

ドキシルビシン,カルボプラチン,ピロキシカムにより長期完全寛解が得られた犬の眼窩部軟骨肉腫の1例

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者名	矢野,将基 森,崇 山田,雅人 坂井田,誠 村井,厚子 酒井,洋樹 丸尾,幸嗣
発行元	日本獣医師会
巻/号	61巻12号
掲載ページ	p. 945-948
発行年月	2008年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



ドキシソルピシン，カルボプラチン，ピロキシカムにより 長期完全寛解が得られた犬の眼窩部軟骨肉腫の1例

矢野将基 森 崇[†] 山田雅人 坂井田 誠
村井厚子 酒井洋樹 丸尾幸嗣

岐阜大学応用生物科学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

(2007年11月19日受付・2008年5月7日受理)

要 約

13歳，去勢雄の雑種犬が左上眼瞼内側の腫瘤を主訴に来院した。CT検査では左眼窩内側の骨吸収像と内部に骨形成を伴った約1.6×1.9cmの腫瘤を認め，病理学的検査で軟骨肉腫と診断された。ドキシソルピシンとカルボプラチンを3週間おきに交互投与し，同時にピロキシカムを経口投与したところ，投与後1週間目より腫瘍は徐々に縮小し，臨床的に消失した。3回目のドキシソルピシン投与後，化学療法はオーナーの都合により中止したが，現在まで2年以上再発，転移を見ていない。——キーワード：軟骨肉腫，化学療法，ピロキシカム。

日獣会誌 61, 945～948 (2008)

軟骨肉腫は人と犬における原発性骨腫瘍全体の約5～10%を占めている [1-3]。一般的に高齢犬 (8～9歳) に多いとされており，発生年齢の範囲は1～15歳である [4-6]。軸骨格や扁平骨で多く，特に鼻腔に発生しやすい [1-6]。また，顔面骨の軟骨肉腫は上顎骨や下顎骨，眼窩に発生する [6]。軟骨肉腫は局所浸潤するが，転移は一般的に遅いと考えられている [1-6]。犬における軟骨肉腫の治療としては外科切除あるいは補助化学療法の報告が存在するが，化学療法単独の効果は明らかではない [3]。

今回われわれは，眼窩に発生した軟骨肉腫に化学療法を行い，非ステロイド性抗炎症薬 (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs : NSAIDs) の経口投与を併用して行ったところ，腫瘍の完全寛解を認め，その後長期間再発・転移を認めていないため，その概要を報告する。

症 例

症例は雑種犬，去勢済雄，13歳，体重11.2kgで，4カ月前から流涙と左内眼角の腫脹が認められた。他院で点眼薬を処方されていたが変化が見られず，徐々に腫脹してきたことを主訴に岐阜大学附属動物病院に来院した。肉眼的には左眼の内眼角部位に腫瘤が認められ，眼球は圧迫され外方に変位し瞳孔不同，散瞳が認められた (図1)。体表のリンパ節の腫脹は触診で認められず，血

液検査上異常は認められなかった。初診時にCT検査を行ったところ，左眼瞼内側の骨吸収像と内部に骨形成を伴った約1.6×1.9cmの腫瘤が認められた (図2)。細針吸引による細胞診とコア生検を行ったところ，細胞診断では骨・軟骨系の肉腫が疑われ，コア生検の病理組織学的検査では軟骨肉腫と診断された。また，免疫組織化学染色の結果，COX-2陽性であった (図3)。

外科手術を飼い主に提示したが，顔面の大きな変形が避けられないため希望されなかった。このため化学療法を用いることとなり，ドキシソルピシン (アドリアシン注射液，協和発酵工業株，東京) とカルボプラチン (カルボプラチン点滴静注液，沢井製薬株，大阪) を3週間おきに交互投与し，NSAIDsであるピロキシカム (バキソカプセル，富山化学工業株，東京) を投与することとした。

初回はドキシソルピシン27mg/m²を静脈内投与し，ピロキシカム0.3mg/kgを1日1回経口投与した。初回投与後7日目，腫瘍に若干の縮小傾向が認められた。投与後10日目には，2日前より元気が消失し食欲が落ち来院したが，身体検査と血液検査ともに異常が認められなかったため経過観察としたところ，第11日目には回復が認められた。第22日目には第7日目よりさらに縮小が認められ，カルボプラチン280mg/m²を静脈内投与した。前回のドキシソルピシン投与時に消化器障害が認めら

[†] 連絡責任者：森 崇 (岐阜大学応用生物科学部獣医学講座獣医分子病態学分野)

〒501-1193 岐阜市柳戸1-1 ☎・FAX 058-293-2928 E-mail : tmori@gifu-u.ac.jp



図1 初診時の顔面の肉眼所見
第3眼瞼の軟骨部位に腫瘤（矢印）が認められた。
腫瘤は眼球を圧迫していた。

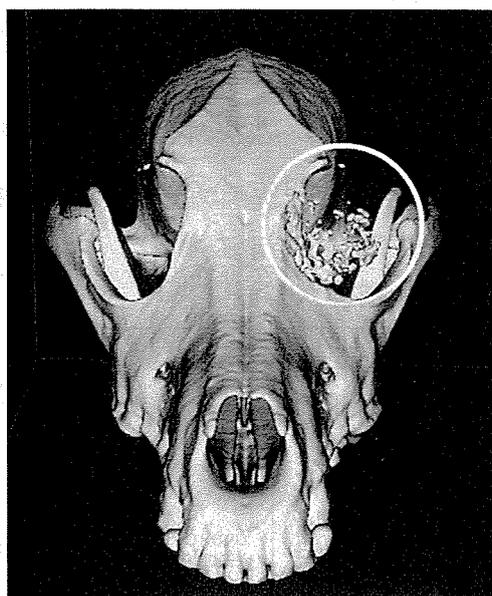


図2 顔面のCT・3D画像
左眼瞼内側に骨吸収が見られ、内部に骨形成を伴った約1.6×1.9cmの腫瘤が認められた。（円枠内）

れたため、第38日目は投与量を $22\text{mg}/\text{m}^2$ に減量して投与を行った。その後同様のプロトコルで化学療法を継続したところ、第84日目にはほとんど腫瘤が消失した（図4）。ドキシソルピシンを3回、カルボプラチンを2回投与後、飼い主の都合により治療を中止した。現在、約2年1カ月経過しているが再発、転移を認めていない。

考 察

外科療法単独での犬の軟骨肉腫の生存期間は良好で、中央生存期間は299日～1,080日である [7]。軟骨肉腫の第一選択は外科手術で、化学療法を用いた報告は数少ない。腰椎硬膜外腔に発生した軟骨肉腫に外科療法を行い術後に補助化学療法を用いた1症例では、ドキシソルピシンを使用し6カ月間再発・転移が認められなかったが [8]、化学療法単独での信頼性のある報告は存在しない。

NSAIDsはプロスタグランジン産生酵素であるシクロオキシゲナーゼ（Cyclooxygenase：COX）を抑制することで抗炎症作用、解熱作用、鎮痛作用、血小板凝集抑制作用を示す薬剤である。COXには現在COX-1とCOX-2の2つのアイソザイムが存在することが明らかになっている。COX-1は生理的な状態で常に存在し、正常な消化管などに発現し、消化管の保護、血圧や血流の維持、腎血流の調節を担っている。いっぽう、COX-2は炎症部位で産生され、発痛物質であるPGE2やPGI2などが発現する。最近の研究でCOX-2の上昇が腫瘍と関係していることが報告されており、NSAIDsの抗腫瘍補助薬としての使用が注目されている。NSAIDsの抗腫瘍効果はプロスタグランジン合成の抑制が重要であると考えられ、このプロスタグランジンのおもな働きは免疫の制御、血管新生の促進、アポトーシスの阻害と報告されている [9]。犬の腫瘍でNSAIDsの有

効性が報告されているものとして移行上皮癌、前立腺癌、扁平上皮癌、メラノーマ等がある [10-12]。

本症例は骨・軟骨系腫瘍の治療に用いられるドキシソルピシンとカルボプラチンを3週間おきに交互に投与した [3]。さらに軟骨肉腫に対するピロキシカムの効果に関する報告は存在しないが、今回はCOX-2が発現しNSAIDsが有効である可能性が示唆されたことからピロキシカムを連日投与した。鼻腔の腫瘍に本症例の化学療法を使用した報告では、骨肉腫の1症例にドキシソルピシンを4回、カルボプラチンを4回投与したところ、部分寛解（PR：partial remission）が得られ210日間生存した [13]。

肋骨の軟骨肉腫に外科摘出を行った14症例では、腫瘍の大きさは生存期間と関連しないと報告されているが [14]、一般的に化学療法や放射線療法は小さな腫瘍に対し完全寛解（CR：complete remission）の確率が高いとされ [15]、今回は腫瘍体積が小さかったことも化学療法が奏功した要因であるかもしれない。

異なる作用機序をもつ薬剤を使用する多剤併用化学療法は単剤療法よりも効果がしばしば認められる [13]。軟骨肉腫の化学療法でドキシソルピシンやカルボプラチン、ピロキシカム単独での信頼性のある効果が示されておらず、本症例での化学療法の顕著な効果が薬剤単独での効果であったのか多剤併用による複合効果であったのかは、不明である。

副作用に関しては、本症例ではドキシソルピシン初回投与後に消化器障害が認められたが、軽度でありすぐ回復

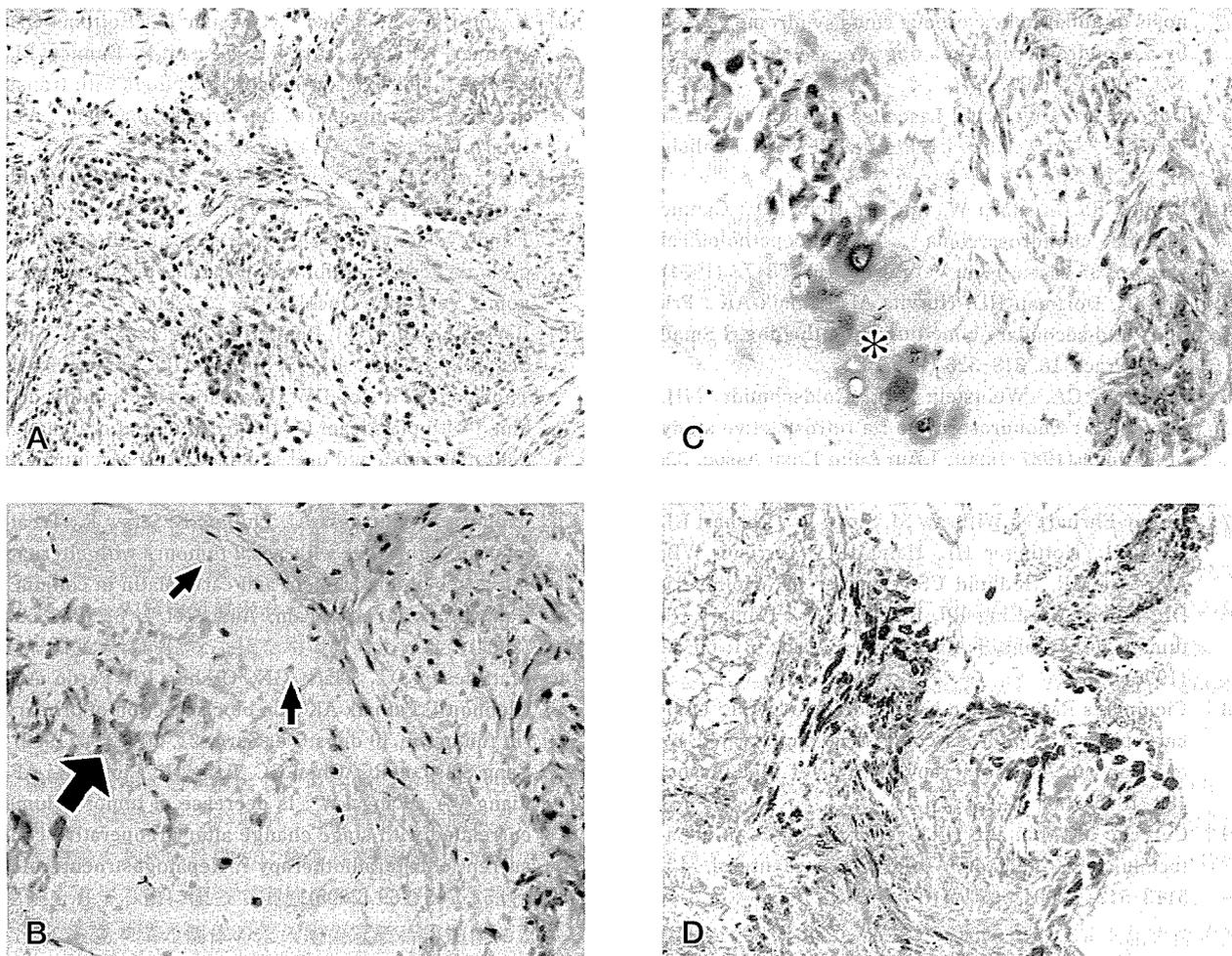


図3 腫瘍の病理組織像

AおよびB：円形～卵円形の核を有する腫瘍細胞が胞巣状に増殖している。腫瘍細胞の核に分裂像が散見された。細胞外には軟骨基質の産生がみられ、基質産生部の腫瘍細胞の一部に壊死がみられ（小矢印）、基質に石灰化がみられる（大矢印）。胞巣の周囲には線維性結合織の増生が認められた（HE染色 A：×100, B：×200）。C：トルイジンブルー染色にて軟骨基質が認められた（*）（×200）。D：腫瘍細胞がCOX-2陽性に染色された（免疫組織化学染色 ×100）。

した。その後、ドキシソルピシンを減量することにより副作用はまったく認められなかった。ピロキシカムについては今回の症例では明らかな副作用と思われる症状は認められなかった。しかしながら一般的には消化器症状の予防のため、ミソプロストールの併用を推奨している場合があることから、投与を考慮しても良かったのかもしれない。

軟骨肉腫は局所浸潤する腫瘍のため、外科的に完全切除できないあるいは外科切除が不可能な場合、化学療法を必要とすることがあり得ることから、今後、さらなる有効な化学療法の開発が必要であると思われる。

引用文献

- [1] Kim H, Nakaichi M, Itamoto K, Taura Y : Primary chondrosarcoma in the skull of a dog, J Vet Sci, 8, 99-101 (2007)
- [2] Hernandez-Guerra AM, Lopez-Murcia MM, Planells A, Corpa JM, Liste F : Computed tomographic diag-



図4 第84日目の顔面写真
腫瘍がかなり縮小し、肉眼的に眼が本来の位置に戻った。

- nosis of unilateral cavernous sinus syndrome caused by a chondrosarcoma in a dog : A case report, *Vet J*, 174, 206-208 (2007)
- [3] Dobson JM, Dunvan B, Lascelles X : BSAVA 犬と猫の腫瘍学マニュアルⅡ, 川村裕子訳, New LLL Publisher, 大阪 (2005)
- [4] Brodey RS, Misdorp W, van der Heul RO : Canine skeletal chondrosarcoma : A clinicopathological study of 35 cases, *J Am Vet Assoc*, 165, 68-78 (1974)
- [5] Liu SK, Dorfman HD, Hurvitz AI, Patnaik AK : Primary and secondary bone tumors in the dog, *J Small Anim Pract*, 18, 313-326 (1977)
- [6] Popvitch CA, Weinstein MJ, Goldschmidt MH, Shofer FS : Chondrosarcoma : a retrospective study of 97 dogs (1987-1990), *J Am Anim Hosp Assoc*, 30, 81-85 (1994)
- [7] Pirkey-Ehrhart N, Withrow SJ, Straw RC, Ehrhart EJ, Page RL, Hottinger HL, Hahn KA, Morrison WB, Albrecht MR, Hedlund CS, Hammer AS, Holmberg DL, Moore AS, King RR, Klausner JS : Primary rib tumors in 54 dogs, *J Am Vet Med Assoc*, 31, 65-69 (1995)
- [8] Clemmons RM, Gorman NT, Calderwood MM : Lumbar epidural chondrosarcoma in a dog treated by excision and chemotherapy, *J Am Vet Med Assoc*, 183, 1006-1007 (1983)
- [9] Cervello M, Montalto G : Cyclooxygenases in hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol*, 12, 5113-5121 (2004)
- [10] Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, Teclaw R, Bonney PL, Kuczek T : Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, *J Vet Intern Med*, 9, 113-114 (1995)
- [11] Sorenmo KU, Goldschmidt MH, Schofer FS, Goldkamp C, Ferracone J : Evaluation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 expression and the effect of cyclooxygenase inhibitors in canine prostatic carcinoma, *Vet Comp Oncol*, 2, 13-23 (2004)
- [12] Boria PA, Murry DJ, Bennett PF, Glickman NW, Snyder PW, Merkel BL, Schlittler DL, Mutsaers AJ, Thomas RM, Knapp DW : Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs, *J Am Vet Med Assoc*, 224, 388-394 (2004)
- [13] Langova V, Mutsaers AJ, Phillips B, Straw R : Treatment of eight dogs with nasal tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatin in conjunction with oral piroxicam, *Aust Vet J*, 82, 676-680 (2004)
- [14] Matthiesen DT, Clark GN, Orsher RJ, Pardo AO, Glennon J, Patnaik AK : En bloc resection of primary rib tumors in 40 dogs, *Vet Surg*, 21, 201-204 (1992)
- [15] Yang SH, Lee RC, Chen CC, Jiang JK, Lin JK, Li AF, Liang WY, Wang LW : Is decrease of tumor volume correlated with stage change after preoperative concurrent chemoradiotherapy ?, *Hepatogastroenterology*, 52, 765-769 (2005)

Long-Term Complete Remission after Treatment with Doxorubicin, Carboplatin and Piroxicam in a Dog with Orbital Chondrosarcoma

Masaki YANO*, Takashi MORI†, Masato YAMADA, Makoto SAKAIDA,
Hiroki SAKAI and Kohji MARUO

* Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

SUMMARY

A 13-year-old, castrated dog of mixed breed was referred for a primary complaint of a mass in the medial side of the left upper lid. Computed tomography images revealed bone lysis and a space occupying lesion (1.6 × 1.9cm) associated with osteogenesis arising from the left orbit. Histologically, a chondrosarcoma was diagnosed. The dog was treated with alternating doses of doxorubicin and carboplatin every three weeks in conjunction with oral piroxicam. The mass gradually decreased at one week until it clinically disappeared. After the third dose of doxorubicin, the treatment was stopped at the owner's request. No signs of recurrence or metastases have been found after more than two years.

—Key words : chemotherapy, chondrosarcoma, piroxicam.

† Correspondence to : Takashi MORI (Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University)
1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan
TEL · FAX 058-293-2928 E-mail : tmori@gifu-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 61, 945 ~ 948 (2008)