短 報

長期生存した犬の肺癌の一例

遠藤美紀, 信田卓男, 川村裕子, 塚田 充, 古田博也, 菅沼常德, 斑目広郎

Primary Lung Tumor in a Dog with Long Survival Time

Miki ENDO, Takuo SHIDA, Hiroko KWAMURA, Mituru TUKADA, Hiroya FURUTA,
Tunenori SUGANUMA and Hiroh MADARAME

[平成 14 年 3 月 5 日受付／平成 14 年 10 月 4 日受理]

SUMMARY

An 8-year-old female 9 kg pug with bronchoalveolar carcinoma (T2, Nx, M0) and pneumonia underwent pneumonectomy of right lobes except accessory lobe and low dose carboplatin therapy (120 mg/m², iv, 3 ~ 4 week) after surgery during 14 months. This dog survived for 21 months with good quality of life (QOL) after surgery. Though prognosis of lung tumors is generally poor, lobectomy was effective for this case with well-differentiated carcinoma. Low dose carboplatin therapy did not have any objective effects for cancer, but had few side effects in this case.

Key words : carboplatin (カルボプラチン), lung tumor (肺腫瘍), surgery (外科治療)

はじめに

犬の肺原発性腫瘍の発生は比較的稀であり, 全腫瘍症例の約 1 %といわれている^{6, 8)}。その予後は発生形態, 大きさ, リンパ節転移, 発生部位, 組織学的タイプなどにより, 生存期間の中央値に有意な差が認められるといわれているが, 臨床徴候が認められないことも少なくなく⁵⁾, 病態が進行した時点で発見されることが多い。今回, 3 ヶ

月前から発咳を呈し, さらに肺炎を併発し全身状態が悪化した肺腫瘍 (T2 Nx M0) の犬の症例に対し, 副葉以外の右側肺葉切除と術後の補助的化学療法を行ったところ, 良好な生活の質 (quality of life : QOL) の維持と長期生存が得られた。

症 例

症例はバグ, 8 歳, 避妊済み雌, 体重 7.8 kg である。約 3 ヶ月前より発咳が認められ, 徐々にその回数は増加し, 発熱も認められるようになった。活動性, 食欲は次第に低下し体重も減少した。紹介獣医師での胸部レントゲン検査により, 胸腔内腫瘍が確認され, 麻布大学獣医学部附属動物病

麻布大学獣医学部附属動物病院 (〒229-8501 神奈川県相模原市淵野辺 1-17-71)
Veterinary Teaching Hospital, Azabu University,
1-17-71 Fuchinobe, Sagami-hara, Kanagawa 229-8501, Japan

Fig.1 初診時のレントゲン所見

2方向撮影（左：VD像，右：側方像）より，右前，中葉基部周囲と後葉中央部付近に腫瘤陰影が認められる

院に紹介された。

本学初診時，症例は軽度の興奮で発咳を呈したが，明らかな呼吸困難は認められなかった。胸部レントゲン検査では肺の右前，中葉基部周囲と右後葉中央部に腫瘤陰影が認められ，前者の最大直径は約7 cmであり，後者は約1.5 cmであった。胸腔内リンパ節の腫大は明らかではなかった（Fig.1）。超音波検査では，大きい腫瘤の周囲は皮膜に覆われ充実性であり，心臓，肺動脈，大動脈に接していた。腫瘤と心臓の動きは一致していなかったことより，心臓との癒着は否定的だったが，肺動脈および大動脈との癒着は不明であった。超音波ガイド下の吸引針生検では，マクロファージと好中球の炎症細胞が主体であり，その中に上皮系と思われる細胞群がわずかに散見されたが，明らかな異型性はなかった。小さい腫瘤は胸壁から距離があったため超音波検査と針生検は行わなかった。血液検査では白血球の上昇（ $31,800/\mu l$ ）以外に大きな異常所見は認められなかった。

以上のことより，非腫瘍性肺疾患または原発性の肺腫瘍（T2 Nx M0）に肺炎を併発していると考え，抗生物質（セフスパン[®]25 mg/kg bid），去痰剤（ビスルボン[®]0.1 mg/kg bid）とネブライザー（ムコフィリン，イノリン，アレベール，オムニカイン，ゲンタマイシン，生理食塩水の混合液）による内科治療を行った。内科治療後2週目には活動性と食欲が改善し，咳の回数も減少してきた。胸部レントゲン検査では，大きい腫瘤は

約1 cm 縮小し，白血球数も $21,000/\mu l$ に減少した。その後約3ヵ月間内科治療を続行したが，一般状態は安定せず，また肺腫瘤に増大傾向が認められた。このため，内科治療の限界と肺腫瘍の可能性から，外科治療を考慮した。飼い主には，咳の原因となっている肺の切除によってQOLの改善が期待できること，しかしながら悪性の肺腫瘍であれば，その大きさ，数，部位，および臨床徴候を有することから，根治する可能性は少ないこと，さらに右側の肺の大部分を切除することによって換気不全が生じる可能性があることを説明した。その結果，飼い主はリスクを納得した上で外科治療を希望したため，本学初診日より3ヵ月後に，肺腫瘍切除術を行った。

麻酔は硫酸アトロピン 0.025 mg/kg sc による前処置後，塩酸ケタミン 5 mg/kg とフルニトラゼパム 0.1 mg/kg の混合液の静脈内投与にて導入し，気管チューブ挿管後，イソフルラン吸入麻酔にて維持した。

手術は右側第5肋間より胸腔内へアプローチした。大きい肺腫瘍は右前葉と中葉の気管分岐部近傍に両肺葉にかけて存在し（Fig.2），癒着は第2肋間背側域の壁側胸膜，また第6肋間域の壁側胸膜と奇静脈，一部の右心房の心膜に認められた。また，もう一方の小腫瘤は後葉中央部に存在し，癒着は認められなかった。巨大腫瘤と癒着部をより安全に剥離するため，第6肋骨を除去し，より広い術野を確保した。まず，右後葉起始部で気管

Fig. 2 開胸時の右前中葉基部に存在する肺腫瘍所見

支と血管を集束結紮し、小腫瘍の存在する後葉を切除した。その後、前葉と中葉起始部に存在する巨大腫瘍と周囲組織の広範囲な癒着を慎重に剥離し、右前葉と中葉の気管分岐部にて気管支と血管を集束結紮し、右前葉と中葉とともに腫瘍を摘出した (Fig. 3)。また、肺門リンパ節は1 cm ほどであった。その他に胸腔内の異常は認められなかった。

閉胸にあたり胸腔にドレーンを装着し、第5肋骨と第7肋骨に補強糸を3箇所掛け、筋群の縫合を行い閉胸した。

病理組織学的診断

摘出した肺腫瘍を病理組織学的検査に供したところ、二つの腫瘍は組織学的に同一な高分化型の気管支肺胞腺癌であった。核分裂指数は2～3 HPF (400倍視野下での核分裂数) で、ところにより7～8 HPFを示す部位も認められた。原発か転移かについては不明であった。腫瘍は結合織性被膜で包囲され、腫瘍の約1/3は壊死と感染を伴い、腫瘍内の一部は石灰化していた。また、切除辺縁に腫瘍細胞は確認されなかったが、脈管内浸潤が認められた。

術後の経過と治療

麻酔からの覚醒は、呼吸障害等も認められず良好であった。術後は、ネブライザーによる肺炎予防と定期的なドレーンからの空気と液体の抜去を行った。胸腔内の空気は手術終了直後に160 ml 抜けたのみであったが、胸水は術後3日間3～4

Fig. 3 切除した肺腫瘍

時間ごとに約10～40 ml が抜去された。術後2日目には食欲が回復し、3日目にはさらに順調な回復傾向にあり、活動性も出てきたため退院とした。退院後は、毎日の通院にて胸水抜去を行った。

術後1週目には、ドレーンから胸水は抜けず、レントゲン (Fig. 4) では残存肺の含気は良好であり、胸水貯留に伴うフィッシャーラインが前葉と後葉の間にわずかに認められるのみであったためドレーンを抜去した。術後は興奮時多少発咳が認められるものの、呼吸障害は全く認められなかった。術前は20,000/ μ l 以上であった白血球数も15,000/ μ l と減少傾向が認められた。

術後2週目には、全身状態は健康時とほぼ同等にまで改善が認められ、白血球数も8,300/ μ l と減少した。胸部レントゲン所見では胸水は認められず、呼吸も安定したが、興奮時の軽い発咳は残存した。病理組織学的検査において腫瘍の脈管内浸潤を認めたため、再発や転移による腫瘍の増殖を抑制する目的で補助的化学療法を開始した。本症例では白金製剤であるカルボプラチンを120 mg/ m^2 の低用量で、3～4週ごとに静脈内投与した。

術後6ヵ月までの経過は良好であったが、7ヵ月目のレントゲン写真で前胸骨リンパ節の腫大と、左側前葉後部付近に転移と思われる約1 cm の腫瘍陰影を認めた (Fig. 5)。しかし、呼吸徴候の悪化は認められず、術後7ヵ月目の体重は術前に比べ2 kg 増加した。これらの腫瘍は次第に増大したが、その後半年間は一般状態は良好に維持できた。また、カルボプラチンによる骨髄抑制など

Fig. 4 術後1週間のレントゲン所見

患側の不透過性亢進像は残存するが健常側の肺は十分な含気が認められる。また、前葉、後葉間にフィッシャーラインが認められる。

Fig. 5 術後7ヵ月のレントゲン所見

両方向撮影共に、肺転移像と思われる小腫瘍陰影が左前、後葉それぞれに認められる。

Fig. 6 術後1年7ヵ月後のレントゲン所見

の副作用も認められなかった。

しかしながら、術後約1年3ヵ月目に、活動性と食欲の低下、発熱および白血球数の上昇が認められた。徐々に腫大した転移病巣に肺炎を併発した可能性が考えられたためカルボプラチンの使用を中止し、抗生物質やネブライザーによる肺炎治療を行った。その後、一時的に食欲は改善したが、術後1年7ヵ月のレントゲン所見では、転移巣は増大増数し残存肺の広範囲を侵していた (Fig. 6)。次第に呼吸徴候が増悪し術後約1年9ヵ月目に死亡した。

考 察

肺腫瘍の発生は全腫瘍の1%と少ないが、発見された時点ですでに進行していることが多い。これは、レントゲン上で腫瘍が存在しても明らかな臨床徴候を呈さず、25%は無徴候に経過するためであり、また、臨床徴候を呈しても咳、呼吸困難に続き、無気力、体重減少、発熱などの肺疾患に直接関連しない徴候が多いためと考えられている^{4, 5, 6)}。本症例も臨床徴候発現から肺腫瘍の確認までに約3ヵ月を要し、また肺炎を併発していたため、肺腫瘍との確定が困難であった。当初行った抗生物質中心の内科的治療によって肺腫瘍は縮小したが、再び増大し発咳の完全消失も認められなかったため、その原因を取り除き、また疾患を明らかにする外科手術を行い、肺癌と確定できた。

肺腫瘍の予後判定因子と生存期間の中央値は、大きさについては100 cm³以上で8ヵ月、部位については肺辺縁部と肺門部でそれぞれ12ヵ月と9.5ヵ月と報告されている³⁾。また複数の病巣が存在するT₂では4ヵ月、肺門リンパ節転移の有無によりそれぞれ2ヵ月と11ヵ月、胸腔外リンパ節もしくは臓器への遠隔転移の有無によりそれぞれ14日と6ヵ月といわれている⁶⁾。さらに臨床徴候の有無によりそれぞれ8ヵ月と18ヵ月とされ、組織学的タイプにおいては乳頭状腺癌とそれ以外の腫瘍で約16ヵ月と44日、組織学的グレードでは高分化型、中程度の分化型、低分化型でそれぞれ790日、251日、5日と報告されて

Fig. 7 肺転移腫瘍の大きさの変化

—▲— 肺腫瘍 a
—■— 肺腫瘍 b
.....▶ 抗癌剤投与期間

いる²⁾。これらの予後判定因子に対して、本症例はリンパ節については不明であるが、大きな肺腫瘍が肺門部付近に存在し、病巣は複数であることから予後は良くない可能性が高かった。しかしながら本症例は外科切除を行ったことにより術後1年9ヵ月生存可能であった。この最大の理由としては、本症例の肺癌が高分化型であったこと、腫瘍に感染を伴っていたため腫瘍実質以上の大きさである可能性があったことなどが考えられた。

また、本症例においては、腫瘍の増殖速度を遅延させる目的で補助的化学療法として低用量のカルボプラチン投与を行った。これまでに肺癌に対して明らかな効果を示した化学療法の報告はないが、シスプラチンとビンデシンにより、リンパ節転移の認められた肺腫瘍2症例で測定可能病巣の縮小が認められたという報告がある³⁾。このため我々は同じプラチナ製剤であるカルボプラチンを選択し、また、この際、人の卵巣癌で検討されているカルボプラチンの低用量投与方法⁷⁾を参考にした。本症例は1年2ヵ月間、カルボプラチンの低用量投与を受けたが副作用と思われる徴候は一切認められなかった。一方、効果に関しては投与を中止した前後での腫瘍の増大速度に明らかな変化が認められなかったことから (Fig. 7)、無効であったかもしれない。しかしながら術後6ヵ月迄

転移巣が明らかにならなかったことから, 初期においては転移病巣の増生を抑制していた可能性も考えられた。

肺葉切除に関しては左側肺の全摘出は可能であるが, 右側肺の全摘出は困難とされている¹⁾。しかし本症例では副葉以外の右側肺を全摘出したにもかかわらず, 呼吸障害はほとんど認められなかった。これは長い時間をかけて徐々に肺が腫瘍に侵されていたため, この経過により正常肺の予備能力が増加して術後の肺機能の低下が防止できたと思われる。

本症例より, 画像診断にて予後が望ましくないと思われる病期であっても, 高分化型の肺癌であれば外科治療により良好な QOL と生存期間の延長が期待できる事が示唆された。また, 効果の有無は定かではないが, 低用量のカルボプラチン療法は副作用が少なく抗癌療法として検討する意義があると思われる。

要 約

肺炎を併発した肺原発の高分化型気管支肺胞腺癌 (T2 Nx M0) の8歳のパグ, 雌, 9 kg に対して副葉以外の右側肺葉切除を行い, さらに術後に低用量のカルボプラチン (120 mg/m², iv, 3~4 週ごと) を1年2ヵ月間投与し, 19ヵ月の生存期間を得た。犬の肺癌は予後不良な腫瘍の1つではあるが, 高分化型の肺癌の場合には積極的な外科療法によって長期生存できる場合があることが明らかとなった。また, その効果は明らかではないが, 低用量のカルボプラチン療法は副作用も少なく, 検討に値する治療法と考えられた。

文 献

- 1) Burgarolas, A. and Takita, H. (1973) : Regeneration of lung in the dog. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 65 : 187.
- 2) McNiel, E.A., Ogilvie, G.K., Powers, B.E., Hutchison, J. M., Salman, M. D. and Withrow, S.J. (1997) : Evaluation of prognostic factors for dogs with primary lung tumors : 67 cases (1985-1992). J. Am. Vet. Med. Assoc. 211 : 1422-1427.
- 3) Mehlhaff, C.J., Leifer, C.E., Patnaik, A.K. and Schwarz, P.W (1984) : Surgical treatment of primary pulmonary neoplasia in 15 dogs. J Am. Anim. Hosp. Assoc. 20 : 799-803.
- 4) Ogilvie, G. K., Haschek, W. M., Withrow, S. J., Richsrdson, R. C., Harvey, H. J., Henderson, R. A., Fowler, J. D., Norris, A.M., Tomlinson, J., McCaw, D., Klausner, J.S., Reschke, R.W. and McKiernan, B.C. (1989) : Classification of primary lung tumors in dog : 210cases (1975-1985). J. Am. Vet. Med. Assoc 195 : 106-108.
- 5) Ogilvie, G. K. and Moor, A. S. (1995) : Managing the Veterinary Cancer Patient, pp.320-323. VLS Books, New Jersey.
- 6) Ogilvie, G. K., Weigel, R. M., Haschek, W. M., Withrow, S. J., Richsrdson, R. C., Harvey, H. J., Henderson, R. A., Fowler, J. D., Norris, A. M., Tomlinson, J., McCaw, D., Klausner, J. S., Reschke, R. W. and McKiernan, B.C. (1989) : Prognostic factors for tumor remission and survival in dogs after surgery for primary lung tumor : 76cases (1975-1985). J. Am. Vet. Med. Assoc 195 : 109-112.
- 7) 坂本秀樹, 山本樹生 (2001) : Weekly chemotherapy of ovarian carcinoma. 血液・腫瘍科 43 (19) : 10-6.
- 8) Withrow, S. T. E. and MacEwen, E. G. (松原哲舟監訳) (2000) : Small Animal Clinical Oncology, pp.274-280. LLL セミナー, 鹿児島.