犬の頸神経内に発生した骨外性軟骨肉腫の1例

鶏徳 友 宇根有美[†] 茅沼秀樹 野村靖夫

麻布大学獣医学部 (〒229-8501 相模原市淵野辺1-17-71)

(2007年8月27日受付・2008年3月4日受理)

要 約

犬 (ラブラドル・レトリバー), 去勢雄, 11歳, 体重35kgが, 四肢麻痺のため起立困難となった。MRI検査で右側第5第6頸椎間より脊髄に侵入する腫瘍が認められた。剖検したところ右第6頸神経基部神経上膜内に軟骨様で硬固感のある半透明, 白色の神経と連続する腫瘍 (1×1.5×2.5cm) が存在し, 脊柱管内では脊髄硬膜外で塊を形成, 第5頸髄を圧迫していた。腫瘍組織では軟骨様の腫瘍細胞が分葉状に増殖, 軟骨基質を形成し, 核の腫大, 大小不同, 複核の細胞の他, 少数ながら核分裂像も認められた。抗S-100蛋白抗体を用いた免疫染色では, 腫瘍細胞細胞質と核が陽性となった。原発部位は第6頸神経上膜内と考えられ, 間葉系細胞を起源とする骨外性軟骨肉腫と診断した。骨外性軟骨肉腫の発生は非常にまれで, 末梢神経内に発生したとの報告は見当たらなかった。

——キーワード: 頸神経, 犬, 骨外性軟骨肉腫。

----- 日獣会誌 61, 791~794 (2008)

軟骨肉腫 chondrosarcoma は通常, 骨に生じ, 発生頻度は骨肉腫に次いで多い。いっぽう, 骨外性軟骨肉腫 extraskeletal chondrosarcoma は元来軟骨, 骨組織とは無関係の組織に発生する間葉系の悪性腫瘍である。犬での発生は非常にまれで, 軟部組織に生ずるすべての肉腫の1%以下とされ [1], 過去十数例の報告しか無く, それらの発生部位は心臓, 心膜, 大動脈, 脾臓, 肺, 後腹膜, 大網および肝臓である [1-10]。

今回, 四肢麻痺等の運動障害がみられ, MRI による検査で頸神経内腫瘍と臨床診断された症例を病理学的に検索し, 軟骨肉腫と診断した。犬において, 末梢神経内の間葉組織由来が疑われる骨外性軟骨肉腫の報告は見当たらないことから, ここに報告する。

材 料 お よ び 方 法

症例はラブラドル・レトリバー, 去勢雄, 11歳, 体重35kg。病歴として, 剖検の1年7カ月前, 陰嚢皮膚の肥満細胞腫 (grade II) と診断され, 手術後抗がん剤治療が施行された。しかし, 再発を繰り返し, 2度目の再発時には, 腫瘍が多発し, ほぼ同時に起立困難となった。その後, さらに, 四肢麻痺が発現し, MRI 検査 (T1強調, T2強調, 造影T1強調画像) を実施したところ, 右側第5第6頸椎間より脊髄に侵入する末梢神経を冒す腫瘍が認められた。初診から約1年半の間に2回の

肥満細胞腫の再発・手術を経験し, 2回目の再発は多発性であったこと, 年齢および運動障害が重篤であったこと等から, 予後不良と判断され, 飼主の意向により, 麻布大学の倫理委員会規則に沿って安楽死処置を行った。

組織学的検索では右第6頸神経基部の腫瘍を含む全身諸臓器を10%中性緩衝ホルマリンで固定, 4μmのパラフィン切片を作製し, HE染色, pH2.5アルシアン・ブルー染色, トルイジン・ブルー (水溶液) 染色およびアザン染色を施して病理組織学的に検索した。また, 抗S-100蛋白抗体 (ウサギポリクローナル抗体, ウシ脳, 前処理なし, 400倍希釈, DAKO, Denmark), 抗ビメンチン抗体 (マウスモノクローナル抗体, V9, マイクロウェーブ前処理, 200倍希釈, DAKO, Denmark), 抗デスミン抗体 (マウスモノクローナル抗体, D33, マイクロウェーブ前処理, 30倍希釈, DAKO, Denmark), 抗サイトケラチン抗体 (マウスモノクローナル抗体, AE1/AE3, マイクロウェーブ前処理, 400倍希釈, Boehringer Mannheim Biochemica, German), 抗神経特異性エノラーゼ抗体 (マウスモノクローナル抗体, NSE-1G4, 100倍希釈, ZYMED, U.S.A.) を1次抗体として, ポリマー法 (ヒストファイン シンプルステイン MAX-PO (MULTI) キット, ㈱ニチレイバイオサイエンス, 東京) を用いて免疫組織化学的検索を行った。

[†] 連絡責任者: 宇根有美 (麻布大学獣医学部獣医学科獣医病理学研究室)

〒229-8501 相模原市淵野辺1-17-71 ☎ FAX 042-769-1628 E-mail: v-path@azabu-u.ac.jp

図1 MRI横断像、右脊髄神経に腫瘍と思われる高信号 (矢頭)。T2強調画像。

図3 第6頸神経腫瘍部弱拡大。分葉状に増殖し、神経線維束 (白矢印) を圧排する腫瘍組織。黒矢印は神経上膜。挿入は核の腫大、異型性、複核 (二核) のみられる腫瘍細胞。HE染色。

図2 神経、脊髄ホルマリン固定後、右が頭側。矢頭は第6頸神経 (CN6) から続き、中空で漿液を貯留していた拇指頭大腫瘍の断面。拡大は硬膜と腫瘍。腫瘍は硬膜外に存在。

成 績

MRI検査では、右側第6頸神経部にT2強調画像で高信号、T1強調画像で等信号に観察され、造影T1強調画像で辺縁部のみが増強される多房状あるいは分葉状腫瘍が認められた。腫瘍近位部は神経孔から脊柱管内に侵入し、脊柱管内で脂肪組織に被われ、脊髄を圧迫していたが、椎骨や椎間板の異常は認められなかった。以上の所見から右側第5頸神経末梢より発生した硬膜外腫瘍と判断された (図1)。

剖検により、右第5頸椎神経孔から、頸神経末梢側に約2cm離れた部位を最大径とする拇指頭大腫瘍 (1 × 1.5 × 2.5cm) が観察された。腫瘍は右第6頸神経と連続しており、同一の神経上膜により被われ、第5頸椎神経孔より脊柱管内に侵入し、脊髄硬膜外で増殖、小指頭

大の塊を形成して第5頸髄を圧迫、変形させていた (図2)。腫瘍は軟骨様で硬固感のある半透明、白色で、充実性に増殖していたが、腫瘍最大径部の中心部には漿液が貯留していた。頸神経の腫瘍の内側に隣接して走行する動脈内に硬固感のある閉塞性の血栓が存在していた。詳細に観察したが、肉眼的には腫瘍の遠隔転移は認められなかった。

病理組織学的検査では、最大腫瘍とこれに連続する脊柱管内腫瘍とも、同様の組織像を示した。腫瘍組織は、神経上膜により被われ、トルイジン・ブルーで異染性を示し、かつアルシアン・ブルー陽性の基質に富む、軟骨様腫瘍組織から成っており、結合組織により区画され、分葉状を呈し、神経線維束を押しやるように圧排性に増殖していた。腫瘍細胞には、核の腫大、大小不同が顕著で、複核の細胞が認められた (図3)。分葉の辺縁部では細胞密度は高く、紡錘型細胞が増殖、少数ながら核分裂像が認められた。中心部には広範な腫瘍組織の壊死が存在した。また、腫瘍に隣接する動脈内の血栓中の器質化層では骨化生像もみられたが、腫瘍との連続はなかった。組織学的にも遠隔転移は認められなかった。脊柱管内での腫瘍増殖のため脊髄の軸索、髄鞘、神経細胞の変性がみられた。免疫組織化学的検索の結果、抗S-100蛋白抗体で軟骨様腫瘍細胞の細胞質と核が、抗ビメンチン抗体では細胞質がともに陽性となったが、その他の抗体では反応はみられなかった。また、腫瘍の間質部分に関しては、末梢神経鞘腫瘍との鑑別のために、通常の観察に加えて、シュワン細胞のマーカーである抗S-100蛋白抗体と神経周皮細胞のマーカーである抗ケラチン抗体などを用いて、詳細に検索したが、末梢神経鞘腫瘍の成分とみなされるものはなかった。

考 察

MRI 検査では、当初本例は右第6頸神経から脊柱管内に浸潤し髄外で増殖した末梢神経腫瘍が疑われた。しかし、神経叢・神経根に沿った多房状あるいは分葉状の腫瘤を形成していた点、造影T1強調画像で腫瘤部分の辺縁のみ造影効果を示した点など末梢神経腫瘍とは若干異なる所見も観察された。動物では、末梢神経に発生する腫瘍として、末梢神経鞘腫瘍が最も一般的とされている。さらに、悪性末梢神経鞘腫瘍では、ときに骨、軟骨あるいは横紋筋などへの化生が腫瘍内にみられるとされる [11]。このため、悪性末梢神経鞘腫瘍との鑑別が必要である。本例においては、腫瘍組織のほとんどが腫瘍性軟骨組織から成っていて、これらに悪性所見が認められた。悪性末梢神経鞘腫瘍にみられる軟骨成分は化生とみなされるため、悪性所見を示すことはなく、かつ腫瘍本体を形作るほどの症例の報告は見当たらない。さらに、免疫染色を含めた病理組織学的検索で悪性末梢神経鞘腫瘍を疑う成分が腫瘍内に観察されないことから、本事例を軟骨肉腫とした。

軟骨肉腫のほとんどは骨、特に扁平骨から発生する。しかしながら、本例では、腫瘍本体が脊椎より2cmほど離れた部位に主座し、椎骨の破壊や椎間板との連絡がまったくなく、右第6頸神経と同一の神経上膜により被われ、さらに、腫瘍組織内に圧排された神経線維束を観察したことから、頸神経神経上膜に発生した骨外性軟骨肉腫と診断した。

骨外性軟骨肉腫は骨、骨膜と無関係に全身の軟部組織、実質臓器に発生し、軟骨基質を形成するが類骨の形成を伴わない悪性腫瘍とされ、肉眼的には多房状で青みを帯びた透明状または粘液腫様である。組織学的には軟骨基質と軟骨細胞の分葉状増殖からなり、顕著な核の腫大、2核から多核細胞の出現、細胞密度の増加、核異型を伴う紡錘型細胞が認められ、核分裂像はないか、あってもまれで、局所浸潤・破壊をみることはあるが、遠隔転移はほとんどないとされている。悪性の診断根拠としては核の腫大、クロマチンの粗大、周囲組織への浸潤性などがあげられる [12]。本例はこうした記述と良く一致していた。

骨外性軟骨肉腫の組織型としては分化型ないし通常型、未熟な間葉細胞の増殖と島状の軟骨組織から成る骨外性間葉性軟骨肉腫 extraskelatal mesenchymal chondrosarcoma、粘液性基質の豊富な骨外性粘液型軟骨肉腫 extraskelatal myxoid chondrosarcoma がある [12]。本例では粘液成分や未分化な間葉組織が認められないことから通常型と判断した。定説のとおり、本例でも遠隔転移は無かったが、上行性に脊柱管内へ浸潤、硬膜外で増殖、脊髄を圧迫して運動障害をもたらしていた。他組

織への浸潤はまれであるが、本例は実質臓器でなく末梢神経に発生したため、拡大・浸潤が容易であったのかも知れない。腫瘍に隣接する動脈内の血栓中にみられた類骨は軟骨肉腫との連絡がないため、血栓の器質化の過程で肉芽組織から骨芽細胞へと化生したものが、類骨形成に至ったと考えた。

犬の骨由来の軟骨肉腫は骨原発腫瘍のおよそ10%であり、骨肉腫を除けば他の骨原発腫瘍よりも発生頻度は高いが、骨外性軟骨肉腫の発生は非常に珍しく、報告例も少ない。既報の12例にはジャーマン・シェパード (3例)、レトリバー種 (3例)、マスチフ (1例) などが含まれ、また、これら大型犬種に好発する傾向があるとされている [2]。組織型としては間葉型が7例と多く、粘液型は犬では報告がない。罹患犬の年齢はほとんどが7歳以上 (8例) で、最高齢が17歳、最若齢が18カ月齢、性差があり、雄：雌が3：1となる。発生部位としては僧帽弁2例 [2, 3]、右心房2例 [4, 5]、心膜1例 [6]、大動脈1例 [7]、脾臓1例 [1]、後腹膜2例 [8, 9]、大網1例 [2]、肝臓1例 [10]、肺1例 [2] で、うち2例 [8, 10] にのみ遠隔転移がある。本例も大型犬種であるラブラドル・レトリバーであり、年齢も11歳と高齢、性別も雄で、既報例の傾向に合致していた。

骨外性軟骨肉腫の起源は未分化な間葉組織と考えられており [1, 2, 8-10]、全身の間葉組織から発生する可能性がある。本例では、原発部位は第6神経上膜内で、神経線維束を圧迫していたことから、おそらく神経周膜間の間葉組織が起源であると考えた。また、未分化な間葉細胞が軟骨化生をおこし、これが悪性化して骨外性軟骨肉腫となるともいわれている [10]。しかし現時点では、発生の詳細は解明されておらず想像の域を出ない部分もある。

人でも骨外性軟骨肉腫は非常に珍しい。組織型は粘液型、間葉型が圧倒的に多く、前者に再発・転移が起きやすいとされており、転移部位は肺が多い [9]。ヒトでは放射線照射後に発生したという報告があり [2]、外傷性障害が骨外性軟骨肉腫を誘発することが示唆されるというが [6]、本例には放射線照射、頸部受傷、頸神経損傷の記録は無かった。

引 用 文 献

- [1] Miller JM, Walshaw R, Bourque AC : Primary splenic mesenchymal chondrosarcoma in a dog, Can Vet J, 46, 163-165 (2005)
- [2] Patnaik AK : Canine extraskelatal osteosarcoma and chondrosarcoma : a clinicopathologic study of 14 cases, Vet Pathol, 27, 46-55 (1990)
- [3] Greenlee PG, Liu SK : Chondrosarcoma of the mitral leaflet in a dog, Vet Pathol, 21, 540-542 (1984)
- [4] Albers TM, Alroy J, Garrod LA, Brown D, Penninck

- D : Histochemical and ultrastructural characterization of primary cardiac chondrosarcoma, *Vet Pathol*, 34, 150-151 (1997)
- [5] Southerland EM, Miller RT, Jones CL : Primary right atrial chondrosarcoma in a dog, *J Am Vet Med Assoc*, 203, 1697-1698 (1993)
- [6] LaRock RG, Ginn PE, Burrows CF, Newell SM, Henson KL : Primary mesenchymal chondrosarcoma in the pericardium of a dog, *J Vet Diagn Invest*, 9, 410-413 (1997)
- [7] Anderson WI, Carberry CA, King JM, Trotter EJ, de Lahunta A : Primary aortic chondrosarcoma in a dog, *Vet Pathol*, 25, 180-181 (1988)
- [8] Munday JS, Pahl A : Retroperitoneal extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma in a dog, *J Vet Diagn Invest*, 14, 498-500 (2002)
- [9] Rhind SM, Welsh E : Mesenchymal chondrosarcoma in a young German shepherd dog, *J Small Anim Pract*, 40, 443-445 (1999)
- [10] Chikata S, Nakamura S, Katayama R, Yanagisawa S, Matsuo Y, Yamane I, Takahashi K : Primary chondrosarcoma in the liver of a dog, *Vet Pathol*, 43, 1033-1036 (2006)
- [11] Koestner A, Higgins RJ : 14 Tumors of the nervous system, Tumors in domestic animals, Meuten DJ ed, 4th ed, 697-738, Iowa State Press, U.S.A. (2002)
- [12] 牛込新一郎, 骨外性軟骨肉腫, 軟部腫瘍アトラス, 石川栄世, 遠城寺宗知 編, 第1版, 223-230, 文光堂, 東京 (1989)

Primary Extraskeletal Chondrosarcoma in the Cervical Nerves of a Dog

Yu KEITOKU*, Yumi UNE[†], Hideki KAYANUMA and Yasuo NOMURA

* *Laboratory of Veterinary Pathology, School of Veterinary Medicine, Azabu University, 1-17-71 Fuchinobe, Sagami-hara, 229-8501, Japan*

SUMMARY

An 11-year-old, 35 kg, castrated male Labrador retriever expressed acroparalysis and dysstasia. A mass involving the medulla spinalis through the foramina nervosa between the 5th and 6th cervical vertebrae was found by MRI examination. At necropsy, there was a translucent white cartilage-like mass (1.5 × 2.5cm) in the epineurium of the right 6th cervical nerve. The mass was present in the epidural layer of spinal canal, and compressed the 5th cervical cord. The neoplastic tissue had a lobular structure and cartilaginous matrix. The tumor cells had swollen nuclei, differences in size, binuclear cells, and rare mitotic figures. Immunohistochemically, the cytoplasm and nuclei of the tumor cells were consistently positive for S-100 protein. This tumor was thought to have derived from pluripotent undifferentiated mesenchymal cells in the epineurium of the right 6th cervical nerve, with a diagnosis of extraskeletal chondrosarcoma. Extraskeletal chondrosarcomas are extremely rare in both human and domestic animals. — Key words : cervical nerves, dog, extraskeletal chondrosarcoma.

[†] *Correspondence to : Yumi UNE (Laboratory of Veterinary Pathology, School of Veterinary Medicine, Azabu University) 1-17-71 Fuchinobe, Sagami-hara, 229-8501, Japan
TEL · FAX 042-769-1628 E-mail : v-path@azabu-u.ac.jp*

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 61, 791 ~ 794 (2008)