

術前に副腎腫瘍が疑われたリンパ球性副腎髓質炎の 犬の 1 例

新家早紀[†] 松永大道 吉田 愛 駒井園子 小澤 剛

京都府 開業（とわ動物病院：〒611-0021 宇治市宇治貳番4）

（2020年5月14日受付・2021年5月25日受理）

要 約

5歳7カ月齢、雌のフレンチブルドッグに、画像検査にて偶発的な右副腎腫瘍を認めた。腫瘍の大きさは20mmを超えており、後大静脈内に腫瘍栓様の構造物を認めた。内分泌学的検査と2回行った造影CT検査にて良性腫瘍と考えられたが、後大静脈内に腫瘍を認めたため、その腫瘍に起因する合併症のリスクを想定し、外科切除を行った。標出した組織における病理組織学的検査では、副腎腫瘍はリンパ球性副腎髓質炎、後大静脈内腫瘍は血栓で、いずれにおいても腫瘍性変化は認められなかった。術後、小さな血栓を後大静脈内に認めるものの、症例は無症状で良好に経過していたが、第290病日に他疾患で斃死した。——キーワード：副腎腫瘍、副腎髓質炎、犬。

-----日獣会誌 74, 651~655 (2021)

副腎髓質炎は副腎の髓質に限局する炎症である。人医療においては、他の内分泌疾患やウイルス感染に関連する症例の報告はあるが、著者らが調べるかぎり獣医療での報告は2例のみである。報告されている2例は、他の内分泌器官の異常を伴い、自己免疫に起因したと考えられる病変であった [1, 2]。今回、他の内分泌疾患を伴わないリンパ球性副腎髓質炎の症例に遭遇したので紹介する。

症 例

症例は、フレンチブルドッグ、雌（未避妊）、5歳7カ月齢。定期検診のため来院した。体重11.8kg。一般身体検査にて、左側第2乳腺部に直径1cmの腫瘍を認めた。皮下への固着は認めなかった。第0病日の血液検査所見はアルカリホスファターゼ（ALKP）上昇（356U/l）、総コレステロール上昇（411mg/dl）を認めた。乳腺部腫瘍の細胞診検査所見ではリンパ球を主体とした細胞構成で乳腺由来の細胞は認めなかった。第9病日に全身麻酔下での切除生検と造影CT検査を実施した。乳腺部腫瘍の病理組織学的検査所見にて重度のリンパ球性炎症を伴う局所性の壊死を認めた。浸潤細胞には形質細胞やマクロファージ、まれに好酸球・好中球も観察された。病巣内に異物や感染性微生物は認められず、壊死の原因は不明であった。この際の造影CT検査にて、右副

腎に球形の腫瘍を認め、腫瘍周囲には石灰化を認めた。右副腎腫瘍の大きさは3.4×2.8×2.3cmで、造影にて一部不明瞭だが、ほぼ全周にリムサインを認め、不均一な造影パターンを示した（図1）。後大静脈内には造影剤により増強されない腫瘍栓様の構造物（1.3×0.8×0.8cm）を認めた（図1）。左側副腎はピーナツ型を呈し、短径は9.0mmであり、造影剤により全体が均一に増強された。腹部超音波検査では、右副腎に球形で血流の乏しい混合エコー性の腫瘍を認めた（図2）。術後、中程度貧血（PCV 25.5%）と血小板減少症（ $13 \times 10^3/\mu\text{l}$ ）を認めたが、抗生剤の内服を行い、第16病日には回復したため、手術・点滴の影響による一時的な貧血であると判断した。第18病日に行った血液検査・尿検査・心電図検査では著変は認めなかった。副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone：ACTH）刺激試験は刺激前コルチゾール値3.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、刺激後コルチゾール値8.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。尿中コルチゾール/クレアチニン比は 6.77×10^{-5} （参考値： 1.35×10^{-5} 未満）であった。非観血的血圧測定では収縮期血圧162mmHg、拡張期血圧117mmHg、平均血圧133mmHg、心拍数105bpmであった。尿中コルチゾール/クレアチニン比の高値、軽度の高血圧がみられ、右副腎の腫瘍が機能的腫瘍である可能性は否定できなかった。第24病日に再度造影CT検査を行った後、右副腎摘出術と後大静脈内の腫瘍

[†] 連絡責任者：新家早紀（とわ動物病院）

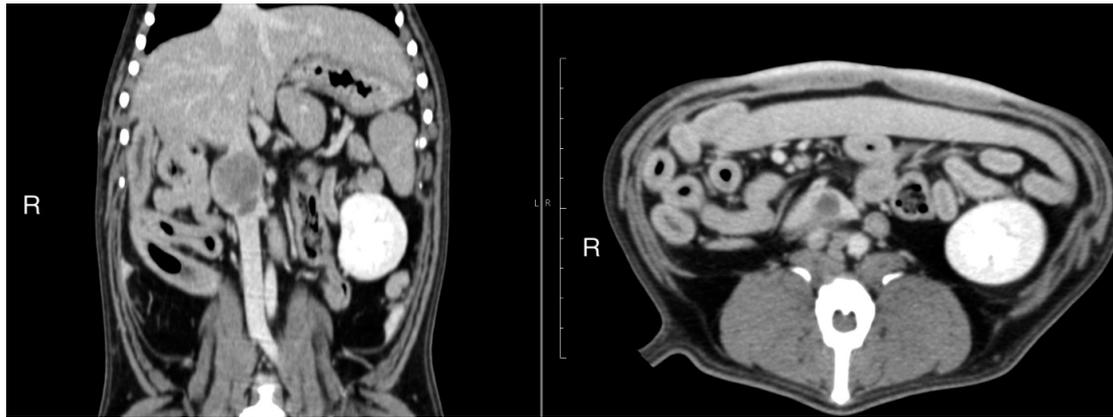


図1 造影CT検査で認められた右副腎腫瘍（左）と後大静脈内の腫瘍栓様の構造物（右）

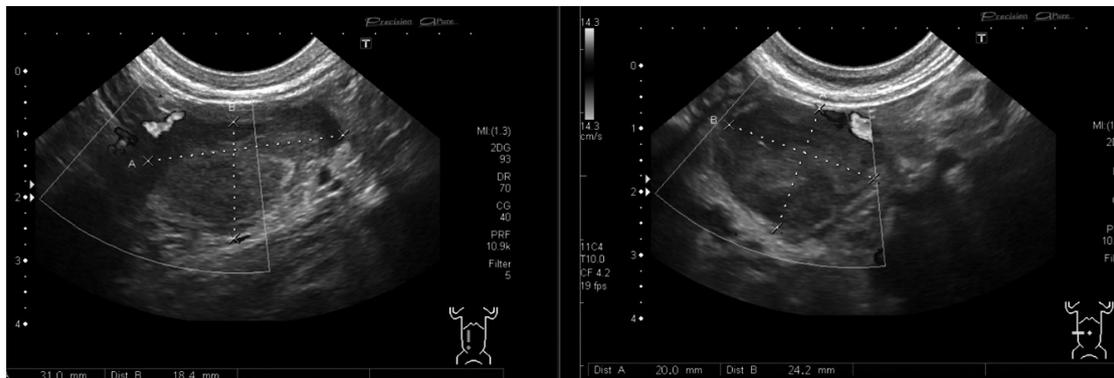


図2 超音波検査による右副腎腫瘍



図3 第24病日の造影CT検査で認められた後大静脈内腫瘍

の摘出術を行った。2回目の造影CT検査所見は、右副腎腫瘍は楕円形で大きさは $1.7 \times 0.5 \times 1.0$ cmと縮小していた。腫瘍周囲の石灰化に変化は認められなかった。造影動脈相・静脈相では、リング状に増強が認められ、平衡相では副腎全体が均一に増強された。後大静脈内の腫瘍は形・大きさに変化は認めなかった（図3）。腹部超音波検査では、右副腎腫瘍は楕円形で、エコー源性は均一であり、皮髄の境界は左側と比較し不明瞭であった。左側副腎は形・大きさに変化は認めなかった。手術は腹

部正中切開にて行い、右副腎を摘出した。摘出された右副腎は頭側1/3ほどは白黄色、尾側2/3は赤褐色を呈し、この尾側2/3の一部分が強く後大静脈に癒着していた。右副腎と後大静脈内の腫瘍に連続性は認められなかった。後大静脈の血流を遮断し、血管を切開し中の腫瘍を摘出した後、血管壁を縫合した。後大静脈内腫瘍と後大静脈壁とに強い癒着を認めた。病理組織学的検査所見は、右副腎では、髓質を中心に重度の小型リンパ球を主体とする炎症性細胞浸潤を認めた。浸潤する炎症細胞はリンパ球のほかに、少数の形質細胞やマクロファージも観察された（図4）。皮髄境界部には鬱血または広範に出血を起こしており、被膜～副腎周囲の結合組織にもリンパ球を主体とする炎症が広範に認められた。副腎の髓質細胞は広範囲に消失し、変性した線維性結合組織により置換されていた（図5）。副腎皮質の変化は、出血や炎症の波及以外には、軽度過形成性となった部分が認められた。副腎・血栓いずれにおいても、標本上、病原体やただちに腫瘍と判定される所見は観察されなかった。副腎腫瘍の病理組織学的診断は、出血を伴うリンパ球性副腎髄質炎であり、後大静脈内の腫瘍は硝子血栓であった。

術後、第25病日に行ったACTH刺激試験は刺激前コルチゾール値が $6.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、刺激後コルチゾール値が 6.2

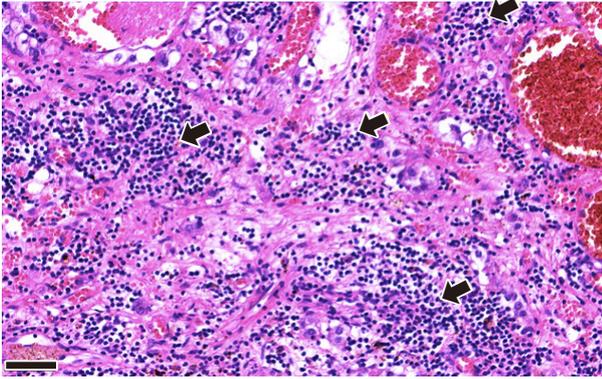


図4 副腎髄質強拡大
矢印は浸潤している小型リンパ球

μg/dl であり、基準範囲内であった。術後は、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の上昇 (137U/I)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の上昇 (59U/I)、ALKP の上昇 (953U/I) と C 反応性タンパク (CRP) の上昇 (11.9mg/dl) を認めたが、徐々に改善していった。血清電解質濃度は正常であった。(ナトリウム 147mEq/l, カリウム 3.9mEq/l, クロール 109mEq/l)。第 29 病日に退院し、その日から血栓に対する治療としてミミズ乾燥粉末 (LR 末Ⅲ, 株アリスコーポレーション, 福岡) を含むサプリメントの内服を開始した。その後、第 53 病日に行った腹部超音波検査で、小さな血栓を後大静脈内に認めた。この血栓は第 24 病日に行った手術にて摘出しきれなかった血栓と考えられるが、第 143 病日には完全に消失した。左側の副腎には画像上異常は認めず、無症状で経過していた。第 260 病日に軟便を主訴に来院した。庭の草や苔を食べることが原因と考え、まずは抗生剤・整腸剤の内服による対症療法を行った。第 265 病日に行った腹部超音波検査で腹腔内リンパ節の腫大と十二指腸壁の肥厚を認めた。内服は同様に継続した。第 277 病日に再び腹部超音波検査を行った。腹腔内リンパ節の腫大は改善せず、第 281 病日に造影 CT 検査と生検を行った。造影 CT 検査では、胸腔内・腹腔内のリンパ節の腫大、一部小腸壁の肥厚、胸水、腹水を認めた。腹腔内リンパ節、小腸壁の穿刺吸引 (fine-needle aspiration : FNA) 生検を行った。細胞診所見は、多数のリンパ球系細胞が孤立散在性あるいは密に採取されており、これらの細胞は中～大型リンパ球群で構成されていた。小型リンパ球はほとんど認めず、反応性過形成でみられるような細胞の多様性は観察されなかった。また、腹水でも同様の形態を呈する腫瘍性リンパ球が多数観察された。以上の所見より、リンパ腫 (低分化型) と診断した。第 282 病日より化学療法として CHOP 療法を開始した。第 288 病日の腹部超音波検査で、腹腔内リンパ節の縮小と小腸壁の肥厚の改善を認めた。しかし、第 290 病日より体調が悪化し、

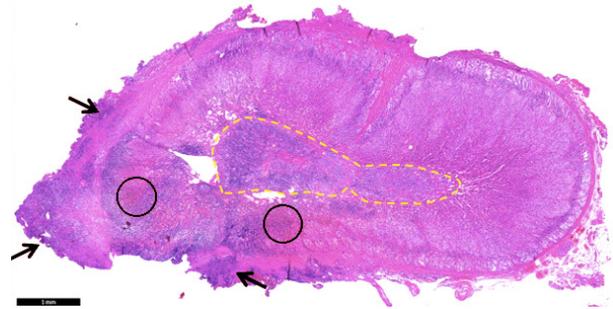


図5 右副腎腫瘍弱拡大
点線で囲んだ部分が皮髄境界部分。実線で囲んだ部分が出血を認める部分。矢印で示した部分が被膜外に広がっている炎症の部分

第 298 病日に死亡した。

考 察

犬での副腎髄質炎の報告は少ない。副腎髄質での炎症を報告したものでは、無処置対照として飼育中の実験犬において副腎髄質と甲状腺の両方においてリンパ球性炎症を認めたものがある。この報告 [1] では、副腎髄質のクロム親和性細胞が減少しており、萎縮した副腎髄質にリンパ球と形質細胞・マクロファージの浸潤が認められた。本症例でも副腎髄質において重度の小型リンパ球主体とする炎症性細胞浸潤が認められ、髄質細胞が広範に消失して、変性した線維性結合組織によって置換されていた。浸潤していた炎症性細胞にはリンパ球以外にも少数の形質細胞とマクロファージの出現も認められ、同様の炎症の所見であった。この報告では、甲状腺にも炎症が認められており、血清中の抗イヌサイログロブリン抗体が高値を示した。しかし、副腎髄質に対する自己抗体は検出されなかった。

また、インスリン依存性糖尿病を呈した雌馬においても副腎髄質炎の報告がある。この報告 [2] では、副腎皮質・髄質両方にリンパ球性の炎症性細胞浸潤が認められた。この症例では、副腎のほかに、膵臓・甲状腺にも同様の炎症性細胞浸潤が認められた。このような複数の内分泌組織において同時に器質的変化が起こり、副腎皮質機能低下、甲状腺機能低下、糖尿病のうち、2つを呈するものを多腺性自己免疫症候群という。本疾患では、それぞれの臓器が類似した抗原性を示し、それに対する自己抗体が関係していると考えられている。この症例のように多腺性自己免疫症候群の一つとして副腎の炎症が報告されているものがある。

本症例では、副腎皮質機能低下、甲状腺機能低下、糖尿病などの他の内分泌疾患を疑う所見は認められなかった。しかし、本症例における左側第二乳腺部腫瘍の病理学的検査所見はリンパ球を主体とし、形質細胞やマクロ

ファージを含む炎症細胞の浸潤と壊死であった。この病理学的検査所見は、副腎髄質で認められた所見に類似している。犬において、腺下垂体炎と皮脂腺萎縮を併発する症例の報告がある。この報告 [3] では、副腎皮質に萎縮は認められたものの炎症は認めず、内分泌器官と他の臓器の抗原性の類似とそれに対する自己抗体の存在を示唆した。今回、報告された臓器は異なり、自己抗体の存在は証明されていないが、内分泌器官と乳腺に同様の炎症所見が認められた点で、何らかの関連があるかもしれない。また、今回、各病変のリンパ球クローナリティー検査を実施していないため、乳腺・副腎でのリンパ球性炎症と消化管リンパ腫との関連は不明である。しかし、副腎で認められたリンパ球は小型リンパ球が主体で、ほかに形質細胞やマクロファージも混じていた。一方で、消化管リンパ腫で認められたリンパ球は中～大型のリンパ球であり、細胞の多様性は観察されなかった。浸潤している細胞の形態が異なることから、副腎髄質でのリンパ球性炎症はリンパ腫と関連している可能性は低いと考えられる。

後大静脈内に形成された硝子血栓は、今回の病理組織学的検査からは原因が特定できなかった。明らかな腫瘍性変化は認められなかったため、右副腎で生じた炎症や出血の影響を受けた変化である可能性が示唆された。

副腎偶発腫において、悪性腫瘍を示唆する画像所見がある場合には外科切除が考慮される。悪性腫瘍を示唆する画像所見として、大きさが20mmを超えること、分葉した辺縁を持つこと、血管内浸潤を伴うこと、静脈相で不均一な造影パターンを認めることなどが挙げられる [4-6]。今回の症例における副腎腫瘍は、初診時には20mmを超えており、また後大静脈内腫瘍が存在していたことから、当初は悪性腫瘍の可能性が疑われた。しかし結果として病理組織学的検査により炎症性の病変と診断されたことから、本症例のように悪性を疑う所見を示す副腎腫瘍においても、炎症性疾患であることを否定すべきではないことがわかった。本症例では経過観察中に副腎腫瘍の最大径は17mmにまで縮小していたことから、特に副腎腫瘍の縮小がみられる場合には特に非腫

瘍性疾患の可能性について考慮する必要があると思われる。本症例の副腎腫瘍は炎症の改善によって自然消滅した可能性もあるが、犬における副腎髄質炎の報告は少なく、経過観察した場合の予後については不明である。ただし本症例では後大静脈内腫瘍が存在していたことから、副腎及び後大静脈内腫瘍を外科的に摘出したことは妥当な治療であったと考えられた。

本症例では副腎腫瘍及び後大静脈内腫瘍がみられたため外科的に摘出し、犬ではまれな副腎髄質炎及び後大静脈内血栓と診断した。副腎腫瘍が検出された場合、鑑別診断として副腎髄質炎についても考慮するとともに、副腎腫瘍のサイズを経時的にモニタリングして外科的切除の必要性について検討することが重要であると考えられた。

引用文献

- [1] Doi T, Tomonari Y, Kawasaki K, Yamada N, Tsuchitani M : Lymphocytic adrenal medullitis and lymphocytic thyroiditis in a laboratory beagle dog, *J Vet Med Sci*, 79, 255-257 (2017)
- [2] Giri JK, Magdesian KG, Gaffney PM : Insulin-dependent diabetes mellitus associated with presumed autoimmune polyendocrine syndrome in a mare, *Can Vet J*, 52, 506-512 (2011)
- [3] McAllister MM : Adenohypophysitis associated with sebaceous gland atrophy in a dog, *Vet Pathol*, 28, 340-341 (1991)
- [4] Gregori T, Mantis P, Benigni L, Priestnall SL, Lamb CR : Comparison of computed tomographic and pathologic findings in 17 dogs with primary adrenal neoplasia, *Vet Radiol Ultrasound*, 56, 153-159 (2015)
- [5] Schultz RM, Wisner ER, Johnson EG, MacLeod JS : Contrast-enhanced computed tomography as a preoperative indicator of vascular invasion from adrenal masses in dogs, *Vet Radiol Ultrasound*, 50, 625-629 (2009)
- [6] Yoshida O, Kurata K, Seki M, Ishigaki K, Teshima K, Ishikawa C, Iida G, Edamura K, Kagawa Y, Asano K : Preoperative differential diagnosis of canine adrenal tumors using triple-phase helical computed tomography, *Vet Surg*, 45, 427-435 (2016)

A Case of Dog Lymphocytic Adrenal Medullitis that was Suspected
to be an Adrenal Tumor Preoperatively

Saki ARAIE[†], Hiromichi MATSUNAGA, Ai YOSHIDA, Sonoko KOMAI
and Tsuyoshi OZAWA

* *TOWA Animal Hospital, 4 Uji Niban, Uji-shi, 611-0021, Japan*

SUMMARY

A female 5-year 7-month old French Bulldog was presented to our hospital, and a right adrenal mass was incidentally detected during diagnostic imaging. The diameter of mass was >20 mm on the images, and a tumor thrombus-like structure was identified in the caudal vena cava. We diagnosed the adrenal grand mass as a benign tumor using endocrinologic and two contrast-enhanced computed tomography examinations. Surgical resection was performed, considering the risk of complications due to the mass in the caudal vena cava. Histopathological examinations of the surgical specimen revealed that the adrenal grand mass and the mass in the caudal vena cava were lymphocytic adrenal medullitis and thrombosis, respectively. Neither of the masses showed neoplastic changes. After surgery, although a small clot was found in the caudal vena cava, the patient had a good outcome and was asymptomatic. However, the patient died because of an unrelated disease 290 days after the first visit. — Key words : adrenal mass, adrenal medullitis, dog.

[†] *Correspondence to : Saki ARAIE (TOWA Animal Hospital)*

4 Uji Niban, Uji-shi, 611-0021, Japan

TEL 0774-21-4100 FAX 0774-21-4255 E-mail : mishan0504@gmail.com

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 74, 651 ~ 655 (2021)