

# 慢性骨髄性白血病

## —— 飲み薬で白血病が治る新時代の到来 —— \*

高 橋 直 人

秋田大学医学部血液腎臓膠原病内科

(平成 27 年 10 月 9 日掲載決定)

### Chronic myeloid leukemia in new era : Treatment Free Remission by tyrosine kinase inhibitors

Naoto Takahashi

*Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology, Akita University School of Medicine*

**Key words :** chronic myeloid leukemia, treatment free remission, tyrosine kinase inhibitor

#### はじめに

近年の分子標的剤などの新薬の臨床応用や造血器幹細胞移植技術の進歩により、かつては不治の病として知られていた「白血病」の長期生存が可能となってきた。特に慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia ; CML) の治療と予後はこの 10 年で劇的に変化した。造血幹細胞移植なしでは不治の病とされていたこの白血病は、いまや高血圧や慢性肝炎と同様に、慢性疾患として認識されるようになったと言っても過言ではない。本邦における前向き観察研究「TARGET」に 2003 年から 2010 年まで登録された新規 CML 患者 639 人について解析したところ、7.5 年時点の全生存率は 95.1% と極めて良好であることが明らかとなっている<sup>1)</sup>。

現在の CML の治療目標は、急性転化を起こさず、天寿を全うさせる、しかも治療による生活の質を低下させないというものである。さらに、一部の症例では

治療を中止しても再発しないことがわかってきた。そこで提唱された新たな治療目標が「Treatment Free Remission (TFR)」である。これは、薬を中止しても白血病が再発しない状態のことであり、極めて「治癒」に近い治療目標と考えられる。(図 1)

本稿では、CML について概説し、CML の治療を変えた経口チロシンキナーゼ阻害薬イマチニブと TFR を達成する条件について考察する。

#### 慢性骨髄性白血病とは

CML は造血幹細胞に生じた Philadelphia 染色体による BCR-ABL1 チロシンキナーゼの制御不能な活性化に起因する造血器腫瘍である。無治療の場合は BCR-ABL1 融合遺伝子に加え、分化抑制に関わるがん遺伝子のセカンドヒットにより約 5 年で急性転化し致死経過をたどる。

CML の歴史は血液内科の歴史のなかでも群を抜いて劇的なものである。1845 年ドイツの病理学者ウィルヒョーが CML の症例報告を初めて行い、それから 1 世紀後の 1969 年アメリカの研究者ノーウェルとハンガーフォードによって CML に特徴的な Philadelphia 染色体が発見された。Philadelphia 染色体とは 46 本あるヒトの染色体のうち 9 番染色体と 22 番染色体との相互転座の結果、新たにできた派生染色体であり

Corresponding author : Naoto Takahashi, M.D., Ph.D.  
Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543 Japan  
TEL : 81-18-884-6111  
FAX : 81-18-884-6111  
E-mail : naotot @ doc.med.akita-u.ac.jp

\*平成 27 年 9 月 24 日教授就任特別記念講演

(2)

CML: TFR in TKI era

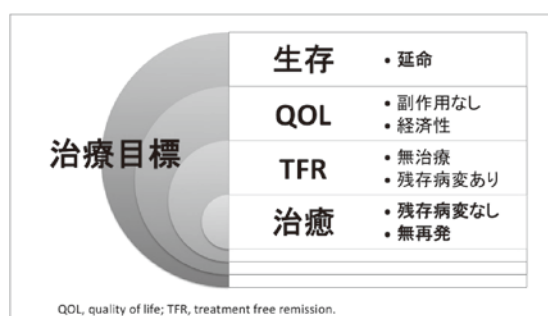


図1. 慢性骨髄性白血病の治療目標（著者作図）。  
QOL: quality of life, TFR: treatment free remission.

CMLで必ず認められる、Philadelphia染色体上で作られた $BCR-ABL1$ 融合遺伝子とその翻訳タンパク $BCR-ABL1$ チロシンキナーゼが疾患の発症に関わることをジャネットローリーが1990年に明らかにした。すなわち、正常細胞では細胞外からのシグナルにて、必要時のみ増殖シグナルを伝達するが、Philadelphia染色体陽性白血病細胞では、細胞外からの刺激なしでも $BCR-ABL1$ チロシンキナーゼから恒常的に増殖シグナルが送り続けられることになり、これが白血病化をきたす原因である。

### チロシンキナーゼ阻害剤「イマチニブ」の登場

2001年12月イマチニブが本邦において発売されて以来、国内のCMLに対する造血幹細胞移植件数が激減し、現在慢性期のCMLに対して移植が行われることはほとんどなくなってきている。CMLの原因が $BCR-ABL1$ チロシンキナーゼの恒常的な活性化であるならば、チロシンキナーゼを阻害することができれば腫瘍増殖シグナルをシャットダウンできる。ブライアン・ドルッカーは研究室で開発したチロシンキナーゼ阻害剤のなかでイマチニブ（コード番号STI571）がPhiladelphia染色体陽性CML細胞を特異的に抑制することを示し、CMLの分子標的療法を開発した<sup>2)</sup>。分子標的薬の先駆けであるイマチニブは、がん治療の考え方を変える21世紀最大の発明と言える。この成功体験がその後の分子標的薬の開発モデルとなり、現在さまざまな薬の開発が行われている。イマチニブがCMLの標準的治療となり、CMLの長期予後に寄与していることは前述の通りである。秋田県における2001年から2007年のCML患者（ $n=100$ ）の全生存

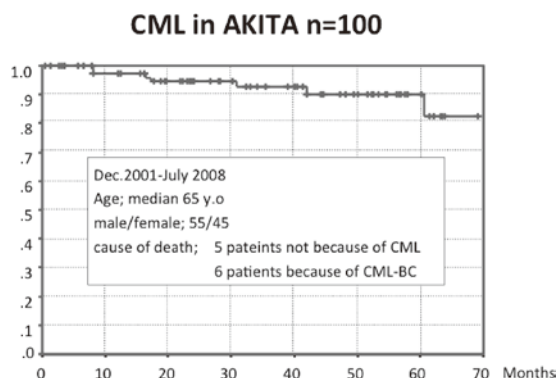


図2. 秋田県におけるCML症例の全生存曲線（著者作図）。BC: blast crisis.

曲線を示す（図2）。原疾患の急性転化で死亡した症例は6例、原疾患以外の合併症で死亡した症例が5例であり、開発臨床試験と同様の良好な結果<sup>3)</sup>が、秋田県の実臨床でも示されたのである。

### Treatment Free Remission

このように、イマチニブによってCMLの予後は劇的に改善したものの、*in vitro*の実験においてはイマチニブだけではCMLの白血病幹細胞の駆逐ができなかった。そのため、CMLはイマチニブのみで治癒することはなく、治療中止は不可能であると考えられていた<sup>4)</sup>。CMLの治療で最も危惧されることは、急性転化である。不用意のイマチニブの中断が原因で急性転化を起こしてしまった結果、期待されていた長期生存のチャンスを失ってしまうことは避けなければならない。著者が委員を務める日本造血器腫瘍ガイドラインでは計画された臨床研究以外でチロシンキナーゼ阻害剤の中断を決して行ってはいけないとした<sup>5)</sup>。一方、2011年にわれわれが行った日本の後ろ向き調査においてはイマチニブで治療を行った3,242人のCML症例のうち副作用や妊娠などの何らかの事情のため、6ヶ月以上のイマチニブ中止歴が50人で報告され、そのうち47%の症例が長期に分子遺伝学的完全寛解を維持できていた<sup>6)</sup>。われわれの検討では、長期に無治療で分子遺伝学的寛解を維持できている、つまりTreatment Free Remission (TFR)を達成した症例では、イマチニブ中止前に24ヶ月以上の分子遺伝学的完全寛解期間が必要であった。

イマチニブ中止に関するエポックメイキングはフラ

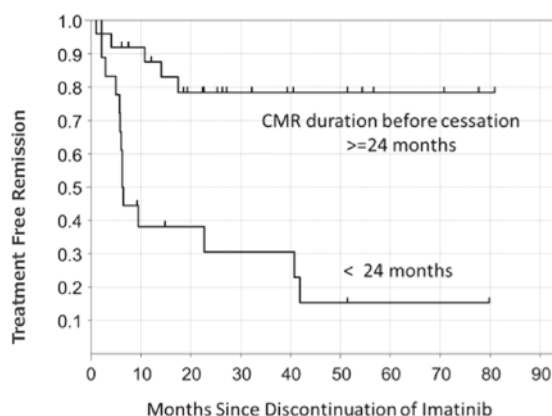


図3. 日本のイマチニブ中止症例の Treatment Free Remission (文献16の図を改変して引用)<sup>(6)</sup>  
CMR: complete molecular remission.

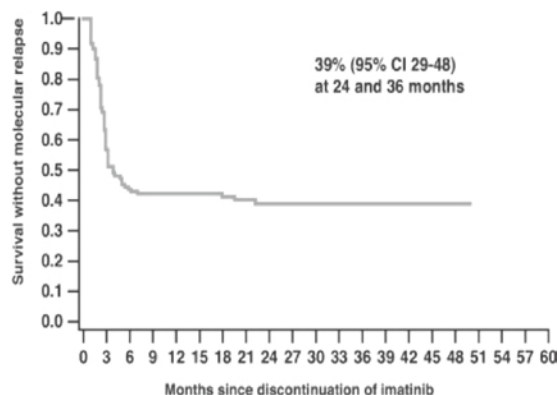


図4. STIM試験における Treatment Free Remission (文献17を改変)<sup>(7)</sup>

ンスにおける前向きイマチニブ中止試験のSTIM試験 (STop IMatinib) である<sup>7)</sup>。STIM試験では、分子遺伝学的完全寛解が2年以上維持されている慢性期CML100例を対象とし、そのうち39%が分子遺伝学的再発をみることなく長期にイマチニブを中止できていた(図4)。この結果はオーストラリアで行われたTWISTER試験によって追試され、少なくともCMLの一部の症例ではイマチニブ治療を中止できることが明らかとなった<sup>8)</sup>。すなわち白血病が飲み薬だけで治るかもしれない新たな時代の幕開けとなった。

本邦においても長期に治療を受けている患者さんのなかで、TKI中止を強く希望される方が多い。われわれの研究で明らかになった中止理由として、若い女性

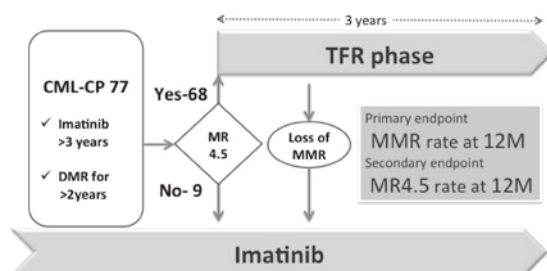


図5. JALSG-STIM213試験のシェーマ (著者作図)

の場合は妊娠の希望(7%)、一般的には副作用のため(41%)、さらに経済的な負担を背景にした強い患者希望(33%)も無視できない要因であった<sup>6)</sup>。イマチニブの一人当たりの薬剤費は年間500～700万円であり、全国に15,000人のCML患者が推定されることから年間約750億円～1,000億円の経済負担が推定される。高額医療制度など患者個人に対する補助はあるものの、医療経済の観点から、医療財政におけるこの過大な負担は無視できないものであろう<sup>9)</sup>。日本成人白血病研究グループ(Japan Adult Leukemia Study Group, JALSG)では本邦におけるSTIM試験の追試とTFRを成功させるための要因の検討のため、2013年に日本版STIM試験(JALSG-STIM213)をスタートさせた(UMIN000011971)。著者が研究責任者となり、秋田大学がJALSG参加施設を代表しその研究事務局として研究を遂行している。本研究では $BCR-ABL1$  mRNAが検出されないDeep molecular response(DMR)を2年間継続し、試験開始前に $BCR-ABL1$  mRNAコピー数が0.0032%以下(MR4.5)を確認することが、試験エントリーの条件になっている。MMR喪失( $BCR-ABL1$  mRNAコピー数が0.1%以上)が確認されたらすぐにイマチニブを再開する。イマチニブ中止12ヶ月のTFR率が主要評価項目である(図5)。

2015年以降にJALSG-STIM213の結果が公表される予定である。TFR成功に関わるバイオマーカーが明らかになり、より多くのCML症例で治療中止を目指していきたい。また、本邦のガイドラインにおいてイマチニブの中止基準を提唱することが、この試験の最終的な目標でもある。中止ができなかった症例に対する次の治療法の開発も今後の大きな課題である。

(4)

CML: TFR in TKI era

### TFR を達成するための条件

いままでの臨床試験から今後証明すべき TFR のための条件, または推定されているバイオマーカーについて考察する.

#### ① Sokal score

年齢, 左肋骨弓下の脾臓サイズ (cm), 血小板数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), 末梢血芽球 (%) にて計算される予後因子<sup>10)</sup>である. スコアが 0.8 未満を低リスク, 0.8-1.2 を中リスク, 1.2 以上を高リスクに分類する. もともと CML をブスルファンで治療していた時代に開発されたリスク因子であるが, その後インターフェロンでもイマチニブでも CML の予後予測が可能であることが示されている. イマチニブの国際開発試験においてもイマチニブ治療を受けた患者の 5 年無増悪生存率は低リスク群 97%, 中リスク群 92%, 高リスク群 83% と有意差を認めている ( $p=0.002$ )<sup>11)</sup>. さらに STIM 試験<sup>7)</sup>, TWISTER 試験<sup>8)</sup> ではイマチニブの中止においても TFR を予測する因子として有意であることが示された. Sokal score は CML が早期発見でされるほど低リスクとなるが, これは CML の“腫瘍量”のみならず“腫瘍の質”の問題, つまり CML クローンがより悪性化し治療抵抗性を示しているかという点が反映しているのかもしれない. この意味においても CML の早期発見が治療を容易にし, 将来治療を中止できるか否かの最初の鍵を握っている.

#### ② *ABCG2* 421A/C

イマチニブは ATP-binding cassette transporter G2 (*ABCG2*) 遺伝子から翻訳される breast cancer resistance protein (BCRP) という薬物トランスポーターにより細胞外へ能動的に排出される. *ABCG2* には日本人に多く活性が半分以下となる遺伝子多型 421C>A が知られている. われわれの検討では 421A アレルをもっている患者は血中濃度が高い傾向があり<sup>12)</sup>, また細胞内イマチニブ濃度の維持によると推定される治療効果の有意な向上が認められた<sup>13)</sup>. これらのことから, われわれは *ABCG2* 421A を持つ症例で TFR が多く成功すると予測している.

#### ③ インターフェロナルファの治療歴

TWISTER 試験<sup>8)</sup> とわれわれの後ろ向き研究<sup>6)</sup> ではイマチニブ治療前にインターフェロナルファ (IFN- $\alpha$ ) の治療歴がある症例で TFR が成功している傾向を認めた. IFN- $\alpha$  は CML 症例の末梢血で細胞障害性の T/NK 細胞を誘導し腫瘍免疫の側面から抗腫瘍

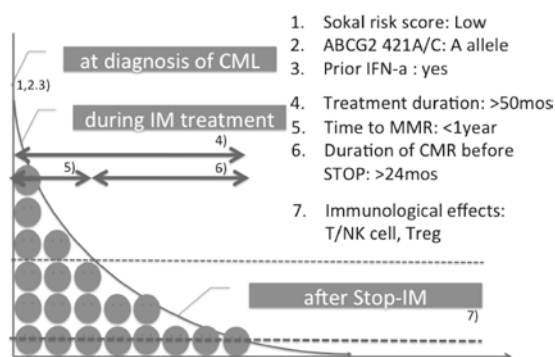


図 6. Treatment Free Remission を予測する 7 因子 (著者作図)

効果を維持している可能性が考えられる<sup>14)</sup>.

#### ④ イマチニブ治療期間

STIM 試験<sup>7)</sup> およびわれわれの後ろ向き研究<sup>6)</sup> においてもイマチニブの治療期間が有意に TFR に関連した. STIM 試験ではイマチニブ治療歴の中央値である 50 ヶ月未満と以上で有意に TFR 率が異なる<sup>7)</sup>. 定量 PCR で検出される *BCR-ABL1* mRNA のコピー数から, イマチニブ治療期間に依存して CML クローンが小さくなっていくことが観察されているが, 定量 PCR の感度以下でも同じ割合で *BCR-ABL1* クローンが小さくなっているかについては想像の域をでなかった (図 6). イマチニブ治療期間に依存して TFR の成功が得られるのであれば, 下向きのカーブが継続しているということであり, 患者によっては最後のクローンまで駆逐できている可能性もある. また, イマチニブ以上により早く, より深いレベルに到達する第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬が, TFR を達成するための治療期間を短縮する可能性もでてきた.

#### ⑤ Time to MMR

*BCR-ABL1* mRNA コピー数が発症時から 3 log 低下した治療効果を Major molecular response (MMR) と呼び, イマチニブ療法の長期予後を約束するサロゲートマーカーである. 治療継続して MMR が維持されるかぎり進行期に移行することはない<sup>11,15)</sup>. また, 12 ヶ月までに MMR を達成しない場合は将来 TKI の中止のための必要条件になる安定した *BCR-ABL1* mRNA を検出しない分子遺伝学的完全寛解 complete molecular response (CMR) に達成することはほとんどない<sup>13)</sup>. CMR 達成が TFR を開始する最初の条件であるから, イマチニブ以上により早く, より深いレベルに到達す



る第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬のほうが多くの症例で TFR を達成し得る可能性が考えられる。

#### ⑥ イマチニブ中止前の CMR の期間

24 ヶ月以上定量 PCR で *BCR-ABL1* mRNA の検出がされていない症例は有意に TFR を成功していた<sup>6)</sup>。STIM 試験のエントリーのための条件も 2 年以上の CMR である。イマチニブの治療期間と同様に CMR が長いということはイマチニブによるクローンの縮小が PCR の感度以下で継続していることを示す必要条件である。PCR の感度が高くなるほどこの期間は短くなっていいかもしれない。

#### ⑦ 免疫学的要因

前治療の IFN- $\alpha$  にも関係することであるが、CMR を達成した症例においては制御性 T 細胞の抑制が認められた<sup>13)</sup>。これはイマチニブにより誘導される免疫学的効果であり、制御性 T 細胞が抑制され腫瘍免疫が誘導されている症例が TFR を達成できる可能性がでていた。近年、がん細胞の免疫逃避機構が解明されつつあり、その中心となる PD-1, PD-L1 の抗体の固形癌に対する臨床応用が進んでいる。制御性 T 細胞も腫瘍による免疫逃避機構の一つであり、われわれは JALSG STIM213 で TFR と制御性 T 細胞の関係についても検証する予定である。

### おわりに

イマチニブにより CML の長期予後は約束され、されにこれからはイマチニブ中止が可能か、可能だとしたらどのような条件で可能なのかということが最大の研究課題である。現在行っている臨床試験や探索的研究をもとに日本から世界に向けて CML 治療の新たなエビデンスを発信し、すべての CML 症例に経口薬で治癒をもたらす時代を作っていきたい。

### Reference

- 1) Tauchi, T., Kizaki, M., Okamoto, S., Tanaka, H., Tanimoto, M., Inokuchi, K., *et al.* (2011) Seven-year follow-up of patients receiving imatinib for the treatment of newly diagnosed chronic myelogenous leukemia by the TARGET system. *Leuk Res.*, **35** (5) : 585-590.
- 2) Druker, B.J., Sawyers, C.L., Kantarjian, H., Resta, D.J., Reese, S.F., Ford, J.M., *et al.* (2001) 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. *The New England journal of medicine*, **344** (14) : 1038-1042.
- 3) Hochhaus, A., O'Brien, S.G., Guilhot, F., Druker, B.J., Branford, S., Foroni, L., *et al.* (2009) Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, **23** (6) : 1054-1061.
- 4) Graham, S.M., Jorgensen, H.G., Allan, E., Pearson, C., Alcorn, M.J., Richmond, L., *et al.* (2002) Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood*, **99** (1) : 319-325.
- 5) 日本血液学会 一, editor. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度版. 第一版 ed. 東京: 金原出版株式会社; 2013.
- 6) Takahashi, N., Kyo, T., Maeda, Y., Sugihara, T., Usuki, K., Kawaguchi, T., *et al.* (2012) Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, **97** (6) : 903-906.
- 7) Mahon, F.X., Rea, D., Guilhot, J., Guilhot, F., Huguet, F., Nicolini, F., *et al.* (2010) Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.*, **11** (11) : 1029-1035.
- 8) Ross, D.M., Branford, S., Seymour, J.F., Schwager, A.P., Arthur, C., Yeung, D.T., *et al.* (2013) Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*, **122** (4) : 515-522.
- 9) The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. (2013) *Blood*, **121** (22) : 4439-4442.
- 10) Sokal, J.E., Cox, E.B., Baccarani, M., Tura, S., Gomez, G.A., Robertson, J.E., *et al.* (1984) Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*, **63** (4) : 789-799.
- 11) Druker, B.J., Guilhot, F., O'Brien, S.G., Gathmann, I., Kantarjian, H., Gattermann, N., *et al.* (2006) Five-

(6)

CML : TFR in TKI era

year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*, **355**(23) : 2408-2017.

- 12) Takahashi, N., Miura, M., Scott, S.A., Kagaya, H., Kameoka, Y., Tagawa, H., *et al.* (2010) Influence of CYP3A5 and drug transporter polymorphisms on imatinib trough concentration and clinical response among patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *J. Hum. Genet.*, **55**(11) : 731-737.
- 13) Shinohara, Y., Takahashi, N., Nishiwaki, K., Hino, M., Kashimura, M., Wakita, H., *et al.* (2013) A multi-center clinical study evaluating the confirmed complete molecular response rate in imatinib-treated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia by using the international scale of real-time quantita-

tive polymerase chain reaction. *Haematologica*, **98**(9) : 1407-1413.

- 14) Talpaz, M., Hehlmann, R., Quintas-Cardama, A., Mercer, J., Cortes, J. (2013) Re-emergence of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, **27**(4) : 803-812.
- 15) Deininger, M., O'Brien, S.G., Guilhot, F., Goldman, J.M., Hochhaus, A., Hughes, T.P., *et al.* (2009) International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up : Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood*, **114** : 1126.