

## 上顎の扁平上皮癌に対する CUL 療法により良好な QOL を維持している犬の 1 例

野田 桂<sup>1)</sup> 嶋田照雅<sup>2)</sup> 小川 高<sup>3)</sup> 伊藤位一<sup>1)</sup> 大橋文人<sup>4)</sup>

- 1) きずな動物病院 (大阪府大阪市阿倍野区阪南町 3-1-8-102 〒545-0021)
- 2) 帯広畜産大学畜産学部獣医学科臨床獣医学講座 (北海道帯広市稲田町西 2 線 11 番地 〒080-8555)
- 3) 小川動物病院 (静岡県島田市中溝 4-12-3 〒427-0043)
- 4) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医学専攻高度医療学講座 (大阪府堺市中区学園町 1-1 〒599-8531)

### A Dog with Oral Squamous Cell Carcinoma Treated by CUL Therapy

Katsura NODA<sup>1)</sup>, Terumasa SHIMADA<sup>2)</sup>, Takashi OGAWA<sup>3)</sup>, Norikazu ITOH<sup>1)</sup>, Fumihito OHASHI<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Kizuna Animal Hospital, 3-1-8-102 Hannancho, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0021, Japan

<sup>2)</sup> Field of Veterinary Surgery, Department of Clinical Veterinary Science, School of Veterinary Science, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Nishi 2-sen 11, Inada-cho, Obihiro-shi, Hokkaido 080-8555, Japan

<sup>3)</sup> Ogawa Animal Hospital, 4-12-3 Nakamizo, Shimada-shi, 427-0043, Japan

<sup>4)</sup> Department of Veterinary Surgery, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, 1-1 Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai-shi, Osaka 599-8531, Japan

(Received 17 August 2007 / Accepted 5 March 2009)

**SUMMARY :** In this report, a canine carcinoma was so far successfully treated by CUL treatment, an injection of suspension of an anti-cancer drug and contrast medium directly into the tumor. A nine-year-old spayed female golden retriever was brought to us with the main complaint of a mass in the oral cavity. The cytodiagnosis of the tumor was a squamous cell carcinoma. After palliative surgical resection of the mass, the dog was treated with intratumoral administration of cisplatin. The release of cisplatin was slowed by mixing it with poppyseed oil ethylesteres iodide (CUL treatment). After the CUL treatment was started, there was little growth of the tumor and no systemic side effects. A good QOL was maintained for 24 months after discovery of the mass. This case demonstrated that CUL treatment is a useful option for inhibition of the growth of an oral squamous cell carcinoma and preservation of the patient dog's QOL.

**KEY WORDS :** cisplatin, CUL treatment, squamous cell carcinoma

(J Anim Clin Med, 18 (1) 1-5, 2009)

**要約 :** 犬の上顎に発生した扁平上皮癌に対して腫瘍の姑息的外科切除を行った後に、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンの添加によって吸収遅延処理したシスプラチンを用いた局所抗癌治療 (CUL 療法) を計 18 回実施した。本症例の治療経過は良好で、腫瘍の増大は非常に遅くなり、全身性の副作用も認められず、治療開始後 18 カ月が経過しているが良好な QOL を維持している。以上のことから、CUL 療法は口腔内扁平上皮癌の増

大抑制と QOL 維持を目的とした治療の選択肢の 1 つとして有用な方法であると考えられた。

キーワード：シスプラチン, CUL 療法, 扁平上皮癌

(動物臨床医学 18 (1) 1-5, 2009)

## はじめに

犬の口腔内扁平上皮癌は口腔内腫瘍において約 17～25% の発生率であり、その強い局所浸潤性から進行例では根治が望めない場合も多い [1]。通常、治療には外科療法、放射線療法あるいは凍結外科療法が治療選択肢としてあげられる。しかし、外科手術では術後の機能障害および顔面形状の変化、放射線療法では治療可能な施設が限定されていること、また凍結外科療法では治療適応可能な腫瘍サイズの制限といった問題がある。全身的抗癌剤の投与も治療法の選択肢であるが、骨髄抑制や腎毒性などの副作用の面で使用困難となる場合もある [1]。近年、抗癌剤をプロテインマトリックスや油剤などで処理することにより、注入局所における薬剤の吸収を遅延させ、かつ局所での抗癌剤の作用を増強させる治療法が臨床応用されている [2, 3, 4]。今回、犬の上顎に発生した扁平上皮癌に対してヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンによって吸収遅延処理したシスプラチンの局所注入療法 (Cisplatin-Urografin-Lipiodol (CUL) 療法) を実施したところ良好な結果が得られたので報告する。

## 症 例

症例は、ゴールデンレトリバー、避妊済みの雌、9 歳齢、体重 24 kg で、上顎歯肉部の腫瘍を主訴に来院した。一般身体検査では右側上顎犬歯から第 1 切歯に至る歯肉部分に直径約 3 cm の膨隆した腫瘍が認められた。一般状態は良好であり、体表リンパ節の腫大および腫瘍からの出血等はなかったため、飼い主の希望もあり経過観察としていた。しかし、1 カ月経過後腫瘍の顕著な増大と表面の潰瘍化が認められたため、大阪府立大学附属獣医臨床センターにおいて上顎部分の CT 撮影と生検を実施した (Fig.1)。腫瘍は犬歯前縁まで浸潤しており、上顎骨の一部に骨融解が認められた (Fig.2)。生検材料の病理組織学検査結果は、異型性が強く、多数の有糸分裂が認められる扁平上皮癌であった。CT 画像から根治術は左右第 1 前臼歯までの上顎切除が考えられたが、飼い主の希望により、上顎切除は行わず腫瘍容積の減少を目的とした腫瘍の姑息的外科切除と腫瘍増大抑制および QOL 維持を目的とした CUL 療法の併用を選択した。手術では腫瘍を歯肉から削り取るように切除し左全切歯、右第 1, 2 切歯を抜歯した上で歯根部腫瘍も可能な限り切除した。また、術後 1 カ月目から CUL 療法を開始した。

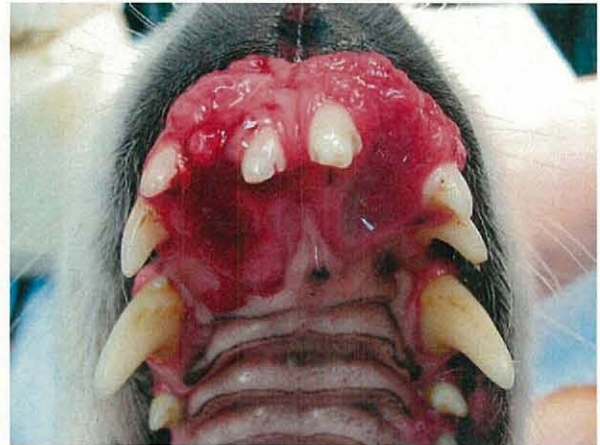


Fig.1 治療開始前硬口蓋所見  
右側上顎犬歯から左第 3 切歯に到る腫瘍と表面の潰瘍化および出血が認められた。

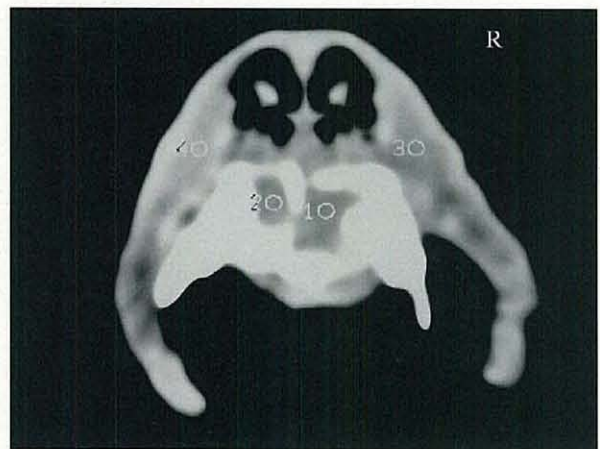


Fig.2 治療前 CT 画像  
上顎吻端から上顎犬歯前縁まで骨融解が認められた。

CUL 療法は小川等の報告に基づいて用量を決定し、手術 1 カ月後から患者の状態を観察しながら約 21 日間隔で実施した [4]。シスプラチン (プリプラチン®, プリストル・マイヤーズ・スクイブ) 1 ml (0.5 mg/ml) とヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (リピオドール® ウルトラフルイド, ゲルベ・ジャパン) を 6 ml, アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン 60% 注射液 (ウログラフィン® 60

%, 日本シェーリング) を 2 ml 混合し懸濁液としたものを、硫酸アトロピンおよびジアゼパムにて前処置後プロポフォルにて麻酔導入し、イソフルラン吸入麻酔下において腫瘍病変部周囲および腫瘍組織内に注入した。注入時に懸濁液の漏出は認められず、さらに投与後に頭部 X 線撮影を行い懸濁液の局所残存を確認した (Fig.3)。投与は約 18 カ月の間に計 18 回行った。投与 1 回目では腫瘍摘出部位の軽度紅潮が認められ、投与 2 回目には投与前に同一部位において直径約 1.5 cm 大の腫瘍の再発が肉眼的に認められた (Fig.4)。その後投与 4 回目まで腫瘍

の増大は認められず、遠隔転移も観察されなかった。そのため、飼い主の希望により投与 4 回目で CUL 療法を中止したが、徐々に腫瘍が増大したため、治療中止 3 カ月後に 5 回目の CUL 療法を再開した (Fig.5)。再開時には増大した腫瘍を電気メスで姑息的に切除した後、上述した方法および間隔で CUL 治療を実施した。投与 7 回目まで腫瘍の軽度な増大が認められたが、8 回目以降腫瘍の増大はなく腫瘍発生から約 2 年経過した投与 18 回目においても一般状態は良好に経過している (Fig.6)。



Fig.3 2 回目 CUL 療法直前の頭部 X 線写真  
注入後造影剤の患部残留が認められた。



Fig.5 CUL 療法中止後 3 カ月目の硬口蓋所見  
投与中止後、右側腫瘍直径 2.5 cm および左側腫瘍直径 1 cm と顕著に増大し表面の潰瘍化も認められた。この後、電気メスにて腫瘍を切除し CUL 療法を再開した。

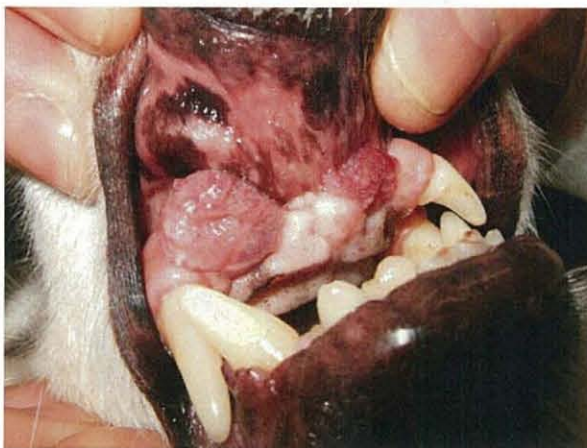


Fig.4 CUL 療法 2 回目硬口蓋所見  
右側上顎犬歯と左側第 3 切歯横にそれぞれ直径 1.5 cm および 0.5 cm の腫瘍が再発したが、投与中止まで増大は認められなかった。



Fig.6 CUL 療法 14 回目硬口蓋所見  
投与 7 回目まで左右ともに腫瘍の直径が 0.5 cm と軽度増大したもの、それ以降の腫瘍の増大は認められていない。

## 考 察

シスプラチンの局所注入は全身の正常組織への暴露を低下させる一方で腫瘍組織へ効果的な濃度となるよう考案された治療方法である [5, 6]。CUL 療法の利点は全身的に毒性のない投与量で十分な濃度が腫瘍細胞に到達すること、腫瘍内で薬剤濃度が持続的に維持されることである。局所注入のための懸濁液はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル、アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンおよびシスプラチンを用いた。ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルはシスプラチンの吸収を遅延し標的細胞への暴露時間を延長するために添加されている [7-9]。アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミンはシスプラチンとヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの介在薬として使用している [8]。ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルはリンパ管造影剤でありリンパ組織を介して選択的に吸収される。そのため、リンパ組織の発達していない腫瘍からはヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルおよびその懸濁液は流出しにくくなり、結果的に薬剤が腫瘍組織に長期間留まることとなる [7-9]。これらの特性を利用して、CUL 療法はイヌ、ネコ等の口腔内腫瘍に対し使用した報告がある [4]。

本症例では上顎骨浸潤も伴う扁平上皮癌であり、外科手術による上顎切除も考慮したが、顔面形状の変化を飼い主が容認できなかったため、腫瘍容積の軽減を目的にした腫瘍の部分的切除と CUL 療法を併用した。小川らの報告では CUL 懸濁液の初回投与が 12 ml であるが本症例では腫瘍のサイズがやや小さく、実際には全量注入できなかったためシスプラチンの投与量および他の薬剤も減量し全量を 9 ml として投与したところ注入部からの流出もなく全量の投与が可能であった [4]。また飼い主の希望により投与スケジュールを 21 日間隔とし小川らの報告よりも間隔を空けて実施した [4]。これらの理由から投与期間中腫瘍の完全消失には至らなかったものと思われるが、増大の抑制効果は十分に認められ腫瘍からの出血もなく QOL を良好に維持することが可能であった。CUL 懸濁液は投与後腫瘍とその周辺領域全体に分布することが治療後の X 線検査で確認でき、手術後に認められた腫瘍の再発巣の増大も CUL 療法により 5 カ月間抑制されている。さらに治療中止後に再燃した腫瘍の増大も、治療を再開することで約 14 カ月間抑制されている。通常口腔内扁平上皮癌の治療には外科手術あるいは放射線療法が推奨されているが、各治療法による平均生存期間はそれぞれ 9 ~ 26 カ月および 16 ~ 36 カ月との報告があり、今回実施した CUL 療法は既存の治療法と遜色ない生存期間となっている [1]。また、本症例では骨髄抑制および腎尿細管障害などのシスプラチンによる副作用も血液検査等では認められず、腫瘍発生から現時点で約 24 カ月が経過しているが、良好な QOL を維持している。ま

た治療前には右口唇の膨隆が認められていたが、治療開始後は外見的にほぼ正常犬と変わらない容貌を維持している (Fig.7)。以上のことから、CUL 療法は、積極的な治療を施すことの困難な口腔内扁平上皮癌の症例に対して、腫瘍の増大を抑制し QOL を維持する上で有用な治療法の 1 つとして考えられた。



A



B

Fig.7 治療前後での容貌の変化(A: 治療前, B: 治療開始 24 カ月後) 治療前は右上顎口唇の隆起が顕著であったが、腫瘍確認 24 カ月後においてもほぼ左右対称で正常な外観を呈している。

## 引用文献

- 1) Liptak J.M., Withrow S.J.: Cancer of the gastrointestinal tract. In: Withrow, S.J., MacEwen, E.G., eds, *Small Animal Clinical Oncology*, 4th ed, 455-510, WB Saunders, Philadelphia (2007)
- 2) Kitchell B.E., Brown D.M., Luck E.E., Woods L.L., Orenberg E.K., Bloch D.A.: Intralesional implant for treatment of primary oral malignant melanoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 204, 229-236 (1994)
- 3) Theon A.P., VanVechten M.K., Madewell B.R.: Intratumoral administration of carboplatin for treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. *Am J Vet Res*, 57, 205-210 (1996)
- 4) 小川高, 小池祐子, 三島浩亨: 犬・猫の口腔内扁平上皮癌に対する CUL 療法の使用経験. *日獣会誌*, 58, 755-760 (2005)
- 5) Bouvier G., Penn R.D., Kroin J.S., Beique R.A., Gerard A.M., Lesage J.: Intratumoral chemotherapy with multiple sources. *Ann NY Acad Sci*, 531, 213-214 (1988)
- 6) Krag D.N., Theon A.P., Schneider P.D., Goodnight J.E.: Intralesional cisdiamminedichloroplatinum and purified collagen treatment of human metastatic malignancy: a feasibility study. *J Surg Oncol*, 43, 83-87 (1990)
- 7) Araki T., Hihara T., Kachi K., Matsusako M., Ito M., Kohno K., Uchiyama G.: Newly developed transarterial chemoembolization material: CDDP Lipiodol suspension. *Gastrointest Radiol*, 14, 46-48 (1989)
- 8) Kanematsu T., Inokuchi K., Sugimachi K., Furuta T., Sonoda T., Tamura S., Hasuo K.: Selective effects of lipiodolized antitumor agents. *J Surg Oncol*, 25, 218-226 (1984)
- 9) Konno T.: Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer*, 66, 1897-1903 (1984)