

当院のがん治療

無床診療所でも可能な医療を提供

免疫療法、温熱療法、高圧酸素療法など、
抗がん剤に併用し効果を高めて

熊本県宇城市
松橋耳鼻咽喉科・内科クリニック
院長 まつよし ひでたけ 松吉 秀武



1. はじめに

日本人の死亡原因のトップである「がん」、罹患患者数は推計で、年間100万人を超えるようになりました。また、がん死亡者数は死亡総数の約3割を占め、生涯に2人に1人ががんになり、3人に1人ががんで亡くなる時代となっております。がん患者さんの増加に伴い、緩和治療に移行すべき患者さんが増えていくことが予測されます。このような現状から、標準治療（外科手術、抗がん剤、放射線治療）と緩和治療との間を埋める治療を考えるようになりました。

その中で無床診療所でも可能な治療として、免疫療法、電磁波温熱療法（ハイパーサーミア）、高圧酸素療法を現在施行しております。これらは標準治療の効果を高める補完的治療としても有効です。対象は全てのがん患者さんです。耳鼻科医なのになぜかと思われそうですが、後述するがんと免疫との関係から考えると、免疫療法、電磁波温熱療法、高圧酸素療法という3つの治療方法はすべてのがんに対応できるからです。以下、これらについて簡単に述べてゆきたいと思います。

2. 免疫療法

私は産業医科大学病院耳鼻咽喉科で研修後、卒後5年目の2001年から地元の熊本大学医学部大学院の免疫識別学講座に入学しました。大学院での勉強と並行して、耳鼻咽喉科の湯本英二教授のご厚意で耳鼻咽喉科の勉強もさせていただきました。大学院修了後は2008年まで同大学耳鼻咽喉科にて、外来ではめまいを中心に、病棟では主に頭頸部がん患者さんの主治医として、抗がん剤治療や放射線治療の勉強をさせていただきました。

さて、当時のがん免疫療法は「T細胞を活性化させ、がんを攻撃する」という考え方が主流でした。私は大学院の西村泰治教授、千住寛准教授の下でマウスE S細胞にモデルがん抗原遺伝子とT細胞（新たな抗原に反応できるものや、すでに活性化したものなど）を引き寄せる作用があるケモカイン遺伝子をとともに導入し、E S細胞から分化誘導した樹状細胞を用いた腫瘍免疫の研究で、2005年に学位をいただきました。腫瘍を攻撃するT細胞を抑制する分子をブロックするという現在の主流となっている免疫療法とは全く逆方向の研究でした(図1)。

がん細胞を直接攻撃するCTL（細胞傷害性T細胞）

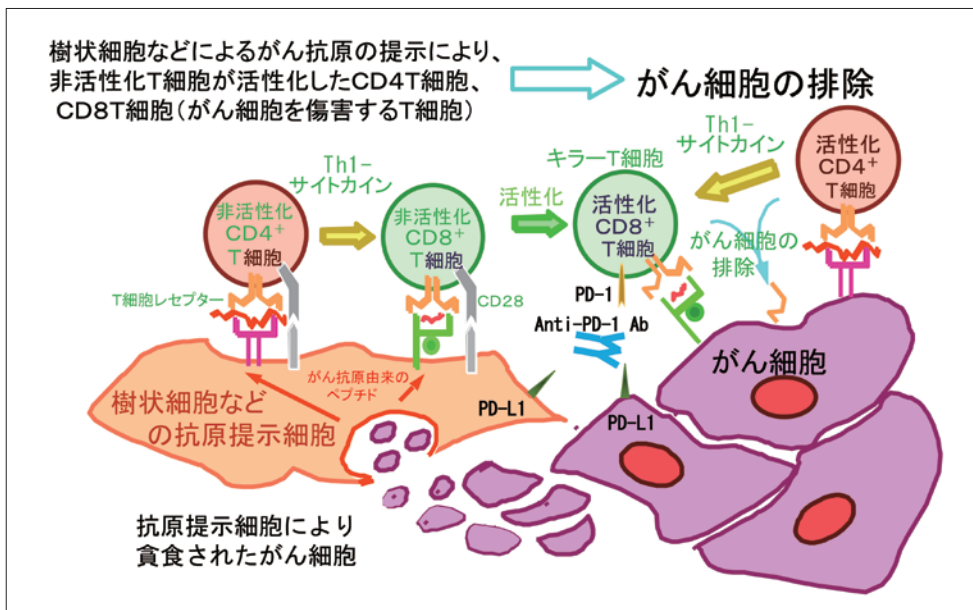


図1. 樹状細胞などの抗原提示細胞による抗腫瘍免疫応答の活性化

胞)は殺傷能力が高いので、活性化しすぎて暴走するため、ブレーキ役の分子としてPD-1など複数が存在しています。アクセルを全開にしたり、ブレーキをかけたりする切り替えポイントとなる役割をする場所があり、これが「免疫チェックポイント」といわれます。この免疫にブレーキをかける働きを利用して、T細胞の免疫チェックポイントにくっつき、T細胞のがん細胞への攻撃ができないようにして免疫から逃れているのです。私がやってきたのは免疫力強化療法ばかりでした。つまり、ブレーキを踏みながらアクセルも踏むような研究だったのでした。

現在の主流の免疫療法はこれとは逆で、「がん細胞がT細胞に対してブレーキをかけているものを解除すればT細胞が活性化して、強力にがん細胞を攻撃するようになる」という新たな理論から誕生した免疫抑制解除療法です。このような治療薬として抗PD-1抗体であるニボルマブなどのいわゆる免疫チェックポイント阻害剤が存在しています。2014年に悪性黒色腫に対して免疫チェックポイント阻害剤と呼ばれるニボルマブが保険適応となりました。

免疫力の必要性について注目すべき論文として、TLR4をロックアウトして樹状細胞の機能が低下すると抗がん剤と放射線の治療効果が低下するという報告(Nature Medicine, 2007)があります。がん治療の基本は免疫力です。とはいえ診療所レベルにて保険診療で可能な免疫療法はほぼ皆無であるのが

現状です。

3. 温熱療法(ハイパーサーミア)(健康保険適応)

健康保険で認められた温熱療法の正式名称は、電磁波温熱療法といい、一般的に「ハイパーサーミア」と呼ばれることが多いです。体温が1℃下がると免疫力が30%落ちると言われるように、がん患者さんに限らず体温を上げて免疫を活発にすることが大切です。体温が上がると血流も良くなり、酸素の供給も増えるので、がん治療には重要です。ちなみに今年のはじめ、40代の有名な歌舞伎役者さんも肺がん



図2. 山本ビクター社製のサーモトロンRF-8によるハイパーサーミア施行

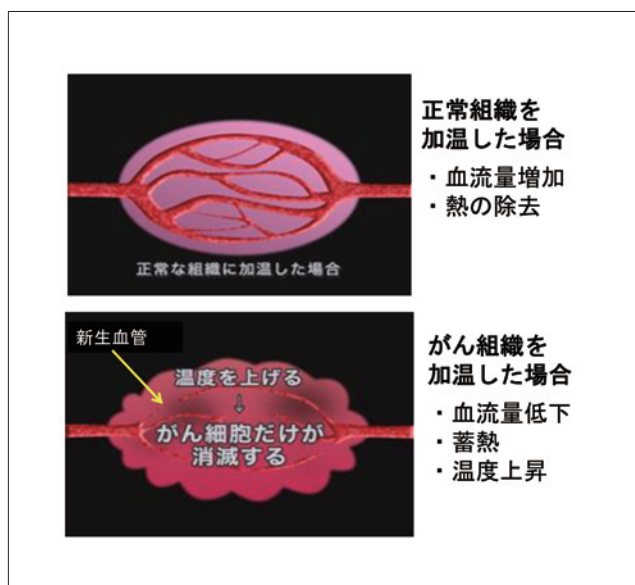


図3. 加温による正常組織とがん組織の血流の違い
(Storm, in Radiobiology For The Radiologist, 6th edition, p477改変)

術後に再発予防のため、抗がん剤と併用しながら温熱療法を受けられている姿がテレビで放送されました。

1) ハイパーサーミアの原理

日本で保険診療が認められているハイパーサーミアの治療機器は、山本ビニター社製のサーモトロンRF-8のみです(図2)。体を前後、または左右にて挟み込み、両電極に通電されるRF波(高周波)によって組織の双極子およびイオンが、1秒間に約800万回もの急速な回転を起こし、摩擦熱を発生させる誘電加温方式です。このため体の深部臓器までの加温が可能となります。正常組織は、加温によって毛細血管が拡張し、血流量が増加し熱の放散が起るため、組織の温度が上がらない仕組みになっています。それに対してがん組織は、血管は急速に新生したため、毛細血管が拡張せず、加温によって熱が上がりやすくなっています。その結果、正常細胞には障害が見られないのに対して、がん細胞は血流量が少ないため、蓄熱し高温に耐え切れず死滅します(図3)。

2) ハイパーサーミアの特徴

①免疫が著明に活性

42℃以上になると、がん組織の直接的壊死効果を

起こします。40℃～42℃程度のマイルドハイパーサーミアになると、宿主免疫活性化(樹状細胞、NK細胞、インターフェロン-γ等)が期待されます。担がん状態になると、ヒトの血中には、免疫を抑制するMDS C(骨髄由来免疫抑制細胞)が増加し、がんの発生と増殖がしやすい状態となっています。ハイパーサーミアを行うと、このMDS Cが減少し、免疫抑制が解除されやすくなります。このことで、免疫力が高まり、がん細胞が攻撃されやすくなります。

免疫に関わるこのような効果が見られるため、直接ハイパーサーミアを使用していない部位のがんにも効果が認められることもあります。

②生活の質が向上

がん治療には副作用を伴うことがありますが、ハイパーサーミアには副作用がほとんどありません。治療を進めると、疼痛緩和作用として脳内からのエンドルフィン活性化により鎮痛作用、多幸感が起きます。このため食欲増進、体力の回復、気分が良くなるなど、治療中の生活の質の向上も得られます。

がんの進行した多くの患者さんには、食欲不振、体重減少、全身衰弱、全身倦怠感などの症状が見られます。こうしたがんによる機能障害は悪液質(がん悪液質)と表現されます。

③その他の治療との併用が可能で相乗効果が期待

がん組織へ抗がん剤の取り込みを増やします。抗がん剤を2分の1～10分の1に減量しても標準量と同程度の効果が見込め、また、低用量の抗がん剤となるので、骨髄抑制などの副作用も軽減できます。蓄積される副作用は無いため何回でも繰り返し治療ができます。放射線治療や抗がん剤治療と併用することで、それらの治療効果を高めます。また、当院で実施している高圧酸素療法や免疫療法との併用も相乗効果が期待できます。

3) ハイパーサーミアとHSP(ヒート・ショック・プロテイン)

抗がん剤には、がんの成長や転移、浸潤などを促進する場合がありますが、最近になってわかってきました。ハイパーサーミアは抗がん剤のこの働きを

防止することができます。抗がん剤が効かなくなるひとつにがん細胞のNF-κBの活性化があります。NF-κBというのは、細胞が分裂する時に遺伝子をコピーする転写因子です。ハイパーサーミアを行うとHSPが生み出されて、このうちHSP70がNF-κBの活性化を防止します。

膵がんの患者さんで注射用ゲムシタピン塩酸塩と併用することによって生存率が伸びたということが報告されています。HSP70を体内で生み出す薬に、胃粘膜保護剤として普及しているテプレノンが有効とされ、この薬剤とハイパーサーミアを併用すると、がんの肺転移が明らかに抑えられたという報告が存在しています。テプレノンがHSP70を増加させ、がんのマーカーとなり、腫瘍免疫を働きやすくすることも報告されています。さらに、HSP70には、体力を回復させて体を元気にし、痛みを軽減する作用があるとされています。

4) ハイパーサーミアと転移

がんの浸潤や転移にはEMT（上皮間葉移行）という現象が必要とされ、がんは転移をすることで悪性度につながっています。転移する能力を持たない

細胞は良性腫瘍と呼ばれます。ハイパーサーミアはこのEMTを抑制し、がんの浸潤や転移を抑制することが報告されています。

5) ハイパーサーミアと抗がん剤の併用

ハイパーサーミアと点滴で抗がん剤を併用する場合、抗がん剤の血中濃度半減期でハイパーサーミア施行のタイミングを考えます。使用する抗がん剤の半減期が短い場合は、抗がん剤点滴前に、半減期が長い抗がん剤の場合は抗がん剤点滴後にハイパーサーミアを施行します。ハイパーサーミアを施行した後、患部での温度は2～4時間上昇しており、患部での血流は約1日間増えていると考えられます。

経口の抗がん剤では、抗がん剤の血中濃度が安定していればハイパーサーミアを施行するのはいつでもよく、服用中は1週間に1～2回を目安に施行します。このハイパーサーミアを施行するタイミングが、抗がん剤の効果を高めるのにより重要です。

抗がん剤による治療とハイパーサーミアを同時に受けられる施設は意外と少なく、病院で抗がん剤治療を受け、別の施設でハイパーサーミアを受けられる場合には、抗がん剤の内容を伝えてください。

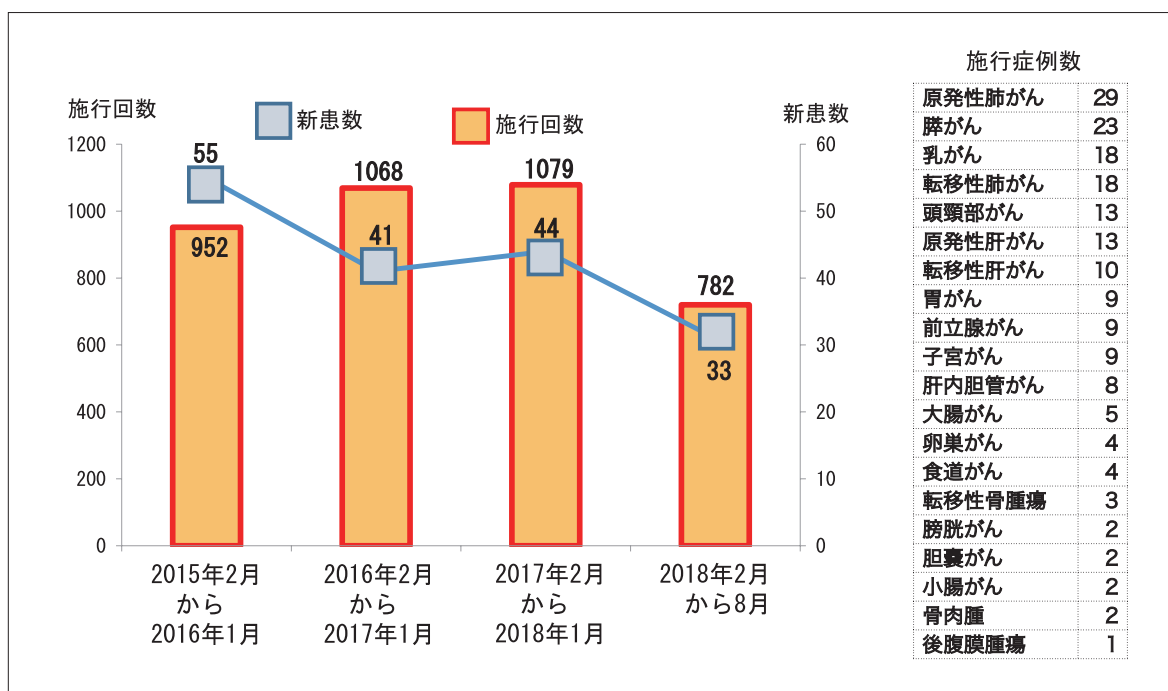


図4. 当院におけるハイパーサーミア治療統計(2015年2月～)

6) ハイパーサーミア+放射線+抗がん剤の併用

難治例である切除不能な膵胆管がんは、まだ有効な治療法が定まっていないのが現状です。しかし、こうしたがんに対して、注射用ゲムシタピン塩酸塩単独より、温熱化学放射線療法を併用したほうが効果を得られたという報告がありました。

当院では放射線治療ができませんので、今後は放射線を施行していただける施設と連携しながら同様な治療に加え、後述する高圧酸素療法を加えて、難治性のがんに対応していきたいと考えています。

当院でのハイパーサーミアの施行例と施行回数を図4に示します。

4. 高圧酸素療法(健康保険適応)

2018年6月20日、当院に導入いたしました。民間療法として行われている酸素カプセルなどでは1.1～1.5気圧程度しか加圧できず、酸素濃度は30%以下(大気圧中では約20%)です。健康保険適応となる高気圧酸素治療では、2～2.5気圧のタンク内で、100%の酸素吸入が可能となります。体全体の酸素飽和度を高め、血流障害を改善し、創傷治癒を早めることにより、急性期脳梗塞や腸閉塞、一酸化炭素中毒に使用されることが知られています。耳鼻咽喉

科領域では突発性難聴に使用されることがあります。ただ、がん治療に高圧酸素療法を施行している施設はごくわずかです。

がんの増殖はその周囲の低酸素環境にあります。これを高圧酸素療法によって血中酸素濃度を100%にまで向上させて、がん細胞が増殖しにくい環境をつくり、さらに抗がん剤の効果も向上させて、がんを攻撃する治療法です。当院では小池メディカル社製の高気圧酸素治療装置(図5)で、安全に生体内の低酸素症を改善します。

がん組織周囲に十分な酸素を供給する意義としては、がん細胞が増殖して大きな組織になると、その周辺の正常細胞では栄養不足や酸素不足が起きています。そして、がん組織は自身への栄養をもたらすために新生血管をつかって自身の酸素不足のみを解消しようとしています。これに成功すれば、がん組織自体が異常な増殖を繰り返すばかりか、転移への経路も確保できることとなります。

そこで、がん細胞が利用するのが、HIF-1(低酸素応答因子)と呼ばれる遺伝子のスイッチです。HIF-1は正常細胞にも存在しますが、酸素供給が通常どおりであれば活性化することはありません。しかし、酸素や栄養を貪欲に欲しがるがん細胞は、他の正常細胞よりも鋭敏にHIF-1を作用させます。



図5.高気圧酸素治療装置
(全身状態を管理するための高圧環境でも使用できる心電図モニターを備えており、治療中の患者さんとの会話も可能です)

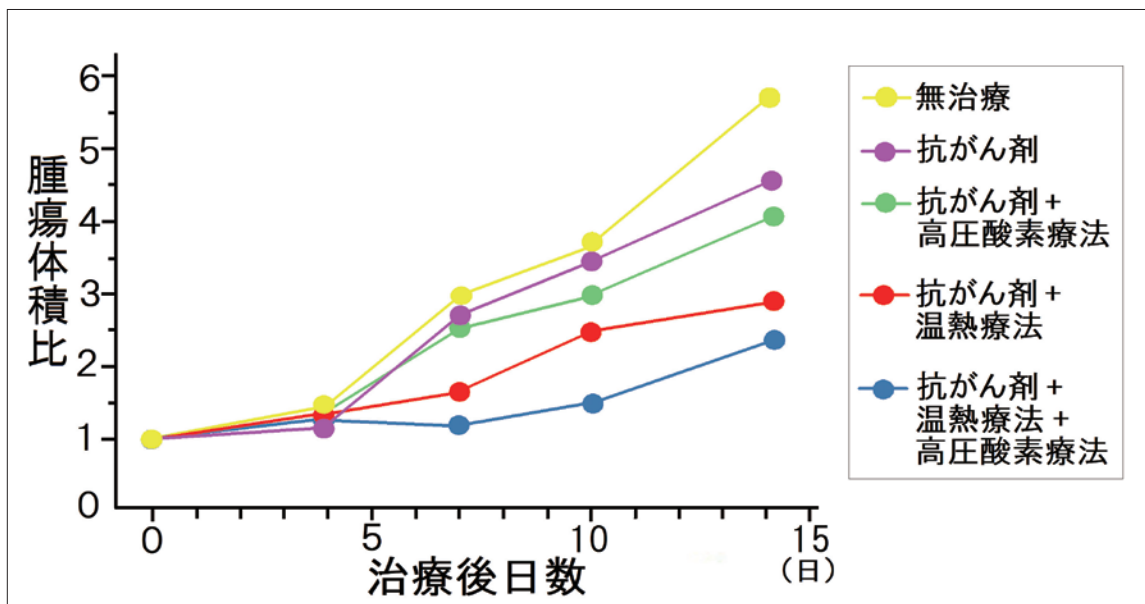


図6. 産業医科大学放射線科の大栗隆行先生らによる動物実験結果
(抗がん剤だけに比べて、高圧酸素療法や温熱療法との併用は腫瘍の増大を抑え、高圧酸素療法と温熱療法の両方を行った場合が最も効果がありました)

がん細胞の HIF-1 が作用すると、低酸素状態でもエネルギー代謝ができるようになり、より多くの酸素を得るために新生血管をつくらせたり、アポトーシスに抵抗したりする作用が起こります。つまり、がんの進行を急激に早めていくわけです。

簡単に言えば、がん組織が多くなると周辺が低酸素状態となり、その低酸素の環境がさらにがんの増殖・転移を促進してしまう、ということになります。低酸素の環境は、がん組織の異常な増殖につながるわけですから、高圧酸素療法によって通常よりも多くの酸素を十分に供給することで、がんの増殖や転移を抑制できる可能性があるわけです。

放射線治療も低酸素状態では効果が出にくいので高圧酸素療法を併用し、やるからには抗がん剤や放射線の効果をさらに高めたほうが良いと考えます。放射線治療と抗がん剤投与を同時にする化学放射線治療はよく行われていますが、抗がん剤と高圧酸素療法+ハイパーサーミアの併用はあまり施行されていませんが、当院ではこの併用療法が可能です。

抗がん剤の増感のためには、抗がん剤投与後当日に行う必要があります。抗がん剤については、ほとんどのタイプが高圧酸素療法で増感されることが知られています。当院では、抗がん剤投与後、速やかに温熱療法を施行し、その後すぐに高圧酸素療法を

施行しています。こうすることで、腫瘍内への抗がん剤の取り込みが増加するとともに、薬剤自体の抗腫瘍効果が高められることが知られています。実験レベルでは産業医科大学放射線科の大栗隆行先生らが検証を行っています (図6)。

当院では高圧酸素治療装置を導入した6月20日から8月31日までに、抗がん剤投与後にハイパーサーミアを施行し、直後に高圧酸素療法を13症例(膵がん5例、肝内胆管がん2例、転移性肺がん2例、耳下腺がん、胃がん、乳がん、子宮頸がん各1例)に対して計42回施行しております。また、突発性難聴については5症例(計24回)に対して施行しております。

5. おわりに

ハイパーサーミアは、がんの標準治療とされるまでの力はありませんが、放射線治療、化学療法、免疫療法、高圧酸素療法などと併用することで相乗効果を発揮します。また、効果がなくなり、耐性が出てきたと思われた抗がん剤でもハイパーサーミアと組み合わせることで、再度効果を発揮することも報告されるなど、今後の有望な治療方法と考えます。