

研修医のための教育講座

悪性リンパ腫に対する分子標的治療

辰 巳 陽 一

近畿大学医学部内科学教室 (血液内科部門)

悪性リンパ腫とは

悪性リンパ腫は、組織学的にホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分けられ、非ホジキンリンパ腫は、B細胞性、T細胞性、NK/T細胞性リンパ腫に分類される。更に、各リンパ腫は、30以上に細分化され、それぞれに対する適切な治療方法を選択する必要がある (Fig. 1)。

悪性リンパ腫の治療

悪性リンパ腫に対する治療には、抗がん剤治療、放射線療法、外科療法、免疫療法、放射免疫療法、幹細胞移植、緩和ケアなど色々な選択肢が存在する。これらを、腫瘍の種類、進行度、再発などの治療経

過、年齢、全身状態、臓器残存能 (最も重要なものは骨髓機能である) を考慮し治療プランを決定することになる。

初回化学療法として、現在もっとも多くの施設で採用されているものは、ホジキンリンパ腫に対するABVD療法 (アドリアマイシン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、ダカルバジン)、T細胞非ホジキンリンパ腫に対するCHOP療法 (シクロホスファミド (エンドキサン®)、ドキシソルビシン (アドリアシン®)、ビンクリスチン (オンコビン®)、プレドニゾロン)、B細胞リンパ腫に対してのR-CHOP (リツキシマン+CHOP) 療法であり、これらは標準化学療法と考えられている (Fig. 2)。もちろん、上記療法に抵抗性の疾患は数多く存在し、現在も新規薬剤の開発・承認が相次いでおり、今後標準化学療法の概念は変化していく可能性を孕んでいる。

悪性リンパ腫に対する分子標的療法

悪性リンパ腫の腫瘍化には、複数の遺伝子の異常が必須であると考えられており、急性白血病、慢性白血病の場合とは異なり単一の遺伝子機能の抑制で完全に疾患を制圧することは困難であると考えられている。近年、このような分子標的療法の標的分子は開発決定の段階で明確に設定されるようになった。合成化合物が新規薬剤の多くを占める簡便性から、「分子標的薬」は既に特別な薬剤でなくなっている。

その中で、悪性リンパ腫の治療は近年大きく進歩しているが、「分子標的療法」の方向性は3つに大別され、1) 腫瘍細胞に発現する分子を認識するモノクローナル抗体、2) small molecules と呼ばれる分子量の小さな薬物群、3) DNA や RNA という核酸由来の製剤である。

1. モノクローナル抗体療法

そのような状況の中でも、B細胞リンパ腫表面抗原に対する分子標的療法の実用化は、これまで完治が困難であった低悪性度B細胞リンパ腫、再発性B

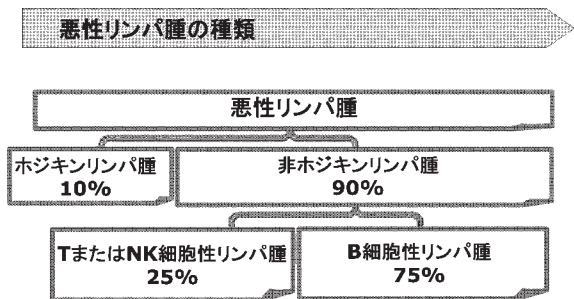


Fig. 1

悪性リンパ腫の標準化学療法

ホジキン病の化学療法

ABVD療法: 初発例

薬剤名	投与方法	1日目	2日目	3日目	4日目
塩酸ドキソルビシン	点滴静注	↓			↓
塩酸ブレオマイシン	点滴静注	↓			↓
硫酸ビンクリスチン	静注	↓			↓
ダカルバジン	点滴静注	↓			↓

非ホジキンリンパ腫の化学療法

R-CHOP療法: 初発B細胞性リンパ腫

薬剤名	投与方法	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目
リツキシマブ	点滴静注	↓					
シクロホスファミド	点滴静注		↓				
塩酸ドキソルビシン	点滴静注		↓				
硫酸ビンクリスチン	静注		↓				
プレドニゾロン	経口		↓	↓	↓	↓	↓

Fig. 2

細胞リンパ腫などの治療を様変わりさせている。

B細胞性リンパ腫に対する代表的な分子標的薬にはCD20に対するモノクローナル抗体薬リツキシマブ、および放射性同位元素標識モノクローナル抗体治療薬 iburatumomab tiuxetan がある。

一方、T細胞リンパ腫に対しは、現状では臨床的にエビデンスがあるものは乏しいが、その中でもCD52抗体療法、ATLLに対する抗CCR4抗体療法には大きな期待が寄せられている。

B細胞性リンパ腫に対する分子標的療法

1) 抗CD20抗体

(1) リツキシマブ (リツキサン®)

I) 背景および作用機序

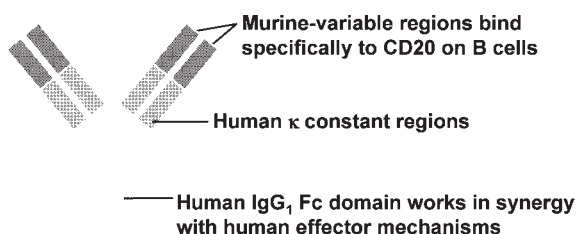
リツキシマブはB細胞表面のCD20を標的とするマウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体薬である (Fig. 3)。CD20分子はB細胞分化の過程で、未熟B細胞、成熟B細胞、活性化B細胞の時期に発現され、幹細胞、リンパ球系幹細胞の時期や、分化の終末像である形質細胞には発現されない (Fig. 4)。このことは、リツキシマブが奏効した場合にも、血清中の抗体価は著明に抑制されることが少ないという事実に寄与しているものと考えられる。また、CD20は血液中に遊離することがなく (shedding)、また抗体などが結合しても細胞膜表面から消失したり内在化したりしないという (internalization)、抗体治療の標的として優れた特長を有している¹。

Rituximab は、マウスのCD20抗体である2B8の可変部とヒトの定常部を有するキメラ抗体で、ヒト体内での抗マウス抗体 (human anti-murine antibody, AMA) などの異種抗体の産生低下を目的として開発された²。他にも血中半減期の延長や、ADCC活性の増強といった利点を得られている。Rituximabの作用機序は当初、前述のADCC活性が主体とされたが、apoptosisを誘導する直接効果もあるリツキシマブは補体依存細胞傷害反応 (complement-dependent cytotoxicity ; CDC) や抗体依存性細胞傷害反応 (antibody-dependent cellular cytotoxicity ; ADCC)、およびアポトーシス誘導などによってCD20陽性細胞を傷害する (Fig. 5)。B細胞リンパ腫の一部にはCD20分子が発現されていない場合があり、治療前にCD20発現を確認することが必要である。

II) リツキサンの臨床像

投与量は375 mg/m²/回で、基本的に1 mg/mlに希釈し投与する。Rituximab単剤投与の場合は週1回4～8週反復投与する。CHOP療法との併用の場合は、前日あるいは同日のいずれでも投与可能であ

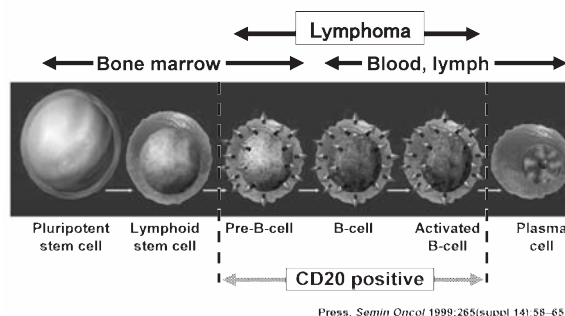
Rituximab (リツキシマブ:リツキサン) 遺伝子工学的に作成された murine/human 型のキメラ型モノクローナル抗体



Adapted from: Ryback et al. 1992

Fig. 3

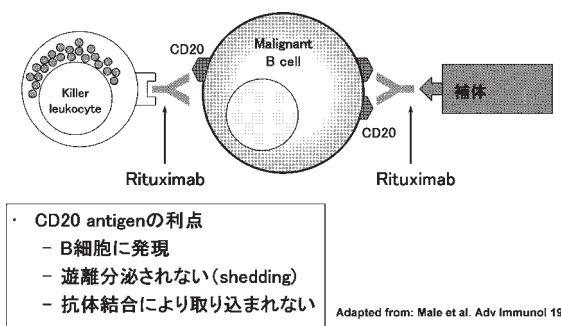
B細胞分化におけるCD20分子の発現



Press. Semin Oncol 1999;26(suppl 14):58-65

Fig. 4

Rituximabの作用機序



Adapted from: Male et al. Adv Immunol 1996

Fig. 5

る。投与時間は添付文書では5～7時間となっているが、文献的には初めの30分で全体量の20%、続く1時間で残りの80%量を投与する方法や、60分で投与することが可能であるという報告があり、当院の例でも副作用発生率には差がない³。リツキシマブ単剤の低悪性度B細胞リンパ腫に対する治療効果としては、再発・再燃低悪性度B細胞リンパ腫166例中CR 6%、PR 42%で奏効率は48%であった⁴。

これまで、B細胞悪性リンパ腫に対する化学療法としては、CHOP (シクロホスファミド、ドキソル

R-CHOP療法

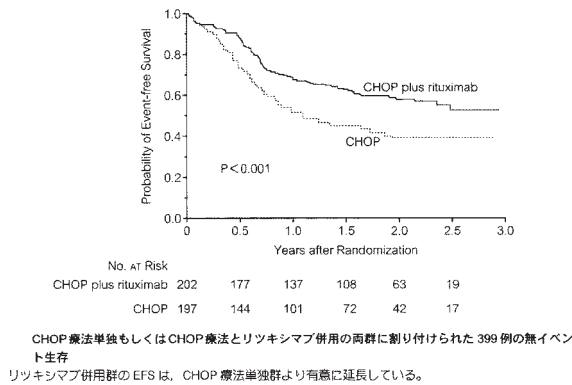


Fig. 6

ビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)療法以来多くのレジメンが開発されたが、長期経過を見てもCHOP療法に勝るものはなく、長年CHOP療法が標準的治療であると考えられてきた。一方で、リツキシマブは作用機序および薬物有害事象が重複しないため化学療法との併用が可能である。濾胞性リンパ腫に代表される低悪性度リンパ腫に対してはリツキシマブ併用化学療法と併用しない化学療法の比較試験がいくつも行われている。たとえばリツキシマブ併用CHOP (R-CHOP)療法とCHOP療法のランダム化試験では、全奏効率およびCR率、無増悪生存期間はR-CHOPOがCHOPよりも10~15%良好であった (Fig. 6)⁵。現在リツキシマブCHOP療法が進行期濾胞性リンパ腫および瀰漫性大型B細胞リンパ腫に対する標準的治療とみなされているが、併用する至適化学療法については今後検討の余地がある。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL) はわが国でもっとも頻度が高いリンパ腫病型である。高齢者DLBCLを対象としたR-CHOP療法とCHOP療法の無作為化比較試験では奏効率、生存期間などでR-CHOP療法がCHOP療法に勝った⁵。R-CHOP療法は低悪性度B細胞性リンパ腫でも95%という高い奏効率を得られており⁶、準標準療法のような形での使用が一般化しつつある。他の病型のB細胞性リンパ腫でもRituximabを含んだ併用化学療法が行われるようになってきているが、裏づけるデータがないのも事実で、今後エビデンスの蓄積が望まれる。他にも同様な結果が報告されており、現在R-CHOP療法が進行期DLBCLに対する標準的治療法である。

R-CHOP療法は、通常、6~8コース (1コースは21日間) 施行されるが、初回治療は原則として入院して受けることが多く、2回目以降は、特に大き

な問題がなければ、通院治療となるのが一般的である。リツキシマブによる血液毒性は軽度であり、長期使用により抗体産生が著明になり、その他の有害事象としては、アレルギー反応に関連するものが大半であり、発熱、倦怠感、頭痛、浮腫、搔痒感、発疹、喉頭浮腫、気管支痙攣などの非血液毒性が認められる。投与に際しては、解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、胃粘膜保護剤などを予防的に投与する。アレルギー症状は、初回投与時にもっとも頻度が高く、第2回目以降軽減する傾向にあり、human anti-mouse antibody (HAMA) や human anti-chimera antibody (HACA) も産生されにくいことが知られており繰り返し投与が可能である。一方で、巨大腫瘍例 (bulky)、白血病化例では、急激な細胞死に伴う tumor lysis syndrome や cytokine releasing syndrome 発症による臓器障害に留意が必要である。

2) 放射免疫療法 Ibritumomab tiuxetan (ゼヴァリン[®])

(1) 背景および作用機序

B細胞性リンパ腫を抗がん剤単独で治療した場合の生存曲線と比較して、リツキシマブを併用した場合生存率改善が認められるが、実際は、抗がん剤あるいは、リツキシマブで治療できない症例は存在する。悪性リンパ腫は、放射感受性が高い場合が多く、臨床病期 (CS) がIあるいはIIの場合、外部放射線治療を考慮するが、CSがIII、IVの場合局所放射線療法は適応ではない。更に、リンパ腫の発症部位によっては、放射性肺炎、放射性腸炎など局所の副作用が予後に影響する可能性も時には無視できない。そこで、放射免疫療法として放射性同位元素標識モノクローナル抗体薬が開発され、このモノクローナル抗体を標的細胞に結合させ、有害事象を最低限に抑えつつ、局所で放射線治療を行うという治療法が考案された。歴史的には飛程が長く体外でも検出される γ 線をも放出する¹³¹Iを結合した製剤であるBexxarが最初に開発された⁷。 γ 線源結合製剤では、クロスファイヤー効果と呼ばれる抗体が結合していない細胞も殺す効果が得られるほか、対外からシンチレーションカメラでの腫瘍集積状況の撮像が可能になるなどの利点があるが、周辺細胞・組織への有害反応を引き起こす可能性があり、二次性腫瘍・MDSといった副作用の可能性が増加する。放射性同位元素に対する規制の厳しい日本では、こういった γ 線を放出する薬剤は専用の室内での治療を余儀なくされるため、承認が遅れる原因になった。

これに対し、2B8抗体 (ibritumomab) に放射性同位元素に⁹⁰Yを用いた標識モノクローナル抗体薬

Zevalin の構造

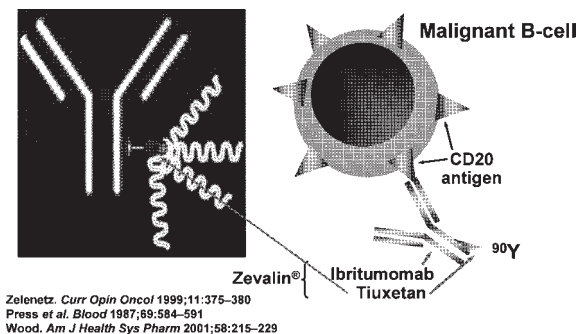


Fig. 7

放射線免疫療法 (Radioimmuno therapy) による NHL の治療

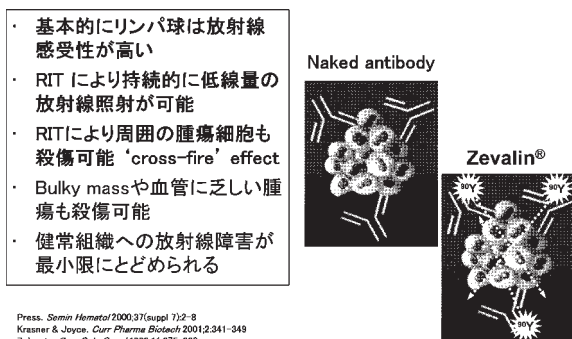


Fig. 8

である Ibritumomab tiuxetan (ゼヴァリン) が開発された (Fig. 7)。2B8 抗体は、Rituximab と異なりヒトとのキメラ抗体ではない。 ^{90}Y ibritumomab tiuxetan はベータ線のみを放出し、そのエネルギーは 2.3 MeV で到達長は 5 mm、半減期は 64 時間であり、基本的に外来治療が可能な薬剤である。 ^{90}Y ibritumomab tiuxetan は結合した細胞のみならず、結合していない近傍の細胞にも放射線による治療効果を発現するのが特徴とされる (クロスファイア効果) (Fig. 8)。この場合、事前に放射線ラベルがなされていない rituximab の前投与で正常細胞の CD20 抗原をブロックすることで、 ^{111}In ラベル抗体の脾臓や骨髄への集積が減り、腫瘍への集積が高まることが示されている⁸。

^{131}I (ヨード 131) と抗 CD20 モノクローナル抗体 (Tositumomab) を結合させた Bexxar (ベクスアー) も欧米では利用されているが、本邦では認可されていない。

当院は関西地方でゼヴァリンの使用経験が最も多い施設であるが、使用に際しては、認定を受けた放射線科医、血液内科医、薬剤師の 3 人のチームが使

用認可基準とされている。

(2) ゼヴァリンの臨床像

適応疾患は、CD20 陽性の再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫であり、本邦では、これ以外のリンパ腫に対する有効性及び安全性は確認されていないとされている (図 7)。ただし、病理組織学的な進展を示した症例は、その内ではないとされており、濾胞性リンパ腫などが形質転換した瀰漫性大細胞性リンパ腫 (DLBCL) は適応と考えている。

治療の適格性を確認するために、まずガンマ線を放出する ^{111}In ibritumomab tiuxetan (インジウム・ゼヴァリン) を投与し、ガンマカメラで撮影して生体内分布を確認する。不適格な生体内分布の例としては骨髄にびまん性、高度な集積を示す場合がある。これはリンパ腫細胞の骨髄浸潤が高度な場合に認められ、骨髄毒性が高度となる恐れがあるため投与を避ける必要がある。このような影響を事前に確認する目的で、骨髄検査を施行し骨髄細胞中の腫瘍細胞が 25% を超えないことが必要である。

また、ゼヴァリンにより駆逐される正常な B 細胞機能 (抗体産生能) は通常、治療から 6~9 カ月以内に CD20 陰性前駆細胞から補充される。

(3) 治療効果

ゼヴァリンの治療適応は、CD20 陽性の再発または難治性低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫、およびマンツル細胞リンパ腫に対して承認されている。

国内第 II 相試験では、ゼヴァリンが投与された 40 症例の奏効率 (% OR) は 82.5%、完全寛解率 (% CR) は 67.5% で、また本剤投与からの無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 9.6 カ月でした。なお、リツキシマブ併用化学療法による治療歴の有無に関わらず、同等の奏効率が示された。この結果は、当院における 25 例の使用経験でも、ほぼ同様の治療結果が得られている。リツキシマブとの比較試験では、CR 率が ^{90}Y ibritumomab tiuxetan で 30% に対してリツキシマブで 16%、全奏効率が ^{90}Y ibritumomab tiuxetan で 80% に対してリツキシマブで 56% と ^{90}Y ibritumomab tiuxetan が優れていた^{4,8}。

ゼヴァリンの主な有害事象は血液毒性であり、嘔気・嘔吐、脱毛などはほとんど認めない。血液毒性は通常の化学療法より遅れて発現するのが特徴であり、投与後 7~9 週後に最低値となるとされているが、比較的早期 (2 週間前後) に発症するものもあり注意を要する。日和見感染症の頻度は少なく、放射線治療の際に問題となる二次発癌については、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病は化学療法のみの場合と同程度の発症頻度とされる。

4) ゼヴァリン療法の今後

ゼヴァリンは、全身に多発性に存在する標的に対的確に放射線治療を行える点で、きわめて優れている。一方で、現状ではゼヴァリン照射までの手続きに時間がかかることおよび効果発現までの経過が緩徐であることから対象疾患が低悪性度B細胞リンパ腫に限定されている点、高度の遷延する骨髄抑制を高頻度に認める

T細胞リンパ腫に対する分子標的療法

1) CD52抗体 (alemtuzumab)

抗CD52抗体は、末梢血単核球(主にT細胞)を認識するが²³、Campath-1H (alemtuzumab)は、T細胞リンパ腫治療目的で使用することを想定して、HAMAの産生を抑えるためヒト化された抗体である²⁴。CD52抗体は、T、B細胞に発現しているリンパ球特異的GPI (glycosylphosphatidylinositol) アンカータンパクであることが明らかになっている⁹。また、AlemtuzumabはB細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)に抗腫瘍効果があることから、2001年にfludarabine抵抗性BCLLの治療薬として認可され¹⁰ているが、流血中の腫瘍細胞に対する効果は高いが、リンパ節など腫瘍病変に対する効果は低く、B-CLL以外のB細胞性リンパ腫に対する効果は乏しい¹¹。一方、CD52抗原はT細胞にも発現していることから、種々のT細胞リンパ腫での臨床試験も行われており、T・PLLで50~70%、T細胞リンパ腫(PTCL)で20~35%の奏効率が報告されている。末梢血・骨髄中の腫瘍細胞には効きやすく腫瘍には効きにくいという特徴はB細胞リンパ腫の場合と同じで、化学療法との併用も試みられている¹²。

2) 抗CCR4抗体 (KM2760)

CCR4はTh2リンパ球に主に発現するケモカインレセプターで、CCR4は成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の約90%、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)の約40%に認められると報告されている¹³。KW-0761はT細胞に発現するCCR4抗原を標的として、抗体依存性細胞障害(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)活性を示す抗体である。現在、CCR4陽性のATLLおよびPTCLの患者を対象に、国内臨床第1相試験が行われており、CCR4発現の確認検査は、血液またはリンパ節等から採取した組織使って判定して行う。有効な治療法が乏しく予後不良なATLに対し、ヒト化抗CCR4抗体を治療に用いることが考えられている¹⁴。第1相試験が、国内でスタートしており、初の本邦発の悪性リンパ腫に対する抗体治療薬に期待が高まっている。

2. 小分子物質 (small molecule)

1) キナーゼ阻害剤

キナーゼとは、リン酸基を付加する酵素の総称である。機能としては、受容体などを介したシグナル伝達がタンパクのチロシン残基のリン酸化を介して行われるが、腫瘍細胞の増殖に関与している場合もある。信号伝達は、基質のリン酸基へのATPの受け渡し行われるが、キナーゼのATP結合部位に競合的に結合する薬剤の代表が先に述べたBCR/ABL阻害剤イマチニブである。悪性リンパ腫の場合サイクリン依存性キナーゼ阻害剤が研究途上である。

(1) サイクリン依存性キナーゼ (cyclin dependent kinase, CDK) 阻害剤

CDKは細胞周期を制御するサイタリンと結合し、キナーゼ活性によりRbなどの標的をリン酸化することで細胞周期の回転を司る。その阻害で細胞増殖は抑制され、腫瘍細胞はアポトーシスに陥る。Mavopiridol (HMR1275)は半合成フラボノイドでCDK1, 2, 4, 6, 7の活性を阻害し、細胞周期をG1/SおよびG2/Mで停止させる⁷⁴。細胞周期制御タンパクであるサイタリンD1の過剰発現が原因であるマンテル細胞リンパ腫を対象に第II相試験が行われ、11%にPRを認めた¹⁵。

(2) mTOR キナーゼ阻害剤 (Rapamycin 類似物質)

Rapamycin (Sirolimus)は抗腫瘍性抗生物質の一種で、1999年に米国では免疫抑制剤として薬剤承認された¹⁶。Rapamycinの標的分子はmTOR (mammalian target of rapamycin)であり、FRAP (FK506 binding protein 12 [FKBP-12]-rapamycin-associated protein)とも呼ばれる、PI-3 kinaseファミリーで、PI-3 kinase-AKT pathwayの下流で細胞増殖に関わっている。CCI-779 (temsirolimus)はサイクリンD1のタンパク合成を抑制するため、再発・難治性マンテル細胞リンパ腫を対象とした第II相試験が行われた¹⁷。奏効率38%とrituximab効果を認めている。

2) ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDI)

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は主にクロマチン構造中のヒストンを脱アセチル化する酵素、HDACの活性を阻害する薬剤である。ヒストンが高アセチル化状態になるため遺伝子の転写は活性化される方向に傾き、その結果、腫瘍細胞の分化やアポトーシスを誘導して抗腫瘍効果を発揮する。骨髄異形成症候群 (MDS) ではメチル化の異常が高頻度に認められ、これが発症に関与していると考えられているため、メチル化阻害剤である5-azacytidineが治療薬として開発された。ヒストンアセチル化の異常は悪性リンパ腫でも報告されてお

り、治療標的とすることが考えられた^{79,18}。初期開発された trichostatin A は抗腫瘍効果が不十分であり、現在、ヒドロキサム酸誘導体の SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid) が有望である¹⁸。小リンパ球性リンパ腫からトランスフォームした DLBCL の 1 例は、完全寛解に到達しており、他にもポジキンリンパ腫、DLBCL、CTCL で有効例が出ている¹⁹。

3) プロテアゾーム阻害剤

細胞の分裂する過程を細胞周期 (Cell Cycle) というが、この過程では細胞内で不要になったタンパク質を分解する必要が生じる。プロテアゾームは生体のすべての細胞が持っている酵素複合体で円滑に細胞分裂を行うためにタンパク質分解の役目を果たしている。それゆえこの細胞内蛋白質の秩序立った分解は細胞周期や細胞の機能を保つのに必須の働きといえる。このプロテアゾーム系が阻害されると細胞回転が止まり、細胞死アポトーシスに陥る²⁰。

Bortezomib (PS-341) は $\text{i}\kappa\text{-B}$ の分解を抑制することで、NF- κB を阻害するプロテアゾーム阻害剤で、p53, p27, p21などの細胞周期制御タンパクの分解を抑制して細胞周期を停止させる。多発性骨髄腫に対し薬剤承認されている²¹。一方悪性リンパ腫では、マントル細胞リンパ腫細胞リンパ腫112例に bortezomib が投与され、奏効率41%、完全寛解率12%であった⁸⁶⁻⁸⁸。濾胞性リンパ腫の奏効率は39%、マクログロブリン血症では31%であり、indolent B細胞リンパ腫に対する有効性も示唆される²²。単剤での有効性も示されている bortezomib であるが、更なる効果を求めて CHOP, EPOCH, rituximab, fludarabine など既存の薬剤の他、flavopiridol などの新薬との併用臨床試験が実施中である⁹⁰。

3. オリゴヌクレオチド

1) G3139 (Genasense)

mRNA に対して相補的なオリゴヌクレオチド鎖を投与し、その機能を抑制する antisense oligonucleotide は、以前から試みられていた²³。BCL2 を対象として研究が進んでいるが、初期のオリゴヌクレオチドは、体内の核酸分解酵素に分解されて効果を十分発揮できなかった。G3139という開発名で知られる oblimersen (Genasense) は phosphorothioate 結合という架橋構造を導入することにより、核酸分解酵素に対する抵抗性を高めている。BCL2 は濾胞性リンパ腫では t (14; 18) 転座により活性化・過剰発現しているが、それ以外の腫瘍でも増殖に関与しており、他のリンパ腫、CLL, AML, 骨髄腫などを対象に臨床試験が行われている。G3139単剤の第 I 相試験は、BCL-2 を発現する種々の難治性リンパ腫

に対して14日間連日投与が行われたが、奏効率は14%に過ぎず、以降他剤との併用の臨床試験に移行している²⁴。これ以外に、(2) protein kinase C alpha (PKC α) に対する antisense oligonucleotide ISIS 3521/ISIS 5132 (CPG 69846A), c-Raf-1 に対する ISIS 5132の第 I 相試験が行われている²⁵。

2) CpG oligodeoxynucleotide (ODN)

細菌など原核細胞の DNA は真核細胞の DNA と比べ、より多くのメチル化されていない CpG オリゴヌクレオチドを含んでおり、CpG オリゴヌクレオチドは Tolllike receptor の一つである TLR9 を介して認識され、免疫能が亢進する²⁶。この合成された CpG ODN も、この免疫賦活作用を有しており、種々の悪性リンパ腫でも免疫療法として考えられている。また、TLR9 は主に B細胞で発現し、CpG オリゴヌクレオチドを認識することで活性化され、CD20 抗原などの発現が増強することから rituximab との併用が検討されている²⁷。

おわりに

10年前夢の治療法であった「分子標的療法」は、現在では、もはや一般的に使用される治療法であり、その対象は多岐に渡る。一方で、イマチニブのように単剤で使用する薬剤に対し、リツキシマブやベリケイドのような併用により効果的な結果が得られる薬剤も存在する。この場合、適切な組み合わせを見出す努力が必要である。本邦の新規薬剤の臨床開発が、常に世界の追認に限られる医療界のあり方を考え直す時期にあるようである。

文 献

1. Press OW, Howell-bunnClark J, Anderson S, Bernstein I (1994) Retention of B-cell-specific monoclonal antibodies by human lymphoma cells. *Blood* 83: 1390-1397
2. Reff ME, Carner K, Chambers KS (1994) Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 83: 435-445
3. Tuthill M, Crook T, Corbet T, King J, Webb A. (2009) Rapid infusion of rituximab over 60 min *Eur J Haematol* 82: 322-325
4. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, White CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire BK (1998) Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16: 2825-2833

5. Coiffier B (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 : 235-242
6. Czuczrnan MS, Grillo-Lopez AJ, White CA (1999) Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17 : 268-276
7. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, Francis IR, Ross CW, Tuck M, Regan D, Fisher S, Gutierrez J, Kroll S, Stagg R, Tidmarsh G, Wahl RL (1993) Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with [¹³¹I] anti-B II (anti-CD20) antibody. *N Engl J Med* 329 : 459-465
8. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, Grillo-López AJ, Multani P, White CA. (2002) Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20 : 2453-2463
9. Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, Prentice HG, Spence D, Horowitz MM, Barrett AJ, Waldmann H (1988) Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH-1H. *Lancet* 2 : 1394-1399
10. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, Albitar M, Brettman L, Santabarbara P, Wacker B, Rai KR (2002) Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 99 : 3554-3561
11. Lundin J, Osterborg A, Brittinger G, Crowther D, Dombret H, Engert A, Epenetos A, Gisselbrecht C, Huhn D, Jaeger U, Thomas J, Marcus R, Nissen N, Poynton C, Rankin E, Stahel R, Uppenkamp M, Willemze R, Mellstedt H (1998) CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 16 : 3257-3263
12. Gjanik JE, Dunleavy K, Pittaluga S (2005A) pilot study of Campath-1H and dose-adjusted EPOCH in CD52-expressing aggressive T-cell malignancies. *Blood* 106 : 936a (Abstr #3348)
13. Ohshima K, Karube K, Kawano R, Tsuchiya T, Suefuji H, Yamaguchi T, Suzumiya J, Kikuchii M (2004) Classification of distinct subtypes of peripheral T-cell lymphoma unspecified, identified by chemokine and chemokine receptor expression: Analysis of prognosis. *Int J Oncol* 25 : 605-613
14. Niwa R, Shoji-Hosaka E, Sakurada M, Shinkawa T, Uchida K, Nakamura K, Matsushima K, Ueda R, Hanai N, Shitara K (2004) Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T-cell leukemia and lymphoma. *Cancer Res* 64 : 2127-2133
15. Kouroukis CT, Belch A, Crump M, Eisenhauer E, Gascoyne RD, Meyer R, Lohmann R, Lopez P, Powers J, Turner R, Connors JM (2003) Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada clinical trial group. *J Clin Oncol* 21 : 1740-1745
16. Rowinsky EK (2004) Targeting the molecular target of rapamycin (mTOR). *Curr Opin Oncol* 16 : 564-575
17. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I (2005) Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 23 : 5347-5356
18. Marks PA, Richon VM, Rifkind RA. Histone deacetylase inhibitors (2000) inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells. *J Natl Cancer Inst* 92 : 1210-1216
19. O'Connor OA, Heaney ML, Schwartz L, Richardson S, Willim R, MacGregor-Cortelli B, Curly T, Moskowitz C, Portlock C, Horwitz S, Zelenetz AD, Frankel S, Richon V, Marks P, Kelly WK. (2006) Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in patients with advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 24 : 166-173
20. Mani A, Gelmann EP (2005) The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer. *J Clin Oncol* 23 : 4776-4789
21. Bross PE, Kane R, Farrell AT (2004) Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 10 : 3954-3964
22. Leonard JP, Furman RR, Coleman M (2006) Proteasome inhibition with bortezomib: a new therapeutic strategy for non-Hodgkin's lymphoma, *Int J Cancer* 119 : 971-979
23. Waters JS, Webb A, Cunningham D (2000) Phase I clinical and pharmacokinetic study of bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 18 : 1812-1823
24. Leonard J, Coleman M, Vose J (2003) Phase II study of oblimersen sodium (G3139) alone and with R-CHOP in mantle cell lymphoma (MCL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : 227a (Abstr # 2276)
25. Stevenson JP, Yao KS, Gallagher M (1999) Phase I clinical/pharmacokinetic and pharmacodynamic trial of the c-raf-1 antisense oligonucleotide ISIS 5132 (CGP 69846A). *J Clin Oncol* 17 : 2227-2236

26. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Matsumoto M, Hoshino K, Wagner H, Takeda K, Akira S (2000) A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 408 : 740-745
27. Wooldridge JE, Ballas Z, Krieg nm, Weiner GJ (1997) Immunostimulatory oligodeoxynucleotides containing CpG motifs enhance the efficacy of monoclonal antibody therapy of lymphoma. *Blood* 89 : 2994-2998