

# 牛骨髓系腫瘍の組織学的分類

門田耕一\*, 石川義春

(平成 28 年 9 月 12 日 受付)

## A proposal for the histological classification of myeloid neoplasms in cattle

Koichi KADOTA\* & Yoshiharu ISHIKAWA

### 序

牛の骨髓系腫瘍の報告は非常に少ない。人における骨髄性白血病の頻度や正常の牛における造血系細胞の数を考慮に入れると、発生がそれほど少ないとは考えがたく、現場では組織学的診断ができていない可能性もある<sup>1)</sup>。

組織学的には、腫瘍細胞はその起源に基づいて、顆粒球系（好中球性、好酸球性、好塩基球性）、単球系、肥満細胞系、巨核球系、赤芽球系、組織球系に分類される。以前は系列（lineage）の特定に有用なマーカーに限られ、その検出抗体も不十分であり、組織学的診断ができないことが多かった。現在、牛においては各系列の細胞を同定できる抗体の入手が可能で、さらにリンパ球のマーカーも調べると、確実な診断をすることができる。牛白血病ウイルス（bovine leukemia virus: BLV）の濃厚汚染地帯では、いずれの系列の腫瘍においても BLV 陽性となり得るが、ウイルスとの原因学的な関連はない。これまで症例として遭遇していない好酸球性白血病と単球性白血病を除く造血系の主な腫瘍について紹介する。

### 材料と方法

家畜保健衛生所または食肉衛生検査所から送付されたパラフィン包埋ブロック（骨髓系腫瘍の症例）を薄切し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色とギムザ染色を行った。2つ以上の系列の腫瘍細胞が同時に増殖したり、1つの腫瘍細胞において複数の系列のマーカーが出現したりする可能性があるため<sup>2)</sup>、ギムザ染色である程度の診断ができていても、様々な免疫染色を実施した。ただし、骨髓が侵された症例では、腫瘍組織中に正常の髄外造血細胞が混在していることがあり、両者を形態学的に区別する必要がある。

### 各種染色の特徴

特殊染色と免疫染色を実施した。免疫染色で使用したモノクローナル抗体（MAb）には、クローン名を追記した。クローン名の記載のない場合は、兎ポリクローナル抗体の使用である。一次抗体の反応後の操作は、ヒストファインのキット（Nichirei 社）を用いた。ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ（TdT）以外の免疫染色においては、細胞質か細胞質内顆粒が陽性に染まる。

**ギムザ染色**：HE 染色に比べて細胞質内顆粒がきれいに染まる。好塩基球と肥満細胞は紫色に染まることが多いが、赤色や青色に染まることもある。分別の際に染まりむらができ、余分な色素が残った部位は観察に適さない。HE 染色よりも優れた染色法であるが、分化した赤芽球（ヘモグロビンの出現）の観察には HE 染色の方が適している。トルイジンブルー染色などの異染性を見る染色では、染まりが弱く、腫瘍化した細胞は染色されないこ

農研機構 動物衛生研究部門 北海道研究拠点

文責：門田耕一

\* Corresponding author: Koichi KADOTA  
Hokkaido Research Station, National Institute of Animal Health,  
NARO  
4 Hitsujigaoka, Toyohira, Sapporo 062-0045, JAPAN  
Tel: 011-851-5226  
E-mail: kkadota@affrc.go.jp

ともある。ギムザ染色で紫色に染まった顆粒は、トリプターゼに対する免疫染色で確認する。

**ナフトール AS-D クロロアセテートエステラーゼ (CAE) 染色**：分化した好中球系腫瘍細胞がきれいに染まる。肥満細胞系も陽性となるが（好中球系よりも染まりが悪い）<sup>3)</sup>、好塩基球系は染まらないので、この2つの系列を区別するのに使える。

**マクロファージ, ミエロイド／組織球抗原**：MAb MAC387 (Dako 社, × 25)：本稿では、MAC387 染色と表記する。通常は、好中球が染まるが大食細胞は染まらない。しかし、症例によっては少数の大食細胞が染まってくることもあるので、CD68 などのマクロファージのマーカーも調べるとよい。顆粒を有する前骨髄球以降の分化段階の細胞に染まる。二次顆粒は骨髄球の段階で出現してきて、ラクトフェリンに対する免疫染色で染まる。

**トリプターゼ**：MAb AA-1 (Lab Vision 社, × 200)：好塩基球と肥満細胞が染まる。顆粒を有するすべての腫瘍細胞が染まるわけではない。

**ヘモグロビン**：Lipshaw 社, 希釈済：赤芽球と赤血球が陽性に染まる。腫瘍では、前赤芽球段階の細胞が染まることがある。

**第 8 因子関連抗原**：Nichirei 社, 希釈済：巨核球や巨核芽球が染まる。血管内皮も染まるが、きれいに染まらないことが多いため、血管内皮の染色には CD31 (Spring Bioscience 社, 希釈済) を用いる。ただし、リンパ管内皮も若干染まるので、LYVE1 (Abcam 社, × 200) を使ったリンパ管内皮の染色も同時に行うとよい。

**CD68**：MAb EBM11 (Dako 社, × 50)：大食細胞が染まるが、症例や標本によってはあまり染まらないことがあり、後述の抗マクロファージ抗体も同時に染色するとよい。

**マクロファージ**：MAb HAM56 (Dako 社, × 25)：ここでは HAM56 染色とする。大食細胞をかなりよく染めるが、組織球肉腫細胞のすべてが陽性となるわけではないため、染まっている細胞が腫瘍性かどうかを形態学的に判断する必要がある。

以上の免疫染色における前処理法としては、未処理（ヘモグロビン）、ペプシンによる酵素処理（MAC387, 第 8 因子関連抗原, CD68）、マイクロウェーブによる熱処理（低 pH の賦活化液）（トリプターゼ, HAM56）があり、CD31 と LYVE1 の染色では高 pH の賦活化液で熱処理する。

**ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ (TdT)**：Dako 社, × 20：人では陽性に出ることがあるが、

牛では概ね陽性に出ることはなく診断的意義もあまりないので、実施する必要はない。

**ペルオキシダーゼ反応**：牛の好酸球性白血病には遭遇したことがないが、標本に問題がなければ、免疫染色用の DAB 液を 37℃ にして長時間浸けると、内因性ペルオキシダーゼ反応により細胞質内顆粒が陽性に染まってくる。好中球性白血病でも一次顆粒が陽性に染まるが<sup>4, 5)</sup>、反応は好中球性の方が弱い上に、好中球のマーカーで区別されるし、顆粒の大きさも違うので、鑑別上問題にならない。

### 組織学的分類

人の骨髄系腫瘍の分類は複雑化していき分りにくいので、単純に腫瘍を構成する細胞名を牛の腫瘍の診断名とした。

**急性好中球性白血病**<sup>6, 7)</sup>：好中球系の形質を持つ骨髄性白血病で、通常は、顆粒を有する前骨髄球以降の分化段階の腫瘍細胞の存在に基づき組織診断を行う。分化した腫瘍細胞が多い症例では HE 染色やギムザ染色で簡単に同定ができるが（図 1A, 1B）、MAC387 の免疫染色で陽性に染まることを確認した方がよい（図 2A）。分化した細胞が少ない症例ではギムザ染色標本において顆粒を探す必要があり（図 2B）、さらに CAE 染色（図 2C）や免疫染色を用いて確定診断をする。人の French-American-British (FAB) 分類<sup>8)</sup> の M0 に相当する腫瘍はこれらの方法では診断できないが、牛の骨髄性白血病では腫瘍細胞の分化傾向が強いため、M0 や M1 の発生は少ないと思われる。

**好中球性顆粒球肉腫**：腫瘍の形成を特徴とし、白血球数 (WBC) は正常の範囲にとどまる。人では顆粒球肉腫と骨髄肉腫（顆粒球, 単球, 赤芽球などの肉腫）は同義とされるが、顆粒球肉腫は顆粒球の腫瘍に限定した方がよい。人では白血病で腫瘍形成を見る症例も含まれるが、牛の骨髄性白血病では腫瘍形成は稀ではなく、腫瘍として発生し、病気の経過中に白血化するか末期でも白血化しない症例に限定した方がよい。好中球性顆粒球肉腫の 1 例では、白血病とは違って顆粒を持たない腫瘍細胞の多くは骨髄芽球とは形態学的に異なり、顆粒を有する細胞は分葉核を持つ細胞にまで分化していた（図 3）。白血病と同様に、ギムザ染色などで好中球系であることの証明は容易である（図 4A, 4B）。

**急性好塩基球性白血病**<sup>1, 9)</sup>：好塩基球の白血病で、HE 染色では微細顆粒が好酸性に染まるため細胞質の色と判別しにくく、脱顆粒することもある。したがって、分

化した細胞が少ない症例では、HE 染色による診断は困難である。分化した腫瘍細胞が目立つ症例では、間質の反応が強く認められる（図 5）。顆粒を有する細胞が多い部位では、HE 染色でもその存在が認められるが（図 6A）、好中球系腫瘍との鑑別が問題となる。ギムザ染色では顆粒は紫色に染まるが（図 6B）、肥満細胞の腫瘍と鑑別する必要がある。好塩基性腫瘍では、トリプターゼが陽性だが（図 7A, 7B）、肥満細胞とは異なり CAE 染色では染まらない。組織内よりも血管内の方が顆粒を持つ細胞が多い。

**急性肥満細胞性巨核球性白血病**<sup>10)</sup>：主に顆粒を持たない未熟な大型細胞が増殖しているが、肥満細胞と巨核球への分化が認められる（図 8）。肥満細胞への分化を示す細胞では、紫色の細胞質内顆粒を認め（図 9A）、これはトリプターゼ染色で陽性に染まる（図 9B）。第 8 因子関連抗原は巨核球を思わせる大型細胞だけでなく、より小型の腫瘍細胞でも陽性になることがある（図 9C）。

**肥満細胞肉腫**<sup>11)</sup>：急性肥満細胞性巨核球性白血病における腫瘍性肥満細胞とは異なり、腫瘍細胞は粘膜付近でより分化し（図 10A, 10B）、上皮向性を示す細胞は大型顆粒を有することから（図 11）、globule leukocyte に相当する細胞と考えられる。多くの腫瘍細胞は CAE とトリプターゼが陽性を示すが（図 12A, 12B）、この症例では一部に巨核球への分化が認められ、第 8 因子関連抗原が陽性であった（図 12C）。

**皮膚肥満細胞腫**<sup>12)</sup>：低悪性～良性の腫瘍と言われており、腫瘍細胞の核分裂像は稀である。腫瘍細胞は真皮から皮下組織にかけて増殖し、基本的には上皮内に入らない。分化型では多数の顆粒が腫瘍細胞の細胞質内に認められ（図 13A）、反応性の好酸球の浸潤が目立つ（図 13B）。ギムザ染色では顆粒の色は赤色～紫色で、比較的赤く見えることが多い。症例によっては、より高分化の腫瘍細胞が存在する（図 14）。多くの症例で好塩基球の浸潤を伴い、膿瘍を形成する症例も稀にあり（図 15A, 15B, 15C）、発症にアレルギーの関与が疑われる。低分化型では、細胞質内顆粒が目立たず、好酸球の反応もほとんど認められないが（図 16A）、好塩基球の浸潤は認められる（図 16B）。分化型でも低分化型でも、トリプターゼ染色により大部分の腫瘍細胞が陽性に染まる（図 16C）。

**急性巨核球性白血病**：主に大型細胞と巨核球への分化を思わせるさらに大きな細胞から成るが（図 17A, 17B）、比較的小型の腫瘍細胞においても第 8 因子関連抗原が陽性に染まることがある（図 17C）。

**急性赤血病**<sup>13)</sup>：人の急性赤白血病の純赤芽球型<sup>2)</sup>に相当する腫瘍である。主として前赤芽球に似た細胞から成り、より分化した赤芽球相当細胞が混在する（図 18A）。後者はヘモグロビン陽性で、稀に前赤芽球段階の細胞も染まる（図 18B）。

**赤芽球肉腫**：人でも報告がほとんどない珍しい腫瘍である。局所に腫瘤の形成を認めるが、WBC の上昇はないか、または顕著ではない。主に前赤芽球が観察されるが、多形性と異型性が目立つ（図 19）。ヘモグロビン産生細胞（多染性または正染性赤芽球）への分化が認められる（図 20A）。ヘモグロビンを産生する大型細胞も存在しているが、核は濃縮気味のことが多く、細胞は大きくても赤芽球段階の特徴を示している（図 20B, 20C）。

**組織球肉腫**<sup>14, 15)</sup>：組織球のマーカーを使えば診断は容易である。細胞質の豊富な腫瘍細胞が活発に赤血球や腫瘍細胞を貪食している（図 21）。しかし、貪食像は他の骨髓系腫瘍だけでなく、急性リンパ性白血病やリンパ腫においても認められることがあるので、CD68 や HAM56 で染まることを確認する必要がある（図 22）。赤血球貪食像を観察したい場合は、出血が目立つ部位を観察するとよい。

**好酸球性と単球系の腫瘍**：科学的根拠に基づいた症例報告はない。

## まとめ

骨髓性白血病の腫瘍細胞はある程度、元の正常細胞の特徴を残しているため、骨髓系細胞のどの分化段階に相当するかを推測することは可能である。一方、骨髓肉腫（好中球性顆粒球肉腫と赤芽球肉腫）では、相当する正常細胞に似ていない細胞が存在し、これが肉腫として発生する原因と考えられる。症例によっては顆粒を持っていた免疫染色で染まってこない腫瘍細胞が多数存在し、リンパ系腫瘍の場合と同様に腫瘍化に伴うマーカーの脱落が明白である。また、死後変化や標本作製の失敗により、陽性腫瘍細胞が少ないか、または認められないこともある。これらの問題はありますが、特殊染色や免疫染色により、骨髓系腫瘍の診断はリンパ系よりも容易である。白血病またはリンパ腫が疑われる症例で CD3 と CD79a が陰性の場合、安易に骨髓性を疑うことがある。しかし、CD79a は死後変化の影響を受けやすいため、CD20 の有無を調べることが必要である。一般的に、陽性の判定よりも陰性の判定の方がはるかに難しく、陰性とする際には慎重な吟味が必要である。

それほど多くはないが、2 系統以上の分化を示す白血



病がある<sup>2)</sup>。牛では肥満細胞と巨核球への分化を示す白血病があり<sup>9)</sup>、豚の白血病では好中球系と好酸球系への分化を示す症例の報告もある<sup>5)</sup>。このような症例の診断にはいろいろなマーカーを調べる必要があるが、髄外造血細胞の混在が問題となる。これらの細胞には異型性も多形性もなく、免疫染色で分化した細胞はきれいに染まり、特定の分化段階の細胞が集まる傾向にあるなどの特徴が見られるので、腫瘍細胞との区別はそれほど難しくはない。

腫瘍細胞の貪食能は大部分の骨髄系腫瘍に認められ、さらに、リンパ性白血病やリンパ腫においても珍しい現象ではないことから、組織診断上、重要な所見とは言えない。ただし、組織球や好中球は活発な貪食能を持つため、これらの細胞を起源とする腫瘍で貪食像が目立つことが多い。組織球肉腫では<sup>14)</sup>、赤血球の貪食後に時間が経過し、腫瘍細胞がヘモジデリン貪食細胞に移行していることがあるが、その他の腫瘍でヘモジデリン貪食腫瘍細胞が目立つことはない。正常の巨核球はエンペリポレーシス<sup>16)</sup>を起こすので、腫瘍性の巨核球系細胞でも単なる貪食ではなく、同様の現象が起こっている可能性が高い<sup>10)</sup>。

人の腫瘍の発生頻度とは異なり、牛では好塩基球または肥満細胞から成る腫瘍に遭遇する機会が比較的多い。また、牛ではアレルギー性肉芽腫の発生も多く<sup>17-19)</sup>、牛の体の中ではこれらの細胞の重要度が高いとも考えられる。したがって、日常の業務において好塩基球や肥満細胞が関与する疾病に備えて、ギムザ染色やトリプターゼ染色による同定を可能にしておく必要がある。最近、紫色の細胞質内顆粒を根拠として、牛好塩基球性白血病の報告がされている<sup>20)</sup>。しかし、CAE染色による確認がされておらず、肥満細胞性白血病の可能性は除外されていない。また、超微形態学的にも顆粒の形態が腫瘍性好塩基球と肥満細胞では異なっているが<sup>9,12)</sup>、電子顕微鏡による観察も未実施である。この論文では、主に血液塗抹標本に基づいて確定診断がされており、別の系列への分化の有無は明らかでなく、正しい診断とはいえない。

### 従来の動物の分類との比較

従来の分類としては、家畜腫瘍のWHO分類があるが<sup>21, 22)</sup>、主に犬や猫のリンパ造血系腫瘍の症例を人の新WHO分類に基づいて組織学的に診断したものと考えられる。リンパ系腫瘍の場合<sup>21)</sup>、リンパ球の各分化段階に相当する腫瘍が存在するという考えに基づいており、基本的には間違っていない。しかし、犬や猫ではパラ

フィン切片で使える抗体が乏しく、腫瘍細胞の起源が分からないことも多く、組織診断に科学的根拠がないことがある。また、腫瘍細胞の増殖部やホーミングした部位から、マントル細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、濾胞辺縁帯リンパ腫、T領域リンパ腫などの診断は可能かもしれないが<sup>23)</sup>、動物の場合はびまん性増殖に移行しやすいため、現場ではリンパ球様細胞がびまん性に増殖している症例に遭遇することが多い。さらに、人、猿、牛、猫ではレトロウイルスの関与する腫瘍がある。人ではレトロウイルスにより成人T細胞性白血病／リンパ腫が起こり、猿には類似症例がある<sup>24)</sup>。牛では多形型B細胞性リンパ腫が起こるが、猫では主にT細胞性腫瘍が発生し、これらは各々独立した疾病単位(disease entity)として扱われる必要がある。骨髄系腫瘍の場合は<sup>22)</sup>、リンパ系腫瘍ほどの種差はないので、増殖している腫瘍細胞の種類が分かれば診断は容易である。

動物のリンパ腫に関する日本語の教科書では<sup>25)</sup>、前駆Bリンパ芽球性白血病 precursor B lymphoblastic leukemia と前駆Bリンパ芽球性リンパ腫 precursor B lymphoblastic lymphoma を同一疾患単位として扱っているが、牛では細胞学的に差があり、さらに後者に細胞学的に類似する胸腺型症例があり、B1細胞に由来する症例もある。B細胞性慢性リンパ性白血病 B cell chronic lymphocytic leukemia は、牛にもたぶん存在している。しかし、血中に小型リンパ球様細胞が増殖しているだけなので(ただし、より大型の細胞に移行しやすいかもしれない)、見つけ出すのが難しいと思われる。小リンパ球性リンパ腫 small lymphocytic lymphoma に含まれるリンパ形質細胞様リンパ腫 lymphoplasmacytoid lymphoma が牛にあるが、腫瘍細胞はそれほど小さくはない。リンパ形質細胞性リンパ腫 lymphoplasmacytic lymphoma や形質細胞性腫瘍 plasma cell neoplasms は、牛でも存在しており、細胞質内免疫グロブリンの産生が認められる。びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 diffuse large B cell lymphoma には、牛ではB1細胞性リンパ腫と免疫芽球性リンパ腫 immunoblastic lymphoma が含まれ、CD5が陽性であったが、人の症例の多くはCD5が陰性である。他の動物でもこの組織型に入る症例は多いと思われるが、CD5の有無は調べていないことが多い。濾胞性リンパ腫 follicular lymphoma とマントル細胞性リンパ腫 mantle cell lymphoma も牛で存在し、さらに症例を集めてBLVとの関係をより明らかにする必要がある。多形型B細胞性リンパ腫 pleomorphic B cell lymphoma は牛に特有の腫瘍で、動物腫瘍の総括的な分類には含まれない。多

形性と異型性を特徴とするが、猿のレトロウイルス関連リンパ腫とは細胞形態的にも違いがある<sup>24)</sup>。濾胞辺縁帯リンパ腫 marginal zone lymphoma は牛で報告がなく、確定診断には特異的なマーカーが必要であるが、食肉衛生検査所で初期病変として見つかる可能性がある。

未熟な T 細胞性腫瘍には、前駆 T リンパ芽球性白血病 precursor T lymphoblastic leukemia と前駆 T リンパ芽球性リンパ腫 precursor T lymphoblastic lymphoma があり、牛ではどちらも WC1 が陰性である。他の動物では後者に胸腺型が含まれるが、牛では WC1 (cysteine-rich scavenger receptor molecule workshop cluster 1) が陽性であり、胸腺型  $\gamma\delta$  T 細胞性リンパ腫 thymic  $\gamma\delta$  T cell lymphoma という別のカテゴリーにしている。牛ではさらに皮膚と胸腹腔内に腫瘍を形成する前駆  $\gamma\delta$  T 細胞性リンパ腫 precursor  $\gamma\delta$  T cell lymphoma がある。皮膚型 T 細胞性リンパ腫 cutaneous T cell lymphoma は牛でもあるが、人の菌状糸肉腫 mycosis fungoides とは違って核の不整は目立たない。末梢の  $\gamma\delta$  T 細胞性リンパ腫 peripheral  $\gamma\delta$  T cell lymphoma は、牛のリンパ系腫瘍のうち多形型の次に発生頻度が高く、細胞学的特徴に基づいていくつかの亜型に分けることができる。大顆粒リンパ球性リンパ腫／白血病 large granular lymphocyte lymphoma/leukemia には、T 細胞タイプとナチュラルキラー (NK) 細胞タイプがあり、前者は牛で認められたことがあり、NK 様 T 細胞性リンパ腫 NK-like T cell lymphoma と診断されている。猫に類似症例があり、腸上皮や肝細胞索において上皮向性が認められる<sup>26)</sup>。好酸性細胞質内顆粒は  $\gamma\delta$  T 細胞性リンパ腫でも出現し得るので、鑑別が問題となる。末梢 T 細胞性リンパ腫、非特異型 peripheral T cell lymphoma, unspecified は、今回、B 細胞系で設けた末梢 B 細胞性リンパ腫、非特異型と同様に、“くずかご”的な組織型である。牛では既存のどの組織型にも分類できない症例があっても、新しい組織型を作ることでは対応できると思われる。

### 参考文献

- 1) Murayama, S., Sato, K., Ikehata, T., et al.: Cytologic and immunophenotypic investigation of lymphohematopoietic neoplasms in cattle. *Jpn. Agric. Res. Quart.* 45, 225-231 (2011).
- 2) 木崎昌弘, 押味和夫編: 新 WHO 分類による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 中外医学社, 東京 (2004).
- 3) Lennert, K. & Feller, A. C.: Methods for the diagnosis of lymphoma. In: *Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas*, 2nd ed. 263-271, Springer-Verlag, Berlin (1992).
- 4) Kadota, K., Akutsu, H., Saito, M., et al.: Ultrastructure of swine myelogenous leukaemic cells, with particular reference to intracytoplasmic granules. *J. Comp. Pathol.* 97, 401-406 (1987).
- 5) Kadota, K., Yamazaki, M., Ishino, S., et al.: Ultrastructure and C-type particles in myeloid leukemia of a pig. *Vet. Pathol.* 21, 263-265 (1984).
- 6) Takayama, H., Gejima, S., Honma, A., et al.: Acute myeloblastic leukaemia in a cow. *J. Comp. Pathol.* 115, 95-101 (1996).
- 7) Takahashi, T., Hagiwara, A., Ezura, K., et al.: Myeloblastic leukemia with massive neoplastic infiltration of the skin and mediastinum in a cow. *J. Vet. Med. Sci.* 62, 461-464 (2000).
- 8) Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., et al.: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br. J. Haematol.* 33, 451-458 (1976).
- 9) Takahashi, T., Yoneyama, S., Yamamoto, S., et al.: Acute basophilic leukaemia in a calf. *Vet. Rec.* 158, 702-703 (2006).
- 10) Ikehata, T., Wada, Y., Ishikawa, Y., et al.: Acute myeloid leukemia with mastocytic and megakaryocytic differentiation in a calf. *J. Vet. Med. Sci.* 73, 467-470 (2011).
- 11) Fujimoto, A., Wada, Y., Kanada, T., et al.: Mast cell sarcoma with megakaryocytic differentiation in a calf. *J. Vet. Med. Sci.* 74, 1643-1646 (2012).
- 12) 岩淵 功, 稲毛幹雄, 山下 厚ら: 牛の肥満細胞腫の 1 例. 千葉家畜研年報. 14, 67-69 (1987).
- 13) Watanabe, Y., Sekine, T., Yabe, M., et al.: Myeloproliferative disease in a calf. *J. Comp. Pathol.* 119, 83-87 (1998).
- 14) Anjiki, T., Wada, Y., Honma, H., et al.: Malignant histiocytosis in cattle. *J. Vet. Med. Sci.* 62, 1235-1240 (2000).
- 15) 大場剛実, 今井茂憲, 山本慎二ら: 高度の赤血球貪食を示す老齢牛の組織球肉腫. 日獣会誌. 59, 203-207 (2006).
- 16) 赤坂清司: 電顕血液学図譜. 金芳堂, 京都 (1989).
- 17) Murakami, K., Hata, E., Hatama, S., et al.: Eosinophilic granuloma with Splendore-Hoeppli material caused

- by *Corynebacterium ulcerans* in a heifer. J. Vet. Med. Sci. 76, 931-935 (2014).
- 18) Oyama, T., Higashi, T., Taniguchi, Y., et al.: Histological study of bovine nocardial eosinophilic granuloma with comparison of Splendore-Hoeppli material. Jpn. Agric. Res. Quart. 50, 169-173 (2016).
- 19) Kawashima, Y., Takahashi, H., Shimoo, M., et al.: Eosinophilic granuloma with Splendore-Hoeppli material caused by *Mannheimia granulomatis* in a calf. J. Vet. Med. Sci. 78, 1075-1078 (2016).
- 20) Laabs, E.-M., Mischke, R., Dziallas, P., et al.: Acute basophilic leukaemia in a three-month-old calf. Acta Vet. Scand. 57, 48 (2015).
- 21) Valli, V. E., Jacobs, R. M., Parodi, A. L., et al.: Tumors of the lymphoid system. In: Histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals (Schulman, F. Y. ed.), 2nd ed. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 28-51 (2002).
- 22) Valli, V. E., Jacobs, R. M., Parodi, A. L., et al.: Tumors of the myeloid system. In: Histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals (Schulman, F. Y. ed.), 2nd ed. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 51-67 (2002).
- 23) Ezura, K., Ezura, K., Nomura, I., et al.: Immunoblastic lymphoma of germinal center origin in a cat. Can. Vet. J. 48, 211-213 (2007).
- 24) Sato, Y., Matsuura, S., Kadota, K., et al.: T-cell lymphoma in a savanna monkey (*Cercocebus aethiops*) probably related to simian T-cell leukemia virus infection. J. Vet. Med. Sci. 61, 49-52 (1999).
- 25) 門田耕一：リンパ腫. 動物病理学各論（日本獣医病理学会編），第2版. 文永堂，東京. 56-59（2010）.
- 26) Ezura, K., Ezura, K., Nomura, I., et al.: Natural killer-like T cell lymphoma in a cat. Vet. Rec. 154, 268-270 (2004).

## Summary

### A proposal for the histological classification of myeloid neoplasms in cattle

Koichi KADOTA\* & Yoshiharu ISHIKAWA

Bovine myeloid neoplasms are classifiable based on histology, histochemistry and immunohistochemistry. Myeloid neoplasms could be diagnosed as acute neutrophilic leukemia, neutrophilic granulocytic sarcoma, acute basophilic leukemia, acute mastocytic-megakaryocytic leukemia, mast cell sarcoma, acute megakaryocytic leukemia, acute erythremic myelosis (pure erythroid leukemia), erythroid sarcoma and histiocytic sarcoma.



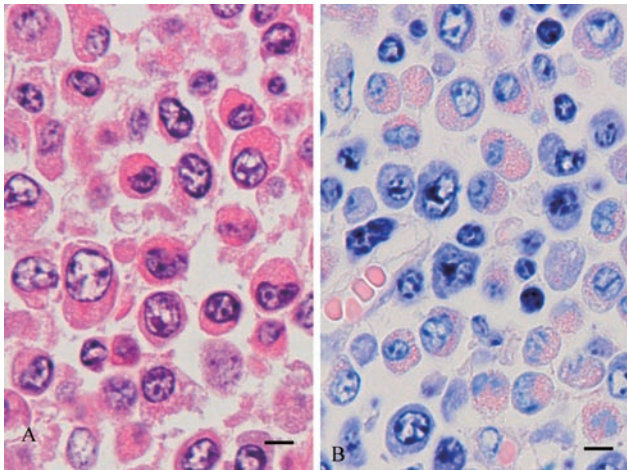


図1A. 急性好中球性白血病。ホルスタイン(H)種, 雌, 5歳。内側腸骨リンパ節, HE染色, Bar = 5  $\mu$ m。前骨髓球～後骨髓球に相当する腫瘍細胞は, 細胞質内に好酸性の顆粒を持つが, この染色では見づらい。湯伸ばしで失敗すると, 顆粒が飛び散ってむしろ目立つことがある (ただし, 細胞質基質はなくなる)。(栃木県 高橋孝志)

図1B. 図1Aと同じ症例。内側腸骨リンパ節, ギムザ染色, Bar = 5  $\mu$ m。この染色では, 顆粒の観察が非常に容易である。顆粒のない大型細胞は腫瘍性骨髓芽球と見なされる。

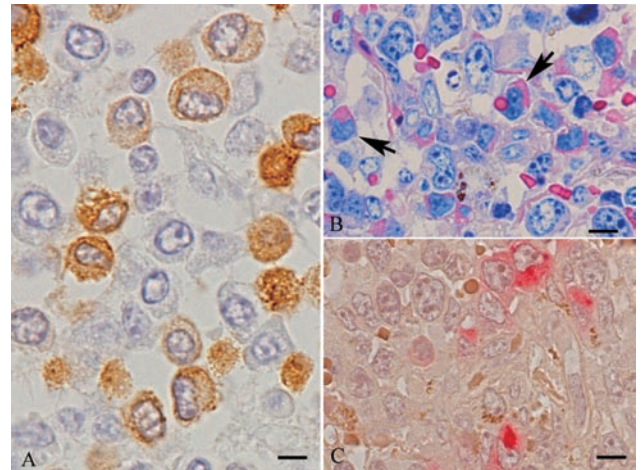


図2A. 図1Aと同じ症例。内側腸骨リンパ節, MAC387染色, Bar = 5  $\mu$ m。成熟傾向にある細胞が褐色に染まっている。

図2B. 急性好中球性白血病。黒毛和種(JB)種, 雌, 3歳, BLV陽性。脾臓, ギムザ染色, Bar = 5  $\mu$ m。矢印で示す細胞は, 細胞質内に顆粒を持つ後骨髓球に相当する細胞である。(京都府 万所幸喜)

図2C. 図2Bと同じ症例。脾臓, CAE染色, Bar = 5  $\mu$ m。腫瘍性前骨髓球が赤く染まっている。

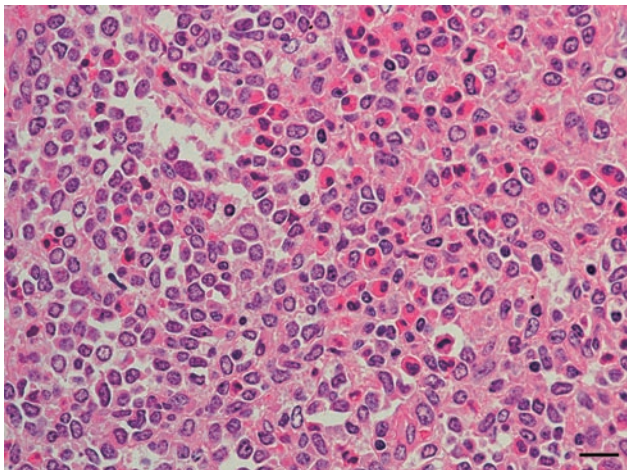


図3. 好中球性顆粒球肉腫。H種, 雌, 8歳, BLV陽性。気管支リンパ節, HE染色, Bar = 10  $\mu$ m。顆粒を持つ腫瘍細胞では分葉核や桿状核が見られ, よく分化している。顆粒を持たない細胞はクロマチン網が繊細で, 腫瘍性顆粒球とあまり大きさに違いがない。(長野県 大泉卓也)

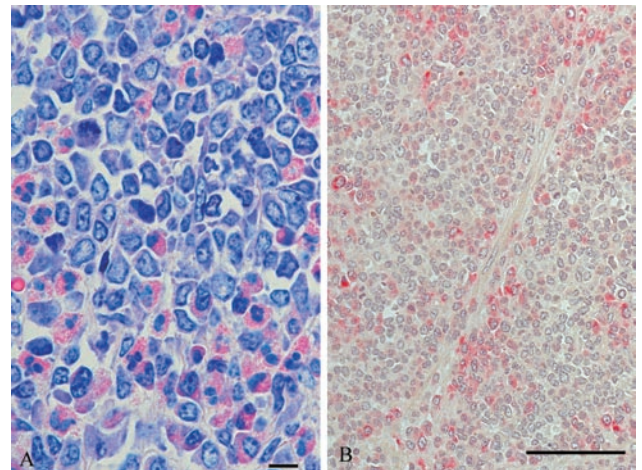


図4A. 図3と同じ症例。気管支リンパ節, ギムザ染色, Bar = 5  $\mu$ m。顆粒を有する細胞では, 成熟した細胞とより未熟な細胞が観察できる。

図4B. 図3と同じ症例。気管支リンパ節, CAE染色, Bar = 50  $\mu$ m。この領域では陽性細胞が目立ち, 分化した分葉核を持つ細胞の方が染まりが弱い傾向にある。



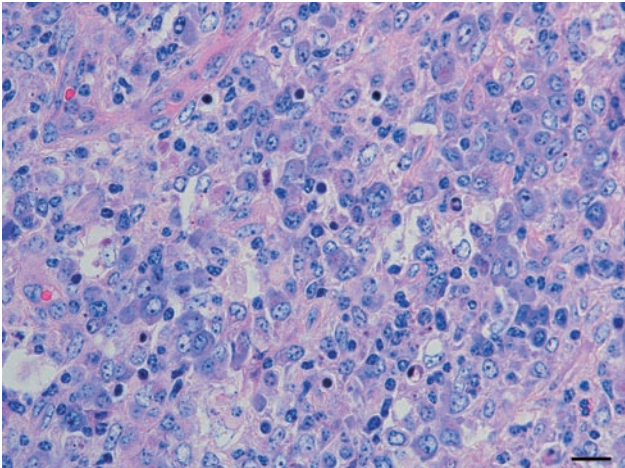


図5. 急性好塩基球性白血病。H種, 雌, 14ヶ月齢, BLV陽性(外側腸骨リンパ節で, コピー数160/100 ng DNA)。深そけいリンパ節, ギムザ染色, Bar = 10  $\mu$ m。ここでは, 主に腫瘍性骨髄芽球が認められるが, 顆粒を持つ腫瘍細胞も少し存在している。間質の反応が目立つので, 腫瘍細胞は通常の急性白血病のようなシート状増殖を示さない。(千葉県 関口真樹)

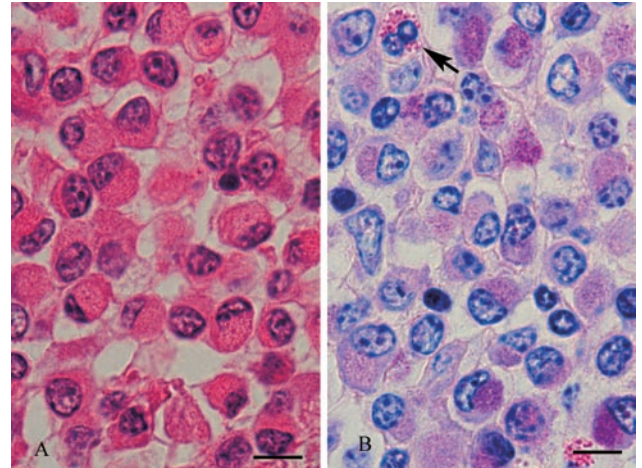


図6A. 図5と同じ症例。深そけいリンパ節, HE染色, Bar = 5  $\mu$ m。骨髄球か後骨髄球段階の腫瘍細胞において, 好酸性の微細な顆粒が認められる。顆粒が赤いので, HE染色では好中球系細胞(図1A)との区別が困難である。図6B. 図5と同じ症例。深そけいリンパ節, ギムザ染色, Bar = 5  $\mu$ m。細胞質内顆粒は紫色に染まるので, 標本がきれいであれば好酸球(矢印)や好中球(図1B)とは簡単に区別できる。

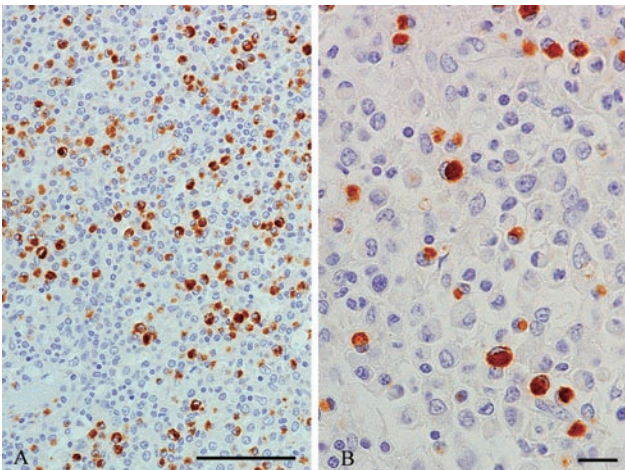


図7A. 図5と同じ症例。深そけいリンパ節, トリプターゼ染色, Bar = 50  $\mu$ m。陽性腫瘍細胞が目立つ部位で, 概ね前骨髄球段階以降の細胞が染まる。

図7B. 図5と同じ症例。深そけいリンパ節, トリプターゼ染色, Bar = 10  $\mu$ m。顆粒を持つ腫瘍細胞の一部は強陽性に染まっているが, 顆粒を持っても弱陽性か陰性の細胞もある。

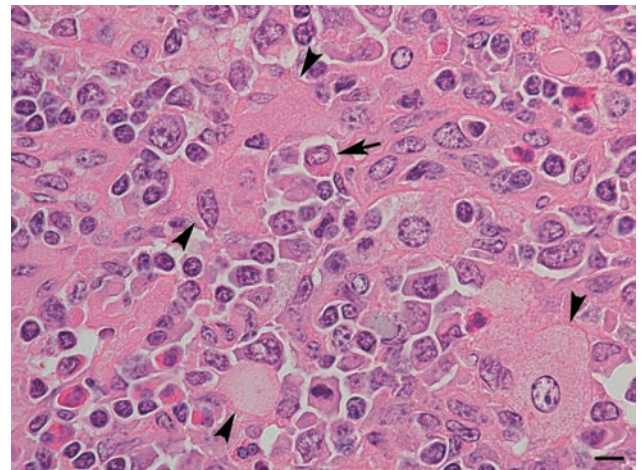


図8. 急性肥満細胞性巨核球性白血病。H種, 雌, 10ヶ月齢。腸骨下リンパ節, HE染色, Bar = 5  $\mu$ m。1個の腫瘍性肥満細胞が認められ(矢印), その他の好酸性顆粒を持つ細胞は正常の好中球系細胞である。腫瘍性巨核球が比較的多い(矢頭)<sup>9)</sup>。



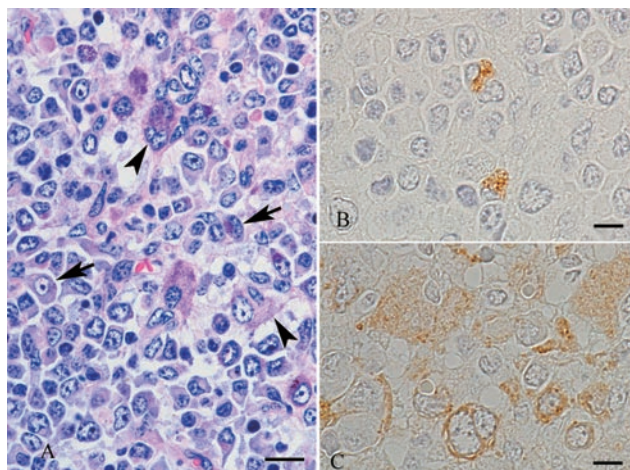


図9A. 図8と同じ症例。腸骨下リンパ節、ギムザ染色, Bar = 10  $\mu$ m。腫瘍性肥満細胞(矢印)と腫瘍性巨核球(矢頭)が観察される。後者の成熟度が増すと、細胞質は紫色で顆粒状になる。

図9B. 図8と同じ症例。腸骨下リンパ節, トリプターゼ染色, Bar = 5  $\mu$ m。腫瘍性肥満細胞は陽性に染まる。

図9C. 図8と同じ症例。腸骨下リンパ節, 第8因子関連抗原染色, Bar = 5  $\mu$ m。さまざまな大きさの巨核球系細胞が陽性に染まる。

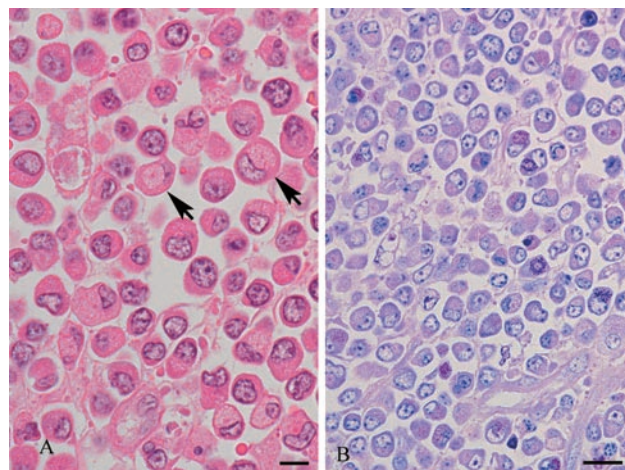


図10A. 肥満細胞肉腫。H種, 雌, 5ヶ月齢, BLV陰性。大腸粘膜下組織, HE染色, Bar = 5  $\mu$ m。ほとんどすべての腫瘍細胞は好酸性顆粒を含むが、粘膜から離れた部位では顆粒は繊細なので、この染色では分りにくい。脱顆粒した腫瘍細胞は細胞質が空胞状に見える(矢印)<sup>10)</sup>。

図10B. 図10Aと同じ症例。大腸粘膜下組織, ギムザ染色, Bar = 10  $\mu$ m。HE染色とは違って、この染色だと顆粒の観察は容易である。細胞によって顆粒の色に差がある。

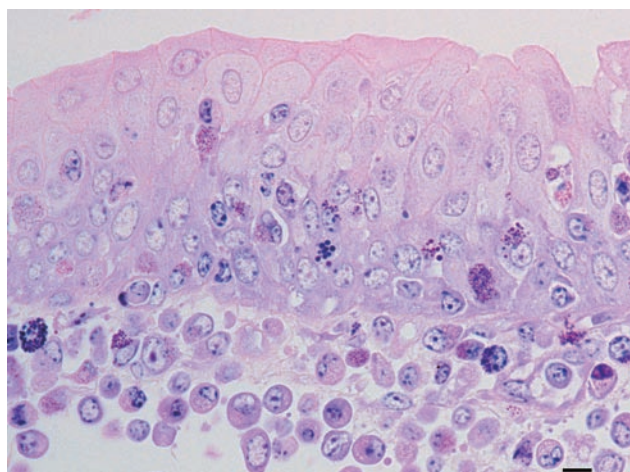


図11. 図10Aと同じ症例。尿管, ギムザ染色, Bar = 10  $\mu$ m。腫瘍細胞が上皮向性を示している。粘膜から離れた部位よりも、細胞質内顆粒が大きくなる傾向がある。紫色の顆粒だけでなく赤色や青色の顆粒もあり、一部の細胞では複数の色の顆粒が混ざっている。

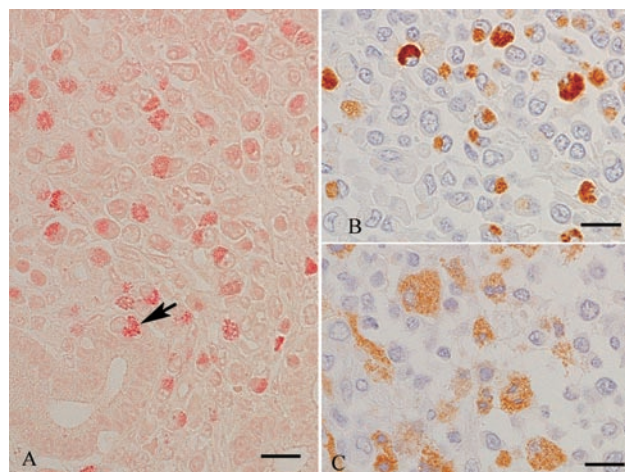


図12A. 図10Aと同じ症例。子宮, CAE染色, Bar = 10  $\mu$ m。多くの腫瘍細胞が陽性の赤色顆粒を含んでいる。子宮腺において上皮向性を示す細胞も認められる(矢印)。

図12B. 図10Aと同じ症例。大腸粘膜下組織, トリプターゼ染色, Bar = 5  $\mu$ m。ほとんどすべての腫瘍細胞が顆粒を持つのに、染色結果は強陽性、弱陽性、陰性といろいろである。

図12C. 図10Aと同じ症例。大腸粘膜下組織, 第8因子関連抗原染色, Bar = 5  $\mu$ m。様々な大きさの腫瘍細胞が陽性に染まっている。



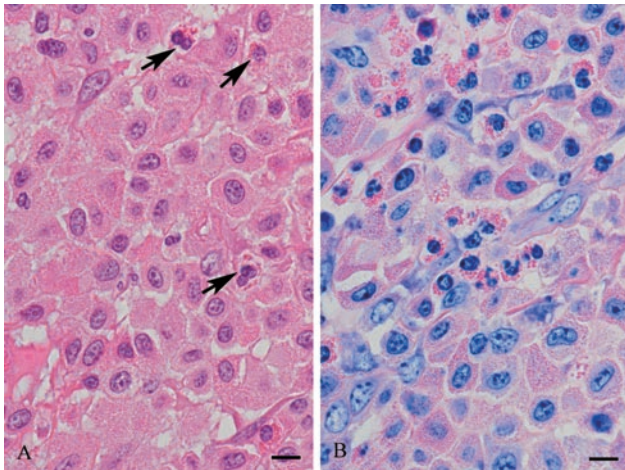


図 13A. 皮膚肥満細胞腫, 分化型。H 種, 雌, 17 ヶ月齢。皮膚, HE 染色, Bar = 5  $\mu$ m。腫瘍細胞の細胞質内に、小さな好酸性顆粒が多数認められる。矢印は反応性の好酸球を示す<sup>11)</sup>。

図 13B. 図 13A と同じ症例。皮膚, ギムザ染色, Bar = 5  $\mu$ m。こちらの染色の方が細胞質内顆粒を観察しやすいが、顆粒は赤っぽく見える。好酸球の浸潤もある (上, 中央)。

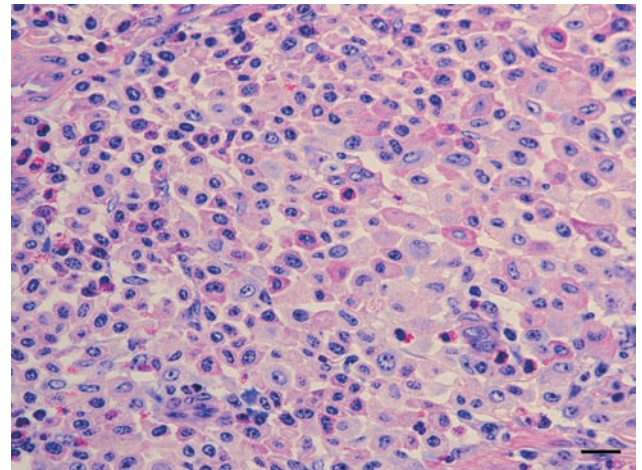


図 14. 皮膚肥満細胞腫, 分化型。JB  $\times$  H 種, 去勢雄, 25 ヶ月齢, BLV 陽性。皮膚, ギムザ染色, Bar = 10  $\mu$ m。左側にある腫瘍細胞の方がより小型で、より高分化であるように見える。やや色がかぶった部位なので、顆粒が紫色に見える。(佐賀県 山口博之)

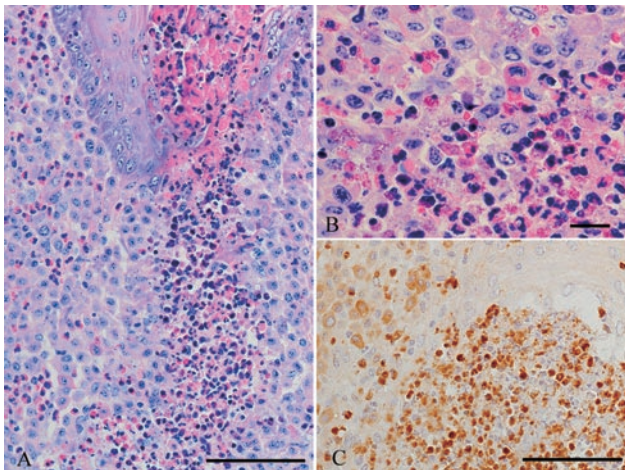


図 15A. 図 14 と同じ症例。皮膚, ギムザ染色, Bar = 50  $\mu$ m。毛包内から腫瘍組織にかけて好塩基球膿瘍が認められる。好酸球も観察される (左)。

図 15B. 図 14 と同じ症例。皮膚, ギムザ染色, Bar = 10  $\mu$ m。主に好塩基球が見られるが、腫瘍細胞 (上) や好酸球 (左上) もある。好塩基球が完全に壊死すると、好塩基性の顆粒は観察できなくなる。

図 15C. 図 14 と同じ症例。皮膚, トリプターゼ染色, Bar = 50  $\mu$ m。正常の好塩基球は壊死していてもかなりよく染まり、陽性の腫瘍細胞 (左上) とは形態学的に区別できる。右上には毛包上皮が見られる。

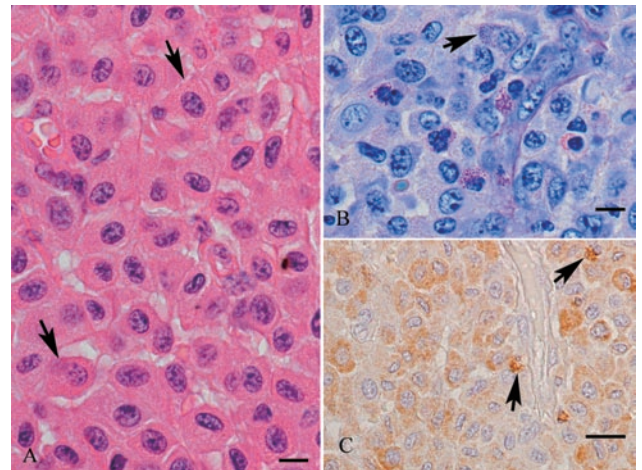


図 16A. 皮膚肥満細胞腫, 低分化型。JB 種, 雌, 28 ヶ月齢。皮膚, HE 染色, Bar = 5  $\mu$ m。一部の腫瘍細胞に好酸性顆粒があることが分かるが (矢印), 全般的に観察しにくい。

図 16B. 図 16A と同じ症例。皮膚, ギムザ染色, Bar = 5  $\mu$ m。この染色でも顆粒の観察は容易ではないが、稀に明瞭な紫色の顆粒を見つけることができる (矢印)。その他の紫色の顆粒を持つ細胞は好塩基球で、主に血管の周囲に存在している。

図 16C. 図 16A と同じ症例。皮膚, トリプターゼ染色, Bar = 5  $\mu$ m。免疫染色で簡単に陽性像を観察できる。矢印は正常の好塩基球を示す。



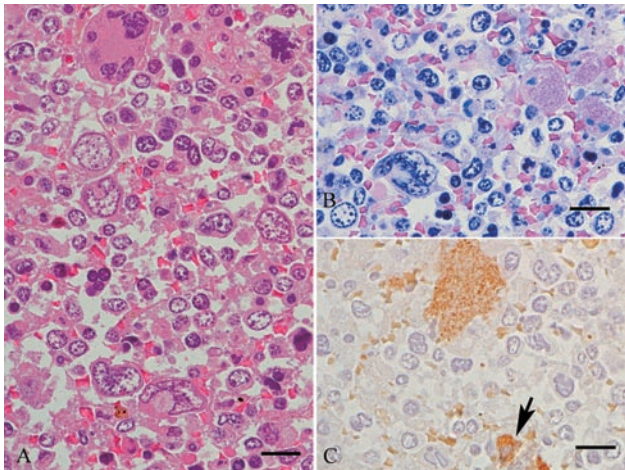


図 17A. 急性巨核球性白血病。JB × H 種, 雌, 7 歳。脾臓, HE 染色, Bar = 10  $\mu$ m。死亡症例なので細胞の状態が悪いが, 巨核球系を思わせる形態を持つ様々な大きさの腫瘍細胞が見られる。(鳥取県 岡田綾子)

図 17B. 図 17A と同じ症例。脾臓, ギムザ染色。Bar = 10  $\mu$ m。よく成熟した腫瘍細胞の細胞質は紫色に染まる(右上)。

図 17C. 図 17A と同じ症例。脾臓, 第 8 因子関連抗原, Bar = 10  $\mu$ m。大型腫瘍細胞だけでなく, 小型(矢印)も染まることを確認することが重要である。

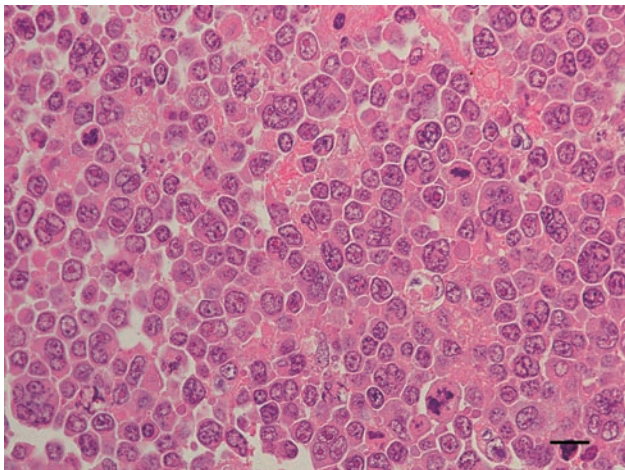


図 19. 赤芽球肉腫。JB 種, 雌, 10 歳, BLV 陽性。第一胃リンパ節, HE 染色, Bar = 10  $\mu$ m。ここでは多核の巨細胞が目立ち, 多形型リンパ腫を思わせる。(岩手県 小笠原房恵)

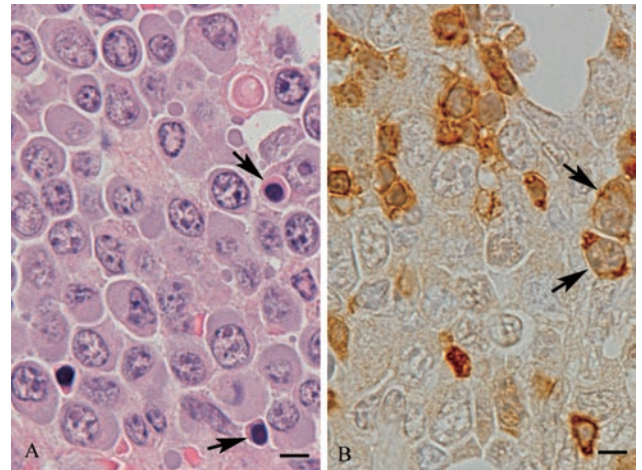


図 18A. 急性赤血病。H 種, 雌, 128 日齢。内側腸骨リンパ節, HE 染色, Bar = 5  $\mu$ m。主に前赤芽球に似た細胞が増殖しているが, より分化した細胞(矢印)も認められる<sup>12)</sup>。

図 18B. 図 18A と同じ症例。内側腸骨リンパ節, ヘモグロビン染色, Bar = 5  $\mu$ m。小さい腫瘍性赤芽球だけでなく, より大きな腫瘍細胞(矢印)も染まっているが数は多くはない。

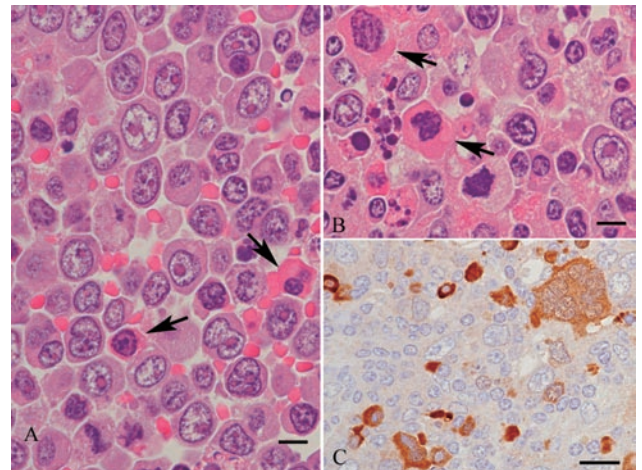


図 20A. 図 19 と同じ症例。浅頸リンパ節, HE 染色, Bar = 5  $\mu$ m。単核の大型細胞が多く認められ, 好酸性の細胞質を持ちヘモグロビンの産生を示唆する腫瘍細胞(矢印)も混在している。

図 20B. 図 19 と同じ症例。浅頸リンパ節, HE 染色, Bar = 5  $\mu$ m。矢印は大型ではあるが, 細胞質がヘモグロビン産生のために赤く染まっている細胞を示す。

図 20C. 図 19 と同じ症例。第一胃リンパ節, ヘモグロビン染色, Bar = 10  $\mu$ m。様々な大きさの陽性細胞があり, 多核の巨細胞も観察される(右上)。

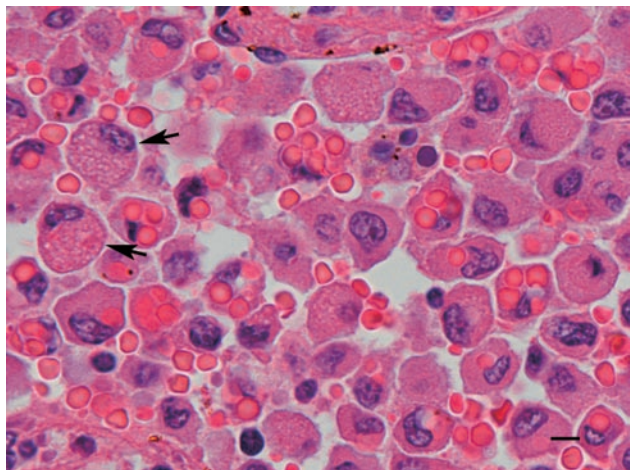


図 21. 組織球肉腫。JB 種, 雌, 12 歳。内側腸骨リンパ節, HE 染色, Bar = 5  $\mu$ m。細胞形態を観察するために, 貪食像が目立たない部位を示す。腫瘍細胞は好酸性または空胞状細胞質 (矢印) を有している<sup>14)</sup>。

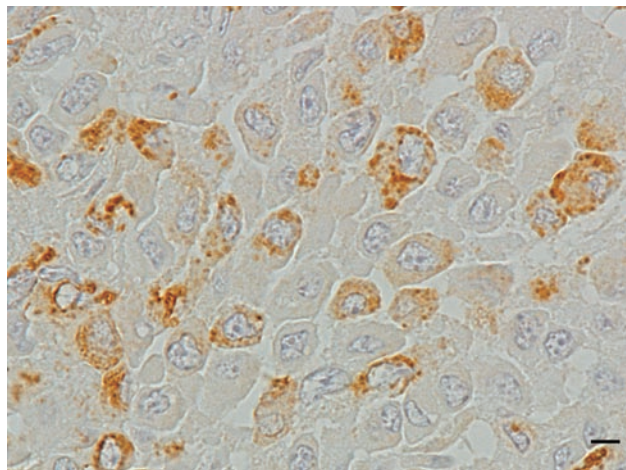


図 22. 組織球肉腫。図 21 と同じ症例。内側腸骨リンパ節, HAM56 染色, Bar = 5  $\mu$ m。陽性の腫瘍細胞が認められるが, すべての腫瘍細胞が染まってくるわけではない。腫瘍細胞のそばに出血がなければ, 赤血球の貪食像はない。