

新たに判明した忠犬ハチ公の死因に関する病理学的所見

内田和幸 藤原玲奈 佐々木伸雄 中山裕之[†] (東京大学大学院農学生命科学研究科)



内田和幸

1 はじめに

忠犬ハチ公は、渋谷駅前で亡き飼い主を10年間待ち続けた逸話で知られる秋田県産の日本犬で、1935年3月8日に満11歳で同駅周辺にて死亡したとされている[1]。遺体は、同日東京帝国大学農学部獣医学科病理細菌学教室(現・東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻獣医病理学研究室)に搬入され、病理解剖が実施された。その際、遺骸は剥製として保存され、国立科学博物館に展示されており、現在でもその姿を偲ぶことができる。また、病理解剖の際に採取された主要臓器(肺、心臓、食道、肝臓、脾臓)は、ホルマリン固定標本として当研究室にて保管され、2006年からは東京大学農学部資料館において、飼い主であった上野英三郎教授の胸像とともに一般公開されている。

ハチ公の死因については、病理学研究室に保管されている解剖記録[2]と現存する固定臓器の観察により「慢性犬糸状虫症」と考えられている。すなわち、記録に全身性皮下水腫及び腹水症の記載があり、また固定標本の心臓右心室には多数の犬糸状虫が寄生し、肝臓では線維化が容易に確認できる。さらに胃内に竹串(合計4本)が存在したことが解剖記録には明記されているが、胃粘膜の傷害(出血や穿孔など)を示唆する記載はなく、これらの胃内異物が死因に関与したとは考えられない。しかしながら、これまでハチ公の死因について組織学的検索により詳細に検討されたことはなく、死因に様々な解釈の余地を与える一因になったと考えられる。

今回、ハチ公の臓器標本の固定液交換に際して、標本としての外観に影響を与えない範囲で、すべての固定臓器より組織検索用材料を少量採取し、病理組織学的検索を実施するとともに、臓器全体の病変分布を確認する目的で肺と心臓のMRI検査を行ったところ、死因に関連する新たな所見を見出したので報告する。

2 症 例

1935年3月8日に作成され当研究室に保管されている病理解剖記録と固定臓器標本の観察をもとにした肉眼所見を以下に記載する。動物は日本犬(秋田産)、名称ハチ号。1923年11月秋田県大館市生まれ。1935年3月8日午前2時に死亡発見。同日午後3時、死後13時間経過後に東京帝国大学農学部獣医学科病理細菌学教室(現・東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻獣医病理学研究室)で病理解剖が実施された。解剖時、全身の皮下水腫が認められ、特に後肢で顕著であった。腹腔には大量(約4l)の腹水貯留がみられフィブリン塊を混じていた。肝臓は著明に腫大し硬く、固定後の肉眼観察では表面顆粒状不整、断面で小葉構造の明瞭化が認められた(図1)。腎臓も表面凹凸不整で、皮質に大豆大の結節病変が認められた。胃には粥状内容物とともに先端鋭利な竹串3本、鈍端なものが1本存在した。胸腔には少量の胸水が貯留していた。心臓では右心室から肺動脈内に多数の雄雌犬糸状虫成体が寄生し、心室壁にはび漫性ないし結節状の淡色部が認められた(図2)。肺は炭粉沈着が著明であった。固定臓器の観察では、肺は腫大し、最大で直径約3cm大の結節病変が全葉に散在性に認められた(図3, 4)。

3 MRI 検 査

ホルマリン固定された心臓と肺について、固定液に浸漬した状態でT1及びT2強調下のMRI検査を実施した。その結果、T1強調条件下において高信号を示す腫瘍状病変が肺のほぼ全葉に観察され(図5)、さらに心臓の右心室、中隔、左心室にも多発性ないしび漫性に観察された(図6)。

4 病理学的検索

病理組織学的検索: 標本としての外観を損なわないよう配慮し、肺の全葉、右心室及び左心室、食道、肝臓、脾臓より、組織を採取した。採取組織は10%中性緩衝ホルマリンで再固定し、その後中和を目的として5%硫酸ナトリウム液に3日間浸漬した。定法によりパラフィ

[†] 連絡責任者: 中山裕之(東京大学大学院農学生命科学研究科獣医病理学研究室)

〒113-8657 文京区弥生1-1-1 ☎03-5841-5400 FAX 03-5841-8185

E-mail: auchidak@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp



図1 肝臓肉眼像。ホルマリン固定後。硬く表面は顆粒状不整。



図4 肺の剖面肉眼像。直径約1cmの周囲との境界不明瞭な白色結節病変が認められる。



図2 心臓肉眼像。ホルマリン固定後。右心室から肺動脈内に多数の犬糸状虫成体が寄生。心室壁にはび漫性ないし結節状の淡色部が認められる。

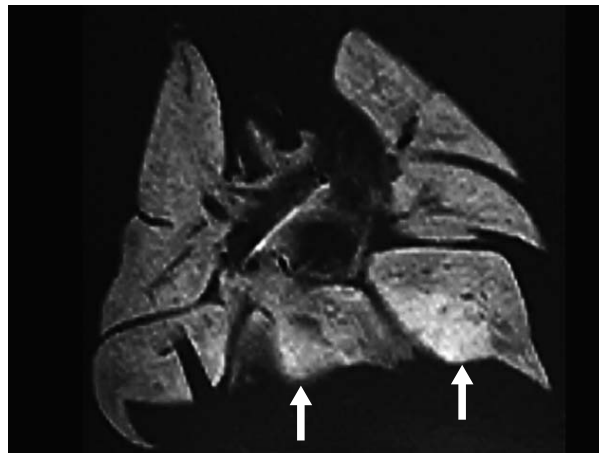


図5 肺と心臓のT1強調MRI画像。肺に高信号を示す腫瘤状病変（矢印）が認められる。



図3 肺肉眼像。ホルマリン固定後。最大で直径約3cmの結節病変が全葉に散在性に認められる。

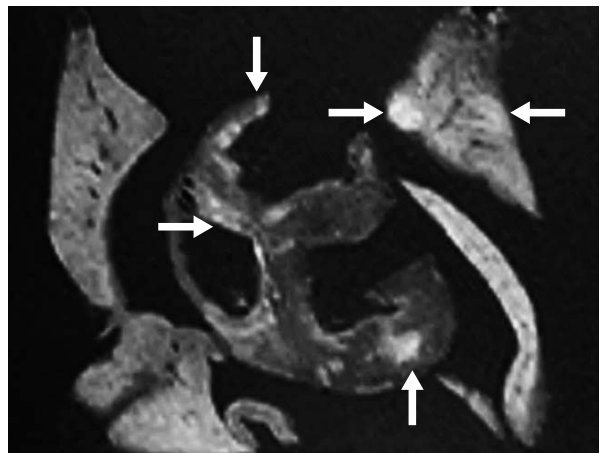


図6 肺と心臓のT1強調MRI画像。心臓の右心室、中隔、左心室及び肺に多数のび漫性病変（矢印）が認められる。

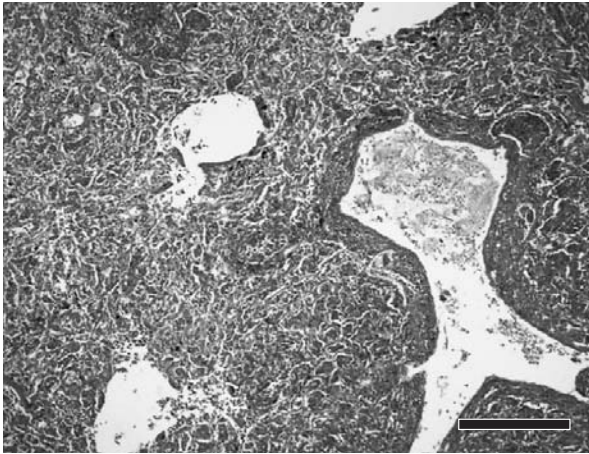


図7 肺の組織像。腫瘍細胞のび漫性増殖巣が肺の固有構造を置換している (HE 染色 Bar = 1,000 μ m)。

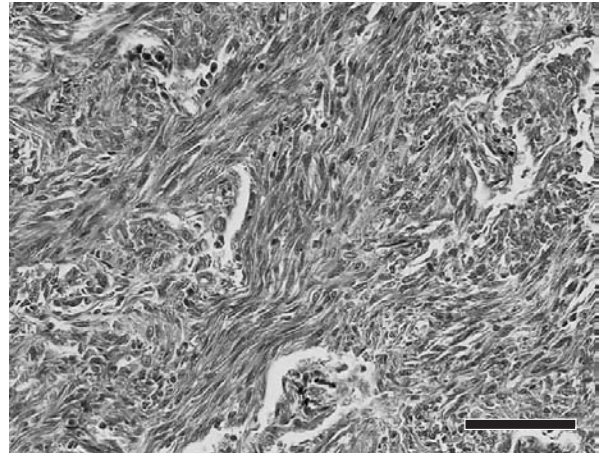


図9 肺の腫瘍細胞増殖巣。紡錘形の腫瘍細胞が不規則束状に増殖している (HE 染色 Bar = 200 μ m)。

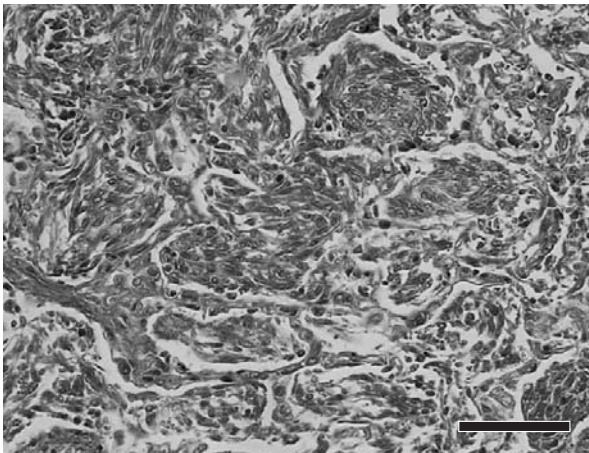


図8 肺の腫瘍細胞増殖巣。紡錘形から多角形の腫瘍細胞が肺胞内で充実性に増殖している (HE 染色 Bar = 150 μ m)。

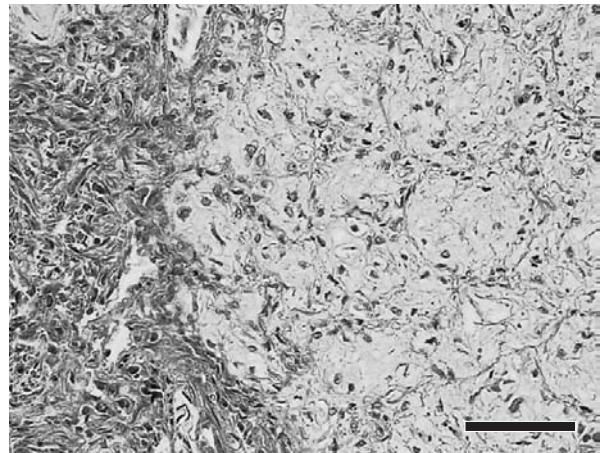


図10 肺の腫瘍細胞増殖巣内に認められた未成熟な軟骨様組織 (右側) (HE 染色 Bar = 200 μ m)。

ン包埋し、厚さ4 μ の薄切切片を作製した。これらの切片についてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、マッソン・トリクローム染色、渡辺鍍銀染色、アルシアン・ブルー染色 (pH2.5) を実施した。

免疫染色：一部の肺腫瘍組織については、オートクレーブ法による抗原賦活化後、Envision polymer 法により免疫染色を行った。一次抗体には、抗 cytokeratin (AE1/AE3, Dako-Japan, Kyoto), 抗 cytokeratin 8 and 18 (CAM5.2, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ), 抗 alpha smooth muscle actin (Dako-Japan), 抗 vimentin (Dako-Japan), 抗 S-100 (Dako-Japan), 抗 neuron specific enolase (NSE, Dako-Japan) を使用した。

電子顕微鏡観察：肺腫瘍組織の一部をオスミウム酸で再固定し樹脂包埋した。超薄切片の作製、染色、及び電子顕微鏡観察は、動物衛生研究所 (つくば市) にて実施した。

5 病理組織学的所見

組織観察を行った肺腫瘍のすべてに腫瘍性病変が確認された。腫瘍病変は肺の固有構造を置換しながら、巣状ないしび漫性に広がっていた。病変部では中型から小型の紡錘形ないし多角形の腫瘍細胞が、肺胞内や細気管支腔内に充実性に増殖するとともに、大型の気管支周囲の結合組織に浸潤増殖していた (図7)。腫瘍細胞は、不規則重層状あるいは束状に増殖し、一部には軟骨様組織も認められた (図8～10)。腫瘍細胞が、大型の血管やリンパ管内に浸潤する像も頻繁に認められた。一部の血管内にはフィブリンを主体とする血栓と多数のマイクロフィラリアが観察された。

心臓でも上記腫瘍細胞のび漫性ないし巣状増殖巣がおもに心内膜下において広範に認められた。心臓では、腫瘍細胞は紡錘形で間葉性細胞の形態を示すものが主体で、不規則束状にび漫性に増殖していた。静脈と思われる大型血管を同腫瘍細胞塊が塞栓する像も頻繁に観察さ

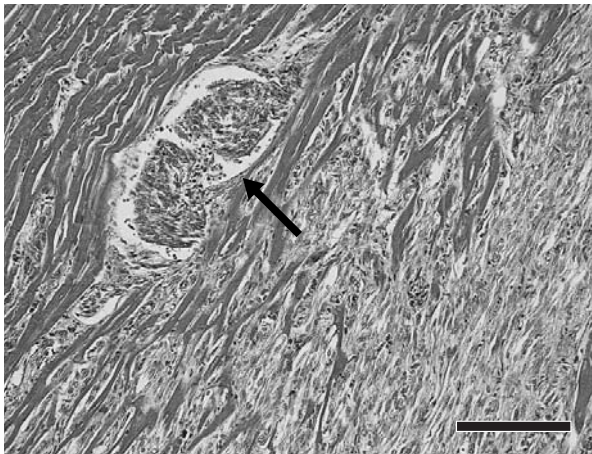


図11 心臓の組織像。紡錘形腫瘍細胞のび慢性増殖巣(右側)。腫瘍細胞が静脈に塞栓する像も観察される(矢印)(HE染色 Bar = 250 μ m)。

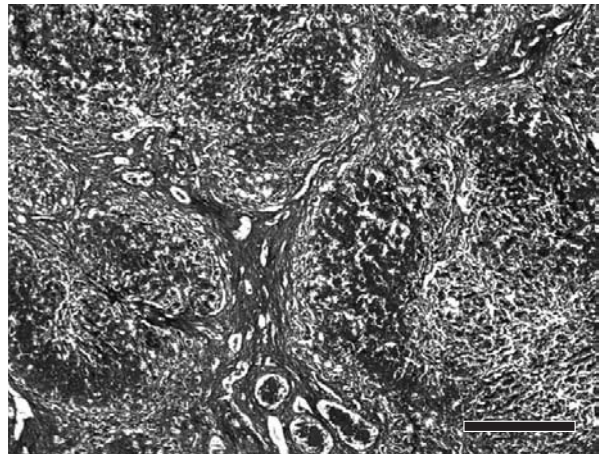


図12 肝臓の組織像。偽小葉の形成を伴う線維組織の著明な増殖が認められる。(マッソン・トリクローム染色 Bar = 350 μ m)。

れた(図11)。冠動脈壁は、著明な線維性肥厚を示していた。また陳旧化した梗塞巣と思われる心筋の線維化病変もまれに認められた。

肝臓、脾臓、食道には肺と心臓で認められた腫瘍細胞の増殖巣は認められなかった。肝臓では、重度のうっ血と肝細胞の萎縮、偽小葉形成を伴う線維組織の著明な増殖が認められた(図12)。

肺と心臓について行った免疫染色の結果、長期間の固定による抗原失活のためいずれの抗体でも明瞭な陽性反応を確認することはできなかったが、肺の腫瘍巣内に存在する紡錘形細胞の一部が、上皮細胞マーカーであるcytokeratinに対して弱い陽性反応を示した。なお電子顕微鏡による肺腫瘍部の観察では、長期固定による細胞損傷が著明であり有意な所見は描出困難であった。

6 考 察

今回の検索により、ハチ公は、慢性犬糸状虫症に加えて肺と心臓の悪性腫瘍に罹患していたこと、及びこの腫瘍もハチ公の死因として重要であることが新たに明らかにされた。現存する解剖記録や固定標本から得られる情報には限界があり、今回確認された悪性腫瘍の原発部位を特定することは困難であるが、解剖記録において腫瘍の可能性を示す記述が、腎臓の小豆大結節以外にないこと、腫瘍病変は肺と心臓に限られ肺でより広範な病変が形成されていることを考慮すると、肺に原発した腫瘍が心臓に転移病変を形成した可能性が高いと思われる。また、今回確認された腫瘍は、強い脈管浸潤性や肺における広範な経気道的進展から極めて悪性度が高いものと推察された。肝臓や脾臓に転移病巣がみられなかったことは、肺と心臓の悪性腫瘍が急速に進行した時点で死に至ったことに関連するものと思われる。このような観点からも、今回確認された肺と心臓の悪性腫瘍はハチ公の直

接的死因として非常に重要であったと考えられる。

76年間という長期保存にも関わらず、肺と心臓の組織病変の形態学的観察は十分可能であった。今回、肺と心臓で認められた腫瘍の特徴は紡錘形あるいは多角形等、比較的多彩な形態を示す腫瘍細胞が、不規則重層性あるいは束状に増殖し、一部で軟骨様組織を形成する点と思われる。肺あるいは心臓原発腫瘍のうち、このような組織形態をもつ腫瘍には、肺芽腫や癌肉腫等の未分化で上皮と間葉の双方の性格を有する腫瘍群が該当する[3, 4]。現在、これらの腫瘍の客観的評価には、通常形態的観察に加え免疫染色等による客観的解析が必要不可欠である。ところが、今回実施した免疫染色の結果より、現在保管しているハチ公の組織では殆どの抗原マーカーが失活していることが推察された。例外的に、一部の正常気管支線毛上皮にcytokeratinの弱い発現が認められた。さらに紡錘形腫瘍細胞の一部も本マーカーを微弱ながら発現していた。今後、より適切な抗原賦活法を検討し、腫瘍細胞マーカーの発現を再検証して肺と心臓の腫瘍の正確な組織診断名を決定したい。

また、今回の検索では、慢性犬糸状虫症に起因する非常に重度の肝線維症も病理組織学的に確認できた。解剖記録には重度の腹水症や皮下水腫が明記されており、右心室内の多数の犬糸状虫寄生に起因する全身性循環不全が推察される。ハチ公は比較的典型的な慢性犬糸状虫症の経過死亡したのであろう[5]。したがって従来の説のとおり、慢性犬糸状虫症もハチ公の死因として考慮すべきであろう。

「忠犬ハチ公の物語」は、「人と動物の関係」を考える際の象徴的逸話として、今後も大切に語り継がれてゆくと思われる。一方で、関係する事実を科学的に明確にして、その情報を後世に正確に伝えてゆくことも極めて重要である。加えて標本を適切に保管することの重要性も

指摘される。今回はMRIという新しい機器を用いることによって過去の標本における病変の分布を明らかにすることができた。今後も標本を適切に保管することで、新たに開発された技術を用いて診断を確定することが可能になるかもしれない。

参 照 文 献

- [1] 忠犬ハチ公博物館 <http://www.da-chan.com/friend/hachikou/index.html>
- [2] 帝国大学農学部死後剖検記事：18, 318 (1935)
- [3] Dungworth DL, Hauser B, Hahn FF, Wilson DW, Haenichen T, Harkema JR : Tumors of the Lung. In : Histological Classification of Tumors of the Respiratory System of Domestic Animals. Second series, 6, Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), Washington DC, 25-37 (1999)
- [4] Salas G, Román O, Gutiérrez Díaz-Ceballos ME, Constantino F : Lung carcinosarcoma in a dog : gross and microscopic examination, Vet J, 163, 331-334 (2002)
- [5] Knight DH : Heartworm infection, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 17, 1463-1518 (1987)
-