

犬のがんが、みつかる

3

「がん検診の大切さ、および早期発見された症例」 全身性の腫瘍性疾患にがんマーカーは有用か？

アキヨシアニマルクリニック

秋吉 亮人

はじめに

獣医学において近年、アメリカやイギリスをはじめ世界的に腫瘍マーカー検査が広く測定されている。日本においても、2024年7月より富士フイルムVETシステムズ(株)で「腫瘍マーカー」測定として、「Nu.Q[®] Vet Cancer Test」が可能になった。この検査はがん細胞由来の血中ヌクレオソームを定量化する検査であり、血液検査における数値上昇確認により腫瘍の存在を疑い、その後の画像診断等で早期発見をし、早期診断・治療へと導くことを目的とする検査である。腫瘍の種類により感度は異なるが、リンパ腫・組織球性肉腫・血管肉腫など全身性に拡がりやすい腫瘍で感度が高いことが報告されている^[1]。

腫瘍学において早期発見・早期診断は非常に重要である。たとえば、脾臓腫瘍を発見した場合、「犬の脾臓腫瘍2/3ルール」とよばれる法則がある^[2, 3]。これは「脾臓腫瘍の約2/3が悪性腫瘍で、悪性腫瘍の約2/3が血管肉腫」という法則である^[2, 3]。しかし、超音波検査で脾臓腫瘍を発見した場合、悪性腫瘍である血管肉腫と非腫瘍性病変である結節性過形成との鑑別は難しい^[4]。確定診断には外科手術と摘出脾臓の病理検査が必須であるが、外科手術後の予後がまったく異なるため、術前に「血管肉腫」と「結節性過形成」どちらかをある程度予測できたらよいのと思ったことはないだろうか？

独立円形細胞腫瘍の診断ステップには細胞診は必須であるが、肝臓に原発して発生するリンパ腫や肥満細胞腫では明瞭な結節がみられず、びまん性に変化する場合や、超音波検査上明らかな実質異常を認めないこともあり^[5, 6]、細胞診実施までに時間を要することはないだろうか？ また、化学療法中の肝酵素上昇が化

学療法やステロイド上昇による肝障害なのか、リンパ腫の進行なのか悩むことはないだろうか？

「Nu.Q[®] Vet Cancer Test」による血中がんマーカー測定がこれらの悩みの改善に有用な補助診断ツールとなり得る可能性を示唆する症例に遭遇したので、症例を提示させていただく。

症例紹介

症例 1

症例プロフィール

9歳、チワワ、雄、体重7kg、5日前より嘔吐と下痢があり昨日より食欲・元気なし
投薬歴：なし 既往歴：なし

身体検査

腹囲膨満と可視粘膜蒼白が認められた。

血液検査

PCV：21%、WBC：19,819/ μ L、PLT：45,000/ μ L、TP：5.2 g/dL、Alb：2.7 g/dL、ALT：570 IU/L、ALP：1221 IU/L、CRP：7.3 mg/dLの異常を認める。

X線・超音波検査所見 (図1)

脾臓腫瘍(腹腔内1/2を占拠)、腹腔内出血(穿刺で確認)を認める。

鑑別診断

脾臓悪性腫瘍病変(血管肉腫等等)もしくは非腫瘍性病変(結節性過形成、血腫等)の可能性
Nu.Q[®] Vet Cancer Test 結果：650 ng/mL以上(ハイリスク)

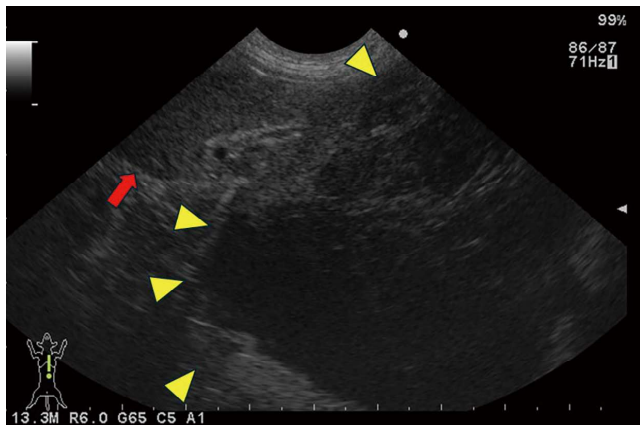


図1 症例1の脾臓腫瘍超音波所見
混合エコー性の腫瘍(△)と正常脾臓実質部(↑)

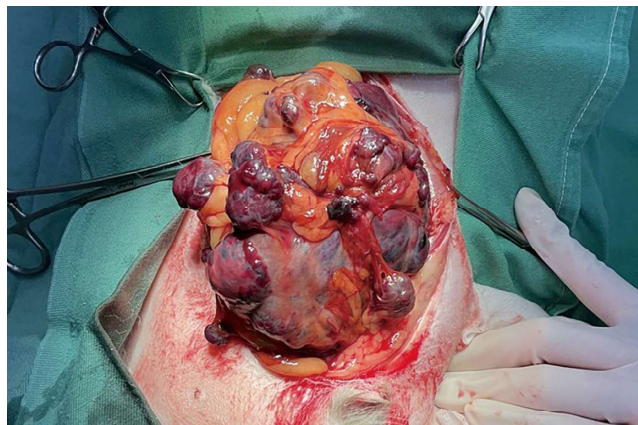


図2 症例1の脾臓腫瘍肉眼所見
小児頭大の脾臓腫瘍であり、表面には脾臓破裂後に生じた血餅が付着していた



図3 症例2の脾臓超音波所見
混合エコー性の腫瘍を示す(△)

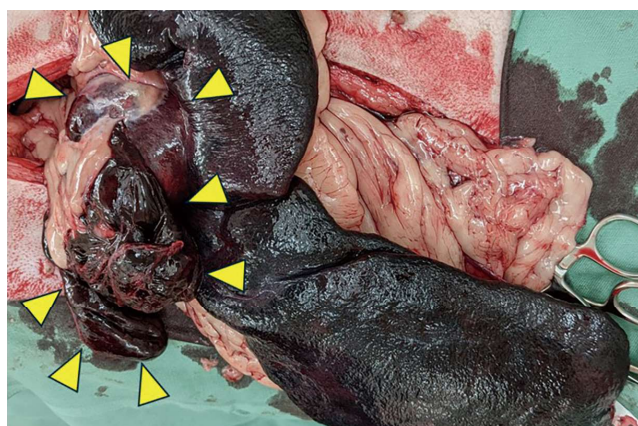


図4 症例2の脾臓腫瘍肉眼所見
超音波検査で認められた混合エコー性の腫瘍部分(△)は小児頭大であり、脾臓破裂後に生じた血餅が多数付着

治療

脾臓摘出(図2)。

病理組織検査

血管肉腫(病理検査上、播種病変あり)。

経過

第15病日より、ドキソルビシン30mg/m²の投与を開始したが、第134病日自宅にて永眠した。

症例2

症例プロフィール

9歳、ゴールデン・レトリバー、去勢雄、体重32.5kg、昨日より食欲・元気なし。

投薬歴：なし 既往歴：なし

身体検査

腹囲膨満と可視粘膜蒼白が認められた。

血液検査

PCV：19%、WBC：21,500/μL、PLT：37,000/μL、TP：5.1 g/dL、Alb：2.6 g/dL、ALT：325 IU/L、ALP：954 IU/L、CRP：15.4mg/dLの異常を認める。

X線・超音波検査所見(図3)

脾臓腫瘍(腹腔内1/2を占拠)、腹腔内出血(穿刺で確認)を認める。

鑑別診断

脾臓悪性腫瘍病変(血管肉腫等)もしくは非腫瘍性病変(結節性過形成、血腫等)の可能性

Nu.Q[®] Vet Cancer Test 結果：81ng/mL(ハイリスク)

治療

脾臓摘出(図4)。

病理組織検査

脾臓結節性過形成・血腫。



図5 症例3の肝臓超音波所見

肝実質に明らかな結節は確認されず、実質においても明らかな異常は認められない。

経過

脾臓摘出にて治療終了。

症例1・2の考察

両症例ともに、巨大な脾臓腫瘍が確認され腹腔内出血を呈していた。病理診断結果は血管肉腫と結節性過形成であったが、一般的なCBCや血液化学検査、画像検査では大きなちがいは認められなかった。しかし、血中がんマーカー測定においては、症例1の血管肉腫が650 ng/mL以上の異常高値、症例2の結節性過形成、血腫は81 ng/mLと顕著な数値のちがいを認められた。ともに、数値の判定解釈ではハイリスクに分類されるが、血中がんマーカー測定は脾臓腫瘍において腫瘍性病変と非腫瘍性病変の鑑別をするツールになる可能性^[7]が考えられた。今後さらなる症例蓄積が期待される。

症例3

症例プロフィール

16歳、雑種犬、避妊雌、体重10kg、3日前より元気・食欲の低下、昨日より嘔吐、少し呼吸が速い。1年前より胆嚢粘液嚢腫で内科治療、2週間前の検診では悪化なし。

投薬歴：ウルソデオキシコール酸 10 mg/kg/BID、
トレピブトン 1mg/kg/BID

既往歴：脾臓結節性過形成（5年前に脾臓破裂を起こし摘出済み）

身体検査

発熱（39.4℃）、腹部圧痛あり、黄疸なし

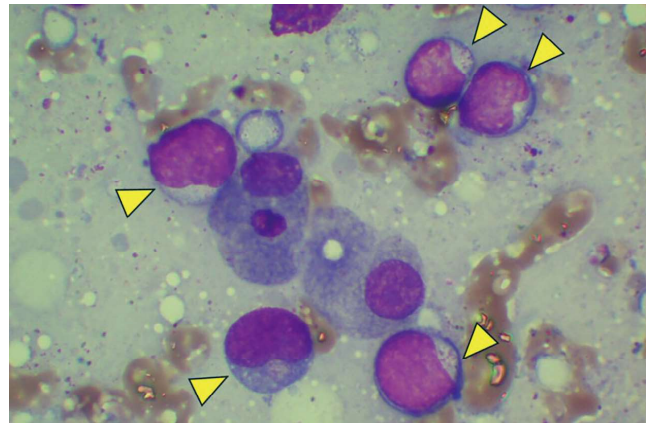


図6 症例3の肝臓細胞診所見

細胞質内に微細なアズール好性顆粒を含む顆粒リンパ球が多数認められた（▲）

血液検査

ALT：545 IU/mL、ALP：1,235 IU/mL、GGT：55 IU/mL、T-Bil：0.3 mg/dL、CRP：0.2 mg/dL（肝酵素は2週間前の検査よりも上昇）

X線検査

胸部・腹部ともに大きな著変なし。

腹部超音波検査（図5）

胆嚢粘液嚢腫所見はあるが、2週間前と比較して大きなちがいはなし。肝実質やその他腹腔内臓器に明らかな異常なし。

鑑別診断

肝酵素の急性の上昇を示すものの、胸部・腹部の画像検査で明らかな形態異常を認めないことから、①胆嚢粘液嚢腫悪化に伴う肝実質の障害、②胆管肝炎等の炎症性疾患、③肝臓腫瘍（とくに独立円形細胞腫瘍）、④胆嚢腫瘍の可能性などが考えられた。

Nu.Q[®] Vet Cancer Test 結果：268 ng/mL（ハイリスク）

経過1

第3病日には嘔吐は治まるが、食欲の改善なし。血液検査所見はALT：710 IU/mL、ALP：1,311 IU/mL、GGT：59 IU/mL、CRP：4.5 mg/dLであった。超音波検査所見は第1病日と比較し大きな変化は認められなかった。

インフォームドコンセント

血中がんマーカーが高値であること、画像上変化はないが肝酵素のさらなる上昇が認められることから、

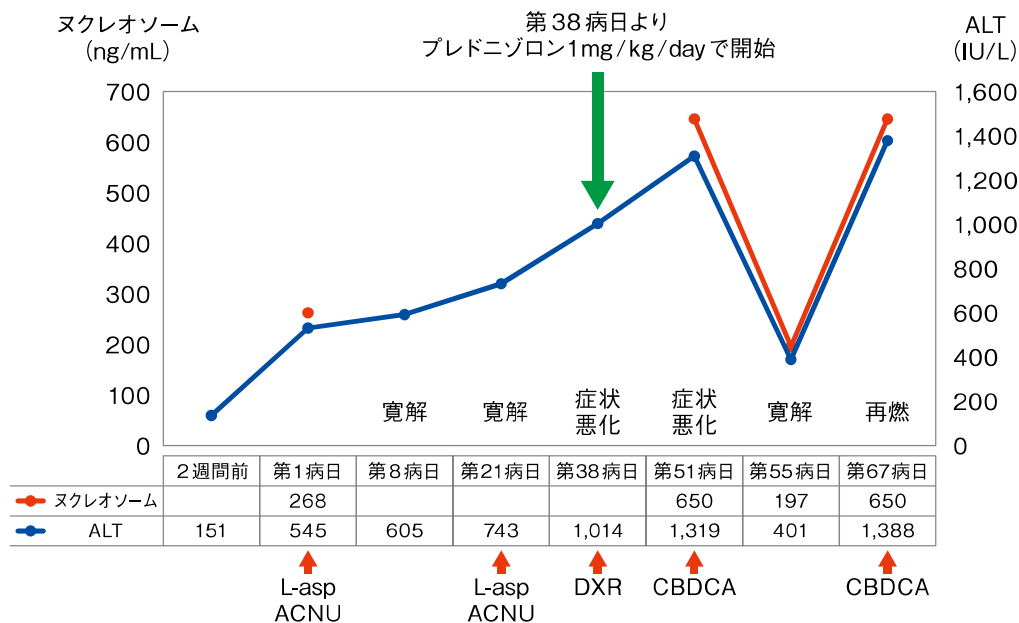


図7 症例3の経過

基礎疾患として胆嚢粘液嚢腫があり、プレドニゾロンは初回から使用しなかった。しかしながら第38病日以降、永眠するまで1mg/kg/dayで継続した。第38病日から第51病日にかけてのALT上昇がプレドニゾロンや化学療法による影響か、リンパ腫の進行が悩ましい状態であるが、ALTとがんマーカーと症状は同様に改善傾向がみられ、血中がんマーカーの推移が標的病変設定の難しいリンパ腫(結節がないもしくは、実質に明らかな異常が認められないリンパ腫)や薬剤(化学療法やステロイド)による肝酵素上昇を見極めることに有用である可能性が示唆される

L-asparaginase: L-アスパラギナーゼ、ACNU: ニムスチン、DXR: ドキソルビシン、CBDCA: カルボプラチン

上記鑑別診断に挙げた肝臓の独立円形細胞腫瘍の可能性が高いことを説明し、追加検査として肝臓細胞診(超音波ガイド下、図6)を実施した。

細胞診

赤血球の大きさの2～3倍の核をもち、細胞質内に微細なアズール好性顆粒をもつ腫瘍性リンパ球が散見された。

リンパ球クローナリティー検査: TCR γ 、陽性

診断: 肝脾型T細胞性リンパ腫(高悪性度)

治療: L-アスパラギナーゼ 400 IU/kg、ACNU 25mg/m²

経過2(図7)

化学療法開始より食欲は改善し、第21病日に2回目のL-アスパラギナーゼ、ニムスチンを投与した。しかし、第38病日に食欲の若干の低下、肝酵素の顕著な上昇を認めたため、ドキソルビシン30mg/m²に変更し、プレドニゾロン1mg/kg/SIDを追加した。第51病日、食欲はやや改善したが浅速呼吸が増え、肝酵素もさらに上昇した。原因として、プレドニゾロンの影響による空胞性肝障害、胆汁うっ滞悪化に伴う傷害、リンパ腫の悪化などが考えられ、肝臓の細胞診と血中がんマーカー測定を実施した。血中がんマーカーは650

ng/dL以上の高値を示した。細胞診では、空胞性肝障害や胆汁うっ滞は顕著な悪化はなく、依然として顆粒リンパ球が認められたため、リンパ腫の進行に伴う肝酵素上昇と判断し、カルボプラチン225mg/m²に変更した。第56病日、食欲はいつも通りに改善し、肝酵素も下降した。血中がんマーカーも197ng/dLと下降した。しかし第67病日、状態が急変し、血液検査にて肝酵素の再上昇、ならびに末梢血塗抹標本にて顆粒リンパ球が多数出現し、骨髓浸潤が考えられた。カルボプラチンを再投与したが、第70病日自宅にて永眠した。第67病日の血中がんマーカーは650 ng/dL以上であった。

考察

肝脾型リンパ腫の場合、超音波検査において、脾臓実質の観察や厚みの測定などが診断補助や治療判定に有用である。しかし、本症例はすでに脾臓摘出が実施されている非典型的であり、通常のランドマークとなる脾臓が存在しなかった。そのため血中がんマーカーの測定が早期診断に役立った。また、血中がんマーカーの測定は化学療法治療中の肝酵素上昇がステロイドや化学療法剤の影響であるか、もしくは胆汁うっ滞に起因するのか、治療中のリンパ腫が進行したのかを

鑑別し、さらには化学療法の治療効果を判定するツールになる可能性^[8]が考えられた。本症例のように治療中のサイズ測定が不可能なリンパ腫には診断時、治療時ともに血中がんマーカー測定が有用な可能性が示唆された。

おわりに

今回提示した脾臓腫瘍の2症例は数値の解釈ではともにハイリスクに分類された。しかしながら、数値上は顕著なちがいを示し、血中がんマーカー測定

が脾臓腫瘍における腫瘍性病変（とくに血管肉腫）と非腫瘍性病変（結節性過形成、血腫）を鑑別する診断補助ツールになり得るかもしれないことが考えられた。さらに、血中がんマーカー測定は、腫瘍を形成しないようなリンパ腫などの診断補助や治療効果判定に有用な補助ツールになり得るかもしれない。しかしながら、これらの立証には病理組織検査や治療中の臨床経過との照らし合わせが必要であり、血中がんマーカー測定があくまで診断補助ツールであることを念頭におくべきである。今後さらなる症例のデータ蓄積が期待される。

参考文献

- [1] Nakayama H, Shiga T, Uchida K, Chambers JK, Morino T, Sasaki N. Chronological transition of necropsy cases of animals in Tokyo, Japan. *J Vet Med Sci* 2023;85(1):19-29.
- [2] Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F, Wang SS, Brohi K, Kipar A, Yu W, Wang G, Toh CH. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):160-169.
- [3] Gao H, Zhang N, Lu F, Yu X, Zhu L, Mo X, Wang W. Circulating histones for predicting prognosis after cardiac surgery: a prospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(5):681-687.
- [4] Mego M, Kalavska K, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedlackova T, Gronesova P, Cholujova D, Pindak D, Mardiak J, Celec P. Plasma Nucleosomes in Primary Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2587.
- [5] Kumar S, Guleria R, Singh V, Bharti AC, Mohan A, Das BC. Plasma nucleosome levels might predict response to therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2010;11(1):36-44.
- [6] Letendre JA, Goggs R. Determining prognosis in canine sepsis by bedside measurement of cell-free DNA and nucleosomes. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2018;28(6):503-511.
- [7] Letendre JA, Goggs R. Concentrations of plasma nucleosomes but Not Cell-Free DNA Are prognostic in dogs following trauma. *Front Vet Sci*. 2018;5:180.
- [8] Monestier M, Novick KE, Karam ET, Chabanne L, Monier JC, Rigal D. Autoantibodies to histone, DNA and nucleosome antigens in canine systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1995;99(1):37-41.
- [9] Wilson-Robles HM, Bygott T, Kelly TK, Miller TM, Miller P, Matsushita M, Terrell J, Bougoussa M, Butera T. Evaluation of plasma nucleosome concentrations in dogs with a variety of common cancers and in healthy dogs. *BMC Vet Res*. 2022;18(1):329.
- [10] Saalberg Y, Wolff M. VOC breath biomarkers in lung cancer. *Clin Chim Acta*. 2016;459:5-9.
- [11] Hirotsu T, Sonoda H, Uozumi T, Shinden Y, Mimori K, Maehara Y, Ueda N, Hamakawa M. A highly accurate inclusive cancer screening test using *Caenorhabditis elegans* scent detection. *PLoS One*. 2015;10:e0118699.
- [12] Hatakeyama H, Morishita M, Alshammari AH, Ungkulpasvich U, Yamaguchi J, Hirotsu T, di Luccio E. A non-invasive screening method using *Caenorhabditis elegans* for early detection of multiple cancer types: A prospective clinical study. *Biochem Biophys Rep*. 2024;39:101778.
- [13] Sugimoto T, Okuda Y, Shima A, Sugiura N, Kondo N, Ishihara G, Hirotsu T, di Luccio E. A new detection method for canine and feline cancer using the olfactory system of nematodes. *Biochem Biophys Rep*. 2022;32:101332.
- [14] Namgong C, Kim JH, Lee MH, Midkiff D. Non-invasive cancer detection in canine urine through *Caenorhabditis elegans* chemotaxis. *Front Vet Sci*. 2022;9:932474.
- [15] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12:861-874.
- [16] Zhang Z, Zhou Y, Liang S. Correlation Between miR-497-5p Expression With Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Patients With Breast Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2024;32(4):200-205.
- [17] Sahabi K, Selvarajah GT, Abdullah R, Cheah YK, Tan GC. Comparative aspects of microRNA expression in canine and human cancers. *J Vet Sci*. 2018;19(2):162-171.
- [18] 土屋玲子, 伊藤博, 落谷孝広. マイクロRNAを用いたイヌ悪性腫瘍における早期診断法の確立. 日本分子腫瘍マーカー研究会誌. 2022;37:41-42.

秋吉 亮人 Makoto Akiyoshi, D.V.M., Ph.D.

2007年麻布大学卒業後、2011年にアキヨシアニマルクリニック(神奈川県大和市)開業。2013年に麻布大学獣医学部博士課程へ入学、2016年には獣医腫瘍科認定医I種を取得。2017年に獣医学博士号取得(獣医内科学)。興味のある分野は主に腫瘍学全般。その他血液疾患、消化器疾患、肝胆道系疾患等。

