

豚の肝臓でみられた肝細胞癌の一例

○浅沼まりな

はじめに

肝細胞癌は肝細胞を由来とする腫瘍で、人医療分野では、原発性肝腫瘍の 85%を占めるとされている[1]。動物の発生はまれで[2]、特に豚ではと畜検査で散発的に発見される程度である[3]。また、動物の肝細胞癌は多彩な形態をとるため、組織学的に肝細胞腺腫と区別するのが難しいとされている[4]。今回、豚の肝臓に腫瘍を認め、病理学的検索を行った結果、肝細胞癌と診断したのでその概要を報告する。

症例の概要

症例は 2 歳齢、雌の雑種で健康畜として搬入され、生体検査時に異常は認められなかった。解体後検査において、肝臓の内側右葉横隔面および外側左葉臓側面に黄白色腫瘍が計 2 カ所認められた(図 1)。腫瘍の大きさはそれぞれ約 35mm×30mm×20mm および 20mm×20mm×15mm であった。腫瘍の断面は膨隆し、周囲組織との境界は比較的明瞭であったが、一部不明瞭な部分も認められた。腫瘍は充実性で脆弱、内部は不規則に分葉状に区画されていた。肝門リンパ節を含め、他の臓器に著変は認められなかった。

材料および方法

病変部および肝門リンパ節を 10% 中性緩衝ホルマリン液にて固定後、定法に従いパラフィン包埋切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、PAS 染色、アザン染色を実施した。また、一次抗体に抗サイトケラチン(AE1/AE3)抗体(ニチレイ)、抗 AFP 抗体(ニチレイ)を用いて免疫組織化学染色(以下免疫染色)を実施した。

結果

内側右葉に認められた腫瘍の周囲はアザン染色で青色に染まる膠原線維の増生によって覆われており、周囲肝臓組織との境界は明瞭であったが、肉眼で境界不明瞭であった部位では膠原線維の増生はまばらであった。

腫瘍内部は膠原線維で分葉状に区画されており、エオジン好性の細胞が索状に増殖し、一部に腺管構造や包巣状構造を形成している部位も認められた。これらの細胞の核は円形から類円形で 1~2 個の明瞭な核小体を有し、分裂像はほとんど認められなかった。同細胞は円形から卵円形で大小不同、淡明で豊富な細胞質を持ち、細胞質内には PAS 陽性顆粒を含む細胞も認められた。細胞境界は不明瞭で、細胞形態は肝細胞に類似していたが、正常な肝細胞よりも大型であった。索状に増殖する細胞の間には類洞様の構造も認められ、好酸球が広範に浸潤していた(図 2)。肝臓固有構造である小葉構造や門脈域は認められなかった。外側左葉に認められた腫瘍も同様の所見であった。

周囲の肝臓組織では、小葉構造は認められたものの形は不規則で、圧迫され扁平化している肝細胞も認められた。また、門脈域付近において腫瘍を形成する細胞と同様の細胞が増殖している部位も複数認められた。

腫瘍を構成する細胞、門脈付近で増殖していた細胞はいずれも抗サイトケラチン抗体、抗 AFP 抗体陰性であった。肝門リンパ節に著変は認められなかった。

診断

肝細胞癌

考察

肝臓で腫瘍を形成する疾病には、肝細胞癌のほかに胆管癌、肝細胞胆管癌、肝細胞腺腫、結節性過形成等が挙げられる[2]。結節性過形成や肝細胞腺腫は腫瘍に被膜を形成せず、さらに、肝細胞腺腫は腺管構造を形成しないとされている[2]。一方、胆管由来の腫瘍では腺管構造を形成することが多いが[5]、胆管由来の細胞は抗サイトケラチン抗体陽性となる[6]。一方、本症例の腫瘍は被膜を形成してお

り、腫瘍を構成する細胞は肝細胞に類似していた。一部に腺管構造も認められたが、これらの細胞は抗サイトケラチン抗体陰性であったことから胆管由来細胞を否定した。以上のことから、本症例は肝細胞癌であると診断した。

肝細胞癌は高分化型から低分化型まで様々な組織像を示し[2]、動物では高分化型が多数を占めるとされている[4]。本症例においても腫瘍細胞は肝細胞に類似し、異型性も低く、分裂像もほとんど認められなかったことから高分化型であると考えられた。

本症例では肉眼所見で肝臓に2カ所の腫瘍を形成し、組織学的にもそれぞれ同様の腫瘍細胞が認められた。人医療分野の原発性肝癌取扱い規約[7]では、肝内転移巣と診断する基準として、「門脈腫瘍栓あるいはこれを基盤として増殖したと考えられる癌病変」「最大癌腫の近傍に多く、離れるに従って数が少なくなるような癌病変群」「孤立性の癌病変でも最大の癌腫の近傍にあり、それに比して明らかに小さく、かつ組織型がそれと同様か、分化型が低い癌病変」を挙げている。本症例では複数カ所に病変が認められたものの、肝臓内で別葉の離れた部位に位置していること、腫瘍径に明確な差が認められなかったことから、転移ではなく多発性腫瘍と考えられた。一方、周囲肝臓組織に認められた細胞増殖巣は、腫瘍の被膜外側かつ門脈付近に認められたことから、肝細胞癌の血行転移(肝内転移)と考えられた。肝細胞癌は肝硬変を伴う慢性肝疾患を背景として発生することが多く、肝硬変で認められる結節等が前癌病変となると考えられている[1,8]。多発性肝細胞癌は肝硬変の肝臓によくみられるとされており[1]、本症例も背景に肝硬変等の慢性肝疾患が存在する可能性は否定できないが、肉眼所見および組織所見からは肝硬変を示唆する所見は認められなかった。

前述のように、肝細胞癌は前癌病変から早期癌、進行癌へ多段階的に発生・進展することが明らかになっており、発現する遺伝子も段階的に変わるとされている[9]。肝細胞癌の初期では高分化型肝細胞癌が発生し、それが緩徐に増殖する。やがて高分化型肝細胞癌が脱分化を示し、より低分化な癌組織が発生、高分化型肝細胞癌を置換、増殖し、中低分化型肝細胞癌が主体の進行癌となる[1,9]。人医療分野において肝細胞癌を診断するための免疫染色では、抗 Arginase1 抗体、抗 HepPer1 抗体、抗 Glypican3 抗体、抗 AFP 抗体等が使用されているが、いずれの抗体も全ての肝細胞癌で陽性となるわけではなく、特異度も高くはない[1]。例えば、前述の抗 Glypican3 抗体は肝細胞癌の悪性化に伴い発現が増加するが、肝硬変を含めた障害肝においてもしばしば陽性となることが知られている[9]。今回使用した抗 AFP 抗体は肝細胞癌を診断する古典的のマーカであるが、比較的早期の肝細胞癌では陽性率は高くなく[10]、肝細胞癌の55%程の感度という報告[1]もある。本症例において、抗 AFP 抗体が陰性を示したのは AFP 抗体非産生腫瘍の可能性もあるが、腫瘍の分化度が高く、AFP 抗体の産生が弱かったと考えられた。

免疫染色は有効な診断ツールではあるが、動物で応用する場合は人医療分野の抗体を使用していることを考慮する必要がある。特に動物の肝臓腫瘍に関する症例報告は少なく、複数の肝細胞癌マーカーを使用した検討もされていない。今後さらに症例を蓄積し検討を重ねていきたい。



図1 肝臓で認められた腫瘍

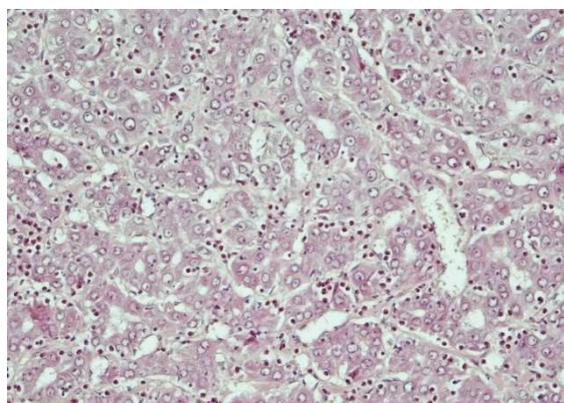


図2 腫瘍細胞の索状配列 HE染色 (×200)

参考文献

- [1]Joon Hyuk Choi, Swan N Thung . Advances in Histological and Molecular Classification of Hepatocellular Carcinoma. Biomedicines. 9 Sep(2023)
- [2]動物病理学各論 第3版 日本獣医病理学専門家協会編 245 文永堂出版(2022)
- [3]封馬真由香:豚の肝臓腫瘍、日獣会誌 70、175-177(2017)
- [4]動物病理カラーアトラス 第2版 日本獣医病理学専門家協会編 文永堂出版 152(2020)
- [5]カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第7版 医歯薬出版株式会社 283(2020)
- [6]杉山晶彦:豚に認めた肝細胞胆管細胞混合型腺腫の2例 日獣会誌 57、58-61(2004)
- [7]寺山昇ら AngioCTによる血流動態分析と肝内転移診断 胆と膵 Vol.26 臨時増刊、253-258(2005)
- [8]矢永勝彦 原発性肝悪性腫瘍の鑑別診断と病理 平成20年度前期日本消化器外科学会教育集会(2008)
- [9]川井田みほら 肝細胞癌の分子病理と悪性度 日消誌 113、761-766(2016)
- [10]若林時夫 肝細胞癌における各種腫瘍マーカーの診断能に関する研究 ー特に AFP 陰性例と各進行度における検討を中心にー 肝臓 24 卷 7 号 68-77(1983)