

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 高橋 雅

題 目 : Studies on the epidemiology and treatment in canine neoplastic diseases  
(犬の腫瘍性疾患における疫学と治療に関する研究)

---

## 論文要旨 :

Great efforts has been paid to conquer the neoplastic diseases in veterinary medicine, especially in small animal practice, and a number of therapeutic options, including chemotherapy, radiation and surgical techniques, became available against many types of tumors. However, we have not completely overcome neoplastic diseases in treatment strategy and it is still to be a major problem in the field of small animal medicine. In a series of this study, I focused on canine histiocytic sarcoma (HS), which is a rare round cell neoplasm that originates from dendritic cells or macrophages with aggressive clinical course, and carried out investigations to provide novel insights for understanding clinical characteristics of HS and creating a new therapeutic strategy for its control. The present study is comprised of two chapters.

In Chapter I, to identify epidemiology of HS in Japanese dogs especially focusing on the clinical feature, outcome and prognostic factors, medical records of 73 dogs with HS were retrospectively analyzed. Signalment, clinical signs, complete blood count (CBC), blood chemistry profiles, treatment, response to treatment and overall survival (OS) were analyzed. Diagnosis of HS was determined histologically in 44 cases and cytologically in 29 cases. The most frequently diagnosed breeds were Flat-Coated Retrievers ( $n = 16$ , odds ratio [OR] 62.0), Pembroke Welsh corgis ( $n = 15$ , OR 9.7) and Bernese Mountain dogs ( $n = 14$ , OR 45.0). Median survival time for all dogs in this study was 43 days. In the dogs that received no treatment or only symptomatic treatment, the median OS was 12 days (range 2–254 days) compared with that of dogs that received surgical treatment and/or chemotherapy (85 days, range 4–360 days). Univariate analysis identified anemia, thrombocytopenia, hypoalbuminemia, hypoproteinemia and not receiving antitumor treatment (chemotherapy and/or surgery) as factors significantly associated with shorter OS. Multivariate analysis confirmed that platelet counts, localized/disseminated lesional pattern and whether the dog received antitumor treatment were significantly predictive of survival. In conclusion, HS is an aggressive disease and the survival times of dogs with HS might be very short if only symptomatic treatment or no treatment is performed. In Japan, it is necessary to recognize that the Pembroke Welsh corgi is a breed at comparatively high risk of HS.

The chemotherapy with lomustine (CCNU), one of alkylating compounds of nitrosourea, has been used to treat HS, and CCNU is the only drug effective against HS has been scientifically confirmed. However, CCNU is not commercially available in Japan. A phase II study in humans revealed that nimustine (ACNU), a similar alkylating compound which was developed in Japan, was effective against lung cancer, brain tumors, alimentary tract cancer and tumors of hematopoietic organs. Furthermore, ACNU is also used to

melanoma as an alternative drug of CCNU or carmustine (BCNU) in combination chemotherapeutic protocols. However, to date, there are no published reports on the dose limiting toxicity (DLT) and maximum tolerated dose (MTD) of ACNU in dogs. In Chapter II, DLT and MTD for a single administration of ACNU were determined in tumor-bearing dogs through dose-escalation study in order to establish a novel therapeutic protocol using ACNU against HS bearing dogs. The starting dosage was 25 mg/m<sup>2</sup>, and subsequent dosages were administered in increments of 5 mg/m<sup>2</sup>. One of the 3 dogs in the first cohort showed severe neutropenia, and therefore, an additional cohort of 3 dogs received ACNU at the same dose (25 mg/m<sup>2</sup>). Severe toxicity was not observed in this cohort and therefore, the next cohort received 30 mg/m<sup>2</sup>. Both the dogs that received 30 mg/m<sup>2</sup> of ACNU showed severe neutropenia. Other adverse events were mild and self-limiting. From these results, the MTD for ACNU in dogs was determined to be 25 mg/m<sup>2</sup>, and neutropenia was noted to be the DLT. The nadirs of neutropenia and thrombocytopenia were observed on days 7 and 21, respectively; therefore, the optimal interval for single-agent administration of ACNU at 25 mg/m<sup>2</sup> was considered to be 21 days. Partial response after ACNU administration was observed in 1 of the 7 dogs bearing measureable tumors. The data herein provides a basis for a phase II trial of ACNU to evaluate antitumor activity against HS and cumulative toxicity of ACNU in dogs.

  I believe that findings obtained in this series of study contribute to veterinary oncology and provide useful information in the treatment for canine neoplastic diseases, including HS.

## 学位論文審査の結果の要旨

氏 名	高橋 雅
審 査 委 員	主 査： 鹿児島大学 教授 遠藤 泰之
	副 査： 鹿児島大学 教授 桃井 康行
	副 査： 山口大学 教授 奥田 優
	副 査： 鹿児島大学 教授 三好 宣彰
	副 査： 鹿児島大学 准教授 矢吹 映
題 目	Studies on the epidemiology and treatment in canine neoplastic diseases. (犬の腫瘍性疾患における疫学と治療に関する研究)

### 審査結果の要旨：

獣医学領域、とくに小動物臨床獣医学分野においては、腫瘍性疾患の克服のためにこれまで多くの研究が行われ、その結果、様々な種類の腫瘍性疾患に対し、化学療法、放射線療法、外科手術、あるいはそれらの組み合わせによって、多岐にわたる治療オプションを選択できるようになった。しかしそれらを駆使して腫瘍性疾患に対峙しているものの、十分な治療成績が得られているわけではなく、腫瘍の克服には至っていないのが現状であり、この点は小動物臨床獣医学分野における非常に大きな問題としていまだ存在している。犬には非常に多くの腫瘍性疾患が認められるが、その中でも樹状細胞やマクロファージを起源とする独立円形細胞の腫瘍である組織球性肉腫 (histiocytic sarcoma, HS) は、臨床的に生物学的挙動が極めて悪性で治療が困難な腫瘍として知られている。申請者はこの犬の HS に着目しており、疫学と新たな治療法の確立の点から検討を行っている。

第一章では、我が国の犬における HS の発生に関し、その臨床像、予後、予後因子に着目して回顧的に疫学調査を行っている。この解析には 73 例の HS に罹患した犬が供され、これらの犬のシグナルメント、臨床症状、血液検査所見、治療法、治療への反応、生存期間が調査された。73 例のうち 44 例は病理組織学的検査により、また残りの 29 例は細胞診断学的に HS と診断された。好発品種としては、フラットコーテッドレトリバーが最も多く認められた ( $n=16$ , odds ratio [OR] 62.0)。ウェルシュコーギー ( $n=15$ , OR 9.7) とバーニーズマウンテンドッグ ( $n=14$ , OR 45.0) がこれに続いた。すべての犬における生存期間の中央値は 43 日であった。治療を受けていない、あるいは対症療法のみが行われた症例における生存期間中央値は 12 日であり、外科治療、化学療法、あるいはその両者によって治療された犬のそれ (85 日) より短かった。単回帰解析では、貧血、血小板減少症、低アルブミン血症、低蛋白血症を有していること、また特異的な治療を受け

ていないことが、生存期間に有意に影響を及ぼす因子として検出された。多変量解析では、血小板数、病変の形態、腫瘍に対する治療といった因子が、有意に生存期間に相関していることが明らかとなった。このように本章では、犬の HS は治療を行わないと極めて予後不良な疾患であることを明らかにし、またこれまでの海外での報告と異なり我が国特有の現象として、ウェルシュコーギーに好発することが示された。これらの知見は数少ない HS の疫学に、貴重な情報を提供するものであると考えられた。

第二章では HS の新たな内科的治療法について、基礎的に検討している。HS に対する内科的治療としては、アルキル化剤のひとつであるロムスチン (CCNU) が、唯一効果の認められる薬剤として報告されており、臨床の現場でも用いられている。しかし我が国では CCNU が商品化されていないため、使用には制限がある。CCNU と類似のアルキル化剤として、我が国で開発されたニムスチン (ACNU) があり、医学領域では肺癌、脳腫瘍、消化管腫瘍、造血器系腫瘍に応用されており、メラノーマに関しては CCNU やカルムスチン (BCNU) の代替薬として用いられることもある。犬に対しても様々な化学療法剤が用いられるようになってきたが、この ACNU の犬における用量規定毒性 (DLT) や最大耐用量 (MTD) に関する情報はない。そこで将来的な HS の症例への応用を考慮して、担癌犬での ACNU の単回投与における DLT と MTD を検討した。ACNU の初期用量は  $25 \text{ mg/m}^2$  とし、 $5 \text{ mg/m}^2$  ずつ増量していった。第一群の 3 例中 1 例で重度の好中球減少症が認められたため、第二群の犬に対しては同じ用量である  $25 \text{ mg/m}^2$  で投与したが、こちらの群では明らかな副作用は認められなかった。そこで次の群の犬に対しては  $30 \text{ mg/m}^2$  の用量で投与を行ったが、いずれも重度の好中球減少症が副作用として認められた。他の大きな副作用は認められなかった。したがって犬における ACNU の MTD は  $25 \text{ mg/m}^2$  であり、DLT は好中球減少症であると判定された。好中球減少症と血小板減少症の最下点はそれぞれ投与 7 日後と 21 日後であったことから、犬における最適な ACNU の反復投与間隔は 21 日であると思われた。これらの知見は、HS の症例に対する ACNU 第二相試験の実施に関し有用な情報を提供すると考えられた。

このように一連の研究成果は、HS の我が国の犬における疫学と、治療が困難な HS に対する新たな治療法確立に関する貴重な情報であると思われ、本疾患の克服という重要な課題に対して貢献し、臨床的に極めて有用な知見を提供するものである。したがって、審査員一同は本論文を博士 (獣医学) に値するものと判定した。