

家畜衛生レポート

赤血球貪食を伴う T 細胞性腫瘍がみられた高齢黒毛和種牛 4 例の病理学的検索

嶽間澤直弥¹⁾, 竹下愛子¹⁾, 早川麻理子¹⁾, 九十九美月²⁾, 世良田 研³⁾

1 背景

牛のリンパ系腫瘍は、主に牛伝染性リンパ腫 (BL) として、BL ウイルス (BLV) が原因となり B 細胞が腫瘍化する地方病性と、同ウイルスが関与しない T または B 細胞が腫瘍化する散発性 (子牛型、皮膚型、胸腺型) に分類される [1]。この分類は、BLV 感染の有無、牛の年齢、腫瘍の形成部位に基づく分類であり、これらにあてはまらない症例も存在する [2-5]。さらに BL の分類は腫瘍学的にはいくつもの疾患を含んだ疾患群名に過ぎず、再整理が必要との報告がある [6]。近年、食肉衛生検査所で、黒毛和種牛において赤血球貪食像を伴う T 細胞由来の悪性腫瘍が複数報告されている。これらの発生は全て高齢の黒毛和種牛で、肉眼的に脾腫や骨髓の暗赤色化、リンパ節の剖面暗赤色化が特徴的であり、組織学的に T 細胞由来の腫瘍細胞の浸潤と、同細胞による赤血球貪食像が認められ、従来の BL の分類に当てはまらない症例である [7, 8]。

T 細胞は、細胞膜に発現している T 細胞受容体の違いにより $\alpha\beta$ T 細胞と $\gamma\delta$ T 細胞に分けられる。T 細胞のほとんどは $\alpha\beta$ T 細胞であり、これはさらにヘルパー T 細胞と細胞傷害性 T 細胞に区分される。 $\gamma\delta$ T 細胞は $\alpha\beta$ T 細胞と比較すると少数であり、その機能は詳細にはわかっていない [9]。牛の $\gamma\delta$ T 細胞性リンパ腫において、赤血球の貪食が認められた報告 [10] や、犬や猫の肝脾 T リンパ腫において腫瘍化した T 細胞による赤血球貪食がまれに認められるという報告がある [11-13]。しかし、T 細胞はどの種類でも生理的に赤血球を貪食する機構は確認されておらず、腫瘍細胞による赤血球貪食機構の報告はない。

今回、赤血球貪食を伴う T 細胞性腫瘍がみられた高齢黒毛和種牛 4 例について病理組織学的に検討した

ので、その成績を報告する。

2 材料及び方法

症例①：黒毛和種、雌、11 歳。食欲不振、起立不能、貧血、可視粘膜の黄疸を示し、BL が疑われたが、血清中に BLV 抗体を保有しておらず、地方病性 BL は否定された。その後予後不良と判断され、精密検査のため当所に搬入された。

症例②：黒毛和種、雌、11 歳。食欲不振、消瘦、貧血傾向、体表リンパ節腫脹、骨盤腔内腫瘍を示し、BL が疑われたが、血清中に BLV 抗体を保有しておらず、地方病性 BL は否定された。その後、予後不良と判断され、精密検査のため当所に搬入された。

症例③：黒毛和種、雌、8 歳。臨床獣医師より出血性腸症候群と診断され、病畜としてと畜場へ搬入された。

症例④：黒毛和種、雌、11 歳。生体検査では臨床症状は確認されず、と畜場へ搬入された。

全例とも放血殺を行い、剖検後、得られた材料を 10~15% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。定法に従いホルマリン固定パラフィン標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色及び免疫染色を実施した。硬組織は、K-CX (株)ファルマ、東京) または pH を 6.8~7.2 に調製したエチレンジアミン四酢酸液に数日間浸漬後、他組織と同様の方法で標本を作製した。免疫染色では、一次抗体としてウサギ抗 CD3 抗体 (株)ニチレイバイオサイエンス、東京)、マウス抗 CD79 α 抗体 (株)ニチレイバイオサイエンス、東京)、ウサギ抗 Ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1) 抗体 (富士フィルム和光純薬(株)、大阪)、マウス抗 Workshop cluster 1 (WC1) 抗体 (Bio-Rad, U.S.) を

1) 岩手支会 岩手県中央家畜保健衛生所 〒020-0605 滝沢市砂込 390-5,

2) 岩手県農業共済組合 県北基幹家畜診療所北岩手家畜診療所, 3) 岩手県食肉衛生検査所

連絡責任者：嶽間澤直弥 TEL：019-688-4111 E-mail：n-gakumazawa@pref.iwate.jp

使用した。二次抗体と酵素試薬の反応は酵素標識ポリマー（シンブルステイン MAX-PO [MULTI], (株)ニチレイバイオサイエンス, 東京）を用いた。また、症例①、②の血液一般検査（セルタック, 日本光電工業(株), 東京）、血清生化学検査（ドライケム, 富士フイルム(株), 東京）、血清 LDH アイソザイム（タイタンジェル S-LD 試薬, (株)ヘレナ研究所, 埼玉）及び尿検査（ウロペーパーⅢ ‘栄研’, 栄研化学(株), 東京）を実施した。

3 成績

血液・尿検査（表1）：血液学的に、2例に共通して汎血球減少症が認められた。また、血清生化学検査では各項目が高値を示し、LDH アイソザイムⅡ、Ⅲ分画の百分比が上昇していた。

病理解剖所見（図1）：症例①及び②は可視粘膜が蒼白で、症例①は黄疸がみられた。全例に顕著な脾腫及び各リンパ節の腫大（症例①：気管気管支、脾門、

症例②：浅頸、耳下、下顎、膝窩、胸腔及び腹腔、症例③：腎門、腸間膜、症例④：耳下、下顎、内外咽喉頭及び内腸骨）が認められた。脾臓の断面は膨隆していた。腫大したリンパ節の断面は、皮髄が不明瞭で部分的に暗赤色を呈した。また、全例で椎骨、胸骨、肋骨及び大腿骨骨髓の暗赤色化がみられ、一部ゼラチン様を呈し、脆弱であった。

病理組織学的所見（図2）：骨髄では、全例で腫瘍細胞が正常組織を圧排するように高度に浸潤していた。腫瘍細胞は、中型から大型のリンパ球様を呈し、不定形かつ淡明の核がみられた。細胞質は比較的豊富で、弱好酸性を示し、しばしば有糸分裂像も認められた。腫瘍細胞による赤血球貪食像が高度に認められ、取り込んだ赤血球により核は辺縁に寄り、陥凹していた。同様の所見はリンパ節でも認められ、赤血球を貪食する細胞が観察された部位は、肉眼的に暗赤色を呈した部分と一致していた。症例①の肝臓では、小葉中心性の肝細胞壊死及び空胞変性がみられ、類洞や中心

表1. 血液及び尿検査結果

	症例①	症例②
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	128 ↓	126 ↓
Ht (%)	9.1 ↓	8.5 ↓
Hb (g/dL)	2.6 ↓	2.3 ↓
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.9 ↓	3.7 ↓
異型リンパ球百分比	4%	3%
AST (U/L)	391 ↑	387 ↑
γ -GTP (U/L)	251 ↑	162 ↑
T-Bil (mg/dL)	1.3 ↑	3.1 ↑
LDH (U/L)	4,270 ↑	4,180 ↑
LDH Ⅱ + Ⅲ (%)	57.0 ↑	50.6 ↑
尿中 Bil	陰性	+
尿中ウロビリノーゲン	正常	++
BLV 抗体	陰性	陰性

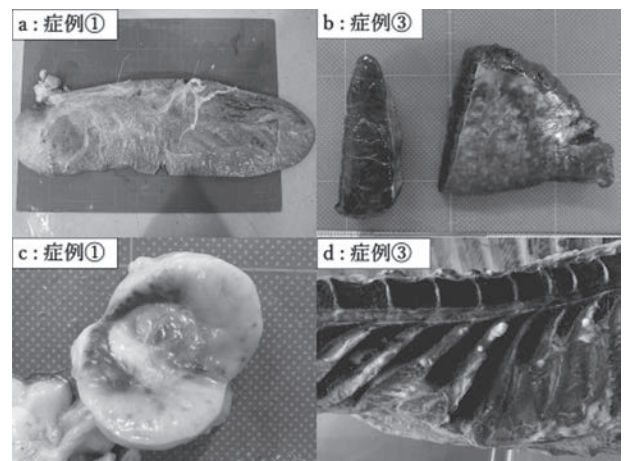


図1 脾臓の腫大 (a), 断面膨隆 (b), リンパ節の腫大 (c), 骨髓の暗赤色化 (d)

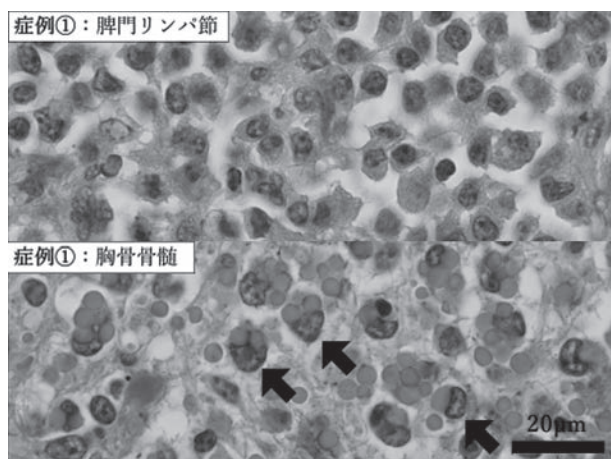


図2 腫瘍細胞の浸潤及び同細胞による赤血球貪食像 (矢印)

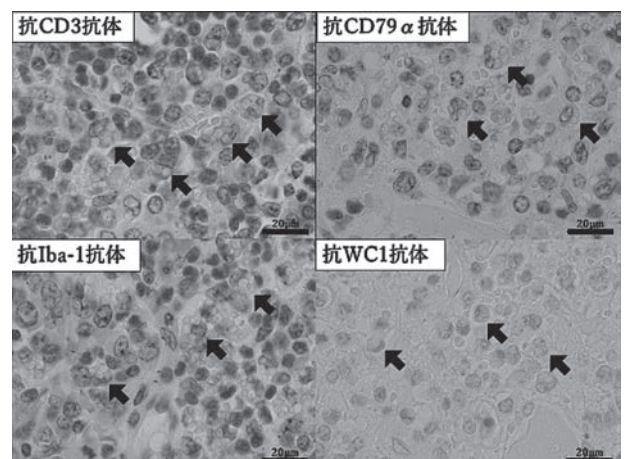


図3 症例①の骨髓の免疫組織化学腫瘍細胞は CD3 に陽性を示した (矢印)

静脈内に少数の赤血球を貪食する腫瘍細胞が認められた。免疫染色の結果、全例において腫瘍細胞の細胞質及び細胞膜がCD3に陽性を示し、CD79 α 、Iba-1及びWC1に陰性を示した（図3）。

4 考察及びまとめ

今回検索した4例全てに、脾臓及びリンパ節の腫大、骨髓の暗赤色化がみられ、同部位に高頻度に赤血球を貪食するリンパ球様の腫瘍細胞が浸潤していた。症例①及び②で臨床的に貧血が認められたが、これは骨髓に腫瘍細胞が高度に浸潤し、造血組織を圧排したことから、腫瘍細胞による顕著な赤血球の貪食が原因と推察された。腫瘍細胞は免疫染色によりCD3に陽性を示し、CD79 α 及びIba-1に陰性を示したことから、T細胞由来と考えられた。また、牛の $\gamma\delta$ T細胞に発現するWC1には陰性を示したことから、 $\gamma\delta$ T細胞由来ではない可能性が示唆された。

本例は、年齢、品種、剖検及び組織所見の共通点に加え、症例①及び②はBLV抗体を保有していなかった。以上の結果は、従来のBLの分類に合致せず、食肉衛生検査所からの既報[7, 8]と一致したことから、同一の疾病と考えられた。造血器腫瘍の診断名は、原発組織がリンパ節等のリンパ装置または骨髓であることに応じて、それぞれリンパ腫または白血病とすることとされている[1]。本例はリンパ節、骨髓及び脾臓に腫瘍細胞が浸潤しており、原発組織が不明であったことから、診断名をT細胞性白血病／リンパ腫とした。鑑別診断として、牛の組織球肉腫では、脾腫、リンパ節及び骨髓の暗赤色化等の本例と一致する肉眼所見並びに腫瘍細胞による赤血球貪食が報告[14, 15]されているが、組織球肉腫の腫瘍細胞は組織球由来であるのに対し、本例の腫瘍細胞はIba-1に陰性を示し、組織球肉腫は否定された。このことから、確定診断には免疫染色が必須と考えられる。

本病の原因については、未だに究明はされていない[7, 8]。4例は品種が黒毛和種に限定していたことから、遺伝的な関連を疑い、血統登録書に基づき血統を8代祖まで追跡したが、特定には至らなかった。稀な症例であることから、症例を蓄積し、さらなる血液及び病理学的な知見及び発生原因の究明が必要と考えられる。

終わりに、本例の検討に助言いただいた岩手大学農学部共同獣医学科獣医病理学研究室 教授 落合謙爾先生に深謝申し上げる。

5 引用文献

- [1] 落合謙爾：血液と骨髓，動物病理学各論第3版，58-59，文永堂出版，東京，（2021）
- [2] 門田耕一，石川義春：牛B細胞性腫瘍の組織学的分類，動衛研研究報告，第123号，11-22（2017）
- [3] 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，第123号，23-33（2017）
- [4] 門田耕一，石川義春：牛骨髓系腫瘍の組織学的分類，動衛研研究報告，第123号，35-46（2017）
- [5] 門田耕一，石川義春：牛リンパ造血器系腫瘍の診断のための標本作製と見方，動衛研研究報告，第123号，47-57（2017）
- [6] 萩原晶代，斉藤守弘，石川義春：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(3)，199-203（2014）
- [7] 神谷可菜，齋藤麻矢，清水俊一：T細胞大顆粒リンパ球性リンパ腫／白血病の特徴を示した高齢黒毛和牛の4症例，日獣会誌，74(7)，439-443（2021）
- [8] 西尾尚紀，永田麻理子，池本千恵美：高齢和牛にみられた赤血球貪食性が特徴的であったT細胞性リンパ腫の1例，日獣会誌，72(7)，423-426（2019）
- [9] 西村泰治，他：Tリンパ球による抗原認識，免疫生物学 原著第7版，123-125，南江堂，東京，（2010）
- [10] Kazumi NAITOU, Yoshiharu ISHIKAWA, Koichi KADOTA : Hypergranular $\gamma\delta$ T-Cell Lymphoma in a Heifer, JARQ, 41(1), 79-83（2007）
- [11] M. M. FRY, W. VERNAU, P. A. PESAVENTO : Hepatosplenic Lymphoma in a Dog, Vet Pathol, 40(5), 556-562（2003）
- [12] S. M. Keller, W. Vernau, J. Hodges : Hepatosplenic and Hepatocytotropic T-Cell Lymphoma: Two Distinct Types of T-Cell Lymphoma in Dogs, Vet Pathol, 50(2), 281-290（2012）
- [13] J. E. Carter, J. L. Tarigo, W. Vernau : Erythrophagocytic low-grade extranodal T-cell lymphoma in a cat, Vet Clin Pathol, 37(4), 416-421（2008）
- [14] 大場剛実，今井茂憲，山本慎二：高度の赤血球貪食像を示す老齢牛の組織球肉腫，日獣会誌，59(3)，203-207（2006）
- [15] K. Matsuda, H. Nomoto, Y. Kawamura : Hemophagocytic Histiocytic Sarcoma in a Japanese Black Cow, Vet Pathol, 47(2), 339-342（2010）

[1] 落合謙爾：血液と骨髓，動物病理学各論第3版，