

# 原発性肺腺癌の肺転移病巣に対してリン酸トセラニブ による長期治療を行った犬の1例

田村 悠 丹羽昭博 松田一哉 遠藤能史 廉澤 剛†

酪農学園大学獣医学群 (〒069-8501 江別市文京台緑町 582)

(2016年4月22日受付・2016年9月5日受理)

## 要 約

症例は雑種犬、雌、9歳齢で、右肺後葉に局限した肺腺癌を完全切除し、シクロホスファミドによるメトロノミック療法を行った。術後3カ月目に別の肺葉に転移を認め、ピロキシカムを追加したが、転移病巣は多発性に進行したため、術後10カ月目からさらにリン酸トセラニブを投与した。肺転移病巣の明らかな縮小を認めたが、副作用により、休薬、投与量の減量及び投与間隔の延長を余儀なくされた。徐々に肺病変は悪化し、術後33カ月目に死亡した。リン酸トセラニブは犬の肺腺癌に有効と思われるが、シクロホスファミドとの併用においては無菌性出血性膀胱炎を悪化させる危険性が示唆された。また、本薬剤の長期的投与において副作用である食欲低下や嘔吐は解決すべき大きな問題であったが、シプロヘプタジンやファモチジンが副作用を軽減できる可能性が示された。

—キーワード：長期経過，肺腺癌，リン酸トセラニブ。

-----日獣会誌 70, 52～55 (2017)

リン酸トセラニブ (パラディア®) は細胞表面に発現する受容体型チロシンキナーゼである KIT や platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) などのアデノシン三リン酸結合領域を競合拮抗するマルチキナーゼ阻害薬である [1, 2]。本薬剤は2009年に米国で承認された初の犬用抗癌剤であり、2014年にわが国においても国内初の犬用抗癌剤として承認され、再発した皮膚の肥満細胞腫の治療薬として発売されている。また、本治療薬は肥満細胞腫だけではなく、さまざまな固形癌に対しても有効である可能性が報告されている [3]。

犬の原発性肺腺癌は固形癌であり、最近の原発性肺腫瘍の診断のまとめによると74例中31例 (42%) が原発性肺腺癌と報告されている [4]。これまでに、リン酸トセラニブを用いて原発性肺腺癌の短期的な治療を行った報告はいくつか存在し、少数例ではあるが、病巣の安定 (stable disease) が得られている [2, 5]。

今回、原発性肺腺癌を手術にて摘出し、その後の肺転移病巣に対してリン酸トセラニブを使用し、一時的に転移病巣の縮小が認められ、かつ2年以上にわたり急激な増殖を抑制できた症例に遭遇したため、その概要を報告する。

## 症 例

9歳齢、雌の雑種犬が乾性の咳を主訴に他院を受診し、胸部X線検査にて右肺後葉領域に腫瘤が認められたため (図1)、精査を希望して酪農学園大学附属動物病院を受診した。

CT検査にて右肺後葉に局限した石灰化を伴う腫瘤が認められた。気管気管支リンパ節やその他の臓器への転

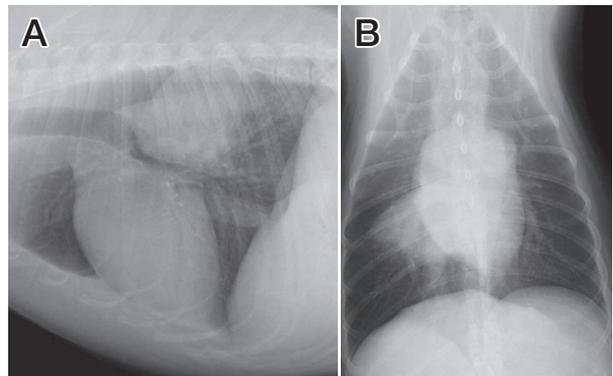


図1 初診時の胸部X線像

A: 右ラテラル像 B: 腹背像

右肺後葉領域に孤立性の軟部組織陰影が認められた。

† 連絡責任者：廉澤 剛 (酪農学園大学獣医学群獣医学類伴侶動物医療学分野)

〒069-8501 江別市文京台緑町 582 ☎・FAX 011-388-4889 E-mail: kado@rakuno.ac.jp

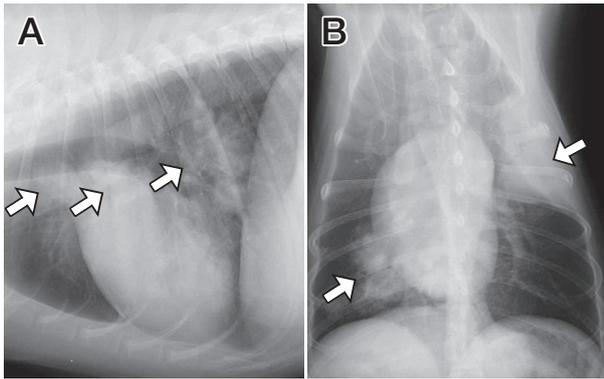


図2 術後10カ月目の胸部X線像  
A: 右ラテラル像 B: 腹背像  
肺野の転移病巣は多発性に認められた(矢印).

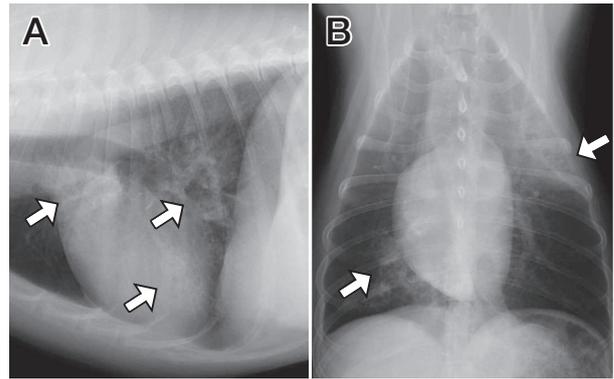


図3 術後11カ月目の胸部X線像  
A: 右ラテラル像 B: 腹背像  
肺野の転移病巣の明らかな縮小が認められた(矢印).

移は認められなかった。CT検査には16列マルチスライス型(BrightSpeed Elite SD, GE横河メディカルシステム株, 東京)を使用した。手術にて右肺後葉を摘出し、病理組織検査にて肺腺癌と診断された。摘出検体の腫瘍の大きさは65×60×27mmであった。サージカルマージンは完全で、所属リンパ節への転移は認められなかった。

術後1カ月検診では肺野への転移病巣は認められなかったが、予防的に低用量シクロホスファミドのメトロミック療法(low-dose cyclophosphamide metronomic chemotherapy, LCPM: 15mg/m<sup>2</sup> PO sid)を開始した[6]。しかし、術後3カ月目の胸部X線検査にて肺野の右中葉領域に転移を疑う結節が認められたことから、LCPMにピロキシカム(0.3mg/kg PO every other day, eod)を併用した[7]。その後も肺野の転移病巣は多発性に増加したため(図2)、術後10カ月目にLCPM及びピロキシカムに加えてリン酸トセラニブ(2.8mg/kg PO eod)の併用を開始した。その結果、リン酸トセラニブ追加後3週目の胸部X線検査にて肺野の転移病巣が明らかに縮小していた(図3)。ところが、その後にLCPMの副作用である無菌性出血性膀胱炎に加え、ピロキシカムとリン酸トセラニブの副作用と考えられる食欲低下と嘔吐を併発したため、一時的にすべての投薬を中止した。

休薬後、5週目には食欲と血尿は改善したが、肺病巣の再増大が確認されたことから、術後12カ月目にリン酸トセラニブ(2.9mg/kg PO eod)を単剤にて再開した。しかし、本薬剤を休薬すると回復する一時的な食欲低下と排尿時のしぶりを再度呈したため、術後14カ月目には本治療薬の減量及び投与間隔の延長(2.0mg/kg PO every third day, q3d)を行うと同時に抗菌薬(エンロフロキサシン7.5mg/kg PO sid)の投与を開始した。その1カ月後には食欲低下は認められなかったが、肺野の転移病巣は増大していたため、リン酸トセラニブ

の投与間隔は変えずに投与量を2.5mg/kgに再度増加した。しかし、その後も食欲低下と排尿時のしぶりに伴い、本薬剤の投薬と休薬を数週間単位で繰り返すことを余儀なくされた。術後17カ月目に無菌性出血性膀胱炎による排尿痛に加え、左側尿管開口部の閉塞に伴う水腎症を発症したことから、本治療薬を再度休薬して膀胱炎の治療を優先させた。治療開始後5週間で膀胱炎の改善を認め、抗菌薬の投薬を終了した。リン酸トセラニブの休薬中に肺野の転移病巣はさらに増大したため、本治療薬を2.7mg/kg PO q3dで再開し、食欲低下の副作用に対する対策としてシプロヘプタジン(ペリアクチン®)を4mg/head PO bidで併用することとした。その結果、食欲は安定し、術後20カ月目のX線検査では一部の肺転移病巣の陰影度が低下した。

術後23カ月目の胸部X線検査で不透過性領域が増大したため、リン酸トセラニブを減量し投与間隔を短くした(2.4mg/kg PO eod)。ところが、4週間ほどで食欲廃絶を呈したため、本薬剤を1.9mg/kg PO eodに減量した。その後も1週間で食欲が低下したため、本治療薬の投与間隔を再度q3dに延長した。この投与方法であれば食欲低下は認められなかったが、肺野の転移病巣は徐々に増大した。術後27カ月目にフィロコキシブ(7mg/kg PO sid)とファモチジン(0.6mg/kg PO sid)を追加処方したところ、投与4日後に急性の頻回嘔吐を呈した。この臨床徴候はフィロコキシブを中止すると治まった。術後30カ月目にリン酸トセラニブを2.4mg/kg PO q3dに再度増量したが、ファモチジンの継続により食欲低下は再燃しなかった。この頃から、好中球增多症(26,433/ $\mu$ l)が認められ、肺炎の併発が疑われたためエンロフロキサシン(7mg/kg PO sid)を追加処方した。その後は、体重減少に合わせてリン酸トセラニブの投与量を2.1~2.5mg/kg PO q3dで調節した(表)。それ以降も食欲は安定していたが、肺野の転移病巣と呼吸状態は徐々に悪化していき、術後33カ月

表 リン酸トセラニブの投与量, 投与間隔, 併用薬と副作用の概要

投与量	間隔	期間	併用薬	副作用
2.8mg/kg	eod	36日	LCPM	無菌性出血性膀胱炎
			ピロキシカム	嘔吐, 食欲低下
2.9mg/kg	eod	17日	なし	食欲低下
2.0mg/kg	q3d	41日	なし	なし
2.5mg/kg	q3d	14日	なし	食欲低下
2.7mg/kg	q3d	125日	シプロヘプタジン	なし
2.4mg/kg	eod	29日	シプロヘプタジン	食欲低下
1.9mg/kg	eod	7日	シプロヘプタジン	食欲低下
1.9mg/kg	q3d	114日	シプロヘプタジン	なし
1.9mg/kg	q3d	4日	シプロヘプタジン	頻回嘔吐
			フィロコキシブ	
			ファモチジン	
2.1~2.5 mg/kg	q3d	100日	シプロヘプタジン	なし
			ファモチジン	

eod : 2日に1回, LCPM : 低用量シクロホスファミド, q3d : 3日に1回

日に自宅にて斃死した。剖検は飼い主の希望で実施されなかった。

### 考 察

近年、犬の原発性肺腺癌における PDGFR の蛋白発現量とリン酸化の有意な増加が報告されたことから [8], PDGFR の阻害による直接作用が転移病巣の縮小に関与した可能性が考えられた。また、腫瘍の血管新生には VEGFR や PDGFR などの受容体型チロシンキナーゼと、そのリガンドによるシグナル伝達が重要であることから [9], VEGFR 及び PDGFR の阻害による間接的な腫瘍の血管新生抑制作用が関与したと考えられた。しかし、本症例では剖検は実施されなかったため、転移病巣における VEGFR 及び PDGFR の発現を確認することができなかったことから、今後は症例の蓄積を行うとともに免疫染色などの手法を用いて受容体型チロシンキナーゼの発現量及び原発巣と転移巣の差異についても検討する必要性が考えられた。

また、胆癌犬において、LCPM とリン酸トセラニブの併用により制御性 T 細胞数と割合が低下し、血清インターフェロン- $\gamma$  の増加が認められたとの報告があることから [10], 抗腫瘍免疫の賦活によって長期生存した可能性も考えられた。本症例ではリン酸トセラニブとシクロホスファミドを併用したが、開始後 4 週間で無菌性出血性膀胱炎が認められたため、LCPM を中止して膀胱炎の治療を行った。その後、リン酸トセラニブも一時的に休薬しながら 24 週間継続したところ、無菌性出

血性膀胱炎による尿管開口部の閉塞と水腎症を発症した。これらのことから、本薬剤の LCPM との併用と長期使用により、膀胱粘膜の修復のための健全な血管新生が阻害され、シクロホスファミドの副作用である無菌性出血性膀胱炎を助長させた可能性が考えられた。

本症例ではリン酸トセラニブの初回投与量を 2.4~2.9mg/kg PO eod に設定した。この用量は胆癌犬の 90% が治療に反応し、さらに副作用も従来の用量 (3.25mg/kg PO eod) よりも少なかったと報告されている [2]。しかし、食欲低下により本薬剤の減量及び投与間隔の延長を余儀なくされた。食欲低下に関しては、シプロヘプタジンやファモチジンが本薬剤の副作用を軽減した可能性が考えられた。本治療薬の投与時に、これら制酸剤や食欲増進剤の併用は推奨されてはいないものの、副作用を軽減する目的で併用できる薬剤であることが示唆された。

原発性肺腺癌の予後に関する報告は少ないが、臨床ステージが T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (孤立性腫瘍) の乳頭状腺癌における予後はほかの腫瘍よりも良好で、その生存期間中央値は約 18 カ月と報告されている [11]。本症例の生存期間はその中央値よりも大幅に長く、孤立性の原発性肺腺癌が認められてから 33 カ月であった。本症例では、リン酸トセラニブなどの薬剤の長期投与により生存期間が延長した可能性が考えられた。今後は、本症例での経験を活かし、副作用は軽減しつつも、最大限の治療効果を得られるようなリン酸トセラニブの投与方法を模索していくことが重要であると考えられた。

### 引用文献

- [1] London CA : Small molecule inhibitors in veterinary oncology practice, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 44, 893-908 (2014)
- [2] Bernabe LF, Portela R, Nguyen S, Kisseberth WC, Pennell M, Yancey MF, London CA : Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose, BMC Vet Res, 9, 190 (2013)
- [3] London C, Mathie T, Stingle N, Clifford C, Haney S, Klein MK, Beaver L, Vickery K, Vail DM, Hershey B, Ettinger S, Vaughan A, Alvarez F, Hillman L, Kiselow M, Thamm D, Higginbotham ML, Gauthier M, Krick E, Phillips B, Ladue T, Jones P, Bryan J, Gill V, Novasad A, Fulton L, Carreras J, McNeill C, Henry C, Gillings S : Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours, Vet Comp Oncol, 10, 194-205 (2012)
- [4] Barrett LE, Pollard RE, Zwingenberger A, Zierenberg-Ripoll A, Skorupski KA : Radiographic characterization of primary lung tumors in 74 dogs, Vet Radiol Ultrasound, 55, 480-487 (2014)

- [ 5 ] London CA, Hannah AL, Zadovoskaya R, Chien MB, Kollias-Baker C, Rosenberg M, Downing S, Post G, Boucher J, Shenoy N, Mendel DB, McMahon G, Cherrington JM : Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies, *Clin Cancer Res*, 9, 2755-2768 (2003)
- [ 6 ] 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)
- [ 7 ] Elmslie RE, Glawe P, Dow SW : Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas, *J Vet Intern Med*, 22, 1373-1379 (2008)
- [ 8 ] Mariotti ET, Premanandan C, Lorch G : Canine pulmonary adenocarcinoma tyrosine kinase receptor expression and phosphorylation, *BMC Vet Res*, 10, 19 (2014)
- [ 9 ] London CA : Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine, *Top Companion Anim Med*, 24, 106-112 (2009)
- [ 10 ] Mitchell L, Thamm DH, Biller BJ : Clinical and immunomodulatory effects of toceranib combined with low-dose cyclophosphamide in dogs with cancer, *J Vet Intern Med*, 26, 355-362 (2012)
- [ 11 ] Polton GA, Brearley MJ, Powell SM, Burton CA : Impact of primary tumour stage on survival in dogs with solitary lung tumours, *J Small Anim Pract*, 49, 66-71 (2008)

---

### Long-term Treatment with Toceranib Phosphate in a Dog with Metastatic Primary Pulmonary Adenocarcinoma

Yu TAMURA, Akihiro NIWA, Kazuya MATSUDA, Yoshifumi ENDO  
and Tsuyoshi KADOSAWA<sup>†</sup>

\* *School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582 Bunkyo-dai-midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan*

#### SUMMARY

A nine-year-old female mixed-breed dog underwent a right caudal lung lobectomy for pulmonary adenocarcinoma, followed by treatment with low-dose cyclophosphamide metronomic chemotherapy. Three months after the resection, metastatic nodules were detected through thoracic radiography for which piroxicam was administered. However, the metastases in the lung continued to progress. Ten months after the resection, the metastatic lesions regressed following the additional administration of toceranib phosphate. Though the dosage and frequency of the administration of toceranib phosphate was adjusted due to side-effects, such as anorexia, vomiting, and sterile hemorrhagic cystitis, the patient survived for 33 months. This case suggests that toceranib phosphate can be effective in the treatment of pulmonary adenocarcinoma. In the future, a combination of cyproheptadine and famotidine could be administered to relieve some of the side effects associated with toceranib phosphate, such as anorexia and vomiting, which are considered to be serious problems with its long-term use.

— Key words : long-term follow-up, pulmonary adenocarcinoma, toceranib phosphate.

<sup>†</sup> *Correspondence to : Tsuyoshi KADOSAWA (School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University)  
582 Bunkyo-dai-midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan  
TEL · FAX 011-388-4889 E-mail : kado@rakuno.ac.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 70, 52 ~ 55 (2017)