

VAD 療法を実施した多発性骨髄腫の若齢犬の 1 例

田中利幸¹⁾ 秋吉秀保^{1)†} 嶋崎 等²⁾ 青木美香¹⁾ 大橋文人¹⁾

1) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 (〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北1-58)

2) 大阪府 開業 (千里桃山台動物病院: 〒565-0853 吹田市春日3-20-8)

(2010年2月15日受付・2010年6月10日受理)

要 約

未去勢雄, 1歳9カ月齢のアメリカンコッカースパニエルが元気食欲低下, 後肢のふらつきを主訴に来院した。血液生化学検査ではALT, TP, Glb, Caの上昇, 血球検査では軽度貧血, 白血球数の低下が認められた。また, 蛋白電気泳動では単クローン性高 γ グロブリン血症が認められた。CT, MRI検査ならびに骨髄生検の結果より, 多発性骨髄腫による骨融解とそれに伴う脊髄の硬膜外圧迫性病変と診断した。本症例はシクロホスファミド, メルファランおよびプレドニゾン (MP療法) の投与でも高蛋白血症, 高Ca血症, 貧血の改善は認められなかったが, 人医療で用いられているビンクリスチン, ドキソルビシンおよびデキサメタゾンの投与 (VAD療法) で早期に寛解が得られ, QOLは著しく向上した。しかし, 第103病日, 四肢麻痺, 呼吸困難を呈し斃死した。

—キーワード: 多発性骨髄腫, VAD療法, 若齢犬。

----- 日獣会誌 63, 797~801 (2010)

多発性骨髄腫は高齢の犬に多く発症し, その平均年齢は8~9歳とされており [1], メルファラン, プレドニゾン (MP療法) およびシクロホスファミドを用いた化学療法では約90%の症例で完全あるいは部分寛解が得られると報告されている [2]。しかしながら, これらの化学療法に反応しない症例も報告されている [3]。人医療ではMP療法抵抗性の症例に対し, さまざまなレジメンが検討されており, ビンクリスチン, ドキソルビシンおよびデキサメタゾン (VAD療法) の有効性が報告されている [4]。

今回, われわれはMP療法に反応が認められず, VAD療法を用いることで顕著な反応を呈した若齢犬における多発性骨髄腫の症例を経験したのでその概要について報告する。

症 例

症例は1歳9カ月齢, 体重10 kg, 未去勢雄のアメリカンコッカースパニエルである。元気食欲の低下, 後肢のふらつきを主訴に受診した。一般身体検査において第3腰椎に圧痛が認められ, 神経学的検査にて左姿勢反応の低下および脊髄反射の低下 (下位運動ニューロン徴候) が認められた。血液検査では軽度非再生性貧血

(PCV, 33.8%; RPI, 0.9) と白血球数の低下 (WBC, 5,600/ μ l) が, 血液生化学検査ではALT (139 IU/l), TP (14.1 g/dl), Glb (10.8 g/dl) および補正後Ca (12.6 mg/dl) の上昇が認められた (表1)。また, 蛋白電気泳動では単クローン性高 γ グロブリン血症が認められた (図1)。尿検査ではベンズジョーンズ蛋白は陰性であった。胸部および腹部X線検査において胸椎棘突起および腰椎椎体部にパンチドアウト像を認め, 腸骨翼のX線透過性亢進を認めた (図2A)。

そのため, 第1病日, 全身麻酔下でCTおよびMRI検査を実施した。CT検査では脊椎および腸骨翼に骨融解像が認められた (図2B)。また, CTで骨融解が認められた部分ではMRI検査におけるT1強調像で等信号, T2強調像で高信号およびガドリニウム (Gd-DTPA) T1強調像では造影増強効果がみられた。また, 脂肪抑制像で高信号が認められた。第3腰椎において脊髄の硬膜外圧迫性病変が認められ, 病変部近位および遠位脊髄実質においてT2強調像での高信号を認めた (図2C-F)。

画像検査終了後, 大腿骨ならびに腸骨より骨髄生検を実施し, 病理組織学的検査を実施した。異型 (核小体の明瞭化, 複数化, クロマチンの粗造化あるいは凝集) を示す円形細胞が全細胞の10%以上を占めており, 異型

† 連絡責任者: 秋吉秀保 (大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医学専攻高度医療学講座獣医外科学教室)

〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北1-58

☎072-463-5476 FAX 072-463-5463

E-mail: sayochan@vet.osakafu-u.ac.jp

表1 初診時の血液および血液生化学所見

RBC	$5.23 \times 10^6 / \mu\text{l}$	BUN	13 mg/dl
Hb	10.4 g/l	Cre	1.1 mg/dl
Hct	33.8 %	Glu	123 mg/dl
MCV	65 fl	TP	14.1 g/dl
MCH	19.9 pg	Glb	10.8 g/dl
MCHC	30.8 g/dl	Alb	3.3 g/dl
PLT	$15.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$	T-cho	102 mg/dl
WBC	5,600 / μl	Ca(補正後)	12.6 mg/dl
Sta	56 / μl	ALT	139 IU/l
Seg	4,816 / μl	ALP	60 IU/l
Lym	616 / μl	CPK	63 IU/l
Mon	112 / μl		
Eos	0 / μl		
Bas	0 / μl		

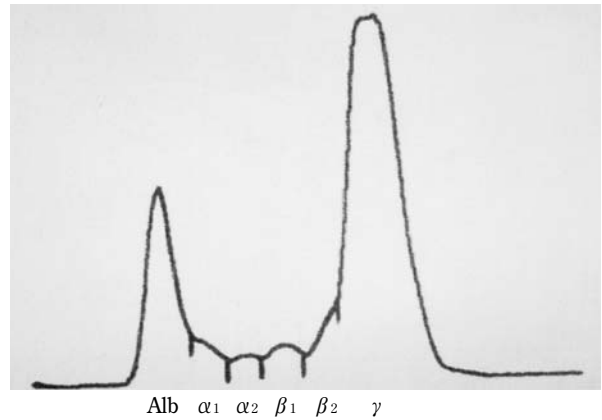


図1 血清蛋白電気泳動所見

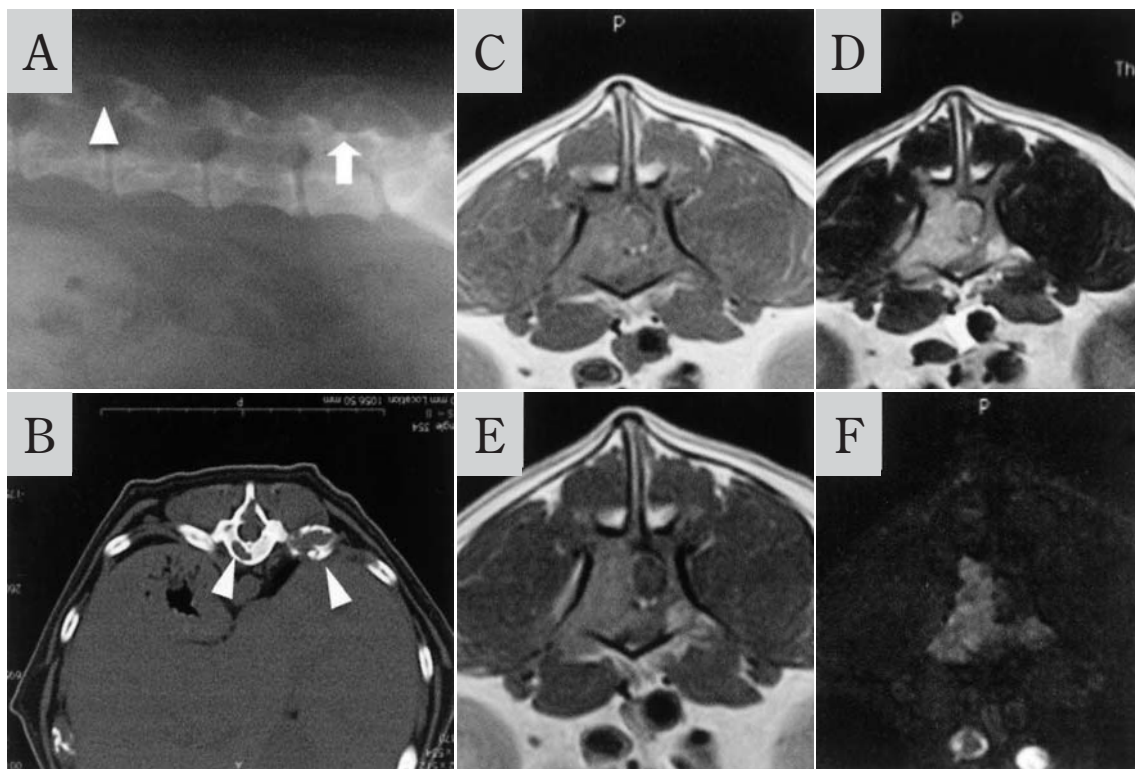


図2 画像検査所見。A：腹部X線検査において、腰椎のパンチドアウト像（矢頭）ならびに腸骨翼のX線透過性の亢進（矢印）が認められた。B：CT検査において、脊椎および肋骨に骨融解像が認められた（矢頭）。MRI検査（C：T1強調像，D：T2強調像，E：Gd-DTPA T1強調像，F：脂肪抑制像）において，第3腰椎における脊椎の硬膜外圧迫性病変が認められた。

細胞は好塩基性の細胞質と偏在した核を持ち，形質細胞由来と考えられた。以上の結果より，多発性骨髄腫ならびに腫瘍による脊椎の硬膜外圧迫による後肢の神経学的異常と診断した。

治療および経過

初診時に施行した各種検査結果より，多発性骨髄腫と仮診断し，同日から第7病日までプレドニゾロン（0.5 mg/kg，SID）を経口投与した。第8病日，臨床検

査所見，画像診断および病理組織学的所見により多発性骨髄腫と確定診断し，シクロホスファミドおよびMP療法による治療を開始した。第8病日にシクロホスファミド（200 mg/m²）を静脈内投与，第9病日よりメルファランを0.1 mg/kgで10日間経口投与，その後は0.05 mg/kgで経口投与した。プレドニゾロンは最初の10日間は0.5 mg/kgの用量にて1日1回投与，以降，同用量にて2日に1回投与した。また，同時にクリンダマイシンの投与を行った。第7病日には，神経学的異常

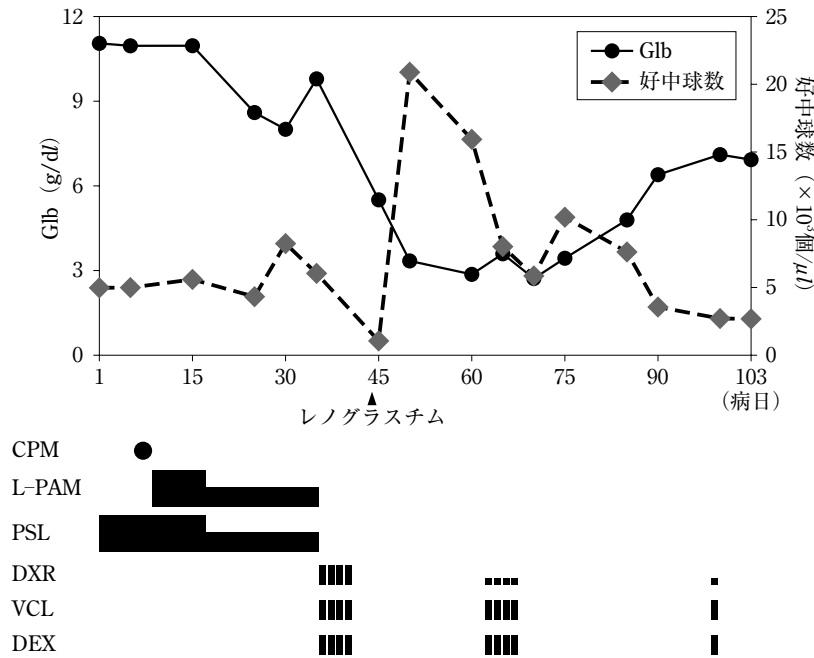


図3 使用抗がん剤ならびに血漿蛋白数、好中球数の推移. CPM + MP療法では血漿蛋白数の改善は認められなかった. 第39病日からVAD療法を開始し、血漿蛋白数の改善が認められた. 好中球数の低下が認められたため、第44病日レノグラスチムを投与した. (CPM: サイクロホスファミド, L-PAM: メルファラン, PSL: プレドニゾロン, DXR: ドキソルビシン, VCL: ビンクリスチン, DEX: デキサメタゾン)

は改善し、正常な歩行が可能となった。また、第22病日の血液検査においてGlbは8.6 g/dlに軽度低下し、全身状態も良好であった。

しかしながら、第39病日、鼻出血を認め、胸部X線検査にて胸椎病変の増悪が認められた。また、同日実施した血液検査では血小板数 (PLT: $26.4 \times 10^4/\mu\text{l}$) および血液凝固系検査 (PT: 8.6 s, APTT: 26.4 s, FIB: 219 mg/dl) に異常を認めなかった。そのため、実施中の化学療法では十分な治療効果が期待できないと判断し、第39病日から42病日まで4日間、ドキソルビシン (8 mg/m²/day, 持続静脈点滴)、ビンクリスチン (0.3 mg/m²/day, 静脈内投与) およびデキサメタゾン (1 mg/kg/day, 静脈内投与) の4日間連続投与 (VAD療法) を行った。その結果、第44病日にはGlbの低下 (5.48 g/dl) が認められ、消化器症状 (嘔吐・下痢) と好中球数の著しい低下 (900/μl) を認めた (図3)。そのため、同日レノグラスチム (5 μg/kg, 皮下投与) を投与したところ、第50病日に好中球数は23,500/μlに達した。その後、Glbは2.8~3.5 g/dl間で維持され、貧血、高カルシウム血症も改善し、全身状態も良好に経過した。

第62病日に2度目のVAD療法を行った。初回のVAD療法による副作用を軽減するためドキソルビシンの用量 (6.5 mg/m²/day) を約20%減じて投与した。その結果、消化器症状や好中球数の減少は認められず、

症例は良好に経過した。第93病日に3度目のVAD療法を実施する予定であったが、飼い主の都合により中止した。症例は第101病日、元気食欲の低下、Glbの上昇 (7.12 g/dl) および胸部X線検査にて胸椎棘突起病変のさらなる増大を認めた。そのため3度目のVAD療法を実施したが第102病日に一般状態は改善せず、さらに神経学的異常 (四肢麻痺) を認めた。症例は同日呼吸困難となり、第103病日に斃死した。

考 察

多発性骨髄腫はまれな腫瘍で、その発生率は犬のすべての悪性腫瘍の1%未満 [5]、その平均発症年齢は8~9歳と報告されている [1]。犬の多発性骨髄腫は、プレドニゾロンとメルファラン、あるいはシクロホスファミドの併用、またはこれら3剤の併用による化学療法を行うのが一般的であり [2]、その中央生存期間は540日と報告されている [6]。本症例のような若齢 (1歳9カ月) における多発性骨髄腫についての詳細な報告は見当たらない。そのため、治療法やその予後は不明である。

MP療法は、人医療で高齢者の多発性骨髄腫に対する標準治療として使用されており、反応率は50%で中央生存期間は2~3年と報告されている [7]。いっぽう、MP療法に反応の乏しい若齢患者や進行の早い患者に対しては、奏効率が高く (反応率75%) 早期に反応するVAD療法が有用で [4]、これを21日ごとに実施し、

3～4クール繰り返すことが推奨されている。MP療法で用いられるアルキル化剤は急速に細胞分裂する細胞に対し、より活性がある [8]。形質細胞腫は分化した腫瘍であり、その増殖は緩慢である。そのため、MP療法では高蛋白血症が改善するまで3～4週間かかるとされている [6]。一方でVAD療法は形質細胞腫を急速に破壊することにより免疫グロブリン量を減少させるとされている [9]。副作用として、骨髄抑制、末梢神経障害および消化器症状が報告されている [10]。しかしながら、獣医学領域では多発性骨髄腫に対しVAD療法を実施した報告は見当たらない。

本症例ではシクロホスファミドとメルファラン、プレドニゾロンの併用療法では寛解が得られず、病状の進行が認められた。そのため、人医療における報告を参考にVAD療法を実施した。その結果、治療開始後4日目にTPの減少、貧血の改善および臨床症状の消失が認められ、寛解が得られた。3度目のVAD療法は実施できなかったものの、61日間の寛解期間が得られた。副作用として重度の骨髄抑制と下痢が認められたが、対症療法により改善し、良好に維持することが可能であった。これらの結果から、MP療法抵抗性の多発性骨髄腫に対して、VAD療法が有効である可能性が示唆された。本症例は第103病日に斃死の経過をとったが、3度目のVAD療法を実施できなかったことがその一因として考えられる。

また、人医療において、化学療法抵抗性の多発性骨髄腫の高齢患者に対し、サリドマイドやレナリドマイドの使用が行われており [11]、若齢患者への適応の可能性も考えられている [12]。しかしながら、現時点では若齢患者への効果的なレジメンが確立されているとは言い難い。今後、若齢犬の多発性骨髄腫症例について検討を重ね、VAD療法を含めた各治療方法に関してさらなる検討を重ねる必要があると考えられた。

引用文献

[1] Matus RE, Leifer CE : immunoglobulin-producing tumours, *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 15, 741-753 (1985)
 [2] Matus RE, Leifer CE, MacEwen EG, Hurvitz AI : Prognostic factors for multiple myeloma in the dog,

J Am Vet Med Assoc, 188, 1288-1292 (1986)
 [3] Ohno K, Matsumoto K, Nakaichi M, Iwata H, Morimoto M, Hayashi T, Inokuma H, Onishi T : A Canine Case of Multiple IgA Myeloma, *Jpn Vet Med Assoc*, 52, 315-318 (1999)
 [4] Barlogie B, Smith L, Alexanian R : Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents, *N Engl J Med*, 310, 1353-1356 (1984)
 [5] Orr CM, Higginson J, Baker JR, Jones DRE : Plasma cell myeloma with IgG paraproteinaemia in a bitch, *Journal of Small Animal Practice*, 22, 31-37 (1981)
 [6] Matus RE, Leifer CE : Immunoglobulin-producing tumours, *J Am Vet Med Assoc*, 188, 1288-1291 (1986)
 [7] Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ Jr, Wilson HE, Treatment for multiple myeloma : combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J Am Med Assoc*, 208, 1680-1685 (1969)
 [8] De Wys W : A quantitative model for the study of the growth and treatment of a tumor and its metastases with correlation between proliferative state and sensitivity to cyclophosphamide, *Cancer Res*, 32, 367-373 (1972)
 [9] Raymond A, Bart B, Susan T : VAD-Based regimens as primary treatment for multiple myeloma, *American Journal of Hematology*, 33, 86-89 (1990)
 [10] Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, Young R, Wieringa GS, Morgenstern GR, Fitzsimmons L, Ryder D : VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma, *Br J Cancer*, 71, 326-330 (1995)
 [11] Hussein MA, Baz R, Srkalovic G, Agrawal N, Suppiah R, Hsi E, Andresen S, Karam MA, Reed J, Faiman B, Kelly M, Walker E : Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased-frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma, *Mayo Clin Proc*, 81, 889-895 (2006)
 [12] Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, Lee CK, Thertulien R, Talamo G, Thomas T, Van Rhee F, Fassas A, Fink L, Tricot G : Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy : effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation, *Br J Haematol*, 126, 715-721 (2004)

VAD Chemotherapy Regimen in a Young Dog with Multiple Myeloma

Toshiyuki TANAKA*, Hideo AKIYOSHI†, Hitoshi SHIMAZAKI, Mika AOKI
and Fumihito OHASHI

* *Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, 58-1
Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan*

SUMMARY

A 21-month-old male American cocker spaniel presented with depression, anorexia, and ataxia. Plasma biochemical abnormalities included elevations of ALT, TP, Glb, and Ca. CBC abnormalities included anemia and leukopenia. Moreover, the serum protein electrophoretogram indicated monoclonal gammopathy. Computed tomography, magnetic resonance imaging, and bone marrow aspirate analysis indicated bone lysis resulting from multiple myeloma and compression of the spinal cord. The patient showed no clinical response (improvement in leukopenia and levels of TP and Ca) to therapy with cyclophosphamide, melphalan, and prednisone, but responded quickly to vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (VAD chemotherapy in field of medicine). Moreover, the patient's quality of life improved. Nonetheless, on day 103 of the illness, the patient died of tetraplegia and dyspnea. — Key words : multiple myeloma, VAD chemotherapy, young dog.

† *Correspondence to : Hideo AKIYOSHI (Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University)
58-1 Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan*

TEL 072-463-5476 FAX 072-463-5463 E-mail : sayochan@vet.osakafu-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 63, 797 ~ 801 (2010)