好酸球増多を伴う血腫を呈した黒毛和種子牛の症例報告（第２報）

京都府丹後家畜保健衛生所　坂田貴洋、田中義信、川島康成

はじめに

平成 28 年に薬剤過敏を起因とした好酸球増多を伴う多発性血腫を呈した黒毛和種子牛の事例について報告した（前症例）。平成 29 年度においても類症事例に遭遇したので、その概要を報告する。同時に、本症例と前症例との比較検討も実施した。

発生農場は黒毛和種繁殖を主体とした約 200 頭規模で、繋留方式はタイストールとパドックである。繁殖素牛は主に鹿児島県及び岡山県から導入していたが、１年間は導入していない。

発症牛の発生経過は 10 ヶ月齢の去勢子牛が柵を乗り越え、飼槽に仰臥姿勢で嵌まり込み、全身に打撲を負った（2017 年 10 月 30 日）。同日救出し、直後より体幹の腫脹を認めたため、抗生剤等（ペニシリン、セファゾリン、デキサメサゾン）による治療を２日間行った（初診時、２診時）。その後は、3～5 診時（打撲後）にペニシリンのみ、７診時（打撲後 8 日目）にはデキサメサゾンで治療した。その間、体幹の腫脹は消失したが右下腿部の腫脹と跛行が改善されず、8～12 診時（打撲後 31～37 日目）にペニシリン治療を再開（1 日 1 回左頚部に筋肉注射）したが、右下腿部の腫脹は改善せず、右後肢の跛行と負重不可により予後不良と判断した（打撲後 42 日目）。

材料及び方法

調査頭数は血腫を呈した牛 1 頭、雄、2016 年 12 月生まれ（10 ヶ月齢）である。調査期間は 2017 年 10 月から 12 月までであり、予後不良後、鑑定殺を実施した（打撲後 42 日目）。検査材料は血液及び生体であり、血液は頚静脈より採取した（打撲後 9、31、38、42 日目）。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、父系に関する遺伝病保因情報について調査を行った。

本症例における臨床症状、治療経過およびすべての検査結果について前症例と比較した。

結果

（１） 臨床症状及び治療経過の比較

本症例、前症例いずれも体幹・下腿部が腫脹し、腫脹部位は熱感、疼痛を認めた。また、腫脹した下腿部側が免重傾向にあった（写真１～４）。その他、前症例では眼底出血や血尿など、重度の貧血が認められたが本症例では認められなかった。

本症例



写真１：左臀部～背部の腫脹

前症例



写真２：両腰角部の腫脹



写真３：右下腿部及び大腿部の腫脹



写真４：左下腿部および大腿部の腫脹

（２） 治療経過の比較

本症例では、ペニシリン系とセフェム系の２種類の抗生剤を11日間投与し、初診時、２診時、７診時にステロイド系抗炎症剤を投与した。前症例では、ペニシリン系、ニュ

ーキノロン系、テトラサイクリン系など５種類の抗生剤を２０日間投与し、初期のみステロイド系抗炎症剤を投与した（図１）。



図１　治療経過の比較

（３） 血液一般及び生化学検査の比較

黄色の四角は正常範囲である。前症例では白血球数は増加傾向、ヘマトクリット値(Ht)は著しい減少、A/G比は低値で推移したのに対し、本症例ではいずれもほぼ正常範囲であった。GOTは両例とも増加傾向にあった（図２）。

その他の項目は本症例、前症例とも正常範囲内であった。

（４） 好酸球数、好酸球比及び空胞を含む好酸球の割合と好酸球塗抹像の比較

前症例では好酸球数及び好酸球比（好酸球の白血球中百分比）に急激な上昇を認めたが、本症例では認められなかった。

写真５は健常牛の好酸球、写真６、７には空胞を含む好酸球と空胞と濃染顆粒を含む好酸球を示した。前症例では全好酸球数に対する、空胞と濃染顆粒を含む好酸球の割合が上昇したのに対し、本症例では濃染顆粒を含む好酸球は認めず、空胞を含む好酸球のみ認められた。（図３）

好酸球以外の白血球像は正常であり、百分比も正常範囲であった。

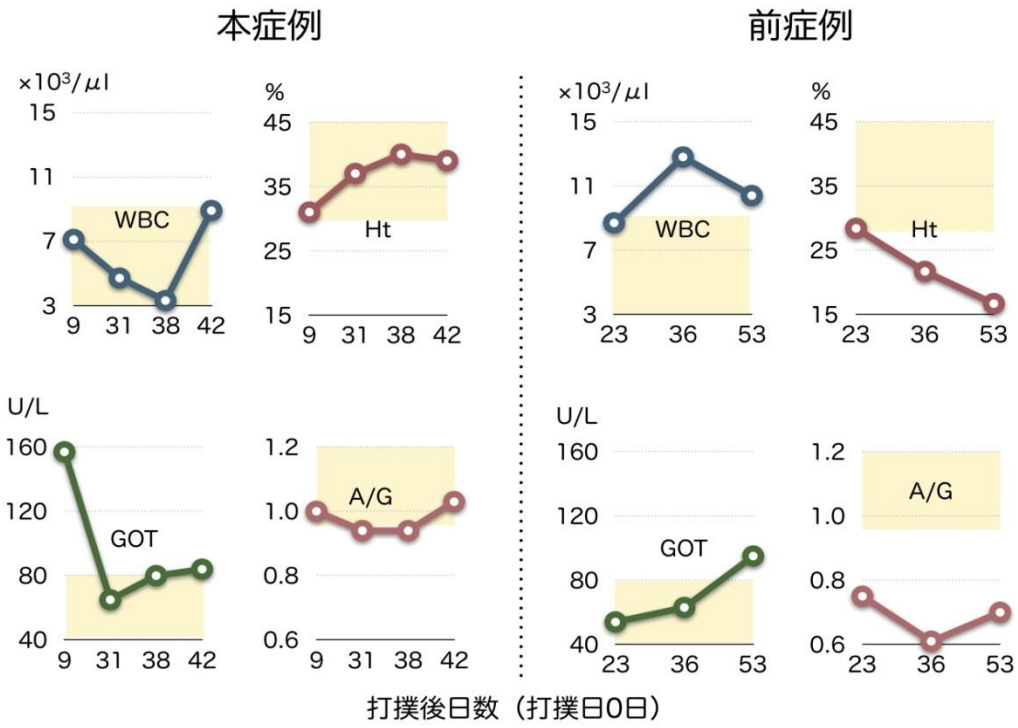


図２　血液一般及び生化学検査の比較

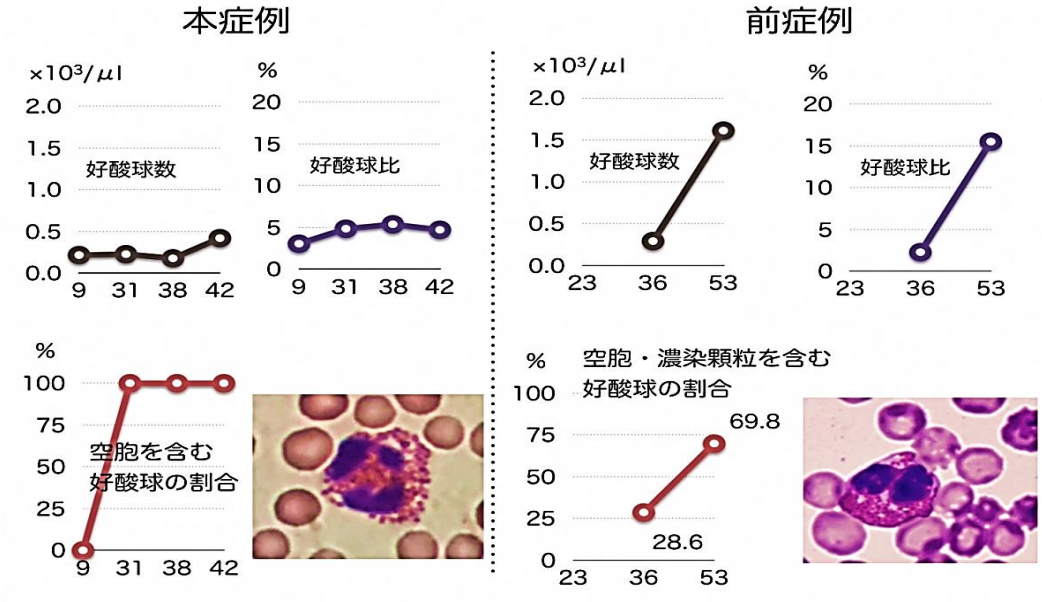


図３　好酸球数、好酸球比及び空胞を含む好酸球の割合と好酸球塗抹像の比較

（健常牛）

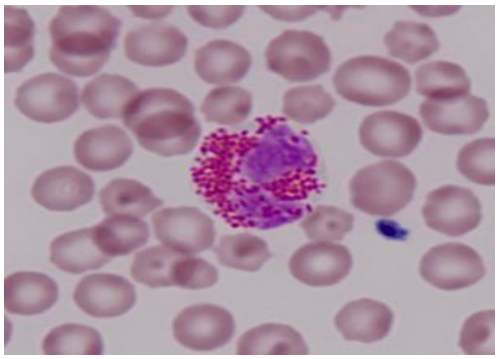


写真５：正常好酸球

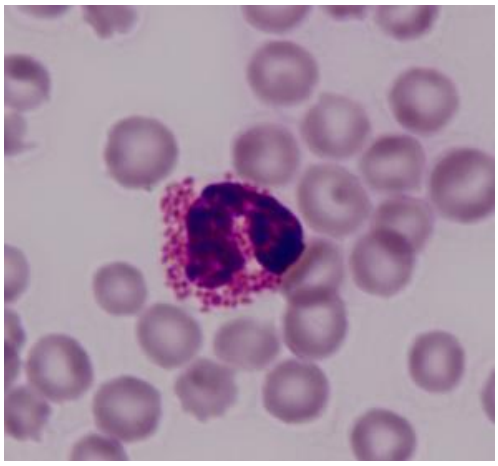


写真６：空胞含有好酸球

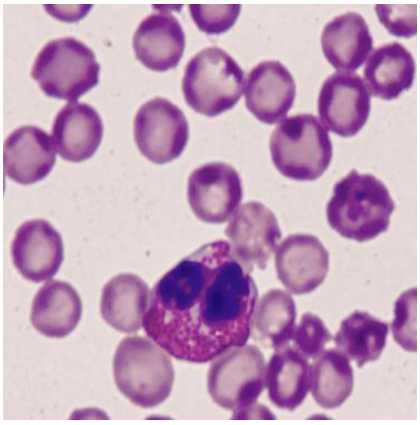


写真７：空胞含有及び濃染好酸球

（３）病理解剖所見の比較

本症例、前症例とも、打撲した下腿部は著しく腫脹し血腫が形成されていた。筋肉注射部位である左頚部（三角筋）は、前症例では血腫形成が認められたが、本症例では血腫は認められず、筋間水腫が認められた。

その他、前症例で認められた皮下出血は本症例では認められなかった（写真８～１３）。

本症例　　前症例

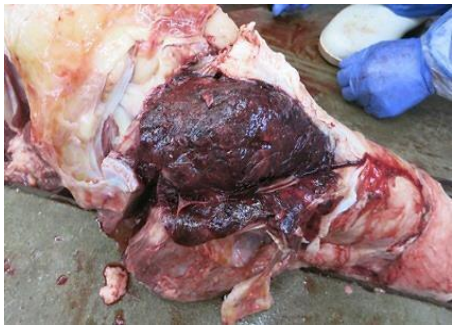


写真８：右下腿部打撲部位の血腫



写真９：左下腿部打撲部位の血腫



写真１０：左頚部注射部位の筋間水腫



写真１１：右頚部注射部位の血腫



写真１２：皮下出血なし



写真１３：皮下出血

（４）病理組織学的所見の比較

病理組織学的所見では、血腫周囲部は両例とも好酸球の浸潤を認めた。血腫部位はいずれも出血像と一部線維化を認めたが、肥満細胞の浸潤は前症例にのみ認めた。

また、前症例では注射部位近接とそれ以外のリンパ節でも好酸球の浸潤を認めたが、本症例では注射部位近接のリンパ節にのみ好酸球の浸潤が認められました（写真１２～１７）。

本症例

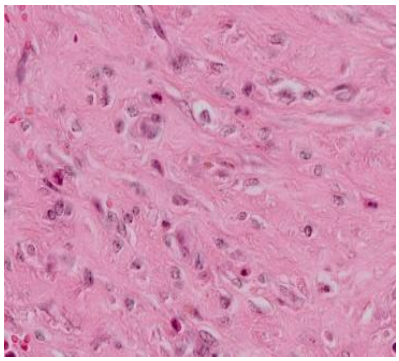


写真１４：打撲血腫周囲に好酸球浸潤

前症例

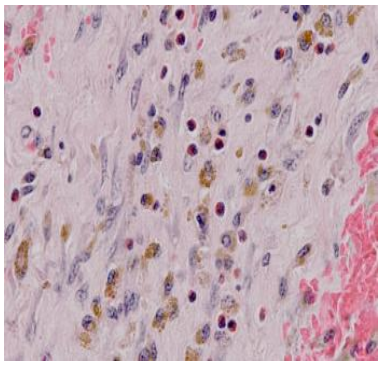


写真１５：打撲血腫周囲に好酸球浸潤

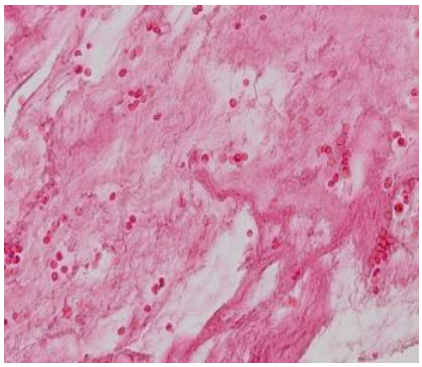


写真１６：血腫部に出血像と一部繊維化
肥満細胞なし

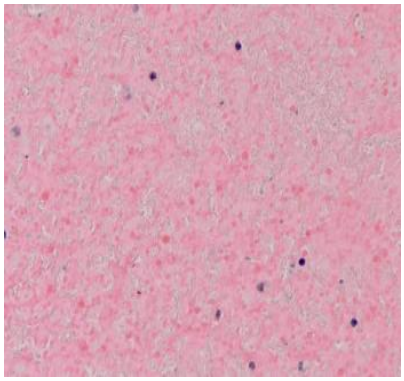


写真１７：血腫部に肥満細胞が浸潤

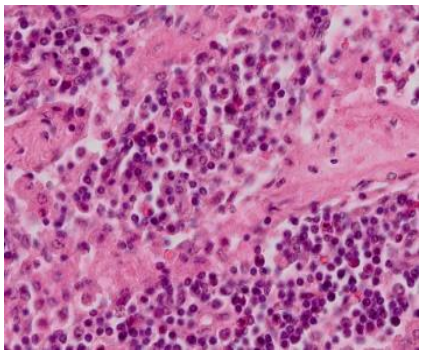


写真１８：左浅頚リンパ節
に好酸球浸潤

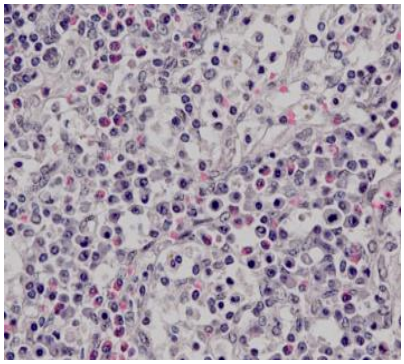


写真１９：右浅頚リンパ節
に好酸球浸潤

（５）その他の検査結果

両例とも腫脹部、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認められなかった。また、父系はたまたま同じ芳之国であり、その遺伝病保因情報では、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。

考察

薬剤性の過敏症及び血小板減少症のメカニズム（図４）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。

図４　薬剤性の過敏症及び血小板減少症のメカニズム

前症例では 30 頭規模の黒毛和種繁殖農場で飼養されていた 6 か月齢の雌子牛が、本症例と同様に、柵を飛び越え、全身に打撲を負った。その後、初期のみステロイド系抗炎症剤（デキサメサゾン）を投与されたが、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、セフチオフルの投与により、白血球数、好酸球数及び好酸球比の増加、下腿部と注射部位の血腫、重度貧血（ヘマトクリット値低下）、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察した。

一方、本症例ではペニシリンとセファゾリンの２種類の抗生剤の使用に加え、初診時、

２診時および７診時にデキサメサゾンを投与した。しかし、前症例とは異なり、注射部位に血腫は形成されず、白血球数、好酸球数及び好酸球比は増加せず、貧血症状はなかった（ヘマトクリット値正常)。下腿部の打撲部の熱感、疼痛、免重、血腫形成及び血腫周囲に好酸球浸潤は共通していた。

前症例では、細胞質に空胞を持ち好酸球顆粒の密度が高くなりエオジンが濃染する好酸球の割合が 69.8%へ増加したが、本症例では空胞を持つ好酸球のみ観察された。これは薬剤への一定の生体反応はあったが、好酸球は高度に活性化されなかった可能性を示している。また、注射部位においても前症例は血腫が形成され、その血腫部には肥満細胞の浸潤が認められたが、本症例では筋間水腫のみで肥満細胞の浸潤は認められなかった。さらに、前症例では全てのリンパ節で好酸球の浸潤が認められたのに対し、本症例では筋肉注射部位近傍の左浅頚リンパ節のみに好酸球が浸潤し、右浅頚リンパ節には認められなかった。これは、ステロイド性抗炎症剤の併用を前症例は初回のみで本症例では３回使用しているため、薬剤が抗原として認識はされるものの、ステロイド系抗炎症剤の投与による免疫抑制作用から、B リンパ球からの IgE 抗体を産生、肥満細胞からのヒスタミンとインターロイキン５の放出が抑制された結果、好酸球の増殖活性化が抑制され、著しい薬剤過敏反応が起こらなかったものと推察する。また、肥満細胞と好酸球からの血小板活性化因子の放出も抑制されたため、血小板減少症による止血異常や貧血の症状も呈しなかったものと考えられる（図５)。

以上の事例経験と免疫学的知見から、打撲による腫脹の類症事例に遭遇した際に薬剤過敏反応を進行させないために、当所では以下の①～④のように診療方針を定めている。①全身性の打撲を負った際に開放創がなく、打撲部の腫脹のみの場合には、冷罨法など湿布薬による外用治療のみを行う。②姿勢や歩様異常が認められた場合には、運動制限とともにステロイド系抗炎症剤の投与を行う。③７日間以上腫脹が継続した場合には、末梢血好酸球割合と像を確認の上、薬剤過敏歴に注意しながら抗生剤を慎重使用する。④以降、腫脹部の拡大や注射部腫脹、貧血が認められた場合には抗生剤使用を中止し、外用治療のみを行う。

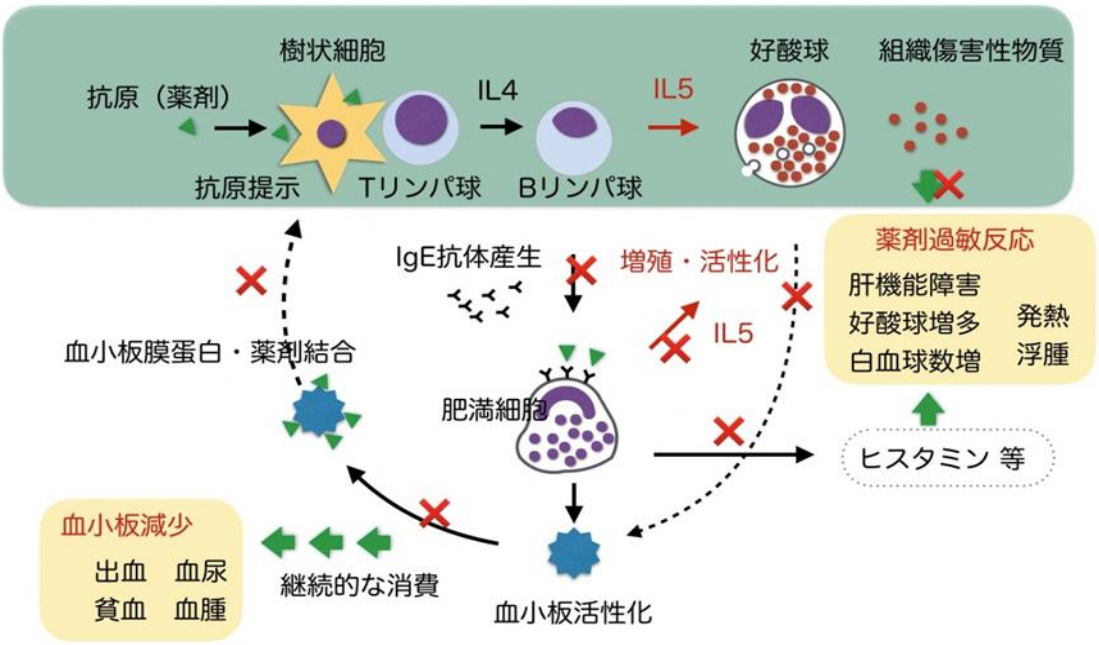


図５　本症例における生体反応の考察

参考文献

１）**医学免疫学** 改訂 11 版:16 章, 540-541, 2009