

先進医療の名称	樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法
適応症	
<p>腫瘍抗原を発現する消化管悪性腫瘍（食道がん、胃がん又は大腸がんに限る。）、進行再発乳がん又は肺がん</p> <p>【適応拡大】<u>肝臓がん</u>（転移性含む）、<u>膵臓がん</u>、<u>胆道がん</u></p>	
内容	
<p>(先進性)</p> <p>樹状細胞は強力な抗原提示細胞として発見され、癌抗原を提示して生体内での特異的免疫応答を誘導する。この樹状細胞に、癌特異抗原のアミノ酸配列をもとに合成した人工抗原ペプチドや自己腫瘍から抽出した自己癌抗原ペプチドをパルスして抗原提示させることにより作成された樹状細胞がんワクチンの投与により、がん患者の生体内で特異的免疫応答を誘導し抗腫瘍効果を発揮することが確認されており、副作用の少ない先進的な治療法と考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p>消化器悪性腫瘍患者の末梢血単核細胞を白血球成分採取装置(アフエレーシス)により採取し、無菌細胞調製室 (CPC)にて比重遠心法にて混入赤血球を除去後にフラスコに2時間静置した後のフラスコ付着細胞にヒトGM-CSFとIL-4を添加して6日間培養して未熟樹状細胞を誘導する。その後、人工抗原ペプチドもしくは自己癌抗原ペプチドをパルスして、さらに24時間培養して成熟樹状細胞を誘導し、樹状細胞がんワクチンを作成する。この樹状細胞がんワクチンを患者そけい部に皮内投与する。がんワクチン投与は3週ごとに行い、がんワクチン接種部の皮膚反応が10mm以上となることを目標とする。なお、人工抗原ペプチドは個々の患者の癌組織にて発現が確認された癌抗原を選択し、個々の患者のHLA型に適合したペプチドを使用する。</p> <p>(効果)</p> <p>当院にて実施した患者62症例において樹状細胞がんワクチンの投与が実施され、重篤な副作用を認めず安全に実施され、画像検査上腫瘍径の縮小が確認されており、有効な治療法となることが期待される。</p> <p>(先進医療に係る費用)</p> <p>130,000円 (1回分)</p> <p>(実施科)</p> <p>血液内科、消化器内科、呼吸器内科、呼吸器外科、消化器外科、乳腺外科、<u>腫瘍内科</u></p>	

先進医療評価用紙（第2号）

当該技術の医療機関の要件（案）

先進医療名及び適応症： 樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （血液内科、消化器内科、呼吸器内科、呼吸器外科、消化器外科、乳腺外科又は腫瘍内科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （血液専門医、消化器病専門医、呼吸器専門医、呼吸器外科、消化器外科専門医、乳腺外科専門医又はがん薬物療法専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ 5 ）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要〕
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （血液内科、消化器内科、呼吸器内科、呼吸器外科、消化器外科、乳腺外科又は腫瘍内科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容： 常勤の医師2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容： 病理部門が設置され、病理医が1名以上 輸血部門が設置され、常勤の医師が1名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （専任の細胞培養を担当するものが配置され、院内で細胞培養を実施していること）・不要
病床数	要（ ）床以上・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （ ）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 15 症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	<input checked="" type="checkbox"/> （ 6月間又は 10症例までは、毎月報告）・不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法

【先進性】

本年度ノーベル賞受賞のSteinman教授によって発見された樹状細胞は、強力な抗原提示細胞である。この樹状細胞と、人工抗原ペプチドや自己癌抗原ペプチドを用いてワクチンを作成する。このワクチンを投与することにより、がん患者の生体内で特異的免疫応答を誘導し抗腫瘍効果を発揮することが確認されており、副作用の少ない先進的な治療法と考えられる。

【概要】

末梢血単核細胞を白血球成分採取装置により採取し、無菌細胞調製室(CPC)にて比重遠心法にて混入赤血球を除去後にフラスコに2時間静置した後のフラスコ付着細胞にヒトGM-CSFとIL-4を添加して6日間培養して未熟樹状細胞を誘導する。その後、人工抗原ペプチドもしくは自己癌抗原ペプチドをパルスして、さらに24時間培養して成熟樹状細胞を誘導し、樹状細胞がんワクチンを作成する。作成ワクチンは鼠径または腋窩に皮下注射する。

白血球成分採取
(アフエレーシス)



付着細胞



GM-CSF(100ng/ml)
IL-4 (50ng/ml)



TNF- α (20ng/ml)
Tumor-lysate
Peptide



樹状細胞ワクチン

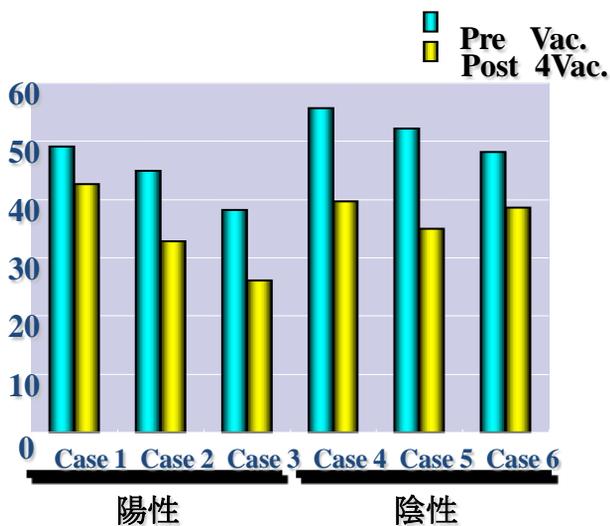
【効果】 当院にて実施した患者17症例において樹状細胞がんワクチンの投与が実施され、重篤な副作用は認めず安全に実施された。

画像検査上腫瘍径の縮小が5症例で確認されており、有効な治療法となることが期待される。

Steinman 教授は自身の膵臓癌に対し樹状細胞ワクチン療法を施行し4年間の延命を果たしたと報道されているように有効な治療となる事が期待されています

【参考① 樹状細胞ワクチン療法の有用性について】

肝内胆管癌に対するワクチン療法による免疫応答と臨床効果の関連性を検討した。(対象)肝内胆管癌根治術後、補助療法として免疫療法を施行した38例(方法)DTH反応陽性例(陽性群)と陰性例(陰性群)のリンパ球比率、抑制性T細胞比率の推移と臨床効果との関連を検討した。(結果)陽性群は22例、陰性群は16例であった。DTH陽転化までの平均ワクチン回数は3.6回であった。ワクチン開始前と4回投与後のリンパ球%の推移は、陽性群では2倍の増加を認め、陰性群では1.7倍に留まった。対象症例中6例にT細胞サブセットの推移を検討した。両群でCD4陽性細胞の減少とCD8陽性細胞の増加を認めた。抑制性T細胞は、陽性群で減少し、陰性群では僅かに増加した。陽性群は陰性群に比し無再発生存と累積生存の延長を認めた。(結語)DTH反応の有無によって臨床効果には大きな差を認めリンパ球%の増加率や抑制性T細胞変化が臨床効果の違いとして現れている可能性があると考えられた

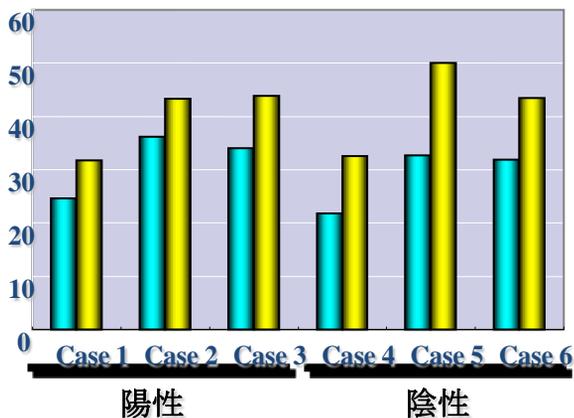


上図は樹状細胞ワクチンを施行前後のCD4リンパ球比率を示す

下図は樹状細胞ワクチン施行前後のCD8リンパ球比率を示す

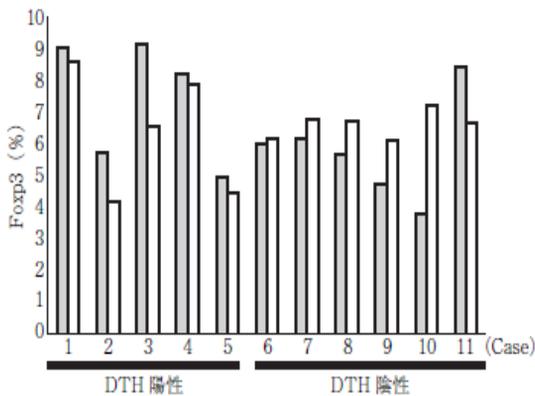
ワクチン療法施行することでCD4は減少しCD8が増加する

CD8の増加が抗腫瘍効果発現に参与していることが示唆される



【参考② 樹状細胞ワクチン療法の有用性について】

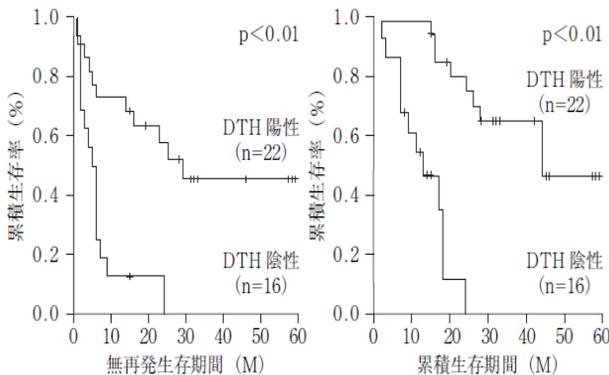
肝内胆管癌の予後は極めて不良であり、術後早期から再発するため、2000年より樹状細胞ワクチン療法と活性化自己リンパ球療法の併用を術後補助療法として積極的に採用し、ワクチン療法施行中にDTH反応陽性例と陰性例を認めること、陽性例においては良好な臨床効果を認めていることを報告してきた。今回、ワクチン療法による免疫応答と臨床効果の関連性を検討した。2000～2005年に当科にて切除された肝内胆管癌89例中、免疫療法を施行した38例を対象とし、DTH反応陽性例（陽性群）と陰性例（陰性群）に分け、それぞれのリンパ球比率、制御性T細胞比率の推移と無再発生存期間、累積生存期間などの臨床効果との関連を検討した。結果：ワクチン開始前と4回投与後のリンパ球%の推移を検討すると、陽性群では2倍の増加を認め、陰性群では1.7倍にとどまった。また、両群でCD4陽性細胞の減少とCD8陽性細胞の増加を認めた。制御性T細胞マーカーのFoxp3陽性細胞は、陽性群では減少するのに対し、陰性群ではわずかに増加した。陽性群は陰性群に比し無再発生存と累積生存の延長を認めた。DTH反応の有無によって臨床効果には大きな差を認め、DTH反応陰性群ではリンパ球%の増加率は少なく、制御性T細胞の増加が示唆された。これらが臨床効果の違いとして現れている可能性があると考えられた



上段の図はワクチン施行例における抑制性T細胞の比率を示してある

下段はワクチン療法施行した、肝内胆管癌の生存曲線である

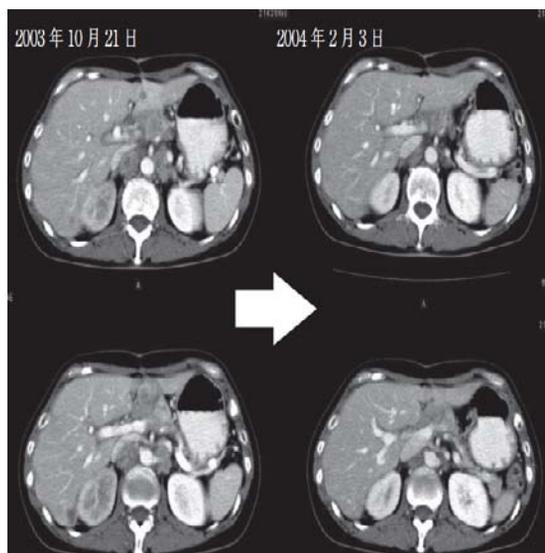
ワクチン療法施行することで、抑制性T細胞が減少し、抗腫瘍効果が高められ、生存率の延長を認める事が示された



Dendritic Cell Vaccine for Intrahepatic Cholangio Celluler Carcinoma— A Study of Relationship between Immuno—Reaction and Clinical Outcome: Yoshihito Kotera * 1, Yumi Kougen * 2, Atsushi Aruga * 1 and Masakazu Yamamoto * 1 (* 1Dept. of Surgery, and * 2Dept. of Institute of Gastroenterology, Tokyo Medical University)
Jpn J Cancer Chemother 36(12): 1964 — 1966, November, 2009

【参考③ 樹状細胞ワクチン療法の有用性について】

要旨 症例は53歳、女性。進行胆嚢癌の診断にて当院を受診。CT検査にて多発リンパ節転移と動脈浸潤を認め、Stage IVbの診断であったが、本人および家族の強い希望にて胆嚢病巣のみを切除し、術後免疫療法を施行した。術後、DUPAN-2は6,800 U/mLまで上昇し、肝転移病巣が出現したが、tumor-lysateをパルスした樹状細胞ワクチンとS-1の投与により、DUPAN-2は980 U/mLに減少しCT検査にて肝転移巣の消失とリンパ節転移の縮小を認めた。しかし自己腫瘍抗原に代わって、MUC-1ペプチドを使用してから徐々にCEA値の上昇とリンパ節転移巣の増大を認め、術後約1年で永眠された。DUPAN-2の上昇は認めず、肝転移巣の増悪も認められなかった。腫瘍における抗原性の変化と転移巣間での抗原性の多様性がうかがえる症例と考えられた。



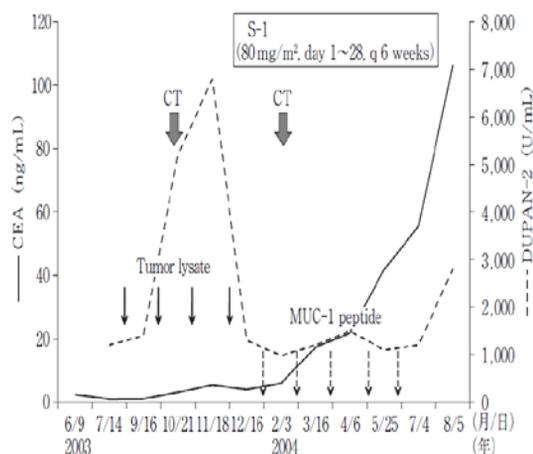
進行胆嚢癌の胆嚢病巣切除後の肝・リンパ節転移に対しワクチン療法施行した臨床経過報告

上図は肝転移及びリンパ節転移が消失したことを示す

下図は腫瘍マーカーの推移を示す

ワクチン療法によって肝転移・リンパ節転移の縮小を認めるも、腫瘍マーカーの推移から腫瘍の抗原性の変化を認め再増悪した

ワクチン療法は抗原特異性を持つことが示された。そのため副作用等は少ない事が予想された。



The Case of Tumor Escape Mechanism by Changing Their Tumor-Associated Antigens:
 Ryuji Suzuki, Yoshito Kotera, Nobuhiro Takeshita, Norimasa Matsushita, Ryuji Okuyama, Atsushi Aruga
 and Masakazu Yamamoto (Dept. of Surgery, Tokyo Women's Medical University)
 Jpn J Cancer Chemother 36(12): 1988 - 1990, November, 2009