

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

日本大学大学院獣医学研究科獣医学専攻  
博士課程

接待 佳奈子

2019

## 目 次

第1章 序論	1
第2章 ウサギの子宮疾患の病理組織学的検索	
第1節 非腫瘍性疾患の病理組織学的分類	7
第2節 腫瘍性疾患の病理組織学的分類	11
第3章 ウサギの子宮の非腫瘍性および腫瘍性疾患に関する記述疫学	
第1節 非腫瘍性/腫瘍性疾患の発生状況に関する記述疫学	30
第2節 非腫瘍性/腫瘍性疾患の手術時年齢に関する記述疫学	32
第3節 非腫瘍性/腫瘍性疾患に伴う臨床症状に関する記述疫学	33
第4節 非腫瘍性/腫瘍性疾患の品種に関する記述疫学	36
第4章 ウサギ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	
第1節 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	51
第2節 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	52
第3節 子宮内膜腺癌の発生状況における年齢および品種の関連性に 関する記述疫学	55
第5章 総括	61
謝辞	63
参考文献	64

## 第 1 章

### 序 論

現在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るとされ、2019 年現在、American Rabbits Breeders Association (ARBA) では 49 品種が登録されている [American Rabbit Breeders Association (ARBA)]。一般にウサギの性成熟は 4~12 カ月齢である (小型種で 4~5 カ月齢、中型種で 4~8 カ月齢、大型種で 9~12 カ月齢)。日本ではミニウサギを含む雑種や、ネザーランドドワーフ、ホーランドロップ等の小型種が人気である [Anicom Insurance, Inc.]。子宮疾患は、歯科や消化器疾患に次いで多く認められる軟部組織疾患であり、近年、ウサギにおける子宮疾患に関して多くの報告がなされている [Asakawa MG, et al. 2008; Goto M, et al. 2006; Frank K, et al. 2015; Kurotaki T, et al. 2007; Saito K, et al. 2002; Sato Y. 2016; Walter B, et al. 2010]。最も一般的に認められる子宮疾患は、子宮内膜過形成および子宮内膜腺癌である [Elisabetta M, et al. 2016; Eric

K, et al. 2012]。その臨床症状は非特異的であり、元気消失、食欲不振、乳腺の異常、血尿、陰部からの出血あるいは漿液性の分泌物、貧血などが認められる。子宮内膜腺癌の進行は一般に緩徐であるとされ、1～2年かけて肺、肝、脳、骨などに転移することがある [Elisabetta M, et al. 2016]。現在のところ、化学療法のプロトコルは確立されていない。また、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%であるとの報告がある [Elisabetta M, et al. 2016; Eric K, et al. 2012; Kaufmann-Bart M, et al. 2008]。このような報告をもとに、ウサギの予防的避妊手術の推奨年齢は2歳齢以下、理想的には6～9カ月齢以下とされている。

このように、ウサギにおいて子宮疾患、特に子宮内膜腺癌は注意すべき疾患であるとの報告がなされているが、日本において、ウサギでは子宮疾患を原因とした体調不良、死亡例がいまだ多く認められる。そこで本研究では、ウサギの子宮疾患に関しアンケート調査を行い、各子宮疾患の発生数、手術時年齢分布、年齢差

による罹患疾患の違い、各子宮疾患に伴う臨床症状、品種差による罹患疾患の違いについて病理組織学的検索および疫学的研究を行い、日本におけるウサギの子宮疾患の発生状況を解析することを目的とした。

## 第2章 ウサギの子宮疾患の病理組織学的検索

### はじめに

ウサギの子宮疾患のうち、非腫瘍性疾患に関しては、子宮内膜過形成が最も一般的に認められると報告されている [Elisabetta M, et al. 2016; Eric K, et al. 2012; Saito K, et al. 2002]。また、子宮水腫が二番目に多く認められたとの報告もある [Elisabetta M, et al. 2016; Saito K, et al. 2002]。子宮蓄膿症はどんなウサギでも発生し得るが、稀であると報告されている [Elisabetta M, et al. 2016; Saito K, et al. 2002]。その他、子宮腺筋症、子宮内膜静脈瘤、子宮内膜炎、子宮血腫などの報告がある。

腫瘍性疾患に関しては、子宮内膜腺癌が最も一般的に認められると報告され、平滑筋腫および平滑筋肉腫は、子宮内膜腺癌に伴って、あるいはそれのみでしばしば認められるとされている [Elisabetta M, et al. 2016; Eric K, et al. 2012]。子宮内膜

腺腫が二番目に多く認められる腫瘍性疾患であったとの報告もある [Elisabetta M, et al. 2016; Saito K, et al. 2002]。その他の腫瘍性疾患としては、絨毛癌、癌肉腫の報告があるが、その発生は稀であるとされている [Goto M, et al. 2006; Kaufmann-Bart M, et al. 2008.]。これらの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、本研究における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検査を実施し、また現在報告されている文献上のウサギの子宮疾患の病理組織学的特徴と比較した。またヒトや犬、猫、その他動物の子宮疾患の病理組織学的特徴との比較を行い、病理組織学的診断を分類、整理することとした。

## 材料・方法

2017年から2019年9月末までに、獣医病理学研究室に診断依頼があった41検体のウサギの子宮に関して、定法通り標本作成(固定：10%中性緩衝ホルマリン、包埋：パラフィン、薄切：3 $\mu$ m、染色：ヘマトキシリン・エオジン染色)を行い、病理組織学的検索を行った。なお、41検体の年齢幅は7カ月齢～11歳齢、平均年齢は4歳1か月齢であり、品種不明13検体、雑種9検体、ネザーランドドワーフ8検体、ホーランドロップ5検体、ロップイヤー5検体、ミニレックス1検体であった。さらに、文献検索を実施し、ウサギ、ヒト、犬、猫およびその他の動物の子宮疾患についての病理組織学的所見を収集し、前述の病理組織学的検索と合わせてウサギの子宮疾患の病理組織学的特徴を整理、分類した。



## 第 1 節 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。ウサギの子宮内膜過形成では、嚢胞性子宮内膜過形成、腺腫様子宮内膜過形成があり、嚢胞性子宮内膜過形成の発生が多いと報告されている。子宮内膜の変化は、ポリープ形成から嚢胞性子宮内膜過形成、腺腫様過形成、子宮内膜腺癌まで連続性に起こる可能性が考えられており、子宮内膜過形成は子宮内膜腺癌との関連があることを示唆する報告がなされているが、一方で子宮内膜過形成と子宮内膜腺癌には関連がないことが示唆されたとの報告もある [Eric K, et al. 2012]。その他の動物においては、子宮ポリープあるいは子宮内膜ポリープに関しては、基本的にウサギと同様に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おり、腫瘍性病変であることは稀であるとされている。また、通常犬では嚢胞性子宮内膜過形成であるとされている[山口良二、2010]。ヒトにおいては、ポリープには子宮頸管ポリープ、子宮内膜ポリープが報告されており、子宮頸管ポリープは非腫瘍性病変であり、子宮頸管腺から起こる炎症に関連した腫瘍形成性疾患とされる。一方、子宮内膜ポリープの多くは子宮内膜の良性腫瘍であるとされ、その本体は子宮内膜の間質細胞の腫瘍性増殖であるといわれている。子宮内膜増殖症（子宮内膜過形成）は、子宮体癌と密接な関係があり、前癌病変と考えられポリープとは区別されている。さらにヒトでは子宮内膜増殖症は単純型子宮内膜増殖症、複雑型子宮内膜増殖症、単純型子宮内膜異型増殖症、複雑型子宮内膜異型増殖症に分類される[棟方哲，2009]が、現在のところ、ウサギではこのような分類は報告されていない。

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るとされ、若齢の個体に多く発生し、致死的な出血の報告も

ある [Bray MV, et al 1992; Dettweiler A, et al. 2012; Reimniz L, Guzman DSM, et al. 2017]。子宮内膜静脈瘤は、子宮内膜過形成に伴い、内膜に単発性あるいは多発性に形成され、あるいは、子宮内膜過形成が認められない状態でも、子宮内膜静脈瘤の発生が認められることがあると報告されている [Eric K, et al. 2012]。ウサギにおいて子宮内膜静脈瘤の発生の原因、機序はいまだ明かにされておらず、その他の動物においては、外膜の先天的欠損、管腔内圧の増加、外傷に関連して発生するものと考えられている [Eric K, et al. 2012]。ヒトにおいては、子宮内膜下あるいは筋層の静脈瘤、動脈瘤の報告がある。また、帝王切開後、正常分娩後などに子宮内膜仮性動脈瘤の発生が認められることがあると報告されている [棟方哲, 2009]。

子宮腺筋症は、しばしば認められるウサギの子宮の非腫瘍性疾患として報告がある [Eric K, et al. 2012]。子宮腺筋症は犬や猫をはじめとするその他の動物やヒトでも発生し、その病理組織学的特徴および分類はウサギと同様である [棟方哲, 2009 ; 山口

良二、2010]。他に、ウサギの子宮の非腫瘍性疾患としては子宮内膜炎、子宮血腫、子宮水腫、子宮蓄膿症の報告がされている [Eric K, et al. 2012]。

当研究室に診断の依頼があったウサギの子宮 41 検体のうち、子宮内膜過形成は 16 検体認められ、病理組織学的には、左右子宮角に発生し、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嚢胞性子宮内膜過形成 (図 1) が最も多く、また子宮内腔に突出するような多数のポリープ状の腺腫性過形成や内膜間質の増生 (同時に嚢胞形成を認めるものもあり) も認められた。これらは、現在報告されている病理組織学的特徴と一致した。子宮内膜静脈瘤は 4 検体で認められ、病理組織学的には、子宮内腔に向かって顕著な子宮内膜血管の拡張および蛇行が認められ、内部には凝血塊が含まれていた (図 2)。これは、現在報告されている病理組織学的特徴と一致した。また、ヒトにおいて認められる子宮内膜下あるいは筋層の静脈瘤、動脈瘤は認められなかった。子宮腺筋症は 2 検体で認められ、病理組織学的には、

子宮筋層に子宮内膜腺およびそれを囲む子宮内膜間質が存在する状態であり、周囲の筋層の肥大、過形成を伴っていた（図 3）。これは、現在報告されている病理組織学的特徴と一致し、またイヌ、ネコおよびヒトで認められる子宮腺筋症の病理組織学的所見と同様であった。

## 第 2 節 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 [Frank K, et al. 2015; Saito K, et al. 2002; Walter B, et al. 2010]。近年、その病理組織学的特徴から、乳頭状癌あるいは管腔性/充実性癌に分類できると報告された。これらはエストロゲンレセプターおよびプロゲステロンレセプター発現に差が認められ、ウサギの子宮内膜腺癌にはふたつの異なる発達経路がある可能性が示唆された。乳頭状癌では、病期の後期に腫瘍細胞は子宮筋層に浸潤し、筋層の菲薄化を引き

起こす。一方、管腔性/充実性癌では筋層の菲薄化は伴わず、病気の初期に腫瘍細胞は子宮筋層に浸潤すると報告されている [Asakawa MG et al. 2008]。その他の動物では、子宮内膜腺癌は牛、猫でよく知られており、犬など他の動物にも稀に発生するとされている [山口良二、2010]。ヒトにおいては、子宮に発生する腫瘍は子宮頸部と子宮体部（子宮内膜）に大別され、子宮頸部では扁平上皮癌が多く、子宮体部では腺癌が多く認められるとされている。また、子宮頸部および子宮体部の腺癌はその病理組織学的特徴より、粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌、漿液性腺癌などに分類されるとされているが [棟方哲, 2009]、現在のところウサギにおいてはこのような分類は報告されていない。

ウサギの子宮の腫瘍性疾患では、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と報告されている [Eric K, et al. 2012]。その他の動物において、平滑筋腫は犬では10歳齢以上の高齢の個体で多く、豚での発生も報告されている。また、平滑筋肉腫の発生は稀であ

るとされている[山口良二、2010]。ヒトでは、平滑筋腫（子宮筋腫）はその発生部位により、粘膜下筋腫、筋層内筋腫、漿膜下筋腫に分類され、それぞれ伴う臨床症状も異なると報告されているが[棟方哲，2009]、現在のところウサギではこのような分類は報告されていない。ウサギの子宮の腫瘍性疾患では、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、絨毛癌が報告されている[Goto M, et al. 2006; Kaufmann-Bart M, et al. 2008]。

当研究室に診断の依頼があったウサギの子宮 41 検体のうち、子宮内膜腺癌は 7 検体で認められ、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、突出し（図 4）、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していた（図 5）。これは、報告されている病理組織学的特徴と一致した。ヒトにおいては、子宮に発生する腫瘍は子宮頸部と子宮体部（子宮内膜）に大別され、子宮頸部では扁平上皮癌が多く、子宮体部では腺癌が多く認められるとされているが、今回の調査ではウサギ

においては左右子宮角の子宮内膜に発生する子宮内膜腺癌のみ認められた。平滑筋腫は 1 検体、平滑筋肉腫は 2 検体認められ、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っていた。平滑筋肉腫では、細胞の異型性が強く、しばしば核分裂像を認めた（図 6～9）。こけらは、報告されている病理組織学的特徴と一致した。ヒトでは、平滑筋腫（子宮筋腫）はその発生部位により、粘膜下筋腫、筋層内筋腫、漿膜下筋腫に分類されているが[棟方哲，2009]、現在のところウサギではこのような分類はなされておらず、当研究室の症例でも明確に発生部位を区別することは困難であった。癌肉腫は 1 検体認められ、病理組織学的には、子宮に境界不明瞭な腫瘤が形成され、子宮内腔に隆起、突出していた。腫瘤は立方状細胞の腺管状増殖と紡錘形細胞の交錯状増殖が混合し構成されており、細胞異型は中等度、核分裂像も散見され、子宮筋層への浸潤を伴っていた（図 10, 11）。これは、報告されている病理組織学的特徴と一致した。



## 小括

以上より、ウサギの子宮の主な非腫瘍性疾患に関して、子宮内膜過形成、子宮内膜増殖症、子宮内膜増生、子宮（内膜）ポリープと診断されるものを同一疾患、また子宮内膜静脈瘤、静脈瘤と診断されるものを同一疾患とみなすことができると確認できた。また、子宮腺筋症、また主病変に随伴し認められた子宮水腫、子宮蓄膿症、子宮内膜炎、子宮血腫に関しても、現在報告されている病理組織学的特徴と一致し、それに基づき分類、整理できることが確認できた。

ウサギの子宮の主な腫瘍性疾患に関しては、腺癌、子宮腺癌、子宮内膜腺癌と診断されるものを同一疾患とみなすことができると確認できた。また、平滑筋腫、平滑筋肉腫、癌肉腫に関しても、現在報告されている病理組織学的特徴と一致し、それに基づき分類、整理できることが確認できた。また、子宮内膜腺腫、血管腫、絨毛癌に関しては、本研究室では認められなかったが、現

在報告されている文献上のウサギの子宮疾患の病理組織学的特徴に基づき分類、整理することとした。

## 附図

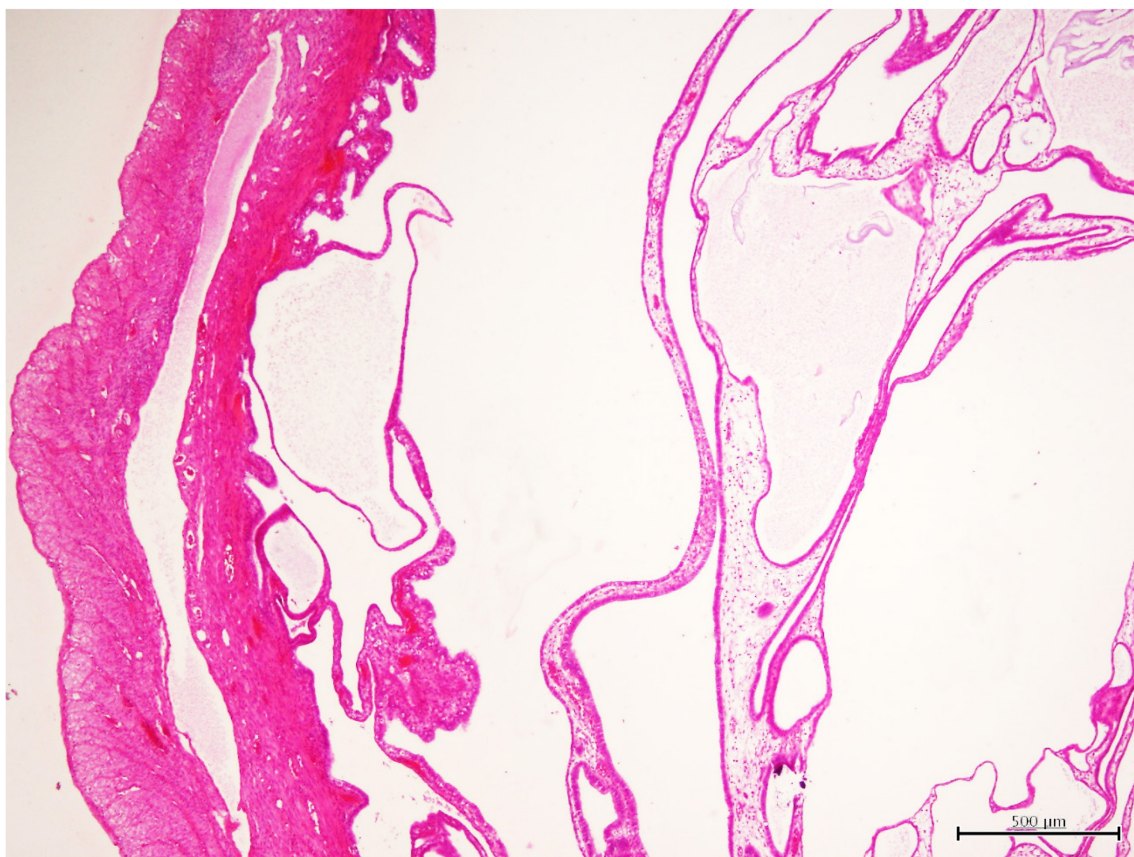


図 1. 嚢胞性子宮内膜過形成、HE 染色

子宮内膜は子宮腺の増数や腫大により肥厚し、軽度に水腫性であった。腺上皮細胞に異型性は認められなかった。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た。

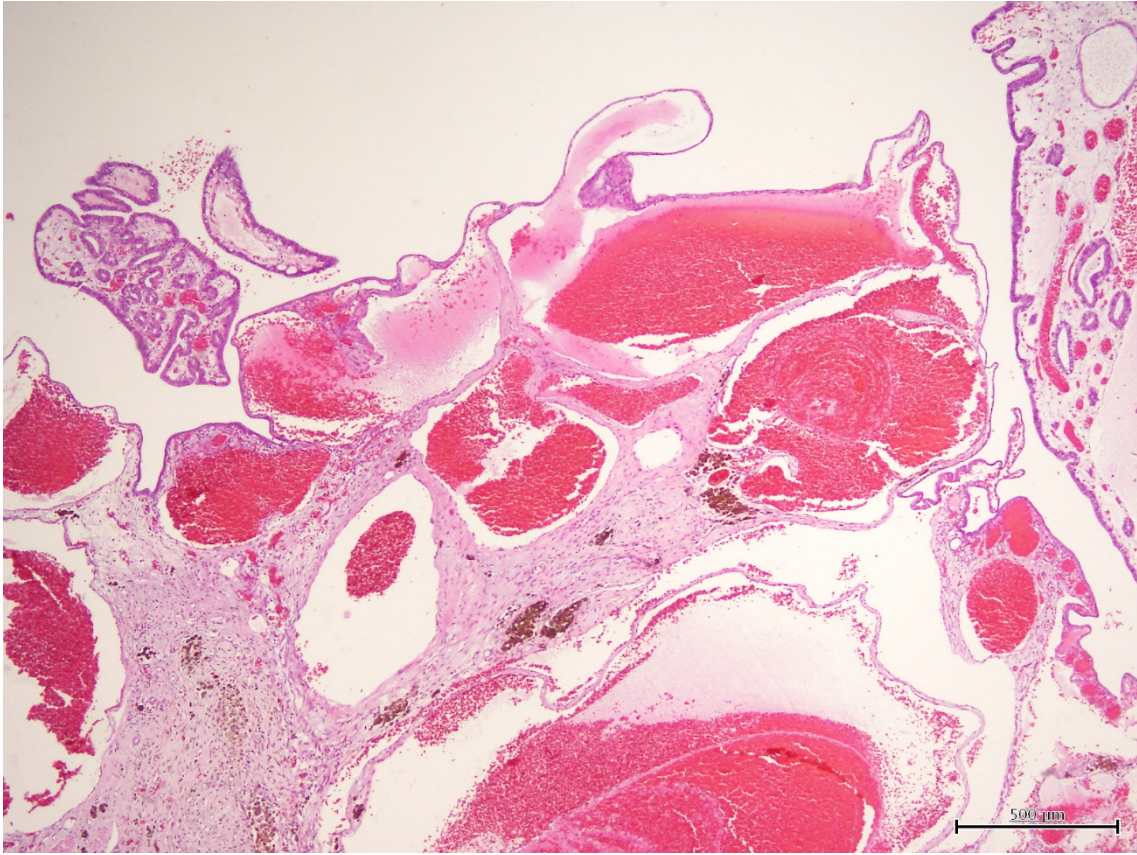


図 2. 子宮内膜静脈瘤、HE 染色

子宮内膜の静脈は顕著に蛇行、拡張していた。血管内部には凝血塊が含まれていた。

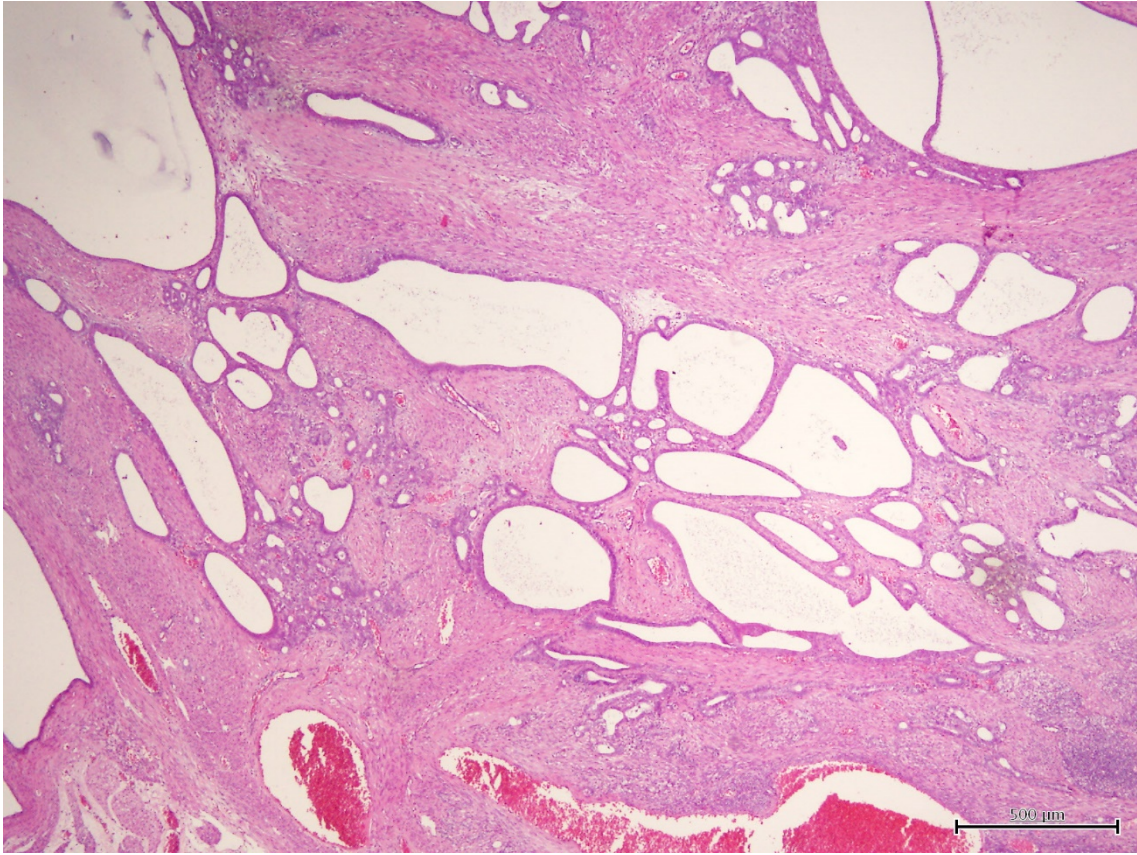


図 3. 子宮腺筋症、HE 染色

子宮筋層に子宮内膜腺およびそれを囲む子宮内膜間質が認められ、周囲の筋層の肥大、過形成を伴っていた。

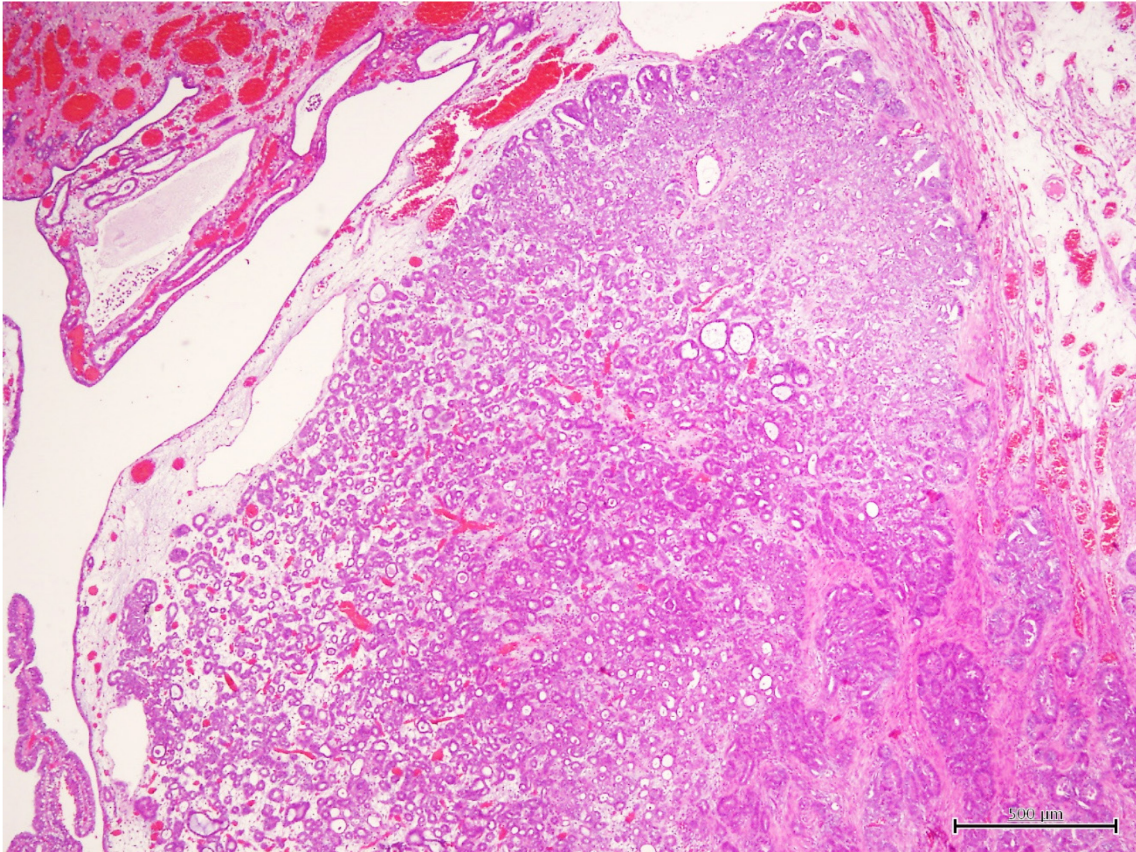


図 4. 子宮内膜腺癌、HE 染色

腫瘍は浸潤性に増殖し、また子宮内腔へ隆起、突出していた。

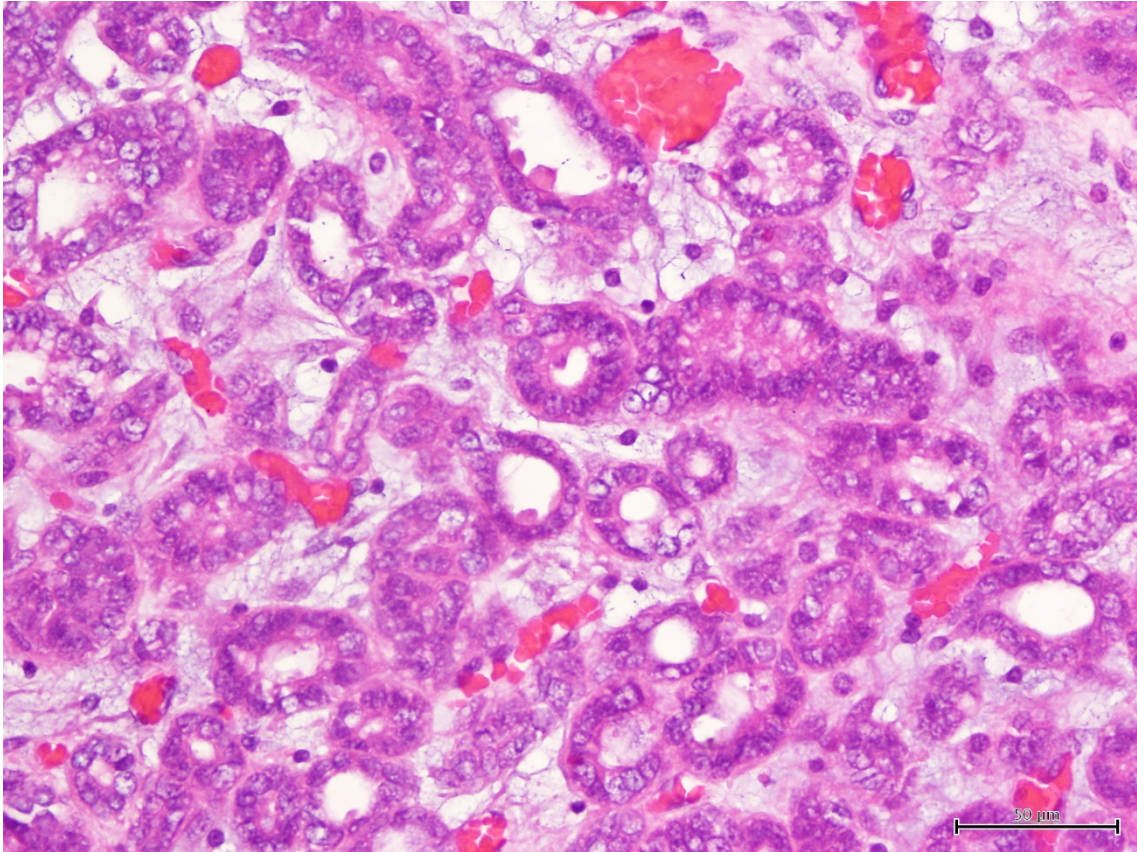


図 5. 子宮内膜腺癌、HE 染色

増殖期子宮内膜に似た組織で、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していた。腫瘍細胞は細胞境界明瞭であり、少量の好酸性細胞質を有していた。

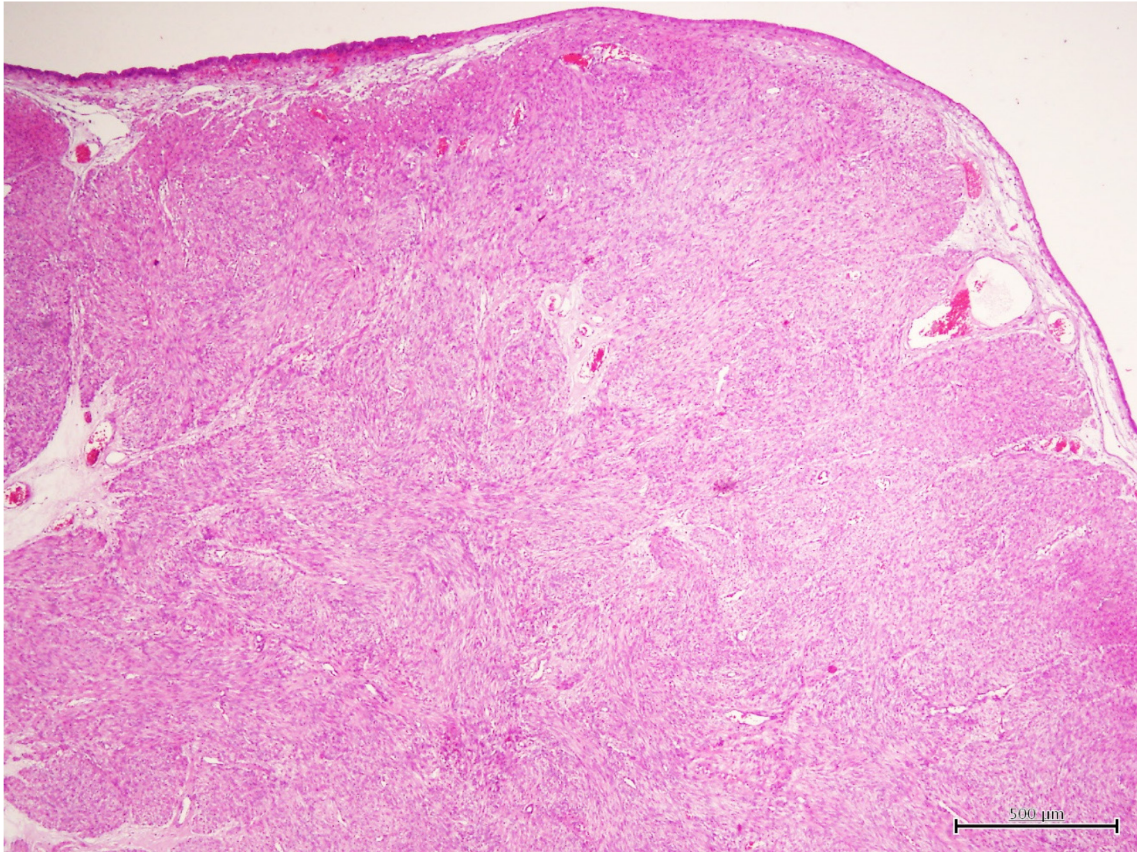


図 6. 平滑筋腫、HE 染色

子宮筋層内に腫瘤病変の形成が認められた。表面を覆う粘膜上皮に異常はなく、周囲との境界は明瞭であった。



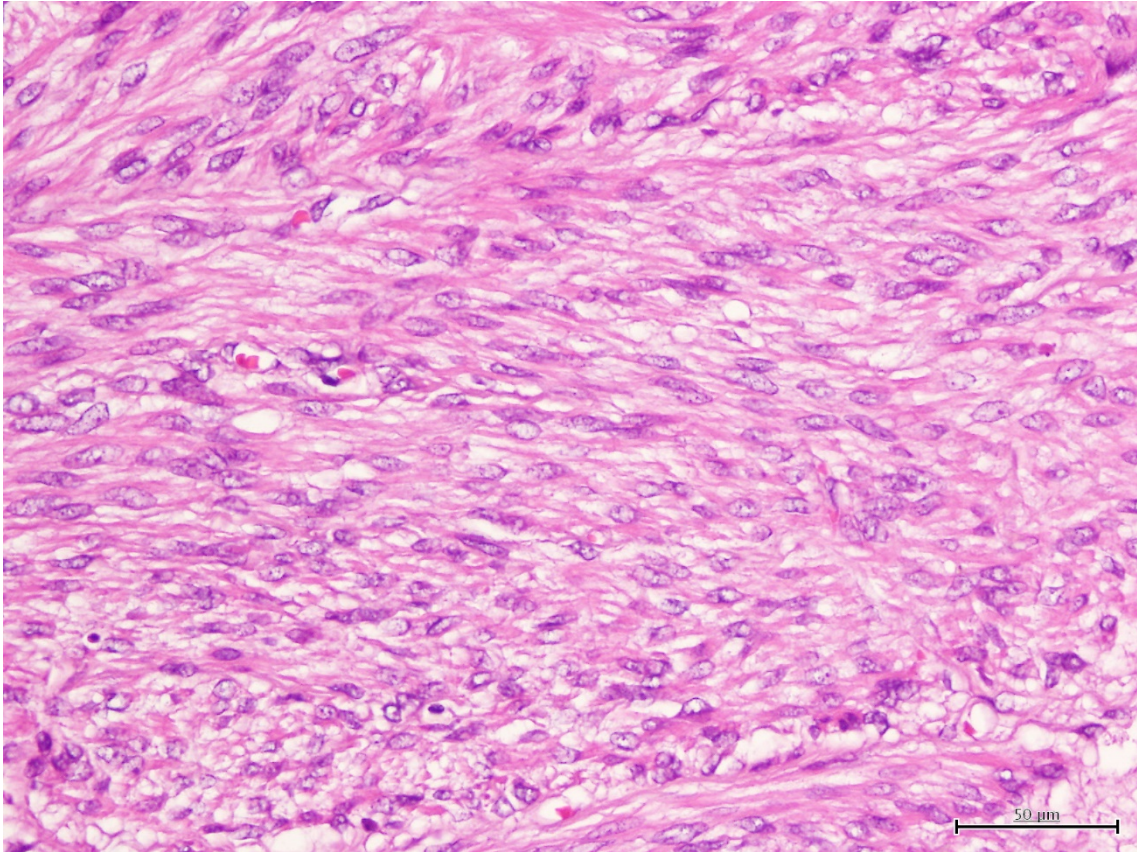


図 7. 平滑筋腫、HE 染色

腫瘍は好酸性細胞質と長円形の核を有する紡錘形細胞の束状または花筵状配列を示す増殖からなっていた。

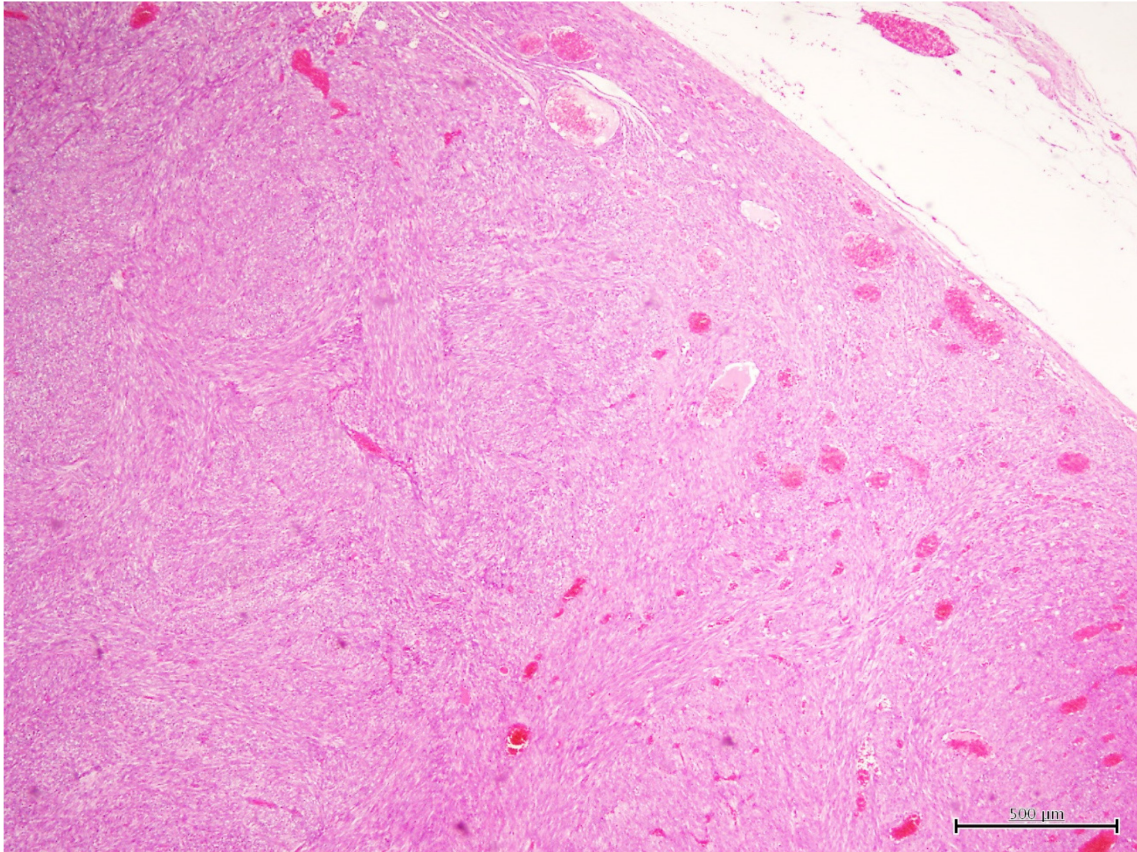


図 8. 平滑筋肉腫、HE 染色

子宮筋層内に腫瘤病変の形成が認められた。

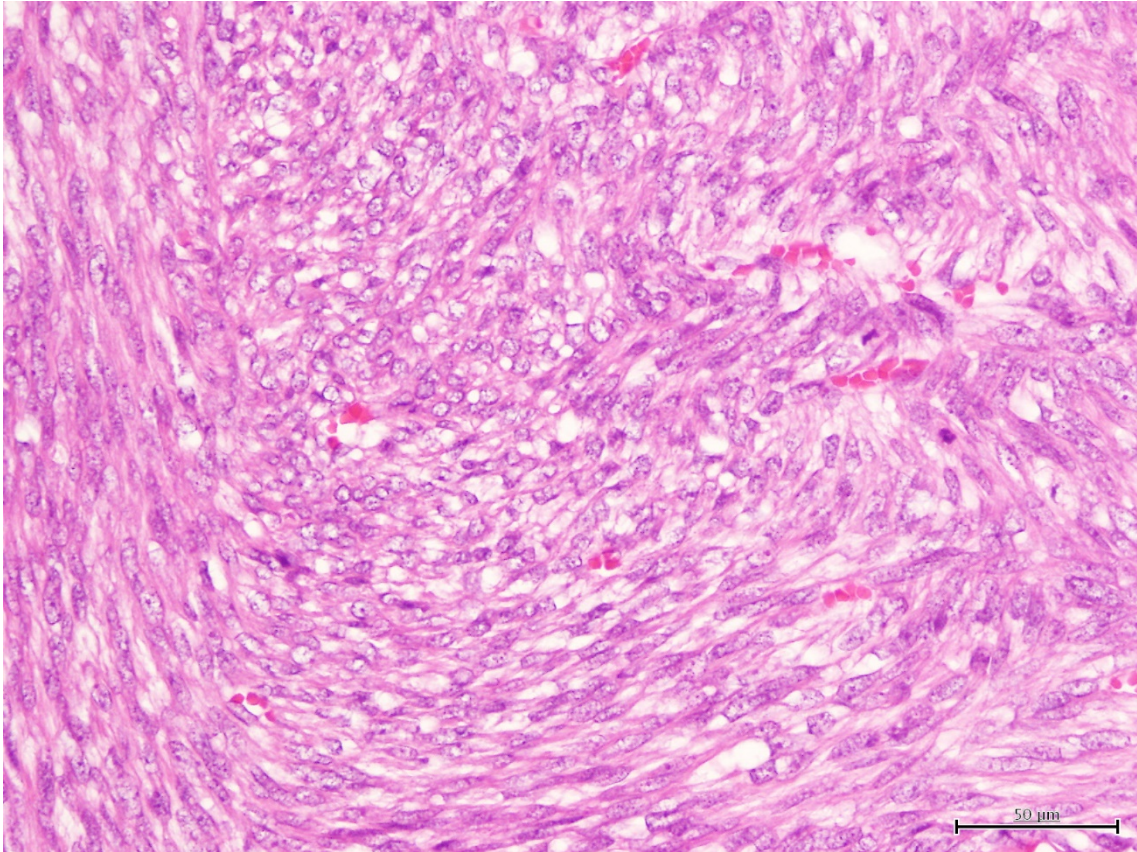


図 9. 平滑筋肉腫、HE 染色

腫瘍は好酸性細胞質を有する紡錘形細胞の束状または花筵状配列を示す増殖からなり、腫大した不整な核を有し、しばしば核分裂像を認めた。

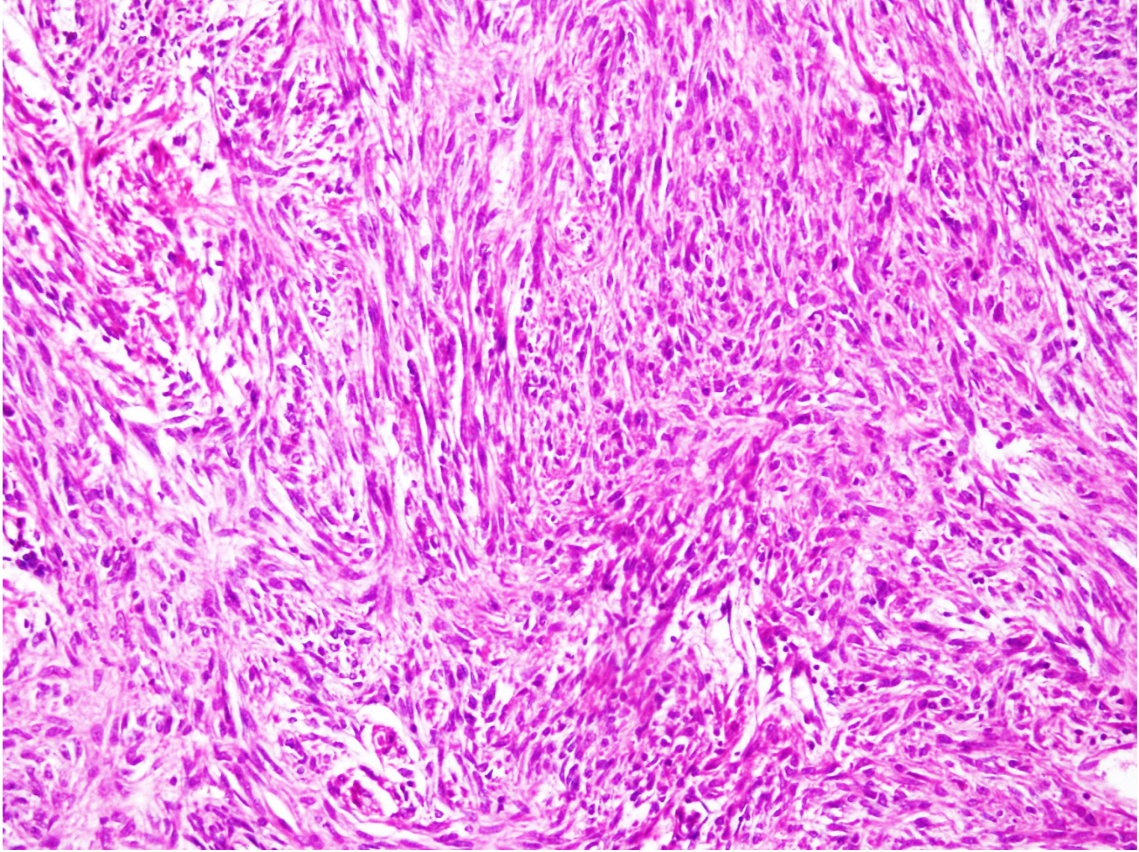


图 10. 癌肉腫、HE 染色

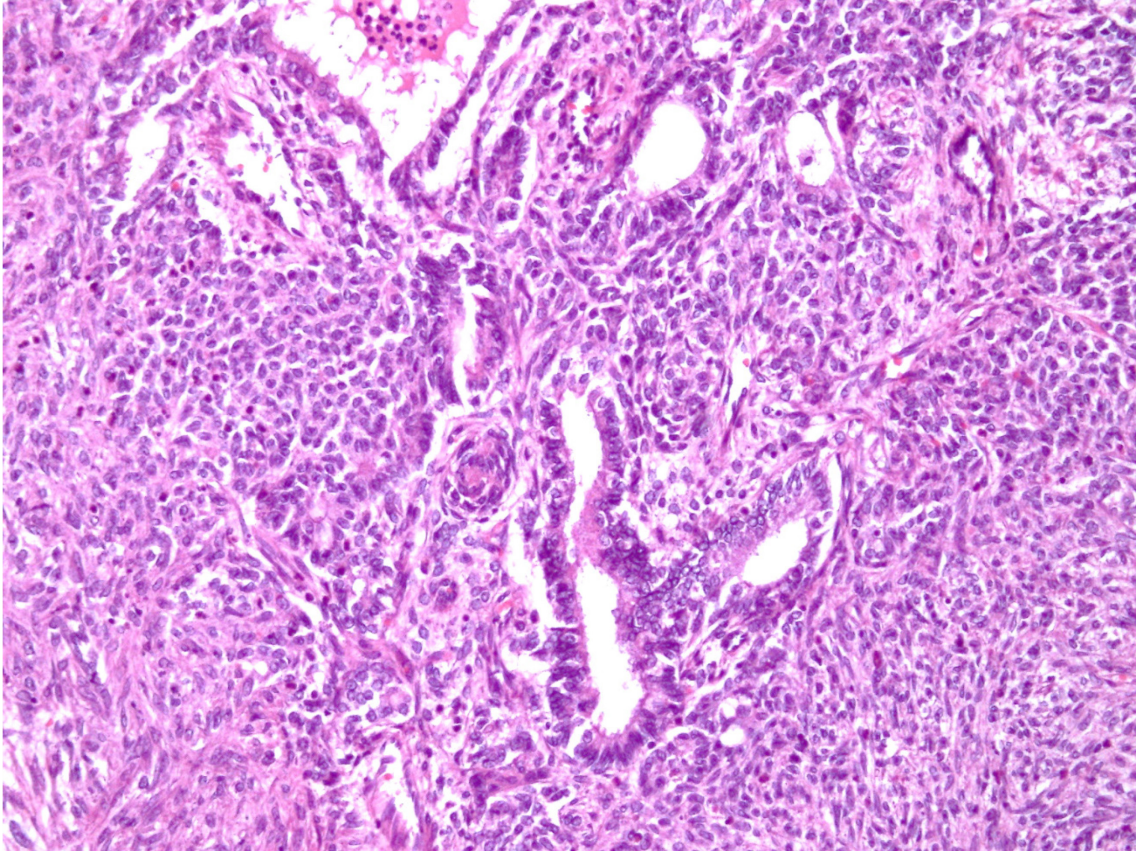


図 11. 癌肉腫、HE 染色

腫瘍は立方状細胞の腺管状増殖と紡錘形細胞の交錯状増殖が混合し構成されていた。細胞異型は中等度、核分裂像も散見され、子宮筋層への浸潤を伴っていた。

### 第 3 章 ウサギの子宮の非腫瘍性および腫瘍性疾患に関する

#### 記述疫学

##### はじめに

先に述べた通り、近年、ウサギにおいて子宮疾患、特に子宮内膜腺癌の発生が多いとの報告がなされており、ウサギにおける予防的避妊手術の推奨年齢は 2 歳齢以下（理想的には 6～9 カ月齢以下）とされている [Elisabetta M, et al. 2016]。しかし、日本においてはウサギの早期避妊手術の実施はいまだ多くなく、子宮疾患を原因とした体調不良、死亡例が多く認められる。そこで本研究では、ウサギの子宮疾患に関し動物病院にアンケート調査を行い、診察から得られた知見および子宮の病理組織学的診断の結果を基に、各子宮疾患の発生数、手術時年齢分布、年齢差による罹患疾患の違い、各子宮疾患に伴う臨床症状、品種差による罹患疾患の違いについて疫学的研究を行い、日本におけるウサギの子宮疾患の発生状況を解析することを目的とした。

## 材料・方法

調査方法はアンケート調査であり、日本獣医エキゾチック動物学会所属動物病院に対し、当研究室で作成したエクセルのアンケート用紙にウェブサイト上で回答入力を依頼した。調査期間は2018年4月1日から5月31日までの2か月間とした。調査対象は2009年から2018年5月末までに避妊手術（子宮卵巢摘出術）を実施し、子宮の病理組織学的診断を行った症例とし、これには予防的避妊を目的に手術を実施した症例も含む。調査項目は品種、手術時年齢、臨床症状、子宮の病理組織学的診断の4項目とした。調査項目のうち、品種に関してはARBAに登録される49品種に基づいて分類した。日本でミニウサギと呼ばれるものは、日本白色種や小型種の混血のウサギの総称であるため、雑種に統一した。子宮の病理組織学的診断に関しては、第2章で示した病理組織学的診断に基づく分類とし、腺癌、子宮腺癌、子宮内膜腺癌と回答されたものは子宮内膜腺癌に統一、子宮内膜過形成、嚢胞性子宮内膜過形成、腺腫様子宮内膜過形

成、子宮内膜ポリープと回答されたものは子宮内膜過形成に統一、静脈瘤、子宮内膜静脈瘤と回答されたものは子宮内膜静脈瘤に統一し解析を行った。手術時年齢に関しては、0歳齢、1歳齢、2歳齢、3歳齢、4歳齢、5歳齢、6歳齢、7歳齢、8歳齢、9歳齢、10歳齢以上に分類し解析を行った。臨床症状では、「血尿」や「貧血」に関しては最終的に獣医師が検査を行い診断したものであるが、「元気消失」「食欲不振」に関しては飼い主の稟告によるものである。すべての項目において、アンケートの回答欄が空欄のものは不明に統一した。

結果として、日本獣医エキゾチック動物学会所属全 441 病院中、43 病院からの回答が得られ、その回答率は 9.7%であった。また、総症例数は 1928 症例であった。

## 第1節 非腫瘍性/腫瘍性疾患の発生状況に関する記述疫学

非腫瘍性疾患は全体で 996 症例（51.7%）、腫瘍性疾患は全体で 1225 症例（63.5%）認められ、多くはふたつあるいはそれ



以上の疾患を同時に認めた。非腫瘍性疾患 996 症例において、最も多く認められた疾患は子宮内膜過形成であり、842 症例（84.5%）であった。次いで子宮腺筋症が 108 症例（10.8%）、子宮内膜静脈瘤が 73 症例（7.3%）、子宮腺腫が 35 症例（3.5%）、子宮血腫が 33 症例（3.3%）認められた。子宮蓄膿症はわずか 5 症例（0.5%）でのみ認められた。腫瘍性疾患 1225 症例では、子宮内膜腺癌が最も多く 1035 症例（84.5%）、ついで平滑筋腫が 165 症例（13.5%）、平滑筋肉腫が 75 症例（6.1%）、子宮腺腫が 32 症例（2.6%）、子宮血管腫が 29 症例（2.4%）、癌肉腫が 28 症例（2.3%）であった（図 1）。子宮内膜腺癌 1035 症例のうち、その他の非腫瘍性疾患および腫瘍性疾患の併発を伴わないものは 656 症例（63.4%）であり、子宮内膜腺癌と平滑筋腫のふたつの疾患の併発は 55 症例（5.3%）、子宮内膜腺癌と平滑筋肉腫のふたつの疾患の併発は 23 症例（2.2%）であった。また、子宮内膜腺癌と子宮内膜過形成のふたつの疾患の併発は 183 症例（17.7%）であった。

## 第2節 非腫瘍性/腫瘍性疾患の手術時年齢に関する記述疫学

まず、全体での手術件数が最も多いのは5歳齢であった。非腫瘍性疾患では、最も手術件数が多いのは3歳齢であり、162症例であった。一方、腫瘍性疾患では最も手術件数が多いのは5歳齢であり、272症例であった（図2）。各年齢層における非腫瘍性疾患および腫瘍性疾患の発生の割合を調査した結果、3歳齢では非腫瘍性疾患が64.2%、腫瘍性疾患が45.2%であるのに対し、5歳齢では非腫瘍性疾患が40.2%、腫瘍性疾患が77.7%であり、加齢に従い腫瘍性疾患の発生率が上昇することが示された。

次に、非腫瘍性疾患および腫瘍性疾患のうち、代表的であった疾患に関しての手術時年齢分布の解析を行った。非腫瘍性疾患では、子宮内膜過形成は手術時年齢の幅は8カ月齢～11歳齢であり、3歳齢での手術件数が最も多く141症例であった。子宮腺筋症では6歳齢で手術件数が最も多かった。子宮内膜静脈瘤では2歳齢で最も手術件数が多く、これは子宮内静脈瘤は若

齡個体に多く発生するという過去の報告と合致する結果となった（図 3）。

腫瘍性疾患では、子宮内膜腺癌は手術時年齢の幅は 6 カ月齡～10 歳齡であり、5 歳齡で最も手術件数が多く、234 症例であった。また、2 歳齡未満でも 8 症例の子宮内膜腺癌が認められ、そのうち最も若齡の症例は 6 カ月齡であった。平滑筋腫では子宮内膜腺癌と同様、5 歳齡での手術件数が最も多く 39 症例、平滑筋肉腫では 7 歳齡で最も手術件数が多く 16 症例であった（図 4）。

### 第 3 節 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両者において、最も多く認められた臨床症状は血尿/陰部からの出血であり、1020 症例（52.9%）であった。次いで食欲不振が 272 症例（14.1%）、乳腺の異常が 116 症例（6.0%）であり、元気消失は 38 症例（2.0%）、貧血は 26 症例（1.3%）であった。多くの症例はふ

たつあるいはそれ以上の症状を同時に認め、特に貧血に関しては 26 症例中 23 症例 (288.4%) で血尿あるいは陰部からの出血を併発していた。また、無症状症例が 372 症例 (19.2%) で認められた (図 5)。

症状を認めた症例のうち、子宮内膜過形成では血尿が最も多く認められ 380 症例 (45.1%) であり、次いで食欲不振が 113 症例 (13.4%) であった。子宮内膜腺癌では、血尿は 574 症例 (55.4%) と最も多く、次いで食欲不振が 158 症例 (15.2%) であった。また、子宮内膜過形成では乳腺の異常が 45 症例 (5.3%) 認められ、他の疾患に比較し多く認められることが示唆された (表 1)。また、無症状症例 372 症例では、病理組織学的診断の結果、子宮内膜腺癌であった症例が最も多く 182 症例 (48.9%)、次いで子宮内膜過形成が 157 症例 (42.2%) であった。

最も症例数が多かった血尿/陰部からの出血に関して、その手術時年齢分布の解析を行った。その手術件数は 5 歳齡で最も

多く、186 症例であった。このうち、子宮内膜過形成では 2 歳  
齢での手術件数が最も多く 72 症例であり、子宮内膜腺癌と比較  
しより手術時年齢が若齢に偏っていることが示された。一方、  
子宮内膜腺癌では、3 歳齢から手術件数の明らかな増加が認め  
られ、4 歳齢では子宮内膜過形成の手術件数を上回り、5 歳齢で  
最多となり、5 歳齢以降でも、血尿/陰部からの出血を呈した症  
例は子宮内膜腺癌が子宮内膜過形成よりも多い結果となった。

(図 6)。年齢の推移による各疾患の割合では、3 歳齢では全  
128 症例中子宮内膜過形成が 69 症例 (53.9%)、子宮内膜腺癌  
が 48 症例 (37.5%)、4 歳齢では全 171 症例中子宮内膜過形成  
が 70 症例 (40.9%)、子宮内膜腺癌が 112 症例 (65.4%)、5  
歳齢では全 186 症例中子宮内膜過形成が 56 症例 (30.1%)、子  
宮内膜腺癌が 142 症例 (76.3%) であった (表 2)。

無症状症例全 372 症例中、90 症例 (24.1%) は予防的避妊  
手術を目的として子宮卵巣摘出術を実施した症例であり、これ  
らは開腹して初めて子宮に肉眼的異常が認められ、病理組織学

的に診断を行った症例である。これは、明らかな臨床症状を示さなかったことに加え、獣医師による術前の身体検査においても明らかな異常が検出されなかったということである。この90症例の平均手術時年齢は3歳8カ月齢であり、子宮内膜過形成は51症例（56.6%）、子宮内膜腺癌は35症例（38.8%）であった。子宮内膜腺癌と診断された症例のうち、最も若齢の症例は1歳5カ月齢であった。その他の282症例（75.8%）は、獣医師による健康診断時あるいは避妊手術やその他の手術の術前検査時に、検査上子宮に異常が検出され、子宮卵巣摘出術を行った症例である。この282症例の平均手術時年齢は4歳9カ月齢であり、子宮内膜過形成は133症例（47.1%）、子宮内膜腺癌は147症例（52.1%）であった。

#### 第4節 非腫瘍性/腫瘍性疾患の品種に関する記述疫学

今回の調査では、最も多く認められた品種はミニウサギを含む雑種であり、600症例（31.1%）であった。次いでネザーラ

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、その他の品種も小型種に偏りが認められた（図 7）。いずれの品種においても、子宮内膜腺癌が最も多く認められ、雑種では 319 症例（53.2%）、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。次いで子宮内膜過形成が多く、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。ホーランドロップでは、他の品種と比較し、子宮内膜腺癌の割合がやや多い結果であった。

## 小括

子宮疾患の発生状況に関しては、非腫瘍性疾患では子宮内膜過形成が最も多く、腫瘍性疾患では子宮内膜腺癌が最も多い結果となり、これは過去の報告と一致するものであった。ヒトと同様に、ウサギにおいても子宮内膜過形成と子宮内膜腺癌の関連を示唆

する報告もなされている [Eric K, et al. 2012]。本研究においても子宮内膜過形成と子宮内膜腺癌の併発症例が認められたが、その関連性の調査は行うことができず、不明である。手術時年齢の分布に関しては、各手術時年齢における子宮内膜腺癌の症例数および発生の割合は3歳齢以上から明らかに増加しており、また2歳11カ月齢以下の症例において8症例で子宮内膜腺癌と診断された。そのうち最も若齢の症例は6カ月齢のネザーランドドワーフであった。この結果は、現在推奨されている予防的避妊手術の年齢（2歳齢以下、理想的には6～9カ月齢以下）を支持するものとなった。しかし、本研究での調査項目は「手術時年齢」であり、「罹患した年齢」はより若齢である可能性が示唆される。子宮疾患に伴う臨床症状に関しては、血尿/陰部からの出血が最も多く、これは過去の報告と相違なかった。陰部からの漿液性の分泌物が最も多く認められたとの報告もあるが [Frank K et al. 2015]、本研究ではその症状は認められなかった。ウサギの血尿/陰部からの出血の原因疾患の鑑別には、子宮内膜過形成、子宮内膜腺癌、



子宮内膜静脈瘤のほかに、腎梗塞、尿路結石、膀胱炎、膀胱ポリープ、腎盂腎炎が考えられると報告されている [Bray MV et al. 1992]。本研究では、3歳齢以上の血尿/陰部からの出血が疑われる症例で、その原因疾患が子宮内膜腺癌である割合が増加することが示された。この結果から、特に3歳齢以上のウサギである場合、その原因疾患が子宮内膜腺癌である可能性を考慮し、より慎重な身体検査を実施し、可能な限り早期の避妊手術を実施すべきであると考えられた。しかし、本研究では子宮疾患以外の疾患の調査は行っておらず、血尿/陰部からの出血が認められた場合、子宮疾患とその他の疾患との罹患率の差等についての解析は行っていないため、今後さらなる疫学的研究が必要であると考えられた。稟告で無症状であった症例は372症例という結果となり、そのうち90症例は獣医師による身体検査でも異常が認められず、予防的避妊手術を目的に子宮卵巣摘出を実施し、開腹時にはじめて肉眼的に子宮に異常が認められた。このうち35症例では子宮内膜腺癌と診断されていた。以上より、明かな症状を示さず、ま

た獣医師による身体検査上も明らかな異常が認められない症例においても、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と考えられた。稟告で無症状であった372症例中282症例では、健康診断時や術前検査時などに身体検査で異常が認められた症例であるが、今回の調査では画像診断所見などの詳細は調査しておらず、不明である。品種差に関しては、いずれの品種においても子宮内膜腺癌が最も多く認められた。この結果より、ウサギにおいては、品種に関わらず最も注意すべき子宮疾患は子宮内膜腺癌であることが示された。しかし、本調査で得られた結果は日本における人気品種の小型種に偏りがあり、中型または大型種に関する情報はごくわずかであり、解析は不可能であった。また、品種差に関しては分子遺伝学的検索を含めさらなる検討が必要であると考えられた。

附 図

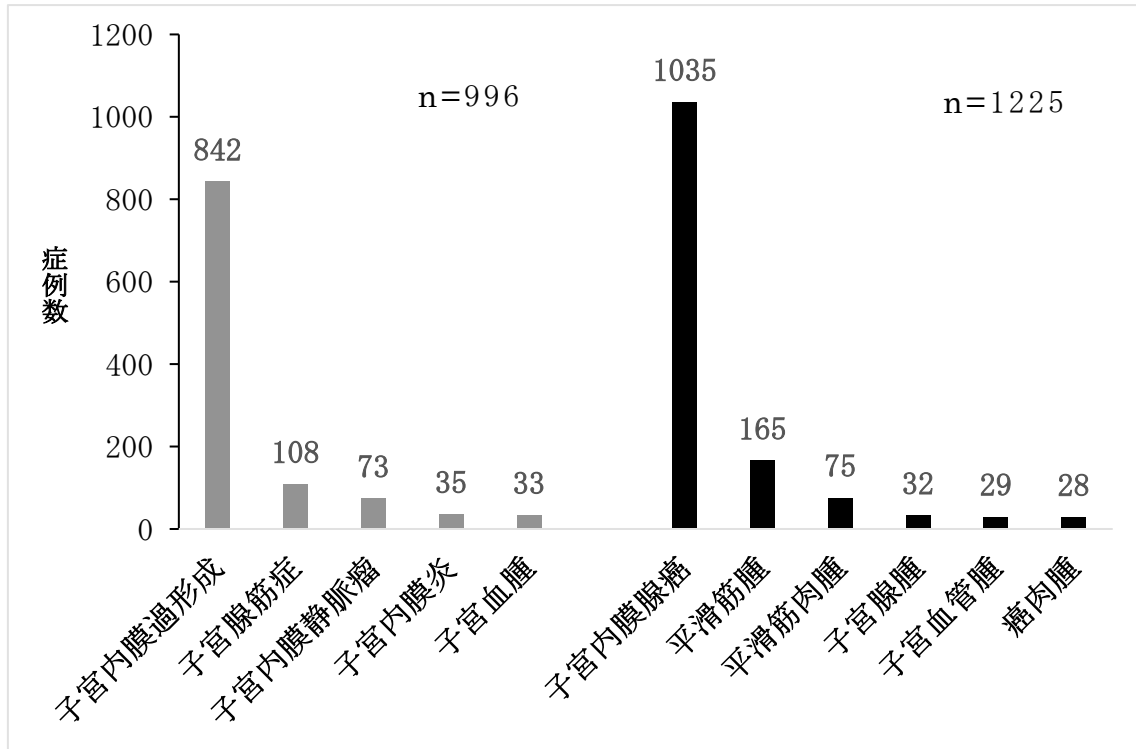


図 1. 非腫瘍性/腫瘍性疾患の症例数

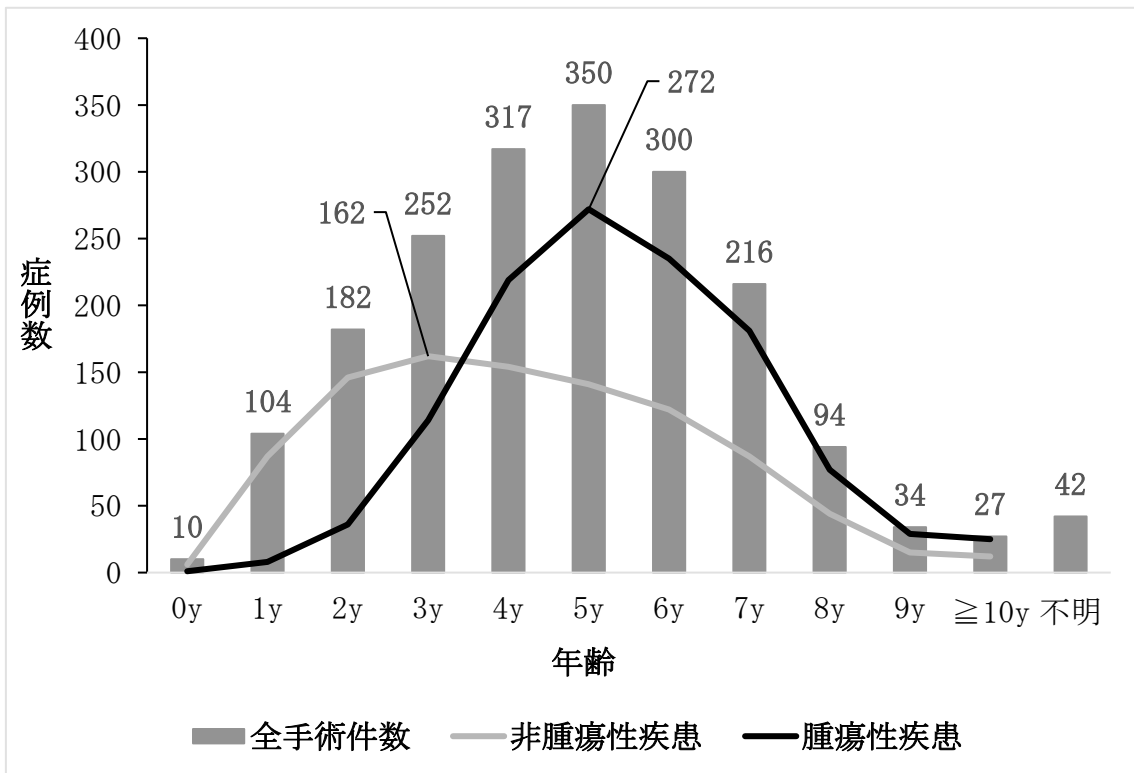


図 2. 非腫瘍/腫瘍性疾患の手術時年齢分布

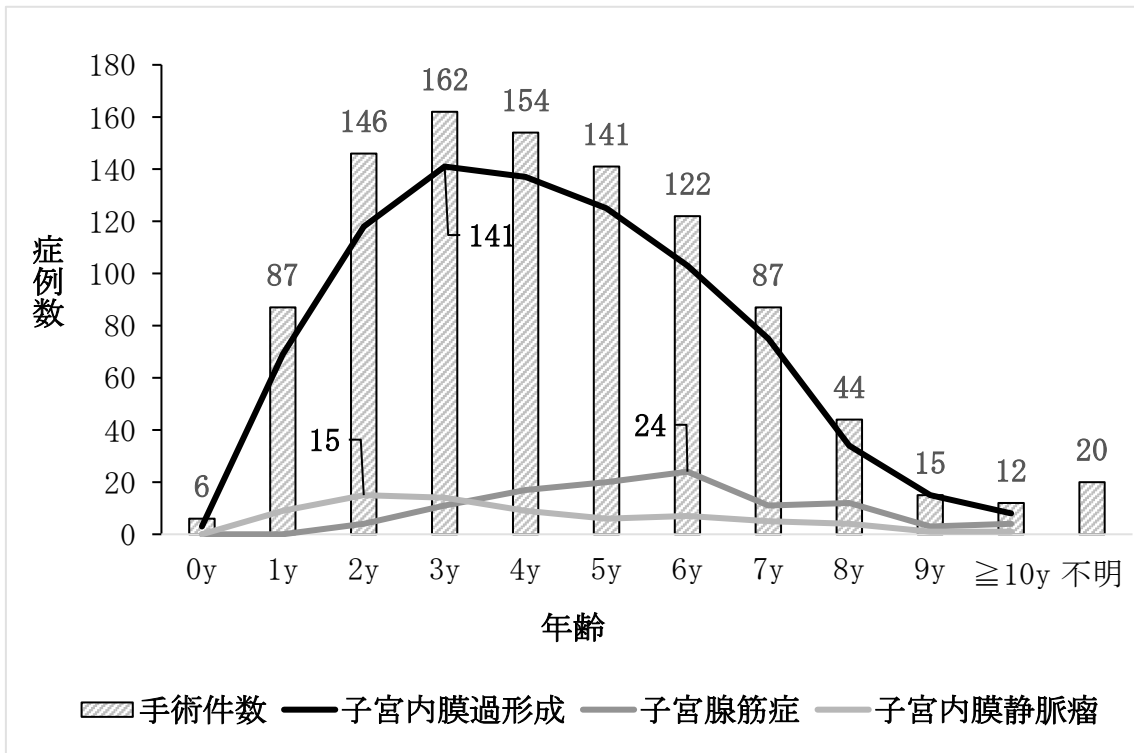


図 3. 非腫瘍性疾患の手術時年齢分布

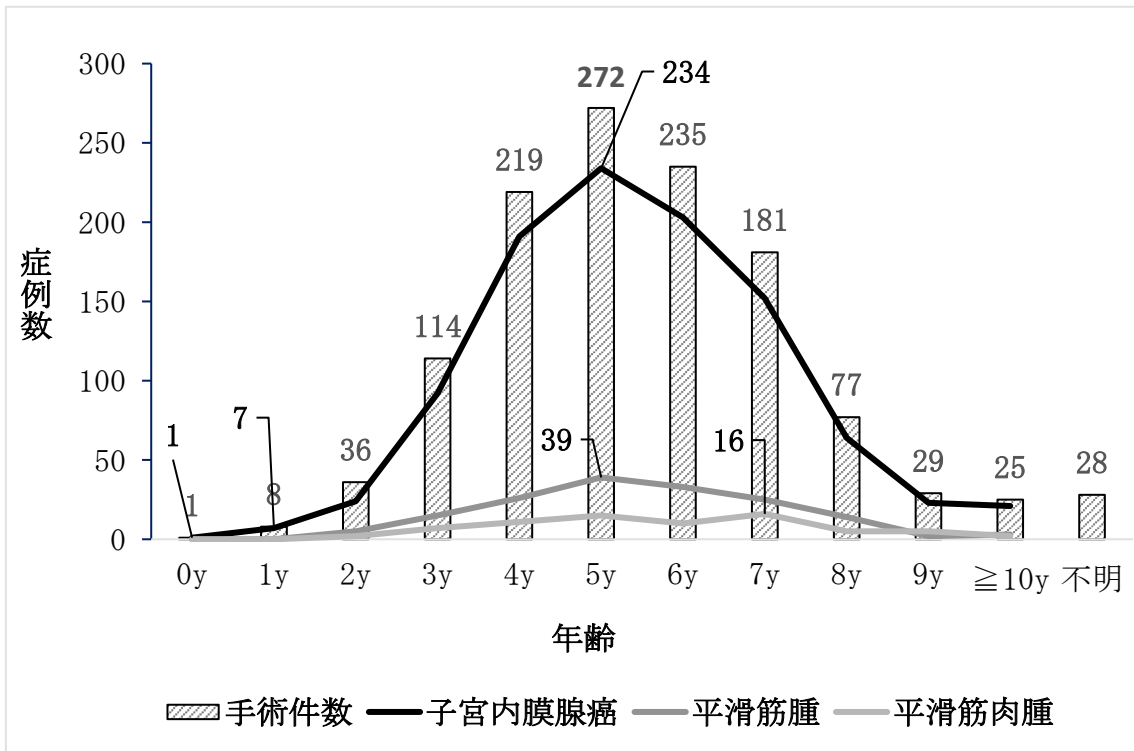


図 4. 腫瘍性疾患の手術時年齢分布

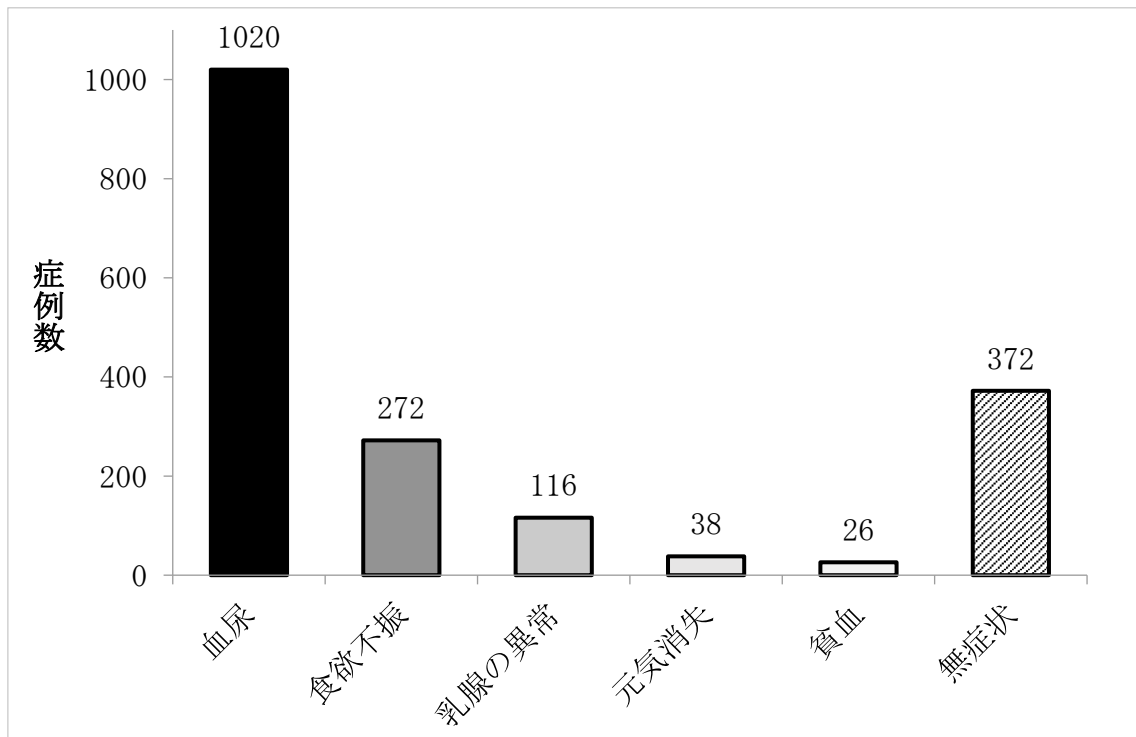


図 5. 子宮疾患に伴う臨床症状

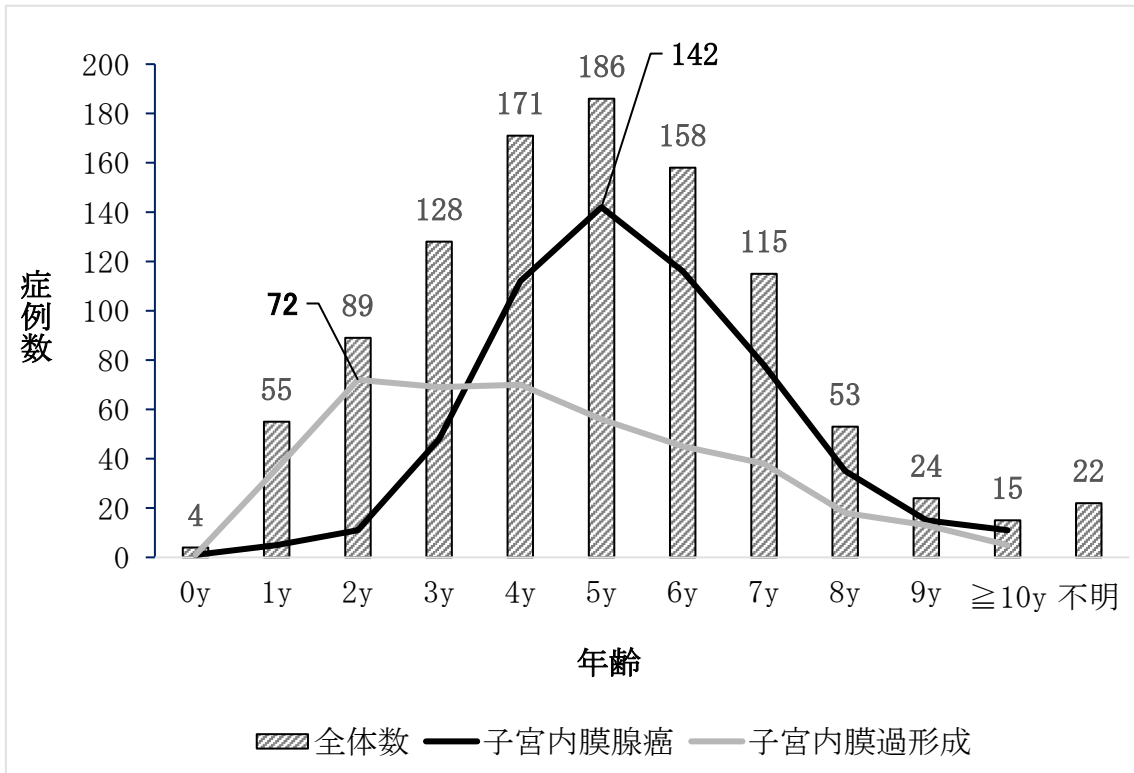


図 6. 血尿/陰部からの出血を呈した症例の手術時年齢分布



	血尿	食欲不振	乳腺の異常
子宮内膜過形成 (842 症例)	380 症例 (45.1%)	113 症例 (13.4%)	45 症例 (5.3%)
子宮内膜腺癌 (1035 症例)	574 症例 (55.4%)	158 症例 (15.2%)	26 症例 (2.5%)

表 1. 子宮腺内膜過形成および子宮内膜腺癌における各臨床症状の内訳

	2 歳 齡 (89 症 例)	3 歳 齡 (128 症 例)	4 歳 齡 (171 症 例)	5 歳 齡 (186 症 例)
子宮内 膜 過 形 成	80.8% : 72 症 例	53.9% : 69 症 例	40.9% : 70 症 例	30.1% : 56 症 例
子宮内 膜 腺 癌	12.3% : 11 症 例	37.5% : 48 症 例	65.4% : 112 症 例	76.3% : 142 症 例

表 2. 血尿/陰部からの出血を呈した症例の各年齢層における子宮内  
膜過形成および子宮内  
膜腺癌の割合

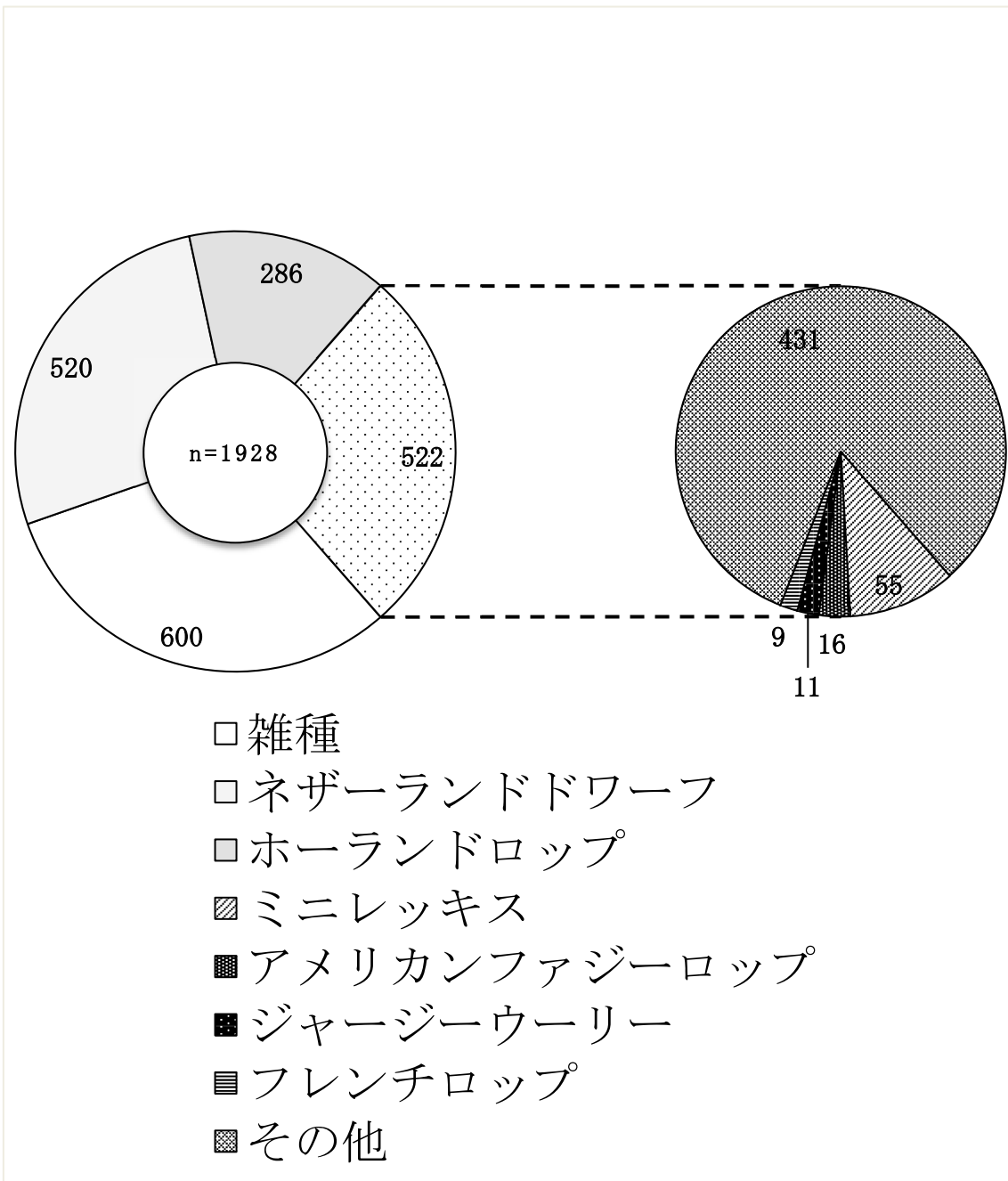


図 7. 日本におけるウサギの飼育品種の割合

## 第 4 章 ウサギ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

### はじめに

第 2 章および第 3 章の結果より、子宮内膜腺癌がウサギの子宮疾患において最も注意すべき疾患であることが示された。そこで、本研究では子宮内膜腺癌および子宮内膜過形成に関して、平均手術時年齢の有意差、また各疾患の品種間での平均手術時年齢の有意差の検定を行った。また、過去の報告でも子宮内膜腺癌が最も多く認められたとの報告がなされており、その中で加齢による罹患率の増加に関しては報告されているものの、品種が子宮内膜腺癌発症のリスク因子となり得るかに関しての報告は、現在のところなされていない。そこで、本研究では子宮内膜腺癌に関してはその発生に年齢や品種がリスク因子となり得るか、統計学的解析を行った。

## 材料・方法

解析対象は、全 1928 症例中、手術時年齢が明確に記載された 1884 症例とした。併発する疾患の影響を除外するため、子宮内膜過形成単発症例（440 症例）、子宮内膜腺癌単発症例（642 症例）を用いた。解析には統計ソフトウェア（SPSS）を用い、手術時年齢は月齢表記（1 歳齢：12 カ月齢）とし解析を行った。

### 第 1 節 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

子宮内膜過形成に罹患した群 440 症例および子宮内膜腺癌に罹患した群 642 症例の両群間の、平均手術時年齢の有意差を検定した。両群の手術時年齢分布においては、子宮内膜過形成群は子宮内膜腺癌群と比較し、より若齢に子宮内膜過形成群の平均手術時年齢は  $47.2 \pm 22.9$  カ月齢（平均年齢 3 歳 11 カ月齢）であり、子宮内膜腺癌群の平均手術時年齢は  $67.2 \pm 19.2$  カ月齢（平均年齢 5 歳 7 カ月齢）であった（図 1）。正規性の確認のためにコルモゴロ

フ-スミルノフ検定 ( $P \geq 0.05$  で正規性あり) を行った結果、 $P=0.000$  となり正規性はなかった。次にルービンの検定 ( $P \geq 0.05$  で等分散性あり) を用いて等分散性の検定を行った結果、 $P=0.000$  で等分散性はなかった。以上より、ウェルチの  $t$  検定 ( $P < 0.05$  で有意差あり) を用い両群間の平均手術時年齢の有意差検定を行った。その結果、 $P=0.000$  となり、両群の平均手術時年齢の差に有意性があることが確認できた。

## 第 2 節 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

子宮内膜過形成に罹患したネザーランドドワーフ群 134 症例とホーランドロップ群 54 症例の両群間、および子宮内膜腺癌に罹患したネザーランドドワーフ群 161 症例とホーランドロップ群 117 症例の両群間の、平均手術時年齢の有意差を検定した。

まず、子宮内膜過形成に罹患したネザーランドドワーフ群およびホーランドロップ群の手術時年齢の分布では、両群ともに子宮

内膜腺癌の症例と比較し若齢での症例数が多く認められた。子宮内膜過形成に罹患したネザーランドドワーフ群の平均手術時年齢は  $50.9 \pm 22.3$  カ月齢（平均年齢 4 歳 2 カ月齢）であり、ホーランドロップ群では  $35.2 \pm 20.0$  カ月齢（平均年齢 2 歳 11 カ月齢）であった（図 2）。正規性の確認のためにコルモゴロフ-スミルノフ検定（ $P \geq 0.05$  で正規性あり）を行った結果、ネザーランドドワーフ群では  $P=0.031$ 、ホーランドロップ群では  $P=0.004$  となり、いずれも正規性はなかった。次にルービンの検定（ $P \geq 0.05$  で等分散性あり）を用いて等分散性の検定を行った結果、 $P=0.283$  で等分散性あった。等分散性ありという結果が得られた。ウェルチの  $t$  検定（ $P < 0.05$  で有意差あり）を用い両群間の平均手術時年齢の有意差検定を行った結果、 $P=0.000$  となり、両群の平均手術時年齢の差に有意性があることが確認できた。

次に、子宮内膜腺癌に罹患したネザーランドドワーフ群およびホーランドロップ群の手術時年齢の分布では、両群ともに 5 歳前後での症例数が多かった。子宮内膜腺癌に罹患したネザーラン

ドドワーフ群の平均手術時年齢は  $69.5 \pm 20.4$  カ月齢（平均年齢 5 歳 9 カ月齢）であり、ホーランドロップ群では  $62.3 \pm 16.0$  カ月齢（平均年齢 5 歳 2 カ月齢）であった（図 3）。正規性の確認のためにコルモゴロフ-スミルノフ検定（ $P \geq 0.05$  で正規性あり）を行った結果、ネザーランドドワーフ群では  $P=0.200$ 、ホーランドロップ群では  $P=0.033$  となり、ネザーランドドワーフ群では正規性が認められた。次にルービンの検定（ $P \geq 0.05$  で等分散性あり）を用いて等分散性の検定を行った結果、 $P=0.015$  で等分散性はなかった。ウェルチの  $t$  検定（ $P < 0.05$  で有意差あり）を用い両群間の平均手術時年齢の有意差検定を行った結果、 $P=0.001$  となり、両群の平均手術時年齢の差に有意性があることが確認できた。



### 第 3 節 子宮内膜腺癌の発生状況における年齢および品種の

#### 関連性に関する記述疫学

第 2 節で示した通り、子宮内膜腺癌が各品種の症例数に占める割合は、ネザーランドドワーフが 520 症例中 161 症例（31.0%）およびホーランドロップが 286 症例中 117 症例（40.9%）であった。ロジスティック回帰分析を用い、年齢および品種の違いは子宮内膜腺癌発生のリスク因子となり得るか、解析を行った。目的変数は「子宮内膜腺癌か否か」、説明変数は「年齢」「品種（ネザーランドドワーフおよびホーランドロップ）」とした。ロジスティック回帰分析では、有意確率  $P < 0.05$  で有意差ありと判断する。解析の結果、年齢および品種の有意確率はいずれも  $P=0.000$  となり、有意差があると確認できた。年齢のオッズ比は 1.826、品種におけるオッズ比は 0.380 となり、本研究では、年齢、品種ともに子宮腺癌発生のリスク因子であることが示された（表 1）。

## 小括

子宮内膜過形成群および子宮内膜腺癌群の両群間の平均手術時年齢には有意差が認められた。この結果より、子宮内膜腺癌は子宮内膜過形成と比較し、統計学的にも中高齢で発生することが示された。また、子宮内膜過形成に罹患したネザーランドドワーフ群およびホーランドロップ群間、子宮内膜腺癌に罹患したネザーランドドワーフ群およびホーランドロップ群間の平均手術時年齢間に有意差が認められた。この結果より、種特異的な発生時期が示唆されたが、真に品種の違いが原因である明確な証拠は得られておらず、今後分子遺伝学的検索をはじめとした追加研究が必要であると考えられた。ロジスティック回帰分析では、年齢、品種ともに子宮内膜腺癌罹患のリスク因子である可能性が示唆された。

附 図

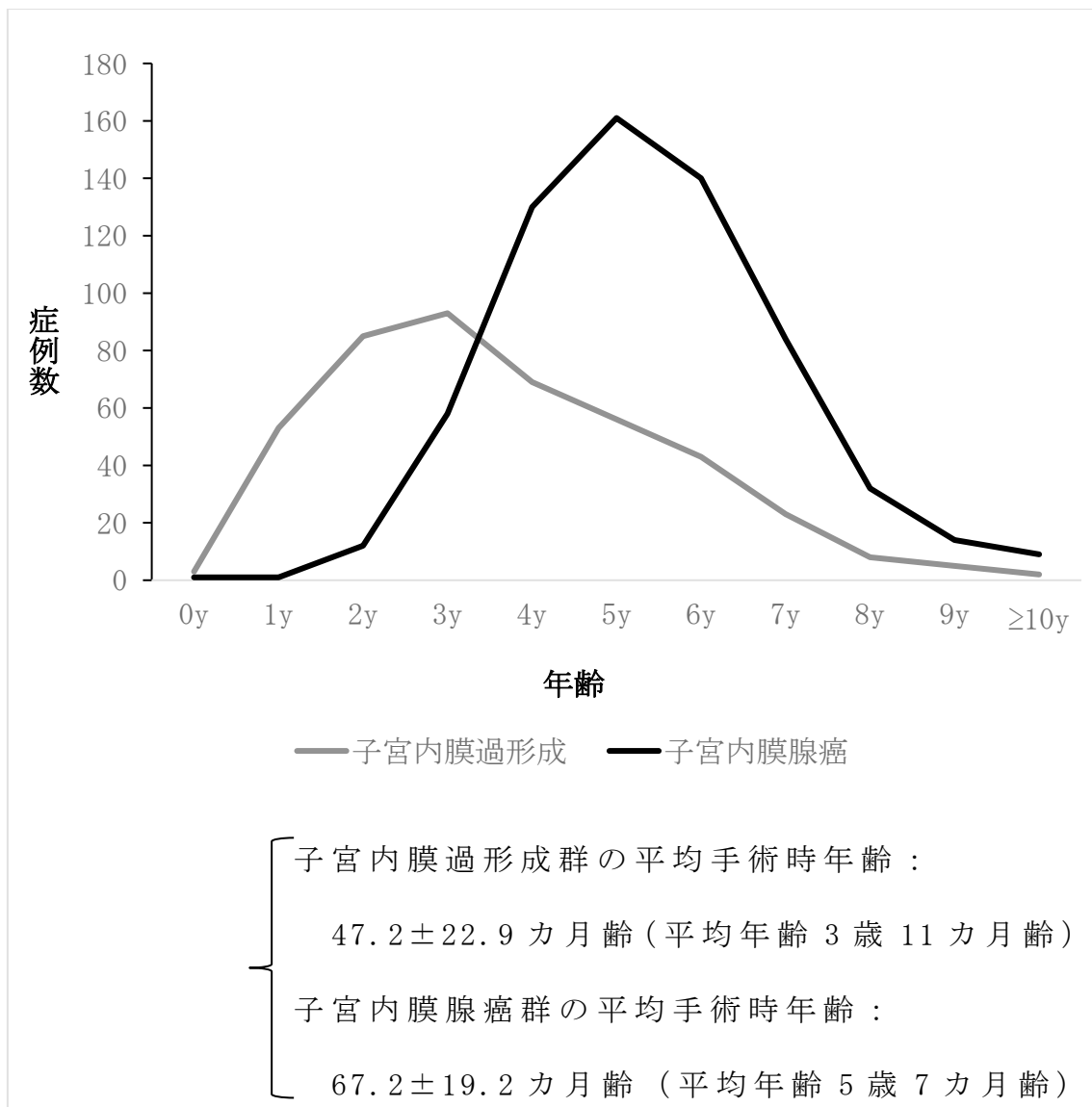


図 1. 子宮内膜過形成群および子宮内膜腺癌群における手術時年齢分布。

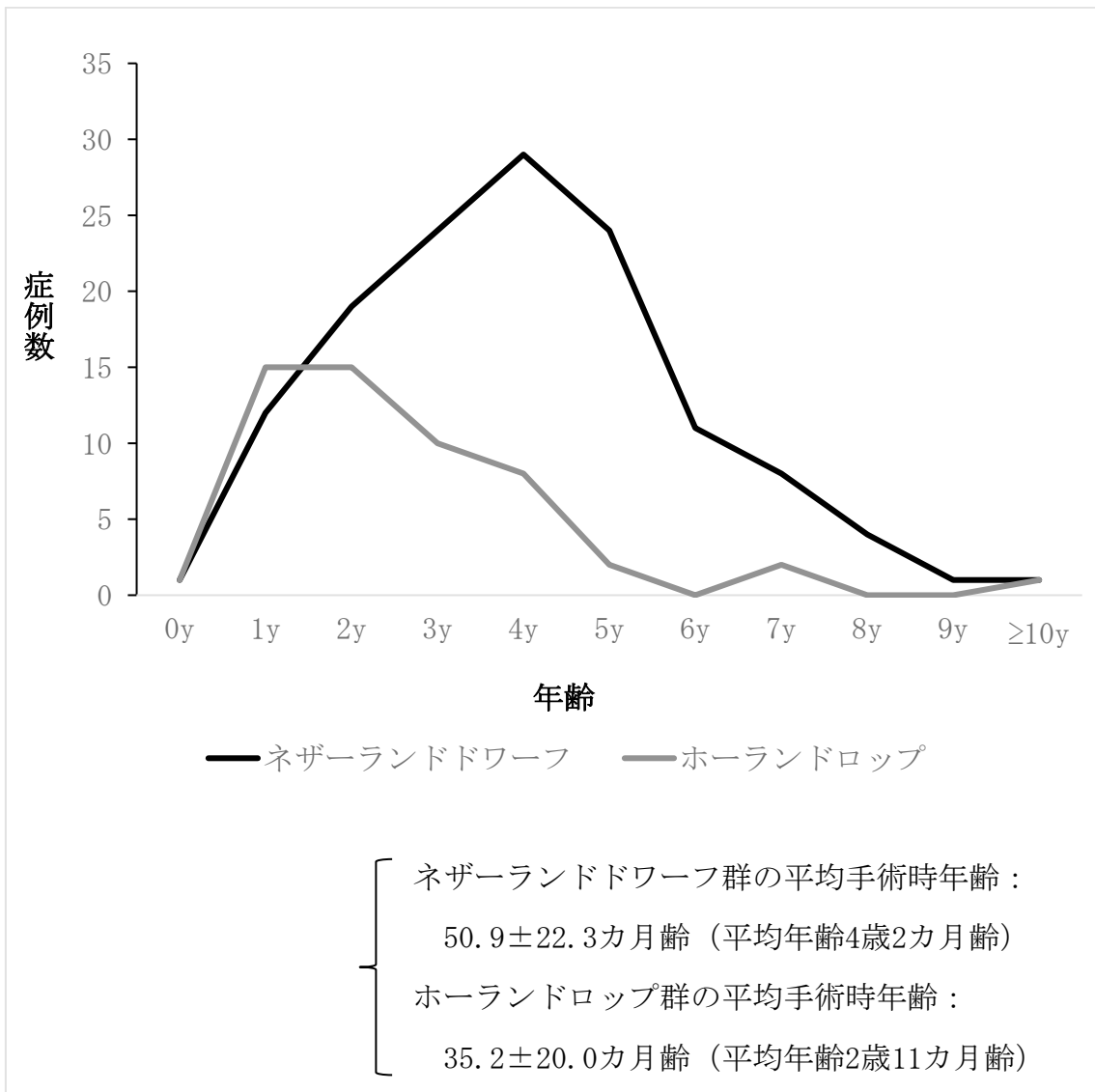


図 2. 子宮内膜過形成に罹患したネザーランドドワーフ群およびホーランドロップ群における手術時年齢分布。

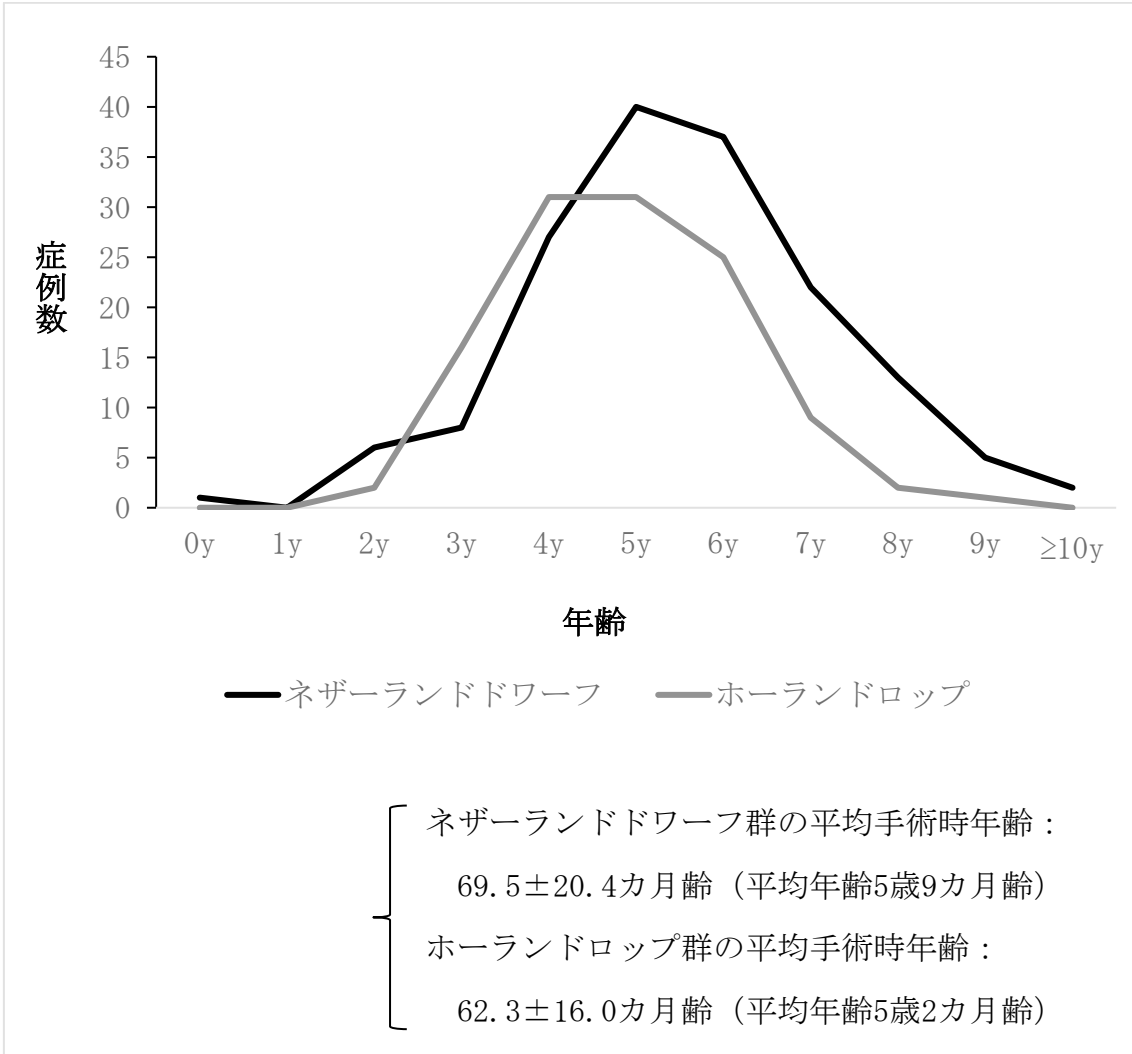


図 3. 子宮内膜腺癌に罹患したネザーランドドワーフ群およびホーランドロップ群における手術時年齢分布

目的変数		説明変数				
子宮内膜腺癌か否か		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 品種 (ホーランドロップ：コード 0 ネザーランドドワーフ：コード 1)</li> <li>• 年齢</li> </ul>				
					オッズ比の 95%信頼区域	
偏回帰変数		標準誤差	有意確率	オッズ比	下限	上限
品 種	-.967	.195	.000	.259	.259	.557
年 齢	.602	.055	.000	1.826	1.640	2.033

表 1. ロジスティック回帰分析の結果

## 第 5 章 総括

本研究は、日本における小型種ウサギの子宮疾患に関して、病理組織学および疫学的検索を行い、ウサギで消化器疾患に次いで多く認められる子宮疾患について、その特徴を明らかにしたものである。本研究では、非腫瘍性疾患よりも腫瘍性疾患の発生数が多く、子宮内膜腺癌が最も多く認められた。腫瘍性疾患のうち子宮内膜腺癌の発生が最も多く、また若齢個体でも子宮内膜腺癌の罹患がしばしば認められることが示された。この結果は、報告されているウサギにおける予防的避妊手術（子宮卵巣摘出）の推奨年齢（2歳齢以下、理想的には6～9カ月齢）を支持する結果となった。また、ウサギの血尿/陰部からの出血の原因疾患の鑑別には、子宮内膜過形成、子宮内膜腺癌、子宮内膜静脈瘤のほかに、腎梗塞、尿路結石、膀胱炎、膀胱ポリープ、腎盂腎炎が考えられると報告されている。本研究では、3歳齢以上の血尿/陰部からの出血が疑われる症例で、その原因疾患が子宮内膜腺癌である割合が増加することが示された。この結果から、特に3歳齢以上のウ

サギである場合、その原因疾患が子宮内膜腺癌である可能性を考慮し、より慎重な身体検査を実施し、可能な限り早期の避妊手術を実施すべきであると考えられた。明らかな症状が認められず、獣医師による身体検査上も明らかな異常が検出されない症例に関しても、開腹時の子宮の詳細な検査と、積極的病理組織学的検査実施の必要性があることが示された。

これらの結果は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する。



## 謝辞

本論文を作成するにあたり、終始ご指導頂きました本学獣医病理学研究室渋谷久教授、近藤広孝専任講師、鯉江洋教授、堀江哲也教授、またアンケート調査にご協力くださった日本獣医エキゾチック動物学会所属動物病院のスタッフの皆様に感謝の意を表します。

## 参考文献

1. American Rabbit Breeders Association (ARBA). Available at: <https://arba.net>.
2. Anicom Insurance. Inc. Available at: <http://www.anicom-page.com/hakusho/>.
3. Asakawa MG, Goldschmidt MH, Une Y, et al. The immunohistochemical evaluation of estrogen receptor- $\alpha$  and progesterone receptor of normal, hyperplasia, and neoplastic endometrium in 88 pet rabbits. *Vet Pathol* 2008; 45: 217-225.
4. Bray MV, Weir EC, Brownstein DG, et al. Endometrial venous aneurysms in three New Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci* 1992; 42: 360-362.
5. Dettweiler A, Mundhenk L, Brunenberg L, et al. Fatal endometrial venous aneurysms in two rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Kleintierpraxis* 2012; 57: 69-75.

6. Elisabetta M, Brigitte L. Fractures of the pelvis. Urogenital system and reproductive disease. In: Anna M, Brigitte L, eds. *BSAVA Manual of rabbit medicine*. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2016; pp199-202.
7. Eric K, Joanne P. M. Disorder of the reproductive and urinary systems. In: Katherine E. Q, James W. C, eds. *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical medicine and surgery*. 3rd ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2012; pp217-229.
8. Frank K, Petra G, Sarina S, et al. Uterine disorders in 50 pet rabbits. *J Am Anim Hosp Assoc* 2015; 51: 8-14.
9. Goto M, Nomura Y, Une Y, et al. Malignant mixed Müllerian tumor in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): case report with immunohistochemistry. *Vet Pathol* 2006; 43: 560-564.

10. Kaufmann-Bart M, Fisher I. Choriocarcinoma with metastasis in a rabbit (*Oryctolagus cuniculi*). *Vet Pathol* 2008; 45: 77-79.
11. Kurotaki T, Kokoshima H, Kitamori F, et al. A case of adenocarcinoma of the endometrium extending into the leiomyoma of the uterus in a rabbit. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 981-984.
12. Saito K, Nakanishi M, Hasegawa A. Uterine disorders diagnosis by ventrotomy in 47 rabbits. *J Vet Med Sci* 2002; 64: 495-497.
13. Sato Y. Collision tumor consisting of adenocarcinoma and leiomyoma of the uterus in a rabbit. *Jpn J Vet Anesth Surg* 2016; 47: 27-32.
14. Reimniz L, Guzman DSM, Alex C, et al. Multiple endometrial venous aneurysms in a domestic rabbit

- (*Oryctolageis clinicullts*). *Journal of Exotic Pet Medicine*  
2017; 26: 230-237.
15. Walter B, Poth T, Böhmer E, et al. Uterine disorders in  
59 rabbits. *Vet Rec* 2010; 166: 230-233.
16. 棟方哲. 女性生殖器. 解明病理学 病期のメカニズムを解  
く. 青笹克之 編. 医歯薬出版株式会社. 2009. pp470-497.
17. 山口良二. 子宮. 動物病理学各論 第2版. 日本獣医病理  
学専門家協会 編. 文永堂出版. 2010. pp309-312.