

TOPICs: 犬の尿路上皮癌 Canine Urothelial Carcinoma

■ はじめに

下部尿路（膀胱、前立腺および尿道）に形成される腫瘍として最も多いのは尿路上皮癌です。犬の悪性腫瘍全体では2%程度ですが、膀胱（尿路）原発の腫瘍では7割を超えるとされています。尿路は外界と連続した臓器であることから組織採取（尿沈渣、洗浄液沈渣など）が比較的容易であり、近年は遺伝子検査などの診断/治療を補助する検査の開発も進んでいます。そこで今回のセルコバニュースでは犬の尿路上皮癌について、まずは病変全体の組織像を紹介し、その上で臨床の先生も触れる機会の多い細胞診やセルパックによる組織検査について簡単に解説します。その上で、現在犬において一般化しており、弊社でも検査を実施しているBRAF遺伝子変異検査およびHER2発現検査についても、その原理とともにご紹介します。尿路上皮癌を疑う症例に出会った際の参考になれば幸いです。



高橋 圭
DVM, DJCVP, Ph.D

■ 尿路上皮癌の組織像

外科切除組織による組織検査

尿路上皮癌は組織学的に「乳頭状、非浸潤型」、「乳頭状、浸潤型」、「非乳頭状、非浸潤型」および「非乳頭状、浸潤型」の4つに分類されますが、多くは強い浸潤傾向を示し、90%程度が浸潤型に分類されるとされています。組織学的には膀胱粘膜から連続する腫瘍組織が形成され、尿路上皮由来の腫瘍細胞が不整な巣状、乳頭状構造をとりながら増殖しています。腫瘍細胞は全体的に高い異型性を示し、核の大小不同を認め、有糸分裂像を多見します。腫瘍組織は強い浸潤傾向を示し、尿管内浸潤も観察されます。

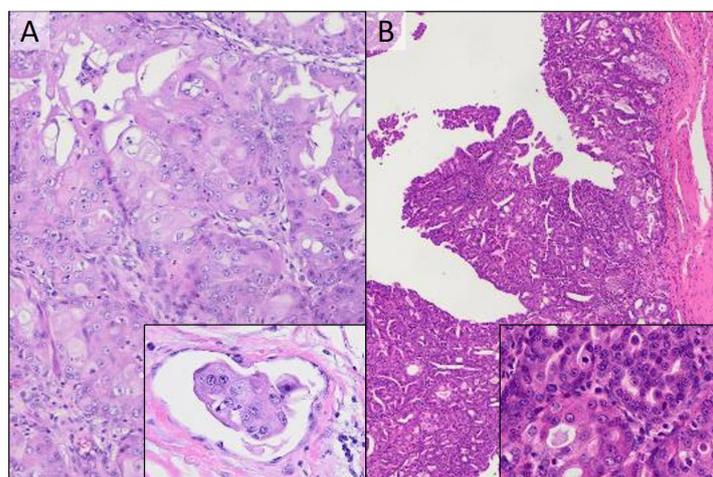


図1：尿路上皮癌（外科切除）。A：乳頭状、浸潤型。異型性を示す尿路上皮由来の腫瘍細胞の増殖を認め、尿管内浸潤像が観察される（挿入図）。B：乳頭状、非浸潤型。増殖巣の基底膜構造は保持される。腫瘍細胞の異型性は高度（挿入図）。

細胞診/部分組織検査

近年では尿路上皮癌の治療として内科的治療の比率が高くなってきており、外科処置による膀胱全体の組織検査の依頼は少なくなってきましたが、その代わりにカテーテル吸引組織による細胞診や沈渣のセルパックによる検査の依頼は非常に増えています。これらの検査では浸潤性の評価は不可能ですが、適切な部位から細胞が採取されれば癌（悪性上皮性腫瘍）と診断するのは比較的容易です。塗抹標本で観察される細胞および核は大小不同を示し、高いN/C比を認めます。核クロマチンは微細顆粒状で、しばしば明瞭な大型核小体を含み、有糸分裂像も散見されます。また、特徴的な所見として細胞質内にMelamed Wolinska小体と呼ばれる好酸性滴状物が含まれる場合があります。本所見は尿路上皮由来であることを強く示唆するものと考えられています。また、沈渣をホルマリン固定して作成したセルパック標本もしばしば検査に用いられます。こちらの検査においても尿路上皮癌である場合には高い異型性を示す上皮細胞が採取されることから診断は比較的容易であり、後述するHER2の発現検査にも用いることが可能です。一方、膀胱炎などの炎症性変化においても異型性を示す上皮細胞が観察される場合がありますが、これらは炎症に伴う尿路上皮の再生性変化と考えられます。腫瘍との鑑別が困難な場合もあり、所見の解釈には注意が必要です。

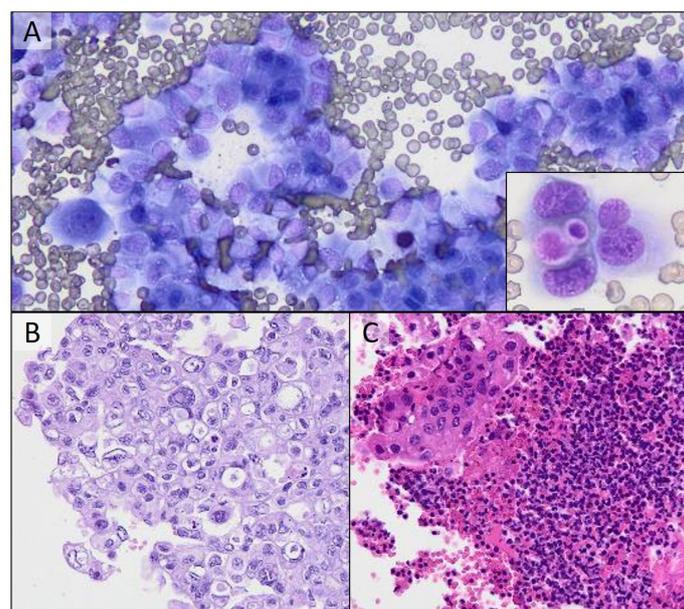


図2：細胞診/部分組織検査所見。A：細胞診。異型性を示す上皮様細胞が採取され、Melamed Wolinska小体を有する細胞も認める（挿入図）。B,C：セルパック標本。B：尿路上皮癌の症例。異型性を示す尿路上皮細胞が採取される。C：診断が困難な症例。核の大小不同を示す尿路上皮細胞を散見するが、好中球を主体とした炎症細胞が多数採取され、炎症に関連した再生性変化の可能性が示唆される。

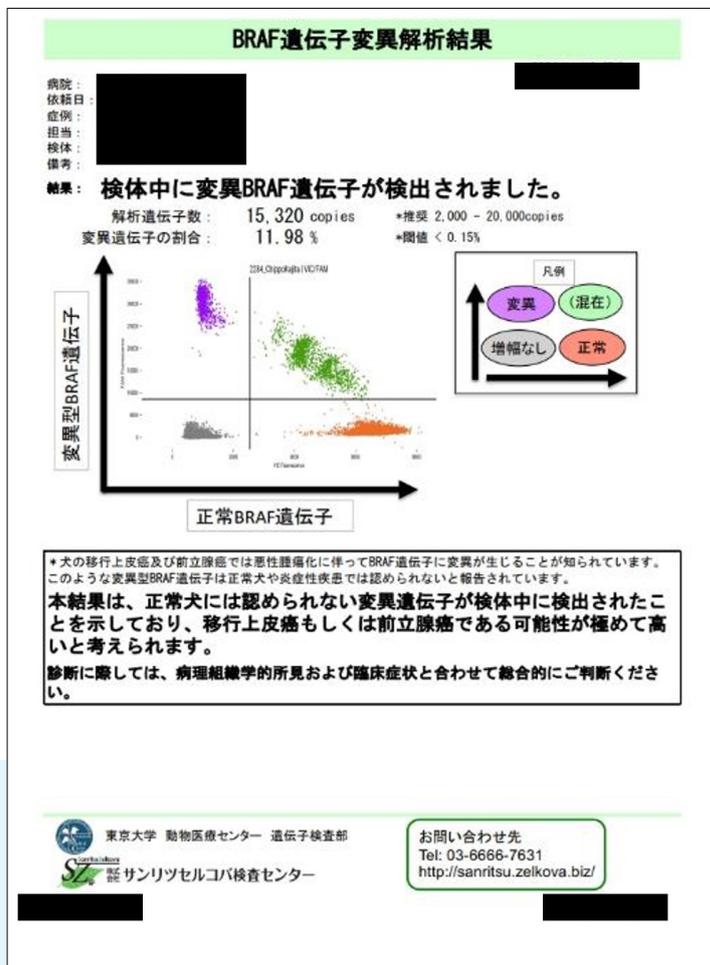
BRAF遺伝子変異検査

犬の下部尿路腫瘍については多様な分子異常が明らかとなっており、そのうち**BRAF遺伝子変異検査**は診断ツールとして一般化してきており、しばしば細胞診やセルパックによる組織検査と合わせて実施されます。

BRAF遺伝子は細胞の分化や増殖などに重要なMAPK/ERK伝達経路というシグナル伝達経路に関与する分子の一つです。この遺伝子の600番目のアミノ酸がバリンからグルタミン酸に置換される変異（V600Eミスセンス変異）が犬の腫瘍で検出されることが報告されており（Mochizuki et al., 2015）、とりわけ**尿路上皮癌や前立腺癌では60~80%の頻度で変異を生じることが知られています**。ちなみにヒトの膀胱癌や前立腺癌ではこの変異は稀だそうです。また、猫では本変異は報告されておらず、残念ながらこの検査は猫の膀胱/前立腺腫瘍には不適用です。

BRAF遺伝子変異検査では腫瘍を疑う細胞成分からDNAを抽出し、PCRにより変異領域の遺伝子を増幅することで変異を検出します（図3）。尿路上皮癌や前立腺癌の診断において非常に有効な検査ですが、**20-30%程度の症例では陰性を示す場合もあるので**、細胞学的、組織学的な検査の結果も含めて総合的に判断することが重要です。

図3：弊社で受託しているBRAF遺伝子変異検査の報告書（図2.Cの症例）。膀胱洗浄液沈渣を用いた検査において変異を認め、グラフの縦軸方向に紫色/緑色のドットが観察された。デジタルPCRによる検出系を用いており、検体中の変異遺伝子の割合が少数であっても変異を検出可能のため、炎症細胞や正常な尿路上皮が混在する検体においても高精度に検出できる（本検査は現在、東京大学動物救急センター遺伝子検査部に検査受託を行っています）。



HER2発現検査

尿路上皮癌は強い浸潤傾向を示し、高率に転移病変を形成することから完全な切除は困難な場合が多く、**近年は内科療法を選択する症例も増えている**ようです。内科療法では主にNSAIDsや抗腫瘍薬を使用しますが、近年は抗腫瘍薬に代わって分子標的薬が用いられるようになってきています。代表的なものが**HER2阻害薬であるラパチニブ**であり、この薬の効果を予測するのがHER2発現検査です。

HER2は**細胞膜に発現するタンパク質**の一種であり、細胞の増殖に関与します。犬の尿路上皮癌では多くの腫瘍細胞においてHER2が過

剰発現することが明らかになっており（Tsuboi et al., 2019）、これを踏まえて実施されているのがHER2発現検査です。抗HER2抗体を用いた免疫染色による染色強度について4段階のスコアリングを行い、2-3の場合を陽性と判断しています。臨床試験においてもラパチニブは高い治療成績を示すことが報告されており（Maeda et al., 2022）、今後はよりスタンダードな治療法になることが期待され、それに伴い当センターにおけるHER2発現検査の需要もより増えていくものと考えられます。

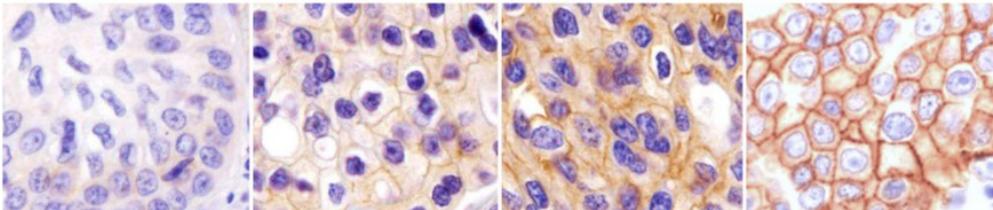


図4：膀胱腫瘍のHER2発現検査の評価基準となるHER2スコア一覧（Tsuboi et al.より引用）。左からスコア0, スコア1+, スコア2+, スコア3+。
 ※スコア2+以上を陽性と判定する。

【参考文献】

- Mochizuki H, et al., Detection of BRAF Mutation in Urine DNA as a Molecular Diagnostic for Canine Urothelial and Prostatic Carcinoma. PLoS One. 2015 Dec 9;10(12):e0144170.
- Tsuboi M et al., Assessment of HER2 Expression in Canine Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. Vet Pathol. 2019 May;56(3):369-376.
- Maeda S, et al. Lapatinib as first-line treatment for muscle-invasive urothelial carcinoma in dogs. Sci Rep. 2022;12(1):4.

サンリツセルコバ検査センター
公式LINE 始めました!



友だち登録をお願いします!

≪ 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

@361sdkit

sanritsu/zelkova 株式会社 サンリツセルコバ検査センター

公式LINEがスタートしました！これまでのセルコバニュースのアーカイブをすべてご覧いただけるほか、弊社の総合検査案内の確認や、検査依頼書や物品注文、通販サイトへのアクセスもスムーズにご利用いただけます。最新情報を手軽にチェックできる便利なツールとしてぜひご活用ください。友だち追加をお待ちしております！