レター

頭部に軟部組織肉腫が発生した猫の治療に トセラニブを使用した 1 例

A case of cephalic soft tissue sarcoma in a cat treated with toceranib

斉藤志保^{1,2)*}, 木村真治²⁾, 加納 塁¹⁾

¹⁾ 日本大学生物資源科学部, ²⁾ 王禅寺ペットクリニック

Shino Saito^{1,2)}, Shinji Kimura²⁾, Rui Kano¹⁾

¹⁾ Nihon University College of Bioresource Sciences, ²⁾ Ozenji Pet Clinic

Received December 3, 2018 and accepted January 28, 2019

キーワード：軟部組織肉腫，トセラニブ，猫

Key words: soft tissue sarcoma, toceranib, cat

軟部組織肉腫は間葉の結合組織由来の悪性腫瘍であり，発生組織により線維肉腫，末梢神経鞘腫，脂肪肉腫などに分類される³⁾。このうち線維肉腫は真皮または皮下の線維芽細胞から発生する悪性の腫瘍で，猫においては最も一般的な悪性間葉系腫瘍であり，猫の皮膚および皮下に発生する腫瘍の 15～17%を占める¹⁾。

軟部組織肉腫の治療としては外科的処置が最も有効であるが，完全切除ができなかった場合に局所再発が起こりうるため，大きな外科マージンが必要となる^{3,5)}。また，化学療法に対する反応はあまりみられず報告も少なく，放射線感受性も高いことが知られている⁵⁾。

一方，トセラニブは，腫瘍の細胞増殖，血管新生，および転移に関与する受容型チロシンキナーゼを標的とする分子標的薬であり，犬の肥満細胞腫が適応とされるが，猫の注射部位肉腫に対して使用された例も報告されている⁴⁾。今回，頭部に線維肉腫と思われる軟部組織肉腫が自然発生した猫に対してトセラニブを用いて治療した症例を報告する。

症例は，11 歳齢の去勢済みの雑種猫で，アレルギーの治療のために他院にてステロイドおよび抗生剤 2 種類の内服を受けていたが，良化がみられ

ないことを主訴に当院を受診した（平成 29 年 10 月 10 日）。既往歴として，当院において交通事故による両後肢切断と，皮膚糸状菌症の治療を受けていた。来院時，頭部左側の上顎部から上唇部にかけて，皮下組織に約 2 cm × 2 cm × 1 cm の腫瘍を確認した（図 1A）。腫瘍は硬性で，下方の軟部組織と固着していた。境界は不明瞭で表面の色調は赤く，脱毛も認められた。また体幹背側，大腿部，右前肢に複数の紅斑があり，掻痒感もあるようだと飼い主が訴えていた。頸部背側には首輪の接触部分に沿って非炎症性脱毛がみられた。

腫瘍表面の押捺標本は球菌と変性好中球を主体とする炎症像であった。同部位の皮膚搔把物検査は陰性で，寄生体は検出されなかった。腫瘍内部の針生検で球菌は検出されず，好中球，好酸球を中心とした炎症細胞が多く確認されたが，異型性のある細胞は確認されなかった。皮膚糸状菌は検出されないが，皮膚糸状菌症歴があったことから，試験的にケトコナゾール含有の軟膏（ケトパミンクリーム 2%，日医工株式会社，富山）の 1 日 1 回塗布を行った。

当院受診から 13 日後，腫瘍の良化がみられないとのことで再診となり，イトラコナゾール（イトラコナゾール錠 50 mg「科研」，科研製薬株式会社，東京）の内服（5.6 mg/kg，1 日 1 回投与：以下 SID とする）を開始したが，やはり良化が認められないことから，受診から 31 日後に確定診断を目的

* 連絡先：斉藤志保（王禅寺ペットクリニック）

〒215-0017 神奈川県麻生区王禅寺西 3 丁目 27 番 1 号

TEL 044-969-1013 FAX 044-969-1012

E-mail: ozenjipet@yahoo.co.jp

図1 症例の外貌の推移

A：初診時，上顎部から上唇部にかけて腫瘍が認められる．B：当院受診から31日目．C：トセラニブとプレドニゾロンの内服開始から2週間後，腫瘍が拡大し鼻腔が扁平化している．D：当院受診第90日目，腫瘍表面の自壊がみられる．E：当院受診から203日目，左上眼瞼に腫瘍が認められる．

図2 顔面部腫瘍の組織像

腫瘍は細胞異型性を示す紡錘形細胞の腫瘍性増殖により構成されている．HE染色．A：腫瘍組織は束状の構造が不規則に錯綜し，細胞に巻き込まれて萎縮した骨格筋線維が観察される（ $\times 100$ ）．B：腫瘍細胞は核小体小型の楕円形～紡錘形の核と細長い好酸性の細胞質を有しており，核の大小不同が観察される（ $\times 400$ ）．

として，全身麻酔下で皮膚生検を実施した（顔面，右前肢，大腿部，頸部背側）。生検前に行った血液検査，胸部レントゲン検査，超音波検査で異常は確認されず，体表リンパ節の腫大は認めなかった。

顔面の腫瘍の病理組織（図2）は，細胞異型性を示す紡錘形細胞の腫瘍性増殖により構成され，束状の構造が不規則に錯綜していた。腫瘍細胞は，核小体小型の楕円形～紡錘形の核と細長い好酸性の細胞質を有しており，核の大小不同が観察された。また，細胞に巻き込まれて萎縮した骨格筋線維が一部観察され，軟部組織肉腫と診断された。右前肢と大腿部の紅斑部分の病理組織では，表皮の肥厚と真皮領域における血管拡張と浮腫がみられた。

また，びまん性に好酸球，肥満細胞主体の炎症細胞浸潤がみられ，細菌や寄生体は検出されず，アレルギー性皮膚炎像と類似していることから，アレルギー性皮膚疾患と診断された。頸部背側の非炎症性脱毛部位の病理組織は，真皮内に境界明瞭な上皮性嚢胞病変がみられ，その周囲には組織球，形質細胞主体の炎症細胞の浸潤が認められた。細菌や寄生体は検出されず，毛包嚢胞と診断された。

顔面部腫瘍は，生検時（図1B）に，世界保健機関（WHO：World Health Organization）の定めたT（Tumor）N（Node）M（Metastasis）分類により，T2N0M0（T2：腫瘍の最大径2～5 cm，N0：組織学的に転移は認められない，M0：遠隔転移が認

められない), ステージ IA であったが³⁾, 外科的な摘出を行っても完全切除できずに再発する可能性があること, および顔貌が大きく変化することなどを理由として, 飼い主が外科的な介入や CT, MRI 撮影による精査を希望しなかった。また, 抗がん剤による化学療法や放射線療法も希望しなかった。

治療として, 分子標的薬のトセラニブ (パラディア錠 50, ゴエティス・ジャパン株式会社, 東京) (2.9 mg/kg, 隔日で経口投与: 以下 EOD とする) の内服により, 腫瘍の拡大阻害を図ることとした。トセラニブは, 投与を容易にするためにパラディア錠 50 を 4 分割して錠剤のサイズを小さくした。また, アレルギー性皮膚炎による掻痒が強かったため, プレドニゾロン (プレドニゾロン錠 5 mg 「ミタ」, キョーリンメディオ株式会社, 石川) の内服を開始した (1.1 mg/kg, SID 経口投与)。

トセラニブとプレドニゾロンの内服開始から 2 週間後の再診時には, アレルギー性皮膚炎による紅斑と掻痒は消失していた。一方, 腫瘍は拡大傾向を示し, 鼻腔が腫瘍に押されて扁平化していた (図 1C)。腫瘍以外の部分の掻痒が消失したことから, プレドニゾロンの投与を 0.5 mg/kg, SID に減量した。

当院受診第 90 日目, 腫瘍はさらに拡大し, 表面が自壊して出血し, また掻痒感が強くなっていた (図 1D)。腫瘍表面の自壊に対して, 抗腫瘍性抗生物質外用剤のブレオマイシン軟膏 (ブレオ S 軟膏, 日本化薬株式会社, 東京) を処方したが, 腫瘍の自壊は治まらなかった。猫が腫瘍をこすりつけて出血することから, 掻痒を速やかに止めたいとの飼い主の希望が強かったが, プレドニゾロンでの掻痒のコントロールは困難であり, 免疫抑制剤は猫が嫌がり投与できなかったため, プレドニゾロンの投与を中止し, 錠剤が小さく投与しやすいオクラシニブ (アポキル錠 3.6 mg, ゴエティス・ジャパン株式会社, 東京) を処方した。短期間での高い止痒効果を期待して 0.91 mg/kg, 1 日 2 回経口投与で使用を始めたが, 掻痒の改善が認められなかったことから, 7 日間で使用を中止した。腫瘍はさらに拡大傾向を示し, 当院受診から 203 日目の再診時, 左上眼瞼に新たな腫瘤を確認した (図 1E)。この腫瘤は針生検により混合炎症と診断され, 抗生剤を投与したが反応は乏しく拡大した。腫瘍の転移も疑ったが, 皮膚生検は飼い主が希望しないため実施しなかった。当院受診から 232 日目, 腫瘍の拡大により内服が困難となり, 飼い主の希望によりすべての治療を中止した。内服中止

までに, トセラニブとプレドニゾロンによる血液検査上の大きな異常は生じなかった。トセラニブは使用開始から内服中止まで継続的に EOD で使用し, 使用期間は 188 日間であった。当院受診から 254 日目に死亡し, 病理解剖は行われなかったが, 腫瘍の浸潤性の強さと生検の病理所見を合わせると, 軟部組織肉腫の中でも線維肉腫の可能性が最も高いと考えられた。

今回の症例は, 腫瘍に対して外科的な介入を行わず, トセラニブによる腫瘍の拡大阻害を期待したが, 効果に乏しかった。今回の症例のみで判断することはできないが, 自然発生した線維肉腫に対するトセラニブの治療効果については検討の必要があると思われる。一方で軟部組織肉腫は他の組織への転移率が低く, 外科的切除により長期のコントロールが期待できることもある⁴⁾。アレルギー性皮膚炎や感染症を疑う症例であっても, 治療への反応が思わしくない場合は, 皮膚病理組織検査を行い, 早期に診断を確定する必要があると考えられた。

謝 辞

本症例を報告するにあたり, 病理組織検査に際し, 貴重なご助言を賜りましたアイデックスラボラトリーの下山由美子先生, 関口麻衣子先生, 小笠原聖悟先生に深謝いたします。

利益相反

すべての著者は開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Goldschmidt, M.H. and Shofer, F.S. 1992 Skin Tumors in the Dog and Cats, pp. 2–3, 158–67.
- 2) Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J. and Affolter, V.K. 2009. pp. 785–794. 犬と猫の皮膚病, 第2版, 日本獣医皮膚科学会監訳, インターズー, 東京.
- 3) Morris, J. and Dobson, J. 2005. pp 89–98. 犬と猫の腫瘍学—治療へのアプローチと予後判定— (藤田道郎監訳).
- 4) Ogilvie, G.K. and Moore, A.S. 2003; pp. 237–245, 409–419, Gross, Thelma Lee, Ihrke, Peter J., Walder, Emily J., Affolter, Verena K. 2009: 785–794. 猫の腫瘍, インターズー, 東京.
- 5) Holtermann, N., Kiupel, M. and Hirschberger, J. 2017. *Vet. Comp. Oncol.* 15: 632–640.