技術講座

What is your Diagnosis?

第三回 犬の睾丸腫瘍

松山史子¹⁾ 日本獣医がん学会 内科部会委員[※]

History

シェットランドシープドック、雄、10歳齢、11kg、フィラリア予防済。元気がないとの主訴で来院した。身体一般検査では、体温39.2℃、左右対称性脱毛と雌性化乳房がみられた。左側精巣は陰嚢内、右側精巣は体表部に認めなかった。腹部レントゲンで、7×10cmの腫瘍陰影が膀胱前方に認められた（図1）。血液検査では再生像の弱い貧血と重度の血小板減少（図2）、血液凝固検査でAPTTの軽度の延長とFDPの上昇がみられた（表1）。

あなたの診断は？

また、必要である追加検査は？

図1. 腹部レントゲン像

膀胱前方に7×10cm大のマス陰影と軽度の脾腫がみられる。

1) 松山動物病院 〒866-0852熊本県八代市大手町2-9-26 TEL：0965-32-2725 FAX：0965-35-8101

メールアドレス：takuya@bronze.ocn.ne.jp

※2009年4月～2013年3月。執筆時所属を明記。

図2. 血液塗抹像

血小板は血液塗抹上に数個みられた(↓)。赤血球の再生像は充分とはいえないがみられた(→)。標的赤血球と少数の破碎赤血球(→)も認めた。バベシア虫体は、塗抹上陰性だった。

表1. 血液検査所見

CBC

WBC 6300/ μ l	RBC $\times 10^6$ / μ l
Band 1370/ μ l	Hb 7.2g/dl
Seg 2230/ μ l	PCV 20.8%
Lym 640/ μ l	MCV 63.0fl
Mon 1860/ μ l	MCHC 34.6g/dl
Eos 200/ μ l	RPI 1.7
Bas 0/ μ l	血小板重度減少

自己凝集(ー) クームス(ー) ANA(ー)

血液凝固検査: PT 8.8s、APTT 27.2s、Fib 339mg/dl、FDP 20倍凝集

血液化学検査:

血清鉄148 μ g/dl、総鉄結合能175 μ g/dl、EPO 73mIU/ml

ALT17U/ ℓ 、	AST 26U/ ℓ 、	ALP 147U/ ℓ 、
GGT 9U/ ℓ 、	TBIL 2.1mg/dl、	TCHO 269mg/dl、
TP 7.2g/dl、	ALB 3.2g/dl、	GLU 94mg/dl、
IP 3.2mg/dl、	Ca 9.0mg/dl、	BUN52mg/dl、
CRE2.9mg/dl、	CPK55U/ ℓ 、	LDH 54U/ ℓ 、
LDH アイソザイム		

LDH I 22.6、LDH II 12.3、LDH III 27.5、LDH IV 13.6、LDH V 24.0

1. 診断

破碎赤血球の出現と赤血球の破壊の亢進を示唆する LDH アイソザイム I 優位の所見は、DIC などの細血管障害性溶血性貧血を疑う所見である。また、血小板減少、APTT の延長、FDP の増加、血小板の破壊の亢進を示唆する LDH アイソザイム III の優位などの所見からも DIC が疑える。DIC の原疾患として、右精巣が腹腔内で腫瘍化している可能性が考えられる。しかし、血球減少の原因として精巣腫瘍ではエストロゲン誘発性骨髄抑制に注意する必要がある。一般的に、エストロゲン誘発性骨髄抑制では骨髄は低形成になり末梢血球の再生性に乏しくなる。この症例の末梢血は、網赤血球指数1.7と貧血に対して十分な反応ではないが骨髄に赤芽球が存在し再生していると解釈できる。また、好中球も減少しているが

左方移動があるので骨髓で再生していると判断できる。しかし、エストロゲン誘発性骨髓抑制の初期には巨核球抑制による血小板減少だけが兆候となることがあるため、DIC だけでなくエストロゲン誘発性骨髓抑制についても疑う必要がある。

2. 追加検査

追加検査として、骨髓検査、ホルモン定量が必要と考える。

追加検査として実施した骨髓検査では、骨髓は正形成で骨髓3系統が認められ、造血細胞の形態異常や分化成熟の異常はなかった（表2）。顆粒球は正形成、赤芽球はやや過形成で M/E 比は0.7。巨核球は散在して認められるが、DIC による血小板の破壊の亢進に反応した巨核球の増加や巨核球の幼若化像は認めず、巨核球の血小板分泌も認められず、骨髓巨核球に対する抑制が示唆された（図3）。

ホルモン定量では、血清エストラジオール35.0pg/ml（雄の正常15pg/ml 以下）血清テストステロン82ng/dl（未去勢雄100～300ng/dl）で、女性ホルモンの増加と男性ホルモンの低下がみられた。

以上より、貧血と血小板減少の診断は、腹腔内精巣腫瘍によると思われるエストロゲンの骨髓抑制と腹腔内腫瘍によるDICの併発と診断した。

■ 解説

犬のDICの診断基準は、教科書には基礎疾患の存在に加え血小板減少、PT 延長、APTT 延長、フィブリノーゲン減少、FDP 増加、AT 減少の6項目中4項目以上の異常があるものとされている。また、他の検査項目としてTAT（トロンビン—アンチトロンビン複合体）の測定が血管内トロンビン形成に反映しDICの早期から上昇し診断に有用といわれる。しかし、AT ⅢやTATは人のDICの重症度を判定するのに重要であるが、検査結果がでるまで時間がかかることから犬のDICの早期発見には不適である。そのため、犬のDIC診断は簡略化されて、Carr ら（1）の基準では基礎疾患の存在に加え血

表2. 骨髓百分比

骨髓芽球	0.9%	原赤芽球	1.9%	単球	0.4%
前骨髓芽球	3.6%	好塩基性赤芽球	10.2%	リンパ球	4.6%
骨髓球	5.4%	多染性赤芽球	27.1%	形質細胞	2.8%
後骨髓芽球	8.6%	正染性赤芽球	12.6%	細網細胞	4.2%
桿状核好中球	13.6%				
分葉核好中球	2.8%	M/E	0.7007	巨核球	0.09%
好酸球	0.8%				
好塩基球	0.2%

メイギムザ染色×100

メイギムザ染色×400

図3. 骨髓塗抹

骨髓は、正形成で、骨髓3系統が認められた。しかし、末梢血の血小板減少に反応した巨核球の増加がないことと成熟巨核球の血小板分泌がないことは（右写真中央）、骨髓巨核球が明らかに何らかの抑制をうけていると示唆される。

表3. 治療方針

-
- a. DIC の治療
 - 1. 原因の除去
 - 2. 凝固因子の補充療法
新鮮血輸血
 - 3. 凝固抑制療法
低分子ヘパリン (75 ~ 120IU / kg / day / 点滴静注)
蛋白分解酵素阻害剤の投与
(メシル酸ナファモスタット 0.1 ~ 0.2mg / kg / 時 / 点滴静注)
 - 4. 実質臓器灌流の維持
輸液
 - 5. 二次合併症予防
抗生剤、酸素投与
 - b. 原因の除去
DIC の原因となりエストロゲンを分泌していると思われる腹腔内腫瘍の除去
 - c. 骨髄細胞の増殖刺激 (エストロゲン誘発性骨髄抑制に特効ではない)
G-CSF 5 ~ 2 μ g / kg SC または IV (骨髄顆粒球増殖刺激。EPO と併用長期投与で血小板増加の可能性が報告される)
エリスロポエチン 300単位 / kg SC または IV (赤芽球増殖刺激因子。巨核球増殖も刺激)
蛋白同化ステロイド (酢酸メテノロン) 0.5mg/kg/day PO
炭酸リチウム 10mg / kg PO 1日2回 (骨髄幹細胞刺激に対して)
-

血小板減少、PT または APTT の基準値の25%以上の延長、FDP 増加の3項目中2項目を満たすとブレ DIC、3項目を満たすと DIC と診断されている。本症例でもこの診断基準をもちいた。特に、本症例では好中球は左方移動を伴いながら $3600/\mu\ell$ と低値を示すことから敗血症の疑いや単球増加から組織壊死も疑えるため緊急を要すると考えられた。

本症例に対する治療方針を表3に示す。

精巣腫瘍では副腫瘍症候群としてエストロゲン分泌による雌性化と骨髄抑制がある。エストロゲンによる雌性化をおこす精巣腫瘍は、セルトリ細胞腫で19%、間細胞腫で5%、精上皮腫では極めて少ないといわれる (2.4)。人のライデッヒ細胞は女性ホルモンの分泌源であるので人の間細胞腫の雌性化は原発性に発症するが (2)、犬の精上皮腫や間質細胞腫で雌性化が稀におこるのは、エストロゲンとテストステロンの不均衡やテストステロンのエストロゲンへの変換に関与するのかもしれない (3.5)。また、エストロゲン産生は腫瘍の大きさに比例するので (3)、腫瘍が存在していることに気づかず巨大化しやすい腹腔内精巣腫瘍ではエストロゲン産生は高頻度になり、重症化しやすい。特にエストロゲンが誘発する骨髄抑制をおこした犬は、血球減少のため致命的になるかもしれない。エストロゲン誘発性骨髄抑制は犬のエストロゲンに対する感受性が関与するため、セルトリ細胞腫では雌性化をおこす犬の15%といわれる。

エストロゲンの骨髄抑制の正確な機序はまだ理解されておらず、現在のところエストロゲン誘発性骨髄抑制に有効な治療や予後因子はない。しかし、術前におけるエストロゲン濃度の測定、骨髄毒性の有無と程度、血球減少の術前術後の管理は重要で、また、転移症例では抗癌剤や放射線治療の必要性もあるため骨髄機能に関して慎重な対応が必要と思われる。

■参考文献

1. Carr AP et al. J Vet Intern Med 16 : 504-509 (2002)
2. 奥村正裕、他 : 犬の精巣腫瘍. 第26回動物臨床医学会 : 2005 : クリニカルシンポジウム
3. Sanpera N, et al. : Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour. Pract. 2002 Aug ; 43 (8) : 365-369
4. Kim O, et al. : Seminoma with hyperestrogenemia in a Yorkshire terrier. J Vet Med Sci 67 : 121-123, 2005
5. Sontas HB, et al. : Estrogen-induced myelotoxicity in dogs. Can Vet J. 2009 Oct ; 50 (10) : 1054-8

What is your Diagnosis?

Lecture 3. Canine testicular tumor

Fumiko Matsuyama¹⁾

1) MATSUYAMA ANIMAL HOSPITAL, 2-9-26 Ohtemachi, Yatsusiro, Kumamoto866-0852, Japan
Telephone : 0965-32-2725 Facsimile : 0965-35-8101 Email address : takuya@bronze.ocn.ne.jp