

36 カ月齢ホルスタイン種乳用雌牛の第一胃鼓脹症を伴う多発性類表皮嚢胞

徳武慎哉^{1)†} 土合理美²⁾ 川島大樹³⁾ 森田裕貴⁴⁾ 芝原友幸^{5),6)}

- 1) 長野県松本家畜保健衛生所 (〒390-0851 松本市島内西川原 6931)
- 2) 栃木県県央家畜保健衛生所 (〒321-0905 宇都宮市平出工業団地 6-8)
- 3) 長野県庁農政部 (〒380-8570 長野市大字南長野字幅下 692-2)
- 4) 長野県農業共済組合中信地域家畜診療所中北部診療所 (〒399-8211 安曇野市掘金烏川 2661-2)
- 5) 国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門 (〒305-0856 つくば市観音台 3-1-5)
- 6) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 (〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北 1-58)

(2020年11月26日受付・2021年4月5日受理)

要 約

長野県の一酪農場で、36カ月齢のホルスタイン種乳用雌牛1頭が分娩7日後に食欲廃絶、第四胃変位及び第一胃鼓脹症を呈し死亡した。剖検では、第一胃粘膜の広範な剝離と粘膜剝離面の小結節形成を多数認めた。組織学的には、第一胃粘膜下組織に多数の嚢胞を認めた。嚢胞の周囲に血管新生を特徴とする慢性炎症を認めた。嚢胞は扁平上皮によって裏打ちされ、同心円状に配置された積層状のケラチンで満たされていた。さらに、肝臓及び腎臓にはび慢性細胞変性及び壊死を認めた。このことから、本症例を成牛の第一胃鼓脹症を伴う多発性類表皮嚢胞と診断した。

——キーワード：牛，類表皮嚢胞，第一胃鼓脹症。

-----日獣会誌 74, 558～562 (2021)

類表皮嚢胞は、表皮付属器構造のない重層扁平上皮によって裏打ちされ、ケラチン断片または同心円状に配列した積層状のケラチンで満たされた構造である [1-4]。先天性類表皮嚢胞は、発生異常により胎子期の外胚葉組織が異常箇所に残存し、封入され生じる [5, 6]。一方、後天性類表皮嚢胞は毛包の閉塞、外傷性、医原性及び増殖性変化に起因する上皮組織の移植、扁平上皮化生等、さまざまな要因により形成される [4, 7-11]。

人では皮膚、骨、中枢神経系、脾臓、腎臓、肝臓、消化管及び生殖腺で、先天性または後天性類表皮嚢胞の発生が認められている [9, 12, 13]。類似の症例は動物でも認められており、犬の皮膚、骨、中枢神経系、消化管、及び生殖腺、猫の消化管と肺、及び馬の中枢神経系と骨で報告されている [2, 4, 8, 12, 14-17]。しかし、牛においては卵巣以外での類表皮嚢胞の報告は非常にまれで、第一胃壁の類表皮嚢胞は、健康なホルスタイン種去

勢牛で報告された1例のみである [3, 10]。しかし、この症例では第一胃壁における類表皮嚢胞の発生要因は不明であり、その他の報告もないことから、その原因及び病態は不明な点が多い。

今回、分娩後に食欲廃絶、第四胃変位及び第一胃鼓脹症を続発して死亡した36カ月齢乳用雌牛の第一胃壁に類表皮嚢胞が多数確認されたので、その詳細を報告する。

材料及び方法

材料：肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、第一～四胃、空回腸、盲腸及び腸間膜リンパ節の10%緩衝ホルマリン固定標本作製した。

一般染色：ホルマリン固定標本を定法に従い、パラフィン包埋、薄切後、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を実施した。

特殊染色：一般染色と同様に処理した第一胃の切片を

† 連絡責任者：徳武慎哉 (長野県松本家畜保健衛生所)

〒390-0851 松本市島内西川原 6931

☎ 0263-47-3223 FAX 0263-47-0101

E-mail : tokutake-shinya-r@pref.nagano.lg.jp



図1 第一胃腹囊の肉眼所見
広範に粘膜剝離と多数の小結節を認める。
(Bar=2cm)

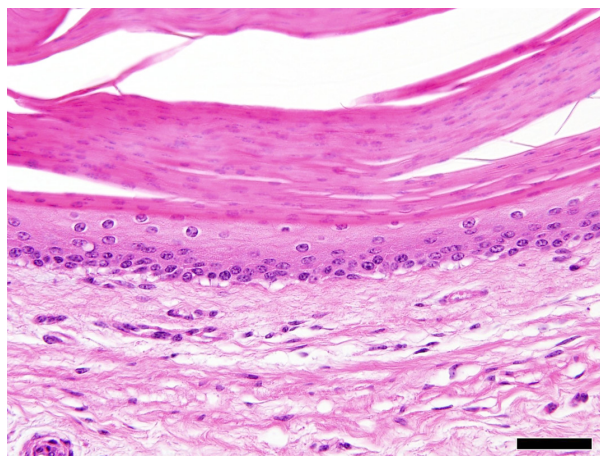


図3 第一胃粘膜下組織の嚢胞
扁平上皮細胞に裏打ちされた嚢胞壁と同心円状に配列した積層状のケラチンを認める。(HE染色 Bar=50μm)



図2 第一胃壁ルーペ拡大像
粘膜下組織に直径2mm前後の嚢胞(矢頭)を多数認める。(HE染色 Bar=2mm)

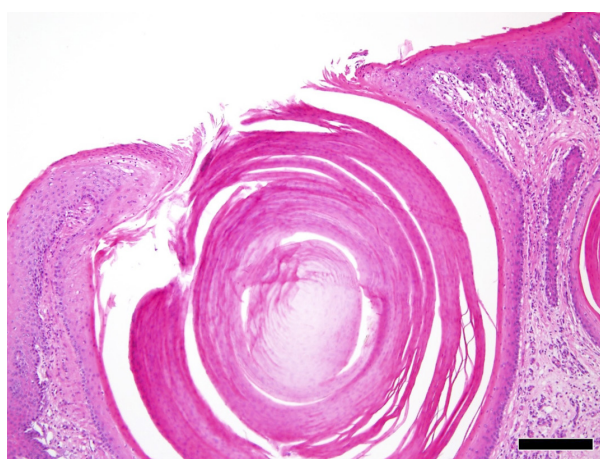


図4 第一胃粘膜に開口した嚢胞
正常粘膜と連続した類表皮嚢胞の壁。
(HE染色 Bar=200μm)

用い、免疫組織化学的染色 (Immunohistochemistry : IHC) を実施した。IHCは一次抗体に Mouse Anti Human Cytokeratin (AE1+AE3) Clones:AE1/AE3 (Dako, Denmark) を用い、市販キット (ヒストファインシンプルステイン MAX-PO (MULTI), (株)ニチレイバイオサイエンス, 東京) の手順に従って実施した。

成 績

剖検：第一胃壁の広範な粘膜剝離と小結節の形成が認められた (図1)。粘膜の残存した領域では、第一胃乳頭の消失、結節形成及び白色化が認められた。また第一胃壁の断面では肉眼的に、直径約2mmの結節が多数認められた (図2)。

組織学的検査：粘膜が剝離した領域では、粘膜下組織の結合組織増生、炎症性細胞の浸潤及び血管新生が中程

度び慢性に認められた。粘膜が残存した領域では、粘膜固有層の微小膿瘍の形成、粘膜下組織の炎症性細胞浸潤及び水腫が中程度に認められた。一部では第一胃粘膜固有層の中程度の肥厚が認められた。粘膜下組織には、粘膜固有層から分離し断片化した基底細胞及び有棘細胞の集塊が多数認められた。また上皮付属構造のない扁平上皮細胞で裏打ちされ、同心円状の積層ケラチンを有する嚢胞が粘膜下組織に多数認められた (図3)。一部の嚢胞では、正常な第一胃粘膜と連続した嚢胞壁がみられた (図4)。嚢胞周囲の粘膜下組織には毛細血管の新生、結合組織の増生及びリンパ球等の炎症性細胞の浸潤が軽度

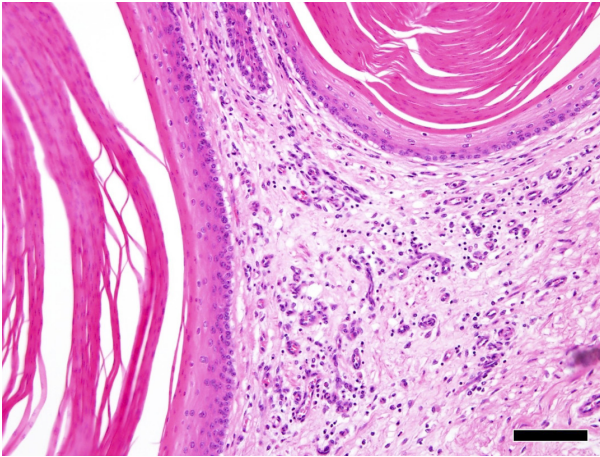


図5 嚢胞周囲の粘膜下組織
嚢胞周辺に毛細血管の新生、結合組織の増生及び少量の炎症性細胞の浸潤を認める。
(HE染色 Bar=100 μ m)

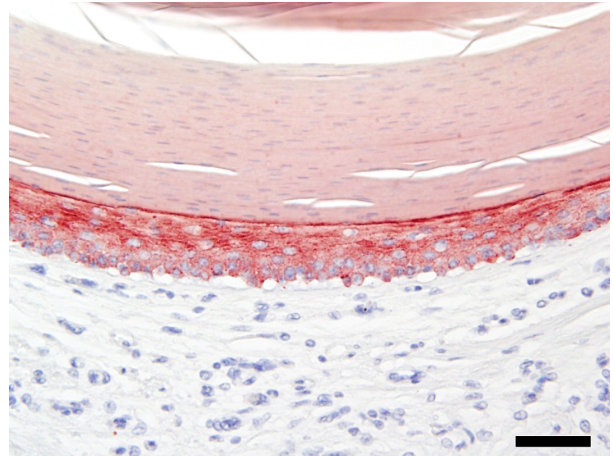


図6 嚢胞の免疫染色
嚢胞壁及び嚢胞内容物に一致して抗 Cytokeratin 抗体に対し陽性を示す。(IHC染色 Bar=50 μ m)

型性を認めない組織学的に正常な角化重層扁平上皮であった。嚢胞内にはケラチン以外の外胚葉、内胚葉、及び中胚葉成分は含まれなかった。

肝臓では脂肪変性及び出血を伴うび慢性リンパ球性小葉周辺性肝炎が認められた。腎臓ではび慢性の尿管壊死と髓質における散在性の石灰沈着が認められた。その他の臓器に著変は認められなかった。

考 察

本症例でみられた嚢胞壁は表皮付属構造を伴わず、異型性や腫瘍性増殖を認めない組織学的に正常な扁平上皮細胞で裏打ちされていた。また、内部には同心円状に積層したケラチン以外の外胚葉、内胚葉、及び中胚葉由来の構造物は含まれなかった。これらの特徴は、嚢胞状構造を形成する類皮嚢胞、奇形腫及び扁平上皮癌等の腫瘍性疾患とは異なった [2, 13]。さらに、組織学的に粘膜固有層の増生、嚢胞周囲の結合組織増生及び毛細血管の新生等の慢性炎症像を伴うことから、本症例を第一胃鼓脹症を伴う多発性の類表皮嚢胞と診断した。

類表皮嚢胞は一般に皮膚に生じる嚢胞である [13]。皮膚等で後天的に発生する類表皮嚢胞は、表皮断片の皮下組織への外傷性または外科的な移植によって生じる [11, 13]。また上皮の増殖性変化によって発生する場合もある [7]。消化管における類表皮嚢胞は人、犬及び猫で報告されているが、いずれもまれとされる [2, 4, 9]。これらの症例では先天性または後天性 (医原性及び扁平上皮化生) の原因が疑われるが、病変の発生機序には不明な点が多い。牛の第一胃における類表皮嚢胞の発生は、これまでに1例のみ報告されている [3]。この症例の患畜は臨床的に健康な24カ月齢のホルスタイン種去勢牛であり、第一胃粘膜に慢性炎症を認めている。この

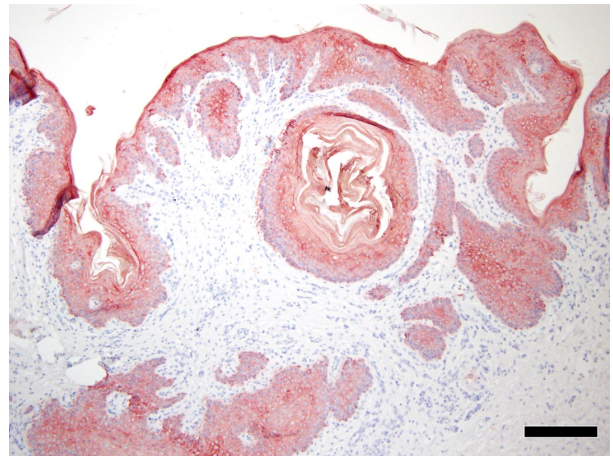


図7 粘膜下組織に弧在した上皮組織断片
粘膜下組織に抗 Cytokeratin 抗体に対し陽性を示す粘膜固有層由来の組織片を認める。
(IHC染色 Bar=200 μ m)

ことから、原因は後天的なものと推察されたが、その詳細は不明であった [3]。

一方、本症例の患畜は36カ月齢の乳用雌牛であり、分娩後に食欲廃絶、その後第四胃変位や第一胃鼓脹症を発症して斃死している。この臨床所見に加え、今回実施した組織学的検査の結果から、当該畜の臨床的、組織学的な異常にルーメンアシドーシスの関与が疑われた。

ルーメンアシドーシスに罹患した牛の第一胃内では、短鎖脂肪酸 (SCFA) の増加、微生物の大量死によるリポ多糖 (LPS) 濃度の上昇が認められる [18]。SCFA や LPS は、反芻胃の運動を抑制するため、第一胃鼓脹症や第四胃変位の要因となる [19]。また、過剰な SCFA の影響により第一胃炎を生じると粘膜上皮バリアが傷害され、第一胃内の細菌や LPS が門脈循環へ流入する [18]。こうして引き起こされる菌血症及び LPS 血

症により、肝膿瘍、LPS 誘発性の肝脂肪変性、肝炎及び急性尿細管壊死等が引き起こされることが知られている [18-21]。これらの知見は本症例の臨床的、組織学的所見とある程度一致しており、肝臓及び腎臓の炎症は第一胃の損傷に起因する可能性が示唆された。さらに、既報 [3] 及び本症例で第一胃粘膜の炎症性病変と類表皮嚢胞が同部位に認められたことから、それらが同一の原因により発生した可能性がある。このことから、牛の第一胃における類表皮嚢胞の形成に、ルーメンアシドーシス等に起因する炎症性疾患が関与する可能性も考えられた。

正常な第一胃の粘膜下組織には腺組織等の上皮付属器は存在しない。このことから、第一胃の類表皮嚢胞は、牛の卵巣や犬の回腸で報告されるような扁平上皮化生によって生じた可能性は非常に低いと推察された [4, 10]。一方、本症例では、第一胃粘膜固有層の肥厚、断片化及び粘膜下組織の慢性炎症が認められた。このことから、本症例は表皮の増殖性変化に伴い形成される類表皮嚢胞と同様に、第一胃粘膜を構成する重層扁平上皮の炎症性増殖性変化に伴い、形成された可能性がある [7]。また、本症例では正常粘膜と連続した嚢胞壁を持つ類表皮嚢胞が認められた。このことから、第一胃粘膜における一部の類表皮嚢胞は、粘膜上皮の陥入によって形成された可能性がある。

ルーメンアシドーシスは牛でごく一般的な疾患である。これにより第一胃壁の類表皮嚢胞が生じると仮定した場合、類似の報告がほぼ存在しないことに関して合理的な説明ができない。このため、牛の第一胃における類表皮嚢胞の形成には他の要因が関与する可能性が高い。特に発生学的あるいは遺伝的な先天性の要因は類表皮嚢胞の主要な原因とされている [5, 6]。今後類似症例を蓄積して、発生機序を詳細に解析する必要がある。

本症例の病理組織学的検索に協力いただいた農研機構・動物衛生研究部門の小林 勝技師、嶋田恵美技師に感謝する。また、本報告をまとめるにあたり、助言いただいた農研機構・動物衛生研究部門病態研究領域病理ユニット谷村信彦氏に感謝する。

引用文献

- [1] Maizlin ZV, Belenky A, Baniel J, Gottlieb P, Sandbank J, Strauss S : Epidermoid cyst and teratoma of the testis: Sonographic and histologic similarities, *J Ultras Med*, 24, 1403-1409 (2005)
- [2] Niederhäuser S, Schaffartzik A, Tschuor F, Bäumlin Y, Kühn N, Glaus T : Intestinal epidermoid cyst in a cat, *Schweiz Arch Tierh*, 157, 559-562 (2015)
- [3] Ohfuji S : Epidermoid cysts of the rumen in a Holstein-Friesian steer, *J Comp Pathol*, 151, 80-82 (2014)
- [4] Shimamura S, Kainuma R, Kimura K, Okamura Y, Kobayashi S, Katayama M, Sato R, Yasuda J : Epidermoid cyst of the ileum in a miniature dachshund dog, *Can Vet J*, 55, 366-368 (2014)
- [5] Balasundaram P, Garg A, Prabhakar A, Joseph Devarajan LS, Gaikwad SB, Khanna G : Evolution of epidermoid cyst into dermoid cyst: Embryological explanation and radiological-pathological correlation, *Neuroradiol J*, 32, 92-97 (2019)
- [6] Lee S, Jang M, Mann FA, Choi S, Lee JK, Kim JK : Intradiploic epidermoid cyst in a dog, *J Am Vet Med Assoc*, 257, 183-188 (2020)
- [7] Linn SC, Mustonen AM, Silva KA, Kennedy VE, Sundberg BA, Bechtold LS, Alghamdi S, Hoehndorf R, Schofield PN, Sundberg JP : Nail abnormalities identified in an ageing study of 30 inbred mouse strains, *Exp Dermatol*, 28, 383-390 (2019)
- [8] Park JK, Hong IH, Ki MR, Hong KS, Ji AR, Do SH, Jeong KS : Multiple perianal infundibular follicular cysts in a dog, *Vet Dermatol*, 21, 303-306 (2010)
- [9] Park JY, Kim YW, Lee KY, Sung JY : Epidermoid cyst of the cecum, *Ann Coloproctol*, 31, 37-39 (2015)
- [10] Santos RL, Peixoto DG, Turchetti AP, Borges AM, do Nascimento EF, Paixão TA : Squamous metaplasia of the rete ovarii in a Zebu cow, *BMC Vet Res*, 8, 235 (2012)
- [11] Sasaki H, Nagano S, Shimada H, Nakashima T, Yokouchi M, Ishidou Y, Setoguchi T, Komiya S : Intraosseous epidermoid cyst of the distal phalanx reconstructed with synthetic bone graft, *J Orthop Surg-Hong K*, 25, 1-4 (2017)
- [12] Hansmann F, Herder V, Ernst H, Baumgärtner W : Spinal epidermoid cyst in a SJL mouse: Case report and literature review, *J Comp Pathol*, 145, 373-377 (2011)
- [13] Loxha MP, Salihu S, Kryeziu K, Loxha S, Agani Z, Hamiti V, Rexhepi A : Epidermoid cyst of mandible ramus: Case report, *Med Arch*, 70, 238-240 (2016)
- [14] Vagias M, Cassidy JP, Skelly C, Mullins RA : Intraosseous epidermoid cysts of adjacent digits in a dog, *BMC Vet Res*, 16, 323 (2020)
- [15] Wakui S, Furusato M, Nomura Y, Iimori M, Kano Y, Aizawa S, Ushigome S : Testicular epidermoid cyst and penile squamous cell carcinoma in a dog, *Vet Pathol*, 29, 543-545 (1992)
- [16] Milli UH, Hazirolu R : Pulmonary epidermoid cysts in a cat, *Vet Rec*, 127, 287 (1990)
- [17] Headley SA, Kummala E, Saarinen H, Tupamäki A, Tulamo RM : Diagnostic exercise: Intraosseous epidermoid cysts in the third phalanx of a dressage mare, *Vet Pathol*, 46, 355-357 (2009)
- [18] Aschenbach JR, Zebeli Q, Patra AK, Greco G, Amasheh S, Penner GB : Symposium review: The importance of the ruminal epithelial barrier for a healthy and productive cow, *J Dairy Sci*, 102, 1866-1882 (2019)
- [19] Enemark JM : The monitoring, prevention and treatment of sub-acute ruminal acidosis (SARA): A review, *Vet J*, 176, 32-43 (2008)
- [20] Chung KW, Kim KM, Choi YJ, An HJ, Lee B, Kim DH, Lee EK, Im E, Lee J, Im DS, Yu BP, Chung HY :

The critical role played by endotoxin-induced liver autophagy in the maintenance of lipid metabolism during sepsis, *Autophagy*, 13, 1113-1129 (2017)

[21] Yu G, Liu Q, Dong X, Tang K, Li B, Liu C, Zhang W,

Wang Y, Jin Y : Inhibition of inflammation using dicerin markedly improved renal function in endotoxemic acute kidney injured mice, *Cell Mol Biol Lett*, 23, 38 (2018)

Multifocal Epidermoid Cysts Accompanied with Ruminal Tympany
in a 36-Month-Old Holstein Cow

Sinya TOKUTAKE^{1)†}, Satomi DOAI²⁾, Daiki KAWASHIMA³⁾,
Hiroataka MORITA⁴⁾ and Tomoyuki SHIBAHARA^{5), 6)}

- 1) *Nagano Prefectural Matsumoto Livestock Hygiene Service Center, 6931 Shimauchi Nishikawahara, Matsumoto, 390-0851, Japan*
- 2) *Tochigi Prefecture Kenou Livestock Hygiene Service Center, 6-8 Hiraidekougyoudanchi, Utsunomiya, 321-0905, Japan*
- 3) *Nagano Prefectural Government Agricultural Administration Department Animal Disease Control and Prevention Office, 692-2 Minaminagano Habashita, Nagano, 380-8570, Japan*
- 4) *Nagano Prefectural Agricultural Mutual Aid Association Chusin-chiiki Veterinary Clinical Center, 2661-2 Horigane Karasugawa, Azumino, 399-8211, Japan*
- 5) *National Institute of Animal Health, National Agriculture and Food Research Organization, 3-1-5 Kannondai, Tsukuba, 305-0856, Japan*
- 6) *Department of Veterinary Science, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, 1-58 Rinkuoraiikita, Izumisano, 598-8531, Japan*

SUMMARY

A 36-month-old Holstein dairy cow with loss of appetite, abomasum displacement, and ruminal tympany died 7 days after calving at a dairy farm in Nagano prefecture. Autopsy revealed extensive detachment of the rumen mucosa and numerous nodular formations on the detached surface of the mucosa. Histologically, a large number of cysts were found in the ruminal submucosa. Chronic inflammation characterized by angiogenesis was observed around the cyst. The cysts were lined with squamous epithelium and filled with concentrically arranged laminated keratins. In addition, diffuse cell degeneration and necrosis were observed in the liver and kidney. Therefore, this case was diagnosed as multifocal epidermoid cysts accompanied with ruminal tympany in a cow. — Key words : cow, epidermoid cyst, ruminal tympany.

† Correspondence to : Shinya TOKUTAKE (*Nagano Prefectural Matsumoto Livestock Hygiene Service Center*)

6931 Shimauchi Nishikawahara, Matsumoto, 390-0851, Japan

TEL 0263-47-3223 FAX 0263-47-0101 E-mail : tokutake-shinya-r@pref.nagano.lg.jp

—J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 74, 558 ~ 562 (2021)