

## 第4回先端医療ヘルスケアセミナー

### 「がんの免疫細胞療法—有効性と問題点」

吉田 松年（名古屋共立病院免疫細胞療法センター顧問、臨床研究室室長、  
名古屋大学名誉教授）

**はじめに。** がんは現代に生きる人々の関心事である。なぜなら 21 世紀は、「二人に一人はがんになり、三人に一人はがんで死ぬ」時代となり、長寿社会で長生きをすればするほどがんは他人事では済まされなくなってきた。今日はがんについて、とくに免疫細胞を用いたがん治療について述べる。

その昔、がんは死亡率が大変高く死の病と恐れられた。その恐怖心は今も続いているけれど現実の様変わりした。発見が早ければ今やがんは治る病気である。現在がん全体の 50% は治癒する。ところが発見が遅れると厄介なことになる。完全に治癒することが困難な 50% のがん、これが現代の課題である。がんに対する治療の戦略は外科手術、放射線照射、抗がん剤投与の 3 つが標準治療とされて通常用いられる。ところが攻撃的なこれらの手段ではもはや十分に対処できない状況を進行がんと呼ぶ。抗がん剤も副作用のほうが目立ちはじめ治療する側も手詰まりとなり、患者さんのサイドにも焦りが生じてくる。ではどのように進行がんの治療を考えたらよいのであろうか。その本題に入る前にがんとは何かをまず考えてみよう。

**がんとは何か？** 近年の研究によれば、長い間に正常細胞の DNA に多数の突然変異生じて、その結果として細胞増殖を制御している重要な遺伝子が機能を喪失し、無秩序な増殖を引き起こしたものががん細胞であると考えられている。すなわちがんは、自分自身から発生したものであるが変異し変化した蛋白を有し、もはや自分ではない「自己の非自己化」したものである。したがってがん細胞は異物か或いは侵入者として認識され、免疫機構によって攻撃され排除される対象となる。がん細胞は誰にでも、一定の期間生きてきた人の体内には発生しているが、そのほとんどは免疫の力によって大きながんになる前に除去されていると思われる。しかしその中で特に強く悪賢いがん細胞は免疫細胞の監視を潜り抜けて増殖を重ねて目に見える大きさの塊を作り、やがては生体の免疫機構を弱らせるに至る。

**免疫治療とは。** このように体内でがんが増殖するのは免疫との力関係であると考えられる。がんに対する免疫とがん細胞とのせめぎあいは、がんの発生段階から、増殖し、進展し、転移して、やがて命を脅かすまでに進行する全ての段階で続く。がんの進展は直線的でなく段階的に進行するが、それはあたかも免疫力が負けて均衡が破れると次の段階に進み、それにより一時的に免疫が誘導されて進展がとまる、それを繰り返しているように見える。そこで、がんの患者さんの免疫力を高める方法はないか、と考え出さ

れたのが免疫細胞治療のアイデアである。米国で始まってからすでに 25 年が過ぎた。

がん免疫に直接にかかわるのは主に T-リンパ球である。がん細胞を特異的に攻撃するキラー T リンパ球はがん細胞と直接に接触することによりがん細胞を殺す。リンパ球に攻撃目標を提示するのは樹状細胞である。私どもは、T-リンパ球を体外で増殖させて静脈点滴で体内にもどす活性化自己リンパ球療法と、がんの特異的な樹状細胞を体外で構築し皮内に投与する樹状細胞療法を数年間にわたり行ってきた。まず初めに一人の患者さんの例を紹介する。

**免疫細胞療法が有効であった症例。** 当時 49 歳の女性、進行胃がん第 I V 期で沢山腹水があり余命は約 3 ヶ月と言われ、車椅子で来院。病理学的には硬性癌 I V 型。化学療法二種類と平行して活性化自己リンパ球療法を開始した。半年の治療の後、腹水は消失し腫瘍も縮小した。患者は元気になり普通の日常生活を送れるようになり、さらにその 5 ヶ月後、外科的に胃全摘出を行った。その結果、腫瘍は 90%以上消失しており、治癒切除と思われたが TS-1 化学療法と活性化自己リンパ球療法は続行。以後、毎日一時間のウォーキングや国内旅行などで生活を楽しむ日々が 2 年ほど続いた。あるとき転倒して骨折、そのため治療を 3 ヶ月ほど中断したが、それからしばらくして再発、急速に進展して診断後 3 年 6 ヶ月ほどで残念ながら逝去された。

このケースは免疫治療が大変有効であったと思われるがいつもそうとはいかない。ではトータルでどうか。今までの総ての進行がん患者さんの余命に対する免疫細胞療法の効果を疾患ごとに調べたのが以下の結果である。まず進行胃がんから見てみよう。

**各種のがんに対する免疫細胞療法の有効性。** 有効性を比較するための最も確かなものさしは確定診断を受けてから亡くなるまでの余命であろう。余命の中央値を MS T (median survival time) と略称する。最近の国内での大規模試験で、化学療法を受けた進行胃がんの MS T は 11-13 ヶ月となっている。それに対して我々の免疫細胞療法を受けた患者さんの場合の MS T は 19 ヶ月となり大幅に延長している (図 1、表 1)。進行大腸がんでは、抗がん剤のみの MS T は 16 ヶ月、分子標的剤アバスチンを加えても 20 ヶ月であるのに対して我々の免疫細胞療法を用いたグループは 27 ヶ月で、かなり延長する (図 2、表 2)。最も治療が困難といわれる膵臓がんでは、最近のジェムザールを用いた化学療法の場合に 5.6-6.6 ヶ月であるのに対して、我々の免疫細胞療法での MS T は 10.0 ヶ月を示した (図 3、表 3)。以上、主だった消化器系がんに対して、調べた限り全てに対して免疫細胞療法は有効である。

**脳転移を有する肺癌に対する延命効果。** 我々のような民間の医療機関で免疫細胞療法を行い、その有効性を厳密に論ずる際の最大の困難性は、投与群と非投与群の患者背景を同じにすることである。ところが幸いにして我々の病院には転移脳腫瘍を治療するに適した放射線照射機器であるガンマナイフがある。肺がんの脳転移は従来致命的であった。しかし、ガンマナイフで対処が可能となってからは、むしろ脳以外の病巣の影響で死亡することも多い。そこで、肺癌の脳転移を有する患者で我々の病院でガンマナイフ

フ照射を行った直後からの余命を、その間に免疫細胞療法を行った患者と行わなかった患者で比較した。予測されたように両群の背景に有意差は無かった。この比較では前者のMSTが12ヶ月であったのに対して後者では5ヶ月と、その差異は統計学的に有意で、極めて明瞭であった(図4、表4)。このように免疫細胞療法は進行肺がんの延命に効果がある事が証明された。

**免疫細胞療法で体内に何が起きるか。** 活性化自己リンパ球療法では数百倍に増幅した50-100億個のTリンパ球を点滴投与する。その場合、がんの特異的なリンパ球もそうでないものも同じように増殖する。これを少なくとも6回1クール行うが、数クール続けて受ける人も珍しくない。その結果として治療期間中に数百億から千億単位のTリンパ球が体内に注入される。我々の体内ではリンパ球は血中には20億個ほどであるから一回の点滴で早くもそれを上回る量が投与されることとなる。しかしながら体内のリンパ球の圧倒的に多くは脾臓やリンパ節、臓器に存在しその数は数千億である。したがって投与されるリンパ球により全身のリンパ球数が大きな変動をきたすほどではない。しかし重要なことは投与されるキラーT細胞もヘルパーT細胞も体外での培養で「活性化」されており、臨戦態勢を整えている。これが注入されると血中から速やかに全身の組織に入り、リンパ節、脾臓、肝、肺、腸管など臓器を回ってパトロールを始める。その際にサイトカインなど刺激物質を放出して半ば眠っている免疫系を揺さぶる効果もあると想像される。

樹状細胞療法では、がん抗原を樹状細胞の表面に結合して皮膚に注射する。この樹状細胞がリンパ節に行きがん抗原に反応するTリンパ球と出会うと刺激・増殖させるので、がんを特異的に攻撃するT細胞の数が増える。この場合には活性化自己リンパ球も同時に投与する。

これらの免疫細胞療法が有効であった症例では、おそらく著しい免疫低下があつて、そのためがん細胞が増殖したが、活性化リンパ球を注入した結果免疫力が回復して再びがんを押さえ込んだ、と考えられる。なぜなら、免疫治療ががんに対して特に効果を表すのは、免疫力が低下していると思われる高齢者に多いからである。この点については現在解析中である

**その他の効果。** 免疫細胞療法は上記の延命効果の他に、簡単には測定することが出来ない幾つかの効果がある。そのひとつは抗がん剤の副作用、特に食欲低下、嘔気、だるさ等の軽減効果である。そしていま一つは、生活の活力の向上効果も言われている。これらは、「治療手段がもうありません」と見放されたような感覚の患者心理に新たな希望を与えることもQOLに大きく影響している可能性がある。

**今後の問題点。** 7年前に免疫治療を始めたとき私自身も「本当に効くのかな」とむしろ懐疑的であった。当時すでに外科手術後の再発予防には免疫細胞療法が有効であることが示されていたものの、標準治療後の再発や、発見時にすでに進行してしまったケースに対してはやはり難しいのではないかと感じたからである。しかしながら、ここに

示したように進行がんに対しても有効性が明白に認められてくると、今度はあらためて、どうしてこれが保険診療として日のあたる治療として広く行うことができないのか、が不思議になる。ちなみに10年以上前から諸種のがんに対して研究的に免疫細胞療法を行って有効性を発表している他の医療機関や大学なども数多い。現在のところは、免疫細胞療法は自費の自由診療として‘独立したクリニック’で他の保険診療とは無関係に施行されている。

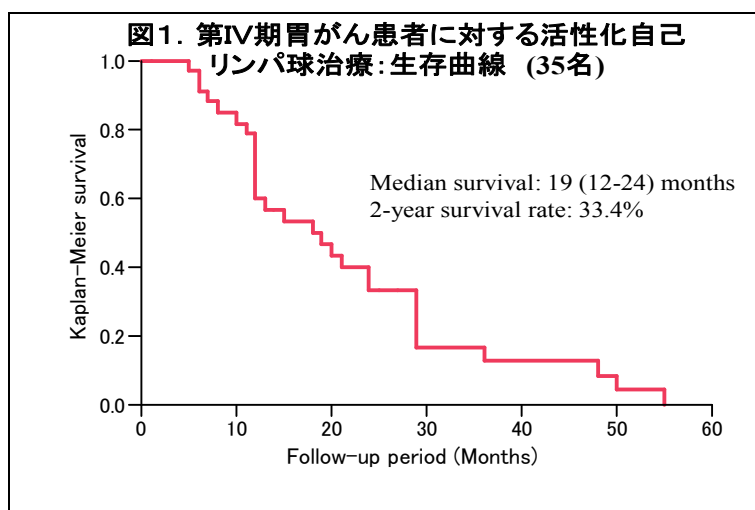
**保険診療と自由診療。** 保険診療として認められにくい理由を考えてみると、第一に、培養リンパ球は個人個人別々であり、画一的な化学薬品と違って品質保証が難しい点であろう。すなわちこれは究極のテーラーメイド医療といえる。今後続々と登場するであろうと期待される再生医療も同じ問題を抱える。その意味では外科の新しい手術手技の評価とも似ている。すなわち、従来のエビデンスの考え方になじまない性格を有し、それらを正当に評価するには新しい医療評価が必要になる。第二には、個々の培養に手間がかかり高額な医療となることである。そこで、いきなり健保収載が無理ならば保健診療と同時に自費で免疫治療を行うことを可能とするように「混合診療」を認めるべきである。現在は厚生労働省から‘混合診療’と認定されると、患者側は関連する総ての医療を全額自費で支払うことを要求され、病院側は保険診療を行う資格を停止され、共に大きな打撃を受ける。もしも混合診療が解禁されれば、免疫療法はもっと速やかに普及し、より多くの症例の解析により有効性と適応症がより詳細に明らかになると思われる。同じようなフラストレーションは本邦未承認の抗がん剤についても云いうる。外国では有効として一般に使用されている抗がん剤が、日本では「保険に未収載」という理由だけでこれを保険診療の他の治療と同時に自費で使用することも‘混合診療’として厳しく制限されている。自由診療を受けている患者が保険診療も同時に受ける権利を保障する、言い換えれば混合診療を認めることがこれからの日本の医学の自由な進歩と発展にぜひとも必要と考える。しかしこの道もなかなか険しく、現在その是非をめぐる訴訟は最高裁判所の判断を待っているところである。今後の医療行政の改革によって混合診療の解禁が実現することを期待する。

**がんを生き抜くには。** 進行がんの患者にとってがんの告知は時に残酷である。一般論では医療情報も公開すべきで、がんといえども正確に患者に状況を伝えるべきだ、との考えは正論である。しかしながらその告知には十分な精神的配慮がなされなければならない。一昔前までは、精神的衝撃が予後に影響することを恐れて病名告知すらしなかったのだから。以上は当然の前提とされているはずであるが、にもかかわらず患者からすれば「配慮の足りない告知」、との不満が多い。それも早期の手術を前提とした病状説明のときではなく、再発し、いくつかの抗がん剤を投与して結果が芳しくない状態のときが問題である。この際の配慮とはなにか。理想的には、医師は患者それぞれの死生観を十分に理解するための哲学・宗教を学び、患者一人一人に合ったがん告知をする、そして、「これからどうしましょう」と相談に乗る。患者の受ける精神的ダメージについ

では、看護師、カウンセラーとチームを組んで対策を講じる。これが本当ではないか。しかしながら、現実はこれとは程遠い。超多忙な本邦の医師に上記を求めることは無理である。いま、がん告知にあったって最低限すべきことは、医師は告知後、今度は医師の立場ではなく患者の立場に立って、患者の今後の生活について共に考えることではないか。それにより更なる信頼関係が生まれると思う。

一方、患者の側からすれば、恐れずにがんに向かう姿勢が何よりも重要である。誰でも死ぬのは怖い、いやだと思ふ。しかし恐怖と絶望を乗り越えて積極的に戦う、あるいは、すがすがしい境地に到達して楽しく生きている尊敬すべき人々も沢山いる。いまひとつ重要なことは、遠慮せずに生活を楽しむ勇気、を持つことであると思う。

**共同研究者：**石川哲也（名古屋共立病院・免疫細胞療法センター長）、加藤兼房（同元副センター長）、小林達也（同放射線外科センター長）、森 美雅（同副院長）、谷川啓司（ビオセラクリニック院長）、小林泰信（JPT）



**表1. 活性化自己リンパ球療法の進行胃癌に対する延命効果**

	Median survival	2-years
名共 CAT	<u>19M</u>	<u>33.4%</u>
Control *		
S1 alone	11 M	16 %
S1+CDDP	13 M	22%

\* Lancet 2003.3.Koizumi et.al SPIRITS study

図2. 活性化自己リンパ球治療を施行した  
末期大腸がんの生存曲線 (n=63)

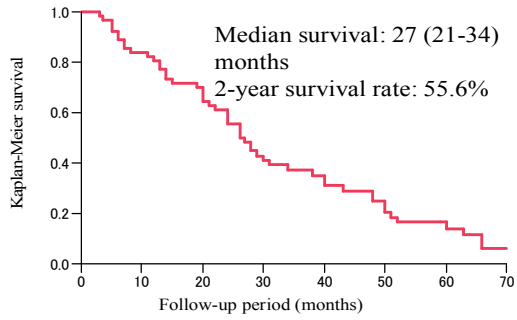
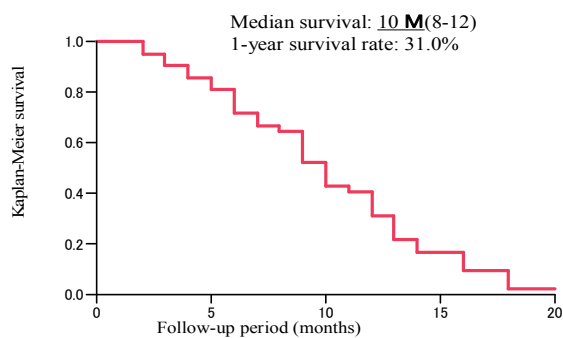


表2. 活性化自己リンパ球療法の  
進行大腸がんに対する延命効果

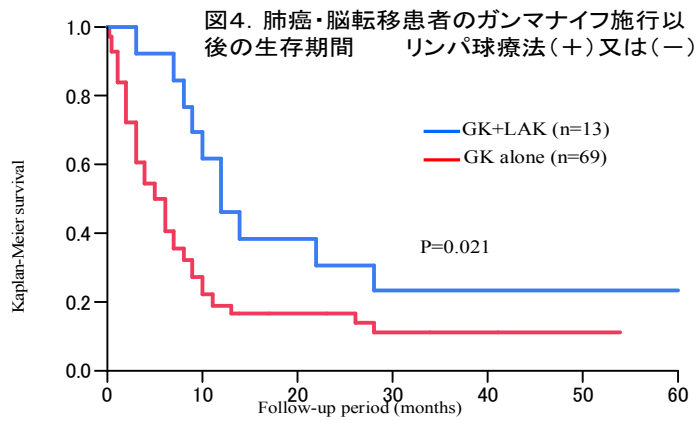
	例数	MST
名共・免疫細胞( ' 09)	63 CAT	<u>27M</u>
Hurwitz ( ' 04)	FOLFOX	16M
	FOLFOX+Avastin	20. 5M

図3. 末期すい臓がんに対する活性化自己リンパ球  
療法: 生存曲線(42名)



**表3. 免疫細胞療法は進行膵臓がん  
の余命を延長させる**

	症例数	Stage	MST
<b>名共・免疫細胞 (09)</b> (CAT、一例DC併用)	42	IV=38、IIIb=1 術後 3 (GEM又は5FU併用)	<b>10.0 M</b>
Burris (1997)		Advanced	5FU <b>4.4 M</b> <b>5FU+GEM 5.7 M</b>
Moor (2000)		Advanced	GEM <b>6.4 M</b>
Branhan (2001)	103	Advanced	GEM <b>5.6 M</b>
Cheverton (2004)		Advanced	GEM <b>6.6 M</b>



**表4. 免疫細胞療法は、肺癌-脳転移患者のガンマナイフ照射後の生存期間を延長させる。**

Groups	Median survival (95%CI)	1-year Survival rate	2-year Survival rate
<b>GK alone</b>	<b>5 M (3-7)</b>	<b>18.7%</b>	<b>16.8%</b>
<b>GK+CAT</b>	<b>12 M (8-28)</b>	<b>46.1%</b>	<b>30.7%</b>