

Liens

～リアン～

第6号 2015.01

1 治療統計

『都道府県別受診割合』

2 治療事例報告

『悪性黒色腫に対する効果がみられた例』

3 Research Papers

『「病は気から」の科学的根拠』

4 がん・免疫療法に関する記事抜粋

『がん免疫療法の開発促進へ 検討委が治験の手引案』

5 シリーズ 免疫細胞療法の比較

『CTL 療法』

6 シリーズ 血液検査

『血液検査でわかること』

1 治療統計

『都道府県別受診割合』

下のグラフは2008～2014年11月までに受診した約2000名の患者さんを都道府県別に集計したものです。きぼうの杜クリニックのある宮城県が23.5%と最も多い結果となっています。地域としては、関東以北が全体の7割を占めており、BAK療法が普及していることが伺えます。都道府県毎では栃木県、東京都、愛知県、大阪府、鹿児島が3.8～8.6%と高い割合を占めています。これらの都府県には、BAK療法の主要な提携医療機関があり、積極的にBAK療法を紹介して頂いている為と考えられます。

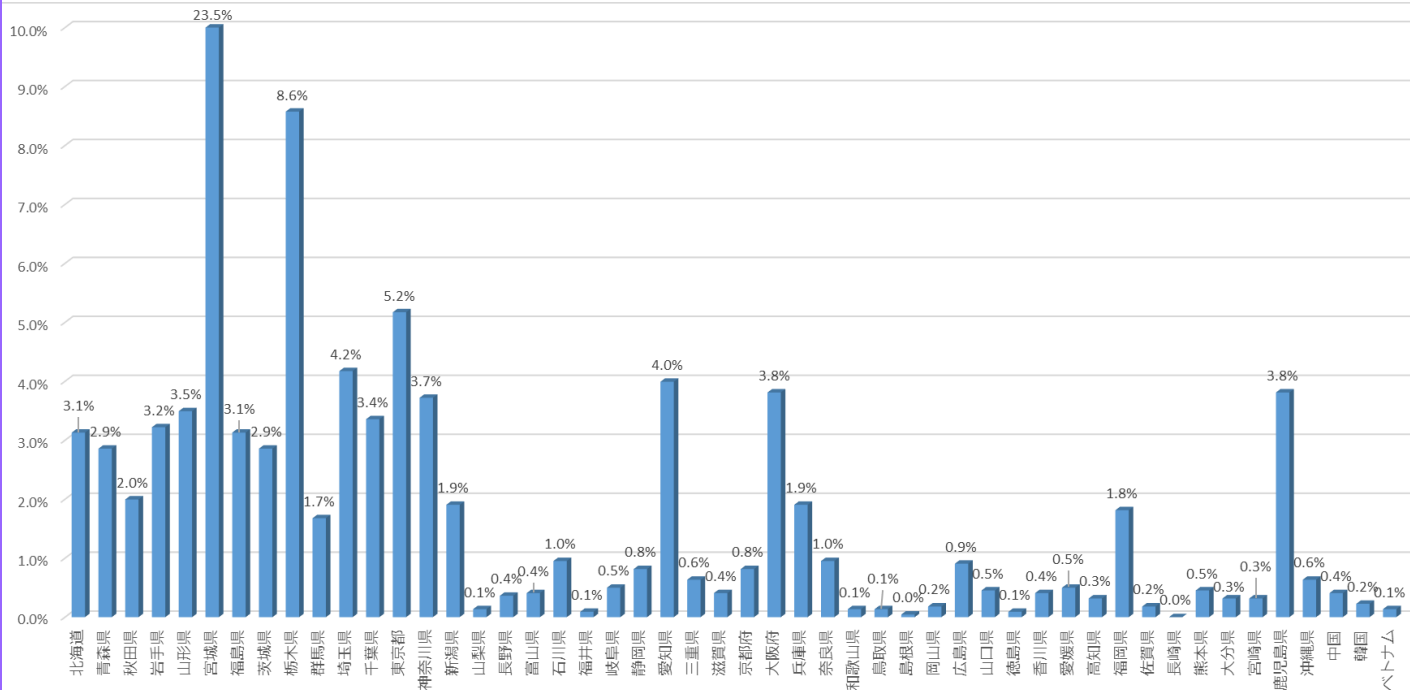
国立がん研究センターがん対策情報センターで出す人工動態統計による都道府県別がん死亡データによれば、2013年の75歳未満のがん年齢調整死亡率の高い10都道府県は表1の通りです。東北、近畿、九州地方の県で死亡率の高い傾向が見られます。この原因は、気候・地域性・食文化・医療・経済状態などの要因が複雑に関係しており、単純には言えませんが、生活習慣に関係があるように

思われます。

また、近年においては海外からツーリズムを利用して日本で治療する患者さんも増えています。

順位	都道府県	順位	都道府県
1	青森県	6	大阪府
2	北海道	7	佐賀県
3	鳥取県	8	高知県
4	秋田県	9	福岡県
5	長崎県	10	兵庫県

表1 2013年75歳未満がん年齢調整死亡率



2 治療事例報告

『悪性黒色腫に対する効果がみられた例』

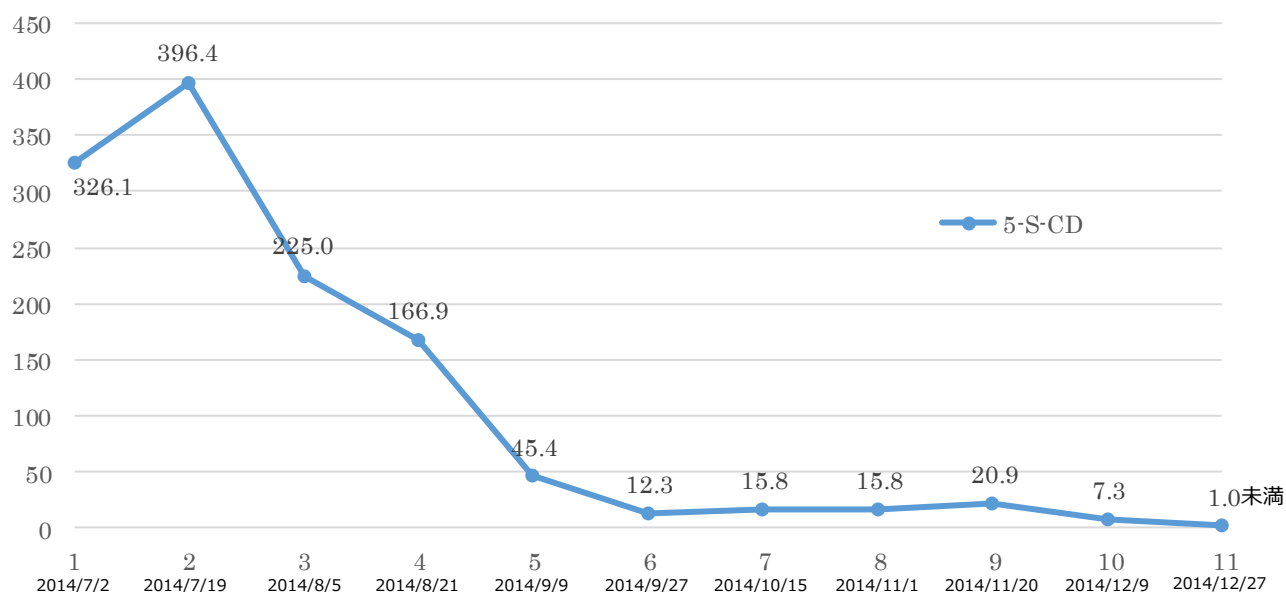
「事例 NO.7」

年 齢	60 代
性 別	女性
原 発 部 位	悪性黒色腫
再 発 ・ 転 移	リンパ節
併 用 療 法	トモセラピー

2013年から右鼠径部の皮下結節を自覚。2014年3月から増大している為、近医整形外科を受診した。針生検の結果、悪性黒色腫と診断され、さらにPET検査で多数のリンパ節転移を疑われた。右鼠径部の皮下腫瘍は拳大と大きく、切除は困難であり、化学療法及び放射線療法を併用しての治療方針を説明したが、化学療法は受けたくないと希望した。同年6月より他院で放射線療法(トモセラピー)を開始し、週5日に5回(計25回)を照射した。同年7月よりBAK療法を2週間に1回のサイクルで開始した。BAK療法1回目の血液検査において悪性黒色腫の腫瘍マーカーで

ある5-S-システインルドーパ(5-S-CD 基準範囲:1.5~8.0nmol/L)の値は326.1nmol/Lと高い状態であった。その後、同年9月のBAK療法6回目の血液検査では5-S-CD値は、45.4nmol/Lまで低下し、同年12月のBAK療法10回目には、基準範囲内となり、11回目には測定不可能な程に低値となった。悪性黒色腫は、リンパ節や他臓器に転移しやすく、悪性度の高いがんの一種である。しかし、BAK療法は原発部位と転移部位の両方を同時に叩ける全身療法であり、この例はその特徴が顕著に見られた一例である。

腫瘍マーカー：5-S-CD(基準値:1.5~8.0nmol/ml)



3 Research Papers

『「病は気から」の科学的根拠』

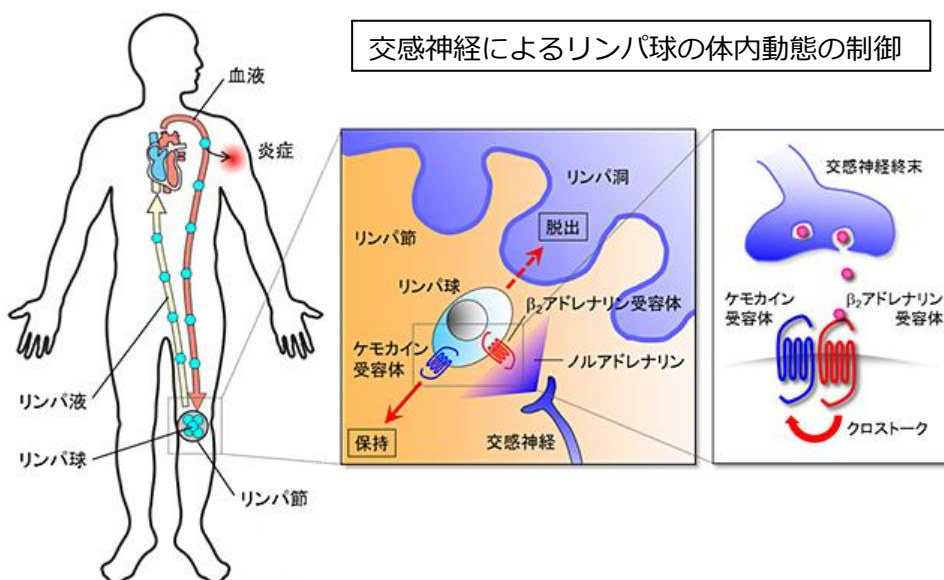
昔から「病は気から」ということわざがあるように、気持ちの持ちようによって病気は良くも悪くもなると考えられていました。実際に医療の現場においても、薬として効く成分が含まれない偽薬を処方して病気が改善するプラセボ効果や逆に副作用があると信じ込むことでより強い副作用が現れるノセボ効果が見られます。また、ストレスや感情の影響を受ける自律神経系と免疫系に関連があることは分っていますが、十分に理解されていません。今回採り上げる論文では、その科学的根拠の一部を示しています。

自律神経系には、交感神経と副交感神経があり、ストレスを感じる時には交感神経が優位な状態を表す。交感神経では神経伝達物質のノルアドレナリンが分泌され、この物質が免疫細胞の1つであるリンパ球に作用することが明らかになった。リンパ球はノルアドレナリンの受容体を持ち、受容体が刺激されると血液及びリンパ液中のリンパ球が減少することが分った。これは、受容体が刺激されることでリンパ節内にリンパ球を保持する働きを

持つ別の受容体を刺激し、リンパ節からリンパ球が出ることを抑制する為である。このことは、炎症性疾患においては炎症部位にリンパ球が到達し難くなる為、進行を抑制する。しかし、逆を言えば、感染症を誘発する病原体が体内に侵入した際には、リンパ球が病原体に到達できず、感染症を発症しやすい状態であると言える。つまり、過剰なストレスによって交感神経が興奮している状態では、免疫系の主軸となるリンパ球がリンパ節内から出ることが出来ず、体内に侵入した病原体やがん細胞などの異常細胞に到達出来ない為、発症する可能性が高くなる。

「病は気から」というのは、科学的にも間違いではないのかもしれませんが。

引用: "Control of lymphocyte egress from lymph nodes through β_2 -adrenergic receptor-s." Akiko Nakai, Yuki Hayano, Fumika Furuta, Masaki Noda and Kazuhiro Suzuki. The Journal of Experimental Medicine (JEM)



β_2 アドレナリン受容体とケモカイン受容体の間には、 β_2 アドレナリン受容体が刺激されるとケモカイン受容体の感受性が増すというクロストークが存在する。交感神経からのノルアドレナリンの入力は、この受容体間クロストークを介してリンパ球のリンパ節への保持を促し、その結果としてリンパ球のリンパ節からの脱出を抑制する。この交感神経によるリンパ球動態の制御メカニズムは、リンパ球の体内動態の恒常性を保つだけでなく、炎症性疾患における病原性リンパ球の動態にも関与している。

4 がん・免疫療法に関する記事抜粋

『がん免疫療法の開発促進へ 検討委が治験の手引案』

免疫の力を利用してがんを攻撃する免疫療法の開発を進めようと、専門家による検討委員会が臨床試験（治験）の手引案をまとめた。免疫療法は腫瘍（しゅよう）が小さくならなくても生存期間が延びる場合があるなど、その特性に合わせた有効性や安全性の評価の指針を示した。厚生労働省はこの手引案をもとに国の指針をつくり、実用化を促す。

免疫療法は手術、抗がん剤、放射線に次ぐ第4の治療法として期待されている。免疫細胞を注入する治療法や、がん細胞特有の目印を利用するワクチン療法、免疫のブレーキを解除する治療法などが研究されている。

しかし、がんを直接攻撃する抗がん剤とは作用が異なり、腫瘍がどれくらい縮小したかなどでみる従来の評価法では効果の判定が難しい場合がある。また、免疫細胞が増殖して体内に長い間とどまることもあり、通常の薬とは副作用の出方が異なる可能性もある。

効果を科学的に見極めるのが困難なため、国内で公的医療保険が適用されているのは、昨年発売された悪性黒色腫の治療薬しかない。一方で、末期の患者らが、効果は不明なまま自由診療で高額な免疫療法を受けている実態がある。

厚労省の補助を受けた三重大が、免疫療法や統計学など内外の専門家からなる検討委員会（代表＝珠玖（しく）洋・三重大教授）を設置。医薬品医療機器総合機構とも協力し、治験の考え方を示す手引案をまとめた。

手引案では、注入した免疫細胞が長期間働くことで起きる副作用の可能性に注意する▽効果が出るのに時間がかかる場合があり、こ

うした特性を踏まえた評価法の作成を検討する▽腫瘍の縮小だけでなく生存期間の延長による評価も検討することなどを示した。

昨年11月に医薬品医療機器法が施行され、ヒトの細胞を加工した医薬品が早期に承認できる仕組みが導入された。免疫療法用の指針が完成すれば治験の計画が立てやすくなり、より早く開発が進む可能性がある。

珠玖教授は「新しい分野のため、慎重に進める必要がある。一方で産官学が協力して一日も早く効果的な免疫療法を患者に届けたい」と話す。（岡崎明子）。

2015年1月25日 朝日新聞

5 シリーズ 免疫細胞療法の比較

『CTL療法』

数ある免疫細胞療法の中でもオーソドックスな療法として「CTL療法」があります。CTLは、Cytotoxic T Lymphocyteの略で、日本語では細胞傷害性Tリンパ球のことを指します。一般的にはキラーT細胞と呼ばれている細胞です。このCTLは、細菌やウイルス、がん細胞が持つ特異的な物質を認識することで異物を攻撃する獲得免疫を担います。その為、CTL療法では、がん細胞の目印をCTLに教え込むことで、がん細胞に対する攻撃効率が上がります。その方法は、大きく2つあり、1つは患者さん自身から手術によって摘出したがん組織やがん性腹水や胸水を加えて培養する方法です。がん細胞の目印は、がん細胞の種類によって異なる為、患者さん自身のがん細胞の目印となる情報を与えることでより特異的に攻撃できます。もう1つは、人工的ながん細胞の目印を加えて培養する方法です。がん細胞の目印は、ペプチドと呼ばれる蛋白質を分解した断片で、人工的に作ることが可能です。この人工的ながん細胞の目印を利用することで、がんを摘出していない患者さんでも、治療が出来ます。がん細胞を認識したCTL

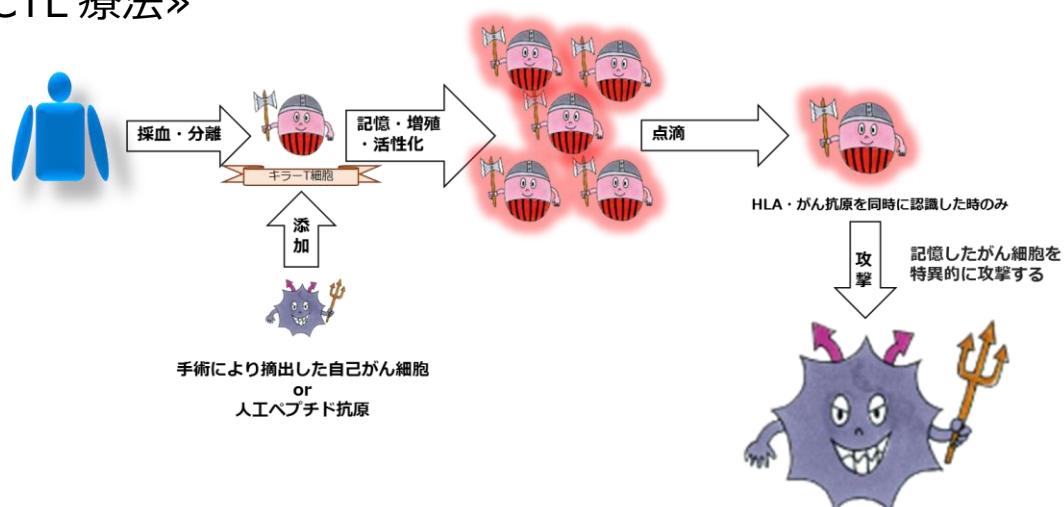
は、パーフォリンという物質でがん細胞の膜に穴を開け、グランザイムと呼ばれる物質を放出し、がん細胞を自然死(アポトーシス)させます。

このようにがん細胞を特異的に認識して、攻撃する力も強いCTLですが、欠点もあります。CTLはがん細胞の持つヒト白血球抗原(HLA class I)とがん抗原(ペプチド)という2つの目印を両方とも認識することで攻撃します。ところが、がん細胞は免疫細胞の攻撃から逃れる為に、進行するとともにヒト白血球抗原を隠してしまいます。その結果、CTLは目印の1つを認識できず、がん細胞を攻撃できません。

BAK療法では、CTLの他にNK細胞や $\gamma\delta$ T(ガンマデルタティー)細胞も増殖させます。これらの細胞は、CTLとは認識方法が異なり、正常細胞を認識して、それ以外の異常細胞を攻撃したり、異常細胞の持つ別の特徴を認識して攻撃する為、ヒト白血球抗原の有無に関わらず非特異的に攻撃することが可能で、CTLの欠点を補います。

このようにBAK療法は、様々な特徴を持つがん細胞に対応できることが特徴の1つです。

「CTL療法」



CTL療法は患者さんの血液からキラーT細胞を分離した後、自己のがん細胞（採取不可能な場合は人工ペプチド抗原）とともに培養し、記憶・増殖・活性化したものを体内に戻す治療法です。体内に戻ったキラーT細胞は、記憶したがん細胞を特異的に攻撃します。

6 シリーズ 血液検査

『血液検査でわかること』

血液は全身の隅々にまで流れています。血液の役割は主に全身に酸素を供給することですが、実はほかにも①細胞や組織に栄養素を供給すると共に生じた老廃物を処理して排泄器官に送る ②pHや浸透圧などを一定に保ち体内のバランスを調整する ③白血球や免疫グロブリン(抗体)により細菌やウィルスの感染を防御する、異物から体を守る ④血小板や凝固因子により出血を止めるなどの重要な役割を担っています。

そこで、当院では、次回の広報誌(Liens)から、当院で実施している血液検査について様々な角度から解説する「血液検査シリーズ」を連載します。医療従事者および治療を受けてる皆様に愛用して頂ければ幸いです。

文責：大久 良晴

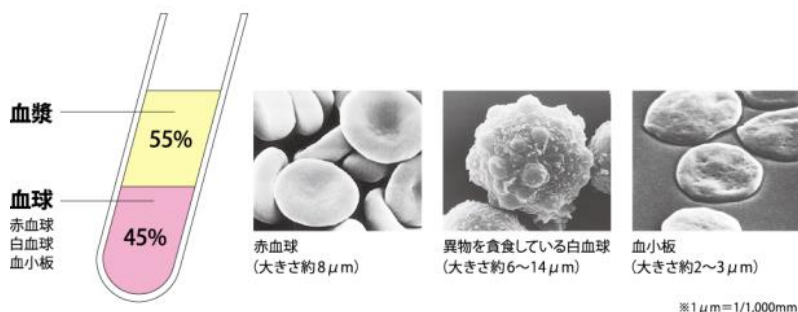


図1 血液の成分

それゆえ、全身の細胞や組織の変化は血液の状態に速やかに反映される一方で、逆に血液を作っている造血器官が原因で血液に異常が生じると、それは全身の細胞や組織の異常となって現れます。臨床検査は生体試料(血液、尿、髄液など)を調べることにより客観的な生体情報を提供し、病因、病態、治療効果さらに健康状態等を解明、診断、治療および予防に役立ちますが、特に血液の検査は、あらゆる疾患において極めて重要な診断的指標を提供するものです。



紹介

大久 良晴

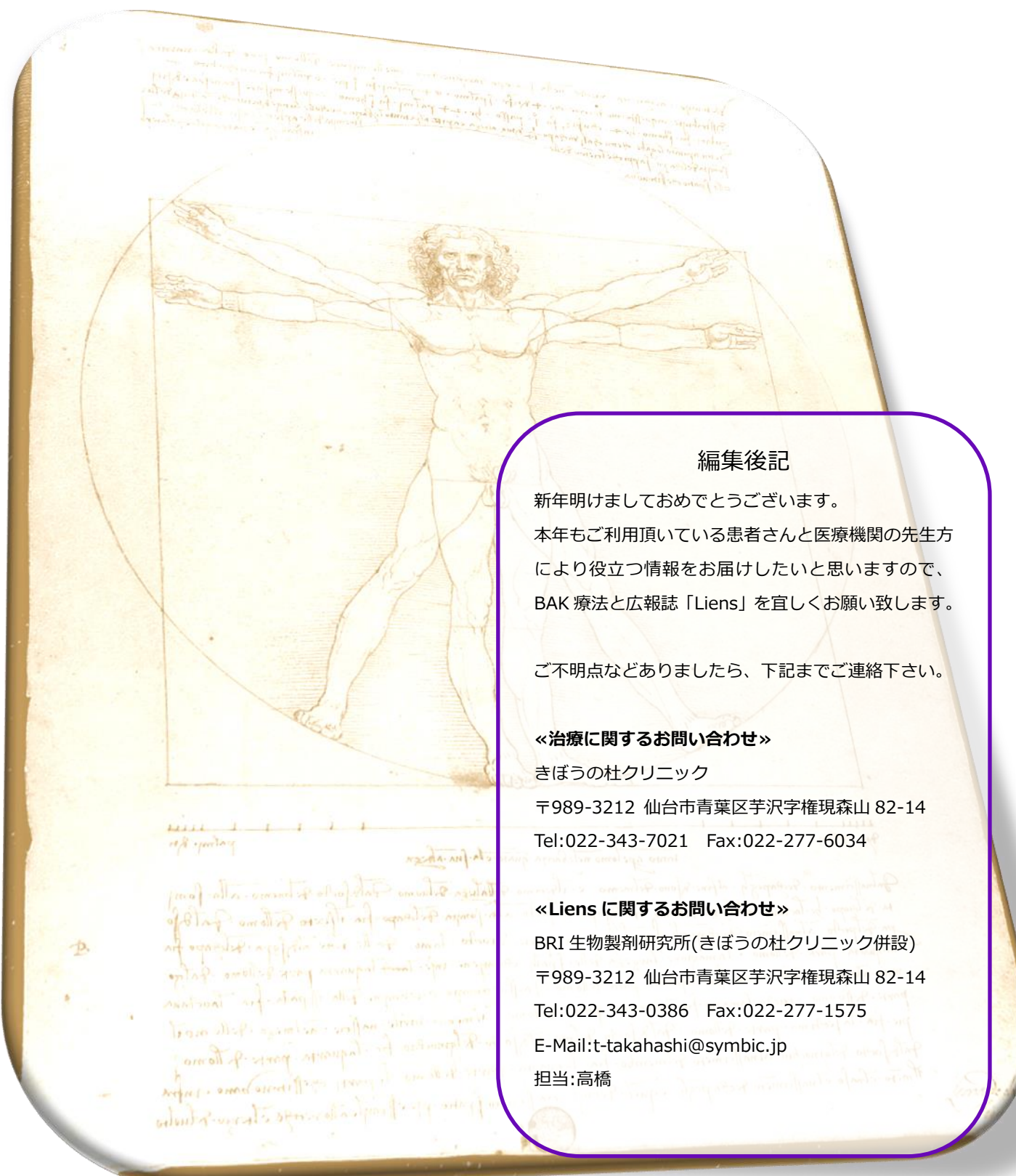
医学博士(東北大学)

1969年 東北大学医学部衛生検査技師学校 卒業
(現医学部保健学科)

1998年 東北大学医学部付属病院 検査部技師長

2007年 東北大学医学部保健学科 臨地教授
診療技術部長

2010年 きぼうの杜クリニック 製造管理者
現在



編集後記

新年明けましておめでとうございます。

本年もご利用頂いている患者さんと医療機関の先生方により役立つ情報をお届けしたいと思いますので、BAK療法と広報誌「Liens」を宜しくお願い致します。

ご不明点などありましたら、下記までご連絡下さい。

◀治療に関するお問い合わせ▶

きぼうの杜クリニック

〒989-3212 仙台市青葉区芋沢字権現森山 82-14

Tel:022-343-7021 Fax:022-277-6034

◀Liensに関するお問い合わせ▶

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:022-343-0386 Fax:022-277-1575

E-Mail:t-takahashi@symbic.jp

担当:高橋