

症例報告

多発性皮膚肥満細胞腫と肺腺癌の重複癌の猫の 1 例

泉谷宗蔵¹⁾, 高平篤志¹⁾

1) たかひら動物病院 (中央支部・塩釜地区)

はじめに

肥満細胞腫は、猫の腫瘍全体の15%を占め、猫の皮膚腫瘍中では8~20%を占める。猫の皮膚肥満細胞腫には分化型の良性挙動のものが多く、時に再発性/多発性を示し臨床的に悪性挙動を示す症例も存在する。一方、猫の肺腺癌は診断時にはすでに肺内転移や遠隔転移を起こしている確率が犬よりも高いとされ、基本的に進行が早い腫瘍とされる。今回、多発性皮膚肥満細胞腫と肺腺癌の重複癌の猫の1例に遭遇したため、その概要を報告する。

症 例

スコティッシュ・フォールド、8歳3ヵ月齢、去勢雄。1ヶ月前に体表部に複数の結節性病変が見つかり他院を受診。細胞診検査(FNA)にて高分化型肥満細胞腫の疑いと診断。ステロイド内服/外用薬を使用するも変化を認めず、今後の治療相談のため当院を受診した(第1病日)。

診 断

第14病日に全身精査を行った。

一般身体検査

体重4.95kg (BCS5/9)、体表部(耳介/体幹)に合計5ヶ所の皮膚結節を認めた【図1】。いずれも大きさ数mm大、硬固、皮膚固着を認めたが底部固着は認められなかった。

細胞診検査(FNA)

皮膚結節のFNAでは、いずれも細胞質内顆粒を伴う独立円形細胞が採取された【写真1】。細胞診の所見から肥満細胞腫が疑われた。

血液検査/血液化学検査

異常所見は認められなかった。猫白血病ウイルス/猫エイズウイルスはともに陰性であった。

単純X線検査

腹部X線検査では異常所見は認められなかった。

胸部X線検査において、左肺後葉領域に孤立性の結節陰影を認めた【写真2】。

超音波検査

異常所見は認められなかった。

術前診断

- [1] 皮膚結節(5ヶ所): 多発性皮膚肥満細胞腫を疑う
- [2] 左胸腔内病変

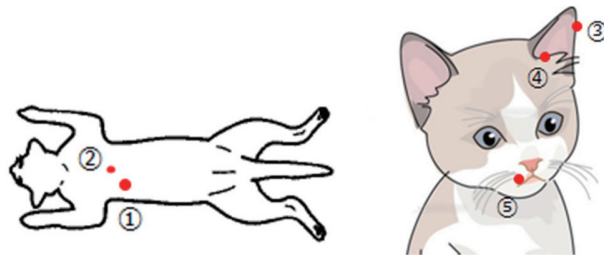


図1: 皮膚結節の発生部位 [第14病日]
①~⑤の合計5ヶ所の皮膚結節を認めた。

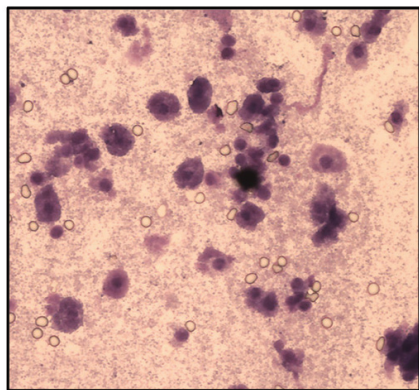


写真1：細胞診検査〔皮膚結節：第14病日〕
(ライトギムザ染色)

細胞質内顆粒を伴う独立円形細胞が採取された。
細胞診の所見から肥満細胞腫が疑われた。

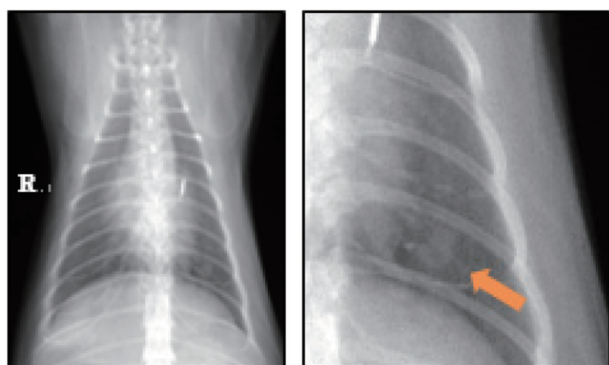


写真2：胸部X線検査〔第14病日〕

矢印は胸腔内結節陰影を示す。左図はVD像，右図は胸腔内結節陰影の拡大像。

治療・経過

術前検査の後，皮膚肥満細胞腫における治療の第一選択は外科的切除であること，胸腔内病変が肺癌であれば転移率が高く進行が早いため早めの精査が必要な旨をインフォームドした。ご家族はCT検査（胸腔内病変の精査）等の更なる精査は希望せず，外科療法（皮膚結節のみ）を選択希望された。確定診断を目的として，第21病日に外科療法（切除生検：皮膚結節5ヶ所）を実施した。

摘出組織の病理組織学的診断では，いずれも肥満細胞腫，核分裂指数0～4個／10HPF，異型性軽度～中程度，マージンクリーン，猫c-kit遺伝子変異についてはエクソン8／9ともに陰性であった。

ご家族に対して，皮膚肥満細胞腫が多発しており

予後に注意が必要であるため術後化学療法／分子標的薬等を提案した。有効性や有害事象，費用や時間などを説明し，ご家族は分子標的薬（トセラニブリン酸塩10mg/head MWF）を選択希望した。また，治療経過観察中も新規病変を形成する可能性があるため自宅にて注意深い観察をお勧めした。胸腔内病変については増大／増数のチェックのため定期検査を行うこととした。

術後に体表部に3ヶ所の新規病変【図2】が形成された（第26／49／64病日）。FNAでいずれも肥満細胞腫が疑われたため，脾臓原発肥満細胞腫の皮膚転移を想定し脾臓FNAを行ったが，脾臓からは肥満細胞腫を疑う細胞は採取されなかった。



図2：新規病変の発生部位
(×：前回手術部位)

胸腔内病変においては定期的に胸部X線検査を行っていたが，第108病日，第241病日に行ったX線検査にて明らかな増大が認められた【写真3】。そこで再度，ご家族に対してCT検査等の更なる精査をお勧めし，第243病日に近医にてCT検査を実施した。左肺後葉に孤立性で辺縁不整な最大径20mmの空洞性病変を認め，造影CT検査において辺縁に不均一で弱い造影増強効果を示した【写真4】。その他所属リンパ節等に異常所見は認められなかった。そこでご家族に対して確定診断および病理組織学的悪性度の評価による予後予測を目的として，切除生検をおすすめした。ご家族は手術を選択希望したため，第260病日に左肺後葉部分切除術を実施した。左肋間開胸にてアプローチし，肉眼にて病巣を確認したのち1～2cm程度のマージンを確保し，ギロ

チン法により切除した。その後は常法通り閉胸し、術後胸腔ドレーンを設置した。摘出組織の病理組織学的診断は肺腺癌、異型性中程度～やや高く、マージンクリーンであった【写真5】。術後は今回切除した肺腺癌が孤立性で遠隔転移を認めず、腫瘍マージンもクリアであったことから経過観察とし、術後も皮膚肥満細胞腫に対するトセラニブリン酸塩の内服のみ継続した。その後は2ヶ月に1回程度、定期的に胸部X線検査を実施しているが、第616病日（肺腺癌の手術から357日）経過した現在も再発や転移を認めず良好に経過している。

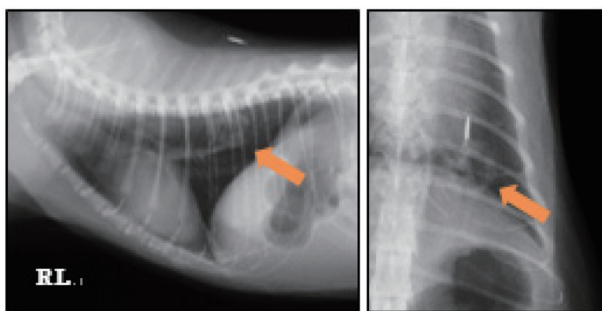


写真3：胸部X線検査（第241病日）

矢印は胸腔内結節陰影を示す。第14病日と比較して明らかな増大を認めた。左図は右ラテラル像、右図はVD拡大像。

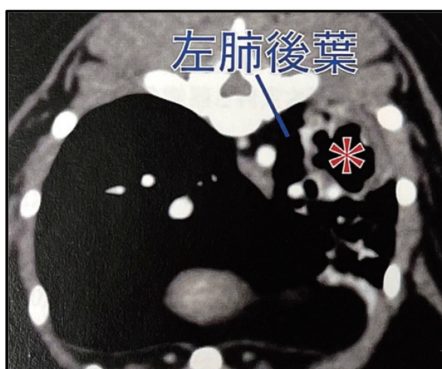


写真4：造影CT横断像（軟部組織条件）

〔画像提供：石巻アニマルメディカルセンター〕

*は左肺後葉に認めた空洞性病変を示す。その周囲には不均一で弱い造影増強効果を認めた。これらの所見から原発性肺腫瘍が疑われた。

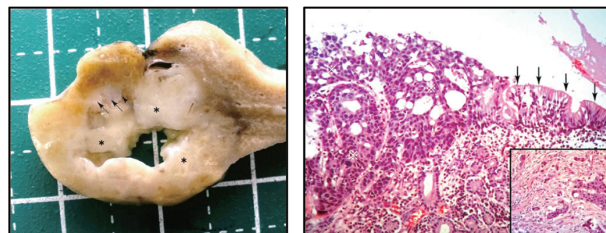


写真5：病理組織検査〔画像提供：PATHO LABO〕

左図は腫瘍の断面を示す。白色充実性組織からなり、小葉構造も観察される（矢印）。これは上皮性腫瘍を示唆する所見である。

右図はHE標本中拡大像を示す。腫瘍細胞が高円柱状を呈する部位が認められることや、気管支上皮（矢印）から移行する部位も認められることから肺原発と判断される。挿入図は線維組織の増生を伴って浸潤性に増殖する部位を示す。

考 察

猫の皮膚肥満細胞腫は頭頸部での発生が多く、外科的切除のみで80～90%は良性挙動を示すとされているが、15～30%の症例で同時あるいは続発して多発皮膚病変が認められる^{1,2)}。いくつかの負の予後因子が報告されており、①5個以上の多発性／続発性皮膚病変、②病理組織検査上の多形性および低分化所見、③高核分裂指数（5個以上／10HPF）、④高いKi67 indexおよびKIT免疫組織染色陽性率などが挙げられる^{1,2,3~5)}。これら負の予後因子を有する症例は予後に注意が必要とされる。本症例においては、手術時に5ヶ所の皮膚病変が多発したことから予後に注意が必要であると考えられ、外科的切除のみでは不十分であり、術後補助治療の適応であると考えられた。猫の肥満細胞腫における術後補助治療としては、細胞障害性薬剤（ロムスチン／ビンブラスチン等）や分子標的療法（イマチニブ／トセラニブ等）などが挙げられる。猫における再発性／多発性の皮膚肥満細胞腫に対する化学療法の効果は確立されていないが、ロムスチンなどいくつかの細胞障害性薬剤に対して肉眼病変の縮小が報告されている⁶⁾。c-kit遺伝子変異は猫の肥満細胞腫においても重要な役割を果たしており分子標的薬の有効性が近年報告されている。猫の皮膚肥満細胞腫ではc-kit遺伝子変異（エクソン8／9）が56～85%で認められ、特に

エクソン8変異症例においてKITに特異的なチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるイマチニブに対する治療反応例も報告されている⁷⁻⁹⁾。また、マルチチロシンキナーゼ阻害薬であるトセラニブについて有効性が報告され、トセラニブリン酸塩 (週3回あるいは隔日投与、投与量中央値2.5mg/kg) を使用した過去の報告では、反応率70% (完全寛解26% / 部分寛解44%)、維持病変を含めた臨床的有用性の期間中央値は32週であり、有害事象として軽度の骨髓/消化器毒性および肝酵素活性の上昇が認められた¹⁰⁾。本症例においては、通院時にストレスを感じやすい猫の性格や、ご家族が遠方にお住まいであることなどから、ご家族が通院頻度の少ない治療を希望したこと、過去の報告で猫の皮膚肥満細胞腫においてトセラニブリン酸塩の有効性が報告されていることなどから、術後補助治療として分子標的薬 (トセラニブリン酸塩) を選択した。術後も体表に3ヶ所の肥満細胞腫が新規形成したが、内服開始後は病変の増大は認められておらず、重大な副作用もなく良好に経過している。

また、本症例は皮膚肥満細胞腫の治療経過観察中に、肺腺癌の発生が認められた。猫の肺腺癌は基本的に転移率が高く、組織学的に未分化である場合、生存期間中央値は2.5ヵ月と報告されている¹¹⁾。また、びまん性気管支間質/間質への浸潤、胸水貯留、遠隔転移を認める症例においては予後不良とされているが、効果的な化学療法は知られていない。しかし、組織学的に高分化であり、腫瘍が孤立性で遠隔転移を認めない症例においては、外科療法単独で長期生存する報告もあり、早期発見早期治療が重要な腫瘍であると考えられている。本症例の場合、肺腫瘍が孤立性で遠隔転移を認めず、比較的早期発見であったため開胸による外科的切除のみを実施した。術後357日 (第616病日) 経過した現在も良好な経過で生存している。

腫瘍の発生は単発とは限らず、重複癌が発生するケースも珍しくない。本症例も皮膚肥満細胞腫の治療経過観察中に肺腺癌が重複発生したが、腫瘍症例においては術後も定期的に検診を行い、できるだけ早期発見/早期治療をすることが重要であると感じた。また、重複癌においては、画像診断によるス

テージ評価/病理組織学的診断による悪性度評価を行い、予後因子や進行度による予後を予測し、重複したそれぞれの腫瘍において適切な診断/治療を行なっていくことが大切であると改めて感じた。

参考文献

- 1) Melville,K.,Smith,K.C.,Dobromylskyj,M.J. (2015) :Feline cutaneous mast cell tumors:a UK-based study comparing signalment and histological features with long-term outcomes.
- 2) Lister,A.L.,Sorenmo,K.U. (2006) :Characterisation of the signalment,clinical and survival characteristics of 41 cats with mast cell neoplasia.
- 3) Sabattini,S.,Guadagni Frizzon,M.,Gentilini,F.,et al. (2013) :Prognostic Significance of Kit Receptor Tyrosine Kinase Dysregulations in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors.
- 4) Sabattini,S.,Bettina,G. (2010):Prognostic Value of Histologic and Immunohistochemical Features in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors.
- 5) Sabattini,S.,Bettina,G. (2017):Clinicopathological Criteria for cutaneous mast cell tumour grading in cats.
- 6) Rassnick,K.M.,Williams,L.E.,Kristal,O.,et al (2008):Lomustine for treatment of mast cell tumors in cats:38 cases (1999-2005)
- 7) Mallet,C.L.,Northrop,N.C.,Sabattini,C.F.,et al. (2013) :Immunohistochemical characterization of feline mast cell tumors.
- 8) Isotani,M.,Yamada,O.,Lachowicz,J.L.,et al. (2010):Mutations in the fifth immunoglobulin-like domain of kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumors.
- 9) Sabattini,S.,Barton,G.,Giantin,M.,et al (2017) :Kit receptor tyrosine kinase dysregulations in feline splenic mast cell tumors.
- 10) Berger,E.P.,Johannesburg,C.M.,Post,G.S.,et al. (2018):Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) use in cats with mast cell neoplasia.
- 11) David J Argyle,Malcolm J Brearley and Michelle M Turk (2009) :Decision Making in Small Animal Oncology