

# 犬猫の腫瘍診断治療の基礎 第2回

## ～腫瘍の診断法～

### 腫瘍とは

腫瘍の原因は何か?と尋ねられることは多いが、原因解明されていない腫瘍が、原因解明されている腫瘍より多いと言える。老齢も腫瘍を発生させる因子の一つである。その他に、喫煙、副流煙、放射線、紫外線、薬品、環境要因、感染症、遺伝、免疫など原因は様々である。代表的な人間の腫瘍と原因を表1に示す。ある調査では、煙草と食事による原因が半分以上を示したという報告も存在する(図1)。

一方、犬や猫の腫瘍においても原因不明なものが多い。表2は、犬や猫において解明されている腫瘍とその原因の一部を示す。また、犬のリンパ腫では、ゴールデンレトリバーが好発犬種で遺伝的要因が示唆されており、その他に高エネルギー電力線などの強い

磁場や除草剤、ご家族の喫煙、年齢などが原因の一つと言われている腫瘍も存在する。

予防可能な腫瘍も存在する。代表的なものとして早期卵巣子宮摘出術による乳腺腺癌の発生率の低下は有名である。

薬物による発がん性も確認されている。シクロホスファミドは、抗がん剤として用いる薬剤であるが、発がん性も知られており、本剤は27度で気化することから、医療従事者への暴露の危険性が高く注意すべき薬剤である。シクロスポリンは、犬や猫の臨床において免疫抑制剤やアトピー性皮膚炎の治療薬として処方されるが、シクロスポリンの長期投与は骨髄増殖

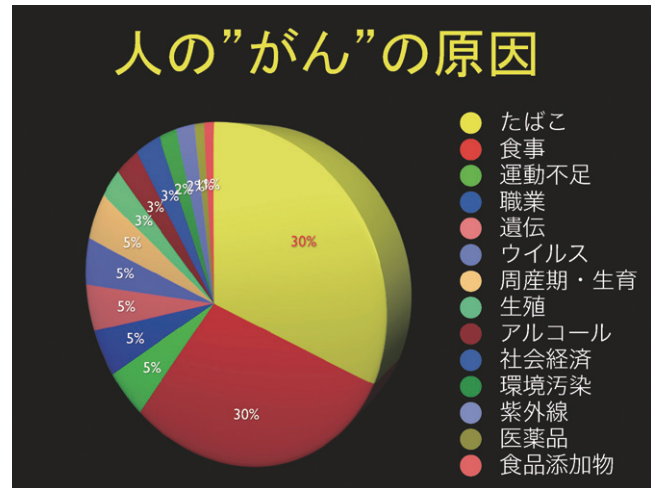


図1 人におけるがんの原因を示す。たばこと食事による原因が半分以上を占めている。

性疾患を発症する危険性があることが医学で報告されている。犬でも、シクロスポリンの長期投与が関与したと考えられるリンパ腫が報告されている。著者は、シクロスポリンの3カ月以上の継続投与は慎重に処方すべきであると考えている。

### "がん"の原因(人)

腫瘍	原因
口腔がん	喫煙
胃がん	食塩・ピロリ菌
大腸がん	家族性
肝臓がん	ウイルス
膵臓がん	喫煙
肺がん	喫煙
中皮腫	アスベスト
乳がん	エストロジェン
口腔がん	パピローマウイルス
精巣がん	停滞精巣
陰茎がん	包茎
腎細胞がん	肥満

表1 人におけるがんの原因(一部)を示す。中皮腫のアスベストは近年注目される名となったが、多くのがんの原因は1つの原因ではなく、多くの原因や段階を経ている。

### 動物の原因

動物種	物質	発生腫瘍
ネコ	FeLV	白血病・リンパ腫
ネコ	FeSV, FeLV	線維肉腫
ネコ	眼球外傷	眼内肉腫
イヌ	エストロジェン	乳癌
イヌ	テストステロン	肛門周囲線腫
イヌ	放射線照射	骨肉腫
イヌ	シクロホスファミド	移行上皮癌
イヌ	骨折・インプラント	骨肉腫
イヌ・ネコ	紫外線	皮膚扁平上皮癌

表2 犬と猫におけるがんの原因(一部)を示す。

## 良性腫瘍と悪性腫瘍

良性腫瘍と悪性腫瘍との違いを表3に示す。良性腫瘍でも、脳や脊髄など発生する場所によっては臨床的に悪い挙動を示す。また近年、犬や猫の高分化型リンパ腫（低悪性度リンパ腫または小細胞リンパ腫）を、良性挙動するものと誤解しているという話をよく耳にする。高分化リンパ腫と診断された症例において、臨床挙動が極めて悪い症例も多い。高分化型や低悪性度リンパ腫を良性腫瘍と誤解してはならない。

何故、悪性腫瘍が悪いのか？ 悪性腫瘍は下記の7項目のために悪いと認識されており、悪性腫瘍の7つの悪行と呼ばれている。

1. 勝手に増える（細胞増殖遺伝子の暴走）
2. 死ななくなる（細胞死の遺伝子異常）
3. まともにならなくなる（細胞分化異常）
4. 抗癌剤が効かなくなる（薬剤耐性遺伝子発現）

5. 免疫が効かなくなる（免疫系の遺伝子異常）
6. 血管を呼び寄せる（血管新生遺伝子の発現）
7. 周囲との付き合いが悪くなる（細胞接着・運動遺伝子の関与）

## 悪性腫瘍と転移

腫瘍の転移は、多くのプロセスを経て成立する。主な経路として血管、リンパ管、管腔、播種性転移がある。転移の成立には、原発巣が増殖する必要があり、原発巣の増殖に続いて血管が新生される。悪性腫瘍細胞は、原発巣から離れ脈管内へ侵入し脈管内を移動する。目的とする転移臓器の脈管壁に悪性腫瘍細胞が接着し、脈管外へ脱出し増殖することで転移が成立する。悪性腫瘍の種類により転移先が異なり、たとえば肥満細胞腫は、肺の転移は稀で、肝臓や脾臓に転移しやすいという特徴を有する。脾臓の血管肉腫では、肝臓や肺ならびに心臓に、前立腺癌では骨

に転移しやすいことが知られている。これらは1889年Pagetらによってseed and soil theoryとして提唱された。

また、多くの悪性腫瘍では、一旦肺転移が成立すれば進行が早いのに比較して、犬の甲状腺癌では肺

転移が認められても進行が遅いという特徴がみられる。さらに、肛門囊アポクリン腺癌では、原発巣より転移病巣の方が明らかに大きく目立つことがある特徴的な腫瘍である。

## 悪性腫瘍の生物学的特徴

悪性腫瘍の大きさが1cm大であれば、腫瘍細胞は約1億個から成ると言われている。1億個集合して始めて早期癌と言われる状態である。したがって、それ以下では体内に腫瘍細胞が存在しても肉眼的ならびに画像上で確認不可能である。これらを、潜在癌や微小癌と呼ぶ。この潜在癌を認識することは重要である。化学療法などの治療で、肉眼的に腫瘍が消失しても、腫瘍細胞が肉眼的に確認できる1億個以下に減数したことを意味し、完治すなわち0個に減数したことを意味しない。肉眼的に確認できない潜在癌が存在することは、再発や治療耐性などの問題が生じる一因と考えられる（図2）。

## 良性腫瘍と悪性腫瘍

	良性腫瘍	悪性腫瘍
発育形式	膨張性・圧排性	浸潤性
境界	明瞭	不明瞭
発育速度	遅い	早い
異型性	軽度	重度
転移	なし	あり
細胞分化	成熟	未熟
壊死・出血	少ない	多い

表3 良性腫瘍と悪性腫瘍の特徴を比較 悪性腫瘍では境界不明瞭で浸潤性に増殖する。娘結節とよばれる原発巣と離れた部位に腫瘍細胞集塊を形成することもある。一般的に発育速度が速く、未熟な細胞で異型性が高いのが悪性腫瘍の特徴である。

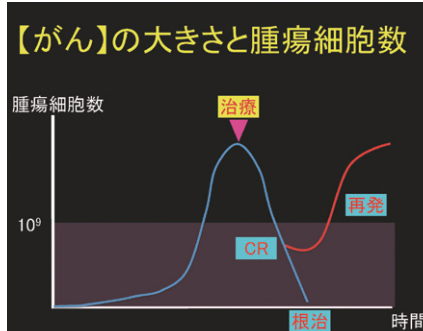


図2 がん細胞が治療により1億個以下になると、肉眼や触診にて確認不可能である。これを潜在癌や微小癌と呼ぶ。1億個以下といっても腫瘍細胞が完全に消失したわけではない。腫瘍治療効果判定での完全寛解とは、肉眼ならびに画像診断上で腫瘍が消失したことを意味するが、腫瘍細胞が完全に消失したわけではない。

## 腫瘍の診断

DAMNITVは、腫瘍の診断にも有益な分類である。図3に示すように一般的に腫瘍症例は慢性経過を示す。ただし、四肢骨肉腫症例で、2～3日前から跛行という主訴で来院されるケースも存在することから、例外があることも認識しておく必要がある。これは、痛みみの限界に達したのが2～3日であり、犬や猫は臨床症状を隠すので注意が必要である。

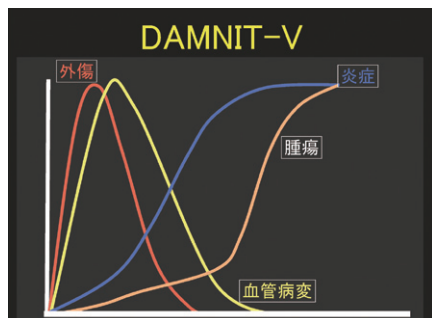


図3 DAMNITVとは、病態を分類する方法である。病態それぞれの頭文字を示している。DはDegenerative(変性)、AはAnomalous(奇形)、MはMetabolism(代謝性)、NはNeoplasma(腫瘍)、Nutrition(栄養)、IはInfection(感染)、Inflammation(炎症)、Idiopathy(特発性)、Iatrogenic(医原性)、TはTrauma(外傷)、Toxic(中毒性)、VはVascular(血管性)を示す。外傷(赤色)や血管性(黄色)は急激に発生し、速やかに改善するが、腫瘍(茶色)は徐々に慢性的に進行することを意味する。

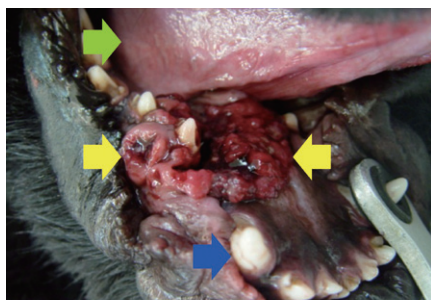


図4 生後7カ月齢の雄のマスティフ 下顎の悪性黒色腫(黄色矢印)、黄緑矢印は舌、青矢印は右下顎犬歯を示す。

また、腫瘍は老齢に多く発生するが、生後12カ月齢以下でも悪性腫瘍の発生は認められる。表4は、近年報告された生後12カ月齢までに発生した犬の腫瘍を示す。良性の犬皮膚組織球腫が圧倒的に多いが、肥満細胞腫ならびに軟部組織肉腫などの悪性腫瘍の発生も7%を占めた。図4の症例は、生後7カ月齢で口腔内下顎に発生した悪性黒色腫の症例である。本症例は、外科手術を実施したが、短期間で再発ならびに肺転移がみられ、極めて悪い挙動を示した。

腫瘍	例数	割合	種類	例数
皮膚組織球腫	8465/9522	89%		
良性腫瘍	35%			
上皮		375	ハピローマ	167
			皮膚付属器腫瘍	155
			乳腺腫	24
血液腫瘍	229		肥満細胞腫	159
			リンパ腫	61
			形質細胞腫	5
非上皮	145		脂肪腫	63
			血管系	37
			エプーリス	21
その他			黒色腫	42
			起源不明腫瘍	26
			歯原性腫瘍	10
悪性腫瘍	118/9522			
			軟部組織肉腫	75
			悪性黒色腫	42
			起源不明悪性腫瘍	26
			骨肉腫	19
			未分化肉腫	13
			血管肉腫	10

表4 12カ月齢以下の若い犬に発生した腫瘍

問診と身体検査

## 問診と身体検査

腫瘍を見逃さないために、視診、触診などの身体検査と、問診は極めて重要であるが、軽視されている場合も少なくない。問診では、「腫瘍を、いつ発見したか?」「増大傾向は?」「臨床症状は?」など重要情報を聴取する。

身体検査は、身体の状態を把握することに加え体表腫瘍の場合、大きさ、外観、自壊の有無、皮膚ならびに皮下固着の有無や可動性、体表リンパ節の状態を評価する。リンパ節は、腫瘍や転移性腫瘍以外でも炎症によっても腫大する。反対に、腫瘍が転移しているにもかかわらず腫大していないリンパ節もあり得る。

腫瘍を形成しない悪性腫瘍も存在する。例えば上皮向性皮膚型リンパ

腫では、持続する隣接と搔痒が臨床徴候で、皮膚炎と診断され長期間皮膚炎治療が施され、治療に反応しないことから生検にてリンパ腫と診断されることが多い。著者は、臨床獣医師は矛盾や疑問点を常に追究するよう心がけるべきで、全ての症例に腫瘍が隠れている可能性があることを考慮した診療が必要と考えている。

## 腫瘍と血液検査

腫瘍随伴症候群または腫瘍に関連した血液検査の異常所見は多くみられる。CBC、血液化学検査、血液凝固線溶系検査など臨床病理所見は重要である。詳細は、成書を参照していただきたいが、ここでは高カルシウム血症について特筆する。医学では多くの腫瘍マーカーが存在するが、犬や猫の腫瘍マーカーは存在しない。

強いて言えば、血清カルシウム値は腫瘍マーカーの一つと言える。高カルシウム血症の原疾患として、腎不全、上皮小体機能亢進症、アジソン病など

## 犬猫の腫瘍診断治療の基礎 第2回

挙げられるが、腫瘍が原因での高カルシウム血症も頻発する。リンパ腫、多発性骨髄腫などの血液腫瘍、腺癌、骨肉腫など、あらゆる腫瘍で高カルシウム血症がみられるため、高カルシウム血症の鑑別診断には腫瘍を疑った精査が必要となる。

血液凝固線溶系検査も重要である。丸山らは(J Vet Med Sci,2004)、悪性腫瘍の約10%が播種性血管内凝固症候群(DIC)であると報告している。また、悪性腫瘍症例における死因の上位がDICであると指摘されている。DICは、出血傾向のある病態と認識されているが、DICの2大症状は、出血症状と臓器症状である。臓器症状は最終的に臓器不全により死に至る。上記2大症状は、線溶抑制型か線溶亢進型であるかにより症状が異なることが医学で認識されている。犬では、出血症状より臓器症状を示すDICの方が多いと考えられている。DICは、凝固亢進状態であることから医学ではTAT(トロンビン-アンチトロンビン複

合体)の増加がDICの診断に必須である。しかし、犬や猫ではTAT測定が一般的ではない。現状では、血小板数の低下、プロトロンビン時間(PT)の延長、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長、フィブリノーゲンの低下、アンチトロンビン(AT:以前のアンチトロンビンⅢ)の低下、フィブリン分解酵素(FDP)の増加ならびに破碎赤血球の出現を用いて診断している。具体的には、腫瘍など基礎疾患を有した症例が、破碎赤血球を除く6項目中2項目を認めるとDIC前段階(Pre-DIC)とし、4項目以上認められた場合をDICと診断する。破碎赤血球の存在はDICの診断精度を上昇させる(表5)。DICに陥ると治療率は極めて低いことから、DIC前段階状態で治療を開始することが重要である。

### 腫瘍と画像診断

腫瘍症例に対する胸部X線診断は、右下横臥像、左下横臥像そして背腹または腹背像の3方向撮影

が重要である(図5)。

超音波画像診断も腫瘍臨床に欠かせない画像診断の一つである。とくに、超音波画像ガイド下生検(次号で掲載)は、腫瘍の診断精度ならびに診断率を飛躍的に向上させる方法である。

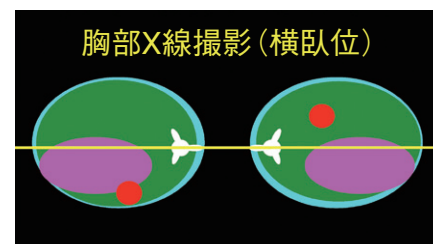


図5A 横臥位でのX線撮影では、下の肺は含気量が少ないために腫瘍が存在しても腫瘍陰影と空気陰影とのコントラストの差が低いために見逃されることが多い。胸部X線検査の横臥位撮影は左下ならびに右下と、背腹像または腹背像の3方向撮影する必要がある。

緑:肺 ピンク:心臓 赤:腫瘍

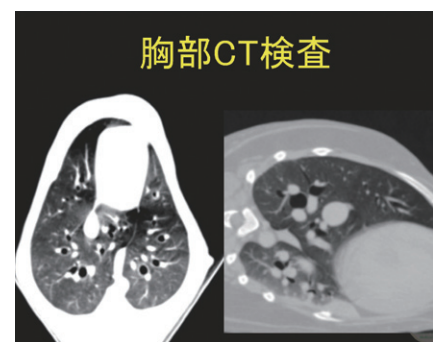


図5B 図5Aで示した下に位置する肺は含気量が少ないことをCT画像で示す。左図は腹背像で左右の肺は等しく含気しているが、右図では下の肺は上の肺に比較し明らかに含気が少ない。

## DICの診断

DICの基礎疾患あり

検査項目	略語	検査値
血小板数	PLT	減少
プロトロンビン時間	PT	延長
活性化部分トロンボプラスチン時間	APTT	延長
フィブリノーゲン	FIB	減少
フィブリン分解産物	FDP	増加
アンチトロンビン	AT	低下

破碎赤血球の出現 → 必発ではなく、出現は信頼性向上

表5 犬と猫におけるDICの診断基準

DICの診断は基礎疾患が上で、紫の6項目中2項目が認められたものをDIC前段階、4項目以上認められるものをDICと診断する。破碎赤血球の出現はDIC診断の信頼性が増す。

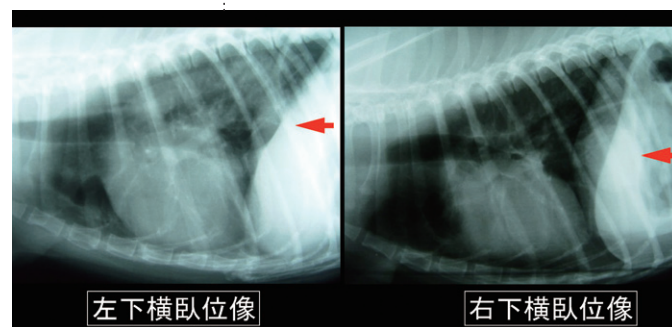


図5C 実際に肺後葉に腫瘍が認められる症例の胸部X線画像

同じ症例であるが、左下横臥位像では後葉の腫瘍陰影が不鮮明であるが、右下横臥位像では腫瘍陰影は鮮明に描出されている。これは、上に位置する左肺に腫瘍が存在し、空気とのコントラストが高く鮮明に描出されたことを意味する。

近年、国内ではコンピューター断層撮影装置 (CT) を導入した施設が増えたため、容易にCT検査が可能となった。CT検査は、転移の確認や手術範囲の決定に必須のアイテムとなった (図6)。

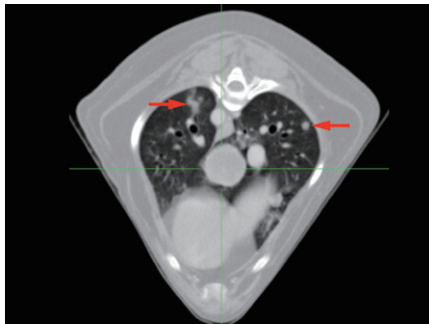


図6A CT検査では赤矢印で示すX線検査では確認不可能な微小肺転移像を確認することが可能である。

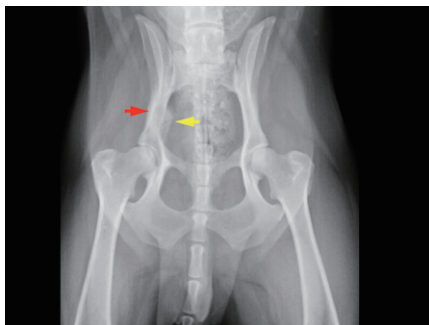


図6B 右骨盤股関節頭側に発生した線維肉腫症例の骨盤X線検査所見  
軽度の骨透過性 (赤矢印) ならびに骨増殖像 (黄矢印) が確認される。

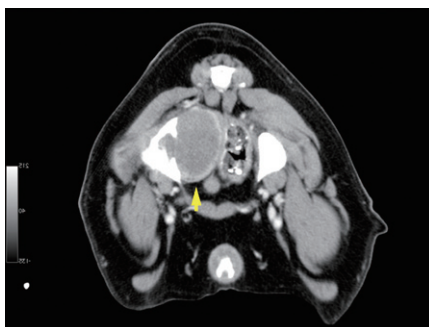


図6C 図6Bの症例の骨盤部CT像  
骨溶解を伴う巨大な骨盤腔内腫瘍 (矢印) により結腸が左側に変位している。図6Bで示す単純X線画像では不明瞭な腫瘍や骨溶解像であったが、CT検査では明瞭に評価可能である。

## 腫瘍のステージング

腫瘍症例において、治療を施す前に動物の状態と腫瘍の進行状況を評価するステージングならびに確定診断を実施しておくことが望ましい。これらは、根治または緩和治療の選択に影響を及ぼすからである。

ステージング法の一つとして、TNM分類によるステージングが挙げられる。TNM分類とは、原発腫瘍 (Tカテゴリー)、領域リンパ節の評価 (Nカテゴリー)、遠隔転移 (Mカテゴリー) を評価するWHOが定めた分類であるが、かなり古い分類であり一部の腫瘍では改定が望まれるといった欠点も有するが、現在でも一般的な分類法である。腫瘍の解剖学的発生部位によってTNM分類が存在する。表6は、犬の乳腺腫瘍のTNM分類を示す。これらを基に、ステージIからステージIVまで右記の臨床ステージ分類にあてはめる。

### ステージ I

局所に限局した腫瘍

### ステージ II

領域リンパ節に浸潤した腫瘍

### ステージ III

ステージIIより広範囲に浸潤した腫瘍

### ステージ IV

遠隔転移のある症例

ステージIでは根治が可能であるケースが多いが、ステージIIIでは根治が難しいケースが多くなる。例えば、第4乳腺に発生した乳腺癌の症例で、ステージIであれば外科手術にて根治が可能であるが、鼠径リンパ節に転移が認められるステージII以上では、術後化学療法を考慮する必要がある。しかし、ステージIIIでは、外科手術単独では根治不可能である可能性が高いため、術後化学療法などの補助的治療が必要となる。これらのステージングに加え、動物の状態を把握する。すなわち、腫瘍より重要で早急に治療しなければならない疾患の存在や、腫瘍治療に耐えられる状態であるか否かの判定をおこなう。

次号では、腫瘍の確定診断ならびにステージングに必要な生検法について解説する。

### TNM分類 (犬の乳腺腫瘍)

Tカテゴリー	T0	腫瘍が認められない
	T1	腫瘍の最大直径が3cm未満
	T2	最大直径が3~5cm
	T3	最大直径が5cm以上
	T4	炎症性乳癌 a: 固着なし b: 皮膚固着あり c: 筋肉固着有り
Nカテゴリー	N0	領域リンパ節への浸潤なし
	N1	患側領域リンパ節への腫瘍浸潤
	N2	両側領域リンパ節への腫瘍浸潤
Mカテゴリー	M0	遠隔転移なし
	M1	遠隔転移あり
表記例 : T <sub>3b</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>		

表6 犬の乳腺腫瘍のTNM分類を示す。

原発腫瘍 (T)、領域リンパ節 (N)、遠隔転移 (M) を評価する臨床的分類法であり、表記例のT<sub>3b</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>は、Tカテゴリーにおいて腫瘍の最大直径が5cm以上で皮膚固着しており、領域リンパ節である鼠径リンパ節に腫瘍浸潤が針細胞診検査にて確認され、胸腹部X線検査ならびに超音波検査において遠隔転移は確認されなかった場合の表記例。