

慢性子宮内膜炎を呈したホルスタイン種雌牛にみられた 牛白血病の1症例

竹内俊彦¹⁾ 吉本 薫¹⁾ 駒形 真¹⁾ 福中守人²⁾
古林与志安¹⁾ 松本高太郎¹⁾ 猪熊 壽^{1)†}

1) 帯広畜産大学畜産学部 (〒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)

(2010年11月2日受付・2011年3月7日受理)

要 約

5歳5カ月齢のホルスタイン種雌牛が、発熱、食欲不振及び胎盤停滞を呈した。悪露排出及び子宮の腫脹は治療で改善がみられなかった。体表リンパ節の腫大はみられなかったが、直腸検査で子宮の硬結を認めたため、牛白血病を疑った。病理解剖では腹腔内リンパ節の腫大、胃漿膜面の腫瘤形成及び子宮壁の肥厚が認められた。また、組織所見ではこれら組織へのリンパ球様腫瘍細胞の浸潤が認められた。腫瘍細胞はB細胞マーカー陽性であった。牛白血病ウイルス(BLV)抗体は陰性であったが、末梢血のBLVプロウイルス検査では陽性が確認され、本症例におけるBLVの関与が示唆された。——キーワード：牛白血病ウイルス、慢性子宮内膜炎、地方病性牛白血病。

----- 日獣会誌 64, 708～711 (2011)

牛白血病は主としてリンパ球が腫瘍化する病態で、牛白血病ウイルス(BLV)感染による地方病性と原因不明の散発性がある。特に成牛では地方病性牛白血病の発生が多く、典型的所見として、体表リンパ節の腫大及びリンパ球増多症がある[1-3]。しかし病態の進行状態及び腫瘍細胞が浸潤した組織により臨床症状はさまざまであり[1-3]、典型的所見がみられない場合には診断が困難となる[4]。今回、分娩後に胎盤停滞を発症し、20日間の治療によっても子宮内膜炎が改善せず、その後の検査により牛白血病と診断されたホルスタイン雌成牛の症例について報告する。

症 例

症例は北海道十勝管内で飼養されていた5歳5カ月齢のホルスタイン種雌牛で、分娩2日後に発熱を呈した。初診時(第1病日)、体温40.2℃、心拍数90回/分、食欲不振、第一胃運動減退及び胎盤停滞がみられた。翌日も悪露の排出が続き、加えてケトーシス症状が発現した。胎盤停滞及びケトーシスに対して抗生剤、ホルモン製剤及びプロピレングリコール経口剤による治療を継続したが、第20病日でも削瘦の進行、ケトン臭及び悪露排出が認められた。このとき直腸検査により硬結感を有

する子宮の腫大が触知されたため、牛白血病を疑った。しかし、体表リンパ節の腫大は認められず、血液検査でもリンパ球増多症が認められなかったため、確定診断には至らなかった。第25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、牛には削瘦及び可視粘膜の蒼白が顕著に認められた。主要な体表リンパ節の腫大はみられなかったが、左右肩甲骨後縁部皮下に小腫瘤(左:5×2×0.5cm, 右:7×5×2cm)が触知されたため、針吸引による細胞診検査を行ったところ、分裂像を示す異型リンパ球が認められた(図1)。血液及び血液生化学所見を表1に示した。重度の大球性正色素性貧血、リンパ球増多症(ECの鍵:上限6,000/ μ l(5~6歳)),末梢血への異型リンパ球の出現、LDH活性値とFFA値の上昇、総コレステロール値とA/G比の低下がみられた。また血清チミジンキナーゼ活性の高値がみられた。

病理学的検査所見

本症例は第27病日に、キシラジン(スキルペン2%注射液, (株)インターベツト, 大阪)とチアミラールナトリウム(イソゾール, 日医工(株), 富山)による深麻酔下で、飽和塩化カリウム溶液の急速静脈内投与により安楽

† 連絡責任者:猪熊 壽(帯広畜産大学畜産学部)

〒080-8555 帯広市稲田町西2線11 ☎・FAX 0155-49-5370 E-mail: inokuma@obihiro.ac.jp

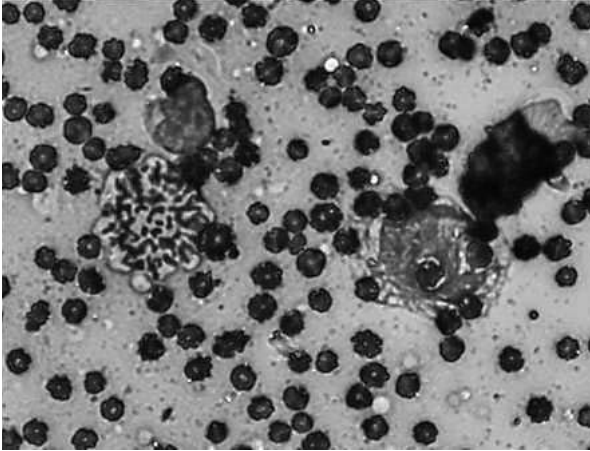


図1 左肩甲骨後縁部体表皮下の小腫瘍を針吸引による細胞診検査を行ったところ、分裂像(左)を含む異型リンパ球が認められる。



図2 左子宮角の横断面。粘膜下には多結節性の乳白腫瘍(矢頭)が壁構造を置換しており、内腔には膿汁が充満している。

表1 血液及び血液生化学所見(第25病日)

赤血球数	$3.01 \times 10^6 / \mu\text{l}$	AST	118 U/l
ヘモグロビン濃度	6.3 g/dl	LDH	2,310 U/l
PCV	17.7 %	LDH-1	550 U/l
MCV	58.8 fl	LDH-2	896 U/l
MCH	20.9 pg	LDH-3	631 U/l
MCHC	35.6 g/dl	LDH-4	180 U/l
血小板数	$101.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$	LDH-5	53 U/l
白血球数	14,600 / μl	チミジンキナーゼ活性	39.0 U/l
桿状核好中球	146 / μl	NEFA	1,240 $\mu\text{Eq/l}$
分葉核好中球	6,570 / μl	T. chol.	74 mg/dl
正常リンパ球	3,716 / μl	総蛋白質	6.0 g/dl
異型リンパ球	4,088 / μl	アルブミン	34.7 %
単球	350 / μl	α グロブリン	23.3 %
好酸球	350 / μl	β グロブリン	12.1 %
		γ グロブリン	29.9 %
		A/G	0.53

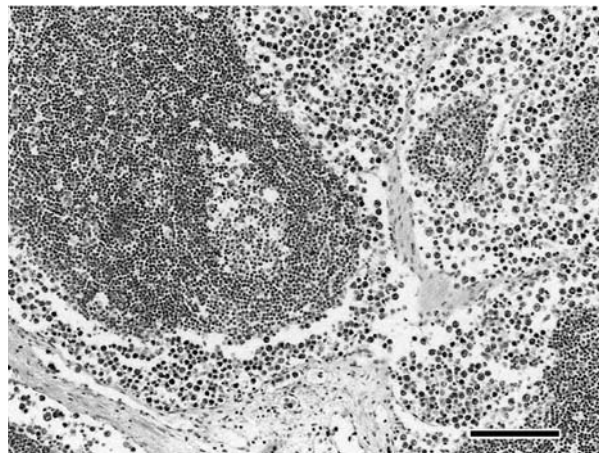


図3 子宮壁の組織所見。顕著な核異型を示すリンパ球様腫瘍細胞の高度な浸潤が認められる。(HE染色 Bar = 200 μm).

殺された。なお、動物の安楽殺は「国立大学法人帯広畜産大学動物実験等に関する規程」に従って実施された。

病理解剖では肩甲骨後縁部における腫瘍形成の他、胸腔では前縦隔リンパ節の腫大が、また腹腔では内側腸骨リンパ節、胃周囲リンパ節及び腎リンパ節の中等度の腫大、並びに第三胃と第四胃の間の漿膜面における $30 \times 25 \times 40\text{cm}$ 大の乳白色腫瘍の形成がみられた。同様の腫瘍は、第三胃及び第四胃粘膜下及び筋層間においても多結節性に認められた。第四胃粘膜には径1cm大の潰瘍が存在した。子宮は硬結感を有し、左子宮角は高度に肥厚していた。剖面では乳白色腫瘍が多結節性に粘膜下にみられ、壁構造を置換していた(図2)。子宮内腔には黄白色凝固物を混じる膿汁が充満していた(図2)。

組織学的検査では、肩甲骨後縁部腫瘍、腫大リンパ節及び子宮壁にリンパ球様異型細胞の増殖がみられ(図3)、B細胞マーカーである抗BLA-36抗体(Biogene-

sis, CA, 米国)に陽性を呈した。この他に心臓、腎臓、膀胱にもさまざまな程度に異型細胞の浸潤がみられたが、組織検索を行った胸骨骨髓への浸潤は認められなかった。なお、肩甲骨後縁部腫瘍は組織学的にリンパ節構造を示していた。

病原学的検査所見

牛白血病診断用抗原(社北里研究所, 埼玉)を用いた寒天ゲル内沈降反応ではBLV抗体は陰性であった。BLV検出キット(タカラバイオ株, 東京)を用いたリアルタイムPCRによるBLVプロウイルス検査では、末梢血からBLV-tax遺伝子が10コピー/ng検出された。また、中性緩衝ホルマリンで固定した肩甲骨後縁部腫瘍、内側腸骨リンパ節、胃周囲リンパ節及び腫瘍浸潤がみられた子宮壁からもDNAを抽出し、リアルタイムPCRによりBLVプロウイルス検出を試みたが陽性所見は得ら

れなかった。

考 察

本症例は慢性子宮内膜炎の牛で、直腸検査所見から牛白血病が疑われた。しかし初期にはリンパ球増多症と体表リンパ節の腫大がみられなかったため、確定診断に至らず、第25病日以降の各種臨床検査所見及び病理学的検査から牛白血病と確定診断されたものである。

本症例では子宮壁への腫瘍細胞浸潤が子宮運動性の低下を招き、このためホルモン製剤投与の治療効果が得られず、悪露排出などの子宮内膜炎症状が長期化したと考えられた。同様に第三胃と第四胃壁への腫瘍細胞の浸潤が消化管機能障害を引き起こし、ケトosisが助長されたと思われた。

牛白血病は、腫瘍細胞が浸潤する組織によりさまざまな臨床症状を呈するが [1-3]、本症例では主要な体表リンパ節の腫大がみられず、慢性子宮内膜炎及びケトosis症状が強かったため、初期に牛白血病を疑うのは困難であった。しかし、子宮は成牛に多発する地方病性牛白血病の病巣好発部位の一つであるため [5]、治療に対する反応が悪い慢性子宮内膜炎に遭遇した場合には、主要な体表リンパ節の腫大やリンパ球増多症が認められなくとも、鑑別診断として牛白血病を考慮する必要があると考えられた。なお、本症例の肩甲骨後縁部皮下にみられた小腫瘍は腫瘍化したリンパ節であり、主要なリンパ節以外でも体表腫瘍の細胞診は診断に有用であることがわかった。また、牛白血病の診断において、血清TK活性値測定の有用性が報告されているが [6, 7]、本症例でも血清TK活性は基準値 (5.4U/l) を上回っており、その有用性が確認された。

本症例は5歳5カ月齢の成牛に発生した牛白血病であり、体表リンパ節腫大はみられなかったが、体腔内の病変分布及び病理組織学的検査所見から地方病性牛白血病を疑った。このためBLV感染との関連を検索したところ、BLV抗体検査は陰性であった。しかし、末梢血のBLVプロウイルス検査は陽性を示したことから、BLV感染が明らかとなり、本症例におけるBLVの関与が示唆された。

なお、発症牛と未発症牛では、リンパ節において

BLV-*tax* 遺伝子量に有意差がみられることが報告されている [8]。このため、本症例でも腫瘍細胞浸潤がみられた複数の組織からBLV-*tax* 遺伝子の検出を試みたが、いずれからも陽性所見は得られず、リンパ節におけるBLV-*tax* 遺伝子発現量について考察を行うことができなかった。今回供した材料はホルマリン固定されていたため、抽出DNAの収量が低く、また損傷されている可能性もあったと考えられた [9]。

引 用 文 献

- [1] 田島誉士：白血病，新版主要症状を基礎とした牛の臨床，前出吉光，小岩政照監修，614-618，デーリイマン社，札幌（2002）
- [2] 小沼 操：牛白血病，動物の感染症 第二版，小沼 操，明石博臣，菊池直哉，澤田拓士，杉本千尋，宝達 勉編，110，近代出版，東京（2006）
- [3] Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD: *Enzootic bovine leukosis*, *Veterinary Medicine—A text book of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*, 10th ed., Radostits OM, et al., 1209-1221, Saunders, Philadelphia (2007)
- [4] 田川道人，下田 嵩，富樫義彦，渡辺由紀，古林与志安，古岡秀文，石井三都夫，猪熊 壽：非典型的牛白血病のホルスタイン種乳牛3症例，日獣会誌，61，936-940（2008）
- [5] Jacobs RM, Song Z, Poon H, Heeney JL, Taylor JA, Jefferson B, Vernau W, Valli VEO: *Proviral detection and serology in bovine leukemia virus-exposed normal cattle and cattle with lymphoma*, *Can J Vet Res*, 56, 339-348 (1992)
- [6] Sakamoto L, Ohbayashi T, Matsumoto K, Kobayashi Y, Inokuma H: *Serum thymidine kinase activity as a useful marker for bovine leukosis*, *J Vet Diagn Invest*, 21, 871-874 (2009)
- [7] 坂本礼央，大林 哲，古林与志安，松本高太郎，石井三都夫，猪熊 壽：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）
- [8] 宗村佳子，赤瀬 悟，黒野博之，村上賢二：リアルタイムPCRによる牛白血病診断法の検討，獣医畜産新報，60，1005-1011（2007）
- [9] Roger BB, Alpert LC, Hine EA, Buffone GJ: *Analysis of DNA in fresh and fixed tissue by the polymerase chain reaction*, *Am J Pathol*, 136, 541-548 (1990)

A Case of Bovine Leukosis with Chronic Endometritis in a Holstein Cow

Toshihiko TAKEUCHI*, Kaoru YOSHIMOTO, Makoto KOMAGATA, Morito FUKUNAKA,
Yoshiyasu KOBAYASHI, Kotaro MATSUMOTO and Hisashi INOKUMA†

* *Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Nishi 2-11, Inadacho, Obihiro-shi, 080-8555, Japan*

SUMMARY

A 5-year-5-month old Holstein cow was presented with fever, anorexia, and retained placenta. Postnatal vaginal discharge and enlargement of the uterus did not improve after treatment. Although the superficial lymph nodes were not enlarged, enzootic bovine leukosis was suspected because of the enlarged and indurated uterus. An autopsy revealed enlargement of most abdominal lymph nodes, tumor mass formation on the omasum and abomasum, and thickening of the uterine wall. Histologically, there were lymphocyte-like cell infiltrates in the microscopically visible lesions. The tumor cells were immunohistochemically demonstrated to be B-cells origin. Although antibody against bovine leukosis virus (BLV) was negative, BLV provirus was detected from the peripheral blood. The findings suggested that BLV infection may be related to leukosis in the present case.

— Key words : bovine leukosis virus, chronic endometritis, enzootic bovine leukosis.

† *Correspondence to : Hisashi INOKUMA (Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine)*

Nishi 2-11, Inadacho, Obihiro-shi, 080-8555 Japan

TEL · FAX 0155-49-5370 E-mail : inokuma@obihiro.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 64, 708 ~ 711 (2011)