移植片対白血病効果を保ちつつベクロメタゾン腸溶性製剤で腸管移植片対宿主病抑制を得た急性期慢性骨髄性白血病

横山明弘, 工藤昌尚, 籠尾壽哉, 大橋晃太, 細田 亮, 朴 載源, 上野博則, 矢野尊啓

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 血液内科

症例は47歳男性。Imatinibのコンプライアンス不良で急性期慢性骨髄性白血病に移行し、dasatinib使用後に中枢神経浸潤を併発した。病勢をコントロールし、同種骨髄移植と全脳照射を施行した。肝臓、消化管を主体とした重複型慢性移植片対宿主病 (GVHD) に対し、day 107よりmethylprednisolone 1 mg/kg/日の投与を開始した。Day 121にmajor bcr-abl mRNA定量の増加を認め、day 173よりベクロメタゾン (BDP) 4 mg/日の経口投与に変更した。消化管症状は改善し、BDPは漸減しday 285で終了した。mRNA定量では実測値50 copy/ μ gRNA未滿を維持している。チロシンキナーゼ阻害剤の効果が期待できない慢性骨髄性白血病において、BDPで消化管GVHDを抑制し移植片対白血病効果を維持する治療戦略が奏功したと考えられる。(日本造血細胞移植学会誌 4(3): 82-86, 2015.)

緒言

同種造血幹細胞移植において、消化管移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) は患者の60%に発症し、重篤な臨床症状は患者のQOLを低下させる。ステロイド剤が依然として標準治療だが、進行期造血器腫瘍の再発リスクを高める可能性があり、GVHD抑制と移植片対白血病 (graft-versus-leukemia, GVL) 効果の両立はしばしば困難である。また、ステロイド全身投与は、日和見感染症、耐糖能異常、骨粗鬆症などの副作用も問題となる。経口プロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate, BDP) は、喘息の吸入薬としても使用されており、吸収部位である粘膜で代謝される活性型糖質コルチコイドである。その抗炎症作用はデキサメタゾンの約600倍と強力で、炎症性腸疾患で有効性が報告されている。

同種造血幹細胞移植後の消化管GVHDに対してBDP投与によりGVL効果を維持し、3年後も生存が得られている中枢神経浸潤を伴った急性期慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia [CML] in blast crisis [BC], CML-BC) 症例を報告する。

症例

47歳、男性。2001年10月にCMLと診断された。Interferon (IFN)- α で治療を開始し、12月からimatinib

mesylate (IM) 400 mgを開始した。2002年2月に細胞遺伝学的部分寛解が得られていたが、自己判断で内服中断を繰り返した (2008年11月までの内服期間のうち約33か月間は中断)。2007年3月の骨髄検査でPhiladelphia (Ph+) 染色体がFISH法99%, BCR-ABL mRNA定量 (以下 real-time quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction, RQ-PCR) 1.9×10^4 copy/ μ gRNAと増加し、cytosine arabinoside (ara-C) 少量療法を併用した。2008年10月にPh+100%, RQ-PCR 6.7×10^4 copy/ μ gRNA, +8, +9, +10, +12, +19, +21の付加的染色体異常が認められ11月に骨髄性BCに移行しdaunorubicin + ara-C療法2コース施行後、2009年2月からdasatinib 140 mgを開始した。5月、脳脊髄腔浸潤、左前頭葉、後頭葉、小脳に腫瘤を認め、ara-C大量療法4コースで縮小した。8月に全身放射線照射12 Gy + ara-C $3 \text{ g/m}^2 \times 4$ + cyclophosphamide 60 mg/kg $\times 2$ を前処置として非血縁ドナー (34歳男性, allele 6/8 match, HLA-C, -DRB1 mismatch) から骨髄移植 (有核細胞数 2.58×10^8 cells/kg) を行った。移植時EBMT risk scoreは6¹, HCT-CIは1であった。GVHD予防はtacrolimus (TAC) 0.03 mg/kg (目標血中濃度10-15 ng/mL) と短期methotrexate (15 mg/m² day +1, 10 mg/m² day +3, +6) の併用療法を行った。Day 19には生着が得られ、RQ-PCRは50 copy/ μ gRNA未滿となった。Day 30のMRIで左前頭葉の病変が残存していたため、全脳照射18 Gy + 前頭葉boost 10 Gyを行った。Day 28にacute GVHD (aGVHD) (皮膚stage 2, 肝stage 0,

Submitted July 14, 2014; Accepted March 9, 2015

Key words: GVL effect, gastrointestinal GVHD, chronic myeloid leukemia, BDP

Correspondence: Akihiro Yokoyama, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center2-5-1, Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152-8902, Japan. E-mail: ayokoyama@ntmc.hosp.go.jp
dx.doi.org/10.7889/hct.4.82 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Figure 1. Histological features of minor salivary gland and colonic biopsy specimens.

(A) Minor salivary gland biopsy (hematoxylin and eosin stain, $\times 100$ magnification): periductal infiltration of lymphocytes and plasma cells (circle), degenerative changes of ductal epithelium, and periductal fibrosis.

(B-D) Colonic biopsy (hematoxylin and eosin stain, $\times 40$ (B), $\times 100$ (C), $\times 400$ (D) magnification): marked erosive change (circle) (B), loss of crypts (circle) (C), diffuse inflammatory infiltration, and glandular epithelial apoptosis (arrow) (D).

消化管 stage 1: grade II) を認めたが, TAC の血中濃度を高めに保つことで改善した。Day 57 に RQ-PCR が 71 copy/ μ gRNA まで増加し, TAC を中止した。一時退院したが, day 91 に全身倦怠感, 食欲不振で入院した。

入院時現症: 体温 37.1°C, 血圧 92/62 mmHg, 脈拍 94 回/分 整。眼瞼結膜に貧血あり, 眼球結膜に黄染なし, 口腔内乾燥, 呼吸音異常所見なく, chronic GVHD (cGVHD) スコア²は Performance status 3, 皮膚 1, 口腔 1, 眼 1, 消化管 1, 肝 1, 肺 0, 関節 0, 筋膜 0 で, 中等症と判定した。

血液検査では WBC 6900/ μ L (Blast 0.0%), Hb 7.8 g/dL, PLT 3.5×10^4 / μ L, AST 36 U/L, ALT 35 U/L, LDH 231 U/L, ALP 345 U/L, T-Bil 0.63 mg/dL, D-Bil 0.13 mg/dL, CRP 4.4 mg/dL であった。骨髓検査は, Blast 1.8%, $>95\%$ donor chimerism, RQ-PCR 実測値 <50 copy/ μ gRNA であった。

経過

Sicca syndrome を認め, day 84 には score 1 の肝障害, day 93 より水様便を認めるようになり, day 101 に大腸内視鏡を行い aGVHD の所見を認め, 重複型 cGVHD と診断した (Figure 1)。Day 107 より methylprednisolone (mPSL) 1 mg/kg/日を開始し, 後に prednisolone (PSL) に変更し症状の

改善に伴い漸減した。Day 113 の MRI で中枢神経病変の増悪はなかったが, day 121 に RQ-PCR 110 copy/ μ gRNA と増加し, day 129 で mPSL を終了した。経過中, サイトメガロウイルス抗原血症が陽性化したがガンシクロビルによる先制治療で陰性化した。Day 150 には RQ-PCR 陰性化したが, day 153 に皮膚・消化管 GVHD が再燃し, PSL 10 mg を再開したが改善しなかった。Day 173 より BDP 4 mg 分 4/日の経口投与を開始した。BDP 投与に際しては, 当院倫理委員会での承認 (2010 年受付番号 R09-073) 及び患者の書面による同意を得た。消化管症状は改善し, その後 BDP を漸減し day 287 で終了した。感染症を含めた有害事象は認めなかった。Day 188 に実測値が 50 copy/ μ gRNA 未満のレベルに増加したが, day 392 には検出感度以下となり GVHD に起因すると思われる血小板減少も改善した (Figure 2A, 2B)。

考察

骨髄性髄外性病変を生じた CML-BC 例の生存期間中央値は非移植例で 6 か月³, 骨髄性 BC 症例で 6.9 ヶ月, 髄外性病変を有する骨髄性 BC 症例が第 2 慢性期で同種移植ができて中央値 8.2 ヶ月⁴と予後不良である。同種移植後の

Figure 2. Clinical course following bone marrow transplantation

(A) 0-84 days; and (B) 80-406 days. Acute GVHD was graded according to the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) grading system (stage). Chronic GVHD was graded according to the National Institutes of Health (NIH) criteria (score). Abbreviations: BDP, beclomethasone dipropionate; BM, bone marrow; CIV, continuous intravenous infusion; CV, calculated value; GCV, ganciclovir; GVHD, graft-versus-host disease; mPSL, methylprednisolone; MV, measured value; PLT, platelets; PSL, prednisolone; RQ-PCR, real-time quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction; uBMT, unrelated bone marrow transplantation; UC, uncorrectable; UD, undetectable; UDCA, ursodeoxycholic acid; WBC, white blood cells; WBRT, whole-brain radiotherapy.

分子遺伝学的再発には、①免疫抑制剤の中止、②ドナーリンパ球輸注、③IFN- α 、④チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)⁵; IM, nilotinib, dasatinib, が考えられる⁶。本症例は IM には耐性で、dasatinib 投与中の CNS 浸潤は耐性変異の出現が想定される⁷。経済的理由で本症例が TKIs を継続することは難しく、GVL 効果に期待し、BDP を用いた消化管 GVHD のコントロールを試みた。BDP は吸収部位である粘膜で代謝される活性型糖質コルチコイドである。消化管 GVHD での改善率 (CR + PR) は 60-92.3% と報告されている⁸⁻¹²。GVL 効果との直接的な報告はない

が、2つのプラセボ比較試験で再発率は低い傾向にあった^{13,14}。本症例で中枢神経病変の再燃はないが、“sanctuary sites”における GVL 効果に関しては議論の余地がある。また、mPSL 全身投与と異なり、感染症を発症することなく症状を改善させた。しかし、活性代謝物の血中濃度の検討から、腸管粘膜障害による BDP 吸収亢進が示唆され、全身的副作用は無視できない。本邦で同種造血幹細胞移植後の aGVHD に対する BDP の安全性・有効性を検討する臨床研究が進行中である。局所免疫抑制療法で、CML-BC でも GVL 効果を損なわず GVHD のコントロールが可能である。

患者は移植後3年後も生存中で、RQ-PCRは検出感度以下を維持しておりGVL効果は保たれていると推定された。

著者役割

論文執筆は横山明弘が行い、朴 載源、上野博則、矢野尊啓がその内容に関する重要な助言を行った。患者診療は横山明弘、矢野尊啓、工藤昌尚、籠尾壽哉、大橋晃太、細田 亮が担当した。

利益相反の開示

本論文において、各著者とも開示すべき利益相反は存在しない。

参考文献

1. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, et al. Validation and extension of the EBMT risk score for patients with chronic myeloid leukemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol*. 2004; **125**: 613–620.
2. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; **11**: 945–956.
3. Specchia G, Palumbo G, Pastore D, et al. Extramedullary blast crisis in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 1996; **20**: 905–908.
4. Jyoti Wadhwa, Richard M Szydlo, Jane F Apperley, et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002; **99**: 2304–2309.
5. Evgeny Klyuchnikov, Nicolaus Kroger, Tim H Brummendorf, et al. Current status and perspective of tyrosine kinase inhibitor treatment in the posttransplant period in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; **16**: 301–310.
6. Jose Roman, Miguel A Alvarez, Antonio Torres. Molecular basis for therapeutic decisions in chronic myeloid leukemia patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica*. 2000; **85**: 1072–1082.
7. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome positive leukemia. *Blood*. 2008; **112**: 1005–1012.
8. Paul H Baehr, Douglas S Levine, Michelle E Bouvier, et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of human intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1995; **60**: 1231–1238.
9. Renuka V Iyer, Theresa Habn, Hilary N Roy, et al. Long-term use of oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; **11**: 587–592.
10. C. Castilla, Jose A Perez-Simon, FM Sanchez-Guijo, et al. Oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal acute graft-versus-host disease (GVHD). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; **12**: 936–941.
11. Rami B Ibrahim, Muneer H Abidi, Simon M Cronin, et al. Non-absorbable corticosteroids use in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; **15**: 395–405.
12. Fernanda N Villanueva, Jose A Perez-Simon, Fernando F Silva, et al. Oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; **15**: 1331–1336.
13. McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment on intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 1998; **115**: 28–35.
14. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2007; **109**: 4557–4563.

Oral beclomethasone dipropionate successfully controls gastrointestinal graft-versus-host disease without affecting systemic graft-versus-leukemia effect in blastic phase chronic myeloid leukemia

Akihiro Yokoyama, Masahisa Kudo, Toshiya Kagoo, Kota Ohashi, Toru Hosoda, Saigen Boku, Hironori Ueno, Takahiro Yano

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Abstract

A 47-year-old man with chronic myeloid leukemia (CML) progressed to blastic crisis (BC) due to poor compliance with imatinib therapy and developed a central nervous system disease during dasatinib therapy. After achieving disease control with chemotherapy, allogeneic bone marrow transplantation was performed followed by whole-brain irradiation. As the patient developed an overlap subtype of chronic graft-versus-host disease (GVHD) affecting mainly the liver and gastrointestinal tract, methylprednisolone at 1 mg/kg was started on day 107. However, as the BCR-ABL mRNA level increased on day 121, the steroid dose was decreased. To control gastrointestinal GVHD, oral beclomethasone dipropionate (BDP) at 4 mg/day was started on day 173. Digestive tract-related symptoms improved with BDP and the drug was gradually tapered and withdrawn on day 285. The patient has maintained an undetectable BCR-ABL mRNA level. Oral BDP successfully controls gastrointestinal GVHD without affecting systemic graft-versus-leukemia effect and is useful in patients with CML who are resistant to tyrosine kinase inhibitors. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 4(3): 82-86, 2015.)