

顕著な結合組織の増生を伴う牛の腎細胞癌の1例

立石識子¹⁾ 古林与志安^{1)†} 黒沢重人²⁾ 大林 哲²⁾
古岡秀文¹⁾ 松井高峯¹⁾

1) 帯広畜産大学畜産学部 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

2) 十勝NOSAI南部家畜診療センター (〒089-2106 広尾郡大樹町下大樹180-1)

(2005年1月19日受付・2005年4月12日受理)

要 約

直腸検査により、左腎相当部に巨大腫瘍が触知された4歳齢、雌のホルスタイン牛を病理学的に検索した。肉眼的に左腎は硬く、褪色し、分葉構造を保ちつつ顕著に腫大していた。左腎剖面では腎実質の大部分は白色硬組織により置換されていた。また、左腎門リンパ節から左内腸骨リンパ節にかけて直径1～10cmの白色硬組織からなる腫瘍が密在していた。組織所見では左腎に著しい結合組織増生を伴う上皮性腫瘍細胞の不整管状増殖がび漫性に認められ、実質を置換していた。同様の腫瘍組織は他の白色硬組織でも観察された。これらの腫瘍細胞は抗ウロモジュリン抗体に陽性を示した。超微形態学的に腫瘍細胞には微絨毛とデスモゾームが認められた。以上の所見から本症例を顕著な結合組織の増生を伴う腎細胞癌と診断した。——キーワード：牛、腎細胞癌、ウロモジュリン。

----- 日獣会誌 58, 676～679 (2005)

動物の腎原発腫瘍はまれであり [2, 4, 7, 8], 一般的に腎細胞癌は腎臓の一極に発生し、結節状の腫瘍を形成し、残存する正常な腎組織との境界は明瞭でこれを圧迫して成長するとされている [2, 7]。また、腎細胞癌は組織学的には間質結合組織の少ない髄様の腫瘍であることが多く [7, 9], 牛の腹腔内で観察される結合組織の増生が顕著な上皮性腫瘍としては子宮癌が知られている [3, 5, 6]。

今回、ホルスタイン牛の剖検例で、肉眼的に分葉構造を保ちつつ巨大化した左腎を病理学的に検索した結果、顕著な結合組織の増生を伴う腎細胞癌と診断したので報告する。

材 料 お よ び 方 法

症例は、4歳齢、雌のホルスタイン牛で、食欲低下、元気沈衰、排糞量減少などを示した。初診時に行われた血液検査および尿検査で著変は認められず、直腸検査にて左腎相当部に硬結感を有するバスケットボール大腫瘍が触知された。腹腔内腫瘍が疑われ、予後不良と判断されたので、初診から12日目に本学で病理解剖を行った。剖検時の詳細な肉眼観察の後、主要臓器および腫瘍組織を採材し、病理組織学的検索、免疫組織化学的検索および超微形態学的検索を行った。

組織学的検索：採材した組織を定法に従ってパラフィン切片にした後、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染

色、さらに腫瘍組織に対してはマッソン・トリクローム染色およびビクトリア・ブルー染色を行い、光学顕微鏡で観察した。

免疫組織化学的検索：腫瘍組織のパラフィン切片に対し、一次抗体として抗ケラチン/サイトケラチンマウスモノクローナル抗体^{a)} および抗ビメンチンマウスモノクローナル抗体^{b)} を使用した免疫組織化学的検索を行った。さらに、腎臓に特異的なタンパクである抗ヒトTamm-Horsfall 蛋白 (ウロモジュリン) マウスモノクローナル抗体^{c)} による免疫組織化学的検索を行った。抗ウロモジュリン抗体による免疫組織化学的検索に際しては、陽性対照として牛の正常腎組織切片を用い、他に牛の正常子宮組織および顕著な結合組織増生を伴う子宮癌組織の切片を染色した。

超微形態学的検索：定法に従って腫瘍組織の超薄切片を作成し、酢酸ウラン-クエン酸鉛の二重染色を施し、透過型電子顕微鏡で観察した。

成 績

肉眼所見：開腹時、左腎は、脂肪被膜に包まれた

a) AE1/AE3, DakoCytomation, U.S.A.

b) V9, DAKO, Denmark.

c) 1032A, CEDARLANE, Canada.

† 連絡責任者：古林与志安 (帯広畜産大学畜産学部獣医学科病態獣医学講座家畜病理学教室)

〒080-8555 帯広市稲田町西2線11 ☎0155-49-5362 FAX 0155-49-5364

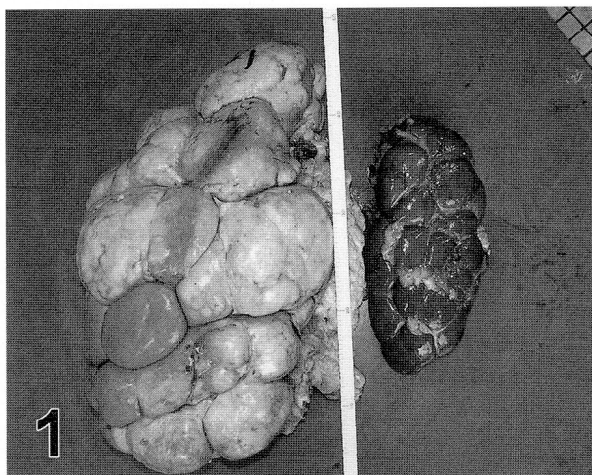


図1 左右腎臓の肉眼像。左腎（左）は褪色し大半の領域は白色組織によって置換され、分葉構造を保ちつつ巨大化している。右腎（右）は左腎に比べて小さいものの軽度の代償性腫大を示している。



図2 左腎断面。腎実質は白色組織によって置換され、腎杯は拡張し緑色透明粘液を容れている。

50 × 30 × 25cm 大の堅固な不整白色腫瘍として観察された。脂肪被膜を剥離すると、左腎は厚さ1cmに至る線維被膜に覆われ、分葉構造を保ちつつ巨大化していた（図1）。腎表面では、褪色した腎組織がわずかに残存するのみで、大半の領域は白色を呈する表面粗造な硬組織によって置換されていた。断面においても、腎実質は、時に緑色透明粘液あるいは血餅を容れ拡張した腎杯構造を残し、結合組織様の白色硬組織によって置換されていた（図2）。また、左腎門リンパ節から左内腸骨リンパ節にかけて、直径1～10cm大の硬性腫瘍が密在していた。それぞれの腫瘍の断面は左腎と同様であり、リンパ節構造が一部で観察される腫瘍も認められた。同様の腫瘍は、後縦隔リンパ節においても観察された。そのほか、肝臓に直径1～3cm大、肺表面に直径1cm以下の白色硬結節が数個認められた。なお、右腎は、代償性に軽度

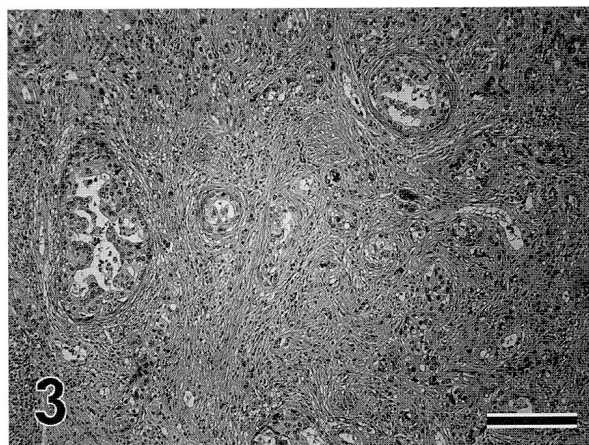


図3 左腎組織像。腫瘍細胞は不整管状構造をとり、結合組織が顕著に増生している。（HE染色 bar = 200 μ m）

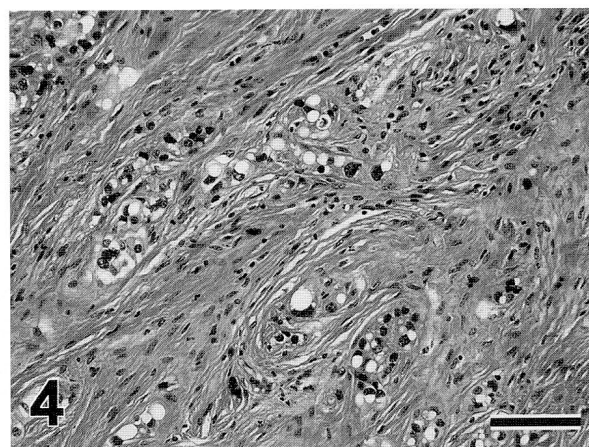


図4 左腎組織像。腫瘍細胞は異型性が高く、著しく増生した結合組織間で不整な胞巣状構造をとっている。（HE染色 bar = 100 μ m）

に腫大していたが、そのほかに著変は認められなかった。また、子宮を含むその他の臓器・組織にも著変は認められなかった。

組織所見：左腎組織では、不整管状あるいは胞巣状に増殖する上皮性腫瘍細胞と、著しく増生した結合組織が認められた（図3, 4）。腫瘍細胞は異型性が高く、核分裂像が多数みられた。マッソン・トリクローム染色では、腫瘍細胞間に著しく増生した膠原線維が明瞭に観察された。また、正常な尿細管および糸球体も腫瘍組織間にわずかに残存していた。左腎組織内には、リンパ管侵襲が散見された（図5）。いっぽう、左腎組織内での血管侵襲についてビクトリア・ブルー染色を行い検討したが、切片上では少なくとも弾性板を有する血管構造は保持され、腫瘍細胞による侵襲は確認できなかった。リンパ節の腫瘍、肝臓および肺の結節においても、左腎と同様の腫瘍組織の増殖が認められた。

免疫組織化学的所見：腫瘍細胞は、抗ケラチン抗体および抗ウロモジュリン抗体に対し陽性（図6）、抗ビメン

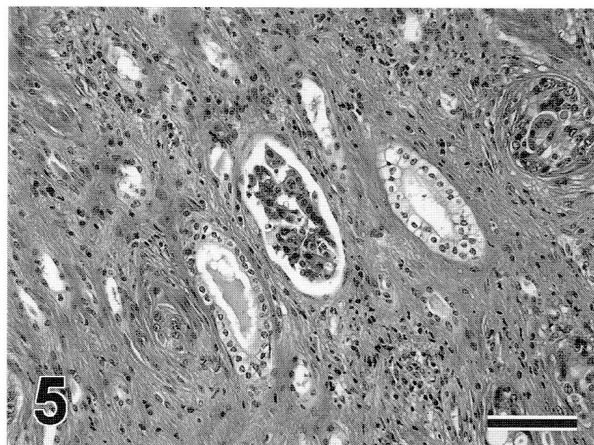


図5 左腎組織のリンパ管侵襲像。リンパ管内に多数の腫瘍細胞が認められる。(HE 染色 bar = 100 μm)

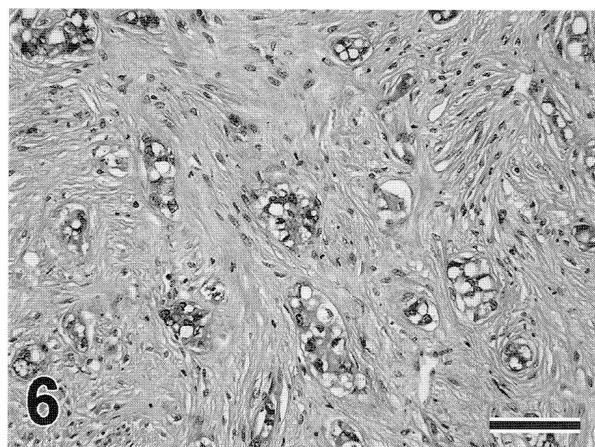


図6 左腎組織の免疫染色像。腫瘍細胞は抗ウロモジュリン抗体に対して陽性を示している。(bar = 100 μm)

チン抗体に対し陰性を示した。また、抗ウロモジュリン抗体に対し、陽性対照の尿管管上皮細胞は陽性を、子宮組織および子宮癌組織は陰性を示した。

超微形態学的所見：腫瘍細胞は細胞小器官に富み、細胞同士はデスモゾームにより結合していた。管腔面には微絨毛が認められ(図7)、細胞接着面に微絨毛を有する細胞もみられた(図8)。

考 察

本例では、肉眼的に左腎実質が白色硬組織により置換され、分葉構造を保ちつつ巨大化し、左内腸骨リンパ節から左腎門リンパ節にかけてのリンパ節が左腎と同様の白色硬組織によって置換されていたことから、左腎原発の悪性腫瘍が疑われた。組織学的には、上皮性腫瘍細胞の増殖と、間質結合組織の著しい増生を特徴としており、顕著な結合組織増生を伴う上皮性悪性腫瘍、いわゆる硬癌が疑われた。牛の腹腔内に発生する硬癌では子宮癌の症例が多数報告されており[3, 5, 6]、子宮に明ら

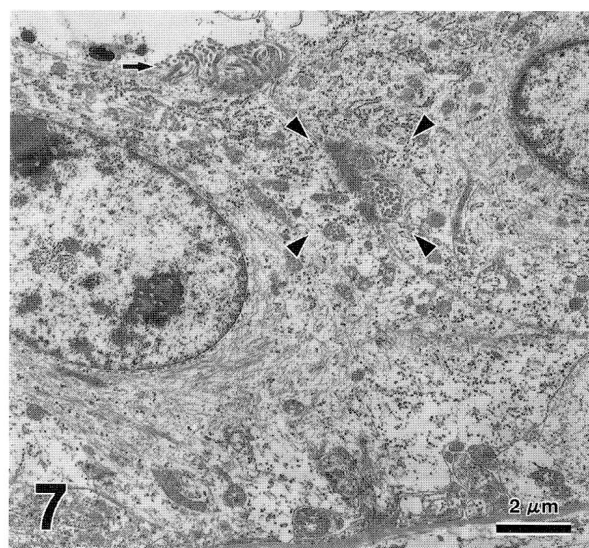


図7 左腎組織の電顕像。腫瘍細胞の管腔面(矢印)および細胞接着面(矢頭)に微絨毛が認められる。

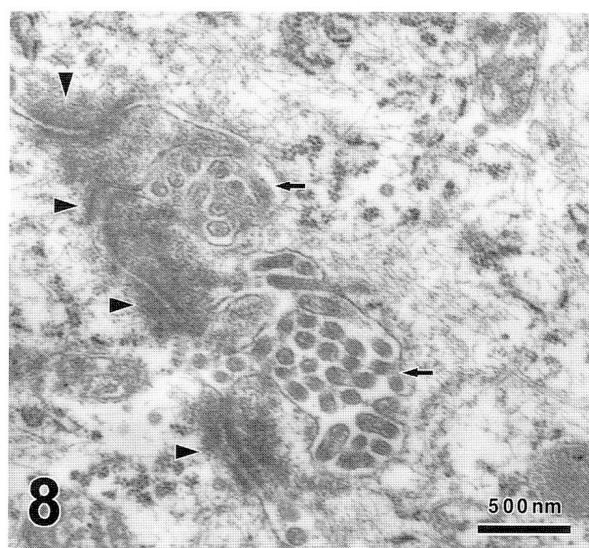


図8 図7の矢頭部の強拡大像。腫瘍細胞はデスモゾーム(矢頭)で接着し、接着面に微絨毛が認められる(矢印)。

かな病巣が認められなかった本例においても子宮癌との類症鑑別が必要である。人および牛を含めた動物において抗ウロモジュリン抗体は腎細胞癌のマーカーとして一般的に使用されている[4, 8]。本検索では、正常腎組織、本例の腫瘍組織、正常子宮組織、および子宮癌組織を染色した結果、正常腎組織の尿管管上皮および本例の腫瘍細胞でのみ陽性反応が得られた。よって、本症例が子宮癌である可能性は除外された。超微形態学的には、腫瘍細胞の管腔面および細胞接着面に微絨毛がみられ、細胞接着面にはデスモゾームも観察された。一般的に、人の腎細胞癌の電顕観察において、腫瘍細胞は微絨毛をもちデスモゾームや密着結合で互いに結合する異型細胞であるとされており[12]、これらは本症例の所見と一

致していた。以上の所見より、本症例を顕著な結合組織の増生を伴う腎細胞癌と診断した。牛の腎細胞癌症例で腫瘍により外径が巨大化した例はあるが [4], 分葉構造を保ちつつ巨大化した例はない。また、動物や人において、腎細胞癌は間質結合組織の少ない髄様の腫瘍であることが多く [1, 7, 9, 10], その点においても本例はまれな症例と考えられた。

本症例の転移経路については、おもにリンパ節に転移がみられたこと、組織学的に腫瘍細胞によるリンパ管侵襲が認められたのに対して、血管侵襲は顕著ではなかったことから、転移の主経路はリンパ行性であったと考えられる。解剖学的に、腎臓の遠心性リンパ路は、腎門リンパ節に向かう管と内腸骨リンパ節に向かう管がある [11]。本症例では、おもにこれら2つのリンパ管を経由して転移が起こったために、左内腸骨リンパ節から左腎門リンパ節にかけて腫瘍が広がったと考えられる。いずれのリンパ排出路にも転移がみられたことより、確定はできないものの、左腎にリンパ液がうっ滞し、腫瘍細胞がリンパ管に沿って左腎全体にび漫性に浸潤したことが、原発巣である左腎がこのような奇異な肉眼像を呈した原因になったと考えられた。

引用文献

- [1] Ashley DJB : Evan's Histological Appearances of Tumors, 4th ed, 899-920, Churchill Livingstone, New York (1990)
- [2] Confer AW, Panciera RJ : Thomson's Special Veterinary Pathology, Carlton WW, et al eds, 2nd ed, 239-246, Mosby, St. Louis (1995)
- [3] Jones TC, Hunt RD, King NW : Veterinary Pathology, 6th ed, 1170-1172, Williams & Wilkins, Baltimore (1997)
- [4] Kelley LC, Crowell WA, Puette M, Langheinrich KA, Self AD : Vet Pathol, 33, 133-141 (1996)
- [5] Kennedy PC, Cullen JM, Edwards JF, Goldschmidt MH, Larsen S, Munson L, Nielsen S : Histological Classification of Tumors of Genital System of Domestic Animals Second Series, Schulman FY ed, 4, Armed Forces Institute of Pathology, Washington (1998)
- [6] MacLachlan NJ, Kennedy DC : Tumors in Domestic Animals, Meuten DJ ed, 4th ed, 547-573, Iowa State Press, Iowa (2002)
- [7] Maxie MG, Prescott JF : Pathology of Domestic Animals, Jubb KVF, et al eds, 4th ed, 2, 447-538, Academic Press, San Diego (1992)
- [8] Meuten DJ : Tumors in Domestic Animals, Meuten DJ ed, 4th ed, 509-546, Iowa State Press, Iowa (2002)
- [9] Nielsen SW, Mackey LJ, Misdrop W : WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, Part 2, 237-246, Bulletin of the World Health Organization, Geneva (1976)
- [10] Robbins SL, Cotran RS : Pathologic Basis of Disease, 2nd ed, 1178-1185, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1979)
- [11] Saar LI, Getty R : Sisson and Grossman's the Anatomy of the Domestic Animals, Getty R ed, 5th ed, 1, 1034-1042, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1975)
- [12] 友寄高士 : 電顕腫瘍病理学, 小野江為則編, 451-457, 南山堂, 東京 (1982)

Bovine Renal Cell Carcinoma with Marked Connective-tissue Proliferation

Satoko TATEISHI*, Yoshiyasu KOBAYASHI†, Shigeto KUROSAWA, Tetsu OOBAYASHI, Hidefumi FURUOKA and Takane MATSUI

* Department of Veterinary Pathology, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, 2-11 Inada, Obihiro, 080-8555, Japan

SUMMARY

A four-year-old Holstein-Friesian cow, in which rectal palpation demonstrated a large mass at the left kidney, was examined pathologically. Macroscopically, the left kidney was markedly enlarged, hard, and pale in color. The lobular structure was preserved. On its cut surface, hard whitish tissue had displaced the renal parenchyma. Numerous hard, whitish masses (1 to 10 cm in diameter) were detected between the left renal lymph node and the left iliac lymph node. In histopathological terms, irregular tubules lined with atypical neoplastic epithelial cells were diffused through the left kidney, remarkably proliferated connective tissue, replacing the renal parenchyma. Similar tumor tissues were observed in other hard, whitish masses. The tumor cells stained positive for the anti-uromodulin antibody. Ultrastructural examination revealed the tumorous cells to have microvilli and desmosome structures. On the basis of these findings, the tumor was diagnosed as renal cell carcinoma with marked connective-tissue proliferation. — Key words : cattle, renal cell carcinoma, uromodulin.

† Correspondence to : Yoshiyasu KOBAYASHI (Department of Veterinary Pathology, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine)

2-11 Inada, Obihiro, 080-8555, Japan TEL 0155-49-5362 FAX 0155-49-5364

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 58, 676 ~ 679 (2005)