症例報告

猫の下顎皮膚に形成された棘融解性扁平上皮癌の 1 例

A Feline Case of Acantholytic Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Chin

小嶋大亮* 小嶋恭子 太田和美 小嶋佳彦

小島動物病院アニマルウェルネスセンター

Daisuke Kojima*, Kyoko Kojima, Kazumi Ota, Yoshihiko Kojima

Kojima animal hospital animal wellness center

Received March 3, 2015 and accepted April 9, 2015

要 約：19 歳齢，不妊済，日本猫の下顎皮膚において直径約 1.0 cm 大のびらんが認められた。細胞診において上皮系細胞の集塊が得られ，時折，偽腺管様配列や直線あるいは曲線の一連鎖状配列が観察された。病理組織検査において表皮有棘層由来腫瘍細胞が広範な棘融解を示しながら島状，重層状，嚢胞状，偽腺管状に増殖していた。腫瘍細胞の異型性は強く，核分裂像が多数観察された。以上より，本症例を棘融解性扁平上皮癌と診断した。猫は終生，下顎にざ瘡を形成することから鑑別を行うことは重要であると思われた。

キーワード：棘融解性扁平上皮癌，下顎，猫

Abstract: A 19-year-old, spayed female, domestic short-haired cat was presented with approximately 1.0 cm erosion of the skin of the chin. Cytologically, the smears were cellular with cohesive groups occasionally forming gland like structures and short chains of a few cells in straight or curved lines. Histologically, the epidermis was focally thickened with a neoplasm which was composed of neoplastic epithelial cells arranged in nests, pseudocysts, pseudoglands with marked acantholysis, and occasional keratin pearls. Anisocytosis and anisokaryosis were severe and mitotic figures were frequently observed. The pathological features described above were consistent with acantholytic squamous cell carcinoma. Squamous cell carcinoma should be included in differential diagnoses for dermatitis-like lesions in the skin of the chin of even old-aged cats.

Key words: acantholytic squamous cell carcinoma, chin, cat

(Jpn J Vet Dermatol 2015, 21 (3): 149–153)

諸 言

猫において扁平上皮癌は皮膚に形成される最も一般的な悪性腫瘍の一つである^{6,7)}。動物の扁平上

皮癌の組織学的分類において，腫瘍細胞の分化度や特徴により高分化から未分化型に分けられ，稀な亜型として棘融解性（偽腺性），紡錘細胞性などが報告されている^{6,10)}。その発病機序には紫外線暴露との関連性が広く認識されており，鼻平面，耳介，眼瞼は最もよくみられる発症部位であり，特に白色の猫では発病の危険率が高い¹⁰⁾。一方，紫外線暴露とは無関係な部位に発生した場合には，パピローマウイルスの関与が疑われており，感染するとウイルス性局面や前癌状態としての多中心性上皮内扁平上皮癌（ボーエン病様疾患）が発生する

* 連絡先：小嶋大亮

（小島動物病院アニマルウェルネスセンター）

〒956-0832 新潟県新潟市秋葉区秋葉 2 丁目 14-68

TEL 0250-24-2223 FAX 0250-24-2366

E-mail: daisuke@animal-wellness.co.jp

* Correspondence to: Daisuke Kojima (Kojima animal hospital animal wellness center) 2-14-68 Akiha, Akiha-ku, Niigata city, Niigata 956-0832, Japan

ことがあり、最終的に真性の扁平上皮癌へと転化すると考えられている^{1,5)}。

臨床現場で比較よく遭遇する皮膚疾患として、ざ瘡（アクネ）がある。ざ瘡は下顎および口唇に隣接した皮膚に発生し、通常、人を含め、若齢での発症が多いが、猫の場合、年齢との関連はないため一生にわたって類症鑑別を要する疾患である。本疾患は肉眼的にはびらんと痂皮形成を伴った表皮の肥厚であり、病理学的には面皰の形成を伴った多発性癒合性化膿性肉芽腫性皮膚炎である⁹⁾。この肉眼病変に関して、猫の場合、扁平上皮癌との鑑別が臨床的には重要である。すなわち、扁平上皮癌は増殖性病変またはびらん性病変として認められるが、そのうちびらん性病変は猫で最もよく認められ、はじめは浅い痂皮を伴ったびらん性病変として発現し、その後深い潰瘍に進行する^{9,10)}。そのため、猫の下顎皮膚にびらんを含む炎症性病変が発現した場合、比較的、初期の扁平上皮癌とざ瘡の鑑別は困難で、診断には細胞診を含む病理検査が重要であると思われる。以上の背景から、我々は猫の下顎皮膚に形成された棘融解性扁平上皮癌を報告する。

症例報告

症例は19歳齢、不妊済、日本猫である。症例は下顎皮膚に数mm大の類円形の紅斑を主訴に当院を受診した。初診時にはざ瘡を疑い、巣部を中性電解水で洗浄し、チオストレプトン・ナイスチン・硫酸フラジオマイシン軟膏（ドルバロン、ノバルティス アニマルヘルス、東京）を塗布および処方し、経過観察を行った。しかしながら初診時から1ヵ月後に病巣は脱毛を伴い、漿液がにじみ、直径約1cm大に拡大し、びらんへと進行していた（図1）。更に病巣は初診時に比較してやや肥厚し、硬結感を増していた。そのため細胞診のためにスタンプ標本および穿刺標本を作製し、ライトギムザ染色を施した。

スタンプ標本において好酸性漿液を背景にして粗いクロマチンと1～2個の明瞭な核小体を有する円形核と好塩基性類円形細胞質を有する上皮系細胞が集塊をなしていた。時折、これら上皮系細胞の集塊は核が基底側に整列しない偽腺管状配列（図2）や細胞質辺縁が突起状を示す細胞が観察された。これら細胞には核：細胞質比の増加や核の大小不同が認められたが、核分裂像は観察されなかった。穿刺標本においては比較的大型な1～2個の核小体を有する円形核とやや細胞質辺縁が不

図1 病変部の外貌所見

下顎の皮膚に類円形のびらんが形成されている。病巣部は脱毛し、漿液の滲出が認められる。Bar=1 cm.

図2 細胞診

スタンプ標本において好酸性漿液を背景にして上皮系細胞が腺管様配列を示している。ライトギムザ染色。×600.

明瞭で、弱好塩基性から両染色性細胞質を有する多角形の上皮系細胞が孤立性ないし集塊をなし数個の細胞が直線あるいは曲線状に一系列に連鎖し、縦状配列を形成していた（図3）。いずれの標本においても好中球を主体とする炎症細胞が散在性に観察された。以上の所見より悪性上皮系腫瘍と診断し、外科的摘出を行うことになった。

術前の血液検査ではBUN、クレアチニンの軽度上昇が認められた以外、特記所見はなかった。また胸部レントゲン、エコー検査では転移を含む特記所見はなかった。手術時には潰瘍を伴った境界不明瞭な12×10×3 mm大の充実性腫瘍を摘出し、病理組織検査に供した。

病理組織検査において表皮の有棘細胞由来腫瘍細胞が真皮へ乳頭状、島状、重層状に浸潤性増殖

図3 細胞診

穿刺標本において、大型な核小体を有す類円形核と細胞質辺縁不明瞭で、好酸性細胞質により構成される多角形の上皮系細胞が、数個の細胞集塊を形成している。一部では細胞が連鎖し直線状に配列している。また背景には多数の好中球が観察される。ライトギムザ染色。×600。

していた（図4A）。腫瘍内には稀に小型なケラチンパールが認められた（図4B）。腫瘍は全域で様々な程度で棘融解を生じ、大小の裂隙や嚢胞状あるいは偽腺管状を呈する構造が頻繁に観察され、比較的大型の嚢胞状あるいは偽腺管状構造内には脱落した腫瘍細胞が観察された（図4C, D）。腫瘍細胞の核において複数の大型核小体や大小不同が認められ、核分裂像（最大9個／高倍率視野）が多数観察された。また、腫瘍の辺縁域の腫瘍細胞は基底層を侵さないまま一部、重層状増殖しており、それに隣接する非腫瘍性表皮の有棘細胞において軽度の異型性が認められた。真皮深部や皮下組織へ浸潤増殖した腫瘍細胞は一部、皮脂腺や毛包漏斗部に連続していた。腫瘍内にはびまん性に好中球主体の中等度の炎症細胞浸潤が認められた。以上の病理組織所見から棘融解性扁平上皮癌と診断した。

また米国ミシガン州立大学 The Diagnostic Center

図4 病理組織検査

異型性と頻繁な核分裂像を有する表皮有棘細胞由来腫瘍細胞が棘融解による裂隙を形成しながら乳頭状、重層状に増殖している（図4A）。腫瘍内に小型なケラチンパールが認められる（図4B）。腫瘍中心部は顕著な棘融解を生じている（図4C）。腫瘍は偽腺管状構造を形成し、内腔には脱落した腫瘍細胞を容れている（図4D）。HE染色。Bars=50 μm。

for Population and Animal Health にパピローマウイルスの免疫染色, Polymerase chain reaction (PCR) 検査および *In situ* hybridization (ISH) を委託した。免疫染色ではパピローマウイルス抗原において明らかな陽性像は認めず, PCR 検査ではウイルス遺伝子は検出されなかったが, ISH でパピローマウイルス DNA 陽性像が稀に提出標本の上皮細胞内で検出された。

なお症例は術後約一年半経過時点において, 再発や転移などは認められない。

考 察

棘融解性（偽腺性）扁平上皮癌は稀な亜型であり, 元来, その組織学的特徴から腫瘍細胞は汗腺に由来すると考えられていたが, 詳細な病理学的所見が明らかになり, それを反映する形で現在の名称が用いられている⁴⁾。すなわち, その診断には, 通常の扁平上皮癌の組織学的所見に加え, 腫瘍細胞間接着の喪失により, 腫瘍細胞の増殖部の中心部と索状物から部分的に角化した細胞が逸脱することで棘融解を生じ, そのため形成される偽腺管状あるいは嚢胞様構造を特徴とする。診断にはこれらの所見が通常の扁平上皮癌に比較して明らかに優位であることが本診断名を支持する要件となる¹⁰⁾。本症例では稀ながら小型のケラチンパールなどの典型的な扁平上皮癌を支持する腫瘍細胞の増殖に加え, 腫瘍巣全域で棘融解性所見とそれに起因する裂隙, 嚢胞様あるいは偽腺管状構造が認められたことから棘融解性扁平上皮癌と診断された。鑑別診断には腺扁平上皮癌を含むアポクリン腺癌や基底細胞癌が挙げられたが, 偽腺管状構造内には分泌蛋白が存在しないこと, 腫瘍細胞は明瞭な角化傾向を示していたこと, および腫瘍細胞は表皮と連続性を有しており, かつ組織標本上, 水平方向に連続する表皮に異型性所見が認められたことから除外診断された¹⁰⁾。

扁平上皮癌の細胞診像は腫瘍の分化度にしたがって大きく変動するため, 角化傾向の乏しい比較的未分化な場合はアポクリン腺癌を含むその他の上皮系腫瘍との鑑別が困難なことがある⁸⁾。また腺扁平上皮癌のように扁平上皮細胞や腺細胞に分化する腫瘍細胞が混在するような場合には診断はより困難になると思われる。本症例では腫瘍細胞の細胞質は高分化型扁平上皮癌に比較して概して広くなく, 角化傾向に乏しく, 細胞質内には大型の分泌空胞が認められなかった。また細胞質辺縁が突起を示すいわゆるオタマジヤクシ様細胞が

観察されたことから扁平上皮癌の可能性が示唆された。しかし, 粘液産生や核の基底側への整列が不明瞭なものの腺管あるいは小型嚢胞構造を模倣する細胞集塊が観察されたことから, アポクリン腺癌や腺扁平上皮癌との鑑別に苦慮したため, 術前診断では上皮系腫瘍（悪性を疑う）とした。人の棘融解性扁平上皮癌の細胞診での特徴的な細胞学的特徴として, 数個の直線状あるいは曲線状の一系列縦隊（インディアンファイル状配列）が存在すること, 腺癌に比較して粘液を容れる, あるいは核が基底側に配列する真の腺管構造が認められないことを挙げている^{3, 4)}。本症例でもそれらの所見に一致したため, 猫の棘融解性扁平上皮癌の細胞診にも有用な所見である可能性が示唆された。

棘融解性扁平上皮癌の発病機序は明らかになっていないが, 人では高齢の人の頭部や首に形成され, 紫外線の影響が強く疑われている³⁾。同様に, 猫の扁平上皮癌は白色の猫の鼻平面, 耳介, 眼瞼に多く認められることから, 紫外線の関連が広く知られている¹⁰⁾。本症例は, 問診で日ごろの生活環境や習慣で紫外線を多く浴びていないことから, 紫外線の影響が否定的であると思われるため, 本腫瘍の発生要因についてご家族に対する説明に難渋した。そこで著者らはウイルス性封入体が組織標本上観察されなかったが, 腫瘍辺縁の腫瘍細胞が表皮基底層を越えて浸潤増殖していなかったこと, またそれに隣接する領域の有棘細胞層に異型性所見が得られたことから, 本症例の発病機序には発がんを引き起こすことが示唆されているパピローマウイルスの関与と, それにより引き起こされる猫のボーエン病様疾患が本症例に類似するものと推察し^{1, 5)}, パピローマウイルスの検査をミシガン州立大学へ委託した。パラフィンブロックからのパピローマウイルスの検索結果では, 免疫染色, PCR でそれぞれ陰性を示し, ISH では少量のウイルス DNA が上皮細胞内に稀に観察されるに留まった。これらの検査結果の不一致はごく微量なウイルス抗原しか存在しなかった可能性や組織の過固定などが影響したと考えられたが, 原因の特定には至らなかった。人のパピローマウイルスに起因する扁平上皮癌の診断においても同様に, 免疫染色, PCR, ISH の個々の検査結果が感受性と特異性の点で, 必ずしも完全に一致しない¹¹⁾。また, 本症例のように, ISH に関しては PCR との比較において感受性は高いがやや特異性に欠けることも指摘されており²⁾, 更なる診断法の検討が必要であると思われる。

本症例報告では, 猫の下顎皮膚に形成された棘

融解性扁平上皮癌を検索した。本症例は臨床的に
ざ瘡との鑑別が重要であり、治療方針決定のため
の早期の診断には細胞診が有用であった。しかし
ながら、初期病変ではその他の上皮系腫瘍との鑑
別に苦慮する可能性が示され、確定診断には病理
組織検査が必要であると思われた。また、その発
病機序と診断法の確立には、更なる検討が必要と
思われた。

謝 辞

本報告を行うにあたって、病理組織標本作製を
行っていただきましたパソラボ様、ならびに免疫
染色、PCR、ISH 検査を行っていただいた Dr. Matti
Kiupel および小嶋美紗先生（米国ミシガン州立大
学 The Diagnostic Center for Population and Animal
Health）に深謝いたします。

引用文献

- 1) Baer, K.E. and Helton, K. 1993. *Vet. Pathol.* 30: 535–543.
- 2) Biesaga, B., Szostek, S., Klimek, M., Jakubowicz, J. and Wysocka, J. 2012. *Folia. Histochem. Cytobiol.* 50: 239–247.
- 3) Chute, D.J. and Stelow, E.B. 2010. *Diagn. Cytopathol.* 38: 65–80.
- 4) Dodd, L.G. 1995. *Diagn. Cytopathol.* 12: 168–172.
- 5) Favrot, C., Welle, M., Heimann, M., Godson, D.L. and Guscetti, F. 2009. *Vet. Pathol.* 46: 25–33.
- 6) Goldschmidt, M.H., Dunstan, R.W., Stannard, A.A., von Tscharner, C., Walder, E.J. and Yager, J.A. 1998. pp. 19–21. *In: Histological classification of epithelial and melanocytic tumors of the skin of domestic animals*. 2nd ed. (Schulman, F. Y. ed), Armed forces institute of pathology, Washington, D.C.
- 7) Goldschmidt, M.H. and Hendrick, M.J. 2002. pp. 50–54. *In: Tumors in domestic animals*. 4th ed. (Meuten, D.J. ed), Iowa state press, Ames, Iowa.
- 8) 松原哲舟, 松本 薫監訳. 2011. pp. 99–102. 犬と猫の細胞診と血球診 第3版, LLL publisher, 東京.
- 9) 日本獣医皮膚科学会監訳. 2009. pp. 440–443. 犬と猫の皮膚病 第2版, インターズー, 東京.
- 10) 日本獣医皮膚科学会監訳. 2009. pp. 572–605. 犬と猫の皮膚病 第2版, インターズー, 東京.
- 11) Pannone, G., Rodolico, V., Santoro, A., Lo Muzio, L., Franco, R., Botti, G., Aquino, G., Pedicillo, M.C., Cagiano, S., Campisi, G., Rubini, C., Papagerakis, S., De Rosa, G., Tornesello, M.L., Buonaguro, F.M., Staibino, S. and Bufo, P. 2012. *Infect. Agent. Cancer.* 7: 4.