

再発・難治小児 ALL における新たな治療選択

京都大学医学部附属病院小児科
助教 加藤 格

〈はじめに〉

“小児がん”は小児の病死原因の第一位の疾患である。かつては成人がんを中心にがん対策が進められ、成人と比べ患者人口の少ない希少がんである“小児がん”対策は遅れていたが、厚生労働省の「がん対策推進基本計画」（平成 19 年度）で小児がんの臨床体制強化が明記され、研究面では文部科学省、厚生労働省、経済産業省が定める「がん研究 10 か年戦略」（平成 26 年度）の中で“小児がん”が がん研究の重点研究領域に掲げられるなど、近年、国として“小児がん”対策に力が入れている。このような背景の中、2013 年 2 月に当院小児科を含む全国 15 施設が小児がん拠点病院と選定され、現在、“小児がん”の最前線で治療に当たっている（京都在がん研究会メールマガジン第 108 号、第 128 号参照）。

小児急性リンパ性白血病（ALL）は“小児がん”で最も高頻度の悪性腫瘍であり、治療法の進歩により 1960 年代では 5 年生存率が 10%に満たなかったが、50 年以上をかけて着実に改善し、現在では 80 %以上の長期生存率を得ているがん治療発展のモデルケースである（N Engl J Med. 2006）。一方で再発難治小児 ALL は依然として予後不良で、再発難治小児 ALL に対して現行では抗がん剤による化学療法、造血幹細胞移植療法、そして放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われているが、汎破壊的治療の影響によりたとえ救命しえたとしても、成長障害・不妊・二次がんといった長きにわたる残りの人生の質を著しく損なう晩期障害が深刻な問題となっており、再発難治小児 ALL の治療成績を向上させ、長期合併症を伴わない新規治療戦略が強く求められている。

〈ALL に対する がん免疫療法〉

2018 年に本庶佑先生と James P Allison 先生が「免疫抑制の阻害によるがん治療法の発見」でノーベル医学生理学賞を受賞するなど、“がん免疫療法”は近年目覚ましい発展を遂げ、外科療法、化学療法、放射線療法に続く第 4 のがん治療法とも呼ばれ大きな期待が寄せられている。その内容は免疫細胞療法、抗体療法、免疫チェックポイント阻害療法など多岐にわたる。

白血病に対するがん免疫療法は、小児 ALL に対する臨床治療が最も進んでいる。免疫細胞療法の代表格として小児 ALL の大多数を占める B 細胞系 ALL(B-ALL)に強く発現する CD19 を標的としたキメラ抗原受容体 T 細胞（CART）療法の劇的な臨床効果が小児例症例で報告された（N Engl J Med.2013）。CART 細胞は患者自身の T 細胞を遺伝子導入により改変し、抗原を認識して攻撃する新しいがん免疫細胞療法である。当院小児科は CART 療法の日本唯一の治験施設として小児 ALL に対する CART 療法をその黎明期より実践してき

た (N Engl J Med. 2018、詳細は京都がん研究会メールマガジン第 148 号をご参照下さい)。

新規抗体療法としては、両側に結合部分を持つ抗 CD3/CD19 bispecific T-cell engager antibody (BiTE)により CD19 と免疫細胞である T 細胞の CD3 を結合させ B-ALL 細胞を死滅させる Blinatumomab が代表例といえよう。再発 ALL405 人を対象とした Blinatumomab と標準治療の第 III 相無作為割り付け試験である TOWER 試験にて有意な治療奏効が報告された (N Engl J Med.2017)。これまでの殺細胞性治療である化学療法とは根本的に異なり、免疫系の賦活化によりがんを制圧しようとする治療法であるため、強力な化学療法のような強い汎血球減少や消化管障害などの副作用が少ないのが特徴であり、身体的成長期である小児患者に対しては特に長期的合併症の軽減が大いに期待されている。Blinatumomab は分子量が小さいため白血病原発巣と言える骨髄のみならず腫瘍形成病変への組織浸潤が期待され、腎糸球体から濾過され血中半減期が 2～3 時間と短いため、通常使用の 4 週間持続投与を埋め込み式ポートと携帯用ポンプを使用して外来ベースで行なうことも可能である。

もう一つの新規抗体療法薬は Inotuzumab Ozogamicin (InO) である。こちらも B-ALL に高頻度に発現する CD22 を標的にするモノクローナル抗体のイノツズマブと細胞傷害性化合物のカリケアマイシンを組み合わせることで、殺腫瘍細胞効果を白血病細胞特異的に発揮するよう設計された薬剤である。再発 CD22 陽性 ALL 326 人を対象とした InO と標準治療の第 III 相 無作為割り付け試験 INO-VATE ALL trial にて有意な治療奏効が報告された (N Engl J Med.2016)。

これらがん免疫療法は、既存の治療に対して抵抗性を示す難治性 ALL 患者の救済が期待されている一方で、通常化学療法では認めなかった神経毒性やサイトカイン放出症候群 (CRS) などの副作用が報告され、薬価は CART 療法の 1 回 3,349 万円、Blinatumomab の 1 サイクル 788 万円、Inotuzumab376 万円 (いずれも平均成人男性として算出) と高額である。治療前免疫環境の特徴や患者免疫特性に立脚したバイオマーカーを用いた奏効者・副作用ハイリスク患者選択を行ない、最適化医療の確立による課題克服が必要である。

〈おわりに〉

小児の免疫機構は成人では既に減弱してしまった免疫可塑性を保持するという免疫特性が知られており (Front. Immunol. 2013)、免疫老化の影響が少ない小児でのがん免疫環境の解析から、がん細胞と免疫細胞の本来の interaction を明らかにし、難治性 ALL の病態解明による成人にも応用可能な新規治療・予防戦略を構築する事が期待される。