

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2010年6月10日放送

第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会③ 特別講演2

## 「剥がして治す・・・経皮免疫療法の展望」

浜松医科大学附属病院長  
瀧川 雅浩

### はじめに

メラノーマはホクロのがんともいわれ、皮膚にできる悪性腫瘍のうちでも、きわめてたちの悪いものです。皮膚以外に、眼、脳などメラノサイトの存在する臓器にできます。治療は、手術による切除、センチネルリンパ節摘出、抗がん剤投与です。時には放射線療法も行われます。しかし、メラノーマは転移が早く、これら治療を施しても、再発する率がきわめて高いのです。

最近注目されている第4のメラノーマ治療に、免疫療法があります。この治療法では、もっぱらがん細胞を障害するキラー細胞を誘導して、がんを治療するものです。キラー細胞は、がん細胞を認識すると、様々な細胞障害物質を放出して、がん細胞を殺すのです。いろいろなキラー細胞誘導法がありますが、がんペプチドをアジュバントとともに皮内投与する方法が広く行われています。この方法では、注射針やアジュバントを用いるため、痛みがあり、また針刺し事故等の懸念もあります。わたくしどもは、痛みがなく、患者に優しい、経皮免疫療法を開発致しました。

経皮とは、注射針を使わずに、皮膚の表面から様々な薬を体内に浸透させることです。経皮免疫療法によるメラノーマ治療では、角層を剥離した皮膚表面から、がんペプチドを浸透させます。角層とは、表皮の最外層であるふけにあたる部分です。これを粘着テープで剥離し、その部分にメラノーマの目印となるがんペプチドを貼り付け、体内に浸透させます。これにより、自己の免疫力を強め、がん細胞を殺すキラー細胞を誘導し、メラノーマを治療するのです。したがって、経皮免疫療法では、注射をせずに、また薬

ものまずに、がんを治療する点が特徴です。

### 経皮免疫療法を受けられるのは

HLA-A02かHLA-A24であること。

20 歳以上。

活動状態が良い方（軽度の症状のため、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる）。

4 週以内に抗がん剤治療を受けていない。

脳あるいは肝臓に大きな転移巣がない。

妊娠していない。

ステロイドや免疫抑制剤を投与されていない。

皮膚には湿疹などが無い。

肝炎や膠原病がない。

が、主な点です。

ところで、HLA とは、何でしょうか。HLA は個人の遺伝子の目印です。HLA にはいくつかのタイプがあり、その組み合わせが、個人個人で違います。そのため、人間一人一人、違う HLA の組み合わせをもっています。たとえば

いうなら、指紋のようなものです。メラノーマの免疫療法なら、たくさんある HLA のうち、HLA-A02, HLA-A24 をもっていることが必要です。

その理由は、メラノーマ免疫療法では、HLA-A02, HLA-A24 に結合するがんペプチドを治療に使います。日本人では、HLA-A02 をもった方は 20% で、メラニン A あるいは MART-1 というがんペプチドを用います。A24 は 60% の日本人がもっており、メージ 2、メージ 3、gp-100、チロシナーゼの 4 種類のペプチドを混ぜて使います。ですから、A02, A24 のいずれかをもっている患者さん、あるいは両方をもっている患者さんのみが免疫療法を受けられます。

### 経皮免疫療法の実際

まず、患者さんの HLA を調べます。HLA が A02、A24 であることを確認します。ついで、HLA に応じたがんペプチドの選定します。さきほどのように、A02 陽性の方では、メラニン A (MART-1)、A24 陽性の方では、メージ 2、メージ 3、gp-100、チロシナーゼ、A02 と A24 の両方をもっている方は、5 種類のペプチド全部を使います。

#### 経皮免疫療法を受けることのできる患者さん

- ✓ HLA-A02かHLA-A24
- ✓ 20 歳以上
- ✓ 活動状態が良い方
- ✓ 4 週以内に抗がん剤治療を受けていない
- ✓ 脳あるいは肝臓に大きな転移巣がない
- ✓ 妊娠していない
- ✓ ステロイドや免疫抑制剤を投与されていない
- ✓ 皮膚には湿疹などが無い
- ✓ 肝炎や膠原病がない

ついで、ペプチド塗布部位と範囲の決定します。

通常、腕、胸、背中など、5 cm x 5 cm の範囲で、6カ所、計150 cm<sup>2</sup>をきめます。角層剥離テープを6カ所に、順次貼り、3分間待ちます。その後、順次剥離テープを除去します。同じ部位で、この操作を後2回繰り返します。したがって、一カ所で角層剥離を3回行います。

テープをはがすときに、引っ張られる感じはありますが、出血はみられません。

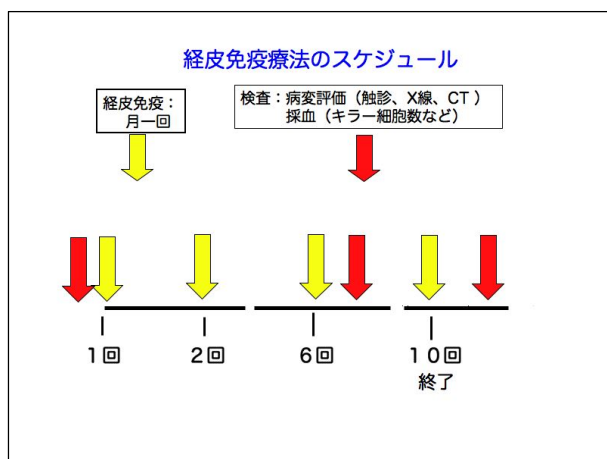
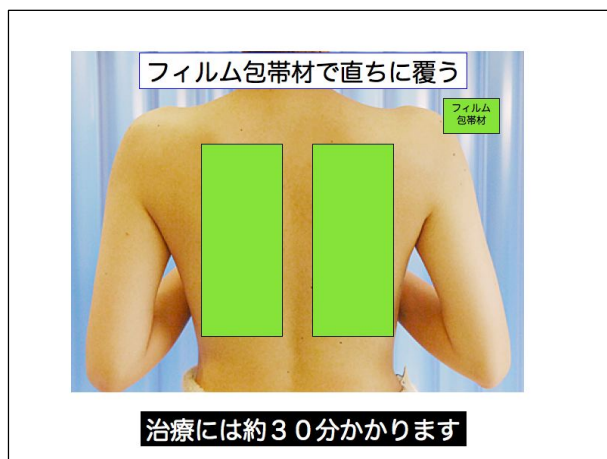
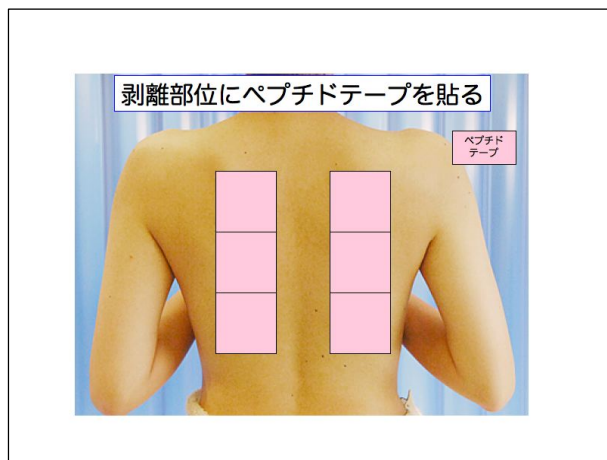
角層剥離後、直ちに、ペプチドテープを剥離部位6カ所に貼付します。ペプチドテープが角層剥離皮膚にすきまなく密着していることを確認した後、フィルム包帯剤で直ちにおおいます。

これで終わりですが、一回の治療に約30分ぐらいかかります。

その後は、水などで濡らさないようにして、24時間後にペプチドテープとフィルム包帯剤を除去します。その時皮膚の状態を観察します。

経皮免疫療法のスケジュールですが、月一回、経皮免疫を行います。計10回を一回治療とします。その間、治療前、経皮免疫6回及び10回終了後に、必要な検査を行います。検査は、治療が有効かどうかをみるため、皮膚表面の腫瘍の大きさを計測したり、X線、CTでリンパ腺や内臓に転移したメラノーマの縮小効果を見ます。また、採血して、血球数、肝機能、腎機能、キラー細胞の出現を中心として免疫機能をチェックします。さらに、眼底検査で網膜の異常がないかどうか調べます。この理由は、後で述べます。

キラー細胞は通常、4〜5回経皮免疫



を行った後に、出現し、その後キラー細胞の数は増えていきます。

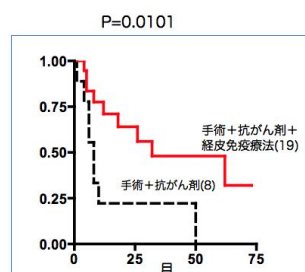
一回治療終了後、つまり10回経皮免疫をやった後、3〜4ヶ月頃から、キラー細胞の数が減り始めるので、患者さんと相談の上、症状に応じて、再度、経皮免疫療法をおこないます。

## 治療効果

これまでに浜松医科大学で経皮免疫療法を行った、19名の病期IVメラノーマの患者さんについての3年生存率のデータをお示しします。患者さんはすべて、手術による切除と抗がん剤による治療を受けた方です。

手術による切除と抗がん剤による治療を受けた患者さんでさらに経皮免疫療法を受けた方19人の生存率は、従来治療すなわち手術による切除と抗がん剤による治療のみの患者さん8人の生存率と比べて大変良いのです。

病期IV（転移がある状態）19人での3年生存率



### HLA-02とHLA-24患者間での効果

をみますと、病期IIIとIVをあわせた結果ですが、A24の患者さんのほうがA-02の患者さんより生存率が低いように見えます。しかし、統計処理をすると、両者のあいだに差がありません。

試験開始時にリンパ節だけに転移していた6名の3年生存率が100%であったのに対して、その他の臓器にも病変が存在した13例では、31%でした。

## 安全性

接着剤による角層剥離は、皮膚の機能を調べる目的で、古くから行われている方法です。安全性は確立しています。角層を剥離するとき、引っ張られるような感じはありますが、痛くはありません。また、剥離後、出血はみられません。

皮膚に貼るがんペプチドはがんの目印になるペプチドで、国内外で実際にメラノーマの患者さんに皮下ワクチンとして、0.1〜0.3mgが注射で投与されています。経皮免疫療法では、一回に6〜12mgのペプチドを貼りますが、体内に浸透する量はそのきわめて微量と考えられています。

## **副作用**

通常の免疫療法では、がんペプチドを注射した場合、関節リュウマチのような症状、網膜炎、白斑（しろなまず）が起きる可能性が報告されています。

一方、経皮免疫療法では、皮膚に貼付するだけなので、注射する場合と比べて、きわめて微量のペプチドが体内に入ると考えられています。ペプチド塗布の場合の副作用については、未知の部分がほとんどです。しかし、これまでの50人以上の患者さんの治療経験では、全身性の症状や目の症状は見られていません。ただ、約半数の患者さんで白斑ができることがあります。また、テープで角層を剥がすため、局所の刺激感を訴える方があります。

現時点では、ペプチド注射による副作用と比べて、体内に入るペプチド量も少なく、副作用の発生頻度、重症度ともに低いと考えられます。

したがって、これらの結果から経皮免疫療法は体に優しいメラノーマ治療法であり、進行したメラノーマにおいても、新しい治療戦略となります。