

症例から学ぶ

実践！細胞治療

第10回

「乳腺腺癌が肺転移した猫に活性化自己リンパ球移入療法(CAT療法)を実施し、良好なQOLが得られた1例」



重本 仁 (王子ペットクリニック)
Jin Shigemoto



村岡幸憲 (王子ペットクリニック)
Yukinori Muraoka

はじめに

がんの治療法には大きく分けて「外科治療(手術)」、「放射線治療」および「抗がん治療(化学療法)」の3つがあり、これらを「がんの3大治療」と呼んでいる。近年、がん治療第4の選択肢として免疫細胞治療である活性化自己リンパ球移入療法(CAT療法)が注目されてきている。この治療は副作用がきわめて少なく、転移が認められる進行がんに対しても使用できる。抗がん剤は有効性の持続期間が比較的短いのにに対し、CAT療法はその持続期間がかなり長く、また体力の衰えた動物への治療も可能であり非常に優れた治療法であると考えている。

ヒト医学領域において転移性乳がんは、免疫細胞療法と化学療法を併用して長期に寛解が得られたとの報告がされている³⁴。このことから、従来からの治療と免疫細胞療法を組み合わせることで良好なQOLを得られることが示唆される。

前回(CAP2011年6月号)では、乳腺腺癌の外科手術後に再発防止を目的としたCAT療法を実施し、良好なQOLを維持できている2例を報告した。今回は、乳腺腺癌が肺に転移した猫にCAT療法を実施し、良好なQOLが維持できたので報告する。

CAT療法の流れ

当院では(株)J-ARMの協力の下、同社の培養キットおよびプロトコルを使用してCAT療法を行っている(図1)。

症例

動物種：猫(図2)

品種：日本猫

年齢：14歳

性別：雌(避妊済)

ヒストリー

2010年1月23日に、乳腺部の腫瘍を主訴にホームドクターを受診した。そこで右側乳腺全摘出手術を実施し、病理組織学的検査にて乳腺腺癌と診断された。マージンに腫瘍細胞は認められず、摘出状態は良好であった。しかしながら、同年2月29日、胸部X線検査およびCT検査にて右肺野に最大9mm大の多発性腫瘍性病変が認められた。肺の腫瘍は針吸引生検より、上皮性悪性腫瘍と診断され、乳腺腺癌の転移である可能性が強く疑われた。この状況下では外科治療、放射線治療および化学療法などいずれの方法を組み合わせたとしても、すべての癌細胞を除去することは困難であると考えられた。

そこで同年6月13日、緩和療法としてCAT療法を受けさせたいというオーナーの強い希望で、当院を受診した。また本症例は、来院時に慢性腎疾患にも罹患していたが、食事療法および皮下点滴にて一般状態も良好に維持できていた。

身体検査所見

体重3.9kg、体温37.6℃、BCS 3。体表リンパ節に明らかな異常は認められなかった。

血液検査所見

BUNの軽度上昇を認めた(表1)。

尿検査所見

軽度の蛋白尿を認めた(表2)。

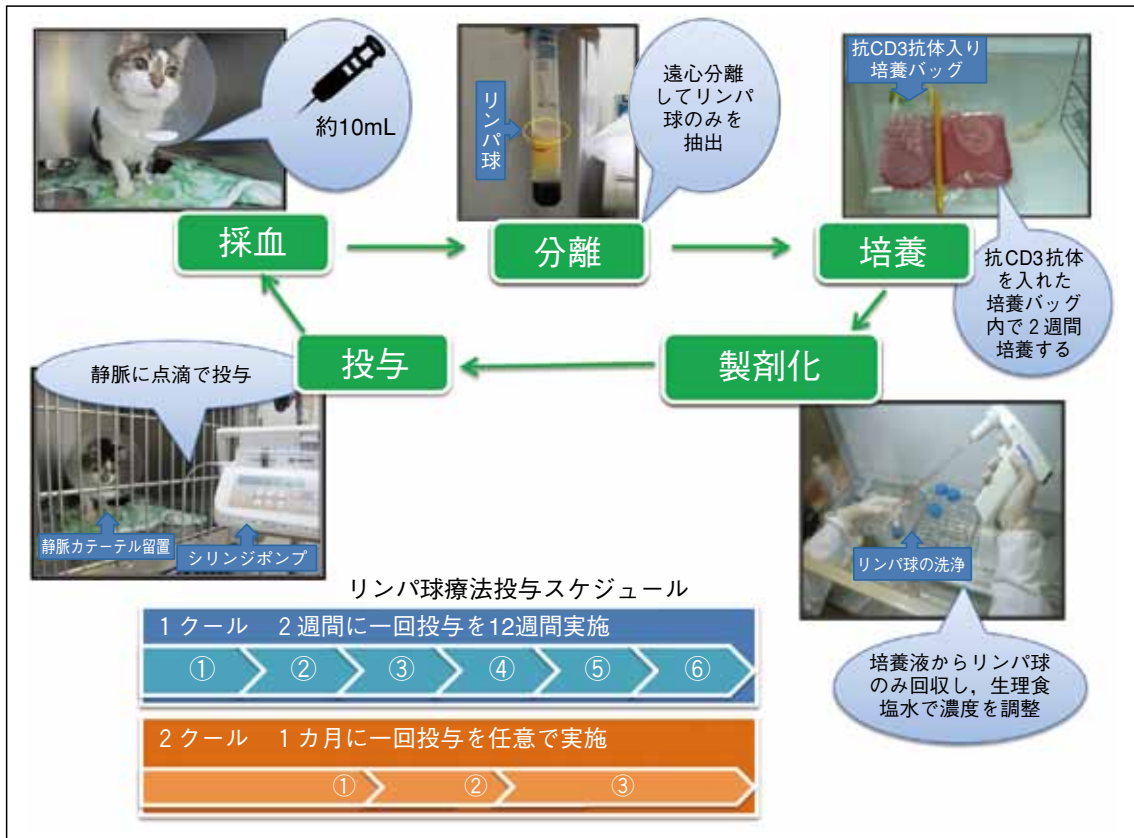


図1 CAT療法のプロトコール

X線検査所見

胸部：右肺野に最大10×13mmの多発性腫瘍性病変が認められた(当院受診時)(図3)。

ステージ分類

WHO分類において「Stage IV」と分類した(表3)。

CAT療法のプロトコールと経過

第1回から第6回を1クールとし、2週間ごとに採血・培養・静脈投与を実施した。培養後リンパ球数は2億～3億個/total(正常な猫の場合、当院では通常2億個/total程度まで増加する)と良好に増加した(図4～6)。投与法は培養したリンパ球を30mLの生理食塩水で希釈して、微量点滴で投与した。

第7回以降は、QOLが良好に保たれていることもあり、引き続き2週間ごとに実施した。

第10回のCAT療法終了後、状態が安定していることもあり、オーナーとの話し合いで一時中断とし、経過観察とした。

CAT療法開始前、開始1カ月後、2カ月後において局所再発、リンパ節転移の有無、そして肺転移所見の状態を調べるために、身体検査およびX線検査を行った。局所再発およびリンパ節転移はまったく認められなかった。また、1カ月後および



図2 症例外貌

2カ月後のX線所見においても肺転移のmassサイズは最大10×13mmと変化しておらず、胸水の貯留も認められなかった(図7)。CAT療法を実施していた6カ月間は、元気食欲もあり良好に経過していた。また、その後オーナーからの連絡があり、当院にて治療を開始してから12カ月経過している現在も、元気になっていることが分かっている。

表1 血液検査結果

CBC 検査		血液生化学検査	
WBC	7,029 / μ L	TP	7.2 g/dL
band	0 / μ L	ALB	3.4 g/dL
seg	4,429 / μ L	GOT	33 U/L
lym	1,757 / μ L	GPT	93 U/L
mono	212 / μ L	ALP	68 U/L
eos	634 / μ L	GGT	7 U/L
RBC	8.5×10^6 / μ L	T-cho	122 mg/dL
HGB	14.1 g/dL	GLU	100 mg/dL
PCV	43 %	BUN	38.3 mg/dL
MCV	50.5 fL	CRE	1.4 mg/dL
MCH	16.6 pg	Ca	10.7 mg/dL
MCHC	32.9 g/dL	P	3.7 mg/dL
PLT	353×10^3 / μ L	Na	157 mEq/L
ii	<2	K	3.9 mEq/L
		Cl	118 mEq/L
ウイルス検査			
FIV/FelV	(-) / (-)		

表2 尿検査結果

GLU (mg/dL)	—
PRO (mg/dL)	30
BIL	—
URO (mg/dL)	NORMAL
PH	6.5
USG	1.030
BLD	—
KET	—
NIT	—



図3 X線検査所見(当院受診時)
右肺野に最大10×13mmの多発性腫瘍性病変が認められた

表3 猫の乳癌のステージ分類(WHO分類)

T	腫瘍の大きさ(直径)	N	所属リンパ節転移	M	遠隔転移
T1	<2cm	N0	病理組織学的に転移なし	M0	遠隔転移の所見なし
T2	2～3cm	N1	病理組織学的に転移あり	M1	遠隔転移の所見あり
T3	>3cm				

ステージ			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1もしくはT2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
IV	T1-3のいずれでも	N0-1	M1

(Small Animal Clinical Oncology より引用改変)

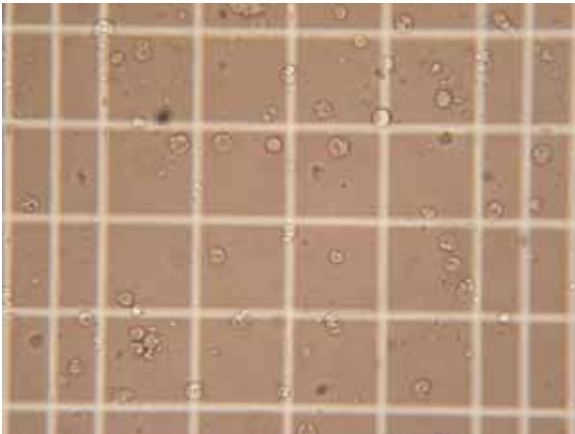


図4 培養したリンパ球数の測定

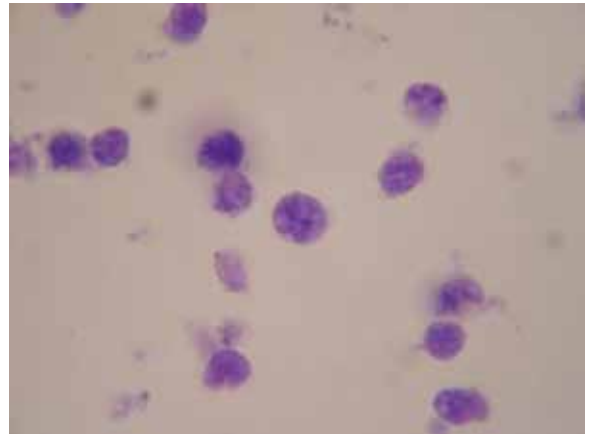


図5 培養したリンパ球



図6 右のシリンジが投与するリンパ球の液体。リンパ球が増え混濁している。左は生理食塩水

● 考察とまとめ

今回、Stage IVの乳腺腺癌であるにもかかわらず、CAT療法が非常に奏功した。これは、患者自身のコンディション(慢性腎疾患)が良好に維持できており、一般状態に問題がなかったことが大きな要因であったと考えている。

猫の乳腺腺癌は、体表リンパ節や肺などに転移所見が認められると、その後の短期予後が非常に悪いことを筆者はよく経験している。Stage IVの手術後の生存期間中央値は1カ月⁵であることを考えると、今回の症例では、肺転移がすでに認められているにもかかわらず、CAT療法を実施したことによって非常に良好なQOLが維持できたと考えられた。

我々はCAT療法を実施するに当たって、治療効果が十分に期待できる症例としては、以下に挙げる項目が重要であると考えている。次の項目に当てはまる数が多い症例ほど、CAT療法が奏功する可能性が高くなると思われる。

- ①CAT療法開始時期が早期である(外科手術後すぐに実施)
- ②一般状態が良好
併発疾患が重篤でなく良好に維持できている
- ③ステロイドを投与していない
- ④腫瘍のStageが低い
- ⑤ウイルス疾患を持っていない

FIV陽性の症例とステロイド投与していた症例にCAT療法を実施した猫の2例をここに紹介する。

症例1は14歳の日本猫、雄(去勢済)。FIV陽性の症例にて、FIV発症予防および口内炎治療を目的にCAT療法を実施した。FIVはリンパ球に感染するのでCAT療法が適応か否かは様々な議論があるが、リスクも十分に説明し、オーナーの同意の下で実施した。3回の投与を1クールとし、2週間ごとに採血・培養・静脈投与を実施した。第1,2回の培養後リンパ球数はそれぞれ4,650万個/total, 3,650万個/totalと少なく、第3回のリンパ球はほとんど死滅したリンパ球のみであった(正常な猫の場合、当院では通常2億個/total程度まで増加する)。本症例は、FIVの明らかな発症は認められなかったが、投与後に口内炎および元気食欲等の改善は認められなかった。

症例2は14歳の日本猫、雌(未避妊)。FIV陰性、乳腺腺癌の外科手術3カ月後にリンパ節転移が認められた症例であり、緩和療法としてCAT療法を実施した。本症例は免疫介在性の胆管肝炎が併発していたため、ステロイドを持続的に投与していた。また、甲状腺機能亢進症の治療も並行して実施していた。第1回の培養後リンパ球数は4,100万個/totalと少なかったが、第2,3回はそれぞれ2億2,100万個/total, 1億7,200万個/totalと増加した。

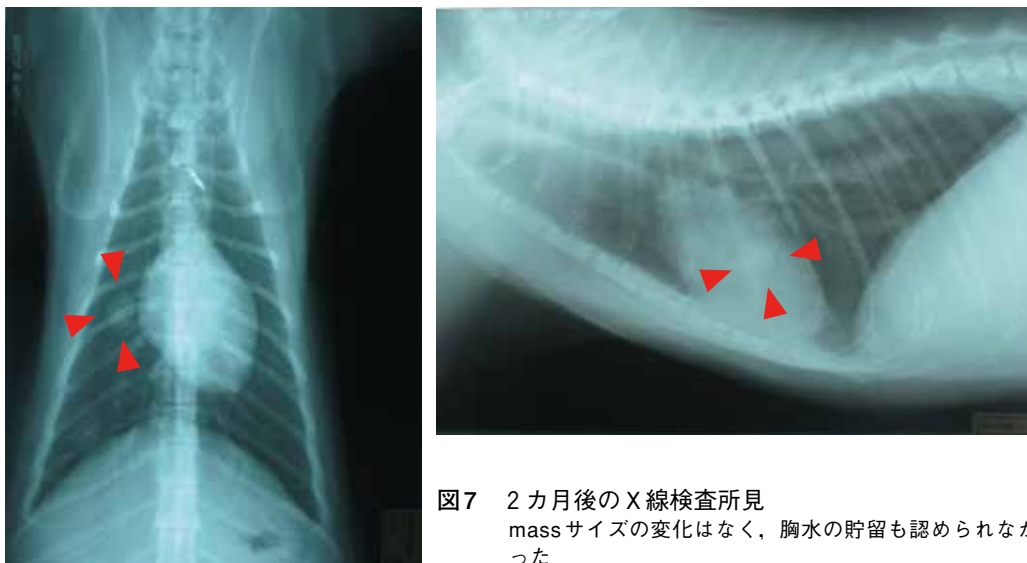


図7 2カ月後のX線検査所見
massサイズの変化はなく、胸水の貯留も認められなかった

totalと増加した。CAT療法を継続していくと、培養後リンパ球数が増加することはしばしば経験する。第3回の投与時には乳腺腺癌は胸腔内リンパ節へ転移しており、胸水貯留も引き起こされていた。第2、3回において十分な量のリンパ球を投与したにもかかわらず、病態は急速に悪化しCAT療法開始後1カ月ほどで斃死した。

症例1では、初めてのケースなので確定的なことはいえないが、明らかに培養後リンパ球数は少なかった。FIVによってリンパ球の増殖が抑制されており、投与後もQOLの改善が認められなかったと考えられた。したがって、免疫細胞を抑制するような感染症に罹患している場合、CAT療法は奏功しない可能性が考えられた。

症例2では、CAT療法の開始時期が遅く、第3回には乳腺腺癌が全身転移し胸水の貯留が起きていた。また、併発疾患のためステロイド投与をしていたことにより、免疫細胞療法の本来の効果が最大限に発揮されなかったと考えられた。ヒト医学領域では、癌性胸膜炎の胸水貯留に免疫細胞療法を実施することで改善が認められた症例も報告されている¹が、今回のような悪条件の症例の場合はCAT療法は推奨されないと考えられた。

今後の展望

ヒト医学領域では、化学療法や放射線療法などに併用して免疫細胞療法を実施しており、免疫細胞療法単独で治療するよりも効果が期待されている。例えば、転移性乳がんで使用されている抗がん剤：パクリタキセル(PTX)は、細胞毒性以外に腫瘍壊死因子などのサイトカインの誘導能を有していることが知

られている。このPTXは免疫学的な作用も考えられており、免疫細胞療法を併用することでの効果増強が期待されている³。

当院でCAT療法を希望されるオーナーは、「抗がん治療をやりたくないからCAT療法を受けたい」という理由が最も多い。また、猫における乳癌の化学療法は、ドキシソルビシン、ドキシソルビシン+シクロフォスファミド、カルボプラチン等が使用されているが、十分な効果は未だ証明されていない⁶。この場面で、外科手術は別として化学療法を勧めることは非常に難しく、オーナーによっては不信感を抱かれることもある。したがって、現状ではCAT療法単独で治療する症例がほとんどである。

しかしながら、ヒト医学領域で証明されているように、化学療法と免疫細胞療法を併用することで治療成績が向上する可能性が十分に示唆されるため、今後我々の研究課題にしていきたいと考えている。

参考文献

- 1) 楊河宏章, 仁井昌彦, 大久保明夫 et al. Successful Trial of Local LAK Therapy Combined with Pleuropneumonec-tomy for Pleuritis Carcinomatosa : A Case Report of a Patient with Adenocarcinoma of the Lung. 肺癌. 1988.28(6) : 791-796.
- 2) Ding AH, Porteu F, Sanchez E et al. Shared actions of endotoxin and taxol on TNF receptors and TNF release. Science. 1990 Apr 20;248(4953) : 370-372.
- 3) 後藤重則. 少量のパクリタキセルとトラスツズマブ, 免疫細胞療法 (CD3-LAK法)により長期の寛解を維持している転移性乳がん症例. がん免疫細胞療法専門クリニック SETA Clinic Group 臨床症例報告 No.30.
- 4) 後藤重則. 免疫細胞療法 (CD3-LAK法)とビスフォスフォネート(パミドロン酸)が有効であった乳がんの全身多発骨転移症例. がん免疫細胞療法専門クリニック SETA Clinic Group 臨床症例報告 No.16.
- 5) Gregory K., Antony S. 悪性乳腺腫瘍. 猫の腫瘍. 2003. 339-348. Interzoo.
- 6) McNeill CJ, Sorenmo KU, Shofer FS et al. Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. J Vet Intern Med. 2009 Jan-Feb;23(1):123-129.