

200401346B

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

固形がんに対する同種細胞免疫療法を用いた標準的治療法の確立に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

平成16年度 総合研究報告書

高橋 俊雄

平成17年(2005) 4月

目 次

I. 総合研究報告

固形がんに対する同種細胞免疫療法を用いた標準的治療法の確立に関する研究	・・・・・・・・・・・・ 1
-------------------------------------	----------------

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総合）研究報告書

固形がんに対する同種細胞免疫療法を用いた標準的治療法の確立に関する研究
（臨床研究実施チームの整備）

分担研究者 高橋 俊雄 東京都立駒込病院名誉院長

研究要旨

膵臓がんを筆頭に多くの固形がんでは手術を行った患者も再発することが多く、その場合の予後は不良である。このような予後不良の固形がんに対して、現在当院では「固形がんに対する骨髄非破壊的同種造血細胞移植（mini 移植）の臨床第Ⅱ相試験」を平成 13 年 3 月本院倫理委員会の了承を得て行っている。11 例の固形がんに行い、6 例に急性 GVHD が発症し、7 例に抗腫瘍効果を認めた。2 例で 1 年以上の長期生存が得られた。同種末梢血幹細胞採取効率を検討した。採取された CD34+細胞数はドナーの個人差が大きかった。輸注した CD34+細胞数は $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満でも $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上と比べて生着のスピードに相違は無かった。Natural Killer T 細胞の GVHD の調節に及ぼす影響を検討した。その結果、末梢血幹細胞移植では NKT 細胞の回復は骨髄移植より速やかであり、かつ急性・慢性 GVHD 発症例では NKT 細胞が低値であり、NKT 細胞が GVHD の発現に抑制的に作用している可能性が示された。

A. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究概要

駒込病院では 1986 年以来骨髄移植を行い、これまで 650 例の移植経験を持っており、昨年度は 73 例の移植を行う我が国でも有数の移植施設である。特に非血縁者間骨髄移植はすでに 200 例を越え、GVHD を含めた移植の経験は極めて豊富である。駒込病院は外科の手術件数も多く、年間 600 例以上の消化器がんの手術を行っている。なかでも膵臓がんは年間約 25 例の手術を行っているが、それとほぼ同数以上の手術不能症例がいる。膵臓がんを筆頭に多くの固形がんでは手術を行った患者も再発する事が多く、その場合の予後は不良である。このような予後不良の固形がんに対して、現在当院では「固形がんに対する骨髄非破壊的同種造血細胞移植（mini 移植）の臨床第Ⅱ相試験」を平成 13 年 3 月本院倫理委員会の了承を得て行っている。今回のミニ移植での前処置は Childs らの方法に則りおこなった。すなわちフルダラビン $25\text{mg}/\text{kg}$ 5 日間 + エンドキサン $60\text{mg}/\text{kg}$ 2 日間で行った。この前処置は当院血液内科で血液疾患の mini 移植で用いられている前処置であり、造血機能に問題のなかった担癌患者にも確実な生着が得られるかどうかを検証する必要がある。そのためには、2 週間ごとのキメリズム検索をおこない、生着のキネティクスを解析した。また Childs らも

当院血液内科での経験でも、この前処置による regimen related toxicity (RRT) は軽度であることがわかっているが、我が国の高齢担癌患者にも許容できる範囲のものであるか検証する必要がある。移植片対宿主反応病 (GVHD) 予防法は、一般的な同種移植ではシクロスポリン (CyA) +メソトレキセート (MTX) を投与するが、mini 移植では同種免疫反応による抗腫瘍効果をもっとも期待されているために、CyA 単独で行うこととした。MTX を省略することにより、さらに移植後の粘膜障害が軽度になる効果も期待された。しかし、このことは同時に移植関連死亡 (TRM) を増加させる危険もある。有効性の評価としては、画像上の腫瘍縮小のほかに、病勢を反映する各種腫瘍マーカーも検討した。

B. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究実績

平成16年度末までに施行した固形がんに対する mini 移植は11例であった。内訳は膵臓がん6例、胃がん2例、直腸がん1例、胆管細胞がん1例および胆嚢がん1例であった。9例で遠隔転移を認めた。年齢は40-68歳 (中央値52歳)。全例で生着を認め、好中球数 $>500/\mu\text{l}$ は移植後中央値7日 (5日-11日)、血小板数 $>50000/\mu\text{l}$ は移植後中央値9日 (0日-21日) であった。T細胞キメリズムは移植後100%ドナー型になるのに要した日数の中央値は17.5日 (14-49日) のに対して、T細胞以外の細胞が完全にドナー型になるのは移植後中央値で154日 (67-186日) であった。急性GVHDは6例に発症し、II度3例、III度3例であった。慢性GVHDは6例に発症した。一時的な透析を要する急性腎不全2例、十二指腸穿孔、骨盤内血腫、間質性肺炎がそれぞれ1例認められたが、これらが死因につながることはなかった。腫瘍の縮小効果としては、partial response 1例、stable disease 6例、progressive disease 4例であった。腫瘍マーカーの低下などからも graft versus tumor (GVT) 効果を認めたものは7例であった。平成17年3月末までに10例が死亡したが、1例の閉塞性細気管支炎による死亡以外、9例の死因は腫瘍死であった。

(倫理面への配慮)

手術不能あるいは標準的治療法のない固形がん患者が対象であるにしても、これまでおこなわれたことのない治療法であるが故に、倫理委員会での承認、文書での同意の取得、対象症例の厳密な選択が必要であると判断された。

同種造血細胞移植ではドナーの存在が不可欠であるが、今回の研究の対象となる患者は高齢者が多く、必然的にドナーも高齢者が多くなる。そのために、ドナーの適格条件も日本輸血学会・日本造血細胞移植学会のガイドラインを遵守することとした。

C. 考察

今回の研究は進行した固形がんを有する患者に対して、安全性と有効性を確認する臨床試験である。安全性に関しては、前処置に対するRRTは軽度である。しかし、直接的に前処置とは関連が少ないとは思えるが、比較的重篤な合併症が認められた。急性GVHDもⅢ度が3例あり、いずれも死因に直接はつながらなかった。mini移植における安全性の評価のためには、生着の確実性も重要なポイントであり、それを確認するために、移植後のキメリズム検索を十分に行って、今回用いたフルダラビンとエンドキサンによる前処置で十分であるのかどうかを検証している。その臨床効果を判定するために、腫瘍の画像診断（CT撮影）や腫瘍マーカー検査を定期的に行い、臨床効果の判断に用いた。これらの結果を基に、膵臓がんの患者を中心にPancreas誌に報告した(Pancreas. 28(3):e65-e69, April 2004)。GVHDの発症に伴い腫瘍マーカーが低下する例も見られ、GVT効果を示唆する症例が多いが、実際に腫瘍が縮小したのは10例中2例のみであった (Omuro et al. BMT 31: 943-945,2003)。Childsらは腎がんに対してmini移植を行い、奏効率53%と報告しているが、今回抗腫瘍効果が少ない理由としては、消化器系の固形がんに対しては、同種免疫による腫瘍が効きにくいこと、また今回の研究での対象症例はいずれも腫瘍量が多く、免疫学的効果が出にくい可能性が考えられる。Graft versus tumor (GVT)効果が確認されたが、これが有効な治療法であることの確認には標準的治療法との比較試験が必要である。

D. 健康危険情報

GVHDは危険な副作用であるので、多数例の造血幹細胞移植の経験がある施設においてのみ、mini移植は行うべきである。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

付随研究として、同種末梢血幹細胞移植での採取効率と造血回復の検討をおこなった。その結果では、採取されたCD34+細胞が 2×10^6 /kg未満でも以上でも患者の造血回復には差がなかったことが明らかになり、生着を得るためには必ずしも、欧米で推奨されている $4-5 \times 10^6$ /kgの細胞数は無くても可能であることが明らかにされた。

当臨床研究実施チームの若手医師である原口医師を中心に、Natural Killer T細胞とGVHDの関係を検討した。固形がんに対するmini移植はまさに免疫学的効果を期待するものである。しかし、現時点では腫瘍に対する免疫(GVT)とGVHDが明確に区別できない。さらに、同種移植後に発生するGVHDは移植成績に極めて大きな影響を及ぼしている。そして、現在でもGVHDをregulate

している免疫担当細胞の働きについて不明な点が多い。最近動物実験では NKT 細胞が GVHD に対して抑制的に作用しているという報告があるが、まだヒトの移植後での報告はない。そこで、まず最も一般的に行われている骨髄破壊的移植において、骨髄を用いた移植と末梢血を用いた移植で、移植後の invariant V α 24+NKT 細胞の回復過程を検討した。その結果、末梢血幹細胞移植では、1 か月以内に invariant V α 24+NKT 細胞が正常化するのに対して、骨髄移植では 1 年以上にわたり低値である事が判明した。さらに急性 GVHD を発症した骨髄移植患者では GVHD を起こさなかった患者に比べて、同分画が低値であった。これは慢性 GVHD にも同様の事が見られた。以上の結果について、BMT 誌に掲載された (Haraguchi K et al. Recovery of V α 24+ NKT cells after hematopoietic stem cell transplantation. BMT 34:595,2004)。今後、さらに mini 移植での NKT 細胞の GVHD に対する regulation についても検討を行って行く予定である。