

免疫細胞療法 (CD3-LAK 法) と ビスフォスフォネート (パミドロン酸) が 有効であった乳がんの全身多発骨転移症例

昭和56年 新潟大学医学部卒業
昭和60年 県立ガンセンター新潟病院
平成元年 新潟大学医学部助手/医学博士号取得
平成3年 帝京大学生物工学研究センター講師
帝京大学医学部講師
平成7年 医療法人社団弘生会霞ヶ関ビル診療所
平成11年 瀬田クリニック院長

Introduction

乳がんは骨転移をきたしやすく、疼痛などからQOLの低下が著しいケースも少なくない。転移性乳がんに対してはタキサンを中心とした化学療法の有効性が高く、常用されている。近年、乳がんの骨転移に対してはビスフォスフォネートの有効性が明らかにされ使用されている。乳癌の溶骨性骨転移の成因には、破骨細胞の骨吸収作用が大きく関連しており、ビスフォスフォネートは破骨細胞の機能喪失、アポトーシス誘導作用を有する。ビスフォスフォネート製剤であるパミドロン酸ナトリウム (アレディア®) は骨転移に伴う病的骨折などの骨関連合併症の発生を減少させ、疼痛を軽減させる作用が臨床試験により証明されているが、腫瘍そのものを寛解させる効果については明らかではない。今回、全身骨転移をきたした乳がん症例において、免疫細胞療法とアレディア®が有効であった症例を経験し報告する。

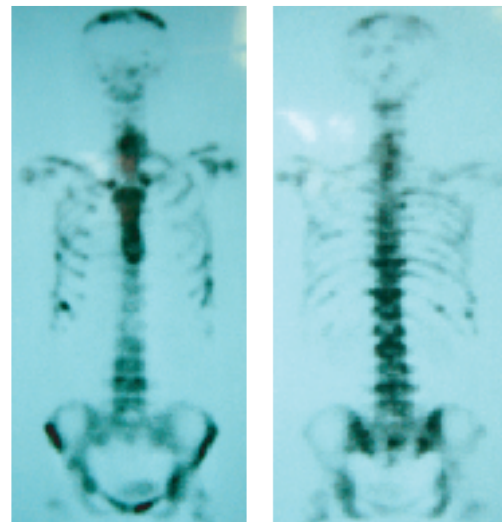
るも他は大きな変化はなく、また、疼痛の改善もみられなかった。活性化自己リンパ球療法を継続し、2月13日より、4週間間隔でアレディア®の投与も併用して行った。その後、疼痛は次第に改善し、6月17日にはCEAは2.3ng/ml、CA15-3は65U/ml、ALPは417IU/Lと著明に下降した。8月6日の第12回の治療時には疼痛も著明に軽減されており、以後、経過観察となった。なお、経過中のQOLについては、図中に、栗原班のQOL調査票の身体状況と活動性の項目のスコア (各々、25点、30点満点) を示すが、活性化自己リンパ球療法とアレディア®の併用治療後は明らかな改善が観察された。

Case

症例は61歳、女性、右乳がんにて右乳房切除術後、経過観察されていたが、2001年4月腰痛あり精査したところ、多発性骨転移による再発と診断された。ホルモン受容体 (EgR, PgR) は陰性であり、化学療法をすすめられたが、辞退し、温熱療法を受けた後、某がんセンターの緩和ケア科にてBest Supportive Careのみで経過をみていた。疼痛はしだいに増強し、2002年11月に当院を受診した。受診時の骨シンチでは脊椎、骨盤、頭骨、胸骨、肋骨など多発性転移がみられ (Figure 1)、疼痛は強度で、ADLは著しく制限され車イスを使用していた。初診時、11月26日の血液検査ではCEA は15.1ng/ml (<5.0ng/ml)、CA15-3は374U/ml (<27U/ml) と腫瘍マーカーが異常高値を示し、骨転移によりALPは1718IU/L (<325IU/L) と上昇を観察した。CD3-LAK法による活性化自己リンパ球療法を2週間間隔で行う方針とした。4回の治療終了後の、2003年2月6日にはCEAは12.3ng/ml、CA15-3は410U/ml、ALPは1896IU/LとCEAの若干の下降をみ

Figure 1

治療前の骨シンチ 2002年9月20日



Clinical Course

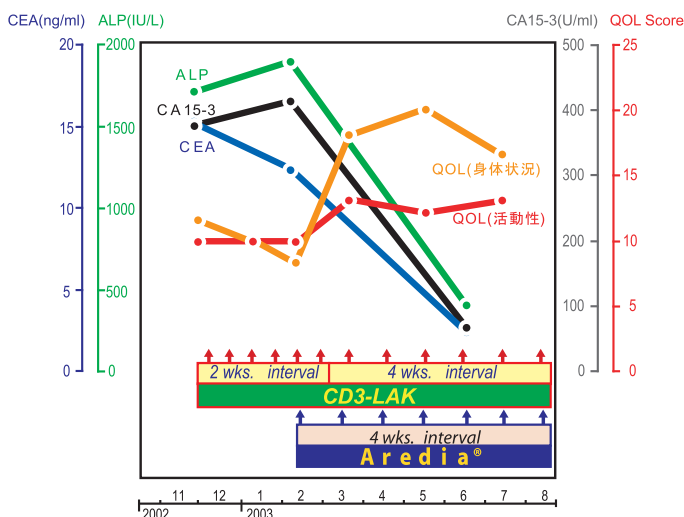
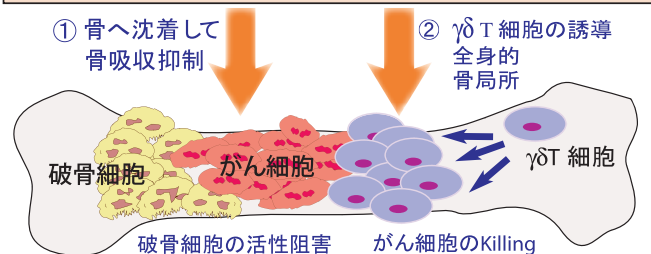


Figure 2

ビスフォスフォネート (Aredia® etc.)



ビスフォスフォネートはγδT細胞の増殖、活性化因子である。ビスフォスフォネートが骨髄腫やがんの骨転移に有効なのは、破骨細胞を抑制することだけでなく、γδT細胞が誘導され、がん細胞を殺傷するなどの作用によることが示唆される。

Discussion

骨転移に対するビスフォスフォネートの作用機序は破骨細胞の抑制と考えられている。しかし、最近の知見によるとビスフォスフォネートはTリンパ球の1つである $\gamma\delta$ Tリンパ球($\gamma\delta$ T)の活性化因子であり、これが作用機序の1つになっていることが示唆されている^{1,2)}。ビスフォスフォネートは*in vitro*で $\gamma\delta$ Tリンパ球を誘導し、この $\gamma\delta$ Tリンパ球はlymphomaやmyelomaなどの腫瘍細胞に対する強い傷害活性を有していることが、報告されている¹⁾。また、実際に多発性骨髄腫患者にアレディアを投与すると55%の患者で $\gamma\delta$ Tリンパ球の有意な増加が観察されて、特に部分寛解を示した症例ではすべて、 $\gamma\delta$ Tリンパ球が増加していたことが報告されている²⁾。

$\gamma\delta$ Tリンパ球は通常のTリンパ球が有する多型の $\alpha\beta$ 鎖からなるT細胞受容体(TCR)ではなく、多様性の乏しい $\gamma\delta$ 鎖型の受容体を発現するTリンパ球であり、強い抗腫瘍活性を有し、腫瘍に対する免疫応答に関与している。われわれのCD3-LAK法において治療に供する細胞の約7%はこの $\gamma\delta$ Tリンパ球がしめている。骨に親和性を持って、 $\gamma\delta$ Tリンパ球を誘導するビスフォスフォネートに、活性化自己リンパ球療法を併用することで、その効果を相乗的に高め、腫瘍を寛解に導く可能性が期待され、今後、検討をさらに進めていく。

References

1. Kunzmann V et al.; Stimulation of $\gamma\delta$ T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood*, 96: 384-392, 2000
2. Wilhelm M et al.; $\gamma\delta$ T cells for immune therapy of patients with lymphoid malignancies *Blood*, 102: 200-206, 2003

参考資料 Aminobisphosphonatesが $\gamma\delta$ Tリンパ球を特異的に増殖させるメカニズム

AminobisphosphonatesはAPC細胞(抗原提示細胞)内のmevalonate代謝系(Cholesterol産生等に関与)の代謝産物の一つである、FPP(Farnesyl Pyrophosphate)合成を阻害する。

従って、APCをAminobisphosphonateで処理すると、FPP合成が阻害される結果Mevalonate代謝系が回らなくなり、APC内に代謝産物の一つであるIPP(Isopentenyl Pyrophosphate)が蓄積される。このIPPがAPC表面の分子に提示されると、これを $\gamma\delta$ TCRが認識し、 $\gamma\delta$ Tリンパ球へ活性化のシグナルが伝えられることで $\gamma\delta$ Tリンパ球が増殖する。

IPPがどのような分子に提示されるかということについては、残念ながら現在では解明されていないが、この活性化には、LFA-1/ICAM-1-mediated cell adhesionが必要である^{*}という報告がある。

^{*}Kato Y et al.; Requirement of Species-Specific Interactions for the activation of Human $\gamma\delta$ T cells by pamidronate. *J. Immunol.*, 170:3608-3613, 2003

