

## 論文内容の要旨

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, 佐藤彰宣)  
(岩手医学雑誌 69 巻, 4 号 平成 29 年 10 月掲載)

### I. 研究目的

本態性血小板血症 (ET) は, *BCR-ABL* 遺伝子陰性の骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の一つである. 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(ANA)が使用できるようになった. わが国におけるANAの臨床研究の成績は少ない. そこで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検討した.

### II. 研究対象ならび方法

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). ANAの投与量は, 1回0.5mg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した. 増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mg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. 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ヶ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.

### Ⅲ. 研究結果

#### 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  $912 \times 10^9/L$ , 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  $760 \times 10^9/L$  であった. 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. 56 日時点での新規に診断された群の血小板数の中央値は  $608 \times 10^9/L$ , 前治療歴があった群の血小板数の中央値は  $528.5 \times 10^9/L$  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

目標血小板数  $600 \times 10^9/L$  以下 ( $p=0.77$ ) 達成率については両群に差は認めなかった. しかし目標血小板数  $400 \times 10^9/L$  以下達成率については, 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%,  $P=0.04$ ).

#### 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% であったが,  $1045 \times 10^9/L$  以上の場合は 50% であった ( $p=0.03$ ). 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% であったが,  $912 \times 10^9/L$  以上の場合は 22.2% であった ( $p=0.03$ ).

#### 4) 安全性評価, 殺細胞治療を中止率および生存率

血液毒性として貧血を 40% に認めた. このうち 8% は輸血を要する症例であった. 出血傾向は 16% に認めたが, 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 投与後, 前治療を中止できる症例は漸増し, 180 日までに 72.3% の症例が前治療を中止することができた.

### Ⅳ. 結 語

ANA は ET の血小板数コントロールに有効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ヒ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.

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 石田 陽治 (内科学講座血液腫瘍内科分野)

副査 教授 伊藤 薫樹 (腫瘍内科学科)

副査 准教授 遠藤 幹也 (小児科科学講座)

本態性血小板血症は (ET) は, 骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の一つである. 本邦では血栓症の既往歴や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が, 2014年より本邦でもアナグレリド(ANA)が使用できるようになった. 著者らは, 自検例25症例の後方視的解析を行い, 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であることを示した. また, 診断時からANAだけを使用するよりも, 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の結論を出した. これまでにない新しい知見であり, 学位に値する臨床研究論文である.

### 試験・試問の結果の要旨

ET の病態, 合併症や治療の目標等について質問し, 的確な解答を得た. また, ANA の作用機序や副作用についても質問し的確な解答を得た. 学位に値する学識を有していると考ええる. また, 英語の試験にも合格した.

### 参考論文

1. 不応性の再生不良性貧血に対する遺伝子組替え型インターロイキン-3 治療. (宮入 泰郎, 他 11 名と共著) 臨床血液 37 巻 1 号(1996):p22-28
2. A combination chemotherapy with low doses of cytarabine and etoposide for high risk myelodysplastic syndromes and their leukemic stage. A pilot study. (高リスクの骨髄異形成症候群とその白血病症例における低容量 Ara-C とエトポシドの併用療法-パイロット研究) (Kuriya S, 他 7 名と共著) Cancer 78 巻 3 号 (1996):p422-426