

第2回 先進医療セミナー

日 時：平成12年(2000年)1月18日(火) 15:00～17:00

場 所：病院3階 第一会議室

司 会：脳神経外科 中洲 敏

演 題：①内視鏡下頸部良性腫瘍摘出術

耳鼻咽喉科 北野 博也

第二外科 藤村 昌樹

②新生児のNO吸入療法

小児科 青谷 裕文

③進行再発癌患者に対する癌免疫療法の試み

第二外科 紺谷 桂一, 澤田 聡, 花岡 淳

小池 雅人, 井上 修平, 藤野 昇三

④CD34陽性細胞からの樹状細胞の誘導とその臨床応用

輸血部 程原 佳子

第二内科 天方 義人

内視鏡下頸部良性腫瘍摘出術

耳鼻咽喉科 北野 博也
第二外科 藤村 昌樹

Endoscopic surgery for head and neck benign masses.

Hiroya KITANO, Masaki FUJIMURA*

Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery and *Second Department of Surgery.

目 的

頸部に傷を残すことなく、頸部良性腫瘍を内視鏡下に摘出する。

本法を用いることにより、早期に離床・退院を計る。

方 法

適応疾患は頸部良性腫瘍（側頸嚢胞、甲状腺腫、甲状腺嚢胞、上皮小体腺腫、食道憩室、等）である。

1. 麻酔並びに体位

手術は全身麻酔下で行い、体位は仰臥位とした。

2. 皮膚切開並びに皮下の剥離

皮膚切開線は下着に隠れることと、腫瘍に到達しやすい事を考慮し、両腋窩に1cmの切開を2ヶ所、胸部正中横に1cmの切開を加えた。皮下の剥離は胸骨前面の切開創から頸部に向かいケリー氏鉗子やツッペルを用いて鈍的に行った。その際、鎖骨上端より浅頸筋膜下に入るが、前頸静脈を損傷しない様に注意した。

3. 手術操作腔の作成

手術操作腔の作成には、胸鎖乳突筋、内頸静脈、前頸筋群などが解剖学的指標となった。手術操作腔を効率よく確保するため、体外から自作の皮膚

つり上げ装置を使用し、頸部皮膚をつり上げた。

4. 腫瘍周囲の剥離操作と摘出

嚢胞例では、内溶液を穿刺吸引除去した後摘出した。甲状腺や上皮小体の腺腫例では、甲状腺周囲を十分に剥離し、同時に反回神経を確認・温存した。栄養血管は超音波切離装置で切断した後摘出した。Zenker憩室の摘出に際しては、反回神経の走行を確認した後、憩室周囲を十分に剥離し、自動胃腸縫合器で切断した。

5. 閉 創

手術終了時に持続吸引ドレーンを挿入した後、術後抜糸の必要がないように埋没縫合のみを行った。

結論と今後の展望

本手術法を用いると、両腋窩に1cmの切開と下着に隠れる前胸部にわずかな切開痕が残るのみで、頸部にほとんど傷跡が残らず、術後の容姿に対する苦痛を軽減できた。また、筋肉の下を通り腫瘍に到達するので、術後の拘縮が少なく回復も早いことがわかった。

今後、早期の悪性腫瘍にも適応を拡大したいと考えている。

新生児の NO 吸入療法

小児科 青谷 裕文

Nitric oxide inhalation therapy for respiratory failure in neonate.

Hirofumi AOTANI

Department of Pediatrics.

目的および方法

従来の治療法が奏功しない新生児重症呼吸障害，特に遷延性肺高血圧症（以下 PPHN）の治療として一酸化窒素（以下 NO）吸入療法を行った。NO は血管内皮をはじめ生体内でひろく産生され，強力な血管拡張作用を有する生体内情報伝達物質である。しかし，NO は医療ガスとしては未だ認められておらず，これを治療の目的で患者に投与するにあたって有効性と安全性を確認する必要がある。新生児 NO 吸入療法研究会（現 PPHN に対する NO 吸入療法研究会）のプロトコルに基づいて NO 吸入療法の認可に向けた多施設共同プロジェクトの一部として施行した。NO ガスの定量的投与，環境および投与ガスの NO 濃度および NO₂濃度のモニタリング，排気の処理系からなる大陽東洋酸素の NO 吸入療法システムを用いた。血中メトヘモグロビンのモニタリングは ABL 社製血液ガス分析装置（ABL 510）で行った。

治療成績

症例 1：在胎40週 6 日，3398 g，Apgar score 8/9，羊水混濁軽度あり。生後 8 時間頃から胎便吸飲症候群に伴う呼吸障害が認められ，右気胸の併発，出血性肺浮腫を認めた。心電図，心エコー検査にて著明

な右室肥大，三尖弁逆流および肺高血圧を認め新生児遷延性肺高血圧（PPHN）と診断。生後41時間より NO 吸入療法を開始した。NO 濃度10ppm，FiO₂ 1.0で開始。開始30分後には動脈血酸素飽和度，酸素分圧の著明な改善を認めた。その後，NO 濃度，酸素濃度を漸減し，66時間で NO 吸入療法から離脱。呼吸管理は 5 日間。NO 吸入療法施行中，血中メトヘモグロビンは最高1.8%まで上昇した。NO および NO₂は規定の濃度を超えることはなかった。生後13日に退院。現在 3 歳で発育・発達に問題を認めない。

症例 2：在胎40週 6 日，3130 g，Apgar score 9/10，羊水混濁認めず。生後 2 時間頃よりチアノーゼ，陥没呼吸を認め，酸素投与にも反応しないため済生会滋賀県病院に搬送された。心エコー検査にて PDA の開存（右左 shunt）と肺高血圧を認め，PPHN と診断された。PGE1や亜硝酸剤の持続点滴も効果なく，翌日 NO 吸入療法の目的で当科に搬送となった。当科入院時，動脈血酸素分圧の持続的な低下を認めたため，生後30時間より NO 吸入療法を開始した。NO 濃度は10ppm，酸素濃度100%で開始。1 時間後には酸素化の著明な改善を認めた。NO 吸入療法は34時間で離脱。血中メトヘモグロビン濃度は 2 %を越えなかった。呼吸管理から 5 日で離脱。生後21日に退院。現在 1 歳 4 ヶ月で外来観察中で発育発達に異常を認めない。

2 例とも全身血圧の低下はなく，むしろ呼吸状態改善に伴って血圧の上昇が見られた。

今後の展望

NO 吸入療法は PPHN の病態を呈する新生児重症呼吸障害に対して極めて有効な治療法である。長期予後を含む安全性の確認をさらに重ねて薬事承認をめざす。すでにアメリカでは1999年12月に満期産の重症呼吸障害に対する NO 吸入療法が認可されている。

進行再発癌患者に対する癌免疫療法の試み

第二外科 紺谷 桂一，澤井 聡，花岡 淳，
小池 雅人，井上 修平，藤野 昇三

Immunotherapy for advanced cancer.

Keiichi KONTANI, Satoru SAWAI, Masato KOIKE, Jun HANAOKA,
Shuhei INOUE, Shozo FUJINO

Second Department of Surgery.

進行再発癌患者のうち手術や化学療法など通常の治療に適応がないもの，あるいは諸治療抵抗症例に対してはもはや治療手段が残されておらず，対症療法に切り替えざるを得ないのが現状である．我々の教室では，進行再発癌症例に対し活性化自己リンパ球移入療法を中心とする癌免疫療法を行っている．

併用療法として行うなど今後改善の余地も多いと思われる．

方法と結果

これまで6例の進行再発肺癌症例と3例の乳癌症例に対して活性化自己リンパ球移入療法を行った．患者末梢血より分離したリンパ球を，インターロイキン2などのサイトカインを用いて試験管内で1から2週間かけて賦活化した後，患者体内に点滴静注によって投与した．治療症例のうち5例で血清腫瘍マーカー値の著明低下や癌性胸水消失などの臨床効果が認められた．他の4例には治療効果が認められなかった．いずれの症例においても副作用は認められなかった．

結 論

癌免疫療法は，低侵襲で副作用も少なく治療適応が極めて広いことから，進行癌患者に対しても積極的に試みるべきであろうと考えられた．また本治療効果をさらに高めるために，いくつかの免疫治療を併用して行ったりあるいは早期癌患者を対象に手術

CD34陽性細胞からの樹状細胞の誘導とその臨床応用

輸血部 程原 佳子
第二内科 天方 義人

Generation of dendritic cells from CD34 positive peripheral stem cells and clinical applications.

Keiko Hodohara, Yoshito Amakata*

Blood Services Division and *Department of Internal Medicine 2.

目 的

近年、免疫細胞生物学の発達により、腫瘍抗原の認識に樹状細胞が大きな役割を演じていることが判明し、さらには、末梢血や骨髄から大量の樹状細胞を誘導する方法も確立され、臨床応用への期待が高まっている。一般には、これら誘導された樹状細胞を、腫瘍特異的抗原やペプチドでパルスして、ワクチンとして使用するか、あるいは *in vitro* で cytotoxic T lymphocyte (CTL) を誘導し体内に戻す方法がとられる。しかし、現在のところ、腫瘍特異抗原を用いた癌免疫療法は、悪性黒色腫など一部の腫瘍に限られており、一般的な急性白血病や悪性リンパ腫で特異的かつ普遍的な抗原を得ることは今の段階では非常に困難である。そこで、誘導された樹状細胞と自己リンパ球との混合培養において、抗腫瘍効果を有しうるかを検討した。

方 法

樹状細胞は、末梢血単球および化学療法後に誘導された末梢血幹細胞から誘導した。すなわち、成分採血装置 (CS3000plus) を用いて、単核球分画を採取し、magnetic beads を用いて lineage depletion した単球、または、MACS CD34 isolation kit を用

いて純化した CD34 陽性細胞を GM-CSF, IL-4, TNF- α 存在下に培養した。誘導された樹状細胞は CD80, 86HLA-DR を発現していた。

この樹状細胞と autologous lymphocyte を共培養する系で、flow cytometric assay, ELISA による cytokine 濃度の測定および NK 細胞活性を観察した。

結 果

樹状細胞との共培養により、細胞数は増加、主に NK 細胞が著増していた。上清中の IL-12 濃度は共培養系で最も高かったが、IL-12 中和抗体を用いても、NK 細胞の増加抑制は一部分にしか認められなかった。また、IFN- α も増加したが、これは、IL-12 抗体により、完全に抑制された。NK 細胞活性は、共培養より増強された。これらの作用は transwell を用いて、樹状細胞とリンパ球とを非接着状態にすることで、認められなくなった。

結論および今後の展望

末梢血単球および CD34 陽性細胞から誘導された樹状細胞は、腫瘍抗原提示以外にも、直接リンパ球と接着することで NK 細胞を増加させ、その活性を

増強することが判明した。今後、この接着のメカニズムを解明すると共に、化学療法後のアジュバント療法として、特異的および非特異的な癌免疫療法へと展開していきたい。