多剤併用化学療法により完全寛解が得られ1年間生存した 分化型骨髓芽球性白血病の猫の1例

高橋義明[†] 平川 篤 柴山比奈子 大道嘉広 山本直人

深津 豪 高木 仁 吉田進太郎

福岡県 開業 (〒815-0071 福岡市南区平和1-30-63)

(2004年10月18日受付・2004年12月14日受理)

要 約

元気食欲の低下および嘔吐を主訴に来院したFeLV陽性の雑種猫に重度の汎血球減少症を認めた。骨髓検査および細胞化学染色により分化型骨髓芽球性白血病(M2)と診断した。ビンクリスチン、ダウノルビシン、シトシンアラビノシドおよびプレドニゾロンを用いた多剤併用化学療法により完全寛解が得られ、シトシンアラビノシド少量療法により良好に維持された。しかし、第346病日に貧血、血小板減少症および芽球細胞の出現を伴う白血球増多症が認められた。芽球細胞はペルオキシダーゼ染色陰性、非特異的エステラーゼ染色陰性で、フローサイトメトリー法による細胞表面マーカー検索を実施したところ、T細胞系であることが示唆されたため急性リンパ芽球性白血病と診断した。ビンクリスチンにより寛解導入を試みたが、改善が得られず第368病日に死亡した。——キーワード：急性骨髄性白血病、猫、完全寛解。

----- 日獣会誌 58, 405～408 (2005)

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: 以下AML) は、分化成熟する能力を失った骨髓系の未分化な芽球がクローン性に増殖する造血臓器の腫瘍性疾患であり、治療抵抗性の高い致死性の疾患である。一般的に化学療法を実施しても完全寛解に到達する例は非常にまれであり、予後はきわめて悪く、症例の多くは数日から数カ月以内に死亡するため、長期生存の報告はない [3, 5, 7, 13, 14, 16, 17, 19]。

今回著者らは、元気食欲の低下および嘔吐を主訴に来院した雑種猫をAMLのM2と診断し、多剤併用化学療法を実施したところ完全寛解が得られ、1年間生存したきわめてまれな症例に遭遇したのでその概要を報告する。

症 例

症例は雑種猫、避妊済み雌、5歳齢、体重4.0kgで5日前から元気食欲が低下し、嘔吐を呈するという主訴で来院した。症例は1歳齢頃に保護した猫で、その後は室内飼育でワクチン接種歴はなく、特記すべき既往歴はなかった。

初診時臨床所見：体温39.0℃、中等度の脱水が認められ、可視粘膜は蒼白であった。脾腫や体表リンパ節の腫大は認められなかった。

血液検査所見：CBCでは、PCVが10%、白血球数が200/ μ L、血小板数が8000/ μ Lと重度の汎血球減少症

を呈していた。血液化学検査ではTP、ALT、Glu、血清鉄の上昇が認められた。また、LDHのアイソザイムではIが優位なパターンであった。ウイルス検査ではFeLV抗原陽性、FIV抗体陰性であった (表1)。

骨髓検査所見：骨髓は正形成で、赤芽球系細胞は低形成を示し、巨核球は認められなかった。構成する主な細胞は大型の芽球細胞、リンパ球およびプラズマ細胞であった。芽球細胞は、クロマチン結節に乏しい類円形核と好塩基性の広い細胞質を有しており、ペルオキシダーゼ染色陽性率は5%、非特異的エステラーゼ染色陰性であったことから骨髓芽球と判定された (図1)。芽球細胞は総有核細胞 (ANC) の71.5%、非赤芽球系細胞 (NEC) の77.9%を占め、分化した顆粒球はNECの19.1%、単球系細胞はNECの3.0%であった (表2)。

以上の検査所見より、本症例を分化型骨髓芽球性白血病 (M2) と診断し、多剤併用化学療法を実施した。

治療および経過：一般状態改善のため、第1病日より輸液を開始し、あわせて全血輸血55ccを行い、抗生物質、ネコインターフェロン、プレドニゾロンおよびヒトエリスロポエチンの投与を行った。その結果、第5病日にはPCV 17%、白血球数6200/ μ L、血小板数27000/ μ Lと若干の改善を示し、元気食欲も回復した。しかし、第8病日にはPCVが11%まで低下したため全血輸血

[†] 連絡責任者：高橋義明 (ペットクリニック ハレルヤ)

〒815-0071 福岡市南区平和1-30-63 ☎092-521-3267 FAX 092-521-3291

50ccを行い、ピンクリスチンを投与し、第9病日にダウノルビシンを投与する化学療法を開始した。数日間、一般状態は良好であったがその後悪化し、第16病日にはPCV 20%, 白血球数1100/ μ l, 血小板数57000/ μ lを示したため、輸液を行い、第17, 18病日にはシトシンアラビノシドを投与した。第27病日まで状態の改善はみられず、PCV 9%, 白血球数8100/ μ l, 血小板数34000/ μ lを示したため、輸液および全血輸血60ccを行ったところ元気食欲が回復し、第30, 31病日にシトシンアラビノシド, 第32病日にダウノルビシンを投与した。第40病日に食欲が一時低下したが、血液検査ではPCV 29%, 白血球数9700/ μ l, 血小板数266000/ μ lと改善がみられた。その後輸液を3日間行い、第42病日よりシトシンアラビノシドの少量療法を開始した。第46病日、血液検査ではPCV 27%, 白血球数17700/ μ l, 血小板数217000/ μ lを示し、骨髓検査では顆粒球系、赤芽球系、巨核球系の正常な造血が観察され、芽球細胞はANCの3.8%まで減少し、5%以下であることから完

全寛解が確認された(表2, 図2)。寛解導入以後は、プレドニゾロンの投与とシトシンアラビノシドの少量療法で維持し、第46, 69, 90, 111病日にはダウノルビシンの投与も行った。第131病日の骨髓検査においても完全寛解を確認したため、以後はプレドニゾロンとシトシンアラビノシドの少量療法で維持し、第181病日からはシトシンアラビノシドの少量療法のみで維持した。一般状態および血液検査値ともに良好に推移していたが、第346病日の定期検査において貧血、血小板減少症および芽球細胞の出現を伴う顕著な白血球増多症が認められた。骨髓検査においても末梢血と同様の芽球細胞の顕著な増殖が認められ(図3)、芽球細胞はANCの90%以上

図1 分化型骨髓芽球性白血病罹患猫の初診時骨髓吸引検査所見。大型の芽球細胞が認められる。(メイギムザ染色 $\times 1000$)

表1 初診時血液検査所見

RBC ($\times 10^6/\mu$ l)	1.43	TP (g/dl)	9.0
Hb (g/dl)	3.3	AST (U/l)	53
PCV (%)	10	ALT (U/l)	122
MCV (fl)	69.9	TCho (mg/dl)	54
MCHC (g/dl)	33.0	TBil (mg/dl)	<0.2
Ret (%)	0	GLU (mg/dl)	332
Plat ($\times 10^3/\mu$ l)	8	BUN (mg/dl)	30
WBC (/ μ l)	200	Fe (μ g/dl)	221
Band-N (/ μ l)	0	TIBC (μ g/dl)	236
Seg-N (/ μ l)	51	LDH (U/l)	267
Lym (/ μ l)	121	I (%)	49.0
Mon (/ μ l)	19	II (%)	11.8
Eos (/ μ l)	9	III (%)	5.2
FeLV	(+)	IV (%)	5.0
FIV	(-)	V (%)	29.0

図2 分化型骨髓芽球性白血病罹患猫の第46病日における骨髓吸引検査所見。正常な造血が認められる。(メイギムザ染色 $\times 400$)

表2 ミエログラム

	第1病日	第46病日
Proerythroblast	0%	0.5%
Basophilic erythroblast	0%	2.2%
Polychromatophilic erythroblast	3.5%	13.5%
Orthochromatic erythroblast	1.0%	20.4%
Myeloblast	38.8%	3.6%
Promyelocyte	1.0%	1.0%
Myelocyte	4.5%	3.6%
Metamyelocyte	2.0%	7.3%
Band-Neutrophil	2.0%	13.9%
Seg-Neutrophil	0%	27.4%
Eosin	0%	1.4%
Lymphocyte	30.8%	3.3%
Plasma cell	14.9%	1.0%
Monocyte	1.5%	0.5%
Megakaryocyte	0%	0%
M/E rate	10.7	1.6
Blast/ANC	71.5%	3.8%
Blast/NEC	77.9%	
分化顆粒球/NEC	19.1%	
単球/NEC	3.0%	

を占め、ペルオキシダーゼ染色陰性、非特異的エステラーゼ染色陰性であった。鑑別診断のためフローサイトメトリー法による細胞表面マーカー検索を実施したところ、この芽球細胞はCD5, CD8 α , CD18, MHC II, CD25で強陽性を示した。IgG, IgMにも陽性反応が認められたが、IgG, IgMに関しては直接蛍光抗体を用いるため非特異的である可能性があった。これらのことを考慮し、芽球細胞はT細胞系であることが示唆されたため、急性リンパ芽球性白血病と診断された。第349病日には、PCV14%と貧血が進行したため全血輸血60ccを行い、第356病日にはビンクリスチンにより寛解導入を試み、ヒトエリスロポエチンおよびG-CSFを連日投与

したが寛解には至らず、一般状態の悪化に伴い第368病日に死亡した(図4)。

考 察

人におけるAMLの治療は、シトシンアラビノシド、エノシタビン、ダウノルビシン、イダルビシン、メルカプトプリンなどに代表される強力な多剤併用化学療法により白血病細胞をできるかぎり減少させ、完全寛解の導入を目的に行われる。その結果、現在では補助療法の進歩と相まって完全寛解率は約80%に達し、約40%は治癒が期待される[10, 14, 17]。また、化学療法では治癒の期待できない難治症例や再発症例には、治癒を目的に造血幹細胞移植療法が行われている。

一方、獣医学領域では人で行われている無菌室治療、成分輸血などの支持療法は困難であり、骨髄移植の方法も確立されていない現況では、人で行われているような強力な化学療法の実施は現実的ではない。

本症例では、ビンクリスチン、ダウノルビシン、シトシンアラビノシド、プレドニゾロンによる多剤併用化学療法により寛解導入に成功し、寛解導入後はダウノルビシンによる地固め療法、シトシンアラビノシド少量療法による維持療法を行った。その結果、約10カ月間に渡って無病期間を継続することができた。このような長期間の寛解が得られた理由として、寛解導入の際、頻回の輸液や輸血などの支持療法を可能なかぎり実施することができたこと、骨髄に正常な幹細胞が残っている割合が高かったため、化学療法に反応して造血機構が改善したこと、寛解導入後の地固め・維持療法により寛解状態を

図3 分化型骨髄芽球性白血病罹患猫の第346病日における骨髄吸引検査所見。芽球細胞の増殖が認められる。(メイギムザ染色 ×1000)

図4 治療および経過

維持できたことなどが考えられた。

本症例は第346病日に、初期の急性骨髄性白血病とは異なる急性リンパ芽球性白血病を発症した。その発症原因はFeLVによるものと推察するが、長期間の化学療法により誘発された可能性があることは否定できない。

獣医学領域におけるAMLの分類はFAB分類を元に1991年にJainらによって提唱され、急性未分化白血病(acute undifferentiated leukemia : AUL)およびM0からM7までに細分類されている[8, 9]。しかし、AMLに関する報告は散発的であり、治療成績に関するまとまった報告はほとんどみられないのが現状である[1-7, 10, 12, 17, 19]。今後、AMLの治療指針確立のため、細胞化学染色、細胞表面マーカー検索、電顕的ペルオキシダーゼ染色などを用いながらFAB分類に基いた細分類を行い、各症例において積極的に化学療法を実施し、それによって得られたデータのさらなる分析・集積を行うことが必要であると考えられる。

最後に、本症例を診断するにあたりご指導していただいた山陽動物医療センター院長、下田哲也先生ならびに細胞表面マーカー検索を実施していただいた東京大学動物医療センター内科、大野耕一先生に深謝する。

引用文献

- [1] Blue JT, French TW, Kranz JS : Cornell Vet, 78, 21-42 (1988)
- [2] Bounous DI, Latimer KS, Campagnoli RP, Hynes PF : Vet Clin Pathol, 23, 15-18 (1991)
- [3] Colbatzky F, Hermanns W : Vet Pathol, 30, 186-194 (1993)

- [4] Grindem CB, Perman V, Stevens JB : J Am Anim Hosp Assoc, 21, 27-236 (1985)
- [5] Hamilton TA, Morrison WB, DeNicola DB : J Am Vet Med Assoc, 199, 359-361 (1991)
- [6] Hardy WD Jr : J Am Anim Hosp Assoc, 17, 921-940 (1981)
- [7] Henness AM, Crow SE : J Am Vet Med Assoc, 171, 263-266 (1977)
- [8] Jain NC : 最新・獣医血液学, 作野幸孝訳, 326-338, LLLセミナー, 鹿児島 (1996)
- [9] Jain NC, Blue JT, Grindem CB, Harvey JW, Kociba GJ, Krehbiel JD, Latimer KS, Raskin RE, Thrall MA, Zinkl JG : Vet Clin Pathol, 20, 63-82 (1991)
- [10] Miyamoto T, Takeda T, Kuwamura M, Yamate J, Kotani T : Feline Pract, 27, 15-17 (1999)
- [11] 宮脇修一 : カレントセラピー, 16, 48-54 (1998)
- [12] 長村 徹, 中原公彦, 宮本 忠 : 日獣会誌, 52, 105-108 (1999)
- [13] Ogilvie GK, Moore AS : 動物の癌患者治療管理法, 松原哲舟監訳, 243-244, LLLセミナー, 鹿児島 (1996)
- [14] Ogilvie GK, Moore AS : 猫の腫瘍, 桃井康行訳, 208-220, 株式会社インターズー, 東京 (2003)
- [15] 大野竜三 : 白血病治療マニュアル, 大野竜三, 他編, 第4刷, 1-5, 南江堂, 東京 (1998)
- [16] 下田哲也, 白永伸行, 渡辺雄志, 野呂浩介, 辻井宏文 : 日獣会誌, 50, 38-42 (1997)
- [17] 白浜 潤, 田辺茂之, 宇塚雄次, 古岡秀文, 更科孝夫, 寺谷義彦 : 日獣会誌, 53, 529-531 (1997)
- [18] Skeel RT : 癌化学療法ハンドブック, 古江 尚, 他訳, 第4版, 281-306, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京 (2001)
- [19] 若松 勲, 竹中雅彦, 下田哲也 : 動物臨床医学, 7, 81-85 (1997)

A case of Feline Mature Acute Myeloblastic Leukemia with One Year Remission Induced by Combination Chemotherapy

Yoshiaki TAKAHASHI^{*†}, Atsushi HIRAKAWA, Hinako SHIBAYAMA, Yoshihiro OMICHI, Naoto YAMAMOTO, Gou HUKATSU, Hitoshi TAKAGI and Shintarou YOSHIDA

** Pet Clinic HALLELUYA, 1-30-63 Heiwa, Minami-ku, Fukuoka, 815-0071, Japan*

SUMMARY

A Japanese domestic cat being FeLV-positive and suffering from depression, anorexia, and vomiting showed severe pancytopenia. Examination of bone-marrow and cytochemical staining led to a diagnosis of acute myeloblastic leukemia with maturation (M2). Combination chemotherapy using vincristine, daunorubicin, cytosine arabinoside, and prednisolone resulted in a complete remission. Thereafter the cat had been kept in a good condition by a low dose administration of cytosine arabinoside. On the 346th day, however, anemia, thrombocytopenia, and leukocytosis of the blast cells appeared. Because the blast cells were negative for both peroxidase and nonspecific esterase, and flow-cytometry analysis of cellular surface markers revealed that the blast cells belonged to the T-cell line, a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia had been made. Though treated with vincristine, the cat died on the 368th day.

—Key words : acute myeloid leukemia, cat, combination chemotherapy, complete remission.

† Correspondence to : Yoshiaki TAKAHASHI (Pet Clinic HALLELUYA)

1-30-63 Heiwa, Minami-ku, Fukuoka, 815-0071, Japan

TEL 092-521-3267 FAX 092-521-3291

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 58, 405 ~ 408 (2005)