

(1) 牛の肺原発傍神経節腫の一例

郡山市食肉衛生検査所 ○三ヶ島壮士、橋本幸、宮野亜希子
宮崎雅人

はじめに

神経内分泌腫瘍はヒトでは肺に好発することが知られている。肺発生例の多くはカルチノイドや小細胞癌、大細胞神経内分泌癌などであり、傍神経節腫（パラガングリオーマ）は極めてまれである。

今回、多発性に認められた牛の肺腫瘍について病理組織学的検索を行った結果、肺原発傍神経節腫と診断された症例を認めたので、その概要を報告する。

材料及び方法

1 材料

令和元年 12 月 4 日に管内と畜場に一般畜として搬入された牛（黒毛和種、雄、209 か月齢）の肺にみられた腫瘍を材料とした。

2 方法

肺の腫瘍をマイルドホルム 10N（富士フイルム和光純薬）で固定後、定法に従ってパラフィン包埋切片を作製した。

染色は、ヘマトキシリン・エオジン染色（以下 HE）、渡辺鍍銀染色（芝浦変法）、マッソントリクローム染色、グリメリウス染色、フォンタナ・マッソン染色を行った。

免疫組織化学は、酵素標識ポリマー法により行い、一次抗体として抗クロモグラニン A 抗体（DaKo）、抗シナプトフィジン抗体（SY38、DaKo）、抗サイトケラチン抗体（AE1/AE3、DaKo）、抗 S100 抗体（DaKo）を使用した。

成績

1 肉眼所見

肺全葉にわたり、小豆大からくるみ大で、乳白色から灰白色や茶褐色の腫瘍が多発していた（図 1）。病変は硬結感を有し、多くは表面に隆起しており、周囲肺組織との境界は明瞭であった。断面はやや褐色で軽度に膨隆していた。肺以外の臓器には著変を認めなかった。肺の固定液は、病変浸漬の翌日から変色し始め、数日で暗褐色を呈した。

2 組織所見

腫瘍では腫瘍細胞が充実性胞巣状に増殖していた（図 2）。病変部は線維性組織で被包化

されて正常肺組織とは明らかに区画されていた。胞巣中心部は多角形腫瘍細胞の密な増殖からなった。腫瘍細胞は、小型核小体を含む円形から楕円形の核と、好酸性顆粒状に染まる豊富な細胞質を有していた。核分裂像はみられなかった。胞巣周囲には紡錘形細胞と血管結合織からなる間質がみられた（図 3）。グリメリウス染色で腫瘍細胞の細胞質が顆粒状に黒染したが、フォンタナ・マッソン染色には反応しなかった。

免疫組織化学は、腫瘍細胞がクロモグラニン A（図 4）とシナプトフィジンに陽性、サイトケラチンと S100 に陰性を示した。紡錘形細胞は S100 陽性であったが、クロモグラニン A、シナプトフィジン、サイトケラチンに陰性であった。

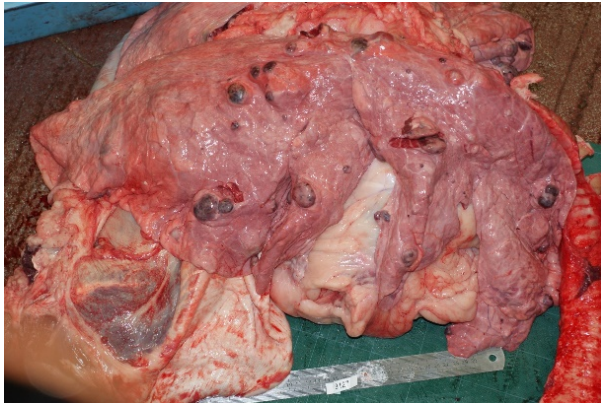


図 1 肺に多発した腫瘍

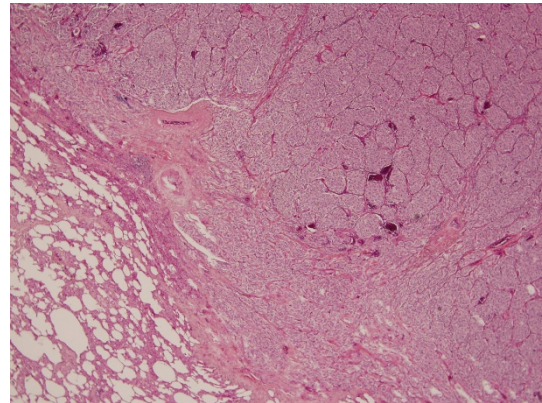


図 2 正常組織との境界部

(HE : ×40)

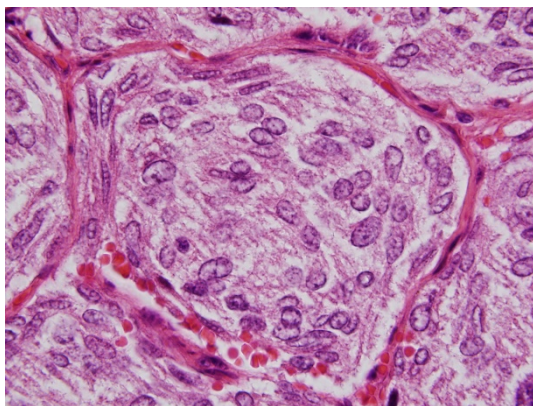


図 3 胞巣状構造

(HE : ×1000)

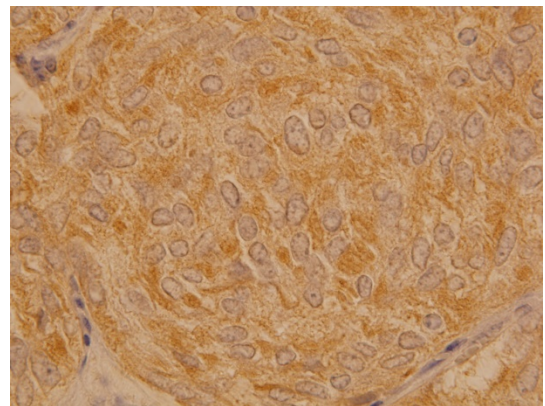


図 4 クロモグラニン A 陽性を示す

腫瘍細胞（免疫染色：×1000）

考察

本症例では、腫瘍細胞が細胞質内に均質で好酸性微細顆粒を豊富に含むことや、これらの顆粒がグリメリウス陽性（好銀性）、クロモグラニン A とシナプトフィジンに陽性を示す所見から、肺原発の神経内分泌腫瘍、カルチノイドを疑った。しかし、腫瘍固定液が褐色変化したことから、副腎褐色細胞腫の転移、もしくは肺原発傍神経節腫を強く疑った。肺傍神経節腫と肺カルチノイドの鑑別には、増殖様式やサイトケラチンの発現が有用である [1, 2]。本症例はカルチノイドと共通して、腫瘍細胞が神経内分泌顆粒を有するものの、そ

の特徴的な増殖様式やサイトケラチン陰性の所見からカルチノイドは除外された。

傍神経節は、発生学的に神経堤細胞に由来する、副腎髄質と相同の器官である。傍神経節に発生した腫瘍は傍神経節腫、副腎髄質に発生した腫瘍は褐色細胞腫とよばれる。ヒトでは肺に発生する傍神経節腫はまれで、肺転移に比べて肺原発性は特に少ない。しかし、ヒト肺には微小な傍神経節が分散しており、肺原発性傍神経節腫を考慮すべきとの報告もある[2]。牛においてこれまで肺原発傍神経節腫の報告はない。本症例は両副腎に肉眼的異常がみられず、悪性褐色細胞腫の肺転移は考え難い。従って本症例はヒトと同様に、多中心性に発生した極めてまれな肺原発性傍神経節腫であると診断した。

傍神経節腫・褐色細胞腫について、ヒトでは遺伝性の割合が約 40%と高く、15 種類の原因遺伝子が同定されている[3]。また、犬でも類似の遺伝子変化が報告されている[4]。同様の遺伝子異常は、牛にも存在する可能性がある。本症例は、高齢の雄の黒毛和種で、繁殖用途に供されていたと推察される。遺伝的素因を持つ繁殖牛を摘発淘汰することで、畜産領域において安定した生産体制に寄与することが期待できるため、疫学的な調査や遺伝学的検索の必要性が示唆される。

引用文献

- [1] Rodrigo Afonso da Silva, Jefferson Luiz Gross, Fabio J. Haddad, Cintia A. B. Toledo, Riad N. Younes : Primary pulmonary para-ganglioma : case report and literature review, Clinics, vol.61(1), 83-86, 2006
- [2] Sylvia L. Asa, Shereen Ezzat, Ozgur Mete : The Diagnosis and Clinical Significance of Paragangliomas in Unusual Locations, J. Clin. Med, 7(9), 280, 2018
- [3] 竹越一博 : MEN 以外の家族性副腎髄質腫瘍－Pheochromocytoma/Paraganglioma と遺伝子異常－, 内分泌甲状腺外会誌, 第 32 巻第 3 号, 189-195, 2015
- [4] S Galac, E Korpershoek : Pheochromocytomas and paragangliomas in humans and dogs, Vet Comp Oncol., 15(4), 1158-1170, 2017