

氏名(本籍)	さわやひろし (神奈川)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	乙第206号
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
学位論文題名	豚の黒色腫の病理形態学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 斎藤保二 (副査) 教授 杉浦邦紀 教授 小林好作

### 論文内容の要旨

家畜の黒色素性腫瘍は、多くの報告があり、獣医病理学の教科書にも、古くからその存在が記述されている。

人医学に於ては、色素性母斑や黒色腫について、既に長期にわたり研究が続けられている。

家畜の黒色腫は、老齢の芦毛馬や、コッカスバニエル種の犬にしばしば発見されているが、豚の黒色腫に関する報告は、ごくわずかのようである。

これらは、有色肥育豚の悪性例に関する症例報告と、ヒトの animal model としてのミニ豚に関する一連の報告が主体をなしており、日本における家畜腫瘍の文献の集大成を行った佐伯(1978)によれば、1966年までの間に、わが国においては、豚の黒色腫に関する記載は無いとされている。

著者は、共同研究者と共に、1974年、本邦ではじめて肥育豚の黒色腫を報告し、その後、約10年間にわたり、本病の連続的発生状況を日本獣医学会などに報告してきた。

著者らの第一報の後、わが国においても、最近、いくつかの豚黒色腫に関する報告がなされつつある。

本報告は、第一報の内容を基礎に、神奈川県下の5ヶ所のと畜場における長期間の調査により得られた材料について、一連の研究を行ったものである。

研究は、連続的に多発する本病に関し、その発生要因の追究と、すでに先人により示されているヒトとの比較を含む、いくつかの病理組織学的分類基準との適合性をふまえ、病理形態学的検討を行い、さらに臨床的側面からも若干の検討を加えた。

検索材料は、1973年から1977年までの5年間に、1,910,889頭のと殺豚の中から得られた742例の黒色腫と、その後に得られた内臓転移悪性黒色腫9例を対象とした(Table 1.)。

#### I 担腫瘍豚の検出状況

調査対象に対する10万頭当り39頭、および多発農場(グループ)での10万頭当り最低163頭、最高473頭の年次別検出頻度は、高率、かつ持続的なもので、当地における豚の好発腫瘍中、第一位の腫瘍とみなされた。

担腫瘍豚の品種は、Duroc種、またはHampshire種の混血豚を主とする、いずれも有色豚であったが、外国での文献には見当たらないHampshire種41例の発生があり、これは我国での特徴の一つとみなされた。

担腫瘍豚の中に、高率に発生した同腹豚の2例(6頭)が得られた(Fig. No 6)。

野外調査の結果、多発農場では、担腫瘍豚の常時発生と多発血統の存在が確認された。

多発農場からの種豚導入が明らかな農場での続発傾向は、著者らの助言による担腫瘍種豚、または担腫瘍種豚候補の積極的淘汰により、その後の発生が著明に減少した ( Fig. No 3 )。

このことから、豚黒色腫の発生に関し、Nordby ( 1933 ) の記述と同様に遺伝的要因の関与が強く示唆された。

## II 臨床的所見

臨床的に、大半は特異な症状を示さなかったが、悪性例を中心とする若干例に、発育障害、交配能力低下、掻痒感など、臨床上着眼すべき点が示唆された。

## III 発生部位

原発巣はすべて皮膚で、全身性分布を示していたが、かなり多発性で、2ないし168個所の多発型108例を含み、1,243個の皮膚腫瘍が得られた。

皮膚腫瘍の発生部位については、内臓転移型の頭頸部原発、多発型症例による特定部位への偏在、輪状白斑型の腰背部等被毛粗剛部での発生、および黒斑内腫瘍化型の下腹部等軟毛部皮膚での発生などの傾向が認められた。

これらの所見は、文献的記載に乏しい注目すべき所見であった。

## IV 病理学的所見

原発巣の肉眼的所見は、腫瘍表面の外観、断面のサイズ、形態、性状など、症例により多彩であったが、大半は黒色部を有していた。

しかしながら、剪毛によってはじめて発見される例や、表面の褪色した腫瘍が白毛部に生じた場合、発見がかなり困難であった。

病理組織学的主要所見は、メラニンを富有する類円形、またはやや細長い上皮様細胞、紡錘形細胞、Melanophage、多核巨細胞など各種細胞による胞巣または渦紋形成、數石状、柵状ないしピルマン性増殖であった。大腫瘍型や内臓転移型には、ピ爛、潰瘍、中心の壊死、出血、石灰化が目立った。

病変の出現部位は基底層上に限局するものから、深部下織に達するものまであり、接合性変化を主とするものが80%を占めた。

病理組織学的には、WHOにより示されているいずれのタイプも認められたが、個々の所見は必ずしも一致していなかった。

細胞診の所見は、標本中のメラニン顆粒の状態、担色素細胞の形態、炎症性細胞の関与の程度などを確認する上から、本病の検索にあたってかなり有効な手段であった。

## V 悪性度

材料不備な29例を除き、病理組織学的に十分に検索した713例のうち、190例 ( 26.6% ) は良性、523例 ( 73.4% ) は悪性黒色腫と診断され、本病の悪性傾向が明らかであった ( Table. 6 )。

濃厚な黒斑内に生じた例は、ヒトでの表在拡大型悪性黒色腫 ( superficial - spreading - melanoma ) に類似し、段階的各所見がみられたことから、本病の進行過程が示唆された。

良性と診断した例の中には、ヒトでの junctional nevus や、compound nevus の所見にはほぼ一致するものがあった。

これらの例では、母斑 ( nevus ) の言葉を用いることも可能の感を受けたが、Millikanら ( 1974 ) の示

す肉眼所見と一致しない例もあり、単純には比較出来なかった。

皮膚腫瘍周囲に、白毛と輪状の白斑を持つ12例は良性例が主で、ヒトでの Sutton's - halo - nevus, およびミ=豚での peripheral dipigmentation ( Millikan et al : 1974 ) の所見に類似していた。

原発巣の潰瘍化例のうち89%は組織学的に悪性例であったことから、潰瘍化と悪性度は平行する重要な所見と思われた。

原発巣のサイズと悪性度について、Mulligan ( 1963 ) は、犬の場合、長径1.0 cm以下は良性、2.5cm以上は通常悪性としているが、組織学的検査による悪性例や、リンパ節転移例の出現する事実からみると、著者は原発巣の深達度1 mm以上を悪性例出現の境界レベルとし得ると判断した。

即ち、動物が生き長らえた場合、他の動物と同様の経過をたどる可能性が高く、Nomuraら ( 1974 ) の指摘のごとく、大多数は潜在的に悪性であると結論された。

## VI 発生母地と転移

豚黒色腫の発生母地について、主として皮膚の接合性変化が先行するものであったが、末梢神経との関係も示唆された。

黒色腫の悪性化による転移については外科的刺激の関連も指摘されているが ( Thirloway et al : 1977 ), 著者の症例中にも、標識のため施した耳環、および耳刻装着部位より内臓転移型が3例存在し、若齢時の外科的措置は、色素斑の存在に充分注意して実施すべきであると考えられた。

転移のルートは、直接蔓延、リンパ行性、および血行性の所見が観察された。

リンパ節転移は、全検索例の42.3%にみられ、また内臓転移型は、29例 ( 10万頭当り1頭 ) 検出され、いずれも高頻度なものであった。

転移性病変の臓器別分布から、肺、肝、脳、脊髓、躯幹筋などが、文献記載同様、本病における転移の好発臓器とみなされた。

支配リンパ節に黒色素性病変を持つ例については、全身膵の詳細な検索が絶対必要であった。

以上のごとく、外国でのミ=豚と、Duroc種の悪性例を除けば、従来報告の乏しかった豚の黒色腫に関し、著者は、我国ではじめて多数の症例を取扱い、比較検討を行った結果、数多くの病理学的新知見のみならず、臨床的にも多くの新知見を得た。

今回の研究で得られた結果の大判は、著者と共同研究者による報告 ( 1974 ) 以前には記載されていなかったもので、黒色素性腫瘍の比較病理学について、いくつかの基礎的情報を提供するものと信ずる。

Table 1. Occurrence rate of swine melanoma in several meat inspection offices located in Kanagawa-Prefecture.

Inspection office		1973	1974	1975	1976	1977	Total
H	a	156	179	158	111	110	714
	b	127,936	131,600	124,021	123,687	133,866	641,110
	c	122	136	127	90	82	111
A	a	1	4	2	2	12	21
	b	168,912	178,123	161,769	143,586	162,609	815,001
	c	1	2	1	1	7	3
S	a	0	3	1	1	0	5
	b	42,843	40,893	40,929	47,453	52,916	225,034
	c	0	7	2	2	0	2
O	a	1	1	0	0	0	2
	b	44,443	39,819	27,219	26,098	28,993	166,572
	c	2	2	0	0	0	1
T	a	0	0	0	0	0	0
	b	15,055	13,545	12,100	10,969	11,503	63,172
	c	0	0	0	0	0	0
Total	a	158	187	161	114	122	742
	b	399,191	403,980	366,038	351,793	389,887	1,910,889
	c	40	46	44	32	31	39

Remarks: a: No. of pigs with melanoma, b: total No. of slaughtered swine, c: occurrence rate/100,000 pigs.

Table 6. Histopathological classification of the largest tumor masses.

	Fattening pigs		Boar and sows		Total	
	%		%		%	
Benign melanoma with junctional activity	116	18.0	11	16.4	127	17.8
( Junctional nevus like lesions )	( 106 )	( 16.4 )	( 1 )	( 1.5 )	( 107 )	( 15.0 )
( Compound nevus like lesions )	( 10 )	( 1.6 )	( 10 )	( 14.9 )	( 20 )	( 2.8 )
Benign dermal melanoma	49	7.6	14	20.9	63	8.8
Cellular type	( 16 )	( 2.5 )	( 2 )	( 3.0 )	( 18 )	( 2.5 )
Fibromatous type	( 33 )	( 5.1 )	( 12 )	( 17.9 )	( 45 )	( 6.3 )
Malignant melanoma	481	74.5	42	62.7	523	73.4
Epithelioid type	( 219 )	( 33.9 )	( 27 )	( 40.3 )	( 246 )	( 34.5 )
Spindle cell type	( 8 )	( 1.2 )			( 8 )	( 1.1 )
Epithelioid and spindle cell type	( 249 )	( 38.5 )	( 14 )	( 20.9 )	( 263 )	( 36.9 )
Dendritic and whorled type	( 5 )	( 0.8 )	( 1 )	( 1.5 )	( 6 )	( 0.8 )
Total ( No. of case )	646	100	67	100	713	100

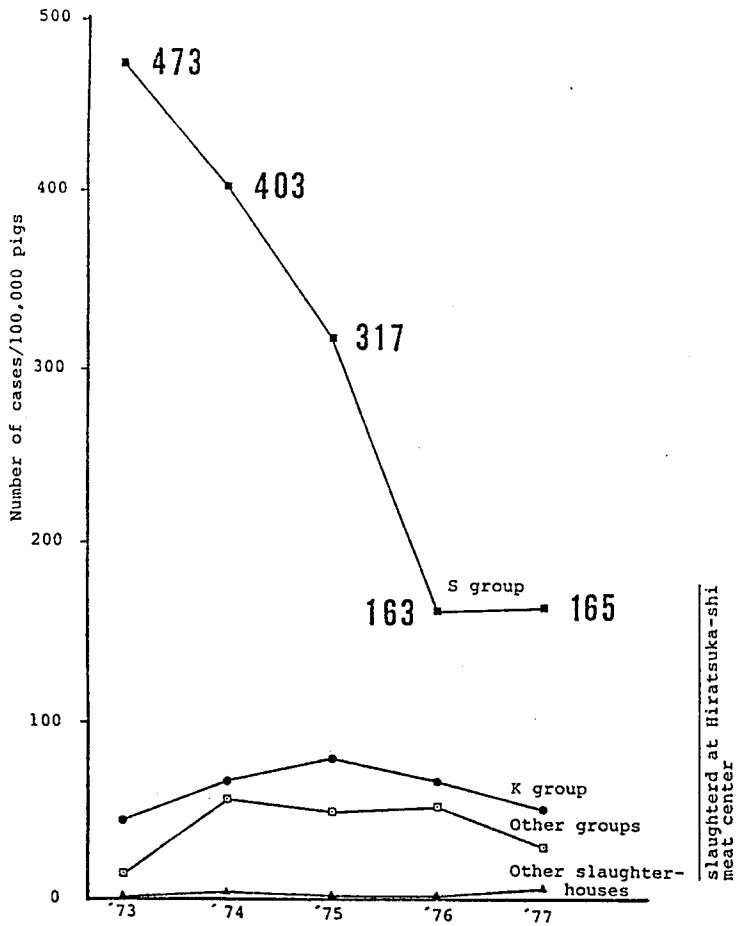


Fig. 3. yearly fluctuation of the occurrence rate of swine melanoma in some pig farm groups and slaughterhouses.

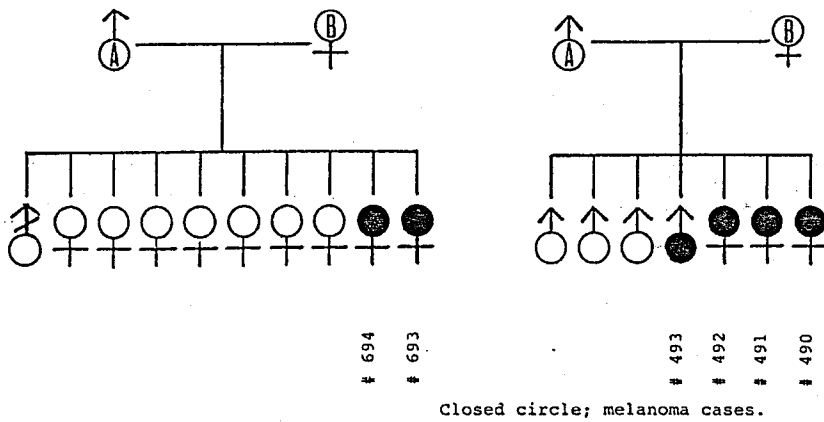


Fig. 6. Multiple occurrence of swine melanoma in two different litters.

## 論文審査の結果の要旨

家畜の黒色腫は老令の芦毛馬や、コッカスバニエル種の犬にしばしば発見され、報告されているが、豚についての本腫瘍の報告は比較的少なく、国外に於ては有色肥育豚の悪性腫瘍例の報告と、ヒトの本腫瘍の動物モデルとしてミ=豚について、一連の報告がなされているのみである。わが国では1966年までにはこの腫瘍の報告は見当たらない。

著者は共同研究者と共に、1974年、わが国ではじめての豚の黒色腫を報告し、その後約10年間に、引続いて本病の発生状況を日本獣医学会に報告している。

今回、著者は神奈川県下、5ヶ所のと畜場の長期調査を行って、1,910,889頭のと殺豚の検査の結果得られた742例の黒色腫と、その後入手した内臓転移悪性黒色腫9例をもとにしたその発生原因の追求を行うと共に、ヒトの本腫瘍に関する報告も含めて、過去に於ける先人による業績と自己のそれとを比較し、病理形態学的に検討し、病理組織学的所見の分類、整理を行い、さらに臨床的側面からも本腫瘍の本質に検討を加え、それらの結果を取纏めたものが本論文である。

### I 腫瘍の発生について

腫瘍の検出率は調査豚10万頭当り39頭であり、多発農場(グループ)についてのそれは10万頭当り163~433頭の年次別検出頻度で、高率、且つ持続的であった。

品種別には、主にDurocまたはHampshire種の混血有色豚に多く、Hampshire種41例の発生は外国にも見られず、わが国の特徴とみなされた。又同腹豚の発生は2腹6頭に見られ、多発農場と多発血統の存在が証明された。更に、著者らの助言によりこれらの多発農場に於ける担腫瘍種豚、又は種豚候補を積極的に淘汰することにより、その後の発生が著明に減少したことは、本腫瘍の発生に遺伝的要因の関与することを叙実に物語るものである。

### II 臨床所見

臨床的には、一般に特異な症状を示すことが少なく、悪性例では発育障害、交配能力の低下、腫瘍発生局所の搔痒感などが認められた。

### III 発生部位

原発巣はすべて皮膚であり、全身に分布して認められ、多発するものが多く、一頭2~168ヶ所に発生したものの108例を数え、1,243ヶ所の皮膚腫瘍が得られた。

皮膚の発生部位による腫瘍の特徴を挙げると、頭頸部に原発したものでは内臓に転移するものが多く、一頭体に多発する例では体の一定部位に偏在し、腰、背部など被毛の粗剛部に発生したものでは輪状、白斑型であり、下腹部など軟毛部皮膚に発生したものでは黒斑内に腫瘍化したものであった。

このような皮膚の発生部位によりそれぞれの腫瘍に特徴のあることは、従来の文献に未だ記載されておらず、新発見であった。

### IV 病理学的所見

原発巣の肉眼的所見は、外観、断面のサイズ、形態、性状などについて区々であったが、大半は黒色部を持っていた。しかし、中には剪毛により初めて発見されるものや、白毛部に発生した褪色性の腫瘍などのように、肉眼上、発見困難な例も見られた。

病理組織学的主要所見としては、メラニンを富有する類円形、またはやや細長い上皮様細胞、紡錘形細胞、

Melanophage, 多核巨細胞など各種細胞による胞巣または過紋形成, 數石状, 柵状ないしビマン性増殖であった。大腫瘍型や内臓転移型にはど爛, 潰瘍, 中心部の壊死, 出血, 石灰化が目立った。

病変の出現部位は基底層上に限局するものから, 下織深部に達するものまであり, 接合性変化を主とするものが80%を占めた。悪性例については,

病理組織学的にWHOの示す

- a: 接合部, ないし表皮内侵入, 増殖
- b: 核分裂像
- c: 細胞の多形性
- d: 腫瘍中心の壊死
- e: 潰瘍化
- f: リンパ管, または小静脈への侵入, 増殖
- g: 転移巣の形成

の七種のいつれのタイプも認められたが, 個々の所見は必ずしも一致しなかった。細胞診は標本中のメラニン顆粒の状態, 担色素細胞の形態, 炎症性細胞の関与の程度などを確認する上で, 有用な手段であった。

## V 悪性度

病理組織学的に検索した713例中, 190例(26.6%)は良性, 523例(73.4%)は悪性黒色腫と診断され, 本腫瘍の悪性の傾向が明らかにされた。

濃厚な黒斑内に生じた例は, ヒトの表在拡大型悪性黒色腫(superficial-spreading-melanoma)に類似し, 進行過程を示す段階的所見が得られた。

良性と診断されたものの中には, ヒトのjunctional nevusやcompound nevusに類似するものもあったが, ヒトの母斑(nevus)とは肉眼的所見では一致しないところもあり, 単純に同一視することは出来なかった。

皮膚腫瘍の周囲に白毛と輪状の白斑をもつ12例は, ほとんど良性であり, ヒトのSuttou's-halo-nevus, とミ=豚のperipheral dipigmentationの所見に類似していた。

悪性度については, 原発巣の潰瘍化するものの中, 89%は組織学的所見から悪性であったので, 潰瘍化と悪性度は平行するものと思われた。原発巣のサイズとの関係はMulligan(1963)は犬では長径1.0cm以下は良性, 2.5cm以上は通常悪性としているが, 小型サイズに拘らず, 組織学的検査による悪性例や, リンパ節転移を見る例もあることから, 著者は統計上原発巣の深達度1mmを悪性例出現の境界線となし得ると判断した。尚, 動物が生き長らえた場合には悪性化する可能性が高いと考えられる。

## VI 発生母地と転移

豚黒色腫の発生母地として皮膚の接合性変化が先行するものであったが, 末梢神経との関係の示唆される所見もあった。

黒色腫の悪性化による転移は, 外科的刺戟の関連も考えられているが, 著者の症例中にも耳環や, 耳刻装着部位より発生した内臓転移の3例があるので, 若令時のこれらの措置は装着部に於ける色素斑の存在に充分留意した上で実施すべきと考えられた。

腫瘍の転移ルートは, 直接蔓延, リンパ行性, および血行性の三種が考えられた。リンパ節転移は全検索例

の42.3%に見られ、内臓への転移は29例(10万頭当り1頭)検出された。

転移した臓器は、文献同様、肺、肝、脳、脊髓、駭幹筋であった。

以上のように著者は長期間に多数のと殺豚を詳細、綿密に検査した結果、従来看過されていた黒色腫を数多く発見し、これらをもととしてその発生要因を追求し、好発豚種、遺伝的要因、原発部位、皮膚原発腫瘍の個々の特性、その他種々の新知見を得て、本腫瘍がヒトに於けると同様にブタに於ても悪性度が高く、その発生に特に注意を喚起するなど、食肉衛生上、家畜病理学上、極めて価値ある業績であり、獣医学博士の学位を授与するにふさわしい論文と審定する。