

症例報告

口腔内に発生したメラノサイト腫瘍を疑う犬の3症例

中田朋孝¹⁾・原田三智子¹⁾・寺地基浩¹⁾・長谷川玲奈¹⁾・
中村勇紀¹⁾・吉田豊¹⁾・下ノ原望²⁾・小嶺美紗²⁾・下山由美子²⁾

1) パセリ動物病院 2) アイデックスラボトリーズ

要 約

今回、我々はほぼ同時期に犬の口腔内において悪性度のそれぞれ異なるメラノサイト腫瘍を疑う3症例を経験した。そのうち2症例は硬口蓋に発生し、硬口蓋と上顎骨部分切除を実施した。うち1症例は、術後約2ヶ月で局所再発し、予後不良に陥ったが、1症例は術後の局所再発、転移も見られず、良好なQOLを維持できている。3症例目は上顎歯肉に発生したメラノサイトの過形成であった。これまで生物学的挙動が悪いと言われてきたメラノーマだが、症例により低悪性度（高分化型）の存在が疑われた。これら臨床所見と病理組織所見の特徴を比較することで手術計画やインフォームドコンセントに有用な情報が得られると考えた。

キーワード：悪性黒色腫，高分化型，色素沈着，メラノサイト腫瘍

緒 言

メラノサイト腫瘍とは、神経外胚葉由来のメラノブラストが分化したメラニン色素合成細胞のメラノサイトを起源とした腫瘍で、良性腫瘍をメラノサイトーマ、悪性腫瘍をメラノーマ（以下悪性黒色腫）と定義されている。メラノーマは、犬の口腔内腫瘍のうち最も発生率の高い悪性腫瘍で、一般に局所浸潤性が強く、高率に遠隔転移を引き起こすことから、生物学的挙動が非常に悪いと言われている¹⁾。一方で近年、組織学的に高分化型で良性の組織像を示し、外科的切除により長期生存が期待できるメラノサイト腫瘍も報告されている²⁾。今回、我々はほぼ同時期に悪性度の異なるメラノサイト腫瘍を疑う3症例に遭遇したため、その概要を報告するとともに臨床所見と病理組織所見について比較検討した。

症 例

症例1：雑種，黒色毛，不妊雌，11歳11ヶ月齢，体重19kg，BCS4（図1-a）。

主な既往歴：フィラリア抗原陽性，10歳9ヶ月齢で不妊手術と乳腺腫瘍摘出手術を実施し，病理組織検査により乳腺複合癌（低悪性度）と診断された。フィラリア・外部寄生虫予防済，6種混合ワクチン接種済。

経過：特に臨床症状はなく，口腔内腫瘍に気づき来院（第0病日）。205-7付近の硬口蓋粘膜に長径約18mmの表面が赤色で潰瘍化した腫瘍を認めたため，第13病日（図1-b）で生検，歯面清掃を実施したところ，非上皮系悪性腫瘍（異型性中等度，核分裂指数6/10HPF）と診断された。第29病日で辺縁約5～10mmのマージンで204-7を含む硬口蓋，上顎骨部分切除を実施し，切除後は頬粘膜からシングルフラップにて閉創した（図1-c, d）。術後創面の裂開

もなく第42病日には完全に癒合を確認したが、第81病日より尾側の切除縁より局所再発がみられ、徐々に近心側へ拡大した。また下顎リンパ節領域の腫脹、左胸腔内にX線不透過性亢進像もみられ、最終的に腫瘍が硬口蓋全域を占拠し、摂食障害に陥り、第229病日で死亡した。

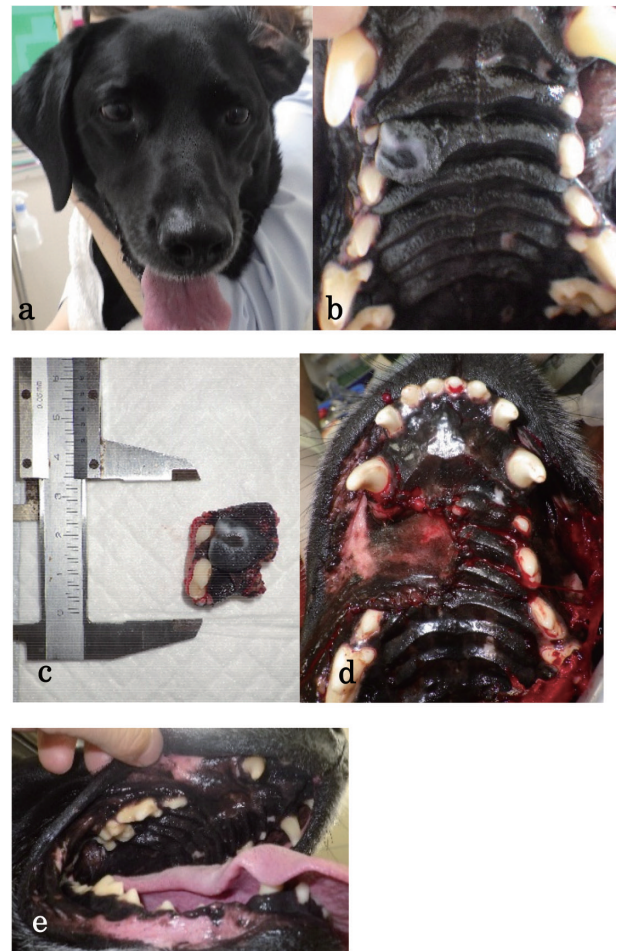


(図1)

症例2：ラブラドルレトリバー、黒色毛、不妊雌、10歳2ヶ月齢、体重30.2kg、BCS 3 (図2-a)。

主な既往歴：変形性関節症とのことで他院より転院。内科療法で維持。フィラリア・外部寄生虫予防済、8種混合ワクチン接種済。

経過：105歯肉～硬口蓋粘膜にかけて、長径約12mmの表面が脆弱ではない黒色の腫瘍を認めた(第0病日、図2-b)ため、第3病日に生検したところ、悪性黒色腫(異型性軽度～中等度、核分裂指数2/10HPF)と診断された。明らかなリンパ節転移、遠隔転移所見は認められなかったため、第17病日、臨床的に辺縁約10mmのマージンにて105-6を含む硬口蓋と上顎骨部分切除を実施した(図2-c, d)。術後、創面の裂開はなく、特に日常生活における弊害はみられていない。第549病日を経過した時点で局所再発、他臓器への転移は認められていない(図2-e)。

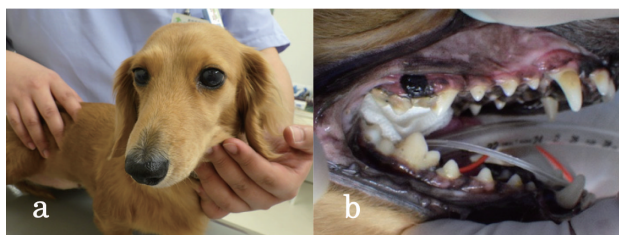


(図2)

症例3：ミニチュアダックスフンド、茶色毛、雌、12歳8ヶ月齢、体重4.6kg、BCS 3 (図3-a)。

主な既往歴：乳腺腫瘍、重度歯周病、フィラリア・外部寄生虫予防済、6種混合ワクチン接種済。

経過：乳腺腫瘍切除と卵巣子宮全摘出術を実施時(第0病日)に偶発的に約10mmの108歯肉の黒色隆起を認めた(図3-b)ため、一部を切除生検したところ、メラノサイト過形成(異型性なし、核分裂像なし)と診断された。以降、オーナーの希望もあり経過観察としているが、第467病日を経過した時点で切除縁からの再発は認められていない。



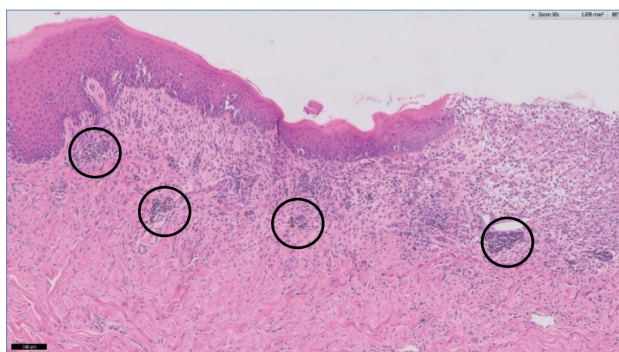
(図3)

病理組織学的検査結果

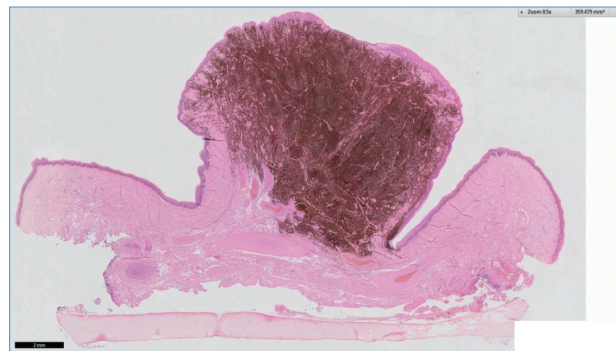
症例1：非上皮系悪性腫瘍。異型性中等度，核分裂指数13/10HPF，脈管浸潤像なし。上顎骨断端に腫瘍細胞は認められなかったものの口蓋粘膜の遠心側の腫瘍部分と辺縁切除端は狭小であった。メラニン顆粒に乏しく，PNL2染色も陰性であったが，粘膜基底層直下にメラニン顆粒を含む細胞塊がみられた（図4，丸印）。

症例2：悪性黒色腫。異型性軽度～中等度，核分裂指数1/10HPF，脈管浸潤像なし。メラニン顆粒が豊富で辺縁のマーzinは確保されていた（図5）。

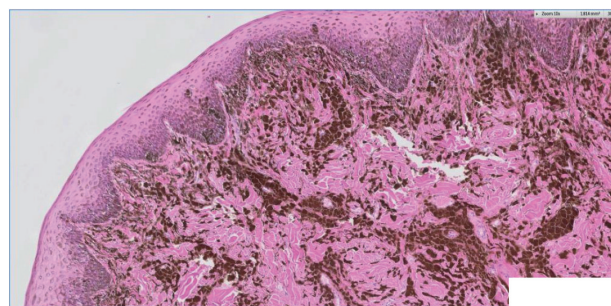
症例3：メラノサイトの増生。過形成様，異型性なし。粘膜上皮内に過形成化したメラノサイトが生成した顆粒を貪食したマクロファージがみられた（図6）。



(図4 H-E染色 ×10)



(図5 H-E染色 ×0.5)



(図6 H-E染色 ×10)

考 察

症例1は，臨床所見と手術前の検査結果より臨床ステージIと診断し，根治的治療を目指して外科的治療に踏み切ったが，結果として不十分なマーzinだった。オーナーの希望や症例の経過時間などを考慮しての選択であったが，術前にCTなどでの転移や浸潤の程度の評価は必要であったかもしれない。病理組織検査では，メラニン顆粒に乏しく，メラノサイトマーカー（PNL2）を用いた免疫組織化学染色でも陰性であったが，メラニン色素を含んだ細胞塊が散見されたこと（図4）や，その臨床挙動も併せると無色素性の悪性黒色腫が第一に考えられた。

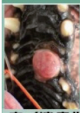
Smedleyは悪性黒色腫の組織学的な予後因子として，核異型，核分裂指数を挙げている²⁾。症例2は，肉眼的に色素沈着が豊富で，表面が脆弱ではない腫瘍であり，病理組織学的にも異型性が軽度～中等度，核分裂指数が1/10HPFと低く，術後の挙動からも高分化型のメラノサイト腫瘍と考えられた。このことは今後，インフォームドコンセントや手術計画を進める上でも重要な点に成り得る可能性がある。しかしながら高分化型のメラノサイト腫瘍であっても

腫瘍関連死が報告されている¹⁾ので今後も慎重な経過観察が必要である。症例3は、症例1, 2と比べると悪性黒色腫と関連性があるかどうか不明だが、メラノサイトが増殖している時点で、腫瘍化の前段階の可能性も否定できないため、早期切除が可能なら実施した方が良いと考える。これまで変化はないが、今後の臨床経過に注目している。

以上、3症例の臨床所見と病理所見を併せて比較すると、臨床的に色素沈着が豊富で、初診時のサイズが小さいものの方が低悪性度の傾向にあった(図7)。これは、組織学的に色素沈着が豊富で、高分化型に分類された悪性黒色腫の95%が長期生存を示したという報告²⁾や低色素性、無色素性に分類された症例の生存期間は高色素性のものに比べて短いという報告⁴⁾に類似する。本症例だけで全ての症例に外挿させるのは難しいが、臨床所見である程度の悪性度が予測できればインフォームドコンセントに重要な役割を果たすことと考える。今後、さらに症例を増やして検討を重ねていきたい。

参考文献

- 1) Gregory K. Ogilvie, Antony S. Moore et al, メラノーマ, 犬の腫瘍, 桃井康行監訳, 429-433, インターズー, 東京 (2008)
- 2) Esplin DG. Survival of dogs following surgical excision of histologically well-differentiated melanocytic neoplasms of the mucous membranes of the lips and oral cavity. *Vet Pathol* 2008; 45: 889-896
- 3) Smedley RC, Spangler WL, Esplin DG, et al. Prognostic melanocytic neoplasms : a comparative review of the literature and goals for future investigation. *Vet Pathol*. 2011; Jan; 48(1) : 54-72
- 4) Bergin IL, Smedley RC, Esplin DG, Spangler WL, Kiupel M. Prognostic Evaluation of Ki67 Threshold Value in Canine Oral Melanoma. *Vet Pathol*. 2011; 48(1) : 41-53

まとめ		
症例1 205-7硬口蓋	症例2 105-6硬口蓋	症例3 108-9歯肉粘膜境
		
赤(潰瘍化、脆弱) 18×16×8 (mm)	黒(硬) 11×11×6 (mm)	黒(滑沢) 10×10×2 (mm)
非上皮系悪性腫瘍	悪性黒色腫	メラノサイト過形成
13/10HPF 異型性中等度 脈管浸潤なし	1/10HPF 異型性軽度～中等度 脈管浸潤なし	核分裂像なし 異型性なし 脈管浸潤なし
上顎部分切除	上顎部分切除	生検(近心側)

(図7)