

# 腹水貯留を示したウサギの悪性ミューラー管 混合腫瘍の1例

小嶋恭子 太田和美 小嶋佳彦 小嶋大亮<sup>†</sup>

新潟県 開業 (小島動物病院アニマルウェルネスセンター：  
〒956-0832 新潟市秋葉区秋葉2-14-68)

(2016年8月6日受付・2016年10月13日受理)

## 要 約

9歳齢、未不妊雌のウサギが1週間前からの尿漏れを主訴に来院した。腹部X線検査及び超音波検査にて腹水貯留と石灰化を伴う子宮腫瘍が認められた。卵巣子宮摘出術時に採取された腹水を用いた細胞診とセルブロック法では悪性上皮系腫瘍細胞が観察された。子宮腫瘍の病理組織検査では強い異型性を有する上皮系腫瘍細胞と骨軟骨を形成する間葉系腫瘍細胞が混在して増殖していた。よって本症例は悪性ミューラー管混合腫瘍(異所性)と診断され、きわめてまれな症例と思われた。——キーワード：セルブロック法、悪性ミューラー管混合腫瘍、ウサギ。

-----日獣会誌 70, 170~174 (2017)

臨床現場で老齢雌ウサギの子宮疾患、特に腫瘍に遭遇する機会は比較的多い。その中で多数を占めるのは子宮腺癌である [1]。一方、同じく子宮に形成されるきわめてまれな腫瘍としてミューラー管混合腫瘍があり、ウサギの場合、2例の報告があるにすぎない [2, 3]。本腫瘍の命名に関して、悪性中胚葉性混合腫瘍や癌肉腫は同義語として扱われているが、いずれもその診断は病理組織検査に依存し、腫瘍が癌腫成分と肉腫成分より構成されることが特徴である [2-6]。

セルブロック法とは体腔液中の細胞を収集・固形化した後、病理組織検査と同様にパラフィンブロック標本作製する技法であり、人医療をはじめ犬や猫を中心とした動物医療でも利用される機会が増えている [7]。体腔液細胞診と比較した場合、その利点としてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色をはじめとするさまざまな染色法を施せること、半永久保存と多数の標本作製が可能なこと、腫瘍の場合、その増殖パターンを観察できることから診断率の向上が期待できる。

今回著者らは腹水を伴うウサギの子宮に形成されたミューラー管混合腫瘍を検索する機会を得たため、その臨床及び病理学的特徴を報告するとともに、術前診断の可能性を検討するため腹水の細胞学的検査とセルブロック法による評価を併せて実施した。

## 症 例

症例は一般家庭で伴侶動物として飼育されていたウサギ (*Oryctolagus cuniculus*)、雑種、未不妊雌、9歳1カ月齢、体重1.6kgである。本症例は過去において特定の疾患の既往歴はなかった。

### 臨床検査及び症例の経過

症例は1週間前からの尿漏れ、下腹部皮膚炎、腹部膨満、努力性呼吸及び食欲・元気の低下を主訴に来院した。血液検査では偽好酸球及び単球の増加がみられたが、生化学検査に異常は認めず、尿検査では特記すべき異常所見は認められなかった。

腹部X線検査及び超音波検査による画像検査では腹水貯留及び膀胱拡張が認められた。また不規則な石灰化を伴う腫瘍性病変が右下腹部の子宮に一致して認められた (図1, 2)。これら画像所見より子宮腫瘍による尿漏れ、一般状態の悪化と診断し、子宮腫瘍の精査及び排尿状態の改善を目的として、第11病日に卵巣子宮摘出術を実施した。

開腹時、約100mlの腹水が認められた。抜去後、その一部を細胞診及びセルブロック法に供した。右子宮角は著しく拡張するとともに、子宮頸管にかけて硬結感の

<sup>†</sup> 連絡責任者：小嶋大亮 (小島動物病院アニマルウェルネスセンター)

〒956-0832 新潟市秋葉区秋葉2-14-68 ☎ 0250-24-2223 FAX 0250-24-2366

E-mail : daisuke@animal-wellness.co.jp

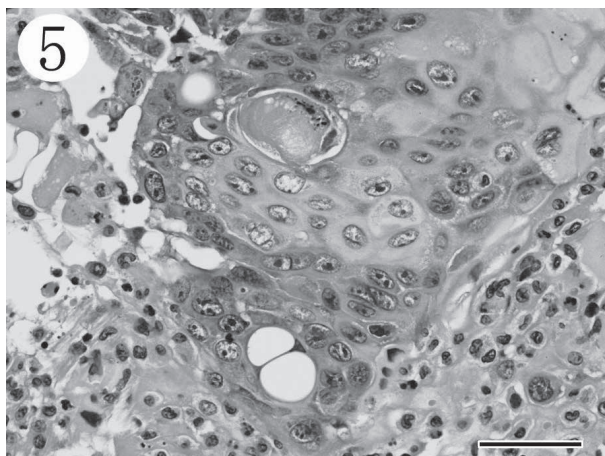
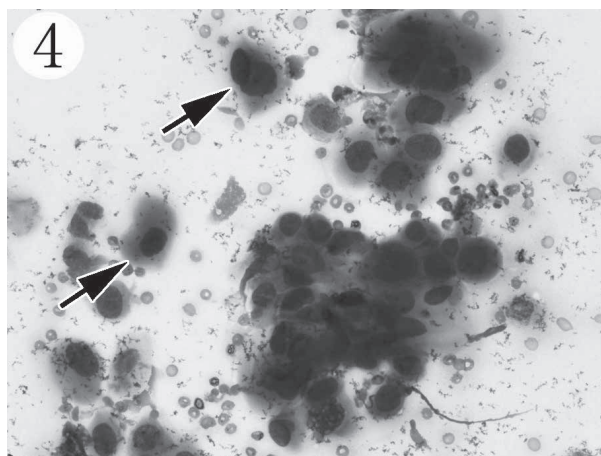
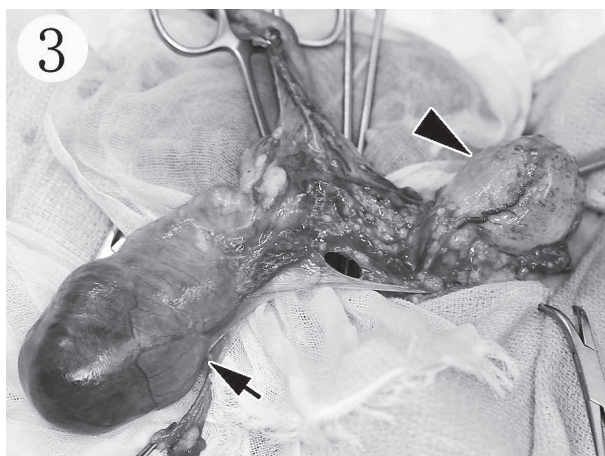
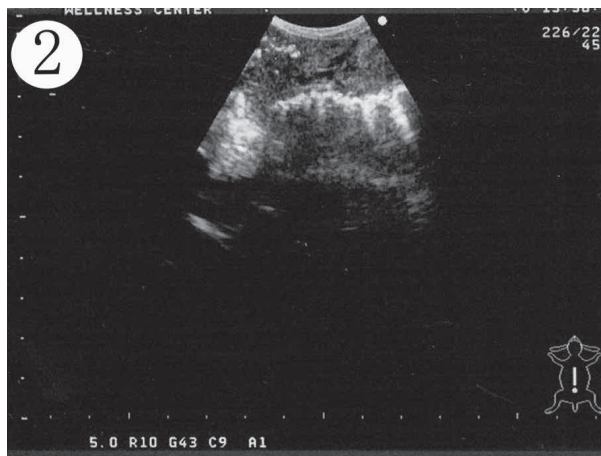
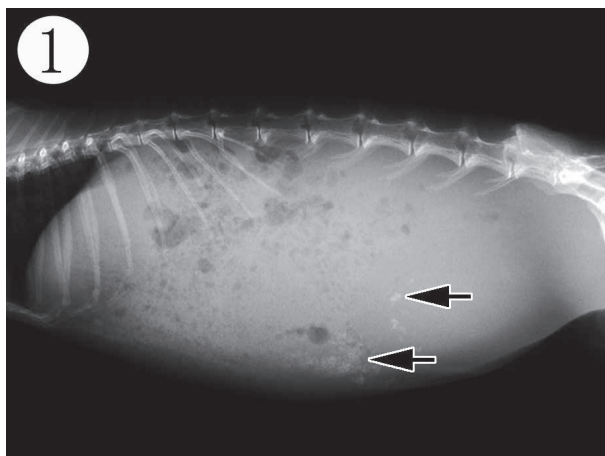


図1～5 画像検査、術中所見及び腹水の検査

図1 X線検査

ラテラル像。腹腔内は均一なスリガラス様陰影を示し、一部、石灰化(矢印)が生じている。

図2 超音波検査

子宮に一致して、低エコー性の充実性腫瘤を認める。腫瘤内部には高エコー性の石灰化が認められる。

図3 術中所見

著しく腫大した右子宮角(黒矢印)と多数の微小結節が付着する膀胱(黒矢頭)が認められる。

図4 腹水沈渣の細胞診

多数の赤血球を背景に、類円形の大型の核と多角形の細胞質を有する上皮系腫瘍細胞が集塊を形成している。また、うろこ状の扁平な細胞質を有する孤在性細胞が散在している(矢印)( $\times 400$ )。

図5 セルブロック法

扁平上皮化生を示す上皮系腫瘍細胞塊が観察される(HE染色 Bar=50 $\mu$ m)。

ある境界不明瞭な充実性腫瘤が形成されていた(図3)。子宮広間膜、膀胱表面及び腹壁には5～15mm大の乳白色結節が多数形成されていた。また、結節は膀胱頸部にも認められ、膀胱内には尿の著しい貯留が認められた。以上の術中所見より卵巣子宮、子宮広間膜及び腹壁の結節を可能な限り摘出し、病理組織検査に供した。症例は、術後2日目より食欲・元気は回復したものの尿漏れは引き続きみられた。その後も食欲・元気は良好で

あったが、第18病日自宅にて死亡した。死後、病理解剖は行っておらず死因は不明であった。

#### 腹水の細胞診及びセルブロック法

術中に採取された腹水は淡桃色、やや粘性を有していた。腹水の性状は比重1.019、総蛋白1.6g/dl、総有核細胞数4,500個/ $\mu$ l以上であった。ライトギムザ染色を施した腹水の直接及び沈渣塗沫標本では、多数の赤血球

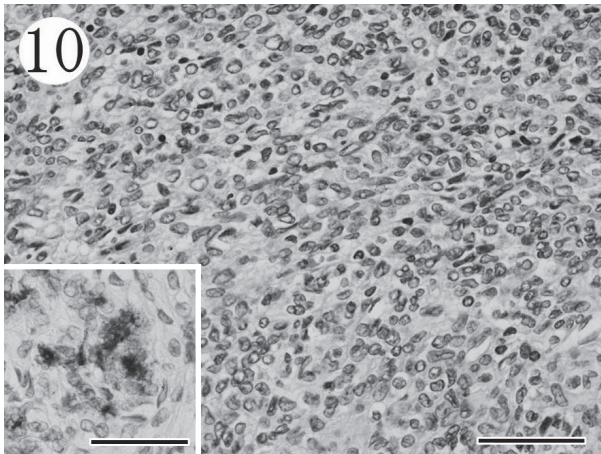
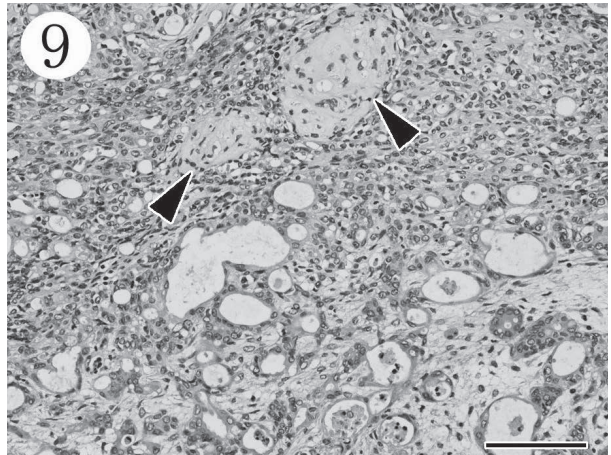
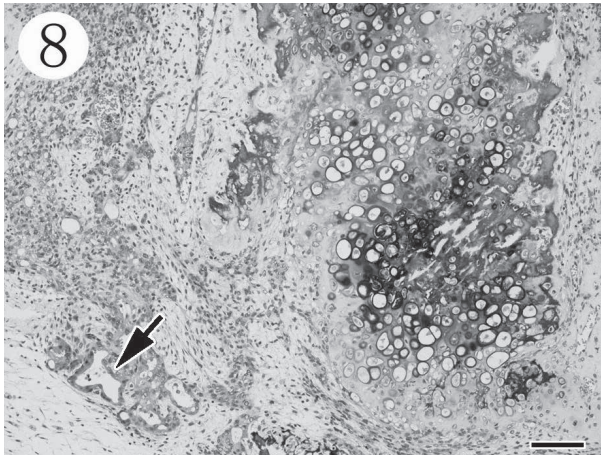
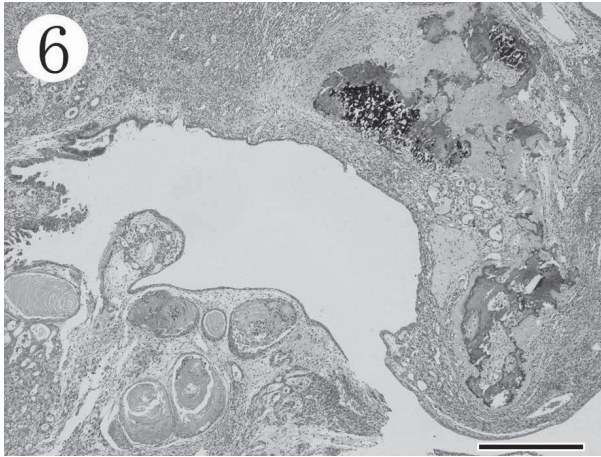


図6～10 子宮の病理組織検査

図6 癌腫成分（左下方）と骨軟骨巣を形成する肉腫成分（右上方）が観察される（Bar=500 $\mu$ m）.

図7 好酸性分泌物を容れる腺管構造（矢印）と角質を容れる嚢胞構造（矢頭）を形成する上皮系腫瘍細胞が増殖している（Bar=100 $\mu$ m）.

図8 大型の骨軟骨巣が形成されている。隣接するように小型の腺管構造（矢印）が形成されている（Bar=100 $\mu$ m）.

図9 小型不整な腺管構造を形成する癌腫成分と未熟な軟骨基質を形成する肉腫成分（矢頭）が混在性に増殖している（Bar=100 $\mu$ m）.

図10 未分化な間葉系腫瘍細胞がシート状に増殖し、その一部はNF抗体に陽性を示している（挿入図）（Bar=50 $\mu$ m）.

と散在する非変性性偽好酸球を背景に、孤在性ないし集塊を形成する大小不同を呈す類円形核を細胞中央に配する上皮系細胞が観察された（図4）。これら細胞の細胞質は好塩基性で類円形から多角形で一部の細胞はうろこ状を呈し、細胞辺縁の染色性が淡明で、角化傾向が認められた。また腹水を用いてセルブロック法を実施し、HE染色標本を作製した。本標本では強い異型性と頻繁な有糸分裂像を示す上皮系細胞の集塊が得られた（図5）。また同時に変性及び非変性性偽好酸球が多数観察された。

#### 肉眼検査及び病理組織検査

右側子宮角において尾側から子宮頸管に及ぶ約6×2.5cmの領域で壁が肥厚し、硬結感のある充実性腫瘍が形成されていた。さらに同側の子宮角頭側では、子宮内腔が著しく拡張していた。拡張した子宮壁には数mmから最大約1cm大の石灰化巣が散見された。腫瘍剖面においては粘膜表層に2～3mm大のポリープ状の乳白色腫瘍が十数個形成され、それと連続性に筋層は1.5～2cmに厚さを増し、白色の結節性腫瘍を形成していた。

腫瘍部の HE 染色標本において癌腫成分と肉腫成分が観察された (図 6). すなわち, おもに子宮内膜において内部に豊富な角質を容れる嚢胞状及び好酸性分泌物を容れる腺管状配列を示す上皮系腫瘍細胞が筋層に浸潤性に増殖し (図 7), また, おもに筋層において束状及びシート状に間葉系腫瘍細胞が充実に, 浸潤性を呈しつつ増殖していた. 一部の上皮系腫瘍細胞は扁平上皮細胞への分化傾向を示しつつ, 強い細胞異型性を示し, 有糸分裂像も散見された. 一方, 間葉系腫瘍細胞間には, 粘液, 軟骨及び軟骨内骨化に続く類骨が認められた (図 8). 上記の上皮系成分と間葉系成分の混在した増殖巣も認められた (図 9). 粘液は Periodic acid-Schiff (以下 PAS) 反応に陰性を示し, アルシアンブルー染色 (pH2.5) に陽性を示した. また軟骨は両染色に陽性を示した. 間葉系腫瘍細胞の形態は多彩で複数の核小体を有する類円形あるいは紡錘形核と小型の紡錘形から多角形細胞質を有しており, まれに有糸分裂像が認められた (図 10).

免疫組織化学的検索で用いた抗体は Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin AE1/AE3 (以下 CK AE1/AE3, Dako, Denmark), Monoclonal Mouse Anti-Vimentin (以下 Vimentin, Dako, Denmark), Monoclonal Mouse Anti-Human Neurofilament Protein (以下 NF, Dako, Denmark), Monoclonal Mouse Anti-Human Smooth Muscle Actin (以下  $\alpha$ -SMA, Dako, Denmark) であった. その検索結果では CK AE1/AE3 に陽性を示したのは, ほぼすべての上皮系腫瘍細胞と一部の間葉系腫瘍細胞 (約 20%) であった. Vimentin に陽性を示したのは, ほぼすべての間葉系腫瘍細胞であり, その一部 (約 10%) は NF に陽性を示した (図 10, 挿入図). また腫瘍細胞は  $\alpha$ -SMA に陰性を示した. 腹腔内転移巣や組織標本上に観察された尿管内浸潤巣では上皮系腫瘍細胞のみが観察された.

## 考 察

悪性ミューラー管混合腫瘍の診断は病理組織検査に依存するが, 本子宮腫瘍は過去の悪性ミューラー管混合腫瘍の病理所見に矛盾しなかった [2-6]. ミューラー管混合腫瘍は間葉系成分の示す分化傾向により細分類され, 同所性の場合もともと子宮組織にみられる間葉系成分, つまり平滑筋肉腫や子宮内膜間質肉腫などがみられ, 異所性の場合, 子宮組織に存在しない間葉系成分である軟骨肉腫, 骨肉腫あるいは脂肪肉腫などを含む [3, 4, 6]. 本症例は腫瘍の肉腫成分内に軟骨・骨組織を認め, 異所性であった. その骨軟骨組織形成について, 本症例では肉腫成分内にアルシアンブルー染色陽性を示す粘液の産生が認められた. さまざまなタイプの肉腫で粘液産生を示すことは広く知られているが, その中に骨

外性粘液型骨軟骨肉腫の報告があり [8], 今回観察された粘液と骨軟骨成分産生の関連性が推察された. また本症例では NF 抗体陽性を示す間葉系細胞が一部存在したことから神経系への分化を示す可能性が示唆され [9], 本腫瘍の病理発生に関してさらなる検討の余地があると思われた.

本症例の主訴は尿漏れ, 下腹部皮膚炎, 腹部膨満, 努力性呼吸及び食欲・元気の低下であり, 既報の子宮疾患を有するウサギの臨床症状と比較して本腫瘍に特異的な臨床所見は得られなかった [1]. 次に経過について, 腹水抜去と卵巣子宮摘出術後に食欲と元気に基づく一般状態及び腹部膨満は改善したものの尿漏れは持続した. この排尿障害の原因として, 子宮を中心に形成された腫瘍が膀胱頸部にまで及んでいたことから, 膀胱への腫瘍浸潤によるものと考えられた. 呼吸状態の改善については, 腹腔内を占拠していた腫大した子宮の摘出及び腹水抜去により胸郭への圧迫が解除されたためと考えられた. 臨床検査に関して, 血液及び尿検査では特異所見は認められなかったが, 画像検査では石灰化を伴う腫大した子宮が観察され, 病理検査における骨組織形成を反映するものと解した. よって画像検査は異所性の悪性ミューラー管混合腫瘍の術前診断に有用である可能性がある.

本症例報告では, 術前診断の可能性を検討するため腹水を用いた細胞診とセルブロック法について検討を行った. 今回の検索からは両検査から悪性上皮系腫瘍を示唆する腫瘍細胞のみが得られたこと, 組織検査においても転移巣は癌腫成分のみで構成されていたことから, 術前の細胞診やセルブロック法からは悪性上皮系腫瘍とのみ診断される. このように悪性ミューラー管腫瘍の場合, 転移巣が単一の腫瘍成分に限定されることがあり [3, 6]. その場合, 非転移腫瘍成分が悪性であるかが問題となる. さらに今回, 非腫瘍性間質成分の骨化生も検討されたが, 本症例の肉腫成分の腫瘍細胞は多形性に富む細胞が浸潤性増殖すること, まれに有糸分裂像を有することから肉腫であると考えられた. また術前診断としては, 上述したように, 画像検査に加え, 細胞診及びセルブロック法を組み合わせる場合に本疾患を想起することは可能かもしれない. 人でも同様に悪性ミューラー管混合腫瘍の術前細胞診は困難とされてきたが, 複数の抗体を用いた免疫染色パターンにより術前診断の可能性が示されつつある [10]. ウサギの場合, 免疫染色に使用される抗体がウサギに由来することが多く使用に制限があることや, 獣医学領域では子宮疾患の治療の第一選択は卵巣子宮摘出術であることからその現実的な利用については不透明である. しかし, 腫瘍性か否かを明らかにできる点から術前の細胞診やセルブロック法は有用であると思われる.

セルブロック法を含む HE 染色及び特殊染色の病理組織標本を作製していただいた(有)パソラボと免疫染色の病理組織標本を作製していただいた(株)新組織科学研究所に深謝する。

### 引用文献

- [1] Künzel F, Grinninger P, Shibly S, Hassan J, Tichy A, Berghold P, Fuchs-Baumgartinger A : Uterine disorders in 50 pet rabbits, *J Am Anim Hosp Assoc*, 51, 8-14 (2015)
- [2] Goto M, Nomura Y, Une Y, Goldschmidt MH : Malignant mixed Müllerian tumor in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): case report with immunohistochemistry, *Vet Pathol*, 43, 560-564 (2006)
- [3] Zadavec M, Gombac M, Racnik J, Rojs OZ, Pogacnik M, Svava T : Uterine heterologous malignant mixed Müllerian tumor in a dwarf rabbit (*Oryctolagus cuniculus*), *J Vet Diagn Invest*, 24, 418-422 (2012)
- [4] van den Brink-Knol H, van Esch E : Spontaneous malignant mixed Müllerian tumor in a Wistar rat: a case report including immunohistochemistry, *Vet Pathol*, 47, 1105-1110 (2010)
- [5] Kurshumliu F, Rung-Hansen H, Skovlund VR, Gashi-Luci L, Horn T : Primary malignant mixed Müllerian tumor of the peritoneum a case report with review of the literature, *World J Surg Oncol*, 9, 17 (2011)
- [6] Antuofermo E, Cocco R, Borzacchiello G, Burrai GP, Meloni F, Bonelli P, Pirino S, Cossu-Rocca P, Bosincu L : Bilateral ovarian malignant mixed Müllerian tumor in a dog, *Vet Pathol*, 46, 453-456 (2009)
- [7] Zanoni DS, Grandi F, Rocha NS : Use of the agarose cell block technique in veterinary diagnostic cytopathology: an "old and forgotten" method, *Vet Clin Pathol*, 41, 307-308 (2012)
- [8] Okamoto S, Hisaoka M, Ishida T, Imamura T, Kanda H, Shimajiri S, Hashimoto H : Extraskelatal myxoid chondrosarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases, *Hum Pathol*, 32, 1116-1124 (2001)
- [9] Manivel C, Wick MR, Sibley RK : Neuroendocrine differentiation in müllerian neoplasms. An immunohistochemical study of a "pure" endometrial small-cell carcinoma and a mixed müllerian tumor containing small-cell carcinoma, 86, 438-443 (1986)
- [10] Modzelewski JR, Silverman JF, Berns LA, Sobieski MW, Finley JL : Serous effusion cytology in gynecologic malignant mixed Müllerian tumors, *Diagn Cytopathol*, 12, 309-312 (1995)

## Malignant Mixed Müllerian Tumor in a Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) with Ascites

Kyoko KOJIMA, Kazumi OTA, Yoshihiko KOJIMA and Daisuke KOJIMA<sup>†</sup>

\*Kojima Animal Hospital Animal Wellness Center, 2-14-68 Akiha, Akiha-ku, Niigata City, 956-0832, Japan

### SUMMARY

A nine-year-old female rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) presented with urinary incontinence. Ascites and uterine mass with calcification were observed through abdominal radiography and ultrasonography. Carcinomatous neoplastic cells were observed from cytology and cell block technique for ascites. The uterine mass was composed of carcinomatous and sarcomatous components with osteochondromatous differentiation on histological examination following ovariohysterectomy. Based on the histological findings, the case was diagnosed as a malignant mixed Müllerian tumor, heterologous subtype, supposed to be extremely rare.

— Key words : cell block, malignant mixed müllerian tumor, rabbit.

<sup>†</sup> Correspondence to : Daisuke KOJIMA (Kojima Animal Hospital Animal Wellness Center)

2-14-68 Akiha, Akiha-ku, Niigata City, 956-0832, Japan

TEL 0250-24-2223 FAX 0250-24-2366 E-mail : daisuke@animal-wellness.co.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 70, 170~174 (2017)