

症例検討会

2月2日（土曜日）第1日目 16:50 ～ 18:00

座長：久末正晴（麻布大学）

- ① 石川浩三（中の道動物病院） 16:50～開始、発表～16:58、質疑応答～17:03
「免疫介在性溶血性貧血へ他家間葉系幹細胞治療を行い有効性を認めた猫の一症例」

- ② 服部峻佑（まさき動物病院） 17:04～開始、発表～17:12、質疑応答～17:17
「椎間板ヘルニア手術症例における脂肪幹細胞投与時の血中 VEGF の推移」

- ③ 桂田樹明（イオン動物病院） 17:18～開始、発表～17:26、質疑応答～17:31
「慢性腸症を呈した犬に既存治療と他家脂肪由来幹細胞治療を併用し奏功した一例」

- ④ 高木良平（高木動物病院） 17:32～開始、発表～17:40、質疑応答～17:45
「免疫介在性溶血性貧血と糖尿病を併発した犬に対し他家脂肪由来幹細胞移植を行った 1 例」

- ⑤ 須藤寿延（南が丘動物病院） 17:46～開始、発表～17:54、質疑応答～17:59
「1 歳で発症した両側性水腎症に脂肪幹細胞療法を実施した猫の 1 例」

免疫介在性溶血性貧血へ他家間葉系幹細胞治療を行い

有効性を認めた猫の一症例

石川浩三

中の道動物病院

【はじめに】

猫の免疫介在性溶血性貧血（IMHA）は罹患率が少なく非進行例が多いが、ステロイドや免疫抑制剤の長期服用による QOL 低下が問題となる。猫の間葉系幹細胞（MSC）は、慢性の口内炎、喘息など免疫介在性炎症疾患やアレルギー疾患での治療効果が報告されている。今回、猫の慢性 IMHA において、他家 MSC 治療により、貧血の改善とステロイドの減薬に有効な症例を経験したので報告する。

【症例および治療】

雑種猫、10 歳、避妊済み雌、体重：3.8kg（BCS:3）。約 2 年前より慢性の歯肉炎と皮膚炎を発症し、低用量プレドニンを服用していた。第 0 病日、突如、元気・食欲の低下、消化器症状を伴う貧血（Ht:17.7%, Hg:5.8g/dl）を呈し来院された。超音波検査で、軽度の脾腫、腸間膜リンパ節の腫大を認めた。生検やウイルス検査からリンパ腫とウイルス感染が否定され、血液塗抹所見より赤血球自己凝集、単球の赤血球捕食像、再生像（多染赤血球増加）を認めた為、IMHA と診断し、プレドニン（5mg, SID）とクロラムブチル（0.5mg, EOD）の投薬を始めた。治療開始後、貧血の軽度改善と脾腫の緩和が得られたが、消化器症状が悪化した為、クロラムブチルを休薬し、プレドニンの漸減（2.5mg, BID~SID）をし、貧血の進行緩和につとめた。しかし、徐々に全身状態は悪化し、第 197 病日に血小板減少（6 万/ μ l）を、第 301 病日に慢性気管支炎を併発した。

そこで、ステロイド減薬の目的も含めて、第 384 病日に他家 MSC 治療を実施した。臍帯や脂肪由来の猫 MSC 保存株のうち、免疫抑制因子 IDO-1 発現の高い株を選択し、週 1 回、 $1.6 \sim 3.2 \times 10^6$ 個/kg の血管内投与を 3 回行った。3 回目の投与後、徐々に貧血が解消され、1 月後に Ht:34%、2 ヶ月後に Ht:37%に上昇した。その他、X 線検査で気管支パターンの減弱を認め、さらに、3 ヶ月後に血小板の回復（18 万/ μ l）も認めた。4 ヶ月後（第 504 病日）にはプレドニン服用量を 2.5mg/週まで減少させることができ、かつ食欲も良好に経過している。

【考察】

本症例はアレルギー素因を持つ猫の IMHA 症例で、他家 MSC 治療で貧血と合併症の改善が得られた。さらに、ステロイド等の免疫抑制薬の長期服用を回避でき、QOL が向上されたことは有意義で、MSC の適応範囲に含められると考える。

椎間板ヘルニア手術症例における脂肪幹細胞投与時の 血中 VEGF の推移

○服部 峻佑、杉崎 勝樹

まさき動物病院

【はじめに】脂肪幹細胞 (ADSC) 治療の対象となる疾患に、椎間板ヘルニアや椎体骨折など脊髄疾患がある。その効果の一つとして、脂肪幹細胞が VEGF (血管新生を促進するサイトカイン) を分泌することによるといわれている。今回、椎間板ヘルニアの手術後に ADSC を投与し、血清における VEGF の測定を行い、ADSC の効果を検討したので報告する。

【材料と方法】 **症例①**はチワワ、11 歳、未去勢オス。術後 8 日目に ADSC (他家、凍結融解後、 10^6 cell/kg) を静脈内投与した。**症例②**は T プードル、4 歳、去勢オス。術後 2 週間に ADSC (他家、凍結融解なし、 10^6 cell/kg) を静脈内投与した。それぞれ、OPE 後、ADSC 投与前、投与 1 日後~4 日後各日に採血を行い、血清中の VEGF 濃度を ELISA 法により測定した。J-ARMS 社のプロトコルに従い若齢犬の皮下脂肪より初代培養を行った。凍結は -80°C のフリーザーおよび液体窒素に保存した。また、in vitro の実験として、初代培養した細胞を 24 穴プレートにて (10^5 cell/ml, 0.5ml) CO2 インキュベーター内 37°C 下で静置し、24 時間後の上清中の VEGF 濃度を測定した。同細胞で凍結融解したものも測定した。

【結果】 **症例①**の VEGF 濃度は、OPE 後 : 27.0pg/ml、ADSC 投与前 : 13.1pg/ml、投与 1 日後 : 12.3pg/ml、2 日後 : 8.8 pg/ml、3 日後 : 8.5 pg/ml、4 日後 : 6.1 pg/ml であった。**症例②**の VEGF 濃度は測定段階である。細胞培養 24 時間後の上清の VEGF 濃度は、凍結前の細胞では 4256pg/ml、凍結融解後の細胞では 264.1pg/ml であった。

【考察】 **症例①**において、ADSC 投与前後で血中の VEGF 濃度に差はみられなかった。その可能性として大きく三つ考えた。一つは、ADSC 投与直後では生体内の血中 VEGF 濃度は上昇しない可能性である。次に、当院における ADSC 投与までの過程 (初代培養→保存→投与) に不備がある可能性である。in vitro の実験で、凍結融解後の細胞では VEGF の分泌量が減少していたため、凍結融解の過程に問題があるのではないかと考えている。もう一つは、VEGF の測定系に問題がある可能性である。これらを判断するために現在、**症例②**の検討を行なっている。**症例②**で VEGF 濃度が上昇するのであれば当院における細胞の凍結融解に問題があるという可能性が高くなる。今回、理想の結果が得られなかった原因を探る上で、過程を遡るための環境を整えておくべきだったと痛感した。今後は、不備があれば気づくことのできるよう細かく記録することや、細胞の数・活性を記録していきつつ、例数を重ねていきたいと思う。

慢性腸症を呈した犬に既存治療と他家脂肪由来幹細胞治療を併用し奏功した一例

桂田 樹明

イオン動物病院

【はじめに】 犬の慢性腸症は臨床現場でしばしば遭遇する疾患であり、既存治療として食事療法・抗菌薬療法・コルチコステロイド・免疫抑制剤の投与などが一般に選択される。しかしながら中には既存治療が奏功しない症例が存在し、われわれ獣医師はその後の治療手段の選択に悩むことがある。今回、既存治療に対して反応が乏しい慢性腸症を呈した犬に対して、既存治療と他家脂肪由来幹細胞治療を併用し奏効した症例を報告する。

【症例】 フレンチブルドッグ 6歳去勢オス 9kg。1ヶ月前から続く治療抵抗性の間欠性下痢を主訴に来院。一般身体検査において腹囲膨満を認め、腹部超音波検査において軽度腹水貯留、十二指腸および小腸の粘膜面に高エコー性の線状パターンが認められた。血液検査では血漿コレステロール、総蛋白およびアルブミン値の顕著な低下が認められた。アレルギー検査においては陽性反応の食物が多数確認された。また、内視鏡下生検の結果、十二指腸、回腸において重度のリンパ球形質細胞性腸炎、軽度～中程度のリンパ管拡張、十二指腸では上皮内リンパ球の増加が認められた。以上から、本症例を慢性腸症による消化器症状と腹水貯留と暫定診断し、食事反応性腸症・抗菌剤反応性腸症・免疫抑制剤反応性腸症・治療抵抗性腸症の鑑別を目的とした既存治療を開始したところ、第40病日にさらなるアルブミン値の低下を示したため、慢性腸症のうち治療抵抗性腸症と診断し、既存治療と他家脂肪由来幹細胞治療の併用を実施した。

【治療・経過】 他家脂肪由来幹細胞の静脈投与1週間後に顕著な一般状態の改善が認められ、投与2週間後にアルブミン値の上昇が認められた。他家脂肪由来幹細胞の静脈投与は2週間毎に実施した。第294病日までは、既存治療及び2～4週間に1回の幹細胞投与により良好に一般状態が維持されたが、第307病日膵炎を併発し、第321病日敗血症にて斃死した。

【考察】 今回、治療抵抗性の慢性腸症を呈した症例に対して他家脂肪幹細胞治療を既存治療と併用したところ、良好な結果が得られた。いわゆる炎症性腸疾患に対しての幹細胞治療の効果はこれまでも報告されており、本症例も幹細胞の抗炎症・免疫調節作用が病態の改善に寄与した可能性がある。また、本症例では同一のドナーからの脂肪由来幹細胞も含めて複数回投与したが、有害事象は観察されなかった。一方、アルブミン値の改善は幹細胞投与2週間後に見られたことから、慢性腸症の症例に対して既存治療と併用して他家脂肪由来幹細胞治療を実施するとき、投与時期は慎重に検討する必要があるかもしれない。

• 略歴

熊本県出身

2010 年 東京農工大 獣医学科卒業

2010 年 埼玉県 アニマルクリニックこばやし 勤務医

2016 年 埼玉県 イオン動物病院浦和美園 勤務医

2018 年 同 院 長

・コメント

細胞治療との出会いはまだ日が浅く、わからないことばかりですが、とても魅力的な治療法だと思っています。たくさん学べる場にしたいと思います。よろしくお願いします。

免疫介在性溶血性貧血と糖尿病を併発した犬に対し

他家脂肪由来幹細胞移植を行った 1 例

高木 良平

高木動物病院

【はじめに】

免疫介在性溶血性貧血(IMHA)はⅡ型過敏症によって赤血球が破壊され、貧血を生じる臨床的な症候群である。また犬の糖尿病はインスリン依存性糖尿病(IDDM)であり、原因は明らかにはなっていない。治療において IMHA では高用量のプレドニゾロンが第 1 選択となる。しかし、プレドニゾロンはインスリン抵抗性を示すため、血糖コントロールが困難なことが多い。

今回我々は IMHA と糖尿病を併発した犬に対し、他家脂肪由来幹細胞移植を行ったので経過を報告する。

【症例】

ポメラニアン、10 歳齢、去勢雄、体重 4.4Kg、体温 38.3℃。飲水量の増加と体重減少、活力低下を主訴に来院。身体検査では胸部と上腹部に紫斑があった。血液検査、X線検査、超音波検査により、免疫介在性溶血性貧血(IMHA)、糖尿病と診断した。プレドニゾロンとシクロスポリンを中心とした免疫抑制療法、インスリンによる血糖コントロールを開始した。その後 IMHA は改善するが、プレドニゾロンの漸減による貧血悪化や血糖コントロールが困難なため、他家脂肪由来幹細胞移植を行った。プロトコールは細胞数 1.0×10^6 個/kg 静脈内投与を 1 週間ごとに 3 回投与した。経過は良好で、投与開始 7 日後より Hct、赤血球数が増加した。内服は徐々にプレドニゾロンを漸減し、投与開始 21 日後にプレドニゾロンを休薬し、94 日後にシクロスポリンを休薬した。しかし糖尿病の改善はみられず、現在はクッシング症候群、高脂血症の併発があり、血糖コントロールが困難なままである。

【考察】

ADSC では脂肪由来幹細胞が産生するサイトカインによるパラクライン効果が示唆されている。具体的には血管新生、免疫修飾、抗細胞死、抗酸化作用などがあげられる。人では IMHA、1 型や 2 型糖尿病に対して間葉系幹細胞(MSC)を投与した症例報告などある。本症例では IMHA において人と同様に症状の改善がみられたが、糖尿病においては改善がみられなかった。

症状の改善がなかった犬の糖尿病は免疫介在性疾患も誘因に含まれているが、人の糖尿病とは異なる点が多いことが原因ではないかと考えられる。

今後はより症例を蓄積し、ADSC の投与をより適正に行えるよう検討していきたい。



2010年 北里大学獣医畜産学部 卒業

2010年 おり動物病院 勤務

2012年 りんごの樹動物病院 勤務

2014年 高木動物病院 勤務

2017年 JAHA 総合認定医 取得

1 歳で発症した両側性水腎症に 脂肪幹細胞療法を実施した猫の 1 例

○須藤寿延，黒田彩月，中嶋佑治，日下瑞希，麩山洋昭，朝倉さき奈，吉田圭佑，菅野信二

南が丘動物病院

【はじめに】水腎症は腎臓への圧負荷の増大により腎盂・腎杯の拡張と腎皮質の委縮などを特徴とする疾患で、先天性と後天性に分類される。後天性では結石や腫瘍により尿路の排泄障害が、先天性では生まれつき腎臓や尿管が閉塞しやすい形状が原因となっている。水腎症が重度で腎機能不全に陥ると従来の治療法では長期生存が難しい。一方で脂肪幹細胞をはじめとする幹細胞療法は近年慢性腎臓病などの腎臓疾患への適用が広がっている。今回我々は先天性水腎症を疑われる猫に対し、脂肪幹細胞療法を実施したので報告する。

【症例】雑種猫、去勢雄、2008 年の 1 歳齢時に多飲多尿を主訴で来院された際の検査にて両側性水腎症が発見された。腎機能と経過は良好で腎不全の治療を継続することで 6 年間比較的安定的に QOL を維持していた。

【治療および経過】2013 年の 6 歳齢頃から食欲不振や消化器症状などを間欠的に呈し、皮下点滴や内服で対症療法的に治療を行っていた。2014 年には複数回の入院加療も行っていたため、計 3 回の他家脂肪幹細胞療法を行った。投与後の腎数値の改善は認められず、水腎症の構造の変化もないものの、元気食欲などの一般状態の改善が認められ体重が増加した。その後の経過は良好で、2013～2014 年に比べ 2015 年以降は明らかに診察頻度が低下、また入院がなかった。飼い主の満足度は高く、その後の状態を維持するために 2016、2017、2018 年にもそれぞれ自家脂肪幹細胞の培養・投与を行った。現在も凍結幹細胞を断続的に実施している。クレアチニン値は 2009 年は 0.9mg/dl、2014 年から 2018 年現在は 2.0mg/dl 前後で安定している。



【考察】慢性腎臓病における幹細胞療法では線維化や細胞死の抑制、糸球体細胞への分化など腎機能回復に関する報告がある。本症例では幹細胞療法実施後も腎機能に対して大きな変化が見られないことから、腎臓の構造に改善をもたらしたかは不明である。しかし体重増加や診察頻度の減少などは明らかに QOL 向上に寄与したものと考えられた。若齢時から両側性水腎症を発症しているものの腎機能は維持しており、進行の抑制が期待される。幹細胞療法の水腎症に対する報告はないため研究が待たれる疾患ではあるが、水腎症症例においても幹細胞療法が治療方法のひとつになる可能性が示唆された。

徹底討論 I

2月3日（日曜日）第2日目 09:20 ～ 10:00

《討論会・激論！ 第1幕》

幹細胞療法の限界?! 一失敗症例をもとに考えるー

症例提示	アドバイザー
 さくら動物病院 院長 日本獣医再生医療学会 副理事長 横山篤司 sakura@ctknet.ne.jp	 大阪府立大学 先端病態学解析領域 准教授 鳩谷晋吾 hatoya@vet.osakafu-u.ac.jp

討論内容

皆様、効いてますか！？
幹細胞があればなんでも治る？

学会や論文等では華やかな奏功症例ばかりが示されます。
すると、幹細胞療法＝“魔法の治療”のような期待もあって、
効いて当然！？効かないのはおかしい？みたいな妙な雰囲気も生まれがちです。

そんなことは決してないのです、幹細胞、あんまり効かないことも多々あります。
いや、（大きな声では言いませんが）むしろ臨床診療ではそれが普通かも！？

犬・猫への幹細胞療法はまだまだ発展途上中！
失敗は成功の母、今なら非奏功（失敗）症例にこそ実践的に学ぶことが多いはず。
この時間は、これまで語られることがほとんどなかった非奏功（失敗）症例に
スポットライトを当てましょう。

まずは症例提示者（横山篤司：さくら動物病院）が例をいくつか示します。
アドバイザー（鳩谷晋吾：大阪府立大学）を迎えて、会場参加型で考えます。
会場から「うちでこんなことがあった」という症例提示也大歓迎です。

「うちもその疾患には効いたことがない」
「そこはこうすればよいのでは？」
「あるある！」
「それはダメだね！」

など、自由闊達に討論しましょう！

徹底討論Ⅱ

2月3日（日曜日）第2日目 10:00 ～ 10:40

《討論会・激論!! 第2幕》

伴侶動物と暮らすご家族に笑顔届けられる
活性化リンパ球移入療法を考える - **LINE** で参加 -

MC		アドバイザー	
	ひらの動物病院 院長 日本獣医再生医療学会 理事 平野由夫 imnvets@immuno-vets.co.jp		関内どうぶつクリニック 院長 日本獣医再生医療学会 理事 牛草貴博 dasuko.ushigusa@nifty.com

討論内容

《激論!!第2幕》『-徹底討論- 伴侶動物と暮らすご家族に笑顔届けられる活性化リンパ球移入療法を考える』では、獣医師の先生方が現場で感じる不安や疑問、問題提起から批判に留まらず、**LINE**を通じて伴侶動物と暮らすご家族からも広くご意見をいただきます。

いただいたテーマを MC(平野由夫/ひらの動物病院)がご紹介し、アドバイザー(牛草貴博/関内どうぶつクリニック)と、会場の皆様とともに語り、意見交換を重ねることで、ご家族に笑顔届けられる細胞療法を実施するために必要な知識、考え方、インフォーム等についての相互承認/consensus を得たいと考えています。

年次大会に参加するかしないか、会員か非会員に関わらず、たくさんの皆様から、多くの先生がたからのご意見・ご質問・ご批判・問題提起をお待ちしています。

LINE であなたの意見が日本獣医再生医療学会へ届きます！



- 1：LINE アプリから《討論会専用アカウント》のQRコードを読みとって下さい
- 2：「-みんなで考えよう-日本獣医再生医療学会」にお友達登録されます
- 3：《トーク画面》へおすすみください
- 4：ご家族の皆様は[一般参加]、獣医師の先生方は[獣医師]と文頭にいれて下さい

[sample1] 一般参加、(ご家族の声を学会に届けて下さい！)

[sample2] 獣医師、(CAT療法への疑問・批判等全てを聞かせて下さい！)

※LINE の投稿では投稿者の個人情報は送信されません。採用されたご投稿は会場では無記名投稿として MC から紹介されますので、予めご了承ください