

(31)

氏名(生年月日) ハルダ イクコ
 本籍
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与の番号 乙第1759号
 学位授与の日付 平成9年6月20日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
 学位論文題目 Analytical study of clinical response in two distinct adoptive immunotherapies for advanced hepatocellular carcinoma : comparison between LAK cell and CTL therapy
 (進行肝癌に対する二つの異なる免疫療法、LAK療法とCTL療法の臨床効果の解析)
 論文審査委員 (主査)教授 林 直諒
 (副査)教授 高崎 健, 宮崎 俊一

論文内容の要旨

〔目的〕

二つの異なる免疫療法の治療効果を検討する目的で、Stage IV原発性進行肝癌患者に対して施行したLAK療法とCTL療法の臨床効果を比較・検討した。

〔対象および方法〕

年齢、性別、肝機能(Child分類)、総腫瘍数、腫瘍のTNM stageがほぼ等しい、Stage IV原発性進行肝癌患者を2群に分け、異なる免疫療法、LAK療法とCTL療法を施行し、これらの患者における免疫療法の臨床効果および生存期間を比較検討した。内訳は、患者総数26例、LAK療法施行群8例、CTL療法施行群18例であった。

LAK療法は、担癌患者末梢血リンパ球をin vitroでIL-2を添加して培養し、リノフォカイン活性化キラー(LAK)細胞を増殖させ、患者の肝動脈に挿入したカテーテルよりLAK細胞を注入し抗腫瘍効果を期待するものである。CTL療法は、担癌患者末梢血リンパ球を同一患者の抗癌剤処理不活化肝癌細胞と混合培養し、腫瘍特異的細胞障害性細胞(CTL)をin vitroで増殖させ、IL-2を添加して一定期間培養後、同一の担癌患者の肝動脈に挿入したカテーテルよりCTLを注入し抗腫瘍効果を期待するものである。各種抗体を用いて行ったブロッキングアッセイの結果、CTL細胞は、CD3⁺, CD8⁺, CD4⁻T細胞で、MHC class I拘束性

であった。

〔結果〕

LAK療法で治療した患者8例では、やや有効4例、無効2例、進行2例であり、この群の50%生存期間は、治療終了後2ヵ月であった。LAK療法群では、治療終了後27ヵ月を超える生存は得られなかった。CTL療法で治療した患者18例では、著効3例、有効2例、やや有効3例、無効10例であり、この群の50%生存期間は、治療終了後21ヵ月であった。更にこのうち1例は、治療終了後、6年以上の生存が得られた。

〔考察〕

LAK療法とCTL療法を施行したStage IV、原発性進行肝癌患者において、CTL療法で治療した患者のみ著効、有効例が得られ、更にこのうち1例では、6年以上生存し著明な延命効果が得られた。CTL療法施行群と比べLAK治療群の肝機能がChild Cにやや片寄っている傾向がみられるが、両群ともChild Bに限定し比較しても、CTL療法施行群の生存がLAK治療群の生存に比べ明らかに優れており延命効果が得られる傾向にあった。

〔結語〕

進行肝癌に対しては、LAK療法と比べて腫瘍特異的CTL療法がより効果的な免疫療法である可能性が示唆された。

論文審査の要旨

肝癌の治療は、早期診断技術の進歩とあいまって著しい進歩がみられている。しかし、進行肝癌の予後は悪くより有効な治療法の開発が進められている。最近では種々の免疫療法が試みられるようになった。この研究では、これら免疫療法のうち、lymphokine activated killer cell therapy (LAK療法) と tumor specific cytotoxic T cell therapy (CTL療法) を行い、その臨床効果を比較・検討した。

対象は Stage IV の原発性肝細胞癌26例で、治療の内訳は LAK 療法 8 例、CTL 療法18例である。LAK 療法群ではやや有効 4 例、無効 2 例、進行 2 例で、50% 生存期間は 2 カ月；CTL 療法群では著効 3 例、やや有効 3 例、無効 10 例で 50% 生存期間は 21 カ月であった。また LAK 療法では 27 カ月を越える例はなかったが、CTL 療法では 6 年以上の生存例がみられた。以上から進行肝癌に対して CTL 療法は LAK 療法に比し、より効果的な免疫療法である可能性が示唆された。

以上から本論文は臨床的にも価値ある論文である。

主論文公表誌

Analytical study of clinical response in two distinct adoptive immunotherapies for advanced hepatocellular carcinoma : comparison between LAK cell and CTL therapy (進行肝癌に対する二つの異なる免疫療法、LAK 療法と CTL 療法の臨床効果の解析)

Journal Immunotherapy Vol 19 No 3
218-223頁 (1996年 5月発行) 春田郁子、山内克巳、有賀 淳、小松達司、高崎 健、林 直諒、羽生富士夫

副論文公表誌

- 1) EB ウィルス肝炎患者の末梢血リンパ球サブセツトの解析。日消病会誌 87(10) : 2379-2384 (1990) 徳重克年、大団亨子、春田郁子、山内克巳、林 直諒、他 9 名
- 2) HBc 抗原の免疫原性と寛容原性。臨免疫 22(12) : 1879-1883 (1990) 春田郁子、山内克巳
- 3) Impaired insulin-mediated up-regulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene expression by ethanol exposure in vitro (培

養肝癌細胞におけるインスリン依存性グリセロアルデヒド三リン酸遺伝子発現のエタノール添加による抑制)。Int Hepatol Commun 1 : 260-266 (1993) Haruta I, Wands JR, de la Monte S

- 4) Effect of α -interferon on hepatitis B virus-specific cytotoxic T cells (B型慢性肝炎に対するインターフェロンの作用機序の解析；HBV 特異的キラーT細胞に対するインターフェロンの効果)。J Gastroenterol Hepatol 10 : 24-29 (1995) 磯野悦子、山内克巳、春田郁子、鴨川由美子、林 直諒
- 5) Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO), a promising nonsurgical therapy for ectopic varices : a case report of successful treatment of duodenal varices by BRTO (異所性静脈瘤に対し BRTO による非観血的治療を行ない治癒した一症例)。Am J Gastroenterol 91(12) : 2594-2597 (1996) 春田郁子、磯部義憲、上野恵子、山内克巳、林 直諒、他 5 名