

症例から学ぶ

実践！細胞治療

第9回

「猫の乳腺癌の術後に活性化自己リンパ球移入療法(CAT療法)を実施した2例」

重本 仁 (王子ペットクリニック)
Jin Shigemoto



はじめに

近年、獣医療において新しいがん治療法として免疫療法が導入されはじめています。当院でも4年前より導入しているが、ここ数年でオーナーの認知度も上がり、希望される方が増えてきたように思われる。

メリットとして、①副作用がなく安全性が高い、②採血と点滴のみの処置で済むため、動物に対する負担が少ない、③外科手術や化学療法が不適応な症例に対しても利用できる、④他の治療法との併用が可能、などがある。当院で実施した症例についても、今まで副作用を生じた例はなく、すべての症例で良好なQOL(Quality of Life)の維持ができたため、非常にオーナーの満足度の高い治療法であると感じている。

ヒト医療においては、1980年代に自己のリンパ球を用いた活性化リンパ球療法が確立されて以来研究が進み、ホジキンリンパ腫、肝細胞癌、卵巣腫瘍、悪性黒色腫、脳腫瘍などで縮小効果が認められ¹⁻⁴、一般的には手術、抗がん剤、ホルモン療法、放射線療法が治療の中心だが、最近ではがん免疫療法(がん樹状細胞療法)も実施されるようになってきた。進行性乳がんや胸水を認める乳がん患者に対しては、がん免疫療法が「先進医療」として厚生省に認められている⁵。

猫の乳腺腫瘍は大部分が老齢(中央値11歳)の避妊猫と未避妊猫で発症する。避妊猫では未避妊の約半数の発症率という報告もある⁶。潰瘍化もよくみられ、腫瘍はしばしば多発し、2つ以上の乳腺で認められる。また、約80%が悪性といわれており、中でも腺癌と充実癌が大部分を占める。さらに、リンパ性の浸潤や肺転移が高率に起こるため、手術による治癒を望むことは困難とされている⁶。乳腺摘出後の補助療法として化学療法が実施されているが、化学療法の有効性が認められた報告は

ほとんどない。

今回、当院では高齢の未避妊猫の乳腺腫瘍において、外科手術後に再発防止を目的とした活性化自己リンパ球移入療法(CAT療法)を実施し、良好なQOLを維持できている2例を報告する。

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1

動物種：猫
品種：日本猫
年齢：15歳
性別：雌(未避妊)



ヒストリー

2010年6月4日、他院にて乳腺腫瘍(詳細は不明だが直径5cm程度の大きさだったとのこと)の部分摘出を行った。摘出部位が炎症を起こし自壊しているとのことと同6月12日に当院を受診した。

身体検査所見

体重2.9kg、体温39.1℃、BCS3。体表リンパ節に腫大・硬結は認められなかった。左腋窩に10×8×2mmと直径2mmの2つの皮下腫瘍を認めた。

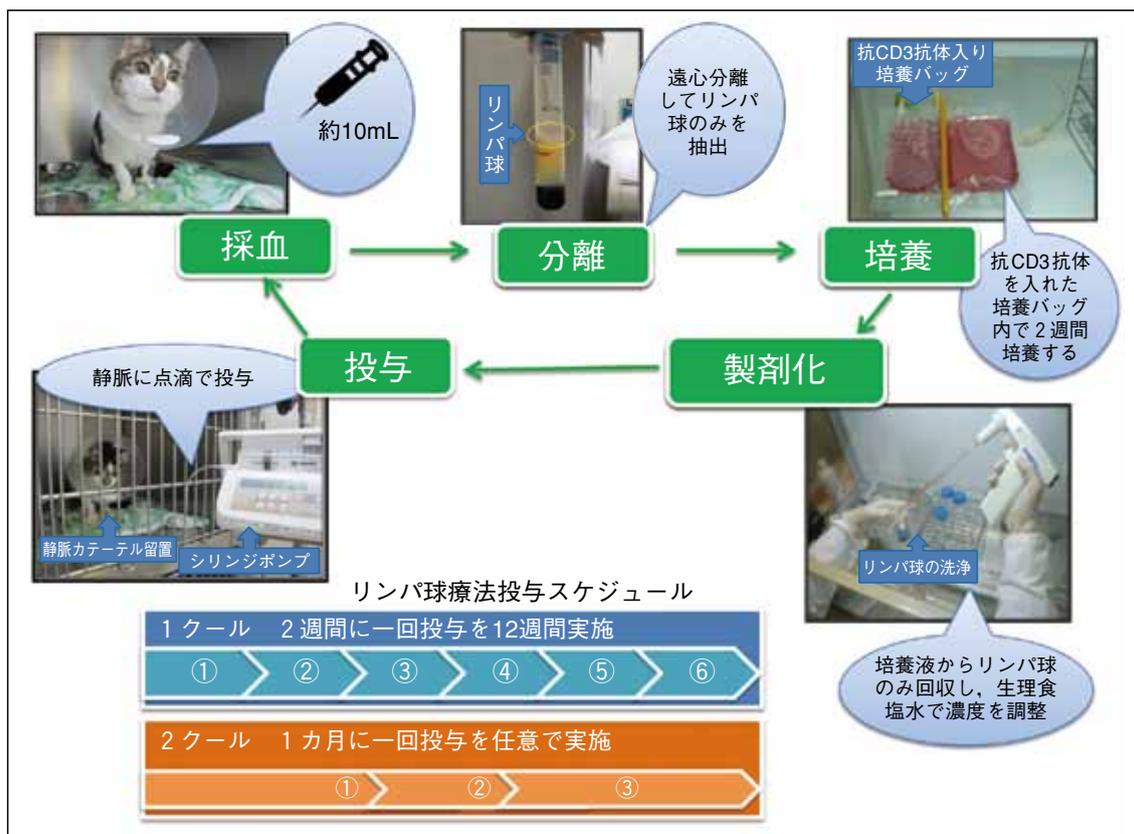


図1 CAT療法のプロトコール

血液検査所見

血液検査結果を表1に示す。

尿検査所見

比重は1.024と低い値を示していた。その他の異常所見は認められなかった。

X線検査所見

胸部・腹部において、転移を疑う所見は認められなかった。

超音波検査所見

転移を疑う所見は認められなかった。

治療と経過

腎臓病への治療として、塩酸ベナゼプリル(0.8mg/kg/sid)およびコバルジン®の経口投与を開始した。

6月27日、乳腺腫瘍部分摘出術を行った。卵巣および子宮の摘出に関しては、現在のところ賛否両論があり、摘出手術の有無に再発率は関与しないとも報告されているため⁶、手術時間短縮のために今回は実施しなかった。

手術当日、右乳腺にも直径2mm程度の腫瘍を認めたため、

表1 症例1の血液検査結果

WBC	6,500 / μ L	GLU	240 mg/dL
band	0 / μ L	BUN	46.9 mg/dL
seg	3,900 / μ L	CRE	2.8 mg/dL
lym	2,015 / μ L	Ca	10.3 mg/dL
mono	195 / μ L	GOT	28 U/L
eos	390 / μ L	GPT	56 U/L
RBC	7.77 $\times 10^6$ / μ L	ALP	30 U/L
HGB	12.2 g/dL	ALB	3.2 g/dL
MCV	47.6 fL	GGT	8 U/L
MCH	15.7 pg	T-cho	120 mg/dL
MCHC	33 g/dL	P	3.1 mg/dL
PLT	314 $\times 10^3$ / μ L	Na	149 mEq/L
PCV	38 %	K	3.7 mEq/L
TP	6.8 g/dL	Cl	117 mEq/L
ii	<2		

年齢や体力、摘出範囲から乳腺の全摘出は困難と考え、左第1～2乳腺および右第2～3乳腺の切除を行った(図2)。

左第1～2乳腺の腫瘍は筋層に浸潤していたため、腫瘍を含めて浅胸筋の一部を広範囲に切除した(図3)。

病理組織学的検査所見

左第1～2乳腺および右第2～3乳腺：乳腺腺癌(図4)

左第1～2乳腺部の腫瘍は乳腺部および筋層部にわたって腫



図2 症例1の手術前の腹側面
マーカーの範囲で部分切除を行った

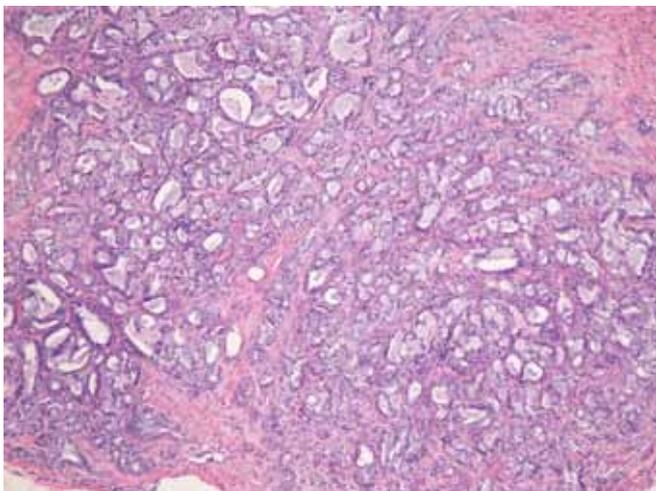


図4 症例1の病理組織学的検査所見(HE染色×100)

瘤が形成されており、いずれも悪性度の高い乳腺上皮細胞の腫瘍性増殖から成り立っていた。腫瘍細胞は不整な小管状を呈し、周囲組織へ浸潤性に増殖していた。個々の細胞は中程度の大小不同や核異型を示し、分裂像は高倍率視野で平均2～4個程度と散見された。腫瘍細胞は、一部で脈管内へも浸潤しており、左第1～2乳腺部では前回の術創と思われる部位において、マクロファージや好中球の浸潤と肉芽組織の増生も認められた。

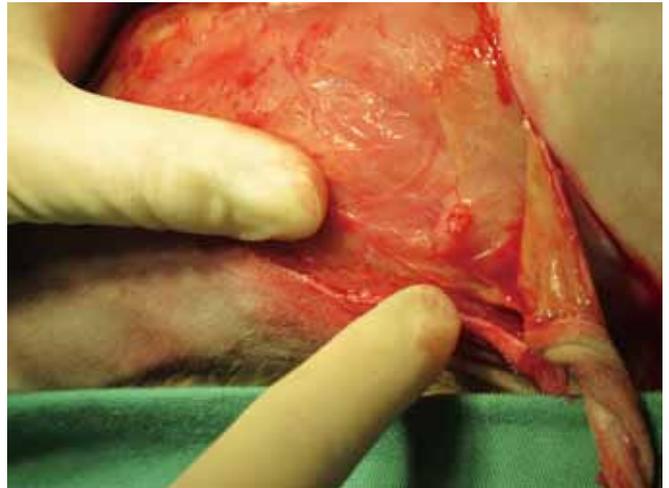


図3 症例1の手術時所見
腫瘍は浅胸筋に浸潤していた

右第2～3乳腺部では、過形成性に拡張する乳腺腺房間に異型な腺腔の形成が認められ、初期の腫瘍性病変が確認された。マージン部には腫瘍細胞は認められなかった。

ステージ分類

初回術前TNMは「T3, N0 or 1, M0」であったと考えられることから、「Stage III」と判断した(表2)。

CAT療法のプロトコールと経過

術後1カ月に第1回CAT療法を行った。

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・静脈投与を行った。

第7回以降は、4週間に1回採血をし、2週間培養した後、静脈投与した。

また、本症例は攻撃性が高く、ケージ内での点滴投与は困難と思われた。そこで、通常であれば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するところを、10mLに調整してゆっくりとボラス投与した。

術後1カ月、3カ月後、6カ月後、9カ月後に局所再発、リンパ節転移、遠隔転移の有無を調べるために、身体検査およびX線検査を行った(表3)。

術後9カ月現在、再発、リンパ節転移、遠隔転移のいずれも認められず、非常に良好に経過している。また、本症例は食欲にムラがあり、腎臓食はなかなか食べなかったが、CAT療法5回終了ころより食欲の改善が認められはじめた。術後2.85kgだった体重はCAT療法8回終了の術後6カ月目には3.35kgと増加が認められた。活動性もあり、良好なQOLが保たれている。

表2 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)

表3 症例1の経過

	CAT療法	局所再発	リンパ節転移	遠隔転移	元気	食欲	体重
術後1カ月	1回目	—	—	—	あり	腎臓食はほとんど食べない 食ベムラがある	2.85kg
術後3カ月	5回終了	—	—	—	あり	腎臓食をときどき食べはじめた 食ベムラがある	3.10kg
術後6カ月	8回終了	—	—	—	あり	腎臓食をよく食べる 食欲は一定している	3.35kg
術後9カ月	12回終了	—	—	—	あり	腎臓食をよく食べる 食欲は一定している	3.20kg

症例2

動物種：猫
品種：日本猫
年齢：16歳
性別：雌(未避妊)



ヒストリー

2010年7月12日、腹部の皮下腫瘍を主訴に来院。

身体検査所見

体重3.2kg, 体温38.5℃, BCS3。体表リンパ節に腫大, 硬結は認められなかった。右第3乳頭に隣接して3つの小さな腫瘍を認めた(それぞれ直径8, 10, 10mm)。そのうち, ひとつの腫瘍に水泡を認めた。

血液検査所見

血液検査結果を表4に示す。

尿検査所見

比重は1.015と低下していた。その他, 異常は認められなかった。

表4 症例2の血液検査結果

WBC	3,900 / μ L	GLU	101 mg/dL
band	0 / μ L	BUN	27.7 mg/dL
seg	2,184 / μ L	CRE	1.5 mg/dL
lym	1,170 / μ L	Ca	11.5 mg/dL
mono	0 / μ L	GOT	21 U/L
eos	546 / μ L	GPT	55 U/L
RBC	9.19 $\times 10^9$ / μ L	ALP	55 U/L
HGB	13.3 g/dL	ALB	3.3 g/dL
MCV	43.2 fL	GGT	6 U/L
MCH	14.5 pg	T-cho	209 mg/dL
MCHC	33.5 g/dL	P	2.9 mg/dL
PLT	301 $\times 10^9$ / μ L	Na	135 mEq/L
PCV	41 %	K	3.3 mEq/L
TP	6.8 g/dL	Cl	101 mEq/L
ii	<2		

X線検査所見

胸部・腹部において, 転移を疑う所見は認められなかった。

超音波検査所見

転移を疑う所見は認められなかった。

治療と経過

7月23日, 右側乳腺全層摘出術を行った(図5)。また, 本症例も卵巣子宮摘出は行わなかった。



図5 症例2の手術時所見

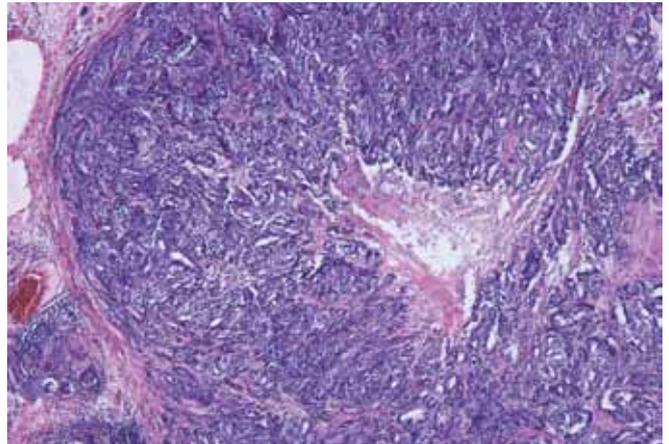


図6 症例2の病理組織学的検査所見(HE染色×100)

病理組織学的検査所見

右第3乳腺：乳腺腺癌(図6)

鼠径リンパ節：腫瘍性病変なし

右第3乳腺部に形成された結節性の腫瘍は、悪性度の高い乳腺上皮細胞の腫瘍性増殖から成り立っていた。腫瘍は不整な小管状の上皮細胞の腫瘍性増殖から成り立っており、分裂像は少数であった。腫瘍の境界は明瞭だった。マージン部には腫瘍細胞は認められなかった。

鼠径リンパ節では、明瞭な濾胞が形成されているが、腫瘍性病変は認められなかった。

ステージ分類

術前のTNM分類は「T1, N0, M0」であったことから、「Stage I」と判断した(表2)。

CAT療法のプロトコールと経過

術後1カ月よりCAT療法をはじめた。

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・静脈投与を行った。

第7回は第6回から4週間後に、2週間培養後、静脈投与した。

オーナーの希望から、第7回でCAT療法は終了とした。

また、本症例も興奮しやすい性格であったため、培養したリンパ球を10mLに調整してゆっくりとボラス投与した。この際、症例の負担を考えリンパ球培養用の採血も同時に実施している。

術後1, 3, 4, 8カ月後に局所再発およびリンパ節転移を調べるために身体検査を行い、術後4カ月後を除く3回で遠隔転移を調べるためにX線検査を行った(表5)。

術後8カ月現在、局所再発、リンパ節転移、遠隔転移のいす

れも示唆される所見はなく、良好に経過している。また、本症例も術後3.05kgだった体重がCAT療法6回終了時には3.30kgまで増加した。活動性も非常によく、稟告では「高所への昇り降りなど、CAT療法前にはみられなかった行動が認められるようになった」ということであった。また、その活発さは最終CAT療法終了後2カ月半ころまで続き、現在はCAT療法以前のような高齢猫の生活に戻ったということであった。

考察

症例1は、Stage IIIの乳腺腺癌であり、腫瘍のサイズは大きく、筋層部にも腫瘍を形成していた。病理組織学的検査の結果からはマージン部に腫瘍細胞は認められなかったが、一部のリンパ管内へ腫瘍細胞の浸潤が認められた。このことから、外科的摘出のみでは早期に再発および転移が起こる可能性が考えられたため、オーナーと十分に話し合い、CAT療法を行うことになった。

現在、術後9カ月を経過したが、局所再発および転移を示唆する所見は認められていない。Stage IIIの生存期間中央値が9カ月であること⁶⁾を考えると、非常に良好な経過と考えられる。CAT療法を実施していない場合との比較ができないため、CAT療法の効果を明確に述べることはできないが、十分に治療の一助となり得る可能性が考えられた。

また、症例1は2週間ごとのCAT療法を6回行った後に、1カ月ごとの療法を継続した。ヒト医療でのプロトコールは6回終了後に腫瘍の改善が認められれば、さらに2週間ごとに6回の療法を実施するというものである。獣医療においては、1クール終了後は2週間ごと、もしくは1カ月ごとで任意に継続することが推奨されている。獣医療ではヒト医療以上に費用は重要事項であり、なるべくオーナーに経済的負担をかけずに治

表5 症例2の経過

	CAT療法	局所再発	リンパ節転移	遠隔転移	元気	食欲	体重
術後1カ月	1回目	—	—	—	あり	あり	3.05kg
術後3カ月	6回終了	—	—	—	非常に活発	非常にある	3.30kg
術後4カ月	7回終了	—	—	—	非常に活発	非常にある	3.30kg
術後8カ月	7回終了4カ月後	—	—	—	あり	腎臓食をよく食べる 食欲は一定している	3.20kg

療を継続してもらうことが重要であると考えている。本症例は1カ月ごとのCAT療法実施でも腫瘍再発防止と満足なQOL向上を保っている。まだ十分なデータがないため考察することができないが、今まで当院でCAT療法を実施した症例を振り返ると、1カ月ごとに間隔をあけた場合でも、完全にCAT療法を中止する場合よりもよい経過を得るのではないかと感じている。

QOLの改善に関しては、食欲と体重にその変化が認められた。QOLは客観的な評価が困難な項目であるが、体重の増加が明らかに認められた。また、症例1は腎臓食をなかなか食べずオーナーも苦労していたのだが、CAT療法を重ねるにつれて腎臓食を食べるようになるという変化がみられた。ヒトにおいても様々な尺度から測られており定量化しにくいQOLだが、CAT療法など免疫療法全般において効果を評価するのが重要なため、今後、動物におけるQOL評価のガイドラインを作成する必要があると考える。

症例2はStage Iの乳腺腺癌で、摘出組織のマージン部に腫瘍細胞は認められず、摘出状態は良好だと考えられた。CAT療法はオーナーとの話し合いの上、オーナーの希望により実施した。Stage Iの生存期間中央値は29カ月であり、現在の術後8カ月の時点では、CAT療法の効果を評価することは困難である。

しかし、この症例もQOLの向上が明らかに認められた。食欲は手術前から旺盛に認められたが、CAT療法を重ねるにつれて体重の増加が認められ、活動性もオーナーが驚くほどに向上した。本症例は、CAT療法を7回で終了している。CAT療法終了後、体重の減少と活動性の低下が認められたことから、CAT療法にはQOLを向上させる効果があったことが強く示唆された。

通常、CAT療法は微量点滴にて投与する。しかし、動物の性格によっては、数十分かけて投与することは臨床上に困難であることがある。今回の症例は両者とも、ケージ内に入れると攻撃的になることから、はじめCAT療法の実施は困難だと考えた。そこで、濃度を高めたリンパ球液をゆっくりとボラス投与するという方法を適用した。結果、猫および施術する人間

のストレスを軽減して安全に投与することができた。今後もこの方法での投与は十分利用する価値があると考えられる。

まとめ

今回の2症例は、どちらも乳腺腺癌の腫瘍摘出手術後にCAT療法を実施した。ステージは異なるが、両者ともに良好な経過を得ている。CAT療法は自然免疫を利用しているため、癌細胞に特異的な攻撃性は持たないとされているが、腫瘍摘出後の再発予防には十分な効果があるのではないかと示唆された。

QOLの改善に関しても、両者ともに元気・食欲向上、体重の増加が認められ、オーナーにとっても非常に満足度の高い結果となった。

今回は2例と症例数も少ないため、CAT療法の十分な効果を判定することは難しいが、今後症例数が増えることで、乳腺腫瘍の各ステージにおける再発率・転移率・生存期間などの比較が可能となり、CAT療法の腫瘍への効果がさらに明らかとなることを期待する。

執筆にあたり、ご協力を頂いた(株)J-ARMの岡田邦彦先生に感謝します。

参考文献

- 1) Fujita K., Ikarashi H., et al.. Prolonged disease-free period in patients with advanced epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res.* 1995; May 1 (5):501-507
- 2) Kimura H., Yamaguchi Y.. A phase III randomized study of interleukin-2 lymphokine-activated killer cell immunotherapy combined with chemotherapy or radiotherapy after curative or noncurative resection of primary lung carcinoma. *Cancer.* 1997; Jul 1; 80(1):42-49
- 3) Takayama T., Sekine T., et al.. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet.* 2000; Sep 2; 356(9232): 802-807
- 4) Kono K., Takahashi A., et al.. Dendritic cells pulsed with HER-2/neu-derived peptides can induce specific T-cell responses in patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2002; Nov; 8(11): 3394-3400
- 5) 厚生労働省ホームページ：先進医療の概要について <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan03.html>
- 6) Stephen J., David M.. Tumors of the Mammary Gland. *Small Animal Clinical Oncology.* 2007; 619-636 Saunders.
- 7) Gregory K., Antony S. 悪性乳腺腫瘍。猫の腫瘍。2003; 339-348. interzoo