内科学の展望（第16回）造血腫瘍の治療 最近の進歩

司会 兵庫医科大学第二内科 永井清保

IV. 骨髄増殖性疾患

1) 慢性骨髄性白血病

広島大学原爆放射能医学研究所血液学研究部門 鎌田七男

はじめに

慢性骨髄性白血病（CML）は、多能性造血幹細胞の腫瘍化した異常クローンの増殖性疾患である。臨床的に完成された慢性骨髄性白血病症例の骨髄には正常細胞は数百分の一にしか残存しておらず、ほとんど完全に腫瘍細胞（Ph⁺染色体保有細胞）に置換されている。このため慢性骨髄性白血病には、急性白血病の治療理念であるtotal kill of leukemic cell（病的細胞を完全になくし、正常細胞の再生を期待する）を適用しにくい点があった。また、このPh⁺染色体保有細胞は本質的に不安定であり、一定期間後、他の染色体異常を伴って急性白血病様の症状を伴ってくるという病像の多様性と相まって、CML治療は遅々として進歩がみられなかった。最近、急性白血病における骨髄移植技術の長足の進歩とともに、慢性骨髄性白血病にもこの治療法が適用されるようになり、かなりの効果がみられるようになった。また、一方では骨髄移植不可能症例に対して、インターフェロン（interferon, IFN）療法が行われるようになってきた。本稿でははじめに従来のブスルファン（busulfan）治療成績の現況についてふれ、ついでIFN療法、骨髄移植療法の治療成績にふれ、最後にこれらを総合した慢性骨髄性白血病の集学的治療についてふれる。

2. ブスルファン治療

1950年代中頃より使用され始め、現在でも専らこの薬物が使用されている。Ph⁺陽性細胞存続のまま白血病細胞を数的に抑制しようとするもので、初診時の白血球数が5万/cmm以下なら1~2mg、5万以上であれば2~4mgより開始し、白血球数と脾腫の縮小とが平行するように徐々に薬量を減少させ、白血球数が1~1.5万/cmmになるように維持する。ブスルファン治療だけでどれ位の治療効果があるかをみたのが図1である。過去20年間に染色体検査と治療を行った220例の慢性骨髄性白血病のうち、ブスルファン治療のみを行った137例の骨髄細胞染色体所見を3群〔観察細胞の5%以上に正常核型を持ち、残りは9;22転座である白血病患者群（15.3%）、全細胞に9;22転座が見出される患者群（75.2%）および9;22転座の他に付加的染色体異常を5%以上に持っている患者群（9.5%）〕に大別し、これらの群の推定生存期間をCoxのモデルを用いて解析すると、慢性骨髄性白血病の慢性期期間中は、治療開始時の白血病細胞の性状に大きく依存していることがわかる。すなわち、初診時にPh⁺染色体以外の染色体異常を示す症例では50%生存期間は2年半であり、Ph⁺染色体細胞のみの群では4.5年、またPh⁺細胞と同時に正常細胞を持つ症例では、8年半と算定された。このように薬物効果は治療前白血病細胞の状

Review on Internal Medicine (1988) Recent Progress in Treatment of Haematological Malignancies
IV. Myeloproliferative disorder. 1) Chronic myelocytic leukemia
Chairman: Kiyoyasu NAGAI, Hyogo Medical School
Nanao KAMADA, Department of Hematology, Research Institute for Nuclear Medicine & Biology,
Hiroshima University, Hiroshima

図1. ブスルファンのみによる治療効果（慢性期期間の推定）

態に大きく依存しているので、インターフェロンを含め各種薬物の効果判定には、初診時の白血病細胞の状態別に比較検討される必要がある。

3. インターフェロン療法

慢性骨髄性白血病に対するインターフェロン療法はまだ5～6年の歴史しかなく、本邦でもグループ研究が緒についたにすぎない。1983年、Talpazらは天然型部分精製インターフェロン（HuIFN- α ）を7症例に用い、5例に血液学的寛解が得られたことを初めて報告した¹⁾。同じTalpazのグループは1987年に51症例の臨床効果を報告し、36例（71%）が血液学的な完全寛解に入ると報告している²⁾。特記すべき点はこの36例のうち20例（全体の39%）にPh⁺染色体の減少がみられたことで、この中の8例はPh⁺染色体出現率が35%以下にも達し、7例は少なくとも10カ月間この状態を維持している。IFN- α の効果は投与開始時に脾腫が著明でなく白血球増加や血小板増加の少ない症例で著明であり、効果も持続している。彼らの投与スケジュールは末梢白血球数10,000/cmm以下、血小板数5万/cmmになるまで300～900万単位/日を毎日皮下注し、血液学的寛解が得られたあとは減量ないしは効果量を隔日投与する方法をとっている。このような治療法での副作用は発熱（80%）、倦怠感（69%）、悪寒（45%）、筋痛（35%）などが挙げられてあるが、いずれも注射初期に起こるもので、大多数の症例では1週間以内にこれらの症状は徐々に消失してくる。

表1. 慢性骨髄性白血病に対するIFN- α の臨床効果³⁾

病期別	臨床効果	症例(%)	
慢性期	完全寛解	9(31.0)	有効率 (96.5%)
	不完全寛解	19(65.5)	
	無効	1(3.4)	
急性転化期	完全寛解	3(25.0)	有効率 (66.7%)
	不完全寛解	5(41.7)	
	無効	4(33.3)	

本邦では柴田 昭教授を代表世話人とした“多施設共同研究による天然型インターフェロン α （HLBI）の慢性骨髄性白血病に対する臨床試験”が1987年1月より1988年1月まで行われ、47例の臨床効果が報告された³⁾。表1に示すように慢性期症例では9例（31%）に完全寛解がみられ、このうちの1例ではPh⁺染色体が完全に消失しており、bcr遺伝子再構成の検討でも再構成バンドの消失を認めている。この研究で特記すべき点は慢性期症例だけでなく、急性転化への移行期と考えられる11例中7例（63.6%）にもIFN- α の効果がみられたことで、移行期症例を慢性期に再導入し、その状態を維持できる点は、患者の生存期間延長に期待がもたれるところであり、今後の症例の蓄積によっては重要な治療薬となりうるかもしれない。

一体、IFN- α 治療でどこまで生存期間を延ばせるかが問題になるが、Talpazらの51症例では38症例（74.5%）が3年生存しており、前項のブスルファンのみの成績（Ph⁺細胞のみ；103症例）と比較し著明な差は今ところ見出されていない。IFN- α 治療ではこの薬物に対し一部症例では抵抗性が出現するという問題と、たとえ効果的に作用してもどこまでPh⁺染色体を減少させるかという問題が残っている。Ming-Shengら⁴⁾はインターフェロン療法で血液学的完全寛解に達しており、またbcr遺伝子検索でも再構成バンドが消失した症例にPCR（Polimerase Chain Reaction）法を適用しbcr/abl転写産物が体内になお残存しているということを証明している。

現在本邦でも遺伝子組換え型IFN- α の試験的投与も行われており、症例の蓄積でIFN- α の効果がさらに明らかにされてくると思われるが、従来

のブスルファン療法や次項で述べる骨髄移植療法の中間的地位で、どの範囲までの適用が可能かを探るのが今後の大きな課題と考える。

4. 骨髄移植

本邦で慢性骨髄性白血病に対する骨髄移植が本格的に開始されたのは1980年で、以後1984年には全国で10名、1986年には21名と増加し、1987年までに計95名の骨髄移植がなされている。そのうち同種骨髄移植の行なわれた60名の生存状態は図2に示すように、慢性期(Cp)に移植されたものは約半数の者が4年以上生存しているのに対し、移行期ないし急性転化期になされた症例は生存率が非常に悪い⁵⁾。国際共同研究の成果を見ても、慢性期症例の4年目におけるprobabilityは $45 \pm 10\%$ 、急性転化期 $12 \pm 15\%$ であり、本邦dataと大差はない⁶⁾。骨髄移植時年齢別では、20才以下に移植された症例は20才以上で移植された者より非常に成績が良いことが報告されている⁷⁾。骨髄移植の条件としてはHLAのマッチした骨髄提供者のいることが大前提であるが、同時に患者の年齢、他疾患の有無、さらには移植後のGVHDや感染に対する抵抗力など個体側の要因も大きな条件として考えられている。実際問題として重要な点は慢性期のどの時点で骨髄移植をするかのタイミングであろう。骨髄移植が成功すれば良いが4年生存率が約50%であり、かなりの危険を伴うことも事実である。十分な慢性期間を経過したあと、骨髄移植を行えばどの症例に対しても理論的には最も長い生存期間となろう。実際には個々の症例で慢性期間を正確に予測することは不可能である。この点のジレンマを数値的に割り切れないかということを考え、Simonら⁸⁾は診断時年齢、初診時検査所見をもとにした予後の推定値(群別)、移植後の予想生存率、移行期に骨髄移植して生存する比率を条件に各症例での各年における予想生存期間を計算し、移植を実施しても決して患者にマイナスにならない最も早い実施時期と、これ以上待つとたとえ骨髄移植しても生存期間の延長は望めない最終実施時期を計算している。この計算式が実用的であるかどうかの判断はまだ十分なされていない

図2. 慢性骨髄性白血病における同種骨髄移植症例の生存率(1987年までの本邦症例⁹⁾)

図3. 慢性骨髄性白血病の集学的治療(広島大学原医研)

が、実施時期の判断の参考にはなろう。

5. 慢性骨髄性白血病の集学的治療

慢性骨髄性白血病の新鮮例に接した場合どのような治療方針で望むか、その基本的事項について触れたい。まず、理学的所見(肝、脾腫)、末梢血液像、骨髄像、染色体所見などより慢性骨髄性白血病の診断を下し、それらの初診時所見をもとにその症例の予後(low risk, intermediate, high risk group)を推定しておく⁹⁾。最初にブスルファンまたはIFN療法で白血球数を数カ月かけて

12,000/cmm以下に減少させる。減少した段階で年齢が30才以下で、しかも兄弟姉妹があれば骨髓移植の準備としてのHLA検査を行う。もし骨髓提供者がいれば骨髓移植を行う。もし骨髓提供者がいなければ、摘脾の条件を充す状態¹⁰⁾で摘脾する。その後再びブスルファンまたはIFNで白血球数のcontrolを行う。一方、初回治療で白血球数が12,000/cmm前後に減少した段階で、年齢が30才～60才の症例であれば、摘脾を行う。60才以上の症例では摘脾も難しく、従来のブスルファン療法を行うというのが現在広島大で行われているCMLに対する治療である(図3)。骨髓移植に関しては、免疫抑制剤や幹細胞増殖因子など補助療法が改善されるに従って適用症例の年齢的制限も拡がってきており、骨髓提供者バンクの成立とも相まってさらに適用範囲が広がるものと思われる。しかし、現時点では骨髓移植可能例は5～10%に過ぎない。慢性骨髄性白血病患者を長期生存に持っていくよりよい集学的治療法の開発が待たれる。

6. おわりに

以上、従来のブスルファン療法、最近試み始めたインターフェロン療法、また、着実な成果があがっている骨髓移植療法について現況を述べてきた。これら以外にもブスルファンに代わるハイドロオキシウレア¹¹⁾、ACNU¹²⁾、MCNU^{13)～17)}などの薬物、また、7～8年前まで種々検討されてきた摘脾療法¹⁸⁾などが慢性骨髄性白血病的治療法として存在する。個々の問題にはここでは触れなかったが、各療法とも一長一短があり、その治療法に精通することにより、かなりの効果が考えられる。しかし、ハイドロオキシウレア、ACNU、MCNUともに、ブスルファン以上に患者の慢性期間の延長に十分貢献できるというデータはこれまでのところ出ていない。IFN療法や骨髓移植療法に期待するところが大きいというのが現状であろう。

文 献

- 1) Talpaz M, et al: Leukocyte interferon-induced myeloid cyto reduction in chronic

- myelogenous leukemia. Blood 62: 689, 1983.
- 2) Talpaz M, et al: Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. Blood 69: 1280, 1987.
- 3) 小山 寛, 他: 多施設共同研究による天然型インターフェロン α (HLBI) の慢性骨髄性白血病に対する臨床試験. 癌と化学療法 15: 2959, 1988.
- 4) Lee M-S, et al: Detection of minimal residual bcr/abl transcripts by a modified polymerase chain reaction. Blood 72: 893, 1988.
- 5) 柴田弘俊: 私信.
- 6) Goldman JM: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Baum SJ, et al, ed, Experimental Hematology Today-1987, (Recent Advances and Future Directions in Bone Marrow Transplantation), Springer-Verlag, New York, 1987, p94.
- 7) 柴田弘俊: 慢性白血病に対する骨髓移植. 医学のあゆみ 146: 425, 1988.
- 8) Simon W, et al: Upper and lower time limits in the decision to recommend marrow transplantation for patients with chronic myelogenous leukaemia. Brit J Haematol 70: 31, 1988.
- 9) Oguma N, et al: Factors influencing survival in Philadelphia chromosome positive chronic myelocytic leukemia. Cancer 50: 2928, 1982.
- 10) 鎌田七男: 慢性骨髄性白血病における摘脾の意義とその適応. 臨床血液 18: 1191, 1977.
- 11) 田辺義博, 他: 慢性期慢性骨髄性白血病に対する β -インターフェロンの臨床効果. 日血会誌 50: 271, 1988.
- 12) 田窪孝行, 他: 慢性骨髄性白血病に対するACNUの投与成績. 癌と化学療法 8: 290, 1981.
- 13) 正岡 徹, 他: 慢性骨髄性白血病に対するMethyl 6-[3-(2-Chloroethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy- α -D-glucopyranoside (MCNU) とBusulfanとの比較対照試験. 癌と化学療法 12: 1111, 1985.
- 14) 日口晶文, 他: Methyl 6-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy- α -D-glucopyranoside (MCNU) の造血器腫瘍性疾患に対するPhase II study. 癌と化学療法 12: 1253, 1985.
- 15) 金丸昭久, 他: MCNU (一般名・ラノムスチン) 錠の造血器腫瘍性疾患に対するPhase II study. 癌と化学療法 13: 1915, 1986.
- 16) 村瀬卓平, 他: Methyl 6-[3-(2-chloroethyl)-3-deoxy- α -D-glucopyranoside [MCNU] 投与後, 無治療にて長期寛解中の慢性骨髄性白血病(CML) の1例. 癌と化学療法 11: 2590, 1984.
- 17) 小林政英, 他: MCNU投与後Ph'染色体が長期にわたって消失した慢性骨髄性白血病. 臨床血液 28: 1640, 1987.
- 18) The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Cancer 54: 333, 1984.