犬の鼻腔内に発生した未分化癌の病理学的検索

原 一弥¹⁾ 島田章則^{1)†} 森田剛仁¹⁾ 澤田倍美¹⁾ 古岡秀文²⁾

廉澤 剛³⁾ 朴 天鍋³⁾ 落合謙爾³⁾

1) 鳥取大学農学部獣医学科家畜病理学教室 (〒680-8553 鳥取市湖山町南4-101)

2) 帯広畜産大学畜産学部獣医学科家畜病理学教室 (〒080-8555 帯広市稲田町西二線11)

3) 北海道大学大学院獣医学研究科診断治療学講座 (〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)

(2001年4月18日受付・2001年8月28日受理)

要 約

犬の鼻腔内に発生した癌25例を病理組織学的に再検索した。25例はそれぞれ扁平上皮癌4例、腺癌12例および未分化癌9例と診断された。未分化癌には、円柱状あるいは丈の高い細胞が管状構造をとる部分と線維性の隔壁により囲まれた紡錘形の細胞が充実性増殖を示す部分とが混在し、その割合は各例で異なっていた。未分化癌9例中8例の管状あるいは腺構造を構成する細胞がサイトケラチン陽性を示した。一方、未分化癌4例において、小型の核をもつ紡錘形細胞が増殖する部位に、ニューロフィラメント陽性の細胞質を有する細胞が混在していた。以上のヘマトキシリン・エオジン染色所見および免疫組織化学的所見から、9例の未分化癌中4例は嗅神経上皮腫と再診断された。

——キーワード：犬、嗅神経上皮腫、サイトケラチン、ニューロフィラメント、鼻腔内未分化癌。

----- 日獣会誌 54, 925～928 (2001)

長期間にわたる鼻汁排出、鼻出血、くしゃみなどの上部気道障害が臨床的に認められた場合、鼻腔内に発生した腫瘍がその原因であることが多い。鼻腔内の腫瘍は、上皮由来の乳頭腫、腺腫、扁平上皮癌、腺癌、未分化癌および非上皮由来の線維（肉）腫、軟骨（肉）腫、骨（肉）腫、粘液（肉）腫、肥満細胞腫、血管（肉）腫、脂肪（肉）腫、未分化肉腫などに分類される [5]。犬の上部気道内腫瘍81例を検索し、64例が上皮由来であったと Moulton [5] は記載している。犬の鼻腔内に発生した癌のほとんどは鼻甲介を覆う粘膜上皮細胞由来であると考えられており、犬の鼻腔内に発生した217例の癌のうち、73例が扁平上皮癌、91例が腺癌、そして残りの53例が未分化癌であったと報告されている [5]。また、カリフォルニア大学の調査では63例の鼻腔内の癌のうち、22例が扁平上皮癌、18例が腺癌、23例が未分化癌であった [5]。このように、鼻腔内の癌の約25～40%が未分化癌と診断されており、他の臓器・組織での発生に比べ未分化癌の割合が高く大変興味深い。一般に、鼻腔内に発生したこれらの未分化癌は、腺構造をほとんど欠き、小円形、紡錘形あるいは多形の腫瘍細胞が束状充実性に増殖する傾向があると報告されている [5]。

本研究の目的は、犬の鼻腔に発生した癌を分類し、そのうち特に未分化癌と過去に診断された症例を免疫組織

化学的に再検索し、未分化癌の細胞起源を検討することにある。

材 料 お よ び 方 法

鳥取大学、帯広畜産大学および北海道大学にて1990～2000年に実施した病理組織診断症例のうち、鼻腔内に発生した犬の癌25例を検索の対象とした。腫瘍組織を10%中性緩衝ホルマリン固定、パラフィン包埋の後、定法に従いヘマトキシリン・エオジン（HE）染色標本を作製し、顕微鏡観察を実施した。また、未分化癌と診断した腫瘍については、標識ストレプトアビジン・ビオチン（LSAB法）^{a)}により、抗サイトケラチン抗体^{a)}、抗ニューロフィラメント抗体^{b)}を用いた免疫組織化学的検索を行った。

成 績

臨床所見 症例の年齢は4歳から17歳にわたり、品種も柴、シェットランド・シープドッグ、ゴールデン・レトリバー、雑種等さまざまであった。臨床症状として、数週間から数カ月にわたる膿性鼻汁の排出、鼻出血、鼻梁部の腫脹、いびき、頻回のくしゃみ、呼吸困難

a) DAKO, U.S.A. b) Sanbio b.v., Netherlands.

† 連絡責任者：島田章則（鳥取大学農学部獣医学科家畜病理学教室）

〒680-8553 鳥取市湖山町南4-101 ☎・FAX 0857-31-5422

表1 鼻腔内未分化癌と診断された9例の臨床および病理所見

症例番号	犬種	年齢(歳)	検索材料	臨床事項	組織所見		免疫染色所見	
					ロゼット様構造	柵状配列	CK	NF
1	Shelty	4	剖検材料	再発, 死亡	—	—	+	—
2	柴	8	剖検材料	安楽死	—	—	+	—
3	雑	9	剖検材料	転移, 安楽死	+	+	+	+
4	雑	9	生検材料	再発, 転移	+	+	+	+
5	雑	9	生検材料	再発	+	+	+	+
6	柴	11	生検材料	死亡	+	+	+	+
7	Golden	12	生検材料	不明	+	—	+	—
8	雑	13	生検材料	不明	—	—	+	—
9	雑	17	剖検材料	安楽死	—	—	—	—

Shelty: シェットランド・シープドッグ, Golden: ゴールデン・レトリバー, CK: サイトケラチン, NF: ニューロフィラメント.

等が認められた。これらの所見は鼻腔内の腫瘍の大きさにおおむね一致して強く認められた。未分化癌と診断された例で経過観察が可能であった7例のうち5例は、腫瘍の再発あるいは転移を伴っていた(表1)。

肉眼所見: 腫瘍の大きさは、米粒大から小児手拳大にわたり、白色あるいは赤色充実性で、前頭洞あるいは篩板を越えて嗅球にまで浸潤・増殖するものもあった。1例では、耳下腺リンパ節の腫大を伴っていた。

組織学的所見: 検索した25例の腫瘍は、ケラチン真珠構造を特徴とする扁平上皮癌4例、腺構造の形成が著明な腺癌12例および未分化癌9例に分類された。未分化癌では、円柱状あるいは丈の高い細胞が管状構造をとる部分(図1)と線維性の隔壁により囲まれた紡錘形の細胞が充実性増殖を示す部分(図2)とが混在し、その割合は各例で異なっていた。未分化癌9例において、ロゼット様構造(図3)が5例に、柵状配列(図4)が4例にみられた(表1)。顕著な有糸分裂像を伴う腫瘍組織には出血、壊死および炎症性細胞浸潤がみられた。また、耳下腺リンパ節の腫大を伴っていた例は未分化癌と診断され、同様の組織構造を示す腫瘍組織のリンパ節転移が認められた。

免疫組織化学的所見: 未分化癌と診断された9例中8例では、管状構造を構成する細胞がサイトケラチン陽性を示した(図5, 表1)。一方、4例において、小型の核をもつ円形あるいは紡錘形細胞が増殖する部位に、ニューロフィラメント陽性の細胞質を有する細胞が混在していた(図6, 表1)。以上のHEおよび免疫組織化学的所見から、これらの4例の未分化癌を嗅神経上皮腫と診断した。転移していた腫瘍組織も免疫組織化学的に原発腫瘍と同様の所見を示した。

考 察

嗅上皮は3種類の細胞、すなわち、嗅覚の一次ニューロンである嗅細胞、円柱上皮細胞の形態をとる支持細胞および基底側に位置する基底細胞により構成されている[6]。支持細胞の詳細な性格は不明であるが、大気中の

さまざまな異物質に暴露されている嗅上皮、特に嗅細胞の防御的役割を担っていると考えられている。基底細胞は、嗅細胞および支持細胞に分化することができる未熟な細胞として知られている。免疫組織化学的研究により、嗅細胞は神経系のマーカーとしてのニューロフィラメント、Neuron-Specific enolase 陽性、支持細胞および基底細胞はサイトケラチン陽性と報告されている[9]。

1991年に改訂されたヒトの上部気道腫瘍のWHO分類では、鼻腔内に発生する嗅神経性腫瘍として、従来の「嗅神経芽腫 Olfactory Neuroblastoma」の項目に variant として新たに嗅神経上皮腫 Olfactory Neuroepithelioma が追加された[7]。嗅神経上皮腫は、Olfactory esthesioneuroepithelioma として1924年に Berger ら[3]によって報告された鼻腔内腫瘍であり、それは性格の異なる2つの構成要素を有する。すなわち、上皮性細胞が作る真性ロゼットあるいは腺構造および未分化で小型の核と線維性突起が集まる部分である。彼らはその報告の中で、この腫瘍は嗅上皮細胞が起源であり、その腫瘍細胞(esthesioneuroblast)はロゼットを形成する嗅上皮のうちの支持細胞および未分化な核と線維性突起を持つ感覚神経細胞(嗅細胞)へ分化したものとしてとらえた。一方、Berger ら[2]は、未分化な核と線維状突起のみからなる上鼻腔内腫瘍を報告し、この腫瘍を olfactory esthesioneurocytoma と命名した。この腫瘍は、嗅上皮に起源する神経性腫瘍のより分化した型であり、感覚神経細胞のみの一方向の分化を示したものとした。その組織像は、副腎などに好発する neuroblastoma の組織像と同様であり、WHO 分類においては Olfactory neuroblastoma として取り扱われている。これらの2つの腫瘍、特に後者の起源については嗅上皮あるいは交感神経系組織のいずれかについていまだに議論されている[8]。嗅神経芽腫はヒトにおいても大変まれな腫瘍とされているが、再発および転移することが多く悪性腫瘍として位置付けられている[8]。これまでに動物では、猫2例[4]および牛1例[1]で嗅神経芽腫の報告がある。過去に嗅神経芽腫として報告されているこ

これらの腫瘍の中には、1993年に改訂されたヒトの腫瘍のWHO分類において「嗅神経芽腫」の項目にvariantとして新たに追加された嗅神経上皮腫が含まれている可能性がある。

少ない例数ではあるが、今回検索した鼻腔内発生のおも 25 例は、扁平上皮癌 4 例、腺癌 12 例および未分化癌 9 例であり、Moulton [5] の報告に示されているそれぞれのタイプの腫瘍の発生割合とほぼ一致していた。また、今回の検索では、未分化癌と過去に診断された 9 例のうち 4 例が上皮細胞のマーカーとしてのサイトケラチンおよび神経系のマーカーとしてのニューロフィラメント陽性像を示した。未分化癌と過去に診断されたこれらの 4 例の腫瘍は、上皮性および神経系両者の性格を有しており、HE 所見とあわせて、過去にヒトで報告されている嗅神経上皮腫の所見と一致していた [8]。また、再発および転移の強い傾向も共通して認められた。上皮系および神経系の前者の性格を有する腫瘍としてカルチノイド (neuroendocrine carcinoma) について検討することが鑑別診断上重要である。カルチノイドは、一般的に、多形性に乏しい小型の腫瘍細胞により構成され、蜂窩状あるいはリボン状のパターンを備えた充実性構造を示し、時に小管腔を作ることがある。カルチノイドはセロトニンやキニンなどの活性物質を産生する機能性腫瘍として位置付けられており、臨床的にカルチノイド症候群を伴うことがある。したがって、カルチノイドの場合は、臨床的にも注意が必要である。今回の 4 例の腫瘍は、いずれも立方状あるいは円柱状の上皮様細胞が増殖

する部分と紡錘形の細胞が充実性増殖を示す部分の 2 つのパターンを示したことからカルチノイドは除外したが、鼻腔内に発生しうる機能性腫瘍として今後カルチノイドを考慮し病理組織学的検索を進める必要がある。

今回の検索より、未分化癌と診断される腫瘍の中に、上皮細胞および神経性の性格を併せ持ち、また、再発や転移の強い傾向を有する嗅神経上皮腫を考慮する必要がある腫瘍が混在することが明らかになった。したがって、鼻腔内未分化癌の診断に際しては、免疫組織化学的検索結果もあわせて検討することが望まれる。

引用文献

- [1] Anderson BC, Cordy DR : Vet Pathol, 18, 536-540 (1981)
- [2] Berger L, Coutard H : Bull Assoc Franc Etude Cancer, 15, 404-414 (1926)
- [3] Berger L, Richard D : Bull Assoc Franc Etude Cancer, 13, 410-421 (1924)
- [4] Cox NR, Powers RD : Vet Pathol, 26, 341-343 (1989)
- [5] Moulton JE : Tumors in Domestic Animals, Moulton JE ed, 3rd ed, 308-313, Univ California Press, Berkeley (1990)
- [6] 岡野真臣 : 神経進歩, 25, 249-260 (1981)
- [7] Shanmugaratnam K : WHO International Histological Classification of Tumors, Histological Typing of Tumors of the Upper Respiratory Tract and Ear, 2nd ed, Springer-Verlag, Berlin (1991)
- [8] 高橋 均 : 脳神経, 46, 1134-1141 (1994)
- [9] Vollrath M, Altmannsberger M, Weber K, Osborn M : Differentiation, 29, 243-253 (1985)

Pathological Study of Undifferentiated Carcinomas in Canine Nasal Cavities

Kazuya HARA*, Akinori SHIMADA†, Takehito MORITA, Masumi SAWADA,
Hidefumi FURUOKA, Tsuyoshi KADOSAWA,
Chun-Ho PARK and Kenji OCHIAI

* Department of Veterinary Pathology, Tottori University, 4-101 Koyama-Minami,
Tottori 680-0945, Japan

SUMMARY

Twenty-five canine nasal carcinomas studied retrospectively had already been diagnosed as squamous cell carcinomas (4), adenocarcinomas (12), and undifferentiated carcinomas (9). The undifferentiated carcinomas demonstrated combinations of tubular structures and thick, solid, medulla-like or fascicular cords of cells with occasional glandular patterns. The cords were separated by thin connective tissue septa. In 8 out of 9 undifferentiated carcinomas, columnar cells consisting of tubular or acinar structures were immunoreactive to cytokeratin. In 4 out of 9 undifferentiated carcinomas, however, small, round, or spindle-shaped cells occasionally demonstrated neurofilament immunoreactivity. On the basis of histological and immunohistochemical findings, therefore, 4 out of 9 undifferentiated carcinomas were re-diagnosed as olfactory neuroepitheliomas.

— Key words : cytokeratin, dog, nasal cavity, neurofilament, olfactory neuroepithelioma, undifferentiated carcinoma.

† Correspondence to : Akinori SHIMADA (Department of Veterinary Pathology, Tottori University)

4-101 Koyama-Minami, Tottori 680-8553, Japan TEL · FAX 0857-31-5422

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 54, 925 ~ 928 (2001)

図1 嗅神経上皮腫，症例1．腫瘍組織内にみられた管状構造（HE染色 ×380）．

図4 嗅神経上皮腫，症例5．紡錘形腫瘍細胞による柵状配列（HE染色 ×380）．

図2 嗅神経上皮腫，症例1．小円形核を有する細胞の充実性増殖（HE染色 ×380）．

図5 嗅神経上皮腫，症例3．管状構造を構成する一部の腫瘍細胞の細胞質にみられたサイトケラチン陽性所見（抗サイトケラチン免疫染色 ×380）．

図3 嗅神経上皮腫，症例7．紡錘形腫瘍細胞の増殖巣におけるロゼット様構造（HE染色 ×380）．

図6 嗅神経上皮腫，症例3．充実性増殖を示す小円形腫瘍細胞の細胞質にみられたニューロフィラメント陽性所見（抗ニューロフィラメント免疫染色 ×380）．