■短報

減容積手術を行った犬の脊椎原発骨肉腫 3 例

Primary Vertebral Osteosarcoma Treated with Debulking Surgery in Three Dogs

伊東 輝夫^{1,2)*} 西 敦子^{1,2)} 内田 和幸³⁾ チェンバーズ ジェームズ³⁾
椎 宏樹²⁾

Teruo ITOH^{1,2)*}, Atsuko NISHI^{1,2)}, Kazuyuki UCHIDA³⁾, James CHAMBERS³⁾ and Hiroki SHII²⁾

¹⁾Aoba Animal Hospital, 92-1 Aoba-cho, Miyazaki 880-0842

²⁾Division of Animal Medical Research, Hassen-kai, 2-27 Onozaki, Saito-shi, Miyazaki 881-0012

³⁾Department of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657

Summary: Primary vertebral osteosarcoma (PVO) is a rare disease in dogs, and few reports have described the treatment or prognosis of canine PVO. This report describes three dogs with PVO treated with debulking surgery. The first case involved a 12-year-old 10-kg female mongrel dog with progressive hind limb paralysis due to PVO at the L3 vertebra. Debulking surgery resulted in transient resolution of the paralysis, but the dog was euthanized 48 days after surgery because of progression of her neurological deficit. Case 2 involved an 8-year-old 15-kg female mongrel dog with acute hind limb paralysis due to PVO at the T12 vertebra. Debulking surgery followed by six carboplatin treatments resulted in maintenance of ambulatory function for more than 7 months after surgery. Case 3 involved a 10-year-old male Pembroke Welsh corgi with acute hind limb paralysis likely associated with PVO at the T5 vertebra. The dog's neurological deficit did not improve after debulking surgery and he died 27 days later. Debulking surgery may be of value in dogs with PVO as a diagnostic or palliative procedure, but the postsurgical prognosis seems to vary among individuals.

Key words: dog, primary vertebral osteosarcoma, treatment

要約: 脊椎原発骨肉腫は犬では稀な疾患であり、その治療や予後に関する報告は少ない。本報告では減容積手術を実施した3例について述べる。症例1は雑種犬、12歳、雌、体重10kgで、第3腰椎の骨肉腫による進行性の後肢麻痺がみられた。減容積手術で麻痺は一時的に改善したが、その後麻痺が進行し、術後46日目に安楽死させた。症例2は雑種犬、8歳、雌、体重15kgで、第12胸椎の骨肉腫による急性の後肢麻痺がみられた。減容積手術と6回のカルボプラチン治療により7ヶ月以上歩行機能の維持が可能であった。症例3はウェルシュ・コーギー・ペンブローク、10歳、雄、体重11kgで、第5胸椎骨の肉腫による後肢麻痺を急性発症した。減容積手術を実施したが麻痺は改善せず、術後27日目に死亡した。以上の症例の治療経過から、脊椎骨肉腫の減容積切除は診断と緩和に有効であるが、予後は症例によって大きく異なることが示唆された。

キーワード: 犬、脊椎原発骨肉腫、治療

Jpn. J. Vet. Anesth. Surg. 46(2): 37-41, 2015.

はじめに

脊椎原発骨肉腫は犬では稀な疾患であり、一般的に治療が難しく、重度の脊髄障害が生じることから予後不良と考えられている^{4,5)}。脊椎腫瘍では手術、化学療法、放射線療法を含む集学的治療が推奨されているが⁴⁾、治療や予後に関する情報はきわめて少ない^{2,5)}。今回、犬の脊椎原発骨肉腫3例を手術する機会を得たので、その治療経過を報告する。

¹⁾ 青葉動物病院 (〒880-0842 宮崎市青葉町92-1)

²⁾ 八仙会動物医療研究部 (〒881-0012 宮崎県西都市小野崎2-27)

³⁾ 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医病理学研究室 (〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1)

* 連絡担当著者: 伊東輝夫 E-mail: itohteruo@gmail.com

図1 症例1の脊髓造影 (A 側面像) および病理組織検査所見 (B)

(A) 第3腰椎部の腰髄の軽度圧迫 (矢印) が認められた。(B) 切除した圧迫組織には、類骨産生 (*) をともなう腫瘍細胞が認められた (HE × 100)。

症 例

症例1：12歳、雌、体重10 kgの雑種犬が急に後肢がふらつくとの主訴で来院した。起立歩行は可能であり四肢の姿勢反応は正常であったが、腰椎の触診で圧痛が認められた。プレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg/dayの処方により一時的に症状は改善したが、その後は両後肢の麻痺 (姿勢反応・自発運動が右は消失、左は低下) が進行したことから、14日目に脊髓造影検査を実施した。検査では第3腰髄に腹側からの脊髓の圧迫が認められ (図1A)、外科的治療として圧迫組織の摘出術を実施した。斜位撮影では左側の圧迫が強く、また右後肢より左後肢の麻痺が重度であったことから、第3～4腰椎の左側片側椎弓切除により脊柱管内にアプローチした。脊髓を圧迫する組織は正常骨よりも柔らかい固形組織であり、歯科用ハンドスクレーパーを用いて、脊髓を損傷しないように少しずつ削りながら、椎体背側面が平坦になるまで切除した後、閉創した。

手術の2日後には後肢麻痺は改善して歩行可能となった。摘出した組織は病理組織学的に骨肉腫と診断され (図1B)、29日目 (術後15日目) にカルボプラチン (カルボプラチン点滴静注液450 mg「サワイ」、沢井製薬、大阪) を投与した (200 mg/m²、60分かけて静脈内投与)。しかし42日目 (術後28日目) には再び姿勢反応が消失し、X線

検査で第3腰椎腹側に薄い骨陰影が認められ (図2A)、49日目にはそれが拡大して明瞭となり (図2B)、沈鬱・虚脱状態となった60日目 (術後46日目) に安楽死させた。剖検では第2～4腰椎腹側に骨増殖病巣 (診断：骨肉腫) と脊柱管内への浸潤が認められ (図2C)、脊髓は薄赤色を呈し組織学的に重度の脊髓軟化 (myelomalacia) と診断され、肺、胸腔壁、副腎に直径1 cm未満の小転移巣が数カ所認められた。

症例2：雑種犬、8歳、雌、体重15 kgが7日前から歩行が遅く、3日前から後肢を引きずるとの主訴で来院し、第13胸椎の背部痛と両後肢姿勢反応低下が認められた。PSLの処方 (日量1.5 mg/kgから漸減) で背部痛はなくなり、11日目には正常歩行となったが、18日目に突然、両後肢の深部痛覚消失をとともなう麻痺を発症した。脊髓造影検査では第12腰椎の椎体右側の骨融解と脊髓圧迫が認められた (図3A)。外科的治療として同部の右側椎弓に浸潤する腫瘤を可及的に摘出し (図3B)、カルボプラチン1 mgを活性炭に吸着させた局所療法剤¹²⁾をゼラチンスポンジ (スポンゼル®、アステラス製薬、東京) に浸漬させたものを摘出部に移植して閉創した。摘出腫瘤は病理検査で骨肉腫 (骨芽細胞型) と診断された (図3C)。手術の2日後に起立可能、6日後に正常歩行が可能となり、27日目からカルボプラチン (150～180 mg/m²、iv、3週おき) を合計6回実施し、32日目からピロキシ

カム（バキソ[®]、大正富山、東京）の経口投与（0.3 mg/kg, sid）も併用し、少なくとも手術の230日後までは正常に歩行していた。その後は来院がなく詳細な経過は不明であるが、術後14ヶ月目に起立不能の状態で死亡したとの連絡を飼主から受けた。

症例3：ウエルシュ・コーギー・ペンブローック、10歳、雄、11 kgが4日前から歩行が遅いとの主訴で来院した。身体検査や血液検査で異常はなく、尿蛋白増加（尿蛋白/クレアチニン比0.54）と膝関節液中の単核細胞増加（スメア標本で51個/高倍10視野）から免疫介在性の糸球体腎炎/関節炎を疑った。PSL処方（日量1.8 mg/kgから漸減）で歩行は改善したが減量するたびに悪化を繰り返し、

図2 症例1の術後のX線所見(A、B 側面像)と剖検所見(C 腰椎縦断面)

42日目（術後26日目）に第3腰椎腹側にわずかな骨陰影（矢頭）がみられ（A）、49日目には拡大して明瞭となり（B）、死後（60日目）の剖検では同部の腫瘍病巣（矢頭）と脊柱管内への浸潤（矢印）が認められた。

図3 症例2の脊髓造影腹背像(A)、腫瘍摘出後の術中所見(B)、病理組織所見(C)
(A) 第12胸椎部で椎骨融解（矢頭）と胸髄圧迫がみられた。(B) 右側片側椎弓切除を併用して腫瘍を摘出（矢頭で示す範囲）した。(C) 摘出した組織には類骨産生（*）をともなう腫瘍細胞の増殖が認められた(HE × 100)。

図4 症例3の脊髓造影腹背像(A)、摘出前の術中所見(B)、病理組織所見(C)
(A) 第5胸椎部で椎骨融解（矢頭）と胸髄圧迫がみられた。(B) 右側からアプローチして椎弓部の腫瘍（矢頭）を確認した。(C) 摘出した組織には類骨産生（*）をともなう腫瘍細胞の増殖が認められた(HE × 100)。

63日目に突然の後肢麻痺を発症した。背部痛はなく、後肢は姿勢反応の消失をとともなう重度脱力と膝蓋腱反射の低下から下位運動ニューロン (LMN) 障害が示唆されたが、深部痛覚はわずかに認められた。脊髓造影検査では第5胸椎の椎体右側の骨融解と脊髓圧迫が認められた (図4A)。手術では同部の右側椎弓領域を占拠する腫瘤 (図4B) を可及的に切除し、症例2と同じ移植剤 (カルボプラチン1 mg含有) を摘出部に置いて閉創した。腫瘤は病理組織検査により骨肉腫と診断された (図4C)。手術後も麻痺は改善せずLMN徴候が続き、12日後からカルボプラチン (150 mg/m², iv) を投与してPSLをピロキシカム (0.3 mg/kg, po, sid) に変更したが改善はみられず、術後28日目に食欲が廃絶して死亡した (初診から91日目、剖検未実施)。

考 察

犬の骨肉腫の25%は体軸骨 (顎骨、頭骨、脊椎、肋骨、骨盤) に発生し⁴⁾、脊椎原発骨肉腫はその中の11～15%に過ぎず^{3, 5, 7)}、骨肉腫全体では5%に満たない稀な腫瘍である。しかし犬の脊椎腫瘍のなかでは骨肉腫が最も多く (46～70%)^{2, 11)}、その治療情報は少ないものの、今回のように画像診断で脊椎腫瘍が疑われる例では骨肉腫を想定して対応する必要があると思われる。

今回の3例はいずれも初期にはPSL治療で改善がみられ、2週～2ヶ月後に後肢麻痺を発症した。Morganら¹¹⁾は、脊椎原発腫瘍の犬の多くは最初に背部痛を示し、3日～9ヶ月 (中央値3.5週) 後に麻痺を発症したことを報告している。今回の3例も類似の進行経過がみられ、初期の軽度の脊髓圧迫に対してPSL治療が奏功したものと思われた。症例2、3はPSL治療中に重度の麻痺を突然発症したが、2例ともに骨破壊と脊髓圧迫が重度であったことから、骨破壊に起因するさらなる圧迫や衝撃が脊髓に加わり急性障害が生じたものと推察された。

犬の脊椎骨肉腫はX線検査において骨吸収、骨増生、それらの混合の3タイプが報告されている¹¹⁾。症例1は椎骨の変化はなく骨増生のみがみられ、症例2、3の主病巣は骨吸収であった。今回の3例では脊髓造影後の脊髓圧迫所見から腫瘍を強く疑ったが、脊椎腫瘍で生じる麻痺は脊髓圧迫

に起因することが多いため^{1, 3, 6, 10, 14)}、麻痺に至った例では脊髓造影による脊髓圧迫性病変の描出の診断価値は高いと思われる。しかし、圧迫が生じる前の初期病巣や腫瘍の広がりには脊髓造影検査での描出は困難であるため、その目的ではCTやMRIによる断層撮影が推奨されている¹⁰⁾。

病変の可及的切除による減容積手術は、3例すべてで確定診断につながり、また2例で麻痺が消失したことから、診断と緩和には有効と思われた。過去にも脊椎腫瘍を手術した11例中7例 (64%) に神経症状の軽減を認めた報告がある²⁾。しかしながら一方で椎弓切除後に改善した麻痺が、2週以内に再発した脊椎骨肉腫2例の報告もある^{6, 10)}。症例1も3週後に麻痺が再発し、その後の進行は速く、このような侵襲性の強い腫瘍では奏功期間が短くなるものと思われた。症例2は手術で麻痺が改善した後の無進行期間が長く、またその一方で後肢のLMN徴候から広範な胸腰髄障害が示唆された症例3では術後の改善はみられず、手術の価値は脊髓障害の可逆性、腫瘍の進行速度、補助療法の効果などによって異なるものと思われた。

今回実施した減圧・減容積手術では、症例1では椎体全体が、症例2と3では椎体の7割以上が温存され不安定性は生じなかった。腫瘍の完全切除を目的とすれば、断層撮影に基づいて拡大手術を計画し、必要なら切除後の脊椎固定や人工骨による欠損補填も考える必要があったと思われる²⁾。しかし進行した脊椎腫瘍では侵襲的手術を行っても腫瘍細胞が残る可能性が高いことが示唆されており²⁾、集学的治療を前提とする場合の切除範囲拡大の意義については、今後も慎重に検討する必要があると思われる。

脊椎原発骨肉腫の報告では安楽死例が多く^{1, 3, 6, 11, 14)}、生存期間に関する情報は少ない。Heymanら⁵⁾は手術のみで治療した4例の生存期間は3日以下と報告している。その後のDernellらの研究²⁾では、脊椎原発骨肉腫を手術した8例の生存中央値は113日で、7ヶ月以上の生存例も3例 (1年以上1例) 含まれており、放射線治療やシスプラチンの全身および局所治療の併用が生存延長に寄与したと考えられている。同報告では延命のための局所制御の重要性が指摘されており、放射線治療は骨を温存できる局所制御法として、またシスプラチンは放射線治療の増感剤あるいは直接的な抗腫瘍剤として、それぞれの治療価値が述べられている²⁾。犬

の四肢骨肉腫ではカルボプラチンの有効性も示されており¹³⁾、症例2では手術、カルボプラチン、ピロキシカムによる治療により麻痺の長期改善がみられ、これらの併用療法も脊椎骨肉腫の治療選択肢の一つになると思われた。

Dernellらの研究²⁾では、脊椎腫瘍では治療後の神経障害が予後を左右し、麻痺ないし不全麻痺がある例（生存中央値15日）はない例（135日）より生存期間が短いことが示されている。今回も麻痺が持続した症例3は短命で、術後28日で急死した経過からは転移でなく脊髓障害の拡大による死亡が疑われた。麻痺が改善した2例でも、脊髓機能が維持された症例2は長期生存し、早期に麻痺が再発した症例1は脊髓軟化で死亡していたことから、腫瘍の悪性度や薬剤感受性によって差はあるものの、本腫瘍では脊髓障害が余命を左右することが示唆された。このような特性から本腫瘍の予後改善には、脊髓障害が発現する前の早期診断と、放射線治療を含む早期治療が重要と考えられている²⁾。

体軸骨骨肉腫では組織学的な増殖形態やグレードが臨床挙動と関連しないことが示唆されているが⁷⁾、脊椎原発骨肉腫に限れば情報はほとんどない。今回の3例はいずれも骨芽細胞型であり、生検材料においてはグレード分類^{7, 9)}で着目される分裂頻度、核異型、壊死領域には明確な差は認められなかった。しかし症例1は比較的細胞密度が高く、死後の検査で原発巣の広範な壊死も認められたことから、進行の速い脊椎骨肉腫の組織学的特徴については、さらに症例を重ねて検討する必要があると思われた。

今回の脊椎骨原発骨肉腫3例から、減圧・減容積手術は診断と緩和に有効であり、高悪性度腫瘍や重度脊髓障害例では予後は悪いものの、麻痺が改善して補助療法が奏功する例ではQOLの維持と延命が可能と思われた。さらに予後を改善するためには、脊髓障害が生じる前の早期診断に努め、より効果的な集学的治療を検討することが重要と思われる。

文 献

- 1) Brellou, G., Papaioannou, N., Patsikas, M., Polizopoulou, Z. and Vlemmas, I. (2004): Vertebral telangiectatic osteosarcoma in a dog. *Vet. Clin. Pathol.* 33: 159-162.
- 2) Dernell, W. S., Van Vechten, B. J., Straw, R. C., LaRue, S. M., Powers, B. E. and Withrow, S. J. (2000): Outcome following treatment of vertebral tumors in 20 dogs (1986-1995). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 36: 245-251.
- 3) Dickerson, M. E., Page, R. L., LaDue, T. A., Hauck, M. L., Thrall, D. E., Stebbins, M. E. and Price, G. S. (2001): Retrospective analysis of axial skeleton osteosarcoma in 22 large-breed dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 15: 120-124.
- 4) Ehrhart, N. P., Ryan, S. D. and Fan, T. M. (2013): Tumors of the skeletal system. pp 463-503. In: *Small animal clinical oncology*. 5th ed. (Withrow, S. J., Vail, D. M., Page, R. L. ed) Elsevier Saunders. St. Louis.
- 5) Heyman, S. J., Diefenderfer, D. L., Goldschmidt, M. H. and Newton, C. D. (1992): Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Vet. Surg.* 21: 304-310.
- 6) Hine, E. A., Sheppard, E., Schulz, K. and Steinheimer, D. (1997): What is your diagnosis? Osteosarcoma of the spine in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211: 987-988.
- 7) Kruse, M. A., Holmes, E. S., Balko, J. A., Fernandez, S., Brown, D. C. and Goldschmidt, M. H. (2013): Evaluation of clinical and histopathologic prognostic factors for survival in canine osteosarcoma of the extracranial flat and irregular bones. *Vet. Pathol.* 50: 704-708.
- 8) Levy, M. S., Kapatkin, A. S., Patnaik, A. K., Mauldin, G. N. and Mauldin, G. E. (1997): Spinal tumors in 37 dogs: clinical outcome and long-term survival (1987-1994). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 33: 307-312.
- 9) Loukopoulos, P. and Robinson, W. F. (2007): Clinicopathological relevance of tumour grading in canine osteosarcoma. *J. Comp. Pathol.* 136: 65-73.
- 10) Moore, G. E., Mathey, W. S., Eggers, J. S. and Estep, J. S. (2000): Osteosarcoma in adjacent lumbar vertebrae in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217: 1038-1040.
- 11) Morgan JP, Ackerman N, Bailey CS and Pool RR. (1980): Vertebral tumors in the dog: a clinical radiologic and pathologic study of 61 primary and secondary lesions. *Vet. Radiol.* 21: 197-212.
- 12) 小川 高, 新家俊樹, 三島浩享. (2009): 扁平上皮癌が疑われた猫の口腔内腫瘍に対して活性炭吸着カルボプラチン局所療法を行った猫の1例. *日獣会誌* 62: 469-472.
- 13) Saam, D. E., Liptak, J. M., Stalker, M. J. and Chun, R. (2011): Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 238: 195-206.
- 14) Thomas, W. B., Daniel, G. B. and McGavin, M. D. (1997): Parosteal osteosarcoma of the cervical vertebra in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 38: 120-123.