

TOPICS 02



免疫療法 IFNANK の悪性腫瘍に対する 取り組み — 消化器癌を中心に —

(財)レイ・パストゥール医学研究センター&医聖会 百万遍クリニック 谷川 真理

京都の百万遍にある(財)レイ・パストゥール医学研究センター (LPC) では設立当初より日赤京都血液センターや京都府立医大、京大医学部等の協力を得て、附属診療所 (臨床研究部) と基礎研究部が両輪となって多様な臨床研究を進めてきました。2008年4月に診療部門は別組織となり、医聖会 百万遍クリニック (百C) に変わりましたが、これまでの伝統を大切に、職員全員が研究心を持ち、基礎 (LPC) と臨床 (百C) が協力しながら、両大学と共同で新たな取り組み (がんに対する温熱療法や自家癌ワクチン、培養系の細胞療法など) に幅を拓いているところです。今回は従来の独自の取り組み、IFNANK 療法について紹介します。治療開始から10年を超える方や医療者の患者様も多く、療法施行中の現場はサロンのように和やかで、会話や音楽を楽しもうちに時間が経ちます。



〈まとめ〉

LPC で独自に開発、確立され、米国の治療特許をえた抗がん免疫療法 IFNANK を、1クール (6回) 以上施行した消化器がんの114例について検討した。IFNANK 療法は培養を必要とせず、簡潔、安全に大量のリンパ球を一挙に活性化できる。用いるインターフェロンが微量で十分なので副作用がほとんどないのが特徴である。今回の対象でも副作用がなく、QOL は改善し、損なわれた例はなかった。対象となった約9割が進行病期の担がん例であったが、原発臓器によらず反応の良い例があった。長期生存や反応良好が約3割に認められ、免疫機能検査

で反応の高まる傾向を認めた。特に2-5ASの増幅率に有意差があり、療法の適応を決める指標になると考えている。

〈本文〉

腫瘍免疫においてNK活性が重要であることはよく知られている。LPC 附属診療所では1994年以来、悪性固形腫瘍の患者に対し、岸田綱太郎が創案し、われわれが確立した IFN-activated NK (IFNANK と略) 療法を約550例、延べ約4,600回にわたり安全に実施してきた。

方法: Fig. 1 に示すように、血球分離器を用いて体外循環により自己リンパ球 ($1 \sim 5 \times 10^9$ 個) を採取し、採取バッグ内に少量 (10万単位) の IFN- α を注入すると至適濃度 (約300単位/ml) になる。約30分間室温で活性化したリンパ球はただちに患者に返還される。簡潔、安全に大量のリンパ球を活性化できること、用いるサイトカインが微量でよいので副作用がほとんど出ないのが特徴である。

この療法は主としてNK細胞を中心とする自然免疫を活性化すると考えられ、実際に形態学的、免疫学的に確認している。

対象: インフォームドコンセントの得られた消化器がんの患者に対し、この療法を行い、1995年10月から2008年9月までに IFNANK を6回以上施行し得た114例について検討した。性別は男性79名、女性36名、年齢 62.0 ± 11.2 歳 (28~88歳、中央値62歳)。組織型はほとんどが腺が



京都パストゥール研究所ビル

んで、うち102例(89%)がⅢ・Ⅳの進行病期であった。原発臓器は大腸がん44例(39%)、うち結腸がん27例(24%)、直腸がん17例(15%)、胃がん25例(22%)、肝細胞がん20例(17%)、膵がん9例(8%)、胆のう・胆管がん7例(6%)、その他9例(8%)であった。

評価しえた98例について平均実施回数は14回(6~86回)、平均観察期間は25月(7~147月)であった。

臨床評価を次の3群に分けた。A:手術後無再発 No Recが17例 対象98例の18%、B:経過良好 20例 20% うちCR(3例)+PR(4例)+SD(13例)(担がん例の25%)で、C:病状進行PDが61例 62%であった。

IFNANK開始時からの生存は、1年40例/98例41%(stageⅣで27例/87例31%)、2年34例/95例で36%(stageⅣ20例/78例26%)、3年32例/88例36%(stageⅣ18例/62例29%)、5年28例/80例35%(stageⅣ13例/53例25%)であった。

また、開始から10年以上経過した31例のうち、生存16例の病期の内訳はⅠ期3例(19%)、Ⅱ期2例(13%)、Ⅲ期9例(56%)、Ⅳ期2例(13%)であった。

療法実施観察中に経時的に以下の免疫機能検査を行った。

- 共焦点顕微鏡 (IK70 Fluoview, Olympus) によるNK活性の観察 (Fig. 2)
- DiOで緑色に染色されたヒト腫瘍細胞 (K562) は、NK細胞の攻撃を受けるとその膜が破壊さ

れ、PIが細胞内に侵入して核が赤く染まるようになる。

攻撃しているリンパ球がCD56(+)NK細胞であることも別の方法で確認している。

- NK活性を⁵¹Cr遊離法で療法前と1日後に測定 (Fig. 3)

右が患者の末梢血リンパ球のNK活性。左は患者のリンパ球にin vitroでIFN- α を添加した場合の変化を示す。多くの例でNK活性が増強していることがわかる。

- 2-5 oligoadenylate synthetase (2-5AS) 活性と群間比較 (Fig. 4)

2-5AS活性を全血法で療法前と翌日に測定した。NK活性と同様ほとんどの例で2-5ASがIFNANKの翌日増加した(左)。そこで2-5ASの増幅率を経過評価のA.無再発群、B.経過良好群とC.進行群の3群で比較すると、A、B群はC群に比し有意に高かった(右)。

- Table 1に長期無再発生存例の一部を示す。反応例ではIFNANKを継続し、頻度を漸減していく。表の症例1では年1回に減らした時に(初回から127カ月後)に肝転移(再発)が見つかり再手術となった。再発抑制に有用であったと考えられ、術後継続している。



この療法については2000年にMedical Tribuneの記事にも取り上げられました。みなさまの忌憚のないご意見、ご助言を期待しています。

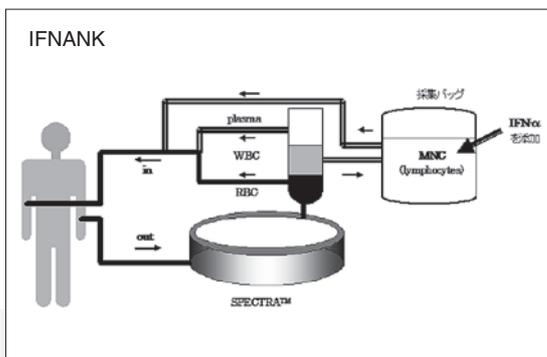


Fig. 1 IFNANK 療法の方法

血球分離器を用いて体外循環により自己リンパ球（1～5×10⁹個）を採取し、採取バッグ内に少量（10万単位）のIFN-αを注入すると至適濃度（約300単位/ml）になる。約30分間室温で活性化したリンパ球はただちに患者に返還される。

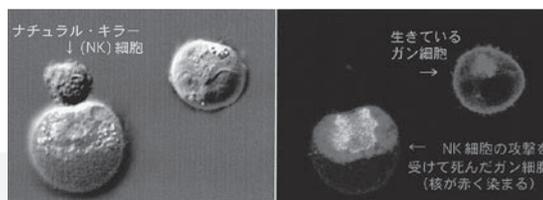


Fig. 2 顕微鏡写真：NK細胞が腫瘍細胞（K562）を攻撃

DiOで緑色に染色された腫瘍細胞（K562）は、NK細胞の攻撃を受けるとその膜が破壊され、PIが細胞内に侵入して核が赤く染まるようになる。

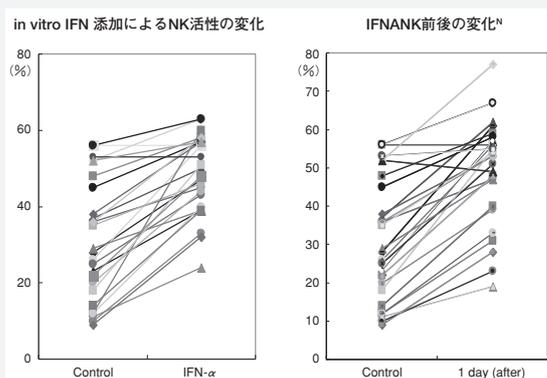


Fig. 3 NK活性の変化（左 in vitro、右 vivo）

NK活性を⁵¹Cr遊離法で療法前と翌日に測定した。右は患者の末梢血リンパ球のNK活性、左は患者のリンパ球にin vitroでIFN-αを添加した場合の変化。いずれも多くの例で療法後にNK活性が増強している。

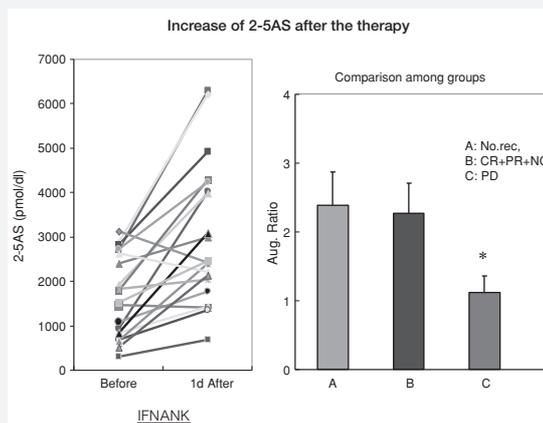


Fig. 4 IFNANK 前後の2-5AS の変化と群間比較

2-5AS活性を全血法で療法前と翌日に測定したところ、NK活性と同様、ほとんどの例で2-5ASがIFNANKの翌日増加した（左）。そこで2-5ASの増幅率を経過によりA.無再発群（No Rec）、B.経過良好群（CR+PR+SD）とC.進行群（PD）の3群に分けて比較すると、経過良好群（A、B群）は進行群（C群）に比し有意に高かった。

Table 1 長期無再発生存例

症例	年齢	性別	病名	組織型	病期	手術	化学療法	施行数	PS前	PS後	開始より(月)
1	73	M	小腸肉腫	GIST	Ⅲ	あり	なし	56	1	0	127
2	62	F	直腸がん	中分化腺がん	Ⅲ	あり	なし	65	0	0	77
3	72	M	胃がん	中分化腺がん	Ⅲb	あり	なし	86	0	0	107
4	76	M	胃がん	腺がん	Ⅲ	あり	術後5FU 1クールのみ	66	0	0	97
5	52	M	肝がん	肝細胞がん	ⅣB	なし	なし	10	1	0	62

（手術または免疫療法でCR）

手術後、長期にわたりIFNANK以外の治療をせずに無再発であった例の一部を示す。長期例では実施の間隔を長くして漸減する。症例1では1年ごとになったころ、療法開始から127カ月後に肝転移が見つかり再手術した。