



Blinatumomabによるブリッジング療法が有効であった第二再発急性リンパ性白血病の1例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2021-03-15 キーワード (Ja): 再発急性リンパ性白血病, 免疫療法, ブリナツモマブ, ブリッジング療法, 骨髄移植 キーワード (En): 作成者: 比良, 洸太, 内村, 真介, 牧野, 理沙, 小松, 和幸, 川上, 領太, 清水, 大輔, 坂口, 公祥 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003796

症例報告

Blinatumomabによるブリッジング療法が有効であった
第二再発急性リンパ性白血病の 1 例

Successful Blinatumomab Bridging Therapy in a Patient with
Second Relapsed B Cell Precursor Acute Lymphoblastic
Leukemia

浜松医科大学小児科教室

比良洸太、内村真介、牧野理沙、小松和幸、川上領太、清水大輔、坂口公祥

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Kota HIRA, Shinsuke UCHIMURA, Risa MAKINO, Kazuyuki
KOMATSU, Ryouta KAWAKAMI, Daisuke SHIMIZU, Kimiyoshi
SAKAGUCHI

キーワード：再発急性リンパ性白血病、免疫療法、ブリナツモマブ、ブリッジング療法、
骨髄移植

2020 年 12 月 28 日 受付 2021 年 2 月 7 日 受理

Corresponding Author: 比良洸太

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL 053-435-2312 FAX 053-435-2311

E-mail: kouta.0207.1987@gmail.com

〈概要〉

第二再発急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia; ALL) は、通常の化学療法での治癒は困難であり、集学的治療が必要とされる。従来の治療では治療関連合併症や晩期合併症の多さが問題となっていたが、新規治療の開発により、治療効果向上および合併症の減少が期待されている。第二再発 ALL に対し、がん免疫療法の1種である Blinatumomab を含めた治療を行った1例を経験したことから、難治性 ALL の治療の展望とともに報告する。

〈緒言〉

小児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia; ALL) は小児がんで最も多い疾患である¹⁾。1960年代では5年生存率が約10%であったが、より効果的で合併症の少ない治療開発が進み、現在では約90%となっている²⁾。再発小児 ALL に対しては従来、放射線治療や造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation; HST) を用いた集学的治療が行われてきた。HST では成長障害・不妊・二次がんというような晩期合併症が問題となっており、微小残存病変 (minimal residual disease; MRD) による HST 回避可能群の選別³⁾や、がん免疫療法による、合併症軽減を目標とした治療開発がすすめられている。がん免疫療法には、キメラ抗原受容体 T 細胞 (chimeric antigen receptor T cell; CAR-T) 療法、抗体治療薬である Blinatumomab (Blina) や Inotuzumab Ozogamicin (InO) がある。Blina は CD3/CD19 bispecific T-cell engager antibody (BiTE) であり、白血病細胞のもつ CD19 と免疫細胞である T 細胞の CD3 を結合させ、白血病細胞を死滅させる (図 1)。Blina による再発 ALL の治療は、従来の化学療法に比べ、治療効果が高く、有害事象は少ないことが、2017年に成人で報告 (TOWER 試験⁴⁾) され、小児でも 2019年に報告⁵⁾された。しかし、第二再発 ALL に対する治療成績は極めて不良であり⁶⁾、標準治療は定まっていない。

今回、ALL の第二再発に対し、Blina をブリッジング療法として使用することで、軽度の有害事象のみで HST を完遂できた1例を経験したので報告する。

〈症例〉

患者：22歳、女性。
主訴：末梢血への芽球の出現 (臨床症状なし)。
既往歴、家族歴：特記事項無し。
現病歴：14歳時に B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (B cell precursor ALL; BCP-ALL) を発症した。初発時白血球数は 10, 100 / μ L で、中枢神経

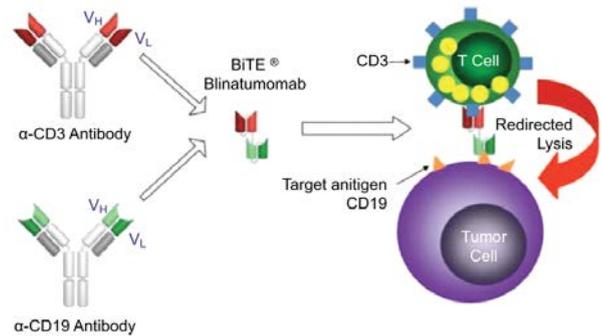


図1 Blinatumomabの作用機序

(Patient Relat Outcome Meas. 2018; 9: 329-337. より引用)

を含む髄外浸潤は認めなかった。細胞マーカー解析では、CD10、CD19、CD20、CD33、CD34、HLA-DR が陽性であった。キメラ遺伝子スクリーニング検査は陰性であり、G-bandingでは20細胞中6細胞で 46, XX, t(14;22) (q32;q11.2) を認めた。JACLS ALL-02 HRプロトコールに準じて治療を開始した。治療反応は良好であり、2年間の治療を行った。初回治療終了から約1年後 (17歳時) に血小板減少を認め、BCP-ALLの骨髄単独再発と診断された。再発ALLに対する国際共同臨床試験である IntReALL SR 2010 に登録して治療を開始した。治療反応は良好であり、寛解導入療法後にMRD陰性であったことから、プロトコールに従ってHSTを行わず、化学療法のみで治療を行う方針とした。化学療法中、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTACE) grade 4の敗血性ショックやgrade 3のイレウスを合併し、通常は2。4年間程度の治療期間が予定される治療であったが、約3年間かけて完遂した。第一再発に対する治療終了から8か月後に血液検査で芽球の出現を認めたことから、第二再発が疑われた。

検査所見：骨髄検査で70%の芽球を認めた。細胞マーカー検査ではCD10、CD19、CD24、CD33、cyCD79a、HLA-DR陽性であり、キメラ遺伝子スクリーニングは陰性、G-bandingでは異常クローンは検出されなかった。髄外再発所見はなく、BCP-ALLの骨髄単独第二再発と診断した。

臨床経過：第一再発ALLに対する標準治療の一つであるUK-ALL R3プロトコールで治療を開始した。寛解導入療法後、第三寛解となったため、HSTへのブリッジング療法として、Blinaを2コース (1コース28日間、24時間持続点滴、休薬期間14日間) 行った。有害事象はみられず、寛解導入療法によって止まっていた月経の再開を認めた。Blina 2コース終了時点でMRD陰性であり、骨髄破壊の前処置 (Etoposide 1800mg/m² + Cyclophosphamide 60mg/kg + 全身放射線照射 12Gy) を用いて、HLA 1抗原不一致臍帯血移植を施行した (図2)。移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) 予防

は短期間 methotrexate と tacrolimus を用いた。前処置による粘膜障害は認めしたが、day 20 に生着を確認した。生着後より皮膚 GVHD が出現したが、stage 1 以下であった。day 32 より消化管 GVHD が出現し、tacrolimus のみではコントロール不良であり、脱水による腎機能低下もみられたため、day 55 より methylprednisolone 1mg/kg を開始した。開始後はすみやかに症状改善し、ステロイド漸減でも症状再燃を認めず、day 85 に tacrolimus および prednisolone による免疫抑制療法を継続しながら退院となった。

day 28、day 48、day 98の骨髄検査は完全ドナー型であり、day 48ではMRD陰性も確認された。また、治療方針については、患者および患者家族に説明を行い、文書による同意を得た。

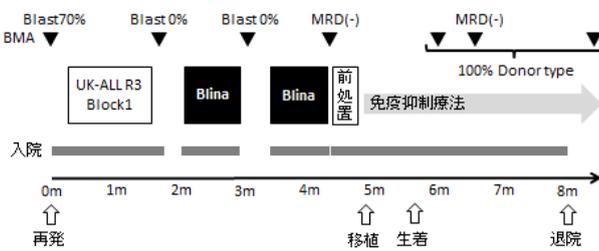


図2 治療概要

〈考察〉

再発 ALL では、前治療による抗がん剤投与が既に行われていることに加え、前治療より強度の強い治療が必要になることから、治療関連合併症が多くなる傾向がある。本症例でも、第一再発の治療中に重篤な合併症がみられているが、第二再発では、HST を施行したにもかかわらず、重篤な合併症はみられなかった。BlinA 投与に伴う有害事象としては、サイトカイン放出症候群 (Cytokine release syndrome; CRS, 18. 2%) や神経毒性 (29. 3%)、感染症 (14. 1%) が報告^{7) 8)}されているが、CRS は非寛解患者でリスクが高いことが報告されている⁹⁾。本症例は初回化学療法で完全寛解となり、CRS を含めた有害事象はみられなかった。また、BlinA 中には月経も再開しており、妊孕性温存も可能と考えられた。

再発 ALL に対して、従来の化学療法と Blina 2 コースを比べた試験¹⁰⁾では、移植前に MRD 陰性を達成できる可能性が Blina の方が有意に高く、長期的な予後とも相関することが報告されている。本症例も 2 コース後に MRD 陰性を達成しているが、2 コースで MRD 陰性を達成できなかった場合でも、3 コース以降で MRD 陰性を達成できる可能性も報告¹¹⁾されており、至適なコース数は未知である。

本症例では Blina を HST へのブリッジング療法として使用したが、2020 年現在、国内外で、様々

なタイミングや組み合わせでの使用が試みられており、ALL 全体の治療成績の向上が期待されている (表 1)。難治性 ALL の一種であるフィラデルフィア染色体陽性 ALL では、チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitors; TKI) と Blina を組み合わせることで、従来の化学療法をほぼ行わずに寛解導入および維持ができることが報告されている¹¹⁾。BlinA は海外では外来在宅での持続静注ポンプが使用可能である¹²⁾ことや、妊孕性を含めた長期毒性を有しないことから、白血病治療の新しい時代の幕開けとなることが期待されている。

一方で、腫瘍細胞の Blina への耐性化¹³⁾や、BlinA 使用による CAR-T への耐性化が報告¹⁴⁾されており、腫瘍細胞の CD19 消失¹⁵⁾や ALL から急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) への lineage switch¹⁶⁾などの機序が推測されていることから、BlinA を含めた新規治療の導入には、治療全体を見据えた、十分な適応の検討が不可欠である。

時期	併用療法	NCT ID
初発時 または 再発後移植前	従来型化学療法	03518112
	In0	01371630
	Dasatinib (TKI) *	03739814
	Ponatinib (TKI) *	03263572
再発時移植前	Ibuprofen (BTKi)	02997761
	Pembrolizumab (PD-1i)	03160079
	Nivolumab (PD-1i)	02879695
再発時移植後	DLI	03849651

表 1 現在開発中の Blinatumomab 併用療法
*フィラデルフィア染色体陽性 ALL のみが対象
Abbreviations: In0、 Inotuzumab Ozogamicin; TKI、 tyrosine kinase inhibitor; BTKi、 bruton tyrosine kinase inhibitor; PD-1i、 PD-1 inhibitor; DLI、 donor lymphocyte infusion; NCT ID、 Clinical Trials 識別 ID 番号

〈結論〉

Blinatumomab を使用したブリッジング療法により、合併症リスクが高いと考えられた第二再発 ALL の HST を安全に行うことができた。ALL の治療は、免疫療法の開発により変革期を迎えており、特に再発時は患者にとっての最適な治療選択が求められている。

〈参考文献〉

1. 植田 高弘. 小児白血病治療の現状と展望. 日医大医会誌 2015;11(4):181-186.
2. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2013; 50(3): 185-196.
3. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica.* 2016; 101(1):68-76.
4. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376:836-847.
5. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34:4381-4389.
6. Reismüller B, Peters C, Dworzak MN, et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35:e200-e204.
7. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):57-66.
8. アステラス製薬会社: ビーリンサイト点滴静注用35 μ g. インタビューフォーム. 第6版
9. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018;131(14):1522-1531.
10. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs) Demonstrates Superior Efficacy and Tolerability of Blinatumomab: A Report from Children's Oncology Group Study AALL1331. *Blood.* 2019;134:LBA-1-LBA-.
11. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2020;383(17):1613-1623.
12. BLINCYTO® Infusion. <https://infusystem.com/patients/oncology/blincyto-continuous-infusion-pump-resources>
13. Benjamin JE, Stein AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2016; 7(3):142-156.
14. Danylesko I, Chowder G, Shouval R, et al. Treatment with anti CD19 chimeric antigen receptor T cells after antibody-based immunotherapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Res Transl Med.* 2020;68(1):17-22.
15. Ruella M, Maus MV. Catch me if you can: Leukemia Escape after CD19-Directed T Cell Immunotherapies. *Comput Struct Biotechnol J.* 2016;14:357-362.
16. Zoghbi A, Zur Stadt U, Winkler B, et al. Lineage switch under blinatumomab treatment of relapsed common acute lymphoblastic leukemia without MLL rearrangement. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(11):e26594.