ストレプトゾトシンにより治療した インスリノーマの犬の1例

関真美子¹⁾ 浅野和之^{1)†} 萩原直樹¹⁾ 枝村一弥¹⁾ 渋谷 久¹⁾

亘 敏広¹⁾ 内田和幸²⁾ 田中茂男¹⁾

1) 日本大学生物資源科学部 (〒252-8510 藤沢市亀井野1866)

2) 宮崎大学農学部 (〒889-2192 宮崎市学園木花台西1-1)

(2005年2月10日受付・2005年4月25日受理)

要 約

インスリノーマと診断され、末梢性ポリニューロパシーを併発した1頭の犬に対し、外科的摘出術を行った後にストレプトゾトシン (STZ) 療法による内科的管理を行った。術後62日目からSTZ500mg/m²の静脈内投与を3週間ごとに実施したところ、血糖値は正常範囲内に回復し、神経学的な改善も認められた。しかし、3回目のSTZ投与時には低血糖が再発し、その後も低血糖の改善は認められなかった。最終的に低血糖性発作が生じ、術後127日目に安楽死となった。腎障害などの副作用を示すことなく、約2カ月間正常な血糖値の維持が可能であったことから、STZは犬のインスリノーマの管理に有効である可能性が示唆された。——キーワード：犬、インスリノーマ、ストレプトゾトシン。

日獣会誌 58, 692～696 (2005)

インスリノーマは膵臓のインスリン分泌性β細胞腫瘍であり、犬での発生はまれである [11]。一般に、インスリノーマでは過剰なインスリンが産生・分泌されるため、低血糖が生じ、発作、虚脱、運動失調などの症状が認められ [3, 6, 7, 11, 15]、腫瘍に随伴して末梢性ポリニューロパシーも認められる場合がある [2, 12-14, 16]。犬のインスリノーマの多くは悪性であり、腫瘍の浸潤程度から次の3つの臨床ステージに分類される；膵臓に限局している場合 (ステージ1)、膵臓と所属リンパ節に限局している場合 (ステージ2)、遠隔転移を伴った場合 (ステージ3) [3]。転移は所属リンパ節や肝臓などに生じやすく、ステージ3の犬はステージ1および2の犬よりも予後が悪いと報告されている [3]。

犬のインスリノーマの治療は外科的切除が基本的であるが、術後合併症として膵炎が10%程度でみられ、それによる死亡例も認められる [7, 11, 15]。また、高蛋白・高脂肪の食餌を少量頻回与える食餌療法やプレドニゾロンやジアゾキシドなどを用いた内科療法も併用される。しかし、それらの治療をすべて行ったとしても、犬のインスリノーマは悪性度および転移性が高く、最終的には低血糖が再発して死の転帰をとる。

STZはβ細胞に選択的毒性を示す抗腫瘍薬であり、人のインスリノーマに使用されている [5, 11]。犬のイン

スリノーマにおいても、STZの有効性を示す報告 [8-10] がある一方で、腎毒性が認められるためにその適用の難しさも指摘されている [8, 9]。さらに、海外でのSTZによる治療例はあるものの、国内でのSTZ適用報告例は見当たらないことから、今回インスリノーマの犬1例に対して外科的切除後にSTZ療法を行ったので、その概要を報告する。

症 例

症例は雑種犬、雄、9歳齢で、約40日前から食餌前に散歩をさせると四肢が開脚し、歩行困難に陥るといった間欠的な運動失調や虚脱を呈したため、近医を受診した。近医では血液検査およびX線検査で特に異常はみられず、神経疾患を疑ってプレドニゾロンを処方したところ、臨床症状は改善したが、プレドニゾロンを漸減していくと、症状の再発が認められたため、本学動物病院に紹介された。

初診時の身体検査では、体重は15.7kgと消瘦しており、起立および歩行は正常であった。四肢に筋萎縮がみられたものの、触診にて関節に異常は検出されず、神経学的検査においても特に異常は認められなかった。絶食

a) ストレプトゾトシン, 和光純薬工業㈱, 大阪。

† 連絡責任者：浅野和之 (日本大学生物資源科学部獣医学科獣医外科学研究室)

〒252-8510 藤沢市亀井野1866 ☎・FAX 0466-84-3641

表1 初診時の血液および血液生化学検査所見

WBC	11,000	/ μ l	Alb	2.81	g/dl
Band	0	/ μ l	A/G	0.84	
Seg	9,295	/ μ l	TP	6.14	g/dl
Lym	660	/ μ l	ALP	103	U/l
Mon	715	/ μ l	ALT	454	U/l
Eos	330	/ μ l	Tcho	103.3	mg/dl
RBC	6.10×10^6	/ μ l	Glu	39.4	mg/dl
Hb	15.5	g/dl	BUN	7.5	mg/dl
PCV	41	%	Crea	0.98	mg/dl
MCV	67.2	fl	Ca	9.35	mg/dl
MCHC	37.8	g/dl	P	1.9	mg/dl
Plt	460×10^3	/ μ l	Na	147	mEq/l
			K	3.0	mEq/l
			Cl	114	mEq/l
絶食時血清インスリン濃度			49.4	μ U/ml	
修正インスリン・グルコース比 (AIGR)			530.9		

時の血液および血液生化学検査では、グルコースが39.4mg/dlと低値を示しており、カリウムおよびリンの低値、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の高値が認められた (表1)。胸部および腹部X線検査では特に異常は認められなかった。以上の所見からインスリノーマを疑い、初診時の血清インスリン濃度を測定したところ、 $49.4 \mu\text{U/ml}$ (正常値5-20 $\mu\text{U/ml}$) と高値を示しており、修正インスリン・グルコース比 (AIGR) を算出したところ、530.9 (正常値30以下) と著しく上昇していた (表1)。Whippleの三徴候 (低血糖に関連した神経症状の発現、食餌摂取による神経症状の改善、絶食時の血糖値が40mg/dl以下) が確認され、さらにAIGRが著しく高値を示していたことから、インスリノーマと仮診断を下すことができた。

初診時の血清インスリン濃度の測定結果が返ってくるまでの間、プレドニゾロン投与 (0.7mg/kg, 1日1回) を継続していたものの、再度虚脱を起こし、起立不能となった。インスリノーマの仮診断が下された第13病日目における神経学的検査では、四肢のプロプリオセプションは正常であったが、屈曲反射の低下や膝蓋腱反射の消失がみられ、四肢不全麻痺を呈していた。さらに、プレドニゾロン0.3mg/kg, 1日3回投与および少量頻回の給餌に変更したものの、神経学的な改善は認められなかった。

第20病日に実施した頸部のMRI検査では異常は認められず、腹部MRIおよび腹部超音波検査も実施したが、膵臓の腫瘍病変は確認できなかった。筋電図検査において坐骨-脛骨神経の神経伝導速度は42.1m/sec (正常値79.4 $\pm$ 9.4m/sec) と遅延していたため、インスリノーマによる末梢性ポリニューロパシーを疑った。

第30病日目に試験開腹を実施した。低血糖を防止するため、術前8時間からの絶食中は5%ブドウ糖液を点

図1 摘出した膵臓腫瘍の病理組織学的所見。円形の腫瘍細胞が充実性に増殖し、結合組織を伴いながら多小葉構造を形成している。(HE染色 $\times 100$)

図2 摘出した腫瘍の免疫染色所見。ヒト抗インスリン抗体染色に陽性を示した。(ヒト抗インスリン抗体染色 $\times 100$)

滴して血糖値の維持に努めた。術中は30分ごとに血糖値をモニタリングしながら、5%ブドウ糖液や乳酸リンゲル液などの輸液剤を選択した。開腹時の肉眼所見では、膵右葉に12 $\times$ 12 $\times$ 7mmの白色腫瘍が確認され、肝臓には外側左葉、内側左葉、方形葉に2~5mmの白色腫瘍がおのおの1~2個程度認められた。また、膵十二指腸リンパ節の腫脹も認められた。膵臓は膵右葉の部分摘出術を行い、膵十二指腸リンパ節の摘出も行った。肝臓は切除可能であった外側左葉の腫瘍のみを摘出した。膵臓の腫瘍は病理組織学的検査において、ヒト抗インスリン抗体染色に陽性を示し、 β 細胞癌と診断された (図1および図2)。膵十二指腸リンパ節および肝臓外側左葉には β 細胞癌の転移が認められたため、本症例をステージ3と診断した。

術後2日間は膵炎防止のために絶食とし、3日目から食餌を開始した。術後3日目のインスリンは4.7 $\mu\text{U/ml}$ まで低下し、術後5日目から食餌療法とプレドニゾロン

(0.3mg/kg, 1日2回)の投与により血糖値の維持が可能になったが、神経学的検査では姿勢反応が低下しており、四肢不全麻痺の改善は認められなかった。

術後34日目には低血糖の再発がみられ、術後38日目の絶食時の血液検査においてグルコース 63.3mg/dl およびインスリン 135.2 μ U/ml であったため、術後62日目よりSTZ療法を開始した。

STZの投与はMooreら[10]の方法に基づき行った。まず、STZ投与前に嘔吐を抑制するため、ファモチジン(1mg/kg)の静脈内投与、メトクロプラミド(0.3mg/kg)とブトルファノール(0.4mg/kg)の皮下投与を行った。次いで、STZの腎毒性の発現を抑えるために生理食塩水 18.3ml/kg/hr を3時間以上かけて投与した。STZ^{a)}(500mg/m²)は生理食塩水 500ml に溶解し、0.22 μ m のミリポアフィルターで濾過滅菌した後、18.3ml/kg/hr の速度で2時間かけて投与した。STZの投与が終了した後、さらに生理食塩水を 18.3ml/kg/hr で2時間投与した。その後は血糖値をモニターしながら、輸液剤を選択し、食餌によって血糖値が維持できるようになるまで、輸液を継続した。

以上のプロトコルを3週間ごとに実施した。1回目のSTZ投与時(術後62日目)には、投与直後から悪心や元気、食欲の低下が見られ、投与3日後には発熱がみられた。しかし、投与5日後には食欲も回復し、ふたたび12時間毎の給餌で血糖値の維持が可能になった。1回目のSTZ投与から1週間後の血液生化学検査において、ALT、アルカリフォスフォターゼ(ALP)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)の上昇が認められたが、血中尿素窒素(BUN)やクレアチニン(Crea)の上昇は認められなかった。

2回目のSTZ投与時(術後83日目)においても、1回目と同様に悪心や食欲の低下がみられた。2回目のSTZ投与時には投与前から血糖値の維持はできていたが、投与後に一過性の低血糖が認められた。しかし、投与4日後にはふたたび血糖値の維持が可能になった。また、前肢の姿勢反応がみられるようになり、神経学的な改善が認められた。

3回目のSTZ投与時(術後104日目)において、投与前の血液生化学検査で絶食時のグルコースが49.7mg/dlと低血糖の再発が認められ、インスリンも185.3 μ U/mlに増加していた。3回目のSTZ投与も同様のプロトコルで実施したが、STZ投与1週間後でも低血糖の状態が続き、術後123日目に低血糖性発作を起こした。この時、5%ブドウ糖液の点滴、50%ブドウ糖液およびジアゼパムのボーラス投与を行った後に4回目のSTZを増量(770mg/m²)して投与したものの、症状に改善が認められず、発作の間隔も短縮してきたため、術後127日目に安楽死となった。

剖検を実施したところ、膵臓において膵島細胞はほぼ消失しており、腫瘍細胞の浸潤は認められなかった。膵外分泌系の腺房細胞がほとんどを占めており、細胞間にリンパ球や形質細胞の浸潤が認められた。肝臓および膵門リンパ節には β 細胞癌の転移が認められた。坐骨神経では脱髄、ミエリン鞘の解離や空胞化、変性ミエリンを貪食したマクロファージの浸潤がみられ、同様の所見が大腿神経、脛骨神経、総腓骨神経、尺骨神経でも認められたため、末梢性ポリニューロパシーと診断された。

考 察

STZはカビの一種である *Streptomyces achromogenes* から分離され、膵臓の β 細胞に選択的毒性を持つため、糖尿病モデルの作製に広く用いられている[1]。報告されているSTZの副作用には、おもに近位尿管管壊死による腎障害、食欲不振や嘔吐、肝酵素活性上昇などがあり、骨髄抑制はまれである。犬のインスリノーマにおいて、水和処置を行わずにSTZ1,000mg/m²を単回投与した1例[8]と20%マンニトールを投与した後にSTZ500mg/m²を3回投与した1例[9]では、いずれも低血糖は改善したものの、致死的な急性腎不全が生じた。これらに対し、Mooreら[10]は水和処置を行いながら、STZ500mg/m²を3週間ごとに投与したところ、重度の腎障害は認められず、低血糖の改善が得られたと報告している。今回、われわれも同様の水和処置を行いながら、STZ療法を実施した。1および2回目のSTZの投与後は血糖値の維持が可能になり、腎障害は認められず、QOLの改善が得られたことから、今回実施したSTZ療法のプロトコルの有用性が確認された。しかし、当初われわれが予想していた以上に、STZ投与後2~3日は悪心および嘔吐が継続し、その間の内科的管理が必要であった。

犬のインスリノーマは80%以上が悪性であり、診断時には30~50%の犬で転移が確認されている[11]。犬のインスリノーマは腫瘍の浸潤程度から、3つの臨床ステージに分類されるが、転移が認められないステージ1において、手術で腫瘍を完全に摘出することができた場合の生存期間の中央値は1年以上であると報告されている[11]。しかし、ステージ1と比較すると、ステージ2および3では予後が悪く、術後1カ月の生存率はステージ1で70%であるのに対し、ステージ3では42%であった[3]。さらに、術後14カ月目で正常な血糖値の維持が可能であった症例の割合は、ステージ1で50%であったのに対し、ステージ2および3では20%以下であったと報告されている[3]。本症例は開腹時の肉眼所見および病理組織学的所見からステージ3と診断され、予後が非常に悪いことが予測された。最終的にはこれまでの報告と同様、本症例は術後127日目で安楽死

されたが、それまでの間QOLが比較的良好に保たれたことから、STZ療法はステージ3においても臨床的に有用であることが示唆された。

インスリノーマによる末梢性ポリニューロパシーの原因について詳細は不明であるが、低血糖による末梢神経の代謝異常、あるいはインスリノーマと末梢神経の抗原の類似性などに起因すると考えられている[4]。末梢性ポリニューロパシーはコルチコステロイド投与[16]やSTZ投与[10]によって改善したと報告されており、本症例でも2回目のSTZ投与後に姿勢反応の改善がみられた。

しかし、3回目のSTZ投与時には臨床症状の悪化が認められ、3回目(500mg/m²)および投与量を増量した4回目(770mg/m²)のSTZには反応を示さなかったため、術後127日目に安楽死となった。これは、同様の報告は見当たらないが、残存した腫瘍細胞がSTZに対する薬剤耐性を獲得したものと考えられた。実際、剖検時の肝臓の転移巣は増大しており、手術時にはみられなかった脾門リンパ節への転移も肉眼的に明瞭であったことは、STZに対する薬剤耐性の獲得を意味しているのかもしれない。しかし、脾臓の病理組織所見では、腫瘍細胞のみならず脾島細胞も消失していた。この理由として、最初の脾部分切除によって腫瘍が摘出され、残存組織には腫瘍が浸潤していなかった、もしくは浸潤していたものの、STZ投与による効果によって残存腫瘍が消失し、新たな腫瘍の浸潤が抑制された可能性が考えられた。このように、それらの剖検所見とSTZ投与による効果の関連性には不明な点が多く、STZに対する薬剤耐性獲得に関しては、さらに検討する必要がある、STZの投与量や投与間隔、溶媒の種類などに関しても、検討の余地があると思われた。

しかし、術後に認められた低血糖に対し、腎障害などの重度の副作用を示すことなく、約2カ月間正常な血糖値の維持が可能であったことから、STZ療法は犬のイン

スリノーマの内科的管理に有効である可能性が示唆され、今後さらに症例数を重ねて検討する価値は十分にあると思われた。

引用文献

- [1] Anderson HR, Stitt AW, Gardiner TA, Lloyd SJ, Archer DB : Lab Anim, 27, 281-285 (1993)
- [2] Braund KG, Steiss JE, Amling KA, Kinnucan MT, Case LC, Kemppainen RJ, Coleman ES : J Vet Intern Med, 1, 86-90 (1987)
- [3] Caywood DD, Klausner JS, O'Leary TP, Withrow SJ, Richardson RC, Harvey HJ, Norris AM, Henderson RA, Johnston SD : J Am Anim Hosp Assoc, 24, 577-584 (1988)
- [4] Jaspan JB, Wollman RL, Bernstein L, Rubenstein AH : Medicine, 61, 33-44 (1982)
- [5] Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC : J Clin Oncol, 22, 4762-4771 (2004)
- [6] Kruth SA, Feldman EC, Kennedy PC : J Am Vet Med Assoc, 181, 54-58 (1982)
- [7] Leifer CE, Peterson ME, Matus RE : J Am Vet Med Assoc, 188, 60-64 (1986)
- [8] Meyer DJ : Am J Vet Res, 37, 1221-1223 (1976)
- [9] Meyer DJ : Am J Vet Res, 38, 1201-1204 (1977)
- [10] Moore AS, Nelson RW, Henry CJ, Rassnick KM, Kristal O, Ogilvie GK, Kintzer P : J Am Vet Med Assoc, 221, 811-818 (2002)
- [11] Page RL : Small Animal Clinical Oncology, Withrow SJ. et al eds, 3rd ed, 436-444, Saunders, Philadelphia (2001)
- [12] Schrauwen E : Vet Rec, 128, 211-212 (1991)
- [13] Schrauwen E, Van Ham L, Desmidt M, Hoorens J : Progress In Veterinary Neurology, 7, 16-19 (1996)
- [14] Shahar R, Rousseaux C, Steiss J : J Am Vet Med Assoc, 187, 175-177 (1985)
- [15] Tobin RL, Nelson RW, Lucroy MD, Wooldridge JD, Feldman EC : J Am Vet Med Assoc, 215, 226-230 (1999)
- [16] Van Ham L, Braund KG, Roels S, Putcuypys I : Vet Rec, 141, 98-100 (1997)

Streptozotocin Therapy for Medical Management of Insulinoma in a Dog

Mamiko SEKI*, Kazushi ASANO†, Naoki OGIWARA, Kazuya EDAMURA,
Hisashi SHIBUYA, Toshihiro WATARI, Kazuyuki UCHIDA,
Shigeo TANAKA

* Animal Medical Center, Nihon University, Kameino 1866, Fujisawa, 252-8510, Japan

SUMMARY

A dog diagnosed as insulinoma with concurrent peripheral polyneuropathy was treated with surgical resection and postoperative streptozotocin (STZ) therapy. Beginning on the 62nd postoperative day, intravenous administration of STZ (500mg/m²) was performed every three weeks. The dog's blood glucose level returned to the normal range and neurological signs improved after the administration of two doses of STZ. At the third administration of STZ, recurrent hypoglycemia was identified. The dog's condition did not improve and a seizure followed. The dog was euthanatized due to the development of the hypoglycemic seizure on the 127th postoperative day. Normoglycemia had been maintained without severe side effects, such as renal dysfunction, for two months after the operation. We therefore suggest that STZ therapy is useful in the medical management of canine insulinoma. — Key words : dog, insulinoma, streptozotocin.

† Correspondence to : Kazushi ASANO (Laboratory of Veterinary Surgery, Department of Veterinary Medicine, College of Bioresource Sciences, Nihon University)

Kameino 1866, Fujisawa, 252-8510, Japan TEL · FAX 0466-84-3641

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 58, 692 ~ 696 (2005)

日本小動物獣医学会誌編集委員会委員

【編集委員】

◎中山 裕之 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
○西村 亮平 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
猪熊 壽 (帯広畜産大学畜産学部)
西村 昌数 (帯広畜産大学畜産学部)
大和 修 (北海道大学大学院獣医学研究科)
明石 博臣 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
今井 壯一 (日本獣医畜産大学獣医学部)

梅村 孝司 (北海道大学大学院獣医学研究科)
月瀬 東 (日本大学生物資源科学部)
中澤 宗生 (動物衛生研究所安全性研究部)
(◎委員長, ○副委員長)

編集人 日本小動物獣医学会
会長 佐々木 伸雄

『*投稿を希望される方は、学会誌投稿規程(第57巻第12号819頁)及び三学会誌投稿の手引き(第58巻第9号631頁)をご参照ください』