

腹水 TIL 療法について

1. はじめに

この文書は腫瘍浸潤リンパ球（以下、TIL といいます）を用いた腹水 TIL 療法についてご説明するものです。担当医師からの説明をお聞きになり、十分に腹水 TIL 療法の内容を理解し、納得していただいた上で治療を受けられるかどうかお決めください。

2. 腹水 TIL 療法とは（目的）

TIL とは、がん組織や転移したリンパ節のほか、がん性胸水やがん性腹水に存在し、体内のがん組織を異物（＝攻撃する相手）として認識している特異性の高いリンパ球のことを言います。腹水 TIL 療法は、がん性の腹水からリンパ球を分離し、無菌条件下の細胞培養室にて腹水 TIL の数を数百倍にまで増殖させてから体内（腹腔内）に戻す療法です。

腹腔内のがんを抑えることにより、腹水を減少させることを目的とし、それによって腹部膨満感・呼吸困難感等を軽減し、全身状態の改善を図ることを目指します。

3. 本治療の対象となる方

- ① がん性腹膜炎の病理診断がなされている方
- ② 3ヶ月以上の余命があると考えられる方
- ③ 治療を受けることを同意された方

4. 治療を受けることができない方について

- ① HIV および成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）に感染している方
- ② 血が止まりにくい方
- ③ 点滴に時間がかかるため、治療中に安静に保てない方
- ④ その他、医師に本治療を受けることができないと判断された方

5. 感染症検査について

免疫細胞治療では T リンパ球の感染症（HIV、ならびに HTLV-1）の方は治療を受けていただくことが出来ません。また膠原病や B 型肝炎ウイルスキャリア、HIV キャリア、ならびに HTLV-1 キャリアの方は免疫治療によって病状を悪化させることがありますので、病状をお聞きした上で治療が可

能かどうかを判断いたします。

※腹水 TIL 治療を開始する前に、下記の感染症検査を行います。

- ① HIV 検査
- ② HTLV - 1 検査 (成人 T 細胞白血病)
- ③ B 型肝炎ウイルス (HBs 抗原)
- ④ C 型肝炎ウイルス (HCV 抗体)
- ⑤ 梅毒検査

6. 腹水の採取について

培養用の腹水採取は、原則として、大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック内で行います。穿刺部皮膚の消毒を行ったのち、専用のノンコアリングニードルを用いて、腹腔内ポートより、採取いたします (1000mL 以下)。ノンコアリングニードル、チューブ、貯留用バッグは閉鎖回路とし、無菌的に操作いたします。腹水の採取は、血圧や脈拍などバイタルサインを十分に観察しながら、注意深く実施します。必要があれば、生理食塩水の輸液を行うことがあります。

7. 培養施設と培養方法について

患者様から採取した腹水は、速やかに大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック (〒533-0033 大阪市東淀川区東中島 2-9-15 日大和生ビル8階) に於いて、クリニック併設の無菌条件下の細胞培養室にて方法によって免疫細胞の活性化、培養を行います。

当細胞培養室は、個人情報保護のための専用管理システムによる情報の一元管理と、セキュリティーに十分考慮し多重にロックされたクリーンルーム内で専任技術者が取扱います。培養した細胞はご本人への説明と同意を得ることなく、治療目的以外に使用することはありません。

採取した腹水は直ちに当院内の培養施設に搬入し、細胞分離の後、CO₂ インキュベータ内で2～3週間培養し、細胞の免疫学的検査を行った後、生理食塩水に浮峙し、患者様の腹腔内に点滴投与します。

当該再生医療等に用いる細胞に関する情報

- ・細胞の採取の方法：腹水
- ・細胞の加工の方法：直接腹部を穿刺する場合、穿刺針と注射器等を用いる。すでに腹腔ポートを埋め込まれている場合、専用の針で穿刺して無菌バッグ内に 1000ml 以下の腹水を採取する。

直接穿刺する場合は必要に応じて局所麻酔を行う。

8. TIL の投与について

TIL の投与も原則として、大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック内で行います。

培養された TIL は投与直前に生理食塩水 120ml に浮遊させ、穿刺部皮膚の消毒を行ったのち、専用のノンコアリングニードルを用いて、腹腔内ポートより注入いたします。

9. 治療のスケジュールについて

1 回の治療は腹水採取、TIL の培養、腹腔内への TIL 投与を以て完結します。CART 療法を受けておられる患者様については、CART 療法による腹水の増減にあわせながら、腹水 TIL 療法を進めてまいります。

・ CART 療法中の患者様の腹水採取の時期

CART 直後はほとんど腹水がなくなりますので、再び腹水が貯留し採取が行える時期（CART 後おおむね 1 週間）といたします。

・ TIL の培養に要する期間

培養室での細胞の増殖速度は、個人差があるほか、抗がん剤などにより影響を受ける可能性があります。おおむね、2～3 週間で治療に必要な数に増えます。

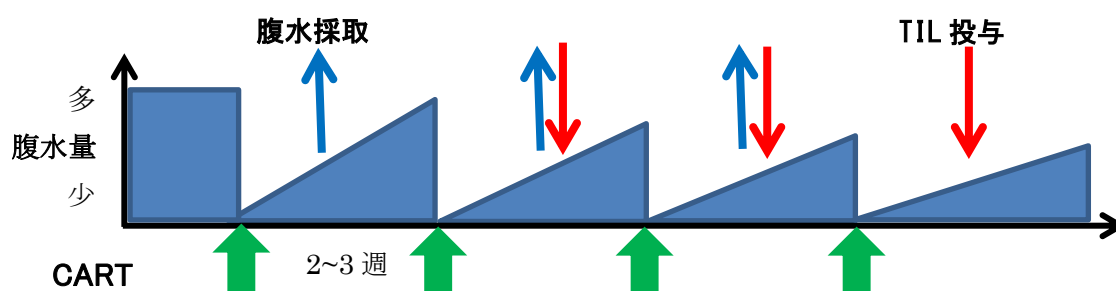
・ 腹腔内への TIL 投与

投与した TIL を、まんべんなく腹腔内に拡散させるため、ある程度腹水が溜まっている時期に注入を行います。CART 直後は、ほとんど腹水がなくなりますので、CART を終えて 1 週間以降が適しています。

腹水採取と TIL 投与が同じ日になることが理想的ですが、培養日数や CART の効果により、異なる日に実施したり、CART の周期をまたぐ可能性もあります。

上記 3 回を 1 クールとし、各クール終了時に効果判定し、治療継続の可否を検討します

(例) CART と TIL 療法の進め方 (3 回=1 クールのイメージ)



CART 療法を受けておられない患者様については、腹水を採取するタイミングにとくに指定はありません。投与は TIL 細胞の培養が完了し次第に行います。

10. 効果について

TIL 療法は、厚生労働省の第 3 種再生医療等として届出を行い、受理されている施設で行われている治療法です。しかし、当クリニックでは、単独で腹腔内でのポートを造設することができませんので、すでに CART（腹水濾過濃縮再静注法）を受けておられる患者様に行います。本治療単独でも、文献的には約 70%の方に腹水の減少がみられております。この療法は全例に有効とは限らず、十分な効果を得ることができない場合もありますが、CART との併用でその効果がより顕著となる可能性があります。効果判定は患者様に腹囲（臍上）と体重を毎日自己測定していただく他、生活のしやすさに関する質問票にご記入いただいて、効果を評価してまいります。

11. 腹水 TIL 療法以外の治療法について

（1）水分制限

がんの末期では血清中のたんぱく質の減少と輸液過剰などで、全身の浮腫や腹水が増悪することがあります。終末期で経口補給できない場合、輸液量を減らし、1 日の水分負荷を経口量とあわせて 1L 以下とし、やや脱水に導くことで腹水の貯留を抑制できるといわれます。

（2）利尿剤

肝臓やその入り口部分に転移がある場合、肝硬変に伴う肝臓がんでは、胃や腸の血液を肝臓へ送る門脈という血管が狭くなり、行き場を失った血管内の水分が腹腔内に漏れ出すことで腹水が貯まります。ラシックスなどのループ利尿薬が第一選択となります。電解質異常の合併に注意が必要で、カリウムの喪失を防ぐ目的で、アルダクトンという利尿剤を併用することもあります。腹水量が少なく穿刺が容易でない場合など、初期治療に適します。

（3）アルブミン投与

肝転移に伴う漏出性腹水などでは、アルブミン投与により血液の浸透圧が上昇し、漏出が減り、利尿薬と併用することで尿量も増加します。ただし、高価な薬剤であり、末期がんの患者様に血清浸透圧維持のため、繰り返し投与することについて、血液製剤の使用指針等では不適切とされています。

(4) 腹水穿刺

大量に腹水が貯留している場合、超音波観察下で比較的安全に行うことができます。確実に症状を緩和できますが、腹水とともに蛋白や電解質を喪失することから、繰り返して抜くと、浮腫、乏尿、倦怠感を伴うようになります。

(5) 腹腔-静脈シャント (Peritoneovenous shunt: PVS)

腹腔にたまった腹水を人工的な管 (シャント) で静脈に戻す方法です。デンバーシャント (Denver shunt) は、腹腔内と静脈内 (主に鎖骨下静脈) にカテーテルを挿入し、一方向性の弁を有したポンプで腹腔内から静脈に腹水を還流することで、腹水の貯留を制限する方法です。全身状態が良い患者様向きです。X 線で透視しながら、大きな手術をすることなく行えますが、この手技に習熟した施設でしか行えないのと、初期に DIC (播種性血管内凝固症候群) や心不全、維持期にシャントの閉塞やシステムの感染などの合併症を伴うことがあります。

(6) 腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy)

CART は専用フィルターを用いて細菌・細胞を除去しながら蛋白を回収して、概ね $1/5 \sim 1/15$ 前後に濃縮し、身体に必要な蛋白成分 (アルブミン、グロブリン) を回収して患者の静脈から再投与する方法です。ポートから容易に腹水を抜けるため、腹水濾過濃縮にかかる時間は約 1 時間で、短時間で腹水が減少し、蛋白の喪失が少ないのが特長です。また、シャントにくらべ、DIC やがん細胞の播種の危険が少ないといわれます。腹水に感染がある場足 (膿性腹水)、血性腹水、黄疸 (T-Bil $> 5\text{mg/dL}$) がある場合は、禁忌とされます。

(7) 全身化学療法

抗がん剤の投与を続けることで、腹膜に播種したがん細胞を抑制しようとするものですが、腹水があることで、抗がん剤の代謝が変化し、副作用が強くなる場合がありますので注意が必要です。イリノテカン は腸管閉塞や大量腹水を伴う方は禁忌となっているほか、シスプラチンなどでは大量の輸液を必要とするので腹水が大量にたまっている方には使用できません。

(8) 腹腔内薬物療法

卵巣がんなどでは、腹腔内にシスプラチンなどを投与し、効果があったとする報告がありますが、標準的な治療法ではありません。

12. 副反応ならびに有害事象について

(1) 腹水採取にともなう副反応について

腹水採取により、一時的に腹部膨満感などの症状が軽減しますが、間もなく血管内の水分が腹水へ移動するため、血圧低下、脈拍増加をきたすことがあります。これらの症状は、腹水採取中だけでなく、採取後、数時間が経ってから、起立時のめまいやふらつき症状として、出現することがありますので、採取した日はできるだけ安静にしてくださいようお願いします。

(2) TIL の腹腔内注入にともなう副反応について

10%以下の頻度で一過性の発熱・悪寒がみられます。まれに、投与日から数日間つづくことがあります。自覚症状が強い場合は、解熱剤の投与を行うことで対処いたします。

(3) 有害事象について

腹水の採取、TIL の腹腔内投与については、標準的な医療手順に従い、感染症や傷害等が生じないように万全の注意を払って行います。また、細胞の培養については、免疫細胞療法 細胞培養ガイドライン(日本免疫学会等)に準拠し、安全性と品質の管理を徹底しておりますが、なお、起こりうる有害事象として以下の事項を記します。

(a) 腹腔内ポート、カテーテルそのものまたはその管理に起因するもの

- ・皮膚常在菌等による皮膚感染症、敗血症、細菌性腹膜炎
- ・腹腔内や体外への出血・皮下血腫
- ・損傷による管外への漏出
- ・カテーテル内血栓形成による閉塞

上記の事象をおこした場合、各々に対する治療のほか、ポートの抜去・入換えが必要となり、腹水 TIL 療法や CART 療法が中止もしくは中断する可能性があります。

(b) 培養細胞 (TIL) に起因するもの

- ・細菌等の混入による感染症、感染性腹膜炎、敗血症
- ・ポートへの細胞注入によるカテーテルの閉塞

13. 緊急時の処置について

治療中に副作用が出現したり、予期せぬ事態が生じた場合は、各医師の判断で最善の治療が行われます。当院や CART 実施施設での治療が困難と判断された場合は、適切な医療機関を紹介いたします。

14. 治療の選択と中止について

本治療の選択は患者様の自由意志によります。この治療の途中であっても患者様の希望により、中止することも可能です。患者様の希望する他の治療があれば変更も可能ですし、その選択は自由です。なお、腹水の減少により、採取が困難になった場合、出血傾向や感染症の合併症などのため、治療の継続が困難となった場合、医師の判断で治療を中断もしくは中止することがあります。

また、本治療を拒否したり、中止を求めることで、患者様が不当な扱いを受けることはありません。

15. 治療費について

本治療は、健康保険適用外ですので、自費診療となります。治療費の詳細につきましては、別紙（料金表）にてご説明いたします。なお、当院における治療はがん保険等のがん高度先進医療特約の対象ではありません。

治療費は『採血時』にお支払い頂き、投与の有無・治療効果の有無にかかわらず払い戻しはいたしません。

16. プライバシーの保護について

治療に関わる関係者は、患者様の個人情報保護に最大限の努力を払い、プライバシーに関わる情報は外部に漏れることはありません。また治療の結果を学会・論文で発表する場合にも、個人情報が公になることは一切ありません。

17. 余剰になった培養組織の取扱いについて

患者様より採取した細胞について、患者様の体内に戻すもの以外の細胞は、当クリニックの責任で処分いたします。また、その際には患者様のプライバシーが守られるよう最大限の配慮をいたします。

18. 免責について

地震や台風などの天災、戦争、暴動、内乱、法の改廃制定、公権力による命令、処分、ストライキその他の労働争議、輸送機関の事故、機器の不具合、又は第三者行為（第三者による盗難、交通事故など）等、当クリニックの責めによらない事由が主たる原因で、患者様への治療の実施が遅延もしくは困難となった場合、これにより生じた損害について当クリニックは免責されるものとします。

19. 患者様の治療上のご都合で投与ができなくなった場合

培養細胞投与日に、本人が保険医療機関に入院中の場合は、混合診療の禁止の規則に基づき、入院中の病院において免疫細胞の投与はできません。(外出・外泊で自宅等に往診する場合はこの限りではありません)

可能な限り細胞培養で調整して投与できるように努めますが、規定の培養期間を超え劣化した細胞は破棄させていただきます。この場合、治療費はお返しできません。

20. 再採取と再培養と料金について

上記の様に治療上やむを得ない理由で、培養した細胞を投与できなかった場合、同じ治療法であれば、正規治療費の半額で再採取、再培養させていただきます。

21. 治療によって健康被害が出た場合の補償について

本治療によって健康被害が生じた場合は、医師が適切な診察と治療を行います。その治療や検査等の費用については、通常の治療と同様に患者さんの保険診療にて対処することとなります。また、想定の内を越える重篤な健康被害が生じた場合には、当院が加入する賠償保険の支払い(限度額3億円)の対照となります。

しかしながら、健康被害の発生原因が本治療と無関係であったときには、補償されないか、補償が制限される場合があります。特に軽度の場合には保険対象外となることもあり、その場合には保険診療の自己負担分をご自身で負担して頂くことをご了承ください。

22. 利益相反について

患者様から提供を受けた細胞を用いる再生医療等について新たに生じた特許権、著作権その他の財産権、経済的利益は当院に帰属します。

23. その他

採取した血液及び培養した細胞について、患者様の体内に戻すもの以外のものにつきましては、当クリニックの任意の判断で処分等いたします。また、その際には患者様のプライバシーが守られるよう最大限の配慮をいたします。

破棄になる培養細胞は臨床研究に使用させていただくことがあります。

また、治療成績については、今後の医療の発展のため、匿名性を十分に確保した上で研究会・学会・論文等に発表することがあります。

24. 連絡先

医療法人医誠会 大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック

責任医師 大西 秀哉 (オオニシ ヒデヤ) TEL 06-6323-6355

責任医師 山岸 久一 (ヤマギシ ヒサカズ) TEL 06-6323-6355

責任医師 伊藤 量基 (イトウ トモキ) TEL 06-6323-6355

責任医師 三木 義男 (ミキ ヨシオ) TEL 06-6323-6355

※クリニック診療時間外はこちらの番号にて承ります。

(連絡先 080-2414-0382)

25. 本治療は再生医療等安全確保法に基づいて厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出しています。

<がん性腹膜炎に対する腫瘍浸潤 T リンパ球療法 (腹水 T I L 療法) >

26. 再生医療等を提供する医療機関

・名称：医療法人医誠会 大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック

・管理者：大西 秀哉

・実施責任者：大西 秀哉

・再生医療及び細胞採取を行う医師氏名

医師 大西 秀哉 (オオニシ ヒデヤ)

医師 山岸 久一 (ヤマギシ ヒサカズ)

医師 伊藤 量基 (イトウ トモキ)

医師 三木 義男 (ミキ ヨシオ)

27. 当該再生医療等の提供により予期される利益及び不利益

・利益：腫瘍の縮小と生存期間の延長が期待される。

・不利益：発熱などの副作用

28. 苦情及び問合せへの対応に関する体制

医療法人医誠会 運営企画管理部門 羽原雄仁

連絡先：06-6312-2151

29. 当該再生医療等の提供に係る費用

・腹水 TIL 療法：166,320 円 (税抜き)

30. 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較

他の治療法(標準治療：化学療法)

- ・利益：科学的根拠に基づいており多くの患者に行われることが推奨される治療、日本では保険適用されており全国各地の医療機関で治療を受けることができる。
- ・不利益：予測される治療効果と副作用とのバランスによっては治療を行えない場合がある。治療を受ける患者の体力や合併症などから治療を受けられる全身状態ではない、あるいは副作用に耐えられないと判断される場合がある。

本治療

- ・利益：自身の免疫細胞を用いるので副作用が少ない。
- ・不利益：標準治療に比較し有効性に関するデータが少ない。
なお、本免疫療法は厚生労働省の第3種再生医療等として届出し受理されておりますが、厚生労働省認可の臨床試験レベルでのエビデンスは確立しておりません。

31. 再生医療等を受ける者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が判明した際は、お知らせいたします。

32. 当該再生医療等の審査等業務を行う認定再生医療等委員会における審査事項その他 当該再生医療等に係る認定再生医療等委員会に関する事項

- ・本治療の効果、提供の適否、安全性等については外部の医療、法律専門家を含む認定再生医療等委員会に、定期的に報告し意見を求めています。

この再生医療治療計画を審査した委員会

一般社団法人再生医療安全未来委員会

ホームページ: <https://www.saiseianzenmirai.org/>

(連絡先 044-281-6600)

33. がん免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬との併用について

- 免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用について、安全性は臨床研究などでは確立しておりません。また、免疫チェックポイント阻害薬の併用により起こり得る臓器障害の「注意すべき症状」を理解し、診察や検査を繰り返し行う必要があります。
- 再生医療等を行うに当たっては、患者が投与を受けている併用薬等を確認させていただきます。
- 当該医療を提供し、因果関係が否定できない疾病等が発生した場合には、法に基づき報告を行います。【免疫チェックポイント阻害薬の重大な副作用】間質性肺炎 甲状腺機能障害 1型糖尿病 大腸炎 重症筋無力症などがあります。
- 尚、因果関係は不明ですが、房室ブロックを生じた1例が報告されています。

2024年11月5日 改訂

同意書

私は、「腹水 TIL 療法」につき、別紙資料に基づき、下記について説明を受け、その内容を理解し納得しましたので、治療をすることに同意します。

記

- ・治療内容、現在の症状（療法の具体的内容、培養施設、治療期間及び投与方法）
- ・効果及び予想される副作用と危険性について
- ・他の療法について
- ・治療の選択と中止について
- ・治療費その他の費用について
- ・緊急時の処置、プライバシーの保護、連絡先について

●同意者（患者様ご本人）

同意日：_____年 月 日

氏名：_____

●代諾者

代諾日：_____年 月 日

氏名：_____

患者本人との続柄_____

●同席者

氏名：_____

患者本人との続柄_____

◆説明医師

説明日：_____年 月 日

氏名：_____

◆説明補助者

職名：_____

氏名：_____

同意撤回書

医療法人医誠会 大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック

院長 大西 秀哉 殿

私は、「腹水 TIL」に用いるための臨床応用について「事前説明書」に基づき十分に説明を受け、治療費用・採血および投与に同意しましたが、この度これを撤回します。なお、同意を撤回するまでに発生した治療費その他の費用については私が負担することに異存はありません。

※今後、培養細胞が将来の研究・治療の為に、用いられることについて

同意します ・ 同意しません

記入日： _____ 年 ____ 月 ____ 日

氏名(自筆署名)： _____ (本人)

住所： _____

連絡先： _____

代諾者名(自筆署名)： _____ ()

住所： _____

連絡先： _____