

急性リンパ性白血病

市立豊中病院血液内科

小杉智先生

はじめに

急性リンパ性白血病は、Acute Lymphoblastic Leukemiaを略してALLと呼びれます。今回は、このALLの理解について先ずお話しします。次に小児ALLと大人のALLの治療と成績の違いについて解説し、そして最後に最新の治療について触れたいと思います。

急性リンパ性白血病とは何か

みなさんが知識を得ようとすると、今はネットでウィキペディアなどにアクセスすると思います。そして、その情報から、「白血病は血液中に悪い細胞がいて全身を回っている病気で、リンパ腫

は固まりをつくってそこに留まっている病気」であり、「急性白血病は急に悪くなる白血病で、慢性白血病はゆっくり悪くなる、もしくは安定している白血病なんだろう」というふうな理解されることがあります。(図1・図2・図3)

大まかには以上の考え方でよいのですが、実際にはこういう症例にも巡り会います。図4の70代の男性は血液中にリンパ系の悪性細胞がいて、これだけでは白血病とみられません。しかし調べていくと甲状腺にMALTリンパ腫があつて、結果的にこれはリンパ腫が白血病化したものということがわかりました。(図4)

また、急性白血病は急速に悪化するから安定した時期はない、と言い切れないときもあります。図5はやはり実際に経験した患者さんですが、診断から1年間経過観察しても安定していて「慢性的経過」を呈しました。しかし、抹消血液中のリンパ系の悪性細胞の示した「細胞の性格」は、急性リンパ性白血病のものでした。(図5)

リンパ性白血病の分類

このようにALLは、見た目や経過からリンパ腫や慢性リンパ性白血病と区別することが難しいのです。

以前は細胞を顕微鏡で観察して、その形をみて分類されていきました。図6の左にあるように末梢血や骨髓をスライドグラスの上にぬつて、それをいろいろな染色液(ミエロペルオキシダーゼなど)で染めます。そして、その形態や染色性で分類していく、という方法がFAB分類で、長くこの方法で診断されてきました。(図6)

この分類法は非常に安くて、誰にでも、どこでもできるといって長所がありました。しかし徐々に短所がわかってきます。すなわち、異常な細胞が同じ形態(見た目で同じ)であっても、異なる発生源や臨床経過を示す症例もある、ということがわかってきたの



小杉 智 先生

プロフィール

【経歴】

1988年大阪大学医学部医学科卒業。大阪大学医学部附属病院第二内科にて初期研修、財団法人住友病院内科で内科研修の後、1991年阪大第二内科入局。1995年大阪大学附属病院輸血部医員、1997年りんくう総合医療センター市立豊中病院内科副医長～1998年医長、2000年大阪大学血液・腫瘍内科医員を経て、2003年に市立豊中病院に赴任。2009年より内科(血液内科) 副部長、2010年より同部長、現在に至る。日本血液学会評議員、日本血栓止血学会評議員、近畿血液学地方会評議員、関西骨髄腫フォーラム運営委員。

末梢血液中のリンパ系悪性細胞が長期間にわたって安定していても……

自験例
30代男性

血液中に小型のリンパ系悪性細胞
慢性リンパ性白血病ではないか?
↓
細胞の性質を解析し、結果的には急性リンパ性白血病
本人が治療を拒否したため、1年間経過観察
その間ほとんど末梢血に変化なし

図5

さらに、やっぱりこう思いますよね

きっと、急性白血病は急に悪くなる白血病で、慢性白血病はゆっくり悪くなる、もしくは安定している白血病なんだろうな

図3

白血病とリンパ腫は異なった病気かというところ

白血球(はけつびょう、Leukemia)は、「血液のがん」ともいわれ、遺伝子変異を起こした造血細胞(白血球細胞)が骨髓で自律的に増殖して正常な造血を阻害し、多くは骨髓のみにとどまらず、末梢血やリンパ系組織に広がる悪性腫瘍である。(ウィキペディア)

リンパ性白血病⇄骨髄性白血病

「MALTリンパ腫」(MALT: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)は、リンパ系組織から発生する悪性腫瘍である。(ウィキペディア)

図1

「急性白血病」のFAB分類(1976年)

骨髓塗抹標本を光学顕微鏡により観察した形態的観点を中心に、免疫学的あるいは特殊染色による検査を加えた分類法。

MPO染色陽性(陽性芽球≥3%)

- 急性骨髄性白血病 AML (M1-M4, M5b, M6a)
- さらにエステラーゼ二重染色、PAS染色を追加
- 急性リンパ性白血病 ALL(L1-L3)
- 急性骨髄性白血病AML (M0, M5a, M6b, M7)

エステラーゼ陽性 PAS陽性

図6

血液中にリンパ系の悪性細胞があつてもリンパ腫と診断されることは結構あります

自験例
70代男性

血液中にリンパ系の悪性細胞
白血病ではないか?
↓
結果的には甲状腺にリンパ腫(MALTリンパ腫)

低悪性度リンパ腫の白血病化

図4

やっぱりこう思いますよね

なるほど、白血病は血液中に悪い細胞がいて全身を回っている病気で、リンパ腫は固まりをつくってそこに留まっている病気なんだな

図2

FAB分類におけるALLの分類

	形態	特徴	頻度
L1	小型で均一 核小体不明瞭	小児に多い 比較的予後良好	30%
L2	大小不同 核小体明瞭	成人に多い 予後不良	60%
L3	空胞顕著 (Burkitt型)	表面免疫グロブリン陽性 最も予後不良	3%

通山 眞 日経医療100, 1667-1675, 2013年改定

図7

FAB分類の長所と短所

- 長所としては・・・
コストが低く、一般病院でも施行できる。
汎用性が高い。
- 短所としては・・・
異常細胞が同じ形態(見た目)であっても、異なる発生機序や臨床症状を示す症例もあるため、完全な分類とはいえない。

→ ALLでは臨床的意義に乏しく、現在あまり使われていない

真島がみえもシリーズ「白血病」第1巻、MEDIO MEDIA, 2015年5月発行

図8

リンパ系腫瘍「成熟度の違い」という考え方
WHO分類(2018)一覽

① 前駆B細胞性腫瘍
① リンパ芽球性白血病
② リンパ芽球型リンパ腫

② 成熟B細胞性腫瘍
① 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
② 濾過性リンパ腫
③ マンデルリン細胞リンパ腫
④ 慢性B大細胞型リンパ腫
⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

③ 悪性化の可能性をもつB細胞増殖
㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

④ 成熟T細胞ならびにNK細胞性腫瘍
㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

⑤ 悪性化の可能性をもつT細胞増殖

日本血液学会診療ガイドライン
www.jhem.or.jp/guidelines/2015/5参

図9

WHO分類の考え方をまとめると

- WHO分類では、腫瘍化する細胞の起源が同じであれば、白血病の病態をどうとリンパ腫の病態をどうと、同一疾患に分類される。
- なので、WHO分類には「急性リンパ性白血病(ALL)」という項目はない。

図10

細胞表面抗原(マーカー)

モノクローナル抗体
たんぱく質

モノクローナル抗体を用いて、細胞表面にでているたんぱく質の種類を決めることができます。これを細胞表面抗原(マーカー)といいます。

どのマーカーが表面に現れるかは、細胞の成熟度によって変わってきます。

白血球細胞

例えば・・・

	未熟B細胞	成熟B細胞
CD19	+	+/-
CD20	-/+	+
sIg	-	+

(表面免疫グロブリン)

図11

染色体異常(遺伝子変異)

正常染色体

異常染色体

ある種のALLでは、特徴的な染色体の異常を認めることがあります。

異常な染色体には、遺伝子変異が生じていて、それがALLの発症の原因になっています。

9番と22番の染色体の相互転座
⇒t(9;22)

フィラデルフィア染色体⇔BCR/ab融合遺伝子

図12

この分類では腫瘍細胞の起源が同じであれば、白血病の病態をどうとリンパ腫の病態をどうと、同じ疾患に分類されます。そのためWHO分類の中には、急性リンパ性白血病(ALL)という項目はありません。(図9)

こういう腫瘍細胞の性格について、重要な情報を提供するものが二つあります。ひとつは細胞表面抗原と呼ばれるものです。図10の白血病細胞の、その表面に出ているタンパク質が未熟な細胞のものなのか、成熟した細胞のものなのか、

もう一つが遺伝子異常です。ある種のALLでは特殊な染色体異常が存在していて、それを持っていれば独立したひとつの疾患単位と考えることができます。染色体異常で最も有名なのが、フィラデルフィア染色体です。このフィラデルフィア染色体があるのかないのかは極めて重要で、それによって全く経過も予後も異なりますし、治療法もちがってきます。(図12)

以上の情報がまとめなおされて、かつてFAB分類ではL1、L2、L3、と分類されていたALLは、L3はB細胞性リンパ腫という疾患単位で扱われるようになり、L1とL2はB細胞性とT細胞性の前駆細胞腫瘍というカテゴリーに分け直されることになりました。そしてその中でも特徴的な遺伝子異常を

ALLの治療

日本における白血病の罹患率は、人口10万人当たり年間6人前後とされています。これはこの40〜50年ほどほとんど変わっていません。その中でも、ALLの発生頻度は日本人で10万人あたり1人程度というようになっていきます。実際の患

者の数の割合は図17のようにCMより少なくなっていますが、実は発生頻度はCMも10万人に1人程度でALLと同じなのです。しかし、CMは診断からの経過がゆっくりで長いことから、実際の患者数はALLよりも多くなっているのです。ALL患者は、大まかに日本全体の白血病患者の二割程度を占めると考えてよいようです。(図17)(次頁掲載)

この頃、ALLと報道されて皆さんの記憶に残っている人、けっこう多いのではないのでしょうか。(図18)ALLと報道された人達を挙げますが、パッと見て気がつくことがあると思います。ほとんどが若い人なのです。(図18)(次頁掲載)

実際にその通りで、図19のアメリカにおける発生頻度をみますと、ALLの発生頻度は二峰性と言われています。最初の峰は小児領域から若年成人にかけて、次に高齢者にかけて多くなって行くことが分かります。(図19)(次頁掲載)

ALLがどうして起こるのかについて

です。そのため臨床的意義に乏しく、この頃はあまり使われなくなっています。(図7)

その代わりとして出てきたのが、WHO分類です。これは、見た目ではなく腫瘍細胞の起源で分類しようとするのです。たとえば腫瘍がリンパ球起源であるなら、それが成熟した細胞からなのか、あるいは未熟な細胞からなのか、というコンセプトで分類するという方法です。(図8)

有名なのが、CD20抗原が出てくるのか、いないか、です。出ていけばいい成熟したB細胞起源と考えられます。(図10)(図11)

もう一つが遺伝子異常です。ある種のALLでは特殊な染色体異常が存在していて、それを持っていれば独立したひとつの疾患単位と考えることができます。染色体異常で最も有名なのが、フィラデルフィア染色体です。このフィラデルフィア染色体があるのかないのかは極めて重要で、それによって全く経過も予後も異なりますし、治療法もちがってきます。(図12)

有するいくつかのタイプ(フィラデルフィア染色体を有するタイプは代表的なもの)の一つ一つが独立した疾患単位として扱われるようになりました。(図13)(次頁掲載)

つまりALLは、前駆リンパ細胞性腫瘍で、リンパ芽球性リンパ腫と同じ疾患である、と言い換えることができます。(図14)(次頁掲載)

では慢性リンパ性白血病はゆっくり経過するリンパ性白血病か、というところというのではなくて、成熟リンパ性腫瘍の中に分類され、リンパ腫の一つとして扱うというのが現在の考え方です。(図15)(次頁掲載)

者の数の割合は図17のようにCMより少なくなっていますが、実は発生頻度はCMも10万人に1人程度でALLと同じなのです。しかし、CMは診断からの経過がゆっくりで長いことから、実際の患者数はALLよりも多くなっているのです。ALL患者は、大まかに日本全体の白血病患者の二割程度を占めると考えてよいようです。(図17)(次頁掲載)

この頃、ALLと報道されて皆さんの記憶に残っている人、けっこう多いのではないのでしょうか。(図18)ALLと報道された人達を挙げますが、パッと見て気がつくことがあると思います。ほとんどが若い人なのです。(図18)(次頁掲載)

実際にその通りで、図19のアメリカにおける発生頻度をみますと、ALLの発生頻度は二峰性と言われています。最初の峰は小児領域から若年成人にかけて、次に高齢者にかけて多くなって行くことが分かります。(図19)(次頁掲載)

ALLがどうして起こるのかについて

は、ウイルス感染、過去に受けた放射線治療化学物質（有機溶媒など）の影響、他の悪性腫瘍治療で使用した抗がん剤などいろいろな言われていますが、今のところ残念ながらよく分かっていません。（図20）

ALLの症状は、小児であろうが成人であろうが変わりません。すなわち、骨髄のALL細胞によって正常な造血がおこなえなくなることで、ALL細胞そのものがいろいろ重要な臓器に浸潤すること、主にはこの二つによって起こってくる症状です。特にALLの場合は中枢神経に浸潤することがよくありますが、それが急性骨髄性白血病との大きな違いとして挙げることが出来ます。（図21）

成人のALLの75%がB細胞性で、高齢者になればなるほど予後不良であり、フィラデルフィア染色体陽性率も年齢とともに高くなります。生存例でも再発再燃はほぼ必発であり、生命予後はあまり良くありません。再燃時の救済療法の治療成績も良くないために、できれば第一寛解期に同種移植に導くことが推奨されています。（図22）

ところが小児領域では図23で見られるように、急性骨髄性白血病よりもはるかにALLの生命予後は良く、小児ALLは治る病気として認識されているのです。（図23）

ではなぜ成人での成績が小児と比べてこれほど悪いのか、と不思議になってきます。薬が違うのでしょうか？実はそんなことはなくて、使われる薬は一緒に

す。つまりALL治療の基本は今でも古典的な、殺細胞性の抗がん剤です。DNA合成や細胞分裂の阻害により抗腫瘍効果を発揮する、さまざまな薬剤です。（図24）

治療のコンセプトはTotal Cell Kill Theoryと呼ばれます。寛解導入療法、続いて地固め療法を繰り返して腫瘍細胞の数をできるだけ減らしていくという治療で、使われている薬はだいたい図26の5種類です。代謝拮抗薬、抗腫瘍抗生物質、アルカロイド、アルキル化剤、それからL-アスパラギナーゼなどです。（図25・図26）

また、中枢神経に浸潤するということを前述しましたが、それに対する予防をおこなうことは成人も小児も一緒です。（図27）

ところがなぜか大きく成績に差があります。そこで、それぞれの研究グループで行われた臨床研究の中で、成人レジメンで治療された群と小児レジメンで治療された群の成績を比べました。すなわち、小児レジメンで治療した16歳から29歳の年齢に属する人たちの成績と、成人レジメンで治療した同じ年齢に属する人たちの成績を比較したわけです。すると、明らかに小児レジメンで治療した人の成績が良い、ということがわかりました。このことから、この年齢群、すなわち若年成人のグループを、「若い大人」というよりも、「年をとった子ども」として扱う方が正しいのではないか、という認識がされることになりました。（図28）

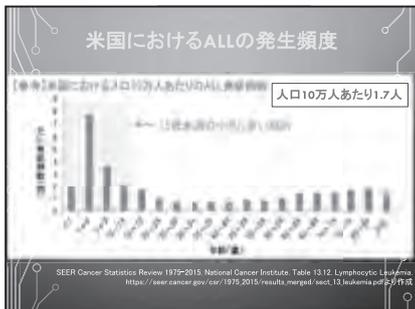


図 19

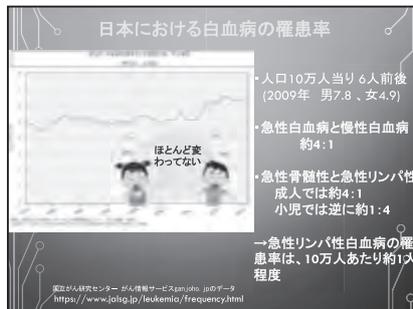


図 16

ALLをFAB分類からWHO分類にそって。まどめなおすと

分類	認められることのある主要な染色体遺伝子異常	細胞表面マーカー
前駆細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 (s-ALL/LBL)	t(9;22) [BCR-abl] t(11;22) [MLL rearranged] t(11;9) [TCF3-PBX1] など	CD19+ CD279a+ Tdt+
前駆細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 (T-ALL/LBL)	t(11;14) [TCRα/δ] t(12;12) [TCRβ]	CD3+ CD57+ Tdt+
成熟B細胞腫瘍	t(8;14) [c-Myc]	CD19+ CD279a+ Tdt- Ilg+

これは別の独立した疾患として扱います

図 13

急性リンパ性白血病(ALL)の原因

造血幹細胞や前駆細胞に遺伝子異常を引き起こす要因として、下記項目が考えられていますが、多くの場合、原因は不明です。

ALLの発症への関与が考えられる事項

- ウイルス感染
- 過去に受けた放射線治療
- 化学物質(有機溶媒など)の影響
- 他の悪性腫瘍治療で使用した抗がん剤 など

図 20

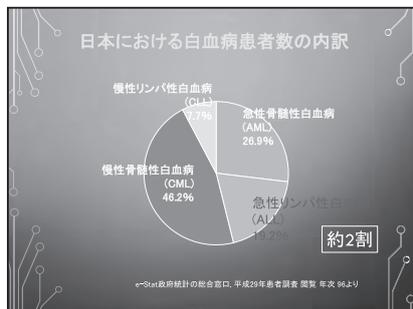


図 17

急性リンパ性白血病(ALL) = 「前駆リンパ細胞性腫瘍」

未熟なリンパ球が無制限に増えるようになった病気で、骨髄の中で増えて血液の中に出てくることもある。塊をつくることもある。

リンパ芽球性リンパ腫

図 14

急性リンパ性白血病(ALL)の症状

<症状>
正常な造血が行えなくなる症状
・発熱、貧血、出血傾向

白血病細胞の浸潤による症状
・リンパ節腫脹、肝脾腫、縦隔腫瘍
・中枢神経症状 (頭痛、嘔吐、精神症状) など

図 21

急性リンパ性白血病(ALL)と報じられた方々

- ・ 中島忠幸さん(33) タレント
- ・ 大塚竜一さん(63) フリーアナウンサー
- ・ 友寄蓮さん(16) タレント
- ・ 池江璃花子さん(18) 競泳選手
- ・ 早川史哉さん(22) プロサッカー選手
- ・ 上原宏一さん(52) プロゴルファー

図 18

慢性リンパ性白血病(CLL) = 「小リンパ球性リンパ腫」

成熟したリンパ球が無制限に増えるようになった病気で、主に骨髄中で増え血液の中を巡るが、脾臓やリンパ節に集まって腫大をきたすことも。

図 15

小児レジメンと成人レジメンを比較しますと、一目瞭然の違いがあります。つまり使われている抗がん剤の種類は同じですが、その量と強度が全く違うということです。特にステロイドとアスパラギナーゼの量が際立って違います。さらに治療スケジュールが小児レジメンの方がずっとタイトで、リスク別に細かく分かれていく、ということが目を引きま

(図29)

そこから、いわゆるAYA世代と言われる16から39歳のALL患者を小児レジメンで治療したかどうか、という研究がなされました。アメリカの報告ですが、無病生存率においても3年全生存率においても、以前この同じグループが成人レジメンで治療した場合の倍以上の良好な成績が出ています。(図30)

その結果を受けて日本でも、小児白血病研究会で行われている小児のプロトコールを15歳から25歳までの若年成人でやってみたらどうなるか、という臨床試験がおこなわれました。(図30) 結果は、アメリカのグループと同様に、過去の成績よりもはるかに良好な成績を得ることに成功しました。この成果は現行の日本血液学会の治療ガイドラインに反映されています。(図31・32) (次頁掲載)

新しい薬

・チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)

小児レジメン、成人レジメンの研究がガイドラインを変えるに至ったのと同じ

ように、ガイドライン自体を根本的に変えるに至った治療薬が、分子標的薬剤であるチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)です。分子標的療法とは大きく二種類に分けられますが、TKIはその中でもがんに特異的な過程をブロックする、という治療法(治療薬)に属します。(図33)(次頁掲載)

TKIは、フィラデルフィア染色体陽性白血病に生じるBCR-ABL融合遺伝子産物の働きを阻害(ブロック)する薬です。(図34) (次頁掲載) かつては著しく不良であったフィラデルフィア染色体(BCR-ABL)陽性ALLの予後が、TKIでの治療で、明らかに過去の成績よりも良い成績を得られるようになりました。(図35) (次頁掲載)

特に、TKIを含む治療の後に同種移植を受けた症例での予後改善効果は歴然としています。なので、TKIを含む治療で良好な反応が得られた場合も、同種移植を行った方が良いことがわかります。イマチニブ(TKIの一つ)併用化学療法後にBCR-ABL融合遺伝子mRNAが陽性のままの場合には、特に同種移植をした方がよいとされています。(図36・図37) (次頁掲載)

ここまでお話ししたこと、すなわち若年成人における小児プロトコールと成人プロトコールの成績の歴然とした差とTKIの登場が、結果としてALLの治療ガイドラインを大きく変えるに至りました。(図38) (次頁掲載) にありますように、ALLと診断の後、まずフィラデ

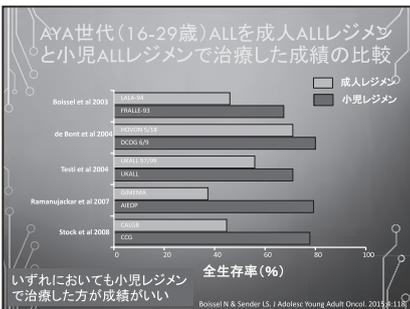


図28

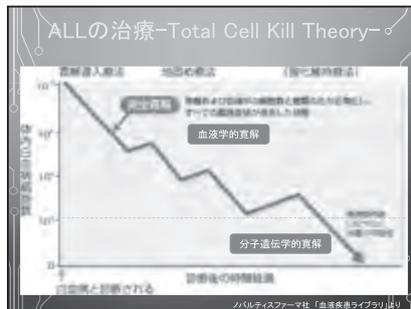


図25

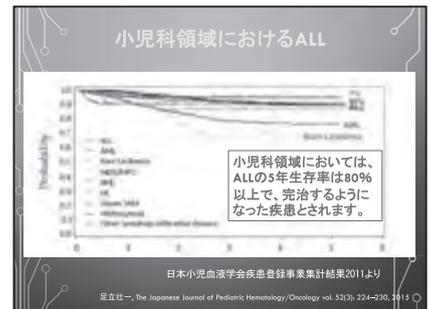


図22

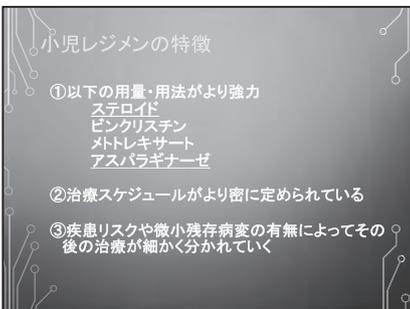


図29

ALL治療でよく使われる抗がん剤

薬剤名(略称)	投与方法
代謝拮抗薬	
シタラピン (Ara-C)	静脈注射・点滴静注
メトトレキサート (MTX)	点滴静注
ロイケリン (6-MP)	内服
抗腫瘍抗生物質	
アドリアマイシン (ADR)	静注・点滴静注
ダウノルビシン (DNR)	静注・点滴静注
ミトキサントロン (MIT)	静注・点滴静注
アルカロイド	
エトポシド (ETP)	点滴静注・内服
ピンクリスチン (VCR)	静注
ビンデシン (VDS)	静注
アルキル化剤	
シクロホスファミド (CPM)	静注・点滴静注
その他	
L-アスパラギナーゼ(L-ASP)	点滴静注

これらに副腎皮質ステロイド剤(プレドニゾン: PSL、デキサメタゾン: DEX)を併用します。

図26

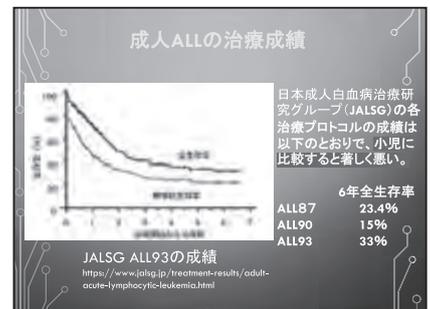


図23

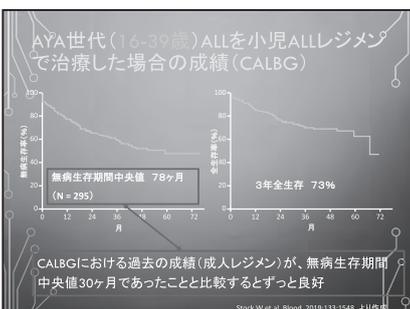


図30

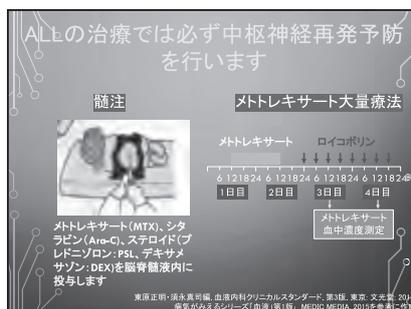


図27

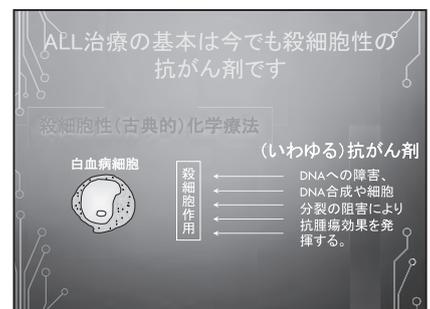


図24

ルフィア染色体が陽性なのか陰性なのかによって大きく2つに分けます。さらに、若年者なのか非若年者なのかで分けます。そのうえで、フィラデルフィア染色体陽性では、若年、非若年者のいずれでもまずTKIと抗がん剤を併用した治療をおこないます。そして若年者で寛解に入ったとき、可能であれば同種移植治療に進む戦略です。非若年者では、TKIと抗がん剤の併用治療をおこない、寛解しなかった場合は救援療法をおこなう、という流れになっています。(図39)フィラデルフィア染色体陰性の場合には、若年者では小児プロトコルで治療をし、非若年者では従来通りの成人プロトコルで治療をして、どちらも可能であれば同種移植にもっていくと、いう考え方が現在の治療プロセスとして広く受け入れられています。(図40)

・二重特異性抗体と抗体薬物複合体

さて、最近ではTKI以外にも、ALLに対する新規治療薬が出てきています。それを、ふたつ挙げる事ができます。ひとつは二重特異性抗体(BiTE抗体)です。BiTE抗体とは、図41のようにT細胞抗原に結合する部位と、B細胞抗原に結合する部位をくっつけたキメラ抗体です。(図41)これを投与することで、ALL細胞はほとんどB細胞由来ですので、そこに体内のT細胞を寄せ寄せることができます。その寄せ寄せてきたT細胞が、B細胞の腫瘍を攻撃することで効果を発揮するという薬です。(図42)

このBiTE抗体を使うことで、再発難治例において明らかに通常の化学療法よりも良い成績が得られた、という結果が報告されています。(図43)

もうひとつは、白血病細胞表面の抗原に対する抗体に抗がん剤をくっつけた、抗体薬物複合体という薬剤です。(図44)この薬剤は、まず白血病細胞表面にあるタンパク質に抗体がついて、さらにその抗体にくっついた抗がん剤が細胞の中に入って抗腫瘍効果を発揮するという仕組みです。この薬剤が救援療法としておこなわれた場合、一般的に行われる救援療法に比べて有意に良い成績が得られたということがわかりました。(図45)

「分子標的療法」というと、TKIのような腫瘍に特異的な過程をブロックするものと、細胞表面に特異的に存在するタンパク質(抗原)を攻撃することで作用を發揮するものと二種類があるので、今あげたふたつの新規治療薬は、ALLにおけるこの二種類目の分子標的療法として、今後重要な治療戦略になるのではないかと考えております。

・CAR-T療法

その他に、最近話題になっているCAR-T療法があります。これは、BiTE抗体に作用機序が似ていますが、T細胞そのものにT細胞受容体とB細胞にくっつく部分を人工的に結合させたタンパク質を埋め込んだものです。このタンパク質を埋め込まれたT細胞が、B細胞にくっつく部分を介してB細胞で

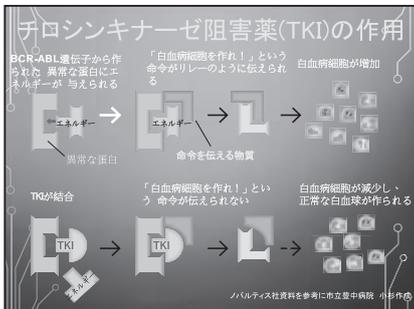


図37

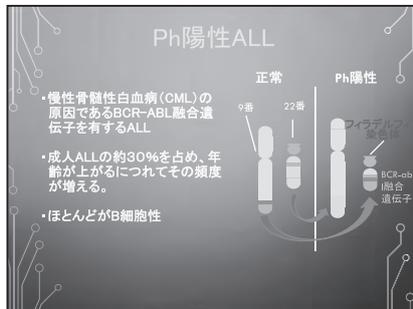


図34

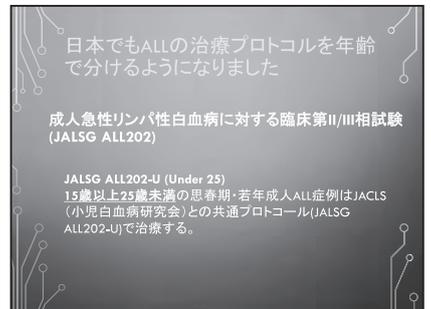


図31

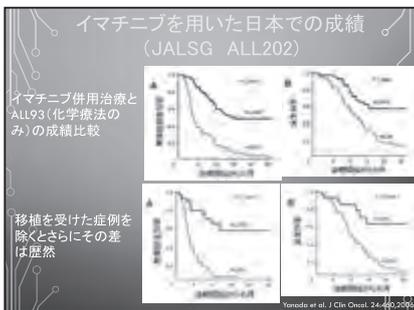


図38

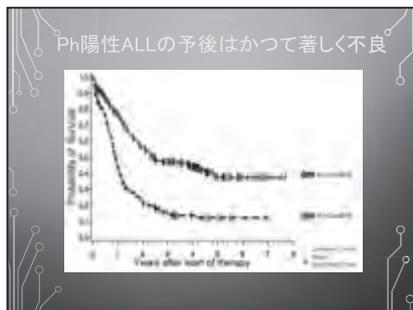


図35

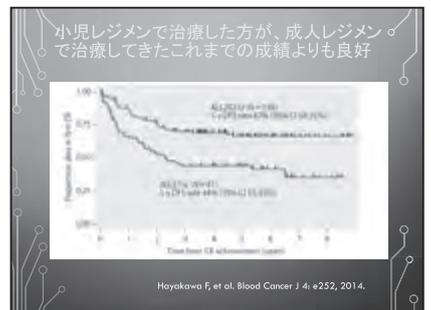


図32

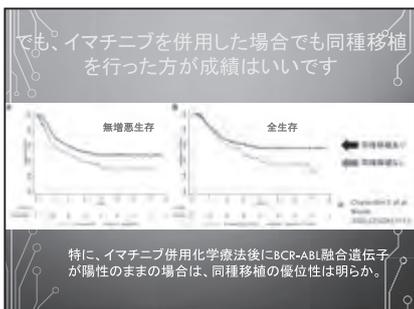


図39

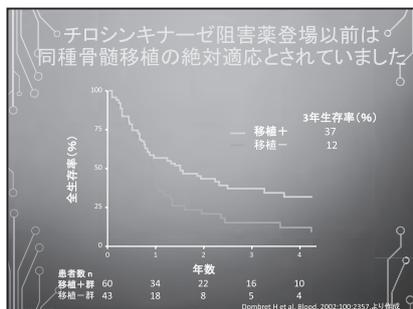


図36

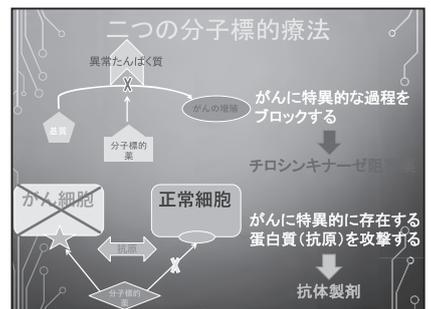


図33

あるALL細胞に寄って行き、攻撃をするというものです。BiTE抗体療法は薬を媒介してT細胞にALL細胞を攻撃させますが、これはALL細胞にくっつくT細胞そのもので攻撃するという治療法になります。(図46)

CAR-T療法は非常に有効であるといわれていますが、細胞を作成するのにかかる時間がかかるというのが難点です。患者さんから細胞を採って、それに処理をしてタンパク質を埋め込むために6〜7週間かかります。その間、患者の主治医はなんとか病状をコントロールする必要があります。(図47)

それでもCAR-T療法剤であるチサゲンレクルユーセルは保険適応になり、その薬価が約3300万円と高価なことでも話題になったことは記憶に新しいところです。この治療の効果は、非常にインパクトのあるもので、完全寛解率が81%、その全員がMRD(微小残存病変)陰性、半年後の全生存率が90%に達している、という驚異的なものでした。(図48)

ただ、有害事象が多いことも特徴です。報告では、チサゲンレクルユーセルに由来するサイトカイン放出症候群(悪心、倦怠感、頭痛、発熱、頻脈、など)の管理のために47%がICUにいかねばいけなかったこと、13%が人工呼吸器を使用したこと、などが挙げられています。治療段階で見られた19例の死亡のうち、投与に関連する有害事象によると考えられたのは3例のみであるとされていますが、必ずしもまだ夢の治療とは

言えないのが現状です。

また、現在の日本でCAR-T療法がおこなえるのは、いくつもの厳しい条件を満たす施設に限られていて、関西では大阪大学、京都大学、兵庫医科大学の3施設に限られています(講演日現在)。また、再発難治ALLについては25歳以下に適応が限定されていること、日本ではCAR-T細胞を作成できないので世界規模での製造枠割り当てに従わざるを得ないこと、などの制限があるのも事実です。

まとめ

急性リンパ性白血病は、新しいWHO分類によって「前駆リンパ細胞性腫瘍」という考え方になりました。そして若年ALLに対しては治療を小児レジメンで行うこと、Ph陽性ALLに対してはチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)を併用することで、治療成績が向上しています。再発難治ALLに対しては、BiTE抗体や抗体薬物複合体が使用できるようになっています。

そして、CAR-T療法が夢のある治療として出現しました。再発難治ALLの70〜90%に寛解をもたらしますが、副作用が激烈であり、さまざまな制限からなかなか行うことのできる症例が増えないという限界があることをご理解いただきたいです。(了)



図 46

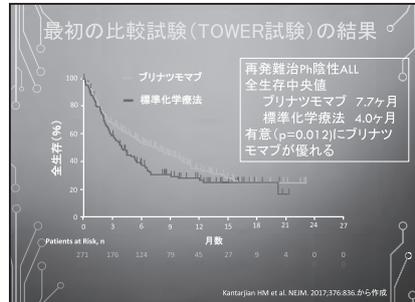


図 43

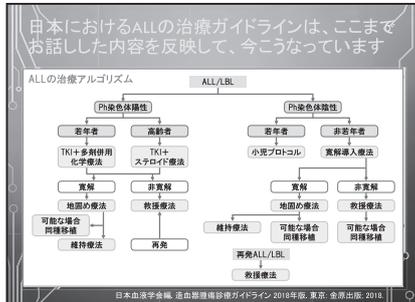


図 40

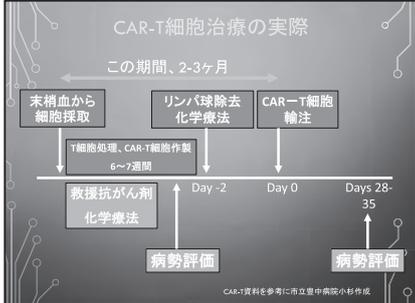


図 47

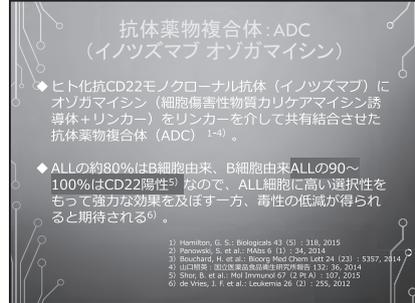


図 44

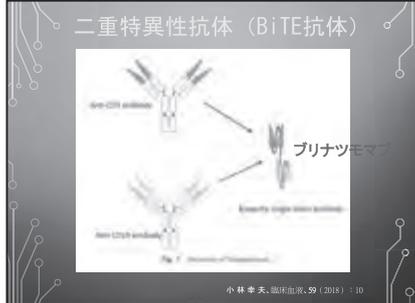


図 41

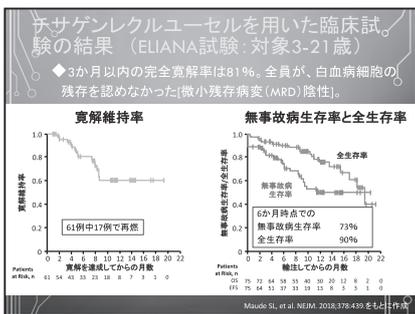


図 48

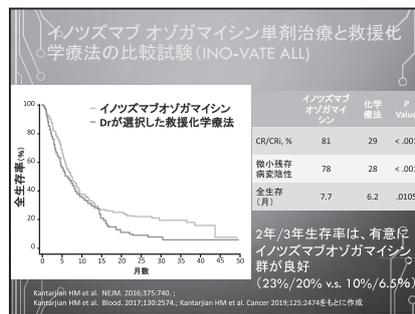


図 45

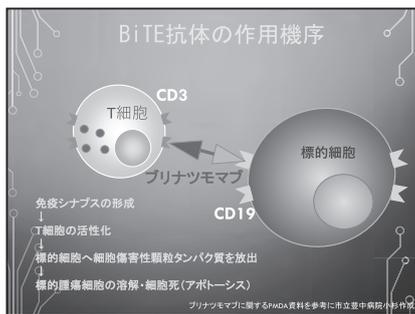


図 42