技術講座

What is your Diagnosis?

第二回 リンパ節転移を伴った犬の皮膚腫瘍

下田哲也¹⁾ 日本獣医がん学会 内科部会委員

山上哲史²⁾ 日本獣医がん学会

History

9歳齢、未避妊雌、マルチーズ。左鼻孔の下で腫瘍が徐々に大きくなり、さらに左顎のリンパ節が腫れてきたとの主訴で来院した。身体検査所見では体重3.46kg (BCS3)。腫瘍は左鼻鏡の下から口唇部にかけて認められ、膨隆し表面は赤く脱毛していた (図1)。左下顎リンパ節は大豆大に腫大していたが固着はしていなかった。右下顎リンパ節は正常な大きさであった。そこで腫瘍とリンパ節の針生検による細胞診を実施したところ以下のような所見が得られた。

腫瘍の細胞診所見：腫瘍細胞は、核の大小不同、多形性が認められ、2核の細胞も散見された。また明瞭な核小体を有する細胞が多く認められた。細胞質は淡明で広く空胞がみられるものが多い (図2)。

リンパ節細胞診所見：小～中リンパ球とプラズマ細胞の中に、鼻鏡の下に出来た腫瘍と同じ組織球様の細胞が認められた。腫瘍細胞の核の多形性は顕著で、複数核の細胞も散見され、核小体が明瞭な細胞も多く、細胞分裂像もしばしば観察された (図3)。非特異的エステラーゼ染色では腫瘍細胞は弱陽性～陽性であり (図4)、フッ化ナトリウム添加により阻害された (図5)。

さて、あなたの診断は？

図1. 症例の病変部写真

図2. 皮膚病変部の針生検細胞診所見 (ライトギムザ染色×400)

1) 山陽動物医療センター 〒709-0821岡山県赤磐市河本357-1 TEL：086-955-1543 FAX：086-955-9210
メールアドレス：vet@sanyo-amc.jp

2) マルピー・ライフテック株式会社 〒563-0011大阪府池田市伏尾町103 TEL：072-753-0335 FAX：072-754-2208
メールアドレス：t_yamagami@mac.com

図3. リンパ節の針生検細胞診所見（ライトギムザ染色×400）

図4. 非特異的エステラーゼ染色（×400）

図5. フッ化ナトリウム添加非特異的エステラーゼ染色（×400）

経過

細胞診所見より単球組織球系の腫瘍や皮膚リンパ腫を疑った。PCRによるリンパ球クローナリティー解析を左下顎リンパ節の針吸引生検材料を用いて行ったが、Tリンパ球およびBリンパ球にモノクローナルな増殖は認められなかった。その後左下顎リンパ節はさらにクルミ大まで大きくなり、気道を圧迫するようになったため、リンパ節の切除と皮膚病変のツルーカットバイオプシーを行った。病理組織学的診断は皮膚組織球腫であり、さらにE-cadherinをマーカーとした免疫染色を実施したところ、細胞膜に局限して陽性反応が認められたことからランゲルハンス細胞の腫瘍であることが確認された（図6）。皮膚病変はその後徐々に自然退縮し、122病日には消失していた。しかしながら、右下顎リンパ節が次第に大きくなっていき、第122病日には鶏卵大にまでなっていた。細胞診では左リンパ節と同じ細胞の増殖が確認された。第138病日に、食欲低下と嘔吐を主訴に来院し各種検査から膵炎と診断した。入院下での治療を行ったが改善せず、さらに右下顎リンパ節がさらに大きくなり気道を圧迫して呼吸障害を引き起こし、第146病日死の転帰をとった。

コメント：内科

●日本獣医がん学会内科部会 下田哲也

皮膚組織球腫は表皮ランゲルハンス細胞由来で3歳以下の若齢に発症する傾向が強く、通常単発でドーム状に隆起し、表面は脱毛し糜爛、潰瘍が認められる。好発部位は頭部、耳、頸部、四肢で本症例のように口唇、口吻部も頻発する部位である。通常数週間～数ヶ月で自然退縮する良性的皮膚腫瘍であるが中～高齢で発生した場合自然退縮しにくい傾向があると言われている。まれにリンパ節転移を起こすことがあるがこれも自然退縮する場合が多いが、そうでない例もあり、さ

図6. E-cadherin による免疫染色陽性所見

図7. 一般によくみられる皮膚組織球腫の細胞（ライトギムザ染色×400）

らに肺に転移した例も稀にある。多発性に発生し、全身性に転移するまれな病態はランゲルハンス細胞組織球症と分類されている。

診断は通常細胞診で容易に行われる。一般に細胞は独立円形細胞で繊細な核網のそら豆形から類円形の核を有し、細胞質は広く、淡明で空胞を有するものもある。細胞分裂像が頻繁に認められることが特徴で比較的均一な細胞群である（図7）。しかし本症例の細胞診では、非常に多形性を示し、2核の大型の細胞も散見され、さらにリンパ節転移も認められたため、単球組織球系細胞の悪性腫瘍や皮膚リンパ腫を疑ってしまった。

■ コメント：病理

●日本獣医がん学会 山上哲史

ヒトの組織球／樹状細胞の増殖性疾患は分類上、白血病／リンパ腫と同列の造血器／リンパ組織腫瘍の中に含まれている。それらは、マクロファージ系の増殖性疾患（Macrophage/histiocytic neoplasm）と樹状細胞系の増殖性疾患（Dendritic-cell neoplasms）に大別されており、多様な臨床像を示す疾患群である。犬では、現時点での組織球／樹状細胞の増殖性疾患の分類はヒトのそれとは異なり、整然としているようで（表1）、現実的にはやや混乱している感は否めない。それは、パラフィン切片上で由来細胞を確実に同定するために使用可能な抗体が少ないことにも起因している。

若齢犬に好発し、典型例では自然退縮することが知られている犬の皮膚組織球腫は、皮膚ランゲルハンス細胞の良性の腫瘍性病変とされている。ヒトのランゲルハンス細胞の増殖性疾患（Langerhans' cell histiocytosis）も小児に発症することが多い疾患であるが、骨やリンパ節、内臓諸臓器、中枢神経系を含む全身性疾患である Letterer-Siwe's disease や Hand-Schuller-Christian disease、自然治癒する先天性組織球腫である Hashimoto-Pritzner's disease など、多様な病態を示す疾患が知られている。犬でも、皮膚組織球腫の亜型として、病変が多発、持続し、リンパ節への進展を伴う持続性、再発性皮膚組織球腫（persistent and recurrent cutaneous histiocytoma）や、リンパ節への進展のみならず内臓諸臓器への浸潤を伴うランゲルハンス細胞組織球症の報告があるが、いずれも初発の皮膚腫瘍で診断することは困難と思われ、やや結果論的な診断名であると感じられる。

本例では、症例の年齢が9歳とやや高齢であり、初診時にリンパ節腫大が確認され、細胞診による皮膚腫瘍およびリンパ節の細胞形態も非典型的であることから、典型的な犬の皮膚組織球腫ではなさそうだ、との仮定は成り立つ。その際に実施すべき追加検査は通常の病理組織検査に加えて、免疫組織化学的検査ならびに PCR によるリンパ腫クローナリティ検査であろう。リンパ腫の可能性が否定できた時点で次に問題となる点は、良性腫瘍なのか、悪性腫瘍なのかである。しかし残念ながら、細胞診の細胞形態から、「形態的に」良性であると確定することも、「臨床的に」悪性であると確定することも、本例では困難であったと思われる（少なくとも著者には判断できない）。

そのため確定診断を目的として、病理組織学的診断が必要とされる。しかし不思議なことに、本例の皮膚病変の組織像は一般的な犬の皮膚組織球腫の病理組織像である（図8）。一部の表皮間に腫瘍細胞が浸潤しているが、腫瘍細胞の形態は犬の皮膚組織球腫のそれに矛盾しない（図9）。上皮向性の皮膚型リンパ腫においても、腫瘍細胞の表皮間への浸潤が認め

表1. 動物の組織球系腫瘍の WHO 分類 (1998)

1. 良性腫瘍	: 皮膚組織球腫	Cutaneous histiocytoma、黄色腫	Xanthoma
2. 中間(反応性病変): 皮膚組織球症	Cutaneous histiocytosis、全身性組織球症	Systemic histiocytosis	
3. 悪性腫瘍	: 組織球性肉腫	histiocytic sarcoma (悪性組織球症)	malignant histiocytosis

出典元: Histological Classification of Mesenchymal Tumors of Skin and Soft Tissues of Domestic Animals. Second Series, Volume II, Published by the Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and The World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, Washington, D.C., 1998. ISBN: 1-881041-50-6

図8. 本症例の皮膚組織球腫の低倍像 (バーは50 μm) 組織球様細胞の上皮細胞間への浸潤が認められる。

図9. 本症例の皮膚組織球腫の高倍像 (バーは25 μm) 腫瘍細胞の核は異型に乏しく、多核や巨核の細胞も認められない。

られるが、多くの場合、毛包や汗腺などの付属器の上皮細胞間にもその浸潤が認められる。犬の皮膚組織球腫では、皮膚付属器の上皮間への浸潤は認められない。犬の皮膚組織球腫の腫瘍細胞の形態は、繊細なクロマチンパターンを示すやや不整な円形核と淡明でやや広い細胞質に特徴づけられる。ただし、上皮向性の皮膚型リンパ腫の腫瘍細胞の形態も類似しているため、病理組織学的な診断に際しては、細胞形態のみならず、腫瘍細胞の増殖態度や増殖部位の精査が必要である。病理診断のセカンドオピニオンにおいて、犬の皮膚組織球腫と上皮向性の皮膚型リンパ腫の誤診は、実際にしばしば経験するところである。

病理医として本例の皮膚病変を診断した際に可能なコメントとしては、すでにリンパ節の洞内への病変の進展(皮膚ランゲルハンス細胞は正常状態でも常にリンパ節へ移動して、ナイーブ T 細胞に抗原提示をしているため、転移という用語は適切でないと思われる)が認められることから、病変退縮の可能性を阻害する種々の免疫抑制剤の使用は避けてください、という一点に限られるように思う。また可能であったならば、内臓諸臓器における病変の有無についても検索することができれば、非典型的な皮膚組織球腫(あるいはランゲルハンス細胞組織球症)の更なる理解に寄与できたのではと思われる。リンパ腫や肥満細胞腫などの円形細胞腫瘍は、組織診よりも細胞診での形態観察が診断には有用であるとされている。しかし、非定型的な組織球系腫瘍に関しては、細胞診のみならず、全身状態や臨床症状、PCR 検査や免疫組織化学的検査を含めた病理組織学的検査など、多面的な検討が必要であろう。

What is your Diagnosis?

Lecture 2. Tumor of the skin with lymph node metastasis in a dog

Tetsuya Shimoda¹⁾, Tetsushi Yamagami²⁾

1) Sanyo Animal Medical Center, 357-1 Koumoto, Akaiwa, Okayama 709-0821, Japan
Telephone: 086-955-1543 Facsimile: 086-955-9210 Email address: vet@sanyo-amc.jp

2) Marupi Lifetech Co., Ltd. 103 Fushio-cho, Ikeda, Osaka 563-0011, Japan
Telephone: 072-753-0335 Facsimile: 072-754-2208 Email address: t_yamagami@mac.com