


審査委員会の意見

第 2 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 20 年 1 月 24 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。

なお、この件については、平成 20 年 2 月 4 日付けで各委員の了解を得ております。

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20年1月19日午前7時35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11年6月3日から平成12年2月3日まで計17回のワクチン細胞接種を行った第2例目の患者様（接種開始当時71歳男性）が、ワクチン細胞の初回接種から8年7ヶ月が経過した平成20年1月19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ワクチン細胞接種後より高い状態で維持され、接種開始後約30ヶ月間（接種終了後約21ヶ月間）は転移病巣の増大がなく、安定した状態が続いていた。しかし平成13年12月に右大腿骨に転移病巣が出現したため、同12月末より東京大学医科学研究所附属病院に於いて放射線照射を行いその後はインターロイキン-2 (IL-2) 投与を開始、継続し、PS0にて外来通院をされていた。平成17年1月末頃より左</p>	

	<p>腰痛が出現し、MRI 等の画像検査結果から左坐骨／左寛骨部位への転移と診断し、同年 2 月 17 日から 3 月 10 日にかけて同部位に対して 30Gy の放射線照射を行った。また同年 12 月には腰椎 (L1 から L4) への転移と診断し、同年 12 月 7 日から 28 日に同部位に 30Gy の放射線照射を行った。その後は腰痛等の症状は抗炎症剤の投与下にて軽快し、PSO の安定した状態で外来通院を継続した。その後悪性腫瘍に伴う貧血 (Hb 9g/dl 程度) が出現した。平成 18 年 4 月より再度腰痛が出現してきたため、同部位に 30Gy の追加照射を行った。平成 19 年 10 月末頃より左頸部腫瘍の出現を認め、摘出標本病理検査結果から腎がん転移であることが判明し同年 12 月 7 日より局所への照射を計 42Gy 行った。その後、肺ならびに胸膜への腎がん転移病巣の増大とともに全身状態の悪化を認め、平成 19 年 12 月 26 日に当院に入院となった。入院後対症的に加療を行ったが、転移病巣は急速に増大し両側胸膜炎の悪化をきたした。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 20 年 1 月 19 日 7 時 35 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、剖検結果を基に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、本患者は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 症例のうち最長に生存された患者であり、本患者の死亡により本臨床研究は実質的に完了となる。本臨床研究の安全性については現段階では短期的のみならず長期的にも問題がないものと判断している。また本例においてはワクチン細胞接種が患者の生命予後に貢献した可能性が考えられた。</p>