

ステージⅢ・Ⅳの犬口腔内悪性メラノーマ 105 例における分子標的薬の有効性評価

水野 累 Rui MIZUNO¹⁾、山本 剛大 Takehiro YAMAMOTO¹⁾、米丸 加余子 Kayoko YONEMARU^{1,2)}

ステージⅢ・Ⅳの犬口腔内悪性メラノーマ 105 例を対象に、分子標的薬の有効性と予後因子の回顧的調査を行った。局所治療および初診時のリンパ節転移の有無が独立した予後因子であり、非転移群では局所治療が有意に生存期間および無増悪生存期間を延長した。転移群では、いずれの治療法も効果を示さなかった。分子標的薬の使用はいずれの群においても予後改善に寄与せず、現時点でその有効性は限定的と考えられた。

keywords： 犬、口腔内悪性メラノーマ、ステージⅢ・Ⅳ、分子標的薬

はじめに

犬の口腔内悪性メラノーマは、高い局所浸潤性および転移性を示す悪性腫瘍であり、特にステージⅢ・Ⅳでは予後不良であることが報告されている⁵⁾。近年、ヒト腫瘍領域の知見を応用し、分子標的薬が獣医腫瘍領域にも導入されている。犬の口腔内悪性メラノーマにおいても、c-kit、PDGF および VEGF などの分子異常を標的としたトセラニブリン酸塩 (Toceranib phosphate：TOC)、イマチニブ (Imatinib：IMT) およびマシチニブの使用が報告されている^{1,2,3,6,7)} が、その多くはケースレポートや小規模研究にとどまっている。本研究では、ステージⅢ・Ⅳの犬口腔内悪性メラノーマ 105 例を対象に、分子標的薬の有効性と予後因子の回顧的調査を行った。

材 料 と 方 法

2016 年 4 月から 2024 年 12 月の期間に当院を受診し、ステージⅢまたはⅣの口腔内悪性メラノーマと診断した犬 105 例を対象に、回顧的調査を行った。診断は、細胞診 (16 例) または病理組織学的検査 (89 例) により確定した。ステージングは、レントゲンおよび超音波検査 (27 例) または CT 検査 (88 例) を用いて実施した。治療内容に基づき、症例は以下の 4 群に分類した。無治療群 9 例。局所治療単独群 41 例 (根治的外科切除、またはオルソボルテージによる放射線治療単独、あるいはオルソボルテージによる放射線治療±減容積手術を含む)。化学療法単独群 7 例 (殺細胞薬または分子標的薬のいずれかを単独で投与)。集学的治療群

48 例 (局所治療に加えて化学療法を併用)。殺細胞薬としては、カルボプラチン、シクロフォスファミド、メソトレキセート、ブレオマイシン、テモゾロミドのいずれかを投与した。分子標的薬は、IMT、TOC、ラパチニブ、Verdinexor、モガムリズマブのいずれかを投与した。生存期間は、治療開始日を起点とし、死亡 (安楽死を含む) または死亡確認日を終点とした。死因の内訳は、腫瘍関連死 74 例、他疾患による死亡 17 例、不明 10 例 (打ち切り例を含む)、安楽死 4 例 (再発および全身状態悪化による)。統計解析には EZR (Easy R, Saitama Medical Center, Jichi Medical University) を使用した。生存時間の解析には Kaplan–Meier 法を用い、追跡不能例は打ち切り (censored) とした。生存曲線間の比較には log-rank 検定を、予後因子の同定には多変量 Cox 比例ハザード回帰分析を用いた。統計的有意水準は p<0.05 とした。

結 果

症例全体の中央生存期間は 159 日 (範囲：1-845 日)、無治療中央生存期間は 27 日 (範囲：1-85 日) だった。症例全体に対し、ステージ、局所治療の有無、化学療法の有無、集学的治療の有無、初診時リンパ節転移の有無、初診時肺転移の有無に対して単変量解析、多変量解析を実施した。初診時リンパ節転移 (p<0.001)、局所治療 (p=0.0015) のみで有意差が認められた。本症例群を転移の有無で 2 群に分類し、単変量解析、多変量解析を実施した。非転移群の中央生存期間は 145 日 (範囲：1-845 日)、無増悪生存期間は 101 日 (範囲：1-845 日) だった。非転移群では、局所治療のみが

生存期間 (p=0.0023)、無増悪生存期間 (p<0.001) を有意に延長した。転移群の中央生存期間は 61 日 (範囲：1-252 日)、無増悪生存期間は 50 日 (範囲：1-235 日) だった。転移群では、いずれの治療法も効果を示さなかった。分子標的薬の使用は、すべての群において生存期間、無増悪生存期間を改善しなかった。本症例群で c-kit 遺伝子変異検査を実施した 40 例中、変異が認められた症例は 2 例 (5%) であった。2 例とも分子標的薬の投与を 28 日間実施したが、局所制御効果を全く認めなかった。変異を認めなかった 1 例で、TOC と Verdinexor の併用により 153 日間の肺転移病巣の部分寛解が得られたが、最終的に脳転移により死亡した。

考 察

今回、ステージⅢ・Ⅳの犬口腔内悪性メラノーマ 105 例を対象に、分子標的薬の有効性と予後因子の回顧的調査を行った。本症例群において、全体の中央生存期間は 159 日であり、無治療群の中央生存期間が 27 日であったことから、何らかの治療介入が生存期間を延長する可能性が示唆された。特に、単変量および多変量解析の結果、局所治療と初診時リンパ節転移の有無が生存期間に対する独立した予後因子であることが明らかとなった。局所制御の重要性を再確認するものである⁴⁾。転移の有無による層別解析では、非転移群では局所治療が生存期間および無増悪生存期間の延長と有意に関連していたのに対し、転移群ではいかなる治療介入も有意な効果を示さなかった。これは、転移の進行した病態では、現行の治療法 (外科、放射線、化学療法) では制御が困難であることを示唆している。一方、分子標的薬 (主に TOC) については、いずれの群においても生存期間や無増悪生存期間の延長効果は認められなかった。本研究で c-kit 遺伝子変異検査を実施した 40 例中、変異を認めたのはわずか 2 例 (5%) に過ぎず、IMT・TOC のいずれにおいても治療反応は得られなかった。このことは、犬の口腔内悪性メラノーマにおいて c-kit 遺伝子変異が稀であり、治療標的としての有用性が低い可能性を示している。c-kit 遺伝子変異陰性例において、TOC と Verdinexor の併用により 153 日間の肺転移制御が得られた 1 例が存在した。これは、特定の分子異常を持たない症例でも、併用療法や新規機序薬によって一時的な効果が得られる可能性を示唆している。過去の報告では、exon11 変異を有するステージⅢの症例で TOC の投与により、局所・転移巣の短期的な部分寛解が得られた報告⁶⁾ や、ステージⅣ症例に対して IMT の投与により肺病変の完全寛解が得られたが、原発巣は進行したとの報告³⁾ もある。また、

ステージⅢ・Ⅳの犬口腔内悪性メラノーマに対して、マシチニブを使用した報告¹⁾ では、生存期間の有意な延長は認められなかった。これは、分子標的薬が全身性転移病変の制御に一時的効果を示しうるものの、局所病変や長期的制御には不十分であることを意味している。

今回、ステージⅢ・Ⅳの犬口腔内悪性メラノーマの 105 例を用いて、分子標的薬の有効性と予後因子の回顧的調査を行った。治療戦略の中心は依然として局所制御であり、分子標的薬の有効性は極めて限定的であるため、生存期間の改善は期待が出来ない可能性が非常に高いと考えられた。

参 考 文 献

- 1) Giuliano A, Dobson J (2020): J. Small. Anim. Pract., 61(3), 190-194.
- 2) Iussich S, Maniscalco L, Di Sciuva A, et al (2017): Vet. Comp. Oncol., 15(2), 462-469.
- 3) Kim KR, Kim DH, Jung MJ, et al (2023): Vet. Med., 68(12), 477-482.
- 4) Pazzi P, Steenkamp G, Rixon AJ (2022): Vet. Sci., 9(5), 196-243.
- 5) Polton G, Borrego JF, Clemente-Vicario F, et al (2024): Front Vet. Sci., 11, 1-14.
- 6) Tani H, Miyamoto R, Noguchi S, et al (2021): BMC Vet. Res., 17(1), 147-154.
- 7) Taylor KH, Smith AN, Higginbotham M, et al (2007): Vet. Comp. Oncol., 5(4), 208-218.

1) 水野動物病院 〒452-0961 愛知県清須市春日振形 8

2) 岐阜病理ラボラトリー 〒503-1305 岐阜県養老郡養老町祖父江 2110