

〈抄録〉第21回 日本臨床薬理学会年会 2000年9月28～29日 札幌
パネルディスカッション2：癌治療の個別化と展望

6. 急性前骨髄球性白血病における分化誘導療法

竹下 明裕^{*1} 大野 竜三^{*2}

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL) は急性骨髄性白血病 (acute myelocytic leukemia; AML) の一亜型で、染色体転座 t(15;17)(q22;q21) を伴う。細胞質には多数のアズール顆粒とアウエル小体があり、異形性の強い核を有する前骨髄球の増加が特徴的で、前骨髄球の段階で分化の停止した腫瘍と考えられている。わが国では年間人口 10 万人あたり 2～3 人発生する急性骨髄性白血病 (AML) の約 15～20% を占める。本疾患は播種性血管内凝固症候群 (DIC) を高頻度に合併し、早期に死亡する例が少なくなかった。また大量の daunorubicin を含む化学療法により血液疾患専門施設では 80% 近くの寛解を得たが治療の遂行は容易ではなく、専門施設に移送される前に出血死していた症例も相当数あった。

上海第2医科大学より報告された all-trans retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法は APL に対して 96% の完全寛解 (CR) 率という驚くべき有効性を呈し、ヒトの腫瘍に分化誘導療法が確実に有効であることを始めて実証した。ATRA の有効性は 17 番染色体上の RAR- α 遺伝子と 15 番染色体遺伝子の PML 遺伝子が再構成された結果生ずる PML-RAR- α 融合遺伝子の産物を介するものである。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) の AML92 プロトコールでは初発の APL に対して治

療前白血球数に応じて ATRA と化学療法における寛解導入療法を施行し、196 例の評価可能症例中 173 例 (88%) に CR を得た¹⁾。この CR 率は化学療法単独で治療を行った JALSG-AML87, 89 の 70%, 80% に比較して高く、30 日以内の早期死亡率も AML89 の 20% から 8% に減少している。4 年 event-free survival (EFS) は 54%、disease free survival (DFS) は 62% と優れた成績であった。100% が CR となった 30 才未満の症例においては 4 年 EFS は 72% であった。寛解導入に関する予後因子は年齢 30 歳未満と紫斑が軽度か無いこと、DFS に関する予後因子は寛解導入前の白血球数が 10,000/ μ l 未満であることであった。また ATRA 療法では強力な化学療法とは異なり骨髄抑制を含めた副作用が極めて少ないことより、抗生物質や血小板輸血等の補助療法の必要性も少なく、入院後 2 ヶ月間の医療費を従来の化学療法による治療例より少なくするという利点も認められた²⁾。

しかし ATRA の耐性獲得は比較的早期に出現し、ATRA 使用後の再発例で ATRA にて再寛解導入される症例は 20% 足らずである。ATRA 耐性には主として 3 つの機序が考えられている。第 1 には耐性例ではチトクローム P450 発現の増加によるレチノイン酸代謝の亢進があり、その結果血漿 ATRA 濃度が低下する。第 2 には、ATRA がその薬効を表わすには核内部に移行しなければならないが、耐性細胞においては細胞内レチノイン酸結合蛋白 (cytoplasmic retinoic acid binding protein: CRABP) が増加しており、レチノイン酸が十分に核に到達し

^{*1} 浜松医科大学第三内科
〒431-3192 浜松市半田町 3600

^{*2} 愛知県がんセンター

ていないと考えられている。第3には、RAR- α 遺伝子の点突然変異や PML-RAR- α 結合遺伝子の欠損も指摘されている。首藤らにより開発された合成レチノイド Am-80 は CRABP に対する親和性が低く、また RAR- α, β, γ のうち皮膚の主要な受容体である RAR- γ には結合しない選択性を有しており、分化誘導活性は、ATRA の約 10 倍である。化学的には ATRA に比較し、光、熱、酸に対し安定である。私達は ATRA 治療後に再発した APL 2 例にインフォームドコンセントを得て、Am-80 による分化誘導療法を試みたところ速やかに 2 例ともに再寛解導入に成功し、これを報告した³⁾。引き続き厚生省白血病研究班で、同様に ATRA 治療後に再発した APL 24 例に対し Am-80 による分化誘導療法を試みた³⁴⁾。対象症例は、年齢 19~76 (中央値 49) 歳、骨髄中の白血病細胞は 14~96 (中央値 60) %で、ATRA 中止から Am-80 開始までの期間は 3~58 (中央値 22) 月であった⁴⁾。Am-80 は経口で 6mg/m²/day を二分割し、連日投与した。その結果、14 例(58%)が CR に到達し、到達までの期間は 20~58 (中央値 41) 日であった。

ATRA, Am80 への耐性機構を獲得した APL に対して亜砒酸(As₂O₃)の有効性が中国と合衆国で相次いで報告された。亜砒酸は ATRA とは異なった分化誘導作用が報告され、APL の予後をさらに改善させるものと期待されている。私達は適応と適格性を倫理面を含めて検討し妥当と判定された APL に対して、PolaRx 社製の亜砒酸 0.15mg/kg を連日点滴投与した。平成 12 年 2 月までに再発・難治の APL 7 例が登録され、内 4 例の完全寛解を得ている。寛解例の骨髄像では APL 細胞は分化とアポトーシスを起こした後、徐々に消失していく。

このように APL は AML の中でも層別化がされ難治例を含めて治療の選択性が広がった。私達はこれらの薬物を症例に応じてうまく使い分けていく責任がある。

【文献】

- 1) Kanamaru, A., Takemoto, Y., Tanimoto M., *et al*: All-*trans* retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 85: 1202, 1995.
- 2) Takeshita, A., Sakamaki H., Miyawaki S., *et al*: Significant reduction of medical costs by differentiation therapy with all-*trans* retinoic acid during remission induction of newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia. Cancer 76: 602, 1995.
- 3) Takeshita, A., Shibata, Y., Shinjo K., *et al*: Successful treatment of relapse of acute promyelocytic leukemia with a new synthetic retinoid, Am80. Ann Intern Med 124: 893, 1996.
- 4) Tobita, T., Takeshita, A., Kitamura K., *et al*: Treatment with a new synthetic retinoid, Am80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-*trans* retinoic acid. Blood 90: 967, 1997.