

## 症例報告

# 再寛解導入後,低用量 Imatinib mesylate が有効であった再発フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の1例

斎藤 新 山田 雅大 川村 孝仁  
堤 豊 小原 慎司 政氏 伸夫  
松嶋 喬

A Relapse Case of Philadelphia-chromosome Positive Acute Lymphocytic Leukemia Effectively Treated by Low-dose Imatinib Mesylate After Second Remission Induction.

Shin SAITOH, Masahiro YAMADA, Takahito KAWAMURA  
Yutaka TSUTSUMI, Shinji OBARA,  
Nobuo MASAUI and Takashi MATSUSHIMA

Key words : Imatinib mesylate ALL Relapse  
Philadelphia-chromosome

## はじめに

今回 JALSG ALL 97 プロトコールにより寛解導入した後に再発したフィラデルフィア (Ph<sup>1</sup>) 染色体陽性急性リンパ性白血病に対し, imatinib mesylate 併用化学療法で再寛解に至り, その後 imatinib mesylate 単剤 200mg/日の低用量の投与で約6ヵ月間の寛解を維持した症例を経験したので報告する。

## 症 例

症 例: 60歳, 女性。

主 訴: 風邪を引きやすい, 体動時の息切れ。

現病歴: 平成13年5月上旬頃から上記の主訴を自覚するようになったため, 近医を受診した。血液検査で汎血球減少を指摘され, 同年5月28日, 当科を紹介され入院となった。

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

入院時現症: 眼瞼結膜に貧血を認め, 腹部所見で脾臓を2~3横指触知した。また体幹四肢に紫斑を認めた。

入院時検査所見 (表1, 2): 白血球は13000/ $\mu$ lであ

り, うち芽球様細胞は82%を占めた。Hb 4.1g/dl, 血小板  $2.2 \times 10^4/\mu$ l と減少していた。LDHの上昇とフィブリノーゲンの低下, FDPの高値を認めた。骨髓所見では小型から中型の芽球を76.6%認めた (図1)。芽球の核は類円形で時に切れ込みも見られ, 核網が繊細な細胞が主体であった。ミエロペルオキシダーゼ染色は陰性で, 表面マーカーはCD10, CD19, CD20, CD34が陽性である

表1 入院時検査所見 (1)

<末梢血>		<生化学>	
WBC	$13 \times 10^3/\mu$ l	TP	6.8g/dl
Neut.	3%	Alb	4.3g/dl
Lymp.	15%	GOT	18 IU/l
Blast	82%	GPT	19 IU/l
RBC	$144 \times 10^3/\mu$ l	ALP	259 IU/l
Hb	4.1g/dl	-GTP	32 IU/l
Ht	12.5%	LDH	431 IU/l
Plt	$2.2 \times 10^4/\mu$ l	Na	141mEq/l
<凝固系>		K	4.0mEq/l
PT	10.6s	Cl	105mEq/l
Fib	108mg/dl	BUN	18mg/dl
FDP	26 $\mu$ g/dl	Cr	0.7mg/dl
AT-	93%	Fe	295 $\mu$ g/dl
<免疫>		Ferr	380ng/dl
IgG	1164mg/dl	CRP	0.2mg/dl
IgA	194mg/dl	HTLV-1	(-)
IgM	55mg/dl		

市立函館病院 内科

表2 入院時骨髄検査所見

< 骨髄穿刺所見 > (dry tap, cell tap)		
NCC	測定不能	
Mgk.	測定不能	
Blast	76.6%	
Neut.	4.0%	
Mon.	0%	
Eos.	0%	
Bas.	0%	
< 表面マーカー >		
CD 10	(+)	
CD 19	(+)	
CD 20	(+)	
CD 25	(+)	
CD 34	(+)	
< 染色体 >		
46,XX t(9;22)(q34;q11), add(14)(q32)	1/8	
47,XX t(9;22)(q34;q11)+ der(22)(9;22)	1/8	
46,XX	6/8	

表3 再発時骨髄検査所見

< 骨髄穿刺所見 >		
NCC	$6.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$	
Mgk.	0 / $\mu\text{l}$	
M/E ratio	1.38	
Blast	8.8%	
Neut.	35.2%	
Eos.	1.4%	
Bas	0.4%	
< 表面マーカー >		
CD 10	(+)	
CD 19	(+)	
CD 22	(+)	
CD 34	(+)	
CD 38	(+)	
HLA-DR	(+)	
< 染色体 >		
46,XX t(9;22)(q34;q11)	2/20	
46,XX	18/20	

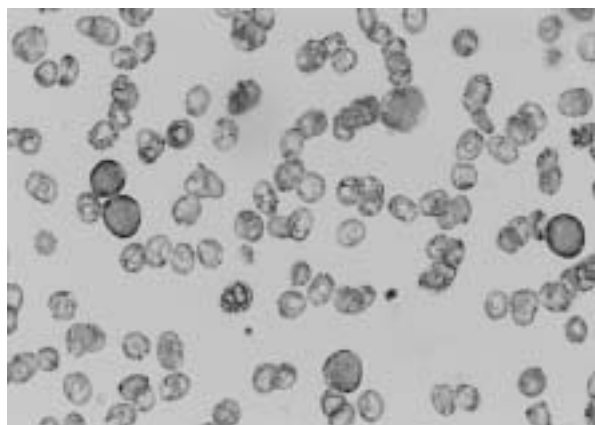


図1 初診時骨髄像  
May-Giemsa 染色,  $\times 600$

ことより B 細胞性の急性リンパ性白血病 (L2) と診断した。染色体検査で Ph<sup>1</sup> 染色体陽性 (2/8) が確認された。

入院後経過: JALSG ALL 97 プロトコール<sup>1)</sup>に準じて、6月5日より治療を開始した。7月4日に施行した骨髄検査では芽球様細胞は0.4%に減少した。7月16日より地固め療法を開始した。その後の骨髄検査でも寛解を維持していたが、平成14年1月7日の骨髄検査(表3)で初発時と同様の芽球様細胞を8.8%認め、表面マーカー所見と併せて再発と診断した。染色体検査でも Ph<sup>1</sup> 染色体陽性 (2/20) が確認された。患者本人より、インフォームドコンセントを取得後、2月20日より Salvage 療法として imatinib mesylate 400mg を併用して PAME 療法 (cytarabine, mitoxantrone, etoposide, prednisolone) を開始した(図2)。しかし、激しい嘔吐と汎血球減少、頭部の皮疹、肝機能障害を認めたため、imatinib mesylate を300mg に減量したが症状は改善せず、3月3日には中止した。3月25日の骨髄検査では芽

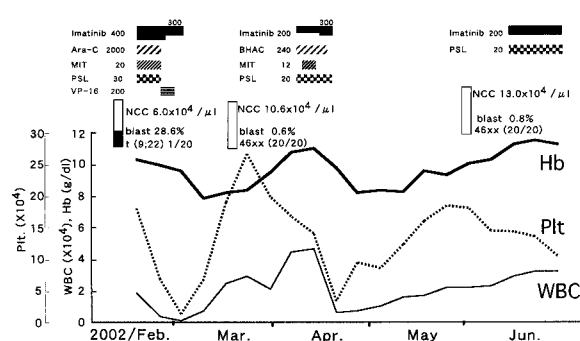


図2 臨床経過 (再発後)

Plt; platelet, WBC; white blood cell, Hb; hemoglobin, Ara-c; cytarabine, MIT; mitoxantrone, PSL; prednisolone, VP-16; etoposide, BHAC; enocitabine, NCC; nucleated cell count,

球様細胞は0.6%となった。4月13日より enocitabine, mitoxantrone, prednisolone に, imatinib mesylate 200mg の併用療法を施行した。当初副作用を認めなかったため, imatinib mesylate を300mg に増量したが汎血球減少が進行したため、4月23日に中止した。5月23日の骨髄検査で芽球様細胞は0.8%, Ph<sup>1</sup> 染色体陰性、と寛解を維持していた。6月13日より imatinib mesylate 200mg/日の単独療法を再開した。6月28日の骨髄所見でも寛解を維持していたため、7月5日に退院となった。その後外来治療となったが、8月29日の骨髄検査で芽球様細胞が76.8%を占め、再々発と判定した。結局、2月20日からこれまで約6ヶ月間の寛解を維持したこととなった。high dose Ara-C を含む再寛解導入療法を施行し、骨髄穿刺所見で再々寛解となった。

## 考 察

Imatinib mesylate は BCR-ABL tyrosine kinase を選択的に阻害することで、抗腫瘍効果を発揮する分子標的療法の1つであり、最近、慢性骨髄性白血病を細胞遺伝学的完全寛解に至らしめる薬剤として報告されている<sup>2)</sup>。再発あるいは治療不応性の Ph<sup>+</sup>陽性急性リンパ性白血病に対しては、400mg あるいは600mg の Imatinib を単剤投与することで19%の患者で血液学的寛解を認め、10%の患者で骨髄所見上の寛解が得られる。しかし、寛解導入後の無再発期間および全生存期間の中央値は2.2ヶ月、4.9ヶ月と短期である<sup>3)</sup>。Imatinib mesylate による重篤な副作用の発現は低く、欧米における副作用による本剤の中止はわずか2%にすぎない<sup>4)</sup>。しかし、本邦においては400mg 以上の Imatinib mesylate の服用は副作用により減量・中止に至ることも少なくなく、重篤な副作用の報告もある<sup>5)</sup>。本症例は、地固め療法中に再発した high risk 症例であったが、多剤併用療法に Imatinib mesylate を併用し再寛解導入に成功した。その後、Imatinib mesylate 200mg の低用量の内服により、約6ヶ月間の寛解維持が可能であった。以上の経験より、比較的低用量の Imatinib mesylate でも欧米と同様の効果を示しうることが示唆された。

## 文 献

- 1) 竹内 仁, 大島年照: 急性リンパ性白血病の治療プロトコル, 大野竜三, 小寺良尚編, 白血病治療マニュアル, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2001, p31-43.
- 2) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002; 346: 645-652.
- 3) Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al: A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. Blood, 2002; 100: 1965-1971.
- 4) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al.: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, 2001; 344: 1031-1037.
- 5) 住 昌彦, 田内哲三, 嶋本隆司, ほか: Imatinib mesylate により高度の汎血球減少が遷延した慢性骨髄性白血病. 臨血, 2002; 43: 868-870.