

Liens

創刊号 2014.04

1. BAK 療法の治療効果 P.2

2. 治療統計 P.3

『開院からの治療・培養について』

3. 治療事例報告 P.4~5

『三大療法(手術・化学療法・放射線療法)を併用せずに効果が見られた例』

4. Research Papers P.6

『免疫細胞療法と化学療法』

5. シリーズ 免疫細胞 P.7

『第1回 ~がんに対する免疫機構~』

6. がん・免疫療法に関する記事抜粋 P.8

『今後が注目される治療法・新技術』

7. 生物製剤研究所(BRI)紹介 P.9

8. Q&A P.10

同じ血液検査の項目でも病院によって結果は異なるの？

《Liens 創刊》

創刊の挨拶

序

現在のがん治療は手術、抗がん剤、放射線による治療が標準療法とされ、保険適用が認められている反面、いずれも激しい副作用を惹き起こし、がん治療の大きな弊害となっています。一方、保険適用外ですが、第4の治療法として免疫療法があります。これは自分の身体にある免疫機能を強化・増殖した生物製剤を使用することから、副作用は殆んどないため身体にやさしく、また入院の必要がないので日常生活に支障のない治療法です。

当クリニックは、この免疫療法の一つであるBAK療法の専門クリニックとして、2008年の創設以来、約1800人の患者様に治療を行ってきました。

そしてこの度、2014年4月1日より、培養技術と検査・研究を統括した生物製剤研究所(BRI: Biologics processing & Research Institute)を創設することとなりました。

これを機に情報誌「Liens」を創刊します。本誌には、センターの紹介、治療統計や事例報告のほか、免疫療法と化学療法および免疫の解説、免疫療法に関する最新情報を記載していきます。

当クリニックでは、現在もBAK療法による治療情報として培養細胞情報と検査結果報告書をお届けしていますが、本誌の発行により、詳細な情報を皆様方と共有することができ、治療のサポートになるものと確信しております。

皆さんに愛読していただければ、幸いです。

2014年4月吉日

所長 大久 良晴

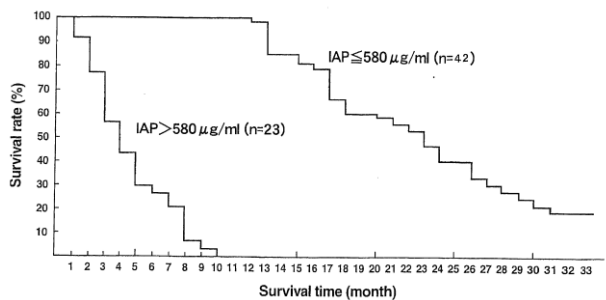
1. BAK 療法の治療効果

BAK 療法 (Biological Response Modifiers Activated Killer 療法)は、腫瘍増大を抑制し、QOL(生活の質)を維持して、がんと共生することを第一の目的としています。しかし、寛解や一部寛解した例、または長期間にわたり腫瘍の増大を認めない例が多く見られ、その効果が高いことを示しています。

BAK 療法の効果を示した論文¹⁾では、進行固形がん(ステージⅢ、Ⅳ)患者のうち、余命宣告され、免疫抑制酸性蛋白(IAP)が580μg/mlを超えた23名(免疫抑制群)と術後転移再発または手術不能でIAP:580μg/ml以下の42名(免疫反応群)についてBAK療法を実施しました。IAP:580μg/mlを基準とした2群間で比較すると血中のCD56陽性細胞の割合に違いは見られないが、生存期間は免疫抑制群が平均4.6ヶ月であるのに対し、免疫反応群では平均24.7ヶ月で有意差あり(P<0.01)と判定されています。免疫反応群は、化学療法による治療を拒否した為、免疫状態が比較的良好であったと推測されます。

	免疫抑制群	免疫反応群
患者数	23	42
男/女	12/11	22/20
年齢 <60/≥60	16/7	24/18
ステージ Ⅲb/Ⅳ	0/23	4/38
CD56 陽性細胞率(%)	19.0±9.93	18.4±6.45

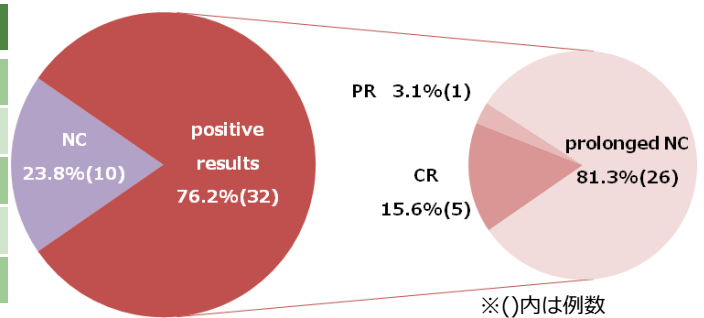
免疫抑制群と免疫反応群の比較表



カプラン・マイヤー法による生存率曲線

また、免疫反応群においては、1ヶ月間隔に60億個の細胞を投与し、その結果寛解(CR):5例、部分寛解(PR):1例でした。さらに、6ヶ月以上腫瘍縮小率50%未満、または腫瘍増大率25%未満を長期不変(prolonged NC)とし、効果ありと判定するとその例数は26例でした。CR、PR、prolonged NCの総数は全体(42例)の76.2%(32例)と非常に高く、BAK療法の進行がんへの延命効果を示しています。

培養細胞数は100億個まで増殖させることが出来ます。また、治療間隔は医師との問診により決定することになりますが、初回からの治療はステージⅠの患者さんは月2回、ステージⅡ~Ⅳの患者さんには月4回の治療を推奨しています。



免疫反応群 42 例の効果

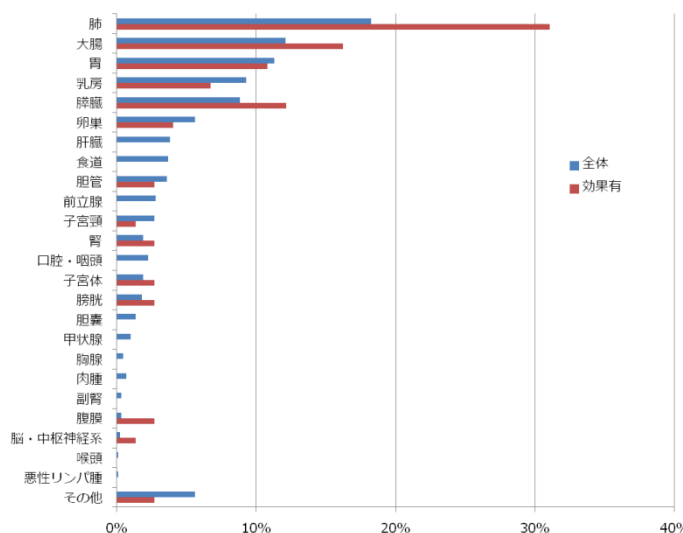
1) Life-prolonging effect of immunocell BAK (BRM-activated killer) therapy for advanced solid cancer patients: prognostic significance of serum immunosuppressive acidic protein levels. T.Ebinaら Cancer Immunology Immunotherapy (2003)

2. 治療統計

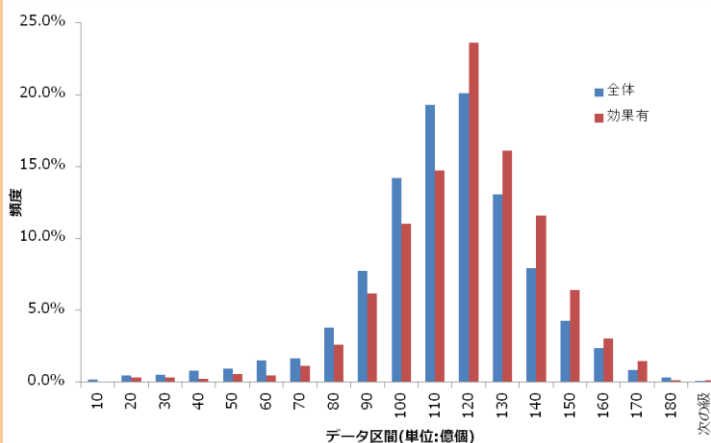
『開院からの治療・培養について』

原発部位別治療実績(2008年8月～2013年9月)

右記グラフはきぼうの杜クリニック開院(2008年8月)から2013年9月までの受入れ患者約900名(原発不明者を除く)とがんの縮小、消失が顕著に見られた患者約80名(原発不明者を除く)を原発部位別に表しています。全体及び効果有ともに上位3位は、最新がん統計の死亡数、罹患数の上位3位と同じ肺・大腸・胃が占めています。また、乳房や卵巣のように女性特有の部位が上位に入っています。肝臓も実績として多くなっていますが、BAK療法は点滴静注の為、リンパ球は血管及びリンパ管系が複雑な肝臓には到達し難いとされており、今後は肝動注(肝臓に直接投与する方法)(癌と化学療法 vol.38『転移性肝癌に対する免疫細胞 BAK 細胞の肝動注の試み』)などの検討も必要と考えられます。



培養実績(2008年8月～2013年9月)



左のグラフは上記症例実績と同じ患者の各培養において得られた培養細胞数(生細胞数)をヒストグラムで示しています。患者全体、効果有ともに120億個以上130億個未満にピークを迎えます。全体では、130億個以上の割合が28.9%であるのに対して、効果有では38.8%と高い結果となっています。つまり、効果が有る患者においては、体内の免疫状態が比較的良好で細胞の増殖も良好に進みやすい状態を維持していると考えられます。BAK療法においては、100億個を超える免疫細胞を培養できることが大きな特徴の一つであるが、化学療法、放射線療法を併用している場合には、細胞増殖が悪いこともあり、今後は増殖の悪い場合であっても必ず100億個を超えるような培養方法の開発に尽力したいと考えています。

3. 治療事例報告

『三大療法(手術・化学療法・放射線療法)を併用せずに効果が見られた例』

《事例 NO.1》

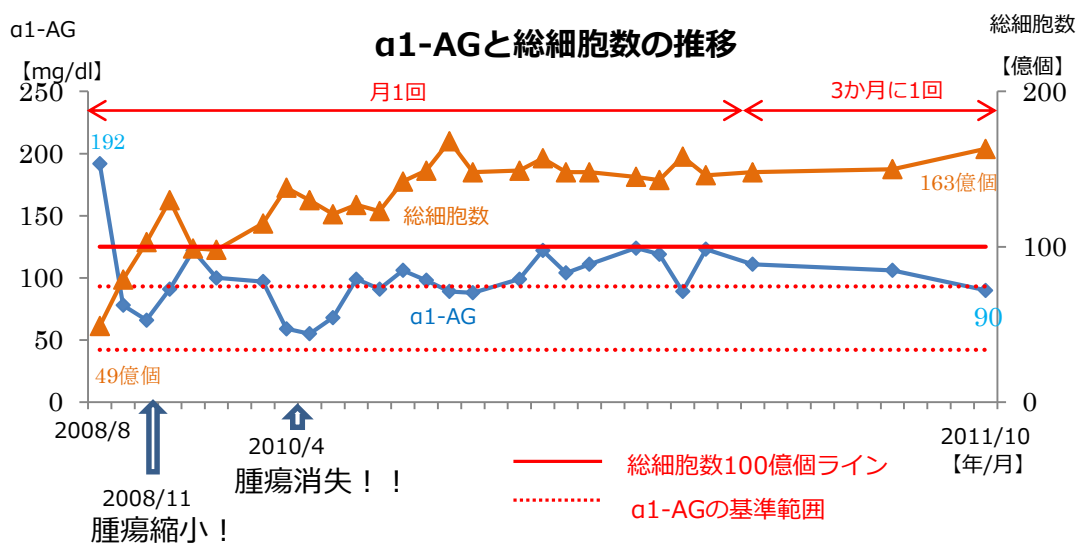
年 齢	60 代
性 別	女性
原 発 部 位	左肺腺がん(ステージⅢa)
再 発 ・ 転 移	縦隔リンパ節
併 用 療 法	高濃度ビタミンC、温熱療法

2008年6月に左肺腺癌(ステージⅢa)、リンパ節への転移ありと診断されました。手術、化学療法を行わず、放射線療法のみを行いました。放射線肺炎になったため治療を断念しました。

2008年8月よりBAK療法を月1回の治療サイクルで開始しました。治療3回目終了後にはPET検査で腫瘍縮小がみられ、さらに治療7回目終了後には腫瘍がみられなくなりました。その後、再発もなく経過良好のため、2011年からは3か月に1回の治療サイクルにして、2011年10月までの計27回の37ヶ月間治療を継続しました。

α 1-AG(α 1酸性蛋白質:基準範囲42~93mg/dl)は、炎症により上昇し、免疫の指標とされ、患者の免疫状態及びBAK療法の効果判断の1つとして利用されている物質です。下図のごとく、 α 1-AG値が初回治療時(2008年8月)に192mg/dlでありましたが、治療2回目以降は多少の増減を経て、2011年10月には90mg/dlまで低下しています。培養総細胞数も初回は49億個だったものが、治療3回目以降からほぼ100億個に達しています。このことから、BAK療法により免疫状態も改善していったことがわかります。

BAK療法では静脈点滴で免疫細胞を戻すため、最初に到達する肺でその効果が高いとされており。本例はその特徴がみられ、放射線療法後、化学療法を行わずに顕著な効果がみられた例です。



《事例 NO.2》

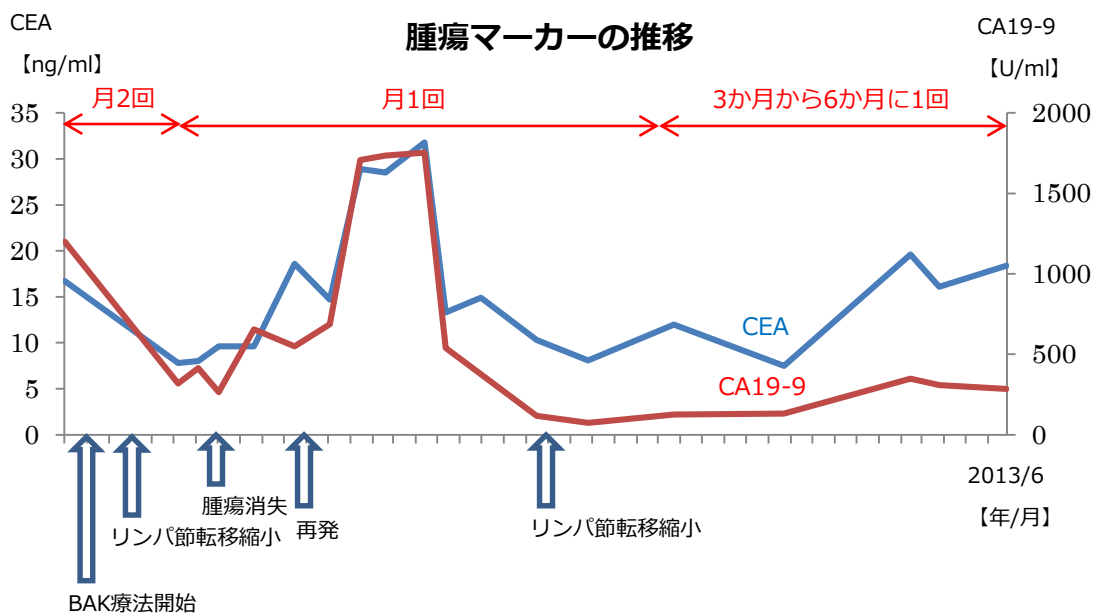
年 齢	60 代
性 別	女性
原 発 部 位	胆管がん(ステージⅣ)
再 発 ・ 転 移	癌性腹膜炎、リンパ節
併 用 療 法	プロボリス、タヒボ茶

2009年1月に胆管癌と診断されました。手術、化学療法を行いました。同年10月にCT検査で再発を指摘され、化学療法を中止しました。同年12月のPET検査で腹膜、リンパ節への転移もあり、ステージⅣと診断されました。

2010年1月より、月2回の治療サイクルでBAK療法を開始。同年3月のCT検査ではリンパ節転移癌の縮小がみられ、治療サイクルを月1回としました。同年7月に手術を行い、CT検査で腫瘍消失と診断されました。しかし、同年11月のCT検査で再発がみられ、胆管癌の代表的腫瘍マーカーであるCEA、CA19-9の上昇もみられました。

免疫力は十分なことから、治療サイクルの変更は行わず、同年10月にはCT検査でリンパ節への転移癌が縮小しており、腫瘍マーカーも回復しました。その後はリンパ節の軽度増大はみられるものの、体調は良好であり、現在は3か月から6か月に1回の治療サイクルで継続しています。BAK療法開始から現在まで計24回、42ヶ月間治療を継続しています。

本例はステージⅣの状態であっても、腫瘍の増大を最小限に抑え、痛みもなく、QOLを保つというBAK療法の特徴が顕著に現れています。



4. Research Papers

『免疫細胞療法と化学療法』

免疫細胞療法は、自己血液中の免疫細胞を体外で増殖活性化させ、再び体内に戻す療法です。したがって、血液中の免疫細胞が消失もしくは損傷する可能性のある化学療法は、免疫細胞療法の効果を減弱または相殺し得るものです。しかし、臨床において化学療法と免疫細胞療法を併用することで経過が良好になるケースが発表されています。手術不能局所進行膵臓がん患者に対するゲムシタピン(GEM)と免疫療法の併用療法¹⁾において、5例の患者に対してゲムシタピン 1000 mg/mlの静脈内投与 (day 1) と OK432 でパルスした樹状細胞の超音波内視鏡誘導下での腫瘍内穿刺注入を行い、その後抗 CD3 モノクローナル抗体で刺激されたリンホカイン活性化キラー細胞 (CD3-LAKs) を 2 週間間隔で静注した (day 4)。結果として、5 例中 1 例で部分奏功、2 例で 6 ヶ月以上の長期の病勢安定を示し、相乗効果ありと報告されています。

また、近年では分子生物学的解析技術の進歩と工学・化学の進歩により従来の『細胞傷害性抗がん薬』に代わり『がん分子標的治療薬』の開発が進んでいます。『がん分子標的治療薬』の中でも『モノクローナル抗体医薬』は、抗体が有する抗体依存性細胞傷害活性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC) のエフェクター活性によって標的分子を発現する細胞を除去します。このエフェクター細胞が NK 細胞やマクロファージなどであることから、免疫療法の併用により相乗効果が見られるケースがあります。

ハーセプチンと細胞免疫療法との併用による難治性再発進行乳癌の集学的治療²⁾において化学放射線療法が無効な再発或いは高度進行乳癌 18 例に対し、細胞免疫療法を行った。また、Her2/neu

陽性例に対し、ハーセプチンと活性化リンパ球との両者併用を行い、その臨床反応を検討した。自己腫瘍細胞と患者末血リンパ球と共培養し、誘導活性化したリンパ球を投与した。臨床投与は 2 週間間隔 6 回投与を 1 クールとして、2 クール終了時に臨床効果を CT scan などにて判定した。18 例中評価可能であった 13 例において、PR/NC 例は 1/8 であった。治療後腫瘍マーカー(CEA、CA15-3)減少例は 5 例で、内 3 例はハーセプチン抵抗性の Her2/neu 陽性例であった。ハーセプチン処理により ADCC 活性は平均で 10.3%の増加を認め、Her2/neu 陽性の 2 例で増強効果が見られた。標準治療に抵抗性乳癌に対し、自己活性化リンパ球単独またはハーセプチンとの併用で抗腫瘍活性増強を認め、臨床反応も見られたと報告されています。

このように、原発部位、化学療法の種類にもよりますが、併用することで相乗効果を生むケースが見られます。今後は、BAK 療法においても化学療法との併用による相乗効果に関する研究を進め、臨床に応用していきたいと考えております。

1) 『A combination therapy of gemcitabine with immunotherapy for patients with inoperable locally advanced pancreatic cancer.』 Pancreas. 2009 Apr;38(3):e69-74. Hirooka Yら 名古屋大学医学部付属病院 光学医療診療部

2) 『ハーセプチンと細胞免疫療法との併用による難治性再発進行乳癌の集学的治療』 Biotherapy 19 (suppl-1):107-107 2005 町田英一郎ら 久留米大学外科 久留米大学集学治療センター

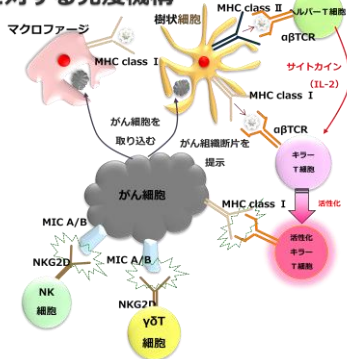
5. シリーズ 免疫細胞

『第 1 回 ~がんに対する免疫機構~』

シリーズを通して BAK 療法に主要な免疫細胞について連載していきます。第 1 回は前段としてがんに対する免疫機構全体について説明します。

健常人でも 1 日に約 3000~5000 個のがん細胞が発生していると言われています。そのがん細胞を叩く免疫機構によりがんの発症は抑制されます。がん細胞が発生すると 2 つの免疫系統が働きます。

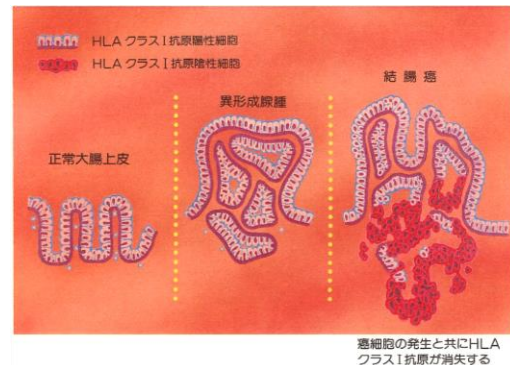
がんに対する免疫機構



ひとつは、BAK 療法でも重要となる NK 細胞や $\gamma\delta$ T 細胞 (CD56 陽性細胞) による非特異的傷害です。NK 細胞や $\gamma\delta$ T 細胞は、表面レセプターとして NKG2D を有しています。この NKG2D は、がん細胞などの異常細胞が持つストレス誘導性の MHC クラス I 関連分子である MICA、MICB をリガンド (特異的に結合する物質) とします。これらのリガンドと結合することで、会合している DAP10 や DAP12 により NK 細胞の細胞傷害性や特定の T 細胞集団の共役刺激を誘導し、がん細胞を傷害します。

もうひとつの系統は、抗原提示細胞 (APC) を介した特異的傷害です。まず、APC である樹状細胞やマクロファージが Endocytosis (食作用) により特異的ながん抗原情報を取得します。取り込んだがん抗原情報は、MHC クラス II を介して CD4 陽性 T 細胞 (ヘルパー T 細胞) の $\alpha\beta$ TCR に伝えられます。抗原情報を受け取ったヘルパー T 細胞は、IL-2、

IFN- γ 、TNF- α などのサイトカインを分泌し、NK 細胞や CD8 陽性 T 細胞 (CTL) の増殖・細胞傷害活性の誘導やがん細胞にアポトーシス (細胞死) を促します。また、APC は MHC クラス I を介して CTL の $\alpha\beta$ TCR に直接がん抗原情報を伝えます。受け取った CTL は活性化し、がん細胞の MHC クラス I とがん抗原を認識し、細胞傷害性を示します。しかし、がん細胞も免疫回避機構を構築します。回避機構としては、がん細胞上の MHC クラス I の発現低下及び消失、TGF- β 及び IL-10 などの免疫抑制性サイトカインの産生、制御性 T 細胞 (Treg) による免疫抑制の誘導があります。特に、MHC クラス I の発現低下及び消失により、CTL はがん細胞を認識できず、がん細胞を傷害出来なくなります。しかし、CD56 陽性細胞は MHC クラス I を介さない認識機構をもつ為、傷害可能です。これは BAK 療法の特徴の 1 つでもあります。



MHC クラス I (HLA クラス I) の発現低下

次回は『NK 細胞』について掲載します。

6. がん・免疫療法に関する記事抜粋

『今後が注目される治療法・新技術』

小児がん免疫療法 国立がんセンターが がん転移防ぐ化合物開発 がん研、5年後に 治験 抗がん剤に代わる効果検証 臨床試験

国立がん研究センター東病院（千葉県柏市）は、がんの新しい治療法として注目される免疫療法を、子供を対象に臨床試験（治験）として実施する。大人のがんを対象とした免疫療法で使う3種類のたんぱく質断片（ペプチド）を混ぜて薬剤として投与し、約1年かけて重い副作用がでないかどうかを確認する。順調にいけば、延命効果をみる治験の第2段階に移る。小児がんを対象にした免疫療法の実施は珍しい。

横浜市で開催中の日本癌（がん）学会で4日、治験の詳細を発表した。

体に備わる免疫力を高めてがんをたたき免疫療法は、手術、抗がん剤投与、放射線治療に次ぐ第4のがん治療法として研究開発が進む。

今回対象となるのは抗がん剤や放射線治療で回復が見込めない「ユーイング肉腫」など難治性の小児がん患者。1週間ごとにがん細胞にくっつくペプチドを皮下注射で投与し、これを目印に体の免疫細胞にがん細胞を攻撃させる。約10人を対象に実施する予定で、すでに7人が登録した。

小児がん患者は年間約2500人が発病する。なかでも肉腫などは手術などで治療をしても再発や転移が多く生存率が低い。放射線治療や抗がん剤の投与は子供にとって副作用も強い。

国の新たながん研究戦略には、重点研究領域に小児がんの治療開発が盛り込まれる予定。

10/4 日本経済新聞

公益財団法人のがん研究会がん化学療法センターの藤田直也副所長らは、がんの転移を防ぐ化合物を開発した。がん細胞が身を隠して別の臓器に移る仕組みを突き止め、ほぼ完全に抑え込む実験にマウスで成功した。人間の体内でも働くよう改良し、5年後に患者で臨床試験（治験）する計画で、企業に協力を呼びかけている。

がん細胞は血液に乗って他の臓器に転移する。乳がんや大腸がんを患った後に、肺や骨でもがんが見つかるのが典型例だ。ほとんどのがん細胞は移動の最中に免疫細胞に攻撃されて死ぬが、一部は血液の血小板を自分の体にくっつけて攻撃を免れて他の臓器に流れ着くと、そこで増殖を始める。

研究チームは、がん細胞が血小板を集めるのに使っている「アグラス」というたんぱく質を見つけ、働きを妨げる化合物を開発した。

マウスに人の乳がん細胞を植え付けて実験したところ、がん細胞が血小板を集めることができず、免疫細胞の攻撃を受けるようになった。この結果、転移を防いだという。

外科手術や放射線治療、がんを狙い撃つ治療薬の開発は進むが、もとのがんを取っても、転移する問題がある。このため、国内外の研究者ががんの転移阻止を目指した薬の開発を急いでいる。海外では、がん細胞が血管に侵入するのを防ぐ新薬候補の臨床試験を進めている企業もある。日本でも、今後10年を見据えた新たながん研究戦略で、転移・再発の解明が最優先課題の一つに挙がっている。

10/8 日本経済新聞

7. 生物製剤研究所(BRI)紹介

きぼうの杜クリニックに併設されたクリーンルーム



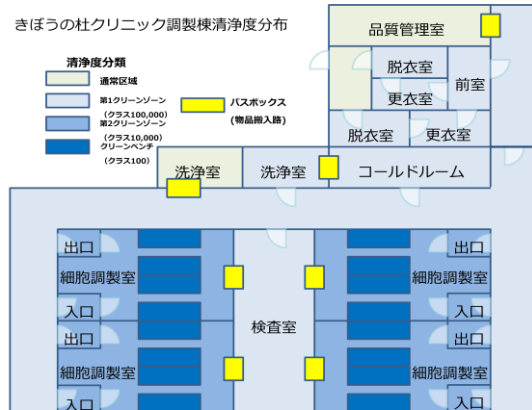
きぼうの杜クリニックと生物製剤研究所

クリーンルームは GMP※規格に準拠し、調製室および検査室、コールドルーム、洗浄室で構成されており、部屋ごとに温度、湿度、室圧がコントロールされています。

部屋に供給される空気は高性能な HEPA フィルターにより浄化され、外気に含まれる微生物やチリ・ホコリなどの微粒子を 99.97%以上除去し高度なクリーン環境を保っています。

廊下、洗浄室、コールドルーム、検査室はクラス 10 万の空気清浄度で、調製室はさらに清浄度の高いクラス 1 万で管理されています。

また、室圧は個々の部屋がそれぞれ異なる気圧が設定されており、圧格差によって外気から微粒子が流入することを防いでいます。



全体図



検査室



細胞調製室

徹底した無菌操作とシステム管理

患者様の検体は、清浄度クラス 100 のクリーンベンチ内で徹底した無菌操作のもと加工されます。また、患者取り違え及びクロスコンタミネーション防止のため、1 培養毎に使用機材、作業工程をバーコードにより厳重に管理しています。



培養風景

※GMP : Good Manufacturing Practice の略。クリーンルームの清浄度・空中浮遊菌数・温度・湿度・差圧などの基準を定めています。

清浄度に関しては、クラス 100 を重要区域、クラス 1 万を直接支援区域、クラス 10 万をその他の支援区域としています。ちなみに手術室はクラス 1 万に該当します。

8. Q & A

～患者さんから寄せられた質問・疑問にお答えしていきます～

Q 同じ血液検査の項目でも病院によって結果は異なるの？

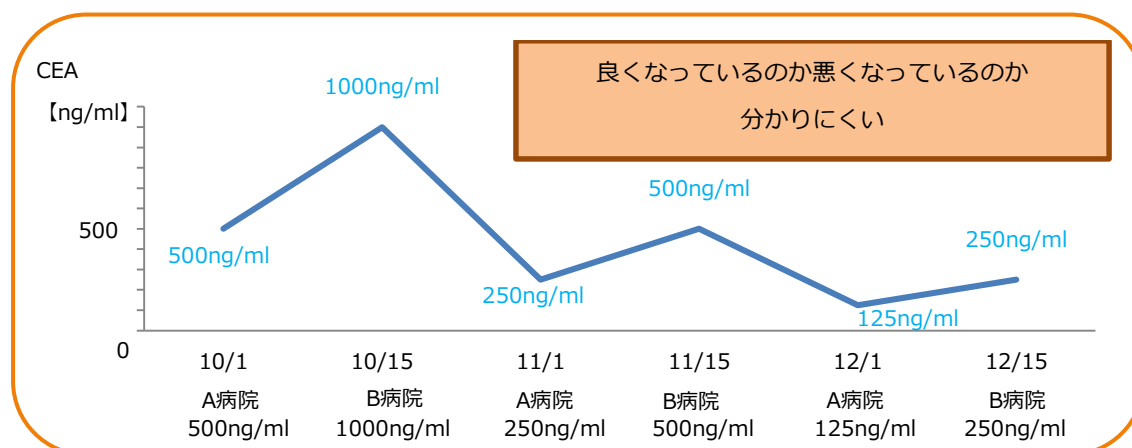
A 異なる場合があります

これは、病院により測定方法が異なる事が原因です。したがって、患者さんが複数の医療機関を受診している場合は検査結果の解釈に注意が必要です。ご自身で治療経過を確認したい時は同じ医療機関での検査結果を比べることが大切です。

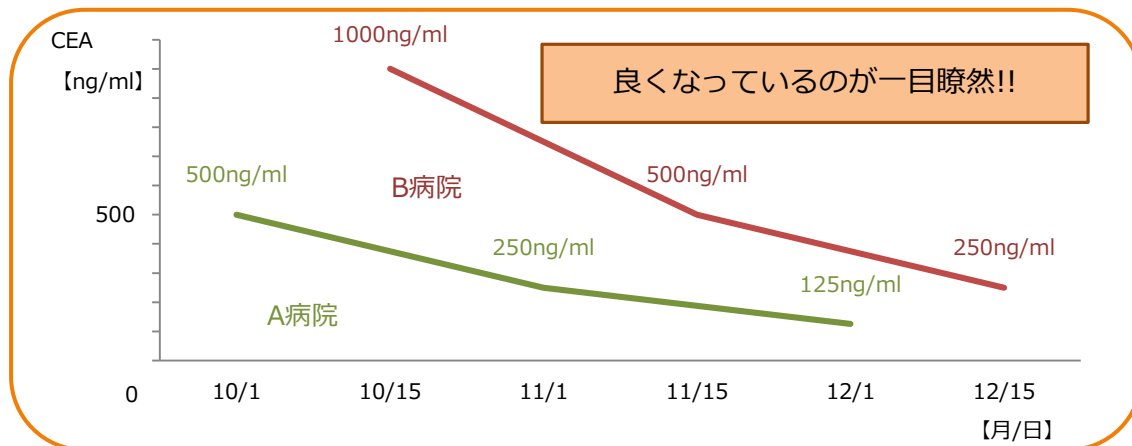
* 治療経過の確認はご自身で行っても構いませんが、治療継続の判断、薬の服用等は必ず担当医にご相談ください。

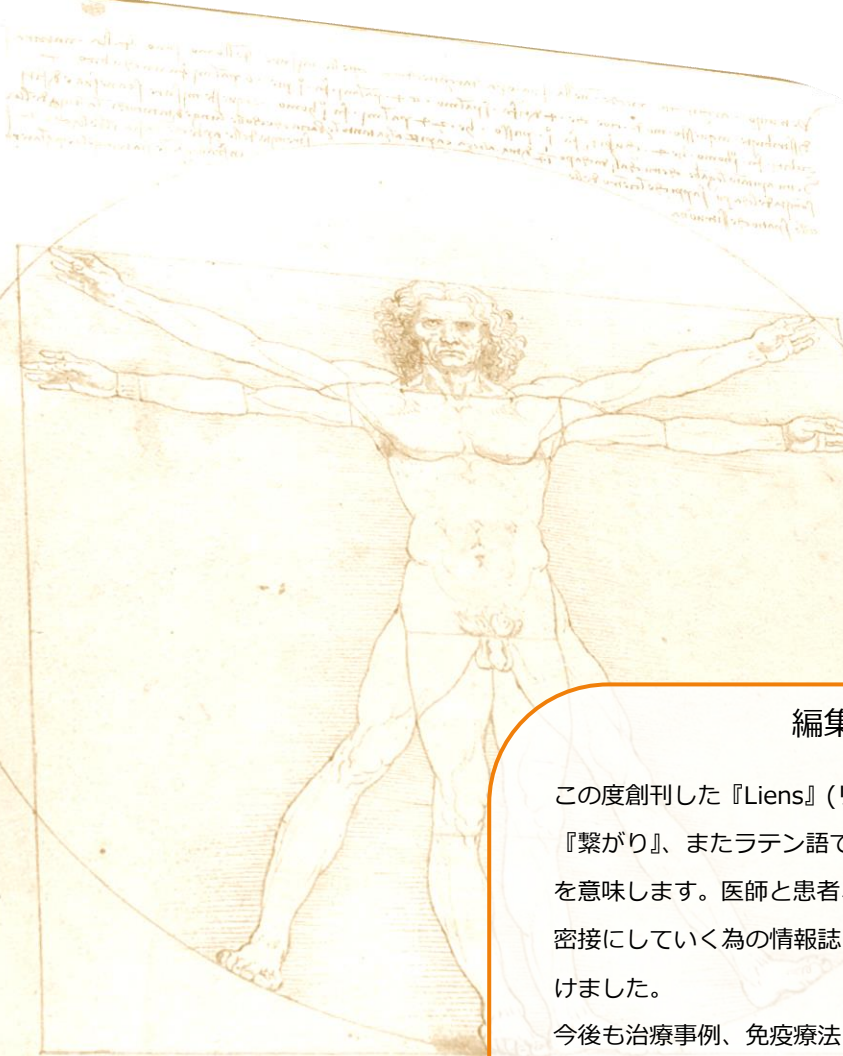
例) 2つの異なる医療機関で CEA を測定した場合

<両方の検査結果を時系列に並べると…>



<医療機関別に時系列に並べると…>





編集後記

この度創刊した『Liens』(リアン)はフランス語で『絆』、『繋がり』、またラテン語では免疫応答に重要な『脾臓』を意味します。医師と患者、BAK療法との繋がりをより密接にしていく為の情報誌にしたいという想いから名付けました。

今後も治療事例、免疫療法・がんに関連する情報など役立つ情報をお届けしたいと思います。

ご意見・ご感想などは、下記のBRI生物製剤研究所までお問い合わせください。

発行元

BRI生物製剤研究所(きぼうの杜クリニック併設)

〒989-3212 仙台市青葉区芋沢字権現森山 82-14

Tel:022-277-1575 Fax:022-277-1575

E-Mail:t-takahashi@symbic.jp

担当:高橋