

副腎内に皮質腺癌及び神経芽細胞腫が合併した犬の1例

北村憲彦¹⁾ 秋吉秀保^{2)†} 西村 紳¹⁾ 島村俊介¹⁾ 尾崎正和³⁾
 駒井仁史⁴⁾ 大橋文人²⁾ 嶋田照雅¹⁾

- 1) 大阪府立大学生命環境科学域附属獣医臨床センター (〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北1-58)
- 2) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医学専攻 (〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北1-58)
- 3) 住化テクノサービス(株) (〒554-8558 大阪市此花区春日出中3-1-98)
- 4) 大阪府 開業 (まつおか動物病院: 〒599-0204 阪南市鳥取423-3)

(2015年7月6日受付・2015年10月22日受理)

要 約

11歳、未去勢雄のマルチーズが腹腔内の巨大嚢胞及び左副腎腫大を主訴として大阪府立大学獣医臨床センターに来院した。初診時一般身体検査では、腹囲膨満及び努力性呼吸を認めた。腹部超音波検査では、腫大した左副腎に連続する巨大な嚢胞様腫瘍を認めた。第7病日、CT検査及び左副腎並びに嚢胞状腫瘍の摘出を実施した。CT検査にて、腫大した左副腎(2.0×2.5cm)から突出する巨大な嚢胞を認め、右副腎(0.2×0.3cm)の萎縮も確認した。嚢胞状腫瘍は副腎髓質由来神経芽細胞腫、左副腎は副腎皮質腺癌と診断された。犬での副腎髓質由来の神経芽細胞腫の報告は少なく、本症例は副腎皮質腺癌が併発した非常にまれな症例と考えられた。

——キーワード：副腎皮質腺癌，副腎髓質，神経芽細胞腫。

-----日獣会誌 69, 41～45 (2016)

犬の原発性副腎腫瘍の発生率は約0.17～0.76%であり、犬の全腫瘍中1～2%を占めると報告され、比較的まれな腫瘍である [1]。副腎腫瘍の中でも皮質に由来する腫瘍は、腺腫と腺癌でほぼ同程度の割合で発生し、その多くは機能性で、対側副腎の萎縮を伴うことが多い [2]。一方、髓質由来の腫瘍は、褐色細胞腫の発生が最も多く、神経芽細胞腫や神経節腫は比較的まれと報告されている [1, 2]。神経芽細胞腫は人の幼少期における、発生率が高い固形腫瘍と報告されているが [3, 4]、人以外の動物では犬や牛でのわずかな症例報告があるにとどまり、その発生率や病態などの詳細な情報はない [5-8]。犬の腹腔内神経芽細胞腫に関する症例報告では、副腎髓質や交感神経幹を由来とし、人と同様に若齢での発生が多く、腎臓、肝臓や腸間膜リンパ節などに浸潤・転移すると報告されている [5, 6]。また、犬の神経芽細胞腫も、人と同様に特徴的な臨床症状に乏しく、嗜眠、食欲不振、下痢、嘔吐、触知可能な腫瘤形成などの非特異的な臨床

症状が多いことから、生前診断が困難で、剖検時に偶発的に発見されることもあるとされている [5]。

今回われわれは、副腎皮質腺癌及び副腎髓質由来の神経芽細胞腫が合併した犬の症例に遭遇したため、その診断及び治療経過について概要を報告する。

症 例

11歳齢、未去勢雄、体重3.1kgのマルチーズが1カ月前からの腹囲膨満を主訴に近医を受診した。近医でのCT検査において、腹腔内の巨大嚢胞及び左副腎腫大を指摘され、これらの精査及び治療を求めて、大阪府立大学獣医臨床センターを紹介受診した。初診時一般身体検査では、著明な腹囲膨満及び努力性呼吸を認めたが、高血圧、頻脈あるいは不整脈などは検出されなかった。血液検査では低蛋白・低アルブミン血症のほか、異常所見を認めなかった。腹部X線検査において、左中腹部を中心に巨大な塊状病変を認め、この腫瘍によって消化管

† 連絡責任者：秋吉秀保 (大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医学専攻高度医療学講座獣医外科学教室)

〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北1-58 ☎・FAX 072-463-5476 E-mail: akiyoshi@vet.osakafu-u.ac.jp

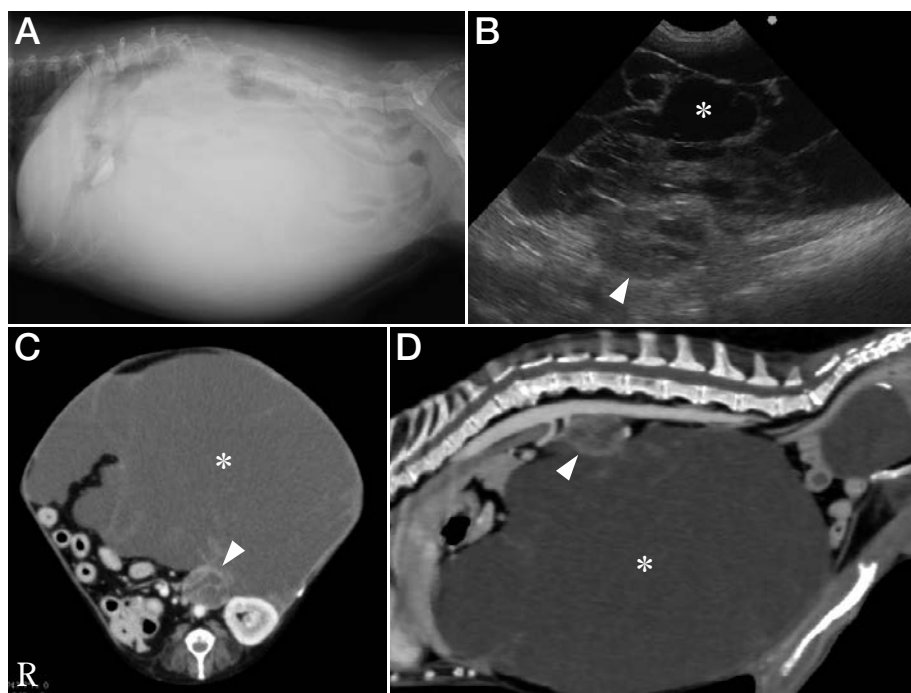


図1 腹部X線検査像：ラテラル像(A)，塊状病変に対する超音波検査像(B)／腹部造影CT検査像：横断像(C)及び多断面再構成(MPR)による矢状断像(D)

- A：中腹部の巨大な塊状病変により腹部は膨満し、消化管などが周辺へ圧排されていた。
 B：塊状病変の内部(*)はほぼ無エコーの嚢胞様で、腫大した左副腎(矢頭)に連続しているように観察された。
 C, D：腫大した左副腎(矢頭)とそれに連続する巨大な嚢胞(*)が左中腹部に存在し、消化管や腹腔内臓器を圧排していた。周囲組織との境界は比較的明瞭であった。

などが周辺へ圧排されていた(図1A)。腹部超音波検査では、塊状病変の内部は隔壁を伴ったほぼ無エコーの嚢胞様で、腫大した左副腎に連続しているように観察された(図1B)。また、ACTH刺激試験の結果(pre 2.46 $\mu\text{g}/\text{dl}$, post 10.97 $\mu\text{g}/\text{dl}$)は正常であった。この段階で、左副腎腫瘍並びに嚢胞状腫瘍と仮診断した。近医でのCT検査では、若干スライス厚が厚く、左副腎と嚢胞との関係が不明瞭であったため、術前にCT検査を実施した後、開腹下での左副腎並びに嚢胞状腫瘍の摘出を計画した。

治療及び経過

第7病日に、全身麻酔下にて造影CT検査及び開腹下での左副腎並びに嚢胞状腫瘍の摘出を実施した。麻酔は硫酸アトロピン0.05mg/kg、皮下投与(アトロピン硫酸塩注0.5mg、扶桑薬品工業(株)、大阪)の前投与後、ミダゾラム0.2mg/kg、静脈内投与(ドルミカム、アステラス製薬(株)、東京)、プロポフォール5mg/kg、静脈内投与(動物用プロポフォール注1%「マイラン」、マイラン製薬(株)、大阪)にて導入、気管挿管後、イソフルラン(動物用イソフルラン、マイラン製薬(株)、大阪)吸入麻酔1.5~2.5%にて維持した。術中の疼痛管理は、

ブトルファノール0.1mg/kg/H、定量持続静脈内投与(CRI)(ベトルファール、Meiji Seika ファルマ(株)、東京)により実施した。麻酔導入後、CT検査を実施し、腫大した左副腎(2.0×2.5cm)と左副腎に連続する巨大な嚢胞状腫瘍を確認した(図1C, D)。同時に右副腎(0.2×0.3cm)の萎縮を認めた。CT検査において、転移病変が認められず、左副腎や嚢胞状腫瘍は周囲組織との境界が明瞭であったため、切除可能と判断した。CT検査後、これら腫瘍の切除手術を実施した。腹部正中切開にて開腹後、腹壁直下に巨大な嚢胞状腫瘍を認めた(図2A)。術野を確保するために嚢胞状腫瘍に穿刺切開を加え、腫瘍内の液体(血漿液：総蛋白2.0g/dl未満、比重1.015、沈査に細胞成分なし)を吸引し体積を減じた後、腹腔内を精査すると、嚢胞状腫瘍が腫大した左副腎に連続していることを確認した(図2B)。基部にて嚢胞を切除した後、嚢胞に連続した左副腎を摘出した(図2C)。他の腹腔内臓器・器官を観察したが、右副腎がやや小さいこと以外、異常は認められなかった。腹腔内を加温した生理食塩水にて洗浄後、常法に従って閉創し、術式を終了した。

切除した左副腎は、円形核をもつ副腎皮質由来の腫瘍細胞の増殖が認められ、病理組織学的に副腎皮質腺腫と

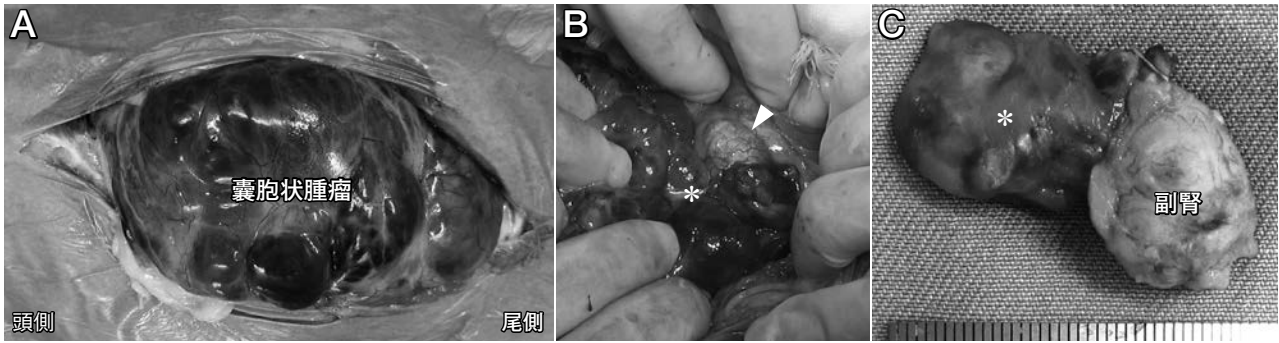


図2 開腹下での嚢胞状腫瘍及び腫大した左副腎の肉眼所見

- A: 腹壁直下に巨大な嚢胞状腫瘍を認めた。腫瘍は多房性で暗赤色を呈し、中には血様の液体が充満していた。
- B: 嚢胞状腫瘍の基部(*)は腫大した左副腎(矢頭)に連続していた。
- C: 切除した嚢胞の基部(*)と左副腎。

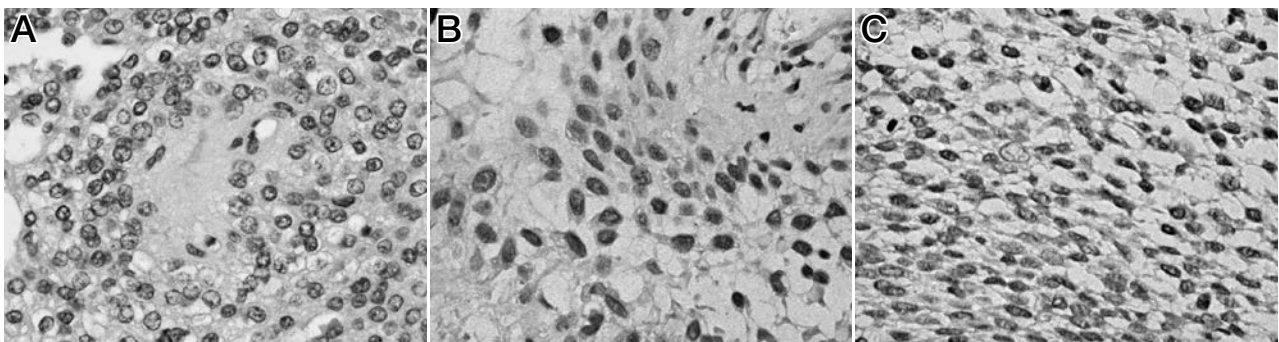


図3 病理組織学的検査(HE染色)像(A)及び免疫組織化学検査像(B及びC)

- A: 類円形から楕円形で小型から中型の核と、乏しい好酸性の細胞質を有する腫瘍細胞がシート状、充実性あるいは血管周囲に渦巻き状に増殖していた(偽ロゼット形成)。
- B: 抗NSE抗体を用いた免疫組織化学において陽性を示した。
- C: 抗シナプトフィジン抗体を用いた免疫組織化学において弱陽性を示した。

診断された。一方、切除した嚢胞状腫瘍では、類円形から楕円形で小型から中型の核と、乏しい好酸性の細胞質を有する腫瘍細胞がシート状、充実性あるいは血管周囲に渦巻き状に増殖し、偽ロゼット形成を示した(図3A)。これらの腫瘍細胞は、副腎髄質においても観察され、副腎髄質由来と考えられた。免疫組織化学において、神経由来細胞に特異的に結合する抗神経特異エノラーゼ抗体(Neuron Specific Enolase (NSE), Monoclonal Mouse Anti-Human, BBS/NC/VI-H14, ダコ・ジャパン(株), 東京)に陽性(図3B)、抗シナプトフィジン抗体(Synaptophysin, Monoclonal Mouse Anti-Human, DAK-SYNAP, ダコ・ジャパン(株), 東京)に弱陽性(図3C)を示し、上皮系細胞に特異的に結合する抗サイトケラチン抗体(Cytokeratin, Monoclonal Mouse Anti-Human, AE1/AE3, ダコ・ジャパン(株), 東京)には陰性を示した。病理組織学的検査及び免疫組織化学の結果から、嚢胞状腫瘍は神経芽細胞腫と診断された[5, 6]。症例の右副腎が萎縮していたことや、術後、電解質異常はないものの、軽度の低血糖が認められたこ

とから、副腎皮質機能の低下が推測されたため、手術直後よりプレドニゾロンによる副腎皮質ホルモンの補充療法を実施した。術後良好に経過し、第10病日に退院とした。プレドニゾロンを漸減した第16病日にACTH刺激試験を実施したところ(コルチゾール: pre 0.51 $\mu\text{g}/\text{dl}$, post 0.54 $\mu\text{g}/\text{dl}$)、副腎皮質機能低下を認めた。電解質に異常は認めなかったため、プレドニゾロン0.2~0.3mg/kg BID, PO(プレドニゾロン錠「タケダ」5mg, 武田薬品工業(株), 大阪)によるホルモン補充療法を継続し、経過観察とした。定期的な腹部超音波検査を実施し、第180病日まで、腫瘍の再発・転移は認めず、良好に経過していた。しかし、第212病日の定期検診時の腹部超音波検査にて、右上腹部の腹壁下に腫瘍病変(7.6×15.2mm)を認めた。第366病日現在、この腫瘍は周囲に嚢胞形成を伴いながら緩徐に増大傾向(10.1×32.8mm)を示した。この腫瘍に対する生検や切除について、飼い主の同意が得られなかったため、現在、経過観察中である。

考 察

犬の腹腔内神経芽細胞腫は副腎髄質や交感神経幹に由来し、若齢での発生が多く、また、診断が遅れると周囲組織・臓器への浸潤や遠隔臓器へ転移するなど悪性度が高いと報告されている [5]。人においても、神経芽細胞腫は小児に発生する固形腫瘍として、最も発生率が高いと報告され、後腹膜へ浸潤し、骨などへ遠隔転移する割合が高い悪性腫瘍と報告されている [3]。神経芽細胞腫の由来である神経芽細胞は胎児期に豊富に存在し、その後、生後数カ月で増殖が停止することが知られている [9]。神経芽細胞腫の発生原因については解明されていないが、遺伝子変異などの要因により、神経芽細胞の増殖が停止せずに、増殖を続けることが原因と推測されている [10, 11]。本症例では、診断時の年齢が11歳であり、これまでの症例報告 [5, 6] と比較すると、かなり高齢であった。本症例の神経芽細胞腫の発生時期は不明であるが、神経芽細胞が由来であることを考慮すると、若齢時に発生した神経芽細胞腫が、緩徐に増殖しながら巨大な嚢胞を形成した、あるいは残存していた神経芽細胞がなんらかの要因により悪性転化したことなどにより発生したと推測され、後に副腎皮質腺癌が併発したと考えられる。

本症例に認められた神経芽細胞腫は、固形腫瘍ではなく、巨大な嚢胞を形成していた。犬において、嚢胞を形成する神経芽細胞腫についての報告はないものの、人における神経芽細胞腫の中には嚢胞を形成するタイプとして、胎児期での嚢胞性神経芽細胞腫が報告されている [12, 13]。今後、症例を蓄積し、病理組織学的検査所見などについて比較検討する必要があるが、本症例は人の嚢胞性神経芽細胞腫に類似しているかもしれない。本症例のような副腎皮質腺癌及び副腎髄質由来神経芽細胞腫が合併した報告は、今までになく、本症例は非常にまれな症例と考えられた。

本症例に発生した神経芽細胞腫に対して、腫大した副腎とともに外科的に切除した結果、術後、生活の質 (QOL) が顕著に改善し、合併症もなく、術後約180日間再発が認められなかった。本症例のように診断時に転移がなく、周囲の組織にも浸潤していない場合は外科的介入が有効であると考えられた。一方、本症例は、第212病日に腹壁下に腫瘤を認め、腫瘤周囲に嚢胞形成を伴いながら緩徐な増大傾向を示した。この腫瘤は本症例

の神経芽細胞腫に類似した画像所見を示していることから、病理組織学的検査は実施できていないが、神経芽細胞腫の転移が疑われた。人において神経芽細胞腫に対する効果的な化学療法は確立されておらず、犬においても詳細な情報がない。そのため、今後、犬の症例を蓄積し、神経芽細胞腫の病態や化学療法などの補助治療について、検討する必要がある。

引用文献

- [1] 内分泌系の腫瘍, 小動物臨床腫瘍学の実践, 加藤 元他監訳, 徳山幹彦編, 第1版, 599-626, 文永堂出版, 東京 (2010)
- [2] 内分泌系の外科, SMALL ANIMAL SURGERY 第3版上巻, 若尾義人他監訳, Theresa Welch Fossum 編, 645-657, インターズー, 東京 (2005)
- [3] Kamijo T, Nakagawara A : Molecular and genetic bases of neuroblastoma, *Int J Clin Oncol*, 17, 190-195 (2012)
- [4] Park JR, Eggert A, Caron H : Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment, *Pediatr Clin North Am*, 55, 97-120 (2008)
- [5] Arenas-Gamboa AM, Tanabe M, Edwards J, Storts R : Peripheral neuroblastomas in dogs: a case series, *J Comp Pathol*, 150, 361-365 (2014)
- [6] Matsushima S, Maruyama T, Torii M : Peripheral neuroblastoma in a young Beagle dog, *Toxicol Pathol* 26, 806-809 (1998)
- [7] Marcotte L, McConkey SE, Hanna P, Foley P, Burton S : Malignant adrenal neuroblastoma in a young dog, *Canadian Vet J*, 45, 773-776 (2004)
- [8] Steinberg H, Peek SF, Nelson KM : Neuroblastoma with neuronal differentiation in the spinal cord in an Aberdeen Angus heifer calf, *Vet Pathol*, 43, 193-197 (2006)
- [9] Sadler TW : 中枢神経系, ラングマン人体発生学, 安田峯生訳, 第10版, 305-311, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京 (2010)
- [10] Satheesh NJ, Büsselberg D : The Role of Intracellular Calcium for the Development and Treatment of Neuroblastoma, *Cancers*, 7, 823-848 (2015)
- [11] Fisher JP, Tweddle DA : Neonatal neuroblastoma, *Semin Fetal Neonat M*, 17, 207-215 (2012)
- [12] Nuchtern JG : Perinatal neuroblastoma, *Semin Pediatr Surg*, 15, 10-16 (2006)
- [13] Gali S, Anat I : Purely cystic adrenal lesion in a newborn evolving into a solid neuroblastoma, *J Clin Ultrasound*, 43, 126-128 (2015)

A Case of Canine Neuroblastoma Originating from the Adrenal Medulla Complicated
by Adrenal Cortex Adenocarcinoma

Norihiko KITAMURA¹⁾, Hideo AKIYOSHI^{2)†}, Shin NISHIMURA¹⁾, Shunsuke SHIMAMURA¹⁾,
Masakazu OZAKI³⁾, Satoshi KOMAI⁴⁾, Fumihito OHASHI²⁾ and Terumasa SHIMADA¹⁾

- 1) *Osaka Prefecture University, Veterinary Teaching Hospital, 1-58 Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan*
- 2) *Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, 1-58 Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan*
- 3) *Sumika Technoservice Co., Ltd., 3-1-98 Kasugade-naka, Konohana, Osaka, 554-8558, Japan*
- 4) *Matsuoka Animal Hospital, 423-3 Tottori, Hannan, 599-0204, Japan*

SUMMARY

An 11-year-old intact, male Maltese dog was referred to the Osaka Prefecture University Veterinary Teaching Hospital due to a large cyst in the abdominal cavity and left adrenomegaly. A physical examination revealed marked abdominal distention and respiratory effort on day 1. An abdominal ultrasound revealed the soft tissue structure to be a cyst-like mass, which appeared to be connected to the enlarged left adrenal gland. On day 7, a computed tomography (CT) scan was performed to plan the surgical removal of the left adrenal gland and cyst-like mass. The CT scan revealed a large cyst in the left mid-abdominal cavity extruding from the enlarged left adrenal gland (2.0×2.5 cm) and atrophy of the right adrenal gland (0.2×0.3 cm). Based on histopathological and immunohistochemical findings, the cyst was diagnosed as a neuroblastoma arising in the adrenal medulla, and the enlarged left adrenal gland was diagnosed as an adrenocortical adenocarcinoma. Neuroblastoma arising in the adrenal medulla of dogs has rarely been reported, and this case was considered extremely rare with a concurrent diagnosis of adrenocortical adenocarcinoma.

— Key words : adrenal cortex adenocarcinoma, adrenal medulla, neuroblastoma.

† Correspondence to : Hideo AKIYOSHI (Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University)
1-58 Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan
TEL · FAX 072-463-5476 E-mail : akiyoshi@vet.osakafu-u.ac.jp

— *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 69, 41 ~ 45 (2016)