

## 肥育豚にみられた胆管周囲嚢胞の3例

重松幸典<sup>†</sup> 井本康俊 鹿嶋 傳 大辻恵理花  
松永雅子 久島昌平

神奈川県食肉衛生検査所（〒243-0022 厚木市酒井892-1）

（2017年10月17日受付・2018年4月18日受理）

## 要 約

胆管周囲嚢胞が肥育豚3頭に認められた。大小の嚢胞は症例1では外側左葉のみに、症例2及び症例3では主として外側左葉に形成され、嚢胞は左葉に偏って形成されていた。3症例ともに、嚢胞は漿液性の液体を貯留していた。症例3では、左右腎臓にも嚢胞が認められた。3症例ともに、肝臓の病理組織学的所見は共通していた。嚢胞は門脈域に主座していた。嚢胞は増生した結合組織によって取り囲まれ、近傍には大型胆管が散見された。嚢胞では、一層の上皮細胞で内張りされ、内分泌細胞が介在していた。3症例ともに胆管炎が観察され、このうち2症例では、リゾチーム/ムラミダーゼ陽性細胞数が増加していた。症例3の右腎臓では、嚢胞間には糸球体や尿細管を含む腎実質がわずかに残存していた。症例3は胆管周囲嚢胞に多発性腎嚢胞を併発した最初の症例報告であった。

——キーワード：多発性腎嚢胞，胆管周囲嚢胞，豚。

-----日獣会誌 71, 593~596 (2018)

胆管周囲嚢胞（Peribiliary cysts：PBC）は、1984年に人で初めて報告された多発性嚢胞で、胆管周囲付属腺が嚢胞状に拡張したものと考えられている [1, 2]。胆管周囲付属腺には粘液腺及び漿液腺が存在し、これらの付属腺は胆道系の細菌感染や炎症に伴い増生し、粘液を過剰に分泌することが知られている [3]。人のPBCは、胆管周囲付属腺が存在する肝門部及び肝内の大型胆管周囲に形成され、門脈圧亢進症や進行した慢性肝疾患でみられ、多発性嚢胞腎にしばしば合併するとされている [2, 4]。一方、豚のPBCは解剖学的な違いから、大型胆管だけでなく小型胆管の周囲にも形成され、全葉に嚢胞が形成された重度な症例が報告されている [5]。しかし、豚のPBCに関する報告はきわめて少なく [5, 6]、その病態は十分に解明されていない。今回、著者らはまれな豚のPBCの3症例に遭遇したので、その概要を報告する。そのうちの1例は、PBCに多発性腎嚢胞を併発した最初の症例報告である。

## 材 料 及 び 方 法

症例1は6カ月齢、雑種、雌豚、症例2及び症例3は6カ月齢、雑種、去勢豚で、いずれも健康畜としてと畜

場に搬入された。

**病理組織学的検査：**病変部を10%中性緩衝ホルマリンで固定後、定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）染色を行った。

**免疫組織化学的検査：**肝臓の病変部パラフィン切片に対して、市販の免疫組織学検査キット（ENVISION/HRP（DAB）、ダコ・ジャパン（株）、東京）を用いた。一次抗体は、抗リゾチーム/ムラミダーゼポリクローナル抗体（Lyz、（株）ニチレイバイオサイエンス、東京）及び抗クロモグラニンAポリクローナル抗体（CgA、（株）ニチレイバイオサイエンス、東京）を用いた。抗原賦活化には、前者は蛋白分解酵素処理（プロテアーゼ溶液、（株）ニチレイバイオサイエンス、東京）、後者は加熱処理（Target Retrieval Solution pH9.0、（株）Agilent Technologies, U.S.A.）を行い、対比染色にはヘマトキシリンを用いた。また、一次抗体に対する免疫反応の対照として、豚3頭の正常な肝臓組織切片を用いた。

## 成 績

**肉眼所見：**症例1の肝臓（嚢胞形成が軽度な症例）では、直径約0.2cmの小さな嚢胞が外側左葉全体に多数

<sup>†</sup> 連絡責任者：重松幸典（神奈川県食肉衛生検査所）

〒243-0022 厚木市酒井892-1

☎046-228-3516 FAX046-227-6924

E-mail : shigematsu.8i7@pref.kanagawa.jp

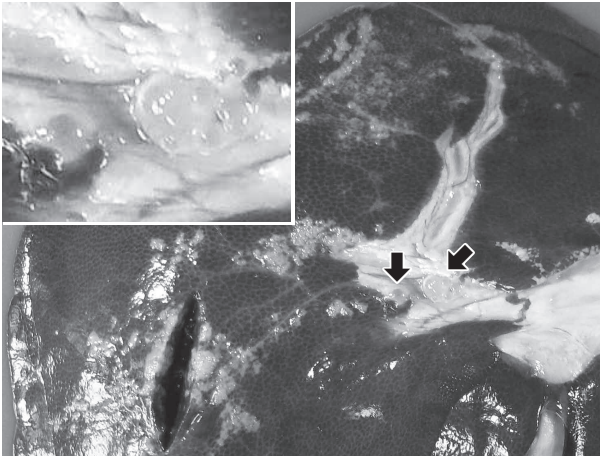


図1 肝臓の臓側面の肉眼像 (症例1)  
外側左葉では、小嚢胞が多発し、肝門部には比較的大きな嚢胞が確認できる (矢印)。挿入図は矢印の嚢胞の拡大を示している。



図3 右腎臓の背側面の肉眼像 (症例3)  
右腎臓には大小の嚢胞が全体に認められる。嚢胞壁は平滑で、腎臓の実質は菲薄化している。



図2 肝臓の臓側面の肉眼像 (症例3)  
大小さまざまな嚢胞の集塊が内外側左葉を中心に、方形葉、内側右葉に形成されている。

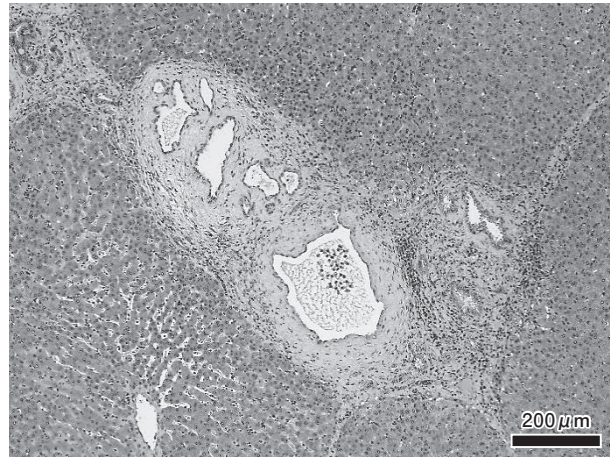


図4 肝臓の嚢胞の組織像 (症例1)  
嚢胞は門脈域に形成され、増生した結合組織で取り囲まれている (HE 染色 Bar=200 $\mu$ m)。

形成され、一部の嚢胞は数珠状に配列していた。肝門部では直径0.5~1.0cmの比較的大きな嚢胞が認められ、内容は漿液性であった (図1)。症例2の肝臓 (嚢胞形成が中程度の症例) では、直径0.1~1.0cmの嚢胞の集塊がおもに外側左葉に形成され、内容は漿液性であった。肝門部では直径0.1~0.6cmの嚢胞が肝管に沿って形成されていた。症例1及び症例2では、腎臓を含む他の臓器には肉眼的な病変は認められなかった。症例3の肝臓 (嚢胞形成が重度な症例) では、腫大が認められ、正常の約2倍の重量であった (3.8kg)。大小さまざまな嚢胞の集塊が内外側左葉を中心に、方形葉、内側右葉に形成され、内容は漿液性であった。最大の嚢胞は肝門部に認められ、直径2.2cmであった (図2)。また、右腎臓は正常の約1.5倍に腫大し、大小の嚢胞が全体に認められた。皮質及び髄質は菲薄化し、前端には出血、壊

死が認められた (図3)。左腎臓では小さな嚢胞が散見された。

**病理組織学的所見：**肝臓の嚢胞は症例によっては程度に差があるものの、3症例ともに病理組織学的所見は共通していた。嚢胞は肝臓の間質、特に門脈域や門脈域辺縁部に形成され、肝臓の実質内には観察されなかった (図4)。嚢胞は増生した結合組織で取り囲まれ、近傍には大型胆管が散見された。嚢胞を内張りしている上皮細胞は一層の立方状、円柱状または扁平で異型性がなく、一部には杯細胞が認められた。胆管周囲には好中球及びリンパ球が浸潤し、リンパ濾胞が散見された。また、嚢胞の周囲あるいは内腔では、好中球、マクロファージが浸潤しているものもあった。症例3の右腎臓では大小の嚢胞が皮質及び髄質に多発し、好酸性液状物を貯留していた。嚢胞を内張りしている上皮細胞の大半は剝離して

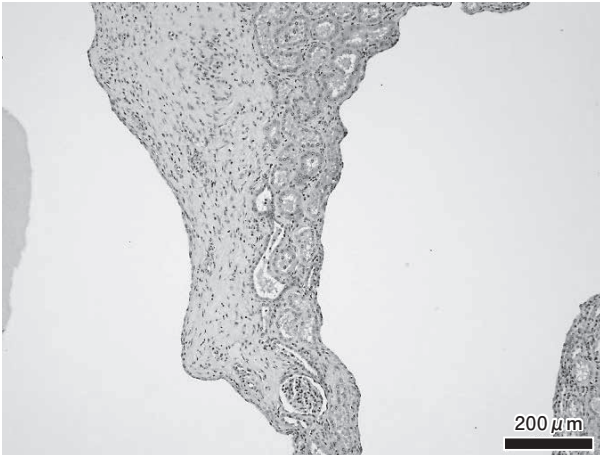


図5 右腎臓の嚢胞の組織像(症例3)  
嚢胞を内張りする上皮細胞の大半は剝離し、嚢胞間には糸球体や尿管がわずかに残存している(HE染色 Bar=200μm).

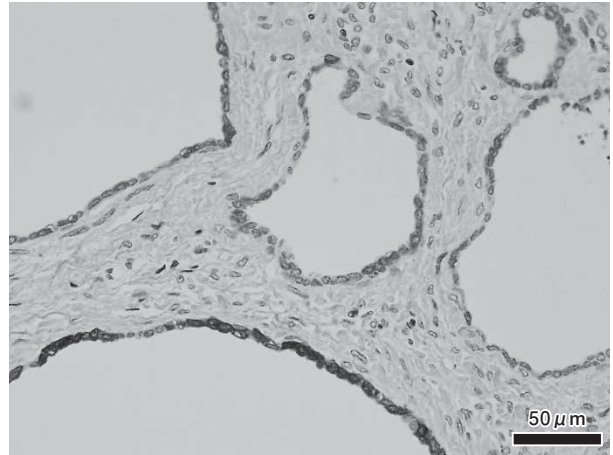


図6 肝臓の嚢胞の組織像(症例2)  
嚢胞を内張りする上皮細胞はLyz陽性を示している(Lyzを用いた免疫染色 Bar=50μm).

いたが、一層の立方状または扁平な細胞が認められるものもあった。この上皮細胞には、硝子滴変性が散見された。間質には線維化やリンパ球の巣状あるいはび慢性浸潤像が観察された。嚢胞間には、糸球体や尿管を含む腎実質がわずかに残存していた(図5)。なお、左腎臓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:** Lyz に対して、肝臓の嚢胞は症例1では一部陽性、症例2及び症例3では約半数が陽性を示した(図6)。また、対照群の胆管周囲付属腺は大部分が陰性または弱陽性で、一部のみが陽性となった。CgA に対して、肝臓の嚢胞は3症例ともに、嚢胞を内張りする上皮細胞間に陽性細胞がわずかに介在していた。また、対照群の胆管周囲付属腺でも、腺上皮細胞間に陽性細胞がわずかに介在していた。

### 考 察

本症例では、肉眼的に種々の大きさの漿液性嚢胞が肝臓に多数認められた。病理組織学的には、嚢胞は主として門脈域や門脈域辺縁部に形成され、増生した結合組織で取り囲まれていた。また、嚢胞は一層の上皮細胞で内張りされ、CgA 陽性細胞が上皮細胞間に介在していた。これらの所見は、過去に報告[5, 6]された豚のPBCに一致していた。

人のPBC38例の嚢胞形成部位は、左葉19例、両葉12例、右葉1例、不明6例で、左葉を中心に認められていた[7]。本症例の嚢胞は症例1では外側左葉のみに、症例2及び症例3では主として外側左葉に形成され、豚のPBCでも左葉に発生が偏る傾向がみられた。豚の肝臓では胆管周囲付属腺が大型胆管から小型胆管まで数多く存在するとされている[8]。また、豚は外側左葉が最も大きい肝葉であり、大型胆管である肝管の左側直径が

右側よりもはるかに大きいとされている[9]。したがって、PBCが左葉に偏って形成されたのは、豚では胆管周囲付属腺の存在する大型及び小型胆管が左葉に広く認められるためと考えられた。

肝内結石症では、胆管周囲付属腺におけるリゾチーム及びラクトフェリンの陽性細胞数が正常な肝臓よりも増加していたことから、これらの抗菌物質は細菌感染に対する局所的な防御機構に関与していると考えられている[10]。今回検索したすべての症例では胆管炎が観察され、症例2及び症例3では正常な肝臓と比べて明らかにLyz陽性細胞数が増加していた。これは、前述の肝内結石症と同様に細菌に対する生体防御反応として、PBCのリゾチーム/ムラミダーゼの産生が亢進したためと考えられた。

人のPBCの成因には胆管周囲付属腺の導管の閉塞が考えられており、これは炎症や循環障害に起因するものとされている[1, 11]。もう一つの成因として先天的素因が考えられており、常染色体優性遺伝である多発性嚢胞腎に合併することが多いとされている[4]。常染色体優性遺伝型嚢胞腎は両側性で、大小さまざまな嚢胞が皮質及び髄質に多発し、一部嚢胞には出血を伴い、組織学的には拡張した嚢胞間に糸球体や尿管群が認められるとされている[12]。これらの所見は症例3の多発性腎嚢胞の所見と一致しており、著者らは豚のPBCにおいても、人と同様に先天的素因を成因として疑った。しかし、症例3を検出後のと畜検査では、同一農場において多発性腎嚢胞を併発したPBCは確認されなかった。また、凍結保存された検体は確保されておらず、遺伝子診断はできなかった。これらのことから、症例3が遺伝性疾患であるとは断定できなかった。

## 引用文献

- [1] Nakanuma Y, Kurumaya H, Ohta G : Multiple cysts in the hepatic hilum and their pathogenesis: a suggestion of periductal gland origin, *Virchows Arch A*, 404, 341-350 (1984)
- [2] 中沼安二 : 胆管周囲嚢胞, 組織病理アトラス, 小池盛雄, 恒吉正澄, 深山正久, 森永正二郎編, 第5版, 193, 文光堂, 東京 (2005)
- [3] 中沼安二 : 肝内胆管障害機序, 肝臓を診る医者のための肝臓病理テキスト, 中沼安二編, 30-39, 南江堂, 東京 (2013)
- [4] Kida T, Nakanuma Y, Terada T : Cystic dilatation of peribiliary glands in livers with adult polycystic disease and livers with solitary nonparasitic cysts: an autopsy study, *Hepatology*, 16, 334-340 (1992)
- [5] Komine M, Kawasaki K, Akihara Y, Shimoyama Y, Okamoto M, Matsuda K, Hirayama K, Taniyama H : Multiple hepatic peribiliary cysts in a young pig, *Vet Pathol*, 44, 707-709 (2007)
- [6] Komine M, Kawasaki K, Okamoto M, Matsuda K, Hirayama K, Taniyama H : Histopathological distinction and evaluation of biliary and peribiliary cysts in pig liver, *J Comp Pathol*, 139, 202-207 (2008)
- [7] 大谷圭介, 植木敏晴, 川本研一郎, 野間栄次郎, 清水愛子, 藤村成仁, 坂口正剛, 松井敏幸, 八尾恒良 : Hepatic peribiliary cysts 4例の臨床経過 一邦臨床報告例38例の集計一, *日消誌*, 103, 961-968 (2006)
- [8] Yamamoto K, Itoshima T, Tsuji T, Murakami T : Three-dimensional fine structure of the biliary tract : scanning electron microscopy of biliary casts, *J Electron Microscop*, 14, 208-217 (1990)
- [9] Court FG, Wemyss-Holden SA, Morrison CP, Teague BD, Laws PE, Kew J, Dennison AR, Maddern GJ : Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy, *Brit J Surg*, 90, 440-444 (2003)
- [10] Saito K, Nakanuma Y : Lactoferrin and lysozyme in the intrahepatic bile duct of normal livers and hepatolithiasis: An immunohistochemical study, *J Hepatol*, 15, 147-153 (1992)
- [11] Terada T, Nakanuma Y : Pathological observation of intrahepatic peribiliary glands in 1,000 consecutive autopsy livers. III. Survey of Necroinflammation and cystic dilatation, *Hepatology*, 12, 1229-1233 (1990)
- [12] 城謙輔 : 嚢胞性腎疾患, 外科病理学, 向井清, 真鍋俊明, 深山正久編, 第4版, 891-893, 文光堂, 東京 (2006)

## Three Cases of Peribiliary Cysts in Feeder Pigs

Yukinori SHIGEMATSU<sup>†</sup>, Yasutoshi IMOTO, Tsutae KASHIMA,  
Erika OTSUJI, Masako MATSUNAGA and Shohei KUSHIMA

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

## SUMMARY

Peribiliary cysts were found in three feeder pigs. Cysts of various sizes were formed only in the left lateral hepatic lobe in case 1, mainly in the left lateral hepatic lobe in cases 2 and 3. Cysts tended to be in the left hepatic lobe. In all cases, the cysts contained serous fluid. In case 3, cysts were found in bilateral kidneys. Histopathological findings were common in all cases. Cysts were predominantly located in portal tract, surrounded by dense connective tissue and occasionally observed near large bile ducts. They were lined with a single layer of epithelial cells and endocrine cells were interposed. In all cases, cholangitis was observed. In two of three cases, the expression of lysozyme/muramidase positive cells had increased. In the right kidney of case 3, normal renal parenchyma, including glomeruli and renal tubules, slightly survived between the cysts. Case 3 was the first report of multiple renal cysts associated with peribiliary cysts in a pig.

— Key words : multiple renal cysts, peribiliary cysts, pig.

<sup>†</sup> Correspondence to : Yukinori SHIGEMATSU (Meat Inspection Station, Kanagawa Prefectural Government)

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

TEL 046-228-3516 FAX 046-227-6924 E-mail : shigematsu.8i7@pref.kanagawa.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 71, 593~596 (2018)