

「がん難民」をつくらないために標準治療^{フツ}

統合医療で がんを克つ

2024

8

vol.194

特集

新型コロナ、ワクチン後遺症とがん

ワクチン後遺症とその対策

藤沼 秀光 藤沼医院 院長

ターボがん時代の最新統合医療戦略

福田 克彦 統合医療センター福田内科クリニック 副院長 / The ZeroSpike Team Japan 代表

ドラッグリポジショニング問題に挑む

乾 雅人 銀座アイグランドクリニック 院長

ティファナでの統合医療から学んだ栄養療法

森山 晃嗣 NPO 法人がんコントロール協会 / ポタニック・ラボラトリー (株) /
一般社団法人健康指導師会 代表

シリーズ 医療の現場から

一般社団法人 因島医師会 因島医師会病院

倉西 文仁 副院長に訊く

個々のがん患者さんの組織を特殊加工したオーダーメイド治療により、
微小ながん細胞も含めて殺すようになります

——腫瘍マーカーも正常値になり、これはどう考えても自家がんワクチンの効果としか考えられません

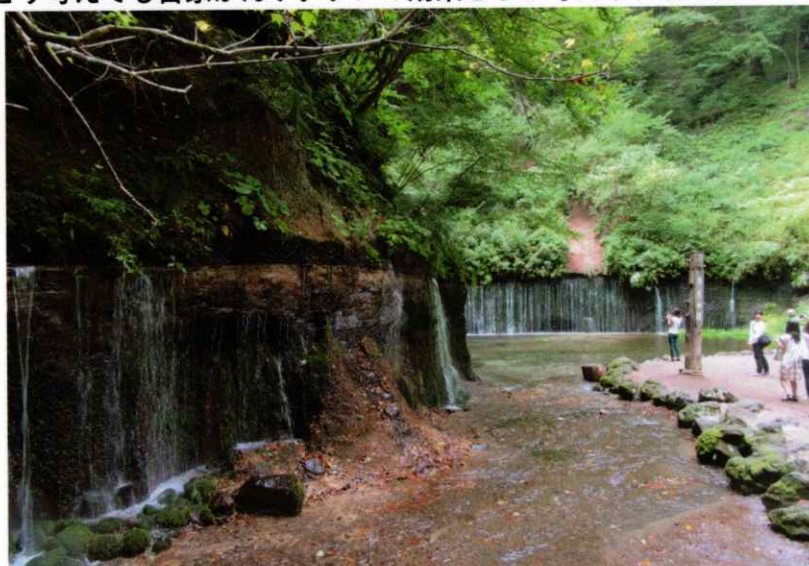
特別インタビュー

藤沼医院

藤沼 秀光 院長に訊く 私のがん治療

がんは敵ではなく、自分を守ってく
れているとも考えられます

——がんに対して怒りを持つのでは
なく感謝の念を持てば、免疫力が上
がり克服できるようになります



統合

医療は

あきらめない

患者さん本位の医療とは



古田 一徳

医療法人社団ケーイー
ふるたクリニック 理事長

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに本当に役立つクリニック」をモットーとした「ふるたクリニック」の理事長をしています。今回は、「温熱療法と5-アミノレブリン酸について」についてお話しします。

温熱療法と5-アミノレブリン酸について

温熱療法について

現在行われているがんの治療方法は、主として外科的治療、化学療法、放射線治療ですが、筆者のクリニックでは温熱療法も施行しています。これは保険診療外（自費診療）ですが、マイクロ波を使った「マイクロ波温熱療法」です。

一般の保険診療での温熱療法は「ハイパーサーミア」といわれており、日本においては既に昭和59年に国から認可され、健康保険の適用を受けています。これは装置が大きく、規模の大きい病院で導入されていることが多いです。クリニックレベルですと、マイクロ波温熱療法にとどまると思います。

いずれも温熱療法は、繰り返しの施術が必要だと思います。温熱療法は、がん細胞が正常細胞に比べて熱に弱い特性を有していることを利用して、がん細胞の増殖を特異的に抑制する治療法です。一般にがん細胞は41〜42℃の温熱処理により細胞死が誘導されますが、正常細胞ではその条件下では、ほぼ生存に影響を受けないことが証明されています。温熱療法は、特に放射線治療や化学療法との併用に対する相性が良く、低侵襲で副作用が極めて少ないという点で優れた療法です。

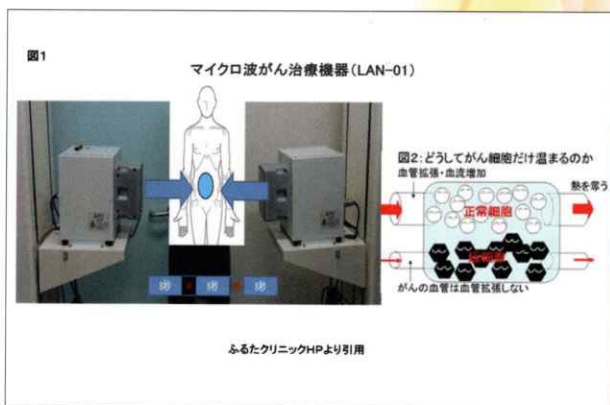
しかし、残念なことにも多くの医師からは、注目されていないように思っています。温熱療法の課題として、治療対象とするがんの部位が広い場合や身体表面から深い位置にある場合、加温が難しくなるなどの問題点があると思います。さらに単独での効果は比較的穏やかなために、医療従事者のなかでも、放射線療法や化学療法の補助療法にとどまっており、非侵襲的で副作用の少ない治療法であるという利点がうまくいかされていない感じがしています。

これらのことから温熱療法の有効性を増すために、腫瘍の温熱感受性を高める増強剤や機器の改良を含めた、新たな改善の必要性があると思います。

2000年に報告されている論文では、温熱療法併用放射線治療を行った進行子宮頸がん（ステージⅡb、Ⅲb、Ⅳ）の治療成績について報告されており、完全奏効率は放射線単独群では57%であったが、温熱療法併用群では83%に著明に増加し、3年生存率も放射線単独群（27%）に比べ併用群（51%）で著明に増加したというものです。

がんの併用療法における温熱療法に注目させた報告で、悪性腫瘍の集学的治療において温熱療法が重要な役割を果たすためには、温熱療法単独の効果を向上させる必要があると考えられ、その効果を増強する増感剤の開発が期待されていたようです。

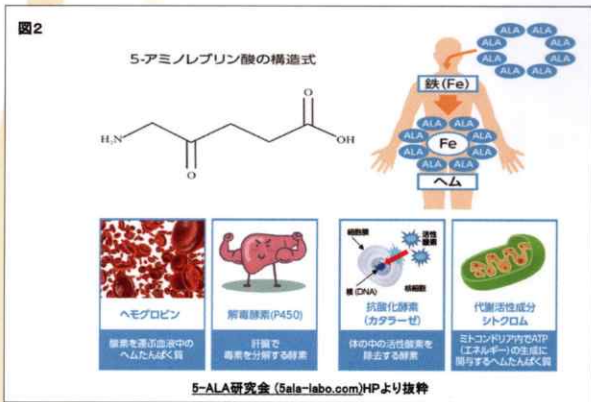
一部の研究者たちは、温熱療法の



効率を上げる増強剤として5-アミノレブリン酸(5-ALA)に注目し、実際に5-アミノレブリン酸が温熱条件下でがんの細胞死を増強することを発見しています。

5-アミノレブリン酸とは

5-アミノレブリン酸は広く自然界に分布し、全ての生物に存在する天然アミノ酸です。エネルギー反応に重要なヘム、チトクロム、クロロフィル、ビタミンB12などの生合成経路の共通の出発地点の物質であるといわれています。そして、多様な生体反応に関わる「生命の根源物質」ともいわれています。その生理機能の解明とさまざまな分野への



応用がされていて、人体で使われるエネルギーATPの90%以上がミトコンドリアにおける内呼吸で作られ、ミトコンドリアの内呼吸に不可欠な成分です。

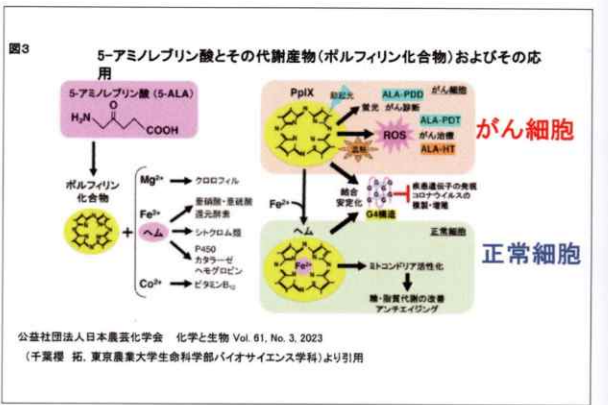
5-アミノレブリン酸は外的投与により動物の呼吸や光合成活性を高めることから、最近では、栄養学的、医学的観点から重要視されており、サプリメントとして実用化されています。

5-アミノレブリン酸におけるがん治療への応用

がんにおいては、5-アミノレブリン酸投与によってがんに対して特異的にヘム前駆体が蓄積することを利用して、さまざまな診断・治療への応用が開発されてきています(図3)。動物細胞において、5-アミノレブリン酸は細胞質での代謝経路を経てミトコンドリアに移行し、さらに数段階の酵素反応によってプロトポルフィリンIX (PPIX)へと代謝されます。

正常な細胞ではこのPPIXに二価鉄が配位されてヘムに変換されますが、一方、がん細胞においてはこの反応が低下しており、5-アミノレブリン酸を大量投与するとがん組織に特異的にPPIXが蓄積することが知られています。PPIXは特定波長

の励起光により蛍光を発するので、5-アミノレブリン酸投与により、がん組織部位を容易に識別・診断することが可能になっています。



また、PPIXは光励起によって活性酸素種(ROS)を発生するため、PPIXを蓄積させたがん組織に励起光を照射することでがん細胞を死滅させる治療法(光力学的療法)が、最近ではさかんに開発されています。

5-アミノレブリン酸による温熱下でのがん細胞死増強作用

2015年に東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科の千葉櫻氏は5-アミノレブリン酸投与によりがん組織特異的に蓄積するP

PIXが、温熱に対しても増感作用を持つのではないかと考え、各種ヒトがん細胞株において検証しています。その結果、HEK293(腎臓由来トランスフォーム細胞)、CaCoG2(肝細胞がん由来)、CaCo-2(大腸がん由来)、KATOIII(胃がん由来)の4種の細胞株において、培養液への5-アミノレブリン酸の添加により、温熱条件下での細胞死が無添加時の1.5~3倍と顕著に増強されたと報告しています。

一方、U2-OS(骨肉腫由来)、HT1080(線維芽腫由来)、MCF7(乳がん由来)、A431(上皮がん由来)などのがん細胞株や正常細胞株(WI-38など)では、5-アミノレブリン酸による温熱効果は認められなかったようです。

5-アミノレブリン酸の温熱効果は、細胞内のPPIX蓄積とROS産生の増大により引き起こされることから明らかとなりました。5-アミノレブリン酸の投与によってがん細胞にPPIXが比較的多く蓄積した状態で温熱処理を行うと、光を照射しなくても、がん細胞中に生じる活性酸素量が上昇し、抗がん作用が増強されると考えられると報告されています。

今後の展望

実験ではありますが、5-アミノレブリン酸の添加により数種のがん

古田一徳(ふるた・かずのり)

1986年 北里大学医学部卒業、外科入局。1987年 長野厚生連北信総合病院。1989年 元国立小児病院外科。1992年 北里大学外科助手。1995年 新潟中条中央病院外科医長。1997年 前国立大蔵病院外科(現国立成育センター)。1999年 北里大学医学部外科診療講師。2001

年ドイツ・ベルリンフンボルト大学一般・移植外科(短期留学)。2005年 北里大学医学部外科専任講師。北里大学外科肝胆臓主任。2010年 北里大学外科准教授、北里大学外科非常勤講師を経てふるたクリニックを開院。医療法人社団ケーイーふるたクリニック 理事長

細胞株において、温熱下での細胞死が増強されること(A LA温熱効果といわれています)が示され、これらのがん細胞では、PPIX排出系の欠陥により蓄積したPPIXが、温熱下でROS産生を増加させることにより、ALA温熱効果が現れることが証明されています。

5-アミノレブリン酸は体内でも毎日生産されますが、加齢と共に生産量は減少するといわれています。これが減少すると、エネルギー産生の働きが抑制してしまい、代謝の低下や細胞の衰えが起り老化の原因になると考えられているようです。

ミトコンドリアは糖や脂質を代謝し、エネルギー「ATP」の産生を行っています。5-アミノレブリン酸は体内で鉄と結合することで「ヘム」という物質になり、ミトコンドリアを活性化させる働きがあります。5-アミノレブリン酸の投与によりミトコンドリア機能が促進され、ATP産生が向上したことが報告されています。

ある研究結果では、ヒトでは1日当たり50mgを摂取することで睡眠の質向上や血糖値の改善効果が表れたことが報告されています。また、摂取後約4時間で血漿中濃度がピークになり、その後は24時間以内に徐々に元の濃度に戻ると報告されています。温熱効果を増強するために、5-

アミノレブリン酸を事前に投与しておくと、がん細胞の殺傷効果が増加するということは、動物実験、がん細胞株の実験では証明されています。しかし、実臨床、ヒトのがん治療での効果の証明はまだ明らかにされていないと思います。

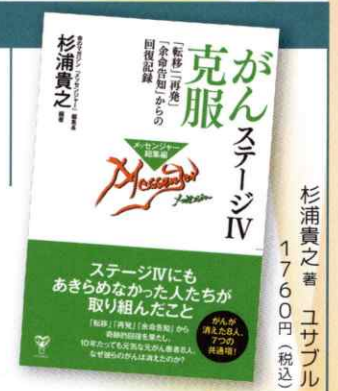
しかし、クリニックで扱う5-アミノレブリン酸のサプリメントは、安全で副作用もほとんどないことから、トライしてもよいと思います。事前の内服量、内服時間などの問題もありますので、現場での積み重ねが重要だと思います。

参考文献

(1)千葉櫻 拓、生命の根源物質5-アミノレブリン酸の生理機能と多様な分野での応用について5-アミノレブリン酸の機能と応用、化学と生物、2023、Vol. 61、No. 3、107-109。
 (2) Kiyama Takahashi I, Takeo Hasegawa, Takuya Ishii, Atsuko Suzuki, Morowo Nakajima, Kazuko Uno, Iuko Yasuda, Aisuko Kishi, Kaori Sadao, Fumihori Abe, Tohru Tanaka. Antitumor effect of combination of hyperthermotherapy and 5-aminolevulinic acid (ALA). Anticancer Res. 2013 Jul; 33(7): 2861-2866.
 (3) Rodriguez BL, Curb JD, Davis J, Shintani T, Perez MH, Apan-Ludlum N, Johnson C, Harrigan RC. Use of the Dietary Supplement 5-Aminolevulinic Acid (5-ALA) and Its Relationship with Glucose Levels and Hemoglobin A1C among Individuals with Prediabetes. Clin Transl Sci. 2012 Aug; 5(4): 314-20.
 (4) Shade C. The Science Behind NMN-A Stable, Reliable NAD+Activator and Anti-Aging Molecule. Integr Med (Encinitas). 2020 Feb; 19(1): 12-14.
 (5) Perez MH, Shintani TT, Rodriguez BL, Davis J, RC Harrigan. The Role of 5-Aminolevulinic Acid (5-ALA) and Sleep. International Journal of Clinical Medicine Vol. 4 No. 10A, October 23, 2013.
 (6) Maragkos GA, Schipper AJ, Lakomkin N, Sideras P, Prite G, Baron R, Hamilton T, Haider S, Lee JY, Hadjipanayis CG, Robin AM. Fluorescence-Guided High-Grade Glioma Surgery More Than Four Hours After 5-Aminolevulinic Acid Administration. Front Neurol. 2021 Mar 9; 12: 644804.
 (7) Chung IW, Eijamel S. Risk factors for developing oral 5-aminolevulinic acid-induced side effects in patients undergoing fluorescence guided resection. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013 Dec; 10(4): 362-7.
 (8) Berghs JW, Havenan J, Ten Cate R, Medema JP, Franken NA and Van Bree C. Effect of 41°C and 43°C on cisplatin radiosensitization in two human carcinoma cell lines with different sensitivities for cisplatin. Oncol Rep 18:219-226, 2007.
 (9) Hildebrandt B and Wurst P. Interactions between hyperthermia and cytotoxic drugs. Cancer Treat Res 134: 185-193, 2007.
 (10) Franke K, Kettering M, Lange K, Kaiser WA and Hilger I. The exposure of cancer cells to hyperthermia, iron oxide nanoparticles, and mitomycin C influences membrane multidrug resistance protein expression levels. Int J Nanomed 8: 351-363, 2013.
 (11) van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL and Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: A prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 355: 1119-1125, 2000.
 (12) 千葉櫻 拓、5-アミノレブリン酸：がんの温熱療法増強剤としての応用
 5-アミノレブリン酸：がんの温熱療法増強剤としての応用-東京農業大学 (nodai.ac.jp) <https://www.nodai.ac.jp/research/teacher-column/0315/>

19(1): 12-14.
 (5) Perez MH, Shintani TT, Rodriguez BL, Davis J, RC Harrigan. The Role of 5-Aminolevulinic Acid (5-ALA) and Sleep. International Journal of Clinical Medicine Vol. 4 No. 10A, October 23, 2013.
 (6) Maragkos GA, Schipper AJ, Lakomkin N, Sideras P, Prite G, Baron R, Hamilton T, Haider S, Lee JY, Hadjipanayis CG, Robin AM. Fluorescence-Guided High-Grade Glioma Surgery More Than Four Hours After 5-Aminolevulinic Acid Administration. Front Neurol. 2021 Mar 9; 12: 644804.
 (7) Chung IW, Eijamel S. Risk factors for developing oral 5-aminolevulinic acid-induced side effects in patients undergoing fluorescence guided resection. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013 Dec; 10(4): 362-7.
 (8) Berghs JW, Havenan J, Ten Cate R, Medema JP, Franken NA and Van Bree C. Effect of 41°C and 43°C on cisplatin radiosensitization in two human carcinoma cell lines with different sensitivities for cisplatin. Oncol Rep 18:219-226, 2007.
 (9) Hildebrandt B and Wurst P. Interactions between hyperthermia and cytotoxic drugs. Cancer Treat Res 134: 185-193, 2007.
 (10) Franke K, Kettering M, Lange K, Kaiser WA and Hilger I. The exposure of cancer cells to hyperthermia, iron oxide nanoparticles, and mitomycin C influences membrane multidrug resistance protein expression levels. Int J Nanomed 8: 351-363, 2013.
 (11) van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL and Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: A prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 355: 1119-1125, 2000.
 (12) 千葉櫻 拓、5-アミノレブリン酸：がんの温熱療法増強剤としての応用
 5-アミノレブリン酸：がんの温熱療法増強剤としての応用-東京農業大学 (nodai.ac.jp) <https://www.nodai.ac.jp/research/teacher-column/0315/>

2023年6月15日発売！ 新刊案内



がんステージIV克服
 「転移」「再発」「余命告知」からの回復記録

著者の杉浦貴之が2005年、そんながんサバイバーを誌面で紹介し、世の中に希望を広げたいと創刊したのが、命のマガジン「メッセージジャー」。がんを乗り越えた方々の手記、医療関係者のインタビューなどを掲載している。創刊から18年、現在61号まで発行しているが、新刊はその総集編として、特にステージIVのがん、余命宣告を受けるような状況から回復して10年近く、あるいは10年以上経過された8人を選んて、加筆修正し、近況も追加取材して紹介する。

生き方、心の変容のほか、彼らが取り組んだ生活習慣の改善や養生法、治療当時の1日のスケジュールも紹介。また、彼ら8人、そして「メッセージジャー」にこれまで登場した延べ約500人から見出した7つの共通項について杉浦貴之が解説している。「これから治療に向かう人」「再発を予防したい人」など、がん患者の方々、患者家族の方々、がんにかかわるすべての方々の参考になる書。