

術後化学療法が奏効した消化管肥満細胞腫の犬の1例

山下傑夫[†] 内田陽介 小野憲一郎 小川博之

(株)日本動物高度医療センター (〒213-0032 川崎市高津区久地2-5-8)

(2012年10月3日受付・2013年4月10日受理)

要 約

小腸に発生した肥満細胞腫のパピヨンに対して、腸管切除術を実施した。リンパ節転移と腹腔内播種を認めたため、術後にビンブラスチン、プレドニゾロンを投与したところ、約5カ月にわたり腫瘍の進行を示唆する所見は認められず、安定した状態を維持することができたが、第160病日に癌性腹膜炎の発症が確認された。そこでロムスチン(CCNU)の投与を開始したところ、症状は劇的に改善して完全寛解に至った。以後約1年にわたってロムスチンを投与した。その間再燃は認められず第521病日に休薬とした。初診から773日が経過した現在も再燃なく生存している。消化管原発の肥満細胞腫には術後化学療法が重要であり、特にロムスチンの投与が寛解の得られる可能性が高いものと考えられた。——キーワード：消化管肥満細胞腫、ロムスチン。

----- 日獣会誌 66, 479~482 (2013)

犬の肥満細胞腫は発生部位や生物学的挙動が異なるため、よく認められる皮膚や口唇粘膜原発の皮膚型とまれに認められる消化管など腹部臓器原発の内臓型に大別される。前者はさまざまな犬種に認められるのに対し、後者はマルチーズなど小型犬種での発生頻度が高いとされている。また前者は、外科的摘出により良好な経過が得られる例が多いのに対し、後者は未分化な細胞形態で、腫瘍病変の増大や転移の進行により、その予後はきわめて不良と報告されている [1, 2]。

今回、リンパ節転移並びに大網播種を伴った小腸原発の内臓型肥満細胞腫のパピヨンに対して、外科切除と術後化学療法を行うことにより長期生存を得ることができたのでその概要を報告する。

症 例

症例は11歳齢、去勢雄のパピヨンで、黒色下痢便及び間欠的な嘔吐を主訴にホームドクターを受診した。对症治疗を行ったが改善はなく、体重減少も認められたことから精査のため日本動物高度医療センターを紹介受診した。本院初診時、体重5.9kg、体温38.6℃、心拍数114回/分、呼吸数36回/分であった。

血液検査所見では好酸球数の増加(1,786/ μ l)を除き、血液塗抹像も含めて異常は認められなかった。血液

化学検査ではCRP値の軽度上昇(1.3mg/dl)以外、特に異常所見は認められず、また血液凝固系検査にも異常はなかった。

X線検査所見：胸部X線像に明らかな異常は認めなかった。腹部では、消化管の漿膜面ディテールが中央腹側を中心に軽度低下しており、小腸の一部ではガスを伴い軽度に拡張するとともに粘膜面の不整像が認められた。

腹部超音波検査所見：空腸起始部から50mm以上の長さにわたって小腸壁の層構造が消失し、最大厚20mm以上に肥厚した腫瘤状物が観察された(図1)。さらに病変部遠位から40mm以上の長さにわたって小腸壁は軽度肥厚して波状に観察された。また腸間膜リンパ節は最大厚12mm程度に腫大しており、内部実質構造は不均一に観察された。さらに、病変部周囲の腹膜のエコーレベルは上昇しており、ごく少量の腹水貯留が認められた。

細胞診検査所見：超音波ガイド下で消化管腫瘍、腸間膜リンパ節及び脾臓の針生検を行った。消化管腫瘍及び腸間膜リンパ節からは顕著な好酸球浸潤とともに淡塩基性の細胞質内に微細な顆粒とクロマチン濃縮に乏しい類円形核をもった細胞が認められた(図2)。脾臓では異常所見は認めなかった。

[†] 連絡責任者：山下傑夫 (株)日本動物高度医療センター)



図1 初診時腹部超音波検査
小腸壁の層構造が消失し、顕著な肥厚を示す消化管腫瘍が認められた。



図3 切除した消化管
腫瘍前後の肥厚部位を含めて十二指腸脚から空腸にかけて約25cmの領域を切除した。

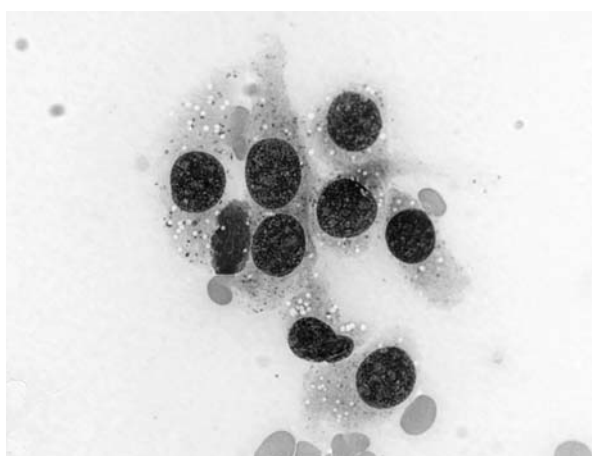


図2 腸管腫瘍の細胞診
クロマチン濃縮性の乏しい類円形核をもつ類円形または紡錘形の細胞集塊が認められ、淡青色の細胞質内には微細なアズール好性顆粒が観察された。

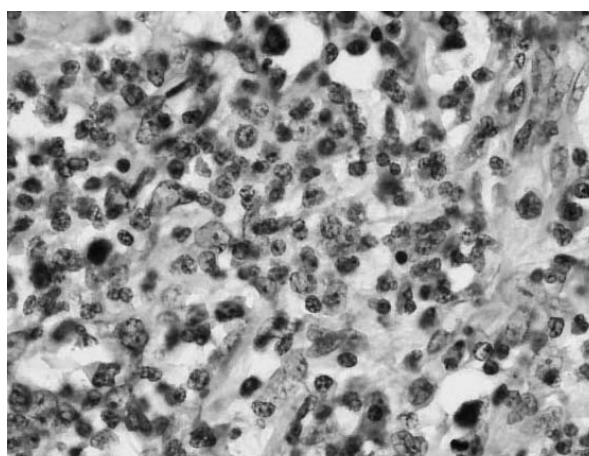


図4 摘出腸管腫瘍の病理組織像 (HE 染色)
消化管壁に浸潤性に広がる不整な類円形細胞の増殖と顕著な好酸球浸潤が認められた。

治療及び経過：以上の所見から、リンパ節転移を伴った未分化な肥満細胞腫を疑い、確定診断並びに消化管通過障害の改善を目的に第9病日に試験開腹術を実施した。手術では、十二指腸上行部から空腸起始部にかけて約8cmの腫瘍が確認された。腫瘍前後の消化管壁は不整に肥厚して硬結していたため、十二指腸脚から約25cmの腸管を切除して断端を端々吻合した(図3)。腹腔内臓器を検索したところ、腸間膜リンパ節は重度に腫大し、大網には直径8mm程度の結節性病変が複数認められたため、結節の一つを生検した。その他の腹腔内臓器には肉眼上明らかな異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、消化管壁の筋層間に結節性から浸潤性に広がる腫瘍性病変が形成されており、不整な類円形細胞の増殖と顕著な好酸球浸潤が認められた(図4)。トルイジンブルー染色では一部陽性、KIT染色では陽性を示し、未分化な肥満細胞腫と診断された。また腸管の切除縁に腫瘍細胞は認められなかったが、筋層から

漿膜にかけて腫瘍細胞の浸潤がみられた。大網の結節には、消化管腫瘍と同様の腫瘍細胞が確認された。追加検査として*c-kit* 遺伝子変異 (exon 8, 11 のITD 変異) を検査したが、変異は確認されなかった。

術後、消化器症状は消失して経過は良好であった。また、リンパ節転移並びに大網への播種が確認されたため、第20病日よりビンブラスチン $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ の静脈内投与(エクザール, 日本化薬(株), 東京)とプレドニゾン $2.0\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の経口投与による化学療法を開始した。ビンブラスチンは、初回投与後に骨髄抑制及び消化器症状が発現したことから、2回目以降の用量は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ として隔週での投与を継続した。プレドニゾンは漸減しながら継続した。また、ジフェンヒドラミン(レスタミンコーワ糖衣錠, 興和(株), 東京)とファモチジン(ガスイサン錠, ニプロファーマ(株), 大阪)の投与を継続した。化学療法開始後も一般状態は良好に維持され、定期的実施した腹部超音波検査では腫瘍の進行を示唆する

所見は認めなかった。c-kit 遺伝子変異は認められなかったが、第142病日より腫瘍制御の追加効果を期待してメシル酸イマチニブ 9mg/kg SIDの経口投与 (VEENAT, NATCO, India) の併用を開始した。しかしながら、第154病日より嘔吐と食欲不振がみられたため、メシル酸イマチニブの投与を中止した。その後も改善がみられないため第162病日に腹部超音波検査を行ったところ、腹水貯留が認められ、腹水検査を実施した。腹水は、蛋白濃度が3.2mg/dl、細胞数が約20,000/ μ lの滲出性腹水で、細胞診では顕著な好酸球浸潤と初診時と同様な形態を示す異型細胞が多数認められ、肥満細胞腫による癌性腹膜炎と診断した。ビンブラスチン投与中の進行であったことから、第163病日にロムスチン 51mg/m²の経口投与 (CeeNU, Bristol-Myers Squibb, Canada) を行ったところ、症状は劇的に改善して完全寛解が得られた。ロムスチン投与後7日目に重度の好中球減少 (VCOG-CTCAE分類 [3]; grade 4) を認め、2回目以降の用量は34mg/m²へと減量して3週間ごとの投与を継続した。漸減して継続投与していたプレドニゾロンは、4回目のロムスチンを投与した第224病日に休薬とした。以降、8回目のロムスチン投与後に重度の好中球減少と発熱を認めたため、9回目以降は26mg/m²に減量した。さらに、骨髄抑制からの回復遅延がみられたため14回目より4週間隔で投与した。

化学療法実施中は定期的に腹部超音波検査を実施したが、腫瘍の再燃徴候は認めなかった。ロムスチン投与開始から約1年 (第521病日) 経過した時点で、血液・血液化学検査及び尿検査において慢性腎不全の徴候が認められたため、15回目のロムスチン投与を最後に化学療法は中止した。その後は、ホームドクターで慢性腎不全への支持療法を継続しながら当院で定期的な検診を実施している。現在、初診から773日が経過しているが、腫瘍の再燃徴候はなく生存中である。

考 察

皮膚型肥満細胞腫の治療は外科的切除が第一選択となるが、切除不能例や転移が進行した例では化学療法が考慮される。化学療法では、ビンブラスチン-プレドニゾロンやロムスチンなどの有効性が示されている [4-6]。一方、内臓型肥満細胞腫では外科的切除や化学療法の有効性を示した報告はほとんどない。Takahashiら [1] は内臓型肥満細胞腫の犬10例の中央生存期間は16日であったと報告している。その中で、試験開腹術を実施した4例はいずれも切除不能であり、またピンクリスチン、シクロホスファミド及びプレドニゾロンによる化学療法を実施した2例では奏効は認められていない。またOzakiら [2] は、治療内容は明らかでないが大部分の症例が1カ月もしくは2カ月以内に死亡しており、本腫

瘍が予後不良であると報告している。一方、Baldiら [7] は切除不能な小腸原発の肥満細胞腫の犬1例にロムスチンを投与して約7カ月間の部分寛解を得ており、その有効性を提起している。また著者らの知るかぎり、消化管原発の肥満細胞腫に対して外科的切除後に化学療法を実施した報告はない。本症例では、初診時にリンパ節転移が確認され、原発病巣の摘出を行った後に化学療法を実施した。

一般に消化管腫瘍は出血や蛋白質喪失、また細菌感染などにより病状を急速に悪化させるが、本症例では広範囲腸管切除により原発病巣の摘出が可能で、術前にみられた消化器症状は術後速やかに改善した。しかしながら、リンパ節転移や腹腔内播種病変が確認されたため、術後に転移の進行が危惧された。術後に実施したビンブラスチンとプレドニゾロンによる化学療法は、癌性腹膜炎を発症するまで、約5カ月間にわたって進行を抑える効果があったと考えられる。さらに、癌性腹膜炎発症後に行ったロムスチンの投与は癌性腹膜炎の病状を劇的に改善させ、過去の報告にない長期生存を得ることができた。

これまで、皮膚型肥満細胞腫に対するロムスチンの有効性は報告されてはいるものの [5, 6]、その投与量はおよそ50~90mg/m²である。本例では重度の骨髄抑制発現のため、大幅に減量して投与を継続したにもかかわらず、長期にわたり寛解を得ることができた。この理由は明らかでないが、小型犬種においては前述した用量が腫瘍増殖抑制あるいは腫瘍傷害効果に十分量であったとも考えられる。一方、同じアルキル化剤であるシクロホスファミドは、人やマウスで細胞傷害性の抗腫瘍効果の他に、低用量では血管新生阻害効果 [8] や制御性T細胞抑制による抗腫瘍免疫増強効果 [9] が報告されており、犬においても同様の効果が期待されている [10]。ロムスチンにおいても同様に、細胞傷害性作用とともに低用量投与による腫瘍免疫増強効果などの抗腫瘍作用が引き起こされたものと推測される。

以上のこと、並びに前述したBaldiら [7] の報告を考え併せると、消化管原発の内臓型肥満細胞腫に対するロムスチンによる化学療法は、長期寛解を得る上で第1選択の治療法となる可能性が高いものと考えられる。

本症例の報告にあたって、貴重な症例を御紹介いただいた久が原動物病院 (東京都) の平山 宏院長に深謝する。

引用文献

- [1] Takahashi T, Kadosawa T, Nagase M, Matsunaga S, Mochizuki M, Nishimura R, Sasaki N : Visceral mast cell tumors in dogs : 10 cases (1982-1997), J Am Vet Med Assoc, 216, 222-226 (2000)
- [2] Ozaki K, Yamagami T, Nomura K, Narama I : Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs,

- Vet Pathol, 39, 557-564 (2002)
- [3] Veterinary Co-operative Oncology Group (VCOG). Veterinary Co-operative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological anti-neoplastic therapy in dogs and cats v1.0, Vet Comp Oncol, 2, 195-213 (2004)
- [4] Thamm DH, Mauldin EA, Vail DM : Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor--41 cases (1992-1997), J Vet Intern Med, 13, 491-497 (1999)
- [5] Rassnick KM, Moore AS, Williams LE, London CA, Kintzer PP, Engler SJ, Cotter SM : Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine), J Vet Intern Med, 13, 601-605 (1999)
- [6] Rassnick KM, Bailey DB, Russell DS, Flory AB, Kiselow MA, Intile JL, Malone EK, Balkman CE, Barnard SM : A phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of alternating CCNU and high-dose vinblastine and prednisone (CVP) for treatment of dogs with high-grade, metastatic or nonresectable mast cell tumours, Vet Comp Oncol, 8, 138-152 (2010)
- [7] Baldi A, Colloca E, Spugnini EP : Lomustine for the treatment of gastrointestinal mast cell tumour in a dog, J Small Anim Pract, 47, 465-467 (2006)
- [8] Kerbel RS, Kamen BA : The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy, Nat Rev Cancer, 4, 423-436 (2004)
- [9] Matar P, Rozados VR, González AD, Dlugovitzky DG, Bonfil RD, Scharovsky OG : Mechanism of antimetastatic immunopotentiality by low-dose cyclophosphamide, Eur J Cancer, 36, 1060-1066 (2000)
- [10] Burton JH, Mitchell L, Thamm DH, Dow SW, Biller BJ : Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma, J Vet Intern Med, 25, 920-926 (2011)

Surgical Resection and Postoperative Chemotherapy for a Gastrointestinal Mast Cell Tumor in a Dog

Masao YAMASHITA[†], Yosuke UCHIDA, Kenichiro ONO and Hiroyuki OGAWA

* *Japan Animal Referral Medical Center, 2-5-8 Kuji, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, 213-0032, Japan*

SUMMARY

A Papillon with a mast cell tumor in the small intestine was treated by surgical resection. Since metastatic lesions were detected in the mesenteric lymph node and the greater omentum, vinblastine and prednisolone were commenced postoperatively. No tumor progression or metastases were observed for five months; however, carcinomatous peritonitis was detected on day 160. The regimen was changed to lomustine (CCNU). The dog showed remarkable improvement and was in good general health for approximately one year. The dog was still alive and showed no signs of recurrence on day 773, despite the discontinuation of the medication on day 521. The combination of surgical resection and postoperative chemotherapy is effective for treating gastrointestinal mast cell tumors in dogs. Of the chemotherapeutic agents, lomustine may be more effective for obtaining good control of this type of tumor. — Key words : gastrointestinal mast cell tumor, lomustine.

[†] *Correspondence to : Masao YAMASHITA (Japan Animal Referral Medical Center)*

2-5-8 Kuji, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, 213-0032, Japan

TEL 044-850-1280 FAX 044-850-8123 E-mail : masao.yamashita@jarmec.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 66, 479 ~ 482 (2013)