

症例 G
【一般状態】
術前から疼痛などの臨床症状はなかった。下顎の片側を除去したが、自力採食が可能であり、一般状態は良好で、元気、食欲、排尿、排便異常なし。消化器症状も見られなかった。
【治療経過】
手術の 9 日前と 5 日前に S-TuD を静脈投与した。手術は左下顎摘出術を実施し、腫瘍選択的に抗がん剤を投与できるように動注カテーテルを留置した。カテーテルを介して、術後 12 日、22 日、43 日、64 日、92 日、113 日、および 134 日目に S-TuD と CBDCA 30mg/head を経動脈投与し、術後 162 日目に CBDCA 30mg/head の単剤投与を行い、治療終了とした(表 7)。
【病理検査結果】
骨肉腫
【病理所見】
中型～大型の核小体を 1 個と繊細～細網状のクロマチンをごく少量入れた類円系～卵円形核ならびに大小さまざまな紡錘形、類円系～卵円形、多角形、星芒状ないしは不整形の両染色～弱好酸性あるいは好酸性胞体を有する様々な大きさの異型間葉系細胞が、少量～中等量の繊細な線維性結合組織および比較的豊富な粘液状基質を足場に、疎ないしは密に不規則に腫瘍性増殖している。核には顕著な異型性が見られ、核分裂像は頻繁に観察される(高倍率 1 視野あたり 3～4 個)。破骨細胞様の多核巨細胞も散見される。特徴的所見としてこれらの増殖細胞間にさまざまな量の腫瘍性の類骨組織～骨形成が認められた。以上の特徴的所見から、骨肉腫と診断された増殖細胞の形態から osteoblastic type (骨芽細胞型) の骨肉腫に分類されるものである。脈管内浸潤は見出されなかった(図 1)。
【X 線・CT 検査】
術後 5 ヶ月後の X 線検査では転移像は認められない(図 2)。
【血液検査】
ALP は術前では低値(63 IU/L)であったが、術後からやや上昇しだし、100～140 IU/L 程に推移した。術後 1 ヶ月は ALT の経度の上昇が見られたが、術後 2 ヶ月では正常化した(表 5、図 3)。
【miR-133a の発現】
S-TuD 投与前の血清中に、有意な miR-133a の存在(発現量 0.41)が認められた。 血清中 miR-133a 量は S-TuD の投与後から低下しだし、術前で 0.093 であった。その後も低い水準を維持した(図 4)。 腫瘍組織には他の症例と比較して高次に miR-133a の発現(発現量 7.46)が認められた(図 5)。 また、近隣の正常組織では、miR-133a の発現は検出限界以下であった(図 5)。

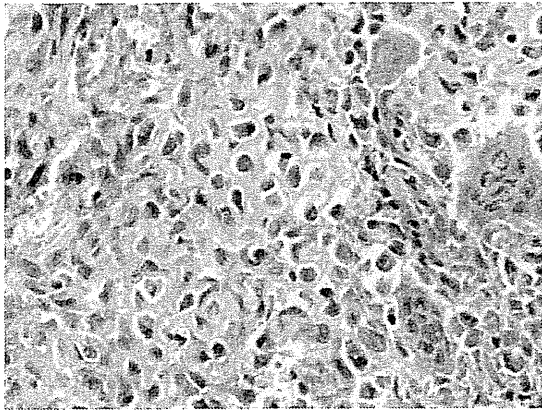
表 5-7 症例別術後経過：症例 G

症例 H
【一般状態】
術前から腫瘍からの出血が著しく、減容積目的の術後も出血は度々おこったが、元気食欲などの一般状態の低下は明確に現れなかった。
【治療経過】
腫瘍が上顎に発生していた為、患者の Quality of life を考慮して出血を止めるための腫瘍の減容積手術を行い、腫瘍選択的に抗がん剤を投与出来る様に動注カテーテルを留置した。術後、抗がん剤(CBDCA、ADM、および CDDP)やステロイド剤を 18 回、S-TuD の投与は 10 回行った。腫瘍の退縮が見られたこともあったが(術後 73 日)、基本的に腫瘍は増大傾向にあった。術後 4 ヶ月程から、腫瘍からの薬剤の漏出が見られ始め、動注療法が限界と判断され、術後 130 日以降投与は行わなかった。術後 5 ヶ月の時点で、再減容積術を行った(表 7)。以降、飼い主との相談の結果化学療法は行わず経過観察のみとした。
【病理検査結果】
骨肉腫
【病理所見】
中型～大型の類円形～卵円形核と大小様々な寂円形成あるいは両染色～弱好酸性胞体を有する紡錘形、類円系～卵円形、多角形、多稜形～星芒状あるいは不整形の異型間葉系細胞が、比較的豊富な粘液状基質をまじえた繊細な線維性結合組織を足場に、疎に腫瘍性増殖している。増殖細胞の核は中型～大型で明瞭な核小体を 1～3 個と繊細なクロマチンを少量～中等量入れており、核分裂像は頻繁に観察される(高倍率 1 視野あたり 3～4 個)。特徴的所見としてこれらの増殖細胞間に腫瘍性類骨基質の形成が認められた。以上の特徴的所見から、骨肉腫と診断された。増殖細胞の形態から osteoblastic type (骨芽細胞型) の骨肉腫に分類されるものである(図 1)。
【X 線・CT 検査】
術後 3 ヶ月のレントゲン検査では転移は認められなかった(図 2)。
【血液検査】
腫瘍からの出血に起因すると思われる貧血が常に認められた。ヘマトクリット値は術前で 26.4%、術後 2 ヶ月で 52.3%まで上昇したが、その後また徐々に低下し始め、術後 5 ヶ月での再手術前の値は 22.9%であった。 術前で高値だった ALP(422 IU/L)は術後も上昇し続けた(術後 5 ヶ月 : 1279 IU/L)。高齢の為か、BUN、CRE が常にやや高値であった(表 6、図 3)。
【miR-133a の発現】
血清中に miR-133a の発現を確認した。 S-TuD ならびに CBDCA、ADM、および CDDP の動注治療後 (1.5 ヶ月目) の血清中 miR-133a の発現量は 0.023 であったが、3 ヶ月目では 0.008 と低下していた。 他の症例と比較して、血清中 miR-133a の量は低かった(図 4)。

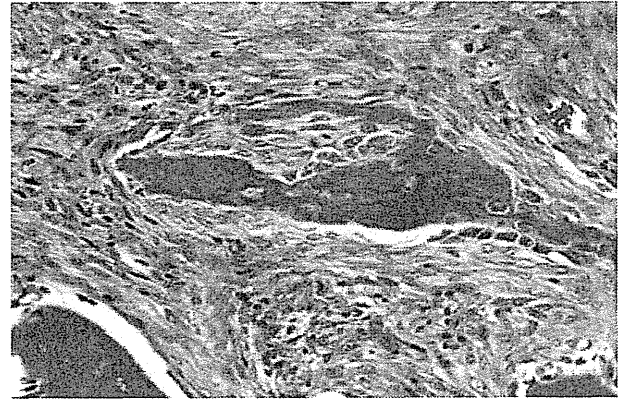
表 5-8 症例別術後経過：症例 H

症例 I
【一般状態】
術前では胸水の貯留が見られ、運動不耐症、呼吸状況の悪化が認められた。術後 3 ヶ月で転移が見つかるまでは一般状態は良好であった。
【治療経過】
右第 5 肋骨切除術を行い、術後 14 日、35 日、および 56 日目に S-TuD と CBDCA の静脈投与を行った。第 4 回目投与日(術後 80 日)に元気食欲低下、呼吸状態悪化が見られ、レントゲン撮影にて胸水と再発を認めた。以降 S-TuD の投与は中止し、CPA と VP-16 の内服を開始したが、効果は見られず、術後 112 日で死亡した(表 7)。
【病理検査結果】
骨肉腫
【病理所見】
核小体を主に 1 個と繊細～細網状のクロマチンを少量～中等量入れた類円系～卵円形核ならびにさまざまな大きさの紡錘形、類円系～卵円形、多角形、星芒状ないしは不整形の両染色性～弱好酸性胞体を有する間葉系細胞がシート状・充実性に増殖している。核には顕著な異型性が見られ、核分裂像は頻繁に観察される(高倍率 1 視野あたり 4～5 個)。破骨細胞様の多核巨細胞を多数交えている。特徴的所見としてこれらの増殖細胞間に腫瘍性の類骨形成が認められた。以上の特徴的所見から、骨肉腫と診断された。増殖細胞の形態から osteoblastic type (骨芽細胞型) の骨肉腫に分類されるものである。脈管内浸潤は見出されなかった(図 1)。
【X 線・CT 検査】
術後 3 ヶ月で胸水(ほぼ血様)と、肺全域にわたる再発巣を確認した(図 2)。
【血液検査】
術前高値(288 IU/L)を示した ALP は術後やや低下した。再発が見つかった術後 3 ヶ月の時点では非常に高値(2359 IU/L)となり、その後も上昇した(表 5、図 3)。
【miR-133a の発現】
血清中 miR-133a の存在が確認された。量自体は他の症例と比較して低値であった(0.01)。血清中 miR-133a の量は、S-TuD 投与後も変わらなかった(図 4)。組織中の miR-133a の発現量は、他の症例と比べ非常に高く発現していた(発現量 2183)(図 5)。

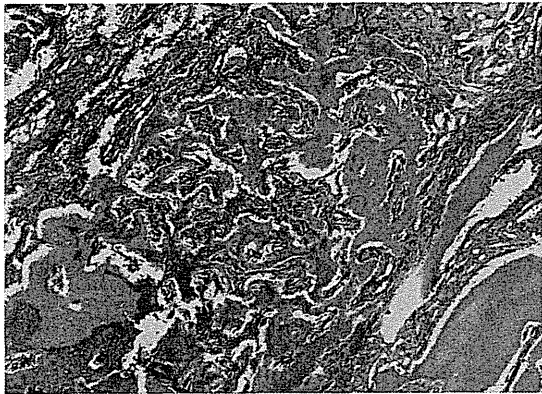
表 5-9 症例別術後経過：症例 I



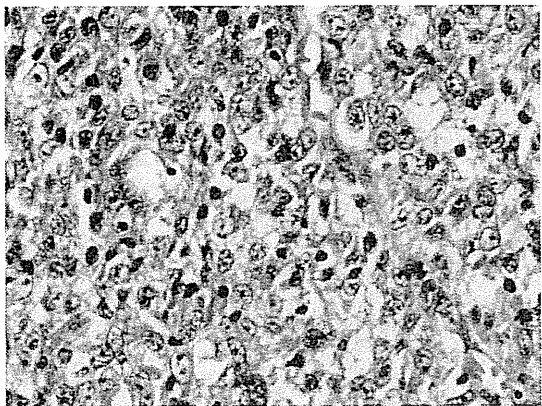
症例 A
ヘマトキシリン・エオジン染色(HE 染色)
強拡大(10×40)



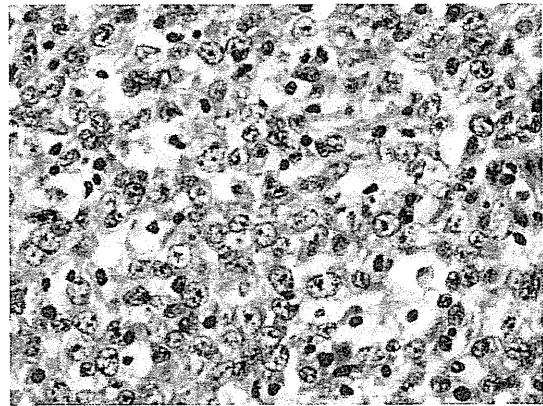
症例 B
HE 染色
強拡大(10×40)



症例 C
HE 染色 中拡大(10×10)

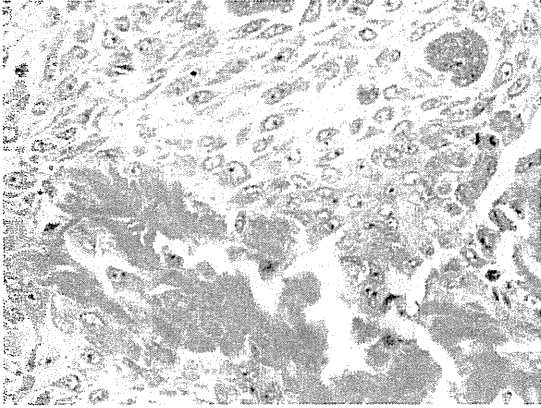


症例 E 左後肢
ヘマトキシリン・エオジン染色(HE 染色)
強拡大(10×40)

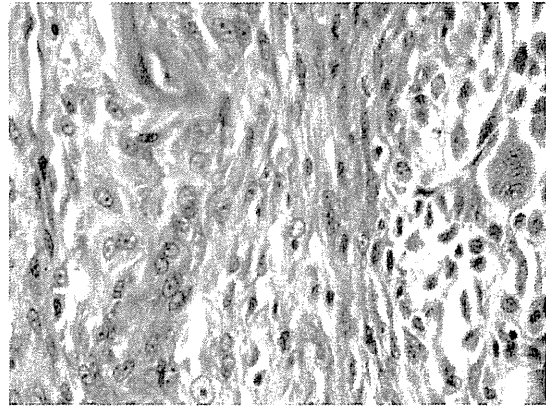


症例 E 右腎臓
HE 染色
強拡大(10×40)

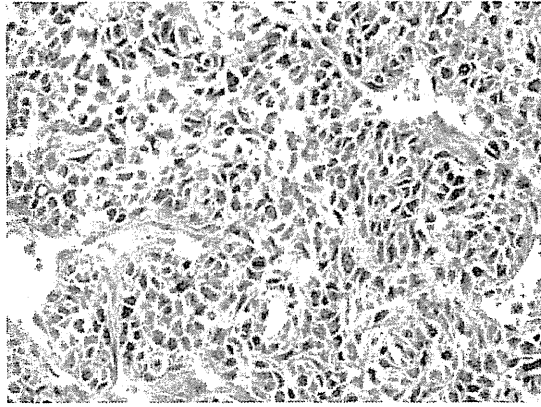
図 1-1 症例別病理組織画像



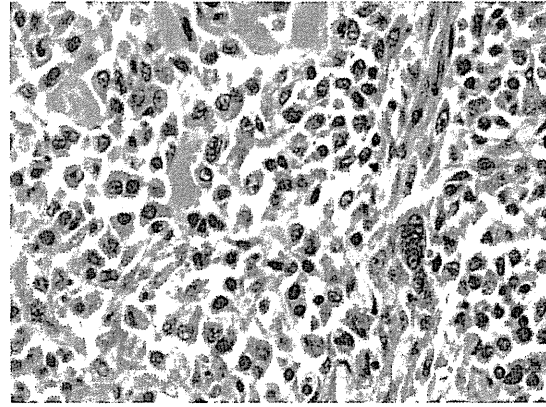
症例 F
ヘマトキシリン・エオジン染色(HE 染色)
強拡大(10×40)



症例 G
HE 染色
強拡大(10×40)



症例 H
ヘマトキシリン・エオジン染色(HE 染色)
強拡大(10×40)



症例 I
HE 染色
強拡大(10×40)

図 1-2 症例別病理組織画像

項目 \ day	0	5(preOPE)	6	27	48	69	118
WBC *10 ² /μl	95	100	154	88	89		105
RBC *10 ⁴ /μl	670	687	562	589	710		729
Hct %	44.8	46.4	37.3	41.7	50.1		49.1
Plt *10 ⁴ /μl	51.1	65.4	21.5	30.3	46.9		23.6
GLU mg/dL	100	110	95	90	98	101	
BUN mg/dL	17.9	15	13.6	24.1	23.6	23.9	24.7
CRE mg/dL	0.5	0.5	0.4	1.1	0.9	0.9	0.9
AST U/L							
ALT U/L	32	40		27	31	50	
ALP U/L	304	392			105		114
TBiL mg/dL	0.2	0.3		0.2			
TP g/dL	7.1	7.1					
ALB g/dL	3.4	3.2	3.4		3.3	3.3	
Ca mg/dL							
P mg/dL							
Na mEq/L	147	146	146	146	146	147	146
K mEq/L	4.7	4.9	4.7	4.4	4.4	4.6	4.4
Cl mEq/L	119	115	108	112	110	110	115
CRP mg/dL	0.85	1.7					0

表 6-1 症例別血液検査結果：症例 A

項目 \ day	0(preOPE)	術後	11	32	95	216	363
WBC *10 ² /μl	109	199	112	62	58		
RBC *10 ⁴ /μl	638	503	569	644	661		
Hct %	46	37	41	46	44.9		
Plt *10 ⁴ /μl	40.2	34.0	50.1	22.8	33.5		
GLU mg/dL	100		94	111	110		
BUN mg/dL	17	11	12	18	18		
CRE mg/dL	1.3	0.7	0.9	1.1	1.1		
AST U/L							
ALT U/L	27		25	58	32		
ALP U/L	52		51	51	44		
TBiL mg/dL	0.1		0.1		0.2		
TP g/dL	6.2	5.4	6.0	6.0	5.9		
ALB g/dL	2.7	2.4	2.9	3.0	2.7		
Ca mg/dL	9.6		10.0				
P mg/dL	4.9		5.2				
Na mEq/L				150	151		
K mEq/L				4.9	4.3		
Cl mEq/L				118	115		
CRP mg/dL	0.15	8.7	0.45	0.00			

表 6-2 症例別血液検査結果：症例 B

項目 \ day	preOPE	0(preOPE)	16	40
WBC *10 ² /μl	98	101	122	69
RBC *10 ⁴ /μl	707	707	674	622
Hct %				
Plt *10 ⁴ /μl	27.4	27.3	30.9	61.3
GLU mg/dL	132		115	119
BUN mg/dL	19.4		16.3	12.9
CRE mg/dL	1.2		1.0	0.9
AST U/L	37		32	24
ALT U/L	60		81	69
ALP U/L	84		120	143
TBiL mg/dL				
TP g/dL	6.2		6.4	6.5
ALB g/dL	3.0		3.1	3.0
Ca mg/dL	11.1		11.5	
P mg/dL				
Na mEq/L	147		151	147
K mEq/L	3.5		3.9	3.4
Cl mEq/L	121		119	119
CRP mg/dL	0.8		<0.3	<0.9

表 6-3 症例別血液検査結果：症例 C

項目\day	0	6(preOPE)	21	48	77	98
WBC *10 ² /μl						
RBC *10 ⁴ /μl						
Hct %						
Plt *10 ⁴ /μl						
GLU mg/dL						
BUN mg/dL						
CRE mg/dL						
AST U/L						
ALT U/L						
ALP U/L	197	183	130	118	296	519
TBiL mg/dL						
TP g/dL						
ALB g/dL						
Ca mg/dL						
P mg/dL						
Na mEq/L						
K mEq/L						
Cl mEq/L						
CRP mg/dL						

表 6-4 症例別血液検査結果：症例 D

項目 \ day	0(preOPE)	4	11	20	111	265	370
WBC *10 ² /μl	180	263	90	80	71	72	65
RBC *10 ⁴ /μl	608	441	504	661	708	620	698
Hct %	40.7	29.7	34.8	44.9	46.7	43.3	48.1
Plt *10 ⁴ /μl	86.3	76.5	66.1	52.7	40.3	69.8	21.3
GLU mg/dL	116	126	120	112	139	129	123
BUN mg/dL	8.5	11.3	10.3	13.7	13.3	13.0	11.0
CRE mg/dL	0.2	0.3	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6
AST U/L	33	32	28	27	81	31	22
ALT U/L	46	40	69	52	67	45	38
ALP U/L	265	193	194	176	207	183	204
TBiL mg/dL	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1
TP g/dL	6.7	5.1	5.9	6.2	6.2	5.4	6.3
ALB g/dL	2.8	2.2	2.7	3.2	3.5	3.0	3.6
Ca mg/dL	10.1	8.2	9.8	10.0	10.2	10.0	11.2
P mg/dL	4.1	3.4	2.7	2.0	3.1	2.2	2.0
Na mEq/L	149	148	148	150	149	150	151
K mEq/L	4.2	3.9	3.9	4.5	3.9	3.8	3.9
Cl mEq/L	115	113	115	118	117	122	118
CRP mg/dL				0.00	0.00		0.05

表 6-5 症例別血液検査結果：症例 E

項目 \ day	0(preOPE)	1	35	65	101	122
WBC *10 ² /μl	249	186	71	105	80	82
RBC *10 ⁴ /μl	747	711	723	800	707	741
Hct %	48.7	46.5	49.4	53.4	47.9	51.6
Plt *10 ⁴ /μl	14.6	17.5	28.6	20.3	21.1	18.0
GLU mg/dL	134	134	99	102	93	
BUN mg/dL	10.9	10.5	13.7	11.4	10.3	10.4
CRE mg/dL	0.4	0.3	0.4	0.5	0.5	0.6
AST U/L	31					
ALT U/L	12		18	24		24
ALP U/L	432				215	201
TBiL mg/dL	0.2					
TP g/dL	6.1		6.4	6.4		
ALB g/dL	2.3	1.9	2.8	3.1		
Ca mg/dL	9.4					
P mg/dL	4.4					
Na mEq/L	146	148	148	148	150	149
K mEq/L	4.4	4.6	3.9	4.1	3.7	4.2
Cl mEq/L	115	115	112	110	113	113
CRP mg/dL	>20					

表 6-6 症例別血液検査結果：症例 F

項目 \ day	Pre	0(preOPE)	1	43	64	92	120
WBC *10 ² /μl	136	84	187	78	91	104	
RBC *10 ⁴ /μl	677	700	500	828	796	801	
Hct %	44.4	46.1	32.7	54	52.1	52.8	
Plt *10 ⁴ /μl	14.1	26.6	24.6	22.8	25.7	23.3	
GLU mg/dL	113	104	102	106		93	
BUN mg/dL	16	13.8	15.6	9.9		23.2	
CRE mg/dL	1.3	0.7	0.6	0.8		0.8	
AST U/L							
ALT U/L	27			32		41	
ALP U/L	63		100			142	124
TBiL mg/dL							
TP g/dL	7.5	6.7		7.2		7.8	
ALB g/dL	3.0	3.0		3.6		3.8	
Ca mg/dL	10.8						
P mg/dL							
Na mEq/L	149	147	148	147		148	
K mEq/L	4.0	4.4	3.8	4.0		4.3	
Cl mEq/L	112	116	119	114		110	
CRP mg/dL							

表 6-7 症例別血液検査結果：症例 G

項目 \ day	pre	0(preOPE)	40	82	130	157
WBC *10 ² /μl	105	146	92	125	110	118
RBC *10 ⁴ /μl	704	489	756	647	475	444
Hct %	37.8	26.4	40.0	33.4	23.8	22.9
Plt *10 ⁴ /μl	53.6	46.2	66.8	52.9	57.5	50/5
GLU mg/dL	101	109	97	94		96
BUN mg/dL	39.4	41.9	44.9	64.2	56.3	63
CRE mg/dL	1.5	1.7	2.2	1.8	1.6	1.8
AST U/L	20					
ALT U/L	47		38	155		127
ALP U/L	422			902	711	1279
TBiL mg/dL	0.2					0.1
TP g/dL	6.6					5.7
ALB g/dL	2.9	2.5	3.2	2.7		2.4
Ca mg/dL	11.0					12.3
P mg/dL	2.5					5.1
Na mEq/L	153	153	155	152		153
K mEq/L	4.1	3.6	3.7	3.8		4.0
Cl mEq/L	119	119	117	119		119
CRP mg/dL						

表 6-8 症例別血液検査結果：症例 H

項目 \ day	Pre	0(preOPE)	1	14	35	56	80	94
WBC *10 ² /μl	127	109	117	118	85	64	86	165
RBC *10 ⁴ /μl	444	485	402	676	845	844	658	688
Hct %	32.4	35	35	44.3	53.6	52.9	41.7	43.8
Plt *10 ⁴ /μl	36.4	27.6	36.2	35.7	27.2	22.7	39.4	29.3
GLU mg/dL	116			108	109	110		121
BUN mg/dL	2.9		21.9	15.4	21.4	20.9	15	20.3
CRE mg/dL	0.4		1.3	1.4	1.5	1.3	1.2	1.1
AST U/L								
ALT U/L				79	71	90	76	155
ALP U/L	288			131	161	207	619	2359
TBiL mg/dL	0.6			0.2	0.3			
TP g/dL	6.4			6.5	7.0	7.0		
ALB g/dL	3.1			3.2	3.4	3.4	3.3	3.3
Ca mg/dL	12.0							
P mg/dL	3.8							
Na mEq/L	148			148	148	147	147	147
K mEq/L	3.5			3.7	3.6	4.1	3.8	3.3
Cl mEq/L	115			116	116	117	116	112
CRP mg/dL								

表 6-9 症例別血液検査結果：症例 I

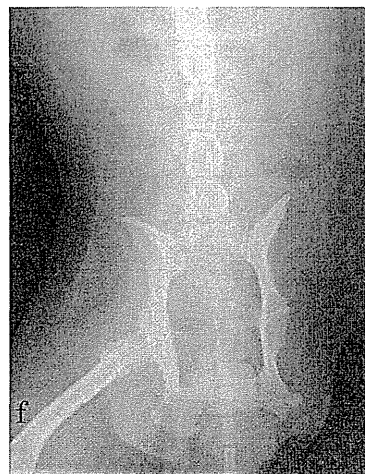
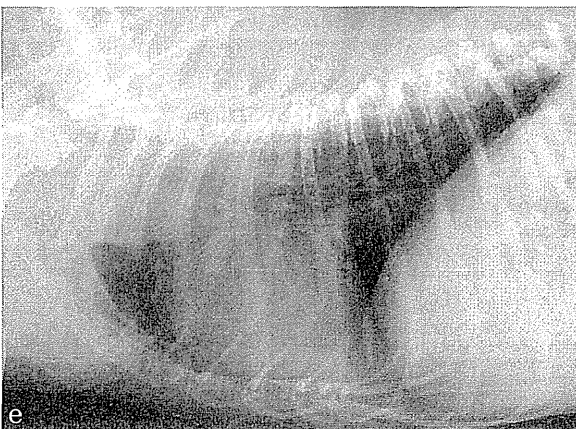
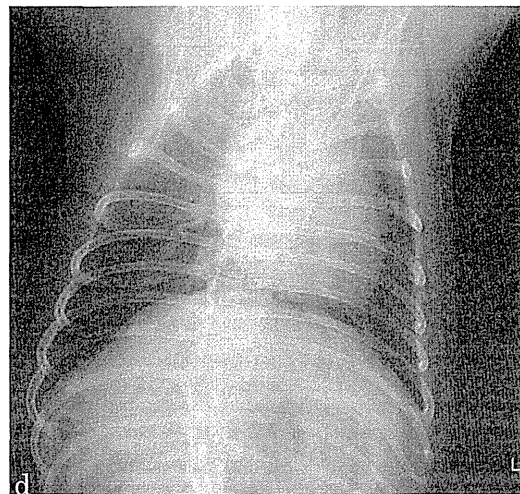
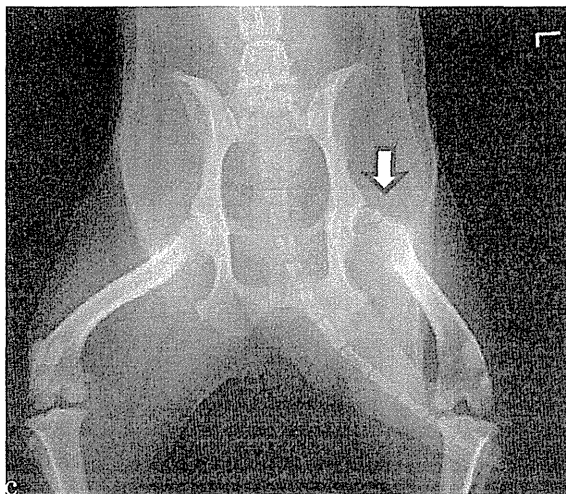
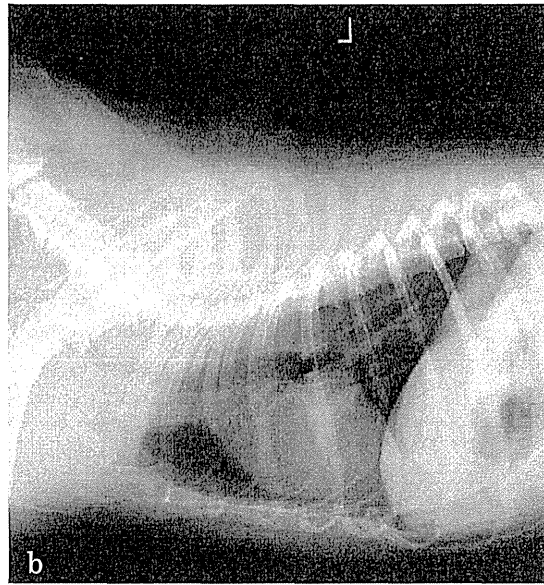
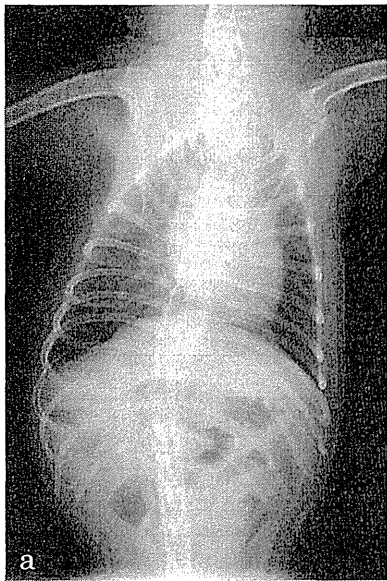


図 2-1 : 症例 A X線検査

a,b : 術前肺野レントゲン画像 : 転移なし

c : 術前股関節レントゲン画像 : 左大腿骨骨頸部に骨融解・骨増生の混合所見を認める(矢印)。

d,e : 術後 6 ヶ月肺野レントゲン画像

f : 術後 6 ヶ月股関節レントゲン画像 ; 再発なし

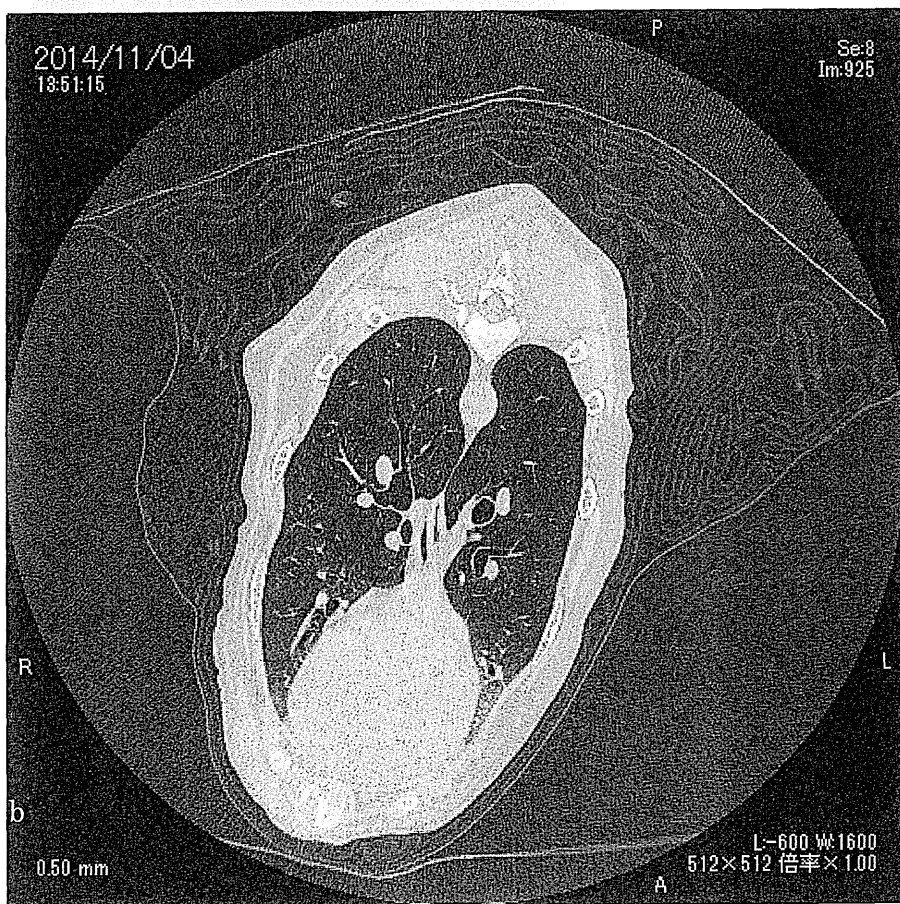
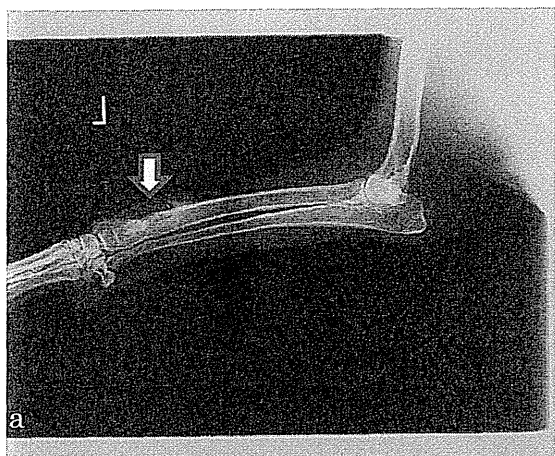


図 2-2 : 症例 B X線・CT 検査

a : 術前前肢レントゲン検査 : 左橈骨遠位に、骨皮質融解や、皮質の不透過性亢進、充実性の骨膜反応等を認める(矢印)。

b : 術後 12 ヶ月肺野 CT 画像 : 転移なし

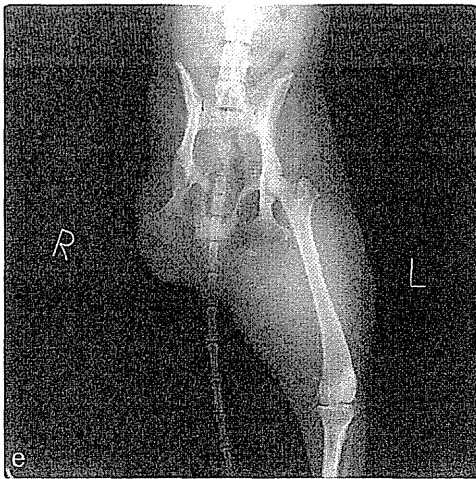
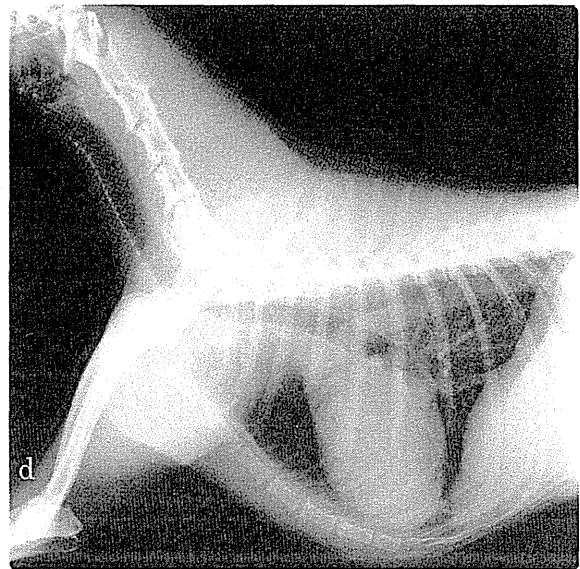
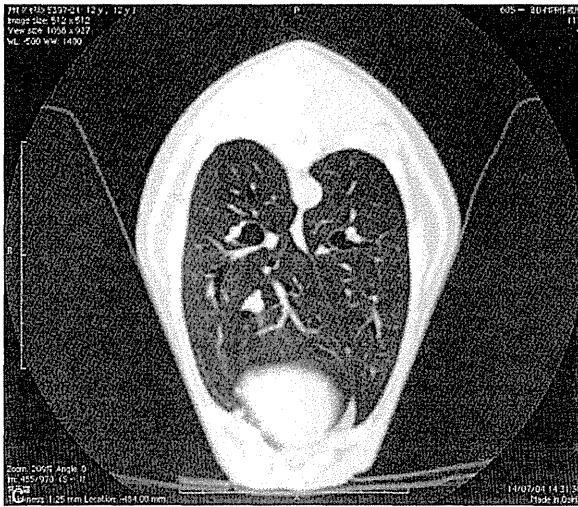
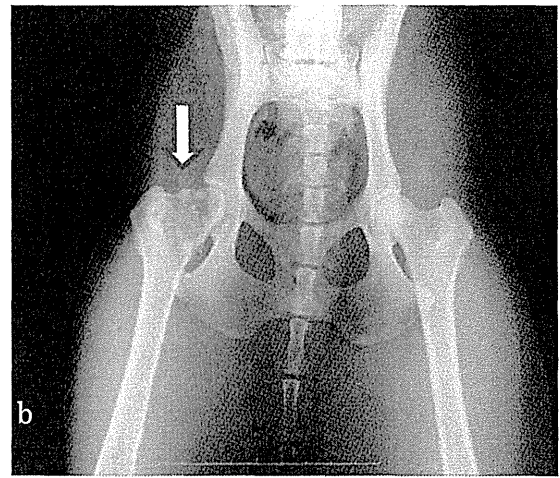
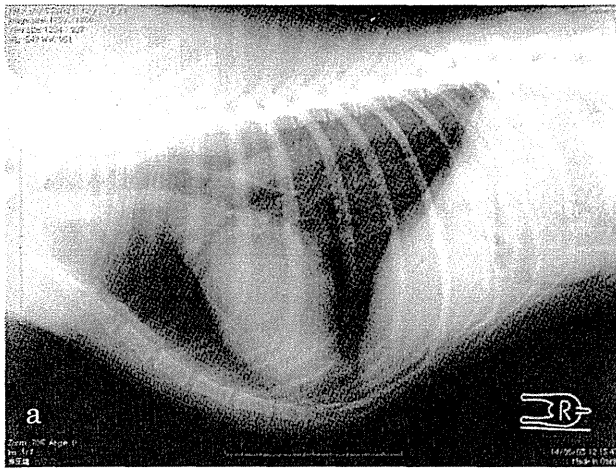


図 2-3 : 症例 C X線・CT 検査

a : 術前肺野レントゲン検査 : 転移なし

b : 術前股関節レントゲン検査 : 右大腿骨骨頸部の骨融解・骨増生の混合所見を認める(矢印)。

c : 術前肺野 CT 検査 : 転移なし

d : 術後 4 ヶ月肺野レントゲン検査 : 転移なし

e : 術後 4 ヶ月股関節レントゲン検査 : 再発なし

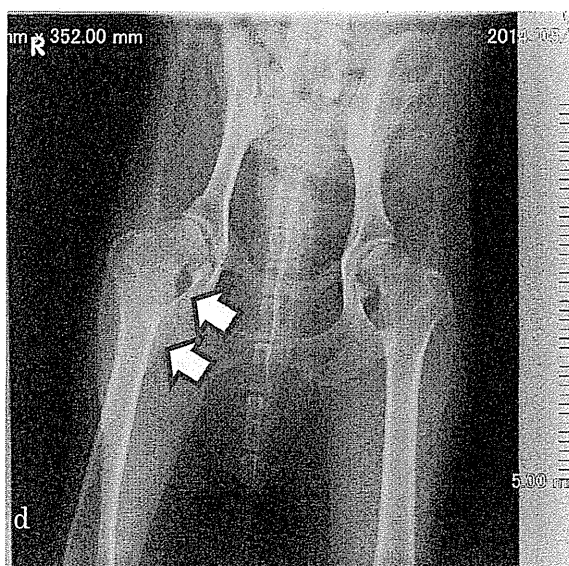
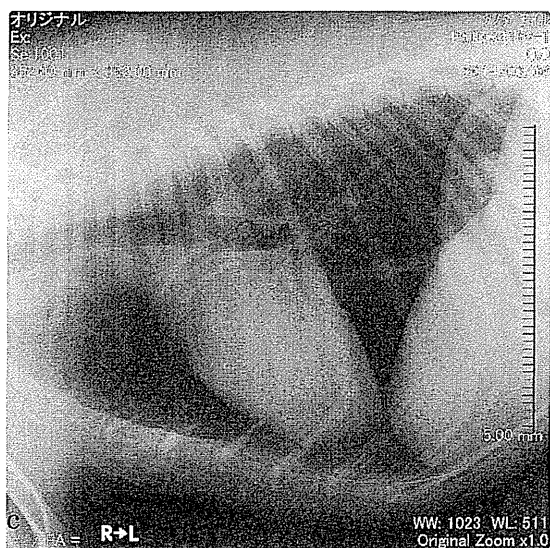
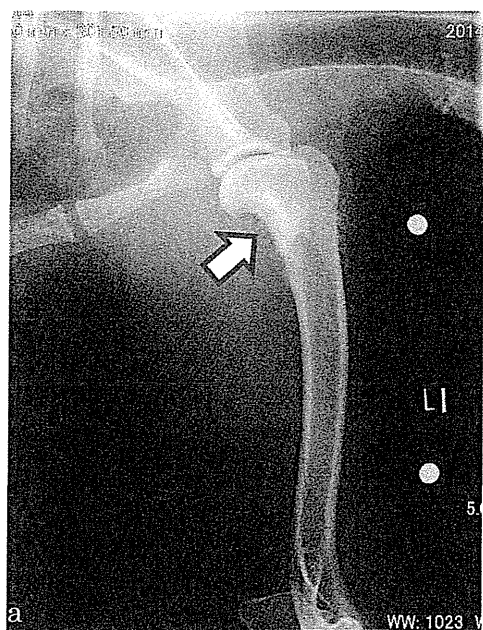


図 2-4-1 : 症例 D X線検査

a,b : 初診時前肢レントゲン検査 : 左上腕骨近位端に骨増生像を認める(矢印)。

c : 初診時肺野レントゲン検査 : 転移なし。

d : 術後 2 ヶ月後肢レントゲン検査 : 右大腿骨近位部内側に骨増生像を認める(矢印)。

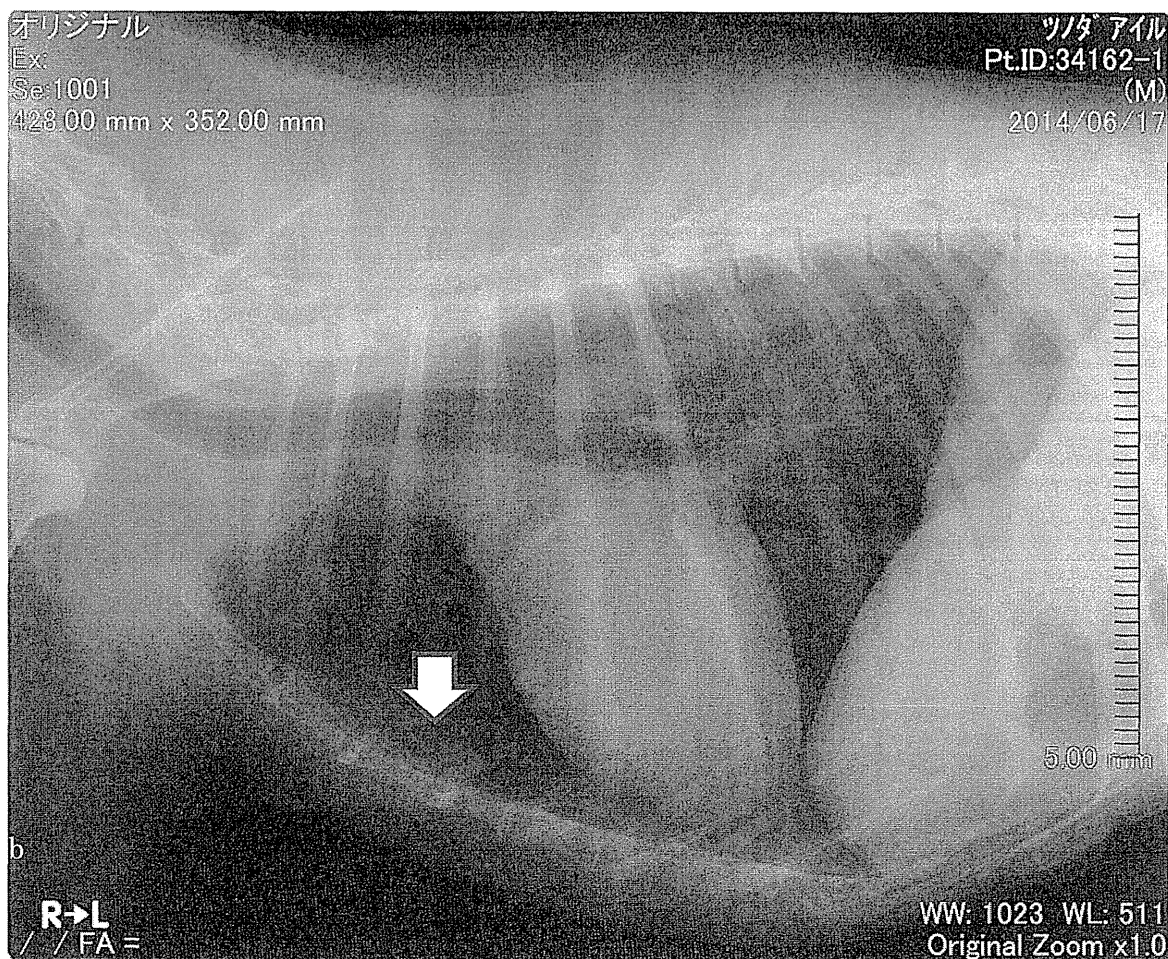
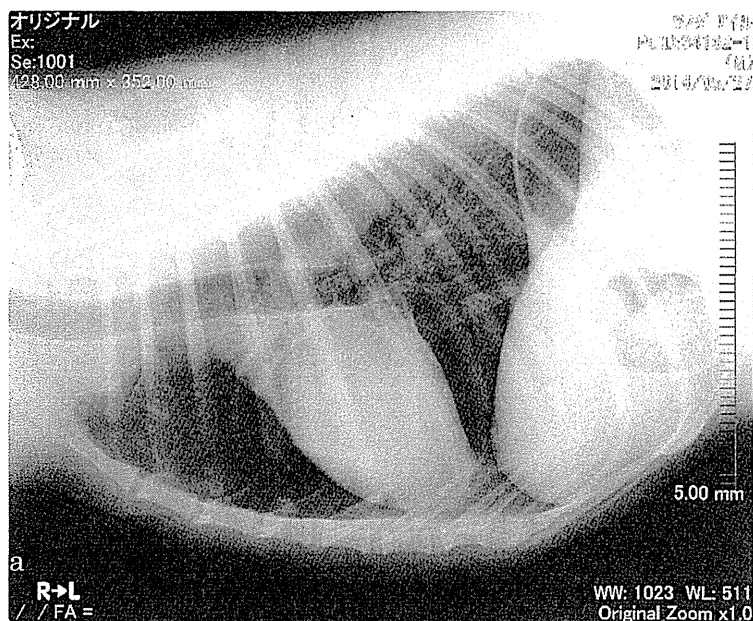


図 2-4-2 : 症例 D X線検査

a : 術後 2 ヶ月肺野レントゲン検査 : 転移なし。

b : 術後 3 ヶ月肺野レントゲン検査 : 肺転移を認める(矢印)。

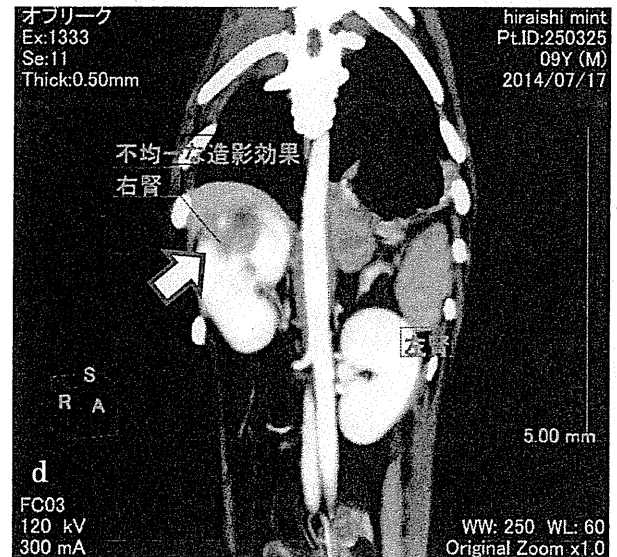
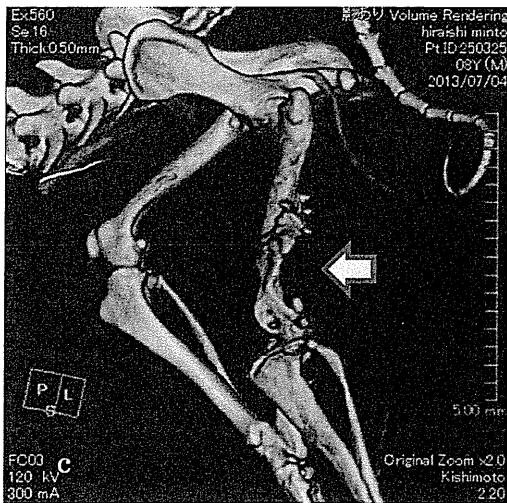
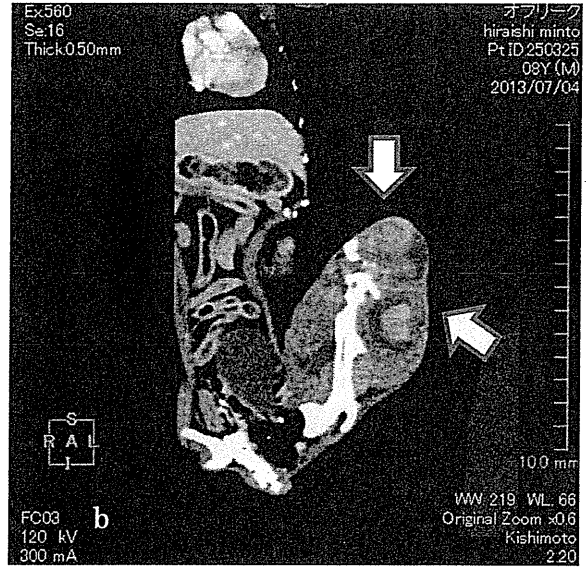
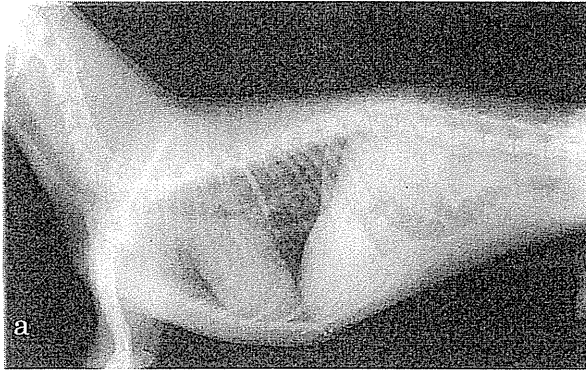


図 2-5 : 症例 E X線・CT 検査

a : 術前肺野レントゲン検査 : 転移なし

b : 術前後肢 CT 検査 : 左大腿部軟部組織の腫大および左大腿骨の骨融解・骨増生の混合所見を認める(矢印)。

c : 術前後肢 CT 検査 : 骨融解・骨増生の混合所見を認める(矢印)。

d : 術後 12 ヶ月腹部 CT 検査 : 右腎臓頭側部に不均一な造影効果を認める(矢印)。