

—— コメディカル・レポート ——

慢性骨髄性白血病患者に対するメシル酸 イマチニブの有害事象調査

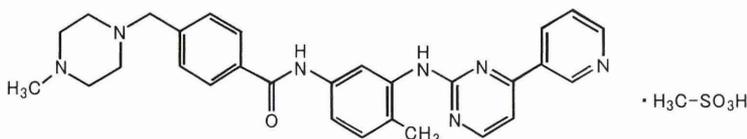
小笠原 正 則, 藤 井 順 子, 菊 池 恒 明
佐々木 徹*, 遠 藤 一 靖*, 菅 原 良 徳**
藤 山 忠 昭**, 長 沼 廣***

はじめに

メシル酸イマチニブ(以下 Imatinib と略す)は、慢性骨髄性白血病(以下 CML と略す)の原因となるフィラデルフィア染色体の異常遺伝子 BCR-ABL により作られるチロシンキナーゼを阻害する分子標的治療薬である(図1)。Imatinib は劇的な臨床効果より、承認までの期間が短く長期使用における安全性・有効性が確立されていない。今回、当院で経験した有害事象について調査したので報告する。

対 象

当院で2001年12月より2003年4月までに Imatinib を投与された9名のCML患者(男性7名, 女性2名)である(表1)。内訳は、投与開始時期が慢性期4名, 移行期2名, 急性転化期3名であった。全員に治療前歴があり、投与開始量は200 mg から 400 mg で、最大投与量は600 mg であった。投与期間は、2ヶ月から13ヶ月であった。(表2)。



| チロシンキナーゼ* | IC50[μM] | 塩/塩基 | チロシンキナーゼ* | IC50[μM] | 塩/塩基 |
|-------------|----------|------|-----------|----------|------|
| v-Abl | 0.1-0.3 | B | PDGFR | 0.3 | B |
| p210Bcr-Abl | 0.25 | S | | 約0.1 | S |
| p185Bcr-Abl | 0.25 | B | TEL-PDGFR | 0.15 | B |
| Tel-Abl | 0.35 | B | c-kit | <1* | S |

S:メシル酸イマチニブ, B:イマチニブ, *:1 μMで自己リン酸化がほぼ完全に阻害されたことを確認

グリベック®カプセル インタビューフォームより

図1. Imatinib の構造式と主なチロシンキナーゼの自己リン酸化阻害作用

仙台市立病院薬剤科

*同 内科

**同 皮膚科

***同 病理科

表 1. 投与患者一覧

| 患者 No. | 年齢 | 性別 | 体重 (kg) | 体表面積 (m ²) | 合併症 | Performance State (ECOG) |
|--------|----|----|---------|------------------------|-----------------|--------------------------|
| 1 | 45 | ♂ | 67.1 | 1.67 | なし | 0 |
| 2 | 63 | ♀ | 52.0 | 1.42 | 高血圧 大動脈弁閉鎖不全 | 0 |
| 3 | 30 | ♂ | 50.4 | 1.44 | 十二指腸潰瘍 | 0 |
| 4 | 71 | ♂ | 65.1 | 1.69 | 高尿酸血症 | 0 |
| 5 | 66 | ♂ | 55.0 | 1.59 | 蜘蛛膜下出血 脳梗塞 | 0 |
| 6 | 47 | ♀ | 67.1 | 1.59 | 子宮筋腫 | 0 |
| 7 | 52 | ♂ | 64.9 | 1.74 | 鬱病 | 0 |
| 8 | 53 | ♂ | 93.9 | 2.01 | なし | 0 |
| 9 | 45 | ♂ | 56.4 | 1.55 | なし | 0 |

表 2. 投与患者、臨床病期、治療歴一覧

| 患者 No. | 臨床病期 | 罹患期間 (年) | 治療歴 | IFN- α 治療結果 |
|--------|-------|----------|--|--------------------|
| 1 | 慢性期 | 0.1 | Hydroxy urea の服用 | 不耐用例 |
| 2 | 急性転化期 | 0.2 | AdVP 化学療法 | |
| 3 | 慢性期 | 7 | Hydroxy urea の服用 | |
| 4 | 移行期 | 3.3 | Hydroxy urea の服用 | |
| 5 | 移行期 | 5.2 | IFN 療法, Hydroxy urea の服用 TRAMPCO 化学療法 | |
| 6 | 慢性期 | 0.1 | Hydroxy urea の服用 | 不耐用例 病期移行例 |
| 7 | 慢性期 | 1.8 | IFN 療法 | |
| 8 | 急性転化期 | 11.7 | IFN 療法 AdVP 後 6MP の服用 | |
| 9 | 急性転化期 | 1.1 | IFN 療法, Hydroxy urea の併用 TRAMPCO 化学療法 | 病期移行例 |

調査方法

診療録や薬剤管理指導録から National Cancer Institute-Common Toxic Criteria に従って有害事象を調査し、程度を判定した。

結果

血液毒性は、慢性期と移行期・急性転化期に分けた (表 3)。慢性期は、殆どが Grade1 から 2 の軽度低下のみであった。移行期・急性転化期では、急性転化期の 1 例が化学療法と Imatinib の併用例のため評価できなかったため 4 例中の判定である。また、4 例中 3 例に前処置として化学療法で白血球を調整してから Imatinib の投与を開始して

いた。表 3 に示したように Ph⁺クローンに対して作用するため急激な白血球や好中球の減少は、薬理作用とも言えた。表 4 に非血液毒性の事象を示した。慢性期では GPT の増加、皮疹のみで、浮腫は認められなかった。また、4 例中 2 例は、H₂ ブロッカーと胃粘膜保護剤が併用されており消化器症状の訴えはなかった。移行期・急性転化期では、浮腫と皮疹が認められた。全例に H₂ ブロッカーと胃粘膜保護剤が併用されており消化器症状の事象はなかった。皮疹の中で Grade3 の事象について症例報告をする。

症例

全身性の乾癬性紅皮症疑い例

表 3. 有害事象例 (血液毒性)

| 慢性期 | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Grade | 1 | 2 | 3 | 4 | 件/例 |
| 白血球減少 | 1 | 2 | 1 | | 4/4 |
| 好中球減少 | 2 | 2 | | | 4/4 |
| Hb の減少 | | 1 | | | 1/4 |
| 血小板減少 | | | | | 0/4 |
| 件/例 | 3/4 | 5/4 | 1/4 | 0/4 | 9/4 |

移行期・急性転化期

| Grade | 1 | 2 | 3 | 4 | 件/例 |
|--------|-----|-----|-----|-----|------|
| 白血球減少 | | 1 | 2 | 1 | 4/4 |
| 好中球減少 | 1 | | | 3 | 4/4 |
| Hb の減少 | | 1 | 1 | | 2/4 |
| 血小板減少 | | 1 | 2 | | 3/4 |
| 件/例 | 1/4 | 3/4 | 5/4 | 4/4 | 13/4 |

症例：71 歳，男性

主訴：下肢の皮疹

既往歴・家族歴：高尿酸血症以外特記すべき事項なし

現病歴：66 歳時に CML と診断。2001 年 10 月の末梢血で白血球が増加，白血球分画では芽球，前骨髄球，骨髄球などの増加があり移行期と診断さ

表 4. 有害事象例 (非血液毒性)

| 慢性期 | | | | | |
|--------|-----|---|---|---|-----|
| Grade | 1 | 2 | 3 | 4 | 件/例 |
| GPT 増加 | 1 | | | | 1/4 |
| 皮疹 | 1 | | | | 1/4 |
| 件/例 | 2/4 | | | | 2/4 |

移行期・急性転化期

| Grade | 1 | 2 | 3 | 4 | 件/例 |
|-------|-----|-----|-----|---|-----|
| 浮腫 | | 3 | | | 3/4 |
| 皮疹 | 1 | 1 | 1 | | 3/4 |
| 件/例 | 1/4 | 4/4 | 1/4 | | 6/4 |

れ，2001 年 12 月 18 日より Imatinib の投与が開始された。1ヶ月後より皮疹の出現や消退を繰り返すようになった。約 3ヶ月後に下肢が皮疹で著明になり，徐々に体幹部にも拡大し搔痒感も伴ってきた。7月中旬ごろ全身に紅斑が広がったため皮膚生検を行った。組織は，乾癬の診断であった(図 2)。

入院時現症：全身に厚い鱗屑を伴う大小の紅斑局面が播種状から融合性にみられた(図 3, 4)。

入院時検査成績(表 5)：CRP 以外特記はなかった。

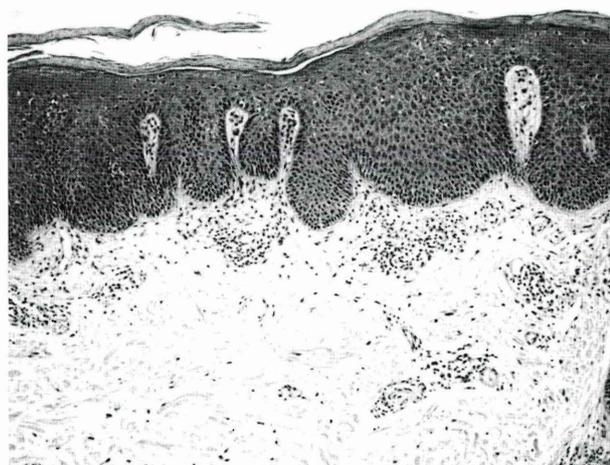


図 2. 皮膚生検組織像(中拡大，HE 染色)：表皮の乳頭状肥厚が見られ，釘脚はこん棒状に広がり，表皮内に好中球を混じえた炎症性細胞浸潤を見る。真皮では，軽度の浮腫と傍血管性炎症性細胞浸潤を見る。



図3. 全身に鱗屑を付ける紅斑が融合する。



図4. 図3.の拡大図。

表5. 入院時検査成績

| 末梢血 | | 生化学 | |
|-------|----------------------------|---------------|------------|
| WBC | 5,300/ μ L | GOT | 20 IU/L |
| Bast | 0.0% | GPT | 14 IU/L |
| Promy | 1.0% | ALP | 136 IU/L |
| Myelo | 0.5% | LDH | 492 IU/L |
| Neut | 67.5% | γ -GTP | 17 IU/L |
| E | 6.0% | T-BIL | 0.5 mg/dL |
| B | 3.0% | TP | 6.7 g/dL |
| Mo | 9.0% | ALB | 3.9 g/dL |
| Ly | 12.5% | BUN | 14 mg/dL |
| At.Ly | 0.0% | Cr | 0.9 mg/dL |
| RBC | $371 \times 10^4 / \mu$ L | UA | 4.1 mg/dL |
| Hb | 11.3 g/dL | CRP | 1.02 mg/dL |
| Ht | 35.7 | | |
| Pit | $15.8 \times 10^4 / \mu$ L | | |

入院後経過: アンスラリン療法とビタミンD外用剤の局所療法を開始。Imatinibを中止した所、徐々に紅斑局面の退色が見られた。約70日間の入院と外来治療により寛解し得た。

考 察

Imatinibは、慢性期のみならず移行期・急性転化期にも細胞遺伝学的効果の認められた薬である。有害事象では、特に移行期・急性転化期において血球減少に留意する必要がある。しかし、これ

は Imatinib の薬理作用とも考えられる。また、従来頻度が高いとされていた消化器症状は、H₂ブロッカーや胃粘膜保護剤の併用により症状が認められず、浮腫については利尿剤の併用でコントロールされた。

一方、皮疹は、他の薬剤に比べ発生頻度が33.9%¹⁾と高い。Brouard^{2,3)}らは、皮膚症状には剥落性の皮膚炎と頑固で拡がる紅斑の2つのパターンがあり用量依存性であると述べている。また、水銀中毒の皮膚症状と似ており BCR-ABL チロシンキナーゼ以外にも c-kit や PDGFR なども阻害するため、Imatinib の薬理毒性によるのではと報告している。また、Druker⁴⁾らは、総説で30%以上の好塩基球増多症では、ヒスタミンを遊離して皮疹を形成する場合があると報告している。当院の症例では、好塩基球増多症の例は認めなかった。

疾患の進行により再投与する場合もあるが、皮疹が出現した患者さんに再投与をした場合、再度

症状がでる確率は約30%との報告⁵⁾もある。いずれにしろ十分な注意が必要と考えられる。

尚、本稿の要旨は第13回日本医療薬学会年会(2003年9月神戸)において発表した。

文 献

- 1) グリベック®カプセル 100 mg インタビューフォーム：ノバルティス ファーマ(株), 2001.12
- 2) Brouard MC et al: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Associated with STI571 in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Dermatology* **203**: 57-59, 2001
- 3) Brouard MC: Cutaneous Reactions to STI571. *N Engl J Med* **345**: 618-619, 2001
- 4) Druker BJ et al: Chronic Myelogenous Leukemia. *Hematology*: 87-108, 2001
- 5) グリベック®カプセル 100 mg 市販直後調査の副作用集計：ノバルティス ファーマ(株), 2003. 6