ロムスチンが有効であった犬の心基部にみられた 組織球性肉腫の1例

萩原直樹 浅野和之[†] 関真美子 枝村一弥 山谷吉樹
高橋朋子 鈴木和彦 田中茂男

日本大学生物資源科学部 (〒252-8510 藤沢市亀井野1866)

(2007年2月26日受付・2008年3月19日受理)

要 約

10歳齢、避妊済み雌のゴールデンレトリバーが約1カ月前のX線検査において胸腔内に腫瘤様陰影像が認められ、その後、発咳、嘔吐などの臨床症状を発現したため、本院を紹介来院した。第39病日に試験的開胸術による生検を行い、組織球性肉腫 (HS) と診断した。3週間ごとにロムスチン (CCNU) 40mg/m² を経口投与したところ、臨床症状の改善と明らかな腫瘍陰影の縮小が確認された。第569日に斃死するまでの間、計17回のロムスチンの投与を行ったが重篤な副作用は見られず、腫瘍は縮小したまま転移も認められなかった。以上の所見から犬のHSに対してロムスチンは有効である可能性が示唆された。——キーワード：犬、組織球性肉腫、ロムスチン。

----- 日獣会誌 61, 795～799 (2008)

組織球性肉腫 (Histiocytic sarcoma; HS), は抗原提示樹状細胞起源の悪性腫瘍と定義されている [1]。異型な組織球が広範囲に増殖、転移する急性進行性腫瘍疾患であり、平均罹患年齢は8歳齢で、おもな好発犬種はバーニーズ・マウンテン・ドッグやロットワイラー、レトリバー種である [1-6]。Moore は、従来は単一の箇所に生じる組織球性腫瘍をHSとし、病巣が多発性である場合は悪性組織球症 (Malignant histiocytosis; MH) としていたが、現在ではMHはHSが所属リンパ節を越えて遠隔転移したものとみなされ、播種性組織球性肉腫 (Disseminated histiocytic sarcoma; DHS) と分類している [1, 2]。脾臓、リンパ節、肺、皮膚、骨髄などさまざまな部位でのHSおよびMHは発生するが、一般に臨床経過が急速で、放射線療法や化学療法に対する反応も乏しく、予後は不良である [1-6]。しかし、最近犬のHSに対し、ロムスチン (CCNU) の有効性が報告されている [1, 6]。今回、心基部を中心とした胸腔内腫瘤塊が認められ、病理組織学的にHSと診断した犬に対しロムスチンを投与したところ、良好な経過が得られ、HSに対するロムスチンの有効性が示唆されたので、その概要を報告する。

症 例

症例はゴールデンレトリバー、避妊済み雌、10歳

齢。約1カ月前に元気消失を主訴に近医を受診し、胸部X線検査において心基部や気管支分岐部周辺に腫瘤様陰影が確認された。その後、発咳と嘔吐が頻発するようになったため、日本大学付属動物病院に紹介来院した。

初診時の身体検査では、体重42.0kg、心拍数118回/分 (bpm)、心雑音や不整脈は認められず、呼吸数は40bpm、異常な呼吸音は聴取されなかった。触診では体表リンパ節の腫大は認められなかった。血液検査では異常は認められず、血液化学検査では軽度の血清アルブミン濃度の低下と血液尿素窒素濃度 (BUN) の低値が認

表1 初診時の血液および血液化学検査所見

WBC	6,300/ μ l	Alb	2.39g/dl
Band	0/ μ l	Glob	4.21g/dl
Seg	4,977/ μ l	TP	6.6g/dl
Lym	819/ μ l	ALP	98U/l
Mon	378/ μ l	ALT	14U/l
Eos	126/ μ l	AST	16U/l
Baso	0/ μ l	TCho	303.6mg/dl
		Glu	116mg/dl
RBC	7.27×10^6 / μ l	BUN	6.1mg/dl
Hb	17.8g/dl	Crea	1.12mg/dl
PCV	50.6%	Ca	9.91mg/dl
MCV	69.6fl	IP	3.76mg/dl
MCHC	35.2g/dl	LDH	147U/l
Plt	424×10^3 / μ l	CRP	0.45mg/dl

[†] 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 ☎0466-84-3373 E-mail: kazasano@brs.nihon-u.ac.jp

図1 初診時、胸部X線検査所見。右側面像で心基部を中心とした腫瘤様陰影と気管の背側への挙上認められ、腹背像で心尖部の右側への変位が認められた。

図2 第12病日、胸部MRI所見。

- (a) T1強調横断像、
- (b) 造影T1強調矢状断像、病変部は造影剤により増強され、食道が腹側に圧迫・変位している像が確認された。

められた(表1)。また、血液凝固・線溶系検査においても異常は認められなかった。胸部X線検査では、右側面像で心基部を中心とした腫瘤様陰影と気管の背側への挙上、腹背像で心尖部の右側への変位が認められた(図1)。腹部X線検査では顕著な異常は認められなかった。腹部X線検査や腹部超音波検査において、腫瘤病変を示唆する所見は認められなかった。

第12病日に胸部MRI検査を行ったところ、心基部腫瘤の大きさは約8cm×5cm×6cmで、T1強調像で等信号、T2強調像で高信号、造影T1強調像では高信号を示し、気管や大動脈の一部を取り囲み、食道が腹側に圧迫・変位している像が確認された(図2)。

第31病日に発咳の悪化が認められ、胸部X線検査において胸腔内腫瘤様陰影の増大を認めたため、第39病日に試験開胸術を行った。腫瘤は心基部から前縦隔に渡

って位置し、前大静脈、大動脈弓、総腕頭動脈、左鎖骨下動脈、横隔神経、迷走神経および肺静脈を巻き込み、浸潤が著しく易出血性であったため、摘出を断念して切除生検を実施した(図3)。肺や胸膜などその他の部位に、転移所見は認められなかった。

生検組織の病理組織学的検査所見では、大小不同の強い異型細胞が瀰漫性に増殖し、核分裂像も認められた。辺縁部の境界は不明瞭であり、増殖巣内には壊死と好中球の浸潤が一部認められた。異型細胞は組織球様の形態を示し、円形から不整形で、核は不整円形で明瞭な核小体を含み、巨核細胞や多核巨細胞も存在していた。以上の所見から、本症例はHSと診断した(図4)。

第59病日より、化学療法としてロムスチン40mg/m²を3週間ごとに経口投与した。1回目のロムスチン投与1週間後の総白血球数は2,700/μl、(好中球数1,107/μl)

図3 第39病日，試験開胸術中所見．腫瘍は心基部から前縦隔に渡って位置していた．米印：大動脈，矢印：迷走神経，矢頭：横隔神経

と低値を示したため，2回目以降ロムスチンの投与量は $40\text{mg}/\text{m}^2$ のままとした．その後も継続したロムスチン投与1週間後の好中球数は毎回減少しており，最低値が $777/\mu\text{l}$ を記録したこともあったが，ロムスチンの投与日には好中球数は投与前の値まで回復していた．

ロムスチン4回投与終了後の胸部X線検査において，気管の挙上の改善および腫瘍陰影の著明な縮小が確認され，臨床症状は消失していた．さらに胸部MRI検査では，気管気管支リンパ節領域に小さな腫瘍陰影は残るものの，術前と比較して顕著な腫瘍の縮小が認められた(図5)．

18回目のロムスチン投与日である第397病日の血液および血液化学検査では，BUN $28\text{mg}/\text{dl}$ ，血中クレアチニン濃度 (Crea) $1.9\text{mg}/\text{dl}$ ，血漿C反応性蛋白濃度が $1.35\text{mg}/\text{dl}$ と軽度の上昇を認め，尿検査において細菌感染が認められたため，ロムスチンの投薬を中止し，抗生物質の投与をおこなったところ改善した．

第525病日頃より食欲の低下が徐々に進行し，第569病日自宅にて死の転帰をとった．飼い主の希望により，剖検を実施することはできなかった．

考 察

犬のHSは肺，リンパ節，脾臓，肝臓，皮膚，骨髓，椎体などを原発巣とし，肺実質や縦隔リンパ節，肝臓，脾臓などに広範な増殖，転移が認められる [1-6]．本症例は，肺野とは異なる心基部の気管気管支リンパ節領域を中心に腫瘍が存在し，病理組織学的検査によりHSと診断した．肺や肝臓，脾臓など他の部位には腫瘍病変を認めなかったことから，発生がまれな心基部原発のHSであると考えられた．

図4 生検組織の病理組織学的検査所見．大小不同の強い異型細胞が瀰漫性に増殖し，核分裂像も認められた．異型細胞は組織球様の形態を示し，円形から不整形で，核は不整形で明瞭な核小体を含み，巨核細胞や多核巨細胞も存在していた．(Bar = $50\mu\text{m}$)

ロムスチンは経口投与型のアルキル化薬の一つで，ニトロソウレア類に属し，おもな作用はDNAの鎖内架橋結合形成であり，細胞周期非特異性であると考えられている．犬では肥満細胞腫やリンパ腫に対して有効性が得られている [7, 8]．これまでの報告ではHSやMHの治療に対する反応性は乏しかったが，最近ロムスチンの有効性が報告されており，HSと診断された犬56頭にロムスチン $60\sim 90\text{mg}/\text{m}^2$ を3～4週間間隔で投与したところ，5頭で完全寛解，21頭で部分寛解が得られ，寛解持続期間の中央値は85日，生存期間の中央値は106日(範囲: 2～884日)であった [1, 6]．おもな副作用は骨髓毒性による白血球減少や血小板減少の他，消化管毒性，肝毒性，腎毒性などがあげられる．これまでの報告では，腫瘍罹患犬179頭に対し，ロムスチンを $50\sim 110\text{mg}/\text{m}^2$ で3週間以上の間隔をあけて投与した結果，11頭 (6.1%) の犬で肝毒性が認められている [9]．Mooreらの報告では，ロムスチン $90\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ を3週間ごと，6回投与された犬が急性致死性の腎不全を発症

図5 第135病日における画像診断検査所見。

(a) 胸部X線所見。

(b) 胸部MRI, 造影T1強調矢状断像所見。
気管の挙上の改善, 腫瘍陰影の著明な縮小が観察された。気管気管支リンパ節領域に腫瘍陰影の残存と思われる所見が認められた。矢印: 残存腫瘍と思われる領域

し, 剖検で膜性増殖性糸球体腎炎と診断されている [8]。本症例は継続的に17回のロムスチン投与を行ったが, 副作用としては, ロムスチン投与1週間後に一過性の好中球減少が毎回認められた。またロムスチンの総投与量は $680\text{mg}/\text{m}^2$ に達していたが, 肝酵素値は一過性に軽度上昇したのみであった。さらに腎障害もロムスチン17回投与後にBUNとCreaの上昇が認められたが, 休薬

後に早期に改善していることから一過性であると考えられた。

本症例は1回のロムスチン投与量が $40\text{mg}/\text{m}^2$ と低用量であったが, 明らかな腫瘍の縮小がみられ, 良好なQOLを維持することができ生存期間は569日であった。さらに腎障害や肝障害など明確な遅発性の蓄積毒性は認められなかった。したがって犬HSに対するロムスチンの有効性が示唆された。しかし, 低用量で治療実施したことが完全寛解を得ることができなかった一因と考えられ, さらに低用量でも投与1週間後に好中球の著しい減少を認めたことから, 今後症例を蓄積し犬のHSに対するロムスチンの有効性と投与量を再検討する必要があると思われた。

引用文献

- [1] Clifford CA, Skorupski KA : Small Animal Clinical Oncology, Withrow SJ, et al eds, 4th ed, 818-821, Saunders, Philadelphia (2007)
- [2] Affolter VK, Moore PF : Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs, Vet Pathol, 39, 74-83 (2002)
- [3] Ramsey IK, McKay JS, Rudolf H, Dobson JM : Malignant histiocytosis in three Bernese mountain dogs, Vet Rec, 138, 440-444 (1996)
- [4] Rosin A, Moore P, Dubielzig R : Malignant histiocytosis in Bernese Mountain Dogs, J Am Vet Med Assoc, 188, 1041-1045 (1986)
- [5] Wellman ML, Davenport DJ, Morton D, Jacobs RM : Malignant histiocytosis in four dogs, J Am Vet Med Assoc, 187, 919-921 (1985)
- [6] Skorupski KA, Clifford CA, Paolini MC, Garcia AL, Barber L, Kent MS, Leblanc AK, Sabhlok A, Mauldin EA, Shofer FS, Couto CG, Sorenmo KU : CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma, J Vet Intern Med, 21, 121-126 (2007)
- [7] Moore AS, Kitchell BE : New chemotherapy agents in veterinary medicine, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 33, 629-634 (2003)
- [8] Moore AS, London CA, Wood CA, Williams LE, Cotter SM, L'Heureux DA, Frimberger AE : Lomustine (CCNU) for treatment of resistant lymphoma in dogs, J Vet Intern Med, 13, 393-394 (1999)
- [9] Kristal O, Rassnick KM, Gliatto JM, Northrup NC, Chretien JD, Morrison-Collister K, Cotter SM, Moore AS : Hepatotoxicity associated with CCNU (Lomustine) chemotherapy in dogs, J Vet Intern Med, 18, 75-80 (2004)

Efficacy of Lomustine in a Dog with Histiocytic Sarcoma on the Cardiac Base

Naoki OGIWARA*, Kazushi ASANO†, Mamiko SEKI, Kazuya EDAMURA, Yoshiki YAMAYA,
Tomoko TAKAHASHI, Kazuhiko SUZUKI and Shigeo TANAKA

* Animal Medical Center, College of Bioresource Science, Nihon University, 1866 Kameino,
Fujisawa, 252-8510, Japan

SUMMARY

An intrathoracic mass was found in a 10-year-old spayed Golden Retriever at the base of the heart by chest radiography. Approximately one month later, the dog was referred to our hospital because of coughing and vomiting. Exploratory thoracotomy and an incisional biopsy of the mass were performed on the 39th day after the initial examination. A histopathologic diagnosis of histiocytic sarcoma (HS) was made. Treatment with lomustine (CCNU) at a dose of 40 mg/m² po was performed every three weeks. The clinical signs improved, and the intrathoracic tumor diminished significantly in size. Over the course of 17 administrations of lomustine, severe side effects were not observed, and recurrence and metastasis were not observed until the dog died on the 569th day. Therefore, lomustine is suggested as useful in the treatment of canine histiocytic sarcoma.

— Key words : canine, histiocytic sarcoma, Lomustine.

† Correspondence to : Kazushi ASANO (Laboratory of Veterinary Surgery, Department of Veterinary Medicine, College of Bioresource Sciences, Nihon University)
1866 Kameino, Fujisawa, 252-8510, Japan
TEL 0466-84-3373 E-mail : kazasano@brs.nihon-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 61, 795 ~ 799 (2008)

動物用医薬品

鎮痛注射剤

要指示医薬品

非麻薬性
鎮痛剤

劇ベトルファール®

1mL中 酒石酸ブトルファノールを5mg含有

使い易い10mLバイアル

犬と猫の術後の疼痛管理に!

成分・分量／酒石酸ブトルファノール5.0mg/mL
効能・効果／犬・猫：術後の鎮痛
取扱い上の注意／貯法：室温保存
包 装／10mLバイアル
※製品の使用に際しては添付の説明書を熟読してください。

明治製菓株式会社
東京都中央区京橋2丁目4番16号
<http://www.meiji.co.jp/agriculture/>

劇＝劇薬