

## 【資料】

## 難診断・難治性疾患の病性鑑定症例の解析と今後の研究課題

### (2) 血液疾患

猪 熊 壽

帯広畜産大学獣医学研究部門 臨床獣医学分野

帯広畜産大学では、難診断・難治性疾患の家畜を近隣の農家から搬入し、その病態解析と確定診断を行うことを、教育と研究に利用している。難診断・難治性疾患症例は、まれな疾患、あるいは一般的疾患でも非典型的な病態を伴う症例であり、その病態解析と確定診断データを蓄積することで診断・治療・予防上の知見が得られることがある。平成18年4月以降本年3月までに、難診断・難治性疾患として外部から帯広畜産大学に搬入され、病理解剖まで実施された牛の症例1,091頭のうち、最も多かったものは循環器系疾患であり、その概要については既に9月号に記載した。今回は、2番目に多かった血液疾患と神経疾患(150頭(13.8%))のうち、血液疾患について、これまでの症例の解析と研究上の課題について概説する。

## 1) 牛白血病

## ① 臨床診断の困難な牛白血病症例

牛白血病の臨床診断は、体表リンパ節腫大、骨盤腔内の腫瘤増大、末梢血リンパ球の著増、異形リンパ球増多等の所見から疑診することができるが、これらの所見がない場合には診断はもちろん、牛白血病を鑑別診断リストに含めることすら困難となる。あるいは、中枢神経系へのリンパ腫の浸潤により神経症状を主訴とするなど、通常では予想しない臓器への浸潤とそれに基づく症状の発現がみられることがある。これまで現場において難診断ということで搬入された牛の中で、リンパ腫の病態が症状発現に影響していた症例がいくつかみられた。これらの非典型的な症例を蓄積することで、診断精度の上昇につながると思われる。すなわち、臨床現場で診断の難しい症例に遭遇した場合に、牛白血病を鑑別診断リストに含めて、次の診断的アプローチに進むことができる。

## 【関連する文献】

- ・田川道人ほか：非典型的な牛白血病のホルスタイン乳牛3症例、日獣会誌、61、936-940(2008)
- ・出口祐一朗ほか：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)
- ・久保田直樹ほか：経過観察中に確定診断された成牛型牛白血病の1症例、北獣会誌、52、471-473(2008)
- ・松田浩典ほか：胸部胸腺の腫大を主徴とした育成期乳牛の胸腺型牛白血病の1例、北獣会誌、53、635-637(2009)
- ・松山雄喜ほか：腹腔内に形成された腫瘤組織の脊柱管内直接浸潤により後躯麻痺を呈した牛白血病の1例、日獣会誌、62、713-716(2009)
- ・松山雄喜ほか：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)
- ・竹内俊彦ほか：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)
- ・Tawfeeq MM *et al*: Calf form bovine leukosis associated with multiple joint swelling in a Holstein heifer, *J Vet Med Sci*, 74, 1225-1228(2012)
- ・Tawfeeq MM *et al*: Thymic lymphosarcoma with brain metastases and Horner's syndrome in a Holstein heifer, *J Vet Med Sci*, 74, 1501-1504(2012)
- ・阿部 薫ほか：起立不能を呈したホルスタイン種育成牛にみられた子牛型牛白血病の1症例、北獣会誌、56、128-130(2012)
- ・猪熊 壽ほか：ホルスタイン乳牛に発生した地方病性牛白血病の3症例、北獣会誌、57、513-516(2013)
- ・岩上慎哉ほか：頸静脈内血栓形成を伴う胸腺型牛白血病のホルスタイン種育成牛の1症例、北獣会誌、58、245-248(2014)
- ・猪熊 壽ほか：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、産業動物臨床医誌、7、179-183(2016)
- ・坂口加奈ほか：体表リンパ節腫大のない地方病性牛白血病ホルスタイン種乳牛の1症例、産業動物臨床医誌、8、227-230(2018)

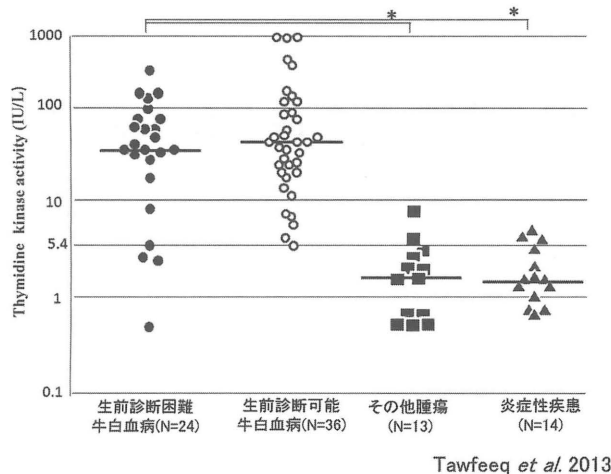


図1. 非典型的牛白血病および典型的牛白血病の血清チミジンキナーゼ活性値の比較。生前診断が困難であった非典型的牛白血病症例の89%では血清チミジンキナーゼ活性値が基準値を超えていた。

## ② 牛白血病診断マーカーの検索とその応用症例

上記のように、牛白血病の非典型的症例を診断するためには、診断マーカーの利用が有効である。これまでにLDH活性、チミジンキナーゼ活性、遺伝子発現マーカー等の臨床的有効性を評価してきた(図1)。今後も有効な新規診断マーカーの検索を継続して、その特異性・感度、経済性等を検討する必要がある。

### [関連する文献]

- ・ Sakamoto L *et al*: Serum thymidine kinase activity as a useful marker for bovine leukosis, *J Vet Diag Invest*, 21, 871-874 (2009)
- ・ 坂本礼央ほか: 血清チミジンキナーゼ活性の測定により摘発した牛白血病発症牛の1症例、日獣会誌、63、191-193 (2010)
- ・ 猪熊 壽: 非典型的牛白血病とその診断、産業動物臨床医誌、1、115-116 (2010)
- ・ 猪熊 壽、成澤昭徳: 食肉検査で牛白血病と診断された症例の血清チミジンキナーゼ活性、獣畜新報、64、578-580 (2011)
- ・ Tawfeeq MM *et al*: Overexpression of interleukin 2 receptor, immunoglobulin-associated alpha-1, and thymidine kinase m-RNA in a clinical case of enzootic bovine leukosis, *J Vet Med Sci*, 74, 1203-1206 (2012)
- ・ 坂本礼央ほか: 著しいリンパ球増多症を呈した地方病性牛白血病の1症例、北獣会誌、56、505-508 (2012)
- ・ Tawfeeq MM *et al*: Evaluation of gene expression as biomarkers for enzootic bovine leukosis, *J Vet*

*Med Sci*, 75, 1167-1172 (2013)

- ・ Miura S *et al*: Monoclonal integration of bovine leukemia virus proviral DNA as a marker for malignancy in two enzootic bovine leukosis cases with difficult clinical diagnosis, *J Vet Med Sci*, 77, 883-887 (2015)
- ・ 猪熊 壽ほか: 体表リンパ節腫大または体腔内腫瘤を呈し診断に苦慮した非牛白血病の乳牛11症例、産業動物臨床医誌、6、1-5 (2015)
- ・ 猪熊 壽: 腫瘍細胞のモノクローナリティー性状を応用した牛白血病新規診断法の開発、食肉に関する助成研究調査成果報告書、33、271-276 (2015)
- ・ 三浦沙織、猪熊 壽: 地方病性牛白血病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)

## ③ 細胞診の精度向上とその応用症例

臨床的に牛白血病を疑った場合、確定診断の決め手になるのがリンパ節生検による腫瘍細胞の証明である。しかし、体表リンパ節腫大がなく体腔内だけに腫瘤のある症例ではリンパ節生検が困難である。また、たとえ生検ができても標本の評価法が整備されていないのが現状である。体腔内の腫瘤に対するアプローチ法確立、および細胞診における牛白血病の診断基準の整備が診断上の課題である。

### [関連する文献]

- ・ 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、特集「増加傾向にある牛白血病の現状と対策」、家畜診療、57、137-143 (2010)
- ・ 田川道人ほか: 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)
- ・ 前澤誠希ほか: 腔内腫瘤の細胞診が臨床診断に有用であった黒毛和種繁殖牛の地方病性牛白血病の1症例、北獣会誌、60、2-5 (2016)

## ④ 若齢発症の地方病性牛白血病

牛白血病発症頭数の増加に伴い、3歳未満の若齢牛において牛白血病発症がみられる例が増加している。この場合、子牛型牛白血病にBLVが感染しているだけなのか、あるいは3歳未満の牛にBLVが関与する地方病性牛白血病で発症しているのか、臨床的に鑑別することは困難である。最近、各種分子生物学的手法を用いて腫瘍細胞のモノクローナリティーを証明することで若齢牛に地方病性牛白血病が発症していることを示すことができるようになった。次の研究課題としては、なぜ3歳未満

の若齢牛に地方病性牛白血病が発症するのか、その発現メカニズムを解明することが若齢牛での発症予防につながると期待される。

[関連する文献]

- ・前澤誠希ほか：BLVプロウイルス単クローン性組込みが証明された21カ月齢黒毛和種肥育牛の地方病性牛白血病、産業動物臨床医誌、6、161-164 (2016)
- ・Maezawa M *et al*: A clinical case of enzootic bovine leukosis in a 13 months old Holstein heifer, *Jpn J Vet Res*, 66, 209-213 (2018)

2) 骨髄疾患

牛の骨髄疾患といえば、以前からワラビ中毒による汎血球減少症が有名であるが、その他の骨髄疾患についてはほとんど知られていない。これは貧血を鑑別診断する際に骨髄まで評価する必要がある症例が極めて少ないことと骨髄を評価するための基準が明確に整備されていないことが主な理由である。しかし、他の動物と同様、牛でも骨髄疾患は存在しており、新生子牛汎血球減少症 (Bovine neonatal pancytopenia : BNP) が2007年以降ヨーロッパで数多く報告されている。わが国でも2007年の初発例を含めて2例が報告されている。また、医学・小動物領域においては多くの骨髄疾患が明らかにされているが、牛では最近赤芽球癆が初めて報告されたのみである (図2)。牛における骨髄の臨床的評価はたいへん面倒ではあるが、未知の血液造血器異常に遭遇した際に対する有力なアプローチ手段として、骨髄像 (ミエログラム) 基準値の整備、特殊染色像の検討、各種病態における骨髄像の変化について研究する必要があると思われる。

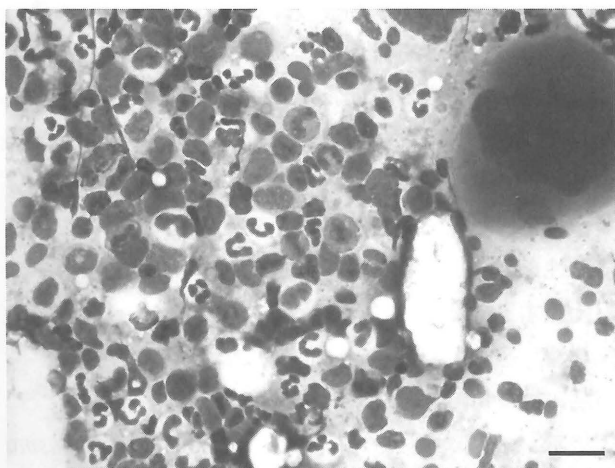


図2. 赤芽球癆症例の骨髄塗抹像。赤芽球系細胞が著しく減少している。

[関連する文献]

- ・Shimada A *et al*: Pancytopenia with bleeding tendency associated with bone marrow aplasia in a Holstein calf, *J Vet Med Sci*, 69, 1317-1319 (2007)
- ・Fukunaka M *et al*: Bone marrow aplasia with pancytopenia and hemorrhage in a Japanese Black calf, *J Vet Med Sci*, 72, 1655-1656 (2010)
- ・Maezawa M *et al*: Pure red cell aplasia in a Holstein calf, *Comp Clin Pathol*, 27, 253-255 (2018)

3) 血栓症

牛では後大静脈血栓症がこれまで唯一の血栓症と考えられてきた感が強いが、実際は疣贅性心内膜炎も疣贅物が剥離すれば肺動脈や主要臓器に血栓塞栓症を引き起こすし、多くの化膿性疾患では病理解剖により血栓が観察される症例が多い。とくに細菌感染の機会が多い牛においては、考えられている以上に血栓症が多くの病態に関与していることが予想される。最近では、外腸骨動脈の血栓塞栓症により後躯麻痺を呈した黒毛和種の症例が報告されている (図3)。今後、臨床現場においても、各



図3. (A) 血栓塞栓症により後躯麻痺を呈した黒毛和種症例の外貌。(B) 病理解剖では外腸骨動脈に血栓の塞栓が認められた。

種病態における血栓症の関与を疑い、血栓症マーカーの開発によるモニター、および血栓症に対する治療や予防の試みが行われるべきと考えている。

#### [関連する文献]

- ・猪熊 壽ほか：右心房内に血栓を認めた後大静脈血栓症の育成牛の1症例、日獣会誌、62、376-378 (2009)
- ・坂本礼央ほか：麦角アルカロイド中毒を疑った肢端壊死の子牛の2症例、北獣会誌、54、525-527 (2010)
- ・猪熊 壽ほか：急性鼻出血を主訴とするホルスタイン種乳牛10症例における臨床所見の病態別比較、北獣会誌、59、256-259 (2015)
- ・Anraku M *et al*: Clinical case of aortic thromboembolism with hind limb paralysis in a Japanese Black calf, *Comp Clin Pathol*, 27 (in press)(2018)

#### 4) 血液の感染症

血液細胞に感染する病原体が牛の疾患に関与していることが明らかになっている。ヘモプラズマやタイレリアなど、以前から知られていた病原体もあるが、近年感度の高い分子生物学的手法により検出することができるようになったため、感染症と病態の関係が詳細にわかってきた。

##### ① ヘモプラズマ

ヘモプラズマは以前エペリスロゾーンといわれていた病原体であるが、血液塗抹上では観察が容易ではなく、また病態との関係が不明であった。PCRによる高感度の検出法を用いて、牛における感染実態や病原性が明らかになってきた。タイレリア感染症との干渉現象も発見されており、新規の小型ピロプラズマ対策として興味深い。

#### [関連する文献]

- ・Tagawa M *et al*: Molecular detection of *Mycoplasma wenyonii* and 'Candidatus *Mycoplasma haemobos*' in cattle in Japan, *Vet Microbiol*, 132, 177-180 (2008)
- ・Tagawa M *et al*: Comparison of two hemoplasma species on hematological parameters in cattle, *J Vet Med Sci*, 72, 113-115 (2010)
- ・Tagawa M *et al*: Interference between *Theileria orientalis* and hemotropic *Mycoplasma* spp. (hemoplasmas) in grazing cattle, *Vet Parasitol*, 195, 165-168 (2013)
- ・Tagawa M *et al*: Effect of chronic hemoplasma infection on cattle productivity, *J Vet Med Sci*, 75, 1271-1275 (2013)

- ・田川道人, 猪熊 壽：牛ヘモプラズマと小型ピロプラズマの干渉現象 (総説)、牛臨床寄生虫研究会誌、4、1-4 (2014)

##### ② タイレリア

タイレリア感染症 (小型ピロプラズマ症) は古くから知られている疾患だが、一時期は抗マダニ薬の普及とともに発症数が激減した。しかし、近年一部の牧野では本症が再燃しており、また抗原虫薬の製造中止に伴い対策に苦慮しているところも少なくない。媒介動物の生態を考慮したコストをかけない感染予防法の開発と新規治療法の研究開発が必要である。

#### [関連する文献]

- ・前野和利ほか：牛小型ピロプラズマ病対策を目的としたマダニ対策プログラムが北海道共同牧野のホルスタイン種放牧育成牛の繁殖成績に与えた影響、産業動物臨床医誌、7、169-174 (2016)
- ・佐藤雄太ほか：ホルスタイン種乳牛における小型ピロプラズマ (*Theileria orientalis*) の垂直感染調査、北獣会誌、56、615-618 (2012)
- ・猪熊 壽ほか：北方系マダニの生態を基盤とした小型ピロプラズマ病予防対策の実施例、牛臨床寄生虫研究会誌、7、7-11 (2016)

##### ③ 新規アナプラズマ

日本に生息する牛のアナプラズマとしては、法定伝染病である *Anaplasma marginale* (現在は日本にない) と病原性の低い *Anaplasma centrle* が知られているが、最近の調査で *Anaplasma phagocytophilum* および近縁種が北海道をはじめとする全国に分布していることが明らかとなっている。*A. phagocytophilum* は牛に感染すると「放牧熱」とよばれる熱性疾患を引き起こし、流産、乳量減少、発育不良などの症状がみられる。*A. phagocytophilum* は牛のほか、ヒト、犬、馬にも感染して発熱、血小板減少症などを引き起こす。わが国の牛ではこれまで感染例はあるものの、発症例は報告されていない。しかし、近年本州でヒトの感染例が報告されているし、2016年には茨城県の犬で初発例が報告されている。今後、診断法の整備と疫学調査を実施するとともに、牛における病原性を明らかにする必要がある。

#### [関連する文献]

- ・猪熊 壽：牛の新しい住血微生物 - アナプラズマ感染症、獣畜新報、62、377-382 (2009)
- ・猪熊 壽ほか：北海道の放牧牛からの *Anaplasma phagocytophilum* および *Anaplasma bovis* DNA の検出、日仏獣医学雑誌、19、4-6 (2010)

・ Ybañez AP *et al*: Specific molecular detection of *Anaplasma* sp. closely related to *Anaplasma phagocytophilum* in Ixodid ticks and cattle in a pastureland in Hokkaido, Japan, *Vector Born Zoon Dis*, 13, 6-11 (2013)

・ Y Ybañez AP ら: *Anaplasma bovis*, *Anaplasma phagocytophilum* およびその近縁種に感染したヘレフォード種雌牛の臨床および病理学的所見、日仏獣医学会誌、25、1 - 8 (2014)