

## 【短 報】 産業動物

皮膚と胸腺に腫瘍を形成したT細胞性リンパ腫の  
ホルスタイン種乳牛の1症例

竹澤 詩穂<sup>1)</sup> 吉本 薫<sup>2)</sup> 田辺 一記<sup>1)</sup> 中郡翔太郎<sup>1)</sup>  
前澤 誠希<sup>3)</sup> 渡邊 謙一<sup>1)</sup> 古林与志安<sup>1)</sup> 猪熊 壽<sup>3)\*</sup>

1) 帯広畜産大学獣医学研究部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

2) 十勝農業共済組合 (〒089-1182 帯広市川西町基線59番地28)

3) 東京大学大学院農学生命科学研究科動物医療センター (〒113-8658 東京都文京区弥生1-1-1)

## 要 約

18カ月齢のホルスタイン種乳牛が、食欲低下および呼吸促拍を呈した。頸部の腫脹硬結を認め、胸腺型散発性白血病 (sporadic bovine leukosis : SBL) が疑われたが、体表と肛門・外陰部周辺にも結節が多発しており、皮膚型SBLも疑われた。牛伝染性リンパ腫ウイルス感染については、遺伝子検査および抗体検査ともに陰性であった。病理解剖では頸部と皮膚の他、胸腔内心臓頭側から心基底部周囲に腫瘍を認めた。免疫組織学的検索の結果、頸部腫瘍と皮膚結節は共にリンパ腫で、CD3陽性かつCD20とWC1陰性であった。本症例は臨床的には胸腺型と皮膚型が混合したまれなSBL、病理組織学的には $\gamma\delta$ T細胞陰性のT細胞性リンパ腫と診断された。

キーワード：胸腺型、皮膚型、T細胞性リンパ腫、ホルスタイン種

-----北獣会誌 65, 27~31 (2021)

牛のリンパ腫は、牛伝染性リンパ腫ウイルス (bovine leukemia virus, BLV) が原因となる地方病性牛白血病 (enzootic bovine leukosis : EBL) と、原因不明の散発性牛白血病 (sporadic bovine leukosis : SBL) に大別される<sup>[1-3]</sup>。SBLは発症年齢や発症部位によって子牛型、胸腺型、皮膚型に分類されるが<sup>[1-3]</sup>、今回、胸腺型と皮膚型両方の特徴を示したまれなSBL症例を経験したので、その概要を報告する。

## 症 例

症例は18カ月齢のホルスタイン種雌乳牛で、食欲と活力低下を主訴に十勝NOSAI浦幌家畜診療所を受診した。初診時には呼吸速迫、肺音粗励および頸部の腫脹硬結を認めた。胸腺型SBLを疑うとともに、呼吸器感染症の対症療法としてオキシテトラサイクリン (OTC注10%「フジタ」：フジタ製薬、東京) およびスルピリン水和物 (ネオアス注射液：東亜薬品工業、東京) を投与したが、呼吸器徴候は改善されなかった。第5病日に体表お

よび外陰部周辺に直径1 cm大の結節を多数確認したため、皮膚型SBLも疑った。直腸検査では腫瘍は触知されなかった。症例は病性鑑定のため第20病日に帯広畜産大学に搬入された。

搬入時、症例は体温41.2℃、心拍数120回/分、呼吸数60回/分であり、開口呼吸がみられた。聴診では気道狭窄音が聴取されたが、左側からの心音が減弱していた。頸部には硬結感を有する腫瘍が触知され (図1)、頸静脈は怒張拍動していた。また、肩部から背部体表および肛門と外陰部周辺には、直径0.5~1.5 cmの結節が多数認められた (図2)。左浅頸、右腸骨下および乳房上リンパ節の腫大が認められたが、直腸検査では腫瘍は触知されなかった。

頸部腫脹部の超音波検査 (Viamo、コンバックスプローブ、10MHz：キャノンメディカルシステムズ、栃木) では小葉状の構造が確認され (図3)、胸腺であることが示唆された。細針吸引 (fine needle aspiration : FNA) による頸部腫瘍および皮膚結節の細胞診を行ったところ、

連絡責任者：猪熊 壽 東京大学大学院農学生命科学研究科 動物医療センター  
〒113-8658 東京都文京区弥生1-1-1

TEL 03-5841-5421 FAX 03-5841-8012 E-mail : ainokuma@g.ecc.u-tokyo.ac.jp



図1. 大学搬入時(20病日)の症例外貌  
頸部には硬結感を有する腫瘍が触知された(白矢印)

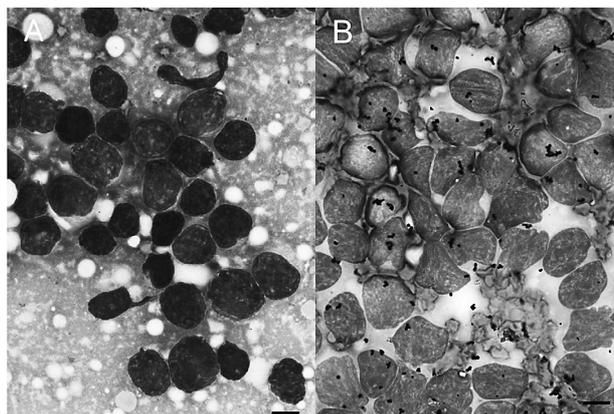


図4. (A) 頸部腫瘍および(B) 皮膚結節のFNA検査所見  
いずれもリンパ球様大型単核細胞が観察された  
(ギムザ染色、Bar: 5  $\mu$ m)

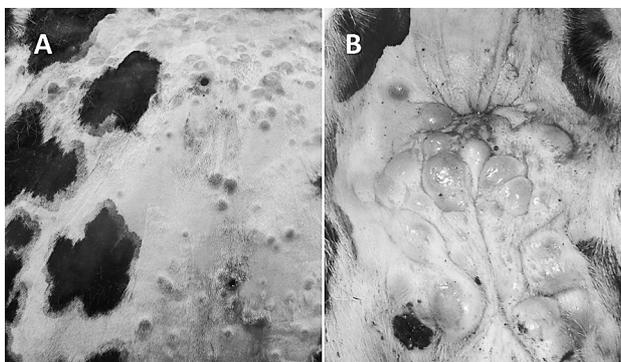


図2. 大学搬入時(20病日)の皮膚病変外観  
(A) 肩部から背部の体表および(B) 肛門と外陰部周辺には直径0.5~1.5 cmの結節が多数認められた

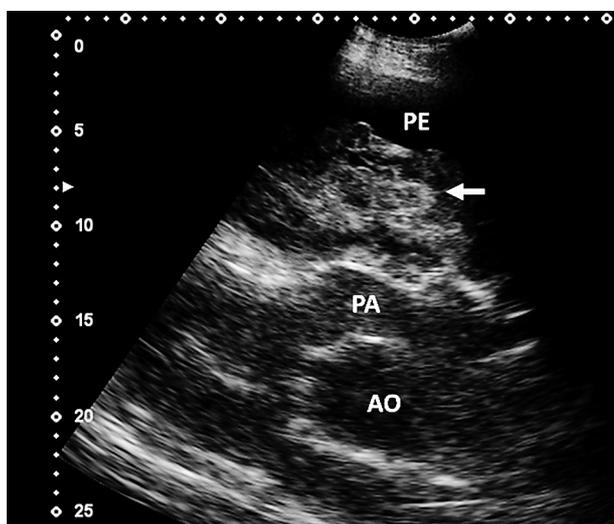


図5. 左心基底部における胸部超音波検査画像  
胸水(PE)と腫瘍(矢印)が心臓周囲に認められた  
(PA: 肺動脈、AO: 大動脈)

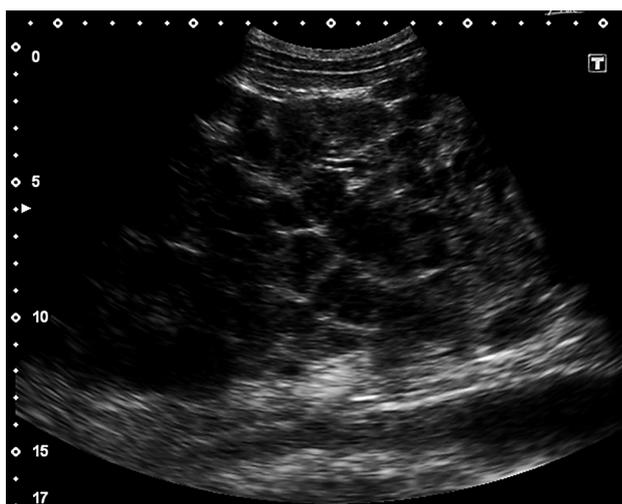


図3. 頸部腫脹部における超音波検査画像  
小葉状構造が確認され、胸腺であることが示唆された

いずれの標本でもリンパ球様大型単核細胞が観察された(図4)。

胸部超音波検査では、胸水および心基底部の腫瘍が認められた(図5)。胸腔穿刺により採取された胸水は血様で、白血球数2,600/ $\mu$ l、うち好中球16%、単核球84%であった。

血液および血液生化学検査結果を表1に示す。ヘモグロビン濃度とヘマトクリットの低値が認められた。リンパ球増多症はみられなかったが(4,386/ $\mu$ l)、リンパ球のうち異型リンパ球の割合は25%であった。リンパ腫マーカーとして測定したLDH(4,410 U/l)、LDHアイソザイム2(1,897 U/l)、LDHアイソザイム3(617 U/l)およびチミジンキナーゼ(47.5 U/l)の活性値はいずれも基準値より著しく増加していた[4,5]。

表 1. 血液および血液生化学検査 (第21病日)

RBC	632 ×10 <sup>6</sup> /μl	AST	184 U/l
Hb	9.8 g/dl	ALP	137 U/l
PCV	29%	GGT	26 U/l
Platelet	39.6 ×10 <sup>4</sup> /μl	CPK	2,671 U/l
WBC	8,600/μl	LDH	4,410 U/l
Sta	86/μl	LDH-1	1,764 U/l
Seg	4,128/μl	LDH-2	1,897 U/l
Lym	4,386/μl	LDH-3	617 U/l
Mon	0/μl	LDH-4	88 U/l
Total Protein	6.5 g/dl	LDH-5	44 U/l
Albumin	3.0 g/dl	Thymidine kinase	47.5 U/l
α-globulin	1.1 g/dl		
β-globulin	0.7 g/dl		
γ-globulin	1.7 g/dl		
A/G	0.86		

### 病原学的検査所見

抗体検査 (牛白血病エライザキット: JNC、東京) およびNested PCRを用いたBLVの遺伝子検査<sup>[6]</sup>はどちらも陰性であった。

### 病理学的検査所見

第24病日にキシラジン (キシラジン注2%「フジタ」: フジタ製薬) およびチアミラルナトリウム (イソゾール: 日医工、富山)による深麻酔下での動脈血放血によって安楽死処置後、病理学的検査を実施した。体表皮膚には広範に結節が認められ、その浸潤度は表皮表層に局限するものから皮下織に及ぶものまで様々であった。頸部



図 6. 頸部および胸部に形成された腫瘍外観  
頸部には20×20×10 cm (白矢印) がみられ、また胸部には40×30×30 cmの腫瘍 (破線) が心臓頭側から心基底部大動脈周辺に認められた

には20×20×10 cm、胸部には40×30×30 cmの腫瘍が認められ (図 6)、断面はいずれも乳白髄様であった。胸部腫瘍は心臓に達し大動脈を囲むように存在した。また、左胸腔には約25lの血様胸水を認めた。肺には左肺前葉を中心に乳白髄様の多結節性腫瘍組織がみられ、肺門部、縦隔、横隔膜および心臓周囲にも胸腺腫瘍と同様の質感を有する直径2~5 cm大の腫瘍が多数存在したが、それらは癒着しており分離困難であった。腹腔内では子宮と肝臓漿膜面に0.5~2 cm大の結節が確認された。

組織学的検索による細胞形態およびサイトケラチン染色陽性所見から、頸部および胸腔内腫瘍は胸腺と確認された。頸部胸腺および皮膚結節には、どちらも独立円形細胞が確認され、免疫組織学的検査ではCD20陰性かつCD3陽性であり、T細胞性リンパ腫と診断された (図 7、8)。また、WC1 (マウスモノクローナル抗体CC101:

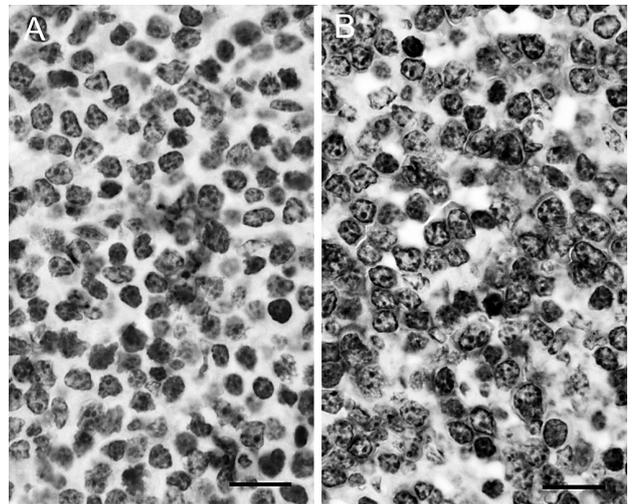


図 7. 頸部胸腺の免疫組織化学所見  
ほとんど全ての腫瘍細胞は (A) CD20染色陰性、かつ (B) CD3染色陽性であった (Bar: 20 μm)

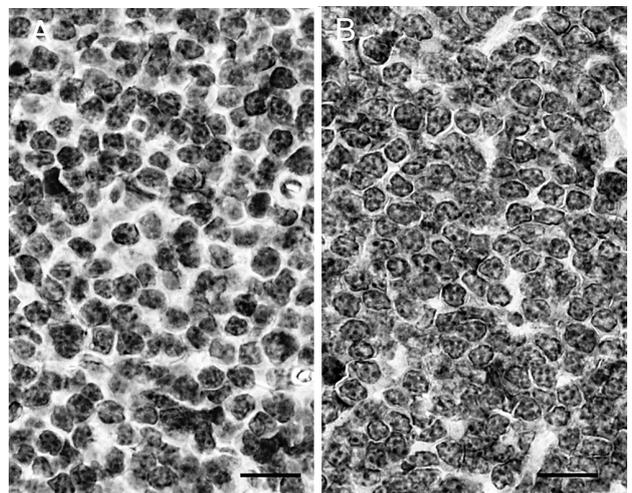


図 8. 皮膚結節の免疫組織化学所見  
ほとんど全ての腫瘍細胞は (A) CD20染色陰性、かつ (B) CD3染色陽性であった (Bar: 20 μm)

BIO RAD, USA) による免疫染色ではどちらの組織も陽性細胞は1%以下であり、 $\gamma\delta$ T細胞陰性と判断された。

## 考 察

本症例は初診時には呼吸器徴候を伴う頸部腫瘍が認められたため、胸腺型SBLが疑われたが、第5病日には広範に分布した皮膚結節を確認し、体表リンパ節腫大所見から皮膚型SBLも疑われたものである。追加検査として総LDH活性とLDHアイソザイム2・3分画の増加、チミジンキナーゼ活性の増加、FNA所見およびBLV陰性所見などから、生前にSBLの診断は確定したが、そのタイプについては断定できなかった。胸腺型SBLは4カ月齢～2歳齢の牛に発生し、胸腺が腫瘍化するが、全身のリンパ節は腫大せず、臨床徴候として呼吸困難、頻脈、発熱、下痢、眼球突出などが認められる<sup>[1-3]</sup>。一方、皮膚型SBLの多くは1～5歳齢で発生し、大豆大～母指頭大の蕁麻疹様、または皮膚結節、体表および体腔内のリンパ節腫大が主要病変である<sup>[1-3]</sup>。本症例では、頸部と胸部胸腺の腫大は胸腺型SBLの所見と一致し、また皮膚結節と多中心性リンパ節腫大は皮膚型SBLの所見に合致しており、両型の混合したタイプと思われた。

牛のSBLのうち、胸腺型と皮膚型はいずれもT細胞性であるとされているが<sup>[7]</sup>、本症例でも胸腺と皮膚の腫瘍はいずれもT細胞性の免疫組織学的所見を示した。近年、医学および伴侶動物獣医学領域ではリンパ腫を含む造血系腫瘍の分類には、WHO分類等の病理組織学的検査所見が用いられている<sup>[9,10]</sup>。大動物獣医学領域では未だリンパ腫の病理組織学的分類はあまり利用されていないが、牛のT細胞性リンパ腫では $\gamma\delta$ T細胞性のものが多くと報告されている<sup>[10,11]</sup>。本症例でも $\gamma\delta$ T細胞の鑑別を行うためWC1染色を行った結果、胸腺と皮膚の腫瘍化したT細胞は、どちらも $\gamma\delta$ T細胞ではなかった。

胸腺型と皮膚型が混合したSBLは牛ではこれまで報告がみあたらない。本症例の所見から、現在用いられている臨床所見や腫瘍発生部位に基づくSBL分類では、タイプ分類が困難な症例が存在することが明らかになった。近年、既存の牛白血病臨床病型に当てはまらない症例がいくつか報告されている<sup>[12,13]</sup>。牛伝染性リンパ腫でも病理組織学および免疫組織学的検査所見に基づく病型分類を考慮する必要があると思われた。

## 引用文献

- [1] Peek SF, Buczinski S: Bovine leukemia virus infection (leukosis) (bovine lymphosarcoma), *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle*, Peek SF, Divers TJ ed, 3<sup>rd</sup> ed, 760-769, Elsevier, St. Louis (2018)
- [2] Angelos JA, Thurmond MC: Bovine lymphoma, *Large Animal Internal Medicine*, Smith BP ed, 5<sup>th</sup> ed, 1070-1073, Elsevier, St. Louis (2015)
- [3] Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grunberg W: Sporadic bovine leukosis (Atypical bovine leukosis), *Veterinary Medicine* 11<sup>th</sup> ed, 834-836, Elsevier, St. Louis (2017)
- [4] Ishihara K, Ohtani K, Kitagawa H, Onuma M: 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, Ohbayashi T, Matsumoto K, Kobayashi K, Inokuma H: Serum thymidine kinase activity as a useful marker for bovine leukosis, *J Vet Diag Invest*, 21, 871-874 (2009)
- [6] Maezawa M, Watanabe K, Horiuchi N, Matsumoto K, Kobayashi K, Inokuma H: A clinical case of enzootic bovine leukosis in a 13-month-old Holstein heifer, *Jpn J Vet Res*, 66, 209-213 (2018)
- [7] Yin SA, Makara M, Pan Y, Ishiguro H, Ikeda M, Numakunai S, Goryo M, Okada K: Relation between phenotype of tumor cells and clinicopathology in bovine leukosis, *J Vet Med Sci*, 65, 599-606 (2003)
- [8] Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri SA: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview, *Pathologica*, 102, 83-87 (2008)
- [9] 坂井祐介, 上塚浩司, 中山裕之: 新WHO分類による犬・猫の悪性リンパ腫の組織学的診断, *日獣会誌*, 61, 543-548 (2008)
- [10] 門田耕一, 石川義春: 牛T細胞性腫瘍の組織学的分類, *動衛研研究報告*, 123, 23-33 (2017)
- [11] 梅島典子, 東海林 彰, 木村政明, 新堂美穂, 石川義春, 門田耕一: 牛における $\gamma\delta$ T細胞性リンパ腫2例の病理学的特徴, *日獣会誌*, 72, 361-365 (2019)

- 
- [12] Hishamnuri WNAD, Nakagun S, Maezawa M, Sakaguchi K, Akiyama N, Watanabe K, Horiuchi N, Kobayashi K, Inokuma H: Disseminated thymic B-cell lymphoma in a Holstein heifer, *J Vet Diagn Invest*, 31, 852-855 (2019)
- [13] 前澤誠希、工藤直人、轉馬 創、関塚次郎、渡邊謙一、堀内雅之、松本高太郎、古林与志安、猪熊 壽：ホルスタイン種乳用牛におけるB細胞マーカーの共発現を伴うT細胞性リンパ腫の1症例、*産業動物臨床医誌*、11、17-21 (2020)