

間違いだらけの脾臓腫瘍

～『2/3ルール』の嘘～

埼玉動物医療センター 腫瘍科 林宝謙治

本日の講演内容

- 脾臓腫瘍の鑑別診断
- 脾臓腫瘍の疑問
 1. 『2/3ルール』, 『fifty-fifty rule』とは?
 2. 良性腫瘍の血腹の割合
 3. 良性腫瘍は悪性腫瘍より大型?
- 脾臓腫瘍の治療戦略(退院させるコツ)
 - 手術のタイミング
 - 脾臓腫瘍とDIC
 - 脾臓腫瘍と不整脈

犬の脾臓腫瘍の鑑別診断

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 悪性 <ul style="list-style-type: none"> - 血管肉腫 - 組織球性肉腫 - 起源不明の肉腫 - 線維組織球結節・GIII - 脂肪肉腫 - リンパ腫 - 転移性腫瘍 | <ul style="list-style-type: none"> • 良性 <ul style="list-style-type: none"> - 結節性過形成 - 血腫 - 髓外造血 - 骨髓脂肪腫 - 線維組織球性結節・GI, II |
|--|--|

脾臓腫瘍の疑問：その1

- 『2/3の法則』 『fifty-fifty rule』
- この法則は本当？

犬の脾臓腫瘍の法則

組織学的な過去の報告

- 2/3ルール
 - 脾臓腫瘍の2/3は悪性, 悪性腫瘍の2/3が血管肉腫

Johnson KA, *J Vet Intern Med.* 1989

- fifty-fifty rule
 - 脾臓腫瘍の50%は腫瘍, 腫瘍の50%が血管肉腫

Spangler WL, *J Vet Intern Med.* 1997

脾臓腫瘍の過去の報告(海外)

悪性(%)	良性(%)	HSAの割合(%)	n数	文献
59	41	73	100	Johnson KA, <i>JVIM</i> 1989
43	57	57	500	Spangler WL, <i>JVIM</i> 1997
58	42	80	24	WENDY D, <i>Vet Radiol Ultra</i> 2004
62	38	75	65	Mallinckrodt MJ, <i>JAVMA</i> , 2011
53	47	74	249	Eberle N <i>Tierärztliche Praxis</i> 2012

悪性の比率: 43-62%

悪性の中のHSAの比率: 57-80%

疑問

- ◎悪性がそんなに多いかなあ???
- ◎この法則は米国の2次診療施設のデータ
- ◎1次診療の実状とは異なるのでは?
- ◎日米では違うのでは?

脾臓腫瘍の過去の報告 (国内口頭発表)

悪性%	良性%	HSA+悪性%	n数	文献
46	54	70	72	関,麻酔外科 Proc 2012
55	45	55	20	山城, 動臨研 Proc,2012
43	57	77	30	久楽, 動臨研 Proc,2012
47	53	72	54	原,麻酔外科 Proc 2011
52	48	66	56	阪口,麻酔外科 Proc 2013
43	57	57	65	渡邊,麻酔外科 Proc 2010
52	48	57	467	水野, 動臨研 Proc,2007

犬の脾臓腫瘍185例における 多施設間研究

林宝謙治¹⁾, 平林美幸¹⁾, 石川勇一¹⁾, 入江充洋²⁾, 大竹祐蔵²⁾, 生川幹洋³⁾, 福田知記³⁾

- 1)埼玉動物医療センター
- 2)四国動物医療センター
- 3)三重動物医療センター

材料および方法

- 研究デザイン：回顧的研究
- 調査対象
 - 2006年1月-2013年9月に国内3施設で脾臓原発の腫瘍が発見され、摘出手術を受けた犬185例
 - 埼玉動物医療センター
 - 四国動物医療センター
 - 三重動物医療センター

材料および方法

■調査項目

- 年齢, 犬種, 術前の体重
- 腹腔内出血の有無
- 組織学的診断
- 初診時の転移の有無

統計解析

- 良性病変 (良性)
- 血管肉腫 (HSA)
- 血管肉腫以外の悪性腫瘍(悪性)の3群を比較
- 腹腔内出血, 初期転移率 → χ^2 検定
- 年齢, 体重 → t検定
- 3群での比較 $p < 0.017$ (ボンフェローニ法)
- 2群での比較 $p < 0.05$

結 果

母集団の特徴

- ▶ 年齢の中央値：11歳齢
 - ✓ 良性：11歳齢
 - ✓ HSA：11歳齢
 - ✓ 悪性：11.5歳齢
- ▶ 体重の中央値：11.2kg
 - ✓ 良性：10.6 kg
 - ✓ HSA：22.1 kg
 - ✓ 悪性：10.7 kg

良性 vs HSA p=0.016
 良性 vs 悪性 p=0.734
 HSA vs 悪性 p=0.088

※HSA群は、良性病変群と比較して体重が有意に重い

母集団の特徴

- 紹介症例の割合：23%
 - 良性：16%
 - HSA：37%
 - 悪性：33%
- 紹介比率は3施設とも同等！
- 臨床症状の有無
 - 良性：20%
 - HSA：90%
 - 悪性：61%

腫瘍の内訳

N=185
※黄色：紹介症例を除いた場合

悪性病変の内訳

N=59

未分化肉腫	9
組織球性肉腫	3
線維組織球性結節GIII	4
脂肪肉腫	1
リンパ腫	1

★初期転移率
 HSA：42% (17/41)
 悪性：28% (5/18)
 ※有意差なし (p=0.479)

※紹介症例を除いても比率に変化なし

考察

- 本研究：良性70%，悪性30%（紹介症例：23%）
- 従来の報告と逆転
- 大学病院と母集団が違う！→2次診療バイアス
- 1次診療では良性病変の比率が高いことを示唆

結論

- 『2/3の法則』や『fifty-fifty rule』は、1次診療施設では必ずしも当てはまらない！

脾臓腫瘍の疑問その2 腹腔内出血の割合

脾臓腫瘍における 腹腔内出血の割合過去の報告

- 血管肉腫：63–80%
- 良性病変：30–56%

Prymak C, JAVMA, 1988
Hammond TN, JAVMA, 2008
Aronsohn MG, JAAHA, 2009
Mallinckrodt MJ, JAVMA, 2011

脾臓腫瘍の疑問その2

- 良性病変でそんなに出血してるだろうか？
- これも2次診療施設バイアスでは？

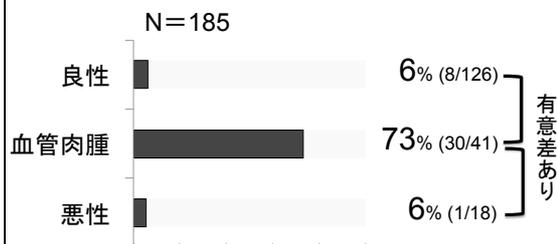
犬の脾臓腫瘍185例における 多施設間研究

林宝謙治¹⁾, 平林美幸¹⁾, 石川勇一¹⁾, 入江充洋²⁾, 大竹祐蔵²⁾, 生川幹洋³⁾, 福田知記³⁾

- 1) 埼玉動物医療センター
- 2) 四国動物医療センター
- 3) 三重動物医療センター

腹腔内出血の割合

HSA vs 良性 p<0.001
HSA vs 悪性 p<0.001
良性 vs 悪性 p=1.000



※HSAは他の2群と比較して腹腔内出血の割合が有意に高い

結論：腹腔内出血の割合

- 血管肉腫は破裂しやすい！
本研究 73% vs 63~80%
 - 良性病変の出血の割合は過去の報告より著しく低い
本研究 6% vs 30~56%
- ⇒ 1次診療と2次診療の母集団の違い
- いつ診断されて、いつ手術しているか
 - 2次診療施設に紹介される良性病変は重症が多い
 - 出血しているから紹介される

Prymak C, JAVMA, 1988
Hammond TN, JAVMA, 2008
Aronsohn MG, JAAHA, 2009
Mallinckrodt MJ, JAVMA, 2011

脾臓腫瘍の疑問その3

• 血管肉腫と比較して、脾臓の良性病変は大型？

Mallinckrodt MJ, JAVMA, 2011

Mallinckrodt MJ, JAVMA, 2011

- 良性病変の「腫瘍：脾臓体積比」および「脾臓重量：体重比」は血管肉腫よりも有意に高い (p= 0.004, p= 0.022)
- ↓
- 血管肉腫と比較して、脾臓の良性病変は大型

Mallinckrodt MJ, JAVMA, 2011 この研究の問題点

- 「腫瘍体積：脾臓体積比」 & 「脾臓重量：体重比」
- 術後にしか算出できず、臨床的な方法ではない
- 母集団のバイアス (2次診療バイアス)
 - 殆どが腹腔内出血、胃腸障害などを理由に紹介 (63/65)
- 腹腔内出血の割合
 - 血管肉腫80%, その他の悪性病変20%, 良性病変56%

Mallinckrodt MJ, JAVMA, 2011

この論文に対する疑問

- 血腹の症例では確かに血管肉腫より良性病変は大型の印象
- しかし、出血していない場合は必ずしも良性が大型とは限らないのでは？

多施設研究：185頭 腫瘍最長径の比較 (出血あり)

	血管肉腫群	良性群	p値
出血あり	30頭	8頭	
最長径中央値 (cm)	5.5	9.75	<0.001
範囲	2.5-15.0	6.8-15.0	
	n=38		(U検定)

腫瘍最長径の比較（出血なし）

	血管肉腫群	良性群	悪性群
出血なし	11頭	118頭	17頭
最長径中央値 (cm)	4.2	2.3	5.1
範囲	2.5-10.0	0.5-22.0	1.2-34.0

n=146

◇ 出血なし群における腫瘍最長径

- 良性群はその他の2群と比較して腫瘍が有意に小さい

良性 vs HSA p=0.010
 良性 vs 悪性 p=0.003
 悪性 vs HSA p=1.000

結論：脾臓腫瘍の大きさ

- 良性病変が大型とは限らない！
- おそらく臨床症状を示す良性病変は大型

良性病変は大型になるまで症状を示さない！

犬の脾臓脂肪肉腫13例 2002-2012

Krista L. A. Gower, DVM; Julius M. Liptak, BVSc, MVetClinStud; William T. N. Culp, DVM; Lina Bravo, DVM; Barbara Powers, DVM, PhD; Stephen J. Withrow, DVM

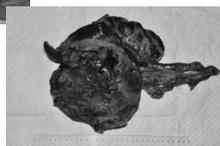
JAVMA 2015

脾臓脂肪肉腫の腫瘍の大きさ

- 13頭中, 11頭で腹部エコー実施
- 腫瘍の大きさ
 - 5-10cm : 2頭
 - 10-15cm : 3頭
 - 15-20cm : 3頭
 - >20cm : 3頭

※偶発的発見は1頭のみ！
 ※約半数で貧血 (7/13)

脾臓脂肪肉腫



脾臓の脂肪肉腫

- 悪性でも脂肪肉腫は、巨大になるまで臨床症状が発現しない事が多い？

では、実際の脾臓腫瘍の対応は？

脾臓腫瘍の治療戦略

- 1.手術のタイミング
- 2.DICの対策
- 3.不整脈

パターン1：腹腔内出血または消化器症などで来院

- 慌てて手術しない！
- 全身状態の把握とステージング
- 輸血の準備なしに手術しない！
- DICの診断，治療を行わずに手術は禁忌！
- 必ず，心臓への転移もエコーで確認
- 不整脈の診断もお忘れなく

脾臓の血管肉腫とDIC

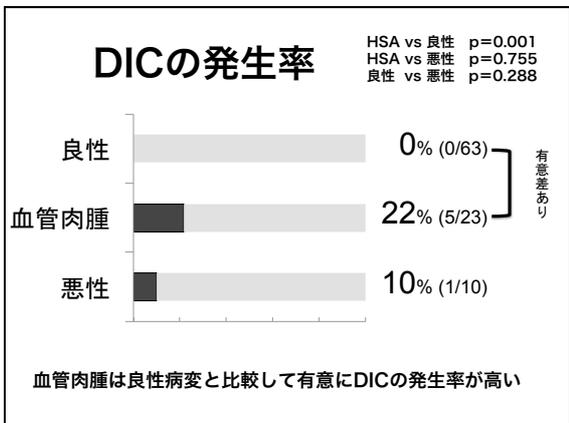
- 血管肉腫の犬の約50%がDICを発症
- 血管肉腫の犬の25%が血液凝固異常で死亡

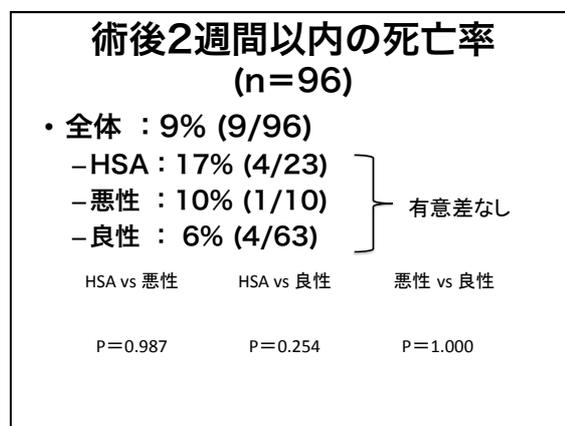
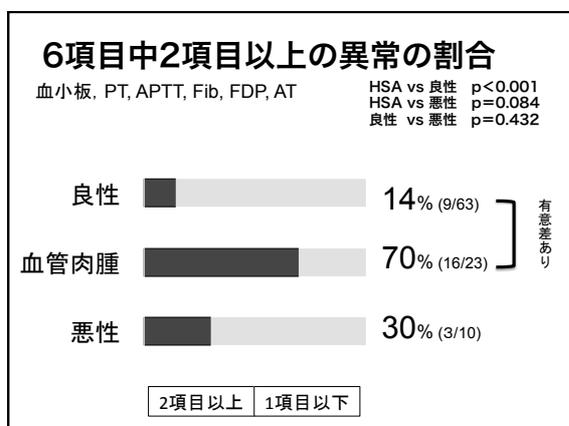
Hammer AS, JVIM, 1991
Maruyama H, J Vet Med Sci, 2004

犬の脾臓腫瘍のDICの発生率と周術期死亡率：多施設間研究96例

林宝謙¹⁾，平林美幸¹⁾，石川勇一¹⁾，入江充洋²⁾，大竹祐蔵²⁾，生川幹洋³⁾，福田知記³⁾

- 1) 埼玉動物医療センター
- 2) 四国動物医療センター
- 3) 三重動物医療センター





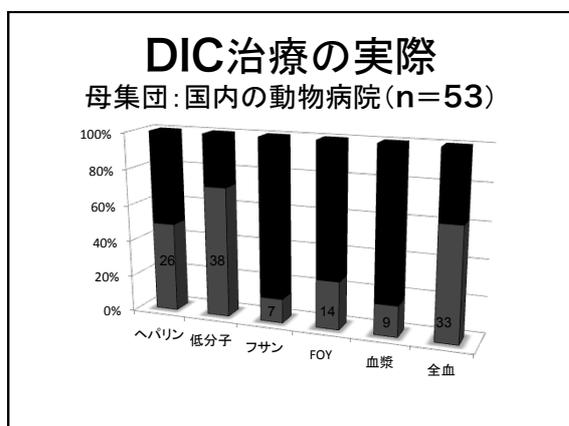
周術期 (術後2週間以内) の死亡率に対する予後因子

多変量解析 ロジスティック回帰モデル

因子	オッズ比 (95%CI)	p値
貧血	0.258 (0.031 - 2.134)	p=0.209
輸血	1.433 (0.217 - 9.458)	p=0.709
DIC	0.677 (0.052 - 8.779)	p=0.765
2項目以上	12.030 (1.304 - 111.019)	p=0.028
HSA	1.180 (0.182 - 7.649)	p=0.862

Pre-DICの有無が予後因子！

- ### 獣医学領域でのDICの治療
1. ヘパリン (低分子ヘパリン)
 2. 合成プロテアーゼインヒビター
 - ・メシル酸ナファモスタット (フサン)
 - ・メシル酸ガベキセート (FOY)
 3. 血漿輸血
 4. 全血輸血
(人では重度の貧血がなければ行わない)



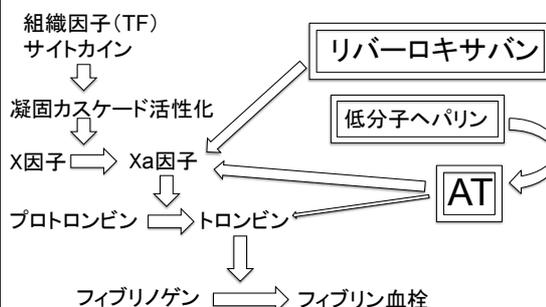
- ### 人医でのその他の治療
1. トラネキサム酸 (極度の線溶亢進型DICのみ)
 2. 血液製剤
 - ・アンチトロンピン濃縮製剤
 - ・フィブリノゲン製剤
 3. 遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤
 4. 新規経口抗凝固薬
 - ・ダビガトラン (抗トロンピン)
 - ・リバーロキサバン (抗Xa)
 5. 濃厚血小板輸血

リバーロキサバン

- 新規経口抗凝固薬のひとつ
(Novel Oral Anti - Coagulation : NOAC)
- AT非依存性にXa因子を直接阻害
 - Xa因子はプロトロンビンをトロンピンに変換
 - 低分子ヘパリンはAT依存性にXaとトロンピンを阻害
- トロンピンは阻害しない
- 出血の副作用が少ない
- 近年、犬猫でも報告

Lang D, Drug Metab Dispos, 2009
Weinz C, Drug Metab Dispos, 2009
Conversy B, Vet J, 2013
Morassi A, J Vet Emerg Crit Care, 2016
Yang VK, J Vet Emerg Crit Care, 2016
Dixon-Jimenez, J Vet Emerg Crit Care, 2016

DICの凝固反応と抗凝固薬



リバーロキサバン

- 犬の血栓塞栓症(4頭)の報告
 - 0.5-1.1mg/kg SID
 - 出血の副作用なし
- IMHAの犬(24頭)の報告
 - 血栓に対する予防的投与
 - 0.51-1.19mg/kg SID
 - アスピリンやクロビトグレルと比較
 - 出血, 血栓形成に有意差なし
- 健康猫への投与(6頭)
 - 1.25mg/cat, 2.5mg/cat, 5mg/catで投与
 - 出血などの重大な副作用なし
 - 投与量に依存して第Xa因子を抑制

Morassi A, J Vet Emerg Crit Care, 2016
Yang VK, J Vet Emerg Crit Care, 2016
Dixon-Jimenez, J Vet Emerg Crit Care, 2016

AT濃縮製剤

- 医学領域
 - AT活性の低下を伴うDIC症例においてAT濃縮製剤の投与がルーチンに行われている
- 獣医学領域
 - 獣医学領域ではAT活性が低下したDIC症例に血漿輸注が行われているが理想的な治療とは言えない
 - 血漿の確保も容易ではない
 - 犬の誘発性DICモデル35頭において人AT製剤の安全性と有効性が報告
 - 但し、獣医学領域でのAT製剤の臨床での報告はない
 - 埼玉動物医療センターで臨床研究中 (Circulatory Shock, 1988)

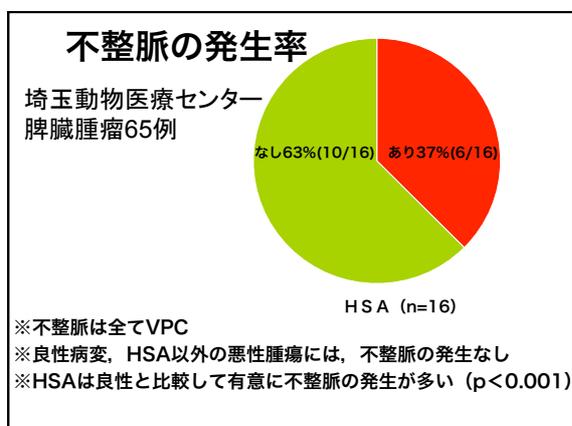
脾臓腫瘍と不整脈

脾臓腫瘍と不整脈

回顧的研究: 犬73頭

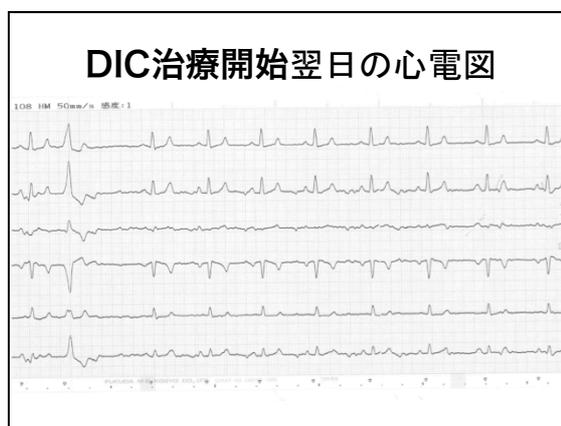
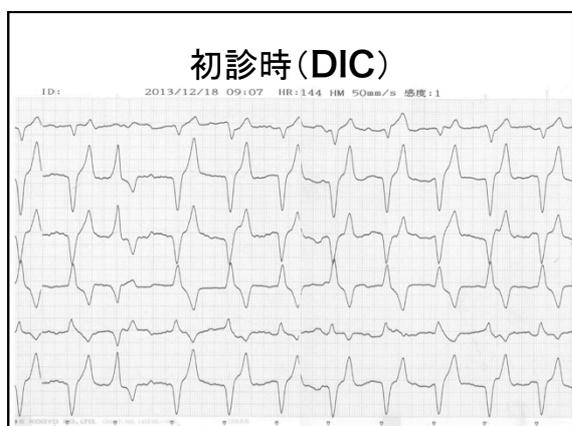
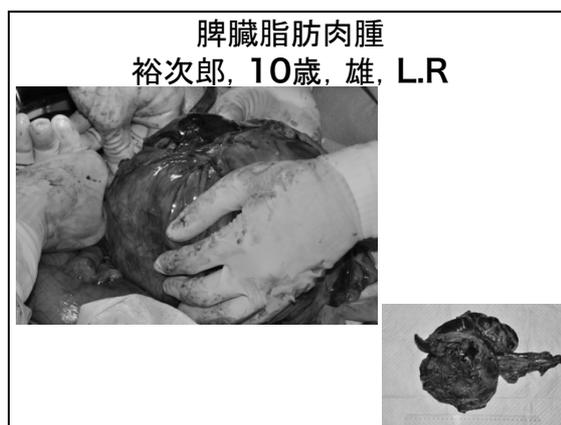
- 73頭中17頭(23%)でVPCが確認
 - 血管肉腫59頭中14頭(24%)
 - 血腫12頭中3頭
 - 血管腫2頭中0頭

Keyes ML, J Vet Emerg Crit Care, 1993



- ### 脾臓腫瘍に伴う不整脈の原因
- DIC
 - 血栓形成
 - 貧血
 - 心筋への酸素供給の減少
 - 心拍数の増加(心室の仕事量増加)
 - 脾臓内出血→微小血管障害性溶血性貧血
 - カテコラミンの遊離
 - 循環血液量減少性ショック
 - 心筋への障害
 - 心筋壊死→血栓が関与?
 - 心筋への転移(人では証明されている)

- ### 脾臓腫瘍に伴う不整脈の治療
- 抗不整脈薬は, あまり効かない?
 - DICに対する治療を優先させる
 - 重度の貧血を伴う症例では輸血
 - 脾臓摘出による原因の除去



脾臓の血管肉腫 (Pre-DIC)
アル：7歳齢 雌 G.R



初診時



DIC治療→術後3日



パターン2：偶発的な発見

- 臨床症状がなく，小型，転移所見，出血およびDICの疑いがない
 - 1-2ヶ月後エコー再検査
 - 小型の定義はない (1cm未満?)
- 1cm未満の腫瘍は直ぐに手術をすすめないことが多い
- 拡大傾向がある場合
 - 手術
 - 細胞診

まとめ

- 1次診療の現場：脾臓腫瘍は良性の比率が高い
- 血腹の場合は，血管肉腫を第一に考える
 - より詳しくステージングが必要
- 脾臓腫瘍のステージングには心エコーは必須
- 周術期のDICの管理は極めて重要
- 不整脈にも要注意
 - 抗不整脈薬よりDICの治療を優先