

慢性骨髄性白血病加療中に関節痛のためイマチニブから ダサチニブに変更を要した一例

日本赤十字社和歌山医療センター 小児科部

深尾 大輔, 濱畑 啓悟, 高橋 俊恵, 古宮 圭, 横山 宏司, 井上美保子,
池田 由香, 原 茂登, 儘田 光和, 吉田 晃, 百井 亨

索引用語：慢性骨髄性白血病, 関節痛, イマチニブ, ダサチニブ

要 旨

症例は13歳男児。微熱・膝関節痛を主訴とし、Major BCR-ABL陽性の慢性骨髄性白血病(CML)と診断した。イマチニブで治療を開始し、血液学的反応は良好であったが、治療開始5週目から発熱・関節痛が続いた。イマチニブ不耐容と考え治療開始9週間目にイマチニブからダサチニブへ変更したところ、症状はすみやかに改善した。

本症例では初発症状が関節痛であったため、新たに生じた関節痛が副作用かどうかの判断に苦慮した。文献上イマチニブの副作用として関節痛の報告は散見され、いずれも薬剤中止あるいは変更後に速やかな症状改善が報告されている。

はじめに

慢性骨髄性白血病(CML)は小児の全白血病の中で2～3%を占める比較的まれな疾患で、国内で15歳未満の小児CML発症数は年間約20例である。以前は造血幹細胞移植が唯一の根治的治療であったが、チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の登場以来、TKI内服のみでCMLの慢性期維持が可能となった。現在イマチニブは小児・成人ともにCMLの第1選択薬として使用されているが、適切な支持療法を実施してもgrade3～4の有害事象が持続する症例に対しては第二世代TKIのダサチニブやニロチニブに変更する必要がある¹⁾。

症例：13歳 男児

主 訴：微熱, 左膝関節痛・腫大

既往歴：中学校で野球部に所属し、しばしば関節痛で近医整形外科を受診していた。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：

X年1月22日から微熱が続いていた。2月5日に左膝関節疼痛・腫脹がみられ、2月7日近医整形外科を受診した。血液検査で、著明な白血球増加を認めたため、当科へ紹介された。

初診時身体所見：

体温37.8℃。眼瞼結膜貧血なし。咽頭は軽度発赤あり。皮疹は認めず。左頸部リンパ節に小豆大の腫大がみられ、腋窩・兪径部の表在リンパ節は触知しなかった。呼吸音・心音に異常なし。腹部は平坦・軟で肝腫大はなく、季肋下5cmの脾腫を触知した。左膝関節の腫脹・圧痛を認め、熱感

(平成26年10月9日受付)(平成27年2月1日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
小児科部

深尾 大輔

はなく、疼痛のため自力で屈曲・伸展できず、歩行は困難であった。

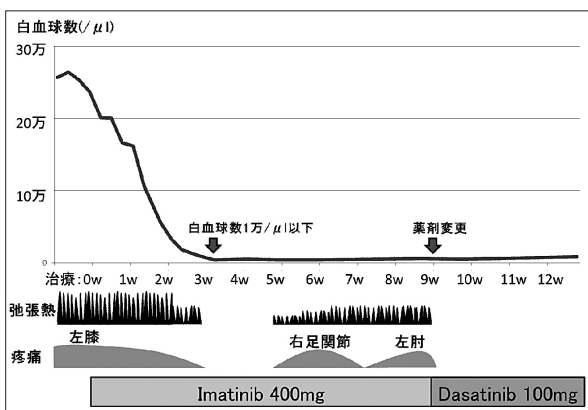
初診時検査所見(表1)：

【表1】入院時検査

WBC	264000 / μ l	ALT	12 IU/l
neut	49 %	LDH	679 IU/l
eo	1 %	BUN	12 mg/dl
baso	0.5 %	UA	7.5 mg/dl
lymp	2 %	CRE	0.5 mg/dl
mono	2.5 %	Na	137 mEq/l
metamyelo	11.5 %	K	3.5 mEq/l
myelo	30.5 %	Cl	100 mEq/l
blast	1.5 %	CRP	0.14 mg/dl
Hb	11.1 g/dl	PT 活性	80 %
Ht	33.8 %	PT-INR	1.15
PLT	29.8 $\times 10^4$ / μ l	PT 時間	14.6 sec
NAP スコア	7	APTT	46.2 sec
TP	7.6 g/dl	フィブリノゲン	425 mg/dl
ALB	4.6 g/dl	Dダイマー	0.76 μ g/ml
AST	24 IU/l		

末梢血検査で白血球 264,000/ μ l と著明な増加を認め、芽球を 1.5% 認めた。ヘモグロビン・血小板数の低下は認めず、NAP スコアは 7 と低値であった。また、LDH 679 IU/l、尿酸 7.5 mg/dl と上昇がみられた。骨髓検査で有核細胞数は 729,000/ μ l と著明に増加し、顆粒球系が 96% で芽球は 0% で、染色体は 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)、FISH 法で BCR-ABL 陽性細胞が 98.0% を占めた。膝関節 MRI 検査で、左膝関節の腫脹は髄外腫瘍でなく関節内血腫であると診断した。

臨床経過(図1)：



【図1】治療経過。イマチニブからダサチニブへ治療変更後発熱と関節痛は速やかに改善した。

上記の検査結果から、初発慢性期の CML と診断した。入院 5 日目からイマチニブ 400mg/日(260 mg/ m^2 /日)の内服を開始した。内服開始後しばらくは嘔気があり内服が困難であったが、徐々に嘔気は軽快した。内服開始 3 週間後には白血球数が 10,000/ μ l 以下となり、PCR 法で BCR-ABL/ABL mRNA 比は 35.3% であった。入院後続いた微熱や左膝関節の疼痛も同時期に改善した。その後は経過は良好で、左膝関節のリハビリテーションも進み歩行が可能となった。治療開始後 5 週目から微熱と右足関節の疼痛が出現したが、あきらかな感染所見はなく、左膝をかばった影響による右足関節痛と考え、NSAIDs 内服で経過観察した。治療開始 6 週目に退院したが、退院後も右足関節痛が持続し、毎日 NSAIDs の内服が必要な状態が続いて日常生活に支障をきたした。微熱が持続し、左肘関節痛も出現したため、イマチニブによる副作用と考え、治療開始 8 週目にダサチニブ 100 mg/日(71 mg/ m^2 /日)内服に変更した。変更後は速やかに微熱や関節痛が改善し、以降は副作用を認めなかった。治療変更前の BCR-ABL 陽性細胞は FISH 法で 36.0% まで減少していたが、治療開始 12 週目(薬剤変更 4 週間目)には FISH 法で 22% と更に減少し、BCR-ABL/ABL mRNA 比は 6.9% であった。治療開始 1 年 6 か月後には、G バンド分染法で Ph 染色体は認めず、FISH 法でも BCR-ABL 陽性細胞は 0% で、BCR-ABL mRNA コピー数は 403 コピーに減少していた。現在、細胞遺伝学的寛解を維持しつつダサチニブ内服を継続している。

考 察

慢性期の CML の治療成績は TKI の登場により画期的に改善した。イマチニブ内服とインターフェロン・シタラビン併用療法 (IF・CA 療法) を比較した国際無作為比較試験 (IRIS Study) では、8 年間イマチニブの内服が継続できた 92% の症例では病気の進行を認めず、CML 関連死亡のみに限ると全生存期間は 93% と IF・CA 療法と比較して極めて優れた結果であった²⁾。しかし、イマチニブには副作用による不耐容症例が少なからず存在し、IRIS study では約 1/3 の症例が不耐容や耐性によって second line 治療が必要であった。イマチニブの副作用として、もっとも重要なのが白血球減少や血小板減少などの血液毒性で、その他嘔気、皮疹、体液貯留、筋肉痛などが報告されている。イマチニブの副作用軽減および耐性克服のため、数種類の第 2 世代 TKI が開発された。その中でダサチニブとニロチニブは、イマチニブ不耐容あるいは耐性症例に対する second line 治療薬としてだけでなく、first line 治療薬としても承認を受けている。現在、イマチニブ不耐容時には、イマチニブを減量するより第 2 世代 TKI へ変更する方が望ましいと考えられている³⁾。

ダサチニブは、BCR-ABL のみならず 50 種類以上のキナーゼを阻害し特異性は低い、不活化型のみならず活性化型 ABL も阻害可能で、ABL に対する親和性はイマチニブの 325 倍と強力である。イマチニブ不耐容あるいは耐性を示す慢性期 CML に対して、second line 治療薬としてダサチニブに変更することによって細胞遺伝学的完全完解が得られることがあるが、一方でイマチニブに比べて血球減少の頻度が高く、特徴的な副作用として胸水貯留や消化管出血がある。

本症例でみられた関節痛は、イマチニブの第 I 相臨床試験で小児 31 例、479 コースに投与されたうち 1.5% に認められたと報告されてい

る⁴⁾。イマチニブの市販後の調査では、関節痛は小児への使用例の 7.6% で報告され、いずれもイマチニブの中止ですみやかに症状が消失したことが報告されている⁵⁾。関節痛は、副作用として高頻度のものでなかったことと、今回の症例では初診時の主訴と症状が類似していたことから、経過中に発生した微熱と関節痛がイマチニブの副作用であるかどうかの判断に苦慮した。薬剤変更後は、微熱と関節痛はすみやかに改善した。第二世代 TKI という選択肢がある現在では、児の QOL を考えると副作用に応じて早期に薬剤の変更することが望ましい。

TKI は CML 慢性期維持に有効なことは明らかだが、TKI を中止した場合に寛解を維持できるかどうかは明らかではない。CML では長期にわたって TKI を内服を継続することとなるので、特に小児では成長障害を含む長期的な副作用が問題となる。本症例では発症年齢が高かったこともあり、今のところ成長に大きな影響はみられていない。現在、TKI によって慢性期を維持する CML 症例で、TKI 内服中止の可否に関する研究がすすめられている。フランスで行われた STIM 試験では、完全分子生物学的寛解 (CMR) が 2 年間持続した成人 100 例でイマチニブを中止し、12 ヶ月後に 43% が CMR を維持していたと報告している⁶⁾。今後小児においても慢性期 CML の TKI 中止の可否に関する研究が進められることになると思われる。

イマチニブで加療中に発熱・関節痛の副作用が出現し、第二世代 TKI に変更することで治療を継続できた CML 症例を経験した。イマチニブ内服中に日常生活に影響が及ぶ症状が続く際には、早めに薬剤の変更を検討する必要があると考えられる。

引用文献

- 1) 嶋田博之, 小児白血病・リンパ腫診療のアップデート 慢性骨髄性白血病.
小児科診療 2010 ; 8 : 1357-1363
- 2) Deininger M, Stephen G, Francois G, et al, International randomized Study of Interferon vs STI 571(IRIS) 8-year follow up : Sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib.
Blood 2009 ; 114(22) ; 462
- 3) 木村晋也, Imatinib 不耐容および耐性慢性骨髄性白血病の治療.
日本臨床 2012 ; vol 70 suppl 2 ; 304-308
- 4) Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al, Imatinib mesylate (STI 571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia : results from a children's Oncology Group phase 1 study.
Blood 2004 ; 104 ; 2655-2660
- 5) Ghanima W, Kahrs J, Dahl TG 3rd, et al, Sustained cytogenetic response after discontinuation of imatinib mesylate in a patient with chronic myeloid leukemia.
Eur J Haematol ; 72 ; 441-443
- 6) FX Mahon, Deiphine R, Joelle G, et al, Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 year : the prospective, multicenter Stop Imatinib(STIM)trial.
Lancet oncology 2010 ; 11 ; 1029-1035

Key words ; chronic myelogenous leukemia, arthralgia, imatinib, dasatinib

A case of chronic myelogenous leukemia which required drug switching from imatinib to dasatinib because of arthralgia.

Daisuke Fukao, Keigo Hamahata, Toshie Takahashi, Kei Komiya, Koji Yokoyama,
Mihoko Inoue, Yuka Ikeda, Shigeto Hara, Mitsukazu Mamada, Akira Yoshida,
Toru Momoi

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

Abstract

A 13-year-old boy with low grade fever and left knee pain was diagnosed with chronic myelogenous leukemia (CML) with major BCR-ABL and we started treatment with imatinib. At 9th week of treatment, we switched imatinib to dasatinib because of continuous fever and arthralgia, as we considered those symptoms as side effects of imatinib. After switching the drug, those symptoms have quickly disappeared.

In this case, it took time to consider them as side effects because his original chief complaint was also fever and arthralgia. Arthralgia is not an uncommon side effect of imatinib, and it improved quickly after switching the drug in other cases.