

プレドニゾン内服単独で長期間生存した 猫の悪性インスリノーマの1例

小田原由佳^{1)†} 三井一鬼²⁾ 道下正貴³⁾ 高橋俊一¹⁾

1) 神奈川県 開業 (湘北どうぶつ次世代医療センター: 〒242-0001 大和市下鶴間 1785-1)

2) 岡山理科大学獣医学部 (〒794-8555 今治市いこいの丘 1-3)

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)

(2020年10月17日受付・2021年8月10日受理)

要 約

10歳齢の避妊済雌猫が頭部の部分痙攣発作を主訴に来院した。低血糖がみられ、腹部超音波検査において臍体部に低エコー性の結節が認められたことから、インスリノーマを疑い、プレドニゾンによる内科療法を試みたところ、一般臨床状態は改善した。その後32カ月間プレドニゾン内服単独で血糖値管理が可能であったが、全身状態が徐々に悪化して斃死した。剖検と全身諸臓器の病理組織検査及び免疫組織化学的検索により、肝転移を伴う臍体原発の膵島細胞癌(悪性インスリノーマ)と診断した。腫瘍細胞の増殖が緩徐であったことが長期間の生存を可能にしたと考えられた。——キーワード: 猫, インスリノーマ, プレドニゾン。

-----日獣会誌 74, 738~742 (2021)

膵島腫瘍のうち膵島細胞癌(悪性インスリノーマ)は犬[1-4]やフェレット[5]でしばしば報告されており、多くは悪性で転移率も高い。猫においても同様とされているが[6]、猫のインスリノーマはまれであり、詳細については不明な点が多い。数少ない過去の報告では、外科的な介入を行い、術後の血糖値やインスリン濃度の良好なコントロール、神経症状の無症状期間が得られている[6-12]。本症例では、肝臓への転移を伴う臍体原発の膵島細胞癌(悪性インスリノーマ)の猫で、外科的な介入を行うことなく、プレドニゾンによる内科的治療のみで32カ月という長期間にわたって良好な血糖値のコントロールが得られたため、その概要を報告する。

症 例

症例は、10歳、避妊済雌、体重6.36kgの雑種猫で2~3日前から頭部の部分痙攣発作がみられ、前日に全身性痙攣がみられたことを主訴に来院した。血液検査では、重度の低血糖(28mg/dl, 参考基準値: 71~148mg/dl)が認められた。胸部・腹部のX線検査では異常は認められなかった。まず、頻回の給餌を指示したが、神経症状は消失しなかった。

第5病日の血糖値は51mg/dl、血清インスリン濃度は1.38ng/ml(参考基準値: 0.27~0.69ng/ml)であった。血清インスリン濃度は(株)富士フィルム VET システムズに依頼してELISA法で測定した。血清インスリン濃度測定の内間 CV は4.8~6.0%、intra-assay CV は8.0%であった。低血糖時に、血中インスリン濃度が高いことや、腹部超音波検査にて臍体部に1.1cm×0.9cmの低エコー性の結節が認められたこと(図1)から、インスリノーマが強く疑われた。その際、他の臓器に転移を疑う所見はなかった。

治療及び経過

飼い主が外科手術による治療を選択しなかったため、過去の症例報告で使用されていたプレドニゾン(0.8mg/kg 1日2回)の内服による治療を開始した。第14病日、血糖値は118mg/dlと基準値範囲内となり、頭部の部分痙攣発作も消失した。その後、プレドニゾンを漸減し、12カ月後には0.3mg/kg 1日2回の内服投与でも、血糖値(102~162mg/dl)の良好な管理が可能であった。その間、体重や食欲は安定していた。

第357病日の腹部超音波検査では、臍体部の結節は

† 連絡責任者: 小田原由佳 (湘北どうぶつ次世代医療センター)

〒242-0001 大和市下鶴間 1785-1

☎ 046-274-7662 FAX 046-274-7671

E-mail: photo.fahtakahashi@gmail.com



図1 第5病日の超音波所見
膵体部に低エコー性の結節 (1.1×0.9cm).

1.7×1.5cmに増大し、肝臓内にも0.9×0.8cmの高エコー性の結節が認められた。膵体部の結節の増大と、肝臓への転移が疑われる状況であったが、プレドニゾロン(0.2~0.3mg/kg 1日2回)の内服投与により血糖値は93~152mg/dlで安定していた。

第661病日の腹部超音波検査では、膵体部の結節は1.8×1.8cmに増大し、肝臓内の結節も1.5×0.9cmに増大していた。また、膵臓の左葉付近に1.1×1.0cmの結節が新たに認められた。血糖値は変わらず安定しており、一般臨床症状も良好であった。

しかし、第720病日頃から食欲が減退した。インスリノーマの悪化を疑ったが、プレドニゾロン(0.2mg/kg 1日2回)の投与により血糖値(109~118mg/dl)は安定していた。血液検査で、BUN(43mg/dl、参考基準値:16~36mg/dl)、CRE(2.7mg/dl、参考基準値:0.8~2.1mg/dl)の上昇が認められたため、腎臓疾患による状態の悪化の可能性が考えられた。

第857病日、食欲廃絶と悪心を主訴に来院した。食欲廃絶状態だったため、入院管理下で治療を行った。その際、静脈点滴をグルコース6%濃度になるように調節し、プレドニゾロンの投薬は行わなかった。翌日、低血糖(48mg/dl)を示したため、プレドニゾロンの皮下注射を行ったところ、8時間後には血糖値は195mg/dlに上昇した。

入院中及び退院後、自力摂食が認められなかったため、強制給餌を指示した。血糖値は、プレドニゾロン(0.5mg/kg 1日2回)の内服投与で安定していた(79~83mg/dl)。

第911病日に強直性痙攣が起きたが、数分で治まったため、経過観察とした。その後、神経症状は認められなかったが、食欲不振、嘔吐、下痢などの消化器症状が顕著にみられるようになり、初診日から963日後に斃死した。

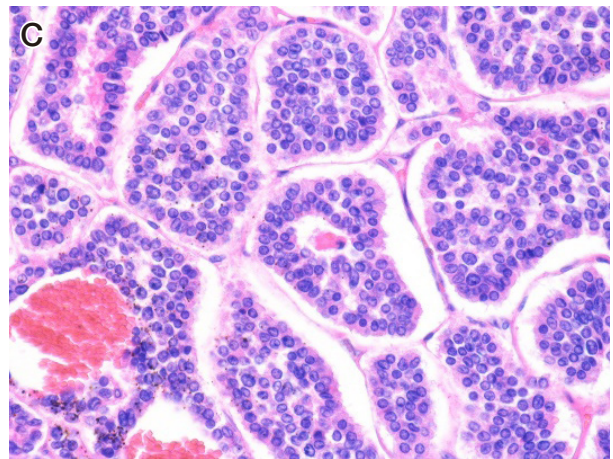
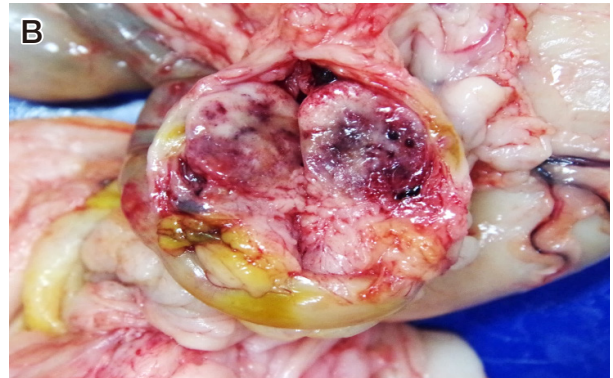
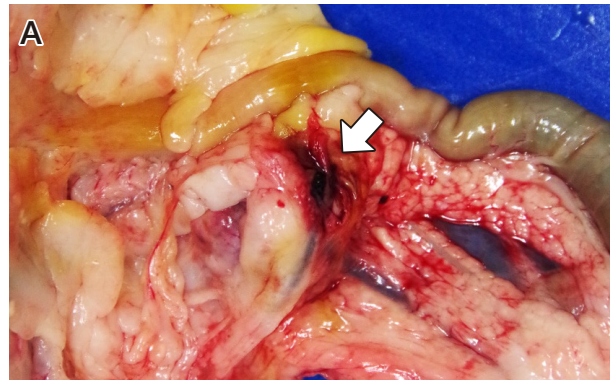


図2 膵体部の結節の剖検と病理組織検査所見

- A: 膵体部に2.1×1.8×1.3cmの充実性の結節を認める(矢印)。
- B: 膵体部の結節の断面。乳白色と暗赤色のまだら模様を呈し、周囲の膵臓組織との境界は不明瞭である。
- C: 膵体部の悪性インスリノーマの高倍像。軽度の異型性を示す立方形~円柱形の上皮細胞の胞巣状・腺管状増殖が認められる(HE染色)。

剖検では、膵体部に2.1×1.8×1.3cm大の充実性の結節があり、組織検査では軽度の異型性を示す立方形~円柱形の上皮細胞の胞巣状・腺管状増殖が認められ、核分裂像は高倍率10視野あたり0個と少ないものの、被膜や被膜外の膵組織への腫瘍浸潤が認められた(図2A, 2B, 2C)。免疫組織化学的検索を実施したところ、全体の70%の腫瘍細胞の細胞質に抗インスリン抗体(DAKO,

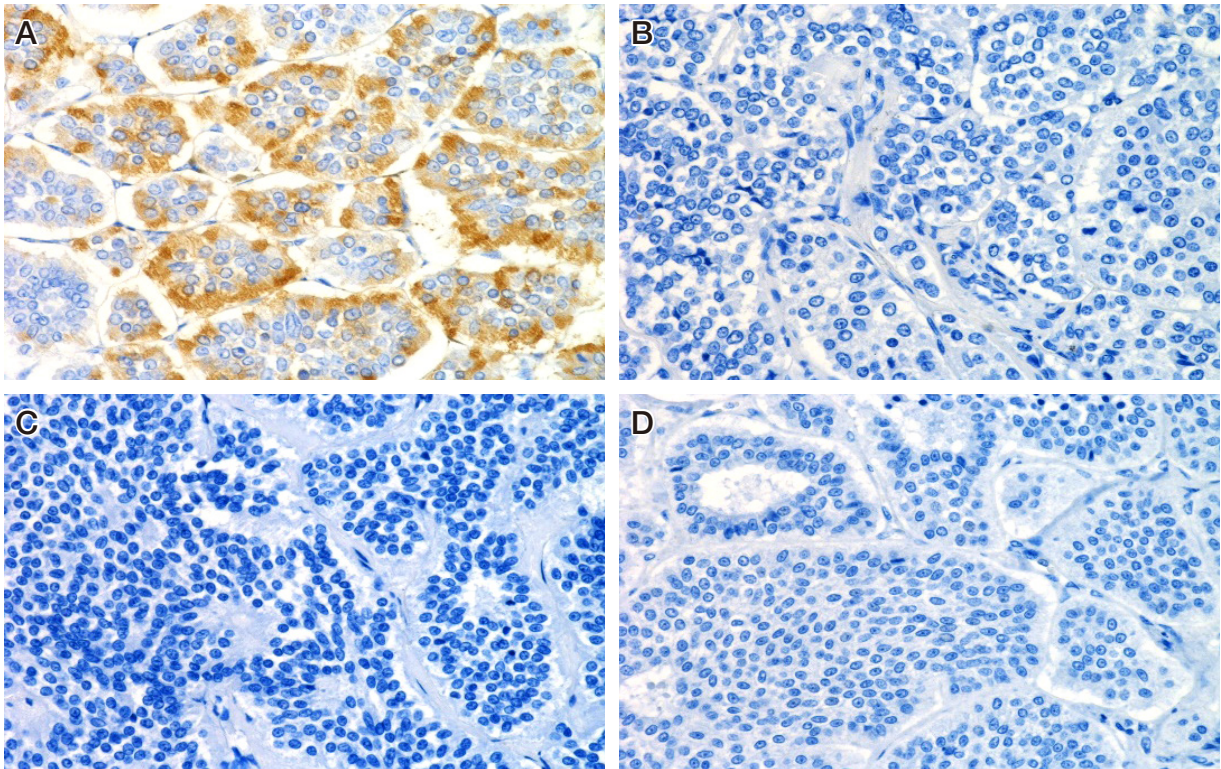


図3 膵体部の結節の免疫組織化学的検索の結果
腫瘍細胞の約70%は抗インスリン抗体陽性の細胞質内顆粒を有する (A)。抗グルカゴン抗体 (B)、抗ソマトスタチン抗体 (C)、抗Ki67抗体 (D) に反応する腫瘍細胞は認められない。

Denmark) 陽性の顆粒が認められた (データ省略)。抗グルカゴン抗体 (株ニチレイバイオサイエンス, 東京) と抗ソマトスタチン抗体 (株ニチレイバイオサイエンス, 東京) に腫瘍細胞は陰性で、抗Ki67抗体 (DAKO, Denmark) を用いた細胞増殖活性の評価において、腫瘍細胞に陽性核は認められなかった (図3A, 3B, 3C, 3D)。以上の結果より、膵体部の腫瘍を膵島細胞癌 (悪性インスリノーマ) と診断した。ただし、抗Ki67抗体の免疫染色結果より比較的増殖活性の低い腫瘍と思われた。結節以外の膵臓の膵島の半数以上において、間質に好酸性基質 (アミロイド) の沈着がみられた (膵島アミロイドーシス)。膵臓周囲脂肪組織には限局的に脂肪壊死が認められ、急性肺炎が生じたものと推測された。また、膵臓左葉の結節は、組織検査では軽度の異型性を示す円柱形～立方形的上皮細胞の腺管状・胞巣状増殖によって特徴づけられ、細胞質にチモールゲン顆粒様の好酸性顆粒を多数有し、核は偏在していた。核分裂は高倍率10視野で7個認められた。組織学的特徴と発生部位、また免疫組織化学的探索では抗インスリン抗体に陰性であったため、腺房細胞癌と診断した。

肝臓は、全葉にわたり最大径15mmに至るさまざまな結節が存在し、膵体部の結節と同様の組織像を示したため、悪性インスリノーマの肝臓への転移巣と判断した (図4)。

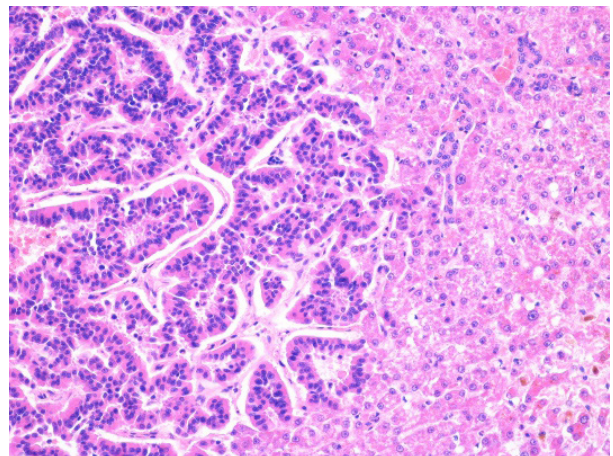


図4 悪性インスリノーマの肝転移巣
写真左半分を占める腫瘍の組織的特徴は、膵体部の結節に準ずる (HE染色)。

その他の所見として、諸臓器における線維素血栓、肺気腫、右肺中葉の乳頭状腺腫、慢性活動性膀胱炎、軽度の腎盂腎炎、軽度のリンパ球・形質細胞性空腸炎、軽度のリンパ球・形質細胞性大腸炎、大脳では散在性の神経細胞壊死、甲状腺に軽度の萎縮を認めた。また、肝臓と膀胱の両方から *Klebsiella pneumoniae* が検出され、線維素血栓との関連が疑われた。

本症例の直接的な死因は断定できなかったが、単独の

原因ではなく、種々の要因が複合したものと考えた。

考 察

猫のインスリノーマは過去に7例報告されている [6-12]. シヤムネコでの報告が3例 [7, 9, 10] と、雑種猫で4例 [6, 8, 11, 12] である. 発症年齢は、平均14歳 (12~17歳) と中高齢で認められており、本症例は10歳での発症で、やや若い年齢であった. 臨床症状は低血糖と、拮抗するカテコラミンの分泌に関連すると言われている [13]. 症状としては元気消失、虚弱、運動失調、発作、顔面や足の痙攣などが報告されており [6-12]、本症例では全身性発作と頭部の部分痙攣発作がみられた.

インスリノーマの診断には、血液生化学検査にて低血糖であること、低血糖時に血清インスリン濃度が不適切であること、腹部超音波検査やCT検査で膵臓に腫瘤を確認することなどが必要である [13]. 血清インスリン濃度に関しては、本症例を含めて3例で高値を示し [7, 10]、3例で正常値を示した [6, 8, 12]. 腹部超音波検査に関しては、本症例を含めて3例のみで検出が可能であったが [7, 11]、3例 [6, 8, 12] では試験開腹にて膵臓結節を確認できたのにも関わらず、エコー検査では見つけられなかった.

インスリノーマの多くは悪性であるため、遠隔転移がみられることがある. 過去の報告では、剖検の結果、インスリノーマの遠隔転移が腹腔内リンパ節、肝臓でみられている [7]. 本症例では肝臓に遠隔転移がみられた.

インスリノーマの治療法には、外科的な切除を行う治療法と、内科的な治療法がある. 過去の報告では、すべて外科的切除を行っており、手術後の生存期間は5週間 [9]、7カ月 [10]、18カ月 [7]、3例で30カ月以上 [6, 11, 12]、1例では術後に安楽死が行われていた [8]. 手術後に合併症がみられたのは2例であった [6, 8]. 過去の猫のインスリノーマの報告では外科的切除が行われていたが、本症例では飼い主の希望により内科的に管理した. 内科的治療の一つであるプレドニゾロンは、肝臓でのグリコーゲン分解の促進と、インスリンに拮抗し末梢の組織での糖利用を抑制することで血糖値を上昇させる [13]. 過去の報告では、外科手術と合わせてプレドニゾロンを (1mg/kg 1日2回) [12] または (5mg/head 1日1~2回) [7] を投与した例があるが、本症例では、プレドニゾロン (0.2~0.5mg/kg 1日2回) だけで32カ月という長期間血糖値の管理が可能であった. 腫瘍細胞の増殖が緩徐であったことが長期間の生存を可能にしたと考えられた. 一方、長期間プレドニゾロンを内服し続けたことにより、免疫機能が低下し、慢性活動性膀胱炎、軽度の腎盂腎炎などの原因の一要因になった可能性も否定できない.

人や犬のインスリノーマは多ホルモン性膵島腫瘍と言

われている [2]. 猫のインスリノーマの症例で免疫染色を実施した2例のうち、1例では、抗グルカゴン抗体と抗ソマトスタチン抗体に陽性の腫瘍細胞がごく少数であるが確認されており [7]、他の1例では、抗ソマトスタチン抗体陽性の腫瘍細胞が10%以下確認された [10]. このように、猫のインスリノーマも同様の形態をとっている可能性がある. しかし、本症例では全体の約70%で抗インスリン抗体に陽性を示し、抗グルカゴン抗体と抗ソマトスタチン抗体には陰性を示した. 本症例でみられた腫瘍細胞は、腫瘍細胞の多くが β 細胞由来であると推察される.

今回、膵島細胞癌 (悪性インスリノーマ) に対してプレドニゾロンによる内科的治療のみを行い、血糖値の管理が32カ月間という長期間可能であったまれな症例を報告した.

引用文献

- [1] Caywood DD, Klausner JS, O'Leary TP, Withrow SJ, Richardson RC, Harvey HJ, Norris AM, Henderson RA, Johnston SD : Pancreatic insulin-secreting neoplasms: Clinical, diagnostic, and prognostic features in 73 dogs, *J Am Anim Hosp Assoc*, 24, 577-584 (1988)
- [2] Hawkins KL, Summers BA, Kuhajda FP, Smith CA : Immunocytochemistry of normal pancreatic islets and spontaneous islet cell tumors in dogs, *Vet Pathol*, 24, 170-179 (1987)
- [3] Leifer CE, Peterson ME, Matus RE : Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs, *J Am Vet Med Assoc*, 188, 60-64 (1986)
- [4] Mehlhaff CJ, Peterson ME, Patnaik AK, Carrillo JM : Insulin producing islet cell neoplasms: Surgical considerations and general management in 35 dogs, *J Am Anim Hosp Assoc*, 21, 607-612 (1985)
- [5] Jergens AE, Shaw DP : Hyperinsulinism and hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumor in a ferret, *J Am Vet Med Assoc*, 194, 269-271 (1989)
- [6] Greene SN, Bright RM : Insulinoma in a cat, *J Small Anim Pract*, 49, 38-40 (2008)
- [7] Hawks D, Peterson ME, Hawkins KL, Rosebury WS : Insulin-secreting pancreatic (islet cell) carcinoma in a cat, *J Vet Intern Med*, 6, 193-196 (1992)
- [8] Kraje AC : Hypoglycemia and irreversible neurologic complications in a cat with insulinoma, *J Am Vet Med Assoc*, 223, 812-814 (2003)
- [9] McMillan FD, Barr B, Feldman EC : Functional pancreatic islet cell tumor in a cat, *J Am Anim Hosp Assoc*, 21, 741-746 (1985)
- [10] O'Brien TD, Norton F, Turner TM, Johnson KH : Pancreatic endocrine tumor in a cat: clinical, pathological and immunohistochemical evaluation, *J Am Anim Hosp Assoc*, 26, 453-457 (1990)
- [11] Schaub S, Wigger A : Ultrasound-aided diagnosis of

- an insulinoma in a cat, *Tierarztl Prax K H*, 41, 338-342 (2013)
- [12] Takahira A, Shida T, Maruo T, Madarame H : A case of insulinoma in a cat, *Journal of Japan Veterinary Cancer Society*, 3, 9-12 (2012), (online), (https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvcs/3/1/3_2012-003/_pdf/-char/ja), (accessed 2019-08-01)
- [13] Richard N, Couto CG : Insulin-secreting β -cell neoplasia, *Small animal internal medicine*, 5th ed, 815-820, Mosby, St. Louis. (2014)

Long-term Successful Control of Feline Malignant Insulinoma Solely
by Oral Prednisolone Administration

Yuka ODAHARA^{1)†}, Ikki MITSUI²⁾, Masaki MICHISHITA³⁾
and Toshikazu TAKAHASHI¹⁾

- 1) *Shohoku Animal Next Generation Medical Center, 1785-1 Shimotsuruma, Yamato-shi, 242-0001, Japan*
2) *Okayama University of Science, 1-3 Ikoi-no-oka, Imabari-shi, 794-8555, Japan*
3) *Nippon Veterinary and Life Science University, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino-shi, 180-8602, Japan*

SUMMARY

Muscle tremors were presenting in a 10-year-old spayed-female cat. The cat was hypoglycemic, and an abdominal ultrasound revealed a hypoechoic nodule in the pancreatic body. Insulinoma was clinically suspected, and the oral administration of prednisolone was initiated. The cat's clinical symptoms improved and blood glucose was successfully controlled by oral prednisolone administration alone. The cat's general condition gradually deteriorated, and she died 32 months after initiating treatment. A complete necropsy with histopathological and immunohistochemical examinations revealed islet cell carcinoma (malignant insulinoma) in the pancreatic body with metastasis to the liver. The low growth rate of the tumor could explain the long-term survival. — Key words : cat, insulinoma, prednisolone.

† Correspondence to : Yuka ODAHARA (*Shohoku Animal Next Generation Medical Center*)

1785-1 Shimotsuruma Yamato-shi Kanagawaken, 242-0001, Japan

TEL 046-274-7662 FAX 046-274-7671 E-mail : photo.fahtakahashi@gmail.com

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 74, 738~742 (2021)