

高活性NK細胞療法…… がん免疫細胞療法に科学的妥当性は あるか

益山純一 ニューシテイ大崎クリニック

「大崎式」NK細胞療法

ニューシテイ大崎クリニックは2004年に開業し、NK細胞を主要な細胞としたがん免疫細胞療法をおもにステージ4の転移ある進行がんに対して行ってきた。元来NK細胞を増やすことは難しいとされるが、医薬品およびGMPグレードの試薬を使用して安全に少量の末梢血からNK細胞を大量に増殖させる独自の培養方法を開発した。

これはNK細胞を大量に培養し投与する治療であるが、今話題になつているチェックポイント阻害剤（オプジーボなど）と同じ免疫

療法といわれるものの、両者の免疫に対する働き方はまったく違うものである。前者は活性化したNK細胞を体内に加えていくことで

がんと闘う免疫力を高めていく方法、後者は担がん状態にある免疫抑制をブロックすることで免疫刺激を高める方法である。チェックポイント阻害剤の効果は肺がんで20〜30%と言われ徐々に適応範囲が広がっているが、副作用として免疫刺激が強く起こるため、さまざまな形で自己免疫疾患（重症筋無力症など）ときに重篤）を発症することがあり専門医による長期観察が必要である。

一方、従来のがん免疫細胞療法

は20年近くの実績があり、副作用は軽度の発熱以外ほとんどなく安全に行えるのが特徴である。

私たちの考え方は、投与するNK細胞数を多くするだけでなく、がん細胞に対する傷害活性などその攻撃能力が十分に活かされるように培養し、投与によって体内の免疫系全体にできるだけ大きなインパクトを与えて免疫力を高めたがん効果を引き出すことである。実際に1回の治療あたりどのくらいのNK細胞が投与されているかをご紹介します。

がんの進行具合、使用抗がん剤、体調などで得られるNK細胞数は異なるが、図1に示すように、1

1回の投与NK細胞数の分布(100症例)

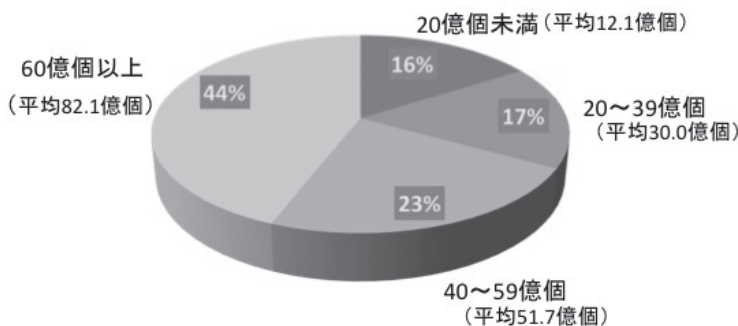


図1

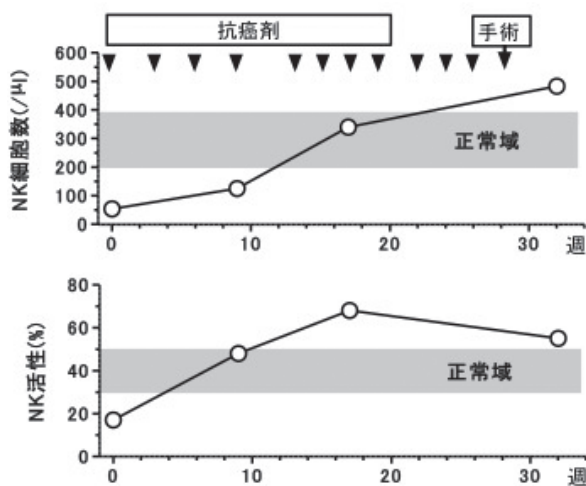


図2

2014年11月25日に「再生医療等安全性確保法」が施行され、現在はこの法律のもとにがん免疫細胞療法は行われている。細胞培養や治療に当たっては、1年間に

免疫細胞療法の科学的妥当性—厚生局定期報告資料から

消失したわけである。

00例のがん患者さんで調べると、67%の患者さんでNK細胞は40億個以上、44%は60億個以上(平均で82億個)で、同時に培養されるT細胞も含めると投与総細胞は100億個以上になる。40億個以上のNK細胞投与で体内の免疫は高まるので、3分の2の患者さんに免疫の効果がでてくる。どれほどの体内の免疫系にインパクトがあるかを見るには、細胞投与前後に採血し血液中の免疫状態をチェックすることである。当クリニックでは6つの免疫指標を治療経過に沿って測定している。図2は、手記1(35頁参照)の乳がんの患者さんで、6カ月間の抗

がん剤治療と並行して免疫細胞療法(▼)を行い、その後切除した。ここでは血中のNK細胞数とNK活性を示す。

NK活性はNK細胞のがん細胞破壊力を見る検査である。抗がん剤は一般に免疫にダメージを与えるが、図に示すように、最初はNK細胞数、NK活性は正常域を大きく下回ったものが、NK細胞の投与が始まってから徐々に上昇し正常域を超えた。11回で投与した総細胞数1576億個、そのうちNK細胞は946億個であった。術後の切除がん組織の病理検査で残存腫瘍細胞は認められないと報告され、術前の治療でがんは完全

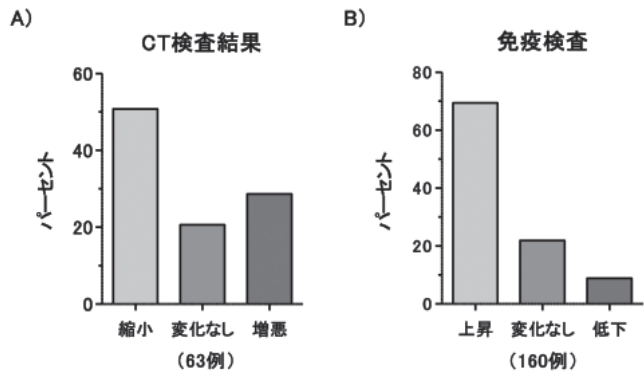


図3

例からCT画像を得てガイドラインに沿って効果を判定することは不可能と言っているが、それでも病院のCT画像やその報告書などに基づき63例で評価することができた。ほとんどが転移を伴うステージIVであった。ガイドラインに沿うことはできないため、CT画像上、治療前後で、縮小(完全消失を含む)、変化なし、増悪(一部増大・新規病変あり)に分けた。一方、免疫検査を160例で行い、免疫指標6項目(NK細胞、NK活性、顆粒球リンパ球比など)を総合して5段階評価に分類、それを免疫療法前後と比較し、免疫レベル上昇、変化なし、低下に分けた。図3Aのように、63例のCT画像上で腫瘍の変化は、縮小51%、変化なし20%、増悪29%、160例の免疫検査では、図3Bのように免疫力上昇69%、変化なし22%、低下9%であった。腫瘍の大きさをいえば、縮小が増悪を上回り、免疫上昇の効果が7割に認められたことは、この治療に科学的妥当性があると考えられる。しかし、抗がん剤と免疫細胞療法を併用しているので、腫瘍縮小51%は免疫細胞療法ではなく抗がん剤だけによるものかもしれない

行った治療内容を定期報告することが義務付けられている。その中で、その治療に科学的妥当性があるかを示すことも求められている。簡単に言えば、免疫細胞療法はがん治療に本当に効果があるかということである。当クリニックが2016年に厚生局へ報告した科学的妥当性について、その報告資料を提示したいと思う。

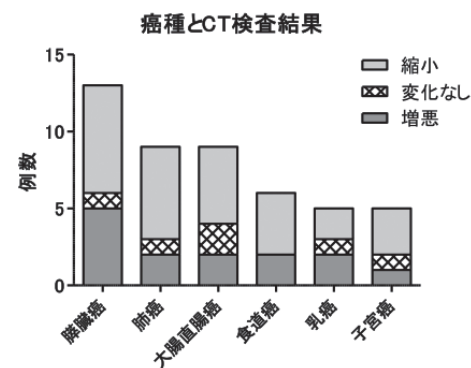


図4

い。たとえば、それが抗がん剤や放射線がよく効く肺がんや食道がんに偏っていればその可能性がある。腫瘍縮小にがん種の偏りがないか調べると、5症例以上の6がん種に腫瘍縮小率に大きな差は見られなかった(図4)。症例数の多い膵臓がんでは、RECIST基準によらない腫瘍縮小は54%で、治験で行われたMPACT試験ではジェムザールとジェムザール+アブラキサンのRECIST基準による腫瘍縮小はそれぞれ7%と23%であった。症例数やRECIST基準の適応など直接に比較はできないが、腫瘍縮小が難しいと言われる膵臓がんで、免疫細胞療法の併用で半数以上が縮小したことはその相乗効果が推定され

標準治療の腫瘍縮小に免疫細胞療法の併用効果はあるか？

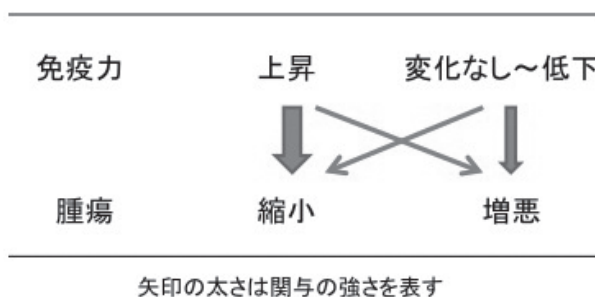


図5

ると思われる。がん免疫療法を行う上で、治療後の体内の免疫状態をモニターする検査は、免疫的効果を知るだけでなく、がん治療としてどれだけの治療効果に關与しているかを判定するためにも必須である。当クリニックは化学療法など標準治療との併用を基本としているが、上述したように免疫検査では70%で免疫力の上昇が見られた。化学療法など標準治療との併用が基本であるが、NK細胞など大量の免疫細胞を投与することによって化学療法の免疫ダメージを抑え、これに打ち勝てることを示している。さらに重要なことは、腫瘍縮小効果と免疫療法は関係するかどうかである。関係があれば、標準治療に免疫細胞療法を併用する意味は十分にある。それを調べる統計学的方法がフィッシャーの正確確率検定である。46例で腫瘍縮小の有無と免疫力判定を比較すると、両者には統計解析から明らかな関連が示唆された($p=0.0155$ 、 $p<0.05$ が有意)。図5のように、標準治療のもとで、免疫力上昇は腫瘍縮小に關与し好影響を与えると考えられる。このことから、活性化NK細胞など、できるだけ多くの活性化免疫細胞を投与することで大きなインパクトを与え体内の免疫状態を刺激し高めることが肝要である。

エビデンスをつくるには

最後に、最近のがん免疫細胞療法に対する批判について述べたいと思う。

前項で科学的妥当性を示したが、これでもエビデンスレベルとしてはまだ低いものである。批判

の要点は「治療効果のエビデンスのないのはすべきではない」と理解している。批判に耐える高いレベルのエビデンスを得るには、医薬品医療機器総合機構(PMDA)に申請し審査ののち治験を第1相から3相試験まで進めていく必要がある。私たちの免疫細胞療法も2011年にPMDAへの治験申請が受理され2年近く審査を受けた。しかし、クリニックレベルでは対応できない問題に加え、第1相試験だけで10億円の多額な費用がかかることから申請は断念した。がん免疫細胞療法を真摯に行っている医療機関はすぐにでも治験を行いたいと考えているが、資金的な問題が一番のネックになっていると思う。

エビデンスのないことの批判よりも、なぜエビデンスがないのか、どうしたらエビデンスが出せるのか、建設的議論をするべきである。公的資金の援助や公的がん専門病院の参加を得て、予断のない中立的な立場で臨床試験を行いエビデンスとして結果が出せれば、最終的にがん患者さんに正しい情報を伝えることができるのではないか。