

症例から学ぶ

実践！細胞治療

第5回

「慢性腎不全の経過中に発生した腎腫瘍 において、左腎切除後CAT療法を用い て管理を行った一症例」

牛草貴博(関内どうぶつクリニック)
Takahiro Ushigusa



はじめに

近年、獣医療におけるがん治療において、最も注目されている治療としてがん免疫療法がある。この中でも比較的に利用しやすいものとして、活性化自己リンパ球療法(CAT療法)がある。臨床医がこの治療を導入しやすい要因として、

1. 抗がん剤と異なり自己細胞を使用しているために、副作用が非常に少なく安全性が高い。
2. 手術で腫瘍を切除できない症例に対しても利用できる。
3. 採血のみで実施可能なため、腫瘍を抱えて弱っている患者に、準備で大きな負担を与えない。
4. 導入費用が放射線治療等の高度医療機器にくらべて少なくて済む。
5. 末期がん患者や抗がん剤不応患者にも、新しい選択肢が増える。

……などがある。大学病院等の研究教育機関だけではなく、当院のような中規模のクリニックベースでも、オーナーに新しい選択肢を増やすことができるということが最大の利点であろう。

我々がこの治療を導入して約1年間、症例を重ねてきて、その効果を実感しているもの、まったく効果を感じられなかったもの、それぞれあるものの、1症例も副作用がなく行えたということからオーナーの満足度は非常に高く、すべてのオーナーに満足して頂いたという結果を得ている。

今回はその中でも、慢性腎不全の経過中に急激な腎臓の腫大が認められ、切除後にオーナーの希望によりCAT療法を導入し、QOLを良好に保つことができた症例について供覧する。

症例

日本猫、17歳齢、雄(去勢済)。2004年よりALTの軽度上昇が認められたため肝バイオプシーを行い、肝リポフスチン沈着と病理診断された。グルタチオンの対症療法により継続治療を行ってきた。

2008年10月ころにCREA 2.5mg/dL以上であったので、臨床症状はなかったもののクレメジンの治療を行っていた。その後、徐々にCREA、BUNともに上昇し、2009年10月にはCREA 4.0mg/dL、BUN 60mg/dLを超えた(図1、2)。同年11月に尿に血液が混じるということで来院。頻尿症状はなし。左腎臓にマスを確認した(図3、4)。

その後1週間で増大傾向にあったので切除を検討し、静脈性尿路造影を行ったところ、腫大している側の腎臓は機能がほぼみられなかったために、切除を行った。手術は左腎臓および尿管の全摘出を、通常の術式にのっとり行った。左腎臓は著明な腫大が認められたが、周囲組織への浸潤は肉眼的に観察されなかった(図5～7)。

術後2週間でCREA 3.1mg/dLから5.8mg/dLへの上昇が認められた。術後より食欲および体重の減少が認められた(図8)。

病理診断では腎腺腫であった。良性と判断されたものの異型が中程度に認められたこと、高齢だったこと、腎不全があることもあり、オーナーの希望によりCAT療法を開始した。術後約1カ月で培養を開始することとした。

当日は午前中に来院し8mL採血。その後、(株)J-ARMから提供されたプロトコールに従い培養を行った。1週間後に継代培養を行い、2週間目に培養した細胞を回収して製剤化した。

製剤化した培養細胞は作成直後に投与が開始され、約1時間で投与を終了した。投与時および投与後も一般状態に変化は認められなかった。オーナーの希望により2週間おきに1回投与

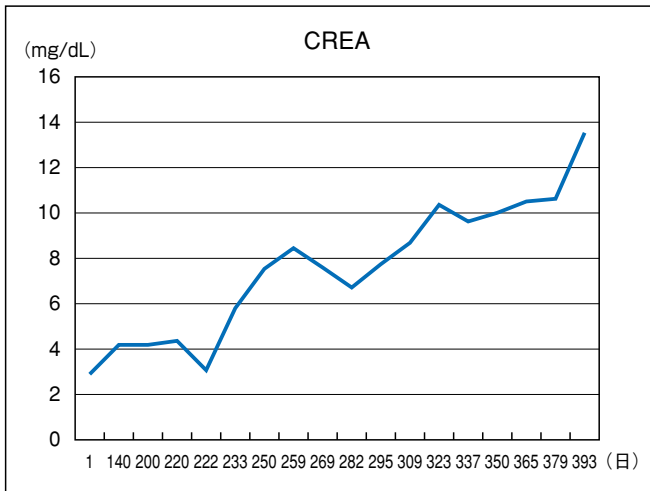


図1 CREAの推移

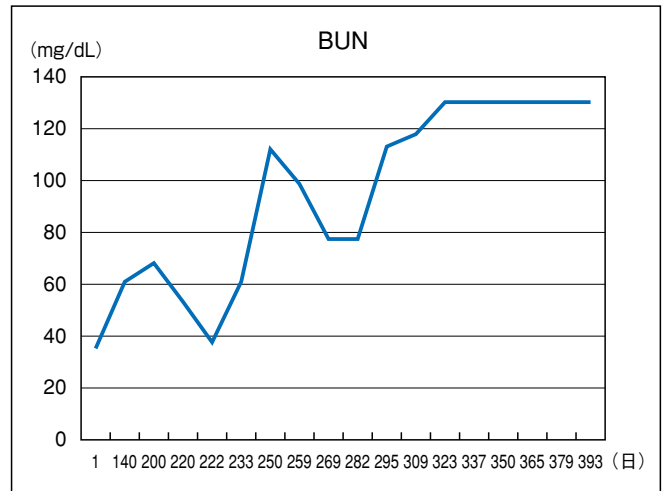


図2 BUNの推移

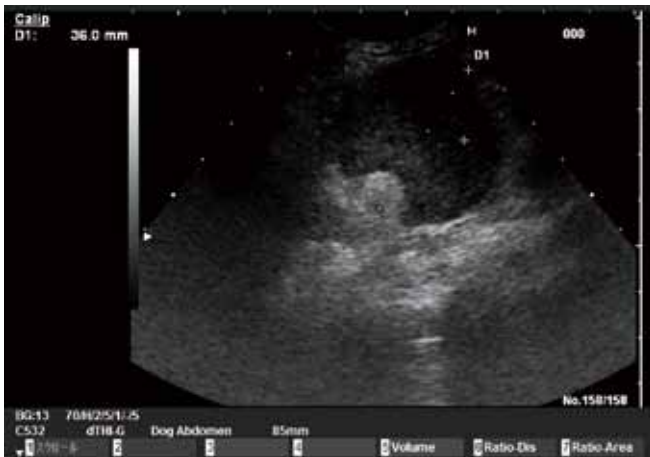


図3 左腎臓エコー所見



図4 X線所見



図5 左腎臓および尿管の全摘出を行った

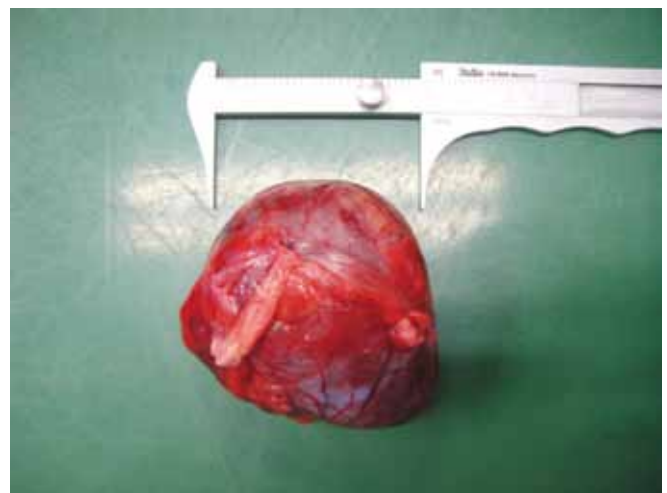


図6 摘出した腎臓

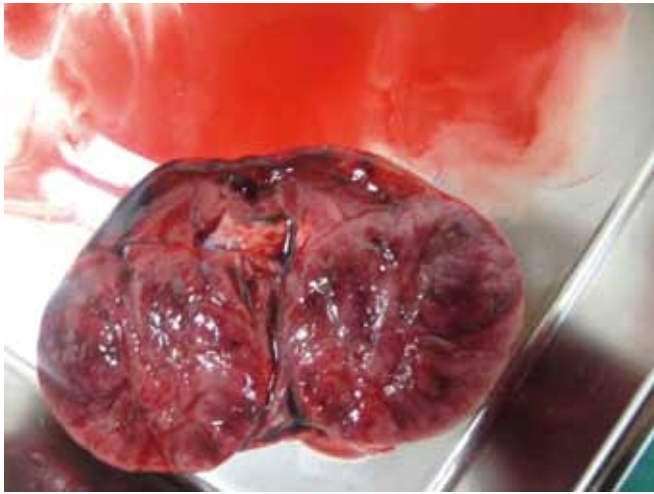


図7 腎臓断面

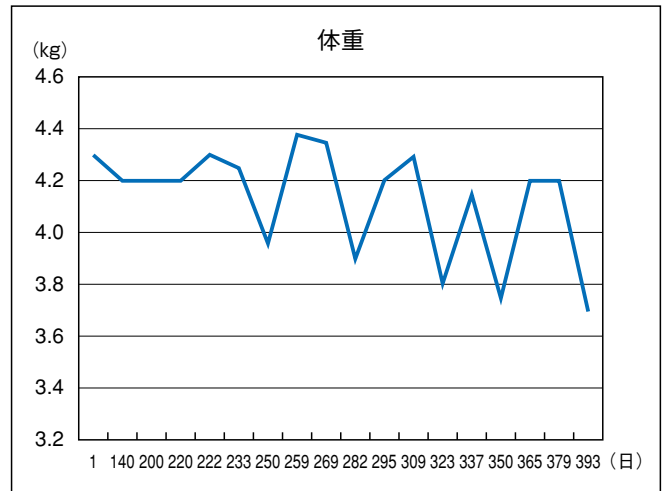


図8 体重の推移



図9 CAT療法開始後、若いころのように台の上に跳び乗ったりして跳ね回るようになった



図10 食欲は回復し、通常量以上に食事を要求するようになった

を行った。

結果

投与開始時のCREAは8.5mg/dL, BUNは99mg/dL, 体重は3.9kgであった。投与後2週間で食欲は回復し、通常量以上に食事を要求するようになり、若いころのように台の上に跳び乗ったりして跳ね回るようになったということであった(図9, 10)。

CAT 2 回目投与時には, CREAが7.5mg/dL, BUNが77mg/dL, 体重が4.35kgであった。それから3回, 4回と投

与していくごとにCREA, BUNは上昇を続け, 5回目投与時(術後3カ月)にはCREA 8.7mg/dL, BUN 118mg/dLに上昇した。しかし食欲, 元気は変化なく, 非常に活発で体重も4.3kgに維持されていた。7回目(術後4カ月)ではCREA 9.6mg/dL, BUN 130overとさらに上昇したにもかかわらず一般状態は良好で, 食欲, 元気ともに問題なく, 嘔吐はなかった。

9回目の投与時, CREA 10.5mg/dL, BUN 130over, 体重4.2kg。

10回目の投与時, CREA 10.6mg/dL, BUN 130overで体重4.1kg。いずれも食欲, 元気ともに良好であった。

11回目投与時, 3日前より食欲の減少が認められ, 尿に血が

混じるということであった。尿中には赤血球および好中球が認められ、抗生剤の投与を行った。その後は食欲が急激に減少し、11回目投与時には食欲廃絶、ほとんど動けないという状態で嘔吐も認められた。CREAは13mg/dL、BUNは130mg/dLであった。その後食欲および一般状態は回復せず、2日後に死亡した。

● 考察

がん免疫療法は、人医療でも獣医療でも最も注目を浴びている治療法のひとつである。特に活性化自己リンパ球療法は歴史が古く、採血のみで腫瘍の増大を抑制させることができる治療法である。血液からリンパ球を取り出し活性化させたT細胞、NK細胞などを、再び自分の体内に移入させる。CAT療法の問題点は、自然免疫を利用しているために、癌細胞に対して特異的な攻撃性を持たない点である。

今回は腎臓腫という良性の腫瘍で、完全切除できていたものの、腫瘍の増大のスピードと異型も中程度に認められたことから、オーナーの希望で術前に提案していたCAT療法を行うことになった。経過の中で腫瘍の再発、転移所見は観察されなかったものの、病理所見から必ずしも腫瘍に対する効果が認められたわけではない。今回の効果はむしろ全身的な免疫機能の向上によるものと、人医療で行われているCAT療法でしばしば報告されている、治療に伴う副次的な改善効果というものではないかと考えられる。実際、獣医再生医療研究会の先生方のお話を聞いても、腫瘍に対する効果は明確ではないが、「元気になった」、「食欲が出てきた」といったようなQOLの改善効果が非常に多くの症例で報告されている。数字には表せないものではあるが、腎不全を改善する効果はCAT療法では報告されておらず、今回の症例でもCREA、BUNは上昇を続けたため、腎不全に対する効果はなかったと考える。本症例はBUNのきわめて高い上昇を迎えても、食欲、元気が低下することがなく、体重の減少も少ないままに最期を迎えられた要因として、CAT療法の免疫上昇効果とQOLの改善効果が関与していた可能性が高いと思われる。末期患者のQOLを低下させる要因と

して嘔吐、疼痛、倦怠感などが挙げられ、これを軽減させることがターミナルケアの根幹となる。CAT療法によるQOLの改善効果については、人医療でも複数の文献が報告されている^{1,2}。また、白血球が炎症の際にβ-エンドルフィン等のオピオイドを誘導していることが知られ、今回のような養子免疫療法などで大量にリンパ球が体内に導入される際にも同様の反応発現の可能性が示唆される³⁻⁶。本症例におけるQOLの改善は、免疫作用の増強効果のほかに白血球由来のオピオイドの作用が関与していることが推測される。

■参考文献

- 1) Yamaguchi Y, Ohshita A, Kawabuchi Y, Ohta K, Shimizu K, Minami K, Hihara J, Miyahara E, Toge T. Adoptive immunotherapy of cancer using activated autologous lymphocytes—current status and new strategies. *Hum Cell*. 2003 Dec;16(4):183-9.
- 2) Wu C, Jiang J, Shi L, Xu N. Anticancer Res. Prospective study of chemotherapy in combination with cytokine-induced killer cells in patients suffering from advanced non-small cell lung cancer. 2008 Nov-Dec;28(6B):3997-4002.
- 3) Sitte N, Busch M, Mousa SA, Labuz D, Rittner H, Gore C, Krause H, Stein C, Schafer M. J Lymphocytes upregulate signal sequence-encoding proopiomelanocortin mRNA and beta-endorphin during painful inflammation *in vivo*. *Neuroimmunol*. 2007 Feb;183(1-2):133-45. Epub 2007 Jan 16.
- 4) Cabot PJ, Carter L, Gaiddon C, Zhang Q, Schafer M, Loeffler JP, Stein C. Immune cell-derived beta-endorphin. Production, release, and control of inflammatory pain in rats. *J Clin Invest*. 1997 Jul 1;100(1):142-8.
- 5) Kapitzke D, Vetter I, Cabot PJ. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. *Ther Clin Risk Manag*. 2005 Dec;1(4):279-97.
- 6) Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system. *Br J Anaesth*. 2008 Jul;101(1):40-4. Epub 2008 Apr 8.
- 7) 岡田邦彦, 久保雄昭. 獣医療における骨髄幹細胞(骨髄間質細胞)治療の可能性. *Companion Animal Practice*. April 2010. Vol.25 No.4:8-17.
- 8) 岡田邦彦. 安価に獣医再生医療を実現するために: その2〜がん免疫療法および骨髄幹細胞療法の実現に向けて〜. *Companion Animal Practice*. February 2009. Vol.24 No.2:38-49.
- 9) 岡田邦彦. 安価に獣医再生医療を実現するために〜がん免疫療法および骨髄幹細胞療法の実現に向けて〜. *Companion Animal Practice*. December 2008. Vol.23 No.12:28-33.
- 10) 岡田邦彦. 獣医療におけるがん免疫療法の可能性—がん治療の選択肢のひとつとして—. *Companion Animal Practice*. October 2007. Vol.22 No.10:6-14.
- 11) 田邊梯次郎. 血管肉腫に対して活性化リンパ球療法を試みた一例. *VET'S FC 勉強会*(2006.6.7)