

犬の原発性頭蓋内組織球肉腫の1例

福井 翔¹⁾ 上野博史^{1), 2)†} 柄本浩一³⁾ 浜洲 拓⁴⁾
 平山和子²⁾ 谷山弘行²⁾ 泉澤康晴^{1), 2)}

- 1) 酪農学園大学附属動物病院 (〒069-8501 江別市文京台緑町582)
 2) 酪農学園大学獣医学部 (〒069-8501 江別市文京台緑町582)
 3) 北海道 開業 (えのもと動物病院: 〒006-0814 札幌市手稲区前田4条8-1-3)
 4) 北海道 開業 (新千歳動物病院: 〒066-0078 千歳市勇舞5-1-1)

(2011年3月14日受付・2011年5月25日受理)

要 約

12歳齢、避妊雌、ゴールデンレトリバーが頻回の全身性けいれん発作を主訴に来院した。頭部MRI検査により右側嗅葉部に腫瘤を認めた。経前頭洞開頭術により腫瘤を摘出し、病理組織検査に供したところ、組織球肉腫と診断された。ロムスチンを用いた化学療法を実施し、第195病日における頭部MRI検査では腫瘤の再増殖は認められなかった。しかしながら、第278病日に呼吸不全により死亡した。肺や四肢原発の組織球肉腫同様、頭蓋内原発の組織球肉腫に対しても外科的摘出後に化学療法を行うことで生存期間が延長する可能性が示唆された。

—キーワード: 犬, 組織球肉腫, 外科的摘出。

----- 日獣会誌 64, 889~892 (2011)

犬における頭蓋内腫瘍の発生は、およそ100,000頭に14.5頭とされている [1]。原発腫瘍では髄膜腫が最も多く、星細胞腫、希突起膠細胞腫がこれに次ぐ [2]。一方、原発性頭蓋内組織球肉腫はまれであり、原発性頭蓋内腫瘍の約3%とされている [2]。

犬の組織球肉腫は樹状細胞由来の悪性腫瘍であり、病変の存在部位により局所性組織球肉腫と播種性組織球肉腫に分類される。局所性組織球肉腫は関節、脾臓、肺、脳、鼻腔、骨などに認められる。遠隔転移は高率に認められ、症例の70%から91%で認められると報告されている [3, 4]。

犬の組織球肉腫に対してロムスチン単独により治療した報告では、反応率が46%、生存期間中央値は106日と報告されている [5]。また、局所性組織球肉腫に対して根治的な外科的摘出後にロムスチンによる化学療法を実施した報告では、これまでの報告に比較して予後に改善が認められ、遠隔転移率が50%で無病期間中央値が243日、生存期間中央値が568日と報告されている [6]。今回、犬の原発性頭蓋内組織球肉腫の1例に対して外科的摘出と化学療法により治療を行ったので報告する。

症 例

ゴールデンレトリバー、避妊雌、12歳齢で、1カ月前に発作を初めて認め、10日前には2度の発作を認めたため開業獣医師のもとに来院した。一般身体検査、血液検査及び血液生化学検査に大きな異常は認められず、頭蓋内疾患が疑われた。フェノバルビタールの投与(1mg/kg, 1日2回, 経口投与)を開始したが、傾眠傾向が強く認められた。飼い主の希望により1カ月かけてフェノバルビタールの投与量を漸減した(0.5mg/kg, 1日2回, 経口投与)。その後、頭蓋内の精査のために酪農学園大学附属動物病院(以下本院)に紹介来院された。フェノバルビタール投与開始から本院来院までの1カ月に1回の発作が認められた。

初診時(第1病日)、全身状態は良好で歩様も正常であった。体表の触診では異常は認められなかった。

神経学的検査:姿勢反応において、左後肢の跳び直り反応の低下、踏み直り反応の消失が認められた。脊髄反射及び脳神経検査に異常は認められなかった。

血液検査所見:全血球数算定(CBC)に異常は認められなかった。生化学検査では、総コレステロール

† 連絡責任者: 上野博史 (酪農学園大学獣医学部伴侶動物医療教育群)

〒069-8501 江別市文京台緑町582 ☎011-388-4884 FAX 011-388-4129 E-mail: uenohiro@rakuno.ac.jp

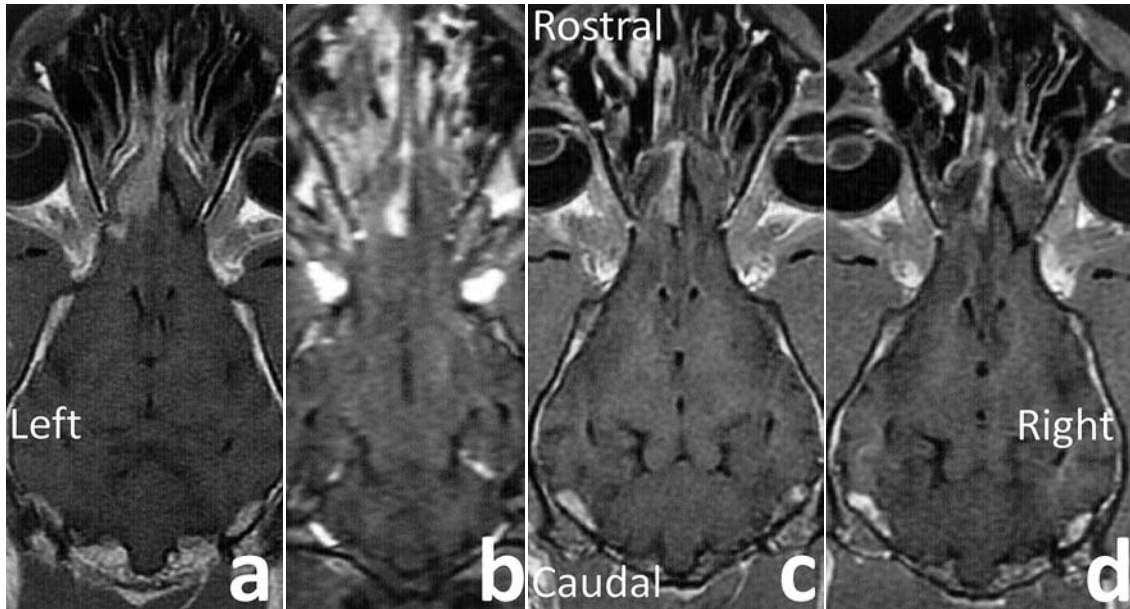


図1 症例の頭部MRI像（造影T1強調画像—横断像）
 a：術前（第1病日） b：手術直後（第28病日）
 c：術後69日目（第97病日） d：術後167日目（第195病日）

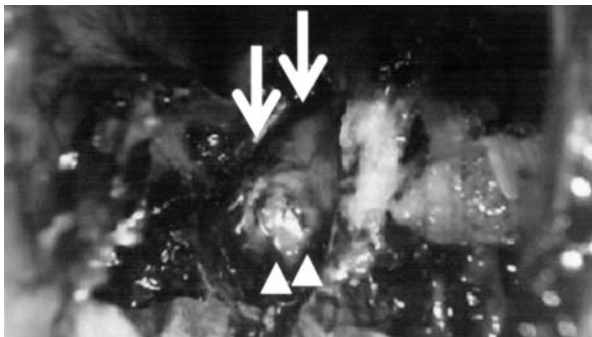


図2 篩板除去後の手術所見。矢印は篩板及び吻側の前頭骨内板を切除した部位。矢頭は腫瘍を示す。

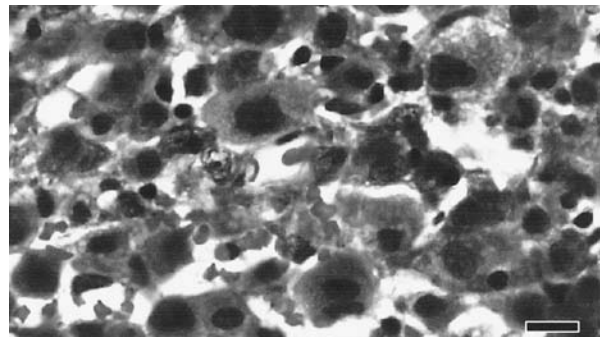


図3 腫瘍の病理組織像（HE染色 Bar = 10 μ m）。
 多形性で大型の細胞質を持つ組織球が認められた。
 それらの組織球に異型性を認めた。

(511mg/dl) とアルカリフォスファターゼ (819mg/dl) の上昇が認められたのみで、その他は正常だった。

X線検査所見：胸部X線検査を実施したが異常は認められなかった。

MRI検査所見：T1強調画像、T2FLAIR画像では明らかな異常は認められなかった。T1ガドリニウム造影画像では右側嗅球部に均一な造影増強を示す境界明瞭な腫瘍性病変を認めた（図1a）。dural tail signを認めたことから脳実質外性病変であることが示唆された。T2強調画像では、その領域に部分的な低信号領域が認められた。嗅球部腫瘍による周囲組織の浮腫は認められなかった。脳溝は明瞭であり、頭蓋内圧亢進を示唆する所見は認められなかった。

診断、治療及び経過：MRI検査により頭蓋内腫瘍、特に髄膜腫が強く疑われた。治療方針の決定、予後の推

測及び臨床症状の改善には腫瘍の摘出が必要と判断し、飼い主の同意のもと、第28病日に腫瘍の外科的切除を実施した。

病変へのアプローチは経前頭洞開頭術 [7] によりアプローチすることとした。頭部を伏臥位に保定後、前頭部背側正中切開を行い前頭骨、鼻骨を露出した。吻側を頂点として5角形にこれらの骨を切開し前頭洞を露出した。篩板周囲の篩状甲介骨、篩板を除去し嗅球を露出した（図2）。腫瘍を確認し、生検材料として一部組織を採取した。その後、超音波吸引装置（ソノペットUST-2001、株ミワテック、東京）を用いて腫瘍を除去した。術中にMRI検査を行い、残存腫瘍をできるかぎり除去した。術中のMRI検査は、皮膚を大まかに縫合した後に皮膚を滅菌したドレープで覆った状態とし、術野の汚染防止を考慮して実施した。術中の麻酔維持はプロポフ

オール及びレミフェンタニルの全静脈麻酔により行い、手術室とMRI室を容易に移動できるように配慮した。腫瘍を摘出後、側頭筋筋膜にて硬膜及び前頭骨内板欠損部を覆った。その後、前頭骨外板を整復し、皮下皮膚を縫合して終了とした。

手術直後に実施したMRI検査では、術前と比較して腫瘍の減体積が認められたが、少量の残存が認められた(図1b)。術後の回復は順調であり、術後4日目(第32病日)に退院とした。

病理組織学的検査の結果、組織球肉腫と診断された(図3)。そのため追加治療として、局所療法としての放射線療法と全身療法としてのロムスチンによる化学療法を提示したが、オーナーは後者のみを選択したため、化学療法のみを実施することとした。また、投与後の副作用を調べるため、投与前と投与後約1週間目に血液検査を実施した。投与量は副作用を考慮しながら決定した。

第56病日、第77病日にロムスチンによる化学療法を実施した(投与量はいずれも60mg/m²)。第85病日に2度発作が認められたがそれ以降は認められなかったため経過観察とした。第97病日にMRI検査を実施したところ右側嗅球部の残存腫瘍の大きさは手術直後と変化は認められなかった(図1c)。第102病日、第123病日、第144病日、第169病日にロムスチンによる化学療法を実施した(投与量はそれぞれ70, 80, 80, 40mg/m²)。第195病日に神経学的検査を実施したが異常はなく、MRI検査を実施したところ、腫瘍は残存しているものの、大きさに変化はほとんど認められなかった(図1d)。第197病日、第218病日、第239病日にロムスチンによる化学療法を実施した(投与量はそれぞれ60, 40, 40mg/m²)。その間の第205病日に1回発作が認められた。第246病日に後肢の振戦が認められ、第266病日には後肢による負重が困難となった。同日、ロムスチンを経口投与したが吐出したため、X線検査を実施したところ、巨大食道症が認められた。胸部X線検査では肺転移は認められなかった。食欲低下も認められたため点滴やスクラルファートによる胃、食道粘膜の保護などの対症療法を実施したが、第272病日には起立困難、呼吸速拍となり、第278病日に死亡した。病理解剖は飼い主の希望により実施されなかった。第205病日から死亡時まで発作は認められなかった。また、化学療法による副作用についてはアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の上昇、白血球の減少が認められた。ALTに関しては、ロムスチン2回目投与後、4回目投与後、5回目投与時にそれぞれ890IU, 351IU, 363IUと、正常範囲(20-100IU)の上限の3倍以上となった。白血球は5回目投与後に1,400/μlと低下したがその時以外は3,000/μl未満となることはなかった。第239病日以降に明らかなALTの上昇、白血球の減少は認められなかった。

考 察

犬頭蓋内原発の組織球肉腫に対して外科的切除後に化学療法を実施したという報告は、筆者の知るかぎり認められない。本症例では発生部位が頭蓋内であったために根治的な外科的摘出は困難であったが、可能なかぎりの腫瘍組織の減体積を図った後にロムスチンによる化学療法を実施した。その結果、手術直後のMRI検査では、腫瘍の残存は認められていたものの、第195病日の時点で増大傾向は認められなかった。

術直後から発作はほとんど認められなくなり死亡時まで発作回数は3回であった。第195病日の時点で神経学的に異常が認められなかったことから、治療に対する反応は良好で、一時的ではあるが治療による生活の質の改善は認められたと考えられた。

本症例では死亡時のMRI検査及び病理解剖を行うことができなかった。そのため、死因が局所病変の進行によるものか、遠隔転移によるものかを特定することができなかったが、最終的にはロムスチンによる化学療法に反応せず、腫瘍の増大もしくは遠隔転移が進んだことが死因であると疑われる。また、第239病日以降に明らかなALTの上昇、白血球の減少は認められなかったため、死因が化学療法の副作用と関連している可能性は低いと考えられた。末期に認められた巨大食道症に関しても原因の特定はできず、腫瘍との関連は明らかではなかった。

第195病日の時点ではMRI検査で腫瘍の残存は認められたものの増大してはならず、外科的摘出及び化学療法により局所制御はできていたと考えられた。組織球肉腫に対して放射線療法が効果的であるという報告は今のところみることができないが、脳腫瘍の局所療法として放射線療法はしばしば選択されている[8, 9]。本症例では手術直後及び第195病日の時点で腫瘍の残存が認められていたため、今回の治療に加え、局所療法として放射線療法を行うことにより、さらに良好な予後が望めた可能性も考えられる。

頭蓋内ではないが、組織球肉腫に対してロムスチンによる化学療法単独で治療された報告では、生存期間中央値が106日であり[5]、また、局所性組織球肉腫に対して根治的な外科的摘出後にロムスチンによる化学療法を実施した報告では、無病期間中央値が243日、生存期間中央値が568日と報告されている[6]。本症例では第195病日の時点で局所病変の進行及び転移病巣は認められず、生存期間は278日であった。頭蓋内の悪性腫瘍に対して根治的な外科的摘出は困難であるため、後者の文献ほど生存期間は改善されなかったが、化学療法のみで治療した前者の報告と比べ生存期間が改善した。そのことから、頭蓋内原発の組織球肉腫に対しても化学療法の

みで治療するより、外科的摘出及び化学療法との組み合わせによる治療の方が有効である可能性が示唆された。本研究は1症例報告であるため、外科的摘出と化学療法の併用についての有効性は証明できない。今後は症例を重ね、外科的摘出の必要性やさらに放射線療法を併用した場合など、本疾患の有効な治療法を検討する必要があると考えられた。

引用文献

- [1] LeCouteur RA, Withrow SJ : Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, Withrow SJ, Vail DM eds, 4th ed, 659-685, Saunders Elsevier, St. Louis (2007)
- [2] Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, Massicotte C : Canine intracranial primary neoplasia : 173 cases (1986-2003), *J Vet Intern Med*, 20, 669-675 (2006)
- [3] Craig LE, Julian ME, Ferracone JD : The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs : 35 cases, *Vet Pathol*, 39, 66-73 (2002)
- [4] Fidel J, Schiller I, Hauser B, Jausi Y, Rohrer-Bley C, Roos M, Kaser-Hotz B : Histiocytic sarcomas in flat-coated retrievers : a summary of 37 cases (November 1988-March 2005), *Vet Comp Oncol*, 4, 63-74 (2006)
- [5] Skorupski KA, Clifford CA, Paoloni MC, Lara-Garcia A, Barber L, Kent MS, LeBlanc AK, Sabhlok A, Mauldin EA, Shofer FS, Couto CG, Sørensen KU : CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma, *J Vet Intern Med*, 21, 121-126 (2007)
- [6] Skorupski KA, Rodriguez CO, Krick EL, Clifford CA, Ward R, Kent MS : Long-term survival in dogs with localized histiocytic sarcoma treated with CCNU as an adjuvant to local therapy, *Vet Comp Oncol*, 7, 139-144 (2009)
- [7] Seim HB : Small Animal Surgery, Fossum TW eds, 3th ed, 1379-1401, Mosby Elsevier, St. Louis (2007)
- [8] Bley CR, Sumova A, Roos M, Kaser-Hotz B : Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease, *J Vet Intern Med*, 19, 849-854 (2005)
- [9] Evans SM, Dayrell-Hart B, Powlis W, Christy G, Van-Winkle T : Radiation therapy of canine brain masses, *J Vet Intern Med*, 7, 216-219 (1993)

Primary Intracranial Histiocytic Sarcoma in a Dog

Sho FUKUI*, Hiroshi UENO†, Hirokazu ENOMOTO, Taku HAMASU, Kazuko HIRAYAMA, Hiroyuki TANIYAMA and Yasuharu IZUMISAWA

* School of Veterinary Medicine, Rakunogakuen University, 582 Bunkyo-dai Midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan

SUMMARY

A 12-year-old golden retriever suffering seizures was referred to our department. On the first day of the referral, magnetic resonance imaging revealed a tumor mass in the right olfactory bulb. On the 28th day, the mass was removed via a transfrontal craniotomy. Based on the histopathological findings, the tumor was identified as a histiocytic sarcoma. After surgery, the dog underwent CCNU chemotherapy. On the 195th day, neither progress of the local tumor nor distant metastasis could be detected. On the 278th day, the dog died due to respiratory failure. Surgery and chemotherapy may improve survival for dogs with intracranial histiocytic sarcoma, similar to dogs with lung and limb histiocytic sarcoma. — Key words : dog, histiocytic sarcoma, surgery.

† Correspondence to : Hiroshi UENO (School of Veterinary Medicine, Rakunogakuen University)

582 Bunkyo-dai Midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan

TEL 011-388-4884 FAX 011-388-4129 E-mail : uenohiro@rakuno.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 64, 889 ~ 892 (2011)