

症例報告

ミニ移植およびImatinib Mesylate が一時的に有効であった 化学療法不応性フィラデルフィア染色体 陽性急性リンパ性白血病の1症例

富永貴元, 福田尚文, 中森芳宜, 下袴田陽子, 田口昭彦, 宮崎睦子, 篠原健次

山口県立中央病院血液内科 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

Key words : Ph1陽性ALL, ミニ移植, Imatinib Mesylate

はじめに

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph1+ acute lymphoblastic leukemia, 以下Ph1陽性ALL) は通常の化学療法に対しては抵抗性であり, 疾患の治癒はこれのみでは困難である^{1, 2)}.

骨髄移植はPh1陽性ALLに対する治療法の一つである。しかし寛解に導入されていないと移植後の再発を起こし易く, 非寛解時での移植は疾患の治癒をもたらす可能性は低い^{3, 4)}。また高齢者や化学療法を既に大量に受けている患者においては, 移植前処置として行われる大量化学療法および放射線全身照射による治療関連毒性による死亡率が増加する。

我々は約1年間種々の化学療法をおこなったが寛解に導入できなかったPh1陽性ALLの症例に対し以下の2種類の新しい治療法を行った。

1. 骨髄非破壊的な前処置による同種末梢血幹細胞移植 (以下ミニ移植)。ミニ移植のストラテジは前処置の強化により腫瘍細胞の根絶を図るのでなく, 前処置を弱めに行いむしろ十分な免疫抑制のもとで造血幹細胞の生着と移植片対白血病 (graft versus leukemia, GVL) 反応による免疫学的機序により抗腫瘍効果を求めることにある^{5, 6)}。このような治療法は55歳以上の高齢者, あるいは治療関連毒性による死亡率が高い患者

が対象になる^{5, 6)}。

2. Abl tyrosine kinaseのcompetitive inhibitorである, Imatinib Mesylateの投与。この薬剤は慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia, 以下CML) の慢性期に対する効果が第一に認められているが, その急性転化, およびPh1陽性ALLにおいても効果が期待される^{7, 8)}。我々の症例においてはこれらの治療法はいずれも治療関連毒性もなく, 1-2ヶ月間は白血病細胞の抑制効果を認め一時的には有効であったが, それらは長続きはしなかった。これらの効果を効果的に持続させるために治療法の改善および症例の蓄積による検討が必要である。

症 例

症例 21歳, 男性

既往歴, 家族歴: 特記事項なし

現病歴: 入院2週間前より全身倦怠感を認めた。近医を受診し白血球増加及び血小板減少を認め当科に紹介され白血病の疑いで平成12年7月に入院となった。

理学的所見: 貧血, 黄疸は認めなかった。肝, 脾腫, リンパ節腫脹, 浮腫は認めなかった。

入院時検査所見 (表1): 末梢血検査では白血球増加, 幼若芽球の増加, 血小板減少を認めた。骨髄像は過形成であり幼若芽球の増加を認め, それらは特

平成14年11月11日受理

CBC: RBC $507 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 14.5g/dl, Ht 42.5%, Platelet $3.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$, WBC $136,800 / \mu\text{l}$ (Blast 62.0%, N Seg 22.5%, Eo 2.0%, Ba 1.0%, Mo 0.5%, Lymph 1.0%)

Bone Marrow: markedly hypercellular, Blast 56.4%, Promyelo 4.8%, N Myelo 10.4%, N Metamyelo 3.0%, N Band 9.0%, N Seg 5.8%, Eo 4.4%, Lymph 0.6%, Baso Ery 0.2%, Poly Ery 5.0%, Ortho Ery 0.4%, M/E 16.75
PO(-), PAS(+), Esterase(-)
CD10 85.4%, CD19 98.9%, CD34 97.2%, HLA-DR 97.5%

Chromosome:

46, XY,t(9;22)(q34;q11) 13/20
47, idem,+2 6/20
46, idem,t(11;21)(q13;q22) 1/20

Genome: Major bcr-abl chimeric mRNA(+)

表1. 入院時の血液学的所見

殊染色ではperoxidase, esteraseは陰性でPASは陽性であった。Flow cytometryではCD10, CD19, CD34, HLA-DRが陽性であり、これらの結果より precursor-B cell ALL, FAB分類ではL2と診断した。骨髄細胞の染色体検査ではフィラデルフィア染色体, t(9;22)(q34;q11), を13/20に認めた。遺伝子の検索ではmajor bcr/abl chimeric mRNA (b2/a2切断) を認めた。

臨床経過：入院後Japan adult leukemia study group (JALSG) ALL97プロトコル (L-アスパラギナーゼは重篤な耐糖能異常及びビリルビンの上昇のため中止), cytosine arabinoside (Ara-C) 大量, methotrexate (MTX) 大量, etoposide (VP-16), JALSG ALL97, JALSG acute myeloblastic leukemia (AML) 97プロトコルなどによる化学療法を約1年間にかけて繰り返し施行したが、白血病細胞は少ないときでも骨髄中に30-40%以上残存し、化学療法による治療は限界であった。HLA一致の同胞がおり、同種骨髄移植も治療法の一つとして考えたが、(1) 非寛解状態であること、(2) 既に大量の化学療法剤の投与にもかかわらず、寛解に入らなかったことに対する患者本人の精神的ダメージが大きく、またさらなる大量化学療法や放射線全身照射などの移植前処置による心臓、肝臓などへの治療関連毒性の発症の危険性が高いこと、などにより同種骨髄移植の施行は困難と判断した。代わりに前処置の程度を軽減したミニ移植の適応を考え、患者、

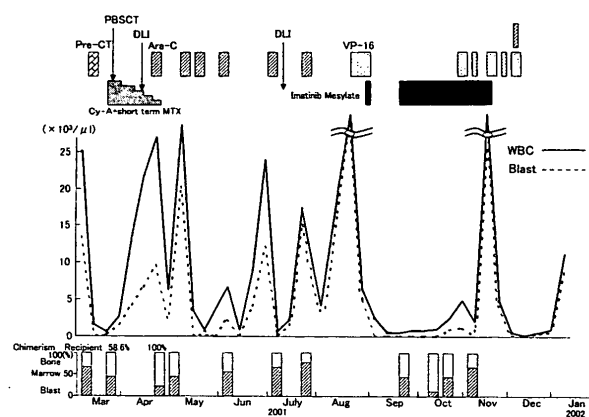


図1. 臨床経過

Pre-CT: pre-conditioning treatment, PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation, DLI: donor lymphocyte infusion, Ara-C: cytosine arabinoside, VP-16: etoposide, Cy-A: cyclosporine A, MTX: methotrexate
最下段カラム内の斜線はBlastの%を示す。

家族の同意、および院内の倫理委員会の承認を得た。その後の臨床経過を図1に示す。

ミニ移植：平成13年3月6日に移植を施行した。移植前処置は-6日よりfludarabine $30\text{mg}/\text{m}^2$, 4日間, Ara-C $2\text{g}/\text{m}^2$, 4日間, idarubicin $12\text{mg}/\text{m}^2$ 3日間, を投与した⁹⁾。移植当日にドナーより、顆粒球コロニー刺激因子を投与して動員した、末梢血幹細胞 (mononuclear cell: 2.8×10^{11} , $4.3 \times 10^9/\text{kg}$; CD34: $2.05 \times 10^6/\text{kg}$, CD3: $1.49 \times 10^9/\text{kg}$, CD4: $0.91 \times 10^9/\text{kg}$, CD8: $0.83 \times 10^9/\text{kg}$) を輸注した。移植後の免疫抑制はcyclosporine A (Cy-A) + 短期間MTX投与で行った。Cy-Aの投与は移植前-1日より+55日まで行った。

移植後の経過：治療関連毒性は認めなかった。移植後約2週間で生着を認めた。移植後約1ヶ月間は白血病細胞は減少し、骨髄でも28%にまで減少した。急性および慢性移植片対宿主病 (graft versus host disease, GVHD) の発現は認めなかった。移植後15日目のshort tandem repeat (STR) によるキメリズムの検索では58.6%がrecipient typeであった。その後白血病細胞が増加してきたため、ドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion, 以下DLI) を移植後36日目に施行し (mononuclear cell: 2.4×10^8 , $3.6 \times 10^6/\text{kg}$, CD3: $2.1 \times 10^6/\text{kg}$, CD4: $1.7 \times 10^6/\text{kg}$, CD8: $1.0 \times 10^6/\text{kg}$), およびAra-C, 1g/日の投与を行った。しかしながら49日目のキメリズムの解析では100%recipient typeになった。約2ヶ

月間は白血病細胞を抑える事ができたが、その後再び増加してきたため、再び移植後129日目にはほぼ同じ細胞数のDLIを行ったが白血病細胞の増加は抑えることはできなかった。その後VP-16, 100mg/日を投与した。

8月下旬よりは、患者、家族に説明を行い同意を得て米国より個人輸入し、Imatinib Mesylate, 400mg/日、の投与を行った。約2ヶ月間は白血病細胞の増殖は抑制され骨髄では白血病細胞は一旦は4%にまで減少したが、その後再び増加し、患者は平成14年1月に肺炎を合併し死亡した。

考 案

Ph1陽性ALLは成人のALLの約20-30%で認められる¹⁾。9番, 22番染色体の相互転座体の結果生じるbcr-abl融合遺伝子の存在は、年齢、白血球数などよりもさらに有意な予後不良の因子である²⁾。多剤併用化学療法による寛解導入率は約70%であるが、5年間の無白血病生存率は15%以下であり、寛解導入療法で完全寛解に至らなかった症例では通常化学療法のみでは長期生存は望めない¹⁾。同種骨髄移植は治癒が期待できる治療法の一つである。International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) による血縁者間の同種骨髄移植の報告では、第一寛解期では2年間の再発率は34%、治療関連死は42%、無病生存率 (leukemia free survival) は38%であった³⁾。しかし非寛解例ではそれらは各々57%、42%、25%であった³⁾。Fred Hutchinson 癌研究センターでの非血縁者間の移植では、18例中5例は再発で、4例は合併症で死亡した⁴⁾。また化学療法に不応性あるいは再発時に移植した10例中5例が再発したが、寛解時に行った8例では全例に再発は認められなかった⁴⁾。これらの事実は、第1寛解期における血縁者間および非血縁者間よりの骨髄移植は長期生存をもたらす可能性があるが、残存白血病細胞が多い非寛解例においては再発例が多く、その予後は不良であることを示している^{3, 4)}。

ALLにおけるミニ移植の報告例は未だ少ない。我々の症例におけるミニ移植では、移植後1ヶ月間は白血病細胞は減少し、骨髄中でも28%にまで減少した。キメリズムの解析でも一時的にはmixed

chimerismの状態になったが、その効果は長続きせず白血病細胞は再び増加してきて完全にrecipient typeになった。DLIを2回追加したがその効果はなかった。CollinsらによればDLIの有効性は慢性骨髄性白血病の慢性期の再発においては70-100%の寛解率が報告されているが、増悪期、急性転化期ではそれらは30%、17%と低下した¹⁰⁾。またAMLでは15%、ALLでは18%にのみ認められた¹⁰⁾。ALLにおいて同様にDLIの効果の限界に関する報告がある^{10, 11)}。

ALLにおいてGVLの作用が少ないあるいはDLIの効果が少ない理由として、ALL白血病細胞の抗原、接着分子、co-stimulatory molecule, MHC class I, II等の発現の弱さが考えられる¹¹⁾。あるいはGVL効果の発現には数ヶ月を要するため本症例においてはこれらの効果が発現する以前に白血病細胞の増殖が早かった可能性も考えられる。

Ph1陽性ALLにおけるミニ移植の効果に対する評価は未だ十分ではない。GVL効果はGVHDの程度に比例するため、免疫抑制剤の投与のコントロールによりある程度のGVHDの発現、および適時有効なDLIにより、GVLを効果的に誘導することが重要である。ミニ移植は少なくとも治療関連毒性が少なく、高齢者および臓器障害がある症例においては安全におこなうことができる。治療法の改善および症例の蓄積が必要である。

慢性期のCMLはImatinib Mesylateによく反応し血液学的効果はほぼ全例に、細胞遺伝学的効果も約60%に認められる⁷⁾。一方CMLのリンパ性急性転化およびPh1陽性ALLでは、当初期待されていたのと異なり、一時的には約70%に血液学的効果が認められるが、ほとんどの症例で投与を続けていても再発した⁸⁾。我々の症例ではImatinib Mesylateは約2ヶ月間は白血病細胞を抑えるのに有効であったが、その後白血病細胞は再び増加した。最近の報告ではPh1陽性ALLでは当初はImatinib Mesylate に反応してもその後殆どの症例においてこれらの薬剤に対する耐性が数週間から数ヶ月以内に発生する¹²⁻¹⁴⁾。これらの耐性の発現の機序としてmultidrug-resistance protein (MDR1) の強発現や、microarrayにより遺伝子発現プロファイルによるBruton's tyrosine kinase, ATP synthetaseの強発現が認められ、一方proapoptotic遺伝子であるBAK1あるいは細胞周期調節遺伝子であるp15 INK4bの発

現の著明な低下が認められた¹²⁾。また、bcr-abl融合蛋白のATP結合pocketおよびactivation loopにおけるThr315Ile, Glu255Lys, Glu255Val, Tyrosine 253Histidine, Histidine396Prolineなどの突然変異が報告された^{13, 14)}。この突然変異は9例中6例に認められたが、治療前には全く認められなかった¹⁴⁾。極く最近にも再発時のPh1陽性ALLの症例における造血幹細胞移植と、その再発時にImatinib Mesylateの投与を行った報告があるが、それらの効果はいずれも数ヶ月間の一時的なものであった¹⁵⁾。

これらの結果は、Imatinib Mesylateは単独ではPh1陽性ALLの治療成績の改善には十分な効果は期待できないことを示している。Bcr-abl融合蛋白およびその下流の増殖シグナル経路以外の異常が治療抵抗性に関与している可能性がある。Hyper-CVAD (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone) による化学療法との併用によりImatinib Mesylateに対する耐性が克服され有効であったとの報告もあり¹⁶⁾、これらに関する臨床研究が必要である。また白血病細胞の分子生物学的特徴の研究の推進と、それに対応した治療法の開発が望まれる。

ま と め

化学療法に不応性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者に対して、骨髄非破壊的前処置による同種末梢血幹細胞移植 (ミニ移植) を施行した。移植後治療関連毒性は認めず約1ヶ月間は白血病細胞の減少を認め、mixed chimerismの状態になったがその後白血病細胞は増加し、ドナーリンパ球輸注を追加したが、その効果は認められなかった。その後Imatinib Mesylateの投与を行ったが、その白血病細胞減少効果は約2ヶ月間は続いたが、その後増加した。本症例ではこれらの治療法では一時的には効果は認められたがそれらは継続しなかった。これらの治療法の改善および症例の蓄積による検討が必要である。

文 献

- 1) Hoelzer D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 1994 ; 31 : 1-15.
- 2) Gleibner B, Gokbuget N, Bartram C R, Janssen B, Rieder H, Janssen J W G, Fonatsch C, Heyll A, Voliotis D, Beck J, Lipp T, Munzert G, Maurer J, Hoelzer D, Thiel E. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia : a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2001 ; 99 : 1536-1543.
- 3) Barrett A J, Horowitz M M, Ash R C, Atkinson K, Gale R P, Goldman J M, Henslee-Downey P J, Herzig R H, Speck B, Zwaan F E, Bortin M M. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992 ; 79 : 3067-3070.
- 4) Sierra J, Radich J, Hansen J A, Martin P J, Petersdorf E W, Bjerke J, Bryant E, Nash R A, Sanders J E, Storb R, Sullivan K M, Appelbaum F R, Anasetti C. Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997 ; 90 : 1410-1414.
- 5) Barrett J, Childs R. Non-myeloablative stem cell transplants. *Br J Haematol* 2000 ; 111 : 6-17.
- 6) Champlin R, Khouri I, Shimoni A, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, Ueno N, Giralt S, Anderlini P. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, as evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000 ; 111 : 18-29.
- 7) Druker B J, Talpaz M, Resta D J, Peng B, Buchdunger E, Ford J M, Lydon N B, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S,

- Sawyers C L. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001 ; **344** : 1031-1037.
- 8) Druker B J, Sawyers C, Kantarjian H, Resta D J, Reese S F, Ford J M, Capdeville R, Talpaz M. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001 ; **344** : 1038-1042.
- 9) Giralt S, Estey E, Albitar M, Van Besien K, Rondon G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Prezepeiora D, Koller C, Kornblau S, Korbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy : harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997 ; **89** : 4531-4536.
- 10) Collins R H, Shpilberg O, Drobyski W R, Porter D L, Giralt S, Champlin R, Goodman S A, Wolff S N, Hu W, Verfaillie C, List A, Dalton W, Ognoskie N, Chetrit A, Antin J H, Nemunaitis J. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997 ; **15** : 433-444.
- 11) Collins R H, Goldstein S, Giralt S, Levine J, Porter D, Drobyski W, Barrett J, Johnson M, Kirk A, Horowitz M, Parker P. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; **26** : 511-516.
- 12) Hofmann W-K, de Vos S, Elashoff D, Gschaidmeier H, Hoelzer D, Koeffler H P, Ottmann O. Relation between resistance of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia to the tyrosine kinase inhibitor STI571 and gene-expression profiles : a gene-expression study. *Lancet* 2002 ; **359** : 481-486.
- 13) Von Bubnoff N, Schnell F, Peschel C, Duyster J. BCR-ABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukaemias to STI571 : a prospective study. *Lancet* 2002 ; **359** : 487-491.
- 14) Hofmann W-K, Jones L C, Lemp N A, de Vos S, Gschaidmeier H, Hoelzer D, Ottmann O G, Koeffler H P. Ph+ acute lymphoblastic leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitor STI571 has a unique BCR-ABL gene mutation. *Blood* 2002 ; **99** : 1860-1862.
- 15) Sugimoto K, Mikoshiba M, Ohashi K, Akiyama H, Sakamaki H. Imatinib mesylate(Gleevec) in the treatment of 2 patients with Philadelphia-positive ALL relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2002 ; **75** : 440-442.
- 16) 西巻治朗, 住 昌彦, 石井裕子, 久保田尚志, 荘司奈穂子, 片桐智子, 島本 隆, 田内哲三, 木村之彦, 大屋敷一馬. Hyper-CVAD+imatinibで治療したPh陽性ALL. *臨床血液* 2002 ; **43**, 768.

Mini-Transplant and Imatinib Mesylate were Temporarily Effective in a Patient with Ph1 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia which had been Refractory to Conventional Chemotherapy

Takayuki TOMINAGA, Naofumi FUKUDA, Yoshitaka NAKAMORI,
Yoko SHIMOHAKAMADA, Akihiko TAGUCHI, Mutsuko MIYAZAKI,
Kenji SHINOHARA

*Division of Hematology, Department of Medicine,
Yamaguchi Prefecture Central Hospital,
Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan*

SUMMARY

Mini-transplant was performed in a patient with Philadelphia chromosome (Ph1) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) which had been refractory to repeated courses of chemotherapy. Decrease of leukemic cells and mixed chimerism were observed during a first month. However, leukemic cells increased thereafter, and donor leukocyte infusion(DLI) was ineffective. Subsequently, Imatinib Mesylate was administered and leukemic cells decreased for 2 months, however leukemic cells increased thereafter. These treatments were temporarily effective for Ph1 positive ALL which was refractory to conventional chemotherapy. The improvement of these treatment strategies and accumulation of these cases are necessary.