

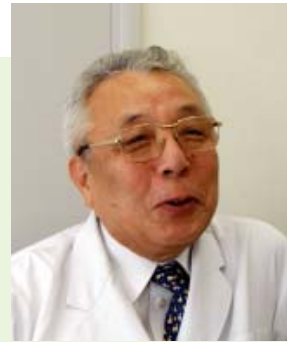


# たけだメディカルニュース

Vol.15 発行日 平成16年8月1日

## 医院・診療所便り

～総合病院との連携について～



岸本内科医院  
院長  
岸本 和夫

昭和40年にこの地で開業し、来年で40周年を迎えます。万寿寺通界隈は、昔から仏壇づくりに携わる職人さんたちがたくさん住んでおられ、職住が一緒になった京都らしい風情が今も残っています。しかし、高齢化が進み、小学校の統廃合や高層マンションの建設など徐々にその姿は変わりつつあります。

現在、患者さまの約70%がご高齢の方です。家庭医としてずっと見守ってきた人たちはかなりなので、その方の家庭的な背景や性格など理解した上で、さまざまなご相談に応じています。ご高齢の方は我慢強く、かなり悪くなってから来られるケースが多く、例えば、ご本人は、風邪のようだけど熱もないから大丈夫とわかっていても、レントゲン検査をすると肺炎を起こしている場合があります。特に一人暮らしの方は、だれにも気づかれないことがありますので、「今朝は玄関が開いてないけど、大丈夫か」と近所の方が声を

かけ、何かあればすぐに私のところに連絡が入るなど、地域ぐるみで支え合うようにしています。

昨年末に、郵便局の人が「得意先の何某さんが、頭が痛い言うて苦しんでいるんです」と突然飛び込んで来られました。往診すると、ひどい頭痛と吐き気を訴えられました。脳の疾患が疑われましたが、ご主人が戻ってこられるのを待ちたいというご本人の強い希望で、一度医院に帰り待機しておりました。一時間ほどたってご主人から「意識が朦朧としている」という報告を受けると、すぐに武田病院に症状やその経過を連絡し、救急車で運んでいただきました。病名はくも膜下出血でした。脳神経外科医の迅速な処置により、今は後遺症もなく、地域活動に参加されるなど元気に生活しておられます。入院中に何度か患者さまの様子を見に行きましたが、その急激な回復には目を見張るほどでした。これは病診連携が非常にうまくいった例と言えます。これ以外にも、距離的に近いこともあって、武田病院に検査などお願いすることが多いのですが、検査後の結果や入院後の病状経過などFAXやお手紙でご報告いただき、退院後のフォローに大変役立っています。

高度医療に関しては、武田病院をはじめ医師会などが主催する勉強会に参加し、新しい情報を得よう努力しています。しかし、私が何よりも大切にしているのは、患者さまの話をじっくり聞くということです。診療科目以外の疾患でもまず私のところに

談に來られますので、的確な治療が受けられるように振り分けるのも私の役目だと考えています。時間はかかりますが、全身を診るプライマリーケアこそ、われわれ家庭医が目指す医療であり、毎日心がけて診察に当たっています。

この4月から、私と同じ消化器を専門とする息子が、診察を手伝ってくれるようになり、心強く思っています。修徳特別養護老人ホーム(下京区)も担当し毎日忙しくしています。今後は親子二代で、地域の皆さんが安心して暮らせるよう、医療の面から尽力できればと考えています。



〒600-8405  
京都市下京区万寿寺通高倉西入  
万寿寺中之町90  
TEL:075-361-0984  
FAX:075-341-8660  
診療科目：内科、小児科

発行 武田病院グループ  
京都市下京区塩小路通西洞院東入ル  
TEL 075-361-1351(代)  
発行人 武田 隆久

理念	
思いやりの心	
基本方針	環境方針
ブリッジ・ザ・ギャップス 患者さんの権利の尊重 信頼の医療に向けて 地球にやさしい環境づくり	省資源・省エネルギー 廃棄物の減量化 リサイクルの推進 安全性・快適性の推進 環境広報活動の推進

## 免疫・遺伝子特集



康生会武田病院 外科医長  
林 隆志(はやし・たかし)

1987年3月京都府立医科大学卒業。同年5月同大学第2外科(現：消化器外科)入局。96年2月医学博士。99年3月Cleveland Clinic, The center for Surgery Researchに留学。2002年4月より現職。

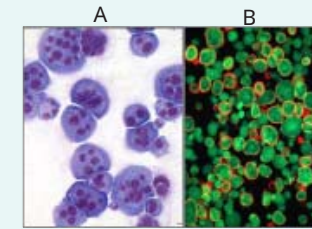
私は、京都府立医科大学消化器外科教室山岸久一教授の御推挙にて1999年から3年間、アメリカ、オハイオ州のクリーブランドクリニックの、Dr. Suyu Shuが主宰されるThe center for Surgery Researchに留学しておりました。彼は、腫瘍免疫学の大家でありますSteven A. Rosenbergの下で、日本でも広く行われてきました活性化自己リンパ球移入療法を確立し、その後もこの分野の第一人者として研究活動を続けておられます。

私の研究テーマは樹状細胞と癌細胞を電気的に融合させて、癌の治療に用いよう、というものでした。樹状細胞というのは、古くからその存在が知られていましたが、1990年代になって、強力にリンパ球を刺激する抗原提示細胞である、ということがわかってきて、今日では免疫の研究の大きな柱の一つとなっています。そして、この樹状細胞と癌細胞を融合できれば癌細胞を選択的に攻撃するリンパ球が作られて、癌の治療に有用であろう、ということが1990年代後半に提唱されて以来、様々な施設で電気融合法の他にポリエチレングリコールを用いた方法などが試みられてきました。しかし、いずれも細胞が融合する効率が非常に低く、このことが実験や臨床応用を進める上での大きな障害となっていました。

そのような中、我々は2000年の秋になって、マウスの細胞で電気融合前の細胞の処理を改良することで飛躍的に融合の効率を高めることに成功しました。この結果、中には数十個の核を持った巨大な細胞を一度に大量に安定して作製できるようになりました(図1A)。この融合細胞は癌細胞と樹状細胞双方の性格を融合後も保持していることを蛍光免疫染色法で(図1B)、また、融合に用いた腫瘍に特異的にリンパ球を刺激することをELISA法という方法などで確認した後、マウスの治療実験を行いました。

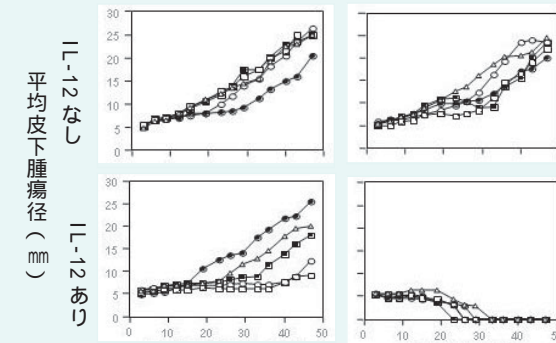
GL-261というグリオーマの細胞を皮下注射して腫瘍を作り、3日後に融合細胞を鼠径リンパ節に投与したところ、

図1：融合細胞の染色



A：ギムザ染色。たくさんの核を持つ大きな融合細胞が見られた。  
B：蛍光染色。腫瘍細胞全体を緑色に染めた後に樹状細胞と融合し、樹状細胞に特異的な細胞表面の抗体を赤く染めた。融合細胞の多くは腫瘍の細胞成分を持ち、かつ樹状細胞の性格を保持していることが示唆された。

図2：グリオーマの治療実験



融合細胞を投与し、IL-12を併用したところ、皮下腫瘍は完全に消失した

IL-12、あるいは4.1BBといったサイトカインの助けは必要だったのですが、1回の融合細胞の投与で腫瘍は完全に消失しました(図2)。同様の腫瘍退縮効果はメラノーマであるB16D5の肺転移や線維肉腫であるMCA205の皮下、脳腫瘍モデルでも確認されました。

更に、ヒトの細胞を用いた融合細胞の解析が上述のDr. Rosenbergとの共同研究、という形で進められました。融合効率が癌細胞によってばらつきが大きい他は、マウスの融合細胞と同様の結果を得ました。現在、更なる研究が進行中です。

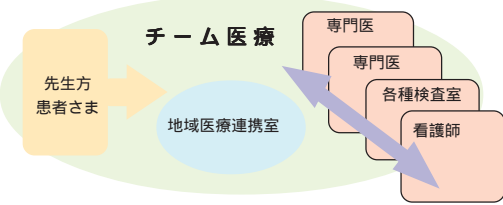
私は2002年に帰国後、康生会武田病院の外科で臨床医として働かせていただく傍ら、たけだ免疫遺伝子クリニックで実験を続けることとなり今日に至っております。クリニックでは、ヒト融合細胞の刺激による、腫瘍に特異的なリンパ球のプラスチック内での作製や、医用実験機械の会社との共同研究で細胞融合の機械の改良などに取り組んでいます。臨床応用については、技術的に解決しなければならない課題がまだいくつか残されており、今すぐに、というわけにはいかないのが現状です。しかしながら、たった1回の融合細胞の投与でマウスの腫瘍がみるみる小さくなった時の感動を今でも忘れることができません。いつか癌治療の一助となることを夢見て日々精進していきたいと考えています。

### 3つ目のパイプ

#### クリティカルパスについて

当院での実施中のバスの種類(計64種類)

心臓血管外科	3	脳神経外科	3
循環器内科	3	泌尿器科	12
不整脈科	2	腎臓内科	3
皮膚科	1	神経内科	3
内科	4	消化器内科	12
外科	6	眼科	2
整形外科	9	呼吸器科	1



「先生方、患者さま」が「地域医療連携室」を介して「チーム医療」(専門医、専門医、各種検査室、看護師)と連携し、「地域医療連携室」を通じて「クリティカルパス」が実現されています。当院地域の医療連携室は、クリティカルパスの効果を高めるために、先生方と当院との「信頼の架け橋」でありたいと願っております。

医療法人 財団 康生会 武田病院  
(連絡先) 地域医療連携室  
TEL 075(361)1352(直) / FAX 075(361)1268  
E-mail renkei-e@takedahp.or.jp URL http://www.takedahp.or.jp/

## 地域医療連携室から

### 開放型病床の契約

当院では、下西・下東・中東・伏見の各医師会との間で、「開放型病床」の契約をいたしております。これにより、患者さまのかかりつけ医の先生から、入院先である当院の主治医への医療情報が十分に伝達できる。かかりつけの先生は、開放型病床に入院された患者さまを訪問し、当院の主治医との検討を通して、疾病の状況把握や今後の治療方針を決定していただく。

前回の「たけだメディカルニュース」では、3月6日に開催されました「第16回下西集談会」にて発表させていただきました。武田病院地域医療連携室の取り組みの第1弾といたしまして、「当院と地域医療機関を結びパイプとしての位置づけ」と「当院における地域医療連携室の役割」について、その発表内容を紹介させていただきました。今回はシリーズ第2弾といたしまして、「武田病院開放型病床の契約」と「クリティカルパス」について紹介させていただきます。

「一貫した診療をおこなうことにより、適切で効果的な治療効果が期待できる」といった利点があります。クリティカルパスについて

検査予約センター  
TEL 075(351)1132(直) / FAX 075(361)1268  
室長：松山 則彦

現在、ただ免疫・遺伝子クリニックでは、細胞免疫療法として、活性化自己リンパ球移入（CAT）療法、腫瘍組織浸潤リンパ球（TIL）療法、樹状細胞（Dendritic Cell；DC）ワクチン療法を実施しております。

CAT 療法は、患者さまの末梢血から分離したT細胞を用い、抗CD3抗体（オルソクロン）を使いT細胞受容体を介した強力な刺激や増殖信号をT細胞に与え、IL-2と自己血漿の存在下で培養することで、急速に増殖し活性を高めます。それを患者さま自身の体内に戻すのです。大部分のCAT細胞は腫瘍細胞の持つ抗原を認識せず、非特異的に腫瘍細胞を傷害するとされています。

TIL 療法は、腫瘍に対する特異性を高めるために、末梢の血液ではなく腫瘍組織に集まっているリンパ球、癌性腹水、癌性胸水中に存在するリンパ球を用い、IL-2、自己血漿のもと、数週間腫瘍細胞と共培養するのです。腫瘍細胞は破壊されリンパ球だけが増殖し、腫瘍の持つ抗原を認識したリンパ球が培養できるわけです。腫瘍細胞をより特異的に攻撃すると期待されます。TIL細胞のin vitroでの特異性を細胞傷害試験により確認しています。

DC ワクチン療法は、CEA を産生する癌に対して、特異的なキラーTリンパ球（CTL）を誘導するために、CEA由来ペプチドをパルスした樹状細胞（DC）を体外で誘導し、患者さま体内（皮下、皮下）に投与することにより、患者さまの体内でのCEA特異的キラーTリンパ球誘導を期待する方法です。現時点で当施設でのDCワクチン療法をおこなうには、CEA陽性であることと、HLA A-24もしくはA-2陽性であることが必須です。実際は、患者さまより分離採血で採取した末梢血単核細胞（PBMC）より分離した単球にGM-CSF、IL-4を加え、体外で樹状細胞を7～10日間培養、誘導し、さらに細胞回収後CEA652(9)ペプチドをパルスしたものを皮下注射、もしくは皮下注射で投与します。

免疫療法においては、日々新しい治療法が開発研究されており、我々も最新の情報を検討することで新たな展開を考えています。手術で摘出した腫瘍組織からがん抗原を抽出し“自家がんワクチン”として細胞を介さずに投与する治療法をベンチャー企業との提携で導入することが倫理委員会にて承認されました。ホルマリン固定、パラフィン固定された2g程度の組織があればワクチンの作製が可能です。

今年、秋に開設予定のPETセンターにおける被験者には、術後の再発検索を目的とする方が大半を占めており、検査後の対応を広げることになると考えます。

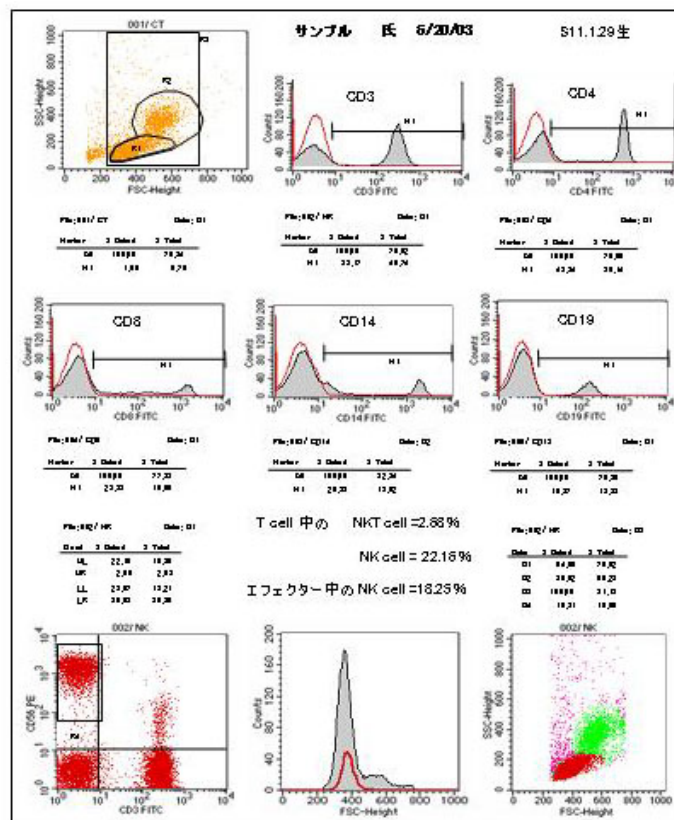
健診レベルでの免疫能検査として“免疫ドック”を実施。20mlの静脈採血より分離した末梢血単核細胞（PBMC）を検体とし、抗体染色（フローサイトメトリ法）により7種類9項目について解析。加えて、細胞傷害試験によりNK活性やインターロイキン-2、ピシバニール、アガリクス茸エキス、漢方薬エキス4種による免疫賦活効果を測定。これらのデータから採血時における免疫能を評価し解説を添えて報告しています。PBMCのバランスと細胞活性、予備能力を同時に測定することでより詳しい評価ができるようになりました。

他には、血液内科的治療の一つとして自家造血幹細胞輸入療法（PBSCT）があり、治療行程の一部を担当。幹細胞の採取（分離採血）から、採取検体の分析、カウント、凍結保存、そして、化学療法終了後に患者さまへ幹細胞を戻すまでの業務です。

研究用検査として、健康食品関連会社からの依頼を受け、商品原末からエキスを抽出し健康人PBMCに添加することでin vitroにおける免疫賦活効果を検討し、データ提供しています。健康食品の評価の一つとして注目されています。リハビリテーション科関連の研究として、患者さまの運動負荷前後の末梢血における細胞分類、細

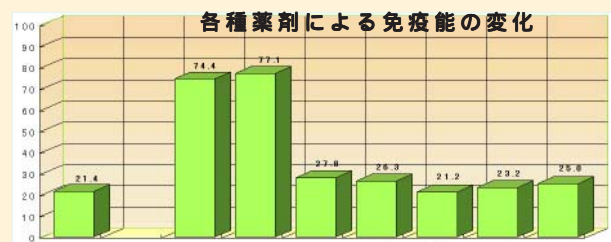
胞活性、血中サイトカイン濃度を測定することで個々に適した運動量を探るといった研究にも関わっています。いずれも生きた細胞を扱うデリケートな検査ですが、工夫を重ね徹底した精度管理により安定した検査結果が提供できていると考えています。依頼者からも高い評価を得ています。

ただ免疫・遺伝子クリニックでは、免疫治療の他、フローサイトメトリ法（抗体染色）、ELISA法（サイトカイン測定）、PCR法（遺伝子解析）、細胞傷害試験など特殊依頼検査に関する相談も受けています。よろしくお願いいたします。



検査結果報告（サンプル）

採血時免疫能 21.4%  
～総合評価～  
今回の検査でも、免疫能に関してまずまず良好な結果が得られました。細胞比率や細胞の持つ免疫力の結果からも量質ともまずまず良い数値が得られています。リンパ球のバランスがやや乱れていますが、免疫能は精神的、肉体的なストレスによってその時々で変化しています。規則正しい生活、適度な運動やストレスの解消などは免疫能の維持のためには重要です。



【説明】  
リンパ球亜分類からの評価  
CD8+細胞やCD4+細胞というT細胞はウイルスや癌細胞を直接攻撃する能力を持った細胞です。また、NK細胞は即効性に同様の作用を発揮する細胞です。両者がバランス良く存在して初めて免疫力が成立します。B細胞は抗体を生産する細胞で、これも風邪などのウイルスから身を守るために欠かせないので細胞です。  
採血時免疫能(NK活性)からの評価  
傷害活性21.4%と健康人の平均値(20～30%)内にあります。癌や感染症に対する抵抗力の担い手であるNK細胞が機能的に良い状態であると判断できます。  
免疫増強剤や漢方薬に対する反応(LAK活性)からの評価  
免疫増強剤(インターロイキン2、ピシバニール)の刺激によりあなたのリンパ球はNK活性をはるかに上回るキラー活性(LAK活性)を獲得できています。これら免疫増強剤に対するリンパ球の反応性も良く、現在あなたの免疫能は良好な状態にあると言えます。免疫能を増強させる健康食品や漢方薬でした。

検査結果表

< NK 活性 >		
	比率	傷害活性(%)
採血時免疫能	40 : 1	21.4
	20 : 1	13.8

< LAK 活性 >		
薬剤	比率	傷害活性(%)
インターロイキン2	40 : 0	74.4
	20 : 1	22.0
ピシバニール	40 : 1	77.1
	20 : 1	41.2

薬剤	比率	傷害活性(%)
アガリクス・漢方	40 : 1	27.8
アガリクス 協和	20 : 1	13.2
補中益気湯	40 : 1	26.3
	20 : 1	11.2
六君子湯	40 : 1	21.2
	20 : 1	8.0
十全大補湯	40 : 1	23.2
	20 : 1	12.2
人參養榮湯	40 : 1	25.0
	20 : 1	15.5

採取した血液中のリンパ球が持つ癌細胞に対する攻撃力を傷害活性値で表しています。また、比率はリンパ球と癌細胞との数の関係で例えば40 : 1では癌細胞1個に対して、リンパ球が40個で攻撃することを表しています。

末梢血中単核細胞のモノクローナル抗体による表面マーカー分類

モノクローナル抗体	比率(%)	基準値(%)
CD3 (T細胞)	56.23	59.7～76.9
CD4 (ヘルパーT細胞)	31.70	35.5～46.9
CD8 (キラーT細胞)	15.91	21.0～32.0
CD4/CD8(CD4・CD8比)	1.99	0.9～2.7
CD14 (単球)	7.13	
CD19 (B細胞)	8.53	8.0～18.7
CD3+CD16・CD56+ (NKT細胞)	1.59	5以下
CD3-CD16・CD56+ (NK細胞)	22.20	10～25
傷害試験に使用されたリンパ球中のNK細胞比	18.26	

京都で開催された「癌免疫外科研究会」に出席中のクリフランド・クリニック、The Center for Surgery Research 所長のスティー・シウ博士が、5月25日、京都市下区四条通室町東、ケイアイ興産京都ビル4Fの「ただ免疫・遺伝子クリニック」を訪れました。シウ博士は施設見学とともにクリニック研究員らと、樹状細胞と癌細胞の融合による免疫治療の現状などについて話し合いましたが、ただ免疫・遺伝子クリニックの研究テーマについて「先進的で日本の癌治療に必ず役立つ日が来るのでがんばってほしい」と印象を述べていました。

シウ博士は腫瘍免疫学の世界的研究者として知られており、5月21、22日の研究会への参加の後、免疫研究のためアメリカに留学していた際に教えた康生会武田病院の林隆志外科医長を訪ねました。

林医長が同クリニックの中根一樹科長、松浦夕子主任を紹介した後、さっそく施設を見学。中でも、活性化自己リンパ球移入療法に代わる最新研究分野の細胞融合の効率を上げるため、同クリニックで改良中の試作機には興味を持たれたようで、「細胞を融合させるための交流波の時間はどのくらいか」「40秒では長すぎるのでは」と質問や改善点を指摘していました。自ら胃癌の細胞を顕微鏡で見つめる熱心さで、各研究員にも次々とアドバイスしていました。

アメリカでは紫外線による皮膚癌（メラノーマ）の頻度が高く、その治療に手を焼いているといい、学会で発表したメラノーマと樹状細胞の融合細胞のデータをCD、Rで全員に解説、クリニックでの研究成果と比べながら先端研究に言及していました。博士はただ免疫・遺伝子クリニックについて、「クリニックの施設や設備、研究員の質の高さはベストに近い。ただ、胃癌だけでなく、肺癌や食道癌などについても実験をすべき。癌細胞の培養の際のホルモンやサイトカインの補充にももう少し検討を。遺伝子解析もやってもらいたい」と注文も忘れませんでした。

