

頸部皮下の肥満細胞腫並びにその血管内浸潤がみられた ヨツユビハリネズミの1例

中山大輔 寸田祐嗣[†] 森田剛仁

鳥取大学農学部 (〒 680-8553 鳥取市湖山町南 4-101)

(2020年6月23日受付・2020年10月27日受理)

要 約

飼育されていたヨツユビハリネズミ (*Aterix albiventris*), 雌, 6歳齢に頸部皮下腫瘍が認められ, 死亡後に腫瘍を含む複数組織を病理組織学的に検索した. 腫瘍は独立円形細胞の腫瘍性増殖によって構成されており, これら細胞は大小不同の類円形核を有し, 一部で弱好塩基性の細胞質内顆粒を有していた. 同細胞質内顆粒はトルイジンブルー染色においてメタクロマジーを示した. また免疫組織化学的染色により腫瘍細胞の細胞質及び細胞膜はKIT (CD117) に陽性を示した. 以上の病理組織学的所見から, 本腫瘍を肥満細胞腫と診断した. 頸部皮下以外に転移病巣は確認されなかった. 多数の肥満細胞が肝臓並びに子宮の血管内に頻りに観察され, 腫瘍性肥満細胞の末梢循環が示唆された.

——キーワード: ヨツユビハリネズミ (*Aterix albiventris*), KIT (CD117), 肥満細胞腫.

-----日獣会誌 74, 137~140 (2021)

ハリネズミは, アフリカ, ヨーロッパ, ユーラシア大陸に生息しており, いくつかの種に分類されるが, ペットとして飼育されているハリネズミの多くがヨツユビハリネズミである. ヨツユビハリネズミの本来の生息地はアフリカであり, 背側体表面は特殊な棘に覆われた動物である. 近年, ハリネズミはペットとして飼育されており, さまざまな疾患の報告がある. 代表的なものとしては, 皮膚疾患, 消化器疾患, 腫瘍性疾患, ハリネズミふらつき症候群等が挙げられる [1]. ペットのハリネズミ由来の105検体の病理検査成績をまとめた報告によると, 約60%が増殖性疾患あるいは腫瘍性疾患であり, ハリネズミの自然発生疾患として腫瘍性疾患は重要である [2]. 頻度が高いものは扁平上皮癌, 子宮内膜間質性結節, 線維肉腫, 乳腺腫瘍であるが [1, 2], 筆者らが検索した限り, 肥満細胞腫の発生報告は2例のみであり [2, 3], その詳細な病理学的所見は乏しい. 今回, ハリネズミの頸部皮下に多結節状の腫瘍を認め, 病理組織学的及び免疫組織化学的検査により, 肥満細胞腫と診断したハリネズミの症例に遭遇したので報告する.

材料及び方法

症例: 一般家庭で飼育されていたヨツユビハリネズミ (*Aterix albiventris*), 雌, 6歳齢で, 左頸部皮下に可動性のある親指大の腫瘍を認めた. 腫瘍の増大を認め, 第49病日より食欲が廃絶し, 第51病日に死亡, 翌日に病理解剖された.

病理組織学的検査: 採材された左頸部皮下腫瘍2カ所, 肝臓及び子宮は10%中性緩衝ホルマリン液で固定後, 肉眼観察し, 定法に従いパラフィンに包埋, 3 μ mに薄切後, ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色並びにトルイジンブルー (TB) 染色を実施した.

免疫組織化学的検査: 左頸部皮下腫瘍2カ所, 肝臓のパラフィン包埋連続切片に対して, 免疫組織化学的検査を行った. 薄切切片を脱パラフィン後, 抗原賦活化処理として, 0.01Mクエン酸緩衝液 (pH5.4) に浸漬後, マイクロウェーブにて98 $^{\circ}$ C, 20分間処理を行った. 内因性ペルオキシダーゼ阻害処理として, 3%過酸化水素水に常温にて15分間浸漬した. 一次抗体として, 抗ヒトcytokeratinマウスモノクローナル抗体 (AE1/AE3, 100倍希釈), 抗ヒトKITウサギポリクローナル抗体

[†] 連絡責任者: 寸田祐嗣 (鳥取大学農学部共同獣医学科)

〒 680-8553 鳥取市湖山町南 4-101 ☎・FAX 0857-31-5422 E-mail: sunden@tottori-u.ac.jp

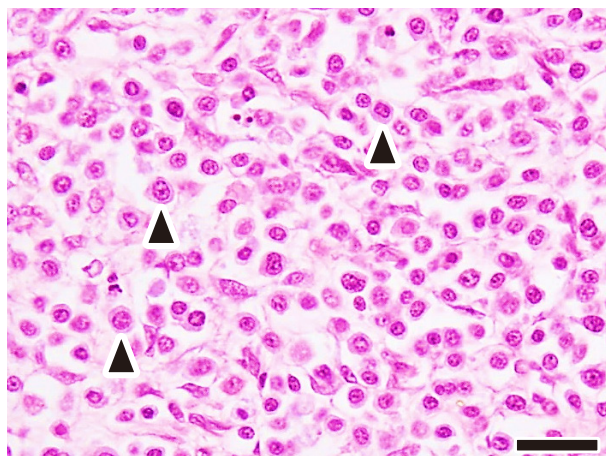


図1 頸部皮下腫瘍の組織像 (HE)
腫瘍細胞は弱好塩基性の細胞質内顆粒を有する (矢頭). (Bar=25 μ m)

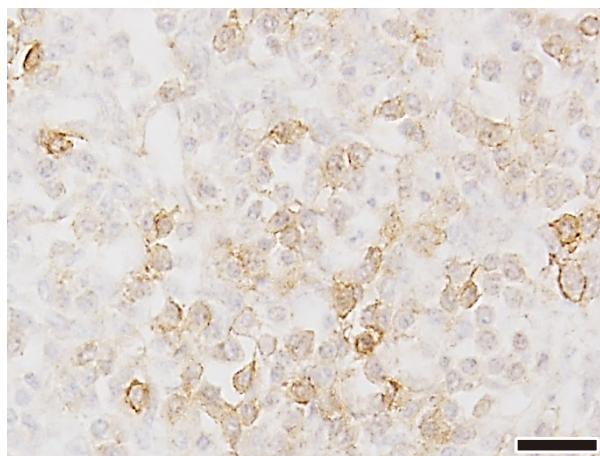


図3 頸部皮下腫瘍の免疫組織化学的染色 (KIT)
腫瘍細胞の細胞膜及び細胞質が陽性を示した. (Bar=25 μ m)

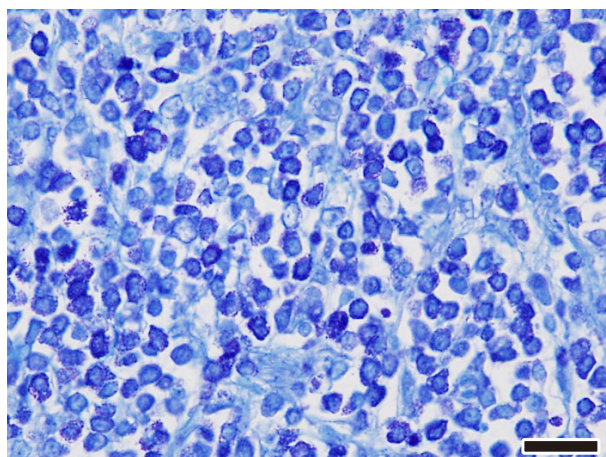


図2 頸部皮下腫瘍のトルイジンブルー (TB) 染色
腫瘍細胞の細胞質内顆粒はTB染色において異染性 (メタクロマジー) を示す. (Bar=25 μ m)

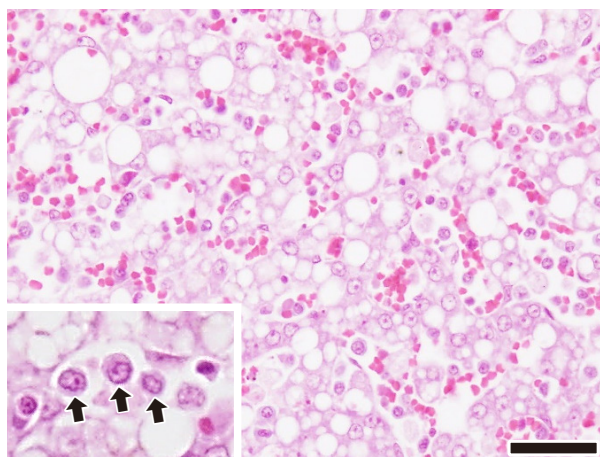


図4 肝臓の病理組織像 (HE)
肝細胞の脂肪変性を認め、類洞内に弱好塩基性の細胞質内顆粒を有する細胞が多数存在。同細胞は頸部腫瘍に認められた腫瘍細胞に類似する. (Bar=40 μ m).
挿入図：類洞内の腫瘍性肥満細胞 (矢印).

(100倍希釈) (以上, ダコ・ジャパン(株), 東京) を用い, 4 $^{\circ}$ C, 24時間反応させた. 発色には, ヒストファイン DAB 基質キット (株ニチレイバイオサイエンス, 東京) を用い, ヘマトキシリンで対比染色を行った. なお, KIT 染色については, 本症例とは異なるハリネズミの皮膚, 肝臓, 脾臓の切片を用意して, これらにおいて非特異的な反応が観察されないことを確認した.

成 績

肉眼所見 (ホルマリン固定後): 頸部皮下にはそれぞれ 5.5 \times 3.0 \times 2.0cm, 5.0 \times 3.5 \times 2.5cm の多結節状腫瘍が独立して存在しており, いずれの断面も白色充実性, 一部黒色調を呈していた. また, 肝臓は小葉中心部が白色調を示し, 小葉構造が明瞭であった. 子宮は膨満し,

硬結感を有しており, 断面において子宮壁間膜側がびまん性に肥厚していた.

病理組織学的所見並びに免疫組織化学的所見: 頸部皮下腫瘍は腫瘍細胞の増殖並びに壊死・融解, 脂肪組織, 結合組織, 少量の腺組織 (唾液腺) により構成されていた. 腫瘍細胞は独立円形で, 大小不同の類円形核を有し, 一部の腫瘍細胞 (約 10% 程度) は弱好塩基性の細胞質内顆粒を有していた (図 1). これら腫瘍細胞の細胞質内顆粒は TB 染色において異染性 (メタクロマジー) を示した (図 2). 腫瘍細胞の細胞質並びに細胞膜は KIT 陽性を示し (図 3), cytokeratin 陰性を示した. KIT 陽性細胞は約 30% 程度であった. また, これら腫瘍細胞が血管内に観察された. 加えて, 腫瘍内には組織球が混在していた.

肝臓は、肝細胞のび慢性重度の脂肪変性が認められた。類洞内及び小葉間動脈内に大型核と好塩基性の細胞質を有する異型細胞が散見された(図4)。これら細胞は頸部皮下腫瘍に認められた細胞に類似し、TB染色でメタクロマジーを示し、細胞質はKIT陽性を示した。

子宮壁間膜側はび慢性に肥厚しており、子宮粘膜下の筋層内には平滑筋が錯綜して増殖していた。これら平滑筋細胞に異型性は認められなかったが、一部で子宮腺を巻き込んでいた。また、子宮の血管内にも上記した腫瘍細胞に類似した細胞が存在していた。

考 察

腫瘍を構成する腫瘍細胞の形態、それら細胞の多くがTB染色においてメタクロマジーを示したことから、KIT陽性を示したことから、本病変を肥満細胞腫と診断した。発生部位は皮下結合組織が最も疑わしく、皮下脂肪組織と唾液腺を巻き込みながら増殖したと考えられた。

肥満細胞腫は、犬では最も発生頻度の高い腫瘍の1つであり、犬の皮膚腫瘍の15~20%を占め、悪性または潜在悪性とされる。腫瘍組織内には、しばしば好酸球浸潤と膠原線維の変性が認められ、これらは犬の肥満細胞腫の診断上有用な特徴である[4-6]。一方、猫の皮膚に発生する肥満細胞腫は高分化型、低分化型及び組織球様に分類され、組織学的には正常肥満細胞に類似した均一な単核細胞のシート状増殖からなるもの、細胞異型や多形が顕著で細胞質内顆粒も乏しいもの等、さまざまな形態を示す。好酸球浸潤と膠原線維の変性を認めることはまれで、通常はリンパ球の浸潤を伴う[4]。検索の限りでは、ハリネズミにおける肥満細胞腫の報告は2例のみであり[2, 3]、皮膚及び軟部組織に発生した腫瘍性病変の6.6%(1/15)である[2]。Raymondら[3]の論文によると、腫瘍組織内には好酸球、好中球、リンパ球及び組織球の中等度浸潤を認めたと報告している。しかし、本症例においては、好酸球浸潤は認められなかった。よって、ハリネズミの肥満細胞腫における好酸球浸潤の程度にはバリエーションがあることが示唆された。また本症例の腫瘍内には組織球が混在していたが、その意義については定かではなく、今後症例を蓄積して検討する必要がある。

本症例において、腫瘍性肥満細胞は肝臓の小葉間動脈及び類洞内、さらに子宮の血管内に認められた。肥満細胞性白血病は、犬で報告されているまれな疾患であり、骨髄並びに末梢血中に肥満細胞が著しく増加する疾患であり、明確な腫瘍形成を伴わない。原因は明らかでないが、肥満細胞に発現する受容体であるKITの異常が示唆されている[7, 8]。本症例では頸部皮下に明確な腫瘍が形成されており、同部の腫瘍性肥満細胞が血管内に浸潤した可能性が高く、肥満細胞性白血病の可能性

については否定的である。猫では脾腫を伴う脾臓原発の肥満細胞腫の症例において、腫瘍細胞が末梢血中にも検出された報告がある[9, 10]。また、リンパ腫、慢性腎不全、血管肉腫に罹患した猫において、まれに血液中の肥満細胞増多症 mastocytosis を認めることが報告されている[10]。本症例の血管内に観察された多数の肥満細胞は、頸部腫瘍内に認めた大小不同の腫瘍細胞に類似しており、腫瘍性肥満細胞が血管内に浸潤していた可能性が高いが、肥満細胞増多症とは異なると考えられる。しかし、本症例は一部臓器のみの検索にとどまったこと、末梢血の検査が実施できなかったことから詳細は不明である。

肥満細胞は stem cell factor の受容体である KIT を細胞膜に発現している。KIT はチロシンキナーゼ型受容体に分類され、肥満細胞の増殖、分化、活性化に重要である。犬では肥満細胞腫の症例の15~40%にKITの遺伝子変異が認められており、近年では分子標的薬の研究も進められている[5, 11]。腫瘍細胞のKIT染色性と予後の関連については犬、猫で研究されており、悪性度の高い肥満細胞腫においては細胞質内び慢性の強陽性像が検出される傾向がある[12, 13]。検索の限りでは、ハリネズミの肥満細胞におけるKIT抗体の染色性について記した論文はなく、本報告によりKITがハリネズミの肥満細胞腫のマーカーとしても有用であることがはじめて示された。悪性度や予後との関連については今後症例を蓄積して検討する必要がある。

また、子宮粘膜下における平滑筋の増殖が認められ、一部子宮腺を巻き込む様子が認められた。ハリネズミの子宮に生じる増殖性病変としては子宮内膜ポリープ、子宮内膜間質結節などが知られているが[2, 14]、本症例では明確な腫瘍形成はなく、両側の子宮壁がび慢性に肥厚していたため、子宮腺筋症を伴う過形成性変化であると考えた。子宮病変は偶発的に得られた所見であり、肥満細胞腫との関連は低いものと判断した。また、肝細胞の脂肪変性・脂肪化は斃死したハリネズミの約50%に観察される発生頻度の高い病理組織学的変化であり[15]、本病変についても肥満細胞腫との関連性はないと考えた。

引用文献

- [1] Gardhouse S, Eshar D : Retrospective study of disease occurrence in captive African pygmy hedgehogs (*Atelerix albiventris*), *Isr J Vet Med*, 70, 32-36 (2015)
- [2] Okada K, Kondo H, Sumi A, Kagawa Y : A retrospective study of disease incidence in African pygmy hedgehogs (*Atelerix albiventris*), *J Vet Med Sci*, 80, 1504-1510 (2018)
- [3] Raymond JT, White MR, Janovitz EB : Malignant mast cell tumor in an African hedgehog (*Atelerix albi-*

- ventris*), J Wildlife Dis, 33, 140-142 (1997)
- [4] 落合謙爾：肥満細胞腫，動物病理学各論，日本獣医病理学専門家協会編，第2版，474-475，文永堂出版，東京（2017）
- [5] Mauldin EA, Peters-Kennedy J : Mast cell tumors, pathology of domestic animals, M. Grant Maxie, 6th Edition, 730-733, Elsevier, Missouri (2016)
- [6] Hendrick MJ, Mahaffey EA, Moore FM, Vos JH, Walder EJ : Mast cell tumors, histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals, F. Yvonne Schulman, Second Series Volume II, 28-29, WHO, Washington, D.C. (1998)
- [7] 久末正晴：肥満細胞性白血病，獣医内科学-小動物編，日本獣医内科学アカデミー編，第2版，505，文永堂出版，東京（2018）
- [8] Hikasa Y, Morita T, Futaoka Y, Sato K, Shimada A, Kagota K, Matsuda H : Connective tissue-type mast cell leukemia in a dog, J Vet Med Sci, 62, 187-190 (2000)
- [9] Jacobs RM, Messick JB, Valli VE : Mast cell leukemia, tumors in domestic animals, Donald J. Meuten, 4th Edition, 190-191, Iowa State Press, Iowa (2002)
- [10] Piviani M, Walton RM, Patel RT : Significance of mastocytosis in cats, Vet Clin Path, 42, 4-10 (2013)
- [11] 田中智之：マスト細胞の分化に伴う機能制御，生化学，82, 1021-1031 (2010)
- [12] Kiupel M, Webster JD, Kaneene JB, Miller R, Yuzbasiyan-Gurkan V : The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors, Vet Pathol, 41, 371-377 (2004)
- [13] Sabattini S, Bettini G : Prognostic value of histologic and immunohistochemical features in feline cutaneous mast cell tumors, Vet Pathol, 47, 643-653 (2010)
- [14] Chambers JK, Shiga T, Takimoto H, Dohata A, Miwa Y, Nakayama Y, Uchida K : Proliferative lesions of the endometrium of 50 Four-Toed Hedgehogs (*Atelerix albiventris*), Vet Pathol, 55, 562-571 (2018)
- [15] Raymond JT, White MR : Necropsy and histopathologic findings in 14 African hedgehogs (*Atelerix Albiventris*): a retrospective study, J Zoo Wildlife Med, 30, 273-277 (1999)

A Case of Subcutaneous Mast Cell Tumor and Vascular Invasion in a Four-Toed Hedgehog

Daisuke NAKAYAMA, Yuji SUNDEN[†] and Takehito MORITA

*Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University, 4-101 Koyama-cho Minami, Tottori, 680-8553, Japan

SUMMARY

A hand-reared female Four-toed Hedgehog (*Atelerix albiventris*), aged 6 years old, had a subcutaneous mass on her neck. We conducted a histopathological examination of several organs, including the mass, in a post mortem. The mass comprised individual, round neoplastic cells, which had round nuclei exhibiting anisokaryosis and occasional basophilic intracytoplasmic granules. Toluidine blue staining revealed that these granules showed metachromasia. Immunohistochemically, the cytoplasm and cell membrane of the neoplastic cells were positive for KIT (CD117). Based on these histopathological findings, the mass was diagnosed as a mast cell tumor. Metastatic foci were not detected in any other organs. Neoplastic mast cells were observed in the blood vessels of the liver and uterus, suggesting peripheral circulation of neoplastic cells.

— Key words : Four-toed hedgehog (*Atelerix albiventris*), KIT (CD117), mast cell tumor.

[†] Correspondence to : Yuji SUNDEN (Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University) 4-101 Koyama-cho Minami, Tottori, 680-8553, Japan
TEL · FAX +80-857-31-5422 E-mail : sunden@tottori-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 74, 137 ~ 140 (2021)