

# 小児科診療 UP-to-DATE

2020年5月12日放送

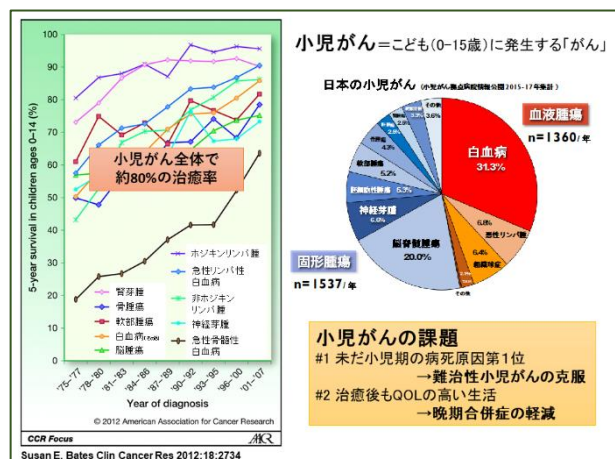
## 小児がんに対するがん免疫療法

国立成育医療研究センター 小児がんセンター 血液腫瘍科  
診療部長 富澤 大輔

### 【小児がん】

「小児がん」とは、15歳未満の小児に発生する悪性腫瘍のことを言い、我が国では年間約2500例程度の患者さんがいらっしゃいます。年間100万人を超える成人のがんに比べると希少疾患です。がんの種類も成人とは大きく異なり、成人に多い大腸がんや胃がん、肺がん、乳がんは小児ではほとんどみることはありません。その代わりに、白血病などの血液のがんや脳腫瘍の割合が高く、固形腫瘍でも神経芽腫などの胎児性腫瘍や、肉腫などが多くみられるのが特徴です。

小児がんの多くは抗がん剤や放射線治療に対する感受性が高く、これらの治療を組み合わせた集学的治療によって現在では約80%の患者さんが長期に生存されています。しかしながら、がんは依然として小児期の病死原因第1位の疾患であり、現行の治療では治癒に至らない難治性の小児がん患者さんが一定数いらっしゃいます。さらに、治癒に至った患者さんにおいても、小児期に受けた様々な治療の影響によって、内分泌疾患や神経学的異常などの晩期合併症を抱えていらっしゃる方が少なくありません。



このような背景を踏まえて、更なる生存率の改善を目指して「難治性小児がんを克服すること」、

そして治癒後も QOL の高い生活を送ることができるように「晩期合併症の軽減を図ること」が、小児がんの今日的課題といえます。本日解説する「がん免疫療法」はこれらの課題解決の一助となることが期待されています。

## 【がん免疫療法】

### ◆免疫とは

まず、「免疫」とは何でしょうか。免疫とは、細菌やウイルスなどの「異物」の体内への侵入を防いだり、体内に侵入してきた「異物」を排除する仕組みのことに他なりません。免疫のシステムは、体内に発生した「がん」の排除にも関わっています。

このような「免疫」の仕組みを利用した、がんの治療法のことを、「がん免疫療法」といいます。従来の抗がん剤治療や放射線治療の多くが、がん細胞のみならず、体内の正常細胞をも広く障害することから、がん治療には血液毒性や様々な臓器障害などの重篤な合併症がつきものでしたが、「がん免疫療法」は従来の治療法とは全く異なるメカニズムで「がん」に対して効果を発揮することから、これまでの治療法では得られなかった高い治療効果と副作用の軽減が期待されています。その一方で、有効性と安全性とが科学的にきちんと証明されていない治療が「がん免疫療法」と称して民間療法としてはびこっている実態もありますので、注意が必要です。

### ◆がん免疫療法

ひとえに「がん免疫療法」といっても、様々な治療法があります。

代表的なもののひとつに、がん細胞に特異的に発現している腫瘍抗原を標的とした抗体を用いた「抗体医薬」があります。例えば、B 細胞性リンパ腫の CD20 抗原を標的とした抗 CD20 抗体製剤リツキシマブと、抗がん剤との併用療法は現在 B 細胞性リンパ腫の標準治療となっています。

抗体医薬以外にも、免疫細胞に腫瘍を直接攻撃させる免疫細胞療法、元々体内に備わっている腫瘍免疫を強化することを図った免疫修飾薬やがんワクチンなどの治療法も、臨床応用が進んでいます。

### ◆同種造血幹細胞移植

最も古くから行われているがん免疫療法のひとつが、実は「同種造血幹細胞移植」なのです。ドナーの種類によって、骨髄移植、臍帯血移植、末梢血幹細胞移植などがあります。

「同種造血幹細胞移植」とは、ひとことでいうと、「患者さんの病気の血液を、健康なドナーの血液に入れ替える治療法」です。そのために、まずは移植を行う 1 週間ほど前から「移植前処置」

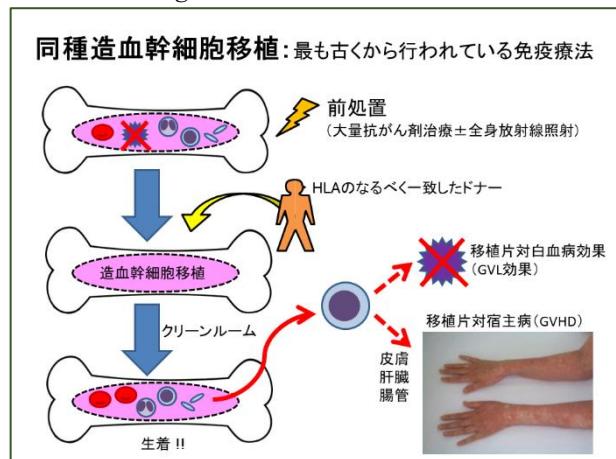
## がん免疫療法

- 免疫とは？…細菌やウイルスなどの「異物」の体内への侵入を防いだり、体内に侵入してきた「異物」を排除する仕組みのこと。免疫は体内に発生した「がん細胞」の排除も行っている。
- がん免疫療法とは？…免疫の仕組みを利用した、がんの治療法。従来の抗がん剤とは異なるメカニズムで「がん」に対して効果を発揮するため、高い治療効果と副作用の軽減が期待されるが、きちんと科学的に有効性・安全性が証明されたものは必ずしも多くない。
- 代表的な小児がん免疫療法…
  - 抗体医薬：リツキシマブ(成熟B細胞性リンパ腫)、ゲムツズマブオゾガマイシン(急性骨髄性白血病)、フリナツモマブ/イノツズマブオゾガマイシン(急性リンパ性白血病)、ディヌツキシマブ(本邦未承認:神経芽腫)
  - 免疫修飾薬：免疫チェックポイント阻害薬(ニボルマブなど:ホジキンリンパ腫など)
  - 免疫細胞療法：造血幹細胞移植(白血病など)、CAR-T細胞(チサゲンレクイエセルなど:急性リンパ性白血病)
  - がんワクチン療法：WT1ワクチン(本邦未承認:小児悪性固形腫瘍)

と呼ばれる全身放射線治療や大量抗がん剤投与が行われ、患者さんの正常な血液細胞と残存している白血病などのがん細胞を破壊します。その後、HLA（Human Leukocyte Antigen ヒト白血球抗原）が可能な限り一致したドナーの血液細胞を移植します。移植後数週間すると、ドナー由来の血液細胞が増えてきて、患者さんの血液がドナー由来の血液に置き換わります。

この時点で移植前処置によって破壊しきれなかったがん細胞が残存していることがありますが、入れ替わったドナー由来血液細胞から分化した T 細胞からみたら、がん細胞は「非自己」に相当するため、免疫学的に排除されます。この効果のことを「移植片対腫瘍効果 (GVT : graft-versus-tumor 効果)」、白血病の場合は「移植片対白血病効果 (GVL : graft versus leukemia effect 効果)」といいます。

ただし、このドナー由来 T 細胞による免疫学的効果は患者さんの皮膚や腸管、肝臓などの正常細胞にも及びます。その結果、出てきた症状のことを「移植片対宿主病 (GVHD : graft-versus-host disease)」といいます。GVHD が重症化したり、慢性化すると、それ自体が患者さんの QOL を大きく損なったり、場合によっては命に関わります。そのため、免疫抑制剤やステロイド剤などを用いて、GVL 効果を損なわない程度に、GVHD のコントロールを図る必要があります。



さらに、移植前処置自体が内分泌合併症や重篤な臓器障害の原因になることから、近年小児がんでは同種造血幹細胞移植の適応は縮小される傾向にあります。

### ◆急性リンパ性白血病の再発・難治例へのがん免疫療法

現在、小児がんの分野において、がん免疫療法の実用化が最も進んでいるのが「急性リンパ性白血病の再発・難治例」に対するものです。急性リンパ性白血病は小児がんでも最も多い疾患であり、その生存率も 90%前後に達していますが、やはり再発・難治例の予後は不良です。

2018 年以降、急性リンパ性白血病の約 80% を占める B 細胞生急性リンパ性白血病の再発・難治例に対する新規免疫療法が相次いで承認され、臨床現場で広く使用されるようになっていきます。

そのひとつであるブリナツモマブについて、まず解説します。ブリナツモマブは、二重特異性 T 細胞誘導抗体とよばれるもので、白血病細胞に発現している CD19 抗原に結合す

再発・難治B-ALLに対する新規抗体医薬		
薬剤	種類	特徴
ブリナツモマブ	CD19-CD3 BITE anti-CD3 anti-CD19	<ul style="list-style-type: none"> <li>R/Rでの寛解率 44% (Kantarjian H et al. NEJM 2017)</li> <li>CNS白血病には無効</li> <li>CRS,神経学的事象に注意</li> <li>腫瘍量が少ない患者 (ex. MRD+)では有害事象が少ない</li> </ul>
イノツマブ オゾガマイシン	CD22 ADC anti-CD22 mAb calicheamicin	<ul style="list-style-type: none"> <li>R/Rでの寛解率81% (Kantarjian HM et al. NEJM 2016)</li> <li>CNS白血病には無効</li> <li>肝障害 (VOD/SOS) に注意</li> <li>小児適応なし</li> </ul>
チサゲン レクリューセル	CD19 CAR-T scFv 共刺激分子 (4-1BB, CD28) CD3 zeta	<ul style="list-style-type: none"> <li>R/Rでの寛解率90% (Maude SL et al. NEJM 2014)</li> <li>CNS白血病にも有効</li> <li>重篤なCRSが高率に起こる</li> <li>適応=1~25歳</li> </ul>

る抗体と、患者さんの免疫細胞である T 細胞に発現している CD3 抗原に結合する抗体とを、結合させた製剤です。この製剤によって、白血病細胞に患者さん自身の T 細胞を結合させることで、T 細胞を活性化させ、免疫学的機序によって白血病細胞を破壊します。

ブリナツモマブは患者さんの骨髄中の白血病細胞数が多い時は効果を発揮しにくいのですが、抗がん剤治療によって白血病細胞数をある程度まで減らしてから使用した場合は非常に効果が高く、またその場合は微小残存病変（MRD：minimal residual disease）が陰性化する程まで、白血病細胞を減らします。また、ブリツモマブは1コースあたり 28 日間の持続点滴で投与しますが、最初だけサイトカイン放出症候群とよばれる発熱などの症状や、神経障害が出たりすることがありますが、そのほかの副作用は非常に少なく、特に通常の抗がん剤治療と異なり血液毒性がないため、輸血を必要とすることもなく、重篤な感染症を発症するリスクも低いことが特徴です。

もうひとつ、チサゲンレクリューセルについて解説します。これは、キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法と呼ばれるもので、我が国での薬価が 3000 万円を超えたことでも話題になりました。

患者さんから取り出した T 細胞に CAR 遺伝子を導入します。遺伝子改変された CAR-T 細胞は、白血病細胞に発現している CD19 抗原を標的として、白血病細胞を破壊します。チサゲンレクリューセルは非常に効果が高く、再発・難治の急性リンパ性白血病の約 90%で寛解とよばれる白血病細胞が検査上みつからない状態になります。効果が高い分、免疫反応に伴う重篤なサイトカイン放出症候群や神経障害などの副作用が出る患者さんが多いです。将来的には、造血幹細胞移植の代わりになり得る治療法として期待されています。

#### ◆免疫チェックポイント阻害薬

最後に、2018 年のノーベル生理学・医学賞を京都大学の本庶佑先生が受賞されたことでも話題になった、免疫チェックポイント阻害薬についてです。

「免疫チェックポイント」とは、過剰な免疫反応が起こることを防ぐために備わっている、免疫にブレーキが働く仕組みのことですが、これを担っている T 細胞の PD-1 分子や、腫瘍細胞側に発現する PD-L1 分子を阻害する抗体薬を用いることで、免疫を活性化させる治療法です。成人の悪性黒色腫、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫などで高い効果が確認されています。

小児がんのがん細胞では PD-L1 などの免疫チェックポイント分子の発現が弱いことが知られており、免疫チェックポイント阻害薬単独では、十分な治療効果が得られていないよ

**小児がんにおける免疫チェックポイント阻害薬**

患者活性化 Tリンパ球

がん細胞

免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬には、PD-1阻害薬（ニボルマブなど）、PD-L1阻害薬（デュルマブなど）、CTLA4阻害薬（イビリムマブ）などいくつかの種類がある。  
→ニボルマブは、成人の悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫などに適応がある。

小児悪性固形腫瘍では、一般的にPD-L1やPD-L2の発現が弱く、現段階では明らかに効果が示されているものはない。  
→ほかの抗体医薬や化学療法との組み合わせによる効果が期待されており、臨床試験で検証中である。

うです。しかし、他の免疫療法や抗がん剤との併用での効果が期待されており、今後の臨床試験の結果が注目されます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>