

演題名 Dexamethasone, Melphalan, Actinomycin D, Cytosine Arabinoside (DMAC) プロトコールの安全性と今後の改善点の検討

英題 Is Dexamethasone, Melphalan, Actinomycin D, Cytosine Arabinoside (DMAC) protocol safe in dogs with relapsed lymphoma ?

演者名：小嶋 富貴子 Fukiko OSHIMA 1)、小林 哲也 Tetsuya KOBAYASHI 1)、深澤 依里 Eri FUKAZAWA 1)、中野 優子 Yuko NAKANO 1)、高木 茂 Shigeru Takagi 2)、平田 雅彦 Masahiko HIRATA 2)、山上 哲史 Tetsushi YAMAGAMI 2)、賀川 由美子 Yumiko KAGAWA 3)、白石 陽造 Yozo SHIRAISHI 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 3)ノースラボ

1)日本小動物がんセンター/ 2)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

TEL : 04-2943-8699 FAX : 04-2943-8698

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

TEL : 011-827-7407 FAX : 011-827-7406

要約

レスキュープロトコールとして DMAC プロトコールを使用した多中心型リンパ腫の犬 16 例を回顧的に調査した。全症例の寛解率は 43.7% (完全寛解率= 31.2%、部分寛解率= 12.5%)、寛解期間の中央値は 21 日間 (14~801 日間) であった。66.6% (10/15) でグレード 1 以上の好中球減少症、80.0% (12/15) でグレード 1 以上の血小板減少症、26.6% (4/15) でグレード 1 以上の嘔吐、53.3% (8/15) でグレード 1 以上の下痢、40.0% (6/15) で敗血症が認められた。骨髄毒性および消化器毒性により初回のメルファラン投与を延期した症例は 54.5%、また、2 サイクル以上プロトコールを継続可能であった 3 例中 2 例で、アクチノマイシン D およびシトシンアラビノシドの減薬が必要であった。今回の調査結果から、レスキュープロトコールとしての DMAC プロトコールの有用性は確認できたが、骨髄・消化器毒性の発生率を考慮すると、プロトコールの投与間隔の変更および薬剤減薬の必要性を感じた。

key words : 犬、多中心型リンパ腫、DMAC

はじめに

再燃性リンパ腫に対する Dexamethasone, Melphalan, Actinomycin D, Cytosine Arabinoside プロトコール（以下、DMAC）は、比較的寛解率も高く、副作用発現率も低いプロトコールとして近年報告された¹⁾。ところが、原著に記載されている薬剤強度で国内の犬を治療した場合、骨髄毒性や消化器毒性に遭遇する頻度は少なくないように思える。そこで、本研究では、既存の DMAC の副作用や敗血症発生率を調査し、より安全な DMAC プロトコールを検討することを目的とした。

方法

2007 年 8 月～2011 年 4 月に日本小動物がんセンターに来院した多中心型リンパ腫で、UW25 プロトコールに含まれる薬剤（ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン、± L-アスパラギナーゼ）に耐性を示し、かつ DMAC が使用された犬 16 例を回顧的に調査した。

DMAC の概要を表 1 にまとめた。DMAC 開始日 (Day1) に全例で全血球検査 (CBC) および血液化学検査、2 週目のメルファラン投与日 (Day8) には全例で CBC を実施した。血小板数は自動血球計算機（セルタック：日本光電工業株式会社）による測定および血液塗抹より概算 (1,000 倍 1 視野あたりの平均血小板数 × 15,000/ μ l)²⁾ を求めた。第 1 回目の DMAC 後の骨髄毒性（好中球減少症および血小板減少症）および消化器毒性（嘔吐および下痢）は、Veterinary Co-operative Oncology Group Common Terminology Criteria for Adverse Events version 1.0 (VCOG-CTCAE)³⁾ に則って評価した（表 2）。敗血症は、細菌感染により引き起こされたと考えられる全身性反応症候群 (SIRS) と定義した（表 3）。

Day8 の CBC で好中球数および血小板数が、それぞれ $2,500/\mu\text{l}$ および $100,000/\mu\text{l}$ に満たなかった場合、あるいはグレード 2 以上の消化器毒性を認める場合、Day8 のメルファランを 4 ~ 7 日間延期した。また、メルファラン投与日までの CBC で好中球数および血小板数が、それぞれ $1,500/\mu\text{l}$ および $75,000/\mu\text{l}$ を下回った場合および・あるいは敗血症を認めた場合、アクチノマイシン D およびシトシンアラビノシドの薬用量をそれぞれ 25%ずつ減量した。

DMACに対する反応は WHO (World Health Organization) の基準に則って評価した。全ての肉眼的病変の消失を完全寛解 (CR)、標的病変の 50%以上の減少を部分寛解 (PR)、標的病変の 50%未満の減少～25%までの増加を維持病変 (SD)、標的病変の 25%以上の進行もしくは新病変の出現を進行性病変 (PG) と定義した。

結果

犬種は全て純血種で、ゴールデン・レトリーバー4 例、ウェルシュ・コーギー3 例、シー・ズー 2 例、その他 1 例ずつであった。性別は雌 5 例（うち不妊雌 3 例）、雄 11 例（うち去勢雄 5 例）であった。年齢の中央値は 5 歳齢（3~10 歳齢）、体重の中央値は 14.1kg（4.5~39.2kg）であった。診断は細胞診検査あるいは病理組織検査で低分化型リンパ腫と確定した。リンパ球クロナリティ検査あるいは免疫染色によって免疫表現型が検査された 10 例では、B 細胞性が 7 例、T 細胞性が 3 例であった。4 例で DMAC 開始前に他のレスキュープロトコールが使用されており、それらの回数の中央値は 1 回（1~2 回）であった。

副作用が評価可能であった 15 例の内訳を表 4 にまとめた。副作用が評価できなかった 1 例は、DMAC 開始 2 日後にリンパ腫が進行し、呼吸困難を呈し死亡した。66.6% (10/15) でグレード 1 以上的好中球減少症、80.0% (12/15) でグレード 1 以上の血小板減少症、26.6% (4/15) でグレード 1 以上の嘔吐、53.3% (8/15) でグレード 1 以上の下痢であった。また、40.0% (6/15) で敗血症が発生した。DMAC 開始日～敗血症診断日の中央値は 9 日間（3~12 日間）であった。敗血症を合併した症例は全例で好中球減少症を認め、その内訳はグレード 1=1 例、グレード 3=2 例、グレード 4=3 例であった。敗血症時の好中球数の最下点の中央値は $406/\mu\text{l}$ であった。ただし、敗血症関連死は 1 例も認められなかった。

54.5% (6/11) で Day 8 のメルファラン投与が延期された。メルファラン延期の理由として、好中球減少症および・あるいは血小板減少症が 4 例（それぞれの中央値が $2,520/\mu\text{l}$ および $84,000/\mu\text{l}$ ）、消化器毒性が 1 例（グレード 2）であった。他の 1 例はグレード 1 の好中球減少症 ($3,300/\mu\text{l}$) および 39.5°C の発熱が認められたため延期された。Day 8 の時点で病変が顕著に進行した 4 例と、グレード 4 の好中球減少症およびグレード 3 の下痢が認められた 1 例は、メルファランは投与されなかった。2 サイクル以上 DMAC が繰り返された 3 例のうち 2 例は骨髄毒性および・あるいは消化器毒性のため薬剤減量が必要であった。そのうち 1 例は、アクチノマイシン D およびシトシンアラビノシドをそれぞれ 25%ずつ減量し、合計 29 回 (801 日間) DMAC を継続した。他の 1 例は、初回 DMAC で骨髄毒性のために 25%減薬したが、2 サイクル目には敗血症が認められ、最終的な薬用量をアクチノマイシン D $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ およびシトシンアラビノシド $200\text{mg}/\text{m}^2$ に調整後、合計 16 回 (334 日間) DMAC を継続した。薬剤減量が不需要であった 1 例は、5 サイクル目に病変が進行し DMAC を中止した。

DMAC の寛解率は 43.7% (7/16 例) で、完全寛解率 = 31.2% (5/16 例)、部分寛解率 = 12.5% (2/16 例) であった。寛解期間の中央値は 21 日間（14~801 日間）であった。

考察

Alvarez らの原著¹⁾では、グレード 1 以上的好中球減少症の発生率は 17% (7/41)、血小板減少症は 56% (23/41)、敗血症は 7.3% (3/41)、嘔吐は 22% (9/41)、下痢 0% (0/41) と報告しているが、今回調査した DMAC の副作用の発生率は、それぞれ 66.6% (10/15 例)、80.0% (12/15)、40.0% (6/15)、26.6% (4/15)、53.3% (8/15) と比較的高頻度であった。その理由の一つとして、原著ではメルファラン投与日に CBC を実施していないため、潜在的に存在した好中球減少症および血小板減少症が検出できていない可能性がある。また、2 国間の犬種と平均体重の相違 (26.5kg vs. 14.1kg) から、 m^2 換算で投与される化学療法剤（アクチノマイシン D、シトシンアラビノシド、メルファラン）が、日本の犬には相対的に高い薬剤強度で投与された可能性がある⁴⁾。これらのことから、原著通りの薬剤強度で DMAC を使用す

る際は、予防的抗生素および制吐剤は必須であると考えた。

骨髄毒性および消化器毒性により、Day8 のメルファランが 54.5%の症例で延期された。原著では原則的に Day 8 にメルファランを投与しているが、今回の調査の結果、敗血症と診断した症例の敗血症発現日の中央値は 9 日目であり、Day1 に投与された薬剤が 7 日目以降も骨髄に影響を与える可能性は否定できない。これらの結果から、Day8 のメルファランは 14 日目 (Day15) に変更した方がより安全と考えた。また、本研究では敗血症が 40.0%で認められ、敗血症時の好中球最下点の中央値が $406/\mu\text{l}$ であったことも併せて考慮すると、Day1 のアチノマイシン D およびシトシンアラビノシドの薬用量を調整する必要性を強く感じた。これらの問題点を加味した変更型 DMAC を表 5 に提案する。

原著の寛解率 72%と比較して、本研究の寛解率は 43.7%と低い結果が得られた。その理由として、DMAC 以前のドキソルビシンの投与が関与している可能性がある。Alvarez らは、DMAC 以前のドキソルビシンの投与は負の予後因子であると報告している。我々の施設における DMAC の位置づけは「低分化型リンパ腫におけるレスキュープロトコールのひとつ」であり、DMAC に移行するためには、第一選択薬（ドキソルビシン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾロン）に抵抗性を示すリンパ腫でなければならない。すなわち、DMAC 開始前には全例でドキソルビシンが投与されており、そのことが今回の DMAC の寛解率に負の影響を与えた可能性を考えた。

結論

今回の結果から、国内の症例に対し、原著通りの DMAC は安全なレスキュープロトコールとは言いがたいことが明確となった。DMAC の有用性もさることながら、DAMC の薬剤強度および投与間隔を調整し、より安全な DMAC を検討する必要がある。

参考文献：

- 1) Francisco J. Alvarez, William C Kisseberth, Dexamethasone, Melphalan, Actinomycin D, Cytosine Arabinoside (DMAC) Protocol for Dogs with Relapsed Lymphoma Journal of Veterinary Internal Medicine 20:1178-1183,2006.
- 2) Small Animal Internal Medicine third edition.
- 3) Veterinary Co-operative Oncology Group Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats version 1.0. Vet Comp Oncol. 2004; 2:194-213.
- 4) Arrington KA, Legendre AM, Comparison of body surface area-based an weight – based dosage protocols for doxorubicin administration in dogs. Am J Vet Res.1994,Nov: 55 (11) :1587-92.

表 1) DMAC プロトコールの概要

薬用量	投与経路	Day1	Day8
アクチノマイシン D 0.75mg/m ²	10 分かけて IV	○	-
シトシンアラビノシド 300mg/ m ²	4 時間かけて IV or SC	○	-
デキサメザン 1.0mg/kg	IV	○	○
*メルファラン 20mg/ m ²	PO	-	○
血液検査	-	CBC 血液化学検査	CBC**

*5 サイクル目以降はメルファランをクロラムブシル 20mg/m²に変更

**原著では CBC を必須としていない

表 2) VCOG-CTCAE 分類による副作用のグレード分類

好中球減少症 / μl	
1	1,500~*LLM
2	1,000~1,499
3	500~999
4	<500
血小板減少症 / μl	
1	100,000~*LLN
2	50,000~99,000
3	15,000~49,000
4	<15,000
嘔吐	
1	<3 回/日
2	3~5 回/日、<3 回/日が 2~5 日間持続、皮下あるいは静脈点滴 (24 時間以内)
3	>5 回/日、>4 日静脈点滴あるいは栄養点滴
4	致死的状態
下痢	
1	排便回数増加 (通常回数以上)
2	2~6 回/日。皮下補液 or 静脈点滴 (24 時間以内)、日常生活に影響なし
3	>6 回/日、静脈内点滴 (24 時間以上)、日常生活に影響あり
4	致死的状態

*LLN:正常値下限

表 3) 犬の全身性炎症反応症候群の診断定義 (下記の 2 項目以上を満たすこと)

項目	内容
体温	37.8°C以下、39.7°C以上
心拍数	120 回/分以上
呼吸数	20 回/分以上、PaCO ₂ が 32mmHg 以下
総白血球数	5,000/μl 以下、18,000/μl 以上、または桿状好中球の比率が 10%以上

表 4) VCOG-CTCAE 分類による副作用のグレード分類の結果

グレード	1	2	3	4
好中球減少症	4	0	1	5
血小板減少症	5	3	1	3
嘔吐	1	2	1	0
下痢	4	2	2	0

表 5) 変更型 DMAC プロトコールの概要

薬用量	投与経路	Day1	Day8	Day15
アクチノマイシン D 0.56mg/m ²	10 分かけて IV	○	-	-
シトシンアラビノシド 225mg/m ²	4 時間かけて IV or SC	○	-	-
デキサメサゾン 1.0mg/kg	IV	○	-	○
*メルファラン 20mg/ m ²	PO	-	-	○
血液検査	-	CBC 血液化学検査	CBC	CBC

*5 サイクル目以降はメルファランをクロラムブシリ 20mg/m² に変更

発表者 小嶋富貴子

連絡先 日本小動物医療センター

Tel 04-2943-8699 / Fax 04-2943-8698

e-mail : julia_aby@me.com

