

氏名（本（国）籍）	山 本 慎 也（群馬県）
主 指 導 教 員 名	東京農工大学 教授 町 田 登
学 位 の 種 類	博士(獣医学)
学 位 記 番 号	獣医博甲第424号
学位授与年月日	平成26年3月13日
学位授与の要件	学位規則第3条第1項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学 位 論 文 題 目	犬の原発性心臓腫瘍の臨床および病理学的研究
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 伊 藤 博 副査 帯広畜産大学 教授 古 岡 秀 文 副査 岩 手 大 学 教 授 安 田 準 副査 東京農工大学 教授 町 田 登 副査 岐 阜 大 学 教 授 丸 尾 幸 嗣

学位論文の内容の要旨

本論文では、犬に好発する原発性心臓腫瘍のうちで発生頻度の高い血管肉腫、大動脈小体腫瘍ならびに心膜中皮腫について検討がなされている。疫学的観点、臨床的観点および病理学的観点から得られた結果について総合的に考察されている論文である。

第1章では犬の心臓血管肉腫症例について、臨床的および病理学的観点から検討が行われた。シグナルメントに関して従来の報告とおおむね一致していたが、これまでに好発犬種として報告がないマルチーズとミニチュア・ダックスフンドに多く発生していることが明らかにされ、これについては、本邦での飼育頭数が多大な影響を与えている可能性が示唆されている。病理学的検索では、心臓血管肉腫の大半は右心耳と右心房に発生しており過去の報告と合致する結果が得られた。また、腫瘍重量・体重比は右心耳発生例に比べて右心房発生例の方が有意に大きいことが明らかとなり、この腫瘍サイズの違いと右心耳および右心房の解剖学的位置の違いが心エコー検査による腫瘍検出率に影響を及ぼしている可能性が指摘されている。治療に関しては、無治療および内科的治療群と比べて外科治療群が、また、外科治療単独群と比べて術後に補助化学療法を実施した群で生存期間の有意な延長がみられたことから、より積極的な治療が生存期間を延長させ、特に術後補助化学療法が有用である可能性が示唆されている。組織学的に血管肉腫は3つの組織型に分類され、各組織型間と平均核面積、核の大小不同性および核分裂指数との関連性が示された。組織型は組織学的悪性度を反映していることが示唆されたが、組織型と転移発生率あるいは生存期間との間には有意な差は見いだされず、臨床的悪性度とは合致しないことが明らかにされ、心臓血管肉腫の悪性度の高さが改めて示されている。

第2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が行われた。病理学的検索の結果、転移の有無によって症例を転移群と非転移の2群に分けて比較・検

討が加えられ、転移群の腫瘍重量・体重比は非転移群のそれよりも有意に高いことが示された。また、転移の有無にかかわらず多くの悪性腫瘍所見がみられ、核分裂指数、平均核面積、および核の大小不同性について両群間に有意差は認められなかった。このことから、大動脈小体腫瘍は増大するにつれ転移性が増加する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示唆された。また、転移の発生率もかなり高いことから、これまで良性として扱われることが多かった大動脈小体腫瘍は基本的に悪性とみなすべき腫瘍であると述べられている。抗クロモグラニン A 抗体を用いた免疫組織化学的検索では、腫瘍細胞の染色強度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ず、また、腫瘍重量・体重比、核分裂指数、平均核面積および核の大小不同性との間に関連性がみられなかったことから、従来、クロモグラニン A の発現は大動脈小体腫瘍の悪性度評価に有用であるとされてきたが、本論文では大動脈小体腫瘍の悪性度を判断するための指標にはなりえないと結論づけられている。

第 3 章では、犬の心膜中皮腫症例の臨床および病理学的特徴について検討が行われ、免疫組織化学的検索により各抗体の診断的価値について検討が加えられた。心膜液貯留の初発から死亡までの生存期間に着目し、1 年を大幅に超えて生存した例（長期生存群）と短期間で斃死した例（短期生存群）とに大別された。長期生存群は、すべてゴールデン・レトリバーであり、全例で特発性出血性心膜液貯留（IHPE）の既往を有していた。一方、短期生存群では犬種は様々で、中皮腫を誘発するような既往歴を有していなかった。IHPE は心膜の微小血管周囲におけるリンパ球性炎症を特徴とするが、このような慢性炎症性変化が幼若な間葉系細胞を刺激することで中皮腫の発生を誘発した可能性が推察され、中皮腫には基礎疾患がない primary なものと、IHPE などの基礎疾患に誘発される secondary なものが存在することが指摘された。組織学的検査により、心膜中皮腫は上皮型と混合型に分類され、混合型に分類されたもののなかで骨形成を伴う症例については、これまで犬において報告されていない貴重な症例であることが述べられている。免疫組織化学的検索の結果から、抗 cytokeratin および vimentin 抗体については中皮腫の陽性マーカーとして、抗 WT-1 および HBME-1 抗体については上皮型中皮腫の陽性マーカーとして有用であることが示唆されている。

本論文では、犬に好発する心臓腫瘍である血管肉腫、大動脈小体腫瘍、心膜中皮腫について包括的な検討がなされ、臨床的および病理学的特徴について新たな知見も得られており、このような知見の積み重ねが、心臓腫瘍の早期診断ならびに治療成績の向上に寄与するものと考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文のテーマである犬の原発性心臓腫瘍は非常に稀な疾患であり、従来の研究内容は単発症例や少数例を取りまとめた臨床的または病理学的報告に限られている。こうした中で、本研究のように心臓／心膜の血管肉腫、大動脈小体腫瘍および中皮腫について、まとまった例数を疫学的、臨床的および病理学的側面から解析したことは大変意義があるとともに、犬の心臓腫瘍に関する包括的研究として世界的にみても価値があるものと考えられた。

本研究では、犬の好発心臓腫瘍である心臓血管肉腫、大動脈小体腫瘍、心膜中皮腫の 3 つにフォーカスを絞り、これらの腫瘍を疫学的および臨床的観点から十分に整理し、非常に理解しやすい内容であった。また、病理学的にもかなり詳細に検討しており、肉眼的お

よび組織学的検索から得た情報に多面的な解析が加えられていた。さらに、病理所見と臨床所見（転移性、生存期間、診断精度など）との関連性について統計学的評価を実施し、臨床の現場に還元できるきわめて有用な知見を数多く得ていた。考察についてもこれらの情報が十分に吟味され、納得のいくものであった。

獣医学領域においては、これまでに心臓腫瘍を疫学、臨床、病理学の面から包括的に取り扱った研究がきわめて少ないことを鑑みると、本研究は十分な新規性を包含した学術的意義の高いものであると判断された。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分な価値を有するものであると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Histopathological and immunohistochemical evaluation of malignant potential in canine aortic body tumours
著 者 名 : Yamamoto, S., Fukushima, R., Hirakawa, A., Abe, M., Kobayashi, M. and Machida, N.
学術雑誌名 : Journal of Comparative Pathology
巻・号・頁・発行年 : 149 (2-3): 182-191, 2013
- 2) 題 目 : Mixed form of pericardial mesothelioma with osseous differentiation in a dog
著 者 名 : Yamamoto, S., Fukushima, R., Kobayashi, M. and Machida, N.
学術雑誌名 : Journal of Comparative Pathology
巻・号・頁・発行年 : 149 (2-3): 229-232, 2013
- 3) 題 目 : Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: A review of 51 cases
著 者 名 : Yamamoto, S., Hoshi, K., Hirakawa, A., Chimura, S., Kobayashi, M. and Machida, N.
学術雑誌名 : Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 75 (11): 1433-1441, 2013

既発表学術論文

- 1) 題 目 : Pathological features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in middle-aged dogs
著 者 名 : Nakao, S., Hirakawa, A., Yamamoto, S., Kobayashi, M. and Machida, N.
学術雑誌名 : Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 73 (8): 1031-1036, 2011