

## 【短 報】 小動物

## フェレットのインスリノーマ16症例の回顧的調査

大 橋 英 二

あかしや動物病院 (〒089-0535 中川郡幕別町札内桜町112-2)

(受付2015年1月25日)

## 要 約

インスリノーマは、膵島β細胞の腫瘍化により、低血糖に起因する種々の臨床症状が生じる疾患である。本研究ではインスリノーマを発症したフェレット16頭を回顧的に調査した。インスリノーマ発症の雌雄差は認められず、発症年齢の平均は $5.6 \pm 1.5$ 歳であった。外科的治療群 ( $n=5$ ) と内科的治療群 ( $n=11$ ) の比較では、発症年齢はそれぞれ $4.2 \pm 0.6$ および $6.2 \pm 1.3$ 歳と外科的治療群が有意に低く、生存期間はそれぞれ $645 \pm 276$ および $282 \pm 317$ 日と外科的治療群が有意に長かった。6頭においてインスリノーマ診断時に併発疾患が認められ、その内5頭が副腎疾患であった。内科的治療群および外科的治療群で再発後に内科的治療を行ったほとんどの症例で、副腎皮質ホルモン剤の副反応と思われる所見がさまざまな程度で認められた。以上の結果から、治療方法の選択には個体の年齢や併発症などに考慮した対応が必要であると思われる。

キーワード：フェレット、インスリノーマ、生存期間

-----北獣会誌 59, 457~459 (2015)

インスリノーマは、膵島β細胞が腫瘍化することによりインスリンが過剰に分泌された結果、低血糖に起因する種々の臨床症状が生じる疾患である。主たる臨床症状は、元気消失、食欲低下、後躯のふらつき、流涎、意識レベル低下、あるいは痙攣発作などである<sup>[1-6]</sup>。犬や猫に比較してフェレットのインスリノーマの発生率は高く、国内においてはMiwaら<sup>[7]</sup>による2005年の報告では全腫瘍性疾患の22.3%であった。治療法は副腎皮質ホルモン剤を主とした内科的治療法と外科的治療法に大別される。発症後の生存期間の平均値はWeissら<sup>[6]</sup>による66頭の調査では、内科的治療法のみの場合では186日、外科的治療法の中では膵臓結節のみの切除が456日、膵臓結節と膵臓部分切除を含む術式が668日と報告されている。また、フェレットでは、インスリノーマのみならず副腎疾患（過形成、腺腫あるいは皮質腺癌）やリンパ腫の発生率も高く、それらが併発することもしばしば認められる<sup>[5,6]</sup>。しかし、フェレットのインスリノーマのこれまでの疫学的報告では症例ごとの年齢および併発症などの詳細は記載されていない。

今回、著者の動物病院で経験したインスリノーマの16症例について回顧的に調査した。

## 材料と方法

フェレットのインスリノーマを疑う元気消失、食欲低下、後躯のふらつき、流涎、意識レベル低下、あるいは痙攣発作などの臨床症状や低血糖 ( $GLU < 60 \text{ mg/dl}$ ) の発現、および副腎皮質ホルモン剤またはグルコース投与により臨床症状が改善した症例を調査対象とした。外科的治療法を行った全症例で病理組織学的に膵島β細胞腫瘍を確認した。内科的治療法には副腎皮質ホルモン剤としてプレドニゾン ( $0.5 \sim 2.0 \text{ mg/kg/day}$ ) あるいはデキサメサゾン ( $0.05 \sim 0.2 \text{ mg/kg/day}$ )、およびジアゾキシド ( $10 \sim 15 \text{ mg/kg/day}$ ) を臨床経過に応じて組み合わせて使用した。調査対象フェレットは16頭が該当し、外科的治療法を行った症例が5頭（外科的治療群）および内科的治療法のみ行った症例が11頭（内科的治療群）であった。外科的治療群の5頭の内訳は、膵臓結節のみ摘出した症例が3頭および膵臓部分切除を併用

連絡責任者：大橋 英二 あかしや動物病院

TEL/FAX : 0155-21-5116 E-mail : tino-mero-coro@netbeet.ne.jp

した症例が2頭であった。また、外科的治療後にインスリノーマの臨床症状が再発した症例には、その時点で内科的治療法を開始した。フェレットの発症年齢の差および生存期間の差の検定にはt検定を行った。

## 成 績

インスリノーマ発症フェレット16頭の個別別データを表に、開腹手術時に認められた膵臓結節の肉眼所見(症例No. 1)を図に示した。

性別では去勢雄が7頭および避妊雌が9頭とほぼ同数であった。インスリノーマ発症年齢の平均は $5.6 \pm 1.5$ 歳であり、去勢雄と避妊雌ではそれぞれ $6.1 \pm 1.6$ および $5.2 \pm 1.3$ 歳と両者に有意差は認められなかった。

外科的治療群の発症年齢は内科的治療群に比較して有意に低く、生存期間は外科的治療群が内科的治療群に比較して有意に長かった。

外科的治療群において生存期間が最も短かった症例



図 開腹手術中に認められた膵臓内の結節(矢印)を示す。

表 インスリノーマ発症フェレット16頭の個別別データ

	症例 No.	性別	年齢(歳)	生存期間(日)	特記事項
外科的治療群	1	S	3.5	625	膵臓結節摘出後再発なし
	2	C	3.9	879	膵臓結節摘出後再発、792日目より内科的治療
	3	S	4.0	814	膵臓部分切除後再発、180日目より内科的治療
	4	S	4.9	726	膵臓結節摘出、副腎疾患(副腎皮質腺瘤)併発のため当該副腎切除
	5	C	4.8	181	術前の内科的治療への反応乏しく、膵臓部分切除後再発、141日目より内科的治療
	平均値±標準偏差		$4.2 \pm 0.6^*$	$645 \pm 276^{**}$	
内科的治療群	6	S	5.8	298	172日目にリンパ腫併発、298日目に安楽死
	7	S	4.0	572	
	8	C	7.7	62	副腎疾患併発
	9	C	7.7	409	副腎疾患併発
	10	C	5.4	81	副腎疾患併発
	11	S	5.0	35	副腎疾患・骨髄抑制併発
	12	C	8.0	59	心不全併発
	13	C	5.4	1089	
	14	S	5.5	166	
	15	S	7.2	90	
	16	S	6.9	242	
	平均値±標準偏差		$6.2 \pm 1.3^*$	$282 \pm 317^{**}$	

S: 避妊雌 C: 去勢雄

\*: 外科的治療群の発症年齢は内科的治療群に比較して有意 ( $P < 0.01$ ) に低い

\*\* : 外科的治療群の生存期間は内科的治療群に比較して有意 ( $P < 0.05$ ) に長い

No. 5は、手術前に行った副腎皮質ホルモン剤投与に対して血糖値の上昇反応が乏しく、臨床症状の改善も認められなかった。膵臓には直径0.5~3mmの腫瘍が左葉に3個および右葉に2個認められ、特に左葉の腫瘍には発達した血管の侵入が認められた。左葉腫瘍は左葉部分切除および右葉腫瘍は腫瘍のみの切除を行った。摘出腫瘍の病理組織検査では、腫瘍化した膵島β細胞のリンパ管侵襲が認められた。

16頭中6頭においてインスリノーマ診断時に併発疾患が認められ、その内5頭が副腎疾患であった。残り1頭は重度心不全を併発していた。内科的治療群の1頭は、インスリノーマの治療経過中にリンパ腫を併発した。

内科的治療群および外科的治療群で再発後に内科的治療を行ったほとんどの症例で、血中肝酵素値(ALT、ALP、AST)の上昇、高脂血症、皮膚炎、胃腸症状あるいは皮下・腹腔内への著しい脂肪沈着等の副腎皮質ホルモン剤の副反応<sup>[4]</sup>と思われる所見がさまざまな程度で認められた。

## 考 察

フェレットのインスリノーマの発症年齢は4~6歳に多いと報告<sup>[1,2,5,6]</sup>され、今回の16頭も同様であった。雄の方が雌に比較して発症例がやや多い<sup>[1,6]</sup>とされている点は今回と異なっていたが、症例数が比較的少なかったことに起因するかもしれない。

臨床現場で外科的あるいは内科的治療法を選択するにあたり、フェレットの年齢あるいは一般状態が重要な判断材料となる。フェレットの一般的な寿命は7~8歳であり、また、腫瘍の発生が増加してくる3~4歳からが

いわゆるシニア期とされている<sup>[5,8]</sup>。今回の調査では、外科的治療群の発症年齢が内科的治療群よりも低かった。このことは、外科的あるいは内科的治療法のいずれかを選択する際に、比較的若く開腹手術による危険性が比較的少ないと思われる個体に対して外科的治療法を選択し、年齢が高いあるいは併発症のある個体に内科的治療法を選択することが多いことに起因した。今回、外科的治療群の生存期間が内科的治療群よりも長かったことは Weiss ら<sup>[6]</sup>の報告と同様であった。しかしその報告では発症時の年齢について記載されていない。今回は外科的治療群と内科的治療群の発症年齢が異なることから、生存期間のみで外科的治療法の方が有効か否かは判断できないと考えられた。

フェレットのインスリノーマでは、肉眼でわずかに確認あるいは触知できる程度から数ミリの結節が膵臓内に複数存在する<sup>[1,2,5]</sup>。それらの摘出は結節のみあるいは膵葉部分切除により行うが、視診や触診で確認不可能なものが残存することから完全切除は不可能である<sup>[1,2,5]</sup>。そのため術後さまざまな期間経過後、臨床症状が再燃することが多い。今回の外科的治療群においても5頭中3頭に再発が認められ内科的治療法が必要となった。また、フェレットではインスリノーマ、副腎疾患（腫瘍）およびリンパ腫が三大腫瘍と呼ばれ、発生率が高いことに加えてそれらがしばしば併発する<sup>[1-3,5-7]</sup>。今回も16頭中5頭はインスリノーマ診断時に副腎疾患を併発していた。フェレットの副腎疾患は犬と異なり、副腎が過形成あるいは腫瘍化することにより17-ヒドロキシプロゲステロンやエストラジオールなどの性ホルモンが過剰分泌されることが特徴である<sup>[2]</sup>。その臨床症状は、内分泌性脱毛、活動性低下、雌の陰部腫大、雄の発情行動および尿失禁などが多い<sup>[2]</sup>。臨床診断はこれらの症状に加えて、超音波検査による副腎腫大の検出および持続型 Gn-RH 類似化合物である酢酸リュープロレリン製剤を投与し臨床症状が改善することにより行い<sup>[2]</sup>、今回の5頭も同様の方法で診断した。さらに、1頭は治療経過中にリンパ腫を併発した。また、胃内異物摘出等の開腹手術時に、低血糖やインスリノーマを疑う臨床症状なしに偶然に膵島細胞腫が見つかり切除することも珍しくはない<sup>[5]</sup>。それらのことから、インスリノーマを疑う症例に外科的治療法か内科的治療法を選択するための判断基準を明確にすることは困難であると考えられた。

インスリノーマの内科的治療法では副腎皮質ホルモン剤の長期投与が主体となるため、同剤特有の副反応<sup>[4]</sup>の発現を避けることができない。一方、高インスリン血

症性低血糖症の治療剤であるジアジキドは、膵島β細胞からのインスリン分泌抑制作用を主とし、副反応は乏しいとされている<sup>[1,2,5]</sup>。しかし、フェレットのインスリノーマに対してジアジキドの単独投与の効果は乏しいために、副腎皮質ホルモン剤の投与量を減量させる効果に留まるとされ<sup>[5]</sup>、著者のこれまでの経験でも同様であった。

以上のことから、フェレットのインスリノーマの治療方針の選択について、内科的治療法中に副反応の発現が多いことを考慮すると、比較的若い個体でかつ一般状態がそれほど悪くなければ外科的治療法が有効であり、老齢の個体あるいは併発症等の影響を強く受ける個体では内科的治療法を行うなど、個体の年齢や併発症等に考慮した対応が必要であると思われる。

## 引用文献

- [1] Chen S : Pancreatic endocrinopathies in ferrets, *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 11, 107-123 (2008)
- [2] Chen S : Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets (*Mustela putorius furo*), *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 13, 439-452 (2010)
- [3] Ehrhart N, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Wimsatt JH : Pancreatic beta cell tumor in ferret : 20 cases (1986-1994), *J Am Vet Med Assoc*, 15, 1737-1740 (1996)
- [4] Feldman EC, Nelson RW : Canine and feline endocrinology and reproduction, 3rd ed, 464-483, Saunders, St Louis (2004)
- [5] 三輪恭嗣、内田和幸、中田真琴 : インスリノーマ、エキゾチック臨床、8、三輪恭嗣編 11-36、学窓社、東京 (2013)
- [6] Weiss CA, Williams BH, Scott MY : Insulinoma in the ferret : clinical findings and treatment comparison of 66 cases, *J Am Anim Hosp Assoc*, 34, 471-475 (1998)
- [7] Miwa Y, Kurosawa A, Ogawa H, Nakayama H, Sasai H, Sasaki N : Neoplastic diseases in ferrets in Japan : A questionnaire study for 2000 to 2005, *J Vet Med Sci*, 71, 397-402 (2009)
- [8] Hoppes SM : The senior ferret (*Mustela putorius furo*), *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 13, 107-122 (2010)