

## 好酸球増多を伴う複数の血腫を呈した黒毛和種子牛

京都府丹後家畜保健衛生所

田中義信 川島康成

### 1 はじめに

黒毛和種牛における複数の血腫を呈する疾病の原因は、打撲や遺伝性等の症例がほとんどである。その血腫を引き起こす遺伝性疾患はチェディアックヒガシ症候群（以下、CHS）と第13因子欠損症である<sup>1)2)</sup>。CHSは血小板機能不全であるため血小板数が減少することなく貧血を呈することが報告されている。第13因子欠損症は血液凝固不全のため止血不良となり新生子時での死亡が多いと報告されている。

一方、重度貧血及び血腫等の原因が薬剤性によるものは人では、薬剤過敏反応と考えられ、治療上、最初に疑い否定できるかどうかをチェックすることが重要とされている。チェックする項目として好酸球増多、肥満細胞の関与の有無、その他の症状を総合的に判断することとされている。

薬剤性の過敏症及び血小板減少症のメカニズム（図1）<sup>3)</sup>は、①薬剤が投与され、抗原として樹状細胞に認識されると抗原提示されたTリンパ球よりインターロイキン4（以下、IL4）が放出されBリンパ球よりIgE抗体が産生される。②そのIgEが肥満細胞に結合し、抗原刺激によりヒスタミンやインターロイキン5（以下、IL5等）を放出する。IL5により好酸球は増殖活性化し、組織障害性物質を放出する。ヒスタミンや組織障害性物質により薬剤過敏反応が進行し、肝機能障害、好酸球増多、白血球数増、発熱、発汗、浮腫等の症状を示す。③また、肥満細胞と好酸球から血小板活性化因子を放出し、活性化した血小板は薬剤と結合し、樹状細胞や肥満細胞を刺激する。抗原認識された薬剤が繰り返し投与されると、慢性的に血小板が消費されるサイクルが継続し、血小板減少症となる。

今回、管内で好酸球増多を伴う複数の血腫を呈した黒毛和種子牛1頭について報告する。

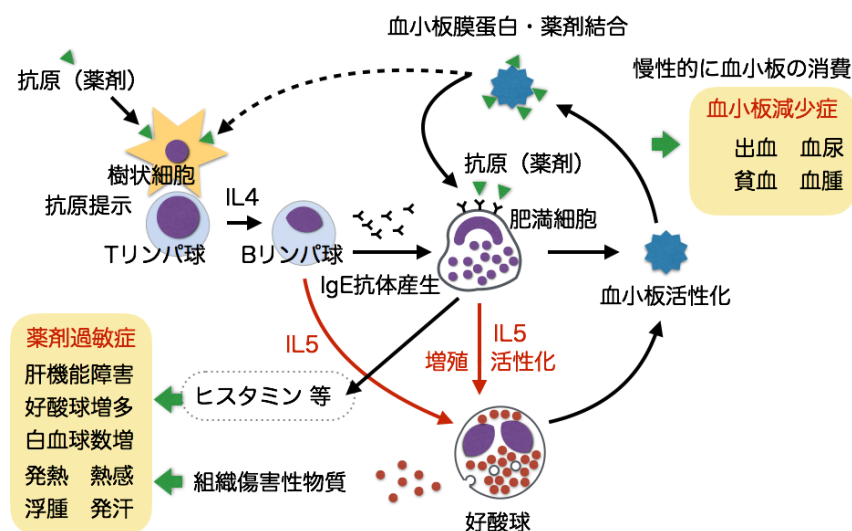


図1 薬剤性の過敏症 及び 血小板減少症のメカニズム

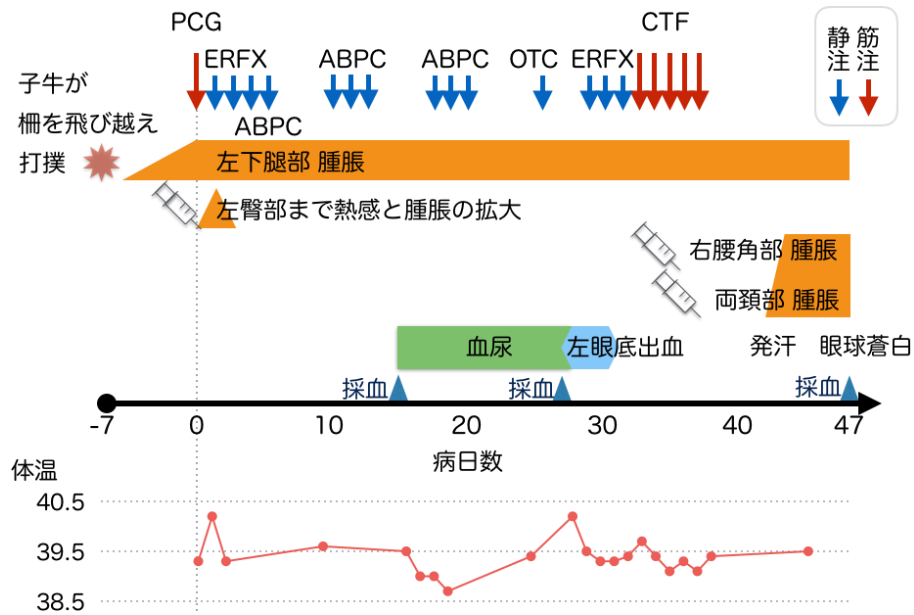


図2 発症牛の発生経過（抗生物質投与と臨床症状）

発症農場は黒毛和種30頭を飼養し、繋留方式はタイストールとパドック、繁殖素牛は主に鹿児島県から導入していたが、近年は導入していない。

発症牛の発生経過（図2）は、6か月齢子牛が柵を飛び越え打撲し、7日後に左下腿部が腫脹したため、診療依頼があり、ペニシリン（PCG）を投与したところ、翌日に発熱、左臀部までの熱感と腫脹の拡大を呈した。その後、発熱と下腿部の腫脹が継続したため、細菌感染を疑い、エンロフロキサシリン（ERFX）、アンピシリン（ABPC）、オキシテトラサイクリン（OTC）を投与した。その治療中に血尿と眼底出血を呈した。その後も、下腿部の腫脹が継続したことから、セフトリオフル（CTF）を投与した。その筋肉注射部位である右腰角部と両頸部に著しい腫脹と発汗がみられ（図3）、47病日に眼球蒼白を呈した。



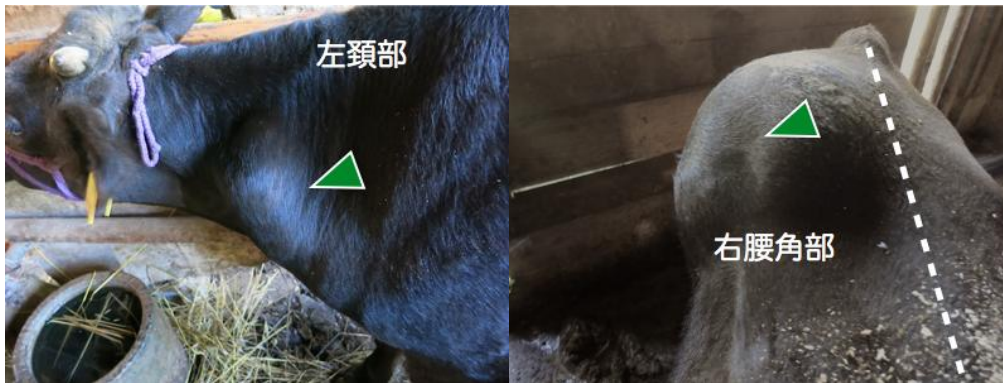


図3 発症牛（45病日）の血腫部位

## 2 材料及び方法

調査頭数は複数の血腫を呈した牛1頭、雄、2016年1月生まれである。調査期間は2016年8月から10月までであり、予後不良後、鑑定殺を実施した（47病日）。検査材料は血液及び生体であり、血液は頸静脈より採取した（15、28、47病日）。検査項目はEDTA加血を血液一般及び血液塗抹検査に供した。血清は血液生化学検査に供した。剖検より得られた腫脹部、リンパ節及び脾臓は細菌検査を行い、腫脹部、リンパ節及び主要臓器についてはHE染色後、鏡検を実施した。また、父系と母牛の出血に関する遺伝病保因情報について調査を行った。

## 3 結果

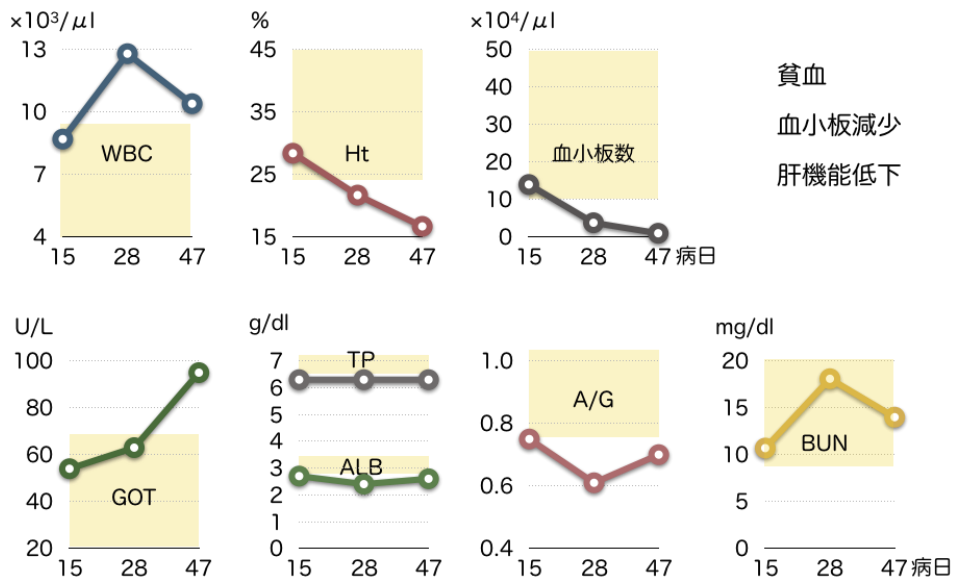


図4 血液一般及び生化学検査

(1) 血液一般及び生化学検査

黄色の四角は正常範囲である。白血球数及びGOTは47病日に増加がみられた。ヘマトクリット(Ht)及び血小板数は28、47病日と著しく減少した。血清中の総タンパク(TP)、アルブミン(ALB)、A/G比は低値を示した。尿素窒素(BUN)は正常範囲であった(図4)。

(2) 好酸球数、好酸球比 及び 空胞・濃染顆粒を含む好酸球の割合と好酸球塗抹像  
 発症牛の好酸球数は、47病日に増加がみられた。臨床症状に異常がみられず、寄生虫の感染がみられない管内の黒毛和種繁殖雌牛では5%未満であるのに対し、発症牛の好酸球比は28病日の2.2%から、47病日の15.5%へ増加した(図5)。

図5の左図は健常牛の好酸球である。中央及び右図の2つは発症牛の好酸球である。好酸球の核が濃染され、好酸球の細胞質内に白く抜けた空胞がみられるものと好酸球顆粒の密度が高くなりエオジンが濃染するもの、もしくはその両方がみられた。空胞含むもしくは顆粒密度の高い好酸球は、28病日で、すでに28.6%あり、47病日で69.8%を占めていた。

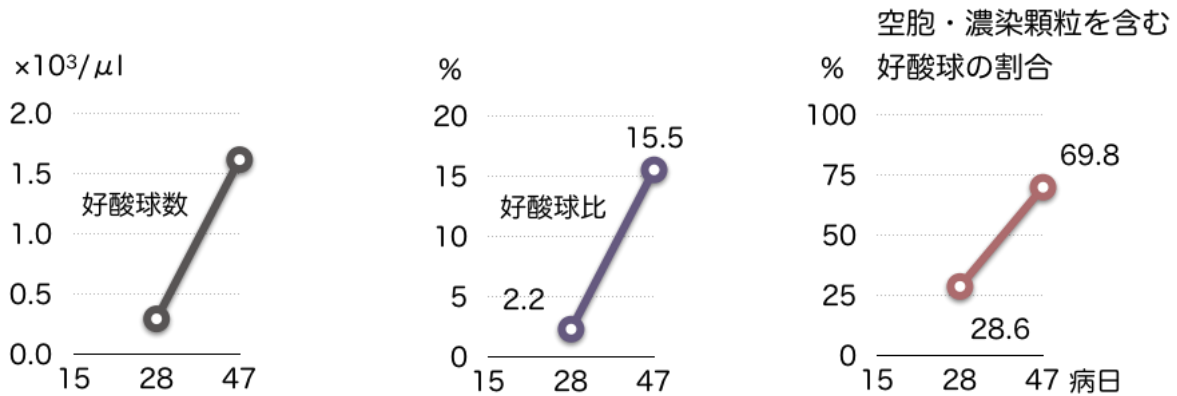


図5 好酸球数、好酸球比 及び 空胞・濃染顆粒を含む好酸球の割合



図6 好酸球塗抹像

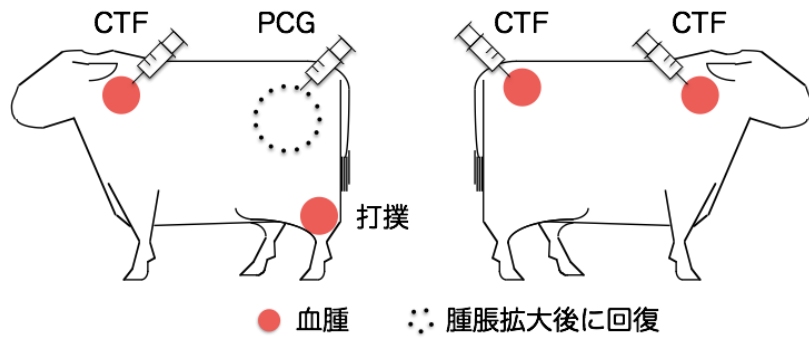


図7 血腫形成及び筋肉注射の部位

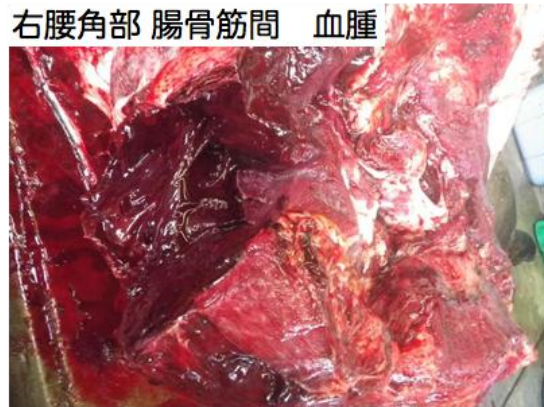
(3) 病理解剖所見

病理解剖所見は体表では、打撲した左下腿部、筋肉注射部位である右腰角部及び両頸部に腫脹がみられた（図7）。腫脹部は全て拳大から小二頭大の血腫であった（図8）。その周囲には膠様変性がみられた。腹腔内では脾臓の萎縮扁平化がみられた。リンパ節（浅頸、腸骨下、肝門、腎門、大腿）と膀胱漿膜面に出血と膠様変性がみられた。

左頸部血腫剖面



右腰角部 腸骨筋間 血腫



脾臓 萎縮扁平化



大腿リンパ節剖面 出血

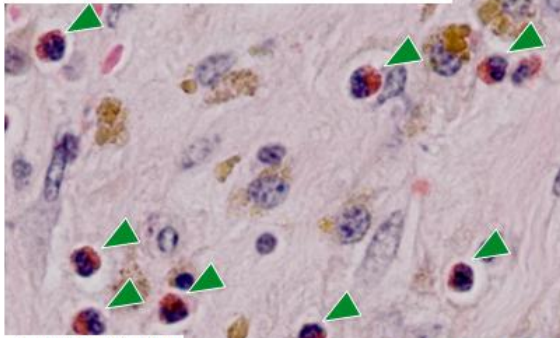


図8 病理所見写真

(4) 病理組織学的所見 (図9)

病理組織学的所見では、左頸部血腫周囲の膠様変性部位と脾臓と左大腿リンパ節に好酸球の浸潤がみられた。右腰角部の腸骨筋間の血腫中心部に肥満細胞の浸潤がみられた。また、血腫部には弾性線維の形成不全がみられた。

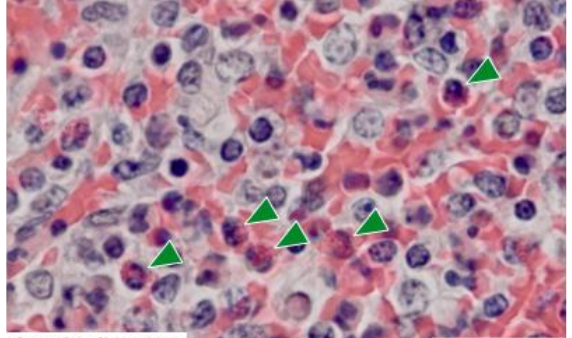
左頸部血腫部周囲の膠様変性



好酸球浸潤

HE ×400

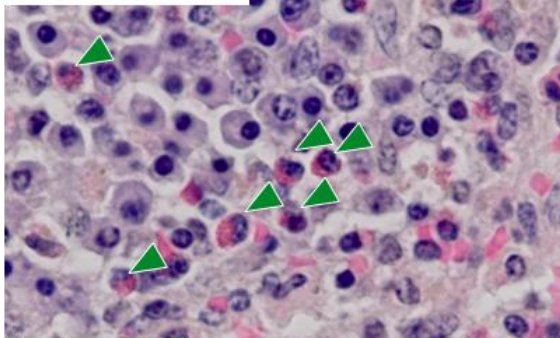
脾臓



好酸球浸潤

HE ×400

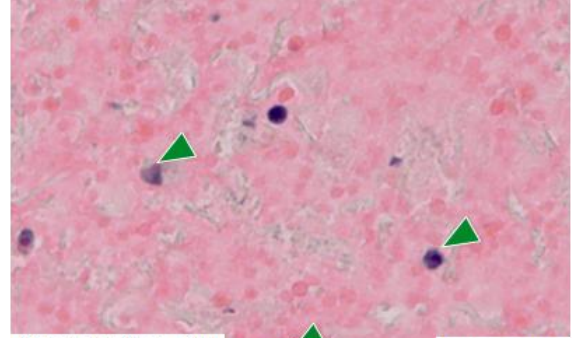
左大腿リンパ節



好酸球浸潤

HE ×400

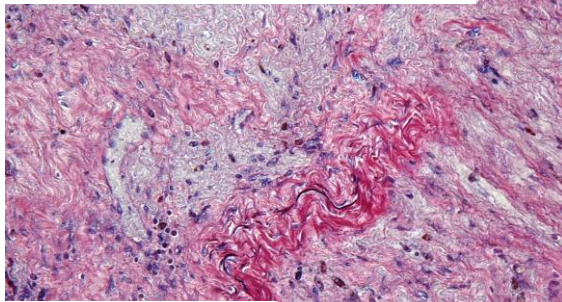
右腰角部：腸骨筋間の血腫中心部



肥満細胞浸潤

HE ×400

右腰角部：腸骨筋間の血腫中心部



弾性線維形成不全

PTAH×200

右腰角部：腸骨筋間の血腫周辺部

弾性線維形成不全

PTAH×200

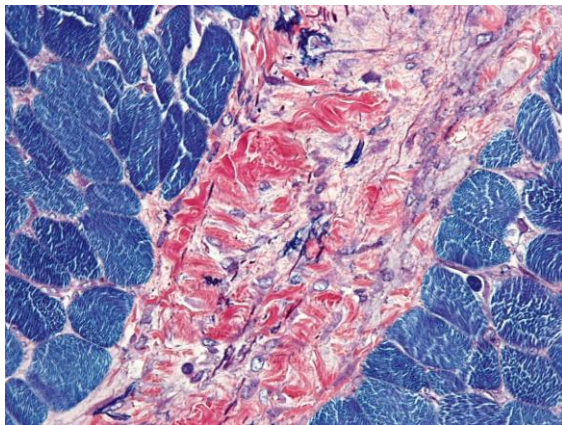


図9 病理組織写真

#### (4) その他の検査結果

腫脹部、リンパ節及び脾臓の細菌検査で有意菌は検出されなかった。病理解剖、病理組織及び血液塗抹検査で寄生虫の関与を疑う所見はみられなかった。また、父系と母牛の遺伝病保因情報調査では、血腫に関わるチェディアックヒガシ症候群と第13因子欠損症、貧血に関わるバンド3欠損症について保因は認められなかった。

#### (5) 管内の他の農場の繁殖雌牛での薬剤過敏反応と抹消血中の好酸球の調査

A農場の牛はペニシリンを投与後、注射部位の腫脹拡大を呈した。B農場の牛はワクチン接種2日後に流産した(表1)。この2頭の好酸球比と空胞及び濃染顆粒を含む好酸球の割合は高い値を示した。A農場の牛は投与中止後、速かに回復した。B農場の牛の前産の子牛はペニシリンで治療直後に顔面浮腫がみられた。

表1 管内の他の農場の繁殖雌牛での薬剤過敏反応と好酸球

	A 農場 #5561	B 農場 #6350
投与前	右下脛腫れ	妊娠
投与薬剤 (im)	ペニシリン	不活化6種混合ワクチン
投与翌日の症状	腫脹拡大	流産 (8か月齢)
WBC $\times 10^3/\mu\text{l}$	5.8	6.9
好酸球比 %	16.1	12.7
空胞・濃染顆粒を含む好酸球割合 %	95.0	45.8
備考	本牛は投与中止後回復	#6350の前産の子牛はPCG治療後顔面浮腫

#### 4 考察

本症例はペニシリン投与により発熱を呈し、オキシテトラサイクリン及びアンピシリンの投与により発熱、眼底出血、血色素尿を呈し、セフトリオキサールの投与により、好酸球比の増加、血腫、重度貧血、リンパ節、脾臓に肥満細胞と好酸球の浸潤が認められた。これらの症状がみられたことから、薬剤過敏症及び薬剤性血小板減少症に合致する点が多いと考えられる。本症例ではエンロフロキサシンに対する副反応は見られなかった。ペニシリンに副反応を示す個体はアンピシリン及びセファロスポリン系にも反応を示すことがあると報告されていることから、今回、セフトリオキサールに反応したことは報告と一致する。

また、管内の黒毛和種の母娘の間において、母牛はワクチン接種後に流産し、子牛はペニシリン投与後に脛腫れを引き起こし、好酸球比の増加及び空胞・濃染顆粒の好酸球割合の増加がみられ、複数の血腫がみられた牛と類似する点が多く、母子ともに薬剤過敏反応を示した可能性があると考えられる。これらの薬剤過敏の体質は遺伝性の可能性も否定できない。

#### 5 今後の対応

薬剤投与により血腫、浮腫、流産等の発症歴のある牛について過敏反応の確認、軽減、防止のため、空胞、濃染顆粒を含む好酸球の存在と薬剤高感受性との関連性を調査する必要性があると考えられる。

参考文献

- 1) M Shiraishi, H Ogawa, M Ikeda, S Kawashima, K Ito. : J Vet Med Sci, 64(9), 751-60, 2002
- 2) C-H TU, M Ikeya, T Wada, M Goto, I Nonaka, K Mikawa, T Ito, K Uchida, R Yamaguchi, T Murakami, Y Kaseda, H Ogawa. : J Jan Vet Med Assoc, 49(4), 237-240 1996
- 3) **医学免疫学** 改訂11版:16章, 540-541, 2009