

症例報告

Inotuzumab ozogamicinの投与後に
CD22陰性白血病細胞が急増した再発急性リンパ性白血病酒井康平, 富永貴元, 中野考平, 松村卓郎, 田中慎介¹⁾, 高橋 徹山口県立総合医療センター血液内科 防府市大字大崎10077番地 (〒747-8511)
山口県立総合医療センター病理診断科¹⁾ 防府市大字大崎10077番地 (〒747-8511)

Key words : 急性リンパ性白血病, CD22, イノツズマブ・オゾガマイシン

和文抄録

症例は非血縁者間臍帯血移植後にB細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL) を再発した48歳の女性。再発時の白血病細胞の大部分は初発時と同様にCD19⁺, CD22⁺であったが, 一部はCD22⁻であった。Blinatumomabが無効で, 続いてinotuzumab ozogamicin (InO) が投与されたが, 初回投与の5日後に重篤な下血が出現した。患者は白血病細胞の急激な増加を伴ってInO投与から14日後に死亡したが, 急増した末梢血白血病細胞はCD22⁻の表面形質を有していた。病理解剖では全小腸に粘膜出血があり, 小腸粘膜や全身臓器へのCD22⁻白血病細胞の浸潤がみられた。InOは抗CD22ヒト化モノクローナル抗体とcharicheamicinが結合した抗体薬物複合体で, 白血病細胞上に発現するCD22に結合して抗腫瘍作用を発揮する新規抗体医薬である。本例では, InO投与によりCD22⁺白血病細胞は消失したものの, 再発時にみられていたCD22⁻白血病細胞が急激に増加して死亡したものと考えられた。白血病治療においては, 経過中に表面形質が変化した白血病細胞クローンが増加する場合がある。抗体医薬の使用にあたっては, 治療直前に白血病細胞の表面形質について再検討する必要があると考えられた。

緒言

再発した急性リンパ性白血病 (ALL) に対する従来化学療法完全寛解率は50%を下回っており十分とはいえない¹⁾。近年, 再発性B細胞性ALL (B-ALL) に対してblinatumomabやinotuzumab ozogamicin (InO) などの新規抗体医薬が開発され, 再寛解率や全生存期間の向上が期待されている²⁻⁴⁾。BlinatumomabはCD19とCD3に二重特異性を持つBispecific T-cell engager (BiTE) 抗体で, CD19⁺ ALL細胞とCD3⁺ T細胞の双方に結合して細胞障害性T細胞を誘導することで抗腫瘍効果を発揮する。一方のInOは, 抗CD22ヒト化モノクローナル抗体であるinotuzumabと細胞傷害性抗腫瘍性抗生物質であるcharicheamicinを結合させた抗体薬物複合体である。白血病細胞上に発現するCD22に結合して細胞内に取り込まれた後にcharicheamicinが遊離して抗腫瘍作用を発揮する。しかしながら, これらの新規薬剤によっても難治である症例も経験される。今回, blinatumomabが無効であった再発B-ALLに対し, 単回のInO投与後にCD22陽性白血病細胞は消失したもののCD22陰性白血病細胞の急激な増多をきたした症例を経験したため報告する。

症例

患者: 48歳, 女性。
既往歴: 特になし。

家族歴：特になし。

現病歴：201X年1月にB-ALL with KMT2A-AFF1と診断された。多剤併用化学療法による寛解導入療法1コース後に血液学的寛解となり、地固め療法1コース後には分子学的寛解が得られた。地固め療法3コース後に、全身放射線照射12 Gy + cyclophosphamide 120 mg/kg + cytarabine 4000 mg/m²による前処置のもと臍帯血移植が施行された。GVHD予防にはtacrolimus + mycophenolate mofetilが用いられた。生着には問題なく、GVHDの所見もないことから、mycophenolate mofetilは移植後46日目に終了し、移植後50日目よりtacrolimusの減量を開始していたが、移植後96日目に血液学的に再発した。

再発時検査所見：再発時の血液検査を表1に示す。貧血、血小板減少、芽球増加を伴う白血球増多を認めた。骨髓にはN/C比が高く核網が繊細かつ核形が不整で細胞質に空胞をもつ芽球を71.2%認めた(図1A)。RT-PCR検査によるKMT2A-AFF1 mRNAは陽性であり、フローサイトメトリーでは、芽球の多くは初発時と同様にCD19⁺、CD22⁺、HLA-DR⁺の形質を示していたが、一部にCD19⁻、CD22⁻、HLA-DR⁺のものがみられた(図1B, C)。

再発後経過(図2)：再発時点で減量していたtacrolimusは中止した。再寛解を得た後に再移植を目指す方針とし、COP(cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)療法で腫瘍量の減少を図った後にblinatumomabを投与した。Blinatumomabを2日間投与後に汎血球減少が進行したためblinatumomabは休業して輸血およびG-CSFの投与を行った。白血球数の改善とともに末梢血の芽球も再増加したためblinatumomabを再開したが、全く芽球の減少はなく無効であった。再度COP療法及びvincristineやcyclophosphamideの投与で病勢を抑えつつInOの投与を開始したが、InO初回投与の5日後に重篤な下血が出現し、その3日後には芽球の急激な増多(白血球数34200/μl, 芽球76.5%)をきたした。末梢血のフローサイトメトリーでは、白血病細胞はこれまでと同様にCD19⁺、HLA-DR⁺の形質を示したが、CD22の発現はほぼ陰性化していた(図1D)。上下部消化管内視鏡では出血源を特定できず、消化管出血が重篤(CTCAE v5.0 grade 3)かつ全身状態も悪化したため、best supportive careに移行せざるを得ず、患者はInO投与開始から14日後に死亡した。

家族の承諾を得て行った病理解剖では、肉眼的に

表1 Laboratory data at relapse

Complete blood count		Blood chemistry		Bone marrow aspiration	
WBC	16500/μl	TP	5.8 g/dl	Cellularity	Hypercellular
Metamyelocyte	1%	ALB	3.6 g/dl	Megakaryocyte	decrease
N Band	2%	T-Bil	0.3 mg/dl	M/E ratio	3.12
N Seg	35%	AST	40 U/l	Myeloblast	0%
Eosinophil	3%	ALT	29 U/l	Promyelocyte	1.2%
Basophil	0.5%	LDH	916 U/l	Myelocyte	2.0%
Monocyte	10%	ALP	144 U/l	Metamyelocyte	1.6%
Lymphocyte	26%	UA	10.2 mg/dl	N Band	1.8%
Blast	21.5%	BUN	22 mg/dl	N Segment	7.8%
Atypical lymphocyte	1%	CRE	1.17 mg/dl	Eosinophil	1.6%
		Na	141 mmol/l	Basophil	0.2%
RBC	295×10 ⁴ /μl	K	4.4 mmol/l	Rubricyte	4.6%
Hb	9.7 g/dl	Cl	113 mmol/l	Metrubricyte	0.6%
Ht	28.9%	CRP	1.68 mg/dl	Monocyte	1.2%
Platelet	11.4×10 ⁴ /μl			Lymphocyte	6.0%
				Plasma	0.2%
				Blast	71.2%
Chromosome analysis (G-band)					
50, XX, +X, +1, t(4;11)(q21;q23.3), add(7)(q22), add(8)(q11.2), -14, +22, der(?)t(?;14)(?;q11.2), +mar1 7/20 cells					
46,XX 13/20 cells					

は小腸全域の粘膜に強い出血があり、一部の粘膜表層にはびらんや偽膜様変化がみられた (図3 A)。胃や大腸には出血はほぼなかった。顕微鏡的には、小腸粘膜に顕著な白血病細胞の浸潤がみられたが、一部のびらんや偽膜形成部には白血病細胞浸潤が強い部分もあつた。小腸だけでなく、骨髄、脾臓、

腎、副腎、肺、心外膜などの全身臓器へも白血病細胞の浸潤がみられた (図3 B)。免疫組織化学染色では、これらの白血病細胞はCD79a⁺、PAX5⁺、CD22⁻であつた (図3 C)。また、死亡前の便培養からは*Clostridioides difficile*が、剖検時の血液培養からは*Enterococcus faecium*が検出された。

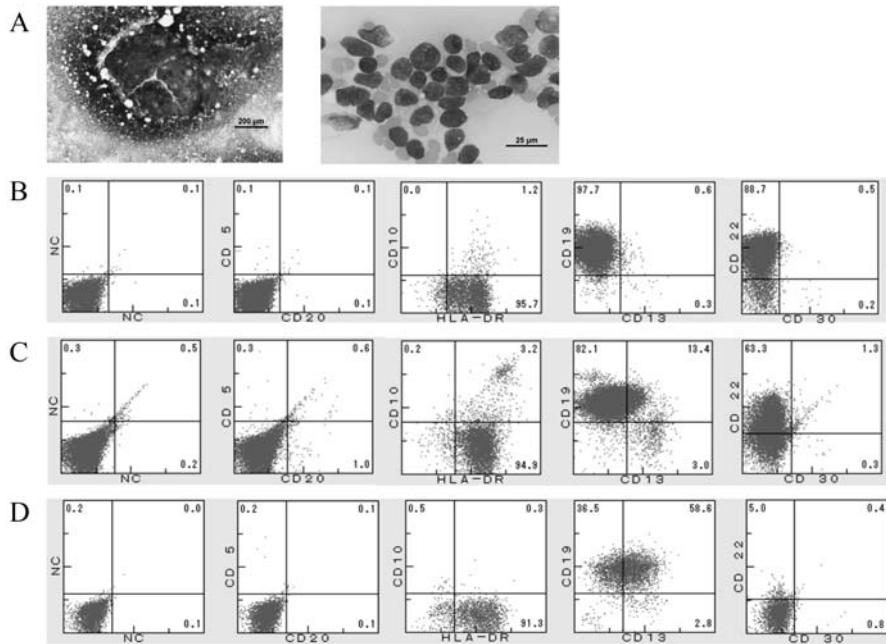


図1 白血病細胞の形態とフローサイトメトリー検査

臍帯血移植後の再発時の骨髄は過形成で白血病細胞の増生が観察された (A, May-Grünwald-Giemsa staining)。白血病細胞のフローサイトメトリー検査結果、初発時 (B)、再発時 (C)、inotuzumab ozogamicin投与から6日後 (D)。

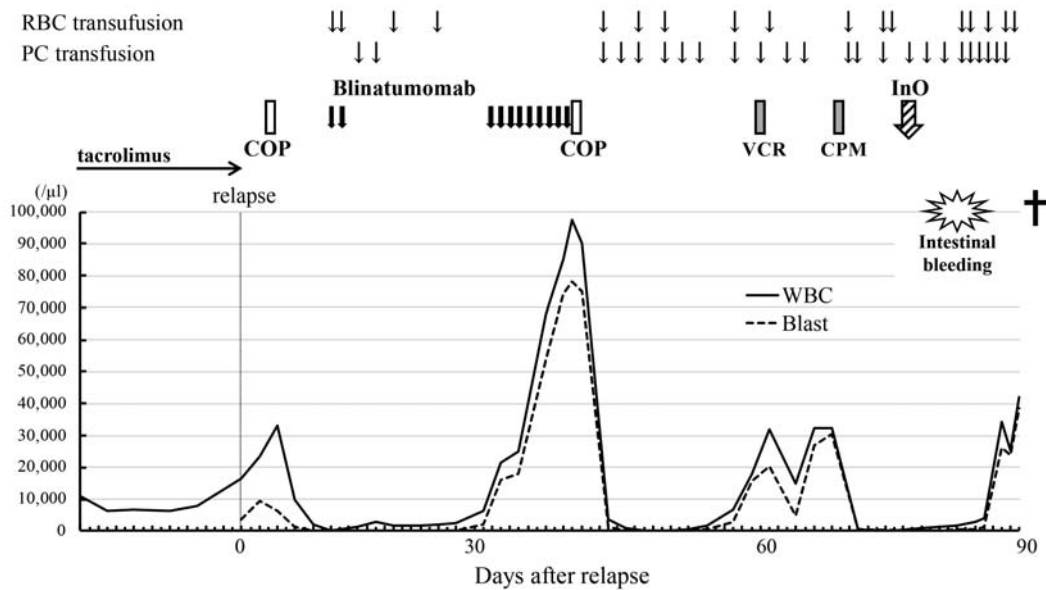


図2 白血病再発後の臨床経過

略：RBC, 赤血球輸血；PC, 血小板輸血；WBC, 白血球数；COP, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone；VCR, vincristine；CPM, cyclophosphamide；InO, inotuzumab ozogamicin

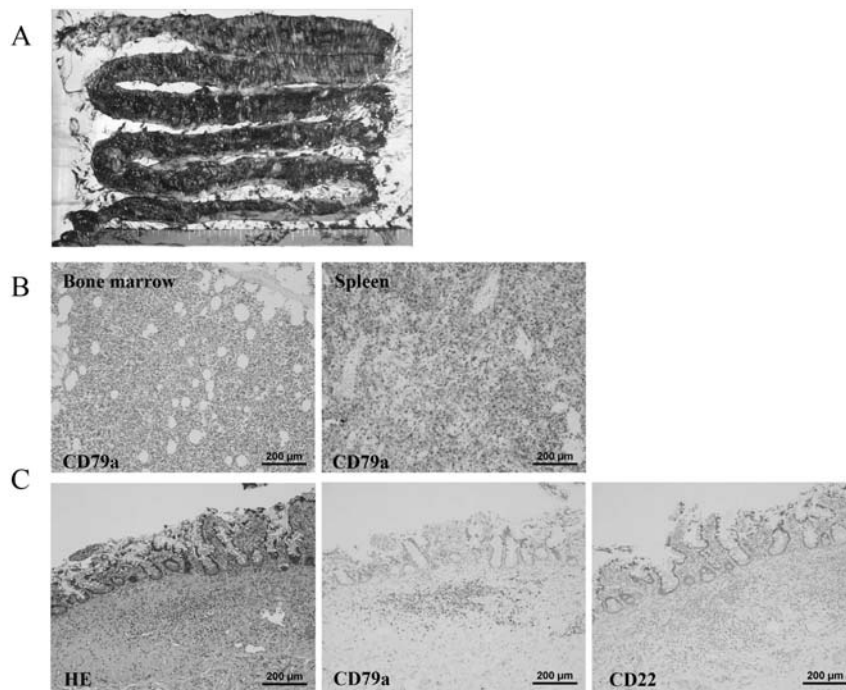


図3 病理解剖所見

小腸の肉眼的所見. びまん性の粘膜出血が観察された (A). 骨髄や脾臓に浸潤する白血病細胞はCD79aに陽性であった (B). 小腸組織の顕微鏡的所見. Hematoxylin-eosin染色にて小腸粘膜下に浸潤する白血病細胞を認めた (C, 左). これらの白血病細胞はCD79a陽性であったが (C, 中央), CD22は陰性であった (C, 右).

考 察

成人ALLにおいては, 初回化学療法で完全寛解に至った患者の約50%が再発する¹⁾. 再発例に対しては救援化学療法などの二次治療が行われるが, 再び完全寛解に至る患者は50%以下で, さらに再度完全寛解を得たとしても約40%の患者は1年未満に再々発をきたす¹⁾. 近年, 再発難治性B-ALLに対してblinatumomabやInOなどの新規薬剤が開発され治療成績の向上が期待されている²⁻⁴⁾.

臍帯血移植3ヵ月後の早期再発をきたした本症例には, まずblinatumomab治療がなされたが無効であった. 本症例の白血病細胞がCD19を発現していたにも関わらずblinatumomabが無効であった理由は, 末梢血T細胞分画の測定がなされていないため断定できないが, 臍帯血移植後早期であり動員されるべきCD3⁺T細胞数が十分に体内に存在しなかったからかもしれない.

InOについては, 成人再発CD22⁺ALL患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (INO-VATE ALL試験) における血液学的完全寛解率は標準化学療法群の29.4%に比してInO群で80.7%と良好で⁴⁾, 高い治

療効果が期待されている. 本例では, 再発時の白血病細胞の多くはCD22⁺の表面形質を有していたが, InO初回投与後に増加した白血病細胞のほとんどはフローサイトメトリーでCD22抗原は陰性で, かつ病理解剖においても諸臓器に浸潤する白血病細胞はCD22⁻であった. しかし, 本例の白血病細胞のフローサイトメトリー結果を経時的に見直すと, 初発時から白血病細胞の一部 (10.6%) はCD22⁻であったことが分かる (図1B). また, これらのCD22⁻白血病細胞の割合は臍帯血移植後の再発時には35.1%に拡大していた (図1C). 今回, InO投与直前のフローサイトメトリー検査は行えていないが, このCD22⁻白血病細胞クローンがInO治療前にはさらに増加していた可能性はあった.

InO投与後に白血病細胞のCD22抗原の発現が減弱ないし消失する現象は少数であるが観察されている. Meganらは, InO治療が3サイクル目に無効となったB-ALLの小児例において, 再発時の白血病細胞のCD22抗原が陰性化していたことを報告している⁵⁾. また, 再発難治ALL51例に対するInO治療研究では, 3例においてInO治療後の再発時に白血病細胞のCD22発現が部分的にあるいは完全に消失

していた⁶⁾。しかしながら、本症例でのInO投与は単回のみであり、CD22⁺白血病細胞のCD22発現がこれにより陰性化したとは時相的に解釈し難い。一方で、InO投与後の末梢血中のCD22⁺B細胞の枯渇は非常に速やかであること⁷⁾から、本例でもInO投与によりCD22⁺白血病細胞が短期間に減少した可能性がある。以上より、InO投与により大部分のCD22⁺白血病細胞は速やかに体内から排除されたが、一方で治療抵抗性のCD22⁻白血病細胞が急激に増加したものと考えられた。

新規抗体医薬の登場により再発難治性B-ALL患者の予後改善が期待される。しかし、時に治療経過中に白血病細胞の表面抗原の発現が変化したクローンが出現し増加する場合がある。抗体医薬の使用にあたっては、その標的抗原を失ったクローンが生じていることもあるので、その治療の直前に白血病細胞の表面形質を再検討する必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007 ; 21 : 1907-1914.
- 2) Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 836-847.
- 3) Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* 2012 ; 119 : 6226-6233.
- 4) Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia : Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 2019 ; 125 : 2474-2487.
- 5) Paul MR, Wong V, Aristizabal P, et al.

Treatment of recurrent refractory pediatric pre-B acute lymphoblastic leukemia using inotuzumab ozogamicin monotherapy resulting in CD22 antigen expression loss as a mechanism of therapy resistance. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019 ; 41 : e546-e549.

- 6) Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019 ; 33 : 884-892.
- 7) DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS, et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia : a phase 1/2 study. *Blood Adv* 2017 ; 1 : 1167-1180.

Rapid Proliferation of CD22 Negative Leukemic Cells after Inotuzumab Ozogamicin Therapy for Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia

Kohei SAKAI, Takayuki TOMINAGA,
Kohei NAKANO, Takuro MATSUMURA,
Shinsuke TANAKA¹⁾ and Toru TAKAHASHI

Department of Hematology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center, 10077 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan 1) Department of Pathology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center, 10077 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

SUMMARY

We report the case of a 48-year-old woman with relapsed B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) following cord blood transplantation, in which leukemic cell CD22 antigens became negative after a single administration of inotuzumab ozogamicin (InO). At relapse, a major part of leukemic cells expressed CD19 and CD22 antigens, however some leukemic cells were

negative for CD22. As treatment with blinatumomab proved ineffective, InO therapy was subsequently initiated ; however, severe melena developed 5 days after the initial administration. The patient died 14 days after InO administration, owing to the rapid proliferation of CD22⁻ leukemic cells. Autopsy revealed mucosal hemorrhage throughout the small intestine and marked

infiltration of CD22⁻ leukemic cells into the intestinal mucosa and other systemic organs. An expression pattern of surface antigens of a major clone of leukemic cells may be changed during a clinical course. Therefore, when we plan to use the novel antibody drugs, the surface antigens of leukemic cells should be re-examined.