

悪性黒色腫の心臓転移により完全房室ブロックをきたした 犬の1例

田中茂喜^{1)†} 佐々木崇文²⁾ 石黒奈央¹⁾ 浦野孝太郎¹⁾
 小山秀一³⁾ 木村勇介²⁾ 町田 登²⁾

- 1) アルファ動物病院 (〒381-2226 長野市川中島町今井1075-1)
 2) 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門 (〒183-8509 府中市幸町3-5-8)
 3) 日本獣医生命科学大学獣医学部 (〒180-8602 武蔵野市境南町1-7-1)

(2018年2月22日受付・2018年8月23日受理)

要 約

爪床悪性黒色腫の心臓転移がみられた犬の完全房室ブロック (CAVB) 症例について、ブロック発生の形態学的基盤を明らかにすべく、心臓刺激伝導系を中心に詳細な病理学的検索を施した。本例は、死亡する11カ月前に右前肢の第5指に発生した悪性黒色腫の外科的切除術を受けていた。剖検時、心臓の断面では暗褐色～黒褐色の腫瘍組織が、心筋層内に多発性の増殖病巣を形成していた。病巣部の組織学的検索により、悪性黒色腫の心臓転移と診断された。腫瘍性のメラノサイトは房室接合部領域にも重度に浸潤しており、房室結節は完全に消失していた。この病的機転はヒス束貫通部をも巻き込んでおり、当該部位の伝導系細胞は全長にわたって消失していた。このような房室伝導系病変が、インパルスの房室伝導を遮断したものとみなされた。——キーワード：完全房室ブロック，犬，転移性悪性黒色腫。

-----日獣会誌 72, 162～166 (2019)

はじめに

完全房室ブロック (CAVB) は、洞結節で産生されたインパルスが心房から心室に伝わる過程で、房室結節、ヒス束及び左・右脚から成る房室伝導系のいずれかの部位で完全に遮断されることによって生じる重篤な徐脈性不整脈であり、心電図検査では規則正しく出現するP波と、それとは無関係に出現するQRS群とを特徴とする。CAVBが発生すると、心拍出量が著しく減少するため、運動不耐性、失神、うっ血性心不全などの臨床症状を呈し、時には突然死に至ることもある [1-3]。犬ではCAVBの病因として、重度薬物中毒、電解質異常、先天性心疾患、心筋疾患、心内膜炎などが記されている [1-3]。あわせて、腫瘍性浸潤もあげられているにもかかわらず [2]、腫瘍性浸潤に起因するCAVBの発生メカニズムを房室伝導系病変の観点から検証した報告はきわめて少ない [4]。今回、心電図検査にてCAVBと診断され、同日肺水腫にて死亡した犬の心臓を病理組織学的に検索し、CAVBの発生にかかる刺激伝導系病変を精査した。

症 例

症例は雑種犬、雌 (避妊済み)、12歳、体重5.6kgである。元気・食欲の消失と呼吸促迫を主訴に来院した。既往歴として12カ月前に子宮蓄膿症の外科的治療、11カ月前に右前肢第5指の爪床に発生した悪性黒色腫の外科的切除、1カ月前に前十時韌帯損傷の内科的管理を実施していた。右前肢第5指断指術後の病理組織学的検査では、骨膜の一部に浸潤像が認められたが、切除縁に腫瘍組織は見いだされなかった。術後にカルボプラチン250mg/m²/3wkを計8回投与しており、その後局所再発は認められていなかった。

初診時の一般身体検査では、浅速呼吸、体温の低下 (37.5℃)、軽度のチアノーゼが認められた。聴診では肺に湿性ラ音が聴取された。心拍数は96回/分で、心雑音は聴かれなかった。血液検査ではCRP値の顕著な上昇 (6.5mg/dl)、好中球数の増加 (19,928/ μ l)、腎機能の低下 (BUN 111.3mg/dl, Cre 4.0mg/dl) がみられた。胸部X線検査では、肺門部領域を中心に不透過性

† 連絡責任者：田中茂喜 (アルファ動物病院)

〒381-2226 長野市川中島町今井1075-1 ☎・FAX 026-283-5725 E-mail: alphaah@sea.plala.or.jp

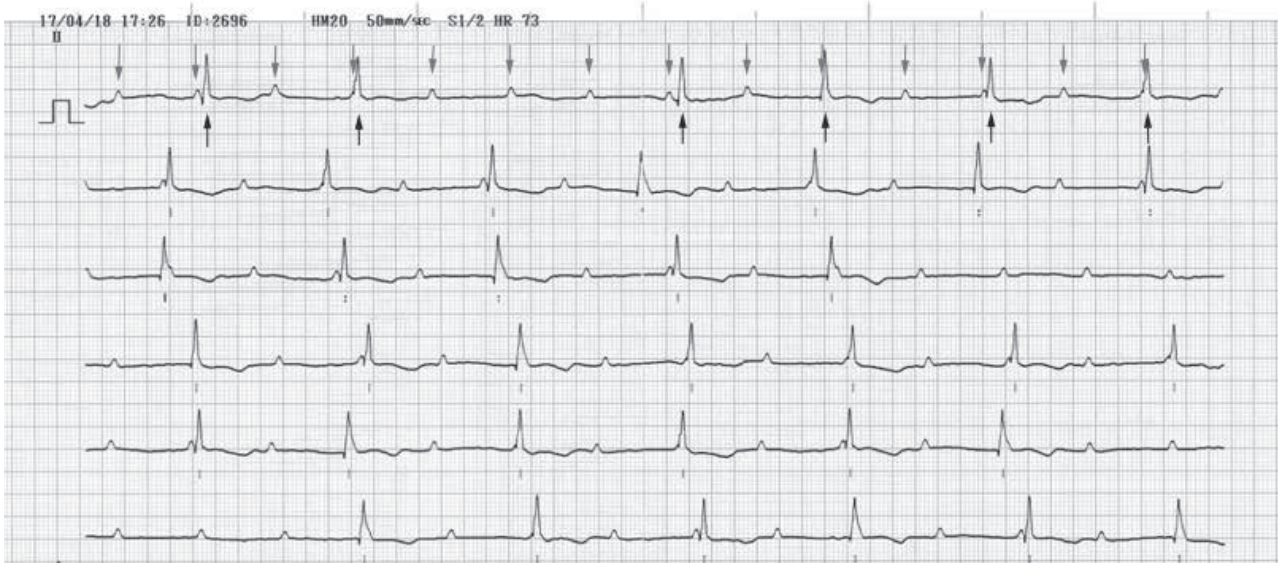


図1 第6病日の心電図(双極四肢誘導・第II誘導:紙送り速度50mm/秒)
P波(162回/分)とQRS群(73回/分)が独立して規則正しく出現している(完全房室ブロック)。

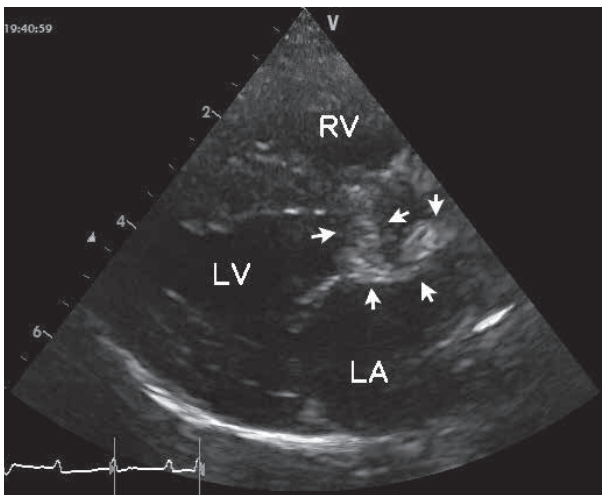


図2a 心エコー画像(右傍胸骨長軸四腔断面像)
心室中隔壁性部を中心に高エコーを示す腫瘤(矢印)を認める。

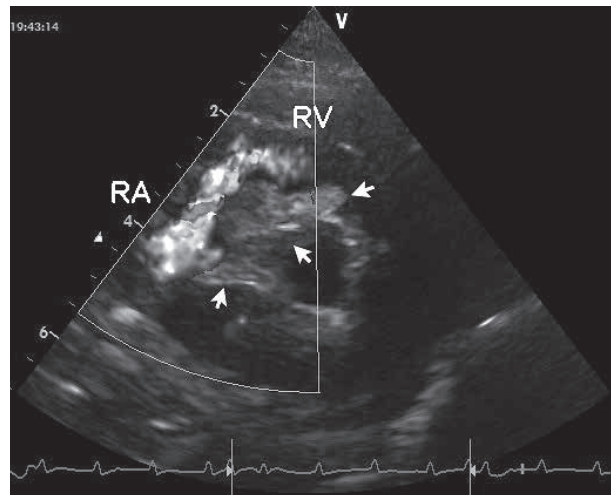


図2b 心エコー画像(右傍胸骨心基部短軸断面像肺動脈レベル)
房室接合部の右室面には高エコー源性の隆起性病変(矢印)が描出され、カラーフローではそれを迂回する血流信号が確認された。

の亢進が認められた。腹部超音波検査(Vivid7, GEヘルスケア・ジャパン(株), 東京)では脾臓が低エコー源性を、その周辺組織が高エコー源性を示していた。一方、腎臓に明らかな形態学的異常は認められなかった。以上の検査結果から、急性の肺水腫、腎不全並びに脾炎と診断した。なお、呼吸状態がかなり不安定であったため、心エコー図検査による心臓の精査は困難であった。

ICU管理下で利尿剤や抗生物質、制吐剤、輸液等による内科的治療を施した結果、第6病日までに腎機能は改善し、肺水腫も消散して呼吸は安定した。この段階で聴診により徐脈が認められたため心電図検査を実施したところ、規則正しく出現するP波と、P波とは無関係に出現するQRS群とが確認され、CAVBであることが判

明した。心房拍数は162回/分、心室拍数は73回/分であり、QRS群はqR型で持続時間0.05秒であった(図1)。そこで心エコー図検査を実施したところ、心房中隔と心室中隔の接合部を中心とした領域で、右室面に隆起する腫瘤状病変が描出された。本病巣は高エコー源性を示し、カラーフローではそれを迂回する血流信号が確認された(図2a, b)。なお、本例は同日(第6病日)の夜間に肺水腫による呼吸不全で死亡した。

剖検時、心臓の肉眼的検索では、左右の心房及び心室壁、心房中隔並びに心室中隔の心筋層内に、さまざまな大きさ(径1mm~3cm)と形の暗褐色~黒褐色病巣が



図3 (a) 心臓の右室内景であり、心室中隔及び右室壁にはさまざまな大きさと形の暗褐色～黒褐色病巣が多発している。
 (b) 当該病巣では高異型性の多形性細胞がシート状に増殖しており、細胞質内にはしばしば茶褐色～黒褐色の色素顆粒を入れている（悪性黒色腫の心臓転移：HE染色 Bar=50 μ m）。

多数形成されていた（図3a）。組織学的に、当該病巣では卵円形、多角形、多稜形あるいは不整形で高異型性の非上皮性細胞がシート状に増殖し、既存の心筋線維束を圧排していた（図3b）。増殖細胞は中型～大型、時に超大型で明瞭な核小体を1個（まれに2～3個）と、細網状あるいは顆粒状に凝集したクロマチンを少量～中等量入れた類円形～卵円形核、並びに小型～中型の両染色～弱好酸性胞体を有していた。また、細胞質内に茶褐色～黒褐色の色素顆粒を中等量～多量に入れた細胞が頻繁に観察された。既往歴並びに以上の組織学的所見から、悪性黒色腫（メラノーマ）の心臓転移と診断した。房室接合部に形成された転移病巣は（図4a）、心房中隔下部及び心室中隔上部に加えて房室伝導系をも巻き込んでおり、房室結節アプローチ部、房室結節（図4b）及びヒス束貫通部の特殊心筋線維束は、上述した腫瘍細胞に

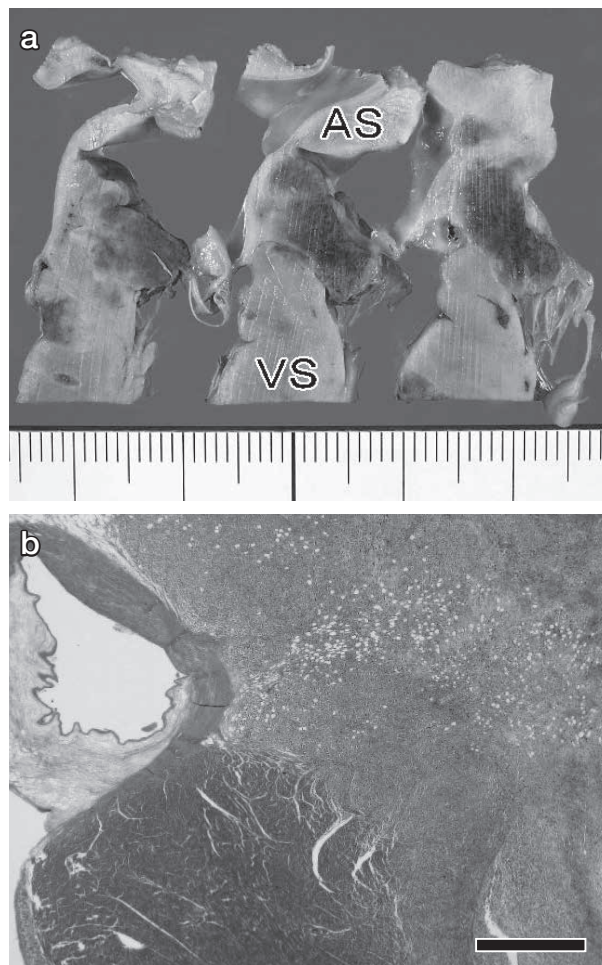


図4 (a) 房室接合部の縦断面であり、黒褐色の腫瘍状病変が心房中隔下部と心室中隔上部の右心側に主座している（1目盛り=1mm）。AS：心房中隔、VS：心室中隔。
 (b) 図4aの右側に位置する組織片の顕微鏡像であり、悪性黒色腫細胞の増殖により房室結節とヒス束貫通部を含む房室接合部の固有構造は完全に消失している（HE染色 Bar=1mm）。

よって完全に置換されていた。なお、ヒス束分岐部、左脚及び右脚はおおむね正常な形態を保持していた。一方、悪性黒色腫の転移・増殖は、肺、肺門部リンパ節、胸骨リンパ節にも観察された。また、肺には重度のうっ血性肺水腫、腎臓には中等度の慢性非化膿性間質性腎炎と糸球体硬化症の所見が観察されたが、脾臓に特記すべき異常所見は見いだされなかった。

考 察

CAVBは、犬において高カリウム血症、ジギタリス中毒、 β 遮断薬やCaチャンネル遮断薬の投与など機能的な原因によっても発生するが[5]、一般的には心臓の先天性奇形（大動脈狭窄、心室中隔欠損症など）、炎症性疾患（細菌性心内膜炎、ライム病性心筋炎、創傷性心筋炎など）、変性性病変（心筋症、心内膜症あるいは心筋

線維化による刺激伝導系傷害)などがその原因となる [1-3]. しかし,ほとんどの例で心臓刺激伝導系の病理組織学的検索が成されていないため,ブロック発生と刺激伝導系病変との直接的な関連性あるいは伝導ブロック部位の詳細については明らかにされていない [1].

われわれはこれまでに,基礎心疾患として僧帽弁弁膜症もしくはリンパ球性心筋炎を有する CAVB 罹患犬 6 例の房室伝導系を詳細に検索し,中心線維体基部の重度線維増生または房室結節に主座する炎症性機転に起因する伝導系細胞の脱落・消失が,ブロック発生の形態学的基盤であることを報告した [6, 7]. 本例においても,房室接合部に生じた悪性黒色腫の転移性増殖機転が周囲組織に伸展し,房室結節アプローチ部,房室結節及びヒス束貫通部を侵し,伝導系細胞の脱落・消失を引き起こしていた.房室伝導系に生じたこのような病変は,インパルスの伝導を完全に遮断することで CAVB を惹起するのに十分なものであった.上述のように,犬と猫の心臓病に関する成書に,CAVB の病因として腫瘍性浸潤が記されているにもかかわらず [2],われわれの知るかぎりでは腫瘍性浸潤に起因する CAVB の発生メカニズムを房室伝導系病変の観点から検証した報告は 1 例のみである [4].この報告では,11 歳の犬の心臓に原発したリンパ腫病変が房室接合部領域を広範に巻き込み,房室結節を含めた心筋組織が完全に消失していた.

一般に犬の心臓腫瘍の発生頻度は低い [8]. Ware ら [9] の報告によれば,当該疾患の発生率は犬で 0.19% (来院犬 729,265 頭中 1,383 頭, 1982~1995 年)である.そのうち 84% は原発性であり,転移性の腫瘍は 16% にすぎない [8, 9].なお,転移性心臓腫瘍の約 20% は腺癌である.その他の転移性腫瘍には骨肉腫,他の各種肉腫,リンパ腫,肥満細胞腫などがある [8].一方,人の心臓腫瘍では原発性に比べて転移性のものがはるかに多く,その発生頻度は原発性腫瘍の 20~40 倍 [10] あるいは 100 倍 [11] である.なお,人で最も心臓転移をきたしやすい腫瘍は悪性黒色腫とされているが [12],完全房室ブロックを呈した症例は少ない [13, 14].犬において悪性黒色腫の心臓転移が完全房室ブロックを引き起こした報告例は,われわれが調べたかぎりでは見当たらない.本報告は,腫瘍性浸潤が房室伝導系を巻き込んだことによって発生した CAVB を,形態学的に検証した数少ない報告例の 1 つといえる.

引用文献

[1] Kittleson MD : Diagnosis and treatment of arrhythmias (dysrhythmias) – Small Animal Cardiovascular Medicine, Kittleson MD, Kienle RD eds, 449-494, Mosby, St. Louis (1998)

- [2] Miller MS, Tilley LP, Smith FWK Jr, Fox PR : Electrocardiography – Textbook of Canine and Feline Cardiology, 2nd edn, Fox PR, Sisson D, Moise NS eds, 67-105, WB Saunders, Philadelphia (1999)
- [3] Cote E : Electrocardiography and cardiac arrhythmias – Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th edn, Ettinger SJ, Feldman EC eds, 1159-1187, Saunders Elsevier, St. Louis (2010)
- [4] Stern JA, Tobias JR, Keene BW : Complete atrioventricular block secondary to cardiac lymphoma in a dog, J Vet Cardiol, 14, 537-539 (2012)
- [5] Carr AP, Tilley LP, Miller MS : Treatment of cardiac arrhythmias and conduction disturbances – Manual of Canine and Feline Cardiology, 3rd edn, Tilley LP, Goodwin JK eds, 371-405, WB Saunders, Philadelphia (2001)
- [6] Kaneshige T, Machida N, Yamamoto S, Nakao S, Yamane Y : A histological study of the cardiac conduction system in canine cases of mitral valve endocardiosis with complete atrioventricular block, J Comp Pathol, 136, 120-126 (2007)
- [7] Kaneshige T, Machida N, Nakao S, Doiguchi O, Katsuda S, Yamane Y : Complete atrioventricular block associated with lymphocytic myocarditis of the atrioventricular node in two young adult dogs, J Comp Pathol, 137, 146-150 (2007)
- [8] Ware WA : Cardiac tumors-Manual of Canine and Feline Cardiology, 3rd edn, Tilley LP, Goodwin JK eds, 262-272, WB Saunders, Philadelphia (2001)
- [9] Ware WA, Hopper DL : Cardiac tumors in dogs: 1982-1995, J Vet Intern Med, 13, 95-103 (1999)
- [10] McManus B : Primary tumors of the heart-Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th edn, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P eds, 1638-1650, WB Saunders, Philadelphia (2012)
- [11] Burke AP, Virmani R : Tumors and tumor-like conditions of the heart-Cardiovascular Pathology, 3rd edn, Silver MD, Gotlib AI, Schoen FJ eds, 583-605, Churchill Livingstone, New York (2001)
- [12] Waller BF, Gottdiener JS, Virmani R, Roberts WC : The "charcoal heart;" melanoma to the cor, Chest, 77, 671-676 (1980)
- [13] Ozyuncu N, Sahin M, Altin T, Karaoguz R, Guldal M, Akyurek O : Cardiac metastasis of malignant melanoma: a rare cause of complete atrioventricular block, Europace, 8, 545-548 (2006)
- [14] Cheng G, Newberg AB, Alavi A : Metastatic melanoma causing complete atrioventricular block-the role of FDG PET/CT in diagnosis, Clin Imag, 35, 312-314 (2011)

Complete Atrioventricular Block Due to Cardiac Metastasis
of Malignant Melanoma in a Dog

Shigeki TANAKA^{1)†}, Takafumi SASAKI²⁾, Nao ISHIGURO¹⁾, Koutarou URANO¹⁾,
Hidekazu KOYAMA³⁾, Yusuke KIMURA²⁾ and Noboru MACHIDA²⁾

1) *Alpha Animal Hospital, 1075-1 Imai, Kawanakajima, Nagano, 381-2226, Japan*

2) *Tokyo University of Agriculture and Technology, 3-5-8 Saiwai-cho, Fuchu, 183-8509, Japan*

3) *Nippon Veterinary and Life Science University, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino, 180-8602, Japan*

SUMMARY

A histological examination of the atrioventricular (AV) conduction system was performed in a 12-year-old mixed-breed dog with complete AV block. The dog had undergone surgical resection of the fifth digit of the right forelimb for nail bed melanoma 11 months before its death. At necropsy, longitudinal and cross sections of the heart demonstrated extensive infiltration of dark brown or almost black neoplastic tissue into the myocardium. Histopathology of the affected myocardium provided a diagnosis of cardiac metastasis of malignant melanoma. Histological findings in the AV conduction system included severe infiltration of malignant melanoma cells into the AV nodal region, resulting in total disappearance of the AV node. In addition, severe neoplastic cell infiltration had entrapped the penetrating portion of the AV bundle, causing complete loss of conduction fibers. These neoplastic lesions on the AV conduction system were thought to have preceded the blockage of the AV conduction of cardiac impulses.

— Key words : complete atrioventricular block, dog, metastatic melanoma.

† Correspondence to : Shigeki TANAKA (*Alpha Animal Hospital*)

1075-1 Imai, Kawanakajima, Nagano, 381-2226, Japan

TEL · FAX 026-283-5725 E-mail : alphaah@sea.plala.or.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 72, 162 ~ 166 (2019)