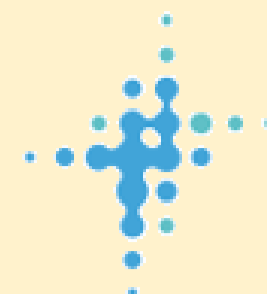


悪性腫瘍へのβ2ミクログロブリン吸着の影響

P-1-304

小村 泰雄*1 村西 寛実*2 本間 康一郎*3 高浦 彩那*1 西村 拓生*1 吉田 史香*1

- *1 りんくうメディカルクリニック
- *2 京都御池メディカルクリニック
- *3 慶応義塾大学医学部 救急医学科



KIRYU-KAI GROUP
紀隆会グループ

背景

- β2ミクログロブリンは、正常腎機能であれば腎臓で除去される物質であるが、長期の透析患者になると高値が持続することにより組織に沈着し様々な疾患の原因となる。
- その蓄積は手根管症候群をはじめとした透析アミロイド症が代表疾患である。また免疫刺激により、MHC抗原が刺激されるとβ2ミクログロブリンが増加するため、炎症持続状態であると増加が考えられ、脳内への蓄積がすすむと、アルツハイマー病の発症とも関係も報告されている。
- 癌患者においては、上皮間葉転換(EMT)の際にもアクセルをかけることも報告がある。
- 10年以上の透析患者において、アミロイド蛋白の沈着が証明できた場合に、β2ミクログロブリン除去カラムを用いて血液中から除去することが保険診療で認められているが、癌患者への効果については報告がない。
- 循環腫瘍細胞(CTC)はがん患者の血液から検出され、がんの進行との関係や、CTCの数や複数の細胞の密集したクラスターの存在は、がんの再発や予後の悪化は相関がわいている。
- CTCの中でもがん幹細胞(CSC)の様相を呈するものは、上皮間葉転換(EMT)により、間葉系の性質を示すものは、抗がん剤や放射線治療にも抵抗性が強く、長期にわたり再発の可能性がある。

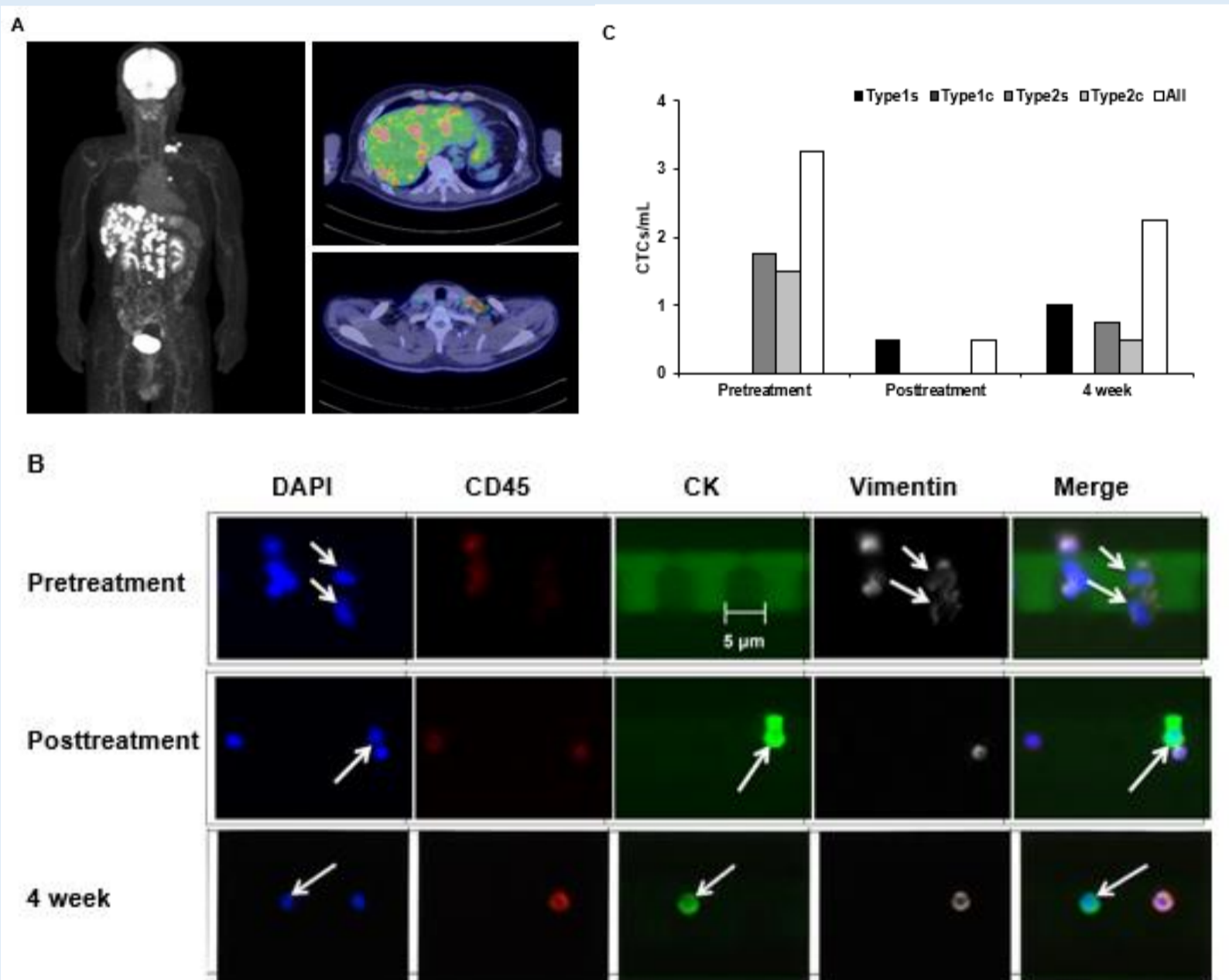
β2MG除去の方法

- 透析回路(DCS-27, Nikkiso Co., Ltd., Tokyo, Japan)
- FILTOR (TORAY JAPAN)
- 両側肘静脈穿刺or右大腿静脈穿刺(ニプロ)
- 循環血液量計算の1.1-1.5倍を目標に2時間以内
- 前後でCTC検査提出



症例1

- 鼻腔ガン(2012年) 全身抗がん剤治療12回行い改善傾向も副作用が耐え難いとのことで、中断し2020年当院受診
- 2023年進行し多発肝転移
- 58-year-old man (height: 165 cm, weight: 60 kg)
- 処理量6000ml(右大腿静脈ブラッドアクセス)
- 結果①
- β2MG 前1.9mg/L 直後0.2mg/L 帰宅時1.1mg/L



治療前

直後

4週後

使用抗体	DAPI	CD45	CK	Vimentin	細胞数 (/4mL)
<Type1> 上皮系がん細胞					
単体の CTC	+	-	+	-	0
クラスター (2個以上の CTC の塊)	+	-	+	-	0
形状が多少損なわれ生存能力が少し低くなっているため「疑い」とした CTC	+	-	+	-	0
細胞直径が約 25μm 以上で核が異常な DNA パターンであるため「疑い」とした CTC	+	-	+	-	0
<Metastable Cell> Type1 と Type2 の両方の性質を有するがん細胞					
単体の CTC	+	-	+	+	0
クラスター (2個以上の CTC の塊)	+	-	+	+	0
形状が多少損なわれ生存能力が少し低くなっているため「疑い」とした CTC	+	-	+	+	0
<Type2> 間葉系がん細胞					
単体の CTC	+	-	-	+	7
クラスター (2個以上の CTC の塊)	+	-	-	+	6
形状が多少損なわれ生存能力が少し低くなっているため「疑い」とした CTC	+	-	-	+	0

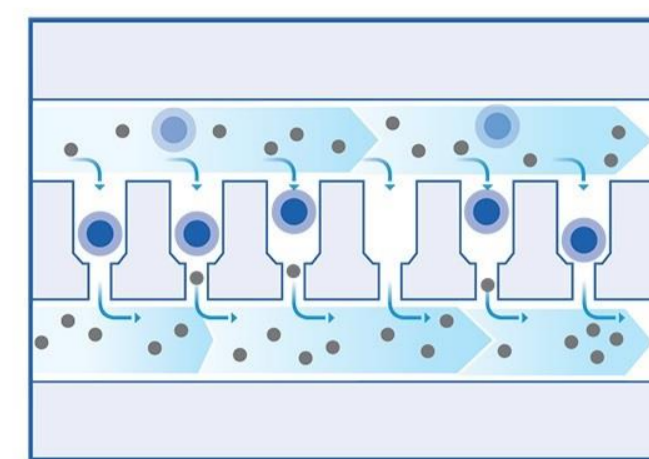
考察

- CTCはβ2MG吸着カラムで除去された可能性がある。
- CTCが一時的に除去できても、固形癌が残存している場合は1か月後には再出現している。
- 維持透析患者はCTCの検出が少なく、平素の透析回路によっても取り除かれている可能性がある。
- β2MGは腎機能正常者では正常範囲であり、一時的に低下するも速やかに前値に回復していた。

筆頭演者は、過去1年間(1月~12月)において、本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。

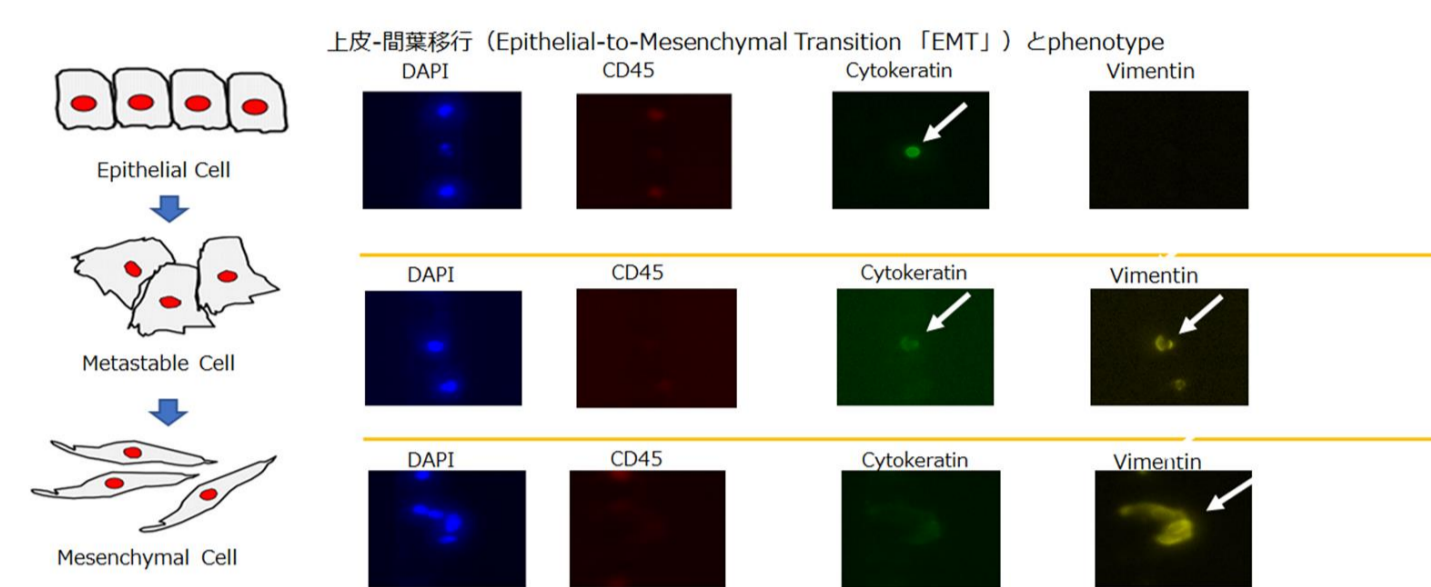
CTC検出方法

- 日本遺伝子研究所(仙台)
 - 微小流路デバイス法 (Microfluidic Chip)
 - 8μmを超える細胞が補足



日本遺伝子研究所HPより

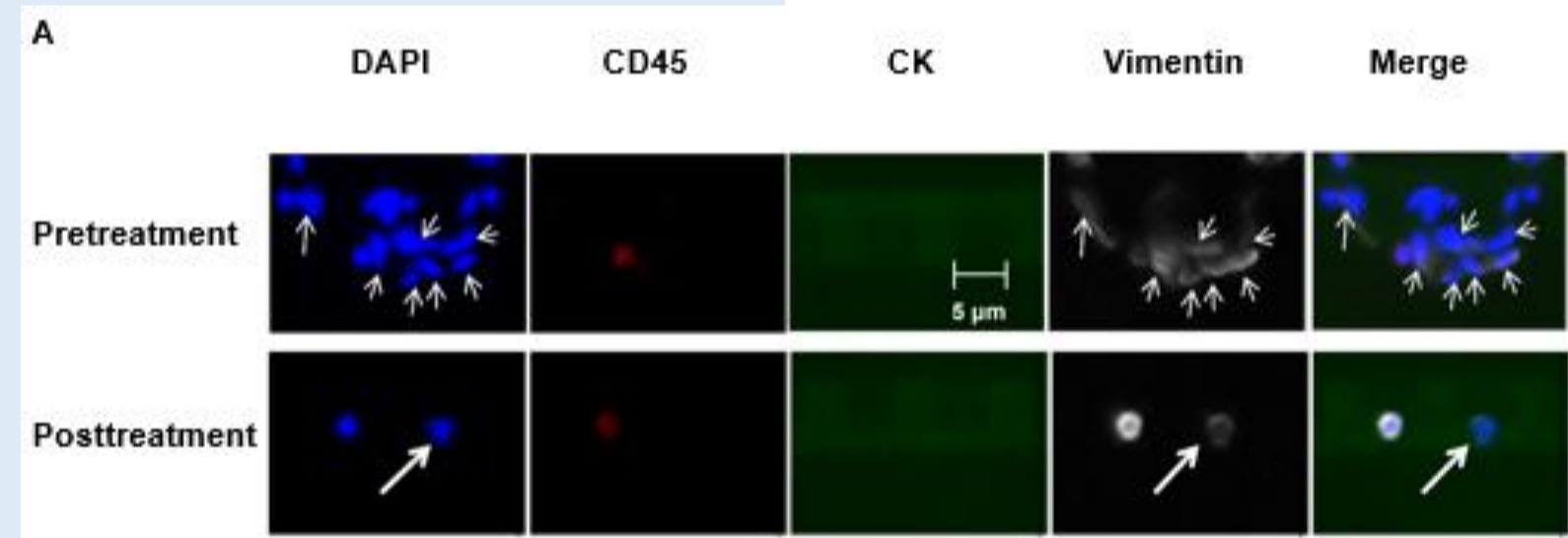
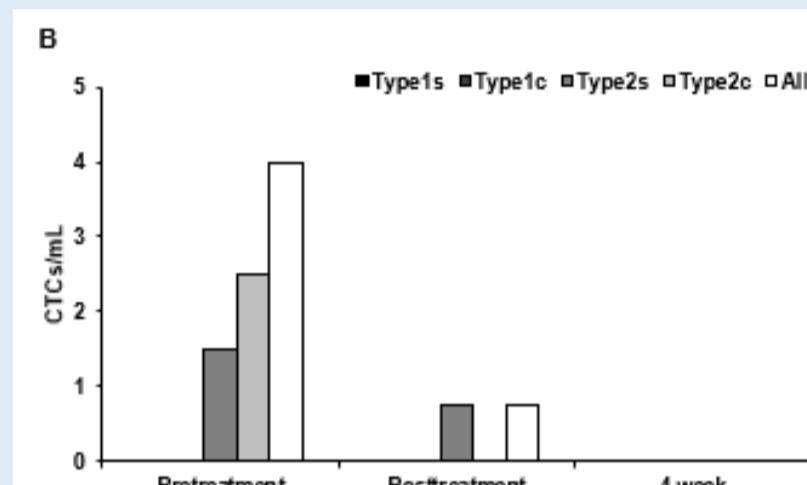
がん細胞は悪性度が高まるにつれて上皮様 (epithelial) の状態から線維芽細胞様の間葉 (mesenchymal) の状態(上皮-間葉移行)へ、さらにはアメーバ様 (amoeboid) への状態(間葉-アメーバ様移行: mesenchymal-amoeboid transition)へ形態を変化します。



出典: 1) Jonathan M. Lee et al. J Cell Biol 2006;172:973-981.
2) Boaretto M et al. J R Soc Interface. 2016 May; 13(118): 20151106.

症例2

- 大腸がん(ステージ I) 腹腔鏡手術 術後半
- 53-year-old woman (weight: 50 kg)
- 処理量4500ml(左右肘静脈より)



治療前

直後

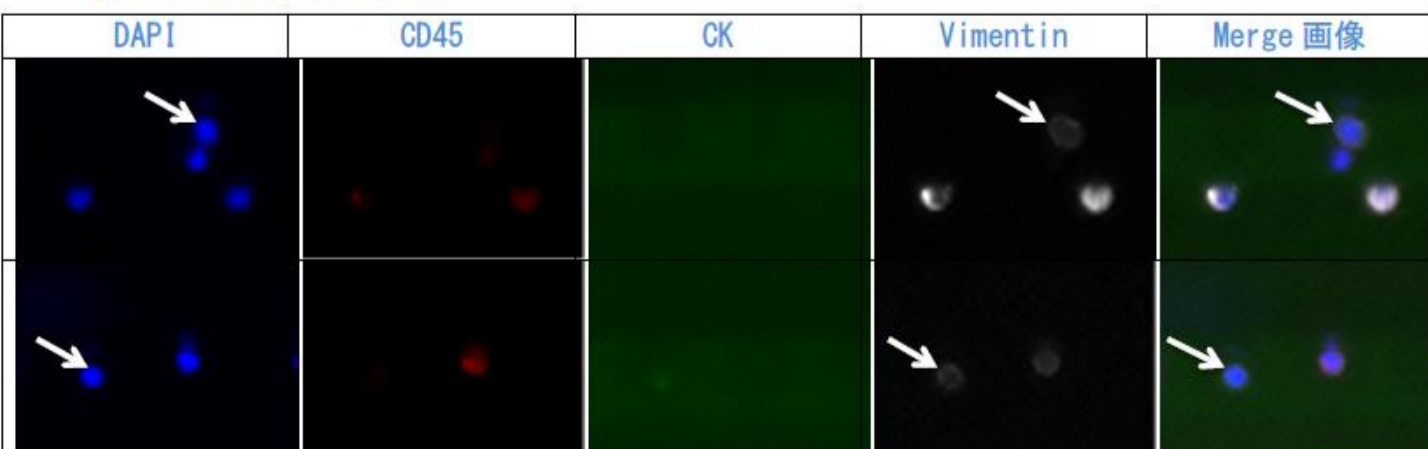
4週後

使用抗体	DAPI	CD45	CK	Vimentin	細胞数 (/4mL)
<Type1> 上皮系がん細胞					
単体の CTC	+	-	+	-	0
クラスター (2個以上の CTC の塊)	+	-	+	-	0
形状が多少損なわれ生存能力が少し低くなっているため「疑い」とした CTC	+	-	+	-	0
細胞直径が約 25μm 以上で核が異常な DNA パターンであるため「疑い」とした CTC	+	-	+	-	0
<Metastable Cell> Type1 と Type2 の両方の性質を有するがん細胞					
単体の CTC	+	-	+	+	0
クラスター (2個以上の CTC の塊)	+	-	+	+	0
形状が多少損なわれ生存能力が少し低くなっているため「疑い」とした CTC	+	-	+	+	0
<Type2> 間葉系がん細胞					
単体の CTC	+	-	-	+	6
クラスター (2個以上の CTC の塊)	+	-	-	+	10
形状が多少損なわれ生存能力が少し低くなっているため「疑い」とした CTC	+	-	-	+	0

症例3

- 子宮頸がん(2000年) 手術適応なく全身抗がん剤など提案されたが施行せず。オゾン治療など数回した。
- 腎盂への転移により腎不全進行し 透析導入2022年
- 2022年8月当院初診 多量腹水、直腸腔痙など認め、自由診療の光治療など行い腹水減少。化学療法含め保険のがん治療は一切中断され、維持透析のみで経過。
- 2023年11月FILTOR
- 49-year-old woman (weight: 35 kg)
- 処理量 5400ml(シャント穿刺)

検査番号: RINKU-052
CTC Type2が検出されました。



前後での比較 β2MG 前19mg/L 後4mg/L (0.5-2.0)

使用抗体	DAPI	CD45	CK	Vimentin	細胞数 (/4mL)
<CTC>					
<Type1> 上皮系がん細胞					
単体の CTC	+	-	+	-	0
クラスター (2個以上の CTC の塊)	+	-	+	-	0
形状が多少損なわれ生存能力が少し低くなっているため「疑い」とした CTC	+	-	+	-	0
細胞直径が約 25μm 以上で核が異常な DNA パターンであるため「疑い」とした CTC	+	-	+	-	0
<Metastable Cell> Type1 と Type2 の両方の性質を有するがん細胞					
単体の CTC	+	-	+	+	0
クラスター (2個以上の CTC の塊)	+	-	+	+	0
形状が多少損なわれ生存能力が少し低くなっているため「疑い」とした CTC	+	-	+	+	0
<Type2> 間葉系がん細胞					
単体の CTC	+	-	-	+	2
クラスター (2個以上の CTC の塊)	+	-	-	+	0
形状が多少損なわれ生存能力が少し低くなっているため「疑い」とした CTC	+	-	-	+	0