

## 臨床レポート

# 分子標的薬を術前に使用した肥満細胞腫の犬の1例

藤森康至

### 要約

左臍部の腫瘍病変について増大傾向を示した雑種犬がセカンドオピニオンを求めて来院した。針生検の結果、肥満細胞腫と診断し手術を提案した。術後の歩様の低下を軽減するために切除範囲の縮小を検討し、分子標的薬であるトセラニブを先行投与した。投薬による副作用は発現せず、トセラニブの投薬量は従来のものと比べて低用量であったが部分寛解 (PR) を得た。その結果、切除範囲を小さくすることができ術後の歩様の低下はきたさなかった。切除範囲を縮小しても外科的マージンは確保され、術後9カ月が経過した今も再発は認められていない。

キーワード：肥満細胞腫，トセラニブ，低用量投与，部分寛解 (PR)，外科的マージン

### はじめに

肥満細胞腫は比較的遭遇することの多い腫瘍のひとつであり、皮膚の肥満細胞腫は全皮膚腫瘍の16%~21% (皮膚腫瘍中1位) を占める。平均発症年齢は9歳で、ラブラドル・レトリバー、ゴールデン・レトリバー、パグなどに好発する [1]。

主な治療法は外科摘出術・化学療法・放射線療法およびそれらの組み合わせである。近年化学療法のひとつとしてトセラニブ (パラディア<sup>®</sup>, ファイザー, アメリカ) の使用が注目され好成績を修め始めている。

トセラニブは分子標的薬のひとつで「特定の分子の機能を阻害する薬剤」であり、受容体型チロシンキナーゼのシグナルを阻害し、血管新生を抑制することで抗腫瘍効果が期待できる。肥満細胞腫では病理組織分類において高グレードのものほど*c-KIT* 遺伝子変異の割合が高いとされている。トセラニブは変異した*c-KIT* をターゲットとしているので使用する際には事前に*c-KIT* 遺伝子変異を確認しておくことが多い。ただし、全ての遺伝子変異を網羅できているわけでは無いので*c-KIT* 遺伝子変異検査が陰性であっても効果が出る症例はある。また、トセラニブはアメリカでの発売当初は3.25 mg/kgの隔日投与がなされていたが副作用の観点から最低用量を2.2 mg/kgとしてさらに減量してもよいとする報告もある [2]。現在、概ね2.4~2.9 mg/

kg隔日投与での使用が支持されている [3]。国内でも動物薬が発売されているが利用できる機関が限定されている。今回、トセラニブの先行投与後に外科摘出術を行なった肥満細胞腫の1症例について報告する。

### 症例

症例は雑種犬 (チワワ×パグ) の雌で初診時は5歳1カ月齢、体重5.55 kgであった。左臍部の皮膚腫瘍について1年近くかかりつけ医のもとで経過観察をしていたが最近増大傾向になって来たため相談に来られた。その間に針生検などの検査は実施されていなかったようであった。元気・食欲等に異常は見られず、目立った臨床症状もなかった。

腫瘍は直径7cmのなだらかな隆起部 (辺縁部) と、その中心部に直径2.5cmのさらに盛り上がったピンク色でドーム状の隆起部を持ち、辺縁部と中心部の境は外見上ははっきりしていた。

飼い主様は手術を行うことに関しては積極的であったが、術後の歩様困難等のトラブルについては避けたい意向であった。

### 検査

身体検査、血液検査 (血球検査および血液生化学検査) からは異常所見は得られず、レントゲン検査、腹

部超音波検査にて皮膚腫瘍以外の腫瘍病変は検出されなかった。

皮膚腫瘍について中心部腫瘍および辺縁部腫瘍の針生検を行なったところ、ともに細胞質に特徴的な顆粒を有する独立円形状の細胞が多数観察された(図1および2)。このことから皮膚肥満細胞腫と診断した。

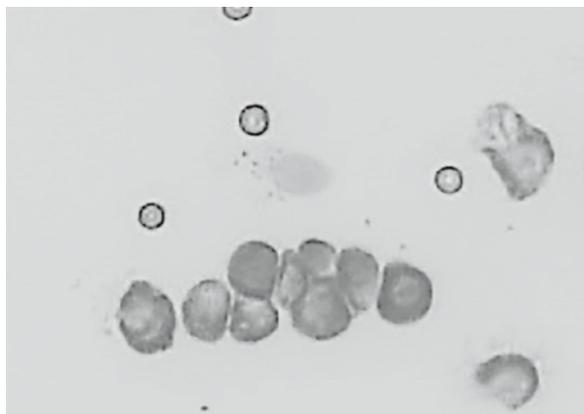


図1 腫瘍中心部の細胞診

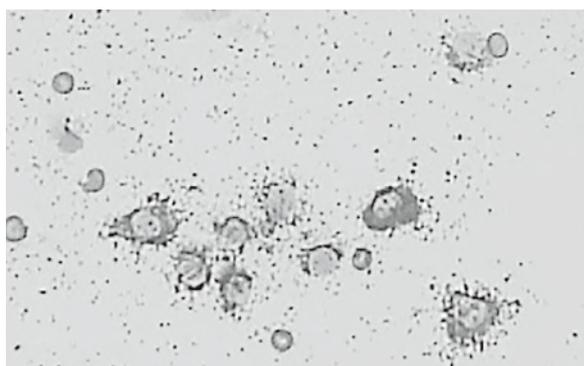


図2 腫瘍辺縁部の細胞診

#### 治療および経過

肥満細胞腫では機能的・器質的障害が出ない範囲での拡大手術が推奨されるが、今回の症例においては拡大手術を適応すると歩様にやや困難さを生じる可能性があった。そこでトセラニブを先行投与し、ある程度腫瘍が縮小したところで切除範囲を決める方式を提案し、承諾を得た。

来院初日(第1病日とする。)よりトセラニブ1.9 mg/kgの隔日投与を開始した。第14病日には辺縁部腫瘍の明らかな縮小を認めた。投薬による副作用(食欲低下、嘔吐および下痢)は認められなかった。さらに第28病日には辺縁部は目視と触診では確認できないほどになっていた。しかし、中心部は隆起の減少はあったものの腫瘍の縮小という点では目立った効果は無いように感じられた。この時点で手術を提案し日程の調整を行なったところ飼い主様の都合により第42病日に手術を行なった。

術前にプレドニゾロンおよび抗ヒスタミン剤であるジフェニルピラリン塩酸塩をともに1 mg/kgにて皮下投与した。肥満細胞腫であるためマージン確保を考慮し、切除範囲について水平方向はトセラニブ投与後に残存した中心部腫瘍の辺縁から約2cm外側、垂直方向は筋膜までとした。ただし、腫瘍直下については筋層まで摘出した(図3および4)。鎮痛に関して術中はブトルファノール、術後はブプレノルフィンを投与

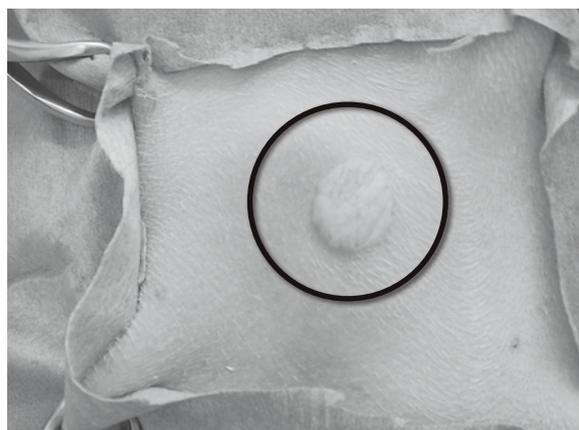


図3 切除範囲 残存した中心部腫瘍辺縁から2cm外側(黒丸)で切除した



図4 腫瘍の摘出 腫瘍直下は筋層まで切除



図5 術後9カ月目での外貌

した。入院はさせず、麻酔覚醒後6時間程度で退院させた。術創の経過は順調で第52病日（術後10日）に抜糸した。この間特に歩様の乱れは無かった。切除手術から約9カ月が経過した現在も再発は認められていない。

#### 病理検査結果

肥満細胞腫/グレードII（Patnaik分類）の高グレード（Kuupel分類）

所見：腫瘍巣は肥満細胞由来の腫瘍細胞が浸潤性に増殖し、シート状、帯状に配列する。腫瘍細胞は円形～類円形で、細胞質に比較的多くの好塩基性微細顆粒を有する。脈管浸潤像は観察されず、外科的マージンも明瞭である。（外部検査機関からの報告の抜粋）

#### 考 察

今回のトセラニブの先行投与では従前支持されていた投与量より少ない用量でPRであったものの効果が得られた。これは本症例においてのみ効果があつたわけではなく小型犬が多い日本と大型犬の飼育が多い欧米での差と考えられ、海外での投与量は大型犬を基準としたものが多く、日本の実情にそぐわないと思われた。切除病変のマージンにおいても要経過観察との注釈がつくものの、完全切除との結果が出ており、外科摘出を念頭においた症例においてトセラニブの先行投与は切除範囲を小さくできる可能性が示された。トセラニブ投与前に*c-KIT*遺伝子変異検査を実施しなかったが、これは検査結果が陰性の症例でも効果が得られた個体があることと、飼い主様の費用面を考慮したからである。切除範囲を小さくすることは患犬の身体的負担については言うまでもなく術後に化学療法を行わなくて済むのなら飼い主様の経済的負担の軽減にも寄与すると考える。

本症例は術前にトセラニブによる化学療法を先行的に使用し、腫瘍が縮小し、手術範囲の縮小に成功した。さらに、病理組織学検査においても完全切除が得られ、術後9ヶ月が経過したが現在、再燃は認められていない。このことから肥満細胞腫の治療法の1つとして今回の方法は有効であったと思われる。

#### 引用文献

- [1] 川村裕子：インフォームドコンセント 第2回 肥満細胞腫と腹腔内巨大腫瘍, *Joncol* No.2, 52-55(2006)
- [2] Ana L：獣医腫瘍学でのチロシンキナーゼ阻害薬の使用,*Veterinary Oncology* No.2,16-32(2014)
- [3] chery A. London：リン酸トセラニブ：開発から臨床応用まで, *Veterinary Oncology* No.2, 42-57(2014)