

樹状細胞療法（DC療法）など代替療法で治療し、良好に経過している犬の口腔内悪性黒色腫（口腔メラノーマ）の一例

伊藤宏泰（かも動物病院：東広島市）

<http://www.kamoanimalclinic.jp/>

症例

はじめに

悪性黒色腫は、犬の口腔内悪性腫瘍のなかで最も発生率が高く、高率に転移病巣を形成し、1年生存率が35%以下と予後不良となることが多い悪性腫瘍である。悪性黒色腫の治療は、放射線療法が有効とされているが大部分は転移病巣を形成し、生存期間中央値は7～8ヵ月とされている。化学療法単独では、ほとんど効果がなく、外科的処置は広範囲に及ぶことから飼い主が困惑することが多く、腫瘍3大療法では難治な腫瘍のひとつである。

当院では腫瘍患者に補完代替療法で取り組み、良好な成績を得ている。今回、口腔内悪性黒色腫ステージ3（WHO）の犬の症例に対し、樹状細胞療法、温熱療法、ルペオール、冬虫夏草で治療したところ、腫瘍が治療開始2ヵ月で消失し、その後6ヵ月（平成25年2月末日）再発せず良好に経過しているのを報告する。



図1 症例外貌

動物種：犬

品種：ラブラドル・レトリバー（図1）

年齢：12歳4ヵ月齢

性別：雄

体重：39kg

主訴

- ・3ヵ月前より口腔内より出血がみられた。
- ・1ヵ月前ホームドクターを受診し病理検査を実施したところ、左下顎部口腔内悪性黒色腫と診断され、治療方法として広範囲な外科的摘手術および化学療法を勧められた。
- ・家族で相談し、将来看護していく上で外科的手術は選択しない結論となり、代替療法を積極的に取り組んでいる当院にセカンドオピニオンとして来院した（本院での初診時を1病日とした）。

初診時所見



図2 初診時腫瘍外観



図3 X線画像（初診時）

一般臨床血液生化学検査は異常なし。左下顎に犬歯を囲むようこ直径約4cmの腫瘍が確認された（図2）。体表リンパ節の腫脹はみられなかった。胸部X線検査で気管支に小結節がみられるが、悪性黒色腫の転移病巣は確認できなかった（図3）。

上記所見より、口腔内悪性黒色腫ステージ3（WHO）と診断した。

インフォームド・コンセントと治療計画

悪性黒色腫は、局所再発を繰り返し、体表リンパ節の腫脹と肺への転移が起こり絶命する特徴がある。代替療法で腫瘍患者を治療するとき、免疫力・抗がん力・腫瘍血管新生阻害・抗酸化力・

腸内環境の5方向（1）を同時にケアできる組み合わせを、腫瘍に応じて考慮した方がより良い結果をもたらすことを説明した。また、飼い主の「下顎を切除したくない」という希望も重点課題とした。

原発腫瘍対策・抗がん力・腫瘍血管新生阻害として、小動物専用患部焼灼装置「AMTG200:（株）アドメテック」を使用する温熱療法、局所再発・遠隔転移対策・抗がん力・血管新生阻害・抗酸化力としてルペオール、遠隔転移対策・免疫力・抗酸化力・腸内環境として冬虫夏草、これらの治療が円滑に機能し、より強力な免疫応答が起こることを期待して樹状細胞療法を実施することを提示し、1週間家族で相談していただくことにした。

樹状細胞療法での治療計画

樹状細胞療法は3ヵ月ごとに行うが、再発・転移の様子によって短縮・延長があることを説明した（なお本症例は、55病日以降再発・転移が確認されないため、2回目治療が6ヵ月後となった）。

治療および経過



図4 1回目焼灼治療（8病日：焼灼中）



図5 1回目焼灼治療（8病日：焼灼後）

家族で相談され、代替療法での治療に同意された。8病日に鎮静下（塩酸メドミジン，酒石酸ブトルフェール使用）にて，患部より直径5mm以上の腫瘍細胞を採取し，樹状細胞に対する抗原提示細胞とした。（株）J-ARMの細胞培養手順に従い，樹状細胞を培養した。

検体を採取後，AMTC200の焼灼子を約7mm間隔で穿刺し，65度で8分焼灼した（図4図5）。

焼灼後，投与量15mL/m²のルペオール（株）坂本バイオ）を局所に5mL，皮下に10mL投与した。

抗がん性漢方薬と言われている冬虫夏草培養物（コルディ・M：（株）モノリス）を1日1回10g（0.3g/kg）食事に混ぜるよう指示した。

12・15・22病日にルペオール15mLを皮下投与した。

25病日に再発が確認されたため，鎮静下にて焼灼を行った（図6）。



図6 2回目焼灼治療（25病日）

焼灼後，腫瘍患部周囲に数箇所，培養した樹状細胞を注射し，近接部にIL-12（10ng）を注射した（図7）。



図7 樹状細胞投与（25病日）

35・48病日にルペオールを15mL皮下投与した。

犬の口腔内メラノーマの代替治療

55 病日に再発が確認されたため、鎮静下にて焼灼を行い（図 8 図 9）、ルペオールを局所に 5mL、皮下に 15mL を投与した。その後は、ルペオールを 2 週間ごとに皮下投与、冬虫夏草の毎日服用を指示した。



図 8 3 回目焼灼治療（55 病日：治療前）



図 9 3 回目焼灼治療（55 病日：治療後）

142 病日に X 線検査を実施し、転移病巣は確認できなかった（図 10）。

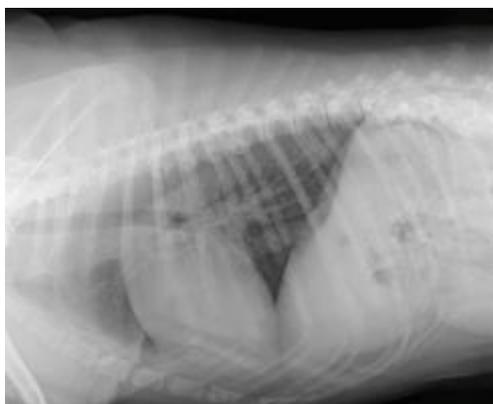


図 10 X 線画像（142 病日）

212 病日（1 回目投与より 6 ヶ月経過）、（株）J-ARM の細胞培養手順に従い、培養した樹状細胞と IL-12（10ng）を下顎・前胸部に投与した。

238 病日（平成 25 年 2 月 28 日）現在、再発・遠隔転移なく良好に経過している（図 11 図 12）。



図 11 腫瘍部外観（99 病日）



図 12 腫瘍部外観（238 病日）

樹状細胞療法など代替療法を選択した背景

当院では腫瘍患者の治療へ、補完代替療法を積極的に取り入れている。治療を飼い主の満足する方向へと導くために、①免疫力、②抗がん力、③腫瘍血管新生阻害、④抗酸化力、⑤腸内環境の5方向を加えることができる組み合わせを提案している(1)。

犬の口腔内悪性黒色腫は、最もよく認められる口腔内悪性腫瘍である(2)。良性であることが多い皮膚黒色腫と異なり、犬の口腔内黒色腫はほとんどすべてが悪性である(3)。口腔内悪性黒色腫の転移率は非常に高く、臨床的ステージ1および2の間に発生するが、多くは外科的切除後、しばらくして発見されることが多い。転移病変の増殖率は様々で、この違いが生存期間を決定していると言われている(4)。

口腔内悪性黒色腫に対する治療は、下顎骨切除術・上顎骨切除術など外科手術が一般的だが、生存期間中央値は7.3~9.1ヵ月である(5)。放射線療法は局所のコントロールには有効だが、1年生存率は35%であり、2年生存率は14.3%である(6)。近年、その他の治療法として免疫療法が注目され、生存期間の延長やQOLの向上など有効性が報告されている(7)。

腫瘍組織の不均一性(heterogeneity)を説明する仮説のひとつとして、正常組織幹細胞と類似した自己複製能と分化能を持つ少数の腫瘍細胞が起源となり腫瘍組織全体を構成するという「がん幹細胞仮説」が提唱されている(8)。しかし、ヒトの悪性黒色腫の研究で、悪性黒色腫はほぼすべての腫瘍が腫瘍起源細胞であり、ランダムに腫瘍形成能を示していることが分かった(9)。

さらに、腫瘍形成能を有する癌細胞集団と腫瘍形成能を有していない癌細胞集団は動的に移行しており、腫瘍組織を維持するメカニズムとして、がん幹細胞説は適さないとする説が提唱されている(10)。

これら最新の知見から、悪性黒色腫は他の腫瘍と異なる細胞メカニズムで腫瘍形成を行っており、免疫細胞療法を取り入れた治療がより重要となると思われる。

樹状細胞療法の選択

樹状細胞は骨髄の中の未熟な前駆細胞から分化してくる白血球の一種で、末梢組織では樹枝状の突起を進展させていることからその名を命名されている。樹状細胞は体内のあらゆる組織や器官に分布している。しかし、同定された場所によって表皮であればランゲルハンス細胞、胸腺の髓質やリンパ節の副皮質の細胞は相互連結性嵌入細胞、輸入リンパ管内の細胞はベール細胞などである。

樹状細胞は主要組織適合性抗原複合体(MHC)を恒常的に発現している。また末梢に分布する細胞は未熟で食作用機能をもち、所属リンパ器官T細胞領域へと移動して、貪食した物質をMHC分子に結合してT細胞に提示するという、適応免疫応答を誘導する上で必須の抗原提示細胞としての役割を担っている(11)。

1996年まで樹状細胞は、末梢血中に白血球の0.1%未満しか存在しないため樹状細胞療法を実践することは困難であったが、現在未熟な樹状細胞を成熟・活性化するTNF- α 、IL-1 β 、IL-6、PGE2、13種のTLR等様々な物質が報告され、樹状細胞療法が可能となっている(12)。ヒトにおいて樹状細胞療法の効果は、数ヵ月から1年程度とされている。

ヒトの悪性黒色腫に対する樹状細胞療法の優越性は証明されていない。今後の課題として抗原提示とがんの免疫逃避コントロールが挙げられているが、温熱療法を併用した場合、発現したHSP70(heat shock protein 70)により誘導された樹状細胞結合性のIL-15は、樹状細胞のT細胞回路を活性化し、抗原非依存性に記憶保持に関与する相乗効果が期待できる(11)。

小動物専用患部焼灼装置 AMTC200 の選択と治療方法



図 13 AMTC200 焼灼装置

がん細胞を 42.5°C 以上に加温した場合、急速に生存率が低下し、HSP を誘導することはよく知られている (13)。温熱療法で口腔内悪性黒色腫を治療する場合、がん細胞が動的であることから広範囲を同時に加温する必要がある。また口腔内悪性黒色腫の幹細胞が存在すると仮定した場合、骨髓・歯髄に存在すると筆者は考えている。AMTC200 (図 13) は、焼灼子自体が発熱体であり、患部に直接刺入し 65°C でじっくり温めることで患部の焼灼と正常組織の血管拡張を同時に進行することができる温熱療法装置であり、腫瘍・腫瘍幹細胞両方のアポトーシスが期待できる。

1 回目の 8 病日は、腫瘍の減容積を重要視した焼灼を行った。2 回目は正常組織の回復具合を考慮し 25 病日に行った。2 回目は骨髓の腫瘍細胞・がん幹細胞がアポトーシスするよう、下顎骨に焼灼子が接触するように刺入し治療した。3 回目は再発が確認された 55 病日に行った。3 回目は骨髓・歯髄の腫瘍細胞・がん幹細胞がアポトーシスするよう、下顎骨・前臼歯・犬歯に焼灼子が接触するように刺入し治療した。

ルペオールの選択



図 14 ルペオール

ルペオールは (図 14)、lupane 型トリテルペン類に該当する物質のひとつであり、キク科植物に多く含まれる分子量 426.724 の物質であり、抗炎症作用や抗発がんプロモーター作用などが報告されている (14)。最近の研究で、メラニン産生細胞の増殖抑制・アポトーシス誘導活性・血管内皮細胞の毛細血管網形成抑制による腫瘍転移血管新生阻害が明らかとなっている (15)。ルペオールは悪性黒色腫の運動性を阻害することが判明しており、腫瘍転移抑制剤として使用されている (16)。

冬虫夏草（コルディ・M）の選択



図 15 コルディ・M

コルディ・M（図 15）は日本において採取された冬虫夏草を原料とした、がん抑制が期待できるサプリメントであり、自然免疫促進活性物質が存在することが示されている（17）。自然免疫とは、がん抑制において初動的な役割を担う免疫であり、免疫記憶に頼らずとも異物を認識し攻撃するため、即時性の異物排除能力を特徴としている。この能力は、体内で絶えず発生しているエラー細胞の排除にきわめて重要である。促進した自然免疫能は、続けて獲得免疫を活性化するであろう。コルディ・M はがんに対して総合的に免疫能を強化していると考えられる。

サプリメントの投与は自宅で行うことができるため、飼い主も治療に参加している実感があり、モチベーションの維持にも役立っていると思われる。

今後は、本症例が再発・転移しないよう、注意深く観察しなければならない。

謝辞

本症例に対し多大なご協力と資料提供を頂きました。獣医再生医療研究会、獣医学領域ルペオール研究会、（株）J-ARM、（株）アドメテ

ック、（株）坂本バイオ、（株）モノリスの皆様へ深謝致します。

参考文献

- 1) 星野泰三. 星野式温熱リンパ球治療. メタモル出版, 2010:159-162
- 2) GoldSchmidt MH, Benign and melanocytic neoplasmas of domestic animals. Am J Dermatopathol.1985;7:203-212
- 3) Bostock DE, Prognosis after surgical excision of canine melanomas. Vet Pathol.1979;16:32-40
- 4) 桃井康行監訳. 犬の腫瘍. インターズー, 2008:430
- 5) Salisbury SK, Lantz GC, Long-term result of partial mandibulectomy for Treatment of oral tumors in 30 dogs. JAAHA. 1988;24:285-294
- 6) Azuma C, RuSlander DM, Brown MA, et al. Hyofractionated radiation therapy in the treatment of oral melanoma in dogs. Personal Communication. 2004.
- 7) MacEwen EG, Patnaik AK, Harvey HJ, et al, Canine oral melanoma. Comparison of Surgery versus surgery plus Corynebacterium parvum. Cancer Inwst. 1986;4:p397-p402
- 8) Dick JE, Looking ahead in cancer Stem cell research. Nat Biotechnol. 2009;27 (1) :44-46
- 9) Quintana E, Efficient tumour formation by single human melanoma cells. Nature. 2008;456 (7222) :593-598
- 10) 山中伸弥, 中内啓光, 幹細胞. 日本再生医療学会. 2012 ; 1 : 119
- 11) 秋山信一郎, 阿部博幸, 最新の癌免疫細胞療法. 永井書店. 2011

- 12) David W, O' Neill, Sylvia A, et al,
Manipulating dendritic cell biology for the
Active immunotherapy of cancer.
Blood. 2004;104:2235-2246
- 13) Ben-Hur E, Elikind MM, Bronck BV,
Thermally enhanced response of cultured
Chinese hamster cells; inhibition of repair
of sublethal damage and enhancement of lethal
damage. Radiat Res. 1974;58:38-51
- 14) 畠恵司, 高橋沙織, 堀一之, Lupane 型トリ
テルペンによる色素細胞分化誘導. 生薬学雑誌
2006;60 (1) : 9-14
- 15) Scott G, Leopardis, Pigment Cell Res.
2003;16:139-148
- 16) Hata K, Hor i K, Murata J, et al, J Biochem,
2005;38:467-472
- 17) 片岡啓子. カイコ筋収縮による, 冬虫夏草成
分の自然免疫活性の評価. 実 験報告書. 2011