

【小動物】 短 報

フェレットに発生した多発性骨髄腫の1例

大橋 英二¹⁾ 田川 道人²⁾ 松本高太郎²⁾
 合山 尚志³⁾ 古林与志安³⁾

1) あかしや動物病院 (〒089-0535 北海道中川郡幕別町札内桜町112-2)

2) 帯広畜産大学臨床獣医学研究部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

3) 帯広畜産大学基礎獣医学研究部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

(受付2013年10月1日)

要 約

2歳齢、去勢雄のフェレットが、後躯のふらつきを主訴に来院した。血液検査において、高蛋白、アルブミン/グロブリン (A/G) 比低下、モノクローナルガンモパシーおよび高カルシウム血症が、X線検査において多発する骨融解像がそれぞれ認められた。第20病日に死亡し、病理組織学的検査を行った。骨髄、肝臓、脾臓および腸間膜リンパ節において形質細胞様およびリンパ球様の腫瘍細胞が混在した多巣性増殖像が観察された。免疫組織化学染色では、抗CD20抗体陽性リンパ球様腫瘍細胞も認められたが、大半の細胞は抗CD20陰性であった。超微形態学的検索では、腫瘍細胞の細胞質に発達した粗面小胞体が観察されたことから、腫瘍細胞は形質細胞に分化を示すことが裏付けられた。以上の所見から、本フェレットは臨床および病理組織学的に多発性骨髄腫と診断された。

キーワード：フェレット、多発性骨髄腫、形質細胞

-----北獣会誌 58, 5~8 (2014)

フェレットは、脊椎動物門・哺乳綱・食肉目・イタチ科・イタチ属のヨーロッパケナガイタチ (*Mustela putorius*) の亜種であり、近年では伴侶動物として飼育頭数が増えている。多発性骨髄腫は、骨髄内外に腫瘍化した形質細胞が浸潤し、骨融解およびモノクローナルガンモパシーを主徴とする疾患である^[1]。フェレットの本疾患は1985年に米国の Methiyapun ら^[2]により初めて報告され、その発生率は、Li ら^[3]による米国の報告で0.35% (全腫瘍574頭中2頭) および Miwa ら^[4]による国内の報告では0.32% (945頭中3頭) とまれな疾患である。さらに、フェレットの本疾患の臨床所見を記載した報告^[2]はほとんどみられないことに加え、診断基準および治療方針は確立されていない。今回、フェレットに骨融解およびモノクローナルガンモパシーが認められ、病理組織学的検査において多発性骨髄腫と診断されたので概要を報告する。

症 例

症例はフェレット、去勢雄、2歳7カ月齢、体重2.7 kgであり、前日からの食欲低下および後躯のふらつきを主訴に来院した (第0病日)。可視粘膜は正常で体表リンパ節の腫大は認められなかったが、中等度の脾腫が触知された。血液検査 (表1) において、高蛋白、アルブミン/グロブリン (A/G) 比低下、モノクローナルガンモパシーおよび高カルシウム血症が認められ、X線検査 (図1) において第4、5胸椎棘突起および第6腰椎椎体の骨融解像が認められた。フェレットの高蛋白血症を示す代表的な疾患の一つにアリューシャン病^[5]がある。しかし、本症例のアリューシャン病ウイルス (ADV) 抗体は3倍未満 (株式会社モノリス、東京) であったことから、アリューシャン病は否定された。犬の多発性骨髄腫の臨床診断基準^[6,7]は、多発性骨融解、骨髄形質細胞浸潤、モノクローナルガンモパシー、ベンズ・ジョー

表1 血液検査所見

項目	測定値	基準値
WBC ($\times 10^6/l$)	5.8	3.0-8.0
RBC ($\times 10^6/l$)	8.25	6.77-9.76
Hb (g/dl)	13.6	14.2-17.4
PCV (%)	40.9	40-55
TP (g/dl)	10.5	5.3-7.2
ALB (g/dl)	2.9	2.5-4.0
BUN (mg/dl)	13.0	12-43
AST (IU/l)	42	<248
ALT (IU/l)	215	<289
ALP (IU/l)	<130	30-120
T.BIL (mg/dl)	<0.2	<0.1
T.CHOL (mg/dl)	155	119-209
GLU (mg/dl)	104	62.5-134
Ca (mg/dl)	18.7	7-13
A/G	0.36	0.7-1.4
ADV Ab (倍)	<3	<3



血漿蛋白分画

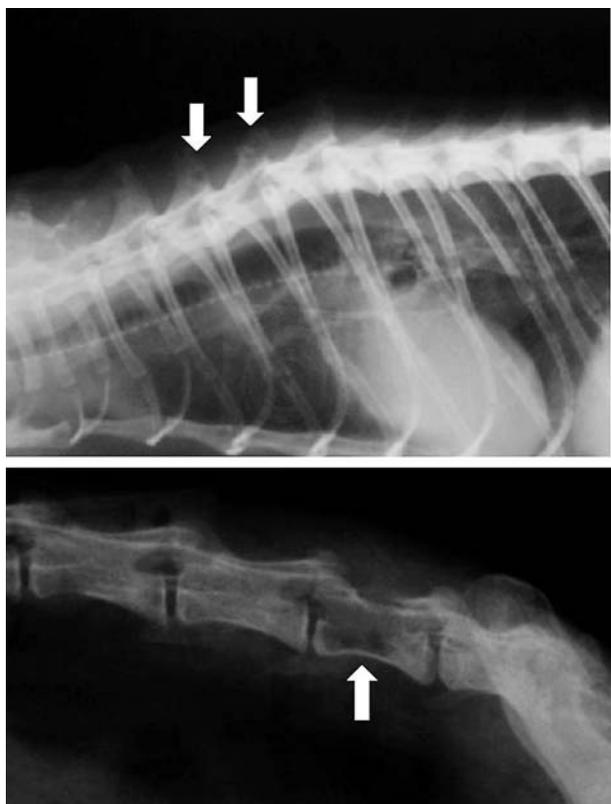


図1 単純X線検査側面像。第4、5胸椎棘突起および第6腰椎に骨融解像(矢印)が認められる。

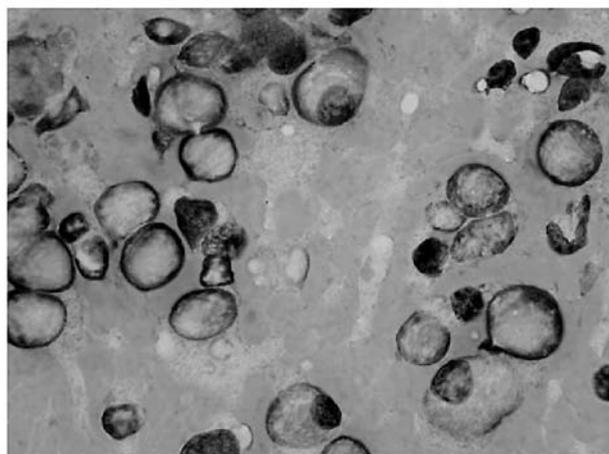
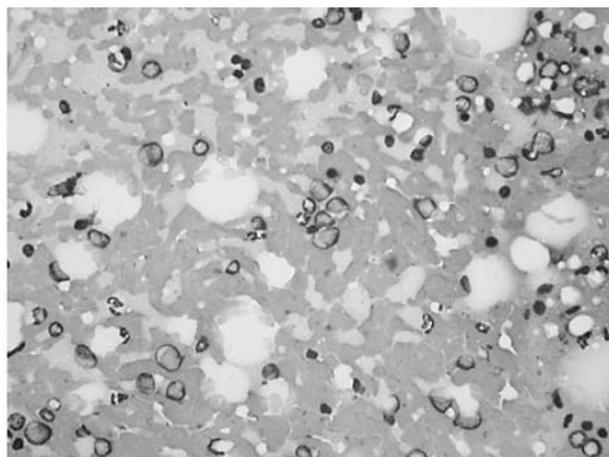


図2 骨髓(上)および脾臓(下)の針生検塗抹像。成熟したリンパ系細胞の明らかな増加傾向が認められるが形質細胞の増加は認められない。(ギムザ染色)

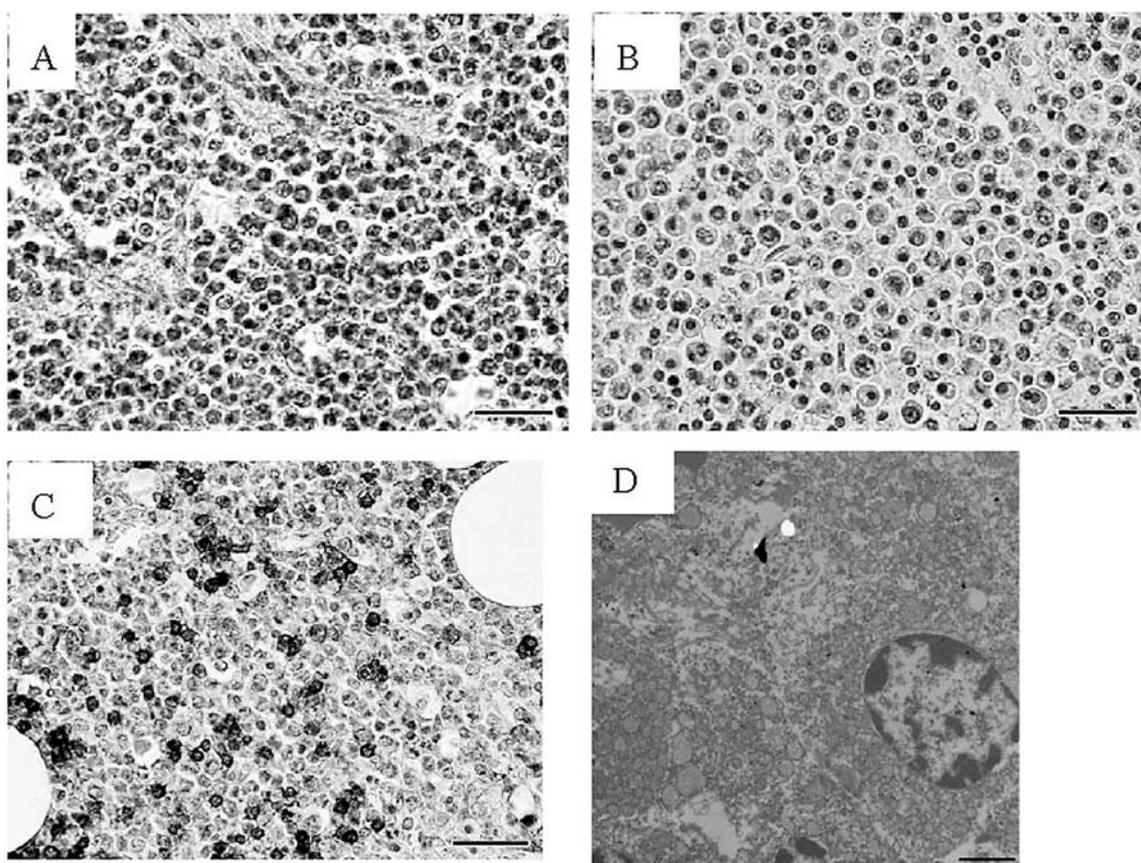


図3 病理組織像。

- A：腰椎椎体。腫瘍細胞はリンパ球様のものから形質細胞様のものまで認められる。HE染色。Bar=25 μ m。
 B：腸間膜リンパ節。腫瘍細胞はリンパ球様のものから形質細胞様のものまで認められるが、形質細胞様の腫瘍細胞が顕著に認められる。HE染色。Bar=25 μ m。
 C：腰椎椎体の免疫組織化学染色像。抗CD20抗体陽性の腫瘍細胞が認められるが、腫瘍細胞全体としては、抗CD20陰性の腫瘍細胞が大半を占めている。Bar=25 μ m。
 D：腫瘍細胞の超微形態像：細胞質内に発達した粗面小胞体が観察される。Bar=2 μ m。

ンズ蛋白尿のうち2項目以上を満たすこととされている。本症例は多発性骨融解およびモノクローナルガンモパシーが認められたことから多発性骨髄腫と仮診断し、副腎皮質ホルモン剤（デキサメサゾン0.2 mg/kg、SID）およびピプラマイシン（10 mg/kg、SID）の経口投与を開始した。しかし、一般状態および臨床症状の改善が認められなかったため、診断および治療方針の再検討を目的に、第16病日にイソフルラン吸入麻酔下により骨髄および脾臓の針生検（図2）を行った。骨髄塗抹像では、成熟したリンパ系細胞の明らかな増加傾向が認められたが、形質細胞の増加は認められなかった。脾臓の塗抹像も同様で、多数の成熟したリンパ系細胞および髄外造血像が観察されたが、形質細胞の顕著な増加は認められなかった。これらの結果からリンパ腫が疑われたが、飼い主は化学療法を希望しなかったため、それまでと同様の治療を継続した。その後も改善は認められず、後躯は全

麻痺に進行し、第20病日に死亡した。

死亡後の病理組織学的検査（図3）では、検索した第6腰椎椎体部分において骨融解が認められ、骨髄内において腫瘍細胞の多巣性増殖が観察された。腫瘍細胞はリンパ球様および形質細胞様のものがさまざまな密度で混在していた。免疫組織化学染色では、抗CD20抗体陽性のリンパ球様腫瘍細胞が認められたが、腫瘍細胞全体としては、抗CD20陰性のリンパ球様および形質細胞様腫瘍細胞が大半を占めていた。肝臓、脾臓および腸間膜リンパ節も同様の所見であったが、リンパ節では形質細胞様の腫瘍細胞が顕著に認められた。また、超微形態学的検索では、腫瘍の細胞質に発達した粗面小胞体が観察されたことから、腫瘍細胞は形質細胞に分化を示すことが裏付けられた。これらの所見から多発性骨髄腫と診断された。

考 察

本症例の X 線画像、血液および病理組織学的所見は犬の多発性骨髄腫と類似していたが、形質細胞のみならず抗 CD20 抗体陽性リンパ球様腫瘍細胞が認められた。B リンパ球と形質細胞が混在する腫瘍として、Kagawa^[8]らが猫のリンパ形質細胞性リンパ腫を報告している。リンパ形質細胞性リンパ腫は WHO の分類^[9]における IgM 型マクログロブリン血症に含まれ、主たる病変は骨髄外に存在する。今回の症例の臨床および病理組織学的所見では病変が複数の骨髄内に認められたことから多発性骨髄腫と診断された。

また、猫の骨髄腫様の疾患は病態の多様性が著しいため、Mellor ら^[10]は 7 つの型に分類し、骨髄腫関連疾患 (Myeloma-related disorders, MRD) として提唱した。その 7 分類は、1) 骨髄腫 (髄内または髄内・髄外併発)、2) 皮膚髄外形質細胞腫、3) 非皮膚髄外形質細胞腫、4) 孤立性骨形質細胞腫、5) IgM マクログロブリン血症、6) 免疫グロブリン産生性リンパ腫 (IgSL)、7) 骨髄腫細胞性リンパ腫である。本症例の生検所見では形質細胞の増加が認められなかったため、猫の MRD における IgSL 様の疾患を疑っていた。しかしながら、死後の病理検査では大半のリンパ球様腫瘍細胞が CD20 陰性を示していた。このことは、リンパ球様腫瘍細胞が形質細胞への分化傾向を示し、分化が不十分であった細胞が CD20 陽性であったのかもしれない。したがって、生検で形質細胞の増加が認められなかった原因として、死亡するまでの数日間でリンパ球から形質細胞へ急速に分化が進んだか、あるいは生検時にリンパ球様腫瘍細胞の集中した部分のみを採取した可能性が推察された。生検所見が否定的な場合、複数回あるいは穿刺場所を変えた生検が必要であると考えられた。

今後はフェレットの多発性骨髄腫様の疾患の臨床所見および治療経過の蓄積により、猫と同様の MRD の概念の必要性の検討と、治療方針の確立が望まれる。

引用文献

[1] Vail DM: Textbook of veterinary internal medicine, Ettinger SJ, *et al* eds, 5th ed, 507-523, WB

Saunders, Philadelphia (2000)

- [2] Methiyapun S, Myers RK, Pohlenz JF: Spontaneous plasma cell myeloma in a ferret, *Vet Pathol*, 22, 517-519 (1985)
- [3] Li X, Fox JG, Padrid PA: Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997), *J Am Vet Med Assoc*, 212 (9), 1402-1406 (1998)
- [4] 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 (4), 397-402 (2009)
- [5] Morrisey JK: Ferrets, Rabbits, and Rodents. *Clinical Medicine and Surgery*, Quesenberry KE *et al* eds, 2nd ed, 66-68, Saunders, Missouri (2003)
- [6] 下田哲也: 形質細胞腫瘍と類縁疾患—形質細胞骨髄腫、髄外性形質細胞腫、原発性マクログロブリン血症の診断—, *獣畜新報*, 59(11), 891-895 (2006)
- [7] 下田哲也: 高カルシウム血症と赤芽球癆を併発した猫の IgA 型多発性骨髄腫の 1 例, *日獣会誌*, 58, 551-554 (2005)
- [8] Kagawa Y, Yamashita T, Maetani S, Aoki Y, Sakaguchi K, Hirayama K, Umemura T: Cutaneous lymphoplasmacytic lymphoma with systemic metastasis in a cat, *J Vet Med Sci*, 73 (9), 1221-1224 (2011)
- [9] Valli VE, Jacobs RM, Parodi AL, Vernau W, Moore PF: WHO International Classification of Tumors of Domestic Animals, Schulman FY ed, 2nd ed, 22-38, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC (2002)
- [10] Mellor PJ, Haugland S, Smith KC, Powell RM, Archer J, Scase TJ, E. J. Villiers EJ, McNeil PE, Nixon C, Knott C, Fournier D, Murphy S, Polton GA, Belford C, Philbey AW, Argyle DJ, Herrtage ME, Dayh MJ: Histopathologic, immunohistochemical, and cytologic analysis of feline myeloma-related disorders: further evidence for primary extramedullary development in the cat, *Vet Pathol*, 45 (2), 159-173 (2008)