

## イヌの皮膚肥満細胞腫の治療に関する総説の紹介（一部省略）

出典：Dank G. Review of the Treatment of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. Israel Journal of Veterinary Medicine. 2016, 71, 3-9.

訳：鳥取大学農学部共同獣医学会獣医外科 大崎智弘

### はじめに

肥満細胞腫（MCT）は、イヌの悪性腫瘍のうち2番目に多い腫瘍であり、イヌの皮膚腫瘍のうち最も発生頻度の高い腫瘍である。MCTの腫瘍動態や進行は、高度に不均質である。MCTの中には、良性の腫瘍動態をとるもの、ゆっくり成長するもの、また数年間大きさが変わらないものもある。一方、攻撃的に成長したり、急激に致死的な転移巣を急速に形成したりすることがある。治療法は、外科手術、放射線治療および化学療法があり、あるいはそれらを組み合わせて治療される。治療は、臨床兆候、臨床ステージおよびグレードに基づいて行われるべきである。

### 外科手術

外科手術は、局在性で転移を認めないイヌのMCTにおいて最適な治療法である。外科切除で完全切除されて転移巣がない場合には、外科手術は治癒的であり、すべてのグレード1および多くのグレード2の腫瘍では、追加治療は必要ない。組織学的に推奨される切除範囲は、深部のマージンは少なくとも1つの筋膜面を含めて、すべての方向において3cmであった。最近の多くの研究の結果、多くのグレード1および2のMCTに対しては、2cmの側方マージンおよび1つの筋膜面の深部のマージンで十分であることが示された。Murphyらは、グレード1、2および3の1年生存率は、それぞれ100%、92%および46%であると報告している。グレード3の腫瘍は、少なくとも3cmの側方マージンと深部の筋膜面を含めて切除すべきである。グレード2のMCTの切除後の局所再発率は、完全切除および不完全切除された腫瘍両方で、0~27%と様々であった。Weisseらは、グレード2のMCTにおける89%で効果的に局所制御ができ、生存期間の中央値が791日であったと報告している。

最初の外科手術で局所制御ができなかった場合、可能であれば2回目の手術で最初の手術痕を含めてより広いマージンで切除することが推奨される。Kryらは、肥満細胞腫の切除が不完全で、原発部位の再切除あるいは放射線治療を受けたイヌの生存期間と局所再発の結果を評価するために、追加治療を受けていないイヌと比較した。再手術（2,930日）あるいは放射線治療（2,194日）を受けた群の生存期間の中央値は、追加治療を受けなかった（710日）群に比べて有意に長かった。局所再発は、再切除群で13%、放射線治療群で8%および対照群で38%であった。さらに、再発までの期間は、治療群で有意に長かった。

これらの報告に基づくと、グレード1および多くのグレード2のMCTのイヌにおける成  
功的治療の目標は、外科手術により適切な局所制御を行い、それによって生存期間の中央値  
を2,000日以上にし、1年生存率を92~100%、さらには局所再発率を低下(0~27%)させる  
ことである。

## 放射線治療

MCTが不完全切除された場合で再手術が不可能な場合には、適切に局所制御するために放  
射線治療が推奨される。

不完全切除のイヌのMCTに対する放射線治療に関する以前の研究の1つに1998年に  
LaDueらが報告したものがある。この回顧的研究では、肉眼的および顕微鏡的遺残病巣の  
ある56頭のイヌを評価している。肉眼的な病変が認められたイヌ(21頭/56頭、38%)の  
無病期間の中央値は12か月で、顕微鏡的遺残病巣が認められたイヌ(35頭/56頭、62%)  
の無病期間の中央値は54か月であった。さらに、10 cm<sup>3</sup>以上の腫瘍が認められたイヌは、  
9 cm<sup>3</sup>以下の腫瘍が認められたイヌに比べて無病期間が短かった。放射線治療は、肉眼的な  
病変がある場合には、放射線による肥満細胞肉芽腫や重度な全身的な副作用のリスクがあ  
るために単独治療として用いるべきではない、より大きな腫瘍はより放射線抵抗性である。  
そして大きなMCTのイヌは腫瘍縮小手術を実施すべきであると結論づけられている。放射  
線治療は、不完全切除のMCT(顕微鏡的遺残病巣)の局所制御を達成したり、局所あるい  
は局所転移を治療したりするために効果的な補助療法である。

他の多くの研究において、不完全切除、グレード1、2および3およびリンパ節転移のイ  
ヌの肥満細胞腫における放射線治療の効果についての試験がなされた。組織学的に切除縁  
が不完全な場合においても、外科手術だけでも再発率が低いため、相加的な効果を解明す  
るのが難しいと考えている人もおり、イヌにおける補助放射線療法に関して議論になってい  
る。一方、Kryらは、追加治療を受けない場合に比べて、不完全切除後に放射線治療を実  
施することで、生存期間、局所制御期間、および局所再発率を有意に改善できることを示  
している。

ステージ0グレード2のMCTを不完全切除された45頭のイヌにおける補助放射線療法を  
評価した際、Poirierらは3頭で再発し、2頭で転移が認められ、14頭で2次性の皮膚腫瘍  
を認めたと報告している。彼らは、補助放射線療法プロトコルは、忍容性があり効果的であ  
ると結論づけている。付随研究により不完全切除されたグレード3のMCTの31頭のイヌ  
における放射線治療の効果を評価され、寛解期間の中央値が27.7か月で、生存期間の中央  
値は28か月であったと報告されている。彼らは、さらなる治療がなければそれらの腫瘍は  
高い局所再発率を示し、放射線治療は効果的にそれらの腫瘍を制御するのに使用できるか  
もしれないと結論づけている。

結論として、不完全切除のグレード1および多くのグレード2のMCTにおける放射線治  
療は、依然として議論の余地がある。しかしながら、ある研究で追加治療無しのイヌに補

助放射線療法を実施したところ、生存期間、局所制御期間および局所再発率の減少を有意に改善できたと報告されている。その有用性についての理解を深めるためには、さらなる大きな前向き研究が必要である。グレード3の腫瘍において、不完全切除で局所再発の可能性が高い場合には、放射線治療を追加することが有用であると思われる。

## 化学療法

化学療法は、3種類の方法でイヌに使用されている。

1つ目は、外科手術前に腫瘍組織量を減少させるための術前補助療法である。これにより完全切除ができる可能性を改善したり、腫瘍サイズを減少させる前では不可能であった手術が可能になるかもしれない。プレドニゾロンを用いた術前補助療法が評価されている。Stancliftらは、1 mg/kg sid および 2.2 mg/kg sid の2種類の投与量で49頭のイヌを治療した。両群において、腫瘍組織量の有意な減少が認められた。全奏成功率は70%であった。2群間には有意差は認められなかった。術前補助療法の効果を正確に評価した研究はない。

2つ目は、補助療法で、再手術が不可能および放射線治療が適用でない顕微鏡的遺残病巣を治療するのに化学療法が用いられる。2つの補助療法に関する研究がなされている。Daviesらは、顕微鏡的遺残病巣のある20頭のイヌに対してビンブラスチンとプレドニゾロンを用いて治療した。18頭のイヌでは1年間局所再発は認められなかった。Hosoyaらは、グレード2のMCTのイヌ12頭に対して、CCNU（ロムスチン）とプレドニゾロンを用いて治療を行なった。局所再発や局所/遠隔転移は認められなかった。不完全切除のグレード1および2の局所再発率は低いため、両研究ともに注意して解釈すべきである。

3つ目は、転移のリスクが高い腫瘍、グレードの高い腫瘍（グレード3）および生存期間の短縮に関連する危険因子のあるグレード2の腫瘍に対して適用される。治療の目的は、転移の遅延あるいは予防あるいは既存の転移病巣の進行を遅延させることであるが、その有効性を示す研究報告はない。単剤あるいは併用で使用される多くの異なる薬剤が研究されている。主な薬剤として、プレドニゾロン、ビンブラスチン、CCNU、チロシンキナーゼインヒビターが用いられている。しかしながら、付加的なプロトコルが報告されている。クロラムブシルおよびプレドニゾロンが21頭のイヌで全奏成功率が38%で、反応が認められた8頭のイヌの無進行期間の中央値は533日であった。ヒドロキシウレアは、46頭のイヌにおいて単剤で評価されており、全奏成功率は28%であった。2頭で完全寛解（256および448日間）および11頭で中央値46日間の部分寛解が得られた。

パクリタキセルは微小管障害剤のタキサン系の薬剤であり。パクリタキセルは紡錘体微小管動態を抑制する。これにより中期後期移行をブロックし、最終的に有糸分裂の抑制とアポトーシスを誘導する。Paccal vetは、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有しないパクリタキセルの剤型で、2つの研究で報告された。1つ目は安全性と治療効果を評価したも

ので、2つ目は CCNU と比較したものである。1つ目の研究報告は、Rivera が 59%の反応率と 247 日間の無増悪期間を認め、その薬剤は安全で効果的であると報告している。

2つ目は、252 頭の切除不可能なグレード 2 あるいは 3 の肥満細胞腫のイヌに対して前向き多施設無作為化二重盲検正対照臨床試験である。その研究の目的は、パクリタキセルと CCNU の反応を比較するものであった。彼らは、パクリタキセルの活性および安全性プロファイルは CCNU に比べて優れていた。

### ビンブラスチン

Thamm らは、MCT のイヌ 41 頭（補助療法：23 頭で、測定可能疾患：18 頭）における経口投与のプレドニゾロンとビンブラスチンを評価した。評価可能な肉眼的病巣のあるイヌにおける全奏成功率は 47%で、完全奏功が 5 頭、部分奏功が 2 頭であった。反応継続期間の中央値は 154 日であった。不完全切除に対する補助療法として、プレドニゾロンおよびビンブラスチンにより 57%の 1 および 2 年無病率が得られた。全患者集団に対する生存期間の中央値は未到達であった。しかしながら、グレード 3 の MCT のイヌにおける平均生存期間は 331 日で、1 および 2 年生存したイヌは 45%であった。

イヌの MCT におけるビンブラスチンの使用を評価した 3 つの更なる研究に 2 つの用量漸増試験が含まれており、1 つは有効性研究で、もう 1 つは高グレードの腫瘍における補助療法に対するビンブラスチンを評価した研究であった。2 つの用量漸増試験では、ビンブラスチンは従来の 2 mg/m<sup>2</sup> 以上の高用量で投与しても安全であるかもしれないと結論づけられている。さらに、Bailey らは最大耐用量が 3.5 mg/m<sup>2</sup> であったと結論づけている。その有効性試験では外科切除が不可能なグレード 2 あるいは 3 の皮膚の MCT の 41 頭のイヌに対してビンブラスチン (2 mg/m<sup>2</sup> あるいは 5 mg/m<sup>2</sup>) が投与された。主な結果は、腫瘍の大きさが小さくなることを測定することであった。2 mg/m<sup>2</sup> 群において、3 頭 (12%) で部分奏功で、反応期間の中央値は 77 日であった。3.5 mg/m<sup>2</sup> 群において、全奏成功率は 27%で、1 頭 (4%) で完全奏功、6 頭 (23%) で部分奏功で反応期間の中央値は 28 日であった。彼らは、ビンブラスチンが単剤で使用された場合、イヌの MCT に対して活性を持つと結論づけている。Thamm らは、転移のリスクが高いと考えられたグレード 3 あるいは 2 の肥満細胞腫の 61 頭のイヌを調査した。それらのイヌは外科手術後に、放射線治療の有無にかかわらずビンブラスチンとプレドニゾロンにより治療された。無病期間は 1,305 日で全生存期間は未到達であった。ハイリスクのグレード 2 のイヌの 100%が 3 年間生存し、グレード 3 のイヌの全生存期間は 1,347 日であった。この研究は、外科手術だけ実施したグレード 3 の MCT の患者の生存に関する過去のデータ (6~27%の患者が 1 年間生存) と比べて遜色がなかった。

### CCNU-ロムスチン

#### (1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea)

Rassnick らは、測定可能な MCT の 19 頭のイヌに対する CCNU の使用を評価した。イヌ

は 90 mg/m<sup>2</sup> の CCNU を 3 週おきに投与された。1 頭で 440 日間という長期間の完全奏功を得た。7 頭のイヌで反応期間の中央値 77 日間の部分奏功を得て、6 頭で反応期間の中央値 78 日間の安定を得た。CCNU はイヌの MCT の治療において有効な薬剤であると結論づけられている。

### ビンブラスチンと CCNU の併用

ビンブラスチンと CCNU の併用効果を評価した報告が 3 つある。1 つ目は 2009 年に Cooper らによって報告され 56 頭のイヌに対して CCNU (平均用量 : 59 mg/m<sup>2</sup>) とビンブラスチン (2 mg/m<sup>2</sup>) の効果と毒性を評価している。治療は 2 週間ごとに投与された。37 頭のイヌで肉眼的病巣 (グレード 2 : 12 頭 (32%)、グレード 3 : 17 頭 (46%)) が認められ、20 頭で顕微鏡的遺残病巣が認められた。8 頭 (40%) でグレード 2、11 頭 (55%) でグレード 3 の腫瘍が認められた。肉眼的病巣のある犬で 57% の反応率、反応期間の中央値が 52 日間であった。肉眼的病巣のある犬で、無進行期間の中央値が 30 週で全生存期間の中央値は 35 週であった。顕微鏡的遺残病巣が認められたイヌで、無進行期間の中央値が 35 週で全生存期間の中央値は 48 週であった。2 つ目は、2010 年に Rassnick らによって報告された。その研究では、CCNU (70 mg/m<sup>2</sup>) とビンブラスチン (3.5 mg/m<sup>2</sup>) の交互投与およびプレドニゾドン (1~2 mg/kg) のプロトコルの安全性と効果について評価している。17 頭のイヌで肉眼的病巣を認め、35 頭のイヌで顕微鏡的遺残病巣 (転移あるいはグレード 3) が認められた。外科切除が不可能なイヌにおける反応率は 65% であった ; 5 頭で完全奏功 (中央値 : 141 日)、6 頭で部分奏功 (中央値 : 66 日)。補助療法により治療されたイヌの全無進行期間の中央値は 489 日であった。3 つ目は、CCNU とビンブラスチンの併用を評価したもので、適切な局所療法および全身的な補助療法 (プレドニゾロン、ビンブラスチン (2 mg/kg) および CCNU (60~80 mg/m<sup>2</sup>)) による治療を受けたグレード 2、ステージ 2 のイヌで行われた。その研究の結果、局所リンパ節転移の認められるグレード 2 の MCT においても、適切な局所療法後にプレドニゾロン、ビンブラスチンおよび CCNU による治療を行うことで生存期間の中央値が 40 か月を超えることを示している。

### チロシンキナーゼインヒビター (TKIs)

チロシンキナーゼ受容体 (RTKs) は、細胞表面受容体の重要なグループの 1 つであり、それらのリガンドによって刺激を受けると、細胞が活性化して細胞増殖、分化および生存を引き起こす。正常なキナーゼの機能は細胞の成長や分化に重要であり、いくつかの RTKs の機能不全がイヌの MCT において認められている。また、RTKs は血管新生や転移の進行に関与している。

### トセラニブリン酸塩

2009 年に London らにより、トセラニブリン酸塩の最初の試験が報告された。その試験は、

再発した MCT のイヌにおいて多施設プラセボ対照二重盲検無作為試験であった。その試験では 149 頭のイヌが含まれており、86 頭でトセラニブリン酸塩により治療され、63 頭では偽薬により治療された。トセラニブリン酸塩の客観的奏功率は 37.2%（完全奏功：7 頭、部分奏功：25 頭）で、偽薬は 7.9%（部分奏功：5 頭）であった。

トセラニブリン酸塩により治療を受けたイヌに比べて、偽薬で治療を受けたイヌでは 6 週間の試験期間中に有意に病気が進行した。トセラニブリン酸塩と偽薬を回避したイヌの間の客観的奏功率は 42.8%（完全奏功：21 頭、部分奏功：41 頭）であった。観察された生物学的奏功率は 59.5%で、16 頭のイヌで安定であった。c-kit の変異の存在や局所リンパ節転移が無いことが、有意に客観的反応（完全奏功あるいは部分奏功）に関連してした。客観的反応が認められた 62 頭のイヌの無増悪期間は 18.1 週であった。グレード 2 のイヌはグレード 3 のイヌに比べて進行するまでの期間が長かった。副作用は、一般に用量を調節したり支持療法を行うことで管理することが可能であった。彼らは、トセラニブリン酸塩はイヌの MCT に対して生物学的に活性があると結論づけている。

#### 併用療法におけるトセラニブリン酸塩

現時点で、イヌの MCT において他の化学療法剤とトセラニブリン酸塩の使用を評価した多くの臨床試験が実施されているが、今日まで 2 つの研究のみが公表されている。1 つ目は、トセラニブリン酸塩とビンブラスチンの併用を評価するためのフェーズ 1 の用量漸増試験である。その研究の合理性は、重複しても用量制限毒性がなく、異なったメカニズムにより抗腫瘍効果を発揮する単剤を併用することによって臨床結果を改善することができることである。14 頭のイヌがその試験に登録された。その研究で報告された用量制限毒性は、好中球減少症でビンブラスチンの最大耐用量を下回っていた。そのため、その研究ではこの併用を支持していない。しかしながら、有意な活性の証拠（71%の客観的反応）と増強された骨髄抑制が相加あるいは相乗効果を示唆している。

2 つ目は、2015 年に Burton らによって報告された、細胞傷害性を有する化学療法と併用したトセラニブリン酸塩の間欠投与の評価である。その研究の目的は、単剤療法として投与された両薬剤に関連した費用と副作用を軽減する一方、イヌ MCT を効果的に化学療法増感することを試みることである。彼らは、クライアントのいる 47 頭の肉眼的病巣のある MCT のイヌにトセラニブリン酸塩およびビンブラスチンを投与した。用量制限毒性は、好中球減少症である。全奏功率は 46%（完全奏功：4 頭、部分奏功：15 頭）、全無増悪期間の中央値は 53 日で、全生存期間の中央値は 131 日であった。完全切除した犬の無増悪期間は、未到達で、部分奏功のイヌの無増悪期間は 131 日であった。著者らは、トセラニブリン酸塩の間欠投与とロムスチンの併用は療法は耐用性があり、外科切除困難あるいは転移性の MCT のイヌに対する妥当な治療法であるかもしれないと結論づけている。

トセラニブリン酸塩と放射線治療を併用した治療を評価した追加試験が実施された。それは、Carlsten らによるクライアントのいる 17 頭のイヌにおける小分割放射線治療、トセラ

ニブリン酸塩およびプレドニゾロンを用いた多施設前向き試験であった。全てのイヌは、プレドニゾロン、オメプラゾール、ジフェンヒドラミンおよびトセラニブリン酸塩を投与された。放射線治療は、24 Gy を 3 あるいは 4 分割で照射した。全奏成功率は 76.4% で、58.8% のイヌで完全奏功、17.6% のイヌで部分奏功であった。最良の反応が得られるまでの期間の中央値は 32 日で、無増悪期間の中央値は 316 日であった。全生存期間の中央値は未到達で、フォローアップの期間の中央値は 374 日であった。

一番多い中毒症は、胃腸および肝臓であった。報告された奏成功率および奏功期間は、MCT に対する単剤の治療薬としてのトセラニブリン酸塩で報告されているものに比べて長かった。著者らは、その併用療法は外科的に切除不可能な MCT に対して実行可能な治療の選択肢であると結論づけている。

### 外科手術、化学療法および放射線治療の併用療法

上記のいくつかの研究は、顕微鏡的遺残病巣のイヌが含まれていたが、ある最近の研究で、ステージ 2 の MCT のイヌにおいて外科手術および放射線治療後の補助化学療法が評価された。ステージ 2 は、腫瘍が真皮および局所リンパ節に浸潤した腫瘍であると定義されている。全てのイヌは、適切な切除縁を含めての原発巣切除およびリンパ節切除、あるいは原発巣が不完全切除の場合には放射線治療およびリンパ節の外科切除および/あるいはリンパ節の放射線治療により適切に局所制御して治療された。全てのイヌは化学療法により治療された。局所再発は、以前の外科手術あるいは放射線治療を行なった領域で、21 頭中 2 頭でおこった。4 頭で新たに皮膚の MCT が認められた。全体の生存期間の中央値は 1,359 日であった。この研究の結果、適切な局所コントロールと全身的な化学療法を行えば、ステージ 2 の MCT のイヌは長期間の生存期間を得ることができると示された。

\*省略部位および詳細は、本総説論文ならびに参考文献を参照願いたい。