症例報告

バーニーズ・マウンテン・ドッグの全身性組織球症の1例

Systemic Histiocytosis in a Bernese Mountain Dog

寺園 司¹⁾ 永田雅彦^{2)*} Verena K. Affolter³⁾

¹⁾寺園動物病院, ²⁾ASC どうぶつ皮膚病センター, ³⁾Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis

Tsukasa Terazono¹⁾, Masahiko Nagata^{2)*}, Verena K. Affolter³⁾

¹⁾Terazono Animal Clinic, ²⁾Animal Dermatology Center, ASC, ³⁾Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis

要約: 3歳齢、雌のバーニーズ・マウンテン・ドッグに躯幹背側、大腿、頭部を中心とした結節や潰瘍が多数生じ、強膜の充血や角膜の浮腫も認められた。抗生剤とプレドニゾロンで改善に乏しく皮膚生検を施行した。皮下脂肪織と真皮深層を中心に異型性に乏しい組織球様単核球を主体とした細胞浸潤が認められた。臨床像および組織像より、全身性組織球症と診断した。これまでの治療に免疫調整作用を有するグリセオフルビンを併用したところ、角膜浮腫は明らかに改善し、潰瘍も縮小傾向を示した。その後も薬物療法を断続的に投与し、随時支持療法を導入することで5年間管理することができたが、8歳時に呼吸不全により他界した。剖検は施行できなかった。我々が調べ得た限り、本邦における全身性組織球症の第1例と思われた。

キーワード: 犬, グリセオフルビン, 反応性組織球症

Abstract: A 3-year-old, female Bernese Mountain dog presented with multiple nodules, and ulcers on the dorsal trunk and medial thighs, corneal edema, and scleritis. Initially, this dog was treated with antibiotics and prednisolone, but they were ineffective. Histopathologic examination revealed bottom-heavy infiltration of histiocytes without any malignant features. Based on these findings, the dog was diagnosed as having systemic histiocytosis. Previous medications plus griseofulvin as an immunomodulatory drug were administered, after which dermatological and ophthalmologic symptoms were improved obviously. This dog had been managed for 5 years with sporadic previous treatments and occasional intensive care, and finally died of respiratory failure at 8 years of age. Autopsy was not allowed. To the best of our knowledge, this is the first case report of systemic histiocytosis in Japan.

Key words: dog, griseofulvin, reactive histiocytosis

(Jpn J Vet Dermatol 2006, 12 (1): 7–10)

* 連絡先: 永田雅彦 (ASC どうぶつ皮膚病センター) 〒182-0012 東京都調布市深大寺東町 1-3-2
TEL 0424-80-9342 FAX 0424-41-6095 E-mail: nagata@ra2.so-net.ne.jp

*Correspondence to: Masahiko Nagata (Animal Dermatology Center, ASC) 1-3-2 Jindaijihigashi Chofu, Tokyo 180-0012, Japan

緒 言

犬に生じる組織球性疾患のほとんどが樹状細胞 (DC) の増殖によるものであり、その臨床像や病理所見は多彩である²⁾。本症は Moore and Affolter²⁾により、犬皮膚組織球腫、反応性組織球症、組織球性肉腫に大別されている。犬皮膚組織球腫は表皮性DC(ランゲルハンス細胞)の良性増殖と考えられ、多くは自然消退する⁶⁾。その対極に位置する組織球肉腫群は局所型と播種型に区分され、いずれもDCの悪性腫瘍であり予後不良と考えられている³⁾。これら疾患の中間に位置するのが反応性組織球症であり、これは皮膚に病変が限局した皮膚組織球症と皮膚以外の多臓器に病変が分布する全身性組織球症に区分される⁴⁾。反応性組織球症はいずれも活性型の脈管周囲間質DCの反応性増殖と推察されているが、その治療には通常継続的な免疫抑制療法が要求されることから、後者では安楽死の処置がとられる事もまれではない^{4,5,9-11)}。全身組織球症はきわめてまれな組織球増殖症の一つであり、バーニーズ・マウンテン・ドッグの家系に常染色体劣性遺伝形式で好発することが知られている⁸⁾。

今回われわれは本症の定型例を経験し、自然死を迎えるまで長期的に観察を行う機会を得たので報告する。

症 例

症例は雌、3歳齢(平成9年5月生)、体重35 kgのバーニーズ・マウンテン・ドッグである。胸部から腰部・尾根部にかけて背側に皮疹が生じ、平成12年11月に当院を受診した。軀幹背側、大腿、頭部などに結節、潰瘍、痂皮が多数認められた(Fig. 1)。また強膜炎および血管の怒張、角膜浮腫も観察された(Fig. 2)。約半年前にも同様の皮疹を認めたが、孤立性で潰瘍も浅く、プレドニゾロンと抗生剤で軽快していた。そこで当初対症療法として抗生剤とプレドニゾロン1 mg/kg BIDで治療を試みたが改善に乏しく、皮疹が徐々に増生したことから皮膚生検を施行した。皮下脂肪織と真皮深層を中心に真皮毛包周囲へ連続する著しい細胞浸潤がみられた(Fig. 3)。浸潤細胞は異型性に乏しい組織球様単核球を主体とし、病巣には好中球、リンパ球の浸潤も認められた(Fig. 4)。PAS染色、チールネ

Fig. 1. Clinical features. Note nodules and ulcers on the dorsal trunk.

Fig. 2. Clinical features. Note corneal edema and scleritis.

ルゼン染色、ギムザ染色、グラム染色で寄生体は認められなかった。臨床像および組織像より、全身性組織球症と診断した。

これまで使用していたプレドニゾロン0.5 mg/kg BIDに免疫調整作用を有するグルセオフルビン 30 mg/kg BIDを併用したところ、角膜浮腫は明らかに改善し、背側の潰瘍も縮小傾向を示した。しかし重度潰瘍の治療には相当時間がかかると予想され、外科療法を併用した。その後薬物療法の継続により日常生活に支障なく管理することができたが、初診から1年後、突然の呼吸困難、発咳、食欲不振、元気消沈で平成13年12月に再診、精査加療目的にて緊急入院となった。流涎が

Fig. 3. Histopathologic features of skin lesion. Note the bottom-heavy infiltration extending to the underlying subcutis. H&E. Bar = 500 μ m.

ひどく唾液を飲み込もうとすると、咳き込む様子がみられた。X線検査により肺炎と診断し、ICUにてデキサメタゾンをを用いた支持療法を施行したところ徐々に改善した。平成14年2月退院、その後の薬物療法としてステロイドをプレドニゾロンからメチルプレドニゾロンに変更、さらに投与量を1 mg/kgに増やして、これまでと同様に抗生剤とグリセオフルビンを併用しながら治療した。しかし飼い主の経済的事情により、治療は徐々に断続的となり、平成14年秋に飼い主が治療の継続を断念した。飼い主と相談の上安楽死を選択せず、経過観察を目的として無償で預かり可能な限り副作用のない支持療法で管理することにした。乳酸リンゲル 1000 ml を隔日で点滴し、皮疹悪化時に限定して酢酸メチルプレドニゾロン 2 mg/kg SID を約10日集中的に経口投与した。随時血液検査を実施、徐々に肝および腎機能障害を示唆する検査成績が悪化したが日常生活に大きな支障はなかった。病院預かりとなって約2年後の平成16年12月にさほど皮疹の悪化を認めず体調不良が生じ、これまでと同様に集中的な支持療法を施行したが平成17年1月10日他界した。剖検は施行できなかった。

Fig. 4. Histopathologic features of skin lesion. Note large pale histiocytes accompanied by fewer lymphocytes and neutrophils. There were no infectious agents in PAS, Giemsa, and Ziehl-Neelsen stainings. H&E. Bar = 10 μ m.

考 察

反応性組織球症の皮疹は通常多発性で、痒みや痛みを伴わない結節や局面を呈す^{1,14)}。大型の結節は血管病変を混じると中心性に潰瘍を呈し、陥凹した周囲を囲む辺縁が厚くなりクレーター様外観を呈することがある¹⁾。また全身性組織球症では鼻や鼻腔に結節や腫脹を形成し、気道を狭窄することがある^{1,14)}。眼科症状として両側性の結膜炎、強膜炎、角膜炎、その他にリンパ節腫大、さらに肺、脾、骨髄の病巣を認める^{1,14)}。自験例では本症に典型的な皮膚科および眼科症状が認められた。確定診断には組織浸潤細胞の表面マーカーに関する免疫組織学的検討が有用であるが、その固定にはOTCコンパウンドを用いた急速凍結が必要であり、一般動物病院における生検時の対応には限界があった。自験例では間欠的ながら長期的にステロイドを使用していたことから、治療経過中にみられた肺炎や最終的な呼吸不全は感染症の関与を否定できないが、全身性組織球症の進行性病変が内臓に生じた可能性も十分に考えられた。全身性組織球症は軽快増悪を繰り返しながら徐々に進行すると考えられていることから^{1,14)}、自験例は病変像、組織像、臨床経過ともに定型例と推察された。本邦における全身性組織球症の報告を検索したが、我々が調べ得た限り文献的報告はなく、本邦における第1例と思われた。

本症の病態は未だ十分に理解されていないが、組織像は持続的抗原刺激に対する反応性炎症プロセスを反映している。抗原の本質は不明であるが、少なくともこれまでに菌要素は検出されていない。前述したように、本症では免疫抑制療法が奏功することから、何らかの免疫調節機能障害の関与が予想されている。自験例の軽快増悪は単なる病状の消長かもしれないが、当初プレドニゾン単独療法で管理困難であった皮膚科および眼科症状が、グリセオフルビンの併用により改善を示し、さらに休薬時に皮疹の新生を認めたことは興味深い。グリセオフルビンは抗真菌薬であるが免疫調節作用を有し¹³⁾、犬の進行性ランゲルハンス細胞組織球症における効果も報告されている⁷⁾。グリセオフルビンは、*in vitro*で人表皮角化細胞における γ -インターフェロン誘導HLA-DRの発現を減少させることが報告されており¹⁵⁾、さらに反応性組織球症と同様に反応性病変を特徴とする若年性蜂窩織炎における効果も報告されている¹²⁾。これまで全身性組織球症は安楽死が多く古典的な治療による平均生存期間は不明であるが^{5,9-11)}、少なくとも自験例における5年間の治療経過は長期生存例に含まれると思われた。本症におけるグリセオフルビンの免疫調節作用および臨床的効果については、今後更に症例を重ねた検討が必要と思われた。

引用文献

- 1) Affolter, V.K. 2005. pp. 323–327. *In: Skin Diseases of the Dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis* 2nd ed., Blackwell Science Ltd., Oxford.
- 2) Affolter, V.K. 2005. pp. 837–852. *In: Skin Diseases of the Dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis* 2nd ed., Blackwell Science Ltd., Oxford.
- 3) Affolter, V.K. and Moore, P.F. 2002. *Vet. Pathol.* 39: 74–83.
- 4) Affolter, V.K. and Moore, P.F. 2000. *Am. J. Pathol.* 22: 40–48.
- 5) Moore, P.F. 1984. *Vet. Pathol.* 21: 554–563.
- 6) Moore, P.F., Schrenzel, M.D., Affolter, V.K., Olivry, T. and Naydan, D. 1996. *Am. J. Pathol.* 148: 1699–1708.
- 7) Nagata, M., Hirata, M., Ishida, T., Hirata, S. and Nanko, H. 2000. *Vet. Dermatol.* 11: 241–246.
- 8) Padgett, G.A., Madewell, B.R., Keller, E.T., Jodar, L. and Packard, M. 1995. *J. Small Anim. Pract.* 36: 93–98.
- 9) Paterson, S., Boydell, P. and Pike, R. 1995. *J. Small Anim. Pract.* 36: 233–236.
- 10) Scherlie, P.H., Jr., Smedes, S.L., Feltz, T., Dougherty, S.A. and Riis, R.J. 1992. *Am. Vet. Med. Assoc.* 201: 1229–1232.
- 11) Scott, D.W., Angarano, D.K. and Suter, M.M. 1987. *Canine Pract.* 14: 7–12.
- 12) Shibata, K. and Nagata, M. 2004. *Vet. Dermatol.* 15 (Suppl. 1): 26.
- 13) Scott, D.W., Miller, W.H. and Griffin, C.E. 2001. pp. 221–222. *In: Small Animal Dermatology* 6th ed., W.B. Saunders, Philadelphia.
- 14) Scott, D.W., Miller, W.H. and Griffin, C.E. 2001. pp. 1352–1353. *In: Small Animal Dermatology* 6th ed. W.B. Saunders, Philadelphia.
- 15) Tamaki, K., Saitoh, A. and Yasaka, N. 1992. *Br. J. Dermatol.* 127: 258–261.