ホルスタイン種経産牛における子宮蓄膿症を伴う 非定型単胞性顆粒膜細胞腫の一例

小宮誠子¹⁾ 大澤健司¹⁾ 三田能理子²⁾ 植木淳史²⁾ 清水祥子¹⁾
加藤弘毅¹⁾ 阿南智顕¹⁾ 佐々木 淳¹⁾ 御領政信¹⁾ 居在家義昭¹⁾

¹⁾岩手大学農学部獣医学科, ²⁾小岩井農牧(株)小岩井農場技術研究センター

Atypical monocystic granulosa-theca cell tumor accompanied by pyometra in a Holstein cow

S. Komiya¹⁾, T. Osawa¹⁾, N. Mita²⁾, A. Ueki²⁾, S. Shimizu¹⁾,
K. Kato¹⁾, T. Anan¹⁾, J. Sasaki¹⁾, M. Goryo¹⁾ and Y. Izaike¹⁾

¹⁾Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University

²⁾Technical Research Center, Koiwai Noboku Co. Ltd.

要 約 長期発情不明のホルスタイン種経産牛 (12歳、710 kg) について、臨床的および病理学的に検索した。最終分娩月日は2007年7月16日であり、同年10月16日に直腸検査を実施したところ、左卵巢の巨大な腫瘍物と、子宮の膨満感ならびに波動感が触知された。腔検査および超音波検査により左卵巢に巨大嚢胞と右卵巢に黄体を有する子宮蓄膿症と診断し、プロスタグランジンF₂ 類似体製剤を投与した。同年10月23日、30日、そして11月6日にかけて次第に子宮内の貯留物が減少し、腔内の白濁粘液も消失したものの、左卵巢の嚢胞は直径約20 cmに達した後、その大きさを維持した。同年12月18日に病理解剖を実施したところ、子宮内膜における慢性炎症所見とともに、左卵巢においては18.0 × 15.5 × 12.0 cmの単一嚢胞が観察された。嚢胞の重量は1980 gで、その内部には計1983 mlの黄褐色で透明な液体を有していた。左卵巢は卵円形で波動感があったものの、内容液を抜いたところ膜状の扁平な構造物となり、重量は77 gと減少した。嚢胞壁は1 mm未満であり、卵胞、黄体はともに認められなかった。右卵巢には退行黄体とともに機能性黄体が認められた。病理組織学的には左卵巢に顆粒膜細胞と卵胞膜細胞の増生が見られ、顆粒膜卵胞膜細胞腫と診断された。以上の結果から本症例は、子宮蓄膿症を伴う片側性の非定型単胞性顆粒膜細胞腫であり、対側卵巢が機能している症例であると推察された。

——キーワード：嚢腫卵胞、顆粒膜細胞腫、ホルスタイン種経産牛、子宮蓄膿症

家畜臨床誌 31(1):24-29, 2008

ABSTRACT A 12-year-old multiparous Holstein cow weighing 710 kg that had shown no signs of estrus after the last calving on July 16, 2007 was subjected to clinical and pathological observations. On October 16, rectal palpation showed a large mass in the left ovary, and a distended and flaccid uterus. Vaginal examination and ultrasonography revealed pyometra with a cystic left ovary and a right ovary with corpora lutea. The administration of a prostaglandin F₂ analog alleviated the pyometra by November 6; the left ovary cyst grew to about 20 cm diameter, and maintained that size. An autopsy on December 18 revealed chronic inflammation of the

Received 5 February 2008/ Accepted 25 February 2008

* Correspondence to: T. Osawa, Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University, Morioka, 020-8550, Japan (〒020-8550 岩手県盛岡市上田3-18-8 岩手大学農学部獣医学課程)
E-mail: osawa@iwate-u.ac.jp

endometrium and a single large cyst (18 × 15.5 × 12 cm) in the left ovary. The cyst (1980 g) contained 1983 ml of a limpid yellowish-brown liquid. The ovary became flattened and weighed 77 g after aspiration of the liquid. The cyst wall was less than 1 mm thick and the ovary had no follicle or corpus luteum. The right ovary had a regressing and a functional corpus luteum. The left ovary cyst was diagnosed as granulosa-theca cell tumor by histopathological analysis. This cow was considered to have a unilateral monocystic granulosa-theca cell tumor accompanied by pyometra, with a functional corpus luteum in the right ovary.

——Key Words : cystic follicle, granulosa-theca cell tumor, Holstein cow, pyometra

.....Jpn. J. Vet. Clinics 31(1):24-29, 2008

緒 言

顆粒膜細胞腫は牛における卵巢腫瘍の大部分を占め [14]、その発生は老齢牛で多いが [18]、育成牛 [21] や新生子牛 [5]、周産期の牛 [8] にも認められる。一般的には片側性で、ステロイドホルモンを産生する腫瘍である。臨床症状として無発情、持続性発情、思牡狂、あるいは雄性化行動などの異常周期、異常行動を示すことが知られている [2]。疾患卵巢の典型的所見として多胞性の蜂巢様構造があげられる [11]。

一方、子宮疾患は受胎率の低下、初回授精の遅延、空胎期間の延長、および廃用牛の増加に大きく関与して、農家経営を圧迫する繁殖障害である [10]。その一つである子宮蓄膿症は、化膿性子宮内膜炎に由来する膿汁、あるいは膿性滲出液が貯留して排泄されない状態を指す [13]。

顆粒膜細胞腫の原因には不明な点が多い。また、子宮蓄膿症を併発した顆粒膜細胞腫に関する報告は見当たらない。今回、子宮蓄膿症を伴った、非定型単胞性顆粒膜細胞腫の症例に遭遇したのでここに報告する。

症 例

症例は、岩手県内のA農場にて飼養の1995年6月21日生まれ(12歳、8産)のホルスタイン種経産牛(体重710 kg)である。2007年7月16日、双子分娩時に胎盤停滞と低Ca血症を併発した。同年7月19日、胎盤は自然に排出されたものの第四胃左方変位を発症し、7月21日に外科的手術により治癒した。最終分娩以降発情徴候が認められず、一度も授精されなかったことから同年10月15日に直腸検査を実施したところ、左卵巢にハンドボール大の波動感のある腫瘤を触知した。翌10月16日の腔検査にて腔内におよそ200 mlの白濁した膿性粘液を認めた。Williamsら [23] による膿汁スコア(0 = 透明あるいは半透明の粘液; 1 = 白濁膿汁の薄片が混入する粘液; 2 = 白濁膿汁が全体の50%以下を占める粘液; 3 = 白、黄、あるいは血液色がかかった膿汁が全体の50%以上を含む粘液)ではスコア3と判定された。膿汁の塗抹鏡検で

は多数の好中球が観察された。また、子宮外口は閉鎖していた。直腸検査では子宮全体に波動感があり、内容物が移動するため左右の子宮角の大きさは一定しなかった。超音波診断装置(SSD-500、アロカ株式会社、東京)によるBモード画像観察において、子宮内に全体として可動性のエコー輝度の低い領域の中にエコー輝度の高い粒子が多数観察できる、典型的な膿汁所見が得られた(図1a)。また、右卵巢には直径20 mmの卵胞ならびに直径24 mmの黄体が観察され、左卵巢は直径約15 cmで波動感があり、超音波画像ではエコー輝度の低い領域が観察された(図1b)。

以上の所見から子宮蓄膿症と診断し、同日プロスタグランジンF₂類似体(PG)製剤であるジノプロストを20 mg筋肉内投与した。10月23日には腔内の膿汁がやや透明化し、貯留粘液量が約20 mlへと減少した。またこの時点において子宮内に貯留していた膿汁は消失していた。11月6日には腔粘液はさらに透明感を増し、左卵巢の囊胞は直径約20 cmであった。貯留物の超音波画像所見に変化は見られなかった。右卵巢では排卵後の新たな黄体形成が認められた。血漿中プロゲステロン濃度

図1 10月16日、直腸壁を介した左右子宮角(a)(左: 左子宮角、右: 右子宮角)と左卵巢(b)の超音波断層画像。子宮の膨大ならびに典型的な膿汁所見(夜間における吹雪様所見)が認められる(a)。左卵巢の巨大囊胞内にエコー輝度の低い領域が認められる(b)。

図2 右卵巣の動態および血漿中プロゲステロン濃度の推移。10月16日に認められた黄体が同月23日に消失し、それに伴いプロゲステロンが1.0 ng/ml未満に低下した。11月30日に認められた直径48 mmの囊腫卵胞は12月4日以降、黄体化したものと判断された。*PG：PGF₂ 製剤20 mg筋注。

図3 左右卵巣と子宮。左卵巣は著しく巨大化し、内部に液体が貯留している。表面に卵管が認められる。また子宮には潰瘍状病変が認められる。

は10月16日の時点では5.0 ng/mlであったが、10月23日の黄体消失に伴って1 ng/ml未満に低下し、その後の黄体形成とともに上昇した(図2)。

同年11月27日の超音波画像診断では、右卵巣に直径30 mmの黄体と47 mmの囊腫卵胞が認められた。左卵巣における囊胞は直径約20 cmで、貯留物の超音波画像所見は11月6日時点での所見から変化が認められなかった。翌11月28日から隔日で超音波検査による経過観察を行ったところ、右卵巣の囊腫卵胞が直径50 mmになり、卵胞壁が12月4日以降3 mm以上になったことから黄体囊腫化したものと判断した。一方、左卵巣における囊胞は直径約20 cmで大きさに変化はなく、貯留物の超音波画像所見にも変化が認められなかった。

12月18日、放血による安楽殺の後に病理解剖を実施し

図4 左卵巣から吸入した液体(a)および吸引後の左卵巣(b)。黄褐色で透明な液体が1983 ml得られ、内容液吸引後の卵巣は扁平状の構造物であった。

たところ、巨大化した囊胞性の左卵巣と、黄体を伴う右卵巣を確認した。左卵巣は18.0 × 15.5 × 12.0 cm、1980 gであった(図3)。卵巣膜の厚さは約1 mmであり、内容液を吸引したところ、透明で黄褐色の液体が1983 ml得られ、液体を除去した後の左卵巣は扁平であり、その重量は77 gであった(図4)。肉眼的に卵胞や黄体は認められず卵巣囊の癒着が認められた。右卵巣の大きさは5.7 × 3.0 × 2.5 cmであり、直径それぞれ28 mmと20 mmの黄体2つとともに、卵巣囊における癒着が認められた。左右の子宮角の幅はそれぞれ1.8 cmおよび2.5 cmであった。右子宮角と子宮体の内膜面および子宮小丘部には潰瘍状病変が観察された(図3)。

病理組織学的には、左卵巣は囊腫の膜が線維性結合組織からなり、顆粒膜細胞の増殖が認められた。腫瘍組織

a

b

図5 左卵巢 (a) および子宮 (b) の病理組織写真 (×200; HE染色)。左卵巢は顆粒膜細胞の腫瘍性増殖と顆粒膜細胞に囲まれた好酸性のタンパク物質 (Call-Exner小体; 矢印)、さらに線維芽細胞の増殖が認められる (a)。子宮はリンパ球や形質細胞の浸潤、線維芽細胞と血管の増生が認められ、慢性炎症像を呈している (b)。

はロゼット型、索状型、およびび慢型を呈していた。顆粒膜細胞に囲まれた好酸性タンパク質であるCall-Exner小体や線維芽細胞の増生も認められた (図5a)。また壊死組織や出血も確認された。子宮内膜はリンパ球、形質細胞、マクロファージなどの炎症細胞の浸潤とともに、線維芽細胞と血管の増生が見られ、慢性炎症像を呈していた (図5b)。

考 察

今回我々は、左側卵巢に直径18~20 cmの巨大な単一嚢胞を有し、子宮蓄膿症を併発するホルスタイン種経産牛に遭遇した。本症例では単一嚢胞の卵胞膜は1 mm未満とごく薄く、超音波所見によりその内腔が液体で満たさ

れていることが確認できたこと、また右卵巢に認められた黄体がPG製剤により退行したことから、临床上左卵巢における単一嚢胞を巨大な嚢腫卵胞と疑った。しかしながら病理組織学的には、顆粒膜細胞と卵胞膜細胞の腫瘍性増殖が認められたことおよび顆粒膜細胞腫の診断的特徴となるCall-Exner小体が認められたため [12]、本症例を顆粒膜卵胞膜細胞腫と診断した。

一般に顆粒膜細胞腫は片側性で、対側卵巢は萎縮していることが多い。しかし、今回の症例は右卵巢に機能性黄体を有しており、PG製剤に反応して退行、排卵後に新たな黄体を形成したため、右側の卵巢は機能していたといえる。顆粒膜細胞腫は大小様々で、充実性、多胞性、単胞性と様々な形態を示し、多胞性の顆粒膜細胞腫の場合には超音波画像における蜂巢状構造が観察されることが特徴である [11]。また、顆粒膜細胞腫の診断には卵胞嚢腫との類症鑑別が必要である。卵胞嚢腫との違いとして、顆粒膜細胞腫の場合はPG製剤など外因性のホルモンに反応しないことや直腸検査による連続した観察で嚢胞が成長することがあげられる [18]。通常ホルモン治療に反応しない嚢腫様構造物を有する場合や、10 cm以上の卵巢構造の場合、顆粒膜細胞腫が強く疑われる [18,22]。一方、卵胞嚢腫は一般に直径2.5-3.0 cmであるが10 cmを超える症例も報告されている [16]。

顆粒膜細胞腫の原因については不明な点が多いものの [22]、ホルモン環境の異常がその一因として挙げられている [9]。本症例では、子宮蓄膿症によって高プロゲステロン環境が持続した結果、正常な内分泌バランスが維持されなかったことが腫瘍の発生と関連していた可能性が考えられた。一方、顆粒膜細胞腫は周産期の牛においても発症することが報告されているため [8]、子宮蓄膿症の発症以前に左卵巢の腫瘍化が始まっていた可能性がある。Peter [18] は高齢のホルスタイン種牛は顆粒膜細胞腫の発生率が高いと報告している。本症例は12歳と高齢のホルスタイン種牛であったことから、顆粒膜細胞腫の発症リスクが高い素因を有していたといえる。本症例においてはそういった素因に高プロゲステロン環境の持続という要因が顆粒膜細胞腫を誘発したという見方の他に、両者は独立して発症した可能性も否定できない。

顆粒膜細胞は一般的に片側性で腫瘍細胞から分泌されるインヒピンによりFSHの分泌が抑制され、罹患卵巢の対側の卵巢は萎縮していることが多いが [7,15]、まれに下垂体への抑制が見られず、対側卵巢に機能性黄体が見られる例や [1]、発情が正常に回帰し、対側卵巢

において排卵が確認されるという報告がある [7]。今回の症例も対側卵巢は黄体の形成や排卵が認められたため、機能していたと考えられる。顆粒膜細胞腫から分泌されるインヒビンの生物活性についての有無については議論の分かれるところであり [4, 19, 24]、本症例においても今後インヒビンおよびFSH濃度の定量等、検討する必要がある。

右卵巢について、10月16日の時点で有していた黄体は、子宮蓄膿症に関連して形成された遺残黄体であると考えられた。この黄体はPG製剤投与により退行し、10月30日に新たな黄体形成が見られたため、PG製剤投与に反応して、その後排卵したものと推察された。11月27日以降の観察では右卵巢に囊腫卵胞が認められた。卵胞囊腫は直径が25 mm以上の卵胞で黄体を伴わず、卵胞膜が3 mm未満であることが特徴であり、卵胞膜が3 mm以上の場合は黄体囊腫としているため [16]、この囊腫卵胞は12月4日以降に黄体化したと判断できた。この囊腫は直径50 mmまで大きくなった後、28 mmまで縮小した。血漿中プロゲステロン濃度は遺残黄体の退行とともに1 ng/ml未満に低下し、その後の黄体形成とともに上昇した。また、12月6日から同月18日にかけて1 ng/ml以上の濃度を維持したことから、この血中高プロゲステロン値は黄体囊腫から分泌されたプロゲステロンに由来するものであると推測された。したがって、血漿中プロゲステロン濃度は左卵巢の影響を受けずに右卵巢の動態に関連して変化したと考えられた。剖検時に右卵巢において卵巢間膜との癒着が認められたが、これは子宮蓄膿症または第四胃変位に继发して発生したものと推察された。

今回の症例は最終分娩において胎盤停滞を発症していたため、胎子娩出時における子宮内の損傷に继发して子宮内膜炎に罹患した可能性が考えられた。ほとんどの子宮蓄膿症は慢性子宮内膜炎に继发し、子宮内膜からのPGF₂分泌が抑制される結果、黄体が遺残し、遺残黄体から分泌されるプロゲステロンのために子宮の防衛機構が抑制され、かつ子宮頸管は緊縮するために炎症産物が子宮内に貯留することになる [3, 17]。臨床的には膨満した子宮を直腸検査にて触診し、エコー輝度の異なる液体と黄体を超音波画像で確認し、かつ無発情を伴っているときに診断が下される [20]。今回の症例も分娩から92日間発情が観察されないという稟告と、10月16日時点で右卵巢に認められた遺残黄体から分泌されるプロゲステロンにより、子宮内膜炎から子宮蓄膿症に進行したと推察された。子宮蓄膿症に対する治療方法として、エストロゲン製剤やPG製剤の投与、あるいは子宮洗

浄があげられる [6, 13]。今回は遺残黄体の退行と発情の誘起、それに伴う子宮収縮と発情粘液による膿汁の排出を目的として、PG製剤を投与した。その結果、右卵巢の黄体が退行し、子宮内の膿汁貯留の消失を確認したため、子宮蓄膿症は治癒したものと判断した。しかしながら、剖検時に子宮内膜の炎症性病変が認められたことから、子宮組織が正常な状態に復するまでには相当の時間を要することが推察された。さらに、本症例では右卵巢の癒着も観察されたことから、たとえ次の繁殖を試みたとしても高い受胎性は期待できないと考えられた。

以上の結果より本症例は、子宮蓄膿症を伴った単胞性の顆粒膜細胞腫で、対側の卵巢活動が認められる非定型的な症例であった。顆粒膜細胞腫の診断には卵胞囊腫との鑑別が求められるが、顆粒膜細胞腫を伴う卵巢は様々な形態を示し、ホルモン動態も様々であるため、臨床診断のみによる確定は困難であるといえる。今後、臨床現場において同様の症例に遭遇した場合、対側卵巢および血中プロゲステロン濃度が発情周期に伴い変化することを確認しつつ子宮に異常所見を認めない場合には、顆粒膜細胞腫そのものに対する処置を実施せずとも、受胎性が保持され得ると考えられる。その上で、当該牛の年齢や血統、乳量等を考慮しながら繁殖管理を行うことが重要である。

文 献

1. 羽石敬史, 沖田浩二, 内田和幸, 住吉俊亮, 谷 峰人, 上村俊一 (2006) 卵巢顆粒膜細胞腫摘出後のホルスタイン未経産牛の繁殖成績 1 例. 宮崎大農学研究報, 52 : 71-73.
2. Hostetler DE, Sprecher DJ, Yamini B, Ames NK (1997) Diagnosis and management of a malignant granulosa cell tumor in a Holstein nulligravida : A case study. Theriogenology, 48 : 11-17.
3. Hussain AM (1989) Bovine uterine defense mechanism : A review. J Vet Med Ser B, 36 : 641-651.
4. 猪熊道仁, 大澤健司, 原 茂雄, 懸田和子, 渥美孝雄, 渡辺 元, 田谷一善, 三宅陽一 (2006) 顆粒膜細胞腫に罹患した黒毛和種牛 2 例の内分泌学的検索. 日獣会誌, 59 : 746-749.
5. Kanagawa H, Kawata K, Nakao N, Sung WK (1964) A case of granulosa cell tumor of the ovary in a newborn calf. Jpn J Vet Res, 12 : 7-13.

6. 金田義宏 (1998) 子宮の疾患. 最新家畜臨床繁殖学 (山内亮監修), 233-240, 朝倉書店, 東京.
7. Katrin H (2006) Irregularities of the estrous cycle and ovulation in mares. *Current Therapy in Large Animal Theriogenology* (Youngquist RS, Threlfall WR eds.), 2nd ed., 144-152, Saunders, USA.
8. 菊池 薫, 岡田啓司, 鈴木利行, 大場英企, 金田義宏 (1995) 乳牛の分娩直後に認められた顆粒膜細胞腫. *日獣会誌*, 48 : 541-543.
9. 清沢岩水, 川上治夫 (1981) 乳牛の卵巢顆粒膜細胞腫の外科的治療例について. *家畜診療*, 212 : 25-27.
10. LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH (2002) Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 85 : 2223-2236.
11. Leith GS, Allen AK (1995) Ultrasonography for reproductive management in the mare. *Veterinary Diagnostic Ultrasound* (Nyland TG, Mattoon JS eds.), 305-320, W B Saunders, Philadelphia.
12. MacLachlan NJ, Kennedy PC (2002) Tumors of the genital systems. *Tumors in Domestic Animals* (Meuten DJ ed.), 4th ed., 547-574, A Blackwell Publishing Company, USA.
13. 三宅陽一 (2005) 子宮内膜炎, 子宮蓄膿症, 子宮粘液症 (子宮水症). 雌牛の繁殖障害カラーアトラス (獣医繁殖学教育協議会編), 50-54, チクサン出版, 東京.
14. Monlux AW, Anderson WA, Davis CL (1956) A survey of tumors occurring in cattle, sheep, and swine. *Am J Vet Res*, 65 : 646-677.
15. Palmer CW, Clark EG, Carruthers TD (2005) Monitoring return to cyclicity following removal of a granulosa cell tumor associated with precocious lactation in an 11-month-old Holstein heifer. *Bovine Practitioner*, 39 : 6-9.
16. Parkinson T (2001) Cystic ovarian disease. *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics* (Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW eds.), 431-443, Harcourt Publishers Limited, London.
17. Parkinson T (2001) Pyometra. *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics* (Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW eds.), 406-408, Harcourt Publishers Limited, London.
18. Peter AT (1997) Infertility due to abnormalities of the ovaries. *Current therapy in large animal theriogenology* (Youngquist RS ed.), 349-354, WB Saunders, Philadelphia.
19. Robertson DM, Giacometti M, Foulds LM, Lahnstein J, Goss NH, Hearn MT, Kretser DM (1989) Isolation of inhibin alpha-subunit precursor proteins from bovine follicular fluid. *Endocrinology*, 125 : 2141-2149.
20. Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO (2006) Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65 : 1516-1530.
21. Short RV, Shorter DR, Linzell JL (1963) Granulosa cell tumor of the ovary in a virgin heifer. *J Endocrinol*, 27 : 327-332.
22. 津曲茂久 (2005) 卵巢腫瘍. 雌牛の繁殖障害カラーアトラス (獣医繁殖学教育協議会編), 36-38, チクサン出版, 東京.
23. Williams EJ, Fischer DP, Pfeiffer DU, England GCW, Noakes DE, Dobson H, Sheldon IM (2005) Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, 63 : 102-117.
24. Yoshida G, Tsunoda N, Miyake YI, Hoque MDS, Osawa T, Nagamine N, Taniyama H, Nambo Y, Watanabe G, Taya K (2000) Endocrinological studies of mares with granulosa-theca cell tumor. *J Equine Sci*, 11 : 35-43.