

【第100回】

# 成人病公開講座

## —プログラム—

### 血液がん治療の最近の進歩

大阪国際がんセンター

病院長 大植 雅之

ご挨拶： 大阪成人病予防協会

常任理事

正岡 徹

#### 1【多発性骨髓腫の治療】

大阪国際がんセンター

血液内科

医長

新開 泰宏

#### 2【HTLV-1感染と成人T細胞白血病リンパ腫の診療】

大阪国際がんセンター

血液内科

副部長

藤 重夫

#### 3【造血幹細胞移植と細胞療法の進歩】

大阪国際がんセンター

血液内科

主任部長

横田 貴史

2023年9月22日(金)～2024年1月31日(水)公開予定

場所

大阪国際がんセンター 1階 大講堂

日時

2023年 9月 13日 (水) 収録

2023/9/13 第100回成人病公開講座

# 多発性骨髓腫の治療

大阪国際がんセンター 血液内科 医長

新開 泰宏



## はじめに

- ・ 血液がん(造血器腫瘍)は、血液細胞が腫瘍化し増殖することによって生じる病気です。
- ・ 血液がんを大きく分類すると、「白血病」「悪性リンパ腫」「多発性骨髓腫」に分けられ、それぞれ治療法などが全く異なります。
- ・ 「白血病」「悪性リンパ腫」は比較的イメージのしやすい病気ですが、「多発性骨髓腫」は聞きなれない病気だと思います。
- ・ 本日は、重大な造血器腫瘍の一つである多発性骨髓腫について解説していきます。

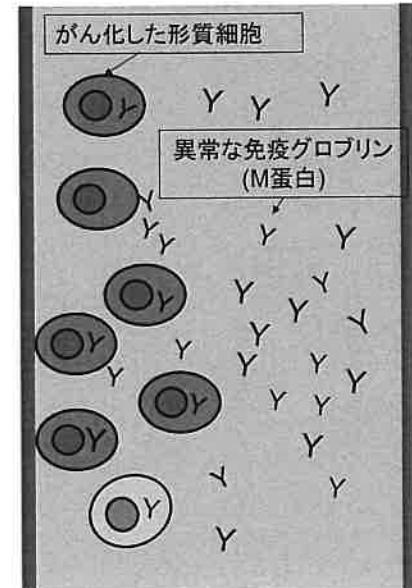
## 多発性骨髓腫とは②

・多発性骨髓腫(MM:Multiple Myeloma)は、形質細胞ががん化して増殖することにより生じる造血器腫瘍。

・骨髄の中で増殖することもあれば、  
骨髄外に固まりを作る(形質細胞腫)こともある。  
←多発の「骨髓腫」

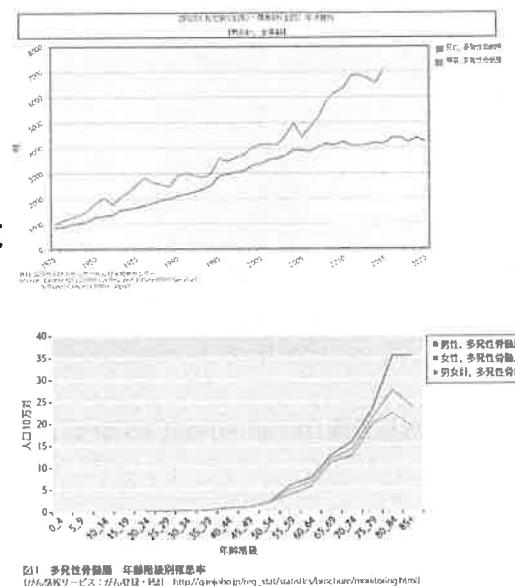
・大多数で単クローニ性免疫グロブリン(M蛋白)を産生する。

・血液腫瘍全体の10-20%前後を占める。



## 多発性骨髓腫の疫学

- 本邦では、人口10万人あたり約6人の発症率で、  
本邦での死亡者数は年間4,000人前後である。
- 高齢者での発症が多いため、罹患者数・死亡者数ともに年々増加傾向にある。
- がん化する原因ははっきりしておらず、喫煙・飲酒や環境的な要因との関連はないとされる。
- しかし、肥満が多発性骨髓腫との罹患・死亡に関連しているという報告がある。  
(Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019)



## 多発性骨髓腫の診断のきっかけ

・腰痛などの骨の痛み→整形外科で病的骨折を指摘（およそ50%）

・原因不明の貧血、倦怠感 （およそ20%）

・採血で高カルシウム血症、腎障害を指摘

・しびれ、意識障害、視覚異常など

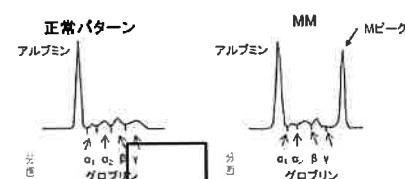


・定期検診でたまたまM蛋白の存在を指摘される（無症状）（およそ20%）

## 多発性骨髓腫の診断・治療に必要な検査

### ①M蛋白の存在の確認

→血液中や尿中の総蛋白の上昇  
蛋白電気泳動(右図)や免疫電気泳動、免疫固定法など



### ②骨髓腫細胞の存在の確認

→骨髄穿刺や骨腫瘍の生検

### ③骨病変の有無の確認

→レントゲン、CT、MRI、PET-CTなど

### ④臓器障害の有無の確認

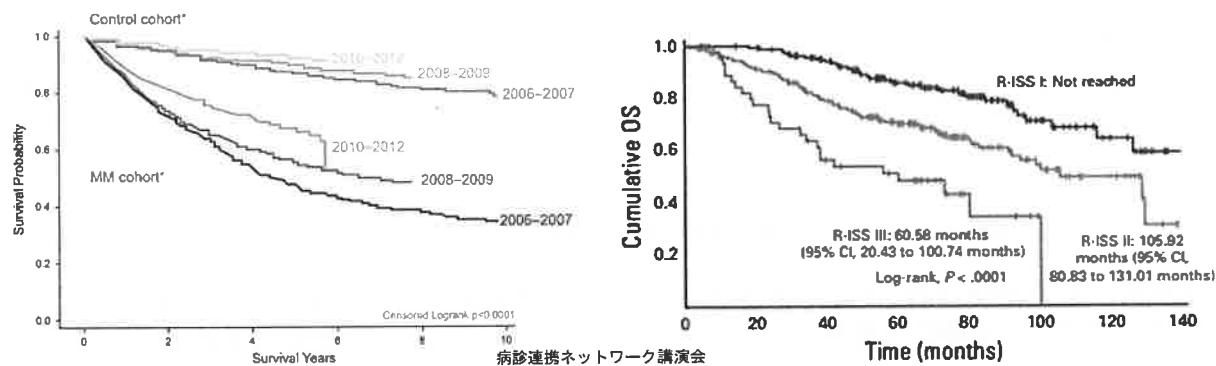
→採血(血球、肝機能、腎機能、電解質、炎症反応など)  
心電図、心エコーなど

## 多発性骨髓腫の予後

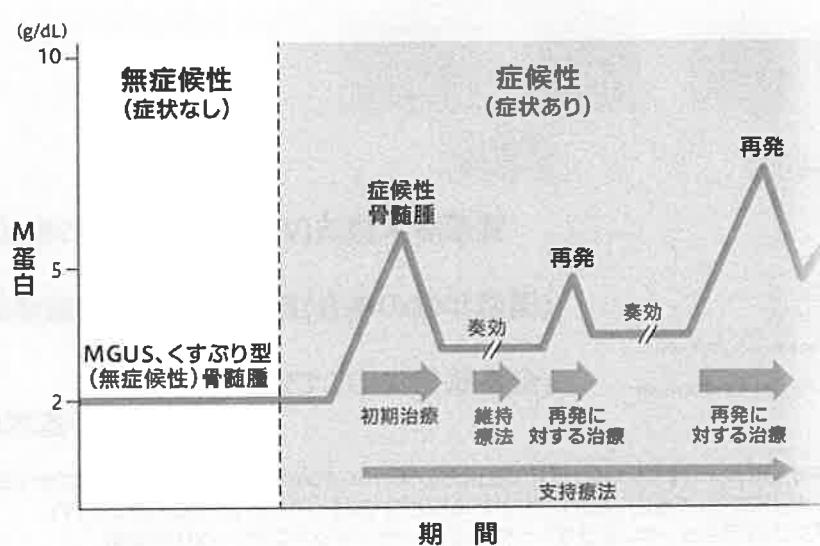
- 新規薬剤が登場した2000年代以降、MMの生命予後は大きく改善し、生存期間（OS）中央値は10年を超えるようになった。
- ただし、症候性MMの約2割を占めるハイリスク群では、OS中央値は5年程度に過ぎない。

Leukemia 2017; 31: 1915

J Clin Oncol 2020; 38: 928



## 多発性骨髓腫の経過



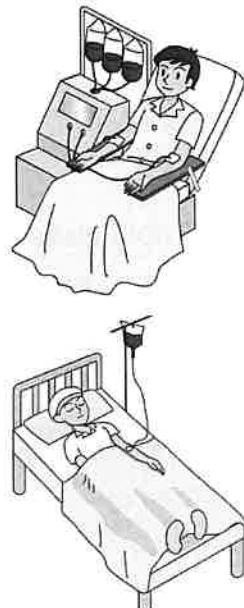
## 初発多発性骨髓腫の寛解導入療法

VRD(BLD) ベルケイド+レブラミド+デキサメタゾン  
 DBD ダラツヅマブ(ダラキューロ)+ボルテゾミブ(ベルケイド)+デキサメタゾン  
 DLD ダラツヅマブ(ダラキューロ)+レナリドミド(レブラミド)+デキサメタゾン

薬剤		投与方法	特徴的な有害事象
ベルケイド® (ボルテゾミブ)	プロテアソーム阻害剤 (PIs)	週2回(or1回) 皮下注射	末梢神経障害 消化器毒性 血小板減少
レブラミド®	免疫調整薬 (IMiDs)	14日～21日内服	骨髄抑制 血栓症 過敏反応 催奇形性
ダラキューロ® (ダラツムマブ)	モノクローナル抗体 (抗CD38抗体)	週1回皮下注射	輸注関連反応 肝障害
デキサメタゾン	副腎皮質ステロイド	週1～2回内服	易感染性 胃潰瘍 不眠 高血糖 高血圧

## 自家末梢血幹細胞移植

- 血液がんでは、抗がん剤の投与量が増えれば増えるほど、抗腫瘍効果が強くなることが期待される。しかし、その分、正常な細胞に対するダメージも強くなってしまう。特に、血球へのダメージ(骨髄抑制)が強くなると、感染症などのリスクが非常に高くなる。
- あらかじめ造血幹細胞を採取して凍結保存しておき(幹細胞採取)、超大量抗がん剤の後に保存した幹細胞を体内に戻すことで、骨髄抑制を軽減し、よりリスクを減らした状態で抗がん剤投与を行うことができる。(自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法)
- 若年(70歳以下)で臓器機能が保たれている多発性骨髓腫患者では、この治療を併用することで、寛解期間の延長が期待できる。



## 多発性骨髓腫治療における注意点① 感染症

- 多発性骨髓腫は  
・疾患そのものの免疫不全  
・治療による免疫不全

があるため、感染症予防のための予防薬の内服が推奨されている

- ①アシクロビル ……ヘルペス予防目的
- ②ST合剤 ……ニューモシスチス肺炎予防目的
- ③γグロブリン製剤 ……特に抗CD38抗体製剤では、γグロブリン製剤による補充が推奨されている。

## 多発性骨髓腫治療における注意点②骨病変に対する治療

- ①骨折の防止と疼痛対策
  - ・コレセット装着
  - ・鎮痛剤(時として麻薬)
  - ・放射線療法(症状が強いとき)

- ②骨病変に対する薬物療法
  - ・ビスフォスフォネート製剤(ゾレドロン酸)
  - ・デノスマブ

←顎骨壊死のリスク有り、歯科診察の上投与を決定

## HTLV-1感染と成人T細胞白血病リンパ腫の診療

大阪国際がんセンター  
血液内科 藤 重夫

- ・ 本演題発表内容に関連し、開示すべきCOI関係のある企業などはありません
- ・ 紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したものであり全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

## HTLV-1感染と成人T細胞白血病リンパ腫の診療

- ・ HTLV-1は世界的に見ても本邦に多い感染症である。
- ・ HTLV-1は成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）の原因として有名であるが、それ以外にも神経疾患（HTLV-1関連脊髄症）や肺疾患など様々な疾患との関連が報告されている。
- ・ 昔は九州以南の風土病という認識もあったが、近年は本州でも特に大都市（東京・大阪など）で ATL等HTLV-1関連疾患が増加していると報告されてきており 大阪においてもHTLV-1関連疾患の鑑別を要する場面にも遭遇することが予想される。
- ・ 本日はHTLV-1関連疾患の最近の話題を概説させていただきます。

## 「世界HTLVデー」制定の目的

- 広報・知識の普及：ウイルスの認知度を高め、正確な知識を広める
- 感染予防：地域に応じた適切な感染予防への取り組みを促す
- 感染者対策：相談機能充実、発症危険群の同定と経過観察

上記を今から取り組んでいく必要あり

### HTLV-1感染と成人T細胞白血病リンパ腫の診療

1. HTLV-1感染
2. 成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）
3. ATL以外のHTLV-1関連疾患
4. 当院での取り組み

## **Adult T-Cell Leukemia: Clinical and Hematologic Features of 16 Cases**

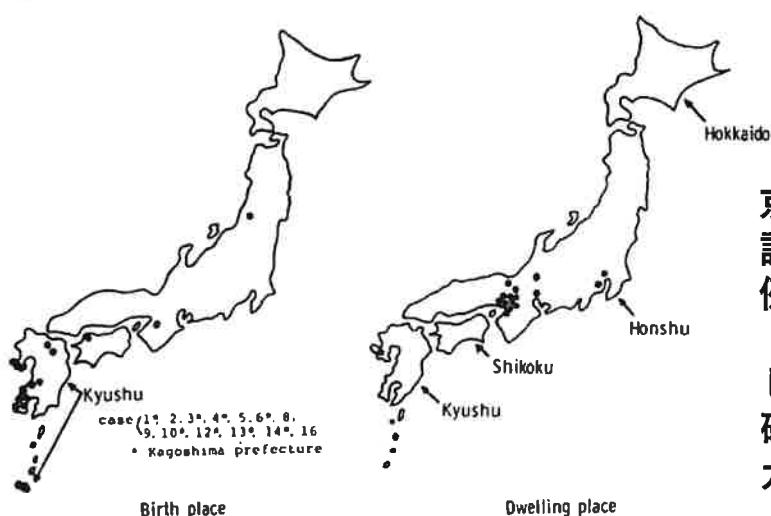
By Takashi Uchiyama, Junji Yodoi, Kimitaka Sagawa,  
Kiyoshi Takatsuki, and Haruto Uchino

Clinical and hematologic studies of 16 adult patients whose leukemic cells had T-cell markers are reported from Japan, where the incidence of various lymphoproliferative diseases differs considerably from that in Western countries. Leukemic cells were studied by cytotoxicity tests with specific antisera against human T (ATS) and B cells (ABS) in addition to the usual T- and B-cell markers (E rosette, EAC rosette, and surface immunoglobulins). Characteristics of the clinical and hematologic findings were as follows: (1) onset in adulthood; (2) subacute or chronic leukemia with rapidly progressive terminal course; (3) leukemic cells killed

by ATS and forming E rosettes; (4) leukemic cells not morphologically monotonous and frequent cells with deeply indented or lobulated nuclei; (5) frequent skin involvement (9 patients); (6) common lymphadenopathy and hepatosplenomegaly; (7) no mediastinal mass; and, the most striking finding, (8) the clustering of the patients' birthplaces, namely, 13 patients born in Kyushu. The relationship between our cases and other subacute or chronic adult T-cell malignancies such as chronic lymphocytic leukemia of T-cell origin, prolymphocytic leukemia with T-cell properties, Sézary syndrome, and mycosis fungoides is discussed.

Uchiyama T, et al. Blood 1977 Vol. 50 Issue 3 Pages 481-92

## 成人T細胞白血病リンパ腫（16例の報告）



京都大学の先生なので  
診断されたときはATL症  
例は近畿圏在住

しかし、出生地を確認するとほとんど九州以南

**Fig. 4.** Birthplaces and dwelling places of patients with "adult T cell leukemia." Note that most patients living in or around big cities in Honshu were born in Kyushu, especially in Kagoshima prefecture.

Uchiyama T, et al. Blood 1977 Vol. 50 Issue 3 Pages 481-92

## ブラジルでの日系の方のHTLV-1陽性率に関する検討

RESEARCH ARTICLE

### Human T-cell leukemia virus type 1 infection among Japanese immigrants and their descendants living in Southeast Brazil: A call for preventive and control responses

Larissa M. Bandeira<sup>1\*</sup>, Marco A. M. Puga<sup>1</sup>, Sabrina M. S. Weis-Torres<sup>1</sup>, Grazielli R. Rezende<sup>1</sup>, João A. Domingos<sup>1</sup>, Tayana S. O. Tanaka<sup>1</sup>, Gabriela A. Cesar<sup>1</sup>, Youko Nukui<sup>2</sup>, Ana C. P. Vicente<sup>3</sup>, Jorge Casseb<sup>2</sup>, Juliana Yamashiro<sup>2</sup>, Aluísio C. Segurado<sup>2</sup>, Murilo O. Saito<sup>4</sup>, João R. R. Pinho<sup>2</sup>, Rivaldo V. Cunha<sup>1,5</sup>, Osnei Okumoto<sup>6</sup>, Silvia N. O. Uehara<sup>1</sup>, Ana R. C. Motta-Castro<sup>1,5\*</sup>

**1** Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, **2** Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil, **3** Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, **4** Agência Mãe, São Paulo, São Paulo, Brazil,

**5** Fiocruz Mato Grosso do Sul, Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil,

**6** Secretaria Nacional de Vigilância em Saúde SVS, Ministério da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brazil

2017年7月～12月に施行

Bandeira LM, et al. PLoS Negl Trop Dis 2021 Vol. 15 Issue 2 Pages e0009066

## ブラジルでの日系の方のHTLV-1陽性率に関する検討

ほとんどの方が沖縄出身

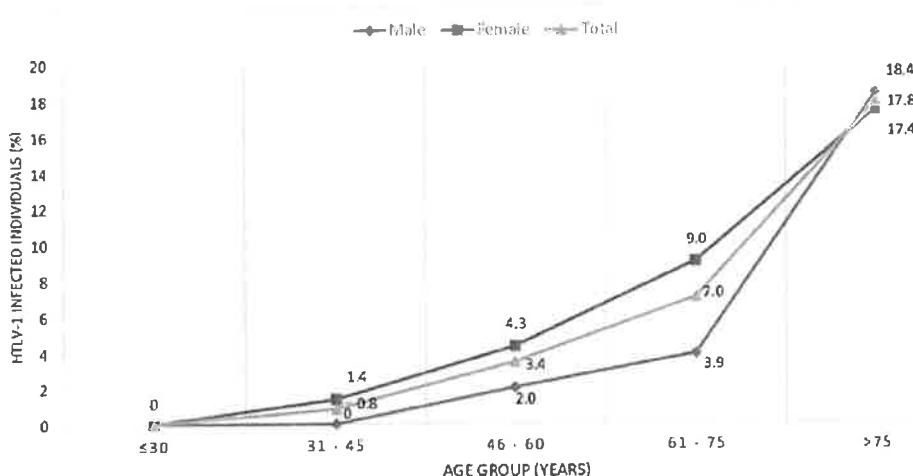
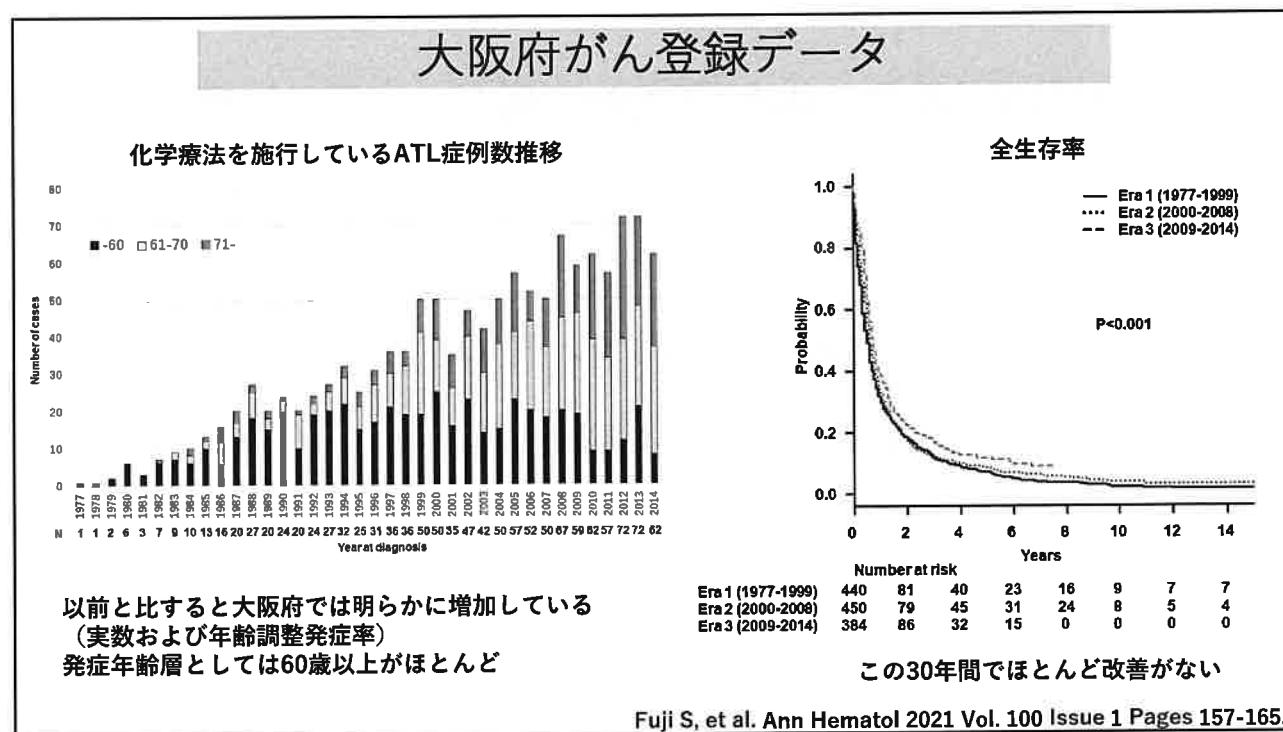
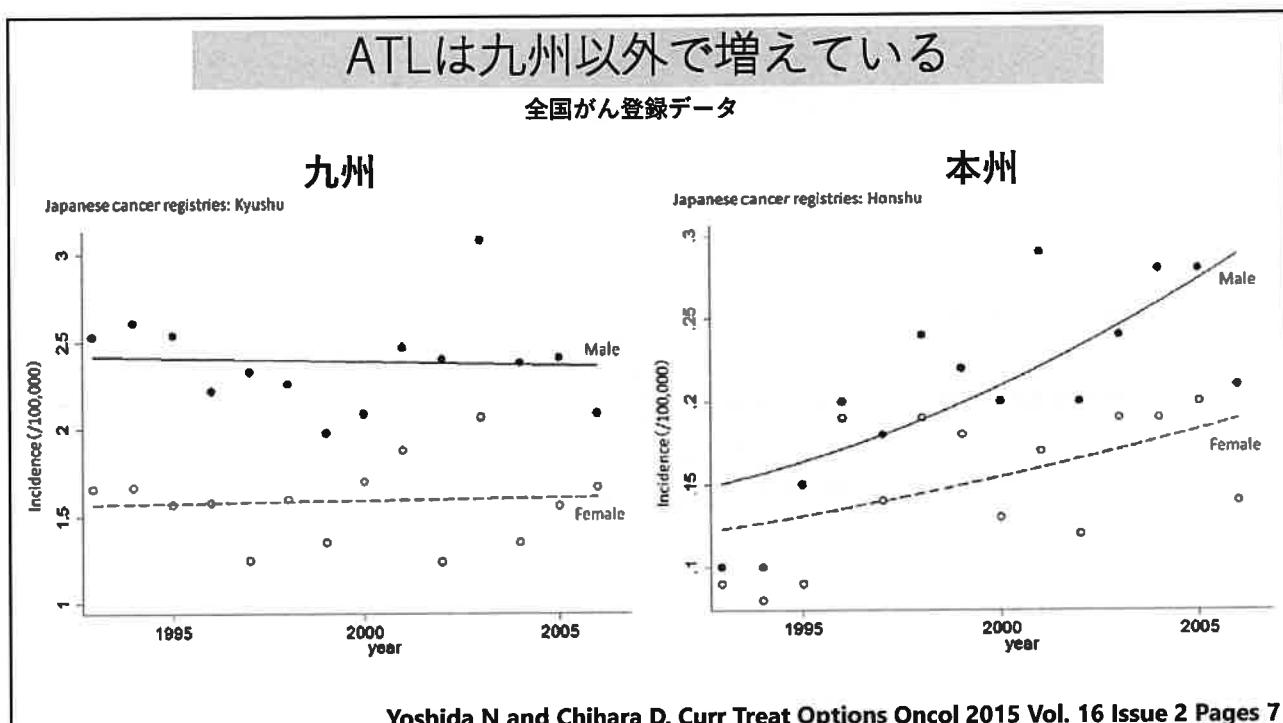
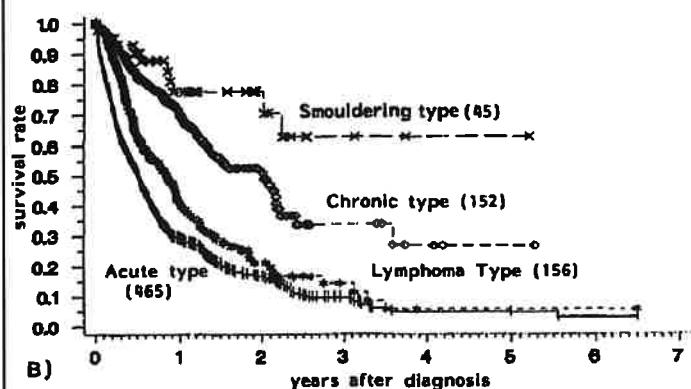


Fig 2. Changes according to age group and sex in HTLV-1 infected individuals.

Bandeira LM, et al. PLoS Negl Trop Dis 2021 Vol. 15 Issue 2 Pages e0009066



## Lymphoma study groupによるATLの解析（1984-87）

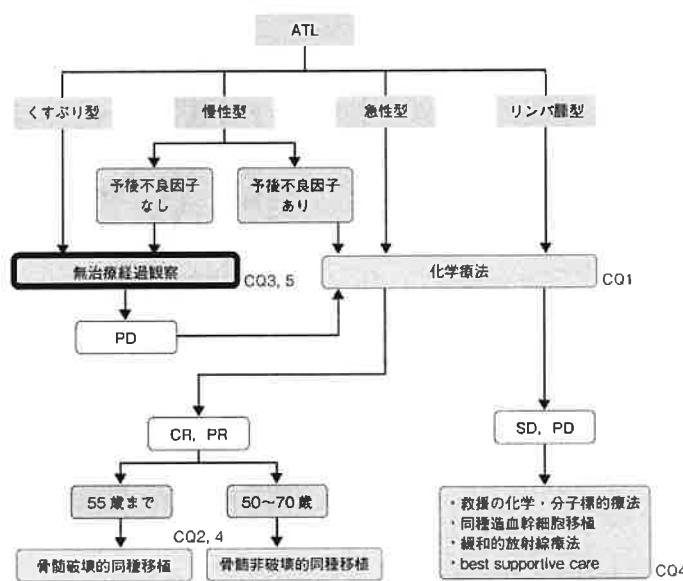


**Indolent** (低悪性度、緩徐に進む)  
**Smoldering** = くすぶり型  
**Chronic** = 慢性型  
 ⇒ 無治療経過観察が基本

**Aggressive** (高悪性度、急激に進む)  
**Lymphoma** = リンパ腫型  
**Acute** = 急性型  
 ⇒ 多剤併用化学療法  
 若年者では近年は骨髄移植も

Shimoyama M. Br J Haematol 1991 Vol. 79 Issue 3 Pages 428-37

## 造血器腫瘍診療ガイドライン



日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版

## 早期の段階でATLを診断できていないことが大きな問題

HTLV-1キャリア

理論的には高悪性度ATLよりも低悪性度ATLの方が症例数が多いはず  
(低悪性度ATLから少しづつ高悪性度ATLに進行するので)

レジストリデータを見ると低悪性度ATLの方が圧倒的に少ない⇒おそらく十分に診断できていない



高ウイルス量  
Clonality  
遺伝子変異?

低悪性度  
ATL

高悪性度  
ATL

一部が進行

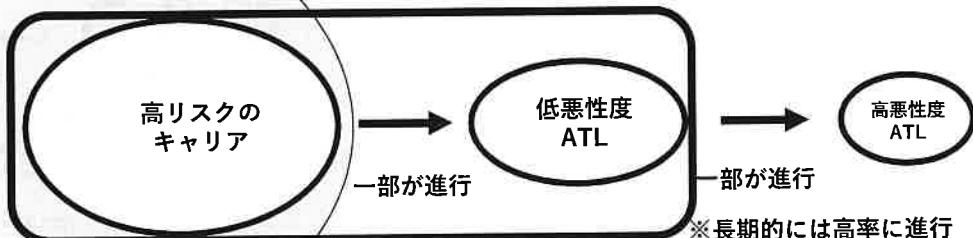
※長期的には高率に進行

## 早期の段階でATLを診断できていないことが大きな問題

HTLV-1キャリア

理論的には高悪性度ATLよりも低悪性度ATLの方が症例数が多いはず  
(低悪性度ATLから少しづつ高悪性度ATLに進行するので)

レジストリデータを見ると低悪性度ATLの方が圧倒的に少ない⇒おそらく十分に診断できていない



高ウイルス量 遅くともこの段階では診断したい  
Clonality  
遺伝子変異?

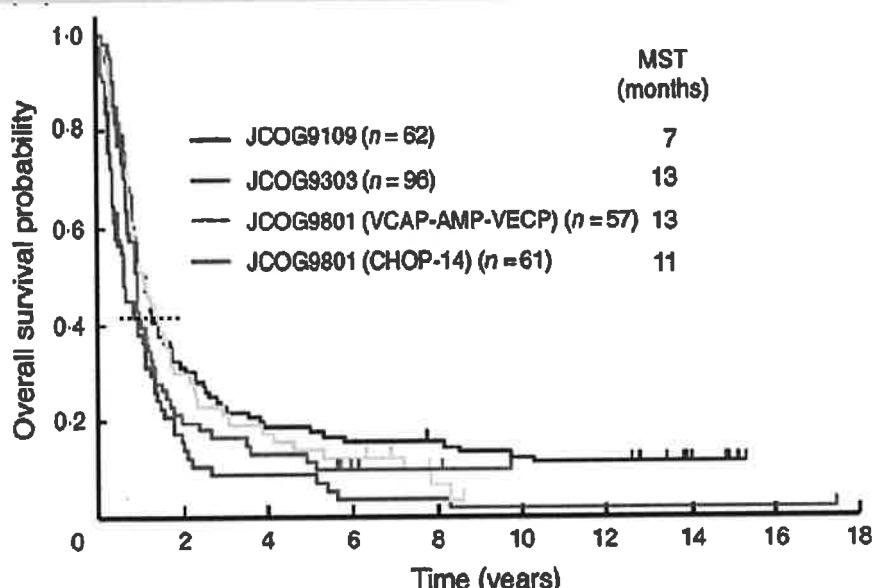
低悪性度  
ATL

高悪性度  
ATL

一部が進行

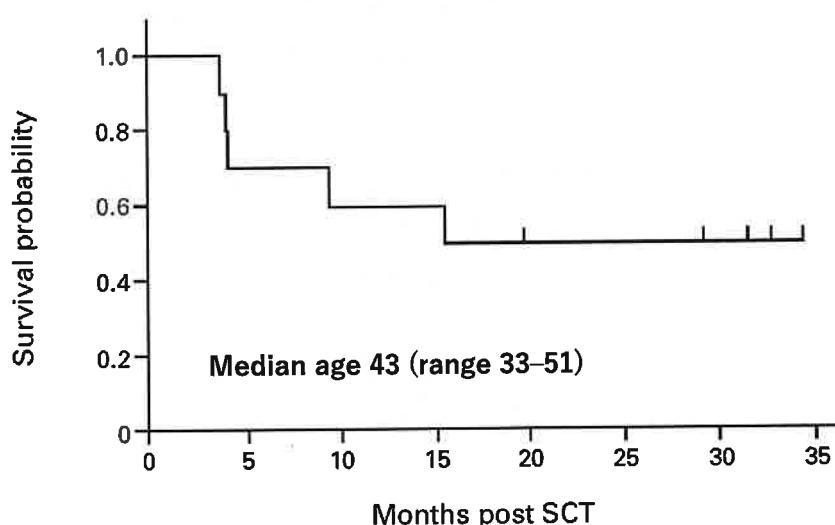
※長期的には高率に進行

## アグレッシブATLに対する多剤併用療法の開発



Fukushima T, et al. Br J Haematol. 2014 Sep;166(5):739-48.

## 成人T細胞白血病リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植



Utsunomiya A, et al. Bone Marrow Transplant 2001;27:15-20.

## HTLV-1感染と成人T細胞白血病リンパ腫の診療

1. HTLV-1感染
2. 成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL)
3. ATL以外のHTLV-1関連疾患
4. 当院での取り組み

Articles

Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies



Gill Schierhout, Skye McGregor, Antoine Gessain, Lloyd Einsiedel, Marianne Martinello, John Kaldor

HTLV-1感染の有無と臨床的なアウトカムの関連を検討した  
疫学研究を用いたメタ解析

Schierhout G, et al. Lancet Infect Dis 2020 Vol. 20 Issue 1 Pages 133-143

Jpn. J. Cancer Res. 85, 231–237, March 1994

## Mortality among Inhabitants of an HTLV-I Endemic Area in Japan

Kokichi Iwata,<sup>1,7</sup> Shin-ichiro Ito,<sup>2</sup> Hiroshi Saito,<sup>1</sup> Mizuko Ito,<sup>2</sup> Masazumi Nagatomo,<sup>3</sup> Tomihiro Yamasaki,<sup>1</sup> Shigeyuki Yoshida,<sup>4</sup> Hisatsugu Suto<sup>5</sup> and Kazuo Tajima<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Preventive Medicine and Health Promotion, Nagasaki University School of Medicine, 1-12-4 Sakamoto-cho, Nagasaki 852, <sup>2</sup>Izuhara Hospital, Izuhara-cho, Shimoagata-gun, Nagasaki 817,

<sup>3</sup>National Nagasaki Central Hospital, Kubahara-go, Omura 856, <sup>4</sup>Yoshida Clinic, Izuhara-cho, Shimoagata-gun, Nagasaki 817, <sup>5</sup>Suto Clinic, Izuhara-cho, Shimoagata-gun, Nagasaki 817 and <sup>6</sup>Aichi Cancer Center Research Institute, Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464

長崎の離島でのコホート研究

Iwata K, et al. Jpn J Cancer Res 1994 Vol. 85 Issue 3 Pages 231-7

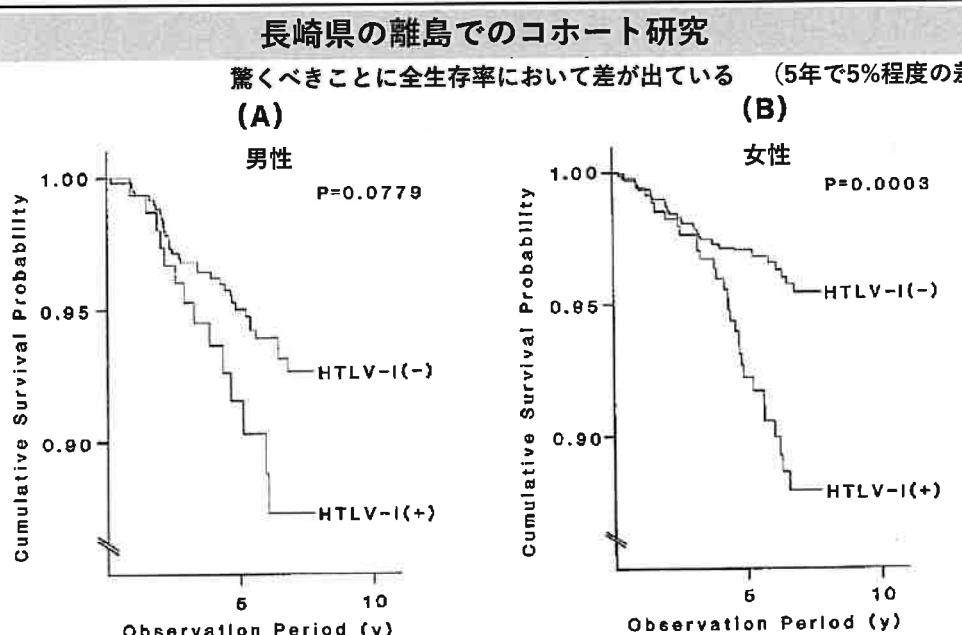


Fig. 1. Cumulative survival probability in (A) 751 men and (B) 1,246 women according to serum HTLV-I antibody status. Twelve deaths from injury or poisoning were regarded as censored cases.

Iwata K, et al. Jpn J Cancer Res 1994 Vol. 85 Issue 3 Pages 231-7

## HTLV-1感染と成人T細胞白血病リンパ腫の診療

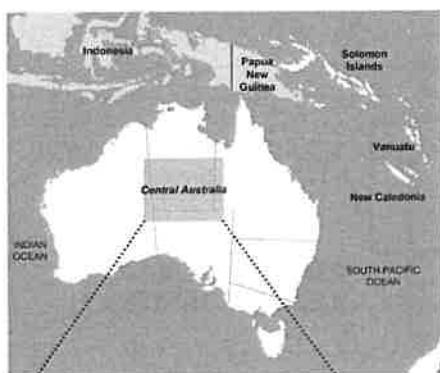
### 3. ATL以外のHTLV-1関連疾患 どのような疾患を診た際に 特にHTLV-1感染を除外する必要があるか

- 呼吸器疾患  
気管支拡張症や間質性肺炎
- 自己免疫疾患  
シェーグレン症候群、甲状腺疾患
- 感染症
- その他

## Clinical Associations of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection in an Indigenous Australian Population

Lloyd Einsiedel<sup>1,2\*</sup>, Tim Spelman<sup>1</sup>, Emma Goeman<sup>3</sup>, Olivier Cassar<sup>4,5</sup>, Mick Arundell<sup>6</sup>, Antoine Gessain<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Flinders University/Northern Territory Rural Clinical School, Alice Springs Hospital, Alice Springs, Northern Territory, Australia, <sup>2</sup> SAPathology, Flinders Medical Centre, Bedford Park, Adelaide, South Australia, Australia, <sup>3</sup> Remote Health, Alice Springs, Northern Territory, Australia, <sup>4</sup> Institut Pasteur, Unité d'Epidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes, Département de Virologie, Paris, France, <sup>5</sup> CNRS, UMR 3569, Paris, France, <sup>6</sup> Clinical Information Analyst, Central Australian Health Network, Alice Springs Hospital, Alice Springs, Northern Territory, Australia

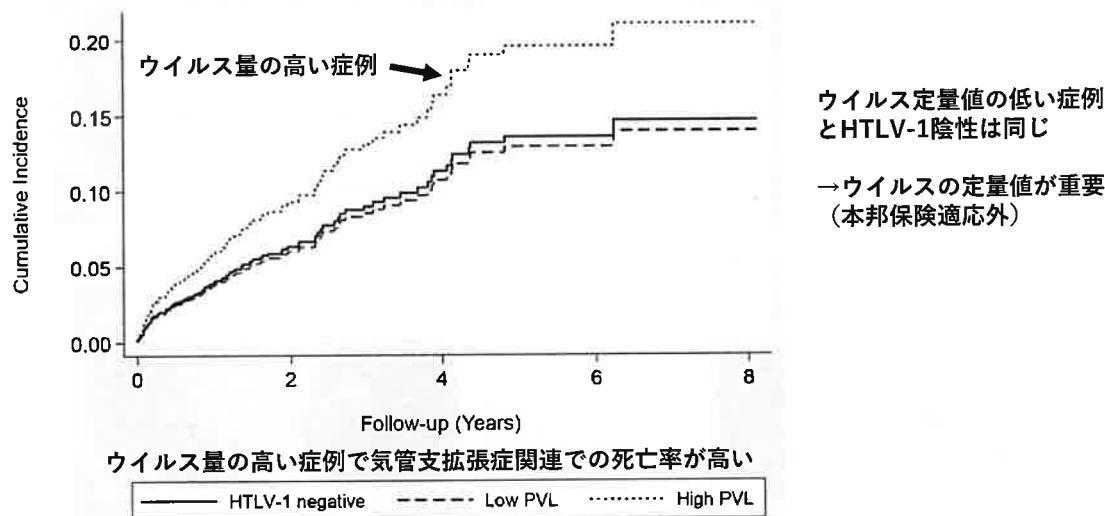


この地域のコホートでは約1400例のうち  
500例程がHTLV1陽性（30%以上）

Einsiedel L, et al. PLoS Negl Trop Dis 2014 Vol. 8 Issue 1 Pages e2643

## オーストラリア先住民におけるHTLV1関連肺疾患の検討

### 気管支拡張症関連での死亡率



ウイルス量の高い症例で気管支拡張症関連での死亡率が高い

Einsiedel L, et al. PLoS Negl Trop Dis 2018 Vol. 12 Issue 3 Pages e0006281

## CT Scans of the Chest in Carriers of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1:

*Presence of Interstitial Pneumonia*

Tsuneo Yamashiro, MD, Hisashi Kamiya, MD, Tetsuhiro Miyara, MD, Shinji Gibo, MD, Kazuhiko Ogawa, MD, PhD, Tamaki Akamine, MD, Hidekazu Moromizato, MD, Satomi Yara, MD, PhD, Sadayuki Murayama, MD, PhD

Yamashiro T, et al. Acad Radiol 2012 Vol. 19 Issue 8 Pages 952-7

## 日常診療にすぐに役立つHTLV-1関連疾患の最近の話題

3. ATL以外のHTLV-1関連疾患  
 どのような疾患を診た際に  
 特にHTLV-1感染を除外する必要があるか

- 呼吸器疾患  
 気管支拡張症や間質性肺炎
- 自己免疫疾患  
 シェーグレン症候群、甲状腺疾患
- 感染症

## HTLV-1感染と Sjögren's syndromeの関連

### 長崎のコホート研究

シェーグレン症候群（SS）と診断された例は18例  
 抗HTLV-1抗体の内訳は5例が陽性、13例が陰性

全体ではSS74例中17例が陽性（23%）で、  
 献血者コントロール 27,284例中916例が陽性（3.0%）

その一方でSLEに関しては特に有意な差はなし

Terada K, et al. Lancet. 1994 Oct 22;344(8930):1116-9.

## HTLV-1はWHO 2021 technical reportにおいて性感染症の部分に記載

TABLE 2. CROSS-SECTIONAL STUDIES OF HTLV-1 SEXUAL TRANSMISSION RISK AND ASSOCIATED RISK FACTORS

Study	Country of research	Study period	Study population	HTLV-1 prevalence (%)
Bellei et al. (201)	Brazil	1987–1990	Female sex worker	2.8
			Male clients	2.0
Póvoa et al. (206)	Brazil	2013–2015	Partners of people with HTLV-1	Men: 55.7 Women: 65.2
Díaz et al (207)	Cuba	Not specified	Sexual contacts of blood donors with HTLV-1	Men: 9 Women: 53
Murphy et al. (208)	Jamaica	1986	Sexually transmitted infection clinic attenders	5.7
Nakashima et al. (168)	Japan		Female sex workers	5.1
			Men attending a sexually transmitted infection clinic	2.8
			Women attending a sexually transmitted infection clinic	5.7
			Male blood donors	1.4
			Female blood donors	2.2
Wignall et al. (200)	Peru	1987–1993	Female sex workers	21.8
			Pregnant women	3.1
Zurita et al. (124)	Peru	Not specified	Female sex workers	13.7
			Men who have sex with men	6.2
Alarcon et al. (209)	Peru	1996–1997	Pregnant women	1.7
Blas et al. (94)	Peru	2010	Indigenous women	5.9
Sullivan et al. (204)	USA	1989–1991	Sexual contacts of HTLV-1 positive donors	28.1
Kaplan et al. (205)	USA	1990–1991	Sexual contacts of blood donors with HTLV-1	Men: 20.2
				Women: 37.5

- HTLV-1感染者のsex partnerでの陽性率が高い
- Sex workerでの陽性率が高い
- 性感染症クリニック患者での陽性率が高い

World Health Organization. (2021). Human T-lymphotropic virus type 1: technical report. World Health Organization.

## HTLV-1は一部の国では性感染症の際のスクリーニング検査に含まれる

### Testing strategies to prevent sexual or injecting drug use transmission of HTLV-1

- No specific policies or guidelines were found.
- Brazil. There is a recommendation to offering serological testing to the sexual partners of known HTLV-1-positive people, people with a history of injecting drug use and sex workers (552).
- Chile. Chile's management guidelines state that target populations include people who inject drugs, sex workers, sexual partners and immunocompromised people, including transplant recipients and people living with HIV (538).

World Health Organization. (2021). Human T-lymphotropic virus type 1: technical report. World Health Organization.

## 抗HTLV-1抗体測定の対象

- ・HTLV-1感染のリスクが高いのは？

### 1. 本人・配偶者・両親が九州以南

実際にはその他にもendemic areaがある点には注意を要する

### 2. 血縁者にHTLV-1感染や白血病・リンパ腫の方がいる

ATLの概念自体そこまで古くないので、以前は認識されていない可能性がある

### 3. その他HTLV-1と関連する疾患（代表例）

- |                             |                                       |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| ○ 呼吸器疾患<br>気管支拡張症や間質性肺炎     | ○ 性感染症<br>HTLV-1感染は性感染症の一つ            |
| ○ 自己免疫疾患<br>シェーグレン症候群、甲状腺疾患 | ○ 日和見感染症<br>サイトメガロウイルス感染やニューモシスチス肺炎など |

## HTLV-1感染と成人T細胞白血病リンパ腫の診療

1. HTLV-1感染
2. 成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）
3. ATL以外のHTLV-1関連疾患
4. 当院での取り組み

## 「造血幹細胞移植と細胞療法の進歩」

大阪国際がんセンター 血液内科 横田貴史

### はじめに

血液のがんである白血病は、1960 年代まで不治の病でした。しかしその後、抗がん剤の進歩に加え、血液を造るおもとの細胞（造血幹細胞）が含まれる骨髄を用いた移植治療法が開発され、治る可能性のある病気となりました。大阪国際がんセンター血液内科は、1978 年日本での黎明期から移植治療に取り組んできました<sup>1)</sup>。その成果として、現在当センターでは年間約 80 人の患者さんに移植治療を行い、10 人に 7 人以上の白血病患者さんに長期生存してもらえるようになっています。一方で、移植を行なっても再発される症例や、適合するドナーさんが見つからないなどの理由で移植ができない症例が存在することも事実です。近年開発されたキメラ抗原受容体 T 細胞療法は、そのような患者さんにも提供できる、治癒を目指せる治療として注目されています。

### 移植とキメラ抗原受容体 T 細胞療法の比較

造血細胞の同種移植（他人からの移植）は、HLA（ヒト白血球抗原）という白血球の血液型ができるだけ適合したドナーさんを選んで行います。が、それでも移植されたドナーさんの免疫細胞が、患者さんの体を攻撃する反応がある程度生じます。この反応は、移植片対宿主病(GVHD と呼ばれます)を起こし、強く起こりすぎると致命的になる危険な合併症です。しかしその一方で、患者さんの体の中にしぶとく残った白血病細胞も攻撃し、再発を抑えてくれる効果も持っています。このことから、同種造血幹細胞移植は、抗がん剤や放射線だけでなく、ドナーさんの細胞の力を利用した免疫療法という側面を持った治療といえます。

GVHD には、免疫細胞の中のリンパ球、特に T リンパ球が深く関与していることがわかつていました。臓器に対する攻撃を最小限にとどめ、残存するがん細胞を特異的にやっつけてくれる T リンパ球を誘導できれば理想的です。キメラ抗原受容体 T 細胞療法(Chimeric Antigen Receptor-T 細胞療法；CAR-T 療法)は、遺伝子工学の技術を用いて人工的に作製した抗原受容体を、患者さんから採取した T リンパ球に遺伝子導入し、がん細胞を特異的に攻撃する細胞へと変化させて投与する革新的な治療法です（図 1）。1980 年代後半から基礎的な開発研究が進められていました<sup>2)</sup>、2017 年に米国で CD19 抗原に対する CAR-T 製剤が登場し、急性リンパ性白血病の治療薬として承認されました<sup>3)</sup>。日本でも 2019 年に保険承認され、先端医療が可能な病院を中心に行われています。大阪国際がんセンターでは 2021 年 7 月からこの治療を導入しました。一般的に 65 歳を上限とする同種造血幹細胞移植に比べ、投与する抗がん剤の量が少なくて済むため、70～75 歳の比較的高齢の患者さんにも行えます。2023 年 9 月現在、日本では急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫・多発性骨

p927-933, (2021)

