

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」というイメージがつ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、科学的に裏付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、ドナー由来の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、下等な動物にも存在する白血球（好中球やマクロファージ）が速やかにまず働いて、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、この抗原を持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

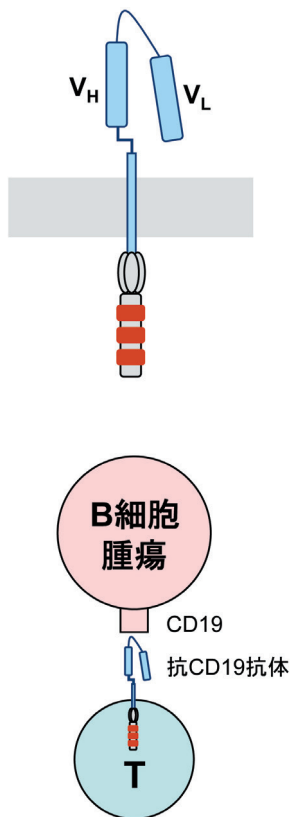


図1 CARの模式図

腫瘍細胞の表面抗原に結合する抗体の部分(図のV_H、V_L)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、免疫の力でがん細胞をやっつけようというのが、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て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細胞が持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細胞が持っている抗体の部分とT細胞が持っている部分からな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の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)。この抗CD19抗体発現CAR-T細胞の第一弾であるチサゲン レクルユーセル(商品名キムリア[®])が2019年に保険診療として承認されてから、複数のCAR-T細胞療法が次々と承認され、現在(2024年11月時点)では、再発または難治性の複数の血液がん(B細胞性急性リ

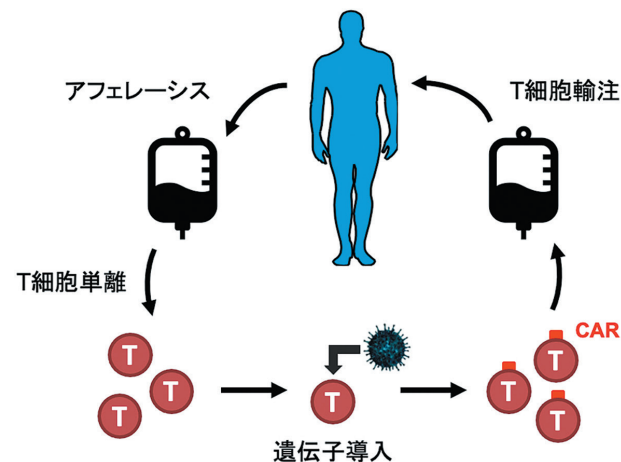


図2 CAR-T細胞療法の流れ

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製造工場に輸送します。そこからT細胞を取り出し、ウイルスベクターを用いてCAR遺伝子を導入し、CAR-T細胞を作ります。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除去した後に、解凍したT細胞を1回だけ輸血のように点滴で入れます。入れたCAR-T細胞が体内で腫瘍細胞に出会うと活性化して増殖するとともに、腫瘍細胞を殺します。

ンパ性白血病、大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性(ろほうせい)リンパ腫、多発性骨髄腫)に対して、合計4種類の製剤(表)が使われています。

「再発または難治性」というのは、「標準的な化学療法を施行したが完全寛解が得られない」「標準的な化学療法で完全寛解が得られたが、12カ月以内に再発した」「同種造血幹細胞移植後に再発した」など、疾患や製剤によって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的に80%以上の完全寛解が得られ、生存期間中央値が約13カ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、生存期間が延びています。

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細胞もCD19を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)が減って抵抗力が落ちるため、その点滴による補充が必要になります。

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、可能なら引き続いて同種造血幹細胞移植を行うことが勧められています。体内の白血病細胞が少ない段階で質の良い(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。

表

一般名	商品名	適応疾患
チサゲン レクルユーセル	キムリア [®]	B細胞性急性リンパ性白血病 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 濾胞性リンパ腫
アキシカプタゲン シロルユーセル	イエスカルタ [®]	大細胞型B細胞リンパ腫
リソカプタゲン マラルユーセル	ブレヤンジ [®]	大細胞型B細胞リンパ腫 濾胞性リンパ腫
イデカプタゲン ビクルユーセル	アベクマ [®]	多発性骨髄腫

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病細胞表面の分子は、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。こうした問題为避免、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、細胞の中にしかない分子には、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細胞の表面分子で、英語の頭文字を取ってTCRと呼びます）の遺伝子を患者さん自身のT細胞に入れ、CAR-T細胞療法のように、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細胞療法といい、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。

今後の展望

現時点では白血病に対する免疫細胞療法は、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、「早い段階で行うこと」「効果が期待できる患者さんを事前に予測すること」「投与するT細胞を改良すること」により有効性を上げることが重要です。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、良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、CAR-T細胞療法の薬価は1患者あたり約3,260万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。それを超える分は保険料や国がカバーするからです。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、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、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

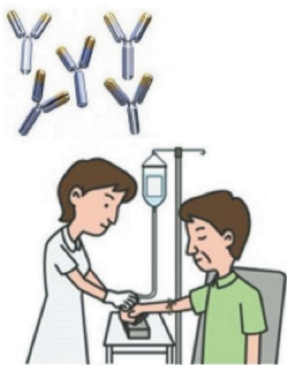
以上、現時点で白血病に対して保険診療にて行われている免疫療法として、B細胞性急性リンパ性白血病に対

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として、B細胞性急性リンパ性白血病やB細胞性リンパ腫に対する二重特異性抗体や、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ています。特に、別項で述べられる二重特異性抗体は、T細胞を体外から入れるCAR-T細胞療法と違い、体内にすでにあるT細胞を腫瘍細胞に向けさせる抗体療法で、抗体製剤を静脈内や皮下に投与するだけですから簡便です。そうすると、CAR-T細胞と二重特異性抗体をどのように使い分けるかが問題になりますが、有効性は全般にCAR-T細胞療法の方がやや上回るようです。いずれにせよ、こうした免疫療法はさらに多くの改良の余地があり、大きな可能性を秘めています。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）細胞にだけに起きている、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



抗体医薬品



低分子化合物

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）に対して、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。抗体医薬品は蛋白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）。最近、自分のリンパ球を遺伝子改変したキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞（CAR-T）が、一部の急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫で利用できるようになってきましたが、これについては

他稿をご参照ください。

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。あまりに新規の分子標的薬が多いため本稿では全てを記載することができませんでした。また続々と新規の分子標的薬が開発、承認されているため、本稿に載っていない新薬が既に利用できる場合もあります。最新の情報を入手し、治療にあたってください。

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個の細胞からつくられます。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型からM7型まで、8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。

◎オールトランス型レチノイン酸（ATRA）（トレチノイン；ベサノイド®）

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、あるいはいったん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

約1/3の急性骨髄性白血病で認めるFLT3変異は白血病細胞の増殖を促し、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（ヴァン

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

急性骨髄性白血病細胞の表面には、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（マイロターグ®）が有効なことがあります。

◎メチル化阻害薬

高齢者などで強度の高い化学療法ができない急性骨髄性白血病の患者さんでは、メチル化阻害薬アザシチジン（ビダーザ®）と後述するBCL2阻害薬の併用が有効なことがあります。

◎BCL2阻害薬

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

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が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治療の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）。

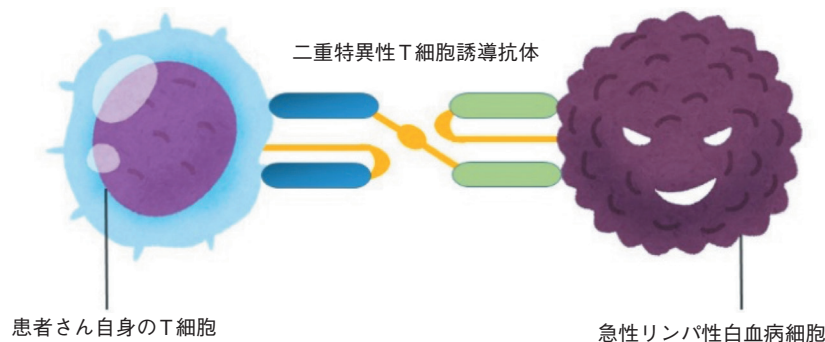


図2 二重特異性T細胞誘導抗体の仕組み

◎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[®]）とボナチニブ（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（バスボンサ[®]）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）。

c. 慢性骨髄性白血病

前述したABLチロシンキナーゼ阻害薬が劇的な効果を示します。

◎第一世代ABLチロシンキナーゼ阻害薬

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。イマチニブ（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チロシンキナーゼ阻害薬

イマチニブ（グリベック[®]）が効かなくなったとき（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3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。ダサチニブ（スプリセル[®]）は、既に安価なジェネリックも発売されています。

◎第三世代ABLチロシンキナーゼ阻害薬

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変異にも有効なボナチニブ（アイクルシグ[®]）が開発されました。

◎STAMP阻害薬

従来のABLチロシンキナーゼ阻害薬と異なり、ABLミリスチルポケットに結合し、BCR::ABL蛋白の働きを阻害するアシミニブ（セムブリックス[®]）が2022年から利用できるようになりました。非常に特異性の高い薬剤で、副作用が少ないことが期待されています。

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ています。

◎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ァツムマブ（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。

◎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[®]）やアカラブルチニブ（カルケンス[®]）が開発さ

れました。

◎BCL2阻害薬

前述したBCL2阻害薬ベネトクラクス（ベネクレクスタ[®]）が慢性リンパ性白血病でも承認されています。

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. ホジキンリンパ腫

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リンパ腫細胞上の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薬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[®]）が効果を示します。

◎免疫チェックポイント阻害薬

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[®]）やペムブロリズマブ（キートルーダ[®]）がホジキンリンパ腫でも使用できるようになりました。

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[®]）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[®]）が承認されました。CD79bを特異的に認識する抗体ボラツズマブと、抗がん剤のモノメチルアウリスタチンEを結合させた抗体薬物複合体ボラツズマブベドチン（ボライビー[®]）も承認されています。さらにT細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍細胞の膜上に発現するCD20の両方に結合するヒト化二重特異性モノクローナル抗体エプコリタマブ（エプキンリ[®]）も開発されました。

◎ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬

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[®]）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つくられる形質細胞が、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。

◎プロテアソーム阻害薬

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（ベルケイド[®]）、カルフィルゾミブ（カイプロリス[®]）、イキサゾミブ（ニンラーロ[®]）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[®]）、レナリドマイド（レブラミド[®]）やボマリドマイド（ボマリスト[®]）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（ダラキューロ[®]、ダラザレックス[®]）やイサツキシマブ（サークリサ[®]）、またSLAMF7に結合するエロツズマブ（エムプリシティ[®]）などがあります。またBCMAとCD3を標的とした二重特異性抗体エルナタマブ（エルレフィオ[®]）も承認されました。

◎HDAC阻害薬

パノビノスタット（ファリーダック[®]）が用いられるときがあります。

5. 成人T細胞白血病・リンパ腫

HTLV-1というウイルスによって起こる白血病・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[®]）、HDAC阻害薬ツシジノスタット（ハイヤスタ[®]）、EZH1/2阻害薬ツバレメトスタット（エザルミア[®]）や免疫調整薬レナリドミド（レブラミド[®]）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、正常な血液細胞がつか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（CH3）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おこす原因の一つと考えられています。

◎メチル化阻害薬

アザシチジン（ビダーザ[®]）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

抗体医薬は免疫学の進歩とともに世の中に登場し、今やさまざまな臨床分野で重要な薬剤の一つとなっています。1975年に開発されたモノクローナル抗体は、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いきました。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対象に中心的治療薬になっています。

臨床上の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、さまざまな技術を駆使して、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（オプ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て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（ビーリンサイトなど）。

抗体医薬は「魔法の薬剤」といわれてきました。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非常に大きいものとなっています。

次に血液がんを使用される抗体医薬について説明します。

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。

② ゼヴァリン®（イブリット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（⁹⁰Y）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いえます。

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ト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⁹⁰Y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損傷を与えます。この治療法は、イブリットモマブチウキセタン-イットリウム（⁹⁰Y）とイブリットモマブチウキセタン-インジウム（¹¹¹In）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、正常細胞にイブリットモマブチウキセタンが結合するリスクを下げます。その後に、イブリットモマブチウキセタン-インジウムを投与し、¹¹¹In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ット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。

イブリット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。イブリットモマブチウキセタン-インジウムの結果によって、イブリット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ット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、⁹⁰Y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®（オフアツムマブ）

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 オブジーボ® (ニボルマブ) とキイトルーダ® (ペムブロリズマブ)

オブ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、再発また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。他の化学療法と比較すると、造血幹細胞移植施行後の生存期間への影響が大きい可能性があるため、他の治療法も含めて慎重に判断すべきでしょう。

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。

⑦ アドセトリス® (ブレンツキシマブベドチン)

アドセトリスは抗CD30抗体にモノメチルアウリスタチンE（MMAE）が結合した分子標的薬の一種です。悪性リンパ腫の中にはがん細胞の表面にCD30という抗原分子を発現しているタイプがあります（CD30陽性）。アドセトリスを投与するとCD30を狙って悪性リンパ腫細胞と特異的に結合し、それが細胞内に取り込まれるとMMAEが抗CD30抗体から分離して微小管という細胞内器官に結合します。微小管はがん細胞の分裂に必要な器官で、MMAEが結合することによりがん細胞の分裂が阻害され死滅します。効能・効果はCD30陽性のホジキンリンパ腫・末梢性T細胞リンパ腫・再発または難治性の皮膚T細胞リンパ腫です。

⑧ 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。ビーリンサイトが介する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。

⑨ エプキンリ® (エプコリタマブ)

エプキンリは、T細胞のCD3とB細胞（B細胞リンパ腫細胞）のCD20に同時に結合し、T細胞介在性細胞傷害を誘導することにより抗腫瘍効果を示す二重特異性抗体製剤で、単剤で用いる皮下注製剤です。効能または効果は、再発または難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）と再発または難治性のろ胞性リンパ腫グレード3Bです。この薬剤による治療は、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも二つの標準的な治療が無効または治療後に再発した患者を対象とし、再発または難治性のろ胞性リンパ腫では、十分な経験を有する病理医により、Grade3Bと診断された患者に投与することとなっています。重大な副作用として、サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、血球減少、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症（PML）などが報告されてい

ますので、十分な観察が必要です。

⑩ エルレフィオ® (エルラナタマブ)

エルレフィオは骨髄腫細胞の表面に多く発現するB細胞成熟抗原（BCMA）という抗原と、T細胞の表面に発現する特異的な抗原であるCD3に結合する二重特異性抗体製剤です。CD3との結合によりT細胞が活性化され、BCMAとの結合によりT細胞の近くに引き寄せられた骨髄腫細胞を、活性化したT細胞が攻撃します。骨髄腫細胞の細胞死を誘導します。この薬剤は、これまでに受けた多発性骨髄腫の治療の効果が不十分であった、または多発性骨髄腫が再発した患者さんに使用されます。多発性骨髄腫の標準的な治療薬である3種類の薬剤（免疫調節薬[IMiDs]、プロテアソーム阻害薬、抗CD38抗体薬）の治療を受けていることが条件となります。重大な副作用として、サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、血球減少、腫瘍崩壊症候群、低ガンマグロブリン血症などが報告されていますので、十分な観察が必要です。

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。

（埼玉医科大学病院 血液内科
診療部長 照井康仁）



免疫チェックポイント 阻害薬

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、日常診療における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（オプジーボ[®]）やペムブロリズマブ（キイトルーダ[®]）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。

また、非ホジキンリンパ腫のうち、再発・難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫の患者に対してペムブロリズマブが2023年に使えるようになりました。この他、節外性NK/T細胞リンパ腫でも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が、今の

ところ適応外です。

残念ながら、急性白血病やその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。

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を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抗体などの免疫チェックポイント阻害薬が、がんに対する治療薬として使われているほか、同様の働きのさまざまな薬剤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とペムブロリズマブの2種類があります。それぞれ、2週（または4週）、3週（または6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けるか、薬剤の種類によっては最大2年間などと治療期間を区切っているものもあります。臨床試験によっては、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患者に対する抗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、化学療法抵抗性や年齢や臓器障害などのために自家移植適応とならないような場合です。ニボルマブについては、2024年2月発行の「最適使用推進ガイドライン」で、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。ペムブロリズマブについては、2024年8月発行のガイドラインで、化学療法未治療の患者や他の悪性腫瘍薬との併用については対象外とされています。

例えば、ニボルマブが再発・難治性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

ります。
また、同種移植後に再発した患者では、他に良い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う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。通常の診療では、血液がんの中では、再発・難治性のホジキンリンパ腫と原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫のみ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のリスクを高める可能性があるという問題もあります。

(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)



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癒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きました。また、同種移植後にリンパ腫の再発が起こって、抗PD-1抗体療法を受けた場合にも重症なGVHDが起こ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、良い状態で同種移植に臨めるという有利な点もあり

極的に勧められる段階ではありません。

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見られます。これらをまとめて免疫関連有害事象（irAE）と呼んでいます。

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^{せき が きゅうりゅう}球、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。ペムブ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。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。

た後、縮小に転じることがまれにあります。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）。

ペムブロリズマブでも同様の効果が得られていますが、ペムブ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）。また、年齢・臓器障害、化学療法不応性などのため自家移植不適格の患者と、自家移植後再発の患者を対象としてペムブロリズマブとBVを比較した第3相試験の結果から、このような状況下でペムブロリズマブの効果がBVより優れていることが分かっています。

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。未治療HLの患者に対する初回治療として、ニボルマブと多剤併用化学療法（AVD療法）との併用療法とBV併用AVD療法の比較試験が海外で行われ、結果が報告されていますが、まだ長期成績が明らかになっておらず、積

特定非営利活動法人 全国骨髓バンク推進連絡協議会 加盟団体一覧

2025年4月1日現在

加盟団体名	住所・TEL・FAX
北海道骨髓バンク推進協会	〒060-8661 札幌市中央区大通西3丁目 北洋大通りセンター ☎011-261-7503
釧路骨髓バンク推進協会	〒084-0917 釧路市大楽毛1-9-20 小川方 ☎090-2057-6065
函館骨髓バンク推進協議会	〒041-0812 函館市昭和3-2-29 株式会社キムラ住設内 ☎0138-42-0091 fax0138-45-1806
骨髓バンクを支援する宮城 I・O・K	〒986-0822 石巻市中央一丁目9-20 小野方 ☎090-2986-1247 fax0225-28-7070
青森県骨髓バンク推進協議会	〒030-0844 青森市桂木4-6-17 根井方 ☎017-774-1221 fax017-774-2981
秋田県骨髓提供者を募る会	〒015-0861 由利本荘市御門288-1 ☎0184-24-0770 fax兼用
骨髓バンクを支援するやまがたの会	〒990-0037 山形市八日町一丁目3-45 小野寺方 ☎023-632-7016 fax兼用
福島県骨髓バンク推進連絡協議会	〒963-5201 東白川郡矢祭町大字中石井字柵58 青砥方 ☎090-4634-8678 fax0247-46-2447
【県北支部】	〒960-8254 福島市南沢又字上川原27 市住南沢又団地2-18 吉田方 ☎090-8926-1984 fax024-558-9365
【郡山支部】	〒963-8845 郡山市名倉32-1 レジデンス名倉301 坂本方 ☎024-946-2082 fax兼用
【いわき支部】	〒970-1146 いわき市好間町榊小屋字小畑133-3 邑建築事務所内 ☎0246-36-8343 fax0246-36-3538
【県南支部】	〒963-6204 石川郡浅川町大字浅川字大明塚6-1 有限会社花月庭園内 ☎0247-36-4400 fax0247-36-4649
【相双支部】	〒970-8026 いわき市平字童子町3-19 504 ☎090-8783-3286 fax0240-22-0222
群馬県骨髓バンク推進連絡協議会	〒371-0047 前橋市関根町2-19-7 根岸方 ☎027-231-5820 fax兼用
埼玉骨髓バンク推進連絡会	〒331-0825 さいたま市北区櫛引町2-254-3-304 笠原方 ☎048-664-9432 fax兼用
千葉骨髓バンク推進連絡会	〒267-0054 千葉市緑区大高町18-37 北村方 ☎043-497-5083 fax兼用
骨髓バンクを支援する東京の会	〒101-0031 千代田区東神田1-3-4 KTビル3階 ☎03-3866-8171 fax兼用
骨髓バンクを支える友の会	〒174-0071 板橋区常盤台3-24-2 第二たつの子保育園内 ☎03-3967-0633 fax03-3960-1111
神奈川骨髓移植を考える会	〒254-0042 平塚市明石町24-25-309 黒部設計事務所内 ☎090-4713-7300 fax0463-25-1383
特定非営利活動法人骨髓バンク命のアサガオにいがた	〒959-1353 加茂市五番町14-4 高野方 ☎0256-46-0068 fax0256-46-0079
山梨県骨髓バンクを推進する会	〒400-8501 甲府市丸の内1-6-1 山梨県庁内医務課 ☎055-223-1480 fax055-223-1486

加盟団体名	住所・TEL・FAX
特定非営利活動法人骨髓バンク長野 ひまわりの会	〒392-0015 諏訪市中洲719-6 笠原方 ☎090-2743-2573 fax0266-53-0600
富山県骨髓バンクを広める会	〒939-0362 射水市太閤山8-8 E-402 ☎0766-56-4594
いしかわ骨髓バンク推進・はとの会	〒920-0376 金沢市福増町北665-2 福島方 ☎076-249-3454 fax兼用
岐阜県骨髓献血希望者を募る会	〒503-0034 大垣市荒尾町1810-182 田中方 ☎0584-91-4998 fax兼用
認定特定非営利活動法人あいち骨髓バンクを支援する会	〒464-0006 名古屋市千種区光ヶ丘1-22-7-105 ☎052-712-0457 fax兼用
三重県骨髓バンク推進連絡協議会(勇気の会)	〒514-0002 津市島崎町314 島崎会館1F 食肉組合内 ☎059-226-8406 fax兼用
滋賀県骨髓献血の和を広げる会	〒520-3326 甲賀市甲南町耕心3-1023-20 ☎090-1620-4612 fax0748-86-0694
NPO法人関西骨髓バンク推進協会	〒536-0025 大阪市城東区森之宮2-4-43 大阪府赤十字血液センター新館6階 ☎06-6167-5512 fax06-6167-5589
神戸県骨髓献血の和を広げる会	〒654-0131 神戸市須磨区横尾7-1-1-84-303 伴方 ☎078-742-3546 fax兼用
姫路地区骨髓バンク推進センター	〒670-0092 姫路市新在家本町3-2-20 ☎0792-98-9447 fax兼用
なら骨髓バンクの会	〒639-1101 大和郡山口市下三橋446-15 山村方 ☎090-3014-1247 fax0743-54-2391
骨髓バンクを支援する山口の会	〒759-0204 宇部市妻崎開作184-19 田中方 ☎0836-41-2075 fax兼用
とくしま骨髓バンクを支援する会	〒770-0047 徳島市名東町3丁目124-2 池田方 ☎088-661-5108 fax兼用
NPO法人福岡子どもホスピスプロジェクト	〒812-0054 福岡市東区馬出2-22-22 fax092-409-3271
かごしま骨髓バンク推進連絡会議	〒892-0873 鹿児島市下田町292番地1 ☎099-248-2469 fax099-248-5457



ご協力いただいた専門家の皆さま

(執筆者名五十音順／敬称略)

執筆者	所属	頁
【ア行】		
伊豆津 宏二	国立がん研究センター中央病院	上 170
一戸 辰夫	広島大学病院	上 52
今井 陽一	獨協医科大学	下 6
上田 孝典	福井大学	下 227
内田 直之	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	下 135
宇都宮 興	公益財団法人慈愛会 今村総合病院	下 141
大野 久美子	東京大学医学部附属病院	上 90
大橋 勝	JCHO 東京高輪病院／吉祥寺歯科口腔外科・矯正歯科	上 94
【カ行】		
笠松 哲光	群馬医療福祉大学	下 90
門脇 則光	香川大学	上 155
神田 善伸	自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター	下 216
木村 晋也	佐賀大学	上 159
黒澤 彩子	伊那中央病院	下 200
後藤 辰徳	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院	下 173
【サ行】		
酒巻 一平	福井大学	下 227
佐藤 聡美	聖路加国際大学公衆衛生大学院	上 57
佐分利 益穂	大分県立病院	下 238
澤田 明久	大阪母子医療センター	下 166
NPO 法人 障害年金支援ネットワーク		上 115
神保 光児	東京大学医科学研究所	下 155
杉田 純一	社会医療法人北楡会 札幌北楡病院	下 182
鈴宮 淳司	社会医療法人駿甲会 コミュニティーホスピタル甲賀病院／島根大学	下 71
【タ行】		
高木 伸介	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	下 164
高橋 聡	東京大学医科学研究所	監修
高見 昭良	愛知医科大学	下 13
田中 淳司	東京女子医科大学	下 27
谷口 修一	国家公務員共済組合連合会 浜の町病院	監修
都留 由香里	東京大学医科学研究所附属病院	上 85
豊嶋 崇徳	北海道大学大学院	上 25

執筆者	所属	頁
照井 康仁	埼玉医科大学病院	上 165
富樫 仁美	東京大学医科学研究所附属病院	上 92
土岐 典子	がん・感染症センター都立駒込病院	下 36
【ナ行】		
奈良 美保	秋田大学医学部附属病院	下 223
南谷 泰仁	東京大学医科学研究所	下 155
西田 徹也	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院	下 187
西村 純一	大阪大学大学院	下 159
日本赤十字社	血液事業本部	上 137
日本骨髄バンク	広報渉外部	上 129、上 140
【ハ行】		
福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院	上 26
堀部 敬三	国立病院機構名古屋医療センター	上 79
【マ行】		
牧野 茂義	東京都赤十字血液センター	下 170
松本 公一	国立成育医療研究センター	下 103
真部 淳	北海道大学	上 74
宮崎 泰司	長崎大学原爆後障害医療研究所	下 62
村上 博和	群馬医療福祉大学	下 90
村田 誠	滋賀医科大学	下 203、下 210
森 有紀	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	上 30
【ヤ・ラ・ワ行】		
矢部 普正	東海大学	下 125
山崎 奈美恵	社会医療法人北楡会 札幌北楡病院	上 86
山崎 宏人	金沢大学附属病院	下 49
山本 久史	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	上 13、下 193、補修
吉田 奈央	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院	下 119
和氣 敦	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院	上 70

ハンドブック

白血病と言われたら

第7版

上巻 **白血病と闘おう**

2025年5月25日発行

監修：谷口修一・高橋聡 補修：山本久史

発行人：梅田正造

編集人：若木 換

発行所：特定非営利活動法人

全国骨髓バンク推進連絡協議会

〒101-0031 東京都千代田区東神田1-3-4

KTビル3階

TEL：03-5823-6360 FAX：03-5823-6365

<https://www.marrow.or.jp/>

E-Mail：office@marrow.or.jp

印刷所：TOPPANクロレ株式会社

デザイン・DTP：有限会社あむ

イラスト：KiKi

1999年 8月30日 初版第一刷発行
1999年11月15日 初版第二刷発行
2001年 3月31日 第二版第一刷発行
2001年 8月31日 第二版第二刷発行
2003年 9月25日 第三版第一刷発行
2004年 8月31日 第三版第二刷発行
2006年 8月15日 第三版第三刷発行
2008年 3月31日 第四版第一刷発行
2014年 6月21日 第五版第一刷発行
2020年 5月30日 第六版第一刷発行
2025年 5月25日 第七版第一刷発行

●ハンドブック編集委員

編集長 若木 換
アドバイザー 野村正満 尾上裕子
浅野祐子

編集委員 須藤 晃 川下 勉
北折健次郎 鈴木敏生
山崎裕一 柴山洋久
平松 彩 吉田幸子

本誌掲載内容の無断転載を禁じます。

本書に登場するそれぞれの薬剤の商品名は、その製造元である製薬会社等が権利を有する商標登録です。

このハンドブックの作製には「東京マラソン2025チャリティ」事業の寄付金が使われています。