

悪性腫瘍罹患犬 523 例における化学療法後に発生した敗血症に関する調査

○小嶋 富貴子¹⁾ 小林 哲也¹⁾ 深澤 依里¹⁾ 中野 優子¹⁾ 原田 慶¹⁾ 矢達 美穂¹⁾ 白石 陽造²⁾

1) 日本小動物がんセンター, 2) 日本小動物医療センター

【はじめに】化学療法に起因する敗血症は、動物の生命を脅かす危険性の高い副作用の一つである。本研究では、悪性腫瘍罹患犬 523 例における化学療法投与後に発生した敗血症について調査した。

【方法】2005 年 1 月～2012 年 6 月に日本小動物医療センター附属日本小動物がんセンターに来院し、カルボプラチン (CBDCA)、シクロホスファミド (CPM)、ドキソルビシン (DOX)、ビンクリスチン (VCR)、ミトキサントロン (MIT)、ロムスチン (CCNU) を単剤で使用し、投与後 6 日以上経過を追跡できた犬 523 症例を調査した。敗血症は、好中球数 $2,500/\mu\text{l}$ 以下かつ安静時体温 39.2 度以上の発熱あるいは 36.0 度以下の低体温症と定義した。全投与期間中に発生した敗血症発生率および敗血症関連死の発生率を算出した。また、化学療法後の好中球減少症は VCOG-CTCAE ver. 1.1 を用いて評価し、Grade3 以上の好中球減少症の発生例数を算出した。敗血症発生に関する調査因子として、年齢 (8 歳未満 vs. 8 歳以上)、性別 (雌 vs. 雄)、体重 (10kg 未満 vs. 10kg 以上) をロジスティックモデルにて解析した。

【結果】犬 523 例の年齢の中央値は 9 歳 (1～17 歳)、性別は雌 258 例 (うち不妊雌 162 例)、雄 265 例 (うち去勢雄 121 例)、体重の中央値は 10.6kg (1.9～63.3kg) であった。リンパ腫および白血病は 327 例、固形癌は 196 例であった。投与された各薬剤の薬用量は、それぞれ CBDCA=150～300mg/m²、CPM=150～250mg/m²、DOX=1mg/kg～30mg/m²、VCR=0.35～0.7mg/m²、MIT=3.75～5.5mg/m²、CCNU=44～87.7mg/m² であった。全症例の敗血症発生率は 5.5% (97/1770 回)、各薬剤別の敗血症発生率は CCNU=10.2% (34/334 回)、CBDCA=7.7% (13/168 回)、VCR=5.4% (26/484 回)、CPM=6.2% (15/241 回)、MIT=2.5% (3/118 回)、DOX=1.4% (6/425 回) であった。同一の動物で敗血症が複数回認められた化学療法剤は、CCNU (7/94 例)、VCR (2/104 例)、CPM (2/90 例) であった。Grade3 以上の好中球減少症の発生率は、CCNU=68.1% (64/94 例)、CBDCA=40.7% (24/59 例)、VCR=38.5% (40/104 例)、MIT=31.7% (13/41 例)、CPM=24.4% (22/90 例)、DOX=13.3% (18/135 例) であった。全症例の敗血症関連死の発生率は 0.95% (CCNU=2 例、CBDCA=2 例、CPM=1 例) であった。いずれの調査因子も敗血症の危険因子として相関は認められなかった。

【考察】海外の研究では、DOX は敗血症リスクが高い薬剤であると報告されている。一方、本研究では DOX の敗血症発生率は最も低く、その理由として、DOX を投与した犬の半数以上が 10kg 未満で、10kg 未満と 10kg 以上の犬に投与される DOX の薬用量が異なること (1mg/kg vs. 30mg/m²) が関与している可能性が高いと考えた。一方、ロムスチンは敗血症発生率が比較的低い薬剤であると報告されているが、本研究ではロムスチンの敗血症発生率が最も高かった。その理由として、小型犬における薬剤強度が相対的に高くなっている可能性、あるいは当センターでは家庭での TPR 測定を推奨しているため、敗血症検出率が高くなった可能性などを考えた。次のステップとして、各化学療法剤投与後の副作用発生に関する傾向および治療後の転帰を精査し、日本の犬種の実情に合わせた化学療法剤の薬用量を提案する所存である。

悪性腫瘍罹患犬523例における化学療法後に発生した敗血症に関する調査

◎小嶋 富貴子¹⁾、小林 哲也¹⁾、深澤 依里¹⁾、中野 優子¹⁾、原田 慶¹⁾
矢達 美穂¹⁾、白石 陽造²⁾

1) 日本小動物がんセンター、2) 日本小動物医療センター

敗血症の定義

● 化学療法後に下記2項目を満たした症例

● 好中球数：2,500/ μ l 以下

● 安静時体温：39.2°C以上 or 36.0°C以下

Sorenmo KU, JAVMA, 2010
Britton BM, Vet Comp Oncol, 2012
VCOG-CTCAE ver1.1, Vet Comp Oncol, 2011

はじめに

● 敗血症発生率が高いと報告されている薬剤

● ピンクリスチンやドキソルビシン

● 研究の目的

● 化学療法後に発生する敗血症発生率および致死率を調査

Sorenmo KU, JAVMA, 2010
Britton BM, Vet Comp Oncol, 2012

調査項目

● 敗血症発生率

● 発生回数 / 投与回数 $\times 100$

● Grade3以上の好中球減少症が生じた症例の割合

● 発生症例数 / 各薬剤の症例数 $\times 100$

● 敗血症関連死の発生率

● 死亡例数 / 全症例数 $\times 100$

● 敗血症致死率

● 死亡例数 / 敗血症発生例数 $\times 100$

方法

● 調査対象

● 2005年1月～2012年6月に日本小動物がんセンターに来院し
下記薬剤を単剤投与した症例

● カルボプラチン (CBDCA)

● シクロホスファミド (CPM)

● ドキソルビシン (DOX)

● ピンクリスチン (VCR)

● ミトキサントロン (MIT)

● ロムスチン (CCNU)

解析法

● 敗血症発生に関する調査因子

● 年齢 (8歳未満 vs. 8歳以上)

● 性別 (雌 vs. 雄)

● 体重 (10kg未満 vs. 10kg以上)

● ロジスティックモデルにて解析

● $p < 0.05$

方法

● 除外対象

● 薬剤投与後、6日以上経過を追跡できなかった症例

結果

母集団の特徴

- 年齢の中央値：9歳齢（1～17）
- 体重の中央値：10.6kg（1.9～63.3）
- 性別：
 - ♀ 雌258例（不妊雌162例）、雄265例（去勢雄121例）
- 腫瘍の種類：
 - ♀ リンパ腫および白血病=327例
 - ♀ 固形がん=196例

J S A C C

敗血症関連死 / 敗血症致死率

- 敗血症関連死の発生率：0.95%（5/523）
- 敗血症致死率：5.88%（5/85）
 - ♀ ロムスチン（2）
 - ♀ カルボプラチン（2）
 - ♀ シクロホスファミド（1）

J S A C C

各薬剤の対象症例数・薬用量

薬剤名	例数（投与回数）	最小値～最大値	薬用量（最頻値）
カルボプラチン	59例（168回）	150～300mg/m ²	250mg/m ²
シクロホスファミド	90例（241回）	150～250mg/m ²	250mg/m ²
ドキシソルピシン	135例（425回）	1mg/kg～30mg/m ²	1mg/kg
ピンクリスチン	104例（484回）	0.35～0.7mg/m ²	0.7mg/m ²
ミトキサントロン	41例（118回）	3.75～5.5mg/m ²	5mg/m ²
ロムスチン	94例（334回）	44～87.7mg/m ²	70.0mg/m ² **

**中央値

10

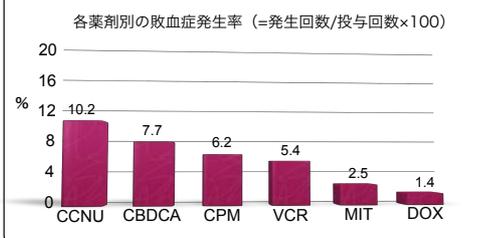
敗血症発生に関する調査因子

- いずれの因子も敗血症発生と相関なし
 - ♀ 体重：p=0.401
 - ♀ 年齢：p=0.700
 - ♀ 性別：p=0.194

J S A C C

敗血症発生率

- 全症例の敗血症発生率：5.5%（97 / 1770 回）

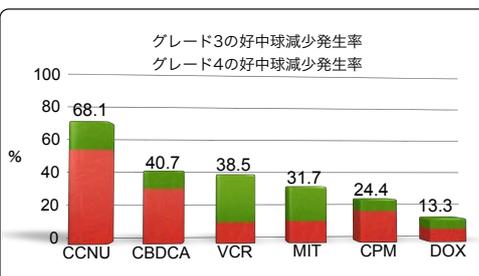


J S A C C

考察

15

G3以上の好中球減少発生症例の割合



グレード3：500～1000/μl、グレード4：<500/μl
VCOG-CTCAE ver1.1. Vet Comp Oncol. 2011

12

海外の報告との比較

薬剤名	過去の報告（N=70）	今回の調査（N=85）
ドキシソルピシン	37.1%（26/70）	7.0%（6/85） ↓
ピンクリスチン	32.9%（23/70）	28.2%（24/85）
シクロホスファミド	22.8%（16/70）	15.2%（13/85）
ロムスチン	12.8%（9/70）	30.5%（26/85） ↑
カルボプラチン	5.7%（4/70）	15.2%（13/85） ↑
ミトキサントロン	-	3.5%（3/85）

Britton BM, Vet Comp Oncol, 2012

16

海外の報告との比較

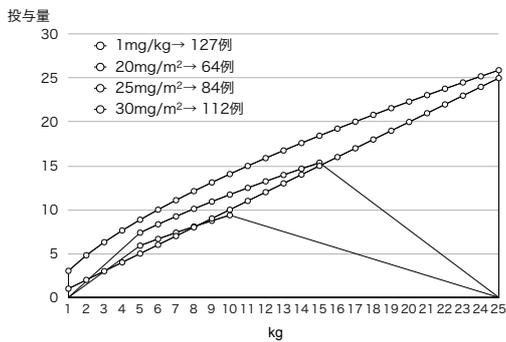
薬剤名	過去の報告 (N=70)	今回の調査 (N=85)
ドキシソルビシン	37.1% (26/70)	7.0% (6/85) ↓
ビンクリスチン	32.9% (23/70)	28.2% (24/85)
シクロホスファミド	22.8% (16/70)	15.3% (13/85)
ロムスチン	12.8% (9/70)	30.6% (26/85) ↑
カルボプラチン	5.7% (4/70)	15.3% (13/85) ↑
ミトキサントロン	-	3.5% (3/85)

Britton BM, Vet Comp Oncol, 2012

敗血症関連死と診断した5症例

症例	BW (kg)	薬剤 薬用量	腫瘍名	腫瘍病変	肺病変	腎臓障害	好中球数 (/μl)
W.コーギー	15.4	CCNU 70.9mg/m ²	HS	肝臓 リンパ節	+	+	57
シーズー	5.54	CCNU 63.3mg/m ²	LSA	全身性の皮膚	-	-	43
シェルティ	14.3	CBDCA 250mg/m ²	LSA	多中心性	+	+	1223
M.ダックス	5.68	CBDCA 250mg/m ²	TCC	膀胱	+	+	71
W.コーギー	15.08	CPM 250mg/m ²	LSA	CR	-	-	672

ドキシソルビシンの体重別薬用量



今後の展望

- 各薬剤ごとに副作用発生に関連する因子を調査
- 本邦の犬種に見合った薬用量を提案

J S A C C

敗血症致死率について

- 過去の調査での致死率= 8.57%
- 今回の調査での致死率= 5.88%

Britton BM, Vet Comp Oncol, 2012

J S A C C

謝辞

- 貴重な症例をご紹介いただいたホームドクター
- 日本小動物医療センター 看護部



J S A C C

人の化学療法後の発熱性好中球減少症

- 重症感染症の発生頻度は5%以下
- 高リスク因子
 - 肺浸潤の出現あるいは慢性肺疾患の存在
 - 消化器症状 (腹痛、悪心、嘔吐、下痢)
 - 嚥下障害や高度な下痢を伴う消化管粘膜障害
 - 7日以上持続する重度好中球減少症 (100/μl以下)
 - 血管カテーテル感染症
 - 新たに出現した神経症状

米国臨床腫瘍学会および欧州臨床腫瘍学会ガイドラインより

J S A C C