犬猫の自然発症腫瘍7例に対する光線力学療法を試み

岡本芳晴^{1)†} 米村大輔¹⁾ 橋本康男²⁾ 平野 達³⁾ 阪田 功⁴⁾

宮武克行¹⁾ 盛田剛仁¹⁾ 南 三郎¹⁾

1) 鳥取大学農学部 (〒680-8553 鳥取市湖山南4-101)

2) 有隣病院 (〒156-0055 東京都世田谷区船橋2-15-38)

3) 浜松医科大 (〒431-3124 浜松市半田町3600)

4) 光ケミカル研究所 (〒701-1221 岡山市芳賀5301)

(2002年1月18日受付・2002年4月24日受理)

要 約

自然発症例の腫瘍7症例(犬6例, 猫1例)に対して光増感剤であるヘマトポルフィリン誘導体(HpD) 5mg/kgを静脈内投与し, 48時間後にパルスレーザー(波長630nm, 5mJ/Hz, 80Hz)を用いて組織内照射による光線力学療法(PDT)を実施した。照射エネルギーは150J/cmとした。PDT後2週間以内に犬6例中3例の腫瘍(乳腺の良性混合腫瘍1例, 肥満細胞腫2例)が消失した。残りの3例(乳腺の良性混合腫瘍, 血管肉腫, 悪性黒色腫各1例)は照射後2週間後に切除し, 組織学的観察で腫瘍の壊死を確認した。猫1例(乳腺癌)では腫瘍中心部の壊死が確認された。

——キーワード: 犬猫, PDT, 腫瘍。

----- 日獣会誌 55, 442 ~ 445 (2002)

近年, 獣医学および飼い主の衛生概念の向上に伴って動物の高齢化が進み, 高齢に伴う種々の疾患に遭遇する機会が増加している。本邦における1998~1999年の犬・猫疾病統計によると, 11歳以上の犬では乳腺腫瘍および皮膚腫瘍がそれぞれ全疾患の第3および第15位を占めている[11]。しかしながら獣医学領域におけるがん対策は設備面, 治療法を含めて遅れているのが現状である。いっぽう, ヒト医学においてはがん治療に対して旺盛な研究が試みられ, 数多くの治療法が開発されている。光線力学療法(Photodynamic therapy: PDT)もその1つである。その原理は, ポルフィリン誘導体等の光増感剤を静脈内に投与し, この物質が全身の細胞に吸収され, さまざまな濃度で分布するが, 時間の経過とともに正常組織からは排出され, 容易に排出できない腫瘍との間に明かな濃度分布差が生じる。この状態で光増感剤の励起エネルギーであるレーザーを照射することで, 光増感剤を保有する細胞内だけに活性酸素が生じ, 腫瘍細胞を壊死させるという原理である[5, 7]。

PDTはがん治療法の1つとして近時医学領域において脚光を浴びてきた方法ではあるが, 現在その獣医臨床応用については, まだ報告は少なく[1, 2, 4, 6, 9], 日本においてはこれまで報告はない。今回, 本邦で初めてPDTを犬猫の自然発症例に応用したのでその概要を報告する。

症 例 お よ び 方 法

今回PDTを実施した7症例(犬6例, 猫1例)の一覧を表1にまとめた。腫瘍の内訳は犬では血管肉腫と悪性黒色腫が各1例, 良性混合腫瘍および肥満細胞腫が各2例であった。猫は乳腺の腺癌が1例であった。肥満細胞腫については, 両症例とも組織学的にグレードIIと診断された。また局所限局性でかつリンパ節等への転移は認められなかったため, 局所治療のみとした。治療に際し, 飼い主に治療内容を十分に説明して承諾を得た後, 治療を実施した。

光増感剤はヘマトポルフィリン誘導体(HpD)^{a)}を使用した。この色素剤を-20℃で冷凍保存し, 使用時には恒温槽で37℃に加温後, 投与した。

レーザー照射開始48時間前にHpD 5mg/kgを静脈内投与し, 動物を照射開始まで暗所で飼育した。

硫酸アトロピン(0.05mg/kg, SC), ジアゼパム(2mg/kg, SC), 塩酸ブプレノルフィン(5μg/kg, SC)による前投与後, 導入麻酔としてケタミン(10mg/kg, IV)を用いてGOIによる全身麻酔を行った。

レーザー発生装置はエキシマ色素レーザー^{b)}を使用した(図1)。レーザー光は630nm, 5mJ/pulse, 80Hzに設

a) Queen Elizabeth Hospital製, オーストラリア。

b) PDT-EDL, 浜松ホトニクス, 浜松。

† 連絡責任者: 岡本芳晴(鳥取大学農学部)

〒680-8553 鳥取市湖山町南4-101 ☎・FAX 0857-31-5434

表1 光線力学治療症例一覧

症例	種 類	性別	年齢(歳)	体重(kg)	腫 瘍 (部 位)	大きさ (cm)
犬 1	柴	雌	11	9	良性混合腫瘍 (右第四乳房)	10×8×6
2	柴	雌	7	10	良性混合腫瘍 (乳房全域に多発)	栗粒大~直径1cm
3	マルチーズ	雄	4	5	血管肉腫 (口蓋)	4×2×1
4	ヨークシャ	雄	15	5	悪性黒色腫 (口蓋)	5×3×1
5	シェパード	雄	1	44	肥満細胞腫 (グレードⅡ) (前肢端)	2×2×2
6	シェパード	雄	1	44	肥満細胞腫 (グレードⅡ) (後肢端)	2×2×1
猫 1	日 本	雌	13	4	腺 癌 (左第四乳房)	5×3×2

図1 レーザー発生装置 (エキシマ色素レーザー, PDT-EDL, 浜松ホトニクス, 浜松)。

図2 光照射の模式図。レーザー光の腫瘍組織内への誘導は、腫瘍組織を貫通させた耐レーザープラスチックチューブ (外径1.5mm, 内径1.2mm, 横浜電子技術研究所, 横浜) に先端を45度にカットした光ファイバー (直径1mm) を挿入し、自家製の駆動装置で光ファイバーを回転させながら前進、後退させ360度方向へのレーザー光の照射を実施。照射エネルギーは150J/cmとした。

定した。レーザー光の腫瘍組織内への誘導は、腫瘍組織を貫通させた耐レーザープラスチックチューブ^{c)}に先端を45度にカットした光ファイバー (直径1mm) を挿入し、自家製の駆動装置で光ファイバーを回転させながら前進、後退させ360度方向へのレーザー光の照射を実施した (図2)。なお、照射エネルギーは150J/cmとした。腫瘍の大きさが2×2×2cm以下の場合 (症例2, 5, 6), 耐レーザープラスチックチューブを腫瘍中心部に1本挿入し、PDTを実施した (図3)。腫瘍の大きさがそれ以上の場合 (症例1, 3, 4, 7), 耐レーザープラスチック

図3 症例5に対するPDT実施風景。耐レーザープラスチックチューブを腫瘍内に設置するため、シルバーマン生検針を腫瘍内に刺入したところ。

チューブを2cm間隔で2~4本挿入し、PDTを実施した。PDT終了後、太陽光や蛍光灯などによる光線過敏症を防ぐため、動物は照射後2週間暗所で飼育し、その後徐々に光に慣らした。

PDT処置後2週間が経過しても完全な消失あるいは脱落しなかった腫瘍については、全身麻酔下で腫瘍を摘出後、組織学的に腫瘍壊死の有無を観察した。

成 績

PDTを行った7例の治療効果および経過を表2に示した。症例5, 6の肥満細胞腫 (2×2×1cm および2×2×2cm) はPDT処置後2日目には壊死して黒くなり、10日目には壊死部分が完全に脱落した (図4)。処置後21日目には創面が治癒した。また症例2の左右の乳房全域に形成されていた多数の良性混合腫瘍はPDT処置後2週間以内にすべての腫瘍が消失した。その後1年間再発はみられていない。

PDT処置後2週間目で切除した症例1, 3および4の良性混合腫瘍 (10×8×6cm), 血管肉腫 (大きさ4×2×1cm) および悪性黒色腫 (5×3×1cm) については、組織学的に腫瘍はほとんど壊死しているのが認められた。症例3については切除後約1カ月で再発がみられたため、再度PDTを実施した。その後4カ月は再発がみられていない。症例4については、PDT処置の1年後に別の原因で死亡したが、腫瘍の再発はみられなかつ

c) 外径1.5mm, 内径1.2mm, 横浜電子技術研究所, 横浜。

表2 光線力学治療症例の処置および経過

症例	ファイバー本数	経 過	予 後
犬 1	4	2週間後切除	2年間再発なし
2	1	2週間以内にすべて消失	1年間再発なし
3	2	2週間後切除	腫瘍切除後約1カ月で再発。再度PDTを実施し、その後4カ月再発なし
4	2	2週間後切除	1年後に死亡。患部の再発なし
5	1	10日目に消失	2年間再発なし
6	1	10日目に消失	2年間再発なし
猫 1	2	14日目に中心部壊死・脱落	ND

ND：飼い主との連絡が不可能となり、予後のデータ得られず。

図4 症例5におけるPDT後10日目の状態。腫瘍は完全に壊死、脱落した。

た。症例1, 5および6については、PDT処置後約2年が経過するが再発はみられていない。

猫の乳腺癌についてはPDT処置後14日目では腫瘍中心部のみ壊死・脱落した。その後、飼い主との連絡がとれず、追跡調査は不可能となった。

考 察

今回の結果より、HpDを用いたPDTは肥満細胞腫および乳腺の良性混合腫瘍に対して、きわめて効果的であることが明らかとなった。また血管肉腫や悪性黒色腫および乳腺癌に壊死が確認されたことより、これらの悪性腫瘍に対しても反応性があり、効果があることが判った。これらの結果は過去の犬および猫の自然発症癌に対するPDTの効果[1, 2, 4, 6, 8]とほぼ一致するものであった。

これまでに報告されている照射方法としては、腫瘍表面から光照射を行う方法[1]および腫瘍内部に直接光ファイバーを挿入し、光照射を行う方法[2, 10]がある。しかし、腫瘍外部からの光照射では光深達度が約1cmと浅いため十分な効果が期待できず、腫瘍直上の直接照射される皮膚への侵襲も大きい。またファイバーを直接挿入するだけでは腫瘍の一部分しか光照射できず、治療に長時間を要する。またファイバー近接の組織は早期に組織壊死となり、光の透過性を妨げることから実用化にいたっていなかった。著者らは今回の臨床応用に先立って、

実験的に移植した犬可移植性肉腫(CTS)を用いて耐レーザーチューブを用いた組織内移動照射方法を検討し、良好な成績を収めた[3]。またパルスエキシマダイレーザーは従来の光源やレーザーと比べて、腫瘍内および周囲正常組織に対する温度上昇が少なく、かつ組織に対する透過性が高い[8]。今回、この照射方法とパルスレーザーを用いることにより、光の散乱を防止してすべての光を腫瘍内に照射し、周囲組織への侵襲を最小限にとどめ、安全かつ効果的に腫瘍を治療することができた。

PDTによるがん治療では、腫瘍組織全域に光が照射される必要がある。CTSを用いた基礎実験より、630 nm, 5mJ/Hz, 120J/cmのパルスレーザー光の組織内照射により、約2cmの壊死直径が得られることが確認されている[3]。今回、腫瘍の大きさが2×2×2cm以上の場合、2cm間隔で数本の耐レーザープラスチックチューブをあらかじめ腫瘍に挿入し、腫瘍全域に光を照射した。大きさが直径2cm以内の腫瘍では、全例とも2週間以内に腫瘍の消失あるいは脱落がみられたが、それ以上大きい腫瘍では、壊死しても生体が分解、吸収することは難しいためか、自然脱落、消失の経過をたどらなかった。このように腫瘍がある程度大きい場合、今回のようにPDT実施後一定期間をおいて外科的に切除することが望ましいと思われる。

一般的にPDTの利点としては、①実施方法が容易である、②化学療法および放射線療法よりも生体に対して毒性が低い、③治療スタッフが薬物の毒性や放射線に暴露される危険がなく安全である、④手術、化学療法および放射線療法とも併用できる、⑤再発した腫瘍に反復療法が可能である等の点があげられる。いっぽう欠点としては、⑥レーザー発生装置が高価である、⑦光増感剤が高価^{d)}である、が指摘できる。

今回の成績および過去の報告より、PDTは獣医領域においてもがん治療法の一選択肢になりうるものであることが判明した。しかし獣医領域でのPDTの普及には、専用レーザー装置の低価格化および低価格の動物用光増

d) 同系薬剤のフォトフィリンⅡ(日本レダリー、東京)は25mgが280,000円。

感剤の開発が必要と思われる。

引用文献

- [1] Dougherty TJ, Grindey GB, Fiel R, Weishaupt KR, Boyle DG : J Natl Cancer Inst, 55, 115-121 (1975)
- [2] Dougherty TJ, Thoma RE, Boyle DG, Weishaupt KR : Cancer Res, 41, 401-404 (1981)
- [3] Hashimoto Y, Hirano T, Yamaguchi N : Jpn J Cancer Res, 86, 239-244 (1995)
- [4] Jacobs TM, Rosen GM : J Am Anim Hosp Assoc, 36, 257-261 (2000)
- [5] Magne ML : Cancer in Dogs and Cats, Morrison WB ed, 469-476, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (1998)
- [6] McCaw DL, Pope ER, Payne JT, West MK, Tompson RV, Tate D : Br J Cancer, 82, 1297-1299 (2000)
- [7] Mitchell JB, Cook JA, Russo A : Phototherapy of Cancer, Morstyn G, Kaye, AH eds, 1-22, Harwood Academic Publishers, Chur (1990)
- [8] Okunaka T, Kato H, Konaka C, Sakai H : Jpn J Cancer Res, 83, 226-231 (1992)
- [9] Roberts WG, Klein MK, Loomis M, Weldy S, Berns MW : J Natl Cancer Inst, 83, 18-23 (1991)
- [10] Star WM : Laser Med Sci, 5, 107-113 (1990)
- [11] 多摩獣医臨床研究会 : 日本における犬・猫の疾病統計, 78-91, 多摩獣医臨床研究会, 東京 (2001)

A Clinical Trial of Photodynamic Therapy for Spontaneous Tumors in 6 Dogs and a Cat

Yoshiharu OKAMOTO^{*†}, Daisuke YONEMURA, Yasuo HASHIMOTO, Toru HIRANO, Isao SAKATA, Katsuyuki MIYATAKE, Takehito MORITA and Saburo MINAMI

** Faculty of Agriculture, Tottori University, 4-101 Koyama-minami, Tottori 680-8553, Japan*

SUMMARY

Interstitial photodynamic therapy (PDT) utilizing a hematoporphyrin derivative (HpD) and an excimer dye laser was performed in 7 cases of spontaneous tumors (6 dogs and 1 cat). HpD was injected intravenously in doses of 5 mg/kg. Forty-eight hours later a laser-proof plastic tube was implanted in the tumor, and an optic fiber was inserted into the tube. A locally made motor device rotated the tip of the optic fiber and caused it to perform alternative movements. Light energy was set at 150 J/cm. In 3 of 6 dogs (1 benign mixed mammary-gland tumor and two mastocytomas), tumors disappeared within 2 weeks. In the remaining 3 cases (benign mixed mammary-gland tumor, hemangiosarcoma and malignant melanoma), the necrotic nature of the tumors was histologically recognized upon surgical removal 2 weeks after PDT. In the cat, necrosis was observed at the center of the tumor (mammary carcinoma). — Key words : dog, cat, PDT, tumor.

† Correspondence to : Yoshiharu OKAMOTO (Faculty of Agriculture, Tottori University)

4-101 Konan-minami, Tottori 680-8553, Japan TEL・FAX 0857-31-5434

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 55, 442 ~ 445 (2002)

日本小動物獣医学会誌編集委員会委員

【編集委員】

◎代田 欣二 (麻布大学生物科学総合研究所)
○萩尾 光美 (宮崎大学農学部)
甲斐知恵子 (東京大学医科学研究所)
佐藤れえ子 (岩手大学農学部)
武藤 眞 (麻布大学獣医学部)

伊藤 壽啓 (鳥取大学農学部)
高鳥 浩介 (国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部)
辻本 元 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
藤瀬 浩 (麻布大学獣医学部)

【編集幹事】

町田 登 (東京農工大学農学部)
(◎委員長, ○副委員長)

【専門審査委員】

新城 敏晴 (元・宮崎大学農学部)
神尾 次彦 (動物衛生研究所原虫病研究室)
杉本 千尋 (帯広畜産大学原虫病研究センター)
小久江栄一 (東京農工大学農学部)
田浦 保穂 (山口大学農学部)

編集人 日本小動物獣医学会
会長 小野 憲一郎

『* 投稿を希望される方は、学会誌投稿規程 (第54巻第12号に掲載) をご参照ください』