

腫瘍最前線レポート - 第26回

～筆者から一言～

今回は、メトロニック化学療法の副作用についてです。

メトロニック化学療法の副作用に関する報告が最近、いくつか報告されました。メトロニック化学療法は、第19回でも述べたように、低用量の抗がん剤を頻回投与する治療法で、副作用が少なく、体に優しい抗がん剤治療として知られています。ただ、最大用量の抗がん剤治療と異なり、長期投与を行うことも多く、低用量の抗がん剤であっても、無菌性出血性膀胱炎や骨髄抑制などの毒性を示すことがあります。副作用が全くないわけではないので、定期的な血液検査や問診により、副作用があるかどうか慎重にチェックする必要があります。

メトロノミックの低用量経口シクロフォスファミドの投与を行っている犬において、シクロフォスファミドに関連した無菌性出血性膀胱炎のプロセミドによる予防

Vet Comp Oncol. 2017 Feb 14. [Epub ahead of print]

Furosemide for prevention of cyclophosphamide-associated sterile haemorrhagic cystitis in dogs receiving metronomic low-dose oral cyclophosphamide.

Setyo L, Ma M1, Bunn T, Wyatt K1, Wang P.

無菌性出血性膀胱炎 (SHC) はシクロフォスファミド治療のリスクとして知られている。フロセミドによる利尿は最大用量のシクロフォスファミドの投与を行なっている際のSHCの予防に有効である。この回顧的研究は、メトロノミック用量のシクロフォスファミド投与において、フロセミドの経口投与がSHCの発生を減らすことができるかを検討した。第2の目的は、SHCの誘発因子を明らかにすることである。メトロノミック療法を行った犬115例が調査対象であった。フロセミドを投与した犬としなかった犬で、ランダム化は行われなかった。25例 (21%) がSHCを発生した。フロセミド投与は、SHCの発生率を有意に減らした ($P=0.010$ 、フロセミドを投与しなかった犬の30.3%、投与した犬の10.2%がSHCと診断された)。年齢、性別、種、体重、シクロフォスファミドの投与回数、ピロキシカムの使用、および過去の病歴と既往症は、SHC発生との関連は認められなかった。この研究から、フロセミドの投与はSHCの予防に有効であることが示された。メトロノミック用量のシクロフォスファミドを使用する際には、フロセミドの使用を検討する必要があるかもしれない。

Sterile haemorrhagic cystitis (SHC) is a known risk of cyclophosphamide treatment. Diuresis using furosemide is effective in canines when maximally tolerated dosed cyclophosphamide is administered. This retrospective study aimed to determine whether orally administered furosemide decreased the incidence of SHC. Secondary aims were to identify predisposing factors for SHC. One-hundred and fifteen dogs treated with metronomic cyclophosphamide were analysed retrospectively. Populations were not randomized. 25 dogs (21.7%) developed SHC. Furosemide administration significantly reduced the likelihood of SHC development ($P=0.010$, where SHC was diagnosed in 30.3% of dogs administered cyclophosphamide without furosemide, and 10.2% of dogs administered cyclophosphamide with furosemide). Age, gender, breed, bodyweight, number of cyclophosphamide treatments, piroxicam use and previous or pre-existing disease were not found to be associated with SHC development. This study demonstrates furosemide is effective in the prevention of SHC and its use may be considered when implementing metronomic cyclophosphamide therapy.

メトロノミック用量のシクロフォスファミドとフロセミドを同時に投与した犬における無菌性出血性膀胱炎の発生率：55例 (2009-2015)

J Am Vet Med Assoc. 2016 Dec 15;249(12):1408-1414.

Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in tumor-bearing dogs concurrently treated with oral metronomic cyclophosphamide chemotherapy and furosemide: 55 cases (2009-2015).

Chan CM, Frimberger AE, Moore AS.

目的：腫瘍罹患犬で、メトロノミック用量のシクロフォスファミドとフロセミドの経口投与を行っている犬における無菌性出血性膀胱炎 (SHC) の発生率を調べる。デザイン：回顧的研究。症例：55例。方法：2軒の2次診療病院での診療記録を回顧的に調べ、メトロノミック用量のシクロフォスファミドとフロセミドの経口投与を、2009年1月から2015年12月までの間に最低28日以上行った症例を検索した。診療記録から得られた情報は、シグナルメント、腫瘍のタイプ、シクロフォスファミドとフロセミドの用量、同時に投与された薬が含まれた。肉眼的もしくは顕微鏡的な血尿と、下部尿路疾患に伴う臨床症状を示し、感染と腫瘍が除外された症例がSHCと診断された。感染と腫瘍が除外されていないものの、血尿と臨床症状を示す症例はSHCを疑う (suspected SHC) とした。結果：シクロフォスファミドの用量は6.5から18.6

mg/m²を連日投与、もしくは6.3から49.2mg/m²を隔日投与であった。シクロフォスファミドの投与期間の中央値は272日であった（範囲：28日から1393日）。シクロフォスファミドの蓄積用量の中央値は2,898 mg/m²（範囲：224から14,725 mg/m²）であった。フロセミドの中央値は1.4 mg/kg（0.64 mg/lb）であった。SHCと確定診断および疑われた症例は55例中2例であった（3.6%）。シクロフォスファミドの投与は、SHCと確定診断された症例では中止されたが、SHCが疑われた症例では中止されなかった。結論および臨床意義：今回の結果により、メトロノミック用量のシクロフォスファミドとフロセミドの同時投与を行った際のSHCの発生率は低く、フロセミドはシクロフォスファミドによるSHCを予防する効果があることが示唆された。

OBJECTIVE To determine the incidence of sterile hemorrhagic cystitis (SHC) in tumor-bearing dogs concurrently treated with oral metronomic cyclophosphamide chemotherapy and furosemide. **DESIGN** Retrospective case series. **ANIMALS** 55 dogs. **PROCEDURES** Record databases of 2 specialty practices were searched to identify dogs treated with oral metronomic cyclophosphamide chemotherapy in conjunction with furosemide for a minimum of 28 days between January 2009 and December 2015. Information extracted from the records included signalment, tumor diagnosis, cyclophosphamide and furosemide dosages, and concurrent medications. Confirmed SHC was defined as the presence of gross or microscopic hematuria and clinical signs associated with lower urinary tract disease in the absence of infection or neoplasia of the urinary tract; the definition for suspected SHC was the same, except the absence of infection or neoplasia of the urinary tract was not confirmed. **RESULTS** Cyclophosphamide dosage varied from 6.5 to 18.6 mg/m² once daily to 6.3 to 49.2 mg/m² every other day. Median duration of cyclophosphamide administration was 272 days (range, 28 to 1,393 days). Median cumulative dose of cyclophosphamide administered was 2,898 mg/m² (range, 224 to 14,725 mg/m²). Median furosemide dose was 1.4 mg/kg (0.64 mg/lb). Confirmed or suspected SHC was identified in 2 of 55 (3.6%) dogs. Cyclophosphamide administration was discontinued for the dog with confirmed SHC but not the dog with suspected SHC. **CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE** Results indicated that oral administration of furosemide in conjunction with oral metronomic cyclophosphamide chemotherapy was associated with a low incidence of SHC, which suggested that furosemide may protect against cyclophosphamide-induced SHC.