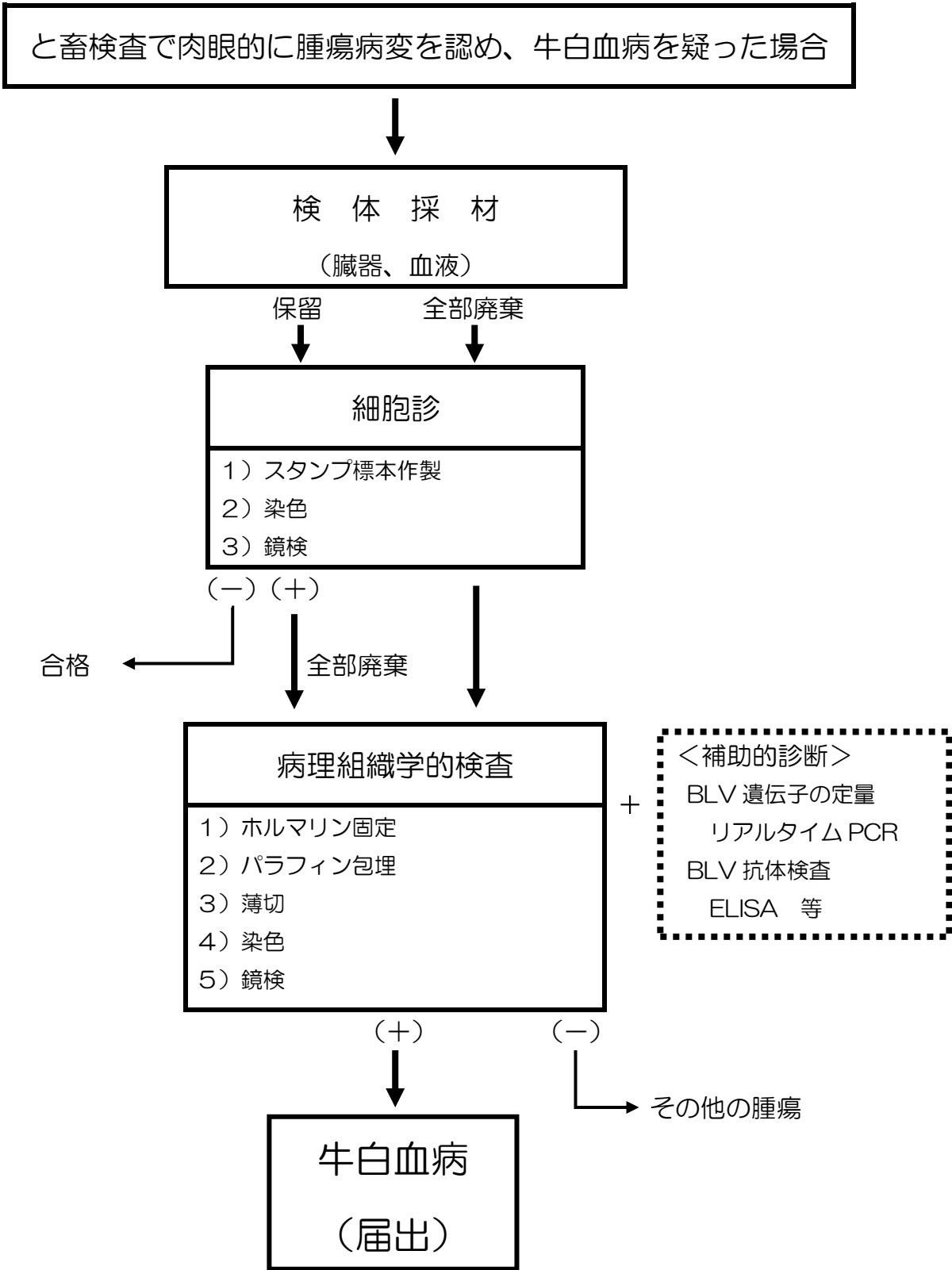


牛白血病検査マニュアル

○ 目次	P 1
○ 検査の手順	P 2
○ 生体検査所見	P 3～P 5
○ 解体後検査所見	
心臓	P 6～P 7
腎臓	P 8～P 9
子宮	P 10～P 11
枝肉	P 12
リンパ節	P 13
(参考) 腫瘍病変の臓器別発生率	P 14
○ 検体採材	P 15
○ スタンプ標本作成	P 16
○ スタンプ標本による細胞学的検査	P 17～P 20
○ 組織所見	P 21～P 25
○ 特異な症例	P 26～P 36
○ 他の腫瘍との比較 (類症鑑別症例)	P 37～P 41

検査の手順



〔生体検査所見〕 眼球

症例 1

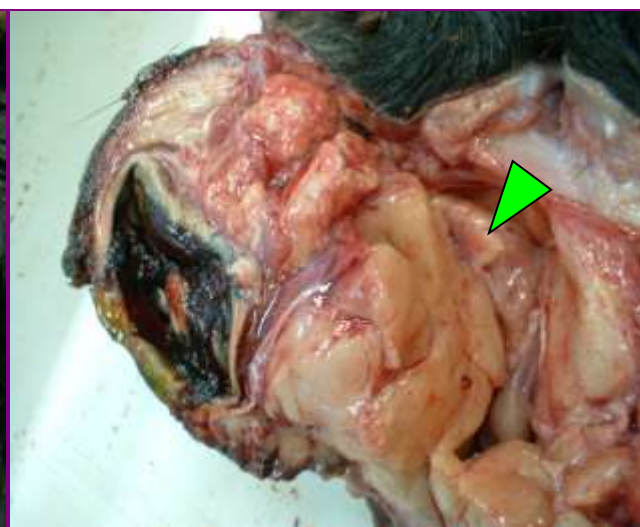
• この症例のように眼球は両側性に突出することが多い。



症例 2

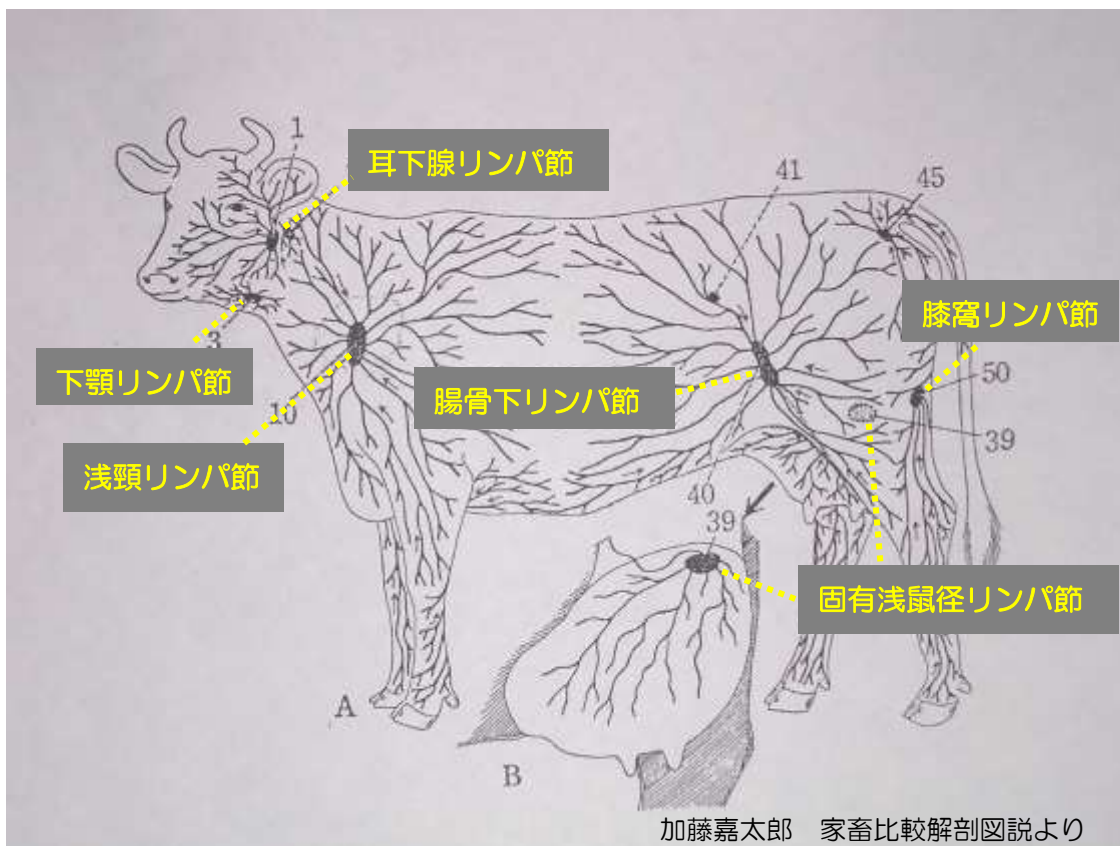
• 眼球が著しく突出し、眼球結膜、角膜など前眼部には接触性炎症が生じている。

• 眼窩内に乳白色髄様の腫瘍塊がみられる。

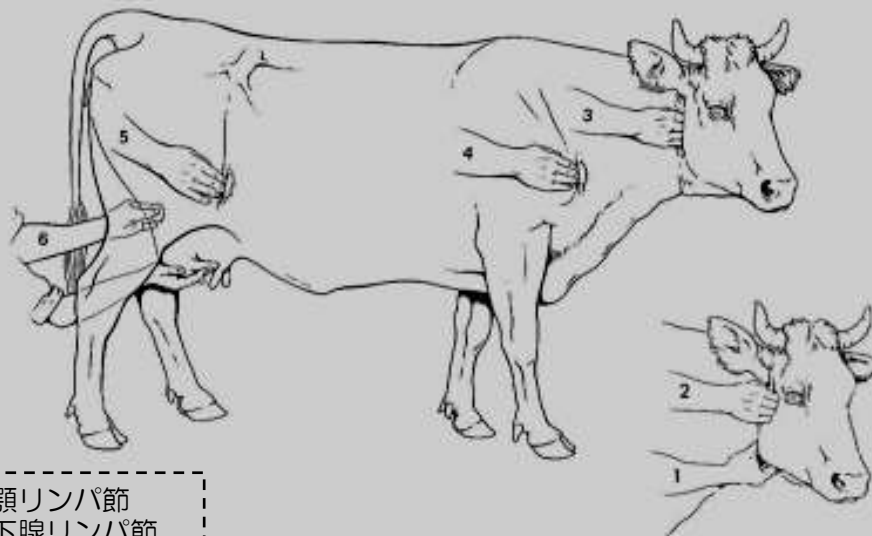


〔生体検査所見〕 **体表リンパ節**

望診及び触診により、体表リンパ節の腫脹がみられることがある。



体表リンパ節の触診



- 1：下顎リンパ節
- 2：耳下腺リンパ節
- 3：咽頭後リンパ節
- 4：浅頸リンパ節
- 5：腸骨下リンパ節
- 6：乳房リンパ節

G.Rosenberger.eds 牛の臨床検査診断より

リンパ節等の大きさの表現例

物 体	大 き さ
バスケットボール大	直径25cm
大人頭大	直径20cm
小児頭大	直径16cm
乳児頭大	直径12cm
ソフトボール大	直径10cm
手拳大	直径7cm
鶏卵大	直径6cm×短径4cm
ピンポン玉大	直径4cm
クルミ大	直径3～3.5cm
サクランボ大	直径2cm



〔解体後検査所見〕 **心臓**

症例 1

- 心耳に腫瘍が多数見られる（右心耳は好発部位の一つ）。
- 筋肉内に乳白色腫瘍病変が見られる。



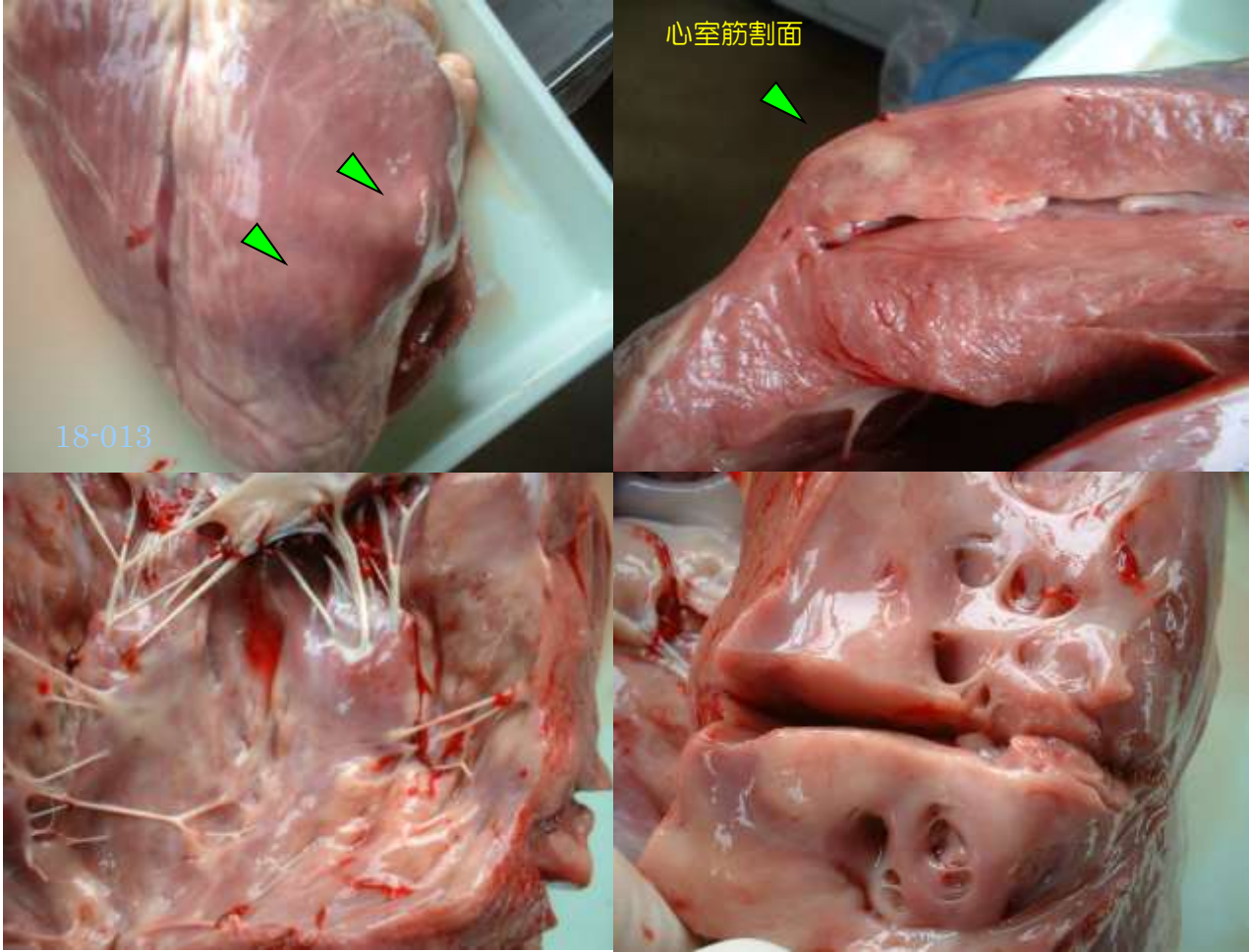
症例 2

- 右心耳全域に腫瘍が見られた例。
- 筋肉はほとんど腫瘍組織により置換されている。
- 左心室筋肉内の病変部。
- 中央に壊死巣が見られる。



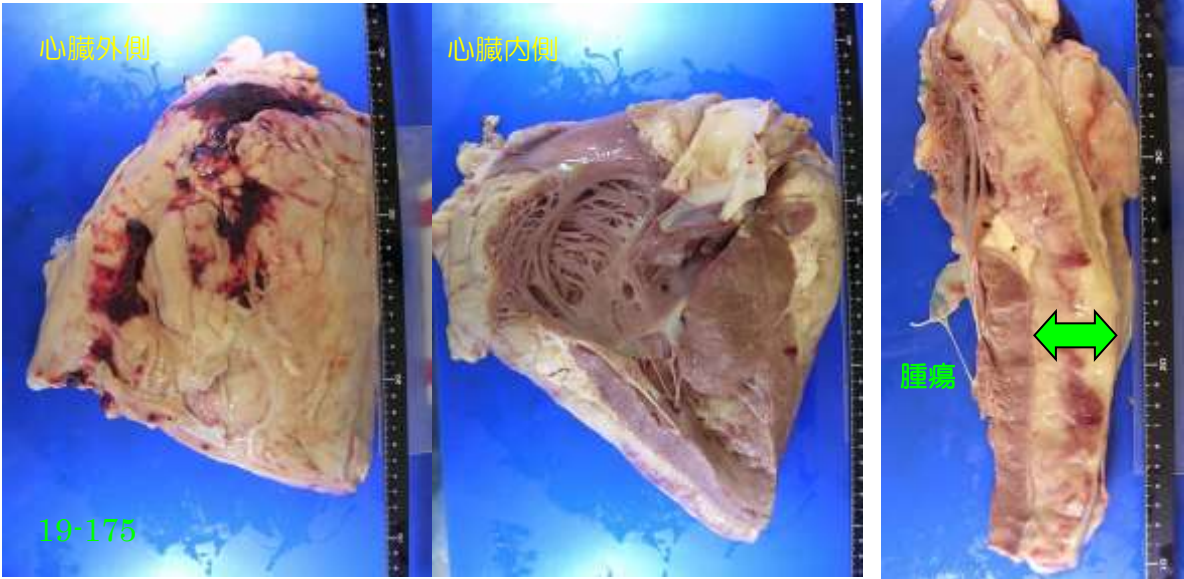
症例3

• 心室筋肉内の腫瘍により、右心室外側は膨隆している。



症例4

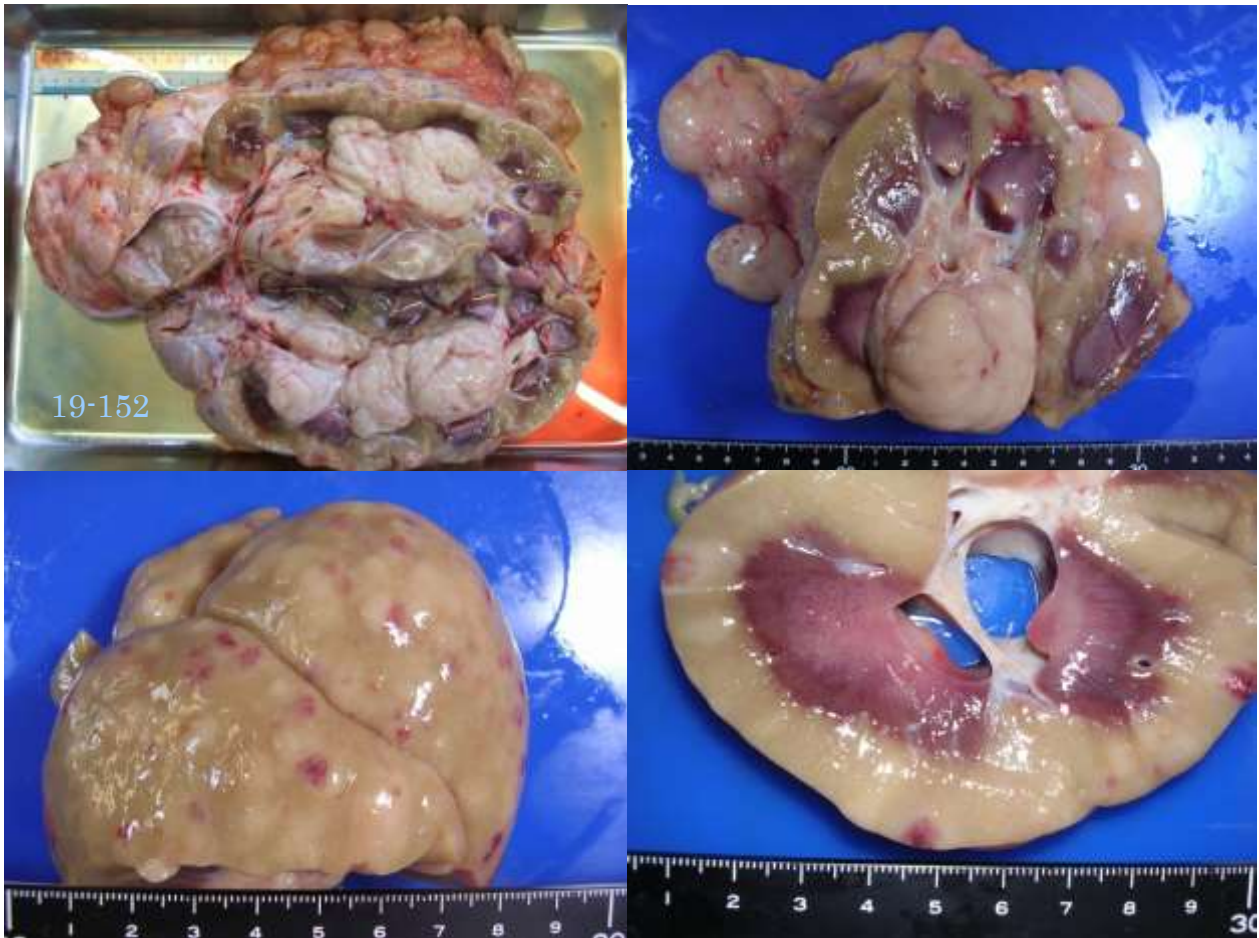
• 心臓全体が厚さ2~4 cmの腫瘍組織に覆われていた例。



〔解体後検査所見〕 腎臓

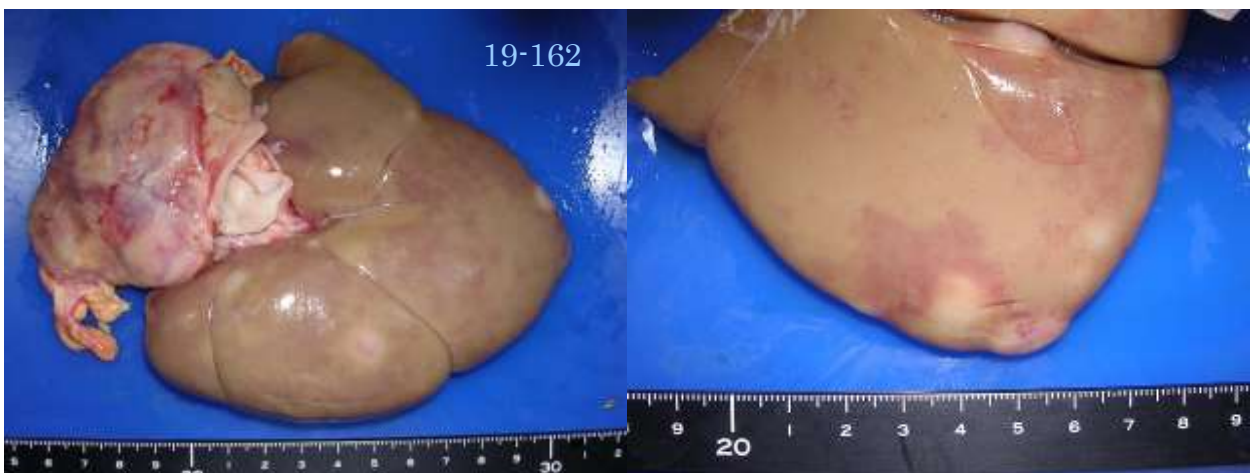
症例 1

- 腎臓実質内に白色病巣が多数見られ、出血を伴っている。
- また、腎被膜下及び腎盂にも白色腫瘍が見られた。



症例 2

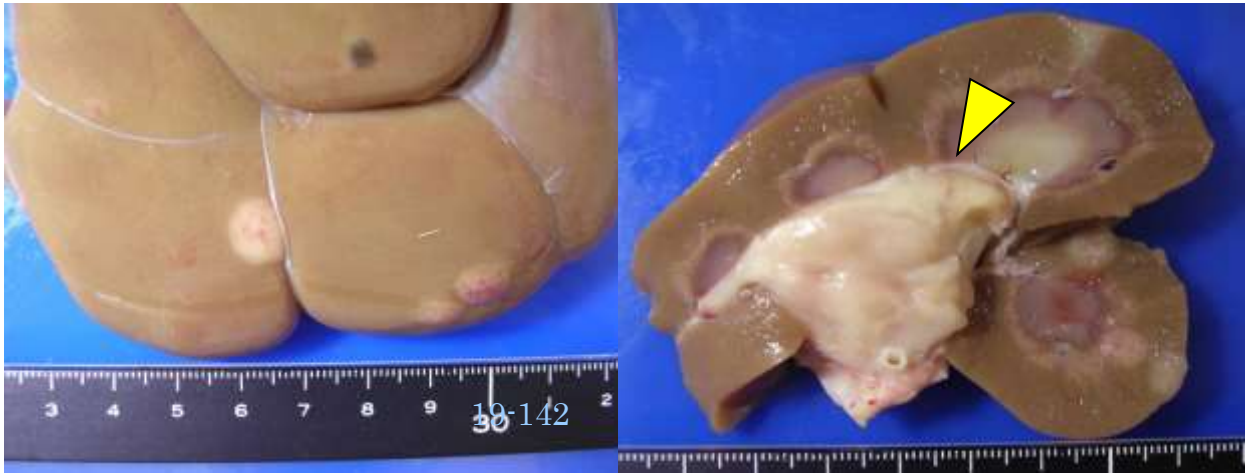
- 腎門に直径7 cm程度の白色腫瘍が見られた。
- また皮質にも白色結節が多数見られる。



症例 3

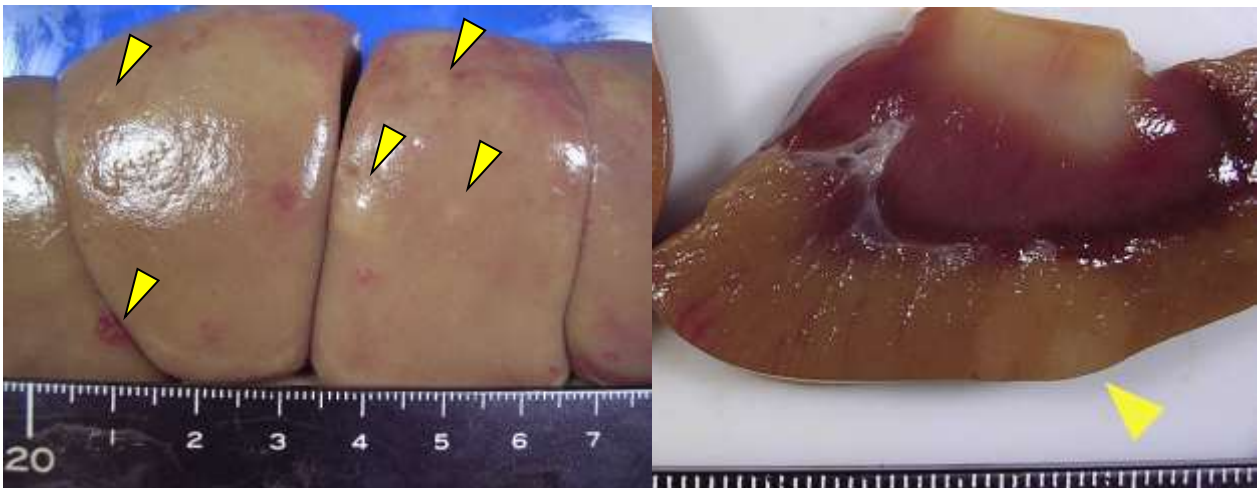
• 直径 1 cm 程度の白色結節が見られた。

• 腎盂にも腫瘍が見られる。



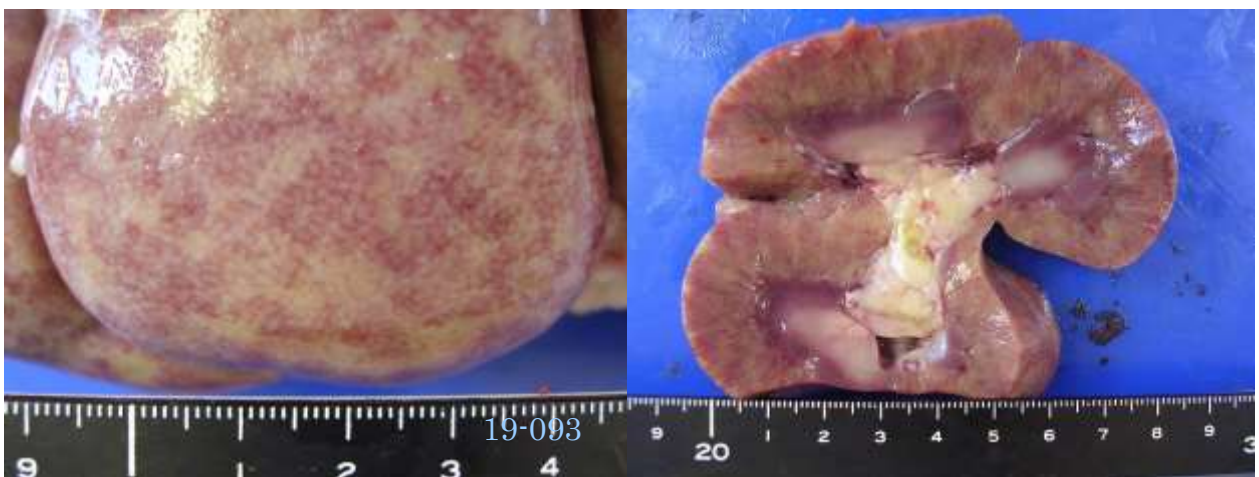
症例 4

• 境界がやや不明瞭な微小結節が多数見られた例。



症例 5

• 結節を作らず、び漫性に腫瘍病変が見られた例。

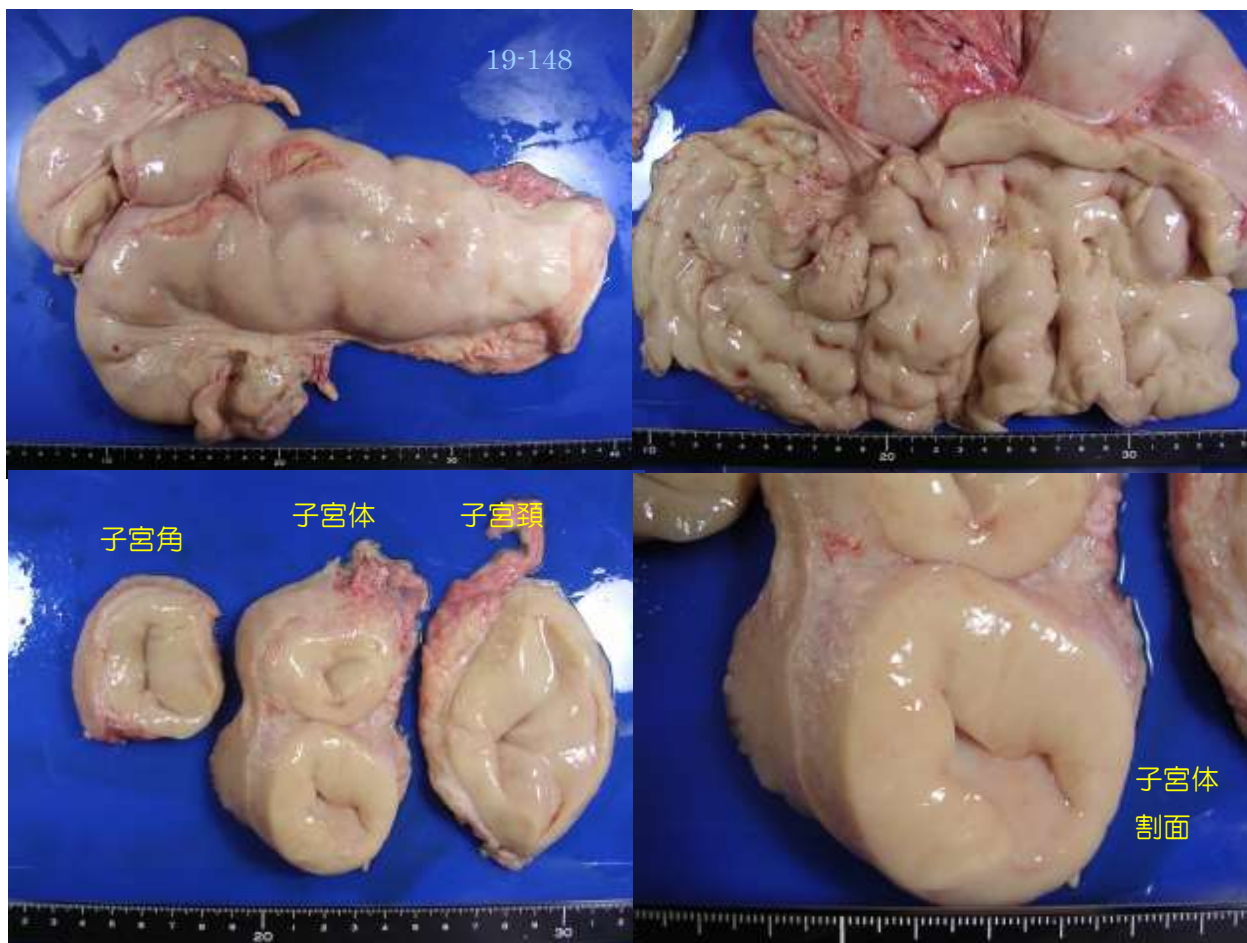


〔解体後検査所見〕

子宮

症例 1

- 子宮全体が著しく肥厚している。
- 粘膜は一様に灰白色腫瘍化している。



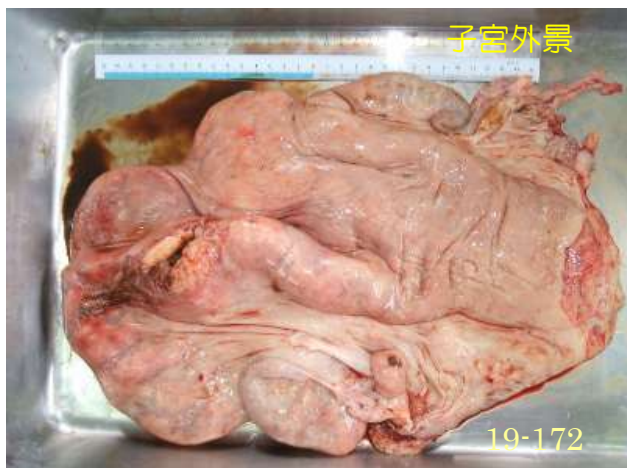
症例 2

- やや膨化し、握ると粘膜の肥厚が触知される。
- 粘膜面には腫瘍化が見られる。



症例 3

- 子宮は歪な外景を成し、腫瘤塊が触知される。
- 粘膜面には大小様々な腫瘤が見られる。



症例 4

- 右側の子宮角の肥厚、腫瘤塊が触知される。
- 粘膜は不整に肥厚し、所々で腫瘤塊を形成していた。

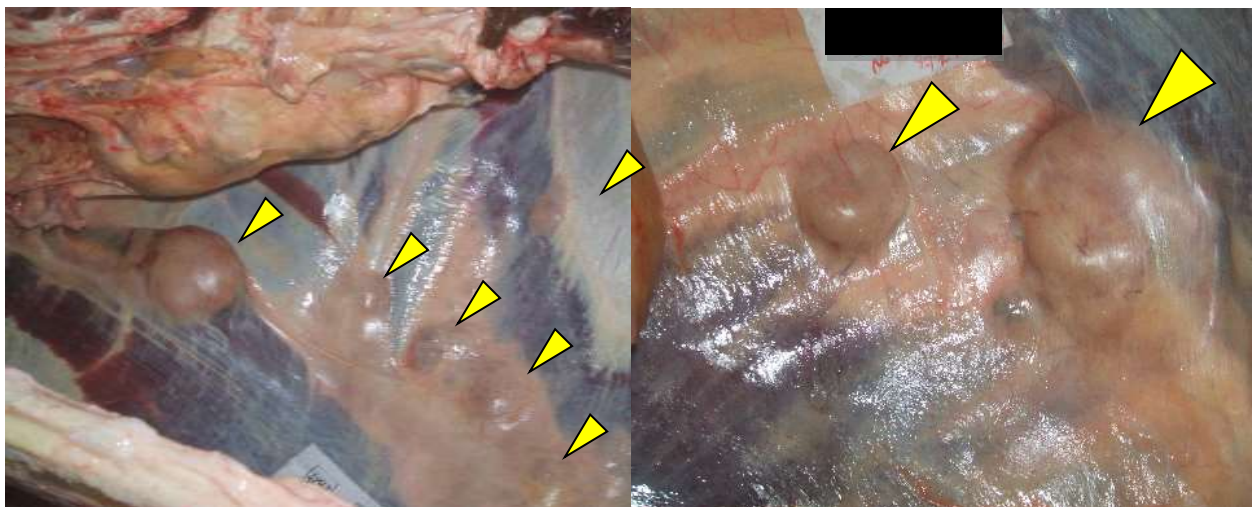


〔解体後検査所見〕

枝肉

症例 1

・腹壁に白色腫瘍が多数見られる。



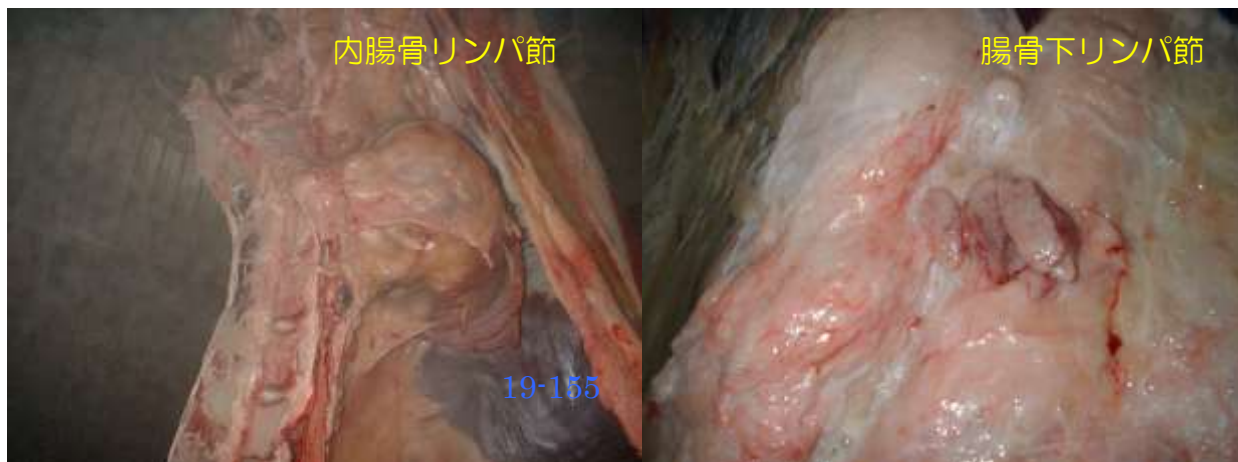
症例 2

・筋肉内に白色病巣が見られた例。



症例 3

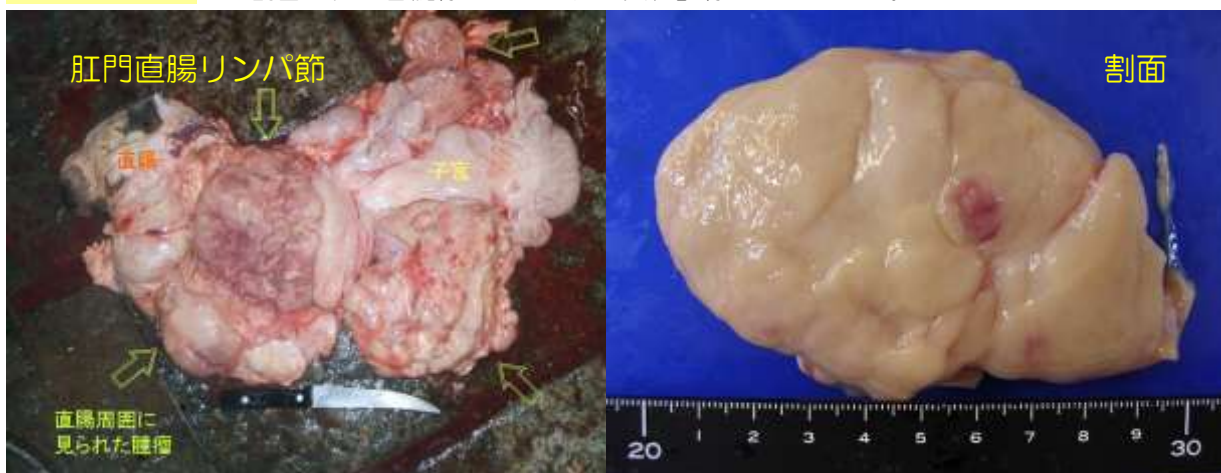
・リンパ節の腫瘍化が見られる。



〔解体後検査所見〕 **リンパ節**

症例 1

- 直腸周囲に手拳大～小児頭大の腫瘍塊が見られた。
- 断面は灰白色髓様で「ホタテの貝柱」様を呈していた。



症例 2

- 断面は灰白色髓様、無構造で出血及び壊死巣が見られた。



症例 3

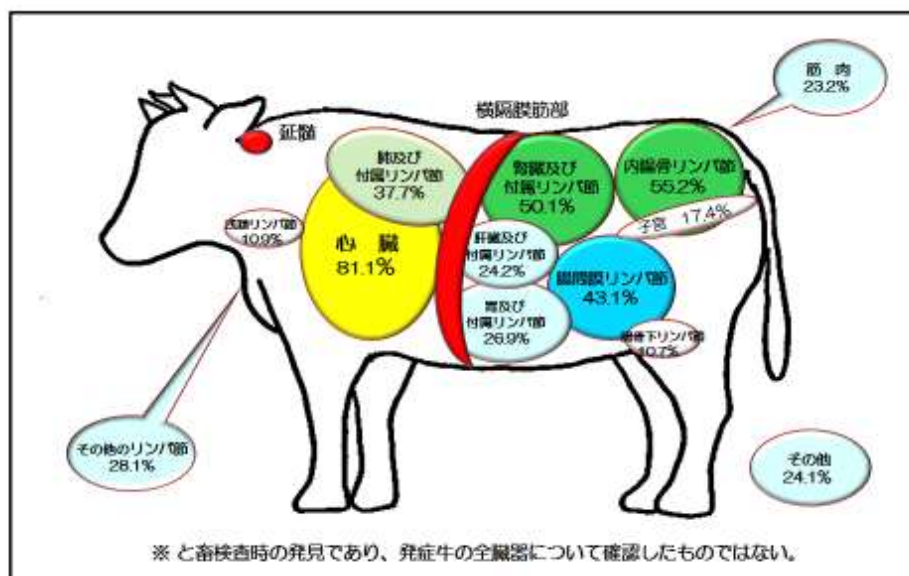
- 断面は著しく膨隆し、豆腐の様に柔らかく易壊性であった。



(参考)

牛白血病の腫瘍病変は、全身のリンパ節、心臓（とくに右心房を中心とする）、第四胃、腎臓、子宮等を好発部位として発生するとされている。当所で発見した症例の腫瘍病変の臓器別発生率は、下図のとおりである。

腫瘍病変の臓器別発生率（2006～2012年度）



また、腫瘍の肉眼的特徴は、大まかに下記事項が挙げられる。

- 白色～黄白色～灰白色
- 心臓、腎臓、子宮等の実質臓器の腫瘍は、断面が髄様または「ホタテの貝柱状」で、膨隆する（び漫性の場合は除く。）。
- リンパ節は、腫大、固有構造の消失（無構造）、非常に脆弱（豆腐様～泥状）。高度の出血および壊死を伴う場合がある。

検体採材

(1) 採材するもの

- ① 臓器
- ② 血液（必要に応じて）

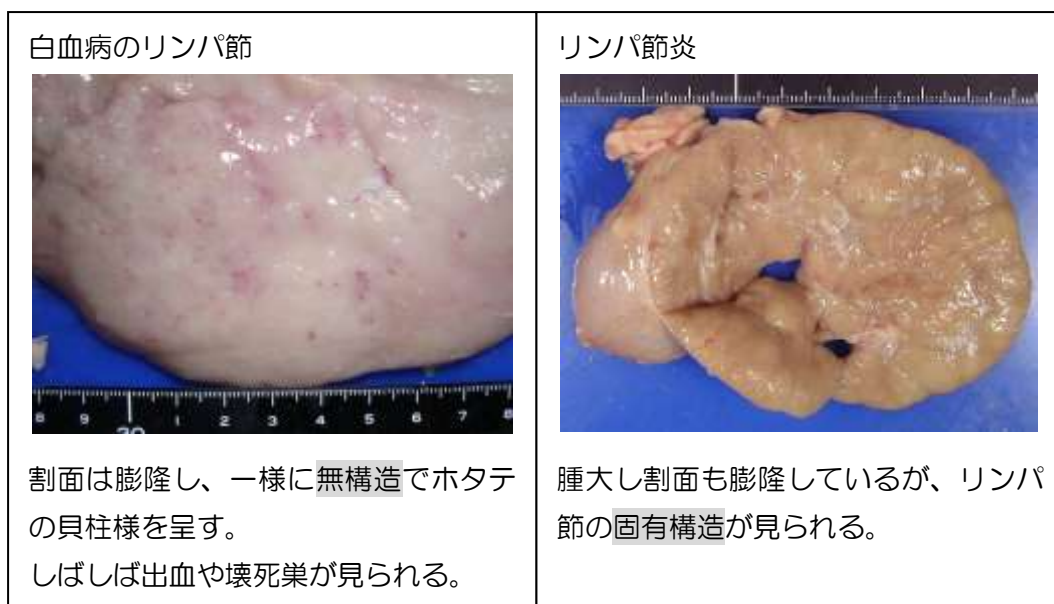
(2) 臓器採材に当たっての注意点

● 採材部位

可能な限り、リンパ節以外の病変部（心臓、腎臓、子宮、筋肉 等）も採材する。（リンパ節のみでは病理組織学的診断が困難な場合があるため。）

● 炎症性変化（リンパ節炎等）との鑑別

リンパ節は断面を観察し、一様に無構造（ホタテの貝柱様）であるなど、白血病特有の所見が見られるものを採材する。



(3) 採材後の処理

① 臓器

- ・ 保冷剤と共にクーラーボックスに入れ、病理担当へ
(病理担当が不在の場合には、腫瘍部位を10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬する。)
- ・ 迅速な診断が必要な場合（保留等）は、スタンプ標本作製する。

② 血液（必要に応じて）

- ・ 血清分離し、BLV抗体検査を実施。残りの血清は2mlのアシストチューブに分注し、凍結保存する。

スタンプ標本作成

スタンプ標本の作成

● 材料

可能な限りリンパ節以外の組織（心臓、腎臓の白色腫瘍など）においても実施する。（リンパ節のみの採材であると、炎症性変化（リンパ節炎等）との鑑別が難しい場合がある。一方、通常リンパ球が見られない心臓などの組織で大型リンパ球様細胞が多数観察された場合、容易に白血病と診断できる。）

● 手順

- 1) スライドグラス、クレシアタオル、刀を用意する。
- 2) 検体を1 cm角程度の持ちやすい大きさに切り取る。（注①）
- 3) きれいに洗った刀で2) に新鮮な断面を作る。
- 4) 3) の断面に水分が多い場合には、クレシアタオルをそっと当てて水分を取り除く。
- 5) スライドグラスに新鮮な断面をスタンプする。（注②）
- 6) スライドグラスを振って風に当てるなどして速やかに乾燥させる。
- 7) スライドグラスに鉛筆で検体情報（日付、と殺解体 No.、臓器名）を記入する。

注①：リンパ性の腫瘍組織は非常に脆く、死後の変性も早いため、組織を扱う際には押えついたり引っ張ったりしない様気をつける。クレシアタオル等で検体を包んで持つと良い。また、スタンプ標本は死後4時間以内に作成することが望ましい。

注②：スタンプ面とスライドグラスの間は吸盤に類似した状態で密着しているため、全面を同時に引き剥がすとスタンプ周辺部組織に強い力が加わり、細胞が壊れてしまう。密着面の一端から静かに引き上げるように剥がすと良い。

スタンプ標本の染色

- ヘマカラー染色、メイギムザ染色など
- 免疫組織化学的染色



スタンプ標本による細胞学的検査

表1 細胞の分類と細胞学的検査における特徴

細胞の分類	出現様式	細胞接着性	細胞外基質
上皮細胞	集塊状	++	-
非上皮細胞 紡錘形細胞 (間葉系細胞)	集塊状	±	+
血液系細胞 (独立円形細胞)	非集塊状 (独立)	-	-

スタンプ標本による細胞学的検査(スタンプ細胞診)でみられる細胞の特徴は、表1のとおりであり、過去の牛白血病を含む腫瘍症例は、腫瘍細胞の特徴から接着集塊細胞群、非接着集塊細胞群、独立円形細胞群の3つのグループに分類することができる(図1および表2)。

図1 細胞学的形態からの腫瘍細胞の由来の判定

◎ 第一段階(細胞集団としての特徴)

- 集塊状
 - 細胞間の接着性 +
→ 上皮性腫瘍
 - 細胞間の接着性 -
→ 紡錘形細胞腫瘍(間葉系)
- 集塊状でない
→ 独立細胞腫瘍(間葉系)

◎ 第二段階(細胞個々の形態学的特徴)

表2 過去の牛腫瘍症例の細胞学的分類

細胞学的グループ	細胞学的特徴	症例(症例数)
接着集塊細胞群(接着細胞群)	細胞が集塊状に塗抹され、それらの細胞が密に接着していた。それら細胞は円形~卵円形の核と中等量から豊富な細胞質を有していた。	移行上皮癌(1) 胆管癌(3) 腎臓癌(1) 顆粒膜細胞腫(1) 中皮腫(3)
非接着集塊細胞群(間葉系細胞群)	細胞が集塊状に塗抹されるが、細胞同士の接着は認められず、細胞間に様々な量の赤紫色の不定形細胞外基質を認めた。それらの細胞は卵円形~長円形又は紡錘形の核と中等量から豊富な細胞質を有する紡錘形や多角形の細胞であった。	末梢神経鞘腫(2) 平滑筋腫(1) 横紋筋肉腫(1) 線維肉腫(1)
独立円形細胞群	細胞は集塊を作らず、個々の細胞が独立して散在していた。それらの細胞は類円形~不整形の核と少量から中等量の細胞質を有する円形細胞であった。	リンパ腫(牛白血病) リンパ節反応性過形成(神経内分泌腫瘍)

以下の細胞学的特徴を観察することで、腫瘍診断においてある程度の傾向がつかめる。

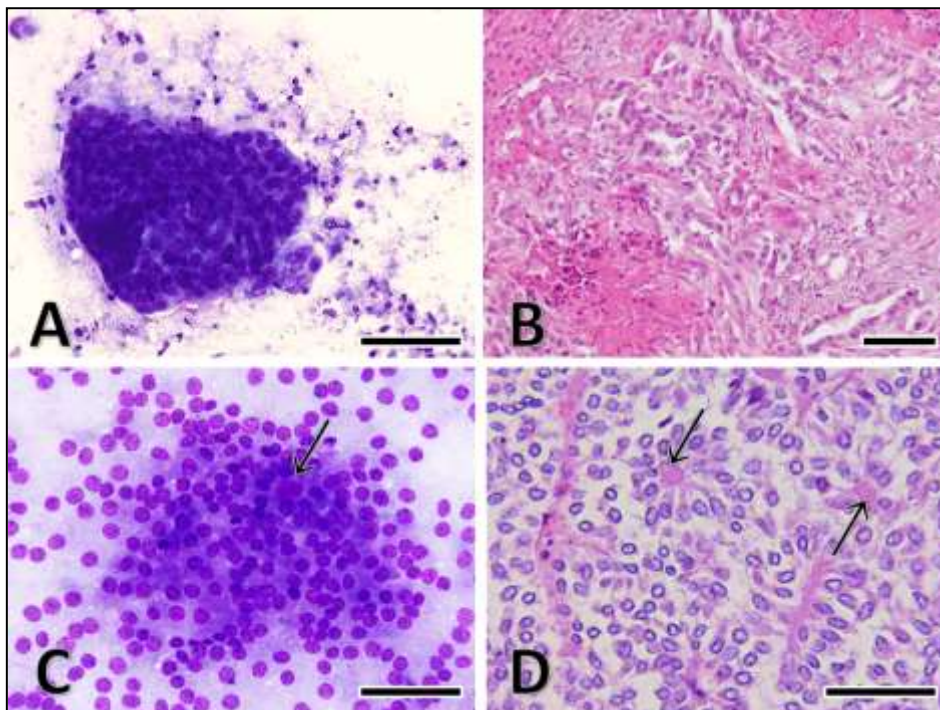
- 1) 上皮細胞(細胞同士が接着性のある集塊)由来の細胞が認められたら、癌や中皮腫等が想定される。
- 2) 非上皮細胞: 間葉系細胞(紡錘形細胞)由来であるなら、紡錘形細胞腫瘍や肉腫であるが、これ以上の診断はスタンプ標本では難しい。
- 3) 独立円形細胞(血液系細胞)由来であるなら、基本的に確定診断が可能である。

【各細胞学的グループの細胞像と組織像】

〈接着集塊細胞群〉

A および B：胆管癌

C および D：顆粒膜細胞腫 C および D の矢印は Call-Exner 小体を示す。 Bar=50 μ m

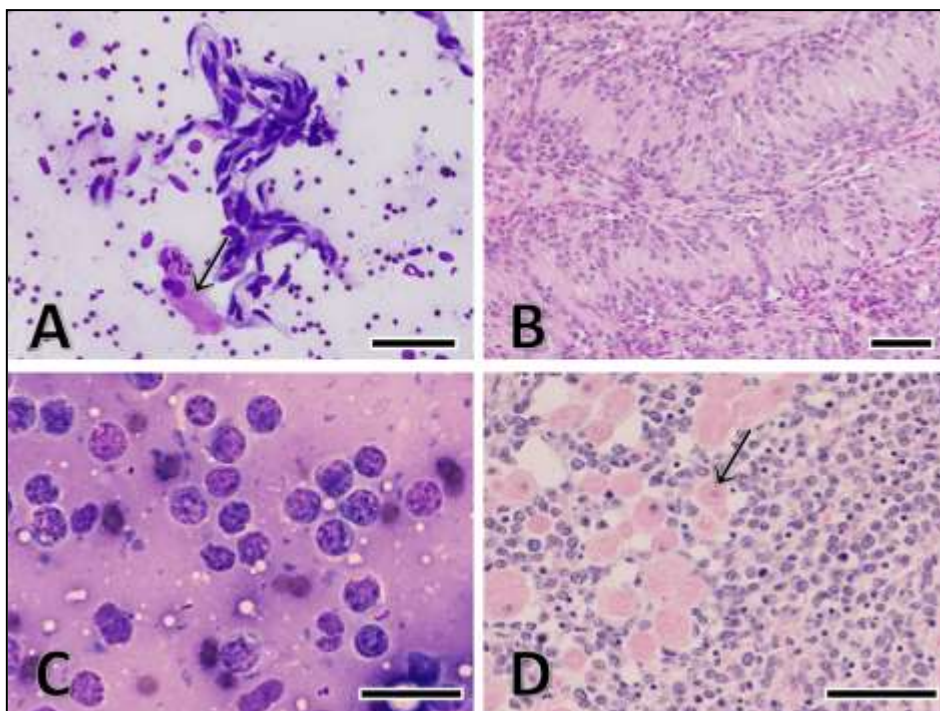


〈非接着集塊細胞群及び独立円形細胞群〉

A および B：末梢神経鞘腫 A の矢印は細胞外基質を示す。

C および D：牛白血病（リンパ腫） D の矢印は心筋を示す。

Bar=50 μ m (A, B, D) Bar=20 μ m (C)



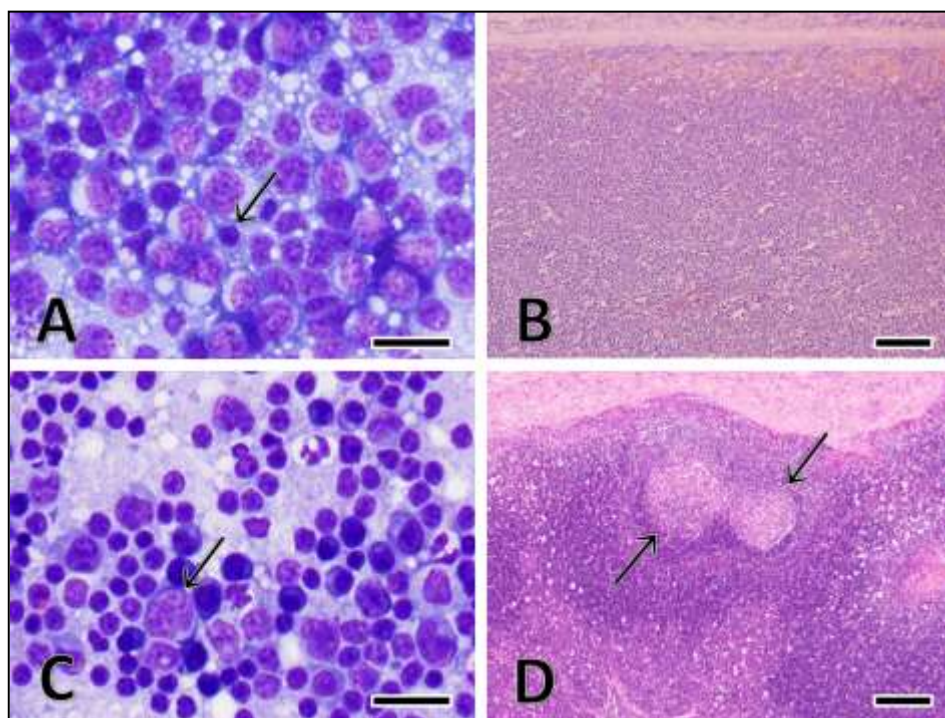
【リンパ節における腫瘍性変化と炎症性変化の鑑別】

〈牛白血病（リンパ腫）とリンパ節反応性過形成の細胞像と組織像〉

A および B：牛白血病（リンパ腫） A の矢印は小リンパ球を示す。

C および D：リンパ節反応性過形成 C の矢印は大リンパ球、D の矢印はリンパ嚢胞を示す。

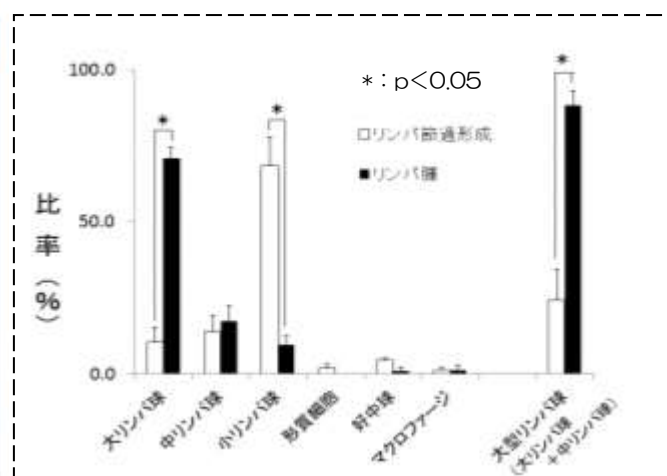
Bar=20 μ m (A, C) Bar=200 μ m (B, D)

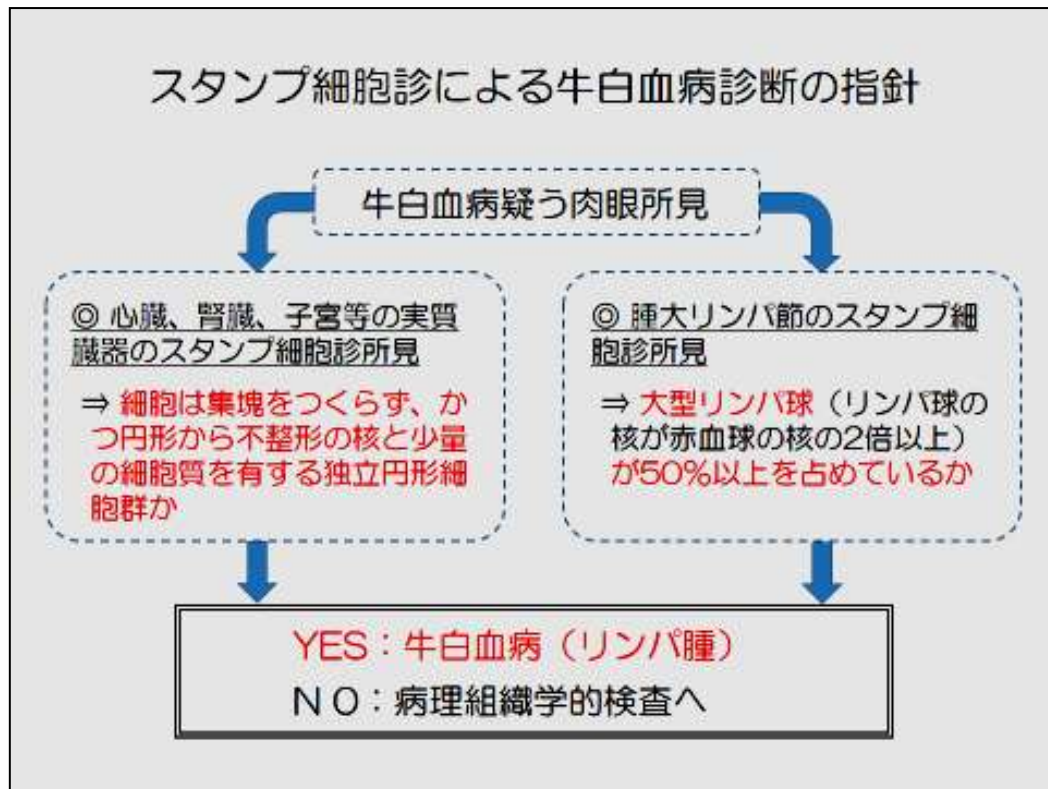


〈リンパ節反応性過形成と牛白血病（リンパ腫）の構成細胞の比率の比較〉

大リンパ球および大型リンパ球の平均比率は、牛白血病（リンパ腫）症例が、リンパ節反応性過形成症例に対して有意に高値を示し、小リンパ球の平均比率は、リンパ節反応性過形成症例が、牛白血病（リンパ腫）症例に対して高値を示した。（n=5）

	反応性過形成群	牛白血病群
リンパ球		
小リンパ球	68.4 \pm 8.6%	9.5 \pm 4.7%
中リンパ球	13.9 \pm 4.9%	17.4 \pm 6.6%
大リンパ球	10.3 \pm 4.4%	70.7 \pm 7.2%
大+中リンパ球 (大型リンパ球)	24.2 \pm 9.1%	88.1 \pm 4.7%
形質細胞	1.8 \pm 1.2%	0.0 \pm 0.0%
好中球	4.5 \pm 0.7%	0.9 \pm 1.1%
マクロファージ	1.0 \pm 1.1%	1.3 \pm 0.9%



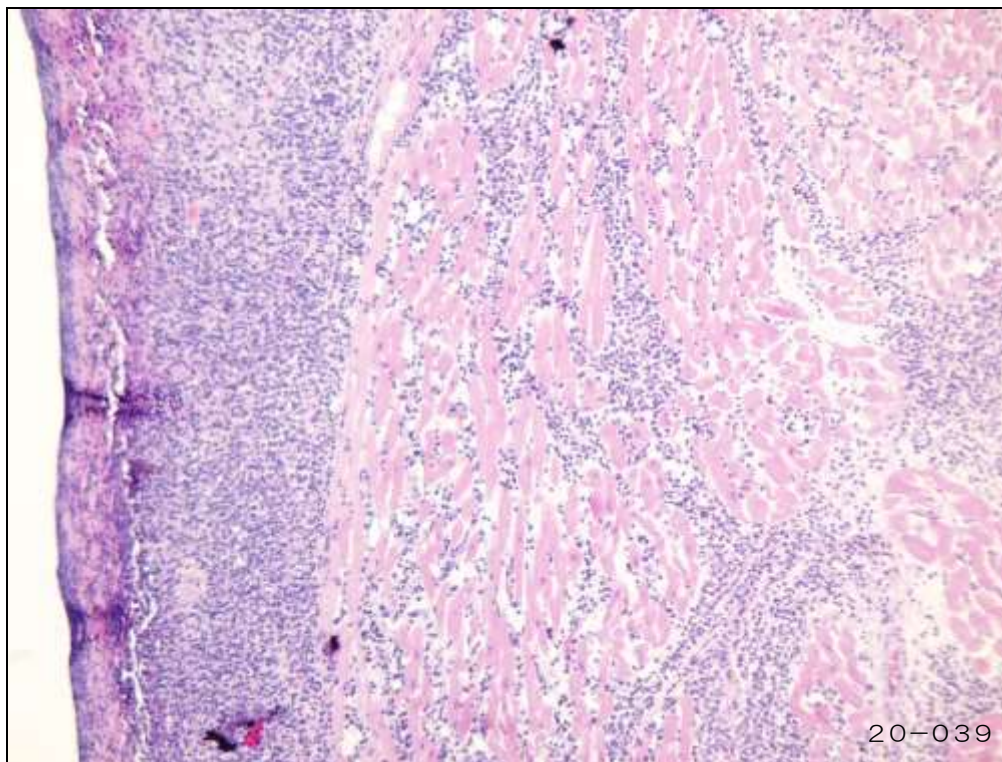


引用文献

- 1) 酒井洋樹：小動物における細胞診の初歩の初歩，酒井洋樹編，増刷改訂版，緑書房（2016）
- 2) 奥村拓矢、上津ひろな、可知正行ほか：と畜検査における牛の腫瘍診断に対する細胞学的検査の有効性の検討，JVM, Vol.71 No.11, 805 - 811（2018）
- 3) 奥村拓矢、加藤樹夫：と畜検査におけるスタンプ細胞診による牛白血病診断の有効性について，平成 29 年度食肉及び食鳥肉衛生技術研修会並びに研究発表会資料，239 - 241（2018）

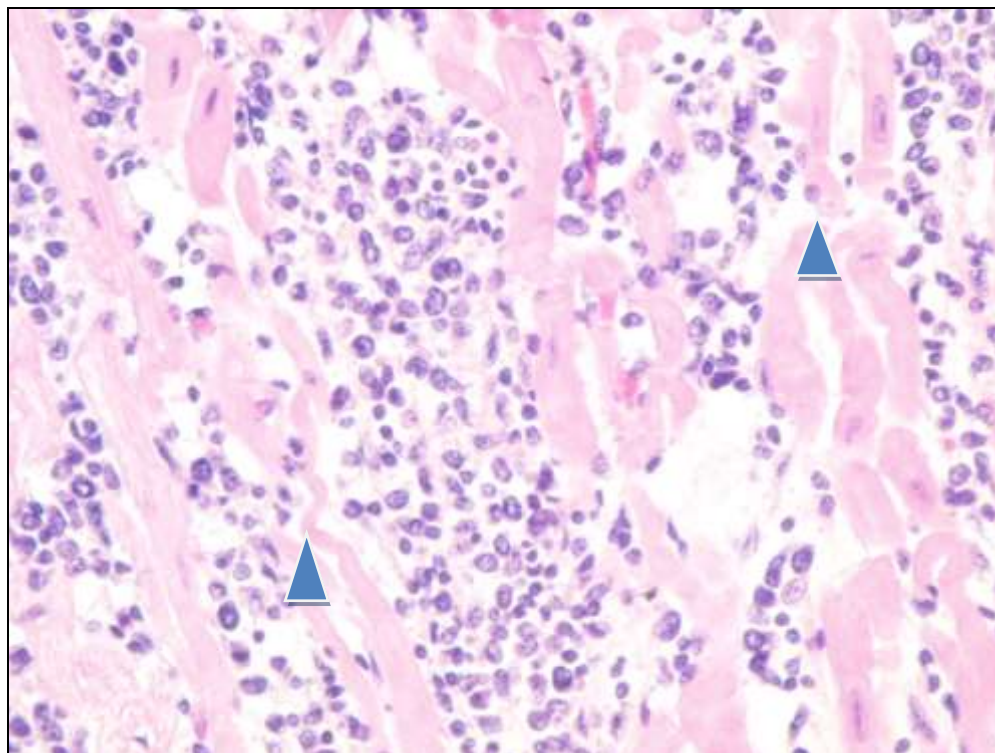
〔組織所見〕 **心臓**

心耳 (HE 染色×100)



・心筋線維間に腫瘍細胞が浸潤増殖している。

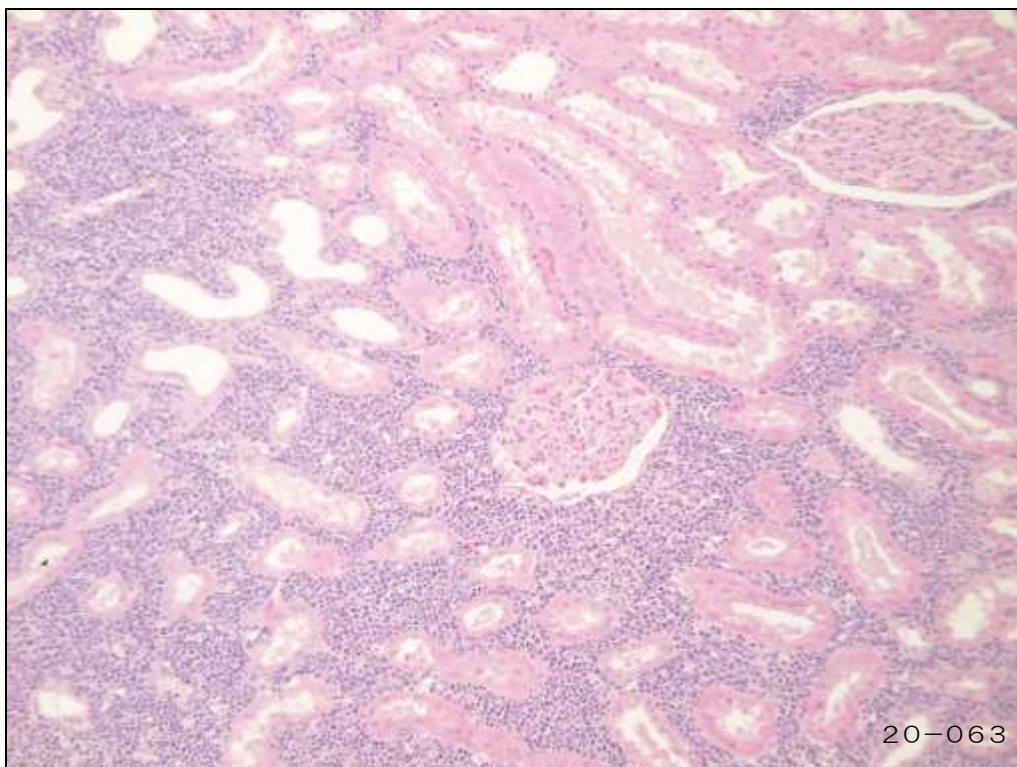
心耳 (HE 染色×400)



・心筋細胞の断裂、変性、壊死が見られる。

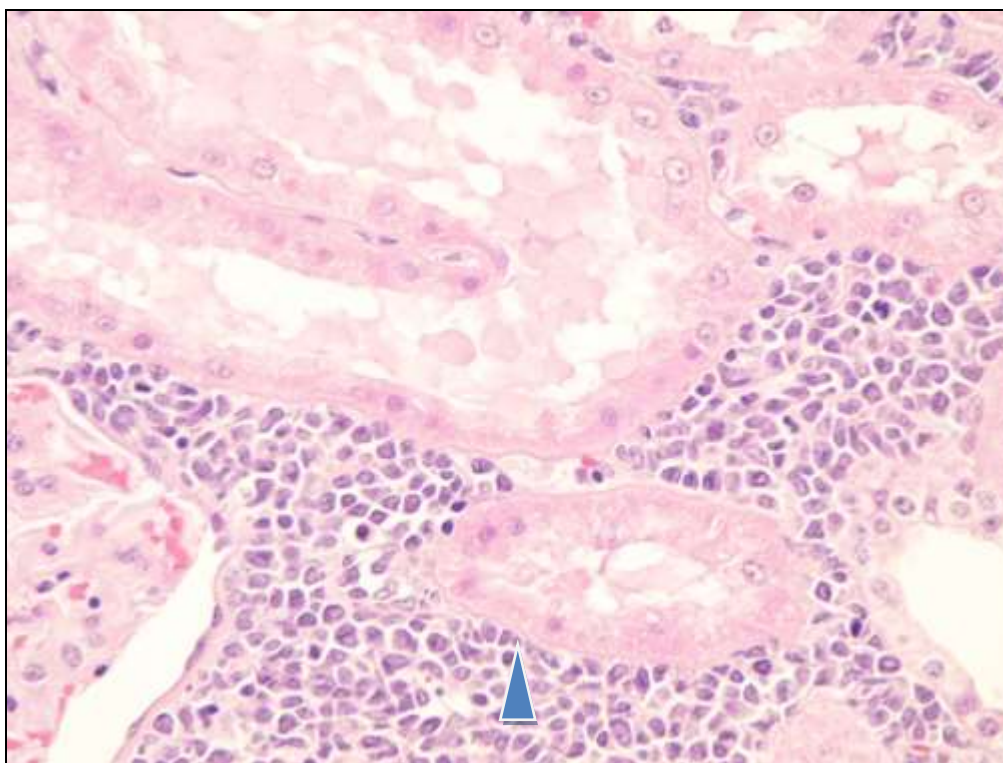
〔組織所見〕 腎臓

腎臓 (HE 染色×100)



- 腎臓皮質の間質に腫瘍細胞の浸潤性増殖が見られる。

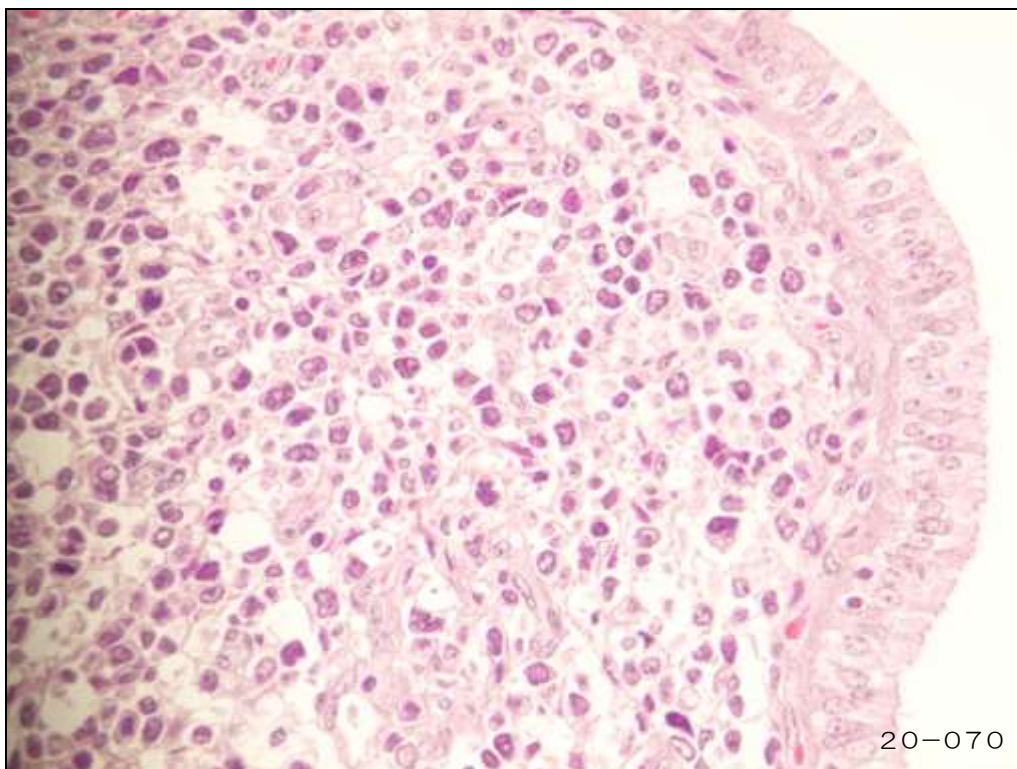
腎臓 (HE 染色×400)



- 尿管上皮細胞の変性、壊死が見られる。

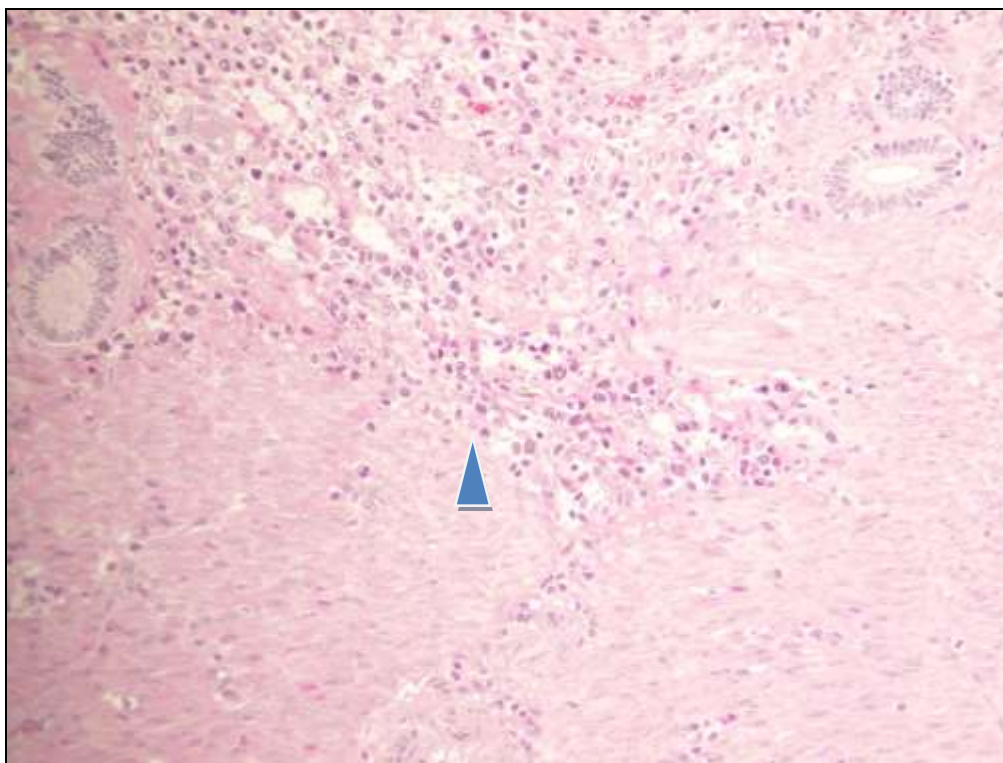
〔組織所見〕 子宮

子宮 (HE 染色×400)



・粘膜固有層に腫瘍細胞の増殖が見られる。

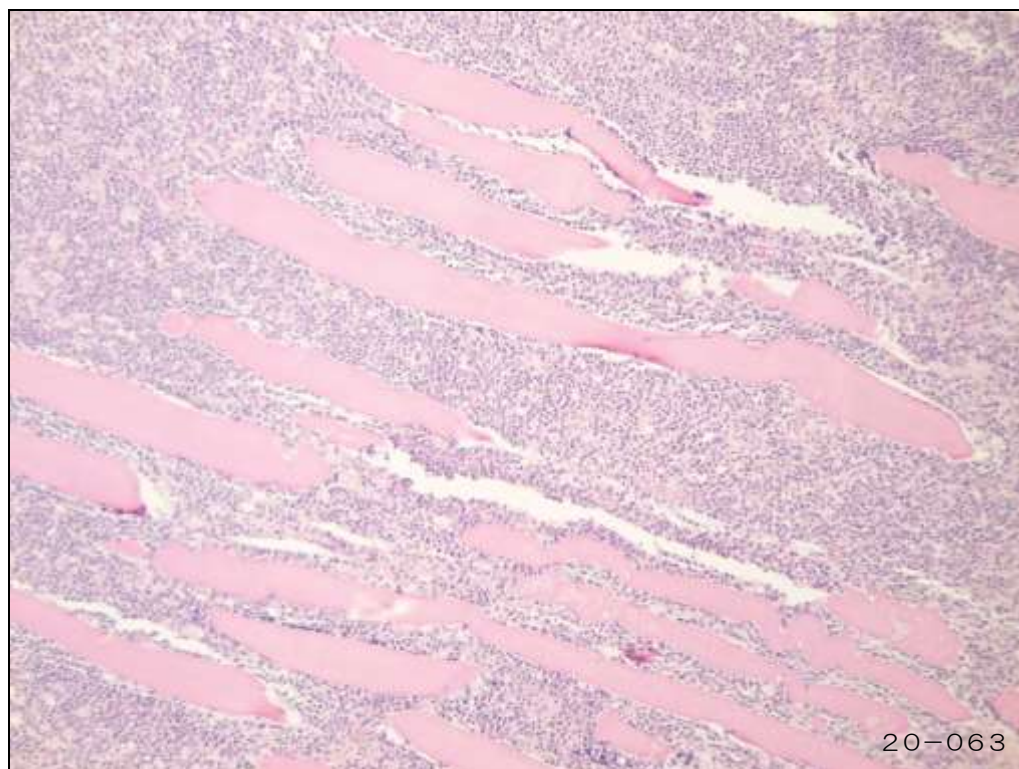
子宮 (HE 染色×200)



・筋層間にも腫瘍細胞の浸潤性増殖が見られる。

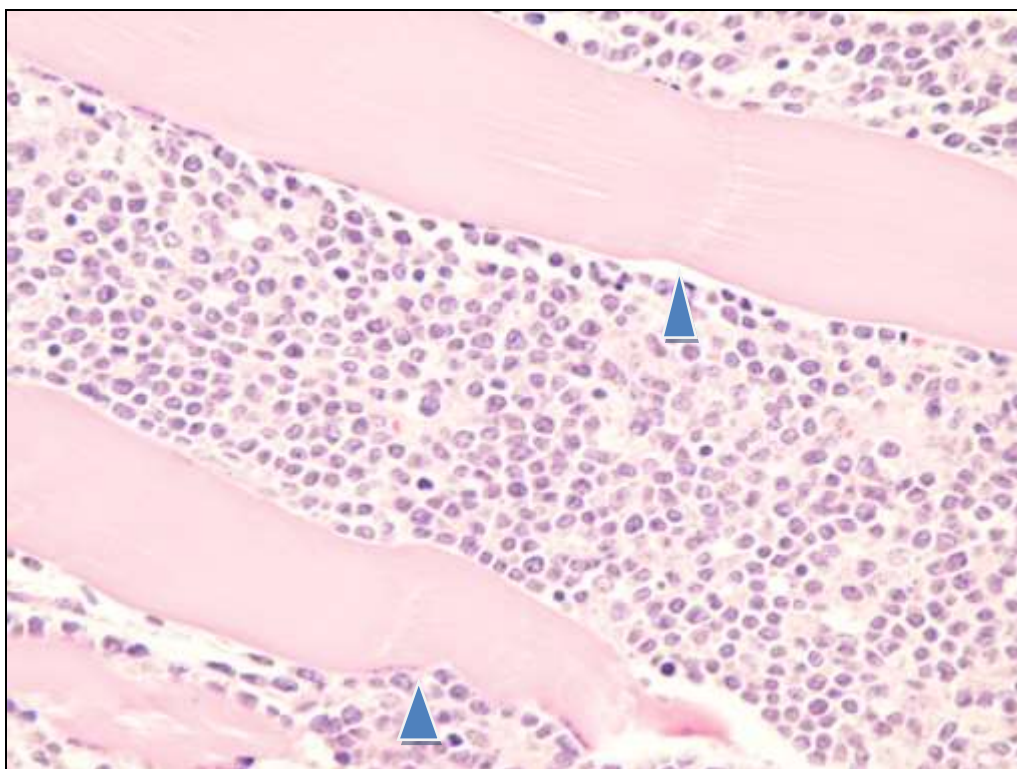
〔組織所見〕 筋肉

腹部筋肉（HE 染色×100）



- 横紋筋の間に腫瘍細胞の浸潤増殖が見られる。

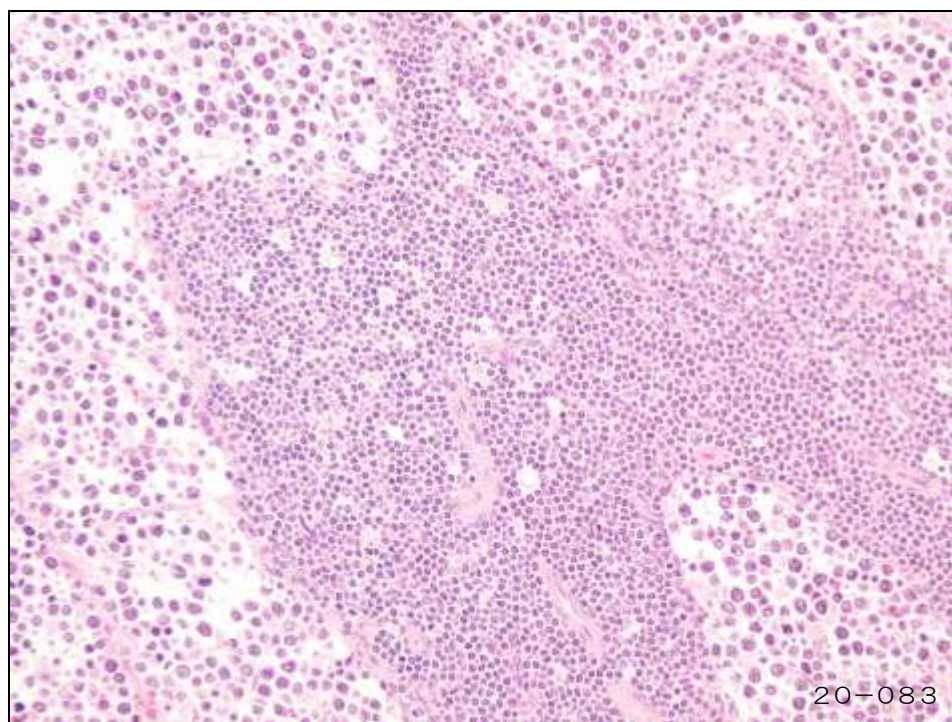
腹部筋肉（HE 染色×400）



- 筋線維は腫瘍細胞によって圧迫委縮されている。

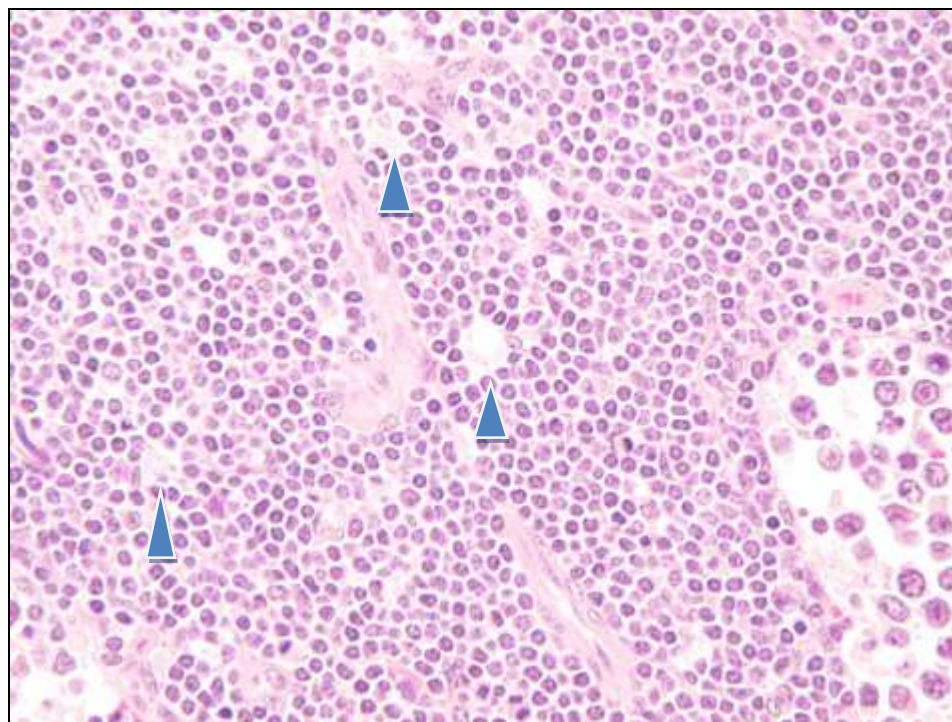
〔組織所見〕 リンパ節

内腸骨リンパ節 (HE 染色×200)



- ・大型リンパ球様の腫瘍細胞がびまん性に増殖している。

内腸骨リンパ節 (HE 染色×400)



- ・一部に Starry Sky 像 (マクロファージが白く抜けて見え、星空様を呈する) が見られる。

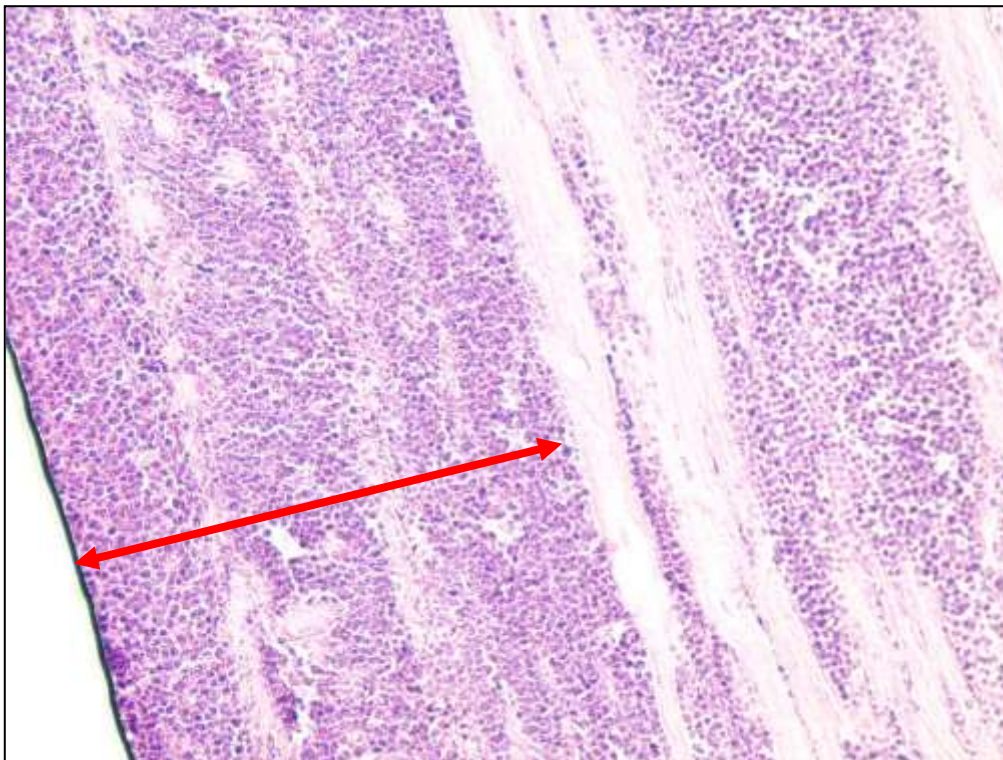
〔特異な症例〕

症例1 心臓外側の白変（平成22年4月）

心臓外側全体が白く変色していた。（脂肪の付着ではない。）



HE染色×200



• 心外膜面に沿って層状に大型リンパ球様の腫瘍細胞が増殖していた。

by TaC

症例2 延髄門部に存在した腫瘍（平成22年5月）

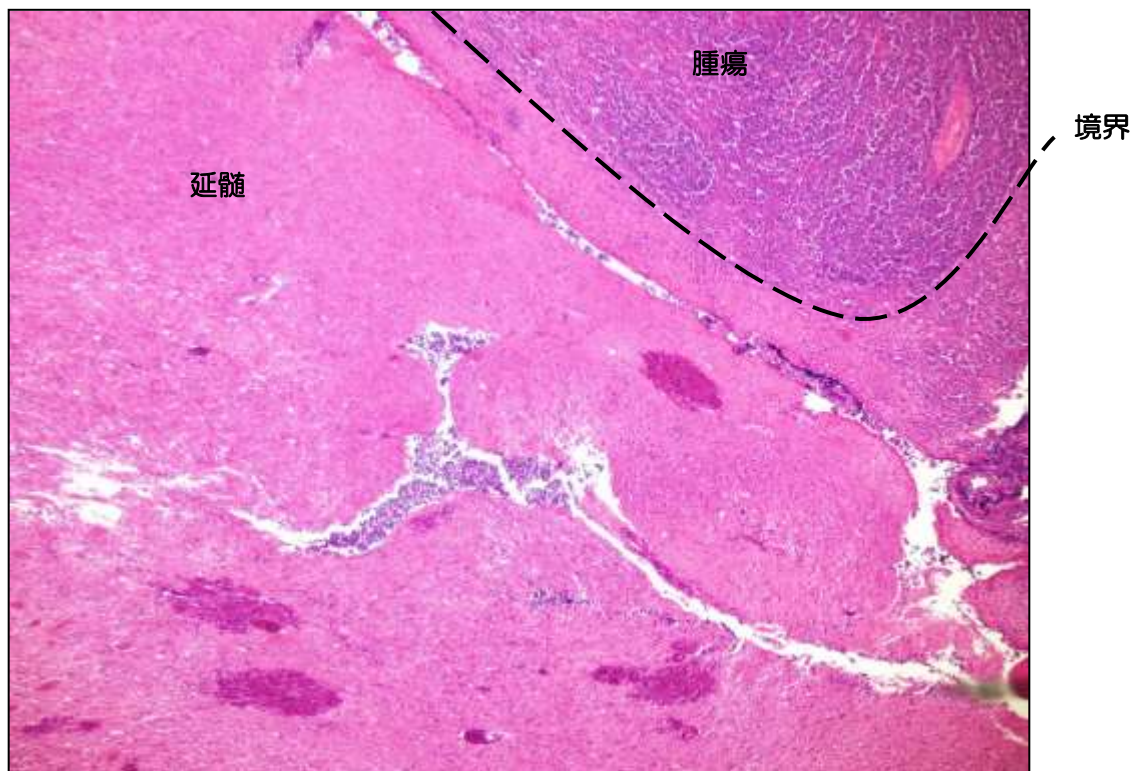
延髄門部に小指頭大の腫瘍が存在（BSE検査のため実際の腫瘍より小さくなっている。）



切り出した延髄と腫瘍

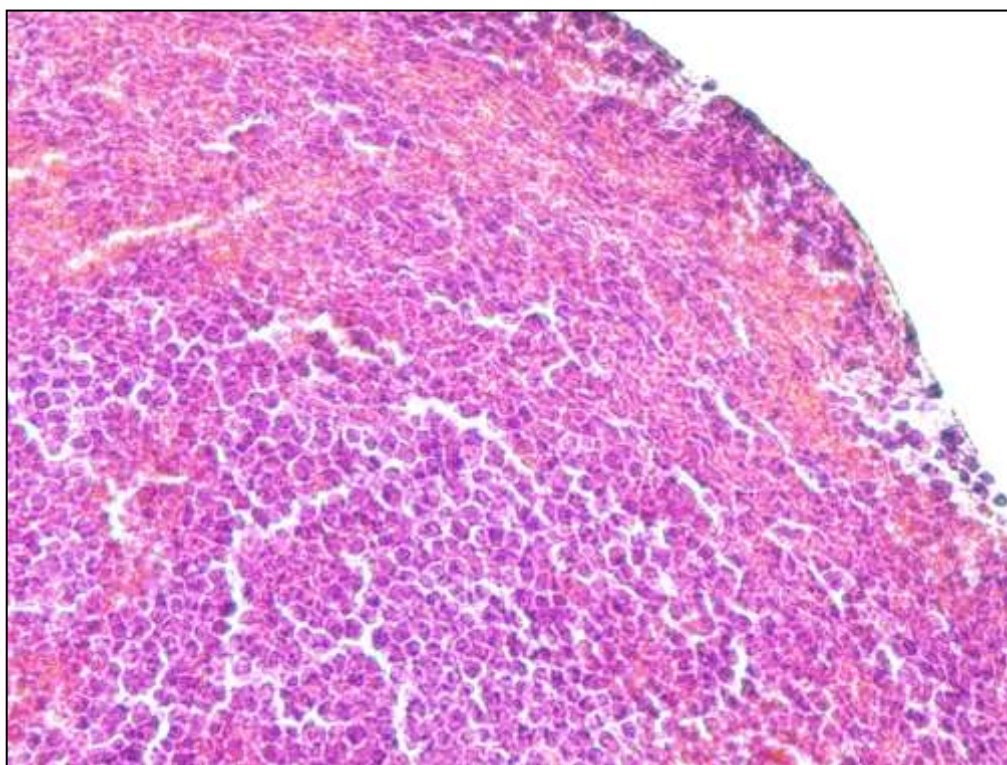


延髄と腫瘍の境界部 (HE 染色×40)



- 大型リンパ球様の腫瘍細胞が腫瘍部から延髄へ浸潤性に増殖している。

腫瘍 (HE 染色×400)



- 大型リンパ球様の腫瘍細胞がびまん性に増殖しているとともに、出血巣がとくに外側に多く観察された。(肉眼的に腫瘍が赤褐色に見えた理由と考えられた。)

症例3 心臓の三尖弁（右房室弁）に存在した腫瘍（平成22年7月）

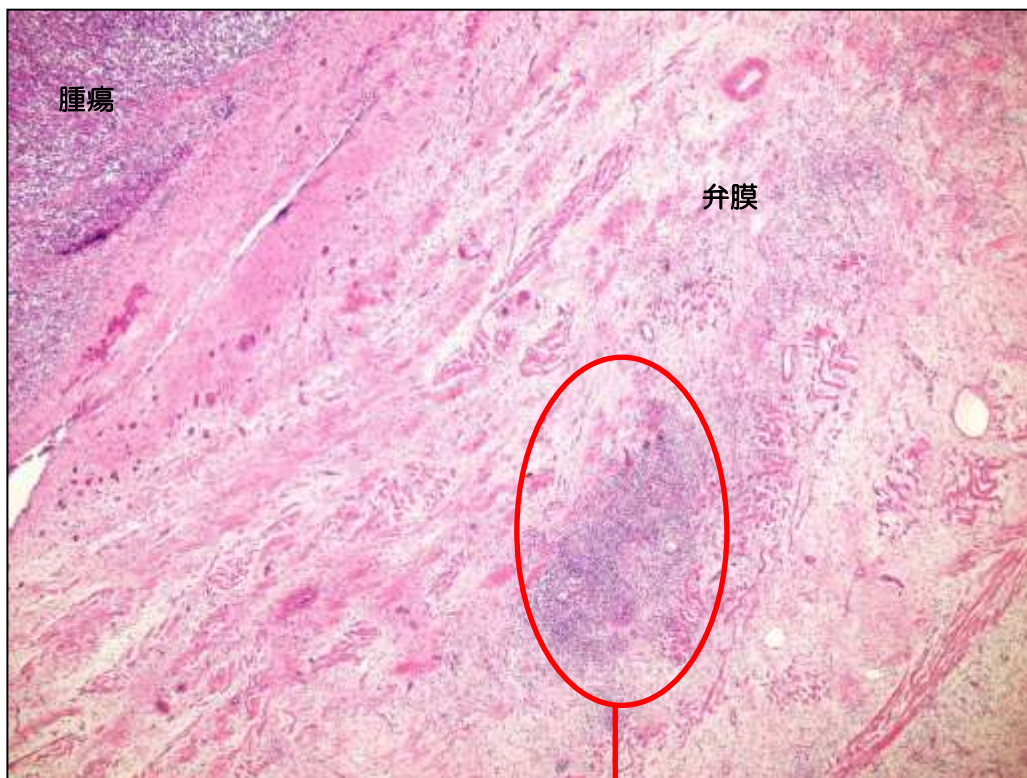
腫瘍が疣贅性心内膜炎のように三尖弁に存在していた（鶏卵大。）。



腫瘍断面（拡大）

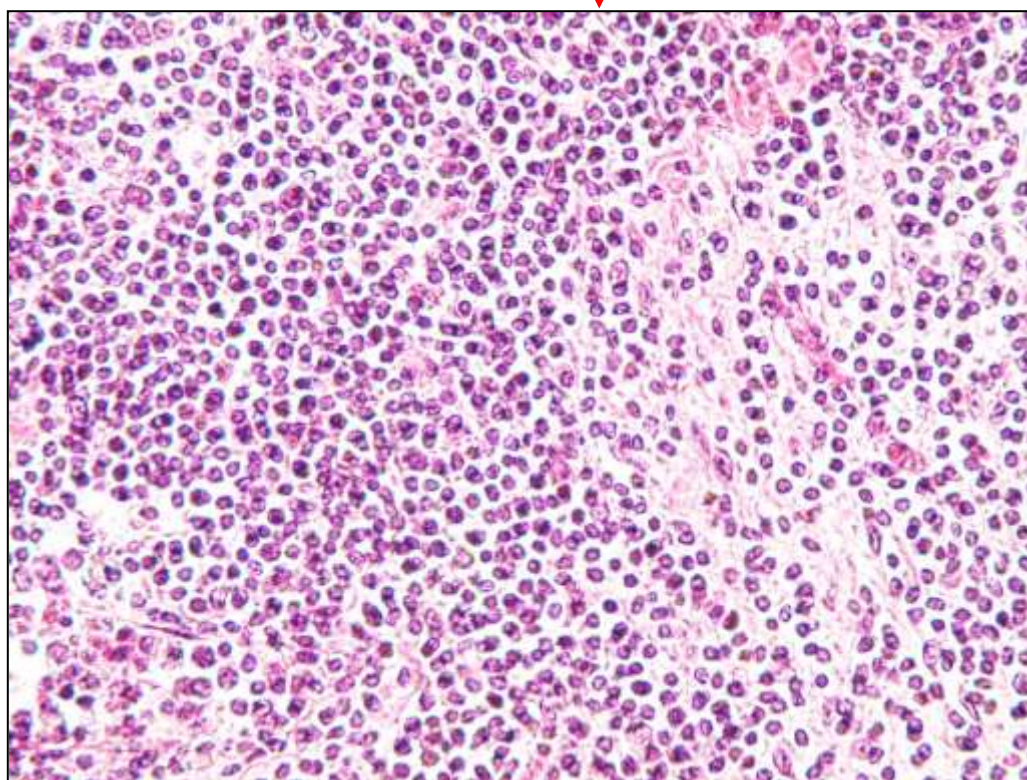


弁膜部 (HE 染色×40)



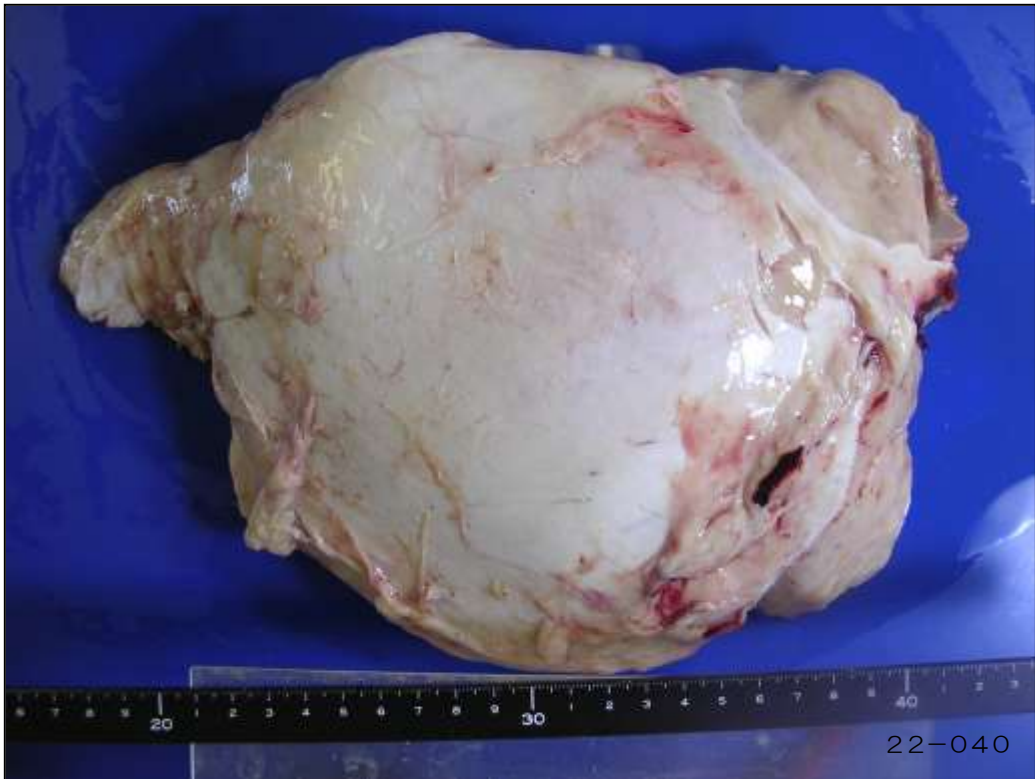
- 弁膜は結合組織の中に血管、神経が存在しているが、大型リンパ球様の腫瘍細胞が腫瘍から弁膜へ浸潤性に増殖している。

弁膜に浸潤性増殖した腫瘍細胞 (HE 染色×400)

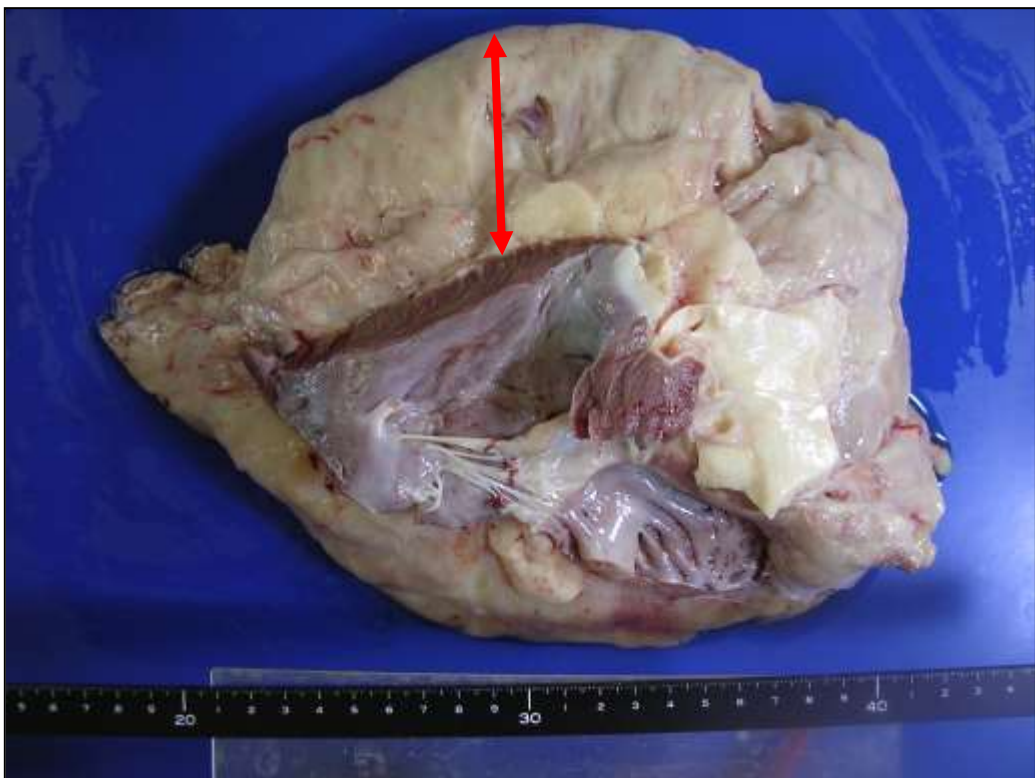


症例4 心臓全体を覆う腫瘍（平成22年9月）

心臓（心外膜面）

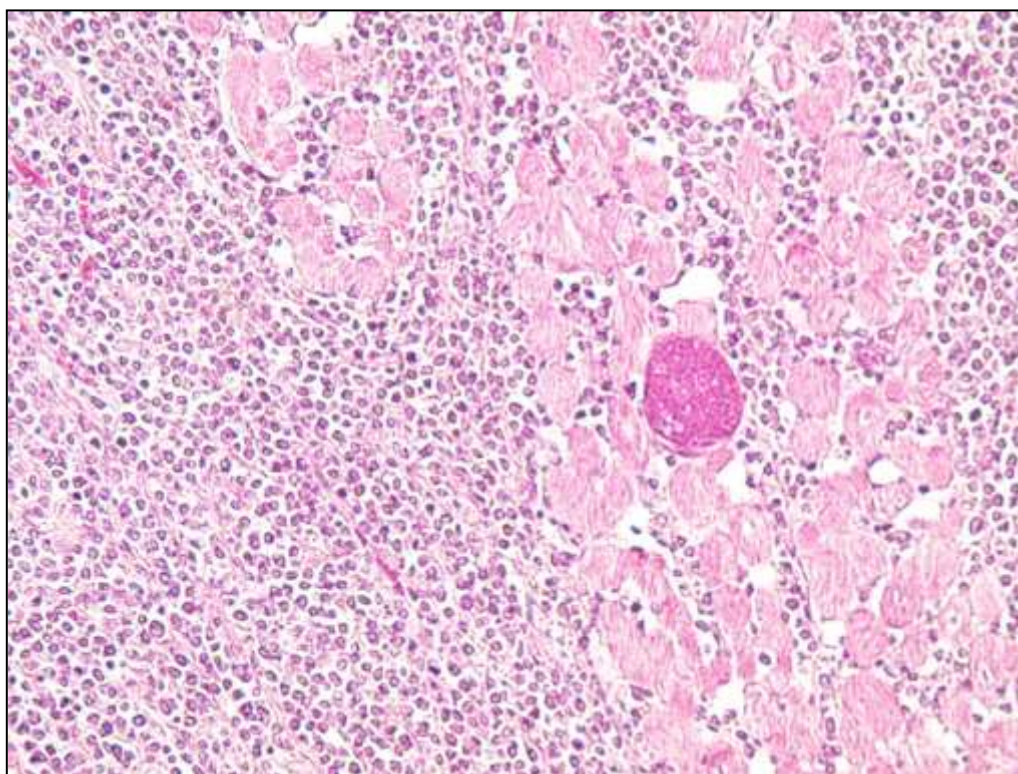


心臓（心内膜面）



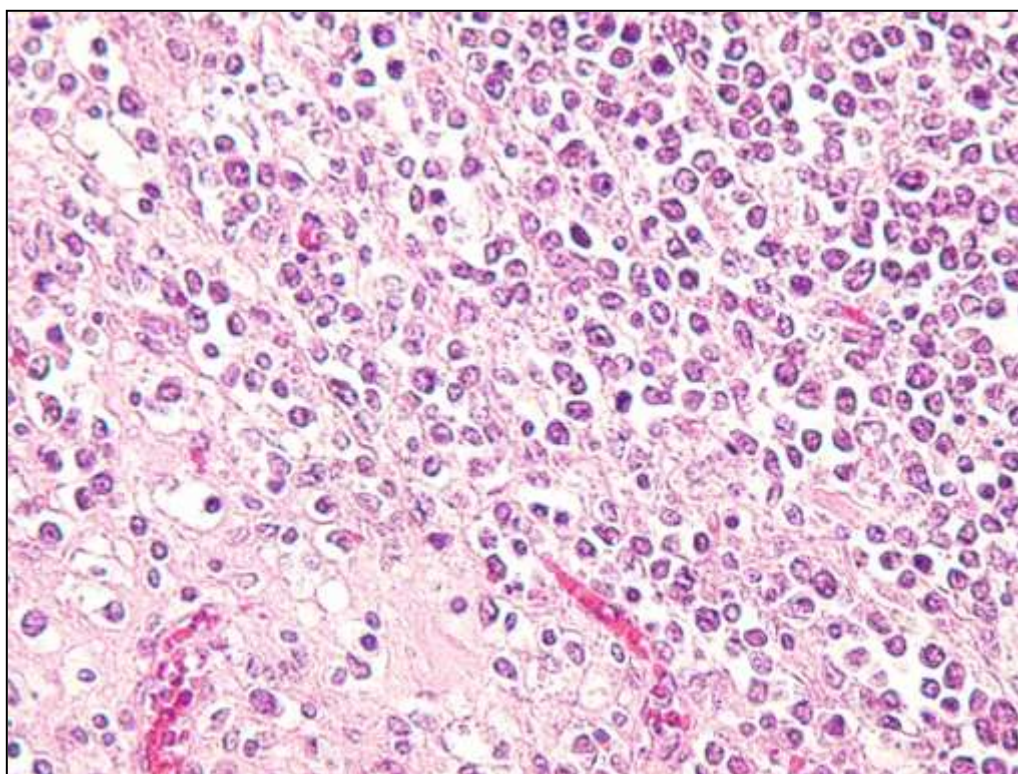
- 心耳、心筋腫瘍化とともに、心臓全体が10cm以上の腫瘍で覆われていた。

心臓 (HE 染色×200)



- 大型リンパ球様の腫瘍細胞と住肉胞子虫の寄生。

心臓を覆う腫瘍 (HE 染色×400)



- 腫瘍細胞がびまん性に増殖。

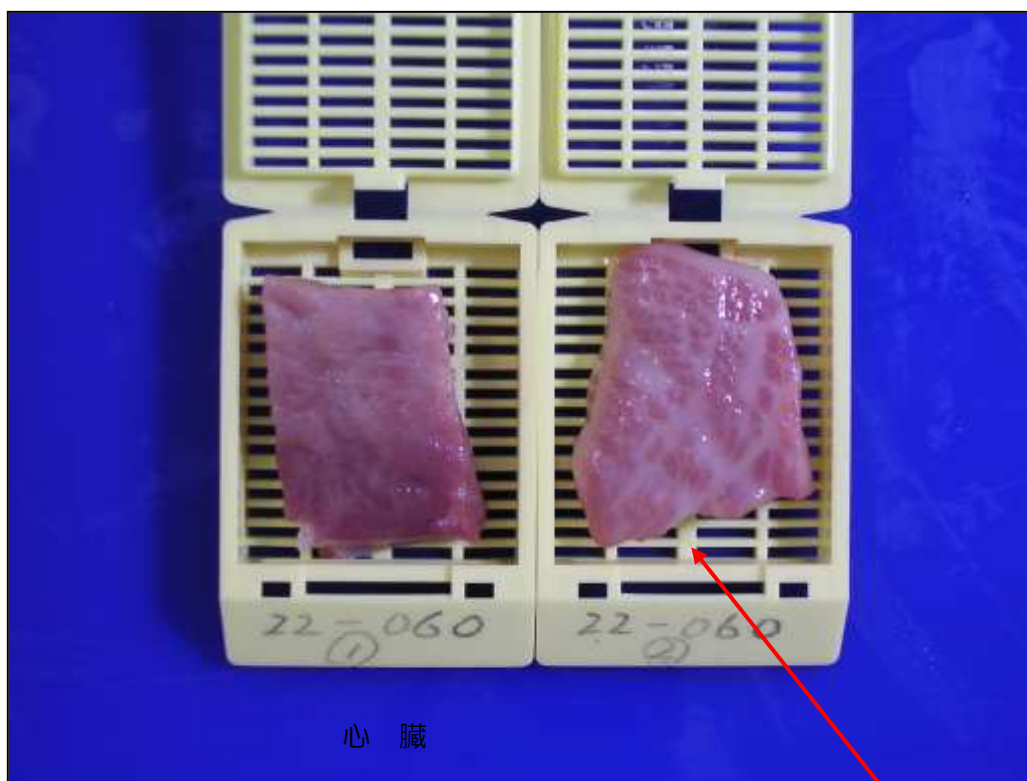
by TaC

症例5 横隔膜筋部の腫瘍化（平成22年12月）

横隔膜筋部（断面）



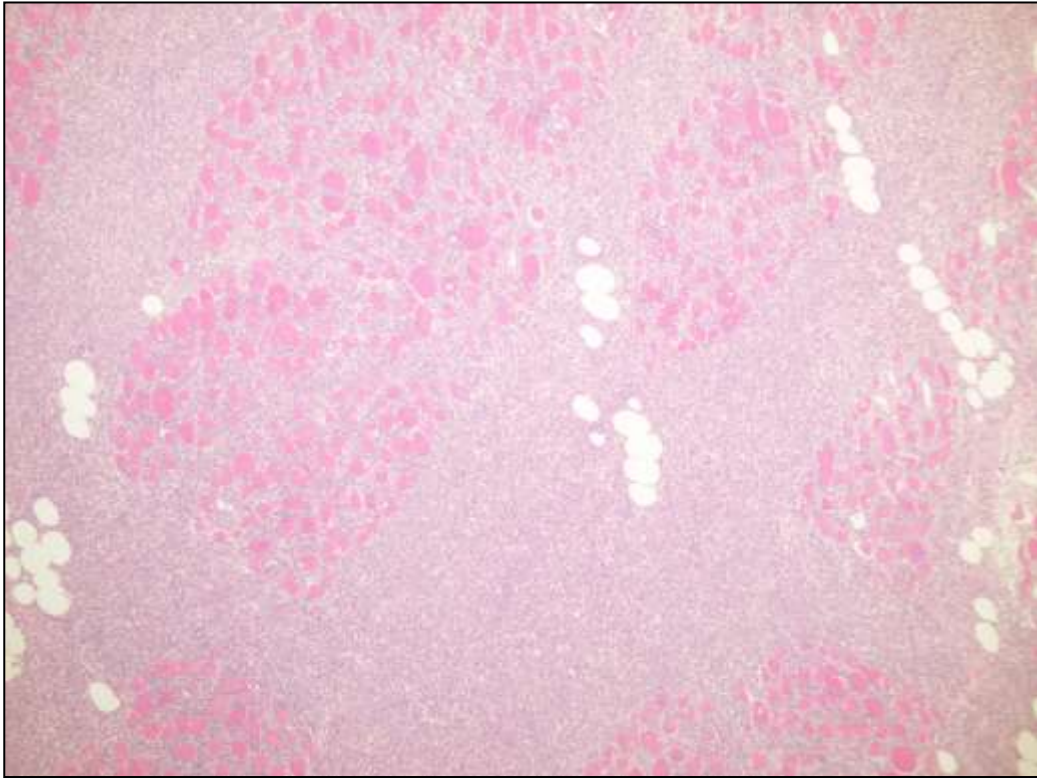
切り出し



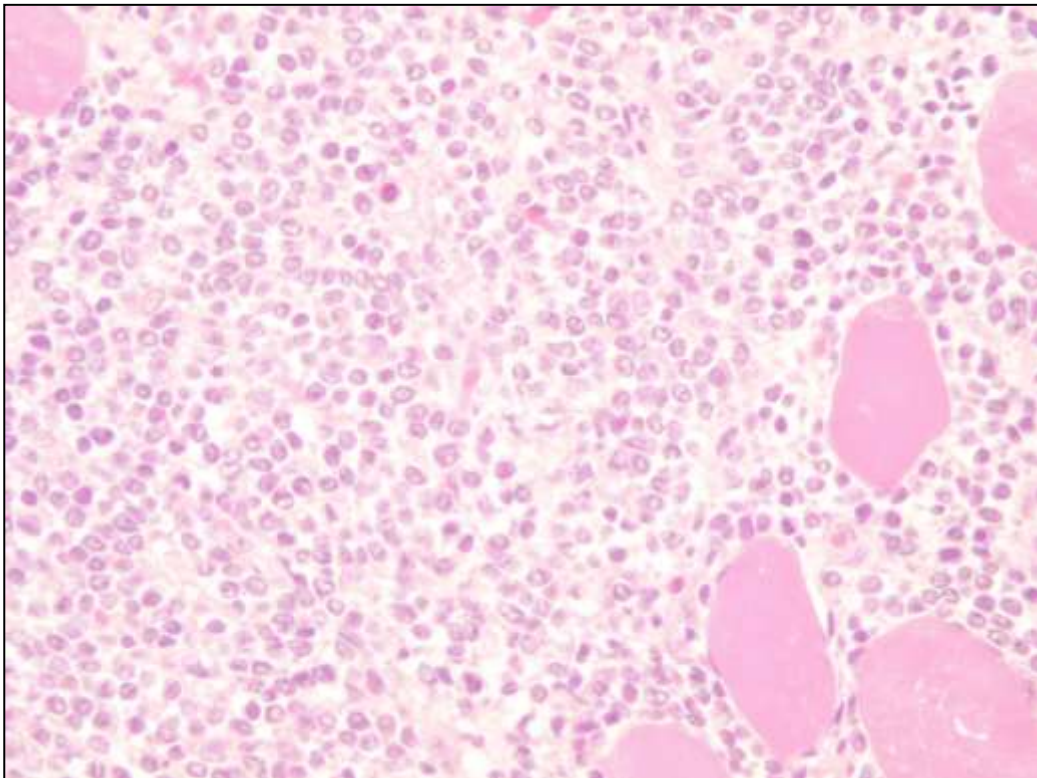
• 一見「さし」のようですが・・・

横隔膜筋

横隔膜筋部（HE染色×40）



横隔膜筋部（HE染色×400）



・「さし」のようにみえたところに大型リンパ球様の腫瘍細胞が増殖。

症例6 心外膜炎様の腫瘍（平成23年2月）

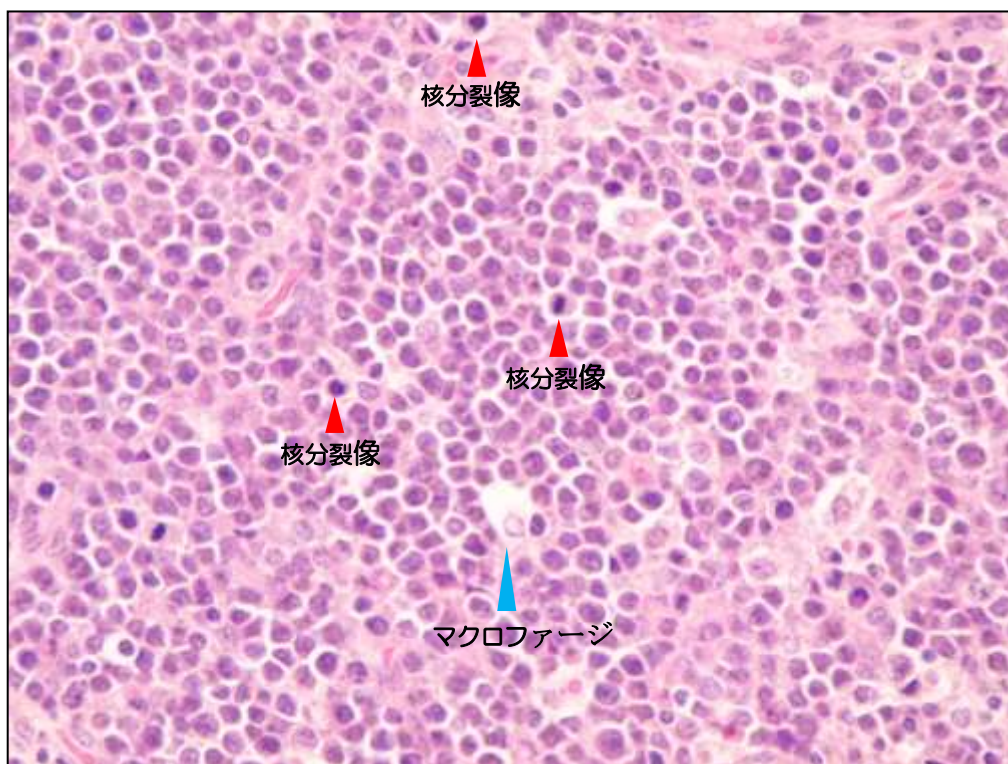
心筋（心耳を含め）は腫瘍化しておらず、心外膜炎のようであった。



心外膜炎に見えた中に拇指頭大の腫瘍が散在。

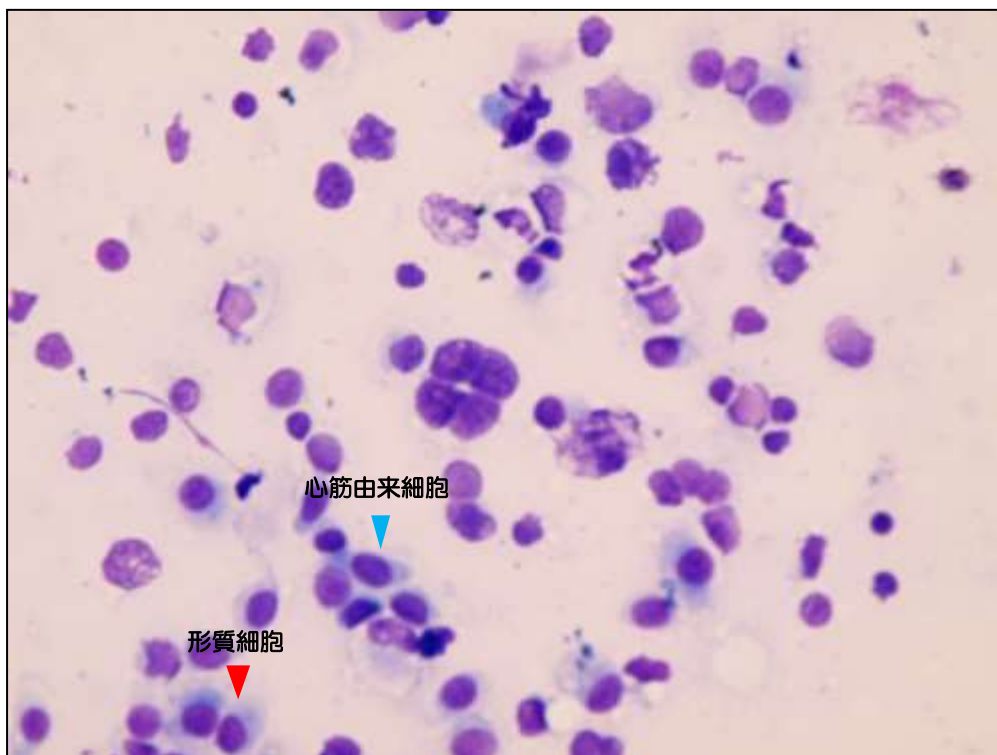


心外膜面腫瘍（HE 染色×400）



- 大型リンパ球様の腫瘍細胞が増殖。星空像（マクロファージ）核分裂像多数。

スタンプ標本（ハマカラー染色×400）

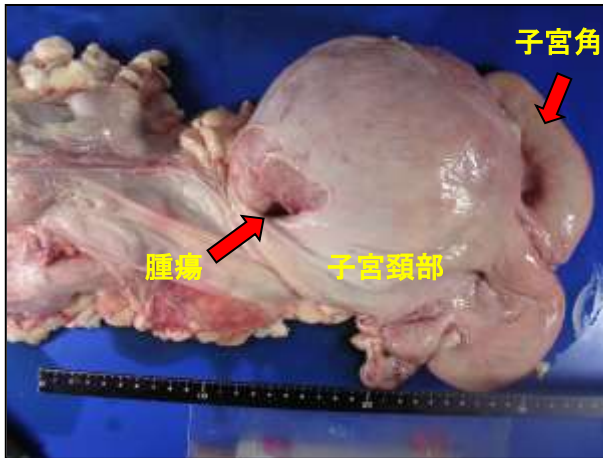


- 大型リンパ球様の腫瘍細胞と形質細胞等炎症細胞が混在。

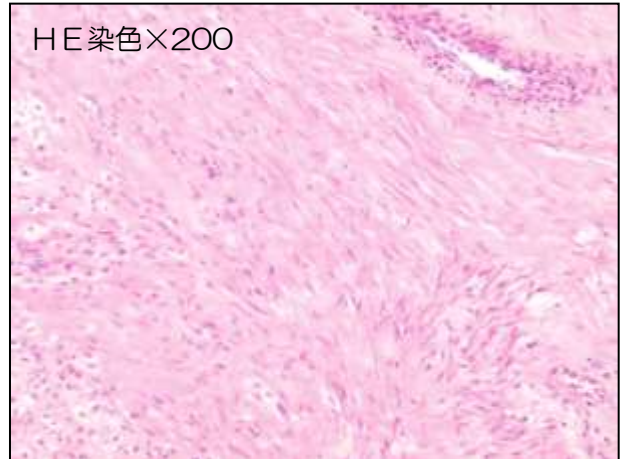
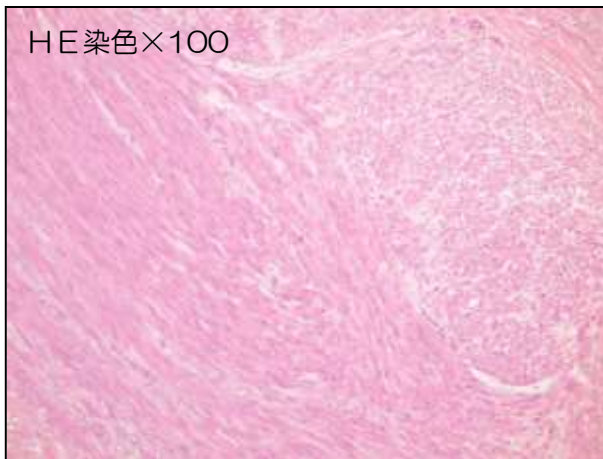
〔他の腫瘍との比較（類症鑑別症例）〕

症例1 子宮の腫瘍（平成21年7月）

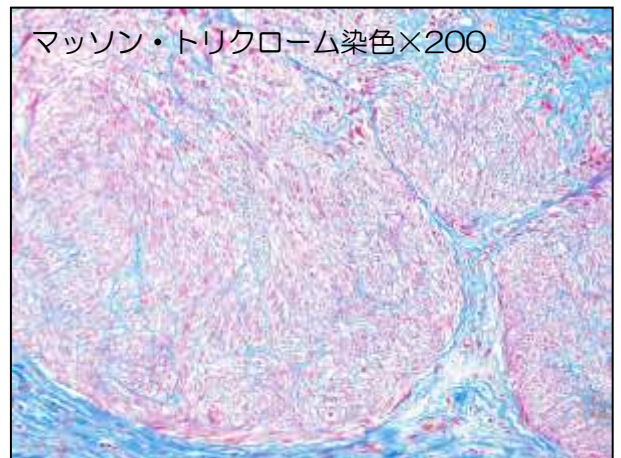
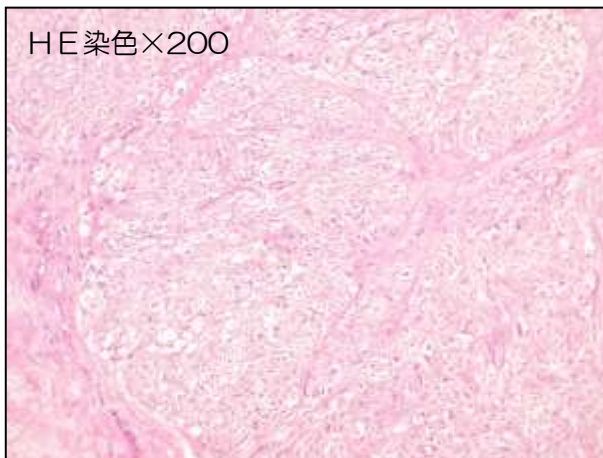
腫瘍剖面



- 子宮頸部に直径 15cm 大の球形腫瘍を認めた。その他の臓器転移などの著変を認めなかった。



- 好酸性の細胞質を持つ紡錘形の細胞が束状に錯綜していた。
- 紡錘形細胞は平滑筋細胞様で異型性は低く、核分裂像は確認されなかった。血管も比較的多く見られた。



- 紡錘形細胞の束が横断されている像で、消化管などでみられる平滑筋線維束の横断像に類似していた。
- 膠原線維が青く染まり、その中に赤く染まった紡錘形の細胞が観察された。間質結合組織が比較的豊富で、紡錘形細胞の束を島状に取り囲んでいる像が見られた。

肉眼所見

- ・子宮頸部に直径15cm大の球形腫瘍を認めた。
- ・その他の臓器転移などの著変を認めず。

組織所見

- ・紡錘形の細胞が束状に錯綜して見られた。
- ・紡錘形細胞は平滑筋様で異型性は低い。

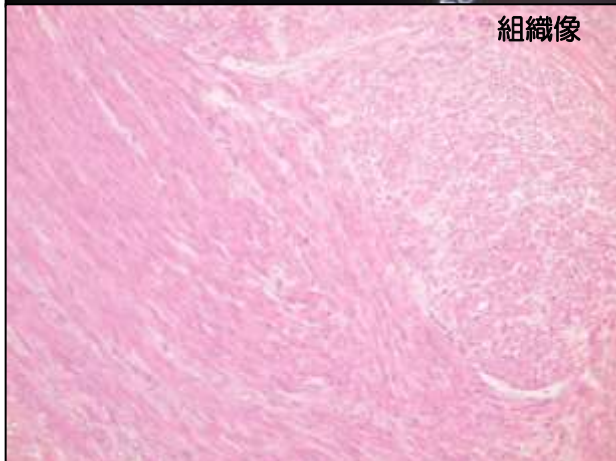
子宮平滑筋腫

Leiomyoma of uterus

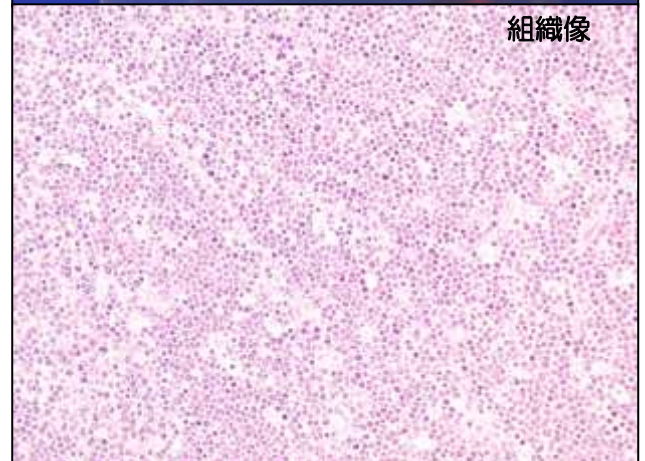
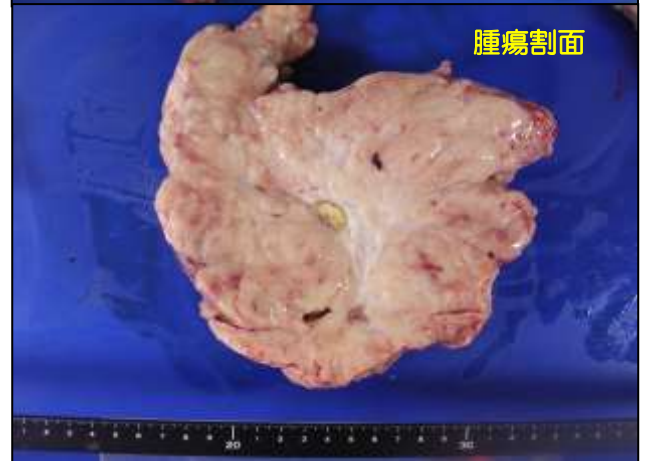
腫瘍病変の比較

	子宮平滑筋腫	牛白血病
表面	平滑	粗造
断面	桃白色 充実性で硬い	白色 髄様で柔らかい
その他の病変	他臓器に著変なし	他臓器に腫瘍病変あり
組織像	紡錘形細胞が束状に錯綜	リンパ芽球様細胞がび慢性に増殖

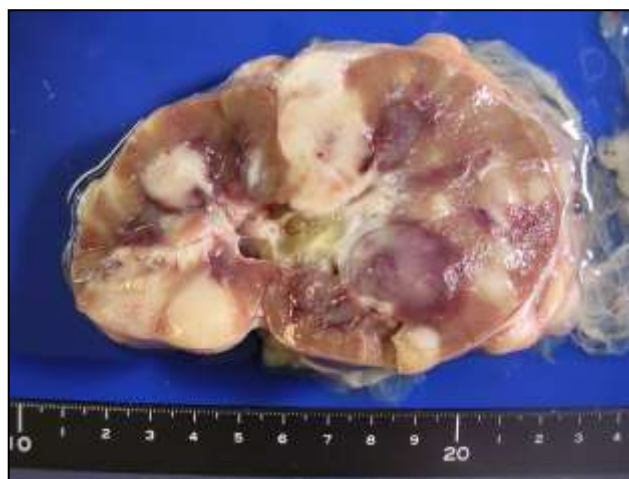
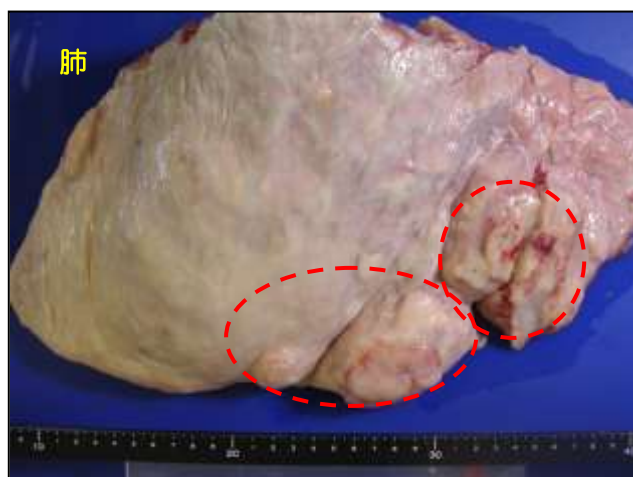
子宮平滑筋腫



牛白血病



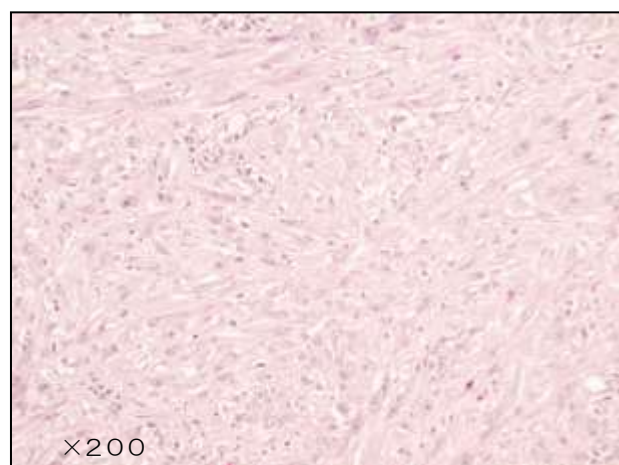
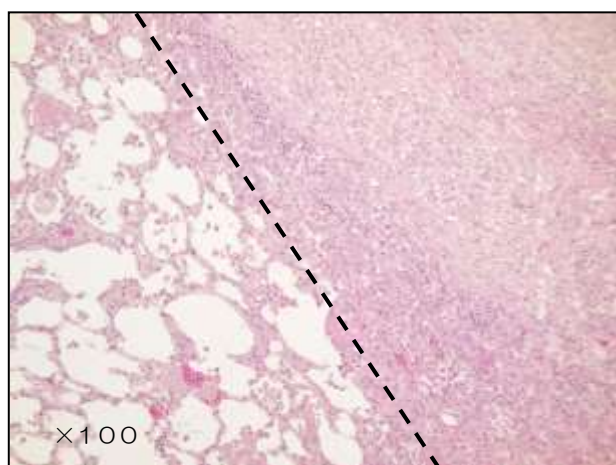
症例2 肺と腎臓の腫瘍（平成22年10月）



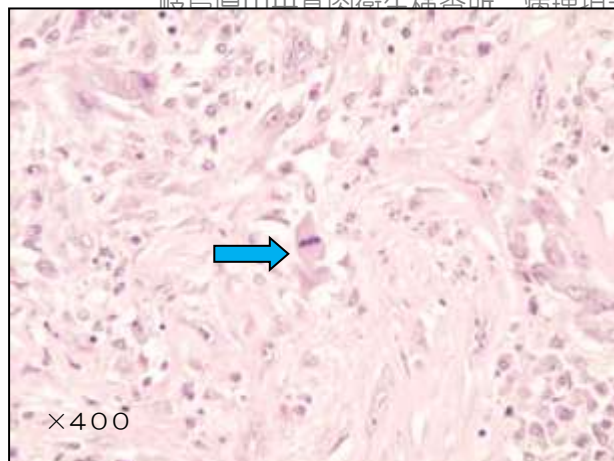
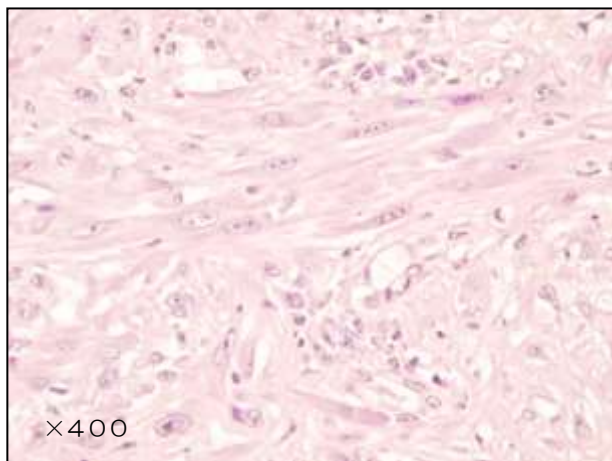
腫瘍を認めた。

肺組織所見（HE染色）

腫瘍境界部

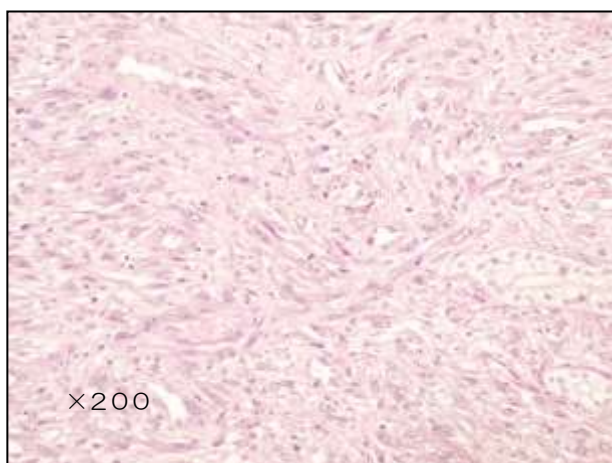


- 境界は不明瞭で、浸潤性に腫瘍細胞が増殖。
- 核仁明瞭な明るい核と弱好酸性に染まる細胞質をもつ紡錘形の腫瘍細胞が錯綜し、一部束状をていしていた。



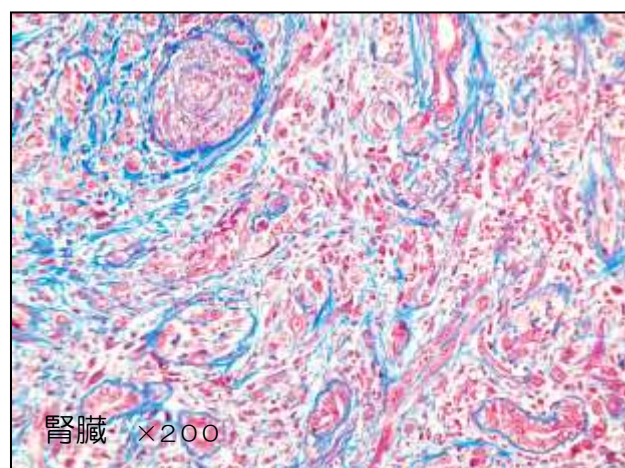
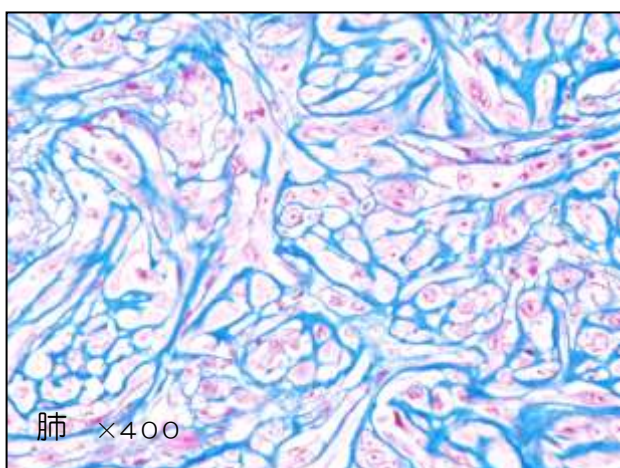
- ・紡錘形の腫瘍細胞の核の大きさや形は様々で異型性が高く、有糸分裂像（矢印）も多く観察された。

腎臓組織所見（H E 染色）



- ・肺と同様に異型性の高い紡錘形の腫瘍細胞の増殖がみられた。また、腫瘍組織の中に残存する腎組織が観察された。

マッソン・トリクローム染色



- ・青く染まる、膠原線維が腫瘍細胞を取り囲むように観察された。
- ・場所によっては、細胞成分が少なく、膠原線維がさらに多く観察された。
- ・この染色でも、腫瘍細胞の異型性がよく分かる。また分裂像も観察される。

腫瘍病変の比較

	線維肉腫	牛白血病
色	乳白色	白色
硬さ	充実性で硬い	髄様で柔らかい
発生部位	肺と腎臓 (リンパ節の腫脹は軽度)	全身のリンパ節及び臓器(肺は少ない)
組織像	異型性の高い紡錘形の腫瘍細胞が錯綜	リンパ芽球様の腫瘍細胞がび漫性に増殖

肉眼所見

- ・肺と腎臓(両側性)に硬い乳白色腫瘤を認めた。
- ・肺門リンパ節と内腸骨リンパ節が鶏卵大に腫脹。

組織所見

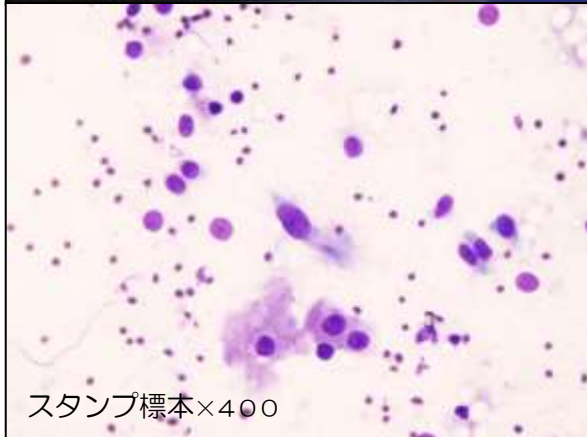
- ・紡錘形の腫瘍細胞が錯綜してみられた。
- ・腫瘍細胞は異型性が高く、核分裂像も多くみられた。
- ・腫瘍細胞の間質には、豊富な膠原線維がみられた。



線維肉腫

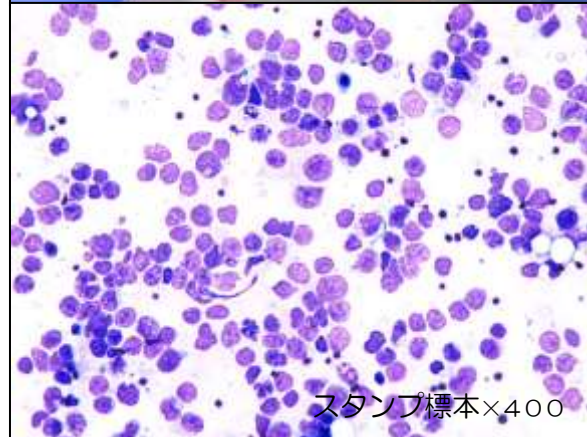
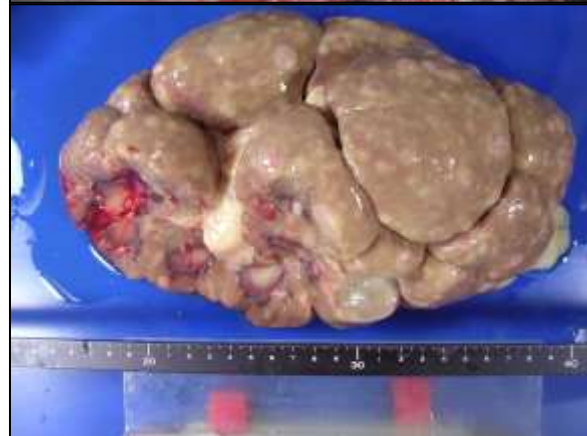
fibrosarcoma

線維肉腫



スタンプ標本×400

牛白血病



スタンプ標本×400

牛白血病検査マニュアル

2019年3月

岐阜県中央食肉衛生検査所 編

担当：岐阜県中央食肉衛生検査所病理担当

道添敏隆・藤田恵子・西脇恵美（平成19年度）
渡辺満夫・中村昌司・水谷健士・今村圭太（平成20年度）
堀ゆかり・奥村拓矢・水谷健士・松尾加代子（平成23年度）
奥村拓矢・水谷健士・黒岩学・刈谷俊宏（平成30年度）

岐阜県中央食肉衛生検査所
〒503-0015 岐阜県大垣市林町3-167-1
TEL：0584-82-2700
FAX：0584-82-2702