

Dasatinib 投与中に下部消化管出血を来した 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

尾崎 敬治 別宮 浩文 石橋 直子 原 朋子 後藤 哲也

徳島赤十字病院 血液科

要 旨

第2世代チロシンキナーゼ阻害薬である dasatinib は、imatinib 抵抗性の慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対して高い有効性が示されている。我々は dasatinib 投与中に下部消化管出血をきたした症例を経験した。症例は59歳女性、imatinib 併用化学療法により治療中であつたが、地固め療法中に再発し、中枢神経浸潤も併発した。BCR-ABL 点突然変異は検出されなかつた。Dasatinib 投与を開始し、芽球の減少や造血回復を認めたが、約3ヶ月で腫瘍細胞が増多した。投与160日頃より排便時出血があり、169日目に多量の新鮮下血によりショックを来した。輸血、支持療法を行い大腸内視鏡検査を施行した。浅いびらんを散見したが、凝血塊の貯留も多い状態であり、後日の再検にても血管性病変や潰瘍などの所見は明らかでなかつた。Dasatinib による出血は進行期の症例や血小板数の少ない時期に多く、ショックを来す症例もあり注意を要すると考えられた。

キーワード：ダサチニブ、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、消化管出血

はじめに

フィラデルフィア染色体は、成人急性リンパ性白血病に高頻度にみられる細胞遺伝学的異常で、重要な予後不良因子のひとつである。BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) imatinib は慢性骨髄性白血病に対する治療薬として登場したが、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) に対しても有効で、多くの臨床研究において化学療法との併用により、CR (完全寛解) 率の向上や OS (全生存期間・率) の延長を認め、従来の治療法を上回る成績が示された^{1),2)}。さらに第二世代 TKI のひとつである dasatinib は imatinib より強い多彩なキナーゼ阻害活性を持ち、imatinib 抵抗性の変異にも有効であることなどから、imatinib 抵抗性 Ph+ALL に対しても有効性を示した³⁾。注意すべき副作用として消化器症状、骨髄抑制、胸水等の体液貯留、皮疹などがある⁴⁾。我々は imatinib 抵抗性 Ph+ALL において dasatinib 投与中に重篤な急性の下部消化管出血を来した症例を経験したので報告する。

症 例

症例は59歳女性。2008年6月に発熱、全身倦怠、出血傾向をきたし発症した。骨髄中に myeloperoxidase (MPO) 陰性芽球の著明な増多をみとめた。芽球の Minor bcr/abl mRNA が $7.4 \times 10^5 / \mu\text{gRNA}$ で t (9; 22) (q34; q11) を含む染色体異常を認め、Ph+ALL と診断した (表1, 図1)。JALSG ALL 202プロトコルに準じた imatinib 併用化学療法により治療した。第1寛解 (1st CR) に到達し、地固め療法を行いながら造血幹細胞移植を検討した。骨髄における minor bcr/abl mRNA は陰性化し、地固め2コース終了時点において分子寛解の状態であつた。2009年3月に出血傾向や発熱が出現。白血球数が124, 690/ μl と急増し、髄液浸潤を伴って再発した。Vincristine, pirarubicin (THP), prednisolone による化学療法, methotrexate (MTX) および Ara-C の髄腔内投与を施行した。BCR-ABL 変異は検出されなかつた。5月より dasatinib 1日70mg より内服を開始した。1週間後に grade 3 の皮疹を認め、prednisolone を投与した。第39日目の骨髄で白血病細胞は30.8%まで減少した。造血回復傾向もみられ、全身状態も改善したため、外来で dasatinib

表1 初発時の臨床検査所見

Hb	9.8 g/dl	TP	6.6 g/dl
RBC	330×10 ⁴ /μl	ALB	3.4 g/dl
Ht	29.2 %	BUN	15 mg/dl
WBC	3410 /μl	Cr	0.99 mg/dl
blast	8 %	UA	4.5 mg/dl
stab	15 %	Na	140 mEq/L
seg	20 %	K	3.7 mEq/L
eosino	0 %	Cl	101 mEq/L
baso	0 %	CRP	18.69 mg/dl
mono	0 %	ATLA	—
lymph	55 %		
Plt	3.8×10 ⁴ /μl	Bone marrow	
		blast :	
PT	105 %	MPO	negative
APTT	23.4 sec	CD34, 56, 10, 19	
Fbg	523 mg/dl		positive
FDP	>60 μg/ml		
		karyotype :	
T-bil.	1.6 mg/dl	54, XX, +X, +2, +5, +5,	
GOT	65 IU/L	+8, t(9;22)(q34;q11.2),	
GPT	56 IU/L	+10, +19, +der(22)t(9;22)	
LDH	1395 IU/L	[2]/46, XX[18]	
ALP	988 IU/L		
γ-GTP	482 IU/L	minor bcr/abl mRNA	
		7.4×10 ⁵ /μg RNA	

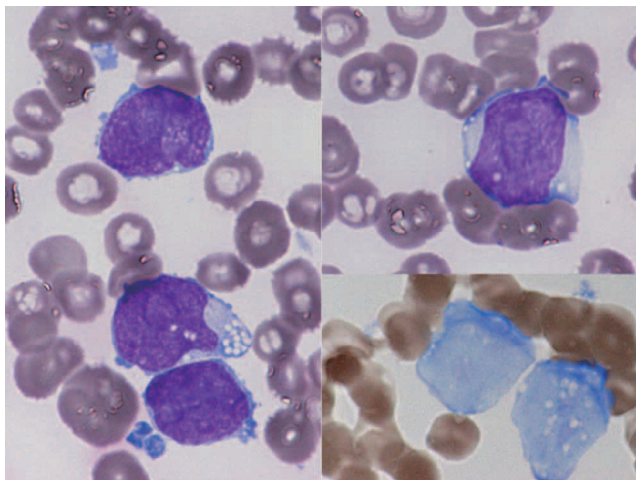


図1 初発時の骨髓所見

著明な芽球増多を認めた。核小体や空胞がみられ、MPO陰性（右下）であった。

を100mgへ増量し継続したが、第2寛解（2nd CR）にはいたらなかった。再度の芽球増多のため第126日に再入院した。Vindesine 3mgを併用することで一時的な効果を認めた。第153日よりdasatinibを120mgへ増量した（図2）。第160日ごろより排便時に少量の出血がみられ、第169日にトイレにて突然多量の新鮮血下血を来し、ショックとなった。赤血球輸血、補液による支持療法を行った後、緊急大腸内視鏡検査を施行した。結腸粘膜に数ミリ大の浅いびらんを散見したが、血液貯留、凝血塊の多い状態での観察であった。後日、前処置を行い回腸末端部も含め全大腸内視鏡検査を施行したが、潰瘍性病変や血管性病変はなく、小型の点状発赤を認めたのみであった（図3）。Dasatinib内服は中止した。大量の新鮮下血が再度出現することはなかった。腫瘍をコントロールすることが難しい治療抵抗性状態となっており、以後は化学療法も含めて緩和的な方針で治療を行った。

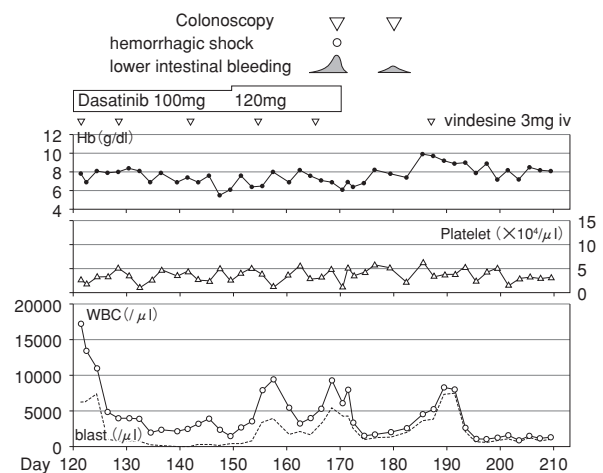


図2 臨床経過

dasatinib内服にvindesineを追加することにより一時的な効果をもとめたが、再燃を繰り返し経過した。Day169に多量の新鮮下血を来した。

考 察

Imatinib併用化学療法はPh+ALLに対し優れた治療効果をもたらしたが、imatinibに耐性を示す症例も存在し、新規TKIによる治療が待たれていた。Imatinib抵抗性の機序としてBCR-ABLキナーゼドメイン点突然変異やBCR-ABL遺伝子増幅、P糖蛋白異常などが考えられている³⁾が、本例ではBCR-ABL点突然

文 献

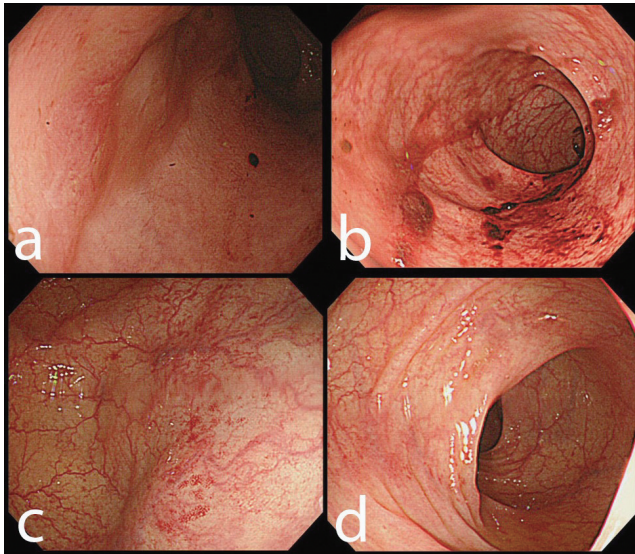


図3 大腸内視鏡所見

上段 a, b, 緊急検査時の内視鏡像。浅いびらんの散在をみとめた。

下段 c, d, 前処置後の再検時内視鏡像。横行結腸や下行結腸等に小型の点状の発赤をみとめた。

変異は認めなかった。Imatinib と異なり dasatinib には髄液への移行がみられ⁵⁾、髄液浸潤に対して有効であると考えられた。本例の治療を開始した時点では dasatinib と化学療法の併用による治療成績のまとまった報告はなく、vindesine を用いたが、現在では dasatinib と hyper-CVAD 療法の併用が有望と考えられている⁶⁾。

Dasatinib 使用症例が増えるにつれて、出血との関連が報告されている。Quintás-Cardama らは慢性骨髄性白血病138例に dasatinib を投与し23%の患者に grade 3 以上の出血を認め、多くは消化管出血であったと報告している⁷⁾。投与開始後数週から3ヶ月に多く、140mg 以上の投与例、1日1回投与よりも1日2回投与の例に多く、加速期や急性転化期、血小板数が少ない症例で顕著であったと報告している⁷⁾。大腸内視鏡検査では炎症所見を認めた例もあるが、正常内視鏡像であった症例もみられている。本例が大量下血を来した時は血小板輸血の必要な状態であったが、内視鏡ではわずかなびらんや発赤を認めるのみであった。Dasatinib 中止後には再燃を認めておらず、dasatinib に消化管粘膜障害作用がある可能性も考えられる⁷⁾。

本例は再発・治療抵抗性の Ph+ALL 症例で全身状態も不良な状況であったが、急性の大量出血でショックを来した。Dasatinib 投与中に注意すべき合併症のひとつと考えられた。

- 1) 薄井紀子：成人急性リンパ性白血病に対する化学療法の実況。臨血 51：1549-1557, 2010
- 2) Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I et al: High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol 24:460-466, 2006
- 3) Ottmann O, Dombret H, Martinelli G et al: Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood 110:2309-2315, 2007
- 4) Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M et al: Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 89:332-341, 2009
- 5) Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T et al: Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 112:1005-1012, 2008
- 6) Ravandi F, O'Brien S, Thomas D et al: First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. Blood 116:2070-2077, 2010
- 7) Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F et al: Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. Cancer 115:2482-2490, 2009

Lower gastrointestinal bleeding in a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving dasatinib

Keiji OZAKI, Hirofumi BEKKU, Naoko ISHIBASHI, Tomoko HARA, Tetsuya GOTO

Division of hematology, Tokushima Red Cross Hospital

The second-generation tyrosine kinase inhibitor, dasatinib induces responses in patients with imatinib resistant chronic myelogenous leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). We report a case of Ph+ALL complicated with lower gastrointestinal bleeding during administration of dasatinib. The case was a 59-year-old woman with Ph+ALL treated with chemotherapy by addition of imatinib. She relapsed during consolidation chemotherapy with imatinib. CNS involvement was also detected. A BCR-ABL kinase point mutation was not observed. Treatment with dasatinib was started and a hematologic response with improvement of CNS leukemia was observed. However, remission was not achieved, the leukemic cell count increased gradually 3 months later. A small amount of bloody stool was observed 160 days after therapy, and hemorrhagic shock with fresh lower gastrointestinal bleeding developed on the 169th day. Dasatinib was discontinued. Emergency colonoscopy under supportive therapy with red blood cell transfusion revealed small erosive lesions of the mucosa, but no remarkable bleeding site was detected even at the second-look examination. Bleeding episodes have been reported to occur during dasatinib therapy, particularly in patients with low platelet counts or those who are in an aggressive state. Careful attention to bleeding diathesis is required during dasatinib therapy.

Key words: dasatinib, Philadelphia chromosome-positive, acute lymphoblastic leukemia

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 16:64–67, 2011
