

慢性骨髄性白血病に対する分子標的療法

(文責： 血液・腫瘍内科 山下浩平)

慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) は 1845 年 Bennett や Virchow により最初に報告された白血病で、その後腫瘍学の進歩とともに歩み、世界の研究者・臨床家の関心を集めてきた。1960 年には Nowell と Hungerford により 9 番染色体と 22 番染色体の相互転座によるフィラデルフィア染色体 (Ph1 染色体) がその病態の中心的役割を担うことが報告され、1978 年には Fialkow による G6PD の isozyme の研究から CML 細胞が造血幹細胞に由来することが明らかにされた。また 1982 年には Heisterkamp と de Klein によりその原因となる特異的再構成遺伝子 BCR-ABL が発見され、それから転写、翻訳される BCR/ABL キメラ蛋白のもつ tyrosine kinase の異常活性化が CML の発症に直接結びつくことが明らかになった。1990 年代になると Druker らによって CML 細胞株における BCR/ABL の tyrosine kinase 活性を特異的に阻害する分子標的薬として imatinib mesylate (STI571、グリベックィ) が開発され、臨床試験開始後、僅か数年で CML の第一選択薬となった。

一般に慢性期の CML は busulfan や hydroxyurea などの抗がん剤により比較的容易にコントロールされるが、通常 4-5 年で治療抵抗性となり、移行期を経て急性転化期を迎える。急性転化期の CML は極めて治療抵抗性で予後不良である。50 歳以下で組織適合抗原 (HLA) の一致するドナーが存在する場合、同種造血幹細胞移植が唯一治癒の望める治療法であり、血縁ドナーの場合 70%以上、非血縁ドナーの場合 60%以上の長期生存が得られる。1980 年代からは interferon- α (IFN- α) が CML の治療に用いられたが、一部の症例 (5-30%) で Ph1 染色体の消失・減少する細胞遺伝学的効果が得られるものの、長期の自己注射が必要であり副作用も多いなど QOL 面での問題点が指摘されてきた。

Imatinib による CML の治療は、1998 年に Druker らによって慢性期 CML に対する第 I 相試験が米国で開始され、1 日 300 mg 以上の連日経口投与で 87%に血液学的完全寛解、53%に Ph1 染色体の消失・減少する細胞遺伝学的効果を認めた。その後 IFN- α 抵抗性の慢性期 CML を対象にした第 II 相試験が国際共同研究で行われ、短期間に 532 例が登録され、その結果 88%に血液学的寛解、49%に細胞遺伝学的効果を認めた。また移行期、急性転化期の CML を対象にした国際共同研究が行われ、血液学的寛解に至った症例 (移行期 35%、急性転化期 7%) や慢性期に戻った症例 (移行期 22%、急性転化期 20 %) が観察された。更に未治療 CML を対象とした imatinib vs. IFN- α + 低用量シタラビン治療の比較検討が行われ、観察期間が 2 年と短いものの、細胞遺伝学的寛解率、移行期・急性転化期への進行ならびに有害事象全てにおいて、imatinib が有意に優れていることが報告された。以上から、現在では効果や QOL の点から imatinib が CML の第一選択薬として認識されるようになった。従来、骨髄移植のようなリスクの高く大掛

かりな治療を用いなければ治癒を得ることが困難であった疾患が、いまや外来での内服療法のみによって長期寛解生存が可能となったことの意義は画期的であるが、その長期的有益性については、今後の検討課題である。

このような背景をもとに、当院血液腫瘍内科及びその関連施設で構成される京都大学血液病態研究会においても、未治療 CML 患者に対する imatinib 療法の有効性を検討した。対象患者は 25 名 (男性 16 名、女性 9 名) であり、年齢の中央値は 54 歳、白血球数の中央値は 29600 /ml であった。その結果、imatinib の投与開始後 12 ヶ月の時点における血液学的完全寛解率は 96%、細胞遺伝学的寛解率は 91% (完全寛解率は 75 %)、また BCR/ABL mRNA 量よりみた分子学的反応は、12 ヶ月で 2 log 以上の減少が 64%、3 log 以上の減少が 50%ときわめて良好な成績が得られ、あらためて imatinib の有効性が確認された。

しかしながら、imatinib 有効症例の長期予後や imatinib 耐性症例の出現など今後の検討課題も数多く残っている。このような問題点を克服すべく、BMS-354825 などの新たな ABL tyrosine kinase 阻害剤や Ras 関連蛋白阻害剤である Farnesyl Transferase Inhibitor などの開発、そして BCR-ABL ペプチドワクチンを用いた免疫療法の開発など、「移植によらない」CML の治癒を目指して、現在も精力的に基礎的、臨床的研究が行われている。