

東北病理標本検討会（青森県－2017）における事例

東北各県病理担当者¹⁾，農研機構 動物衛生研究部門²⁾

（平成 30 年 9 月 7 日 受付）

Proceedings of the seminar on histopathological diagnosis held in Tohoku District, 2017

Prefectural Veterinary Pathologists in Tohoku district¹⁾, National Institute of Animal Health, NARO²⁾

2017 年 8 月 31 日～9 月 1 日に第 36 回東北病理標本検討会が青森県青森市の椿館で開催された（幹事：青森県東青地域県民局地域農林水産部 青森家畜保健衛生所）。東北 6 県の家畜保健衛生所病性鑑定担当者，東京大学大学院播谷亮先生，農研機構動物衛生研究部門三上修上級研究員および病理ユニット研修生など 16 名が参加し，以下の 7 事例について検討がなされた。

1. 子牛の *Eimeria zuernii* の重度寄生による膿性カタル性直腸炎

提出者：佐藤尚人（青森県）

提出標本：牛の直腸

病歴：肉用牛（黒毛和種），43 日齢，雌。2016 年 11 月 20 日，肉用牛 15 頭（成牛 6 頭，育成牛 3 頭，子牛 6 頭）を飼養する農場で 40 日齢の子牛が血便を呈した。同日から臨床獣医師による治療が行われたが，11 月 23 日に斃死したことから病性鑑定が実施された。

剖検所見：左右眼球の陥没および右眼球角膜の白濁が認められ，腸間膜リンパ節は腫大していた。

組織所見：直腸では，陰窩上皮細胞内に多数のガメトサイト，ミクロガメト，マクロガメトおよびシゾンが認められ，一部の陰窩上皮細胞は変性・脱落していた（図 1）。しばしば変性・剥離した上皮やコキシジウム原虫，粘液が陰窩内に貯留していた。また，腸管内にも脱落上皮，オーシスト等の原虫や菌塊，好中球残渣が認められた。盲腸および結腸は，直腸に比べ粘膜の死後変化が強くみられ粘膜構造が不明瞭であるものの，残存した陰窩上皮細胞にコキシジウムの寄生が認められた。空腸では，まれに陰窩内にオーシストや細胞残渣が認められた。肝臓では，類洞のうっ血がみられ，三つ組周囲には好中球，リンパ球およびマクロファージが軽度浸潤していた。肺では，肺泡毛細血管がうっ血し，一部の肺泡壁は細胞浸潤を伴って軽度に肥厚していた。直腸および結腸のパラフィン包埋切片を用いた PCR 検査で，*Eimeria zuernii* の特異遺伝子が抽出された（大阪府立大学実施）。

- 1) 佐藤尚人 (Naoto SATO)：青森県東青地域県民局地域農林水産部 青森家畜保健衛生所，〒030-0134 青森市大字合子沢字松森 395-26
千葉脩史 (Naofumi CHIBA)：秋田県中央家畜保健衛生所，〒011-0904 秋田市寺内蛭根 1 丁目 15-5
熊谷芳浩 (Yoshihiro KUMAGAI)：岩手県中央家畜保健衛生所，〒020-0605 滝沢市砂込 390-5
竹下愛子 (Aiko TAKESHITA)：岩手県南家畜保健衛生所，〒023-0003 奥州市水沢区佐倉河字東館 41-1（現所属：岩手県中央家畜保健衛生所）
板橋知子 (Tomoko ITAHASHI)：宮城県仙台家畜保健衛生所，〒983-0832 仙台市宮城野区安養寺 3-11-22
古田信道 (Nobumichi FURUTA)：山形県村山総合支庁産業経済部家畜保健衛生課（中央家畜保健衛生所），〒990-2161 山形市大字漆山 736
稲見健司 (Kenji INAMI)：福島県県中家畜保健衛生所，〒963-8041 郡山市富田町満水田 2 番地（現所属：福島県中央家畜保健衛生所）
2)* 三上 修 (Osamu MIKAMI)：農研機構 動物衛生研究部門北海道研究拠点，〒062-0045 北海道札幌市豊平区羊ヶ丘 4

* Corresponding author; Mailing address: National Institute of Animal Health, NARO, 4 Hitsujigaoka, Toyohira-ku, Sapporo, Hokkaido, 062-0045 JAPAN.
Tel: +81-11-851-2168
FAX: +81-11-853-0767
E-mail: mikami@affrc.go.jp

病原検査：ウイルス学的検査および細菌学的検査は実施していない。

対策とその後の状況：当該農場では、以前から子牛へのコクシジウム症の発症防止薬を投与していたが、本症例のみ投与が行われていなかった。その後の発生は認められていない。

診断と討議：組織診断名は子牛の *Eimeria zuernii* の重度寄生による膿性カタル性直腸炎、疾病診断名は、大腸全域でコクシジウム原虫の重度寄生が認められたことやその他病原体の関与を疑う組織所見が認められなかったことから、牛コクシジウム症とされた。

2. 豚の肝臓の多核巨細胞の出現を伴う *Salmonella* Choleraesuis による多発性巣状壊死・パラチフス結節形成

提出者：板橋知子（宮城県）

提出標本：豚の肝臓

病歴：豚（LWD 種）、60 日齢、去勢雄。当該農場は母豚 80 頭を飼養する一貫経営農場で、と畜場での豚丹毒摘発や子豚の発育不良が続いていた。30 日齢前後で子豚舎へ移動後に呼吸器症状および発育不良を呈する豚が散見されたため、症状を呈している 40～60 日齢の子豚 3 頭の病性鑑定を実施した。本症例はそのうちの 1 頭である。

剖検所見：体重は 10.4 kg と消瘦し、左肺全体、右肺前葉および後葉の一部が胸壁と線維性に癒着していた。肺は全体的に退縮不全を呈し、断面には大豆大の膿瘍が散見された。また、腎臓表面に白色斑が密発していた。

組織所見：肝臓では巣状壊死ないしパラチフス結節がしばしば認められ、分布はびまん性であるが多くの小葉間結合組織に接するように位置していた。同病巣にはマクロファージ、リンパ球および好中球がさまざまな程度に浸潤し、しばしば多核巨細胞の出現や出血を伴っていた（図 2）。また、類洞が拡張し、クッパー細胞の活性化が認められた。肺では、境界部に燕麦様細胞が認められる大型の壊死巣がみられ、気管支内には好中球が充満していた。肺胞壁はリンパ球およびマクロファージの浸潤により軽度ないし中等度に肥厚し、肺胞内には多数のマクロファージおよび好中球が浸潤し、まれに多核巨細胞も認められた。その他、非化膿性間質性腎炎、全身リンパ組織における軽度ないし重度のリンパ球減少、細網細胞の増生および多核巨細胞の出現が認められた。肝臓および肺について、抗サルモネラ O7 群家兎血清（デンカ生研）および抗豚サーコウイルス 2 型（PCV2）家兎血清

（動衛研）を用いて免疫組織化学的染色を実施したところ、抗サルモネラ O7 群血清で壊死巣内に菌体様に陽性反応が認められ、抗 PCV2 血清では陰性であった。また、肺で抗豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス（PRRSV）家兎血清（動衛研）を用いた免疫組織化学的染色を実施したところ、陰性であった。

病原検査：細菌学的検査では、肝臓および肺から *Salmonella* Choleraesuis が分離された。ウイルス学的検査では、PCR 検査で肺および扁桃から PCV2 特異遺伝子が検出されたが、PRRSV 特異遺伝子はいずれも検出されなかった。

対策とその後の状況：豚丹毒のワクチンを生ワクチン 1 回接種から不活化ワクチン 2 回接種に変更したところ、劇的に改善し、と場摘発もみられなくなった。

診断と討議：組織診断名は豚の肝臓の多核巨細胞の出現を伴う *Salmonella* Choleraesuis による多発性巣状壊死・パラチフス結節形成、疾病診断名は豚サーコウイルス関連疾病およびサルモネラ症とされた。本症例の肝臓における多核巨細胞の出現は、免疫組織化学的染色では多核巨細胞内に PCV2 抗原もサルモネラ O7 群抗原も認められなかったが、過去に報告された症例と類似しており PCV2 感染によるものと推察された。

3. 子牛の肺における B リンパ球性白血病

提出者：熊谷芳浩（岩手県）

提出標本：牛の肺

病歴：牛（ホルスタイン種）、2 カ月齢、雌。乳用牛 35 頭を飼養する酪農場で、2017 年 5 月 8 日に育成牛 1 頭が微熱（39.4℃）を呈し、ペニシリンおよびカナマイシンにより治療された。5 月 12 日の検査では微熱が継続しており、血液検査で WBC（90,000/μL）、LDH 総活性値（1,756 IU/L）、LDH アイソザイム II および III 分画の和（62.7%）の増加または上昇が認められた。5 月 23 日に予後不良により鑑定殺された。

剖検所見：脾臓は著しく腫大（63 × 20 × 9 cm）し、断面は煮小豆色を呈し膨隆していた。腸間膜および内腸骨リンパ節は軽度に腫大していた。

組織所見：肺では、肺胞壁は肥厚して毛細血管内にリンパ球様腫瘍細胞が充満し、一部の肺胞壁には腫瘍細胞が集簇して周囲の肺胞が狭窄していた（図 3）。腫瘍細胞は中小の血管内にも充満していた。腫瘍細胞は中型で細胞質は乏しく、核は円形から類円形で中等度に凝集したクロマチンを有し、分裂像がしばしば認められた。腫瘍細胞は全身諸臓器の血管内に多数みられ

たほか、脾臓、腎臓、胸腺および腸間膜・内腸骨リンパ節に浸潤・集簇していた。免疫組織化学的染色により、腫瘍細胞は抗 CD5 家兎血清（Thermo Scientific）、抗 CD20 家兎血清（Spring Bioscience）および抗 CD79a マウス抗体（Dako）に陽性を示し、抗 CD3 マウス抗体（Dako）、抗 TdT 家兎血清（Dako）、抗 λ 軽鎖家兎血清（Fitzgerald Industries International）および抗 κ 軽鎖家兎血清（Fitzgerald Industries International）に陰性を示した。

血液検査：剖検時に得られた血液では、RBC：1,321 $\times 10^4$ / μ L、WBC：88,500 / μ L、Ht：19%、LDH 総活性値：2,201 IU/L、異型リンパ球数/白血球数比率は 99% であった。

病原検査：当該牛および母牛は、牛白血病ウイルス（BLV）ELISA 抗体を保有していた。リアルタイム PCR 検査では、BLV 遺伝子量は剖検時の血液：3,302.2、肝臓：445.4、脾臓：35.1、肺：4.2、胸腺：128.1、腸間膜リンパ節：119.5、浅頸リンパ節：49.2 copies/10ng DNA であった。

B リンパ球クローナリティ検査：血液、肝臓、脾臓、胸腺およびリンパ節を用い B リンパ球クローナリティ解析を行ったところ、全検体において 100 ～ 300 bp の間に単一のバンドが認められ、B リンパ球のモノクローナル増殖が確認された。

対策とその後の状況：同居牛に異常は認められず、対策は実施していない。

診断と討議：組織診断名は子牛の肺における B リンパ球性白血球、疾病診断名は牛白血病（地方病性を疑う）とされた。本症例は血管内における腫瘍細胞の増殖が特徴的で、討議では既報（Kagawa ら 2009、萩原ら 2014）の前駆 B リンパ芽球性白血球との鑑別がなされ、TdT が陰性であったことから前駆 B リンパ芽球の特徴とは異なっていた。

4. 牛の膣粘膜における筋線維芽細胞および脂肪細胞の増生

提出者：千葉脩史（秋田県）

提出標本：牛の陰部腫瘍

病歴：牛（黒毛和種）、10 歳 5 カ月齢、雌。飼養者から当該牛の陰部から白濁粘液が漏出するとの連絡を受け獣医師が往診し、陰部近くの膣背側に有茎状の腫瘍 2 個が確認された。また、直腸検査で左子宮角の膨隆が認められ、超音波検査で同部に蓄膿が確認された。採血および有茎状腫瘍のうち片方が切除され、病性鑑定が実施された。

肉眼所見：切除された有茎状腫瘍は直径 5 ～ 6 cm の球形に近い形で、表面が硬く、内部は柔軟な胞巣状構造を呈していた。また、切除せずに残した方の腫瘍もほぼ同じ大きさだった。

組織所見：腫瘍は小型～大型で円形ないし楕円形の明調な核を有する好酸性紡錘形の細胞および脂肪細胞からなり、紡錘形細胞は花むしろ状の構造を示していた（図 4A, B）。核分裂像はまれで、脂肪壊死や血管新生もみられた。この紡錘形細胞は抗平滑筋アクチンマウス抗体、抗デスミンマウス抗体、抗ビメンチン家兎抗体（いずれもニチレイ）を用いた免疫組織化学的染色で陽性、抗ケラチン/サイトケラチン家兎抗体（ニチレイ）では陰性だった。アザン染色では、紡錘形細胞は赤色または青色に染色され、免疫組織化学的染色の結果と合わせて、筋線維および膠原線維両者の性質を持つ筋線維芽細胞であると考えられた。腫瘍表面付近では、グラム陰性細菌塊を伴う好中球の浸潤がみられた。

血液学的検査：白血球数、赤血球数およびヘモグロビン濃度はいずれも低下していた。また、白血球百分比では単核球比率の低下がみられた。血液塗抹標本では、異型リンパ球は確認できなかった。

対策とその後の状況：切除しなかったもう一方の腫瘍は、その後萎縮・消失し、現在は回復している。

診断と討議：組織診断名は牛の膣粘膜における筋線維芽細胞および脂肪細胞の増生、疾病診断名は牛の膣粘膜における筋線維芽細胞および脂肪細胞からなる腫瘍とされた。脂肪細胞の増生に脂肪壊死や炎症が加わり、筋線維芽細胞が増生して腫瘍状を呈したものと考えられた。

5. 牛の胆嚢癌

提出者：稲見健司（福島県）

提出標本：牛の胆嚢腫瘍

病歴：牛（黒毛和種）、13 歳、雌。肉用繁殖牛 5 頭を飼養する農場において、2016 年 12 月頃から当該牛の食欲が徐々に低下した。2017 年 3 月 9 日に臨床獣医師が診察したところ、発熱（39.7℃）、黄疸および血色素尿が認められた。血液検査において γ GTP が 2,000 IU/L 以上、GOT は正常値であったため、胆嚢の異常を疑い胆汁酸製剤の投与を行った。3 月 12 日に疝痛症状が認められ、翌日に斃死した。

剖検所見：全身脂肪組織の黄色化、黄赤色腹水貯留と線維素の析出が顕著であった。肝臓は黄色を呈し腫大しており、暗赤色部が斑状に認められた。肝臓の断面は胆汁の貯留によって小葉間胆管と肝門管が拡張し、斑状暗赤

色部が散在していた。胆嚢は重度に腫大し、胆汁の貯留が顕著であるとともに、胆嚢の頸部肝臓側に有茎性で桃白色の基部を持つソフトボール大のカリフラワー状暗赤色腫瘍が認められた。

組織所見：腫瘍は異型性の強い腫瘍細胞の増殖と結合組織の増生よりなり、腫瘍細胞は多形性で大きさは不均一、細胞質は豊富で好酸性を示し、核は類円形でクロマチンに富み大小不同で、多核の細胞も散見された(図5)。腫瘍細胞の配列は巣状や索状のほか、腺管状を呈している部位も認められた。核分裂像は異型核分裂像も含めて散見された。腫瘍の基部では厚い結合組織内に腫瘍細胞の増殖巣が散在し、リンパ管内への侵襲も認められた。そのほか、好中球やリンパ球の軽度浸潤と、辺縁部に広範な出血が認められた。腫瘍表面は疎な薄い結合組織に覆われ、その一部では剥離した粘膜上皮細胞を混じていた。免疫組織学的染色では、腫瘍細胞は抗 Cytokeratin7 マウス抗体 (Dako) で陽性反応が認められたが、抗 Hepatocyte マウス抗体 (Dako) では陰性であった。また、腫瘍細胞や腺管状構造の内腔には PAS 染色で陽性を示す粘液の産生はみられなかった。肝門リンパ節および縦隔リンパ節では、リンパ洞内に腫瘍細胞の増殖巣が認められた。肝臓では腫瘍細胞の増殖巣は認められず、胆汁栓、肝細胞の核の空胞化および細胞質内に弱好酸性漿液の貯留が散見された。そのほか、全身諸臓器には黄褐色色素を貪食したマクロファージが多数認められた。

病原検査：細菌学的検査において、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、脳、脳脊髄液および胆嚢内腫瘍拭い液から大腸菌が分離され、いずれも病原遺伝子 *cnf2*, *cdtB*, *iutA*, *irp1*, *irp2* および *fyuA* を保有していたが、血清型別は不能であった。

対策とその後の状況：対策は実施しておらず、同様の症状を呈する牛も認められていない。

診断と討議：組織診断名は牛の胆嚢癌、疾病診断名は牛の胆嚢癌による閉塞性黄疸とされた。形態的に肝細胞に類似した腫瘍細胞であったが、免疫組織化学的染色によって肝細胞癌ではないことが示された。他臓器原発腺癌の転移の可能性について討議されたが、胆嚢以外に明瞭な腫瘍性病変が認められなかったことから、胆嚢が原発の腫瘍であると判断された。また、縦隔リンパ節にはリンパ行性に転移したと考えられた。

6. 子牛の腎臓における巣状散発性腎異形成

提出者：古田信道（山形県）

提出標本：牛の腎臓

病歴：牛（黒毛和種）、2カ月齢、雌。黒毛和種を飼養する一貫農場で、2016年3月24日に初産産子として出生した子牛が、5月14日に下痢および肺炎のため補液、抗生剤、ビタミン投与等の治療を受けた。5月16日にBUNおよびCre上昇により再治療され、5月20日に食欲および活力回復したため経過観察となった。24日に再び活力低下し、6月3日に起立不能となり斃死した。病性鑑定は死後2時間以内に実施された。

剖検所見：外貌は消瘦していた。肝臓は軽度に肥大、腎臓は軽度で退色し、表面は凸凹を呈して軽度で硬化していた。また、第一胃の出血および腸間膜リンパ節の水腫性腫大が認められた。

組織所見：腎臓では、皮質に小径で管腔が不明瞭な尿細管や小型で未熟な糸球体が巣状に認められ、同部の間質に限局して線維化がみられた(図6)。小径の尿細管は基底膜が肥厚していた。尿細管上皮の変性や、尿細管が拡張して内腔に細胞退廃物、細胞円柱および硝子円柱を貯留するものもみられた。髄質では集合管の空胞変性がしばしば認められた。肺では、マクロファージ等の浸潤による肺胞壁の肥厚と細気管支周囲にまれにリンパ濾胞の形成がみられた。脾臓では、リンパ濾胞の軽度萎縮が認められた。第一胃では、角化層の剥離、固有層から筋層にかけて真菌菌糸を伴う好中球、マクロファージおよびリンパ球の重度浸潤と出血巣が認められた。第二胃では、第一胃の所見に加え角質層の風船様変性、剥離および好中球浸潤がみられた。膀胱では、固有層から筋層にかけて水腫が認められた。

病原検査：細菌学的検査で、病原細菌は分離されなかった。ウイルス学的検査は実施していない。また、クローデイン16遺伝子の欠損は認められなかった。

対策とその後の状況：対策は特に実施していない。

討議と診断：組織診断名は子牛の腎臓における巣状散発性腎異形成、疾病診断名は子牛の腎異形成、真菌性胃炎とされた。本症例は腎異形成を示す組織が線維化を伴い巣状に分布していたのが特徴的で、まれな症例と思われる。

7. 子馬の *Rhodococcus equi* による化膿性組織球性気管支肺炎および全層性化膿性組織球性結腸炎

提出者：竹下愛子（岩手県）

提出標本：馬の肺、結腸

病歴：馬（交雑種）、2カ月齢、雄。馬4頭を飼養する農場で、2016年6月25日に子馬1頭が発熱(40.2℃)および呼吸速迫を呈した。7月8日まで抗生剤等で治療

を行うも発熱症状の改善がみられなかったため、当所に病性鑑定依頼があり、気管洗浄液を用いた細菌検査で *Rhodococcus equi* が分離された。その後、7月19日に当該馬が斃死し剖検に供された。本農場ではこれまでロドコッカス・エクイ感染症の発生はみられていなかった。

剖検所見：肺は、左右前葉および後葉頭側部は肝変化し、右後葉頭側部に直径約18 cm大の膿瘍が認められた。気管気管支リンパ節は鶏卵大に腫大していた。盲腸および結腸粘膜に直径1.5～4 cm大のクレーター状の潰瘍が多発し、しばしば潰瘍部に一致して漿膜面に拇指頭大の膿瘍が観察された。空腸から結腸の付属リンパ節は、拇指頭大ないしゴルフボール大に腫大し、チーズ様の膿瘍が認められた。

組織所見：肺は、気管支、細気管支および肺胞内に細胞退廃物を伴う多数の好中球およびマクロファージの浸潤と、しばしば多核巨細胞が観察された（図7A）。また、び漫性のうっ血と多数のマクロファージの浸潤を伴う大小の膿瘍がみられた。盲腸および結腸は、漿膜までおよび潰瘍病変が認められ、粘膜上皮から粘膜下組織、リンパ小節内に多数の好中球およびマクロファージの浸潤がみられた（図7B）。結腸の付属リンパ節は、リンパ球が

減数し、皮質および髄質に大小の膿瘍が形成され、周囲にマクロファージおよび多核巨細胞が認められた。グラム染色では、肺、盲腸、結腸および結腸の付属リンパ節で認められたマクロファージ内に多数のグラム陽性球桿菌がみられた。抗 *R. equi* 家兔血清（北里大学）を用いた免疫組織化学的染色では、マクロファージ内のグラム陽性球桿菌に一致して陽性反応が認められた。

病原検査：肺および腸間膜リンパ節の膿瘍から *R. equi* が分離され、全株から VapA 遺伝子が検出された。

対策とその後の状況：斃死子馬の飼養場所の消毒に加え、同居子馬の健康観察および検温を毎日実施し、異常馬は早期に治療を行うよう指導した。その後、本病の発生はみられていない。

診断と討議：組織診断名は子馬の *Rhodococcus equi* による化膿性組織球性気管支肺炎および全層性化膿性組織球性結腸炎、疾病診断名はロドコッカス・エクイ感染症とされた。本症例は、肺、腸管および腸間膜リンパ節に病変が認められた症例だった。既報と同様に腸管の病変は、原発巣の肺から気管分泌液に排出された菌が嚥下され形成されたものと考えられた。

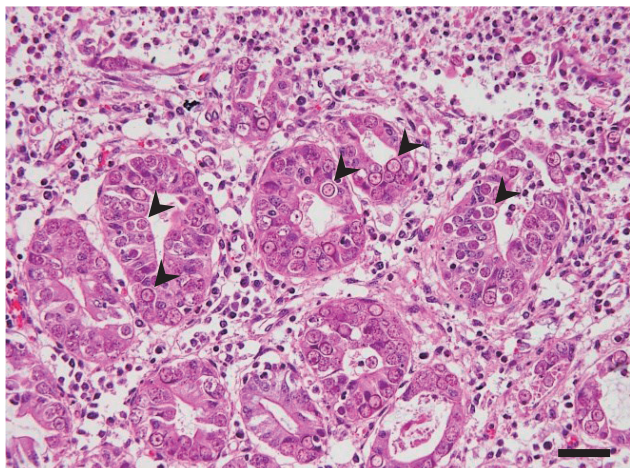


図1：子牛の *Eimeria zuernii* の重度寄生による膿性カタル性直腸炎。陰窩上皮細胞内に多数のコキシウム寄生がみられる。HE 染色，Bar=40 μ m。

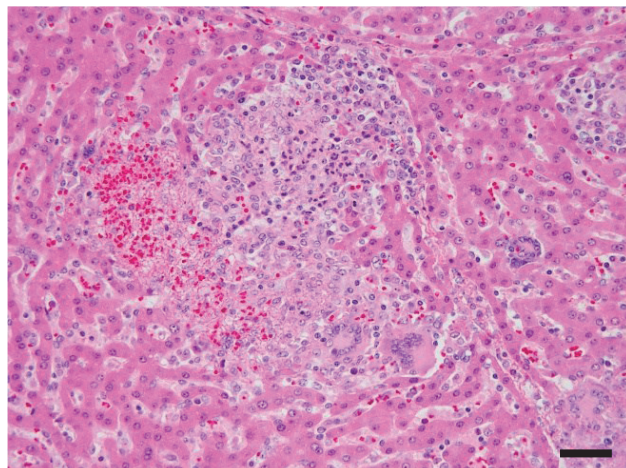


図2：豚の肝臓の多核巨細胞の出現を伴う *Salmonella Choleraesuis* による多発性巣状壊死・パラチフス結節形成。パラチフス結節の辺縁や類洞内に多核巨細胞が認められる。HE 染色，Bar=40 μ m。

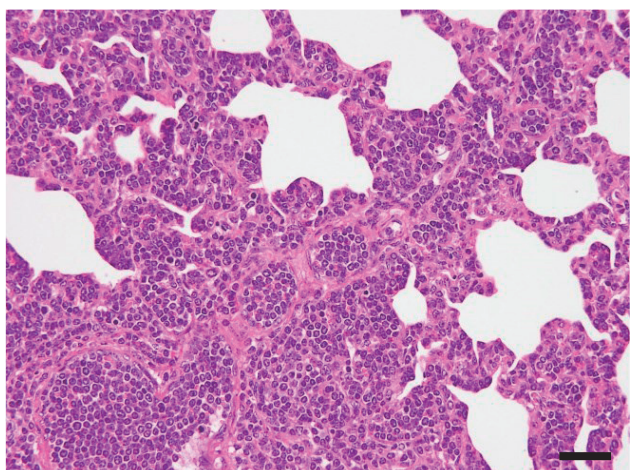


図3：子牛の肺におけるBリンパ球性白血病。腫瘍細胞が肺胞壁の毛細血管や中小の血管内に充満している。HE 染色，Bar=40 μ m。

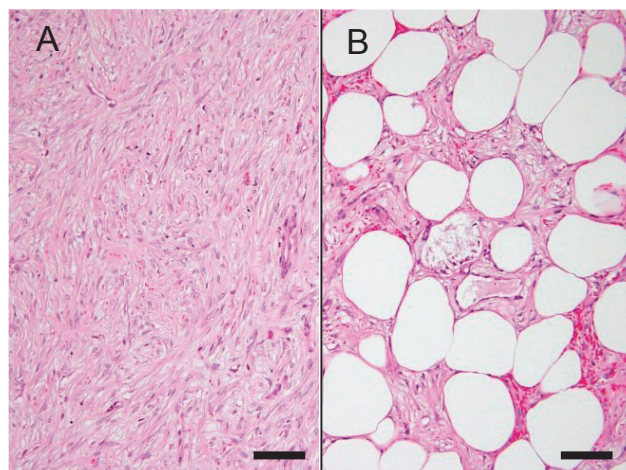


図4：牛の膈粘膜における筋線維芽細胞および脂肪細胞の増生。A：花むしろ状に増生する筋線維芽細胞。HE 染色，Bar=80 μ m。B：脂肪壊死および出血を伴う脂肪組織。HE 染色，Bar=80 μ m。

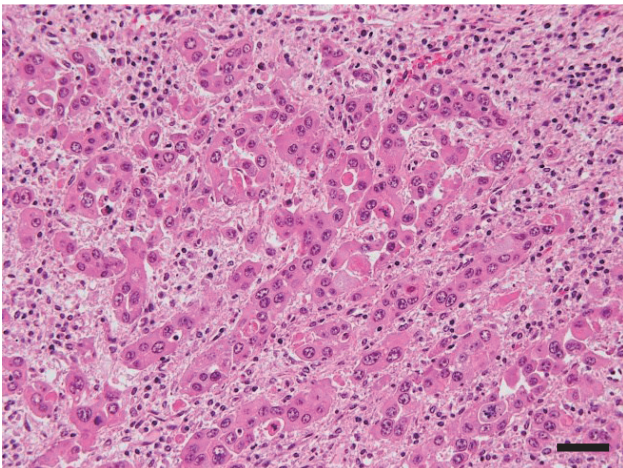


図5：牛の胆嚢癌。索状～腺管状構造をとり増殖する異型性の強い腫瘍細胞。HE 染色，Bar=40 μm。

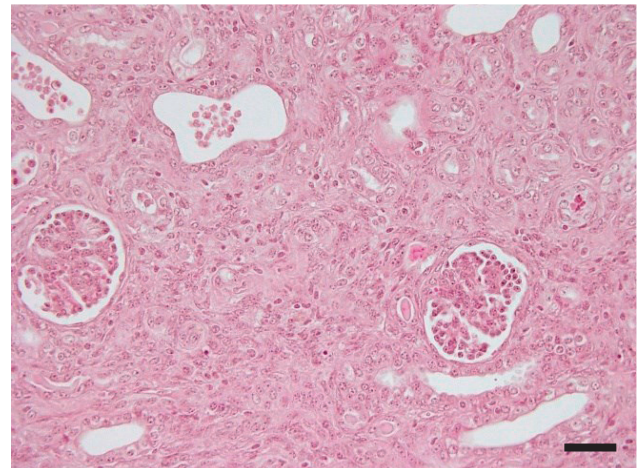


図6：子牛の腎臓における巣状散発性腎異形成。病巣部では間質の線維化を伴い，小径で管腔が不明瞭な尿細管と小型で未熟な糸球体がみられる。HE 染色，Bar=40 μm。

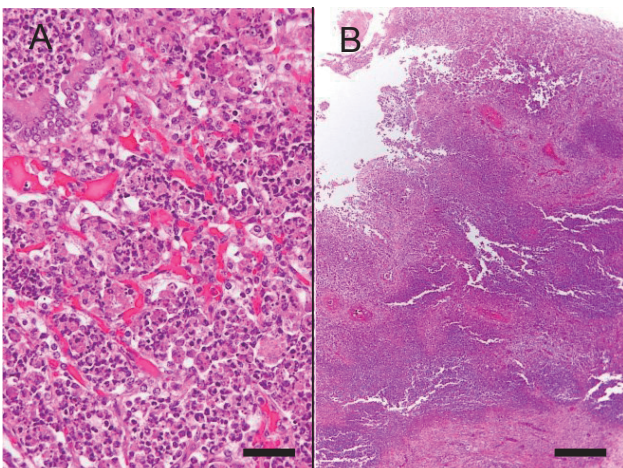


図7：子馬の *Rhodococcus equi* による化膿性組織球性気管支肺炎および全層性化膿性組織球性結腸炎。A：細気管支および肺胞内における好中球やマクロファージの浸潤。HE 染色，Bar=40 μm。B：結腸の粘膜上皮から筋層にいたる炎症。HE 染色，Bar=400 μm。