

Theme ● 免疫療法の新しい展開

免疫療法を含む併用療法 免疫療法と手術療法の併用

Combined treatment with surgery and immunotherapy

寺島 雅典

Masanori Terashima

静岡県立静岡がんセンター胃外科部長

KEY WORDS

◆手術侵襲

surgical stress

◆術前免疫療法

neoadjuvant immunotherapy

◆免疫抑制

immunosuppression

◆免疫チェックポイント阻害薬

immune checkpoint inhibitor

◆術後免疫療法

adjuvant immunotherapy

SUMMARY

外科手術は生体に侵襲を加える治療法である。侵襲によりさまざまなサイトカインが産生され、侵襲が過大になると抗原提示機能の低下やCD8+T細胞の増加など、免疫能にも大きな影響を及ぼす。周術期の輸血や感染性合併症は予後不良因子として知られている。過大侵襲を伴う術式で生存転帰の改善は得られず、周術期の免疫能低下(免疫抑制)は再発に密接に関連

していることが示唆されている。周術期の免疫を調整する目的で、非特異的免疫賦活剤や養子免疫療法(AIT)、腫瘍抗原ワクチンを用いた術後補助療法の研究が行われたが、有効性は示唆されるものの標準治療となるまでには至っていない。免疫チェックポイント阻害薬による補助療法は、周術期の免疫抑制を克服できる治療法として大きな期待が寄せられているが、安全性には十分な配慮が必要である。

Surgery is a treatment modality that causes surgical stress to patients. Various cytokines are produced by surgical stress, and these cytokines modulate immune responses, such as decreases in antigen presentation function and increases in CD8+ T cells. Blood transfusions and infectious complications after surgery are well-known poor prognostic factors. In addition, several RCT have revealed that survival benefits were not observed with highly invasive procedures, suggesting that peri-operative immunosuppression may accelerate the relapse of the cancer. To modulate peri-operative immune functions, non-specific immunopotentiating agents, adoptive immunotherapies, and tumor vaccines have been used in several trials. Although efficacy was suggested, none of the therapies tested were established as standard treatments. Adjuvant treatment using immune checkpoint inhibitors is expected to circumvent peri-operative immunosuppression. However, careful attention must be paid to safety issues that may arise.

はじめに

現在、悪性黒色腫や非小細胞肺癌、胃がんなどに対して素晴らしい効果を上げている免疫チェックポイント阻害薬であるが、周術期化学療法に応用しようとする試みがすでに開始されている。本稿では、手術による免疫能の変動とその予後への影響、周術期免疫療法の試みなどについて概説する。

手術が免疫能に与える影響

手術侵襲による生体反応は古くから研究されており、傷害相(侵襲後2～

4日まで)、転換相(侵襲後1～2週まで)、同化相(侵襲後3週程度)、脂肪蓄積相(侵襲後数ヵ月まで)からなるMooreの分類¹⁾がよく知られている。外科医は侵襲による生体反応を理解しながら、術後の体液・呼吸・栄養管理を行ってきた。侵襲によってさまざまな神経内分泌反応が生じ、脳下垂体の刺激により前葉から副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)、成長ホルモン(growth hormone; GH)が分泌され、ACTHの刺激によって副腎皮質からコルチゾールやアルドステロンが分泌される。また、脳下垂体後葉からは抗利尿ホルモン(antidiuretic hor-

mone; ADH)、副腎髓質や交感神経末端からエピネフリン、ノルエピネフリンが分泌され、これらの刺激で睪島細胞からグルカゴンが分泌される。さらに、腎臓からレニンが分泌され、アンジオテンシンIIを介してアルドステロン分泌が促進される。こういったホルモンの影響を受けて、頻脈、頻呼吸や乏尿、異化亢進などが出現すると考えられてきた。1990年代になってサイトカインに関する研究が急速に進歩し、侵襲によってさまざまなサイトカインが誘導され、高サイトカイン血症によって過剰な全身の炎症反応が引き起こされる(全身性炎症反応症候群(systemic infla-