

審査委員会の意見	<p>第4症例の患者が死亡に到るまでの臨床経過説明報告を平成18年12月15日に受け、死亡原因は第IV期の腎がんの自然経過と判断いたしました。</p> <p>なお、この件については、平成19年1月10日付けで各委員の了解を得ております。</p>	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター長	中村 祐輔

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<p>ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（以下「hGM-CSF」と略する）は124個のアミノ酸から構成される糖タンパク質であり、骨髄系前駆細胞の増殖・分化を促進する作用を有するため、ヒトに投与すると好中球、好酸球、単球数を増加させ、それらの機能を活性化する。また他のサイトカインとも共同し、赤血球系、血小板系造血も刺激する。一方 hGM-CSF には、抗原提示細胞、とくに樹状細胞に作用して、その抗原提示能を増強し、最終的には CD8+ 細胞障害性 T 細胞を介して宿主の抗腫瘍免疫能を増強する作用もあることが報告されており、最近注目されている。本遺伝子治療臨床研究では、hGM-CSF のこの作用に着目し、IV 期腎細胞がん患者に hGM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腎細胞がん細胞（以下「ワクチン細胞」と略する）を皮内接種する。これにより、ワクチン細胞接種局所の反応ならびに全身における毒性と、遺伝子導入に用いたレトロウイルスベクターの安全性の評価を行う。さらに本治療法の効果についても、評価・検討する計画をたてた。特に抗腫瘍効果については、臨床的に腫瘍縮小効果を検討することはもちろんのこと、さらに免疫学的研究方法を多く取り入れ、患者体内で誘導される可能性のある抗腫瘍免疫反応を詳細に解析する予定である。これにより将来的に遺伝子治療法を機軸にした、より効果的な腫瘍免疫療法への足掛かりを得ることを期待している。また患者自家腎細胞がん細胞の大量培養ならびに遺伝子導入を本附属病院内臨床細胞工学室にて行うことで、本邦における ex vivo 遺伝子治療の本格的実施に向けての基盤を作ることも目的の1つである。</p>
対象疾患	第 IV 期腎細胞がん
重大事態等の発生時期	平成18年12月11日午後6時40分
重大事態等の内容及びその原因	<p>第 IV 期腎がんのため当院に入院し平成12年12月13日から平成13年2月20日まで規定通り計6回のワクチン細胞接種を行った第4例目の患者様（接種当時50歳男性）が、ワクチン細胞の初回接種から約6年が経過した平成18年12月11日に永眠された。</p> <p>この間特に治療に関連した問題となる副作用の出現は認められず、免疫学的検査では患者様の抗腫瘍免疫反応は高い状態で維持された。但し6回接種後に行った CT スキャンにて右前頭葉に転移巣の出現が認められたため追加のワクチン細胞接種は行わず、平成13年3月脳転移巣に対してライナック照射（直線加速器を用いた定位的放射線治療）、平成14年1月には脳腫瘍摘出術を東京大学医学部附属病院にて施行した。また平成13年3月下旬よ</p>

	<p>り低量インターロイキン-2（以下「IL-2」と略する）療法を開始し、一時的には評価病巣の約30%の縮小を認めたが、平成14年夏頃からは肺転移巣の徐々の増大を認め、平成16年7月には脳内に新たな転移巣を認めたため8月にγナイフ治療（γ線を用いた定位的放射線治療）を施行した。その後脳には新たな病変の出現は認められず、しばらくは外来にて低量IL-2の接種を継続しパフォーマンス・ステータス（PS）0～1の状態経過した。平成18年4月右胸水貯留に伴う呼吸困難のため入院し、胸腔穿刺、廃液ならびに胸膜癒着術治療を施行した。胸椎への多発転移に伴う痛みのため放射線治療も要した。肺の多発転移も増加、増大傾向にあり、高カルシウム血症も繰り返したが、呼吸困難に対して在宅酸素療法（HOT）を導入し平成18年8月11日退院となった。ついに平成18年10月より呼吸困難が増悪し10月22日再び入院となった。入院後、呼吸不全、貧血、疼痛及び高カルシウム血症等に対して対症療法を行ってきたが、呼吸不全は徐々に進行傾向にあった。経過から呼吸不全の進行は原病の悪化に伴うものと判断されたため、人工呼吸器等は用いず平成18年12月11日午後6時40分に死亡確認した。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>死亡の原因は原病の悪化に伴うものと考えられるが、剖検を行い、今後さらに組織検査を含めて検討する予定である。</p> <p>なお、本遺伝子治療臨床研究でワクチン細胞接種を施行した4症例のうち現在存命中の1例は、対症療法を必要に応じて実施しているものの、ワクチン細胞の初回接種から約7年半が経過している。この症例については、免疫学的モニターを含めた経過観察を継続する。</p>