技術講座

What is your Diagnosis?

第四回 腹部に広範な紫斑および血腫を認めた犬の1例

高橋 雅¹⁾ 日本獣医がん学会 内科部会委員

History

ミニチュアダックスフンド、去勢オス、13歳3ヶ月齢。

主訴は皮下出血、跛行。

病歴は一ヶ月前に狂犬病ワクチンを接種した。その翌日より皮下出血が認められ開業動物病院を受診した。血小板や血液凝固系検査の異常は認めなかった。ステロイド剤や止血剤の投与を行うも、皮下出血を繰り返すため東京大学動物医療センターを受診した。来院時は後肢の跛行を呈していたが、元気や食欲に問題はなかった。初診時身体検査では腹部を中心に広範囲に紫斑を認めた（図1）。さらに腋窩、肩甲部、大腿部などに皮下血腫が認められた。血液検査では血小板数、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、フィブリノーゲン（Fib）、フィブリノーゲン・フィブリン分解産物（FDP）に異常を認めなかった（表1）。また、後日行った骨髄検査では、細胞充実度は正形成であり、異常所見としてはわずかに異形成所見（分離多核巨核球）を認めたのみであった。また粘膜出血時間（BMBT）は2回行い、1回目は基準範囲よりわずかに延長が認められたが、2回目は基準値内であったため正常と判断した。

さて、次に必要な検査は？ 鑑別疾患は？

表1. 初診時血液検査所見

RBC	454.0×10 ⁴ /μl	TP	6.6g/dl
Hb	10.4g/dl	ALB	3.6g/dl
PCV	36%	BUN	14mg/dl
MCV	68.3fL	CRE	0.3mg/dl
MCHC	33.5g/dl	ALT	199U/l
WBC	22,600/μl	ALP	1,223U/l
Plat	32.0×10 ⁴ /μl	GGT	18U/l
		Ca	9.4mg/dl
PT	8.1sec	P	5.3mg/dl
APTT	17.6sec	Na	148meq/l
Fibrinogen	306mg/dl	K	4.6meq/l
FDP	<2.5μg/ml	Cl	106meq/l
		CRP	0.4mg/dl

図1. 腹部を中心に、広範囲に紫斑を認めた。

1) 東京大学動物医療センター 〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1 TEL：03-5841-5420 FAX：03-5841-5413
メールアドレス：amasashi@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

図2. 生検した肩部の皮膚の病理組織像
(HE 染色、×40)

図3. 生検した肩部の皮膚の病理組織像 (HE 染色、×100)

経過

当初は骨髓検査でわずかな異形成所見が認められたため骨髓異形成症候群と考えプレドニゾロンおよびビタミンKによる治療を開始した。しかし、第50病日ごろから、疼痛を伴う皮下浮腫が全身にみられるようになり、徐々に食欲や一般状態の低下が進行した。第76病日には浮腫を起こしていた胸部、腹部、臀部の皮膚に結節性の病変が認められるようになったため、外科的に皮膚生検を行った。

病理組織学的所見 (図2、3)

皮膚真皮～皮下組織の領域で、紡錘形細胞が管腔を形成しながらびまん性、散在性に増殖していた。同細胞の核は、やや淡明で、大小不同、楕円～類円形を呈し、明瞭な核小体を複数有していた。分裂像が多数認められ、異型度は高い。また同部位には多数の赤血球が認められた。一部では筋層に浸潤していた。

診断 血管肉腫

その後、腹腔内・胸腔内の画像検査を再度実施したが、皮膚以外には病変は認められなかったため、皮膚原発の血管肉腫と考えられた。しかし、皮膚の病変は広範囲に広がっていたため、外科手術は適応外と判断した。疼痛管理およびメトロニック療法としてクロラムブシルおよびフィロコキシブによる治療を開始したが、第97病日に自宅にて斃死した。

コメント

血管肉腫は血管内皮由来の悪性腫瘍であり、好発部位は脾臓、右心房、肝臓、皮膚、皮下組織、筋肉が挙げられる。多くの症例では血液凝固系の異常を伴い (50%は DIC)、臨床挙動は非常に aggressive である。しかし、皮膚の血管肉腫で凝固異常を呈する症例は5%と報告されている。皮膚の血管肉腫 (皮膚、皮下、筋肉原発のものを含む) は血管肉腫のうち14%を占めている。

皮膚にできる血管肉腫のうち紫外線に関連して発生し、被毛や色素が薄いイヌ (ウィペット、アメリカンスタッフォードシャーテリア、イタリアングレイハウンドなど) や腹部に好発するタイプは、摘出しても局所再発しやすいが長期予後は良いとされている (中央生存期間1549日)。紫外線に関連した血管肉腫の特徴は、病理組織学的に弾性線維、虚血性コラーゲン変性、表層性皮膚の線維化などの変化が認められる。これらの症例では、皮下や筋肉に浸潤する前に切除することが推奨される。

皮膚に限局するものとは違い、皮下や筋肉に病変が存在する血管肉腫は、結節性の病変を認めないことが多く、今回の

図4. 出血傾向を認めた症例における鑑別のフローチャート

出典：医療情報科学研究所「病気が見える vol.5 血液」p185, 2008, 株式会社メディックメディアより許諾を得て改変し転載。

症例のように紫斑などの出血に伴う外観を呈することが特徴である。また筋肉に病変を形成する症例では、転移を肺、リンパ節、遠隔皮膚に認めることが多い。皮下・筋肉における血管肉腫において最も多い臨床症状は跛行である。これは血管肉腫の筋肉への浸潤や Compartment Syndrome によって起こる。Compartment Syndrome とは、筋膜隣接部における組織圧上昇に伴い、局所的に循環が悪化し、神経・筋に不可逆的なダメージをおこすことにより、跛行や疼痛を呈する症候群を指す。原因として出血や腫瘍の浸潤の他にも、手術などによる組織の腫脹、バンテージなどによる外部からの圧迫が挙げられる。過去の回顧的研究において報告されている中央生存期間は、摘出が不可能で化学療法で治療した症例では133日、摘出が可能で病変が皮下に限局していたものは1189日、摘出は可能であったが筋肉まで浸潤していた症例は272.5日と報告されている。また、ネオアジュバンドの化学療法（ドキソルビシンを含む）により病変が縮小し、摘出可能になった症例も報告されている。予後因子として臨床症状や転移の有無、病変のサイズ、手術可能かどうか報告されている。

止血異常は一次止血異常と二次止血異常に分けられる。一次止血異常とは血小板の粘着、放出、凝集によってできる一次血栓（血小板血栓）が形成できないことによる出血で、典型的な臨床徴候は点状出血、皮膚や可視粘膜の出血、静脈穿刺・組織障害直後の出血などである。二次止血異常とは血小板血栓を凝固因子やフィブリンによって強固な二次血栓（フィブリン血栓）を形成できなくなる異常で、典型的な臨床徴候は皮下血腫、関節・体腔・筋肉内の出血、静脈穿刺・組織損傷後の遅延性の出血である。これらの止血異常を呈する症例に遭遇した際には、病歴から先天性疾患なのか、後天性疾患による症状なのかを検討し、さらに血小板数、頬粘膜出血時間（BMBT）、Fib、PT、APTT、FDP などにより鑑別していく必要がある。出血傾向が認められた症例における鑑別疾患を表にまとめた（図4）。今回紹介した症例では、広範な皮下出血や血腫などの出血徴候が認められたにも関わらず、血小板数、出血時間、血液凝固系検査などの各種検査に異常が認められなかった。このような症例で考えなければならない病態の一つに血管症（血管系異常による出血）が挙げられる。血管症とは、血管壁や血管支持組織が障害を受けて破綻することに起因した出血を起こす疾患である。その原因として先天性の疾患では Ehlers-Danlos 症候群、家族性血管炎が知られており、後天性の疾患として、イヌ糸状虫症、FIP、血管肉腫、免疫介在性、薬剤誘発性、ビタミン C 欠乏が挙げられる。血管症に伴う出血が疑われる場合は、とくに皮下や筋肉の血管肉腫では外科手術が適応できるかが予後を左右するため、出血のリスクはあるものの出血傾向がある病変の皮膚生検を早い段階で実施するべきかもしれない。

■参考文献

1. Bar-Am Y *et al.*, Femoral compartment syndrome due to haemangiosarcoma in the semimembranosus muscle in a dog. *J Small Anim Pract.* 47 (5) ; 286-9 ; 2006.
2. Shiu KB *et al.*, Predictors of outcome in dogs with subcutaneous or intramuscular hemangiosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 15;238 (4) ; 472-9 ; 2011.
3. Szivek A *et al.*, Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993-2007. *Vet Comp Oncol.* 10 (1) ; 65-73 ; 2012.
4. Ward H. *et al.*, Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study. *J Vet Intern Med.* 8 (5) ; 345-8 ; 1994.
5. Wiley JL *et al.*, Efficacy of doxorubicin-based chemotherapy for non-resectable canine subcutaneous haemangiosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 8 (3) ; 221-33 ; 2010.
6. 医療情報科学研究所. 2008. 病気がみえる vol.5 血液. 株式会社メディックメディア.

What is your Diagnosis?

Lecture 4. Extensive purpura and hematoma in a dog.

Masashi Takahashi¹⁾

1) Veterinary Medical Center, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi-cho, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657, Japan
Telephone : 03-5841-5420 Facsimile : 03-5841-5413 Email address : amasashi@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp