

自家がんワクチン(AFTVac)について:臨床医の先生方へ

セルメディン株式会社 代表取締役社長 薬学博士 大野 忠夫

(第 9.0 版 2017 年 10 月)

1. はじめに

周知のようにがん治療においては、手術・放射線・化学療法という 3 大治療法を基にした標準療法が確立されておりますが、残念ながら効果不十分で、我が国では年間 37 万人以上もの死者が出ています。このため「がん免疫療法」に注目が集まっています。

1996 年、理化学研究所では、世界初の自家細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) の誘導培養法 (1-6) に成功し、その臨床応用 (7) を研究してきました。CTL は患者様自身の正常細胞には全く影響せずにごん細胞のみを殺すことができます。

しかし、CTL の場合でも、また注目されてきた樹状細胞ワクチン療法でも、一たん体外での分化誘導培養が必要で、生きている細胞を扱う以上、どうしても煩雑な無菌培養操作が必要で時間もかかり高コストとなります。

そこで 2001 年 7 月、理研の研究者がセルメディン株式会社を設立、**生きている細胞を含まず、細胞培養の必要がない「自家がんワクチン (AFTVac)」**の開発 (8, 9) を行ってきました。

自家がんワクチンの基礎・安全性・有効性に関する科学的根拠と**エビデンスレベル**は、右の図と表に掲げた**学術論文群**にて示されています。

2. 安全性

自家がんワクチンの安全性は、臨床研究で明らかにされています。

術後肝がん患者のホルマリン固定がん組織 (病理検査用標本の残り) から「自家がんワクチン」を作製し、当該患者 (自家) 上腕皮内 5 ヶ所に接種したところ、注射部位の紅斑 (次ページ図 1a) と 12 例中 2 例で接種部位の表皮落屑 (図 1b) が観察されましたが、他には何ら有害事象は認められませんでした (8)。

脳腫瘍の場合でも同様に、軽度の発熱が認められていますが、問題となるような重篤な副作用はありませんでした。

3. 皮内接種プロトコール

自家がんワクチンの皮内接種プロトコールは (図 2) 1 コース (3 回、1 回に 5 ヶ所にわけて皮内接種) で終了するのが基本です。必要に応じ、

自家がんワクチンのエビデンスレベル

(肝がん診療ガイドラインにあてはめた場合)

1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス	
✓ 1b	少なくとも一つのランダム化比較試験	主要原著論文 No. 9 (肝がん)
2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究, prospective study, concurrent cohort study など)	
✓ 2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study, retrospective cohort study など)	主要原著論文 No. 8, 13, 10, 15 (肝がん, 脳腫瘍)
3	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)	
✓ 4	処置前後の比較などの前後比較, 対照群を伴わない研究	主要原著論文 No. 14 (脳腫瘍)
✓ 5	症例報告, ケースシリーズ	主要原著論文 No. 11, 12, 16, 18, 19, 20, 21 (MFH, 肝がん, 乳がん, 腎盂がん, 膀胱がん, 子宮頸がん)
6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)	↓

※主要原著論文の青No. (旧AFTVac, 赤No. (新AFTVac) を使用 (新旧のAFTVacでは添加物が若干異なりますが、自家がんワクチン本体はホルマリン固定自家がん組織で同じものです)。
※過去の臨床研究については、全て論文化して、有効性のある臨床研究のみを発表しているわけではありません。
※症例報告論文は、先端的・教育的価値のある代表的症例のみ、学術誌に掲載されています。

自家がんワクチンの科学的根拠を示す学術論文群

(文中の引用文献番号に対応しています)

1. Kawai K, et al. Cancer Immunol Immunother, 35:225-29, 1992.
2. Liu SQ, et al. Cancer Immunol Immunother, 39:279-85, 1994.
3. Tsurushima H, et al. J Neurosurgery, 84:258-63, 1996.
4. Tsurushima H, et al. Jpn J Cancer Res, 9:536-45, 1999.
5. Tsuboi K, et al. Clin Cancer Res, 9:3294-302, 2003.
6. Liu SQ, et al. Nature Med, 2:1283-83, 1996.
7. Ishikawa E, et al. Anticancer Res, 24:1861-72, 2004.
8. Peng BG, et al. Jpn J Cancer Res, 93:363-68, 2002.
9. Kuang M, et al. Clin Cancer Res, 10:1574-79, 2004.
10. Muragaki Y, et al. J Neurosurgery, 115:248-55, 2011. Erratum 2013
11. Inui T & Ohno T. World J Surg Oncol, 10:144, 2012.
12. Kawashima I, et al. Clin Case Rep, 3:444-47, 2015.
13. Ishikawa E, et al. Cancer Sci, 98:1226-33, 2007.
14. Sakamoto N, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2011;51(4):319-25.
15. Ishikawa E, et al. J Neurosurgery, 121:543-53, 2014.
16. Kuranishi F & Ohno T. World J Surg Oncol, 11:127, 2013.
17. Imaoka Y, et al. World J Surg Oncol, 15:170-175, 2017.
18. Todoroki T, et al. World J Surg Oncol, 9:96, 2011.
19. Miyoshi T, et al. Clin Case Rep, 5(10), Early View, 2017.
20. Chen JT & Ohno T. Clin Case Rep, 3:823-26, 2015.
21. Miyoshi M, et al. Clin Case Rep, 4:687-91, 2016.

細胞性免疫反応の成立確認のため、ワクチン接種の前後に遅延型アレルギー (DTH) 反応テストを行います。また、このプロトコールは、肝がんに限らず他の固形がんにも適用可能です。脳腫瘍



図 1. a. 自家がんワクチンは安全
b. 副作用もこの程度

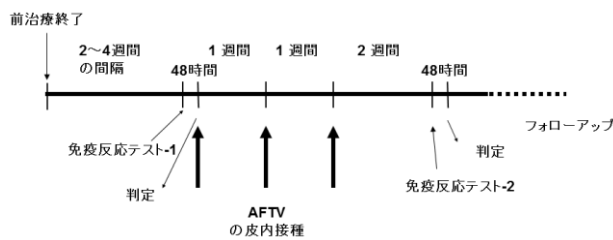


図 2 投与プロトコル。脳腫瘍など、増殖の早い場合は1週間間隔で接種。免疫反応テストは省略することもあります。

のように増殖が早い場合では、自家がんワクチンの接種間隔は1週間毎にしており(10)、自在に調節できます。

ただし、既に自己免疫疾患がある場合、投与するのは**禁忌**です。強い免疫刺激作用があるため、症状悪化をまねきかねないためです。

また、最末期症例(推定余命3ヶ月以下)に接種するのもお勧めできません。がん細胞が大量にあり、その増殖スピードが速いステージに入っているため、CTL等のキラー細胞の増殖と殺傷効果がとても追いつかないからです。

しかし、ゆっくり増殖する**“スローな癌”**は、抗がん剤が効きにくく、これこそ**自家がんワクチンの良いターゲット**になります。

自家がんワクチンの製造法はどのがん種に関しても全く変わりありません。1コース(3回)接種

してもなおDTH反応テスト-2でみた細胞性免疫が成立しない場合は、がん組織中に十分量の腫瘍抗原がなかったものと考えられ、それ以上の投与は再考する必要があります。

4. 肝がん

C型肝炎にかかった後に起こる肝がんは、非常にしつこく再発を繰り返すことが知られています。

例えば、28回も各種の治療を続けても治らず、29回目には3日間におよぶ3回目の大手術を受けた方(70歳男性)は、やれやれと思ったのもつかの間、血中の腫瘍マーカーが少々上がってきたため、またかといついに観念、**自家がんワクチン療法**を受診されました。その結果は、図3のとおりです(11)。

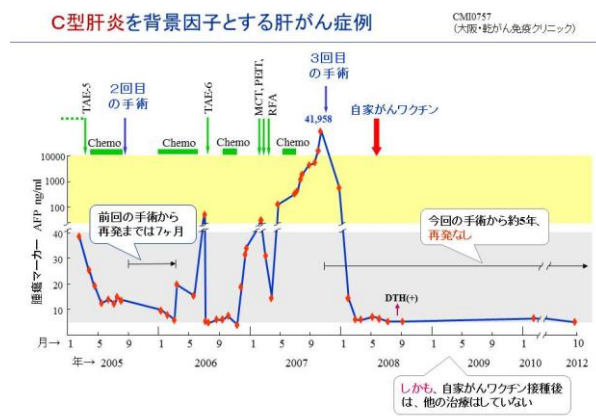


図 3 自家がんワクチンの肝がん再発抑制効果

臨床研究 Phase I/IIa の結果、極めて安全であったため、肝がん術後症例をランダムに2群にわけた Phase IIb 試験が行われました(9)。

次ページの図4中の**赤線**は自家がんワクチン投与群(18例)で、**青線**は同一外科の対照群(21例)です。いずれもB型肝炎の既往歴が多い症例群です。自家がんワクチン投与群では再発は3例に留まり、明瞭な**再発抑制効果**($p=0.003$)があることが示されています。

このランダム化試験の対照群では、当初12ヶ月の再発率が非常に高いのですが、これは、手術時の肝がん直径が5cm以上の症例が50%も含まれるという高再発リスク集団であるためです。

延命効果についても、自家がんワクチンの場合**明瞭な延命効果**($p=0.01$)がある結果となっ

ています (図 4)。

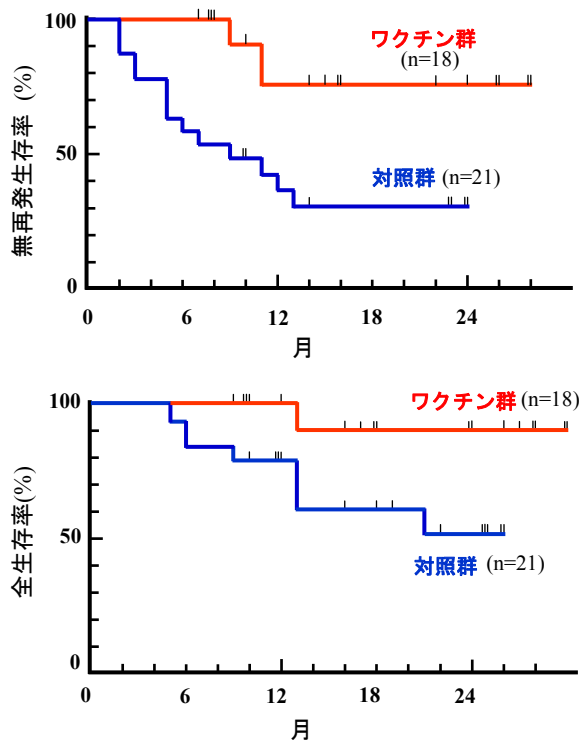


図 4 ランダム化試験における自家がんワクチンの再発抑制効果 (上) と延命効果 (下)

さらに、自家がんワクチン投与により、肝がん細胞に特異的ながん抗原 Glypican-3 分子を認識する CTL が、確かに体内で誘導されていることが証明されています (12)。

5. 脳腫瘍

がんの中でも“最悪中の最悪”といわれる脳腫瘍の多形膠芽腫 (WHO グレード IV) では、12 症例において完全寛解 (CR) 1 例 (図 5 参照)、部分寛解 (PR) 1 例、マイナー奏効 (MR) 2 例、不変 (NC) 1 例、進行 (PD) 7 例となり、奏効率 17%、NC を含めた疾患制御率 (DCR) は 42% でした (13, 14)。より大規模な試験では全生存期間中央値は初回手術から 19.8 ヶ月 (10) ~ 22.2 ヶ月でした (15)。

典型的症例を次図に示します。この方は、術後 11 年を超えた現在でも健在です。

Case #6 59/M GBM

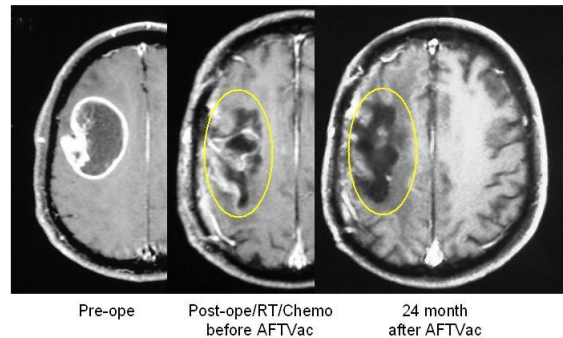


図 5 多形膠芽腫。術後標準治療として放射線 61 Gy を照射、ACNU 投与 2 回。その後、自家がんワクチン (AFTVac) 接種、24 ヶ月後に完全奏効 (CR)、11 年後も再発なく健在。

現在、多形膠芽腫において標準治療として実施されている「手術+放射線治療 (RT) + テモダール (TMZ)」のみでは全生存期間中央値は 14.6 ヶ月にすぎません。2 年後の生存率をみると、「手術+放射線+テモダール」では強い副作用ありで 26% (4 人に 1 人) にすぎないのに対して、「手術+放射線+自家がんワクチン」では、ほとんど副作用なしで 2 年後も約 50% (2 人に 1 人) が生存しています。

さらに、その他の最新の脳腫瘍治療法と比較してみたのが図 6 です。自家がんワクチンを追加すると、3 年生存率が 38% にもなり、どの治療法よりも優れた結果となっています (14)。

ガンの中でも最悪といわれる多形膠芽腫でのこの違いは大きく、自家がんワクチンには**確かに治療効果がある**ことを確認しています。

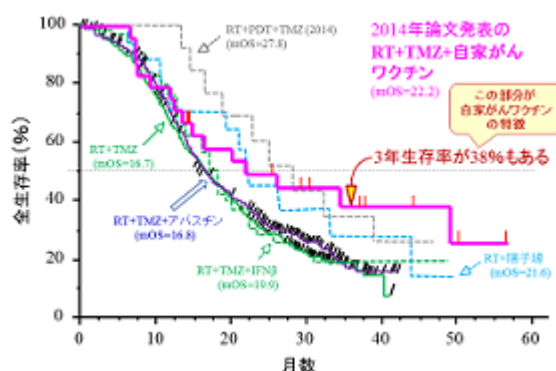


図 6 多形膠芽腫治療に開発されている種々の治療法。自家がんワクチンを追加した治療法が最良と推定されます。

6. 乳がん

乳がんでは、多種多様な治療法が開発されていますが、一たん**骨転移**を起こすと、どんな治療をしてももはや根治できないというのが常識です。

まして、**トリプルネガティブ乳がん**であれば、打つ手はありません。しかし、以下の症例をご覧ください。自家がんワクチン接種を他の治療法の前に実施して根治に成功しています(図7、16)。

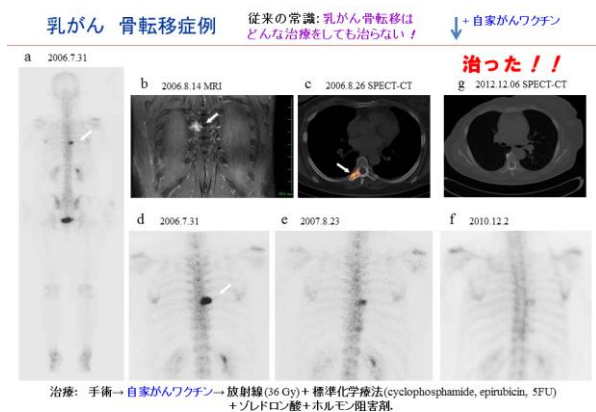


図7 トリプルネガティブ乳がん骨転移症例の根治に成功

7. 肺がん

肺がんでは効果があつたと認められる症例を図8に記載します。

肺がん(73歳女性、胸水混濁アデノカルチノーマ姑息的手術例)では、CEAとCYFRAがワクチン接種後一時上昇したにもかかわらず、接種3ヶ月後から減少しはじめ7ヶ月間減少し続けました。この間他療法は一切行っていないため、腫瘍マーカーの減少は明らかに自家がんワクチンによるものです。

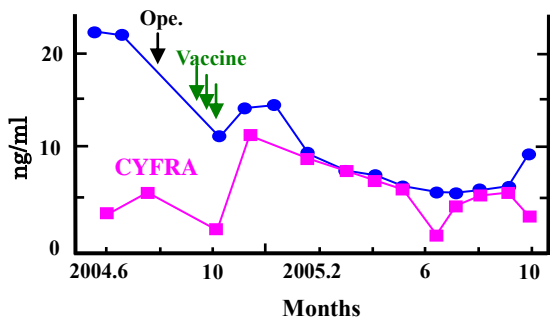


図8 肺がん、腫瘍マーカーが長期減少した自家がんワクチン投与例

8. その他のがん種

以下の症例はホームページ、<http://www.cell-medicine.com/cases/report/>に詳しく掲載してあります。

胃がん「2008年11月胃がん手術時に、**腹膜播種**を発見、すでに横行結腸を巻き込んでいたため、横行結腸も切除、推定余命は6ヶ月~1年であった。12月に自家がんワクチン接種、以後、温熱療法・高濃度ビタミンC療法を併用、2010年4月現在まで再発がない。すでに術後1年4ヶ月経過している」という症例があります。

他にも、(膵皮膜侵潤、癌性腹膜炎あり)で、自家がんワクチン接種、他の治療は実施せず、1年経過時点で全く問題なく健在、山歩きもできる快復例があります。

膵がんで、術後化学療法施行、自家がんワクチン接種後「低用量」ジェムザール投与継続、腸間膜リンパ節転移巣が3年で消失した例があります。

胆のうがんでは、ステージIVで、複数の肝転移があり、胆嚢・胆管、リンパ節の部分切除後も再発必至との診断で長期入院中に「**余命3ヶ月**」の宣告を受け、典型的がん難民となった方でも、常用量のゲムシタビン、TS-1との併用で**完全寛解状態を維持**、している例があります(17)。

大腸がんでは、**腹壁転移、腹水あり、傍大動脈リンパ節11ヶ所に転移あり**で姑息的手術、以後、FOLFOX4療法13コース、カペシタビン12コースで治療したが**肺転移巣**が出現、脳梗塞を発症、化学療法を完全にあきらめた方が、自家がんワクチンと放射線治療後、傍大動脈リンパ節転移巣が消失、しかも**放射線照射をしていない肺転移巣までも消失、5年以上無再発状態**が続いている例があります(17)。

軟部肉腫(組織球腫)では、初回手術後3ヶ月で局所再発し5cm以上に腫大していた例でも、「再発局所切除+放射線照射+自家がんワクチン」(化学療法はせず)で4年以上無再発・無転移となり、**足1本、切断せずに助かった**症例があります(18)。

腎盂がんでは、肺と腹部傍大動脈周囲リンパ節

に多発転移があり、病理切片の画像をみた病理医に『**病理の立場からは、これは治らないがんですね・・・**』と明言されたうえ、当初の抗がん剤治療がやはり効かなかったとわかってから、それ以上の抗がん剤治療を止め、自家がんワクチン療法を受診した結果、

- ・ 2ヶ所の肺転移巣も消失、
 - ・ 2ヶ所の傍大動脈周囲リンパ節もほぼ消失、
- となっていて、主治医も【**「効いた！」というガッツポーズ症例だ**】、と驚愕した例があります(19)。

腹膜がんでは、卵巣がんで汎用される抗がん剤療法 TC 療法でもどうにもならない状況であったのに、自家がんワクチンを追加投与した結果、CA125 レベルが**ドラマチックに激減**した例もあります(20)。

9. 自家がんワクチン投与のタイミングと併用可能な治療法

自家がんワクチンは、体内で抗原提示細胞を介する CTL 活性化が主たる作用機構です。そのため、リンパ球まで殺すほどの強い骨髄抑制をおこす化学療法と同時併用することはできません。

しかし、末梢血リンパ球数に影響を与えない抗がん剤や、**骨髄抑制を起こさない低用量**ならば、同時併用可能です。リンパ球数の維持に十分な注意を払えば、**むしろ併用効果が見られる**症例が多々出ています。TS-1、UFT、ジェムザール、テモダール等に、特に併用成功症例が多く見られ、また、いわゆる“**休眠療法**”（個別化最大継続可能量を投与し、長期 SD に導入する方法）では問題なく同時併用が可能です。

また、**自家がんワクチンと放射線の併用は効果的**です。

進行がんでも、部位により累積 30-35Gy という低線量しか照射できない場合であっても併用できます。**局所放射線照射**は、照射されたがん組織にたまたま局在するリンパ球が放射線で殺されたとしても、新手のリンパ球が健全なリンパ節から次々に供給されますから、少し時期をずらした併用は問題ありません。

さらに、**免疫チェックポイント阻害剤**（オプジーボやキイトルーダ等）や**抗体医薬**との併用も可能で（アポトーシスを誘導し T 細胞を殺す**ステロイド剤**の同時投与を避けること）、すでに**子宮頸部小細胞がん**の治療成功例があります(21)。

また、ナチュラルキラー細胞などの**細胞医薬**、骨髄機能阻害の少ない**分子標的薬**や、**サイトカイン**類も併用可能と考えられます(図9)。

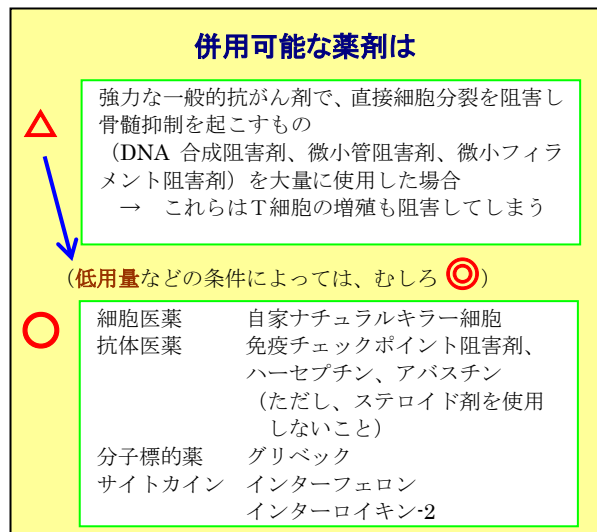


図9 自家がんワクチンと併用可能薬剤の例

10. 従来型治療の後にも適用可能

一般的抗がん剤による強力な化学療法を行ったとしても、休薬できる状態か、または、その間に末梢血中のリンパ球数の回復開始が十分見込める場合ならば、その後、自家がんワクチンを適用することが可能となります。

ただし、もし可能なら、この休薬期間を長くお取りください。例えばテモダールにより一旦リンパ球欠乏症を起こした場合、本格回復には想像以上に長くかかるとされています。できれば1ヶ月以上は休薬していただければ有難いと思いますが、骨髄機能を見て、未だ naïve T 細胞が産生されているなら、柔軟な対応が可能です。

また、術後何年も経てから再発するという **cancer dormancy** 現象が知られており、乳がんでは 20 年以上もの間、確かに血中をがん細胞が流れていることが、厳密な検査で証明されています。

術後 8-20 年たった症例でさえ「再発は年率 1%」もあるとされていることから、術後補助化学療法を含めた従来型治療法では、**完治したはずとなっても不完全**であることは明瞭です。

ここに、従来型治療後に完治したはずでも、**再発予防が必要と考えられる症例には、自家がんワクチン療法を追加する意義は十分ある**と考えられます。

11. 自家がんワクチンの特徴と自由診療

弊社の自家がんワクチンは、ホルマリン固定自家がん組織を利用しているため、そのがん組織で発現していると予想されるがん抗原が、ほとんどすべて含まれていると想定されます。がん抗原の同定の必要はなく、**がんの種類を問わずに適用可能です**。

がん抗原は、同一種類のがんであっても、症例一人一人ごとに発現パターンが異なりますが、弊社の自家がんワクチンは、一人一人のそれぞれの摘出がん組織を使用するため、当該症例のみに対応する究極のテーラーメイド医薬品＝“**パーソナルドラッグ**”となります。有害事象は軽度であって、

CTCAE grade 3 以上の**問題となる副作用はほとんどありません**。投与方法と取り扱い上の簡便性からも、有用性は高いものです。

上述のような基礎的、臨床的研究成果を踏まえ、自家がんワクチン療法を希望される方を対象に自由診療（自費負担）で、弊社との提携医療機関において実施しております。すでに **2800 例**を超える受診者数があり、多数の有効例が出現しております。

ぜひ患者様へご推薦願います。また、**新しいトピックス**は弊社ホームページをご覧ください。

「自家がんワクチン」の8大特徴

1. 科学的根拠があります
→ 肝がん再発抑制効果・延命効果、脳腫瘍の治療効果、肺癌の腫瘍マーカー減少効果等々
2. 症例ごとに異なるがん抗原（ホルマリン漬け or パラフィンブロック組織）を利用します
→ 究極のパーソナルドラッグです
3. どの種類の固型がんにも手術後なら適用可能です
4. 問題となる副作用はありません
5. 外来通院で実施可能です
6. 相対的には低価格です（→ 150万円程度で済みます）
7. 小型クリニックでも実施可能です（→ 初期投資はわずか、スペースも机一つ分です）
8. 弊社からの技術協力が受けられ、調剤要員も不要です

自家がんワクチン療法と一般的な免疫細胞療法との違い

	自家がんワクチン療法	一般的な免疫細胞療法
治療用の材料は？	手術で取り出しホルマリン漬けにした（またはパラフィンで固めた）患者様自身のがん組織、1.5g以上（500円玉の面積と2枚分の厚さ、または小指のおよそ1/3の大きさ）、できれば2g以上、パラフィン包埋ブロックなら3~4個以上	患者様自身の血液、15ml以上。方法によっては数リットルを循環採血
できるまでの時間は？	がん組織受領後、最短5日間	採血後、通常2週間以上。（樹状細胞療法では）1週間の場合も
安定性は？	生きている細胞を含まないため、冷蔵庫で数ヶ月以上安定	生きている細胞を使うため、培養終了後は不安定につき直ちに使用（凍結保存できる場合は数ヶ月以上安定、ただし再培養が必要）
投与回数は？	原則として隔週1回、計3回（前後の免疫反応テストを含めると計5回）で終了	通常は隔週1回、5-6回を1コースとして、これを数コース以上繰り返すことが多く見受けられます
がんを殺せる免疫細胞は？	体内で活性化されます	体外で培養して活性化させます
狙ったがんだけを殺すという特異性は？	非常に特異的。狙ったがんだけを殺します	（活性化リンパ球の場合）特異性は低く、がんならどれでも殺すことを期待して投与します （樹状細胞の場合）特異的。同時に与えるがん抗原の種類に依存します
活性の強さは？	体内で免疫細胞が活性化された場合、狙ったがんには非常に強く働き、それ以外には知らぬ顔をしします	活性は相対的には弱いものです。そのため繰り返し投与が必要といわれています
がんの種類は？	原理上はどの種類でも可	原理上はどの種類でも可
副作用は？	問題となるものはありません	問題となるものはありません
QOL（生活の質）は？	高く保てます	高く保てます
費用は？	オープン価格（1コースで終了が基本。全部で150万円程度）	1回20-25万円。通常6回で1コース120-150万円。他に検査費30万円がかかる場合や、何コースも繰り返すことが多く、300万円以上かかることがよくあります

連絡先：〒305-0047 茨城県つくば市千現 2-1-6-C-B-1

セルメディシン株式会社

TEL: 029-828-5591, FAX: 029-828-5592, E-mail: tkb-lab@cell-medicine.com

<http://www.cell-medicine.com/>