

1 2. 黒毛和種胎子に発生した前駆 B リンパ芽球性白血病の一例

- 1) 大分家畜保健衛生所、2) 畜産技術室
○病鑑 河上友¹⁾、里秀樹²⁾

【はじめに】

牛白血病は、牛白血病ウイルス (BLV) 関与の有無によって、成牛型牛白血病（地方病性型牛白血病）と散発性牛白血病に分類される。さらに散発性牛白血病は、発症年齢や腫瘍の形成部位、腫瘍細胞の種類によって、子牛型、胸腺型、皮膚型に分類されてきた（表 1）。

しかしながら、近年、従来の牛白血病分類にある成牛型および散発性白血病とは違

った病態の症例が報告され、腫瘍細胞の形態や浸潤部位、免疫組織化学的検査（免染）に基づく組織学的分類が行われるようになってきた。

今回、県内で黒毛和種胎子に子牛型白血病が発生し、組織学的診断を行ったのでその概要を報告する。

【発生状況】

2015年12月3日、飼養頭数80頭規模の繁殖・肥育一貫経営農家で、分娩予定日より20日早く死産で娩出された黒毛和種胎子に、全身の体表リンパ節の腫大が見られたため病性鑑定を実施した。母牛は5産目であり、母牛および4産目までの産子に異状は見られなかった。

【材料および方法】

病理組織学的検査では、主要臓器、脳、脊髄、眼球、消化管、各種リンパ節、胸腺および骨髄について定法に従いHE染色を実施し、腫瘍細胞についてはCD3（兔ポリクローナル抗体, Dako）、CD5（兔ポリクローナル抗体, Thermo Scientific）、CD20（兔ポリクローナル抗体, Spring Bioscience）、CD79a（マウスモノクローナル抗体, HM57, Dako）およびTdT（兔ポリクローナル抗体, Dako）の各リンパ球マーカーを用いて免染を実施した。

ウイルス学的検査では、主要臓器、脳、リンパ節、当該牛および母牛の全血を用いて牛白血病ウイルス (BLV) についてPCR検査を実施し、当該牛と母牛の血清を用いて受身赤血球凝集反応によるBLV抗体検査を行った。

また、主要臓器および脳について細菌学的検査を実施した。

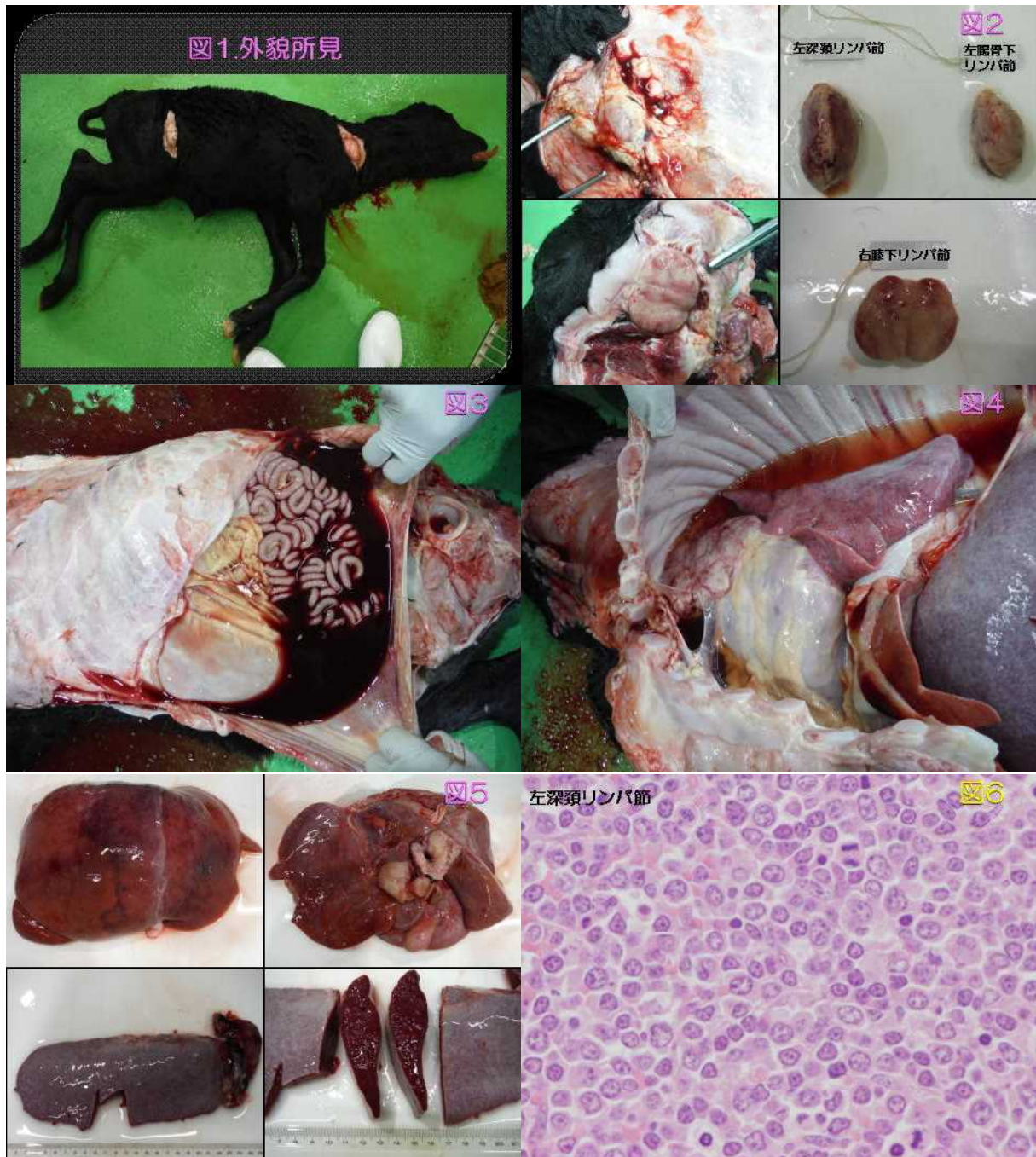
【成績】

表 1. 牛白血病の従来分類

病型	好発年齢	好発部位	BLVの関与	腫瘍細胞	
成牛型 (地方病性)	3歳以上	リンパ節、胃、脾臓、心臓、腎臓、消化器、子宮	あり	B細胞	
散発性	子牛型	6ヵ月齢以内	リンパ節、肝臓、骨髄	なし	TまたはB細胞
	胸腺型	6~25ヵ月齢	胸腺、リンパ節	なし	T細胞
	皮膚型	2~4歳	皮膚	不明	T細胞

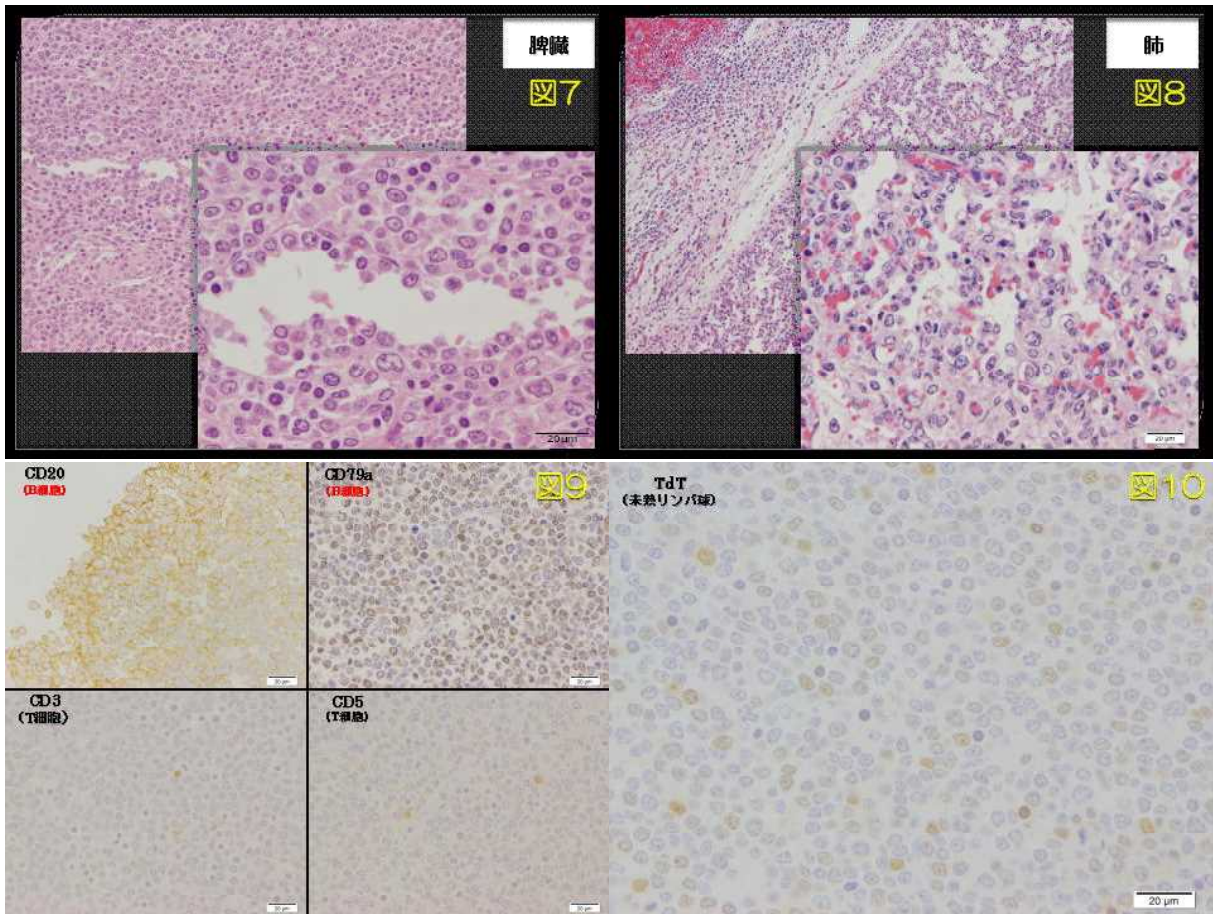
成書には組織学的特徴についての記載なし

外観検査では、浅頸および腸骨下リンパ節が左右対称に顕著に腫大していた（図1）。剖検では、体表、深部および臓器の付属リンパ節が腫大し、皮下織や筋間に水腫様の変化が観察された。腹腔では赤褐色の腹水が充満し（図3）、胸腔でも胸水の増量が認められた。肝臓は表面や断面が赤橙色を呈し、脾臓は肥大化していた（図4）。腎臓では白色斑が散見された。大脳や小脳に肉眼的な著変はみられなかった。



病理組織学的検査の結果、円形～類円形の核を有する中型～大型の腫瘍細胞が、諸臓器や各種リンパ節において浸潤、増殖していた。腫瘍細胞にはクロマチンの軽度～中等度凝集、様々な大きさの核小体および多数の有糸分裂像が認められた（図6）。肝臓では固有の組織構造は崩壊し、腫瘍細胞の著しい浸潤、増殖がみられたほか、類洞内にも観察された。脾臓では脾洞内に腫瘍細胞が認められ（図7）、腎臓では間質に腫瘍細胞

胞が浸潤、増殖し、糸球体毛細血管などの血管内にも認められた。肺では、小葉間結合織や、肺泡毛細血管に腫瘍細胞が多数認められ（図8）、骨髓にも観察された。



免染で腫瘍細胞はCD20、CD79aおよびTdTが陽性、CD3とCD5は陰性であった（図9、10）。

ウイルス学的検査の結果、当該牛および母牛ではBLV抗体が陰性で、BLV特異遺伝子は検出されなかった。細菌学的検査の結果、諸臓器からの菌分離は陰性であった。

リンパ球表面抗原	Bリンパ球系		Tリンパ球系		未熟リンパ球
	CD20	CD79α	CD3	CD5	TdT
未熟B細胞性腫瘍	+	+	-	±*	+
多形型B細胞性リンパ腫 (BLV関連)	+	+	-	+	-
成熟B細胞性腫瘍	+	+	-	±*	-
未熟T細胞性腫瘍	-	-	+	+	+
成熟T細胞性腫瘍	-	-	+	+	-
本症例	+	+	-	-	+

*B1細胞はCD5陽性

組織学的分類	WBC数	病変	細胞形態	核の形態	核小体	クロマチン	細胞質
前駆Bリンパ芽球性白血病	増加	血管内、骨髄	大型または中型	円形〜類円形	様々	中等度	様々
胸腺由来細胞性リンパ腫	増加は自立たない	胸腺	大型	様々	小さい	繊維で均等に分布	乏しい
前駆Bリンパ芽球性リンパ腫	増加は自立たない	全身性	大型	様々	小さい	繊維で均等に分布	乏しい
前駆B1細胞性リンパ腫	増加は自立たない	腫瘍の形成	大型または中型	軽度不整	自立たない	比較的繊維	乏しい
本症例	不明*	血管内、骨髄	大型または中型	円形〜類円形	様々	軽度〜中等度	様々

*死後の採血のため測定不能
参考：牛白血球の病理診断 門田頼一 産殖動物繁殖学舎シブシブ

【まとめと考察】以上の結果から本症例は臨床的には子牛型白血病と診断された。免染の結果から腫瘍は組織学的に未熟B細胞性腫瘍に分類され（表2）、また門田ら¹⁾²⁾³⁾⁴⁾による腫瘍細胞の形態や分布により、未熟B細胞性腫瘍は表3のように分類され、本症例については前駆Bリンパ芽球性白血病と診断された。

これまでに国内で報告のあった、前駆Bリンパ芽球性白血病と診断された症例と、本症例を比較した（表4）。品種や性別に特異性は見られず、発症年齢は生後から子牛の時期に多いが、中には30ヵ月齢での報告もみられた。発熱や白血球数の増加が特徴的と考えられているが、本症例は胎子であったため、それらの所見は得られなかった。腫瘍の浸潤部位は、諸臓器の実質や血管内、リンパ節、骨髄の他、胸腺にも多くみられている。本症例について肉眼的に胸腺の腫大がみられ、病理所見でも腫瘍細胞の浸潤が顕著で、他の症例と類似していた。肉眼的な胸腺の腫大は胸腺型の牛白血病でもみられるが、免染で鑑別が可能である。

また、胎子期に発生した牛白血病の既報症例と本症例を比較した（表5）。本症例と同様に、未熟なリンパ球による子牛型白血病のほかに、BLV感染・発症した母牛から腫瘍細胞が転移したとされたものや、成熟リンパ球による子牛型白血病等の事例も報告されており、類症鑑別の重要性が示唆される。

通常有病性鑑定では、成牛型牛白血病との鑑別ができれば問題ないが、今後も牛白血病の更なる病態解明と、組織学的分類を活用した的確な診断のため、症例の蓄積が必要である。

【謝辞】

本症例の検索において、多大なる御助言・御協力を頂いた、農研機構動物衛生研究部門病態研究領域 門田耕一先生に深謝致します。

【参考文献】

- 1) Shinji Yamamoto, Yoshihiro Wada, Yoshiharu Ishikawa, Koichi Kadota : Precursor B-1 Bcell lymphoma in a newborn calf, J Vet Diagn Invest 19 : 447-450 (2007)
- 2) Mitsuru ITO, Midori KUBO, Hiroaki TAKAYAMA, Yoshiharu ISHIKAWA and Koichi KADOTA : Cytologic Variants of $\gamma \delta$ T Cell Lymphoma in Cattle, J Vet Med Sci 73(3) : 399-402(2011)

表4：前駆Bリンパ芽球性白血病と診断された既報症例との比較

種	年齢	性	臨床症状		白血球数 (/ μ D)	BLV感染	腫瘍の浸潤部位				報告
			リンパ節腫大	発熱			主要臓器	リンパ節	骨髄	胸腺	
黒	4ヵ月齢	雄	+	+	247000	-	+	+	ND	+	2011年 ITCS
F1	9日齢	雄	+	+	9600	-	+	+	+	+	
H	70日齢	雌	+	+	71000	-	+	(+)	(+)	+	2011年 Hori et al (2011)
黒	30ヵ月齢	去勢	+	-	ND	+	+	+	ND	ND	2014年 秋田大
黒	胎齢 265日	雄	+	ND	ND	-	+	+	+	+	本症例

H:ホルスタイン, 黒:黒毛和種, F1:H×黒, ND:不明

前駆Bリンパ芽球性白血病の特徴・共通点

- 種や性別に特異性はなし
- 胎子を含む子牛で多く発生
- 全身のリンパ節の腫大
- 発熱
- 白血球数の増加
- 全臓器の実質や血管内、リンパ節、骨髄に腫瘍浸潤
- 胸腺にも腫瘍浸潤がみられ、肉眼的にも腫大

表5：胎子期に発生した牛白血病の既報症例との比較

組織学的分類	種	年齢	性	生死	病変	BLV		報告	
						発症子	抗体		
前駆B1細胞性リンパ腫	H	新生子牛	雄	産死	皮膚、胸腺、腹腔に腫瘍	ND	ND	2007年 Yamamoto et al	
前駆 $\gamma \delta$ T細胞性リンパ腫	H	胎齢7ヵ月	雌	産死	卵型白色前駆腫瘍が特徴や腫瘍	ND	ND	2011年 ITCS	
母牛から胎子への転移(疑い)	多形型B細胞性リンパ腫 (BLV陽性)	H	ND	ND	産死	皮膚に多発性腫瘍	+	ND	2014年 秋田大
		$\gamma \delta$ T細胞性リンパ腫	H	ND	ND	産死	皮膚に多発性腫瘍	ND	
成熟B細胞性腫瘍	F1	9日齢	雌	産死	腫瘍やリンパ節の腫大(生後2ヶ月)	ND	-	2010年 秋田大	
前駆Bリンパ芽球性白血病	黒	胎齢265日	雄	産死	腫瘍やリンパ節の腫大	-	-	本症例	

H:ホルスタイン, 黒:黒毛和種, F1:H×黒, ND:不明

胎子期に発生した牛白血病の特徴

- 未熟なリンパ球によるものが多い
- B、Tリンパ球どちらでも発生する
- 生じて生まれることもあるが、予後不良
- BLV発症した母牛から腫瘍が転移したとされる例も存在

- 3) 萩原晶代, 斉藤守弘, 石川義春, 門田耕一: 牛白血病ウイルス感染牛におけるリンパ系腫瘍の組織学的検討, 日獣会誌67: 199-203 (2014)
- 4) 鬼頭宗寛, 佐藤研志, 大西一寿: 出生時に発症を認めた子牛型白血病の一例: 日本家畜臨床感染症研究会誌5巻1号: 17-20 (2010)