

# 犬の原発性心臓腫瘍の臨床および病理学的研究

2013 年

岐阜大学大学院連合獣医学研究科  
(東京農工大学)

山本慎也

## 目 次

緒 言	1
<b>第1章 心臓血管肉腫に関する臨床および病理学的研究</b>	
序 文	6
材料と方法	9
結 果	19
考 察	44
小 括	53
<b>第2章 大動脈小体腫瘍に関する臨床および病理学的研究</b>	
序 文	55
材料と方法	58
結 果	66
考 察	80
小 括	83
<b>第3章 心膜中皮腫に関する臨床および病理学的研究</b>	
序 文	85
材料と方法	89
結 果	93
考 察	109
小 括	113

総括	-----	115
謝辞	-----	119
引用文献	-----	120

## 緒 言

心臓腫瘍は心臓および心膜に発生する腫瘍の総称である。発生頻度は心疾患の中でも特に低く、腫瘍性疾患全体で見ても遭遇する機会のきわめて少ない疾患といえる(2)。

ヒトの心臓腫瘍は他臓器に原発した腫瘍の転移病巣として発生することが多い(2)。転移の経路には、隣接する臓器や組織(肺、縦隔など)からの直接浸潤、血管やリンパ管を介する遠隔転移、大静脈または肺静脈内腫瘍の心腔内進展、あるいはこれらの経路を組み合わせた転移などがある(2)。代表的な転移性腫瘍として、肺癌および乳癌は直接心膜に浸潤することが多く、肺癌は肺静脈を経て左心系にも侵入する。また、副腎に転移したものが下大静脈を経て右心系に入り込むこともある。骨髄性白血病では白血病細胞が心筋層内に浸潤する。また、非ホジキンリンパ腫も高率に心臓を侵す(108)。これら転移性心臓腫瘍の発生率は全剖検例の10~20%、そして悪性腫瘍剖検例の1.7~9.0%に相当するとされている(91)。一方、原発性心臓腫瘍の発生頻度は転移性腫瘍の1/100~1/1,000程度とされている(2)。原発性心臓腫瘍のうち良性腫瘍が約75%で、その半数を占めるのが粘液腫である。悪性腫瘍は約25%で、その95%が肉腫である。また、剖検において心臓原発腫瘍が検出される割合は0.0017~0.33%とされ(2)、報告によって200倍近い違いがみられているが、その背景として挙げられるのは、心臓腫瘍の病理学的診断基準の変遷や剖検症例の選択にかかるバイアスなどである(2)。Mayo Clinicからの新旧2つの報告によれば、原発性心臓腫瘍の発生率は1915~1931年には0.047%であったものが、1954~1979年には0.17%と3.6倍に増加している(79, 135)。開心術が普及しておらず心臓腫瘍の診断が剖検のみに委ねられていた時代と、今日のように診断技術が向上しカテーテル生検や外科手術による病理診断が可能になった時代とでは、発生状況のサーベイにかかる状況が大きく異なっているのは当然である。現在は、心エコー検査、CT、MRIなどの画像診断によって、生前

診断を下すことが可能になってきているため、心臓腫瘍の症例数がかかり増加してきている (2)。心臓腫瘍症例の臨床症状は様々であり、非特異的なものが多い。最も頻繁にみられる症状は労作時呼吸困難で、全症例の 75 %以上に認められている (111)。原発性腫瘍の 70 ~ 80 %は粘液腫等の良性腫瘍であるため、開心術による腫瘍摘出手術が治療の主体となっている (111)。一方、悪性腫瘍はそのほとんどが致死的であり、根治切除は困難である。化学療法や放射線療法に反応する腫瘍はリンパ腫以外にはない (108)。

犬でも心臓腫瘍の発生は比較的まれで、その発生頻度は 0.12~4.33%とされている (32, 128)。しかしながら、近年、予防医療の普及や診断および治療技術の進歩などによる寿命の延長、画像診断の技術や機器の飛躍的な向上に伴い、小動物臨床の現場でも心臓腫瘍を生前に診断する機会が増えている (97)。中でも最も多く遭遇するのが右心房または右心耳原発の血管肉腫である(30, 69)。本腫瘍は組織型が確定された心臓腫瘍（心膜を除く）の 69%を占めている。これに次ぐのが大動脈小体腫瘍（8%）、リンパ腫（4%）、異所性甲状腺腫瘍（1%）である (129)。その他、いずれも散発的ではあるが、粘液（肉）腫、横紋筋（肉）腫、軟骨肉腫、線維（肉）腫、脂肪腫、骨肉腫、顆粒細胞腫、平滑筋（肉）腫、悪性間葉腫などが報告されている (7)。犬の場合はヒトと違って良性の原発腫瘍はまれであり、粘液腫、線維腫、平滑筋腫などが報告されている (97)。良性腫瘍は成長が緩徐で単発性であることから、血管閉塞や広範な心筋壊死を来さない限り不顕性であることが多い (97)。これまでの報告によると、犬では転移性腫瘍よりも原発性腫瘍が圧倒的に多いが (129 - 131)、これには前述した血管肉腫の発生頻度が大きく影響している (129)。ところが、悪性腫瘍罹患動物の心臓を精査した近年の病理学的報告では、転移性腫瘍の発生頻度が原発性腫瘍のそれよりも高いことが示されている (7)。犬で心臓へ転移しやすい腫瘍として挙げられているのは、悪性リンパ腫、乳腺癌、肺腺癌、血管肉腫、悪性黒色腫、肥満細胞腫などであり、特

に転移は左心室の心筋層内に生じることが多い (7)。

犬の原発性心臓腫瘍は、リンパ腫を除いて中年齢～高齢（7～15 歳）で発生するのが一般的である (129)。心臓腫瘍全体でみると発生頻度に性差はみられないが、避妊または去勢手術が心臓腫瘍の発生頻度に影響を与える可能性が指摘されており、避妊または去勢手術を施した犬の相対的な心臓腫瘍罹患リスクは、未避妊雌または未去勢雄と比べると、それぞれ 4 倍と 1.6 倍であった (129)。

心臓腫瘍罹患犬にみられる臨床徴候には、運動不耐性、呼吸困難、脈圧低下、異常心音などがあるが、これらは心房の圧迫や内腔閉塞によるうっ血性心不全、もしくは心膜液貯留による心タンポナーデに関連して発生することが多い (85)。不整脈は腫瘍の浸潤による刺激伝導系や心筋組織の傷害に起因する。また、悪性腫瘍の割合が高いため、他の臓器や組織への転移に伴う症状がみられることもある (97)。

心エコー検査は、心膜中皮腫のようにび慢性の増殖形態をとる腫瘍の場合には腫瘤状病変を検出できないこともあるが、一般には腫瘤を検出するとともにその発生部位を把握し、さらに心膜液貯留の有無をチェックするのにきわめて有用であり、心臓腫瘍の診断において中心的役割を果たしている (40)。胸部 X 線検査により、心陰影の拡大、肺門部リンパ節の腫大、気管の挙上、後大静脈の拡張、胸水貯留、肺水腫、肺の結節性病変（転移病巣）が検出されることがある (89)。心電図検査では、心膜液貯留に伴い QRS 群の振幅の低下や電氣的交互脈がみられることがある。また、特異的な所見ではないが、腫瘍の浸潤により不整脈や心筋傷害パターンが認められることもある (89)。

犬の心臓腫瘍の場合、外科手術が適応となることはほとんどない。通常、血管拡張薬、利尿剤、強心剤などの薬物を用いた内科的治療が施され、心タンポナーデを伴う症例には心膜穿刺や心膜切除術により症状の緩和が図られる (123)。一部の症例では腫瘍切除や化学療法が選択される場合もあるが、一般に予後は不良である (123)。

犬の心臓腫瘍については、多数の治療例を扱った臨床報告や単発的な病理学的報告は比較的多くみられるものの、臨床と病理の観点からそれらを包括的に取りまとめたものはほとんどない。一般に各種腫瘍症例を治療する場合には、細胞診や外科的生検によって得られた病理学的所見から生物学的挙動を推察し、治療方針を決定するのがゴールドスタンダードである。しかしながら心臓腫瘍に関しては、これまでのところ確定診断は死後の剖検に委ねられることが多く、生前に診断を下して積極的な治療を施す段階には至っていない。

本研究は、犬の原発性心臓腫瘍のうちで発生頻度の高い3つの腫瘍、すなわち血管肉腫、大動脈小体腫瘍、心膜中皮腫について、臨床所見、治療成績、予後、病理に関する所見を多面的に検証することにより、臨床の現場に還元できる情報を集積しようとするものである。本研究によって得られる情報は、心臓腫瘍症例における治療方針の策定、治療成績の向上、予後の判定に資するところがきわめて大きいものと考えられる。

## 第 1 章

### 心臓原発血管肉腫の臨床および病理学的研究



## 序 文

血管肉腫は、血管内皮細胞あるいは血管内皮前駆細胞に由来する侵襲性のきわめて高い高悪性度の腫瘍であり (72) , 悪性血管内皮細胞腫, 血管内皮肉腫, 悪性血管腫, 悪性脈管内皮細胞腫などと呼ばれることもある (125) 。血管肉腫は血管が存在する部位であればどこであっても発生する可能性がある。ヒトの血管肉腫に関する報告では, 108 例のうち右心房を侵しているものが 71.4 %と最も多い (107) 。また, 33 例を扱った報告では, 右心房原発あるいは右心房を巻き込む例が 78 %とかなり高率であり (78) , 一般に心臓, とりわけ右心房は血管肉腫の好発部位とされている。犬での血管肉腫の発生率は剖検例の 0.3~2 %に相当し, ヒトの 25~100 倍にものぼるとされている (99) 。また, 皮膚以外のすべての原発性悪性腫瘍の約 5 %を占めており, 脾臓, 右心房, 右心耳, 皮下組織, 肝臓に好発する (16, 31, 49, 132) 。血管肉腫の 40~50%は心臓原発であったとの報告もみられ (69, 104) , ヒトと同様に血管肉腫の好発部位は心臓である。

犬の心臓血管肉腫は, 組織型が確定された心臓腫瘍の 69%を占める (129) 。この発生割合は, 2 番目に発生の多い大動脈小体腫瘍のその約 10 倍に相当する (129) 。好発犬種はジャーマン・シェパード・ドッグおよびゴールデン・レトリバーであり (4, 11, 16, 58, 69, 104, 115, 123) , 一般に性差はみられない (4, 123) 。

心臓血管肉腫のほとんどは右心房もしくは右心耳に発生するが (4, 11, 44, 69, 104) , その中でも特に右心房外側前部の下部 (右心房と右心耳との接合部で冠状溝の近傍) , あるいは右心耳に発生することが多い (4) 。また, まれではあるが左心系に発生することもある (4, 38, 104) 。

他の臓器や組織 (肺, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 脳, 皮下組織など) への転移は高率にみられる (58, 99) 。多くの例は血様心膜液の貯留や心タンポナーデを合併し, うっ血性右心不全の徴候を呈する。また, 無気力, 虚脱, 腹困膨満, 運動不耐性, 呼吸困難,

発咳などの症状がみられる (11, 34, 123, 132)。身体検査では、貧血、頻脈、不整脈、心音の減弱、呼吸困難、肝脾腫大、股動脈圧の低下、腹部波動感が認められることがある (11, 123, 132)。血液検査では、好中球増多症、軽度の再生性貧血、循環血中の赤芽球もしくは幼若赤血球の増加などが認められる (11, 66, 80)。中には重度の貧血を呈する症例もいるが、これは微小血管障害性溶血性貧血であり、中等数の円鋸歯状赤血球、分裂赤血球、変形赤血球、大小不同赤血球ならびに多染性赤血球を特徴とする (106)。また、血管肉腫の症例には播種性血管内凝固 (DIC) が比較的高率に発生し、凝固因子の枯渇と過度の線溶系亢進により凝固不全を来すことも多い (75)。

診断には断層心エコー検査がきわめて有効である (40, 80)。Fruchter ら (1992) の報告では、右心房もしくは右心耳に腫瘍が存在する犬 16 例のうち 11 例 (69%) で腫瘍が描出され、さらに 11 例中 9 例では腫瘍の発生部位も正確に同定されていた (40)。また、MacDonald ら (2009) の報告では、右心房に腫瘍が存在する犬での心エコー検査による腫瘍の検出感度と特異度はそれぞれ 82%と 99%であった (80)。

心臓血管肉腫の症例には内科的治療および／あるいは外科的治療が施されるが、罹患症例の大半は診断時すでに遠隔転移をきたしているため (4, 69, 123)、心膜穿刺や化学療法などの対症療法により対応する場合が多い (26, 123)。心タンポナーデを発症した場合には心膜穿刺により臨床症状は一時的に改善されるが、種々の時間間隔で心膜液の再貯留と症状の再発を繰り返し、最終的には死の転帰をとるか安楽死が選択されることになる (123)。一方、心臓血管肉腫に対するより積極的な治療法として、心膜切除術、腫瘍切除、化学療法の組み合わせも用いられている (123, 132)。明らかな転移所見が認められない病初期の症例や、腫瘍が右心耳に限局している症例には腫瘍の切除術を実施し (37)、術後にドキソルビシンを含む補助化学療法を用いることで、生存期間の延長が得られる可能性が示唆されている (132)。

組織学的には、血管内皮細胞に類似した紡錘形ないしは多角形細胞が、血管腔もし

くは血管洞様構造を形成しつつ網の目状あるいは充実性・シート状に増殖し、血管腔／血管洞の内腔にさまざまな量の血液を入れているのが一般的なパターンである (7, 38, 47, 127)。Waller と Rubarth (1967) は心臓を含めた各種の臓器や組織に発生した血管肉腫症例 53 例の組織像を、明瞭な血管腔を形成しその内腔に豊富な血液を入れた高分化タイプ、明瞭な血管分化を示さない低分化タイプ、その中間に位置づけられる中分化タイプの 3 つに分類している。そして、これら 3 つのタイプは組織学的な分化度／成熟度の違いによって生じるものであるとしているが、生物学的挙動や予後などの臨床的悪性度との関連性については言及していない (127)。

犬の心臓血管肉腫に関する報告は、いずれも診断、治療、臨床経過など、臨床面にのみ着目したものが多く、疫学、臨床および病理学的な側面を体系的に取り扱った研究は見当たらない。また、心臓原発血管肉腫の病理学的特徴について検討したものもきわめて少ない。そこで今回、犬の心臓原発血管肉腫 51 例について、疫学的特徴、臨床的特徴を取りまとめ、治療法と生存期間との関連性、病理学的特徴と臨床的／生物学的挙動および生存期間との関連性にフォーカスを当てて包括的な検討を行った。

## 材料および方法

### 動物

2002 年～2012 年に東京農工大学農学部獣医臨床腫瘍学研究室にて剖検を実施した心臓血管肉腫症例 55 例のうち、診断時に安楽殺処置を施した（治療を実施していない）4 例を除く 51 例を検索材料とした（表 1）。各症例のシグナルメント、主訴、身体検査所見、各種診断検査結果、治療法について、カルテ情報を基に解析した。51 例すべてが心膜液貯留もしくは血管肉腫の転移に関連して死亡していた。主訴は、嗜眠（35 例）、虚弱（29 例）、運動不耐性（28 例）、食欲低下（22 例）、呼吸困難および発咳（18 例）、虚脱（15 例）、体重減少（12 例）などであった。主な身体検査所見は、心音の減弱（36 例）、粘膜色蒼白（27 例）、頻脈（24 例）、股動脈触知不可（17 例）、努力性呼吸（14 例）、頸静脈怒張（11 例）、腹囲膨満（6 例）であった。51 例全例で初診時に完全血球検査と血液化学検査が実施された。完全血球検査では、すべての結果が正常範囲内であったのは 19 例であり、残り 32 例中 21 例が軽度の貧血、15 例が軽度の白血球増多、4 例が軽度の貧血と白血球増多を示していた。血液化学検査の結果はいずれの例もおおむね正常範囲内であったが、18 例に血液尿素窒素（BUN）の軽度上昇、11 例に ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）の軽度上昇がみられた。

### 心エコー検査

心エコー検査は 51 例すべてで実施され（Prosound SSD-4000, SSD-5500 もしくは  $\alpha 7$ , 3.8～7.5-MHz セクタランスデューサー，日立アロカ，東京，日本），腫瘤の発生部位を精査するために、右側傍胸骨短軸断面および長軸断面を含む複数の心エコー断面を描出した。検査に際して動物は横臥位保定とし、同一の検査者によって検査がなされた。

腫瘤が検出された症例については、その超音波検査画像上の特徴と実際の肉眼像および組織像とを比較し、それらの関連性について検討を加えた。剖検時、右心耳もし

表1 心臓血管肉腫症例51例の臨床および病理学的所見の概要.

No.	犬種	年齢 (歳)	性別	心エコー図検査			臨床 ステージ	治療法	生存 期間 (日)	剖検 (外科)	
				腫瘤 検出	心膜液 貯留	腫瘍				発生 部位	転移
1	ゴールデン・レトリバー	7	M	-	+	3	A	1	RAu	Lu, Li, Sp	
2	雑種	8	M	+	+	3	A	5	RV	Lu, He	
3	ジャーマン・シェパード・ドッグ	9	F	-	+	2	A	1	RAu	-	
4	ラブラドル・レトリバー	10	M	+	+	3	A	2	RAu	Lu, Li, Sp, He, Sc	
5	ミニチュア・ダックスフント	12	M	+	+	3	A	1	RAu	Lu	
6	マルチーズ	13	F	+	-	3	A	14	RAu	Lu, Li, Sp	
7	ゴールデン・レトリバー	13	F	+	-	2	A	26	RAu	Lu, Li, He, Ki, Pa, Sc, In, Om, Di	
8	ゴールデン・レトリバー	15	F	+	+	3	A	7	RAu	-	
9	雑種	6	M	-	+	2	B	32	RAu	Lu, Li, Sp, Br	
10	ゴールデン・レトリバー	7	M	-	+	3	B	23	RAu	Lu, Li, Sp, Pe	
11	マルチーズ	8	F	+	-	3	B	4	RA	Lu	
12	ゴールデン・レトリバー	8	M	+	-	2	B	41	RA	-	
13	雑種	9	F	+	+	2	B	32	RAu	-	
14	ミニチュア・ダックスフント	9	M	+	+	3	B	1	RA	Lu, Li, Sp, Br, Ki, In, Pa, Om, Ad	
15	ジャック・ラッセル・テリア	10	M	+	-	2	B	45	RA	Lu, Sp, He, Om, In, Me, Ly	
16	マルチーズ	10	M	+	+	2	B	124	RV	Lu, He	
17	ウェルシュ・コーギー	11	F	+	-	3	B	30	RA	Lu, Li, Sp, He	
18	ゴールデン・レトリバー	11	F	+	+	3	B	7	RAu	Lu, Li, Sp, Pe	
19	マルチーズ	11	M	+	-	2	B	9	RA	-	
20	ウェルシュ・コーギー	11	F	+	+	3	B	21	RA	Lu, Li, Sp	
21	ウェルシュ・コーギー	12	M	+	+	2	B	69	RA	-	
22	ホータン・コリー	12	M	-	+	2	B	188	HB	Lu	
23	マルチーズ	12	M	+	+	2	B	27	RA	-	
24	ホメラン	12	M	+	+	3	B	17	RA	Lu	
25	マルチーズ	12	M	+	-	3	B	5	RA	Lu, Ad	
26	ヨークシャー・テリア	12	M	+	+	3	B	18	RA	Sp, He	
27	雑種	12	M	+	+	3	B	52	RA	Lu, Li, Sp	
28	雑種	13	F	+	-	2	B	143	RA	Lu, He	
29	シェットランド・シープドッグ	13	M	+	+	2	B	65	RA	Lu, Li, Sp, Ki, Br	
30	ビーグル	13	M	+	+	3	B	8	RA	Lu, Li, Sp, Br, Sc	
31	雑種	14	F	-	+	3	B	22	RAu	Lu	
32	ミニチュア・ダックスフント	16	M	-	+	3	B	27	RA	Lu, Li, Sp, He, Me, Sc	
33	シベリアン・ハスキー	16	M	-	+	3	B	8	RAu	Lu, Sp	
34	雑種	16	F	-	+	2	B	51	LAu	Lu, Ki, He, Om	
35	シー・ズー	6	M	+	+	2	C	100	RA	Lu, He	
36	ラブラドル・レトリバー	7	M	+	+	2	C	105	RAu	Lu, Li, Sp, Ki, Me, Ad	
37	マルチーズ	8	M	-	+	2	C	47	RAu	Lu, Sc	
38	ラブラドル・レトリバー	9	M	+	+	2	C	113	RAu	Lu	
39	シベリアン・ハスキー	9	M	+	+	2	C	59	HB	Li, He, Om, Me, Sc, Pa, In	
40	ゴールデン・レトリバー	9	F	-	+	2	C	82	RAu	-	
41	ゴールデン・レトリバー	9	F	+	+	2	C	67	RAu	Sp	
42	ゴールデン・レトリバー	10	M	+	+	2	C	10	RAu	He	
43	マルチーズ	12	F	+	+	2	C	90	RAu	-	
44	ゴールデン・レトリバー	12	F	+	+	2	C	202	RAu	Lu	
45	ミニチュア・ダックスフント	13	F	+	+	2	C	182	RA	Sc	
46	雑種	13	M	-	+	2	C	15	RAu	-	
47	ミニチュア・ダックスフント	5	F	-	+	2	D	189	RAu	Lu	
48	ミニチュア・ダックスフント	8	M	+	+	2	D	127	RAu	-	
49	ゴールデン・レトリバー	13	F	+	+	2	D	241	RAu	Lu	
50	ミニチュア・ダックスフント	13	M	+	+	2	D	118	RA	-	
51	マルチーズ	14	M	+	+	2	D	240	RA	-	

M, 雄; F, 雌; A, 無治療群; B, 薬物治療群; C, 心膜切除および/もしくは腫瘍切除; D, 心膜切除および/もしくは腫瘍切除+化学療法; RAu, 右心耳; RA, 右心房; HB, 心底部; RV, 右心室; Lu, 肺; Sp, 脾臓; Li, 肝臓; He, 心臓の他の部位; Sc, 皮下組織; Ki, 腎臓; Me, 腸間膜; In, 腸管; Om, 大網; Pa, 膀胱; Ad, 副腎; Br, 脳; Pe, 腹膜; Di, 横隔膜; Ly, リンパ節.

くは右心房に腫瘍の形成のみられた 46 例について、心エコー検査で腫瘍が検出できたものを腫瘍検出陽性例とし、右心耳に発生していた例（右心耳例）と右心房に発生していた例（右心房例）に分けて、心エコー検査による腫瘍検出率（診断感度）を調べた。また、心膜液貯留の有無についても検討を加えた。

### 治療法と生存期間

世界保健機関（WHO）の TNM 分類に従い、腫瘍の大きさ、浸潤の程度、リンパ節転移および遠隔転移の有無に基づいて、51 例の臨床ステージを分類した。初診時の胸部 X 線検査および腹部超音波検査により転移の有無をチェックしたところ、31 例には遠隔転移の所見が認められなかったため、これらはステージ 2 に分類された。一方、明らかな転移所見のみられた 20 例はステージ 3 に分類された（表 1）。なお、初診時にステージ 1 に分類された症例はいなかった。

実施された治療法に基づいて、51 例を以下の 4 群に分類した：A 群 - 無治療群（8 例 [ステージ 2, 2 例；ステージ 3, 6 例]）、B 群 - 内科的治療群（26 例 [ステージ 2, 12 例；ステージ 3, 14 例]）、C 群 - 心膜切除および腫瘍切除群（12 例 [ステージ 2, 12 例]）、ならびに D 群 - 心膜切除および腫瘍切除+補助化学療法群（5 例 [ステージ 2, 5 例]）（表 1）。内科的治療は C 群および D 群にも必要に応じて実施された。使用した薬剤は、抗生物質、グルココルチコイド、利尿剤、ジギタリス、抗不整脈薬などであった。B 群の 26 例中 9 例には心膜穿刺が施されており、実施回数は 2 例で 3 回、4 例で 2 回、3 例で 1 回であった。C 群の 12 例にはいずれも部分的な心膜切除（図 1）および右心房もしくは右心耳の腫瘍切除が施された。D 群の 5 例では、部分的な心膜切除および右心房もしくは右心耳の腫瘍切除（図 2）に加えて、術後に化学療法が実施された。外科手術は、C 群および D 群の 17 例のうち、10 例では肋間アプローチ、7 例では胸骨正中切開により実施された。

補助化学療法にあたっては、DeMadronら（1987）の報告に従って（30）、ドキシソル

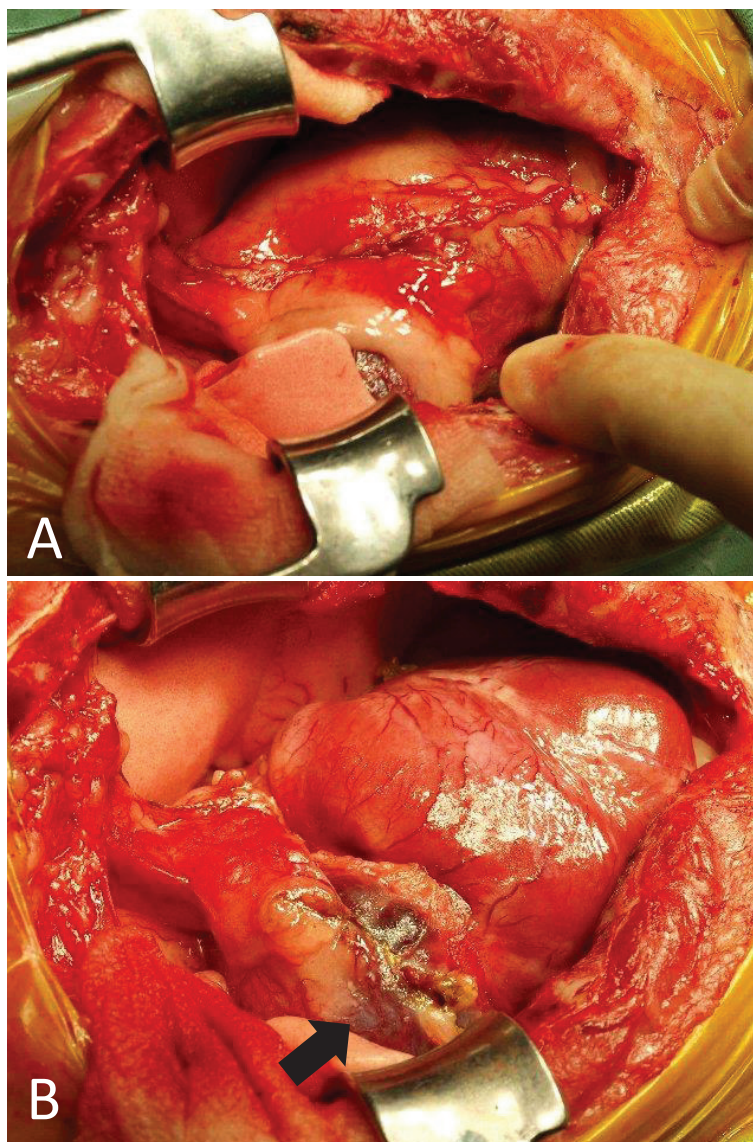


図1 血管肉腫症例 45 (No. 45) (ミニチュア・ダックス  
フンド, 13歳, 雌) に実施された心膜切除術. (A) 胸  
骨正中切開によるアプローチ. (B) 心膜を切除したと  
ころ, 右心房に暗赤色の腫瘍が形成されていた(矢  
印).

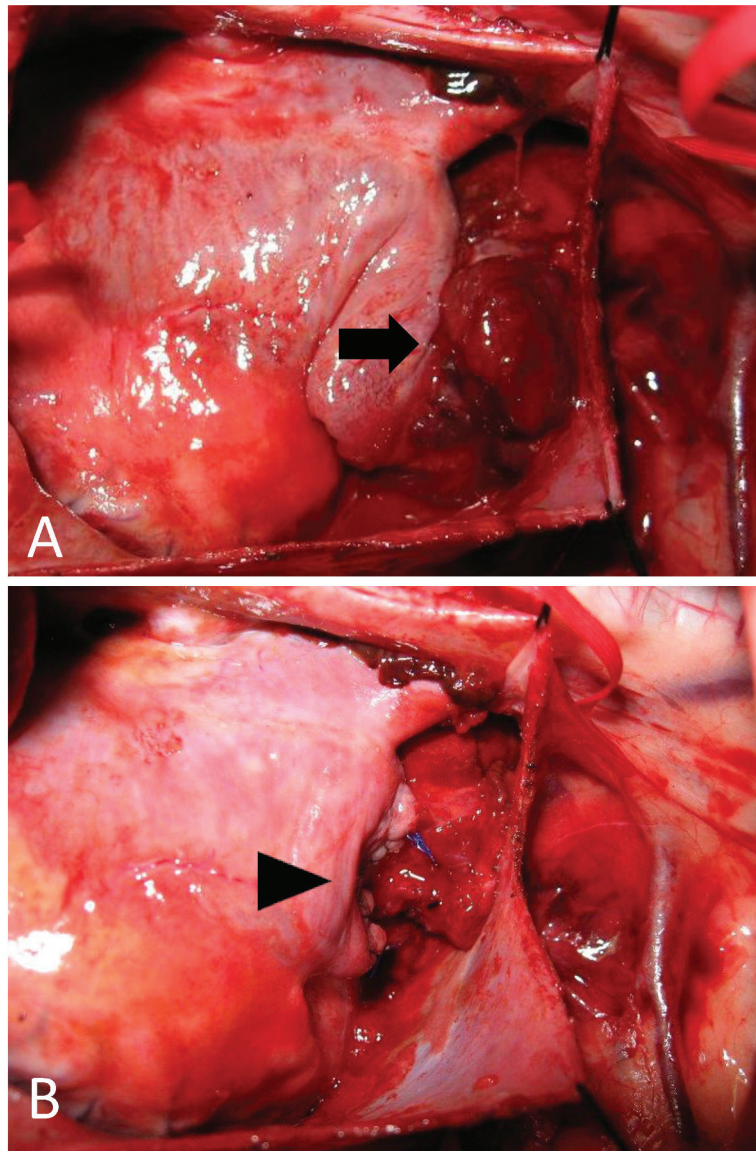


図2 No. 49 (ゴールデン・レトリバー, 13歳, 雌) に実施された腫瘍切除術. (A) 右心耳に赤色の脆弱な腫瘍が形成されていた(矢印). (B) 腫瘍切除後, 右心耳腫瘍切除部位は非吸収糸にて連続縫合された(矢頭).



ビシン（アドリアシン注用 10, 協和発酵, 日本; 30 mg/m<sup>2</sup>, IV）を 3 週間隔で投与するとともに、シクロフォスファミド（注射用エンドキサン 100mg, 塩野義製薬, 日本; 100 mg/m<sup>2</sup>, IV）を 1 日目, ビンクリスチン（オンコビン注射用 1mg, 日本化薬, 日本; 0.5 mg/m<sup>2</sup>, IV）を 8 日目と 15 日目に投与した。当該プロトコールは抜糸時より開始し, 3 週間毎に 5 サイクルもしくは効果が認められなくなるまで継続した。副作用をモニターするために, 身体検査, 完全血球計算, ならびに血液化学検査を毎週実施した。

生存期間は診断時から死亡時までとした（表 1）。

### 病理学的検索

51 例全例に対して詳細な剖検を実施した（剖検のみ 34 例；腫瘍切除および剖検 17 例）。全身諸臓器の肉眼的検索にあたっては, 特に心臓腫瘍の転移が疑われる病巣の有無を入念にチェックした。摘出した心臓は肉眼的に精査し, 腫瘍の発生部位を明らかにした後（表 2）, 10%緩衝ホルマリン溶液で 5 日間以上浸漬固定した。腫瘍切除を実施していない 34 例については, 腫瘍をその辺縁部にて一括切除し, 重量を測定してから, 腫瘍重量（g）を体重（kg）で除すことにより腫瘍重量・体重比（TW/BW）を算出した（表 2）。腫瘍を外科的に切除した 17 例については, 摘出腫瘍の重量を測定し, TW/BW を算出した（表 2）。得られた TW/BW については, Student's *t* 検定を用いて右心耳例と右心房例との間に有意差がみられるかどうかチェックした。また, 生存期間と転移発生率についても, 右心耳例と右心房例との間で有意差の有無を調べた。

各症例の心臓腫瘍から最低 5 個の組織片を切り出し, 常法に従ってパラフィン包埋ブロックとし, 5 $\mu$ m の薄切片を作製した。それらにヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を施し, 光学顕微鏡による観察に供した。なお, 主体をなす組織像に基づいて, 各個体を cavernous type, capillary type, solid type の 3 つの組織型に分類し, 組織型と発生部位, 組織型と生存期間との関連性について検討した。加えて, 心臓腫瘍および心臓組織以外の各種臓器や組織からも組織片を採取し組織学的検索に供した。

表2 心臓血管肉腫症例51例の体重, 腫瘍重量, 腫瘍重量・体重比  
組織型および核の形態計測値.

No.	体重 (kg)	腫瘍重量 (g)	TW/BW	組織学的検索			
				組織型	NA	CVNA	MI
1	27.2	33.95	1.25	Cap	46.7	0.31	15
2	16.3	60.43	3.71	Cav	69.6	0.36	10
3	40	1.58	0.04	Cav	35.5	0.4	4
4	29	9.14	0.32	Cap	60.1	0.31	15
5	6.7	2.66	0.4	-	-	-	-
6	2.5	1.38	0.55	-	-	-	-
7	32.9	8.99	0.27	Cav	41.5	0.28	16
8	37	21.09	0.57	-	-	-	-
9	21	0.15	2	-	-	-	-
10	33	9.23	0.28	Cap	54.2	0.42	14
11	4.2	15.06	3.59	Cav	46.9	0.29	15
12	27.4	21.36	0.78	Sol	66	0.64	18
13	14	0.8	0.06	Cap	46.2	0.33	13
14	9.3	37.11	3.99	-	-	-	-
15	5.9	21.17	3.59	Cap	50.4	0.36	31
16	7.8	5.74	0.73	Cap	72.6	0.33	33
17	9.3	24.32	2.62	-	-	-	-
18	27.8	53.25	1.92	Cav	61.8	0.55	8
19	4.9	11.79	2.41	Cap	62.6	0.2	20
20	11.1	13.1	1.18	-	-	-	-
21	16	41.6	2.6	-	-	-	-
22	19.2	61.61	3.21	Cap	36.9	0.28	16
23	4.8	13.29	2.77	Cap	25.6	0.33	8
24	3.5	12.73	3.64	Cap	52.7	0.39	14
25	3.3	1.92	0.58	Cap	62.6	0.52	18
26	3.5	9.88	2.82	Cap	52.9	0.39	25
27	16.7	39.2	2.35	Cav	43	0.34	5
28	9.6	26.67	2.78	Cap	54.1	0.43	14
29	11.2	27.08	2.42	-	-	-	-
30	12.2	22.57	1.85	-	-	-	-
31	21.5	16.77	0.78	-	-	-	-
32	7.5	10.62	1.42	Cap	27.6	0.25	17
33	25.3	2.25	0.09	-	-	-	-
34	20	8.72	0.44	Cav	32.6	0.37	3
35	4	15.64	3.91	Cap	35.2	0.47	35
36	25.5	15.06	0.61	-	-	-	-
37	6.5	3.34	0.51	Sol	54.9	0.3	21
38	36.8	49.03	1.33	Cap	44.4	0.37	19
39	28.3	87.24	3.08	Cav	38.8	0.29	2
40	39.2	8.22	0.21	-	-	-	-
41	27.3	23.63	6.22	Cav	31.4	0.38	14
42	28.3	4.71	0.17	Cap	70.8	0.39	16
43	3.8	1.15	0.3	Cav	42.2	0.4	4
44	26.3	29.19	1.11	Cap	42.5	0.27	18
45	5.3	16.48	3.11	-	-	-	-
46	8.1	3.49	0.43	Cav	37.2	0.18	3
47	9.6	7.42	0.77	-	-	-	-
48	7.7	9.47	1.24	-	-	-	-
49	29.5	29.44	1	Cav	42.9	0.28	3
50	5.7	15.16	2.66	-	-	-	-
51	2.8	1.87	0.67	Cap	48.3	0.47	24

TW/BW, 腫瘍重量/体重比; NA, 平均各面積; CVNA, 核大小不同性; MI, 核分裂指数; Cav, Cavernous type; Cap, Capillary type; Sol, Solid type.

### 核の形態計測

心臓腫瘍の組織像は、光学顕微鏡（対物レンズ×40；OLYMPUS BX50，日本）に接続したビデオカメラ（OLYMPUS DP25，日本）を介して一定の画像サイズ（2,560×1,920 mm）と解像度（300 pix/inch）でコンピューターに取り込み、画像解析ソフト（Image J 1.34, National Institute of Health, USA）により一定の条件設定下（112 pix/10  $\mu$ m）で腫瘍細胞の核の面積を測定した（図3）。核 1,000 個の平均値をもって平均核面積（ $\mu$ m<sup>2</sup>）（NA）とし、その標準偏差を平均値で除した値を核の大小不同性（CVNA）とした。核面積の測定にあたっては、標本作製過程でのアーティファクトがなく、境界が明瞭な核を選択した。また、核 1,000 個あたりの有糸分裂像の数を核分裂指数（MI）とした。こうして算出された NA, CVNA および MI を組織学的悪性度の指標として用い、組織型と TW/BW, NA, CVNA および MI との関連性について検討した。

### 免疫組織化学的検索

免疫組織化学的検索には、avidin-biotin-peroxidase 法（Vectastain, Vector Laboratories, Burlingame, California, USA）を用い、一次抗体として、抗ビメンチン抗体（1:200, monoclonal, clone MNF 16; Dako, Glostrup, Denmark）、抗サイトケラチン抗体（1:100, monoclonal, clone Vim 3B4; Dako, Glostrup, Denmark）、抗 CD31 抗体（1:40, monoclonal, clone JC70A; Dako, Glostrup, Denmark）、抗 von Willebrand 因子抗体（第 8 因子関連抗原）（1:50, monoclonal, clone F8/86; Dako, Glostrup, Denmark）を使用した。

### 統計学的解析

年齢、腫瘍重量、TW/BW、NA、CVNA ならびに MI は平均値  $\pm$  標準偏差で表記し、生存期間については中央値も付記した（中央値；範囲）。統計学的解析にあたり、転移病巣の有無、右心耳例と右心房例間での各種計測値の有意差検定には student-*t* 検定を用いた。組織型別にみた核の形態計測に関する有意差検定には一元配置の分散分析（ANOVA）を用い、ANOVA で有意差が認められた場合は Scheffe の多重比較を実施

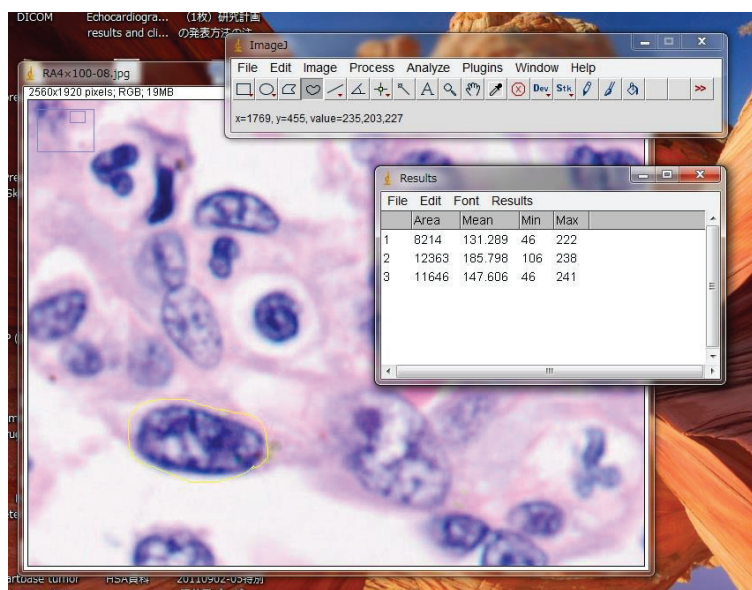


図3 核形態の計測時のコンピュータスクリーン画面. 顕微鏡からコンピュータに取り込んだ組織写真を使用し, Image Jを用いて画面上で核の辺縁をトレースし核面積を測定した.

した。また、腫瘍の発生部位と転移の有無，組織型，心膜液貯留の有無，腫瘍検出率との関連性や，組織型と転移の有無との関連性を検討する際には Fisher の正確確率検定を用いた。生存期間の検定には Kaplan-Meier 曲線を作成し，Log-rank 検定を用いた。すべての統計解析処理は GraphPadPrism (MDF 社，東京，日本) を用い， $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## 結 果

### シグナルメント

罹患犬種は、発生例数が多かった順に、ゴールデン・レトリバー (11 例), マルチーズ (9 例), 雑種 (8 例), ミニチュア・ダックスフンド (7 例), ラブラドル・レトリバー (3 例), ウェルシュ・コーギー・ペンブローク (3 例), シベリアン・ハスキー (2 例), ポメラニアン, ヨークシャー・テリア, シー・ズー, ジャック・ラッセル・テリア, シェットランド・シープドッグ, ビーグル, ボーダー・コリーおよびジャーマン・シェパード・ドッグ (各 1 例) であった (表 1)。平均年齢は  $10.7 \pm 2.8$  歳 (5~16 歳) で (表 1), 性別は雄 32 例 (63%), 雌 19 例 (37%) であった (表 1)。平均体重は  $16.5 \pm 11.6$  kg (2.5~40 kg) であった (表 2)。

### 心エコー検査

心エコー検査によって描出された腫瘍内部の様相は 3 つのタイプに大別された。最も多くみられたのは、高エコーの腫瘍状病巣内に大小さまざまな低エコー領域が混在し、モザイク状のパターンを呈するものであった (図 4A1)。次いで多くみられたのは、腫瘍のほぼ全域がび漫性に低エコーを呈するパターンであった (図 4B1)。そのほかに少数例ではあったが、おおむね均一な高エコー像として描出されるものや、均質な微細顆粒状ないし顆粒状のエコー像を呈するものもあった (図 4C1)。同一症例でも、おおむね単一のパターンを示すものから複数のパターンが混在するものまでみられた。これらの超音波画像と腫瘍断面の肉眼および組織所見とを対比すると、超音波画像上の低エコー領域は血液成分を豊富に入れ相対的に細胞成分の少ない領域に (図 4B 2), そして高エコー領域は腫瘍細胞が比較的密に増殖している領域におおむね合致していた (図 4C2)。なお、均質な微細顆粒状ないしは顆粒状を呈する領域は壊死組織に一致する 경우가多かった。

心エコー検査では、51 例中 42 例 (82%) に心膜液貯留がみられた (図 5)。また、

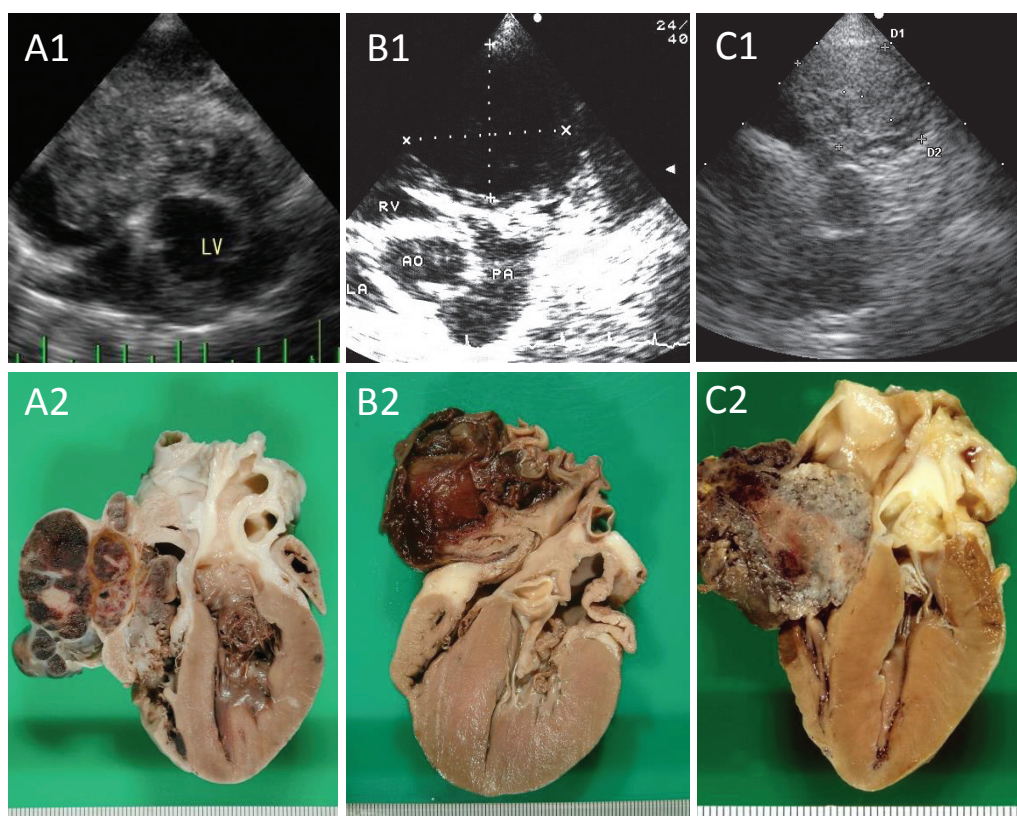


図4 心エコー検査により描出された腫瘍のエコー源性(上段)と剖検後の腫瘍断面の肉眼像(下段). (A) No. 28 (雑種, 13歳, 雌) では心エコー検査で腫瘍は高エコーと低エコーのモザイクパターンとして描出され, 断面では赤褐色~褐色の色調を呈し斑状で, 血液成分を含有していた. (B) No. 22 (ボーダー・コリー, 12歳, 雄) では心エコー検査で腫瘍は均質な低エコーとして描出され, 断面では内部に豊富な血液を含有していた. (C) No. 37 (マルチーズ, 8歳, 雄) では心エコー検査で腫瘍は均質な高エコーとして描出され, 断面では灰白色~褐色の色調を呈し, 充実性の腫瘍であった.

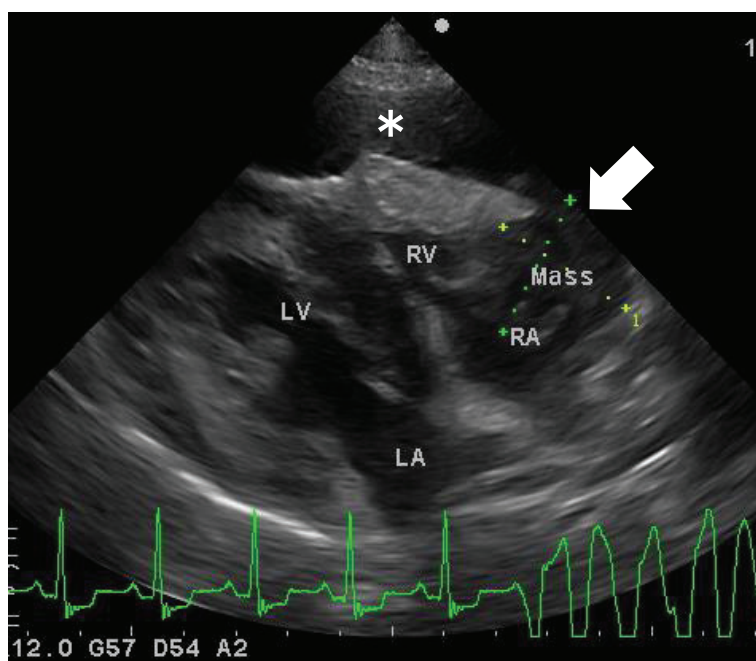


図5 No. 41 (ゴールデン・レトリバー, 9歳, 雌) の心エコー像(右側傍胸骨長軸断面). 右心房に腫瘤が存在し(矢印), 心臓周囲には心膜液の貯留がエコーフリー領域として描出された(\*).



51 例中 38 例 (75%) に心臓腫瘍が検出され、そのうち 20 例は右心房, 15 例は右心耳, 2 例は右心室, 1 例は心底部に発生しているものとみなされた (表 1)。剖検時または外科手術時に確認された右心耳での発生例 25 例と右心房での発生例 21 例についてみると, 心膜液貯留は, 右心耳発生例 25 例のうちの 23 例 (92%), 右心房発生例 21 例のうちの 14 例 (67%) にみられ, 右心耳発生例の方が右心房発生例よりも心膜液貯留の発生率が高い傾向を示したが, 有意差は認められなかった。一方, 心エコー検査による腫瘍検出率は, 右心耳発生例では 25 例中 15 例 (60%), 右心房発生例では 21 例中 20 例 (95%) であり, 右心耳発生例の方が右心房発生例よりも腫瘍検出率が有意に低かった ( $p < 0.05$ )。

#### 治療法と生存期間

治療法別に分けた 4 群 (A, B, C および D 群) に属する犬種, 年齢あるいは性別に関して一定の偏りは認められなかった (表 1)。また, 心膜切除術や腫瘍切除術が施された症例に, 入院期間を延長させるような重大な合併症はみられなかった。

平均生存期間ならびに生存期間中央値は, A 群では 3.5 および 7.1 日 (1~26 日), B 群では 41 および 27 日 (1~188 日), C 群では 89 および 86 日 (10~202 日), D 群では 183 および 189 日 (118~241 日) であり (表 1), 心膜切除術および腫瘍切除術を実施した C 群は, 無治療群 (A 群) ( $p < 0.001$ ) および内科的治療群 (B 群) ( $p < 0.05$ ) に比べて生存期間が有意に延長していた (図 6A)。さらに, 心膜切除術および腫瘍切除術に加えて術後に補助化学療法を実施した D 群は心膜切除術および腫瘍切除術のみ実施した C 群に比べ生存期間が有意に延長していた ( $p < 0.05$ ) (図 6B)。

一方, 完全血球計算値および血液化学検査値に関して, 術前には C 群と D 群との間に明らかな差はみられなかったが, 術後には D 群の全例で白血球数は減少する傾向を示した。さらに, D 群の 2 例にドキソルビシンの投与に関連する嘔吐と下痢がみられた。また, 1 例ではあるがドキソルビシン投与後に 1~2 日元気の消失がみられたが,

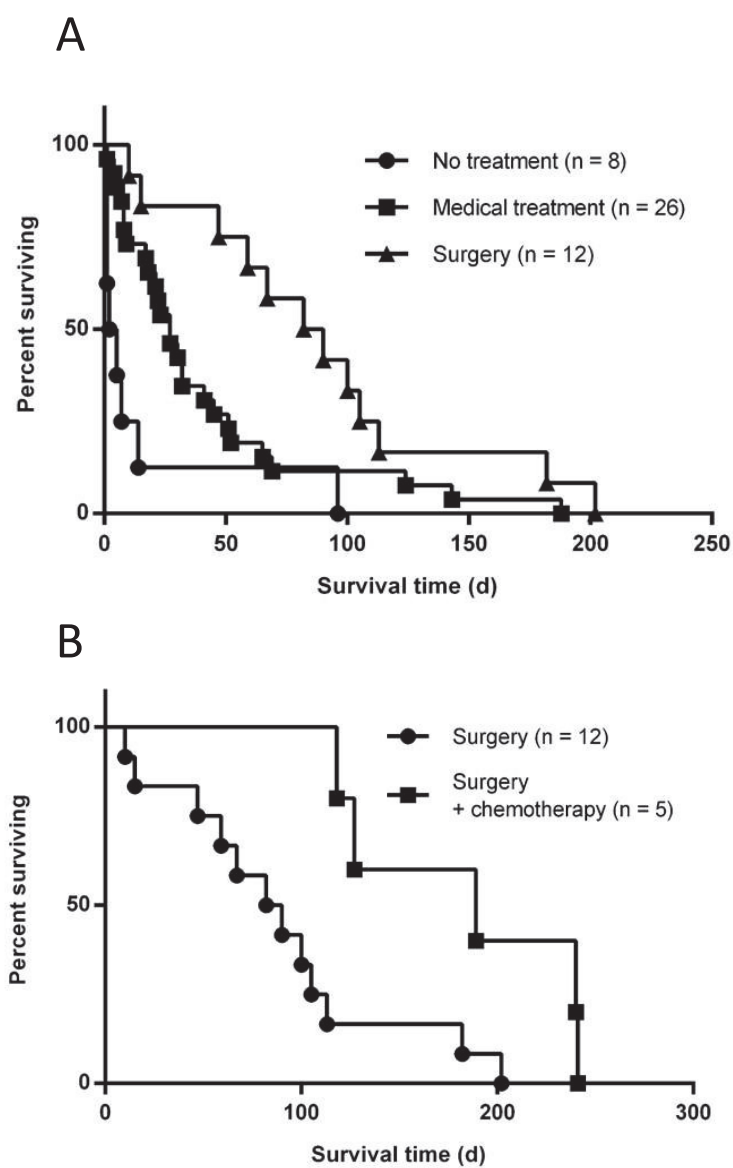


図6 治療法別にみた Kaplan-Meier 生存曲線. (A) 無治療群(丸印), 薬物治療群(四角印)および外科治療群(三角印)を比較すると, 外科治療群は無治療群または薬物治療群と比べて生存期間が有意に延長していた. (B) 外科治療群(丸印)および外科治療+化学療法群(四角印)を比較すると, 外科治療と化学療法を併用した群は外科治療単独群と比べて生存期間が有意に延長していた.

化学療法の中断もしくは延期を考慮するほどの重篤なものではなかった。

### 病理学的検索

腫瘍の外科切除例 17 例と剖検例 34 例の計 51 例について、心臓腫瘍を病理学的に検索した。腫瘍は 25 例で右心耳に (図 7~8), 21 例で右心房に形成されていた (図 9~12)。右心耳発生例の 25 例では、腫瘍はいずれも右心耳の先端部に形成されており、外側に向かって突出しているものもあれば、内腔に向かって隆起しているものもあった (図 7B)。右心房発生例の 21 例中 13 例では、腫瘍は右心房の外側前部に主座しており、小型の腫瘍あるいは孤立性で限界明瞭なものは、房室接合部直上の心外膜下に局限していた (図 9~10)。残りの 8 例は、いずれも右心房のほぼ全域を巻き込んでいた (図 11~12)。その他の 5 例のうち、2 例は右室壁 (図 13), 2 例は心底部 (図 14), 1 例は左心耳 (図 15) にさまざまな大きさの腫瘍を形成していた。

上述した腫瘍状病変は肉眼的に単結節状あるいは多房状で、付着心筋組織との境界は概して不明瞭であり、多くの例で旺盛な浸潤性増殖像が認められた。腫瘍の大きさは 1~15 cm 以上とかなりばらついていたが、そのほとんどは 2~5 cm であった。腫瘍は細胞充実性と血管様構造の占める割合によって、灰白色から、茶褐色~赤褐色のまだら状あるいは暗赤色まで、様々な色調を呈していた (図 16A~D)。

切除された腫瘍の重量にはかなりの幅があり、最も軽いものは 0.8 g, 最も重いものは 87.2 g であった ( $18.7 \pm 17.6$  g)。TW/BW は右心房例で  $2.6 \pm 1.2$  (0.7~4.8), 右心耳例で  $0.6 \pm 0.4$  (0.1~1.3) であり (表 2), 右心房例の方が右心耳例よりも有意に大きかった ( $p < 0.001$ ) (図 17)。

腫瘍の組織像は個体間および同一個体内においても多様であったが、基本的にはいずれの例も種々の程度の血管分化を示していた。すなわち、紡錘形の間葉系細胞が繊細な線維性結合織を足場に血管腔ないし血管洞様構造を形成する比較的高分化な組織像を呈するものから、未分化な多形性細胞が明瞭な血管様構造を形成することなく充

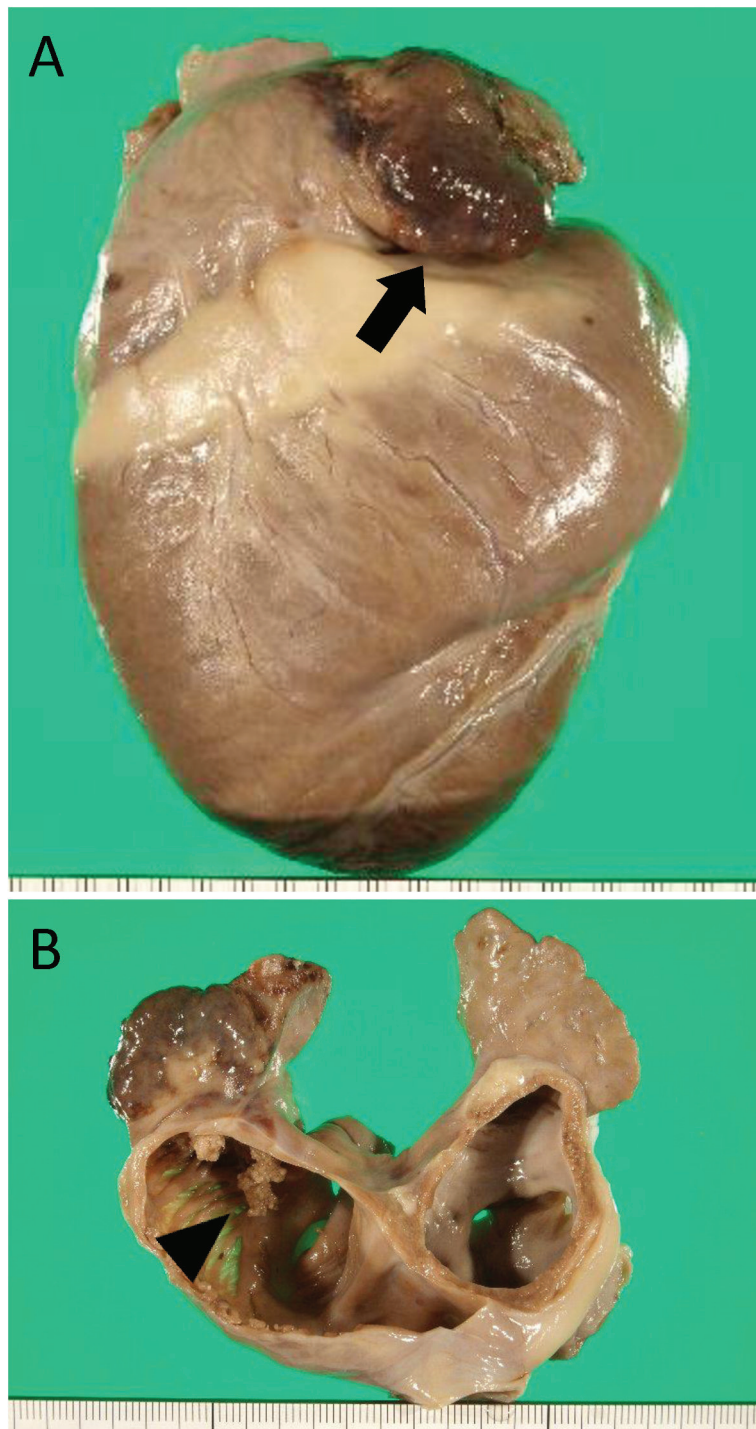


図7 No. 7 (ゴールデン・レトリバー, 13歳, 雌) の心臓.  
(A) 右心耳に茶褐色を呈する腫瘍が形成されていた (矢印). (B) 房室接合部で心房を切離し, 心尖部側から心房腔内を観察したところ, 腫瘍は心膜腔へ膨隆するのみならず, 右房腔内へも珊瑚樹状に増殖していた (矢頭).

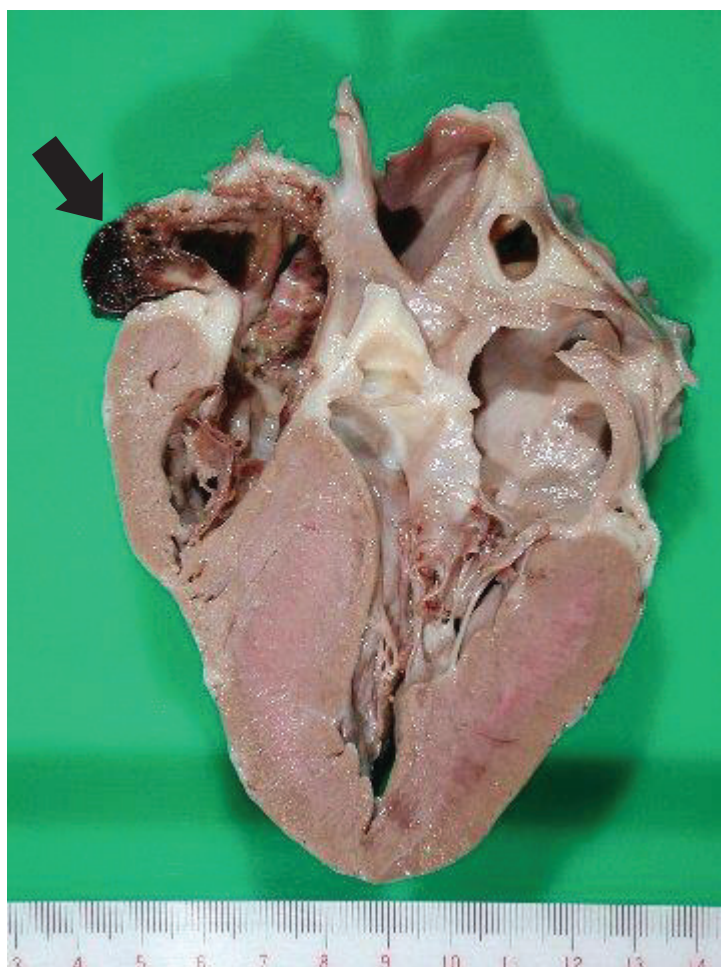


図8 No. 3 (ジャーマン・シェパード・ドッグ, 9歳, 雌) の心臓の長軸断面. 右心耳に暗赤色を呈する腫瘍が形成されていた (矢印).

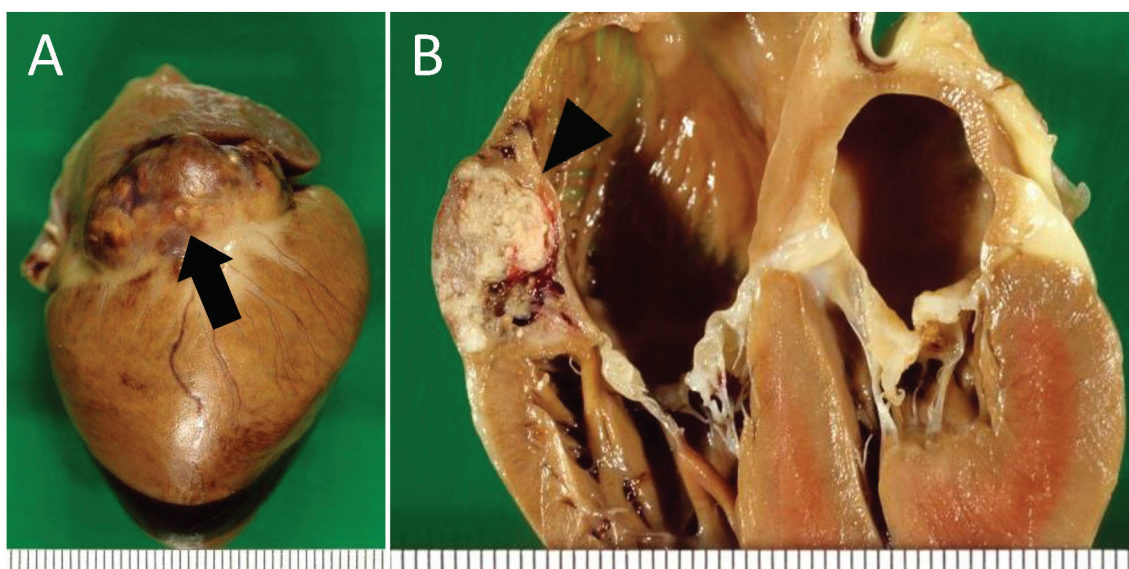


図9 No. 23 (マルチーズ, 12歳, 雄) の心臓. (A) 右心房外側前部の房室接合部に腫瘤を認める, (B) 心臓の長軸断面. 房室接合部心外膜下に発生した腫瘤は灰白色を呈し充実性であった.

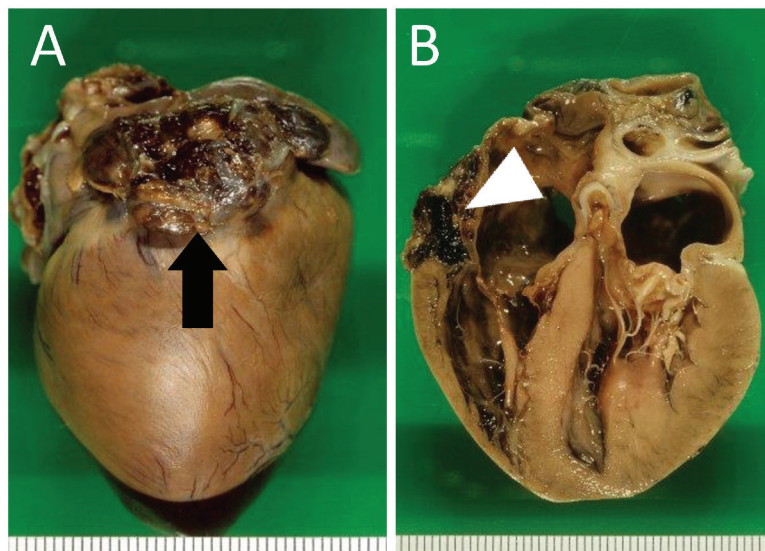


図10 No. 51 (マルチーズ, 14歳, 雄) の心臓. (A) 右心房外側前部の房室接合部に暗赤色～茶褐色を呈する腫瘤を認める (矢印). (B) 長軸断面では房室接合部心外膜下に発生した腫瘤は暗赤色を呈し内部には血液を含んでいた (矢頭).

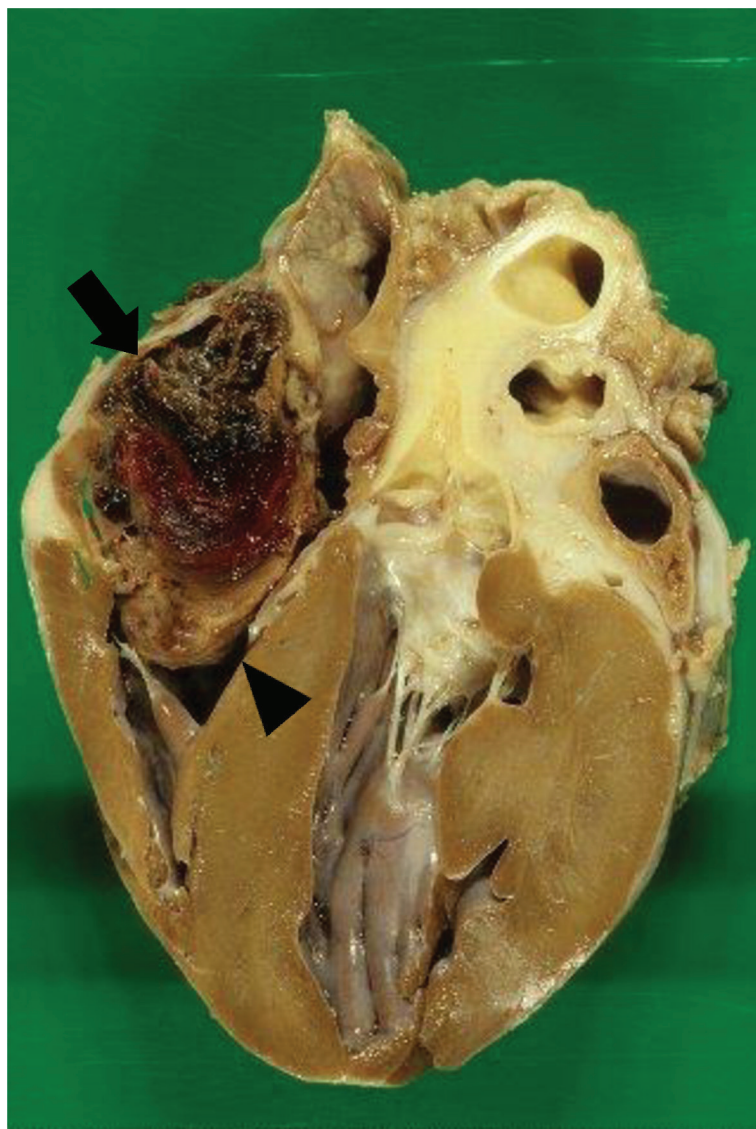


図11 No. 12 (ゴールデン・レトリバー, 8歳, 雄) の心臓の長軸断面. 右心房外側前部の房室接合部に腫瘤が形成されていた (矢印). 腫瘤は暗赤色～茶褐色を呈し内部には血液を豊富に含んでいた. 腫瘤は右房腔内へ隆起し, 一部は三尖弁口部を経て右室腔内へと突出していた (矢頭).





図12 No. 28 (雑種, 13歳, 雌) の心臓の長軸断面. 右心房外側前部の房室接合部に腫瘍が形成され, 心膜腔に大きく突出していた (矢印). 腫瘍は茶褐色~灰白色の色調で斑状を呈し, 内部には血液を豊富に含んでいた. また, 右房腔内へも隆起し, 一部は三尖弁口部を経て右室腔内へと伸展していた (矢頭).

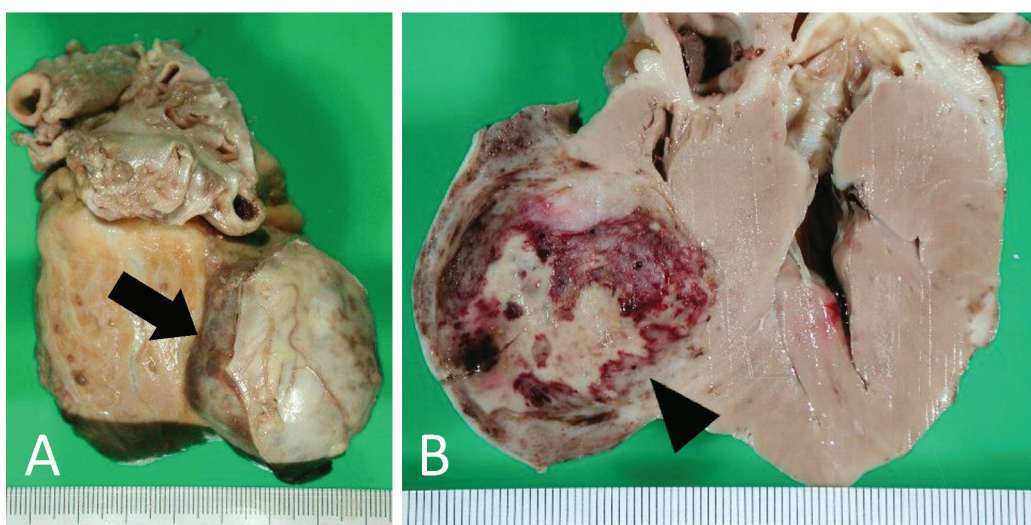


図13 No. 2 (雑種, 8歳, 雄) の心臓. (A) 右室自由壁に発生した腫瘍が外向性に増大し大突出していた (矢印). (B) 長軸断面では右室筋層に形成された腫瘍は暗赤色～灰白色の色調を呈し充実性であった。内部には所々少量の血液を含んでいた (矢頭).

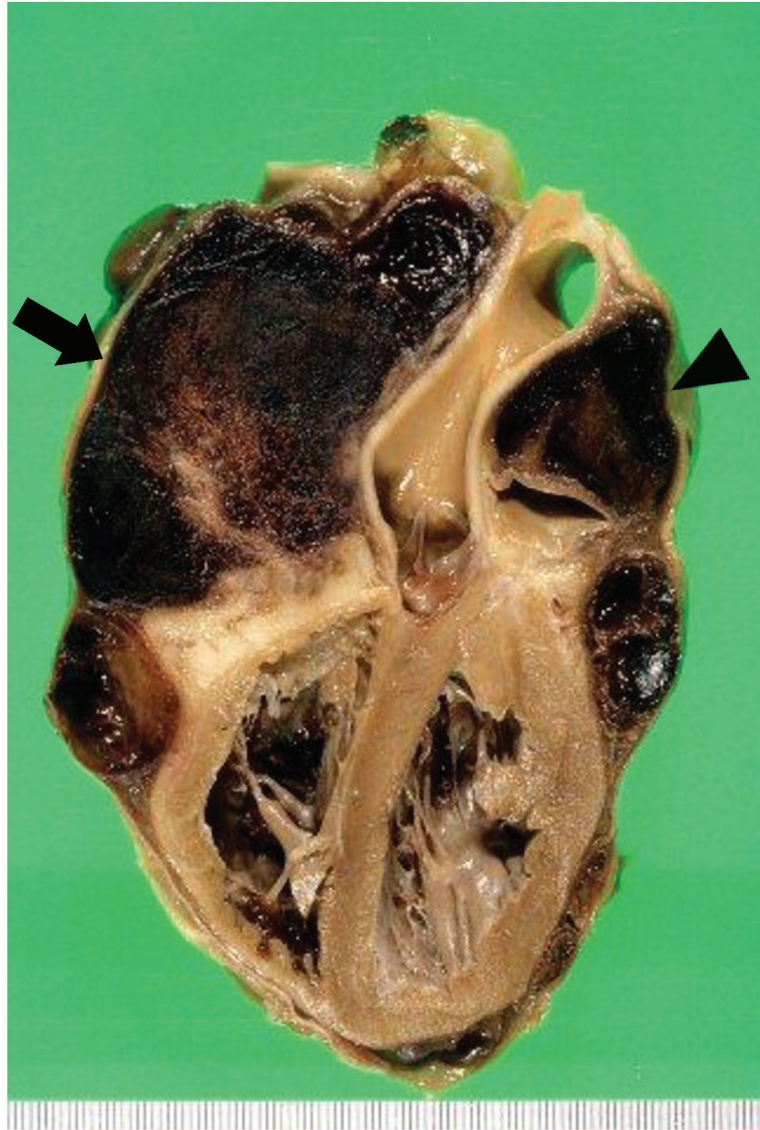


図14 No. 39 (シベリアン・ハスキー, 9歳, 雄) の心臓の長軸断面. 心底部に発生した腫瘍が心底部を取り囲むように増殖するとともに (矢印), 心房腔内へも浸潤・増殖していた (矢頭). 断面は暗赤色～茶褐色を呈し, 内部には血液を豊富に含んでいた.

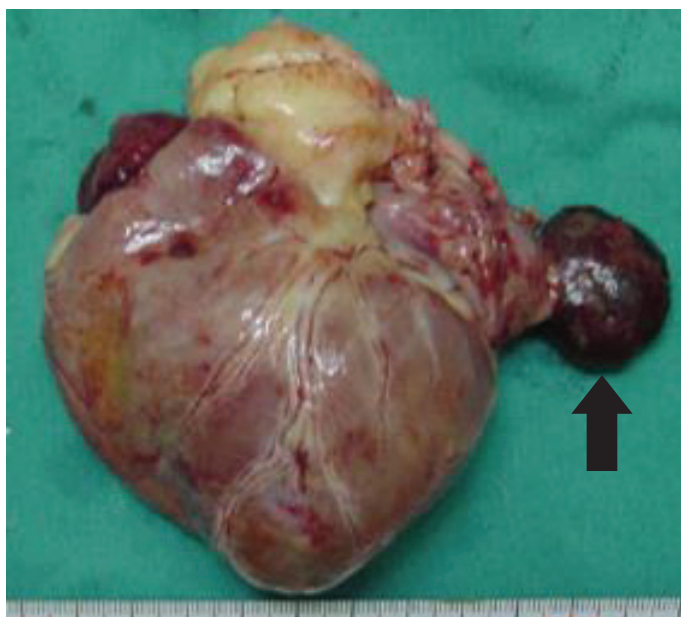


図15 No. 34 (雑種, 16歳, 雌) の心臓. 左心耳先端に暗赤色の球状を呈する腫瘍が形成されていた (矢印) .

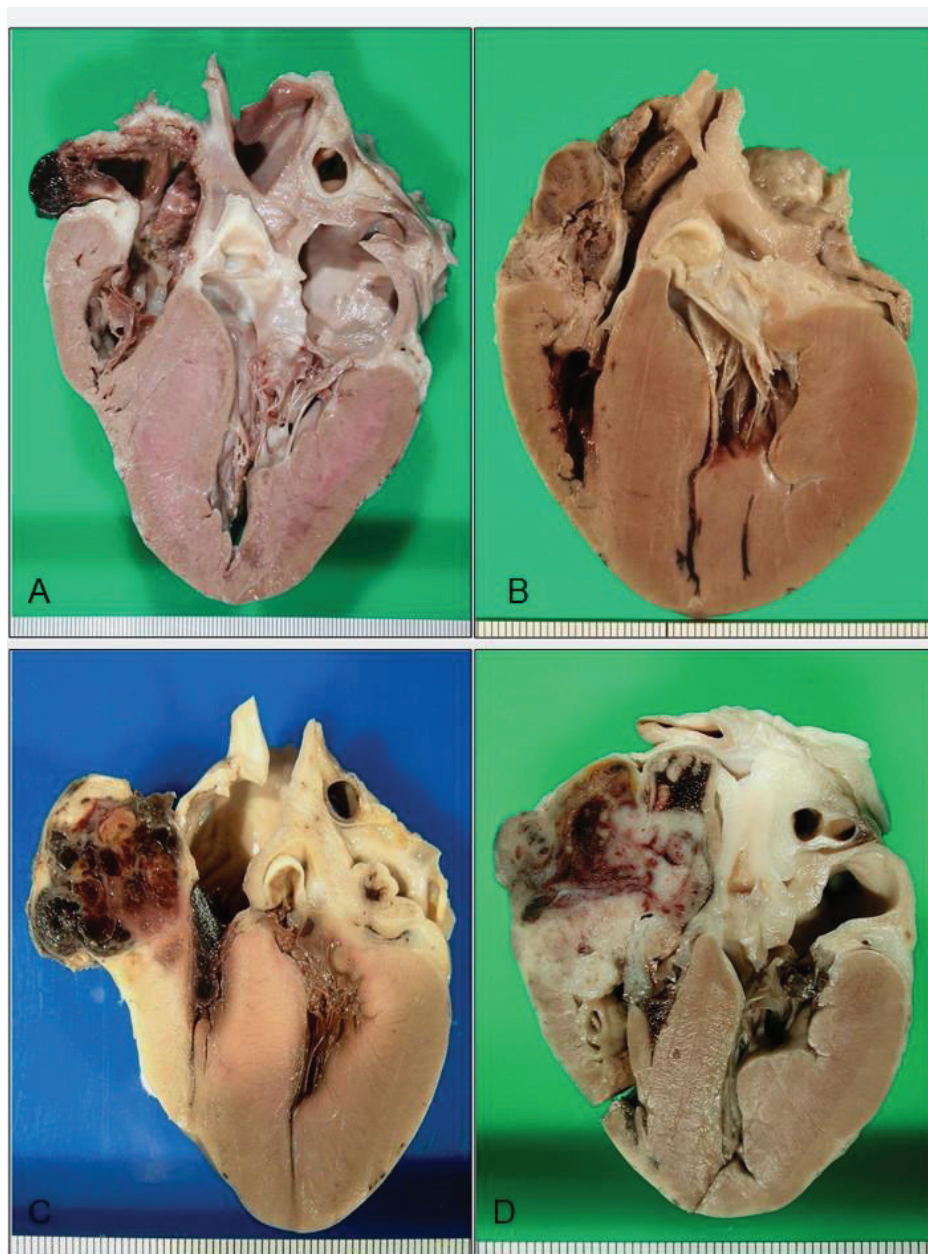


図16 心臓長軸断面での腫瘍色調. (A) No. 3 (ジャーマン・シェパード・ドッグ, 9歳, 雌) では, 腫瘍は暗赤色～赤褐色を呈し血液を豊富に含んでいた. (B) No. 27 (雑種, 12歳, 去勢雄) では, 腫瘍は灰白色～灰黄色で髓様を呈していた. (C) No. 32 (ミニチュア・ダックスフンド, 16歳, 雄) では, 腫瘍は境界が比較的明瞭で, 暗赤色～赤褐色領域と灰白色～灰黄色領域が混在していた. (D) No. 11 (マルチーズ, 8歳, 避妊雌) では, 腫瘍は暗赤色～赤褐色と灰白色～灰黄色を呈し, 両者が斑状に混在していた.

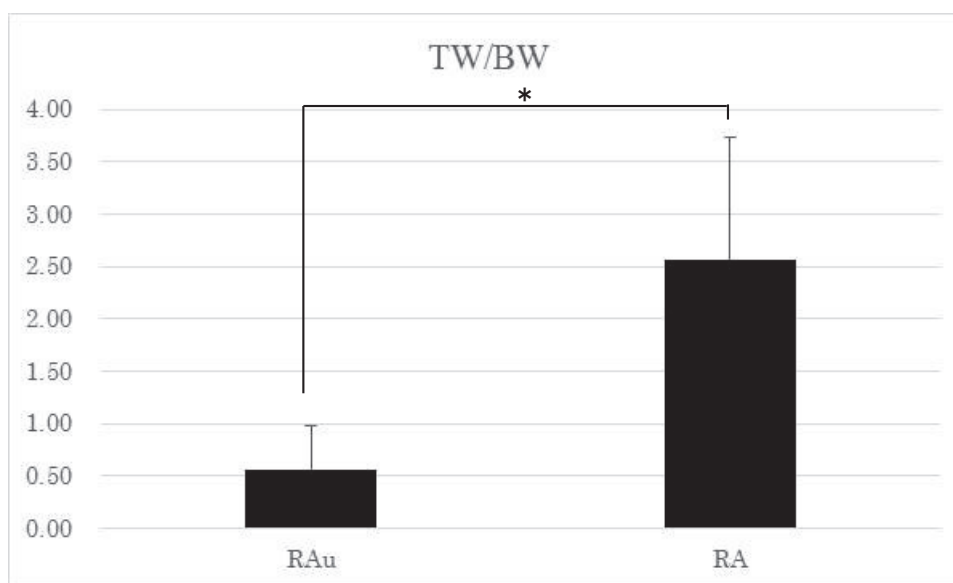


図17 右心耳(RAu)および右心房(RA)に発生した腫瘍の腫瘍重量・体重比(TW/BW). RAに発生したものは, RAuに発生したものと比較してTW/BWが有意に大きかった(\*  $p < 0.001$ ).

実性に増殖する像（その中に毛細血管様構造が散見される）を呈するものまで様々であった。また、これらの2つの組織形態の中間型に位置づけられるものもみられた。今回、詳細な組織型別を実施した33例について、腫瘍の主体をなす組織像に基づいて以下の3つのタイプに分類した：腫瘍性の血管内皮細胞が毛細血管様構造を形成する *capillary type*（19例）、梁柱状～海綿状構造を形成する *cavernous type*（12例）、ならびに充実性・シート状構造を形成する *solid type*（2例）（表2）。*capillary type* では、腫瘍性血管内皮細胞が繊細な線維性結合組織を足場に小型の血管腔を多数形成し、その内腔にごく少量の血液を入れていた（図18）。*cavernous type* では、扁平ないしは立方状の腫瘍性血管内皮細胞が硝子様の細線維状基質を足場に様々な大きさの血管腔ないしは血管洞を形成し、その内腔に比較的豊富な血液を入れていた（図19）。時に、紡錘形細胞とその間隙を埋める線維性基質からなる梁柱状構造の表面を腫瘍性血管内皮細胞が打ち張りし、不整形の裂隙を形成していることもあった（図19BおよびD）。*solid type* では、腫瘍性血管内皮細胞が充実性・シート状に密に配列し、ときおり明瞭ないしは不明瞭な毛細血管様の小型血管腔を形成していた（図20）。

組織型別と腫瘍発生部位との関係を見ると、*capillary type* は右心耳発生例7例、右心房発生例10例、右心室発生例1例、ならびに心底部発生例1例に、*cavernous type* は右心耳発生例7例、右心房発生例2例、右心室発生例1例、左心耳発生例1例、ならびに心底部発生例1例に、*solid type* は右心耳発生例1例および右心房発生例1例にみられ、組織型と腫瘍発生部位との間に関連性は見いだされなかった。

生存期間についてみると、*capillary type* :  $70.6 \pm 78.3$  日（中央値27日；1～240日）、*cavernous type* :  $66.8 \pm 70.0$  日（中央値55日；3～240日）、*solid type* :  $44.0 \pm 4.2$  日（中央値44日；41～47日）であり、組織型間に有意差は認められなかった。

#### 核の形態計測

核形態計測の結果についてみると、NAは、*cavernous type* :  $43.6 \pm 11.4 \mu\text{m}^2$ 、*capillary*

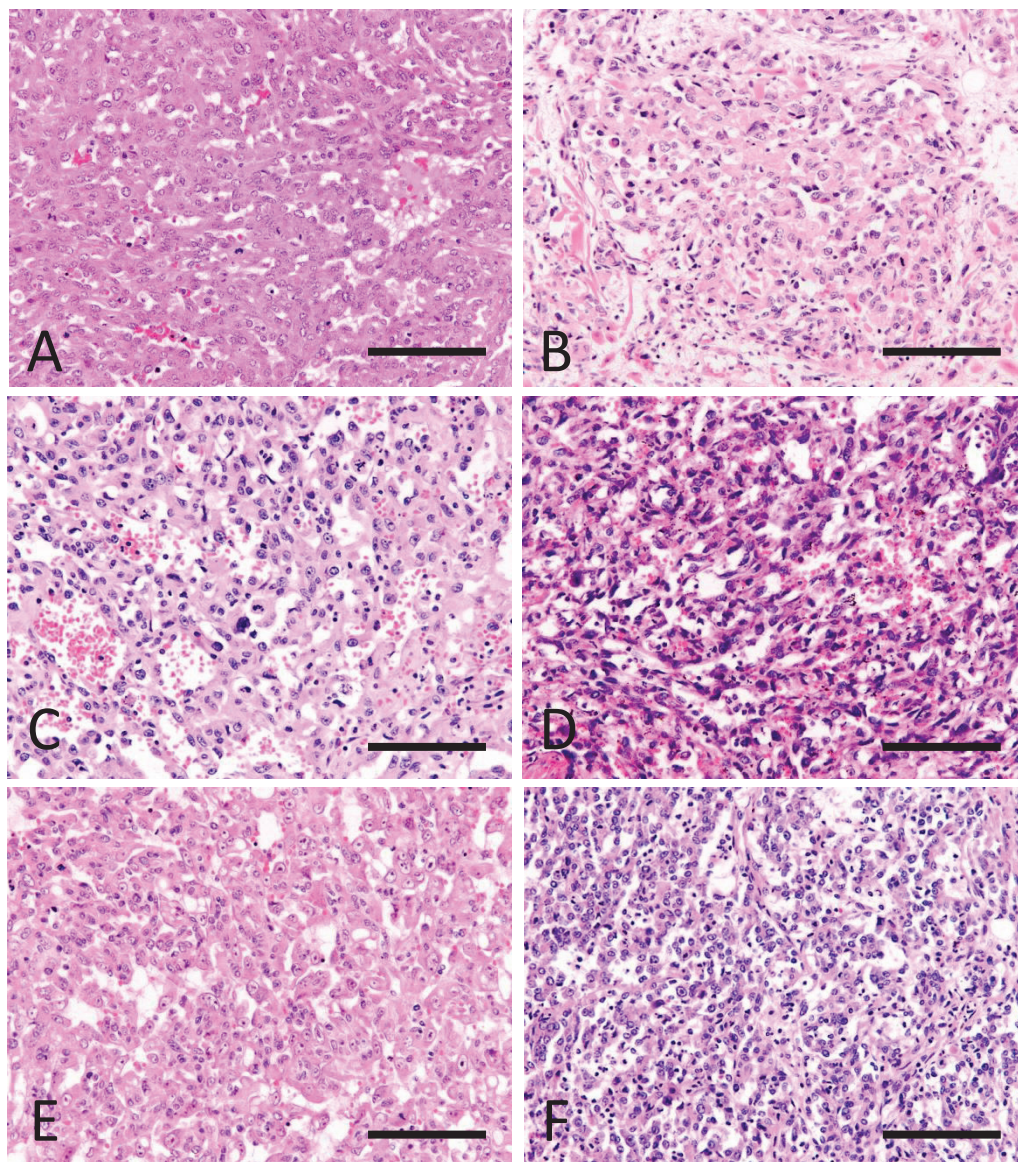


図18 capillary typeに分類された症例の組織像(HE染色). 腫瘍性の血管内皮細胞が毛細血管様構造を形成し, 内腔に少量の血液を入れていた. (A) No.1 (ゴールデン・レトリバー, 7歳, 雄); (B) No. 13 (雑種, 9歳, 雌); (C) No. 15 (ジャック・ラッセル・テリア, 10歳, 雄); (D) No. 19 (マルチーズ, 11歳, 雄); (E) No. 23 (マルチーズ, 12歳, 雄); (F) No. 44 (ゴールデン・レトリバー, 12歳, 雌). Bar = 100  $\mu$ m.



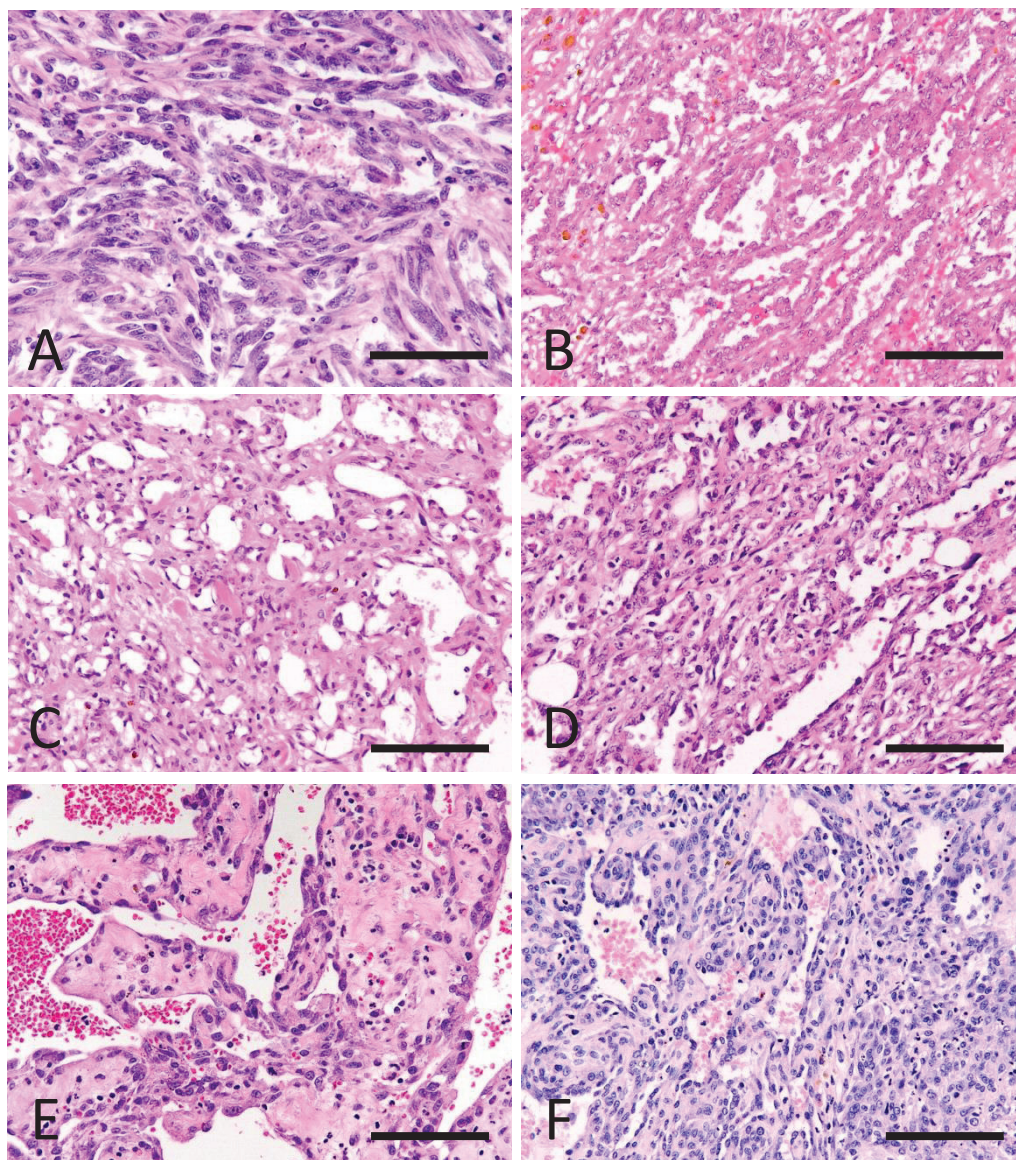


図19 cavernous typeに分類された症例の組織像(HE染色). 腫瘍細胞が梁柱状~海綿状構造を形成し, 内腔には中等量の血液を入れていた. (AおよびB) No. 2 (雑種, 8歳, 雌); (C) No. 3 (ジャーマン・シェパード・ドッグ, 9歳, 雌); (D) No. 11 (マルチーズ, 8歳, 雌); (E) No. 43 (マルチーズ, 12歳, 雌); (F) No. 49 (ゴールデン・レトリバー, 13歳, 雌). Bar = 100  $\mu$  m.

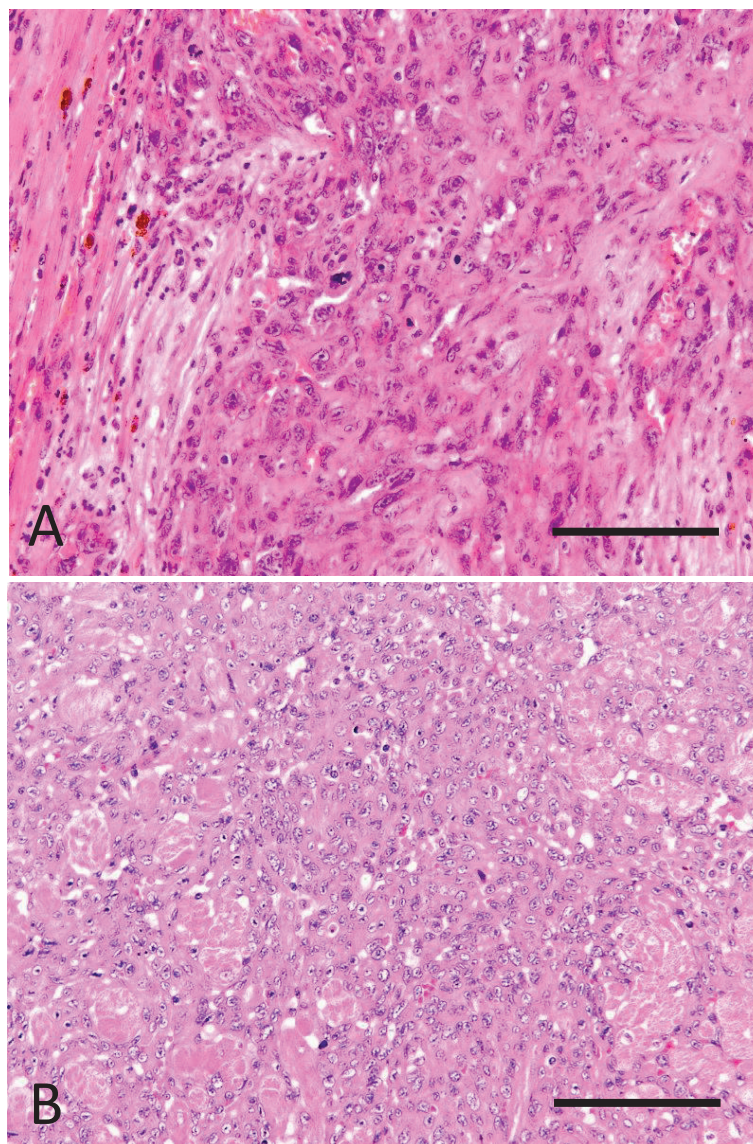


図20 solid typeに分類された症例の組織像(HE染色).  
腫瘍細胞が充実性・シート状構造を形成していた. (A) No.  
12 (ゴールデン・レトリバー, 8歳, 雄); (B) No. 37 (マル  
チーズ, 8歳, 雄). Bar = 100  $\mu$  m.

type :  $49.8 \pm 12.9 \mu\text{m}^2$ , solid type :  $60.5 \pm 7.8 \mu\text{m}^2$  であり, cavernous type, capillary type, solid type の順に大きな値を示していたが, 組織型間に有意な差は認められなかった(図 21A)。また, CVNA は, cavernous type :  $0.34 \pm 0.09$ , capillary type :  $0.36 \pm 0.08$ , solid type :  $0.47 \pm 0.24$  であり, 組織型間に有意な差は認められなかった(図 21B)。一方, MI は, cavernous type :  $7.3 \pm 5.2$ , capillary type :  $19.2 \pm 7.2$ , solid type :  $19.5 \pm 2.1$  であり, cavernous type と capillary type との間に, また, cavernous type と solid type との間に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ ) (図 21C)。なお, NA, CVNA あるいは MI と生存期間との間に関連性は見いだされなかった。

### 免疫組織化学的検索

免疫組織化学的検索では, 同一標本内もしくは同一腫瘍の異なる部位で, 陽性細胞数や陽性染色強度に若干の差がみられたが, 上述した組織型による明らかな染色性の違いは認められなかった。すなわち, 51 例のすべてがビメンチンおよび CD31 に対しておおむね均一に中等度～強陽性所見を示したが, 第 8 因子関連抗原には軽度あるいは部分的に陽性所見を示すにとどまった。サイトケラチンには全例が陰性であった。

### 転移

転移病巣の形成は 51 例中 38 例 (75%) で確認された。転移部位の内訳は, 肺 31 例, 脾臓 15 例, 肝臓 14 例, 心臓の原発部位以外の部位 12 例 (心膜 5 例を含む), 皮膚 6 例, 腎臓 5 例, 大網または腸間膜各 4 例, 脳または腸管各 3 例, 副腎, 膵臓, 胸膜または腹膜各 2 例, 胃, 腸間膜リンパ節, 横隔膜または舌各 1 例であった (表 1, 図 22)。転移病巣の有無により転移群と非転移群とに分類して生存期間についてみると, 転移群 :  $75.3 \pm 82.6$  日 (中央値 47 日 ; 1~343 日), 非転移群 :  $49.9 \pm 62.7$  日 (中央値 25 日 ; 1~240 日) であり, 両群間に有意な差は認められなかった。また, 核形態計測の結果についてみると, NA は, 転移群 ;  $48.1 \pm 12.4 \mu\text{m}^2$ , 非転移群 ;  $48.5 \pm 14.2 \mu\text{m}^2$ , CVNA は, 転移群 ;  $0.34 \pm 0.07$ , 非転移群 ;  $0.41 \pm 0.14$ , MI は, 転移群 ;  $15.7 \pm 8.8$ ,

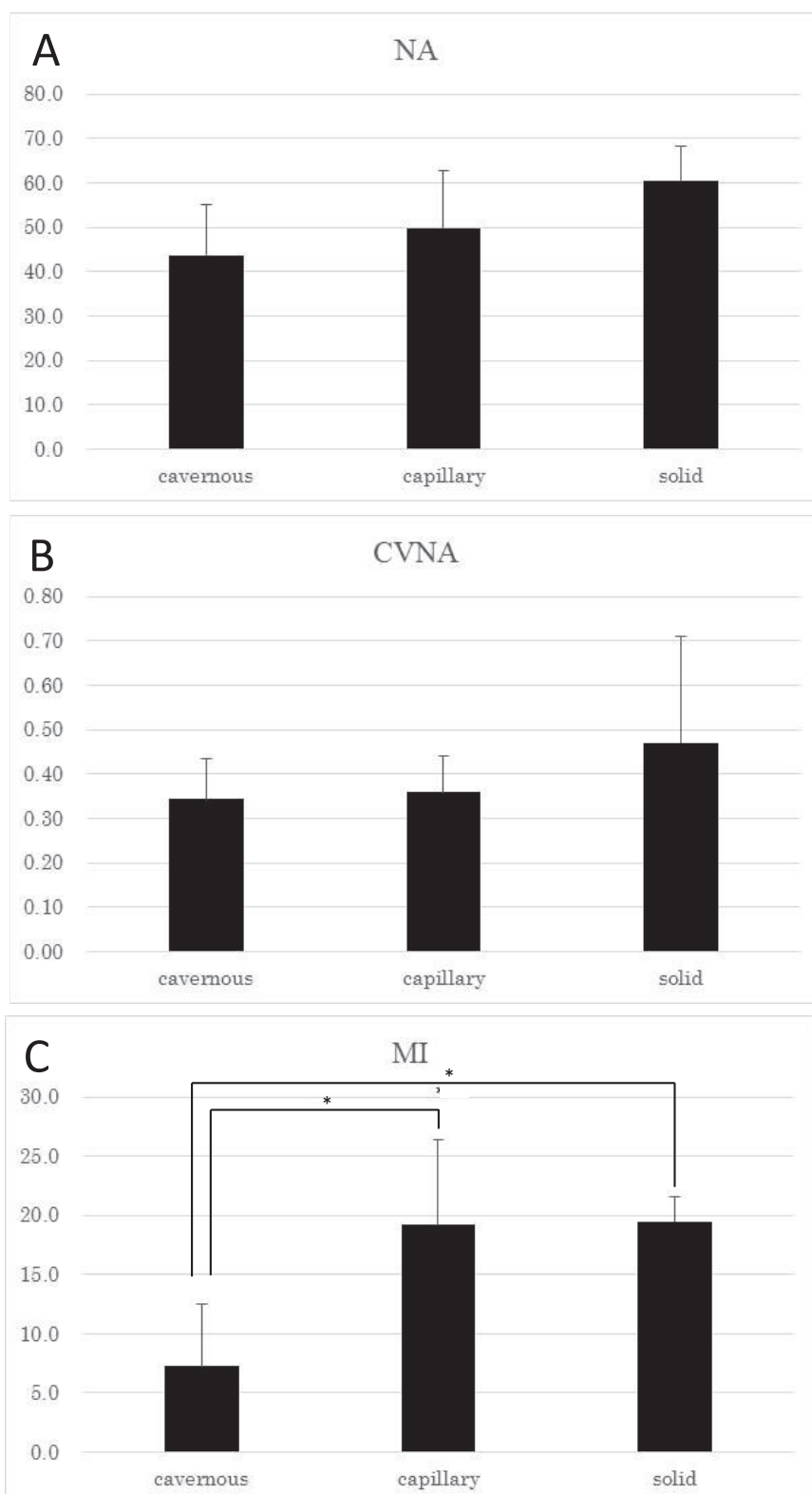


図21 組織型別に示した平均核面積 (NA), 核の大小不同性 (CVNA), 核分裂指数 (MI). NA と CVNA は各組織型間で有意な差はなかったが (AおよびB), MI は cavernous type と比べて, capillary および solid type が有意に大きかった (C).

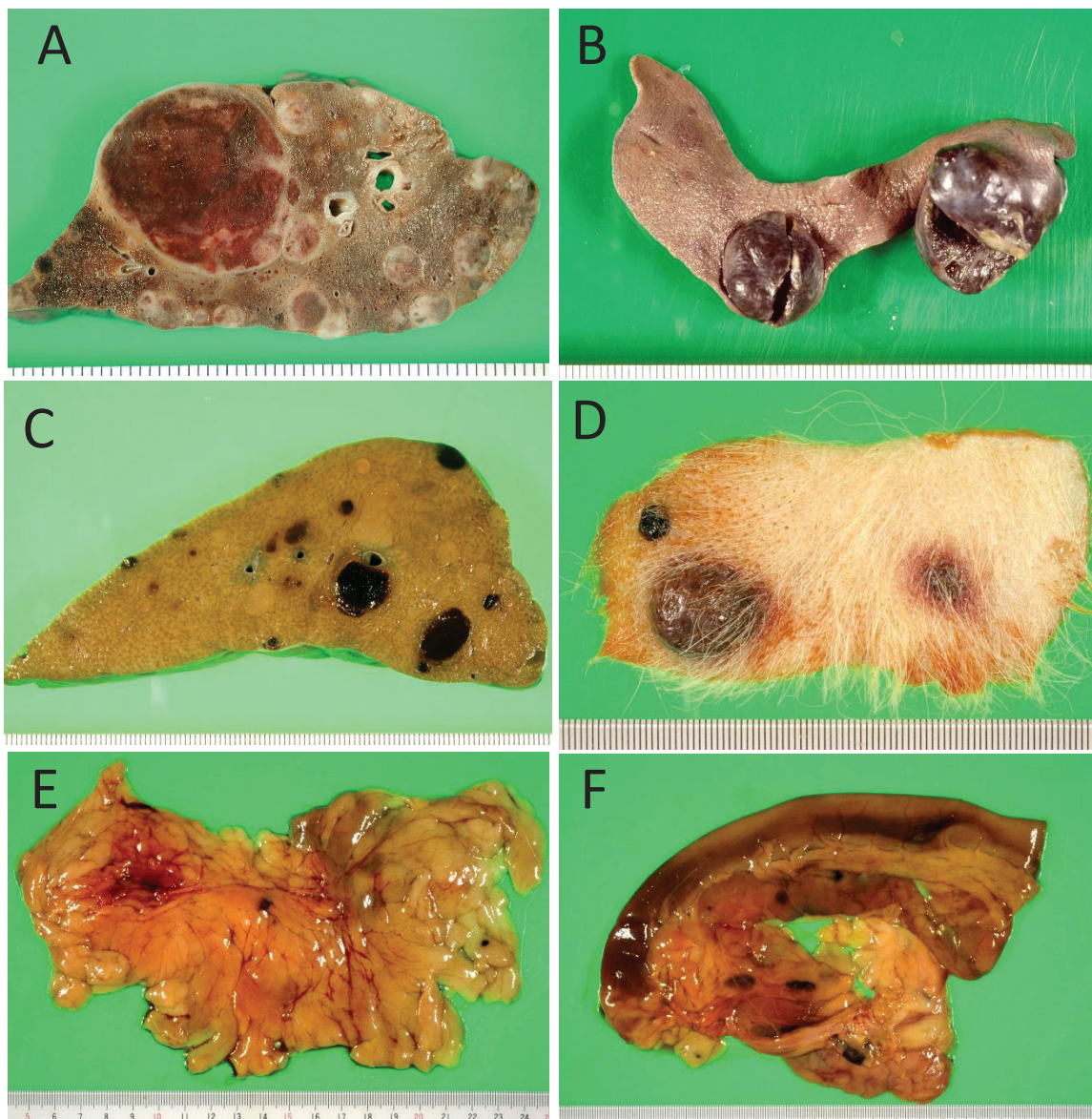


図22 他臓器に生じた転移性病変の肉眼像. (A) No. 11 (マルチーズ, 8歳, 雌) にみられた肺転移; (B) No. 26 (ヨークシャー・テリア, 12歳, 雄) にみられた脾臓転移; (C) 同・肝臓転移; (D) 同・皮膚転移; (E) 同・大網転移; (F) 同・膵臓転移.

非転移群； $12.4 \pm 7.6$  であり，いずれも両群間に有意な差は認められなかった。

腫瘍の発生部位別に転移発生率をみると，右心耳発生例 64 % (16/25)，右心房発生例 71 % (15/21)，右心室発生例 100 % (2/2)，左心耳発生例 100 % (1/1)，心底部発生例 100 % (2/2) であり，腫瘍発生部位間に有意な差は認められなかった。

組織型別に転移発生率をみると，capillary type：79 % (15/19)，cavernous type：75 % (9/12)，solid type：50 % (1/2) であり，組織型間に有意な差は認められなかった。

## 考 察

犬の原発性心臓腫瘍の多くは血管肉腫であり，高齢のジャーマン・シェパード・ドッグおよびゴールデン・レトリバーに好発し (4, 16, 58, 69, 104, 115, 123) ，そのほとんどが右心房または右心耳に発生する (4, 11, 44, 69, 104) 。悪性度がきわめて高く，早期に血行性転移を来たすため (4, 69, 80) ，治療による根治は望めない (123) 。本検索でも，剖検時，心臓原発血管肉腫症例 51 例のうち 38 例 (75%) に転移が認められている。

今回の検索で得られた疫学的な情報はこれまでの報告とおおむね合致するものであった (4, 69, 104) 。すなわち，51 例の平均年齢は 10.7 歳であり，5 歳以下での発生はみられなかった。性別は，雄 32 例，雌 19 例であり (雄：雌=1.7：1) ，雄に多く発生する傾向がみられたが，来院犬全体に占める雌雄比が明らかでないため，この値の意義については不明である。これまで，犬の心臓血管肉腫は雄に好発するとの報告がある一方で (16, 69, 99) ，性差はみられないとの報告や (4, 123) ，避妊雌で罹患リスクが高いことを指摘する報告もあり (129) ，性差に関して必ずしも一定の見解は得られていない。

犬種についてみると，本検索では 51 例中 11 例がゴールデン・レトリバーであり，マルチーズ (9 例) とミニチュア・ダックスフンド (7 例) がこれに次いでいた。ゴールデン・レトリバーの症例が多い点は過去の報告と一致していたが (4, 11, 14, 16) ，マルチーズとミニチュア・ダックスフンドはこれまでに報告のない犬種であり，本邦における飼育頭数ならびに遺伝的背景を反映している可能性が推察された。過去の報告ではジャーマン・シェパード・ドッグが心臓血管肉腫の好発犬種とされているが (4, 11, 16, 69, 104) ，当該犬種は今回の 51 例の中には 1 例しか含まれていなかった。このことは，その調査や研究がなされた当時に流行していた犬種や地域性などと密接に関係しているものと考えられた。

腫瘍の発生部位は、そのほとんどが右心耳 (25/51 頭 ; 49 %) と右心房 (21/51 頭 ; 41 %) であり、まれに右心室 (2/51 頭 ; 4 %)、心底部 (2/51 頭 ; 4 %)、および左心耳 (1/51 頭 ; 2 %) にみられた。これまでの報告でも、心臓原発血管肉腫のほとんどは右心房もしくは右心耳に発生しており (4, 11, 69, 104) , その他の部位での発生はかなりまれである (4, 38, 69) 。右心耳あるいは右心房以外の発生部位として、左心房 (69) , 左室自由壁 (65, 127) , 左室流出路の大動脈弁下 (38) , 右心室の心室中隔上部 (24) などが報告されているが、右室壁や左心耳での発生はこれまでに報告されていない。本検索で扱った犬種がこれまでの報告例とは多少異なっていたにもかかわらず、発生部位に大きな違いがみられなかったことは、本腫瘍の病理発生を考える上で大変興味深い。

犬と同様、ヒトにおいても心臓血管肉腫の好発部位は右心房である (20) 。ヒトではその他の肉腫も右心房に好発する傾向がある (20) 。右心房は牛ではリンパ腫の好発部位であり、このリンパ腫の発生部位に一致して (右心房の心内膜直下)、未分化な間葉系組織が集塊状に見いだされるとされている (61) 。この右房壁に存在する幼若な間充織は他の動物種でも確認されており (61) , 血管肉腫を含む各種肉腫の発生母地となっている可能性が指摘されている (69) 。大変興味深いことに、本検索においても、発生部位が明確に規定できる小型の腫瘍はいずれも右心房外側前部の房室接合部 (心外膜下) に起始していた所見は (図 23) , Kleine ら (1970) の見解を支持するものかもしれない。また、今回の検索では、ゴールデン・レトリバーの心臓血管肉腫 11 例のうち 10 例が右心耳に発生していたことも、心臓血管肉腫の病理発生を解明するための糸口を提供する可能性がある。

心エコー検査によって腫瘍を検出し、その発生部位を明らかにすることは、治療方針を決定する上できわめて重要になる (80, 122) 。本検索では、心エコー検査により、心臓腫瘍の可能性を想起させる腫瘍状病変が 51 例のうち 38 例 (75%) で検出された。





図23 No. 23 (マルチーズ, 12歳, 雄) における腫瘍断面の肉眼像. 右心房外側前部に発生した小型の孤立性腫瘍は, 房室接合部の心外膜直下から発生していた (矢印) .

すなわち、心臓腫瘍の診断における心エコー検査の有用性が再確認されたことになる。しかしながら、その一方で13例(25%)では本検査法により腫瘍を検出できていない。したがって、心エコー検査で腫瘍を描出することできなくても、心臓腫瘍の可能性が否定されるわけではない。

一方、今回の右心房発生例と右心耳発生例とを比べてみると、前者の腫瘍検出率(95%)は後者のそれ(60%)よりも有意に高かった( $p < 0.05$ )。また、右心房発生例のTW/BW( $2.6 \pm 1.2$ )が右心耳発生例( $0.6 \pm 0.4$ )よりも有意に高かったことから( $p < 0.001$ )、Fruchterら(1992)が指摘しているように、右心耳腫瘍は右房腫瘍と比較してそのサイズが小さいため、心エコー検査による検出率が低いのかも知れない。また、腫瘍の検出にあたってはその発生部位が大きく影響するとされている。ちなみに、正常犬の右心耳描出は困難であることが多く、この部位に形成された腫瘍状病変は小さなものであれば見逃される可能性が高い(13, 40)。本検索においても右心耳発生例の腫瘍検出率が右心房発生例に比べて有意に低かったことは、腫瘍のサイズのみならず、その解剖学的位置も関与しているものと推察された。

心エコー検査では、心膜液が存在することでコントラストが増強されるため、心臓腫瘍の検出率は高くなるとされている一方で(122)、心膜液の貯留と心臓腫瘍の検出率との間に明瞭な相関はみられないとの報告もある(40)。本検索では、心膜液貯留に関して右心耳発生例と右心房発生例との間に有意な差は認められなかったことから、心膜液貯留の有無は心臓腫瘍の検出率に大きな影響は与えていないものと考えられた。また、今回の心エコー検査による腫瘍の検出感度は、これまでの報告と比べてかなり高かった(11, 34, 40, 66, 80)。このことには、超音波診断装置の解像度が近年飛躍的に高まっていることが関係しているものと推察された(40)。

本検索において、心エコー検査の超音波画像と腫瘍断面の肉眼像との間には一定の傾向が見いだされた。すなわち、心エコー検査上で最も多くみられたモザイク状に描

出された画像は、肉眼的に暗赤色領域と灰白色領域が混在あるいはまだら状を呈する腫瘍断面に符合していた。2 番目に多くみられた低エコー状病変として描出されたものは、肉眼的には暗赤色～黒色の腫瘍状病変を形成するものであった。このほかに、均質な微細顆粒状～顆粒状の領域として描出されたものは、肉眼的に灰白色～灰黄色の充実性領域を反映するものであった。このことから、血液を有する領域は低エコー状病変として描出され、細胞密度の高い領域は高エコー状病変として描出されることが明らかになった。一般に、*cavernous type* や *capillary type* のように血液を少量～多量に含む組織型は低エコー状病変あるいはモザイク状に描出され、*solid type* のように細胞密度が高く、血液量が少ない組織型は均質な微細顆粒状～顆粒状病変として描出されることが推察された。ただし、血管肉腫には広範に壊死巣や出血巣を含むことから当然例外も存在することが考えられた。

今回の組織学的検索では、心臓血管肉腫はその主体をなす組織像により *cavernous type*、*capillary type*、*solid type* の3つの組織型に分類された。心臓原発血管肉腫の組織像に関しては、未熟な血管内皮細胞に打ち張りされた大型の血管腔内に多量の血液を入れているとの記述が一般的である (7, 38, 127)。これは本検索における *cavernous type* に合致するものである。また、Hendrick (2002) は皮膚血管肉腫の組織像を、血管腔を縁取る梁柱の表面を豊満な胞体を有する腫瘍細胞が被覆していると表記している (54)。これは *capillary type* の所見に類似している。さらに Aupperl ら (2007) は、心臓に形成される血管肉腫は組織学的に海綿状構造をとる一方で、転移病巣は毛細血管様もしくは充実性のパターンを呈するのがふつうであるとしている (7)。このことは、*cavernous type* に比べて *capillary type* や *solid type* の方がより低分化であることを示しているものと考えられた。

今回の検索では *capillary type* が 58% を占めていた。また、各組織型と転移発生率および生存期間との間に相関がみられなかったことから、心臓血管肉腫の場合、その組

織型は生物学的あるいは臨床的挙動に影響を与えていない可能性が示唆された。ちなみに、Pearson と Head (1976) は、よく分化した海綿状パターンの腫瘍であっても広範に転移病巣を形成することから、腫瘍の分化度は臨床的悪性度の指標にはなりえないとしている (104)。また、Kleine ら (1970) は、転移病巣を形成しているものと形成していないもので、組織学的所見に明らかな違いがみられないとしている (69)。

本検索では、NA および MI を指標とした場合、心臓原発血管肉腫の組織型間で組織学的悪性度に違いがあることが示された。一般に、腫瘍の組織学的悪性度や細胞異型度は核の大きさ、核の大小不同性、核分裂指数、細胞の多形性および核・細胞質比などに基づいて判定される (41, 98)。また、人医領域では膀胱腫瘍や前立腺癌などの上皮系腫瘍の組織学的悪性度指標として、Gunderson ら (1988) が報告した point sampled intercepts という測定法により求めた平均核容積を用いている (48)。獣医領域においても Simeonov と Simeonova (2007) は、犬乳腺腫瘍の細針吸引生検により採取した細胞の核面積をコンピューター解析によって算出し、この指標は乳腺腫瘍の良性／悪性を判別するのに有用であるとしている (112)。今回の検索では、心臓原発血管肉腫の核の面積と大小不同性を客観的かつ再現性のある方法により計測し、組織学的悪性度の指標に用いることを試みた。その結果、NA は cavernous type, capillary type, solid type の順に大きな値を示す傾向はみられたものの、組織型間に有意な差は認められなかった。これは、血管内皮細胞の核が卵円形ないしは紡錘形であることが原因ではないかと考えられた。塩見ら (1991) は平滑筋腫瘍の核の面積を高倍率 1 視野の面積と核の数から算出した結果、良性である平滑筋腫と悪性である平滑筋肉腫および平滑筋芽細胞腫との間に有意な差は認められなかったとしている (113)。

Ogilvie ら (1996) は、脾臓、皮膚、心臓、肺などの血管肉腫罹患犬 46 例について、組織形態、核の大きさのばらつき、核分裂指数、壊死の程度に基づいた組織学的悪性度と、生存期間あるいは無病期間との関連性を検討している。そして、組織学的悪性

度が高いほど生存期間は短いことから、組織学的悪性度は予後に多大な影響を与えると結論づけている (98)。今回の検索結果では、NA と MI を指標にした場合、各組織型間に組織学的悪性度の違いはあるものの、組織学的悪性度と生存期間および転移発生率との関連性は見いだされなかった。このことから、心臓原発血管肉腫の組織学的悪性度は、生物学的あるいは臨床的挙動に多大な影響は与えていない可能性が示唆された。

心臓原発血管肉腫の場合、診断時には既に転移を来たしていることが多い (47)。今回の検索では剖検段階で 65%の症例に転移がみられたが、非転移群と転移群とでは生存期間に有意な差はみられなかった。すなわち、本腫瘍は高率に転移を来たす一方で、転移がみられないにもかかわらず生存期間が短い予後不良の腫瘍であることが確認された。また、肺に転移する例が最も多く、脾臓への転移がこれに次いでいた。Boston ら (2011) の報告によれば、右心房あるいは右心耳に血管肉腫が認められた 31 例のうち、9 例 (29%) では脾臓にも血管肉腫病巣がみられ、13 例には他部位 (肺 11 例、肝臓 5 例、腸間膜 1 例) への転移が認められた (14)。さらに Boston らは、心エコー検査により、脾臓血管肉腫症例 23 例のうち 2 例 (9%) の右心房/右心耳にも腫瘍状病変を検出している。これら 2 例はいずれもゴールデン・レトリバーであり、当該犬種に発生する脾臓血管肉腫が右心房/右心耳に腫瘍を合併するリスクは他の犬種よりも 10 倍以上高いと結論付けている (14)。残念ながらこれら 2 例については剖検がなされていないため、右心房/右心耳腫瘍の診断は確定されていないが、発生部位や犬種等を勘案すると血管肉腫であった可能性が高い。今回の検索でも、ゴールデン・レトリバー 13 例のうち 4 例 (31%) の脾臓に血管肉腫病巣が見いだされたことは大変興味深い。ちなみに、2 番目に発生の多かったマルチーズには脾臓に病変形成がみられていない。

心臓原発血管肉腫罹患犬のほとんどは診断段階で既に遠隔転移を来たしているため、

根治的治療は不適応であり、飼い主の多くは心膜穿刺による対症療法を選択する (26, 123)。しかしながら、対症療法が1か月以上奏効することはまれである (65)。心タンポナーデを合併している症例の場合、心膜穿刺によってその症状は劇的に改善されるが、それも短時日で再発することが多いため、最終的にはうっ血性心不全で死亡するか、あるいは安楽殺処置が施されることになる (123)。遠隔転移のみられない早い段階で発見された場合には外科的介入も選択肢の1つになり、特に右心耳に発生した血管肉腫には腫瘍切除が試みられている (37)。また、心膜液貯留による症状を緩和するために、心膜切除術が施される場合もある。肺転移のみられない心臓血管肉腫罹患犬13例に腫瘍切除を試みた臨床研究では、生存期間は2日～8か月（平均4か月）であった。右心耳または右心房の血管肉腫に罹患した犬21例に腫瘍切除を行った報告では、肉眼的に転移がみられなかった8例の生存期間中央値は2か月であった (132)。また、心膜切除術を行った2例の生存期間はそれぞれ1か月と4か月であり (66)、腫瘍切除や心膜切除などの外科的介入によって生存期間は延長する傾向のあることが示されている。しかしながらその一方で、右心房の血管肉腫を外科的に切除した場合、心膜穿刺や外科療法を施さずに経過を観察した例と比較して、生存期間に有意な延長はみられなかったとする報告も少なくない (4, 16, 132)。Dunningら (1998) の報告でも、心臓血管肉腫に対して心膜穿刺と腫瘍切除を施した症例の生存期間は16日であった (34)。

本検索では、心膜切除と腫瘍切除を実施したC群は、無治療のA群 ( $p < 0.001$ ) および内科的治療を施したB群 ( $p < 0.05$ ) と比較して生存期間が有意に延長していた。全体として症例数が少ないこと、C群にはステージⅢの症例が含まれていないこと（換言すれば、治療法を選択に際して担当獣医師のバイアスがかかっている）などは考慮しなければならない点であるが、外科的介入は心臓血管肉腫の犬の生存期間を延長させる可能性があるかもしれない。

術後の補助化学療法は血管肉腫罹患犬の予後を改善させる可能性がある(31, 49, 67, 73, 132)。心臓原発血管肉腫の犬において、ドキソルビシンを基本としたプロトコールの有効性が報告されている(132)。しかしながら、ドキソルビシンを含まないプロトコールでは効果がみられないか、あるいは限定的であるとされている(123)。今回の検索では、D群の5例に心膜切除および腫瘍切除と併せてドキソルビシンを含む化学療法が施され、外科手術単独群12例(C群)の生存期間(平均89日;中央値189日)と比較して有意な延長が認められた(平均183日;中央値189日)( $p < 0.05$ )。D群5例の生存期間183日は、術後に補助化学療法を実施したHammerら(1991)の報告(15頭, 172日)やWeisseら(2005)の報告(8頭, 164日)とおおむね一致していた(49, 132)。D群の5例にはいずれも、ドキソルビシン、シクロフォスファミド、ビンクリスチンからなるVACプロトコールが使用されたが、その最大の理由はヒトの軟部組織肉腫に対する有効性が証明されていたことにある(109)。これら5例には、術後化学療法に関連して白血球減少(5/5例)、胃腸炎(2/5例)、元気消失(1/5例)などの副作用がみられたが、いずれも許容範囲内のレベルのものであった。取り扱った症例数が少なく、かつ治療法の選択に際して担当獣医師のバイアスがかかっていることも否定できないため、治療効果の詳細について言及することはできないが、術後化学療法が心臓血管肉腫罹患犬の生存期間を延長させる可能性は示唆された。

## 小 括

本章では、犬の心臓血管肉腫症例 51 例について、疫学的、臨床的および病理学的観点から検討を加えた。年齢および性別は過去の報告例とおおむね一致していたが、好発犬種として知られるゴールデン・レトリバー（11 例）に次いで、マルチーズ（9 例）とミニチュア・ダックスフンド（7 例）に多く発生していた。これら 2 犬種での発生はこれまでほとんど報告されておらず、本邦での発生例の特徴の 1 つといえるかもしれない。腫瘍のほとんどは右心耳（25 例）と右心房（21 例）に発生していたが、右心室（2 例）、心底部（2 例）および左心房（1 例）での発生例もみられた。腫瘍のサイズは右心房発生例に比べて右心耳発生例の方が有意に小さく、心エコー検査による腫瘍検出率が前者に比べて後方で有意に低かったことと呼応していた。一方、心臓血管肉腫の発生部位と転移発生率あるいは生存期間との間に関連性は見いだされなかった。治療に関しては、術後に補助化学療法を実施した症例群で生存期間の有意な延長がみられたことから、術後化学療法は心臓血管肉腫にも有用である可能性が示唆された。心臓血管肉腫は、組織学的に cavernous type, capillary type, solid type の 3 タイプに分類され、平均核面積および核分裂指数から組織学的悪性度は capillary type, cavernous type, solid type の順に高くなることが示された。しかしながら、組織型と転移発生率あるいは生存期間との間に有意な相関は見いだされず、臨床的悪性度とは符合しないことが明らかになった。

以上の検索結果から、心臓原発血管肉腫には複数の発生部位と組織型が存在するが、いずれも当該腫瘍の生物学的挙動や臨床的挙動に影響するものではないことが明らかになった。一方、腫瘍切除や心膜切除などの外科的介入と術後補助化学療法の併用は、生存期間を延長させる可能性があることが示唆された。



## 第 2 章

大動脈小体腫瘍に関する臨床および病理学的研究

## 序 文

大動脈小体は心底部，特に大動脈基部に主座する化学受容体であり，多角形の実質細胞（化学受容体細胞）と星形の支持細胞から構成される (22)。化学受容体は呼吸器系のフィードバック調節機構の一端を担っており，生体内の複数の部位において，酸素，二酸化炭素，および水素イオン濃度を監視している (117)。化学受容体は高炭酸血症を感知する中枢化学受容体と，低酸素血症を感知する末梢化学受容体とに大別され，末梢化学受容体は血液酸素レベルを監視する唯一の受容器である (117)。末梢化学受容体には，内頸動脈と外頸動脈の分岐部付近に存在する頸動脈小体と，上行大動脈の基部に存在する大動脈小体があり，大動脈小体には求心性の神経として迷走神経が分布している (117)。大動脈小体が低酸素血症を感知すると迷走神経が刺激され，呼吸深度，分時換気量，および呼吸数が増加する (117)。

化学受容体腫瘍として，ヒトの場合には頸動脈小体腫瘍が多く発生するが，犬では大動脈小体腫瘍の発生が圧倒的に多い (63, 102)。化学受容体に由来する腫瘍にはケモデクトーマや非クロム親和性傍神経節細胞腫などの呼称もあり，犬でも大動脈小体腫瘍と同義で用いられている (23)。ヒトでは，高地生活者におけるケモデクトーマの発生率は，海面レベルでの生活者の約10倍とされており，低酸素症による慢性的な化学受容体刺激がその発生に関与していると考えられている (110)。犬では，大動脈小体腫瘍はボクサーやボストン・テリアなどの短頭種犬に好発し (64, 102)，短頭種気道症候群に起因する慢性低酸素症との関連性が指摘されている (52)。発生年齢は通常8歳以上である。本腫瘍は雌に比べて雄に多く発生するとされているが (22, 52, 62, 68, 84)，その一方で性差はみられないとする報告もある (123)。

犬に発生する大動脈小体腫瘍は，非機能性で緩徐な発育を示すのが普通である。しかしながら，ある程度まで増大した場合には，占拠性病変として臨床徴候を惹き起こすに至る (22)。これらは主に心房および／あるいは大静脈の圧迫に起因するものであり

(62) , 呼吸困難, 発咳, 嘔吐, チアノーゼ, 胸水貯留, 心膜液貯留, 腹水貯留, 頭頸部および前肢の皮下浮腫, うっ血性肝腫大などからなる。心膜液の貯留は, 心底部リンパ管内への腫瘍細胞の浸潤や, 増大した腫瘍による心膜の細小静脈の圧迫に起因する(22) 。心膜液が増量し, 心膜腔内圧が拡張期右房圧を上回ると心タンポナーデを来し, 右心不全徴候と全身状態の悪化を招く。心膜穿刺により一時的な臨床徴候の改善は得られるが, たいてい短時日のうちに心膜液貯留を繰り返し, 最終的に心膜切除術が必要になる(102) 。

犬では, 通常, 大動脈小体は上行大動脈や肺動脈幹基部の外膜周囲組織内に散在している(22) , したがって, 大動脈小体腫瘍は心底部の心膜腔内に孤立性の腫瘍状病変として発生するが, まれに多発性病巣を形成することもある(22, 23, 62, 64) 。大動脈小体腫瘍はその発生部位から心底部腫瘍と呼ばれることもある(95, 102) 。腫瘍の大きさは, 数mm程度の微小なものから10 cmを超える大型のものまで様々であるが, 一般に腺癌は腺腫よりも大型であるとされている(22) 。小型で充実性の腺腫は, 肺動脈幹や上行大動脈の外膜に付着するか, 両大血管の間の線維脂肪組織内に埋没している。表面は平滑で, 断面は白色を呈し, しばしば赤褐色で不整形の斑状領域を伴っている。大型の腺腫は心房を圧迫するとともに気管を変位させる。表面は凹凸不整であり, 断面には出血や壊死領域が観察される。また, 分葉状(多房状)の形態を呈し, 大動脈の基部を取り囲むように増殖することもある(22) 。腺癌の発生はまれであるが, 腫瘍組織は浸潤性に増殖し, 大動脈あるいは肺動脈の壁を貫通することがある。また, 心房壁を貫いて心房腔内に占拠性病変を形成することもある(22) 。犬の大動脈小体腫瘍は, 心膜, 心外膜, 心筋層, 心底部大血管などに旺盛に浸潤するが, 肺や肝臓への転移を伴うことが少ないため, 基本的に良性の腫瘍とみなされている(62, 63, 87, 120) 。

ヒトおよび犬の大動脈小体腫瘍では, その生物学的挙動を予測するのに, 核分裂指数, 細胞異型性, 浸潤性発育などの病理組織学的指標がこれまで用いられてきた(17, 51, 64,

71)。しかしながら、これらの病理形態像に基づいた潜在的悪性度の評価は信頼性に乏しいとの指摘もある(25, 86)。すなわち、腫瘍細胞の多形性と組織構造の多様性は本腫瘍の特徴でもあり、核分裂/転移の頻度と細胞形態/細胞配列との間に有意な相関はみられないとされている(64)。さらに、一般には高悪性度腫瘍の指標とみなされる、粗剛なクロマチンを多量に入れた巨大で奇怪な核を有する単核巨細胞の出現ですら、この腫瘍にあっては生物学的挙動と相関しないことが指摘されている(64)。また、転移の発生率が比較的低いため、通常は悪性度の指標とみなされている血管やリンパ管内への浸潤像さえも、転移の明確な証拠とはみなされていない(22, 23)。

一方、NSE (Neuron-specific enolase), シナプトフィジン, クロモグラニンA (CrA), S100などの有無を免疫組織化学的に証明することにより悪性度を評価しようとする試みもなされており、CrAの発現と、転移の有無、細胞形態、および免疫組織化学的染色性との間に密接な関連性のあることが報告されている(3, 17, 93)。すなわち、転移病巣を形成する高悪性度/低分化な腫瘍では、核異型/細胞異型ならびに核分裂指数が高く、かつCrAの発現が低下するため、CrAは本腫瘍の悪性度を評価するのに有用であるとされている。他方、NSE, シナプトフィジン, およびS100の発現と腫瘍のグレードとの間に明確な関連性は見いだされていない(3, 17, 94)。

本検索に用いた犬の大動脈小体腫瘍症例はいずれも臨床例であり、肺を含めた他臓器への転移も頻繁に認められた。一般に良性腫瘍として扱われている大動脈小体腫瘍ではあるが、今回の検索例の多くは悪性腫瘍としての臨床的挙動を示しており、従来の報告と合致しない点が多くみられた。その理由として、検索対象の違い(剖検時の偶発例であるのか、臨床例であるのか)、諸外国と本邦における飼育犬種の違いなどが考えられた。本検索では、臨床例としての大動脈小体腫瘍症例13例について、臨床的事項ならびに病理形態学および免疫組織化学的特徴を取りまとめ、大動脈小体腫瘍の本態を明らかにすることとした。

## 材料および方法

### 動物

2002年～2012年の約10年間に、心底部腫瘍との臨床診断が下された犬17例が、死後の病理学的検索のために東京農工大学農学部臨床腫瘍学研究室に搬入された。病理組織学的検査の結果、17例のうち13例が大動脈小体腫瘍と診断された（他の4頭はいずれも異所性甲状腺腫瘍であった）（表1）。ちなみに、これら13例は同期間に当該研究室にて原発性心臓腫瘍と診断された犬96例の14%に相当した。

13例の犬種内訳は、雑種4例、フレンチ・ブルドッグ3例、ゴールデン・レトリバーおよびビーグル各2例、シベリアン・ハスキーおよびウェルシュ・コーギー・ペンブローク各1例であった（表1）。死亡時年齢は 8～12 歳 ( $9.6 \pm 1.2$  歳, 中央値 10 歳), 性別は雄7例, 雌6例であった（表1）。

13例の罹患犬にみられた臨床徴候は、いずれも腫瘤による心房や大血管の圧迫および／もしくは心膜液の貯留による心機能不全に起因するものであった。最も一般的にみられた徴候は運動不耐性, 易疲労性, 食欲減退, 体重減少, 呼吸困難, 発咳, 嘔吐などで（表1）, その程度は腫瘤の大きさや病期によって様々であった。完全血球計算や血液化学検査の結果はいずれも正常範囲内にあった。胸部および腹部X線検査では, 胸水貯留が5例 (No. 4, 6, 7, 11および12), 腹水貯留が5例 (No. 4, 7および10～12), 肺水腫が4例 (No. 5, 7, 8および13), 気管の挙上が6例 (No. 5, 9および10～13), 肺転移を疑わせる腫瘤状陰影が4例 (No. 5, 8, 9および11) に観察された。心エコー検査では, 13例全例で様々な大きさの腫瘤状病変が心底部に描出された。顕著な心膜液貯留が9例 (No. 1, 3, 4, 6～9, 12および13) に, そして心タンポナーデが6例 (No. 3, 4, 7～9および12) に認められ, 心膜液抜去のために超音波ガイド下で心膜穿刺が施された。採取された心膜液の塗抹標本上には, 赤血球, 赤血球を貪食したマクロファージ, 反応性中皮細胞などが観察されたのみで, 疾患特異的な細胞成分や腫瘍性病変の存在を示唆する異型細胞は見いだされ

表1 大動脈小体腫瘍症例13例のシグナルメント, 治療法, 生存期間および転移部位.

No.	犬種	年齢 (歳)	性別	臨床症状	治療	生存期間 (日)	転移
転移群 (n = 9)							
1	シベリアン・ハスキー	8	雄	C,D	対症療法	337	Lu
2	ゴールデン・レトリバー	8	雌	D	心膜切除	8	Lu
3	フレンチ・ブルドッグ	8	雌	D,Ei	対症療法	16	H
4	ゴールデン・レトリバー	10	雄	C,Ei,W	対症療法	127	Lu, Ly, H, Li, K, Ag, U
5	ビーグル	10	雄	C	対症療法	199	Lu, Ly, H, Li, K
6	ウェルシュ・コーギー	10	雄	D,A,F,Ad	心膜切除	229	Lu, Ly
7	雑種	10	雌	C	対症療法	159	Lu, Ly
8	フレンチ・ブルドッグ	11	雌	C,D,Ei,A,W	対症療法	2	H
9	雑種	12	雌	D	対症療法	15	Lu, Ly
非転移群 (n = 4)							
10	ビーグル	9	雄	A	対症療法	92	-
11	雑種	9	雌	F	対症療法	186	-
12	フレンチ・ブルドッグ	10	雄	D,Ei,A,Ad	対症療法	9	-
13	雑種	10	雄	F	対症療法	260	-

C, 発咳; D, 呼吸困難; Ei, 運動不耐; An, 食欲減退; F, ; W, 体重減少; Ad, 腹囲膨満; Se, 失神; Su, 皮下浮腫; Lu, 肺; H, 心臓; Ly, リンパ節; Li, 肝臓; K, 腎臓; Ag, 副腎; U, 膀胱.

なかった。心膜液貯留および心タンポナーデの再発がみられた4例（No. 4, 6, 12および13）については、精査を兼ねて心膜切除術が実施された。なお、これら13例の生存期間は2～337日（ $126.1 \pm 112.4$ 日）で、生存期間中央値は127日であった。

### 病理学的検索

13例全例について死後12時間以内に剖検を実施した。心臓および肺は一括して摘出した後、両者を慎重に分離した。分離した心臓は肉眼的に精査した後、10%緩衝ホルマリソリン溶液内で24時間以上浸漬固定した。その後、心底部の腫瘤状病変をその辺縁部で一括切除し、重量を計測してから、腫瘍重量（g）を体重（kg）で除すことにより腫瘍重量・体重比（TW/BW）を算出した（表2）。各症例の腫瘤から3～15個の組織片を切り出し、常法に従ってパラフィン包埋ブロックとし、5 $\mu$ mの薄切片を作製した。それらにヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を施し、光学顕微鏡による観察に供した。加えて、各症例の代表的な標本にグリメリウス染色を施し、神経内分泌顆粒の証明を試みた。また、心臓以外の各臓器や組織について、肉眼的および病理組織学的に転移病巣の有無を精査した。

### 核の形態計測

HE染色標本を用いて核分裂指数(MI)および核形態の解析を行った。検索にあたっては、壊死部を避け、腫瘍細胞が密に集合する領域をランダムに選択した。心底部腫瘍の組織像は、光学顕微鏡（対物レンズ $\times 40$ ；OLYMPUS BX50，日本）に接続したビデオカメラ（OLYMPUS DP25，日本）を介して一定の画像サイズ（2,560 $\times$ 1,920 mm）と解像度（300 pix/inch）でコンピューターに取り込んだ。保存形式はJPEGファイル形式とした。MI（核1000個あたりの核分裂数）は、コンピューター画面上に表示した画像上で、化学受容体細胞の核の総数と核分裂数を数えることにより算出し、各切片において最低5画面、1症例につき最低10,000個の核について調べた。化学受容体細胞の核の形態計測にはImage J 1.34s（National Institute of Health, Boston, Massachusetts,

USA) を使用し、一定の条件設定下 (112 pix/10  $\mu\text{m}$ ) で核の面積を測定した (図 1)。測定にあたっては、コンピューター画面上でスタイラスペンを用いて、各症例につき最低 10,000 個の核の辺縁を正確にトレースし、その平均値をもって平均核面積 (NA) ( $\mu\text{m}^2$ ) とした。また、核面積の不均一性 (ばらつき) を示す指標として、NA の標準偏差を平均値で除した値を核の大小不同性 [CVNA ; % = (NA の標準偏差/NA)  $\times$ 100] として算出した。こうして算出された MI, NA および CVNA を、組織学的悪性度の指標として用いた。なお、測定者による誤差をなくすために、同一測定者がすべての核分裂数と核形態の計測を行った。また、各測定項目に関して、転移群と非転移群の 2 群に分けてそれぞれの平均値を算出し、統計学的解析を実施した (表 2)。

#### 免疫組織化学的検査

免疫組織化学的検索には、avidin-biotin-peroxidase法 (Vectastain; Vector Laboratories; Burlingame, California, USA) を用い、一次抗体として抗NSE抗体 (mouse monoclonal antibody against human NSE, clone BBS/NC/VI-H14; 1 in 100 dilution; DakoCytomation, Glostrup, Denmark), 抗CrA抗体 (mouse monoclonal antibody against human CrA, clone DAK-A3; 1 in 100 dilution; DakoCytomation), および抗S100抗体 (rabbit polyclonal antibody against S100; 1 in 200 dilution; DakoCytomation) を使用し、対比染色にはヘマトキシリンを用いた。なお、抗NSE抗体, 抗CrA抗体, および抗S100抗体に対する腫瘍細胞の陽性染色強度は、+ (弱陽性), ++ (中陽性), +++ (強陽性), - (陰性) の4段階で判定した (図2)。

#### 統計学的解析

TW/BW, MI, NA および CVNA と、転移の有無についての有意差検定には Student-*t* 検定を用いた。TW/BW, MI, NA および CVNA と、NSE, CrA および S100 に対する腫瘍細胞の陽性染色強度との関連性の有無については、一元配置の分散分析 (ANOVA) を用いて検討した。転移群と非転移群における陽性染色強度の有意差検定には Fisher の正確



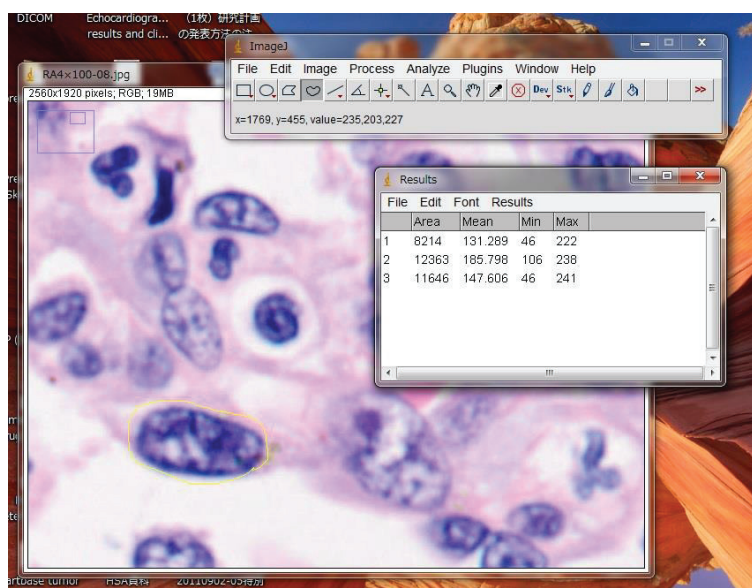


図1 核形態の計測時のコンピュータスクリーン画面. 顕微鏡からコンピュータに取り込んだ組織写真を使用し, Image Jを用いて画面上で核の辺縁をトレースし核面積を測定した.

表2 大動脈小体腫瘍症例13例の体重, 腫瘍重量, 腫瘍重量体重比  
核の形態計測値および免疫組織化学的染色強度.

No.	体重 (kg)	腫瘍重量 (g)	TW/BW	組織学的検索			免疫染色		
				NA	CVNA	MI	CrA	NSE	S100
転移群 (n = 9)									
1	27	688.5	25.5	18.7	20.4	1.1	+++	+++	-
2	50	385.1	7.7	13.9	37.3	1.2	+++	++	-
3	11	57.2	5.2	29.5	51.3	2.8	++	+++	-
4	27	18.9	0.7	22.4	28.5	1.6	++	+++	-
5	13	133.9	10.3	15.1	29.1	0.9	++	+++	-
6	14	177.8	12.7	23.2	19.8	1.6	++	++	-
7	12	102.1	8.5	24.1	27.1	2.6	+	+++	-
8	11	103.4	9.4	23.5	42.5	1.5	-	+++	-
9	15	49.5	3.3	34.3	46.9	2.7	++	+++	-
非転移群 (n = 4)									
10	10.5	11.5	1.1	24.7	29.2	2.4	+	+++	-
11	14	2.8	0.2	16.8	31.9	1.1	+	+++	-
12	12	51.6	4.3	30.8	59.4	2.6	++	+++	-
13	19	5.7	0.3	22.6	36.3	1.7	++	++	-

TW/BW, 腫瘍重量体重比 (g/kg); NA, mean nuclear area平均核面積 ( $\mu\text{m}^2$ ); CVNA, coefficient of variation of the nuclear area; MI, mitral index核分裂指数 (/1000cells); CrA, chromogranin A.

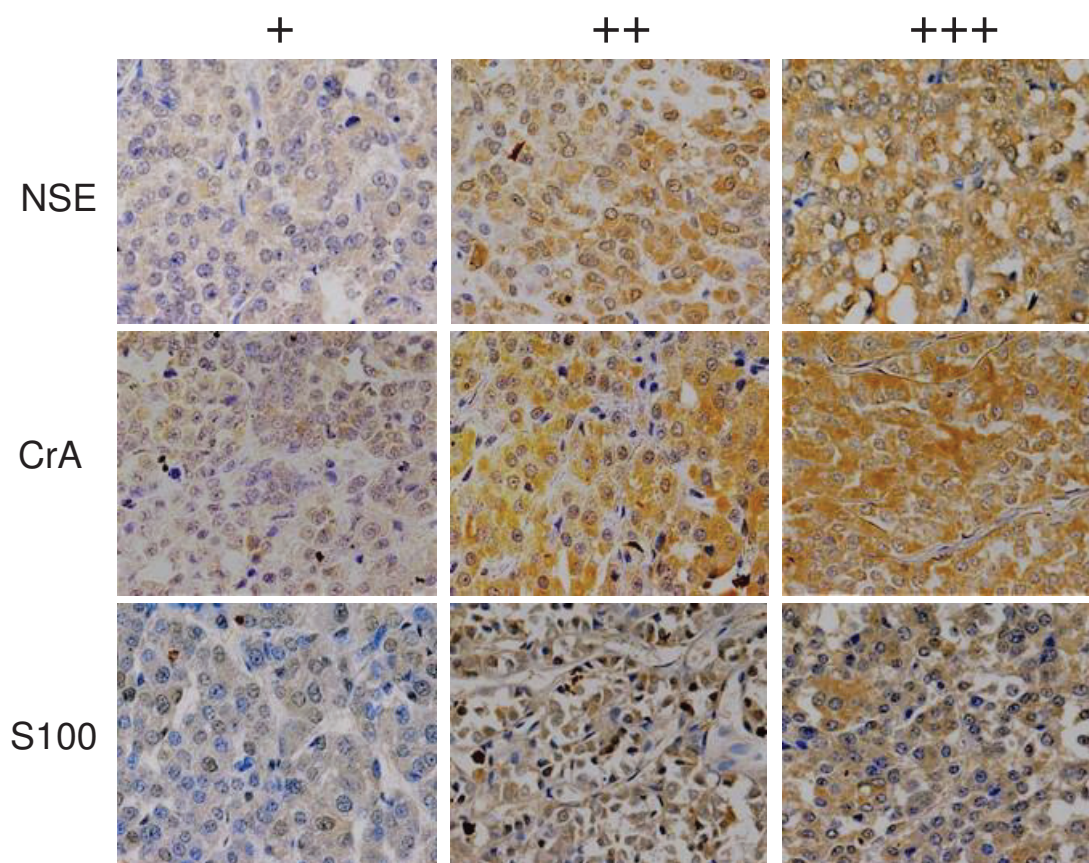


図2 免疫組織化学的検索の染色強度の評価基準. NSE, CrA, S100 抗体の染色強度に応じて3段階で評価した. +, びまん性にごく弱く染色されているもの, または一部のみ染色されているもの; ++, びまん性にやや弱く染色されているもの, または時折強染する腫瘍細胞が存在するもの; +++, 腫瘍組織のほぼ全域に渡って強染しているもの.  
NSE, Neuron Specific Enolase; CrA, Chromogranin A.

確率検定を用いた。生存期間の有意差検定にはKaplan-Meier曲線を作成し、Log-rank検定を行った。すべての統計解析処理にはGraphPadPrism (MDF社, 東京, 日本) を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 結 果

### 肉眼的検索

剖検時、他の臓器や組織への転移は13例中9例（症例5～13；転移群）にみられ、そのうち7例（症例5～7および9～12）では2種類以上の臓器に転移病巣の形成が認められた。転移病巣は単発性または多発性で、その大きさは0.5～5cmであった。転移が観察された臓器は、多い順に、肺（7/9 [78%]、症例5,6,8,9および11～13）、リンパ節（5/9 [56%]；症例5,6,9,11および12）、心筋（3/9 [33%]；症例5,7および10）、肝臓（2/9 [22%]；症例5および11）、腎臓（2/9 [22%]；症例5および11）、副腎（1/9 [11%]；症例5）、膀胱（1/9 [11%]；症例5）であった（図3）。各病巣は後に実施した組織学的検索により大動脈小体腫瘍であることが確認された。

13例のいずれにおいても、心底部の腫瘍は上行大動脈および肺動脈幹の間、またはこれら大血管の基部に接して位置していたが（図4A）、著しく増大したものでは、発生部位を特定することは困難であった（図4B）。腫瘍は単発性（図5A）もしくは多発性（図5B）で、結節状ないしは多小葉状に増殖し、大動脈および／あるいは肺動脈の基部を部分的あるいは完全に取り囲んでいた。心房壁への浸潤性増殖は、腫瘍のサイズが小さかった3例（症例4, 11および13）（図6）を除く全例に認められた（図7および8）。さらに、5例（症例1, 3, 5, 7および8）では、腫瘍組織が心房壁を貫通して右心房および／もしくは左心房の内腔にまで達していた。このうち3例（症例3, 5および7）では、心房の内腔が増殖した腫瘍組織によってほぼ完全に占拠されていた（図8AおよびB）。

腫瘍の最大径は2.1～14.5 cm であり、2～3 cm のものが2例、4～9 cmのものが5例、他の6例は10cm以上と、その大きさにはかなりの幅があった。TWは最も軽いもので3.0 g、最も重いもので689.0 gであり、平均値±標準偏差は138.7 ± 188.4であった。TW/BWについてみると、非転移群は0.4～4.3、転移群は0.7～25.5であり、転移群の平均TW/BW（9.3±6.7）は非転移群のそれ（1.5±1.7）よりも有意に大きかった（ $p < 0.05$ ）（表1およ

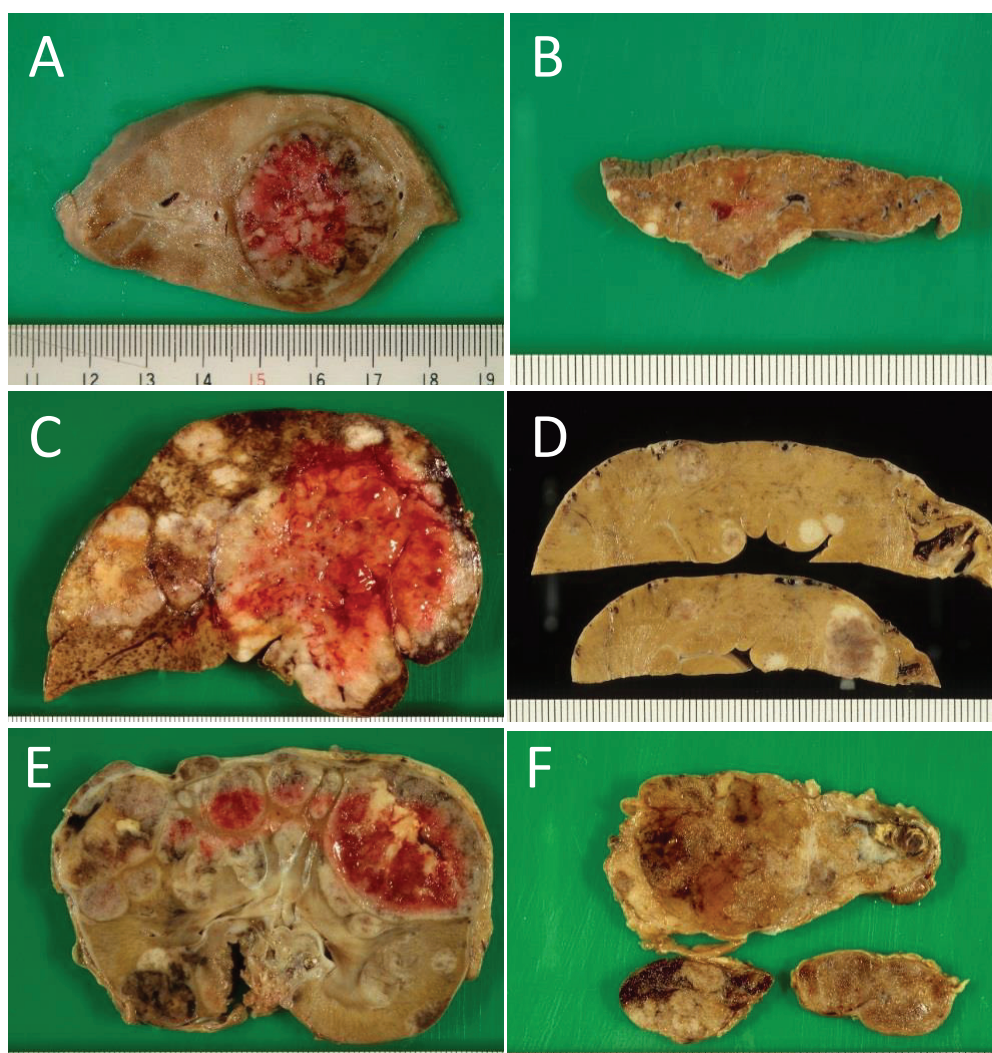


図3 他臓器に形成された転移病巣の肉眼像. (A) 大動脈小体腫瘍症例7 (No. 7) (雑種, 10歳, 雌) にみられた肺転移; (B) No. 4 (ゴールデン・レトリバー, 10歳, 雄) にみられた脾臓転移; (C) 同・肝臓転移; (D) 同・心筋転移; (E) 同・腎臓転移; (F) 同・膀胱および副腎転移.

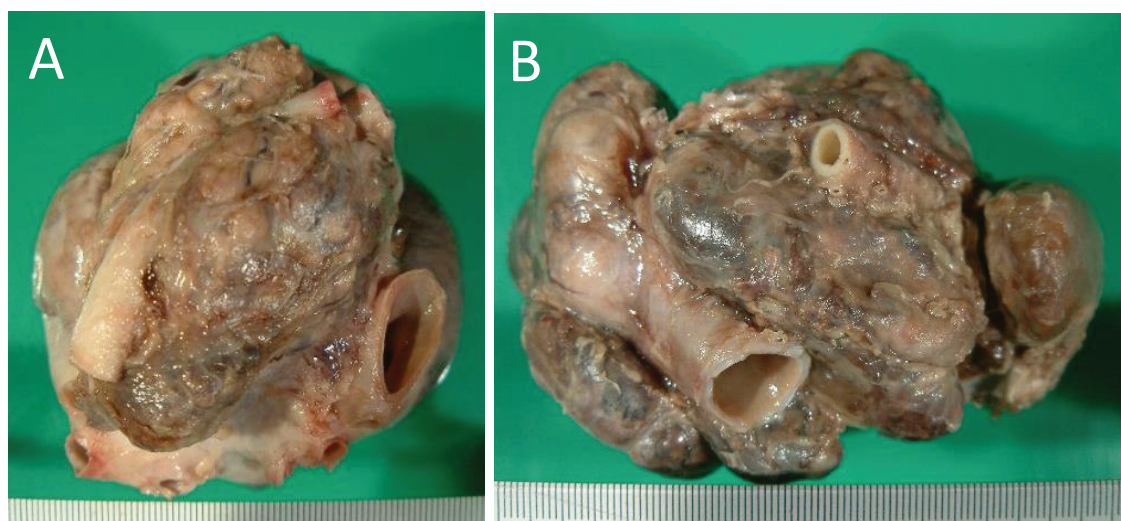


図4 (A) No. 8 (フレンチ・ブルドッグ, 11歳, 雌) の心臓 (心底部観) . 大動脈と肺動脈の中間に腫瘍が形成されていた. (B) No. 7 (雑種, 10歳, 雌) の心臓 (心底部観) . 大動脈および肺動脈を巻き込み心底部全域を覆うように腫瘍が増大していた.

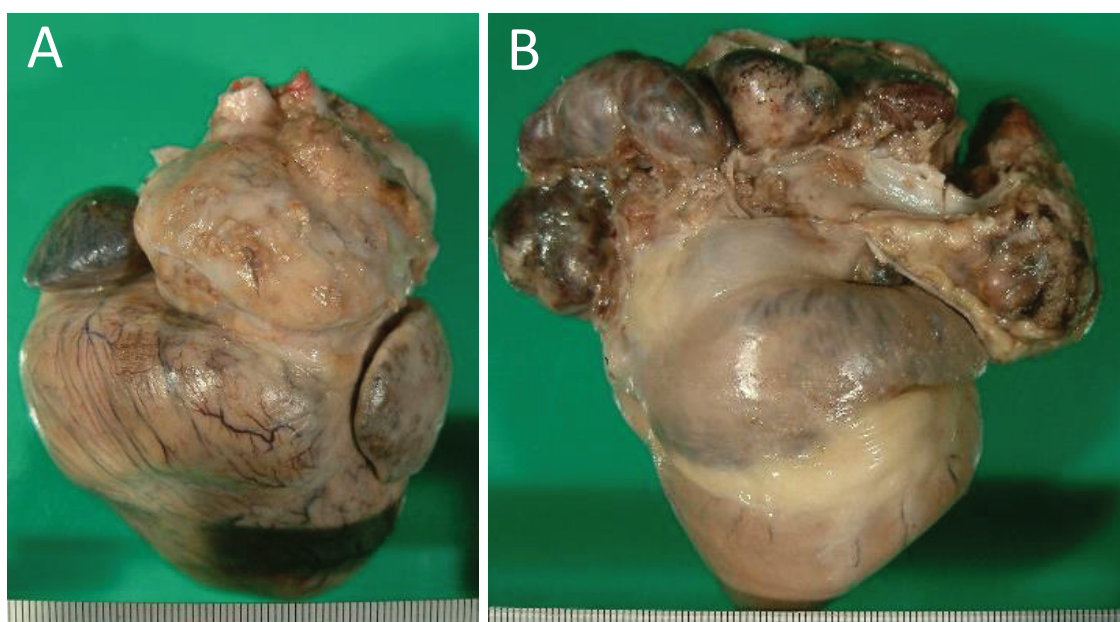


図5 (A) No. 8 (フレンチ・ブルドッグ, 11歳, 雌) の心臓 (頭側観) . 心底部に孤立性の腫瘍が形成されている. (B) No. 7 (雑種, 10歳, 雌) の心臓 (尾側観) . 心底部に多発性の腫瘍が形成されており, 大動脈および肺動脈の基部は完全に取り囲まれている.



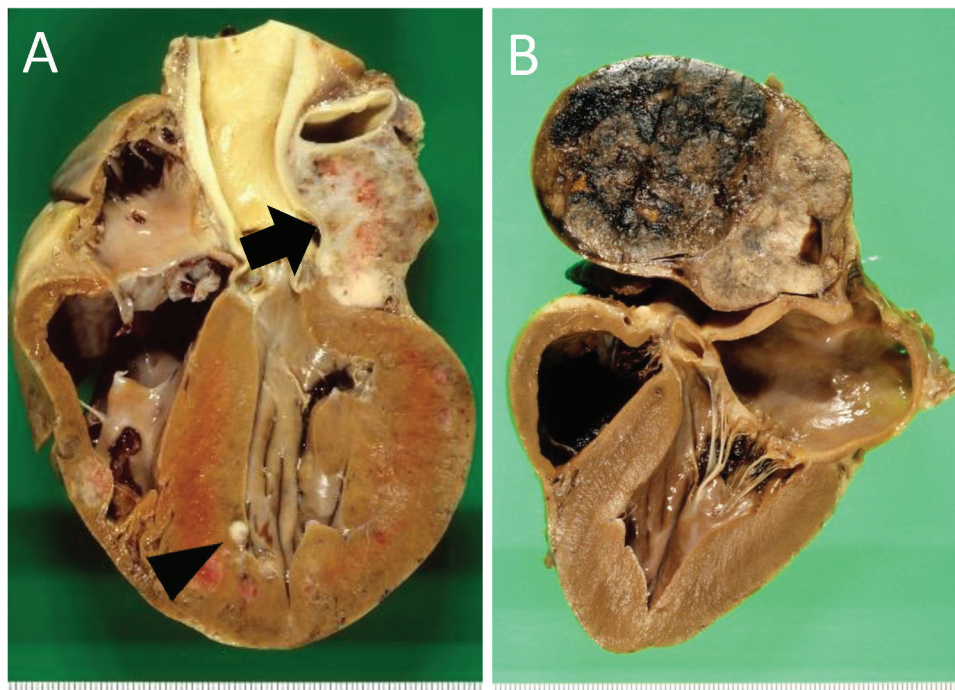


図6 大動脈小体腫瘍症例の心臓の長軸断面. (A) No. 4 (ゴールデン・レトリバー, 10歳, 雄) では, 孤立性の腫瘍が上行大動脈および左心耳の間に存在し(矢印), 腫瘍は肺動脈の外膜にも接着していた. 心室中隔の心筋に転移病巣である白色結節がみられた(矢頭). (B) No. 11 (雑種, 9歳, 雌) では, 心底部に孤立性の腫瘍が形成されていた. いずれの症例も心房壁への腫瘍の浸潤は認められなかった.

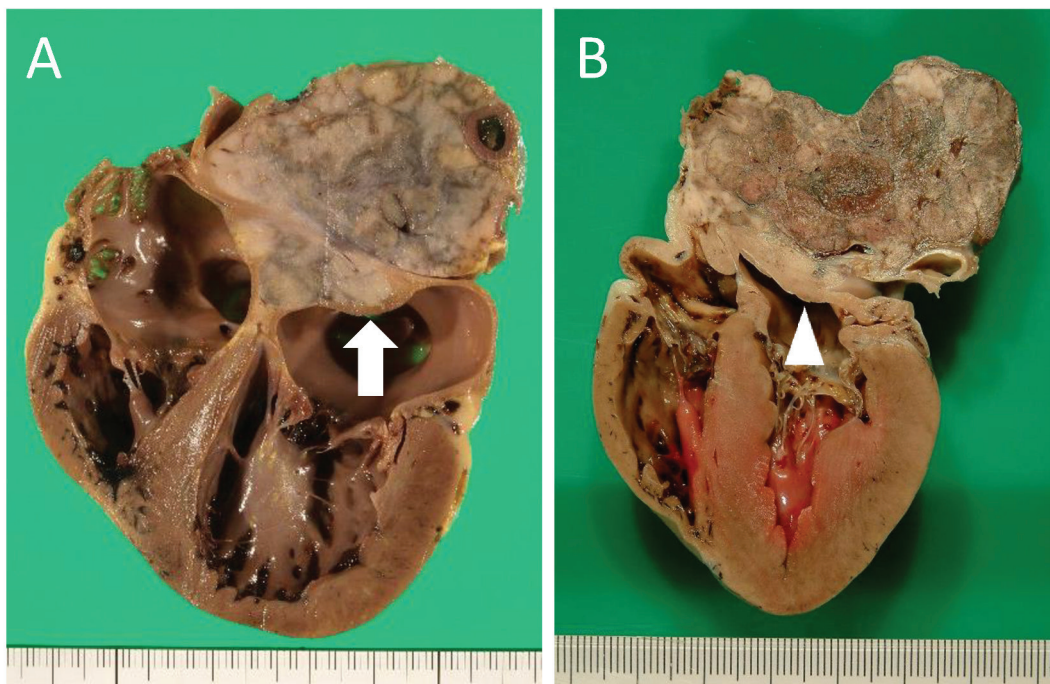


図7 大動脈小体腫瘍症例の心臓の長軸断面. (A) No. 5 (ビーグル, 10歳, 雄)では, 心底部に形成された腫瘍が左心房を上方より軽度に圧迫していた (矢印). (B) No. 8 (フレンチ・ブルドッグ, 11歳, 雌) では増大した腫瘍が左心房腔を上方より圧迫していた. いずれの症例も心房壁への腫瘍の浸潤が認められたが, 心房腔内への伸展は認められなかった (矢頭).

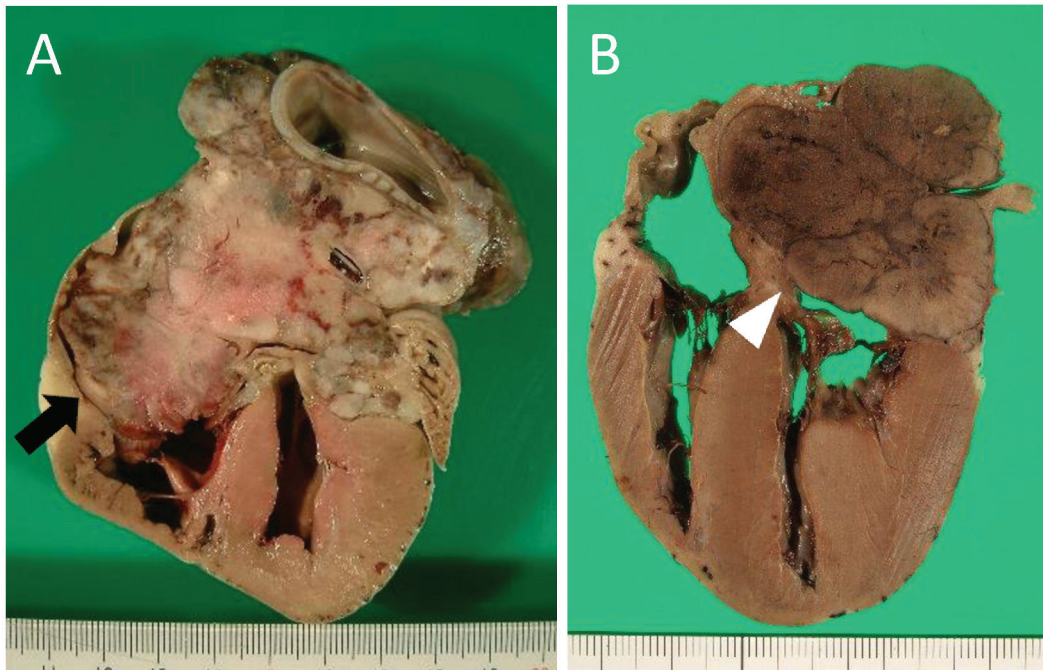


図8 大動脈小体腫瘍症例の心臓の長軸断面. (A) No. 7 (雑種, 10歳, 雌) では増大した多小葉性の腫瘍により大動脈および肺動脈の内腔が閉塞し, 気管は挙上されていた. 腫瘍組織は右房および左房壁を浸潤・貫通し, 心房腔内を占拠するまで増大していた (矢印). (B) No. 3 (フレンチ・ブルドッグ, 8歳, 雌) では, 心底部に発生した腫瘍が左心房腔内へ浸潤・増殖し, 左房腔を占拠するまで増大していた (矢頭).

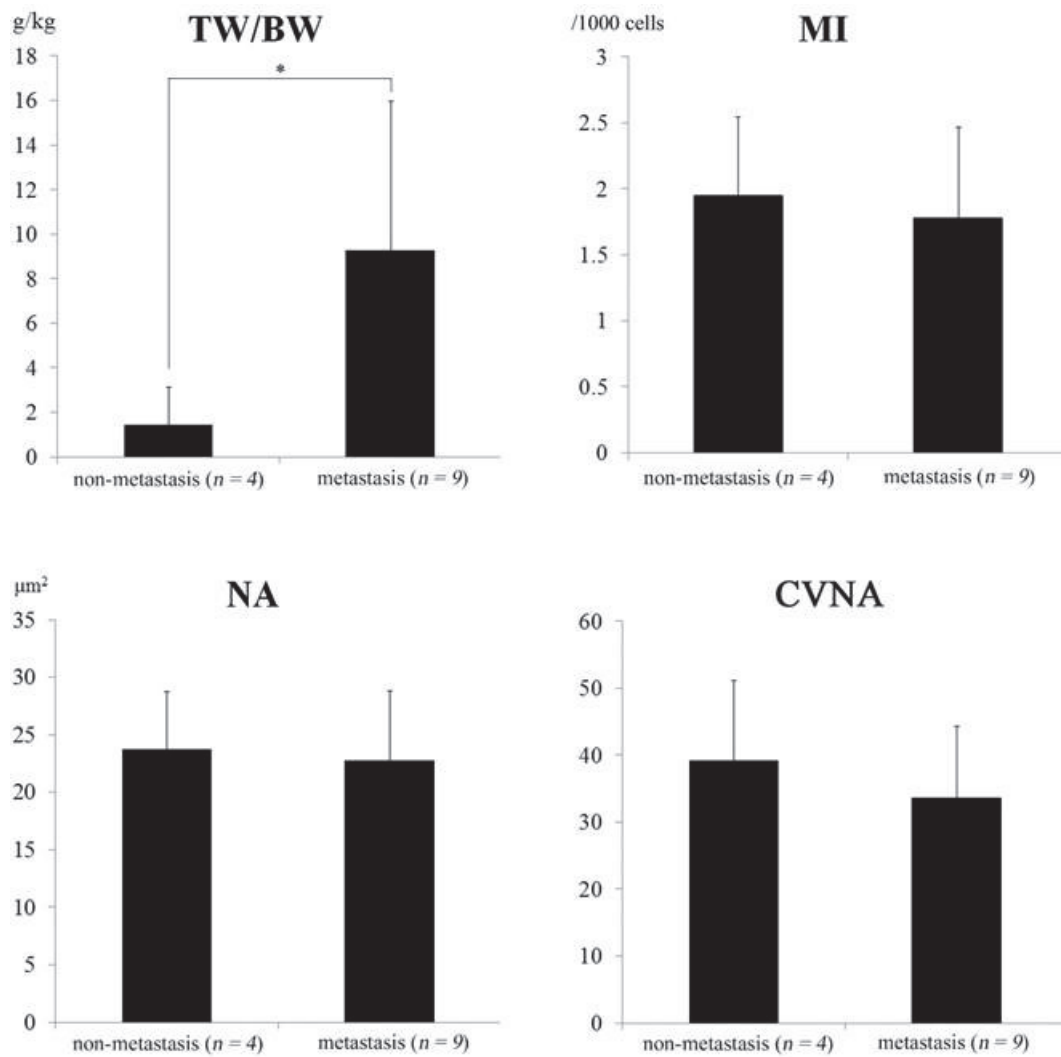


図9 転移群および非転移群におけるTW/BW(腫瘍重量体重比), MI(核分裂指数), NA(平均核面積), CVNA(核の大小不同性). 転移群のTW/BWは非転移群のそれと比較して有意に大きかった.

び図9)

### 病理組織学的検索

全例の心底部腫瘍において上皮性多角形細胞の充実性・敷石状増殖がみられ、線維血管組織によって小葉状に区画されるとともに、繊細な線維性隔壁により様々な大きさの小葉状構造に細分画されていた（図10A）。核は円形～卵円形で大きさに多少のばらつきがみられ、細片化もしくは凝集した少量～中等量のクロマチンと明瞭な核小体を1～3個入れ、細胞質の中心部付近に位置していた（図10B）。増殖細胞の細胞質は立方状～多形性で明るい好酸性を呈しており、微細な細胞質内顆粒を入れていた（図10B）。この細胞質内顆粒はグリメリウス染色陽性であり、神経内分泌（化学受容体）細胞起源を示唆していた（図10C）。腫瘍組織内に見いだされたもう一種類の細胞は、細胞質が乏しくて細胞境界が明瞭な紡錘形細胞であり、上述の上皮細胞集塊を取り囲むように各小葉の辺縁部に主座していた。本所見は、化学受容体腫瘍の主要構成細胞の1つである支持細胞の特徴像と合致するものであった（図10B）。組織パターンならびに細胞形態には、それぞれの腫瘍間で、さらには同一腫瘍内でもバリエーションがみられ、複数のパターンを呈するものもしばしば観察された。核分裂像はそれほど多く認められなかったが、細胞ならびに核の大小不同は比較的顕著であり、すべての例に単核の巨細胞が見いだされた。この単核巨細胞は著しい多形性を呈し、クロマチンに富む奇怪な形状の巨大核と淡明な好酸性細胞質を有していた。時にその大きさが80  $\mu\text{m}$ に達するものもみられた（図11）。腫瘍細胞が、腫瘍の表面を覆っている線維性結合組織層内や、さらにその直下に位置する心筋層内へ浸潤性増殖する像が頻繁に認められた（図12A）。また、隣接する血管やリンパ管内に入り込んで増殖している像もしばしば見いだされた。こうした脈管内浸潤像は転移群の全例のみならず、非転移群の3例（症例11～13）にも観察された（図12B）。

MIは両群ともに0.9～2.8と低い値を示し、非転移群（ $2.0 \pm 0.6$ ）と転移群（ $1.8 \pm 0.7$ ）

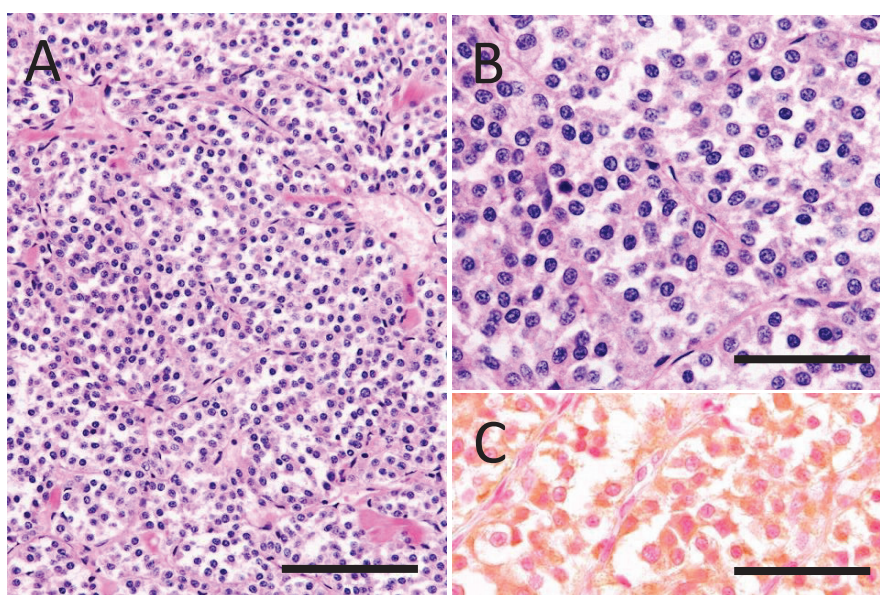


図10 No. 3 (フレンチ・ブルドッグ, 8歳, 雌) の組織像. (A) 上皮性多角形細胞が充実性/敷石状に増殖し, 線維血管組織によって小葉状に区画されていた. Bar = 200  $\mu$  m. (B) 増殖細胞の細胞質は立方状~多形性で明るい好酸性を呈し, 微細な細胞質内顆粒を入れていた. また, 周囲を紡錘形の支持細胞が取り囲んでいた. Bar = 100  $\mu$  m. (C) グリメリウス染色により腫瘍細胞の細胞質内神経顆粒が染色された. Bar = 100  $\mu$  m.

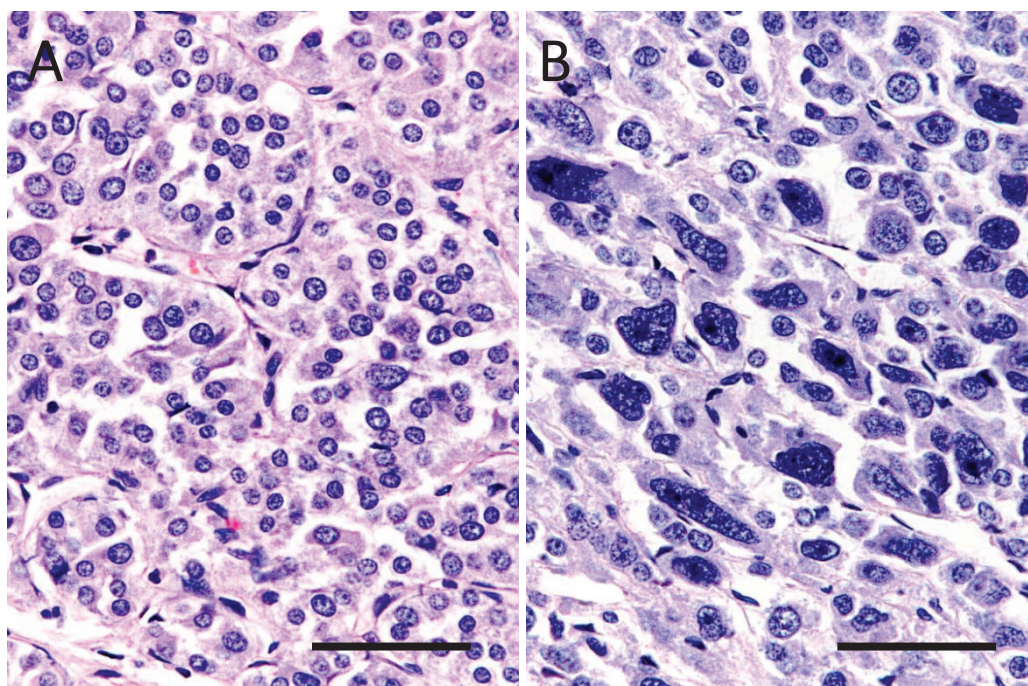


図11 No. 7 (雑種, 10歳, 雌) の組織像. 典型的な組織像 (A) を呈する部位と, 著しい核の悪性所見を認める組織像 (B) を呈する部位が混在していた. Bar = 50  $\mu$  m

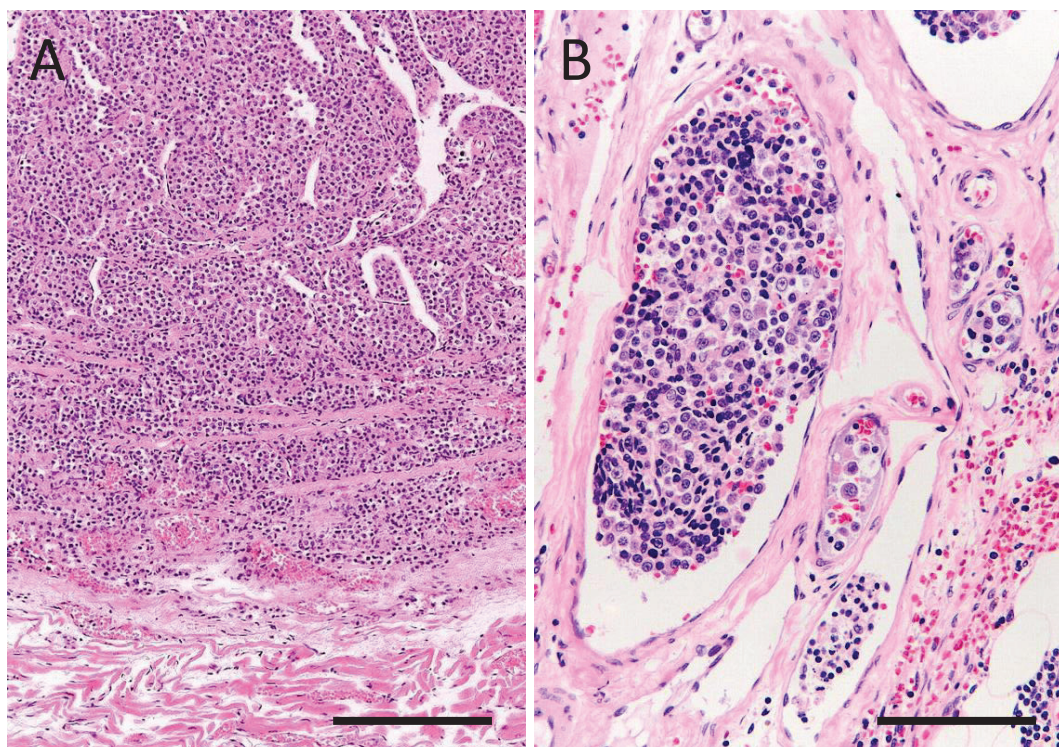


図12 (A) 症例10 (ビーグル, 9歳, 雄) の組織像. 腫瘍細胞が腫瘍被膜内へ浸潤・増殖しており, さらに直下の左房筋層への浸潤もみられた. Bar = 400  $\mu$  m. (B) 症例13 (雑種, 10歳, 雄) の大動脈小体腫瘍の組織像. 腫瘍周囲の被膜内のリンパ管/静脈内に腫瘍細胞塊がみられた. Bar = 100  $\mu$  m.



との間に有意差は認められなかった（表1，図13）。

### 核の形態計測

NAについて，非転移群（ $23.7 \pm 5.0$ ）と転移群（ $22.7 \pm 6.1$ ）との間に有意差は認められなかった（表1および図13）。また，CVNAについても，非転移群（ $39.2 \pm 11.1$ ）と転移群（ $33.7 \pm 10.7$ ）との間に有意差は認められなかった（表1および図13）。

### 免疫組織化学的検査

免疫組織化学的検索の結果を表2に示した。同一検体においても検索部位によって染色性に多少の差はみられた。しかしながら，陽性染色強度と陽性染色範囲に関して，腫瘍の組織パターンによる明らかな違いは認められなかった。腫瘍細胞（化学受容体細胞）におけるNSEの発現は，転移の有無とは無関係に13例すべてに認められ，染色性については中陽性が3例，強陽性が10例であった。この染色性に関して，転移群と非転移群の間に明らかな差は認められなかった。CrAについては，13例中12例の腫瘍細胞にその発現がみられ，染色性については弱陽性が3例，中陽性が7例，強陽性が2例であった。転移群と非転移群との間に染色性の明らかな差は認められなかった。S100については，支持細胞の核に陽性所見がみられたのみで，13例のいずれにおいても腫瘍細胞（化学受容体細胞）での発現は認められなかった。なお，腫瘍細胞の抗CrA抗体に対する染色性とTW/BW，MI，NAおよびCVNAとの間に関連性は認められなかった。

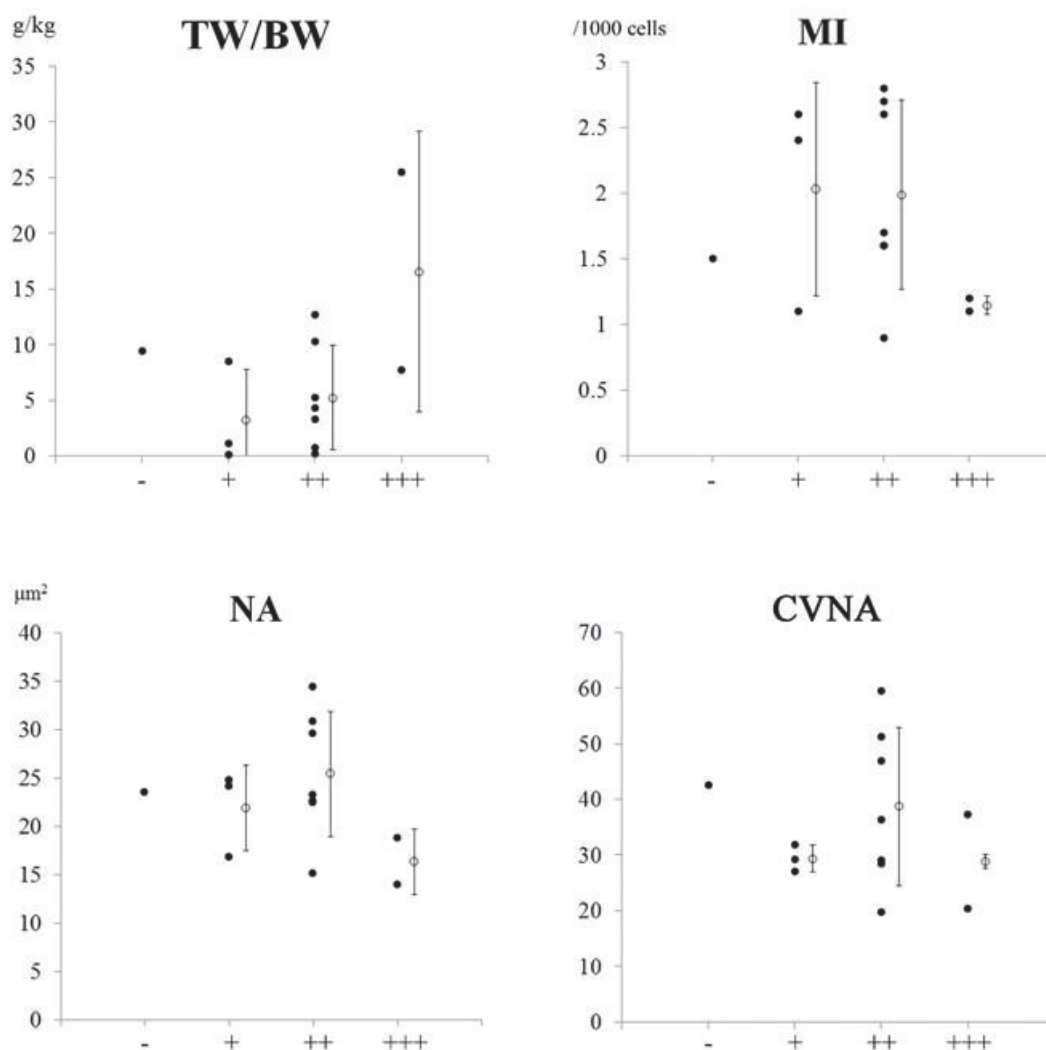


図13 クロモグラニンAの染色強度別にみたTW/BW, MI, NAおよびCVNA. クロモグラニンAの染色強度とTW/BW, MI, NAおよびCVNAの間には関連性は認められなかった.

## 考 察

犬の大動脈小体腫瘍症例13例について、肉眼的、組織学的、形態計測学的、および免疫組織化学的検討を加えた。心底部に形成された腫瘍性病変の肉眼的ならびに組織学的特徴は従来報告と一致していた (22, 23, 62, 64, 103, 137)。また、グリメリウス染色やNSEに対する染色性も同様であった (9, 17)。

本検索では、剖検にて13例中9例 (69%) に他臓器への転移が認められた。これまでの報告と同様、肺への転移が最も多くみられた (62, 64, 103, 137)。犬の大動脈小体腫瘍における転移の発生率は12~22%とされているが (52, 103)、本検索での転移発生率はそれよりもかなり高いものであった。その理由の1つとして、犬の大動脈小体腫瘍は剖検時に偶発所見として見いだされることが多く、これまでの報告例の中には臨床症状を示さない不顕性の症例 (初期ないし中期のステージにある) がかなり多く含まれていることが挙げられる (3, 17, 137)。それとは対照的に、今回取り扱った13例はいずれも生前に腫瘍関連性の臨床症状を示していたものであり、病期としてはある程度／かなり進んだ段階の症例であったことは明らかである。このことは、転移群のTW/BWが非転移群のそれよりも有意に大きかったことから支持される。今回の検索結果から、犬の大動脈小体腫瘍は、特に末期段階においては、従来考えられていたよりも高率に転移が生じる可能性が示唆された。

ヒトおよび犬のケモデクトーマは、分化度が低くかつ転移をきたすことがあるにもかかわらず、一般的には良性腫瘍として扱われている (22, 23, 62, 64, 103, 137)。今回検索した大動脈小体腫瘍の13例では、転移の有無に関係なく、構造的および形態的に顕著なバリエーションが認められた。腫瘍細胞には、多形性、細胞および核の大小不同性、巨大核および単核巨細胞の出現、被膜内への浸潤性増殖像や脈管内浸潤像など、悪性腫瘍としての様々な組織所見が観察された。しかしながらその一方で、核分裂像はそれほど多く見いだされず、転移群と非転移群との間でNAおよびCVNAに有意差は認められ

なかった。したがって、犬の大動脈腫瘍は、転移の有無やその大きさに関係なく、病理組織学的には未分化な細胞から構成される腫瘍といえるのかもしれない。加えて、13例中9例（69%）に転移がみられたことから、この腫瘍の場合には成長はきわめて緩徐であるが、基本的には悪性ないし潜在的悪性に分類されるべきものと考えられた。ちなみに、ヒトおよび犬の頸動脈小体腫瘍でも同様の見解が示されている（25, 51, 86, 95）。

細胞の多形性、核分裂活性、脈管内浸潤、転移の有無など、ヒトのケモデクトーマの組織学的悪性度分類に基づいて（51, 70, 71）、犬の大動脈小体腫瘍の悪性度を3つ（良性ならびに2段階の悪性）にグレード分けしている研究者もいる（3, 17, 94）。しかしながら、この分類法を用いてケモデクトーマの予後を予測することには議論の余地がある。これまでの多くの研究で、ケモデクトーマの核分裂指数は一般に低く、腫瘍の生物学的挙動とは必ずしも相関しないことが示されている（22, 23, 62, 64, 103）。本検索においても、転移の有無にかかわらずMIは一貫して低く、核分裂像を見つけだすのにかなりの努力を要することもあった。このように、犬の大動脈小体腫瘍では、核分裂活性と転移傾向との間に明確な関連性は見いだされないものと考えられた。一方、ケモデクトーマは頻繁に脈管内浸潤をきたすが、転移を伴うことが滅多にないことから、本腫瘍における脈管内浸潤性は悪性度や転移性の確かな指標とはなりえないとされている（22, 62, 64, 103）。実際に今回の検索でも、遠隔転移のみられなかった4例中3例に、腫瘍細胞の脈管内浸潤像が観察されている。それゆえ、大動脈小体腫瘍の悪性度を核分裂活性や脈管内浸潤の有無によって判断することは困難であろうと考えられた。

犬の大動脈小体腫瘍について、NSE、シナプトフィジン、CrA、ならびにS100の発現を免疫組織化学的に解析することにより、悪性度分類の指標にしようとする試みがなされている（3, 17, 94）。これらの研究では、悪性度の増加に伴ってCrAの発現は低下するとされている。その際、腫瘍の悪性度は浸潤性増殖、転移、核分裂指数、細胞の多形性などを基に判断しており、良性のものではCrAが多く発現しているが、未分化なものや

転移のみられるものではCrAの発現はみられないとしている (3, 17, 94)。また, S100も腫瘍の悪性度を評価するのに有用な免疫組織化学的指標と考えられおり, 支持細胞の陽性染色強度は腫瘍の悪性度に反比例するとされている (3)。このように, CrAおよび/またはS100の免疫組織化学的検索は, 腫瘍の悪性度を評価する上できわめて有用であるとみなされている (3, 17, 94)。

本検索では, 腫瘍細胞 (化学受容体細胞) におけるCrAの発現は13例中12例にみられた。一方, 転移群と非転移群との間に染色性の明らかな違いは認められなかった。したがって, CrAの検出はケモデクトーマの診断には有用であるが, 染色性の差異を悪性度の判定基準にすることは困難であろうと考えられた。このことは, 今回の検索においてCrAの染色性とTW/BW, MI, NAおよびCVNAとの間に関連性がみられなかったことから支持される。S100に関しては, 支持細胞のみにその発現が認められ, 腫瘍細胞 (化学受容体細胞) は全例で陰性を示した。さらに, 染色性とTW/BW, MI, NAおよびCVNAの間に関連性が見いだされなかったことから, S100に対する陽性所見はただ単にケモデクトーマの中に支持細胞が存在していることを表しているに過ぎず, 腫瘍の悪性度評価には有用ではないことが示された。

犬の大動脈小体腫瘍は一般にきわめて緩徐な発育を示すが, 周囲組織内への局所浸潤性はかなり高い。また, 病期がある程度進行した段階で初めて臨床的に診断されることが多く, その時点ではしばしば遠隔転移を伴っている。結論として, 腫瘍の大きさ, 病理組織学的または免疫組織化学的特徴, 臨床病期などを基に, 個々の症例の予後を判断することは困難である。そして, 犬の大動脈小体腫瘍は一般に悪性ないし潜在的悪性と考えるのが適当であろう。

## 小 括

本章では、犬の大動脈小体腫瘍の臨床および病理学的特徴について検討した。病理学的検索の結果に基づき、他臓器への転移の有無によって被検13例を転移群（9例）と非転移群（4例）の2群に分けて比較・検討を加えたところ、転移群の腫瘍重量・体重比（TW/BW ; g/kg）（ $9.3 \pm 6.7$ ）は非転移群のTW/BW（ $1.5 \pm 1.7$ ）よりも有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。また、両群ともに、腫瘍細胞の多形性、細胞および核の大小不同性、巨大で奇怪な核を有する単核巨細胞の出現、周囲組織内や脈管内への浸潤など、多くの悪性腫瘍所見がみられ、MI, NAおよびCVNAについて両群間に有意差は認められなかった。これらの結果から、大動脈小体腫瘍はそのサイズや転移の有無とは無関係に、いずれも分化度の比較的低い化学受容体細胞からなる腫瘍であることが明らかになった。また、転移の発生率もかなり高いことから、大動脈小体腫瘍は基本的に潜在的悪性とみなすべき腫瘍と考えられた。一方、抗NSE抗体、抗CrA抗体、および抗S100抗体を用いた免疫組織化学的検索では、腫瘍細胞の染色性に関して転移群と非転移群の間に明らかな差が認められなかった。また、腫瘍細胞の染色性とTW/BW, MI, NAおよびCVNAとの間に関連性が見いだされなかったことから、免疫組織化学的解析は、大動脈小体腫瘍の悪性度（腫瘍グレード）を判断するための指標にはなりえないことが示された。

## 第3章

### 心膜中皮腫に関する臨床および病理学的研究

## 序 文

中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜などの表面を被覆する中皮に由来する腫瘍性病変である。Hillerdal (1983) は欧米の医学雑誌に 1982 年までに報告されたヒトの中皮腫症例 4,710 例についてレビューしている。その報告によると、中皮腫の発生部位は、胸膜 4,181 例 (88.8%)、腹膜 454 例 (9.6%)、胸腹膜 30 例 (0.6%)、心膜 33 例 (0.7%)、精巣鞘膜 9 例 (0.2%)、不明 3 例 (0.1%) であり、心膜における発生は中皮腫全体の 1%未満となっている (56)。世界保健機関 (WHO) は心膜中皮腫を「リンパ節転移を除いて心膜以外に腫瘍がないもの」と定義している (21)。しかしながら、これはあくまでも病初期に適用されるものであり、病期進行例ではしばしば所属リンパ節、肝臓、肺、腎臓などへも転移するため、病変は必ずしも心膜のみにとどまるものではない (93)。

心膜中皮腫の治療法として、外科的切除が適応となることはまれであり、化学療法や放射線療法も確立されていない。したがって、予後は不良で 6 か月以内に約半数が死亡しており、平均生存期間は 6.6 か月とされている (21, 96)。心膜中皮腫は 2~78 歳 (平均 46 歳) とかなり幅広い年齢で発症し、男女比は 2 : 1 で男性に多くみられる傾向がある (19)。本邦では 1970~1990 年にかけて、アスベストの使用が増加するのに伴って中皮腫の発生も急増した。アスベストへの暴露が中皮腫発生の誘因になることが明らかにされており (92, 116)、動物においても同様の報告がなされている (45, 50, 90, 134)。

カリフォルニア大学デービス校付属病院の症例記録によると、中皮腫は病理診断のなされた犬のうちの 0.2%にみられている。そのうち心膜に限局したものは 35%であり (134)、ヒトでの 0.7%と比較すると心膜中皮腫の割合はかなり高いようではあるが、母数が少ないのでやはりまれな疾患といえる。一方、犬の心膜液貯留症例 55 例を調べた研究では、腫瘍起因の心膜液貯留症例 39 例のうち 8 例 (21%) が心膜中皮腫であっ



た (133) 。また、心膜切除術を実施した犬 9 例のうち 5 例 (56%) が心膜中皮腫であったことから (35) ，犬の心膜液貯留症例の発生頻度を勘案すると、心膜中皮腫は一般に言われているよりも高率に生じている可能性がある。また、2002～2012 年の約 10 年間に当研究室で取り扱った犬の原発性心臓腫瘍は 96 例あり、心膜中皮腫はそのうちの 18 例 (19%) であった。そのほかの心臓腫瘍は血管肉腫 55 例 (57%) ，大動脈小体腫瘍 13 例 (14%) ，異所性甲状腺腫瘍 4 例 (4%) ，その他 6 例 (6%) であったことから、心膜中皮腫は血管肉腫に次いで、心臓腫瘍の中では発生頻度のかなり高い腫瘍であるといえる。犬の心膜中皮腫のほとんどは 4～13 歳で発生しているが (53) ，先天性が疑われる例もある (76) 。一般に性差は認められていない (90) 。

犬の中皮腫症例にみられる臨床的および形態的特徴は、ヒトの中皮腫のそれらに類似している (50) 。心膜中皮腫罹患動物では、臨床徴候として心膜液および胸水の貯留に起因する呼吸促迫や呼吸困難がみられ、心膜液貯留が重度になると心膜腔内圧が拡張期心内圧を上回ることによって心タンポナーデを発症する。その結果、進行性の心室充満障害と 1 回心拍出量の減少が生じ、最終的に右心不全に陥る。腹水貯留は慢性の心タンポナーデに二次的に発生することがある (47) 。同様の臨床徴候を示す疾患として、感染性心膜炎、特発性出血性心膜液貯留 (IHPE)、心臓原発血管肉腫などの心臓原発腫瘍、もしくは子宮、膵臓、胃、肺などから転移した腺癌が挙げられ、それらとの鑑別が必要になる (60) 。一方、心膜中皮腫は明瞭な腫瘤状病変を形成しないことが多いため、心エコー検査による検出が困難である場合が多い (83, 118) 。また、心膜液の性状検査では、pH の測定により腫瘍性／非腫瘍性の鑑別が可能であるとの報告や、ヒアルロン酸濃度の測定により中皮腫の存在を判別できるとの報告があるが (36, 105, 119) ，偽陰性と偽陽性とがオーバーラップする部分が多く、その診断的価値は必ずしも高くないとされている (39) 。さらに、心膜穿刺によって得られる心膜腔内貯留液の

細胞診断では、腫瘍性中皮細胞と反応性中皮細胞との鑑別がしばしば困難である (114, 134)。したがって、心膜中皮腫の確定診断には開胸下もしくは胸腔鏡下での心膜切除生検が必要になるとともに (118, 128)，免疫組織化学的染色を用いた他の転移性腫瘍との鑑別が要求されることもある (83)。

心膜中皮腫は肉眼的に灰白色～黄色を呈し、その多くが絨毛状ないしは多結節状病変を形成する (88)。増殖形態からび慢性と限局性とに大別されるが、その多くはび慢性に増殖するため根治的治療が困難であり、罹患動物は一般に予後不良である (121)。

中皮腫は3つの組織型に大別される。すなわち、上皮様細胞が主体をなす上皮型、紡錘形細胞が主体をなす肉腫型、そしてこれらの細胞が種々の割合で混在する混合型 (二相型) に分類される (6, 19, 53)。ちなみに、ヒトの中皮腫ではその大部分は上皮型か混合型であるとされている (55)。上皮型の場合、高分化なタイプでは、正常中皮細胞に類似した類円形で均一な核を持ち細胞質に乏しい小型の腫瘍細胞が、乳頭状ならびに腺管状構造を形成し、ヒアルロン酸に富んだ粘液を産生する。一方、低分化なタイプでは、核異型が目立ち細胞質の豊かな大型細胞が、充実性の胞巣状構造を形成する。肉腫型では、紡錘形細胞が束状配列や花むしろ状配列を呈するが、一般に核の多形性は顕著であり、間質のヒアルロン酸は乏しい。二相型は上記の上皮型と肉腫型が混合してみられるタイプであり、WHO 分類では、いずれかが 10%以上混在するという量的な判断基準が付け加えられている (124)。このほかにも特殊な型がいくつか報告されており、こうした組織型の多様性は胸膜および中皮細胞の多潜能を反映している (12)。犬では一般に上皮型が多く、肉腫型や混合型はそれほど多くないとされている (50, 134)。ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色標本では、上皮型と肉腫型の細胞形態および増殖形態が、それぞれ腺癌と線維肉腫に酷似することがあるため、しばしばそれらとの鑑別が必要になることがある。このような場合には、診断を確定するのに免疫組織化学的手法が用いられる。

本検索では、犬の心膜中皮腫 18 例について、臨床的事項を取りまとめるとともに、病理組織学的検索により組織型別を実施した。また、10 例については、医学領域で汎用されている中皮腫陽性マーカーである HBME-1, WT-1, および calretinin の検出を試み、これらのタンパクが犬の心膜中皮腫の鑑別診断に有用であるかどうか検討した。

## 材料および方法

### 検体

本検索には、当研究室で 2002～2012 年に取り扱った犬の心臓腫瘍症例のうち、病理組織学的に心膜中皮腫と診断した 18 例（症例 1～18）を用いた（表 1）。犬の心膜中皮腫について疫学のおよび臨床的観点から検討を加えるため、犬種、性別、診断時年齢、生存期間、臨床徴候および臨床経過についてカルテ情報を取りまとめた。なお、生存期間は心膜液貯留による症状を主訴に来院した時点から死亡時までとした。

### 病理学的検索

死後 12 時間以内に剖検を実施し、摘出した心臓および心膜を詳細に観察した後、10% 中性緩衝ホルマリン溶液内で 24 時間以上浸漬固定した。固定後、心臓および病変の外観と断面を精査した。18 例全例について病変部位から 5 個以上の組織片を切り出し、常法に従って作製したパラフィン包埋ブロックを 4～5 $\mu$ m に薄切した。ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を施した標本を光学顕微鏡にて観察し、組織型別を行った。

免疫組織化学的検索は 18 例中 10 例（症例 1,2,4,10,12,14～18）で実施した。検索にあたっては ImmPRESS Reagent（VECTER LABORATORIES）による avidin-biotin-peroxidase 法を用い、一次抗体としていずれも抗ヒトマウスモノクローナル抗体である抗 cytokeratin（CK）抗体（clone MNF116, Dako, Japan）、抗 vimentin（VIM）抗体（clone 3B4, Dako, Japan）、抗 Wilms' Tumor 1 Protein（WT-1）抗体（clone 6F-H2, Dako, Japan）、抗 calretinin 抗体（clone DAK Calret 1, Dako, Japan）、抗 Mesothelial cell（HBME-1）抗体（clone HBME-1, Dako, Japan）を、ImmPRESS Reagent（VECTER LABORATORIES 社）を使用した。なお、事前に交差性反応試験を行い、各一次抗体が犬の組織に対して交差性があることを確認した。抗原を賦活化するため、抗 WT-1 抗体を用いるスライドについては、調整済プロテイナーゼ K（Dako, Japan）で蛋白分解酵素処理（常温、6 分間）を行った後、Target Retrieval Solution（pH6.1）（Dako, Japan）にて温浴処理（95 $^{\circ}$ C、

表1 心膜中皮腫症例18例のシグナルメント, 臨床兆候, 治療法および生存期間.

No.	犬種	年齢 (歳)	性別	臨床兆候	心膜切除	生存期間(月)
1	ゴールデン・レトリバー	8 (5)	雄	PE, T, As L	+	45
2	ゴールデン・レトリバー	10 (8)	雄	PE, T, As, PF, D	-	32
3	ゴールデン・レトリバー	10 (6)	雄	PE, T, As, PF, L	-	54
4	ゴールデン・レトリバー	9 (7)	雄	PE, T, As, PF, D	+	30
5	ゴールデン・レトリバー	8 (6)	雌	PE, T, As	+	33
6	柴犬	10	雄	PE, T, PF, C	+	4.1
7	ミニチュア・ダックスフント	13	雄	PE, C, Ad	-	0.2
8	シー・ズー	10	雄	PE, T, As, PF, An, L	+	1.8
9	フラットコーテッド・レトリバー	11	雌	PE, PF, Dy, An	-	0.9
10	雑種	15	雌	PE, T, C	-	8
11	フラットコーテッド・レトリバー	7	雄	PE	-	2.6
12	ゴールデン・レトリバー	10	雄	PE, T, As	+	1.3
13	ヨークシャー・テリア	13	雄	PE	+	2.8
14	ヨークシャー・テリア	8	雌	PE, T, As, An, Ch	+	2.8
15	ドーベルマン・ピンシャー	6	雄	PE, T	+	2.8
16	マルチーズ	13	雄	PE, T	+	0.9
17	チワワ	12	雌	PE, PF	-	0.7
18	雑種	15	雌	PE, PF	-	7.5

PE, 心膜液貯留; T, 心タンポナーデ; As, 腹水貯留; L, 虚脱; PF, 末梢浮腫; D, 呼吸困難; C, 発咳; Ad, 腹囲膨満; An, 食欲不振; Dy, 努力呼吸; Ch, チアノーゼ

40 分間) を行った。抗 WT1protein 抗体以外の抗体を用いたスライドは, 0.01M クエン酸緩衝溶液に入れて, オートクレーブ処理 (90°C, 30 分) を施した。一次抗体には 4°C で一晩反応させた後, 0.02%DAB 溶液にて発色させ, 5 倍希釈したマイヤー・ヘマトキシリンにより核染色を行った。なお, 各抗体の希釈倍率は CK 1:100, VIM 1:100, calretinin 希釈済, HBME-1 1:50, WT-1 1:30 とした。なお, それぞれの一次抗体に対する抗原を発現する組織を陽性コントロールとして用いた。さらに, 特異的な反応を確認するため, 一次抗体を抜いた陰性コントロールを対照群とした。免疫染色の結果については, 陽性染色強度と陽性細胞の分布とを勘案して以下の 3 段階で評価した: +, 全体的に染色性が低いか, または一部の細胞だけが低~中等度の染色性を示すもの; ++, 染色性は低いがび漫性に発現しているか, または強染する腫瘍細胞を時折まじえているもの; +++, 腫瘍組織がほぼ全域にわたって強染しているもの (図 1)。

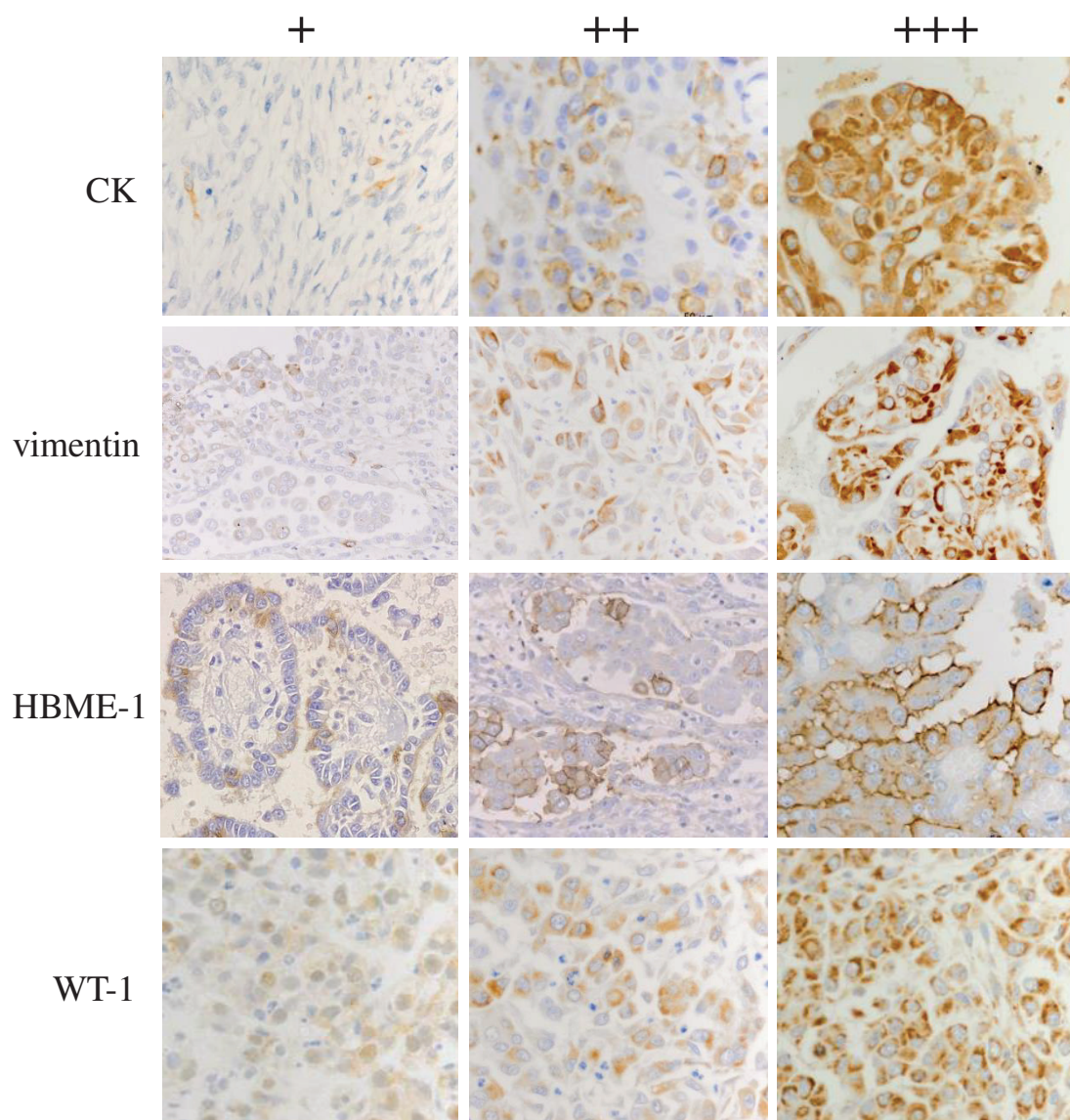


図1 cytokeratin, vimentin, HBME-1, WT1抗体の染色強度に応じて3段階で評価した. +, びまん性にごく弱く染色されている, または一部のみ染色されているもの; ++, びまん性にやや弱く染色されている, または時折強染する腫瘍細胞が存在するもの; +++, 腫瘍組織のほぼ全域に渡って強染しているもの.

## 結 果

### 臨床的事項

本検索に供した心膜中皮腫症例の犬種、死亡時年齢、性別、生存期間および臨床徴候を表 1 に示した。犬種はゴールデン・レトリバー6 例、雑種、ヨークシャー・テリア、フラット・コーテッド・レトリバー各 2 例、柴犬、ミニチュア・ダックスフンド、ドーベルマン・ピンシャー、マルチーズ、チワワ、シー・ズー各 1 例であった。死亡時年齢は 6~15 歳 ( $10.5 \pm 2.5$  歳) で、性別は雄 11 例、雌 7 例であった。18 例の生存期間は 0.2 か月~45 か月 ( $12.8 \pm 17.5$  か月) であり、中央値は 2.8 か月であった。生存期間は二相性を呈しており、生存期間が 1 年を超える長期生存群と、1 年に満たない短期生存群の 2 群に大別された。長期生存群は 5 例 (No. 1~5) で、生存期間は 30~54 か月 ( $38.8 \pm 10.3$  か月) であった (図 2)。一方、短期生存群は 13 例 (No. 6~18) で、生存期間は 0.2~8 か月 ( $2.8 \pm 2.5$  か月) であった (図 2)。

臨床兆候として、虚脱が 10 例 (No. 1~6, 10, 12, 14 および 15)、嗜眠が 8 例 (No. 7~9, 11, 13, 16~18)、呼吸促迫/困難が 5 例 (No. 2, 4, 9, 10 および 16)、発咳が 3 例 (No. 6, 7 および 10)、チアノーゼが 1 例 (No. 14) に認められた (表 1)

エコー検査では、18 例すべてに心膜液の貯留および/あるいは心タンポナーデが認められた。さらに、胸水の貯留が 8 例 (No. 2~4, 6, 8, 9, 17 および 18)、腹水の貯留が 8 例 (No. 1~5, 8, 12 および 14) に認められた。

心膜液貯留に起因する循環不全を改善する目的で、18 例全例に 1~8 回の心膜穿刺術が施され、2 例 (症例 2 および 3) は心膜液を用いた細胞診等から特発性出血性心膜液貯留 (IHPE) と診断されていた。また、10 例 (No. 1, 4~6, 8, 12~16) については心膜切除術が施され、そのうち 3 例 (No. 1, 4 および 5) は病理組織学的に IHPE と診断されていた (図 3)。一方、IHPE と生前診断されていたこれら 5 例 (No. 1~5) を含む全 18 例は、いずれも死後の病理学的検索により心膜中皮腫との確定診断が下された。



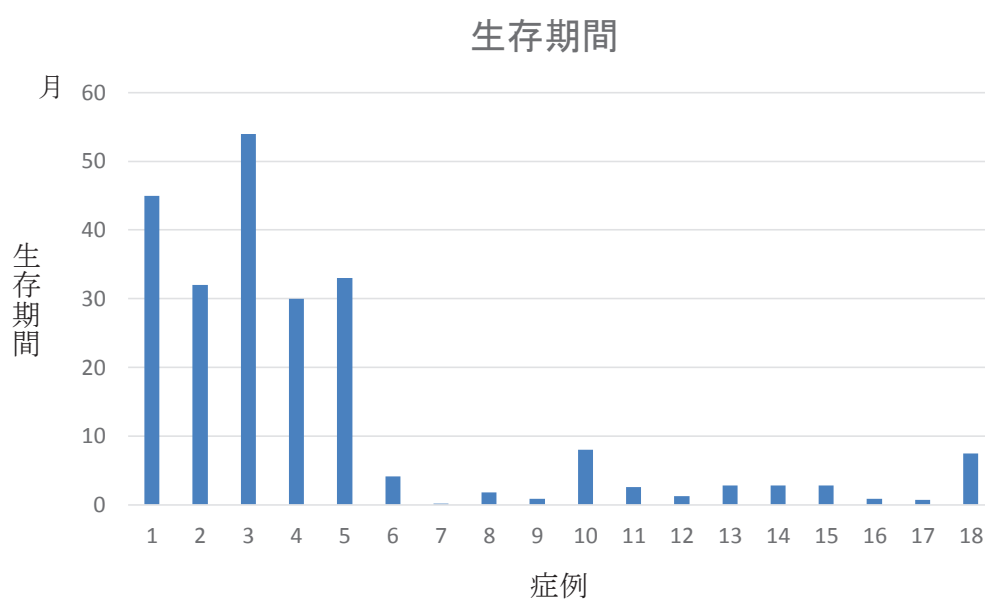


図2 心膜中皮腫症例の生存期間. IHPE罹患歴のある症例1～5では心膜液貯留を認めてからの生存期間が1年を大幅に超えており, IHPE罹患歴のない症例と比較して著しく長かった.

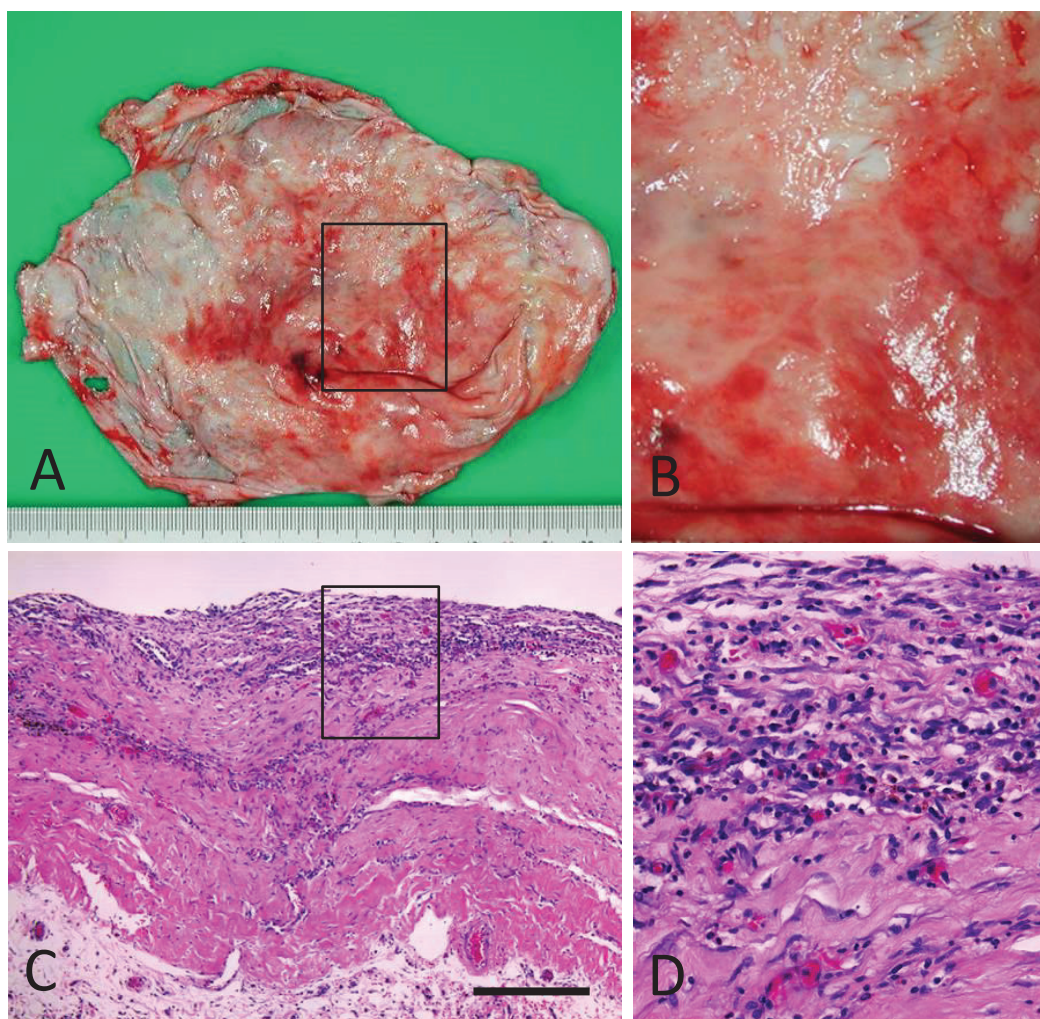


図3 症例4の心膜切除時の切除心膜の肉眼像(AおよびB)および組織像(CおよびD). 切除された心膜はび漫性に肥厚し透明感が喪失していた(AおよびB). 心膜は白色～灰白色を呈し, 一部には出血巣も認められた(B). 病理組織学的にはび漫性の線維性肥厚が認められ(C), 微小血管周囲にはリンパ球を主体とする炎症細胞が浸潤していた(D). Bar = 400  $\mu$  m.

IHPE と診断されていた 5 例 (No. 1~5) には、生前に心膜中皮腫の存在を示唆する細胞所見や組織所見はいっさい見いだされていなかった。

### 病理学的検索

心膜および心外膜の肉眼的観察では、18 例すべてに心膜液の貯留ならびに様々な形態を呈する増殖性病変が認められた。これらの増殖性病変はその形状および色調から 2 つに大別された。すなわち、一方は心外膜および／あるいは心膜に結節状ないしは腫瘤状病変を形成し、時に心膜腔内を占拠するように増殖しているものであり (No. 1, 3, 5~11, 13~17) (図 4 および 5), もう一方は心外膜および／あるいは心膜にび慢性の肥厚病変や斑状~サンゴ樹状増殖性病変を形成するものであった (No. 2, 4, 12, 18) (図 6)。

組織型別にみると、上皮型が 13 例 (No. 1, 3, 4, 6, 8, 9~13, 16~18), 混合型が 5 例 (No. 2, 5, 7, 14 および 15) であり、肉腫型は 1 例も含まれていなかった。

上皮型の中皮腫では腫瘍性細胞の増殖形態は様々であり、上皮様の立方状ないし多角形細胞が比較的~かなり豊富な疎性線維性結合組織内で明瞭な腺房状~腺管状あるいは小型の嚢胞状構造を形成する像 (図 7A), 多角形胞体を有する上皮様細胞が繊細な線維性結合組織をまじえつつ充実性・シート状に増殖する像 (図 7B), 弱好酸性~好酸性の中型胞体を有する立方状~低円柱状の上皮様細胞が繊細な線維性結合組織を足場に様々な背丈の絨毛状, 乳頭状, サンゴ樹状ないしは鋸歯状に増殖する像 (一部に腺房状~腺管状構造をまじえる) などが観察された (図 7C)。腫瘍細胞は小型~中型, しばしば大型で明瞭な核小体を 1~4 個 (多くは 1 個) と点刻状~顆粒状あるいは粗剛なクロマチンを少量~中等量入れた類円形~卵円形核ならびに立方状~低円柱状で弱好酸性~好酸性の小型~中型胞体を有していた。核分裂像はそれほど頻繁には観察されなかったが, 症例によってはまれに高倍率 1 視野あたり 2~3 個見いだされることもあった。すべての細胞に軽度~中等度の細胞異型/核異型が認められた。また,

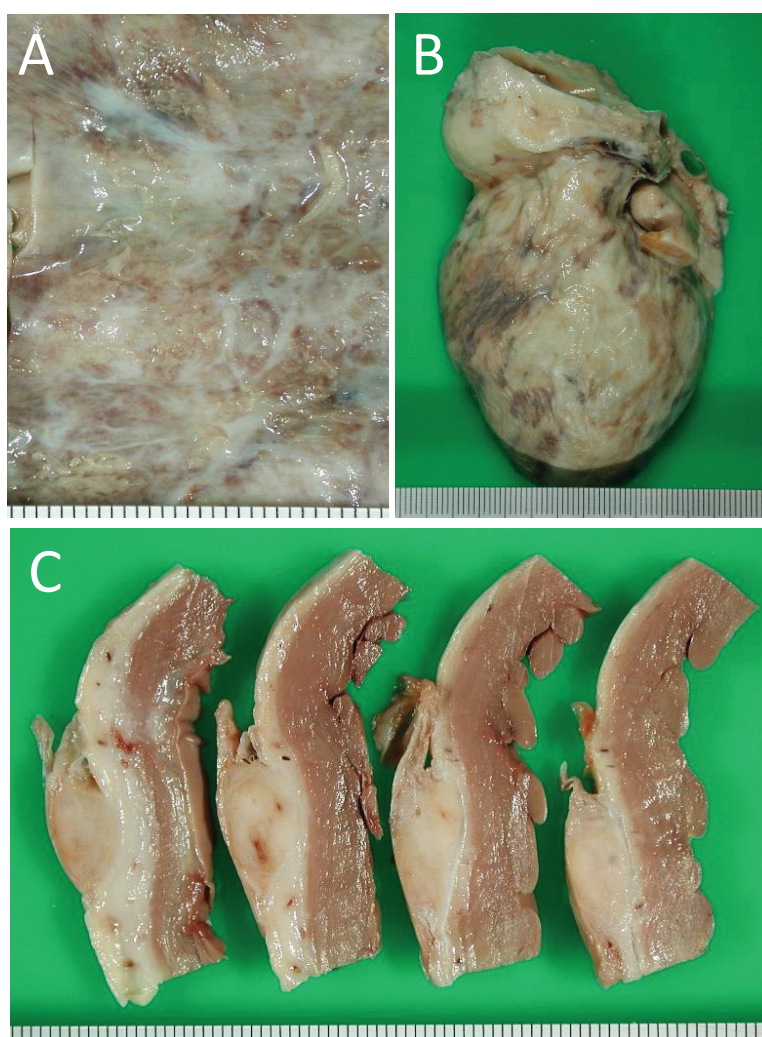


図4 No. 5 (ゴールデン・レトリバー, 8歳, 雌) の心膜および心臓. (A) 心膜はび慢性に肥厚し灰白色～茶褐色の色調で斑状を呈していた. (BおよびD) 心室領域の心外膜に結節性に白色～灰白色の増殖性病変が形成されていた.

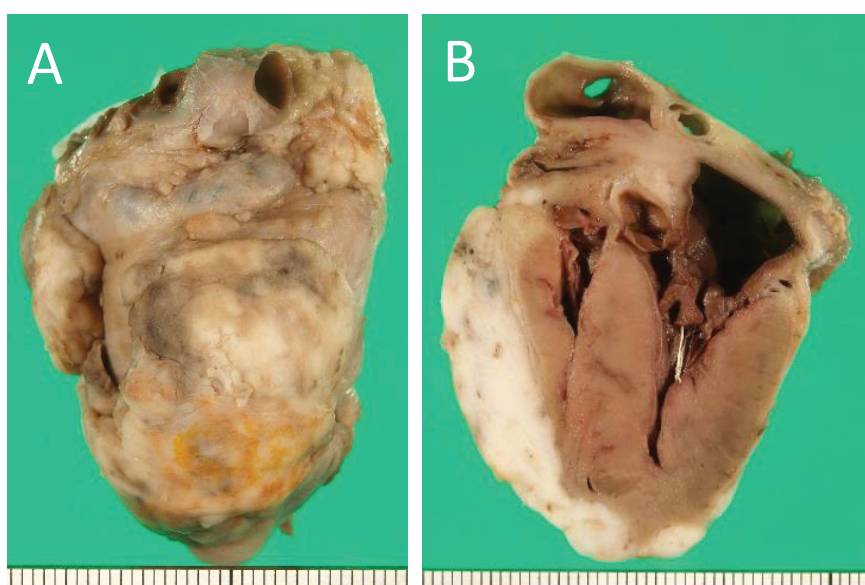


図5 No. 12 (チワワ, 12歳, 雌) の心臓. (AおよびB) 右心室～心尖部領域の心外膜に白色～灰白色を呈する増殖性病変が形成されていた.

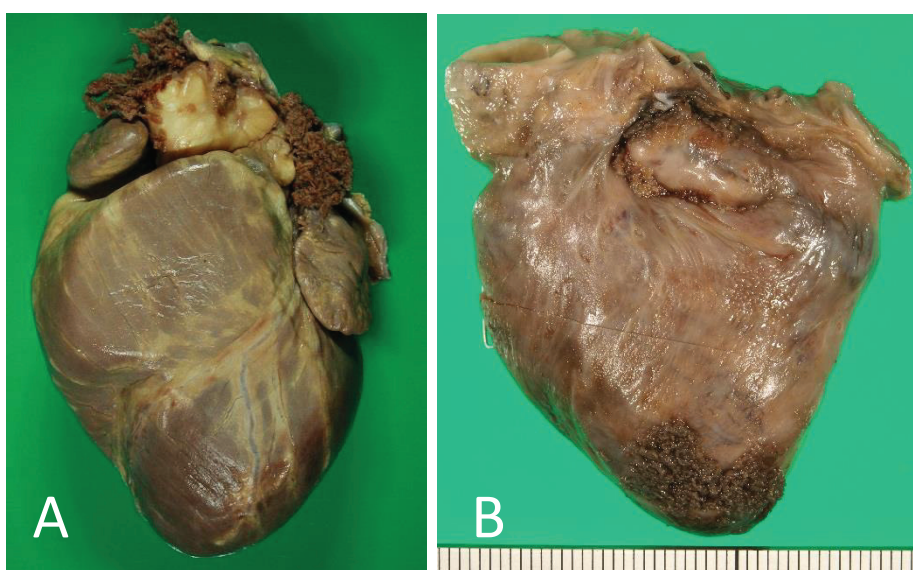


図6 (A) No. 2 (ゴールデン・レトリバー, 10歳, 雄)では心底部に茶褐色を呈する珊瑚樹状病変が形成されていた。(B) No. 18 (雑種, 15歳, 雌)では心尖部に茶褐色を呈する珊瑚樹状病変が形成されていた。

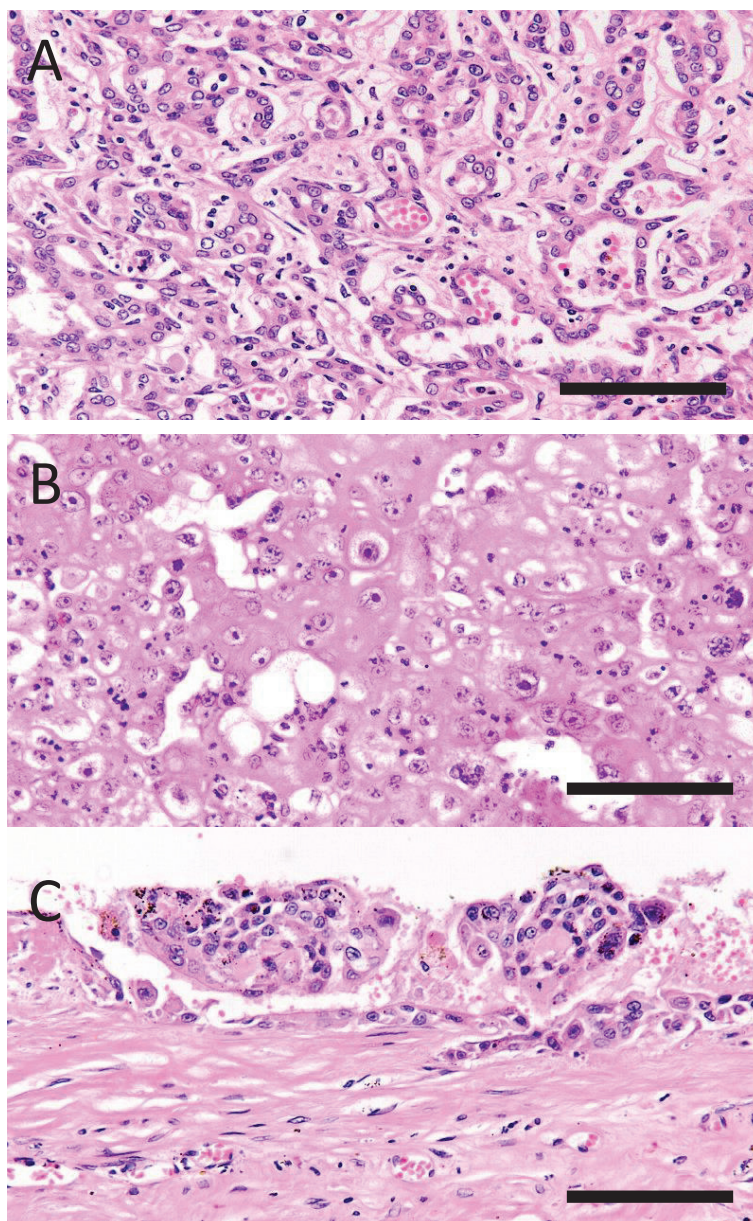


図7 上皮型中皮腫の組織像(HE染色). (A) No. 17 (チワワ, 12歳, 雌)では, 上皮様の立方状ないし多角形の腫瘍細胞が腺房状/腺管状に増殖していた. Bar = 100  $\mu$  m. (B) No. 16 (マルチーズ, 13歳, 雄)では腫瘍細胞が繊細な線維性組織をまじえつつ充実性/シート状に増殖していた. Bar = 100  $\mu$  m. (C) No. 18 (雑種, 15歳, 雌)では立方状~低円柱状の上皮様細胞が乳頭状に増殖していた. Bar = 100  $\mu$  m

胞体内に多量の粘液状物を溜め込んで印環細胞様を呈する大型細胞や多核細胞がときおり観察された。一方、上述した腫瘍細胞が心膜あるいは心外膜のリンパ管内に入り込んで増殖している像もしばしば見いだされた（図 8）

混合型の中皮腫では、1 つの腫瘍組織内に、上皮様細胞が主体をなす上皮様増殖領域と紡錘形細胞が主体をなす肉腫様増殖領域の両方が種々の割合で見いだされた（図 9）。上皮様増殖領域は、基本的に上述した上皮型の中皮腫と同様の組織像を呈していた。すなわち、上皮様の立方状～低円柱状細胞が樹枝状あるいは分節状に伸びた様々な量の線維血管組織を単層性に打ち張りし、絨毛状ないしは乳頭状構造を形成していた。これら上皮様細胞の核と胞体の形および大きさはおおむね均一であり、通常、核分裂像はほとんど見いだされなかった。また、繊細な線維性結合組織内で腺房状～腺管状構造あるいは嚢胞状構造を形成している部位もしばしば観察された（図 9A）。一方、肉腫様増殖領域では、繊細なクロマチンを少量～中等量と小型の核小体を 1～3 個入れた小型～中型の卵円形～楕円形核ならびに淡明～弱好酸性で細線維状の細胞質を有する紡錘形細胞が様々な量の線維性基質を携えつつ、束状、杉綾模様状、花むしろ状あるいは不規則に増殖していた（図 9B）。通常、核の大きさや形に顕著なばらつきは認められなかったが、症例によっては核分裂像が高倍率 1 視野あたり 3～4 個とかなり頻繁に観察されることもあった（図 9B）。また、症例 14 においては、こうした肉腫様の組織内に骨芽細胞に類似した多形性の異型間葉系細胞が多数集簇し、腫瘍性の類骨ないしは骨基質を多量に産生している像も見いだされた（図 10）。

#### 免疫組織化学的検査

免疫組織化学的染色の結果は表 2 に示した。10 例すべてにおいて、cytokeratin および vimentin の発現は、立方状ないし多角形の上皮様細胞および肉腫様増殖領域内の紡錘形細胞の両者に認められた（図 11）。HBME-1 については、全例において高分化な立方状の上皮様細胞が陽性を示したが（図 12A）、紡錘形細胞に陽性所見はいっさい観察



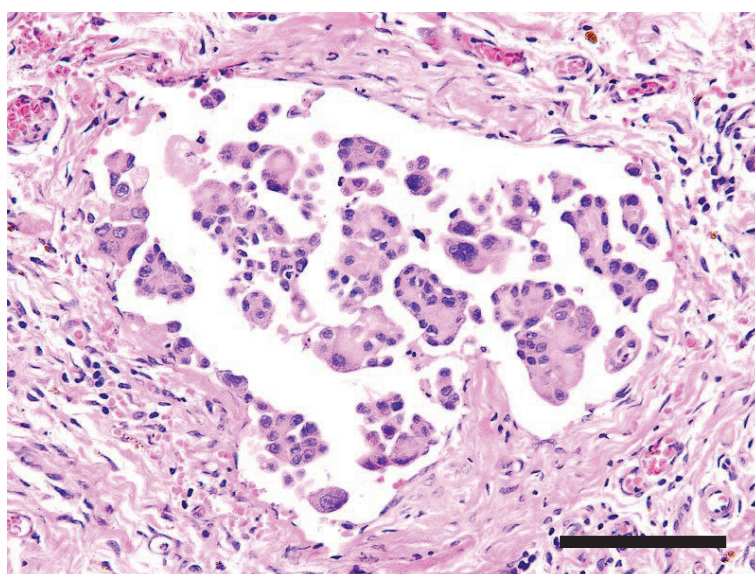


図8 No. 16 (マルチーズ, 13歳, 雄) では, 腫瘍周囲の被膜内内のリンパ管内へ中皮腫細胞が浸潤していた. Bar = 100  $\mu$  m.

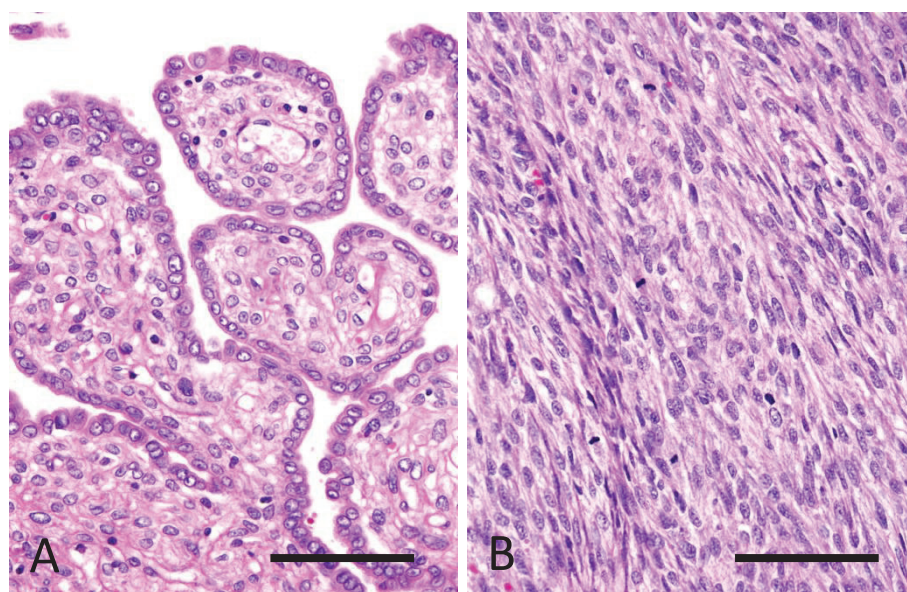


図9 No. 2 (ゴールデン・レトリバー, 10歳, 雄)の組織像. (A)上皮様増殖領域では, 上皮様の立方状~低円柱状細胞が, 樹枝状あるいは分節状に伸びた様々な量の線維血管組織を単層性に打ち張りし, 絨毛状ないしは乳頭状構造を形成していた. Bar = 50  $\mu$  m. (B)肉腫様増殖領域では, 紡錘形細胞が様々な量の線維性基質を携えつつ, 束状、杉綾模様状、花むしろ状あるいは不規則に増殖していた. Bar = 50  $\mu$  m.

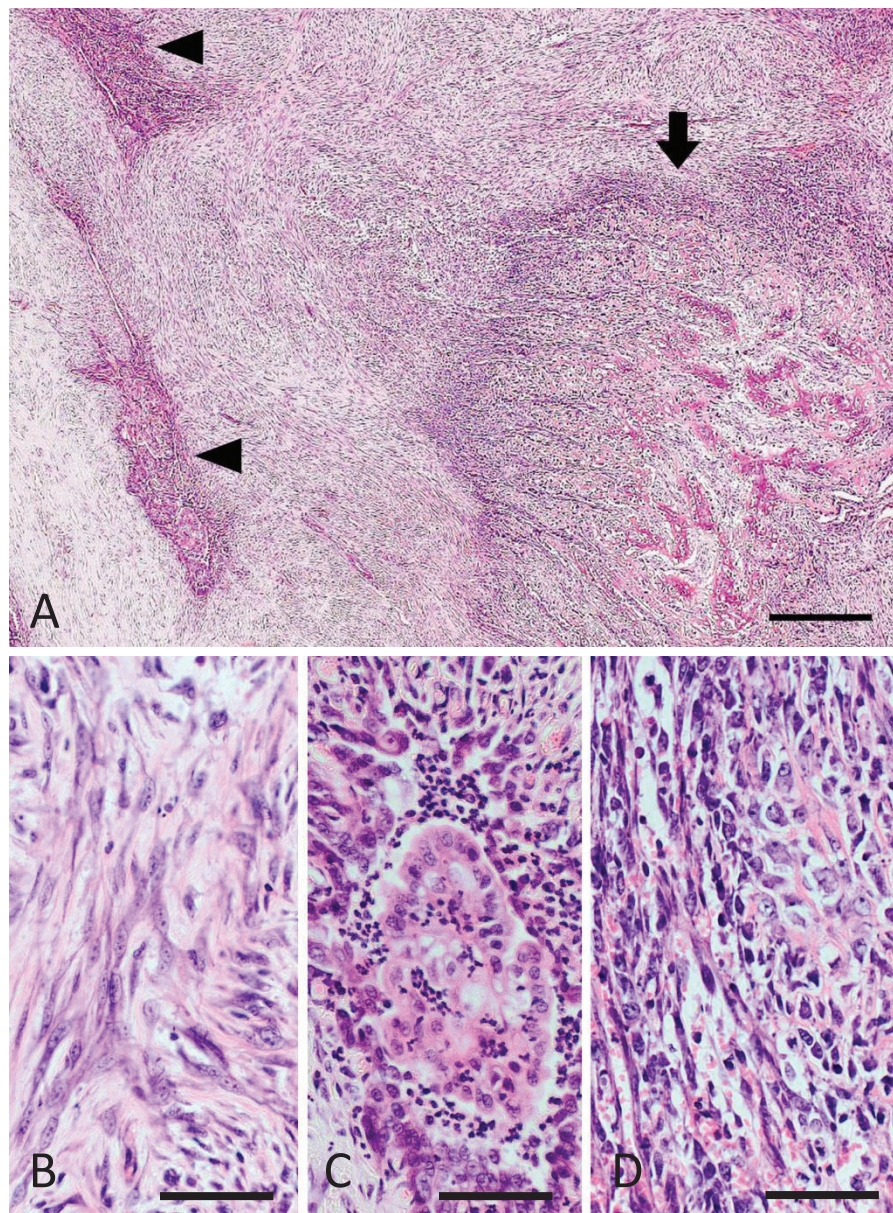


図10 No. 14(ヨークシャー・テリア, 8歳, 雌)の組織像. (A) 紡錘形細胞からなる肉腫領域の中に, 上皮様細胞の増殖巣(矢頭)および骨成分の形成(矢印)が認められる. Bar = 200  $\mu$  m. (B) 肉腫領域における紡錘形細胞の増殖. Bar = 50  $\mu$  m. (C) 上皮様細胞の増殖. Bar = 50  $\mu$  m. (D) 紡錘形細胞が多角形の骨芽細胞に移行し骨器質を産生していた. Bar = 50  $\mu$  m.

表2 心膜中皮腫症例10例の組織型および免疫組織化学的染色強度.

No.	組織型	cytokeratin	vimentin	calretinin	HBME-1	WT-1	
1	上皮	+++	++	-	+	+++	
4	上皮	+++	++	-	+	++	
10	上皮	+++	+	-	+	+++	
12	上皮	+++	+	-	+++	+++	
16	上皮	++	++	-	+	+++	
17	上皮	+++	+	-	+	+++	
18	上皮	+++	++	-	++	+	
2	混合	上皮	+++	+	-	+	+++
		肉腫	+	+++	-	-	-
14	混合	上皮	+++	+	-	+	++
		肉腫	+	+	-	-	-
15	混合	上皮	++	+	-	+	++
		肉腫	+	+++	-	-	-

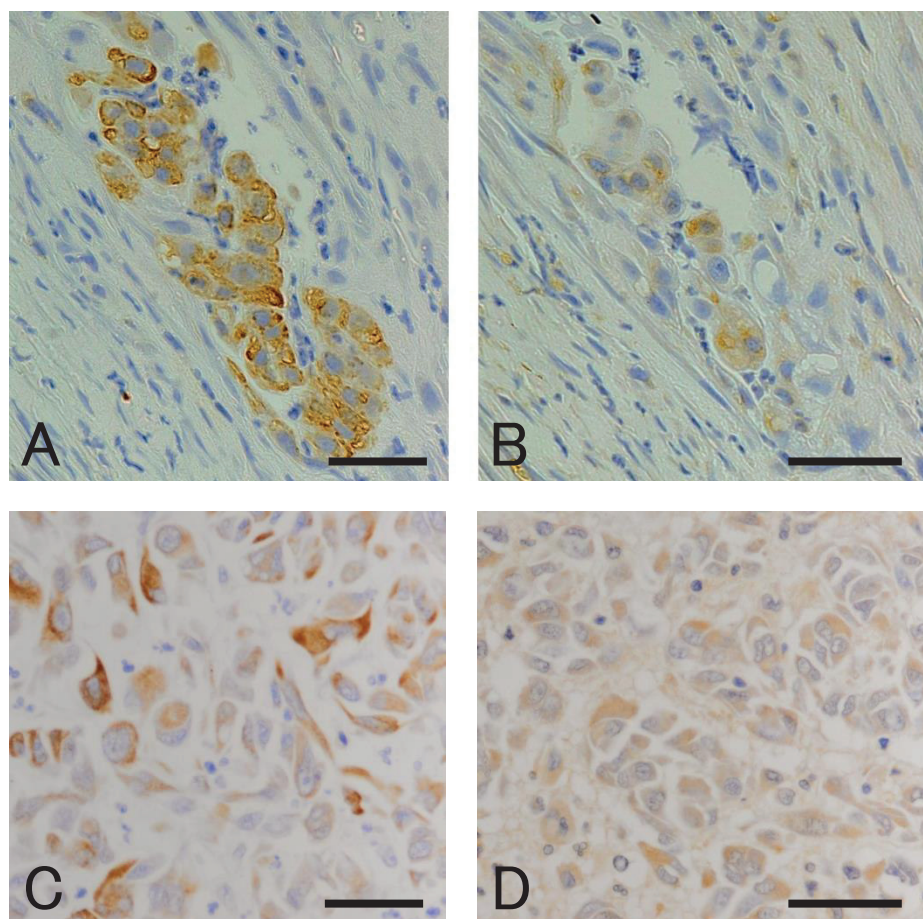


図11 中皮腫の免疫組織化学染色の組織像. No. 14 (ヨークシャー・テリア, 8歳, 雌) の上皮様増殖領域においてcytokeratinは陽性を示し(A), 同部位においてvimentinも陽性を示した(B). No. 2 (ゴールデン・レトリバー, 10歳, 雄) の肉腫様増殖部においてcytokeratinは陽性を示し(C), 同部位においてvimentinも陽性を示した(D). Bar = 50  $\mu$  m.

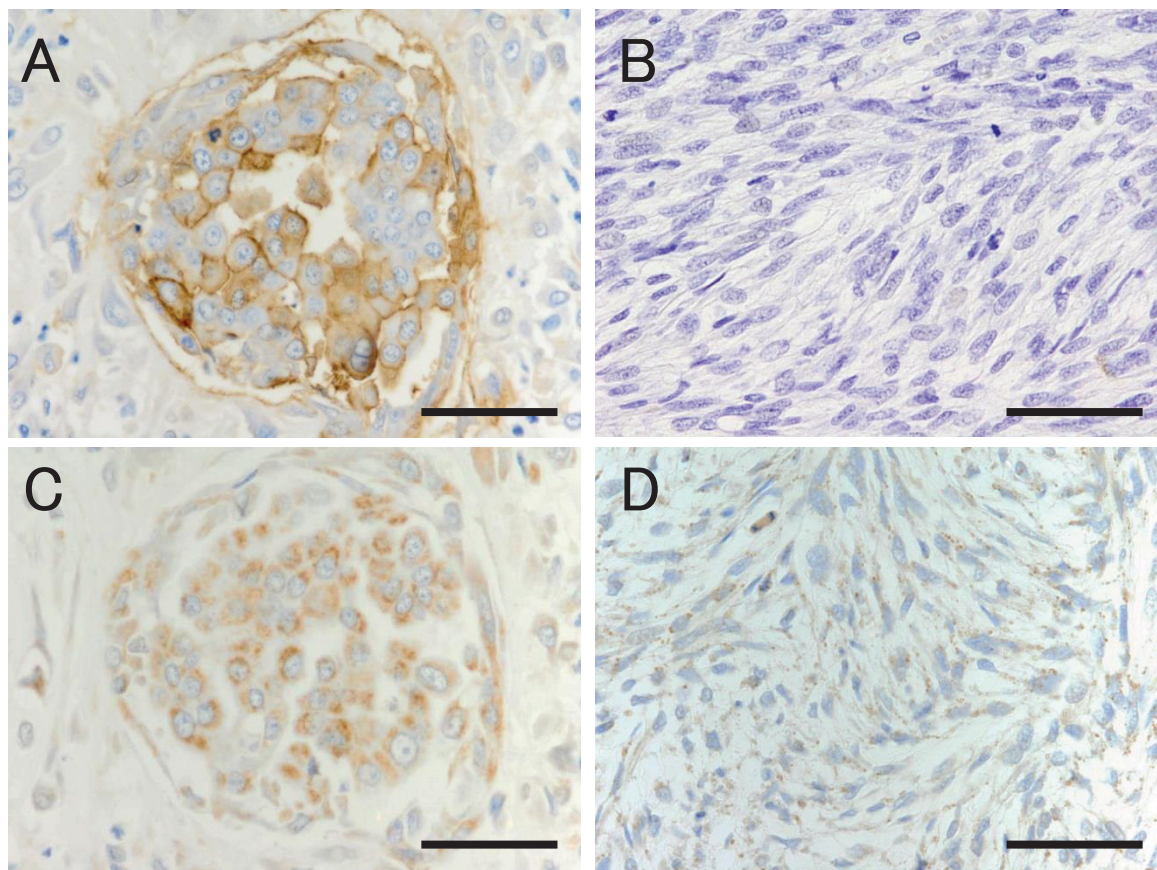


図12 中皮腫の免疫組織化学染色の組織像. No. 2 (ゴールデン・レトリバー, 10歳, 雄) の上皮様増殖部においてHBME-1は陽性を示し(A), 肉腫様増殖部においてはHBME-1は陰性であった(B), 同症例の上皮様増殖部においてWT-1は陽性を示し(C), 肉腫様増殖部においてはWT-1は陰性であった(D). Bar = 50  $\mu$  m.

されなかった(図 12B)。HBME-1 を発現する細胞の割合は多くの例で高くなかったが、陽性細胞は概して強陽性を示す傾向にあった。そして、通常は細胞膜に限局する、あるいは細胞質の辺縁部に局在する染色パターンを示した(図 12A)。WT1 については、陽性所見は全例の立方状細胞に見いだされその多くが強陽性を示していたが(図 12C)、紡錘形細胞はいずれの例でも陰性であった(図 12D)。なお、calretinin については、上皮様細胞、紡錘形細胞ともに陰性であった。

## 考 察

本検索に用いた心膜中皮腫の 18 例は、最初に心膜液貯留をきたしてから死亡するまでの期間をみると、生存期間が 1 年を超える長期生存群の 5 例 (No. 1~5 ; 30~54 か月) と、生存期間が 1 年に満たない短期生存群の 13 例 (No. 6~18 ; 0.2~8 か月) に大別された。長期間生存群の 5 例についてみると、いずれも IHPE の既往歴を有していた。IHPE は、良性特発性心膜滲出、特発性心膜出血、慢性増殖性心膜炎とも呼ばれ、心膜腔内に多量の血様心膜液が貯留する疾患であり、中年齢層の大型~超大型犬の雄に好発する (5, 10, 11, 43)。特にゴールデン・レトリバーでの発生が多いようであるが、グレート・ピレニーズ、グレート・デーン、セント・バーナードなども好発犬種として挙げられている (29)。一般に、IHPE に伴う心膜液の貯留速度は緩徐であるが、心膜液が大量に貯留した場合には心タンポナーデをきたして、沈うつ、運動不耐性、虚脱などの右心不全徴候を示す (5, 10, 11, 35)。心膜中皮腫に起因する心膜液貯留でも同様の徴候が惹起されるため、IHPE と心膜中皮腫とを臨床症状によって鑑別することは困難であるとされている (118)。IHPE の発生には自己免疫性の炎症性応答が関与しているとの指摘もあるが (28)、それに否定的な意見もあり (82)、発生機序については未だ明らかにされていない。IHPE は、組織診断によって腫瘍性疾患や感染性疾患など、心膜液貯留を惹き起こすその他の原因がすべて除外された場合にのみ確定される疾患である。病理学的に、心膜には密実な線維性結合組織が層板状に増生しており、外層に位置する細小血管あるいはリンパ管の周囲には、リンパ球や形質細胞を主体とした単核細胞の浸潤を主体とする炎症性細胞の浸潤が認められる。また、内層部分には、線維芽細胞の浸潤・増殖と繊細な線維性結合組織の増生ならびに毛細血管の新生からなる比較的新鮮な肉芽組織の形成を伴っている (5, 11, 43)。今回の長期生存群 5 例のうちの 3 例においては、心膜切除が行われた時点でこうした組織像が観察され、いずれも IHPE と診断されていた。また、残りの 2 例も心膜貯留液の細胞診



所見等を勘案して IHPE との臨床診断が下されていた。そこで、IHPE の既往がある長期生存群の 5 例を IHPE 群、IHPE の既往がない短期生存群の 13 例を非 IHPE 群とし、両群にみられる臨床的事項の差異を明らかにする目的で、犬種、年齢、性別などを比較・検討した。その結果、IHPE 群の場合、犬種はすべてゴールデン・レトリバーで、死亡時年齢は  $9.8 \pm 1.5$  歳、性別は雄 4 例、雌 1 例であった。一方、非 IHPE 群 13 例の犬種は様々であり、診断時年齢は  $10.8 \pm 1.9$  歳、性別は雄 7 例、雌 6 例であった。症例数が少ないため、性別および診断時年齢の詳細について言及することはできなかったが、IHPE 群の犬種がすべてゴールデン・レトリバーであり、いずれも長期経過の後に心膜中皮腫に伸展していたことは、IHPE と心膜中皮腫との関連性ならびに心膜中皮腫の病理発生を追究する上できわめて興味深い所見といえる。

中皮腫の発生メカニズムに関しては種々議論がなされているが、人医学領域では、中皮腫発生とアスベスト吸引との間に密接な関連性のあることが示されている (6)。また、アスベスト以外にも、エリオン沸石、有機線維、人工ミネラル線維、放射線、ウイルス (Simian virus-40)、重金属 (Ni/Be)、化学物質などへの暴露が誘発因子として挙げられている。さらに、慢性炎症も原因のひとつとされ、慢性的な蓄膿症や外傷に関連して胸膜中皮腫が、腹膜炎に関連して腹膜中皮腫が惹起されることが報告されている (6)。犬においても、心膜中皮腫あるいは胸膜中皮腫とアスベスト吸引との関連を示唆する報告がなされているが (45, 50)、現時点において、犬の心膜中皮腫の病因に関して一定のコンセンサスは得られていない。本検索では、IHPE 群の心膜にいずれも慢性の炎症性機転が見いだされたことから、ヒトと同様にこうした慢性的な炎症性刺激が中皮腫の発生に関わっている可能性が示唆された。一方、非 IHPE 群にはアスベストを含めて中皮腫発症の原因となりうるような所見はいっさい観察されなかった。

今回検索した 18 例の組織型は、上皮型が 13 例、混合型が 5 例であり、上皮型の発

生が最も多いとするこれまでの報告と合致していた (50, 134)。また, IHPE 群と非 IHPE 群とを比較すると, IHPE 群では上皮型が 3 例, 混合型が 2 例, 非 IHPE 群では上皮型が 10 例, 混合型が 3 例でありいずれの群も上皮型が多い傾向にあった。犬の中皮腫の組織型として上皮型, 肉腫型, 混合型の 3 つのタイプが知られているが, 特殊な型として, 顆粒細胞形態を示す心膜中皮腫 (15), 嚢胞状腹膜中皮腫 (33), 硬化性腹膜中皮腫 (42), 脂質を豊富に含む胸膜中皮腫 (8) などが報告されている。今回, 混合型に分類された症例 14 は腫瘍性の骨形成を伴っていた。動物の中皮腫で骨形成を伴うものは猫で 1 例報告されているのみであり (1), 犬では初めての症例である (136)。胸膜は中胚葉から発生し, 壁側層と臓側層とに分かれる。臓側層は発生過程の肺 (内胚葉由来) と融合して臓側胸膜を形成し, 壁側層は胸壁 (外胚葉由来) と融合して壁側胸膜を形成する。このように, 三胚葉すべてが胸膜形成に関与するという特殊性が胸膜の多潜能を生み出していると考えられている (121)。また, 中皮腫細胞は他の結合組織成分へ分化することが報告されており, このような中皮細胞の多能性も多様な組織像を形成する一因となっている (46, 74)。

上皮型および肉腫型の中皮腫は, 細胞形態ならびに増殖形態が腺癌や線維肉腫と酷似するため, HE 染色標本のみでの観察では鑑別が困難なことも少なくない。したがって, 確定診断には免疫組織化学的染色が用いられることが多い。ヒトでは中皮細胞の陽性マーカーとして, HBME-1, calretinin, WT1, thrombomodulin, D2-40 などが用いられている (57, 59)。Cytokeratin については, 中皮細胞のみならず肺腺癌や卵巣癌の細胞も陽性所見を呈するため, cytokeratin 単独では鑑別診断に用いることができないとされている (59)。犬の中皮腫に対しても免疫染色は有用であることが報告されており, 中皮腫細胞は cytokeratin と vimentin の両方を発現するとされている (83, 92)。中皮腫との鑑別が必要となる腺癌は基本的に vimentin 陰性であり (77, 92), 線維肉腫は cytokeratin 陰性であることから, cytokeratin と vimentin の両方の発現をチェックするこ

とで腫瘍性中皮細胞の同定が可能である。しかしながら、肺腺癌の腫瘍細胞も両タンパクに対する抗体に陽性反応を示すとの報告もみられることから (18, 27) , 中皮腫の確定診断には cytokeratin と vimentin はもちろんのこと、それ以外のマーカーも併用することが望ましいと考えられている (59) 。

今回の免疫組織化学的検索では、cytokeratin および／あるいは vimentin については 18 例すべてが陽性所見を示し、これまでの報告と同様 (83, 92) , 犬の中皮腫の陽性マーカーとして有用であることが確認された。calretinin は 29kDa のカルシウム結合タンパクであり、人医領域では特に上皮型の中皮腫に対して高感度かつ高特異性のマーカーであるとされているが (100, 101) , 犬の中皮腫細胞は陽性所見を示さないことが報告されている (42, 126) 。今回の検索でも、全例において陽性所見が見いだされなかったことから、犬の中皮腫の陽性マーカーとして有用ではないことを支持する結果となった。抗 HBME-1 抗体は、ヒト中皮細胞の微絨毛 (microvilli) 上に存在する抗原に反応するモノクローナル抗体であり、上皮型の中皮腫のみならず、正常の中皮細胞でも細胞膜に強く発現する (100) 。今回の検索では、18 例全例において高分化な立方状の上皮様細胞が陽性所見を示す一方で、紡錘形細胞はすべて陰性であった。また抗 WT-1 抗体については、ヒトの上皮型中皮腫では核が高率に陽性所見を示すが、腺癌細胞の核は陰性であるため、上皮型中皮腫の陽性マーカーとして使用されている (59) 。今回の検索では、全例において上皮様細胞が WT-1 陽性を示し、紡錘形細胞は陰性を示した。したがって、HBME-1 および WT-1 は、cytokeratin, vimentin とともに用いることで、犬の上皮型中皮腫のきわめて有用な陽性マーカーとなりうるものと考えられた。

## 小 括

本章では、当研究室において 2002 年～2012 年に取り扱った犬の心膜中皮腫 18 例を対象に、犬種、性別、年齢、生存期間について取りまとめるとともに、詳細な病理組織学的検索を実施した。併せて、抗 cytokeratin 抗体、抗 vimentin 抗体、抗 HBME-1 抗体、抗 WT-1 抗体、および抗 carletinin 抗体を用いて免疫組織化学的検索を実施し、腫瘍組織におけるこれらタンパクの発現を調べることでその診断的価値について検討した。

18 例にはいずれも心膜液貯留に伴う臨床症状がみられた。生存期間（心膜液貯留の初発から死亡までの期間）に着目すると、1 年以上にわたって長期生存した 5 例（長期生存群）には、全例に共通して特発性出血性心膜液貯留（IHPE）の既往があり、種々の経過を経て心膜中皮腫を発症していた。一方、その他の 13 例はいずれも生存期間が 1 年未満であり（短期生存群）、心膜中皮腫に関連した既往はなく、心膜の切除生検あるいは剖検により初めて心膜中皮腫と診断された。ちなみに、長期生存群 5 例（IHPE 群）はすべてゴールデン・レトリバーで、死亡時年齢は  $9.8 \pm 1.5$  歳、性別は雄 4 例、雌 1 例であり、IHPE 発症からの生存期間は  $3.2 \pm 0.9$  年（2.5～4.5 年）であった。一方、短期生存群（非 IHPE 群）13 例の犬種は様々で、死亡時年齢は  $10.8 \pm 1.9$  歳、性別は雄 7 例、雌 6 例であり、生存期間は  $2.8 \pm 2.5$  か月であった。IHPE 群の心膜には全例に共通して慢性の炎症性機転が見いだされたことから、こうした遷延性の炎症性変化が多潜能を有する未分化間葉系細胞を刺激することで中皮腫を惹起したものと推察された。一方、非 IHPE 群には中皮腫の発生につながるような病原因子はいっさい見いだされなかった。

病理組織学的には、上皮様の立方状～低円柱状細胞が樹枝状あるいは分節状に伸びた様々な量の線維血管組織を単層性に打ち張りし、絨毛状ないしは乳頭状構造を形成する上皮型と、1 つの腫瘍組織内に、上皮様細胞が主体をなす上皮様増殖領域と紡錘

形細胞が主体をなす肉腫様増殖領域の両方が種々の割合で見いだされる混合型とに大別された。上皮型が 13 例，混合型が 5 例であり，上皮型が大半を占めるという従来の報告と合致していた。なお，肉腫型に分類されたものはなかった。

免疫組織化学的検索では，全例の上皮様成分が *cytokeratin* および *WT-1* 陽性を示し，*HBME-1* については分化度が高い上皮様腫瘍細胞がより強い陽性所見を示した。*calretinin* は全例で陰性であった。

免疫組織化学的検索では，*cytokeratin* および *vimentin* の発現はこれまでの報告と同様であった。また，今回試験的に用いた抗 *calretinin* 抗体は犬の上皮型中皮腫の陽性マーカーとして診断に有用でない一方で，抗 *WT-1* 抗体および抗 *HBME-1* 抗体は，有用である可能性が示唆された。

## 総括

本研究は、犬の原発性心臓腫瘍のうちで発生頻度の高い3つの腫瘍、すなわち血管肉腫、大動脈小体腫瘍、心膜中皮腫について、臨床所見、治療成績、予後、病理に関する所見を多面的に検証することにより、臨床の現場に還元できる情報を集積した。

第1章では、犬の心臓血管肉腫症例51例について、疫学的、臨床的および病理学的観点から検討を加えた。年齢および性別は過去の報告例とおおむね一致していたが、好発犬種として知られるゴールデン・レトリバー(11例)に次いで、マルチーズ(9例)とミニチュア・ダックスフンド(7例)に多く発生していた。これら2犬種での発生はこれまでほとんど報告されておらず、本邦での発生例の特徴の1つといえるかもしれない。腫瘍のほとんどは右心耳(25例)と右心房(21例)に発生していたが、右心室(2例)、心底部(2例)および左心房(1例)での発生例もみられた。腫瘍のサイズは右心房発生例に比べて右心耳発生例の方が有意に小さく、心エコー検査による腫瘍検出率が前者に比べて後者で有意に低かったことと呼応していた。一方、心臓血管肉腫の発生部位と転移発生率あるいは生存期間との間に関連性は見いだされなかった。治療に関しては、術後に補助化学療法を実施した症例群で生存期間の有意な延長がみられたことから、術後化学療法は心臓血管肉腫にも有用である可能性が示唆された。心臓血管肉腫は、組織学的に *cavernous type*, *capillary type*, *solid type* の3タイプに分類され、平均核面積および核分裂指数から組織学的悪性度は *capillary type*, *cavernous type*, *solid type* の順に高くなることが示された。しかしながら、組織型と転移発生率あるいは生存期間との間に有意な相関は見いだされず、臨床的悪性度とは符合しないことが明らかになった。

以上の検索結果から、心臓原発血管肉腫には複数の発生部位と組織型が存在するが、いずれも当該腫瘍の生物学的挙動や臨床的挙動に影響するものではないことが明らかになった。一方、腫瘍切除や心膜切除などの外科的介入と術後補助化学療法の併用は、

生存期間を延長させる可能性があることが示唆された。

第2章では、犬の大動脈小体腫瘍の病理学的特徴について検討した。病理学的検索の結果に基づき、他臓器への転移の有無によって被検13例を転移群（9例）と非転移群（4例）の2群に分けて比較・検討を加えたところ、転移群の腫瘍重量・体重比（TW/BW；g/kg）（ $9.3 \pm 6.7$ ）は非転移群のTW/BW（ $1.5 \pm 1.7$ ）よりも有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。また、両群ともに、腫瘍細胞の多形性、細胞および核の大小不同性、巨大で奇怪な核を有する単核巨細胞の出現、周囲組織内や脈管内への浸潤など、多くの悪性腫瘍所見がみられ、MI、NAおよびCVNAについて両群間に有意差は認められなかった。これらの結果から、大動脈小体腫瘍はそのサイズや転移の有無とは無関係に、いずれも分化度の比較的低い化学受容体細胞からなる腫瘍であることが明らかになった。また、転移の発生率もかなり高いことから、大動脈小体腫瘍は基本的に潜在的悪性とみなすべき腫瘍と考えられた。一方、抗NSE抗体、抗CrA抗体、および抗S100抗体を用いた免疫組織化学的検索では、腫瘍細胞の染色性に関して転移群と非転移群の間に明らかな差が認められなかった。また、腫瘍細胞の染色性とTW/BW、MI、NAおよびCVNAとの間に関連性が見いだされなかったことから、免疫組織化学的解析は、大動脈小体腫瘍の悪性度（腫瘍グレード）を判断するための指標にはなりえないことが示された。

第3章では、当研究室において2002年～2012年に取り扱った犬の心膜中皮腫18例を対象に、犬種、性別、年齢、生存期間について取りまとめるとともに、詳細な病理組織学的検索を実施した。併せて、抗cytokeratin抗体、抗vimentin抗体、抗HBME-1抗体、抗WT-1抗体、および抗carletinin抗体を用いて免疫組織化学的検索を実施し、腫瘍組織におけるこれらタンパクの発現を調べることでその診断的価値について検討した。18例にはいずれも心膜液貯留に伴う臨床症状がみられた。生存期間（心膜液貯留の初発から死亡までの期間）に着目すると、1年以上にわたって長期生存した5例（長期生存群）には、全例に共通して特発性出血性心膜液貯留（IHPE）の既往があり、

種々の経過を経て心膜中皮腫を発症していた。一方、その他の 13 例はいずれも生存期間が 1 年未満であり（短期生存群）、心膜中皮腫に関連した既往はなく、心膜の切除生検あるいは剖検により初めて心膜中皮腫と診断された。ちなみに、長期生存群 5 例（IHPE 群）はすべてゴールデン・レトリバーで、死亡時年齢は  $9.8 \pm 1.5$  歳、性別は雄 4 例、雌 1 例であり、IHPE 発症からの生存期間は  $3.2 \pm 0.9$  年（2.5～4.5 年）であった。一方、短期生存群（非 IHPE 群）13 例の犬種は様々で、死亡時年齢は  $10.8 \pm 1.9$  歳、性別は雄 7 例、雌 6 例であり、生存期間は  $2.8 \pm 2.5$  か月であった。IHPE 群の心膜には全例に共通して慢性の炎症性機転が見いだされたことから、こうした遷延性の炎症性変化が多潜能を有する未分化間葉系細胞を刺激することで中皮腫を惹起したものと推察された。一方、非 IHPE 群には中皮腫の発生につながるような病原因子はいつい見いだされなかった。病理組織学的には、上皮様の立方状～低円柱状細胞が樹枝状あるいは分節状に伸びた様々な量の線維血管組織を単層性に打ち張りし、絨毛状ないしは乳頭状構造を形成する上皮型と、1 つの腫瘍組織内に、上皮様細胞が主体をなす上皮様増殖領域と紡錘形細胞が主体をなす肉腫様増殖領域の両方が種々の割合で見いだされる混合型とに大別された。上皮型が 13 例、混合型が 5 例であり、上皮型が大半を占めるという従来の報告と合致していた。なお、肉腫型に分類されたものはなかった。免疫組織化学的検索では、全例の上皮様成分が *cytokeratin* および *WT-1* 陽性を示し、*HBME-1* については分化度が高い上皮様腫瘍細胞がより強い陽性所見を示した。*calretinin* は全例で陰性であった。免疫組織化学的検索では、*cytokeratin* および *vimentin* の発現はこれまでの報告と同様であった。また、今回試験的に用いた抗 *calretinin* 抗体は犬の上皮型中皮腫の陽性マーカーとして診断に有用でない一方で、抗 *WT-1* 抗体および抗 *HBME-1* 抗体は、有用である可能性が示唆された。

一般に各種腫瘍症例を治療する場合には、細胞診や外科的生検によって得られた病理学的所見から生物学的挙動を推察し、治療方針を決定するのがゴールドスタンダ



ードである。しかしながら心臓腫瘍に関しては、確定診断は死後の剖検に委ねられることが多く、生前に診断を下して積極的な治療を施す段階には至っていないのが現状である。いずれの腫瘍も予後不良の疾患であり、現時点で根治率の高い治療法は見いだされていない。本研究では、犬に好発する心臓腫瘍である血管肉腫、大動脈小体腫瘍、心膜中皮腫の臨床的および病理学的特徴について新たな知見が得られた。このような知見の積み重ねが、心臓腫瘍症例における治療方針の策定、治療成績の向上、予後の判定に資するところがきわめて大きいものと考えられる。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたって、終始ご指導とご鞭撻を賜りました本研究科 町田 登教授には深甚なる感謝の意を表します。論文の校閲とご助言を賜りました本研究科 伊藤博教授，古岡秀文教授，丸尾幸嗣教授，安田 準教授に深謝いたします。また，材料収集にご協力をいただいたペットクリニックハレルヤの平川 篤先生，千村どうぶつ病院の千村収一先生，見附動物病院の星 克一郎先生，東京農工大学獣医外科学教室の福島隆治准教授に謝意を表します。さらに，多くのご助言とご協力をいただきました本研究科 小林正行講師に敬意を表するとともに，ご協力を惜しまれなかった研究室員各位に厚く御礼申し上げます。

## 引用文献

1. Al-Dissi, A. N. (2011). A case of biphasic mesothelioma with osseous and chondromatous differentiation in a cat. *Can. Vet. J.* 52, 534 ~ 536.
2. 天野 純, 中山 淳 (2011). 心臓腫瘍の疫学・頻度. 心臓腫瘍学, 第1版 pp. 8 ~ 14. 南山堂, 東京
3. Aresu, L., Tursi, M., Iussich, S., Guarda, F. and Valenza, F. (2006). Use of S-100 and chromograninA antibodies as immunohistochemical markers on detection of malignancy in aortic body tumors in dog. *J. Vet. Sci.* 68, 1229 ~ 1233.
4. Aronsohn, M. (1985). Cardiac hemangiosarcoma in the dog: a review of 38 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187, 922 ~ 926.
5. Aronsohn, M. G. and Carpenter, J. L. (1999). Surgical treatment of idiopathic pericardial effusion in the dog: 25 cases (1978-1993). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 35, 521 ~ 525.
6. Attanoos, R. L. and Gibbs, A. R. (1997) Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology* 30, 403 ~ 418.
7. Aupperle, H., Marz, I., Ellenberger, C., Buschatz, S., Reischauer, A. and Schoon, H. A. (2007). Primary and secondary heart tumours in dogs and cats. *J. Comp. Pathol.* 136, 18 ~ 26.
8. Avakian, A., Alroy, J., Rozenski, E., Keating, J. and Rosenberg, A. (2008). Lipid-rich pleural mesothelioma in a dog. *J. Vet. Diagn. Invest.* 20, 665 ~ 667.
9. Balaguer, L., Romano, J., Nieto, J. M., Vidal, S. and Alvarez, C. (1990). Incidental finding of a chemodectoma in a dog: differential diagnosis. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2, 339 ~ 341.
10. Berg, R. J. and Wingfield, W. E. (1983). Pericardial effusion in the dog: a review of 42 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 20, 721 ~ 730.
11. Berg, R. J., Wingfield, W. E. and Hoopes, P. J. (1984). Idiopathic hemorrhagic pericardial

- effusion in eight dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 185, 988 ~ 992.
12. Bolen, J. W., Hammar, S. P. and McNutt, M. A. (1986). Reactive and neoplastic serosal tissue. *Am. J. Surg. Pathol.* 10, 34 ~ 47.
  13. Boon, J. A. (1998). Acquired heart disease. *In: Manual of veterinary echocardiography*, pp. 261 ~ 382. Williams & Wilkins, London.
  14. Boston, S. E., Higginson, G. and Monteith, G. (2011). Concurrent splenic and right atrial mass at presentation in dogs with HSA: a retrospective study. *J. Am. Anim. Hos. Assoc.* 47, 336 ~ 341.
  15. Brower, A., Herold, L. V. and Kirby, B. M. (2006). Canine cardiac mesothelioma with granular cell morphology. *Vet. Pathol.* 43, 384 ~ 387.
  16. Brown, N. O., Patnaik, A. K. and MacEwen, E. G. (1985). Canine hemangiosarcoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 186, 56 ~ 58.
  17. Brown, P. J., Rema, A., Gartner, F. (2003). Immunohistochemical characteristics of canine aortic and carotid body tumours. *J. Vet. Med.* A50, 140 ~ 144.
  18. Burgess, H. J. and Kerr, M. E. (2009). Cytokeratin and vimentin co-expression in 21 canine primary pulmonary epithelial neoplasms. *J. Vet. Diagn. Invest.* 21, 815 ~ 820.
  19. Burke, A. and Virmani R. (1995). Malignant mesothelioma of the pericardium. *In: Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Heart and Great Vessels.* 3rd series, fascicle 16, pp. 181 ~ 194. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC.
  20. Burke, A. P. and Virmani, R. (2001). Tumors and tumor-like conditions of the heart. *In: Silver, M. D., Gotlieb, A. I. and Schoen, F. I. [eds] Cardiovascular Pathology*, 3rd ed., pp. 583 ~ 605. Churchill Livingstone, New York.
  21. Burke, A., Loire, R. and Virmani, R. (2004). Pericardial tumours. *In: WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart.*

- Travis, W.D. [eds] pp. 285 ~ 288. IARC Press, Lyon.
22. Capen, C. C. (2002). Tumors of the chemoreceptor Organs. *In: Tumors in Domestic Animals*, Meuten, D. J. [eds] 4th ed., pp. 691 ~ 695. Blackwell, Iowa.
  23. Capen, C. C. (2007). Chemoreceptor organs. *In: Pathology of Domestic Animals*, Maxie, M. G. [eds] 5th ed., Vol.3, pp. 425 ~ 428. Elsevier Saunders, Edinburgh.
  24. Chsatain, C. B., Riedesel, D. H. and Graham, D. L. (1974). Ventricular septal hemangiosarcoma associated with fight bundle branch block in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 165, 177 ~ 179.
  25. Coulson, W.F. (1970). A metastasizing carotid-body tumor. *J. Bone Joint Surg. Am.* 52, 355 ~ 360.
  26. Crumbaker, D. M., Rooney, B. M. and Case, J. B. (2010). Thoracoscopic subtotal pericardiectomy and right atrial mass resection in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 237, 551 ~ 554.
  27. Cury, P. M., Butcher, D. N. and Fisher, G. (2000). Value of the mesothelium-associated antibodies, thrombomodulin, cytokeratin 5/6, carletinin and CD44H in distinguishing epithelioid pleural mesothelioma from adenocarcinoma metastatic to the pleura. *Mod. Pathol.* 13, 107 ~ 112.
  28. Day, M. and Martin, M. W. (2002). Immunohistochemical characterization of the leisions of canine idiopathic pericarditis. *J. Small Anim. Pract.* 43, 382 ~ 387.
  29. DeMadron, E., Prymak, C. and Hendricks, J. (1987). Idiopathic hemorrhagic pericardial effusion with organized thrombi in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191, 324.
  30. DeMadron, E., Helfand, S. C. and Stebbins, K. E. (1987). Use of chemotherapy for treatment of cardiac hemangiosarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 190, 887 ~ 891.
  31. Dervisis, N. G., Dominguez, P. A., Newman, R. G., Cadile, C. D., and Kitchell, B. E. (2011).

- Treatment with DAV for advanced-stage hemangiosarcoma in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 47, 170 ~ 178.
32. Detweiler, D. K. and Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 127, 481 ~ 516.
33. DiPinto, M. N., Dunstan, R. W. and Lee, C. (1995). Cystic, peritoneal mesothelioma in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 31, 385 ~ 389.
34. Dunning, D., Monnet, E., Orton, E. C. and Salman, M. D. (1998). Analysis of prognostic indicators for dogs with pericardial effusion: 46 cases (1985-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212, 1276 ~ 1280.
35. Dupre, G. P., Corlouer, J. P. and Bouvy, B. (2001). Thoracoscopic pericardiectomy performed without pulmonary exclusion in 9 dogs. *Vet. Surg.* 30, 21 ~ 27.
36. Edwards, N. J. (1996). The diagnostic value of pericardial fluid pH determination. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 32, 63 ~ 67.
37. Eyster, G. E. (1999). Basic cardiovascular surgery and procedures. *In: Textbook of Canine and Feline Cardiology*, Fox, P. R., Sisson, D. and Moise, N. S. [eds] 2nd ed., pp. 866 ~ 881. WB Saunders, Philadelphia.
38. Fernandez-del, Palacio, M. J., Talavera, Lopez, J., Bayon, del Rio, A., Seva, Alcaraz, J., Pallares, F. J. and Martinez, C. M. (2006). Left ventricular outflow tract obstruction secondary to hemangiosarcoma in a dog. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 687-690.
39. Fine, D. M., Tobias, A. H. and Jacob K. A. (2003). Use of pericardial fluid pH to distinguish between idiopathic and neoplastic effusions. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 525 ~ 529.
40. Fruchter, A. M., Miller, C. W. and Ogrady, M. R. (1992). Echocardiographic results and clinical considerations in dogs with right atrial/auricular masses. *Can. Vet. J.* 33, 171 ~ 174.
41. 福澤 重樹, 橋村 孝幸, 堀井 泰樹, 吉田 修, 佐々木 美晴 (1992). Stereologyによる

- 膀胱腫瘍細胞平均核容積の臨床的意義について：続報 一核の断面積，円形度，不同性を加えた検討一，泌尿器科紀要, 38, 1367 ~ 1368.
42. Geninet, C., Bernex, F., Rakotovao, F., Corespeau, F. L., Parodi, A. L. and Fontaine, J. J. (2003). Sclerosing peritoneal mesothelioma in a dog - a case report. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* 50, 402 ~ 405.
43. Gibbs, C., Gaskell, C. J., Darke, P. G. and Wotton, P. R. (1982). Idiopathic pericardial haemorrhage in dogs: a review of fourteen cases. *J. Small Anim. Pract.* 23, 483 ~ 500.
44. Girard, C., Helie, P. and Odin, M. (1999). Intrapericardial neoplasia in dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 11, 73 ~ 78.
45. Glickman, L. T., Domanski, L. M., Maguire, T. G., Dubielzig, R. R. and Churg, A. (1983). Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos. *Environ. Res.* 32, 305 ~ 313.
46. Goldstein, B. (1979). Two malignant pleural mesothelioma with unusual histological features. *Thorax* 34, 375 ~ 379.
47. Grant, M. M., Kennedy, P. C. and Nigel, P. (1998). Pericardial disease and cardiac neoplasia. *In: Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson, M. D. and Kienle, R. D. [eds] pp. 419 ~ 433. Mosby, St. Louis.
48. Gundersen, H. J., Bagger, P., Bendtsen, T. F., Evans, S. M., Marcussen, N., Moller, A., Nielsen, K., Nyengaard, T.R. and Pakkenberg, B. (1988). The new stereological tools: dissector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*, 96, 857 ~ 881.
49. Hammer, A. S., Couto, C. G., Filppi, J., Getzy, D. and Shank, K. (1991). Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 5, 160 ~ 166.

50. Harbison, M. L. and Godleski, J. J. (1983). Malignant mesothelioma in urban dogs. *Vet. Pathol.* 20, 531 ~ 540.
51. Harrington S. W., Clagett O. T. and Dockety M. B. (1941). Tumours of the carotid body: clinical and pathologic considerations of twenty tumours affecting nineteen patients (one bilateral). *Ann. Surg.* 114, 820 ~ 833.
52. Hayes, H. M. and Sass, B. (1987). Chemoreceptor neoplasia: A study of the epidemiological features of 357 canine cases. *J. Vet. Med.* A35, 401 ~ 408.
53. Head, K. W., Else, R. W. and Dubielzig, R. R. (2002). Tumors of the alimentary tract. *In: Tumors in Domestic Animals*, Meuten, D. J. [eds] 4th ed., pp. 477 ~ 478. Blackwell, Iowa.
54. Hendrick, M. J. (2002). Tumors of the skin and soft tissues. *In: Tumors in Domestic Animals*, Meuten, D. J. [eds] 4th ed., pp. 45 ~ 118. Blackwell, Iowa.
55. 平野 博嗣 (2011). 悪性中皮腫. *心臓腫瘍学*, pp. 324 ~ 328. 南山堂. 東京
56. Hillerdal, G. (1983). Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br. J. Dis. Chest* 77, 321 ~ 343.
57. 廣島 健三, 油佐 俊和, 岸 宏久, 兼子 耕, 中谷 行雄 (2010). 悪性胸膜中皮腫の病理診断UPDATE. *病理と臨床*, 28, 174 ~ 180.
58. Holt, D., Van Winkle, T., Schelling, C. and Prymak, C. (1992). Correlation between thoracic radiographs and postmortem findings in dogs with hemangiosarcoma: 77 cases (1984-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 200, 1535 ~ 1539.
59. Husain, A. N., Colby, T., Ordonez, N., Krausz, T., Attanoos, R., Beasley, M. B., Borczuk, A. C., Butnor, K., Cagle, P. T., Chirieac, L. R., Churg, A., Dacic, S., Fraire, A., Galateau-Salle, F., Gibbs, A., Gown, A., Hammar, S., Litzky, L., Marchevsky, A. M., Nicholson, A. G., Roggli, V., Travis, W. D. and Wick, M. (2013). Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the



- International Mesothelioma Interest Group. Arch. Pathol. Lab. Med. 133, 1317 ~ 1331.
60. Ikede, B. O., Zubaidy, A. and Gill, C. W. (1980). Pericardial mesothelioma with cardiac tamponade in a dog. Vet. Pathol. 17, 496 ~ 500.
61. Jarplid, B. (1964). Studies on the site of leukotic and preleukotic changes in the bovine heart. Path. Vet. 11, 366 ~ 408.
62. Johnson, K. H. (1968). Aortic body tumours in the dog. J Am. Vet. Med. Assoc. 152, 154 ~ 160.
63. Jones, T. C., Hunt, R. D. and King, N. W. (1997). Neoplasms. *In: Veterinary Pathology*, Jones, C. and Piccard, B. [eds] 6th ed., pp. 988 ~ 999. Wiley-Blackwell, Iowa.
64. Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C., Palmer, N. (2007). Chemoreceptor organs. *In: Pathology of Domestic Animals*, Grant. M. M. [ed] Vol.3, 5th ed., pp. 425 ~ 426. WB Saunders, Philadelphia.
65. Keene, B. W., Rush, J. E., Cooley, A. J. and Subramanian, R. (1990). Primary left ventricular hemangiosarcoma diagnosed by endomyocardial biopsy in a dog. J. Am. Med. Assoc. 197, 1501 ~ 1503.
66. Kerstetter, K. K., Krahwinkel, D. J. Jr., Millis, D. L. and Hahn, K. (1997). Pericardiectomy in dogs: 22 cases (1978-1994). J. Am. Vet. Med. Assoc. 211, 736 ~ 740.
67. Kim, S. E., Liptak, J. M., Gall, T. T., Monteith, G. J. and Woods, J. P. (2007). Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemmangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997-2004). J. Am. Vet. Med. Assoc. 231, 1550 ~ 1557.
68. Kittleson, M. D. and Kienle, R. D. (1998). Pericardial disease and cardiac neoplasia. *In: Small Animal Cardiovascular Medicine*. Kittleson, M. D. and Kienle, R. D. [eds] pp. 420. Mosby, St. Louis.
69. Kleine, L. J., Zook, B. C. and Munson, T. O. (1970). Primary cardiac hemangiosarcomas in

- dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 157, 326 ~ 337.
70. Kliewer, K. E., Wen, D. R., Cancilla, P. A. and Cockran, A. J. (1989). Paragangliomas: assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical, and ultrastructural techniques. *Hum. Pathol.* 20, 29 ~ 39.
71. Lack, E. E., Cubilla, A. L. and Woodruff, J. M. (1979). Paragangliomas of the head and neck region: a pathologic study of tumours from 71 patients. *Hum. Pathol.* 10, 191 ~ 218.
72. Lamerato-Kozicki, A. R., Helm, K. M., Jubala, C. M., Cutter, G. C. and Modiano, J. F. (2006). Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. *Exp. Hematol.* 34, 870 ~ 878.
73. Lana, S., U'ren, L., Plaza, S., Elmslie, R., Gustafson, D., Morley, P. and Dow, S. (2007). Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 764 ~ 769.
74. Lansley, S. M., Searles, R.G., Hoi, A., Thomas, C., Moneta, H., Herrick, S.E., Thompson, P.J., Newman, M., Sterrett, G.F., Prêle, C.M. and Mutsaers, S.E. (2011). Mesothelial cell differentiation into osteoblast- and adipocyte-like cells. *J. Cell. Mol. Med.* 15, 2095 ~ 2105.
75. Legendre, A. M. and Krehbiel, J. D. (1977). Disseminated intravascular coagulation in a dog with hemothorax and hemangiosarcoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 171, 1070 ~ 1071.
76. Leisewitz, A. Z. and Nesbit, J. W. (1992). Malignant mesothelioma in a seven-week-old puppy. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 63, 70 ~ 73.
77. Liu, K. X., Church Bird, A. E., Lenz, S. D., McDonough, S. P. and Wolfe, L. G. (1994). Experimental disease antigen expression in normal and neoplastic canine tissues by a monoclonal antibody generated against canine mesothelioma cells. *Vet. Pathol.* 31, 663 ~ 673.
78. Luk, A., Neachukwu, H., Lim, K. D., Cusimano, R. J. and Butany, J. (2010). Cardiac

- angiosarcoma: a case report and review of the literature. *Cardiovasc. Pathol.* 19, e69 ~ 74.
79. Lymburner, R. M. (1934). Tumours of the heart: Histopatological and clinical study. *Can. Med. Assoc. J.* 30, 368 ~ 373.
80. MacDonald, K. A., Cagney, O. and Magne, M. L. (2009). Echocardiographic and clinicopathologic characterization of pericardial effusion in dogs: 107 cases (1985-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 235, 1456 ~ 1461.
81. MacEwen, E. G. (2001). Miscellaneous tumors. *In: Withrow, S. J. and MacEwen, E. G. [eds] Small Animal Clinical Oncology, 3 rd ed., pp. 639 ~ 646. Saunders, Philadelphia.*
82. Martin, N. W., Green, M. J., Johnson, M. J. S. and Day, M. J. (2006). Idiopathic pericarditis in dogs: no evidence for an immune-mediated aetiology. *J. Small Anim. Pract.* 47, 387 ~ 391.
83. McDonough, S. P., MacLachlan, N. J. and Tobias, A. H. (1992). Canine pericardial mesothelioma. *Vet. Pathol.* 29, 256 ~ 260.
84. Moore, A. S. and Ogilvie, G. K. (2006). Cardiac tumors. *In: Managing the Canine Cancer Patient: A Practical Guide to Compassionate Care. Moore, A. S. and Ogilvie, G. K. [eds] pp. 420 ~ 424. Veterinary Learning System, NY.*
85. Moore, A. S. and Ogilvie, G. K. (2006). Tumors of blood and lymph vessels. *In: Managing the Canine Cancer Patient: A Practical Guide of Compassionate Care. Henry R. A. ed., pp. 479-494, Veterinary Learning Systems, NY.*
86. Morfin, E. (1965). Carotid-body tumours. *Arch. Surg.* 91, 947 ~ 951.
87. Morris, J. and Dobson, J. (2005). その他の腫瘍. *In: 犬と猫の腫瘍学: 治療へのアプローチと予後判定 pp. 228 ~ 242. インターズー, 東京*
88. Morris, J. (2001). Miscellaneous tumors. *In: Small Animal Oncology, Morris, J. and Dobson J. [eds] pp. 262 ~ 278. Blackwell, Oxford.*

89. Morrison, W.B. (2004). 肺以外の胸腔内腫瘍. 犬と猫の腫瘍. pp. 503 ~ 514. 学窓社, 東京.
90. Morrison, W. B. and Trigo, F. J. (1984). Clinical characterization of pleural mesothelioma in seven dogs. *Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.* 6, 342 ~ 348.
91. Mukai, K., Shinkai, T., Tominaga, K. and Shimosato, Y. (1988). The incidence of secondary tumors of the heart and pericardium: A 10-year study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 18, 195 ~ 201.
92. Mutsaers, S. E. (2004). The mesothelial cell. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 36, 9 ~ 16.
93. Nilsson, A. and Rasmuson, T. (2009). Primary pericardial mesothelioma: Report of a patient and literature review. *Case. Rep. Oncol.* 2, 122 ~ 132.
94. Noszczyk-Nowak, A., Nowak, M., Paslawska, U., Atamaniuk, W. and Nicpon, J. (2010). Cases with manifestation of chemodectoma diagnosed in dogs in department of internal diseases with horses, dogs and cats clinic, veterinary medicine faculty, university of environmental and life sciences, Wroclaw, Poland. *Acta. Vet. Scand.* 52, 35. 2010.
95. Obradovich, J.E., Withrow, S.J., Powers, B.E., Washaw, R. (1992). Carotid body tumours in the dog. Eleven cases (1978-1988). *J. Vet. Intern. Med.* 6, 96 ~ 101.
96. 大岩 寛, 住居 晃太郎, 今津 通教, 小野 広一, 山木戸 道郎 (2000). 肺静脈の閉塞をきたした心膜悪性中皮腫の1症例 : 本邦56例の検討. *心臓* 32, 438 ~ 445.
97. Ogburn, P. N. (2000). 心臓血管系, pp. 2282-2287. スラッター小動物の外科手術. 文永堂出版, 東京
98. Ogilvie, G. K., Powers, B. E., Mallinckrodt, C.H. and Withrow, S. J. (1996). Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 10, 379 ~ 384.
99. Oksanen, A. (1978). Hemangiosarcoma in dogs. *J. Comp. Pathol.* 88, 585 ~ 595.
100. Ordonez, N.G. (2002). Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: a critical review of old markers, new markers. *Hum. Pathol.* 33, 953 ~ 967.

101. Ordonez, N. G. (2003). The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 27, 1031 ~ 1051.
102. Owen, T. J., Bruyette, D. S. and Layton, C. E. (1996). Chemodectoma in dogs. *Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.* 18, 253 ~ 265.
103. Patnaik, A. K., Liu, S-K., Hurvitz, A. I., McClelland, A. J. (1975). Canine chemodectoma (extra-adrenal paragangliomas): a comparative study. *J. Small Anim. Pract.* 16, 785 ~ 801.
104. Pearson, G. R. and Head, K. W. (1976). Malignant hemangioendothelioma (angiosarcoma) in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 17, 737 ~ 745.
105. Petterson, T., Froseth, B. and Risaka, H. (1988). Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Chest* 94, 1037 ~ 1039.
106. Rebar, A. H., Hahn, F. F. Halliwell, W. H., DeNicola, D. B. and Benjamin, S. A. (1980). Microangiopathic hemolytic anemia associated with radiation induced hemangiosarcoma. *Vet. Pathol.* 17, 443 ~ 454.
107. Rettmar, K., Stierle, U., Sheikhzadeh, A. and Diederich, K. W. (1993). Primary angiosarcoma of the heart. Report of a case and review of the literature. *Jpn. Heart J.* 34, 667 ~ 683.
108. Runge, M. S. and Ohman, M. (2006). 心臓腫瘍. ネットアトラス心臓病アトラス. pp. 458 ~ 463. 南江堂, 東京
109. Russell, W. O., Cohen, J., Enzinger, F., Hajdu, S. I., Heise, H., Martin, R. G., Meissner, W., Miller, W. T, Schmitz, R. L. and Suit, H. D. (1977). A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 40, 1562 ~ 1570.
110. Saldana, M. J., Salem, L. E. and Traveza, R. (1973). High altitude hypoxia and chemodectomas. *Hum. Pathol.* 4, 251 ~ 263.

111. 新藤隆行 (2010). 心臓腫瘍. 循環器病学, pp. 1262 ~1268. 西村出版, 東京
112. Simeonov, R. and Simeonova, G. (2007). Computerized cytomorphometric analysis of nuclear area, nuclear perimeter and mean nuclear diameter in spontaneous canine mammary gland tumours. *Vet. Res. Commun.* 31, 553 ~ 558.
113. 塩見 正哉, 蜂須賀 喜多男, 山口 晃弘, 磯谷 正敏, 久世 真悟, 真弓 俊彦, 近藤 真治, 新美 教弘, 青野 景也, 新井 利幸, 森 直治, 前田 敦行, 坪根 幹夫 (1991). 胃平滑筋腫瘍の臨床病理学的検討. *日消外会誌* 24, 2689 ~ 2698.
114. Sisson, D., Thomas, W.P., Ruehl, W.W. and Zinkl J.G. (1984). Diagnostic value of pericardial fluid analysis in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184, 51 ~ 55.
115. Srebernik, N. and Appleby, E.C. (1991). Breed prevalence and sites of haemangioma and haemangiosarcoma in dogs. *Vet. Rec.* 129, 408 ~ 409.
116. Stanton, M. F. and Wrench, C. (1972). Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J. Natl. Cancer Inst.* 48, 797 ~ 821.
117. Stephenson, R. B. (1991). Neural and hormonal control of blood pressure and blood volume. *In: Textbook of Veterinary Physiology*, Cunningham, J. G. [eds] p.p. 232 ~ 243. Saunders, Philadelphia.
118. Stepien, R. L., Whitley, N. T. and Dubielzig, R. R. (2000). Idiopathic or mesothelioma-related pericardial effusion: clinical findings and survival in 17 dogs studied retrospectively. *J. small Anim. Pract.* 41, 342 ~ 347.
119. Takeda, K., Ohba, H., Hyodo, H., Shimizu, T., Iwakura, H., Hayashi, T., Yamamoto, H., Yagi, S., Take, A., Harada, M. and Hasegawa, T. (1985). Pericardial mesothelioma: hyaluronic acid in pericardial fluid. *Am. Heart J.* 110, 486 ~ 488.
120. Theilen, G. H. and Madewell, B. R. (1987). Tumors of the respiratory tract and thorax. *In: Veterinary Cancer Medicine*, Theilen, G. H. and Madwell, B. R. [eds] 2nd ed., pp. 559 ~

560. Lea and Febiger, Philadelphia.
121. Thrall, D. E. and Goldschmidt, M. H. (1978). Mesothelioma in the dog: Six case reports. *J. Am. Vet. Radiol. Soc.* 19, 107 ~ 114.
122. Thomas, W. P., Sisson, D., Bauer, T. G. and Read, J. R. (1984). Detection of cardiac masses in dogs by two-dimensional echocardiography. *Vet. Rec.* 25, 65 ~ 72.
123. Tobias, A. H., McNiel, E. A. (2008). Pericardial disorders and cardiac tumours. *In: Manual of Canine and Feline Cardiology*, LP Tilley, L. P., Smith Jr., F. W. K., Oyama, M. A. and Sleeper, M. M. [Eds] 4th ed., pp. 200 ~ 214. Saunders Elsevier, St. Louis.
124. Travis, W. D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H. K. and Harris, C. C. (2004). Mesothelioma. *In: Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart*. Travis, W. D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H. K. and Harris, C. C. [eds] p.p. 128 ~ 136. IARC Press, Lyon
125. 臼井達也 (2011). 血管肉腫. 心臟腫瘍学, pp. 196 ~ 201. 南山堂, 東京
126. Vural, S. A., Ozyildiz, Z. and Ozsoy, S. Y. (2007). Pleural mesothelioma in nine-month-old dog. *Ir. Vet. J.* 60, 30 ~ 33.
127. Waller, T. and Rubarth, S. (1967). Haemangioendothelioma in domestic animals. *Acta. Vet. Scand.* 8, 234 ~ 261.
128. Ware, W. A. (1995). Cardiac neoplasia. *In: Kirk's current veterinary therapy, XII: small animal practice*, Kirk, R.W. and Bonagura, J.D. [eds] pp. 873 ~ 876. WB Saunders, Philadelphia.
129. Ware, W. A. and Hopper, D. L. (1999). Cardiac tumors in dogs: 1982-1995. *J. Vet. Intern. Med.* 13, 95 ~ 103.
130. Ware, W. A. (2001). Cardiac tumors. *In: Manual of Canine and Feline Cardiology*, Tilley, L. P. and Goodwin, J. K. [eds] 3rd ed., pp. 262 ~ 272. WB Saunders, Philadelphia.

131. Ware, W. A. (2007). Cardiac tumors. *In: Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*, Ware, W. A. [ed] pp. 332 ~ 339. Manson Pub Lt, London.
132. Weisse, C., Soares, N., Beal, M. W., Steffey, M. A., Drobatz, K. J. and Henry, C. J. (2005). Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986-2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226, 575 ~ 579.
133. Whitley, N. T., Stepien, R. L. and Dubielzig, R. R. (1997). Pericardial effusion in 55 dogs: diagnosis test results (1983-1996) (abstract). *In: World Small Animal Veterinary Association Congress, Birmingham, UK*, p. 331.
134. Wilson, D. W. and Dungworth, D. L. (2002). Tumors of the respiratory tract. *In: Tumors in Domestic Animals*, Meuten, D. J., [ed] 4th ed., pp. 398 ~ 399. Iowa State Press, Iowa.
135. Wold, L. E. and Lie, J. T. (1980). Cardiac myxomas: a clinicopathologic profile. *Am. J. Pathol.* 101. 219 ~ 224.
136. Yamamoto, S., Fukushima, R., Kobayashi, M. and Machida, N. (2013). Mixed form of pericardial mesothelioma with osseous differentiation in a dog. *J. Comp. Pathol.* 149, 229 ~ 232.
137. Yates, W. D. G., Lester, S. J. and Mills, J. H. L (1980). Chemoreceptor tumors diagnosed at the Western College of Veterinary Medicine 1967-1979. *Can. Vet. J.* 21, 124 ~ 129.