

フェレットの副腎疾患に関する外科手術及び 酢酸リュープロレリン投与の効果

三輪恭嗣^{1), 2)†}佐々木伸雄²⁾

1) 東京都 開業 (みわエキゾチック動物病院: 〒170-0003 豊島区駒込1-25-5)

2) 東京大学大学院農学生命科学研究科 (〒113-8657 文京区弥生1-1-1)

(2011年1月6日受付・2011年3月10日受理)

要 約

フェレットの副腎疾患に対する外科手術及び酢酸リュープロレリンを主とした内科療法の有効性を、病理診断結果及び治療法に基づき回顧的に調査した。調査対象は58頭である。6カ月後の生存率は副腎皮質腺癌で最も低かったが、約7割が生存した。また、他臓器への明らかな転移は1例も確認できなかった。治療内容は、外科手術のみ25頭、内科治療と外科手術14頭、内科治療のみ19頭であった。6カ月後の生存率は外科治療群で最も低かったが、内科治療のみ及び併用群では1頭を除いてすべて生存した。内科治療の副作用は、持続する高血糖が1頭確認された以外重篤なものはみられなかった。これらの結果から、高齢や手術リスクの高い症例では内科治療を選択し、全身状態のよい腫瘍の摘出可能な症例では外科治療を選択すべきであると思われた。

—キーワード：フェレット，副腎疾患，リュープロレリン，予後。

----- 日獣会誌 64, 554～558 (2011)

フェレット (*Mustela putorius furo*) ではインスリノーマや副腎疾患など内分泌系腫瘍疾患の発生率が非常に高いことが知られている。これまで著者らが行ったフェレットの疾病調査 [1] 並びに腫瘍性疾患の調査 [2] でも、副腎疾患とインスリノーマの発生率は非常に高く、全疾患の34.5% (インスリノーマ10.0%，副腎疾患24.5%) [1]，腫瘍性疾患の44.2% (インスリノーマ22.3%，副腎疾患21.9%) [2] を占めていた。フェレットの副腎疾患は、一般に脱毛や雌の外陰部腫大，雄の排尿困難など特徴的な臨床症状，腹部超音波検査による腫大した副腎の確認や血中の性ホルモン値の上昇などを基に仮診断するが，確定診断には摘出した罹患副腎の病理組織学的検査が必要である。

本疾患に対する治療は外科的に罹患副腎を摘出するか，内科治療としてメラトニンや酢酸リュープロレリン (以下，リュープロレリンとする) の投与が報告されている [3-5]。これまで本疾患に対し外科的に治療された症例の予後に関し，欧米を中心いくつか報告されている [6, 7]。これに対し内科治療の効果や予後，副作用に関する詳細な報告はされていない。今回，われわれはフ

ェレットの副腎疾患に対する外科治療とリュープロレリンを用いた内科治療の予後や副作用に関し，回顧的な調査を実施した。

材料及び方法

都内にある動物病院に2006年10月20日から2008年12月31日に来院し，副腎疾患と診断もしくは仮診断されたフェレットのうち下記の基準のいずれかを満たす症例を調査対象とした。

基準の第一は，外科的に罹患副腎を摘出し病理組織学的検査によって副腎疾患と確定した症例である。第二は，副腎疾患に特徴的な臨床症状を呈し，腹部超音波検査により副腎の腫大を確認し本疾患と仮診断した症例である。本調査では報告 [8, 9] と著者らの経験に基づき長径8mm以上の副腎を腫大していると判断した。これらの症例のうち，外科治療もしくは内科治療を行い，治療開始から6カ月以内の斃死例と6カ月以上継続して経過を追跡できた症例を調査対象とした。

上記の条件を満たす症例について，カルテ記載を基に，性別，年齢，来院までの期間，主訴，臨床検査結

† 連絡責任者：三輪恭嗣 (みわエキゾチック動物病院)

〒170-0003 豊島区駒込1-25-5

☎03-5981-9761 FAX 03-5981-9762

E-mail: miwayasutsugu@hotmail.com

表1 症例の臨床検査結果

検査項目	症例数(頭)	%
血液検査 (n=56)		
貧血 (PCV<35%)	5	8.9
白血球数上昇 (>10,000/ μ l)	11	19
BUN高値 (>40mg/dl)	7	12.1
肝酵素上昇 (ALT>200mg/dl)	4	6.9
血糖値低下 (Glu<80mg/dl)	10	17.2
X線検査 (n=49)		
明らかな異常なし	27	55.1
腹腔内腫瘍	10	20.4
脾腫	8	16.3
心陰影拡大	8	16.3

58頭中56頭で血液検査, 49頭でX線検査を実施した

表2 腹部超音波検査を実施した56頭の罹患副腎の左右差

罹患副腎	左副腎	右副腎	両側副腎
症例数 (n=56)	27	17	12
発生率 (%)	48.2	30.4	21.4

果, 診断方法, 罹患副腎の左右差, 罹患副腎の大きさ, 治療方法, 治療に対する反応及び副反応, 併発疾患, 予後などを調査した. また, 診断や外科手技の基準を統一するため, 今回の超音波検査や外科手術はすべて著者自身が行った. 治療法の選択は, 外科手術がリスクを伴うものの根治的な治療であること, 内科治療は対症療法であることなどを説明し, 飼い主の選択により決定した. 外科治療として罹患副腎の全摘出, あるいは全摘出が困難な場合は減量手術を行った. 内科治療としては, リュープロレリン (200 μ g/頭) の月1回の皮下投与を基本とし, 治療開始後臨床症状が消失した例では, 投与間隔を1カ月半~2カ月に開けて経過を観察した症例もあった.

成 績

条件を満たすフェレット数は58頭であった. 対象症例58頭の性別は去勢雄26頭 (44.8%), 避妊雌32頭 (55.2%) で, 全例が不妊手術済みであった. 年齢は2~8歳, 平均4.9歳であった. おもな主訴は, 脱毛46頭 (79.3%), 掻痒6頭 (10.3%), 雌の外陰部腫大18頭 (雌症例の56.3%), 雄の排尿困難9頭 (雄症例の34.6%), 乳腺腫脹3頭 (雄1頭, 雌2頭) などであった. 症状発現から来院までの期間は数日~3年までさまざまであった. 58頭中56頭で血液検査, 49頭で全身のX線検査を実施していた. 副腎疾患が疑われ, 初診時に血液検査を行った56頭中5頭で貧血 (PCV値<35%), 11頭で白血球数の増加 (WBC数>10,000/ μ l), 7頭でBUNの高値 (>40mg/dl), 4頭で肝酵素値の上昇

表3 副腎疾患の病理組織学的診断結果と予後

病理検査結果	臨床症状改善率	症状の再発率	再発までの期間	6カ月後の生存率
皮質過形成 (n=5)	80%* ² (4)	40% (2)	1~4カ月 (中央値2.5カ月)	80% (4)
皮質腺腫 (n=13)	84.6% (11)	46.1%* ³ (6)	2~20カ月 (中央値3.5カ月)	92.3% (12)
皮質腺癌* ¹ (n=13)	76.9% (10)	23.1%* ⁴ (3)	9~15カ月 (中央値10カ月)	69.2% (9)

*1 詳細不明な1頭を除く

*2 1頭は術後5日目に腎不全で斃死

*3 3頭は部分摘出, 3頭は完全摘出

*4 2頭は部分摘出, 1頭は完全摘出

表4 腎疾患に対する外科治療と内科治療の効果と予後

治療方法	臨床症状改善率	経過観察中の死亡数	症状の再発率	再発までの期間	6カ月後の生存率
内科のみ (n=19)	94.7% (18)	0頭	31.6%* ² (6)	1.5~20カ月 (中央値3.8カ月)	100% (19)
内科+外科 (n=14)	100% (14)	1頭	64.3%* ³ (9)	1~20カ月 (中央値3.0カ月)	92.9% (13)
外科のみ (n=23)* ¹	69.6% (16)	6頭	30.4%* ⁴ (7)	1~18カ月 (中央値7カ月)	73.9% (17)

*1 詳細不明な2頭を除いて評価

*2 全頭が投与間隔の延長による再発

*3 7頭が投与間隔延長, 2頭が術後の再発

*4 6頭は完全摘出, 1頭は部分摘出

(ALT>200mg/dl), 10頭で血糖値の低下 (Glu<80mg/dl) がみられた. X線検査を実施した49頭中27頭では明らかな異常所見はみられず, 残り22頭で得られたおもな異常所見は腹腔内腫瘍陰影 (10頭), 脾腫 (8頭), 心陰影拡大 (8頭) であった (表1).

仮診断した症例は58頭中21頭 (36.2%) であった. 腫大した罹患副腎のサイズの左右差は2頭を除く56頭で確認でき, 左側のみの腫大27頭 (48.2%), 右側のみの腫大17頭 (30.4%), 両側の腫大は12頭 (21.4%) であった (表2). 超音波検査により副腎の大きさを測定した症例は54頭あり, 検出できなかった1頭, カルテ記載のなかった3頭と他院で腫大が確認された2頭を除き, 48頭での副腎の大きさ (長軸) は左5.0mm~24.2mm (平均9.2mm), 右4mm~47.3mm (平均11.9mm) であった.

病理組織学的診断が得られた症例は58頭中37頭 (63.8%) であり, 診断は副腎皮質腺腫13頭 (22.4%), 副腎皮質腺癌14頭 (24.1%), 副腎皮質過形成5頭 (8.6%), 褐色細胞腫2頭 (3.4%) であった. その他, 神経芽細胞腫, 平滑筋肉腫, 副腎嚢胞, 被膜下過形成,

出血と髄外造血，副腎皮質腫瘍，神経節神経腫がそれぞれ1頭ずつ確認された。また，2頭では一つの罹患副腎の皮質に2種類の腫瘍（副腎皮質腺腫と平滑筋肉腫，副腎皮質腺腫と神経節神経腫）が併発しているのが確認された。副腎皮質の過形成，腺腫，腺癌と診断された症例の治療効果と予後に関する結果を表3に示す。臨床症状の改善率，6カ月後の生存率は副腎皮質腺癌で最も低かったものの皮質腺癌では症状の再発率は最も低く，再発までの期間も長かった。

58頭のうち，手術のみを行ったもの25頭，リユープロレリンを中心とする内科治療のみを行ったもの19頭，内科治療と外科治療を併用したもの14頭（術前に内科治療を行ったもの8頭，術後に内科治療を行ったもの4頭，術前術後に内科治療を行ったもの2頭）であった。58頭の外科治療と内科治療の効果と予後を表4に示す。

58頭中，39頭に手術を実施した。外科治療群25頭中2頭は予後が追跡できなかつたため，検討から除外した。また，内科と外科治療の併用群は14頭であった。不明の2頭を除いた37頭中24頭は左副腎，6頭は右副腎，7頭は両側の副腎が罹患していた。罹患副腎の完全摘出率は左副腎29頭（93.5%），右副腎2頭（15.4%）であった。

外科治療群では6頭が経過観察中に斃死し，再発までの期間の中央値は7カ月であり，6カ月後の生存率は73.9%であった。併用群では経過観察中の死亡は1頭であった。斃死した7頭中3頭は手術中もしくは術後1週間以内に，残りの4頭は術後1週間以上経った経過観察中に斃死した。経過観察中に斃死した外科治療群の症例では，心疾患の併発，術後の重度腎不全，巨大な副腎皮質腺癌（60×30mm）などが認められた。併用群の斃死例は試験開腹を行ったが，周囲と癒着した巨大な腫瘍を摘出できず，内科治療を実施し症状の改善がみられたものの術後2カ月で斃死したものである。

斃死した症例を除き，手術症例の多くは術後10日～2カ月で症状の改善がみられた。症状の改善がみられなかった症例は5頭で，そのうち4頭が内科治療に移行したがこれらはいずれも罹患副腎を完全には摘出できなかった症例であった。手術のみを行い罹患副腎の完全摘出ができたと思われた1頭では，術後も症状の明らかな改善は認められず，1カ月後に症状の悪化が確認された。一方，内科治療で排尿困難の改善がみられなかった1頭は術後に臨床症状の改善が認められた。

58頭中，33頭に対してリユープロレリンを用いた内科治療を実施した。内科治療のみを行った症例は19頭で，そのうち18頭で症状の改善が認められた。このうち，飼い主の判断で治療を中断した6頭では症状の再発が認められ，再発までの中央値は3.8カ月であった。内科治療群の6カ月後の生存率は100%であり，外科治療

群より高かった。併用群14頭中，すべてに症状の改善がみられたものの9頭で再発がみられた。同群での再発までの期間の中央値は3カ月であった。このうち，7頭は内科治療の継続を中断した例であった。残りの2頭は外科治療後，それぞれ1カ月，2カ月後に陰部の腫脹と排尿困難が再発した。併用群では6カ月後の生存率は92.9%であり，内科治療のみの群と大きな差はなかった。

33頭（内科治療群と併用群）中32頭（97.0%）で症状の改善が認められた。内科治療の副作用として，1頭では毎回の投与7～10日後に嘔吐がみられた。また，1頭では治療開始後，体調不良や食欲低下が認められ，血液検査で高血糖（Glu > 600mg/dl）が確認されたため，リユープロレリン投与を中止した。これに反し，治療前高血糖がみられたが，リユープロレリン投与により高血糖が改善した例も1頭あった。脱毛や陰部腫大などの症状は投薬後1カ月程で改善がみられることが多く，排尿困難や搔痒の喪失は投与後最短1～3日で症状の改善が認められた例もあった。症状の改善がみられた例でも，投薬間隔を2～3カ月以上あけると症状の再発がみられた。

考 察

著者ら [10] は，わが国におけるフェレットの副腎疾患に関する疫学的調査結果を報告した。その報告は，複数の動物病院に対するアンケート調査であり，病理組織学的に副腎疾患であると診断したのみを調査対象としたため，記載内容の統一や病理組織学的に診断されていない症例を除外するなどの不備があった。本調査では，これらの不備を改善するため，一つの病院に来院し，同一の人物が診断，治療した症例のみを調査対象とした。さらに，これまで詳細に報告されていないリユープロレリンを用いた内科治療の有効性や副作用に関する調査もあわせて実施した。

今回の結果では，性別や年齢などは前回とほぼ同様であったが，罹患副腎の左右差は前調査と異なっていた。前調査では左が76.5%と高かったものの，今回は左側48.2%，右側30.4%，両側21.4%の罹患率であった。

フェレットの右副腎は後大静脈に密着しており，外科的摘出が困難な場合が多い [3, 5, 10]。このため，右副腎の罹患例では外科的治療を選択しない獣医師もいる。病理組織学的な診断を条件とした前回の調査結果は，このことが反映した可能性がある。一方，病理診断に関しても，前調査では副腎腫瘍のうち皮質腺癌（58.9%）が最も多かったが，今回は副腎皮質腺腫（22.4%）と副腎皮質腺癌（24.1%）がほぼ同率であった。この原因は明確ではないが，前述の症例選択が関与している可能性も考えられた。

犬の副腎皮質腺癌の予後は悪く、ある報告では14頭中、術後6カ月以上生存したのは3頭(21.4%)のみであり、術中に7頭(50%)が他臓器への転移や血管への浸潤が確認されたと報告されている[11]。今回の予後調査では、副腎皮質腺癌と診断された症例の6カ月後の生存率は、過形成や副腎皮質腺腫に比べ低いものの、約7割が生存していた。また、症状の再発率は腺腫や過形成の方が高く、再発までの期間も短かった。さらに、今回の調査では副腎腫瘍が他臓器へ転移した例は確認できなかった。したがってフェレットでは、病理学的に副腎皮質腺癌と診断された症例でも犬に比べて予後は比較的良好であることが確認された。

フェレットでは副腎疾患とインスリノーマの併発率が高いと報告されているが[1, 3]、本調査でも血液検査を行った56頭中10頭で低血糖が確認された。一方で、副腎疾患に伴う高血糖がフェレットでみられることも報告されており[12]、今回、高血糖を示した1頭は副腎疾患の治療により血糖値が改善した。一方、リュープロレリン投与後に持続性の高血糖がみられた1頭も確認された。フェレットにおいて副腎疾患とインスリノーマの併発率が高い理由や副腎疾患と糖尿病との関連性は明確にされていない。しかし、これまでの報告や今回の結果から、副腎疾患と血糖値に何らかの関連が存在し、しかも、それによって低血糖も高血糖も起こり得るものと推察された。また、人医でもリュープロレリン投与後に糖尿病が発症した例が報告されているが、その発生機序や因果関係は明確ではない。今後、これらの関係を詳細に検討していく必要があると思われる。

今回、治療方法により調査対象群を3群に分けて症状の改善率や予後を比較した。しかし、これらの群分けは無作為に行ったものではなく、母集団に片寄りがあると考えられたため、群間の統計学的な解析は実施しなかった。したがって、予後成績についてはあくまで参考データのレベルにとどまるものと考えられた。

外科治療群では術後6頭が斃死したが、これらを除いた症例における症状の改善率は高かった。一方、内科治療によって改善が認められなかった1頭はリュープロレリン投与により高血糖が持続した例であり、さらに両者の併用群では全例で症状の改善が認められた。症状の再発率は外科群で最も低いものの、罹患副腎を完全に摘出できたと考えられた例でも再発が確認された。これらの症例では反対側の副腎が罹患し、症状が再発したものと考えられた。また、内科治療群で再発がみられた全例と併用群で再発がみられた9頭中7頭はリュープロレリン投薬を中断した症例であり、投薬の再開により症状は消失した。

生存率については、手術群では6頭が術後の経過観察中に斃死し、6カ月後の生存率は最も低かった。併用群

で斃死した1例は外科的に摘出できなかった腫瘍による消化管通過障害が斃死の原因であると思われた。内科治療群では経過観察中に斃死した症例はいなかった。これらのことから、短期間の治療効果と生存率は内科治療で最も良好な結果が得られることが確認され、高齢な症例や手術リスクの高い症例では内科治療が有用であると考えられた。しかし、内科治療は投薬の継続が必要で、あくまで対症療法であることを飼い主に伝えることが重要であり、より長期的な予後の評価には今後の調査が必要であると思われた。

一方、外科治療は罹患副腎を完全に摘出できれば根治的であり、本調査でも再発率や再発までの期間は他の治療群よりも良好な結果を示した。また、内科治療で改善が認められなかった排尿困難が、術後に改善した例も確認された。術後6カ月の生存率は他群に比べ低かったものの、これは外科治療のみを行った症例の多くで副腎が診断時に相当な大きさであり、疾患の進行した症例であったことが一因であると思われた。これらのことから、若～中齢で全身状態のよい症例に対しては外科治療を選択すべきあり、また、内科治療に反応しない場合にも外科治療は試みる価値のあることが示唆された。

引用文献

- [1] 三輪恭嗣, 保阪盛次, 佐々木伸雄: 都内一病院におけるフェレット198症例の疾病状況, 日獣会誌, 62, 947-951 (2009)
- [2] Miwa Y, Kurosawa A, Ogawa H, Nakayama Y, Sasai H, Sasaki N: Neoplastic diseases in ferrets in Japan: a questionnaire study for 2000 to 2005, J Vet Med Sci, 71, 397-402 (2009)
- [3] Quesenberry KE, Rosenthal KL: Endocrine diseases, Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicine and Surgery, Quesenberry KE, et al eds, 2nd ed, 79-90, WB Saunders, Philadelphia (2003)
- [4] Wagner RA, Bailey EM, Schneide JF, Oliver JW: Leuprolide acetate treatment of adrenocortical disease in ferrets, J Am Vet Med Assoc, 218, 1272-1274 (2001)
- [5] Chen S: Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets (*Mustela putorius furo*), Vet Clin North Am Exot Anim Pract, 13, 439-452 (2010)
- [6] Weiss CA, Williams BH, Scott JB, Scott MV: Surgical treatment and long-term outcome of ferrets with bilateral adrenal tumors or adrenal hyperplasia: 56 cases (1994-1997), J Am Vet Med Assoc, 215, 820-823 (1999)
- [7] Swiderski JK, Seim HB 3rd, MacPhail CM, Campbell TW, Johnston MS, Monnet E: Long-term outcome of domestic ferrets treated surgically for Hyperadrenocorticism: 130 cases (1995-2004), J Am Vet Med Assoc, 232, 1338-1343 (2008)

- [8] O'Brien RT, Paul-Murphy J, Dubielzig RR : Ultrasonography of adrenal glands in normal ferrets, *Vet Radiol Ultrasound*, 37, 445-448 (1996)
- [9] Kuijten Am, Schoemaker NJ, Voorhout G : Ultrasonographic visualization of the adrenal glands of healthy ferrets and ferrets with hyperadrenocorticism, *J Am Anim Hosp Assoc*, 43, 78-84 (2007)
- [10] Miwa Y, Nakata M, Kurosawa A, Sasai H, Sasaki N : Adrenal diseases in ferrets in Japan, *J Vet Med Sci*, 70, 1323-1326 (2008)
- [11] Scavelli TD, Peterson ME, Matthiesen DT : Results of surgical treatment for hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia in the dog : 25 cases (1980-1984). *J Am Vet Med Assoc*, 189, 1360-1364 (1986)
- [12] 金井浩雄, 金井裕子 : 垂全両側性副腎摘出術により改善した糖尿病のフェレットの1例, *動物臨床医学*, 14, 69-73 (2005)

Prognosis after Surgery and/or Leuprolide Acetate Administration in Ferrets with Adrenal Diseases

Yasutsugu MIWA*† and Nobuo SASAKI

* *Miwa Exotic Animal Hospital, 1-25-5 Komagome, Toshima-ku, 170-0003, Japan*

SUMMARY

The effect of surgical excision and/or medical treatments mainly with the administration of leuprolide acetate in 58 ferrets was retrospectively investigated. Among histological types, a 6-month survival rate was the lowest in ferrets with adrenocortical adenocarcinoma, however nearly 70% of the patients survived. In addition, none of the ferrets showed evidence of metastasis. Among 58 ferrets, 25 received surgery alone, 13 received both surgery and medical treatments, and 20 received medical treatments alone. A 6-month survival rate was the lowest in ferrets treated with surgery alone, while all but one of the other 33 ferrets survived for at least 6 months. In a ferret treated with leuprolide, continuous hyperglycemia was detected. The results may indicate that surgery is recommended in young healthy ferrets in which the affected adrenal gland could be completely excised, while medical treatment is recommended in older or higher risk patients.

—Key words : adrenal disease, ferret, leuprolide acetate, prognosis.

† *Correspondence to : Yasutsugu MIWA (Miwa Exotic Animal Hospital)*

1-25-5 Komagome, Toshima-ku, 170-0003, Japan

TEL 03-5981-9761 FAX 03-5981-9762 E-mail : miwayasutsugu@hotmail.com

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 64, 554 ~ 558 (2011)