

ダサチニブ治療 10 症例の臨床的特徴

星野匠臣 ほか

済生会前橋病院 白血病治療センター



ダサチニブ投与 10 例中 5 例で分子遺伝学的効果

当院で 2005 年 8 月以降ダサチニブを投与したイマチニブ抵抗性または不耐容の 10 症例の臨床的特徴を検討した。対象患者は慢性骨髄性白血病 (CML) の慢性期 (CP) 4 例, 移行期 (AP) 1 例, 骨髄性急性転化期 (MBC) 1 例と, Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph⁺ALL) の 4 例 (うち 2 例は抗癌剤併用) である。ダサチニブ投与後, 10 例中 5 例に分子遺伝学的効果を認め [CML-CP の 3 例が分子遺伝学的 major 寛解 (MMR), Ph⁺ALL の 2 例が分子遺伝学的完全寛解 (CMR)], 良好な治療成績を得た (表 1)。

ダサチニブの血液毒性は進行期では高度であるが, LGL 増加例の治療効果は良好

ダサチニブによる血液毒性は高度で, 現在も継続投与できている 3 例のうち CML-CP の 2 例のみが初回投

与量を維持している。投与中止となった 7 例中 6 例は進行期 CML (AP, MBC) と Ph⁺ALL の患者で, そのうち 4 例は血液毒性のために減量や長期休薬を要した。ダサチニブの血液毒性は進行期ほど高頻度かつ重篤な傾向を示すとの報告があることから, 進行期の患者では血液毒性により十分な治療量を投与できなかった可能性がある。当院でも Grade 3/4 の血球減少例はいずれも進行期 CML と Ph⁺ALL で, 全例が発熱性好中球減少症と敗血症を合併した。しかし, Ph⁺ALL の 1 例 (Grade 4 の血球減少) は, 高齢で再発例であるにもかかわらず G-CSF 製剤や血小板輸血の併用によってダサチニブを継続し, 長期にわたる分子遺伝学的効果が得られた。

非血液毒性では, Grade 1 ~ 3 の胸水貯留を 4 例に, Grade 3/4 の CMV 感染性腸炎を 2 例に認めた。CMV 感染性腸炎を発症した 2 例はともにステロイドや抗癌剤の投与歴のある Ph⁺ALL の再発例で, この治療歴が CMV 感染に影響した可能性がある。したがって,

表 1 ダサチニブ治療の経過と転帰

| 症例 | 病期 | 投与量 | 投与期間 (日) | 中断/減量/中止 | 効果 |
|----|--|-----------|----------|--|------------------|
| 1 | CML-CP1 | 50 mg BID | 1,615 | | MMR |
| 2 | CML-MBC | 70 mg BID | 83 | Day 46 ~ 61 : 中断, Day 62 ~ : 減量 (50 mg BID), Day 99 : 中止 | Failure |
| 3 | CML-CP1 | 100 mg QD | 553 | | MMR |
| 4 | CML-CP1 | 100 mg QD | 511 | Day 364 : 減量 (90 mg QD), Day 399 : 減量 (70 mg QD), Day 465 : 減量 (60 mg QD), Day 511 : 減量 (50 mg QD) | MMR |
| 5 | Ph ⁺ ALL, 1st relapse | 100 mg QD | 780 | Day 148 ~ : 減量 (70 mg QD), Day 656 ~ 670 : 中断, Day 671 : 減量 (50 mg QD), Day 795 : 中止 | CMR |
| 6 | CML-AP2 | 70 mg BID | 135 | Day 17 ~ 78, 99 ~ 105 : 中断, Day 105 ~ : 減量 (50 mg BID), Day 204 : 中止 | Failure |
| 7 | Ph ⁺ ALL, 1CR (CMR; RT-PCR) | 100 mg QD | 83 | Day 83 : 中止 | CMR (nested PCR) |
| 8 | Ph ⁺ ALL, MMR | 140 mg QD | 89 | Day 89 : 中止 | Failure |
| 9 | CML-CP1 | 100 mg QD | 152 | Day 61 ~ 95 : 中断, Day 96 ~ : 減量 (80 mg QD), Day 152 : 中止 | Failure |
| 10 | Ph ⁺ ALL, loss of MMR | 140 mg QD | 175 | Day 175 : 中止 | Failure |

再発 Ph⁺ ALL でダサチニブ投与中に原因不明の下痢や発熱を認めた場合には、積極的に大腸内視鏡検査を行うべきである。

末梢血中リンパ球数3,600/ μ L以上で、末梢血標本にて large granular lymphocyte (LGL) の増加を確認できた LGL 増加例は4例で、うち3例に良好な分子遺伝学的効果が認められた。LGL 増加例では NK 細胞活性が高く、LGL 増加後、間もなく胸水貯留や CMV 感

染性腸炎、消化管出血を発症していた(図1)。これは、高い NK 細胞活性が抗白血病効果につながると同時に、自己反応性も併せ持つことを示しており、LGL 増加例では合併症に注意を必要とする一方で、良好な治療効果が得られる可能性が示唆される。

以上、ダサチニブの漫然とした投与は避けるべきで、今後も症例を蓄積して検討する必要があると考える。

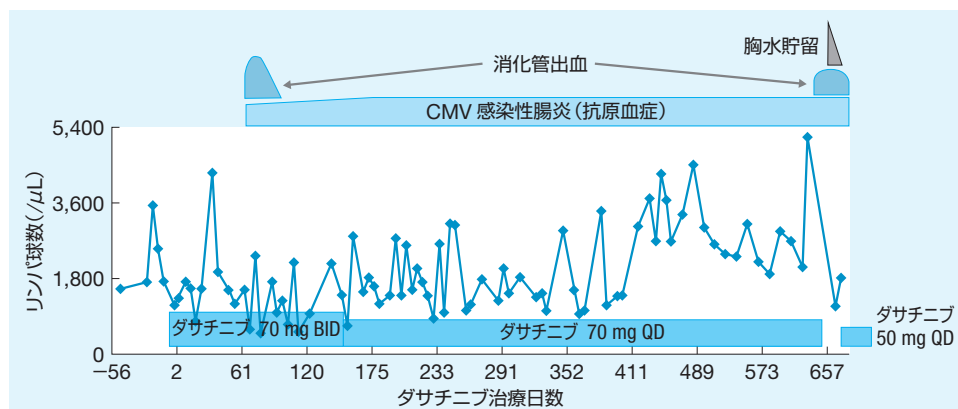


図1 治療経過中におけるリンパ球数の推移(症例1)