
免疫チェックポイント阻害剤（オプジーボ、キイトルーダ、テセントリク）の治療後の方を対象とした臨床研究

瀬田クリニックグループでは、免疫チェックポイント阻害剤の治療後の方を対象に、免疫細胞療法（アルファ・ベータ T 細胞療法）の忍容性（安全性）および有効性を確認する臨床研究を開始しました。

最近、私たちは免疫チェックポイント阻害剤単独では効果が見られず、そのあと免疫細胞治療を実施したところ著効した IV 期の腎盂がんの症例を経験しました。免疫細胞治療のみの効果としてはあまりにも急速かつ強力な腫瘍縮小効果であったため、先行して実施した免疫チェックポイント阻害剤が体内に残っていたことによる「免疫チェックポイント阻害剤と免疫細胞治療の併用効果」が得られたのではないかと考えました。

肝臓、肺転移した 4 期の腎盂がんにおいて、化学療法、キイトルーダによる標準治療が無効であったが、アルファ・ベータ T 細胞療法により寛解した例（71 歳 女性）

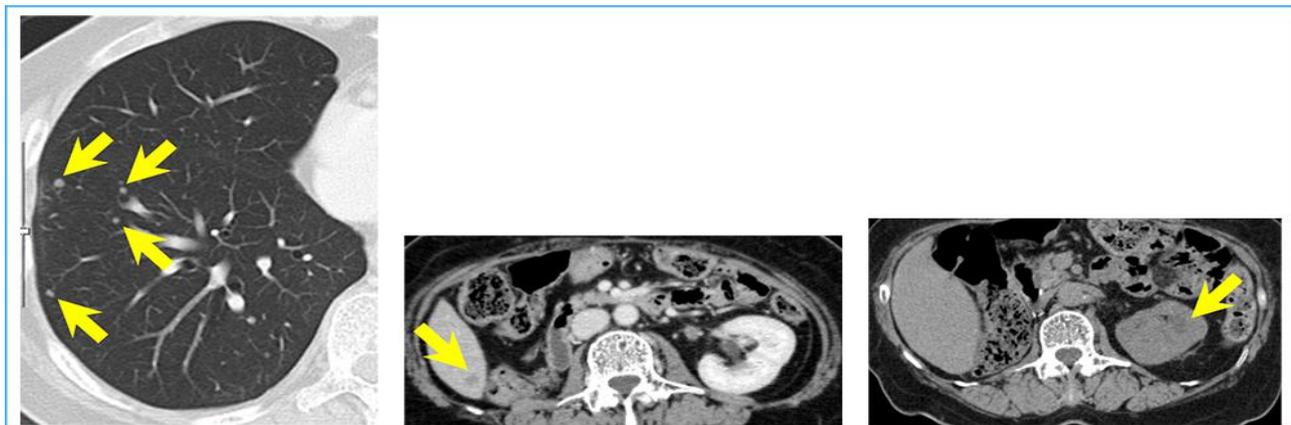
治療までの経緯

過去に卵巣がん、大腸がん、右腎盂がんなどの既往のある家族性腫瘍の患者さんです。これまでに罹患したがんは早期に発見され、手術で根治的に切除され、既に 10 年以上経過して、完治していました。

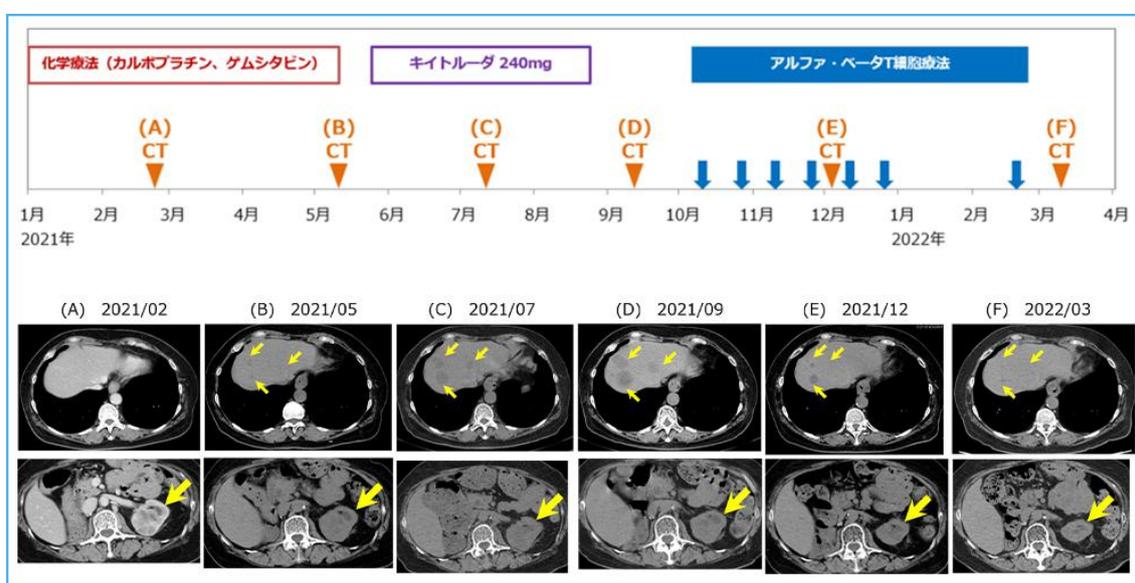
2020 年 9 月、血尿があり、精密検査を受けたところ、左腎盂がんと診断されました。その時点で肝臓や肺へ多発転移しており、4 期の診断でした（図 1）。手術の適応がなく、2020 年 11 月より化学療法（カルボプラチン、ゲムシタビン）が開始されました。2021 年 2 月の CT では肝臓転移は縮小し、腎盂のがんも増大してはおりませんでした（図 2A）、2021 年 5 月の CT では腎盂のがんは増大し、さらに肝臓には新たに複数の転移の出現もあり（図 2B）、2021 年 4 月までで化学療法は中止となりました。

2021 年 5 月から 1 回あたり 240mg のキイトルーダによる治療を開始しました。しかし、2021 年 7 月の CT では肝臓転移は増大、腎盂もやや増大してはりました（図 2C）。キイトルーダの中止も

考えましたが、遅延した効果の発現の可能性も考えて継続することになりました。しかし、9月のCTでは肝転移がさらに増大しており（図2D）、腎盂のがんも明らかに増大したため、キイトルーダは8月までで終了となりました。これ以上の標準治療はなく、当院を紹介されました。（図1）



（図2）



治療内容と経過

2021年9月に当院を受診しました。患者さんの免疫機能の解析のために、T細胞をはじめとした各種の免疫細胞の測定を行ったところ、T細胞数は $850/\mu\text{L}$ と健常人の平均値の $2/3$ 程度に減少しており、また、制御性T細胞は $64/\mu\text{L}$ と健常人の平均値の2倍近くに著増しておりました。この状態を改善するためにアルファ・ベータT細胞療法を開始しました。治療はアルファ・ベータT細胞療法単独ですが、その治療開始日は最終のキイトルーダ（240mg）の点滴日から51日後であり、少量のキイトルーダが残存していたと思われます。

アルファ・ベータT細胞療法を2週間間隔で4回施行した後の2021年12月のCTでは肝転移は著しく縮小、腎盂のがんも縮小し、部分寛解と判定されました（図2E）。その後、2週間間隔でさらに2回のアルファ・ベータT細胞療法を施行、以後は維持療法として二ヶ月に1回のアルファ・ベータT細胞療法の方針としました。トータルで7回のアルファ・ベータT細胞療法施行後

の2022年3月のCTではさらにがんは縮小し、画像上はほとんど消失した状態です（図2F）。今後も慎重に観察しながら、数ヶ月に1回の治療を予定しています。

考察

肝臓、肺に転移した腎盂がんに対して化学療法および免疫チェックポイント阻害剤（キイトルーダ）を施行するもいずれも無効となった状態で免疫細胞治療を開始したケースです。T細胞系の免疫不全、アンバランスが診断され、アルファ・ベータT細胞療法を開始し、すぐに寛解となりました。4回のアルファ・ベータT細胞療法のみで大きな肝転移が急速に縮小するケースは少ないです。本ケースではアルファ・ベータT細胞療法の51日前まで通常量のキイトルーダによる治療を受けていました。結果的に極少量のキイトルーダ併用の免疫細胞治療と同様の治療法になったことで強い抗腫瘍効果が得られた可能性が考えられます。キイトルーダの半減期は27.3日とされており、51日後は約1/4の量、すなわち、60mgのキイトルーダの注射を受けた場合と同様の量が体内に残存していたと考えられます。キイトルーダ治療は無効であったものの、免疫細胞治療と極少量のキイトルーダの併用治療が奏効したものと考えられます。

今後は、患者さんとの相談の上、アルファ・ベータT細胞療法を数ヶ月に1回、維持療法として行う予定をしています。また、必要があればキイトルーダの追加も考えております。ただし、免疫細胞治療とオプジーボの併用で寛解後、いっさいの治療を終了しても、その後、1年8ヶ月まったく再発のないケースも経験しており、経過によってはすべての治療の終了も考えています。

現状、オプジーボ、キイトルーダなどの免疫チェックポイント阻害剤無効例では、さらに免疫細胞治療などの免疫療法は行われることがほとんどありません。本ケースのように、免疫チェックポイント阻害剤無効となった場合でも、さらに免疫細胞治療を行うことにより著効する可能性が考えられます。今後、十分に検証をしていきたいと思っております。

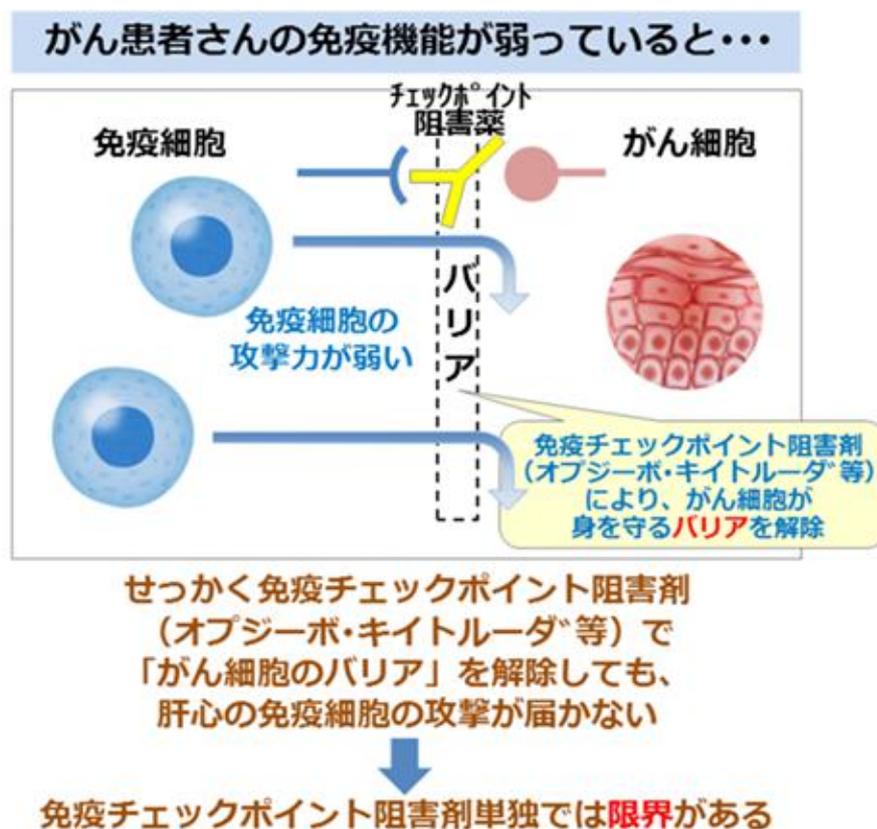
そこで、免疫チェックポイント阻害剤の治療が終了した患者さんに免疫細胞治療を実施し、同様な治療効果が得られることを期待して、本臨床研究を計画することと致しました。

本臨床研究で期待する免疫チェックポイント阻害剤と免疫細胞治療の併用効果につきましては、下記ページに詳しく掲載しておりますのでご確認ください。

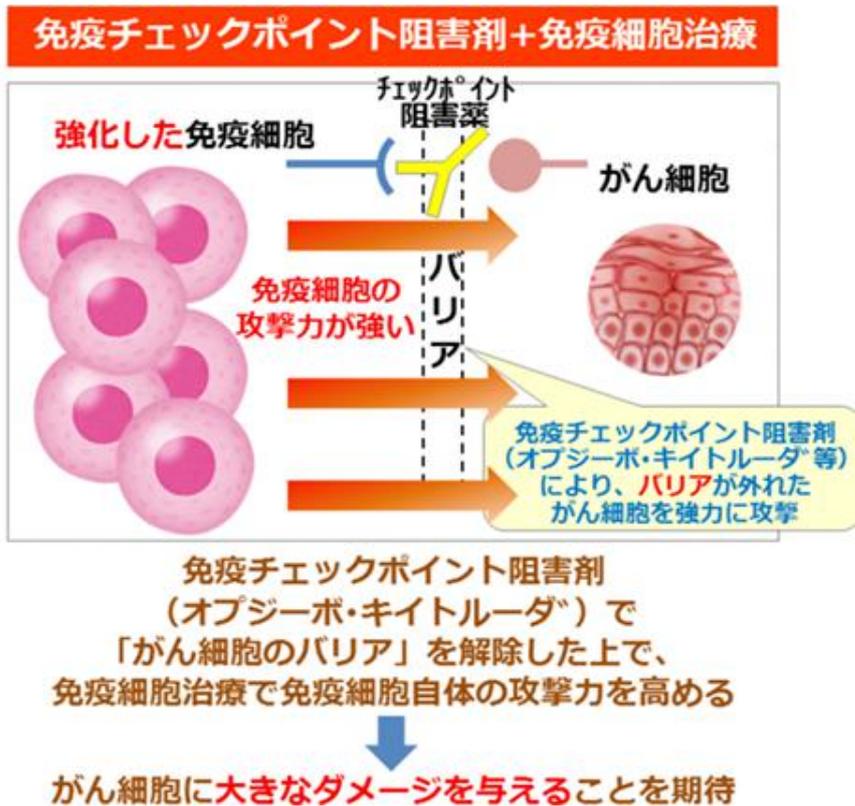
免疫チェックポイント阻害剤と免疫細胞療法の併用治療

がんの克服を目指す患者さん・がん専門医から高い期待を集めている新しい免疫療法・免疫チェックポイント阻害剤とは、どのような治療なのでしょうか。これまでの免疫療法（免疫細胞治療）との相違点や組み合わせの効果などを含めて解説しています。

人間の体にはがん細胞を攻撃する免疫機能が備わっています。しかし、がん細胞が手ごわいの
は、免疫の攻撃に対してバリア（検問所＝チェックポイント）を設けてしまい、免疫からの攻撃をブロックして自分自身を守ってしまうことにあります。



このバリアを解除する薬剤が免疫チェックポイント阻害剤です。バリアの役割を担うたんぱく質「PD-1」や「CTLA4」の働きを阻害することで、がん細胞がもつバリアを解除します。バリアを失ったがん細胞は、免疫細胞の攻撃をかわすことができなくなります。



長年の研究により、この薬剤だけでも、がんに対する治療効果向上が期待できることがわかってきました。しかし、この免疫治療薬ですべてのがん患者さんを治せるというわけではありません。なぜなら、がん患者さんの免疫機能はかなりのレベルまで弱っており、免疫の攻撃力自体にも大きな問題があるからです。今後、がん細胞のバリアを解除する免疫チェックポイント阻害剤と、免疫の攻撃力を高める治療（免疫細胞治療）を組み合わせることで、より大きな治療効果が得られると期待しています。

当院ではこれまでも免疫の攻撃力を強める免疫療法（免疫細胞治療）を提供していましたが、同時に、免疫の攻撃力を阻害する働きを解除し、免疫療法の効果を高めるための研究を続けて参りました。今後は、免疫療法（免疫細胞治療）と免疫チェックポイント阻害剤との複合的治療の実施も視野に入れ、更に研究開発を重ねて参ります。

瀬田クリニックグループはいち早く、「免疫機能の働き」に注目して免疫細胞治療を 1999 年

に開始しました。これら免疫治療薬の出現は、当時の着眼点が間違っていなかった事を示すと共に、この免疫細胞治療がこれら免疫治療薬の効果をより高める上で重要な働きをすると確信しています。

本臨床研究の対象となる方

本研究の登録には、いくつかの条件がございます。

すべての条件を確認するために、主治医からの診療情報提供書のご準備をお願いしています。

対象となる方

(主な条件)

1. 3ヶ月以上の免疫チェックポイント阻害剤の治療後であり、標準治療が終了している、または終了予定の方
2. 免疫チェックポイント阻害剤の最終投与日から100日以内に免疫細胞治療を開始出来る方
3. 本研究の参加後も主治医におかかり頂ける方

詳しくは電話でお問い合わせください。

対象の免疫チェックポイント阻害剤

オプジーボ、キイトルーダ、テセントリク など

治療費

本研究における治療費の負担はありません

募集症例数

30 例

お問合せ先

瀬田クリニック東京

03-5280-0086(受付時間 / 平日 10:00~17:00)

本臨床研究の参加施設

本臨床研究は、以下の連携医療機関も共同研究機関として参加しています。本臨床研究への参加希望の場合、最寄りのクリニックへ直接ご予約も可能です。

福岡



福岡メディカルクリニック（瀬田クリニック福岡を承継）【特定連

携医療機関】

所在地：〒812-0025 福岡県福岡市博多区店屋町 6-18 ランダムス

クウエア 5 階

TEL : 092-281-0511

医療関係者の皆様へ

当臨床研究にご興味をお持ちの方、対象患者を御担当の先生方におかれましては、下記サイトより必要資料をご確認ください。

<https://www.j-immunother.com/dr/>