

ホルスタイン種乳牛に発生したT細胞性皮膚型牛白血病の1症例

猪熊 壽^{1)†} 三浦沙織^{*1)} 杉本和也²⁾ 古林与志安²⁾

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 *：現：岩手県NOSAI 東南部地域センター

(2016年7月31日受付・2016年10月4日受理)

要 約 2カ月前からの皮膚結節性病変発現の病歴を有する3歳5カ月齢のホルスタイン種乳牛が、起立不能を主訴として受診した。症例の頭部、頸部、肩部および背部には脱毛斑と結節性皮膚腫瘍が認められた。また、全身の体表リンパ節は腫大しており、直腸検査により骨盤腔内に腫瘍が触知された。皮膚結節のパンチ生検病理組織学的所見および腸骨下リンパ節の細針吸引細胞診検査において、異型性の高い大型独立円形細胞が観察された。リンパ球増多症はみられなかったが、LDH活性、LDHアイソザイム各分画およびチミジンキナーゼ活性の著しい高値が認められた。牛白血病ウイルス抗体は陰性であった。以上の所見より皮膚型牛白血病が疑われた。第4病日に行われた病理学的検索、および皮膚結節と腫大リンパ節の組織学的検索によりT細胞性皮膚型牛白血病と確定診断された。

——キーワード：皮膚型牛白血病，皮膚パンチ生検，細胞診

.....産業動物臨床医誌 7(4): 179-183, 2016

1. はじめに

牛白血病は牛白血病ウイルス（BLV）感染に起因する地方病性牛白血病と原因不明の散発性牛白血病に大別され、さらに散発性牛白血病は子牛型、胸腺型、皮膚型に分類される [1-3]。皮膚型牛白血病は1～5歳齢の牛にみられるまれな病型であり [1]，典型的には蕁麻疹様皮膚病変または結節性腫瘍の形成と退縮，およびそれに続く全身性腫瘍性リンパ節腫大といった経過をとるとされている [1-3]。今回，3歳5カ月齢のホルスタイン種乳牛において，皮膚病変発現後約2カ月でリンパ節腫大が全身に認められて予後不良となったT細胞性皮膚型牛白血病症例に遭遇したのでその概要を報告する。

2. 症 例

症例は十勝管内で飼養されていた3歳5カ月齢のホルスタイン種乳牛である。問診により，約2カ月前から全身皮膚に結節性病変が発現したが，一般状態に変化がなかったため無処置で放置しておいたところ，ほとんどの結節が退縮したとの病歴が聴取された。2日前から食欲

低下および歩様のふらつきがみられたが，朝から起立不能ということで診察依頼があった。初診時（第1病日），症例は四肢を投げ出して横臥しており，自力では伏臥姿勢になれなかった。介助して伏臥姿勢に整復しても起立不能であり，食欲および飲水は廃絶していた（図1）。体温38.9℃，心拍数84/min，呼吸数60/minで，低



図1. 初診時，症例は横臥して自力で伏臥姿勢になれなかった。介助して伏臥姿勢に整復しても起立不能であり，食欲および飲水は廃絶していた。

† 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

音性連続性ラッセル音が聴取された。咽喉頭部の触診により直径約8cmで硬結感のある腫瘤を触知した。頭部、頸部、肩部および背部の皮膚には直径1～5cm大の多発性円形脱毛および痂皮がみられた（図2 A・B）。また、頭頸部皮膚には直径1～5cm大の結節性腫瘤も認められた（図2 B）。生検トレパン（直径8.0 mm：アズワン、大阪）により採取した頸部皮膚結節の病理組織学的検査では、真皮領域にリンパ球様腫瘍細胞が充実性に増殖しておりリンパ腫と診断された（図3）。また、体表リンパ節は下顎リンパ節（左右直径約8cm）、腸骨下リンパ節（左27×10×6 cm、右15×7×7 cm）、乳房上リンパ節（左15×13×12 cm、右8×7×6 cm）に腫大がみられ、また直腸検査により骨盤腔に直径約5 cm大の腫瘤を触知した。腫大した腸骨下リンパ節について21Gの注射針を用いた細針吸引（fine needle aspiration:

FNA）細胞診を実施したところ、大小不同で明瞭な核小体をもった異型リンパ球が多数見られ、有糸分裂像も確認された（図4）。田川らの基準 [4] による中・大リンパ球の割合は70%であった。症例は、病歴、臨床所見および細胞診所見より、皮膚型牛白血病が疑われ、第3病日に病性鑑定のため帯広畜産大学に搬入された。

搬入時に実施された血液および血液生化学検査所見では、貧血傾向を呈したものの、リンパ球増多症と末梢血への異型リンパ球出現は認められなかった（表1）。ALP、AST、LDH、CPKは高値を示した。LDHアイソザイム分析では、LDH 1～5すべての分画で高値であった。血清チミジンキナーゼ活性値は100.3 U/ℓと高値を示した。腹腔内の超音波検査（Viamo、コンベックスプローブ、10 MHz:東芝メディカルシステムズ、大田原）では、腎臓および肝臓近傍に直径約5 cmの腫瘤を確認し



図2. 頭部、頸部、肩部および背部の皮膚には直径1～5cm大の多発性円形脱毛および痂皮がみられた（A・B）。また、頭頸部皮膚には直径1～5cm大の結節性腫瘤も認められた（B）。矢印は腫瘤を示す。

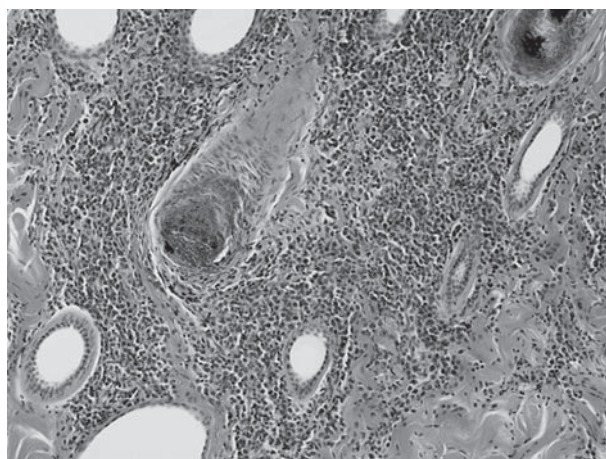


図3. 頸部皮膚結節生検材料の病理組織学的所見（×100）。真皮の皮膚付属器周囲にリンパ球様腫瘍細胞の浸潤が認められる。

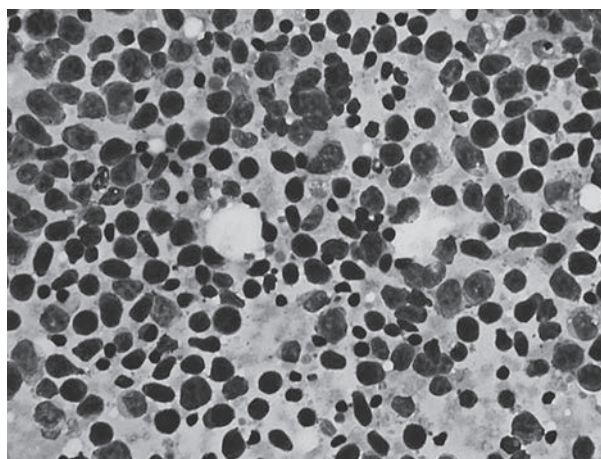


図4. 右腸骨下リンパ節のFNA細胞診（ギムザ染色）では、大小不同で明瞭な核小体を有する異型リンパ球が多数見られ、有糸分裂像も確認された。大・中型リンパ球の割合は70%であった。

表1. 血液および血液生化学検査所見（第3病日）

RBC	$6.55 \times 10^6 / \mu\ell$	BUN	19.9 mg/dℓ
Hb	10.8 g/dℓ	Creatinine	1.2 mg/dℓ
Ht	29.6 %	AST	336 U/ℓ
WBC	7,500 / $\mu\ell$	ALP	158 U/ℓ
Seg	4,725 / $\mu\ell$	γ -GTP	54 U/ℓ
Lym	2,025 / $\mu\ell$	CPK	16,600 U/ℓ
Mon	300 / $\mu\ell$	LDH	12,500 U/ℓ
Eos	450 / $\mu\ell$	LDH1	3,225 U/ℓ (25.8 %)
Platelet	$48.2 \times 10^4 / \mu\ell$	LDH2	4,188 U/ℓ (33.5 %)
NEFA	0.91 mEq/ℓ	LDH3	1,875 U/ℓ (15.0 %)
TP	8.2 g/dℓ	LDH4	462 U/ℓ (3.7 %)
Albumin	3.9 g/dℓ	LDH5	2,750 U/ℓ (22.0 %)
α -globulin	1.1 g/dℓ	Thymidine Kinase	100.3 U/ℓ
β -globulin	0.7 g/dℓ	Ca	9.4 mg/dℓ
γ -globulin	2.5 g/dℓ	P	8.9 mg/dℓ
A/G	0.89		

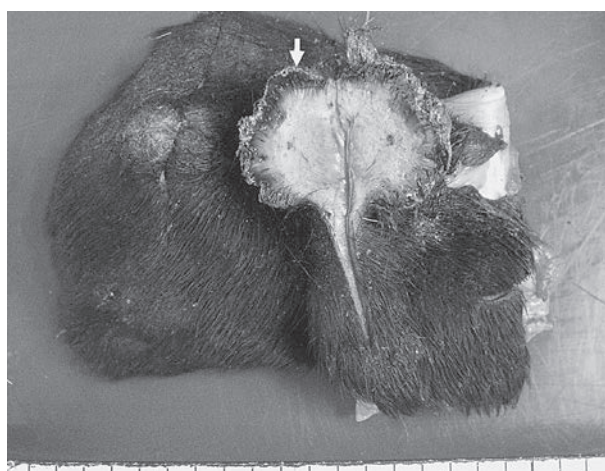


図5. 頭部皮膚の大型腫瘍（矢印）の断面においては、真皮層が乳白色を呈していた。

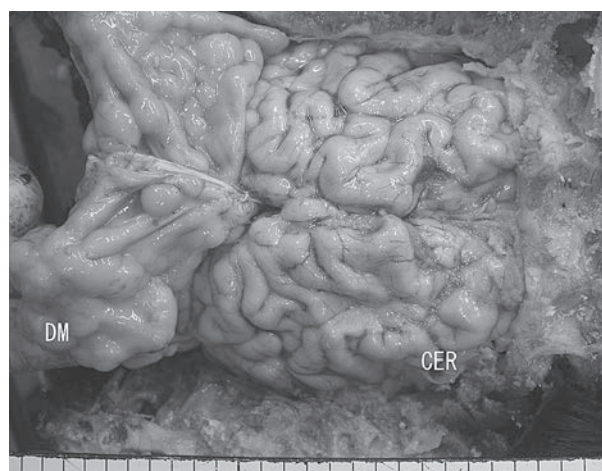


図6. 硬膜（DM）は著しく肥厚し、大脳（CER）の前頭葉脳側に多結節性に隆起して脳実質を圧迫していた。

た。ゲル内沈降反応によりBLV抗体検査を実施したところ陰性であった。

第4病日に実施した病理解剖では、全身のリンパ節は中等度から高度に腫大しており、断面は髄様であった。全身の皮膚において直径5cm大に至る脱毛斑および局面を多数認めた。また、頭部皮膚の大型腫瘍の断面においては、真皮層が乳白色を呈していた（図5）。脾臓は70×20×5cm大に腫大していた。断面は高度に膨隆していた。左右腎臓は腫大しており、表面に直径5mm大の黄白色結節を多数認めた。断面では同様の結節は皮質に局限して多数みられた。硬膜は著しく肥厚し、脳側に多結節性に隆起していた。また、隆起部に接していた脳実質（前頭葉～頭頂葉）は陥凹していた（図6）。

組織検査所見では、皮膚真皮、リンパ節、脾臓、腎および硬膜においてリンパ球様の腫瘍細胞の浸潤と増殖が認められた。各種臓器における腫瘍細胞は、異型リンパ球様であり、T細胞マーカー（CD3）陽性、B細胞マーカー（BLA-36）陰性であった。

3. 考 察

皮膚型牛白血病は散発性牛白血病の1型で、初期病変は皮膚の腫瘍発生である [1-3]。典型的な症例では、この皮膚腫瘍は数週間から数カ月後で自然退縮し、その後数年以内に内部臓器へ腫瘍化したリンパ球が浸潤して一般状態が悪化する [2, 3]。しかし、皮膚腫瘍が退縮して治癒に至る症例 [5, 6]、あるいは皮膚病変発生時には既

に全身のリンパ組織への腫瘍細胞の浸潤がみられる症例も報告されており [7-9], その経過と予後は症例により異なる。

本症例では発症の約2カ月前に全身の皮膚に腫瘍形成がみられたが、元気食欲等の一般状態が良好であったため、獣医師の診察を受けることなく経過観察となった。その後、食欲低下および歩様時のふらつきが発現し、初診時には頭頸部に結節性腫瘍が少数みられたものの、主な皮膚病変は直径1～5 cm大の円形脱毛および痂皮であり、皮膚腫瘍のほとんどは退縮していたと考えられた。また、本症例では初診時に皮膚病変に加えて体表および体腔内のリンパ節腫大およびそれに関連した気道狭窄音等の症状が認められた。本症例は典型的な皮膚型牛白血病の経過を呈したものと思われた。なお、本症例では病理解剖により硬膜の多結節性の肥厚が脳前頭葉を圧迫していたが、生前に神経学的検査を実施しておらず、この病理所見と歩様踴躍あるいは起立不能症状との関連は不明であった。

皮膚型牛白血病は牛白血病ウイルス感染とは無関係に発生するまれな腫瘍であり、腫瘍化したリンパ球のサブタイプはT細胞型であるものが多い [9-11]。本症例はBLV陰性の3歳5カ月齢であり、また腫瘍細胞はT細胞であったが、これらの性状も典型的な皮膚型牛白血病の所見と一致した。

本症例では典型的な臨床経過、および皮膚結節と体表リンパ節の細胞診所見から生前に皮膚型牛白血病と診断された。体表リンパ節の細胞診では、大型リンパ球の比率が診断上重要となるが [4]、本症例でも体表リンパ節細胞診により認められた腫瘍細胞の大部分は大型異型リンパ球であり、FNAによる生前診断が可能であった。また、これまで牛の皮膚型牛白血病においてパンチ生検を利用した生前診断の報告はないが、今回、皮膚パンチ生検の病理組織学的検査が皮膚のリンパ性腫瘍性病変の診断に有効であることが確認された。

さらに、臨床的な地方病性牛白血球の補助的診断法として、LDH活性、LDHアイソザイム活性およびチミジンキナーゼ活性が利用されている [12-17]。本症例においても、LDH活性、LDHアイソザイム活性およびチミジンキナーゼ活性は、いずれも基準値を大幅に上回っており、これらの生化学的な腫瘍マーカーは、皮膚型牛白血球の発症例においても有用であることが確認された。さらに、本症例のLDH活性、LDHアイソザイム活性およびチミジンキナーゼ活性は、これまで報告されている地方病性牛白血球症例における活性値分布の中でも比較的高値であったが [12-17]、これは腫瘍細胞の活発な増殖を反映しているものと考えられた。なお、LDH活性増加の一部については、本症例で起立不能状態が3日継

続していたため、CPK、AST、リンの上昇と同様、筋肉の損傷由来であると考えられた。

4. 引用文献

1. 田島誉士：牛白血病，獣医内科学 大動物編 第2版，日本獣医内科学アカデミー編，256-258，文永堂，東京（2014）
2. Garry F：Miscellaneous infectious diseases, Disease of dairy cattle, 2nded. Davis TJ & Peek SF eds. 624-633, Elsevier Inc. St. Louis (2008)
3. Kohnson R：Bovine leucosis. The Merck Veterinary Manual, 8th ed. Aiello SE & Mays A eds. 521-532, Merck Publishing, Kenilworth NJ (1998)
4. 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，家畜感染症学会誌，3, 83-87（2014）
5. 伊藤 博，他：自然治癒経過をたどった皮膚型牛白血球の血液・生化学所見，日獣会誌，42, 116-119（1989）
6. 鎌塚正好，他：皮膚病変の自然退縮した皮膚型牛白血球の一例について，北獣会誌，33, 80-82（1989）
7. 伊藤英雄，横山 勇：皮膚型牛白血病1例の病理学的所見，日獣会誌，43, 880-883（1990）
8. 高井 光，他：皮膚型牛白血球の1例，日獣会誌，49, 435-438（1996）
9. Loh CC：Atypical presentation of cutaneous T-cell lymphosarcoma in a 19 month-old Holstein heifer. Can Vet J, 48, 309-311（2007）
10. Zwahlen RD, et al.：Cutaneous lymphosarcoma of helper/inducer T-cell origin in a calf. Vet Pathol, 24, 504-508（1987）
11. Okada H, et al.：Pathological Studies on a case of bovine skin leukosis. Jpn J Vet Sci, 49, 411-418（1987）
12. 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）
13. Kinkon M, Cerne M：Cutaneous T-cell lymphoma in a heifer with increase serum dehydrogenase activity. Vet Clin Pathol, 35, 231-234（2006）
14. 三浦沙織，猪熊 壽：地方病性牛白血球発症マーカーとしての乳酸脱水素酵素活性の評価，産業動物臨床医誌，6, 149-153（2016）
15. Sakamoto L, et al.：Serum thymidine kinase activity as a useful marker for bovine leukosis, J Vet Diagn Invest, 21, 871-874（2009）

16. 坂本礼央, 他 : 血清チミジンキナーゼ活性の測定により早期摘発した地方病性牛白血病罹患牛の1例, 日獣会誌, 63, 191-193 (2010) kinase activity measurements for cases of bovine leukosis with difficult diagnoses, J Vet Med Sci, 75, 1167-1172 (2013)
17. Tawfeeq MM, et al. : Utility of serum thymidine

Cutaneous T-cell form bovine leukosis in a Holstein cow

H. Inokuma^{1)†}, S. Miura^{*1)}, K. Sugimoto²⁾, Y. Kobayashi²⁾

1) *Department of Clinical Veterinary Medicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine*

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

* *Present affiliation: Iwate Agricultural Mutual Aid Association*

ABSTRACT A 41-month-old Holstein cow was presented with a chief complaint of astasia. It also had a history of nodular cutaneous lesions of 2 months' duration. Several alopecic spots and nodular cutaneous masses were observed on the head, neck, shoulder and back. Physical examination revealed enlargement of most of the surface lymph nodes. Masses were also palpated in the pelvic cavity by rectal palpation. Histopathological examination of punch biopsy samples from the skin lesions and fine-needle aspiration smear cytology of the iliac lymph node showed large, atypical round cells. Although lymphocytosis was not noted by hematology, activities of serum total lactate dehydrogenase (LDH), LDH isozymes and thymidine kinase were elevated. Serum antibody against bovine leukemia virus was negative. The cutaneous form of bovine leukosis was strongly suspected from these findings. Necropsy and histopathological findings confirmed the diagnosis of cutaneous T-cell form bovine leukosis.

—**Key Words** : Cutaneous form of bovine leukosis, fine needle aspiration, punch biopsy, T cell

† *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. 7(4): 179-183, 2016