

## 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

神谷可菜<sup>1)†</sup> 齋藤麻矢<sup>1)</sup> 清水俊一<sup>1)</sup> 本郷健雄<sup>1)</sup>  
松田佳奈<sup>2)</sup> 岡本 実<sup>2),3)</sup>

- 1) 北海道早来食肉衛生検査所 (〒059-1433 勇払郡安平町遠浅 695)  
2) 酪農学園大学獣医学群獣医学類 (〒069-8501 江別市文京台緑町 582)  
3) 酪農学園大学附属動物医療センター (〒069-8501 江別市文京台緑町 582)

(2020年6月15日受付・2020年12月10日受理)

### 要 約

本研究では、肉眼的に著しい脾腫と胸骨・椎骨骨髓の暗赤色化を特徴とし、組織学的に赤血球貪食能を示すT細胞性腫瘍が認められた高齢黒毛和牛4症例について論じる。同様の症例は、全国各地の食肉衛生検査所で発見され、従来の牛白血病とは肉眼的特徴が異なる点から、非定型牛白血病として扱われている。今回この4症例について、組織学的、免疫組織学的、PCR検査を実施した。ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色では、4症例中2症例の腫瘍細胞の細胞質に明瞭な好酸性顆粒を認めた。また免疫組織学的検査では、HEでの顆粒の有無にかかわらず、4症例すべての細胞質内にGranzyme B陽性顆粒を認めた。PCR検査では、牛白血病ウイルス遺伝子陰性であった。以上より今回の4症例は、T細胞大顆粒リンパ球性リンパ腫／白血病に該当し、発症に牛白血病ウイルスは関与しないことが示唆された。  
——キーワード：牛白血病，赤血球貪食，黒毛和牛，大顆粒リンパ球，T細胞。

-----日獣会誌 74, 439～443 (2021)

牛白血病(牛伝染性リンパ腫)は、しばしば牛の造血器腫瘍の総称として用いられ、臨床病態に基づき地方病性と散発性(子牛型、胸腺型、皮膚型)に分類される[1, 2]。一方で牛以外の動物種における造血器腫瘍は、病理学的に腫瘍細胞の形態や分化の方向性に基づき分類されることが多く、人の分類に準じた診断名が用いられている[3-5]。牛では、地方病性牛白血病の存在が畜産上の大きな問題となることから臨床分類が使用され、病理学的な細分類が適用されることは多くないが、4つの臨床病型に当てはまらない症例も多く経験することがある。

「高齢黒毛和牛の非定型牛白血病」は、高齢の黒毛和牛に好発するT細胞性腫瘍で、肉眼的に著しい脾腫と胸骨及び椎骨骨髓の暗赤色脆弱化がみられ、組織学的には赤血球貪食能を呈するT細胞の腫瘍性増殖を特徴とする[6]。非典型的な臨床病態を示すことから、非定型牛白血病として全国食肉衛生検査所協議会主催の研修会や調査事業で報告が重ねられてきた。

今回、われわれが行ったと畜検査において、非定型牛白血病の4症例を経験し、詳細な検討を行ったところT細胞大顆粒リンパ球性リンパ腫／白血病(以下、「T-LGLリンパ腫／白血病」という。)の特徴がみられたので報告する。

### 材料及び方法

北海道早来食肉衛生検査所において平成27～29年度に牛白血病と診断した牛147症例中、肉眼所見から従来の牛白血病分類に当てはまらない非定型牛白血病と診断した4症例を材料とした(表)。4症例はいずれも北海道で出生・育成された黒毛和種で128～190カ月と高齢であった。腫瘍細胞の浸潤が疑われた臓器(脾臓、骨髓、リンパ節、肝臓、肺)を採材し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、定法に従いパラフィン包埋、3μmに薄切後、HE染色、免疫染色を行った。免疫組織化学的染色では、一次抗体としてCD3(Mab: F7.2.38, Dako,

† 連絡責任者：神谷可菜(北海道早来食肉衛生検査所)

〒059-1433 勇払郡安平町遠浅 695

☎ 0145-22-3931 FAX 0145-22-3936

E-mail: kamitani.kana@pref.hokkaido.lg.jp

表 症例の月齢，生体所見，腫瘍細胞の染色結果及び浸潤様式

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
月 齢	145	155	190	128
生体所見	削 瘦 起立不能	著変なし	著変なし	著変なし
HE 染色 細胞質内 顆粒	+	+	-	-
免疫染色 CD3/ Gran- zyme B	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +
脾 臓	び慢性 増殖	び慢性 増殖	び慢性 増殖	び慢性 増殖
骨 髄	び慢性 増殖	び慢性 増殖	び慢性 増殖	散在性 浸潤
リンパ節	び慢性 増殖	n	洞・髄索 に浸潤	洞・髄索 に浸潤
肝 臓	類洞・中 心静脈内 に散在	n	類洞・中 心静脈内 に散在	n
肺	肺胞毛細 血管内に 散在	n	肺胞毛細 血管内に 散在	肺胞毛細 血管・肺 腔内に 散在

+ : 陽性 - : 陰性 n : 採材なし

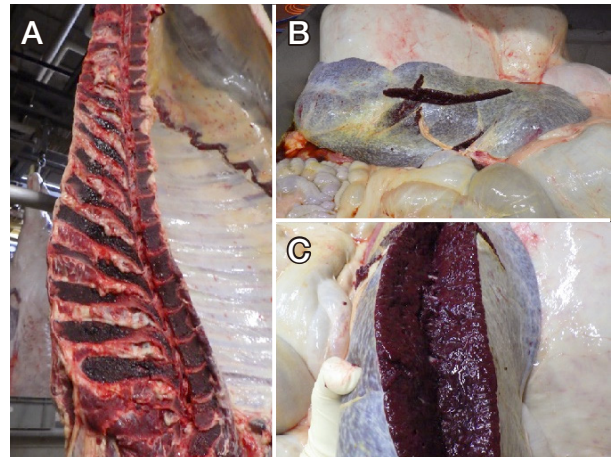


図 1 骨髄及び脾臓の肉眼剖検所見

A : 椎骨剖面 (症例 3), B : 脾臓外観 (症例 1)

C : 脾臓剖面 (症例 1)

骨髄は暗赤色化，脾臓は著しく腫大し剖面は暗赤色粥状を呈していた。

**肉眼剖検所見：**4 症例の枝肉胸骨，椎骨の骨髄は暗赤色を呈し，症例 1～3 ではさらに胸椎棘突起と胸骨の一部が骨融解を伴い暗赤色化していた (図 1)。脾臓は辺縁鈍で通常の約 3～4 倍に腫大しており，その剖面は暗赤色粥状で膨隆していた (図 1)。また症例 1, 3 の肝臓は，やや暗黒色調を増し腫大していた。症例 4 の肺では，左右肺前葉において小葉単位で無気肺領域が散在し，気管支内腔に膿が貯留していた。症例 1 の浅頸リンパ節及び腎リンパ節は，各々 6×4×2.5cm, 4×4×3cm と腫大し，剖面は髄様を呈していた。症例 2～4 では明瞭に腫大したリンパ節は認められなかったが，一部のリンパ節は暗赤色で，剖面は辺縁及び髄質が赤色を呈していた。

**組織検査所見：**HE 染色では，4 症例の腫瘍細胞は独立円形で中～大型のリンパ球様を呈し，核は類円形から陥凹を有する不整形を呈していた。核のクロマチンは繊細豊富で不規則に凝集しており，核小体は不明瞭であった。細胞質は好酸性豊富で，1～5 個程度の赤血球の取り込み像が散見された。また症例 1, 2 の腫瘍細胞の細胞質内には直径約 0.5μm の明瞭な好酸性顆粒が 20 個程度認められた (図 2, 3)。脾臓では，全症例とも同様の腫瘍細胞がび慢性に増殖しており，白脾髄は萎縮していた。症例 1～3 の胸骨骨髄は腫瘍細胞によってほぼ置換され，症例 4 の胸骨骨髄では骨梁間に少数の腫瘍細胞が認められた。症例 1 の浅頸及び腎リンパ節では，腫瘍細胞がび慢性に増殖し，リンパ洞には血液吸収と腫瘍細胞による赤血球貪食が認められた。症例 3, 4 のリンパ節では辺縁洞や髄質に赤血球貪食を呈する腫瘍細胞が散見された。肝臓では，類洞や中心静脈内に腫瘍細胞が認められ，実質を置換するような浸潤巣の形成は認められな

### 成 績

**生体検査所見：**4 症例は，黒毛和牛，雌，10 歳齢以上で，症例 1 のみ削瘦を呈し，と畜前日から起立不能であった。BSE は生体検査所見から疑われなかった。

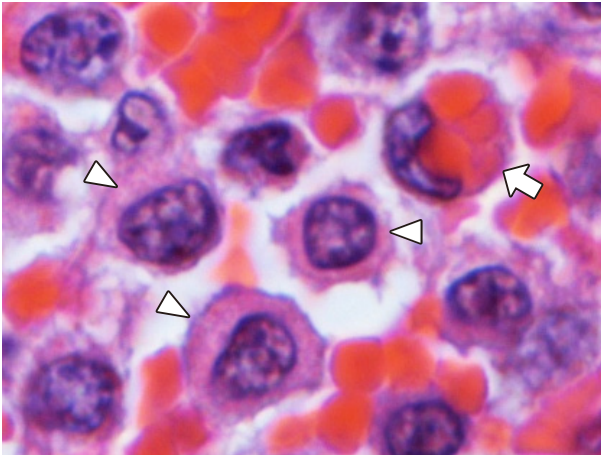


図2 骨髄にみられた腫瘍細胞 HE染色 (症例1)  
腫瘍細胞は赤血球を取り込み(矢印), 細胞質に直径約  
0.5 $\mu$ mの好酸性顆粒が20~30個認められた(矢頭).

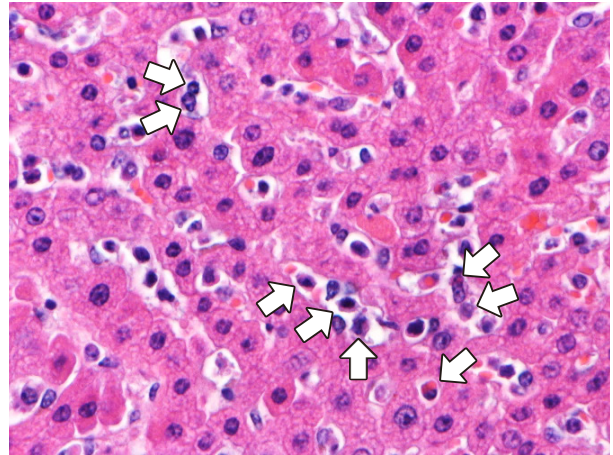


図4 肝臓類洞にみられた腫瘍細胞 (矢印)  
HE染色 (症例1)

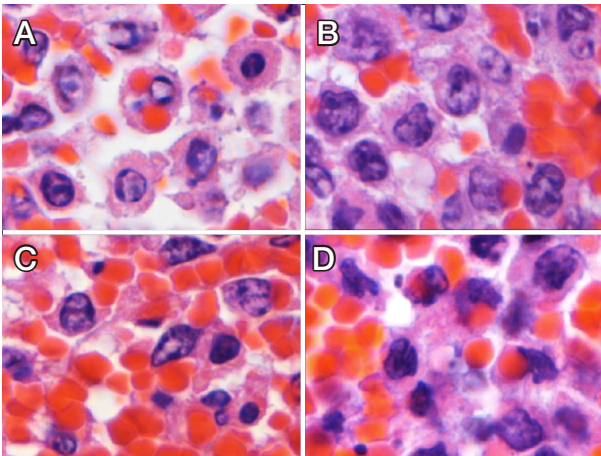


図3 脾臓にみられた腫瘍細胞 (HE染色)  
A: 症例1 B: 症例2 C: 症例3 D: 症例4  
症例1, 2では細胞質に明瞭な好酸性顆粒が認めら  
れたのに対し, 症例3, 4の細胞質は細顆粒状であった.

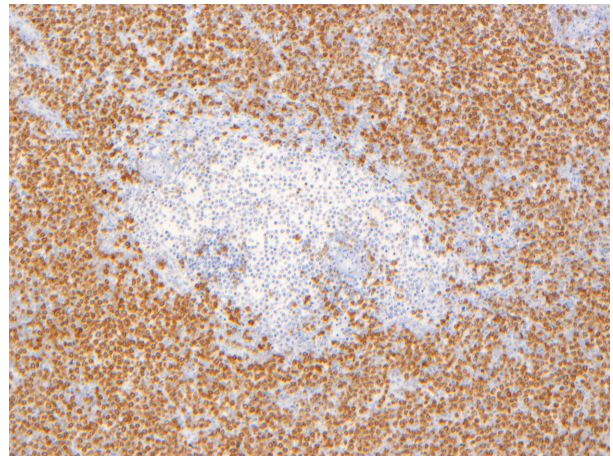


図5 脾臓 抗CD3抗体を用いた免疫染色像 (症例1)  
リンパ濾胞は萎縮し, 赤脾髄にはCD3陽性腫瘍細  
胞がび漫性に認められた.

かった (図4). 肺では, 肺胞中隔毛細血管内に腫瘍細胞が散見された. また症例4では化膿性気管支肺炎も認められ, 炎症性細胞浸潤を認める肺胞腔内にも腫瘍細胞が認められた.

**免疫染色所見:** 4症例の腫瘍細胞はいずれも, 細胞質及び細胞膜がCD3に陽性 (図5), Granzyme B陽性の顆粒が細胞質に認められた (図6). また, 4症例の赤血球貪食した腫瘍細胞においても, 同様の陽性像が認められた.

**PCR検査所見:** BLV遺伝子増幅産物は, 全症例とも検出されなかった.

### 考 察

牛の白血病は, 臨床病態により, 牛白血病ウイルスに起因する地方病性 (成牛型) 牛白血病と, 同ウイルスに

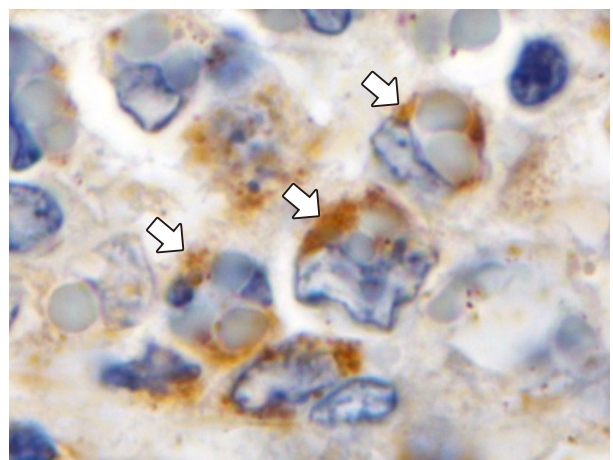


図6 骨髄 Granzyme Bを用いた免疫染色像 (症例2)  
赤血球を取り込んだ腫瘍細胞の細胞質内に, Gran-  
zyme B陽性顆粒が認められた. (矢印)

起因しない散発性の子牛型、胸腺型、皮膚型牛白血病に分類される [1, 2]. 地方病性牛白血病は B 細胞に由来するのに対し、散発性牛白血病は一部を除いて T 細胞に由来するとされている。今回の 4 症例は、全身リンパ節の左右対称性腫大、頸部胸腺の著しい腫大、表皮の多発性腫瘍結節といった、散発性牛白血病での特徴的な所見を欠き、好発年齢とされる 6 カ月～4 歳とも異なっていた。また、今回の症例の発症年齢、品種、高度の脾腫や胸骨・椎骨骨髓の暗赤色化といった所見は、高齢黒毛和牛の既報の所見と一致していた [6]. さらに PCR 検査により、腫瘍細胞の浸潤がみられた臓器が牛白血病ウイルス陰性となったことから、牛白血病ウイルスは関与しないことが示唆された。

今回の腫瘍細胞は、免疫染色で CD3 陽性を示したことから T 細胞に由来し、豊富な細胞質と不規則に凝集したクロマチンが確認されたことから、成熟リンパ球性腫瘍であることが示された [3-5]. さらに症例 1, 2 は、細胞質に明瞭な顆粒が認められたことから、動物の WHO 分類における T-LGL リンパ腫／白血病に該当すると考えられた。顆粒は、本来細胞診で確認されるが、大きく明瞭な場合は組織標本上でも観察されるという報告がある [7, 8]. また、顆粒は免疫染色で Granzym B や perforin 陽性になるとされ、今回の 4 症例の腫瘍細胞の細胞質内にはすべて Granzym B 陽性顆粒が認められたことから、全症例とも T-LGL リンパ腫／白血病と考えられた。

T-LGL リンパ腫／白血病は、腸管に発生する病態と白血病・白血球増多症の報告が主である [5, 7-10]. 後者は、脾臓赤脾髄に発生し、骨髓への浸潤やリンパ節病変の程度は個体差が大きいとされている。今回検索した 4 症例における腫瘍の分布は、脾臓赤脾髄 (4/4)、骨髓 (3/4)、リンパ節 (1/4) と、白血病・白血球増多症の病態に類似していると考えられた。また今回の特徴的な所見として、既報と同様に、腫瘍細胞による赤血球の貪食があった [6]. 本来 T 細胞は貪食細胞ではないが、T-LGL リンパ腫／白血病の F344 ラットでも赤血球貪食像が報告されている [10].

肝脾リンパ腫は、リンパ節の腫脹を特徴とせず、赤血球貪食能が報告され、免疫染色で細胞質内に Granzyme B 陽性顆粒がみられるため白血病・白血球増多症の T-LGL リンパ腫／白血病と類似点が多い [3, 11-13]. しかし肝脾リンパ腫では、骨髓、脾臓、肝臓の類洞及び静脈洞において集簇性増殖像がみられるため、各組織でびまん性または散在性増殖が認められた今回の症例とは増殖パターンが異なっていた。

2020 年 7 月から家畜伝染病予防法の一部改正により届出伝染病の名称が変更され、牛白血病は、病態に鑑み牛伝染性リンパ腫と改正された。本来、白血病は骨髓ま

たは脾臓において、リンパ腫はリンパ節やリンパ装置において生じるとされる [3-5, 14]. 白血病の名前の由来となった白血化は、骨髓で増殖した腫瘍細胞が末梢血に出現したものとされる [9]. 一方、リンパ腫でも病態の進行によりしばしば腫瘍細胞が末梢血に出現する [1, 3, 5]. そのため、末梢血所見から白血病と進行したリンパ腫を区別することはできない。また、白血病でも腫瘍細胞がリンパ節で増殖する場合や、リンパ腫でも骨髓や脾臓で増殖する場合があるため、白血病と進行したリンパ腫の区別は困難である。動物の WHO 分類では、白血病とリンパ腫の区別は取り除かれ、腫瘍の系統発生的な考え方が取り入れられ、形態学的、免疫表現学的、分子遺伝学的検査により腫瘍を分類している。

今回の検討によって、高齢黒毛和牛の非定型牛白血病には、動物の WHO 分類における T-LGL リンパ腫／白血病の特徴を示す症例があることを明らかにした。今後、非定型牛白血病症例の免疫表現型について、症例を蓄積して検討する必要があると考えられる。

今回の調査にあたり、多忙な業務の中協力していただいた早来食検職員、並びに関係者各位に深謝する。

## 引用文献

- [1] 石田卓夫, 岡田幸助, 吉野知男: 造血器腫瘍, 動物病理学各論, 日本獣医病理学会編, 第 1 版, 80, 文永堂出版, 東京 (2003)
- [2] 田島壽士: 牛白血病, 獣医内科学大動物編, 日本獣医内科学アカデミー, 第 2 版, 256, 文永堂出版, 東京 (2014)
- [3] Valli VE, Bienzle D, Meuten DJ, Linder KE: Tumors of the hemolymphatic system, Tumors in domestic animals, Meuten DJ eds, 5th ed, 203-288, Wiley Blackwell, New Jersey (2017)
- [4] Valli VE, Jacobs RM, Parodi AL, Vernau W, Moore PF: Histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals, WHO international histological classification of tumors of domestic animals, 2nd series, 39-47, Armed Force Institute of Pathology, Washington D.C. (2002)
- [5] Valli VE, Kiupel M, Bienzle D (with Wood RD): Hematopoietic system, Pathology of domestic animals, 6th ed, 213-235, Elsevier, Amsterdam (2016)
- [6] 西尾尚紀, 永田真理子, 池本千恵美, 上田 豊, 森田剛仁: 高齢和牛にみられた赤血球貪食性が特徴的であった T 細胞リンパ腫の 1 例, 日獣会誌, 72, 423-426 (2019)
- [7] Roccabianca P, Vernau W, Caniatti M, Moore PF: Feline (LGL) lymphoma with secondary leukemia: primary intestinal organ with predominance of CD3/CD8 $\alpha\alpha$  phenotype, Vet Pathol, 43, 15-28 (2006)
- [8] Herraiz P, Berridge B, Marsh P, Weeks B, Ramiro-Ibanez F: Small intestine large granular lymphoma in a horse, Vet Pathol, 38, 223-226 (2001)
- [9] Mcdonough SP, Moore PF: Clinical, hematologic, and immunophenotypic characterization of canine large granular lymphocytosis, Vet Pathol, 37, 637-

- 646 (2000)
- [10] Losco PE, Ward JM : The early stage of large granular lymphocyte leukemia in the F344 rat, *Vet Pathol*, 21, 286-291 (1984)
- [11] Fry MM, Vernau W, Peasavento PA, Bromel C, Moore PF : Hepatosplenic lymphoma in a dog, *Vet Pathol*, 40, 556-562 (2003)
- [12] Yabe M, Medeiros LJ, Wang SA, Tang G, Bueso-Ramos CE, Jorgensen JL, Bhagat G, Chen W, Li S, Young KH, Miranda RN : Distinguishing between hepatosplenic T-cell lymphoma and  $\gamma\delta$  T-cell large granular lymphocytic leukemia, *Am J Surg Pathol*, 41, 82-93 (2017)
- [13] Vega F, Medeiros LJ, Gaulard P : Hepatosplenic and other  $\gamma\delta$  T-cell lymphomas, *Am J Clin Pathol*, 127, 869-880 (2007)
- [14] 落合謙爾 : 骨髓と血液, 動物病理学各論, 日本獣医病理学専門家協会編, 第2版, 47, 文永堂出版, 東京 (2010)

---

## Four Cases of Aged Japanese Black Cattle Showing Characteristics of T-cell Large Granular Lymphocytic Leukemia/Lymphoma

Kana KAMITANI<sup>1)†</sup>, Maya SAITO<sup>1)</sup>, Shunichi SHIMIZU<sup>1)</sup>, Takeo HONGOU<sup>1)</sup>,  
Kana MATSUDA<sup>2)</sup> and Minoru OKAMOTO<sup>2),3)</sup>

- 1) *Hokkaido Hayakita Meat Inspection Center, 695 Toasa Abira-cho, Yufutsu-gun, 059-1433, Japan*
- 2) *The Department of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582 Bunkyo-dai-Midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan*
- 3) *Animal Medical Center, Rakuno Gakuen University, 582 Bunkyo-dai-Midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan*

### SUMMARY

This study discusses four cases of T-cell tumors we found in aged Japanese Black cattle in Hokkaido Japan with remarkable splenomegaly, dark red bone marrow of the sternum and vertebra in gross examination, which showed erythrophagocytosis in histological examination. Similar cases have been widely found at meat inspection sites all over Japan and diagnosed as atypical bovine leukemia due to the macroscopic differences from enzootic bovine leukemia. In this study, we examined four of these cases using histological, immunohistochemical and PCR methods. A HE stain showed that, in two of the four cases, neoplastic cells contained clear large eosinophilic granules in the cytoplasm. Immunohistochemistry revealed that, in all four cases, neoplastic cells had Granzyme B positive granules in the cytoplasm, including two cases in which granules were not observed in the HE stain. The PCR test found all four cases negative for bovine leukemia virus. These findings in the four cases we examined suggest that the cases should be diagnosed as T-cell granular lymphocytic leukemia/lymphomas and should not be attributed to bovine leukemia virus.

— Key words : bovine leukemia, erythrophagocytosis, Japanese Black Cattle, large granular lymphocyte, T-cell.

† Correspondence to : Kana KAMITANI (*Hokkaido Hayakita Meat Inspection Center*)

*695 Toasa Abira-cho Yufutsu-gun, 059-1433, Japan*

*TEL 0145-22-3931 FAX0145-22-3936 E-mail : kamitani.kana@pref.hokkaido.lg.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 74, 439 ~ 443 (2021)*