シスプラチンの腹腔内投与を行った犬の生殖器系腫瘍3例

土居弘典 森 崇[†] 岩谷 直 渡邊一弘
 酒井洋樹 丸尾幸嗣

岐阜大学応用生物科学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

(2008年7月14日受付・2008年9月22日受理)

要 約

卵巣子宮摘出術および去勢手術後の病理組織検査で、生殖器系腫瘍と診断され、転移が認められたあるいはその危険があった犬3例が、術後化学療法のために来院した。各症例の診断名は、腹膜播種を伴う卵巣腺癌、尿管浸潤を伴う顆粒膜細胞腫、腹腔内リンパ節転移を伴うセミノーマであった。3症例に対しシスプラチン40～50mg/m²を3週間おきに4回ないし5回腹腔内に投与したところ、2例に関しては現在までそれぞれ術後約31カ月および7カ月間転移は認められていない。リンパ節転移が認められた1例に関しては初診時に56.4×26.5mmであった下腹リンパ節が5回投与後に45.7×17.9mmまで縮小した。——キーワード：シスプラチン、腹腔内腫瘍、腹腔内投与。

----- 日獣会誌 62, 315～317 (2009)

犬における卵巣癌および精巣腫瘍に対する治療の第一選択は、外科的摘出である [1-2]。人ではシスプラチンを中心とした化学療法が行われているが、犬でも転移や播種症例に対して行われており、有効性が示唆されている [1-4]。人医領域では、進行卵巣癌に対しシスプラチンを腹腔内に投与するという治療法があり、良好な成績が得られている [5]。しかしながら、獣医領域でシスプラチンの腹腔内投与による治療を行った報告はきわめて少ない [3-4]。

今回われわれは、犬の生殖器系腫瘍3症例に対し、術後にシスプラチンの腹腔内投与を行ったところ、1例に関しては2年以上に渡り転移兆候を認めておらず、3症例とも有効性がみられたので、その概要を報告する。

症 例

症例1はシーザー、未避妊雌、11歳、4.4kgで、全身の脱毛、発赤、痒みを主訴に岐阜大学付属動物病院内科に来院した。また陰部からの出血が2カ月以上続いていたため超音波検査を実施したところ、腫大した卵巣および腹水が認められた。同日、同院外科にて卵巣子宮摘出術を実施し、同時に腹水沈渣の塗抹標本も検査した。腹水の塗抹標本では、上皮性悪性腫瘍が疑われた (図1)。左右の卵巣は腺癌と診断され、腫瘍細胞の増殖は卵巣表層から卵巣嚢にまで及んでいた (図2)。腹水中の腫瘍細胞は卵巣由来と考え、飼い主と相談の結果、第26病日

から同院腫瘍科にてシスプラチン (ランダ注、日本化薬 (株)、東京) の腹腔内投与を行うこととした。投与時はメデトジン (ドミツール、日本全薬工業 (株)、福島)、ミダゾラム (ドルミカム、アステラス製薬 (株)、東京) で鎮静し、シスプラチン40mg/m²を生食100mlで希釈し腹腔内に投与した。腎毒性を抑えるため投与前4時間、投与後2時間にわたり酢酸リンゲル液を15ml/kg/hrで輸液した。投与後に軽度の嘔吐がみられたため、2回目以

図1 腹水沈渣の塗抹標本

広い細胞質を有する腫瘍細胞が塊状に出現。核の大小不同、核仁明瞭、核仁の数の増生などの異型性が高度に認められ、上皮性悪性腫瘍が疑われた。(HE染色×400)

[†] 連絡責任者：森 崇 (岐阜大学応用生物科学部獣医学講座獣医分子病態学分野)

〒501-1193 岐阜市柳戸1-1 ☎・FAX 058-293-2928 E-mail: tmori@gifu-u.ac.jp

図2 卵巣腺癌の病理組織像

円形～卵円形の核を有する腫瘍細胞が管腔状、管内乳頭状に増殖する。腫瘍細胞の核には明瞭な核仁を有し、核の大小不同を認める。矢頭は核分裂像を示す。(HE染色 ×200)

降は投与前にメトクロプラミド（プリンペラン，アステラス製薬株，東京）を使用した。その後，3週おきに計5回の投与を行い，現在手術から約31カ月経過しているが腫瘍の転移兆候は認められていない。

症例2はラブラドル・レトリバー，未避妊雌，12歳，21.9kgで，陰部からの出血，体重減少を主訴に岐阜大学付属動物病院内科に来院した。血液検査で白血球 $21,500/\mu\text{l}$ ，腫スメア検査で好中球と桿菌が認められた。同日，同院外科にて卵巣子宮摘出術を実施した。病理組織検査の結果，顆粒膜細胞腫と診断され脈管浸潤が認められた。飼い主と相談の結果，同院腫瘍科にてシスプラチンの腹腔内投与を行うこととし，症例1と同様に鎮静下にて，シスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ を生食 500ml で希釈し腹腔内に投与した。投与前4時間，投与後2時間，生食を $10\text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$ で輸液した。その後3週おきに計4回投与し，現在手術から約7カ月間転移なく経過している。

症例3はウェルシュ・コーギー，未去勢雄，6歳8カ月，18.1kgで，嘔吐，跛行を主訴に他院に来院した。触診で片側精巣の陰萎を認め，超音波検査で膀胱頭側に直径 7cm の腫瘍と下腹リンパ節の腫大を認めた。第3病日に試験開腹を行ったところ，腫瘍は精巣と判明し摘出した。下腹リンパ節は針生検を実施した。病理組織検査の結果，精巣はセミノーマ，下腹リンパ節はその転移と診断された。第30病日に岐阜大学付属動物病院腫瘍科に転科した。CTで下腹リンパ節は $56.4 \times 26.5\text{mm}$ であった。第34病日よりシスプラチンの腹腔内投与を行った。前述同様に鎮静し，シスプラチン $40\text{mg}/\text{m}^2$ を生食 500ml で希釈し腹腔内に投与した。投与前4時間，投与後2時間，生食を $10\text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$ で輸液した。帰宅後に軽度嘔吐がみられたが翌日から異常なく良好であった。そ

の後3週おきに計5回投与し，第132病日のCTで下腹リンパ節は $45.7 \times 17.9\text{mm}$ であった。その後，他の抗癌剤も試みることになりドキソルビシン（アドリアシン注射液，協和発酵工業株，東京）を第139病日に $24\text{mg}/\text{m}^2$ ，第160病日と第181病日に $30\text{mg}/\text{m}^2$ 投与した。第195病日のCTでは下腹リンパ節は $39.1 \times 17.0\text{mm}$ であった。第197病日にリンパ節の摘出手術を実施し，セミノーマの転移と診断された。術後，第212，233病日にドキソルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2$ を投与し，現在経過観察中である。

考 察

腹腔内投与において抗癌剤の腫瘍組織への浸透性は $1 \sim 3\text{mm}$ といわれており [6]，その狙いは主病巣摘出後，残存微小病巣や腹水中に浮遊する腫瘍細胞に対し高濃度の抗癌剤を直接曝露させることにある。特に腹腔膜においては，静脈内投与よりも腹腔内投与でシスプラチンの蓄積濃度が有意に高いという報告がされている [7]。症例1は腹水細胞診で腫瘍細胞が確認されたことから腹腔内の微小転移が強く疑われ，シスプラチンの腹腔内投与の適応となった症例であり，完全寛解が得られた。

人では腹腔内に投与されたシスプラチンは，腹膜下の毛細血管から比較的速やかに吸収されるといわれている [8]。犬においても腹腔内投与後速やかに血液中に吸収され，数時間で静脈内投与の場合とほぼ同じ濃度に達し減少すると報告されている [7]。すなわち症例2に関しては，脈管浸潤による遠隔転移病巣と，腹腔内の残存病巣の両方の可能性に対する予防的治療という意味を持っている。しかしながら，速やかに吸収されると，腹腔内癌病巣に薬剤を曝露させる時間が短くなるため，この問題を解決すべく，薬剤は大量の生理食塩水で希釈して投与することが推奨されている。犬において腹腔内の由来不明腺癌にシスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ を生理食塩水 $1,000\text{ml}/\text{m}^2$ で溶解して腹腔内に投与し，完全寛解が得られたという報告がある [3]。腹膜からの吸収速度は個体差が大きく，術後の癒着など腹膜の状況にもよるため腹腔内投与において確立された溶液量のプロトコルはない。人では一般に生食 500ml または $1,000\text{ml}$ で行われており [6]，今回は体表面積を考慮し 100ml と 500ml で行ったが特に問題は認めなかった。

腹膜のもう一つの吸収経路としてストーマと呼ばれるリンパ管開口部と，乳斑という微小リンパ組織がある [8]。これらは分子量の大きな高分子や脂溶性分子の吸収経路であり，腹腔内悪性腫瘍において腹膜転移初期の着床部位でもある。このため，比較的分子量が小さく水溶性であるシスプラチンを腹腔内投与した場合，リンパ節に対して移行は少なく抗腫瘍効果は弱い可能性が考えられた。しかしながら症例3では，転移の他に播種の可

能性も考慮して腹腔内に投与したが、下腹リンパ節に対して明らかな抗腫瘍効果が認められた。過去の報告においてシスプラチンの腹腔内投与で肝臓および脾臓の薬剤濃度は、表面より次第に濃度が低下するのではなく、肝臓では15～25mm、脾臓では5～10mmの深さでピークがみられた [9]。これはシスプラチンが表面より連続的に浸潤していくのではなく腹膜から吸収されたのち循環を経て各臓器に分布していることを示しており、今回の症例についても同様の機序が考えられた。

抗腫瘍効果に関しては薬剤感受性が最も重要な要因だが、著しく高濃度の薬剤は、感受性の低い腫瘍に対しても効果が期待できるかもしれないといわれている [10]。たとえば、人において分子量の大きな脂溶性抗癌剤であるパクリタキセルを腹腔内に投与した場合、血中薬剤濃度に比べ腹水中薬剤濃度は最高で約1,000倍の高濃度を長時間保っていた [10]。これをふまえて人医領域では、パクリタキセルとシスプラチンの併用療法などが実施されており [5]、獣医領域でも今後検討すべきであろう。

以上よりシスプラチンの腹腔内投与は特に播種性病巣や術後の残存腫瘍などに対して効果を発揮すると考えられ、腹腔内に限局した腫瘍であれば積極的に実施する価値はあると思われる。

引用文献

- [1] Ogilvie GK, Moore AS : Managing the canine cancer patient, A practical guide to compassionate care, 521-536, Veterinary Learning Systems, Pennsylvania (2006)
- [2] Morrison WB : Cancer in dogs and cats, medical and surgical management, Second Edition, 555-564, Teton NewMedia, Wyoming (2002)
- [3] Moore AS, Kirk C, Cardona A : Intracavitary Cisplatin Chemotherapy Experience with Six Dogs, J Vet Intern Med, 5, 227-231 (1991)
- [4] Olsen J, Komtebedde J, Lackner A, Madewell BR : Cytoreductive treatment of ovarian carcinoma in a dog, J Vet Intern Med, 8, 133-135 (1994)
- [5] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA : Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian Cancer, N Engl J Med, 354, 34-43 (2006)
- [6] 清水敬生 : 卵巣癌に対する腹腔内化学療法, 臨床婦人科産科, 46, 860-864 (1992)
- [7] Pretorius RG, Petrilli ES, Kean CK, Ford LC, Hoeschele JD, Lagasse LD : Comparison of the Iv and Ip Routes of Administration of Cisplatin in Dogs, Cancer Treatment Reports, 65, 1055-1062 (1981)
- [8] 辻本洋行, 萩原明於 : 腹腔内化学療法のための DDS, Drug Delivery System, 22, 522-529 (2007)
- [9] 波多江正紀 : ヒトおよび mongrel dog による intraperitoneal two channel chemotherapy (ip TCC) における cis-platinum および sodium thiosulphate の薬理動態, 日本癌治療学会誌, 21, 609-620 (1986)
- [10] 廣野靖夫, 片山寛次, 村上 真, 飯田 敦, 山口明夫 : 腹膜播種に対する腹腔内癌化学療法, 癌と化学療法, 32, 1404-1409 (2005)

[1] Ogilvie GK, Moore AS : Managing the canine cancer patient, A practical guide to compassionate care,

Intraperitoneal cisplatin chemotherapy for three dogs with reproductive tumors

Hironori DOI*, Takashi MORI†, Nao IWATANI, Kazuhiro WATANABE,
Hiroki SAKAI and Kohji MARUO

* Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

SUMMARY

Three dogs were diagnosed with reproductive tumors after castration or ovariohysterectomy. Since the lesions metastasized or were at risk for metastasis, the dogs were referred for postoperative chemotherapy. Their histopathological diagnoses were ovarian adenocarcinoma disseminating to the peritoneum, ovarian granulosa cell tumor with vascular invasion, and seminoma metastasizing to the celiac lymph nodes. The dogs were treated four or five times with a dose of cisplatin 40-50 mg/m² intraperitoneally-injected every three weeks. Two dogs showed no signs of metastases for 31 and 7 months, respectively. In the dog with nodal metastasis, administration of intraperitoneal cisplatin five times reduced the hypogastric lymph nodes from 56.4 mm × 26.5 mm to 45.7 mm × 17.9 mm.

— Key words : cisplatin, abdominal neoplasm, intraperitoneal administration.

† Correspondence to : Takashi MORI (Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University)

1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

TEL · FAX 058-293-2928 E-mail : tmori@gifu-u.ac.jp

— J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 62, 315 ~ 317 (2009)