教育講演

内科学の進歩 慢性骨髄性白血病 最近の進歩

新潟大学医学部第一内科 柴田 昭

はじめに

慢性骨髄性白血病（以下CMLと略す）については、昭和55年（1980年）第77回日本内科学会講演会において京都大学内野治人教授が宿題報告を担当しておられる¹⁾。そこで本稿ではそれ以後の病態と治療をめぐる最近の進歩について、自験例を中心に述べることにする。

I. 臨床経過の多様性

CMLはPhiladelphia chromosome（以下Ph¹染色体と略す）を持つ多能性幹細胞のクローン性増殖疾患と定義することができる。本症の特徴の第1は幹細胞のクローン性増殖であるにも拘らず、慢性期では幹細胞の分化・増殖能がほぼ完全に保持されていることである。第2の特徴は最初に多能性幹細胞に白血病化が生じてから6～7年の前臨床期を経たのち、慢性期と呼ばれる段階に移行した時点で初めて診断され、さらに3～4年の慢性期ののち大部分の症例では突如として幹細胞が分化成熟能を失ない、急性白血病に酷似した急性転化acute blastic crisisをおこし、その後短時間で死亡する、という極めて独特のmultistepの経過をとることである²⁾。この様な経過は他の悪性腫瘍で類をみないものであり、動物モデルも存在しない。

急性転化時にはPh¹染色体以外の附加的染色体異常が加わる。すなわち急性転化はclonal evolutionによっておこるものと推定されるが、その詳

細な機序は現在なお全く不明である。もしこの機序が明らかにされ、急性転化の予防が可能となれば本症の予後は著しく改善されることが考えられる。極く最近N-rasあるいはc-sisなどの発癌遺伝子の点突然変異point mutationが急性転化に関与している可能性が指摘されており³⁾⁴⁾、今後この方面の成果が期待される。

近年この急性転化の様式には極めて多様性のあることが明らかにされた。急性転化発症の臨床症状の多様性については既に内野教授の宿題報告¹⁾で触れられているので、ここでは省略する。これとは別に芽球の性状からみた血液学的多様性が明らかにされている。すなわちかつてはすべての急性転化が骨髄芽球性のものと考えられていたが、生物学的マーカーを利用した芽球の同定法の進歩により、現在では殆どすべての血球のタイプの存在することが明らかとなった。このなかで後述のごとく、通常の方法ではPh¹染色体が証明されないTリンパ芽球型の急性転化例が存在することは注目に値する。

さらに最近では同一症例で同時に、または時期を変えて2種以上の異なったタイプの芽球からなる種々のmixed crisis⁵⁾も知られるようになった。図1は第1回の急性転化がリンパ芽球型、第2回目巨核芽球型を呈した自験例の臨床経過を示したものである。ちなみに、本症は以前は一旦急性転化に陥ると不可逆的なものと信じられてきた

本講演は1987年4月2日、東京都港区芝公園3-3-1、東京プリンスホテルにて行なわれた。

Educational lecture on recent advances in the study of chronic myelogenous leukemia.

Akira SHIBATA Prof., The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata

図1. リンパ性急転、巨核芽球性急転のmixed crisis例

図2. 正常骨髄CFU-Cに及ぼす顆粒球培養上清の抑制作用 (CML顆粒球培養上清と正常顆粒球培養上清との比較)

が、現在では適切な治療により、再び慢性期に戻すことが可能となった。

さらに芽球の分子生物学的性状に種々の解離がみとめられることも明らかになった⁶⁾。たとえば同一細胞に好塩基球とリンパ球の表面マーカーが同時にみとめられるphenotypeの異常や、9例のnull cell型急性転化例中8例で免疫グロブリンH鎖の、3例でL鎖の再構成をみたという報告、免疫グロブリンのL鎖とT細胞受容体TCRの両方の再構成をみとめたという報告などのgenotypeの異常、さらにphenotypeとgenotypeとの間に解離をみとめた報告などが散見されるようになった。

これらの血液学的多様性は本症が多能性幹細胞の疾患である事を示すばかりでなく、lineage infidelityないしpromiscuityが存在する事を示すものでもある。

II. 病態生理

1. 好中球アルカリフォスファターゼ活性 (neutrophil alkaline phosphatase ; NAP)

CMLのNAPは慢性骨髄増殖症候群のなかで、ひとり異常な低値を示すことは周知の事実である。しかしこの異常低値は治療で寛解期に入ったり、感染症や炎症を合併した時に一部の症例で正常化したり、時には高値を示すことが従来から経

験的に知られていた。その後本症の顆粒球をin vitroで培養するとNAPが上昇する事が知られ、本症におけるNAP低値という現象は二次的なものである事が推定されるに至った⁷⁾。

近年、培養液中に存在する顆粒球造血因子G-CSFが本酵素を活性化し、これに対して顆粒球単球造血因子GM-CSFは逆に抑制的に作用することが明らかにされた⁸⁾。また、これとは別に教室の酒井はapo-transferrinに本酵素活性誘導作用のある事をみとめているが、その機序や意義は不明である⁹⁾。本症でNAPが低値を示す理由は、G-CSF receptorを持った顆粒球が異常に増加し、このため細胞1個あたりのG-CSFが減少するという相対的G-CSF減少の可能性と、本症におけるG-CSF産生細胞の機能異常によるG-CSFの絶対的減少の可能性が考えられる。また後者の範疇に属するものとして、真性多血症におけるerythropoietinの低値と同じように、本症でも顆粒球異常増加によりnegative feedback mechanismが作動し、G-CSFが減少している可能性が考えられる。しかし、現在のところ本症の血中G-CSF活性の測定はまだ成功していない。

ただしNAP-scoreに対するrecombinant-human G-CSFの濃度依存性を見た岡部らの成績

では、CMLは他疾患に比べて立ち上がりも遅くかつ反応も鈍い傾向がみられる¹⁰⁾。これは既に述べた調節機構の異常のみでは説明困難で、geneレベルでの異常の存在を示唆する。

2. 造血幹細胞の動態²⁾

In vitroコロニー形成法によってCMLの末梢血中および骨髄中のCFU-CあるいはCFU-Mixなどの幹細胞を測定すると、大多数の例では著増しているが、急性転化時にはこれが激減する¹¹⁾。慢性骨髄増殖症候群では造血刺激因子CSFたとえば真性多血症ではerythropoietin, CMLではPHA-CMなどを加えなくても自然にコロニーが形成され(endogenous colony)、これは本症候群の腫瘍性性格の一端を示すものと考えられている。しかし、CSFを加えるとコロニー形成能は濃度依存性に一段と亢進し、しかも正常より反応が敏感である。これは本症の造血能が部分的には正常調節機構のもとにあることを示すもので、この事から我々は本症をconditioned neoplasmaとみなすべきことを提唱してきた¹²⁾。

本症における顆粒球の調節機構について、教室の真田は次の如き実験成績を得た¹³⁾。すなわち正常骨髄CFU-Cは顆粒球の培養上清によって抑制を受けるが、CMLの顆粒球培養上清中の抑制活性は正常のそれに比べて有意に低く、また添加する顆粒球数が一定以上(1×10^7 /ml以上)に増加すると、この抑制作用は却って軽減される現象を見出し、これをCIA (colony inhibiting activity) の解離dissociationと命名した(図2)。これらの事実はいずれも本症の顆粒球増加を説明するのに都合のよい現象である。

しかし、以上の実験成績は顆粒球の異常増加の一因とはなり得ても、顆粒球の選択的増加のpathogenesisを説明することは出来ない。

同じ多能性幹細胞の腫瘍性疾患でありながら、慢性骨髄増殖症候群が四つの異なる病像をとることについて、現在最も説得力のある説明は確率論stochastic theory¹⁴⁾であるが、これについての詳細は省略する。

3. Philadelphia (Ph¹) 染色体

CMLの90%以上の症例ではPh¹染色体が証明される。悪性腫瘍でこの様に明確なマーカー染色体がみられるものは他に例を見ない¹⁵⁾。

Ph¹染色体は1960年に、最初第21番染色体の片方の長腕が異常に小型であることに気づかれた事に始まる。1970年にこれは第22番染色体と訂正され、片方の長腕の約40%の欠損とされた。1973年には実はこれが第9番染色体の長腕の一部との相互転座、つまり[t(9;22)]である事が明らかにされた。

このPh¹染色体は顆粒球、赤芽球、巨核球およびBリンパ球に証明され、本症の多能性幹細胞疾患説に最も有力な根拠を与えた。ただしTリンパ球に関しては普通の方法では証明されない。このPh¹染色体は慢性期、急性転化後を問わず全病期を通じて常に証明される。

近年、9番染色体の5'末端近傍のq34にはsrc群に属する発癌遺伝子c-ablが存在しており、これが22番染色体に転座するが、一方22番染色体の切断部位はほぼ全例、q11の5.8kbという極めて狭い領域に集中している事が明らかにされ、この部分はbreak point cluster region (bcr)と呼ばれている¹⁶⁾。

c-ablとbcrはfusionして8.6kbという異常に大きなキメラ状mRNAが発現し¹⁷⁾、さらにこれがチロシンキナーゼ活性を有する最終産物の210kdという大きな蛋白をつくり、これが細胞の異常増殖シグナルの伝達において決定的な役割を演じていることが考えられている¹⁸⁾。図3は6例の自験例で4種類の制限酵素によって切断したgenomic DNAを使ってbcrの再構成をみたものである。全例でbcrの再構成がみとめられる。図4はCML由来の樹立細胞株でnorthern blot法を用いてchimeric fusion mRNAをみたもので、8.7kbの大きなmRNAがみとめられる。欧米ではこれらの遺伝子チェック用の試薬が開発され、現在臨床試験の段階に入っているといわれる。これが実用化されれば遺伝子の基礎的研究が実際に患者の診断に応用される初めてのケースとなろう。

以上は近年における分子生物学の輝かしい収穫

図3. CML症例におけるbcr再構成
Lane 1-6: Ph⁺陽性CML症例, C: 対照,
N: 正常band, R: 再構成band

といえる。しかしその後二、三の問題が生じてきた。その第1はCMLの5～10%の症例でPh⁺染色体が証明されない事である¹⁹⁾。これについては、①myelodysplastic syndrome MDSなど他の疾患と誤診している可能性、②Ph⁺染色体を証明する技術上の問題、③他の染色体異常が同時に存在するため、Ph⁺がmaskされて一見陰性であるかの様に見える場合、などの可能性が考えられる。しかしPh⁺染色体が陰性であってもCMLであれば分子生物学的手法を用いる事により、bcr locusの再構成や8.7kbのキメラ状mRNAが証明される。事実22番でなく、12番染色体上にbcr/abl hybrid geneが証明された報告もある。遺伝子レベルにも変化の見られない、ごく少数のPh⁺陰性CMLの存在については未だ結論が得られていない。

第2の問題は1977年頃から急性リンパ性白血病の約25%の症例で、Ph⁺染色体が証明されることが明らかとなったことである²⁰⁾。これは実地臨床上でも、リンパ芽球型急性転化で発症したCMLと鑑別を要する問題である。しかし、このPh⁺染色体はリンパ芽球にのみ認められるものであり、又治療により寛解に入ると消失する点でCMLとは異なっている。さらに遺伝子レベルでもこの様な例では切断点がbcrより広い範囲にわたっている。よしんばbcrの再構成がみとめられたとしても、mRNAや最終産物の蛋白の大きさはCMLと異な

り、正常であるとされている²¹⁾。

しかし、ごく最近CMLの急性転化でbcr rearrangementが消失したとの報告²²⁾もあり、細かな点ではなお検討の余地が残されている。このような症例では複数の制限酵素、複数のプローブを用いて広範囲にわたり、切断点をさがす必要がある。

III. 治療の進歩

1. 薬物療法

1953年Galtonにより導入されたbusulfanによって本症の治療は一時確立されたかに見えた。しかし1960年代に入り、busulfanによって確かに患者のquality of lifeは改善されたものの、生存期間の延長は殆どみとめられないことが明らかとなった。その最大の理由は急性転化を防止し得ないことにある。

最近の薬物療法のなかではhydroxyurea²³⁾と α 型インターフェロン²⁴⁾が注目されている。

我々がアルキル化薬であるbusulfanと代謝拮抗薬であるhydroxyureaについて、診断時から急性転化までの期間を比較検討したところ、有意の差をもってhydroxyureaが勝っていた。今後、薬物療法の第一選択はbusulfanよりもむしろhydroxyureaにすべきではないかと考えられる。

Biological response modifier (BRM) の一種であるインターフェロンはCMLに極めて有効である。米国のRoth, Foonらの成績では、有効率81%で、hairy cell leukemiaにつぐ好成績を挙げている。我々は9例の慢性期CMLをインターフェロンで治療したところ、5例が血液学的完全寛解、2例が部分寛解、計78%という有効率を得た(表1)。 α 型インターフェロンにより、CMLの末梢白血球数は他のいかなる薬物よりもすみやかに減少し、肝・脾腫は縮小し、これに対して貧血はむしろ改善する。後述の骨髓移植の前処置の薬物としてもすぐれている。CMLの α インターフェロン療法に関する報告のなかで、最も注目されるのはTalpaら²⁵⁾の成績である。それによれば、慢性期CMLに対し天然型インターフェロンを3～10か月間投与したところ、17例中8例でPh⁺陽性率が

図4. CML由来細胞株の
bcr/ablキメラmRNA

減少し、4例でPh¹染色体が完全に消失したという。この事実はインターフェロンによりCMLの一部の症例で治癒が期待できる可能性を示唆したものとして見逃すことができない。これについては目下我が国でも多施設共同研究が進行中である。

急性転化後は以上述べた慢性期の治療は全て無効である。急性転化時の治療は芽球のタイプにより異なり、TdT陽性のリンパ芽球型でビンクリスチンとブレドニゾロンの併用が卓効を奏することは周知の事実である。これに対して骨髄芽球型は長い間難治性としてきたが、ごく最近プロカマイシンとhydroxyureaの併用が優れた効果を示すことが報告された²⁶⁾。

2. 摘脾療法

一時、急性転化が脾で早期におこることが報告され、わが国でも一定の適応のもとに広く摘脾療法が行なわれた。確かに摘脾によって巨脾などによる不快な症状を取り除く事は出来るため、急性転化後のマネージメントがし易い利点はあるものの、これによって急性転化を遅らせることは出来ないとの最終結論が1984年に我々の調査によって得られた²⁷⁾。

3. 骨髄移植療法

CMLが多能性幹細胞のクローン性増殖疾患で、正常のクローンが殆ど残存していないことから、骨髄移植は理論的にも最も期待できる治療法と

表1. 慢性期CMLのヒトリンパ芽球インターフェロン(HLBI)による治療成績

(新潟大学第一内科)

症 例	年齢	性	前治療	効果	CRまでの 期 間	CRまでのIFN 総 投 与 量	維持療法	転 帰
1. TT	37	M	無	CR	6週	2.1×10 ⁸ U	HLBI+HU	CR(38M+)
2. KN	62	M	無	CR	5週	1.8×10 ⁸ U	HU	CR(37M+)
3. RI	71	F	busulfan	PR	—	—	HLBI+HU	BC†(21M)
4. SY	35	F	無	(—)	—	—	(VP→BMT)	BC†(12M)
5. MH	38	M	無	CR	25週	175.5×10 ⁸ U	HU	CR(18M+)
6. KS	28	M	無	CR	8週	3.2×10 ⁸ U	(allo BMT)	CR(28M+)
7. YI	60	F	無	CR	5週	1.5×10 ⁸ U	HLBI	CR(28M+)
8. YI	39	F	無	PR	—	—	HU	—
9. YT	19	F	無	(—)	—	—	(HU)	—
10. II	43	M	busulfan	(—)	—	—	(HU)	—

*recombinant IFN-γ G1-3による治療例(移行期)

(1987年3月)

いってよい。移植の適応は、①組織適合抗原の合致したdonorがいること、②病期は原則として慢性期であること、③年齢の上限は40才前半まで、の3点である。慢性期で移植を行なった場合の成績は極めて良好で、70～80%の症例でPh¹染色体が消失し、長期生存し、再発率も5%以下と低い²⁸⁾。当教室の例も慢性期に行なったものはすべて成功している。これに対して急性期で行なったものの長期生存率は10%程度と予後は不良である。

CMLはもともと中・高令者に多い疾患であり、この点が本症の骨髄移植療法を行なう上で一つのネックになっている。しかし最近Goldmanらは30～47才の比較的高令者群でも良い成績を報告しているのが注目される²⁹⁾。

骨髄移植には同植移植のほかに自家骨髄移植がある。すなわち慢性期の自家骨髄を採取して冷凍保存しておき、急性転化がおきた場合に強力な治療を行なったのち、これを移植する方法である。しかしCMLはもともと病期を問わずPh¹陽性の疾患であるので、この方法は理論的にも根治療法とはいえず、また実際の成績も不良である。

おわりに

以上、慢性骨髄性白血病の病態と治療をめぐる最近の進歩について述べた。Philadelphia染色体をめぐる分子生物学的研究の進歩はまことに目覚ましいものがあり、近い将来この方面から遺伝子操

作による本症の根治療法が開発されることも夢ではなくなった。又、骨髓移植の適応を拡大することにより、本症の治癒例も今後着実にその数を増してゆくものと思われる。

文 献

- 1) 内野治人：慢性骨髄性白血病，日内会誌 69：809, 1980.
- 2) 内野治人，柴田 昭編：新潟シンポジウム，慢性骨髄性白血病，初版，医歯薬出版，東京，1979.
- 3) 平井久丸：白血病とoncogene，高久史麿，他編，Annual Review，血液，1987，中外医学社，東京，1987，p72.
- 4) Champlin RE, Golde DW: Chronic myelogenous leukemia: Recent advances. Blood 65: 1039, 1985.
- 5) Janossy G, et al: Membrane markers and cell separation studies in Ph-positive leukemia. Blood 51: 861, 1978.
- 6) Gale R: The molecular biology of chronic myelogenous leukemia. Brit J Haematol 60: 395, 1985.
- 7) Matsuo T: In vitro modulation of alkaline phosphatase activity in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia by monocyte-derived activity. Blood 67: 492, 1986.
- 8) 佐藤典治，他：純化ヒトG-CSFによる好中球アルカリフォスファターゼ活性の誘導，日血会誌 48: 625, 1985.
- 9) 酒井 力，他：In vitro液体培養による慢性骨髄性白血病好中球アルカリフォスファターゼの活性化，日血会誌 50: 582, 1987.
- 10) 湯尾 明，他：MDSおよびCML患者の好中球アルカリフォスファターゼ活性に対するG-CSFの増強効果，日血会誌 50: 345, 1987.
- 11) Rhodes CA, et al: Granulocyte colony formation in chronic granulocytic leukemia during stable, accelerated and blastic disease. Proc Soc Exp Biol Med 157: 337, 1978.
- 12) 柴田 昭，他：慢性骨髄増殖症候群の病態と治療に関する研究(第2報) 骨髄および末梢血中の血液幹細胞の動態とその臨床的意義，日内会誌 69: 267, 1980.
- 13) Sanada M: Abnormal negative feedback control of granulopoiesis in patients with chronic myelogenous leukemia. Acta Haematol Jpn 47: 950, 1984.
- 14) Ogawa M: Cellular mechanisms of myeloproliferative disorders. Brit J Haematol 58: 563, 1984.
- 15) 柴田 昭編：血液科学シリーズ1，慢性骨髄性白血病，初版，西村書店，新潟，1986.
- 16) Groffen J, et al: Philadelphia chromosome breakpoint are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell 36: 93, 1984.
- 17) Shtivelman E, et al: Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. Nature 315: 550, 1985.
- 18) Konopka JB, et al: An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. Cell 37: 1035, 1984.
- 19) Morris CM, et al: Genomic diversity correlates with clinical variation in Ph⁺-negative chronic myeloid leukemia. Nature 320: 281, 1986.
- 20) Erikson J, et al: Heterogeneity of chromosome 22 breakpoint in Philadelphia positive (Ph⁺) acute lymphocytic leukemia. Proc natl Acad Sci USA 83: 1807, 1986.
- 21) Bartram CR: bcr rearrangement without juxtaposition of c-abl in chronic myelocytic leukemia. J Exp Med 162: 2175, 1985.
- 22) Bartram C, et al: Persistence of chronic myelocytic leukemia despite deletion of rearranged bcr/c-abl sequences in blast crisis. J Exp Med 164: 1389, 1986.
- 23) Bolin RW, et al: Busulfan versus hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia. Cancer 50: 683, 1982.
- 24) Roth MS, et al: Alpha interferon in the treatment of hematologic malignancy. Amer J Med 81: 871, 1986.
- 25) Talpaz M, et al: Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha in chronic myelogenous leukemia. New Engl J Med 314: 1065, 1986.
- 26) Koller CA, et al: Preliminary observations on the therapy of the myeloid blast phase of chronic granulocytic leukemia with plicamycin and hydroxyurea. New Engl J Med 315: 1433, 1986.
- 27) Fukuda M, et al: Splenectomy in chronic myeloid leukemia in Japan. (The final report). Acta Haematol Jpn 47: 966, 1984.
- 28) Champlin R, et al: The bone marrow transplantation in the treatment of chronic myelogenous leukemia. Recent Advances in Bone Marrow Transplantation, ed by Gale RP, Alan R Liss, New York, 1983, p141.
- 29) Goldman JM, et al: Bone marrow-transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. New Engl J Med 214: 202, 1986.