

「血液内科領域における免疫療法」

血液内科・輸血細胞治療部 新井康之

血液内科が主に診療に当たる造血器腫瘍(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など)に対しては、化学療法(抗がん剤)の最適な組み合わせを模索する時代が長く続いてきました。近年になり、免疫チェックポイント阻害剤や、CAR-T 療法などのいわゆる「免疫療法」が実臨床で使われるようになり、一昔前に比べて治療戦略が大幅に変わりつつあります。今回は、血液内科領域における免疫療法を、当科での取り組みを含めてご紹介します。

・免疫チェックポイント阻害剤

抗 CTLA-4 抗体や、抗 PD-1/PD-L1 抗体など、既に多くの固形腫瘍に用いられているこれらの薬剤は、造血器腫瘍に対してはまだデータが少ないのが実情です。再発難治性の古典的ホジキンリンパ腫(cHL)が唯一保険適応のある疾患で、PD-1 抗体のニボルマブ(オプジーボ®)とベンブロリズマブ(キイトルーダ®)の使用が可能です。

このうち、ニボルマブは、自家末梢血幹細胞移植を含めた濃厚な治療歴がある cHL 症例に対して、7 割程度の奏効率が示されており(J Clin Oncol. 2018;36:1428-39.)、反復投与も可能なことから、CD30 に対する抗体であるブレンツキシマブ ベドチン(アドセトリス®)とともに、今後の治療の要になっていくと考えられます。

一方で、非ホジキンリンパ腫に関しては、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)に対して、ニボルマブの治験が行われましたが、奏効率は 10%程度で、期待された効果は認められませんでした(J Clin Oncol. 2019;37:481-9.)。一方で、IgG4 タイプのニボルマブと違い、IgG1 タイプの抗 PD-1 抗体製剤である Pidilizumab を使用した臨床試験では、縦隔 DLBCL という予後不良タイプに対しても、8 割程度の奏効率を認めたことから(Blood. 2017;130:267-70.)、今後とも様々な検証がなされていくものと思われます。

・二重特異性抗体製剤(BiTE)

BiTE 抗体(Bi-specific T-cell engager)とは、腫瘍細胞表面抗原に対する抗体と、抗 CD3 抗体とを結合した抗体薬で、腫瘍細胞と T 細胞とが架橋するように設計された修飾抗体のことを指します。細胞傷害性 T 細胞を腫瘍細胞の近くに誘導することで、T 細胞を介した抗腫瘍効果を期待する治療です。

このうち B 細胞腫瘍に特徴的な表面抗原である CD19 をターゲットにした BiTE 抗体ブリナツモマブ(ビーリンサイト®)は、再発難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)に対して驚異的な効果を示し、2014 年 12 月に米国で承認されました。その後の国際第 III 相試験(TOWER 試験・N Engl J Med. 2017;376:836-47.)や、国内第 Ib/II 相試験(Horai 試験・NCT02412306)の結果を受け、本邦でも 2018 年 9 月に保険承認されました。

BiTE の問題点としては、サイトカインストームなどの初期の副作用と、高額な費用(1 サイク

ルあたり800万円程度。4サイクル～最大9サイクルまで使用可能)が解決すべき課題ですが、同種移植までの準備期間を稼ぐ「橋渡し治療」として極めて有効で、当院でも数例に対して使用し、優れた治療効果を得ています。

・CAR-T 療法

キメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法のコンセプトは、形質細胞が産生する特異的抗体をT細胞そのものに導入しようとする試みです。抗体の可変領域をコードする遺伝子を、T細胞内シグナル伝達ドメインをコードする遺伝子に直列につないだ「キメラ遺伝子」を、T細胞に発現させることで、CAR-T細胞を作成します。

これまでに様々な抗原を標的としたCAR-Tが作成され、数多くの臨床試験が行われています。特にB細胞性腫瘍に共通して発現するCD19に対するCAR-T細胞療法は、再発難治性のB-ALLならびにDLBCLに対して、優れた治療成績を収め(N Engl J Med. 2014;371;1507-17.、Lancet Oncol. 2019;20:31-42.、N Engl J Med. 2018;378:439-48.)、化学療法抵抗性の症例に対しての切り札と考えられます。

このうち、CD19-CAR-Tの一つであるチサゲンレクル(キムリア®)に関しては、2019年2月に本邦でも製造が認可され、保険診療として使える日も近いと予想されます。しかし、高額な費用(米国では5000万円)が大きな問題です。また、高い治療効果の反面、サイトカイン放出症候群や腫瘍崩壊症候群が重篤な合併症として知られ、多くの症例でIL-6阻害剤トシリツマブ(アクテムラ®)やステロイドの投与とともに、集中治療管理を必要とします。また、患者のアフェレーシスで得られたリンパ球を原料に、遺伝子導入にてCAR-T細胞を作成することから、採取施設は「原料製造所」と扱われ、高いレベルでのプロトコール遵守と徹底した記録保存が求められます。

当院は、小児科と血液内科ともに治験実施施設に選ばれ、それぞれ症例の経験を積んできました。今後は、院内各部署の協力体制(診療科、人工腎臓部、輸血細胞治療部・分子細胞治療センター、検査部、集中治療部、薬剤部、事務部門など)がさらに重要となることから、その体制作りを急いでいるところです。

・同種造血幹細胞移植

造血器腫瘍領域における究極の免疫療法は、同種造血幹細胞移植(いわゆる骨髄移植や臍帯血移植)です。強力な前処置に加え、ヒト白血球抗原(HLA)の差異に依存的な「移植片対腫瘍効果」が一生継続することを考えると、BiTEやCAR-Tが出現しても、同種移植の重要性は翳ることがないと考えられています。

むしろ、これらの新規免疫療法や抗体療法の登場で、よりよい寛解状態に持ち込むことが可能になり、ドナー検索にかかる期間(骨髄バンクの場合、通常3-6か月)を持ちこたえることで、より安全で効果的な移植が可能になることが期待できます。

以上、血液内科領域における免疫療法の一部をご紹介いたしました。これからも新規薬剤が次々と登場する見込みであり、従来の化学療法との棲み分けを含め、標準治療の確立までには、まだしばらく激動の時代が続きそうです。