

## ホルスタイン種乳牛における脳幹部腫瘍の1症例

三浦沙織<sup>1)</sup> 千葉史織<sup>1,2)</sup> 高橋裕之<sup>3)</sup> 福田茂夫<sup>4)</sup> 藤井貴志<sup>4)</sup>新井鐘蔵<sup>5)</sup> 古林与志安<sup>1)</sup> 猪熊 壽<sup>1)†</sup>

- 1) 帯広畜産大学畜産学部 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)
- 2) 岐阜大学大学院連合獣医学研究科 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)
- 3) 十勝農業共済組合 (〒089-1182 帯広市川西町基線59-28)
- 4) 北海道立総合研究機構畜産試験場 (〒081-0038 上川郡新得町西5線39)
- 5) 独農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所 (〒305-0856 つくば市観音台3-1-5)

(2014年3月26日受付・2014年7月22日受理)

## 要 約

38カ月齢のホルスタイン種乳牛において、体全体が左側に傾くという神経症状が進行性に認められた。経過、左側対光反射と左側音響耳介反応の減弱、及び聴性脳幹誘発電位測定検査における左刺激時Ⅲ波-V波の遅延所見より、延髄から橋における片側性圧迫性病変を疑った。病理解剖の結果、橋左側に帯黄色脆弱化病巣を認め、病理組織学的検索により、病変は腫瘍であり、迷入組織に由来する可能性があるものの、原発組織は確定できなかった。

—キーワード：聴性脳幹誘発電位、脳幹、腫瘍、ホルスタイン。

-----日獣会誌 67, 850~853 (2014)

神経症状を呈する牛の疾患は、リステリア症や牛海綿状脳症 (BSE) などの感染性疾患、大脳皮質壊死症などの代謝性疾患、さらに脳腫瘍、脳膿瘍など、きわめて多岐に渡る [1]。大動物の場合、これら神経症状を呈する牛への診断的アプローチには限界があるため、生前の病変部位の特定を行うことは困難であることが多い [1]。今回、体全体が左側へ傾くという神経症状を呈した脳腫瘍症例で、神経学的検査と聴性脳幹誘発電位の測定により、生前に病変部位の推定が可能であった症例に遭遇したため、その概要について報告する。

## 症 例

症例はホルスタイン種乳牛の雌、38カ月齢で、体全体が左側へ傾き、歩行が困難であることを主訴に受診した。同症状は初診日の約3週間前から徐々に進行していた。当初、リステリア症を疑い、オキシテトラサイクリンの投与を行ったが症状は良好化せず、病性鑑定のため第7病日に帯広畜産大学へ搬入された。搬入時、一般状態は良好で起立・歩行ともに可能であったが、体全体が左側へ傾き、壁に寄りかかって起立している状態が長時間

観察された (図1)。歩様検査では、ときおり左前肢のつまずきがみられた。また、左眼の縮瞳及び結膜の血管新生がみられた。脳神経学的検査により、左側の対光反射及び音響耳介反応の減弱が確認された。血液検査ではクレアチンホスホキナーゼの上昇 (355IU/l) が認められたが、他に著変は無かった。携帯型聴性脳幹誘発電位 (BAEP) 測定装置 (富士平工業株, 東京) を用い、音刺激 (音圧105dB, 10Hz, 2,000回) によりBAEPの測定検査を左右それぞれ行ったところ、右刺激時ではⅡ波以降の波形消失、左刺激時ではⅢ波、V波における潜時遅延が認められ、脳幹における異常が示唆された (図2)。

## 病 理 所 見

症例は第8病日にキシラジン (スキルペン2%注射液, 株インターベット, 茨城), チアミールナトリウム (イソゾール, 日医工株, 富山) による深麻酔下での飽和塩化カリウム溶液急速静脈内投与により安楽殺処理を行った。なお、動物の安楽殺処理は「国立大学法人帯広畜産大学動物実験等に関する規程」に従って実施された (承認番号23-35)。

† 連絡責任者：猪熊 壽 (帯広畜産大学畜産学部臨床獣医学研究部門)

〒080-8555 帯広市稲田町西2線11 ☎・FAX 0155-49-5370 E-mail: inokuma@obihiro.ac.jp



図1 体全体が左側に傾き、壁に寄りかかるように起立している（第7病日）

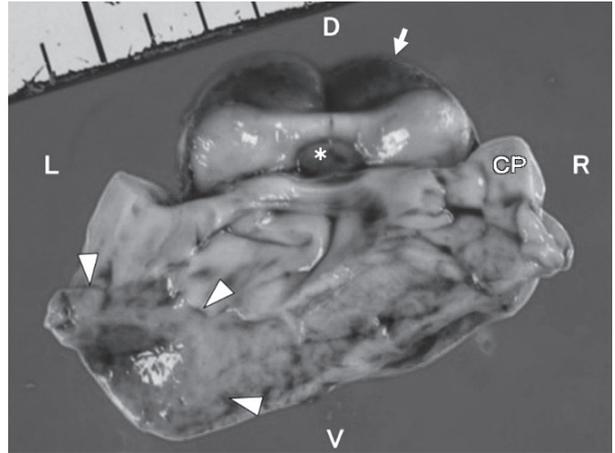


図3 橋の横断断面を尾側から見た様子  
 左側に帯黄色脆弱化病巣が認められた（矢頭）。門部をBSE検査に用いたため、断面がいびつになっている。（D：背側，V：腹側，L：右，R：左，CP：小脳脚，\*：中脳水道，矢印：中脳前丘）

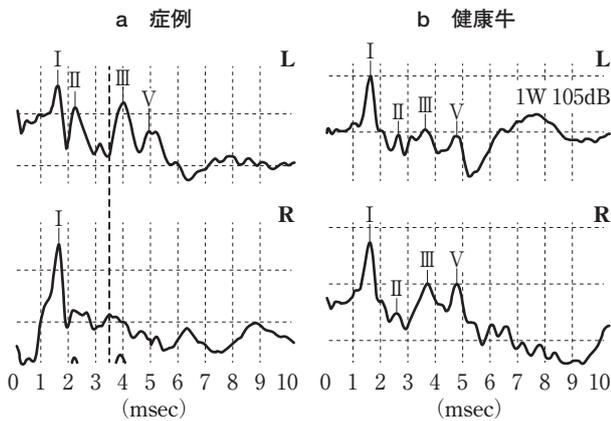


図2 第7病日の聴性脳幹誘発電位（BAEP：左右105dB刺激）測定結果

症例（a）では、健康牛（b）に比較して、左刺激時のⅢ・Ⅴ波の潜時遅延（点線）及び右刺激時のⅡ波以降の波形消失が認められた。

病理解剖では、脳の外観に異常はみられなかったが、橋左側の割面腹側領域において直径約1cm大の限局した帯黄色脆弱化病巣が認められた（図3）。病理組織学的検索では同部位に血管周囲を外張りするように、立方上皮様配列を示す異型度の高い腫瘍細胞が乳頭状に増殖していた。血管壁と腫瘍細胞間には弱好酸性硝子様基質を伴う紡錘形細胞の増生が認められ、また、増殖巣周囲には脳実質の壊死とグリアの増生が確認された（図4）。腫瘍組織は橋の外側底部から内部にかけて連続していた。腫瘍細胞の表面に繊毛様構造が認められ（図5）、免疫組織化学的染色の結果、上皮マーカーであるサイトケラチン及びE-カドヘリンに陽性を呈した。これらの細胞は神経組織のマーカーである神経特異エノラーゼ

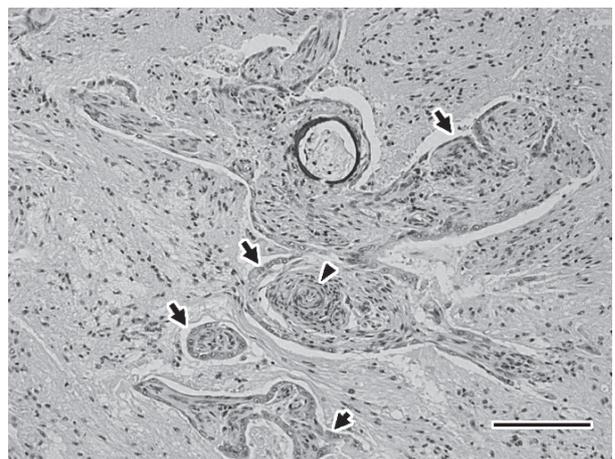


図4 橋左側  
 異型度の高い腫瘍細胞が乳頭状に増殖している。  
 矢印：腫瘍細胞 矢頭：血管  
 （HE染色 Bar=150μm）

（neuron-specific enolase：NSE）に対しても陽性を示したが、グリア細胞や神経外胚系細胞マーカーであるS-100蛋白に対しては陰性を呈した。また、グリア線維性酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein：GFAP）及び間葉系細胞マーカーであるビメンチンには陰性を呈した。なお、病理解剖時に脳以外の臓器・組織で腫瘍性病変は認められておらず、病理組織学的検索においても検索を実施した肺を含む主要臓器・組織において、腫瘍性病変は認められなかった。なお、本症例は牛海綿状脳症（Bovine Spongiform Encephalopathy：BSE）検査対象牛であり、安楽殺処置後に延髄門部をスパーテルにて摘出し、BSE検査陰性を確認後に脳を摘出して病理検索に供している。このため延髄の病理組織検索は実施で

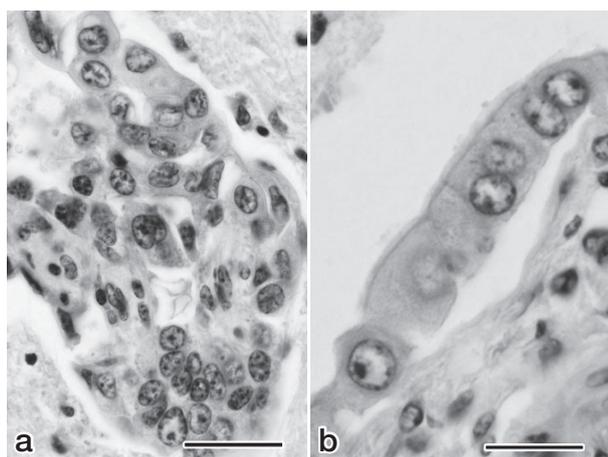


図5 腫瘍組織拡大像  
a) 増殖細胞では、核異型がみられる (Bar=25 $\mu$ m)  
b) 繊毛構造がみられる (Bar=12.5 $\mu$ m)

きなかった。

## 考 察

本症例は病理所見より橋左側における原発不明の腫瘍組織の増殖とそれによる同部の壊死及びグリオーシスと診断された。

本症例の体全体が左側に傾くという症状は、体幹の姿勢異常と考えられた。正常な動物の起立姿勢は、四肢や体幹にある受容器、眼及び前庭系からの情報が脳及び小脳脳幹の一部で処理され、体幹と四肢の骨格筋が適切に動くことで維持されている。この経路、すなわち感覚器、求心路、中枢、遠心路、骨格筋のいずれかに障害がある場合正常姿勢を保つことが不可能となる [2]。本症例では生前の所見から、体幹と四肢の骨格筋及び末梢神経の異常による可能性は低いと考えられ、大脳皮質、脳幹及び小脳を含む求心路または遠心路の傷害が疑われた。

本症例の左眼の対光反射の減弱は、腫瘍組織の増殖により、橋左側を走行する瞳孔散大筋を支配する交感神経の傷害に起因すると考えられ、生前に病変部位を特定する上で重要な所見であったと思われる。

BAEP測定検査は音刺激で誘発される聴覚神経路由来のI(聴神経)、II(延髄蝸牛神経核)、III(橋の上オリブ核)、V(中脳の下丘)各波の解析により、脳幹部の病変部位を推定する検査である [3]。BSE実験感染牛では、発症期にV波の遅延がみられ [4]、中脳の空胞病変がこの遅延に関連していることが報告されている [5]。本症例では、左刺激時の左側でIII波及びV波が遅延していたことから、延髄から橋の聴覚神経路の異常が推察され、病理所見と一致した。右刺激時の右側でII波以降の波形消失が観察されたが、原因は不明であった。これまで、疾病牛のBAEP測定についての報告はほとんど無く、牛の脳幹部病変とBAEP測定結果の関連性

についてさらに検討する必要がある。

本症例の経過は進行性であり、生前に他の併発疾患が認められず、血液検査所見においても顕著な異常が認められなかったため、病変としては腫瘍または膿瘍が疑われた。腫瘍と膿瘍はX線CT(X-ray computed tomography)検査、またはMRI(magnetic resonance imaging)検査により、病変の局在診断が可能である [6]。しかし、牛、特に成牛ではその実施は容易ではなく、本症例においても生前の画像検査は実施できなかった。

牛の頭蓋内腫瘍には、リンパ腫、末梢神経細胞腫、脈絡叢乳頭腫、星状膠細胞腫、髄膜腫などが知られているが、その発生はまれである [1, 7]。本症例では、病理組織学的に、橋部の病変の本質は、構成細胞に異型性が認められていること、及び周囲脳実質で退行性病変が観察されていることから、腫瘍性病変と判断された。サイトケラチンやE-カドヘリンなどの上皮性マーカーが陽性となる脳内原発腫瘍としては、髄膜、脳室上皮、及び脈絡膜の腫瘍があるが、繊毛構造の出現を伴うのは原始神経外胚葉腫瘍を含む脳室上衣系の腫瘍におおむね限られる。本例の腫瘍組織は、橋部の実質を置換するように分布していたこと、脳室上衣系腫瘍で陽性を示すことが多いとされているGFAP、S-100やビメンチンに陰性を示した。このため、NSEは陽性を示していたものの、通常の脳内原発腫瘍である可能性は低く、迷入組織由来する可能性があると考えられたが、由来を特定することはできなかった。

## 引用文献

- [1] de Lahunta A, Divers TJ: Neurologic Diseases, Diseases of Dairy Cattle, Divers TJ, Peek SF, eds, 2nd ed, 504-560, Saunders Elsevier, St Louis (2008)
- [2] Lorenz MD, Coates JR, Kent M: Neurologic History, Neuroanatomy, and Neurologic examination, Handbook of Veterinary Neurology, 5th ed, 2-36, Saunders Elsevier, St Louis (2011)
- [3] Arai S, Matsui Y: Brainstem auditory evoked potentials in Japanese black and Holstein cattle, J Vet Med Sci, 70, 1139-1142 (2008)
- [4] Arai S, Matsui Y, Fukuda S, Okada H, Onoe S: Brainstem auditory evoked potentials in experimentally-induced bovine spongiform encephalopathy, Res Vet Sci, 87, 111-114 (2009)
- [5] Fukuda S, Okada H, Arai S, Yokoyama T, Mohri S: Neuropathological changes in auditory brainstem nuclei in cattle with experimentally induced bovine spongiform encephalopathy, J Comp Pathol, 145, 302-307 (2011)
- [6] Lee K, Yamada K, Tsuneda R, Kishimoto M, Shimizu J, Kobayashi Y, Furuoka H, Matsui T, Sasaki N, Ishii M, Inokuma H, Iwasaki T, Miyake Y: Clinical experience of using multidetector-row CT for the diagnosis of disorders in cattle, Vet Rec, 165, 559-562 (2009)

- [7] Zachary JF : Tumor-Nervous system, Pathologic basis of Veterinary Diseases, Zachary JF, McGraw-Hill, MD, eds, 5th ed, 835-839, Elsevier Mosby, St Louis (2012)

---

Clinical Case of a Brainstem Tumor in a Holstein Cow

Saori MIURA<sup>1)</sup>, Shiori CHIBA<sup>1),2)</sup>, Hiroyuki TAKAHASHI<sup>3)</sup>, Shigeo FUKUDA<sup>4)</sup>,  
Takashi FUJII<sup>4)</sup>, Shozo ARAI<sup>5)</sup>, Yoshiyasu KOBAYASHI<sup>1)</sup>  
and Hisashi INOKUMA<sup>1)†</sup>

- 1) *Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Inada, Obihiro, 080-8555, Japan*
- 2) *United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University, Gifu, 501-1193, Japan*
- 3) *Tokachi Agricultural Mutual Aid Association, Obihiro, 089-1182, Japan*
- 4) *Hokkaido Animal Research Center, Hokkaido Research Organization, Shintoku, 081-0038, Japan*
- 5) *National Institute of Animal Health, Tsukuba, 305-0856, Japan*

SUMMARY

A 38-month-old Holstein cow showed a progressive neurological symptom, with tilting to the left side. Unilateral compressive lesions from the medulla oblongata to the pons were suspected based on the history, the lack of reactions of the left light reflex and left pinna reflex, and delayed findings in III to V of the left ear in the brainstem auditory evoked potentials. A yellow embrittlement lesion in the left pons was found at necropsy. Although the lesion was a tumor, the exact origin of the tumor could not be determined by histopathological examination using several immunohistochemical techniques.

— Key words : brainstem auditory evoked potentials, brainstem, tumor, Holstein.

† *Correspondence to : Hisashi INOKUMA (Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine)  
Inada, Obihiro, 080-8555, Japan  
TEL · FAX 0155-49-5370 E-mail : inokuma@obihiro.ac.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 67, 850 ~ 853 (2014)