

猫のビンブラスチン 2.0mg/m² 投与後の有害事象について

中野 優子 Yuko NAKANO¹⁾、小林 哲也 Tetsuya KOBAYASHI¹⁾、深澤 依里 Eri FUKAZAWA¹⁾、
小嶋 富貴子 Fukiko OSHIMA¹⁾、賀川 由美子 Yumiko KAGAWA²⁾、平田 雅彦 Masahiko HIRATA³⁾、
山上 哲史 Tetsushi YAMAGAMI³⁾、白石 陽造 Yozo SHIRAISHI³⁾

ビンブラスチン2.0mg/m²が投与された猫の肥満細胞腫6例の有害事象を調査した結果、重篤な有害事象の発生率は83.3% (5/6)、その内訳はGrade4の好中球減少症が3例、敗血症を伴うGrade2の好中球減少症が1例、Grade3の嘔吐が1例であった。敗血症の発生率は50% (3/6)であった。一般的に提唱されている猫のビンブラスチン2.0mg/m²は重度の骨髄抑制を引き起こす可能性があり、第1相試験の必要性が強く示唆された。

Key words : 猫、肥満細胞腫、ビンブラスチン、有害事象

はじめに

ビンブラスチンは犬の肥満細胞腫に効果が認められており、第I相試験にて最大耐用量 (MTD) 3.5mg/m²と報告されている¹⁾。一方、猫では第I相試験は実施されていないため、慣習的に2.0mg/m²、7~14日毎で投与されているが²⁾、その際の有害事象などは報告されていない。そこで、本研究では猫の肥満細胞腫に対してビンブラスチン2.0mg/m²を投与した際の有害事象を回顧的に調査した。

方 法

2005年12月~2011年4月までに日本小動物がんセンターに来院し、細胞診もしくは病理組織検査にて肥満細胞腫と診断され、初回ビンブラスチン2.0mg/m²で投与された猫6例を対象とした回顧的研究を実施した。初回ビンブラスチン投与日は全例で身体検査および全血球検査 (CBC) を実施した。総白血球数は自動血球計算機 (セルタック) を用い、好中球数は白血球の百分比より概算した。血小板数は、全例で自動血球計算機による測定および顕微鏡下での目視による血小板数の概算測定を実施した。概算方法は高倍率1視野あたりの平均血小板数×20,000/μlとした。ビンブラスチン (商品名: エクザール) は、投与量を10mlの生理食塩水で希釈し、約5分かけて静脈内投与した。好中球数と血小板数は初回ビンブラスチン投与日 (day0) と投与後7日目 (day7) に全例で測定し、それ以外は必要に応じて適宜測定した。day0とday7における6例の好中球数の平均値の比較にはPaired t-testを用いて検定した。来院時には、ご家族より下痢や嘔吐の有無

および頻度について問診した。

初回ビンブラスチン2.0mg/m²投与後の有害事象は、血液/骨髄毒性のうち好中球減少症および血小板減少症、消化器毒性のうち嘔吐および下痢について調査し、Veterinary Co-operative Oncology Group Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE)³⁾の基準 (表1) に則って評価した。敗血症は細菌感染によって引き起こされた全身性炎症反応症候群 (SIRS) と定義し、表2に示す項目のうち2項目以上満たした場合は敗血症と診断した⁴⁾。重篤な有害事象とは、無症候性のGrade4の好中球減少症、敗血症を伴う好中球減少症、Grade3以上の嘔吐または下痢、およびビンブラスチン投与後の死亡と定義した。

表1 VCOG-CTCAEによる好中球減少症と血小板減少症のグレード

	好中球数 (/μL)	血小板数 (/μL)
Grade 1	1,500<正常範囲の下限	100,000<200,000
Grade 2	1,000-1,499	50,000-99,000
Grade 3	500-999	25,000-49,000
Grade 4	<500	<25,000

表2 猫の全身性炎症反応症候群:
下記の項目を2項目以上満たすもの

体温	<37℃もしくは>39.7℃
心拍数	<140回/分もしくは>225回/分
呼吸数	>40回/分
総白血球数	<5,000/μLもしくは>19,000/μL もしくは桿状好中球の比率:>10%

¹⁾ 日本小動物医療センター附属日本小動物がんセンター: 〒359-0003 埼玉県所沢市中富南2-27-4

²⁾ ノースラボ: 〒003-0027 北海道札幌市白石区本通2丁目北8-35

³⁾ 日本小動物医療センター: 〒359-0003 埼玉県所沢市中富南2-27-4

結 果

6例の猫の年齢の中央値は11.2歳齢(4.4~15.4歳齢)、去勢雄4例、不妊雌2例、体重の中央値は4.69kg(3.45~5.39kg)であった。雑種猫が5例、純血種が1例であった。全例で初回ビンブラスチン2.0mg/m²投与日(day0)のCBCでは好中球減少症、血小板減少症は認められず、下痢および嘔吐も認められなかった。

初回ビンブラスチン2.0mg/m²投与日から第2回目のビンブラスチン投与までの好中球数の推移を図1に示した。Day0で

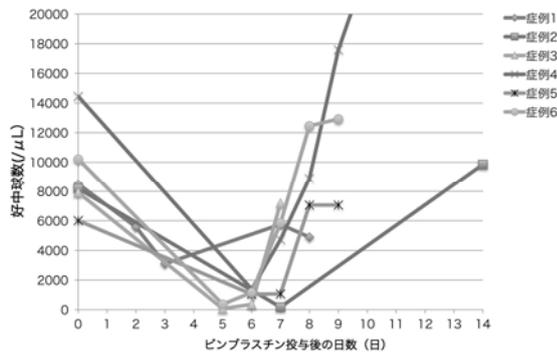


図1 初回ビンブラスチン2.0mg/m²投与後の好中球の推移

の6例の好中球数の平均値は9,227/ μ L(6,013~14,450/ μ L)、day7の好中球数の平均値は4,129/ μ L(169~7,200/ μ L)となり、day7ではday0と比較して有意な好中球減少症が認められた(p=0.013)。また、全例で好中球減少症が認められ、Grade1が1例(16.7%)、Grade2が2例(33.3%)、Grade4が3例(50%)であった。そのうちGrade2の1例とGrade4の2例の計3例で敗血症を認めたが、数日間の入院治療にて臨床症状および好中球数が改善し退院した。血小板減少症および貧血は全例で認められなかった。消化器毒性はGrade1の嘔吐が3例(50%)、Grade3の嘔吐が1例(16.7%)、Grade1の下痢が1例(16.7%)で認められた。Grade3の嘔吐が認められた1例はGrade2の好中球減少症と発熱(39.0°C)を伴う嘔吐が5日間持続したが、入院治療にて改善し退院した。初回ビンブラスチン2.0mg/m²投与後の重篤な有害事象の発生率は83.3%(5/6)、敗血症の発生率は50.0%(3/6)であった。初回ビンブラスチン2.0mg/m²で投与された猫6例の有害事象を表3にまとめた。

表3 初回ビンブラスチン2.0mg/m²投与後の有害事象のまとめ

	好中球減少症	敗血症	嘔吐	下痢
症例1 多発性皮膚肥満細胞腫・肥満細胞血症	Grade 1	—	—	—
症例2 多発性皮膚肥満細胞腫・リンパ節転移あり	Grade 4	—	Grade1	—
症例3 全身性肥満細胞腫(脾臓・肝臓・骨髄)の脾摘後	Grade 2	—	Grade3	—
症例4 全身性肥満細胞腫(脾臓・肝臓・骨髄)の脾摘後	Grade 4	+	Grade1	Grade1
症例5 前肢肢端の皮膚肥満細胞腫・リンパ節転移あり	Grade 4	+	—	—
症例6 鼻梁部の皮膚肥満細胞腫・不完全切除	Grade 2	+	Grade1	—

考 察

本研究で得られた猫のビンブラスチン2.0mg/m²投与後の重篤な有害事象の発生率は83.3%と高く、その多くは重度の好中球減少症と敗血症であった。猫のビンブラスチンの用量制限毒性(dose-limiting toxicity)は骨髄毒性であることが予想され、MTDは2.0mg/m²より少ない薬用量であることが推察された。よって、第I相試験が実施されるまでは、初回ビンブラスチン薬用量は2.0mg/m²より低い薬用量で投与し、骨髄抑制の程度を十分に把握した上でその後の薬用量を検討した方が無難であると思われる。

ビンブラスチン2.0mg/m²投与後の好中球数の推移より、好中球数の最下点は投与後4~7日目であることが推察された。また、投与7日目(day7)でも投与前(day0)と比較して有意な好中球の減少を認めたことから、たとえ好中球の最下点を過ぎていたとしても、一週間毎の投与は現実的には困難と思われた。

現在、当センターでは猫のビンブラスチン初期用量を1.5mg/m²としており、現在までに3例の猫で投与したが、重篤な有害事象は発生していない。今後は早期に第I相試験を実施し、猫のビンブラスチンの安全な薬用量を決定する必要性を強く感じた。

参 考 文 献

- 1) Bailey DB, Rassnick KM, Kristal O, et al (2008): J. Vet. Intern. Med., 22:1397-1402
- 2) Golden DL, Langston VC(1988): J. Am. Vet. Med. Assoc., 193(9):1114-7
- 3) Veterinary Co-operative Oncology Group (VCOG) (2004): Vet. Comp. Oncol., 2(4):195-213
- 4) Brady CA, Otto CM(2001): Vet. Clin. N. Amer: Sm. Anim. Pract., 31(6):1147-1162