

松尾 江美 論文内容の要旨

主論文

**Imatinib Provides Durable Molecular and Cytogenetic Responses in a Practical Setting for Both Newly Diagnosed and Previously Treated Chronic Myelogenous Leukemia: A Study in Nagasaki Prefecture, Japan**

イマチニブは初診及び前治療を有す慢性骨髄性白血病患者に対して日常診療現場においても継続的な分子生物学的・細胞遺伝学的寛解をもたらす：長崎県下全域に於ける研究

松尾江美、宮崎泰司、堤千寿子、井上順子、山崎励至、波多智子、福島卓也、対馬秀樹、今西大介、今泉芳孝、岩永正子、安東恒史、澤山靖、境麻里、小川大輔、川口康久、長井一浩、

塚崎邦弘、長崎CML研究会、朝長万左男

(International Journal of Hematology 掲載予定)

長崎大学大学院医学研究科内科系専攻

(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ずるフィラデルフィア(Ph)染色体を有する造血器悪性腫瘍である。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)の再構成によって形成されたbcr-abl融合遺伝子より、BCR-ABL融合蛋白質が転写・翻訳される。この蛋白質は異常なチロシンリン酸化能をもち、造血細胞の形質転換、異常増殖、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融合蛋白質の機能(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の治療は劇的な変化を遂げた。これまでは造血幹細胞移植(SCT)と、インターフェロン(IFN)治療例のごく一部にしかみられなかった細胞遺伝学的寛解を高率に達成することが多くの臨床試験で証明されている。今回の研究では、臨床試験という枠を取り払い、実際の臨床現場でイマチニブが他治療法との関係でどのように使用され、どの程度の効果が得られているのか、長崎県全体のCML患者を対象として遺伝学的効果を含め検討した。

(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2005年7月までに新たに診断された43例(Group )、または2001年12月時点ですでに診断を受けていた56例(Group )の計99名のCML患者。

方法：臨床データ、治療法、経過と共に、骨髄細胞染色体検査結果を調査用紙にて収集した。CMLの治療経過中の微少残存病変動態を、末梢血または骨髄細胞におけるbcr-abl融合遺伝子mRNA量を

Real time PCR (RQ-PCR)法にて定量し、評価した。2001年12月から2005年7月までの登録例をすべて前方向視的に追跡した。

#### (結果)

1. Group (43名)とGroup (56名)間で性別、年齢、CML病期、Sokal scoreに有意差は認めなかった。計99名中多重がんが15例にみられた。
2. 最終観察時の治療はGroup ではイマチニブ40例、IFN 2例、SCT 1例、Group ではイマチニブ36例、IFN 9例、SCT 11例で現在の主たる治療はイマチニブであった。
3. イマチニブによる有害事象としてgrade 3以上の血液学的毒性を58.6%に、grade 2以上の非血液学的毒性を66.3%に認めた。
4. イマチニブ初期投与量400mgを減量なく維持できたのは21.1%のみであった。重篤な有害事象以外の理由で投与量を減じた症例もみられた。減量の主な理由は血球減少、皮疹、体液貯留であった。
5. イマチニブ投与量と治療反応性は有意に相関し、治療開始後30ヶ月での完全寛解は300mg以上で91.9%、250-300mgで86.1%、250mg以下で50.6%であった。分子遺伝学的寛解はGroup では300mg以上で68.2%、250-300mgで71.4%、250mg以下で0%、Group では同様に83.3%、75.0%、37%であった。完全寛解を得られなかった10例中4例でイマチニブ耐性機構のひとつであるbcr-abl遺伝子変異が認められた。
6. イマチニブ投与症例における治療開始後3.5年時の全生存率と無増悪生存率はそれぞれGroup で88.7%、85.2%、Group で79.8%、76.6%であり、いずれもGroup間に有意差を認めず、大規模臨床試験であるIRIS studyと同等であると考えられた。

#### (考察)

長崎県腫瘍登録データと比較して検討したところ、約87%のCML患者を捕捉できていた。IRIS studyと比較し本研究の症例では、年齢、診断時Sokal scoreとも高い傾向にあり、更にイマチニブが減量された例も多く、臨床現場での患者の多様性を示していると思われた。しかし、全生存率、完全寛解率ともにIRIS studyに遜色ない結果が得られ、イマチニブの臨床現場での有用性が示された。イマチニブ投与量と治療効果に相関があることと、低投与量でも一定の効果が得られたことは一見矛盾するが、治療効果のあった例では治療継続につれて内服量が増加していたことが影響していた。イマチニブを継続投与し、出来る限り400mgを目指して治療を続けることが重要であると結論できる。