

症例報告

イベルメクチンおよびテアニン含有剤の局所投与による 犬の肥満細胞腫への抗腫瘍効果

松本光和¹⁾

石川尚武²⁾

松本浩彦³⁾

1) 知立動物病院 (〒472-0025 愛知県知立市池端3-57-9)

2) 名古屋記念病院 (〒468-8520 名古屋市天白区平針4-305)

3) 埼玉県吉川保健所 (〒342-0041 埼玉県吉川市保543-1)

要 約

イベルメクチンおよびテアニンを含む注射薬を犬の肥満細胞腫に局所投与したところ、腫瘍の大幅な縮小および部分寛解が認められたことからイベルメクチンおよびテアニン含有薬の抗腫瘍効果が認められた。

キーワード：イベルメクチン、L-テアニン、肥満細胞腫、犬

はじめに

肥満細胞腫は犬の皮膚腫瘍で最も多発し、治療困難な疾患の一つである（文献1）。一般に広いマージンを取って外科的に切除する治療法が行われるが、術後再発する例も多い。しかも発生部位によっては広いマージンを取れない場合もあり、放射線療法や化学療法が併用される（文献2）。

イベルメクチンは無脊椎動物の神経伝達物質グルタミン酸作動性Cl⁻イオンチャンネルに高い親和性を有し、それによる影響で寄生虫を死滅させる薬剤であるが、イベルメクチンには腫瘍細胞の細胞増殖抑制効果があることが報告されている（文献3）。

また、テアニンはグルタミン酸と競合拮抗してグルタミン酸トランスポーターと結合し、グルタミン酸の細胞内取り込みを減らし、抗癌剤の作用を持続させる働きがある（文献4）。

塩酸ピリドキシン（ビタミンB6）はグルタミン酸からGABAを合成する際に補酵素として働く。

今回、肥満細胞腫と診断された犬の腫瘍にイベルメクチン、テアニンおよび塩酸ピリドキシンを含む自家処方剤を直接反復投与を試みたところ、腫瘍の大幅な縮小および部分寛解が認められたので、報告する。

方 法

1. 治療薬剤

イベルメクチン（メリアル・ジャパン）、70%エタノールおよび蒸留水を2：19：19の割合で溶解したものをA剤とした（イベルメクチンとして0.5mg/ml）。

Ｌ－テアニン（γ－エチルアミノ－Ｌ－グルタミン酸）（太陽化学KK）、70%エタノールおよび蒸留水を1：10：10の割合で溶解したものをB剤とした（Ｌ－テアニンとして0.05g/ml）。

さらに塩酸ピリドキシン（10mg/ml）、A剤およびB剤を1：1：0.5で混合したものをC剤とした。

2. 症例犬における肥満細胞腫のグレーディングは臨床ステージングシステムを用いた（文献5）。

3. 効果の判定

薬剤投与後、局所の縮小を経時的に観察すると共に臨床的所見を観察した。

症 例

【症例1】

雑種、雄、9歳、27Kg

陰囊皮膚に腫瘤があるのを2年間オーナーは放置し2002年5月15日から治療を開始

（3.5cm×4.7cm×3.1cm；体積26.7）。切除手術をして、ファインニードルバイオプシー細胞診の結果、肥満細胞腫と診断された（ステージIV）。

他に左大腿部に、**腫瘤ア**（5.0cm×6.0cm×3.0cm；体積87.1）（写真1）、左頸部脊柱下3cmに**腫瘤イ**（3.2cm×2.5cm×2.5cm；体積10.5）があり、外科的手法によらず上記C剤を**腫瘤ア**に5.0ml、**腫瘤イ**に3.0mlを15日間隔で2回局所注射したところ、治療開始から45日後で**腫瘤ア**は約1/7に縮小（PR）。**腫瘤イ**は約1/2に縮小し、部分寛解（PR）したが、7月31日に飼主から治療中止を求められた。8月21日診察したところ、短期間に左眼眉上をはじめ全身に10箇所も転移しており主な臨床症状として嘔吐が頻発していた。8月29日に死亡した。

【症例2】

ゴールデン・レトリバー、雄、9歳、40kg

2001年6月11日から治療を開始。右大腿部外側に**腫瘤ウ**（3.6cm×3.6cm×3.6cm；体積24.4）

（写真2）と頭頂部に**腫瘤エ**（2.8cm×2.8cm×2.0cm；体積8.2）があり、両腫瘤部にA剤とB剤を等量混合したものを**腫瘤ウ**に2.0ml、**腫瘤エ**に1.0mlをほぼ15日間隔で3回局所注射したところ、治療開始から32日後に**腫瘤ウ**は（3.0cm×3.0cm×3.0cm；体積14.1）縮小（SD）、**腫瘤エ**は縮小し消滅した。**腫瘤ウ**は縮小した腫瘤実質が硬結し薬剤注入が困難となり120日後も腫瘤の大きさに変化は無く長期不変の傾向になったため、定法により外科的処置を用いて切除した。

その後、病理組織的診断を行ったところ、肥満細胞腫（ステージIV）と診断された。その後、再発は診られなかった。

【症例3】

シェットランド・シープドッグ、雌、8歳、15kg

後肢左膝関節周囲に肥満細胞腫が2箇所発生（ステージIV）し広範囲切除された。その後、頸部脊柱左横1cmに「腫瘍オ」（0.7cm×0.7cm×0.7cm；体積0.18）と左膝関節に「腫瘍カ」（1.0cm×1.0cm×1.0cm；体積1.04）が再発した。2002年5月15日から治療を開始して両腫瘍部にA剤とB剤を等量混合したものを「腫瘍オ」に0.4ml、「腫瘍カ」に0.8mlをほぼ1ヶ月間隔で3回局所注射したところ、治療開始から79日後には、「腫瘍オ」、「腫瘍カ」は共に縮小して消滅した（写真3,4）。

上記3症例共、出血を防止するため腫瘍より2cm離れた健常皮膚部より針を刺入して皮下を経て腫瘍実質へ分散し、局所注射をした。

副作用

今回の治療における一般臨床所見を観察したところ、副作用と見られる所見は確認されなかった。

考 察

今回、臨床例である犬肥満細胞腫に対してイベルメクチンおよびテアニン、それにGABA生合成における補酵素であるピリドキシン（ビタミンB6）を自家調剤して腫瘍に直接反復投与を試みたところ、腫瘍の大幅な縮小および部分寛解が認められた。肥満細胞腫は極めて変化に富んだ腫瘍であり転移性が高く、基本的には全て悪性と考えて治療する必要がある（文献5）。外科的に肥満細胞腫を摘出する際、少なくとも3cm以上のマージンを取る必要があるが（文献2）、広いマージンを取れない場合もある。今回の治療例では再発や治療困難と思われた肥満細胞腫例であり、神経伝達物質の関連物質の分子抗癌作用を応用している。

グルタミン酸は神経伝達物質の一つであり、グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）によりGABAに転換され、その過程における補酵素としてピリドキシン（ビタミンB6）が働く。代表的な体内寄生虫駆除剤であるイベルメクチンはグルタミン酸Cl⁻-イオンチャンネルに特異的に結合して、Cl⁻-イオンに対する細胞膜の透過性が上昇して神経または、筋細胞の過分極が生じ、その結果、寄生虫が麻痺を起こして死に至るとされている（図1、文献6,7）。

近年、GABAやグルタミン酸、グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）が種々の腫瘍組織中で高濃度に存在することが報告されている（文献8,9）。

グルタミン酸などが腫瘍に多く存在する理由として、生産されたGABAが腫瘍の増殖を抑制する可能性が指摘されている（文献10）。

また、GABAには腫瘍細胞の転移抑制作用もあり、GABAレセプターを介した細胞内cAMP濃度の減少がその機序として存在する（文献11）。

さらにGABAレセプターのアナログが癌細胞増殖に関連する成長因子のDNA合成を抑制することも証明されている（文献12）。

もし腫瘍細胞にグルタミン酸レセプターが存在すればイベルメクチンによりグルタミン酸との結合が阻止され、腫瘍細胞に過分極が起こり癌細胞を死に至らしめる可能性があるが、哺乳動物にはこのレセプターの存在は証明されていない。しかしながら、イベルメクチンは腫瘍細胞の選択的細胞増殖抑制効果を有することが報告されており（文献3）、今回の作用機序はこのような直接作用の可能性はある。さらにイベルメクチンがGABAのCl⁻-イオンチャンネルぐに僅かに結合することも報告されており、今回のような局所投与の場合、有効な作用機序になる可能性も残されている。

分子構造的には大型ラクトン環の化合物であるイベルメクチンは、 γ -ラクトンと γ -ヒドロキシ酪酸に脱水と加水分解のかかわりで変化しその構造式類似の関係でGABAの構成素材になり得ると推測できる。興奮性神経伝達物質のグルタミン酸がピリドキシン（ビタミンB6）とグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）により抑制性のGABA分子に性質も変わるが、大量に動員合成されたGABA分子が存在すれば神経シナプスに遊離されたグルタミン酸も多量に長時間、神経細胞間隙に留まることになり、よく知られるとおりの神経毒の作用が出現して神経細胞死（アポトーシス）も惹起されるはずである（文献13）。

緑茶に多く含まれる旨味成分のテアニンはグルタミン酸誘導体であり、グルタミン酸トランスポーターを阻害してグルタミン酸の再取り込みを低下させる。グルタミン酸からは薬物の抱合物質が合成されるが、グルタミン酸の低下により抗癌剤が腫瘍細胞内に長く貯留する結果、抗癌剤の作用を強化させる（文献4）。一方、テアニンは細胞内ではグルタミン酸に変換されるために細胞内にグルタミン酸過剰状態を引き起こす可能性もある。

今回は抗癌剤を使用していないので、後者の機序で腫瘍組織におけるグルタミン酸の供給を増大してGABAの供給源として働いた可能性がある。さらに、塩酸ピリドキシンはビタミンB6として、グルタミン酸脱炭酸酵素の補酵素としてGABAへの代謝を促進するために、テアニンの相加相乗効果になる可能性がある。

上記の如く、グルタミン酸とグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）、そしてその補酵素であるピリドキシン（ビタミンB6）の働きで合成される、GABAとなるグルタミン酸信号系の代謝経路（図2）にかかわる局所の分子標的治療での癌縮小と消滅の可能性を論じてきた。

最近、チロシンからドーパミン信号伝達物質が生合成される過程でのEGFRチロシンキナーゼを阻害する抗癌分子治療も人ではすでに行われはじめた（文献14, 15）。チロシンキナーゼ膜内受容体にATPが作用して増殖信号を発するEGFR（上皮成長因子受容体）（図3）があり、外側の細胞増殖因子GAS6には、 γ -カルボキシグルタミン酸（Gla）ドメインが含まれているので当然前述のグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）の作用を基質として受け入れているはずで、ここでの脱炭酸作用は細胞増殖作用の不活性化につながると推察される（図4、文献16）。

更に脳神経伝達に関わる最近の研究では、L-ドーパミン系の神経伝達物質は他をモジュレート（変調）する役割だけのもので、主信号系はグルタミン酸伝達レセプター（NMDA）であるとの見解がなされている（文献17）。

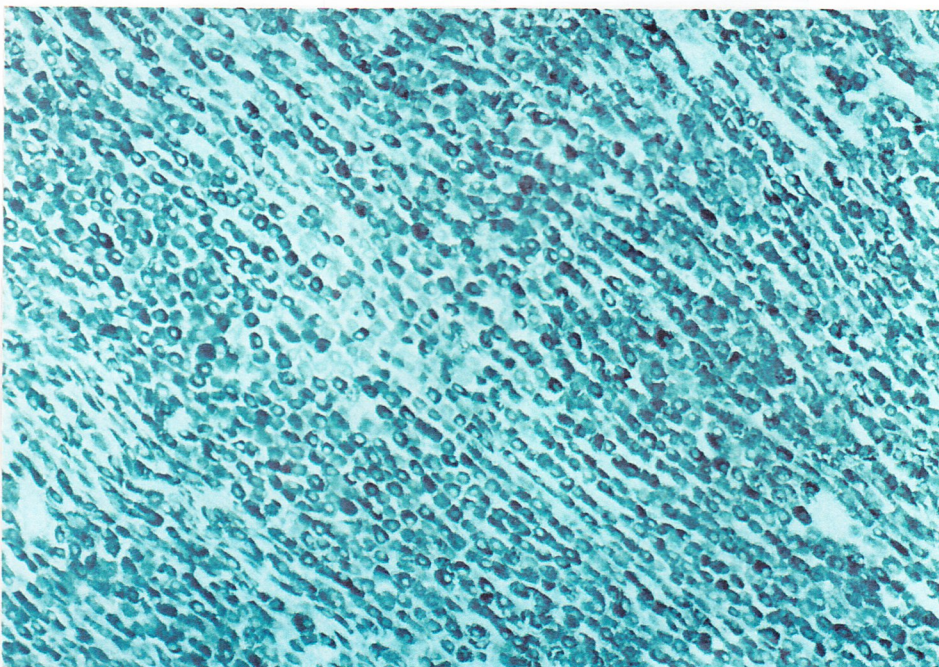
今回、イベルメクチンなどを含む自家調整剤を犬の肥満細胞腫に応用したが、犬の乳腺腫瘍や肛門周囲腺腫などにも完全治癒または完全寛解が認められており、今後、各種の小動物腫瘍に対する抗腫瘍効果について症例を集積し検討したいと考えている。

(写真1)

腫瘍ア

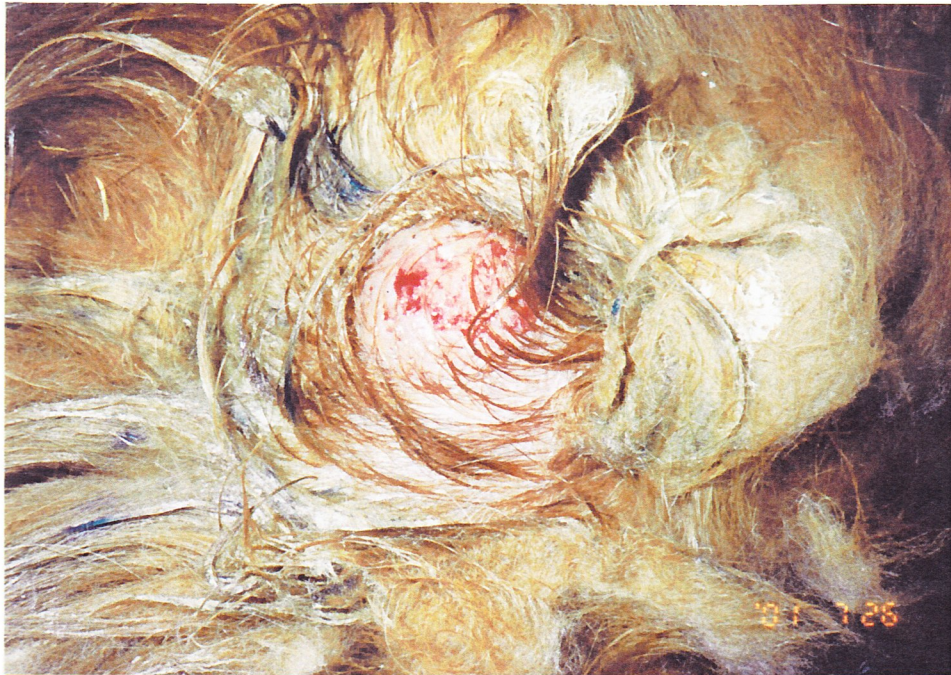


腫瘍ア (TB×150)

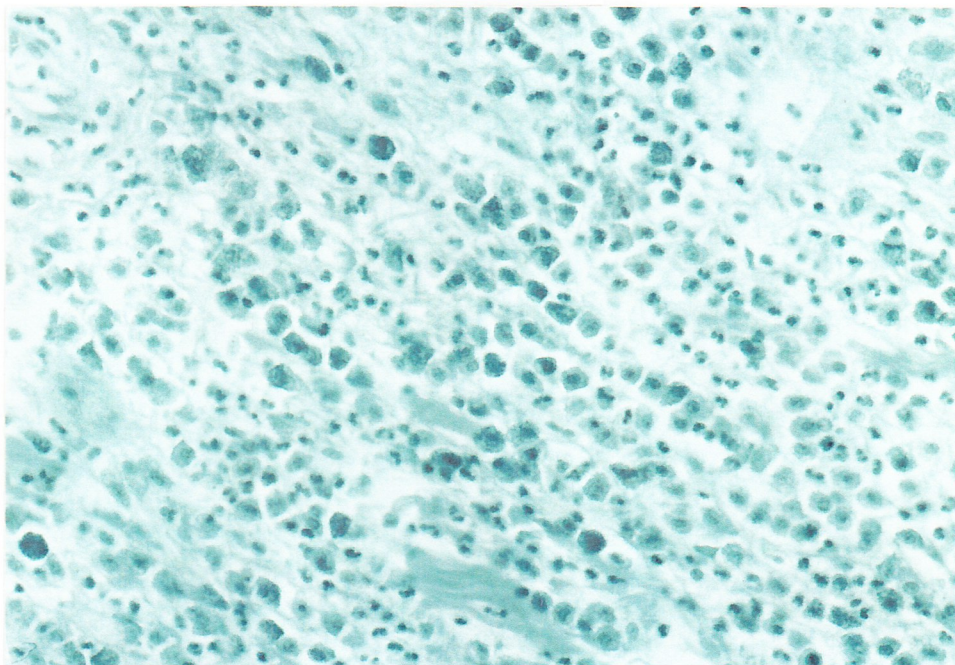


(写真2)

腫瘍ウ



腫瘍ウ (HE×300)



(写真 3)

腫瘍才



(写真 4)

腫瘍力

