

牛の中皮腫の一例

島根県食肉衛生検査所

○亀田真吾 山本直樹 大久保光晴

1 はじめに

牛の腹膜に見られる腫瘍には、中皮腫、繊維肉腫、脂肪腫および脂肪肉腫などがあり、また、腹腔内に播種を生じる腫瘍としては卵巣の顆粒膜細胞腫、胃の平滑筋肉腫などが知られている。

今回、腫瘍細胞が多彩な形態を示し、加えて稀だと言われているリンパ節への転移も見られた悪性腹膜中皮腫(上皮型)の一症例について、その概要を報告する。

2 材料及び方法

2. 1 当該症例について

日 時：平成 30 年 9 月 7 日

畜 種：牛、黒毛和種、雌、183 ヶ月齢

臨床症状：と殺 7 日前に家畜診療所にて初診。食欲低下、排便少量。他には発熱等の著変なし。直腸検査により腫瘍が触知され、エコーでの確認後に廃用認定となり、脂肪壊死症として病畜搬入された。

生体所見：立位で搬入。削瘦等の異常は認められなかった。

解体所見：腹腔内(腹膜、横隔膜)に小豆大～拇指頭大の乳白色～黄白色の腫瘍が多数散在し、一部は癒合して塊状になっていた。

また、脾臓、肝臓の包膜面、第一～四胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱及び子宮の漿膜面にも同様の腫瘍が多数確認された。

上記以外に肺に出血を伴う炎症、肝臓と腎臓に腫瘍を伴わない白色化した部位、第一胃に赤褐色に変色した部位が見られた。

内腸骨リンパ節に外見上の異常は見られなかった

血液塗抹：好中球の軽度の増加以外の異常は認められなかった。

PCR(ポリメラーゼ連鎖反応法)による牛白血病ウイルス抗体検査も陰性であった。

スタンプ：円形から線維芽細胞様まで、様々な形の核を持つ異形性の強い細胞が多数認められた。

行政処分：全部廃棄(多発性腫瘍)

2. 2 方法

各病変に加えて、心臓及び内腸骨リンパ節(多発性腫瘍の転移の検査のため)を採取し、18.5%ホルマリン・メタノール混合迅速固定液で固定後、定法に従って作成したパラフィン包埋切片に、ヘマトキシリン・エオジン染色、PAS 染色、トルイジン青染色(pH2.5、pH4.1)、免疫染色(抗ケラチン・サイトケラチン AE1/AE3 およびビメンチン)を実施した。トルイジン青染色は大野らの方法(医歯薬出版株式会社：『新 染色法のすべて』P153-155)に従った。

3 結果

3.1 病理学的検査

・肉眼所見

腹腔内に生じた腫瘍は、大きさに差異はあるが、一様にやや光沢があり、触感はやや硬く、若干の弾力性を示した。腫瘍と周囲組織との境界は比較的明瞭であったが、腫瘍同士が融合し、最大でソフトボール大の腫瘍塊となっている部位も存在した。

腫瘍の断面は充実性で乳白色から黄白色を示し、一部は自壊して膿瘍となっていた。

脾臓および肝臓の包膜面、消化管、泌尿生殖器の各漿膜面に見られた腫瘍についても同様の所見が得られた。一胃の赤色化した部位は漿膜面のみが炎症、充出血を起こしていた。

その他、肺に充出血と壊死が認められたが、それ以外の臓器、枝肉に著変は認められなかった。

・組織所見

[HE 染色]

腹腔内腫瘍はその多くが被膜によって臓器実質と明瞭に境界されていたが、横隔膜において境界不明瞭な部位、肝臓に浸潤像、内腸骨リンパ節の辺縁洞に転移像が見られた。

腫瘍内の腫瘍組織は樹枝状に走行する結合組織によって不規則に分画され、円形～だ円形でクロマチンに乏しい淡明な核に複数の核小体を持ち、好酸性の細胞質を持つ扁平～円柱上皮様の腫瘍細胞が多数の管状構造と少数の乳頭様、あるいは胞巣様構造を形成し、分裂像や壊死像も認められた。

結合組織中には多数の線維芽細胞様の核が見られたが、上皮様の類円形やだ円形で核小体が明瞭なものも認められた。一部の管腔ではクロマチン豊富で複数の核小体と好酸性の細胞質を持つ不定形の細胞や、好酸性均質無構造物、少量の赤血球などが認められた。

肝臓の実質においては結合組織の一部が実質内に入り込むように増生しており、入り込んだ結合組織に包まれるように腹腔内腫瘍と同様の管状構造や腫瘍細胞が認められた。

内腸骨リンパ節では辺縁洞にクロマチンに乏しい淡明な核を持つ腫瘍細胞が管状、乳頭状、島状の構造を作り増殖している像が複数ヶ所認められた。

横隔膜では前述のクロマチン豊富な細胞が主体の腫瘍細胞塊が見られた。

肺には多数の好中球の浸潤と出血を伴う炎症、腎臓の白色化部には炎症が見られたが、腫瘍細胞は認められなかった。

第一胃の赤褐色に変色した部位では漿膜が著しく肥厚しており、漿膜炎と考えられた。

[特殊染色]

上皮様腫瘍細胞の細胞質の一部及び管腔内クロマチン豊富な不定形細胞の細胞質、樹枝状に走行する結合組織、管腔内無構造物や滴状物の一部がPAS染色に陽性を示した。またこれらのPAS陽性物質の一部及び間質がトルイジン青染色(pH4.1)でメタクロマジー陽性を示し、トルイジン青染色(pH2.5)で陰性化が見られたため、ヒアルロン酸の存在が示唆された。

抗ケラチン・サイトケラチンAE1/AE3の免疫染色では管腔を形成する上皮様腫瘍細胞と管腔内のクロマチン豊富な細胞が陽性、間質の一部にも陽性反応が見られた。

ビメンチンの免疫染色では管腔を形成する上皮様腫瘍細胞が弱～強陽性、腫瘍間質の細胞と管腔内

のクロマチン豊富な細胞が陽性を示した。

3. 2 診断

肉眼的に腹腔内漿膜由来組織に多数の播種性病変を認めたため、中皮原発の腫瘍である中皮腫を疑ったが、腫瘍の形態が典型的な中皮様細胞の乳頭状あるいは管状の増殖とは組織像がやや異なっており、多量の結合組織を伴う多数の管状構造からは胆管癌や腺癌も予想された。

しかし腫瘍の大部分が中皮に局限していること、中皮腫の指標の一つであるヒアルロン酸の存在が示唆されたこと、免疫染色によってサイトケラチンとビメンチンの両者に陽性を示したことなどから中皮腫と判断し、肝臓への浸潤像やリンパ節への転移像、広範囲への播種から最終的に「牛の悪性腹膜中皮腫（上皮型）」と診断した。

4 考察

本症例は解体検査で得られた所見により中皮腫を強く疑ったものである。中皮腫は体腔漿膜面を被覆する中胚葉由来の中皮細胞を母組織とする腫瘍で、胸膜、腹膜および心嚢に好発し、悪性の場合その組織像は多彩なものとなる。びまん性または播種性の体腔内増殖を示し、上皮型（管状型）、繊維型（肉腫型）、および混合型（二相型）の3型に分類される。

その中で上皮型は、さらに腺癌に近いもの、粘液様の分泌物を細胞内や腺房構造の中に認めるものなどを含み、ほかの臓器に原発した腺癌が腹腔あるいは胸腔に播種性増殖したものと区別しにくい場合がある。また、上皮型中皮腫の組織像は、充実性、腺管乳頭状、索状が典型的な組織像であるが、微小乳頭状、アデノマトイド、淡明細胞状、移行型、類脱落膜、多形型、リンパ組織球様及び小細胞などもある。多くの上皮型中皮腫は細胞異型が軽度であるが、高度の例もある。

ヒトの中皮腫についてはアスベスト曝露が発症の主な原因であると言われているが、牛については判明していない。当症例牛が飼育されていた牛舎にアスベストが使用されていたかについて、家畜診療所の獣医師の話では、使用の有無は不明であるとのことであった。

本症例の腫瘍は上皮様の細胞による管状構造とそれらを分画する結合組織が主であり、これらは上皮型中皮腫で見られる組織像であるが、同じく典型像である乳頭状に増殖した腫瘍細胞が腫瘍外側に向かって増殖するという像が少なく、また肝臓実質への浸潤や内腸骨リンパ節への転移等、典型的な組織像と異なる所見も複数見られたため、腺癌の播種性病変との鑑別が必要となった。

最終的には、漿膜に沿って連続的に広がる腫瘍組織とその腫瘍同士が融合する傾向を示したこと、一部で線維型中皮腫を思わせる所見が見られたこと、特殊染色の結果ヒアルロン酸の存在が示唆されたこと、免疫染色の結果、及び腫瘍の大部分が中皮由来組織に局限し、肝臓と内腸骨リンパ節以外の臓器実質に腺癌の原発巣もしくは転移像を疑わせる組織像が見られなかったことなどから中皮腫と判断した。

腫瘍の一部で間質に線維型中皮腫を思わせる部位が存在したが、混合型の判定には上皮型、線維型の両者が少なくとも10%存在することが条件であるため、上皮型とした。

また、各腫瘍の管腔内や横隔膜などの一部で、クロマチン豊富な細胞が管腔表面の上皮様腫瘍細胞から移行あるいは剥離したような像が認められた。これは上皮型中皮腫の部分像としてよく見られる類脱落膜様の組織像であると考えられた。

内腸骨リンパ節の転移像は肝臓に浸潤した腫瘍細胞の一部が血行性あるいはリンパ行性に転移したものだと思われた。

第一胃の赤褐色化病変は線維型中皮腫病変であることも考えられたが、線維素性胸膜炎で見られる、漿膜側の細胞が密であり、内膜に向かって細胞が疎になっていく、『Zonation』の組織像を呈していた点、垂直に伸びる長い毛細血管像及び炎症性細胞の浸潤の点から腫瘍病変ではなく、漿膜炎と判断した。

5 まとめ

牛の中皮腫は比較的稀な腫瘍である上、多彩な組織像により、診断・鑑別は難しいものとなる。特に全廃棄となる多発性腫瘍(悪性中皮腫)と部分廃棄となる反応性中皮、胸膜炎などの非腫瘍性病変とを鑑別するためには症例データの蓄積が重要であり、今回の症例は一例として有意義であると思われる。

本症例も多彩な組織像により、最終的な診断に難渋することとなった。その中で中皮腫の診断の一助となる胸水・腹水の確認と採取が疎かになってしまったことは反省点である。