

境麻里 論文内容の要旨

主 論 文

Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group.

慢性骨髄性白血病患者におけるイマチニブの長期的効果は血中トラフ濃度と関連し、
血中濃度は体格の影響を受ける： 長崎CML研究会による報告

境麻里、宮崎泰司、波多智子、福島卓也、今泉芳孝、今西大介、田口潤、岩永正子、薦田みのり、
安東恒史、堀尾謙介、冨永信也、糸永英弘、長井一浩、塚崎邦弘、
長崎CML研究会、朝長万左男

(International Journal of Hematology・2009年掲載予定)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻
(指導教授：朝長万左男教授)

【緒 言】

慢性骨髄性白血病(CML)は9番、22番染色体の相互転座によって生じるフィラデルフィア(Ph)染色体によって特徴付けられる造血器腫瘍である。Ph染色体上ではbcr遺伝子(22番染色体)とabl遺伝子(9番染色体)の再構成によってbcr-abl融合遺伝子が形成され、BCR-ABL融合蛋白質が転写・翻訳される。この蛋白は高いチロシンリン酸化能をもち、造血細胞の形質転換、白血病の維持に深く関与している。イマチニブはCML特異的なBCR-ABL融合蛋白質のリン酸化能を選択的に阻害する分子標的薬で、これによりCMLの治療は劇的に改善された。国際的には慢性期CML患者では6年を超すイマチニブ使用成績が発表され(IRIS試験等)、優れた成績が示されている。我々は、2005年に長崎県下の網羅的CML症例調査を実施し、実地医療におけるイマチニブの優れた有効性を報告した。その中で、県下の医療現場ではIRIS試験より少ないイマチニブ平均投与量であったにもかかわらず、ほぼ同等の治療反応が得られていた。これまでイマチニブの血中濃度と有効性の関連については、IRIS試験で検討されているものの、日本人におけるデータはほとんどない。そこで今回、イマチニブ投与量及び血中濃度と実地医療における長期治療効果の関係について検討した。

【対象と方法】

(対象) 長崎県内の主要11病院の血液内科で2001年12月から2008年3月までに新たに診断された74例と、2001年12月時点で診断を受けていた56例の計130名のCML患者。

血中濃度の測定は130例中35例で行った。

(方法) CML治療経過中の微小残存病変動態を、末梢血または骨髄細胞におけるbcr-abl融合遺伝子mRNA量をRQ-PCR法で定量し評価した。治療効果判定はEuropean Leukemia Net (ELN)が提案した基準を用い、optimal、suboptimal、failureに分類した。

イマチニブ血中濃度は、内服後24+/-2時間に末梢血を採取し、遠心分離、-20℃保存後、高速液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法にて測定した。

【結 果】

・前治療のないイマチニブ内服症例（70例）での投与量中央値は400mg/dayで、33%が400mg/day未満であった。5年生存率は88.7%、18ヶ月での分子遺伝学的完全寛解率82.5%と、IRIS試験と比し投与量は少ないが同等の良好な成績が得られた。

・35例について血中濃度を測定し、33例について解析した。13名（39%）は投与量が300mg/day以下であったにもかかわらず、血中濃度中央値は1040ng/ml（233-2420ng/ml）であり、IRIS試験での中央値979ng/mlと同等であった。

・血中濃度は、患者体表面積あたりのイマチニブ投与量と有意な相関がみられた。

・血中濃度は、optimal response群（平均1242ng/ml）がsuboptimal/failure群（平均736ng/ml）よりも高かった（ $P=0.0087$ ）。

・血中濃度によりQ1~4の4グループに分類すると、血中濃度の低いQ1/2の17例のうち10例（41%）、血中濃度の高いQ3/4の16例のうち15例（94%）がoptimal responseであり、血中濃度の高いグループでより良好な治療効果が得られていた（ $P=0.04$ ）。

【考 察】

県内のCML実地医療現場ではIRIS試験と比較して、高齢かつ予後不良症例が高い傾向にあり、またイマチニブ投与量も少ない傾向であったにもかかわらず、生存率や分子・細胞遺伝学的反応性は同等であった。今回の検討ではイマチニブ血中トラフ値はIRIS試験と同等またはそれ以上であり、そのため投与量が少ないにもかかわらず良好な治療効果が得られた可能性がある。また、血中濃度と治療効果の相関がみられたことより、イマチニブ効果が不十分な症例では、血中濃度が低い場合はイマチニブの増量を、高い場合は抵抗性も考えられ、第2世代BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬や骨髄移植の選択が考えられる。さらに、イマチニブの有害事象が見られる例では、特に患者体格が小さい場合は血中濃度を指標として投与量の調節を行うなど、治療反応性の分子モニタリングと合わせて血中濃度モニタリングを併用することは有用な治療の指標となる可能性がある。