安全性は今後の観察により確認される必要がある。

図2 イマチニブの作用機序



イマチニブの未治療の慢性期CML症例に対する効果は、イマチニブと従来最善とされているインターフェロン+サイトシン・アラビノシド併用との比較試験により確認された。初期治療において、イマチニブ群の観察期間中央値31カ月における予測30カ月の血液学的完全寛解は97%、大細胞遺伝学的効果は90%、完全細胞遺伝学的効果は82%であった(表1、図3)³⁾。イマチニブ群の観察期間中央値31カ月における予測30カ月の無増悪生存率は、急性期への進展のみをイベントとした場合の無増悪生存率は95%、その他のイベント

を含めた場合は88%であった。またイマチニブは移行期、急性期にも有効で大細胞遺伝学的効果は24%、16%にそれぞれ見られるが、有効期間は半年以内と短く、その間に他の治療を行う必要がある。

(3)イマチニブの副作用

イマチニブの副作用は、重篤なものは少ないが、様々なものが報告されている。まず内服薬という事で嘔気が半分近くに見られる。また浮腫も60%程度に見られ、眼の周囲や、手・足の浮腫が特徴である。時に胸水、腹水の貯留、うっ血性心不全

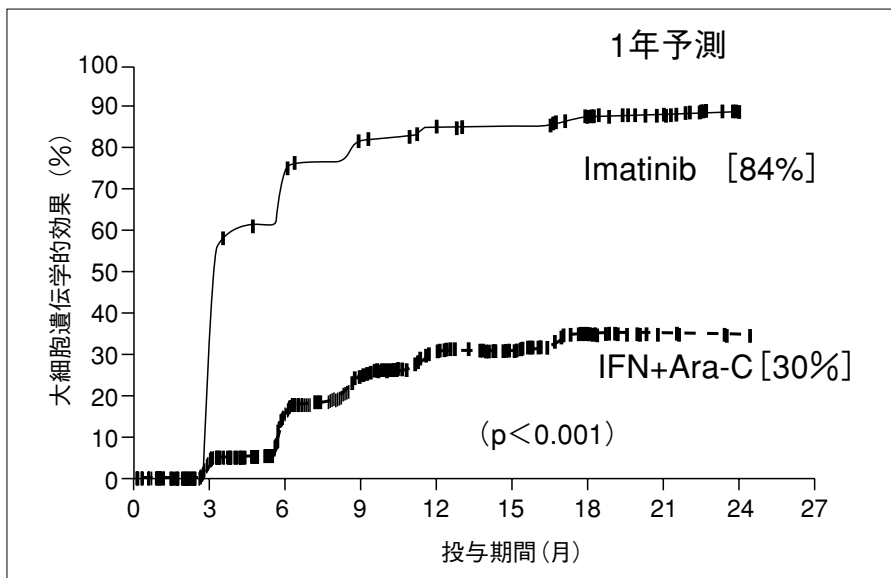
表1 イマチニブの血液学的・細胞遺伝学的効果

効果	最善の血液学的・細胞遺伝学的効果(%)	
	初期治療	
	イマチニブ n=553	インターフェロン+ara-C n=553
血液学的完全寛解	95.3*	55.5
大細胞遺伝学的効果	85.2*	22.1
完全細胞遺伝学的効果	73.8*	8.5
部分細胞遺伝学的効果	11.4	13.6

*P<0.001

文献³⁾より

図3 未治療慢性期CMLに対する大細胞遺伝学的効果
—イマチニブ va IFN+ara-C—



Druker BJ, et al. J Clin Oncol 2002; 21: 1 aより

をきたす事がある。日本人では発疹がよく現れるが、多くはステロイドホルモンの外用や短期の内服で改善する。しかし時に重症化する事があるので注意が必要である。また筋痙攣も見られるが程度は軽度である。重大な副作用としては、汎血球減少がある。これはCMLの発症から長期たった患者に起こる事がある。そうした患者では正常の造血がほとんど残っていないためにPh陽性白血病細胞がなくなると血球全体が少なくなるわけで、これは副作用というより、むしろ効果と捉えた方がよいかもしれない。イマチニブは、薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP3A4) で代謝されるので、この酵素活性に影響を及ぼす薬や食物には注意が必要である。

2. 急性前骨髄球性白血病に対する亜砒酸治療

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) は、他の急性骨髄性白血病に比べ生物学的にも臨床的にも特異な性格を有している。これはAPLの成因がt(15;17)の染色体相互転座によりPML-RAR α というキメラ蛋白が生成される事によると考えられている。以前よりレチノイン酸 (retinoic acid, RA) は、細胞に分化を誘導する生理物質として知られていたが、1988年に上海からのall-trans retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法の導入によりAPLの治療は大きく変化した⁴⁾。ATRAとアントラサイクリンの併用療法は、化療単法より有意によい生存率を示す事が判明し、ATRA+化療はAPLに対する第一選択の治療法として確立された。ATRAによる分化誘導療法ではCR率は85%以上、長期生存も60%以上が得られているが、その再発例に対しATRA単独では20%以下のCRしか得られない。従って再発症例に対してはATRAに他の化療を併用するか、別の治療法が必要となる。

(1) APLと亜砒酸 (As₂O₃)

砒素は、原子量75の元素でそれ自体にはほとんど毒性はないが、その化合物—特に3価のもの(亜砒酸)は毒性が強い。亜ヒ酸は毒物として古くから使用されてきたが、環境汚染などにより数多く

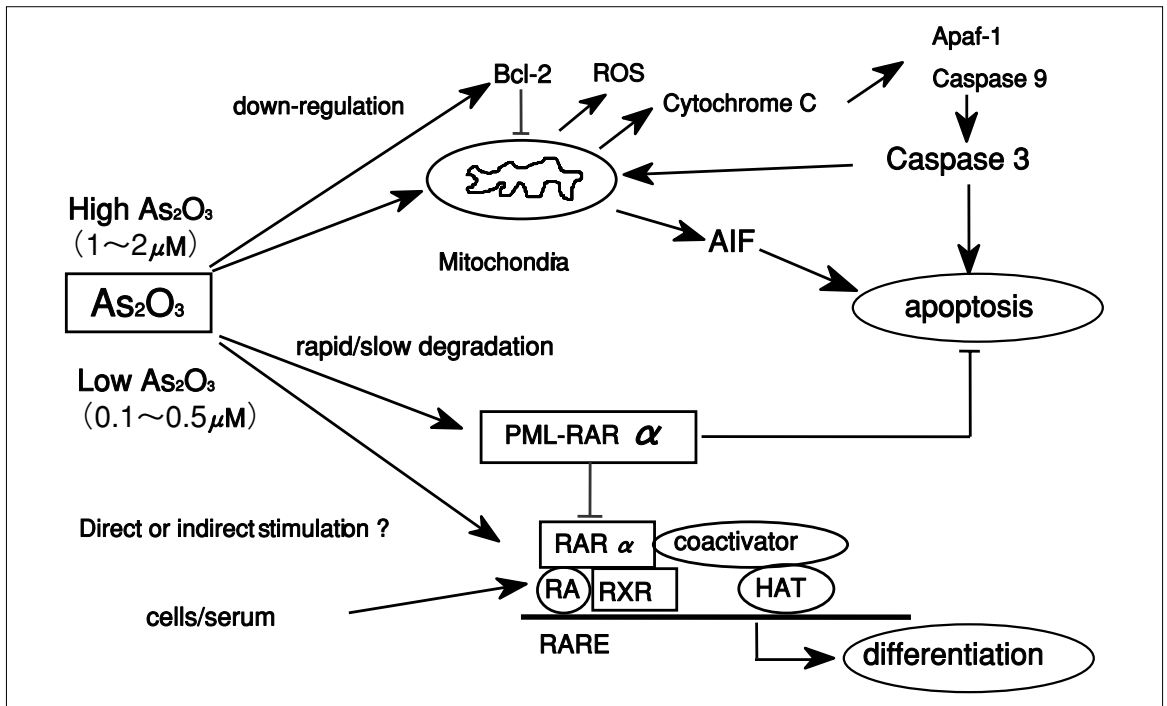
の中毒も発生してきた。一方、砒素は2400年以上前から薬としても使用されており、18世紀に1%亜砒酸を主成分としたFowler's solutionが作製され喘息、皮膚疾患等の治療薬として使用されてきた。その後Fowler's solution使用患者の白血球減少をヒントにして慢性骨髄性白血病患者に亜砒酸が使用され、10例中9例に効果があった事が1931年に報告されている。1910年にはEhrlichが梅毒とトリパノゾーム症の治療薬として有機砒素製剤であるsalvarsanを開発した。亜砒酸は日本薬局法にも古くから収載されており、現在でも歯髄不活剤として使用されている。

一方中国では、いくつかの伝統的な漢方薬が古くから白血病の治療薬として用いられてきたが、その中で1992年にハルピンから亜砒酸が急性前骨髄性白血病 (APL) に対して著効を示すことが報告された。その後ATRA療法の再発例に対しても有効性が確認された。

(2) 亜砒酸の薬理学的特徴

亜砒酸のAPLに対する作用機序は数多くの報告があり多岐にわたるが、二相性の作用が考えられている。高濃度 (1~2 μ M) の亜砒酸は直接に、またはレドックス制御系またはcaspase 8 によるbcl-2ファミリーの活性化などを介して間接にミトコンドリアの膜透過性を阻害し、チトクロームCやアポトーシス誘導因子といったアポトーシス前駆物質を放出しcaspase 3を活性化しアポトーシスを誘導する。一方、低濃度 (0.1~0.5 μ M) の亜砒酸は、coactivatorとヒストンアセチルトランスフェラーゼの関与するRAR α /RXR経路を活性化し、そのRAR α /RXRはRA responsive element (RARE) に結合して、分化関連遺伝子を誘導し、APL細胞を部分的に分化させると推定されている (図4)。また亜砒酸はPML蛋白に結合してSMO化し、PML-RAR α を分解してAPL細胞に分化を誘導することも報告されている。

図4 APLに対する亜砒酸の作用機序



(3) 亜砒酸療法

中国では1992年にハルピン医科大学グループから、亜砒酸製剤「癌靈1号」や経口砒素化合物のAPLに対する高い完全寛解(CR)率が報告された。上海グループがこれに注目し、「癌靈1号」をATRA再発例に使用し、15例中14例に完全寛解が得られたことを1997年に報告した⁵⁾。

中国からの報告を受けて、米国では1997年から再発・難反応性APLの患者に亜砒酸のパイロットスタディが開始され、12例中11例(92%)にCRが得られた⁶⁾。これに引き続き行われた第II相試験では40例中34例(85%)がCRに入り、その後1コース亜砒酸の地固め療法をうけた。骨髓寛解までに要した期間の中央値は35日(20~85日)であり、臨床的CRまでに要した期間の中央値は59日(28~85日)であった。CRに達した患者のうち29例でRT-PCR法によりPML-RARα mRNAの検出が行われ、25例(86%)が陰性化しmolecular CRが得られた。観察期間中央値17カ月時点での予測18カ月生存率は66%、無再発生存率は56%

であった⁷⁾。

我が国では厚生省白血病研究班において、1999年春より、ATRA再発後の再寛解導入療法が無効であったAPLのみを対象として、米国の製剤を用いての治療研究が開始された。その結果、14例中11例(79%)が寛解に入り、このうち6例はRT-PCR陰性で分子生物学的寛解が得られた(表2)⁸⁾。こうしたデータをもとに2004年10月に日本でも亜砒酸承認された(トリセノックス)。

(4) 亜砒酸療法の有害事象

亜砒酸の毒性は浜松医大での自験例を含め、報告により重篤さが若干異なる。日本のstudyでは心電図異常が最も頻度の高い有害事象で、QT延長は14例中13例に認められ、VTが4例、VPCは8例に認められた(表3)⁹⁾。このうち、4例では抗不整脈薬が使用された。米国の試験では40例中16例に500msecを越えるQT延長がみられ、1例にtosrade de pointesが生じたが自然に回復したとしている。その他24例でsinus tachycardiaが、31例で非特異的ST-T変化がみられた。古くよ

表2 各国より報告されたAPLに対する亜砒酸療法の治療成績

対象	中国（上海）		米国	日本#
	未治療	再発	再発	再発
症例数	11	47	40	34
投与量	10mg/day	10mg/day	0.15mg/kg/day	0.15mg/kg/day
化学療法併用	化療（4例）	化療（11例） ATRA（5例）	なし	なし
CR率	73%	85%	85%	91%
PML-RAR α 陰性化***	71%（5/7）	35%（10/29）	86%（29/34）	72%（18/25）
生存率	—	50%（2年）	66%（1.5年）	42%（3年）
無病生存率	—	42%（2年）	56%（1.5年）	24%（3年）
有害事象				
心電図異常				
QT延長	—	—	40%（16/40）*	88%（30/34）**
VPC/VT	—	—	—	71%/44%
心機能異常	9%（1/11）	17%（8/47）	—	—
白血球増多	—	—	50%	36%
APL syndrome	—	—	25%	24%
肝障害	64%（7/11）	32%（15/47）	25%	32%

*QT>500msec, **QTc>440, ***RT-PCR法による

*2004年8月集計

表3 亜砒酸療法の副作用

副作用	n=34	説明
心電図変化		
QTc時間延長	30	QTc時間最大500msecまでの延長
VPC	24	4例にMexiletine投与
VT	15	1例でAs ₂ O ₃ 一時休止
TdP	1	
嘔気・嘔吐	12	制吐剤にて対処可能
皮膚搔痒感	17	
末梢神経障害	9	手指のしびれ感
肝機能障害	11	GOT、GPTの200IU/lまでの上昇
水分貯留	9	利尿剤にて対処可能
RA syndrome-like	8	mPSL+DNR+BHACで改善

浜松医科大学第三内科 2004年8月現在

り亜砒酸中毒によりtorsade de pointes型の心室性頻脈が知られており注意が必要である。その他の有害事象としては皮膚症状と消化器症状が主としてみられ皮膚乾燥、搔痒感、紅皮症様変化が26.7%、悪心、嘔吐が26.7%に報告されている。その他肝障害、末梢神経障害が報告されているがいずれも再発例では重篤なものではなく亜砒酸を中止する事なく改善したと報告されている。

3. おわりに

以上示した2つの薬剤は、それぞれ特異な病態を持った白血病に対し著効を示している。こうした治療は分子標的療法のモデルを提示しており、以後の治療法に開発に大きなインパクトを与えている。また亜砒酸には重篤な心毒性があり、新たな治療に対してはこうした有害事象にも細心の注意をはらいつつ開発することが必要である。

〔文 献〕

- 1) Goldman JM, Melo JV. Chronic Myeloid Leukemia—Advances in Biology and New Approaches to Treatment. *N Engl J Med* ; 349 : 1451–64, 2003.
- 2) Durker BJ, Tamura S, Buchdunger E, 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.
- 3) O'Brien SG, Guihot F, Larson R, 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.
- 4) 大野竜三：EBMによる白血病の診断と治療VIII. 急性前骨髄球性白血病の分化誘導療法, 75–83, 東京中外医学社, 1999.
- 5) Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) : II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* ; 89 : 3354–60, 1997.
- 6) Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* ; 339 : 1341–8, 1998.
- 7) Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United states multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* ; 19 : 3852–60, 2001.
- 8) Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia : Need for careful electrocardiogram monitoring. *Leukemia* 16, 617–622, 2002.
- 9) Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, et al. Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* ; 133 : 881–5, 2000.