

総説

最近の血液がん治療について

和泉透

国立病院機構仙台医療センター 臨床研究部長

抄録

血液がん（造血器腫瘍）は他の固形腫瘍に比べ化学療法への感受性が高いことが特徴である。今回は血液がんのうち白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫についてその病態や管理、ならびに最近の治療の進歩について概説する。白血病には急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）の4病型が含まれるが、今回は比較的頻度が高いAML、ALL、CMLについて主に述べる。いずれの病型においても分子標的薬の導入が進んでいるが、最近は強力な化学療法が実施できない（高齢者など）AMLに対するBCL-2阻害薬などの導入などが進んでいる。悪性リンパ腫にはホジキンリンパ腫（HL）と非ホジキンリンパ腫（NHL）が含まれ、NHLは血液がんの中で最も多くみられる病型である。B細胞性NHLでは抗CD20抗体であるリツキシマブの導入により予後が改善されたことは周知の通りであるが、最近ではHLやNHLに対する抗体薬物複合体（ADC）の導入が期待されており、治療方針が大きく変わる可能性がある。多発性骨髄腫（MM）は大量化学療法の有用性が証明されたことで若年者例の予後が改善したが、さらにサリドマイドの導入を契機に新規治療薬の開発が進み、10種類以上の薬剤が承認され治療方針が大きく変わった。キメラ抗原受容体導入T細胞（CAR-T）療法は若年者ALL、難治性NHLの一部、難治性MMに対し保険適応となり、今後導入が進んでいくと考えられる。しかしこれら新規治療薬はおしなべて高価で医療費の増大に関連し、今後は医療経済学的な視点からの検討も必要と考える。最後に最近のコロナ禍は血液がん診療の現場にも大きな影響を与えており、現状と問題点についても述べたい。

キーワード：白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、COVID-19

（2024年5月26日受稿、2024年5月26日受理、連絡先：和泉透・仙台医療センター 血液内科）

はじめに

現在も日本人の死因の第1位であるがんの中で、血液がん（造血器腫瘍）の発症率は意外と高く、特に悪性リンパ腫は男女とも上位10位以内に入っている。また血液がんは他の固形腫瘍に比べ化学療法への感受性が高いことが特徴で、近年は特に分子標的薬を中心に新規薬剤の開発が盛んに進んでいる。今回は血液がんのうち白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫についてその病態や管理、ならびに最近の治療の進歩について概説したい。

白血病について

白血病はその名前の通り当初は「血が白くなる病気」であり、最初に命名したのは高名な病理学者のルドルフ・ウィルヒョウとされる。最初の報告例は巨大な脾腫を伴っており、現在でいうところの慢性骨髄性白血病（CML）と考えられる。このほか白血病には急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）の計4病型が含まれるが、今回は比較的頻度が高いAML、ALL、CMLについて主に述べる。白血病は

人口 10 万人あたり男性 8.2 人、女性 4.9 人の発症率とされ、成人（国内）では急性白血病：慢性白血病は 4：1、AML：ALL は 4：1、CML：CLL は 1：9 の発症率と考えられている。従って単純計算では AML:ALL:CML:CLL は 64:16:18:2 の比率となる。急性白血病（AML・ALL）では白血病細胞が骨髄の中で増殖し、正常血液細胞がすべて減少する。この結果として貧血や易感染性、出血傾向が出現し、致命的となる。従来よりこれらの治療には古典的抗がん剤が用いられているが、治療中に強い骨髄抑制を認め治して気になる症例をしばしば経験する。現在もこれら古典的抗がん剤は治療の柱なのだが、最近はいずれの病型においても分子標的薬の導入が進んでいる。若年成人 ALL については、古典的薬剤の一つである L-アスパラギナーゼの増量を含む小児型のより強力な化学療法が予後改善につながっている¹⁾が、比較的高齢者では分子標的薬の導入が毒性軽減の観点からも有効と考えられる。急性前骨髄球性白血病（APL）は播種性血管内凝固（DIC）を来しやすく、従来は化学療法中に DIC の悪化などにより致命的になることが多かった病型だが、1990 年代以降は全トランスレチノイン酸（ATRA）の導入により、寛解導入が大変容易となり、現在では最も予後がよい急性白血病の一つになった²⁾。導入当初は ATRA の作用機序は不明であったが、この頃より白血病の病態解析が急速に進み、新規の分子標的薬が登場していく契機となった。本格的な白血病に対する分子標的薬の始まりは、CML に対する ABL チロシンキナーゼの阻害薬（ABL-TKI）であるイマチニブと考えられる³⁾。従来 CML は必然的に移行期から急性転化を来し、骨髄移植が唯一の救命手段であったが、本剤の登場後、骨髄移植の実施例は激減したばかりでなく、多くの患者さんが長期生存するようになった。現在、6 種類の ABL-TKI が使用可能となっている（表 1）。ABL-TKI は CML ばかりでなく、フィラデルフィア染色体陽性 ALL の予後も改善した。このほか強力な化学療法が実施できない（高齢者など）AML に対する BCL-2 阻害薬や FLT3 遺伝子変異陽性例に対する FLT3 阻害薬などの導入が進み（表 2）、これら病型では治療成績の改善が認められている。ALL に

	特徴	使用上の注意点(私見)
イマチニブ	①最も長く使用されており、エビデンスも豊富である。 ②他剤に比べ安価であり、後発医薬品の選択も可能 ③血中濃度のモニタリングが可能	吐き気や嘔吐、下痢などの消化器症状、浮腫、発疹などの皮膚症状、筋肉痛、肝機能障害、骨髄抑制などがある。
ダサチニブ	BCR-ABL 以外の分子にも広く作用	胸水貯留に注意。間質性肺疾患合併例は使えない。血小板機能抑制効果がある(血小板減少例は注意)
ニロチニブ	BCR-ABL 特異性が高い	空腹時に服用。糖尿病、肺炎合併例などでは使いにくい。
ボスチニブ	BCR-ABL、SRCに作用するがC-KIT PDGFR等への作用は少ない	下痢への対策が必要。初回治療には未承認。肝障害に注意
ボナチニブ	BCR-ABL変異型にも有効	初回治療には未承認。血管閉塞性事象、肝障害に注意
アシミニブ	ABL1のミリスチルポケットに結合してキナーゼ阻害を示す	初回治療には未承認。

表 1. CML に対する分子標的薬

	標的分子	作用機序	適応疾患
ゲムツマブオゾガマイシン	CD33	抗CD33抗体に抗腫瘍剤であるカリケアマイシンを結合→カリケアマイシンが腫瘍細胞に取り込まれ、抗腫瘍効果を発揮。	CD33陽性、かつ再発または難治性の急性骨髄性白血病
キザルチニブ	FLT3	腫瘍の増殖に関連したFLT3を介したシグナル伝達を阻害	再発または難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病
ギルテリチニブ	FLT3	腫瘍の増殖に関連したFLT3を介したシグナル伝達を阻害	再発または難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病
ベネトクラクス	Bcl-2	アポトーシス抑制効果があるBcl-2を阻害することにより、腫瘍細胞の細胞死を誘導する。	急性骨髄性白血病

表 2. AML に対する分子標的薬(抗体医薬・小分子化合物)

	標的分子	作用機序	適応疾患
イマチニブ	BCR-ABL	BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
ダサチニブ	BCR-ABL	BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害	再発または難治性フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
ボナチニブ	BCR-ABL	BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害	再発または難治性フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
イノズマブオゾガマイシン	CD22	抗CD22抗体に抗腫瘍剤であるカリケアマイシンを結合→カリケアマイシンが腫瘍細胞に取り込まれ、抗腫瘍効果を発揮。	再発または難治性B細胞性急性リンパ性白血病
ブリナツモマブ	CD19, CD3	CD19陽性白血病細胞と細胞傷害性T細胞(CD3陽性)を一過性に架橋し、その結果T細胞を活性化して抗腫瘍効果を発揮する。	再発または難治性B細胞性急性リンパ性白血病

表 3. ALL に対する分子標的薬

	標的分子	作用機序	適応疾患
リツキシマブ	CD20	結合した腫瘍細胞を補体の活性化、またはエフェクター細胞を介して傷害(CDC, ADCC)。	CD20陽性の非Hodgkinリンパ腫(再発などは問わない)、慢性リンパ性白血病など
オフアツマブ	CD20	ヒト化CD20抗体、キメラ抗体であるリツキシマブ同様	CD20陽性の慢性リンパ性白血病(再発または難治性)
アレムツズマブ	CD52	ヒト化CD52抗体	再発または難治性の慢性リンパ性白血病
イブルチニブ	ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)	B細胞受容体(BCR)の下流にあるBTKを阻害することにより細胞増殖抑制効果を発揮する。	慢性リンパ性白血病、または再発または難治性のマントル細胞リンパ腫
ベネトクラクス	Bcl-2	アポトーシス抑制効果があるBcl-2を阻害することにより、腫瘍細胞の細胞死を誘導する。	再発または難治性の慢性リンパ性白血病
アカラブルチニブ	ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)	B細胞受容体(BCR)の下流にあるBTKを阻害することにより細胞増殖抑制効果を発揮する。	再発または難治性の慢性リンパ性白血病

表 4. CLL に対する分子標的薬(抗体医薬・小分子化合物)

ついても多くの分子標的薬の導入が進んでおり（表 3）、今後さらなる予後の改善が期待される。最後に慢性リンパ性白血病だが、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬の導入が進み、高齢者の多い本症においてもより安全に治療ができるようになってきた（表 4）。

悪性リンパ腫について

この疾患にはホジキンリンパ腫（HL）と非ホジキンリンパ腫（NHL）が含まれ、日本人ではNHLが血液がんの中で最も多くみられる病型である。悪性リンパ腫の治療は第二次世界大戦中のマスタードガスが母体となったナイトロジェンマスタードによるものがはじまりで、その後、誘導体であるアルキル化剤が使用されてきた（表 5, 表 6）。その後ながらもHLに対してはABVD療法、NHLに対してはCHOP療法が標準的化学療法であった。21世紀に入りB細胞性NHLでは抗CD20抗体であるリツキシマブの導入により予後が改善され⁴⁾、とくにびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）ではリツキシマブを含むR-CHOP療法が標準的治療法となっている。DLBCLや濾胞性リンパ腫（FL）などB細胞性NHLは国内のNHL症例の多数を占

年代	治療
1940年代以前	放射線治療
1940年代	アルキル化剤による化学療法
1960年代	多剤併用療法
1992年	標準的化学療法としてのABVD療法の確立
2014年(国内)	再発難治例に対するブレンツキシマブベドチン(BV)の導入
2016年(国内)	再発難治例に対する免疫チェックポイント阻害薬の導入
2018年(国内)	初発例に対するBVの導入

表 5. ホジキンリンパ腫の治療変遷

年代	治療
1940年代以前	放射線治療
1940年代	アルキル化剤による化学療法
1960年代	多剤併用療法
1975年頃	標準的化学療法としてのCHOP療法
2002年(国内)	B細胞性リンパ腫に対するリツキシマブの導入 →びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)に対する標準療法としてのR-CHOP療法

表 6. 非ホジキンリンパ腫の治療変遷

	標的分子	作用機序	適応疾患
リツキシマブ	CD20	キメラ抗体。結合した腫瘍細胞を補体の活性化、またはエフェクター細胞を介して傷害(CDC, ADCC)。	CD20陽性の非Hodgkinリンパ腫、慢性リンパ性白血病など
オビマツマブ	CD20	Type II ヒト化CD20抗体、リツキシマブと比べ高いADCC効果を認める。	CD20陽性の濾胞性リンパ腫
ブレンツキシマブベドチン	CD30	抗CD30抗体に抗腫瘍剤であるMMAEを結合→MMAEが腫瘍細胞に取り込まれ、抗腫瘍効果を発揮。	CD30 陽性のホジキンリンパ腫、未分化大細胞性リンパ腫、末梢性T細胞性リンパ腫
イブリツモマブ	CD20	抗CD20抗体に放射線同位元素(⁹⁰ Y)を結合→治療用放射線を腫瘍細胞の近近から照射する。	CD20陽性、かつ再発または難治性の低悪性度リンパ腫
モガムリズマブ	CCR4	結合した腫瘍細胞をエフェクター細胞を介して傷害(ADCC)。	CCR4陽性、かつ再発または再発の成人T細胞性白血病/リンパ腫
ニボルマブ	PD-1	PD-L1との結合を阻害	再発または難治性ホジキンリンパ腫
ベムプロリズマブ	PD-1	PD-L1との結合を阻害	再発または難治性ホジキンリンパ腫
ボラツズマブベドチン	CD79b	抗CD79b抗体に抗腫瘍剤であるMMAEを結合→MMAEが腫瘍細胞に取り込まれ、抗腫瘍効果を発揮。	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

表 7. 悪性リンパ腫に対する分子標的薬（抗体医薬）

めており、以前に比べ治療成績は確実に向上した。しかしながら現在も難治例や再発例は多く存在し、それらへの対策が重要となっている。最近では抗体薬物複合体（ADC）の導入、具体的にはHLに対するブレンツキシマブベドチン⁵⁾、まだDLBCLに対するボラツズマブベドチン⁶⁾などで、単剤もしくは従来の化学療法と併用で治療開発がすすんでおり、今後の治療ガイドラインの変更が予想される。最近導入された分子標的薬について、表 7 に示した。そのほか急性白血病同様、CHOPに含まれる古典的抗がん剤の毒性は強く、治療後心毒性や末梢神経障害などに悩まされる症例が多くある。最近の腫瘍循環器病学の進歩により、心毒性などの問題が解決されることが期待される。

多発性骨髄腫（MM）について

MMは骨病変や腎障害などを合併し、従来の化学療法では治癒困難な病型である。特にMMでは腫瘍細胞が破骨細胞活性化因子（OAF）を産生する一方で、骨芽細胞を抑制する因子を産生するため骨吸収が亢進しながら骨新生が抑制されるという、他の固形がん骨転移に比べ骨病変が急速に進み、重症化するという特徴がある。MMもアルキル化剤の一つであるL-フェニルアラニンマスタード（L-PAM）を含む化学療法がながらく標準的な化学療法であったが、平均余命は3年程度にとどまっていた。その後1990年代にL-PAM大量化学療法の有用性が証明されたことで若年者例の予後が改善した。さらにサリドマイドの導入⁷⁾を契機に新規治療薬の開発が進み、現在では10種類以上の薬剤が新たに承認され治療方針が大きく変わった（表 8）。現在はMMの平均余命は6－7年と考えられ、10年以上の長期生存例も決して稀ではなくなった。

年代	治療
1940年代	放射線治療導入
1970年代	アルキル化剤による化学療法
1990年代	大量化学療法併用自家造血幹細胞移植療法の導入
1998年(米国)	サリドマイドの導入
2000年代以降	治療アルゴリズムへの新規治療薬の導入

表 8. 多発性骨髄腫の治療変遷

新規治療薬には免疫調節薬、プロテアソーム阻害薬、抗体製剤などが含まれる（表 9）。最近のガイドラインではこれら新規治療薬の二剤、もしくは三剤併用により、治療成績の向上が認められている。このほかキメラ抗原受容体導入 T 細胞（CAR-T）療法は若年者 ALL、難治性 NHL の一部、難治性 MM に対し保険適応となり、今後導入が進んでいくと考えられる。しかしこれら新規治療薬はおしなべて高価で医療費の増大に関連し、今後は医療経済学的な視点からの検討も必要と考えられる。

-
- ・ サリドマイド(免疫調節薬; IMiDs)
 - ・ レナリドミド(IMiDs) (初回治療可)
 - ・ ボマリドミド(IMiDs)
 - ・ ボルテゾミブ(PI) (初回治療可)
 - ・ パノピノスタット(HDAC阻害剤)
 - ・ カルフィルゾミブ(PI)
 - ・ エロツズマブ(抗体医薬)
 - ・ イキサゾミブ(PI)
 - ・ ダラツムマブ(抗体医薬) (初回治療可)
 - ・ イサツキシマブ(抗体医薬)
-

表 9. 多発性骨髄腫に対する新規薬剤

コロナ禍と血液がん

最後に最近のコロナ禍の血液がん診療に及ぼした影響、現状と問題点についても述べる。2020 年 1 月に中国武漢の海鮮市場から発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、またたくまに全世界に広がり、国内でも大流行となった。とりわけがん治療を受けた患者さんへの影響は大変大きいものがあり、この流行ががん診療に多大な影響を与えたことは皆様周知の通りである。血液がん患者においてはワクチン接種にもかかわらず十分な抗体産生が得られず、いったん罹患すると重症度も高くなり、患者さんも医療従事者からみても大変恐ろしいものであることを認識した。現在はさまざまな治療薬が開発され、ワクチン接種も一定の効果を示したことから発症頻度は減り、2023 年 5 月からはその取り扱いが 5 類感染症に移行している。しかしながら血液がん患者では長期にわたりウイルス排出が続く状態（persistent viral shedding）（表 10）がみられる事が分かり⁸⁾、固形がん症例より血液がん症例に多いことや抗 CD20 抗体やベンダムスチン投与

症例に多いことが分かってきた。感染性を有する状態が続いている可能性があるため、感染対策上の特別な留意を払う必要があり治療選択に大きな影響を及ぼしている。これら持続するウイルス排出例に対する対策が、私ども血液内科医にとっては大きな課題となってきた。

振り返るとどの血液がんにおいても 21 世紀に入ってから分子標的薬の登場まで、20 年ほど大きな進歩がなかったのが現状であった。新規薬剤は今後治療成績を大きく改善する可能性が高い一方で、COVID-19 だけではないが新たな有害事象に対する対策が必要になってきていると考える。

-
- ・ 長期にわたりウイルス排出が続く状態
 - ・ 固形がん症例より血液がん症例に多い
 - ・ 抗CD20抗体やベンダムスチン投与症例に多い
 - ・ 感染性を有する状態が続いている可能性があり、感染対策上の特別な留意を払う必要がある？
 - ・ 治療選択に大きな影響を与えている
-

表 10. Persistent viral shedding

文献

- 1) Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, et.al. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. Blood Cancer J. 2014;4: e252.doi: 10.1038/bcj.2014.72.
- 2) Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et.al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. Blood 2007; 110: 59-66
- 3) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et. al. Imatinib compared with interferon and low-

- dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 34:994-1004
- 4) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et.al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242
 - 5) Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et. al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 331-344
 - 6) Tilly H, Morschhauser F, Sehan LH, et.al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 286: 351-363
 - 7) Singhal S, Mehta J, Desikan R, et.al. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1566-1571
 - 8) Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et.al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell* 2020; 183: 1901-1912