

■短報

播種性転移と血行性転移を認めたウサギの子宮腺癌

Uterine Adenocarcinomas with Disseminated Metastasis and Hematogenous Metastasis in a Rabbit

佐藤 良彦* 佐藤 良平 中村 百合

Yoshihiko SATO*, Ryohei SATO and Yuri NAKAMURA

Sato Animal Clinic, 2882-5 Ojima, Chikuma-shi, Nagano 387-0013, Japan

Summary: A 6-year-old rabbit presented with severe haemorrhagic discharge from the vulva. An ovariohysterectomy was performed, and then three large nodules were detected in the uterus, and a large number of small nodules were observed on the serous membrane of the left uterine horn. Histopathologically, two nodules in the right uterine horn were classified as papillary adenocarcinomas. The nodule in the left uterine horn evinced an admixture of both tubular/solid and papillary adenocarcinomas. The small nodules on the serous membrane of the left uterine horn were composed of tubular/solid adenocarcinomas that had invaded into the thickened uterine myometrium. The rabbit suddenly died 50 days after surgery. Necropsy revealed multiple nodules in the greater omentum, in the intestinal mesentery and on the visceral surface of the liver, indicating disseminated metastasis. Moreover, numerous nodules were observed in the lungs, suggesting hematogenous metastasis.

Key words: metastasis, rabbit, uterine adenocarcinoma

要約: 6歳のウサギが外陰部からの出血を主訴に受診した。卵巣子宮摘出術を実施、子宮内に大きな腫瘍を3個認め、左子宮角の漿膜面に小結節が多数形成されていた。病理組織学的検査で右子宮角の2個の腫瘍は乳頭状腺癌と型別された。左子宮角の腫瘍には管状/充実性腺癌と乳頭状腺癌が混在していた。左子宮角漿膜面の小結節は、肥厚した子宮筋層に浸潤した管状/充実性腺癌から形成されていた。ウサギは50日後に急性経過で死亡した。剖検所見で播種性転移巣と考えられる小結節が腸間膜、大網、肝臓臓側面に認められ、血行性転移を示唆する小結節が肺に多数観察された。

キーワード: 転移、ウサギ、子宮腺癌

Jpn. J. Vet. Anesth. Surg. 55 (3): 37-42, 2024

はじめに

近年、ウサギの子宮腫瘍に関する回顧的研究が数多く報告され、いずれの報告でも腺癌や腺腫の発生が圧倒的に多く、子宮内膜腺に由来する腫瘍の多いことがウサギの子宮腫瘍を特徴づけている¹⁻⁶⁾。これらの報告を集約すると、ウサギの子宮に見られた177例の腫瘍のうち腺癌は102例で57.6%を占め、これに同一起源の腺腫32例(18.1%)も含めると占有率は75.7%に達する²⁻⁶⁾。

このようにウサギの子宮では腺癌の発生率が非常に高く、著者らも腺癌を含むウサギの子宮腫瘍を4症例報告した⁷⁻¹⁰⁾。腺癌の発生が多いとはいえウサギの子宮腫瘍は多彩で、これらのうち3症例は腺癌単独ではなく平滑筋腫や腺扁平上皮癌を伴い、大きな腫瘍を形成したり子宮内に高度な出血病変が見られた症例であった⁷⁻⁹⁾。これら3症例は腫瘍細胞の増殖が著しく進行していたにもかかわらず術後の経過が非常に良好で、2年3ヶ月から3年9ヶ月の長期にわたり生存することができた⁷⁻⁹⁾。しかしながら4例目の症例では、手術時に子宮広間膜の漿膜面に多数の小結節が認められ、術後5ヶ月目に腹腔内に播種性転移巣を形成して死亡した¹⁰⁾。今回、術後わずか50日目に急死した子宮腺癌の症例に遭遇した。病理組織学的検査で

さとう動物病院 (〒387-0013 長野県千曲市小島2882-5)

*連絡責任者: 佐藤良彦 E-mail: sato-vet612@sky.plala.or.jp

受付日: 2024年8月1日 受理日: 2024年10月14日

腹腔内への播種性転移のみならず肺への血行性転移も認められ、転移のメカニズムを解明する上で貴重な症例と思われたので、その概要を報告する。

症例の臨床経過

6歳の雑種の雌ウサギが、外陰部からの出血を主訴に受診した。体重は2.54 kgで出産歴はなく、元気食欲は正常であった。X線検査で子宮腫瘍が疑われたため、3日後に全身麻酔下で卵巣子宮摘出術を実施した。麻酔はイソフルラン（イソフルラン吸入麻酔液、ヴィアトリス製薬、東京、日本）による吸入麻酔法を用い、導入時は補助者の膝の上にウサギを仰向けに載せ、麻酔用マスクを用いて十分に吸入させ沈静後、手術台に移し吸入を継続して卵巣子宮摘出術を実施した。手術には超音波手術装置（ソノサージ、オリンパス、東京、日本）を用い、卵巣部は結紮なしで摘出し、子宮頸管の開口部に隣接する腔前部を2-0の絹糸で結紮後切除した。腹膜および皮下組織は4-0の吸収糸で縫合し、皮膚は3-0のナイロン糸で縫合し手術を終了した。

摘出子宮の肉眼所見および病理組織学的検査

摘出した子宮は左右共に著しく腫大し、重さは69 gであった（図1a）。左子宮角の腔内には血様物が貯留し、内膜には直径約35 mmの肉様感を呈する腫瘍が形成されていた。右子宮角の断面でも血様物が認められ、内膜には直径約30 mmと直径約20 mmの肉様感を呈する腫瘍が腔内に突出するように形成されていた。さらに左子宮角の漿膜面には直径2～5 mmの白色を呈する多数の小結節が外側に向かって飛び出すように形成されていた（図1a）。

摘出した子宮および卵巣は10%ホルマリン液で固定後、パラフィン包埋切片を作成し、ヘマトキシリンエオジン（HE）染色を施し顕微鏡検査を行った。サイトケラチン（Cytokeratin, clone MNF116, Dako, Glostrup, Denmark）、平滑筋アクチン（SMA, clone 1A4, Dako）、ビメンチン（Vimentin, clone Vim 3B4, Dako）および第VIII因子関連抗原（Factor VIII related antigen, polyclonal, ニチレイ、東京、日本）に対するモノクローナル抗体もしくはポリクローナル抗体を用いて免疫組織化学的染色も実

施した。

左子宮角に見られた最も大きな腫瘍は、不規則に増生した形態の異なる腫瘍性の腺様組織から構成されていた（図1b）。この腫瘍には明瞭な管腔構造を形成して増生している部位、ヘマトキシリンに濃染し微細な腺腔構造を形成して充実性に増生している部位、および腺房様構造の内腔に微細な乳頭状の突起を形成して増生している部位が混在していた（図1b）。いずれの腫瘍細胞もサイトケラチン免疫染色で陽性反応を示し（図1c）、ビメンチン免疫染色、平滑筋アクチン免疫染色、第VIII因子関連抗原免疫染色には陰性であったことから、上皮性起源の子宮腺癌と診断された。ウサギの子宮腺癌は、その形態から管状／充実性腺癌と乳頭状腺癌に型別されているが⁷⁻¹¹⁾、左子宮角の腫瘍にはその両者が混在して認められた。左子宮角の筋層は著しく肥厚し、筋層内には管状／充実性腺癌が浸潤性に増殖し、腫瘍細胞には多数の核分裂像が観察された（図1d, 1e）。

左子宮角の漿膜面に見られた多数の小結節は、肥厚した子宮筋層内に浸潤した管状／充実性腺癌の増殖像と考えられた（図1f）。筋層内に浸潤した腫瘍細胞は子宮の漿膜側に向かって増殖しており、漿膜側の筋層が極度に菲薄化し、破綻して腫瘍細胞が漏出したと考えられる部位も観察された。実際、これらの小結節に隣接する漿膜の脂肪組織内には、播種性転移巣と考えられる管状／充実性腺癌の微細な結節が観察された（図1g）。左子宮角筋層の血管内には腫瘍細胞の集塊が観察され、腫瘍細胞はサイトケラチン免疫染色に陽性を示したことから、管状／充実性腺癌による脈管侵襲と考えられた。

右子宮角に見られた2箇所腫瘍は、腫瘍細胞が不規則な円形を呈する腺房様構造を形成し増殖していた（図1h）。腺房様構造の内縁部では、やや分化した円柱状の細胞が内面を裏打ちするように配列し、腺房内には細胞質に乏しい未分化の腫瘍細胞が重なるように増殖し、微細な乳頭状の突起を形成していた。子宮筋層は顕著に菲薄化し、筋層内には腫瘍細胞の浸潤性増殖は認められなかった。腫瘍細胞の免疫染色では左子宮角の腫瘍と同様の反応を示したことから子宮腺癌と診断され、腺房様構造内に乳頭状の突起を有することから乳頭状腺癌と型別された。

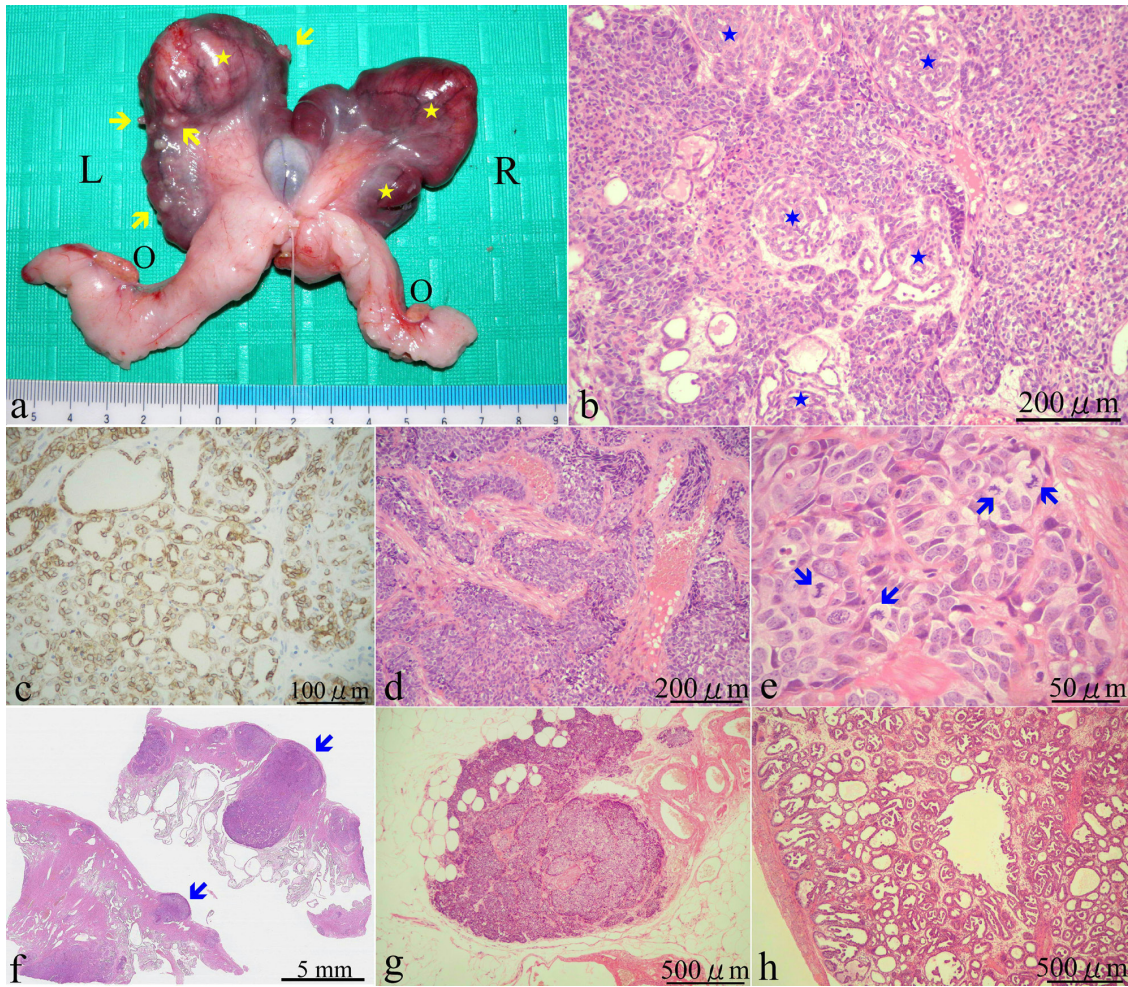


図1 (a) 摘出した子宮の肉眼所見。左右の子宮角は著しく腫大し、子宮腔内に直径30 mm前後の腫瘍(星印)が3箇所認められた。左子宮角の漿膜面には直径2~5 mmの白色を呈する小結節(矢印)が多数突出して認められた。L: 左子宮角, R: 右子宮角, O: 卵巣。(b) 摘出した子宮の病理組織学的所見。左子宮角の腔内に見られた腫瘍は乳頭状腺癌(星印)と管状/充実性腺癌の混合物から形成され、タイプの異なる2種類の子宮腺癌による衝突腫瘍の様相を呈していた。HE染色。(c) 左子宮角に見られた腫瘍細胞は、いずれもサイトケラチン免疫染色に陽性反応を示した。(d) 左子宮角の肥厚した子宮筋層には管状/充実性腺癌の腫瘍細胞が浸潤性に増殖していた。HE染色。(e) 図1dの高倍率写真。管状/充実性腺癌の腫瘍細胞は微細な腺腔構造を形成して不規則に増殖し、多数の核分裂像(矢印)が観察された。HE染色。(f) 左子宮角の漿膜面に突出して観察された小結節(図1aの矢印)は、肥厚した子宮筋層内に浸潤性増殖した管状/充実性腺癌の腫瘍細胞から形成され、漿膜側の筋層は著しく菲薄化していた(矢印)。HE染色。(g) 左子宮角の脂肪組織内には、管状/充実性腺癌から成る微細な結節が観察され、漿膜面に突出した小結節からの播種性転移巣と考えられた。HE染色。(h) 右子宮角に見られた2箇所の腫瘍はその特徴的な形態から乳頭状腺癌と診断され、菲薄化した子宮筋層内には腫瘍細胞は観察されなかった。

術後の臨床経過

手術後、エンロフロキサシン(犬猫用バイトリル2.5%注射液、バイエル薬品、東京、日本)25 mg/headを皮下投与し、退院とした。自宅での投薬が困難とのことで、4日間通院で同量のエンロフロキサシンを皮下投与した。14日後に手術部の抜糸を行ったが、手術創は完全に癒合し、体重は2.38

kgで元気食欲も正常であった。手術2週間後からβグルカン製剤のアウレオ(アウレオ for ペット、株式会社アウレオ、東京、日本)を1日6 ml 経口投与を指示した。

左子宮角の漿膜脂肪組織内に管状/充実性腺癌の播種性転移巣が認められたことから、定期検診を実施した。手術1ヶ月後の検診では体重は2.54 kgで元気食欲は有り、X線検査で腹腔内転移も

しくは胸部への遠隔転移を疑う陰影は認められなかった(図2a)。しかしながら術後50日目に食欲不振を示し受診、体重は2.42 kgでやや減少し、呼吸は著しく促迫していた。X線検査で胃内にガスが貯留し、肺には腫瘍の転移を疑う陰影が観察され、胸腔内には胸水の貯留を疑う陰影を認め(図2b)、応急的にメトクロプロミド(プリンペラン、日医工、富山、日本) 3.0 mgとエンロフロキサシン25 mgを皮下注射したが受診2時間後に死亡した。

剖検所見および病理組織学的検査

飼主の同意を得て剖検を実施した。腹腔内には多量の血様物が貯留し、胸腔内にも多量の血餅が観察された(図3b)。肺は肉様感を呈し多数の小結節が認められた(図3b, 3c)。大網および腸間膜の脂肪組織は明瞭に容量を増し、表面に高度な出血を伴った直径15 mm前後の結節が2箇所を観察された(図3a)。肝臓は退色斑が網目状に観察され、腎臓および脾臓には著変は認められなかった。

主要臓器を採取し、摘出子宮と同様の病理組織学的検査を実施した。小腸および大腸の腸間膜脂肪組織内に管状/充実性腺癌から成る小結節が多数観察された(図3d)。同様に大網の脂肪組織内にも管状/充実性腺癌から成る小結節が多数観察された。肝臓の臓側面には同様の腫瘍細胞が広範に増殖し、肝実質内にも浸潤性に増殖していた。腫瘍細胞は微細な腺腔構造を形成して不規則に増殖し、多数の核分裂像が観察された(図3f)。腫瘍

細胞はサイトケラチン免疫染色で陽性反応を示し(図3g)、ビメンチン免疫染色、平滑筋アクチン免疫染色、第VIII因子関連抗原免疫染色には陰性であったことから、左子宮角に見られた子宮腺癌の播種性転移巣と診断された。肺に管状/充実性腺癌から成る小結節が多数形成され(図3e)、左子宮角に認められた子宮腺癌の血行性転移巣と考えられた。腎臓には転移を疑う腫瘍細胞の増殖は認められなかったが、糸球体毛細血管内にフィブリン様物が観察され(図4)、これはウサギに見られた播種性血管内凝固の腎臓所見に類似していた¹²⁾。

考 察

ウサギの子宮腫瘍に関する近年の研究では、腺癌は病理組織学的検査所見から乳頭状腺癌と管状/充実性腺癌に分類されている¹¹⁾。乳頭状腺癌は腺房様構造物を形成して増殖し、腺房内に微細な突起を形成することから乳頭状と呼ばれている⁷⁻¹¹⁾。このタイプの腺癌は子宮筋層を菲薄化するように塊となって増殖するが、筋層への浸潤はほとんど見られない⁷⁻¹¹⁾。一方、管状/充実性腺癌は明瞭な管腔構造もしくは微細な腺腔構造を伴って充実性に増殖することを特徴とし、このタイプの腺癌は子宮筋層を肥厚させ、初期の段階から子宮筋層への浸潤性増殖が認められる⁸⁻¹¹⁾。

今回の症例では、右子宮角に見られた2箇所の腫瘍は典型的な乳頭状腺癌で、菲薄化した子宮筋層内には腫瘍細胞の浸潤は観察されなかった。一方、左子宮角に見られた腫瘍には、管状/充実性

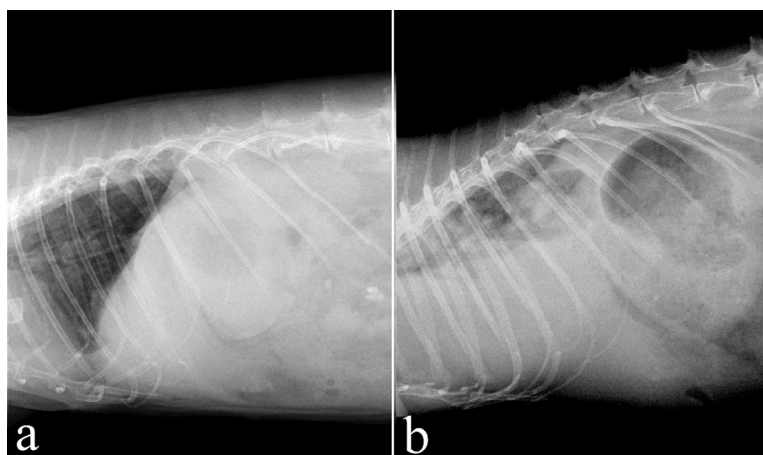


図2 (a) 術後29日目のX線検査所見。肺に陰影は認められなかった。(b) 術後50日目のX線検査所見。肺に腫瘍の転移を疑う陰影が観察され、胸腔内に胸水の貯留を疑う広範な陰影が認められた。

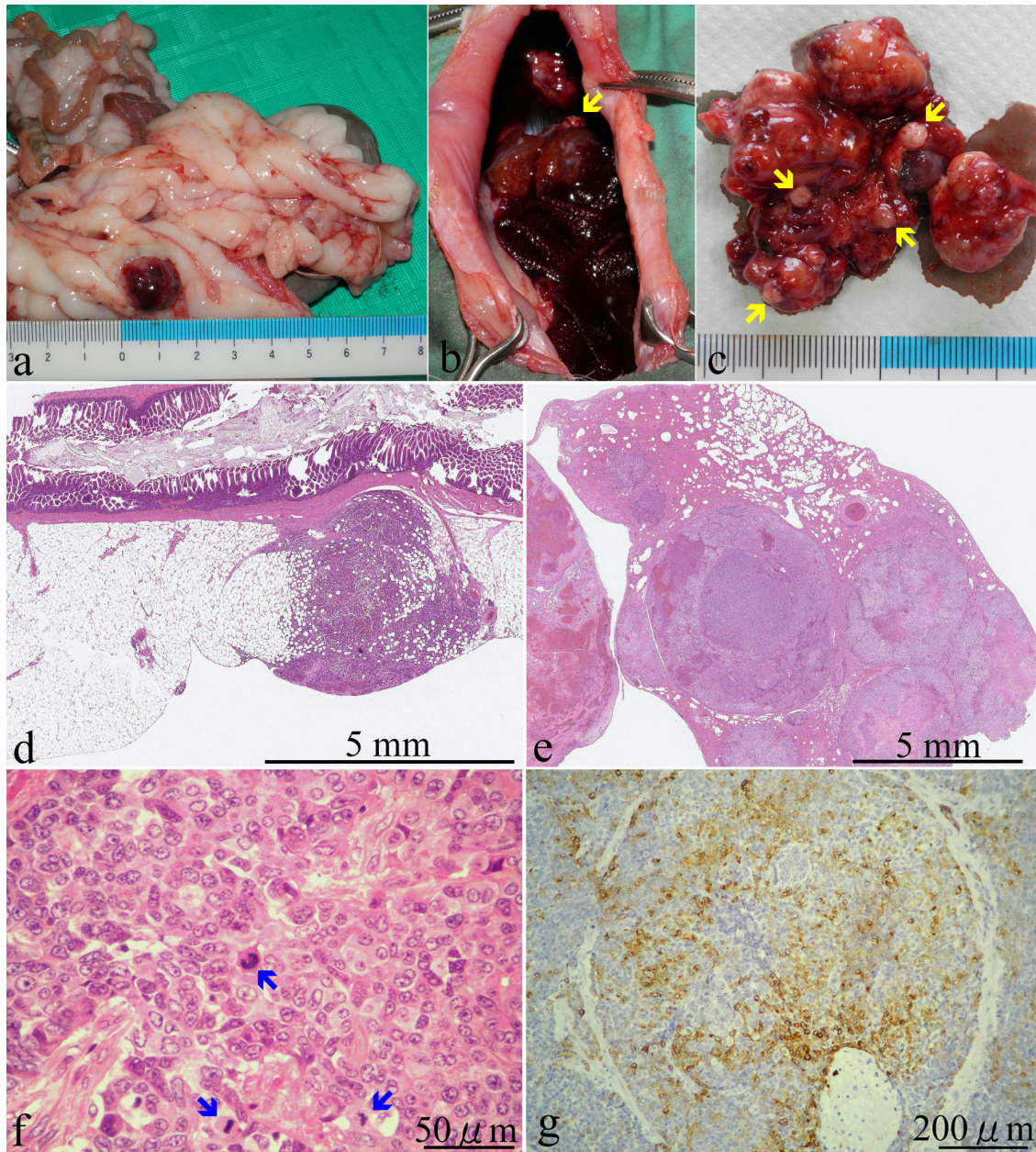


図3 (a) 大網および腸間膜の脂肪組織は容量を増し、出血を伴った直径約15 mmの結節が2箇所を観察された。(b) 胸腔内に多量の血餅が観察され、肺は肉様感を呈し小結節(矢印)が認められた。(c) 肺の周囲には多数の小結節(矢印)が形成されていた。(d) 剖検後の病理組織学的検査所見。腸間膜の脂肪組織内に管状/充実性腺癌から成る結節が多数観察され、左子宮角に増生した子宮腺癌の播種性転移巣と考えられた。HE染色。(e) 肺およびその周囲に管状/充実性腺癌から成る小結節が多数形成され、左子宮角に認められた子宮腺癌の血行性転移巣と考えられた。HE染色。(f) 大網の脂肪組織内に見られた結節の高倍率写真。管状/充実性腺癌の腫瘍細胞が微細な腺腔構造を形成して不規則に増殖し、多数の核分裂像(矢印)が観察された。HE染色。(g) 大網の脂肪組織内に形成された管状/充実性腺癌の腫瘍細胞は、サイトケラチン免疫染色に陽性反応を示した。

腺癌と乳頭状腺癌の両者が混在して認められ、子宮筋層は著しく肥厚し管状/充実性腺癌の腫瘍細胞が浸潤性に増殖していた。腺癌と平滑筋腫のように異なる起源の腫瘍が隣接して衝突した場合、衝突腫瘍と診断されることがあるが^{8, 13)}、今回は

管状/充実性腺癌と乳頭状腺癌の両者が混在しており、タイプの異なる腺癌同士による衝突腫瘍の様相を呈していた。さらに左子宮角の肥厚した筋層内には管状/充実性腺癌の集塊が多数認められ、部位によっては漿膜面側に突出するように増殖し、

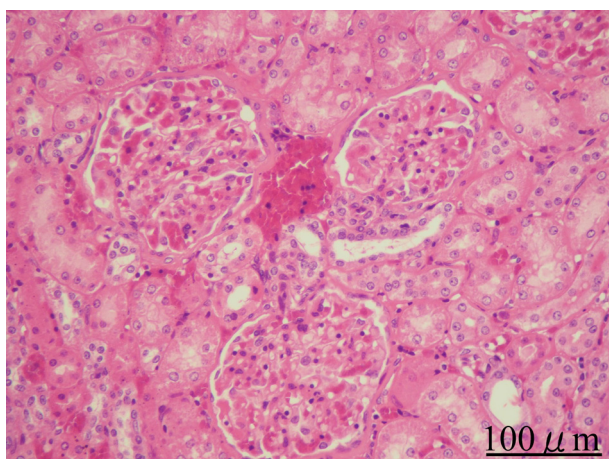


図4 腎臓には転移を疑う腫瘍細胞の増殖は認められなかったが、糸球体毛細血管内にフィブリン様物が観察された。HE染色。

これらの部位が播種性転移の原因と考えられた。これは筋層内に浸潤性増殖した管状／充実性腺癌の腫瘍細胞が腹腔内に拡散した症例に類似しており¹⁰⁾、筋層内に浸潤性増殖する管状／充実性腺癌の方が、筋層内に浸潤性増殖しにくい乳頭状腺癌よりも播種性転移を招きやすいものと考えられた。

今回の症例で特筆すべき点は、肺に広範な管状／充実性腺癌の転移巣が形成されていたことである。これは左子宮角筋層の血管内に管状／充実性腺癌の腫瘍細胞による脈管侵襲が認められたことから、肺への血行性転移が起きたものと考えられた。腹腔内への播種性転移を招来した症例では術後5ヶ月間生存できたが¹⁰⁾、今回の症例は僅か術後50日目に死亡した。1ヶ月後のX線検査では肺に陰影は認められなかったが、50日目の検査では肺に明瞭な陰影が認められ、剖検でも肺は肉様感を呈し小結節も観察された。恐らく播種性転移と血行性転移が1ヶ月後以降急速に進行し、腹腔内と胸腔内に重度の出血傾向が認められたことから、進行性の悪性腫瘍による播種性血管内凝固を招来し、死に至ったものと推察された¹²⁾。なお、抗腫瘍効果が報告されているβグルカン製剤を手術2週間後から投与したが、今回の症例ではその効果は認められなかった^{14, 15)}。

前述したようにウサギでは子宮腺癌の発生率が非常に高く¹⁻⁶⁾、臨床現場でも遭遇する機会が多い疾患である。1歳齢前後の避妊手術が最も効果的な予防処置であるが、未避妊のウサギが外陰部か

らの出血を主訴に受診した場合、子宮腫瘍を疑い早期の手術が望ましい。そして摘出した子宮の漿膜面に小結節が形成されているかどうか、病理組織学的検査で腺癌であればその型別、脈管侵襲の有無などが術後の予後判定に重要と考えられた。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Jones TC, Hunt RD, King NW. Adenocarcinoma of endometrium. In: Veterinary Pathology, 6th ed. Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA; 1997:1170-1171.
- 2) Künzel F, Grinninger P, Shibly S. et al. Uterine disorders in 50 pet rabbits. J Am Anim Hosp Assoc 2015;51:8-14.
- 3) Saito K, Nakanishi M, Hasegawa A. Uterine disorders diagnosed by ventrotomy in 47 rabbits. J Vet Med Sci 2002;64:495-497.
- 4) 佐藤英実, 内海美和, 高久ゆうき, 鶴岡 学, 中西真紀子, 斉藤久美子. ウサギの子宮疾患311例に関する疫学的検討. 動物臨床医学 2009;18:25-29.
- 5) 強久 治, 寺尾順子, 志賀聡子, 他. ウサギの子宮腫瘍36例. 日本獣医麻酔外科学雑誌 2002;33:1-7.
- 6) Walter B, Poth T, Böhmer E, Braun J, Matis U. Uterine disorders in 59 rabbits. Vet Rec 2010;166:230-233.
- 7) 佐藤良彦. ウサギの子宮に同時発生した腺癌と平滑筋腫の1例. 日本獣医麻酔外科学雑誌 2014;45:27-32.
- 8) 佐藤良彦. ウサギの子宮に見られた腺癌と平滑筋腫による衝突腫瘍の1例. 日本獣医麻酔外科学雑誌 2016;47:27-32.
- 9) 佐藤良彦. ウサギの子宮に併発した腺扁平上皮癌と腺癌の1例. 獣畜新報 2017;70:499-503.
- 10) 佐藤良彦, 佐藤良平. 子宮筋層から腹腔内転移を認めたウサギの子宮腺癌. 日本獣医麻酔外科学雑誌 2021;52:47-52.
- 11) Asakawa MG, Goldschmidt MH, Une Y, Nomura Y. The immunohistochemical evaluation of estrogen receptor-α and progesterone receptor of normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium in 88 pet rabbits. Vet Pathol 2008;45:217-225.
- 12) 上田海那人, 原藤芽衣, 白井幸路, 米山州二, 戸崎香織, 宮崎綾子. 国際的に流行するRHDV2 (Lagovirus europaeus GI.2) による兎出血病の国内発生病例. J Zoo Wildl Med 2021;26:53-59.
- 13) Kurotaki T, Kokoshima H, Kitamori F, Kitamura T, Tsuchitani M. A case of adenocarcinoma of the endometrium extending into the leiomyoma of the uterus in a rabbit. J Vet Med Sci 2007;69:981-984.
- 14) 佐藤良彦. βグルカン製剤の経口投与が奏功したと考えられたウサギの皮膚線維肉腫の1例. 獣畜新報 2007;60:992-994.
- 15) 佐藤良彦, 佐藤良平. 猫の下眼瞼に認められた血管肉腫と術後の薬物療法. 獣医臨床皮膚科 2020;26:199-203.