

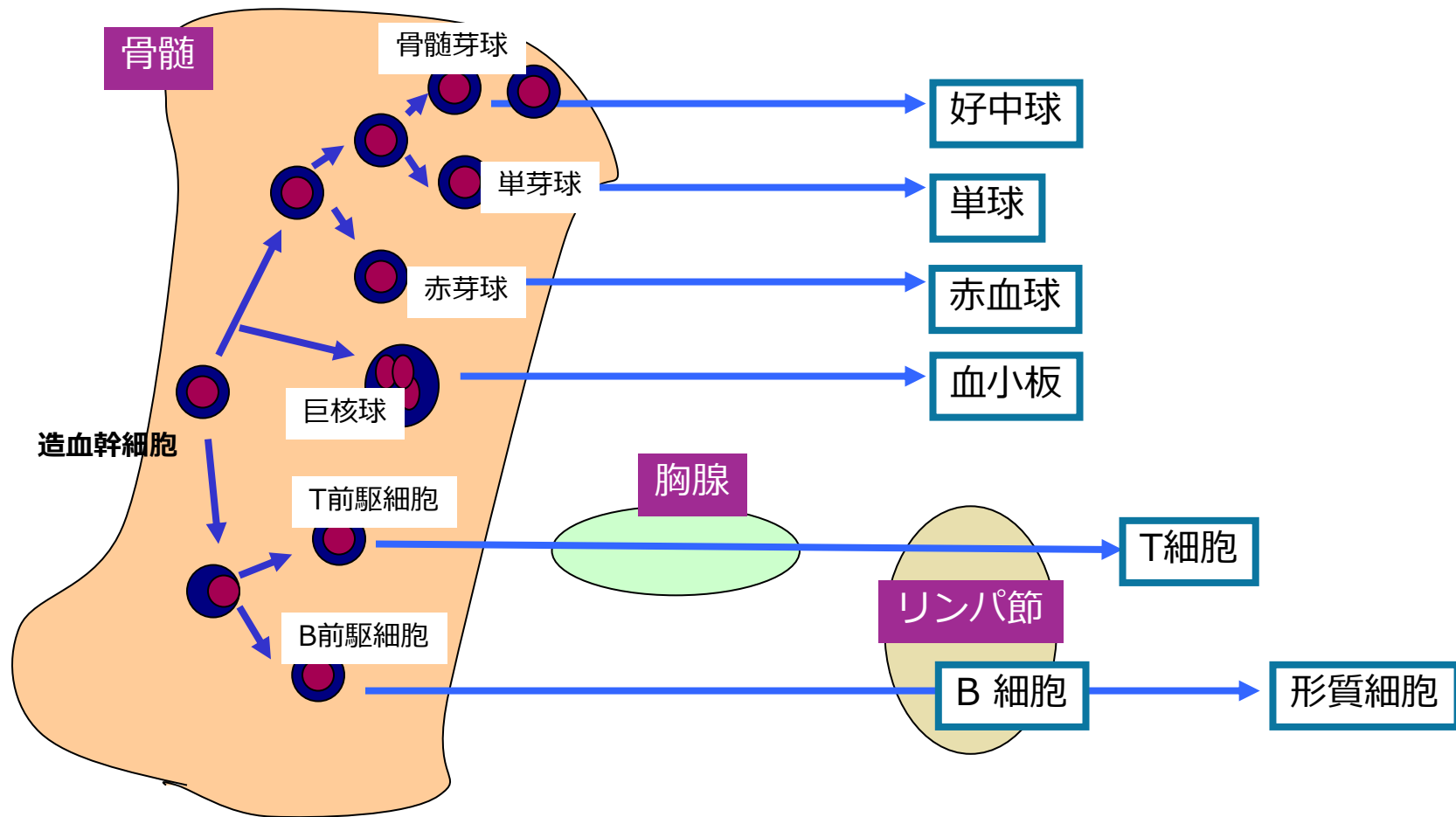
市民公開講座
よくわかる、血液がんの治療
-白血病と悪性リンパ腫について-

血液がん 治療の進歩

大分大学医学部 腫瘍・血液内科
緒方正男

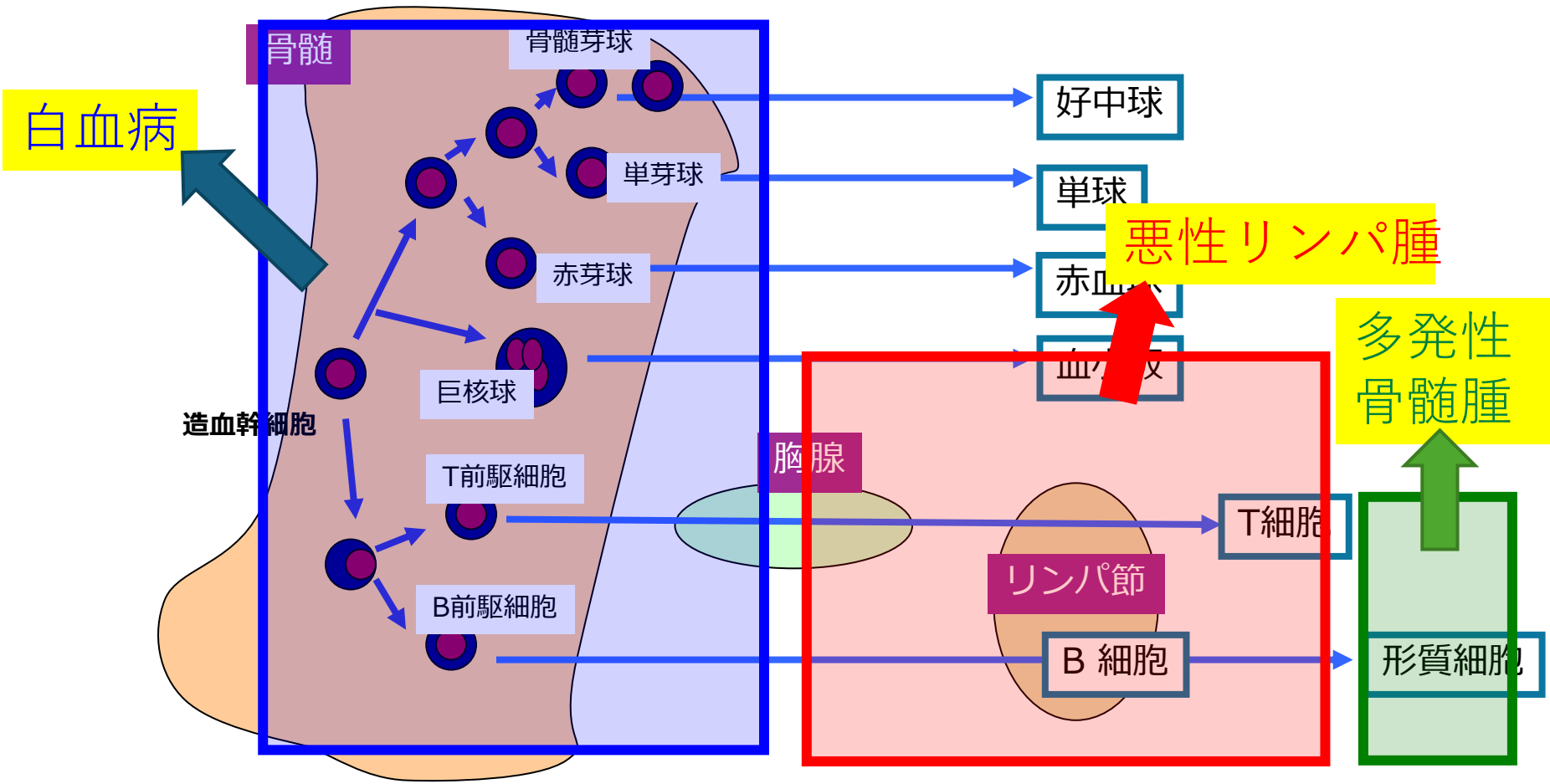
令和6年9月29日 J:COM ホルトホール大分303会議室

「造血」



200億個の赤血球, 200億の血小板, 数億個の白血球が毎日作られる

造血器腫瘍



急性白血病 (詳細はのちに)

どんな病気？

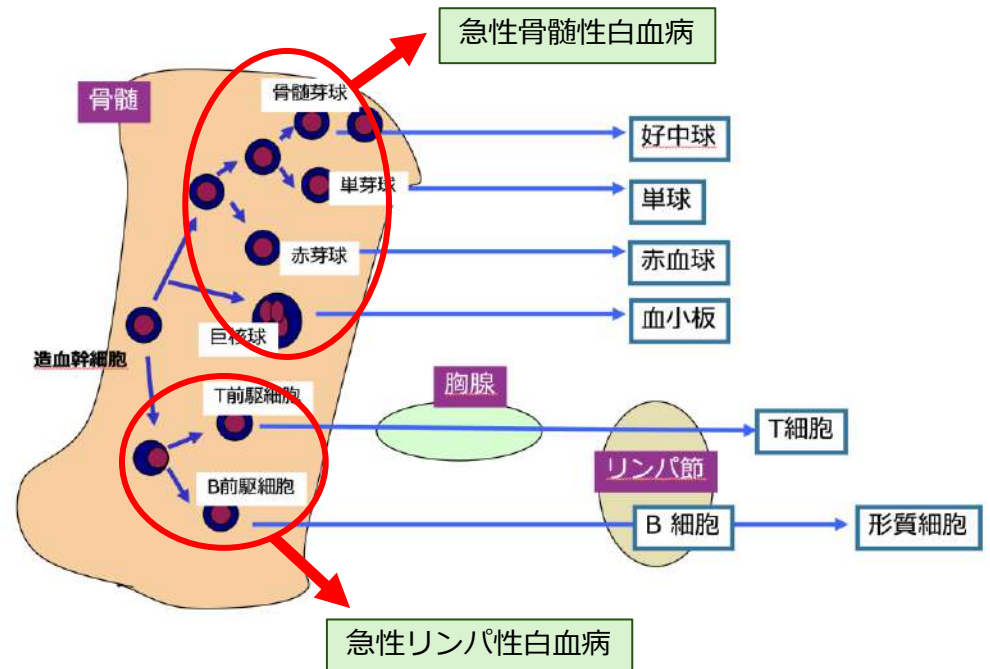
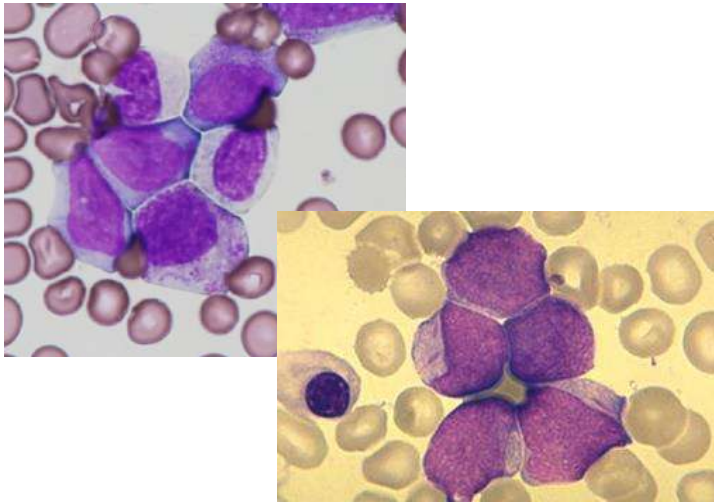
- 骨髄で白血病細胞が増加する
- 急性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病に分けられる

症状は？

- 正常の血液が減って貧血、感染、出血をきたす
- 白血病細胞が全身にひろがって様々な症状をきたす
- 発熱、全身倦怠感など伴う

放置すると？

短期間で死亡に至る可能性が高い



悪性リンパ腫(詳細はのちに)

どんな病気？

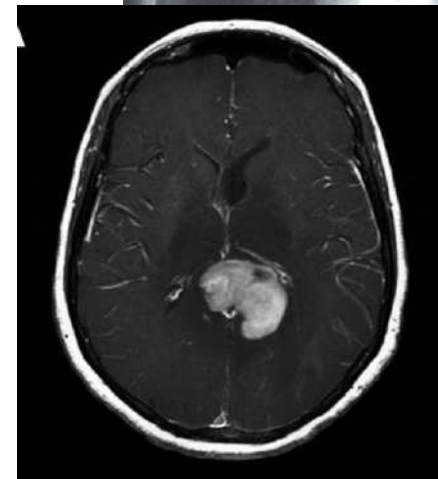
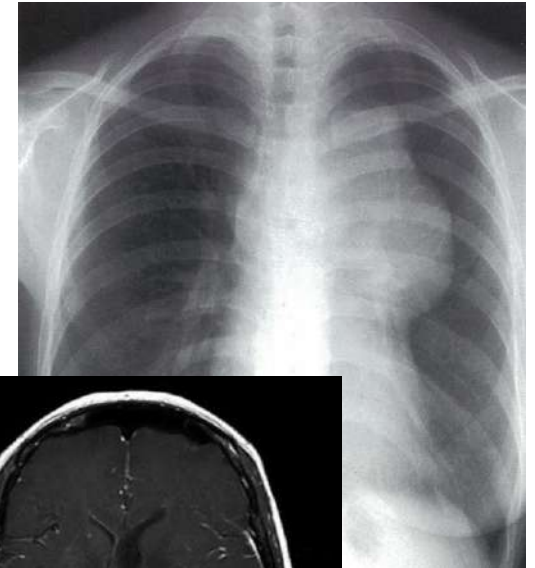
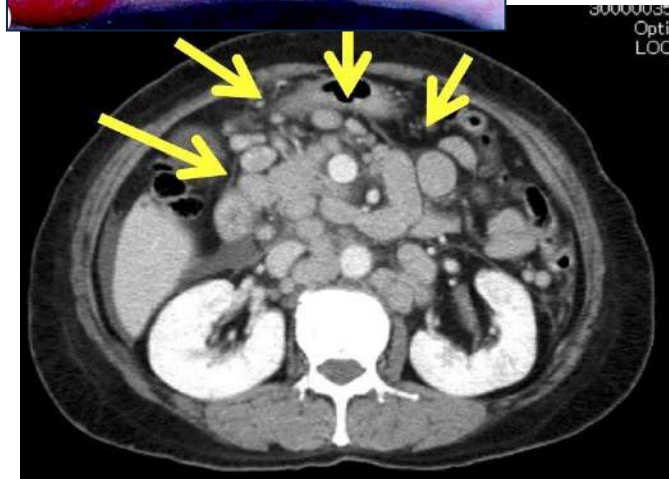
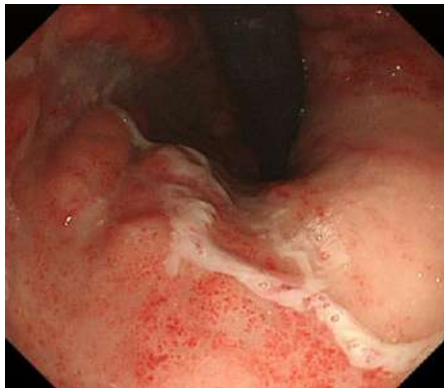
- リンパ節、リンパ組織の腫瘍
- 50種類以上の病型があり、それぞれ経過の速さや最適な治療が異なる

症状は？

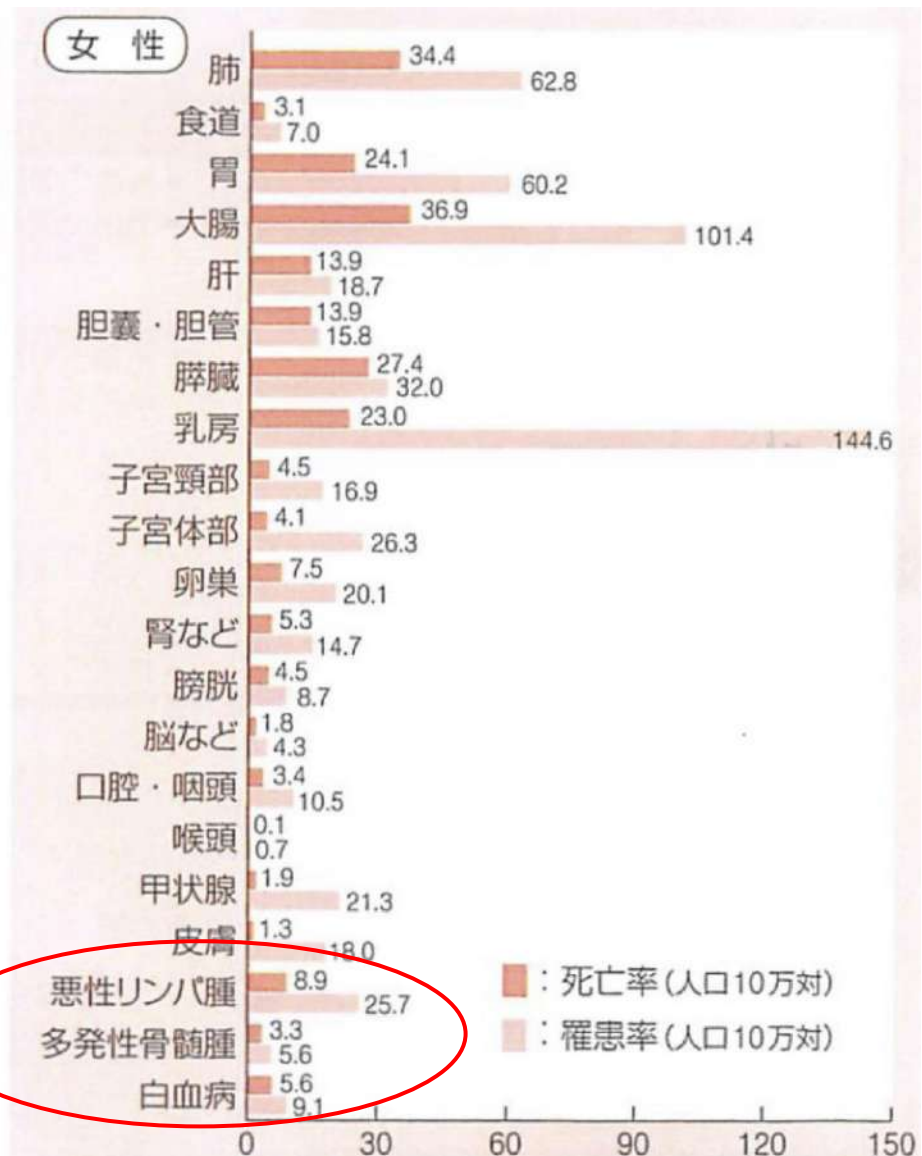
- リンパ節腫大、その他浸潤部位によるさまざまな症状（なんでもあり）
- 発熱、体重減少、盗汗など全身症状

放置すると？

病型により経過の速さはさまざまだが、多くは致命的



がんの部位別 死亡率・罹患率



メディックメディア：がんがみえる（第1版）p.6（資料：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」：全国がん登録，厚生労働省：人口動態統計厚生労働省：人口動態統計）

がんの部位別 死亡率・罹患率

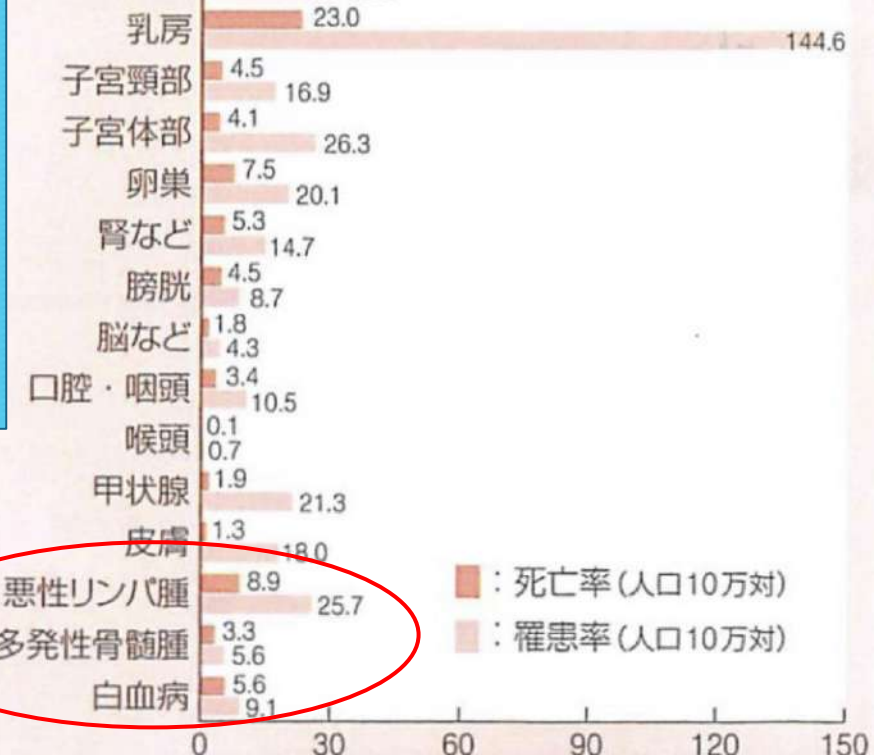
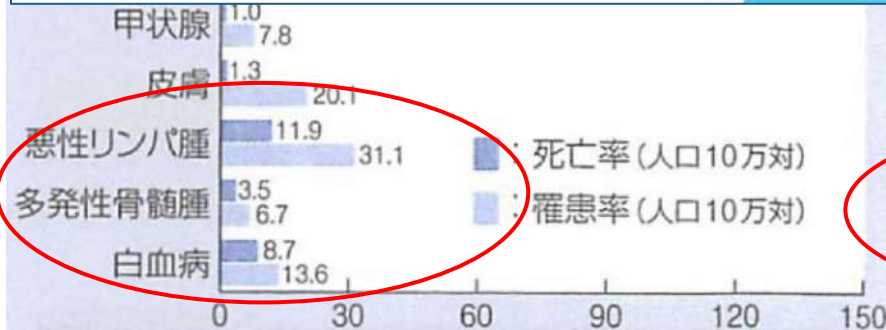


女性

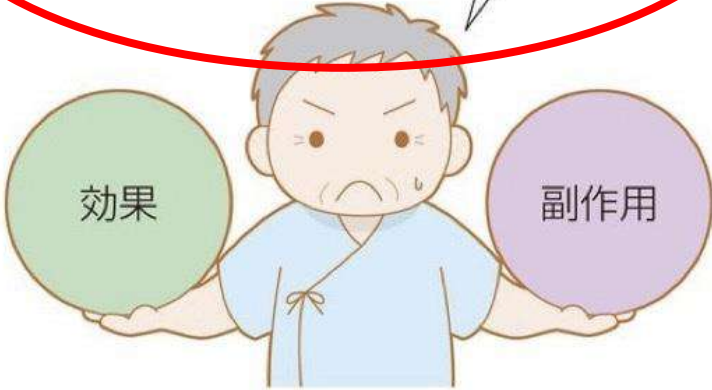
肺

34.4

大分県の人口を110万人とすると
白血病は年間約130人発症
悪性リンパ腫は年間約310人発症



血液がんの治療の考え方

目 的	根治（主に造血器腫瘍）	延命・症状緩和（主に固形がん）
効果と副作用のバランスの考え方	根治を目指す（効果が大きい）なら、強い副作用に耐え、一時的なQOL低下にも耐える価値があります。  ● <u>重篤な副作用を許容して強力な治療が進められる。</u> ● 可能な限り薬物の減量は行わない。	がんを治すわけではない（効果が小さい）なら、副作用は最小限にし、QOLを重視します*。  ● 重篤な副作用を避け、QOLを低下させないように配慮する。 ● 薬物の減量、治療の延期も考慮される。
治療の終了	● 通常、決められた回数（コース）を完遂した時点で終了する。	● 1つの治療が無効になれば、薬物を変えて二次治療、三次治療を続ける場合がある*。 ● がんを標的とした治療をいつまで続けるかは、患者の意思を尊重する。

血液がんの治療方法

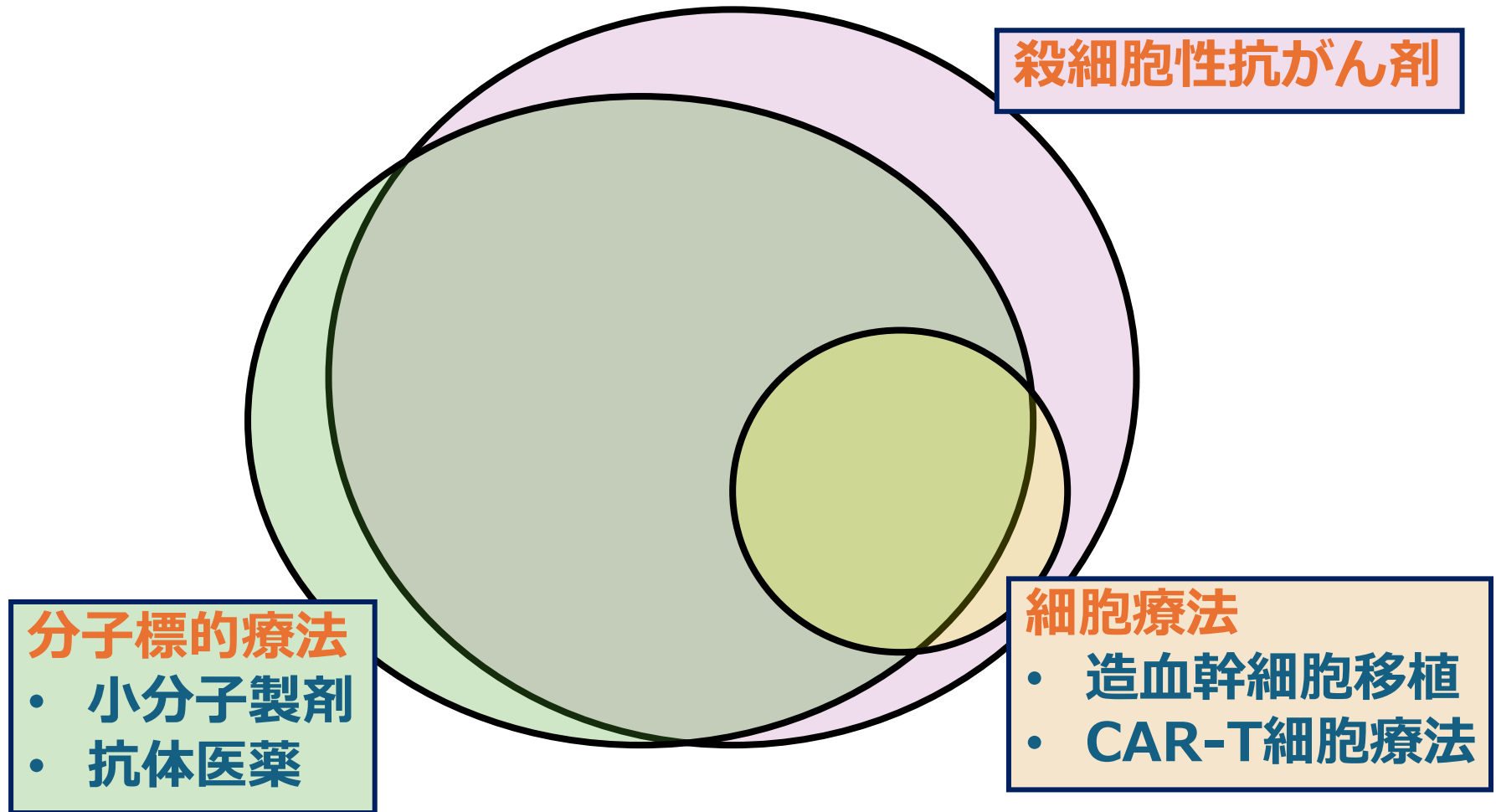
1970～ 殺細胞性抗がん剤

1990～ 造血幹細胞移植

2000～ 分子標的療法
・ 小分子製剤
・ 抗体医薬

2020～ CAR-T細胞療法

様々な方法を組み合わせて治療を行う



血液がんの治療方法



1970～

殺細胞性抗がん剤

1990～

造血幹細胞移植

2000～

分子標的療法

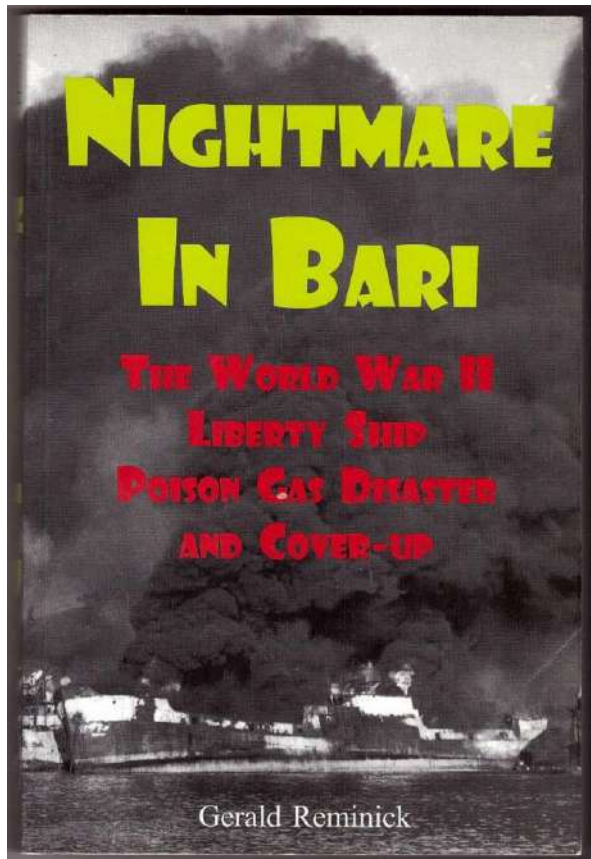
- ・ 小分子製剤
- ・ 抗体医薬

2020～

CAR-T細胞療法

がん薬物療法の始まり

ジョン ハーヴェイ号の悲劇



第二次世界大戦：マスタードガスを浴びた連合軍兵士が皮膚障害とともに白血球減少をきたした

→ 悪性の白血球に対して治療薬として用いることはできないか？

ナイトロジェンマスタードの抗がん薬としての研究の始まり。

さまざまな殺細胞性抗がん剤の開発

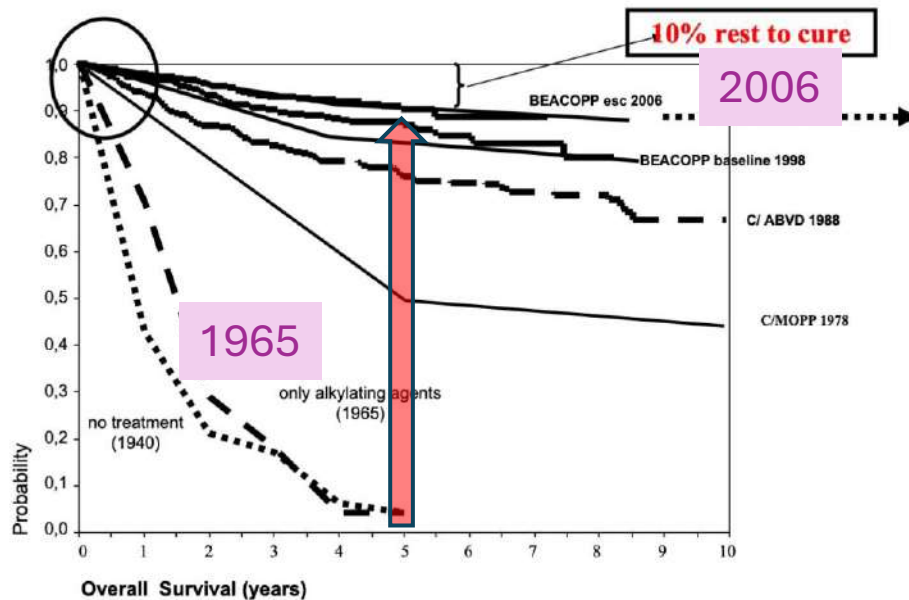
	開発のきっかけ
アルキル化剤	マスタードガスによる白血球減少
白金製剤	細菌の細胞分裂に対する電流の影響を調べていた時、白金電極の周囲で大腸菌の増殖が抑制
抗がん性抗生物質	抗菌薬として研究するなかで細胞毒性が発見された
代謝拮抗剤	急性リンパ性白血病患者に葉酸を投与したら白血病細胞が爆発的に増加 →葉酸代謝拮抗薬メトトレキサートの開発
植物由来製剤	ニチニチソウを用いて糖尿病薬開発をめざしていたらマウスが骨髄抑制をきたした



- 「偶然」「科学者の推測」「スクリーニング」のいずれかを辿って開発
- 細胞毒性を有する物質を探して（毒薬を探して）いるのは共通している

殺細胞性抗がん剤による治療成績向上

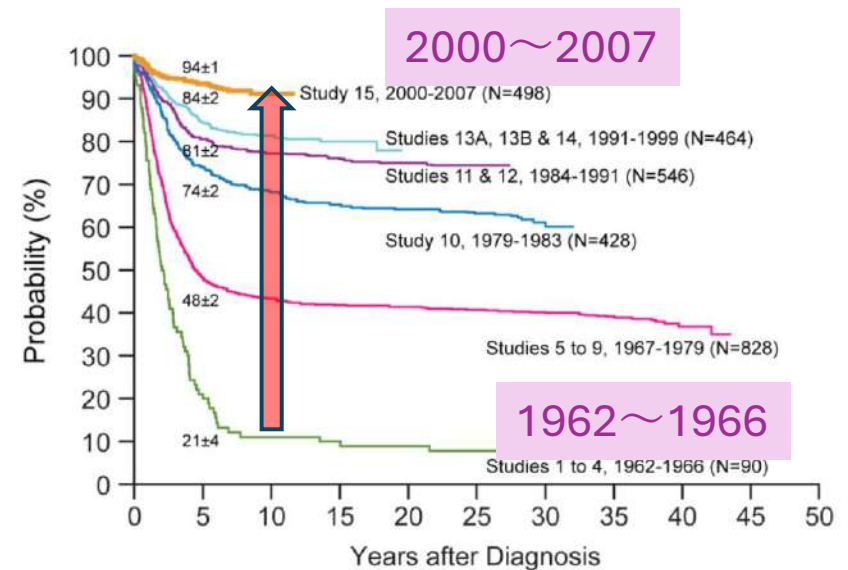
進行期ホジキンリンパ腫



Data from German Hodgkin Study Group (GHSG)

5年生存率約0%から90%に改善

小児急性リンパ性白血病

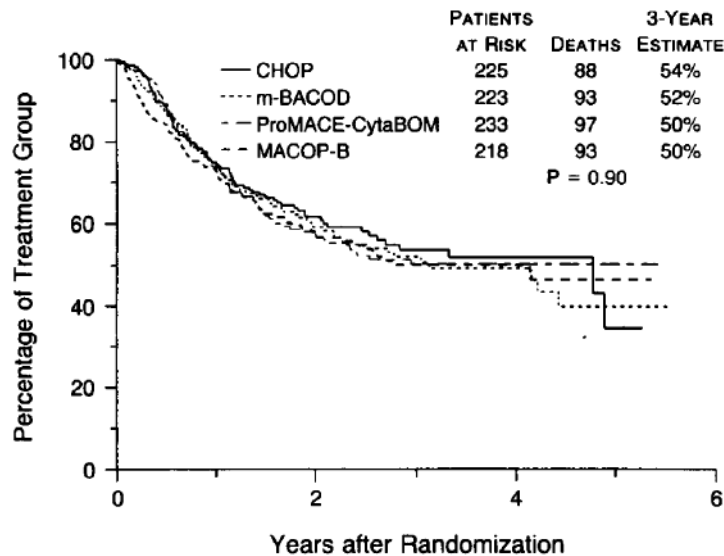


Inaba H, et al. Lancet. 2013;381:1943-55.

10年生存率約10%から90%に改善

殺細胞性抗がん剤による治療成績向上の限界

非ホジキンリンパ腫



Fisher RI et al, N Engl J Med 1993

どんなに治療レジメンを変えても治療成績は変わらない

成人急性骨髄性白血病

Study	国	n	寛解導入/地固め	完全寛解率	全生存率 (3-5年)
CALGB	アメリカ	474	DA/HiDACx3 or HiDACx1, E, CTX or diaziquone, M	72%	34%
HOVON	オランダ	253	DA, AMSA/A/ME	77%	38%
ALFA	フランス	345	DA +/- MA/AMSA/A; MEC	82%	38%
ALLG	オーストラリア	298	ICE/ICE or IcEx2	80%	47%
JALSG	日本	1057	IA or DA/MA, DA, ACR-A, A-triple-V or HiDACx3	78%	48%

世界中で様々な治療法が試みられるも治療成績はほぼ変わらない

血液がんの治療方法

1970～ 殺細胞性抗がん剤

1990～ 造血幹細胞移植



2000～ 分子標的療法

- ・ 小分子製剤
- ・ 抗体医薬

2020～ CAR-T細胞療法

分子標的療法は大きく2つに分けられる

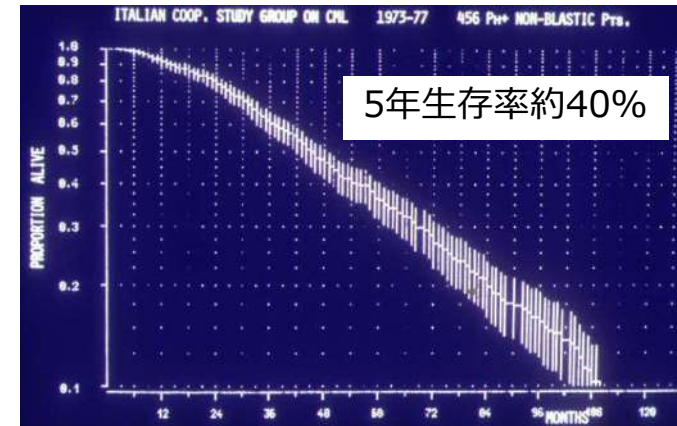
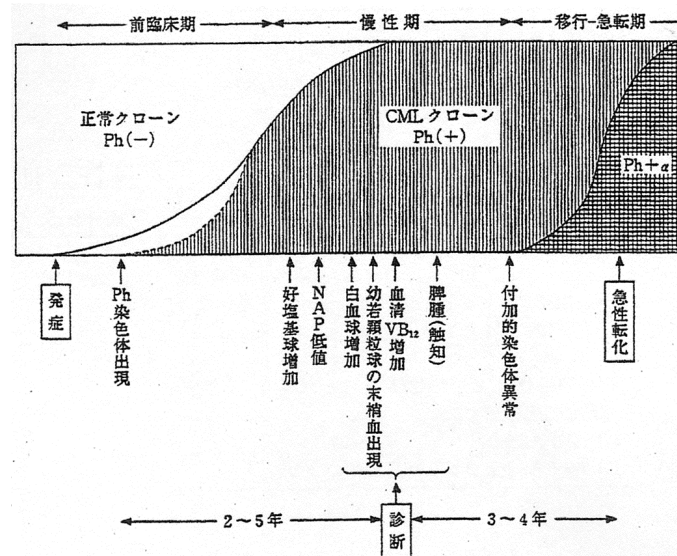
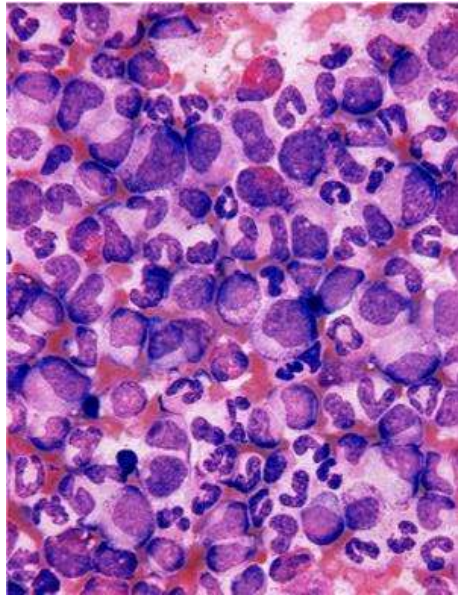
	低分子 (～nib) (チロシンキナーゼ阻害薬など)	高分子 (～mab) (抗体医薬)
分子サイズ	小さい (MW<600)	大きい (MW >150,000)
作用点	細胞内	細胞表面
投薬	経口	静注
血中半減期	48時間以内	3週間以上
製造技術	化学合成	細胞/遺伝子工学 細胞培養

(主に) がん細胞のアクセラレーターとなっているタンパクの働きをとめる

(主に) がんに対する抗体を投与する

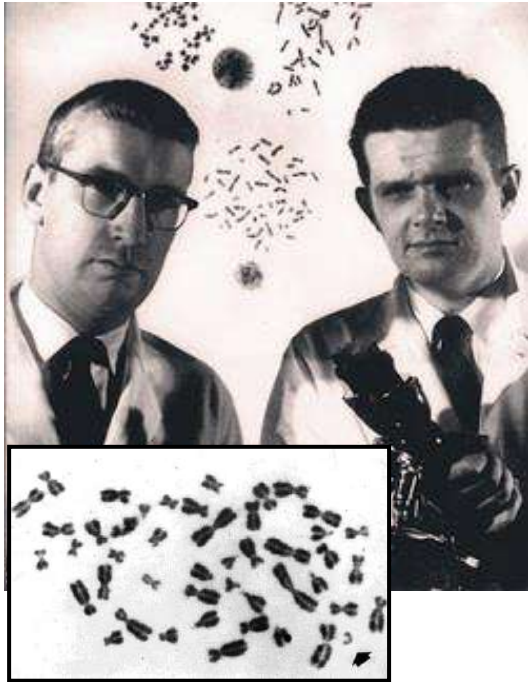
最初の低分子性分子標的薬 (米国2001, 日本2005年)

慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ



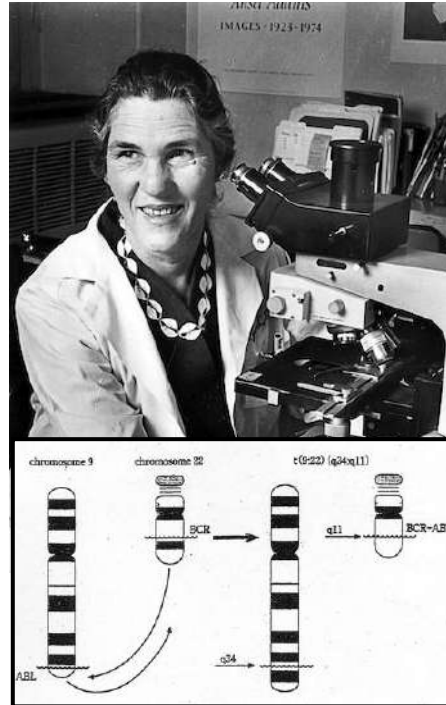
- 顆粒球や血小板が増え、脾臓が腫れる
- 9番と22番の染色体が転座 (フィラデルフィア染色体)
- 発症時は無症状だが、放置すると数年で急性転化 (急性白血病への移行) をきたし死亡する

**1960年:
Peter Nowell**



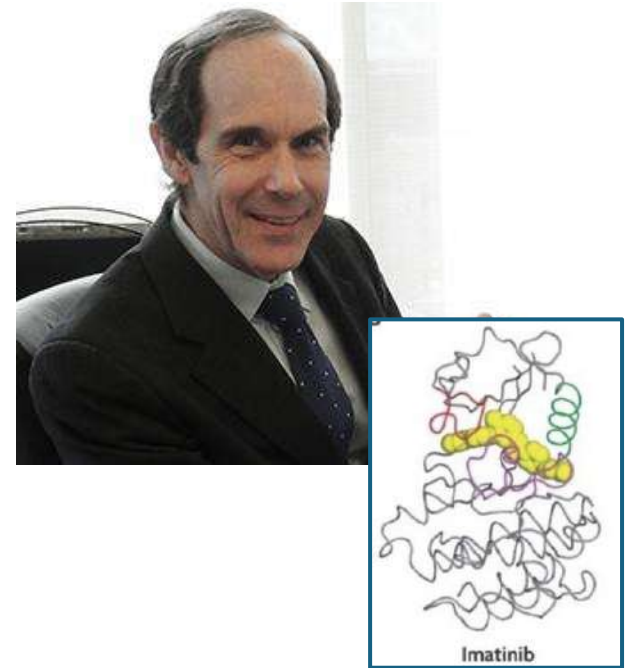
CML細胞は染色体9番と22番の転座をきたしていることを発見（フィラデルフィア染色体）

**1986年:
Janet D Rowley**



転座の結果作られるタンパクのチロシンキナーゼ活性の異常により発症することを明らかとした

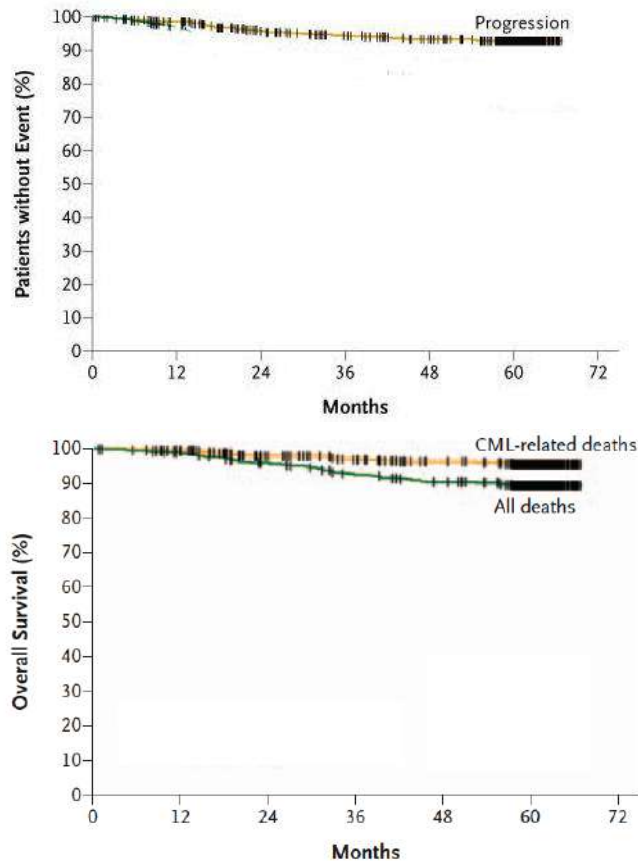
**1990年:
Brian J. Drucker**



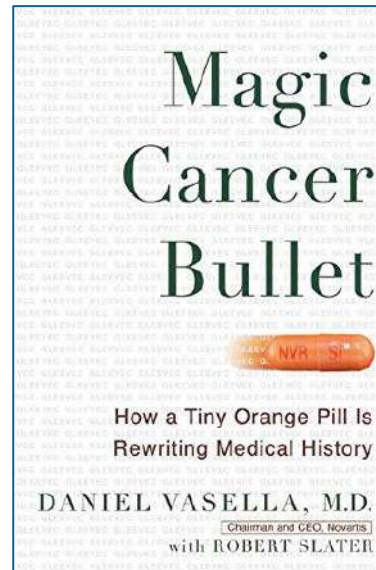
キナーゼ阻害薬を合成



イマチニブによる驚異的な長期成績



Druker BJ, et al. N Engl J Med. 2006;355:2408-17.



「Magic Cancer Bullet: がんの魔法の弾丸を開発」



「病気の細胞のみを標的とする革命的薬剤。これは我々が待ち望んでいたブレイクスルーか？」

血液がんの治療方法

1970～ 殺細胞性抗がん剤

1990～ 造血幹細胞移植

2000～ 分子標的療法

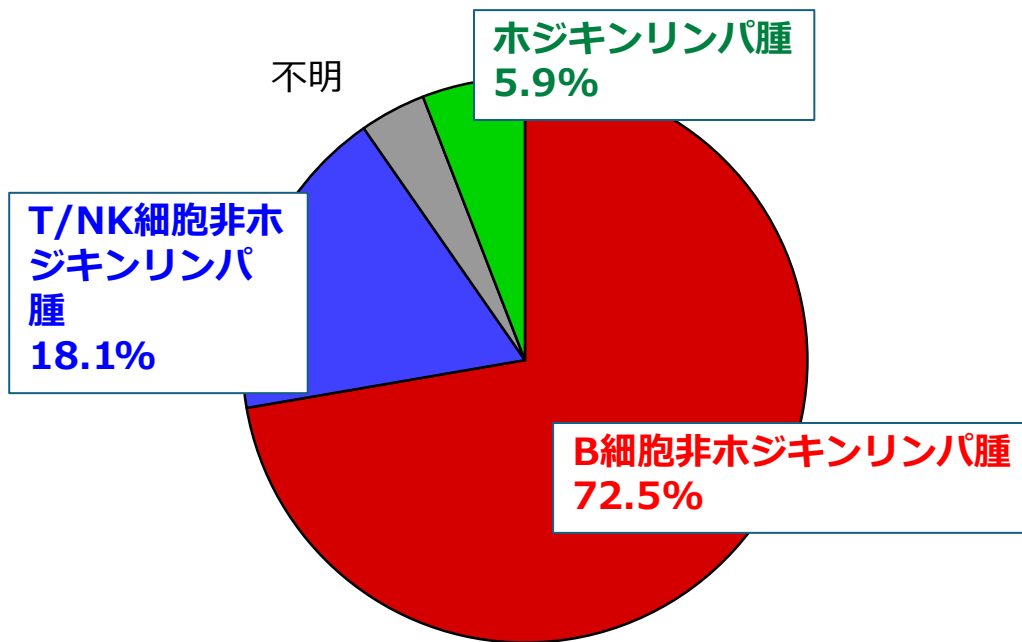
- ・ 小分子製剤
- ・ 抗体医薬

2020～ CAR-T細胞療法

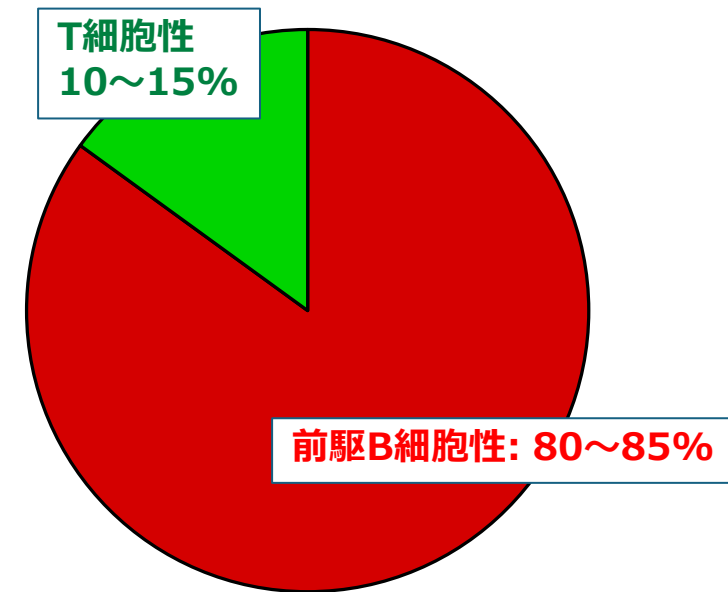


リンパ系腫瘍（悪性リンパ腫と急性リンパ性白血病）の多くはB細胞由来

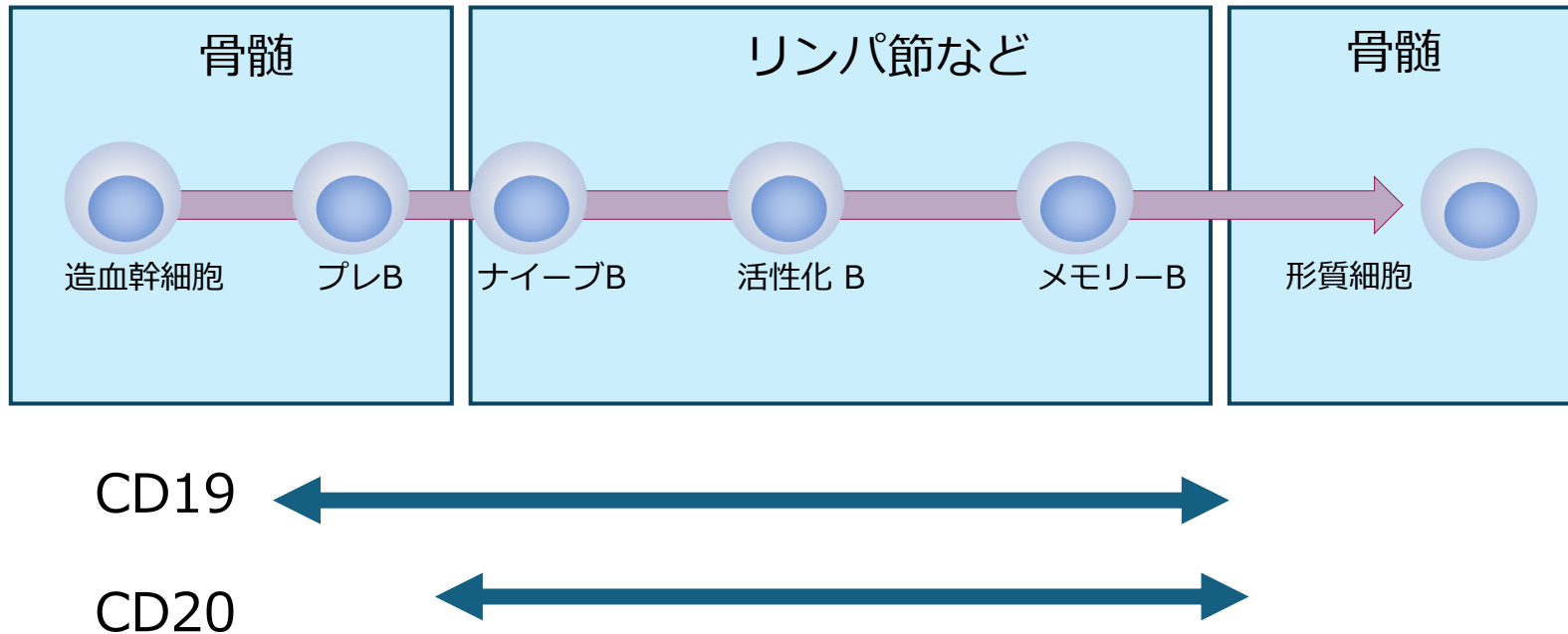
悪性リンパ腫（国内）



急性リンパ性白血病

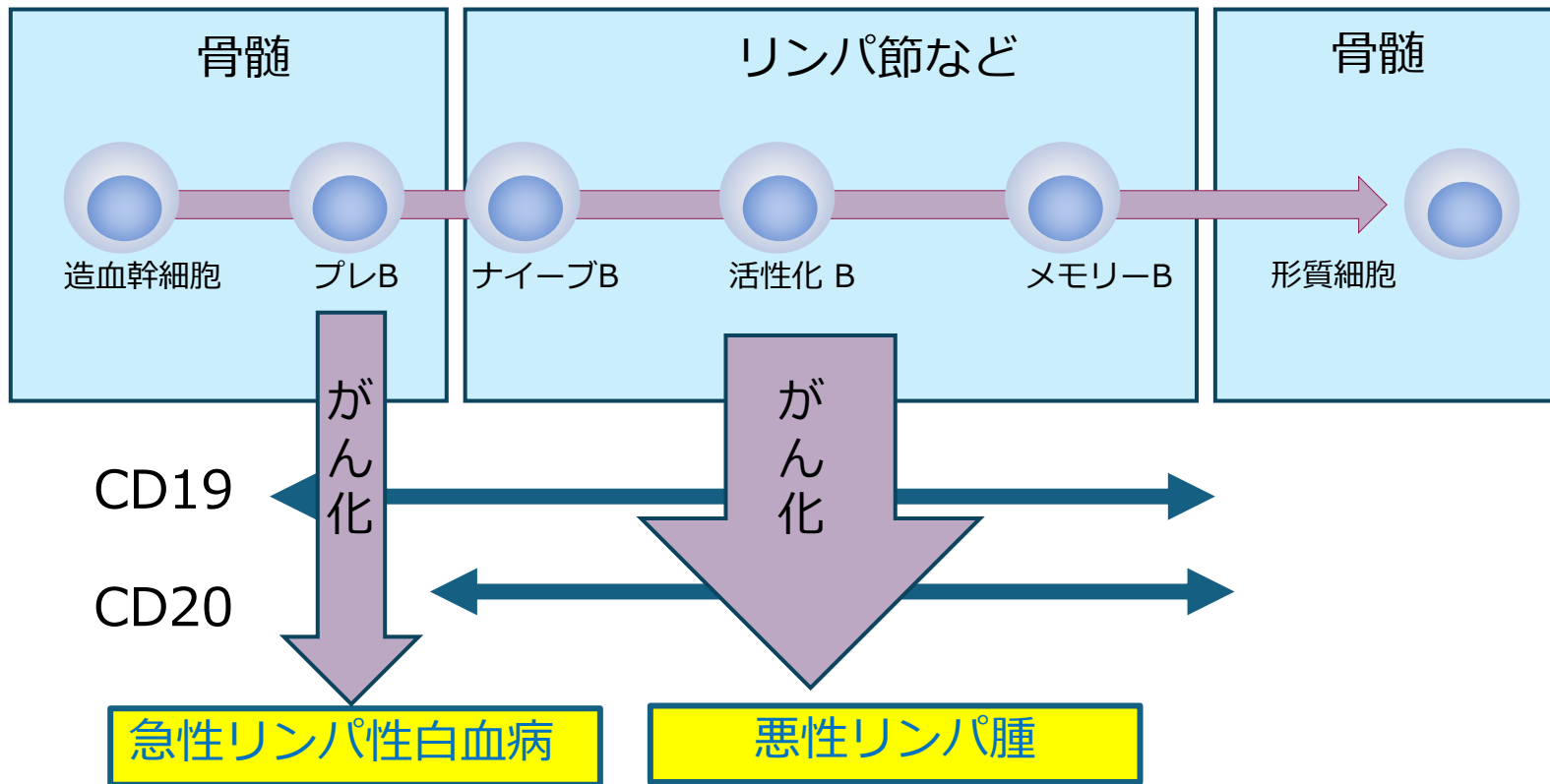


B細胞腫瘍には 表面抗原を標的とした抗体療法が有効



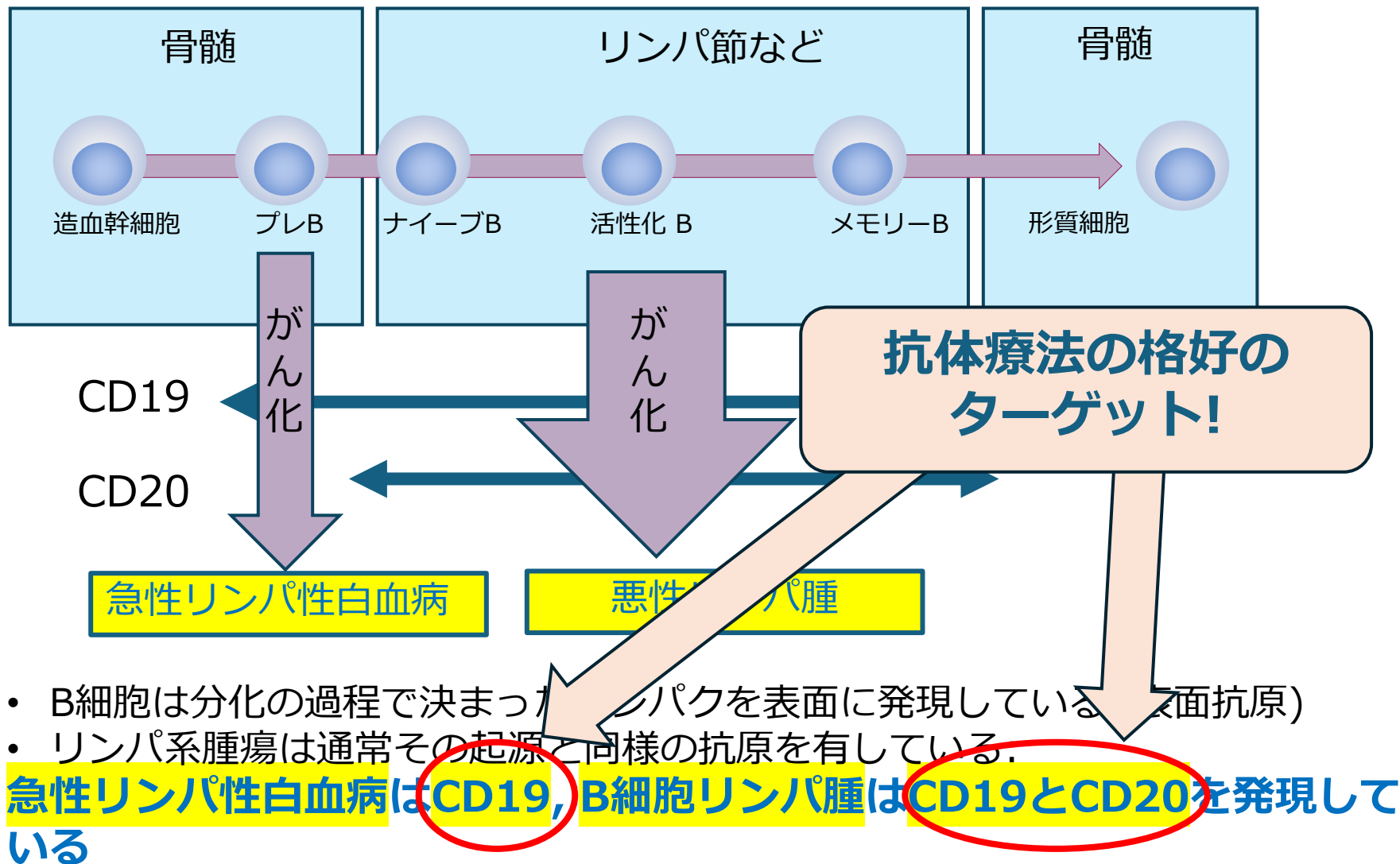
- B細胞は分化の過程で決まったタンパクを表面に発現している (表面抗原)

B細胞腫瘍には 表面抗原を標的とした抗体療法が有効



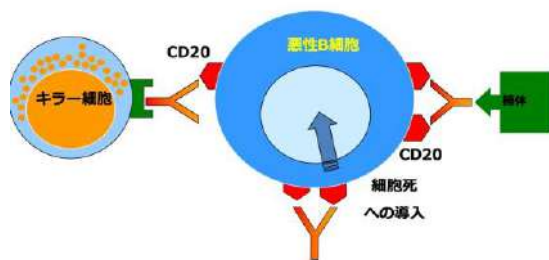
- B細胞は分化の過程で決まったタンパクを表面に発現している (表面抗原)
- リンパ系腫瘍は通常その起源と同様の抗原を有している:
急性リンパ性白血病はCD19, B細胞リンパ腫はCD19とCD20を発現している

B細胞腫瘍には 表面抗原を標的とした抗体療法が有効

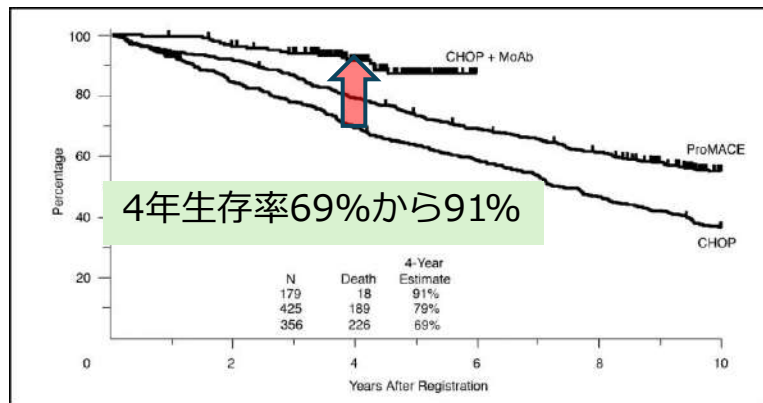


最初のモノクローナル抗体医薬 (米国1997年, 日本2001年)

CD20モノクローナル抗体 **リツキシマブ**

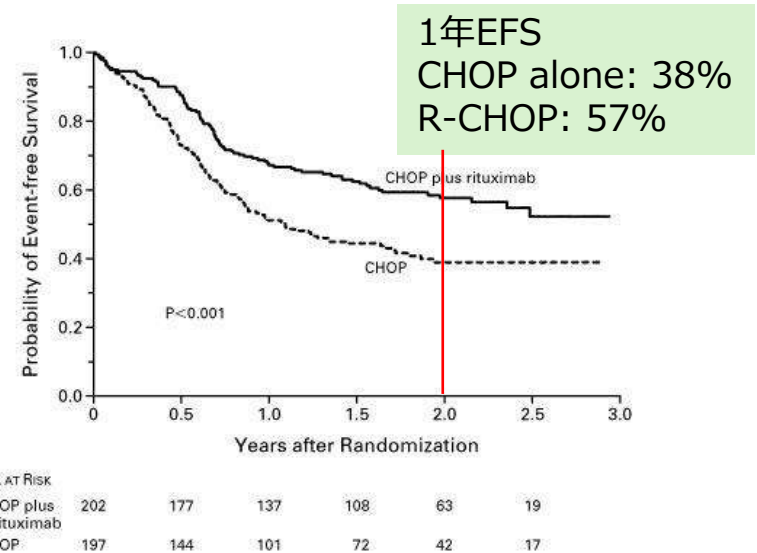


ろほう性リンパ腫



Fisher, R. I. et al. J Clin Oncol; 23:8447-8452 2005

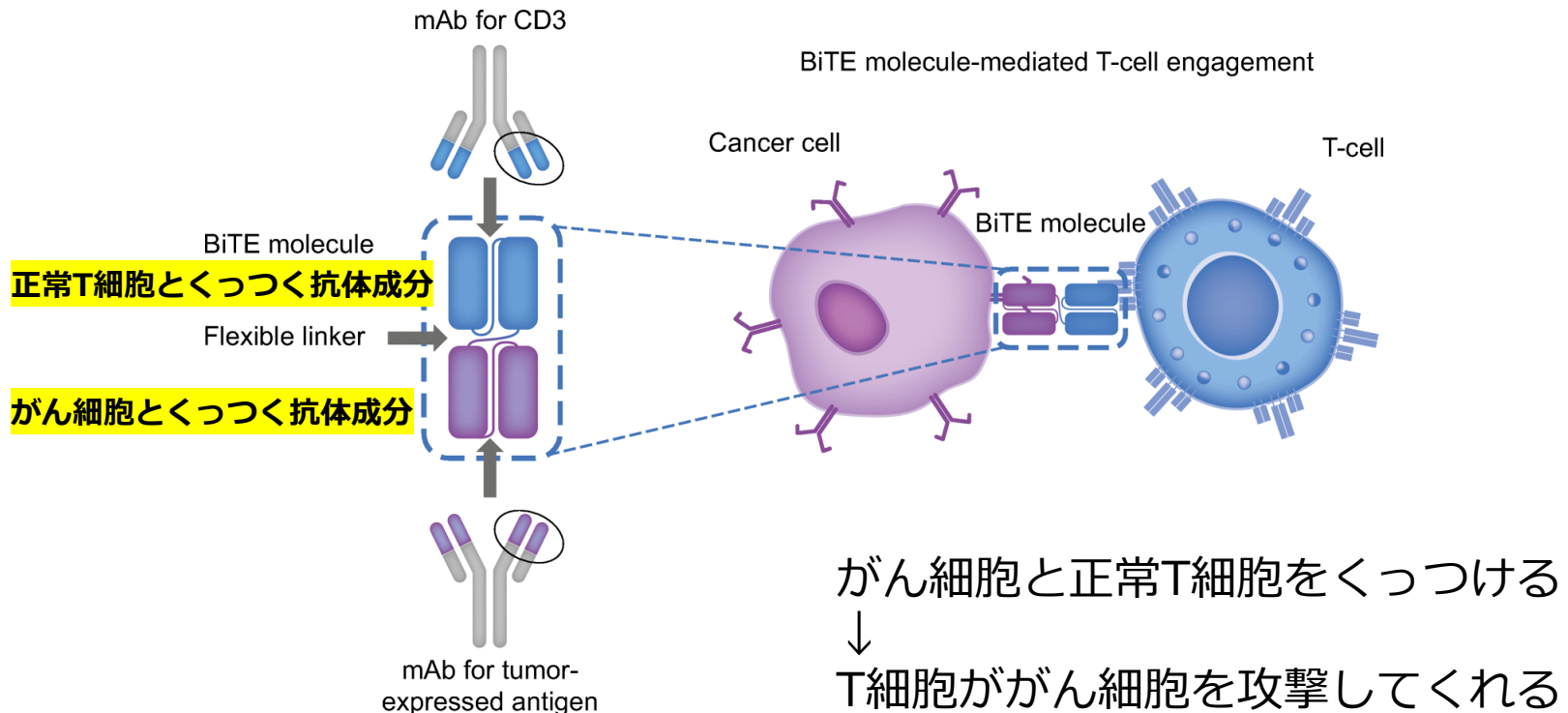
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫



Coiffier B, et al, N Engl J Med. 2002;346:235-42.

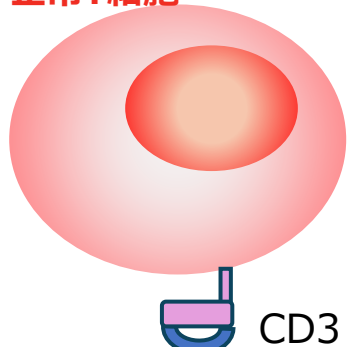
今後大きく注目の抗体療法: BiTE

BiTE: Bispecific T cell engager, 二重特異性T細胞誘導抗体



CD3xCD19 BiTE は 急性リンパ性白血病の予後を改善

正常T細胞

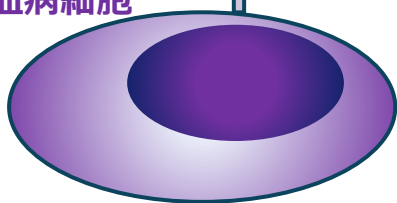


CD3

BiTE

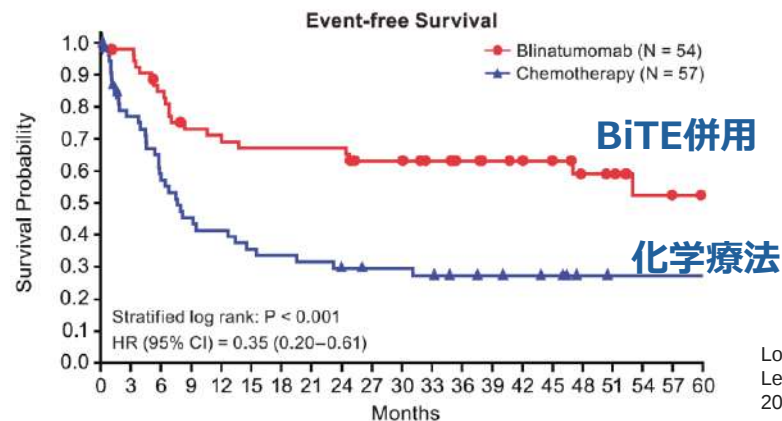
CD19

白血病細胞

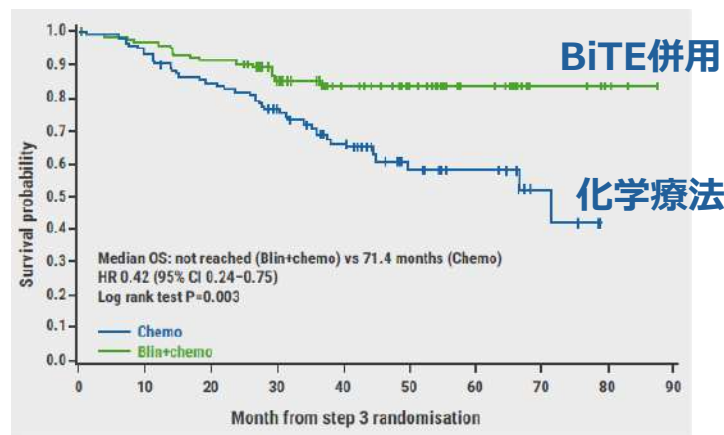


ハイリスク小児急性
リンパ性白血病

標準リスク
急性リンパ性白血病



Locatelli F, et al,
Leukemia.
2023;37:222-225



Litzow M, et al. Late-
Breaking Abstract 1,
ASH 64th Annual
Meeting, 10-13
December 2022, New
Orleans, LA, USA.

国内では再発難治ALLのみが保険適応

血液がんの治療方法

1970～ 殺細胞性抗がん剤

1990～ 造血幹細胞移植

2000～ 分子標的療法
・ 小分子製剤
・ 抗体医薬



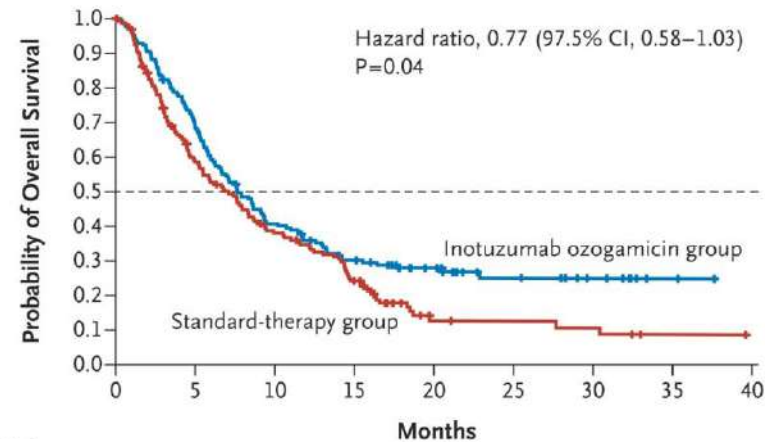
2020～ CAR-T細胞療法

年代は国内で通常の治療と認められた時期の目安

一旦再発・難治となったリンパ系腫瘍の予後は不良

急性リンパ性白血病

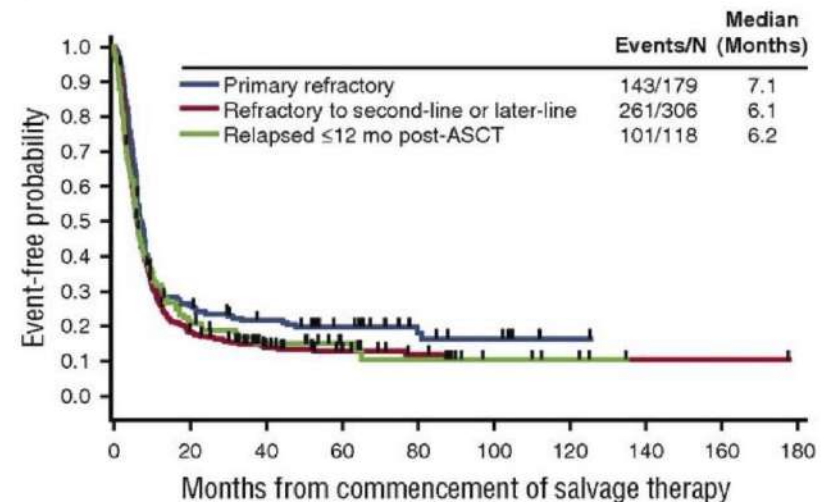
- 再度寛解に入る率は20～50%
- 生存期間の中央値は約半年



Kantarjian HM, et al. Engl J Med. 2016;375:740-53.

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

- 生存期間の中央値は約半年



Crump M, et al. Blood. 2017;130:1800-1808.

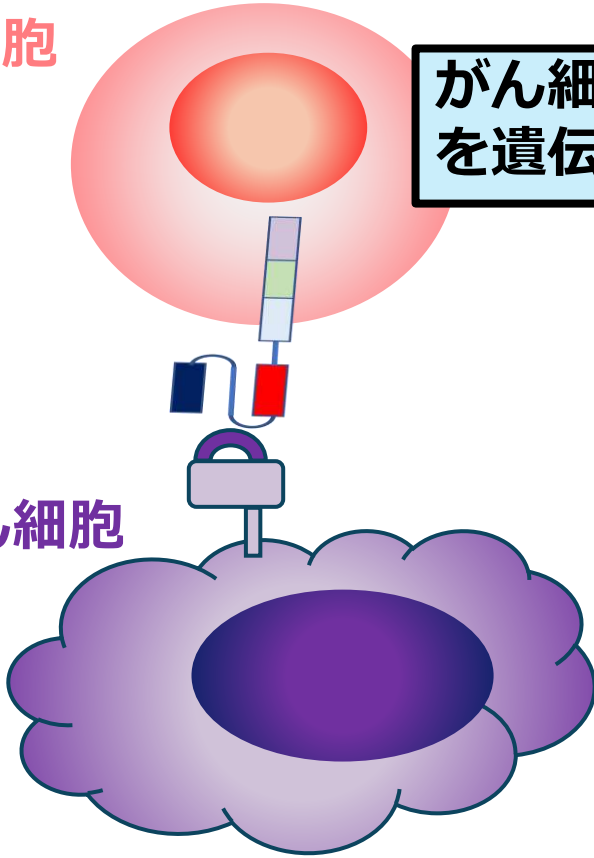
キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T) 療法

T細胞

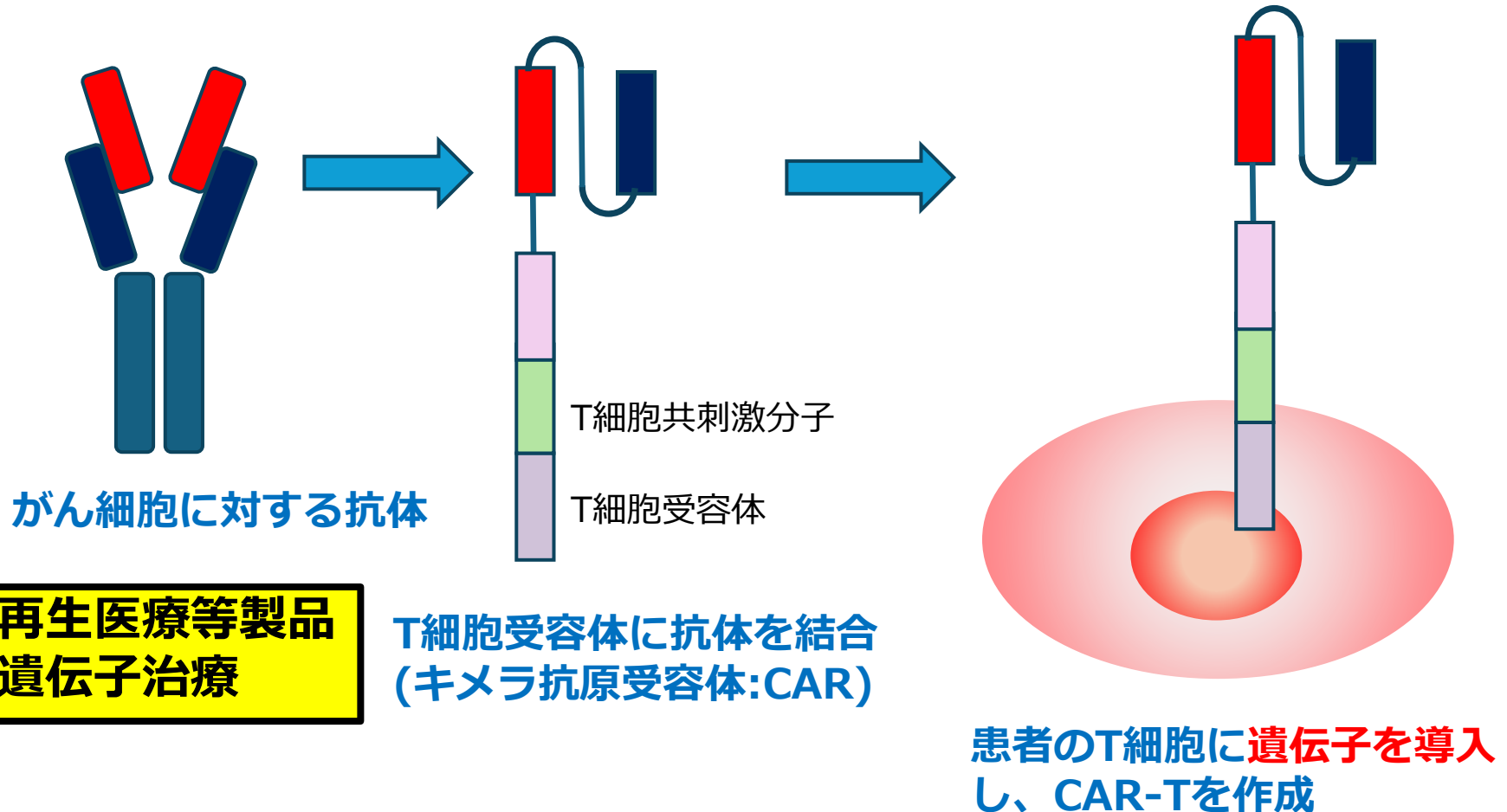
がん細胞を認識し、攻撃するT細胞
を遺伝子操作で造ってしまおう

がん細胞

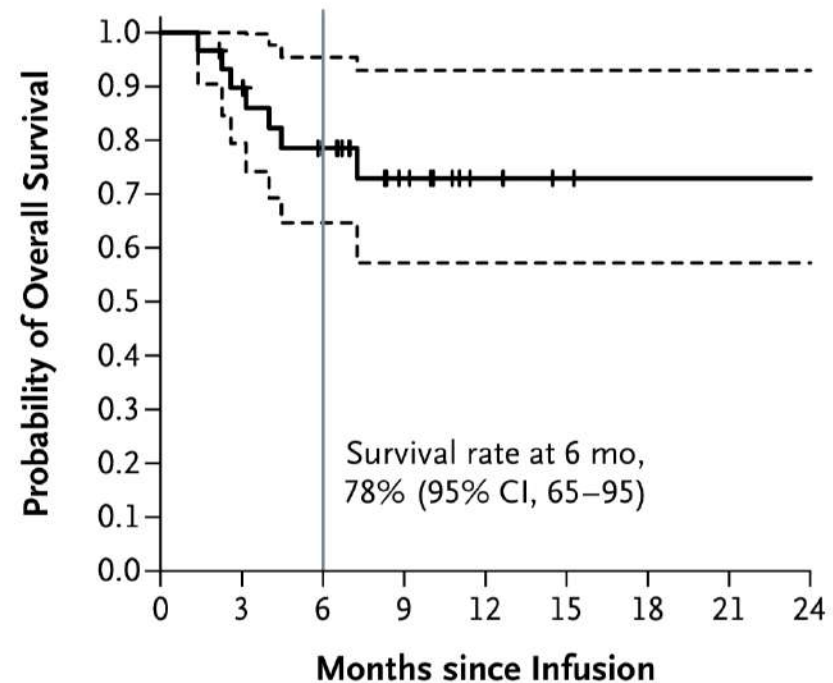
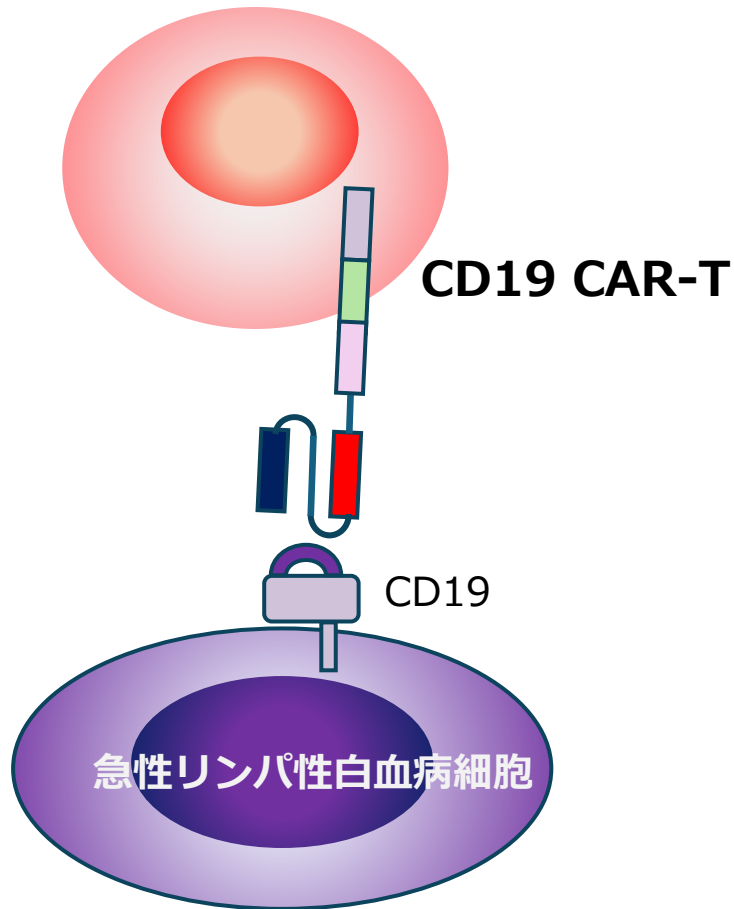
CAR-T細胞療法



キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T)



予測生存期間が6ヶ月未満の急性リンパ性白血病患者 者に対するCD19 CAR-T



Maude SL, et al. N Engl J Med. 2014;371:1507-17.

“incredible: 信じられない”効果と報道



CAR T Cells: Yes, Results are “Incredible” for Leukemia Clinical Trial

February 4th, 2015 by Daisy

FDA-approved drugs for relapsed acute lymphoblastic leukemia have remission rates under 25%; experimental therapeutic CAR T cells top that at 90%.

The American Society for Hematology (ASH) meeting, Dec 6-9, 2014, in San Francisco, drew a global crowd. Cancer immunotherapy seemed to be the topic of discussion. We covered two cancer immunotherapy treatments.



CAR T cells achieve better outcomes in relapsed acute lymphoblastic leukemia. Image credits:

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Young_patient_holds_teddy_bear.jpg

Several groups at ASH presented results. Results were “incredible” for the study along and culminated into the use of CAR T cells for acute lymphoblastic leukemia.

ALL has a high cure rate in children. The disease remains the leading cause of cancer death to start, and this was the case for the study.

In a phase I/IIa study, 25 patients were considered to have incurable disease. Eighteen patients had relapsed disease. Eighteen patients had relapsed disease.

This study evaluated CTL019, where their blood was drawn and lymphocytes were engineered (chimeric antigen receptor) on cells back, now armed to kill.

While all patients were at an ASH meeting (27 out of 30) had a response post infusion of T cells. Follow-up, and, at last follow-up, 19 of the patients had a survival rate was 67%.

To put this data into perspective,

rates of remission that are less than 25%, with a median documented duration of response from 4 to 9 weeks. The impact of CTL019 therapeutic CAR T cells is therefore “incredible”, with a 90% remission rate and documented patient follow-up periods out to 24 months.



パルティス ファーマ株式会社提供

New Cancer Cure: World's First
Cancer-free 10 Years Later - Y

The New York Times

In Girl's Last Hope, Altered Immune Cells Beat Leukemia
少女の最後の希望、免疫細胞の変化が白血病に勝つ

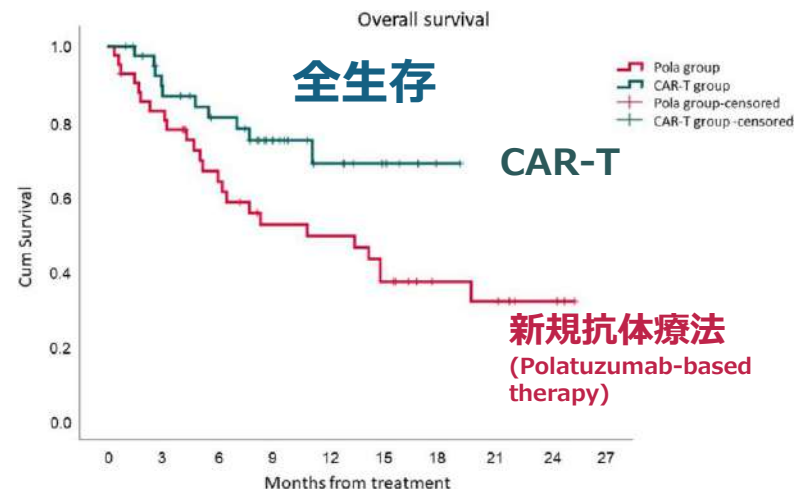
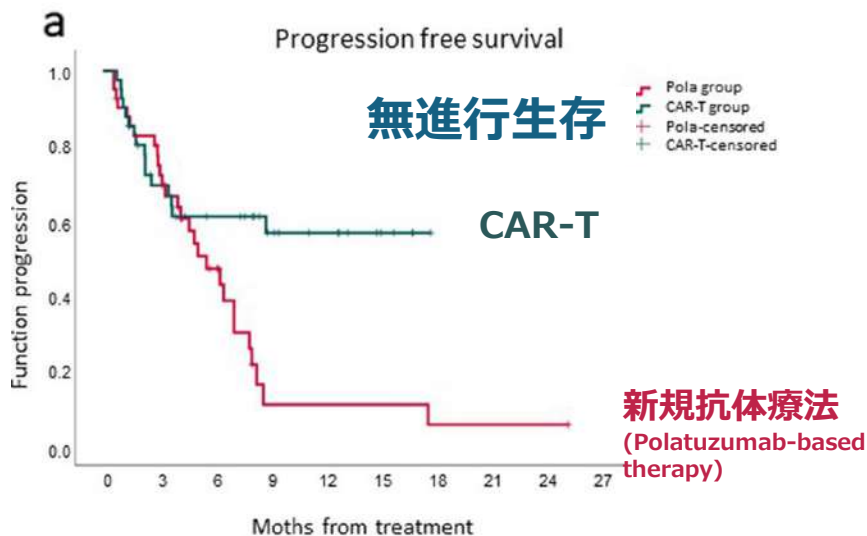


Tragedy, Perseverance, and Chance — The Story of CAR-T Therapy

Lisa Rosenbaum, M.D.

N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1313-1315.

再発難治悪性リンパ腫に対する 新規抗体医薬とCAR-Tの比較



Avivi I, et al. Ann Hematol. 2022 Apr;101(4):755-762.

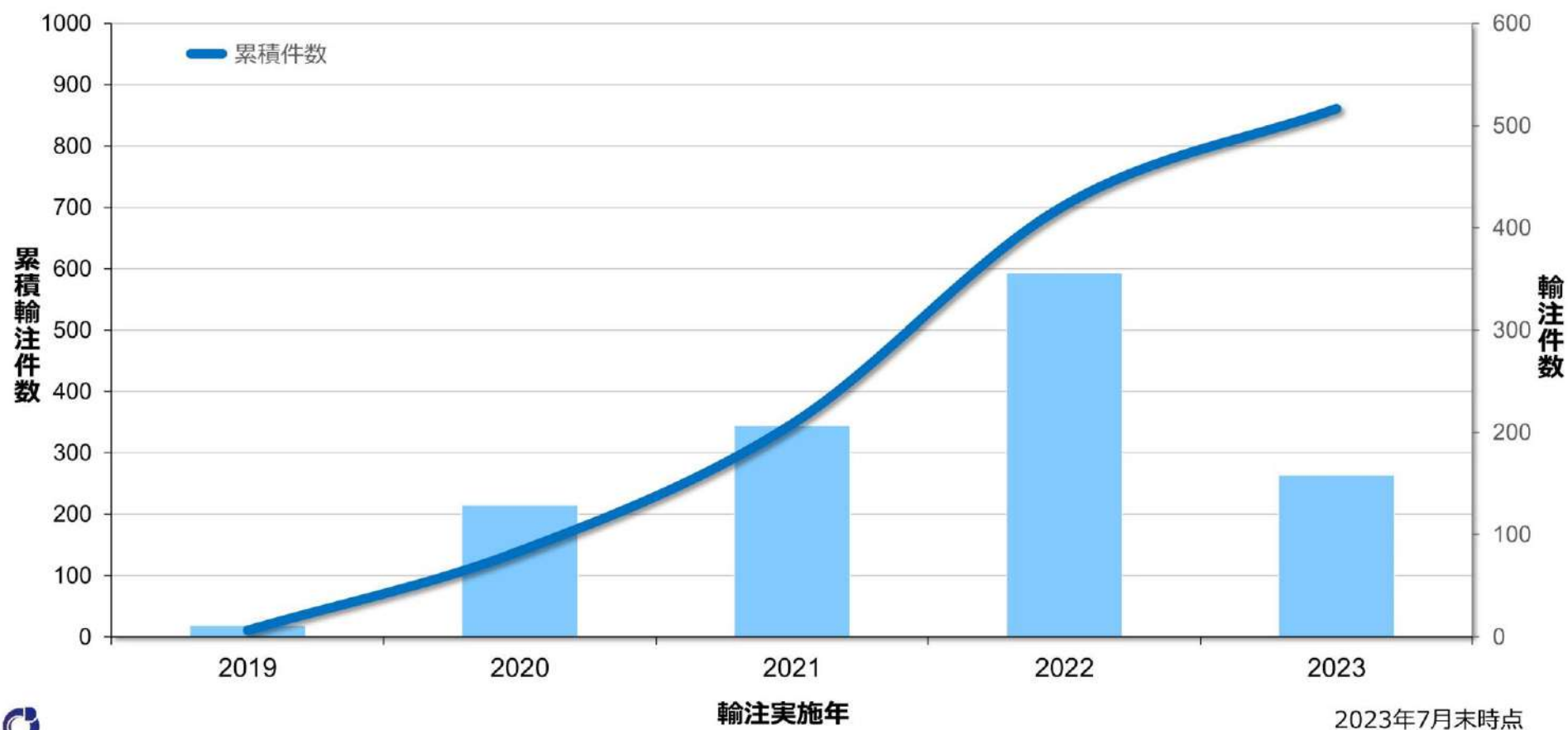
再発難治「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」の生存期間中央値

- 通常救済化学療法: 約6ヶ月
- 新規抗体療法: 約9ヶ月
- CAR-T: 到達せず (過半数が生存のため)

Crump, M. et al. : Blood 130(16), 1800, 2017 Avivi I, et al. Ann Hematol. 2022 Apr;101(4):755-762.

Hamadani M, et al Blood Adv. 2022 Jan 25;6(2):486-494, Avivi I, et al. Ann Hematol. 2022 Apr;101(4):755-762.

CAR-T細胞輸注件数の年次推移



中国・四国・九州での CAR-T細胞療法認定施設



リンパ球採取



細胞調整・凍結保存



遺伝子導入施設へ空輸



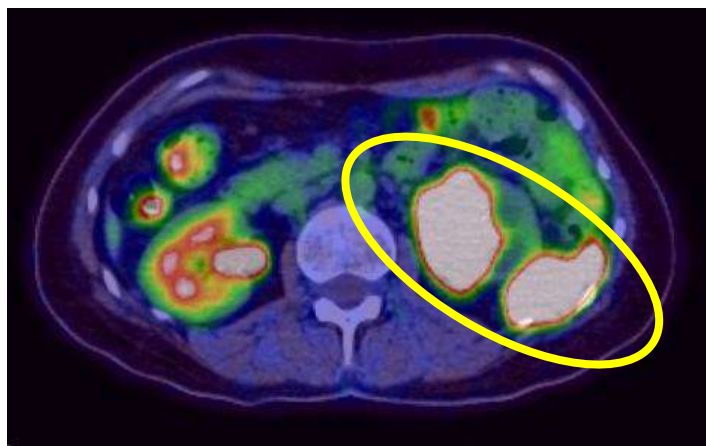
CAR-T細胞納品



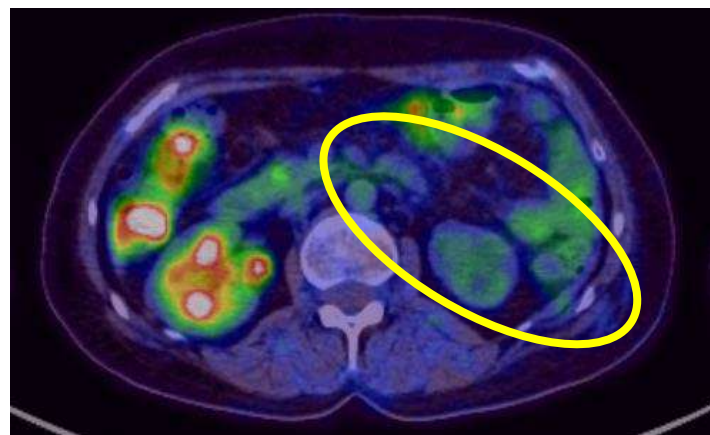
CAR-T細胞投与



50歳代女性, ろほう性リンパ腫



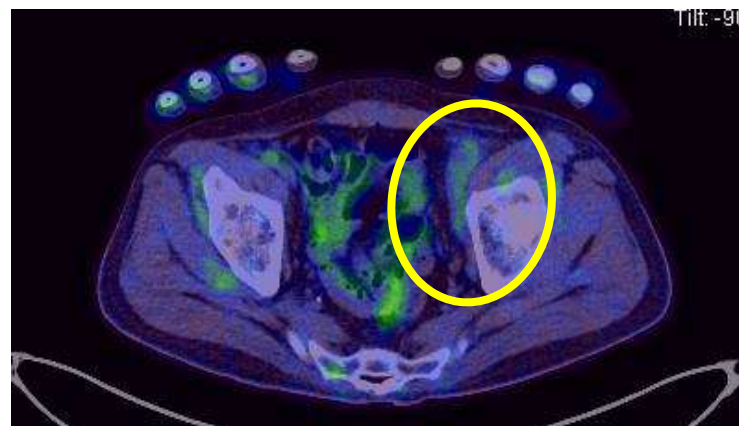
CAR-T
→



60歳代男性, ろほう性リンパ腫



CAR-T
→



注: CAR-T細胞療法は細かい適応基準（組織型、病期、全身状態など）を満たした方がのみが適応となります。

おわりにかえて

- 医学とテクノロジーの飛躍的な進歩により、革新的な抗がん剤が次々と開発されています
- 画期的な治療が現実となる一方で、がんの特徴と患者さん一人ひとりの状況に合わせた治療の選択がますます重要になっています
- 私たち医療者はより多くの患者さんを治せるよう努力を続けていきます



大分大学医学部附属病院 血液内科スタッフ