

# 期待の治療最前線

## CAR-T 療法を中心とした免疫細胞療法

### はじめに

さまざまな悪性腫瘍（がん）に対して、自分の免疫の力を活かした免疫療法が急速に進歩しています。がんに対する免疫療法といえば、効くというはっきりした証拠がないまま高額な自由診療として行われてきた歴史があるため、「うさん臭い」というイメージが付きまわっていましたが、今では世界中の免疫学者の研究によって、科学的に裏づけのある免疫療法が確立し、がん患者さんに福音を届けています。

免疫療法にはさまざまなものがありますが、がん全般をみると、免疫チェックポイント阻害療法、中でも抗PD-1抗体あるいは抗PD-L1抗体という、がん患者さんの体内で免疫細胞にかかっているブレーキをはずす治療法がさまざまながんですでに広く用いられています。この治療の進歩により、PD-1を発見した京都大学の本庶佑先生が2018年のノーベル生理学・医学賞を受賞されました。

一方、血液のがんともいえる白血病に対しては、T細胞（Tリンパ球ともいいます）という免疫細胞の遺伝子を体外で改変して白血病細胞を集中的に攻撃させるように細工し、患者さんに戻す「遺伝子改変T細胞療法」と呼ばれる治療法の開発が特に進んでい

ます。ここではこの方法を中心に、免疫の細胞を利用した白血病に対する免疫療法（免疫細胞療法）をご紹介します。なお、骨髄移植などの同種造血幹細胞移植も、ドナーに由来するT細胞が患者さんの体内に残る白血病細胞を攻撃するという意味で、本質的に「免疫療法」といえますが、ここでは患者さん自身の免疫細胞を使う方法についてをご紹介します。

### 免疫のしくみ

最初に、免疫細胞療法の理解に役立つからだの免疫のしくみについて簡単に説明します。

私たちが健康な状態で生きていくためには、有害なものからからだを守る必要があります。そのしくみが「免疫」です。免疫の標的になる有害なもの的大部分は病原微生物（細菌やウイルス）で、疫病（感染症）を免れるという意味で「免疫」という言葉が使われるようになりました。免疫反応の標的になる分子を「抗原」と呼びます。

体内に病原微生物が入ってくると、まず下等な動物から存在する白血球（好中球やマクロファージ）が速やかに働いて、微生物を攻撃します。その間に、樹状細胞と呼ばれる免疫細胞が微生物を取り込み、T細胞に微生物由来の抗原を提示して、この抗原をもつものだけを攻撃するT細胞を活性化します。そしてT細胞は、B細胞やナチュラルキラー細胞といった別のリンパ球と協力して、最終的に病原微生物

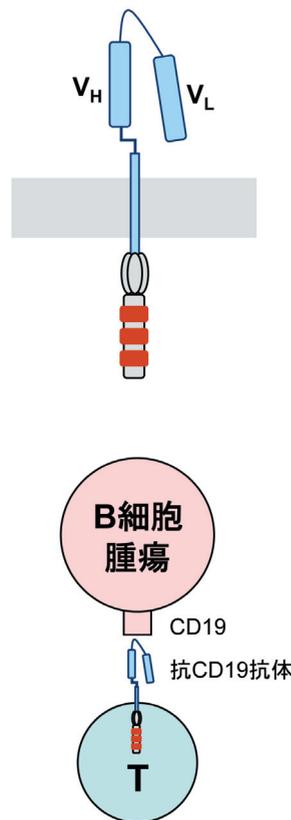


図1 CARの模式図

腫瘍細胞の表面抗原に結合する抗体の部分（図のV<sub>H</sub>、V<sub>L</sub>）の後ろにT細胞受容体の一部分をつなげたキメラ抗原受容体(CAR)の遺伝子をT細胞に入れ、CARを発現させます。B細胞性腫瘍の場合、抗CD19 CARが腫瘍細胞上のCD19を認識してT細胞が活性化し、腫瘍細胞を攻撃します。

をからだから排除します。以上が免疫のしくみです。この微生物に対する免疫をがんに向けさせ、免疫の力ががんの免疫療法です。その中で、免疫細胞を体外で培養してパワーアップさせ体内に戻す方法を免疫細胞療法と呼びま

す。最終的にがん細胞を攻撃する細胞がおもにT細胞であることから、このT細胞を使う方法がさかんに研究され、効果が示されて、実用化されています。

### CAR-T細胞療法

現在白血病に対して最も進んでいる免疫細胞療法が、CAR-T細胞療法と呼ばれる遺伝子改変T細胞療法です。これは、本来B細胞がもっている抗体という蛋白質を、遺伝子操作によってT細胞に発現させるようにし、このT細胞を体外で培養して増やし、患者さんに戻す方法です（図1）。遺伝子操作で導入する分子が、本来B細胞がもっている抗体の部分とT細胞がもっている部分からなっているためキメラ抗原受容体と呼ばれ、その英語の頭文字を取って、CAR（カー）と呼ばれています。

白血病には急性骨髄性、急性リンパ性、慢性骨髄性、慢性リンパ性の4種類がありますが、その中で現在わが国で実用化され、保険診療で受けられるCAR-T細胞療法は、B細胞性の急性リンパ性白血病に対するものです。B細胞の表面にはCD19という分子が発現しており、この分子に結合する抗体（抗CD19抗体）を含むCAR遺伝子を患者さんのT細胞に体外で入れ、このT細胞を培養して増やし、患者さんに戻します（図2 = 上167ページ）。この抗CD19抗体発現CAR-T細胞が、チサゲンレクルユーセル（キムリア®）という名前で使われています。

現在この治療の対象になるのは、再発または難治性のB細胞性急性リンパ性白血病、およびびまん性大細胞型B

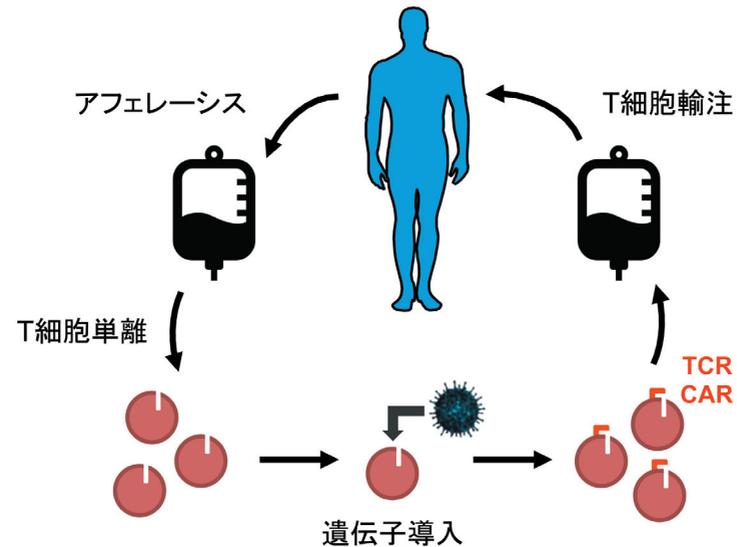


図2 遺伝子改変T細胞療法の流れ

アフェレーシスという操作で得た患者さんの血液細胞を凍結して製造工場に輸送します。解凍後T細胞を取り出し、ウイルスを用いてCARまたはTCR遺伝子を導入します。これを培養して増やし凍結して、治療施設に送り返します。前処置（フルダラビン、シクロホスファミドなどによる化学療法）で患者さんの体内にあるリンパ球を減らした後に、解凍したT細胞を通常1回だけ輸血のように点滴で入れます。

この方法により、同種造血幹細胞移植後に再発した急性骨髄性白血病の患者さんで再び寛解が得られ、再々発が抑えられているという報告もあり、今後の発展が期待されます。

### 樹状細胞療法

「免疫のしくみ」のところでも少し触れましたが、樹状細胞と呼ばれる免疫細胞は、T細胞に抗原を提示してこれを活性化させる重要な細胞です。したがって、体外で患者さんの樹状細胞を培養し、これにがん細胞がもっている抗原を取り込ませ、患者さんに戻せば、がん細胞を攻撃するT細胞が体内で活性化してがんを攻撃してくれるのではないかと考えられ、このような樹状

細胞療法がさまざまながんに対して試みられてきました。白血病に対しても試みられ、確かに患者さんの体内でT細胞が活性化し、化学療法で寛解に至った後に行うと生存期間を延ばす効果があることが示唆されています。一方、白血病細胞がたくさん残っていると、効果が得られません。今後、体内の樹状細胞をうまく活性化させる、抗PD-1抗体あるいは抗PD-L1抗体と併用する、といった方法を腫瘍量が少ない段階で行うことにより、有効性が上がるかもしれません。

### 今後の展望

現時点では白血病に対する免疫細胞療法の本格的な臨床応用は始まったばかり

開発は遅れています。その理由として、CAR-T細胞の標的となる白血球細胞表面の分子は、ほとんどの場合正常の白血球にも発現しているため、これらも殺されてしまうことが挙げられます。B細胞性の急性リンパ性白血病の場合は、正常のB細胞が殺されても免疫グロブリンを補充すれば問題ありませんが、急性骨髄性白血病の場合は正常の好中球やそのもとになる細胞が殺され、問題になります。好中球は細菌などを食べる最前線の細胞ですので、これが減ると重い感染症にかかりやすくなります。また、好中球は一般に輸血で補うことができません。こうした問題を避け、白血病細胞だけを殺すのに適当な標的が、急性骨髄性白血病にはまだ見つかっていないのです。

細胞表面の分子に対し、細胞の中にはかない分子には、正常の白血球にはほとんど発現せず、白血病細胞だけにある分子がいくつか見つかっています。そのような分子を標的にすれば、正常細胞を傷つけることなく白血病細胞だけを殺すことができます。その中で最も研究が進んでいるのがWT1と呼ばれる分子です。この分子の断片が急性骨髄性白血病細胞の表面に少し出しており、これを認識するT細胞受容体（抗原を認識するT細胞の表面分子）の遺伝子を患者さん自身のT細胞に入れ、CAR-T細胞の場合のように、このT細胞を体外で培養して増やし、患者さんに戻す方法が研究レベルで試みられています。これをTCR-T細胞療法と言います。「CAR-T細胞療法」と「TCR-T細胞療法」を合わせて「遺伝子改変T細胞療法」と言い、その概念を図2に示します。

細胞リンパ腫の患者さんです。「再発または難治性」というのは、「標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない」または「同種造血幹細胞移植後に再発した」などいくつかの条件があります。このような厳しい状況であるにもかかわらず、急性リンパ性白血病に対して全般に80%以上の完全寛解が得られ、生存期間中央値が約13か月と良好な結果が報告されています。特に、体内の白血病細胞が少ないほど、また入れたT細胞の増える力が強いほど、生存期間が伸びています。

一方、副作用としては、特に体内の白血病細胞が多いほど、サイトカイン放出症候群による発熱などや、神経への作用によるけいれんなどが起こりやすく、重くなりやすいと報告されています。また、正常のB細胞にもCD19が発現していますので、これも殺されて、B細胞が作る免疫グロブリン（抗体）が減るため、その点滴による補充が必要になることがあります。

このように、有効な治療が乏しい再発または難治性の急性リンパ性白血病であっても良好な効果が得られています。現状では多くの場合この方法だけでは治癒には至らないため、可能なら引き続き同種造血幹細胞移植を行うことが勧められていますが、体内の白血病細胞が少ない段階で質のよい（増えやすい）T細胞を入れれば、移植をしなくても長期生存する可能性も期待されています。

### TCR-T細胞療法

急性リンパ性白血病に対して、急性骨髄性白血病へのCAR-T細胞療法の

ることができま  
す。抗体医薬品は  
注射薬（点滴）  
で、低分子化合物  
の多くは経口薬  
（飲み薬）です  
（図1）。

ここでは既に日  
本で承認・発売さ  
れている分子標的  
薬についてのみ解  
説します。薬によ  
っては、最初から  
は使用できないも

のや、患者さんの全身状態などで使用  
できないものもあります。また単独で  
使用する場合や抗がん剤などと組み合  
わせて使用するものなど、いろいろと  
ありますので主治医とよく相談してく  
ださい。

## 2. 白血病

白血病は、進行の仕方の違いで急性  
と慢性、そして異常がおきる細胞の種  
類で骨髄性とリンパ性に大別されます。

### a. 急性骨髄性白血病

赤血球、白血球や血小板などの血液  
細胞は全て、骨髄の中で造血幹細胞と  
いう1個の細胞から作られます。造血  
幹細胞は、骨髄系幹細胞とリンパ系幹  
細胞に分かれ、前者からは赤血球、血  
小板、白血球（顆粒球や単球）に分化  
し、後者からはBリンパ球、Tリンパ  
球、NK細胞などの免疫細胞に分化し  
ます。分化する途中の未熟な骨髄球系  
細胞に遺伝子異常が起こり、急性骨髄  
性白血病は発症します。

急性骨髄性白血病は、さらにM0型

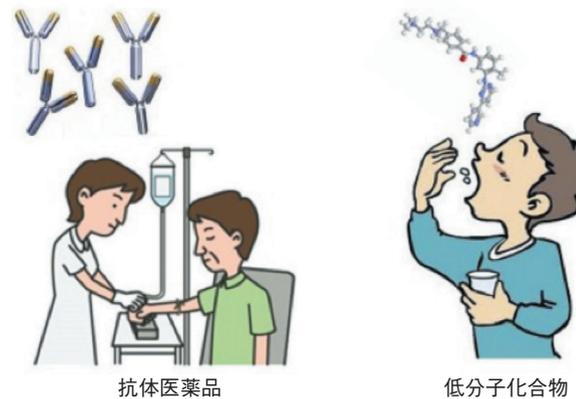


図1 2種類の分子標的薬

にも多くの分子標的薬が開発されてき  
ました。

## 1. 分子標的薬とはどのような薬なのか？

分子標的薬は、まず「どのように攻  
撃するのか」によって分類されます。  
がん細胞を直接攻撃するものと、がん  
細胞を直接は攻撃しないが、がんに栄  
養を送る血管を壊して間接的に効果を  
示す薬もあります。

また、「何で作られているか」によ  
っても分類されます。がん細胞の表面  
に出ている特徴的な目印（抗原）対  
して、それに結合する抗体を人工的に  
作ったものが抗体医薬品です。抗原に  
抗体が結合すると、がん細胞はダメ  
ージを受けます。さらにこの結合した抗  
体に免疫細胞が結合し、より強くがん  
細胞を攻撃します。抗体医薬品の効果  
をより高くするために、抗体に放射性  
物質や抗がん剤を結合させた薬もあり  
ます。抗体医薬品はタンパク質ででき  
ていますが、低分子化合物といわれる  
小さな化学物質でも分子標的薬をつく

にはなりません。慢性リンパ性白血病  
に対しては、CD19に対するCAR-T  
細胞療法が有効で、欧米で臨床試験が  
進んでいますので、今後わが国でも試  
されることが期待できます。

## おわりに

以上、現時点で白血病に対して保険  
診療にて行われている免疫療法とし  
て、B細胞性急性リンパ性白血病に対  
するCAR-T細胞療法を中心にご紹介  
しました。これ以外にも、血液がんに  
対してすでに承認されている免疫療法  
には、やはりB細胞性急性リンパ性白  
血病に対する二重特異性抗体ブリナツ  
モマブや、ホジキンリンパ腫に対する  
抗PD-1抗体などがあり、免疫療法は  
血液がんの治療戦略に大きな変革をも  
たらし始めています。今後も多くの改  
良の余地があり、無限の可能性を秘め  
ています。こうした新たな免疫療法が  
現在の、そして今後の白血病の患者さ  
んに大きな福音をもたらし続けるでし  
ょう。

（香川大学医学部 血液・免疫・呼吸  
器内科学 教授 門脇則光）

## 分子標的療法

従来の抗がん剤は、正常細胞も攻撃  
するため副作用が強く出ることがあり  
ます。がん（腫瘍）細胞にだけに起こ  
っている、あるいはがん細胞にとって  
重要な異常部位（標的）のみを攻撃  
し、正常細胞をあまり傷つけない「分  
子標的薬」による「分子標的療法」が  
盛んになってきました。白血病、悪性  
リンパ腫や多発性骨髄腫などの血液病

かりで、第一世代の方法を再発または  
難治性の患者さんに単独で行っている  
段階であり、今後大きな発展の余地が  
あります。その方向性として、「有効  
性を上げること」「対象になる病気を  
増やすこと」「効果が期待できる患者  
さんを事前に予測すること」が重要で  
す。そのために、世界中でさまざまな  
工夫が試みられています。その成果が  
今後患者さんに届けられ、よくなる患  
者さんがさらに増えることが期待でき  
ます。

一方、新しい治療に共通することと  
して、高コストという問題があります。  
例えば、キムリア®の薬価は1患  
者あたり約3350万円と極めて高額で  
す。患者さんには高額療養費制度が適  
用されますので、自己負担の上限額は  
決まっていますが、それ以外の費用は  
保険料や国のお金でカバーされます。  
持続可能な医療財政という観点から  
も、製造コストを減らすなどの工夫が  
今後重要になります。

CAR-T細胞の製造には複雑な工程  
があり、日数もかかります。患者さん  
の血液から細胞を取り出して、凍結さ  
せ製造工場に送り、CARの遺伝子を  
入れて病院に戻ってくるまで、5-6週  
間かかります。その間病状を安定させ  
るための化学療法を行うこともあり、  
また待っている間に病状が悪化するな  
どしてCAR-T細胞療法が受けられな  
いことがあります。また、この治療  
が受けられる施設もまだ限られていま  
す。こうした製造に関わる問題をでき  
るだけ改善する必要があります。

なお、白血病の中でも慢性骨髄性白  
血病は分子標的薬が非常によく効きま  
すので別扱いで、免疫細胞療法の対象

からM7型まで、八つに分類されます。その中のM3型という、前骨髄球という段階の細胞が異常に増える前骨髄球性白血病で最初の分子標的薬となったオールトランス型レチノイン酸が発見されました。そしてまた約3分の1の急性骨髄性白血病では、FLT3という遺伝子に異常(変異)があり、異常なFLT3の働きを抑える分子標的薬が開発されました。また抗体医薬品も使用されることがあります。

◎ オールトランス型レチノイン酸(ATRA) (トレチノイン; ペサノイド®)

ビタミンAのひとつであるATRAによって、前骨髄球で止まっていた細胞が分化します。分化誘導療法がATRAによって始まり、急性前骨髄球性白血病は、最も治りやすい白血病のひとつとなりました。しかしATRAが効きにくい、あるいは一旦ATRAで寛解を得ていても再発をきたすことがあります。そのようなときに、三酸化二ヒ素(トリセノックス®)やタミバロテン(アムノレイク®)などが用いられます。

◎ FLT3阻害薬

FLT3変異は白血病細胞の増殖を促します。変異のある患者さんでは再発率が高くなります。キザルチニブ(ヴェンフリタ®)やギルテリチニブ(ゾスパタ®)が使用できるようになり、予後の改善が期待されます。

◎ 抗体医薬

急性骨髄性白血病の表面には、CD33という抗原が出ていることが多

く、細胞毒性を有する抗腫瘍物質に結合したCD33抗体からなるゲムツズマブオゾガマイシン(マイロターゲ®)が有効なことがあります。

b. 急性リンパ性白血病

造血幹細胞の中にフィラデルフィア(Ph)染色体ができると、BCR-ABL異常蛋白質が産生され、急性リンパ性白血病か慢性骨髄性白血病になります。BCR-ABL蛋白質の働きを阻害するABLチロシンキナーゼ阻害薬が開発されました。Ph染色体陰性の急性リンパ性白血病もあり、これには抗がん剤を組み合わせるしかありませんでしたが、最近、有望な抗体医薬品が開発されました(Ph染色体陽性の場合でも使用できます)。

◎ ABLチロシンキナーゼ阻害薬

Ph陽性急性リンパ性白血病に対して、初発でイマチニブ(グリベック®)が、再発または難治性ではダサチニブ(スプリセル®)とポナチニブ(アイクルシグ®)が適応となります。

◎ 抗体医薬品

急性リンパ性白血病細胞上には、CD19やCD22という抗原が存在します。イノツズマブオゾガマイシン(ベスポンサ®)は、CD22に対する抗体に抗腫瘍物質を組み合わせることで効果を発揮します。ブリナツモマブ(ビーリンサイト®)は二重特異性T細胞誘導抗体で、CD19に結合する抗体と白血病細胞を攻撃するT細胞に結合する抗体のそれぞれを短い鎖でつないだ構造をしています(図2)。

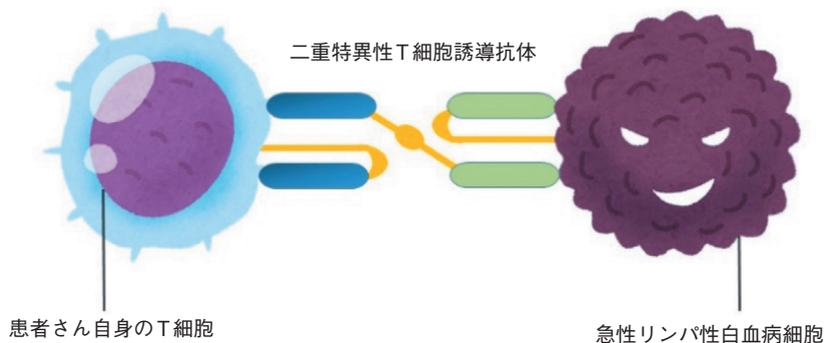


図2 二重特異性T細胞誘導抗体の仕組み

c. 慢性骨髄性白血病

前述したABLキナーゼ阻害薬が劇的な効果を示します。

◎ 第一世代ABLキナーゼ阻害薬

イマチニブ(グリベック®)が開発されるまでは、慢性骨髄性白血病は造血幹細胞移植が成功しない限り、ほぼ100%の患者さんが数年以内に亡くなってしまいう難病でした。しかしイマチニブ(グリベック®)の発売後、ほぼ死なない病気となりました。そして2年以上原因遺伝子が検出されない患者さんの約半数程度は、イマチニブ(グリベック®)を中止しても再発しないこともわかりました。グリベック®は、既に安価なジェネリックも発売されています。

◎ 第二世代ABLキナーゼ阻害薬

イマチニブ(グリベック®)が効かなくなった時(耐性)や、副作用で服用が困難な患者さんに対して、ニロチニブ(タシグナ®)、ダサチニブ(ス

プリセル®)、ボスチニブ(ボシュリフ®)の三つの第二世代薬が発売されました。これらの薬は、イマチニブより早く深い寛解に導きます。

◎ 第三世代ABLキナーゼ阻害薬

T315Iという変異がABLに起こった場合は、第二世代薬でも効きません。そのためT315I変異にも有効なポナチニブ(アイクルシグ®)が開発されました。

d. 慢性リンパ性白血病

抗体医薬品やブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)やBCL2などの白血病細胞に重要な蛋白質を標的とした分子標的薬が承認されました。

◎ 抗体医薬品

CD20に対する抗体医薬品リツキシマブ(リツキサン®)が利用されてきましたが、抗体を完全にヒト型にしたオフアツムマブ(アーゼラ®)やCD52に対するアレムツズマブ(マブキャンパス®)が開発されました。

正常な血液細胞が作れなくなった状態となり、頻回の輸血が必要となる病気です。高齢者に多く、抗がん剤での治療は効果が乏しいことが多く、治療に難渋します。がんになりにくくする「がん抑制遺伝子」にメチル基(CH<sub>3</sub>)が結合するとがん抑制遺伝子が働かなくなり、骨髄異形成症候群を起こす原因の一つと考えられています。

### ◎メチル化阻害剤

アザシチジン(ビダーザ<sup>®</sup>)を注射すると、がん抑制遺伝子に結合しているメチル基が少なくなり、約半数の患者さんで輸血の回数が減るなどの効果を認めます。

### まとめ

多くの分子標的薬が現在も続々と開発をされており、今後、血液疾患の患者さんの予後がより良くなっていくことは間違いありません。現在の治療で完治すれば理想的です。しかし、もし現在の治療で完治していなくても、今後出てくる新規の分子標的療法で完治する可能性に期待がもてます。(佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科 教授 木村晋也)

## 抗体療法

抗体薬は免疫学の進歩とともに世の中に登場し、いまやさまざまな臨床分野で重要な薬剤のひとつとなっています。モノクローナル抗体が1975年に開発されてから、1980年代になって、マウスモノクローナル抗体を用いた、がんに対する夢の治療薬として一

### ◎プロテアソーム阻害剤

不要となった蛋白質を分解する酵素であるプロテアソームの働きを阻害することにより、骨髄腫細胞の増殖を抑制する薬です。ボルテゾミブ(ベルケード<sup>®</sup>)、カルフィルゾミブ(カイプロリス<sup>®</sup>)、イキサゾミブ(ニンラーロ<sup>®</sup>)などがあります。

### ◎免疫調整薬

免疫の働きを調整する免疫調節薬が、骨髄腫細胞を抑制することがわかりました。サリドマイド(サレド<sup>®</sup>)、レナリドマイド(レブラミド<sup>®</sup>)やポマリドマイド(ポマリスト<sup>®</sup>)などが承認されています。

### ◎抗体医薬品

骨髄腫細胞上に存在するCD38を標的とするダラツムマブ(ダラザレックス<sup>®</sup>)、SLAMF7に結合するエロツズマブ(エムプリシティ<sup>®</sup>)などがあります。

### ◎HDAC阻害剤

パノピノスタット(ファリーダック<sup>®</sup>)が用いられる時があります。

## 5. 成人T細胞制白血病・リンパ腫

HTLV-1というウイルスによっておこる白血病・リンパ腫であり、従来の抗がん剤では予後不良でした。CCR4を標的とした抗体医薬品モガムリズマブ(ポテリジオ<sup>®</sup>)が一定の効果を示します。

## 6. 骨髄異形成症候群

造血幹細胞に遺伝子異常がおこり、

## b. 非ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫は、ろ胞性リンパ腫とびまん性大細胞型B細胞リンパ腫にさらに分類されます。ろ胞性リンパ腫は、進行はゆっくりですが、完治は難しいリンパ腫です。この2者で、少し治療法が変わります。

### ◎抗体医薬品

非ホジキンリンパ腫細胞上に発現するCD20を標的とした抗体医薬品リツキシマブ(リツキサン<sup>®</sup>)を抗がん剤に組み合わせることで、より高い効果が得られます。最近、ろ胞性リンパ腫には、同じくCD20を標的とする抗体医薬品ですが、抗体の改良によって、より高い効果を示すオビヌツズマブ(ガザイバ<sup>®</sup>)が承認されました。

### ◎ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤

まれなタイプのリンパ腫である末梢T細胞リンパ腫に対して、イストダックス(ロミデプシン<sup>®</sup>)が承認されました。末梢T細胞リンパ腫細胞に存在するHDACという酵素の異常な活性化を阻害し効果をあらわす薬です。

## 4. 多発性骨髄腫

Bリンパ球から分化して作られる形質細胞ががん化して多発性骨髄腫になります。形質細胞は異物を攻撃しますが、骨髄腫細胞になると攻撃能力がなくなり、役に立たない抗体(M蛋白)を産生します。これらの骨髄腫細胞やM蛋白が、さまざまな症状を引き起こします。分子標的薬が利用できるようになり、予後が改善してきました。

### ◎BTK阻害薬

慢性リンパ性白血病の多くはBリンパ球由来であり、Bリンパ球の分化に欠かせないBTKに対する阻害薬イブルチニブ(イムブルビカ<sup>®</sup>)が開発されました。

### ◎BCL2阻害薬

BCL2蛋白は、がん細胞を死に難しくします。そのためBCL2を阻害すると、がん細胞は死にます。最近、経口BCL-2阻害薬ベネトクラクス(ベネクレクスタ<sup>®</sup>)が、承認されました。

## 3. 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫は、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に大別されます。

### a. ホジキン病

抗がん剤や放射線療法で比較的治りやすいリンパ腫ですが、再発・難治の際にはホジキン病細胞上のCD30を標的とした抗体医薬品や、分子標的薬ではありませんが免疫チェックポイント阻害剤が用いられるようになりました。

### ◎抗体医薬品

CD30を標的とした抗体医薬品ブレソキシマブベドチン(アドセトリス<sup>®</sup>)が効果を示します。

### ◎免疫チェックポイント阻害剤

Tリンパ球のPD-1と結合して免疫の働きにブレーキがかからないようにする「免疫チェックポイント阻害薬」であるニボルマブ(オプジーボ<sup>®</sup>)がホジキン病でも使用できるようになりました。

## ② ゼヴァリン® (イブリツモマブ チウキセタン)

リツキサンと同じCD20を標的とする悪性リンパ腫に対する治療薬として本邦で認可されているものにゼヴァリンがあります。これはCD20に対するマウスモノクローナル抗体で、これに放射線同位元素であるイットリウム-90 (<sup>90</sup>Y) を結合した抗体医薬品です。リンパ腫細胞の放射線に対する感受性が高いことを利用した放射免疫療法と言えます。

ゼヴァリンはCD20陽性再発または難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫およびマンツル細胞リンパ腫を適応症として認可されています。腫瘍細胞に選択的に結合し、放射性同位元素<sup>90</sup>Yが放射するβ線により、その細胞や近傍の標的リンパ腫細胞に障害を与えます。この治療法は、イブリツモマブ チウキセタン-イットリウム(<sup>90</sup>Y)とイブリツモマブ チウキセタン-インジウム(<sup>111</sup>In)の2剤がセットになって使用されます。実際の使用は、前処置として、CD20抗体であるリツキサンを点滴静注し、正常細胞上にわずかに発現しているCD20をマスクすることで、正常細胞にイブリツモマブ チウキセタンが結合するリスクを下げます。その後、イブリツモマブ チウキセタン-インジウムを投与し、<sup>111</sup>Inが発するγ線を全身シンチグラムで検出することで、治療薬であるイブリツモマブ チウキセタン-イットリウムの生体内分布を予測します。イブリツモマブ チウキセタン-インジウムは治療用ではなく、治療の適否の決定の検出として用いられます。

非常に大きいものとなっています。

次に血液がんに使われる抗体医薬についてお話しします。

## ① リツキサン® (リツキシマブ)

リツキサンはCD20陽性B細胞リンパ腫に対する抗体医薬品で、1997年にFDAで認可された世界で最初のモノクローナル抗体です。抗CD20抗体は、当初、マウス型抗体が作成されましたが、この抗体に対するヒト抗体の産生が生じ、抗CD20抗体の開発は中断した時期もありました。その後、遺伝子工学の進歩によりマウス・ヒトキメラ型抗体が作成され、大きな進展を示しました。リツキサンの作用機序としてはADCC活性、CDC活性、そしてアポトーシスの誘導が主に考えられています。さらに最近では、ワクチン効果も考えられています。

悪性リンパ腫に対する治療はこの十数年で大きな進歩を遂げ、とりわけ非ホジキンリンパ腫におけるリツキサンの登場は非常に貢献が大きく、標準治療に抗体医薬が含まれることになりました。リツキサンはマウス・ヒトキメラモノクローナル抗体で、CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫に適応となっています。リツキサンの登場まで長らくCHOP療法が標準治療でしたが、現在ではCHOP療法との併用療法が標準治療となっています。久々にCHOP療法を超えた治療法としてのリツキサン+CHOP療法(R-CHOP療法)が見いだされ、それが抗体医薬であり、現在の抗体医薬の注目度の高さの源となっています。

表面にある受容体の場合には、抗体が受容体へ結合することで、リガンドが受容体に結合するのが阻害されます(アービタックスなど)。逆に、標的に結合することでシグナル伝達を活性化し、作用を増強する抗体もあります(オブジーボやキイトルーダ)。二つめの作用機序は抗体特有の効果で、抗体依存性細胞傷害活性(antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC)や補体依存性細胞傷害活性(complement-dependent cytotoxicity: CDC)です。前者は細胞表面にある標的と結合した抗体が免疫細胞と結合してがん細胞を傷害する作用であり、後者は抗体が補体と結合してがん細胞を傷害する作用であります。特に、抗がん効果を発揮する抗体としてはADCC活性が強く期待されているものが多く存在しています(リツキサンなど)。

また、抗体医薬をさらに有効にする技術があります。ADCC活性の増強を目的とした試みで開発された抗体もあります(ガザイバやポテリジオなど)。抗体に放射性同位元素を結合させることでさらに効果増強を狙った薬剤(ゼバリンなど)や抗がん薬を結合させてできるだけがん細胞だけに効果を示すように工夫された抗体医薬もあります(アドセトリスやベスポンザなど)。さらに、異なる抗原と一緒に認識し、がん細胞を免疫細胞に引き寄せ、免疫細胞の抗腫瘍効果に期待する二重特異性抗体もあります(ピーリンサイトなど)。

抗体医薬は「魔法の薬剤」と言われてきましたが、今日の実臨床におけるがん治療において抗体医薬への期待は

躍脚光を浴びました。しかし、ヒトにとってマウス抗体は異物であり、免疫反応が生じてしまうため、臨床応用が進みませんでした。その後、遺伝子工学の進歩によって、1986年にはヒト抗体が作成されるようになりました。これにより、抗体医薬の開発は爆発的に発展して行きました。現在では対象疾患ががんだけでなく、アレルギー、関節リウマチ、炎症性腸疾患などを治療対象に中心的治療薬になっています。

臨床上的がんの治療薬としては、1997年にはB細胞リンパ腫の治療薬としてリツキサンが承認されました。さらに、1998年に乳がんに対するハーセプチン、関節リウマチやクローン病に対するレミケードが登場しました。そして、2000年にはマイロターグが急性骨髄性白血病に対して承認されました。2003年にはアービタックスが大腸がん、ヒュミラが関節リウマチに対して、2004年にはアバスタチンが大腸がんに対して承認されました。2005年にはアクテムラがキャスルマン病に対して承認されました。これらの薬剤は現在、それぞれの病気に対する重要な薬剤として使用されています。抗体医薬の急速な研究開発が現在も続けられ、様々な技術を駆使して、さらに効果的な抗体医薬の研究が行われています。

抗体医薬は標的分子(抗原)と結合して効果を発揮しますが、作用機序は大きく分けて二つあります。

一つめは、標的分子の作用を直接減弱あるいは増強する効果です。標的が体液中にある分子の場合には、抗体の結合により標的分子の受容体への結合が阻害され(アバスタチンなど)、細胞

り、これも免疫の働きを利用した治療ですが、免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法は、それとは異なるしくみの治療です。

これまでに、さまざまな種類のがんに対する有効性が確認され、日常の診療で治療選択肢の一つになってきています。血液がんの中では、ホジキンリンパ腫（HL）というリンパ腫のタイプの患者のうち、抗がん剤による従来の治療を行った後に再発した、あるいはこれらの治療の効果が得られなかった（再発・難治性）患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1抗体）であるニボルマブやペムブロリズマブがそれぞれ2016年、2017年に日本でも使えるようになりました。

残念ながら、急性白血病やびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（一部の特殊なタイプを除く）など他のリンパ腫の病型では、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が低いことがわかっており、治療選択肢とはなっていません。ただし、ホジキンリンパ腫以外でも節外性NK/T細胞リンパ腫や縦隔大細胞型B細胞リンパ腫など、一部のリンパ腫の病型では免疫チェックポイント阻害薬の効果が高いことがわかっており、治療開発が進んでいます。

### 免疫チェックポイント阻害薬とはどんな治療？

私たちの体には、異物から私たちの体を守る仕組みが備わっており、これを免疫といいます。細菌やウイルスなどの微生物の他に、体の中で生じたがん細胞も異物として認識され、免疫によって排除される対象となります。この働きによって、体の中で生じたがん

### ⑦ ビーリンサイト®（ブリナツモマブ）

ビーリンサイトは、再発または難治性のB細胞性急性リンパ性白血病に承認されました。T細胞の細胞膜上に発現するT細胞受容体複合体のCD3及びB細胞性白血病細胞の細胞膜上に発現するCD19の両者に結合する一本鎖抗体であり、ヒトCD3及びCD19に対する2種のマウスモノクローナル抗体から遺伝子工学的手法により作製されました。ビーリンサイトは、細胞傷害性T細胞とCD19陽性B細胞性白血病細胞を一過性に引き寄せ、T細胞を活性化することで標的B細胞性白血病細胞を傷害します。ブリナツモマブが介するT細胞活性化によって、炎症性サイトカインの一時的な放出とT細胞の増殖を引き起こします。

抗体療法は免疫療法の一つであり、今後、さまざまな形で応用開発されていく治療法です。

（がん研有明病院 血液腫瘍科  
部長 照井 康仁）

### 免疫チェックポイント阻害剤

#### はじめに

手術、放射線療法、化学療法（抗がん剤治療）、造血幹細胞移植、分子標的薬療法に続く、がんに対する新たな治療として免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法が注目されています。白血病などの血液がんでは、同種造血幹細胞移植が以前から行われてお

性の増強等により、腫瘍増殖を抑制します。効能・効果は、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫です。

### ⑥ ベスポンサ®（イノツズマブオゾガミシン）

ベスポンサは、再発または難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病に承認されました。この薬剤は、抗悪性腫瘍剤のカリケアマイシン誘導体と抗CD22モノクローナル抗体を結合させた薬です。白血病細胞の表面にあるCD22に特異的に結合し、細胞内に取り込まれた後に、切り離されたカリケアマイシン誘導体が細胞の増殖を抑えます。フローサイトメトリー法などの検査によりCD22抗原があることが確認された患者さんに使用されます。

造血幹細胞移植施行後の生存期間への影響は、他の化学療法と同程度ではない可能性があるため、移植の施行予定である患者さんへの使用は、この薬以外の治療も十分に検討された上で慎重に判断されます。また、移植の施行を予定している場合、投与サイクル数の増加に応じて移植施行後の静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）の発現リスクが高まるおそれがあるので、この薬の効果が得られる最小限のサイクル数で治療が行われます。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までにこの薬の使用が中止されます。移植の施行予定でない場合は、6サイクルまで投与を繰り返すことができます。ただし、3サイクル終了までにこの薬の効果が得られない場合には、使用が中止されます。

イブリツモマブ チウキセタン-インジウムの結果によって、イブリツモマブ チウキセタン-イットリウムの治療を行うか否かを決定します。リツキサンの投与からイブリツモマブ チウキセタン-イットリウムの投与までの期間は1週間です。また、<sup>90</sup>Yの物理的半減期が64.1時間と比較的短いため、本薬剤は受注生産となっています。

### ③ アーゼラ®（オファツムマブ）

アーゼラは抗CD20ヒト抗体で、2013年4月にB細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）に対して承認されました。リツキサンと抗原の認識部位が異なり、よりCDC活性が強いといわれています。

### ④ マイロターグ®（ゲムツズマブ オゾガミシン）

マイロターグはヒト化抗CD33抗体と抗腫瘍性抗生物質であるカリケアマイシンの誘導体を結合した抗悪性腫瘍薬で、CD33抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、遊離したカリケアマイシン誘導体が殺細胞活性を発揮して抗腫瘍作用を示します。再発または難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病に承認されています。

### ⑤ オプジーボ®（ニボルマブ）とキイトルーダ®（ペムブロリズマブ）

オプジーボとキイトルーダは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活

の抗がん剤治療よりも優先して用いた方がよいとは考えられていません。自家移植前の再発・難治性HLの患者に対して従来の抗がん剤を用いずに、抗PD-1抗体とBVの併用療法を行う治療研究や、未治療HLの患者に対して抗PD-1抗体と多剤併用化学療法（AVD療法）との併用療法の治療研究が海外で行われています。しかし、一部の結果が報告されているものの、今のところこれらの治療が従来の治療より優れているかどうかは分かっていません。

### 免疫関連有害事象 (irAE)

免疫チェックポイント阻害薬治療にも副作用があります。抗PD-1抗体薬では、患者自身の体に対する免疫反応によっておこる「自己免疫疾患」とよく似た副作用が一部の患者でみられます。これらをまとめて免疫関連有害事象 (irAE) とよんでいます。

具体的には、間質性肺炎、大腸炎・小腸炎、皮膚障害、神経障害、肝炎・肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、腎機能障害、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎・髄膜炎、血液障害（自己免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症）、血球貪食症候群、ブドウ膜炎などがあります。この他、点滴時の過敏症反応（輸注関連反応）がみられることもあります。

ニボルマブの臨床試験では、このようなirAEのうち甲状腺炎・甲状腺機能低下症がもっとも多く（12%）、次いで皮疹が9%にみられました。ペム

HLに対して承認された根拠となった臨床試験では、①自家移植後再発でBV治療歴がない患者、②自家移植後再発に対してBV治療歴がある患者、③自家移植後再発で自家移植の前または後にBV治療歴がある患者が対象となりました。奏効割合（リンパ腫の大きさが半分以上小さくなる患者の割合）はそれぞれ65%、68%、73%で、完全奏効（リンパ腫の病変が消失する患者の割合）はそれぞれ29%、13%、12%の患者でした。効果がみられた患者では、平均的には2カ月程度でリンパ腫の縮小がみられていました。

抗PD-1抗体では、治療開始後、いったんリンパ腫の大きさが大きくなった後、縮小に転じることが稀にあります。おそらく、T細胞などの免疫細胞がリンパ腫の病変に集まってくるためと考えられています。リンパ腫の大きさが半分以上小さくなった患者では、半数の方で16カ月以上治療効果が続いていました（Armand P et al. J Clin Oncol 2018; 36:1428）。

ペムプロリズマブでも同様の効果が得られていますが、ペムプロリズマブについては、再発後に行った抗がん剤治療が無効で自家移植を行わないと判断された患者も臨床試験の対象に含まれており、奏効割合64%とやはり効果が高いことがわかっています（Chen R et al. J Clin Oncol 2017; 35:2125）。

このように、抗PD-1抗体は、再発・難治性HLのうち、さまざまな治療を行った後に再発した場合や治療抵抗性となっている場合により治療選択肢となることが分かっています。

一方、従来の抗がん剤治療で、ある程度の効果が期待できる場面で、従来

チェックポイントと呼ばれています。すでに抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体などががんに対する治療薬として使われているほか、さまざまな免疫チェックポイント阻害薬が開発途上にあります。

抗PD-1抗体は点滴で用いる治療薬で、日本で承認されている薬剤にはニボルマブ（オプジーボ<sup>®</sup>）とペムプロリズマブ（キイトルーダ<sup>®</sup>）の2種類があります。それぞれ、2週、3週ごとに点滴を30分かけて行います。一般的には外来通院で行われる治療です。治療期間は、がんの進行がみられるまで、もしくは重い副作用のために継続が困難になるまで続くことが多く、臨床試験によっては最大2年間などと治療期間を区切っているものや、がんの病変が完全に消失したら2回投与を追加して終了してもよいと決められているものもあります。いずれにせよ、効果・副作用の点で可能であれば数カ月以上にわたって治療を継続するというのが一般的です。

### 古典的ホジキンリンパ腫 に対する抗PD-1抗体療法

今のところ、再発・難治性HL患者のうち、抗PD-1抗体療法が他の治療よりも優れていることが明らかになっているのは、自家移植後再発の場合や、化学療法抵抗性で自家移植適応とならないような場合です。2019年12月時点の「最適使用推進ガイドライン」でも、自家移植およびブレンツキシマブベドチン（BV）療法に対して抵抗性又は不耐容の再発・難治性HLの患者が対象とされています。

例えば、ニボルマブが再発・難治性

細胞の多くは大きくなるまでに排除され、自然の力で治ってしまいます。もともと、免疫の強さは、必要な時に強まって、不要になったら弱まるように、調整が行われていますが、一部のがん細胞は、免疫細胞であるT細胞に対して、いわばブレーキをかけるような信号を送って免疫を弱めることによって、免疫から逃れていることが最近知られるようになってきました。

ブレーキをかける足に相当するのが、がん細胞の細胞表面にあるPD-L1というタンパク質で、ブレーキに相当するのが、T細胞の細胞表面にあるPD-1というタンパク質です。PD-L1がPD-1と結合することにより、免疫を弱める信号が伝わります。薬によってPD-L1とPD-1が結合しにくくすれば、免疫を弱めるブレーキの信号が伝わりにくくなり、T細胞が、がん細胞を攻撃することが期待されます。このような薬が抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬です。

例えば、抗PD-1抗体を用いると、T細胞の細胞表面にあるPD-1にこの抗体が結合して、PD-1がPD-L1と結合しにくくなります。その結果、免疫を弱めるブレーキの信号が伝わりにくくなります。PD-1は、京都大学の本庶佑博士により発見され、この発見が、その後の免疫チェックポイント阻害薬療法に道を開いたとして本庶博士は2018年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました。

PD-L1やPD-1以外にも免疫を調整するブレーキや、ブレーキを踏む足に相当するタンパク質や、それに関連するタンパク質があり、全体として免疫

伝えたい！  
患者・家族メッセージ

## 娘と私と白血病と

菅本あゆみ

「診察終わったら、串カツでも食べて帰ってこようか」と家を出たあの日の朝。娘を産んで初めて感じた「何かよくわからない不安」と「まあたいしたことないよ」という気持ちと。

正直なところ、家を出て電車に乗り、病院の最寄り駅に着くまでの記憶がなく、気が付けば自分だけ病院の受付に向かって繁華街の中を必死で走っていました。今日診てもらわないと。

娘は3月に高校を卒業し、4月から専門学校に行く予定でした。母子家庭なので、どうにかこうにか、やっと入学の準備を整え、「あーっ。終わったあ」とひと息ついていた時でした。

卒業旅行先の韓国から「ママ、足に赤い湿疹みたいなのがいっぱい出てきた」とラインと写真が来ました。「えー。何か変な物食べた？」と聞いても、「特に食べてない」と言いながら、帰国するのを待ち、実際に足を見た時「これは皮膚科じゃなく内科がいいかも」と判断し、近くの内科に行かせました。

仕事から帰ると娘が「これ持っ

て、なるべく早いうちに他の病院に行って下さいと言われた」と紹介状を手渡されました。

血液内科？ 初めて見る文字でした。とにかくすぐその科がある病院を調べ、次の日受診しました。血液内科の待合室には大きな大きな窓があり、窓いっぱい桜が見え、風と共に散る花びらが紙吹雪のように舞うのを見て、不安がどっと押し寄せてきました。

「急性リンパ性白血病です」。体中の血液が逆流し、自分の頭に脳があるのだと初めて認識するほど激しく脈打ち、呼吸が出来なくなりました。ただただ娘の体をなでることしかできませんでした。この日以来、桜を綺麗と思うことがなくなりました。

突然の入院、闘病生活のスタートでした。心の準備も出来ないまま、骨髄検査で泣き叫び、汗だくになりながら受けた娘を抱きしめながら、「この命だけは持っていかないで下さい」と心の中で叫ぶことしかできない自分。「この子にこれから何が起きても守り続けられる力を私にお与えください」と祈りました。

この日からしばらくは、何もかも

プロリズマブの臨床試験でもおおむね同様の結果が報告されています。irAEの多くは休薬後に軽快するか、甲状腺ホルモンの補充療法などを併用して治療継続が可能ですが、一部の方は重症となり、ステロイド薬その他の治療が必要となり、抗PD-1抗体の再開ができないことがあります。ホジキンリンパ腫に対するニボルマブの臨床試験では、6%の方がirAEのために治療中止が必要となりました。

### 抗PD-1抗体療法と 同種造血幹細胞移植

抗PD-1抗体によってリンパ腫が縮小・消失した場合、さらにリンパ腫の治療を目指して地固め療法として同種造血幹細胞移植（同種移植）を行うことがあります。リンパ腫に対する同種移植では、ドナー由来のリンパ球が患者のリンパ腫細胞を非自己と認識して攻撃する、移植片対リンパ腫効果（GVL）が治療効果の基礎にあります。

一方で、ドナー由来のリンパ球が患者自身の正常臓器を攻撃する、移植片対宿主病（GVHD）が同種移植でもっとも問題となる合併症です。GVLとGVHDのバランスが同種移植の成功のポイントとなります。実は、抗PD-1抗体療法を受けた患者が、引き続き、同種移植を行った場合、重症なGVHDの頻度が増えることが分かっています。また、同種移植後にリンパ腫の再発が起こって、抗PD-1抗体療法を受けた患者でも重症なGVHDが起りやすいことが分かっています。ただし、同種移植前の抗PD-1抗体療法については、これによってリンパ腫

の病変が小さくなり、よい状態で同種移植に臨めるという有利な点もあります。また、同種移植後に再発した患者では、他により治療選択肢がないことが多いという問題があります。このため、同種移植前後に抗PD-1抗体を用いること自体は禁忌となっておらず、それぞれの患者さんにおいて判断されるべきとされています。

### さいごに

免疫チェックポイント阻害薬は、免疫を弱めるブレーキの信号を止めるといふこれまでの治療法とは全く異なるしくみで効く治療薬です。通常の診察では、血液がんの中で唯一、再発・難治性のホジキンリンパ腫が対象となっています。従来の抗がん剤の効果が不十分だった患者に対して効果が期待できる有望な治療です。

ただし、万能な治療ではありません。まず、効果が期待できる病気が限られています。また、免疫関連有害事象という、これまでなかった独特な副作用のリスクがあり、同種移植前後の使用では重症GVHDのリスクを高めるといふ問題もあります。再発・難治性ホジキンリンパ腫以外の血液がんに対しても免疫チェックポイント阻害薬を含む治療が臨床試験（治験など）として行われることがあり、興味のある方は担当医に相談してみることをお勧めします。

（国立がん研究センター中央病院

血液腫瘍科長 伊豆津宏二）



が止まった感覚しかなく、とにかく娘のそばに居たいと病院へ通う毎日でした。気が付けば、家着のまま財布だけ持ち、まだ入ることの出来ない病院の前にいたこともありました。とにかく、今私に出来るのは、娘のそばに泣かないでいることだと無理矢理心に決め、病院に入り、私が帰る時間に「帰りたい」と涙を流す娘に一生けん命声をかけ、エレベーターに乗りました。一人になったとたん、涙があふれ出し、繁華街の帰り道を、声を出し泣きながら帰る毎日でした。

帰りの電車は、買い物帰りに楽しげに話す親子がいっぱいで、胸がはりさけるようでした。涙が勝手に流れ出るので、見ないようにしているうちに意識が薄れていくことが何度もありました。

ただただ病院へ向う。先生の話聞いては手が震え、しっかり理解もできないまま同意書に名前を書く。そんな何日かを過ごし、主治医に「娘を家へ連れて帰らせて下さい。お願いします」と懇願しか出来ない自分が情けなく、トイレで何度も胸をこぶしてたたきました。

そんな私に主治医は、「お母さん、この病気には本当に原因がないんです。だから自分のせいと思わないで下さい」と声をかけて下さいました。でも、そのころの私は「原因

がないなら治す方法もないんじゃないの」「テレビドラマで見るように、治療を受けても苦しんで消えてしまうんじゃないの」と、そんな想像ばかりしていました。病棟の様子、主治医、看護師さん。目の前の全てが初めてで、信頼関係もなく、病名は絶望的で、二度と出ることの出来ない場所に娘と2人でとじこめられたと感じていました。でも、時間はしっかり過ぎていました。

入院から1カ月たち、本格的に治療が始まるころ「全てのことは今の私と娘の現実だ」と認めるようになりました。主治医や看護師とも少しずつ、何気ない会話が出来たり、意思疎通も可能になったりしました。抗がん剤治療が始まる前夜、病院の帰り道で、これからはじまる全てのことに覚悟を決めた気がします。

まずは、第1目標、第2目標と少しずつ決め、必ず娘を家へ連れて帰る!! と。娘がこれから命をかけてたたかうのだから、私は私が出れることを全てしたいと思いました。私に出来ることは、娘が心細い思いをせず、これから始まる命のたたかいを笑って乗り切り、帰宅できるように全身全霊でサポートする事と決めました。すぐに来るであろう髪が抜けてしまう時も、その後に待っている移植という恐ろしい治療も、私の娘らしく笑顔を見せられる毎日と与

えてあげたいと。

入院した時は、治療を受けている患者さんを見ると、娘も……と思ってしまいました。娘には見てほしくないとカーテンを閉めて2人で過ごしました。

でも治療が始まり、私が帰った後、娘が心細くならないように同室の患者さんと話せたり、笑ったり、不安なことを相談できたりするようになるべく日中はカーテンを開け、私から患者さんと話しました。他の人とかかわりを持つと、聞かない方が良くことや知らない方が良くいいことを聞いたり知ったりすることにもなりました。ですが、娘を見ていて、一緒にこの病気を治したいと思う人たちに会った時から娘が強くなったと思えました。

病院での毎日には、娘には見せたくない、知らせたくない、知ってほしくないことがたくさんあります。私が判断してそれらのことから娘を守る場面が多々あります。看護師さんも病気の事だけではなく、そういった事でも心細やかにサポートして下さいました。友達にも気軽に「お見舞来てー」と言える治療ではない中、私と友達のような会話をしたり、日中ずっと一緒に雑談し笑って過ごしたり。私が帰った後は、眠れない夜を同じ環境の人とそれぞれが考えていることや不安やこれからの

ことといった私にはわからないことをたくさん話し合っていたのではないかと思います。

担当の看護師・主治医とも、夜何分も話して、楽しげに笑うという娘の話に、かかってしまった病気は大き過ぎたけど、病気にならなければ気づけないことにたくさん出会いました。そして、一番強く思ったのは、この病気になっていなければ、娘に寄り添い、娘を24時間感じて過ごすことがなかったと思います。移植に恐怖ばかり感じないで、もう一度、産んでもう一度赤ちゃんとして育てようと思うようにしました。

娘は主治医、たくさんの看護師さんにありったけの愛を頂き、2度の移植を力強く、恰好よく乗り切り、この1月成人式を迎えます。まだウィッグですがとても美しく、そしてあの笑顔のままで。自慢の娘です。

これから抗がん剤治療を受ける患者さんを持つご家族の方へ。

「このお薬は私を元気に戻してくれる魔法のお薬と思って治療を受けてみて」と声をかけてあげてみて下さい。

私もまだまだ闘いですが、目の前の笑顔を守り続けたいと思います。

いつか、2人で桜を見て「綺麗なぁ」と心から言える日まで……。

