

長期管理が可能であった犬舌扁平上皮癌の1例

誌名	日本獣医麻酔外科学雑誌
ISSN	21896623
著者名	衛藤,翔太郎 原口,友也 池田,充穂 伊藤,晴倫 西川,晋平 板本,和仁 檜山,雅人 谷,健二 田浦,保穂
発行元	日本獣医麻酔外科学会
巻/号	46巻3号
巻号補足	
掲載ページ	p. 59-64
発行年月	2015年10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



■短報

長期管理が可能であった犬舌扁平上皮癌の1例

Long-Term Survival of a Dog with Lingual Squamous Cell Carcinoma

衛藤翔太郎¹⁾ 原口 友也^{1)*} 池田 充穂²⁾ 伊藤 晴倫¹⁾ 西川 晋平¹⁾
板本 和仁¹⁾ 檜山 雅人¹⁾ 谷 健二¹⁾ 田浦 保穂¹⁾

Shotaro ETOH¹⁾, Tomoya HARAGUCHI^{1)*}, Mitsuho IKEDA²⁾, Harumichi ITOH¹⁾, Shinpei NISHIKAWA¹⁾,
Kazuhiro ITAMOTO¹⁾, Masato HIYAMA¹⁾, Kenji TANI¹⁾ and Yasuho TAURA¹⁾

¹⁾ Laboratory of Veterinary Medical Center Surgical Division, Joint Faculty of Veterinary Medicine, Yamaguchi University, 1677-1
Yoshida, Yamaguchi-shi, Yamaguchi 753-8515, Japan

²⁾ Noah Veterinary Hospital, 42-7 Yanagida-cho, Nagasaki-shi, Nagasaki 850-0982, Japan

Summary: A 6-year-old spayed female Pembroke Welsh corgi was presented with lingual squamous cell carcinoma. Computed tomography showed that the mass had infiltrated the pharyngeal region. Radiation therapy was scheduled, and a total dose of 44 Gy was delivered to the tumor lesion. The mass disappeared after treatment. However, the tumor recurred on day 305 of illness. The recurrent mass was treated by radiation therapy and subcutaneous administration of bleomycin once weekly for 20 weeks. The tumor did not recur again until day 655 of illness. The dog survived until day 718 of illness, which is a longer duration than in previous reports.

Key words: bleomycin, canine lingual squamous cell carcinoma, radiation therapy

要約: 6歳齢、避妊雌のW・コーギー・ペンブローックが舌扁平上皮癌の治療のため来院した。病変は咽頭部まで浸潤しており手術不適応と判断し、放射線治療を実施したところ病変は消失した。しかし、第305病日に再発したため放射線治療を行い、ブレオマイシンを投与した。その結果、病変は再び消失し第655病日まで再発しなかった。その後、症例は第718病日に死亡したが、放射線治療とブレオマイシン投与で長期管理が可能であったと考えられた。

キーワード: ブレオマイシン、犬舌扁平上皮癌、放射線療法

Jpn. J. Vet. Anesth. Surg. 46(3): 59–64, 2015.

はじめに

犬の舌扁平上皮癌 (SCC) は、犬の舌腫瘍の中で最も多く認められる³⁾。舌 SCC は、局所浸潤性が強く、所属リンパ節への転移は一般的であり、進行すると採食障害や呼吸障害を呈するため、予後が悪いことが知られている⁵⁾。舌 SCC の治療法の第一選択は外科的切除であるが、腫瘍の性質上、外科的切除が困難である場合が多い⁵⁾。そのため、治療法として放射線療法や白金系抗癌剤を用いた

化学療法が選択されることが多い。しかし、放射線療法や化学療法は外科的切除と比較して効果的な治療法として確立されていない^{5,9)}。今回、我々は外科的切除が困難な舌 SCC に罹患した症例に対して、放射線療法とブレオマイシンを用いた化学療法を行ったところ、長期管理が可能であったため、その概要を報告する。

症例と治療経過

症例は6歳齢、体重10.8 kg、避妊雌のウェルシュ・コーギー・ペンブローックであり、舌根部の発赤、出血、採食困難を呈し、紹介元の動物病院にて舌 SCC と診断されたため、治療を目的として山口大学動物医療センターに紹介来院し

¹⁾ 山口大学共同獣医学部附属動物医療センター・外科系診療科 (〒753-8515 山口市大字吉田1677-1)

²⁾ ノア動物病院 (〒850-0982 長崎市柳田町42-7)

*連絡担当者: 原口友也 E-mail: haraguch@yamaguchi-u.ac.jp

た。初診時の血液生化学検査ではV-Lipaseが高値(368 mg/dL; 基準値: 10–160 mg/dL)を示した以外は大きな異常は認められなかった。頭部および胸部単純X線検査では異常は認められなかった。V-Lipaseが高値であったため、膵炎を考慮してプロポフォールを減量し、ドロペリドールと併用して麻酔導入を行った。麻酔下での口腔内の視診では、舌根部に腫瘍病変が認められた。そのため、X線CT検査(ECLOS全身用X線CT装置; 日立メディコ株式会社)を実施したところ、右舌下部から咽頭にかけて広範囲の浸潤を伴う腫瘍病変と右下顎リンパ節の腫大が確認された。その他に転移を疑う所見は認められなかった。舌根部の腫瘍病変は咽頭にかけて広く浸潤しており、手術不適応と判断し、週に1–2回・4–6 Gy/回・計9回(44 Gy)のプロトコルで放射線療法を開始した。放射線療法は、常電圧X線照射装置(動物用X線照射装置MBR-320; 日立メディコ株式会社、管電圧: 320 kV)を用いて行った(図1)。舌根部腫瘍の一部の切除生検と右下顎リンパ節のFNAを実施したところ、舌根部の腫瘍は扁平上皮癌、右下顎リンパ節は反応性過形成と診断された(図2)。明らかな転移所見が認められなかったため、化学療法は行わなかった。また腫瘍の最大直径は4 cmであり、局所リンパ節への浸潤や遠隔転移は認められなかったことから、本症例はTNM分類において、T₃N₀M₀と分類された¹³⁾。舌根部の腫瘍病変は6回目(計26 Gy)の放射線照射時より肉眼的な縮小傾向が認められ、9回目(計44 Gy)の放射線照射時には肉眼的な病変はほぼ消失していた。また、放射線療法開始後67日目(第67病日)のX線CT検査では、咽頭部への腫瘍の浸潤領域の縮小が確認された(図3)。放射線療法終了後は、抗腫瘍効果を目的としてピロキシカム0.3 mg/kg SID(バキソ®カプセル、大正富山医薬品株式会社、日本)の投与を開始した。ピロキシカムの投与は、メレナが認められたため、第72病日から第95病日にかけて一時的に中止していたが、第96病日以降はEODに減量して投与を継続した。しかし、第305病日に舌根部にSCCの再発が認められたため、放射線感受性の増強を目的としてカルボプラチン100 mg/m²(パラプラチン、ブリストル・マイヤーズ株式会社、日本)を前投与し^{4, 10)}、2クール目の放射線療法を実施した(1回4 Gy、計2回)。2回目の放射線照射後(第319病日)に、照射部の

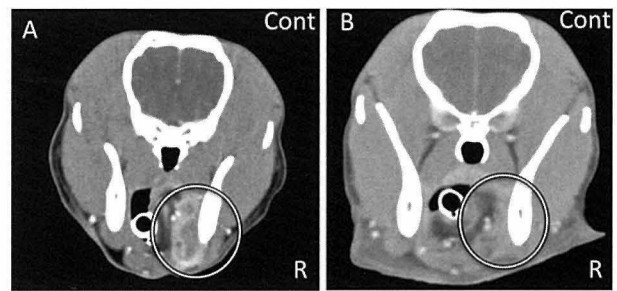


図3 造影X線CT検査

A: 初診時: 咽頭部への浸潤(丸印)を認めた

B: 放射線治療開始後67日目(第67病日): 咽頭部への浸潤病変の縮小(丸印)

潰瘍が認められたため、放射線療法を中止し、ブレオマイシン10 mg/m²、皮下投与、1週間毎で計20週間(ブレオ、日本化学株式会社、日本)の投与を開始した。第518病日にブレオマイシン投与を終了したが、ブレオマイシンの投薬期間中には舌SCCの再発・転移は認められなかった。その後、舌SCCは再発・転移を起こさず維持されていたが、第566病日に下腹部皮膚に腫瘍病変が認められ、病理組織検査を実施したところ、皮膚型リンパ腫と診断された。そのため、皮膚型リンパ腫に対するロムスチン60 mg/m²3週間毎(CeeNU、Bristol-Myers Squibb、Canada)とプレドニゾロン30 mg/m²、1週間毎に10 mg/m²ずつ漸減(プレドニゾロン錠、武田薬品工業株式会社、日本)を開始したが、反応性は乏しく、治療中も体表病変の消失・再発を繰り返した。また、ロムスチンによる骨髄抑制も顕著に認められた。第655病日には舌根部にSCCの2度目の再発が確認されたため、ロムスチン投与を継続しながら、舌に対する3クール目の放射線療法を開始した(1回4 Gy、計2回)(図4)。しかし、放射線療法に対する反応は乏しく、口腔内出血のコントロールが困難になり、採食にも影響が出てきたため、第697病日に内視鏡下で胃瘻チューブを設置した。しかし、第700病日に胃瘻チューブの脱落を起こし、腹膜炎を発症したため、開腹手術を実施したが、術後の経過は不良であり、第718病日に自宅にて死亡した。本症例の舌扁平上皮癌に対する治療プロトコルを表1に示した(表1)。

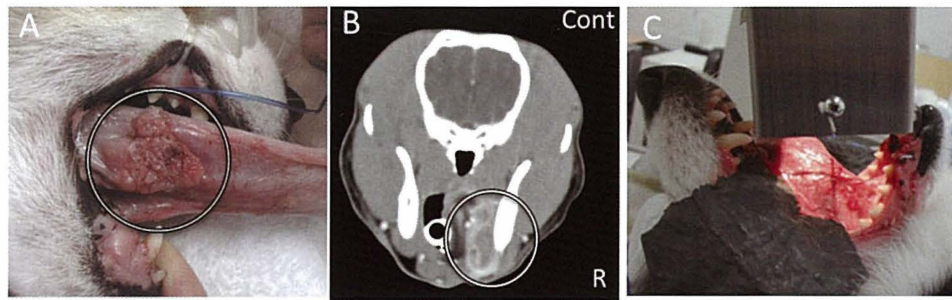


図1 初診時の所見と放射線治療

- A：初診時肉眼所見：小さな結節病変が集束した扁平な塊状病変（○印）
 B：初診時X線造影CT検査：舌腫瘍の咽頭部への浸潤（○印）
 C：放射線治療：照射口は4 cm × 4 cmを使用し鉛板によって眼球を保護した

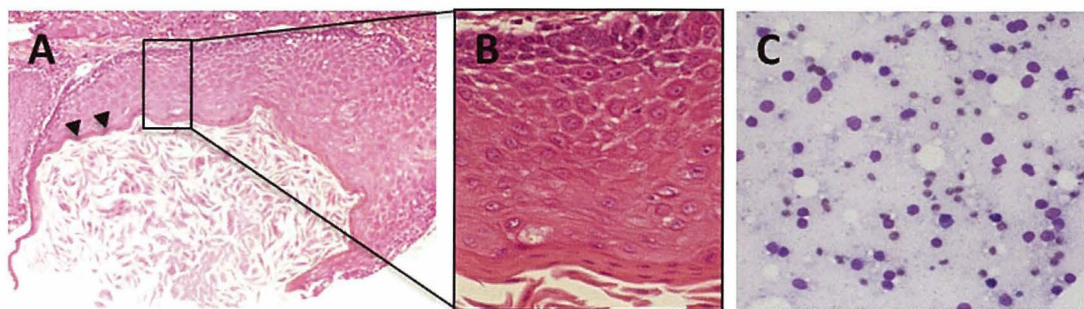


図2 病理組織学的検査・細胞診

- A：舌根部扁平上皮癌（HE染色、×100）：腫瘍細胞の増殖巣と扁平な細胞（矢頭）に内張りされた角化した増殖巣中心部（癌真珠）
 B：Aの一部拡大（HE染色、×400）：異型性を持つ扁平上皮細胞が細胞間橋を形成し、シート状に増殖している
 C：右下顎リンパ節（FNB、Diff-Quik、×400）：反応性過形成

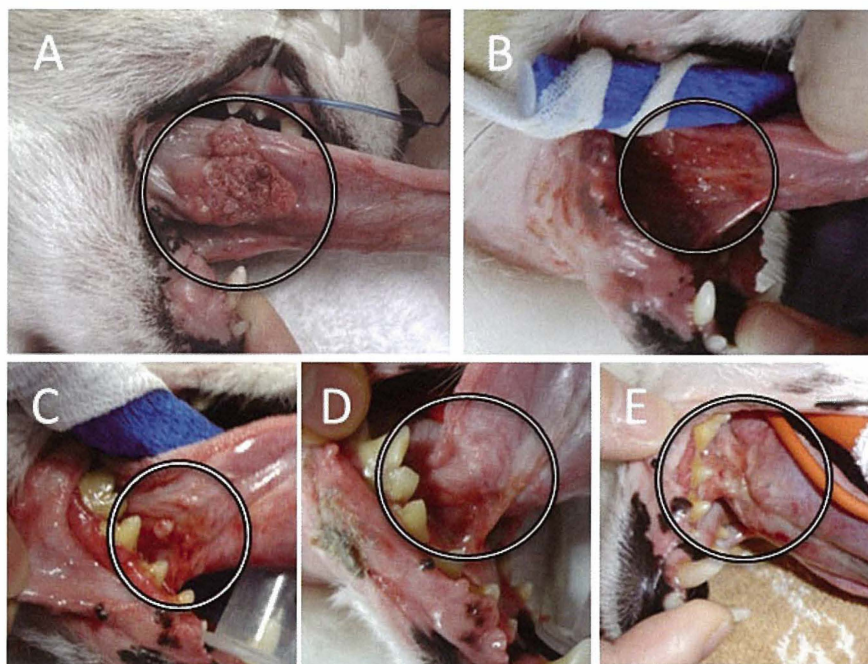
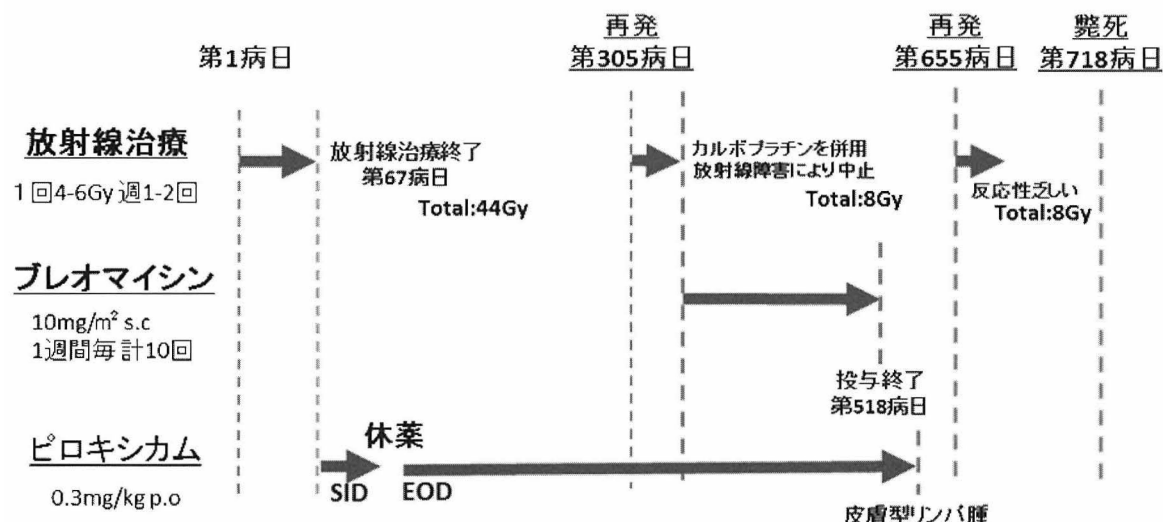


図4 肉眼所見の経過

- A：初診時：小さな結節病変が集束した扁平な塊状病変
 B：第9回目の放射線治療時（第37病日）：腫瘍病変の消失
 C：1度目の舌 SCC 再発（第305病日）：小さな結節病変の出現
 D：再発病変消失（第396病日）：腫瘍病変の消失
 E：2度目の舌 SCC 再発（第655病日）：舌全体が棍棒状に硬結し肥厚

表1 本症例の舌扁平上皮癌に対する治療プロトコル



放射線療法は初診時（第1病日）と2度の再発時の計3クール行い、2クール目の放射線療法では増感剤としてカルボプラチンを併用した。2クール目の放射線療法で放射線障害が認められたため、放射線療法を中止し、プレオマイシンの投与を開始した。ピロキシカムは、1クール目の放射線療法終了時から投与を開始したが、副作用であるメレナが認められたため、一時的に休薬し、EODに漸減して投与を継続した。

考 察

犬の舌SCCは予後不良とされ、1年生存期間は25%以下である⁵⁾。舌SCCに罹患した犬の外科的切除単独、放射線療法単独の治療における生存期間の中央値はそれぞれ216日、120日と報告されている^{3,9)}。これらと比較して本症例の生存期間は718日であり、より長期的な管理が可能であった。その理由として、局所治療としての放射線療法と全身治療としてのプレオマイシンの併用が本症例に対して有効であったことが考えられた。

外科的切除が困難な舌SCCに対する治療法は放射線療法が第一選択となる。しかし、舌は放射線感受性が非常に高い組織であり、舌の萎縮や潰瘍形成による採食困難といった副作用が発現しやすいとされている。このことが舌SCCに対する放射線療法の障壁となり、現在、獣医療において放射線療法は舌SCCに対する効果的な治療法として確立されていない⁵⁾。本症例でも放射線照射時に舌根部からの出血や潰瘍といった副作用が見られたが、抗生剤・止血剤の投与や放射線療法の休止などにより改善が認められた。また、口腔内SCCの放射線療法の予後因子は、腫瘍の大きさに関連

するとされている¹³⁾。TNM分類においてT1（腫瘍の直径が2 cm未満）、T2（2～4 cm）と比較してT3（4 cm<）では生存期間が有意に短かったと報告されている¹³⁾。しかし、本症例の初診時の腫瘍病変の最大直径は4 cmでありT3に分類されたが、放射線療法単独で重篤な副作用を発症することなく腫瘍の縮小が認められ、その後は過去の報告^{3,9)}と比較して長期の生存期間を得ることができた。このことから、本症例に対しては放射線療法が非常に有効であったと考えられた。また他の症例においても、副作用に対する対処が可能であれば、舌SCCに対する放射線療法は有用な治療法になりうる可能性が示唆された。一方で人医療においては高電圧照射装置による外部照射や放射線物質による組織内照射が可能なことや咀嚼、嚥下、会話などの機能の温存によるQOL向上の観点などから、舌SCCに対して放射線療法が選択されることも少なくない¹²⁾。近年では獣医療においても、高電圧照射装置による放射線療法が実施可能な施設が増加している。高電圧照射装置による治療は常電圧照射装置による治療と異なり、腫瘍組織に対してピンポイントな照射が可能であり、正常組織に対する放射線障害を抑えながらの治療が実施

できる。そのため、今後は獣医療においても副作用を抑えた、より効果的な舌 SCC に対する放射線療法が実施可能になるのではないかと考えられた。

再発時に使用したブレオマイシンは、分子酸素を活性化させることでフリーラジカルを形成し、DNA を損傷させることで腫瘍細胞を傷害するといわれており、人医療ではおもに SCC に対して使用されている¹⁴⁾。獣医療においても SCC に対して適応するとされているが²⁾、実際に使用した報告は少なく、犬の SCC に対する有用性は確立されていない。本症例では、ブレオマイシン投与開始から再発までの 336 日間の無増悪期間を得た。またブレオマイシンの副作用として、発熱、食欲不振、嘔吐、肺障害、肺線維症が報告されているが²⁾、本症例ではブレオマイシンによる副作用と思われる症状は認められなかった。さらに、本症例はブレオマイシンの投与期間中にピロキシカムを併用していた。SCC を含め多くの悪性腫瘍は COX2 を過剰に発現しており、PGE2 の増加による腫瘍細胞の増加、アポトーシスへの抵抗性、血管新生などを引き起こす。そのため COX2 阻害剤であるピロキシカムは腫瘍細胞のアポトーシスを誘発し、抗腫瘍効果を示すことが知られている⁶⁻⁸⁾。過去の文献では、ピロキシカム単剤投与によって寛解した口腔内 SCC の犬 3 頭で増悪または死亡までの期間の中央値は 180 日であったと報告されている¹¹⁾。今回は、ピロキシカムとブレオマシンを併用したことで相乗効果が得られ、より長期的な管理が可能となったのかも知れない。

本症例は、放射線療法とブレオマイシン、ピロキシカムを併用して治療したことにより、長期的な管理が可能であった。犬の扁桃 SCC 切除後に多剤併用化学療法群 3 群（ドキソルビシン＋ビンブラスチン＋シスプラチン（AVP）、シスプラチン＋ドキソルビシン（AP）、ドキソルビシン＋シクロホスファミド（AC））と多剤併用化学療法と放射線療法を併用して治療した 1 群（ドキソルビシン＋シスプラチン＋放射線療法（APRT））を比較した過去の報告では、化学療法群の平均生存期間がそれぞれ AVP 84 日、AP 89 日、AC 124 日であるのに対して APRT は 299 日であり、放射線療法を併用したほうが長期の生存が可能であった¹⁾。この報告と同様に化学療法を放射線療法と併用したことが本症例においても長期生存に繋がったと考えられた。さらに、今回選択したブレオマイシンは

過去の報告では用いられていなかったため、ブレオマイシンを選択したことが、本症例の長期生存が可能であった理由の一つかも知れないと考えられた。

本報告は 1 例報告であるため、治療法の有用性を示すためには、さらに症例数を積み重ね評価を行う必要がある。しかし、犬の舌 SCC に対する放射線療法やブレオマイシンを用いた化学療法の治療報告は少ないため、これらの治療法は外科的切除が困難な犬の舌 SCC に対する治療法の選択肢の一つとなると考えられた。

文 献

- 1) Brooks, M.B., Matus, R.E., Leifer, C.E., Alfieri, A.A. and Patnaik, A.K. (1988): Chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in the treatment of tonsillar squamous cell carcinoma in the dog. *J. Vet. Intern. Med.* 2: 206-211.
- 2) Buhles, W.C. and Theilen, G.H. (1973): Preliminary evaluation of bleomycin in feline and canine squamous cell carcinoma. *Am. J. Vet. Res.* 34: 289-291.
- 3) Culp, W.T.N., Ehrhart, N., Withrow, S.J., Rebhun, R.B., Boston, S., Buracco, P., Reiter, A.M., Schallberger, S.P., Aldridge, C.F., Kent, M.S., Mayhew, P.D. and Brown, D.C. (2013): Results of surgical exision and evaluation of factors associated with survival time in dogs with lingual neoplasia: 97 cases (1995-2008). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242: 1392-1397.
- 4) Douple, E.B., Richmond, R.C., O'Hara, J.A. and Coughlin, C.T. (1985): Carboplatin as a potentiator of radiation therapy. *Cancer Treat. Rev.* Sep 12. Suppl A: 111-124.
- 5) 藤田道郎 監訳 (2005): 犬と猫の腫瘍学—治療へのアプローチと予後判定—, p. 140. インターズー, 東京.
- 6) Lupulescu, A. (1996): Prostaglandins, their inhibitors and cancer. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids.* 54: 83-94.
- 7) Mohammed, S.I., Bennett, P.F., Craig, B.A., Glickman, N.W., Mutsaers, A.J., Snyder, P.W., Widmer, W.R., DeGortari, A.E., Bonney, P.L. and Knapp, D.W. (2002): Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res.* 62: 356-358.
- 8) Mohammed S.I., Coffman K., Glickman N.W., Hayek M.G., Waters D.J., Schlittler D., De Nicola D.B. and Knapp D.W. (2001): Prostaglandin E2 concentrations in naturally occurring canine cancer. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids.* 64: 1-4.
- 9) 桃井康行 監訳 (2008): 犬の腫瘍, p. 410. インターズー, 東京.
- 10) O'Hara, J.A., Douple, E.B. and Richmond, R.C. (1986): Enhancement of radiation-induced cell kill by platinum complexes (carboplatin and iproplatin) in V79 cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 1419-1422.
- 11) Schmidt, B.R., Glickman, N.W., DeNicola, D.B., de Gortari, A.E. and Knapp, D.W. (2001): Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. *J. Am. Vet.*

-
- Med. Assoc. 218: 1783-1786.
- 12) 清水谷公成 (2009): 舌癌放射線治療の現状と展望. 日本口腔腫瘍学会誌 21: 190-197.
- 13) Theon, A.P., Rodriguez, C. and Madewell, B.R. (1997): Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. J. Am. Vet. Med. Assoc. 210: 778-784.
- 14) 椿 茂和 (1969): 頭頸部扁平上皮癌に対するプレオマイシン治療について. 耳鼻咽喉科展望 12: 443-446.