平成 29年9月15日(金)

午後 10 時~12 時

場所 葉月会セミナールム (北摂夜間救急動物病院)

#### 志学会 9月・月例会

演題がん緩和療法としての免疫療法と温熱療法 ~EBM(エビデンスに基づく治療)と NBM(対話に基づく治療)の融合~

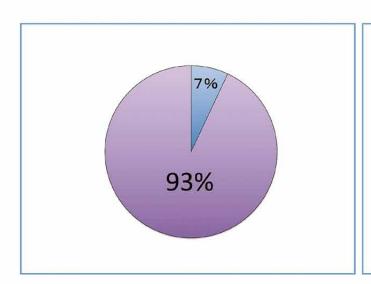


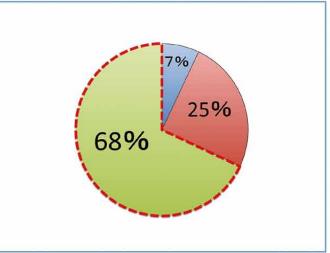
#### 私の本日の目的

1 患者さんのために ガン難民を減らす!

2 獣医さんのために 転院を減らす!

3 自分のために アドバイスをもらう!



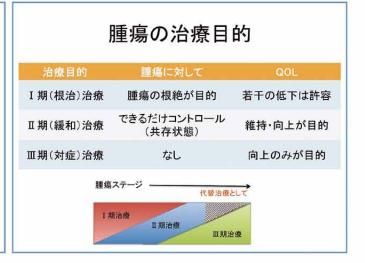


### 

#### 電話相談のパターン

- 1. もうできる治療はないと言われた
- 2. 手術するしか方法はないと言われた
- 3. 診断されたが、詳しい説明がない
- 4. ガンかもしれないと言われて、診断結果待ち
- 5. 診断はせずに、ガンかもしれないと言われた

## 診断!診断!診断! 腫瘍の種類を 確定診断 全界チェックして ステージング 治療



#### EBM & NBM

- EBM: Evidence Based Medicine
   科学的根拠(エビデンス)に基づく医療
  - +: 効率的で質の高い医療
  - ■:一般論、確率論としての限界(60~90%)
- NBM: Narrative Based Medicine
   物語と対話に基づく医療
  - +: 信頼関係と高い満足度、ペットロス軽減
  - -: 人間力が必要、時間がかかる

#### EBM & NBM

Evid <sub>家族の考え</sub> Me <sub>思い出</sub> 人根拠

最期の迎え方

 ・ 効率的で質の高い医療

 ・ 一般
 出会った 経緯
 高としての

NBM : Narrative Based Medicine

物語と対話に基づく医療

+: 信頼関係と高い満足度、ペットロス軽減

- : 人間力が必要、時間がかかる

#### <例1>

獣医師:「このお薬を飲むと、この子の病気の場合、約50%

の人に効果があります」

飼い主:「ほう。そうなんですね。先生、それで、この薬を

飲むと、治るんでしょうか?」

獣医師:「・・・・」

#### <例2>

獣医師:「この子が1年後に生存していられる確率はおお

よそ20%です」

飼い主:「えっ。そうなんですか!・・かなり悪いガンな

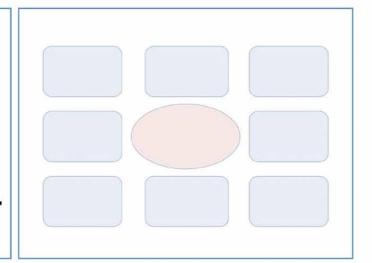
んですね・・。ところで先生、それでこの子は

いったい、いつまで生きられるのでしょうか?」

獣医師:「・・・・」

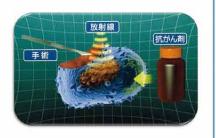
時間をかけずに お金をかけずに 人間力も必要なく 誰でも 明日からでも

#### できる方法があります



#### 腫瘍の標準治療

- 外科手術
- 放射線療法
- 化学療法



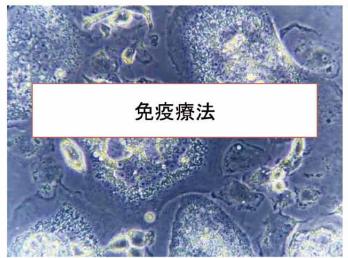
抗腫瘍効果に関しては今のところ

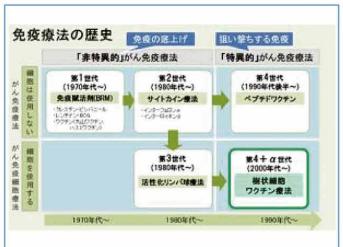
標準治療に勝る治療法はない!!

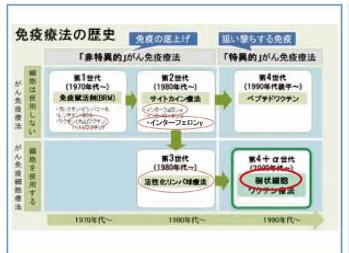
#### 標準治療以外の治療法(当院)

- 免疫細胞療法(CAT、DC、γδT、NKT)
- 温熱療法(ハイパーサーミア)
  - レーザーハイパーサーミア
  - 高温温熱療法(腫瘍焼灼)
- ICG修飾リポソーム療法
- ・ 高濃度ビタミンC点滴
- その他
  - 各種注射
  - Mohsペースト療法

温熱療法は 医療では保険適応であり、 獣医療でもペット保険対象 可能となった





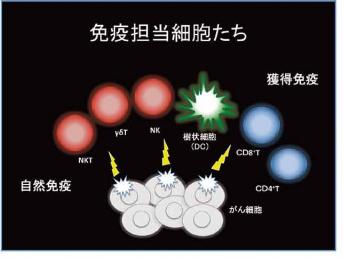


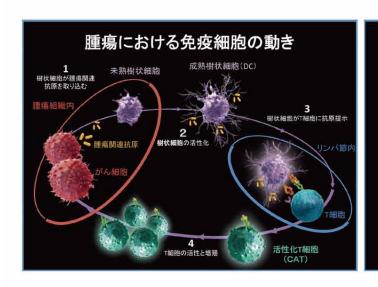












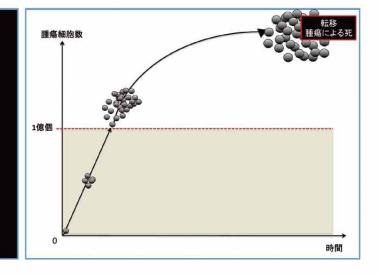
#### 免疫細胞療法の目的

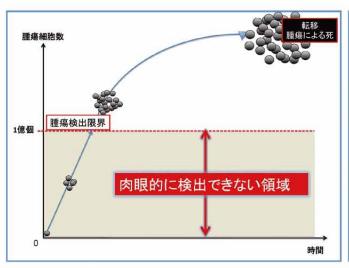
- ①転移・再発予防を目的とした治療(全身療法)
- ②QOL維持を目標とした治療
- ③減容積を目的とした治療(局所療法)

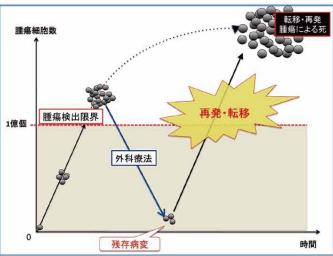
#### 転移・再発予防を目的とした治療

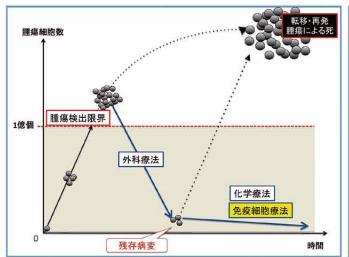
#### 例)

- ・血管肉腫の術後補助治療として
- リンパ腫の完全寛解後の地固め療法として

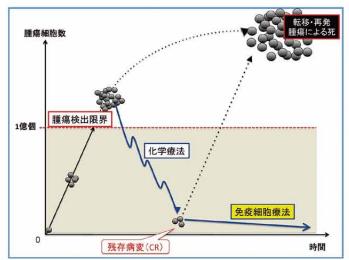


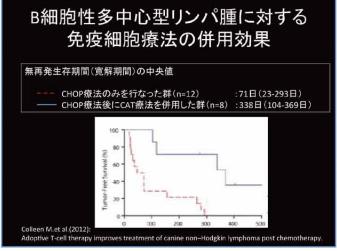






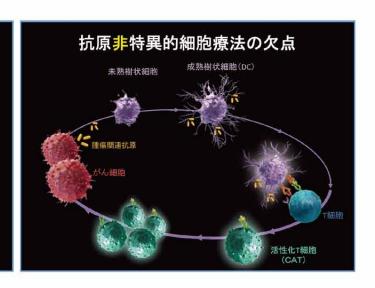


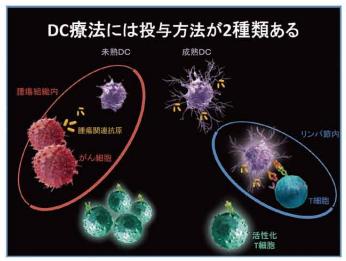


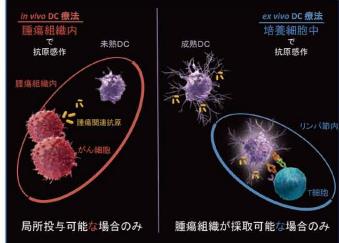


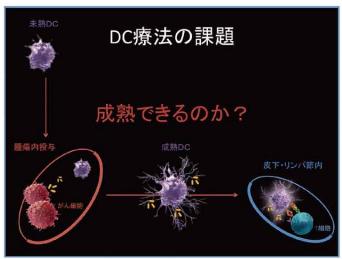
#### 減容積を目的とした治療

- ・ 手術不適応な巨大な腫瘍
- ・ 手術や放射線療法を希望されない場合

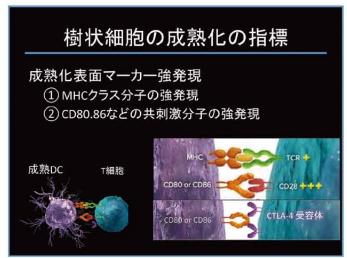


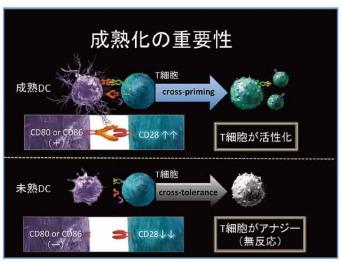




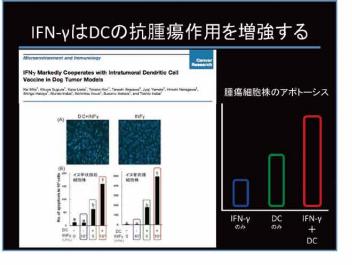


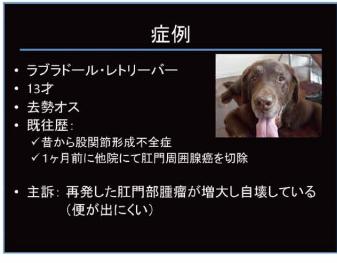


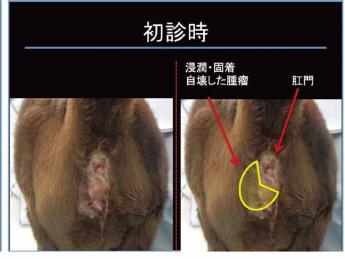




# IFN-yにはDCの成熟化を促進する | Fifty Markedy Cooperates with Intratumental Dendritis Cell Vaccine in Dog Tumer Models | Set Main, Shape Land, Sha







#### 各種検査

- 血液検査
- 尿検査
- レントゲン検査
- 腹部超音波検査
- 胸部超音波検査
- 細胞診検査
  - →(再発性)肛門周囲腺癌 (T4N0M0)

#### 肛門周囲腺癌

- ・ ホルモン非依存性(去勢手術に反応しない)
- 局所浸潤性が強い
- 転移率は比較的低い(15%)
- 転移好発部位:腰リンパ節群

局所治療が重要

#### 治療プラン

- 外科療法
- 化学療法
- 放射線療法

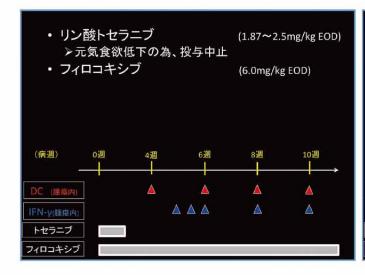
#### 治療プラン

- 外科療法
- 化学療法
- 放射線療法
- 温熱療法
- 分子標的薬
- 免疫細胞療法
- インターフェロン製剤COX-2阻害剤

#### 治療プラン

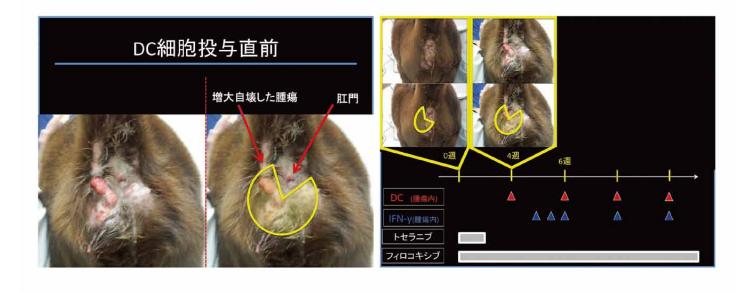
- 外科療法
- 化学療法
- 放射線療法
- 温熱療法
- 分子標的薬
- 免疫細胞療法
- インターフェロン製剤
- COX-2阻害剤

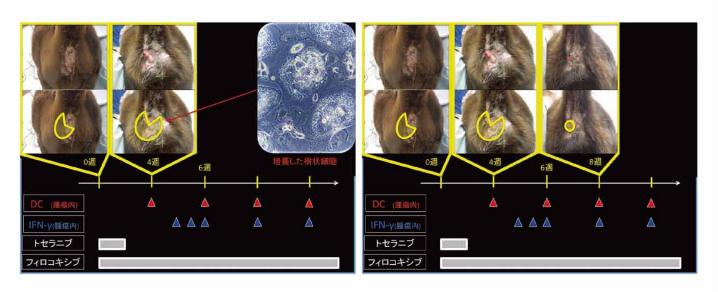
#### 治療内容

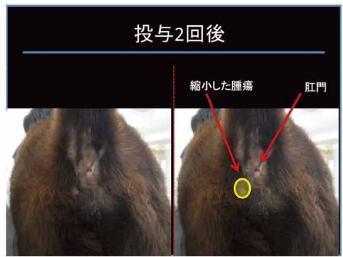


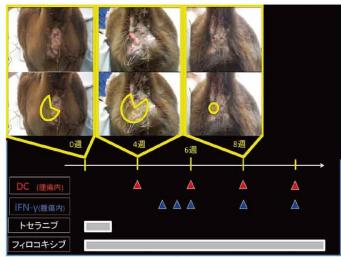
リン酸トセラニブ (1.87~2.5mg/kg EOD) ▶元気食欲低下の為、投与中止 ・フィロコキシブ (6.0mg/kg EOD) • 局所樹状細胞(DC)療法 (1.5~9.4×10<sup>6</sup>個) • 局所 IFN-γ 療法 (10000U/kg) (病週) 0週 10週  $\triangle \triangle \triangle$  $\triangle$  $\triangle$ トセラニブ フィロコキシブ

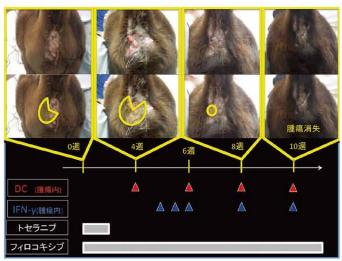












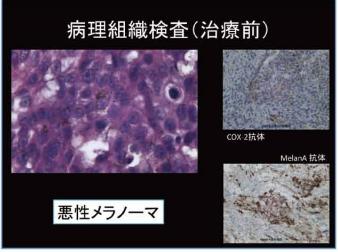




#### その後

- ・月1回のDC療法およびIFN-γ投与を継続
- ・ 第240病日時点で再発・転移はみられず























#### 痛くて夜中も吠えつづける

- NSAIDS 効かず
- ・ フェンタニル ほとんど効かず
- ・ モルヒネ ほとんど効かず
- ゾレドロン酸(ビスフォスファネート) 効かず
- → 腫瘍による脊髄神経圧迫による疼痛











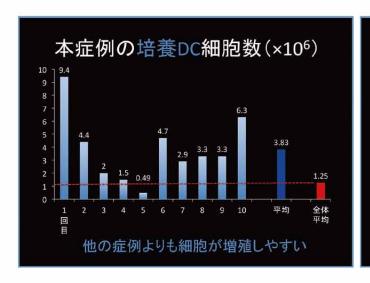
# 投与後2週間

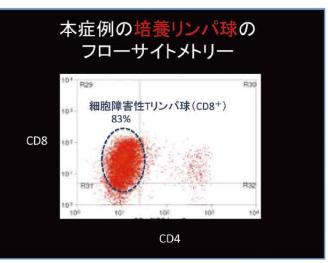
• 動画

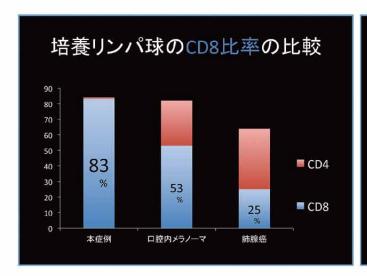
#### 考察

#### なぜ肛門周囲腺癌が消失したのか?

- IFN-γにより、DCの成熟化が促進された
- 腫瘍内に局所投与することにより、効率よく腫 瘍免疫が応答した
- ・ 本症例の免疫細胞の質がよかった?

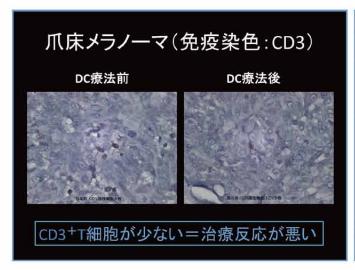


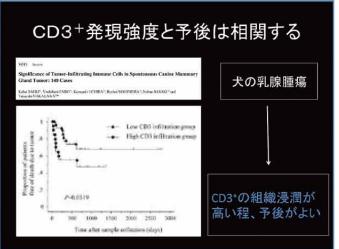




#### なぜ肛門周囲腺癌が消失したのか?

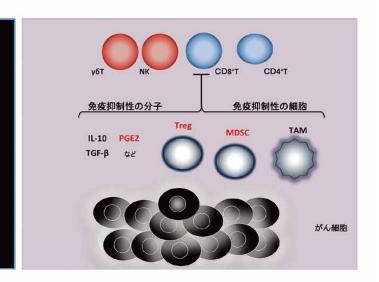
- ・ IFN-γにより、DCの成熟化が促進された
- 腫瘍内に局所投与することにより、効率よく腫 瘍免疫が応答した
- ・ 本症例の免疫細胞の質がよかった?
- ・ 腫瘍の種類(肛門周囲腺癌)と腫瘍内環境



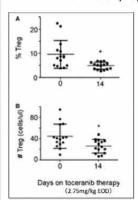


#### なぜ肛門周囲腺癌が消失したのか?

- ・ IFN-yにより、DCの成熟化が促進された
- 腫瘍内に局所投与することにより、効率よく腫瘍免疫が応答した
- ・ 本症例の免疫細胞の質がよかった?
- ・ 腫瘍の種類(肛門周囲腺癌)と腫瘍内環境
- ・ リン酸トセラニブによる影響(Treg)
- COX-2阻害による影響(PGE, 、Treg、MDSC)



Clinical and Immunomodulatory Effects of Toceranib Combined with Low-Dose Cyclophosphamide in Dogs with Cancer



Parameter	Day 0 (Mean ± SD)	(Mean ± SD)	P-Value
% CD4+ T cells	43.7 (±9.4)	46.7 (49.3)	13
#CD4+Toells (cells/µL)	553 (±303)	526 (±306)	.69
% CD8+ T cells	17.1 (±5.4)	18.4 (±10.2)	.85
#CD6+Tcells (cells/µL)	233 (±163)	239 (±138)	.87
% B cels	11.3 (±7.1)	10.8 (±4.2)	.70
AL PER STATE OF STATE	146 (2456)	202 4-455	

トセラニブ投与により末梢血液中のTregの数 と割合が有意に減少した。

また、その作用は他の免疫細胞には影響を及ぼさなかった。

Mitchell L, J Vet Intern Med, 2012

#### 今後の課題

- 1. なぜ効いたのか、またなぜ効かないのかを 説明できるようながん免疫病態の解明
- 2. 複合的な治療
  - メトロノーム化学療法との併用
  - 分子標的薬との併用
  - TLR作動薬との併用
  - インターフェロンとの併用
  - 免疫チェックポイント阻害剤との併用

# 明日からでもできる Mohsペースト療法

#### Mohsペースト療法

- 人医療:
  - 皮膚科領域の悪性腫瘍のケミカルサージェリー
  - 近年、自壊を伴う末期癌への止血目的
- 塩化亜鉛:腐食作用、殺菌作用
- ・ 亜鉛華デンプン: 収斂作用(止血)



• 院内調剤可能



Frederic E. Mohs (1930)

#### 調剤方法

- 1. 蒸留水(2.5ml)に塩化亜鉛(5g)を溶解
- 2. さらに亜鉛華デンプン(2.5g)を加える
- 3. 少しずつグリセリンを加え、粘度調節

#### <注意点>

- 塩化亜鉛溶解後に発熱
- 腐食性があるので、金属容器やスプーンは使用不可
- グローブ着用

治療方法 →患部に塗布して、約1時間後に洗浄 →それを定期的に繰り返す

#### 院内調剤可能 • 安価

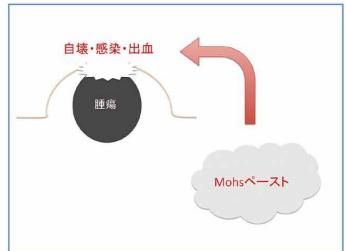


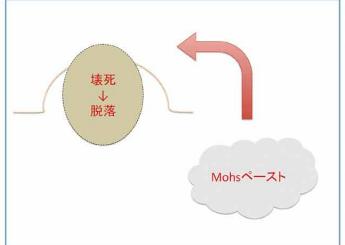
#### 獣医療での報告

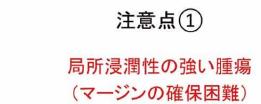
- 「自壊した乳癌の出血・浸出液コントロールに Mohsペーストが有効であった犬の1例」動物臨床医学会(2011)
- 「体表の自壊した腫瘤に対するMohsペーストの有用性」 広島県獣医学会雑誌(2013)
- Mohsペーストにより出血と悪臭が改善した悪性腫瘍の2 例」日本獣医がん学会(2013)
- 「Mohsペーストが有効であった猫のBowenoid *in situ* Carcinoma の1例」獣医臨床皮膚科 (2015)

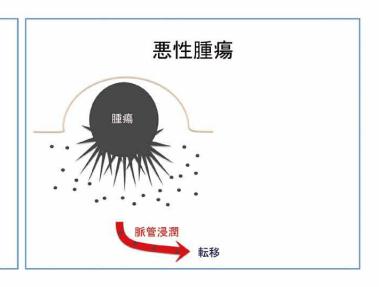
#### 治療イメージ

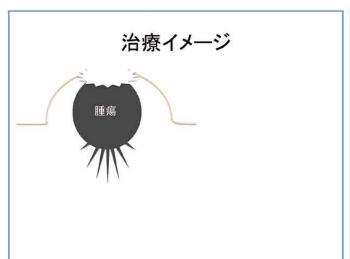


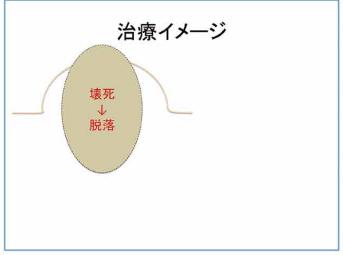


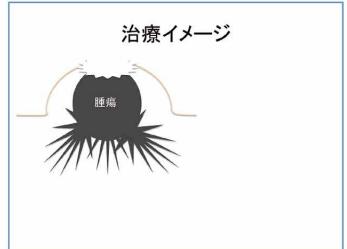


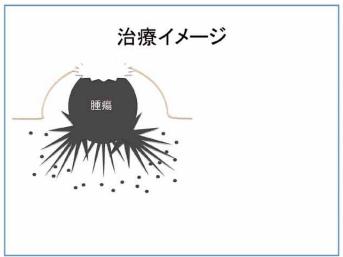


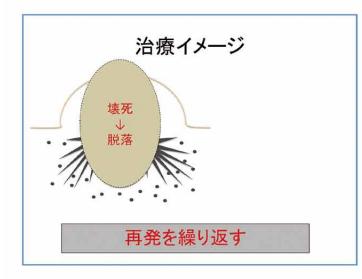






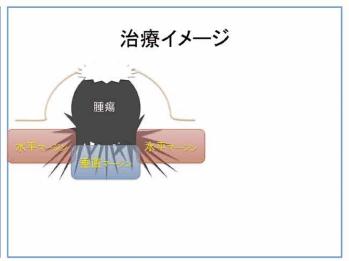




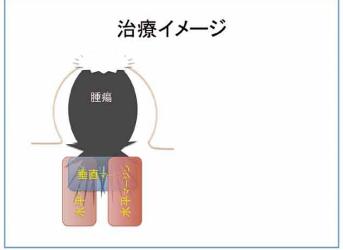


ちょっとしたコツ









症例1



ラブラドール、15歳、メス 皮膚メラノーマ 舐めて、自壊出血あり

治療前





Mohsペースト塗布①





塗布①1週間後





Mohsペースト塗布②(コツ)





塗布②1週間後





根治(再発なし)







症例2



M.ダックス、13歳、メス 肛門周囲腺癌(肺転移・骨転移) 舐めて、自壊出血あり

治療前







塗布②1週間後









塗布③1週間後



塗布④1週間後(消失)





#### 症例3

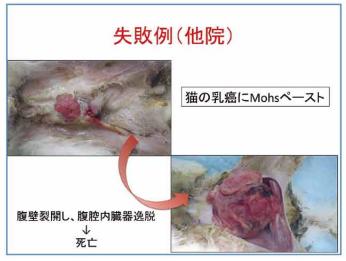


G・レトリーバー、14歳、オス 肘部の軟部組織肉腫(3回再発繰り返し、肺転移) 自壊出血あり

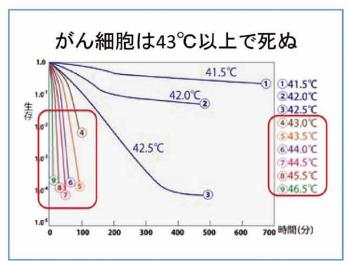


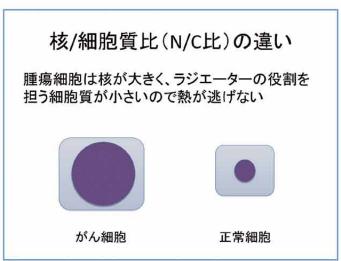
#### 注意点②

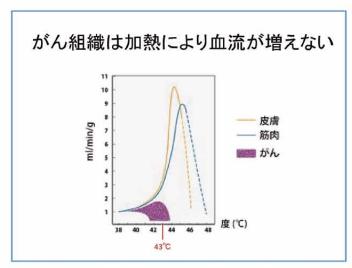
少しずつ! 攻め過ぎない!

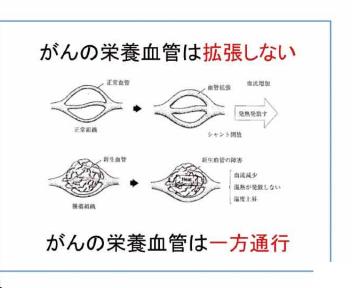












#### 治療温度による違い

50~70℃という高温では腫瘍のネクローシスが起こる がん幹細胞を死滅する可能性もある

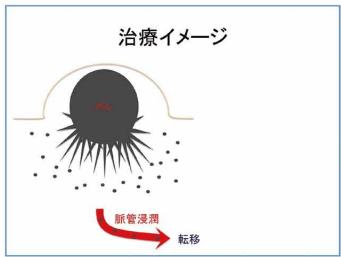
43℃以上の熱で細胞死(アポトーシス)が急速に増加

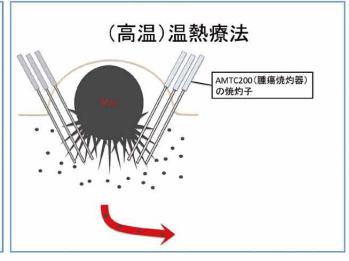
(Dewey W.C, Hopwood L.E, Saparero S.A, et al., 1997)

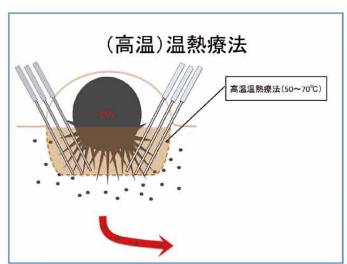
40℃前後というより低温では免疫細胞が活性化

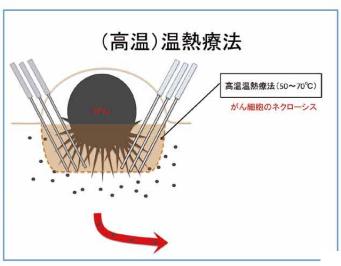
(Miyata K, Hasegawa T, Maeda K, et al .,2005)

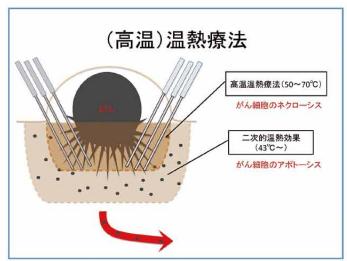


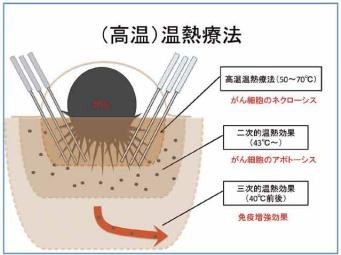








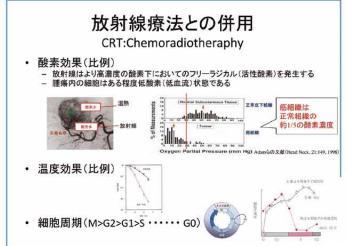








レーザーのみ ICG局注+レーザー
動画



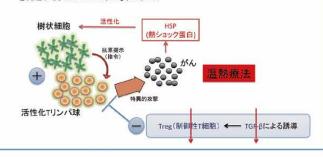
#### 化学療法との併用



- ・ 熱により腫瘍細胞の細胞膜の透過性が亢進
  - →細胞内薬剤濃度が高まる
- DNA障害を増強、またDNA障害からの回復阻害する

#### 温熱と免疫の相乗効果

- 温熱療法は、腫瘍の免疫抑制に深く関わるTreg(制御性T細胞)やTGF-βを減少させる。(Guo J, Zhu J, Sheng X,et al., 2007)
- 温熱によって誘導されたHSP (Heat shock protein) は樹状細胞の活性化と抗原認識を促進する。(Calderwood SK, Gong Jet al.,2005)



#### 症例

- 動物種:犬
- 品種:M.ダックス
- ・ 年齢:8歳5ヶ月
- 性別:オス(去勢)
- · 体重:4.25kg(BCS2)

#### 主訴

口の中の腫瘍によりご飯が食べられない



#### 来院までの経過

- 3ヶ月前に左下顎歯肉に腫瘤を発見し、ホームド クターを受診する
  - 若干の食欲低下、流涎・出血あり
  - 細胞診にて欠色素性メラノーマと診断された
  - 治療法として、下顎切除を含めた外科手術±化学療法を提示された。→希望せず
- 1ヶ月前から急速に増大し採食困難になり、ホームドクターを受診するも、治療困難と言われる
- セカンドオピニオンとして当院を受診

#### 初診時所見

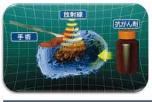
- 左下顎歯肉から正中にかけて直径約6cmの腫瘍
- ・ 左右下顎リンパ節腫脹(直径3cm、可動性) →腫瘍細胞なし
- 胸部X線検査(3方向)での肺転移所見なし
- →口腔内欠色素性メラノーマ (T3N2aM0): Stage III







#### 口腔内メラノーマの標準治療



- 外科切除後の生存期間中央値
- □ Stage I (2cm以下):17-18ヶ月
- □ Stage II (2~4cm):5-6ヶ月
  □ Stage II (4cm以上):3ヶ月
- (Bergman PJ., 2007) ※転移率は85%

	局所効果	全身効果	目的	欠点
外科手術	0	×	完全切除目的	浸襲性高い
放射線療法	0	×	切除不可能な症例 の減容積目的	麻酔回数、施設
抗がん剤	×	△~○	術後の微小転移病巣 の抑制目的	副作用

#### 作戦会議

治療前の腫瘍の状況



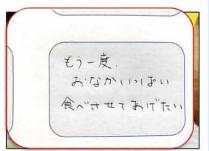


腫瘍浸潤は左下顎骨周囲~舌下に及ぶ

#### 作戦会議

治療前の腫瘍の状況





腫瘍浸潤は左下顎骨周囲~舌下に及ぶ

#### 治療計画



#### ご家族の希望

- 1. 下顎骨は切除しない
- 2. 放射線療法は遠方 なので不可能
- 3. 抗癌剤はしたくない



免疫細胞療法(樹状細胞、活性化リンパ球)

#### 治療(第4病日)

- 免疫細胞療法のために15ml採血し、樹状細胞(DC)とリンパ球(CAT)を分離し、J-ARM社の細胞培養手順に従い培養開始した。
- 全身麻酔下にて腫瘍細胞を採取し、樹状細胞に感作する抗原とした。
- その後、高温温熱療法としてAMTC200(アドメ テック社)で焼灼し、減容積処置を実施した。

#### 高温温熱療法



免疫細胞療法に使用する 組織(抗原)を一部採取



焼灼子を腫瘍内に刺入(65°C 10分間)

#### 高温温熱療法



焼灼後:腫瘍の色が変わっている

腫瘍の切除面

65°C 10分間 計3回焼灼

#### 温熱2週間後(第18病日)

- 腫瘍縮小
- 食欲回復し、体重増加 4.25kg→5.10kg
- 流涎・出血なし
- 免疫細胞療法
  - 樹状細胞(DC):IL-12と辺縁に注射
  - 活性化リンパ球(CAT): 点滴投与





#### 経過

#### 第32病日(全身麻酔)

- 2回目温熱療法(AMTC200)
- · 免疫細胞療法(DC-CAT)
- 肉眼的腫瘍再発あり



#### 第48、62、77病日(無麻酔)

- · 免疫細胞療法(DC-CAT)
- マイルドレーザーサーミア
- 腫瘍増大傾向



#### 経過

#### 第32病日(全身麻酔)

- 2回目温熱療法
- · 免疫細胞療法(DC-CAT)
- 肉眼的腫瘍再発あり
- 第48、62、77病日(無麻酔)
- · 免疫細胞療法(DC-CAT)
- マイルドレーザーサーミア
- 腫瘍増大傾向



### 第93病日 腫瘍増大し下顎骨骨折 一般状態良好 肺転移なし(気胸疑い) 動画

#### 第107病日

- ・ 自宅で永眠
- 前日まで好きなものは食べていた。

#### 症例2

- ビーグル
- 12歳
- ・ 未去勢オス
- 体重13kg(BCS3)



- 1年前に他院にて右後肢腫瘤の生検を実施
- 好酸球性肉芽腫(一部皮脂腺腫)と診断を受け、 Pre・AZT・CsAなどの治療を行うが改善せず
- ・ 患部をひどく舐めて自壊。抗精神薬も奏功せず

#### 初診時所見

- 右後肢端に固着した腫瘤(5×4×2cm)
- · 右膝窩リンパ節腫脹(1.7cm、可動性) →細胞診:腫瘍細胞なし
- 胸部X線検査(3方向)での転移所見なし



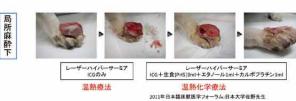
→皮脂腺腫疑い

→再度の病理検査





#### 治療経過



皮脂腺癌(T3N1aM0)、肉芽腫性炎





#### 症例3

- 雑種犬
- 16歳
- 避妊メス
- · 体重9.45kg
- 腫瘍が大きくなって前が見えない
- ・ 出血、悪臭をどうにかして欲しい



#### 初診時所見

- 頭部に固着した腫瘍(8×5×3.5cm)
- 自壊、出血、悪臭、ウジ(+)
- 体表リンパ節腫脹なし
- 胸部X線にて肺転移なし



→上皮性悪性腫瘍疑い

→後日の病理検査:扁平上皮癌(T3N0M0)



#### 温熱療法





腫瘍内:レーザーサーミア(ICG局注)広塩数ブローブ
 腫瘍表面:局所表面凝固(ICG塗布)

#### 温熱療法2週間後



- 腫瘍大きさ↓食欲増加
- (9.4kg→10.3kg)
- 悪臭↓

#### 症例4

- 雑種猫
- ・15歳7カ月
- 避妊メス
- 腎不全あり
- 1年以上前から頭部皮膚と脾臓に肥満細胞腫疑い(手術はしない)
- ・ 最近自壊して出血(+)

#### 温熱療法







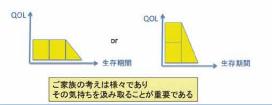






#### まとめ

- ・ 緩和治療は決して標準治療に代わるものではない
- EBMにNBMを加えることにより、ご家族の本当の気持ちを汲み取ることが重要
- QOL ? vs QALY? (Quality Adjusted Life Year)



#### ご静聴ありがとうございました

何か不明点などあれば、いつでもご連絡ください hagimori@kamogawa-ac.jp