

活性化自己リンパ球療法によるがん治療について



浅海良昭医師

今回より3回シリーズで活性化自己リンパ球療法によるがん治療についてご紹介したいと思います。今月は免疫療法全般について、また免疫療法の1つである活性化自己リンパ球療法とはどのような治療法なのか解説したいと思います。

【はじめに】現在、がんの治療は「手術」、「化学療法（抗がん剤治療）」、「放射線療法」の3つの療法が主流を占めています。第4の治療法として期待されているのが「免疫療法」です。人間の体には外から入ってくるウイルスや細菌など異物と戦う免疫力が備わっていますが、その免疫力を強化することで、人間にとっては異物となったがん細胞をやっつけようとする方法です。

【がん免疫】生体を構成している細胞は、通常決まったサイクルで誕生、分裂、増殖を繰り返し、寿命がくれば死滅します。ところが、正常な細胞に様々な刺激（発癌物質、ストレス、ウイルスなど）免疫異常を誘発するもの（が）加わると遺伝子の異常が起こり、正常細胞ががん細胞に変化し、異常な増殖を繰り返すようになります。生体はこのように常時発生しているがん細胞を排除するため常に監視を行って、見つけ次第殺して排除します。この役割の中心は、がん細胞を認識してリンパ球に情報を伝達する樹状細胞などの貪食細胞と、がん細胞を傷害するリンパ球などの免疫担当細胞です。また、このような働きを「免疫監視機構」と呼んでいます。ところが、生体の免疫機能が低下したりすると、免疫監視機構の網をすり抜けて増殖しますがん細胞も出現します。さらに異常増殖を繰り返すことによって大きくなり、いわゆる「がん」という病気として症状が現れます。さらに進行すると、がん自体が生体の免疫機能を抑制すると考えられており、生体内の免疫機能がさらに低下してきます。このような免疫機能の状態を解除して、人為的に生体の免疫機能を活性化し、さらにはがんの治療を試みようとするのが「免疫療法」です。

【免疫療法の分類】免疫療法は大きく2つの方法に分かれます。1つは、免疫反応を起こす物質を直接接種または摂取することによって、身体の中に存在する免疫系を刺激し活性化することで、「能動免疫療法」と呼ばれます。ワクチン療法やサイトカイン療法（詳細は省略）、また広い意味で健康食品（サプリメント）の類も当てはまります。がんをターゲットとして使用される健康食品（サプリメント）は、免疫力を上昇させることを目的としています。抗がん効果は証明されるに至っていません。もう1つは、免疫反応を担うリンパ球などを身体の外で活性化して再び身体に戻すもので、「受動免疫療法」と呼ばれます。これは、リンパ球を体内（生家）から一度体外（育ての家）へ出して（養子）活性化して戻すことから、「養子免疫療法」とも呼ばれています。活性化自己リンパ球療法はこれに当てはまります。

【受動免疫療法の遍歴】受動免疫療法はLAK（リンフォカイン活性化キラー細胞）療法に始まりました。1980年代初期、アメリカ国立がんセンターのローゼンバーグ博士らのグループは、がん患者から大量のリンパ球を取り出し、大量のIL-2（リンパ球を活性化する物質）と共に点滴で戻す方法を開発しました。これがLAK療法です。期待したほどの効果はなく、それ以上にIL-2の副作用が強く、リンパ球の大量培養ができないことや、患者からの大量のリンパ球の採取は身体的負担も大きいことから、この後の治療そのものは中断されました。LAK療法の衰退後、リンパ球大量培養方法の効率化と身体的負担の軽減、高い臨床効果と安全性を目的に様々な研究が繰り返され、1980年代後半、わが国で新しい培養方法が開発されました。当時、国立がんセンター研究室長であった関根暉彬博士はLAK療法の経験を踏み台にして、少量の末梢血からリンパ球を分離し、抗CD3抗体（培養を促進する薬剤）とIL-2で刺激することによって、リンパ球を100倍以上に増やす方法を開発しました。これにより採血による身体的負担が解消されました。また、活性化リンパ球投与時に抗CD抗体やIL-2を除く事により、重篤な副作用もなくなりました。

【おわりに】関根博士らは、この方法で培養した活性化リンパ球の効果を確かめるため、肝臓がんの手術後再発予防という目的で臨床試験を実施しました。5年間の試験の結果、活性化自己リンパ球療法によって無再発生存率は改善され、統計学的に明らかな有意差が認められ、2000年には世界的な医学雑誌「ランセット」にも掲載されました。科学的根拠をもった治療法といえると考えます。来月は本療法の適応について解説する予定です。

活性化自己リンパ球療法によるがん治療について



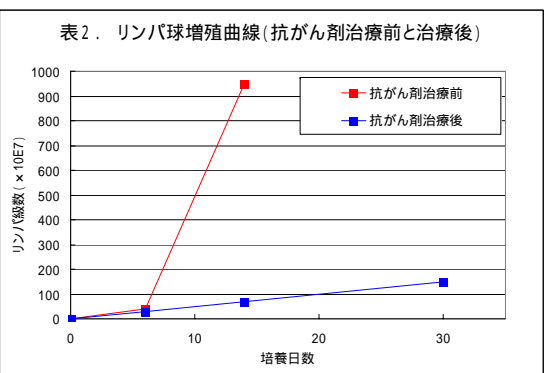
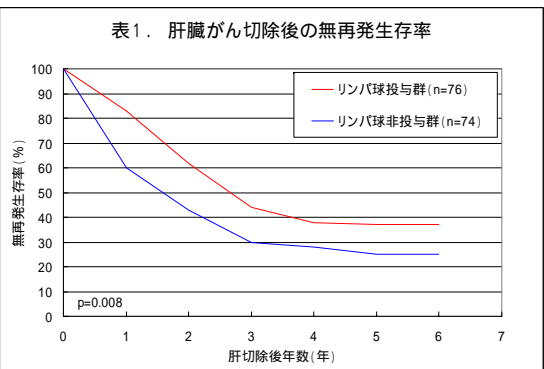
先月は免疫療法全般および活性化自己リンパ球療法について概説さ

せていただきました。今月は活性化自己リンパ球療法の適応、すなわち、どのようながん患者さんに対してどのような効果があるのかについて解説したいと思います。

【がんの部位】化学療法（抗がん剤治療）や放射線療法では、がんの部位や組織型などによってその効果に差がありますが、活性化自己リンパ球療法では基本的にがんの部位や組織型は問いません。

【適応】現在、本療法の適応として以下の病態が挙げられます。がん切除後の再発防止

（生活の質）の改善
他治療方法との併用による相乗効果や副作用の軽減
の目的が最も本療法の効果が期待できます。がんは肉眼的に切除できたとしても、何割かの患者さんには再発が認められます。そのため、術後に補助化学療法として抗がん剤の点滴や内服治療を行う場合があります。しかし、副作用に悩まされたり、それでも再発することも珍しくはありません。本療法の再発防止効果は統計学的に証明されています。文献的報告例を2例紹介します。



肝臓がんを手術で切除した患者150人を対象に、術後5回の活性化自己リンパ球療法を受けた患者76人と、受けなかった患者74人を無作為に分け、その後の経過を観察したところ、無再発生存例は術後3年が48%対33%、5年目が38%対22%と、本療法を受けた群が受けなかった群に比べて有意に良好であった（THE LANCET, 2000年より）

（表1）。悪性度の高い脳腫瘍として知られる神経膠芽腫摘出術後の7例に標準的治療終了後本療法を施行し、2例に8年以上の長期無再発生存、2例に1年以上の無再発生存が得られ、残る3例は死亡したが内2例は3年以上生存した（BIOTHERAPY, 16, 2002年より）。

に関して説明します。手術不能な進行がんの患者さんやがんが再発して標準的治療で効果が期待できなくなった患者さんが、免疫療法へと希望をつなぎ、本療法を希望される場合があります。残念ながらこれらを完治させるのは困難と考えます。しかし、がんの進行速度を抑えたり、QOLを改善する効果はあります。たとえば、がんによって引き起こされる胸水や腹水が著明に減少し体調が改善することによって在宅期間が延び、旅行に行かれたり、好きなことができたりといった例は多くみられます。

化学療法、放射線療法、さらには漢方療法と本療法との併用により高い効果をあげている例もあります。ただ、お互いの治療のタイミングによって効果がでることがあります。化学療法、放射線療法後に採血を行うと、血液の中のリンパ球はその数が減少したり、活性が低下するなどして、リンパ球を培養した際に増殖に悪影響をあたえることがあります（表2）。そのため、化学療法、放射線療法の前に採血し、凍結保存しておいて、それらの治療後にあわせて活性培養し本療法を行うのが理想的と考えます。また、本療法はがん細胞を攻撃するリンパ球だけでなく、体内の免疫機能の活性化を手助けするようなリンパ球（ヘルパーTリンパ球）も増殖しますので、投与によって生体の免疫機能自体を高めることもできます。これにより、述べたQOLの改善や化学療法や放射線療法の副作用を軽減する効果も期待できます。

【副作用】まれに軽度の発熱がみられるほかは、特に重大な副作用はみられません。点滴によって体内に戻すのは患者さん自身のリンパ球なので、拒絶反応などの心配もありません。この点が本療法のメリットの1つだと考えます。

【おわりに】本療法はがんの術後再発予防に最も効果が期待できますが、実際には高度進行あるいは再発がんに対して、最後の砦として多く行われているのが現状です。経済的問題を含めて課題は残されており、さらなる研究や普及が進むことを望みます。来月は本療法の具体的な治療方法を中心に解説する予定です。

（西区天満町 梶川病院）
院長 浅海良昭

活性化自己リンパ球療法によるがん治療について



先々月、先月と活性化自己リンパ球療法によるがん治療について、原理や適応を中心に解説させていただきました。今月で本シリーズは最後になります。最後に本療法の具体的な治療方法や手続きについて解説したいと思います。

【方法】基本的に採血と点滴治療のみなので、通院治療が可能です。まず患者さんから約50ccほど採血します。

比重遠心法で血液中のリンパ球を分離します。リンパ球を抗CD3抗体、IL-2で刺激することによってその活性を強化し、さらに増殖培養することです。約2週間で1000倍以上に増やします。培養液を洗浄除去し、リンパ球を回収し、無菌テストなどをクリアすれば点滴バックに詰めて製剤化します。

これを約1時間かけて患者さんに点滴注射します。

【スケジュール】患者さんの状態で治療スケジュールは個々に変わりますが、基本的には最初の12回を1クールとし、以下のように行います。

ー 進行がんの場合（QOL改善が目的）
 毎週1回で12回継続（約3ヶ月）
 再発防止が目的の場合
 毎週1回を4回、2週間に1回を4回、月に1回を4回で計12回（約7ヶ月）
 可能な場合は以降月に1回でできるだけ長期継続

【効果判定】1クール終了後、CT検査、腫瘍マーカー、自覚症状の改善程度などで治療効果を判定します。

【手続き】実際、この活性化自己リンパ球療法を希望される患者さんが、どのような手順をふめばいいのか説明します。リンパ球の活性化培養工程は東京都文京区白山にある白山通りクリニックにて、株式会社リンフォテック（関根博士が設立）の技術的・人的支援のもと行っています。近郊の患者さんは、直接白山通りクリニックに受診予約をし、主治医の先生からの紹介状を持参の上受診していただきます。遠方の患者さんは、提携医療機関（当院も提携しています。）にご相談いただき、白山通りクリニックとの契約の後、提携病院にて治療を受けることができます。

【問題点】本治療は現在のところ保険適応を受けた治療法ではなく、自由診療といつかたちになります。1回の治療に約20万円かかります。1クール行くと約240万円かかるといふ計算になり、患者さんの経済的負担が大きくなります。

【おわりに】がん治療に関して、手術、化学療法（抗がん剤治療）、放射線療法は欠かすことのできない治療法です。日々進歩もしています。しかしながら、これらの治療法だけではがんを克服できない場合も少なからずあるのが現実です。第4、第5の治療法の確立が望まれます。第4の治療法として免疫療法は期待されていますが、科学的根拠を持ち、効果の証明されたものは少ないのが現状です。そんな中で活性化自己リンパ球療法は最先端の治療法の1つと言っても過言ではないかと思えます。実際、高度先進医療として承認され、臨床試験といつかたちで治療を行っている施設もあります。

さらなる研究開発が進み、より安価でより効果的な治療法として確立されることを期待してやみません。

梶川病院（広島市西区天満町） 浅海良昭医師