

【短 報】 小動物

脾臓の血腫と結節性過形成に関連する
細血管障害性溶血性貧血を呈した犬の1症例田川 道人¹⁾ 畝 奈緒美¹⁾ 柳川 将志²⁾ 渡邊 謙一²⁾
堀内 雅之²⁾ 古林与志安²⁾ 宮原 和郎¹⁾

1) 帯広畜産大学動物医療センター (〒080-8555 帯広市稲田町西 2 線11)

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

要 約

12歳齢のミニチュアダックスフンド、未去勢雄が、起立困難、嘔吐、食欲不振を主訴に近医を受診した。脾臓腫瘍の精査を希望して帯広畜産大学動物医療センターを紹介受診した。血液検査では中程度の非再生性貧血、重度の血小板減少症、AST、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、無機リン、CRPなどの上昇を認め、血漿は溶血が著しく、血液塗抹では破碎赤血球が確認された。尿は赤色尿であった。腹部レントゲン検査および超音波検査にて脾臓腫瘍が確認され、軽度の腹水貯留がみられたことから、脾臓腫瘍の破裂と播種性血管内凝固と診断した。腎機能保持のために輸液を行ったが、翌日まで溶血と血尿が継続し、貧血が進行したため、輸血後に脾臓摘出術を行った。術後には溶血および血尿は消失し、第8病日に退院とした。摘出された脾臓の腫瘍は、血腫および結節性過形成、髓外造血と診断された。

キーワード：犬、細血管障害性溶血性貧血、脾臓腫瘍

-----北獣会誌 64, 214~217 (2020)

はじめに

細血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia : MAHA) は、赤血球が異常な細血管を通過することで乱流により機械的刺激を受け、赤血球の断片化や球状化が生じて溶血を起こす病態である^[1]。医学における本病態は血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy : TMA) や播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) が主たる原因となる。獣医学領域では血管肉腫^[2]や vena caval syndrome^[3]により破碎赤血球の出現や溶血が引き起こされることが知られているが、MAHAの病態や臨床経過はあまり知られていない。今回、脾臓の血腫および結節性過形成が発端となり著しい溶血がみられた犬の症例に遭遇したため、その概要を報告する。

症 例

症例は12歳齢のミニチュアダックスフンド、未去勢雄。数日前からの起立困難、下痢、嘔吐、食欲不振を主訴に近医を受診した。各種検査にて脾臓腫瘍を認めたことから、精査を希望して帯広畜産大学動物医療センターを紹介受診した。

本学来院時 (第1病日)、体重7.4 kg、体温38.2℃、心拍数160回/分、一般身体検査では可視粘膜の蒼白がみられた。腹部レントゲン検査では腹部中央に大型の軟部組織陰影が観察された (図1)。腹部超音波検査では脾尾部と連続する5 cm大の円形腫瘍が確認され、内部は混合エコー源性であった (図2)。また脾体部にわずかに腹水貯留を認めた。血液検査では中程度の貧血 (PCV23%)、重度の血小板減少 ($1.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$)、ALT 272 U/l、AST 698 U/l、LDH 1,295 U/l、CK 1,355 U/l など酵素活性の増加、総ビリルビン (T.bil)、BUN、クレアチニン (Cre)、無機リン (iP) およびCRPなど

連絡責任者：田川 道人 帯広畜産大学動物医療センター
〒080-8555 帯広市稲田町西 2 線11
TEL : 0155-49-5682 E-mail : mtagawa@obihiro.ac.jp

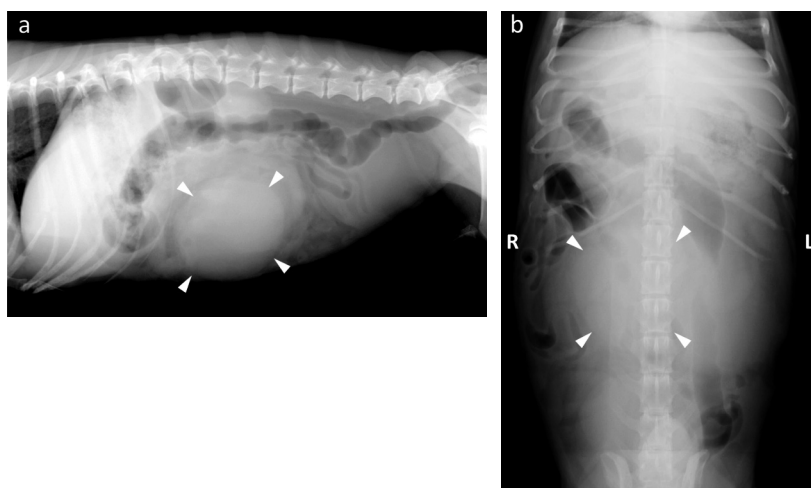


図 1. 症例の腹部レントゲン写真 (a: 横臥位、b: 仰臥位)
腹部に大型の軟部組織陰影 (矢頭) が観察された



図 2. 症例の超音波画像
5 cm 大の円形腫瘍が観察された

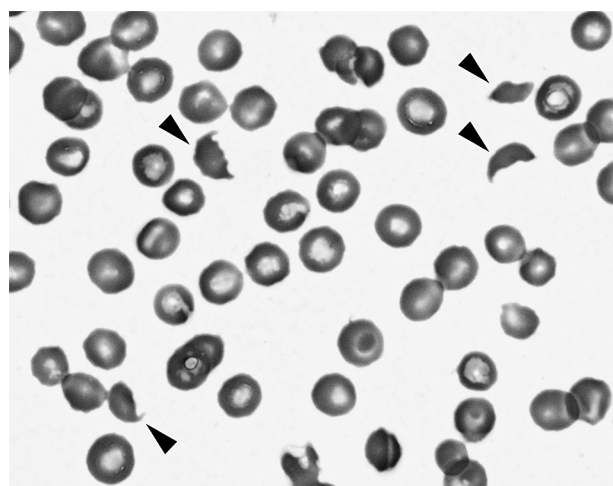


図 3. 症例の血液塗抹
破碎赤血球 (矢頭) が観察された

表 1. 症例の血液検査、血液凝固系検査および尿検査結果

項目	項目	項目	基準値
WBC	7,700/ μ l	TP	7.2 g/dl
Meta	157/ μ l	ALB	3.2 g/dl
Stab	1,232/ μ l	ALT	272 U/l
Seg	3,696/ μ l	AST	698 U/l
Lym	385/ μ l	ALP	102 U/l
Mono	2,233/ μ l	GGT	0 U/l
RBC	377×10^4 / μ l	LDH	1,295 U/l
Hb	8.0 g/dl	CK	1,355 U/l
PCV	23.1%	T. bil	1.4 mg/dl
MCV	61.3 fL	BUN	96 mg/dl
MCHC	34.6 g/dl	Cre	1.5 mg/dl
PLT	1.2×10^4 / μ l	Ca	11.0 mg/dl
CRP	>20 mg/dl	iP	11.7 mg/dl
		PT	8.8 秒
		APTT	43.1 秒
		Fib	281 mg/dl
		FDP	10 μ g/ml
		尿検査	
		濁度	+
		蛋白	+++
		尿糖	+
		潜血	+++
		ビリルビン	+++
		pH	6.5
		SG	1.028
		沈査	移行上皮、顆粒円柱

の上昇がみられ、血液凝固系検査ではPT、APTTの延長とFDPの上昇がみられた (表 1)。血漿は溶血が著しく、血液塗抹では赤血球の再生性変化に乏しく、破碎赤血球が散見された (図 3)。尿検査では赤色尿、潜血反

応陽性、ビリルビン陽性であり、沈査には移行上皮および顆粒円柱がみられた。脾臓腫瘍の破裂とそれに伴うDICと診断した。

治療および経過

腎機能に関するBUN、Cre、iPなどが高値であったことも踏まえ、生理食塩水に低分子ヘパリン（ダルテパリンNa静注シリンジ「ニプロ」：ニプロ、大阪）を100 U/kg/day、ドパミン（ドミニン点滴静注40 mg：日本新薬、京都）を3 µg/kg/min、それぞれ添加した静脈内点滴を行うこととした。しかし、翌日の血液検査では貧血の進行（PCV14.7%）と溶血がみられ、血尿も継続していた。腹部超音波検査にて脾臓周囲の液体貯留に顕著な増加はみられず、脾臓腫瘍に関連した溶血が貧血の進行に関与しているものと判断し、第2病日に全血200 mlを輸血後、脾臓摘出術を行った。脾臓摘出は常法通り行い、腹部正中切開後、脾臓を腹腔外に牽引し、間膜および血管を吸収糸にて結紮後に摘出した。手術時には血小板減少が著しかったが、手術実施中に止血不全は生じなかった。摘出された脾臓腫瘍は暗赤色で脆弱であり、腸間膜が癒着していた（図4）。なお腹腔内出血は100 ml程度認められた。術後の覚醒は問題なく、術後早期に溶血と血尿は消失し正常化した。なお、第3病日まで術前と同様の輸液を実施し、その後は乳酸ナトリウムリンゲル液（ソラクト輸液：テルモ、東京）を点滴投与した。また、術前から退院時までセファゾリン（セファゾリンナトリウム注射用2 g「日医工」：日医工、富山）



図4. 摘出された脾臓腫瘍

を20 mg/kg IVで投与した。病理組織学的検査では脾臓腫瘍は血腫であり、血腫周囲の脾臓組織は髄外造血を伴う結節性過形成と診断された。術後体調は改善し、貧血、血小板減少、BUN、Creおよび血液凝固系検査の異常が改善したこと（表2）から、第7病日に退院となった。その後体調に問題はなかったが、当院来院8カ月後に肺炎で斃死した。

考 察

本症例で見られた貧血は、血漿の溶血が著しく、溶血を示唆するAST、LDH、T.bilが高値である点、尿中の潜血反応が陽性である点から溶血性貧血と考えられた。溶血を起こす疾患として、原発性または二次性免疫介在性溶血性貧血、バベシア、ヘモプラズマなどの赤血球感染症、タマネギの摂食、鉛中毒、機械的刺激（MAHA）、マクロファージの活性化（血球貪食組織球肉腫など）、遺伝性疾患（口唇赤血球症、球状赤血球症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症）、低リン血症、ヘビ毒などが知られている^[4]。赤血球感染症については塗抹所見、タマネギやその他中毒については稟告から否定的であった。遺伝性疾患についても犬種、赤血球形態および過去に貧血を呈した既往もないことから除外してよいものと思われる。免疫介在性溶血性貧血に関して、今回クームス試験は行っておらず除外はできないが、球状赤血球および自己凝集は認められていない。また免疫介在性溶血性貧血では赤血球に対する抗体産生が病態の主要因であるため、原疾患を取り除いたとしてもある程度の期間は溶血が持続するものと思われる。本症例は脾臓摘出後早期に溶血所見が消失しており、脾臓自体が溶血に関与していたと推察される。

脾臓の病理組織学的診断は血腫および結節性過形成であった。本症例の血液塗抹では破碎赤血球が少数みられており、脾臓摘出後に溶血所見が消失したことから脾臓におけるMAHAの発生が疑われた。医学におけるMAHAの病態はTMAやDICが主たる原因となることが知られている^[1]。獣医学においてMAHAの報告は少なく詳細な病態は不明であるが、血管肉腫やその他の腫

表2. 症例の血液検査の推移

項目	病日					
	1	2	3	4	5	7
PCV (%)	23.1	14.7	24.3	28.6	29.9	32.5
PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	1.2	0.3	1.9	1.8	2	14.2
BUN (mg/dl)	96	79.5	27.8	34.6	24.3	25.3
Cre (mg/dl)	1.5	1.37	0.81	1.04	0.74	0.78
PT (秒)	8.8	—	—	7.3	—	6.8
APTT (秒)	43.1	—	—	40.6	—	19.2

瘍性疾患、心不全、糸球体腎炎、骨髓線維症、DICなどが関与するとされる^[2,5]。本症例は血小板減少症とともに血液凝固系検査においてPT、APTTの延長、FDPの上昇がみられており、DIC基準に合致する^[6]。脾臓の血腫および結節性過形成が発端となり、脾臓での溶血や部分的な破裂に伴った血液凝固の亢進によりDICに移行して微小血栓の形成が起こり、更なる溶血症状の悪化がみられた可能性がある。また、MAHAを引き起こす病態のひとつに溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）があり、1）MAHA、2）血小板減少症、3）急性腎不全を特徴とする疾患である^[7]。HUSは志賀毒素を産生する腸管出血性大腸菌O-157の感染をきっかけに下痢症状を伴って発生し、類似した病態が犬でも報告されている^[8,9]。本症例も出血を伴う下痢を呈していたことからHUSがMAHAの原因であり、偶発的に脾臓腫瘍が存在した可能性も考慮された。しかし、これまで犬でHUSを発症した症例は、ほとんどが治療に反応せず斃死または安楽死となっていることから、脾臓摘出によって状態が大きく改善した点を踏まえるとHUSの関与は否定的と考えられた。

本症例は術前に抗凝固療法、輸液療法を行ったが貧血が進行した。その間溶血が継続してみられており、脾臓摘出時に確認された腹腔内出血は軽度であったことを踏まえると、脾臓内での赤血球破壊が病態の主要因であったと考えられた。脾臓病変が良性疾患であっても破裂を起こしDICを合併した場合、MAHAに至る可能性があることを考慮する必要がある。その場合、早期に外科摘出を行うことが状態改善に有益であると思われる。

引用文献

- [1] 森下英理子：細血管障害性溶血性貧血の診断と治療、臨床血液、56、795-806（2015）
- [2] Piek C: Immune-Mediated Hemolytic Anemias and Other Regenerative Anemias, Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger SJ, *et al* eds, 8th ed, 2078-2099, Elsevier Saunders, St.Louis (2017)
- [3] Ware WA: Heartworm Disease, Small Animal Internal Medicine, Nelson RW and Couto CG eds, 5th ed, 173-189, Elsevier Saunders, St. Louis (2014)
- [4] Stokol T: Anemia, Erythrocytosis, Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger SJ, *et al* eds, 8th ed, 740-749, Elsevier Saunders, St. Louis (2017)
- [5] Rebar AH, Hahn FF, Halliwell WH, DeNicola DB, Benjamin SA: Microangiopathic hemolytic anemia associated with radiation-induced hemangiosarcomas, Vet Pathol, 17, 443-454 (1980)
- [6] Maruyama H, Miura T, Sakai M, Koie H, Yamaya Y, Shibuya H, Sato T, Watari T, Takeuchi A, Tokuriki M, Hasegawa A: The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor, J Vet Med Sci. 66, 573-575 (2004)
- [7] Costin M, Cinteza E, Balgradean M: Hemolytic uremic syndrome - case report, Maedica (Buchar), 14, 298-300 (2019)
- [8] Holloway S, Senior D, Roth L, Tisher CC: Hemolytic uremic syndrome in dogs, J Vet Intern Med, 7, 220-227 (1993)
- [9] Dell'Orco M, Bertazzolo W, Pagliaro L, Roccabianca P, Comazzi S: Hemolytic-uremic syndrome in a dog, Vet Clin Pathol, 34, 246-249 (2005)