

200401347B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

固形がんに対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植療法の  
標準的治療の確立に関する研究（臨床研究実施チームの整備）

平成14～16年度 総合研究報告書

主任研究者 原田実根

平成17（2005）年3月

## 目 次

### I. 総合研究報告

固形がんに対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植療法の  
標準的治療の確立に関する研究 ----- 1

原田実根

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

固形癌に対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植療法の標準的治療の確立に関する研究（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 原田実根

九州大学大学院医学研究院・臓器機能医学部門内科学講座・病態修復内科学分野 教授

研究要旨

当施設において血液内科医、臨床腫瘍医の参加による臨床研究実施チームを組織し、平成14年度から16年度までの間、治療抵抗性固形腫瘍の患者に対して、骨髄非破壊的治療を移植前治療とする同種末梢血幹細胞移植を施行その安全性と有効性を検討した。対象症例は全13例（膵癌7例、胃癌、大腸癌、腎癌、浸潤性胸腺腫、肝組織球肉腫、ユーイング肉腫各1例）である。100日以内の移植関連死亡はなく、評価可能な9例全例において完全キメラを認めた。13例中CR1例、PR3例、SD3例を認めた。Grade IIIまでの急性GVHDは4例に認め、うち3例は慢性GVHDを認めた。100日以内の腫瘍死は4例、100日以降が4例であった。以上より本療法は固形腫瘍患者に対しても安全に施行することが可能と考えられた。極めて予後不良である治療抵抗性進行膵癌において、7例中2例にPR以上の腫瘍縮小効果、2例の増殖抑制効果、および浸潤性胸腺腫でもPRという有望な成績が得られたことから、本療法の有効性が示唆された。本チームは本臨床研究のみならず関連の治験、臨床研究の推進に努めており、平成15年に新たに設立された九州大学臨床研究センターと協力し、人材育成、組織構築に中心的な役割を果たしている。

A. 採択された研究事業での研究概要

移植片対白血病（graft-vs-leukemia, GVL）効果を期待した同種造血幹細胞移植は、白血病に対する治癒的治療法として確立されている。同種末梢血幹細胞移植（peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT）を用い、骨髄非破壊的な移植前治療を利用する幹細胞移植（non-myeloablative stem cell transplantation, NST）は、移植前治療の毒性が低く、従来同種造血幹細胞移植が困難であった高齢者白血病にも実施可能なことを示す成績が得られている。このNSTは有効な治療法のない高齢者の難治性固形腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法としても期待されており、同時に移植片対腫瘍（GVT）効果誘導の至適条件や発現メカニズムの検討が待たれている。近年本療法により難治性の転移性腎癌に有効であったという重要な知見がもたらされたことから、本研究計画では標準的治療法に抵抗性で予後不良である様々な固形腫瘍患者に対して、HLA一致同胞をドナーとしNSTを用いた同種PBSCTを試み、本療法の安全性と有効性を検討した。本研究の対象は、標準的な化学および放射線療法に抵抗性の進行あるいは再発胃癌、大腸癌、膵癌、腎癌、肉腫等の固形腫瘍患者である。また65歳以下、十分な主要

臓器機能を有し、評価可能病変を持ち、かつドナーからのG-CSFを用いた末梢血幹細胞（PBSC）採取可能な症例のみを対象とした。移植前に（1）cyclophosphamideとfludarabine、（2）fludarabineとbusulfan、（3）fludarabineとTBI、のいずれかを用いた骨髄非破壊的治療を施行し、PBSCを経静脈的に輸注した。GVHDに対しては主に標準的なmethotrexateとcyclosporineの併用投与を行い、支持療法は同種骨髄移植に準じて実施した。移植後随時キメラ状態を測定し、GVT評価は測定可能病変における腫瘍縮小率を指標とした。固形腫瘍に対する本療法の実施のため、血液内科あるいは臨床腫瘍を専門とする研究者と若手医師、研究協力者を含む臨床研究チームが組織された。

B. 採択された研究事業での研究実績

本療法による治療を行った症例は3年間で計13例（膵癌7例、胃癌、大腸癌、腎癌、浸潤性胸腺腫、肝組織球肉腫、ユーイング肉腫各1例）である。100日以内の移植関連死亡は認められず、評価可能な9例中全例において完全キメラ状態を確認した。Grade IIIまでの急性GVHDは4例に認められたが免疫抑制剤にて改善した。また3例で全身型慢性GVHDを

認めた。客観的抗腫瘍効果としては、膵癌の1例では移植37日目のCT検査上腫瘍が消失しCRに入ったことを認めた。しかし腫瘍消失に伴うステント挿入部の脆弱化が原因と思われる総胆管破裂を起こし57日目に死亡した。剖検にて膵頭部腫瘍のほぼ完全な消失を認めた。他の膵癌症例ではPR1例(189日目に腫瘍死)、SD2例(122日、200日に腫瘍死)、PD3例(28日、54日、70日目に腫瘍死)であった。胃癌症例はNCであったが、腫瘍によるイレウスが移植後に軽快し経口摂取可能となった。146日目にPDにて死亡。大腸癌症例はPRとなり263日目に慢性GVHDにて死亡。腎癌症例では腫瘍増殖が緩慢となり557日目にPDにて死亡。浸潤性胸腺腫では早期からPR、肝組織球肉腫ではSDであり、H17.3.1現在、共に治療中である(218、305日)。ユーイング肉腫症例はPDにて53日目死亡。100日以内の腫瘍死4例、100日以降4例、慢性GVHDによる死亡2例、その他1例であった。以上より固形腫瘍患者に対する本療法は安全に施行可能と考えられ、さらに有効性も示唆された。

本研究は、これまで造血器腫瘍に対して自家および同種骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植を積極的に施行し症例を蓄積してきた当施設の血液内科医と、固形腫瘍の化学療法に携わる臨床腫瘍医を分担研究者に加えた臨床研究体制を構築して実施された。本研究事業により採用された若手医師、臨床研究協力者のチームは、質の高い臨床研究の遂行を期して臨床現場での業務を行った。本研究を通じてチームの育成、資質向上がなされたため、これに関連する臨床研究、治験にも本チームは積極的に参加し、平成15年10月に設立された九州大学臨床研究センターの業務の推進に協力し貢献してきた。

#### (倫理面への配慮)

患者本人およびドナーに対して、1) 本研究の目的とその方法、2) 造血幹細胞とその移植、3) 骨髄非破壊的前治療を併用した同種末梢血幹細胞移植、4) 治療法について、5) 予想される効果と副作用、6) 他の治療の有無と内容について、7) 同意しない場合も不利益を受けないこと、8) 同意後も撤回可能なこと、9) プライバシーの保護、などについて十分担当医師より説明文書を用いて説明し、同意を得ることを前提とする。また有害事象を認めた場合、患者及びドナーのリスクを最小限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行う。試験責任医師または試験分担医師が、重篤な有害事象ならびに重要な副作用を知った場合、速やかにデータセンターに緊急報告を行う。本研究計

画および付随研究であるマイナー抗原タイプピングに関する研究計画は九州大学医学部倫理委員会、同ヒトゲノム遺伝子解析倫理委員会により審査され実施に関する承認を受けている。

#### C. 考察

固形癌に対する本療法は国外でも臨床試験が行われており、腎細胞癌では良好な成績も報告されているが、他臓器由来の固形癌を含めその効果は未だ確立されていない。膵癌では本療法を施行した7症例中2例がPR以上、2例でNCと有望な成績が得られた。膵癌は従来の治療法でも極めて予後不良であり、現在の第一選択薬剤であるgemcitabineに抵抗性となった場合、本療法を積極的に考慮することは可能と考えられるため、臨床研究の継続が望まれる。胃癌、大腸癌、腎癌では長期生存を得た点、浸潤性胸腺腫、肝組織球肉腫においても病勢がコントロールされている点などから、少数例での検討ではあるが本療法の有効性が示唆された。

本研究にて移植後100日以内の腫瘍死が4例認められたことは、GVTが出現するまでの移植後1-2か月間の腫瘍増殖制御の必要性を示すものと考えられる。今後、(1) 癌種別の治療対象症例選択、(2) 移植前治療法の選択による完全キメラ状態への早期導入、(3) キメラ状態とGVTの相関、(4) 移植前後での既存の抗癌剤や分子標的薬剤の併用、(5) 移植後のイフェクター細胞移入などによる細胞治療の追加、などの点が今後も引き続き検討すべき項目と考えられる。

一方、本療法を受け急性または慢性GVHDを生じたグループでの奏効率は50%(4/8例)であるのに対し、GVHDなしの群では0%(0/5例)であった。即ち本研究でも、同種造血幹細胞移植によるGVTとGVHDとが密接に関連していることが明らかとなった。急性GVHD群はいずれも通常免疫抑制剤にて改善を見ているが、慢性GVHD群ではその管理が長期予後改善に重要となることが明らかとなり、今後の治療を進める上で重要な情報と考えられる。

これまで標準的治療に抵抗性の進行、再発固形腫瘍の治療は極めて困難であったが、新たな治療法としての本療法の確立は国民福祉へ大きく貢献するものと期待される。そのためには、本研究の様に各分野の専門医、若手医師、研究協力者が密接に連携する臨床研究実施チームの構築により、質の高い臨床研究が円滑に推進され、人材が育成されることが必須である。今後さらなる臨床研究の充実のためには、本学臨床研究センターが若手医師や研究協力者の育成を恒常的に担うことが重

要である。

D. 健康危険情報

なし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要および実績

申請者が主任研究者である主な臨床研究（研究終了および進行中）を以下に列挙する。

(1) 急性骨髄性白血病に対する大量化学療法＋自己末梢血幹細胞移植と維持強化療法との無作為化比較試験（1998～2002、第 III 相試験、140 例）、(2) 高齢者または臓器障害を有するハイリスク骨髄異形性症候群症例に対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植に関する臨床第 I/II 相試験（2001～、厚生科学研究費・特発性造血器障害研究班、20 例）、(3) 成人白血病に対する HLA 一致同胞ドナーからの同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の臨床第 III 相非盲検無作為割付比較試験（2001～、厚生労働省がん研究助成金、340 例）。

また平成 14-16 年度に本診療科で実施した治験は 27 件（第 II 相試験 7 件、第 II/III 相試験 3 件、第 III 相試験 13 件、市販後臨床試験 3 件、医療器具 1 件）、予定症例数 139 症例、総実施率 75%（継続中を含む）であった。