

ジャック・ラッセル・テリアの消化管ポリープに関する臨床および病理学的検討

Clinical and pathological study of gastrointestinal polyps in Jack Russell Terrier

二瓶和美¹⁾、鈴木敬子¹⁾、加藤静香²⁾、中島 亘³⁾、内田英里⁴⁾、チェンバーズ ジェームズ⁴⁾、内田和幸⁴⁾、小野憲一郎¹⁾

1)日本動物高度医療センター、2)サンリツセルコバ検査センター、3)日本小動物医療センター、4)東京大学獣医病理学研究室

【はじめに】

犬の消化管ポリープは、ミニチュア・ダックスフンド (M.ダックス) の大腸に発生する炎症性あるいは腺腫性ポリープが最も多く、診断頻度の高い疾病であるが、ジャック・ラッセル・テリア (J.R.テリア) においても消化管ポリープを診断する機会がしばしばあり、近年の傾向では、病理組織検査に供される消化管ポリープは、M.ダックスに次いで J.R.テリアで多く認められる (図 1)。

M.ダックスと J.R.テリアの消化管ポリープでは臨床および病理学的特徴が異なり、J.R.テリアの場合には人の若年性ポリポーシス症候群 (juvenile polyposis syndrome; JPS) や家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis; FAP) と類似する点があり病態解明の参考になる可能性がある[1,2]。

今回の検索は、J.R.テリアに発生する消化管ポリープの臨床および病理学的特徴を明らかにすることを目的とし、さらに人の家族性大腸腺腫症の原因の一つとして判明している APC (adenomatous polyposis coli) 遺伝子との関連性についても病理学的に検討した。

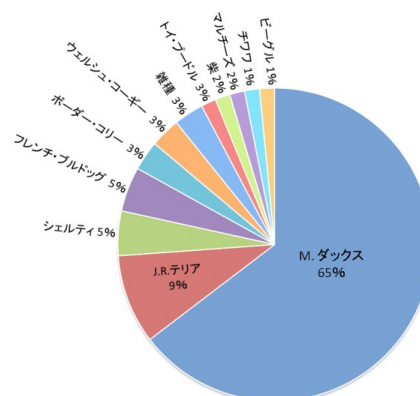


図 1. 消化管ポリープの犬種別発生頻度

【症例と方法】

主に関東地域で飼育されている J.R.テリアで、2011 年～2014 年に消化管ポリープあるいは腫瘍病変が外科切除され、病理検査が実施された 9 症例について、症例ごとに性別、発症時の年齢、発生部位、および病理診断を回顧的に調査した。また対照として M.ダックスの大腸のポリープ病変 (42 症例) と比較・検討した。病理学的検討には、切除組織の HE 標本を用いて、それぞれのポリープあるいは腫瘍病変内における炎症所見の程度、増殖細胞の形態学的特徴と異型性・多形性の程度、増殖細胞の浸潤性の有無に特に注目して評価した。また、免疫組織化学的検索として、抗 Ki67 抗体 (ready to use, Dako-Japan)、抗 APC 抗体 (1:100, Thermo)、抗 β -catenin 抗体 (1:1000, Biosciences)、抗 E-cadherin 抗体 (1:100, Invitrogen) を用いて、それぞれの分子の増殖細胞内の発現頻度と細胞内局在の差異を検討した。

【結果】

臨床的特徴：臨床情報の詳細を表 1. にまとめて示した。J.R.テリアで消化管のポリープ病変あるいは腫瘍病変が切除された症例の発症年齢（初発年齢）の平均は 6 歳（1～15 歳）で、1 歳齢で発症した症例が 1 例あった。性別は雄 7 頭、雌 2 頭で、今回検索した症例では雄に多く認められた。ポリープの発生部位は胃、小腸、大腸のいずれの部位からも発生し、それぞれ幽門領域、十二指腸、直腸に好発していた。また胃、小腸、大腸の 2 部位以上にポリープが発生した症例は 4/9 症例であり、それぞれの部位において多発性のポリープが形成された症例は 4/9 例であった。

一方、大腸のポリープ病変が切除された M.ダックスは、発生時年齢の平均が 11 歳（4～13 歳）と J.R. テリアよりも高齢であり、性別は雌が 24 頭、雄が 18 頭であった。ポリープの発生部位は大腸に限局し、胃や小腸での発生は認められなかった。

表1. 消化管ポリープの臨床および病理学的特徴

		J.R. テリア (9例)	M. ダックス (42例)
発症年齢 (初発年齢)		6歳 (1～15歳)	11歳 (4～13歳)
性別		♀2頭、♂7頭	♀24頭、♂18頭
発生部位*	胃	6	0
	小腸	3	0
	大腸	5	42
組織像	腺腫/腺癌	9	15
	炎症	0	27

※1症例で複数部位に発生した場合はそれぞれの部位をカウント。

病理学的特徴：病理組織学的に、J.R.テリアの消化管ポリープは全て腺腫あるいは腺癌であった。一方 M.ダックスでは、腺腫が 15 例および炎症性ポリープが 27 例で、腺腫性よりも炎症性のポリープの発生が多く認められた。腺腫の組織像は、J.R.テリアと M.ダックスで明らかな相違はなく、高度に分化した円柱上皮が乳頭状や管腔構造を形成して密に配列して増殖しており、確認可能な範囲では粘膜下組織への浸潤性は認められなかった。免疫組織学的には、Ki67 陽性細胞が正常部粘膜より増加していた。特にポリープあるいは腫瘍病変部では表層部の上皮細胞に多く陽性像が認められ、主に陰窩上皮が陽性を示す正常粘膜部とは、Ki67 陽性細胞の分布が異なっていた。抗 APC 抗体、抗 β-catenin 抗体、抗 E-cadherin 抗体については、症例により発現頻度や細胞内局在が異なっていたが、組織型や悪性度との明瞭な相関は認められなかった。

表2. J.R.テリアの消化管ポリープの発生状況

症例No.	性別	発症年齢(歳)	胃	小腸	大腸
1	♂	6			腺腫
2	♂	8	腺腫(多発)	粘液腺癌、腺腫	
3	♂	5			腺癌
		6	腺腫	腺腫	
		7		腺癌	腺癌(多発)
4	♂	6	腺腫	腺腫	
		8	腺腫		
5	♂	3			腺腫(多発)
6	♂	1	腺腫(多発)		
		2	腺腫(多発)		
7	♂	15	腺腫		
8	♀	7	腺腫		腺腫
9	♀	3			腺腫
		3			腺腫

青字：良性
赤字：悪性

【考察】

今回の検討により、J.R.テリアの消化管ポリープは、M.ダックスの大腸ポリープに次いで診断頻度が高いことが示された。臨床的にこれらの消化管病変は再発を繰り返す点は、類似しているものの、J.R.テリアの消化管ポリープは、若齢でも発生する傾向がみられること（最も早いもので1歳）、さらに発生部位として胃、十二指腸、大腸のいずれの部位にも発生し、組織学的には多くが腺腫あるいは腺癌である点が大きく異なる。さらにJ.R.テリアの消化管ポリープでは、腺癌と診断される頻度が多く、この点は特に重要な知見と思われる。

人の若年性ポリポーシス症候群や家族性大腸腺腫症は、遺伝的に発生することが知られており、家族性大腸腺腫症では癌化メカニズムに *APC* 遺伝子変異が関与することが知られている。*APC* 遺伝子は *E-cadherin* や β -*catenin* と複合体を形成して細胞接着や細胞内シグナル伝達を調節すると考えられており、この *APC* タンパクの機能低下が腺腫を形成し、更に癌化に導くことが明らかとなっている。今回免疫組織化学的に、J.R.テリアの腺腫あるいは腺癌における *APC* タンパクの細胞内発現パターンの異常を検出することを試みたが、症例間による結果のばらつきが強く、有意な結果が得られなかった。原因として、組織の固定条件などが影響している可能性もあるため、今後は新鮮凍結材料を用いた検索や罹患症例の *APC* 遺伝子の変異の有無等を再検討する必要がある。

最後に、J.R.テリアの消化管ポリープは、若齢発症や多発・再発傾向などの臨床的特徴から、犬種特異的な遺伝的要因が関与している可能性が示唆される。本犬種における消化管ポリープの生物学的挙動については、既に知られている M.ダックスの大腸ポリープとは異なり、消化管の広範囲に腫瘍性病変を形成し、さらに悪性転化する傾向があると考えられる。このため本疾患の診断、治療、および予後予測にあたっては、十分これらの点に留意する必要があると思われる。

参考文献

1. 松本主之、飯田三雄：遺伝性消化管ポリポーシスの臨床像と遺伝子異常. 日本消化器病學會雑誌. 97, 1007-1016 (2000)
2. Restucci B, Martano M, DE Vico G, Lo Muzio L, Maiolino P: Expression of *E-cadherin*, *beta-catenin* and *APC* protein in canine colorectal tumours. *Anticancer Res.* 29, 2919-2925 (2009)