



## Episode 16

### 急性白血病が経口ビタミン剤で治るなんて信じられない!

本コーナーのタイトル「Be Ambitious!」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



愛知県がんセンター名誉総長  
大野 竜三

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) は1957年に初めて報告され<sup>1)</sup>、FAB分類ではM3として急性骨髄性白血病 (AML) の中に含まれていたが、2001年のWHO分類以降はt(15;17)染色体を持つ独立した急性白血病となった。

1962年に刊行された日本血液学全書 (丸善) にはAPLの記述はない。ただし顆粒を伴うAMLとして急性側骨髄性白血病 (akute paramyeloblasten leukämia) が記述されており、図版や当時の血液学者の話からは、その一部はAPLであったと考えられる。私は1965年に血液学者としての第一歩を踏み出したが、APLという白血病があるらしいという程度の知識であり、症例も現在ほど多くはなかったと記憶している。

APLは、白血病細胞が前骨髄球の段階で分化を停止したため、多数の粗大なアズール顆粒と異形性に富む核を持つ前骨髄球が増殖した白血病であり、相互転座染色体t(15;17)を有することが1977年に報告されている<sup>2)</sup>。粗大顆粒中に含まれる組織因子が播種性血管内凝固症 (DIC) を引き起こす結果、消耗性凝固障害が発生するとともに、細胞内のプラスミノゲン・アクチベーター、エラスターゼやアネキシンなどにより強い線溶亢進も伴い、重症の出血症状を呈するのが特徴的で、診断が遅れると、現在でも専門施設に行き着く前に死亡することの多い重症白血病である。

### 化学療法時代の APL 治療は野戦病院のようだった



1900年以降に血液医になった人には、信じられないかもしれないが、初発のAPL患者に化学療法を施行すると白血病細胞が崩壊し組織因子や線溶亢進物質が放出されるため出血症状がさらに悪化し、しばしば脳出血や肺出血などで死亡した。私も初発時に月経が重なったために大量の性器出血を伴い、運良く完全寛解 (CR) になったものの、合計24ℓの大量輸血が必要であった20代女性症例を経験している。

現在では当たり前といえる血球分離装置から得られる血小板輸血を行えなかった時代のAPLは最も悲惨な白血病であり、APL患者が入院すると病室は血だらけとなり、野戦病院さながらだった。

1980年代後半には、血小板輸血や線溶抑制薬などの支持療法の進歩もあって、DICをうまくコントロールしつつ、daunorubicin (DNR) の連日投与を中心とする強力な化学療法で急速に白血病細胞を減らすことにより70%以上のCR率が得られるようになっていた。しかしながら、治療は困難を極め、治療医の力

量が大いに試された白血病だった。

ただし、CR に到達すると予後は比較的良好だった。これは、DNR 連日投与を中心とする強力化学療法を耐え抜いた症例であったことに加え、APL 細胞には多剤耐性 P 糖蛋白の発現が少ないためである<sup>3)</sup>。

## レチノイン酸による 分化誘導療法



腫瘍細胞株の多くが *in vitro* で、ビタミン A、ビタミン D、phorbol esters などで成熟細胞へと分化する現象は 1980 年頃より知られており、分化誘導剤が実験動物腫瘍においても延命効果を示すことも確かめられていた。そのため、分化誘導剤によるがん治療の可能性が期待され、13-*cis* レチノイン酸やビタミン D<sub>3</sub> 等を用いての臨床研究が行われ、APL や骨髄異形性症候群 (MDS) 等での有効性が散発的に報告されていたものの、多数例による無作為比較試験の結果は否定的な成績しか得られず<sup>4)</sup>、分化誘導療法も試験管内だけの現象に終わるか悲観視されていた。

## All-trans retinoic acid (ATRA) 経口投与による APL の 驚異的な高寛解率



ところが 1988 年に上海第二医科大学グループ (写真 1, 2) が活性型ビタミン A である ATRA を使用し、単剤で 23 例の APL 中 96% の CR を得るという驚くべき成績を報告した<sup>5)</sup>。当初はその余りにも高い有効率のために十分信頼されていたわけではなかったが、1990 年 6 月に名古屋で開催された日中血液学会合同会議で、Wang 教授は 76 例の APL において 88% の CR を得ていることを報告した。

20 例前後で成功した治療が、多数例での追試で否定されることはしばしば見聞きする。だが 76 例でも驚異的な高寛解率を得ているとなれば本当かも知れないと思った私は、分化誘導されているならばアウエル小体が成熟好中球にも残存しているはずではないかと Wang 教授に質問した。しかし、アウエル小体の発音がハッキリと理解していただけなかったこともあり、返答はあいまいなままだった。



写真 1. Wang ZenYi (王振義) 教授と Laurent Degos パリ大学教授



写真 2. Wang ZenYi 教授の後継者である Chen Zu 教授と同夫人 Chen SaiJuan 教授。Chen Zu (陳竺) 教授は胡錦濤主席時代に衛生大臣を務めた。

## 会場内の 日本人血液学者の反応



私は、その夕方の懇親会の折り、日本で白血病治療をメインにしている先生方に ATRA についての感想を聞いて回った。信じた人が約 1/4、半分は半信半疑、約 1/4 の人は信じられないという答えであった。特に骨髄移植で有名な M 先生などはハッキリと眉に唾をつけられた。実は、先生が中国を訪問した際、中国ではニンニクをすって静注することによって真菌感染症をコントロールしているので、日本のように問題にはなっていないと聞き、帰国後に某ニンニク製剤メーカーと共同開発を試みたものの

成功しなかったという苦い経験をされていたのだ。

かといって、有効性を信じた血液学者たちも直ぐに自分の患者に使用したいと思われたようでもなかった。しかし私は、その2年前の1988年から厚生省がん研究助成金『治癒を目的とする白血病の集学的治療に関する研究』の班長を拝命していた。班長経験者ならお分かりと思うが、毎年評価委員の前で成果発表会有り、当時の国立がんセンター総長杉村隆先生の容赦のない厳しい質問に対応しなければならず、班継続のためには、お歴々を納得させる業績が不可欠だった。まだ若く、名大第一内科講師程度の身分では、なかなか得られないポストでもあったため、私にはなんらかの実績を上げたいという意気込みもあり、ぜひ ATRA を試してみたいと思った。

そこで、私は、懇親会の場で、Wang 教授にいろいろと質問しつつ ATRA 入手の可能性について相談した。私の熱意が通じたのか、Wang 教授はやおらポケットから小さな瓶を取り出され、ここに一人分の APL 患者を治療に十分な ATRA 100 錠があるから進呈しようとおっしゃられた。発表どおりの錠剤だった。既に中国では皮膚がんの治療薬として市販されており、100 錠で 1,000 円程度の値段であり、必要ならばもっと提供しましょうとおっしゃられた。治療研究をするには最低でも 14 例分は欲しいものの、そんなに安い薬であれば、こちらで輸入しますと答えたが、実は大間違いだった。

## 中国からの薬品輸入は ご勘弁を



直ぐ輸入薬品を扱っている業者に当たったところ、中国からの薬品輸入だけは勘弁してほしいという。現在でも中国からの医薬品輸入手続きは簡単ではないと聞くが、天安門事件の翌年に当たる 1990 年当時、中国からの薬品の輸入手続きは極めて面倒であり、ましてや、そんな少額の輸入では採算が取れないとのこと。

並行輸入制度もない時代であり、困り果てた私は Wang 教授宛に手紙を書き事情を話して相談したところ、誰かが上海まで取りにきていただければ、無償提供するという有り難い申し出をいただいた。25 年も前のことであり、既に時効になっていると思うが、上海に行かれる旅行社の添乗員や中国に工場を持っていた製薬会社の人をお願いして Wang 教授を訪問していただき、私への贈り物という形で受け取り運んでいただいた。上海第二医科大学附属瑞金医院は、上海では超有名病院であるため、その教授からの 2 瓶ほどの小さな贈り物を日本に持ち込むことに何のトラブルもなかった。

ATRA は全て無償供与されたので、後に Wang 教授が学会出席のため日本を訪れられた際、名古屋でも講演をお願いし、通常以上の講演料を支払う形で恩義に報いた。

## 厚生省白血病治療研究班による わが国初の再発・難反応性 APL を対象とした ATRA 治療



ある程度の薬剤供給の見通しがたった 1990 年 9 月末の第 32 回日本臨床血液学会の前日に開催された JALSG・厚生省白血病治療研究班合同会議で、再発・難反応性 APL を対象に、上海グループに準拠した ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> 単独連日経口投与による治療プロトコルの承認を得て多施設共同研究を開始した。IRB の承認が必要とされる時代ではなかったため、班会議での承認後、直ぐにでも症例登録があるかと思いましたが、治療があれほど厄介な再発・難反応性 APL を経口薬で CR に導くことができるとは班員の先生たちも簡単には信じなかったのであろうか、最初の症例は 10 月末の名古屋市の中京病院の再発例を待たなければならなかった。

## やっぱり眉唾ものか



しかし結果は思わしくなかった。投与後 1 週間も経たないうちに主治医の M 先生から電話があり、白血球は減るところが増加傾向を示しているので中止するとのこと。勿論、異論はなかった。

2 例目は 11 月に登録された広島原爆日赤病院の再発例。主治医はアグレッシブな白血病治療で有名な K 先生。こちらも 1 週間も経たないうちに電話があり、「あの報告は嘘ですよ」と言われ、逆に白血病を増悪させたので中止したとのこと。白血病治療の経験豊富な先生のコメントであったので、眉唾ものであったかと私自身も落胆した。

## ATRA による わが国初の完全寛解例



ところが 1991 年 1 月末に日大の大島年照先生から興奮した電話が入った。3 例目に当たる再発 APL において ATRA 単独で CR が得られたので、翌月の地方会で発表したいと言われる。現

在だど多施設共同研究の個別症例を勝手に報告することは簡単には許されないが、古き良き時代には班長の許可で十分だった。

日大が確証したとなれば、もう疑う余地はない。私もそう思ったし、大島先生らの学会発表を聞いた血液学者たちも信じたに違いない。その後、症例を登録するので ATRA を送れとの電話が引きも切らなくなった。私の仕事は如何にして ATRA を確保するかであり、上海に旅行する人を捜すことだった。

思えば、中京病院と広島原爆日赤病院の症例は、後に hyperleukocytosis とよばれるようになる APL 細胞が分化誘導された結果生じた白血球増加であった。なぜか中国からの論文には、その記述はなく、ましてやレチノイン酸症候群も報告されていない。

## 厚生省白血球治療研究班 第1次研究では、ATRA 単独で 再発・難反応性 APL に 82%の完全寛解



Wang 教授から供与された ATRA の単独連日経口投与を行った第1次研究では、21 施設より 26 例が登録された。うち 4 例は ATRA 投与開始直後に急激な白血球増加をみたことより化学療法薬が併用されたため、22 例が評価可能であり、18 例 (82%) に CR が得られた。治療開始時の末梢白血球細胞実数が  $200/\mu\text{l}$  未満の症例は全例 CR になったのに比し、 $200/\mu\text{l}$  以上の症例では 5 例中 1 例しか CR にならなかった。無効 4 例は、前述の 2 例を含み、治療開始後急激に白血球が増加する、いわゆる hyperleukocytosis を呈したために無効と判定された症例だった。化学療法併用の 4 例は全例 CR となり、無効 4 例中 1 例もその後化学療法に切り換えて CR となり、登録 26 例中 23 例 (88%) が CR となった。これら再発・難反応性白血病に対しては、せいぜい 30% の CR を得れば相当有望な新薬といえるので、驚異的な有効率だった。

寛解到達までには 8~53 日 (中央値 29 日) を要し、DIC は ATRA 投与開始後数日で消退してゆき、副作用も皮膚や口唇の乾燥、皮膚炎、胃腸障害、骨痛、高トリグリセド症、肝障害などであり、通常の抗白血病に比較して極めて軽度であった。

## APL が経口ビタミン剤で 治るなんて信じられない！ と J Clin Oncol が 投稿論文を reject



1990 年 11 月にフランスの Degos (写真 1) らのグループが再発・難反応性の APL 18 例で 64% の CR が得られたことを Blood に報告して中国の成績を確認したので<sup>6)</sup>、日本の成績もしかるべきジャーナルに報告したいと準備した。上海第二医科大学の論文も Blood であったため、J Clin Oncol が適当ではないかと考え、上記の成績を 1992 年の初めに投稿したところ、なんということか、「APL が経口ビタミン剤で寛解導入されるなんて信じられない！」という reviewer のコメントが添えられて一発で不採用になった。

通常私は、major journal に一発 reject されたなら、そのまま引き下がるのが普通であるが、驚異的に有効な ATRA 療法を嘘よばりされて黙っているわけにはゆかなかった。そこで、当時の Chief Editor であった Dr. George P. Canellos に手紙を書き、American Society of Clinical Oncology の 20 年近い会員の一人として、ATRA の驚異的な有効性を嘘であると判定するのは、J Clin Oncol として後々まで後悔することになると断言できるので、再考するよう強く要望したが判定は覆えられなかった。ちなみに、Dr. Canellos は、私も一・二度お会いしたことがある血液学者だったので、ほどなくして ATRA の驚異的な有効性を知ったと思うし、「嘘だ！」と言った reviewer も後で悔やんだに違いない。あまりにも落胆した私は、同論文をほかの journal へ再投稿する気力を失い、初論文は下記の第 2 次・第 3 次研究の成績を含めた形で 1993 年に発表した<sup>7)</sup>。当時はまだ日本の医学に対する偏見があったことも否めないであろう。

## Hoffman La Roche 社製剤による 再発・難反応性 APL を 対象とした第 2 次研究と 第 3 次研究



ほどなく Roche 社製の ATRA が手に入るようになった。第 1 次研究の経験から、ATRA により白血病細胞が分化する際、分裂増殖も同時に進行していると考えられたので、再発・難反応性 APL を対象とした第 2 次研究では、腫瘍量の多い症例においては、まずマイルドな化学療法すなわち DNR  $40 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ 日} +$

enocitabine (BHAC) 200 mg/m<sup>2</sup>×5 日を投与して白血病細胞を減少させてから、ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> の単独連日経口投与を行った。

登録 44 例中、急激な白血球増加のため化学療法が併用された 2 例を除く 42 例中 36 例 (86%) に CR が得られ、中国製の ATRA と同様の驚異的効果を示した。寛解到達までの中央値は 35 日 (14~91 日) であった。化学療法が併用された 2 例もともに CR になった。

思えば、よき時代でもあった。現在なら、たとえ厚生省の研究班で質の高いプロトコルを作成し、十分な検討後に承認を受けた多施設共同研究であっても、未承認薬を使用しての治療研究はおそらくできないであろうし、各施設の IRB が承認しないであろう。

ATRA は、私が直接スイスの Roche 本社に英文の治療プロトコル概要を付けた手紙を書いて申請し、十分量を個人輸入した。税関には厚生省白血病治療研究班の治療プロトコルを提出して許可をとり、私が名古屋空港の税関事務所に出掛けて ATRA を受け取り、名古屋大学附属病院薬剤部で保管していただいた。通関手続きには何一つトラブルはなく、無償であるとの書類も添付されていたので関税を支払う必要もなかった。ただし、薬品価格が日本円換算で約 4,800 万円と記載されていたことから当時 3% の消費税は支払うようにと言われて困惑したが、これは日本ロシュ社に泣きついて支払っていただいた。

第 3 次研究においては、末梢血中白血病細胞実数が 200/μl 以上であった症例には、ATRA の連日経口投与に加え DNR と BHAC を同時投与した。さらに、ATRA 投与中に末梢血中白血病細胞実数が 1,000/μl 以上に増加した症例には DNR と BHAC を追加投与した。登録 44 例中、全例が評価可能で、36 例 (82%) に CR が得られ、寛解到達中央値は 33 日 (12~78 日) であった。第 3 次研究では第 1 次・第 2 次研究において ATRA により CR となった後に再発した症例が 3 例あったが、いずれも ATRA の再投与は無効であった。

## 初発 APL を対象とした 世界初の多施設共同 prospective study



1992 年末から初発 APL を対象とした JALSG APL92 study を開始した。ATRA は Roche 本社にプロトコルと英文概要を付けて申請して無償供与を受け、厚生省白血病治療研究班の班長として私が個人輸入した。

治療前の抹消白血球数が 3,000/μl 未満の症例は ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> の単独連日投与を、3,000/μl 以上の症例には ATRA と

同時に DNR 40 mg/m<sup>2</sup> を 3 日間と BHAC 200 mg/m<sup>2</sup> を 5 日間併用し、さらに ATRA 投与中に抹消白血球細胞数が 1,000/μl 以上に増加する症例には、DNR 40 mg/m<sup>2</sup> を 3 日間と BHAC 200 mg/m<sup>2</sup> を 5 日間追加投与した。

CR 到達例においては、薬剤供給が十分でなかったこと、および ATRA のみを投与し続けた症例の再発は早いとの情報を中国から得ていたことより、通常の化学療法による地固め療法と維持療法を施行した。

登録された初発 APL 110 例中、投与開始前に死亡した 1 例を除く 109 例が評価可能であり、97 例 (89%) に CR が得られた。寛解到達中央値は 35 日 (12~69 日) であった。年齢別 CR 率を見ると化学療法の場合と同様に高齢層の CR 率が悪かったが、これらの多くは治療開始後まもなく脳出血で死亡しており、治療前から全身状態が不良な症例であった。全身状態が一般的に良好であった 40 歳未満の症例では 98% が CR になった。さらに、一般的に予後不良である治療前の白血球が多い症例でも化学療法を併用することにより良好な CR 率が得られた。この成績は、1995 年に Blood に投稿し、一発で採用された<sup>8)</sup>。

JALSG に参加すれば ATRA が使用できるという思惑もあってか、当初は 14 施設で始まった JALSG は、この頃より参加施設が急増して 40 施設を超えた。JALSG に参加したことにより、発売前に ATRA 治療を受けることができたため、現在も存命中の APL 患者さんが少なからずおられるであろうと自負している。

## 中国以外では 最初に認可を受ける



この間、日本ロシュ社も再発・難反応例 APL を対象とした ATRA 単剤による治験を開始し、1994 年末に中国以外では最初に認可を受け、1995 年初春に発売された。ATRA が欧米に先駆けて認可されたことは意外と知られていない。日本では当局の認可プロセスが遅いと批判する人たちは多いが、米国食品医薬品局 (FDA) の 1/10 以下のスタッフ数では当然とも言えるものの、有用性の高い薬であれば世界に先駆けて認可するという姿勢は前からあった。問題は確実に有効な薬において、臨床サイドが認可に値する質の高い臨床成績を早く出せるか否かに掛かっていると私は考えている。

## 骨髄異形性症候群にも 試みたが効かなかった



ATRA が確かに白血病細胞を分化成熟させていることから MDS にも有効ではないかと考え、厚生省白血病治療研究班でプロトコールを作成し、中国製 ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> を連日投与する多施設共同研究を開始した。23 例の MDS が登録されたが 3 例 (13%) に部分寛解が、ほかの 3 例にやや有効の治療効果が得られたのみであり、APL でみられたような驚異的な効果は得られなかった。加えて ATRA を継続投与したにもかかわらず寛解持続期間は短期間であり、満足すべき成績とはいえなかったが、それでも新知見であったことより 1993 年に Blood に掲載された<sup>9)</sup>。

その後、ATRA を連日経口投与していると患者血中の ATRA 濃度が低下することが分かり、ATRA で寛解後に再発した症例に ATRA の再投与が効かない理由の一つと見なされるようになったので、MDS のように長期継続投与が必要である慢性疾患には ATRA は不適當であったと納得した。その点、2004 年に認可・発売された合成レチノイド tamibarotene は長期間投与中でも血中濃度の低下が見られないという特徴を有しているので、MDS に使用したいと願ったものの、既に時代は、承認適用疾患以外には簡単に使用できないように変わっていた。私も 2005 年に JALSG 代表を退いたこともあり、未だ tamibarotene は MDS に試みられていないと理解している。

## ATRA による 急性前骨髄球性白血病の 完全寛解到達の機序



APL 患者に ATRA を投与すると、①化学療法薬の場合と異なり骨髄の低形成を経ることなく CR に到達する、②骨髄中の好中球系細胞は治療開始後の初期には形態学的には異形成像を呈し、核も異形性に富み偽 Pelger 核異常を呈したりする、③分葉好中球中に AML に特徴的なアウエル小体が確認されることなどより、APL 細胞が分化・成熟したとしか考えられないような組織像が観察される。ただし一旦 CR になったときには、①好中球の形態は正常化し、②t(15;17)や PML/RAR $\alpha$  遺伝子は消失し、③赤血球や血小板数も正常化することなどより、化学療法の場合と同じ CR 状態が得られる。

ATRA 投与開始初期の骨髄像を詳細に観察すると、分葉好中球

にまで分化した白血病細胞の一部は、核が濃縮して小型化するアポトーシス像を示し、さらに、このような好中球を貪食している貪食細胞を多数認める。したがって白血球細胞は分化成熟した後には programmed cell death により死滅し、正常造血細胞が回復して CR に到達するものと思われた。

アポトーシスは 1990 年代によく広く容認されるようになった細胞死の一形態であったが、白血病細胞を分化誘導することにより、なぜ血小板や赤血球も正常化して CR になるのかは、私自身も含め当初はなかなか理解できなかったところであり、講演後にいつも受けた質問項目であった。

APL では異常染色体 t(15;17)(q22;q12)を認めることは既に 1977 年に知られていたが、ATRA がこの白血病に有効であることが分かったことを契機として研究が急速に進み、17 番染色体上にあるレチノイン酸レセプター (RAR)  $\alpha$  遺伝子と 15 番染色体にある PML 遺伝子が PML/RAR $\alpha$  融合遺伝子を形成しており、この融合遺伝子が APL の病因遺伝子であることが明らかにされた<sup>10, 11)</sup>。したがって、ATRA はこの融合遺伝子の産生分子に働く分子標的薬であり、ATRA 療法は世界初の驚異的な効果を示した分子標的療法であると私は位置づけている。

## セレンディピティが多数の APL 患者の命を救った



Wang 教授らはどのようにして ATRA の有効性を発見したのであるのか？ 上海第二医科大学学長も務めた Wang 教授は、実に優秀な学者であり、彼と同世代の日本の医学者とは比較にならないほど上手な英語を話すのみならず、それ以上にフランス語を流暢に話される。ATRA の功績によって数々の賞を受賞しており、Lasker 賞やアメリカ血液学会の Wasserman Lecture などは特筆すべきであろう。世界中の APL 患者をそれも低コストで完治させる治療法を発見したのだから、ノーベル賞に値する業績と常々考えており、毎年の発表の折りに期待はしているものの、残念ながら未だ実現していない。

有効性の発見はセレンディピティであったようだ。上海第二医科大学は、かつて列強が上海を分割占拠していた時代にはフランス租界にあり、フランスの援助によって創られた医学校である。そのためフランスとの交流は密であり、Wang 教授はパリ大学サン・ルイ病院の Degos 教授の元に教室員を留学させていた。

その Degos 教授の影響もあって、Wang 教授の研究室では *in vitro* の細胞分化の研究をやっていたとのことである。上述したように 13-*cis* レチノイン酸が APL や MDS に有効であるとの報

告を見聞きした Wang 教授は、13-*cis* を使用したいと考えたが手に入らず、やむを得ず ATRA を使用してみたとのこと。なんと、上海では、ATRA が皮膚がんの治療薬として販売されていたのである。後に、ATRA は 13-*cis* 型に比べて 10 倍以上の *in vitro* 分化誘導能を有することが分かったのだが、もしこのとき、ATRA が販売されていなかったとしたら、APL 治療の歴史は大きく違っていただけない。さらに、当時の中国で ATRA が皮膚がんに対し認可され販売されていたのは、現在のように good clinical practice (GCP) に基づいた臨床研究を経て認可されていたわけではなかった。

## まともな GCP 手順を踏めば ATRA は薬品にならなかった 可能性は高い



Wang 教授らが APL に対する驚異的な有効性を見つけ出す前から、ATRA はビタミン A 関係の合成を得意とするスイスの Roche 社がすでに所有し、臨床応用を考えたものの、前臨床試験において強い催奇性が見つかったため、臨床導入を断念していた薬品であった。Roche 社は、その代わり、より催奇性の弱い tretinate を角化症治療剤として商品化し、わが国でも 1985 年から発売されている。

1994 年に、わが国で ATRA が中国以外では最初に認可を受けた際、私は厚生省薬事審議会委員をしていたが、審議会における催奇性の専門委員は、ATRA は前臨床試験で確実に催奇性を起こす対照薬として使用されるものであり、治療薬として認可するなどもってのほかであると強硬に反対された。APL という恐ろしい白血病の実態と女性白血病患者が妊娠を継続することは絶対ありえないと説得し、女性患者は勿論のこと男性患者も避妊をするとの条件付きでどうか認めていただいた。

もし 1980 年代の中国において、厳格な GCP が実践されていたとしたら、その催奇性のために ATRA は日の目を見なかった可能性は高い。同様に、1990 年代初めの日本において現行のような GCP が実践されていたとしたら、JALSG や研究班の内部審査や参加施設の IRB などの審査に時間を要し、ATRA の多施設共同研究では世界の先頭を走った JALSG や厚生省研究班の臨床研究の速度はもっと遅く、1995 年の Blood の論文<sup>9)</sup> は誕生しなかったに違いない。少なくとも、中国以外では最初に認可を受けるといったようなことはなく、ほかの抗がん薬と同じように FDA が承認をしてから、それに追随するというパターンになっていただろう。

## ATRA は治癒率を高めながら 医療費を軽減した稀な 新治療薬であった



ATRA は活性型のビタミン A であり、化学療法薬と違って、ほとんど副作用はなく、細胞破壊もないため DIC の悪化もない。ビタミン A 過剰症としての、皮膚や口唇の乾燥、皮膚炎、胃腸障害、骨痛、高トリグリセド症、肝障害などがみられるものの、抗がん薬に比較して極めて軽度である。ただし、ATRA 治療中に、発熱、呼吸困難、 $pO_2$  低下、スリガラス様肺 X 線像を伴うレチノイン酸症候群が見られることがある。多くは白血球増加時に発症し、急激に増加した好中球が肺毛細管につまり、TNF そのほかのサイトカインを放出し、capillary leak syndrome を起こしているものと理解されている。寛解期での ATRA 使用時には全く見られないことより、ATRA そのものの副作用ではない。

したがって、ATRA 療法は高度の骨髄抑制を示す抗がん薬による治療と異なり、感染症や出血などの合併症が少ない。そこで、JALSG-AML87 および AML89 study で化学療法による寛解導入療法を受けた 36 名の APL 患者と APL92 study で ATRA による導入療法を受けた 40 名の APL 患者の、入院後 2 ヶ月間の医療費を健康保険請求伝票より算定した所、化学療法群の抗白血病剤を除いた医療費は平均 420 万円であったのに比し、後群では 290 万円と有意に少なかった ( $P < 0.0001$ )<sup>12)</sup>。概算すると ATRA は日本の医療費を年間約 10 億円も軽減していることになる。私の経験からは、治癒率を高めつつ医療費を削減した抗がん薬は、ATRA が初めてであった。

この論文は最初 JAMA に投稿したのだが、日本の医療費が削減されることなどには、アメリカ医師会員は興味がないという reviewer のコメントが付けられ不採用になった。

昨今、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬などの新薬が続々と臨床導入されているが、全て極めて高額であり、わが国の医療保険制度の根幹を揺るがすほどの重大な問題になっている。オバマ・ケアにより、どうか国民皆保険制度に近い医療保険制度ができたアメリカにおいても大問題になっている。現時点の JAMA であれば、上記のようなコメントはなかったに違いない。

ATRA は副作用もほとんどなく低コストで多くの APL 患者を治癒せしめている極めて優れた薬である。少なくとも抗がん薬の領域では、治癒率を指標にした cost/effectiveness における最も優れた薬であろう。

しかしながら、人類にこれほど貢献している薬にもかかわらず、Roche 社とその傘下の中外製薬は、おそらく利益額が低いという理由によると思われるが、最近 ATRA の製造販売権を他

社に売却譲渡した。利益最優先を図るグローバル企業の本質を見るように背筋が寒くなる思いである。巨大な資金を持つメガファーマのみが新薬開発力を持ち、FDAが要求する厳しいGCPに基づく大規模な比較臨床研究が実施でき、高額な薬価を設定して利益を上げているという現状をみるにつけ、GCPには準拠しなかった形で人類に貢献しているATRAの歴史から学ぶべきことも大いにあると信じている。

## おわりに



JALSG APL204 studyの成績では、初診APLの92%がCRとなり、tamibaroteneで維持療法を行った群のrelapse-free survivalは91%である。再発例にはAPL204には組み込まれなかった亜砒酸を使用したり、造血幹細胞移植を行うことにより、今やAPLはそのほとんどを治癒できる白血病になった。

ATRA登場前でも、強力な化学療法により、かなりのAPL患者を治すことはできたという事実は忘れるべきではないが、反面、治療開始とともに出血症状は悪化し、病室は野戦病院のようだった。1990年代のATRAの登場により、APLは最もCRに導入しやすい急性白血病になった。本稿を読まれているような血液医としては、自らが主治医となった患者さんは、絶対に治さねばならない白血病になったのだ。

繰り返しになるが、現在、わが国で施行されているGCPが1980年代の中国でも実施されていたとしたら、Roche社が最初はその強い催奇性のために臨床導入をしなかったと同じ理由で、おそらくATRAは世に出なかっただろう。かつ、たまたまATRAが皮膚がんの治療薬として市販されていたので使用してみたというセレンディピティがなかったら、ATRAの驚異的有効性は知られることはなかった可能性は高い。

GCPの重要性を否定するつもりは毛頭はないが、世界中のAPL患者の命を救っているATRAの臨床開発の歴史を、未だ不治の病の多い血液疾患をいつかは治したいとがんばっている若き血液学者の頭の片隅に置いて欲しいと願いつつ本稿を書いている。Be ambitious!

## 文献



- 1) Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. Acta Med Scand. 1957; 159: 189-194.
- 2) Rowley JD, Gokimb HM, Dougherty C. 15/17 translo-

cation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. Lancet. 1977; 1: 549-550.

- 3) Takeshita A, Shinjo K, Ohnishi K, Ohno R. Expression of multidrug resistance P-glycoprotein in myeloid progenitor cells of different phenotype: comparison between normal bone marrow cells and leukaemia cells. Br. J. Haematol. 1996; 93: 18-21.
- 4) Koeffler HP, Heitjan D, Mertelsman R, et al. Randomized study of 13-cis retinoic acid v placebo in the myelodysplastic disorders. Blood. 1988; 71: 703-708.
- 5) Huang M, Chen Y, Chai J, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood. 1988; 72: 567-572.
- 6) Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, et al. All-trans retinoic acid as adifferentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. Blood. 1990; 76: 1704-1709.
- 7) Ohno R, Yoshida H, Fukutani H, et al: Multi-institutional study of all-trans retinoic acid as a differentiation therapy of refractory acute promyelocytic leukemia. Leukemia. 1993; 17: 1722-1727.
- 8) Kanamaru A, Takemoto N, Tanimoto M, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood. 1995; 85: 1202-1206.
- 9) Ohno R, Naoe T, Hirano M, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with all-trans retinoic acid. Blood. 1993; 81: 1152-1154.
- 10) Kakizuka A, Miller WH, Umesono K, et al. Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR $\alpha$  with a novel putative transcription factor, PML. Cell. 1991; 66: 663-674.
- 11) de The H, Lavau C, Marchio A, et al. The PML-RAR  $\alpha$  fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. Cell. 1991; 66: 675-684.
- 12) Takeshita A, Sakamaki H, Miyawaki S, et al. Significant reduction of medical costs by differentiation therapy with all-trans retinoic acid during remission induction of newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia. Cancer. 1995; 76: 602-608.