
シンポジウム

がんの分子標的治療

Molecular Targeted Therapy for Cancer

第 628 回新潟医学会

日 時 平成 18 年 12 月 9 日 (土)
場 所 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 高橋益廣教授 (保健学科), 神田達夫講師 (第一外科)
演者 佐藤直子 (長岡赤十字病院血液内科), 成田美和子 (保健学科), 神田達夫 (第一外科), 栗山英之 (第二内科), 小山 論 (第一外科), 高井和江 (新潟市民病院血液内科), 鳥羽 健 (第二内科)

1 急性前骨髄球性白血病に対するトレチノイン (ベサノイド) および三酸化ヒ素 (トリセノックス) による治療

佐藤 直子・橋本 誠雄・藤原 正博・小池 正
長岡赤十字病院血液内科

Naoko SATO, Sigeo HASHIMOTO
Masahiro FUJIWARA and Tadashi KOIKE

Division of Hematology Nagaoka Red Cross Hospital

要 旨

急性前骨髄急性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL) は, アズール顆粒・アウエル小体などの細胞形態, 高率に併発する播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC), t (15;17) (q22;q23) の染色体転座など, いくつかの特徴を有する急性白血病である。

Reprint requests to: Naoko SATO
Division of Hematology
Nagaoka Red Cross Hospital
2-297-1 Senshu,
Nagaoka 940-2085 Japan

別刷請求先: 〒940-2085 長岡市千秋2丁目297-1
長岡赤十字病院血液内科 佐藤直子

る。過去においてAPLの治療は困難とされていたが、レチノイン酸 (all trans retinoic acid; ATRA) の出現により APL の治療は一変した。現在では ATRA と化学療法の併用が一般的であり、寛解率、生存率ともに 80 % を越える報告が散見される。しかし ATRA に対する耐性、治療後の再発、ATRA 症候群などの問題は残されたままである。また、再発・難治性 APL に対して新たな治療薬剤が開発が進み、そのひとつとして三酸化ヒ素が挙げられる。三酸化ヒ素には QTc 延長や不整脈、APL 分化症候群といった有害事象が報告されているが、再発・難治性 APL に対して単剤で高い寛解率をもつ薬剤である。また、ゲムツズマブオゾガマイシンも ATRA 治療後再発例に対しての有効性が報告されている薬剤である。近年、新たな治療戦略として、未治療例に対する ATRA + 三酸化ヒ素 + (ゲムツズマブオゾガマイシン) による治療が報告され、全生存率 90 % という好成績となっている。今後の追試により期待できる治療戦略と考えられる。以上、様々な新規治療薬の開発が注目されているが、APL においては DIC による早期出血死亡の問題が未だ解決されておらず、新規薬剤による治療戦略と共に今後の検討課題であると思われる。

キーワード：急性前骨髄急性白血病，レチノイン酸，三酸化ヒ素，播種性血管内凝固症候群

はじめに

急性前骨髄急性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL) は French - American - British (FAB) 分類では M3 に分類され、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) の 5 ~ 10 % を占める疾患である。他の AML に比して以下の 3 つの特徴を有している。1) 細胞形態；芽球は粗大なアズール顆粒とアウエル小体を豊富に有し、不整で馬蹄状の核をもつ前骨髄球など特有の細胞形態を呈する、2) 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC)；線溶優位の DIC を高率に合併するため出血傾向が顕著であり、時に化学療法により DIC の増悪を来し出血死に至ることがある、3) 染色体異常；ほとんどの症例が t (15;17) (q22;q23) (PML/RAR α 融合遺伝子) の特有の染色体異常を有する。

PML/RAR α 融合遺伝子

第 15 番染色体上には PML 遺伝子、第 17 番染色体上のレチノイン酸受容体 α 鎖 (RAR α) 遺伝子が存在している。RAR α が骨髄系細胞の分化調節に働く蛋白として、PML が細胞増殖抑制に働く蛋白として機能している。正常では、RAR α が

リガンドのレチノイン酸 (RA) 非存在下でコリプレッサーと結合しヒストン脱アセチル化酵素転写抑制複合体を形成することで転写抑制に働いており、RA 存在下では転写複合体が解離することでヒストンをアセチル化し転写を活性化する。一方で APL の場合、転座により形成される PML/RAR α 蛋白は生理的濃度の RA 存在下では転写抑制複合体が解離せず、PML, RAR α の転写活性を阻害し細胞の分化が抑制されるため APL が発症する。これに対して高濃度の ATRA 存在下では PML/RAR α 蛋白とコリプレッサー複合体の転写抑制が解除され、APL 病的細胞を分化・成熟させアポトーシスへと導くことで寛解へ導入する。APL のほとんどの症例は t (15;17) (q22;q23) (PML/RAR α) の染色体異常を有しているが、その他 t (5;17) (q35;q21) (NPM/RAR α)、t (11;17) (q13;q21) (NuMA/RAR α)、t (11;17) (q23;q21) (PLZF/RAR α) といった染色体異常を伴うこともある。PML/RAR α 、NPM/RAR α 、NuMA/RAR α は一般に ATRA responsive と考えられているが、PLZF/RAR α は ATRA resistant といわれており、これは薬理的濃度の ATRA の存在下でも PLZF/RAR α 蛋白とコリプレッサー複合体の転写抑制が解除されないことによる。早期に ATRA resistant である PLZF/RAR α 症例を見分ける手段として、形態学的に正円～卵円状の核および豊富

な細胞質・粗い顆粒をもつことが特徴とされ、また、細胞表面形質検査において CD56 が陽性であることが多いという報告がある¹⁾。

APL の治療

APL の治療としては、化学療法、レチノイン酸、三酸化ヒ素、タミパロテン、ゲムツズマブオゾガマイシン、造血幹細胞移植等が挙げられる。今回はレチノイン酸と三酸化ヒ素について記載する。

1. レチノイン酸 (ベサノイド)

APL は過去において治療困難な AML の一亜型とされていたが、1988 年に APL に対する ATRA による分化誘導療法の有用性が報告²⁾³⁾されたことで一変し、ATRA と化学療法の併用により高い寛解率と長期生存が得られるようになった⁴⁾。本邦で行なわれた JALSG APL97 の成績でも ATRA と化学療法の組み合わせにより、寛解率 95 %、3 年無病生存率 76 %、3 年全生存率 86 % と好成績が得られている。ATRA による治療は化学療法のみと比較して DIC も軽いとされており、DIC の併発により早期の出血死亡が問題となる APL においては画期的な薬剤であったといえる。しかし一方で、ATRA 治療の問題点も残されており、ATRA 単独では寛解期間が約 3.5 ヶ月と短く、早期に再発することがあげられている。これに対して ATRA に anthracyclin 系の化学療法を組み合わせた治療が標準的治療として行なわれている。ATRA に対する耐性は比較的早期に誘導されるといわれており、ATRA 耐性の機序として細胞内の CRABP (cellular retinoic acid binding protein) が ATRA 治療により誘導されることなどがあげられている。また、ATRA 症候群が約 25 % の症例に発症すると指摘されている。ATRA 症候群は、ATRA 療法中に発熱、呼吸困難、間質性肺炎、体重増加、胸水、心嚢液貯留、低血圧、腎不全などで発症する最も重篤な副作用である。APL 細胞の分化誘導により急増した白血球の組織への浸潤や炎症性サイトカインの放出などが原因と考えられている。白血球増加時に併発しやすいとされるが白血球低値時にも起こりうるため注意が必要である。上記

7 項目のうち 3 項目以上出現した場合に ATRA 症候群と診断し、ATRA の中止および副腎皮質ホルモンの使用を速やかに行なうべきとされている。ATRA 治療の問題として白血球増多も指摘されており、分化成熟に伴う白血球増多を認めた際には anthracyclin 系の化学療法を追加するのが一般的である。

2. 三酸化ヒ素 (トリセノックス)

上述のように ATRA と化学療法の併用により高い寛解率と長期生存が得られるようになったが、その一方で約 15 ~ 25 % の症例は再発を来しており、また、ATRA および化学療法に難治性である症例も散見され、再発・難治性の APL に対する治療法の検討が行なわれてきた。1992 年、中国において三酸化ヒ素を主成分とする薬剤が APL に有効であることが報告され、以後 ATRA 療法後の再発 APL に対して三酸化ヒ素を用いた臨床研究が行なわれ、85 ~ 92 % という高い寛解率が報告された⁵⁾。三酸化ヒ素は apoptosis-associated caspase の発現を増強し APL 細胞のアポトーシスを誘導することでその効果を発揮するといわれているが詳細は明らかではない。三酸化ヒ素治療の問題点としては、循環器系の有害事象が報告されており、QT 延長症候群や致死的な不整脈などが指摘されている。突然死の報告もあるため、三酸化ヒ素使用時には血清カリウムやマグネシウムの濃度を一定以上に保ち、QTc が 500 msec を超えた場合には三酸化ヒ素の中止を検討するよう推奨されている。また、ATRA 症候群と同様に白血球増多に伴い、APL 分化症候群といった ATRA 症候群類似の病態が出現することがあるが、対応としては ATRA 症候群に準ずる。

3. ゲムツズマブオゾガマイシン (マイロターゲット)

CD33 と抗腫瘍抗生剤カリケアマイシンの合剤で、CD33 に結合後 endocytosis によりカリケアマイシンが細胞内に取り込まれ抗腫瘍効果を発揮する。APL においてはほぼ全例に CD33 が発現しており、再発例にも約 80 % の効果が期待できるとされる⁶⁾。

APL に伴う DIC

APL に伴う DIC は線溶優位であり, ATRA 治療では早期より線溶亢進を改善するが, 凝固亢進は遷延し, この際 ATRA 症候群の発症と重なると血栓症の危険が高まるとされる. 一方で三酸化ヒ素の場合, 線溶亢進改善は ATRA と同様であるが, 凝固亢進は ATRA ほどには遷延しないと報告されている⁷⁾. また, 同報告では ATRA 治療後の DIC に対しては低分子ヘパリンの使用を考慮すべきであると記載されている.

新たな治療戦略

再発・難治性 APL に対して三酸化ヒ素等の有効性が報告されているが, 2006 年になり, 未治療 APL に対して ATRA と三酸化ヒ素の併用 (白血球増加例ではゲムツズマブオゾガマイシンを追加) により全生存率 90 % という好成績が報告された⁸⁾. 今後期待される治療戦略と考えられる.

おわりに

ATRA による分化誘導療法, 癌治療において最初に成功した分子標的治療であり, ATRA により APL の治療成績は大幅に向上した. 三酸化ヒ素やゲムツズマブオゾガマイシンは再発例に対して有効であるばかりでなく, ATRA との併用により初発例の治癒率をさらに向上させる可能性を持っていると考えられる. 様々な分子標的治療薬の開発が注目されている昨今であるが, APL において DIC による早期出血死亡の問題は未だ解決されておらず, 今後の検討課題であると思われる.

参考文献

- 1) Sainty D, Liso V, Cantu - Rajnoldi A and Head D: A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Group Francais de Cytogenetique Hematologique, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED 1 European Community - Concerted Action "Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies.* *Blood* 96: 1287 - 1296, 2000.
- 2) Huang ME, Yu - Chen Y and Shu - rong C: Use of All - Trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 72: 567 - 572, 1988.
- 3) Castaigne S, Chomienne C and Daniel MT: All - Trans Retinoic Acid as a Differentiation Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia. I. Clinical Results. *Blood* 76: 1704 - 1709, 1990.
- 4) Head D, Kopecky KJ and Weick J: Effect of Aggressive Daunomycin Therapy on Survival in Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 86: 1717 - 1728, 1995.
- 5) Soignet SL, Malak P and Wang ZG: Complete Remission after Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with Arsenic Trioxide. *NEJM* 339: 1341 - 1348, 1998.
- 6) Ohno R, Asou N and Ohnishi K: Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia* 17: 1454 - 1463, 2003.
- 7) Tallman MS, Brenner B, Serna Jde L, Dombret H, Falanga A, Kwaan HC, Liebman H, Raffoux E and Rickles FR: Meeting report. Acute promyelocytic leukemia - associated coagulopathy, 21 January 2004, London, United Kingdom. *Leukemia research* 29: 347 - 351, 2005.
- 8) Estey E, Garcia - Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, Jones D and Kantarjian H: Use of all - trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 107: 3469 - 3473, 2006.