

ウシの心臓原発腫瘍の病理学的研究

— 新分類名「牛の心臓血管筋腫」の提唱 —

宇 根 ユ ミ

1994

ウシの心臓原発腫瘍の病理学的研究
---新分類名「牛の心臓血管筋腫」の提唱---

宇根 ユミ

-1994-

目次

第1章 序論	1 ~ 8
第1節 心臓原発腫瘍の研究の概況	
第1項 ヒトの心臓原発腫瘍	
第2項 動物の心臓原発腫瘍	
1. イヌの心臓原発腫瘍	
2. ウシの心臓原発腫瘍	
第2節 本研究の目的	
第2章 材料と方法	9 ~ 11
第3章 成績	12 ~ 30
第1節 ウシの心臓原発腫瘍	
第1項 食肉衛生検査におけるウシの心臓腫瘍の検出状況	
第2項 心臓原発腫瘍の症例概要と病変分布	
第3項 心臓原発腫瘍の組織学的所見	
小括	
第2節 ウシの心臓内腫瘍 (BICT) の肉眼及び組織学的所見	
第1項 発生状況	
第2項 肉眼的所見	
第3項 組織学的所見	
小括	
第3節 ウシの心臓内腫瘍 (BICT) の免疫組織化学的所見	
第1項 正常組織と軟部組織腫瘍の免疫染色性	
第2項 ウシの心臓内腫瘍 (BICT) の免疫染色性	
小括	
第4節 ウシの心臓内腫瘍 (BICT) の電子顕微鏡学的所見	
小括	
総括	
第4章 考察	31 ~ 42
第5章 結論	43
謝辞	44
引用文献	45 ~ 52
図表	
写真説明	
英文要約	

第 1 章 序 論

第 1 節 心臓原発腫瘍の研究の概況

実験的には、ある種の化学物質^{9 148 175}の投与やウィルスの接種^{28 49}によって、マウス、ハムスターおよびラットで、高率に良・悪性の心臓腫瘍が誘発できると報告されているが、自然発生性の心臓原発腫瘍は、動物やヒトにおいて稀な腫瘍とされている。

第 1 項 ヒトの心臓原発腫瘍

ヒトでは、1600年代から1978年までに、800から1,000の心外膜を含む心臓原発腫瘍の報告がある¹¹¹。発生率に関しては、30,000件の剖検で、1例の経験もなかったとする Scott¹⁴⁹や Whorton¹⁸³の報告を始め、1938～1942年の間に、0.0017% (8/480,331) とする Strauss¹⁵⁷や、0.0022% (14/496,715)⁴⁴、0.01%¹²²、0.25% (3/1200)¹⁴⁹、0.028% (44/157,512)⁴⁴、0.03% (剖検4,000例を対象)^{62 151}、0.048% (4/8,550)⁶⁶、0.05%¹⁴⁹、0.1% (4/4200)¹³⁸、0.125% (23/18,328)⁴⁴、0.25%¹⁴⁹とする報告があり、若干の差はあるものの、いずれも低率である。過去の報告と自験例をまとめた1978年の米軍病理学研究所 (Armed Forces Institute of Pathology ; AFIP) の統計においても、心臓原発腫瘍は、剖検例の0.0017～0.28%で、発生率の低い腫瘍とされている¹¹¹。1960年以前の報告は、剖検例を対象としたものであったが、1970年以降、医学の技術的進歩によって、患者の95%以上が生前に診断され手術が行われるため、外科病理材料を主体とした報告となっている^{100 123}。しかし、発生率に大した変化はなく⁷¹、わが国の国立循環器センター病理部における剖検例を対象とした1991年の報告でも¹⁸⁸、心臓原発腫瘍の頻度は0.002%で、過去の国内・外の報告と同様の傾向を示している。

心臓原発腫瘍は、良性と悪性、心外性 (pericardial) と心内性 (intracardial; myocardial 及び endocardial) に大別される^{44 52 62}。心臓原発腫瘍の4分の3は良性腫瘍で、心外性と心内性に、ほぼ同率に発

生し、残り4分の1の悪性腫瘍は、心外性に高率に発生する^{13 31 44 45 52 65 68 100 110 111 125 138 151 168}。また、粘液腫に代表される良性腫瘍は、左心系に多く見られ^{32 56 123 138}、悪性腫瘍は、右心系に好発する^{32 56 113 138}。発生率が低いにもかかわらず、心臓には、様々な非上皮性腫瘍が発生する^{60 68 110 111 151}。McAllisterらは、AFIPで収集された心臓と心膜の腫瘍と嚢腫533例についてまとめている¹¹¹。この報告によれば、533例のうち良性腫瘍が59.8%を占め、その内訳は、myxoma 24.4%、lipoma 8.4%、papillary fibroelastoma 7.9%、rhabdomyoma 6.8%、fibroma 3.2%、hemangioma 2.8%、teratoma 2.6%、mesothelioma of the A-V node 2.3%、granular cell tumor 3例、neurofibroma 3例、lymphangioma 2例であったとしている。また、533例の23.5%が悪性腫瘍で、その内訳は、angiosarcoma 7.3%、rhabdomyosarcoma 4.9%、mesothelioma 3.6%、fibrosarcoma 2.6%、malignant lymphoma 1.3%、extraskelatal osteosarcoma 5例、neurogenic sarcoma 4例、malignant teratoma 4例、thymoma 4例、leiomyosarcoma 1例、liposarcoma 1例、synovial sarcoma 1例であったとしている。その他、嚢腫として、pericardial cyst 15.4%、bronchogenic cyst 1.3%が掲載されている。症例報告としては、mesenchymal hamartoma¹⁰⁰、endocrine tumor of the heart³²、myxosarcoma、malignant melanoma¹⁰⁰がある。

他の報告も加え、検討すると、良性腫瘍としては、心臓以外の部位では、純粋な粘液腫の存在が疑問視されている粘液腫が高率に見られ^{13 59 56 66 68 100 110 111 125}、小児では、横紋筋腫が最も多い^{110 111 122 125}。悪性腫瘍では、血管原性腫瘍が目立ち、次に筋原性腫瘍が多いことが窺える^{13 45 54 56 127 183}。

第2項 動物の心臓原発腫瘍

自然発生性の心臓原発腫瘍は、ウシ(ウシの項目参照、Table 7)、ウマ^{5 1027 30 33 145}、ヒツジ^{11 33}、ブタ^{11 33 74 130}、イヌ(イ

ヌの項目参照)、ネコ^{14 33 51 133 144 145}、モルモット^{29 71 164}、ラット^{1 6 64 71 126 141 169 172 173}、マウス^{70 71}、ハムスター⁷¹、マストミス⁷¹、ウサギ³³など各種の動物に観察されている。1960年代前半までの報告は、ほとんどがウシに関するものであるが、その後はイヌに関して研究が進み、症例数・報告数では、ウシをはるかに越え、発生状況、病態などが明らかになってきている(ウシとイヌの心臓腫瘍の項目、Table 7参照)。

ヒト¹³⁸と同様に動物においても、心臓は、転移がおき易い臓器の一つのため、原発腫瘍の数十倍の頻度で転移性心臓腫瘍が観察されており^{33 61 105 142}、真の原発腫瘍は稀である。心臓原発腫瘍の頻度について、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコの腫瘍を対象として、Smith(1961)¹⁵³は7つの研究・報告を集計し、全腫瘍の0.39% (32/8159)、Jackson⁸⁴は、ニワトリを加えた動物の腫瘍より7例(1.4%)の心臓腫瘍を見出している。また、家畜28,622頭を対象としたAlmejew (1965)²の報告では、全と殺数の0.1% (30例)であったとしている。ラットでは、NZR/Gdのalbinoの20%にcongenital atriocaval mesotheliomaが発生したという報告⁵⁷があるが、F344ラットを対象としたAlison(1987)¹の報告では、0.17% (96/79,971)であった。また、ブタの心臓横紋筋腫は過誤腫と考えられており、アメリカの食肉衛生検査では、よく見られる腫瘍の一つとされている¹²⁰。このような特殊な腫瘍を除けば、多少のバラツキはあるが、動物においても、心臓原発腫瘍の発生率は低い。

動物の心臓腫瘍としては、fibroma, fibromyxoma, fibrosarcoma, myxoma, rhabdomyoma, rhabdomyosarcoma, myxoelastinoma, lipoma, lipofibroma, angiomatosis, hemangioma, hemangiosarcoma, Schwannoma, neurofibroma, leiomyoma, adenorhabdomyoma, hamartoma, mesothelioma, endocardial mesenchymal tumor, mesenchymoma, lymphosarcoma, papillary fibroelastoma, atriocaval node tumorなどいくつかの報告がある(ウシとイヌの心臓腫瘍の項とTable 7を参照)。真の心臓腫瘍ではないが、大動脈小体腫 ; aortic body tumor(chemodectoma, heart base tumor,

paraganglioma) は、その特異な発生部位から心臓腫瘍の1つとして取り扱われることが多い^{97 105 155}。

1. イヌの心臓原発腫瘍

イヌにおいても、転移性心臓腫瘍の報告が多く、原発腫瘍の報告は少ない^{104 105 142 176}。心臓に転移しやすい腫瘍として、乳腺や甲状腺などの癌腫が多く¹⁰⁵、ついで、血管肉腫^{104 105 176}、悪性黒色腫¹⁰⁴、リンパ肉腫¹⁷⁶などが挙げられる。心臓原発腫瘍の発生は稀で^{84 104 105 139 142 153 189}、心疾患を有するイヌ309例を剖検したところ、1例(0.3%)の心臓腫瘍しか見出せなかったとする報告がある¹⁰⁴。また、剖検例を対象とした報告では、2500例より31例の心臓腫瘍を見出し、うち原発腫瘍は2例 0.08%¹⁰⁴であったとするものや、6,611例中31例 0.47%であったとする報告があった⁹⁵。Smith¹⁵³は、自験例を含めて7つの報告をまとめ、解析しており、5,854例の犬腫瘍より、1例の横紋筋肉腫を見出している(0.02%)。

心臓原発腫瘍として、hemangiosarcoma, hemangioma, lymphangioendothelioma, mixed cell sarcoma, spindle cell sarcoma, round cell sarcoma, fibroma, lipofibroma, fibrosarcoma, fibromyxoma, myxofibroma, myxoma, rhabdomyoma, rhabdomyosarcoma, chondroma, teratoma, lymphoma, mesothelioma, neurofibroma, heart base tumorなどの報告がある^{4 12 42 67 77 85 87 96 103 105 112 121 139 140 142 160 176 186 189}。

このうち、真の心臓原発腫瘍として最も多く報告されているのは、血管肉腫である^{8 42 105 189}。1955年のLieberman¹⁰²から、1991年のSrebernik¹⁵⁶に至るまで、症例報告や統計的解析を行った研究など数多くの心臓原発性血管肉腫の報告があり、総数は160例を優に越す^{3 8 12 36 50 72 94 95 102 104 135 142 156 160 178}。その頻度について、Srebernik¹⁵⁶はイヌ腫瘍4,535例の検索を行い、血管原性腫瘍211例のうち心臓原発の血管肉腫が17例(全腫瘍の0.37%)あり、Meier¹¹⁴は1,501例のイヌの腫瘍より54例の血管原性腫瘍を見出し、う

ち心臓原発血管肉腫が2例(全腫瘍の0.13%)あったと報告している。また、12,635例の剖検例中、心臓原発血管肉腫は22例で発生率は、0.17%とする報告もある¹⁷⁸。Angell Memorial Animal Hospitalでは、心臓腫瘍に関して2つの報告をしている。1つは1954～1967年の14年間に行った剖検例より31例の心臓原発腫瘍が見出され、それらのすべてが血管肉腫であったとするもの⁹⁵と、もう1つは、1975～1984年の剖検例より38例の心臓原発血管肉腫を検出したとするものである³。血管肉腫は、老犬で、特にジャーマンシェパードに好発するといわれ、心臓原発性でも同様の傾向がある^{3 14 95 134}。血管肉腫は右心房に好発するとされており^{3 8 95 114 178}、Kleineらの報告でも⁹⁵、31例のうち1例を除いてすべて右心房に発生していた。

血管肉腫と同様に報告数の多い腫瘍として、大動脈小体腫が挙げられる。この腫瘍は大動脈基部に存在する大動脈小体という化学受容体より生じ、真の心臓腫瘍ではないがその発生部位より、心底部腫瘍 Heart base tumor と称せられ、心臓腫瘍として取り扱われることが多い^{26 105}。その発生頻度は、剖検例を対象としたものでは、0.52% (20/3841)⁸⁵から1.2% (61/5228)¹²¹である。Patnaikは¹³⁴、61例の本腫瘍を詳細に検索し、文献的考察を行っているが、この時点で、過去の症例数は202例に達しており、その後、いくつかの報告が追加されている^{38 55 186}。この腫瘍は老齢の短頭種、特にボクサーやボストンテリアに出現しやすく、Howard⁷³は、750頭のボクサーから13例(1.73%)の大動脈小体腫を検出している。また、雄に多く発生するという報告もある^{121 186}。

血管肉腫と大動脈小体腫以外に、16例の心臓腫瘍の報告がある。その内訳は中皮腫5例(心外膜原発)^{67 77 112}、粘液腫3例(12歳、雌、右心室内多発性。12歳、避妊雌、三尖弁原発)^{35 140}、線維肉腫2例(6歳、雌、右心房より心室に浸潤。2歳、雄、右心室遊離壁から心房・心室中隔へかけて浸潤性)^{4 176}、横紋筋肉腫2例(14ヵ月齢、避妊雌、右心室原発)⁹⁶、線維腫1例(1歳、雄、右心房

原発)¹⁰³、脂肪線維腫1例(5歳、雌、右心室原発)⁷⁹、未分化肉腫1例(右心房中隔より発生)¹⁶⁰、顆粒細胞腫瘍1例(9歳、雌、右心房原発)¹⁴⁶であった。うち、発生部位が明記されていた9例の報告すべてで、右心系に病巣が見られた。

以上のように、血管肉腫を含めた心臓内に発生する腫瘍(intracardial tumor)は、ほとんどが右心系に発生し、右心系においても特に右心房がイヌの心臓原発腫瘍の好発部位と考えられ、ヒトの悪性腫瘍と同様の傾向を示した。

2. ウシの心臓原発腫瘍

ウシでは、牛白血病が高率に心臓に転移するほか^{46 105 155}、ウシの好発腫瘍の1つとされる末梢神経系腫瘍は、全身性あるいは弧在性に心臓を冒すことが知られている^{32 58 86 142 155}。Monlux(1956)¹¹⁸は、43例の神経鞘腫のうち30例が、単発性または多発性(あるいは全身性)に心臓の心内性及び心外性に発生し、うち7例が単発性であったとしている。

ウシにおける心臓原発腫瘍の頻度について、Monlux(1956)¹¹⁸は、1,330,715頭のと殺牛より、神経鞘腫7例と血管腫2例、計9例の心臓腫瘍を見出し、その発生頻度は10万頭あたり0.67で、全腫瘍の1%(9/908)を占めていたとしている。Misdrop(1967)¹¹⁷、Jackson(1936)⁸⁴および7つの研究を集計したSmith(1961)¹⁵³は、それぞれ全腫瘍の3%(7/231)、4%(3/75)および1.8%(25/1371)と報告している。また、谷山¹⁶⁶は、北海道において、と殺頭数の0.02%(3/14,611)に心臓腫瘍が見られたとしている。

組織分類としては、fibro(sarco)ma, angiomatosis, angioma, endothelioma, hemangiosarcoma, Schwannoma, neurinoma, neurofibroma, neurofibrosarcoma, rhabdomyo(sarco)ma, leiomyosarcoma, myxoma, mesothelioma, hamartoma, chemodectomaなどの報告があり、Magnusson(1961)¹⁰⁶以降の報告を集計すると総数は130例となった(Table 7)^{2 25 33 46 69 97 109 117 120 132 139 147 152 153 161}

腫瘍の種類としては他の動物と大差はないが、その内訳は、fibro(sarco)ma 50(38.5%)、神経組織由来の腫瘍 32(24.6%)、筋系腫瘍 11(8.5%)、血管系腫瘍 10(7.7%)、chemodectoma 5(3.8%)、myxoma 5(3.5%)、mesothelioma 3(2.3%)、sarcoma 2(1.5%)、hamartoma 1(0.8%)、その他 11(8.5%)となり、線維腫あるいは線維肉腫の結合織系の腫瘍と神経系の腫瘍の発生頻度が高い。この点は、粘液腫などの良性腫瘍が75%以上を占めるヒト¹¹¹や、血管肉腫と大動脈小体腫が95%以上を占めるイヌと異なっている(イヌの心臓腫瘍の項目を参照)。

日本では、家畜の腫瘍について、佐伯¹⁴⁵が1948～1966年までの19年間の自験例に1900～1970年までの文献を加えて考察しているが、イヌ、ネコとウマに各1例の心臓原発腫瘍を掲載しているのみでウシの記載はなく、ウシについては、谷山ら¹⁶⁶の3例(心外膜平滑筋腫1例、線維肉腫2例)と東ら⁶⁹の1例(大動脈小体腫)があるにすぎなかった。しかし、食肉衛生検査の現場では、昭和50年(1975)に発見、1976年の食肉衛生病理研修会に中山らが出題した第1例¹⁶以降、心臓腫瘍は全国各地で発見され、全国食肉衛生検査所協議会病理部会の病理研修会に出題されており、その総数は1975年4月から1993年3月の18年間で22例に達している。内訳は、横紋筋腫9例¹⁷
22 107 124 131 170、横紋筋肉腫1例²⁴、神経鞘腫5例^{16 23 75 7}
6、血管腫1例²¹、血管肉腫1例⁷⁸、大動脈小体腫1例⁶⁹、心膜中皮腫1例、その他3例^{91 93}であったが、このうち18例は、出題当初から、1つの腫瘍組織内に様々な組織像が見られたため、診断名について議論が多く、一応診断名を付記したものの、確定診断ができなかった症例である。このように診断に苦慮する症例数が増えるに従い、これらの腫瘍には、肉眼的および組織学的にいくつかの共通所見が見い出され、同一の腫瘍と見做されるようになり、ウシの心臓内腫瘍 bovine intracardiac tumor; BICTと仮称されているが、その本態は解明されていない。

第2節 本研究の目的

ウシの心臓原発腫瘍に関して、1970年以前には、Magnussonの42例¹⁰⁶、Almejewの18例²など複数の症例を扱った報告があるが、元来、心臓原発腫瘍はその発生率が著しく低いこともあって、その後の報告は、症例報告あるいはウシに関する他の目的の研究における偶発病変の簡単な記載に留まっており、光顕的、電顕的あるいは免疫組織化学的に詳細に検索した報告はない。しかし、近年、わが国の食肉衛生検査においてときおり、心臓原発腫瘍が検出されるようになった。一部を除いてこれらの腫瘍は、1つの腫瘍内に多様な組織像を持っていたため、様々な診断名で議論されてきた。しかしながら、このような心臓腫瘍の症例数が増すに従い、これらの腫瘍の発生年(月)齢、発生部位、肉眼的及び組織学的所見に共通点が見出され、起源を同じくする同一の腫瘍(仮称：ウシの心臓内腫瘍 Bovine intracardiac tumor 以下BICTと略す)と見做されるようになった。しかるに、現在まで、このBICTの本態について、統一見解は得られておらず、その本態を明らかにするための詳細な検索が待たれていた。

本研究は、ウシの心臓原発腫瘍について、その発生状況を検索し、さらに光顕的、電顕的ならびに免疫組織化学的検討を行い、よってBICTの本態と起源を明らかにすることを目的とした。

第 2 章 材料と方法

本研究では、食肉衛生検査で検出された材料を対象とした。

研修会出題症例：現在の全国食肉衛生検査所協議会病理部会病理研修会の前身である第 1 回から第 8 回食肉衛生病理研修会(1976～1979年)と全国食肉衛生検査所協議会病理部会の第 1 回から第 29 回病理研修会(1979～1993年)に出題された 1266 題より、各症例の抄録と H.E 染色標本を主とする組織所見に基づき、心臓原発腫瘍を抽出した。抽出した症例については改めて、各検査所よりこれらの症例のホルマリン固定材料あるいはパラフィンブロック材料の提供を受け、研究材料とした。

未発表症例：大阪市、神奈川県、群馬県、栃木県、福島県の各食肉衛生検査所から提供された未発表の心臓腫瘍の新鮮材料、ホルマリン固定材料あるいはパラフィンブロックを研究材料とした。

一次スクリーニングにおいて、心臓原発腫瘍と診断された 41 例について、次の点について検索を行った。

1. 発生状況;発生頻度、品種、性別及び年(月)齢

発生頻度については、本研究で対象とした期間、継続して腫瘍の発生状況を記録している検査所の記録をもとにして調査した。

2. 肉眼的観察

各検査所より提供された肉眼写真、剖検記事とホルマリン固定材料を用い、腫瘍の発生部位、個数、大きさ及び形状を観察・記録した。なお、心臓腫瘍の調査票を作成、必要に応じて、各検査所に送付・照会し詳細な記事を整えた。

3. 病理組織学的検索

新鮮材料 1 例、ホルマリン固定材料 25 例およびパラフィンブロックまたはパラフィン切片 15 例を用いた。これら材料は、10%ホルマリンあるいは 10%中性緩衝ホルマリンにより固定・保管されていた。固定が完了した材料については常法に従い、パラフィン包埋した後、

送付されたブロックとともに、3～5 μm に薄切した。染色は、H.E 染色と必要に応じて、鍍銀染色、過ヨウ素酸シッフ反応(PAS 反応)、アザン染色、アルシアンブルー染色、リンタングステン酸ヘマトキシリン染色、ベルリン青反応及びコッサの鍍銀法を施した。

4. 免疫組織化学的検索

肉眼的および病理組織学的検索によってウシの心臓内腫瘍(Bovine intracardiac tumor; BICT)とされた33例の中で、免疫組織化学的検索に適した材料の入手できた27例について検討した。

免疫組織化学的検索には、ホルマリン固定、パラフィン切片を用い、市販の一次抗体とストレプトアビジン-ビオチン・ペルオキシダーゼ法を用いたキット(ヒスファインキット)を使用した。免疫染色手順を資料1に、免疫染色に用いた試薬については資料2に示した。

一次抗体について、ヒトの軟部組織腫瘍の鑑別診断において一般に有用とされる腫瘍マーカーに対する抗体を用いた。筋原性腫瘍のマーカーとしてactin、desmin、平滑筋系腫瘍のマーカーとしてsmooth muscle actin、横紋筋系腫瘍のマーカーとしてmyoglobin、titin、sarcomeric actin、間葉系腫瘍のマーカーとしてvimentin、神経系腫瘍のマーカーとしてs-100 protein、血管原性腫瘍のマーカーとしてvon Willebrand factor、基底膜を有する腫瘍(血管系、平滑筋系あるいは神経系腫瘍など)のマーカーとしてtype IV collagen を用いた。一次抗体の性状についてTable 1に示した。

心臓原発腫瘍の免疫組織化学的検索を実施するにあたって、予め牛の組織に対する一次抗体の反応性と反応条件の検討を行った。牛新鮮材料より各種正常組織を採材し、10%中性緩衝ホルマリンで3日間固定後、常法に従い、パラフィン切片を作成した。この標本に様々な希釈濃度の抗体を反応させ、陽性反応の有無を確認した後、陽性反応のみられなかった抗体については、酵素処理などの前処理を施した。陽性反応のみられた抗体については、至適反応条件(酵素処理の有無と条件、希釈倍率、反応温度と反応時間)を検討し、

併せて、ウシの正常組織における各種抗原の発現を観察した。また、腫瘍組織における各種抗原の発現を観察するため、診断の確定したウシの軟部組織腫瘍(平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫および神経線維腫)のホルマリン固定・パラフィン包埋材料を用いた。

4. 電子顕微鏡学的検索

電子顕微鏡学的検索は、ホルマリン固定材料の入手できたBICT 11例について実施した。ホルマリン固定材料より採材した材料を細切、1%四酸化オスミウムで再固定、上昇アルコール系列で脱水、Epon 812(TAAB社)に包埋後、超薄切し、酢酸ウラニル・クエン酸鉛の2重染色を施して、日立H-300型および日本電子JEM1210型の電子顕微鏡を用いて観察した。

第 3 章 成 績

第 1 節 ウシの心臓原発腫瘍

第 1 項 ウシの心臓腫瘍の検出状況

全国食肉衛生検査所協議会病理部会病理研修会は、1976年から1993年までに37回開催されており、出題された標本数は1266題に達する。これらの中に、心臓に腫瘍を認めたものが37例あった。これらは、病理学的に次の3つのグループに大別できた。

- ①真の心臓原発腫瘍；22例
- ②牛白血病の心臓病変；14例
- ③非腫瘍性病変(血栓の器質化)；1例

未発表症例として、提供された心臓病変は21例あり、うち19例が、①のグループに区分され、残り2例は、器質化と原発部不明の癌腫の転移巣であった。従って合計すると心臓原発腫瘍は41例となった。これら症例に当初、付けられていた診断名は次の通りであった。

- 筋原性腫瘍
 - ┌横紋筋腫 9例
 - └横紋筋肉腫 1例
- 神経原性腫瘍 神経鞘腫 10例
- 血管原性腫瘍
 - ┌血管腫 2例
 - └血管肉腫 1例
- その他
 - ┌大動脈小体腫 1例
 - ┌粘液腫 1例
 - ┌中皮腫 1例
 - └未分類あるいは
仮称；ウシの心臓内腫瘍(Bovine intracardiac tumor；
BICT*) 15例

* BICTは、1990年の病理研修会以降用いられた。

心臓原発腫瘍の検出率を2つの食肉衛生検査所で調査したところ、

大阪市食肉衛生検査所では、10万頭当たり1.58(17/1,078,118)で、全腫瘍の12.2%を占め、神奈川県食肉衛生検査所では、10万頭当たり2.20(5/227,667)で、全腫瘍の2.9%を占めていた。

第2項 心臓原発腫瘍の発生状況と病変分布

心臓原発腫瘍とした41例のウシの品種はホルスタイン系28例、黒毛和種9例、不明4例であった。4歳以下の黒毛和種を含む肥育牛は25例、7歳が2例、8歳が1例、年(月)齢不明が13例あり、平均35.2ヵ月齢であった。性別は、雌12例、去勢雄25例、不明4例。発生部位は、左心室25例、右心室13例、左心耳1例、右心房1例。心外性(心外膜)3例、心内性(心筋内、心内膜)38例。単発34例、2個ないし5個の腫瘤形成の見られた多発例が6例あった。転移は大動脈小体腫の1例で認められた。

牛の心臓原発腫瘍は若齢の動物で、約2倍の確率で雄(去勢)に多く認められ、左心室の心内膜側に頻繁に見出された。

第3項 心臓原発腫瘍の組織学的所見

41例の心臓原発腫瘍を改めて、H.E染色及び特殊染色標本を用いて、病理組織学的に検索したところ、7種類に分類できた。

- a) BICT; 心内膜性に発生し、大型細胞を混じえて増殖する紡錐形の腫瘍細胞群と血管腫様の構造よりなる腫瘍 33例
- b) 平滑筋腫 1例
- c) 血管平滑筋腫 1例
- d) 平滑筋肉腫 3例
- e) 神経線維腫 1例
- f) 悪性大動脈小体腫 1例
- g) 悪性心膜中皮腫 1例

この組織分類に基づいて、各腫瘍の発生前(月)齢、性別、発生部位について観察したところ、

- a) BICTについては、第2節で詳細に触れる。

b) 平滑筋腫は20ヶ月齢の黒毛和種の心外膜面に発生していた。

c) 血管平滑筋腫は、心室中隔の心筋内に多結節性に発生した。

d) 平滑筋肉腫では2例が各々左右の心室心内膜に発生し、1例が左心耳に見られた。血管平滑筋腫を含む平滑筋系腫瘍5例すべてが黒毛和種の去勢雄であった。

e) 神経線維腫は雌のホルスタイン系雑種に認められ、左心室心内膜下に瀰漫性に浸潤していた。

f) 大動脈小体腫は、7歳の雌牛に発生し、肺動脈起始部心外膜面より心筋内に浸潤し、前縦隔リンパ節に転移していた。

g) 悪性心膜中皮腫は8歳の雌牛の心底部を中心に心嚢内に播種していた。

ウシの心臓原発腫瘍の小括

1. 15都府県の食肉衛生検査所において1975年4月から1993年3月の18年間に41例の心臓原発腫瘍が検出された。2カ所の食肉衛生検査所における検出率は、10万頭当たりそれぞれ1.58と2.20であった。

2. ウシの心臓原発腫瘍の内訳は、BICT 33例、平滑筋腫1例、血管平滑筋腫1例、平滑筋肉腫3例、神経線維腫1例、悪性大動脈小体腫1例及び悪性心膜中皮腫1例であった。

3. 平滑筋腫、大動脈小体腫、心膜中皮腫の心外性腫瘍が3例あり、残りの38例は心内性腫瘍であった。腫瘍は左心系に25例、右心系に15例発生し、平滑筋肉腫は心室に2例、心耳に1例認められた。

4. 多発性に発生したものが、BICT 4例、血管平滑筋腫1例、神経線維腫1例の計6例あったが、転移は大動脈小体腫と心膜中皮腫の2例に認められた。

5. 担腫瘍動物は平均35.2ヶ月齢と若齢で、去勢雄が67.6%を占めていた。

6. 平滑筋系腫瘍5例はすべて黒毛和種の去勢雄に見られた。

第2節 ウシの心臓内腫瘍(BICT)の発生状況、

肉眼及び組織学的所見

第1項 ウシの心臓内腫瘍(BICT)の発生状況

1. 検出地域

肉眼及び組織学的検索によりBICTと診断されたものは、33例あり、都道府県別にみると、大阪府13(うち大阪市12)、神奈川県4、群馬県2、栃木県3、東京都1、埼玉県1、静岡県1、山形県1、福島県1、岐阜県1、兵庫県1、岡山県1、広島県1、鳥取県1、沖縄県1と15都府県の食肉衛生検査所で検出された。

2. 検出頻度

4カ所の食肉衛生検査所においてBICTの検出頻度を調査した。

①大阪市食肉衛生検査所 [Table 2.]

昭和50年度に初めてBICTが検出されてから平成4年度までの18年間に12例が検出された。その期間の検査頭数は、乳牛682,153、肉牛392,463、子牛3,502、合計1,078,118で、検出頻度は、10万頭あたり1.11で、子牛にはみられなかった。同一期間の腫瘍数は139例で、BICTは、牛の腫瘍の8.6%を占めていた。大阪市食肉衛生検査所では、BICT以外に5例の心臓原発腫瘍が検出されており、牛の腫瘍に心臓原発腫瘍が占める割合は、12.2%(17/139)にもなった。ちなみに、大阪市食肉衛生検査所における同一期間の腫瘍検出率は10万頭あたり12.89(139/1,078,118)であった。

②神奈川県食肉衛生検査所 [Table 2.]

神奈川県食肉衛生検査所では、4例のBICTが検出されており、大阪市食肉衛生検査所と同一期間(昭和50年度～平成4年度)の検査頭数は、乳牛135,366、肉牛69,531、子牛22,770、合計227,667であった。頻度は、10万頭あたり1.75となり子牛にはみられなかった。同一期間に173例の腫瘍が検出され、うち、BICTの占める割合は、2.3%であった。なお、他に組織学的に検索されていない心臓腫瘍が1例認められた。ちなみに、神奈川県食肉衛生検査所における同一期間のウシの腫瘍発生率は10万頭あたり75.99(173/227,667)であった。

③群馬県中央食肉衛生検査所と栃木県食肉衛生検査所〔Table 3.〕

群馬県食肉衛生検査所では、昭和57年度から平成4年度までの11年間に成牛31,710頭、子牛1,036頭、合計339,470頭検査され、BICT2例が検出された。頻度は、10万頭あたり0.59であった。同一期間中に1例の心膜中皮腫が検出された。

栃木県食肉衛生検査所では、昭和57年度から平成4年度までの11年間に、成牛197,127頭、子牛13,162頭、合計210,289頭が検査され、BICT3例が検出された。頻度は、10万頭あたり1.42であった。なお、BICT以外の心臓原発腫瘍は検出されなかった。

両県の食肉衛生検査所においても、子牛にはBICTの発生は認められなかった。

3. 品種、性別、年(月)齢〔Table 5. (1)(2)(3)〕

品種では、ホルスタイン系が25例、黒毛和種5例、品種の記載のないものが3例あった。性別は、去勢雄20例、雌10例、不明が3例であった。年(月)齢が判明している症例は22例で、18ヵ月齢から7歳までの牛に発生し、平均年(月)齢は33.2ヶ月齢であった。また、4歳の雌の黒毛和種を含めると3歳以下あるいは去勢雄といった肥育・肉用牛としての条件を満たす例が33例中30例(90.9%)あった。

第2項 ウシの心臓内腫瘍(BICT)の肉眼的所見

〔Table 5. (1)(2)(3)〕〔Fig. 1.〕

33例のBICTの発生部位は、左心系21例、右心系12例で、同一症例で左・右心室に同時に腫瘤を形成するものはなかった。すべての腫瘤は心内膜側より心室内に膨隆あるいは突出するように発生し、心内膜によって被覆され、血栓などの付着はなかった〔Fig. 3-11〕。形状は、ほぼ球形のもの〔Fig. 4〕から数個の腫瘤が癒合したように不整形を呈するもの〔Fig. 5,9〕まで様々であった。

1. 大きさと発生個数

大きさは米粒大からソフトボール大まであり、2個の腫瘤の形成のあったもの3例〔Fig. 9、11〕、5個の腫瘤形成のみられたもの1

例〔Fig. 8〕と多発例が4例あった。多発例はいずれも左心室にみられ、腫瘍の総数は40個になった。なお、転移は認められなかった。

2. 発生部位

心腔内での発生部位は、弁複合体 (complex of valve; 弁、腱索および乳頭筋) に限局していた。

1) 発生部位〔Fig. 2.〕

A 弁に主座するもの 7個(17.5%)〔Fig. 10〕

B 乳頭筋に主座するもの 29個(72.5%)〔Fig. 3-8〕

C 乳頭筋と弁を冒しているもの 4個(10.0%)

Cの乳頭筋と弁を冒すタイプはすべて右心室に認められ、腫瘍の大きさは、いずれも7cm以上で10cmのものもあった。〔Fig. 1, 2〕

2) 好発乳頭筋あるいは弁〔Fig. 1.〕

Cのタイプの3症例を含めて44個の腫瘍について分布を検討した。

(括弧内の数字は症例番号、__はCタイプ)

(1) 乳頭筋について

左心室 (計22)	心耳下乳頭筋 7 (4,20,21,21,28,30,40)〔Fig. 3,6〕
	心房下乳頭筋 11(1,2,5,6,11,16,16,21,21,21,26)〔Fig. 5,9,11〕
	不明 4 (29,31,33,41)
右心室 (計11)	大乳頭筋 1 (3)
	小乳頭筋 9 (7,13,17,23,27,32,36,39,43)〔Fig. 4〕
	不明 1 (18)

部位の確認できた症例において、左右心室ともに後位の乳頭筋に好発し、左心室では心房下乳頭筋に61%、右心室では小乳頭筋に90%の割合で発生した。

(2) 弁について

左心室 (計6)	中隔尖 2 (5,19)〔Fig. 9〕
	壁側尖 1 (10)
	大動脈弁 2 (9,34)
	中隔尖と大動脈弁ともに冒したもの 1 (1)〔Fig. 11〕

右心室 (計 5)	{	角尖 1 (43) 壁側尖 0 中隔尖 4 (7,22,27,32) [Fig. 10]
--------------	---	--

3. その他 (括弧内の数字は症例番号)

腫瘍の色調は、白色部を主体に赤色部を混在するもの13例 [Fig. 6] (1,1,4,10,20,22,26,27,29,30,32,39,41,43)、赤色あるいは褐色を呈し白色部を混在するもの3例 (2,16,16)、白色と赤色部がほぼ同程度に混在するもの3例 (3,5,6) [Fig. 7]、ほぼ白色あるいは赤褐色を呈するもの13例 (5,11,17,21,23,9,7,13,18,19,28,33,36) など様々であった。概して心筋組織との境界は明瞭であった。

第3項 ウシの心臓内腫瘍(BICT)の病理組織学的所見

BICT 33例を、組織学的に検索したところ、基本的には同一の組織像を示し、特徴的な2つの組織パターン [Fig. 12] といくつかの組織成分 [Fig. 43,44] よりなっていた。

1. 紡錐形細胞の充実性増殖部 [pattern A] [Fig. 13-17]

pattern A は全症例に観察され、肉眼的に白色を呈した部位に一致した。紡錐形の腫瘍細胞は概ね束状に配列していたが、束状構造・交錯が不明瞭なものから、直角に交錯するものまで様々な配列が認められた [Fig. 13]。症例によって明らかな観兵式状配列も観察された [Fig. 14]。部位によって細胞密度は様々であった [Fig. 39]。腫瘍細胞の核は、多くは楕円形から長楕円形で、両端鈍ものが多く、中等量のクロマチンを有し、一般に核小体は不明瞭であったが、一部に心臓キャタピラー細胞 (= 心臓組織球、Anitschkow cell) のような特徴的な核小体を有するものもみられた。核分裂像は稀であった。腫瘍細胞の細胞質は弱好酸性かつ細線維状で、ときに淡明となり、細胞境界は比較的明瞭であった。これら細胞の周囲にはPAS反応陽性で、アルシアン青陽性の繊細な線維様物が発達していた。また、腫瘍間質にはときに大量のアルシアン青陽性の物質が沈着していた [

Fig. 40]。

紡錐形の腫瘍細胞に混ざって、豊富な好酸性の細胞質と多形の核を有する大型かつ異型性の強い腫瘍細胞が認められた。この大型の腫瘍細胞は類円形、紡錐形あるいは突起を伸ばし、ヒトデ様あるいはアメーバ様を呈するものまで多様な形態を示した〔Fig. 18,24,25,38〕。大型細胞の細胞境界は明瞭で、細胞周囲を取り巻く好酸性の強い線状構造物が頻繁にみられた〔Fig. 25〕。この線状物はPAS反応陽性で、繊細なものから不規則に肥厚するものまで様々であった（基底膜様構造）〔Fig. 26〕。また、細胞質内に大小の空胞をもつ大型細胞が認められ（担空胞細胞）、ときおり、その空胞内に数個の赤血球を入れるものがあつた〔Fig. 24,27〕。これらの大型細胞は、一般に紡錐形細胞間に散在していたが、部位あるいは症例によって、大型細胞が類上皮様に集簇したり〔Fig. 38〕、細胞質を突起状に伸ばし、互いに連結し、管状物(tube)を形成していた〔Fig. 18〕。これらのtubeは吻合、分岐して細胞性網工を形成していた〔Fig. 18〕。細胞間には広狭の裂隙形成が認められ、ときに赤血球を入れ拡張する管腔を作るものもあつた〔Fig. 19,20〕。連結する細胞の周囲にはPAS反応陽性の基底膜様構造が発達し、厚みが不均一で、著しく肥厚したものが多く見られた〔Fig. 22〕。紡錐形細胞の細胞質は、Azan染色で淡く赤染し、症例あるいは部位によって異なつたが、ときにリンタングステン酸ヘマトキシリン染色で、青紫色に染まる細線維が見られた。稀に大型細胞にも同様の細線維が認められた。

2. 海綿状血管腫様部分〔pattern B〕〔Fig. 32,33〕

pattern Bは、肉眼的に赤色に見えた部分にほぼ一致してみられた。組織学的には管腔の発達に差があるもの33例中29例にみられた。管腔に多量の血球をいれて拡張するものから〔Fig. 32,33〕、わずかな血球をいれる裂隙状のものまであり〔Fig. 21〕、症例あるいは部位によって間隙状の管腔が占める程度は様々であつた。なお、管腔内に多量の血球をいれて拡張する管腔が集積したところでは、海綿状血管腫に酷似していた〔Fig. 32〕。管腔は、時に大型細胞も混じえる内皮

細胞様の扁平な細胞により内張りされ〔Fig. 33〕、様々な厚さの基底膜様構造を持っていた。拡張した管腔及び裂隙状の管腔の間は、先述した紡錐形細胞により充填されており、周囲の紡錐形細胞の増殖部と境界なく移行していた。両組織パターンにおいて好銀線維は、腫瘍細胞間に良く発達していた。

3. その他の成分

1) 平滑筋束〔Fig. 43〕

腫瘍組織中を縦横に走る平滑筋細胞の束状配列が様々な割合で認められた。症例によっては健常部との境界部から腫瘍内に走行していたり、紡錐形細胞の増殖部に忽然と横断あるいは縦断される小筋束としてあらわれるものもあった。これらの細胞の細胞質はAzan染色で赤染し、リタングステン酸ヘマトキシリンで青染する細線維を含んでいた。33例中16例に明らかな平滑筋束が認められた。

2) 粘液腫様部分〔Fig. 39,40〕

粘液腫様の基質中に紡錐形や星芒状を呈する小型の細胞が散在する部分で、これらの細胞の細胞質は弱好酸性で乏しく、核は中等量のクロマチンを含んでいた。基質はアルシアンブルー染色で、強陽性となった。33例中16例に認められた。

3) その他

腫瘍組織内には、好酸性ないしは好塩基性を示し、大小不同かつ不整形の顆粒が間質の各所にみられた。一部、細胞質内にも存在した。好酸性ないしは好塩基性の顆粒は、ともにAzan染色で深紅色、リタングステン酸ヘマトキシリンに淡く茶色(不染性)、ベルリン青反応では、一部が陽性となった。なお、アルシアン青に染まらなかった。

血管に富む部分では、新旧の出血巣が認められた。明らかな壊死はごくわずかであったが、各所で強好塩基性に染色される線状構造の集積や黒紫色を呈する変性した膠原線維が認められ、ヘマトイジン沈着を伴う部位もあった。腫瘍組織内外に小円形細胞浸潤がみられる症例もあった。

BICTの発生状況、肉眼及び組織学的所見の小括

1. 15都府県の食肉衛生検査所において1975年4月から1993年3月までの18年間に33例のBICTが検出され、同一期間に検出された心臓原発腫瘍の80.5% (33/41) を占めた。

2. 大阪市、神奈川県、群馬県および栃木県食肉衛生検査所におけるBICTの検出頻度は、と殺牛10万頭当たり0.59から1.75であり、平均1.22、全腫瘍に占める割合は神奈川県食肉衛生検査所で173例中4例で2.3%、大阪市食肉衛生検査所で139例中12例で8.6%を占めていた。なお、いずれの機関でも子牛には見出されなかった。

3. 品種は83.3%がホルスタイン系であった。去勢雄が20例(66.7%)で、平均は33.2カ月齢であった。なお、肥育肉用牛が90.9%を占めていた。

4. BICT 33例すべてが心内性 (intracardial) で、特に心内膜性 (endocardial) に発生し、左心系21例、右心系12例で、左右心室に同時にみられた症例はなかった。多発例が4例あったが、いずれも左心系にみられ、転移は認められなかった。

5. 多発例を含めると腫瘍数は40個になった。発生部位は弁複合体に限られ、乳頭筋72.5%、弁17.5%及び乳頭筋と弁10.0%となり、左心室では心房下乳頭筋、右心室では小乳頭筋と、両心室ともに後位の乳頭筋に好発した。

6. 腫瘍は小は米粒大からソフトボール大まであったが、いずれも心内膜に被包され、内腔に膨隆あるいは突出していた。色調は、白色部と赤色部が混在する症例が多かった。

7. 33例のBICTの組織像は基本的には同一で、pattern A と pattern B の主たる2つの組織像といくつかの組織成分よりなっていた。pattern A は紡錐形の腫瘍細胞が交錯走行する流れをつくるもので、時に観兵式状配列が認められた。この部分には、散在または集簇する大型細胞が高率に観察され、大型細胞には1つから複数の空胞をもつ細胞がしばしばみられた。また、大型細胞が連結・細胞性網工を形成し、裂隙状から広狭の管腔を持つ部位も観察された。pattern

Bは海綿状血管腫様の部分で、大小の血管腔の集積が顕著で、内張りする扁平な内皮細胞に混じって大型細胞が認められた。拡張した管腔の間には先の紡錘形細胞が増殖していた。弧在する大型細胞、連結する大型細胞及び海綿状血管腫様の部分の管腔周囲には、PAS反応陽性の不規則に肥厚した基底膜様構造がみられた。組織成分として、平滑筋束や粘液腫様の部分が腫瘍組織内に認められた。腫瘍細胞の核分裂は稀で、壊死巣は目立たなかった。

第3節 ウシの心臓内腫瘍(BICT)の免疫組織化学的所見

第1項 ウシの正常組織と軟部組織腫瘍の免疫染色性

使用した抗体の至適条件、正常組織の代表的な染色部位および反応した腫瘍をTable 1に示した。各種抗体の免疫染色性を検討した結果、抗myoglobin抗体2種類、抗titin抗体と抗sarcomeric actin抗体は牛の正常組織に対して、特異的な反応が認められなかった。また、1種類の抗myoglobin抗体は、正常組織では特異性があったが、腫瘍組織では特異性が見られなかった。

ウシの心臓では、心内膜下、弁のspongiosaおよび線維三角の細胞が抗s-100 proteinおよびvimentin抗体で陽性となった。平滑筋系の良・悪性腫瘍ともに抗actinおよびsmooth muscle actin抗体で陽性となったが、良性腫瘍では、抗desmin抗体陽性、抗vimentin抗体陰性で、悪性腫瘍は、抗desmin抗体陰性で、抗vimentinおよびs-100 protein抗体陽性であった。横紋筋肉腫は、抗actin、desminおよびs-100 protein抗体で陽性となった。神経線維腫における抗s-100 protein抗体の反応は、他の軟部組織腫瘍に比較して強かった。

第2項 ウシの心臓内腫瘍(BICT)の免疫染色性 [Table 2]

27例のBICTを免疫組織化学的に検索した。用いた材料は、様々な期間、ホルマリン固定液中に保存されており、抗原によっては、一部、反応が減弱あるいは消失しているものがあつた。このため、免

疫染色性の判定は、腫瘍組織中の陽性部位 (internal positive control) の反応の有無を確認して行った。

1. 紡錘形細胞の充実性増殖部〔 pattern A 〕

1) 紡錘形細胞

BICTの主たる成分の1つである紡錘形細胞は、症例あるいは部位によって反応の強さに差があったが、抗 actin 及び抗 smooth muscle actin 抗体で細胞質が陽性となった〔Fig. 15,16,17〕。一般的に反応は細胞密度が高く、束状配列の整った部分で強く〔Fig. 17〕。細胞密度が低い部分では、弱いかあるいは陰性であった。また、抗 smooth muscle actin 抗体の陽性反応は、抗 actin 抗体より強くかつ広範にみられた。これらの2つの抗体に陽性の腫瘍細胞であっても、抗 desmin 抗体陰性であった。

抗 vimentin 抗体では、細胞密度にかかわらず紡錘形細胞の細胞質が強く反応した〔Fig. 41〕。抗 s-100 protein 抗体でも、腫瘍細胞は、陽性となったが、反応は一般的に弱く、核が陽性となるものもみられた〔Fig. 42〕。抗 type IV collagen(以下、Co IVと略す)抗体では、紡錘形細胞周囲や細胞間に線状あるいは網目状の陽性反応が26例中26例にみられ、PAS反応所見と一致した。

2) 大型細胞

紡錘形細胞の増殖部に散在あるいは集簇する大型細胞は、いずれの筋系マーカーにも陰性であったが、抗 vimentin 抗体ではほとんどの細胞が陽性となり、その染色態度は、細胞質が瀰漫性に陽性となるもの、細胞辺縁が強いもの、粗大顆粒状にみえるものなど様々であった〔Fig. 41〕。大型細胞や担空胞細胞の一部に抗 von Willebrand factor 抗体陽性の細胞質内顆粒が見られた〔Fig. 30,31〕。また、大型細胞の周囲に不規則に肥厚する抗 Co IV 抗体陽性の線状構造物が認められ、同様の構造が、細胞性網工にも観察された〔Fig. 20,23,28〕。さらに細胞質内に抗 Co IV 抗体陽性の物質を大量にもつ細胞が多くみられた〔Fig. 29〕。抗 s-100 protein 抗体では、一部の大型細胞の核と細

胞質が陽性となった。

2. 海綿状血管腫様の部分〔 pattern B 〕

血管腔間を充填する紡錐形細胞の免疫染色所見は、充実性に増殖する紡錐形細胞とほぼ同様の染色性を示したが、一般に反応は限局性で弱かった。紡錐形細胞以外に内皮細胞直下に位置し管腔を取り巻く扁平な細胞の一部が、抗 actin、smooth-muscle actin 抗体で陽性となった〔 Fig. 35 〕。扁平な内皮細胞と大型の内皮細胞ともに、抗 vimentin 抗体で高率に陽性となり、一部、抗 von Willebrand factor 抗体でも陽性となった〔 Fig. 34 〕。抗 Co IV 抗体では、管腔周囲に基底膜様の線状の陽性像が得られ〔 Fig. 36 〕、さらに管腔を内張りする大型細胞や扁平な細胞の細胞質が顆粒状あるいは瀰漫性に陽性となった〔 Fig. 37 〕。また、これらの内皮細胞の一部が、抗 s-100 protein 抗体で弱陽性となったが、その反応は、腫瘍内の非腫瘍性血管の内皮に比して著しく弱かった。

3. 平滑筋束

抗 actin 抗体、抗 smooth-muscle actin 抗体及び抗 desmin 抗体で陽性となり〔 Fig. 45-47 〕、抗 s-100 protein 抗体及び抗 vimentin 抗体では陰性であった。

4. 粘液腫様部分

腫瘍細胞の細胞質が抗 s-100 protein 抗体及び抗 vimentin 抗体で強陽性となり、抗 actin、抗 smooth-muscle actin 及び抗 desmin 抗体では陰性であった。

BICT の免疫組織学的所見の小括

1. BICT 27 例の免疫染色性について検討した。pattern A の紡錐形細胞に、actin および smooth muscle actin の発現が見られた。特に smooth muscle actin の発現は、actin に比較して強く、陽性となる細胞数も多かった。pattern B にみられた紡錐形細胞も同様の免疫染色性を示した。なお、pattern A と B にみられた紡錐形細胞には desmin の

発現は見られなかった。

2. pattern A にみられた大型細胞は、細胞周囲に抗 Co IV 陽性の基底膜様構造と細胞質内に大量の抗 Co IV 陽性の物質を有し、時に血管内皮のマーカである von Willebrand factor を持っていた。担空胞細胞でも同様の染色性がみられた。このような染色態度は、pattern B の大型の内皮細胞と扁平な内皮細胞にもみられた。裂隙状の管腔から洞様毛細血管の様に拡張する管腔周囲には不規則に肥厚・蛇行する抗 Co IV 陽性の基底膜様構造がみられた。

3. 腫瘍内にみられた平滑筋束のみが desmin を含むすべての筋系マーカーの抗体で陽性となった。平滑筋束の平滑筋細胞を除く BICT の腫瘍細胞すべてが抗 vimentin 抗体で陽性となった。粘液腫様部分の細胞には s-100 protein が高度に発現していた。

第3節 ウシの心臓内腫瘍(BICT)の電子顕微鏡学的所見

11例のBICTを電顕的に検索した。電顕標本作成にあたって、各症例の白色部(紡錐形細胞増殖部;pattern A)と赤色部(海綿状血管腫様部分;pattern B)より採材した。なお、11例中2例には粘液腫様部分が優位な標本が含まれていた。症例の白色部及び赤色部のそれぞれの所見は、基本的に同一であった。なお、長期のホルマリン固定により詳細な観察ができない症例があった。

1. 紡錐形細胞の超微形態

pattern A と B の紡錐形細胞は、類円形から不整形の核を有し、細胞小器官に乏しく、全体的に明調であった。これらの細胞には、様々な量の中間径フィラメントが観察された〔Fig. 48〕。多くは、少量の中間径フィラメントが細胞質全体に疎に分布するもので、ときに集合・束状をなす多量のフィラメントをもつ細胞も観察されたが、明らかな focal density の形成は見られなかった。これらの細胞は、よく発達した基底膜を持っていたが〔Fig. 48 *〕、基底膜との接着部にみられる dense attachment 様の構造や細胞間接着装置は認められな

った。また、一部の細胞に飲小胞が観察された〔Fig. 48 矢頭〕。

2. 大型細胞の超微形態

pattern A にみられた孤在性の大型細胞は類円形から不整形の核を有し、粗面小胞体、遊離リボゾーム、ミトコンドリアなどの細胞小器官に富んでいたが〔Fig. 49〕、ゴルジ装置などは発達していなかった。細胞膜には微絨毛が様々な程度に発達し、細胞周囲には塊状の基底膜様物質が沈着しており、細胞によっては連続して帯状となり、基底膜の形態をとるものもあった〔Fig. 49 *〕。担空胞細胞は、大小の1コから複数の intracytoplasmic lumina と呼ばれる細胞質内管腔を有していた〔Fig. 50,51〕。intracytoplasmic lumina 内には特別な物質の貯溜はなく、内腔に向かう0.3から0.8 μm の少数の微絨毛が認められた〔Fig. 52〕。担空胞細胞は一般に細胞小器官に富み、3 μm ほどもある巨大なミトコンドリア、フィラメントおよび厚い基底膜を持っていた〔Fig. 51〕。ときに空胞をもつ2つの細胞が1つの基底膜で囲まれているものもあった〔Fig. 51〕。

3. 管状物 (tube) の超微形態

大型細胞からなる tube は、周囲に著しく発達した基底膜を持っていた。基底膜の厚さは0.3 μm から1.3 μm で、大半が0.7 μm で顕著に肥厚していた〔Fig. 53〕。内腔に細胞が充満し、管腔が開いていない tube では、基底膜は概ね連続していたが、各所で急激に菲薄化する部分が見られた〔Fig. 53 矢印〕。tube 内には、大型細胞を主体とする細胞が、互いに深く、嵌合し、各所で intermediate junction を形成していた。これら細胞は、少数のミトコンドリア、粗面小胞体やフィラメントなどを含むだけで細胞小器官に乏しかった。一部には飲小胞も認められ、基底膜との接着部分は、dense attachment のように線状に電子密度が高かった。また、各所で腫瘍細胞が基底膜内にくさび状あるいは指状に細胞質突起を差し込んでおり、貫通している部分もあった。基底膜の外側には、周皮細胞様に接する紡錐形細胞が

認められた〔Fig. 55〕。

tube の内径が増し、管腔が開き、循環血のみられる血管路 (canalized channel) では〔Fig. 54〕、基底膜の断裂高度で、塊状化、多層化が頻繁に認められ、走行も不規則になり網状をなし、複雑な構築をつくる部分もあった〔Fig. 58〕。基底膜の厚さは著しく不均一で厚い部位では $1.9 \mu\text{m}$ に達した。腫瘍細胞の飲小胞や細胞小器官の発達の程度は先の細胞と同様であったが、胞体が豊富となり、基底膜の欠損した部位より管腔外に胞体を伸ばす像が頻繁に認められた〔Fig. 56,57〕。

4. 海綿状血管腫様部分の超微形態

血管腔周囲には、不規則に肥厚する基底膜が認められた。基底膜の厚さは、 $0.13 \mu\text{m}$ から $1.82 \mu\text{m}$ で、平均 $0.48 \mu\text{m}$ と肥厚していた〔Fig. 59〕。部位によって多層化やごく一部に断裂がみられた。血管腔を内張りする細胞のうち、数多くみられた扁平な細胞では粗面小胞体やミトコンドリアが中程度に発達し、中間径フィラメントがみられた。細胞表面には、少数の長さ $0.5 \mu\text{m}$ 前後の微絨毛が存在し〔Fig. 59〕、ごく一部の細胞境界部では長さ $1 \mu\text{m}$ ほどの辺縁ヒダ様の細胞質突起の相互嵌合 (interdigitation) があり〔Fig. 61〕、細胞間接着装置を形成していた〔Fig. 62〕。大型細胞は多形性で、類円形から不整形の核を有し、粗面小胞体がよく発達していた。細胞表面には多数の微絨毛が認められた〔Fig. 60,63〕。どちらの内皮細胞にも小孔形成はなく、飲小胞もほとんどみられなかった。基底膜の外側には、先の紡錐形細胞と同様の形態を示す細胞が配列し、紡錐形細胞間には薄い基底膜が発達していた。

5. 粘液腫様の部分の細胞の超微形態

少量の膠原線維を含む大量の細胞外基質中にわずかな細胞質と類円形の核を有する細胞が点在していた。これら細胞の細胞小器官の発達は著しく不良で、細胞質内に中等量のフィラメントが分布して

いた。

BICTの電子顕微鏡学的所見の小括

1. 紡錐形細胞は、基底膜を持ち、様々な程度に中間径フィラメントを有していた。一部に飲小胞がみられた。

2. 孤在する大型細胞や担空胞細胞は、ともに細胞小器官に富み、細胞周囲に基底膜様物質あるいは基底膜がみられた。担空胞細胞の細胞質には微絨毛を有するintracytoplasmic luminaが認められた。

3. 腫瘍組織内に厚い基底膜をもつtubeの形成がみられた。管腔の開いていないものから血球を入れるものまであり、管腔内にみられた細胞は、細胞間接着装置や飲小胞を持っていた。基底膜は0.3から1.9 μm と著しく厚く、各所に菲薄化、断裂、多層化及び塊状化がみられ、菲薄部や断裂部には細胞の細胞質突起の挿入が認められた。基底膜の外側には多くの紡錐形細胞が配列していた。

4. 海綿状血管腫様部分では、わずかな微絨毛を持つ扁平な細胞と微絨毛と細胞小器官が発達した大型細胞による血管腔の内張りがみられた。これら細胞にはinterdigitationが認められた。概ね連続する0.13から1.82 μm の基底膜が発達していた。

5. 粘液腫様部分では、細胞外基質中に細胞小器官の発達不良の細胞が点在していた。

総括

1. 15都府県の食肉衛生検査所において1975年4月から1993年3月の18年間に41例の心臓原発腫瘍が検出された。担腫瘍動物は平均35.2ヶ月齢で、去勢雄が67.6%を占めていた。発生部位でみると心外性3例、心内性38例で、左心系25例、右心系15例であった。組織学的にBICT、平滑筋腫、血管平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経線維腫、大動脈小体腫および中皮腫の7種類に分類され、5例の悪性腫瘍が含まれていた。

2. 心臓原発腫瘍41例のうち、BICTが33例で、82.5%を占めていた。いずれも心内膜性に発生していた。また、BICTは10万頭当たり0.59から1.75の割合で検出され、平均1.22であった。担腫瘍動物の品種はホルスタイン系が25例(83.3%)、性別は去勢雄が20例(66.7%)、平均年(月)齢が33.2ヶ月齢であった。発生部位は、左心系21例、右心系12例、多発例が4例あり、転移は見られなかった。心臓内での発生部位に特徴があり、弁複合体にのみに発生し、乳頭筋72.5%、弁及び乳頭筋にかけて10.0%、弁17.5%となり、左心室では心房下乳頭筋、右心室では小乳頭筋と、両心室ともに後位の乳頭筋に好発した。

3. BICTは、pattern Aとpattern Bの主たる2つの組織像といくつかの組織成分よりなっていた。pattern Aは、紡錘形細胞が束状に配列、交錯するもので、これら細胞は、様々な程度で抗actin及びsmooth muscle actin抗体で陽性となった。紡錘形細胞に混じって散在あるいは集簇する大型細胞が頻繁に観察された。大型細胞は、突起により互いに連結し、細胞性網工を形成し、各所で広狭の内腔を有する管腔をつくっていた。これら管腔の周囲にはPAS反応陽性で、抗Co IV抗体で陽性の不規則に肥厚する基底膜がみられた。同様の基底膜は、孤在する細胞にも観察された。また、細胞質内に1つから複数の空胞をもつ大型細胞が見られ、しばしば、空胞内に赤血球

をいれていた。これらの大型細胞の細胞質内には大量の抗 Co IV 抗体陽性の物質が証明され、一部の細胞には血管内皮のマーカである von Willebrand factor の発現が見られた。

pattern B の組織像は、海綿状血管腫様の部分で、様々の程度に拡張した大小の血管腔の集積よりなっていた。血管を内張りする細胞は主として扁平な細胞であったが、ときおり大型細胞も見られた。これらの細胞は先の大型細胞と同様の免疫染色性を示した。管腔周囲には基底膜が発達し、管腔と管腔の間には紡錐形細胞が増殖していた。

その他の組織成分として、平滑筋束が挙げられる。これは腫瘍組織内に高率に認められ、抗 actin、smooth muscle actin 及び、desmin 抗体で陽性となった。また、酸性ムコ多糖類に富む粘液腫様部分も認められた。基質中に散在する細胞は抗 vimentin、s-100 protein 抗体陽性であった。

4. 超微形態学的検索では、紡錐形細胞は細胞質内に様々な量のフィラメントを含み、周囲に繊細な基底膜を持っていた。大型細胞及び担空胞細胞はともに細胞小器官に富み、周囲に厚い基底膜あるいは塊状の基底膜様物質の沈着を伴っていた。担空胞大型細胞は、少数の微絨毛をもつ intracytoplasmic lumina を有し、細胞質内にフィラメントが見られた。腫瘍組織内には $0.3 \sim 1.9 \mu\text{m}$ と著しく肥厚した基底膜を有する tube の形成が観察された。基底膜には、厚さは概ね均一であるが、各所で急激に菲薄化するものや多層化、塊状化及び断裂が高度で複雑な構造を呈するものまで様々であり、血球などをいれ管腔が開いた tube では、基底膜の変形が一層高度であった。tube 内の細胞には接着装置が発達する interdigitation、少量のフィラメントや飲小胞が見られ、細胞質突起を基底膜に挿入あるいは貫通するものがあつた。海綿状血管腫様の部分では、管腔を内張りする細胞は、少量のフィラメントと微絨毛を持っていた。特に大型細胞は、細胞小器官に富み、多くの微絨毛の発達がみられた。

第 4 章 考 察

1975年4月から1993年3月までの18年間に15都府県の食肉衛生検査所において検出された7種類41例のウシの心臓原発腫瘍の発生状況を明らかにし、病理組織学的、免疫組織化学的及び電子顕微鏡学的に検索した。10例以上のウシの心臓原発腫瘍を病理学的に検索した報告としてはMagnusson(1961)¹⁰⁶の42例、Almejew(1965)²の18例が、7つの報告を集計したSmith(1961)ら¹⁵³の25例があるのみで、1966年以降の報告のほとんどが症例報告である(Table 7)。また、電子顕微鏡学的に詳細に検索した報告はわずかに谷山(平滑筋腫1例、線維肉腫2例)¹⁶⁶、Canfield(粘液腫1例)²⁵、東ら⁶⁹、Schmidt(大動脈小体腫各1例)¹⁴⁷があるのみで、免疫組織化学的検索を加えて、30例を越すウシの心臓原発腫瘍を検討した報告はない。また、本研究によって、今までのヒト及び動物の心臓腫瘍の組織分類に該当する項目がなく、なおかつ、他の組織から発生する腫瘍の組織分類においても、該当する分類が見当たらない腫瘍の存在が明らかになった。

ウシにおいても、ヒトおよび他の動物と同様に、転移性心臓腫瘍の報告が多く、ウシ白血病が高率に心臓に転移すると報告されている^{46 105 155}。全国食肉衛生検査所協議会病理部会病理研修会に出題された1266題にも、14例の全身性ウシ白血病の心臓病変が認められた。これは、同研修会で心臓腫瘍とされた病変の38.9%を占め、過去の報告^{46 105 155}と一致していた。また、ウシの末梢神経系腫瘍は、全身性あるいは単発性に心臓を冒す腫瘍とされているが³²
^{58 86 119 120}、本研究で対象とした41例の心臓原発腫瘍では、心内膜下に瀰漫性に浸潤増殖した神経線維腫が1例認められたのみであった⁷⁵。他の組織に発生した症例を含めても、末梢神経系腫瘍は、我国では、Tanimotoらの1例¹⁶⁵、病理研修会に出題された7例があるのみで^{18 19 21 129 167}、これらは、いずれも限局性で全身性に

発生した末梢神経腫瘍は我が国では報告されていない。これに反して、Monlux¹¹⁸は、神経鞘腫をウシで最もよくみられる腫瘍で、全腫瘍の1.48%を占めていたと報告しており、末梢神経系腫瘍の発生の背景が我国とでは異なっているようであった。

心臓原発腫瘍は、良性・悪性、心外性(pericardial)・心内性(intracardial: myocardial、endocardial)に大別される^{44 52 62}。ヒトでは、心臓原発腫瘍の4分の3が良性腫瘍で、心外性と心内性にほぼ同率に発生し、残り4分の1は悪性腫瘍で心外性に高率に発生する¹³
31 44 45 65 100 110 111 125 138 151 168。イヌでは、今までに
およそ160例の血管肉腫^{3 12 36 50 72 84 87 94 95 102 104 114}
135 156 178 189と200余例の大動脈小体腫^{55 73 77 84 85 87 105}
121 134 153が報告されているが、その他の腫瘍の報告はわずか
16例であった^{4 8 34 67 77 79 96 103 112 140 160 176 186}。心外
性に発生する大動脈小体腫に加えて、血管肉腫は右心房を中心に心
外性や心内性に発生するため^{3 8 95 105 189}、イヌの心臓原発腫瘍
のほとんどが心外性に発生し、過半数が悪性腫瘍であった。ウシに
ついて、Magnusson¹⁰⁶、Almejew²及び谷山¹⁶⁶の報告をまとめると、
心内性88.7%(55例)、心外性11.3%(7例)で、良性80.6%(50例)、悪
性19.4%(12例)であった。本研究では、心内性95.0%(38例)、心外性
7.3%(3例)で、良性は87.8%(36例)、悪性は12.2%(5例)となり、過
去のウシの報告とほぼ同様の傾向を示した。発生部位に関しては、
ヒトの粘液腫は左心房に^{32 56 123 138}、イヌの血管肉腫は右心房
に^{3 8 95 105 178}好発するといわれている。ウシでは左心系25例、
右心系15例で、左心房と右心房にそれぞれ発生した症例が1例あつ
たのみで残りは心室に発生し、ウシでは心室、特に左心室が好発部
位と考えられた。

過去に報告されたウシの心臓原発腫瘍の種類は(Table 7)、ヒト^{110 111}及びイヌ(イヌの心臓腫瘍参照)のそれと大差はなかったが、ウシでは、結合織性及び神経系腫瘍が心臓原発腫瘍の63.6%を占めており、他の動物と著しく異なっていた。本研究では、乳頭筋を中

心とする弁付属器に発生し、特異な組織像を示す一群の腫瘍でウシの心臓内腫瘍(BICT;bovine intracardiac tumor)と仮称する腫瘍の存在を明らかにした。41例の心臓原発腫瘍は、BICTを含めて、平滑筋腫、血管平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経線維腫、悪性大動脈小体腫及び悪性心膜中皮腫の7種類に分類できた。さらに、これらの腫瘍の割合は、BICT 80.5%、平滑筋系腫瘍 12.2%で、上位2種類の腫瘍が92.7%を占めていた。このように、本研究においては、BICTという特異な腫瘍群が高率に認められたこと、BICTを含めて平滑筋系腫瘍が多くみられたことは、ヒト^{110 111}およびイヌ(イヌの心臓腫瘍参照)の報告と著しく異なっていた。また、ウシにおいて、心臓原発腫瘍のうち、筋原性腫瘍は3番目に多い腫瘍ではあるが(Table 7)、その割合は、8.5%(11/130)^{2 33 109 117 120 139 153 164}に過ぎず、さらに11例中の7例が横紋筋系腫瘍で^{2 33 109 117 120 153}、本研究と異なっていた。

イヌの血管肉腫は、老齢の動物で、特にジャーマンシェパードに多く発生することが知られている^{3 12 95}。ウシでは、年齢の記載のない報告が多いため、詳細は不明であったが、10日齢を始めとして子牛の報告が3例^{46 117 179}、3歳以下が5例あった^{118 120 166}。本研究において、子牛の症例はなかったものの、担腫瘍動物の年齢は平均35.2ヶ月齢で、去勢雄が67.6%を占めており、牛の心臓原発腫瘍は若令の牛により多く発生した。さらに、平滑筋腫及び平滑筋肉腫4例すべてが、黒毛和種の2歳から3歳の去勢雄であったことは興味ある所見であった。

本研究では、心内性腫瘍38例のうち、33例がBICTと診断された。これは心臓原発腫瘍の80.5%を占め、ウシの心臓の好発腫瘍と考えられた。BICTの発生率を4カ所の食肉衛生検査所で調査したところ、と殺頭数10万頭当たり0.59から1.75で、平均1.22であった。谷山ら¹⁶⁷は3例の心臓原発腫瘍を検出し、10万頭あたり20.53としている。我国におけるウシの全腫瘍発生率は、加藤⁹¹によれば、神奈川県食

肉衛生検査所で10万頭あたり75.98で、岩間ら⁸³によれば、横浜市食肉衛生検査所で10万頭あたり44.3、大阪市食肉衛生検査所では10万頭あたり12.89であった。これらの食肉衛生検査所での腫瘍検出率に比較すると谷山ら¹⁶⁷の心臓原発腫瘍の検出率は著しく高い値であった。Monlux¹¹⁸は、心臓原発腫瘍の発生率を10万頭あたり0.68と報告しており、本研究の値は、これに近いものであった。またヒトの心臓原発腫瘍の発生率は0.0017から0.25% (10万人あたり1.7~250)^{110 111}、非常に稀な腫瘍とされている。ウシでの発生率は、これより低く、ヒトと同様に稀な腫瘍と考えられた。大阪市食肉衛生検査所では、ウシのと殺頭数が年間平均約60,000頭と神奈川県食肉衛生検査所の約5倍と、他の機関より非常にと殺数が多いこともあるが、18年間にBICTが12例も検出され、ウシの全腫瘍の8.63%を占めることは特筆すべきことであった。

BICT 33例の品種は83.3%がホルスタイン系、16.7%が黒毛和種で、5例すべてが黒毛和種であった心臓の平滑筋系腫瘍のような品種偏向は明らかでなかった。性別は症例の66.7%が去勢雄、平均が33.2ヶ月齢で、全心臓原発腫瘍の平均年齢より若干低齢化していた。また、同時に左右心室に発生する症例はなかったが、多発例が12.1%の割合でみられたこと、転移がみられないこと、乳頭筋を中心とする弁とその付属器にのみ発生したことは、この腫瘍の発生機序を考える上で、大変興味深い所見であった。

BICTの発生部位別の割合は、左心系63.6%、右心系36.4%で、乳頭筋72.5%、弁及び乳頭筋にかけて10.0%、弁17.5%であり、乳頭筋の中でも左心室では心房下乳頭筋が61.1%、右心室では小乳頭筋が90.0%を占めていた。このことから、BICTは両心室ともに後位の乳頭筋に好発し、特に左心室の乳頭筋特に心房下乳頭筋に発生する割合が高かった。ヒトの粘液腫は左心房の卵円窩に好発するが^{13 45}、この部位にのみ限局するものでないようである。すべての症例が、弁とその付属器のみに発生するといった心臓の一定の構造に限って発生する腫瘍は、BICTを除いて他に例を見ない。本腫瘍の最も注目

すべき肉眼的所見で、発生母地を考える上でも重要な特徴と考えた。

BICTは、症例あるいは部位によってその割合が異なる種々の細胞・組織成分をもっていたため、過去に様々な診断名で呼ばれていた^{16 17 21 24 76 78 90 93 131 170}。BICTの主たる成分のpattern Aでは、紡錘形細胞が粗密に増殖し、細胞密度の高い部位が神経鞘腫のAntoni A typeに、粘液腫様の細胞密度の低い部分はAntoni B typeにそれぞれ類似し、加えて症例によって典型的な観兵式状配列が頻繁に認められることから、このような成分が優位な症例は神経鞘腫と診断されていた^{16 23 75}。また、紡錘形細胞の増殖巣に混じって異型性のある大型細胞がみられたこと、これら細胞にときおりリントングステン酸ヘマトキシリン染色で青染する線維が認められたことから、この大型細胞が横紋筋芽細胞と見做され、横紋筋肉腫と診断されていた^{17 22 24 76 131 170}。また、pattern Bは、この成分が主体を占めている症例では、もとより血管腫として²¹、ときに内張りする細胞に大型細胞が見られることから、血管肉腫と診断されていた⁷⁸。

しかしながら、紡錘形細胞は、主として両端鈍の紡錘形の核と弱好酸性で、Azan染色に赤染する細胞質をもち、時にこれら細胞の束状配列が直角に近い角度で交錯しており、これは平滑筋系腫瘍においてよく見られる所見^{39 162 174}と一致した。また、Antoni B typeの神経鞘腫様の細胞密度の低い部分は、アルシアンブルー陽性の基質に富み、小型細胞が散在しており、形態学的に心臓の線維三角の幼若組織(primitive tissue)³⁵に類似していた。

散在する大型細胞には、基底膜と考えられる好酸性、PAS反応陽性の線状構造が周囲に認められ、さらに、空胞を有する大型細胞の中には、空胞内に赤血球を入れるものがあった。これら空胞を持つ細胞の形態は、ヒトの類上皮血管内皮腫によく見られる担空胞細胞 physaliferous cell と類似していた^{40 81 150}。担空胞細胞は、類上皮血管内皮腫以外に、時に血管肉腫でも観察され^{41 150}、免疫組織化

学的にも、電顕的にも内皮細胞の特徴を備えている。また、この担空胞細胞は発生初期の原始的な血管形成を担う細胞とされ⁴⁰、この細胞による血管形成は単細胞性血管形成(single cell angiogenesis)といわれている。さらに、腫瘍組織内には、多形性を示す大型細胞が集簇し、その突起及び胞体による細胞性網工の形成が見られた。これら細胞間には、スリット状の裂隙がみられ、さらに拡張し、広狭の内腔をもつ管腔を形成し、血球を充満するものなど様々の管腔が観察され、いずれの管腔においても周囲には不規則に肥厚する基底膜が認められた。これらは多細胞性の血管形成と考えられ、このような形式をとる血管形成は肉芽組織での血管新生の際にみられるほか⁸²、ヒトでは血管肉腫出芽型で観察されている^{41 81 150}。

このようにBICTには各所に単細胞性と多細胞性の血管形成が認められたが、新生血管及び腫瘍内にみられる既報の血管形成と比較すると本腫瘍にみられる血管形成には、著しく基底膜が発達していること、様々な形式の血管形成が様々な分化度で、1つの腫瘍内にみられるという点で異なっていた。

なお、本腫瘍は壊死が比較的少なく、核分裂像も稀で、多発はするが転移が認められないことから生物学的には良性腫瘍と考えられた。

一般光顕的検索で観察された各種成分の証明及びそれらの分化傾向を明らかにするため、免疫組織化学的手法を用いて27例のBICTを解析した。BICTの各成分の免疫組織化学的評価を正確にするため、本研究では、ウシの正常組織と確定診断されたウシの軟部組織腫瘍を用いて抗体及び免疫染色性を検討した。ウシ組織において、特異性の認められた抗体は、次のactin、smooth muscle actin、desmin、vimentin、s-100 protein、von Willebrand factor、type IV collagen(以下Co IVと略す)に対する抗体であった。s-100 proteinで、注目すべき発現がみられた。s-100 proteinは、神経組織特異蛋白の1つとして分離されたが、現在は、軟骨細胞、脂肪細胞など様々な細胞に存在するこ

とが明らかにされている^{63 89 163}。ウシの心臓において、弁の spongiosa の間質細胞⁴³及び線維三角の幼若細胞が強陽性となった。このため、これら細胞の増殖性変化と心臓内に発生する末梢神経系腫瘍の鑑別に、免疫組織化学的手法は単純に用いられないものと推察された。

免疫組織化学的手法は、軟部組織腫瘍の診断において、特に有効とされている^{37 92 116 143}。ウシの筋原性腫瘍に対する各種市販抗体の反応性はヒトの報告と一致した¹⁷¹。平滑筋系腫瘍のうち、発生部位に関わらず良性腫瘍では、actin、smooth muscle actin、desmin が全例で発現したが、vimentin は、正常組織と同様に陰性であった。悪性腫瘍では、desmin の発現が消失するかごく一部にしか観察されず、逆に vimentin が発現した。Fukuda⁴⁷は、平滑筋肉腫では、desmin 陰性になると報告し、Tsutsumi¹⁷¹らの報告とも一致した。このことから平滑筋系腫瘍においては、desmin と vimentin の動態は、腫瘍の悪性度あるいは分化度の指標となる可能性があった。このような平滑筋系腫瘍での中間径フィラメントの動態と本研究において筋線維芽細胞に desmin が発現しなかったことから、desmin は、平滑筋細胞としてより成熟あるいは分化した細胞に発現するものと考えられた。

以上の結果から、ヒトと同様にウシの腫瘍においても、筋由来あるいは筋への分化の証明に抗 actin 及び smooth muscle actin 抗体は有効で、desmin の発現は、平滑筋の成熟度の指標になると考えられた。

s-100 protein は、神経組織由来あるいは脂肪、軟骨組織などのある種の間葉系の腫瘍の診断に際して用いることが多い^{88 181 184}。ヒトでは消化管腫瘍のうち特に stromal cell tumors の診断において、actin 及び s-100 protein の発現の有無の確認を勧めている¹³⁶。しかし、ウシでは神経系腫瘍あるいは軟骨肉腫の反応に比較して明らかに弱いものの、横紋筋肉腫及び平滑筋肉腫ともに s-100 protein が発現したことから、筋原性悪性腫瘍における s-100 protein の発現の評価については注意を要すると考えた。

ヒトでは、平滑筋系腫瘍や神経系腫瘍などの基底膜を形成する腫瘍の診断補助のため、抗Co IV抗体を用いた検討の結果、この抗体反応は、腫瘍診断の補助として、有効であることが報告された¹⁸²。ウシにおいても神経系腫瘍、平滑筋腫で、明瞭に基底膜が染めだされ、基底膜形成性の軟部腫瘍の鑑別に応用出来るものと考えた。

以上のように軟部組織腫瘍における各種抗原の発現を確認した上で、BICT 27例を免疫組織化学的に検索したところ、BICTの主成分の1つである紡錐形細胞に、actin、smooth muscle actinの発現がみられ、紡錐形細胞は平滑筋の性格を有していると考えられた。しかし、成熟ないしは分化した平滑筋細胞に発現すると考えられたdesminの発現がなく、vimentinの発現がみられたことから、紡錐形細胞は平滑筋細胞としては未分化な、あるいは成熟途上の細胞ではないかと思われた。細胞密度が高く、束状配列の明らかな部位では筋系マーカーの発現が強く、細胞密度が低く、腫瘍細胞に一定の方向性のない部位では、筋系マーカーの発現が弱い、発現がみられなかったことから、腫瘍組織内に様々な分化度の細胞が混在していると考えられた。また、血管腫様部分にみられた紡錐形細胞も同様の免疫染色性を示し、顕顕所見においても移行があり、2つの組織成分中にみられる紡錐形細胞は、同一起源の細胞と考えられた。腫瘍組織内で、唯一、すべての筋系マーカーが陽性となった平滑筋束は、これら紡錐形細胞が平滑筋への分化を遂げた構造と解釈された。なお、紡錐形細胞には、s-100 proteinの発現が認められたが、その反応は、本来の神経系組織より弱い上に、s-100 proteinは筋細胞⁸⁹、線維三角の幼若細胞などにも発現することから、BICTにおいては、s-100 proteinの発現は、神経由来あるいは神経への分化のみを示す反応とは見做されなかった。

Co IVは、lamininとともに基底膜の主要成分である¹⁵⁷。大型細胞、大型細胞が作り出す管腔及び血管腫様部分の管腔の周囲の基底膜が、抗Co IV抗体によって鮮明に染めだされたことによって、これらは

形態のみならず、成分的にも基底膜としての条件を整えているものと考えた。また、Co IVの発現で、注目すべき所見は、散在性あるいは細胞性網工を形成する大型細胞と血管腫様部分の管腔を内張りする大型細胞の細胞質に大量のCo IVが発現したことである。ヒトの腫瘍組織においてCo IVの発現を検討した報告¹⁸²においても、Co IVの細胞内発現の記述はない。また、今回検討したウシの軟部組織腫瘍においても、このような発現はなく、BICTの特異マーカーになるものと考えられた。腫瘍組織内のいずれの大型細胞にも、actinなどの筋系マーカーの発現はなく、時に血管内皮のマーカーであるvon Willebrand factorが発現することから、血管内皮由来あるいは内皮細胞としての分化を示す細胞と考えられた。

腫瘍内に認められた粘液腫様部分は、アルシアン青陽性の基質に富み、細胞は抗s-100 protein抗体で陽性となり、形態的にも線維三角の幼若組織や弁のspongiosaに類似していた。

免疫染色を行うことによって、腫瘍組織の中にまで予想以上の心筋細胞の残存が明らかになった。光顕観察において、これらの心筋細胞の存在に留意する必要があった。

BICT 11例を超微形態学的に検索したところ、紡錐形細胞は、周囲に繊細な基底膜をもち、細胞質内にfocal densityのみられないフィラメントを含んでおり、一部に飲小胞も認められた。また、紡錐形細胞はtube形成のある部分では、基底膜に沿って配列していた。これらの所見は血管周皮細胞に類似していた¹¹⁵。

正常のヒト血管内皮細胞の電顕的特徴は、基底膜を有し、飲小胞、Weibel-Palade body、少量の中間径フィラメント、細胞間接着装置、細胞表面の微絨毛及び辺縁ひだの存在とされている^{48 115}。また、abutting、overlappingやinterdigitationでもって150 Å幅の明るい間層を介して相対しているとされている⁴⁸。しかし、牛では、典型的なWeibel-Palade bodyは観察されないといわれている¹⁵⁸。免疫組織化学的に、pattern A、Bにみられた大型細胞は、血管内皮と考えられたが、散在性に見られた大型細胞には、細胞小器官が発達し、不完全

な基底膜と微絨毛が観察され、飲小胞はみられなかったことから、未熟な内皮と考えられた。しかし、tubeをつくる大型細胞は、少量のフィラメントや正常血管内皮に比して少ないものの飲小胞を有し、細胞間接着装置を形成する多くのinterdigitationや明瞭な基底膜をもっていた。さらに、平滑筋細胞が基底膜に接する部分あるいは内皮が障害された時、基底膜との接着部にみられるとされるdense attachment様の構造^{159 185}も認められ、tubeを形成する大型細胞は血管内皮としてさらに成熟した細胞と解釈された。また、担空胞細胞にはintracytoplasmic lumina、中間径フィラメント及び基底膜が認められ、これはヒトの類上皮型血管内皮腫にみられる担空胞細胞の電顕像とほぼ一致した¹²⁸。

海綿状血管腫様部分の管腔を内張りする大型細胞は、細胞小器官に富み不規則な突起を有しており、これは、新生毛細血管や海綿状血管腫の初期像で良くみられる活性化した内皮細胞の所見⁴⁸と一致した。

通常、血管の基底膜の厚さは40~80 nmで連続しているが^{48 185}、本腫瘍で認められた様々なtubeの基底膜は、0.3~1.9 μ mと著しく肥厚していた。新生血管及び良・悪性の血管原性腫瘍においても、このように厚い基底膜の記載はなかった^{53 115 177}。また、tube内の細胞による基底膜内への細胞質突起の挿入および穿孔、特に内腔の拡張が明らかな部分(canalized channel)では、基底膜の断裂、塊状化とtube外への細胞の遊走が認められた。肉芽組織における血管新生は、内皮細胞による基底膜の破壊、遊走、増殖、基底膜の形成、血管の完成といった段階を踏むとされる⁸²。本腫瘍に観察された一連の変化は、血管新生の段階のうち、基底膜の破壊、内皮細胞の遊走の所見に類似していた。

以上のことから、BICTは、平滑筋へ分化する能力あるいは平滑筋の性格を有する紡錘形細胞と血管内皮としての特徴を有し、単細胞性と多細胞性の血管形成によって血管路をつくる能力をもつ大型細胞

胞を主成分とする腫瘍であることが明らかになった。本腫瘍と組織像を同じくする腫瘍の報告は、ウシを除く動物およびヒトには見当らず、各臓器・組織の腫瘍分類の中にも、BICTの病理像と一致する分類名を見い出せなかった。このため、BICTの病理像を反映する適切な診断名を検討した。

主たる成分よりBICTは血管筋腫と称せられる腫瘍の範疇に入るものと考えた。動物では血管筋腫の報告がないため、ヒトの血管筋腫と比較すると、ヒトの血管筋腫は、血管腔を囲む平滑筋とその間を埋める平滑筋よりなる腫瘍で、静脈性ないし蔓状血管腫の平滑筋成分が特に増殖したのと考えられている病変で、主に中年の女性の四肢の皮下に発生し、直径1cm内外のものが多く2cmを超えることは少ないとdisease entityも確立されている^{39 101 174}。また、真の腫瘍というよりは過誤腫的性格が強い腫瘍と捉えられている^{39 101 174}。ヒトの血管筋腫とBICTは次の点で異なっていた。①BICTで観察される血管は毛細血管性である。②異型性のある大型細胞による単細胞性あるいは多細胞性血管形成がみられる。③1つの腫瘍組織内に種々の発達段階の血管がみられる。④平滑筋細胞への様々な分化を示す紡錘形細胞が見られる。⑤腫瘍組織内に粘液腫様の部分が見られる。このようにBICTは平滑筋系組織と血管を主成分とするが、ヒトの血管筋腫とは異なる特異な腫瘍であり、ウシの心臓にのみ発生することから、BICTに対して新分類名“牛の心臓血管筋腫 Bovine cardiac angiomyoma” (以下、BCAMと略す)を提唱したい。

BCAMの発生母地として、すべてのBCAMが心内膜性に発生し、乳頭筋を中心とする弁の付属器にのみ観察されること、平滑筋細胞の増殖と血管形成を主体として組織学的に線維三角の幼若組織に類似する粘液腫様の成分が高率にみられることから、①心内膜床のような弁の付属器の発生原基にあたる多潜能性の未分化間葉系細胞、②線維三角や心内膜下の多潜能の未分化間葉系細胞などが考えられた。

BCAMと同様に心内膜下の多潜能の未分化間葉系細胞より発生すると考えられている腫瘍としてヒトの心臓粘液腫がある。この腫瘍

は粘液基質に富み、異型性のある血管や平滑筋を持つとされている^{15 98 99 111 188}。従来より腫瘍内にみられる血管について、眞の腫瘍成分か否か、その由来について議論があったが、現在では、この血管は腫瘍成分で、未分化間葉系細胞の多潜能性、特にこれら細胞の血管形成能によって説明されている^{15 98 99 111 188}。

ヒトの腎臓血管筋脂肪腫は、組織学的に血管、平滑筋及び脂肪組織よりなる組織塊を形成することで特徴づけられる腫瘍で、このうち、平滑筋成分には、細胞核の異型性、核分裂像がみられるが、結節性硬化症を合併することがあり、多発性また両側性に発生するため、その本態は過誤腫ないしは分離腫と考えられている^{7 80}

^{108 109}。BCAMは、若齢動物に好発し、多発するが転移は認められず、心臓内の一定の部位に発生し、平滑筋と様々な分化度の異なる血管形成を主成分として、粘液腫様部分や平滑筋束など1つの腫瘍内に各種の成分が含まれ、腫瘍内の血管形成の形態は、血管原性腫瘍にみられる血管形成より、むしろ発生初期や血管新生にみられる血管形成に酷似していることから、ヒトの腎臓血管筋脂肪腫と同様に過誤腫あるいは分離腫のカテゴリーに入れられるべきものであろう。

BCAMは、過去に様々な診断名で呼ばれていた経緯があることから、本腫瘍の心臓内の弁及び乳頭筋にのみ発生する特異的所見に注目し、遡及的にウシの心臓腫瘍を検討した結果、肉眼所見及び組織所見ともに一致した症例が3例^{25 120 179}、肉眼的所見は一致したが正確な組織所見が得られなかった症例が2例^{84 118}あった。これら症例には、粘液腫²⁵、血管腫^{84 118}、angiomatosis¹⁷⁹、横紋筋肉腫¹²⁰と診断され、血管原性腫瘍とされていたものが3例あった。このことから、ウシの心臓内に発生する腫瘍の検索には、ウシに好発するBCAMの存在を念頭に置いて検査する必要がある。

第 5 章 結 論

15 都府県の食肉衛生検査所において 1975 年 4 月から 1993 年 3 月の 18 年間に検出された 41 例のウシの心臓原発腫瘍を病理学的、免疫組織化学的及び電子顕微鏡学的に検索した結果、牛の心臓血管筋腫 bovine cardiac angiomyoma(BCAM と略す)と提唱されるべき 33 例の腫瘍を見出し、次の様な結論が導き出された。

1. 牛の心臓血管筋腫は、ウシに好発する心臓原発腫瘍である。
2. 発生頻度は、10 万頭当たり 1.22 であった。
3. 若齢のウシに発生し、発生部位は乳頭筋を中心する弁複合体に限局していた。
4. 牛の心臓血管筋腫は、平滑筋への種々の分化を示す紡錘形細胞の充実性増殖と内皮細胞の性格を有する大型細胞による種々の血管形成を主成分とする腫瘍で、平滑筋束や線維三角の幼若組織あるいは弁の spongiosa 類似の組織を含んでいた。
5. 大型細胞による血管形成の所見は、発生初期の血管形成あるいは血管の新生時にみられる所見に類似していた。
6. 以上により、これら腫瘍はウシの心臓血管筋腫と呼称することを提唱する。
7. 大型細胞の細胞質内に大量の type IV collagen が発現したことから、この大型細胞は牛の心臓血管筋腫の診断指標となり、type IV collagen は、この腫瘍の特異マーカーになりうる。
8. 牛の心臓血管筋腫は、弁複合体の発生原基にあたる多潜能の未分化間葉系細胞あるいは線維三角や弁の未分化間葉系細胞を発生母地とする過誤腫あるいは分離腫としての性格を有する腫瘍と考えられる。

謝 辞

稿を結ぶにあたり、この研究をまとめるに際して、終始、御指導くださいました病理学第一講座教授野村靖夫先生、軟部腫瘍の病理学的診断に多大のご助言を頂きました東京慈恵会医科大学病理学講座教授牛込新一郎先生並びに、機会ある毎に適切なお助言を頂きました代田欣二先生、本論文校閲の労をとられた齋藤保二先生、江口保暢先生、高橋令治先生に深謝いたします。

また、永年の地道な食肉衛生検査において得られた貴重な材料を提供し、この研究の機会を与えてくださいました全国食肉衛生検査所協議会の方々、とりわけ、中山良三郎先生を始めとする大阪市食肉衛生検査所の方々に心からお礼申し上げます。

引用文献

- 1) Alison, R. H. Elwell, M. R., Jokinen, M. P., Dittrich, K. L. and Boorman, G. A. Morphology and classification of 96 primary cardiac neoplasms in Fischer 344 rats. *Vet. Pathol.* 24:488-494(1987).
- 2) Almejew, Ch. S. Über Geschwulste im Herzen von Tieren. *Monatsh. Vetrinärmed.* 20:348-351(1965).
- 3) Aronsohn, M. Cardiac hemangiosarcoma in the dog: A review of 38 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 9:922-926(1985).
- 4) Atkins, C. E., Badertscher, R. R., Greenlee, P., et al. Diagnosis of an intracardiac fibrosarcoma using two-dimensional echocardiography. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 20:131-137(1984).
- 5) Baker, D. and Kreeger, J. Infiltrative lipoma in the heart of a horse. *Cornell Vet.* 77:258-262(1987).
- 6) Bannasch, P. and Mayer, D. Endomyocardial neurofibromatosis, rat. pp.62-68. In: *Cardiovascular and musculoskeletal systems.* Jones, T. C. Mohr, U. and Hunt, R. D. eds., Springer-Verlag, Berlin(1991).
- 7) Bennington, J. L. and Bruce Beckwith J. Mesenchymal tumors of the kidney. pp.201-242. In: *Atlas of tumor pathology. Fascicle 12 Tumors of the kidney, renal, pelvis and ureter.* Armed Forces Institute of Pathol. Washington, D.C.(1975).
- 8) Berg, R. J. and Wingfield, W. Pericardial effusion in the dogs.: A review of 42 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 20:721-730(1983).
- 9) Berman, J. J. and Rice, J. M. Endocardial schwannomas in rats. Their characterization by light and electron microscopy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 104:187-191(1980).
- 10) Birks, E. K. and Hultgren, B. D. Pericardial haemangiosarcoma in a horse. *J. Comp. Pathol.* 99:105-107(1988).
- 11) Bradley, R., Wells, G. A. H. and Arbuckle, J. B. R. Ovine and porcine so-called cardiac rhabdomyoma(hamartoma). *J. Comp. Pathol.* 90:551-558(1980).
- 12) Brown N. O. Patnaik, A. K. MacEwan, E. G. Canine hemangiosarcoma.; Retrospective analysis of 104 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 186:56-58(1985).
- 13) Brucker, E. A. Jr. and Glassy, F. J. Primary reticulum-cell sarcoma of the heart with review of the literature. *Cancer* 8:921-931(1955).
- 14) Buergelt, C. and Das, K. M. Aortic body tumor in a cat. A case report. *Pathol. Vet.* 5:84-90(1968).
- 15) Bulkley, B. H. and Hutchins, G. M. Atrial myxomas; A fifty year review. *Am. Heart J.* 97:639-643(1979).
- 16) 病理研修会 (10周年・第20回記念大会) 出題標本抄録集 全国食肉衛生検査所協議会病理部会編集 (1985) 標本番号 8 牛の心内膜に発生した腫瘍 大阪市
- 17) 病理研修会 (10周年・第20回記念大会) 出題標本抄録集 全国食肉衛生検査所協議会病理部会編集 (1985) 標本番号 62 牛の心内膜に発生した腫瘍 大阪市
- 18) 病理研修会 (10周年・第20回記念大会) 出題標本抄録集 全国食肉衛生検査所協議会病理部会編集 (1985) 標本番号 66 牛の盲腸に付着していたと思われる腫瘍 横浜市
- 19) 病理研修会 (10周年・第20回記念大会) 出題標本抄録集 全国食肉衛生検査所協議会病理部会編集 (1985) 標本番号 90 牛の耳介部の腫瘍 神奈川県
- 20) 病理研修会 (10周年・第20回記念大会) 出題標本抄録集 全国食肉衛生検査所協議会病理部会編集 (1985) 標本番号 91 粘液腫様の変化のみられた神経鞘腫 横浜市
- 21) 病理研修会 (10周年・第20回記念大会) 出題標本抄録集 全国食肉衛生検査所協議会病理部会編集 (1985) 標本番号 288 牛の心臓にみられた腫瘍 大阪市
- 22) 病理研修会 (10周年・第20回記念大会) 出題標本抄録集 全国食肉衛生検査所協議会病理部会編集 (1985) 標本番号 313 牛の心内膜に発生した腫瘍 沖縄県
- 23) 病理研修会 (10周年・第20回記念大会) 出題標本抄録集 全国食肉衛生検査所協議会病理部会編集 (1985) 標本番号 343 牛の心臓の腫瘍 神奈川県

- 24) 病理研修会 (10 周年・第 20 回記念大会) 出題標本抄録集 全国食肉衛生検査所協議会病理部会編集 (1985) 標本番号 515 牛の心臓 埼玉県
- 25) Canfield, P. J. and Bennett, A. M. Cardiac myxoma in a steer. *Zbl. Vet. Med. A.* 26; 464-467(1979).
- 26) Capan, C. C. 13 Tumors of the endocrine glands. pp.553-639. *In; Tumors in domestic animals* 3rd. ed., Molton, J. E. ed., University of California Press, Berkeley(1990).
- 27) Carnine, B. L., Schneider, G., Cook, J. E. and Leipold, H. W. Pericardial mesothelioma in a horse. *Vet. Pathol.* 14:513-515(1977).
- 28) Cicala, C., Pompetti, F. and Carbone, M. SV 40 induces mesotheliomas in hamsters. *Am. J. Pathol.* 142:1524-1533(1993).
- 29) Cintonino, M. and Luzi, P. Myocardial rhabdomyomas in the guinea pig. *Beitr. Pathol. Bd.* 142:407-409(1970).
- 30) Colbourne, C. M., Bolton, J. R., Mills, J. N., Whitaker, D., Yovich, J. V. and Howell, J. M. Mesothelioma in horses. *Aust. Vet. J.* 69:275-278(1992).
- 31) Colucci, W. S. and Braunwald, E. Chapter 43 Primary tumors of the heart. pp.1470-1483. *In; Heart disease. A Textbook of cardiovascular medicine.* Braunwald, E. ed. 3rd ed., W. B. Saunders Co. Philadelphia(1988).
- 32) Cordy, D. R. 14 Tumors of the nervous system and eye. pp.640-666. *In; Tumors in domestic animals.* 3rd. ed., Moulton, J. E. ed. University of California Press, Berkeley(1990).
- 33) Cotchin, E. Neoplasms of the domesticated animals. ; a review. *review series No.4 of the Commonwealth Bureau of Animal Health.* Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal(1956).
- 34) Darke, P. G. G. and Gordon, L. R. Cardiac myxoma in a dog. *Vet. Rec.* 95:565-567(1974).
- 35) Dellmann, H. and Venable, J. H. Chapter 7 Cardiovascular system. pp.142-161. *In; Textbook of veterinary histology.* Dellmann, H. and Brown, E. M. Lea and Febiger, Philadelphia(1976).
- 36) de Madron, E. Helfand, S. C. and Stebbins, K. E. Use of chemotherapy for treatment of cardiac hemangiosarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 190:887-891(1987).
- 37) du Boulay C. E. H. Immunohistochemistry of soft tissue tumours; A review. *J. Pathol.* 146: 77-94(1985).
- 38) Edwards, D. F., Bahr, J. R., Suter, P. F., Reubner, B. H., Anderson, B. C. and Breznock, E. M. Portal hypertension secondary to a right atrial tumor in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 173:750-755(1978).
- 39) Enzinger, F. M. and Weiss, S. W. Chapter 14 Benign tumors of smooth muscle. pp.383-401. *In; Soft tissue tumors.* 2nd., C. V. Mosby, St. Louis(1988).
- 40) Enzinger, F. M. and Weiss, S. W. Chapter 20 Hemangioendothelioma: Vascular tumors of intermediate malignancy. pp.533-544. *In: Soft tissue tumors.* 2nd., C. V. Mosby, St. Louis(1988).
- 41) Enzinger, F. M. and Weiss, S. W. Chapter 21 Malignant Vascular tumors. pp.545-580. *In; Soft tissue tumors.* 2nd., C. V. Mosby, St. Louis(1988).
- 42) Ettinger, S. J., Suter, P. F. Miscellaneous conditions affecting the cardiovascular system. pp.456-476. *In; Canine cardiology.* 1st ed. Philadelphia. W. B. Saunders Co.,(1970).
- 43) Filip, D. A., Radu, A. and Simionescu, M. Interstitial cells of the heart valves possess characteristics similar to smooth muscle cells. *Circu. Res.* 59:310-320(1896).
- 44) Fine, G. Neoplasms of the pericardium and heart. *Cardiovasc. Clin.* 5:207-238(1973).
- 45) Fine, G., Morales, A. and Horn, R. Jr. Cardiac myxoma; A morphologic and histogenetic appraisal. *Cancer* 22:1156-1162(1968).
- 46) Fisher, E. M. and Pirie H. M. Cardiovascular lesions in cattle. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 127:606-622(1965).

- 47) Fukuda, T., Ohnishi, Y., Watanabe, H., Kaneko, H. and Suzuki, T. Dedifferentiated leiomyosarcoma of the intestinal tract; histological, ultrastructural and immunohistochemical examinations. *Virchows Arch. A* 420:313-320(1992).
- 48) 藤本淳、竹重順夫 血管内皮の構造と機能 細胞 4:2-16(1972).
- 49) Gardner, D. G., Camargo, M. J. Behringer, R. R., Brinster, R. L., Baxter, J. D., Atlas, S. A., Laragh, J. H. and Deschepper, C. F. Atrial natriuretic peptide synthesis in atrial tumors of transgenic mice. *Am. J. Physiol.* 262:E524-531(1992).
- 50) Geib, L. W. Primary angiomatous tumors of the heart and great vessels; A report of the two cases in the dog. *Cornell Vet.* 57:292-296(1967).
- 51) George, C. and Steinberg, H. An aortic body carcinoma with multifocal thoracic metastases in a cat. *J. Comp. Pathol.* 101: 467-469(1989).
- 52) Gerbode, F. L. A. and Johnson, N. Cardiac tumor. pp.293-308. *In; Quick reference to cardiovascular disease*. 2nd. Chung, E. K. ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia(1983).
- 53) Ghadially, F. N. Chapter 18 Is it a vasoformative tumour ?. pp. 269-284. *In; Diagnostic electron microscopy of tumours*. 2nd., Butterworths, London(1985).
- 54) Glancy, L. D., Morales, J. B. Jr. and Roberts, W. C. Angiosarcoma of the heart. *Am. J. Cardiology.* 21:413-419(1968).
- 55) Gliatto, J. E., Crawford, M. A., Snider, T. G. and Pechman, R. Multiple organ metastasis of an aortic body tumor in a boxer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191:1110-1112(1987).
- 56) Goldberg, H. P. and Steinberg, I. Primary tumors of the heart. *Circulation* 11:963-970(1955).
- 57) Goodall, C. M., Christie, G. S. Hurley, J. V. Primary epithelial tumour in the right atrium of the heart and inferior vena cava in NZR/Gd inbred rats; Pathology of 18 cases. *J. Pathol.* 116:(1975).
- 58) Goodman, M., Fincher, M. G., Kennedy, P. and Stack, W. F. Neurofibromatosis in cattle: a report of two cases. *Cornell Vet.* 45:229-238(1955).
- 59) Greenwood, W. F. Profile of atrial myxoma. *Am. J. Cardiology* 21:367-375.(1968).
- 60) Griffiths, G. C. A review of primary tumors of the heart. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 7:465-479(1965).
- 61) Guarda, F. and Negro, e Mauro Aneurismi atriali del cuore bovino. *Schweiz. Arch. Tierheilk* 130:621-628(1988).
- 62) Hackel, D. B. and Reimer, K. A. Chapter 15 Heart. pp.615-729. *In; Anderson's Pathology*. 9th ed., Kisseane, J.M. ed., The C. V. Mosby Company Saint Louis(1990).
- 63) Haimoto, H., Hosoda, S. and Kato, K. Differential distribution of immunoreactive s-100- α and s-100- β proteins in normal nonnervous human tissues. *Lab. Invest.* 57:489-498(1987).
- 64) Hall, L. B., Yoshitomi, K. and Boorman, G. A. Pathologic features of abdominal and thoracic paragangliomas in F344/N rats. *Vet. Pathol.* 24:315-322(1987).
- 65) Hall, R. J., Colley D. A. Neoplastic heart disease. pp.1284-1305. *In; The heart, arteries and veins*. 6th ed., Hurst, J. W. ed., McGraw-Hill Book Co. New York(1986).
- 66) Hallman, G. L., Cooley, D. A. and Webb, J. A. Primary tumors of the heart; Results of surgical treatment in ten patients. *J. Cardiovas. Surg.* 7:447-457(1966).
- 67) Harbison, M. L. and Godleski, J. J. Malignant mesothelioma in Urban dogs. *Vet. Pathol.* 20:531-540(1983).
- 68) Heath, D. Pathology of cardiac tumor. *Am. J. Cardiology.* 21:315-327(1968).
- 69) 東久、栗田吾郎、佐々木久子、桧山充、渡辺昭宣、代田欣二、宇根ユミ、野村靖夫 牛の大動脈小体腫の1例 日獣会誌 40:523-525(1987).
- 70) Hoch-Ligete, C. and Stewart, H. L. Cardiac tumors of mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 72:1449-1456(1984).

- 71) Hoch-Ligete, C. Restrepo, C. and Stewart H. L. Comparative pathology of cardiac neoplasms in humans and in laboratory rodents : a review. *J. Natl. Cancer Inst.* 76:127-142(1986).
- 72) Holmes, J. R. and Wilson, M. R. Cardiac syncope in a dog associated with a hemangiosarcoma. *Vet. Rec.* 82:474-476(1968).
- 73) Howard, E. B. and Nielsen, S. W. Neoplasia of the Boxer dog. *Am. J. Vet. Res.* 26:1121-1131(1965).
- 74) Hulland, T. J. 3 Tumors of the muscle. pp.88-101. *In: Tumors in domestic animals.* 3rd. ed., Moulton, J. E. ed., University of California press, Berkeley(1990).
- 75) 五十嵐敏子 No.663 牛の心臓にみられた腫瘍 臨床獣医 5:88(1987).
- 76) 五十嵐康徳 No.825 牛の心臓 臨床獣医 8:91(1990).
- 77) Ikeda, B. O. Zubaidy, A. Gill, C. W. Pericardial mesothelioma with cardiac tamponade in a dog. *Vet. Pathol.* 17:496-499(1980).
- 78) 池田讚哉 No.824 牛の心臓にみられた腫瘍 臨床獣医 8:91(1990).
- 79) Inghvanden, T. S. Lipofibroma in the heart of a dog. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 85:482(1978).
- 80) 石川栄世 脂肪組織の腫瘍と及び腫瘍状病変 pp.108-125. 軟部腫瘍アトラス 石川栄世、遠城寺宗知編 文光堂 東京 (1989).
- 81) 石川栄世 4-7 血管の腫瘍および腫瘍状病変 pp.203-230 病理学大系 20巻 軟部腫瘍 飯島宗一編 中山書店 東京 (1992).
- 82) 井藤英喜 |基礎編 1 血管新生機序 pp.13-20. 現代化学 増刊16 血管培養法とその応用 室田誠逸編 東京化学同人 東京 (1989).
- 83) 岩間公男、宇根ユミ、吉田拓郎 と畜検査からみた家畜腫瘍の検出状況について 獣医科学と統計利用 11:21-28(1983).
- 84) Jackson, C. The incidence and pathology of tumors of domesticated animals in South Africa. A study of the onderstepoort collection of neoplasms with special reference to their histopathology. *J. Vet. Sci. and Anim. Indust.* 6:1-460(1936).
- 85) Johnson, K. H. Aortic body tumors in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 152:154-160(1968).
- 86) Johnson, R. C., Anderson, W. I., Luther, P. B. and Ryan, A. M. Multicentric schwannoma in a mature Holstein cow. *Vet. Rec.* 123:649-650(1988).
- 87) Jubb, K. V. F. and Kennedy, P. C. Tumors on the nonchromaffin paraganglia in dogs. *Cancer.*10:89-99(1957).
- 88) Karabela-Bouropoulou, Markaki, S. and Milas, Ch. s-100 protein and neuron specific enolase immunoreactivity of normal, hyperplastic and neoplastic chondrocytes in relation to the composition of the extracellular matrix. *Pathol. Res. Pract.* 183:761-766(1988).
- 89) 加藤兼房、灰本元 s-100 蛋白 細胞 20:474-479(1988).
- 90) 加藤紳一 No.1036 牛の心臓内腫瘍 臨床獣医 10:1892(1992).
- 91) 加藤紳一 private communication.
- 92) Kawabe, T. T., Krishan, K. Intermediate filaments; a diagnostic tool for tumor classification. *Lab. Med.* 17:143-146(1986).
- 93) 河田正史 No.1035 牛の心臓腫瘍 臨床獣医 10:1892(1992).
- 94) Keene B. W., Rush, J. E., James Cooley, A. and Subramanian, R. Primary left ventricular hemangiosarcoma diagnosed by endomyocardial biopsy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 197(11):1501-1503(1990).
- 95) Kleine L. J., Zook B. C. and Munson T. O. Primary cardiac hemangiosarcoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 157:326-337(1970).

- 96)Krotje, L. J., Ware, W. A. and Niyo, Y. Intracardiac rhabdomyosarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 197:368-371(1990).
- 97)Ladds, P. W. Daniels, P. W. Aortic body tumors in an ox. *Austral Vet. J.* 51:43(1975).
- 98)Lam, R. M. Hawkins, E. T. Roszka, J. Cardiac myxoma; histochemical and ultrastructural location of glycosaminoglycans and proteoglycans. *Ultrastruct. Pathol.* 64:69-81(1984).
- 99)Landon, G., Ordonez, N. G. and Guarda, L. A. Cardiac myxoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 110:116-120(1986).
- 100)Larrieu, A. J., Jamieson, W. R. E., Tyers, G. F. O., Burr, L. H., Munro, A. I., Miyagisima, R. T. Gerein, A. N. and Allen, P. Primary cardiac tumors. Experience with 25 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83:339-348(1982).
- 101)Lattes, R. Benign tumors and tumor-like proliferations. pp.1-122. *In; Atlas of tumor pathology.* 1(Revised) Tumors of the soft tissues. Armed Forces Institute of Pathol. Washington, D. C.(1975).
- 102)Lieberman, L. L. Malignant hemangioendothelioma of the canine heart. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 126:296(1955).
- 103)Lombard C. W. Goldschmidt M. H. Primary fibroma in the right atrium of a dog. *J. Small Anim. Pract.* 21:439-448(1980).
- 104)Luginbull H. and Detweiler, D. K. Cardiovascular lesions in dogs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 127:517-540(1965).
- 105)Madewell, B. R. and Theilen, G. H. Chapter 19 Tumors of the respiratory tract and thorax. pp.535-565. *In; Vet Cancer Med.* 2nd. ed., Theilen, G. H. and Madewell, B. R. eds., Lea and Febiger, Philadelphia(1987).
- 106)Magnusson, G. Primar Tumoren im Herzen des rindes. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 68:405-409(1961).
- 107) 牧野博之 No.609 牛の心臓の腫瘍 獣畜新報 786:38(1987).
- 108) 真鍋俊明 問題のある血管筋脂肪腫 病理と臨床 8:767-777(1990).
- 109)Marcato, P. S. Myoblastomyoma of the tongue in a dog and rhabdomyosarcoma of the heart in a calf. *Acta Med. Vet.* 8:89-113(1962).
- 110)McAllister, H. A. Jr. 24 Tumors of the heart and pericardium. pp.909-943. *In; Cardiovascular pathology.* 2nd ed, Silver, M. D. ed., Churchill Livingstone Inc. New York(1991).
- 111)McAllister, H. A. Jr. and Fenoglio, J. J. Jr. Tumors of the cardiovascular system. Fascicle 15, second series, Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.(1978).
- 112)McDonough, S. P., MacLachlan, N. J. and Tobias, A. H. Canine pericardial mesothelioma. *Vet. Pathol.* 29:256-260(1992).
- 113)McNally, M. D., Kelble, D., Prypr, R. and Blount, S. G. Angiosarcoma of the heart. ; Report of a case and review of the literature. *Am. Heart J.* 65:244-252(1963).
- 114)Meier, H. Clinical pathologic aspects of blood vascular tumors. *North Am. Vet.* 38:55-64(1957).
- 115) 水無瀬昂 支持組織の腫瘍 pp.27-110. 電顕腫瘍病理学 小野江為則編 南山堂 東京 (1982).
- 116)Miettinen, M. Antibody specific to muscle actins in the diagnosis and classification of soft tissue tumors. *Am. J. Pathol.* 130:205-215(1988).
- 117)Misdrop, W. Tumors in large domestic animals of the Netherlands. *J. Comp. Pathol.* 77:211-216(1967).
- 118)Monlux, A. W., Andersson, W. A. and Davis, C. L. A survey of tumors occurring in cattle, sheep, and swine. *Am. J. Vet. Res.* 17:646-677(1956)
- 119)Monlux, W. S. and Davis, C. L. Multiple schwannomas of cattle. (Nerve sheath tumors; Multiple neurilemmomas; neurofibromatosis). *Am. J. Vet. Res.* 14:499-509(1953).
- 120)Monlux, W. S. and Monlux, A. W. Neoplastic disease. pp. 61-63. *In; Atlas of meat inspection*

- pathology*. Agriculture Handbook No 367, U. S. Dept. Agriculture, Washinton. D. C.(1972).
- 121)Montgomery, D. L., Bendele, R. and Storts, R. W. Malignant aortic body tumor with metastasis to bone in a dog. *Vet. Pathol.* 17:241-244(1980).
- 122)Nadas, A. S. and Ellison, R. C. Cardiac tumors in infancy. *Am. J. Cardiology* 21:363-366(1968).
- 123)Nili, M., Arditi, S., Halevi, A. and Levy, M. J. Atrial tumors: Surgical experience of 9 cases. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 17:93-100(1983).
- 124) 西田秀明 No 950 牛の心臓の腫瘍 臨床獣医 7:713(1991).
- 125) 西山保一 腫瘍及び類似病変 pp.387-402. 現代病理学大系第 11 巻A 心臓・脈管 I 中山書店 東京 (1990).
- 126)Novilla, M. N. and Sandusky, G. E. Endocardial sarcoma, rat. pp.56-62. *In; Cardiovascular and musculoskeletal systems*. Jones, T. C. Mohr, U. and Hunt, R. D. eds., Springer-Verlag, Berlin(1991).
- 127) 荻野泰洋、鈴木成憲、柴田醇、湊 武、荒木文雄 原発性心臓悪性腫瘍の 2 剖検例及び文献的考察。癌の臨床 22:343-348(1976).
- 128) 岡 輝明 類上皮血管内皮腫 病理と臨床 10:162-163(1992).
- 129) 太田晴江 No 745 牛の皮下腫瘍 2 例 臨床獣医 7:88(1989).
- 130)Omar, A. R. Congenital cardiac rhabdomyoma in a pig. *Pathol. Vet.* 6:469-474(1969).
- 131) 大滝俊彦 No 894 牛の心臓にみられた腫瘍 臨床獣医 9:91(1991).
- 132)Pamukcu, V. A. Über einen Fall von Schwannoma des Herzens bei einer Kuh.(A case of schwannoma of the heart in a cow). *Berlin. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 70:65-66(1957).
- 133)Patnaik, A. K. and Liu, S-K. Angiosarcoma in cats. *J. Small Anim. Pract.* 18:191-198(1977).
- 134)Patnaik, A. K., Liu, S. K. and Hurvitz, A. I. Canine chemodectoma(extra-adrenal paraganglioma), a comparative study. *J. Small Anim. Pract.* 16:785(1975).
- 135)Pearson, G. R. Head, K. W. Malignant hemangioendothelioma(angiosarcoma) in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 17:737-745(1976).
- 136)Pike, A. M. Lloyd, R. V. and Appelman, H. D. Cell markers in gastrointestinal stromal tumors. *Human Pathol.* 19:830-834(1988).
- 137)Pires, R. E. Myxoma of a bovine heart. *Rev. Fac. Med. Vet. Univ. Sao Paulo.* 1:59-66(1936).
- 138)Prichard, R. W. Tumors of the heart; a review of the subject and report of 150 cases. *Arch. Pathol.* 51:98-128(1951).
- 139)Priester, W. A. and McKay, F. W. The occurrence of tumors in domestic animals. *Natl. Cancer Inst Monog.* 54:1(1980).
- 140)Roberts, S. R. Myxoma in the heart of a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 134:185-188(1959).
- 141)Robertson, J. L., Garman, R. H. and Fowler, E. H. Spontaneous cardiac tumors in eight rats. *Vet. Pathol.* 19:30-37(1982).
- 142)Robinson, W. E. and Grant Maxie, M. Chapter 1 The cardiovascular system. pp.1-100. *In; Pathology of domestic animals*. 4th ed. Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C. and Palmer, N. Academic Press, INC. San Diego(1993).
- 143)Roholl P. J. M., De Jong, A. S. H. and Ramaekers F. C. S. Application of markers in the soft tissue tumors. *Histopathology* 9:1019-1035(1985).
- 144)Ryan, C. P. and Walder, E. J. Feline fibrosarcoma of the heart. *Calif. Vet.* 8:12-14(1980).
- 145) 佐伯百合夫 日本における家畜腫瘍の比較病理形態学的研究；自家症例及び文献症例よりの考察 麻布大学 博士論文乙 108 号 (1977)
- 146)Sanford, S. E., Hoover, D. M. and Miller, R. B. Primary cardiac granular cell tumor in a dog. *Vet. Pathol.* 21:489-494(1984).

- 147) Schmidt, S. P. and Cooley, A. J. Neuroendocrine tumor(paraganglioma) in an adult bovine. *J. Vet. Diagn. Invest.* 4:215-217(1992).
- 148) Schreiber, D., Gerlach, H. and Halzhausen, H. J. Morphology of heart tumors induced by methyl and ethylnitrosourea in rats. *Arch. Pathol.* 1:54-60(1978).
- 149) Scott, T. S. Chapter 19 Heart. pp737-855. In; *Pathology*. 7th ed., Anderson, W. A. D. and Kisseane, J. M. eds., The C. V. Mosby Company. Saint Louis(1977).
- 150) 下田忠和 血管の腫瘍および腫瘍状病変 pp.154-180. 軟部腫瘍アトラス 石川栄世、遠城寺宗知編 文光堂 東京 1989.
- 151) Silverman, N. A. Primary cardiac tumors. *Ann. Surg.* 191:127-138(1979).
- 152) Silverstro, D. and Alberto, Z. Contribution to the knowledge of primary neoplasms of the heart in domestic animals: round cell sarcoma in a cow. *Acta Med. Vet.(Napoli)* 13:335-347(1967).
- 153) Smith, H. A. and Jones, T. C. Chapter 7 Neoplasia. pp.174-283, In; *Veterinary pathology*. 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, PA.(1961).
- 154) Smith, H. A., Jones, T. C. and Hunt, R. D. Chapter 7 Neoplasia. pp.190-298, In; *Veterinary pathology*. 4th ed., Lea and Fiebiger, Philadelphia, PA.(1972).
- 155) Smith, H. A., Jones, T. C. and Hunt, R. D. Chapter 21 The Cardiovascular system. pp.12500-1293. In; *Veterinary pathology*. 5 th, ed. Lea and Fiebiger, Philadelphia, PA.(1983).
- 156) Srebernik, N. and Appleby, E. C. Breed prevalence and sites of haemangioma and haemangiosarcoma in dogs. *Vet. Rec.*129:408-409(1991).
- 157) Strauss, R and Merlis, R. M. E. Primary tumors of the heart. *Arch. Pathol.* 39:74-78(1945).
- 158) 住吉昭信 |基礎編 1 血管の機能と生理 pp.3-7. 現代化学 増刊 16 血管培養法とその応用 室田誠逸編 東京化学同人 東京 (1989).
- 159) 鈴木慶二、大河原重雄、大根田玄寿 動脈壁細胞の形態と機能 細胞 4:17-28(1972).
- 160) Swartout, M. S., Ware, W. A. and Bonagura, J. D. Intracardiac tumor in two dogs. *J. Am. Ani. Hosp. Assoc.* 23:533-538(1987).
- 161) Szazados, I. and Kadas, I. Illustrated case report No. 14. Bovine cardiac neurinoma.(Neurinomaim Herzen einer Kuh). *Dtsch, Tierarztl. Wochenschr.* 81(14):339(1974).
- 162) 高浜素秀 4 - 5 平滑筋組織の腫瘍 pp.175-188. 病理学大系 20 巻 軟部腫瘍 飯島宗一編 中山書店 東京 (1992).
- 163) Takahashi, K. Isobe, T. Ohtsuki, Y. Akagi, T. Sonobe, H. and Okuyama, T. Immunohistochemical study on the distribution of α and β subunits of s-100 protein in human neoplasm and normal tissues. *Virchows Arch. [Cell Pathol]* 45:385-396(1984).
- 164) 高橋政壽、岩田真、松沢仁子、藤原弘 モルモットの心臓における Rhabdomyomatosis の病理学的知見 *Exp. Anim.* 34:417-424(1985).
- 165) Tanimoto, T. and Ohtsuki, Y. A solitary schwannoma in the cecum of a cow. *Vet. Pathol.* 29:81-83(1992).
- 166) 谷山弘行、小野威 牛の心臓腫瘍に関する病理学的研究 帯広畜産大学学術研究報告 第1部 12:1-11(1981).
- 167) 田尻美晴 Na 829 牛の胸部腫瘍 臨床獣医 8:92(1990).
- 168) Thomas, G. I., William Edmark, K., Jones, T. W. and Eyer, K. M. Myxoma of the left ventricle.: A case report. *J. Thoracic and Cardiovas. Surg.* 46(2):220-226(1963).
- 169) Tilley, L. P., Owens, J. M., Wilkins, R. J. and Patnaik, A. K. Pericardial mesothelioma with effusion in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 11:60-65(1975).
- 170) 歳森 潔 Na 896 牛の心臓の腫瘍 臨床獣医 9:91(1991).
- 171) 堤 寛 病理学への応用；ケラチン、ビメンチン、デスミン 病理と臨床 5 : 445 - 461(1987).

- 172)Turusov, V. S. and Ivankovic, S. Tumours of the heart. pp.725-730. *In; Pathology of tumours in laboratory animals. Vol.1 Tumours of the rat.* 2nd. ed., Turusov, V. S. and Mohr, U. eds. International Agency for Research on Cancer, Lyon(1990).
- 173)Turusov, V. S. and Kabral, R. Histogenesis of endocardial tumors in rats. *Eksp. Onkol.* 10:23-26(1988).
- 174) 牛込新一郎 平滑筋の腫瘍 pp.126-142. 軟部腫瘍アトラス 石川栄世、遠城寺宗知編 文光堂 東京 (1989).
- 175)Vesslinovitch, S. D. and Mihailovich, N. The development of neurogenic neoplasms, embryonal kidney tumors, Harderian gland adenomas, Anitschkow cell sarcoma of the heart, and other neoplasms in urethan-treated newborn rats. *Cancer Res.* 28:888-897(1968).
- 176)Vinci, D. S., Didier, P. J. and Ogilvie, G. K. Cardiac fibrosarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 189:1486-1488(1986).
- 177)Wakui, S. Two-and three-dimensional ultrastructural observation of two cell angiogenesis in human granulation tissue. *Virchows Archiv. B [Cell Pathol].* 56:127-139(1988).
- 178)Waller, T. and Rubarth, S. Hemangioendothelioma in domestic animals. *Acta Vet. Scand.* 8:234-261(1967).
- 179)Watson, T. D. G. and Thompson, H. Juvenile bovine angiomas: A syndrome of young cattle. *Vet. Rec.* 127:279-282(1990).
- 180)Webster, W. M. Neoplasia in food animals with special reference to the high incidence in sheep. *N. Z. Vet. J.* 14:203-214(1966).
- 181)Weiss S. W., Langloss, J. M. and Enzinger, F. M. Value of S-100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors. *Lab. Invest.* 49:299-308(1983).
- 182)Wetzels, R. H. W., Van Der Velden, L-A. Schaafsma, H. E. Manni, J. J., Leigh, I. M., Vooijis, G. P. and Ramaekers, F. C. S. Immunohistochemical localization of basement membrane type IV collagen and laminin in neoplasms of the head and neck. *Histopathol.* 21:459-464(1992).
- 183)Whorton, C. M. Primary malignant tumors of the heart. Report of a case. *Cancer* March:245-260(1949).
- 184)Wick, M. R., Swanson, P. E., Scheithauer, B. W. and Manivel J. C. Malignant peripheral nerve sheath tumors. An immunohistochemical study of 62 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 87:425-433(1986).
- 185) 山元寅男 血管の構造と透過性 最新医学 40:2002-2010.
- 186)Yates, W. D. G., Lester, S. J. and Mills, J. H. L. Chemoreceptor tumors diagnosed at the Western College of Veterinary Medicine 1967-1979. *Can. Vet. J.* 21:124-129(1980).
- 187)Yates, W. D. G., Mills, J. H. L. and Bryant, L. P. Aortic body tumor in a cow. *Can. Vet. J.* 22:19-20(1981).
- 188) 由谷親夫 8章心臓腫瘍 pp.153-165. 心臓病理アトラス 文光堂 東京 (1991).
- 189)Zook, B. C. Some spontaneous cardiovascular lesions in dogs and cats. *Adv. Cardiol.* 13:148-168(1974).

資料1 免疫染色の染色手順

- 1) 脱パラフィン／キシレン2回、純アルコール2回
- 2) 内因性ペルオキシダーゼの阻止／0.5%過酸化水素加メタノール 15分
- 3) 撥水性サークル作成(PAPペン使用)、50%アルコール親和
- 4) 流水洗、蒸留水による洗浄、PBSによる洗浄
- ⑤ 酵素処理(必要に応じて)
- 6) 非特異的反応の阻止／10%正常動物(兔または山羊)血清 室温、10分
- 7) 一次抗体／各種抗体によって反応条件は様々。Tableを参照。
- 8) PBSによる洗浄
- 9) 二次抗体／ヒストファインSA-Bキット 室温、10分
- 10) PBSによる洗浄
- 11) 標識抗体／ヒストファインSA-Bキット 室温、5分
- 12) PBSによる洗浄
- 13) DABによる発色
- 14) 後染色／ヘマトキシリン 30秒あるいはメチル緑 5分

丸付き数字の手技は、使用する抗体に応じて実施した。

資料2 免疫組織化学的検索に使用した試薬

①切片剥離防止処理スライド：3-アミノプロピルトリエトキシシラン(東京化成)を用いた

処方；洗浄済みスライドガラスを2%シランアセトン溶液に5秒、アセトン、蒸留水各2回洗浄、乾燥

②抗体希釈用緩衝液：1%牛血清アルブミン加緩衝液

牛血清アルブミン(SIGMA)を滅菌リン酸緩衝液に1%の割合で溶解し、濾過滅菌し、分注・凍結保存。随時解凍し、抗体の希釈に用いた

③洗浄用緩衝液：リン酸緩衝生理食塩水(pH7.6±0.2) 1リットルにつき

NaCl 7.75g、K₂HPO₄ 1.50g及びKH₂PO₄ 0.20gを溶解

④内因性ペルオキシダーゼ阻止試薬：0.5%過酸化水素メタノール

⑤発色剤：DAB希釈液／

0.05M トリス塩酸緩衝液 pH7.6

Trizma Base(Tris [hydroxymethyl] aminomethana) 1.39g/l

Trizma (Tris [hydroxymethyl] aminomethana hydrochloride) 6.06g/l

いずれもSIGMA

DAB 3、3' ジアミノベンチジン・H₂O反応液

0.2M トリス塩酸緩衝液 pH7.6 150ml

3、3' ジアミノベンチジン 300mg

NaN₃(アジ化ナトリウム) 973mg を冷却しながら溶解。

溶解後、5mlずつ分注し、冷凍。使用時、解凍し、0.05M トリス塩酸緩衝液 pH7.6 を45ml添加し、10倍希釈として10から17μの過酸化水素を加える。

⑥酵素

1) Trypsin (0.2%Trypsin溶液)

Trypsin (培養用／1:250 DIFCO製) 0.2 g

CaCl₂ (CaCl₂·2H₂O) 0.02g (0.026g)

NaCl 0.8 g

0.02Mリン酸緩衝液(pH7.6) 100ml

以上を冷却しながら、良く溶解する。0.2%Trypsin溶液は、小ビンに分注し冷凍保存。使用時に室温で溶解。反応条件 37°C、30分から1時間

2) ペプシン (0.4%ペプシン)

ペプシン(ナカライテスク CODE 264-14 25g/1:10,000) 4g/l

0.2NHCl 16.7ml/l (1N HCl 83.5ml/l)

反応条件 37°C30分

Table 1. Antibodies and immunostaining properties in bovine tissues.

antibody	antigen †	p/m †	clonot supplier	conditions	expression in bovine tissues
actin	actin(42kd)	mono	H9F35 Enzo	X8,000 ; RT ; 30min. X10,000 ; 37°C ; 1h or 4°C over night	smooth, skeletal and cardiac muscle, all myogenic tumors
smooth muscle actin	α actin	mono	1A4 Sigma	X20,000 ; 37°C ; 1h or 4°C over night	smooth muscle, leiomyoma, leiomyosarcoma
desmin	human leiomyoma cell	mono	MDE II Bio-Science	X25 or 30 ; 37°C ; 1h	smooth, skeletal and cardiac muscle, leiomyoma, rhabdomyosarcoma
vimentin	porcine eye lens	mono	V9(1) Dako	X200 ; 37°C ; 2h X200 ; 4°C ; over night	endothelial cell, mesenchymal cell, valve, trigonom fibrosum, malignant myogenic tumors
myoglobin	unknown	poly	Biomeda	diluted X2 ; 37°C ; 2h	skeletal muscle
myoglobin	unknown	mono	Z001 Nichirei	diluted ; RT ; 1h or 4°C over night	skeletal muscle, cardiac muscle no reaction in rhabdo- and leiomyogenic tumors
myoglobin	human myoglobin	poly	Lot.no. Seikagaku	X100, 500 or 1,000 ; R41194 kogyo 4°C ; over night	skeletal muscle cardiac muscle, smooth muscle
s-100 protein	s-100p (α, βchain) of bovine brain	poly	Z628* Dako	X300 ; RT ; 30min. X1,000 ; 37°C ; 2h or 4°C over night	neural tissue, endothelium, valve, neurofibroma, trigonom fibrosum, malignant myogenic tumors
von Willebrand factor	human von Willebrand factor	poly	A028* Dako	trypsin ; 37°C ; 30min. ~1h X400 ; 37°C ; 2h	endothelial cell
type IV collagen	bovine type IV collagen of kidney	poly	Lot.no, Advance 83031	trypsin or pepsin ; 37°C ; 1h, X1,000 ; 37°C 2h or 4°C over night	basement membrane neurofibroma, leiomyoma
sarcomeric actin	rabbit striated muscle	mono	Alpha DAKO -Sr-1	X40 ; 4°C over night	skeletal muscle, cardiac muscle smooth muscle
titin	titin from chicken breast muscle	mono	T11 BioMakor	X1,000 X2,000 or X4,000 4°C over night or 37°C 1h	skeletal muscle, cardiac muscle smooth muscle

Note †:based on the information of leaflet attached by supplier. p/m:polyclona or monoclonal
Condition: arranged in dilution, temperature and incubation time. RT:room temperature *:code no.

Table 2. Number of slaughtered cattle, collected tumors and bovine intracardiac tumor recorded in Osaka and Kanagawa.

year	Osaka City					Kanagawa Prefecture				
	Slaughtered cattle			Collected		Slaughtered cattle			Collected	
	dairy	beef	calf	tumors	BICT	dairy	beef	calf	tumors	BICT
1975	53,710	16,536	908	1	1	7,996	1,636	3,742	8	
1976	42,051	16,017	614	3	1	7,718	1,419	3,536	14	
1977	42,213	19,518	600	2		9,500	2,146	2,996	15	1
1978	46,146	19,266	466	7		9,568	2,282	1,837	19	
1979	49,874	15,454	148	3		9,581	2,084	1,437	9	
1980	50,044	15,758	105	4		9,761	1,727	1,473	10	
1981	51,426	16,339	99	8	1	10,477	1,944	1,359	8	1
1982	46,995	16,074	139	2		9,980	2,201	1,234	7	
1983	40,459	19,160	169	6		10,841	3,107	1,261	6	
1984	26,195	22,215	79	12	3	10,525	3,892	1,054	6	1
1985	26,006	25,638	59	16	1	5,563	8,135	842	10	
1986	25,662	24,593	42	4		5,617	6,890	486	6	1
1987	25,910	22,330	12	13		5,472	7,095	313	5	
1988	25,605	23,155	9	13		4,781	7,140	293	12	
1989	24,329	24,542	13	4		4,603	5,657	230	14	1
1990	23,265	27,287	26	8	1	4,599	4,353	187	6	
1991	22,629	31,197	5	20	3	4,666	3,683	228	10	
1992	19,634	37,384	9	13	1	4,118	4,140	262	8	
Total	682,153	392,463	3,502	139	12	135,366	69,531	22,770	173	5

BICT; bovine intracardiac tumor

Table 3. Number of slaughtered cattle and bovine intracardiac tumor recorded in Gunma and Tochigi.

year	Gunma Prefecture		Tochigi Prefecture	
	cattle*	calf	cattle*	calf
1982	22,065	4,787	16,218	2,028
1983	23,623	5,140	16,276	2,080
1984	25,740	4,895	16,553	2,410
1985	28,520	4,382	16,826	1,920
1986	30,976	3,788	18,445	1,019
1987	30,907	3,002	19,671	894
1988	28,553	2,310	20,125	794
1989	26,514	1,771	18,235	694
1990	26,977	1,654	17,519	572
1991	29,632	1,488	18,640	392
1992	31,710	1,036	18,619	359
Total	305,217	34,253	197,127	13,162
BICT ¹	2	0	3	0

BICT¹; Total number of BICT collected during 1982-1992. *; Number of dairy and beef cattle

Table 4.
Profiles of cattle bearing bovine intracardiac tumor.

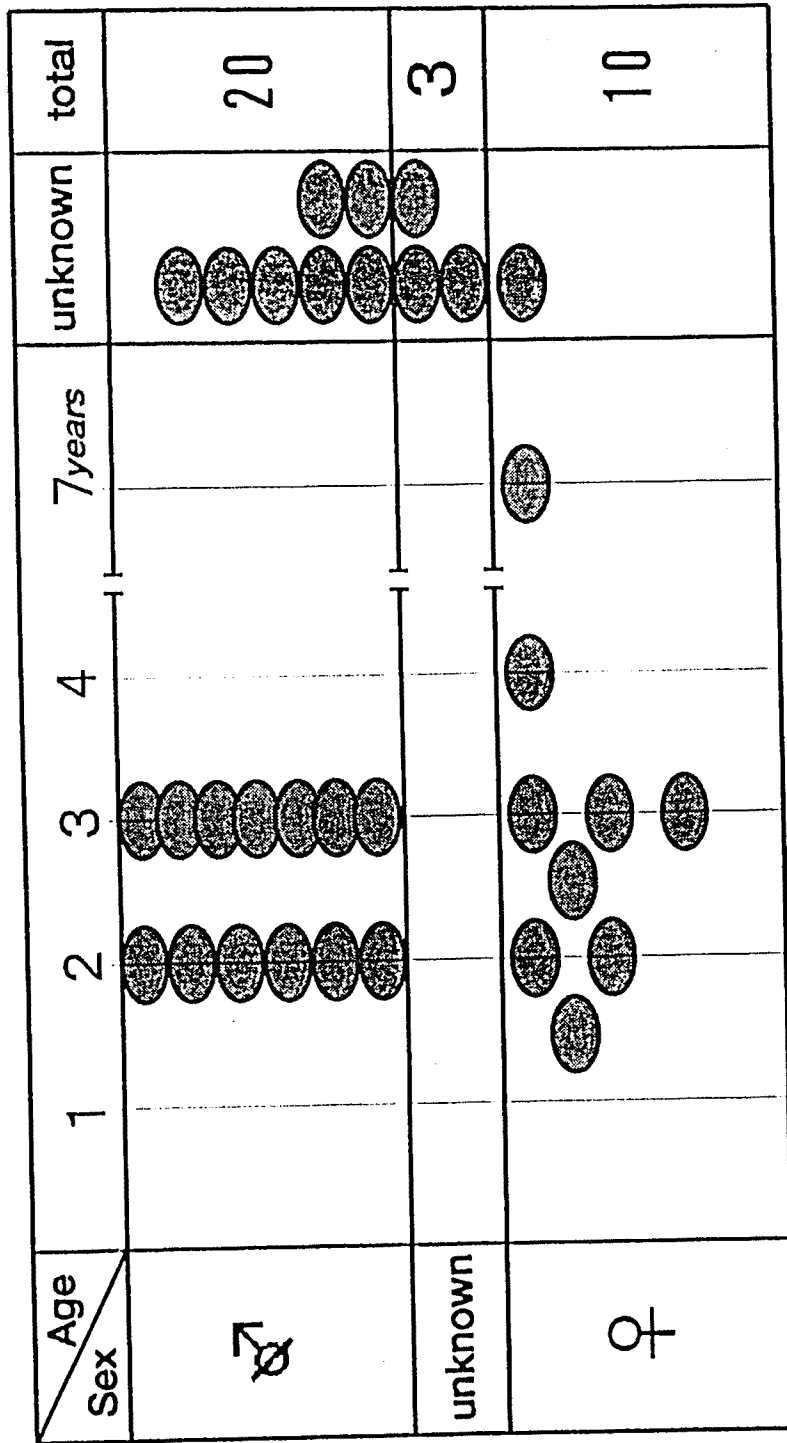


Table 5 (1). List of bovine intracardiac tumor.

Cattle No	Breed	Sex	Age (months)	Number of masses / size	Side	Site	Type	Tentative diagnosis	Laboratory
1	H-B	♂	36	(2) about Φ 3.5cm about Φ 2cm	Left	septal cusps of MV and aortic valve subatrial papillary muscle	A B	Schwannoma	Osaka city
2	H-B	♂	36	(1) 5X4X2.5cm	Left	subatrial papillary muscle	B	rhabdomyoma	Osaka city
3	H-B	♂	24	(1) 3X5X2cm	Right	major papillary muscle	B	hemangioma	Osaka city
4	B	♂	24	(1) about 4X5cm	Left	subauricular papillary muscle	B	rhabdomyoma	Okinawa Prefecture
5	H	♀	24	(2) 9.8X7.8X1.9cm 3.6X3.5X1.9cm	Left Left	subatrial papillary muscle septal cusps of MV	B A	Schwannoma	Kanagawa Prefecture
6	H	♂	24	(1) about 4X5cm	Left	subatrial papillary muscle	B	rhabdomyosarcoma	Saitama Prefecture
7	H	♀	36	(1) 10X9X7cm multinodular	Right	septal cusps of TV to minor papillary muscle	C	Schwannoma	Osaka Prefecture
9	H-B	♂	36	(1) about 4X5cm	Left	aortic valve	A	hemangioma	Osaka city
10	H-B	♂	?	(1) about Φ 7cm	Left	parietal cusps of MV	A	Schwannoma	Osaka city
11	?	?	?	(1) 3X2.5cm	Left	subatrial papillary muscle	B	Schwannoma	Osaka city
13	H-B	♂	?	(1) about Φ 4cm	Right	minor papillary muscle	B	Schwannoma	Osaka city

Table 5 (2). List of bovine intracardiac tumor.

Cattle No	Breed	Sex	Age (months)	Number of masses / size	Side	Site	Type	Tentative diagnosis	Laboratory
16	H	♂	36	(2) 3.0X3.5X2.0cm about 0.3 cm	Left	subatrial papillary muscle	B	Schwannoma	Hiroshima Prefecture
17	B	♂	36	(1) about Φ 3.5cm	Right	minor papillary muscle	B	rhabdomyoma	Hyogo Prefecture
18	H	♀	36	(1) about 5.0X2X2cm	Right	unknown papillary muscle	B	rhabdomyoma	Tottori Prefecture
19	B	♀	48	(1) about Φ 6.5cm	Left	septal cusps of MV	A	hemangio-sarcoma	Tokyo Prefecture
20	H	♂	?	(1) 1.5X1.5X1cm	Left	subauricular papillary muscle	B	rhabdomyoma	Tochigi Prefecture
21	H	♀	36	(5) 5-7cm 3-5cm	Left	(3) subatrial papillary muscle	B B B	rhabdomyoma	Yamagata Prefecture
22	H	♀	28	(1) about 3X4cm	Right	septal cusps of TV	A	rhabdomyoma	Okayama Prefecture
23	H	♀	84	(1) about 2.5X1.5cm	Right	minor papillary muscle	B	unclassified	Tochigi Prefecture
26	H	♂	?	(1) about Φ 3.5cm	Left	subatrial papillary muscle	B	BICT	Gifu Prefecture
27	H	♂	24	(1) 7.8X4.8X3.6cm	Right	minor papillary muscle	P. M. to TV C	BICT	Kanagawa Prefecture
28	H	♂	24	(1) about Φ 2cm	Left	subauricular papillary muscle	B	BICT	Fukushima Prefecture

Table 5 (3). List of bovine intracardiac tumor.

No	Cattle Breed	Sex	Age (months)	Number of masses / size	Side	Site	Type	Tentative diagnosis	Laboratory
29	?	?	?	(1)4.2X2.9X2.5cm	Left	unknown papillary muscle	B	Schwannoma	Kanagawa Prefecture
30	H	♀	24	(1)2.5X2.1X1.4cm	Left	subauricular papillary muscle	B	Schwannoma	Kanagawa Prefecture
31	?	?	young	(1)Φ3cm	Left	unknown papillary muscle	B		Gunma Prefecture
32	B	♀	18	(1)7.5X6X5cm	Right	minor papillary muscle to TV	C	rhabdomyoma	Shizuoka Prefecture
33	H-B	♂	?	(1)2.3X2.1cm	Left	unknown papillary muscle	B		Osaka city
34	H	♀	24	(1)5×5×3cm	Left	aortic valve	A		Osaka city
36	H-B	♀	?	(1)4×3×3cm	Right	minor papillary muscle	B		Osaka city
39	B	♂	?	(1)about Φ4cm	Right	minor papillary muscle	B		Osaka city
40	H-B	♀	?	(1)4X2.8cm	Left	subauricular papillary muscle	B		Osaka city
41	H	♀	36	(1)3.8X2.5cm	Left	unknown papillary muscle	B		Gunma Prefecture
43	H	♀	36	(1)7X6X4cm	Right	minor papillary muscle to angular cusps of TV	C		Tochigi Prefecture

? : unknown, Φ: diameter [Site] TV:tricuspid valve, MV:mitral valve

[Breed] H-B:Crossbred cattle between Holstein Friesian and Japanese Black B:Japanese Black, H:Holstein Friesian

type A: involving valve, B:involving papillary muscle, C:involving valve and papillary muscle

Table 6. Immunostaining results of bovine intracardiac tumor.

components of BICT	antigen	actin	smooth muscle actin	desmin	vimentin	s-100 protein	type 4 collagen	von Willebrand factor
pattern A area								
spindle cell	+	+	-	+	+	+	±*	-
large cell	-	-	-	+	+	+	±#	+
pattern B area								
endothelium	-	-	-	+	+	+	±#	+
spindle cell	+	+	-	+	+	+	±*	-
myxomatous area	-	-	-	+	+	+	-	-
smooth muscle bundle	+	+	+	-	-	-	-	-

+ ; positive - ; negative # ; cytoplasm and basement membrane - like structure

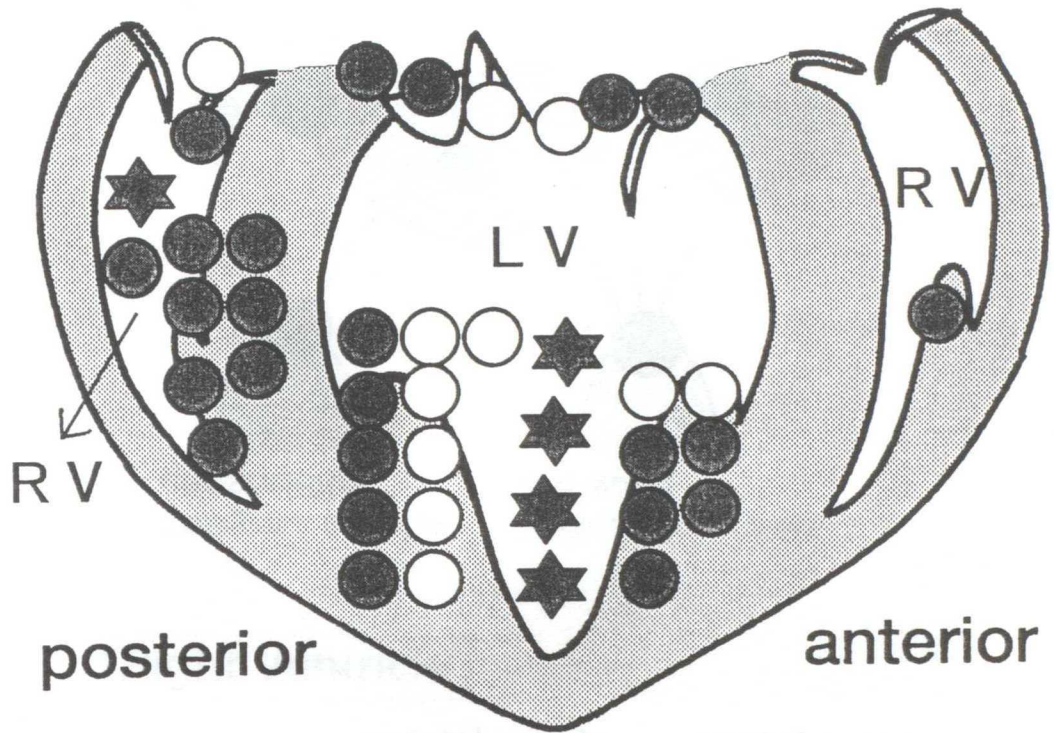
± ; partly positive * ; basement membrane - like structure

Table 7. Bovine primary cardiac tumors in the previous papers.

	Myogenic tumor	Neurogenic tumor	Angiogenic tumor	Fibroblastic tumor	Chemodectoma	Others
Original articles						
Magnusson (1961)		Neurofibroma(3) Schwannoma(11)	(2)	F(23) FS(5) F(5) FS(3)		Myxoma(1) Sarcoma(2) unknown(3)
Almejew (1965)	R(1)					
Monlux (1956)		Schwannoma(7)	Angioma(2)			other(1)
Priester (1980)	Myosarcoma(1)					Hamartoma(1)
Smith (1961)	L+LS(2) R+RS(1)	Neurofibroma(3)	Hemangioma(4)	F+FS(11)		Mesothelioma(3)
Taniyama (1981)	L(1)					
Misdrop (1967)	R(1)					
Monlux (1953)		Schwannoma(6)		FS(2)		other(6)
Case reports						
	Monlux (1972) RS(1)	Pamukcu (1953) Schwannoma(1)	Fisher (1965) HS(1) Watson (1990) Angiomatosis(1)	Webster (1966) FS(1)	Schmidt (1992) (1) Higashi (1987) (1) Yates (1981) (1) Ladds (1975) (1) Smith (1972) (1)	Silvestro (1967) Globomyeloma(1) Ferret (1930) Myxoma(1) Ball (1924) Myxoma(1) Cannfield (1979) Myxoma(1) Pines (1939) Myxoma(1)
	Labie (1955) RS(1) Macchimi (1936) R(1) Marcato (1962) RS(1)	Szazados (1974) Neurinoma(1)				
Total 130 cases	11	32	10	50	5	22

RS:Rhabdomyosarcoma, R:Rhabdomyoma, L:Leiomyoma, LS:Leiomyosarcoma, HS:Hemangiosarcoma, FS:Fibrosarcoma, F:Fibroma

Fig.1 Distribution of BICT in the heart (1).



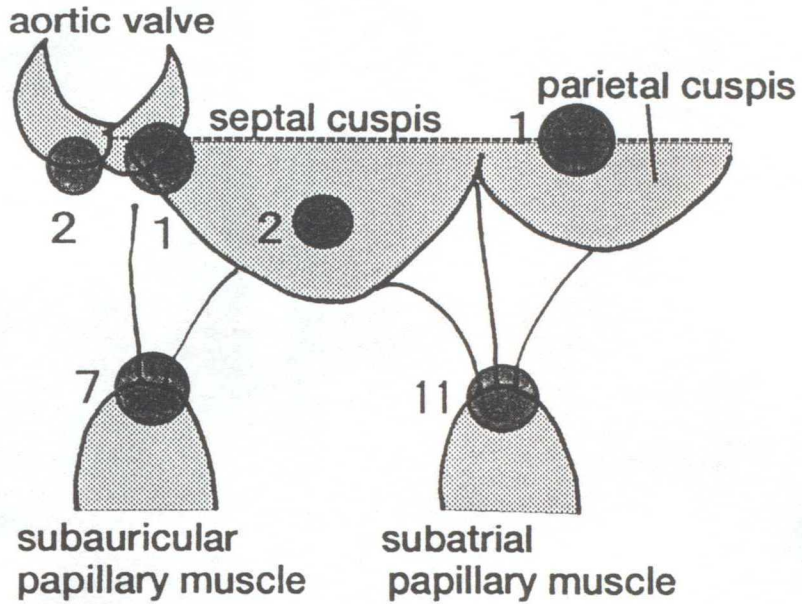
LV: left ventricle
RV: right ventricle

○ : multiple
● : solitary

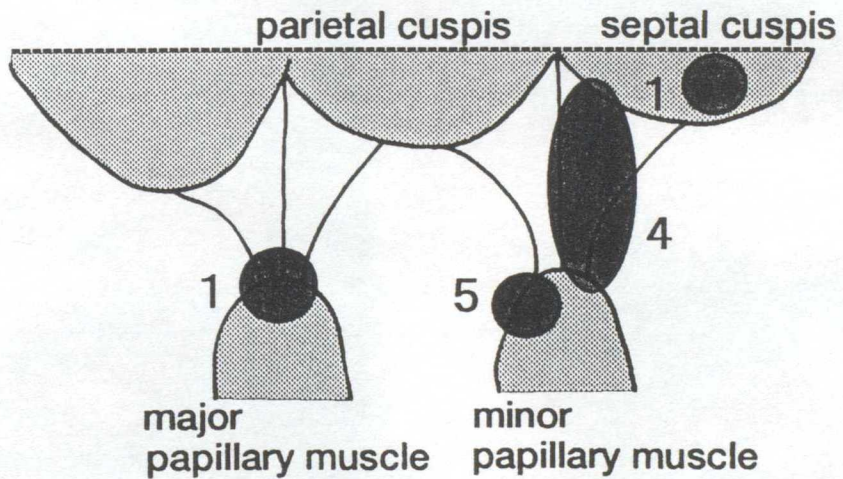
★ : Cases located in papillary muscle of unknown site

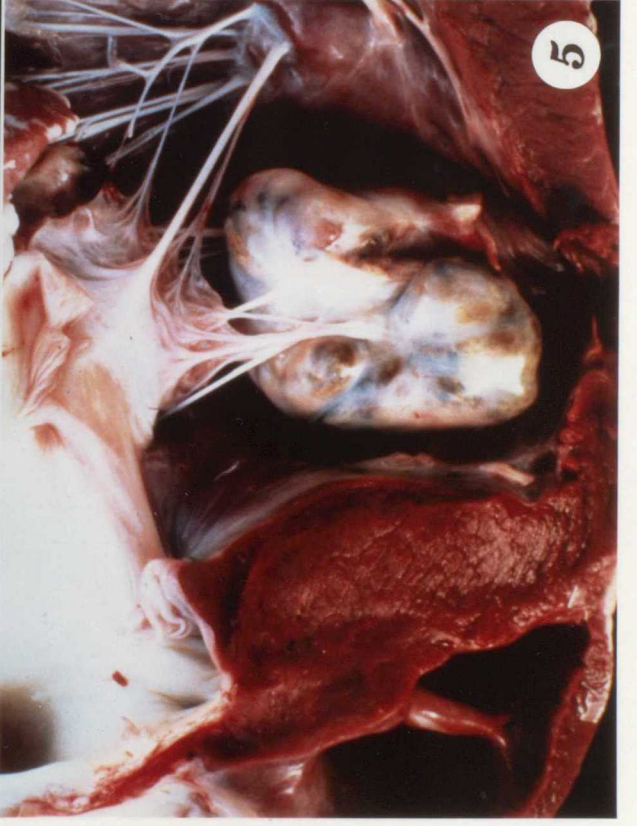
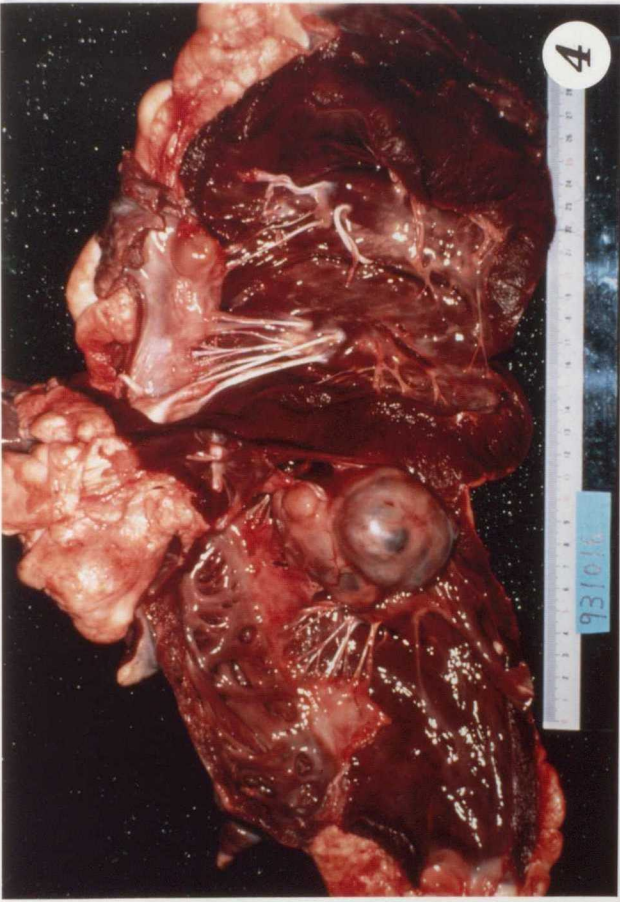
Fig.2 Distribution of BICT in the heart (2).

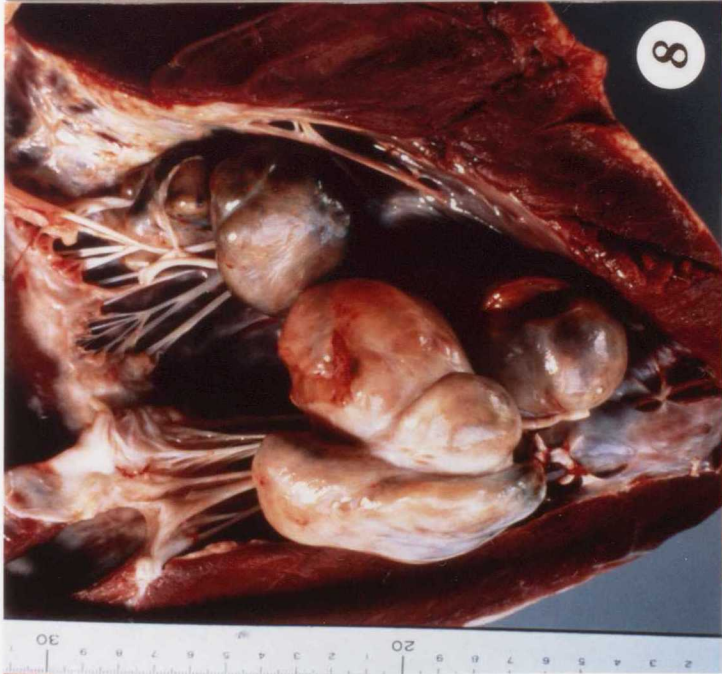
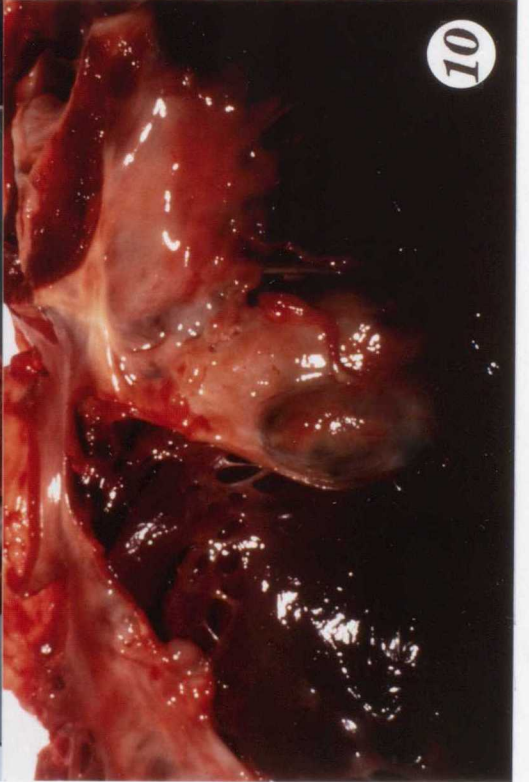
Left Ventricle

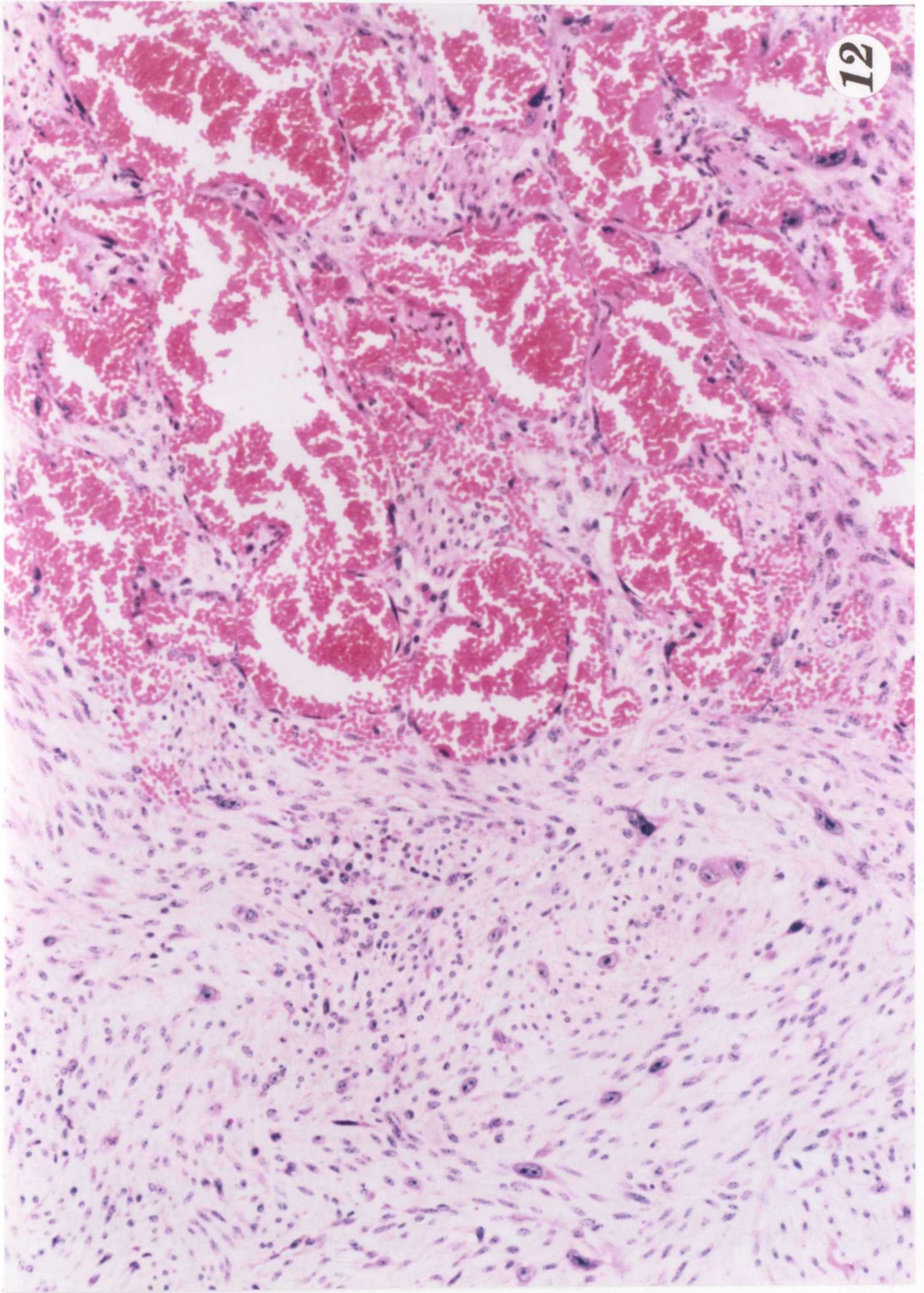


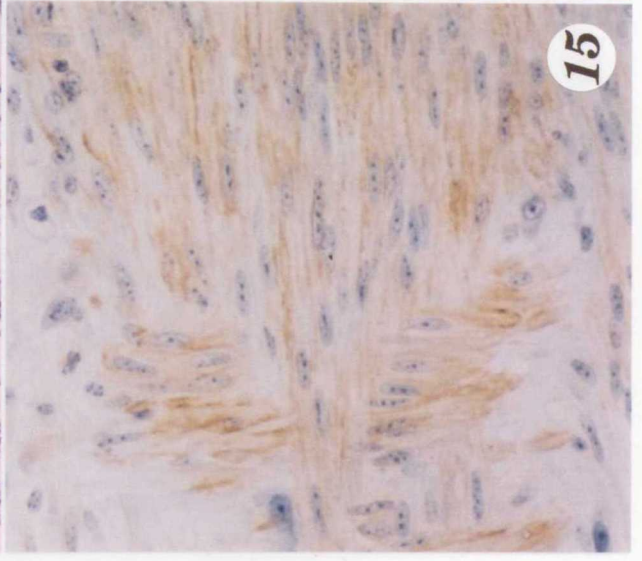
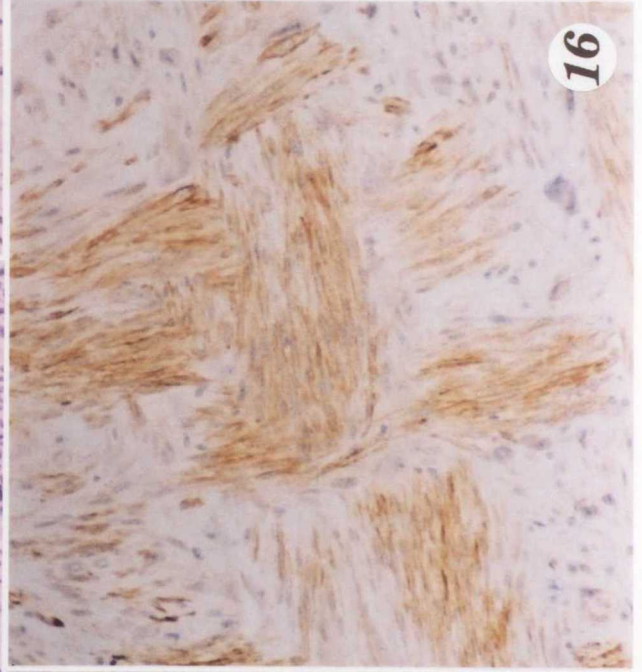
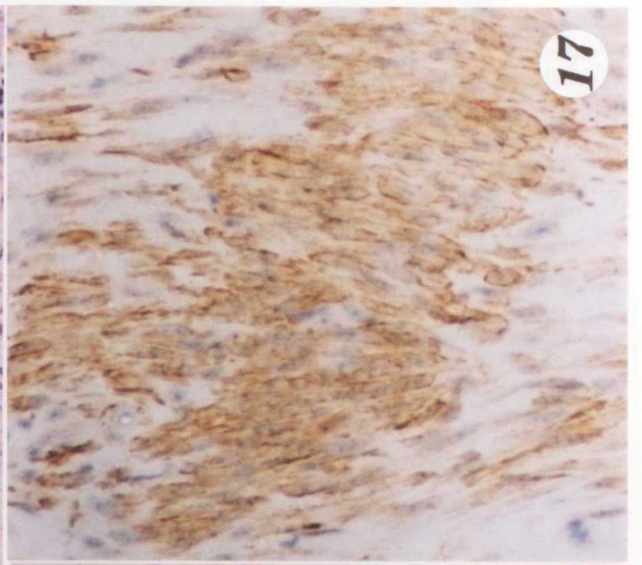
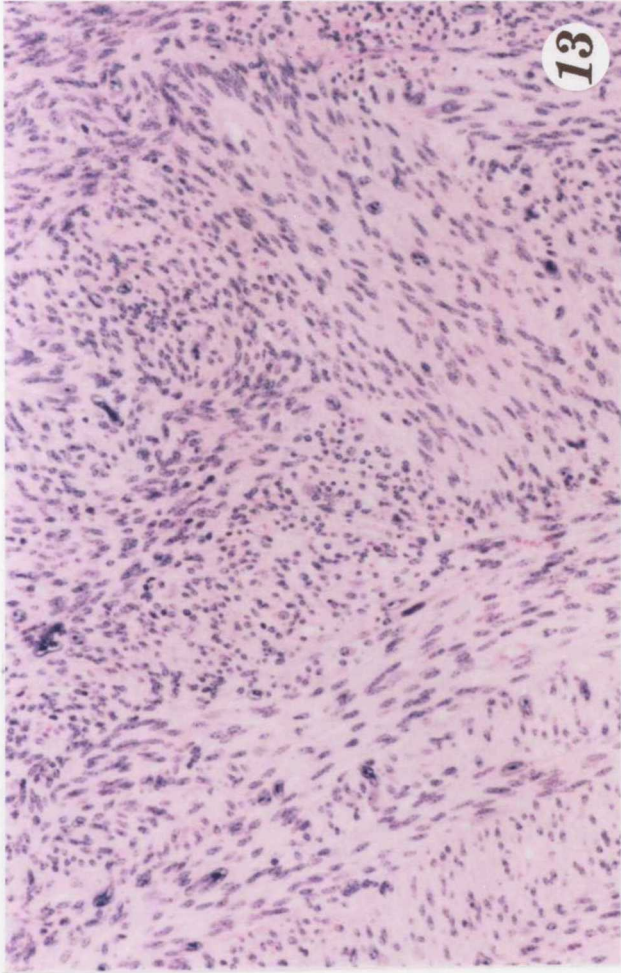
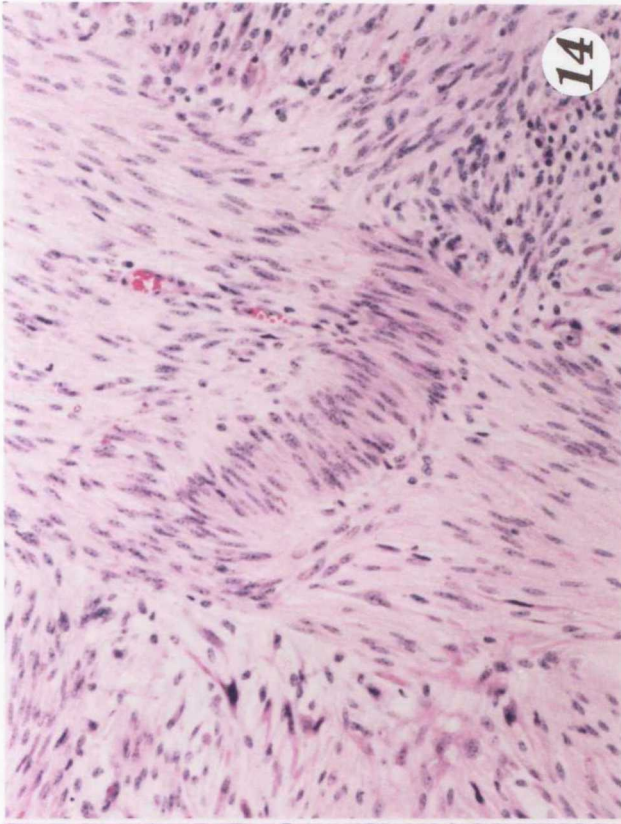
Right Ventricle

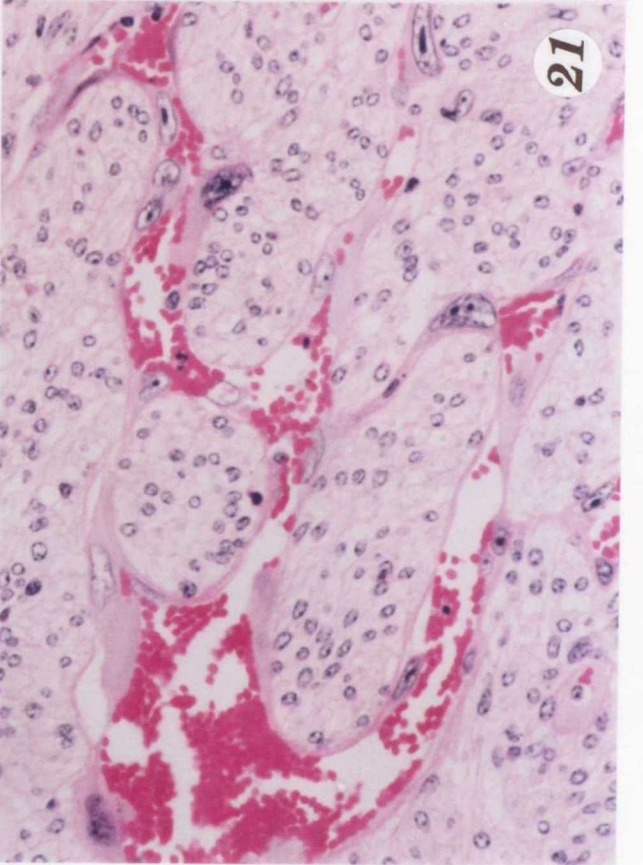
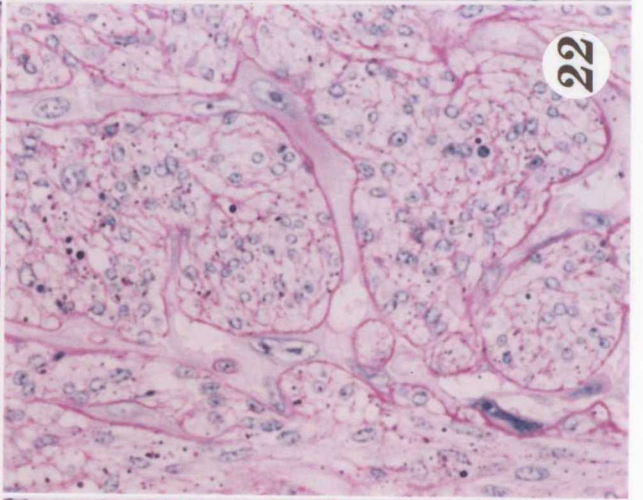
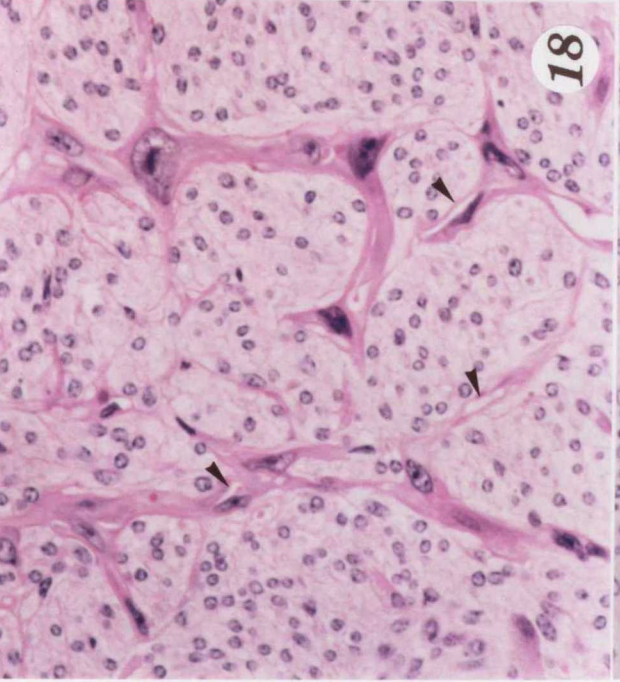
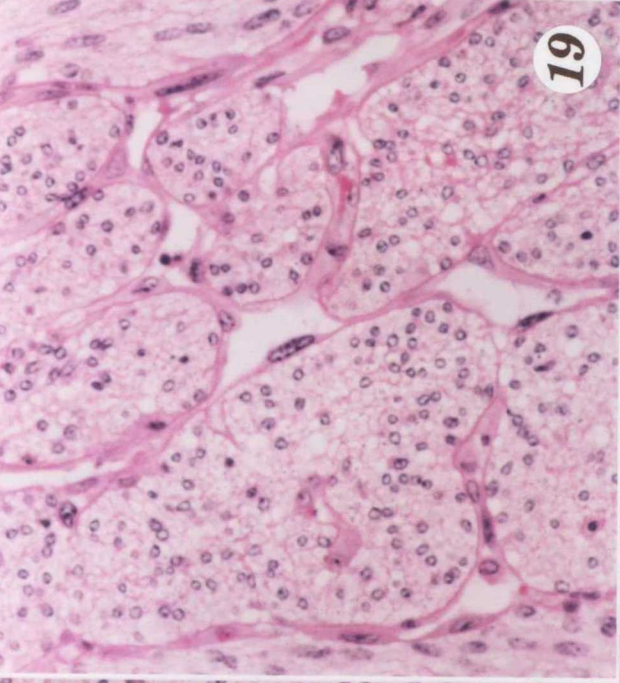
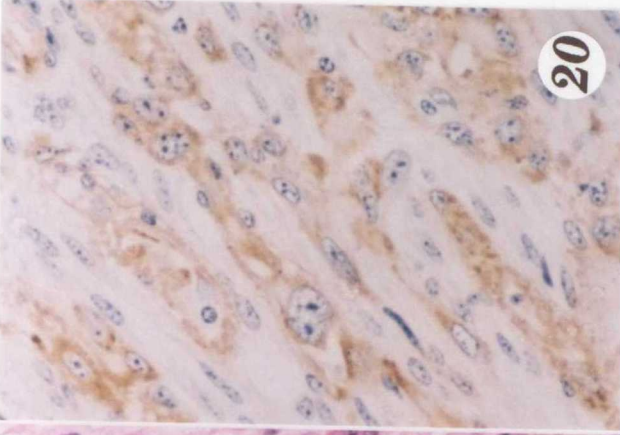


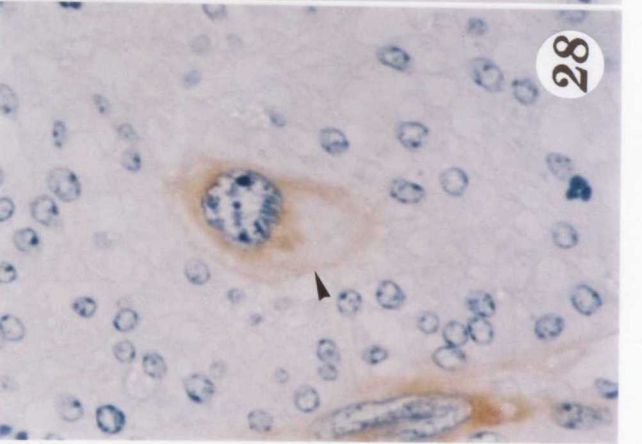
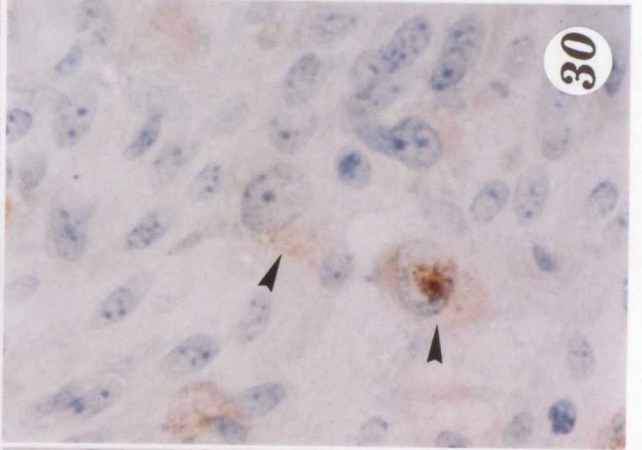
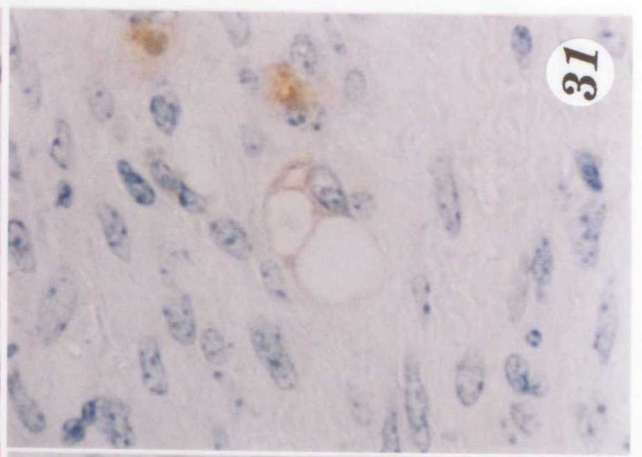
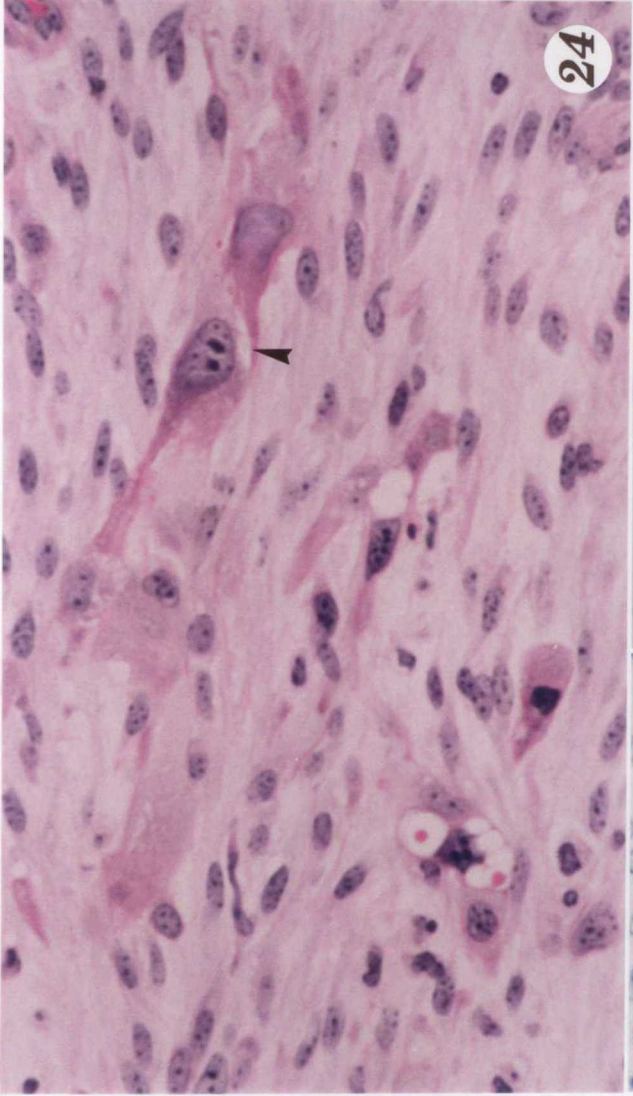
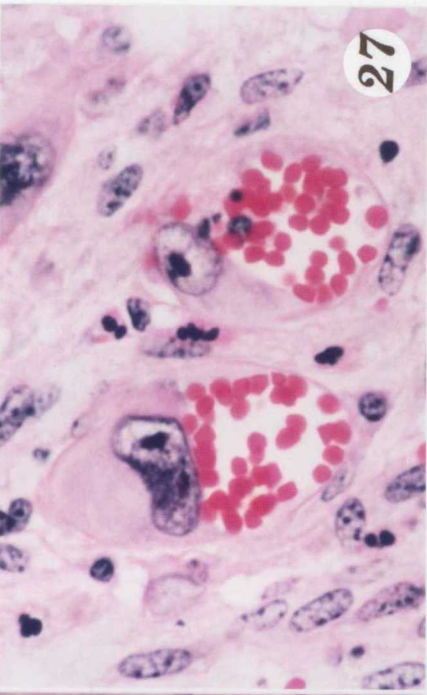


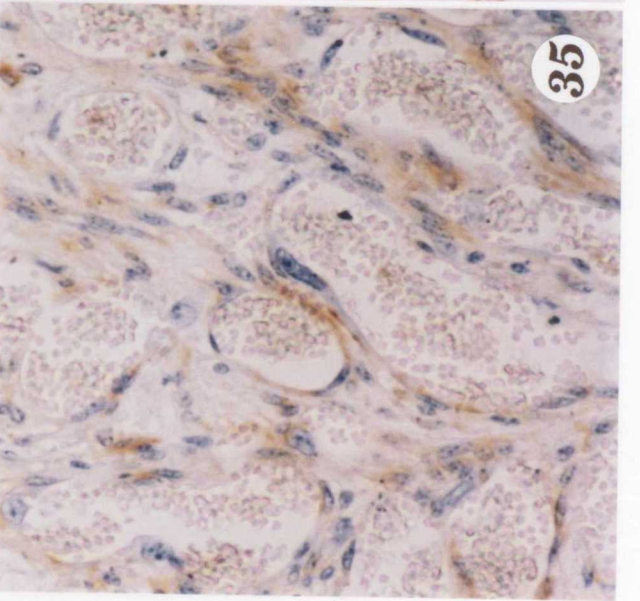
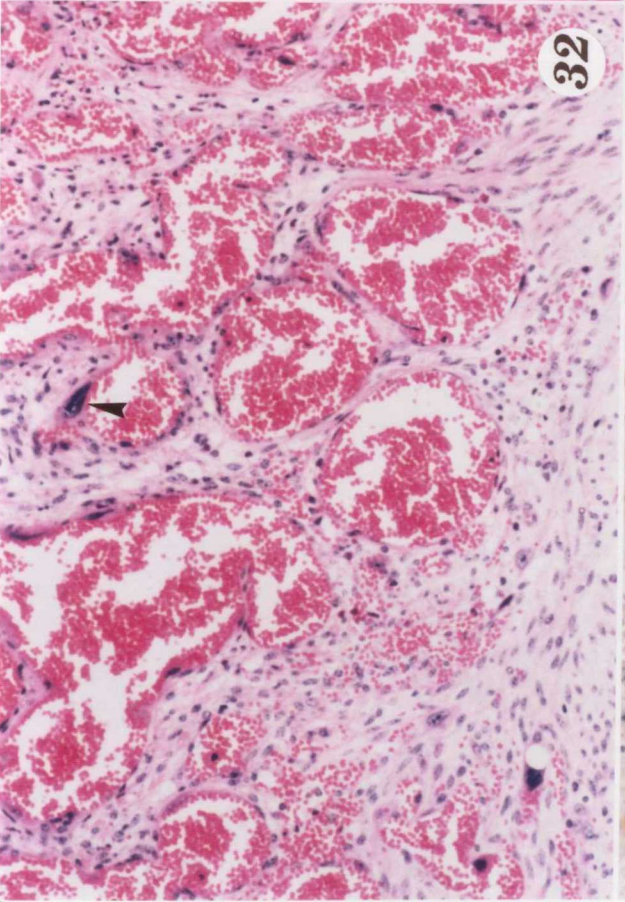
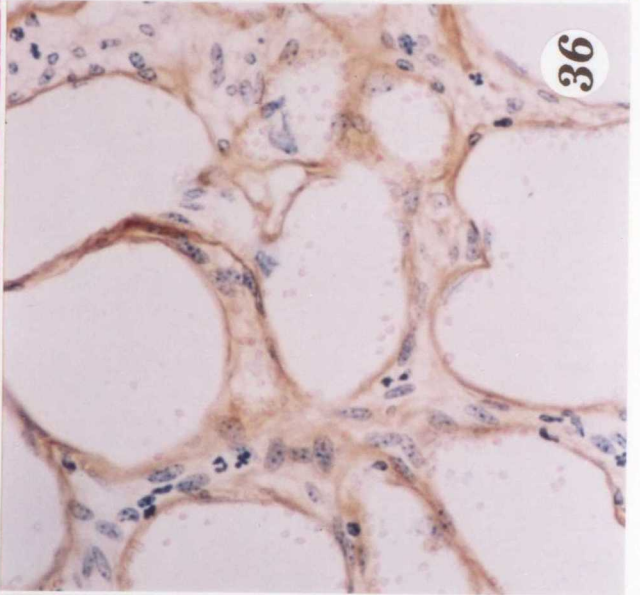
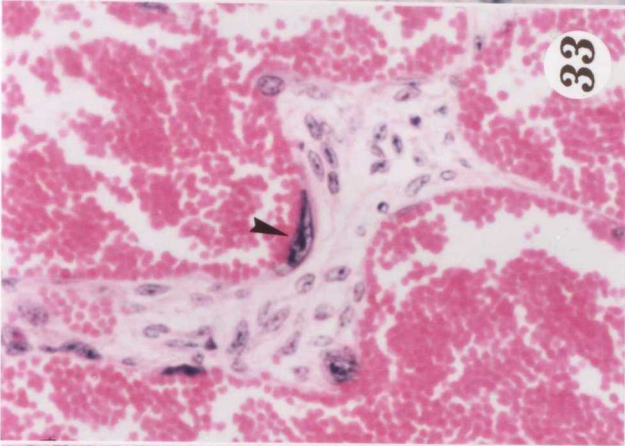
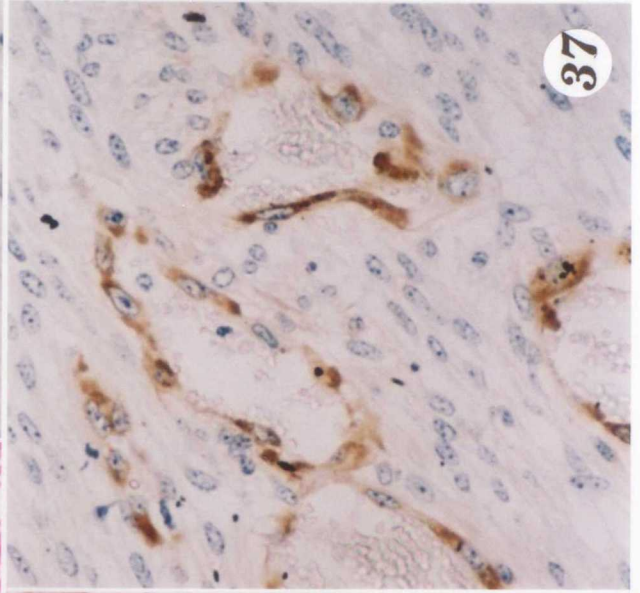
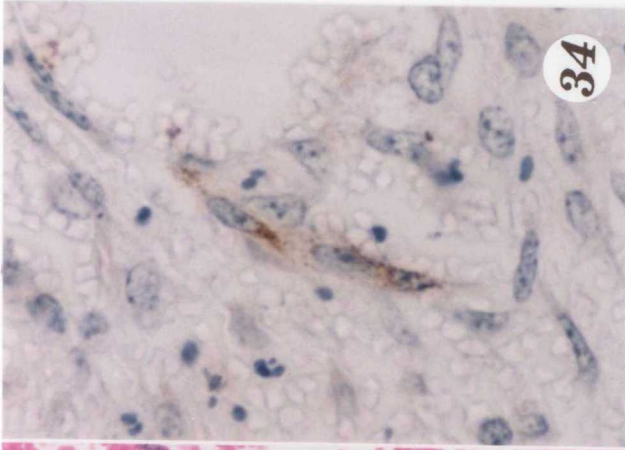


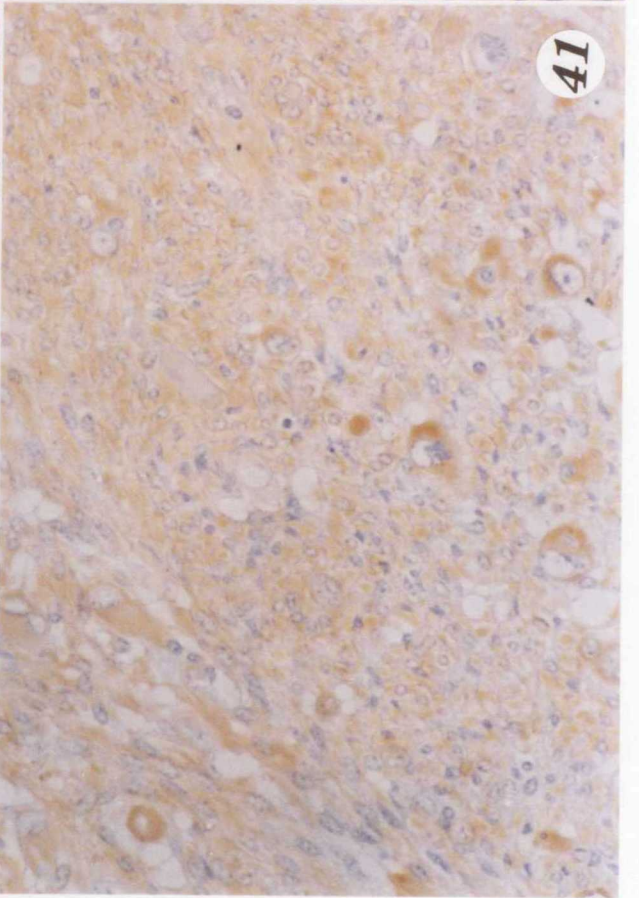
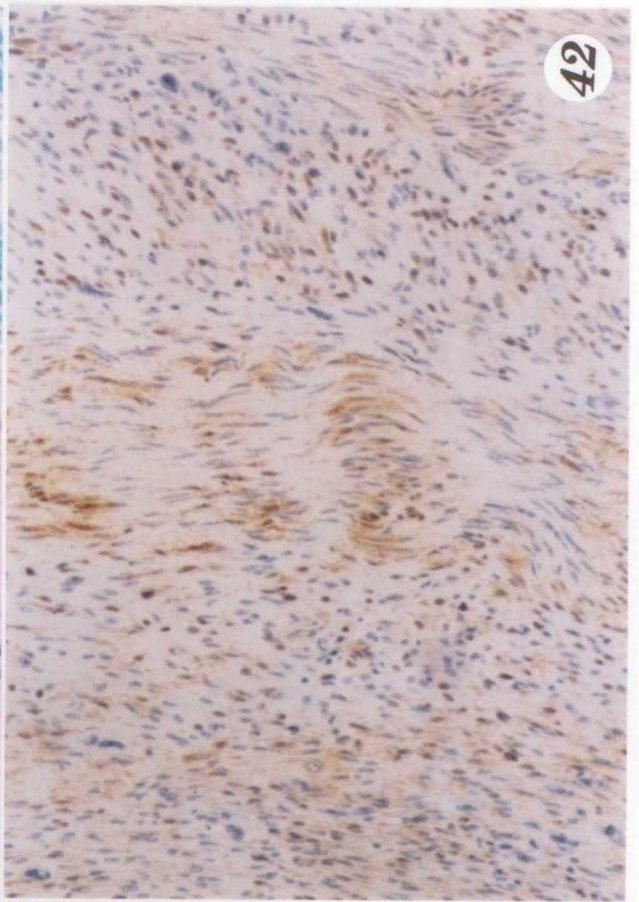
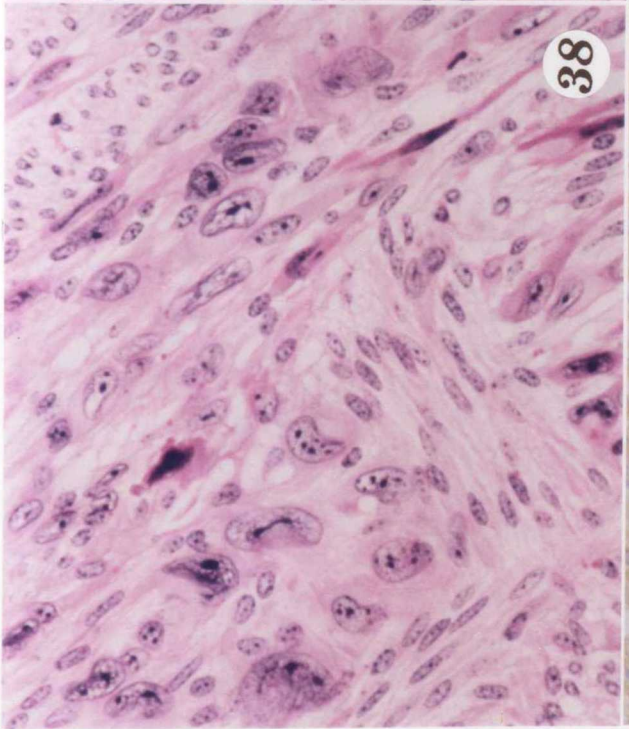
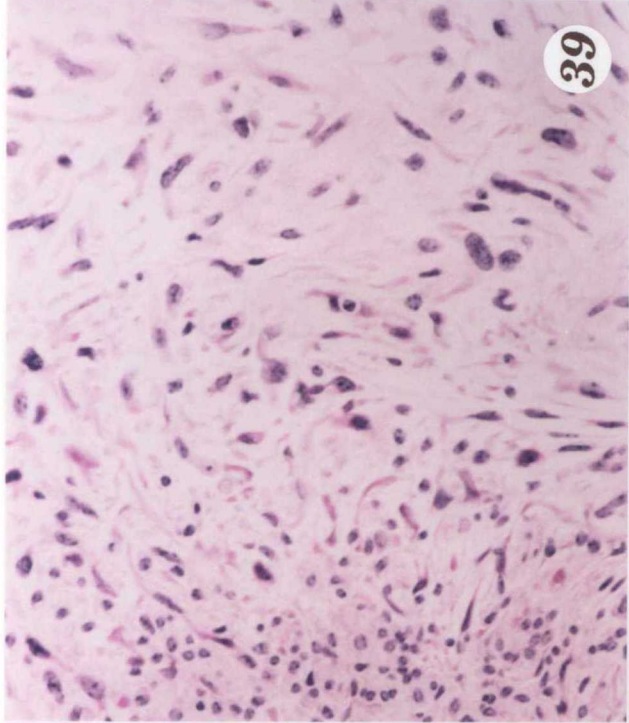
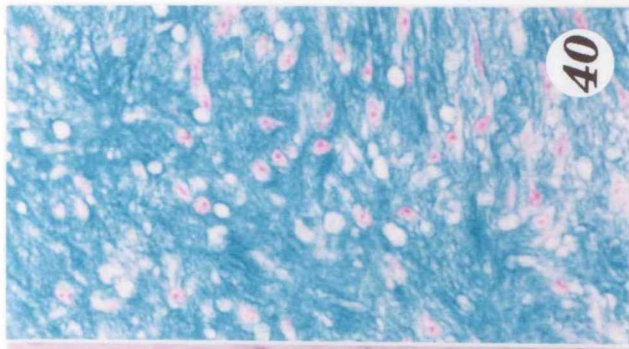


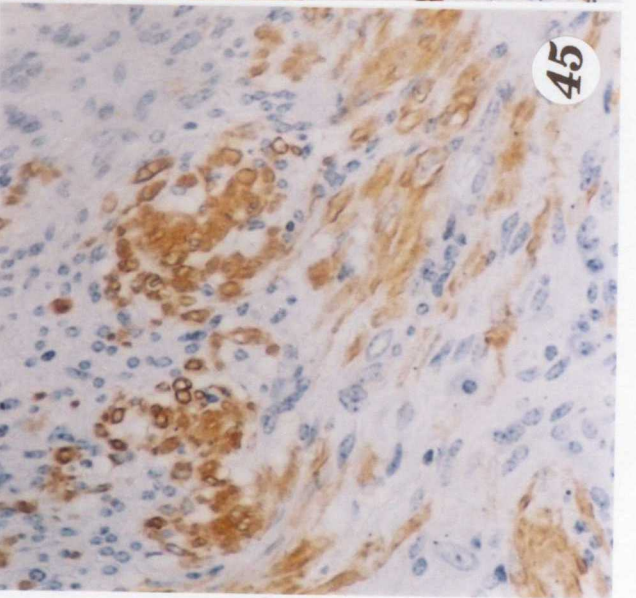
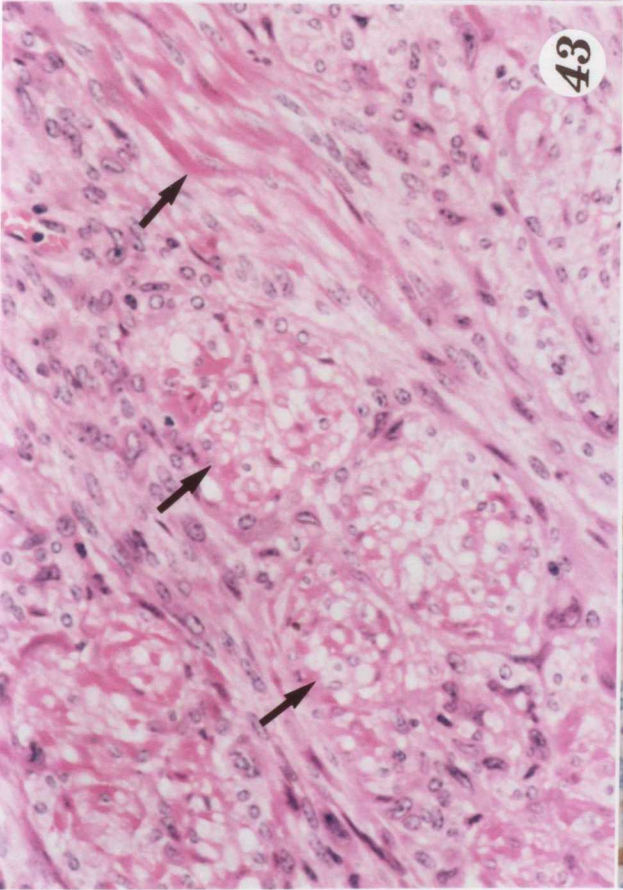
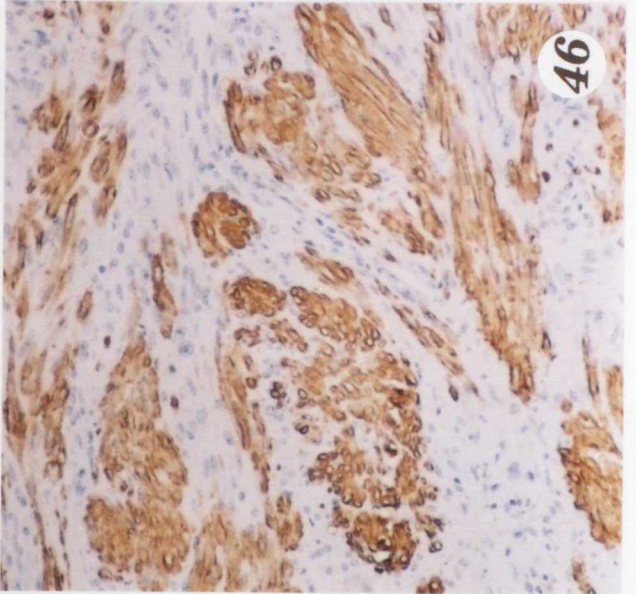
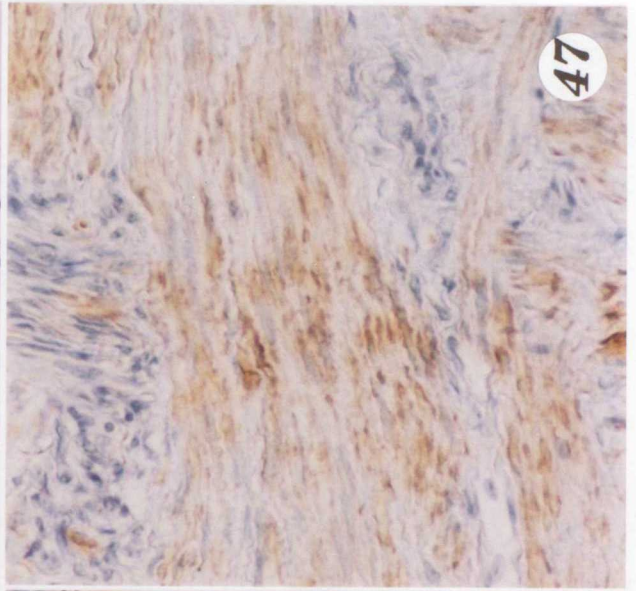
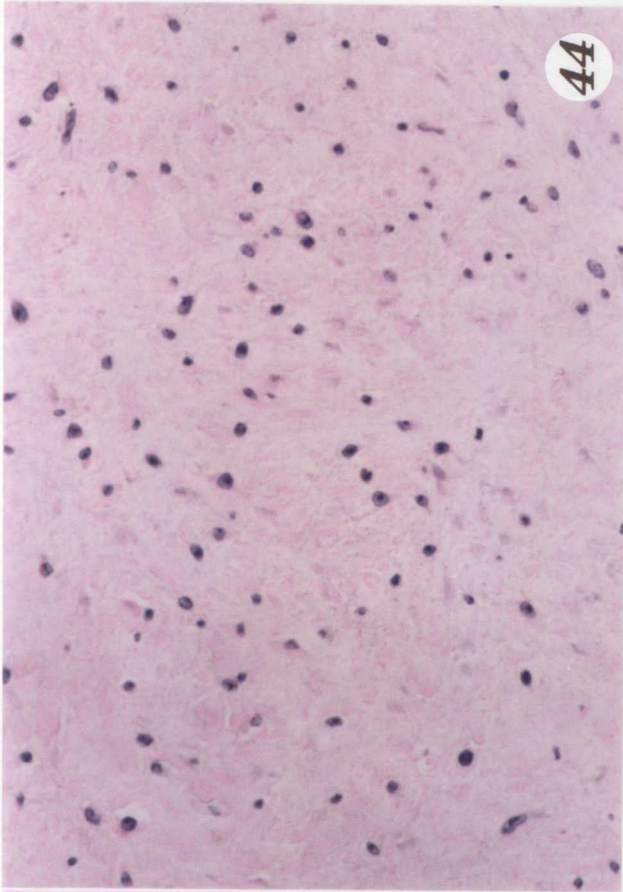


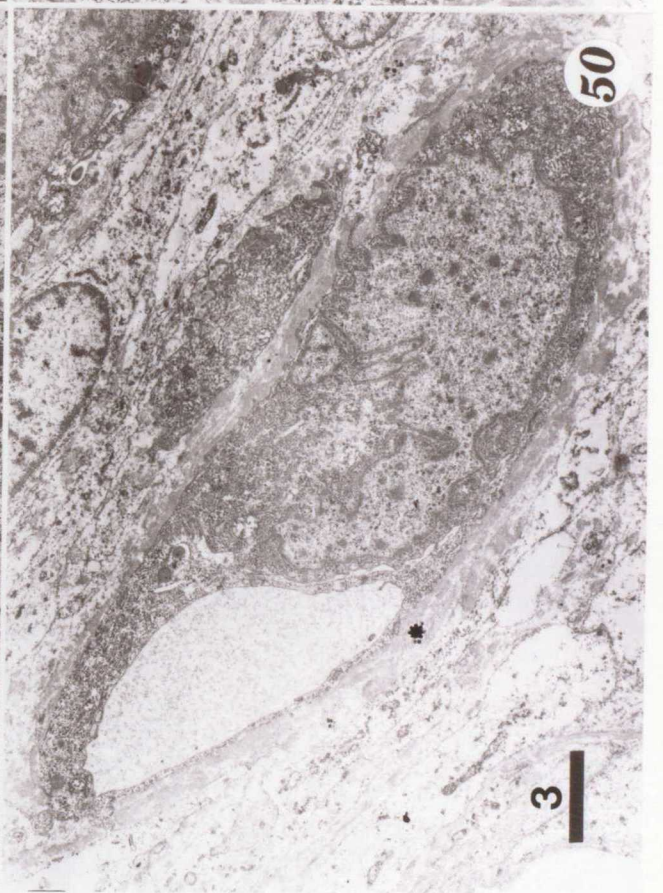
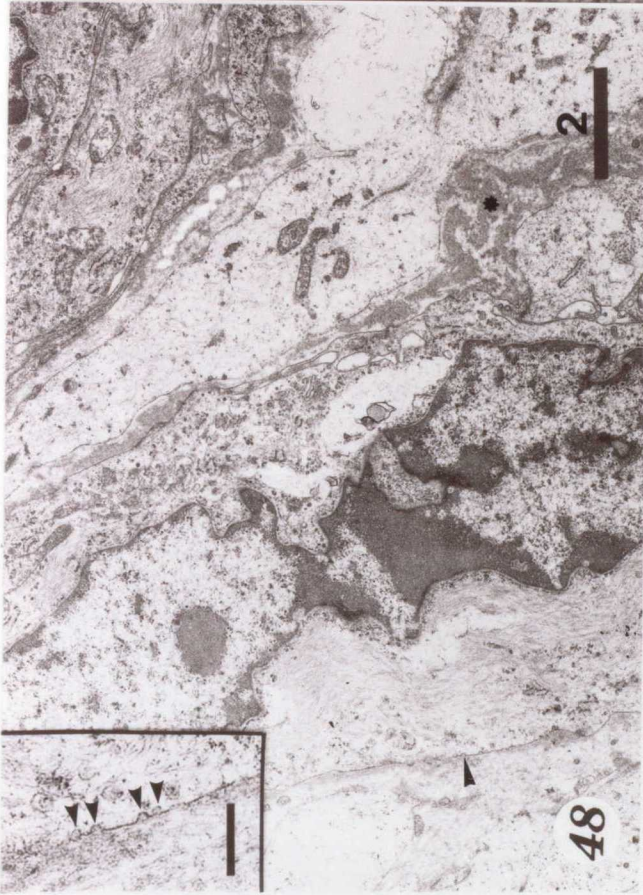
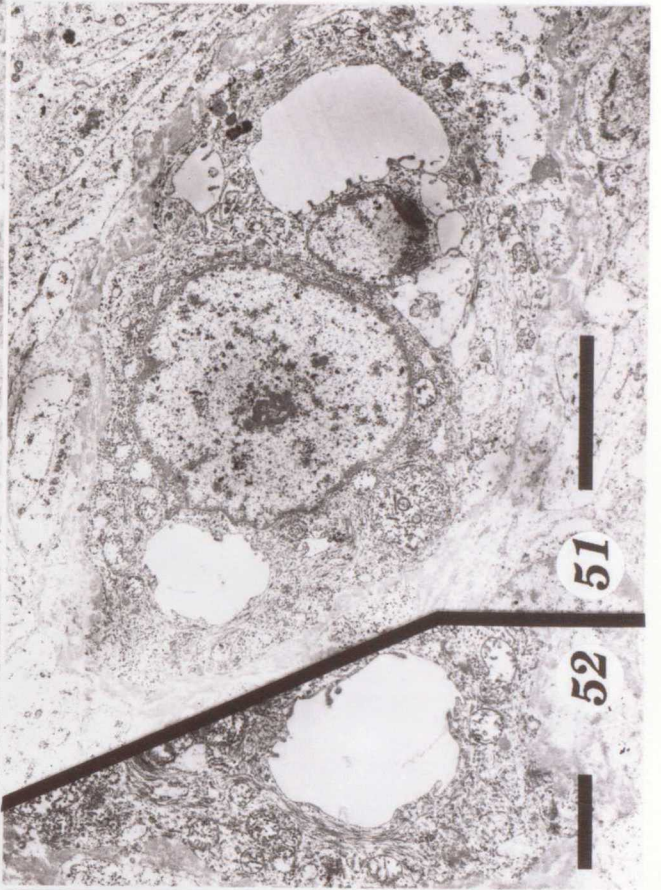




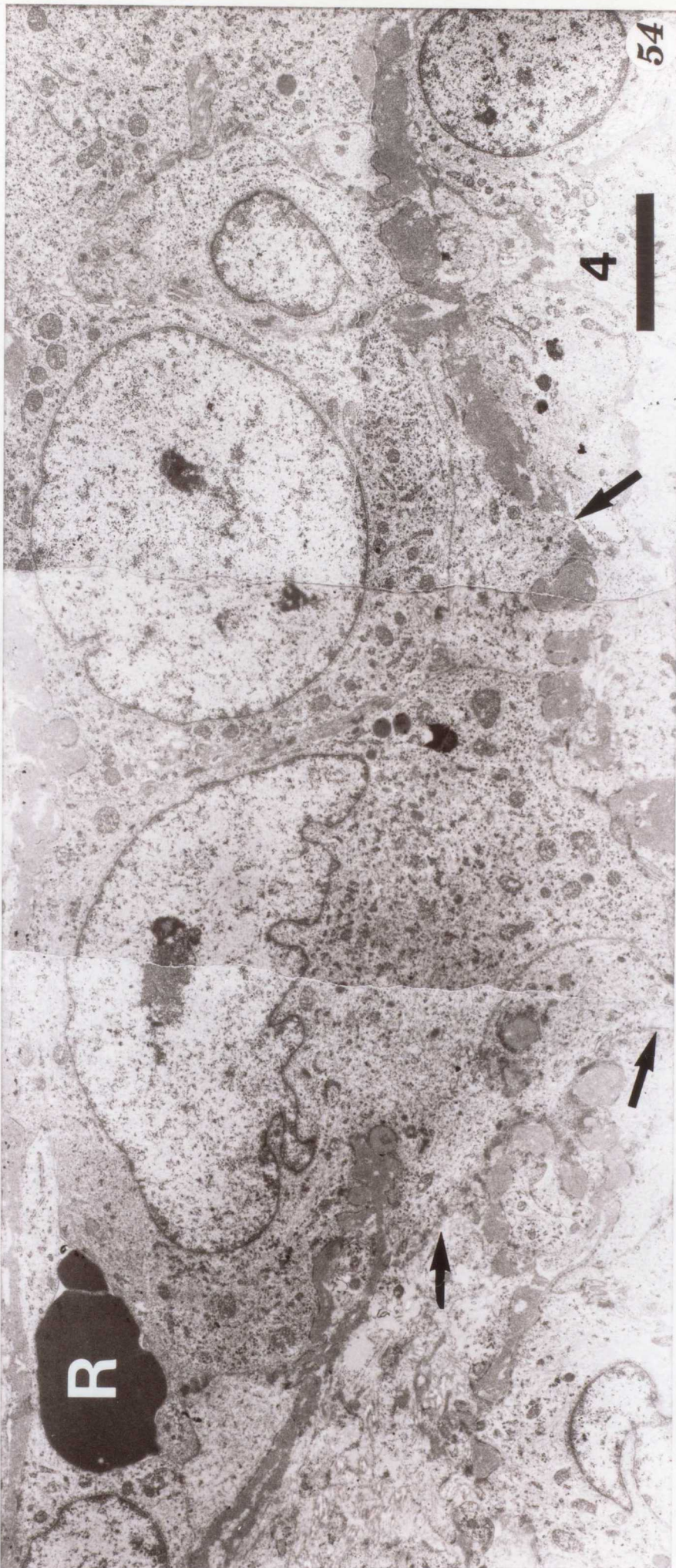


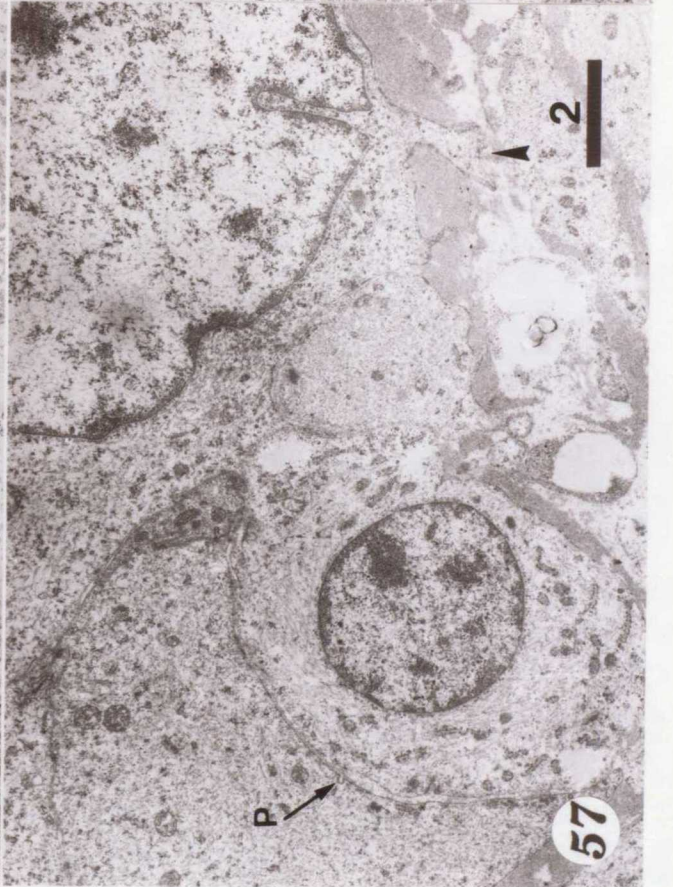
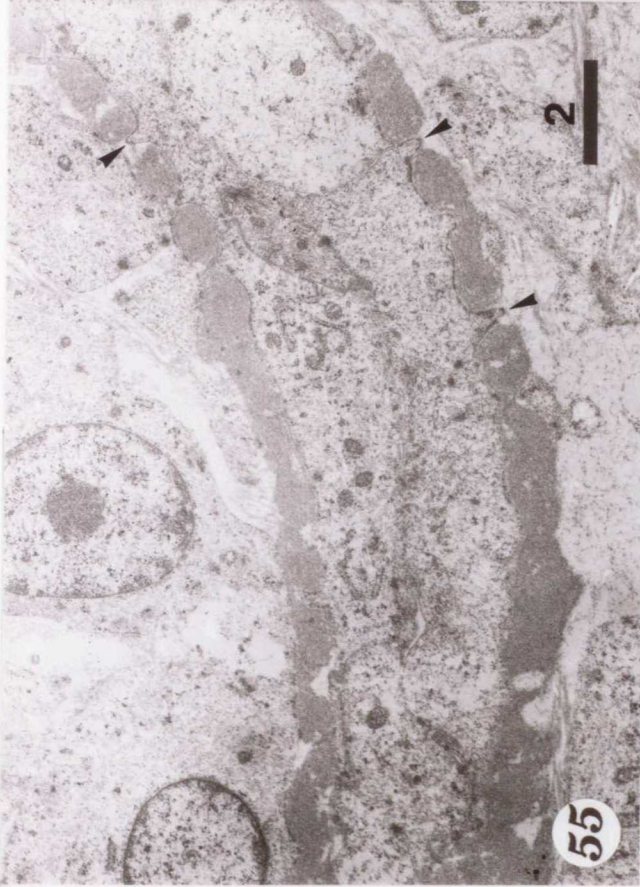
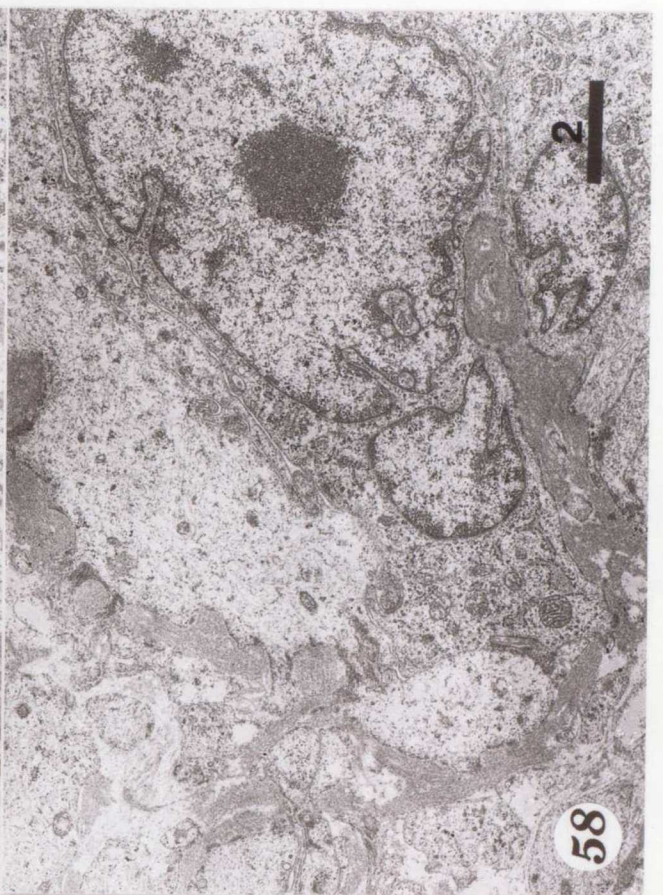
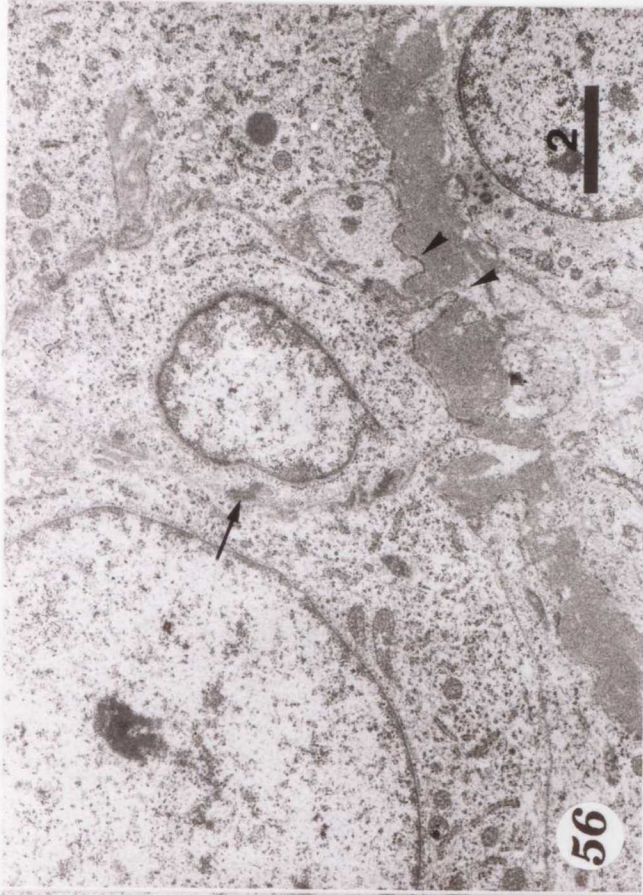


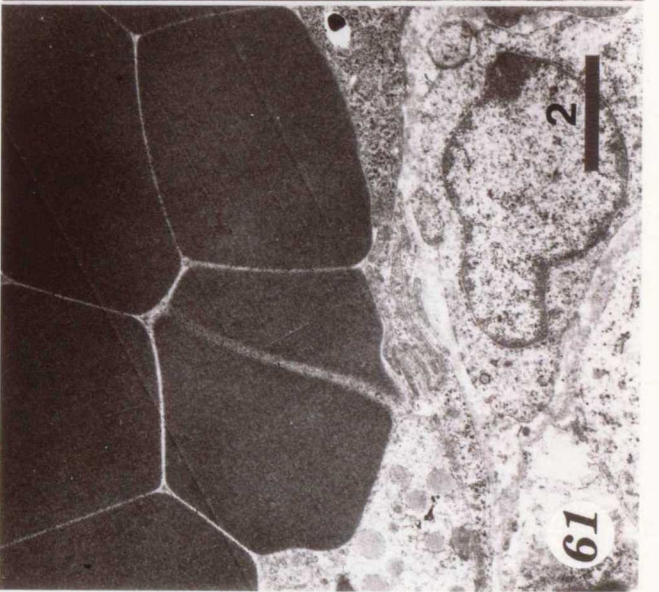
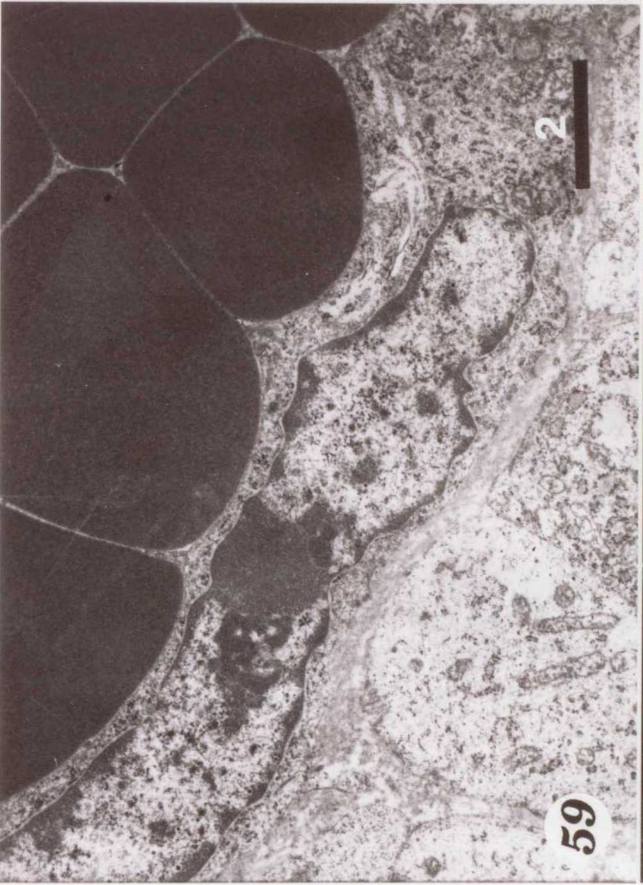
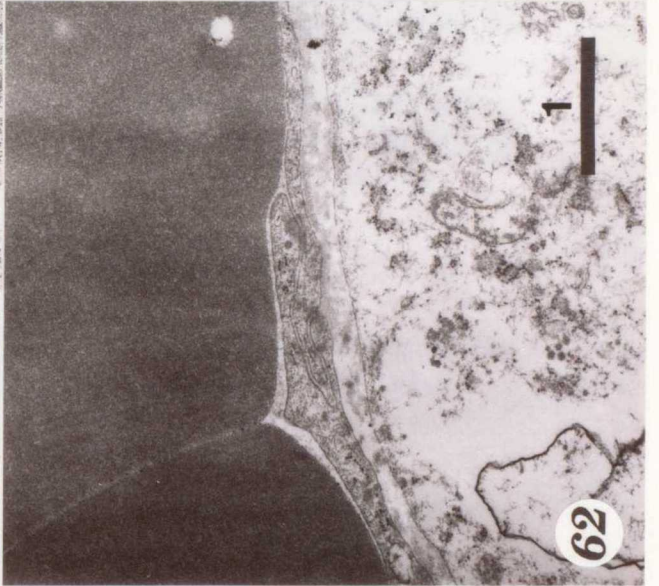
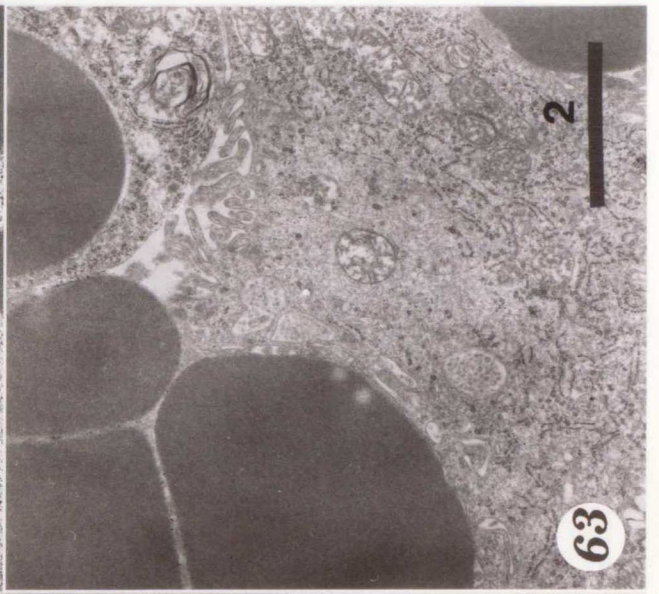
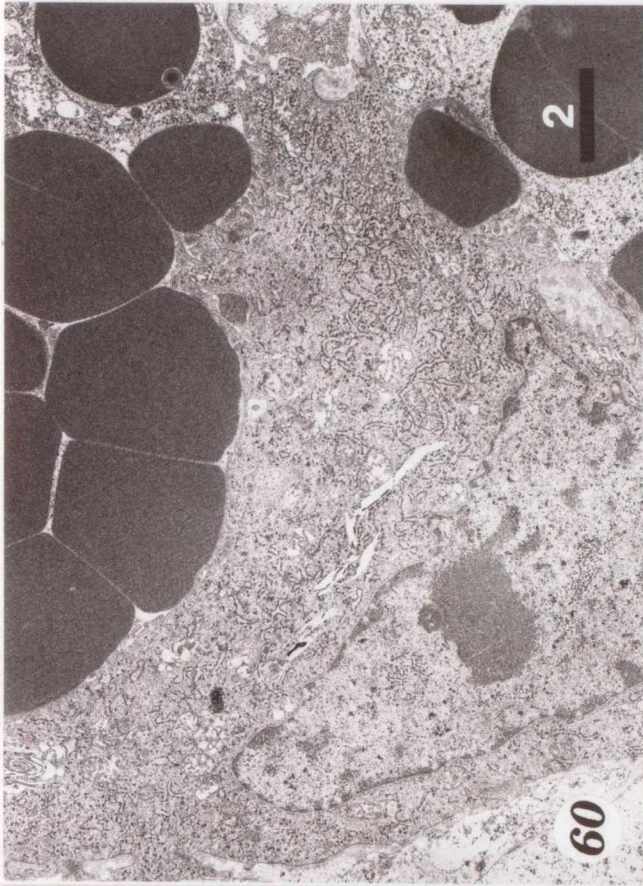












Legend to figures and photographs.

Fig. 1 Distribution of bovine intracardiac tumor in the heart(1).

Fig. 2 Distribution of bovine intracardiac tumor in the heart(2).

Fig. 3 Case No. 30(2-year-old, heifer). Left ventricle. Single tumor mass (arrow) at the top of subauricular papillary muscle. (Solitary; type B, 2.5x2.4x1.4 cm).

Fig. 4 Case No.43(3-year-old, steer). Right ventricle. Tumor mass located from minor papillary muscle to angular cuspis of tricuspid valve. (Solitary; type C, 7x6x4 cm).

Fig. 5 Case No. 6(2-year-old, steer). Left ventricle. Egg-sized tumor mass involving subatrial papillary muscle (Solitary; type B).

Fig. 6 Case No. 20(Age unknown, castrated male). Left ventricle. Tumor mass at the top of subauricular papillary muscle. (Solitary; type B, 1.5x1.5x1 cm).

Fig. 7 Case No. 6. Cut surface of tumor shown in Fig. 6.

Fig. 8 Case No. 21(3-year-old, female). Left ventricle. Five masses involving papillary muscles and chordae tendineae. (Multiple tumor masses; type B).

Fig. 9 Case No. 5(2-year-old, steer). Left ventricle. Tumor masses in subatrial papillary muscle and on septal cuspis of mitral valve(arrow). (Multiple tumor masses; type B and A, 9.8x7.8x1.9 cm. 3.6x7.3x1.9 cm).

Fig. 10 Case No. 22(28-month-old, steer). Right ventricle. Pigeon-egg sized tumor mass on septal cuspis of tricuspid valve.(Solitary; type A).

Fig. 11 Case No. 1 (3-year-old, steer). Left ventricle. Tumor mass in subatrial papillary muscle(arrow) and tumor mass involving septal cuspis of mitral valve and aortic valve. (Multiple tumor masses; type B and A).

Fig. 12 Case No. 22. Two main components of bovine intracardiac tumor. Left; proliferation of spindle cells (Pattern A). Right; cavernous hemangiomatous area (Pattern B). H&E stain. x349.

Fig. 13 Case No. 22. High magnification of Pattern A. Spindle cells forming fascicles with some large cells. H&E stain. x350.

Fig. 14 Case No. 21. Palisading of spindle cells. H&E stain. x350.

Fig. 15 Case No. 5. The cytoplasm of spindle cells is positive for actin. x700.

Fig. 16 Case No. 5. The cytoplasm of spindle cells is stained positively for smooth muscle actin, while the cytoplasm of large cells is stained negatively. x350.

Fig. 17 Case No. 5. Palisading spindle cells are stained positively for smooth muscle actin. x700.

Fig. 18 Case No. 5. Large cells extending cytoplasmic processes and connecting with each other to form cellular network. Slit-like lumens are present between cells (arrow heads). H&E stain. x350.

Fig. 19 Case No. 5. Dilated slit-like lumens in cellular network. H&E stain. x350.

Fig. 20 Case No. 5. Thick basement membrane is stained positively for type IV collagen. x350.

Fig. 21 Case No. 5. Lumens including red blood cells. H&E stain. x350.

Fig. 22 Case No. 5. Cellular network. PAS stain. x350.

Fig. 23 Case No. 5. Irregularly thickened basement membrane and cytoplasm of large cells are stained positively for type IV collagen. x700.

Fig. 24 Case No. 5. Large cells with cytoplasmic vacuoles. One of them includes red blood cells in cytoplasmic vacuoles (right). Left: Adjacent two large cells have a slit between them (arrow head). H&E stain. x494.

Fig. 25 Case No. 5. Large cell with abundant cytoplasm has an eosinophilic basement membrane-like structure (arrow head). H&E stain. x700.

Fig. 26 Case No. 20. Large cell with a thick basement membrane-like structure. PAS stain. x700.

Fig. 27 Case No. 9. Two large cells have vacuoles including many red blood cells. H&E stain. x700.

Fig. 28 Case No. 5. Thin linear positive reaction (arrow head) for type IV collagen is present, suggesting the basement membrane around the large cell. x700.

Fig. 29 Case No. 5. Cytoplasm of pleomorphic large cell is positive for type IV collagen. x700.

Fig. 30 Case No. 43. Granular positive reactions for von Willebrand factor are present in the cytoplasm of large cells. (arrow heads). X700.

Fig. 31 Case No. 5. Cytoplasm of physaliferous cell is positive for von Willebrand factor. x700.

Fig. 32 Case No. 22. Numerous blood vessels mimicking cavernous hemangioma (pattern B). Arrow head indicates a plump endothelial cell. H&E stain. x175.

Fig. 33 Case No. 16. High magnification of pattern B. Arrow head indicates a plump endothelial cell. H&E stain. x350.

Fig. 34 Case No. 13. Cytoplasm of flattened cells lining the lumen of pattern B is granular positive for von Willebrand factor. x350.

Fig. 35 Case No. 7. Spindle cells between vascular lumen in pattern B are positive for actin. x350.

Fig. 36 Case No. 9. Cavernous spaces of pattern B. Basement membrane of vascular lumens shows clearly positive reaction to type IV collagen. x350.

Fig. 37 Case No. 5. Cavernous spaces of pattern B. Cytoplasm of plump endothelial cells and basement membrane are positive for type IV collagen. x350.

Fig. 38 Case No. 5. Cluster of pleomorphic large cells in pattern A. H&E stain. x700.

Fig. 39 Case No. 17. Small tumor cells scattering in abundant myxoid matrix have somewhat similar appearance to those in Schwannoma Antoni B type or spongiosa of valve. H&E stain. x350.

Fig. 40 Case No. 11. Acellular material stained with alcian blue. Alcian blue stain. x350.

Fig. 41 Case No. 9. Stained for anti-vimentin antibody. Cytoplasm of both spindle cells and large cells are diffusely positive for vimentin. x350.

Fig. 42 Case No. 11. Cytoplasm and nucleus of spindle cells are positive for s-100 protein. x175.

Fig. 43 Case No. 43. Cross section of smooth muscle bundles(arrows). H&E stain. x350.

Fig. 44 Case No. 9. Low cellular area containing abundant collagen fiber, resembling to the fibrous triangle of heart. H&E stain. x350.

Fig. 45 Case No. 18. Smooth muscle bundles are stained strongly positive for actin. x350.

Fig. 46 Case No. 7. Smooth muscle bundles are stained strongly positive for smooth muscle actin. x350.

Fig. 47 Case No. 11. Smooth muscle bundles are stained moderately positive for desmin. x350.

Fig. 48 Case No. 22. Spindle cells are rich in intermediate filament. Arrow heads indicate pinocytic vesicles and asterisk* basement membrane substance. *Inset:* Higher magnification of pinocytic vesicles. Bar = 2 μ m.

Fig. 49 Case No. 23. The large cells scattering in myxoid area have pleomorphic nucleus, a large number of organelles and massive basement membrane-like substance (*) at the periphery. Bar = 3 μ m.

Fig. 50 Case No. 20. Physaliferous cells have thick basement membrane (*). Bar = 3 μ m.

Fig. 51 Case No. 20. Basement membrane encloses two physaliferous cells. Bar =5 μ m.

Fig. 52 Case No. 20. High magnification of Fig. 52. Physaliferous cell contains many mitochondria and intermediate filament. Cytoplasmic lumina have some microvilli. Bar =2 μ m.

Fig. 53 Case No. 39. Tube composed of large cells. Surrounding basement membrane varying from 0.3 to 1.9 μm . Arrows indicate broken or thinned basement membrane. Spindle cells are adhering along the basement membrane of tubes. Bar = 4 μm .

Fig. 54 Case No. 39. Canalized vascular channels. Severe collapse of basement membrane is present. Arrows indicate disappearance of basement membrane. R = red blood cell. Bar = 4 μm .

Fig. 55 Case No. 39. High magnification of Fig. 54. Large cells insert cytoplasmic process into the basement membrane (arrow heads). Interdigitations are present between cells. Bar = 2 μm .

Fig. 56 Case No. 39. High magnification of Fig. 55. Large cells insert cytoplasmic process into the basement membrane (arrow heads). Intergiditation and junctional complexes are present (arrow). Bar = 2 μm .

Fig. 57 Case No. 39. Tube forming neoplastic cells has intermediate filaments and pinocytic vesicles (arrow P). The cytoplasmic processes completely pass through basement membrane (arrow head). Bar = 2 μm .

Fig. 58 Case No. 39. Polypthyial and massive basement membrane. Bar = 2 μm .

Fig. 59 Case No. 40. Cavernous spaces of pattern B. Flattened lining cells have some microvilli (arrow head). Bar = 2 μm .

Fig. 60 Case No. 40. Pulmp large cells have numerous microvilli and organelles. Bar = 2 μm .

Fig. 61 Case No. 40. Interdigitaiting marginal fold-like structures. Bar = 2 μm .

Fig. 62 Case No. 40. Interdigitaition and junctional complexes are present between flattened cells. Bar = 2 μm .

Fig. 63 Case No. 40. High magnification of microvilli on apical margin of pulmp cell in pattern B. Bar = 2 μm .

Pathological study on bovine primary cardiac tumors.

---A proposal of new classification :

“Bovine Cardiac Angiomyoma”---

Yumi Une.

Department of Veterinary Pathology,

School of Veterinary Medicine, Azabu University.

1-17-71 Fuchinobe, Sagami-hara, Kanagawa 229, Japan.

Spontaneous primary cardiac tumors are uncommon in animals and man. They are rare in bovine species. Because of this low incidence, most documents on bovine cardiac tumors are case reports and brief descriptions of incidental findings. There has been no report dealing with bovine cardiac tumors by light and electron microscopy and immunohistochemistry. In Japan, veterinarians working as meat inspectors occasionally have encountered such cases. Several different diagnoses were made for these tumors because of the complicated morphology. Most of them seemed to belong to one group that was tentatively named “bovine intracardiac tumor” (BICT).

The purpose of this study is to describe the profile, light and electron microscopic findings and immunohistochemical features of bovine primary cardiac tumors and to clarify the controversial origin of BICT.

Forty- one neoplasms in the bovine heart were collected and supplied by meat inspectors during the last 18 years. Among these, 38 neoplasms were located in the intracardiac portion including endocardium and myocardium; 3 in the pericardial portion; 25 in the left ventricle (1 pericardial, 1 intramural and 1 endocardial), 13 in the right ventricle (13 endocardial), 1 in left atrial auricle (endocardial) and 1 in right atrium (pericardial). These 41 cases included 7 types of tumors; 33 BICT, 3

leiomyosarcoma, 1 leiomyoma, 1 vascular leiomyoma, 1 neurofibroma, 1 malignant mesothelioma and 1 malignant chemodectoma.

BICT comprised 80.5% of bovine cardiac tumors in this series, suggesting the commonest primary cardiac tumor in cattle. The occurrence rate of BICT was between 0.59 and 1.75 per 100,000 slaughtered cattle. The average was 1.22 per 100,000 slaughtered cattle among 4 meat inspection facilities. Twenty-five cases (83.3%) out of 33 occurred in Holstein-Friesian cattle and 5 cases in Japanese Black. Twenty cases (66.7%) out of 33 were seen in castrated male and 10 cases in female. Age of affected animals varied from 18 to 84 month-old and the average was 33.2 month-old. Twenty-nine cases (87.9%) were solitary and 21 cases were (63.6%) located in the left ventricle, involving papillary muscles and valves. None involved both ventricles. Size of BICT ranged from a rice grain to a large spherical mass measuring about 10 cm in diameter, while no metastasis was seen.

Light microscopy revealed two different patterns of tissues in BICT: 1) spindle cell proliferation forming the cellular fascicles with some palisading areas (pattern A) and 2) numerous blood vessels or spaces lined with flattened cells resembling to cavernous hemangioma (pattern B). Large cells were seen in both patterns of areas. Pleomorphic large cells having eosinophilic cytoplasm surrounded by basement membrane (BM)-like substance were scattered and/or clustered in pattern A areas. Extended cytoplasmic processes of large cells were in contact with each other, forming tubes with slit-like and/or conspicuous lumen. Such tubes showed bifurcation and anastomosis to form cellular networks, gradually developing into canalized vascular channels [so-called multi-cellular angiogenesis]. Large cells [physaliferous cells] frequently had single or multiple vacuolar spaces including red blood cells compared to single cell angiogenesis. Many blood spaces were lined by flattened endothelial cells

and sometimes plump endothelial cells which had large, bizarre and hyperchromatic nuclei. Smooth muscle bundles and myxomatous areas were present in the tumor tissue.

Immunohistochemistry revealed that the majority of spindle cells and the major component of pattern A areas were positive for actin and smooth muscle actin, but negative for desmin. Smooth muscle bundles were stained for all muscular markers employed in the present study. All components of tumor tissue located apart from the apparent smooth muscle bundles were stained positively for vimentin. Cytoplasm of large cells in both pattern A and B areas were sometimes stained positively for von Willebrand factor. Some flattened lining cells of blood spaces were also positive for von Willebrand factor. BM-like structures around large cells, cellular tubes and vascular spaces in pattern B were positive for type IV collagen. Type IV collagen stained diffusely in the cytoplasm of large cells were sparsely distributed in both patterns.

Ultrastructural studies using formalin-fixed materials proved some important features of this tumor. Predominating spindle cells had oval to irregular-shaped nucleus, various amounts of intermediate filaments and BM. Large cells in myxomatous area had a number of organelles, massive BM-like substance at the periphery and microvilli on the free margin. Cells forming tubes often exhibited pinocytotic vesicles and interdigitation to form junctional complexes. Physaliferous cells had intracytoplasmic lumens with a few microvilli, intermediate filaments and BM. Tubes lined with large cells were surrounded by BM varying in thickness between 0.3 to 1.9 μm . BM ran along the tubes, but often suddenly became thinning or ruptured due to the insertion of cytoplasmic processes of large cells. Degradation of BM was scattered in the canalized vascular channels in which lining cells showed polyptychial or massive arrangement. Flattened lining cells had a few microvilli, marginal fold-like structure and

interdigitation in pattern B area. Plump lining cells had numerous microvilli and organelles.

These findings suggest that the spindle cells as major component of BICT are immature mesenchymal cells having a capability to differentiate toward smooth muscle cells and large cells are endothelial cells having capabilities to form vascular canals by single cell and multicellular angiogenesis. Therefore, BICT will be included in the category of angiomyoma. However, there were some differences between BICT and angiomyoma in man. Spindle cells and large cells that were two important components in BICT retained the abilities to differentiate toward smooth muscle and vascular endothelium with varying degree.

Large cells formed capillary vessels. There are no reports on tumors having a morphology similar to those of BICT in man and animals except for bovines. In addition, BICT was observed only in the heart. The author proposed a new classification "bovine cardiac angiomyoma (BCAM)" to BICT.

BCAM mimicked the angiogenesis in the wound healing rather than that in the angiogenic tumors. Low cellularity area resembled the primitive tissue and cells seen in fibrous triangle and spongiosa of valve. Smooth muscular bundles seen in the tumor tissue might be the cluster of differentiated spindle cells. From histological heterogeneity, sites of origin and age factors described above, the author concluded that BCAM had a hamartomatous nature originated from pluripotential mesenchymal cells having capabilities to differentiate smooth muscles and to form vascular structures in the subendocardium or embryonic tissue as endocardial cushion. Abundant type IV collagen was present in the cytoplasm of large cells. This new finding will be an important tumor marker for diagnosing BCAM.