

犬の移行上皮癌に対し膀胱全摘出術を行った 64 症例の回顧的調査

青木 大^{1),2)} 三品美夏^{2)†} 川野紗穂²⁾ 渡邊俊文²⁾

1) 神奈川県 開業 (あおき動物病院：〒243-0036 厚木市長谷 32-2)

2) 麻布大学附属動物病院 (〒252-5201 相模原市中央区淵野辺 1-17-71)

(2020年3月29日受付・2021年4月16日受理)

要 約

犬の移行上皮癌に対して膀胱全摘出術を実施した64症例について、品種、性別、病理検査結果、治療方法、並びに予後調査を行った。本調査では発症年齢は 10.7 ± 2.2 歳、雌雄差は雌40症例(62.5%)、雄24症例(37.5%)と従来の報告に類似したものであった。品種は雑種、シェットランド・シープドック、ビーグルが好発品種であることが示唆された。予後については膀胱全摘出術64症例の生存期間は5~3,089日、生存期間中央値は205日であった。生存期間についての調査比較では、膀胱壁への浸潤度による差において、粘膜固有層、筋層、並びに漿膜までの浸潤の3群間において有意差を認めた。今回の回顧的調査から、犬の移行上皮癌に対しての膀胱全摘出術は半年以上の生存が期待でき、治療において有用な治療方法の一つになることが示唆された。

——キーワード：膀胱全摘出術，犬，予後，移行上皮癌。

-----日獣会誌 74, 433~438 (2021)

犬の膀胱及び尿道における下部尿路での悪性腫瘍は、全悪性腫瘍の2%といわれており、そのほとんどが移行上皮癌と報告されている [1, 2]。下部尿路における移行上皮癌に対する治療は、内科療法ではピロキシカム単剤での治療、抗癌剤のみでの治療、並びにピロキシカムとの併用での治療報告がある [3-5]。外科治療では膀胱全摘出術、膀胱部分摘出術、そして尿路変更術などが報告されている [6-8]。下部尿路の移行上皮癌ではさまざまな報告がされているが、その中でも膀胱全摘出術を実施した報告は少ない [6-8]。著者ら [7] は過去に犬の移行上皮癌 82 症例の回顧的調査を報告したが、その報告においても膀胱全摘出術を行った症例は 15 症例のみ、生存期間中央値は 141 日であった。その後も臨床治療を重ね、今回、膀胱全摘出術を実施した 64 症例について回顧的調査を行ったので報告する。

材料及び方法

症例は麻布大学附属動物病院腎泌尿器科に 2004 年 4 月~2019 年 4 月に来院し、膀胱全摘出術を実施した犬

の移行上皮癌 64 症例である。膀胱全摘出術を実施した 64 症例について、年齢、性別、品種、臨床症状、術前血液検査、水腎水尿管症の有無、発生部位、TNM 分類、病理組織学検査によるサブタイプ分類、腫瘍細胞の膀胱壁への浸潤の程度、術後合併症、並びに術後の追跡調査を行い、予後についての比較検討を実施した。移行上皮癌の発生部位、そして転移については、超音波検査、単純 X 線検査、X 線造影検査、そして CT 検査を可能な範囲で行い診断した。病理組織学検査は麻布大学小動物臨床研究室臨床病理科と(株)ヒストベットに依頼して行った。

膀胱全摘出術は、プロポフォルにて導入し、イソフルランによる吸入麻酔にて維持した。膀胱全摘出術の術式は雌雄により、尿管吻合部位を変更し対応した。雄は傍正中切開にて開腹し、左右尿管を膀胱より離断した後、膀胱、前立腺、並びに可能な範囲での遠位尿道の摘出を行った。腫瘍摘出後、包皮粘膜に生検用トレパンにて 2カ所穴をあけ、左右尿管を鈍性に腹壁を通し、尿管包皮吻合を実施し尿路を確保した。また、腫瘍の浸潤度によっては骨盤尿道と陰茎を含めた全尿道摘出も実施し

† 連絡責任者：三品美夏 (麻布大学附属動物病院)

〒252-5201 相模原市中央区淵野辺 1-17-71

☎ 042-754-7111 FAX 042-769-2418

E-mail : mishina@azabu-u.ac.jp

膀胱全摘出術を行った犬の移行上皮癌 64 症例

表 64 症例における品種内訳

シェットランド・シープドック	15
ミニチュア・ダックスフンド	8
雑種	7
ビーグル	5
ウエルシュ・コーギー	4
ラブラドル・レトリバー	4
ヨークシャー・テリア	3
シー・ズー	3
ブードル・トイ	2
マルチーズ	2
パピヨン	2
ウエスト・ハイランド・ホワイト・テリア	1
キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル	1
スコッティッシュ・テリア	1
ダルメシアン	1
チワワ	1
ボストン・テリア	1
ボーダー・コリー	1
ミニチュア・シュнауザー	1
ミニチュア・ピンシャー	1
合計	64

た。雌は正中切開にて開腹し、左右尿管を離断した後、膀胱と可能な範囲で尿道の摘出を行った。左右尿管は膈断端へ誘導し、膈粘膜と尿管の吻合を行った。雌雄ともにカテーテルを雄は包皮粘膜へ開口した尿管、雌は外陰部より膈との吻合を行った尿管へ留置し定法通り閉腹した。尿管の吻合に際しては、モノフィラメント合成吸収性縫合糸（マクソンTM、コヴィディエンジャパン(株)、東京）5-0 もしくは 6-0 を選択した。なお、執刀医については全症例において、同一者が行った。術後に可能であった症例には内科療法と放射線療法を実施した。

死亡日は、紹介元動物病院に電話をして調査を行い、生存曲線については Kaplan-Meier 法を用い、単変量解析には LogRank 検定を用い $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

成績

64 症例の発症年齢は 6.6～16.0 歳であり、平均は 10.7 ± 2.2 歳であった。症例の性別は雌においては避妊済 27 症例と未避妊 13 症例の計 40 症例 (62.5%)、雄では去勢済 19 症例と未去勢 5 症例の計 24 症例 (37.5%) であった。雌と雄の比率は 1.67 : 1 であった。

品種内訳は、シェットランド・シープドックが 15 症例 (23.4%) と最も多く、次いでミニチュア・ダックスフンド 8 症例 (12.5%)、雑種 7 症例 (10.9%)、ビーグル 5 症例 (7.8%)、4 症例以下の品種は表に示すとおりであった (表)。

64 症例の臨床症状としては、頻尿 43 症例 (67.2%)、肉眼的血尿 39 症例 (60.9%)、排尿困難 28 症例

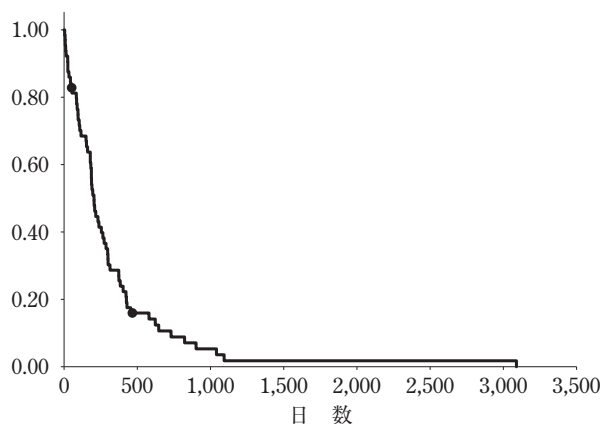


図 1 膀胱全摘出術 64 症例の生存曲線

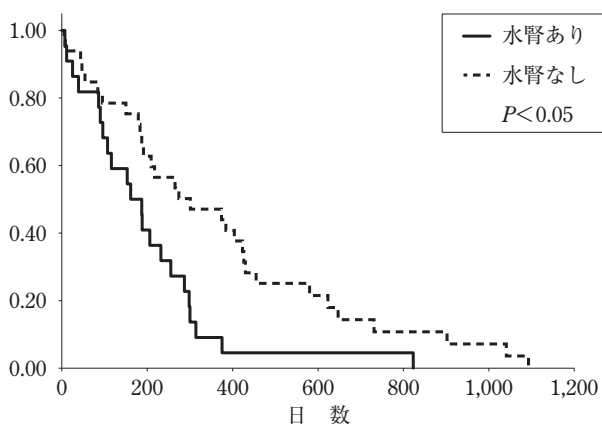


図 2 水腎尿管症の有無で分類した 2 群の生存曲線
2 群間に有意差が認められた。

(43.8%)、そして食欲低下 20 症例 (31.3%) であった。

血液検査所見ではデータの得られた 52 症例において、BUN は平均 $29.8 \pm 16.4 \text{ mg/dl}$ 、高窒素血症は 24 症例 (46.2%) で認められた。Cre の平均は $0.98 \pm 0.57 \text{ mg/dl}$ で 9 症例 (17.3%) において Cre 上昇が認められた。

膀胱全摘出術を実施した移行上皮癌の受診時での発生部位は、膀胱三角部から近位尿道 46 症例、膀胱全域から近位尿道 12 症例、そして尿道 6 症例 (うち前立腺の移行上皮癌 4 症例) であった。

64 症例の生存期間についてさまざまな状況や条件での比較検討を行った。膀胱全摘術を実施した 64 症例での生存期間は 5～3,089 日、生存期間中央値は 205 日であった (図 1)。

画像検査所見が確認できた 53 症例より、片側及び両側に水腎水尿管症が確認された症例は 22 症例 (41.5%) であった。水腎水尿管症の有無での生存期間中央値については、水腎水尿管症が認められた 22 症例では 161 日、そして水腎水尿管症が認められなかった 31 症例では 301 日であり、有意差が認められた (図 2)。

雌雄についての生存期間は、雄・去勢雄 24 症例は生存期間 5～3,089 日、生存期間中央値は 187 日、雌・避

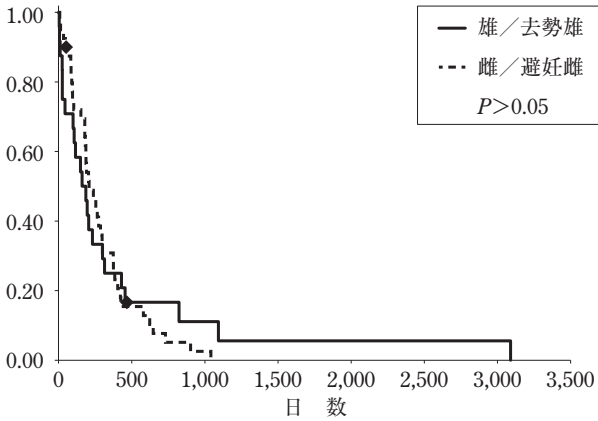


図3 雌雄差での生存曲線
雌雄による有意差は認められなかった。

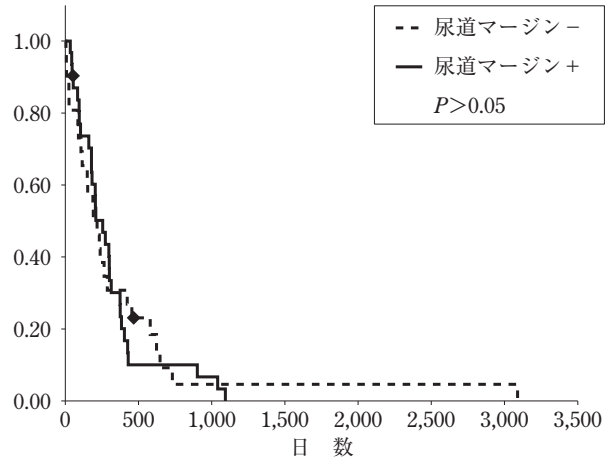


図5 切除尿道でのマージン評価における生存曲線
2群間に有意差は認められなかった。

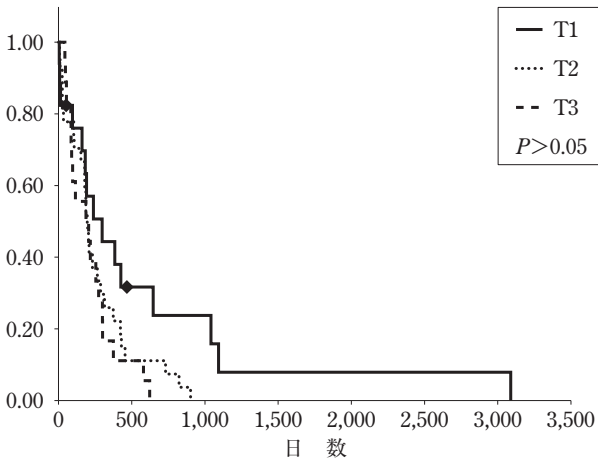


図4 T1～3の3群の生存曲線
3群間に有意差は認められなかった。

妊雌では生存期間8～1,041日、生存期間中央値は209日であった(図3)。雌雄差における有意差は認められなかった。

TNM分類では、移行上皮癌64症例では表在性乳頭状の腫瘍を示すT1は17症例、筋層までの膀胱壁浸潤を示すT2は27症例、膀胱周囲組織への腫瘍浸潤を示すT3は18症例、そして前立腺、子宮、腹壁、膈、骨盤腔のいずれかに浸潤を示すT4は2症例であった。所属リンパ節転移ではN0は51症例、転移を示すN1は13症例であった。遠隔転移においては転移が認められないM0は63症例、肺転移が認められたM1は1症例であった。

膀胱全摘出術を実施した64例のうち、膀胱での発症が認められた移行上皮癌58例での病理組織検査の結果から、WHO組織分類にある膀胱内腔に突出する腫瘤形状と平滑筋層への腫瘍細胞の浸潤によって分けられる、乳頭状浸潤型、乳頭状非浸潤型、非乳頭状浸潤型、非乳頭状非浸潤型の4つのサブタイプへの分類を行った。その結果、乳頭状浸潤型39症例、乳頭状非浸潤型2症例、

そして非乳頭状浸潤型17症例であった。58症例の中に非乳頭状非浸潤型の症例は認められなかった。

TNM分類から癌の大きさと浸潤を示すT1～4で生存期間の比較を行った。T1は17症例(26.6%)で生存期間は5～3,089日、生存期間中央値298日であった。T2は27症例(42.2%)で生存期間7～902日、生存期間中央値196日であった。T3は18症例(28.1%)で生存期間は44～623日、生存期間中央値188日であった。そしてT4は2症例(3.1%)で生存日数は150日と404日であった。T1、T2、そしてT3において、有意差は認められなかった(図4)。

病理検査結果から尿管と尿道のマージンについて確認できた症例は57症例であった。その内訳は、尿管もしくは尿道のマージン断端に腫瘍細胞が認められたのは31症例、生存期間は34日から1,093日であり生存期間中央値は255日であった。そしてマージン断端に腫瘍細胞を認めなかったのは26症例であり、生存期間は5～3,089日、生存期間中央値は191日であった(図5)。この2群間に有意差は認めなかった。

また膀胱移行上皮癌58症例についての病理検査結果よりWHO分類による4つのサブタイプと、膀胱壁への腫瘍浸潤の程度から生存期間を比較した。4つのサブタイプごとの生存期間は、乳頭状浸潤型39症例では生存期間は7～3,089日、生存期間中央値255日であった。乳頭状非浸潤型2症例の生存日数は298日と384日であった。非乳頭状浸潤型17症例では生存期間5～823日、生存期間中央値は187日であった。サブタイプの症例数に偏りがあるため、4タイプでの比較はできなかったが、乳頭状浸潤型と非乳頭状浸潤型の2群において有意差は認められなかった(図6)。

病理検査結果から膀胱壁への腫瘍浸潤の程度について比較した。腫瘍細胞が粘膜上皮に局限していたのは2症例であり生存期間は298日と384日であった。粘膜固

膀胱全摘出術を行った犬の移行上皮癌 64 症例

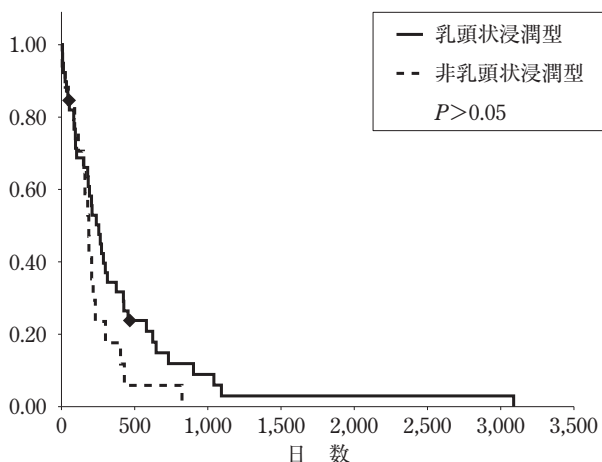


図6 乳頭状浸潤型と非の生存曲線
2群間に有意差は認められなかった。

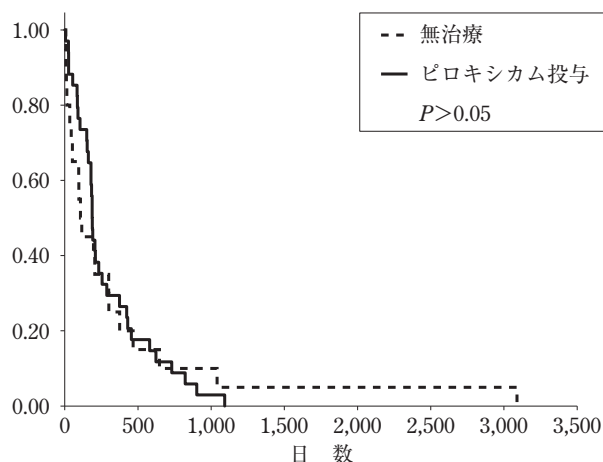


図8 ピロキシカム投与群と無治療における生存曲線
2群間に有意差は認められなかった。

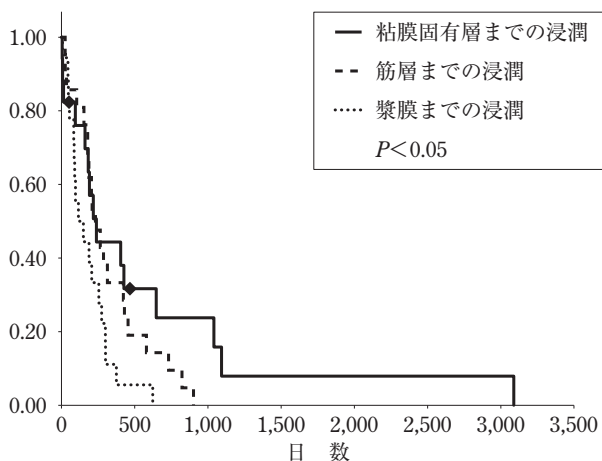


図7 膀胱壁への浸潤によって分類した各群生存曲線
3群間に有意差が認められた。

有層まで浸潤しているのは17症例であり、生存期間は5~3,089日、生存期間中央値は238日であった。

筋層にまで腫瘍細胞の浸潤が認められたものは21症例であり、生存期間は25~902日、生存期間中央値は232日であった。漿膜まで浸潤が達していたものは18症例であり、生存期間は7~623日、生存期間中央値は116日であった。粘膜上皮に限局しているものは2症例と少なかったため比較できなかったが、浸潤については粘膜固有層、筋層、そして漿膜の3群での比較では有意差が認められた(図7)。

術後の合併症は64症例中12症例(18.8%)で認められた。合併症の内訳は、尿管吻合部断裂が雄4症例、吻合部狭窄が雄1症例と雌6症例、腹壁ヘルニアが雄1症例であった。

膀胱全摘出後の治療についてはピロキシカムのみの投与群34症例の生存期間は5~1,093日、生存期間中央値187日であった。無治療20症例の生存期間は7~3,089日、生存期間中央値107日であった。ピロキシカ

ムと放射線治療群3症例(生存日数217日, 238日, 314日), ピロキシカムとカルボプラチン投与群3症例(生存日数47日, 298日, 384日), ピロキシカムとトセラニブリン酸塩投与群2症例(265日, 274日), そしてピロキシカムとシスプラチン投与群(生存日数404日)とフィロコキシブ投与群(生存日数426日)各1症例であった。また、ピロキシカム投与群34症例と無治療群20症例との間で生存期間において有意差は認められなかった(図8)。

考 察

移行上皮癌の発症年齢、品種、性差については、過去における報告と大きな違いはなかった[1]。品種については、従来報告されているシェットランド・シープドッグ、ビーグル、雑種については本検討でも多くみられ、好発品種であることが示唆された。海外では雑種が最も多いことや、スコティッシュ・テリア、エスキュー犬、ダルメシアン、キースホンドも好発品種の報告がある[2]。また、ミニチュア・ダックスフンドについては本調査では8症例であったが、2011年に著者ら[7]が報告した際は1例のみであった。日本国内と海外では飼育母体数と好まれる品種が違ふと考えられるが、ミニチュア・ダックスフンドについては移行上皮癌の好発品種の可能性が示唆され、今後も調査が必要と思われる。

膀胱全摘出術を実施した64症例の生存期間中央値は本研究では、205日であった。著者ら[7]の過去の調査では15症例で141日であった。また解剖学的構造の違いから雌雄で術式が異なるものの、雌雄での生存期間の有意差も認められなかった。水腎水尿管症の有無で生存期間に有意差が認められたことについては、症例ごとの移行上皮癌による病期、進行、及び浸潤の詳細な比較はできておらず推察の域を出ないが、水腎水尿管症の有無は膀胱全摘出術を実施するにあたり生存期間の予後

因子の一つになる可能性が考えられた。外科治療の過去の報告では6カ月 [6], 8カ月 [9], 411日 [10], そして385日 [8] とさまざまであり, 症例数, ステージ, 術式, そして補助療法といった違いもあり比較検討は難しいが, 膀胱全摘出術により雌雄差なく6カ月以上は生存が期待できると考えられた。

術後の合併症は本研究では18.8%であったが, Saekiら [8] の報告でも10症例中2症例において尿管吻合部での裂開が起きていることから, このような合併症に備えたうえで手術に臨む必要があると考えられた。

TNM分類や摘出後のマージン判定は重要と思われる。過去の報告ではT2が78%を占め, T3が20%との報告もあるが [2, 11], 著者らの調査ではT1とT3も比較的多く認められた。この違いについては不明であるが, 著者らの調査ではTカテゴリーでの比較, 並びに病理検査結果からのサブタイプでの有意差は認めなかったが, 膀胱壁への浸潤深度が深くなれば生存期間に影響が出てくることが示唆された。この点は摘出後の評価ではあるが, 病理検査結果が予後に関する飼い主へのインフォームに役立つと思われる。

膀胱全摘出後の補助治療では, 64症例のうち放射線治療, 抗癌剤, そして分子標的薬の投与症例数が少ないため, 比較対象とできなかったが, 膀胱全摘出後のピロキシカム投与群と無治療群の間に有意差は認めなかった。また過去の報告でもピロキシカムのみでの生存期間中央値は244日であった [2]。この点は術後の治療経過において, 補助療法が不要とは考えないが, 症例の全身状態や性格によっては, 術後の補助療法がなくても術後6カ月は生存可能なことが示唆された。

膀胱全摘出は外科的侵襲, 貯尿機能の喪失, 術後の転移や合併症といった点から, 術前の十分な症例の全身状態の把握とインフォームドコンセントが重要と思われる。その中では術前の移行上皮癌の発生部位, 転移の確認といったことも必要となってくるが, 今回の著者らの調査で有意差が認められたのは, 術前の水腎水尿管症の有無と, 術後の病理検査からの膀胱壁への浸潤の違いの2つの項目であった。

今回, 研究対象とした症例については, 最終的な死因の確認が不明な点や, 調査期間が2004~2019年と15年間の長期にわたることより, 検査機器の精度や検査項目の違い等が考慮すべき点ではあるが, 膀胱全摘出術を実施することで約6カ月以上の生存が可能なが示唆された。術式について十分な理解が得られるのであれば, 膀胱全摘出術は犬の移行上皮癌の有効な治療方法の選択の一つになると考えられた。今後も調査を重ね, より長期生存を望める術前検査所見, 術式の詳細な検討,

並びに術後の補助治療についての検討を重ねていく必要があると考えられた。

引用文献

- [1] Norris AM, Laing EJ, Valli VE, Withrow SJ, Macy DW, Oglivie GK, Tomlinson J, McCaw D, Pidgen G, Jacobs RM : Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980-1985), *J Vet Intern Med*, 6, 145-153 (1992)
- [2] Knapp DW, RamosVara JA, Moore GE, Dhawan D, Bonney PL, Young KE : Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development, *ILAR J*, 55, 100-118 (2014)
- [3] Boria PA, Glickman NW, Schmidt BR, Widmer WR, Mutsaers AJ, Adams LG, Snyder PW, DiBernardi L, de Gortari AE, Bonney PL, Knapp DW : Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, *Vet Comp Oncol*, 3, 73-80 (2005)
- [4] Greene SN, Lucroy MD, Greenberg CB, Bonney PL, Knapp DW : Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dog with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, *J Am Vet Med Assoc*, 231, 1056-1060 (2007)
- [5] Moore AS, Cardona A, Shapiro W, Madewell BR : Cisplatin (cisdiaminedichloroplatinum) for treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder or urethra: A retrospective study of 15 dogs, *J Vet Intern Med*, 4, 148-152 (1990)
- [6] 入江充弘, 三好拓馬, 山口陽子, 川上智織, 上原祐介, 中島尚志, 渡邊俊文 : 膀胱全摘出術を実施したイヌの8例, *日本獣医腎泌尿器学会誌*, 1, 56-60 (2008)
- [7] 青木 大, 三品美夏, 渡邊俊文 : 犬の下部尿路における移行上皮癌 82 症例の回顧的調査, *日獣会誌*, 65, 289-292 (2012)
- [8] Saeki K, Fujita A, Fujita N, Nakagawa T, Nishimura R : Total cystectomy and subsequent urinary diversion to the prepuce or vagina in dogs with transitional cell carcinoma of the trigone area: a report of 10 cases (2005-2011), *Can Vet J*, 56, 73-80 (2015)
- [9] Upton ML, Tangner CH, Payton ME : Evaluation of carbon dioxide laser ablation combined with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma, *J Am Vet Med Assoc*, 228, 549-552 (2006)
- [10] Saulnier-Troff FG, Busoni V, Hamaide A : A technique for resection of invasive tumors involving the trigone area of the bladder in dogs: preliminary results in two dogs, *Vet Surg*, 37, 427-437 (2008)
- [11] Knapp DW, McMillan SK : Tumors of the urinary system, *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology 5th ed*, 572-582, Elsevier-Saunders, St Louis (2012)

Complete Cystectomy for Canine Transitional Cell Carcinoma in Dogs:
A Retrospective Study of 64 Cases

Hiroshi AOKI^{1), 2)}, Mika MISHINA^{2)†}, Saho KAWANO²⁾
and Toshifumi WATANABE²⁾

1) *Aoki Animal Hospital, 32-2 Hase, Atsugi, 243-0036, Japan*

2) *Azabu University Veterinary Teaching Hospital, 1-17-71 Fuchinobe,
Chuo-ku, Sagamihara, 252-5201, Japan*

SUMMARY

Sixty-four canine cases of transitional cell carcinoma treated with complete cystectomy were retrospectively analyzed for signalment, pathology findings, treatment modality and outcome. The mean age of onset (10.7 ± 2.2 years) and sex ratio (40 females and 24 males; 63.5% vs. 36.5%) were consistent with those previously reported. Mixed-breed dogs, shetland sheepdogs, beagles and possibly long-haired miniature dachshunds were over-represented. The survival time ranged from 5 to 3,089 days with a median survival time of 205 days. The survival time differed significantly among the three groups of dogs with tumor invasion into the lamina propria, muscular layer and serosa of the bladder wall. These findings suggest that survival of 6 months or longer can be expected after a complete cystectomy and that this approach may be an effective treatment option for canine transitional cell carcinoma. — Key words : complete cystectomy, dogs, prognosis, transitional cell carcinoma.

† *Correspondence to : Mika MISHINA (Azabu University Veterinary Teaching Hospital)*

1-17-71 Fuchinobe, Chuo-ku, Sagamihara, 252-5201, Japan

TEL 042-754-7111 FAX 042-769-2418 E-mail : mishina@azabu-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 74, 433 ~ 438 (2021)