

1. 免疫細胞療法とは

私たちの身体には、体内にいる異物を排除しようとする免疫という働きがあります。がん細胞も正常細胞から変化した非正常物（異物）であるために同様に排除を受けるはずですが、この働きが弱くうまく排除されません。そこで患者様から免疫細胞を採取し、この働きを細胞培養により強化させて、患者様の体内に戻すのが免疫細胞療法です。当クリニックで行われる免疫細胞療法は、活性化リンパ球療法と樹状細胞ワクチン療法です。

〈活性化リンパ球療法〉

がん細胞への攻撃は主にリンパ球により行われます。しかし、通常血液中にいるリンパ球は休んでいる状態であることが多く、必要時にのみ活性化されます。そこで、採血した血液からリンパ球を採取して、人工的に刺激した活性化状態のリンパ球を誘導し、体内に戻すものが活性化リンパ球療法です。

〈樹状細胞ワクチン療法〉

樹状細胞はリンパ球に何を攻撃目標とするのかの目印を教える役割をします。そこで患者様から採取した樹状細胞とがんの目印となる物質を利用し、がん細胞を攻撃するリンパ球をより多く誘導しようとする試みが樹状細胞ワクチン療法です。樹状細胞ワクチンには、がんを見つけるための目印の利用法により、腫瘍抗原標識樹状細胞を用いた樹状細胞ワクチン療法と樹状細胞腫瘍内局注療法があります。

2. 当クリニックでの治療について

（1）採血方法

治療に利用するリンパ球や樹状細胞は採血により採取します。治療内容により、通常の採血方法か成分採血機を利用します。採血後、通常ただちに細胞培養に入りますが、治療スケジュールによっては一時的に凍結をし、治療開始時期に合わせて、解凍して培養を開始する場合があります。

成分採血機を利用する場合には、稀にふらつき・失神等の迷走神経反射や凝固阻止剤によるクエン酸中毒症状（口唇などに痺れ）が起きることがあります。どちらも一時的なもので、生じた場合は対処することができます。

（2）投与細胞の準備について

免疫細胞の培養は厳密な品質管理下で行われ、投与に問題がないと判断された後に利用します。細胞培養には免疫細胞のほかに血漿も利用します。また細胞培養液にはアルブミン製剤が含まれています。加熱処理された安全性の高いものですが、未知の感染症を起こす可能性を完全に否定はできません。投与細胞は下記のように準備します。

〈活性化リンパ球療法〉活性化したリンパ球を洗浄後、100ml の生理的食塩水に浮遊させたものを用意します。

〈樹状細胞ワクチン療法〉樹状細胞に腫瘍抗原を添加し（樹状細胞腫瘍内局注療法では樹状細胞のみ）、洗浄後1.0ml 前後（細胞数による）の細胞液を用意します。

投与免疫細胞の数や性状は採血時の細胞状態の影響を強く受けるため（特に化学療法・放射線治療等の強い影響がある場合、全身状態が悪い場合等）一定ではありません。出荷基準を満たさない場合は患者様に説明して、担当医の判断で投与します。また細胞の増殖状況によっては治療日程の変更を推奨することもあります。

（3）治療方法、投与スケジュールについて

〈活性化リンパ球療法〉基本的に採血1週間後または2週間後に点滴で投与します。投与時間は10 - 15分程度です。基本的に4回の治療を1コースとして計画しますが、樹状細胞ワクチン療法と併用する場合は8回の治療を1コースとします。樹状細胞ワクチンと併用する場合は1週間後の投与を基本とします。

〈腫瘍抗原標識樹状細胞を用いた樹状細胞ワクチン療法〉細胞培養開始約1週間後に主に鼠径部（もしくは腋窩部）の皮内に注射します。8回行うことを基本とします。またその後も、免疫記憶が維持されるように、治療間隔をあけながら、単発的に1回ずつ治療継続することを推奨しています。

〈樹状細胞腫瘍内局注療法〉上記樹状細胞とは異なり、腫瘍抗原を標識添加せずに樹状細胞液をそのまま腫瘍内に直接注入します。8回行うことを基本とします。またその後も、免疫記憶が維持されるように、治療間隔をあけながら、単発的に1回ずつ治療継続することを推奨しています。

全治療とも基本の一連の治療後は治療を継続する、治療間隔をあける、中断する等は医師と相談して治療方針を決めていきます。治療回数やペースにおいても医師と相談しながら決めて頂くこともできます。

（4）腫瘍抗原について

腫瘍抗原標識樹状細胞を用いた樹状細胞ワクチン療法において利用する腫瘍抗原は大きく2種類あります。

- 1)人工腫瘍抗原ペプチド:がん細胞の表面上に結合しうるがん抗原ペプチドで、これまでの研究によりその構造、免疫反応性などが既に検討されたものです。これを人工的に合成したものを利用します。
- 2)自己腫瘍溶解物:手術で切除された腫瘍組織を新鮮な状態で提供して頂き、凍結融解処理し自己腫瘍溶解物を作製します。これを腫瘍抗原として使用します（手術を行う医療機関の協力が得られる場合のみ）。人工腫瘍抗原ペプチドの毒性はこれまで報告されておらず、また自己腫瘍溶解物ともに取り扱い免疫細胞と同様にクリーンルーム内で行い、細菌、真菌及び病原菌発熱物質の混入の有無の検査を実施しています。

（5）利用する人工腫瘍抗原ペプチドの選定

事前に患者様のHLA 遺伝子タイプ（腫瘍抗原が結合する部位）を調べ、そこに結合可能な人工抗原を選択肢とします。患者のがん組織検体が入手できる場合は免疫染色法を行い、選択肢より発現している抗原を選び、多数発現する場合は強発現順に選定します。がん組織を採取できない場合には経験上並びに統計データより該当するがん腫に高発現している人工抗原を予測候補とし、患者様に納得頂けた場合に腫瘍抗原として選定します。選定可能な腫瘍抗原がない場合にはがんワクチン療法は行いません。人工抗原ペプチド選定のためのがん組織の提供を受けた場合、その検体は当院で厳重に保存します(保存期間5年、その後申し出がない場合は医療廃棄物として破棄します)。

（6）治療前・治療開始時の検査（血液検査、心電図検査）について

治療開始前に感染症検査（HBV, HCV, HIV, HTLV-1, 梅毒）を行います。この結果によっては（HIV が陽性等）治療が行えない場合があります。

治療開始時には血液型、血球計数・血液凝固機能検査、肝機能、腎機能等の一般的な検査の他、腫瘍マーカー検査を行います。また成分採血機を利用する場合には心電図検査も行います。ともに治療開始時の状態を確認するために行いますが、全身状態があまりにも悪い場合は治療が行えない場合もあります。

（7）副作用について

活性化リンパ球療法では10%以下の頻度で投与後発熱を生じることがあります。投与後1-2時間以内に発生する事がほとんどで、翌日以降発熱が持続することは希です。初回治療時に発熱時に利用できる様に消炎鎮痛剤をお渡しします。**樹状細胞ワクチン療法**では注射部位に強い「発赤」、時には「びらん」を認めることがあります。こ

説明医師名：

れは免疫反応の副次的なものです。過度の炎症が生じた場合には冷却し、お渡しした消炎鎮痛剤を利用して下さい。

現在に至るまで治療に直接起因する重篤な副作用の報告は見られませんが、今後未知の副作用が生じる可能性も否定できず十分に注意して経過を観察します。自己免疫性疾患がある場合は状態が悪化する可能性があるため、この疾患がある、または可能性を強く疑われる場合には、基本的に免疫療法は回避されることをお勧めします。

（8）有効性に関して

免疫細胞療法は現在標準治療ではありません。がんに対する免疫力を高めることで、これまでよりがん細胞の排除を増すことを目的としています。**標準治療との併用**では、その治療効果をさらに高める補完的な働きを期待します。**免疫細胞療法単独治療**では、がんの縮小や腫瘍マーカーの減少が高頻度でみられることはない（高くとも10%程度）ことはご了承下さい。この場合の治療目的は、身体に負担をかけることなく、免疫の排除速度を増すことでがんの増殖速度を緩やかにする事や生活の質（QOL）を上げることが主を期待します。

治療効果の指標は〈活性化リンパ球療法〉においては患者様の血液中のリンパ球数増加が確認されることがあります。〈樹状細胞ワクチン療法〉では腫瘍抗原に対する免疫の記憶がおこり始めると、ワクチン投与部位が赤く腫れてくることが目安となります。この状態がしっかり維持されることが樹状細胞ワクチンの治療効果の目安となります。これまでのところ 88%以上の患者さんで免疫反応の誘導が認められています。

3. 他の治療法に関して

免疫細胞療法において、他の治療法の効果を妨げることはありません。したがって、治療効果を上げるために、有効と思われる他治療との併用（多くの場合化学療法、放射線治療との併用）は可能です。免疫を障害するような強い化学療法を併用する場合は、その障害を少なくするために治療スケジュールを考慮していきます。

ただし、活性化リンパ球療法と抗 PD-1 抗体（オプジーボ等）との併用は、重篤な副作用が出る可能性が疑われているため施行しておりません。樹状細胞を用いたがんワクチン療法と免疫チェックポイント阻害剤との併用は可能と考えています。

4. 当クリニックでの治療の中止に関して

当クリニックの治療は、患者様の希望・意志により、いつでも中止することが可能です。中断する事によって効果が十分に得られない場合はあっても、中断によって副作用が生じることはありません。また、当クリニックの治療は、中止した後でも患者様の希望・意志によっていつでも再開することができます。

5. 費用に関して

免疫細胞療法は健康保険適用外であり、全額自費負担です。治療費の支払いは一回毎ですが、採血し細胞培養が開始された後は、当該治療において一旦お支払い頂いた料金は返金されないことをご了承ください。

また採血時に身体状況等の虚偽の申告がある場合、培養しても免疫細胞が利用不可になる可能性を事前に説明した上で、それでも治療を希望された場合などで、治療不可となった場合においても返金はされません。

6. 個人情報保護に関して

治療開始時にお渡しも致しますが、院内の掲示版にも当クリニックの個人情報保護方針を提示しておりますので

ご覧ください。また詳細やご不明な点等がございましたら、いつでもスタッフにお声掛けください。

7. お問い合わせへの対応について

当クリニックでの治療に関する疑問・苦情等がございましたら遠慮無くご連絡ください。また治療を受けられた後に出現した症状等に関しては、どのような症状であってもクリニックへご連絡ください。伺った内容ごとに免疫治療との関係性、緊急性の有無、今後の対処方法をご説明いたします。

もし患者様に生じた健康被害が、当クリニックで行った治療と関連する可能性が疑われる場合には、当クリニックにおいて症状に応じた最善の治療を行うとともに、必要な場合には近隣の医療機関とも連携しながら、患者様が適切な治療を受けられるよう最大限の努力を致します。

尚、お問い合わせは、当クリニックでの治療が終了、又は中断された方でもご連絡頂けます。

【お問い合わせ先】

バイオセラクリニック

電話：03-5919-1762

FAX：03-5919-1702

診療時間：9：30～17：30

休診日：日・水・祝

8. 治療終了後の調査及び自己の医療情報や血液・組織標本の研究目的での利用に関して

免疫細胞療法の発展において、治療過程における患者様の状況（治療の有効性、副作用の有無、血液データ、画像データの推移等）は免疫療法の研究の上で重要な資料となります。時には治療終了後も継続して調査をし、有効性を確認する必要がある場合もあります。その為患者様の医療情報や血液・組織標本の研究目的での利用にご協力して同意頂けますよう何卒よろしくお願い致します。勿論これらは医学研究、教育目的以外には一切使用致しません。なお、同意頂いた後でも、この同意はいつでも撤回は可能ですので、その旨御連絡下さい。また本件にご協力頂けるか否かは患者様の全くの任意であり、またこの同意の有無によって患者様が治療上の特別な利益や不利益を被ることも一切ありません。

9. 治療内容の厚生労働省及び地方厚生局への届出と認可について

当クリニックで施行する「活性化リンパ球療法」及び「樹状細胞ワクチン療法」の治療内容は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律第 4 条第一項の規定に基づき、当院の認定再生医療等委員会で審査した上で厚生労働大臣及び関東信越厚生局長に治療内容を届出し、受理されております。（最終更新日 2019 年 4 月 4 日）

バイオセラクリニック (Bio-thera clinic)

院長 谷川啓司

医師 藤田泉

医師 矢川陽介

医師 吉村麻由子