

小動物臨床血液学ニュース

POCHI

Publication Of Clinical Hematology Information



CURRENT CASE STUDY

ACNUによりレスキュー療法を行った 脾臓リンパ腫の犬の一例

フジタ動物病院 藤原 香

よくあるご質問—Q&A / 新刊書籍のご紹介 / Information

ACNUにより レスキュー療法を行った 脾臓リンパ腫の犬の一例



フジタ動物病院 藤原 香

はじめに

リンパ腫は犬と猫において頻繁に遭遇する腫瘍の1つであり、その治療の選択肢は多岐にわたり、治療への反応性も様々である。

一般的に本症の治療にはCHOP-based療法と呼ばれる多剤併用化学療法が選択され、完全寛解に至ることが多い。しかし、残念ながらその殆どの症例で再発が認められることから、その後のレスキュー療法が重要となる。現在までにダカルバジン、ミトキサントロン、アクチノマイシンD、MOPP療法、およびDMAC療法などのレスキュー療法についての報告があるが、反応率は30~50%、反応期間も1.5~2ヶ月と短い¹⁾。また最近ではニトロソウレア系アルキル化剤であるCCNU (ロムスチン、CeeNU[®]、日本未発売) についての報告²⁾が発表され、難治例や再発例、T細胞性リンパ腫などへの有効性が示唆されている。しかしながらCCNUは、重篤な好中球減少や蓄積性の肝毒性³⁾が問題になること、日本国内で入手が困難であること、ならびに経口薬のみであることなど、その使用にはいくつかの制約があるため、現在のところ一次診療施設では使用しづらい薬剤の1つである。

今回用いたACNU (塩酸ニムスチン、ニドラン[®]、第一三共) はニトロソウレア系のアルキル化剤であり、25mgと50mgのバイアルで販売されている (Fig.1)。

ACNUは国内で入手可能であること、水溶性であるため静脈投与が可能であること、およびそれ自体が活性体であるため代謝を必要としないことがCCNUとの相違点であり、投与後速やかに全身に分布し、腫瘍組織によく移行する。またACNUは、生体内で脂溶性の遊離塩基となり血液脳関門を通過することから、ヒトでは脳



Fig.1 ACNU

腫瘍、消化器癌、肺癌、リンパ腫、および白血病などに適用されている⁴⁾。そこでACNUが犬のリンパ腫においてCCNUと同様の効果が得られるのであれば、効果的でより使用しやすい新たなレスキュー療法剤として期待できる薬剤である。

現在のところニトロソウレア系アルキル化剤の犬における使用報告⁵⁾はCCNU・ロムスチンとBCNU・カルムスチンのみであり、いずれも日本で入手困難な薬剤である。今回、犬の脾臓リンパ腫の症例に対し、ACNUを用いたレスキュー療法を実施したところ、完全寛解が得られ、さらにそのQOLを下げることなく約5ヶ月間維持できたため概要を報告する。

症例

ラブラドル・レトリバー・雌 (Fig.2)

7歳齢

主訴：元気食欲の低下、血便、体重減少

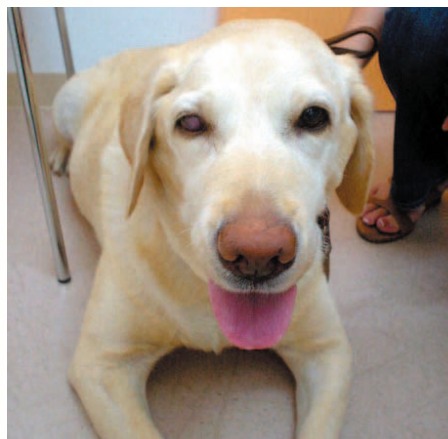


Fig.2 症例

初診時身体検査所見

体重：26.4kg (以前は29kg)

体温：39.0℃

腹囲膨満、体表リンパ節の腫脹なし



初診時血液および生化学検査所見

Table.1 血液検査所見

●血液一般検査		TP (g/dL)	4.8
WBC (/ μ L)	20,600	Alb (g/dL)	2.0
Band	0	CRP (mg/dL)	2.1
Seg	18,700	Na (mmol/L)	141
Eos	0	K (mmol/L)	4.1
Mono	0	Cl (mmol/L)	117
Lym*	1,900	BUN (mg/dL)	18
RBC (/ μ L)	6.13×10^6	Cre (mg/dL)	0.8
Hgb (g/dL)	13.9	AST (IU/L)	66
Plt (/ μ L)	358×10^3	ALT (IU/L)	101
●血液化学検査		T-Bil (mg/dL)	0.3
ALP (IU/L)	251	T-Cho (mg/dL)	233
Ca (mg/dL)	9.4	Glu (mg/dL)	114

*末梢血のリンパ球は小型でクロマチンは凝集傾向、院内の簡易染色では細胞質内に顆粒を認めず、成熟リンパ球と考えられた。

X線検査所見

重度の脾腫を認めた。(Fig.3,4)



Fig.3 腹部X線写真 VD像

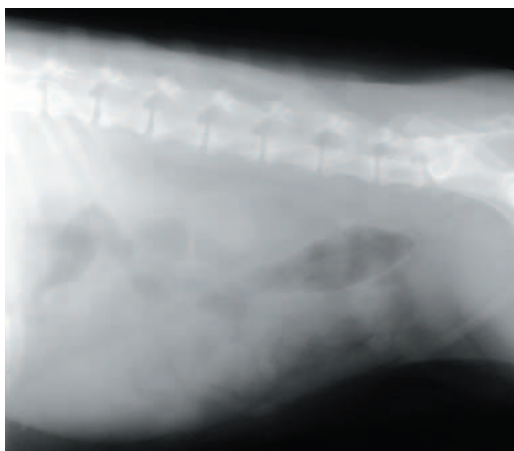


Fig.4 腹部X線写真 RL像

超音波検査所見

脾臓の腫大(最大径13cm)をみとめ、辺縁の不整、鈍化、実質はほぼ均一、一部に低エコー微小結節を認めた(Fig.5)。

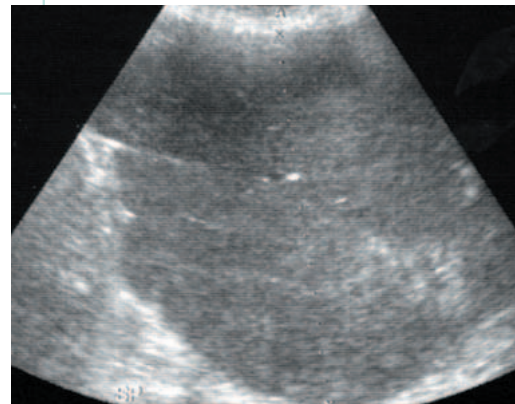


Fig.5 腹部超音波検査 脾臓

脾臓細胞診検査

採取されたリンパ系細胞の多くは幼若リンパ球であった。小型から大型の細胞が混在しており、細胞質は比較的狭小で、淡明から弱好塩基性であり、アズール好性の微細な顆粒を有していた。核のクロマチン構造は凝集傾向を示し、核膜の不整が著しく、脾臓型リンパ腫 stage Ib, Pleomorphic mixed, small and large cell, High-grade malignancy (Kiel分類⁶⁾)と考えられた。(Fig.6,7)

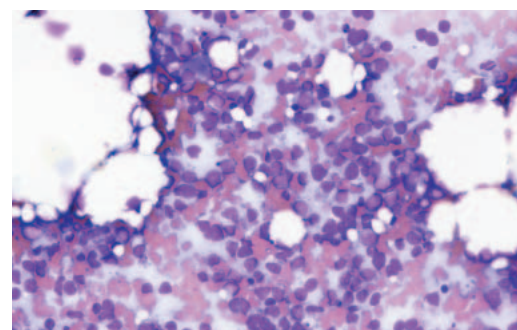


Fig.6 脾臓細胞診 塗抹所見 (×200)

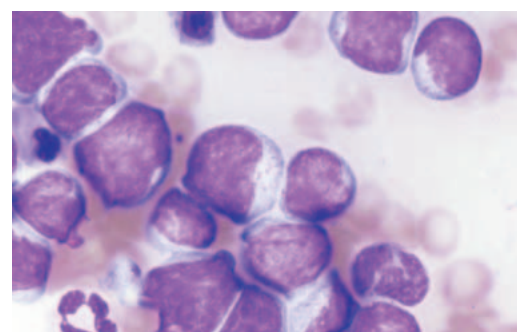


Fig.7 脾臓細胞診 塗抹所見 (×1000)

ACNUによりレスキュー療法を行った脾臓リンパ腫の犬の一例

治療および経過

本症例においては、UW-Madison25プロトコールにて化学療法を開始した。反応性の評価は、腹部の触診と超音波検査による脾臓の厚さで行った。投与3週目、第34病日に完全寛解に至ったが、5週目、第61病日に腹囲の膨満を認め、さらに6週目、第69病日には超音波検査で脾臓全体に低エコーの結節を認めたため、リンパ腫の再発と判断し、L-アスパラギナーゼによるレスキュー療法をおこなった。一時、反応がみられたが3回目の投与で再度腫瘍の拡大を認めた。

ACNUによる再レスキュー

さらなるレスキュー療法に使用する薬剤を検討し、犬での使用報告がないこと、重篤な副作用が出る可能性があること、ならびにT細胞性リンパ腫が疑われるためCCNUへの反応が期待できるが、入手困難であること、日本国内では同系の薬剤であるACNUが入手可能であり、大学でも使用症例が数例あることを飼主に説明し、了承の上、同意書を取りACNUの投与を開始した。

投与量：50mg/m² iv

投与間隔：3週から4週に1回

投与方法：注射用水で溶解し20分かけて遮光しながら投与。嘔吐抑制を目的とし、メクロ

プラミド、ファモチジンおよびブトルファンを前投与した。またプレドニゾロンを併用した(40mg/m²より漸減)。

Fig.8のように計7回、150日間にわたってACNUの投与を行った。反応性の評価は腹部の触診と超音波検査での脾臓の厚さにより行った。なお画像上のピンクのバーは5cmのスケールを表しており、各病日の超音波写真をスケールにあわせて示している。

1回目の投与後、第128病日に脾臓実質の低エコーの結節が減少し、2回目投与後、第136病日には一部に結節を認めたが顕著な脾臓の縮小がみられた。第5回投与日、第202病日には脾臓の最大径は1.5cmにまで縮小し、完全寛解に至った。しかしながら第6回投与、231病日あたりから元気食欲の低下がみられ、第254病日、脾臓に再度結節性の病変が認められるようになった。7回目の投与を行ったが1ヵ月後にさらに一般状態が悪化し、近医にて対症療法を行った。近医でのCCNUの投与により、一般状態は一時改善されたが、その後症状が進み、第340病日、飼主の希望により安楽死することとなった。

ACNUの副作用の評価

本症例は第1回目投与後に軟便、吐き気を認めたが、その後は明らかな副作用は認められず、ACNU投与中の一般状態は、最終的な再発による元気食欲低下

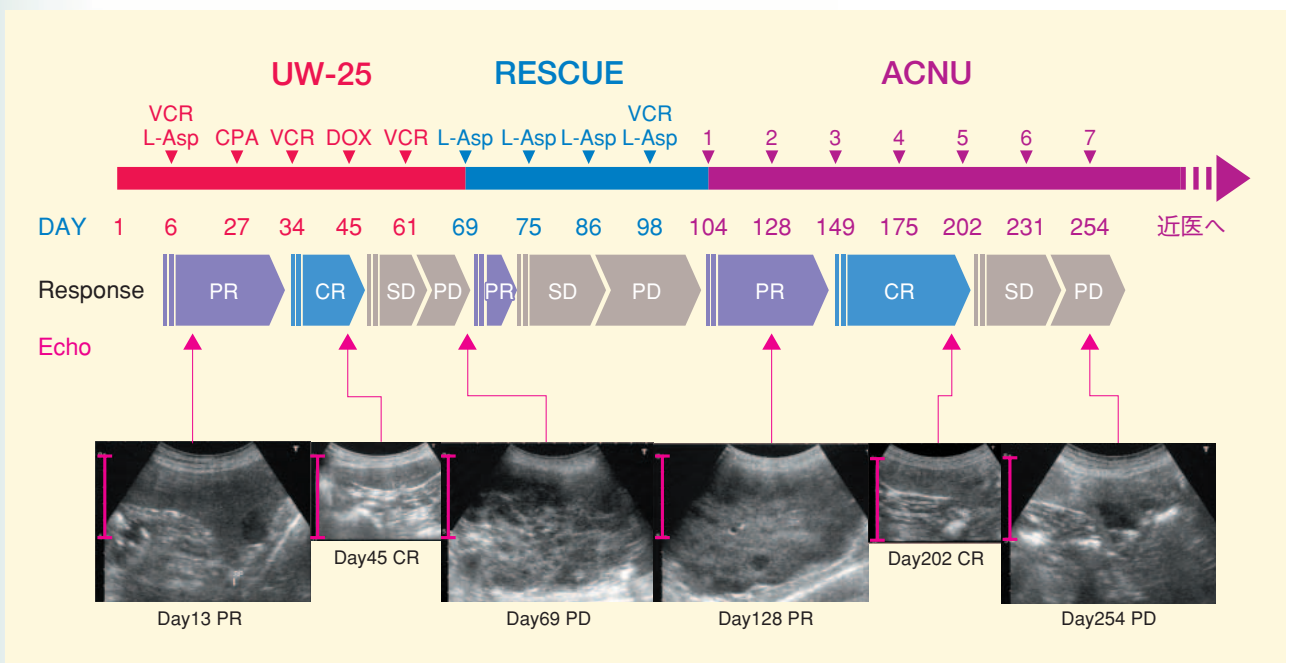


Fig.8 各化学療法剤投与日の脾臓の超音波検査写真と反応性



を除けば良好であった。第4回投与後から顔面神経麻痺が認められたため、MRI検査などの精査を提示したが、飼主は検査を希望されなかった。また投与1週間後に好中球数、および総白血球が軽度減少したが、2週後には回復した。投薬後の肝酵素上昇は認められなかった。(Table.2)

Table.2 ACNUの副作用の評価

	Day	WBC(Seg)/ μ L	1week後 WBC(Seg)/ μ L	反応	一般状態 その他の症状
1	104	14,700 (12,600)	3,700 (3,300)	PR	軟便、吐き気
2	128	4,900 (4,500)	3,100 (1,800)	PR	良好
3	149	7,100 (6,400)	4,500 (4,000)	CR	良好
4	175	6,300 (5,700)	—	CR	顔面神経麻痺
5	202	11,600 (10,400)	—	SD	顔面神経麻痺
6	231	14,600 (13,400)	—	PD	顔面神経麻痺 元気食欲低下
7	254	12,200 (11,500)	—	PD	—

考察

今回、犬のリンパ腫再発症例に対しACNUを使用したところ、完全寛解が得られ、約150日間QOLを維持することができた。

リンパ腫の多剤併用化学療法は、一般的にはB細胞性リンパ腫に対しては著効するが、T細胞性リンパ腫では反応性が悪いことが多い。近年、アルキル化剤であるCCNUが犬のT細胞性リンパ腫に効果を示すことがわかってきているが、その使用にはいくつかの制限がある。これに対して、ACNUは国内で販売されており、煩雑な手続きを必要とせず入手可能である。また静脈内投与が可能であるため、嘔吐などの消化器症状を呈している症例や、吸収不良のある症例でも使用可能である。さらにCCNUと異なり、それ自体が活性体であり、代謝を必要としないため用量のコントロールや、副作用の発現時期の予測が容易であると考えられる。本症例では50mg/m²の用量で使用し、大きな副作用は認められなかった。ちなみに東京大学動物医療センターでは40-60mg/m²の範囲で使用されている。現在のところ、犬における薬用量については明確な基準はもうけられていないが、症例の体重、体格や一般状態、肝、腎機能、副作用の程度を考慮したうえで、用量を慎重に決定していくことが重要である。

また飼主に、獣医領域での使用症例が少ないことや、副作用が強くなる可能性があることを十分にインフォームドコンセントし、了承、合意のうえで使用していくことが必要であろう。

また、さらなる検討として、脾臓細胞診の封入塗抹から細胞を採材、DNAを抽出し、PCRによる遺伝子再構成の解析⁷⁾を行った。その結果、T細胞、B細胞それぞれのクローナリティを示唆するTCR遺伝子とIgH遺伝子の再構成は検出されなかった。この理由としては、T細胞でもB細胞でもないNK細胞由来のリンパ腫である可能性、または、TもしくはB細胞由来で遺伝子の再構成はあるが、用いたプライマーにより増幅できていない可能性が考えられた。ヒトでは顆粒リンパ球はT細胞もしくはNK細胞が起源と考えられており、NK細胞由来の場合、TCR遺伝子再構成は検出されず、CD3⁻であり、その予後は悪いといわれている⁸⁾⁹⁾。犬においても免疫染色による表面抗原の検討では同様の結果が得られているが、TCR遺伝子再構成については言及されていない¹⁰⁾。本症例では免疫染色による検討は行っていないため、確定的ではないが、腫瘍の挙動や、細胞学的形態なども考慮するとNK細胞由来のリンパ腫である可能性が考えられた。

今回用いたACNUについての獣医領域での使用報告は、今のところない。今後症例を集積し、その効果と安全性を評価していくことにより、犬のリンパ腫に対する化学療法やレスキュー療法の選択肢の幅が広がるものと考えられた。本症例がその一助となれば幸いである。

(本症例報告は第28回動物臨床医学会年次大会においてシスメックスアワードを受賞された症例報告に加筆したものである)

参考文献

- 1) 瀬戸口明日香(2007)：犬のリンパ腫治療のエビデンス、J-VET、インターズー社、東京。
- 2) Moore, A. S et al. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. J. Vet. Intern. Med. 13 : 395-398(1999)
- 3) Flory AB et al. Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) Chemotherapy in dogs. J Vet Intern Med. 22:164-171(2004)
- 4) 医薬品インタビューフォーム 第一三共株式会社
- 5) Ricci, Lucas SR et al. Carmustine, vincristine, and prednisone in the treatment of canine lymphosarcoma. J Am Anim Hosp Assoc 40 : 292-299 (2004)
- 6) Fournel-Fleury, C et al. Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas : comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. J. Comp. Pathol. 117 : 35-59(1997)
- 7) Burnett RC et al: Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes. Vet Pathol, 40 : 32-41(2003)
- 8) Loughran T et al: Rearrangement and expression of T-cell receptor genes in large granular lymphocyte leukemia. Blood 71 : 822-824(1988)
- 9) Scott C et al. Classification of large granular lymphocyte(LGL) and NK-associated (NKa) disorders. Blood Rev. 6 : 220-233 (1992)
- 10) Mcdonough, S. P and Moore, P. F. : Clinical, Hematologic, and Immunophenotypic Characterization of Canine Large Granular Lymphocytosis. Vet Pathol 37 : 637-646(2000)

よくある ご質問 Q&A



pocH-100iV、pocH-100iV Diffをより良くお使いいただくために、お客様から良くお伺いするお問い合わせに回答させていただきます。

Q

サンプルサーベイとは何ですか？

A

シスメックスは、2008年1月に引き続き、動物病院を対象としたサンプルサーベイ（外部精度管理調査）を実施します。

動物病院でサンプルサーベイを実施された例はあまりありませんが、ヒト医療においては、約40年の歴史があり、「検査データの標準化（収束化）」を目的とした調査で、1年間に日本国内だけで数十のサンプルサーベイがあります。

具体的な実施方法としては、同じ血液サンプルを多くの施設に配り、各施設の装置での測定データを集計して、平均値からどれくらい離れているか、また、統計的な解析を行うことにより、どの項目でどの程度のばらつきがあるか、などを確認します。そして、実施結果を基に各施設がデータ収束化への要因を分析、改善することにより目的を達成することができます。

検査データが標準化（収束化）されることにより、診断ガイドラインや薬効評価などの信頼度も上がります。

また、精度管理には、「外部精度管理（サンプルサーベイ）」と「内部精度管理」の2つがあります。内部精度管理は、自施設のみでメーカーが販売しているコントロール血液などを使用して行う日常の精度管理を指します。

外部精度管理は、自施設を含めた多くの施設と共同で行う精度管理を指します。日常の内部精度管理にて正確性、精密性を確認し、その中で外部精度管理に参加することが重要となってきます。

ヒト医療では既に、生化学、凝固、尿検査を始めとして多くの分野のサンプルサーベイが実施されています。



Q

どうすればサンプルサーベイに参加できますか？

A

専用申し込み用紙にてFAXいただくか、下記ホームページにてお申し込みいただければどなたでも参加できます。先着200施設の募集となりますので、是非お早めにお申し込みをおねがいします。

詳細・お申し込み <http://www.power-vets.jp/survey/>

Q

サンプルサーベイのデータが外れた時はどう考えたら良いですか？

A

データが2SDや3SDの幅から出たと言って、すぐにお使いの装置が悪いというわけではありません。また、結果報告にはしばらく時間が掛かることもあり、データが外れた要因は、必ずしも特定できない場合もあります。データが外れる要因には、「機器」「試薬」だけでなく、「測定試料」「検査にかかわる人」など多くの要因が含まれます。



例えば記入時の単位間違いや転記ミスなどの人為的な問題は後日実データを確認することにより原因はわかりますが、同じ人為的なものでも、測定時の手技などを代表とした人為的な問題また、加工血を用いますので、お使いの装置などとの相性の問題もあります。送付したサンプルが溶血してしまっていた場合なども要因となります。

つまり、サンプルサーベイ自体も万能ではありません。しかし、このような調査を行ってはじめてわかることも多くあり、ヒト医療ではこれらの試みを長い期間繰り返し、学会とメーカーとが共同で標準化に向けての活動を実施しています。

Information

—シスメックスからのお知らせ—

01

展示会出展レポート

小動物獣医師会へ出展しました!

2008年7月19日～20日に東京、椿山荘で行われました日本小動物獣医師年次大会へ出展いたしました。

多くの先生方にブースにお越しいただき、多くのご意見をいただき、非常に有意義な参加となりました。



02

展示会出展予定

8月、9月、10月に予定しております出展についてお知らせします。
是非当社ブースにお立ち寄りいただければと思います。

日	程	学会名/場所
8月	30日～31日	中部地区獣医師大会・三学会/富山
9月	12日～13日	北海道獣医師大会・三学会/洞爺パークホテル天翔洞爺湖文化センター
	15日	関東地区獣医師大会・三学会/つくば国際会議場
	19日～21日	第10回日本臨床獣医学フォーラム年次大会2008/ホテルニューオータニ東京
	28日	東北地区獣医師大会・三学会/仙台国際センター
	24日～26日	第146回日本獣医学会学術集会/宮崎大学 ワールドコンベンションセンター・サミット
10月	12日	九州地区獣医師大会・三学会/パシフィックホテル沖縄
	19日(予定)	近畿地区獣医師大会・三学会/大阪府立大学

03

Power-vets公開のお知らせ

獣医師が無料で「IT」できるサイトをつくりました!

シスメックスは検査機器メーカーとして獣医療にも携わり、獣医師や動物看護師の方々から現場の要望を伺ってまいりました。そしてこのたび、わたしたちは獣医師の先生方の様々なニーズを集約し、それをひとつのウェブサイトにとまとめました。

その名前は「Power vetsーパワーベッツー」

生まれたばかりのサイトですが、是非一度アクセスしてみてください。

www.power-vets.jp




編集後記

「今年の関西の夏はフィリピンのマニラより暑い」と聞き、思わず「ホンマかいな!」と突っ込んでしまいました。今年の夏は毎日が猛暑!猛暑!の連続です。この暑さのためか、近ごろ、我が家の冷蔵庫は半分近くがアイスクリームで占められるようになり、食後には家族でアイスクリームを食べるという習慣がついてしまいました。人間だけではなく、我が家で飼っている犬も暑いらしく、気づけばフローリングや玄関のタイルの上で夏バテ気味に寝ていることが多々あります。犬の顔色をうかがって

「もう少し温度下げたほうがいいかな?」「寒すぎるかな?」と色々試しつつ、冷房温度の調整をしているので、犬の気持ちももっとわかればいいのになぁと思います。さて、今回のPOCHI vol.2はいかがでしたでしょうか?これからも皆様のお役に立てるような情報をお届けできればと思いますので、皆様からのご意見、ご感想をお聞かせ頂けると幸いです。今後ともPOCHIをご愛読くださいますよう、よろしくお願いたします。

(A.M)



小動物臨床血液学ニュース POCHI  2008年8月発行

発行元

シスメックス株式会社 営業企画部 POCHI編集局

神戸市西区室谷1丁目3番地の2 〒651-2241

お問い合わせ先

TEL (0120)413-034 URL : <http://www.systemex.co.jp>

Copyright © 2008 SYSMEX CORPORATION

No part of this publication may be reproduced or transmitted, in any form or by any means without the prior written permission of the publisher. Printed in Japan

本誌の内容を無断で複写、複製、翻訳、転載するとそれがいかなる方法であっても著作権、出版権の侵害となりますのでご注意ください。



マネジメントシステム認証取得
Certified Management System
・ISO 9001, JIS Q 9001
・ISO 14001, JIS Q 14001
・ISO 13485

注：活動及びサイトの認証範囲は規格により異なります。
詳細は www.tuv.com の ID 0910589004 を参照。
Note: Scope of titles and activities vary depending on the standard.
For details, refer to the ID 0910589004 at www.tuv.com



この印刷物は再生紙と大豆油墨を使用しています。