ウサギの縦隔型リンパ腫におけるロムスチン使用1症例

小沼 守^{1, 2)†} 近藤広孝²⁾ 石川 愛²⁾ 小野貞治¹⁾ 上木万里子¹⁾渋谷 久²⁾ 佐藤常男²⁾

1) 埼玉県 開業 (〒343-0823 越谷市相模町2-108)

2) 日本大学生物資源科学部 (〒252-8510 藤沢市亀井野1866)

(2008年2月29日受付・2008年6月9日受理)

要 約

ステロイド療法により寛解が得られなかったウサギ (*Oryctolagus cuniculus*) の白血病化を伴った縦隔型リンパ腫1症例に対し、アルキル化剤であるロムスチンを投与したところ、完全寛解が得られた。投与量は50mg/m²で、寛解が得られるまでに21日の投与間隔で2回投与した。血清ALPの軽度な上昇以外、重篤な副作用は確認されなかった。その後、2回目の投与から91日後に腎不全となり死亡した。生存期間は、128日であった。

—キーワード：ウサギ、リンパ腫、ロムスチン。

日獣会誌 62, 69～71 (2009)

ウサギ (*Oryctolagus cuniculus*) におけるリンパ腫の発生について、いくつかの報告はあるが [1-4]、化学療法を臨床応用した報告は少ない。筆者の知るかぎり Quesenberry ら [5] の報告で唯一化学療法の記載があるのみで、その有効性は証明されていない。今回われわれはステロイド療法で寛解の得られなかったウサギの縦隔型リンパ腫に対してニトロソウレア類のアルキル化剤であるロムスチンを使用したところ、寛解が得られ、ウサギのリンパ腫に対するロムスチンの有効性が示唆されたので報告する。

症 例

症例は雑種、5歳齢、去勢済み雄、体重2.2kg。食欲低下を主訴に来院した。血液学的検査では総白血球数12,730/ μ l (好中球1,273/ μ l, リンパ球10,821/ μ l, 好酸球127/ μ l, 単球509/ μ l), PCV 49.21%, 赤血球数 7.6×10^6 / μ l, ヘモグロビン15.4g/dl, 血小板数190,000/ μ lで、末梢血液塗抹において異常リンパ球が確認された。血液化学検査においてはGPT 25U/l, ALP 135U/l, BUN 22.0mg/dl, CRE 0.7mg/dlであった。胸部X線検査において前縦隔部に腫瘍が確認された (図1)。胸部超音波検査において前縦隔部腫瘍は混合エコー像を呈し、大きさは直径16.7mmであった (図2)。超音波ガイド下で行った細針吸引生検では、中型から大型の細胞で、1～2個の小型核小体を有した微細ク

ロマチンの円形核を呈し、細胞質は狭く好塩基性のリンパ芽球様細胞を認めた (図3)。よって白血病化を伴う縦隔型リンパ腫と診断した。ステロイド療法 (プレドニゾン1mg/kg, 経口投与, 24hrごと) を開始したが、第6病日まで胸部腫瘍の大きさに変化はなかった。第7病日に飼い主の同意が得られ、経口の化学療法であるロムスチン (50mg/m²) を選択し開始した。さらにプレドニゾン (1mg/kg, 経口投与, 24hrごと), オメプラゾール (1mg/kg, 経口投与, 24hrごと) と乾燥水酸化アルミニウム・ゲル (25mg/kg, 経口投与, 24hrごと) を併用した。第28病日、血液学的検査では総白血球数16,050/ μ l, そのうち好中球1,284/ μ l, リンパ球14,445/ μ lで、血小板数151,000/ μ l, 異常リンパ球は依然認められた。胸部X線検査において前縦隔部腫瘍の縮小傾向が確認され、食欲も改善したことから2回目のロムスチン (50mg/m²) の投与を行った。第36病日、総白血球数5,520/ μ l, そのうち好中球662/ μ l, リンパ球3,754/ μ lで、血小板数259,000/ μ lと軽度の好中球減少症を認めた。第43病日、総白血球数5,420/ μ l, そのうち好中球1,951/ μ l, リンパ球は2,873/ μ lで、血小板数355,000/ μ lと回復し、末梢血液塗抹にて異常リンパ球は確認されなかった。第66病日、血液学的検査では総白血球数5,230/ μ l, そのうち好中球2,772/ μ l, リンパ球は2,092/ μ lで、血小板数311,000/ μ lまで低下した。血液化学検査においてALP 335U/lの上昇を認め、ステ

† 連絡責任者：小沼 守 (おぬま動物病院)

〒343-0823 越谷市相模町2-108

☎048-989-9898 FAX 048-989-9890 E-mail: rin@rc4.so-net.ne.jp

図1 胸部X線検査において前縦隔部腫瘍が確認された。

図2 胸部超音波検査にて低エコー，高エコーが混在する16.7mmの腫瘍が確認された。

ロイド，ロムスチンによる肝障害や，リンパ腫の肝臓転移が疑われたが，臨床徴候や超音波検査において異常は認められなかった。胸部X線検査において前縦隔部腫瘍の消失が確認され完全寛解（Complete remission; CR）が得られた（図4）。第67病日よりプレドニゾロンを減量（0.5mg/kg，経口投与，48hrごと）した。第81病日，食欲低下が認められ，血液化学検査を行ったところALP 313U/l，BUN 27.0mg/dl，CRE 0.9mg/dlと数値の上昇が認められなかったため，ステロイドによる消化管潰瘍を疑い，プレドニゾロンを中止した。また，皮下輸液（リンゲル液，10ml/kg，1～2日おき）し，胃腸機能調整薬のメトクロプラミド（1mg/kg，12hrごと）と強制給餌を1日1回行った。第119病日，食欲は比較的安定していたが，体重減少（1.0kg）を認めたため，血液検査を行ったところPCV 18%，ALP 298U/l，BUN 58.8mg/dl，CRE 1.5mg/dlと重度の貧血および高窒素血症を認めた。血液検査や胸部，腹部X線および超音波検査においてもリンパ腫を疑う所見が得られなかったため，腎不全と判断し，点滴の投与量，回数，強制

図3 中型～大型の細胞で，微細クロマチンの円形核を有し，核小体が小型で1～2個存在し，細胞質は狭く好塩基性のリンパ系芽細胞が採材された（図1）。（ライト・ギムザ染色 ×1,000）。

図4 ロムスチン2回投与38日後，前縦隔腫瘍がX線検査上確認されなかった。

給餌などを強化したが，第128病日に斃死した。

考 察

リンパ腫の治療は化学療法が第一選択だが，24時間採食しストレスに弱い草食動物のウサギでは，化学療法投与後の消化器症状や皮膚毒性などの副作用〔6〕だけでなく，長時間の静脈内点滴のための拘束によるストレスも問題となる。よって，経口薬の粉末タイプのロムスチンはウサギには処方しやすい。

ロムスチンは犬猫のリンパ腫において，治療効果が認められている薬剤であり，これまでの報告をまとめると，投与法は犬（50～100mg/m²，経口投与，21日ごと），猫（45.5mg/m²，経口投与，28～42日ごと）とされている。投与回数の中央値は1～4回，中央寛解期間が48.8～94日，中央生存期間は94～111日，副作用としての骨髄抑制による白血球減少症（特に好中球減少

症)や血小板減少症,肝毒性が報告されている[7-11].

ウサギのリンパ腫においてロムスチンの報告がないことから低用量で選択したところ,今回の症例において骨髓抑制が軽度認められ,血清ALPの上昇も確認された.血清ALPの上昇の原因として肝臓転移や骨髄転移も疑われたが,超音波検査や末梢血液塗抹にて異常リンパ球が確認できなかったことなどからそれらの可能性は低く,ステロイドやロムスチンの影響と考えられた.したがってロムスチンを使用する場合,骨髓抑制,肝毒性を考慮したモニターが必要であると考えられた.

また,ロムスチンによる腎毒性の報告[6]もある.しかし本症例は,2回目の投与から53日後の81病日には,腎不全は認められず,2回目の投与から91日後の119病日に発現した.したがって遅効性副作用の可能性は否定できないが,ロムスチンによる影響とは考えにくい.その他の原因として,リンパ腫の腎臓転移,ステロイドによる腎毒性,加齢による腎機能低下なども考えられた.

Mooreら[8]は犬において骨髓機能を回復させるために,ロムスチンの投与間隔は最低21日以上必要であると述べており,本症例の投与間隔も21日間隔としたところ,重篤な副作用は認められなかった.しかし,ウサギにおけるロムスチンの投与量,投与間隔,および副作用についてはさらなる検討が必要である.

ウサギの縦隔型リンパ腫の1症例において,ロムスチンの投与によりCRが得られたことからウサギにおけるリンパ腫の化学療法としてロムスチンが一つの選択肢になる可能性が示唆された.

引用文献

- [1] 大橋英二:過去の胃切開術創周囲脂肪組織内にリンパ腫病変が認められたウサギの1例,日獣会誌,60,148-151(2007)

- [2] Ishikawa M, Maeda H, Kondo H, Shibuya H, Onuma M, Sato T: A case of lymphoma developing in the rabbit cecum, J Vet Med Sci, 69, 1183-1185 (2007)
- [3] 鈴木敏之, 鈴木幸恵:ウサギのリンパ腫の1例,日獣会誌,59,49-51(2006)
- [4] Harkness JE, Wanger JE: Neoplasia, The Biology and Medicine of rabbits and Rodents, Harkness JE, 4th ed, 251-258, Lippincott Williams & Wilkins, New York (1995)
- [5] Quesenberry KE: Lymphoproliferative Disorders, Ferrets Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery, Quesenberry KE, et al eds, 2nd ed, 216-219, W. B. Saunders, New York (2007)
- [6] Ogilvie GK, Moore AS: 化学療法, 犬の腫瘍, 桃井康行訳, 第1版, 120-125, インターズー, 東京 (2008)
- [7] Komori S, Nakamura S, Takahashi K, Tagawa: Use of lomustine to treat cutaneous nonepitheliotropic lymphoma in a cat, J Am Vet Med Assoc, 226, 237-239 (2005)
- [8] Moore AS, London CA, Wood CA, Williams LE, Cotter SM, L'Heureux DA, Frimberger AE: Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dog, J Vet Intern Med, 13, 395-398 (1999)
- [9] Risbon RE, de Lorimier LP, Skorupski K, Burgess KE, Bergman PJ, Carreras J, Hahn K, Leblanc A, Turek M, Impellizeri J, Fred R 3rd, Wojcieszyn JW, Drobatz K, Clifford CA: Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004), J Vet Intern Med, 20, 1389-1397 (2006)
- [10] Sauerbrey ML, Mullins MN, Bannink EO, Van Dorp TE, Kaneene JB, Obradovich JE: Lomustine and prednisone as a first-line treatment for dogs with multicentric lymphoma: 17 cases, J Am Vet Med Assoc, 230, 1866-1869 (2007)
- [11] Williams LE, Rassnick KM, Power HT, Lana SE, Morrison-Collister KE, Hansen K, Johnson JL: CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma, J Vet Intern Med, 20, 136-143 (2006)

Treatment with Lomustine for Mediastinal Lymphoma in a Rabbit

Mamoru ONUMA^{*†}, Hirotaka KONDO, Megumi ISHIKAWA, Sadaharu ONO,
Mariko UEKI, Hisashi SHIBUYA and Tsuneo SATO

^{*} Onuma Animal Hospital, 2-108 Sagami-cho, Koshigaya, 343-0823, Japan

SUMMARY

A rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) with leukemic mediastinal lymphoma, which had not responded to steroid therapy, received the alkylating agent Lomustine (50 mg/m²) twice at 21-day intervals until complete remission was achieved. No serious side effects were encountered, other than a slight increase in serum ALP level. The rabbit died due to renal failure 91 days after the second administration of Lomustine. The survival time was 128 days in this case. — Key words: Lomustine, lymphoma, rabbit.

[†] Correspondence to: Mamoru ONUMA (Onuma Animal Hospital)

2-108 Sagami-cho, Koshigaya, 343-0823, Japan

TEL 048-989-9898 FAX 048-989-9890 E-mail: rin@rc4.so-net.ne.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 62, 69~71 (2009)