

—症例から学ぶ—

再発性, ATRA 抵抗性の急性前骨髄球性白血病に対する 三酸化砒素による分化誘導療法

田野崎 栄 岡部 雅弘 北村 由里 兵働 英也 山田 隆
田近 賢二 緒方 清行 猪口 孝一 檀 和夫
日本医科大学内科学講座 (血液内科部門)

Treatment of Relapsing APL Previously Treated with All-trans Retinoic Acid Using Arsenic Trioxide

Sakae Tanosaki, Masahiro Okabe, Yuri Kitamura, Hideya Hyoudou, Takashi Yamada,
Kenji Tajika, Kiyoyuki Ogata, Koiti Inokuchi and Kazuo Dan
Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

All-trans retinoic acid (ATRA) combined with anthracycline-based chemotherapy and followed by maintenance treatment with intermittent ATRA improved the cure rate in patients with newly diagnosed APL to 70% from 35% in patients treated with chemotherapy alone. Nevertheless, disease will relapse in about 20% of patients who achieve a complete remission. Arsenic trioxide (ATO) is an active drug in refractory/relapsed APL with antileukemic mechanisms of inducing partial differentiation and apoptosis. ATO monotherapy in patients with relapsed APL achieved remission rates of more than 80% with molecular remissions. The reported adverse effects (e.g., APL differentiation syndrome, hyperleukocytosis, prolongation of the QTc interval, and liver dysfunction) are few and manageable. A 74-year-old woman in whom APL complicated with subarachnoid hemorrhage was diagnosed achieved complete remission with ATRA in March 2005. Subsequently, she received postremission therapy as an outpatient. In October 2005, leukemia relapse was noted with a white blood cell count of $11.2 \times 10^9/L$ (42% blasts), a platelet count of $16 \times 10^9/L$, and disseminated intravascular coagulation (DIC). ATO was administered at a dose of 0.15 mg/kg/day. The DIC resolved after 12 days. The white blood cell count gradually decreased. On day 41, ATO was discontinued due to neutropenia of less than $0.1 \times 10^9/L$. After 14 days, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was administered because of sustained neutropenia. Ten days after G-CSF was started, bone marrow aspiration revealed APL cells. ATO was started again with G-CSF, and bone marrow remission was finally achieved after 20 days. ATO is a powerful and promising treatment for refractory/relapsed APL. Neutropenia has recently been reported as an adverse effect. This is the first case of APL successfully treated with ATO and G-CSF for neutropenia followed by remission.

(日本医科大学医学会誌 2006; 2: 152-156)

Key words: acute promyelocytic leukemia, arsenic trioxide all-trans retinoic acid, differentiation, granulocyte colony-stimulating factor

はじめに

急性白血病の治療としては、化学療法、造血幹細胞移植療法、分化誘導療法、抗体療法があげられる。従来からある抗がん剤による治療が化学療法である。しかし、一般に化学療法では、抗がん剤の細胞毒性のために造血能が障害され骨髄機能を低下させ（骨髄抑制）、さらに、各臓器に対するダメージに注意しなければならない。治療効果にも限界がある。さらにその効果を高めるべく究極の治療が、超大量化学療法により骨髄機能を破壊し、採取保存していた自己の末梢血幹細胞やドナー由来の骨髄や末梢血幹細胞、臍帯血などで造血機能をおきかえるという造血幹細胞移植療法である。もちろん、各種臓器障害は高率に生じる可能性があり、また同種移植の場合、移植片対宿主病（GVHD）という免疫反応も免疫抑制剤を使いコントロールしなければならないなど、高いリスクを伴うものである。抗体療法（ヒト化抗CD33抗体 gemtuzumab ozamicin など）は、まだ満足のいく成績でなく日本では認可されたばかりである。

これらの治療と比べ、画期的な治療法として分化誘導療法がある。この治療法は、レチノイン酸(all-trans retinoic acid: ATRA) 投与による急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia: APL) に対する治療で、他の悪性腫瘍に先駆けて確立された治療法である。つまりクローン性に自己増殖する悪性化した未熟な前骨髄球(白血病細胞)がレチノイン酸を経口投与するだけで好中球へ分化誘導され、増殖を止めアポトーシスを起こさせ死滅させるというものである。さらに最近、三酸化砒素(arsenic trioxide(As_2O_3): ATO)による分化誘導療法がレチノイン酸に抵抗性、再発性の急性前骨髄球性白血病に対して日本でも認可された。これらの分化誘導療法の大きな利点は従来の化学療法に比べ、骨髄抑制に起因する合併症が少なく比較的安全、かつ高率に急性前骨髄球性白血病を寛解(顕微鏡下で腫瘍細胞を認めないレベル)に導入できるということにある。

症例

74歳 女性。2005年1月クモ膜下出血を合併したAPLを発症し ATRA + イダルビシンによる寛解導入療法にて完全寛解となり、地固め療法を施行され外来通院をしていた。

2005年10月から食欲不振、全身倦怠感が出現し、

血液検査上 WBC 11,200/ μ l (blast 42% seg 39.5%, mono 1.5%, Ly 17.0%), Hb 13.4 g/dl, Plt 1.6×10^4 / μ l, LDH 1,308 IU/l を認め、PT 1.55 INR, Fib 61 mg/dl, FDP 90.2 μ g/ml と DIC を示し入院となった。骨髄検査では著明な過形成髄、APL 細胞: 96.2% (図1)、染色体分析: 46, XX, t(15;17)(q22;q11~12)、表面マーカー: CD13+, 33+, HLA-DR+ を示した。

以上より ATRA 不応性の APL 再発と診断し、三酸化砒素(ATO) 5 mg/日 (0.15 mg/kg/日) を点滴投与開始した。投与開始12日目で DIC は改善し、骨髄検査でも白血病細胞は顆粒の減少、核/細胞質(N/C) 比が小さくなり核も粗造となり分化傾向を示した(図1)。その後、徐々に白血球数は減少し、ATO 投与30日頃より末梢血中から APL 細胞は消失し、好中球数 500/ μ l 以下となった。血小板数は回復上昇傾向にあったため、投与継続したが、さらに41日目には好中球数 100/ μ l 以下となったため ATO を中止した(図2)。

その後、血小板数は正常化した。好中球数は2週間以降も回復せず、G-CSF 製剤投与で白血球数は増加した。ATO 休薬23日後、骨髄検査を施行したところ APL 細胞の再出現を認めたため G-CSF 製剤を併用しながら ATO 投与を再開し、20日間投与後、つまり最初の投与開始から数えて82日目に骨髄寛解となった(図1)。その他の副作用としては一時的に QTc が 370 msec と軽度延長したのみであった。高齢であり QOL を考慮し、ATRA を再び経口投与として外来通院となり2カ月後も寛解を維持している(図3)。

考案

急性白血病は、骨髄性とリンパ球性の大きく2つに分かれる。急性骨髄性白血病は、さらに M0~M7 の8つに分類される(図4)¹。APL は、M3 とされ、全白血病のうちおよそ10% を占める。細胞の特徴は豊富なアズール顆粒をもち、アウエル小体やそれが束となったファゴット細胞などを認めることが多い。染色体分析では APL の92% が t(15;17)(q22;q12) という転座異常をもち PML-RAR α という融合遺伝子発現を98% に認める。臨床上的特徴として発症時、高率に DIC を合併しており出血症状が著しい場合が多い。そのため化学療法を施行しても出血による早期死亡例が多く、化学療法だけの治療では長期生存率は35%程度であった²。

しかしながら1988年に中国でビタミンA誘導体

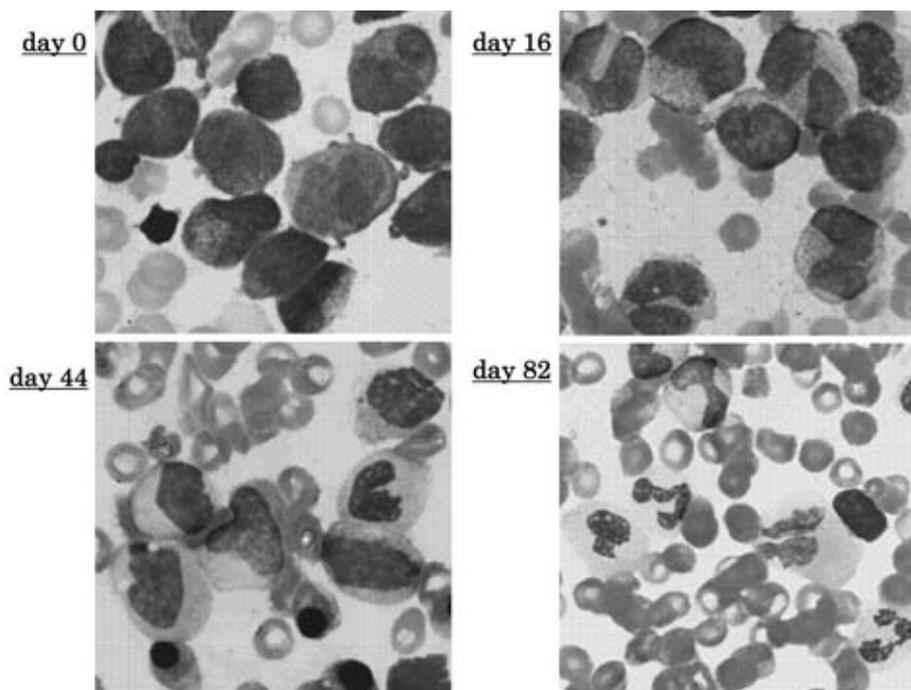


図1 骨髓像の経過

APL 細胞（豊富なアズール顆粒，繊細な核や核小体）（day 0）が ATO 投与とともに分化傾向（顆粒の減少，核の濃縮，粗造化，N/C 比の減少）を示し（day 16, 44），最後には骨髓寛解となった（day 82）。

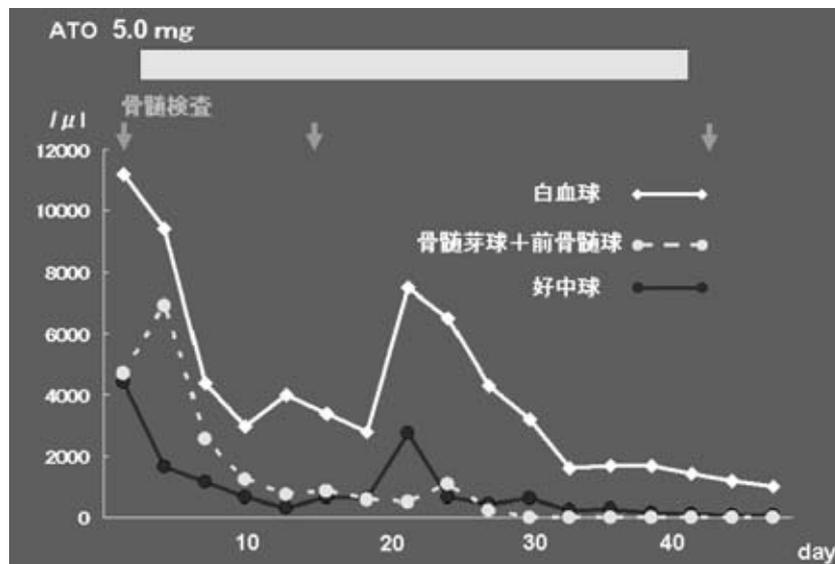


図2 経過1

末梢血の白血球分画の経過を示す。ATO 投与により APL 細胞（骨髓芽球，前骨髓球）は day 30 には消失したが，好中球数減少のため ATO を一時中止した（day 41）。

（ATRA）が APL 細胞に対し分化誘導を起し好中球に分化させアポトーシスを起し寛解になることが発見された（図5）。その後，多施設共同研究では実

に約 90% が寛解となり，寛解後に化学療法による地固め，維持療法を行うことにより約 70% の 5 年無病生存率を示す最も予後の良い白血病の 1 つとなったの

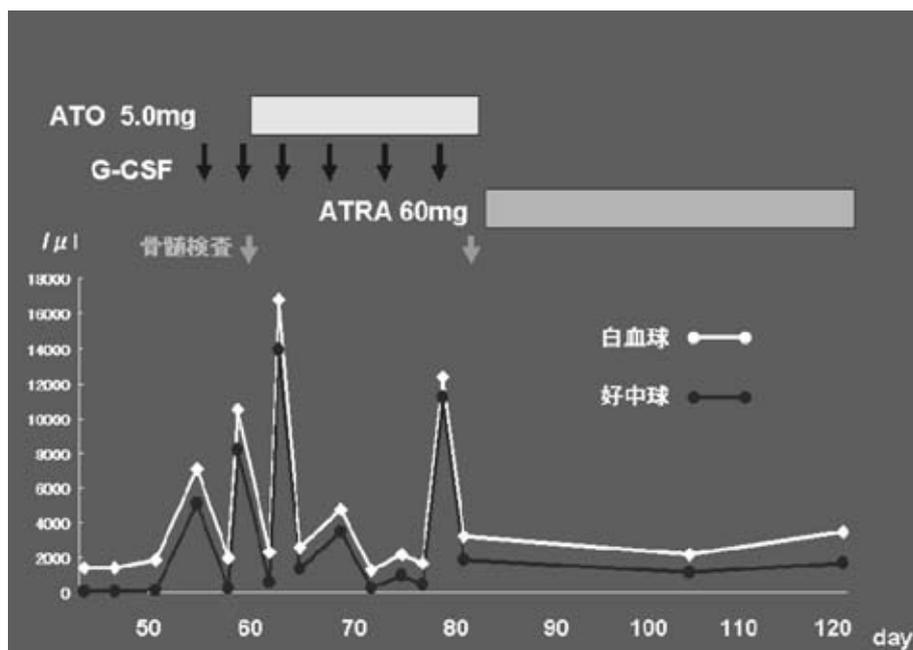


図3 経過2

G-CSF 併用により好中球数を増加させ、ATO 再投与可能となり day 82 には骨髄寛解を得た。その後 ATRA 経口投与で外来通院中である。

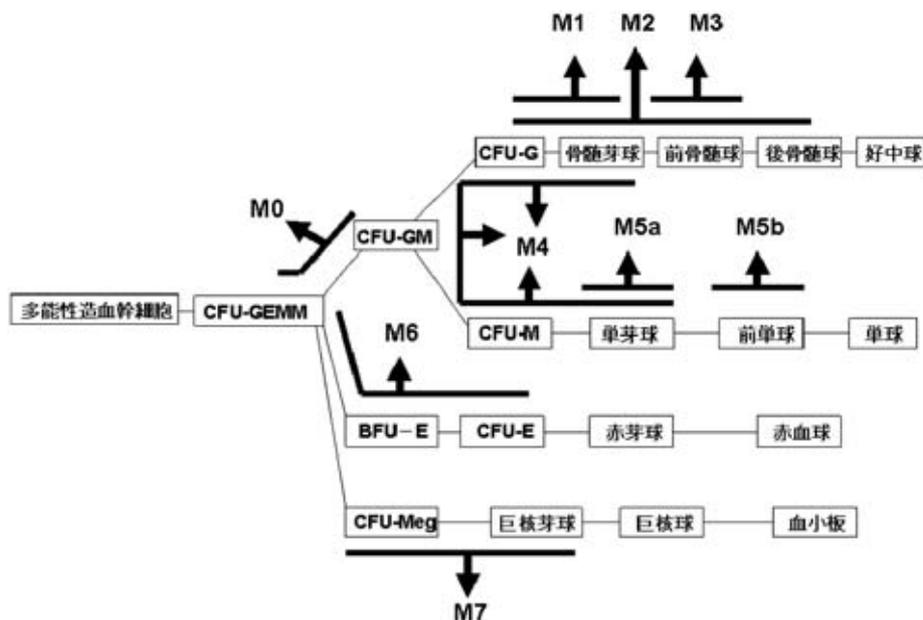


図4 FAB分類でのAML各病型の白血球細胞の分化段階 (文献1より改変)

である²。

さらに ATRA 抵抗性や再発性の APL が 20% ぐらい存在し問題であったが、最近、三酸化砒素 (ATO) がそういった治療抵抗性 APL に対し実に 80% 以上の分子生物学的寛解 (PML-RAR α 融合遺伝子発現の陰性化) を得られることが明らかになった (図 5)。

そのため欧米などでは、本症例のような APL 再発症例へのスタンダードな治療となりつつある。寛解後は ATO による地固め療法を施行し、分子生物学的寛解となった症例に対しては、自己末梢血幹細胞移植を考慮し、分子生物学的非寛解例で若年症例ならば同種造血幹細胞移植などを検討する²。

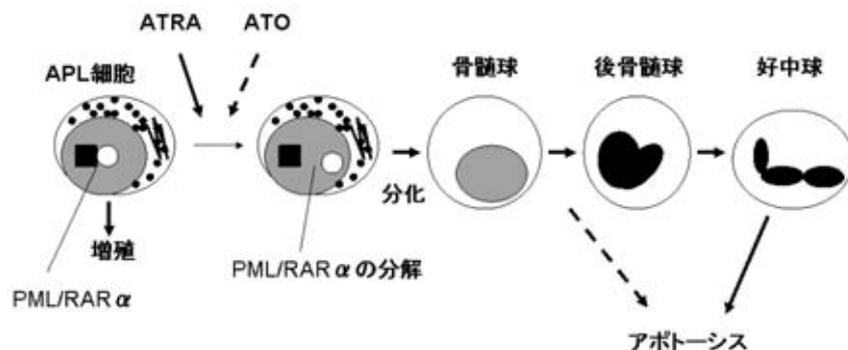


図5 ATRA, ATOによる分化誘導

PML/RAR α は、最終的には ATRA や ATO で分解され、抑制されていた分化、アポトーシス誘導が解除される。

ATOにはQT延長、ATRAの場合と同様のAPL分化症候群（急激な白血球増加、発熱、呼吸困難、浮腫、低血圧、体重増加、肺浸潤、胸水、心内膜液浸出など）、皮疹、肝機能障害、低K、Mg、Ca血症、神経障害などの副作用があり、とくにQT延長はモニター管理など注意を要する。もちろん将来的に妊娠可能な女性などに対しても、その蓄積毒性の胎児への影響のため投与できない。

本症例のように好中球減少症も最近、副作用としてとりあげられるようになった。一般にATO投与による好中球減少は、そのまま投与継続していても正常造血の回復とともに改善してくる場合や、それでもさらに減少する場合は、一時中止することにより回復してくるといわれている。しかしながら本症例は、中止後2週間を経ても好中球数の回復を認めず、G-CSF製剤の併用により好中球数の増加とともにATO再投与が可能となり完遂投与し、骨髄寛解を得られた。われわれの調べた限りではATOとG-CSFを併用した臨床報告はなく、G-CSFやGM-CSFなどのサイトカイン併用でATRAやATOによるAPL細胞分化誘導が促進されるというin vitroおよびin vivoなどでの報告があり³⁴、この点でも本症例は大変興味深い。

以上のように分化誘導療法とは、分化させることで自己増殖を止め死滅させるという、非常に画期的な悪性腫瘍に対する治療法であり、ATRAによる急性前骨髓球性白血病に対する治療法として、すでに確立されている。ATOもその有効性には目を見張るものがあり、適応や副作用を考慮した上で将来的に再発性やATRA抵抗性のAPLに対する標準的な治療戦略の1つとなるであろう。今後、他剤との併用など新たな分化

誘導療法や新規分化誘導薬剤の開発なども期待される。

診療のポイント：急性白血病は、貧血、出血傾向、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などに注意し血液像、骨髄検査から病型を診断する。APLはアズール顆粒に富み特徴的な形態を示し、DICを合併しやすく、特に可及的早期な治療を必要とする。初発の場合はATRAによる分化誘導療法が第一選択となりATRA抵抗性、再発性のAPLに対しては三酸化砒素（ATO）による寛解導入療法を考慮する。

文 献

1. 松村 到, 金倉 譲, 小澤敬也: 急性白血病の分類, 急性骨髓性白血病の治療. 三輪血液病学 第3版 (浅野茂隆, 池田康夫, 内山 卓, 監修), 2006; pp 1374-1430, 文光堂 東京.
2. Miguel AS, Pierre F, Francesco LC: Arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. A review of current evidence. Hematologica 2005; 90: 1231-1235.
3. Muto A, Kizaki M, Kawamura C, Matsushita H, Fukuchi Y, Umezawa A, Yamada T, Hata J, Hozumi N, Yamato K, Ito M, Ueyama Y, Ikeda Y: A novel differentiation-inducing therapy for acute promyelocytic leukemia with a combination of arsenic trioxide and GM-CSF. Leukemia 2001; 15: 1176-1185.
4. Matsui W, Smith D, Vala M, Beal N, Huff CA, Diehl LF, Jones RJ: Requirement for myeloid growth factors in differentiation of acute promyelocytic leukemia. British Journal of Haematology 2005; 128: 853-862.

(受付: 2006年4月10日)

(受理: 2006年4月25日)