論文の内容の要旨

氏名：接待　佳奈子
博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）
論文題名：日本におけるウサギの子宮疾患の病理学的および疫学的研究

序論

現在広く飼育されているウサギの起源はヨーロッパアナウサギであり、2019 年現在、American Rabbits Breeders Association では 49 品種が登録されている。日本では欧米と並びペットとしての人気が高い。近年、特に雌の子宮疾患に関しての報告が多くなされている。子宮内膜過形成および子宮内膜腺癌が最も一般的に認められる子宮病変であり、進行に伴って元気消失、食欲不振、血尿など非特異的な臨床所見が認められる。ウサギの子宮内膜腺癌の進行は一般に緩徐であるが、1～2 年かけて肺、肝、脳、骨などに転移することがある。現段階では化学療法のプロトコルは確立されていない。3 歳齢以上のウサギにおける子宮内膜腺癌の発生率は 50-80%であると報告されていることから、2 歳齢以下（理想的には 6～9 カ月齢）での避妊手術が推奨されている。

本研究では、日本獣医エキゾチック動物学会に所属する動物病院協力のもと、2009 年から 2018 年 5 月末までに子宮卵巣摘出術を行った症例のうち、子宮の病理組織学的検索を実施したものについて、品種、手術時年齢、および臨床症状のアンケート調査を行った。その回答を基に、全 1928 症例について子宮疾患の発生状況、その手術時年齢あるいは品種の偏り、また子宮疾患に伴う臨床症状を調査した。

また、ウサギの子宮の非腫瘍性疾患および腫瘍性疾患において、同一の疾患であるにも関わらず、その病理組織学的診断名が統一されていない場合がある。そこで、本研究のアンケート調査の解析に先だって、ウサギの子宮疾患の病理組織学的診断を分類、整理することとした。

第 1 章　ウサギの子宮疾患の病理組織学的検索

1-1　非腫瘍性疾患の病理組織学的分類

最も多く認められるウサギの子宮の非腫瘍性疾患は、子宮内膜過形成（子宮内膜増殖症、子宮内膜増生）であるとされている。ウサギにおいては、子宮ポリープ、あるいは子宮内膜ポリープは子宮内膜過形成などの増殖病変を呈する病態のひとつとされ、子宮内膜過形成と同一疾患として扱われている。病理組織学的には、嚢胞性子宮内膜過形成では、子宮内膜の内腔側や間質に、大小多数の嚢胞の形成が認められる。子宮内膜静脈瘤も、ウサギの子宮疾患の代表的な非腫瘍性疾患であり、病理組織学的には、子宮内腔に向かって顕著な血管拡張および血管の蛇行が認められる。他に、子宮腺筋症、子宮内膜炎、子宮血腫、子宮水腫、子宮蓄膿症が当研究室で認められ、また過去の文献においても報告がある。

1-2　腫瘍性疾患の病理組織学的分類

ウサギでは、子宮内膜腺癌は最も多く認められる子宮の腫瘍性疾患であると報告されている。病理組織学的には、腫瘍は浸潤性に増殖し、また子宮内腔へ隆起、突出する。腫瘍細胞は立方状であり、腺管状あるいは乳頭状に配列し増殖する。また、平滑筋腫および平滑筋肉腫が、子宮内膜腺癌と同時に、あるいはそれのみでの発生がしばしば認められる。病理組織学的には、いずれの腫瘍も子宮筋層内に腫瘤病変を形成し、腫瘍は束状または花筵状配列を示す紡錘形細胞の増殖からなる。他に子宮内膜腺腫、血管腫、また症例数は非常に少ないが癌肉腫が当研究室で認められ、また過去の報告ではこれらに加え絨毛癌が報告されている。

第 2 章　ウサギの子宮の非腫瘍性疾患および腫瘍性疾患に関する記述疫学

2-1　非腫瘍性/腫瘍性疾患の発生状況に関する記述疫学

非腫瘍性疾患の症例数は 996 症例であり、子宮内膜過形成が 842 症例(43.7%)、腺筋症が 108 症例(5.6%)、子宮内膜静脈瘤が 73 症例（3.7%）であった。本研究では子宮内膜過形成が最も多く認められた点では過去の報告と相違なかった。

腫瘍性疾患の症例数は 1225 症例であり、子宮内膜腺癌が 1035 症例(53.7%)、平滑筋腫が 165 症例(8.5%)、平滑筋肉腫が 75 症例（3.8%）であった。本研究では、子宮内膜腺癌の発生が最も多いという点に関しては過去の報告と相違なかった。

以上の結果より、日本における小型種ウサギの子宮疾患は非腫瘍性疾患よりも腫瘍性疾患の発生数が多く、そのうち子宮内膜腺癌の発生が明らかに多いということが示された。

2-2　非腫瘍性/腫瘍性疾患の手術時年齢に関する記述疫学

非腫瘍性疾患のうち、子宮内膜過形成の手術時年齢の幅は 8 カ月～11 歳齢であり、最も手術件数の多かった年齢は 3～4 歳齢であった。腫瘍性疾患のうち、子宮内膜腺癌の手術時年齢の幅は 6 カ月～12 歳齢であり、最も手術件数が多いのは 5～6 歳齢であった。

以上の結果は手術時年齢であり、子宮疾患に罹患した年齢はより早期である可能性が考えられた。本研究では 2 歳 11 カ月齢以下のウサギで 8 症例の子宮内膜腺癌が認められており、最も若齢では血尿を示した 6 カ月齢の症例で、子宮内膜腺癌と診断された。この結果は、ウサギにおける予防的避妊手術は 2 歳齢以下（理想的には 6～9 カ月齢）での実施を推奨する、という報告を支持するものとなった。

2-3　非腫瘍性/腫瘍性疾患に伴う臨床症状に関する記述疫学

非腫瘍性疾患および腫瘍性疾患に伴う臨床症状では、血尿/陰部からの出血が最も多く、1020 症例(52.9%)で認められた。子宮内膜過形成では 423 症例（50.2%）で血尿/陰部からの出血を伴っており、2～3 歳齢患畜において最も多かった。子宮内膜腺癌では 574 症例（55.4%）で血尿/陰部からの出血を示し、5～6 歳齢で最も多く認められた。以上より、3 歳齢以上の未避妊のウサギで血尿が認められた場合、子宮内膜腺癌が原因となっている可能性を考慮し、より慎重な身体検査を実施し、その上で可能な限り早期の避妊手術を実施するべきと考えられた。

本研究では、無症状症例が 372 症例認められた。そのうちの 90 症例は予防的避妊手術が実施されたものであり、開腹時に子宮に異常が認められ、病理組織学的診断を行ったものであった。その他の 282 症例では、健康診断時あるいは避妊手術前の術前検査時に異常を認めたもの、あるいは子宮卵巣摘出以外の開腹手術時に偶発的に子宮に異常を認めたものであった。372 症例中、182 症例（48.9%）が子宮内膜腺癌と診断され、最も若齢の症例は 1 歳 5 か月であった。

以上より、明らかな臨床症状が認められない場合または触診や画像診断で異常が認められない場合であっても、開腹時に子宮の状態を詳細に確認し、積極的に病理組織学的診断を行うべきであると考えられた。

2-4　非腫瘍性/腫瘍性疾患の品種に関する記述疫学

罹患ウサギの品種においては 1928 症例中、ミニウサギを含む雑種が最も多く 600 症例（31.1%）、ネザーランドドワーフが 520 症例（27.0%）、ホーランドロップが 286 症例（14.8%）であり、小型種に偏りがあった。雑種を含めすべての品種において、非腫瘍性疾患では子宮内膜過形成が最も多く、次いで腺筋症、子宮内膜静脈瘤の順に発生が認められた。また腫瘍性疾患では子宮内膜腺癌が最も多く、次いで平滑筋腫、平滑筋肉腫の順に発生が認められた。子宮内膜過形成は、雑種では 260 症例（43.3%）、ネザーランドドワーフでは 234 症例（45.0%）、ホーランドロップでは 111 症例（38.8%）であった。子宮内膜腺癌は、雑種では 319 症例(53.1%) ネザーランドドワーフでは 265 症例(50.9%)、ホーランドロップでは 168 症例(58.7%)であった。

第 3 章　うさぎの子宮内膜過形成および子宮内膜腺癌における記述疫学

3-1　子宮内膜過形成および子宮内膜腺癌の発生状況における手術時年齢の記述疫学

1928 症例中、手術時年齢が明確に記録された 1884 症例において、子宮内膜過形成および子宮内膜腺癌の手術時年齢に関して、有意差を確認するために統計学的解析を行った。1884 症例中、子宮内膜過形成のみの症例は 440 症例であり、その手術時年齢の平均は 3 歳 11 カ月齢であった。一方、子宮内膜腺癌のみの症例は 624 症例であり、その手術時年齢の平均は 5 歳 7 カ月齢であった。ウェルチの t 検定の結果は $p = 0.000$ となり、有意差が認められた。

3-2　子宮内膜過形成および子宮内膜腺癌の発生状況における品種差の記述疫学

子宮内膜過形成のみ認められた 440 症例において、ネザーランドドワーフの平均年齢は 4 歳 2 カ月齢、ホーランドロップの平均年齢は 2 歳 11 カ月齢であり、ウェルチの t 検定の結果は $p = 0.000$ となり有意差が認められた。また、子宮内膜腺癌のみ認められた 624 症例において、ネザーランドドワーフの平均年齢は 5 歳 9 カ月齢、ホーランドロップの平均年齢は 5 歳 2 カ月齢であり、ウェルチの t 検定の結果は $p=0.001$ となり有意差が認められた。特に子宮内膜過形成において、ホーランドロップでは手術時年齢の平均はネザーランドドワーフよりも明らかに若齢であり、種特異的な発生時期が示唆された。

3-3　子宮内膜腺癌の発生状況おける年齢および品種の関連性に関する記述疫学

ネザーランドドワーフおよびホーランドロップにおける子宮内膜腺癌の発生状況と、年齢あるいは品種の違いに因果関係が認められるかを確認するため、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、加齢に伴い子宮内膜腺癌に罹患する可能性が高くなることが明かとなった。また、品種の違いもリスク因子であることが示唆される結果となった。

本研究では、国内において飼育頭数が増加している小型種ウサギに関して、子宮における非腫瘍性疾患および腫瘍性疾患の発生状況について調査、解析を行った。過去に報告されている予防的避妊手術の推奨年齢を支持し、あるいはより早期に手術を実施する必要性が示された。また、明らかな臨床症状が認められず、触診や画像診断において明らかな異常が認められない症例においても、開腹時の子宮の詳細な検査と積極的に病理組織学的検索の必要性を示すことができた。これらの結果は獣医学領域においてウサギの子宮疾患の診断、予防医療に大いに寄与するものと考える。