

本態性血小板血症に対するアナグレリド療法の 効果と安全性について 後方視的解析

宮入泰郎, 村井一範, 濱田宏之, 佐藤彰宜

岩手県立中央病院, 血液内科

(Received on January 20, 2017 & Accepted on February 10, 2017)

要旨

本態性血小板血症 (essential thrombocythemia, ET) はクローナルな顆粒球系造血幹細胞の増加の結果, 汎血球増加とくに血小板増加を特徴とする疾患である. 近年, 本邦でもアナグレリド (anagrelide, ANA) が使用できるようになった. 今回, 我々は岩手県立中央病院で治療中あるいは新規の ET 患者 25 症例に ANA 療法を行い, その効果と安全性について後方視的に評価した. 血小板数は前治療の有無に関係なく, ANA 投与直後から 2 ヶ月目にかけて急激に減少

した. しかし目標血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下の達成については, 前治療歴を有する群のほうが良好であった. 血小板数正常化のための, ANA 投与前の血小板数のカットオフ値は $912 \times 10^9/L$ であった. 重篤な有害事象はなかった. ET に対する初期治療としては, 血小板が高値の症例に対して初期にはハイドロキシカルバミドと ANA で治療導入し, 安定した時点で ANA 単独でコントロールすることが望ましいと考えられた.

Key words : essential thrombocythemia, anagrelide, platelet

I. 緒 言

本態性血小板血症 (essential thrombocythemia, ET) は, *BCR-ABL* 遺伝子陰性の骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms, MPN) の一つである. MPN の本疾患以外の疾患として真性赤血球増加症 (polycythemia vera, PV) あるいは原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis, PMF) が存在する. これらの疾患では, 相互排他的に, janus activating kinase 2 (JAK2), calreticulin (CALR) あるいは thrombopoietin receptor (myeloproliferative leukemia protein, MPL) といった MPN 特異的な遺伝子変異が, 疾患横断的に認められることが多く, 最終的には JAK2-STAT5 の恒常的な活性化をきたす

ことが, 本疾患の発症の分子病態である. これらの疾患群の中でも本疾患は, 分化能を有するクローナルな顆粒球系造血幹細胞の増加の結果, 汎血球増加とくに血小板増加を特徴とする. まれに骨髄線維症や急性白血病への移行を認めるが, 臨床的症状の多くは血栓症や出血傾向である. この血栓傾向と相反する出血傾向という症状は, 後天性 von Willerebrand 病の結果であり, 血小板数が $1000 \times 10^9/l$ 以上で発症することが多い. これまでの報告では血栓症の発症率は 9-41%, 出血傾向の発生頻度は 10-18% と報告されている¹⁻⁴⁾. また白血病あるいは骨髄線維症への移行は 4% と報告されている⁵⁾. さらに international prognostic score for essential thrombocythemia (IPSET) 研究では, 血栓症のリスクとして, 年齢 60 歳以上 (hazard risk 1.5), 血栓症の既往 (hazard risk 1.5), 糖尿

Corresponding author: Yasuhiro Miyairi
ymiya@pref.iwate.jp

表 1. 患者背景

患者背景	全症例 (N = 25)	前治療なし (N=11)	前治療あり (N=14)
年齢 (中央値歳)	63	66	63
(最小 - 最大)	(40-88)	(40-88)	(41-82)
60 歳以上の割合	68.0%	63.7%	71.4%
性別	男性 10 名 女性 15 名	男性 6 名 女性 5 名	男性 4 名 女性 10 名
ANA 投与前 血小板数 ($\times 10^9/L$)	824 (353- 2425)	912 (636- 1264)	760 (353- 2425)
診断から ANA (日)	1358 (0-7193)	156 (0-4926)	2303 (254-7193)
ANA 投与前期間 (日)	337 (25-583)	282 (43-581)	469 (25-583)
ANA 投与前血小板数 ($600 \times 10^9/L$ 以上かつ 4 ヶ月以上観察)	18	10	8
ANA 投与前血小板数 $500 \times 10^9/L$ 以上かつ 4 ヶ月以上観察	20	10	10
JAK2 V617F の有無	14/22 (1/8: MPL)	9/10	5/12 (1/7: MPL)
前治療内容			ハイドロキシ カルバミド (N = 13) ラムニスチン (N=1)

病, 高血圧あるいは喫煙などの心血管系リスクの存在 (hazard risk 1.6), JAK2 V617F 変異の有無 (hazard risk 2.0) が示されている⁶⁾. Cortelazzo らは⁷⁾, ET 成人は非 ET 成人と比較して, 6 倍の程度で血栓症の発症が高いと報告している. これらの合併症を予防するために, 血小板数を正常領域かあるいは $400-450 \times 10^9/L$ 以下にすることを推奨している⁸⁾. 本邦ではこれまで, 血栓症の既往歴や 60 歳以上の高齢者などのハイリスク症例を中心にハイドロキシカルバミドなどの殺細胞治療が行われてきた. しかし, 同薬は血小板以外の血球減少を引き起こすことが問題となっていたが, 2014 年より本邦でもアナグレリド (anagrelide, ANA) が使用できるようになった. ANA は, キナゾリン誘導体のアナグレリド塩酸塩水和物を有効成分とする薬剤である. 当初は, 血小板凝集阻害薬として開発が進められたが, 反復投与された成人被験者で血小板減少が多く認められたことから, 血小板減少を目的とする薬剤として開発された. わが国における前方視的臨床研究に

おいても, 治療歴に関わらず, 67.9%以上の患者で血小板数を $600 \times 10^9/L$ 以下にすることが可能であると報告されている⁹⁾.

我々は岩手県立中央病院で治療中あるいは新規の ET 患者 25 症例に ANA 療法を行い, その効果と安全性について後方視的に評価したので報告する.

II. 患者と方法

2014 年 12 月 1 日から 2016 年 5 月 31 日までの間に, 岩手県立中央病院において, ANA が導入された ET の患者 25 人を後方視的に解析した. 後方視的解析については岩手県立中央病院の倫理委員会で承認されている (中病第 2598 号). 患者背景を表 1 に示す. 前治療がなかった症例は 11 例, ハイドロキシカルバミドあるいはラムニスチンでの治療歴を有する患者は 14 名であった. 対象患者の年齢の中央値は 63 歳 (40 歳から 88 歳) で, 男性 10 名で女性は 15 名であった. ANA 投与前の血小板数は $824 \times 10^9/L$ (最小 $353 \times 10^9/L$, 最大 $2425 \times 10^9/L$)

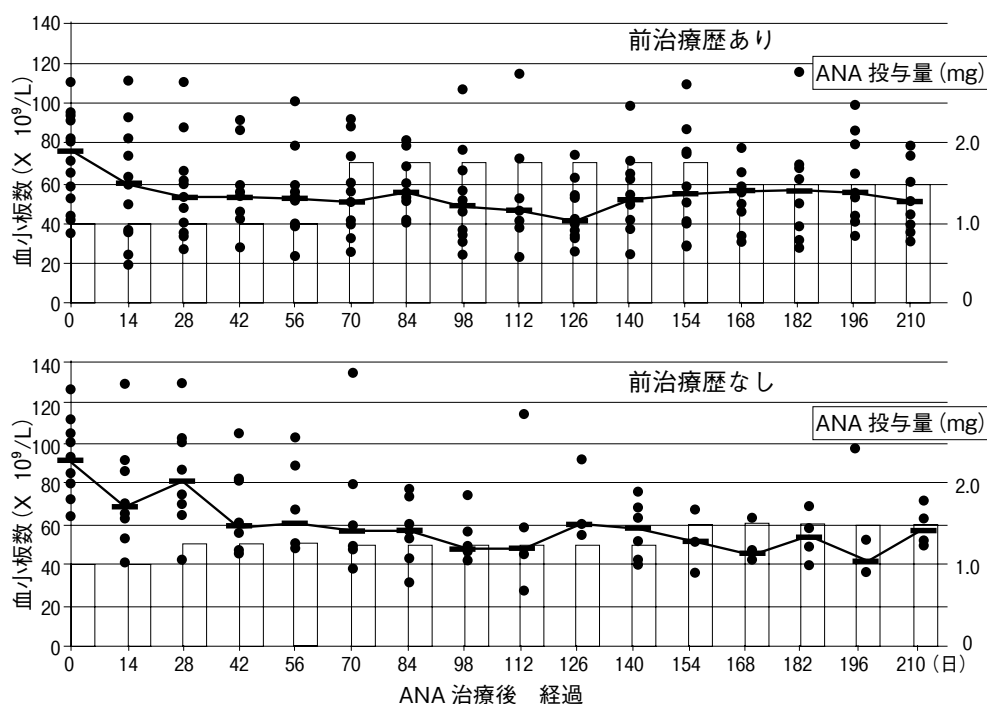


図1. ANA 投与後の血小板数の経時的変化

であった。JAK2V617Fの変異は22症例で解析し、このうち14例で変異が認められた。変異を認めなかった8症例のうち1例においてMPLの変異を認めた。ANAの投与量は、1回0.5 mgを1日2回経口投与より開始した。なお、患者の状態や血小板数により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5 mgずつ行った。解析した症例すべてでアスピリン100mgを併用投与した。

評価項目

以下の4項目について評価した。1) 血小板数の改善度、2) 前治療有無別の目標血小板数への達成割合(目標血小板数 $400 \times 10^9/L$, $600 \times 10^9/L$)、3) ANA治療開始前の血小板数別の目標血小板数達成の割合($400 \times 10^9/L$, $600 \times 10^9/L$)、4) 有害事象、殺細胞治療の中止率および生存率(全症例)。このうち目標血小板数の達成割合については、ANAを4ヵ月月以上投与した症例を対象とし、有害事象、生存率については25症例を対象にした。

統計解析

治療開始前の血小板値のカットオフ値を算出するために、receiver operating characteristic (ROC)解析で求めた。それぞれの達成率については Kaplan-Meier法で算出した。すべての統計解析ソフトはEZRを使用した¹⁰⁾。p<0.05を統計学的有意と判定した。

III. 結果

1. 血小板数の改善度

新規に診断された群(n=11)のANA投与前の血小板数の中央値は $912 \times 10^9/L$ 、[四分位点25%; $760 \times 10^9/L$, 75%; $1023 \times 10^9/L$]であった。前治療歴があった群(n=14)のANA投与前の血小板数の中央値は $760 \times 10^9/L$ 、[四分位点25%; $538.25 \times 10^9/L$, 75%; $932.25 \times 10^9/L$]であった。両者の統計学的な有意差は存在しなかった。両群におけるANA投与後の血小板数の推移を図1に示す。両群ともにANA開始から56日にかけて血小板数は急激に減少し、以後はゆるやかに減少していた。

日時点での新規に診断された群の血小板数の中央値は $608 \times 10^9/L$, [四分位点 25%; $500.5 \times 10^9/L$, 75%; $782.5 \times 10^9/L$], 前治療歴があった群の血小板数の中央値は $528.5 \times 10^9/L$, [四分位点 25%; $398.25 \times 10^9/L$, 75%; $641 \times 10^9/L$] であった. この間の ANA の投与量は新規に診断された群と前治療歴があった群の投与開始 56 日の ANA の中央値は 1.25mg, [四分位点 25%; 1mg, 75%; 1.875mg], 1.0mg, [四分位点 25%; 1mg, 75%; 2mg] であった.

2. 前治療の有無別の目標血小板数への達成割合

前治療の有無別の目標血小板数への達成割合を検討した. 治療歴を有する群において, ①すでに血小板数が $600 \times 10^9/L$ 以下あるいは観察期間が 6 ヶ月未満であった 7 症例を除いて, 血小板数が 6 ヶ月以内に血小板数が $600 \times 10^9/L$ 以下に減じることができるか否か, ② ANA 投与前に血小板数が $500 \times 10^9/L$ 以下あるいは観察期間が 4 ヶ月未満であった 5 症例を除いて, 血小板数が 6 ヶ月以内に血小板数が $400 \times 10^9/L$ 以下に減じることができるか否か検討した. 目標血小板数 $600 \times 10^9/L$ 以下 ($p=0.77$) については両群に差は認めなかった (data not shown). しかし目標血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下達成については, 前治療を有する群で達成率が有意に高い傾向があった (前治療あり 73.3%, 前治療なし 32.5%, $p=0.04$) (図 2).

3. ANA 治療開始前の血小板数別の目標血小板数達成の割合

ANA 投与前の血小板数が治療効果に影響を及ぼすか否か検討するために, ROC 解析で治療前の血小板数のカットオフ値を決定した. 血小板数 $600 \times 10^9/L$ 以下にするための, 治療前血小板数のカットオフ値は全症例を対象にした場合 $1045 \times 10^9/L$ であった (特異度 1.0, 感度 0.9). ANA 投与前の血小板数 $1045 \times 10^9/L$ 未満であった症例 ($N=14$) の血小板数が $600 \times 10^9/L$ 以下となる達成率は 100%

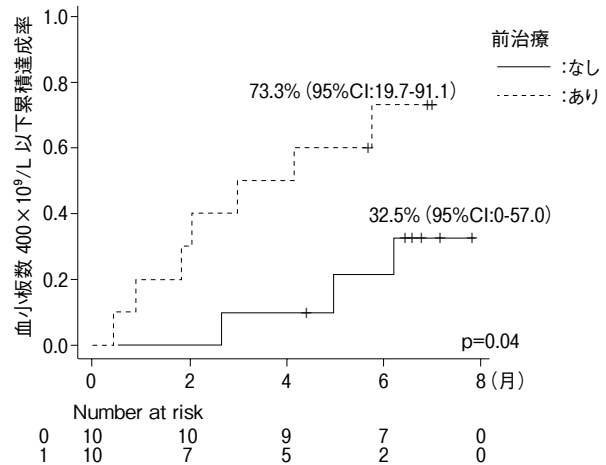


図 2. 治療歴別血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下累積達成率 ($N=20$)

(95%CI; NA) であったが, $1045 \times 10^9/L$ 以上の場合は 50% (95%CI; 0-81.2) であった ($p=0.03$) (図 3A). 血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下にするための, 治療前血小板数のカットオフ値は全症例を対象にした場合 $912 \times 10^9/L$ であった (特異度 0.6, 感度 0.9). ANA 投与前の血小板数 $912 \times 10^9/L$ 未満であった症例 ($N=11$) の血小板数が $400 \times 10^9/L$ 以下となる達成率は 77.2% (95%CI; 26.4-93.0) であったが, $912 \times 10^9/L$ 以上の場合は 22.2% (95%CI; 0-45.1) であった ($p=0.03$) (図 3B). 血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下にするための, 治療前血小板数のカットオフ値を前治療歴の有無で再解析した. カットオフ値は治療歴がある症例では $939 \times 10^9/L$ ($n=11$), 治療歴がない症例は $847 \times 10^9/L$ ($N=10$) であった. しかしこれらのカットオフ値で 2 群に分割して Kaplan-Meier 法で比較したが, 症例数が少ないため統計的な有意差は得られなかった (data not shown).

4. 安全性評価, 殺細胞治療を中止率および生存率

有害事象について表 2 に示した. 安全性については血液毒性として貧血を 40% に認めたが, このうち 8% は輸血を要する症例であっ

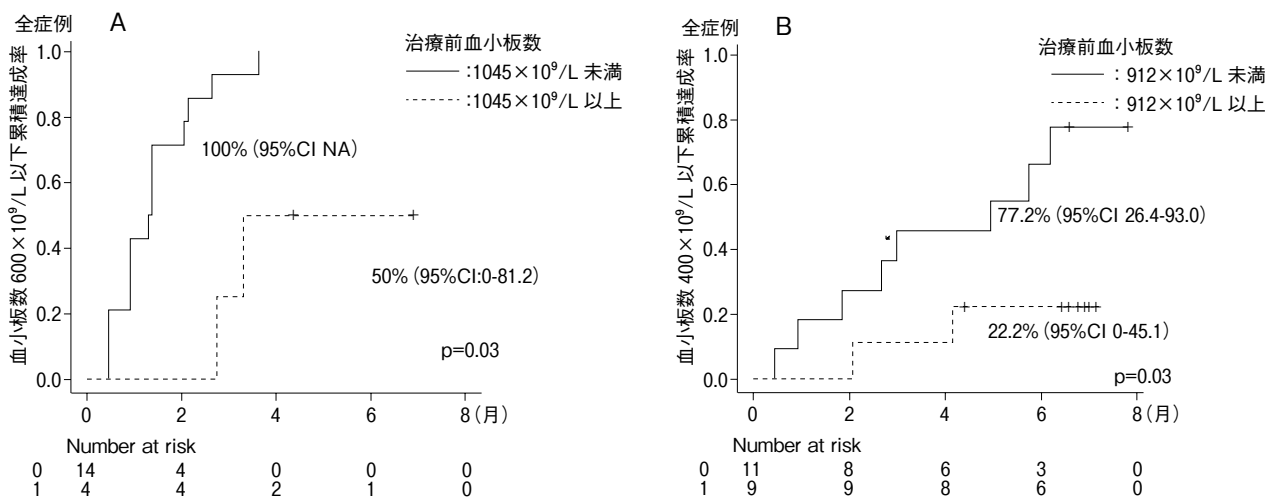


図 3. ANA 治療開始前の血小板数別の目標血小板数達成の割合

A: $600 \times 10^9/L$ 以下累積達成率 (N=18)

B: $400 \times 10^9/L$ 以下累積達成率 (N=20)

表 2. 有害事象の発生頻度 (N = 25)

	Grade 1-2 (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 5 (%)
血液毒性			
貧血	32.0	8.0	0
鼻出血	8.0	0	0
消化管出血	8.0	0	0
非血液毒性			
頭痛	28.0	0	0
動悸	16.0	0	0
悪心嘔吐	12.0	0	0
全身倦怠感	12.0	0	0
めまい	4.0	0	0
知覚過敏	4.0	0	0
発熱	8.0	0	0
浮腫	4.0	0	0
皮疹	4.0	0	0
胆嚢炎	0	4.0	0
心不全	0	0	4.0
解離性大動脈瘤	0	0	4.0
骨髄線維症	0	0	8.0

た。出血傾向は16%に認められたが、いずれも grade 1-2 であった。非血液毒性としては頭痛 (28.0%)、動悸 (16.0%)、悪心嘔吐 (12.0%)、全身倦怠感 (12.0%) などが認められたが、いずれも軽微なものであった。ANA 投与によ

り殺細胞治療を中止できるか否か検討した。ANA 投与後、前治療を中止できる症例は漸増し、180日までに72.3% (95%CI; 30.1-89.0) の症例が前治療を中止することができた (data not shown)。

図4に全生存率と治療成功期間を Kaplan-Meier 法で表した。今回の25症例の検討では4症例に死亡症例があった (44日; 腹部大動脈瘤破裂, 174日; 心不全, 342日目および493日; 骨髄線維症) が、ANA との因果関係は検出されなかった。ANA 治療開始後の生存率は74%であった。経過中に血栓症の発生は認めなかった。また死亡以外にANA を休薬した患者が3人存在したが、このうち2人は経済的理由によるものであった。

V. 考 察

ET は、血栓症と出血を如何にしてコントロールするかが重要である。近年本邦においても ET に対して ANA が使用できるようになった。殺細胞治療は IPSET 研究での high-risk, intermediate-risk の患者を中心に実施される。これまで殺細胞治療としては、ハイドロキシカルバミドが中心的に使用されてきた。しかし、

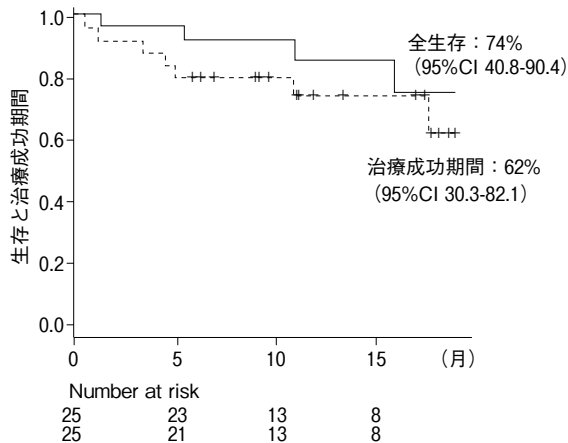


図4. 全生存率と治療成功期間

ハイドロキシカルバミドは造血幹細胞に抑制的に作用するため、他の血球減少すなわち貧血と好中球減少が問題となっていた。ANAは血小板産生細胞である巨核球に働くため、その他の血液毒性（貧血、白血球減少）は認めない。しかし、血小板減少の機序に関しての詳細は不明である。

Espasandinら¹¹⁾は、ANAの血小板の減少のメカニズムについて、巨核球成熟の障害と巨核球胞体突起形成（proplatelet formation, PPF）を抑制することで、血小板産生を抑制する可能性を報告しているが、分子機序については不明な点も多い。PPFの抑制による血小板減少としては、bortezomibやhistone deacetylase阻害薬などが知られている。bortezomib暴露ではRhoの活性化の結果PPFが抑制される。その一方でRhoキナーゼ阻害薬でPPFの抑制は解除される¹²⁾。ANAも同様の機序かあるいは血小板産生に新たな機序が存在するのか確認する必要がある。

我々の検討ではハイドロキシカルバミドからANAの変更が72.3%で可能であったが、最も重要なことは、血小板数を減少させ血栓症と出血の両極の合併症を抑制することである。今回の我々の後方視的な検討では、前治療の有無に関わらず、ANA治療は血小板数を抑制できる

ことが明らかであった。しかしながら、血栓症のリスクが低くなる血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下への達成率は前治療がある群で有意に高かった。これは、ANA投与前に造血幹細胞が抑制されたところに、さらに巨核球-血小板系を抑制した結果と推測できる。さらに前治療の有無に関わらず、血小板が高値である症例に対するANAの効果は限定的である可能性も示唆された。

安全性については、本観察中4名の死亡例があった。腹部大動脈破裂例と心不全症例はもともと、これらの既往がある症例であった。骨髄線維症で他界した症例も罹病期間が長く、骨髄増殖性疾患の自然歴と考えるのが妥当である。その他の有害事象については貧血を全グレードで40%認めたが、これらは前治療の影響が否定できなかった。頭痛、動悸および浮腫は、ANAのホスホジエステラーゼ阻害作用に基づくものである。これらの有害事象の発生頻度は国内の臨床試験⁹⁾と比較して低い傾向となっているが、これら前方視的な解析と後方視的な解析の違いによると思われる。

今後、ETに対する抗血小板治療については、リスク分類を参考にして血小板数を正常化させることが必要と考えられる。殺細胞治療だけでは、その治療薬による貧血や白血球減少が有害事象として問題になり、またANA単独ではANAを増量することで、ホスホジエステラーゼ阻害作用に基づく有害事象が発生するリスクが高くなる。そのため、殺細胞治療を併用することによって、細胞密度を減少させ、同時にあるいはその後に巨核球-血小板系を抑制することが必要である。殺細胞治療を行った場合には変異原性が問題となる。しかしながら最近の報告でも、ハイドロキシカルバミドは変異原性が低いことが示唆されている¹³⁾。両者を併用することで、それぞれの毒性を軽減できる可能性がある。

今回の検討で経済的な理由によりANAを休止した症例が存在した。これらの薬剤が、本疾患群を形成するJAK2, MPL, CALRなどの

遺伝子異常を修復することはできないことから, ET 治療は抗血小板剤, ハイドロキシカルバミドそして ANA においてもほぼ半永久的に内服を継続する必要がある. 近年, インターフェロンによって本症のコントロールが可能で, 驚くべきことに JAK2 変異の異常を改善させたという結果が報告された¹⁴⁾. かつて我々が慢性骨髄性白血病の治療において経験したような細胞遺伝学的寛解やそれに続く treatment free remission なども検討されるかもしれない. 一時的に経済的な負担があるかもしれないが, 治療させることができるのは患者にとって大きな

福音になる可能性もある.

ANA は ET の血小板数コントロールに有効でかつ安全性の高い薬剤と考えられた. 今後さらなる検討が必要であるが, ET に対する初期治療としては, 血小板が高値の症例に対して初期にはハイドロキシカルバミド+ANA で治療導入し, 安定した時点で ANA 単独でコントロールすることが望ましいと考えられた.

利益相反: 著者には開示すべき利益相反はない.

References

- 1) **Fenaux P, Simon M, Caulier MT, et al.:** Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* **66**, 549-56, 1990.
- 2) **Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al.:** Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* **58**, 2440-2447, 1986.
- 3) **Chistolini A, Mazzucconi MG, Ferrari A, et al.:** Essential thrombocythemia: a retrospective study on the clinical course of 100 patients. *Haematologica* **75**, 537-540, 1990.
- 4) **Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al.:** JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* **131**, 208-213, 2005.
- 5) **Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al.:** Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* **117**, 755-761, 2004.
- 6) **Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al.:** Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* **120**, 5128-5133, 2012.
- 7) **Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al.:** Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* **8**, 556-562, 1990.
- 8) **Griesshammer M.:** Role of platelet counts in the management of essential thrombocythemia: experience with anagrelide. *Expert Rev Hematol* **2**, 227-236, 2009.
- 9) **Kanakura Y, Miyakawa Y, Wilde P, et al.:** Phase III, single-arm study investigating the efficacy, safety, and tolerability of anagrelide as a second-line treatment in high-risk Japanese patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol* **100**, 353-360, 2014.
- 10) **Kanda Y.:** Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* **48**, 452-458, 2013.
- 11) **Espasandin YR, Glembotsky AC, Grodzinski M, et al.:** Anagrelide platelet-lowering effect is due to inhibition of both megakaryocyte maturation and proplatelet formation: insight into potential mechanisms. *J Thromb Haemost* **13**, 631-642, 2015.
- 12) **Murai K, Kowata S, Shimoyama T, et al.:** Bortezomib induces thrombocytopenia by the inhibition of proplatelet formation of megakaryocytes. *Eur J Haematol* **93**, 290-296, 2014.
- 13) **Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al.:** Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol* **29**, 2410-2415, 2011.
- 14) **Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al.:** Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* **27**, 5418-5424, 2009.

Retrospective analysis of anagrelide therapy for
essential thrombocythemia in
Iwate Prefectural Central Hospital

Yasuro MIYAIRI, Kazunori MURAI,
Hiroyuki HAMADA and Akiyoshi SATO

Division of Hematology, Iwate Prefectural Central Hospital, Morioka, Japan

(Received on January 20, 2017 & Accepted on February 10, 2017)

Abstract

Essential thrombocythemia (ET) is a clonal disorder, in which pan-hematocytosis, especially thrombocytosis, is observed due to gene mutation in the hematopoietic stem cells. Recently, anagrelide has become available for the treatment of ET in Japan. In this study, we retrospectively analyzed the efficacy and safety of anagrelide, which was administered to newly diagnosed ET patients or those who had undergone previous treatment using anti-cancer drugs. Anagrelide (0.5mg) was administered twice a day first. The dosage was increased or decreased based on the platelet counts. Platelet counts decreased rapidly in the first 2 months and slowly in the next 6 months. The response rate for

achieving a platelet count less than $400 \times 10^9/L$ was better in patients with previous treatment history than in newly diagnosed patients. No patients with platelet counts higher than $912 \times 10^9/L$ or $1045 \times 10^9/L$ just before the anagrelide administration reached less than $400 \times 10^9/L$ or $600 \times 10^9/L$, respectively.

A few adverse events including anemia, headache, and palpitation were observed, and most were manageable.

These results suggested that anagrelide is highly effective and safe in the control of platelet counts in ET. The patients with high platelet counts should initially receive hydroxylcarbamide plus anagrelide, followed by anagrelide monotherapy.
