

TOPICS: 神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumor

■ はじめに

病理診断医は日々診断する症例によって、その時々で関心を向ける疾患が移り変わるものだと思います。筆者は最近いくつかの神経内分泌腫瘍を連続して診断する機会があったため、興味の矢印が神経内分泌腫瘍に向いています。本腫瘍の発生は比較的稀ですが、しばしば転移病変を形成し、ものによってはホルモン産生による随伴症状が生じるなど、臨床でも問題となる腫瘍です。多くは肝臓、消化管などの体腔内臓器に発生しますが、皮膚に発生するものも見られ、近年の研究ではこれまで知られてきた腫瘍組織が神経内分泌への分化傾向を示すことが明らかになってきたりと、その病態は様々です。今回はそんな神経内分泌腫瘍について概要を説明した上で、いくつかの腫瘍について組織像と共にご紹介いたします。



高橋 圭
DVM, DJCVP, Ph.D

■ 神経内分泌腫瘍とは

神経内分泌腫瘍はその名の通り、神経内分泌細胞に由来する腫瘍組織です。神経と内分泌細胞の双方の機能を有しており、ホルモンや神経伝達物質の分泌を行います。本腫瘍を表す用語としてカルチノイド (carcinoid) が知られますが、これは「癌もどき」という意味になり、しばしば悪性の挙動を示す本腫瘍の病態を反映していない場合も多く、現在、ヒト医療ではカルチノイドという呼称は使われず、神経内分泌腫瘍に統一されるようになりました。当センターでも基本的には神経内分泌腫瘍という診断名を用いています。

神経内分泌腫瘍の多くは類似した組織像を示し、立方形～多角形の腫瘍細胞が胞巣状、索状あるいは腺管状配列を示しながら密に増

殖します。本腫瘍に特徴的な増殖パターンとして腫瘍細胞が花びら状 (放射状) に配列するロゼット状配列があり、診断に有用な所見です。本腫瘍はしばしば腺癌に類似した組織像を示し、HE染色では癌腫との厳密な鑑別が困難な場合がありますが、その場合は神経内分泌細胞が有する細胞質内顆粒を検出することで鑑別が可能となります。細胞質内顆粒の検出には、以前は鍍銀染色の応用法であるグリメリウス法が行われてきましたが、近年は抗Synaptophysin抗体、あるいは抗Chromogranin A抗体を用いた免疫染色が一般的に用いられており、当センターでもこれらの抗体を診断に使用しています。

肝臓/胆管の神経内分泌腫瘍

神経内分泌腫瘍は比較的稀な疾患ですが、その中でも診断する機会が多いのは肝臓に発生する神経内分泌腫瘍です。本腫瘍は肝内胆管に分布する神経内分泌細胞を由来として発生すると考えられています。肉眼的には腫瘤状病変が多数形成される場合が多く、組織学的には立方形から多角形の腫瘍細胞が緻密な膠原線維によって区画されながら充実性に増殖し、しばしばロゼット様配列を示します。腺管様構造を示す領域も観察されることから、HE染色では胆管腫瘍との鑑別が困難な場合があり、その際は免疫染色が有効となります。

また、肝外を走行する胆管においても神経内分泌腫瘍が形成されることが知られます。猫で比較的多く観察され、当センターで検査したのも殆どが猫の症例でした。胆道の機械的な閉塞による症状 (黄疸など) が生じる場合が多いようです。組織学的には肝臓で観察される神経内分泌腫瘍と類似した組織像を示します。

消化管の神経内分泌腫瘍

消化管においても神経内分泌腫瘍の形成が稀にみられます。肝臓と比較して発生は少なく、当センターでは2020年-2025年6月まで3例でした (肝臓、胆道系の神経内分泌腫瘍は27例)。組織学的には一般的な神経内分泌腫瘍と類似した組織像を示します。

神経内分泌腫瘍は犬や猫のみならず、様々な動物種で発生します。当センターでの診断経験はありませんが、珍しい症例としてフトアゴヒゲトカゲというペットとして一般的なトカゲでは胃に神経内分泌腫瘍が発生することが知られています。国内でも複数症例を取りまとめた報告が行われており (1)、好発疾患である可能性が示唆されています。

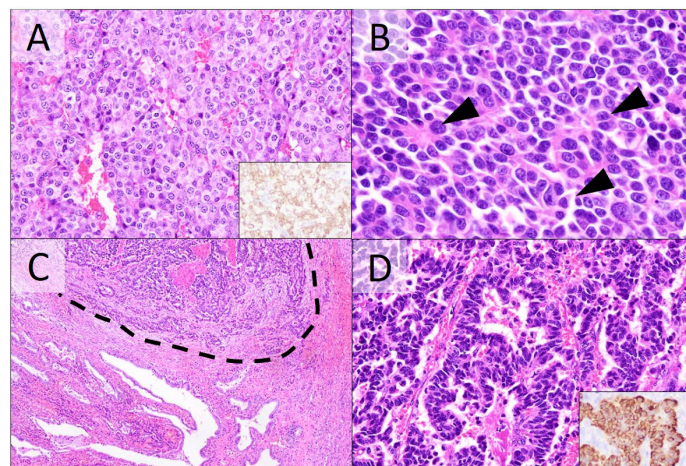


図1. 肝臓、胆管の神経内分泌腫瘍。

A,B: 肝臓 (犬)。腫瘍細胞が充実性(A)、あるいはロゼット状 (B、矢頭) に増殖している。腫瘍細胞は抗Synaptophysin抗体に陽性 (A挿入図)。C,D: 胆管 (猫)。粘膜固有層に腫瘍組織が形成され (C点線)、胆管は狭窄する。腫瘍細胞の索状、腺管様増殖を認め (D)、抗Chromogranin A抗体に陽性 (D挿入図)。

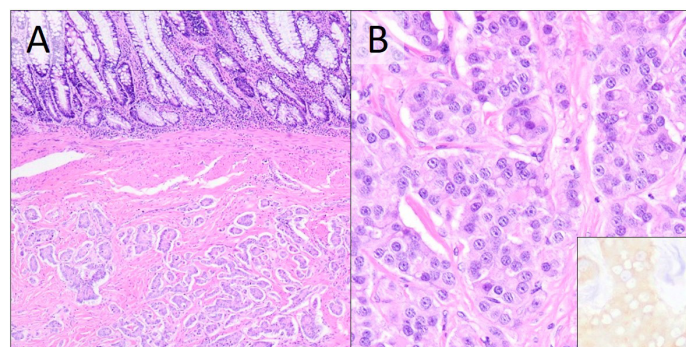


図2. 消化管 (小腸) の神経内分泌腫瘍 (犬)。

粘膜下組織から筋層にかけて腫瘍組織が形成され (A)、類円形から多角形の腫瘍細胞が増殖している (B)。腫瘍細胞は抗Synaptophysin抗体に陽性 (B挿入図)。

インスリノーマ

神経内分泌細胞は内分泌としての機能を有しています。特に膵臓の膵島に由来する腫瘍はしばしばホルモン分泌能を有し、産生ホルモンによって細分類されます。中でも診断する機会が多いのはインスリノーマです。

インスリノーマはインスリン産生を行うランゲルハンス島β細胞に由来する腫瘍です。多角形で弱好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が線維性結合組織によって区画されながら充実性に増殖します。確定診断には抗インスリン抗体を用いた免疫染色が有効ですが、多くの場合インスリン産生に伴う低血糖を示すことから、総合的にインスリノーマと判断して免疫染色を行わないこともあります。

ヒトのインスリノーマは殆どが良性とされますが、犬では殆どが悪性で転移病変を形成するため、経過には注意が必要です。また、本腫瘍はフェレットでも好発することが知られており、副腎腫瘍、リンパ腫と合わせてフェレットの三大腫瘍とされています。

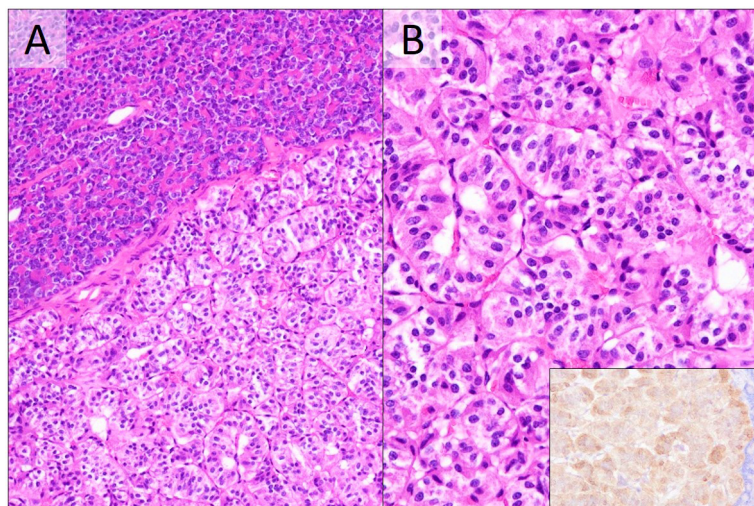


図3. インスリノーマ（犬）。
膵臓において腫瘍組織が形成される(A)。腫瘍細胞が膠原線維によって区画されながら密に増殖する(B)。腫瘍細胞は抗インスリン抗体に陽性（挿入図）。

メルケル細胞癌

メルケル細胞は表皮の基底層に分布する神経内分泌細胞であり、触覚の受容に関与します。本細胞に類似した腫瘍細胞が増殖する疾患がメルケル細胞癌です。猫に好発し、犬では稀です。多角形の腫瘍細胞が索状、びまん性あるいは充実性に増殖し、リンパ腫や未分化癌との鑑別が困難な場合がありますが、神経内分泌腫瘍マーカーである synaptophysin に陽性を示すことから区別されます。

また、猫のメルケル細胞癌では皮膚においてウイルス性局面、ボーエン様上皮内癌、扁平上皮癌などのパピローマウイルス関連皮膚病変が形成されることが知られており（2）、近年の研究ではメルケル細胞癌の発生にもパピローマウイルスが関連していることが明らかになりました（3）。上述の通りメルケル細胞癌は他の腫瘍性疾患との鑑別に苦慮する場合がありますが、周囲皮膚におけるパピローマウイルス関連皮膚病変の有無も診断の補助となります。

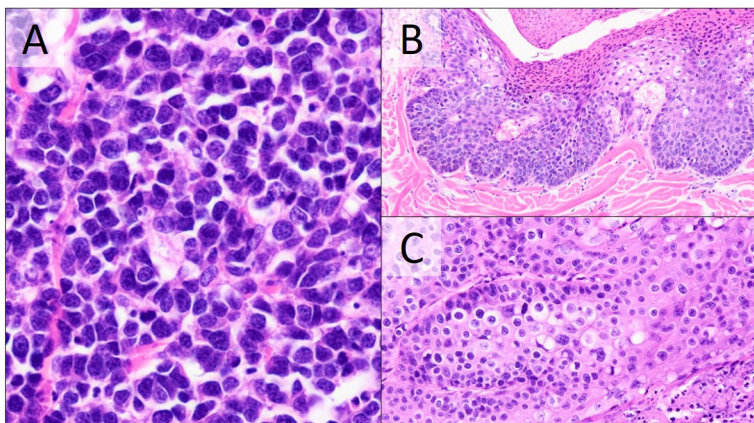


図4. メルケル細胞癌（猫）。
多角形の腫瘍細胞が充実性に増殖し、索状配列も観察される(A)。本症例では腫瘍組織周囲の皮膚にウイルス性局面(B)、扁平上皮癌(C)などの皮膚病変も認められ、パピローマウイルスとの関連が示唆される。

肛門囊腺癌

肛門囊腺癌は肛門囊周囲のアポクリン腺に由来する腫瘍です。殆どが犬に発生し、高率に近傍リンパ節に転移病変を形成するほか、上皮小体ホルモン関連ペプチド（PTH-rp）の産生により高カルシウム血症が生じる場合があります。臨床的にも重要な疾患です。

本腫瘍にはいくつかの増殖パターンがありますが、比較的多くみられるパターンでは立方形～多角形の腫瘍細胞が胞巣状に区画されながら充実性に増殖し、ロゼット状配列もしばしば認められます。組織学的にはいわゆるアポクリン腺癌というよりも、これまで述べてきた神経内分泌腫瘍の組織像に類似しています。近年の研究では、肛門囊腺癌で増殖する腫瘍細胞が神経内分泌マーカーである Synaptophysin や Chromogranin A 抗体に陽性を示すとの報告があり、神経内分泌細胞への分化傾向を示すことがわかっています（4,5）。正常な肛門囊周囲のアポクリン腺においても Chromogranin A 抗体陽性の神経内分泌細胞が分布することから、同細胞が由来である可能性が考えられています。

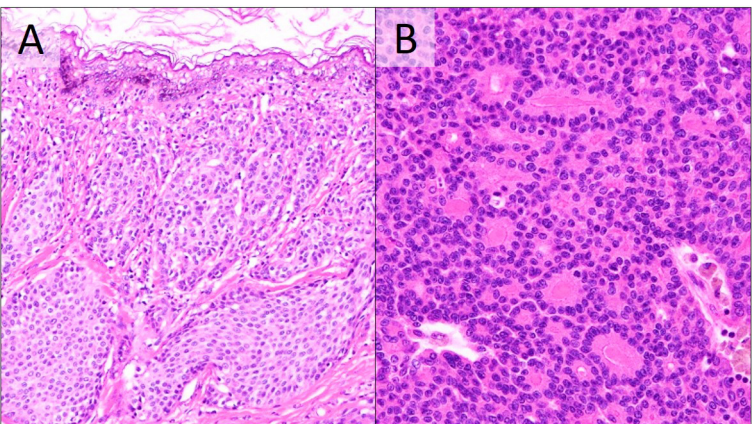


図5. 肛門囊腺癌（犬）。
肛門囊周囲の真皮から皮下組織にかけて腫瘍組織を認め、多角形の腫瘍細胞が充実性に増殖する(A)。腫瘍細胞のロゼット状配列も観察される(B)。

【参考文献】

1. 嘉手苅将, 鈴木哲也, 宇根有美. (2010). フトアゴヒゲトカゲの胃原発カルチノイドの3例, 日獣会誌, 63, 945～949
2. Ito S et al., Comparative In Vitro and In Vivo Studies on Feline, Canine, and Human Merkel Cell Carcinoma. Vet Pathol. 2021 Mar;58(2):276-287.
3. Ito S et al., Involvement of *Felis catus* papillomavirus type 2 in the tumorigenesis of feline Merkel cell carcinoma. Vet Pathol. 2022 Jan;59(1):63-74.
4. Ogawa B, et al., Neuroendocrine carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in a dog. J Vet Diagn Invest. 2011 Jul;23(4):852-6.
5. Suzuki K et al., Immunohistochemical characterization of neuroendocrine differentiation of canine anal sac glandular tumours. J Comp Pathol. 2013 Aug-Oct;149(2-3):199-207.

サンリツセルコバ検査センター

公式LINE

はじめました！



過去のアーカイブが閲覧可能！

＜＜＜ QRコードで追加

もしくは【友だち検索】からIDで検索して追加

@361sdlkit



株式会社 サンリツセルコバ検査センター