

症例から学ぶ

## 実践！細胞治療

第8回

# 「短期間の化学療法後、活性化自己リンパ球移入療法(CAT療法)で維持治療を行っている若齢イヌ消化器型リンパ腫の一例」

牛草貴博 (関内どうぶつクリニック)  
Takahiro Ushigusa



### 要約

消化器型リンパ腫と診断した若齢のトイ・プードルに化学療法を行い、強い副作用が出たために短期間で中止後、活性化自己リンパ球移入療法(CAT療法)とステロイドを継続したところ良好な結果が得られた。現在、月に一度CAT療法を行い500病日経過したが良好な状態を保っている。

### 症例プロフィール

動物種：イヌ

品種：トイ・プードル

年齢：1歳2カ月齢

性別：雌

その他：同居犬(トイ・プードル)が1頭

### 主訴

1カ月前より嘔吐、下痢、食欲不振などの慢性消化器症状が間欠的に認められた。また幼犬のときより体重が増加せず、削瘦が認められた(図1)。1歳2カ月齢で激しい嘔吐が認められた。

### 材料と方法

L-アスパラギナーゼ、ビンクリスチン、サイクロフォスファミド、ドキシソルビシンは定法に従い使用した。

CAT療法を行うため、頸静脈より10mLをリンパ球培養用に採血した。院内培養室にて単核球層を分離の上、CD3抗体に

播種し、培養を開始した。培養開始後7日でインターロイキン-2(IL-2)を感作させ、さらに7日経過後に培養し活性化させたリンパ球を回収し、生理食塩水に浮遊後、橈側皮静脈より1時間かけ注入した。

### 検査および経過

初診時に来院した3カ月齢で、通常どおりワクチンの接種を行った。6カ月齢で避妊手術を行った。8カ月齢より軟便、食欲不振が認められ、そのたびに対症療法を行ってきた。1歳2カ月齢で水溶性下痢がみられ、対症療法を行い7病日で回復したものの34病日で激しい嘔吐が認められ来院。CBC、血液生化学検査を行ったところ、ALTおよびGGTの軽度上昇以外には異常は認められなかった(図2)。X線検査では十二指腸内にガス貯留像が認められ(図3)、エコー検査では十二指腸壁の肥厚および腸間膜リンパ節の腫大が認められた(図4)。

血液検査の結果、画像診断を基には病因を特定できないため、ご家族には、①このままさらに対症療法による経過観察、②確定診断のための内視鏡または試験開腹による消化管の病理学的検索をご提案したところ、確定診断を希望された。24時間の輸液、制吐処置を行い安定化させた後、翌35病日にプロポフォールで導入後イソフルレンで維持麻酔を行い、試験開腹および内視鏡検査による生検を行うこととした。麻酔下で内視鏡検査を行ったものの十二指腸が肥厚し、幽門からスコープが入らなかったために開腹し、胃および十二指腸の全層生検を行った。開腹時、十二指腸は全体に充血。腸間膜リンパ節は軽度腫大が認められた。その他の臓器に異常は認められなかった。採取した胃および十二指腸の検体は、東京大学獣医病理学教室で病理検査を行った。



図1 症例外貌

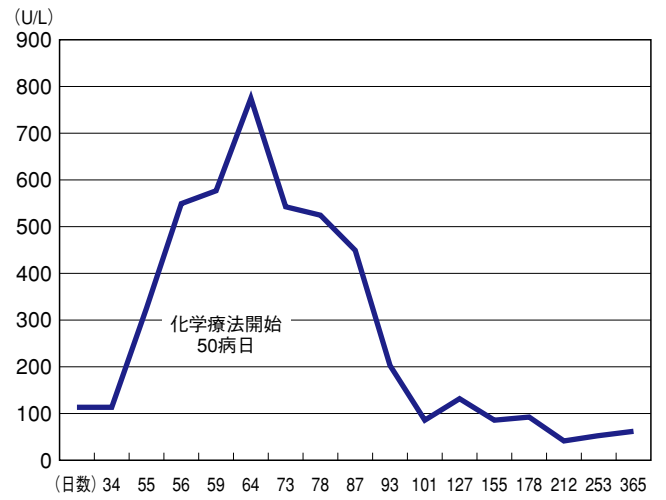
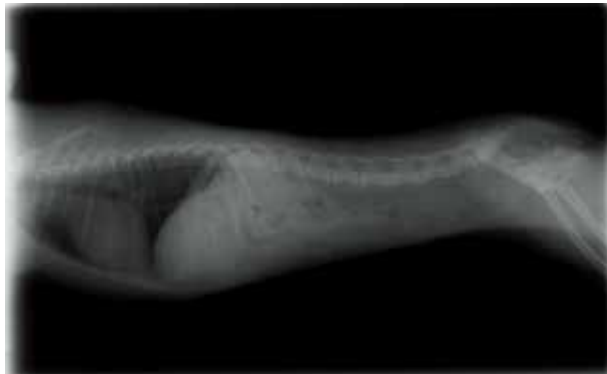


図2 ALTの推移



ラテラル像

VD像

図3 X線検査像

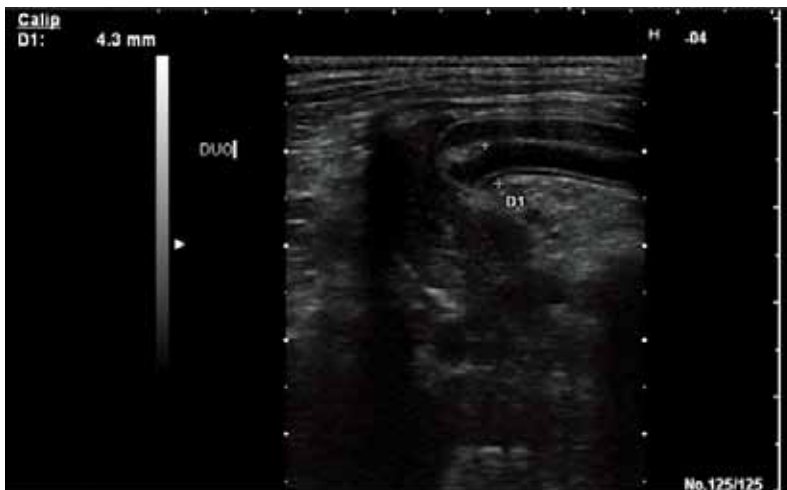


図4 エコー検査像



## ● 病理診断

B細胞性リンパ腫（濾胞中心型またはMALT）

## ● 治療および経過

病理検査結果を基に治療についてご説明したところ、抗がん剤治療を希望された。50病日よりCOPLAベースの抗がん剤治療を開始し、ビンクリスチン0.5mg/m<sup>2</sup>、L-アスパラギナーゼ10,000IU/m<sup>2</sup>、サイクロフォスファミド200mg/m<sup>2</sup>/3weeks、プレドニゾロン2mg/kgを投与。55病日より元気、食欲の低下が認められたため来院。血液検査で顆粒球の低下およびALT 319U/Lに上昇(図2)、翌日にはWBC 3.0×10<sup>3</sup>/μLへの減少、ALT 547U/Lへの上昇が認められ、食欲は廃絶。64病日にはALT 778U/Lとさらに上昇した。エコー検査で、肝臓はび漫性の高エコーを示し、特に腫瘤病変は認めなかった。抗がん剤投与により重度の肝障害が認められたため当日の抗がん剤投与は延期し、Sアデノシルメチオニン、プレドニゾロンのみ投与した。10日間経過し食欲等は回復したものの、73病日でもALT 543U/Lと高値を示した。その後、78病日でALTは変化がなかったものの白血球数は正常に戻り、一般状態が回復したために抗がん剤治療を継続した。101病日にALT 83U/Lまで下がったためにドキシソルビシン30mg/m<sup>2</sup>の投与を行った。経過とともに体重、食欲は徐々に回復してきた(図5)。その後、129病日にご家族が抗がん剤の副作用の軽減を目的に、CAT療法の併用を希望されたため、当日は午前中に来院し8mL採血。(株)J-ARMから提供されたプロトコ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製剤化した。製剤化した培養細胞は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、投与後にも一般状態に変化は認められなかった。ご家族の希望により1カ月おきに1回投与を行った。169病日で2回目のCAT療法のために前回と同様に採血、培養を開始した。その後、ご家族の希望により178病日に投与したドキシソルビシンを最後に化学療法を終了し、プレドニゾロンとCAT療法のみ継続することとした。

約1カ月おきに培養した活性化リンパ球の投与を行い、266病日以降は慢性的な消化器症状は消失、食欲、体重の増加が認められ、発毛も顕著に認められた。その後、血液検査、X線検査、エコー検査、臨床症状のいずれにおいても大きな問題がなく経過した。460病日で突然の食欲廃絶、嘔吐がみられ、LIPA、AMYLの上昇が認められたため、膵炎を疑い治療を行った。それからは順調に経過し、QOLは良好な状態で現在500病日を迎えている(図6)。

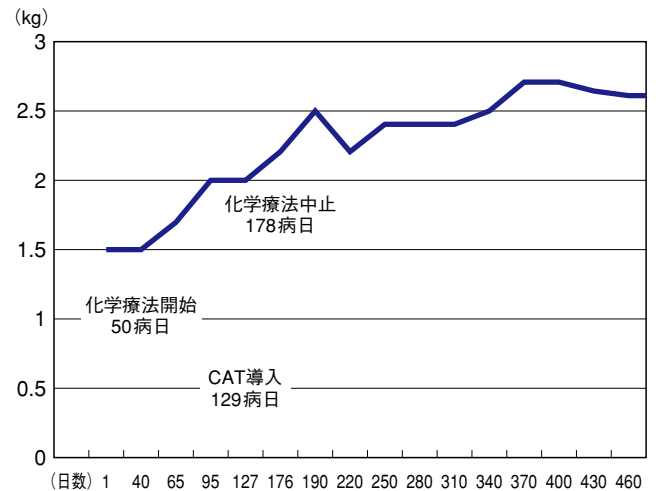


図5 体重の推移

## ● 考察

消化器型リンパ腫は、リンパ腫の中でも統計的に予後が悪いことが報告されている。ある文献では中央生存期間は4カ月と報告されている。また消化器型リンパ腫のうち78%がT細胞性リンパ腫、6%がB細胞性リンパ腫という報告があり、消化器型リンパ腫はT細胞性リンパ腫が多いことが予後に関連しているとされている。本症例は発症年齢が若齢であり、胃および十二指腸に病変が存在する消化器型リンパ腫であったものの、B細胞性リンパ腫であることが、化学療法の反応が比較的良好であった一因と考えた。化学療法後は慢性消化器症状は減少し、体重の増加も認められた。初回ビンクリスチンおよびL-アスパラギナーゼ投与後は著明な肝酵素の上昇が認められたが、対症的な治療に反応し一時的なものであったため、これはビンクリスチンなどの化学療法に関連する副症状であったと考える。今回と同様の化学療法では、中央寛解期間は200～300日程度と報告されていることから本症例では、化学療法以外の免疫細胞療法の効果が考えられる。現在は血液中に存在するリンパ球の中に、がん細胞が混入し、一緒に培養されてしまう可能性があるため、白血病とT細胞型の悪性リンパ腫に関しては、CAT療法は推奨されていない。ただし、CD3の抗体を使ってサイトカイン(IL-2)を取り込むレセプターを開き、IL-2存在下で急速に増殖を示す細胞は、正常のリンパ球のみであり、がん細胞は抗体やサイトカインには反応しないことが言われている。そのため、培養されたリンパ球の比率は正常の元気なリンパ球がほとんどであり、がん細胞の量は、はじめに混入している量からそれほど増えていないと考えられている。

ただし、がん細胞を死滅させる処理を行っていないため、点滴中のリンパ球にもがん細胞が混入しているリスクがある。他



図6 500病日を越えても、QOLは良好に保たれている

のがん治療と同様にCAT療法が効果を示す可能性があり、ほかに選択肢がない場合は、リンパ腫にも免疫療法を取り入れるメリットは大いに考えられるため、ご家族とよく話し合った上での選択が必要である。人医でもリンパ腫に対するCAT療法は行われており、特に化学療法や放射線療法などの後に行われることが多く、串間ら<sup>3</sup>は歯肉に局限したB細胞型リンパ腫にわずかな放射線療法との組み合わせで、加藤ら<sup>2</sup>は少線量放射線療法、化学療法と免疫細胞療法を併用し抗腫瘍効果がみられた症例を報告している。これらの症例はCAT療法単独よりも効果が高い。この理由としてReits.E.Aら<sup>1</sup>はマウスの実験で放射線照射後、がん細胞内MHC class1蛋白の発現亢進が起り、より細胞傷害性T細胞(CTL)が認識しやすくなるのではないかと報告している。免疫細胞療法の効果をより強く引き出すためには、まず手術による減容積、化学療法、放射線療法などの有効性の高い治療を行い、がん細胞内での免疫寛容状態を可及的にlooseにし、LAK細胞に対する感受性を高めることが重要であるとされている。本症例は串間らの報告した症例と同様に、

消化管に比較的限局されたB細胞性リンパ腫である。慢性消化器症状である臨床症状は改善されたことから、比較的化学療法の反応も良好であったと推測される。しかし化学療法は178病日で終了してしまったものの、現在500病日を過ぎてても経過は良好であることから、免疫細胞療法の効果は十分関与していると考える。これらの結果からはリンパ腫にも免疫細胞療法が高い効果を示す症例があり、さらに免疫細胞療法開始前に補助的に化学療法あるいは放射線療法を行うことで、より高い効果が得られることが推測される。また、今回は抗がん剤投与期間中にCAT療法を行ったことにより、その後は大きな副症状が認められなくなったことも利点として挙げられる。

高齢な動物であったり、一般状態が悪く強力な化学療法が選択できない、またはご家族が受け入れられない症例に我々は多く遭遇する。短期間で低用量の化学療法と免疫細胞療法の併用療法は、ひとつのがん治療選択肢として検討される価値があると考ええる。

## ● 謝辞

今回の病理学的検索で様々なアドバイスを頂いた東京大学獣医病理学教室の内田和幸先生、治療に対し様々な助言を頂きました(株)J-ARMの岡田邦彦先生、当院勤務中に治療に当たって下さった天王寺どうぶつ病院の野田正志先生に深謝致します。

## ■参考文献

- 1) Reits,E.A. et al:Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class 1 expression,and induces successful antitumor immunotherapy,J.Exp.Med.,May 2006;203 1259-1271.
- 2) 加藤 昭, 明山耀久, 河合公三:切除不能膵癌に gemcitabine・少線量放射線・CD3-LAKによる集学的治療が有効であった1例: Biotherapy, 20(1): 87-90, 2006.
- 3) 串間美昭: 臨床症例報告 No.22 少線量放射線治療後に免疫細胞療法を併用しCRが得られた悪性リンパ腫の1例: SETA Clinic Group CASE No.22 2006.08.