

# 牛白血病を疑った非牛白血病のホルスタイン種乳牛11症例の回顧的研究

猪熊 壽<sup>1)†</sup>      堀内雅之<sup>2)</sup>      古林与志安<sup>2)</sup>

1) 帯広畜産大学 臨床獣医学研究部門      2) 帯広畜産大学 基礎獣医学研究部門

(2015年3月8日受付・2015年5月11日受理)

**要 約**      臨床的に牛白血病を疑ったものの、牛白血病ではないと確定診断されたホルスタイン種乳牛11症例の臨床所見を回顧的に整理した。11症例は体表リンパ節腫大あるいは体腔内の腫瘍触知により牛白血病との鑑別診断が必要であったが、病理解剖により乳房炎、子宮蓄膿症、膿瘍、肺炎、腸炎またはアミロイド症と診断された。牛白血病ウイルス (Bovine leukemia virus: BLV) 抗体陽性を呈した4頭のうち、リンパ球増多症を呈したものが2頭であった。またこれら2頭のうち1頭はリンパ節細胞診でも大型リンパ球優勢であった。しかし、血清チミジンキナーゼ (Thymidine kinase: TK), 総乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase: LDH), LDHアイソザイム2および3の活性値は4頭とも基準値以内であり、牛白血病発症は否定的であった。BLV抗体陰性牛7頭のうち、リンパ節細胞診を実施した2頭は小型リンパ球優勢であり、また、リンパ球増多症を呈した症例はいなかった。1症例では血清TK活性値が基準値をわずかに超えており、また、他の2頭は総LDH, LDHアイソザイム2および3の活性値がいずれも基準値を超えていたが、他の検査項目は牛白血病について否定的であった。腫大リンパ節の細胞診、リンパ球数算定、血清TK, 総LDH, LDHアイソザイム2および3の活性値測定といった牛白血病診断のための検査を複数実施することで、牛白血病を否定するための診断精度を高めることが可能と考えられた。

——キーワード：牛白血病, 鑑別診断, 血清チミジンキナーゼ, LDH, LDHアイソザイム

.....産業動物臨床医誌 6(1): 1-5, 2015

## 1. はじめに

牛白血病発症を疑わせる臨床所見としては、牛白血病ウイルス (bovine leukemia virus: BLV) 感染、リンパ球増多症、末梢血への異型リンパ球出現、体表リンパ節腫大あるいは腹腔・骨盤腔内の腫瘍形成である [1]。しかし、とくにBLV陽性牛において、末梢血リンパ球 (PBL) 数の著しい増多、末梢血での異型度の高いPBL検出、または腫大リンパ節の生検による腫瘍細胞の検出がない限り、生前の地方病型牛白血病 (Enzootic bovine leukosis: EBL) の確定診断は困難である [2, 3]。また、何らかの臨床症状を示すBLV陰性の成牛に、体表リンパ節腫大または体腔内腫瘍が認められた場合でも、鑑別診断上、EBL以外の牛白血病を完全に否定することはできないため診断に苦慮する。今回、体表リンパ節腫大または体腔内腫瘍の存在から牛白血病を疑ったものの、生

前に確定診断ができず、診断に苦慮したホルスタイン種成乳牛で、病理解剖により最終的に牛白血病が否定された11症例の所見を回顧的に整理した。

## 2. 材料および方法

症例は2011～13年に病性鑑定のため帯広畜産大学に搬入された14～84カ月齢のホルスタイン種乳牛11頭である (表1)。牛白血病を疑わせた臨床所見として、元気食欲減退、乳量減少などの一般状態不良に加えて、体表リンパ節腫大または体表腫瘍の触知8頭 (No. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11)、直腸検査により骨盤腔内に腫瘍を触知した5頭 (No. 4, 8, 9, 10, 11)、両方を認めたものの2頭 (No. 9, 11) であった。これらの症例は全て最終的に病理解剖に供され、最終的に乳房炎、子宮蓄膿症、膿瘍 (子宮漿膜下, 胸腔内)、肺炎、腸炎またはアミロ

† 連絡責任者：猪熊 壽 (帯広畜産大学 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

表1. 体表リンパ節腫大または体腔内腫瘍により牛白血病を疑った11症例の概要

No.	品種	性	月齢	BLV抗体	腫大リンパ節または体腔内腫瘍の部位と大きさ	体表リンパ節または腫瘍の細胞診	病理診断
1	HF	F	61	+	浅頰リンパ節：左 4×10×2cm, 右 6×16×4cm 腸骨下リンパ節：左 4×12×2cm, 右 4×12×4cm 下顎リンパ節：左右直径 4cm	小リンパ	乳房炎
2	HF	F	38	+	乳房上リンパ節：右 直径 4cm 頸部皮下腫瘍：右 直径 5cm	小リンパ	子宮蓄膿症
3	HF	F	47	+	腸骨下リンパ節：左右 14×5×5 cm 乳房上リンパ節：左右直径 6cm	大リンパ	化膿性気管支肺炎
4	HF	F	60	+	骨盤腔内腫瘍：人頭大	NT	子宮漿膜内膿瘍
5	HF	F	38	-	浅頰リンパ節：左右（大きさ記録なし）	NT	化膿性肺炎
6	HF	F	14	-	浅頰リンパ節：左 7×3×3cm 右心房外側腫瘍：エコーにて確認	小リンパ	肺炎
7	HF	F	76	-	左胸部体表腫瘍：25×40×5cm 左胸腔内腫瘍：エコーにて確認	NT	胸膜炎, 胸部膿瘍
8	HF	F	84	-	内腸骨リンパ節：直腸検査にて触知（大きさ記録なし）	NT	アミロイド症
9	HF	F	38	-	骨盤腔内腫瘍：人頭大 左胸部体壁腫瘍：直径 1cm×3個	小リンパ	腸炎
10	HF	F	48	-	骨盤腔内腫瘍：人頭大	NT	子宮膿瘍
11	HF	F	80	-	内腸骨リンパ節：直腸検査にて触知（大きさ記録なし） 腸骨下リンパ節：左右 8×8×4cm 乳房上リンパ節：直径 10cm+5cm+5cm	NT	乳房炎・関節炎・腎炎

HF：ホルスタイン種, F：雌, NT：実施せず

表2. 牛白血病を疑った11症例の血液および血液生化学検査所見

No.	月齢	病理診断	血液検査		チミジンキナーゼ活性 (U/ℓ)	LDH アイソザイム (U/ℓ)		
			WBC(/μℓ)	Lym(/μℓ)		Total	2	3
BLV抗体陽性牛								
1	61	乳房炎	14,500	6,090	1.5	1,173	317	211
2	38	子宮蓄膿症	7,800	5,148	3.4	1,236	319	184
3	47	化膿性気管支肺炎	19,400	16,102	0.7	832	250	141
4	60	子宮漿膜内膿瘍	13,200	3,828	0.7	1,036	286	150
Mean	52		13,725	7,792	1.6	1,069	293	172
BLV抗体陰性牛								
5	38	化膿性肺炎	11,700	3,159	1.4	1,690	470	279
6	14	肺炎	10,400	6,240	2.0	2,400	648	360
7	76	胸膜炎, 胸部膿瘍	17,600	4,400	5.5	1,141	346	177
8	84	アミロイド症	7,900	3,634	0.7	1,019	271	200
9	38	腸炎	10,500	2,940	1.4	1,058	296	159
10	48	子宮膿瘍	16,700	3,841	3.5	623	148	158
11	80	乳房炎・関節炎・腎炎	16,500	5,280	0.6	968	319	184
Mean	54		13,043	4,213	2.2	1,271	357	217

イド症と診断された（表1）。通常検査として血液一般検査および生化学検査を、また牛白血病診断のための検査として、BLV抗体検査、乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase: LDH）活性とLDHアイソザイム分画解析 [4]、血清チミジンキナーゼ活性（TK）測定 [5] および腫大した体表リンパ節または腫瘍の針吸引（fine needle aspiration: FNA）生検 [6] を実施した。末梢血

リンパ球数の評価はBendixenのkeyにより行った [7]。

### 3. 結果

BLV抗体は4頭（36.4%）が陽性を示したため、検索した11頭を抗体陽性牛4頭と陰性牛7頭に分けて結果を整理した（表1および2）。

BLV抗体陽性牛4頭（No.1-4）のうち、リンパ節腫

大を呈したのは3頭 (No.1-3), 直腸検査により腫瘍を触知したものは1頭 (No.4) であった。リンパ節腫大を呈した3頭に対して, FNAによりリンパ節の細胞診を実施したところ, 大型リンパ球が優勢であったのは1頭 (No.3) であった (表1)。また, リンパ球増多症を呈したのは4頭中2頭 (No.1および3) であった。血清TK, 総LDH, LDHアイソザイム2および3の活性値は, 4頭いずれにおいても基準値以内であった。

一方, BLV抗体陰性牛7頭 (No.5-11) のうち, リンパ節腫大または体表腫瘍の触知を認めたのは5頭 (No.5-7, 9および11), 直腸検査により腫瘍を触知したものは4頭 (No.8-11) であった。No.9と11の2頭はリンパ節腫大と骨盤腔内腫瘍の両方が認められた。リンパ節腫大または体表腫瘍の触知を認めた5頭のうち2頭 (No.6および9) に対して, FNAによりリンパ節の細胞診を実施したところ, いずれも小型リンパ球が優勢であり, 大型リンパ球優位を示したものはいなかった (表1)。また, リンパ球増多症を呈した症例はなかった。血清TK活性値では, 1頭 (No.7) でわずかに基準値 (5.4 U/ℓ) を超えていたが, 他の6頭では基準値内であった (表2)。LDH活性が基準値 (1445 U/ℓ) を超えていたのは, 2頭 (No.5および6) であった。LDHアイソザイム2と3が基準値 (それぞれ390 U/ℓと260 U/ℓ) を超えていたのは, LDH活性が高値を示した2頭であった。

#### 4. 考 察

一般に, 何らかの臨床症状を呈し, 体表リンパ節腫大または体腔内に腫瘍を触知した場合には, 牛白血病が鑑別診断リストに加えられる [1, 2]。しかし, 著しいリンパ球数増多や腫大リンパ節の生検により腫瘍細胞を多数認めるなどのエビデンスが存在しない限り牛白血病の確定診断は難しい [3, 8-10]。また, 逆に牛白血病でないことを臨床的に証明することは一層困難である。とくに, 同居牛にBLV陽性牛が存在する, あるいはEBL発生歴がある農場においては, 何らかの臨床症状に加えて, 体表リンパ節腫大または体腔内に腫瘍を触知できる症例に対しては, 牛白血病は優先的に考えるべき疾患となる。これまで, 体表リンパ節腫大やリンパ球増多症を示さない非典型的な牛白血病症例については報告があるが [3], 牛白血病を疑ったものの, 最終的に否定された症例についての検討は行われていない。

今回の11症例はいずれも生前, 一般状態の低下等の臨床症状に加えて, 体表リンパ節腫大, 体表腫瘍または骨盤腔内の腫瘍触知所見から, 鑑別診断リストに牛白血病を考慮すべきものであるが, 最終的な病理学的検査によりいずれも牛白血病ではないことが確認されている。す

なわち, これらの症例では, 細菌感染による体表リンパ節腫大, 体腔内の膿瘍形成またはリンパ節腫大が牛白血病を疑わせたと思われた。子宮蓄膿症または子宮に形成された膿瘍では, いずれも直腸検査にて骨盤腔内に人頭大の腫瘍を触知しており, 超音波診断装置が診断の補助になった可能性が考えられた。しかし, 体表リンパ節腫大症例では, 必ずしも原疾患と腫大したリンパ節の部位には一定の傾向がみられなかった。

成牛における牛白血病では, BLV感染によるEBLの発生が多いことから, その臨床診断にあたってはBLV感染状況が重要な手がかりとなる。このため, これらの非牛白血病11症例の検査所見を回顧的に解析するにあたっては, BLV抗体陽性4頭と陰性牛7頭に整理して考察を行った。

BLV抗体陽性牛4頭のうち, リンパ節腫大を呈したものの3頭についてFNAにより細胞診を実施したところ, 2頭は小型リンパ球優勢, 他の1頭 (No.3) は大型リンパ球が優勢であった。腫大リンパ節の細胞診は, 生前に牛白血病の確定診断を行うために中心的な役割を果たすことが知られている [2]。なお, 体腔内腫瘍症例ではFNAが実施できなかった。牛白血病では腫大リンパ節の細胞診において大型リンパ球が主体として観察されることが報告されているため [6], 大型リンパ球が認められた症例では, 牛白血病を完全に否定する材料にはならなかった。また, リンパ球増多症を呈したのは4頭中2頭 (No.1および3) であった。成牛型牛白血病であっても必ずしもリンパ球増多症を呈するとは限らない非定型の牛白血病の存在も報告されており [3], このことが診断を一層困難にしている。しかし, この症例を含めた4頭では, いずれも血清TK, 総LDH, LDHアイソザイム2および3の活性値は基準値以内であり, EBL発症は否定的な所見となった。病理学的検査による最終診断もEBLを否定する結果であった。

一方, BLV抗体陰性牛7頭では, 抗体検査結果が陰性と判明した時点でEBLは否定的となる。このため, これらBLV抗体陰性牛では, EBL以外の型または分類不能な牛白血病, あるいは他の造血器腫瘍との鑑別が必要となる。とくに症例No.6は14カ月齢と若齢でありEBLはかなり否定的である。BLV抗体陰性牛7頭のうち, FNAによる細胞診を実施した2頭では, いずれも小型リンパ球優勢であり牛白血病については否定的な所見が得られた。血液検査においてもリンパ球増多症を呈した症例はなかった。症例No.7は血清TK活性値5.5U/ℓとわずかに基準値を超えていたが, 他の検査項目は牛白血病について否定的な結果であった。また, No.5および6は, 総LDH, LDHアイソザイム2および3の活性値がいずれも基準値をわずかに超えていたが, 他の検査

項目は牛白血病について否定的であった。

一般状態低下等の臨床症状に加えて、体表リンパ節腫大または骨盤腔内の腫瘍触知等の所見から、臨床的に牛白血病を疑う症例に遭遇した場合、BLVの感染の有無にかかわらず、腫大リンパ節のFNAによる細胞診、リンパ球数の算定、血清TK、総LDH、LDHアイソザイム2および3の活性値の測定といった牛白血病診断のための検査を複数実施することで、牛白血病診断（肯定診断または否定診断）の精度を高めることが可能と考えられた。今後、牛白血病発症牛等の所見とも比較して、牛白血病を臨床的に否定するための診断基準について検討することが必要と思われた。

## 5. 引用文献

1. 田島誉士：主要症状を基礎にした牛の臨床，前出吉光・小岩政照編，614-618，デーリイマン社，札幌（2002）
2. 猪熊 壽：牛白血病臨床診断のピットフォールと発症牛早期診断の試み，家畜臨床，57，137-143（2010）
3. 田川道人，他：非典型的牛白血病のホルスタイン乳牛3症例，日獣会誌，61，936-940（2008）
4. Ishihara K, et al. : Clinical studies on bovine leukemia in Japanese black cattle. III. Serum lactate dehydrogenase activity and its isoenzyme pattern in groups of leukemic cattle and those negative or positive for antibody against bovine leukemia virus, Jpn J Vet Sci, 42, 289-295（1980）
5. Sakamoto, L. et al. : Serum thymidine kinase activity as a useful marker for bovine leukosis, J Vet Diag Invest, 21, 871-874（2009）
6. 田川道人，他：リンパ節生検材料の細胞構成比率に基づいた牛白血病診断基準の検討，家畜感染症誌，3，83-87（2014）
7. Bendixen, HJ : Bovine enzootic leukosis. Adv Vet Sci, 10, 129-204（1965）
8. 松山雄喜，他：起立不能を呈した非定型的牛白血病の育成牛の1症例，日獣会誌，63，355-358（2010）
9. 竹内俊彦，他：難治性子宮炎を呈した牛白血病のホルスタイン種乳牛の1症例，日獣会誌，64，708-711（2011）
10. 出口祐一郎，他：初診時ミイラ胎子を疑った成牛型牛白血病の乳牛の1症例，北獣会誌，52，266-268（2008）

---

## Retrospective study of eleven Holstein dairy cows in which bovine leukosis was suspected but ruled out

H. Inokuma<sup>1)†</sup>, N. Horiuchi<sup>2)</sup>, Y. Kobayashi<sup>2)</sup>

1) *Department of Clinical Veterinary Medicine and*

2) *Department of Basic Veterinary Medicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine*

**ABSTRACT** Clinical findings of eleven Holstein dairy cows suspected to have bovine leukosis (BL) were retrospectively evaluated. Their final diagnoses were mastitis, pyometra, abscess, pneumonia, enteritis and amyloidosis by necropsy. Among four cases positive for bovine leukemia virus (BLV) antibody, two showed lymphocytosis. In one of these two cases, large lymphocytes were dominant in lymph node cytology. However, serum thymidine kinase (TK) activity, lactate dehydrogenase (LDH) and LDH isozymes 2 and 3 were within normal ranges in these four cattle, suggesting that these cattle were negative for BL. Among the other seven cases negative for BLV antibody, none showed lymphocytosis, and two showed a small lymphocyte-dominant phenotype by lymph node cytology. Although slightly increased TK activity in one and increased levels of LDH and LDH isozymes 2 and 3 in two were noted, other findings suggested that it was unlikely that these cattle had BL. Thus, multiple tests for BL, including cytology of swollen lymph nodes, lymphocyte counts, serum TK activity, LDH and LDH isozyme analysis, may increase the accuracy to rule out BL.

—**Key Words** : bovine leukosis, differential diagnosis, LDH, LDH isozyme, thymidine kinase

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

.....Jpn. J. Large Anim. Clin. 6(1): 1-5, 2015