眼球突出を伴ったフェレットの眼窩内腺癌の1例

三輪恭嗣[†] 藤田 淳 加藤久美子 内田和幸
 中山裕之 佐々木伸雄

東京大学農学部 (〒113-8657 文京区弥生1-1-1)

(2008年5月21日受付・2009年1月13日受理)

要 約

4歳3カ月齢の去勢雄フェレットが左眼球突出を主訴に来院した。臨床徴候および検査所見から眼窩内に発生した腫瘤により左眼球が突出したと判断し、眼球摘出術および眼窩内搔爬術を実施した。摘出した腫瘤の病理組織学的検査では、腫瘍細胞が一部で小管腔を形成し、さまざまな形態で増殖していた。免疫染色により腫瘍細胞はPan Keratin, NSEに陽性、Vimentin, Desminに陰性であり、上皮細胞に由来する腫瘍と判断された。症例は術後6カ月後に斃死し、剖検では左側嗅球から前頭葉に腫瘤形成が認められた。組織学的には生検組織と同様、分泌物産生を伴う腫瘍細胞の小管腔形成増殖がみられ腺癌と診断されたが、その原発組織の特定には至らなかった。

——キーワード：フェレット，眼球突出，眼窩内腺癌。

----- 日獣会誌 62, 641～644 (2009)

フェレットではインスリノーマ、副腎皮質細胞腫瘍、リンパ腫などさまざまな組織で多様な腫瘍の発生が認められている [1, 2]。しかし眼窩内に発生した腫瘍の報告は少なく、著者らの知るかぎり、多中心型リンパ腫の2症例 [3] とフェレットの腫瘍639症例中に組織型不明の眼窩内腫瘍が1例みられたという報告 [1] のみである。また、腫瘍1525症例をまとめた成書にも、眼窩内腫瘍の報告はみられない [2]。今回、われわれは、眼窩内に発生した腫瘍により眼球突出を呈したフェレットに遭遇したので、その概要を報告する。

症 例

症例は、4歳3カ月齢、去勢雄、体重1.2kgのフェレットで、約4カ月前から左眼球の突出、食欲減退、体重減少を認め近医を受診した。近医の検査では左眼の眼圧上昇 (40cmH₂O) が認められたため、マレイン酸チモロール (点眼)、メタゾラミド (5mg/kg, SID, PO)、エンロフロキサシン (5mg/kg, SID, PO) による治療を約1カ月間行ったところ眼球突出は軽減し、眼圧も低下 (22cmH₂O) した。しかし約1カ月後にふたたび左眼が突出したため、精査および治療のため本学附属動物医療センターを受診した。

本院初診時 (第1病日)、左眼球の突出を認めるもの

の、一般状態は良好であった。身体検査では左眼球の外側後方への変位と、第三眼瞼の突出を認めた (図1)。頭部X線検査では左頬骨弓に軽度の骨融解像を認めた。眼科検査では、右眼に異常はなく、左眼に角膜びらん、虹彩血管の腫脹、視神経乳頭の腫脹、発赤、タペタムの血管周囲に点状出血が認められた。また、眼球の超音波検査では左眼窩内に腫瘍性病変を認め、不均一なエコー像から腫瘍もしくは膿瘍が疑われた。血液検査では異常は認められなかった。

メデトミジン (0.04mg/kg, IM)、ミダゾラム (0.3mg/kg, IM) による鎮静下で眼科用鈍針を用いて同腫瘤の細胞診を実施した。その結果、核細胞質比が高く、不整形で核仁明瞭な核を持ち、中程度の異型性を示す円形細胞が認められ眼窩内腫瘍と診断されたが、その起源は特定できなかった。そこでリンパ腫を疑い、診断的治療を目的にプレドニゾロン (2mg/kg/day から漸減投与) を処方した。第13病日、プレドニゾロンの投与に反応しなかったため、診断と治療を目的にメデトミジン (0.05mg/kg, IM) とブトルファノール (0.2mg/kg, IM) を前投与し、イソフルランにて麻酔導入、維持下で左側の眼球摘出術と眼窩内全搔爬術を実施した。なお、眼球摘出術には経眼瞼眼球摘出法を実施した。腫瘤は眼球後方に存在し、充実性であったが、境界不明瞭

[†] 連絡責任者：三輪恭嗣 (東京大学農学部附属動物医療センター)

〒113-8657 文京区弥生1-1-1 ☎03-5841-5420 FAX 03-5841-8996 E-mail: miwayasutsugu@hotmail.com

図1 初診時の外観

左眼球，第三眼瞼（矢印）は外側後方に圧迫されて変位し，第三眼瞼には水泡形成が認められる。

図3 剖検時の組織学的所見（HE 染色）

円形核を持つ小型立方形の異型上皮様細胞が索状ないし小腺腔形成性に増殖し，腺腔内には硝子様分泌物がみられる。

図2 剖検時の肉眼所見

腫瘍（矢頭）は左側嗅球から前頭葉にかけて10 × 15mmの不整形腫瘍として確認された。

表1 免疫染色に用いた抗体とその結果

抗体名 ^{※1} (クローン)	腫瘍 組織	陽性 対照	対照組織
Pan Keratin (AE1, AE3, PCK26)	+	+	扁平上皮
Keratin 8 (35betaH11)	-	-	汗 腺
Keratin (34betaE12)	-	+	基底細胞
Vimentin (Vim3B4)	-	+	線維性結合組織 血管内皮
Desmin (DE-R-11)	-	+	横紋筋
NSE ^{※2} (BBS/NC/VI-H14)	+	+	網 膜
S100 (4C4.9)	-	-	網 膜 視神経線維

+：陽性 -：陰性

※1 購入元 Dako-Japan, Kyoto, Japan

※2 NSE：Neuron Specific Enolase

でもろく乳白色であった。腫瘍は眼球には浸潤していなかったが，内眼角部の骨は脆弱であり，腫瘍の浸潤が疑われた。眼窩内の搔爬は，肉眼的にできるかぎり腫瘍組織を除去した。術後はブプレノルフィン（20 μg/kg，TID，SC）投与による鎮痛を2日間，セファゾリン（20mg/kg，BID，SC）投与を4日間行った。

症例の術後経過は良好で，術後4日目にセファレキシン（20mg/kg，BID）を1週間処方し退院とした。退院後は飼い主が引越したため，電話による問診を実施した。退院2週間後では，元気，食欲は維持されていたものの，退院2カ月後および4カ月後の問診では元気，食欲，体重の低下とともに頻回のくしゃみ，鼻づまり，鼻水や腹式呼吸などの呼吸状態の悪化を示す徴候があるとのことであった。しかし，その時点では術部の腫脹はなく，術部を気にする様子もみられないとのことであった。こ

の間，飼い主の希望により治療は実施しなかった。症例は術後6カ月後に自宅にて斃死したため，遺体を本院まで輸送し剖検を実施した。

生検組織所見：手術時に摘出した腫瘍の組織学的検査では，淡明な楕円形の核を持つ類円形から楕円形の腫瘍細胞がシート状から小管腔状，索状，びまん性に増殖し，小管腔内には好酸性，PAS 反応陽性を示す分泌物が存在していた。腫瘍細胞の定性のため Streptavidin-biotin (SAB) peroxidase 法による免疫染色を実施した。使用した抗体の詳細は表1に示した。免疫染色の結果，腫瘍細胞は Pan Keratin，NSE 陽性および Vimentin，Desmin 陰性（表1）で，上皮系細胞と判断されたが，その発生母地の特定には至らなかった。

剖検所見ならびに病理組織学的所見：剖検時，左側嗅球から前頭葉にかけて10 × 15mmの不整形腫瘍が確認

され、前頭骨の一部が融解していた (図2)。腫瘍の組織学的検査では、淡明な円形核を持つ小型立方形の異型上皮細胞が索状から小腺腔形成性に増殖し、腺腔内には硝子様分泌物がみられた (図3)。また、一部に広範な壊死巣が認められた。本所見に基づき本症例の腫瘍は腺癌と診断されたが、その由来を特定しうる特徴的な所見は得られなかった。

考 察

フェレットの眼窩内腫瘍はまれで、全身性リンパ腫に伴う眼窩内リンパ腫の報告がある [3]。眼窩内腫瘍以外の眼球突出の原因としては頬部唾液腺粘液腫 [4] や眼窩内膿瘍などの炎症性疾患が考えられる。

本症例では、超音波検査で突出した左眼球後方に腫瘍性病変が認められ、細胞診により腫瘍性変化と仮診断したが、細胞型の特定には至らなかった。また、手術時に摘出した腫瘍の病理学的検査では、腺癌と診断されたが組織学的にその発生部位を特定することはできなかった。

フェレットの組織に対する免疫染色についてはさまざまな報告があり [5-8]、これらの報告で用いられた抗体では人や豚、牛、犬との交差反応性が確認されている。今回、7種の抗体に対する免疫染色を腫瘍組織と各種フェレットの組織に対して実施したが、S100とKeratin 8については、それぞれ陽性対照とした網膜・視神経線維や汗腺上皮が陰性であったことから、フェレット組織との交差反応性がないものと考えられた。このことから、他動物由来抗原に対する抗体とフェレット組織との交差反応性に関しては今後さらなる検討が必要であると思われる。今回、陽性対照組織で陽性所見が確認された抗体のうち、腫瘍細胞はPan Keratin, NSEに陽性、VimentinおよびDesminに陰性であり上皮細胞と判断された。なお、NSEは、神経および神経内分泌のマーカーとして利用され、フェレットの網膜組織も陽性であった。しかし、眼窩内浸潤を認めた副鼻腔の未分化癌がNSE陽性と報告されている [9]。したがって、腺癌以外にも神経内分泌腫瘍や未分化癌についても考慮すべきであるが本症例では分泌物の産生を伴う明瞭な小腺腔の形成が認められる特徴を重視し腺癌と診断した。

今回、腺癌の由来については確定することができなかったが、その臨床徴候より第一に涙腺原発の可能性が考えられる。しかし、外科的に眼窩内腫瘍を眼球とともに切除した際にすでに内眼角部の骨が脆弱化しており、腫瘍浸潤を示唆する所見がみられた。手術から6カ月後に実施した剖検時には、腫瘍は左側嗅球から前頭葉にみとめられた。犬猫の鼻腔、副鼻腔腫瘍では眼窩内や脳への浸潤増殖が起こることはよく知られている [10]。した

がって副鼻腔に発生した腺癌が眼窩に浸潤増殖し、その後、嗅球から脳にも病巣が拡大した可能性も考えられる。しかし、鼻腔、副鼻腔腫瘍に特徴的なくしゃみ、鼻出血などの臨床徴候は眼球突出時には認められず、X線検査でも鼻腔、副鼻腔の腫瘍を示唆する所見に乏しかったことから、眼窩内に存在する涙腺などの腺組織に発生した腺癌が増殖し、術後脳に浸潤するまでに増殖した可能性もあり、最終的な確定には至らなかった。本症例では実施していないが、フェレットでも頭蓋部腫瘍の起源特定にはCT検査などの断層撮影を初期に行うことができれば有用であると考えられた。

フェレットの腫瘍のうち、発生がまれな腫瘍については情報が非常に乏しいため診断、治療あるいはその予後の判断が困難となる。フェレットは国内で伴侶動物として定着しつつあり、小動物臨床における重要な対象動物であることから、今後も症例の蓄積が必要と思われる。

引 用 文 献

- [1] Li X, Fox JG, Padrid PA : Neoplastic diseases in ferrets : 574 cases (1968-1997), J Am Vet Med Assoc, 212, 1402-1426 (1998)
- [2] Williams BH, Weiss CH : Neoplasia, Ferrets, Rabbits and Rodents, Clinical medicine and surgery, Quisenberry KE, et al eds, 2nd ed, 91-106, Saunders, Philadelphia (2004)
- [3] McCalla TL, Erdman SE, Kawasaki TA, Coleman LA, Li X, Nelsonm WB, Fox JG : Lymphoma with orbital involvement in two ferrets, Vet Comp Ophthalmol, 7, 36-38 (1997)
- [4] Poddar S, Jacob S : Gross and microscopic anatomy of the major salivary glands of the ferret, Acta Anat (Basel), 98, 434-443 (1977)
- [5] Schoemaker NJ, van der Hage MH, Flik G, Lumeij JT, Rijnberk A : Morphology of the pituitary gland in ferrets (*Mustela putorius furo*) with hyperadrenocorticism, J Comp Pathol, 130, 255-265 (2004)
- [6] Andrews GA, Myers NC, 3rd, Chard-Bergstrom C : Immunohistochemistry of pancreatic islet cell tumors in the ferret (*Mustela putorius furo*), Vet Pathol, 34, 387-393 (1997)
- [7] Munday JS, Stedman NL, Richey LJ : Histology and immunohistochemistry of seven ferret vaccination-site fibrosarcomas, Vet Pathol, 40, 288-293 (2003)
- [8] Tunev SS, Wells MG : Cutaneous melanoma in a ferret (*Mustela putorius furo*), Vet Pathol, 39, 141-143 (2002)
- [9] Sharara N, Muller S, Olson J, Grist WJ, Grossniklaus HE : Sinonasal undifferentiated carcinoma with orbital invasion : report of three cases, Ophthalmol Plast Reconstr Surg, 17, 288-292 (2001)
- [10] Turek MM, Lana SE : Canine nasosinual tumors, Small Animal Clinical Oncology, Withrow SJ, et al eds, 4th ed, 525-539, Saunders, Missouri (2001)

Ferret with Orbital Adenocarcinoma Accompanied by Exophthalmos

Yasutsugu MIWA^{*†}, Atsushi FUJITA, Kumiko KATO, Kazuyuki UCHIDA,
Hiroyuki NAKAYAMA and Nobuo SASAKI

** Veterinary Medical Center, and Laboratory of Veterinary Pathology, Graduate School
of Agriculture and Life Sciences, University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, 113-8657, Japan*

SUMMARY

A four-year-old spayed domestic ferret was referred to the Veterinary Medical Center at the University of Tokyo for exophthalmos of the left eye. Based on clinical signs and laboratory findings, the exophthalmos was caused by the orbital mass. Enucleation and orbital exenteration was performed. On immunohistochemistry, the tissue showed pan keratin and NSE positive, vimentin and desmin negative, and the tumor was therefore estimated to be epithelial in origin. However, the origin of the tumor cells was not confirmed. The ferret died six months later, and a necropsy was performed. Based on the histology, the mass was diagnosed as orbital adenocarcinoma. — Key words : ferret, exophthalmos, orbital adenocarcinoma.

[†] Correspondence to : Yasutsugu MIWA (Veterinary Medical Center, and Laboratory of Veterinary Pathology, Graduate School of Agriculture and Life Sciences, University of Tokyo)

1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, 113-8657, Japan

TEL 03-5841-5420 FAX 03-5841-8996 E-mail : miwayasutsugu@hotmail.com

---

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 62, 641 ~ 644 (2009)