

## 症例報告

80歳以上の慢性骨髄性白血病患者に対する  
メシル酸イマチニブ療法松山 智洋<sup>1) 2)</sup>, 五野 貴久<sup>2)</sup>

## 要 約

慢性骨髄性白血病患者に対するメシル酸イマチニブ療法において、有効性及び安全性はまだ不明の点がある。我々は80歳以上の慢性骨髄性白血病患者3例に対してイマチニブ療法を経験した。2例で complete cytogenetic response が、1例で minor cytogenetic response が得られた。但し、浮腫や白血球減少などの有害事象により、100~200mg/d への減量が必要であった。

(キーワード：慢性骨髄性白血病, メシル酸イマチニブ, 超高齢者)

## 【緒言】

メシル酸イマチニブは、フィラデルフィア (Ph) 染色体陽性慢性骨髄性白血病 (CML) に対する分子標的療法剤であり、その高い有効性と経口投与の簡便さから治療に広く用いられるようになった。特に超高齢 CML 患者においては、今でも造血幹細胞移植の適応とは言えず、インターフェロン療法も副作用が強いため、イマチニブは有力な治療の選択肢として期待される。一方で、超高齢者におけるイマチニブの至適用量については未だに不明の点も多い。我々は、80歳以上の CML 患者3例に対してイマチニブ投与を経験したので報告する。

## 【症例】

CML 3 例。年齢82歳~91歳、男性1名：女性2名。いずれも第一慢性期。3例とも、イマチニブ治療開始時の performance status (PS) は0又は1であった。前治療はヒドロキシウレアのみだった。メシル酸イマチニブの使用については、全て本人から同意を得た。

## 症例 1 (Fig. 1A)

患者：82歳 (イマチニブ投与開始時)、女性。  
CML 第一慢性期。PS 0。

現病歴：2000年11月、近医にて白血球増多、血小板増多、貧血を指摘され紹介。白血球数41900/ $\mu$ l、ヘモグロビン6.4g/dl、血小板数93.9万/ $\mu$ l。Ph染色体陽性から CML と診断した。貧血は胃潰瘍からの出血によると判明した。鉄剤とヒドロキシウレアの投与により血球数は正常化していたが、本人の強い希望もあり、2002年1月ヒドロキシウレアを中止し、同年2月からイマチニブ投与を開始した。

治療開始後経過：イマチニブは400mg/d で開始したが、白血球数・血小板数が減少し、全身の浮腫も出現。イマチニブ減量、利尿剤投与を行っても改善せず、イマチニブを中止した。血球数が改善してからは、100mg/d でイマチニブ投与再開。時に浮腫は出現するも利尿剤でコントロール可能。末梢血 FISH で BCR-ABL 融合シグナルは5.5%に減少し、骨髄では、G 分染法にて20細胞中全てが正常核型で Ph 染色体は認めなかった。現在イマチニブ100mg/d 投与で経過観察中である。

## 症例 2 (Fig. 1B)

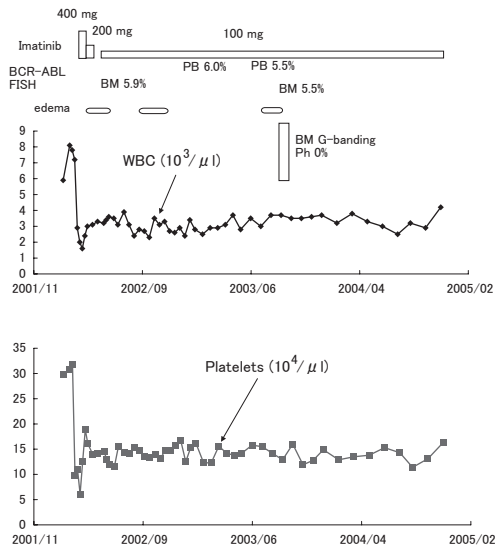
患者：86歳 (イマチニブ投与開始時)、女性。  
慢性骨髄性白血病患者第一慢性期。PS 1。  
現病歴：1999年11月、近医で白血球増多を指摘

1) 自治医科大学内科学講座血液学部門

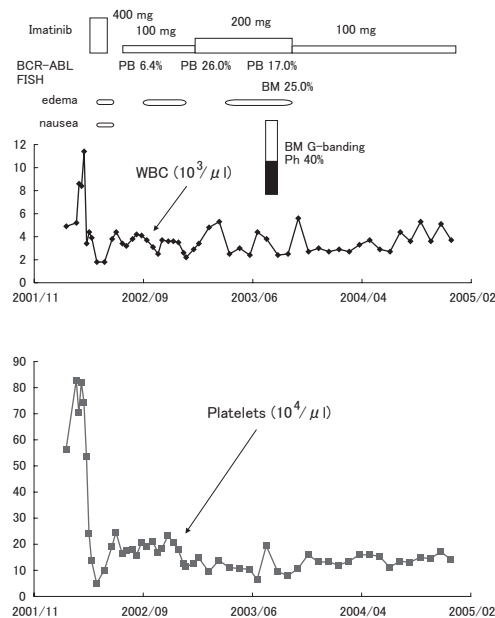
2) 国立病院機構長野病院内科

Fig. 1 Clinical course

## A. case 1

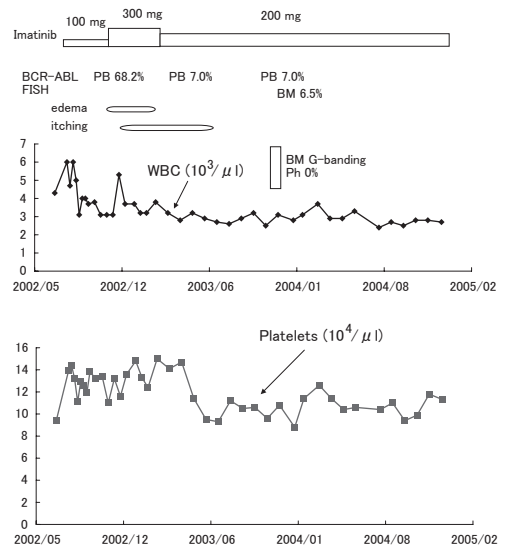


## B. case 2



され紹介受診。白血球数 $68600/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン $11.3\text{g/dl}$ ，血小板数 $37.7\text{万}/\mu\text{l}$ 。Ph染色体陽性から，CMLと診断。ヒドロキシウレアによる治療を開始し白血球数は正常化した。2002年3月，本人の希望にてヒドロキシウレアを中止，

## C. case 3



同月イマチニブ投与を開始した。

治療開始後経過：イマチニブは $400\text{mg/d}$ で開始した。ヒドロキシウレア中止からイマチニブ開始までの休薬期間中に増加した白血球数・血小板数は，イマチニブ開始後著明に減少したが，浮腫・吐き気が出現し，イマチニブを中止した。末梢血FISHでは，BCR-ABL融合シグナル $6.4\%$ 。血球数が改善してからは， $100\text{mg/d}$ でイマチニブ投与再開。血球数は維持できたが，末梢血FISHでBCR-ABL融合シグナルが $26.0\%$ に悪化したため，イマチニブを $200\text{mg/d}$ に増量した。その後は，末梢血FISHの結果が改善。骨髄G分染法では，Ph染色体は20細胞中8細胞に認めた。血小板数が再び減少したため，イマチニブは現在 $100\text{mg/d}$ にて経過観察中である。

## 症例3 (Fig. 1C)

患者：91歳（イマチニブ投与開始時），男性。慢性骨髄性白血病第一慢性期。PS 0。現病歴：2000年7月，近医にて白血球増多を指摘され，紹介受診。白血球数 $12400/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン $13.2\text{g/dl}$ ，血小板数 $16.5\text{万}/\mu\text{l}$ 。Ph染色体を認め，CMLと診断。ヒドロキシウレアによる治療を開始し，血球数は正常化した。本人

の希望にて、2002年7月ヒドロキシウレアを中止、同年8月イマチニブ投与を開始した。治療開始後経過：イマチニブは100mg/dで開始したところ目立った副作用は見られなかったが、末梢血 FISH では、BCR-ABL 融合シグナル68.2%。イマチニブを300mg/dに増量したところ、血球数は維持でき、末梢血 FISH でも BCR-ABL 融合シグナルは7.0%まで改善したが、全身浮腫および皮膚掻痒感が出現。対症療法を試みるも改善が十分得られなかったため、イマチニブを200mg/dに減量した。その後浮腫および皮膚掻痒感は軽快。末梢血 FISH で BCR-ABL 融合シグナルの結果は7.0%で悪化はなく、骨髓G分染法でも、20細胞中全てが正常核型で、Ph染色体は認められなかった。現在200mg/dにて経過観察中である。

#### [結果]

3例とも最終的に100~200mg/dで血液学的寛解を維持でき、末梢血 FISH でも bcr-abl 融合シグナルの減少を認めた。3例中2例では complete cytogenetic response が得られ、残る1例は minor cytogenetic response であった。NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) Ver. 2で grade 2以上の有害事象は、浮腫(3例)、白血球減少(2例)、吐き気(1例)、皮膚掻痒感(1例)、血小板減少(1例)が見られたものの重篤なものは無く、自覚症状はイマチニブ減量又は対症療法で軽減できた。

#### [考察]

メシル酸イマチニブは特異的チロシンキナーゼ阻害剤であり、2001年以降 CML に対する有効性が相次いで報告されてきた<sup>1) 2)</sup>。従来から薬物療法として存在したインターフェロン $\alpha$  + 低用量シタラピン療法との比較でもイマチニブの優位性が証明され<sup>3) 4) 5)</sup>、イマチニブは薬物治療の第一選択薬として既に確立されたと言って差し支えない。特に高齢者にとっては、従来の標準的な治療法であった造血幹細胞移植やインターフェロン療法が副作用・合併症の問題から困難であったため、イマチニブの登場は福音と言えよう。

しかし、特に高齢者におけるイマチニブの至適用量については未だ不明な点もある。Drukerらは用量依存性にイマチニブが有効であることを示し、300mg/d以上の投与が望ましいと報告した<sup>1)</sup>。これに基づき国内でも初回投与量は400mg/dが推奨されている。しかしDrukerらの研究対象となった患者は70歳代までであり、自験例のような80歳代以上の患者に対する投与については検討がなされていない。Kantarjianらは60歳以上と60歳未満で効果に有意差はなかったとしているが<sup>2)</sup>、彼らの研究では90歳患者も臨床試験に登録したものの、解析可能であった有効症例は81歳までであり、80歳代以上の患者の割合や効果・安全性についても特に論じていない。白血球減少によりイマチニブを休薬した後急性転化を起こしたとの報告もあるため<sup>6)</sup>、イマチニブは有害事象を最小限に留めつつ維持投与するのが望ましいが、特に高齢者における至適投与量については未だに不明の点も多い。

自験例では少数ながらも超高齢 CML 患者にもイマチニブ療法が選択肢と成り得ることが示された。但し用量については、若年者と異なり100~200mg/dに減らす必要があった。80歳代以上の超高齢 CML 患者に対しては、100~200mg/dで投与を開始し、効果や副作用を見ながら適宜増減する方が望ましいことが示唆された。副作用は浮腫と血球減少の頻度が多かった。ただ、Sneedらは骨髓抑制が cytogenetic response の到達率を低下させる因子となると報告しているのに対して<sup>7)</sup>、自験例では有効性の認められた症例が見られた。これについては、症例数が少ない他に、高齢者の薬物動態が健常者と異なる可能性があるかもしれない。

今後はイマチニブ血中濃度測定などの薬物動態解析を多数例で行い、より安全かつ確実な治療域の設定方法が出来ることが望まれる。

本症例報告は、第45回日本臨床血液学会総会で報告した内容に追加・加筆したものである。

#### [文献]

- 1) Druker BJ, et al. : Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine

- kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344: 1031~1037, 2001
- 2) Kantarjian H, et al. : Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 346: 645~652, 2002
  - 3) O'Brien SG, et al. : Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348: 994~1004, 2003
  - 4) Hughes T, et al. : Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alpha plus cytarabine in newly-diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 349: 1423~1432, 2003
  - 5) Hahn EA, et al. : Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 21: 2138~2146, 2003
  - 6) Higashi T, et al. : Imatinib mesylate-sensitive blast crisis immediately after discontinuation of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukemia: report of two cases. *Am J Hematol* 76: 275~278, 2004
  - 7) Sneed TB, et al. : The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer* 100: 116~121, 2004

# Imatinib mesylate therapy in patients aged over 80 years with chronic myeloid leukemia

Tomohiro Matsuyama<sup>1) 2)</sup>, Takahisa Gono<sup>2)</sup>

## Abstract

The efficacy and safety of the imatinib mesylate therapy in elderly patients with chronic myeloid leukemia (CML) are unknown. We report here three patients with CML over 80 years of age who have been treated with imatinib mesylate. Two of the three patients achieved complete cytogenetic responses and one of the three had a minor cytogenetic response. However, all three patients needed imatinib dose reductions to 100-200 mg/d because of adverse events including edema and leukocytopenia.

(Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib mesylate, very elderly patients)

---

1) Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University

2) Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Nagano National Hospital