

短 報

ホルスタイン種雌牛における乳腺の乳頭状嚢胞腺腫の1例

大野真美子^{1)†} 堀 泰洋²⁾ 渋谷 久¹⁾ 堀北哲也¹⁾

1) 日本大学生物資源科学部 (〒252-0880 藤沢市亀井野1866)

2) 千葉市動物公園 (〒264-0037 千葉市若葉区源町280)

(2018年2月2日受付・2018年7月2日受理)

要 約

15歳1カ月のホルスタイン種未経産牛が左乳房の腫脹と乳汁の排出を約2年間繰り返していた。その後、左乳房の腫脹と硬結及び乳汁排出の増加が認められ、全身状態が悪化したことから、罹患乳房の摘出術を実施した。術前に行った罹患乳房の超音波検査では、乳腺実質の菲薄化及び乳房内部の小房化した大小多数の嚢胞を認めた。嚢胞の境界は明瞭であり、内腔壁は平滑だった。嚢胞内部は無エコーな貯留液が充満し、等エコーから高エコーの辺縁粗雑な腫瘤部が認められた。腫瘤部は最大で3.5×2.3cm大の充実性病変であり、不整形だった。乳汁からβ溶血性レンサ球菌が検出され、左乳房内部は大部分の正常構造が完全に失われていた。本症例は、病理組織学的検査より乳頭状嚢胞腺腫と診断された。牛における乳腺の超音波検査は、腫瘍性病変の診断に有用な方法であると考えられた。

——キーワード：牛、乳腺乳頭状嚢胞腺腫、超音波検査。

-----日獣会誌 71, 631～635 (2018)

牛の乳腺腫瘍の発生は、犬や猫に比較してまれであり[1-3]。報告はあるものの古いものが多い。また、品種や発症年齢などの情報の欠落や病理組織学的検査による診断が行われてない報告が多い[4-6]。

乳腺疾患の診断法として、医学領域では超音波検査が繁用されている[7, 8]。そのため、乳腺嚢胞内腫瘍の診断は容易となっており[9-13]、乳腺腫瘤の形状や内部エコー、境界部などの超音波検査所見から腫瘤の良性または悪性の判定が行われている[7, 8]。一方、牛においても乳腺実質の超音波検査は乳房炎、乳房の腫脹(血腫や腫瘍)及び穿孔異物などの診断に役立つとされている[14]。しかしながら、乳頭の超音波検査についての報告は比較的多いのに対して、乳腺実質の生理的状态及び病的変化に関する超音波所見[14-16]の報告は少ない。

今回、ホルスタイン種乳牛が慢性乳房炎罹患後に乳頭状嚢胞腺腫を発症した症例に遭遇した。症例の臨床学的所見及び乳頭状嚢胞腺腫の超音波検査所見についての知見を得たので、その概要を報告する。

材料及び方法

症例牛：千葉市動物公園で飼育されていた15歳1カ

月のホルスタイン種雌牛で、未経産であった。

超音波検査：手術実施前に超音波診断装置(HS-1500VET, 本多電子(株), 愛知)を用いて罹患乳房の超音波検査を実施した。

病理組織学的検査：乳房組織及び乳房リンパ節を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。その後、常法に従いパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を行い、鏡検した。

血液検査及び細菌学的検査：乳房切除術4日前に血液を採取し、血液検査を行った。また、乳汁は乳房切除術後に切除した乳房から採取し、細菌学的検査を実施した。血液検査及び細菌学的検査は民間の検査施設(株)江東微生物研究所、茨城)に依頼した。

成 績

臨床症状及び治療経過：2013年5月より左乳房の腫脹と乳汁の排出が認められた。乳汁は乳白色を呈しており、クリーム状の凝塊物を含んでいた。2014年3月に乳房の腫脹や血様乳汁の排出が認められ、乳汁の細菌学的検査により黄色ブドウ球菌が分離された。左後乳頭から採取した乳汁の細菌学的検査により黄色ブドウ球菌が分離され、セファゾリン(セファメジンDC, 日本全薬

† 連絡責任者：大野真美子(日本大学生物資源科学部獣医産業動物臨床学研究室)

〒252-0880 藤沢市亀井野1866 ☎・FAX 0466-84-3464 E-mail: oono.mamiko@nihon-u.ac.jp



図1 術前の乳房外貌
左後乳房の著しい腫脹及び硬結が確認された。

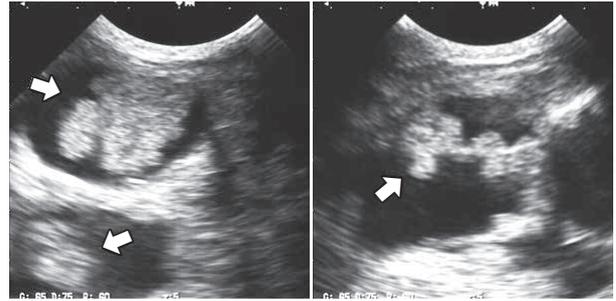


図2 術前の左後乳房の超音波検査所見
乳腺実質内に辺縁明瞭な囊胞を大小多数認めた。
囊胞内部に突出するように広基性の辺縁粗雑な乳頭状充実性部分（矢印）を認めた。

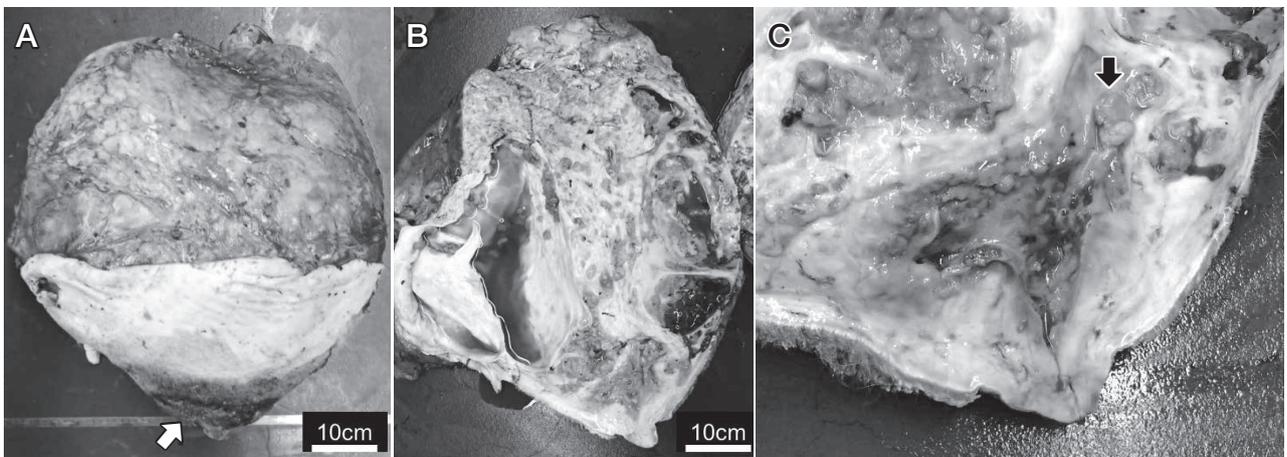


図3 切除した罹患分房の外観及び剖面
A：乳房全体が著しく腫大及び硬結し，乳房表面に壊死及び乳頭周辺に石灰化（矢印）が認められた。
B：剖面は，左後分房の乳房内に血様浸出液が多量に貯留した大小多数の囊胞が認められた。
C：囊胞内に乳頭状に突出する結節性腫瘤（矢印）が多数認められた。

工業(株, 福島)の乳房内投与による治療を行ったが，その後も血様乳汁の排出及び食欲不振を繰り返した。2015年3月に左後乳房の腫脹と硬結及び乳汁排出の増加が認められ(図1)，軟便及び削瘦がみられ全身状態が悪化したことから，同年6月に左側全乳房の摘出術を実施した。手術当日の臨床所見は，体温38.4℃，脈拍数104回/分，呼吸数15回/分，左後乳房の腫脹と硬結，第1胃運動減弱，打聴診によるピング音聴取により，結腸のガス貯留が認められた。

麻酔は伝達麻酔として左側第2～4腰椎側神経に，2%リドカイン(キシロカイン注射液2%，アストラゼネカ(株)，大阪)を用いた近位脊椎側神経麻酔を行った。キシラジン(セラクター2%注射液，バイエル薬品(株)，大阪)0.3mg/kgの頸静脈投与を行い，右側横臥保定にした。切皮予定線の皮下に，2%リドカインを用いて局所麻酔後乳房の半周を切皮した。乳房側面を覆う腱板の外側板に沿って皮膚から乳腺組織を分離しつつ，腹皮下動

脈及び静脈，外陰部動脈及び静脈，腹側会陰動脈及び静脈をそれぞれ二重結紮し，その中間を切断した。乳房の基底を剝離していき，乳房堤靭帯(内側版)と乳腺組織を分離し，左側乳房を摘出した。摘出後，皮下組織を吸収性縫合糸にて連続縫合を行い，皮膚は非吸収性縫合糸にて単純結節縫合を行い閉鎖した。術後に日局アンピシリンナトリウム(注射用ビクシリン，Meiji Seikaファルマ(株)，東京)5mg/kgの筋肉内投与を行った。当該牛は手術翌日に死亡した。

超音波検査所見：左後乳房の乳腺実質は皮膚に沿って1cm程度に菲薄化した構造として描出され，最大で3.5×2.3cmの辺縁明瞭な囊胞を大小多数認めた。囊胞の内腔壁は平滑であり，囊胞内部は無エコーな貯留液が充満していた。また，内部に突出するように辺縁粗雑な広基性の乳頭状充実性部分を認め，等エコーから高エコーの混合性パターンを呈した(図2)。

肉眼所見：摘出した左側乳房は22kgだった。乳房全

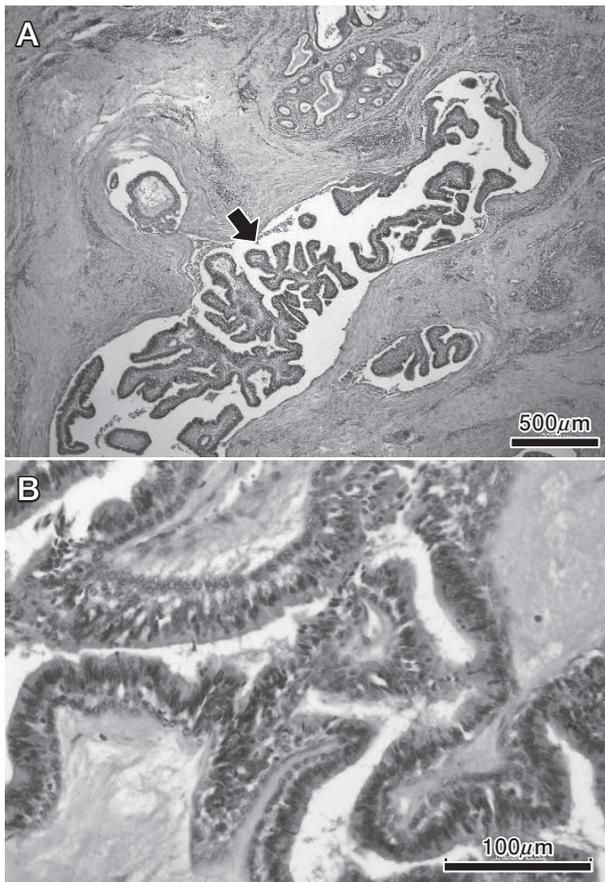


図4 左後乳房の組織学的所見

- A: 円柱状乳腺上皮の嚢胞内乳頭状増殖 (矢印) が認められた (HE 染色 Bar=500 μ m).
- B: 異型度は低く, 円柱上皮が極性を保ちながら増殖していた (HE 染色 Bar=100 μ m).

体が著しく腫大及び硬結し, 乳房表面に壊死が認められた。また, 乳頭周辺に触診により硬結部が認められた。

剖面は, 左前及び左後乳房の大部分の正常構造が完全に失われていた。左後乳房の乳房内に大小多数の嚢胞が認められ, 低粘稠性の黒褐色から赤褐色の血様浸出液が多量に貯留していた (図3)。嚢胞内面は全体に白色を呈しており, 灰白色の直径0.5~1.5cmの塊状, 乳頭状に突出する結節性腫瘤を多数認めた。乳頭周辺の硬結部は, 検査刀を受け付けないことより石灰化と考えられた。また, 乳房リンパ節の腫大 (4.5×2.5cm) が認められた。

病理組織学的検査: 乳房では円柱状の乳腺上皮が嚢胞内に乳頭状の増殖を示し, また腺管腔の形成を伴う腺房状の増殖が認められた (図4)。腫瘍周辺では結合組織の顕著な増生がみられたが, 浸潤性は認められなかった。腫瘍細胞の異型度は低く, 核分裂像もまれであった。間質に多数のリンパ球が浸潤しており, マクロファージが認められた。病理組織学的に細菌塊の存在または化膿性の変化は認められなかった。

表1 血液検査所見

項目	測定値	項目	測定値
WBC (/ μ l)	4,200	CK (U/l)	126
RBC ($\times 10^4$ / μ l)	499	T-Chol (mg/dl)	55
Hb (g/dl)	7.8	TG (mg/dl)	8
HCT (%)	23.1	BUN (mg/dl)	9.3
PLT ($\times 10^4$ / μ l)	37.7	Cre (mg/dl)	0.9
TP (g/dl)	10.7	Na (mEq/l)	133
A/G 比	0.21	K (mEq/l)	4.9
Alb (g/dl)	1.83	Cl (mEq/l)	99
T-Bil (mg/dl)	0.1	Ca (mg/dl)	7.9
AST (U/l)	60	iP (mg/dl)	5.7
ALP (U/l)	79	Mg (mg/dl)	1.9
LDH (U/l)	641	Fe (μ g/dl)	48
γ -GTP (U/l)	16		

表2 蛋白分画

項目	測定値
血清総蛋白 (g/dl)	10.7
アルブミン (g/dl)	1.83
α_1 -グロブリン (g/dl)	0.20
α_2 -グロブリン (g/dl)	0.72
β -グロブリン (g/dl)	0.91
γ -グロブリン (g/dl)	7.04
A/G 比	0.21

乳房リンパ節には腫瘍の転移は認められず, リンパ濾胞の増生及び傍皮質の拡大が観察された。また, リンパ洞では内腔の拡張とリンパ球の浸潤が顕著に認められた。以上より, 乳房の乳頭状嚢胞腺腫と診断した。

血液生化学検査及び細菌学的検査: 血液生化学検査の結果を表1に示した。血液検査の結果, ヘモグロビン (Hb), アルブミン (Alb), A/G 比, 総コレステロール (T-Chol), トリグリセリド (TG), カルシウム (Ca) 濃度, 鉄 (Fe) 濃度の低下及び総蛋白 (TP) の上昇が認められた。また, 蛋白分画像では, Alb の減少, γ -グロブリンの増加が認められた (表2)。

乳房内から採取した乳汁からは, β 溶血性レンサ球菌が分離された。

考 察

本症例は, 臨床経過から乳房炎による乳房の腫脹が疑われていたが, 病理組織学的検査より牛の乳房における乳頭状嚢胞腺腫と診断された。乳房腫瘍のうち嚢胞内腫瘍性病変は, 悪性例は嚢胞内乳癌, 良性例は嚢胞内乳頭腫に区分される [11]。本症例は嚢胞内乳頭腫ではあるが, 乳腺上皮の増殖がすべて乳頭状を呈していなかったため, 乳頭状嚢胞腺腫とした。Fordら [4] は, 1902年以降に報告された牛の原発性乳房腫瘍は41例であり, 3歳未満の個体はいなかったと報告している。本症例は

15歳と老齢であり、腫瘍が発生するリスクは高かったと考えられる。

また、人での乳腺嚢胞内腫瘍病変の発生頻度は高くない [11]。さらに、牛の乳頭状嚢胞腺腫は9歳齢のホルスタイン種乳牛 [17] と5歳齢の Hohenfleck 種牛 [18] の報告の2例があるのみである。

本症例では、病理組織学的検査の結果を得てから術前の超音波検査所見を見返すことで、乳頭状嚢胞腺腫の所見であることが確定できた。牛における正常な乳腺実質の超音波画像は、均一な顆粒状のエコー像であり、高エコー性の結合組織と低エコー性の乳腺実質が均等に分布している。乳腺実質内には、無エコーの血管または乳管が認められ、乳腺乳槽内には無エコー性またはエコー原性粒子を含んだ乳汁がみられる [14]。本症例の術前に行った超音波検査では、乳腺実質内に多数の嚢胞及び乳頭状の腫瘤物を認め、明らかに異常所見であることが確認された。しかし、牛での乳腺疾患時の超音波検査についての報告が少ないため、本症例の検査所見が炎症性または腫瘍性であるか断定するに至らなかった。

乳腺腫瘍の診断方法として、生検による組織学的検査を行うこともできるが、牛においては研究目的で実施されることがほとんどであり [19-21]、侵襲的な検査法であるため出血 [20, 21] や血栓、浮腫等の合併症の発生 [20]、泌乳量の低下 [19-21] などの生産性の低下を伴う可能性がある。最善な方法は非侵襲的な検査法であり、超音波検査により乳腺腫瘍を診断することが可能であれば牛においても超音波検査が有用であると言える。今後、乳房の超音波検査を実施していくうえで、各種乳房炎の所見との鑑別を明確にすることが必要である。

また、医学領域において超音波検査は腫瘍の診断に用いられており、人の嚢胞内腫瘍の画像での良性及び悪性の鑑別点として、嚢胞壁が平滑であるか不整であるか、嚢胞壁での腫瘍の茎の幅が広いか狭いかなどが挙げられる [7, 8]。人における鑑別点を基に本症例の超音波検査所見をみると、嚢胞壁が平滑であり、広基性であることから良性である可能性を考えることができる。これは病理組織学的検査所見とも一致する。

一方、血液検査所見からは、食欲不振による栄養不良の所見及び慢性炎症の所見が認められた。また、乳房炎の罹患期間が長く、手術時の乳房内分泌物からβ溶血性レンサ球菌が検出されたことから、慢性的な乳房炎にも罹患していたと考えられる。本症例ではβ溶血性レンサ球菌が検出されたが、過去の乳腺乳頭状嚢胞腺腫の報告 [17] では *Trueperella pyogenes* が乳汁から検出されており、慢性炎症が乳腺組織の腫瘍化を誘発したと推察される [22]。

今後、特に高齢牛の乳腺の腫脹や硬結を伴う症例に遭

遇した場合には、乳汁の細菌学的検査だけではなく、乳腺の超音波検査を実施し、炎症性であるのか腫瘍性の腫脹であるのかを見極める必要があると思われる。

引用文献

- [1] Jones TC, Hunt RD, King NW : Mammary gland, Veterinary pathology, 6th ed, 1190-1201, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (1997)
- [2] Madewell BR, Theilen GH : Tumors of the mammary gland, Veterinary cancer medicine, 2nd ed, 327-344, Lea & Febiger, Philadelphia (1987)
- [3] 三好宣彰 : 乳腺, 動物病理学各論, 日本獣医病理学専門家協会編, 第二版, 317-327, 文永堂出版, 東京 (2011)
- [4] Ford TS, Ross MW, Acland HM, Madison JB : Primary teat neoplasia in two yearling heifers, J Am Vet Med Assoc, 195, 238-239 (1989)
- [5] Ginn PE, Mansell JEKL, Rakich PM : Skin and appendages, Jubb, Kennedy & Palmer's pathology of domestic animals, Maxie MG ed, 5th ed, 1, 777-780, Saunders, Philadelphia (2007)
- [6] Povey RC, Osborne AD : Mammary gland neoplasia in the cow, A review of the literature and report of a fibrosarcoma, Pathol Vet, 6, 502-512 (1969)
- [7] 迫 裕孝, 沖野功次, 中根佳宏, 目片英治, 小玉正智 : 乳腺疾患の超音波像の検討, 日臨外会誌, 51, 2125-2131 (1990)
- [8] 角田博子 : 超音波検診における要精査基準, 日乳癌検診学会誌, 13, 83-87 (2004)
- [9] 古谷裕一郎, 笠原善郎, 堀田幸次郎, 宗本義則, 三井毅 : 嚢胞性腫瘍の形態を呈した14歳乳腺線維腫の1例, 日臨外会誌, 77, 1028-1032 (2016)
- [10] 橋本泰司, 高村通生, 坂下吉弘, 岩子 寛, 繁本憲文, 金 啓志 : 嚢胞内腫瘍の形態を呈した乳癌 ductal adenoma の1例, 日臨外会誌, 65, 3137-3142 (2004)
- [11] 林 剛, 西田正之, 佐藤一彦, 山崎民大, 田巻国義, 平出星夫, 玉熊正悦 : 乳腺嚢胞内腫瘍性病変の検討, 日臨外医会誌, 57, 2355-2359 (1996)
- [12] 稲吉 厚, 小城左明, 澤田俊彦, 村本一浩, 守安真佐也, 有田哲正, 八木泰志 : 嚢胞内乳腺腫瘍に対する超音波診断及び穿刺吸引細胞診の検討, 日臨外医会誌, 60, 893-897 (1999)
- [13] 山下見徳, 吉本賢隆, 岩瀬拓士, 渡辺 進, 霞 富士雄 : 嚢胞内乳癌の臨床病理像, 日臨外医会誌, 51, 2726-2731 (1994)
- [14] Franz S, Floek M, Hofmann-Parisot M : 牛の乳房と乳頭の超音波画像, 牛疾病の超音波診断ガイドブック, 田口清訳, 124-141, 緑書房, 東京 (2015)
- [15] Cartee RE, Ibrahim AK, McLeary D : B-mode ultrasonography of the bovine udder and teat, J Am Vet Med Assoc, 188, 1284-1287 (1986)
- [16] Flöck M, Winter P : Diagnostic ultrasonography in cattle with disease of the mammary gland, Vet J, 171, 314-321 (2006)
- [17] Reimer JM, Sweeney RW, Saik J : Multicentric papillary cystadenoma in the udder of a cow, J Am Vet Med Assoc, 192, 1297-1298 (1988)
- [18] Renk VW : On chronic interstitial mastitis, building

- of cysts and adenoma of cow udder, *Berl Münch tierärztl Wschr*, 68, 127-130 (1955)
- [19] de Lima LS, Martineau E, De Marchi FE, Palin MF, dos Santos GT, Petit HV : A new technique for repeated biopsies of the mammary gland in dairy cows allotted to latin-square design studies, *Can J Vet Res*, 80, 225-229 (2016)
- [20] Lima JAM, Ruas JRM, Vasconcelos AC, Silper BF, Lana AMQ, Gheller VA, Saturnino HM, Reis RB, Coelho SG : Effects of bovine mammary gland biopsy and increased milking frequency on post-procedure udder health, histology, and milk yield, *Animal*, 10, 838-846 (2015)
- [21] Weng X, Monteiro APA, Guo J, Ahmed BMS, Bernard JK, Tomlinson DJ, DeFrain JM, Dahl GE, Tao S : Repeated mammary tissue collections during lactation do not alter subsequent milk yield or composition, *J Dairy Sci*, 100, 8422-8425 (2017)
- [22] Kuzma JF : Pathology, Anderson WAD ed, 5th ed, 1206-1231, Mosby Company, St. Louis (1966)

Papillary Cystadenoma of the Mammary Gland in a Holstein Heifer

Mamiko ONO^{1)†}, Yasuhiro HORI²⁾, Hisashi SHIBUYA¹⁾ and Tetsuya HORIKITA¹⁾

1) *College of Bioresource Sciences, Nihon University, 1866 Kameino, Fujisawa, 252-0880, Japan*

2) *Chiba Zoological Park, 280 Minamotocho, Wakaba, Chiba, 264-0037, Japan*

SUMMARY

A 15-year-and-1-month-old Holstein heifer with a 2-year history of recurrent swelling of the left hindquarter and mammary gland secretion underwent a left hemimastectomy for increasingly worsening symptoms and deteriorating physical condition. Preoperative ultrasonography of the affected quarter showed thinning of the mammary gland parenchyma and numerous lobulated cysts of various sizes. Cysts were well circumscribed with a smooth lining and filled with anechoic fluid and a pedunculated mass with an isoechoic to hyperechoic rough surface. Masses were solid and irregularly shaped, measuring 3.5 × 2.3 cm at the largest. Beta-hemolytic *Streptococcus* was isolated from the mammary gland secretion. The normal mammary structure was largely lost in the excised left quarters. The histopathologic diagnosis was papillary cystadenoma of the mammary gland, which is consistent with the ultrasound findings. Ultrasound examination appeared useful in the diagnosis of mammary tumors in cattle. —Key words : cow, mammary papillary cystadenoma, ultrasound.

† *Correspondence to : Mamiko ONO (Laboratory of Large Animal Clinical Sciences, College of Bioresource Sciences, Nihon University)*

1866 Kameino, Fujisawa, 252-0880, Japan

TEL · FAX 0466-84-3464 E-mail : oono.mamiko@nihon-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 71, 631 ~ 635 (2018)