■短報

自然穿孔がみられた空腸原発組織球性肉腫の犬の1例

Primary Jejunal Histiocytic Sarcoma with Spontaneous Perforation in a Dog

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

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

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

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

³⁾ Department of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657, Japan

Summary: An 8-year-old spayed female Jack Russell Terrier presented with acute bacterial peritonitis. Laparotomy revealed two jejunal perforation sites, both of which were surgically resected. Histopathology and immunohistochemistry revealed that both lesions were histiocytic sarcomas. The dog recovered uneventfully, and received seven treatments of intravenous carboplatin. There were no recurrences of visible tumors or perforative peritonitis until the dog died at postoperative day 185 due to chronic diarrhea of unknown causes. This is the first report of canine primary jejunal histiocytic sarcoma; the present case suggests that spontaneous perforation may occur even in small lesions for which surgical resection is useful.

Key words: dog, primary jejunal histiocytic sarcoma, spontaneous perforation

要約: 8歳、避妊雌のジャック・ラッセル・テリアに急性細菌性腹膜炎が認められた。開腹手術で空腸に2つの穿孔部位が見つかり、それぞれを切除し、病理組織検査と免疫染色から組織球性肉腫と診断された。術後は順調に回復し、カルボプラチンの投与を7回行い、術後185日目の慢性下痢による死亡時まで穿孔性腹膜炎や腫瘍の再発はみられなかった。本症例は犬の小腸原発組織球性肉腫の最初の報告例であるが、本腫瘍では小病巣でも自然穿孔が生じる可能性があり、それに対しては手術切除が有効であることが示唆された。

キーワード: 犬、空腸原発組織球性肉腫、自然穿孔

Jpn. J. Vet. Anesth. Surg. 48(1&2): 9–13, 2017.

はじめに

犬の組織球性肉腫 (Histiocytic sarcoma: HS) は樹状細胞などの組織球系細胞に由来する悪性腫瘍で、播種性と局所性のタイプに大別される¹⁾。播種性HSは化学療法が奏効しなければ早期に致死経過をとる症例が多く、多病巣を切除する外科治療は推奨されていない²⁾。一方、局所性HSでは

拡大切除が奏効することもあり、放射線治療や化学療法を含む集学的治療が試みられている^{3,8)}。

犬の局所性HSは骨、関節、脾臓、肺、皮膚、軟部組織などに生じ^{1,2,8)}、発生部位によって臨床像や予後が異なることが示唆されており^{1,2)}、臓器別の臨床情報の集積が望まれる。しかし、消化管原発の局所性HSは、犬ではこれまで胃原発の2例の報告しかなく^{4,9)}、小腸原発例は報告されていない。今回、穿孔をとまう小腸原発HSを経験したので概要を報告する。

症 例

8歳、避妊雌、体重4.1 kgのジャック・ラッセル・テリアが突然虚脱し、他院にて対症療法を受け

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 (〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1)

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

図1 初診時の腹部超音波検査所見

(A) コルゲートサインを示す空腸内に無エコーの内容物(C1)がみられ、周囲には輝度の高い脂肪組織(F)と腹水貯留(As)が認められた。(B)5層構造の消失をともなう軽度の腸壁肥厚部位(*)を境に、連続する空腸には大量の高輝度の内容物(C2)を含む拡張が認められた。AとBの*部はほぼ同じ領域を示す。

た翌日に来院した。身体検査では軽度の体温低下(37.8℃)、頻脈(170回/分)、呼吸促拍(30回/分)、口腔粘膜の乾燥が認められた。血液検査では、再生性貧血(ヘマトクリット値28%)、好中球の左方移動(桿状好中球1,116/μl、総白血球数6,200/μl)、低蛋白血症(5.0 g/dl)、低アルブミン血症(1.0 g/dl)、活性化凝固時間の若干の延長(110秒、参考値70~90秒)、および低血糖(58 mg/dl)が認められた。胸部X線検査では特記すべき異常所見はなく、腹部X線検査では臓器輪郭の鮮鋭度の低下が認められた。腹部超音波検査では、空腸において限局したコルゲートサインを示す領域が認められ、同部は無エコーの内容物を含み、5層構造が消失した軽度肥厚部を境に、連続する空腸内に輝度の高い内容物を大量に含む著しい拡張が認められた(図1)。肥厚部前後の所見の違いは、5分間の観察中に変化することなく持続し、肥厚部前後において内容物の移動障害が生じていると推測された。また、周囲には腹水貯留が認められ、腹腔穿刺により採取した腹水には好中球と細菌が認められた。

以上の検査所見から、全身性炎症反応症候群(敗血症)をともなう細菌性腹膜炎と診断し、原因として消化管穿孔を疑い、セファメジン(20 mg/kg)とエンロフロキサシン(10 mg/kg)を静脈内投与し、100 mlの輸血を行った後、開腹手術を実施した。

アトロピンの前投与(0.05 mg/kg, sc)の10分後にフェンタニル(フェンタニル注射液0.1 mg、第一三共、東京)5 μg/kgを静脈内にボラス投与し、

5分後にプロポフォールを用いて麻酔を導入し、イソフルレンで維持した。術中はフェンタニルとドパミン(カコージン®注100 mg、武田薬品工業、大阪)をそれぞれ10 μg/kg/時と10 μg/kg/分(分)の速度で持続点滴を行い、術後はそれぞれ1 μg/kg/時、3 μg/kg/分の持続点滴を翌朝まで継続した。

開腹時の消化管の探索では、空腸の中央領域に軽度の肥厚をともなう穿孔病巣を2ヶ所認め、片方には大網が緩く癒着しており、2病巣間には30 cmほどの間隔があり病巣間の腸管には視診・触診上の異常を認めなかった。2 cm以上のマージンを確保して両病巣をそれぞれ切除して端々吻合術を行い、リークテストを行った後に縫合部を大網で被覆した。穿孔部以外には腹腔内に腫瘍を疑う病巣は認めず、大量の加温生理食塩水で腹腔を洗浄した後、吸引ドレーン(J-VACドレーナージシステム、ジョンソン・エンド・ジョンソン、東京)を設置して閉腹した。

摘出病巣の肉眼的観察では、穿孔部には腸管壁の限局した軽度肥厚が認められた(図2A)。病理組織学的には穿孔部には粘膜面から漿膜面の全層に組織球様細胞の増殖が認められ(図2B、C)、分裂像は稀(<1/高倍視野)で、同部にはリンパ球の浸潤も認められた。腫瘍の範囲は穿孔部の横断面では全周に達せず、縦方向にも限局していて切除マージンには腫瘍細胞は認められなかったが、非腫瘍部位の粘膜下にはリンパ球と形質細胞の著しい浸潤がび慢性に認められた。腫瘍細胞は免疫組

図2 摘出した空腸の肉眼および病理組織所見

(A)穿孔部(矢頭)の上を縦切開した肉眼写真。(B)穿孔部の空腸横断面のHE染色組織標本。赤の両端矢印は穿孔部(矢頭)付近の全層が腫瘍に置換された領域、青の両端矢印は対側の正常構造が維持されていた領域を示す。(C)穿孔部付近のHE染色強拡大像。粘膜上皮下は組織球様の腫瘍細胞に置換されている。(D~F)免疫染色の強拡大像。腫瘍細胞は、イオン化カルシウム結合アダプター分子(D)、HLA-DR(E)、Lysozyme(F)に陽性を示した。

組織化学的にCD3とCD20は陰性で、イオン化カルシウム結合アダプター分子(Iba1)に陽性であったことからHSと診断され(図2D)、後日実施した検査ではMHCクラスII抗原のHLA-DR(図

2E)とLysozyme(図2F)にも陽性を示した。

腹水からは大腸菌(*Escherichia coli*)と糞便連鎖球菌(*Enterococcus faecalis*)が分離され、薬剤感受性検査に基づき、術前から用いていたセファ

図3 手術後の体重 (kg) と血漿アルブミン値 (g/dl) の変動

メジンとエンロフロキサシンの投与を術後10日目まで継続した。輸液療法以外の術後の支持療法として術後3日間はマロピタント (セレンシア[®]、ゾエティスジャパン、東京、1 mg/kg, sc, sid)、ナファモスタットメシル酸塩 (フサン[®]、鳥医薬品、東京、0.25 mg/kg、2時間かけて iv、bid)、ドパミン点滴 (1.5 μ g/mg/分) を併用した。術後の経過は良好で、5日目には食欲の回復がみられ、7日目にはドレーンを抜去し退院とし、2週間後に抜糸を行った。

術後の化学療法として、20日目よりカルボプラチン (カルボプラチン点滴静注液、沢井製薬、大阪) の全身投与 (150 ~ 200 mg/m²、3週間おき、計7回) とともにプレドニゾロン (1.2 mg/kg, sid) の投与を開始したところ、低アルブミン血症はゆっくりと改善し、食欲と体重も維持されていた (図3)。しかし術後3ヶ月目から腸蠕動の低下と間欠的な食欲低下、5ヶ月目から慢性的な下痢と食欲低下がみられ、プレドニゾロンに加えて抗菌薬、制吐剤、蠕動亢進薬、H2ブロッカーなどを含む内科的治療を継続したものの、低アルブミン血症と消瘦が徐々に進行し、術後185日目に死亡した。剖検は実施できなかったが、死亡直前まで画像検査では明らかな転移・再発病巣は認められず、小腸壁の肥厚や穿孔性腹膜炎の再発も観察されなかった。

考 察

本症例は組織球様の腫瘍細胞の形態に加え、各種免疫染色の結果からHSと診断された。犬のHSでは従来のHLA-DRやLysozymeに加え、カルシウムシグナルを調節する分子であるIba1が有用なマーカーであることが報告されており⁵⁾、本症例においても生検時にはIba1の陽性所見からHSと診断された。術中は空腸の2ヶ所以外に病巣は認められず、切除後も新たな病巣が確認されなかったことから、空腸に局限した原発腫瘍と考えられた。犬のHSは播種性HSを含めれば消化管病巣をともなった症例も認められているが⁸⁾、小腸原発のHSは、犬ではこれが最初の報告である。

犬の胃原発HSの2例では、嘔吐、下痢、メレナ、体重減少などの症状がみられ、ともに画像診断で胃の腫瘍病巣が検出され、剖検で確認される前に生前の内視鏡生検でも組織球系腫瘍と診断されている^{4,9)}。本症例は消化器徴候の予兆はなく、腸穿孔による腹膜炎を急性発症し、術前の腹部超音波検査では空腸の通過障害を示唆する領域に若干の肥厚部位は認めたものの腫瘍を強く疑うには至らなかった。開腹後の観察では片方の穿孔部に大網の緩い癒着があったものの、病巣の範囲や外観は類似しており、両病巣とも比較的近い時期に穿孔したものと推察された。

2つの穿孔部のHSは、ともに腸管の縦方向への腫瘍浸潤範囲は狭く、横断面で全周に及ばない局限した小病巣であった。にもかかわらず、腫瘍細胞は腸壁全層を占拠して穿孔が生じており、小腸のHSでは初期の小病巣でも自然穿孔が生じるリスクを認識しておく必要があると思われる。犬の胃原発HSの報告では、明らかな腫瘍病巣でも穿孔は認められていないため^{4,9)}、小病巣の穿孔が小腸HSに生じやすい現象であるかどうかについては、今後の症例集積により検証する必要がある。

術後は合併症もなく順調に治癒し、診断後は早期の再発・進行を予想したものの死亡時まで再発を示唆する所見は認められず、本症例のような局限性の小腸HSであれば、手術する価値は高いものと思われた。術後5ヶ月目からみられた慢性下痢と低アルブミン血症の進行については、HSの再発を疑って腹部超音波検査を経時的に行ったものの、腸壁肥厚、リンパ節腫大、他臓器を含む腫瘍病巣形成は認められず、小病巣の穿孔を示唆する

腹膜炎も確認されなかった。本症例では剖検ができず、低アルブミン血症の進行をもたらした末期の慢性腸疾患が、腫瘍の再発によるものか、その他の併発疾患が関与したものかは確定できていない。初診時にみられた腸穿孔を起こすような腫瘍の再発はなかったと思われるが、臨床的に検出できなかった腸管外再発巣や小腸のび漫性の腫瘍浸潤が関与した可能性は否定できない。一方、病状は蛋白漏出性腸症の範疇に含まれるもので、術後の低アルブミン血症の改善に時間を要した過程、内科治療で徐々に低アルブミン血症が制御できなくなった過程、病理組織検査のび漫性腸炎所見などからは、HS以外の慢性腸疾患が関与した可能性もある。過去の胃HSの報告例でもリンパ球形質細胞性腸炎と下痢が認められており⁴⁾、このような腸炎がHSの随伴症か、あるいはHS発生に関与しているかについては、今後さらに検討する必要があると思われる。

犬のHSは一般に予後は悪いもの、一部の局所性HSでは手術と化学療法が生存延長に寄与することが示唆されている^{3,7,8)}。腫瘍性穿孔が多発していた本症例においても、術後は穿孔の再発を認めることなく185日間生存したことから、術後の化学療法が穿孔性病変の再発抑制や生存延長に寄与した可能性がある。犬のHSではCCNUの有効性（奏効率29～46%^{6,7)}）が知られているがその奏効期間は短く（中央値85～96日^{6,7)}）、術後補助療法としての有効性は前向き試験では検証されていない。本症例では飼い主との相談の上、副作用が比較的少なく長期管理例の報告³⁾があるカルボプラチンでまず治療し、視認できる病巣が発生した場合にCCNU投与を検討することとした。結果的に腸穿孔や小腸の肥厚病巣の発生はみられず、治療開始後に体重やアルブミン値が上昇したことから有害反応も最小と判断して、抗癌剤を変更せずにカルボプラチン治療を継続した。切除組織以外の腸壁にも腫瘍が潜在していたとすれば、カルボプラチンが奏効した可能性が高いが、推測の域をでないため、その有効性については今後さらに検討

していく必要がある。

本症例から、犬でも小腸原発のHSが発生し、小さな初期病巣であっても穿孔が生じる可能性があり、穿孔例では外科的切除と補助療法が局所制御に有効であることが示唆された。犬の小腸HSの臨床像、早期診断の可能性、有効な治療については今後さらに症例を集積して検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Clifford, C.A., Skorupski, K.A. and Moore, P.F. (2013): Histiocytic diseases. In: Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. pp. 706-715. Elsevier Saunders, St. Luis.
- 2) Coomer, A.R. and Liptak, J.M. (2008): Canine histiocytic diseases. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 30: 202-204, 208-16.
- 3) 越後良介, 安東真里, 中山裕之, 西村亮平, 松永 悟, 佐々木伸雄 (2006): パーニーズマウンテンドッグの悪性組織球症にカルボプラチン投与と放射線療法の併用が効果を示した一例. *獣麻外誌* 37: 11-14.
- 4) Fant, P., Caldin, M., Furlanello, T., De Lorenzi, D., Bertolini, G., Bettini, G., Morini, M. and Masserdotti, C. (2004): Primary gastric histiocytic sarcoma in a dog—a case report. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 51: 358-362.
- 5) Ide, T., Uchida, K., Kagawa, Y., Suzuki, K. and Nakayama H. (2011): Pathological and immunohistochemical features of subdural histiocytic sarcomas in 15 dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23: 127-132.
- 6) Rassnick, K.M., Moore, A.S., Russell, D.S., Northrup, N.C., Kristal, O., Bailey, D.B., Flory, A.B., Kiselow, M.A. and Intile, J.L. (2010): Phase II, open-label trial of single-agent CCNU in dogs with previously untreated histiocytic sarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 24: 1528-1531.
- 7) Skorupski, K.A., Clifford, C.A., Paoloni, M.C., Lara-Garcia, A., Barber, L., Kent, M.S., LeBlanc, A.K., Sabhlok, A., Mauldin, E.A., Shofer, F.S., Couto, C.G. and Sørenmo, K.U. (2007): CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 21: 121-126.
- 8) Takahashi, M., Tomiyasu, H., Hotta, E., Asada, H., Fukushima, K., Kanemoto, H., Fujino, Y., Ohno, K., Uchida, K., Nakayama, H. and Tsujimoto, H. (2014): Clinical characteristics and prognostic factors in dogs with histiocytic sarcomas in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 76: 661-666.
- 9) Wagter, H.W., Vos, A.J. and van den Ingh, T. (2009): A localised histiocytic sarcoma in the stomach of a dog. *Tijdschr. Diergeneeskde.* 134: 526-528.