

症例報告

血管内大細胞型B細胞性リンパ腫が疑われた 黒毛和種子牛の一症例

丹生 早耶

宮城県農業共済組合 中央家畜診療センター

はじめに

血管内大細胞型B細胞性リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma : IVLBCL) は一般的なリンパ腫の病態とは異なり、リンパ節腫脹が認められず、腫瘍細胞が血管内で優位に増殖し、様々な臓器に悪影響を及ぼす疾病である^{1,2)}。ヒトで報告されているものの牛での報告はない。今回、肺炎や下痢などの徴候を呈し、1か月以上治療していたものの好転せずに死亡した3か月齢の黒毛和種子牛の剖検を実施したところ、血管内大細胞型B細胞性リンパ腫が疑われたため概要を報告する。

材料および方法

本症例は、2024年2月3日に双子として出生した黒毛和種雌子牛で、出生時は虚脱状態であり、初乳を経口カテーテルにて投与されていた。3月末に肺炎と下痢の徴候を呈し、抗生剤等による治療を開始し4月末に終診となるも、5月初旬に同様の主訴で再診となり血液検査を実施した。その後も治療を続けるも好転せず、5月15日に死亡したため剖検を実施した。本症例の親牛は2024年5月17日に牛伝染性リンパ腫と診断された後死亡したほか、双子の一方の雄は約1か月齢で肺炎・腸炎のために死亡した。

採血は頸静脈から行い、血液一般検査は、全自動血球計数機 (MEK-6558 セルタックα, 日本光電 (株), 東京) を用い、同時に血液塗抹検査も実施した。剖検時に採材した心臓、肺、リンパ節、肝臓お

よび腎臓は10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定し、パラフィン切片を作製後、HE染色及び免疫組織化学的検査を実施した。病理検査は麻布大学獣医病理学研究室に依頼した。PCR検査は StepOnePlus Real-Time PCR System (applied biosystems by Thermo Fisher SCIENTIFIC) を使用し、ウシ伝染性リンパ腫ウイルス検出キット (タカラバイオ (株), 滋賀) を用いてウイルス遺伝子検出・定量を行った。(宮城県農業共済組合アニマルウェルフェア推進委員会承認番号第nm202412号)

成績

血液検査所見

採取した血液の血清は乳びを呈し、生化学検査は実施できなかった。血液一般検査の結果、白血球数は測定限界値を超え測定不能、HtおよびMCVは著しい低値 (12.3%, 28.7fl) を示した。白血球数が測定不能のためHGB, MCVおよびMCHの項目の正確な測定ができなかった。血液塗抹検査の結果、リンパ芽球様細胞 (赤血球4-5個分の大きさ、核の形が不整、核小体複数および細胞質が広い) が優位に増殖しており、このような異型リンパ球間に正常な小型リンパ球も存在していた (図1)。白血球分画 (%) はリンパ球98%と著しい高値であり、そのうち異型リンパ球は70%であった。PCR検査においてBLV遺伝子が検出され、細胞感染率は48%と高値を示した。

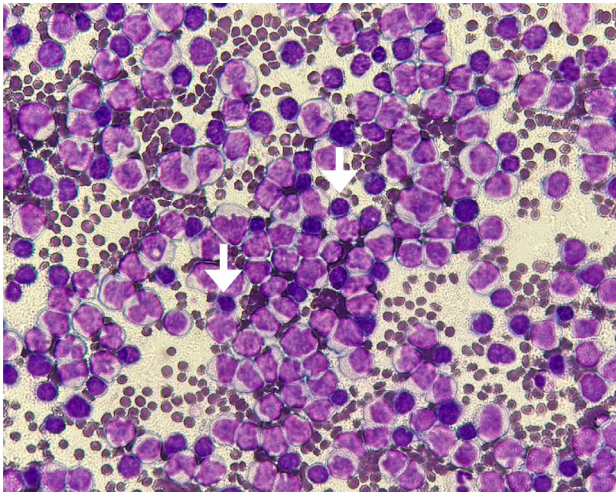


図1 血液塗抹像（クイック染色）

リンパ芽球様細胞（核：不整形，赤血球4～5個分，核小体複数 細胞質：広い）が多数認められる。また，異型リンパ球間に小型リンパ球（正常）が認められる（白矢印）。

肉眼所見

外貌では著しい消瘦が見られた。鼻漏，腹部膨満などの所見もみられたが，死後変化による影響と考えられた。腹腔内には血様の腹水が多量に貯留し，血液凝固は不十分であった。外腹斜筋から腹横筋にかけて筋肉の菲薄化がみられた。心臓は少量の血様心嚢水が貯留し，右室が拡張して円形化しており（横径14cm，心冠部から心尖部まで約13cm），右室壁厚は約5mm，左室壁厚は約1.5cmであった。左室の心筋がやや水腫性で，三尖弁の一部がやや肥厚していた。肺門リンパ節，大網のリンパ節，腸間膜リンパ節および外腸骨リンパ節の腫大が認められた。脾臓は著しく腫大，被膜の表面の一部に白い結節状の構造物が付着し，実質には複数の暗緑色の結節状病変が形成されており，割を入れると膜で包まれた境界明瞭な病変で，内部は白く充実した物質で満たされていた。肺は退縮不全で，特に左右の前葉から後葉の一部にかけて血管の拡張が高度であり，肝変化していた。また，肺全葉に1mm程度の白斑が多数認められた。肝臓は微小な出血巣が散見された。腎臓はやや黄色を帯びており，包膜剥離は良好で剖面は膨隆，左右ともに腎皮質に出血巣が散見され，腎皮質表層から髓質にかけて微小白斑が多数認められた。

病理組織学的所見

肺門リンパ節および大網リンパ節は既存の構造を保ち，リンパ節内または被膜の小血管腔内にリンパ球様の腫瘍細胞が充満していた。腫瘍細胞の核は明るく核小体明瞭，大型で異型性高度で，有糸分裂像は稀であった。免疫組織化学染色において，これらリンパ球様の腫瘍細胞は抗CD3抗体に陰性，抗CD5，20抗体に陽性であった（図2）。腸間膜リンパ節は死後変化が高度であった。心臓では中型から小型の動脈および静脈内腔に腫瘍細胞が充満し，心冠部の脂肪組織は膠様萎縮して脂肪組織に腫瘍細胞がびまん性に浸潤していた（図3）。また，心筋線維の配列は乱れ，僧帽弁は粘液層が中程度に肥厚していた。肺は動脈および静脈内腔，毛細血管内に腫瘍細胞が充満し，一部の肺胞腔内に腫瘍細胞および漿液が漏出していた（図4）。肝臓では類洞が高度に拡張して腫瘍細胞が浸潤し（図5），肝細胞は変性して索状配列が乱れていた。腎臓は，主に糸球体毛細血管および皮質から髓質の間質の小血管において腫瘍細胞が充満し（図6），単層扁平上皮によって裏打ちされた大小様々な嚢胞がみられた。

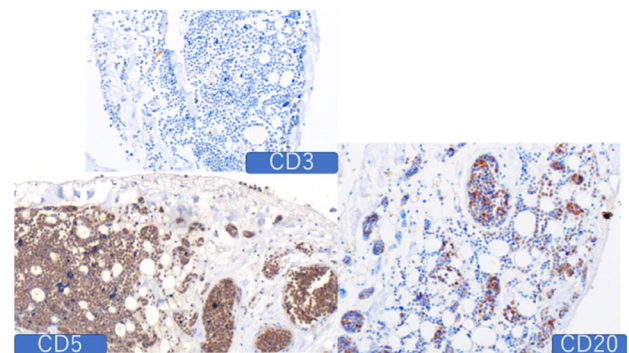


図2 免疫組織化学的検索

リンパ球様腫瘍細胞は，抗CD5抗体と抗CD20抗体に陽性を示す。

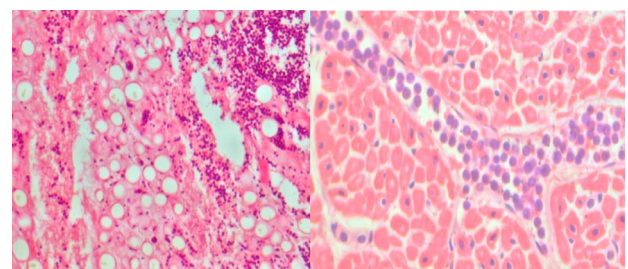


図3 心臓 HE染色

左図では心冠部脂肪の膠様萎縮と腫瘍細胞浸潤，右図では血管内に腫瘍細胞が認められる。

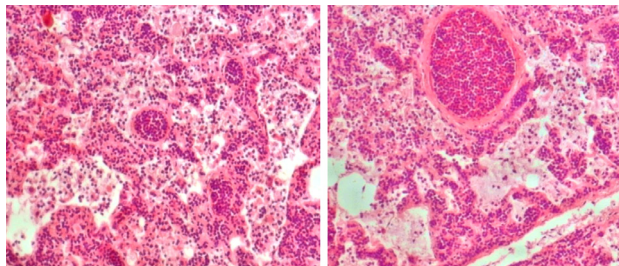


図4 肺 HE染色

左図では肺胞中隔の肥厚，肺胞腔内に腫瘍細胞や漿液の浸潤，右図では血管内に腫瘍細胞充満が認められる。

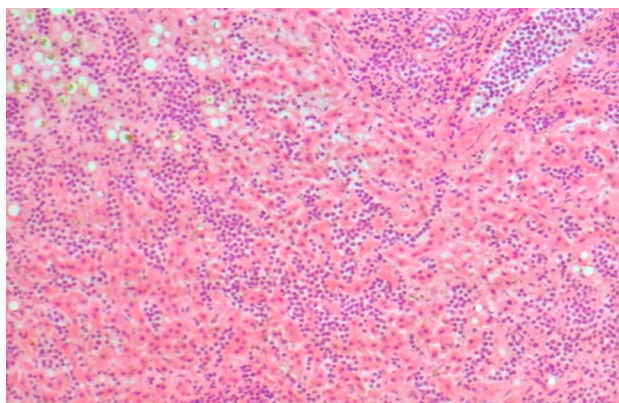


図5 肝臓 HE染色

類洞や血管内に腫瘍細胞の浸潤が認められる。

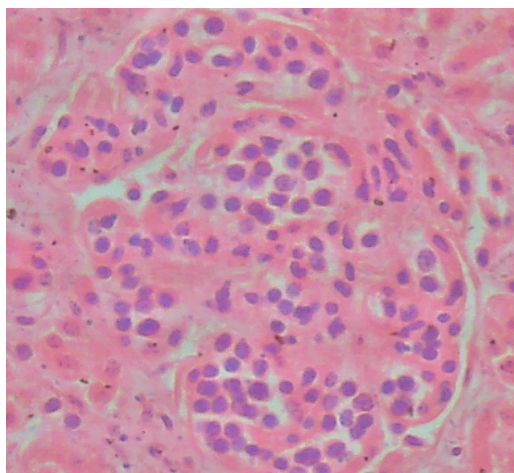


図6 腎臓 HE染色

糸球体毛細血管内に腫瘍細胞が認められる。

考 察

本症例は，血液検査において白血球数（リンパ球数）が異常な高値を示していたにも関わらず，リンパ節腫脹といった肉眼所見が認められず，病理組織

学的検査においてCD5，およびCD20抗体陽性のB-1a細胞由来の腫瘍細胞が，全身諸臓器の実質ではなく主に血管内で増殖していることが特徴的であった。PCR検査の結果も踏まえると，これらの腫瘍細胞にはBLVが感染しており，一般的には牛伝染性リンパ腫が発症した病態と考えられる。しかし，本症例のような増殖形態をとる症例の報告は見つけれなかった。ただヒトにおいては，本症例と同じような血管腔内での腫瘍細胞の独占的または優位な増殖を特徴とする疾病として「血管内大細胞型B細胞性リンパ腫（IVLBCL）」が報告されている^{1,2)}。IVLBCLは，節外性大細胞型B細胞性リンパ腫のサブタイプの一つとして知られているものの，発症率は100万人あたり0.095人と発症は非常にまれである^{1,2)}。また，IVLBCLはリンパ節腫脹のような悪性リンパ腫の重要な特徴が認められず，発熱や全身倦怠感，呼吸器徴候などの非特異的な徴候を呈するため，診断するのが難しいとされている^{1,2)}。本症例においても，全身のリンパ節の腫脹は認められず，下痢や肺炎といった非特異的な徴候であったため，臨床的な診断は難しかったと考えられる。

鑑別診断としては，IVLBCL以外に牛伝染性リンパ腫（成牛型），子牛型伝染性リンパ腫，急性リンパ芽球性白血病などが考えられた。それぞれの疾病の腫瘍細胞の特徴や好発月齢などといった代表的な特徴を表1にまとめた。本症例の総合診断としてIVLBCLを「疑う」とした理由について，今回は骨髓の採材をしておらず，本症例の特徴と重なる部分は少ないが，急性リンパ芽球性白血病の可能性を完全に除外することは難しいからである。急性リンパ芽球性白血病の確定診断は，骨髓を採材しているのであれば骨髓検査（白血病はリンパ芽球が30%以上），組織切片においてTdT（未熟リンパ球マーカー）の免疫染色をすることなどがあげられる。

血液検査でHt値の低下，筋層の菲薄化など消瘦し，心冠部に膠様萎縮が認められたことから，慢性的な栄養不足が示唆された。その原因として，出生時から虚弱であったこともあるが，腫瘍細胞の血管内における増殖や塞栓による血流の悪化等による臓器不全の影響が大きいと考えられる。腸管では血流減少による腸管粘膜代謝の低下から粘膜からの栄養吸収

表1 鑑別診断

	血管内大細胞型 B細胞性リンパ 腫(IVLBCL)	地方病性 牛伝染性 リンパ腫	散発性牛伝染性 リンパ腫 (子牛型)	急性 リンパ芽球性 白血病
腫瘍細胞の 増殖部位	血管腔内での 独占的または 優位な増殖	リンパ節など	リンパ節 骨髄など	骨髄 (最終的に 各臓器へ浸潤)
好発月齢 ・年齢	不明	3歳以上が多い (特に5-8歳)	2歳未満 (特に6か月未満)	不明
腫瘍細胞の 由来	CD5陽性B細胞	CD5陽性B細胞	B細胞、T細胞 (前駆リンパ芽球様)	リンパ芽球 (B細胞、T細胞)
主な 臨床所見	呼吸障害 神経学的異常 肝脾腫 貧血など	リンパ腫腫大 眼球突出 食欲不振 消瘦など	脾腫 リンパ節腫大 眼球突出 発熱など	貧血(非再生性) 血小板減少 日和見感染 食欲不振など
原因	遺伝子の転座	BLV	不明	特発性

太字は本症例で認められた所見を示す。

が低下し、肺では肺泡毛細血管内の腫瘍細胞増殖によりガス交換効率が低下することで、全身への酸素供給が低下したことが推察される。これらの臓器以外にも、腎臓や肝臓など毛細血管が多く存在する臓器では特に影響を受けやすいのではないかと考えた。

また、本症例のBLV細胞感染率が3か月齢という若齢で48%と高値を示していたことも重要な特徴である。BLVの主な感染経路としては、吸血昆虫や直検手袋等を介する水平感染や親の乳汁や胎盤等を介する垂直感染があげられるが、本症例は若齢で高度な細胞感染率を示していること、また親牛がEBLを発症していることから、胎盤感染の可能性が高いと考えた。胎盤感染の場合、胎仔は細胞分裂が盛んで免疫も未熟であることから、BLVの増殖においてより優位な環境となっているため、若齢でも本症例のような高い細胞感染率を示す個体が存在すると考えられた。

謝 辞

本研究を遂行するにあたりご協力いただいた、麻布大学獣医病理学研究室 相原尚之准教授と研究室の皆様へ深謝いたします。

引用文献

- 1) Breakell T, Waibel H, Schliep S, *et al.*: Intravascular large B-cell lymphoma: A review with a focus on the prognostic value of skin involvement, *Curr Oncol*, 29, 2909-2919 (2022)
- 2) Kano R, Masaie H, Hino A, *et al.*: Pure intravascular recurrence of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma primarily arising from the nasal cavities, *Diagn Pathol*, 13, 46 (2018) doi: 10.1186/s13000-018-0724-x
- 3) 動物の感染症, 明石博臣編, 第四版, 近代出版, 東京 (2019)
- 4) 獣医内科学, 日本獣医内科学アカデミー編, 第3版, 文栄堂出版, 東京 (2022)