

原 著

と畜検査で検出された牛の子宮内膜腺癌5例

中川友理[†] 太島勇気 鹿嶋 傳 小田和則 梶木富美恵

神奈川県食肉衛生検査所 (〒243-0022 厚木市酒井892-1)

(2015年4月13日受付・2016年5月30日受理)

要 約

神奈川県食肉衛生検査所で過去16年間に検出された牛の腫瘍を回顧的に検索し、5例の子宮内膜腺癌を見出し、これらの臨床及び病理学的特徴を解析した。その結果、症例はすべてホルスタイン種で、平均年齢は5.8歳であった。肉眼所見では、病勢が進行した症例の子宮角及び子宮体壁はび漫性に肥厚し、硬度強であった。子宮腫瘍の表面にクレーター状陥凹を形成するものが4例、子宮角のくびれが1例あった。すべての症例に転移がみられ、うち3例は播種性転移していた。組織所見では、いずれも高度な間質結合組織の増生を伴い、腺管形成を示すものが4例、腺管形成の不明瞭なものが1例あった。免疫組織学的検査では、5例すべてで腫瘍細胞がサイトケラチンに陽性、ビメンチンに陰性であった。なお、生前に直腸検査が行われた3例中2例では、子宮硬化が指摘されており、病勢によっては生前診断が可能と考えた。——キーワード：子宮内膜腺癌、牛、と畜検査、直腸検査、硬癌。

-----日獣会誌 69, 405~409 (2016)

牛の子宮内膜腺癌は、米国のと畜場における調査報告では、牛の腫瘍において比較的多い腫瘍の1つとされているが [1, 2]、英国のと畜場における調査報告には、本腫瘍の検出例はない [3]。この差は、地理的要因または遺伝的要因あるいは調査方法の違いによるものと考えられている [4, 5]。いっぽう、わが国では、横浜市食肉衛生検査所の報告があり、本腫瘍は牛の腫瘍114例中1例のみであった [6]。子宮内膜腺癌の病理学的所見について、米国の検出例での詳細な記載はあるが [7, 8]、わが国では、簡単な症例報告に留まっており [9, 10]、本研究のように複数症例を病理学的に検索した報告はない。また、子宮内膜腺癌はと畜場で偶然発見されることが多く、臨床所見の報告は少ない。そこで、神奈川県食肉衛生検査所で過去16年間に検出された牛の腫瘍を回顧的に検索し、5例の子宮内膜腺癌を見出し、臨床及び病理学的特徴を解析したので報告する。

材料及び方法

材料：1998年4月～2014年3月の16年間に49,421頭の乳用牛がと畜検査され、281例の腫瘍が検出された。これらの中から子宮内膜腺癌と診断された5例を見出し、剖検記録に基づき品種、年齢、臨床所見及び肉眼所

見を解析した。

組織検査：腫瘍部を含む全身諸臓器を10%中性緩衝ホルマリンで固定後、常法に従いパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、必要に応じてアザン染色及び過ヨウ素酸シッフ (PAS) 染色を行い光学顕微鏡で観察した。

免疫組織化学的検査：子宮の腫瘍組織のパラフィン切片を用いて、一次抗体として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, 希釈済み抗体, 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, 400倍希釈, Dako, Denmark) を使用した免疫組織化学的検索を行った。

成 績

品種、年齢：子宮内膜腺癌罹患牛の品種は5例すべてホルスタイン種であった。年齢は4歳が1例 (症例5)、5歳が2例 (症例2, 3)、6歳が1例 (症例1)、9歳が1例 (症例4) で、平均年齢は5.8歳であった。

臨床所見：食欲不振が3例 (症例1, 3, 4)、乳量減少が2例 (症例2, 5)、不受胎が2例 (症例3, 5) に認められ、獣医師の診察を受けた3例中2例 (症例1, 2)

[†] 連絡責任者：中川友理 (神奈川県食肉衛生検査所)

〒243-0022 厚木市酒井892-1

☎046-228-3516 FAX 046-227-6924

E-mail: hojiyo.8fr@pref.kanagawa.jp

表 子宮腫瘍の広がり と 肉眼病変の分布

	症例番号				
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
子宮腫瘍の広がり	広範囲	広範囲	限局性	広範囲	限局性
内側腸骨 LN	+	+	NR	+	+
気管気管支 LN	+	+	NR	NR	+
縦隔 LN	+	+	NR	NR	+
肺	+	+	-	-	+
肝臓	+	-	※	-	-
消化器	※	※	※	-	-
腹壁	※	※	※	-	-
膀胱	※	-	※	-	-

+ : 転移あり - : 転移なし ※ : 播種性転移あり
LN : リンパ節 NR : 記録なし

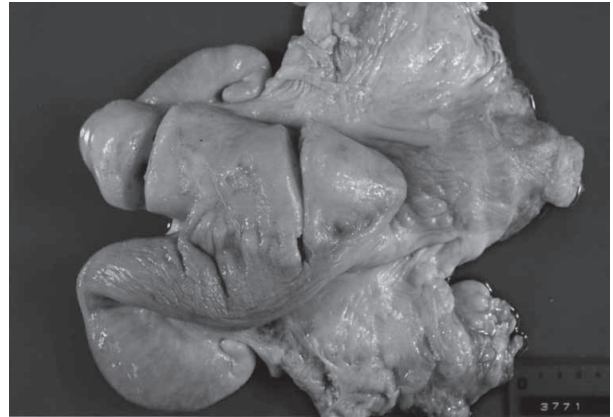


図2 子宮全景 (症例2)

子宮角及び子宮体壁はび漫性に肥厚し、筒状の形態を示している。



図1 子宮全景 (症例5)

鶏卵大の腫瘍 (矢頭) が子宮角から子宮体に認められる。クレーター状陥凹 (矢印) が認められる。

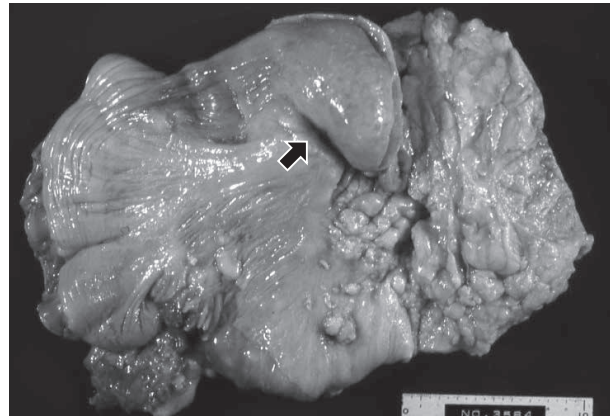


図3 子宮腹側面 (症例1)

子宮角分岐部付近の腹側にくびれ (矢印) が認められる。

では、直腸検査で子宮の硬結感が指摘された。また、症例2はと殺の11カ月前に出産していた。

子宮腫瘍の広がり：腫瘍は、症例3では、子宮角の一部に、症例5では、子宮角から子宮体の狭い範囲に限局し、他の3例 (症例1, 2, 4) では、子宮角から子宮体の広範囲に認められた (表)。

肉眼所見：腫瘍が子宮の一部に限局していた2例 (症例3, 5) では、鶏卵大の腫瘍が漿膜面に隆起していた (図1)。腫瘍が子宮の広範囲に認められ、病勢が進行しているとした3例中2例 (症例1, 2) では、病変部の子宮角及び子宮体壁はび漫性に肥厚し、筒状の形態を示していた (図2)。他の1例 (症例4) では、び漫性の肥厚病変とソフトボール大の腫瘍が同一子宮内に認められた。子宮腫瘍の表面にクレーター状陥凹を形成するものが4例 (症例2~5) に、子宮角のくびれが1例 (症例1) に認められた (図1, 3)。5例の子宮腫瘍はいずれも黄白色あるいは灰白色で、硬結感があり、一部の症例では、

壊死、石灰化も伴っていた。症例4では、子宮内腔に黄緑色の膿汁が貯留していた。肺への転移が3例 (症例1, 2, 5) に認められ、全葉の胸膜面に米粒大から胡桃大の、黄白色あるいは灰白色を呈する、硬結感のある腫瘍が密発していた。これらの腫瘍は胸膜面のみならず実質内にも認められた。症例5では、鳩卵大の腫瘍の表面にクレーター状陥凹が認められた。肝臓では、播種性転移が症例3に、血行性転移が症例1に認められた。前者では、表面に米粒大から小豆大の黄白色の腫瘍が密発し、辺縁部では、数珠状に連なっていた。腫瘍は表面平滑で光沢感があり、硬度強で、半球状を示し、肝臓実質内への浸潤はみられなかった。後者では、全葉の表面に粟粒大からそら豆大の、黄白色の色調で、硬結感のある腫瘍が散在していた。剖面では、腫瘍は門脈周囲性に形成され、門脈内に突出しているものもみられた。腹腔及び骨盤腔内臓器への播種性転移が3例 (症例1~3) に認められた。内側腸骨リンパ節への転移は記録のある4例中4例 (症例1, 2, 4, 5) に、気管気管支リンパ節及び縦隔リ

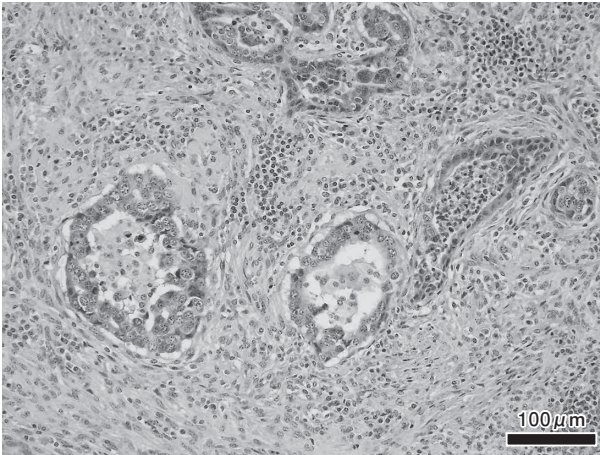


図4 子宮腫瘍の組織像 (症例5)
立方状から円柱状の細胞が小型から中型の腺管を形成している (HE染色 Bar=100μm).

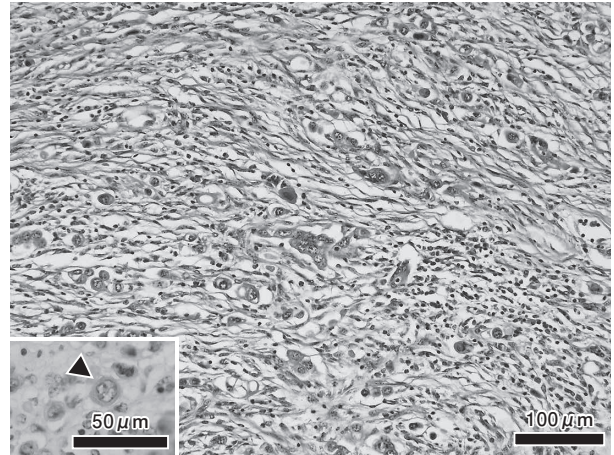


図5 子宮腫瘍の組織像 (症例1)
腫瘍細胞は腺管を形成せず、個々ばらばらあるいは小集塊をつかって間質に浸潤している (HE染色 Bar=100μm). 挿入は腫瘍細胞 (矢頭) の免疫染色で、サイトケラチン陽性である (免疫染色 Bar=50 μm).

ンパ節への転移は記録のある3例中3例 (症例1, 2, 5) に認められた (表). いっぽう、浅頸リンパ節、腸骨下リンパ節、膝窩リンパ節などの体表のリンパ節には、転移はみられなかった.

組織所見: 子宮腫瘍の組織所見は、高度な間質結合組織中に腺管形成を示すものが4例 (症例2~5) と腺管形成の不明瞭なものが1例 (症例1) であった. 前者では、立方状から円柱状の腫瘍細胞が小型から中型の腺管構造を形成し、腺管は単層あるいは重層上皮で裏打ちされていた (図4). 腫瘍細胞の大きさは中型から大型で、中型から大型の核と好酸性の細胞質を有していた. PAS染色では、細胞質にはPAS陽性微細顆粒あるいは大小の滴状物がみられた. 腫瘍細胞が形成する腺腔内にはしばしば壊死した細胞、PAS陽性の物質が認められた. 後者では、腫瘍細胞が個々ばらばらあるいは小集塊を形成していた (図5). 腫瘍細胞の大きさは、中型から大型で、好酸性の細胞質を持ち、核は大小不同で、核分裂像は頻発していた. 前者と同様に、細胞質にPAS陽性微細顆粒がしばしば認められた. 間質では、腫瘍細胞の浸潤増殖に伴い高度な結合組織の増生及びリンパ球の浸潤が5例すべてに認められた (図6A). 腫瘍性病変はおもに子宮内膜深部及び子宮筋層に認められ、特に後者では著明であった. いっぽう、子宮内膜浅部及び子宮外膜では、腫瘍性病変は軽度であった. 腫瘍塞栓が子宮筋層のリンパ管にしばしば認められた. クレーター状陥凹部では、高度な結合組織の増生がみられたが、腫瘍細胞の浸潤は少なかった (図6B). 転移部の組織所見は子宮腫瘍とほぼ同様であった. なお、くびれ部は採材されておらず、組織学的検索はできなかった.

免疫組織化学的所見: 子宮の腫瘍細胞は抗サイトケラチン抗体に対して5例すべて陽性 (図5), 抗ビメンチン抗体に対してはすべて陰性であった.

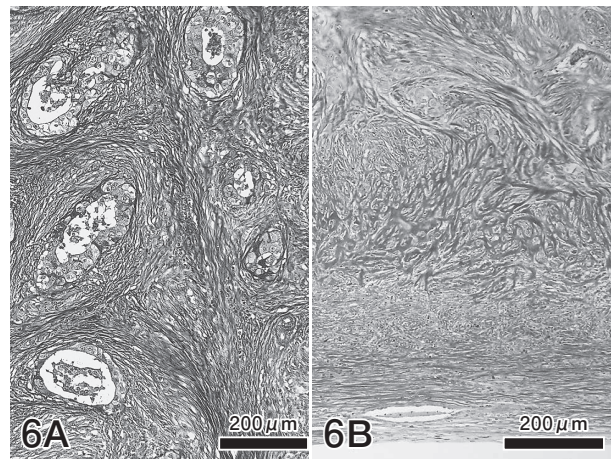


図6 子宮腫瘍の組織像
6A (症例4): 腺管の周囲には高度な結合組織の増生が認められる (アザン染色 Bar=200 μm).
6B (症例5): クレーター状陥凹部に高度な結合組織の増生が認められる (アザン染色 Bar=200μm).

考 察

牛における子宮内膜腺癌は、米国の調査では、約90%が6歳以上の牛で検出され [8], また、7歳から12歳の牛に最も多く発生しており [1], 高齢牛に好発するとされている. いっぽう、今回の症例では、5歳以下の牛が5例中3例を占め、比較的若い牛でも発生することを示した.

臨床的には、罹患牛は食欲不振、体重減少、乳量の減少、繁殖障害及び呼吸器障害などがみられたとされている [4, 11]. 今回の症例でも、これらの症状のいくつか

は確認できたが、子宮内膜腺癌の存在を示唆するような特異的な臨床症状は認められなかった。いっぽう、直腸検査では、変形した子宮、腫大した内側腸骨リンパ節などが触知可能であったとされ [11]、今回の症例でも、子宮の硬結感が、直腸検査が行われた 3 例中 2 例に認められた。このように本腫瘍は、病勢によっては生前診断が可能であると考えられた。

米国の調査では、くびれは子宮内膜腺癌の原発部位にしばしば認められている [1, 2, 7]。しかし、わが国の症例では、くびれの記載は認められず [9, 10]、今回報告した 1 例はわが国におけるくびれの最初の確認事例である。また、クレーター状陥凹は 4 例の子宮腫瘍及び 1 例の肺転移病巣に認められ、米国の調査でも、断片的ではあるが同様の所見が記載されている [1, 7]。このことからクレーター状陥凹はくびれと同様に本腫瘍に特徴的な所見と考えられた。本腫瘍は高度な間質結合組織の増生を示す硬癌とされており [12]、今回の 5 例でも、同様の所見が認められた。硬癌では、高度な間質結合組織の増生のため周囲組織は収縮し、表面にひきつれやくぼみを形成するとされており [13]、今回の症例で認められたくびれやクレーター状陥凹も同様の機序により形成されたと考えられた。

比較的大きな子宮内膜腺癌では、子宮壁は硬く肥厚し、筒状または初期の妊娠子宮を想起させる形態を示すとされており [2, 8]、今回の症例でも、病勢が進行した症例では、同様の所見がみられた。このような形態は腫瘍細胞の子宮壁内へのび漫性の浸潤増殖とそれに伴う高度な間質結合組織の増生が、子宮壁の広範囲にわたりほぼ均等に起こったことにより形成されたと考えられた。

人の子宮内膜腺癌では、33 例中 19 例がビメンチン陽性であり、分化度の高いものほどビメンチンの発現が顕著であったとしている [14]。牛の子宮内膜腺癌では、ビメンチン陰性という報告があり [15]、今回の 5 例も腺管形成の有無にかかわらずすべてビメンチン陰性であった。よって、牛における本腫瘍診断に際して腫瘍マーカーとしてのビメンチンの有用性は確認できなかった。

子宮内膜腺癌では、高度な間質結合組織を伴った腺管形成を示す症例が多数報告され [9-11, 16]、今回の症例でも、腺管形成を示すものが 4 例、腺管形成の不明瞭なものが 1 例と前者の症例が多く認められた。これらのことから、本腫瘍は高度な間質結合組織中に腺管構造を形成する傾向が強いことが特徴として考えられた。前者と後者が混在した組織像を有する症例の報告はみられるが [16]、腺管形成の不明瞭な症例の報告はなく、今回の症例でも、1 例のみの検出で、まれな症例と考えられた。硬癌は高度な間質結合組織中に腫瘍細胞の小集塊が散在性に存在するものとされており [13, 17]、後者は

同様な所見を示した典型的な硬癌であった。いっぽう、前者は高度な間質結合組織中に腫瘍細胞が腺管を形成しており、典型的な硬癌の所見とは異なっていた。しかし、癌実質の腺管構造と比較して間質結合組織の増生が高度で優位であることから、これらの腫瘍は管状腺癌成分を含む広義の硬癌と考えた。

過去の報告では、本腫瘍は内側腸骨リンパ節、気管支管支リンパ節、縦隔リンパ節などの内臓リンパ節にしばしば転移をするとされており [2, 7, 8]、今回の症例でも、記録があるすべての症例でこれらのリンパ節に転移しており、既報と一致していた。また、子宮内膜腺癌は、播種性転移することも知られており [1, 2, 7, 8, 10, 11]、米国の調査では、播種性転移は 26 例中 14 例に認められ [7]、今回の症例では、5 例中 3 例に認められた。このように本腫瘍は高率に播種性転移を示すことが確認できた。

引用文献

- [1] Monlux WS, Monlux AW : Adenocarcinoma of the uterus of the cow, Atlas of meat inspection pathology, Agriculture handbook, No. 367, 29-32, U.S. Department of Agriculture, Washington (1972)
- [2] Moulton JE : Tumors of the genital system, Tumors in domestic animals, Moulton JE ed, 2nd ed, 309-345, Univ. California Press, Berkeley (1978)
- [3] Anderson LJ, Sandison AT : Tumours of the female genitalia in cattle, sheep and pigs found in a British abattoir survey, J Comp Pathol, 79, 53-63 (1969)
- [4] Theilen GH, Madewell BR : 泌尿生殖器の腫瘍, 獣医臨床腫瘍学, 佐々木伸雄訳, 竹内 啓監訳, 391-418, 学窓社, 東京 (1985)
- [5] Elsinghorst TA, Timmermans HJ, Hendriks HG : Comparative pathology of endometrial carcinoma, Vet Q, 6, 200-208 (1984)
- [6] 岩間公男, 宇根ユミ, 吉田拓郎 : と畜検査からみた家畜腫瘍の検出状況について, 獣医科学と統計利用, 11, 21-28 (1983)
- [7] Monlux AW, Anderson WA, Davis CL, Monlux WS : Adenocarcinoma of the uterus of the cow-differentiation of its pulmonary metastases from primary lung tumors, Am J Vet Res, 17, 45-73 (1956)
- [8] Migaki G, Carey AM, Turnquest RU, Garner FM : Pathology of bovine uterine adenocarcinoma, J Am Vet Med Assoc, 157, 1577-1584 (1970)
- [9] Kadota K, Watanabe M : Uterine adenocarcinoma with stromal cells containing lipofuscin in a cow, Jpn J Vet Sci, 50, 347-352 (1988)
- [10] 大久保英子, 岡田洋之, 千早 豊, 松川 清 : ウシにみられた体腔内播種性転移腺癌の 2 例, 日獣会誌, 42, 64-67 (1989)
- [11] Stilwell G, Peleteiro MC : Uterine adenocarcinoma with pulmonary, liver and mesentery metastasis in a holstein cow, Vet Med Int, 2010, (2010), (online), (<http://dx.doi.org/10.4061/2010/727856>), (accessed

- 2015-03-10)
- [12] McEntee K, Nielsen SW : Tumours of the female genital tract, *Bull World Health Organ*, 53, 217-226 (1976)
- [13] 田中伸哉, 小田義直 : 腫瘍, はじめの一步のイラスト病理学, 深山正久編, 142-163, 羊土社, 東京 (2013)
- [14] 大和田倫孝, 鈴木光明, 玉田太朗 : 子宮体部および頸部腺癌における vimentin の免疫組織化学的研究, *日本産科婦人科学会雑誌*, 42, 1237-1243 (1990)
- [15] Pérez-Martínez C, García-Fernández RA, Escudero A, Ferreras MC, García-Iglesias MJ : Expression of cyto-
- keratins and vimentin in normal and neoplastic tissue from the bovine female reproductive tract, *J Comp Pathol*, 124, 70-78 (2001)
- [16] Garcia-Iglesias MJ, Bravo-Moral AM, Perez-Martinez C, Ferreras-Estrada MC, Martinez-Rodriguez JM, Escudero-Diez A : Incidence and pathomorphology of uterine tumours in the cow, *J Vet Med A*, 42, 421-429 (1995)
- [17] 野村靖夫 : 肉眼的にみた腫瘍の形と性状, *動物病理学総論*, 日本獣医病理学会編, 第2版, 183-187, 文永堂出版, 東京 (2007)

Five Bovine Cases of Adenocarcinoma of the Endometrium Detected During Meat Inspection

Yuri NAKAGAWA[†], Yuki OSHIMA, Tsutae KASHIMA, Kazunori ODA and Fumie KAJIKI

*Meat Inspection Station, Kanagawa Prefectural Government, 892-1 Sakai, Atsugi, 243-0022, Japan

SUMMARY

A study was carried out of the clinical and pathological features of five bovine cases of adenocarcinoma of the endometrium that were detected retrospectively at the Meat Inspection Station, Kanagawa Prefectural Government over sixteen years. All five cases were Holstein cows, and the average age was 5.8 years old. Grossly, in the progressed cases, the uterine horn and uterine body wall were diffusely thickened and had hardened. Cratered depressions were observed in four cases on the surfaces of the uterine tumors, and constriction of the uterine horn was observed in one case. All five cases had metastases, of which three cases had disseminated metastases. Microscopically, the uterine tumors formed a duct-like configuration in the abundant connective tissue in four cases, but not in one case. Immunohistologically, tumor cells in all five cases were positive for cytokeratin, but negative for vimentin. Induration of the uteri by rectal palpation was observed in two of the three cases examined, which finding might be helpful for the antemortem diagnosis of bovine cases of adenocarcinoma of the endometrium, depending on the disease progression.

— Key words : adenocarcinoma of the endometrium, cattle, meat inspection, rectal examination, scirrhous carcinoma.

[†] Correspondence to : Yuri NAKAGAWA (Meat Inspection Station, Kanagawa Prefectural Government)

892-1 Sakai, Atsugi, 243-0022, Japan

TEL 046-228-3516 FAX 046-227-6924 E-mail : hojiyo.8fr@pref.kanagawa.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 69, 405~409 (2016)