

動物園動物の感染症、病理学、臨床処置

および基礎生物学に関する研究

Studies on Infectious Disease, Pathology,

Clinical Workup and Basic Biology of Zoo Animals

植 田 美 弥

動物園動物の感染症、病理学、臨床処置
および基礎生物学に関する研究
Studies on Infectious Diseases, Pathology,
Clinical Workup and Basic Biology of Zoo Animals

植 田 美 弥

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

(指導教授：和田 新平)

目次

第1章 緒論	1-3 頁
第2章 キタベニハチクイにみられた非結核性抗酸菌症	4-16 頁
2-1 材料	4-5 頁
2-2 方法	5-6 頁
2-3 結果	6-14 頁
2-4 考察	14-16 頁
2-5 小括	16 頁
第3章 哺乳類にみられた腫瘍性疾患	17-176
3-1 材料	17-18 頁
3-2 方法	18-25 頁
3-3 結果	26-173 頁
3-3-1 外科的処置	26 頁
3-3-2 診断結果	
3-3-2-1 食肉目	26-126 頁
3-3-2-1-1 オセロット	26-32 頁
3-3-2-1-2 ウンピョウ	32-37 頁
3-3-2-1-3 アムールトラ	38-43 頁
3-3-2-1-4 ライオン (インドライオン・アフリカライオン)	43-58 頁
3-3-2-1-5 ドール	58-98 頁
3-3-2-1-6 ヤブイヌ	99-105 頁
3-3-2-1-7 ホンドタヌキ	106-109 頁
3-3-2-1-8 シセンレッサーパンダ	109-114 頁
3-3-2-1-9 ニホンツキノワグマ	115-118 頁
3-3-2-1-10 ニホンアナグマ	118-122 頁
3-3-2-1-11 ハクビシン	123-126 頁
3-3-2-2 霊長目	126-152 頁
3-3-2-2-1 ニシチンパンジー	126-127 頁
3-3-2-2-2 ハイイロウーリーモンキー	127 頁
3-3-2-2-3 シシオザル	128-133 頁
3-3-2-2-4 チベットモンキー	134-139 頁

3-3-2-2-5 ニホンザル	140-144 頁
3-3-2-2-6 キンシコウ	145-146 頁
3-3-2-2-7 フランソワルトン	146-152 頁
3-3-2-3 その他の動物種	152-173 頁
3-3-2-3-1 アカカワイノシシ	152-156 頁
3-3-2-3-2 オオアリクイ	156-161 頁
3-3-2-3-3 トウホクノウサギ	162-167 頁
3-3-2-3-4 アカカンガルー	168-171 頁
3-3-2-3-5 セスジキノボリカンガルー	171-173 頁
3-4 考察	174-175 頁
3-5 小括	175-176 頁
第4章 メガネグマにみられた免疫介在性疾患および臨床的処置	177-184 頁
4-1 材料	177 頁
4-2 方法	177-179 頁
4-3 結果	179-181 頁
4-4 考察	182-183 頁
4-5 小括	184 頁
第5章 テングザル細胞を用いた EB ウイルス感受性に関する研究	185-191 頁
5-1 材料	185 頁
5-2 方法	185-187 頁
5-3 結果	187-189 頁
5-4 考察	189 頁
5-5 小括	191 頁
第6章 総括	192-196 頁
謝辞	197 頁
引用文献	198-210 頁

第1章 緒論

日本で最初の動物園は 1882 年に開園した上野動物園である。国内の動物園の展示動物の治療記録は 1889 年上野動物園でトラが病気になった際、東京農林学校のヤンソン獣医師に治療を依頼したのが最初である。そして、1892 年、動物園初の専任獣医師が上野動物園で誕生した（石田，2011）。一方、1960 年以前は欧米において専任の動物園獣医師を除いて、野生動物の疾患に関心を寄せる獣医師はほとんどいなかった。獣医学部においても野生動物医学のコースは設置されておらず、その分野に精通している専任の動物園獣医師は独学するか、野生動物管理学ないし生物学の卒後教育コースを受講していた（Fowler, 1986）。その後 1970 年代に入り、より多くの獣医師が熱心に飼育下、あるいは自由生活している野生動物の疾患に興味を示すようになり（Karstad, 1965; Woodford, 1965; Debbie, 1971; Debbie and Budd, 1973; Fowler, 1974, 1976）、獣医学部でも増大しつつあるこの分野の教育の需要に応えるようになってきた（Fowler, 1986）。

動物園動物の疾患に関する最初の著書は 1923 年に Fox によって記された（Fox, 1923）。本書は Halloran の編纂した“A Bibliography of the Diseases of Wild Mammals and Birds (1955)”にも引用されている。1970 年と 1971 年には、野生下哺乳類と鳥類の疾患に関する重要な書籍が 3 冊出版された（Davis *et al.*, 1970, 1971; Davis and Anderson, 1971）。動物園動物医学に関するドイツ語の書籍は 1976 年に出版され（Kloes and Lang, 1976）、その英語訳は 1982 年に出版された。

国内の動物園水族館における獣医学的研究はおそらく病理学分野から始まっていると思われる。名古屋市立動物園では大正 6 年（1917 年）から名古屋大学医学部病理学教室が斃死動物を剖検し飼育の参考とし、これは名古屋市立動物園が東山公園に移ってから継続された（千葉，1996）。

全国的には公益社団法人日本動物園水族館協会が発行する学術雑誌である、動物園水族館雑誌が 1959 年に創刊された事が、動物園水族館飼育動物の学術研究の端緒と考えられる。1 巻 1 号の内容として、「上野動物に発生した鳥類の腺癌について（浅倉・中川, 1959）」、「猿の結核症診断法について（小原ら, 1959）」、「鹹水性白点病について（第 1 報）（岡本・橋下, 1959）」といった獣医学的内容の論文が掲載されている。しかし、動物園水族館の獣医師は臨床が主な仕事であ

り、その成果を論文化する作業がなかなか難しく、またそれを発表する場も動物園水族館雑誌以外にはなかった。

1995年、日本野生動物医学会が設立され、動物園や水族館において得られた研究成果を発表する場が広がった。また、2005年より日本野生動物医学会認定専門医協会による認定専門医制度が始まった。現在、本制度には動物園動物医学、野生動物医学、水族医学、野生動物病理学・感染症学、および鳥類医学の5分野が設定され、それぞれの分野の認定専門医受験資格を得るため、また同資格を継続するためには、実務経験に加えて一定の研究業績（講演、学会発表、学術論文、著書等）が求められることとなった。

横浜市に動物園が開園したのは戦後の動物園開園ラッシュの1951年であり、野毛山動物園が最初であった。1982年には金沢動物園が開園し、1999年に横浜市立よこはま動物園（以下ズーラシア）が開園した。ズーラシアの初代園長として、国内外を問わず動物園女性獣医師の草分けであった故増井光子博士を迎え、開園当初から現在まで公益財団法人横浜市緑の協会が運営を任されている。ズーラシアは日本で初めて生息環境展示を導入した動物園であり、また非公開の保全繁殖研究施設である横浜市繁殖センターを併設している。動物園の4つの役割である、希少動物の保存、教育・環境教育、調査・研究、レクリエーションの中でも調査・研究に力を入れている動物園である。横浜市旭区の丘陵地帯に位置し、総面積53.3ha、園内はアジアの熱帯林、亜寒帯の森、オセアニアの草原、中央アジアの高地、日本の山里、アマゾンの密林、アフリカの熱帯雨林、アフリカのサバンナの8つのエリアに別れている。現在飼育動物は100種750点であり、希少動物も多くIUCNのレッドリストに掲載されている動物を87種飼育している。

動物病院は非公開施設であり、総面積約2,000m²、大型の冷蔵庫と冷凍庫を内蔵した解剖室、薬品室、検査室、手術室、診療室、そして入院施設を備えている。院内設備として、設置型レントゲン、及びポータブルレントゲン、デジタルX線画像診断システム、超音波診断器、ビデオスコープ、小動物用麻酔器、大動物用麻酔器、動物用モニタ、電気メス、臨床化学分析装置を備えている。

獣医師は4名で、常に2名以上が出勤する体制でローテーションを組んでおり、急な手術等にも対応できるようにしている。

動物の診療は基本的にはその動物の獣舎で行う場合が多いが、詳しい検査をする場合や手術の場合は、動物病院に運んで実施する。しかし、ライオン等大型

動物の場合は機材を獣舎に運んで検査や手術等を行うことになる。

血液学的検査はヘマトクリット値と白血球数、ヘモグラムは園内で測定し、それ以外の検査が必要な時は外部の臨床検査会社に依頼している。生化学的検査は園内の分析装置で総蛋白、アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリ性フォスファターゼ、グルコース、尿素窒素、クレアチニン、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン、コレステロール、カルシウム、尿酸、トリグリセライド、アミラーゼ、ガンマ-グルタミントランスペプチターゼ、クレアチニンキナーゼ、アンモニア、無機リン、電解質を測定し、それ以外の項目は必要により外部臨床検査会社に依頼している。

細菌学的検査についてはすべて外部の検査会社に依頼している。

動物が死亡した場合は、園内の解剖室で剖検する。その際、哺乳類の場合は卵巣もしくは精巣を摘出し繁殖センターにて精子もしくは卵子の保存を行う。またほとんどすべての動物において、DNA 保存のために、筋肉、肝臓、脾臓の一部分を繁殖センターで冷凍保存している。剖検して摘出した臓器は緩衝ホルマリン液で保存し、病理組織学的検査を検査会社もしくは、大学に依頼している。

著者は 1997 年にズーラシアの開園準備スタッフとして（公財）横浜市緑の協会に採用され、現在に至るまでズーラシアにおいて獣医師として勤務している。また、2008 年には上述の専門医認定制度の認める動物園動物医学専門医の資格を取得し、動物園飼育動物の臨床業務の傍ら飼育動物医学の学術研究も積極的に行っている。本論文はズーラシアの飼育動物においてこれまで経験した疾病およびその病態に関する研究を中心にまとめたものである。動物園の獣医師は日々の業務に追われがちで、なかなかその成果を論文にまとめることができない場合が多い。しかしながら、動物園には貴重な症例が多数眠っている場合が多く、動物園飼育動物から得た試料が基礎生物学的研究に貢献できる可能性も高い。本論文はそのような症例および研究成果を今後の動物園飼育動物、そして野生動物の医療の発展に繋げることを目的としている。本論文の第 2 章はキタベニハチクイにみられた非結核性抗酸菌症について述べ、次にズーラシアで飼育されていた哺乳類にみられた腫瘍性疾患（第 3 章）、メガネグマに発症した免疫介在性疾患（第 4 章）、およびテングザルの細胞を用いた EB ウイルス感受性に関する研究（第 5 章）の順に記し、第 6 章は総括とした。なお、本論文の動物分類は北村（1999）に準じた。

第2章 キタベニハチクイにみられた非結核性抗酸菌症

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, 以下 NTM と略する) とは、結核菌 *M. tuberculosis* を代表とする結核菌群 *M. tuberculosis complex* (*M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. orygis*, *M. pinnipedii*) とハンセン病の原因菌である *M. leprae* を除く抗酸菌群を指す (Hocshino and Suzuki, 2015)。Runyon (1959) の分類によれば、NTM はコロニーの形成速度およびコロニーの光発色性により I ~ IV 群に分類される。NTM の多くは土壌および水中等の環境中に広く存在する事が知られており、さらに公共給水システムや公衆浴場のようなヒトの生活する環境の中にも分布している事が明らかとなってきた (Falkinham III, 2016; Nakanaga *et al.*, 2014)。

鳥類の NTM 症は愛玩鳥や野生鳥類における慢性の感染症である。臨床症状は非特異的であり、元気消失、著しい消瘦、努力呼吸、被毛粗造、腹部膨満、下痢などが見られる。肝臓と脾臓は腫大し、結核様結節が見られる場合が多い (Lennox, 2007; Tell *et al.*, 2001)。

本章では、ズーラシアで飼育中のキタベニハチクイに発症した *M. genavense* に起因する NTM 症について、その病理学的所見および分子生物学的検査結果について述べる。

2-1 材料

ズーラシアでは 2014 年 4 月 19 日のサバンナエリアオープンに向けて、2014 年 2 月 26 日および同年 10 月 1 日にそれぞれ 22 羽ずつキタベニハチクイ (*Merops nubicus*) を業者からの購入により導入した。これらの内、2014 年 10 月 1 日に導入した個体群の 4 羽が 2017 年の 1 月 23 日、6 月 18 日、7 月 30 日、10 月 16 日にそれぞれ 1 羽ずつ突然死亡したため、検査に供試した (表 1)。死亡した個体は屋内の同じ展示場内で飼育していた。広さは 45m² で観覧側はアクリルガラスで仕切られており、床面は偽岩で覆われていた。

表 1 供試個体

死亡日	性別	体重(g)
2017年 1月 23日	雌	43.4
2017年 6月 18日*	雄	52.5
2017年 7月 30日*	雌	41.4
2017年 10月 16日	雄	44.6

*遺伝子解析を実施した個体

2-2 方法

死亡した個体は、解剖後に主要臓器（心臓、肺、肝臓、脾臓、消化管、膵臓、腎臓、副腎、甲状腺、卵巣）を 10%リン酸緩衝ホルマリン液に保存し、外部検査会社に病理組織検査を依頼した。また脾臓と肝臓の一部を-20℃で冷凍保存した。1月 23日に死亡した個体は死後変化が著しかったため、臓器は保存せず、消化管内容物の塗抹標本と肝臓のスタンプ標本のみ採取した。

スタンプ標本検査結果および病理組織学的検査（Hematoxylin-Eosin [H&E] 染色、Ziehl-Neelsen [ZN] 染色）結果より、死亡個体には NTM 症の所見が得られたことから、NTM の感染を確認する目的で *Mycobacterium* 属菌の遺伝子解析を試みた。6月 18日と 7月 30日に死亡した個体の冷凍した肝臓および脾臓より、QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN) のマニュアルに従って DNA 抽出を行った。各サンプルから抽出した DNA を鋳型に、*Mycobacterium* 属菌の 16S rRNA 遺伝子、65-kDa 熱ショック蛋白質（以下 *hsp65*）遺伝子に対するユニバーサルプライマー（Adékambi and Drancourt, 2004, 表 2）を用いて標的遺伝子の増幅を行った。PCR 反応には Go Taq (Promega) を使用した。1 サンプルあたり 5×Colorless Buffer 12 μL、2.5mM dNTP mix 4.8 μL、H₂O 33.9 μL、Forward Primer 4.0 μL、Reverse Primer 4.0 μL、Go Taq 0.4 μL を混合し、抽出 DNA 4.0 μL をテンプレートとして添加した。PCR 反応は 95℃×10 分間の熱変性の後、95℃×40 秒間の熱変性、55℃×40 秒間のアニーリング、72℃×90 秒間の伸長反応を 35 サイクル繰り返し、その後 72℃の伸長反応を 10 分間行った。得られた PCR 産物はエチジウムブロマイド（0.1 μg/mL）を添加した 2.0%アガロースゲル（1×TBE buffer）中で 100V×20 分間の電気泳動を行った。泳動後、アガロースゲルは UV トランスイルミネーターで PCR 産物を確認するとともに、エクストラバンドの有無を確認した。特異的な PCR 産物（16S rRNA 遺伝子；1405 base pairs [以下 bp]、*hsp65* 遺伝子；361bp）のみが確認

された場合は、PCR産物をスピнкаラム DNA 精製キット NucleoSpin Gel and PCR Clean-up (MACHEREY-NAGEL) により精製した。非特異的な PCR 産物が確認された場合は、PCR 産物を電気泳動し、標的バンドのみを含むゲル断片を採取した。採取したゲルに含まれる PCR 産物は同様に NucleoSpin Gel and PCR Clean-up (MACHEREY-NAGEL) により精製した。

精製 PCR 産物のシーケンス解析は FASMAG Co. によって実施された。得られた部分塩基配列は、遺伝子情報処理ソフトウェア GENETIX ver. 11.0 (GENETIX) を用いてアセンブルし配列情報を決定した。さらに、得られた塩基配列について Blast 検索 (National Center for Biotechnology Information) を実施した。

消化管内容物の塗抹標本は Tb-color staining kit® (メルク株式会社) により抗酸菌染色を施し、肝臓のスタンプ標本はライトギムザ染色を施したのち、光学顕微鏡で観察した。

表 2 本試験に使用したプライマー

	(塩基配列 5'-3')	増幅サイズ
16SrRNA	(Adékambi and Drancourt, 2004) 8F; AGAGTTTGATCCTGGCTCAG 1047R; TGCACACAGGCCACAAGGGA	1405 bp
<i>hsp65</i>	(Adékambi and Drancourt, 2004) Tb11; ACCAACGATGGTGTGTCCAT Tb12; CTTGTGGAACCGCATACCCT	361 bp

2-3 結果

最初の 2017 年 1 月 23 日に死亡したキタベニハチクイについては、抗酸菌症を疑っておらず、また死後変化が著しかったため病理組織学的検査は行わなかった。解剖時に肝臓のスタンプ標本と消化管内容物の塗抹標本を作製してあったが、同年 6 月 18 日に死亡した個体の病理組織学的検査により抗酸菌症であることが判明した後、同年 1 月 23 日に最初に死亡した個体も消化管内容物塗抹の抗酸菌 (TN) 染色を実施し、鮮紅色の長桿菌が検出され、抗酸菌症と診断された (図 1)。

全ての死亡個体で消瘦が顕著に認められ（図 2）、肝臓、脾臓、腎臓は褪色し、肝臓は腫大していた（図 3）。

病理組織学的に、肝臓にはび漫性に大小多数の肉芽腫が形成されていた（図 4）。各肉芽腫は弱好塩基性の豊富な細胞質を持つ類円形から類円不整形のマクロファージの集簇で構成されており（図 5）、標本上では残存する肝実質と肉芽腫の領域がほぼ同じ割合を占めていた。残存する肝組織では、時にリンパ球と形質細胞が少数浸潤する部位が認められた。

肺には肝臓と同様の形態の肉芽腫（マクロファージ集簇）が散在性に観察され、一部では出血を伴っていた（図 6）。また肺胸膜面や周囲脂肪組織でも同様な肉芽腫形成が確認された。

食道から胃にかけては瀰漫性に粘膜固有層～粘膜下組織、筋層、漿膜面に散在性に同様なマクロファージ集簇形成が認められた（図 7）。小腸では粘膜固有層～粘膜下組織（図 8）、大腸では粘膜固有層でび漫性に同様のマクロファージの浸潤が認められ、それぞれ筋層や漿膜面では散在性に同様のマクロファージの集簇が形成されていた。同様な不整形のマクロファージは、胃腸管間膜脂肪組織にも多数集簇していた。

脾臓では実質内にび漫性に同様な形態の不整形のマクロファージが多数浸潤・集簇しており、リンパ球の小集簇が散在性に認められた（図 9）。

腎臓の被膜下と間質、腎門部脂肪組織にもマクロファージの小集簇が少数認められた（図 10）。副腎と卵巣の間質（図 11）、心房と心室間の外膜脂肪組織、大小血管周囲の脂肪組織、甲状腺周囲の脂肪組織にも同様な集簇が形成されていた。膵臓には著変は観察されなかった。

上記の各臓器に浸潤・集簇するマクロファージの細胞質内には、ZN 染色で鮮紅色（陽性）に染色される多数の長桿菌が観察された（図 12）。

以上の所見より、2017 年 6 月 18 日、同年 7 月 30 日および同年 10 月 16 日に死亡した 3 羽は、全身性の抗酸菌感染症であると診断された。また、同年 1 月 23 日に死亡した個体も消化管内容物より抗酸菌が検出されていることから、他の 3 羽と同様の病変を有していた可能性が高いと判断された。

6 月 18 日と 7 月 30 日に死亡した個体の組織抽出 DNA から得られた *Mycobacterium* 属菌 16S rRNA 遺伝子および *hsp65* 遺伝子の PCR 産物のシーケンス解析および Blast 検索の結果、得られた塩基配列（16S rRNA 遺伝子；1405bp、*hsp65* 遺伝子；361bp）は両個体間の肝臓および脾臓共に一致し、本配

列は NTM の一種である *Mycobacterium genavense* と 100% の相同性を示した。以上の所見より、本例の原因菌は *M. genavense* である可能性が高いと判断された。

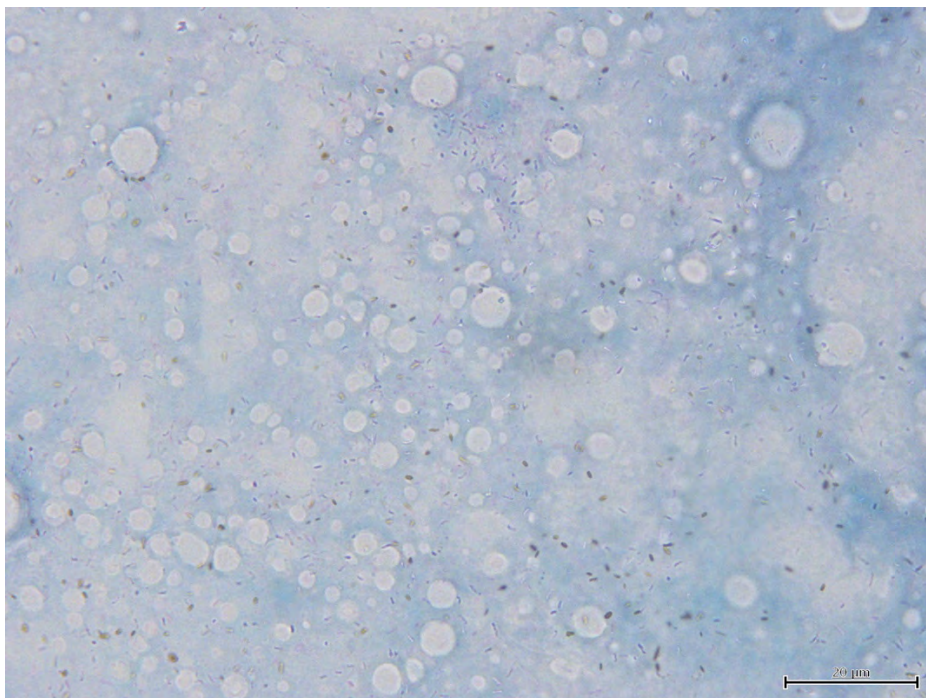


図 1. 2017 年 1 月 23 日死亡個体の消化管内容物の塗抹標本。多数の抗酸性を示す桿菌が観察される。ZN 染色 Bar=20 μ m



図 2. 2017年6月18日に死亡した個体。削瘦が顕著に観察される。

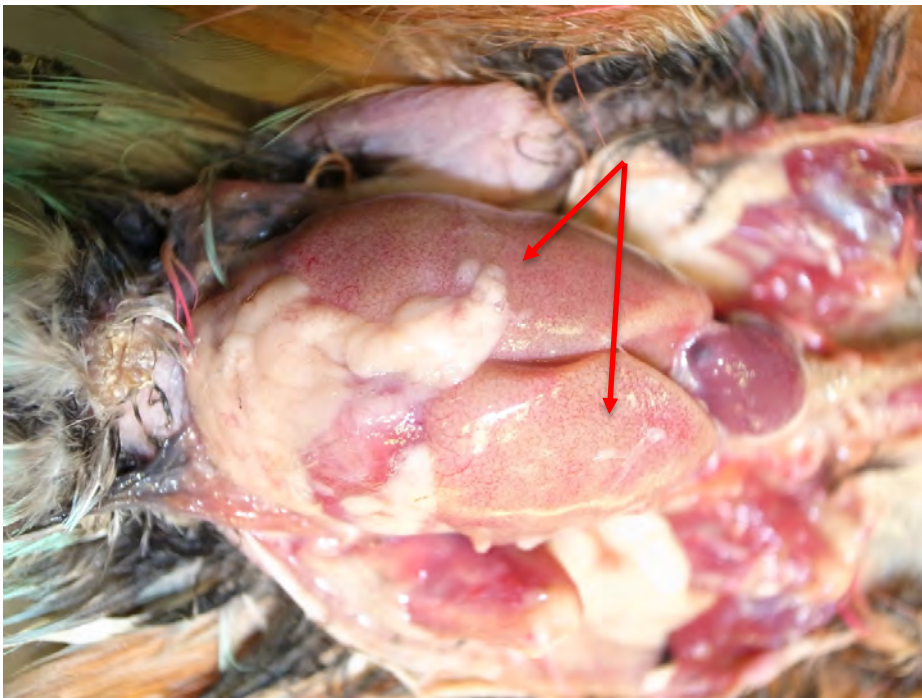


図 3. 同上の剖検時に観察された肝臓の褪色および腫大 (→)。

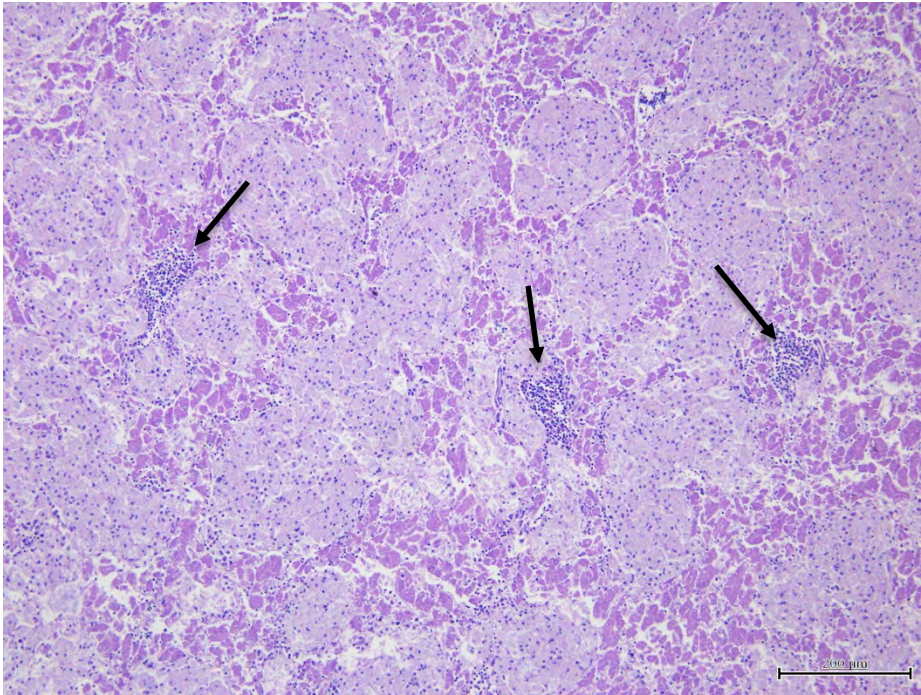


図 4. 2017 年 7 月 30 日死亡個体の肝臓。大小多数の肉芽腫および残存する肝組織では、リンパ球と形質細胞の集簇を示す (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

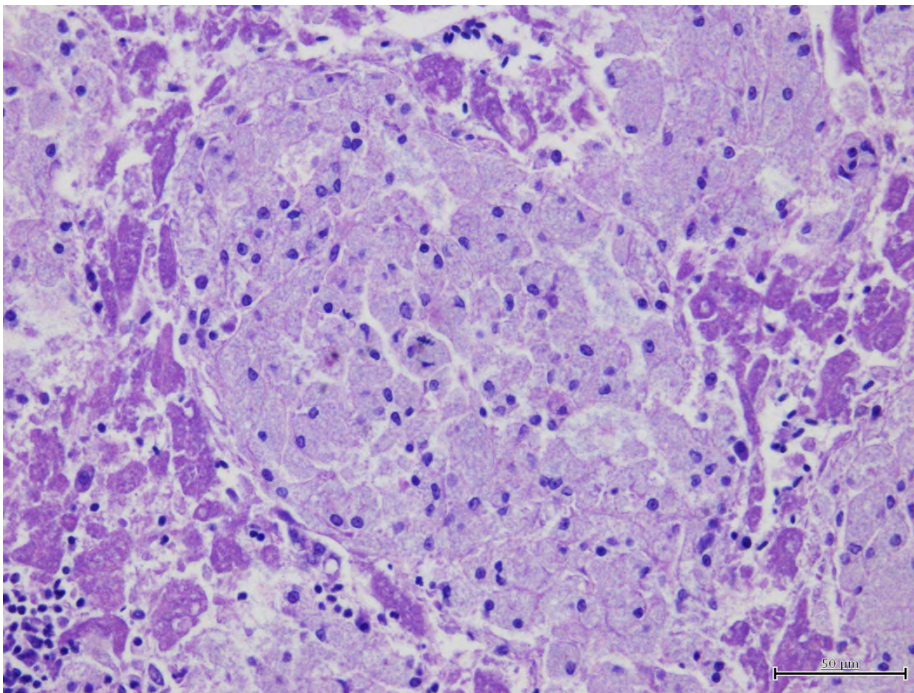


図 5. 同上拡大像。肉芽腫は弱好塩基性の豊富な細胞質を持つ類円形から類円不整形のマクロファージの集簇で構成されている。H&E 染色 Bar=50 μ m

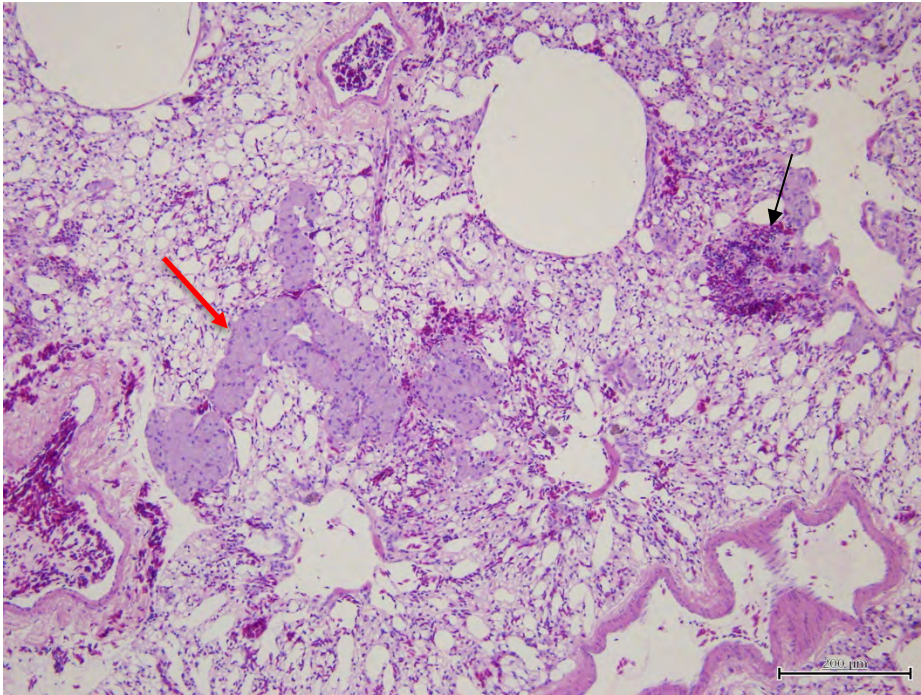


図 6. 2017 年 10 月 16 日死亡個体の肺。肉芽腫が形成され (→)、出血も認められる (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m



図 7. 同上の筋胃。粘膜固有層～粘膜下組織、筋層、漿膜面に散在性に肉芽腫が認められる (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

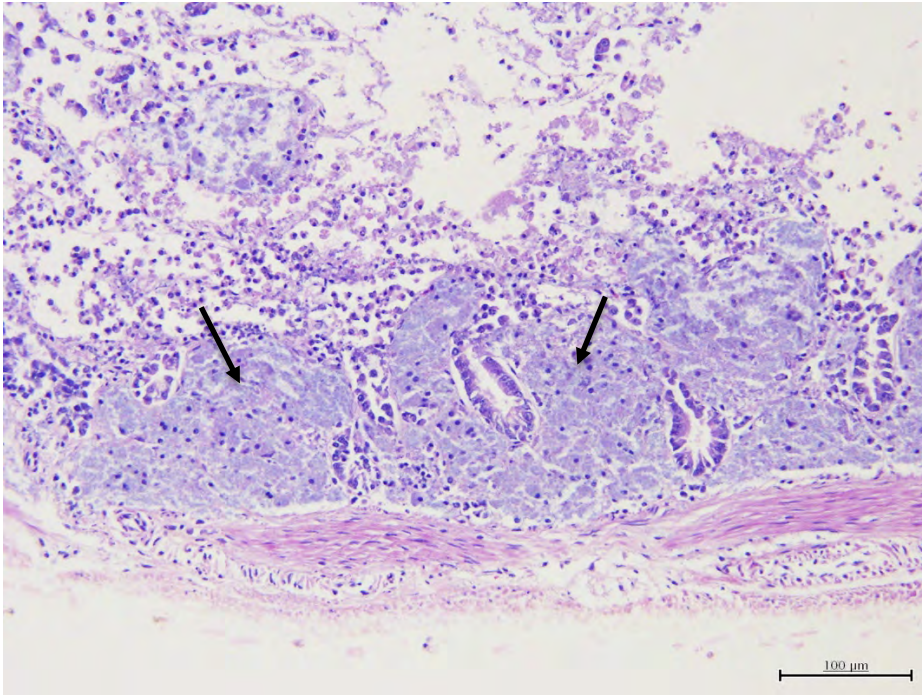


図 8. 2017 年 7 月 30 日死亡個体の小腸。粘膜固有層～粘膜下組織に肉芽腫が観察される (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

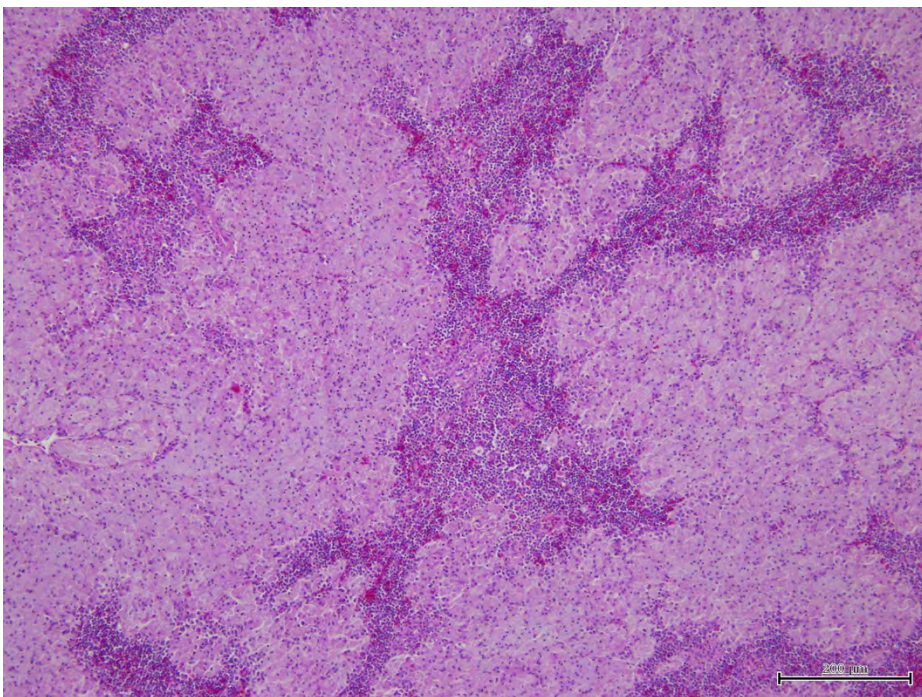


図 9. 同上の脾臓。実質内にほぼ瀰漫性に肉芽腫が形成され、リンパ球の集簇が散在性に少数認められた。H&E 染色 Bar=200 μ m

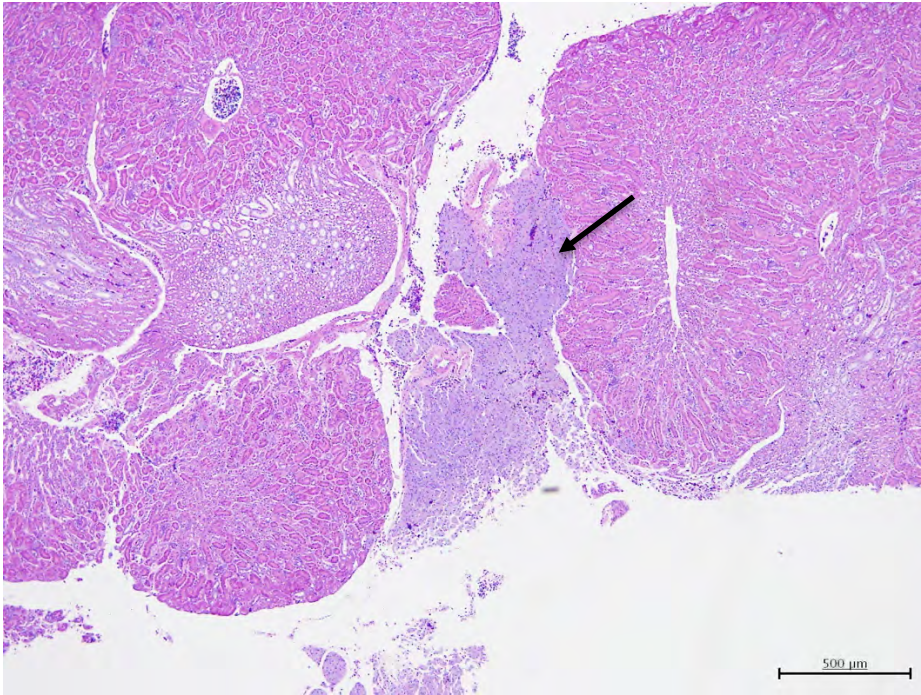


図 10. 2017 年 10 月 16 日死亡個体の腎臓。腎門部に肉芽腫が形成されている (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

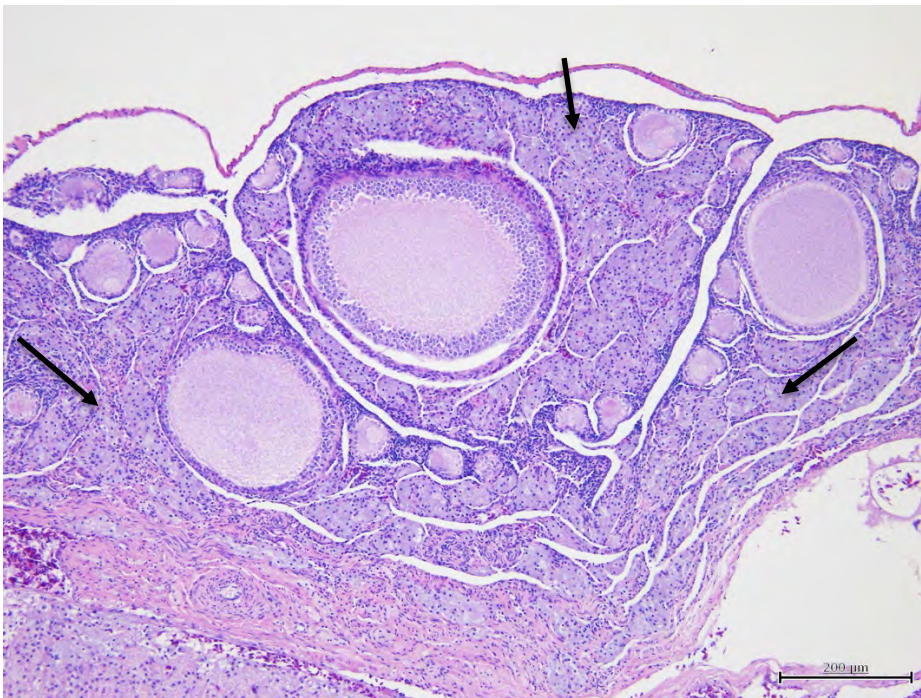


図 11. 2017 年 7 月 30 日死亡個体の卵巣。間質に肉芽腫が多数形成されている (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

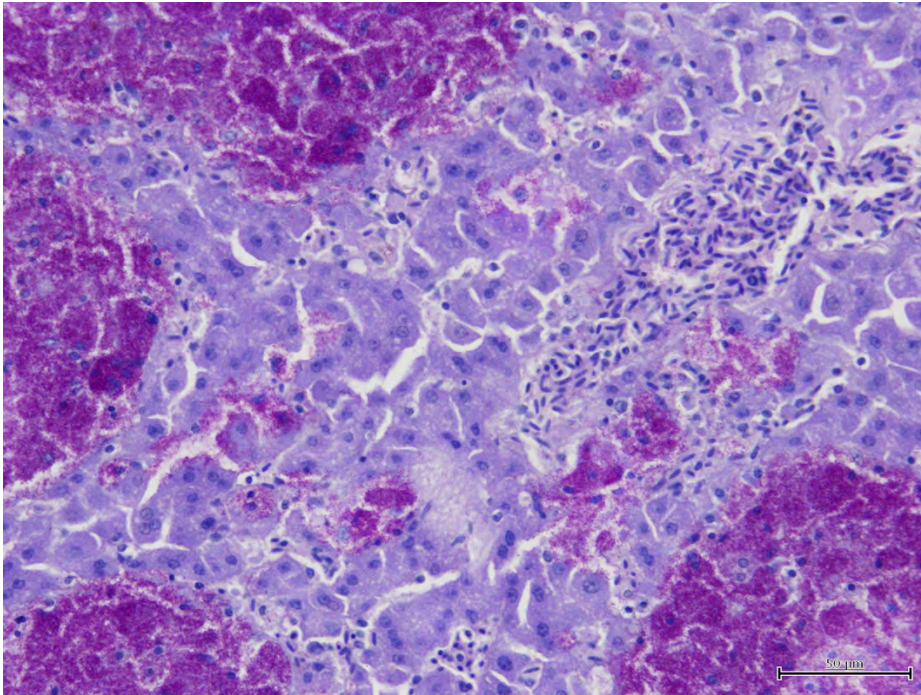


図 12. 2017 年 6 月 18 日死亡個体の肝臓。肉芽腫を構成するマクロファージの細胞質内には赤紫色を呈する多数の長桿菌が観察された。ZN 染色 Bar=50 μ m

2-4 考察

鳥類の NTM 症の原因菌として最も多く報告されているのは *Mycobacterium avium* subsp. *avium* と *M. genavense* である (Manarolla *et al.*, 2009; Tell *et al.*, 2001)。 *M. genavense* 感染症は愛玩鳥で多く報告されており、愛玩鳥の非結核性抗酸菌症における *M. genavense* の割合はスイスでは 70.8% (Hoop, R. K. *et al.*, 1996)、イタリアでは 95.8% と報告されている (Manarolla *et al.*, 2009)。これに対して、動物園飼育の鳥類と野生の鳥類では *M. avium* subsp. *avium* 感染がより多く報告されている (Schrenzel *et al.*, 2008)。 *M. genavense* は *Mycobacterium* 属の中では比較的最近記載された種であり、1990 年にヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染発症患者で初めて確認され (Hirschel *et al.*, 1990)、1993 年新しい種として報告された (Böttger *et al.*, 1993)。それ以降、免疫抑制状態にあるヒト患者において *M. genavense* 検出の報告が着実に増加した (Tortoli *et al.*, 1998; Krebs *et al.*, 2000; Monill *et al.*, 2001)。

ヒト以外の動物種での *M. genavense* 感染症は、猫免疫不全ウイルス (FIV) に感染したイエネコ (Hughes *et al.*, 1999)、後躯が弱く頸部リンパ節の腫大を

伴ったイヌ (Kiehn *et al.*, 1996)、結膜に障害がある 2 頭のフェレット (*Mustela putorius furo*) (Lucas *et al.*, 2000)、肉芽腫性肺炎のドワーフラビット (*Oryctolagus cuniculus*) (Ludwig *et al.*, 2009)、播種性の肉芽腫のあるシモフリオオリス (*Ratufa macroura*) (Theuss *et al.*, 2010)を含む様々な種類の哺乳類でも報告されている。鳥類における *M. genavense* 感染の最初の報告は数種の愛玩鳥類より報告され (Hoop *et al.*, 1993)、それ以来ブッポソウ目、キツツキ目、キジ目、オウム目そしてスズメ目を含む様々な鳥類で報告されている (Hoop *et al.*, 1996; Manarolla *et al.*, 2007; Manarolla *et al.*, 2009; Palmieri *et al.*, 2013; Portaels *et al.*, 1996; Ramis *et al.*, 1996)。国内の動物園における鳥類の *M. genavense* 感染症として、ウスユキバト (*Geopelia cuneate*) における集団感染が報告されている (Haridy *et al.*, 2014)。

NTM 症を発症したキタベニハチクイ 4 羽は屋内の同じ展示場内で飼育していた。広さは 45m²、観覧側はアクリルガラスで仕切られており、内部には飼育担当者が出入りするのためのドアが 1 か所と天窓が 1 か所あるのみであった。また、内部は半分以上が擬岩となっており、擬岩上部に植物を植えるポットが設置されており、土が入れられていた。擬岩には防水処理がされていなかったため、擬岩を水洗することができず、堆積した糞を完全に除去することはできていなかった。植物もすぐに枯れてしまったため、土のみが残っている状態であった。NTM 症が判明した後の 8 月 22 日に展示場内のすべての個体を捕獲し、展示場内の改修工事を行い、擬岩を含めて水洗できるようにした。改修工事後発症は見られていない。

鳥類において *M. genavense* は一般的には経口感染により発症するといわれている (Hoop *et al.*, 1993, 1996; Tell *et al.*, 2001)。一方、ウスユキバトの集団感染事例では、エアロゾル粒子に含まれた原因菌の経気道感染が主要な感染経路と考えられている (Haridy *et al.*, 2014)。本章で述べたキタベニハチクイ症例では肺および消化管の両方に抗酸菌を含むマクロファージの集簇より成る肉芽腫性病変が確認された事から、経口および経気道の両経路からの感染が起こっていた可能性が考えられた。2017 年 1 月 23 日に死亡した最初の個体の原因菌への暴露経路や感染源についての詳細は不明であったが、感染・発症した後に大量の *M. genavense* を糞中に排泄し、それが改修前の展示場に残されていた土壌や餌料、飲水等を汚染して、あるいはエアロゾル化して、経口的および経気道的に何らかの原因で免疫状態が低下した残り 3 羽へと感染したものと思われる。

4羽のうち1羽は2016年11月に裏にある繁殖スペースに移動しており、繁殖シーズンがほぼ終わる7月末に死亡した。この繁殖スペースで死亡した個体はこの個体だけであり、おそらく展示場で感染した後移動し、繁殖により免疫が低下して病態が悪化して死亡に至ったものと思われる。

2-5 小括

鳥類におけるNTM症は慢性の感染症であり、臨床症状は非特異的である。屋内の同じ展示場内で飼育していたキタベニハチクイ4羽が相次いで死亡し、病理組織検査を行った3羽は全身性の抗酸菌症であると診断された。また、病理組織検査を行わなかった個体も消化管内容物より抗酸菌が検出されたことから、同様の病変を有していた可能性が高いと判断された。患部組織における*Mycobacterium*属菌遺伝子解析(16S rRNA 遺伝子および*hsp65* 遺伝子)の結果、感染菌は非結核性抗酸菌の一種である*Mycobacterium genavense*と推定された。

4羽が飼育されていた屋内展示場は半分以上を擬岩が占めていたが、擬岩の防水処理がされておらず、水洗ができない状態であった。最初に発症した個体の原因菌への暴露経路や感染源についての詳細は不明であったが、発症後大量の*M. genavense*を糞中に排泄し、それが改修前の展示場に残されていた土壌や餌料、飲水等を汚染して、あるいはエアロゾル化して、経口的および経気道的に何らかの原因で免疫状態が低下した残り3羽へと感染したものと思われる。展示場改修後のNTM症の発症は見られていない。本章の結果より、飼育環境が鳥類の非結核性抗酸菌症発症に重要な要因となりうる事が判明し、今後の感染発症抑制に重要な指針を得る事が出来た。

第3章 哺乳類にみられた腫瘍性疾患

家畜および伴侶動物の腫瘍についての豊富な情報とは対照的に、動物園動物の腫瘍については限られた情報しか入手できず、限られた動物種や同じタイプの腫瘍の報告に限定されていることが多いが (Gerner *et al.*, 2004; Newman and Smith, 2006)、飼育下野生動物の腫瘍に関する散発的な報告はかなり以前から存在している (Madsen *et al.*, 2017)。

解剖検査は動物園動物においても腫瘍性疾患の病理診断に必要な基礎的情報を提供し、肉眼的著変の認められた臓器組織の病理組織学的検査、殊に免疫組織化学的検査は確定診断を行うためには必須の手法である。しかしながら、動物園で飼育されている動物種ごとの腫瘍学的情報には偏りが大きいのが現状であり、これを改善するには少しでも多くの動物園動物の腫瘍性疾患に関する病理学的情報を蓄積し、それを共有していく必要があると考えられる。

本章では、ズーラシアが開園した 1999 年から 2017 年までに診断された哺乳類における腫瘍性疾患について回顧的に通覧して目ごとに取り纏め、発症する腫瘍のタイプおよび動物種に何らかの傾向が存在するか否かについて検討した。

3-1 材料

ズーラシアが開園した 1999 年から 2017 年までに診断された哺乳類における腫瘍性疾患は、24 動物種において 45 頭確認された。それらの中では食肉目の症例が最も多く、オセロット (*Felis pardalis*) 3 頭、ウンピョウ (*Neofelis nebulosa*) 2 頭、アムールトラ (*Panthera tigris altaica*) 1 頭、インドライオン (*Panthera leo persica*) 2 頭、アフリカライオン (*Panthera leo* spp.) 1 頭、ドール (*Cuon alpinus*) 9 頭、ヤブイヌ (*Speothos venaticus*) 4 頭、ホンドタヌキ (*Nyctereutes procyonoides viverrinus*) 1 頭、シセンレッサーパンダ (*Ailurus fulgens styani*) 2 頭、ニホンツキノワグマ (*Ursus thibetanus japonicus*) 2 頭、ニホンアナグマ (*Meles meles anakuma*) 3 頭、ハクビシン (*Paguma larvata*) 1 頭の計 31 頭であった。次に多いのは霊長目の症例で、ニシチンパンジー (*Pan troglodytes verus*) 1 頭、ハイイロウーリーモンキー (*Lagothrix cana*) 1 頭、シシオザル (*Macaca silenus*) 1 頭、チベットモンキー (*Macaca thibetana*) 2 頭、ニホンザル (*Macaca fuscata*) 2 頭、キンシコウ (*Rhinopithecus roxellanae*) 1 頭、フランソワルトン (*Trachypithecus francoisi*) 1 頭の計 9 頭であった。そ

の他として、アカカワイノシシ (*Potamochoerus porcus*) 1 頭、オオアリクイ (*Myrmecophaga tridactyla*) 1 頭、トウホクノウサギ (*Lepus brachyurus angustidens*) 1 頭、アカカンガルー (*Macropus rufus*) 1 頭、セスジキノボリカンガルー (*Dendrolagus goodfellowi*) 1 頭であった。なお、各症例の年齢および性別は結果と共に表 3～表 5 にまとめた。

3-2 方法

ほとんどの腫瘍性患部は死亡後剖検時に発見されたが、一部は外科的切除により得られた腫瘍性を疑う患部組織の病理組織検査、もしくは注射針により吸引採取された組織の細胞診によって診断された。

生体検査の際、用手保定できない種については、塩酸メデトミジン (共立製薬) と塩酸ケタミン (三共株式会社*) の筋肉注射により不動化したのち、イソフルレン (MSD) の吸入麻酔で不動化を維持した。用手保定できる種については、イソフルレン (MSD) の吸入麻酔もしくは用手保定のみで検査を実施した。塩酸メデトミジンおよび塩酸ケタミンの用量は表 6 にまとめた。

剖検した臓器や切除した患部組織は 10% リン酸緩衝ホルマリン液に保存し、外部検査会社に病理組織検査を依頼した。細胞診については、硬結感のある組織は 24G の注射針を付けた 5ml シリンジで組織を吸引し、軟らかく血管豊富な組織は 24G 針のみで組織を採取した。採取した組織はすぐにスライドグラスに塗抹し、メタノールで固定後外部検査会社に送付して、細胞診を依頼した。

10% リン酸緩衝ホルマリン液で固定した標本からは常法に従ってパラフィン切片を作成し、H&E 染色を施して光学顕微鏡観察に供した。また、必要に応じてこれらの切片には種々の腫瘍マーカー (神経内分泌: chromogranin A [abcam, rabbit]、synaptophysin [DAKO, mouse]、リンパ組織: CD3 [DAKO, rabbit]、CD20 [Thermo scientific, rabbit]、上皮細胞: cytokeratin [DAKO, mouse]、組織球: Iba-1 [WAKO, rabbit]、lysozyme [DAKO, rabbit]、甲状腺: synaptophysin、calcitonin [DAKO, rabbit]) を用いた免疫組織化学染色 (Ahmed *et al.*, 2007; Ishimori *et al.*, 2017; 伊藤, 2013; Wiedenmann *et al.*, 1986)、および特殊染色 (Grimelius 染色) を施した。細胞診には Wright-Giemsa 染色を実施した。

免疫染色手技は検査を委託した外部検査会社のルーティーンに従い、用いられた反応時間で得られた所見により結果を判定した。また、各免疫染色の陽性および陰性対照は、供試した動物そのものの正常と判断された組織とし、そこで得

られた所見と比較する事で結果を判定した。

*三共株式会社（現・第一三共株式会社）より研究用として販売されていた塩酸ケタミン原末を希釈して使用した。

表 3 腫瘍性疾患を発症した飼育下哺乳類のまとめ・食肉目

標準和名	学名	性別	診断時年齢	診断名
オセロット ¹⁾	<i>Felis pardalis</i>	♂	15	間細胞腫（ライディツヒ細胞腫）
オセロット ²⁾	<i>Felis pardalis</i>	♀	17	線維腫性歯肉腫
オセロット	<i>Felis pardalis</i>	♀	16	平滑筋腫
ウンピョウ	<i>Neofelis nebulosa</i>	♀	19	子宮癌、小腸癌
ウンピョウ ³⁾	<i>Neofelis nebulosi</i>	♀	10	平滑筋腫を疑う平滑筋増生
アムールトラ ⁴⁾	<i>Panthera tigris altiaca</i>	♂	16	胃腺癌、副腎皮質腺癌、間細胞腫
インドライオン ⁵⁾	<i>Panthera leo percia</i>	♀	14	子宮内膜腺腫、平滑筋腫
インドライオン	<i>Panthera leo percia</i>	♀	17	乳管内乳頭状腺癌、平滑筋腫
アフリカライオン	<i>Panthera leo spp.</i>	♀	14	乳腺癌（全身転移）、肺腺癌、平滑筋腫
ドール ⁶⁾	<i>Cuon alpinus</i>	♀	11	皮脂腺上皮腫
ドール ⁷⁾	<i>Cuon alpinus</i>	♂	14	起源不明肉腫
ドール	<i>Cuon alpinus</i>	♀	13	血管肉腫、甲状腺癌
ドール	<i>Cuon alpinus</i>	♀	9	組織球性肉腫
ドール	<i>Cuon alpinus</i>	♀	11	右副腎皮質腺癌
ドール	<i>Cuon alpinus</i>	♂	12	甲状腺髄様癌
ドール	<i>Cuon alpinus</i>	♀	10	脾の起源不明肉腫、甲状腺腺腫
ドール	<i>Cuon alpinus</i>	♀	11	組織球性肉腫、甲状腺髄様癌
ドール ⁸⁾	<i>Cuon alpinus</i>	♂	11	上皮系悪性腫瘍、甲状腺髄様癌

生体検査をした個体の予後：1) 6年後に肝細胞壊死で死亡。2, 3)現在も生存。4) 片側の睾丸摘出時に間細胞腫と診断され、その半年後に死亡。死亡時に胃腺癌、副腎皮質腺癌が発見された。5) 現在も生存。6) 手術から1年後に大腸からの出血で死亡。7) 手術から2年後に胃捻転で死亡。8) 1年後に甲状腺髄様癌を発症して死亡。

表 3 腫瘍性疾患を発症した飼育下哺乳類のまとめ・食肉目 cont.

標準和名	学名	性別	診断時年齢	診断名
ヤブイヌ ¹⁾	<i>Speothos venaticus</i>	♀	10	悪性乳腺混合腫瘍（後に転移巣を確認）
ヤブイヌ	<i>Speothos venaticus</i>	♀	7	褐色細胞腫
ヤブイヌ ²⁾	<i>Speothos venaticus</i>	♂	9	肥満細胞腫
ヤブイヌ ³⁾	<i>Speothos venaticus</i>	♂	5	骨外性軟骨腫
ホンドタヌキ	<i>Nyctereutes procyonoides viverrinus</i>	♀	14	褐色細胞腫、腎の起源不明肉腫
シセンレッサーパンダ ⁴⁾	<i>Ailurus fulgens styani</i>	♂	18	脂腺上皮腫
シセンレッサーパンダ ⁵⁾	<i>Ailurus fulgens styani</i>	♂	9	脂腺腺腫
ニホンツキノワグマ ⁶⁾	<i>Ursus thibetanus japonicus</i>	♀	21	組織球性肉腫
ニホンツキノワグマ	<i>Ursus thibetanus japonicus</i>	♂	20	胸腺腫
ニホンアナグマ	<i>Meles meles anakuma</i>	♂	15	扁平上皮癌
ニホンアナグマ*	<i>Meles meles anakuma</i>	♀	15	腓島細胞腫瘍
ニホンアナグマ*	<i>Meles meles anakuma</i>	♀	17	副腎皮質腺腫
ハクビシン ⁷⁾	<i>Paguma larvata</i>	♀	16	悪性腫瘍（卵管癌疑い）

生体検査をした個体の予後：1) 多臓器に転移性腫瘍を持つ肺炎・腎炎で死亡。2, 3) 現在も生存。4) 何度も再発を繰り返し2年後に衰弱して死亡。5) 何度も再手術をしながら現在も生存。6) 生検診断から1ヶ月後に死亡。7) 手術から8ヶ月後に化膿性脳炎で死亡。

* 保管された病理組織標本無し。

表 4 腫瘍性疾患を発症した飼育下哺乳類のまとめ・霊長目

標準和名	学名	性別	診断時年齢	診断名
ニシチンパンジー ¹⁾	<i>Pan troglodytes verus</i>	♂	30	脂肪腫
ハイイロウーリーモンキー*	<i>Legothrix cana</i>	♂	24	肝細胞癌
シシオザル ²⁾	<i>Macaca silenus</i>	♀	25	T細胞リンパ腫
チベットモンキー	<i>Macaca thibetana</i>	♂	20	肝細胞癌
チベットモンキー ³⁾	<i>Macaca thibetana</i>	♀	30	子宮内膜腺癌
ニホンザル	<i>Macaca fuscata</i>	♀	34	脾臓血管肉腫
ニホンザル ⁴⁾	<i>Macaca fuscata</i>	♀	15	扁平上皮癌
キンシコウ ⁵⁾	<i>Rhinopithecus roxellanae</i>	♂	13	扁平上皮癌
フランソワルトン ⁶⁾	<i>Trachypithecus francoisi</i>	♀	9	扁平上皮癌

生体検査をした個体の予後：1) 現在も生存。2) 1年後に腹囲膨大し死亡。3) 麻酔下で開腹したが癒着が激しく無処置。その後死亡。4) 診断後安楽殺。5, 6) いずれも外科的処置後に衰弱して死亡。

* 保管された病理組織標本無し。

表 5 腫瘍性疾患を発症した飼育下哺乳類のまとめ・その他の動物種

標準和名	学名	性別	診断時年齢	診断名
アカカワイノシシ	<i>Potamochoerus porcus</i>	♀	13	化学受容器腫瘍
オオアリクイ	<i>Myrmecophaga tridactyla</i>	♀	9	褐色細胞腫
トウホクノウサギ	<i>Lepus brachyurus angustidens</i>	♀	11	起源不明肉腫（肝、胃、回腸）
アカカンガルー ¹⁾	<i>Macropus rufus</i>	♀	8	扁平上皮癌
セスジキノボリカンガルー ²⁾	<i>Dendrolagus goodfellowi</i>	♀	27	扁平上皮癌

生体検査をした個体の予後：1) 診断後安楽殺。2) 外科的処置後に衰弱して死亡。

表 6 生検診断時の麻酔

【食肉目】

標準和名	学名	性別	診断時年齢	塩酸メデトミジン (μ g/kg)	塩酸ケタミン (mg/kg)
オセロット ¹⁾	<i>Felis pardalis</i>	♂	15	60	2.0
オセロット ²⁾	<i>Felis pardalis</i>	♀	17	OI*吸入のみ	
ウンピョウ ³⁾	<i>Neofelis nebulosi</i>	♀	10	40	2.0
アムールトラ ⁴⁾	<i>Panthera tigris altiaca</i>	♂	16	60	1.5
インドライオン ⁵⁾	<i>Panthera leo percia</i>	♀	14	65	2.2
ドール ⁶⁾	<i>Cuon alpinu</i>	♀	11	OI 吸入のみ	
ドール ⁷⁾	<i>Cuon alpinus</i>	♂	14	OI 吸入のみ	
ドール ⁸⁾	<i>Cuon alpinus</i>	♂	1	無麻酔	
ヤブイヌ ⁹⁾	<i>Speothos venaticus</i>	♀	10	OI 吸入のみ	
ヤブイヌ ¹⁰⁾	<i>Speothos venaticus</i>	♂	9	OI 吸入のみ	
シセンレッサーパンダ ¹¹⁾	<i>Ailurus fulgens styani</i>	♂	18	OI 吸入のみ	
シセンレッサーパンダ ¹²⁾	<i>Ailurus fulgens styan</i>	♂	9	OI 吸入のみ	
ニホンツキノワグマ ¹³⁾	<i>Ursus thibetanus japonicus</i>	♀	21	60	3.0
ハクビシン ¹⁴⁾	<i>Paguma larvata</i>	♀	16	OI 吸入のみ	

生体検査をした個体の予後：1) 6年後に肝細胞壊死で死亡。2, 3) 現在も生存。4) 片側の睾丸摘出時に間細胞腫と診断され、その半年後に死亡。死亡時に胃腺癌、副腎皮質腺癌が発見された。5) 現在も生存。6) 手術から1年後に大腸からの出血で死亡。7) 手術から2年後に胃捻転で死亡。8) 現在も生存。9) 多臓器に転移性腫瘍を持つ肺炎・腎炎で死亡。10) 現在も生存。11) 何度も再発を繰り返し2年後に衰弱して死亡。12) 何度も再手術をしながら現在も生存。13) 生検診断から1ヶ月後に死亡。14) 手術から8ヶ月後に化膿性脳炎で死亡。

※保定できるものは保定下で吸入麻酔実施。保定できない場合は注射麻酔と吸入麻酔併用。

*吸入麻酔はイソフルランを酸素とともに吸入している (OI と記載)。

表 6 生検診断時の麻酔 (Cont.)

【霊長目】

標準和名	学名	性別	診断時年齢	塩酸メデトミジン (μ g/kg)	塩酸ケタミン (mg/kg)
ニシチンパンジー ¹⁾	<i>Pan troglodytes verus</i>	♂	30		7.0
シシオザル ²⁾	<i>Macaca silenus</i>	♀	25	OI 吸入のみ	
チベットモンキー ³⁾	<i>Macaca thibetana</i>	♀	30	OI 吸入のみ	
ニホンザル ⁴⁾	<i>Macaca fuscata</i>	♀	15	OI 吸入のみ	
キンシコウ ⁵⁾	<i>Rhinopithecus roxellanae</i>	♂	13	86	2.5
フランソワルトン ⁶⁾	<i>Trachypithecus francoisi</i>	♀	9	OI 吸入のみ	

生体検査をした個体の予後：1) 現在も生存。2) 1 年後に腹囲膨大し死亡。3) 麻酔下で開腹したが癒着が激しく無処置。その後死亡。4) 診断後安楽殺。5, 6) いずれも外科的処置後に衰弱して死亡。

【その他】

標準和名	学名	性別	診断時年齢		
アカカンガルー ¹⁾	<i>Macropus rufus</i>	♀	8	OI 吸入のみ	
セスジキノボリカンガルー ²⁾	<i>Dendrolagus goodfellowi</i>	♀	27	OI 吸入のみ	

生体検査をした個体の予後：1) 診断後安楽殺。2) 外科的処置後に衰弱して死亡。

3-3 結果

3-3-1 外科的処置

生体検査を実施したのは、オセロットの睾丸摘出（ライディッヒ細胞腫）、口腔内腫瘍切除（線維腫性歯肉腫）、ウンピョウの卵巣子宮摘出（平滑筋腫）、アムールトラの睾丸摘出（間細胞腫）、インドライオンの卵巣子宮摘出（平滑筋腫）、ドールの皮膚腫瘍切除（皮脂腺上皮腫）、前肢腫瘍切除（起源不明肉腫）、頸部腫瘍針生検（上皮系悪性腫瘍）、ヤブイヌの乳腺切除（乳腺癌）、陰囊部の腫瘍切除（肥満細胞腫）、顔面の腫瘍切除（骨外性軟骨腫）、シセンレッサーパンダの肛門横腫瘍切除（脂腺上皮腫）、足裏腫瘍切除（脂腺上皮腫）、ツキノワグマの下顎・腋下・鼠径リンパ節針生検（組織球性肉腫）、ハクビシンの卵巣子宮摘出（悪性腫瘍：卵管癌疑い）、ニシチンパンジーの内股部腫瘍切除（脂肪腫）、シシオザルの胸部腫瘍摘出（リンパ腫）、ニホンザル、キンシコウ、フランソワルトンの歯肉部一部切除（扁平上皮癌）、アカカンガルーの歯肉一部切除（扁平上皮癌）、セスジキノボリカンガルーの外陰部腫瘍除去（扁平上皮癌）の 21 症例で、ツキノワグマ 1 例（組織球性肉腫）は細胞診のみ実施した。また、外科的切除を施したシシオザルは 1 年後に再度外科処置を行ったが、腹腔内の癒着が著しく開腹のみで終了とした。その後、本個体は死亡したため剖検し病理組織検査に供したところ、生検時と同様の腫瘍が観察された（表 4）。同様に、チベットモンキーは手術予定で麻酔を実施したが、腹腔内の癒着が高度であったためにそのまま閉腹した。

なお、当該症例に対しては放射線治療ないし抗腫瘍剤を用いた化学療法は実施しなかった。

3-3-2 診断結果

得られた病理診断結果を表 3～表 5 にまとめた。

3-3-2-1 食肉目

3-3-2-1-1 オセロット

腫瘍性疾患を発症したオセロット 3 例は年齢が 15~17 歳であり、その全てが良性腫瘍であった。

オセロット雄 15 歳の個体は左右の睾丸の大きさが顕著に異なる事が判明し（図 13）、麻酔下で腫大した右睾丸の摘出を行った。処置時の体重は 12.4kg で

あった。摘出した精巣内に正常な精細管はわずかしか認められず、大部分の領域に不整円形で好酸性の細胞質を持つ異型細胞がびまん性から充実性に増殖する腫瘍組織が見られた（図 14）。腫瘍細胞は細胞質がやや広く、大小不同を示し、類円形から不整円形の核にも大小不同がやや強くみられた。大型明瞭な核小体を持つ細胞もみられ、核分裂像はごく少数みられた（図 15）。腫瘍巣辺縁には比較的厚い結合組織層が認められた。標本上に明らかな脈管浸潤は認められなかった。精巣上体と精管に著変は認められなかった。以上の所見より、腫大していた精巣は間細胞腫（intersititial cell tumor =ライディッヒ細胞腫 Leydig cell tumor）と診断された。本症例は処置の 6 年後に肝細胞壊死で死亡した。



図 13. オセロット雄 15 歳。左右睪丸の大きさの顕著な違いを示す（→）。

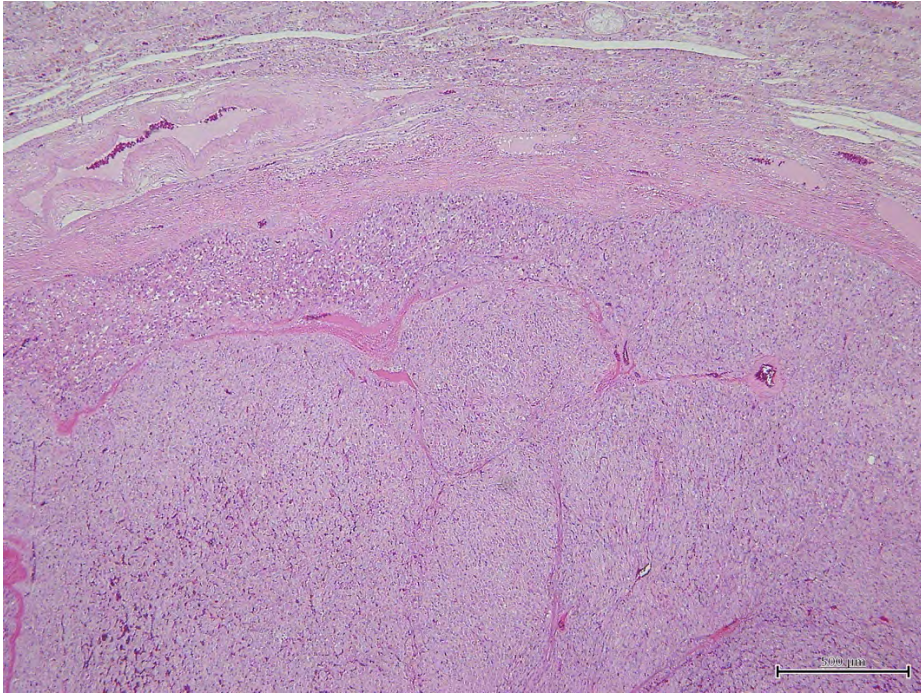


図 14. 同上。右精巣に観察された腫瘍低倍像。大部分の領域に不整円形で好酸性の細胞質を持つ異型細胞がびまん性から充実性に増殖する腫瘍組織がみられた。H&E 染色 Bar=500 μ m

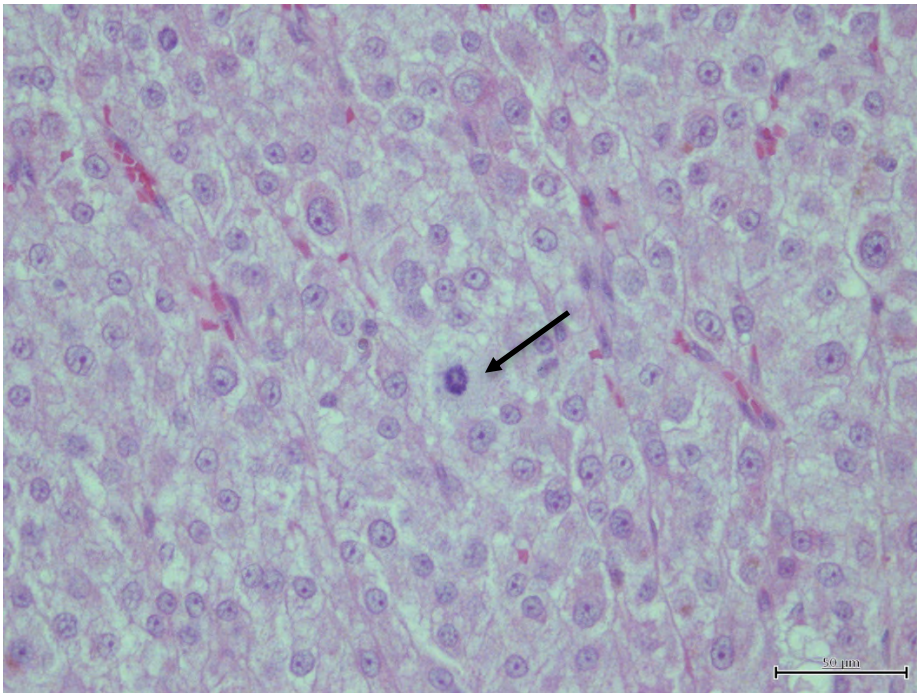


図 15. 同上。腫瘍細胞の細胞分裂像 (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

オセロット雌 17 歳の個体は左下顎の歯肉部に 10×15mm 大の赤桃色の腫瘍が認められた (図 16)。処置時の体重は 9.1kg であった。切除された腫瘍の表層は不整な厚みを呈する粘膜上皮で覆われていたが、構成する粘膜上皮細胞に異型などの悪性所見は認められなかった。腫瘍内部の粘膜固有層では比較的成熟した膠原線維と異型の乏しい線維芽細胞が混在して豊富に増生していた。表層部では線維間に有棘細胞の索構造や巣構造が少数観察された (図 17)。これらの索構造や巣構造は粘膜上皮と部分的に連続しており、構成細胞に異型などの悪性所見は認められなかった。また、膠原線維はしばしば硝子化していた (図 18)。炎症性細胞浸潤はみられなかった。以上の所見より、本腫瘍は当初線維腫性エプリス (fibromatous epulis) と診断されたが、線維腫性エプリスは現在は末梢歯原性線維腫 (peripheral odontogenic fibroma) に含まれている (Meuten, 2017)。本症例は現在も生存している。



図 16. オセロット雌 17 歳。左下顎の腫瘍を示す (→)。

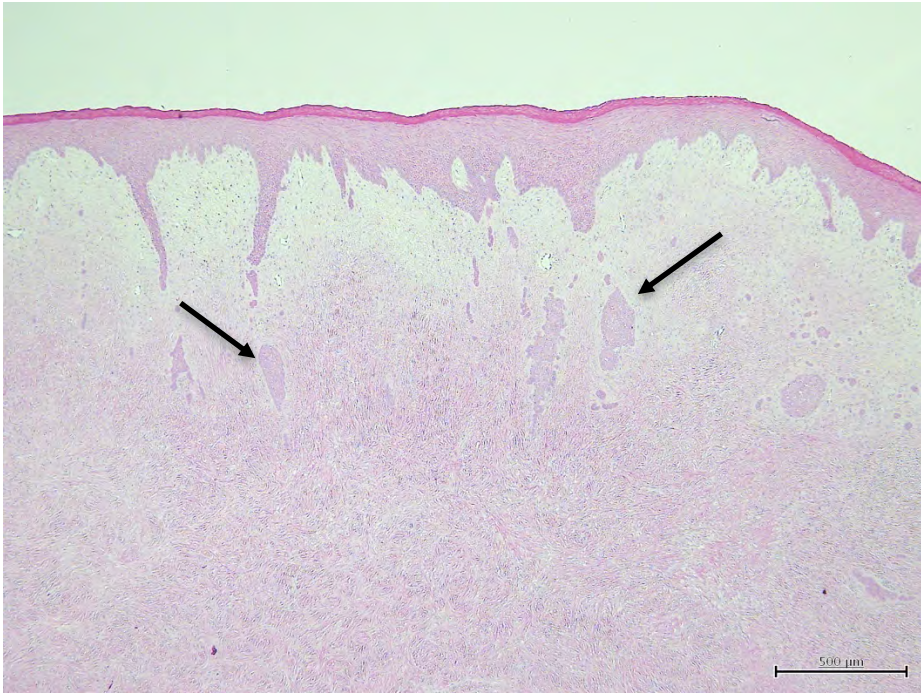


図 17. 同上。表層の粘膜上皮および有棘細胞巣 (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

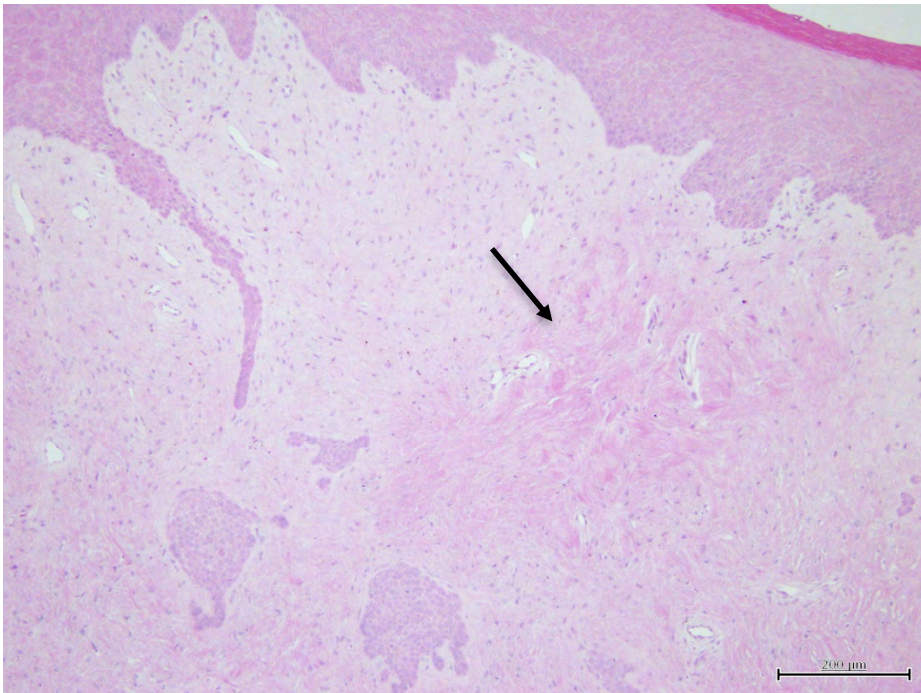


図 18. 同上。粘膜下の比較的成熟した膠原線維と異型の乏しい線維芽細胞。これらの膠原線維はしばしば硝子化していた (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

オセロット雌 16 歳の個体は呼吸器症状を呈して死亡したものであり、剖検時の体重は 9.5kg であった。肺には重度のうっ血、出血と水腫が観察され、子宮には腺筋症が認められた。膀胱は肉眼的に著変が観察されなかったが (図 19)、組織学的に膀胱三角近くの一部筋層に異型性の乏しい平滑筋細胞の増殖からなる周囲との境界明瞭な小型の腫瘍結節がみられた (図 20)。他の領域の筋層には著変はみられず、ほぼ全体の粘膜上皮が消失し、残存上皮に変性がみられたが炎症性細胞の浸潤は認められなかった。以上の所見より、膀胱腫瘍は平滑筋腫 (leiomyoma) と診断された。



図 19. オセロット雌 16 歳。膀胱は肉眼的に赤色ないし乳白色斑状を呈する。

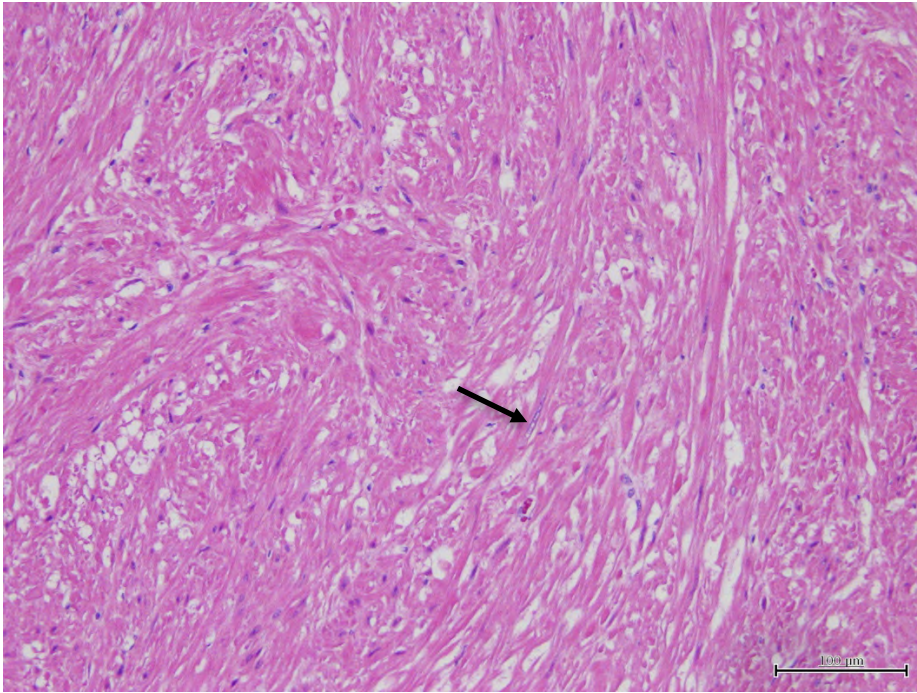


図 20. 同上。膀胱三角近くの筋層にみられた異型性の乏しい平滑筋細胞 (→) が増殖する小型腫瘍結節。H&E 染色 Bar=100 μ m

3-3-2-1-2 ウンピョウ

ウンピョウの腫瘍症例は 2 例であり、検査時の年齢は 10 歳および 19 歳であった。

ウンピョウ雌 19 歳は衰弱・消耗により死亡した個体であり、剖検時の体重は 11.3kg であった。子宮には大きさの異なる腺構造からなる増殖が見られたが、一部石灰化を含む広範な壊死が広がっていた。腺の増殖は筋層にも及び筋層間、漿膜面の脈管内に腺様構造が塞栓していた (図 21, 22)。小腸腫瘍部の粘膜面は潰瘍化し、その間に管様構造を示す腫瘍細胞の増殖がみられた (図 23)。肺の各所に腺組織の増殖巣があり、腺構造は崩壊する部位も多いが、肺胞壁を内張りするように増殖していた (図 24)。甲状腺は散在性に濾胞構造の消失が認められ、充実胞巣状を示す領域が観察された (図 25)。以上の所見より、本例にみられた腫瘍性病変は子宮癌 (hystero carcinoma)、小腸癌 (small intestine carcinoma あるいは adenocarcinoma in the small intestine) および転移性肺癌 (metastatic pulmonary carcinoma) と診断され、増殖性病変として甲状腺腫 (goiter) も認められた。なお、肺の転移患部には粘液の存在がみられなかった事から、おそらく子宮癌からの転移と考えられた。

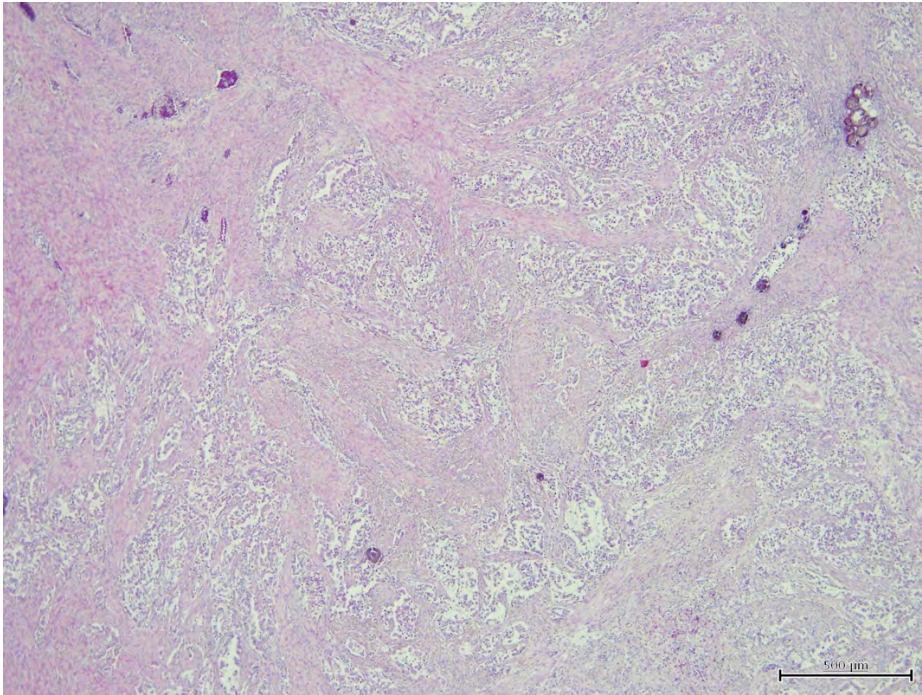


図 21. ウンピョウ雌 19 歳。子宮には大きさの異なる腺構造からなる増殖が見られるが、一部石灰化を含む広範な壊死が広がる。H&E 染色 Bar=500 μ m

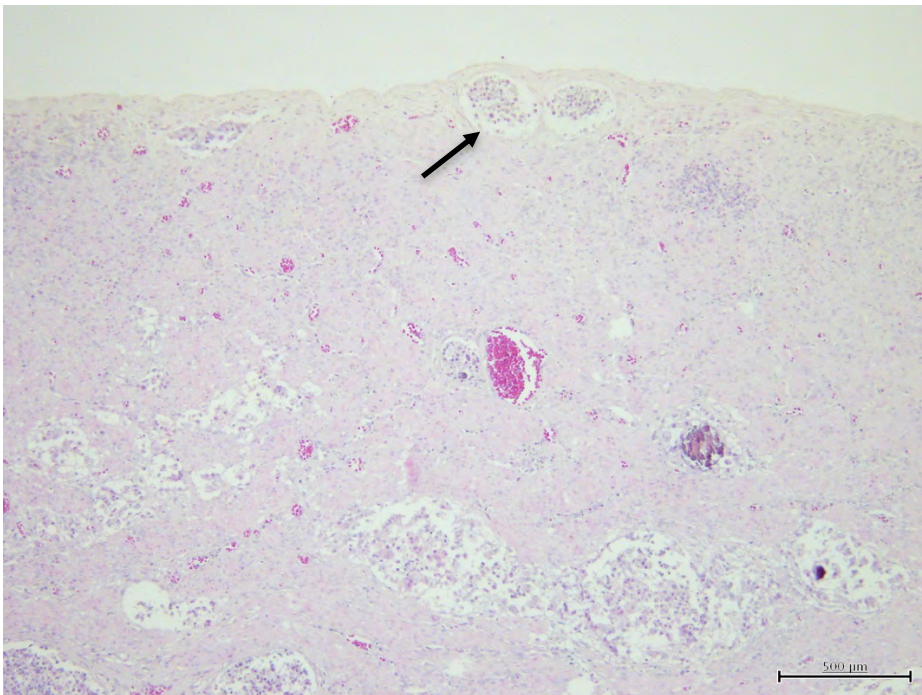


図 22. 同上。腺の増殖は筋層にも及び、筋層間、漿膜面の脈管内 (→) に腺構造が散在する。H&E 染色 Bar=500 μ m

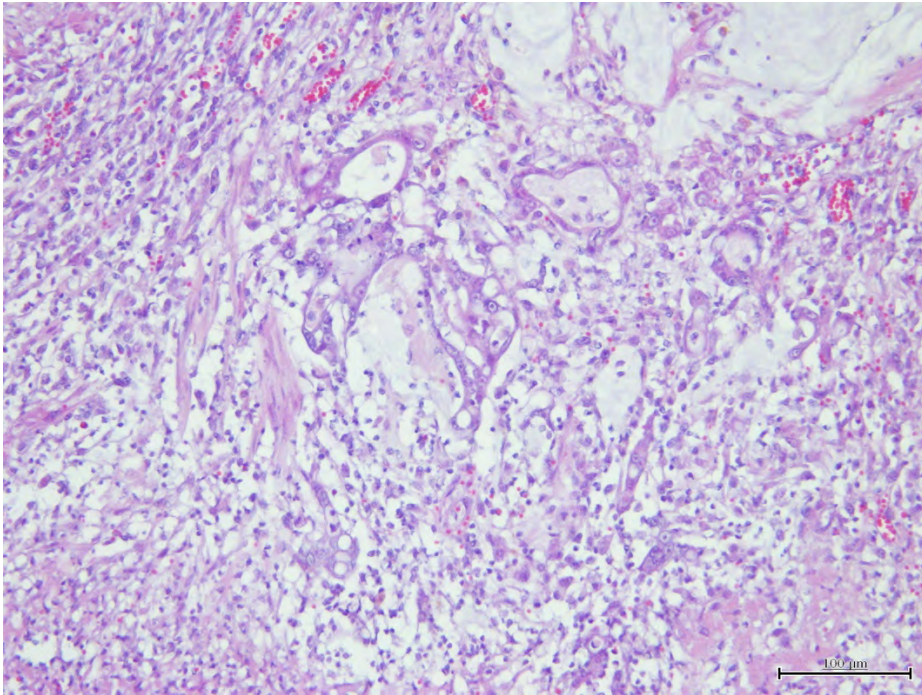


図 23. 同上。小腸腫瘍部の粘膜面は潰瘍化する。H&E 染色 Bar=100 μ m

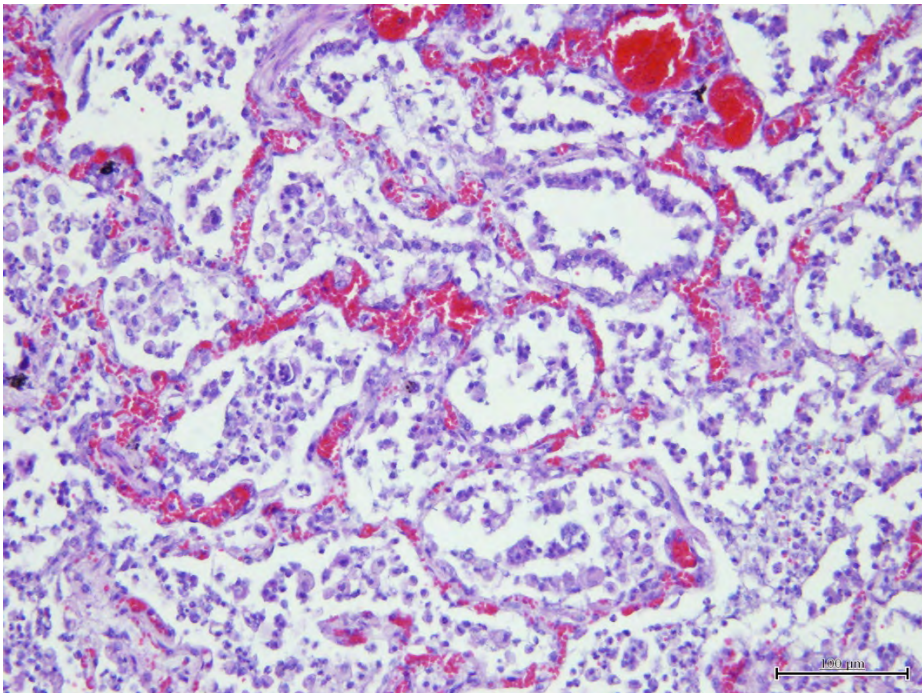


図 24. 同上。肺の各所に腺組織の増殖巣があり、肺胞壁を内張りするように増殖していた。H&E 染色 Bar=100 μ m

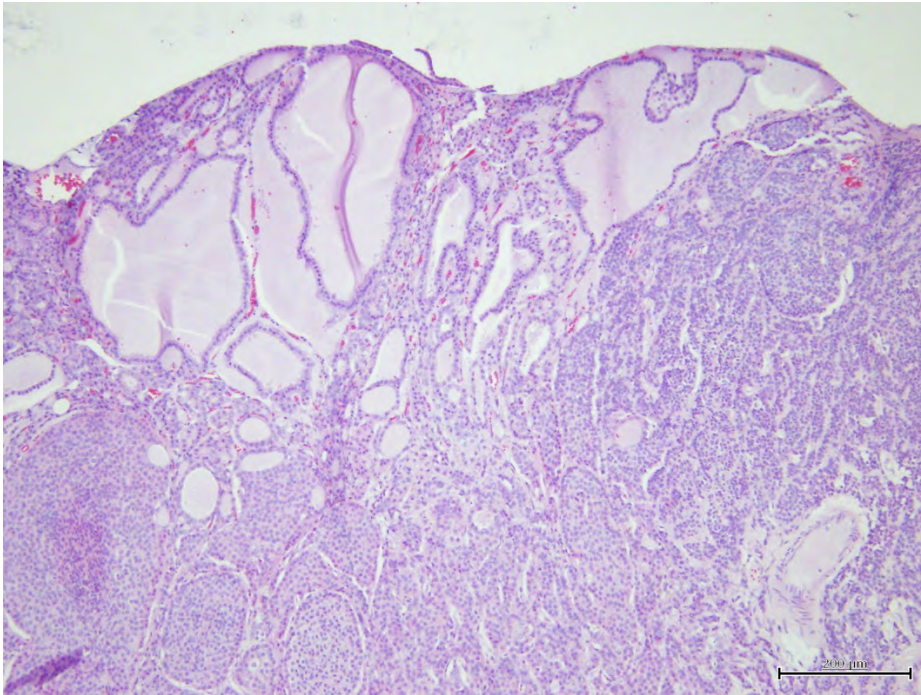


図 25. 同上。甲状腺は場所によっては濾胞構造が失われ、充実性に細胞で占められる。H&E 染色 Bar=200 μ m

ウンピョウ雌 10 歳は排便障害を示し、検査により膣が大きく腫大し直腸を圧迫していたため、麻酔下の手術により膣および卵巣、子宮を摘出した。手術時の体重は 10.7kg であった。膣および子宮には大小の腫瘍が形成されていた(図 26)。膣の腫瘍は筋層に形成されており、全体は平滑筋細胞に類似した紡錘形細胞が交錯する細胞束を形成しながら増殖していた(図 27)。腫瘍細胞はやや幅の広い細胞質と長楕円形(葉巻状)核を有し、核には大小不同や異型は認められなかった(図 28)。子宮頸部の筋層では、平滑筋細胞に類似した紡錘形細胞が交錯する細胞束を形成しながら増殖し、結節性病変を形成していた。腫瘍細胞の核に大小不同や異型は乏しく、腫瘍と周囲組織との境界は明瞭であった。片側卵巣の周囲平滑筋組織内では、小さな結節が 1 つ形成されていた(図 29)。この結節内では平滑筋細胞に類似した紡錘形細胞が交錯する細胞束を形成しつつ増殖していた。腫瘍細胞の核に異型はみられず、腫瘍と周囲組織との境界は比較的明瞭であった。以上の所見より、本例にみられた膣、子宮および卵巣の腫瘍は平滑筋腫(leiomoma)を疑う平滑筋増生と診断された。

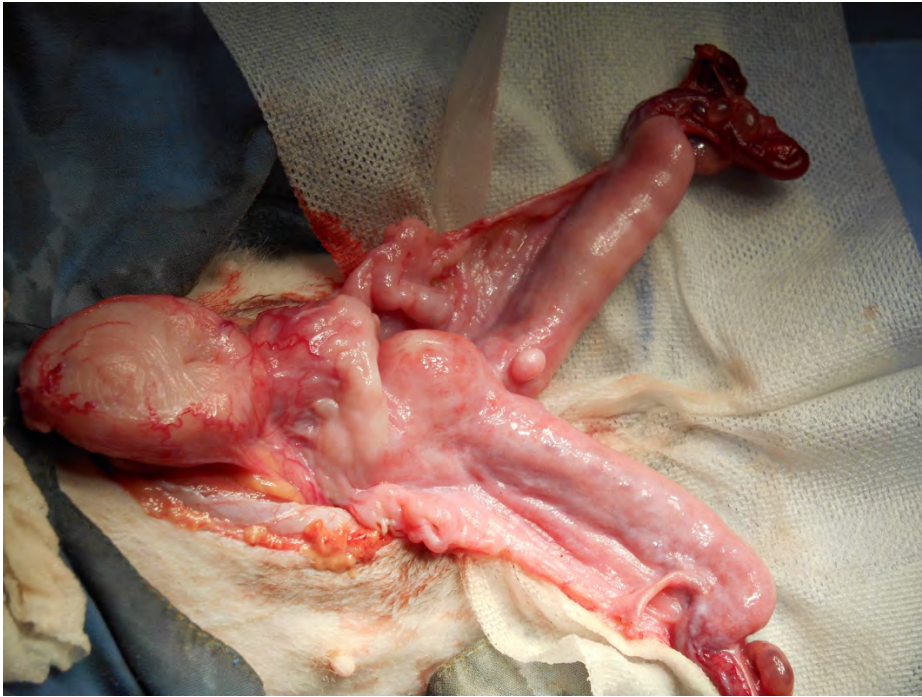


図 26. ウンピョウ雌 10 歳。膣および子宮には大小の腫瘍が形成されていた。

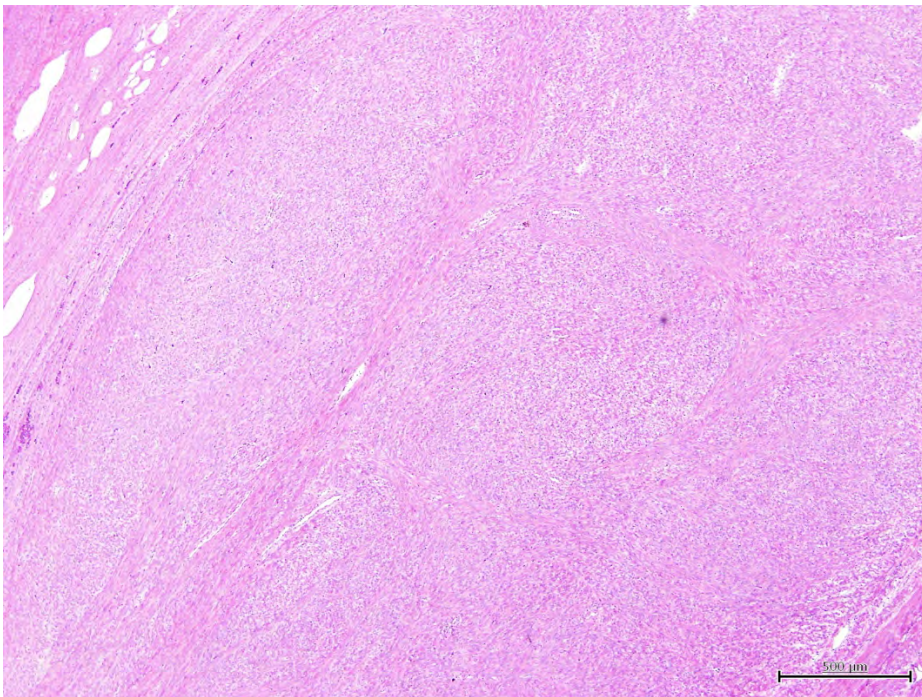


図 27. 同上。膣筋層の腫瘍では平滑筋細胞に類似した紡錘形細胞が交錯する細胞束を形成しながら増殖する。H&E 染色 Bar=500 μ m

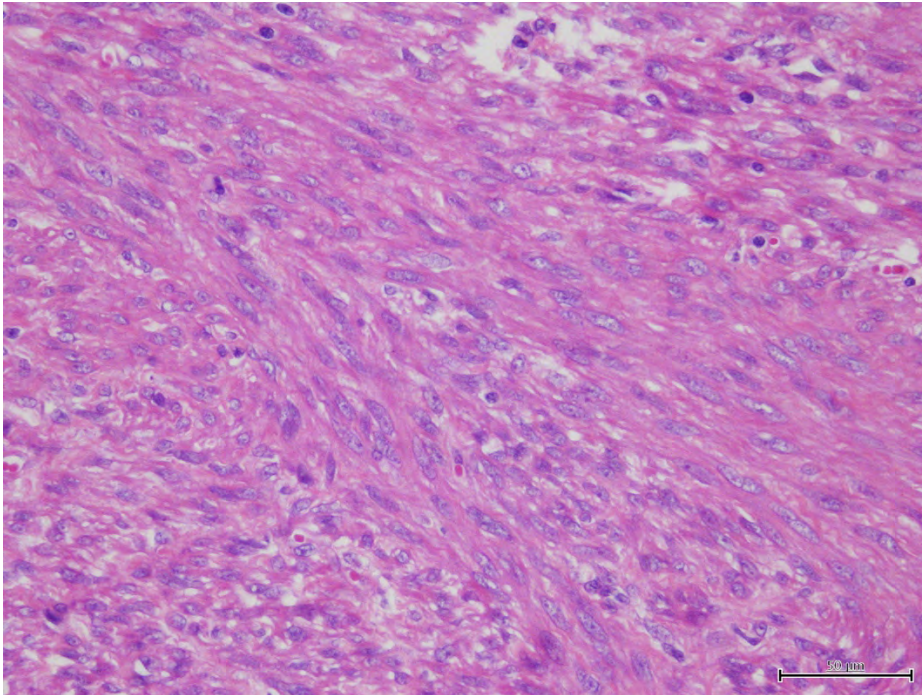


図 28. 同上。腫瘍細胞はやや幅の広い細胞質と類円形～楕円形核を有し、核には大小不同や異型は目立たない。H&E 染色 Bar=50 μ m

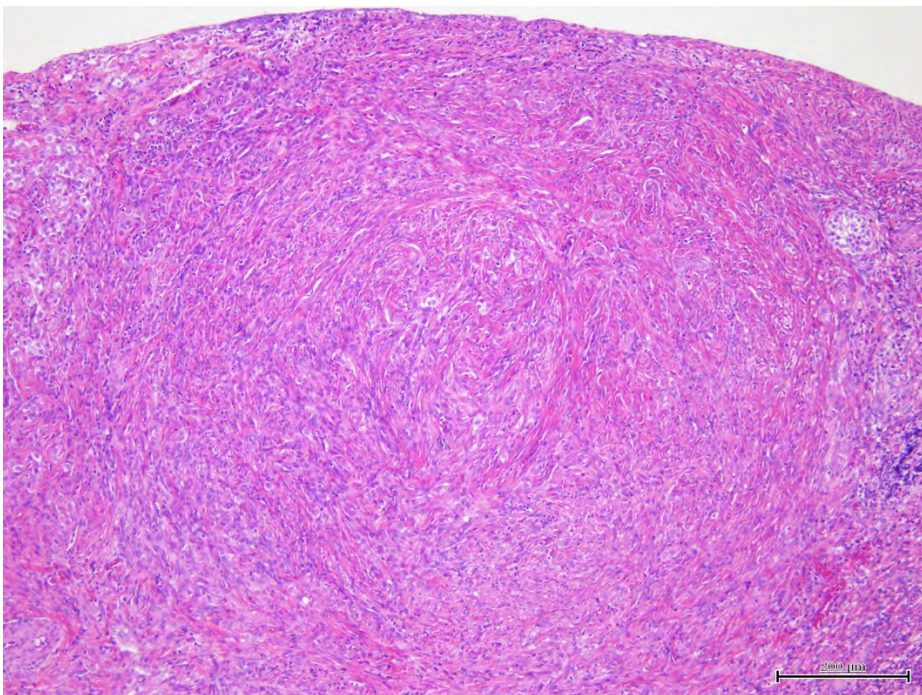


図 29. 同上。片側卵巢に形成されていた結節内では平滑筋細胞様の紡錘形細胞が交錯する細胞束を形成しつつ増殖していた。H&E 染色 Bar=200 μ m

3-3-2-1-3 アムールトラ

アムールトラの腫瘍症例は16歳雄の1例のみであり、剖検時の体重は124.9kgであった。剖検所見として著しい脾臓腫大（巨脾）と穿孔を伴う食道炎が顕著であった。腫瘍性を疑う所見としては、胃粘膜面にみられた数個の径約1cm大のポリープ（図30）および副腎表面の不整隆起が挙げられる（図31）。臓器表面が不整に隆起していた副腎では、皮質層が不整な結節が認められた（図32）。

胃のポリープ部では粘膜上皮が増殖する腫瘍組織がみられ、腫瘍細胞は大小の腺管を形成し、大きな腺管では粘液の貯留が豊富にみられた（図33）。小腺管は粘膜下組織へ浸潤性に増殖し、脈管内に腫瘍細胞が浮遊する像がみられた（図34）。副腎では皮質表層の細胞が索状から充実状の構造を形成して増殖し、周囲組織へ浸潤しており（図35）、一部脈管内に腫瘍細胞が浮遊していた（図36）。精巣内には好酸性細胞質を持つ不整形細胞が増殖する小型腫瘍巣がみられ、腫瘍細胞には大小不同と核異型がやや強くみられた（図37）。腫瘍境界は明瞭で脈管浸潤はみられなかった。肺リンパ節の辺縁洞内に異型上皮細胞の小腺管が少数浮遊していた（図38）。これらの転移像と思われる異型上皮細胞の由来は明らかではなかった。以上の所見より、本例にみられた腫瘍性病変は胃腺癌（gastric carcinoma）、副腎皮質腺癌（adrenocortical carcinoma）、間細胞腫（interstitial cell tumor）および転移腺癌（metastasis of adenocarcinoma）と診断された。



図 30. アムールトラ雄 16 歳。胃粘膜面の数個の径約 1cm 大のポリープ (→)。

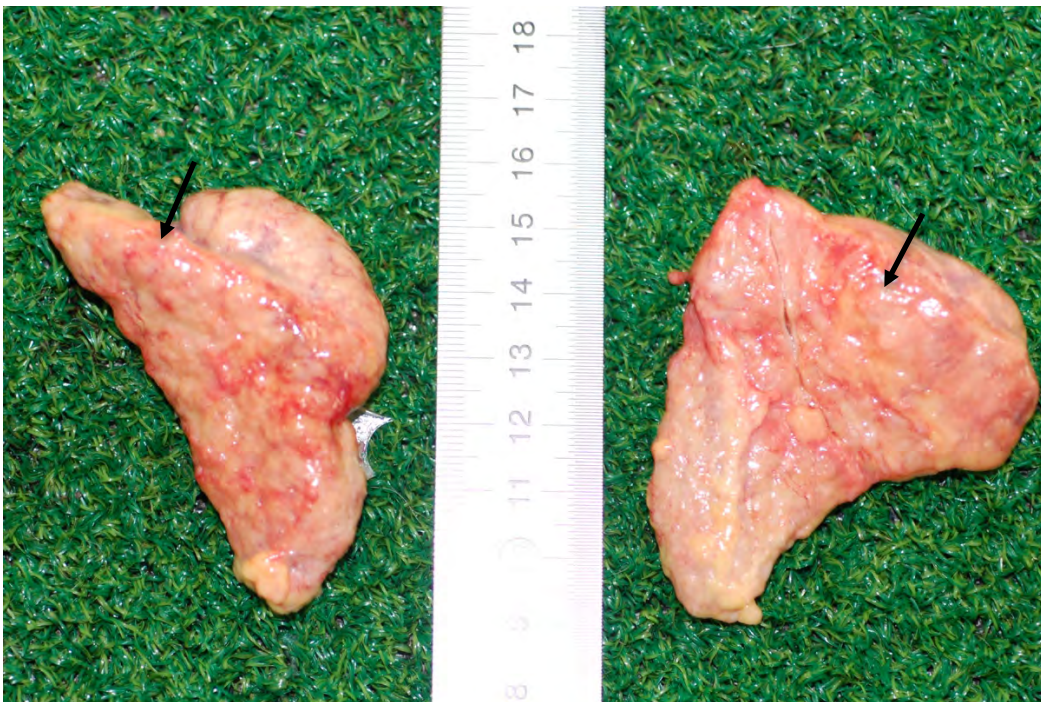


図 31. 同上。副腎表面の不整隆起 (→)。



図 32. 同上。不整な腫大を呈する副腎皮質層を示す (→)。

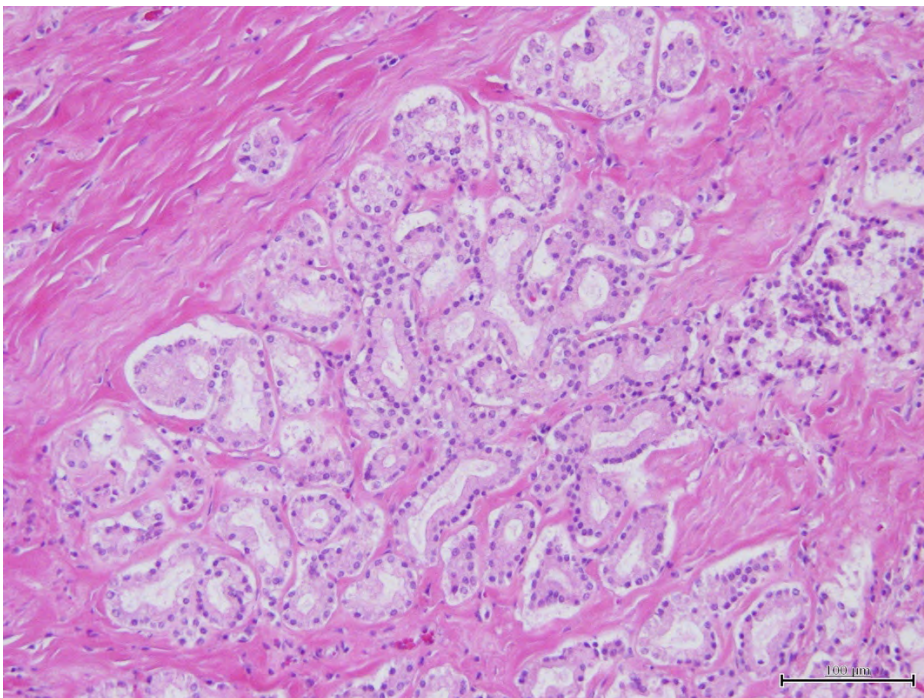


図 33. 同上。胃ポリープ部における粘膜上皮に由来する腫瘍組織。H&E 染色
Bar=100 μ m

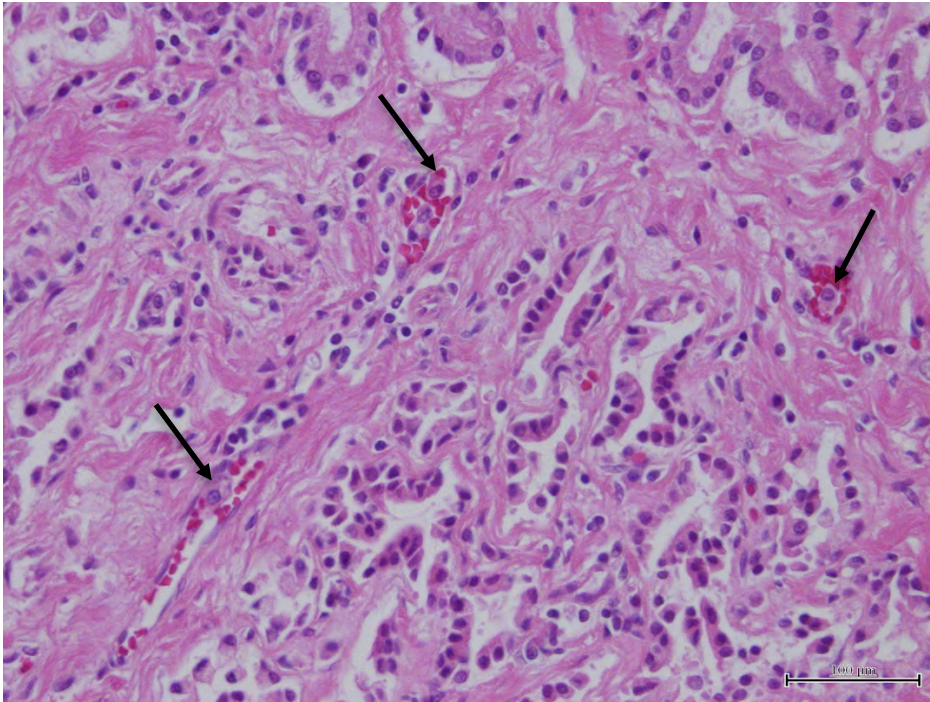


図 34. 同上。胃粘膜下組織の脈管内に浮遊する腫瘍細胞 (→)。H&E 染色
Bar=100 μ m

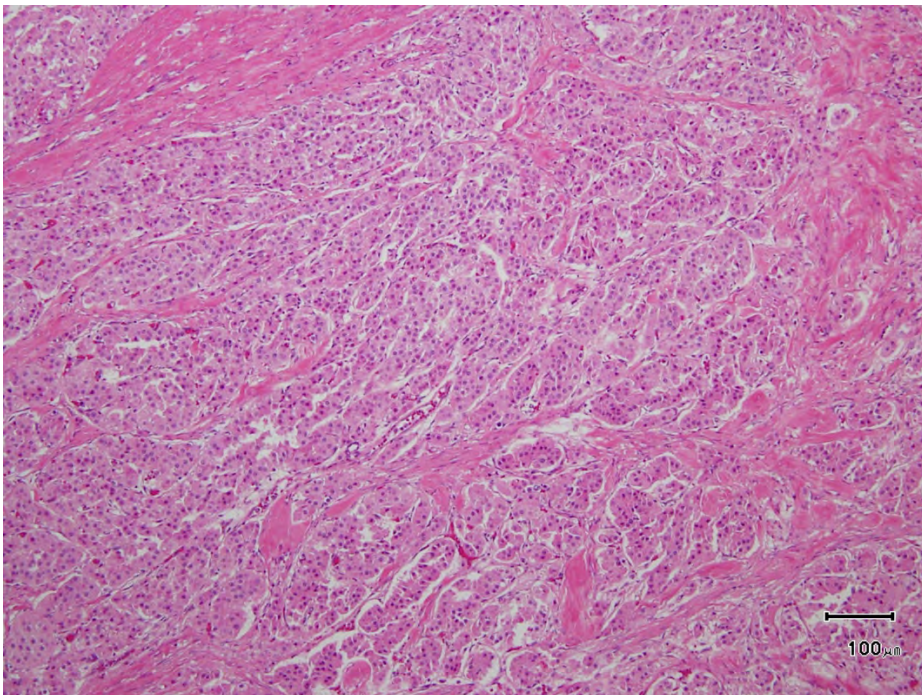


図 35. 同上。副腎皮質表層の細胞が索状から充実状の構造を形成して増殖して
周囲組織へ浸潤する。H&E 染色 Bar=100 μ m

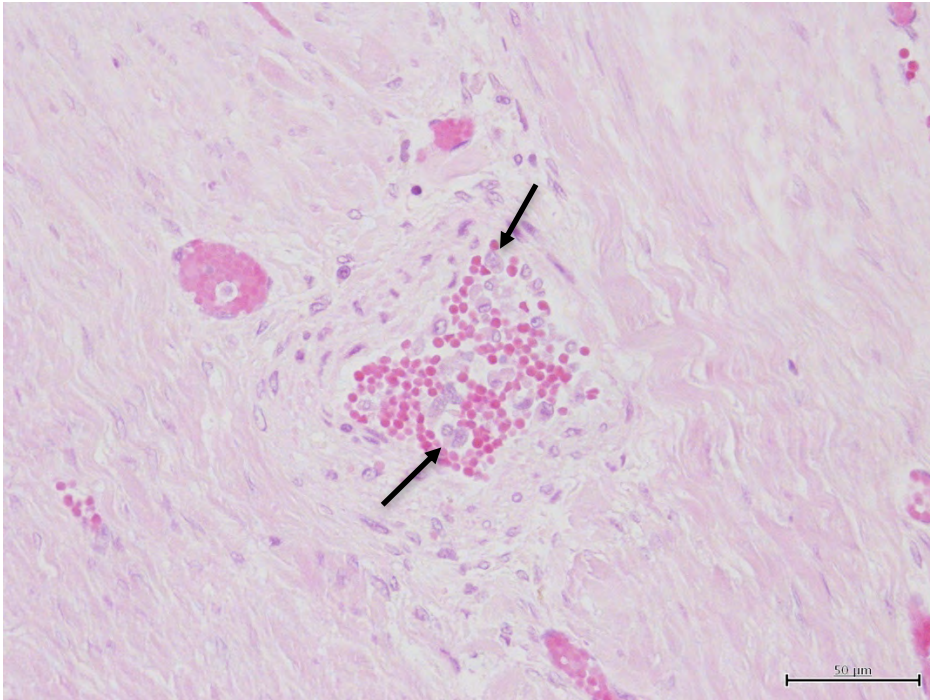


図 36. 同上。副腎皮質脈管内に浮遊する腫瘍細胞 (→)。H&E 染色
Bar=50 μ m

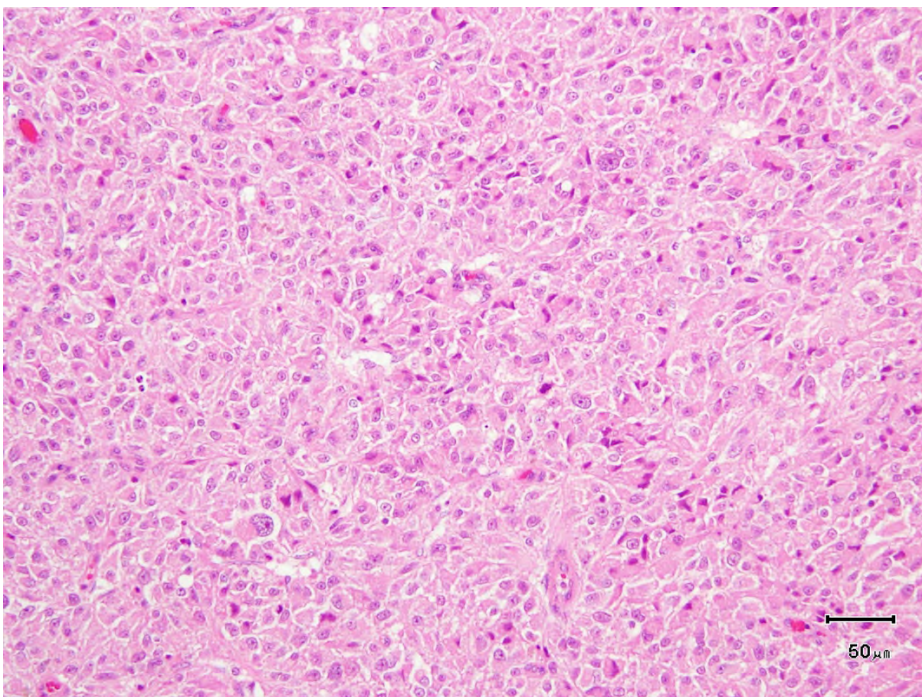


図 37. 同上。精巣内における好酸性細胞質を持つ大小不同と核異型がやや強く
みられた不整形細胞の増殖巣。H&E 染色 Bar=50 μ m

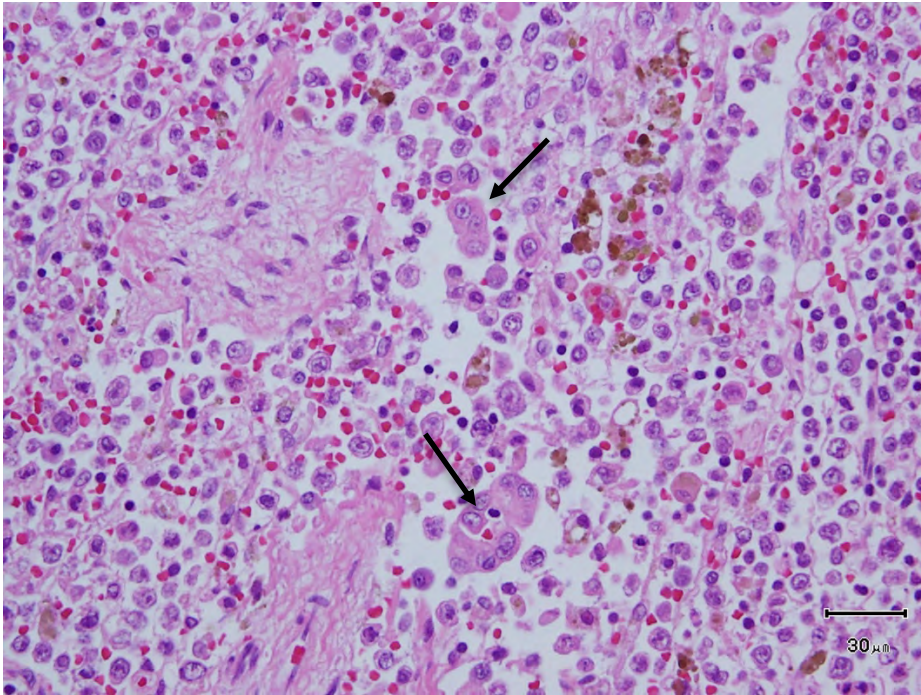


図 38. 同上。肺門リンパ節の辺縁洞内に浮遊する異型上皮細胞の小腺管 (→)。
H&E 染色 Bar=30 μ m

3-3-2-1-4 ライオン（インドライオン・アフリカライオン）

腫瘍性疾患を発症したインドライオン 2 例は年齢がそれぞれ 14 歳および 17 歳であり、アフリカライオン 1 例は 14 歳であった。

インドライオン雌 14 歳は卵巣子宮摘出手術を受けた時点での体重が 120kg であった。摘出された子宮は外観的に著変はみられなかったが、粘膜面は乳頭状に腫脹していた (図 39)。このような腫脹部は内膜上皮が乳頭状や腺管状の構造を形成する腫瘍性病変部であり、紡錘形の間質細胞の増殖を伴う部位もみられたが上皮細胞のみの増殖で構成されている部位が多くみられた (図 40)。増殖している上皮細胞は類円形から立方形で軽度の大小不同を呈し、核は類円形から長円形で軽度の異型性がみられたが強い異型性を示す成分は認められず、核分裂像は乏しかった (図 41)。腺管構造が不整な部分もみられたが多くの領域では均一な形態の腺管や乳頭構造が形成されていた。立方から類円形の内膜上皮細胞で構成された腺腔が筋層の深部に伸展する像が複数箇所で見られたが、いずれの部位も腺腔周囲に少量の間質細胞を伴っていた。片側子宮角の 2 箇所と対側子宮角の 1 箇所で筋層内に平滑筋細胞が増殖する腫瘍結節が形成されており (図 42)、いずれの部位の腫瘍細胞にも悪性所見はみられず (図 43)、腫瘍巢の

境界は比較的明瞭だった。以上の所見より、本例にみられた腫瘍性病変は子宮内膜腺腫 (endometrial adenoma) および平滑筋腫 (leiomyoma) と診断された。

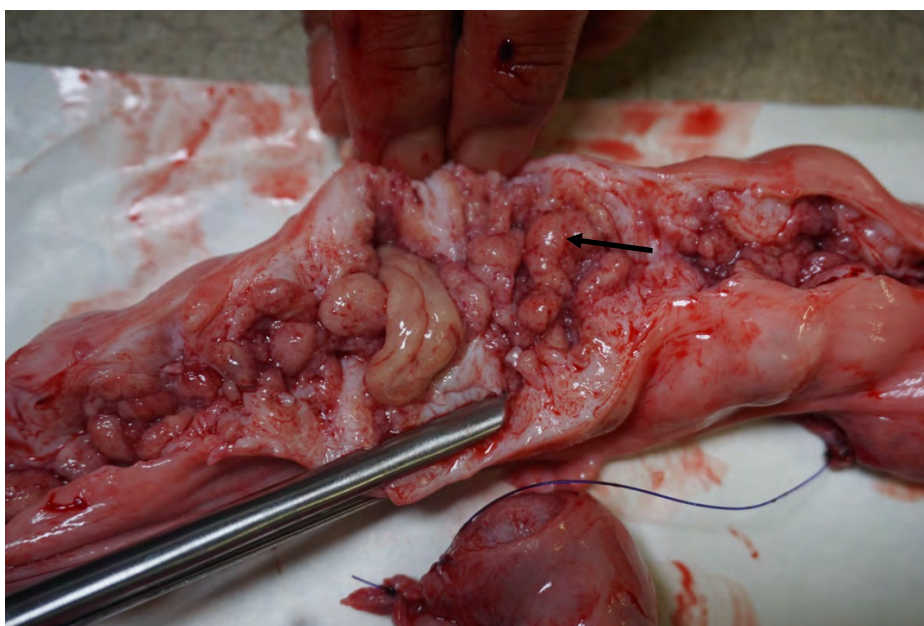


図 39. インドライオン雌 14 歳。摘出子宮の粘膜面は乳頭状に腫脹していた(→)。

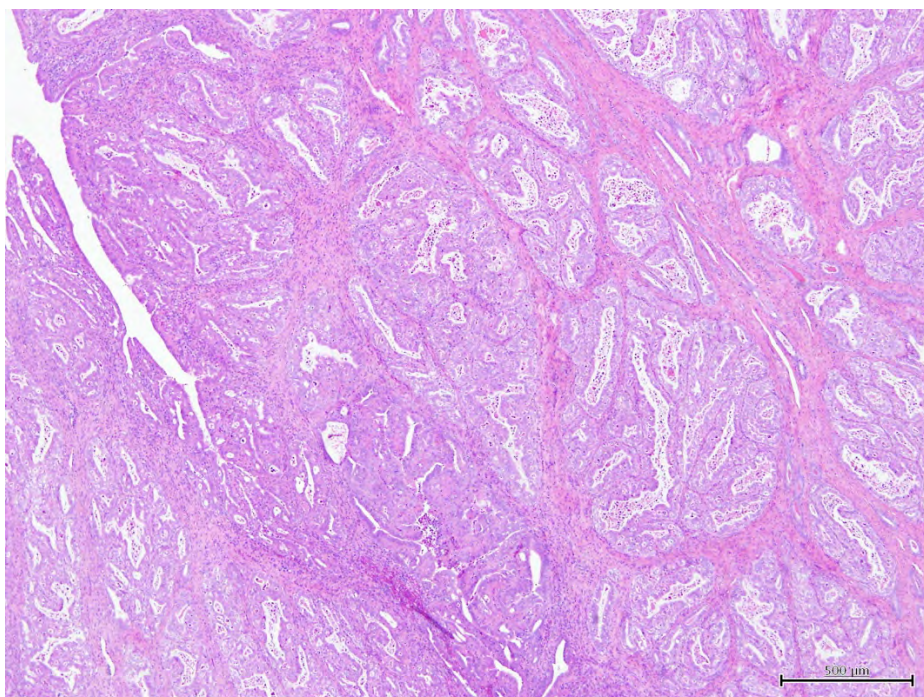


図 40. 同上。内膜の腫脹部は内膜上皮が乳頭状や腺管状の構造を形成する腫瘍性病変部であった。H&E 染色 Bar=500 μ m

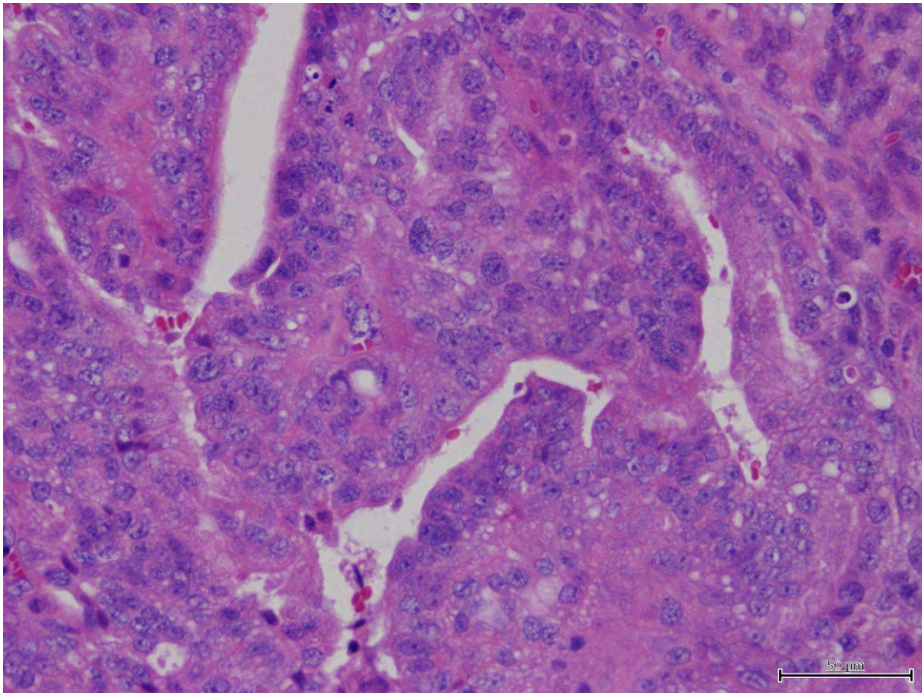


図 41. 同上。腫瘍細胞は類円形～立方形で軽度の大小不同を呈し、核は類円形から長円形で軽度の異型性がみられた。H&E 染色 Bar=50 μ m

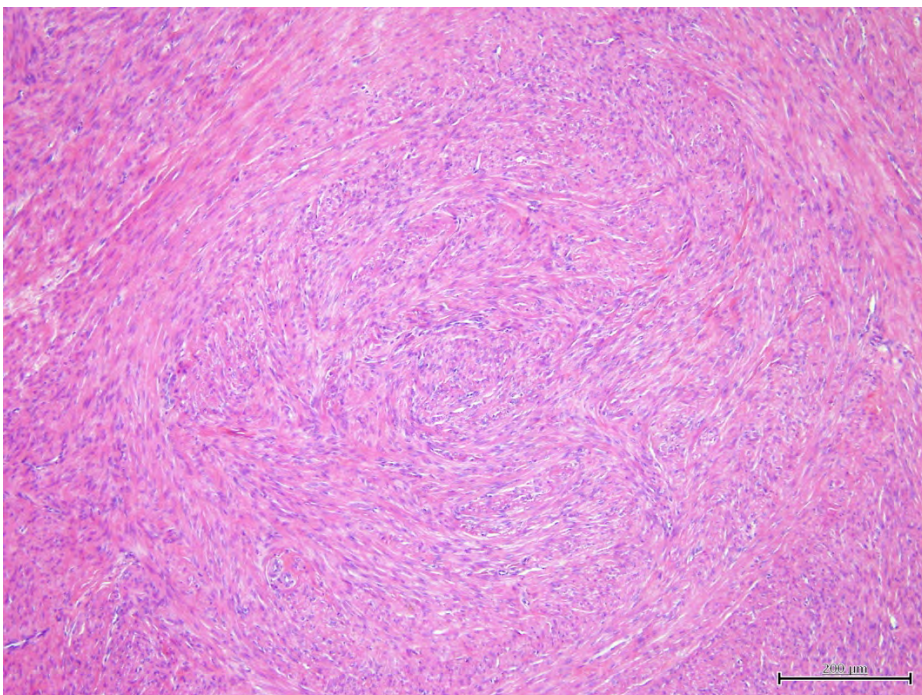


図 42. 同上。子宮角の筋層内に平滑筋細胞が増殖する腫瘍性結節が形成されていた。H&E 染色 Bar=200 μ m

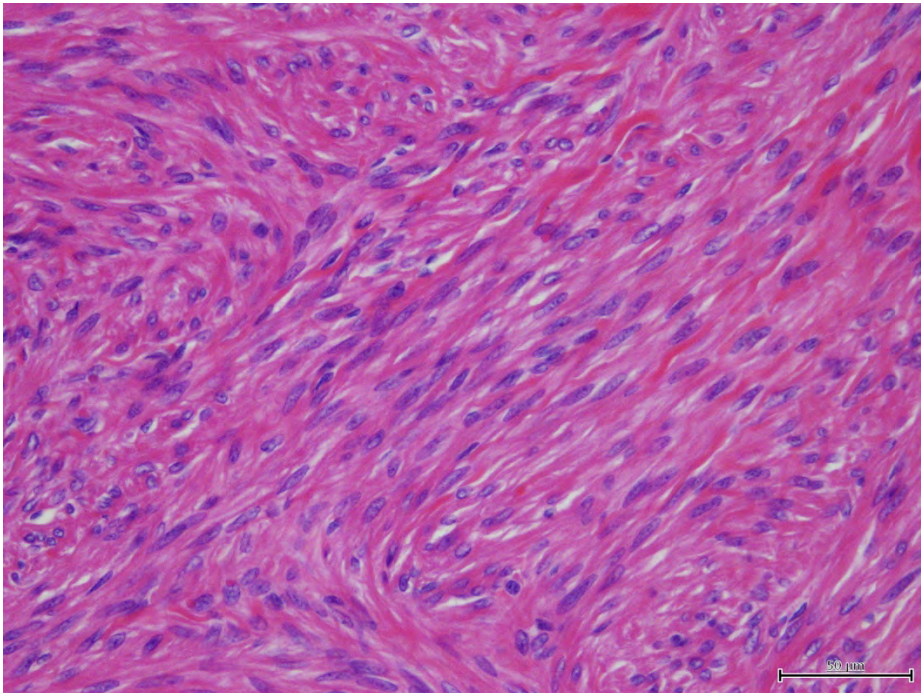


図 43. 同上。平滑筋細胞が増殖する部位の腫瘍細胞には悪性所見はみられなかった。H&E 染色 Bar=50 μ m

インドライオン雌 17 歳は剖検時の体重が 93.5kg であった。乳腺部に 6×3×2 cm 大の硬結感のある部位が確認され (図 44)、剖検の結果暗赤色を呈する硬質な塊状構造が確認された (図 45)。この構造物は乳腺であり、拡張した乳管内で異型を示す上皮細胞が乳頭状から腺管状、あるいは充実状に増殖していた (図 46)。分裂像は乏しく乳管周囲組織へ浸潤する像も明らかではなかった (図 47)。片側子宮角の一部筋層に小さな腫瘍が、両子宮角基部筋層にやや大きな腫瘍が形成されていた。これら腫瘍では平滑筋細胞に類似した紡錘形細胞が交錯する細胞束を形成しつつ増殖し、筋束の横断面と縦断面とが入り交じる像を呈していた (図 48)。腫瘍細胞の核には大小不同や異型は認められず、分裂像は乏しかった。腫瘍細胞が周囲組織へ浸潤する像は認められず、小さな腫瘍では特に周囲組織との境界は明瞭であった。以上の所見より、本例に認められた腫瘍性病変は乳管内乳頭状腺癌 (intraductal papillary adenocarcinoma) および平滑筋増生と診断された。



図 44. インドライオン雌 17 歳。乳腺部に硬結感のある部位が確認された。



図 45. 同上。剖検の結果暗赤色を呈する硬質な塊状構造が確認された。

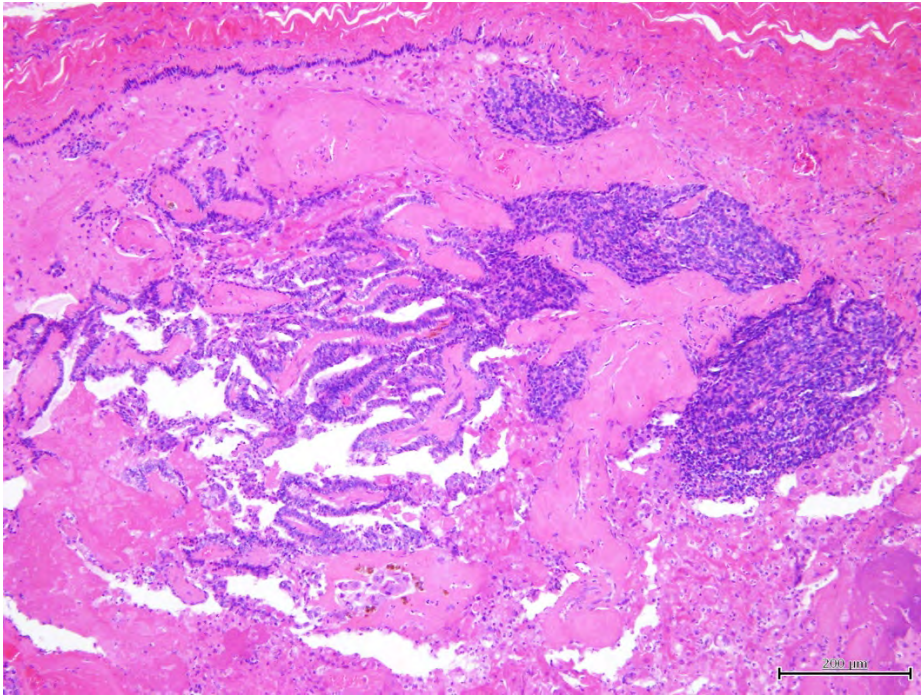


図 46. 同上。硬質な塊状物は乳腺であり、拡張した乳管内で異型を示す上皮細胞が乳頭状～腺管状、あるいは充実状に増殖していた。H&E 染色
Bar=200 μ m

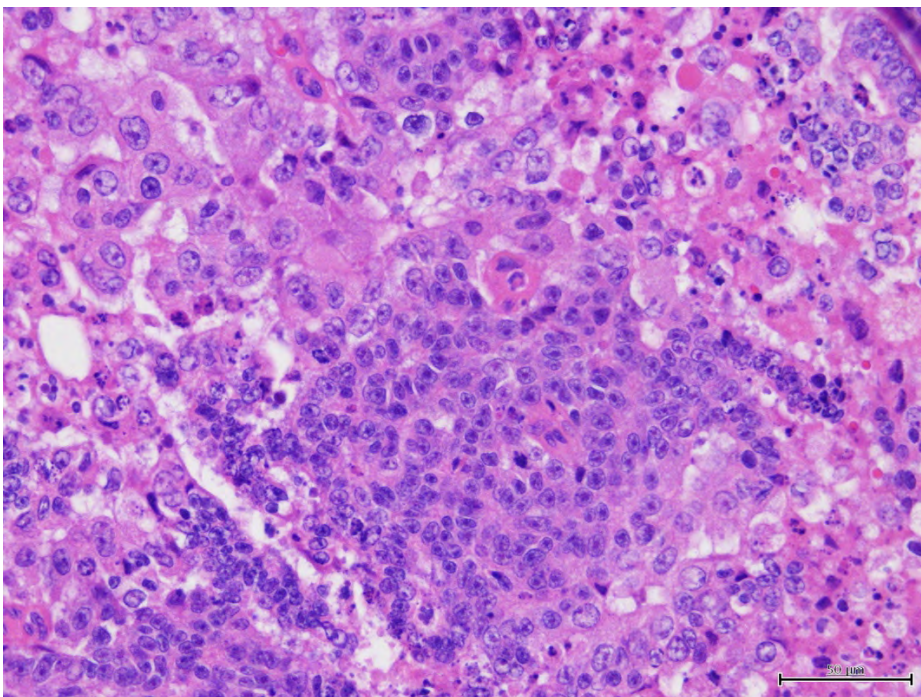


図 47. 同上。核異形はみられたが分裂像は乏しく乳管周囲組織へ浸潤する像も明らかではなかった。H&E 染色 Bar=50 μ m

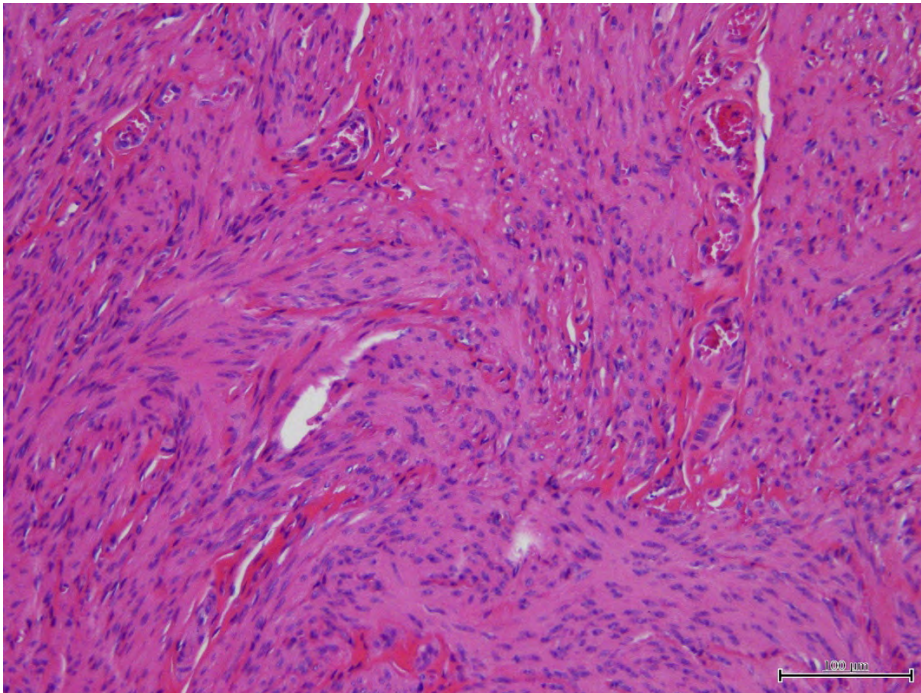


図 48. 同上。子宮角筋層には平滑筋様の紡錘形細胞が細胞束を形成し、筋束横断面と縦断面とが交錯する細胞増殖部が認められた。H&E 染色 Bar=100 μ m

アフリカライオン雌 14 歳は剖検時の体重が 98kg であった。縦隔 (図 49)、肝臓 (図 50) および脾臓 (図 52) 表面には白色結節が多数観察され、それらは肝臓 (図 51) および脾臓 (図 53) 割面に及んでいた。脾臓 (図 54)、肝臓 (図 55)、左右の肺門リンパ節 (図 56)、縦隔リンパ節と縦隔の複数の結節、胆管周囲の腫大リンパ節の内部ほぼ全体に同じ形態の腫瘍細胞が増殖して壊死を伴い、脾臓、肝臓の病巣は多結節性であった。腫瘍細胞は大小不同と核異型の強い上皮細胞で、充実状から索状、び漫性の増殖巣を形成し、細胞質内に大型空胞を有する細胞が多くみられた。巨核や巨大な核小体を有する異型核の細胞が多くみられ (図 57)、脈管内腔に腫瘍細胞が充満する像も複数みられた (図 58)。同じ形態の腫瘍細胞が左肺の前葉後部以外の肺葉に複数の小型増殖巣を形成し (図 59)、右肺前葉には異型な肺胞上皮が乳頭状に増殖する小型腫瘍結節もみられ (図 60)、乳頭構造を形成する小型腫瘍巣が右肺中葉にも数カ所認められた。肝臓や脾臓にみられた腫瘍細胞と類似した形態の腫瘍細胞が乳腺組織内の一部に中型の増殖巣を形成し、一部筋層間にも小型の増殖巣を形成していた (図 61)。同じ形態

の腫瘍細胞は子宮間膜の一部に中型の増殖巣を形成し（図 62）、一部筋層間にも小型の増殖巣を形成していた（図 63）。片側腎臓の皮質の一部にも小型増殖巣が形成されていた。子宮の一部筋層に平滑筋細胞が悪性像を伴わずに増殖する腫瘍結節が認められた（図 64）。以上の所見より、本例は脾臓、肝臓、腎臓、子宮、各リンパ節を含む全身転移を伴う乳腺癌（mammary adenocarcinoma）であると診断された。また、肺には肺腺癌（pulmonary carcinoma）が、子宮には平滑筋腫（leiomyoma）が存在すると診断された。



図 49. アフリカライオン雌 14 歳。肺出血および肝臓の褪色がみられ、縦隔表面には白色結節が多数観察された（→）。



図 50. 同上。肝臓表面に観察された多数の微小白色結節 (→)。



図 51. 同上。肝臓断面にみられた多数の微小白色結節 (→)。



図 52. 同上。脾臓表面に観察された多数の白色結節 (→)。

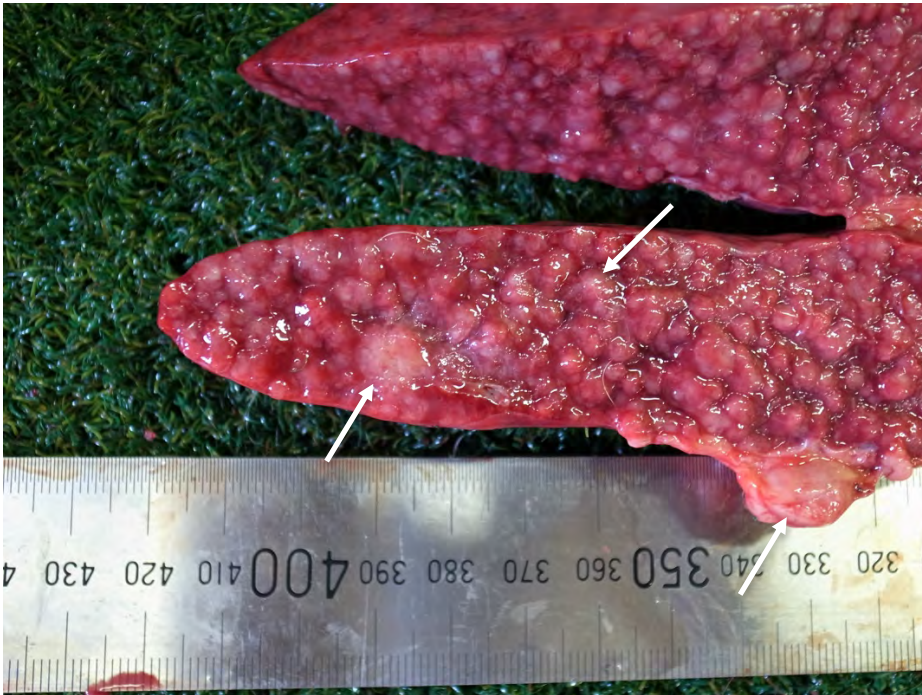


図 53. 同上。脾臓断面に観察された多数の白色結節 (→)。

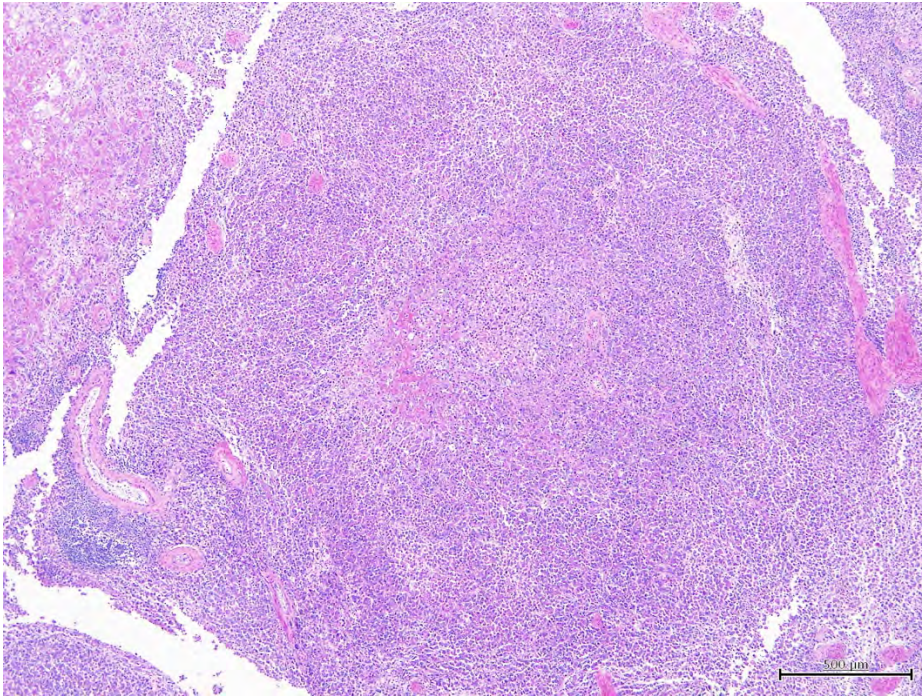


図 54. 同上。脾臓の白色結節部は充実状から索状、び漫性の増殖巣を形成する腫瘍性増殖部であった。H&E 染色 Bar=500 μ m

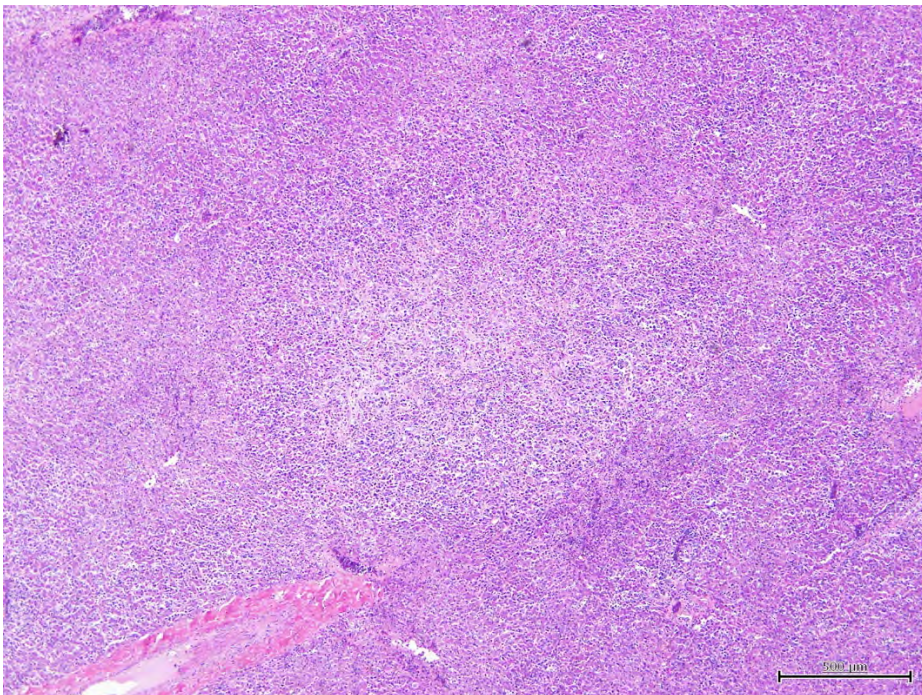


図 55. 同上。肝臓にみられた腫瘍性増殖部。H&E 染色 Bar=500 μ m

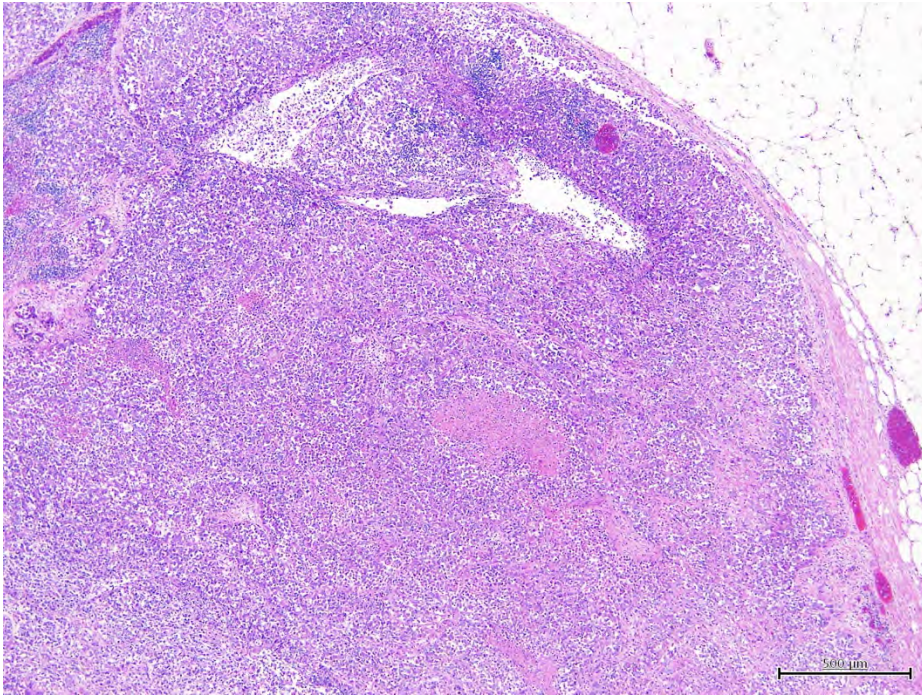


図 56. 同上。肺リンパ節の腫瘍性増殖部。H&E 染色 Bar=500 μ m

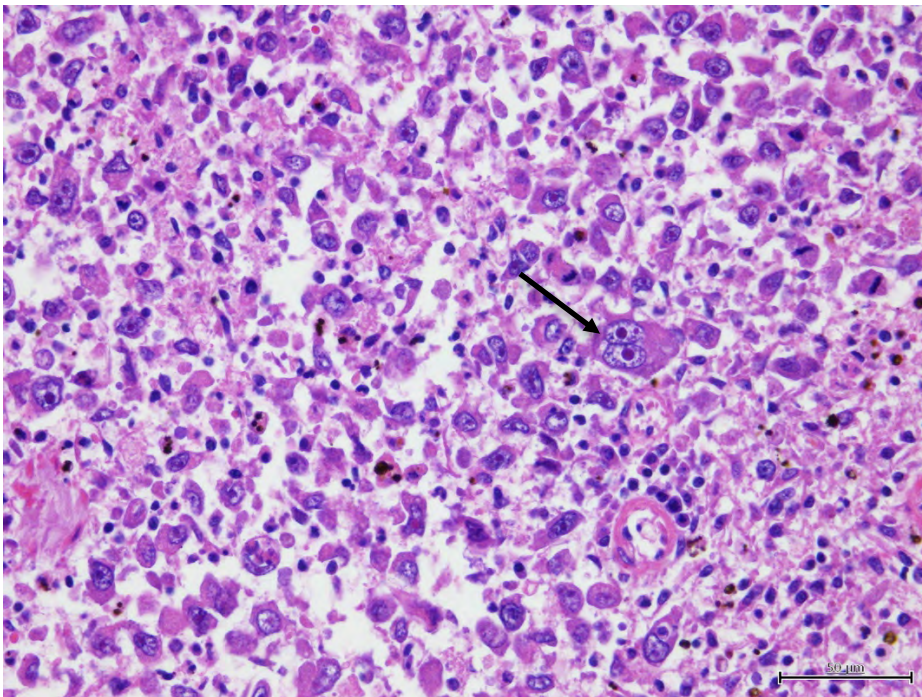


図 57. 同上・脾臓。腫瘍細胞は大小不同と核異型の強い上皮細胞で、巨核や巨大な核小体を有する異型核の細胞が多くみられた (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

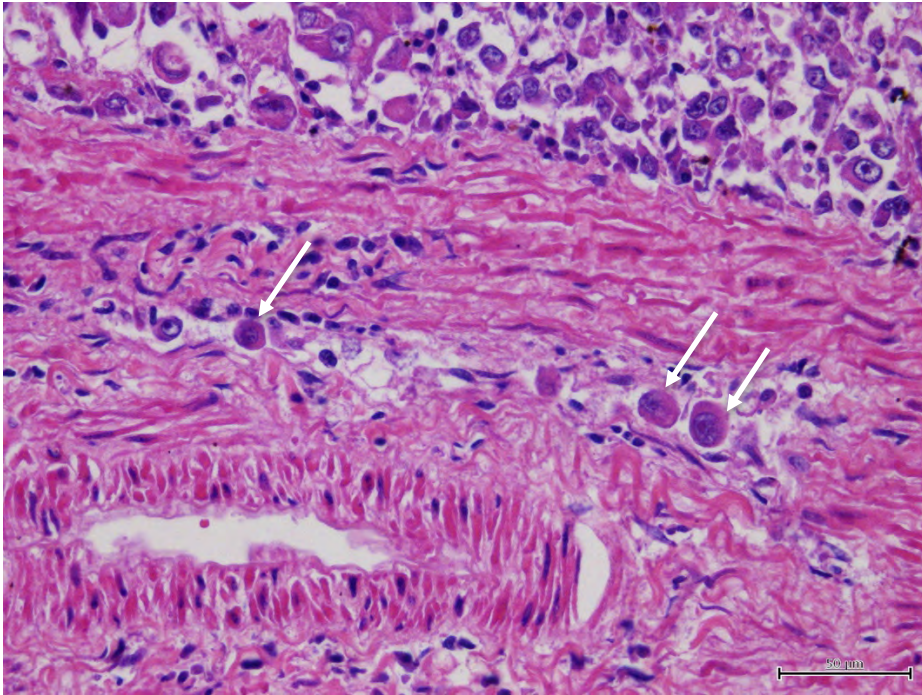


図 58. 同上・脾臓。脈管内腔に腫瘍細胞が浮遊する像を示す (→)。H&E 染色
Bar=50 μm

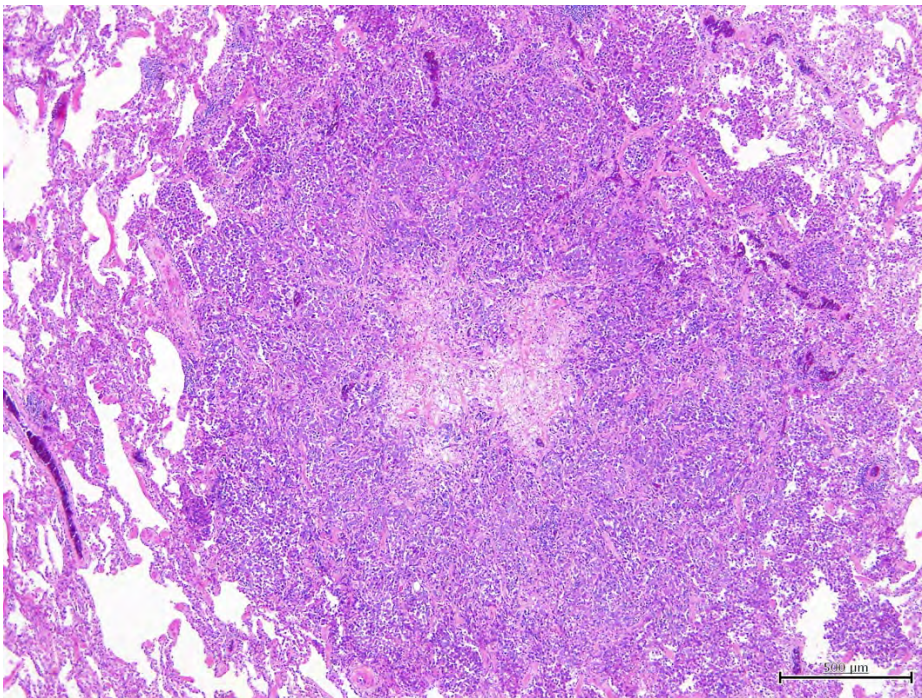


図 59. 同上。肺にみられた同一形態の腫瘍細胞の小型増殖巣。H&E 染色
Bar=500 μm

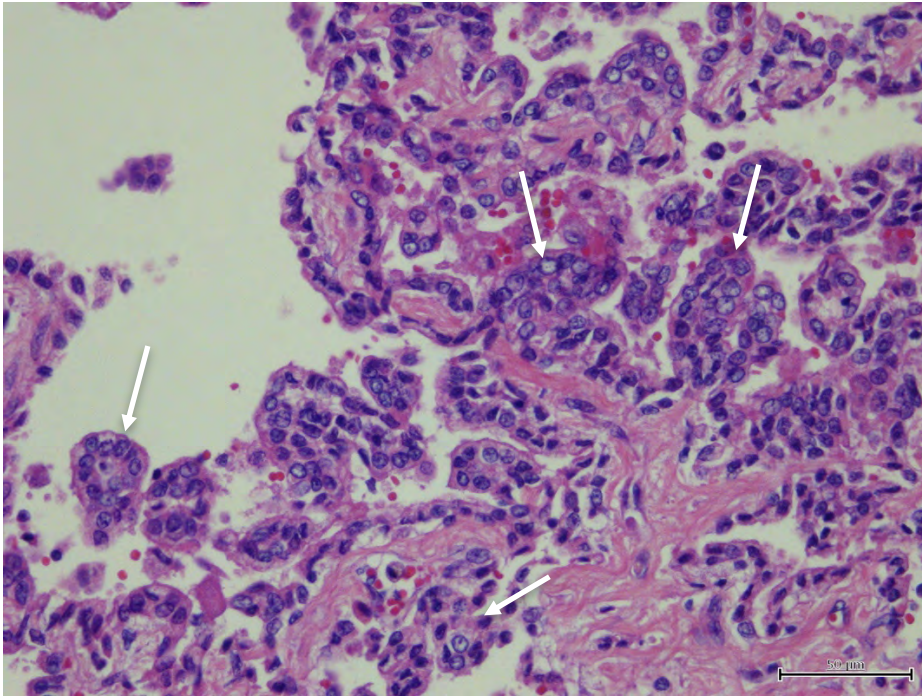


図 60. 同上。右肺前葉にみられた異型を示す肺胞上皮様細胞の乳頭状増殖より成る小型腫瘍結節 (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

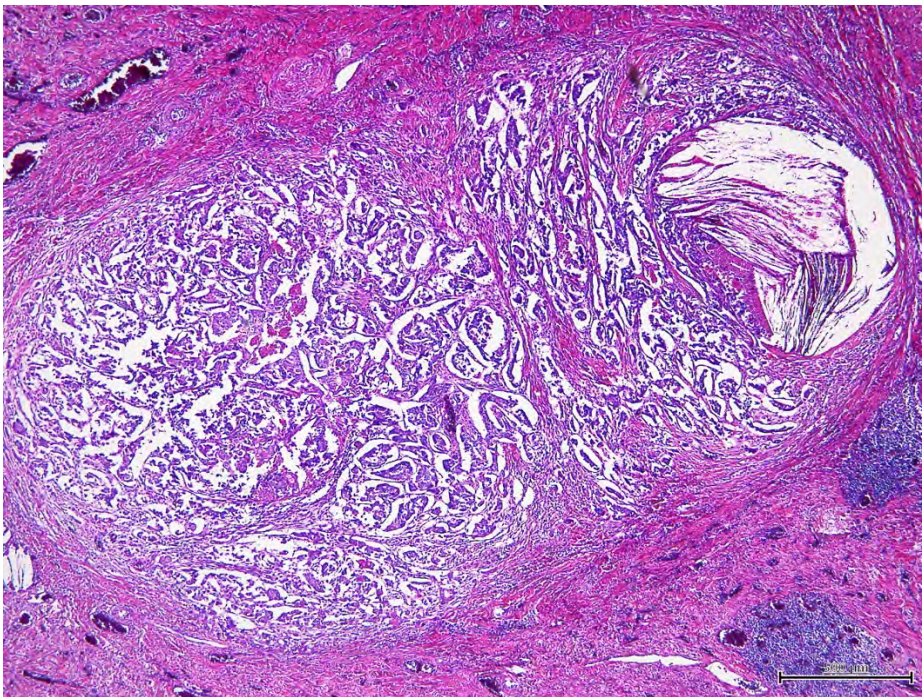


図 61. 同上。肝臓や脾臓にみられた腫瘍細胞と類似した形態の腫瘍細胞が乳腺組織内の一部に中型の増殖巣を形成していた。H&E 染色 Bar=500 μ m

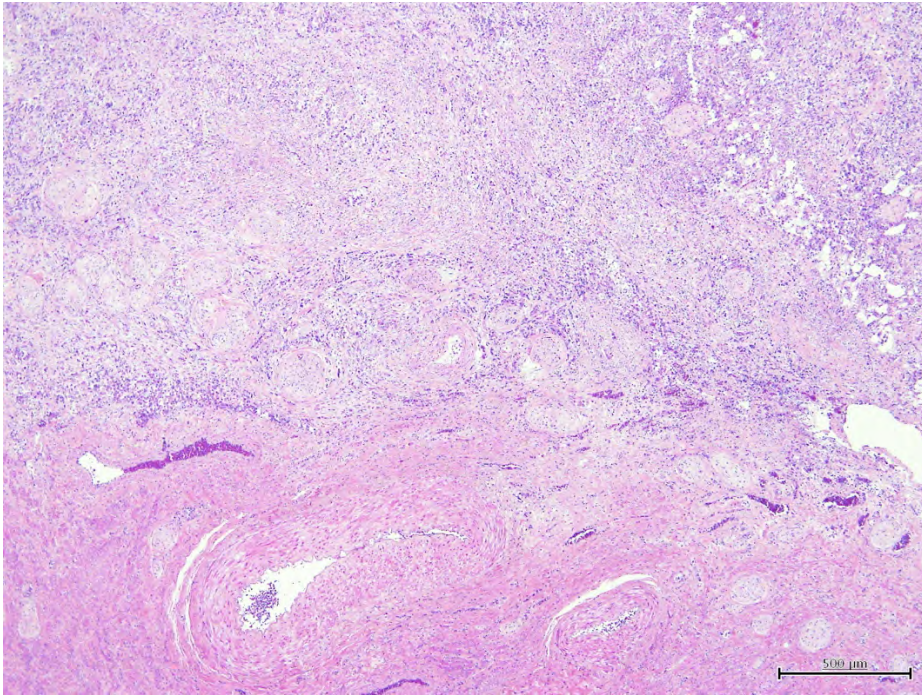


図 62. 同上。子宮間膜に形成された同一形態の腫瘍細胞より成る中型の増殖巣。
H&E 染色 Bar=500 μ m

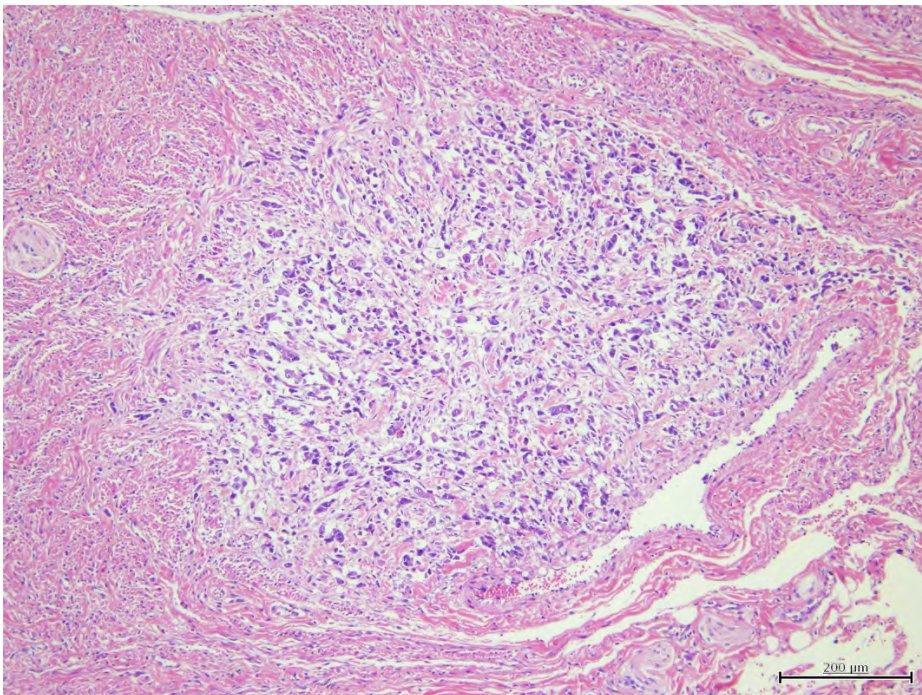


図 63. 同上。子宮の一部筋層間にみられた同一形態の腫瘍細胞の小型の増殖巣。
H&E 染色 Bar=200 μ m

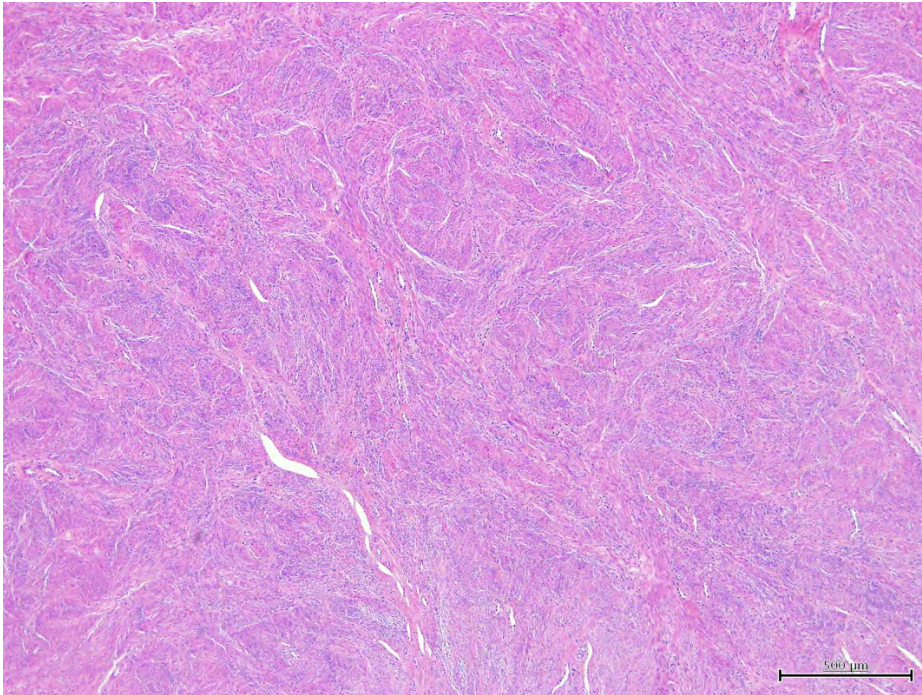


図 64. 同上。子宮の一部筋層に平滑筋細胞が悪性像を伴わずに増殖する腫瘍結節が認められた。H&E 染色 Bar=500 μ m

3-3-2-1-5 ドール

腫瘍性疾患を発症したドールは 9 例であり、雄が 3 例で雌が 6 例であった。診断時ないし剖検時の年齢は 9 歳～14 歳であったが、11 歳での発症が 4 例と最も多くみられた。

ドール雌 11 歳は皮膚腫瘍切除時の体重が 16.9kg であった。切除された腫瘍は脆く、表皮下に細胞質の少ない基底細胞様細胞を主体とする細胞集団が胞巣状ないし小葉状に観察された。この細胞集団内には細胞質が大きく淡明で、脂質を有する細胞が散見された (図 65)。細胞集団の中央部には空隙があり、その内部に角化物を入れる部位があり、一部で好中球の浸潤がみられた。悪性所見は認められなかった。以上の所見より、本例は皮脂腺上皮腫 (sebaceous gland epithelioma) と診断された。

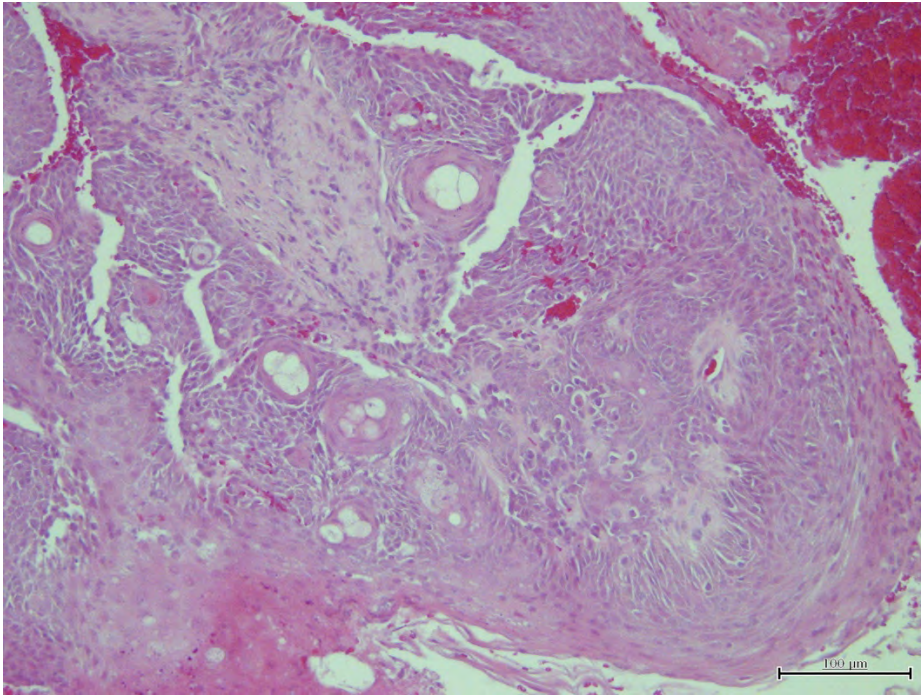


図 65. ドール雌 11 歳。皮膚腫瘍部表皮下に細胞質の少ない基底細胞様細胞を主体とする細胞集団が胞巣状ないし小葉状に観察された。この細胞集団内には細胞質が大きく淡明である細胞が散見された。H&E 染色 Bar=100 μ m

ドール雄 14 歳は前肢腫瘍切除時の体重が 14.7kg であった。切除時に、右前肢の趾端部には 3×2cm 大の黄白色大型腫瘍が存在し、その表面は不整で鬱血および出血箇所が散見された (図 66)。切除された腫瘍には不整形から紡錘形の異型細胞が増殖する腫瘍組織がみられ (図 67)、軽度の壊死と炎症を伴い、腫瘍細胞間に豊富な粘液基質がみられる部位も存在した (図 68)。腫瘍細胞は細胞質境界が明瞭で大小不同が強く、涙滴状から尾状に伸びた細胞質を持つ腫瘍細胞や広い細胞質を持つ不整形の腫瘍細胞もみられた (図 69)。腫瘍細胞の核は不整形円形から長円形で大小不同を示し、巨大核もみられた。核小体は大型明瞭で核分裂像は高倍率視野で 0~2 個みられた (図 70)。明らかな脈管浸潤像は観察されなかった。以上の所見より、本例は起源不明の肉腫 (sarcoma not otherwise specific; NOS) と診断された。



図 66. ドール雄 14 歳。右前肢の趾端部には 3cm×2cm 大の黄白色大型腫瘍が存在し、その表面は不整で鬱血および出血箇所が散見された。

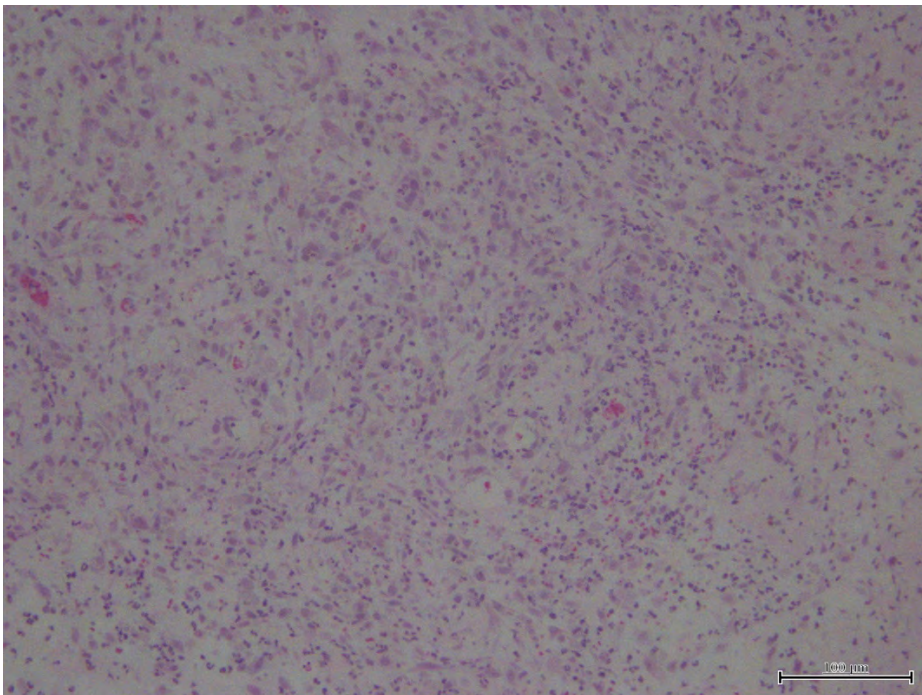


図 67. 同上。切除された腫瘍には不整形から紡錘形の異型細胞が増殖する腫瘍組織がみられた。H&E 染色 Bar=100 μ m

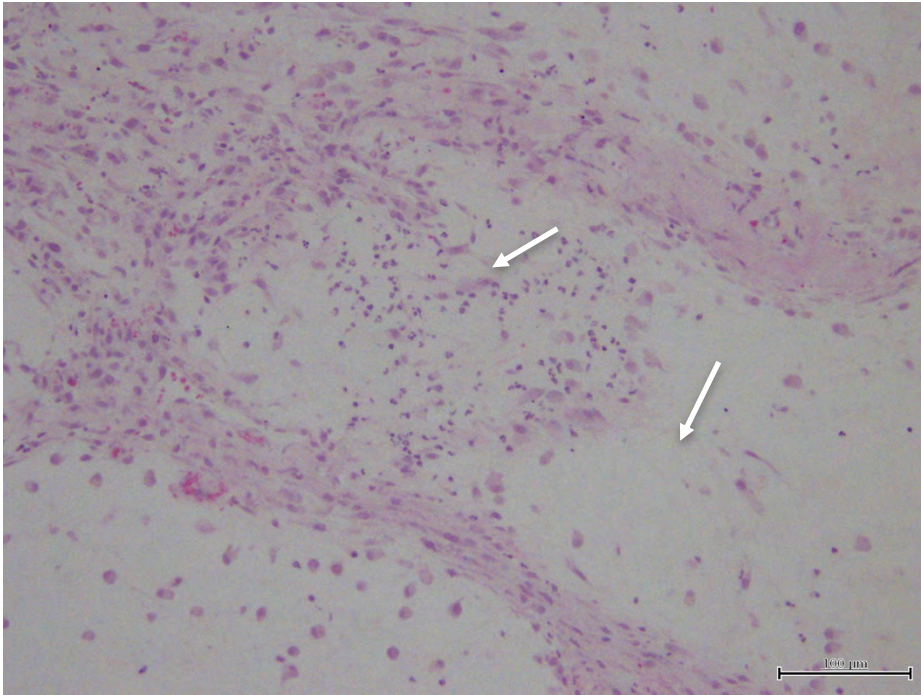


図 68. 同上。腫瘍細胞間に認められた豊富な粘液基質がみられる部位(→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

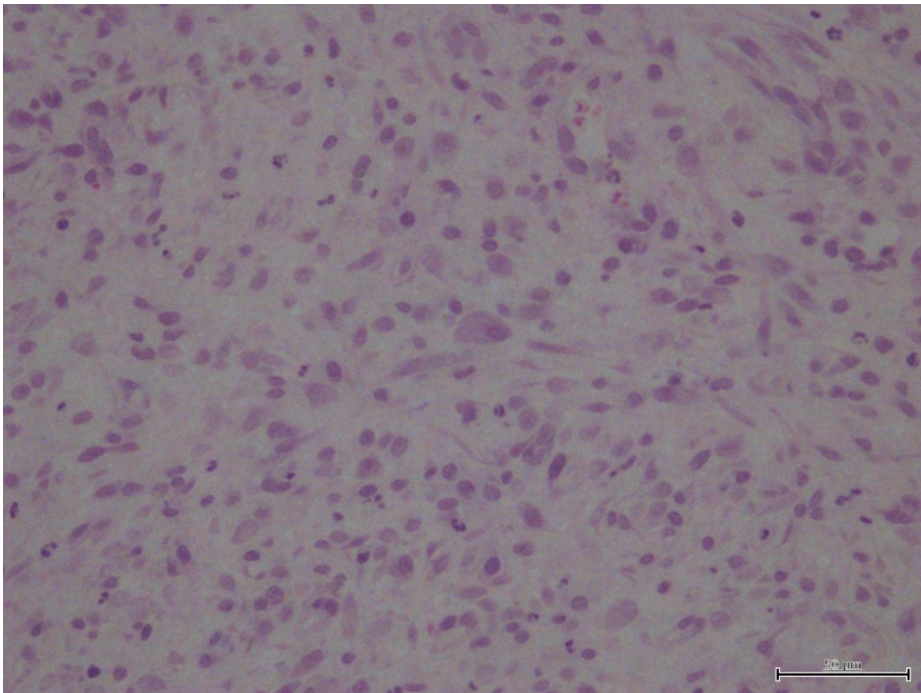


図 69. 同上。腫瘍細胞は細胞質境界が明瞭で大小不同が強く、涙滴状から尾状に伸びた細胞質を持つ細胞や広い細胞質を持つ不整形の細胞もみられた。H&E 染色 Bar=50 μ m

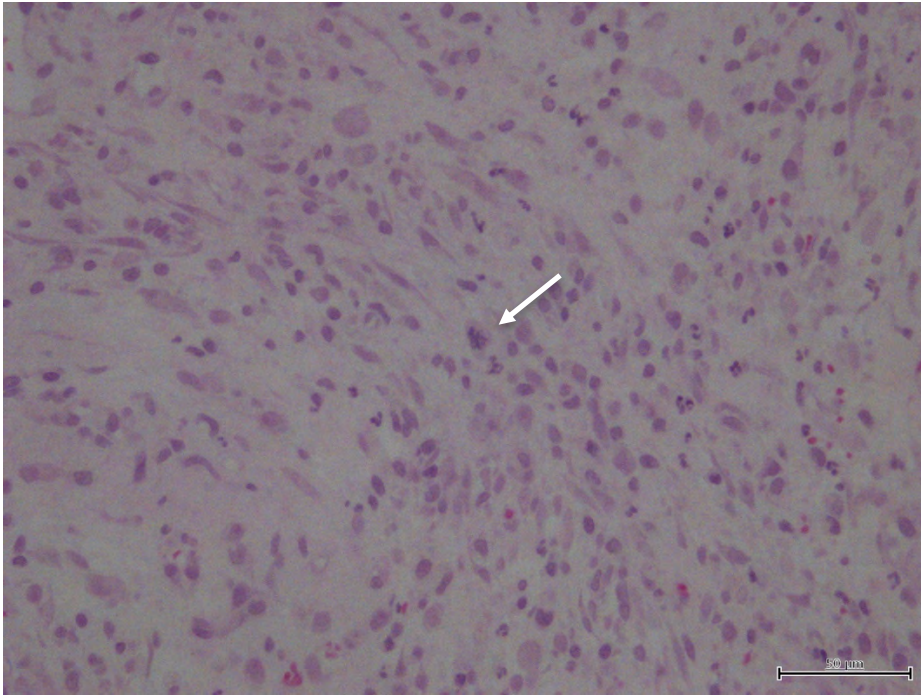


図 70. 同上。核小体は大型明瞭で核分裂像は高倍率視野で 0~2 個みられた(→)。
H&E 染色 Bar=50 μ m

ドール雌 13 歳は剖検時の体重が 10.9kg であった。脾臓には 12×15cm 大の大型の腫瘍が形成され、肝臓および大網表面にも径 0.5~3cm 大の黒赤色腫瘍が散見された(図 71)。甲状腺表面は不整となり腫大していた(図 72)。脾臓の大型腫瘍は不整円形から短紡錘形の異型細胞が増殖する腫瘍巣で、広い範囲に強い出血壊死が起きていた。腫瘍細胞は不整円形から長円形で大小不同を示す異型核を持ち(図 73)、クロマチン結節が明瞭で分裂像はやや多く観察された(図 74)。腫瘍細胞はスリット状から不整に拡張した脈管腔を形成している領域がみられたが(図 75)、多くの領域で腫瘍細胞は密に増殖していた。脾臓内には 2 箇所の小結節が存在したが、それらも同じ形態の腫瘍細胞の増殖巣であった。肝臓および大網にも同じ形態の腫瘍細胞が増殖する結節が多数見られ、多くは出血を伴っていた(図 76)。

甲状腺では、辺縁に萎縮した正常濾胞が少数圧排されており(図 77)、ほとんどの領域に大小不同を示す不整円形異型核を持つ細胞が充実性に増殖する腫瘍組織がみられた。内部は多胞巣状で出血巣を伴うものが多くみられた。腫瘍細胞は細胞質が乏しい変性したものが主体で、出血巣に面する部位に立方形で好酸性細胞質を持つ細胞が上皮様に配列する像が少数みられた。少数の巨核の細胞

もみられた (図 78)。以上の所見より、本例の脾臓にみられた大型腫瘍は血管肉腫 (hemangiosarcoma) であり、肝臓と大網に転移病巣を形成していたと診断された。甲状腺の腫大は甲状腺癌 (thyroid carcinoma) によるものと診断された。

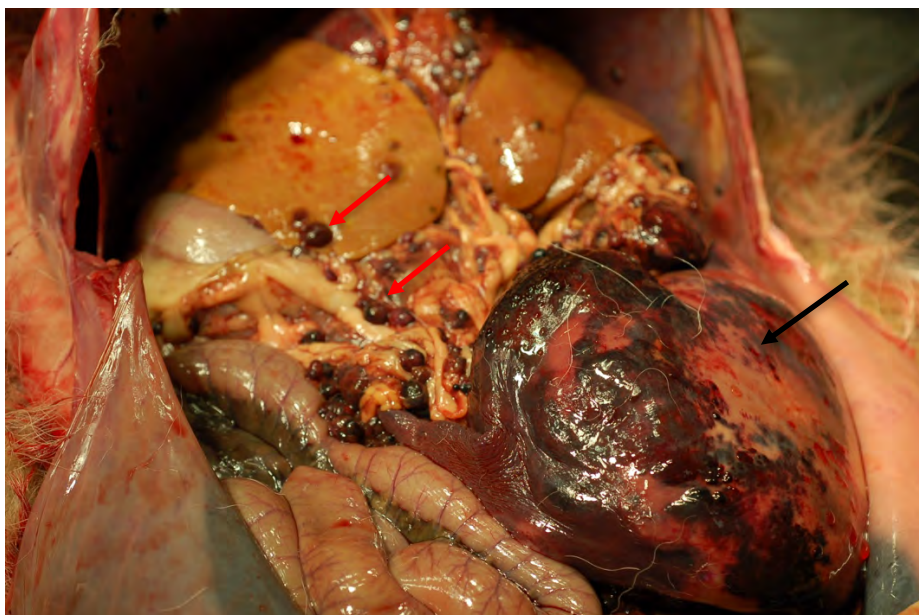


図 71. ドール雌 13 歳。脾臓には 12cm×15cm 大の大型の腫瘍が形成され(→)、肝臓および大網表面にも径 0.5cm～3cm 大の黒赤色腫瘍が散見された (→)。



図 72. 同上。甲状腺表面は不整となり腫大していた (→)。

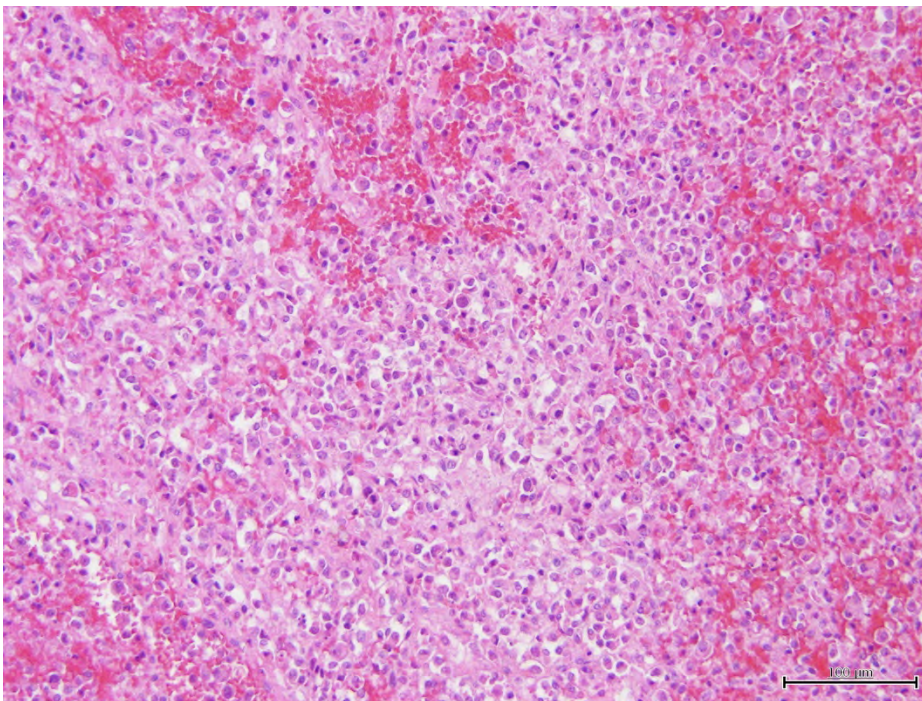


図 73. 同上。脾臓の大型腫瘍にみられた不整円形～短紡錘形で大小不同を示す異型核を持つ異型細胞増殖部位。H&E 染色 Bar=100 μ m

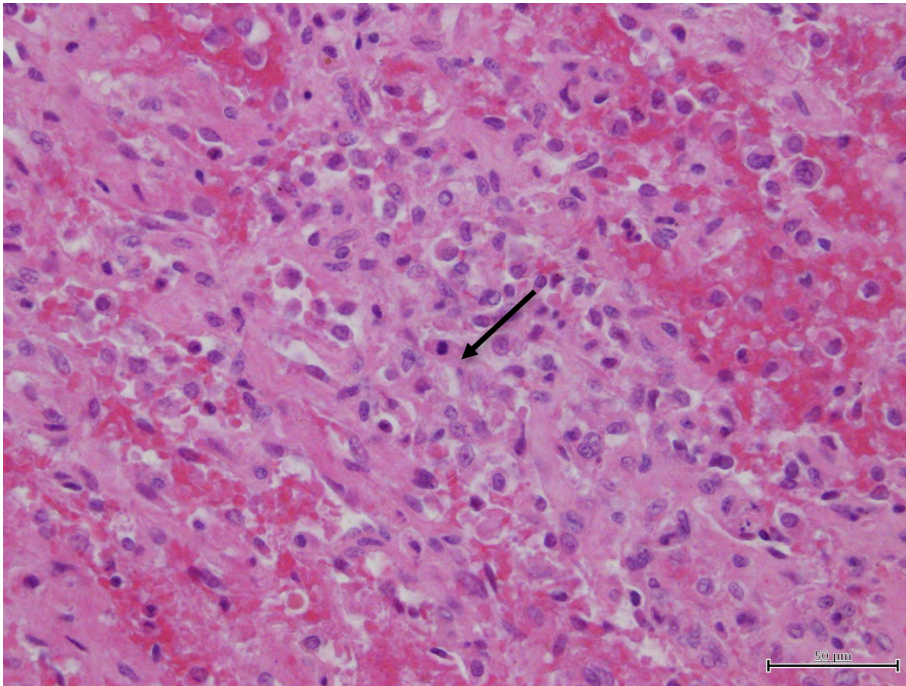


図 74. 同上。腫瘍細胞はクロマチン結節が明瞭で分裂像 (→) が観察された。
H&E 染色 Bar=50 μ m

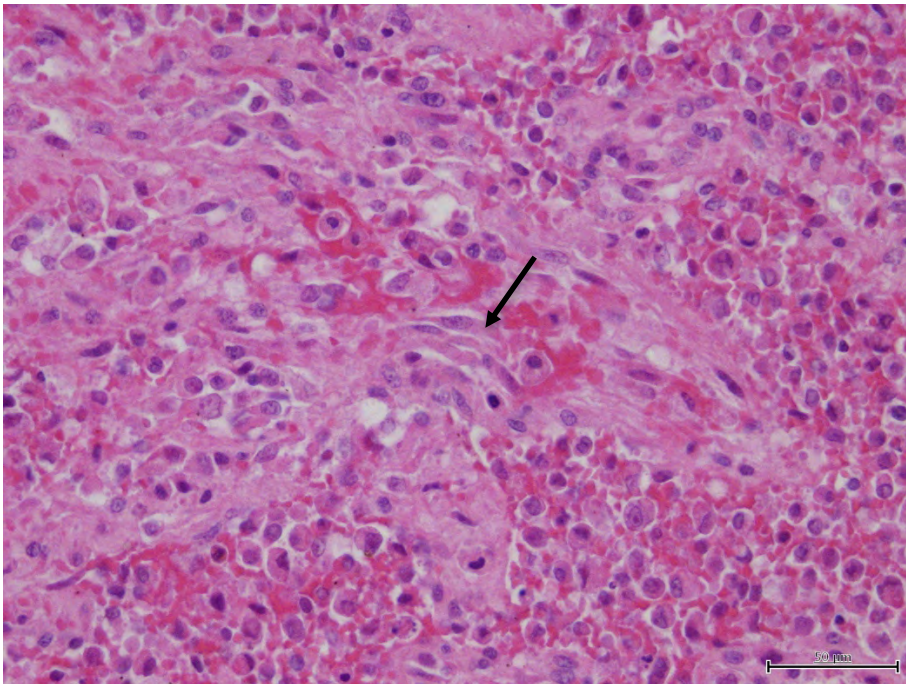


図 75. 同上。腫瘍細胞が形成するスリット状の脈管腔 (→)。H&E 染色
Bar=50 μ m

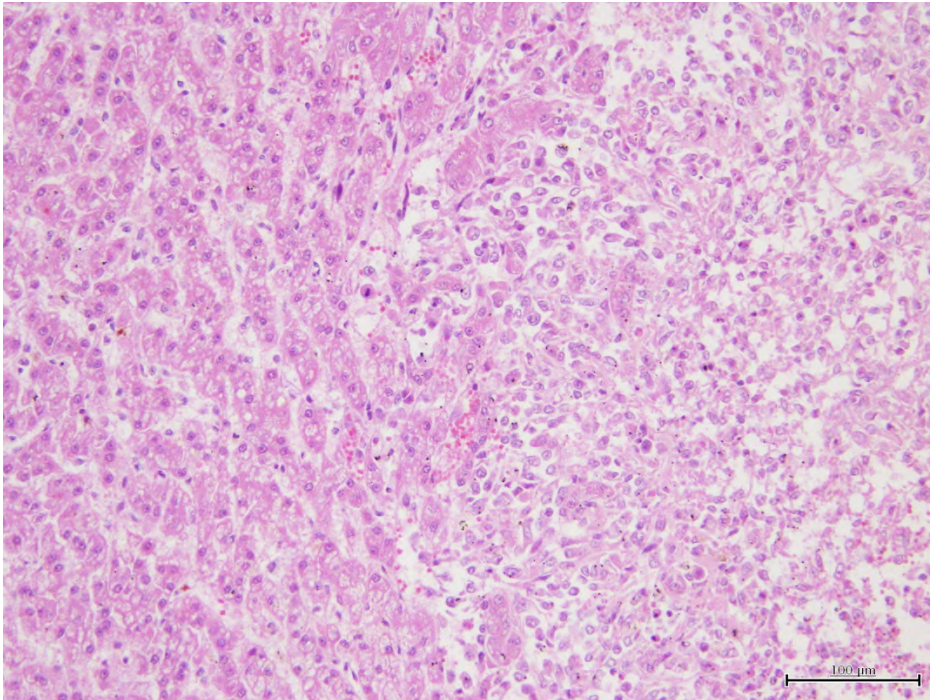


図 76. 同上。肝臓にも同じ形態の腫瘍細胞が増殖する結節が多数見られ、多くは出血を伴っていた。H&E 染色 Bar=100 μ m

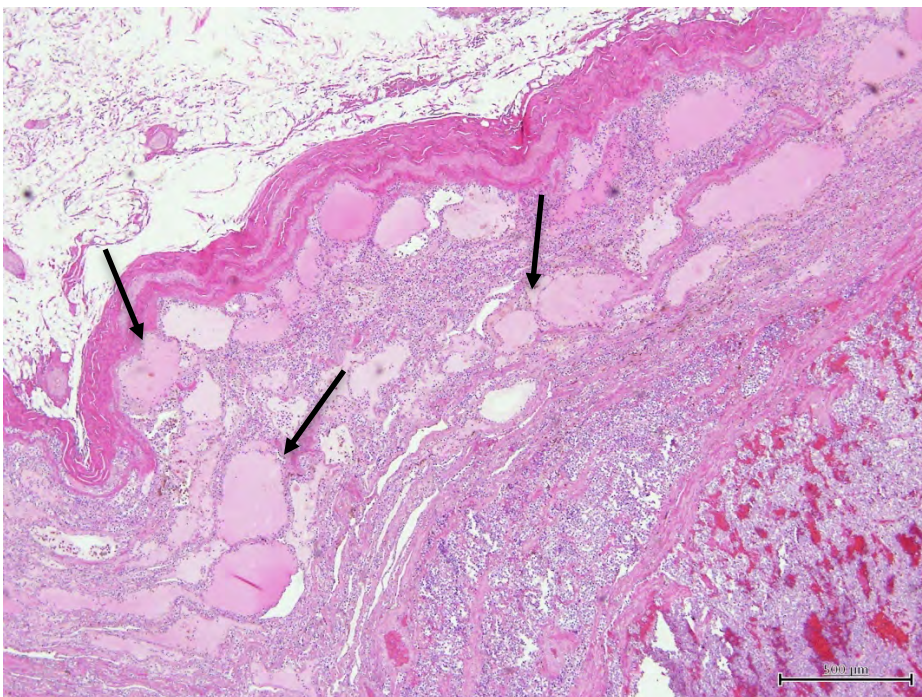


図 77. 同上。甲状腺辺縁に圧排された萎縮した正常濾胞 (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

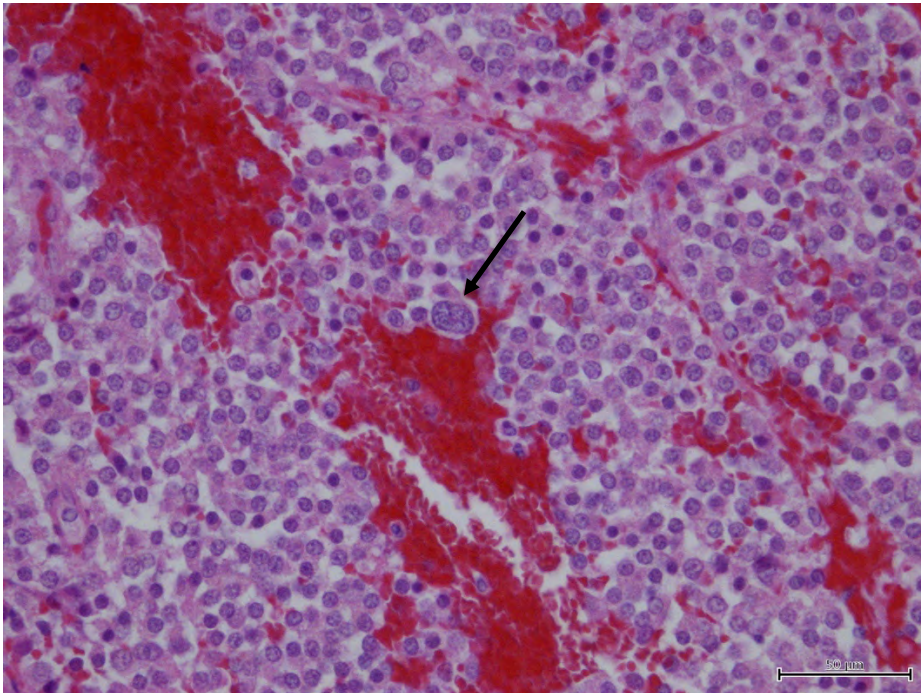


図 78. 同上。甲状腺には不整円形異型核を持つ腫瘍細胞が充実性に増殖し、少数の巨大核もみられた (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

ドール雌 9 歳は剖検時の体重が 15.0kg であった。胸腔内には薄赤色から白色を呈する大小の腫瘤が癒合した、表面不整で大型の腫瘤塊が充満し、肺および心臓を覆い尽くしていた (図 79)。肺の表層付近を主体に、類円形から不整形あるいは紡錘形の多型を示す腫瘍細胞がび漫性に多数増殖する腫瘍巣を形成していた (図 80)。腫瘍細胞は豊富な好酸性の細胞質を有し、核には大小不同など強い異型がみられ、分裂像も多数観察された (図 81)。腫瘍細胞の中には多核の細胞や巨核の細胞もしばしば認められ (図 82)、変性細胞を貪食する細胞も混在していた。腫瘍細胞の脈管内浸潤も一部で確認された (図 83)。これら腫瘍細胞は免疫染色で組織球マーカーである Iba-1 (図 84) と lysozyme (図 85) に陽性を示した。以上の所見より、本例は組織球肉腫 (histiocytic sarcoma) と診断された。

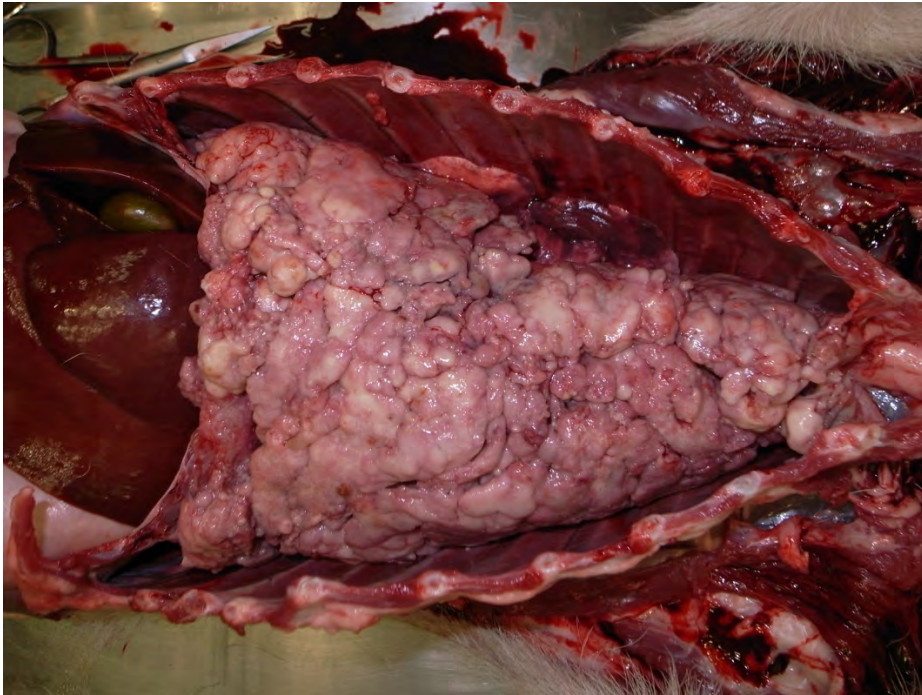


図 79. ドール雌 9 歳。胸腔内には薄赤色から白色を呈する大小の腫瘤が癒合した、表面不整で大型の腫瘤塊が充満し、肺および心臓を覆い尽くしていた。

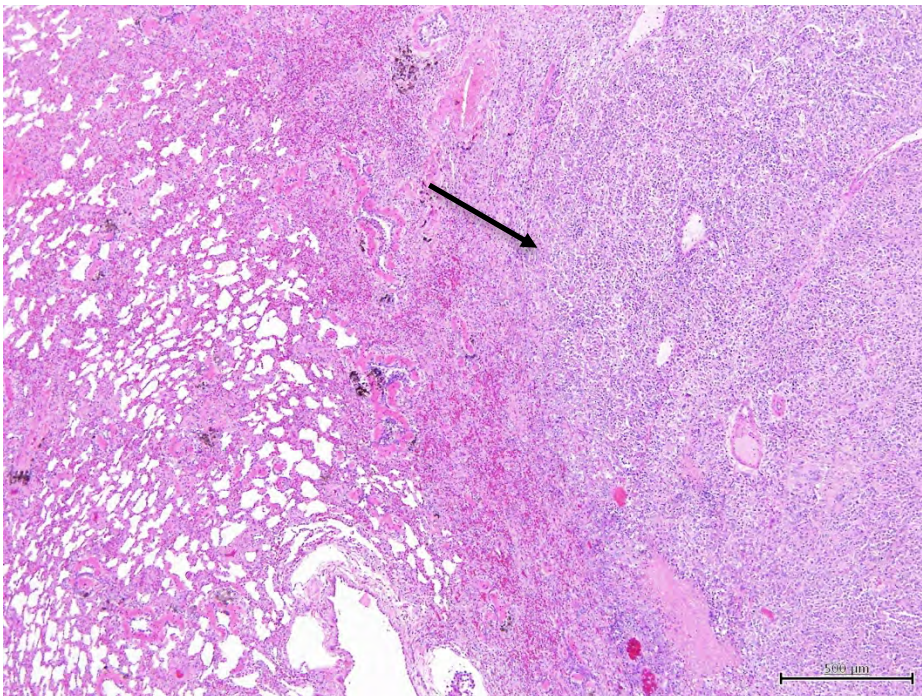


図 80. 同上。肺胸膜付近に類円形～不整形～紡錘形の多型を示す腫瘍細胞がび慢性に多数増殖する腫瘍巣を形成していた (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

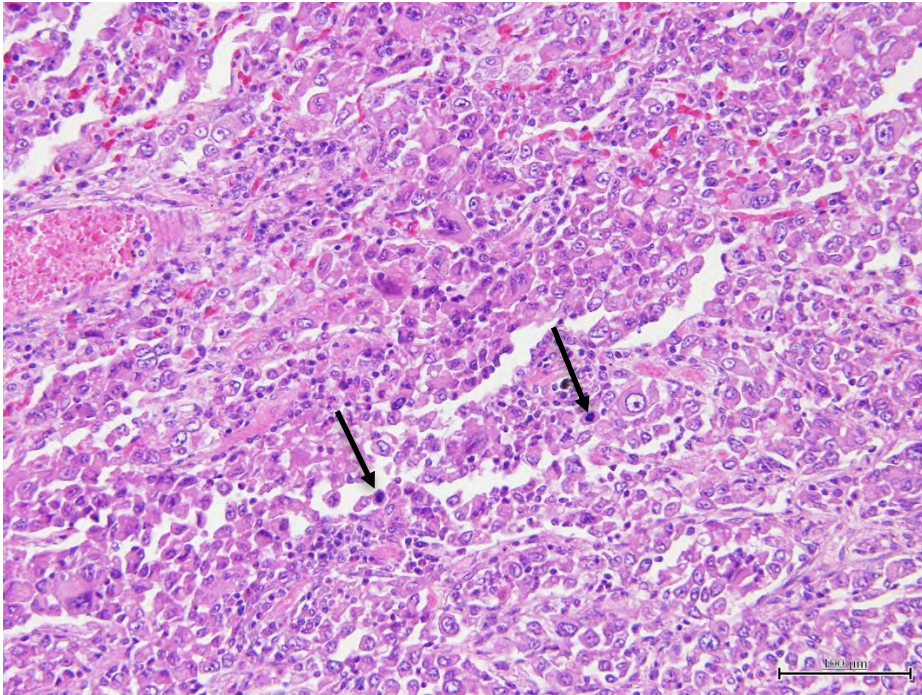


図 81. 同上。腫瘍細胞は豊富な好酸性の細胞質を有し、核には大小不同など強い異型がみられ、分裂像も多数観察された (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

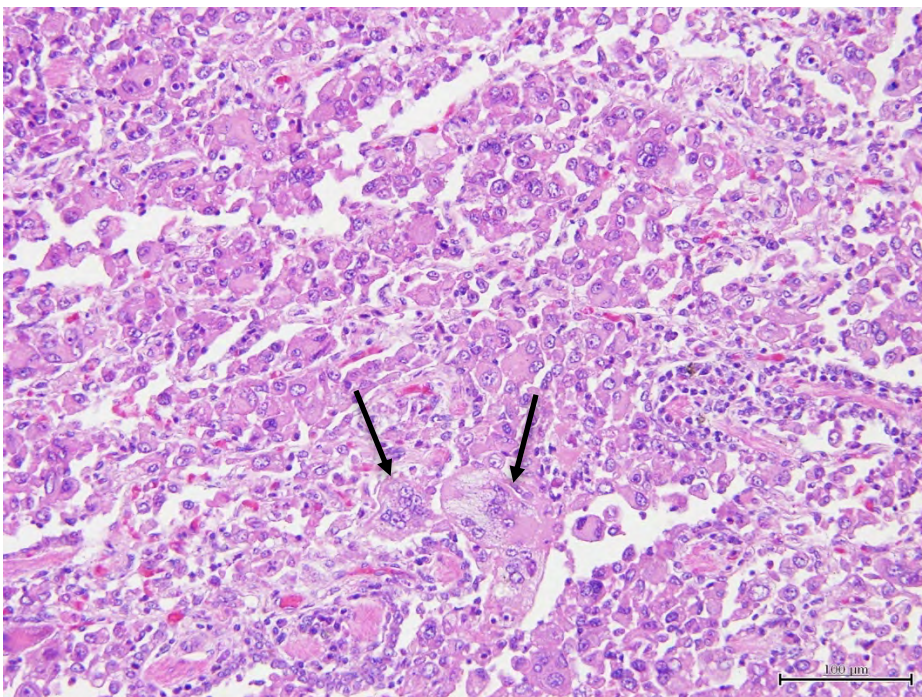


図 82. 同上。腫瘍細胞の中には多核の細胞や巨核の細胞もしばしば認められた (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

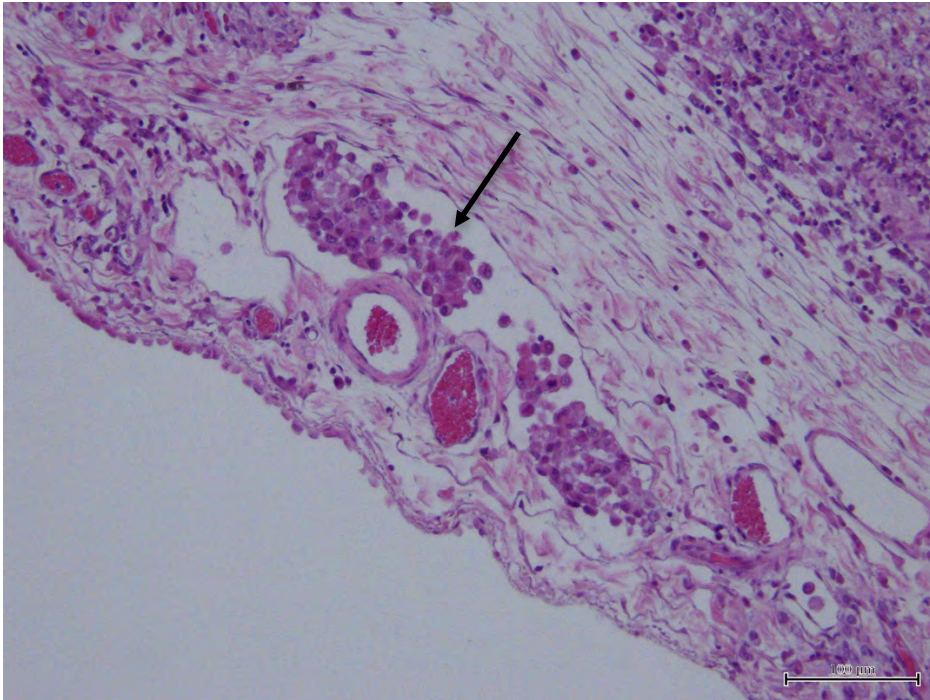


図 83. 同上。腫瘍細胞が脈管内浸潤する部位を示す (→)。H&E 染色
Bar=100 μ m

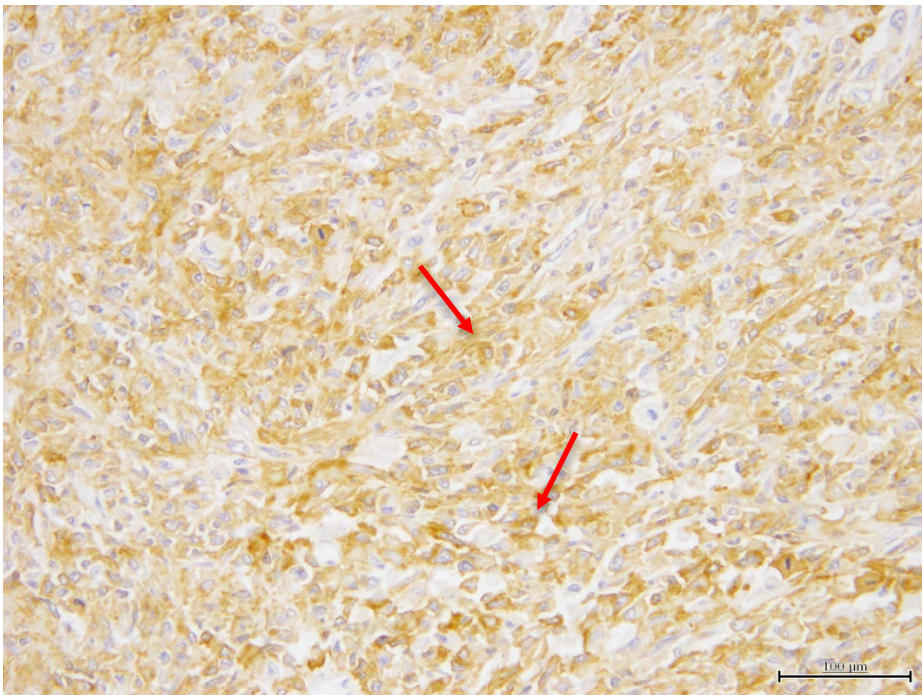


図 84. 同上。組織球マーカーである Iba-1 に陽性を示す腫瘍細胞 (→)。間接酵素抗体法 Bar=100 μ m

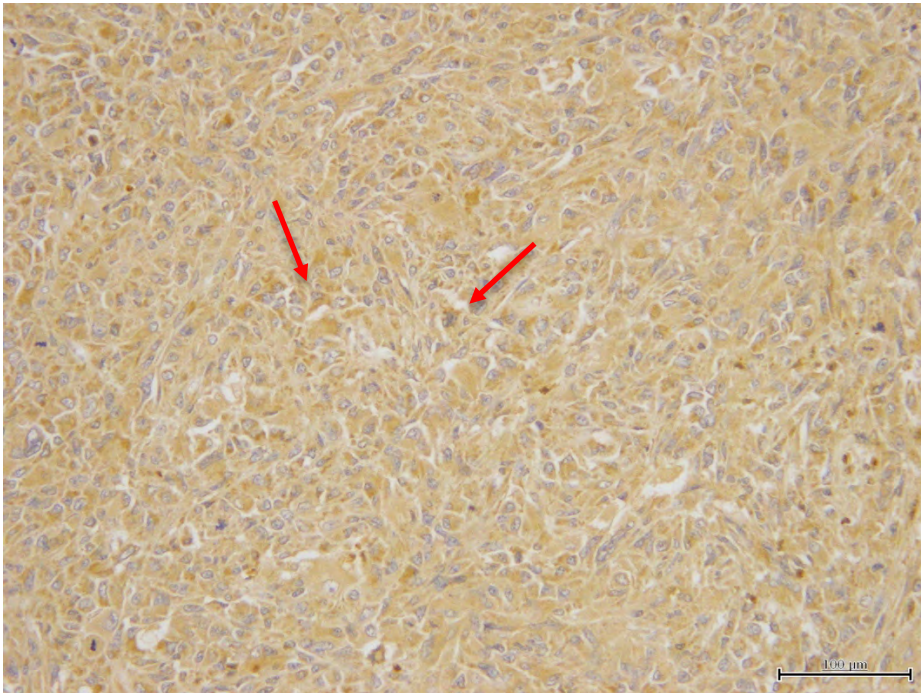


図 85. 同上。組織球マーカーである lysozyme に陽性を示す腫瘍細胞 (→)。間接酵素抗体法 Bar=100 μ m

ドール雌 11 歳は剖検時の体重が 20.6kg であった。副腎は両側ともに腫大し、殊に右副腎は顕著であった (図 86)。腫大した右副腎には皮質細胞が充実状から索状 (図 88) に増殖する多結節性の大型腫瘍巣がみられ (図 87)、核の大小不同、巨核や多核細胞 (図 89) など軽度の悪性所見がみられたが脈管浸潤は認められなかった。病巣内には複数箇所に出血壊死が起こり (図 90)、血栓が形成されている像もみられた。左副腎は皮質に小型の結節病変が数カ所形成されていた (図 91)。以上の所見より、本例の右副腎は皮質腺癌 (adenocortical carcinoma)、左副腎は皮質結節性過形成と診断された。



図 86. ドール雌 11 歳。左右副腎は腫大し、殊に右副腎は顕著に腫大していた (→)。

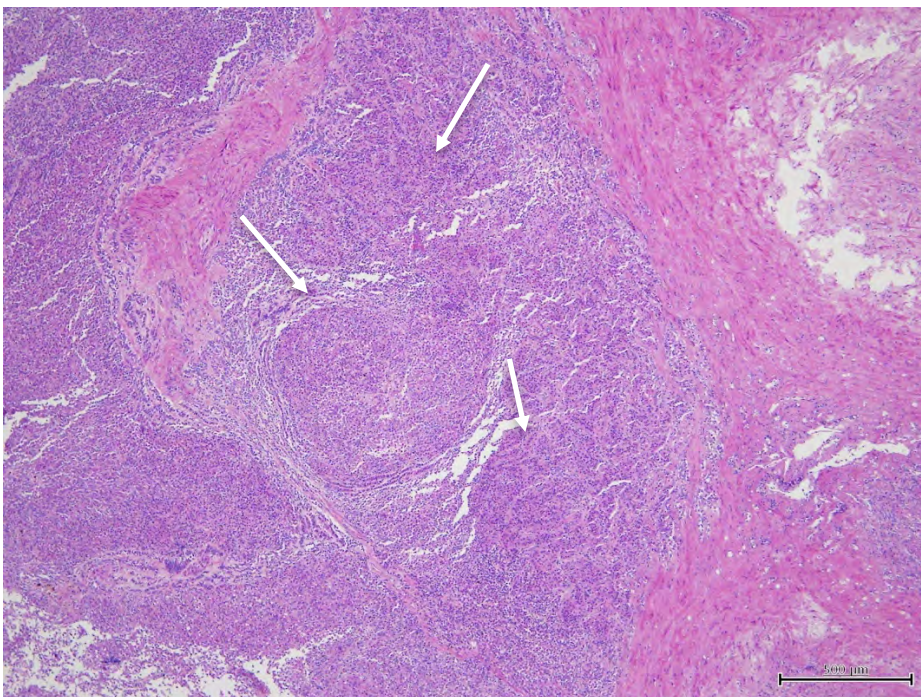


図 87. 同上。腫大した右副腎にみられた多結節性の大型腫瘍巣 (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

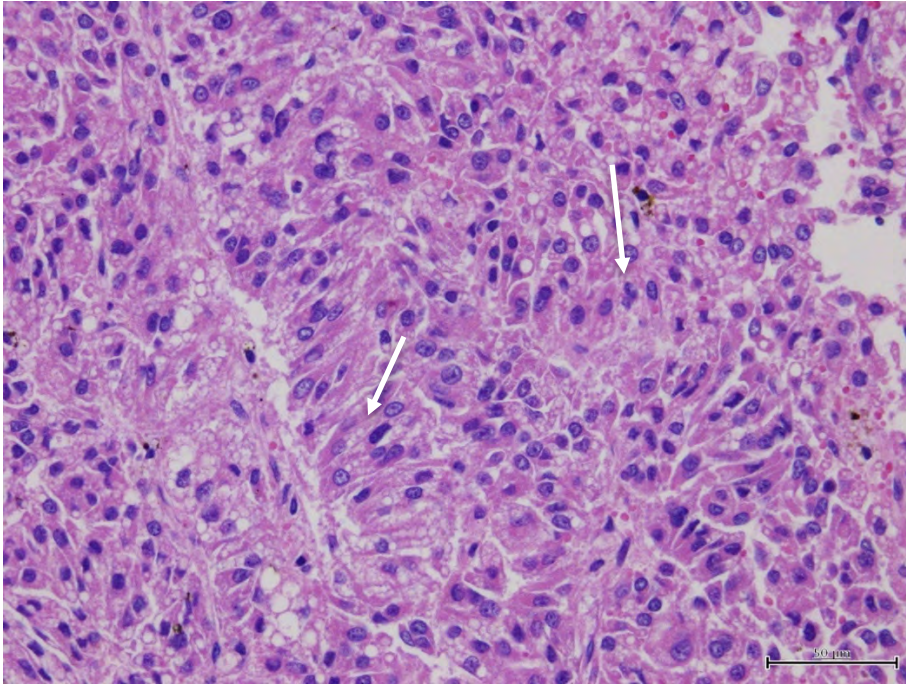


図 88. 同上。右副腎の腫瘍巣内で索状配列を呈する腫瘍細胞 (→)。H&E 染色
Bar=50 μ m

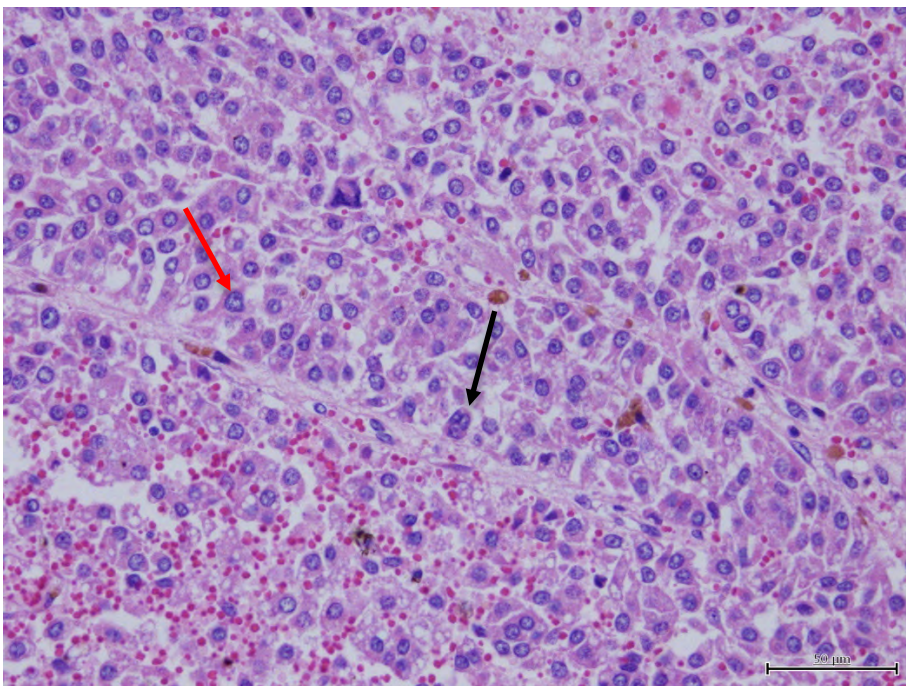


図 89. 同上。右副腎の腫瘍巣内にみられた巨核細胞 (→) および多核細胞 (→)。
H&E 染色 Bar=50 μ m

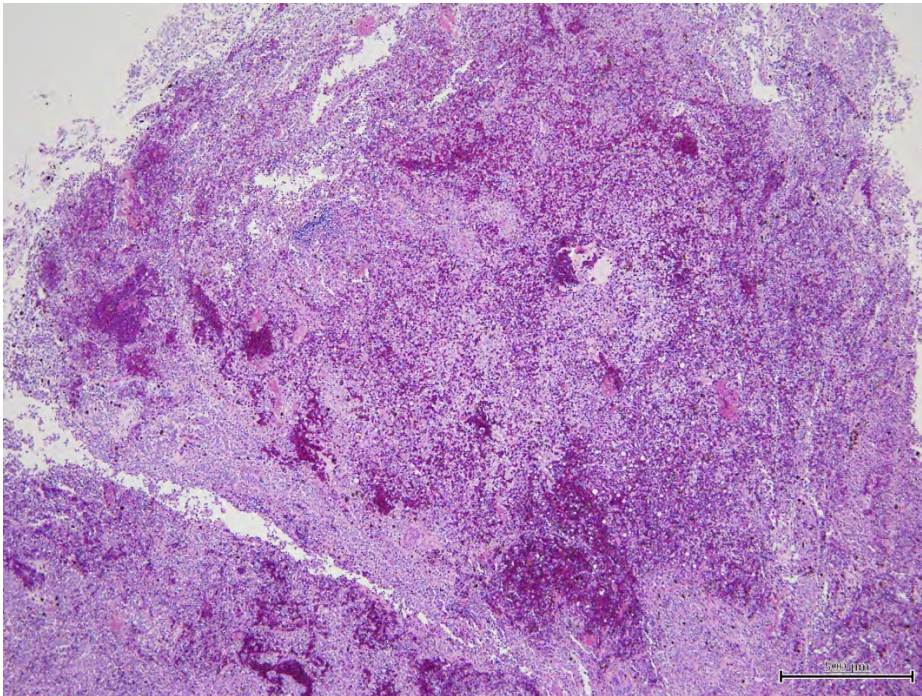


図 90. 同上。腫瘍巣内にみられた出血壊死。H&E 染色 Bar=500 μ m

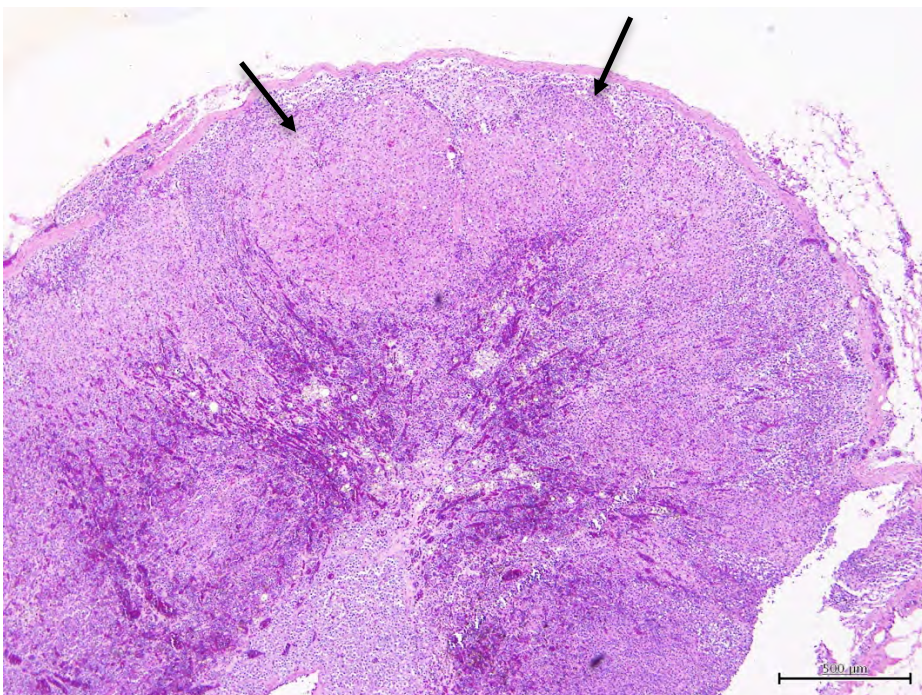


図 91. 同上。左副腎は皮質に小型結節病変が数カ所形成されていた (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

ドール雄 12 歳は剖検時の体重が 19.3kg であった。左右の甲状腺は腫大し、左甲状腺断面では暗赤色調、右甲状腺断面では白色充実状を呈していた (図 92)。これら腫大した甲状腺は、ほとんどの領域を不整形から長円形で大小不動の強い核異型を持つ細胞が胞巣状に増殖する腫瘍組織が占め (図 93, 94)、辺縁の一部に萎縮した濾胞と膠原線維の増殖、複数のリンパ球集簇で構成された甲状腺実質が認められた (図 95)。腫瘍細胞は免疫染色で calcitonin (図 96) と chromogranin A (図 97) に陽性所見を示し、一部脈管内にも腫瘍細胞がみられた (図 98)。以上の所見より、本例の甲状腺にみられた腫瘍性病変は髄様癌 (medullary carcinoma) と診断された。



図 92. ドール雄 12 歳。左右の甲状腺は腫大し、左甲状腺は断面に強い発赤が (→)、また右甲状腺の断面は白色充実状を呈していた (→)。

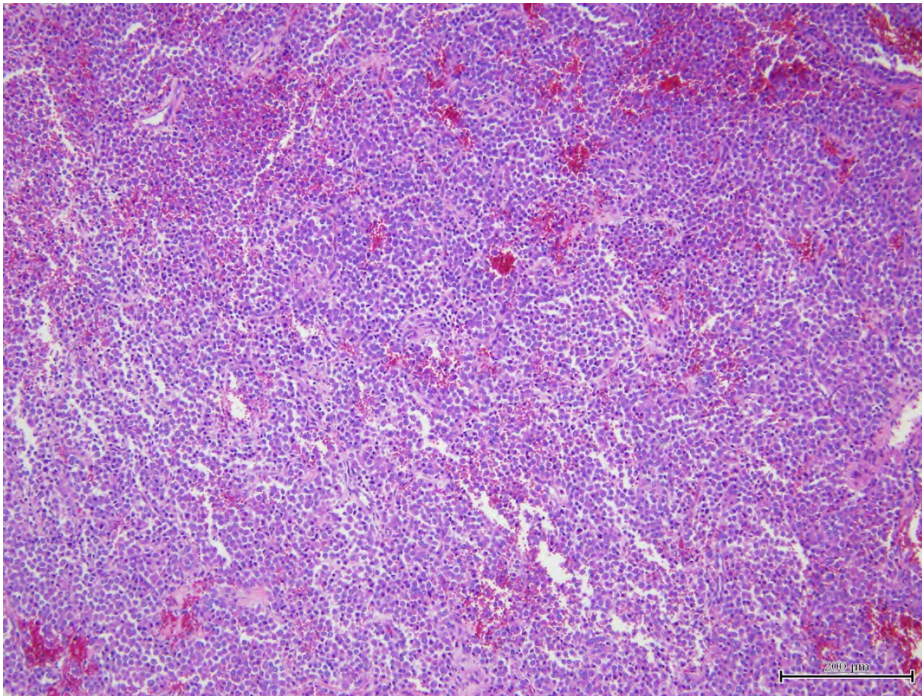


図 93. 同上。腫大した甲状腺で胞巣状に増殖する腫瘍組織。H&E 染色
Bar=200 μ m

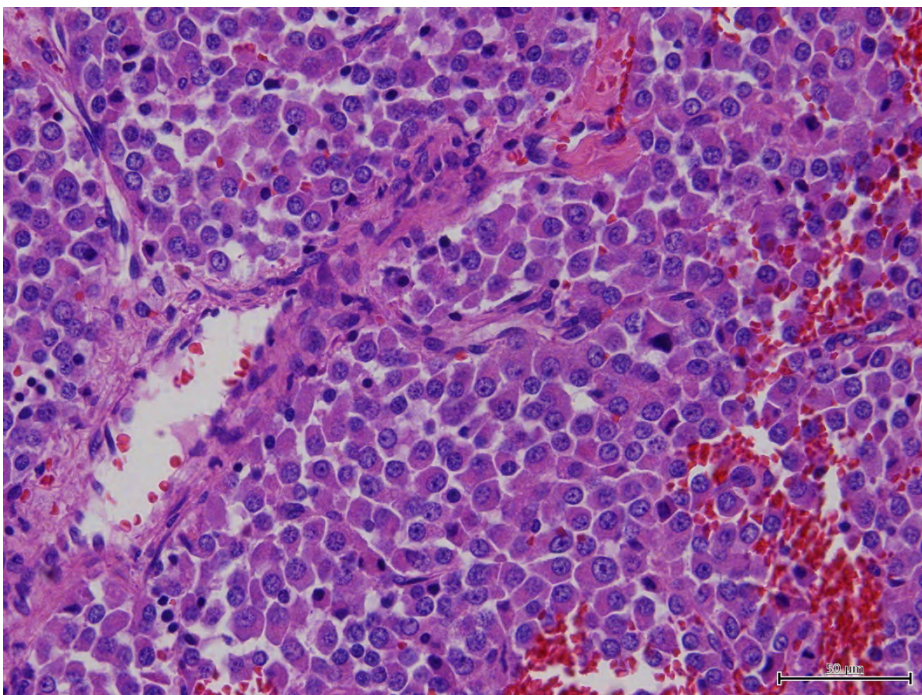


図 94. 同上。腫瘍細胞は不整円形から長円形で大小不動の強い核異型を持つ。
H&E 染色 Bar=50 μ m

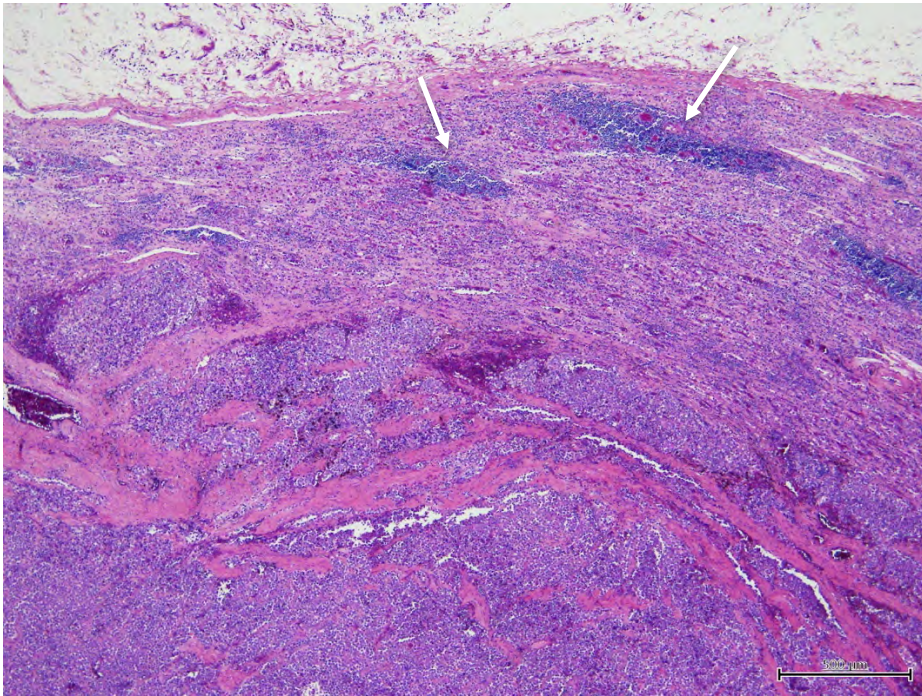


図 95. 同上。辺縁の一部に萎縮した濾胞と膠原線維の増生、複数のリンパ球集簇巢（→）で構成された甲状腺実質が認められた。H&E 染色 Bar=500 μ m

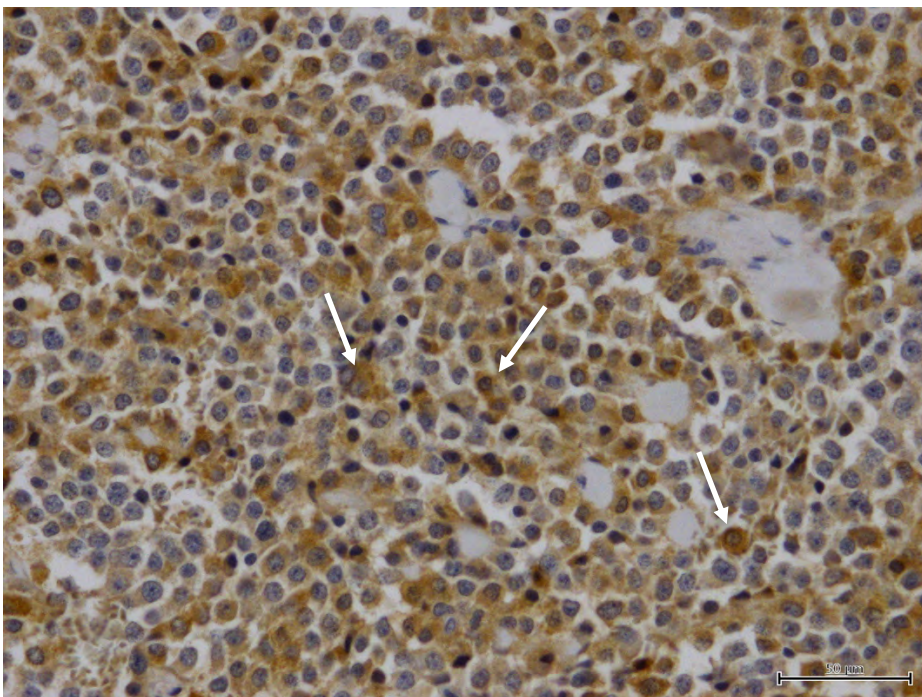


図 96. 同上。Calcitonin に陽性を示す腫瘍細胞（→）。間接酵素抗体法 Bar=50 μ m

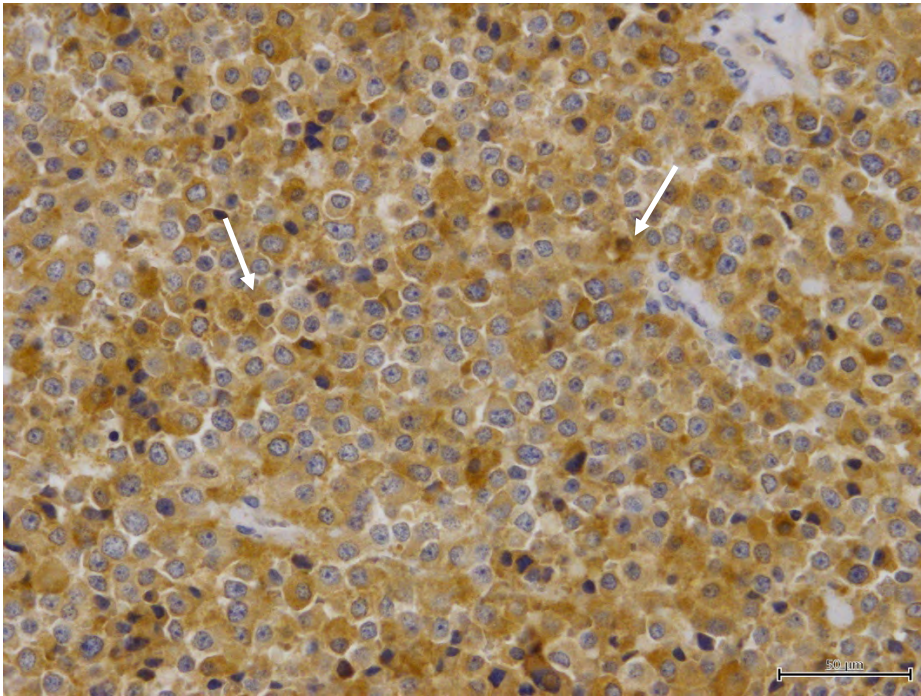


図 97. 同上。Chromogranin A に陽性を示す腫瘍細胞 (→)。間接酵素抗体法
Bar=50 μ m

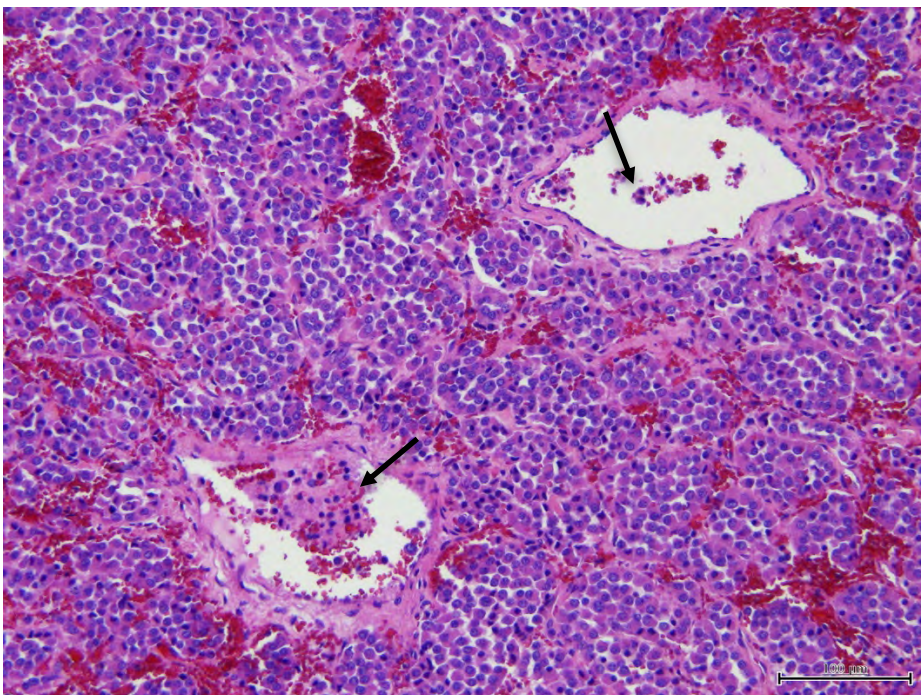


図 98. 同上。一部脈管内にも腫瘍細胞がみられた (→)。H&E 染色
Bar=100 μ m

ドール雌 10 歳は剖検時の体重が 17.7kg であった。腹腔内には、脾臓を中心として腹膜および消化管を巻き込むように大型の腫瘤が形成され、腹腔内腔をほぼ占拠していた (図 99)。この腫瘤内部は紡錘形から不整形の異型細胞が増殖する腫瘍組織が主体を占め (図 100)、一部辺縁に造血細胞を伴う赤脾髄成分が豊富にみられた。腫瘍細胞は細胞質の乏しいものから広いものが混在し、核は不整円形から長円形、やや大型で大小不同を示し、多核巨細胞も散在性に複数みられた (図 101)。核小体は明瞭で核分裂像は高倍率視野で 0~6 個みられた。腫瘍細胞が大嚢胞腔 (図 102) や不整に拡張した洞様血管 (図 103) を形成している領域が複数みられ、強い出血壊死 (図 104) を伴う領域もみられた。これら腫瘍細胞は腹膜組織には浸潤性に観察されたが、同じ形態の腫瘍細胞は他の主要臓器実質中には観察されなかった。右甲状腺は濾胞上皮細胞が大小の濾胞と大嚢胞を形成する腫瘍組織が全体を占め (図 105)、腫瘍細胞に軽度の異型性がみられたが悪性所見はみられず (図 106)、被膜などへ浸潤する像は認められなかった。左卵巣には大型黄体が 3 個と類円形の上皮細胞が乳頭状に増殖する中小 3 個の腫瘍巣が散在性に認められた (図 107)。いずれの腫瘍巣の細胞にも軽度の大小不同や核異型がみられたが (図 108)、悪性所見を示す成分は認められず、細胞間に硝子間質が豊富な領域がみられた。以上の所見より、脾臓腫瘤は起源不明肉腫 (sarcoma NOS = not otherwise specific) の病巣と判断された。辺縁の一部に結節性過形成領域が存在する事から、イヌの線維組織球性結節と同じ病巣の可能性はあるが、一般的な線維性組織球結節の腫瘍成分とは組織像が異なっていた。なお、本例には甲状腺腺腫 (thyroid adenoma) および卵巣腺腫 (ovarian adenoma) も存在したと診断された。



図 99. ドール雌 10 歳。腹腔内には脾臓を中心として腹膜および消化管を巻き込むように大型の腫瘤が形成され、腹腔内腔をほぼ占拠していた。

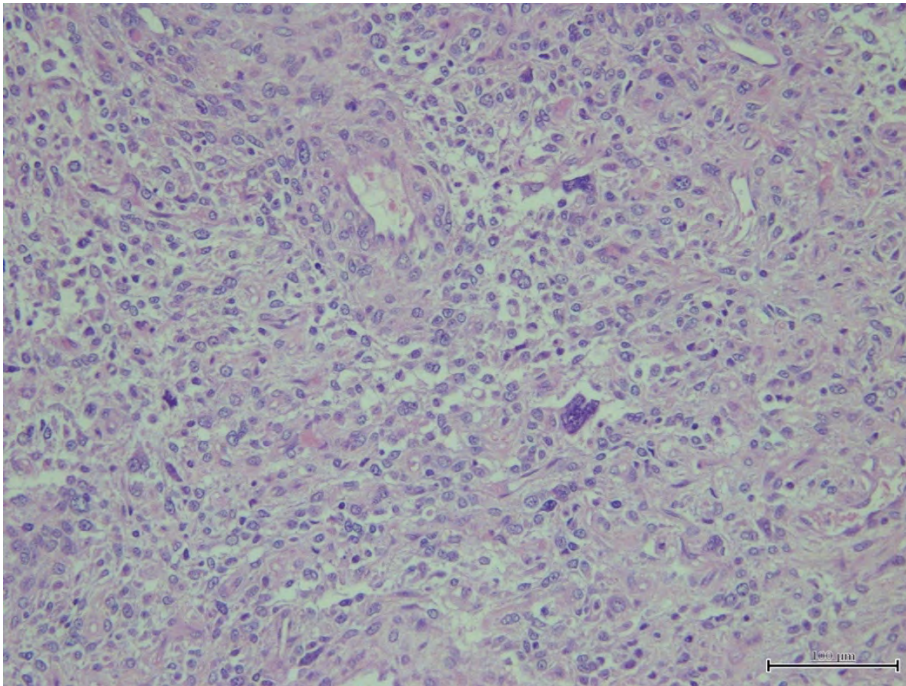


図 100. 同上。脾臓腫瘍内部は紡錘形から不整形の異型細胞が増殖する腫瘍組織が主体を占めていた。H&E 染色 Bar=100 μ m

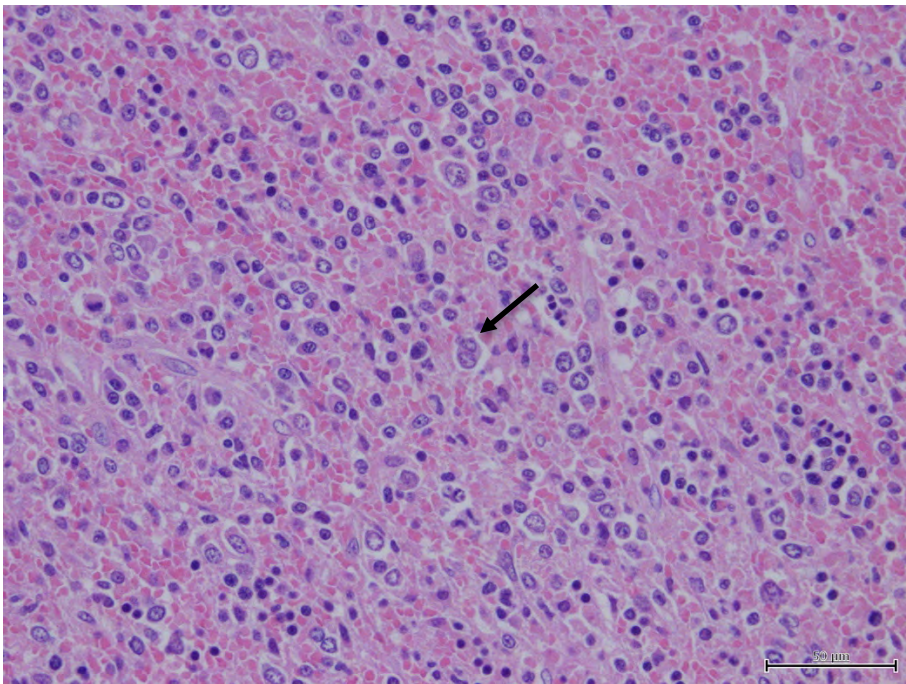


図 101. 同上。脾臓腫瘍細胞の核は不整形から長円形、やや大型で大小不同を示し、多核巨細胞 (→) も散在性に複数みられた。H&E 染色 Bar=50 μ m

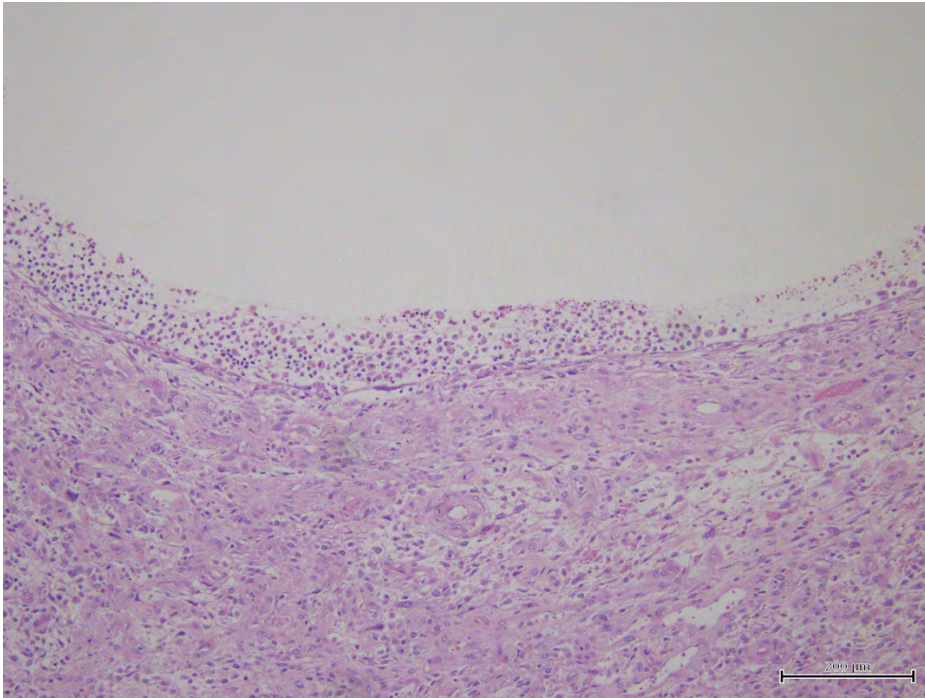


図 102. 同上。脾臓腫瘍組織内に形成された大嚢胞腔。H&E 染色 Bar=100 μ m

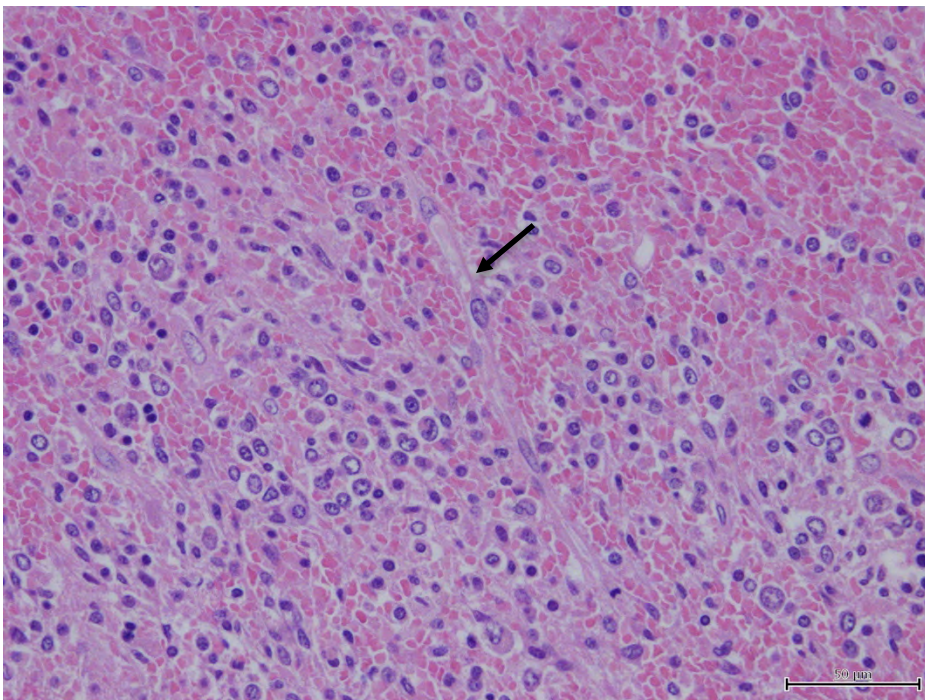


図 103. 同上。脾臓腫瘍組織内に形成された洞様血管 (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

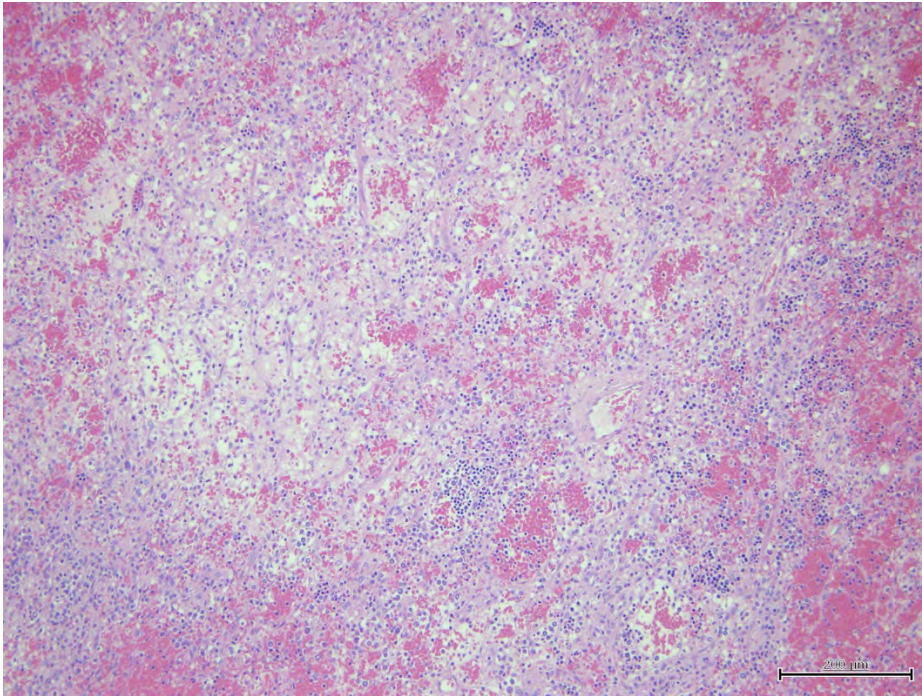


図 104. 同上。脾臓腫瘍組織内に観察された強い出血、うっ血、壊死像。H&E 染色 Bar=200 μ m

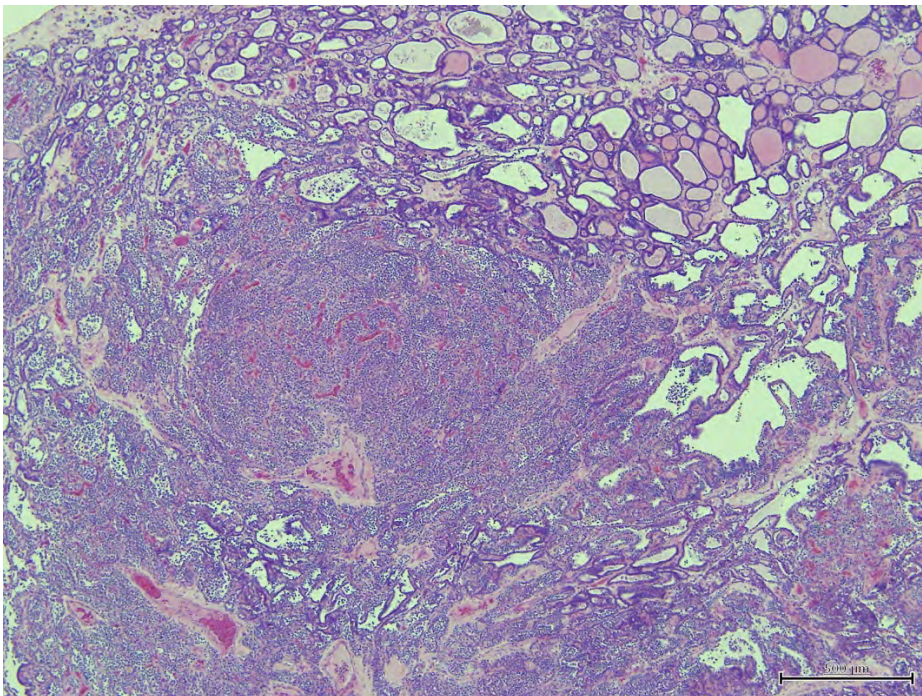


図 105. 同上。右甲状腺は濾胞上皮細胞が大小の濾胞と大嚢胞を形成する腫瘍組織が全体を占めていた。H&E 染色 Bar=500 μ m

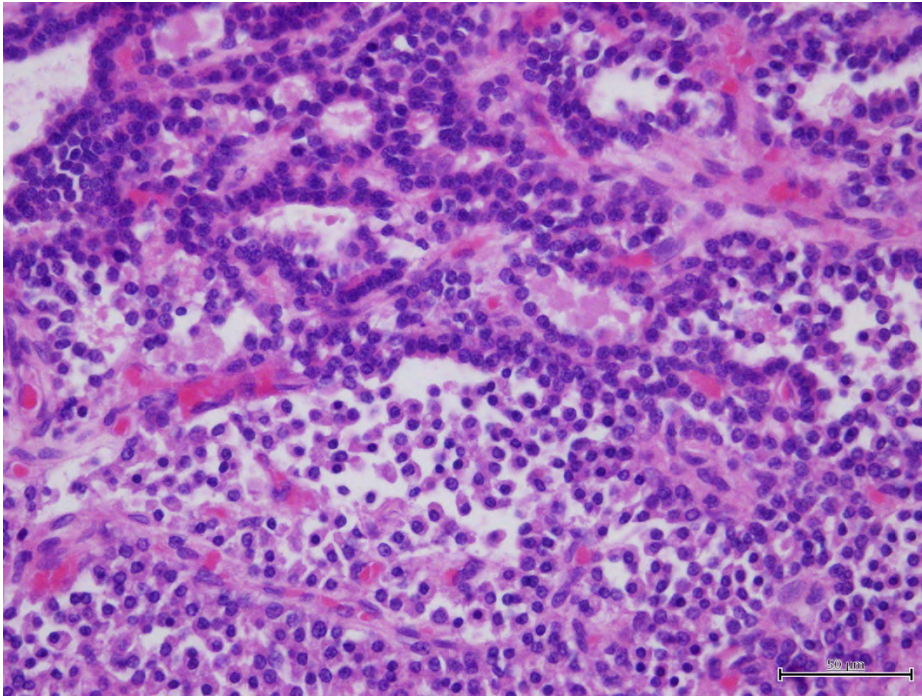


図 106. 同上。右甲状腺の腫瘍細胞には軽度の異型性がみられる。H&E 染色
Bar=50 μ m

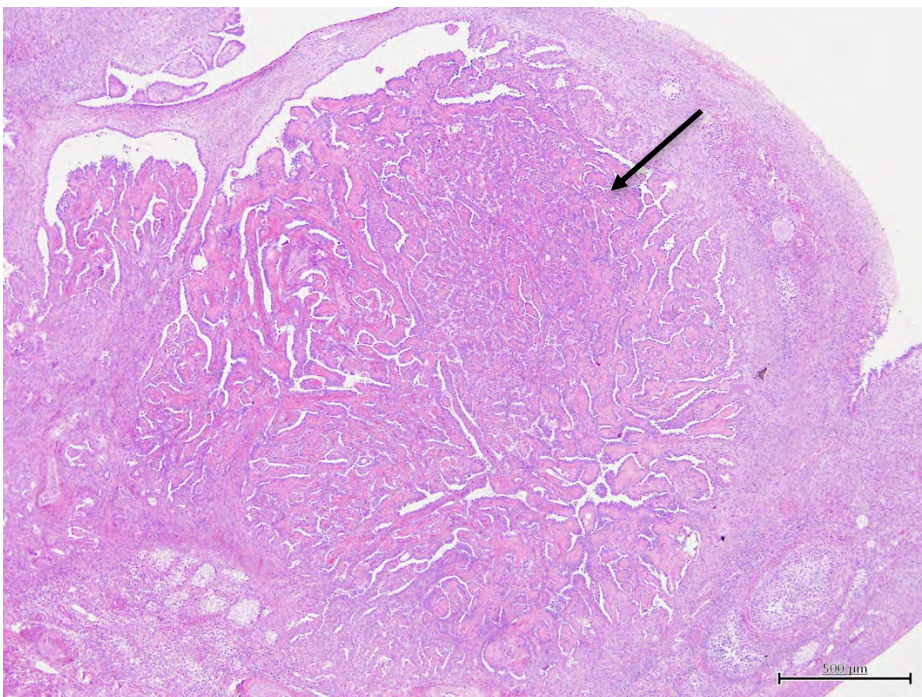


図 107. 同上。左卵巣には類円形の上皮細胞が乳頭状に増殖する中小 3 個の腫瘍
巣が散在性に認められた (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

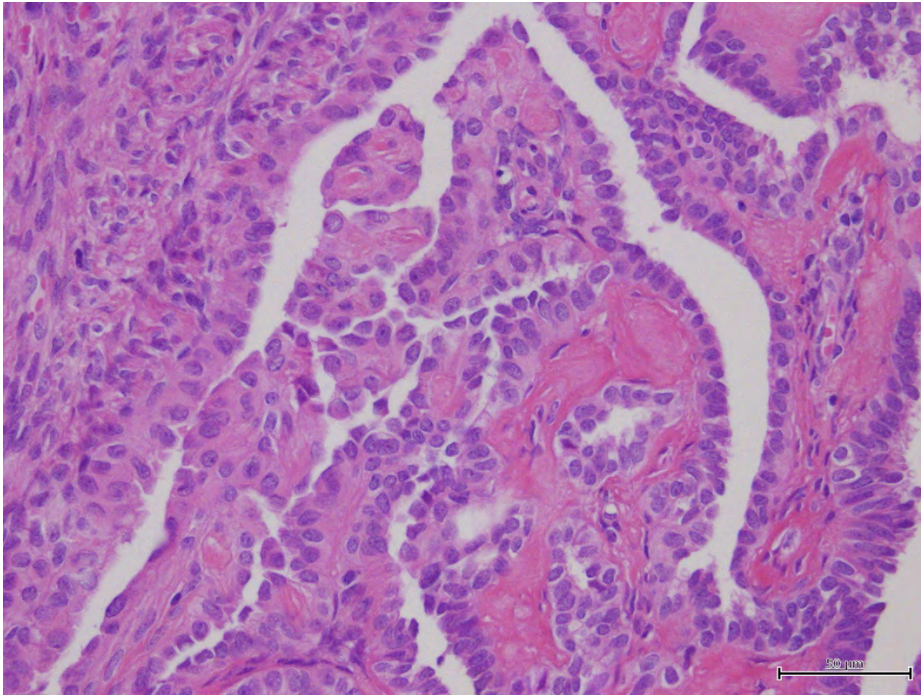


図 108. 同上。左卵巣腫瘍巣の細胞には軽度の大小不同や核異型がみられた。
H&E 染色 Bar=50 μ m

ドール雌 11 歳は剖検時の体重が 14.0kg であった。脾臓表面には径約 2.0~15mm 大の黄白色結節が多数観察され (図 109)、肝臓は表面が不整となり脾臓と同様な黄白色結節が散見された (図 110)。また、右の甲状腺は腫大していた (図 111)。脾臓では組織球に類似した類円形から類円不整形の異型細胞がシート状に増殖し、大小多数の結節が形成されていた (図 112)。腫瘍細胞は大小不同を示すものの豊富な細胞質と類円不整形の異型核を有し、多核や巨核の異型細胞が混在していた (図 113)。本来の白脾髄はやや萎縮しており、しばしば腫瘍巣に壊死が重なっていた。肝臓では広範囲の壊死が認められたが、残存する部位では脾臓で増殖する腫瘍細胞が類洞を主体に多巣状に増殖していた (図 114)。肺では静脈内に脾臓や肝臓で増殖する腫瘍細胞が充満しており (図 115)、時に腫瘍細胞が静脈周囲組織へ波及していた。右甲状腺では小型類円形細胞が胞巣状に増殖していた (図 116)。腫瘍細胞は好酸性顆粒状を呈する中程度の細胞質と軽度の大小不同を示す類円形核を有していた (図 117)。腫瘍周囲は線維性被膜で囲まれていた (図 116)。免疫染色では、脾臓、肝臓および肺で増殖する腫瘍細胞が組織球マーカーである Iba-1 陽性 (図 118)、甲状腺腫瘍の腫瘍細胞が synaptophysin (図 119) および calcitonin (図 120) に陽性を示した。以

上の所見より、本例の脾臓、肝臓および肺にみられた腫瘍性病変は組織球肉腫（histiocytic sarcoma）、甲状腺にみられた腫瘍性病変は髄様癌（medullary carcinoma）と診断された。

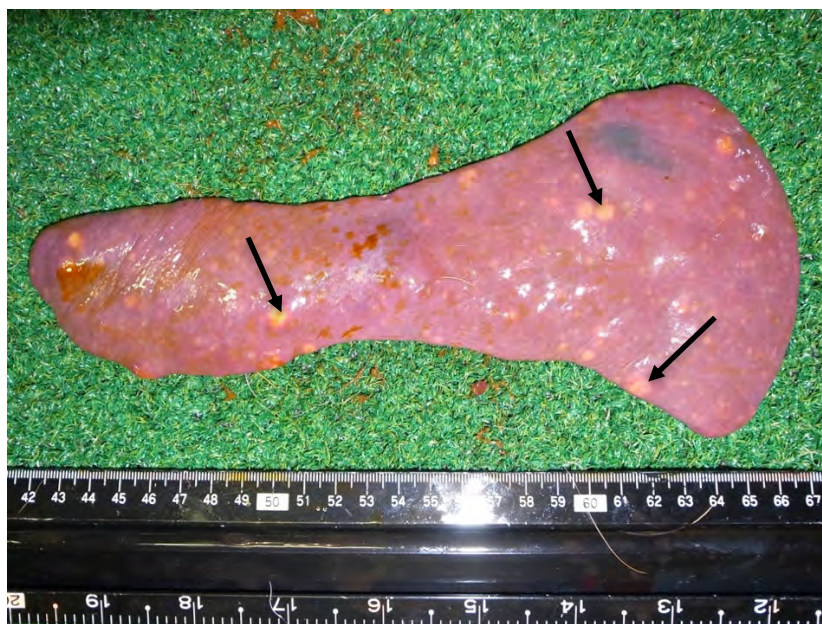


図 109. ドール雌 11 歳。脾臓表面には径約 2.0mm~15mm 大の黄白色結節が多数観察された (→)。



図 110. 同上。肝臓は褪色し、表面が不整となり脾臓と同様な結節が散見された (→)。



図 111. 同上。右の甲状腺は顕著に腫大していた (→)。

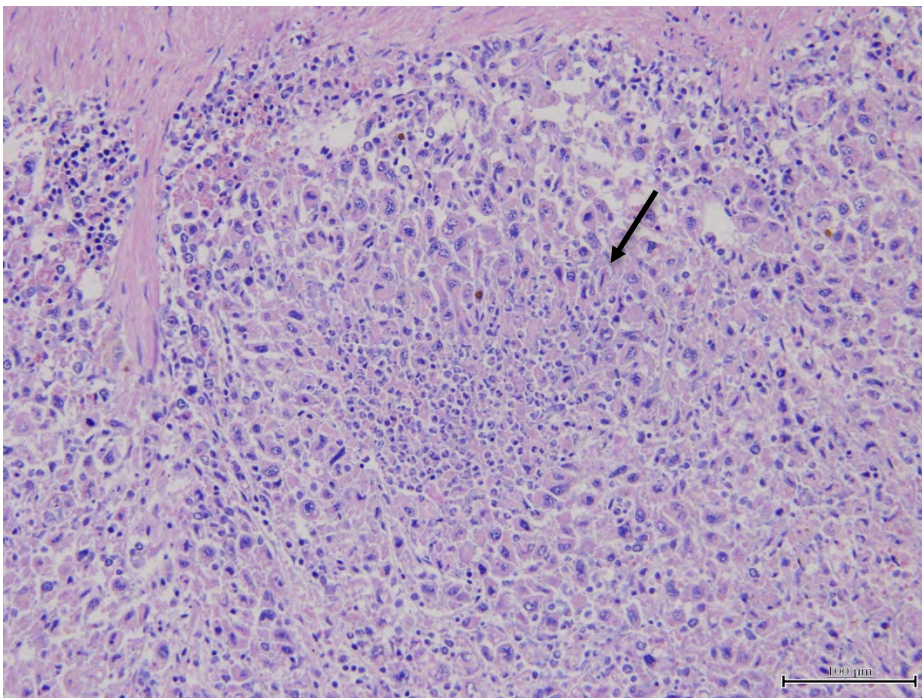


図 112. 同上。脾臓では組織球に類似した類円形から類円不整形の異型細胞が増殖し、大小多数の結節が形成されていた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

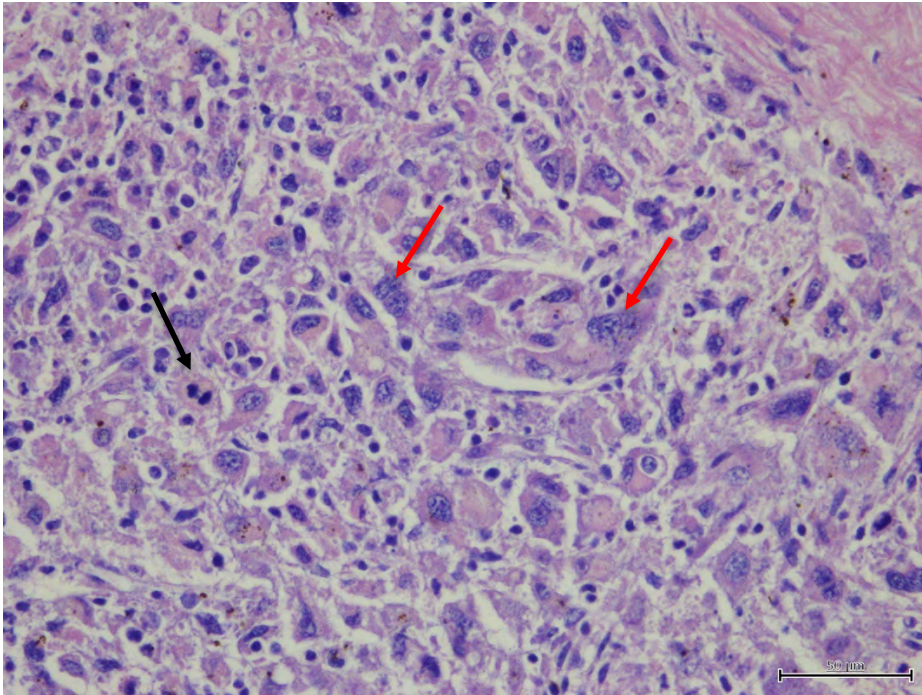


図 113. 同上。腫瘍細胞は類円不整形の異型核を有し多核や巨核の異型細胞が混在していた (→)。ここでは核分裂像も観察される (→)。H&E 染色
Bar=50 μ m

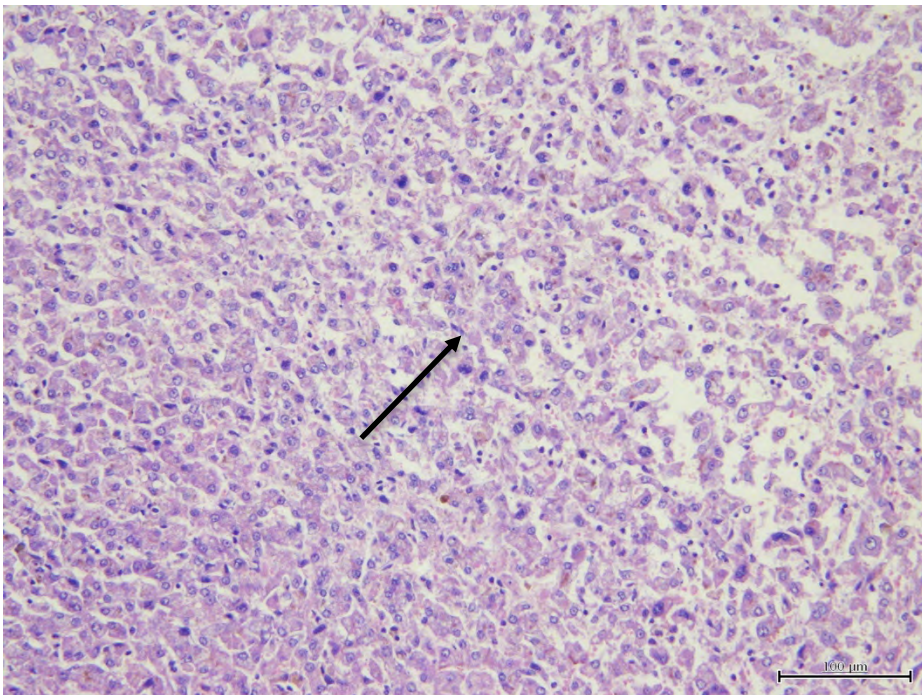


図 114. 同上。肝臓では脾臓で増殖する腫瘍細胞が類洞を主体に多巣状に増殖していた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

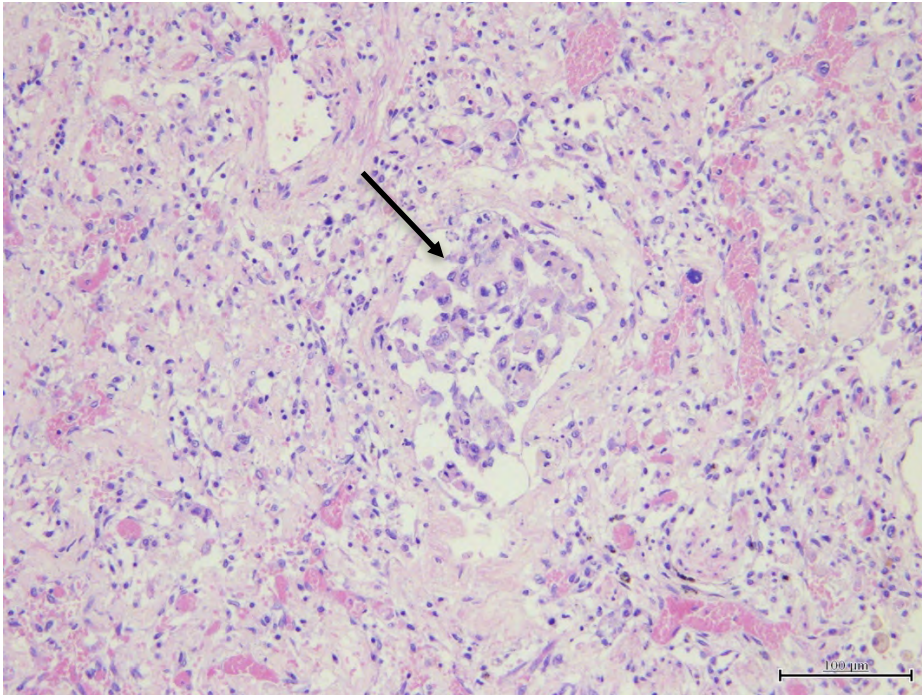


図 115. 同上。肺では静脈内に脾臓や肝臓で増殖する腫瘍細胞が充満していた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

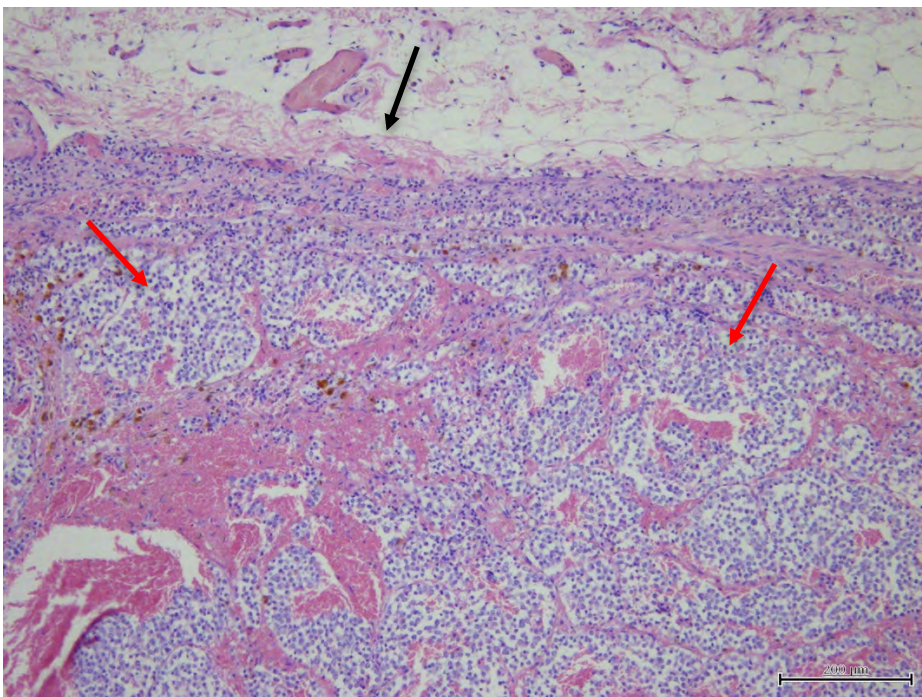


図 116. 同上。右甲状腺では小型類円形細胞が胞巣状に増殖し (→)、腫瘍周囲は線維性被膜で囲まれていた (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

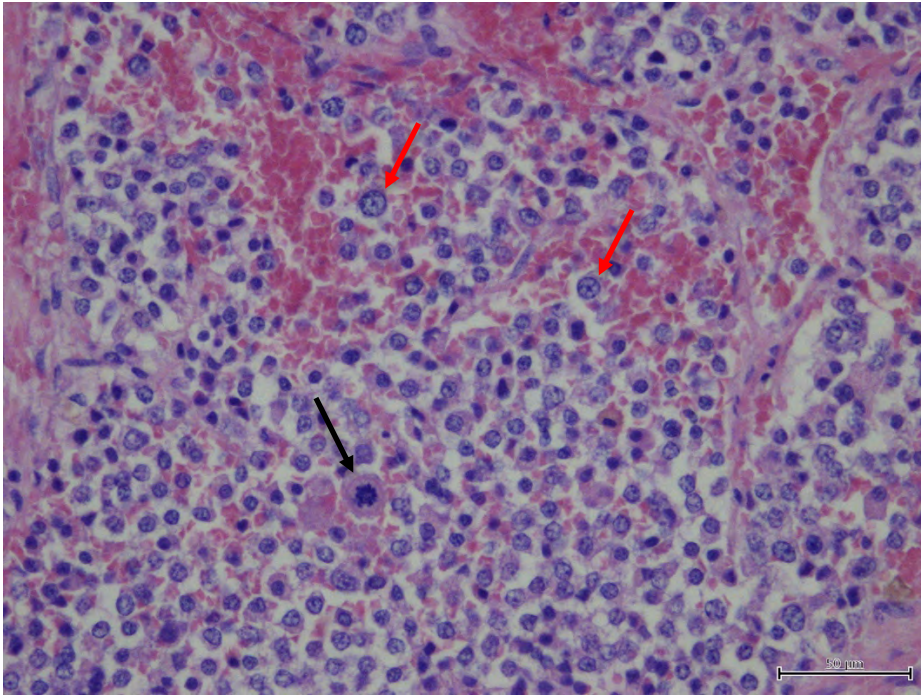


図 117. 同上。腫瘍細胞は好酸性顆粒状を呈する細胞質と軽度の大小不同を示す類円形核を有していた (→)。ここでは核分裂像も観察される (→)。H&E 染色
Bar=50 μ m

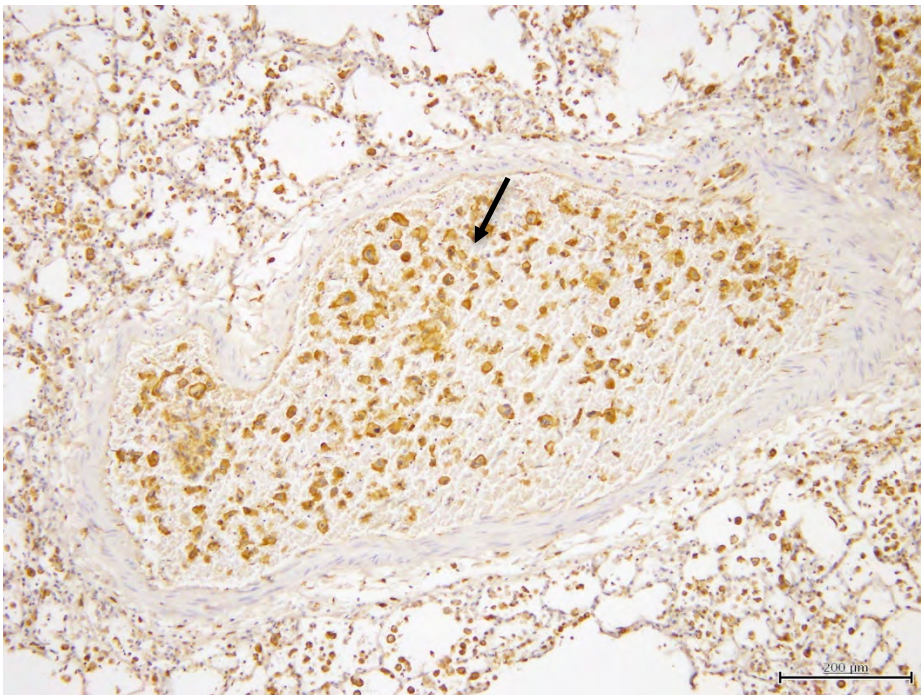


図 118. 同上。肺の静脈内に充満する腫瘍細胞は Iba-1 陽性を示す (→)。間接酵素抗体法 Bar=200 μ m

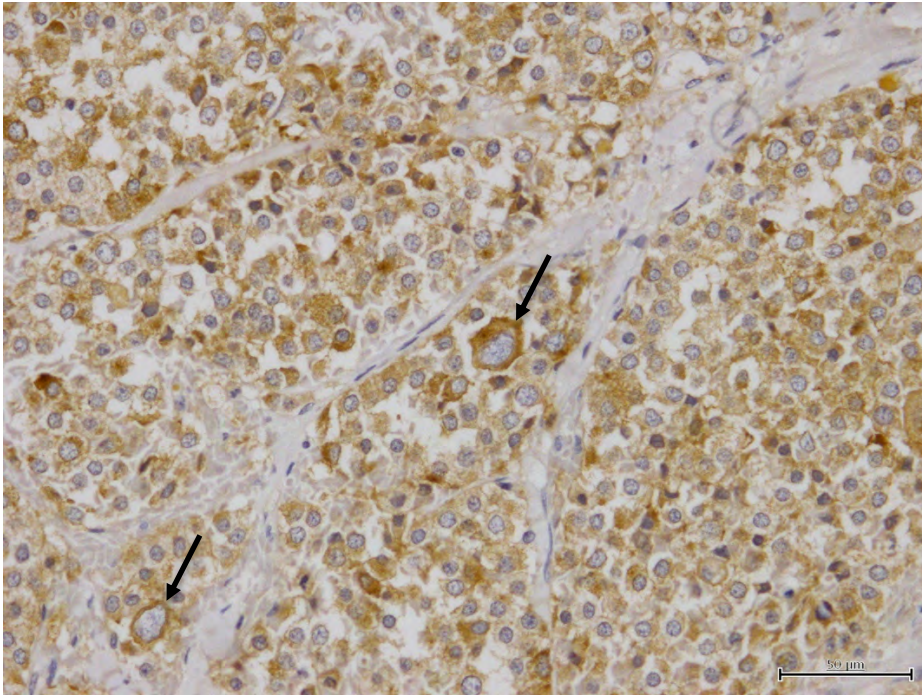


図 119. 同上。右甲状腺の大型核を有する腫瘍細胞は synaptophysin 陽性を示す (→)。間接酵素抗体法 Bar=50 μ m

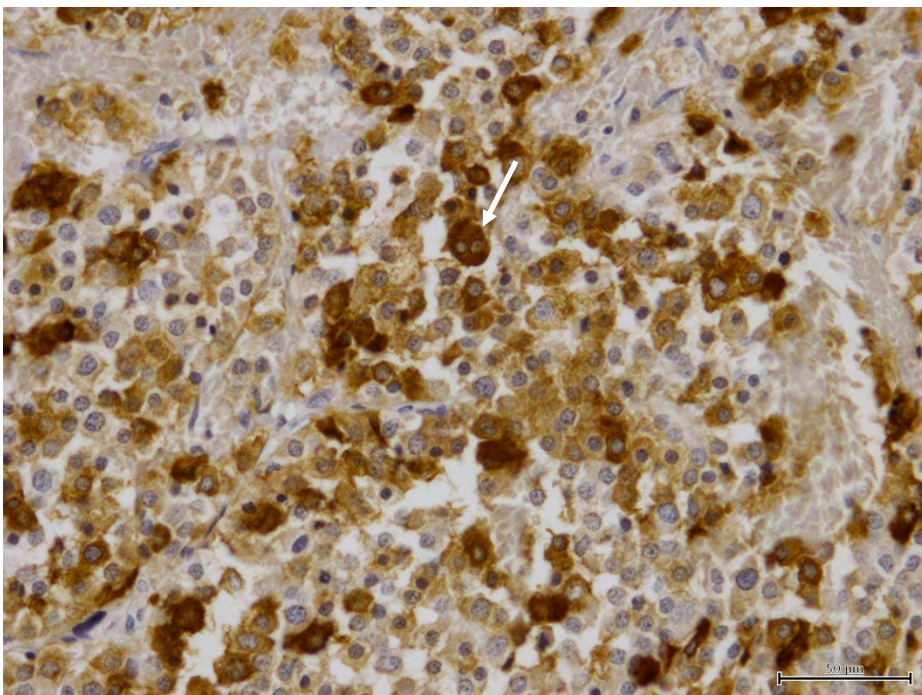


図 120. 同上。右甲状腺の腫瘍細胞は calcitonin 陽性を示す (→)。間接酵素抗体法 Bar=50 μ m

ドール雄 11 歳は当初、頸部に 2.5×1.0cm 大の腫瘤を認め、麻酔下で針生検を実施した。吸引した組織の塗抹標本では、末梢血を背景に多数の異型細胞が観察された (図 121)。異型細胞は緩やかな結合性を持ち、時折独立して存在していた。異型細胞の細胞形態は多角形、直径は好中球の 1.5 倍から 2 倍程度で、細胞質は淡青色で広く、核は偏在性類円形でクロマチンは微細顆粒状、核小体は単一小型明瞭にみられた。異型性は中等度もしくは重度で、細胞および核の大小不同、巨大核が認められた (図 122)。以上の所見より、頸部腫瘤内に認められた腫瘍細胞は上皮系悪性腫瘍 (epithelial carcinoma) と診断された。その由来は細胞診では特定する事ができなかったが、細胞形態および採取部位から甲状腺腫瘍が最も疑われると判断された。この針生検実施の 1 年後、本個体は容体が急変して死亡した。

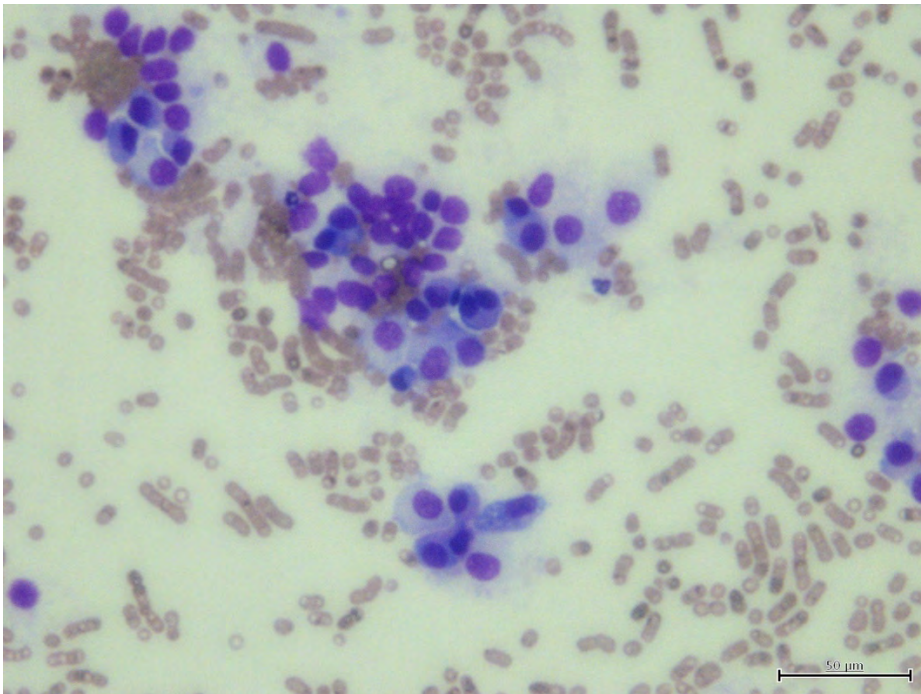


図 121. ドール雄 11 歳・針生検時所見。末梢血を背景に緩やかな結合性を持ち、時折独立して存在する多数の異型細胞が観察された。Wright-Giemsa 染色
Bar=50 μ m

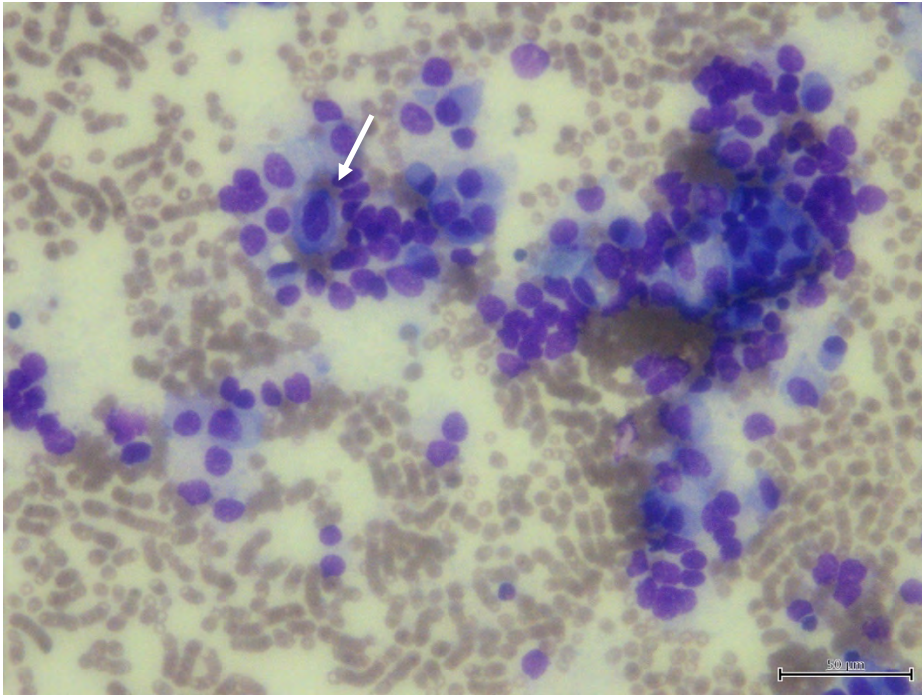


図 122. 同上。異型性は中等度もしくは重度で、細胞および核の大小不同、巨大核 (→) が認められた。Wright-Giemsa 染色 Bar=50 μ m

本例 (ドール雄 11 歳) は剖検時の体重が 10.6kg であった。右頸部は 8.5×6.0cm の範囲で顕著に腫大し (図 123)、皮下には大型腫瘍が存在した (図 124)。この腫瘍は右甲状腺であり、9.5×7.0cm 大および 4.0×2.5cm 大の、大小 2 つの腫瘍が癒合する形で存在した (図 125)。大型腫瘍剖面は辺縁が白色充実状を呈し、内部に向かって薄赤色胞巣状となり様々な大きさの嚢胞が観察された。小型腫瘍剖面は強い発赤を伴い自壊して膿状を呈していた (図 126)。腫大した甲状腺は辺縁に萎縮した正常の甲状腺組織が少量認められ (図 127)、それ以外の領域は毛細血管に富む結合組織により区画された腫瘍組織であった (図 128)。腫瘍細胞は類円形から多角形でわずかな顆粒を含む淡明な細胞質を有し、細胞境界は不明瞭であった (図 129)。核小体は 1 つないし 2 つでクロマチンは比較的乏しく、核分裂像は少なかった (図 129)。大小の出血、壊死が散見され、脈管腔内に腫瘍細胞が認められた (図 130)。腫瘍細胞は calcitonin (図 131) と synaptophysin (図 132) に陽性を示し、chromogranin A は陰性であった。以上の所見より、本例の甲状腺にみられた腫瘍性病変は傍濾胞細胞由来の髄様癌 (medullary carcinoma) と診断された。また、生前の針生検で得られた上皮系悪性腫瘍と診断された腫瘍細胞は、髄様癌より頸部リンパ節に転移したもので

あった可能性が示唆された。

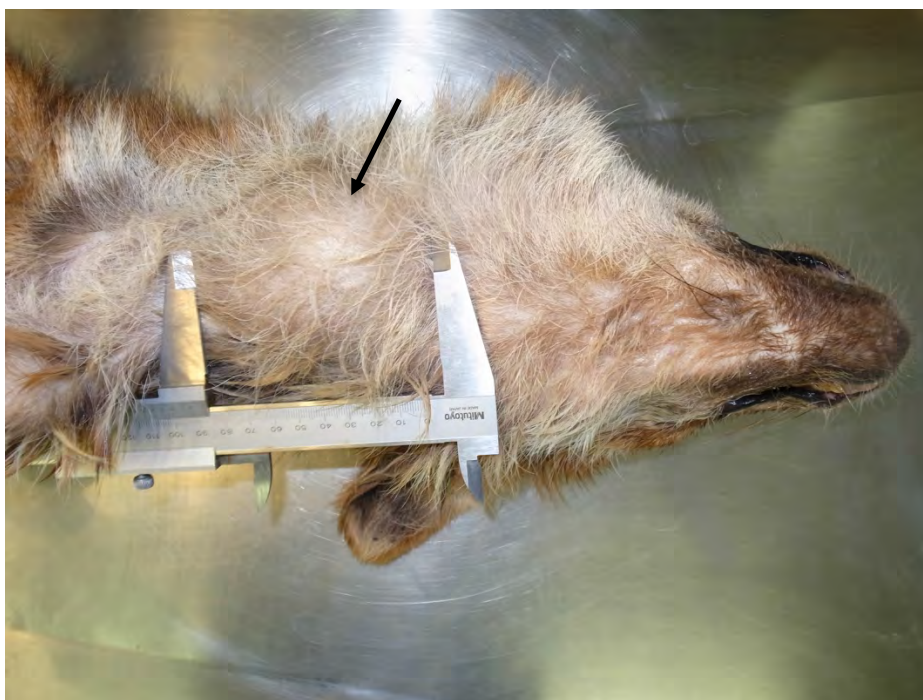


図 123. ドール雄 11 歳。右頸部は 8.5cm×6.0cm の範囲で顕著に腫大していた (→)。



図 124. 同上。皮下には大型腫瘍が存在した (→)。



図 125. 同上。この腫瘍は右甲状腺であり、9.5cm×7.0cm 大 (→) および 4.0cm×2.5cm 大 (→) の、大小 2 つの腫瘍が癒合する形で存在した。



図 126. 同上。大型腫瘍断面は白色充実状から薄赤色胞巣状となり様々な大きさの嚢胞が観察された (→)。小型腫瘍断面は強い発赤を伴い自壊していた (→)。

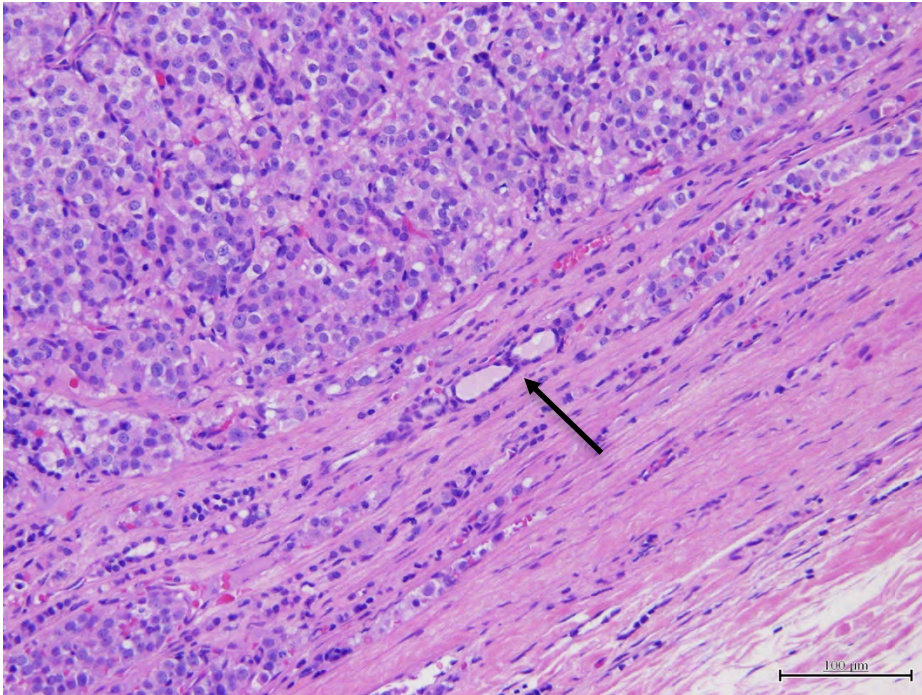


図 127. 同上。甲状腺辺縁に萎縮した正常甲状腺組織が少量認められた (→)。
H&E 染色 Bar=100 μ m

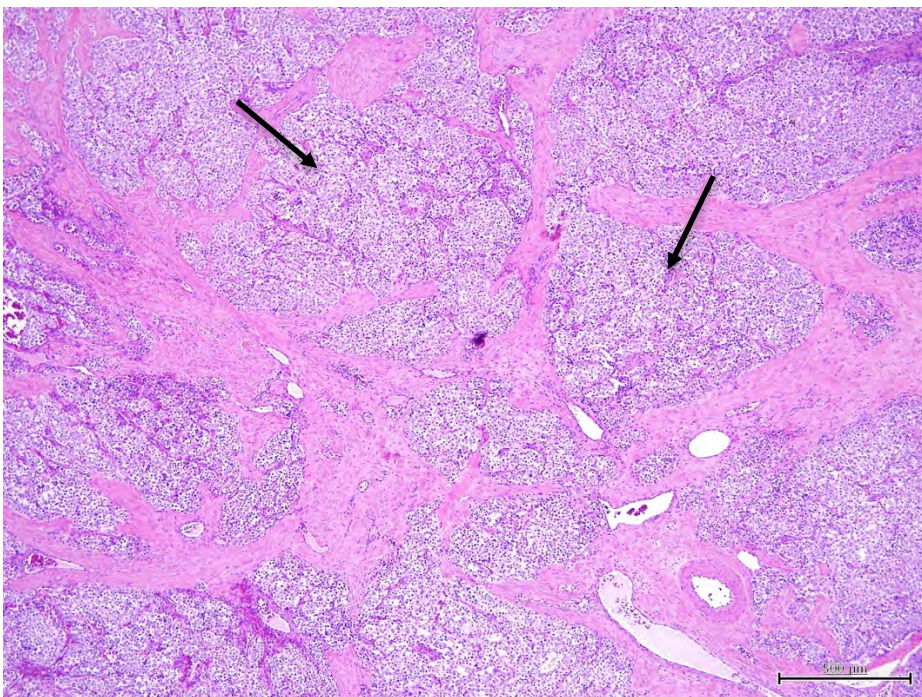


図 128. 同上。それ以外の領域は毛細血管に富む結合組織により区画された腫瘍組織であった (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

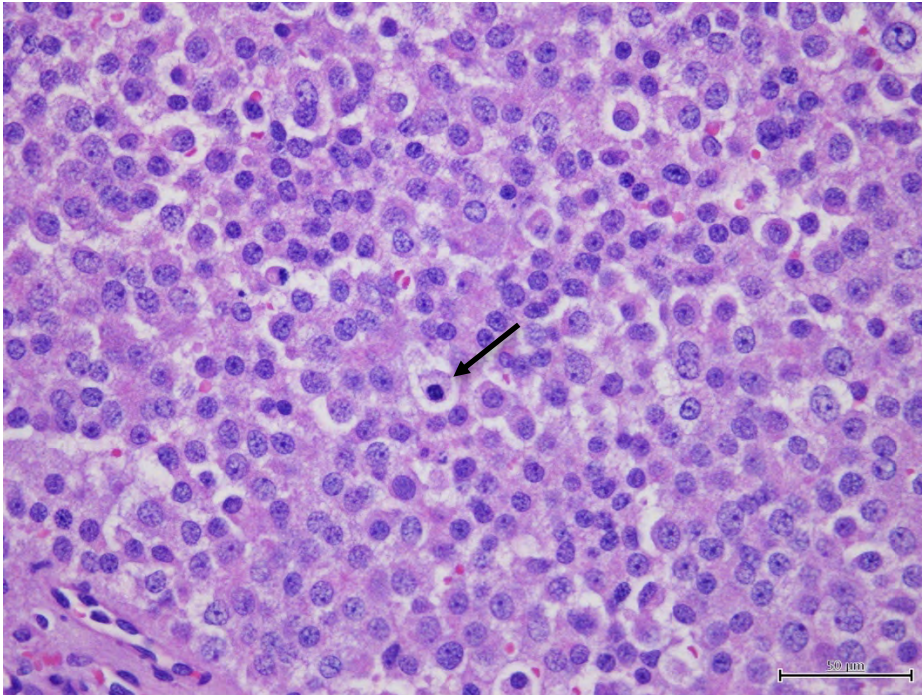


図 129. 同上。腫瘍細胞は類円形から多角形でわずかな顆粒を含む淡明な細胞質を有し、核分裂像 (→) は少なかった。H&E 染色 Bar=50 μ m

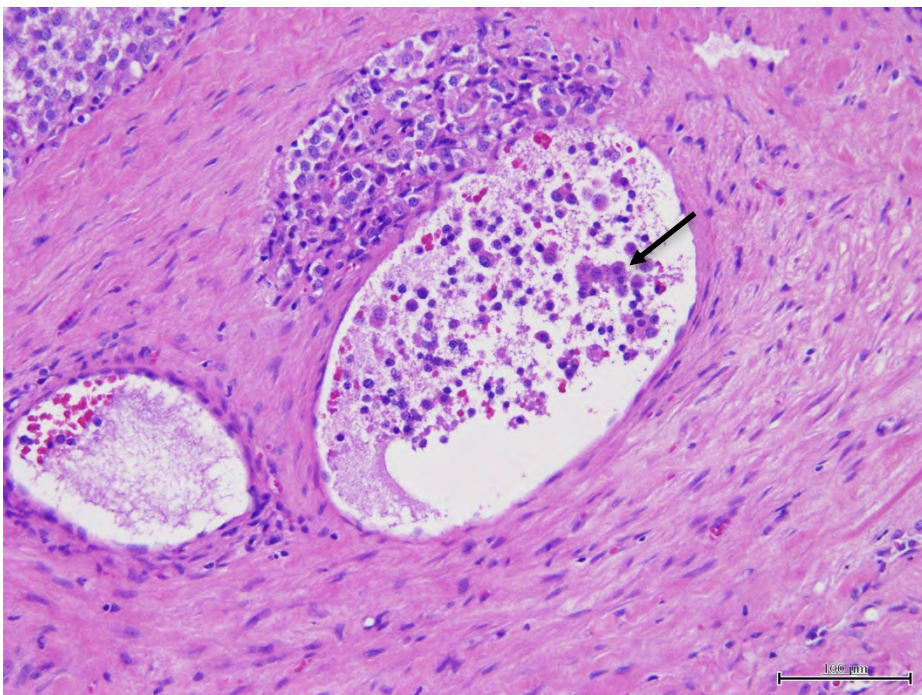


図 130. 同上。腫瘍組織内の脈管内に腫瘍細胞が認められた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

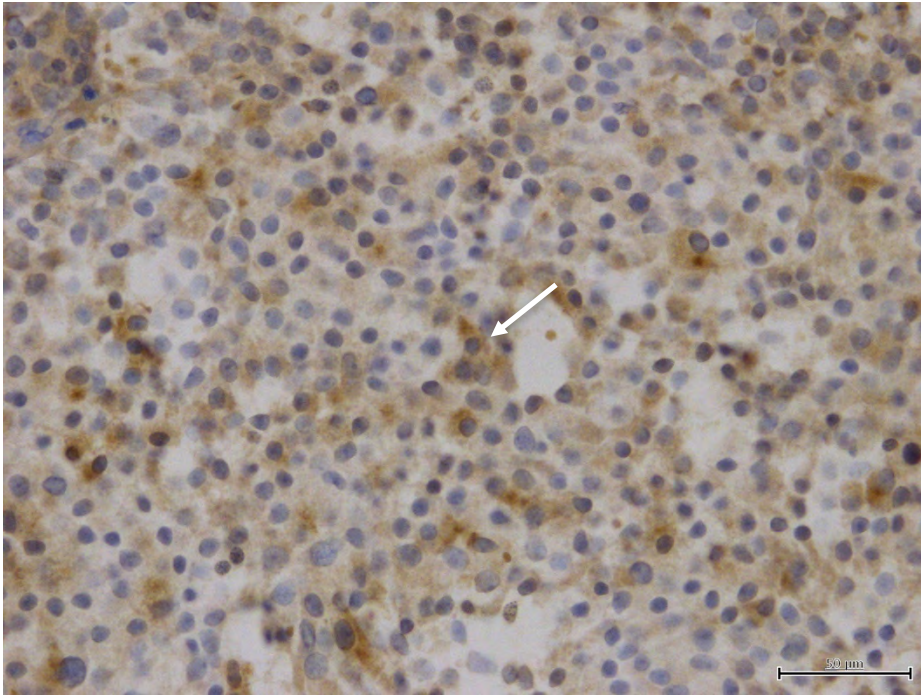


図 131. 同上。右甲状腺の腫瘍細胞は calcitonin 陽性を示す (→)。間接酵素抗体法 Bar=50 μ m

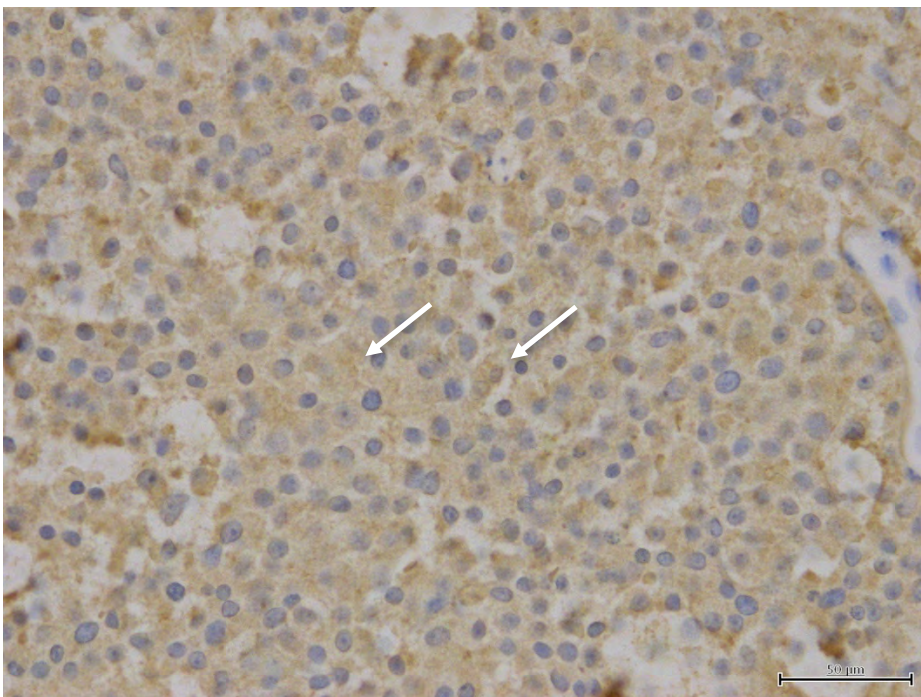


図 132. 同上。右甲状腺の腫瘍細胞は synaptophysin 陽性を示す (→)。間接酵素抗体法 Bar=50 μ m

3-3-2-1-6 ヤブイヌ

腫瘍性疾患を発症したヤブイヌは 4 例であり、雌雄共に 2 例ずつみられた。診断時ないし剖検時の年齢は 5～10 歳であった。

ヤブイヌ雌 10 歳は当初、乳腺部に腫瘤を認めたために麻酔下で切除を行った。この段階では、部位により上皮細胞の小集団が散見され、一部は腺構造を持つことから乳腺腫瘍であると診断されたが、細胞起源および良悪については確定できなかった。その約 8 ヶ月後、本個体は容体が急変して死亡した。剖検時の体重が 6.2kg であった。乳腺には、短紡錘形から長紡錘形で明瞭な核小体を持ち、類円形から楕円形の異型核を有する線維様細胞の増殖巣の間に、明瞭な核小体を有し類円形でわずかに大小不同を呈する核を持つ上皮様細胞が充実状からシート状、部位によっては腺管様構造を呈して増殖する腫瘍組織が観察された（図 133）。肺には主として長円形核を持ち大きさが異なる紡錘形細胞の増殖巣が観察された。これら腫瘍細胞間には多核巨細胞も散見された（図 134）。同様の紡錘形細胞は腎臓実質内にも増殖巣が確認された（図 135）。以上の所見より、本例の乳腺にみられた腫瘍性病変は悪性乳腺混合腫瘍（**malignant mammary gland tumor**）と診断され、肺および腎臓に認められたのは巨細胞を含むその非上皮性成分の転移巣であると判断された。

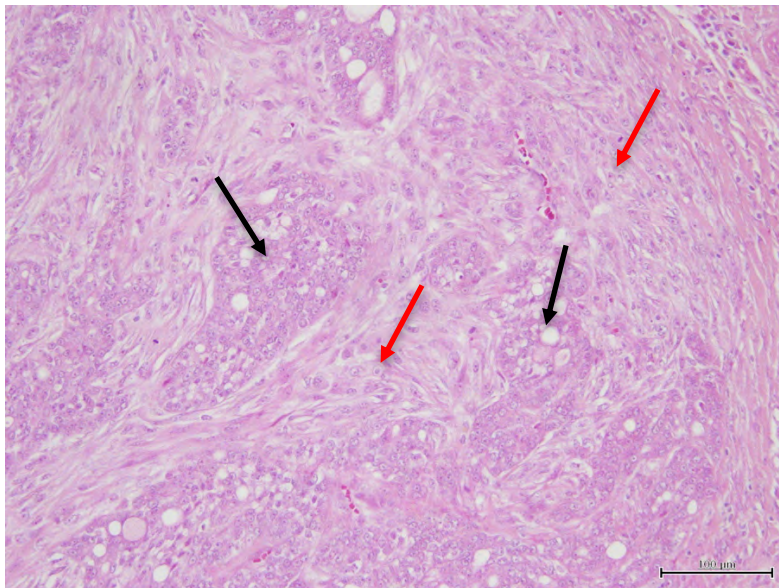


図 133. ヤブイヌ雌 10 歳。乳腺には異型核を有する線維様細胞（→）、および大小不同を呈する核を持つ上皮様細胞の増殖巣（⇨）が混在する腫瘍組織が観察された。H&E 染色 Bar=100 μ m

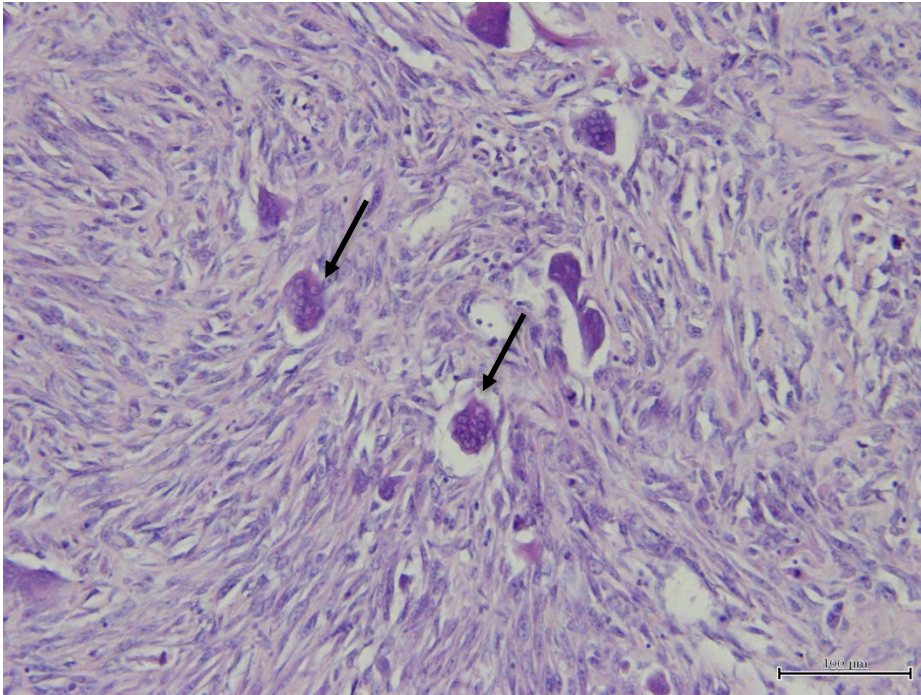


図 134. 同上。肺には長円形核を持つ紡錘形腫瘍細胞の増殖巣が観察され、腫瘍細胞間には多核巨細胞 (→) も散見された。H&E 染色 Bar=100 μ m

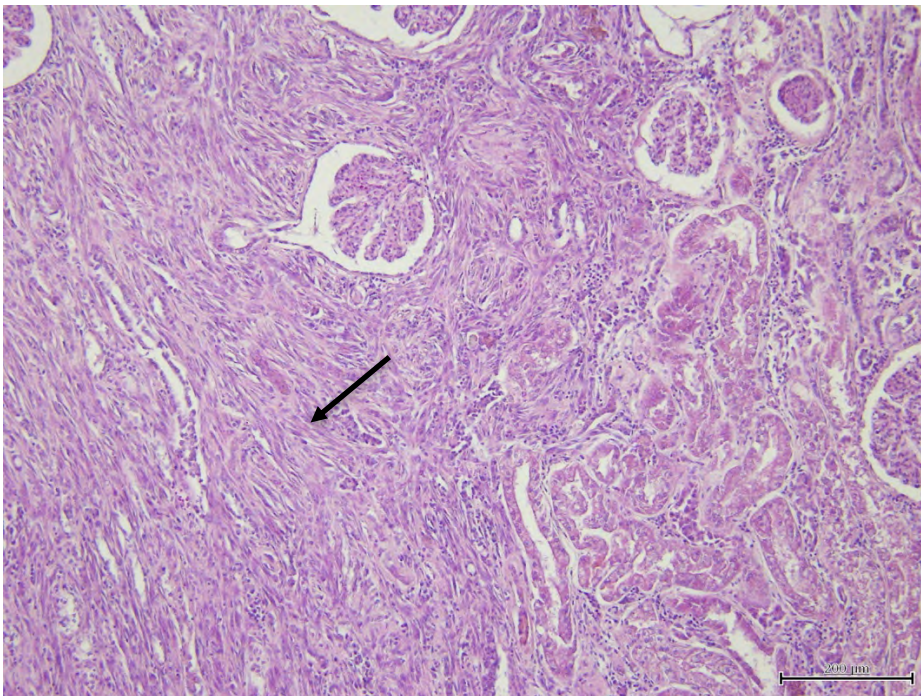


図 135. 同上。同様の紡錘形腫瘍細胞は腎臓実質内にも増殖巣が確認された (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

ヤブイヌ雌 7 歳は剖検時の体重が 7.6kg であった。左右副腎は顕著に腫大し、殊に左副腎は左腎とほぼ同じ大きさ (6.0cm×4.0cm) を呈していた (図 136)。副腎断面は部分的に限局性に暗赤色調を伴う白色充実状を呈していた (図 137)。副腎には髓質を構成する細胞に類似した類円形からやや不整形細胞がシート状に増殖しており、本来の副腎髓質組織を圧排していた。腫瘍細胞はしばしば血管腔を含む繊細な線維によって囲まれ、索状、胞巣状に配列する像が特徴的であった。腫瘍細胞は細胞境界が明瞭な部位と不明瞭な部位とが存在し、好酸性から両染色の中等量から豊富な細胞質と類円形核を有し、細胞質は褐色色素を少量含有していた (図 138)。概ね核異型は乏しいものの、時に比較的顕著な異型を示す巨核の腫瘍細胞が混在していた。腫瘍細胞の脈管浸潤は観察されなかった。以上の所見より、本例は悪性を疑う褐色細胞腫 (pheochromocytoma) と診断された。



図 136. ヤブイヌ雌 7 歳。左右副腎は顕著に腫大し、殊に左副腎は左腎とほぼ同じ大きさ (6.0cm×4.0cm) を呈していた (→)。



図 137. 同上。副腎断面は部分的に暗赤色を伴う白色充実状を呈していた。

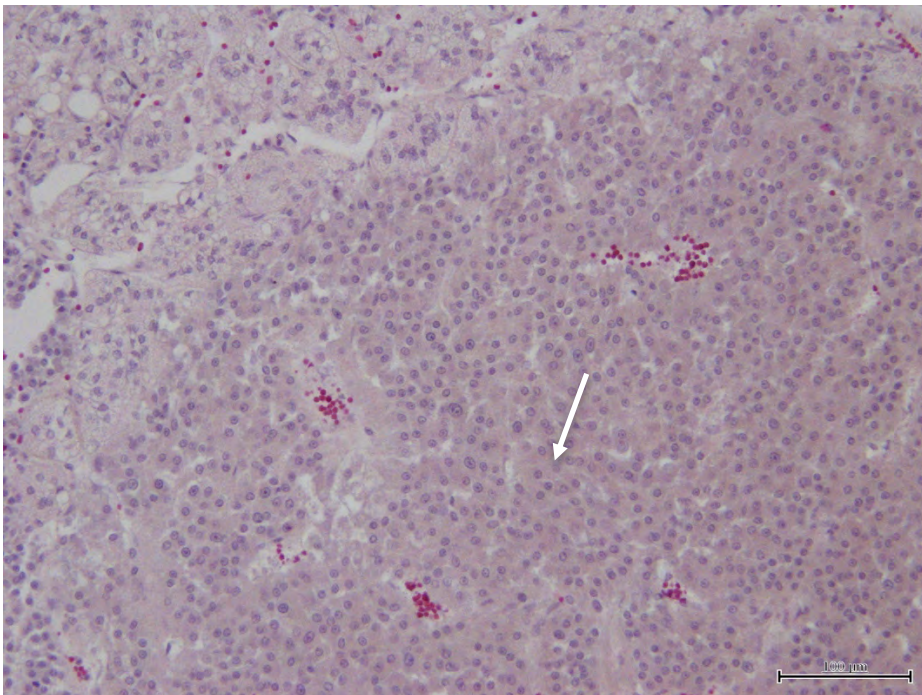


図 138. 同上。腫大した副腎には髄質細胞に類似した類円形からやや不整形細胞がシート状に増殖していた。腫瘍細胞は索状、胞巣状に配列し、細胞質は褐色色素を少量含有していた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

ヤブイヌ雄 9 歳は検査時の体重が 6.7kg であった。陰囊部の皮膚に軽度の肥厚が認められる部位が検出されたため、麻酔下で肥厚部皮膚の切除を実施した。切除された陰囊部皮膚は真皮浅層から皮下組織にかけて、細胞質のやや広い肥満細胞が大小複数の増殖巣を形成していた。増殖する肥満細胞は明瞭な特殊顆粒を中等量持ち、核は類円形から不整円形で軽度の大小不同がみられ、核分裂像は乏しく、脈管内に腫瘍細胞が侵入する明らかな像は認められなかった(図 139)。以上の所見より、本例の腫瘍性病変は皮膚肥満細胞腫 (cutaneous mast cell tumor) と診断され、イヌの皮膚肥満細胞腫の組織学的グレード分類では Grade I に相当すると判断された。

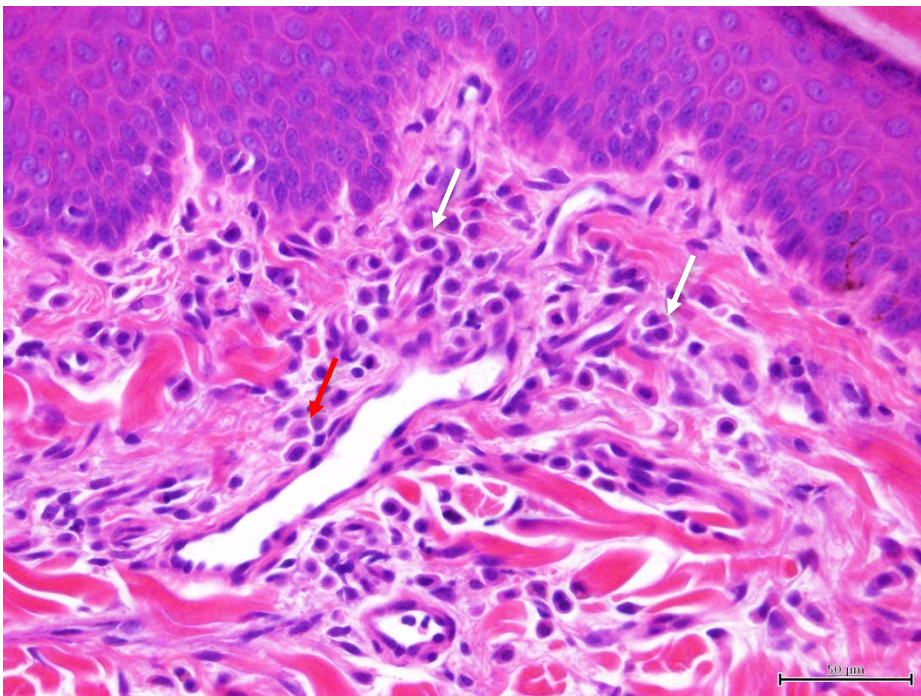


図 139. ヤブイヌ雄 9 歳。真皮表層には明瞭な特殊顆粒を中等量持ち、核は類円形から不整円形で軽度の大小不同がみられる肥満細胞が観察された (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

ヤブイヌ雄 5 歳の検査時の体重は 7.0kg であった。頭部右側、目と耳介の中間付近に 0.9×0.9×0.3mm 大の隆起する腫瘤が認められ、麻酔下で切除を実施した (図 140)。腫瘤は表皮直下の真皮内に形成された、薄い線維成分に被包された境界明瞭な腫瘍性病変であった (図 141)。豊富な硝子軟骨性基質を伴いながら軟骨細胞が分葉状に増殖し、増殖細胞間にはリンパ球および形質細胞が少数浸潤していた (図 142)。以上の所見より、本例の腫瘍性病変は骨外性軟骨腫と診断された。



図 140. ヤブイヌ雄 5 歳。頭部右側、目と耳介の中間付近に 0.9mm×0.9mm×0.3mm 大の隆起する腫瘤が認められた (→)。

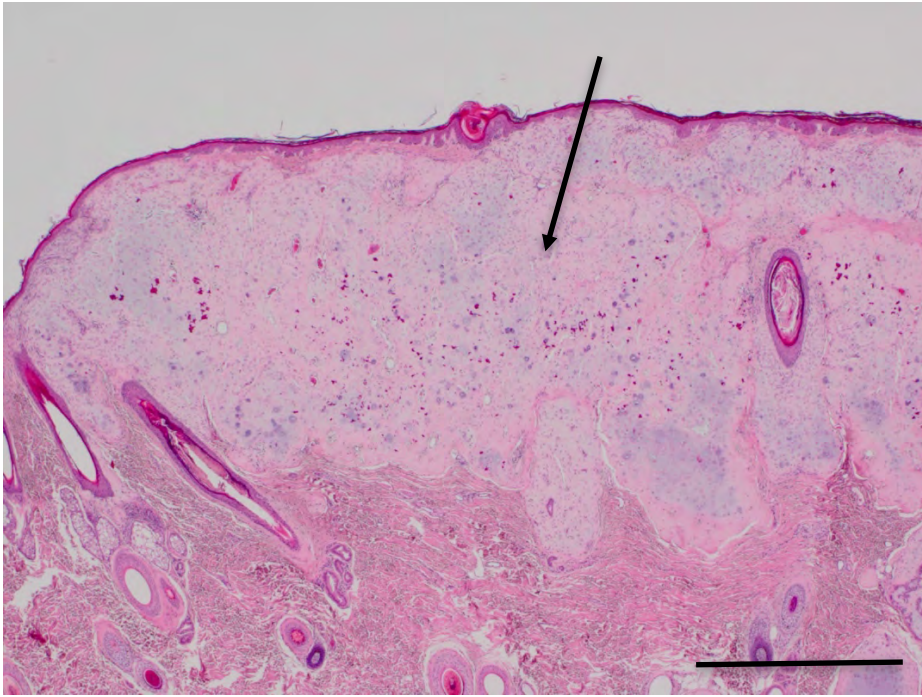


図 141. 同上。腫瘤は表皮直下の真皮に形成され、分葉状の硝子軟骨から成る腫瘍組織であった (→)。H&E 染色 Bar=1mm

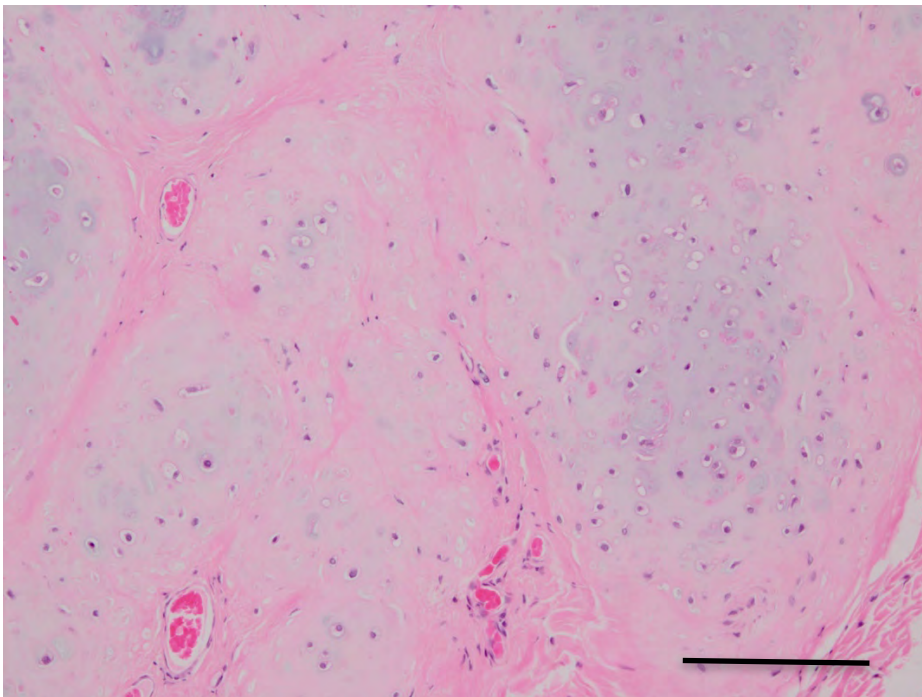


図 142. 同上。細胞密度は低く、核は小型円形で均一であった。核分裂像はなく豊富な軟骨基質が認められた。H&E 染色 Bar=200 μ m

3-3-2-1-7 ホンドタヌキ

ホンドタヌキの腫瘍症例は 14 歳雌の 1 例のみであり、剖検時の体重は 2.6kg であった。肝臓の門脈に接して径約 3.0cm の腫瘍が認められ、十二指腸および腹腔背側の腹膜と癒着していた。右腎表面には径約 1.0cm の白色結節が観察された。腹腔内門脈付近に観察された腫瘍は、不整形形で微細顆粒状細胞質を持つ異型細胞が充実状に増殖する腫瘍組織で、辺縁には被膜構造がみられ、内部は細かい結合組織間質で多数の胞巣に分画されていた (図 143)。腫瘍細胞は不整形形で大小不同を示す異型核を持ち (図 144)、内部に強い壊死と出血が起きていた。腫瘍細胞は脂肪組織内に強く浸潤しており、腫瘍周囲の大血管およびリンパ管内腔に大型の増殖巣を形成していた (図 145)。腫瘍細胞の細胞質には Grimelius 染色で黒褐色に染まる顆粒がみられた (図 146)。右腎の皮質には不整形から紡錘形の異型細胞が増殖する腫瘍が形成されていた (図 147)。不整形細胞は核の大小不同が強く、くびれた核や大型明瞭な核小体を持つ核がみられた (図 148)。以上の所見より、腹腔内にみられた腫瘍は悪性褐色細胞腫 (malignant pheochromocytoma)、右腎の腫瘍は起源不明肉腫 (sarcoma NOS=not otherwise specified) と診断された。

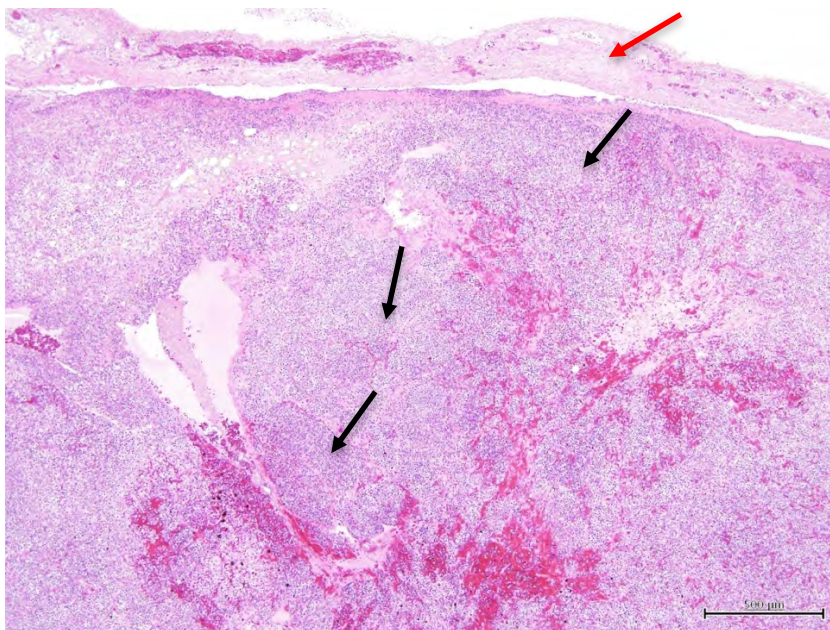


図 143. ホンドタヌキ雌 14 歳。腹腔内腫瘍は不整形形で微細顆粒状細胞質を持つ異型細胞が充実状に増殖する腫瘍組織で、辺縁には被膜構造がみられ (→)、内部は多数の胞巣に分画されていた (→)。H&E 染色 Bar=500 μm

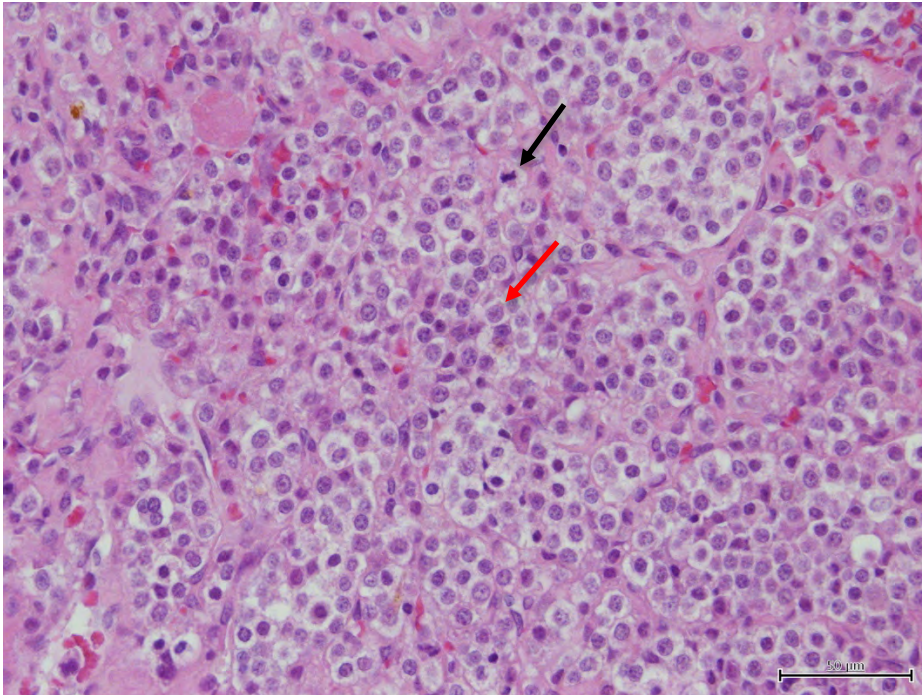


図 144. 同上。腫瘍細胞は不整円形で大小不同を示す異型核を示す (→)。ここでは核分裂像も認められる (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

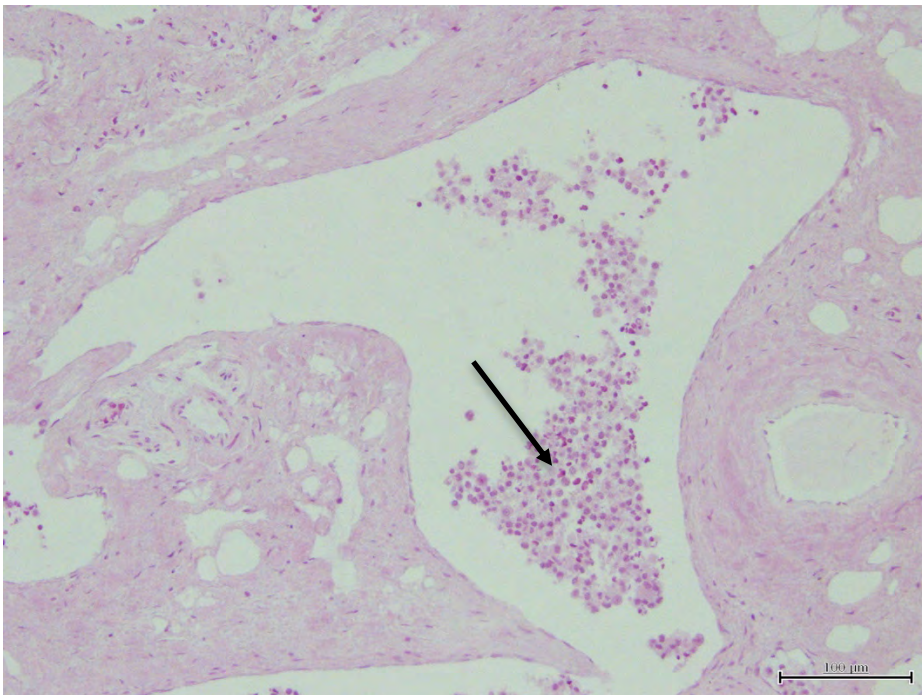


図 145. 同上。腫瘍周囲のリンパ管内腔に大型の増殖巣を形成していた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

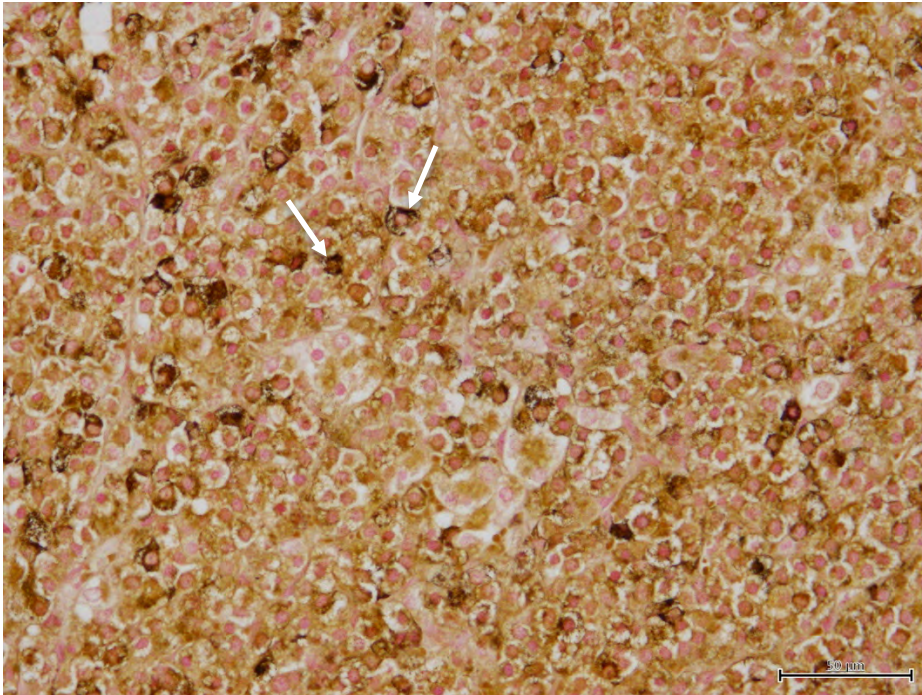


図 146. 同上。腹腔内腫瘍の腫瘍細胞の細胞質には Grimelius 染色で黒褐色に染まる顆粒がみられた (→)。Grimelius 染色 Bar=50 μ m

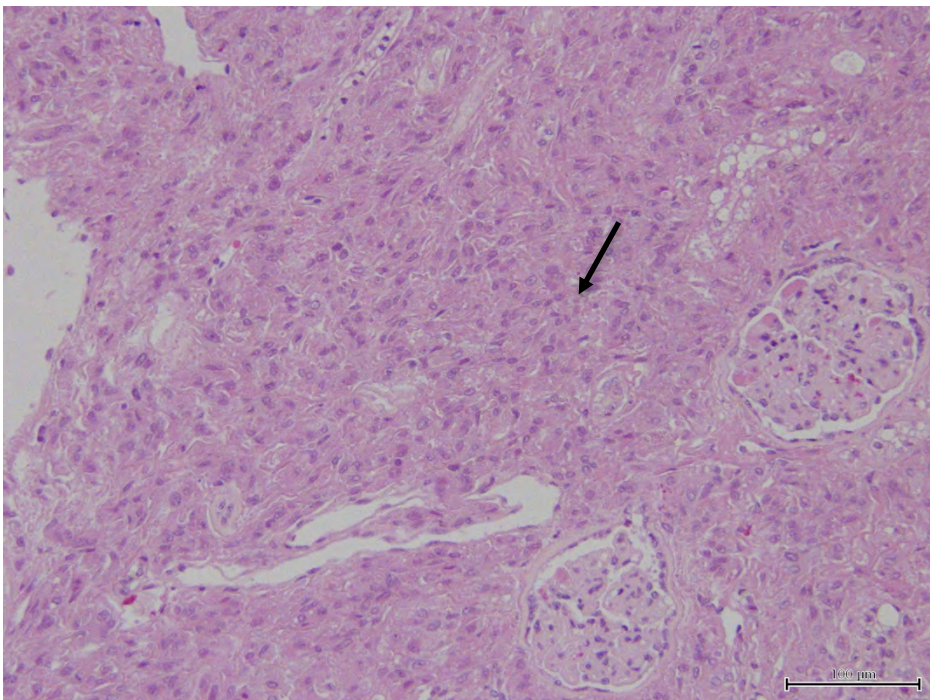


図 147. 同上。右腎の皮質には不整形から紡錘形の異型細胞が増殖する腫瘍が形成されていた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

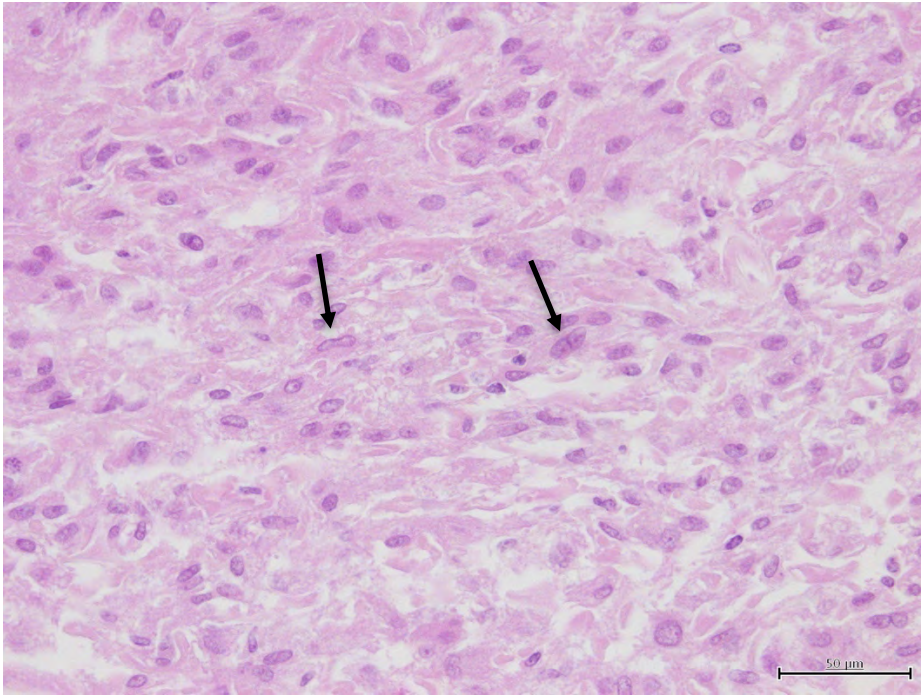


図 148. 同上。右腎腫瘍組織の不整形細胞は核の大小不同が強く、くびれた核や大型明瞭な核小体を持つ核がみられた (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

3-3-2-1-8 シセンレッサーパンダ

腫瘍性疾患を発症したシセンレッサーパンダは 2 例であり、どちらも雄であった。診断時の年齢は 18 歳および 9 歳であった。

シセンレッサーパンダ雄 18 歳は検査時の体重が 6.5kg であった。肛門横に表面が脂肪組織様の不整形突起物で覆われる径約 3.0cm の腫瘤が観察され、麻酔下で切除を行った (図 149)。切除された腫瘤の断面は白色から白桃色を呈し、細かく分葉する構造が観察された (図 150)。腫瘤内には小型上皮細胞が脂腺細胞を伴いながら充実状に増殖し、大小多数の小葉が形成されていた (図 151)。腫瘍細胞の核には軽度の大小不同と異型が認められ、核分裂像は少数観察された (図 152)。腫瘍細胞間には扁平上皮細胞で構成された導管構造がしばしば混在し、時に導管構造は角化物や壊死組織を貯留した嚢胞状に拡張していた。腫瘍組織の一部では出血が見られた。腫瘤は結合組織性の被膜で覆われていたが、結合組織内に腫瘍組織は軽度に浸潤しており、しばしばマクロファージの浸潤を伴っていた。腫瘍細胞が脈管へ浸潤する像は観察されなかった。以上の所見より、本例の腫瘤は脂腺由来の脂腺上皮腫 (sebaceous epithelioma) と診断された。

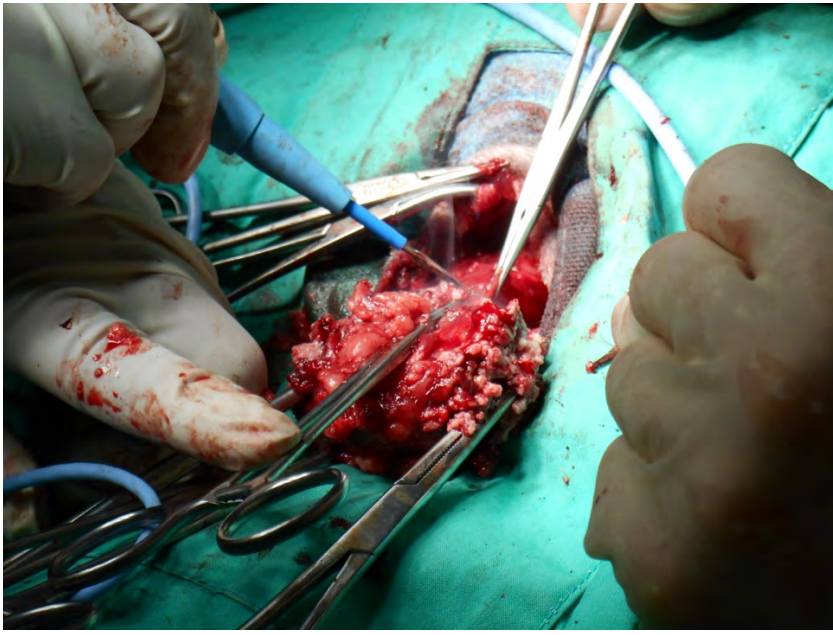


図 149. シセンレッサーパンダ雄 18 歳。肛門横に表面が脂肪組織様の不整形突起物で覆われる径約 3.0cm の腫瘍が観察された。

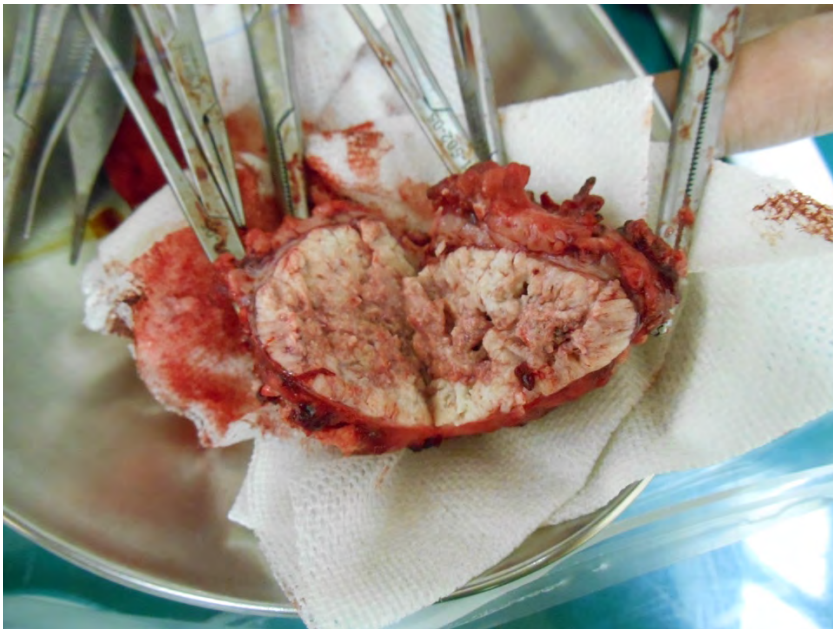


図 150. 同上。切除された腫瘍の断面は白色から白桃色を呈し、細かく分葉する構造が観察された。

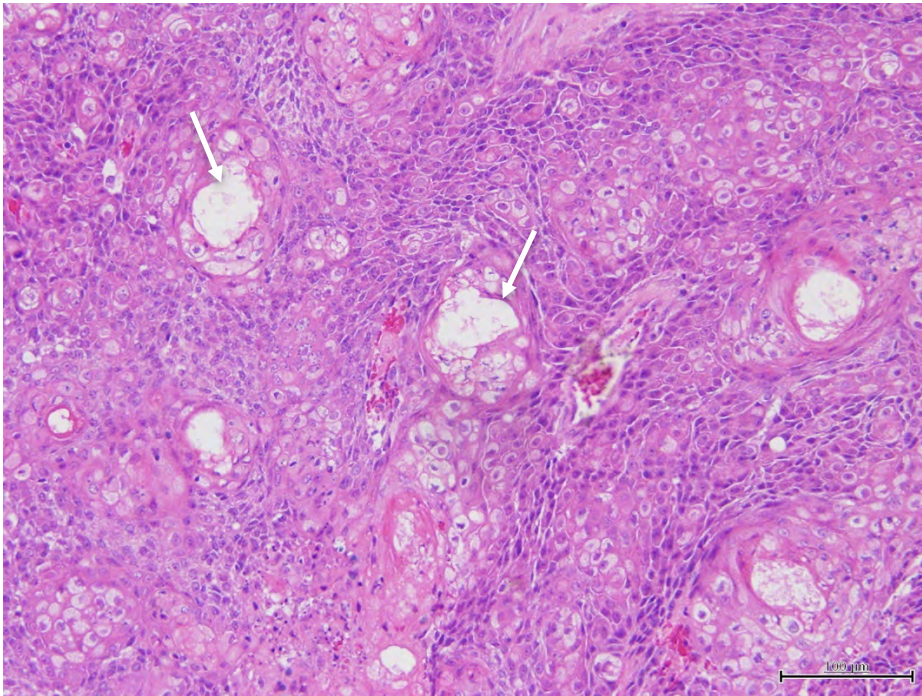


図 151. 同上。腫瘤は小型上皮細胞と脂腺細胞より成る充実状増殖であり、扁平上皮細胞で構成された導管構造が混在していた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

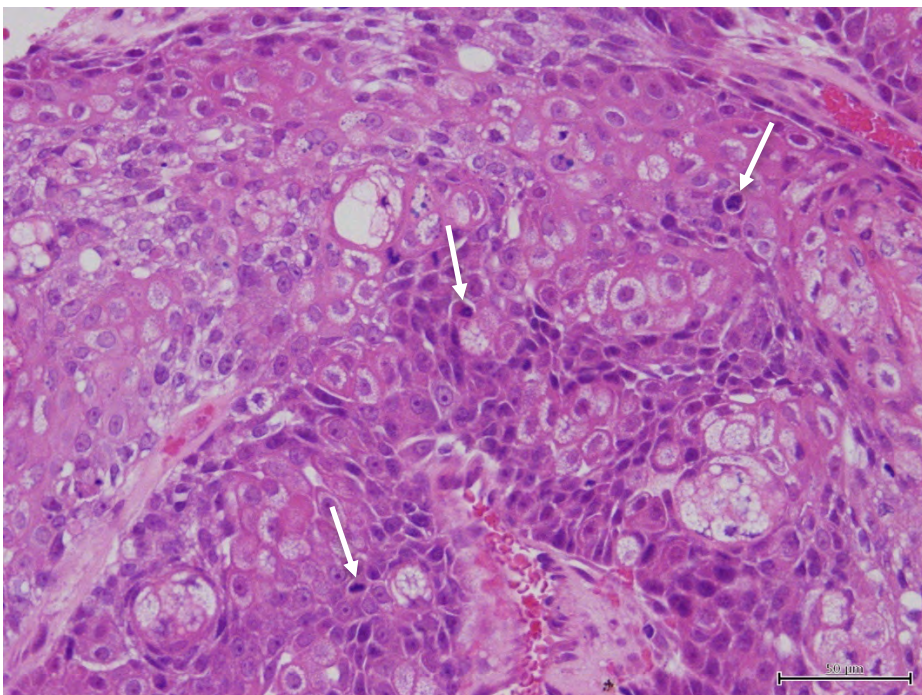


図 152. 同上。腫瘍細胞の核は軽度の大小不同と異型を呈し、核分裂像 (→) が観察された。H&E 染色 Bar=50 μ m

シセンレッサーパンダ雄 9 歳は検査時の体重が 6.1kg であった。四肢の足底部に径約 1.0~15.0mm に達する大小の白色腫瘍が多発し、しばしば癒合して発赤ないし自壊する部位も観察された(図 153)。麻酔下で切除を行い検査した結果、これら腫瘍は表皮有棘細胞が脂腺に分化する細胞を混在して増殖する腫瘍巣で、脂質に富む脂腺細胞は多数の腺房を形成しており、腺房周囲に少数の胚細胞を伴っていた(図 154)。腫瘍細胞には軽度の大小不同や核異型がみられたが、強い異型性を示す成分は認められず、胚細胞に少数の分裂像がみられた(図 155)。腫瘍表層には角化亢進と細胞性痂皮の形成がみられ(図 156)、一部に糜爛が起きていた。腫瘍巣内には好中球、形質細胞、リンパ球の浸潤が軽度みられた(図 157)。以上の所見より、本例の足底部腫瘍は脂腺腺腫(sebaceous adenoma)と診断された。



図 153. シセンレッサーパンダ雄 9 歳。四肢の足底部に径約 1.0mm~15.0mm に達する大小の白色腫瘍が多発し、しばしば癒合して発赤ないし自壊する部位も観察された(→)。

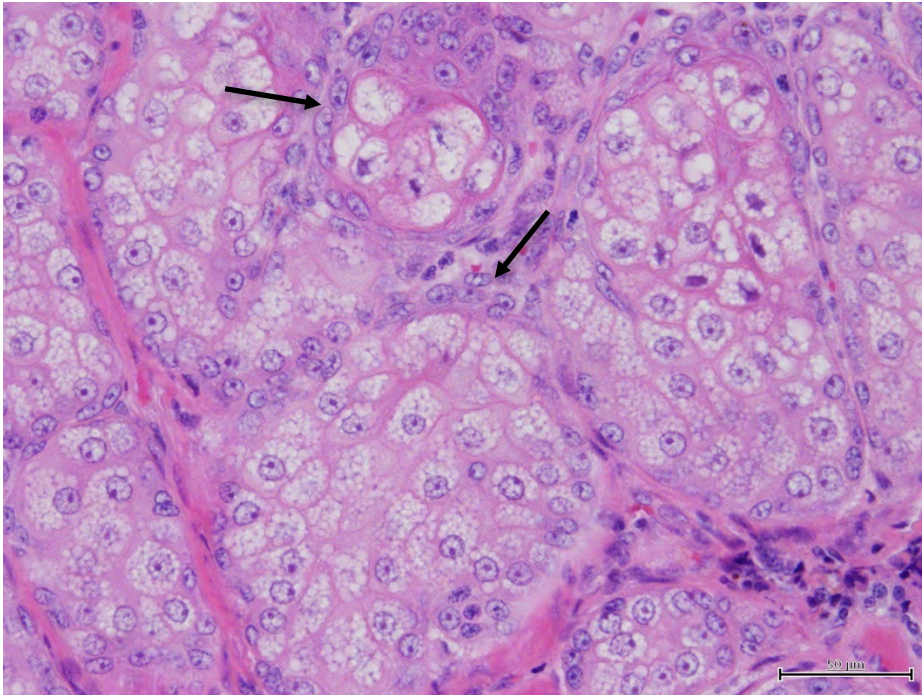


図 154. 同上。腫瘤は脂腺に分化する細胞を混在して増殖する腫瘍巣で、脂腺細胞腺房周囲に少数の胚細胞を伴っていた (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

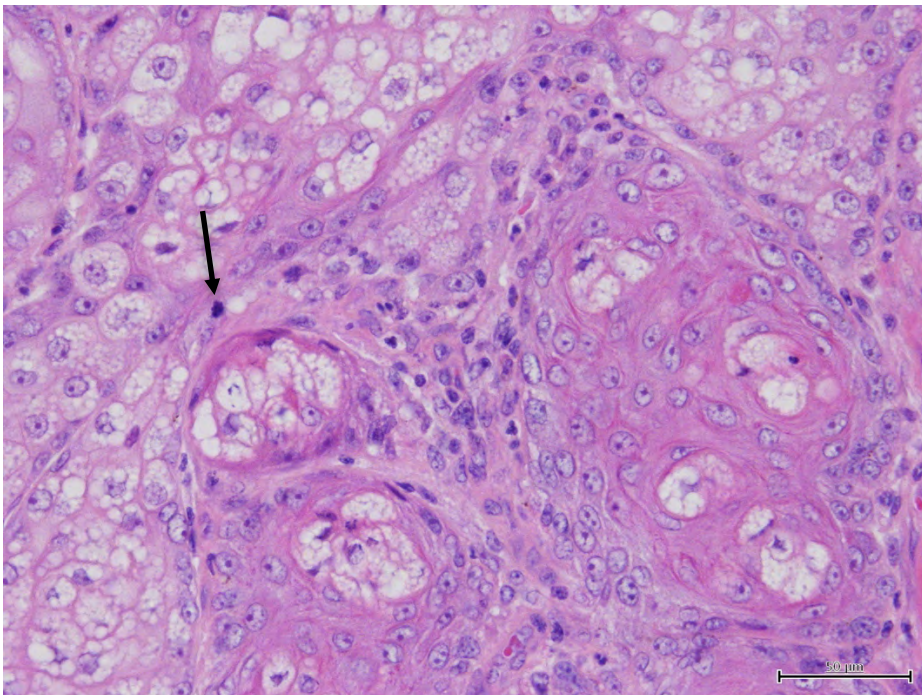


図 155. 同上。腫瘍細胞には軽度の大小不同や核異型がみられ、基底細胞様細胞に少数の分裂像がみられた (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

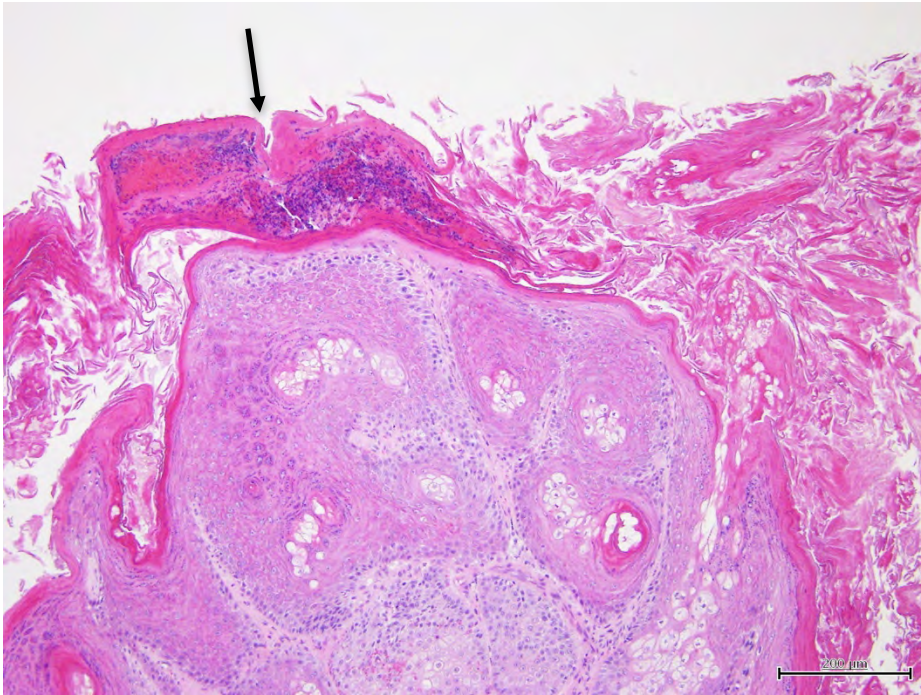


図 156. 同上。腫瘍表層には角化亢進と細胞性痂皮の形成がみられた(→)。H&E 染色 Bar=200 μm

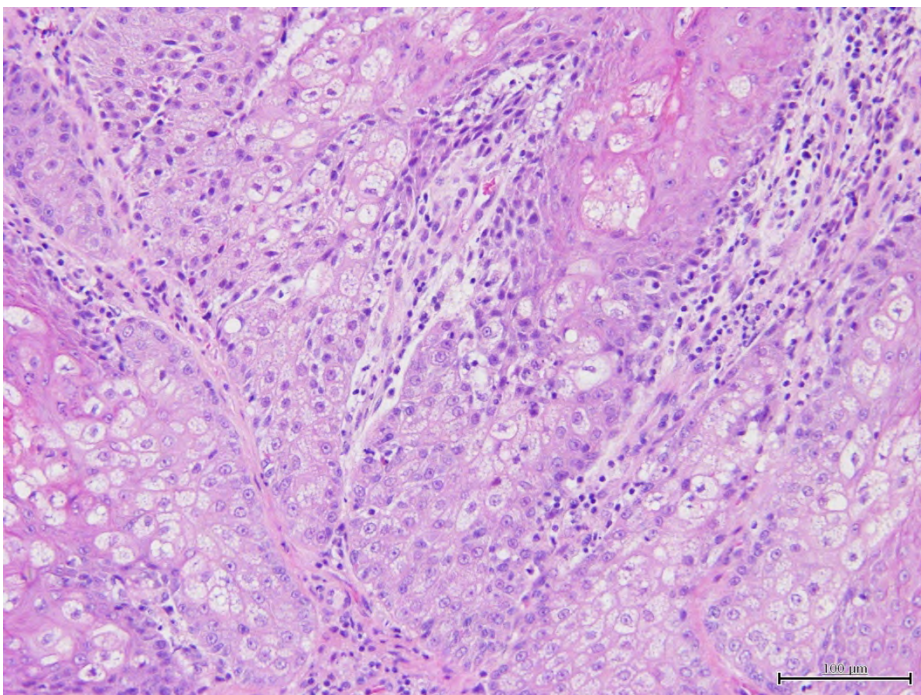


図 157. 同上。腫瘍巣内には好中球、形質細胞、リンパ球の浸潤が軽度みられた。H&E 染色 Bar=100 μm

3-3-2-1-9 ニホンツキノワグマ

腫瘍性疾患を発症したニホンツキノワグマは2例であり、雌雄それぞれ1例ずつであった。診断時および剖検時の年齢は21歳および20歳であった。

ニホンツキノワグマ雌21歳の検査時の体重は不明であった。下顎、腋窩および鼠径リンパ節に明瞭な腫大が認められた。麻酔下で針生検を実施し、Wright-Giemsa染色を施して検査したところ、大小のリンパ球が主に認められ、殊に小型の成熟リンパ球が多数を占め、大型のリンパ芽球が少数混在していた。リンパ球以外の有核細胞は大型の組織球様細胞がやや目立って混在し、一部で小リンパ球を貪食している像が認められた。組織球様細胞には核分裂像が散見された(図158)。以上の所見より、本例のリンパ節より採取された組織は組織球肉腫(histiocytic sarcoma)を含むと診断された。

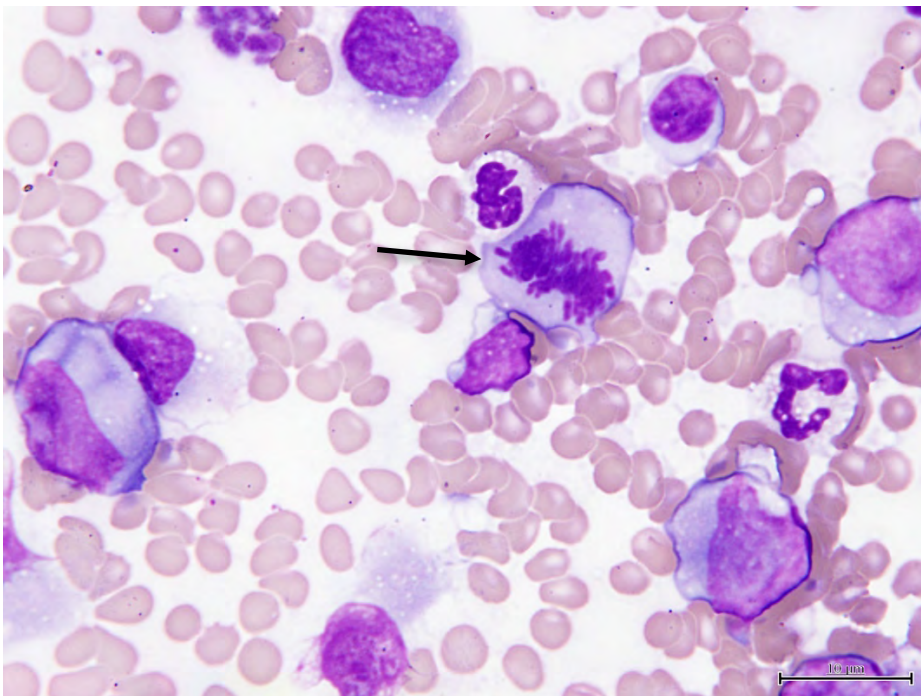


図158. ニホンツキノワグマ雌21歳。針生検組織には大型の組織球様細胞がやや目立って混在し、一部で小リンパ球を貪食している像が認められた。組織球様細胞には核分裂像が散見された(→)。Wright-Giemsa染色 Bar=10 μ m

ニホンツキノワグマ雄 20 歳の剖検時の体重は 65.6kg であった。左胸腔は黄白色膿汁を入れる巨大な 2 つの嚢胞で占められ、内部の膿汁量は頭側の嚢胞が 0.5L、尾側の嚢胞が 11L であった。嚢胞を構成する腫瘤は厚い結合組織性被膜で覆われ、表層や周囲脂肪組織に少数のリンパ球と多数のマクロファージが浸潤していた (図 159)。腫瘤内部で類円形から短紡錘形、円柱状の細胞が索状から充実状の構造を形成して増殖しており、壊死や嚢胞形成がみられた。腫瘍細胞の核は長円形から類円形、クロマチンがやや豊富で軽度の大小不同がみられたが、強い異型性はみられず、核分裂は乏しかった (図 160)。免疫染色で腫瘍細胞は *cytokeratin* に陽性を示した (図 161)。腫瘍細胞の浸潤性は乏しく、脈管浸潤は認められなかった。以上の所見より、本例の胸腔内腫瘤は胸腺腫 (*thymoma*) と診断された。また、脾臓では脾島の過形成が 2 個形成されていた (図 162)。

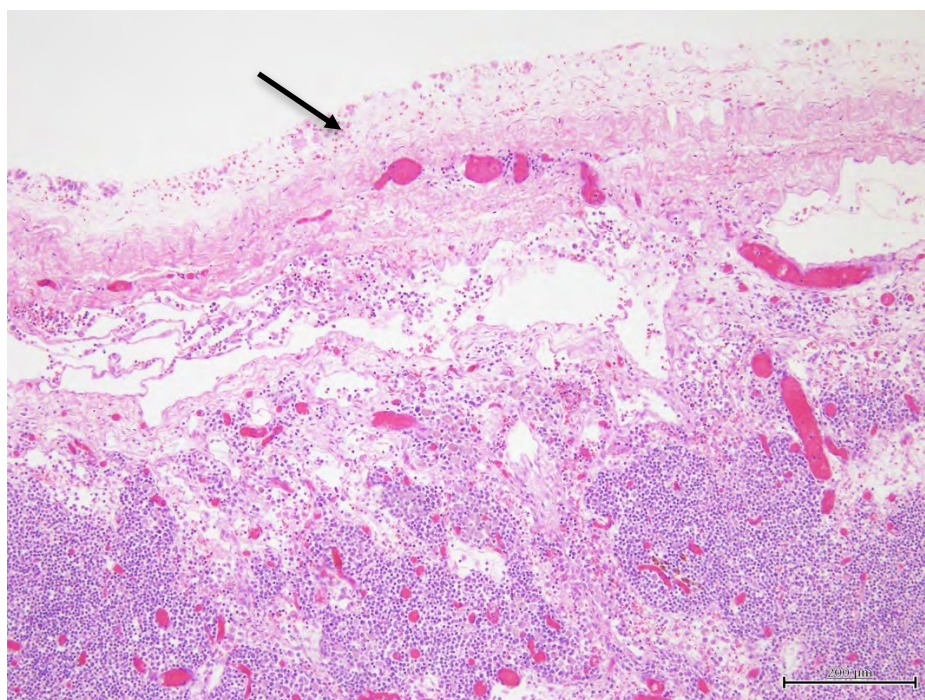


図 159. ニホンツキノワグマ雄 20 歳。嚢胞を構成する腫瘤は厚い結合組織性被膜で覆われ、表層に少数のリンパ球と多数のマクロファージが浸潤していた (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

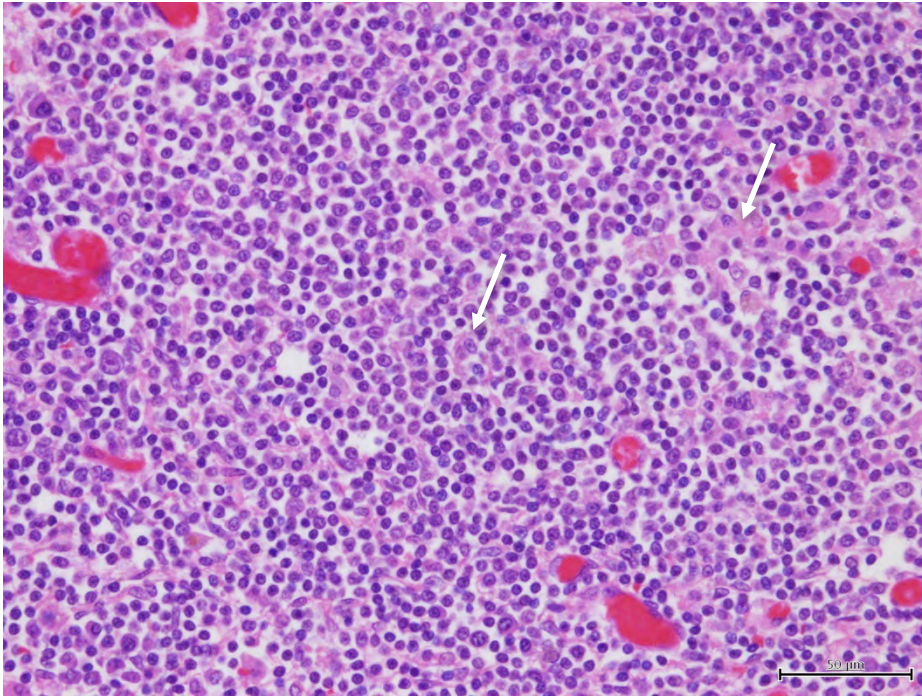


図 160. 同上。腫瘍細胞の核は長円形から類円形、クロマチンがやや豊富で軽度の大小不同がみられたが、強い異型性はみられず、核分裂は乏しかった (→)。
H&E 染色 Bar=50 μ m

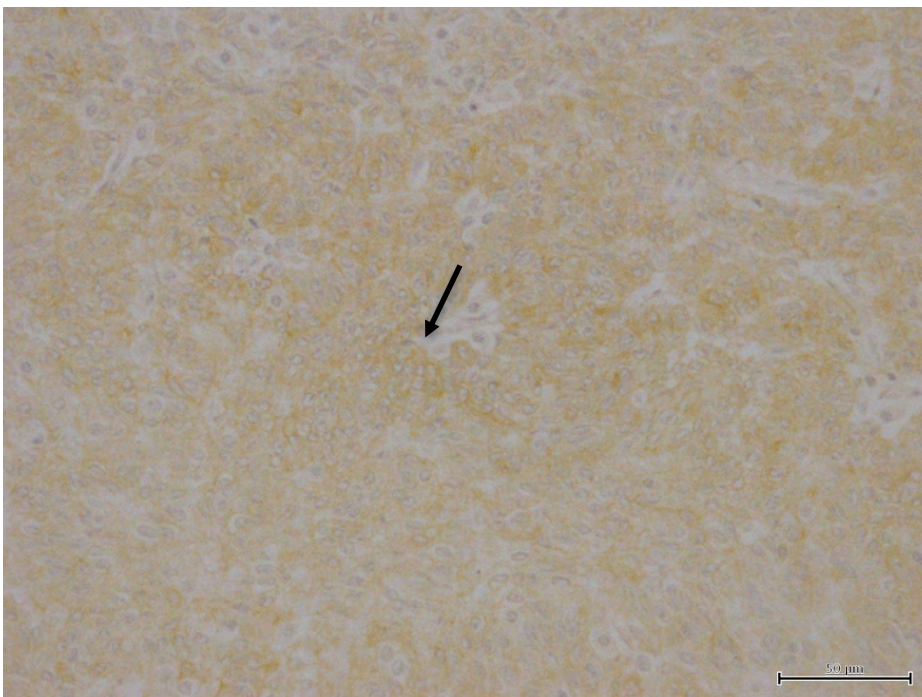


図 161. 同上。腫瘍細胞は cytokeratin に陽性を示した (→)。間接酵素抗体法
Bar=50 μ m

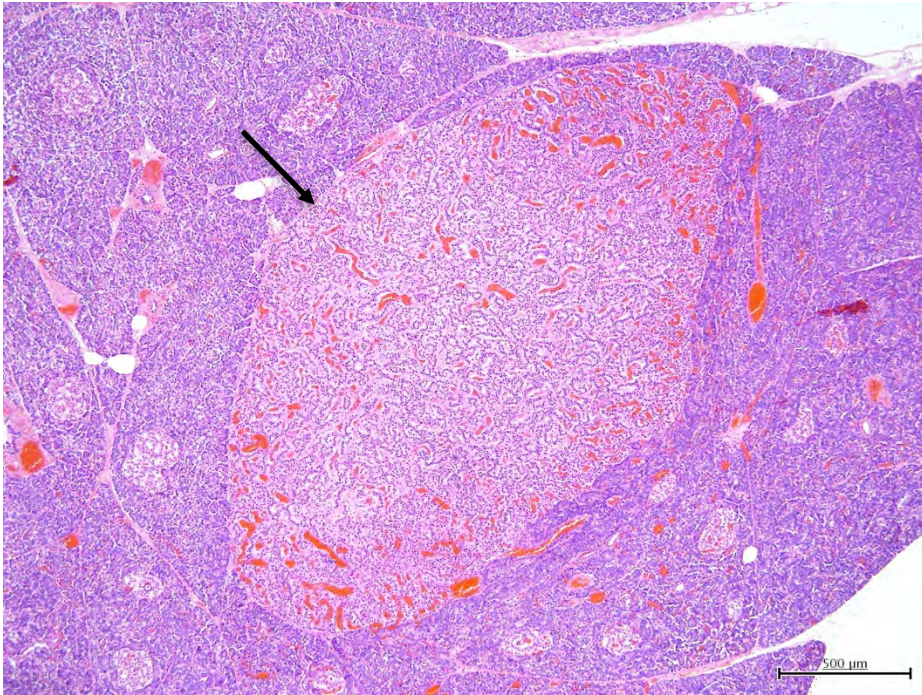


図162. 同上。膵臓では膵島の過形成あるいは過形成が2個形成されていた(→)。
H&E 染色 Bar=500 μ m

3-3-2-1-10 ニホンアナグマ

腫瘍性疾患を発症したニホンアナグマは3例であり、雌が2例、雄が1例であった。剖検時の年齢は15歳、15歳および17歳であった。

ニホンアナグマ雄 15歳の剖検時の体重は6.6kgであった。喉頭蓋の左側に2.5×1.5cm大の脆弱な白色腫瘍が存在し、一部が自壊して黄褐色を呈していた(図163)。喉頭腫瘍部分には不整形で大小不同や核異型の強い扁平上皮細胞が胞巣状から索状の構造を形成して増殖する腫瘍組織がみられた(図164)。腫瘍細胞には大型明瞭な核小体を持つ不整円形の異型核や多くの分裂像がみられ(図165)、腫瘍細胞は既存組織を破壊するように浸潤していた。腫瘍細胞は骨格筋組織内に浸潤し(図166)、リンパ管内に腫瘍細胞塊が浮遊する像もみられた(図167)。腫瘍増殖巣はリンパ節を巻き込んでいた。腫瘍表層自壊部には壊死と炎症が強く起こり、腫瘍細胞間には膠原線維の増殖が豊富で、腫瘍巣辺縁の一部には骨形成が起きていた(図168)。腫瘍細胞は肺に小型の転移増殖巣を複数散在性に形成していたが(図169)、肺以外の臓器に腫瘍細胞の転移はみられなかった。以上の所見より、本例の腫瘍性病変は扁平上皮癌(squamous cell carcinoma)と診断された。

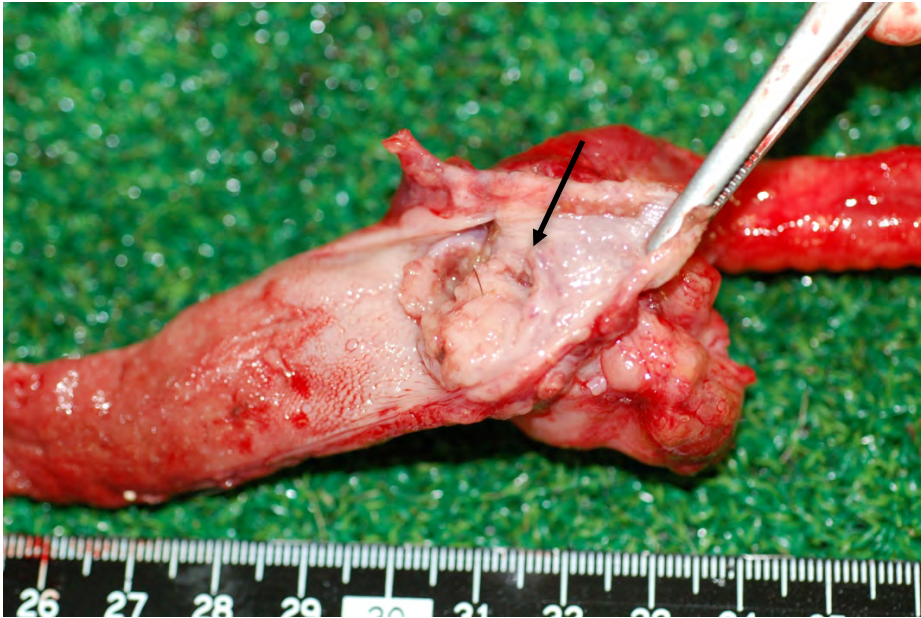


図 163. ニホンアナグマ雄 15 歳。喉頭蓋の左側に 2.5×1.5cm 大の脆弱な白色腫瘍が存在し (→)、一部が自壊して黄褐色を呈していた。

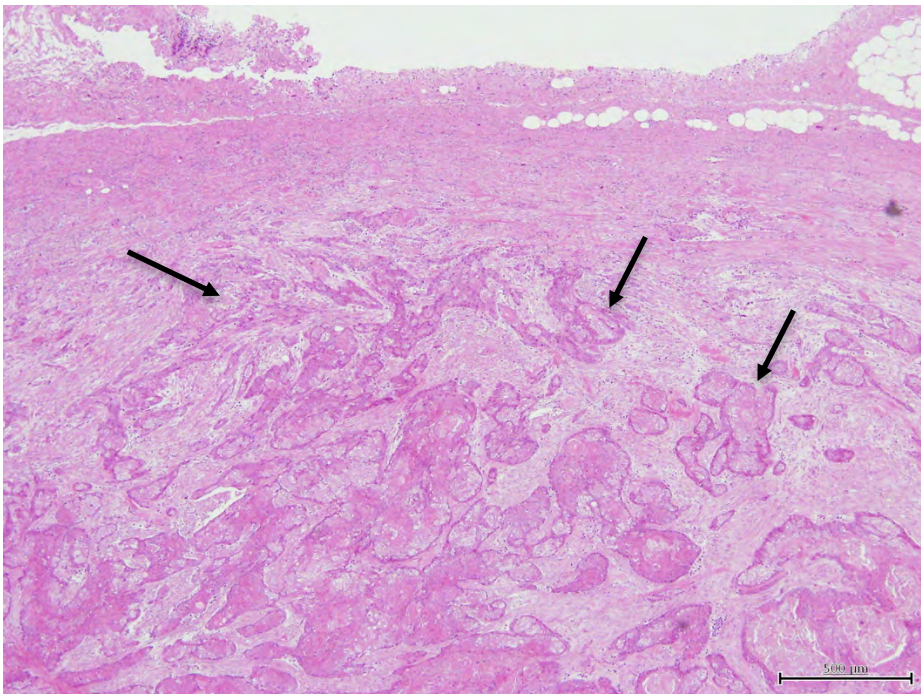


図 164. 同上。喉頭腫瘍部分には不整形で核異型の強い扁平上皮細胞がシート状から索状に増殖する腫瘍組織がみられた (→)。H&E 染色 Bar=500 μm

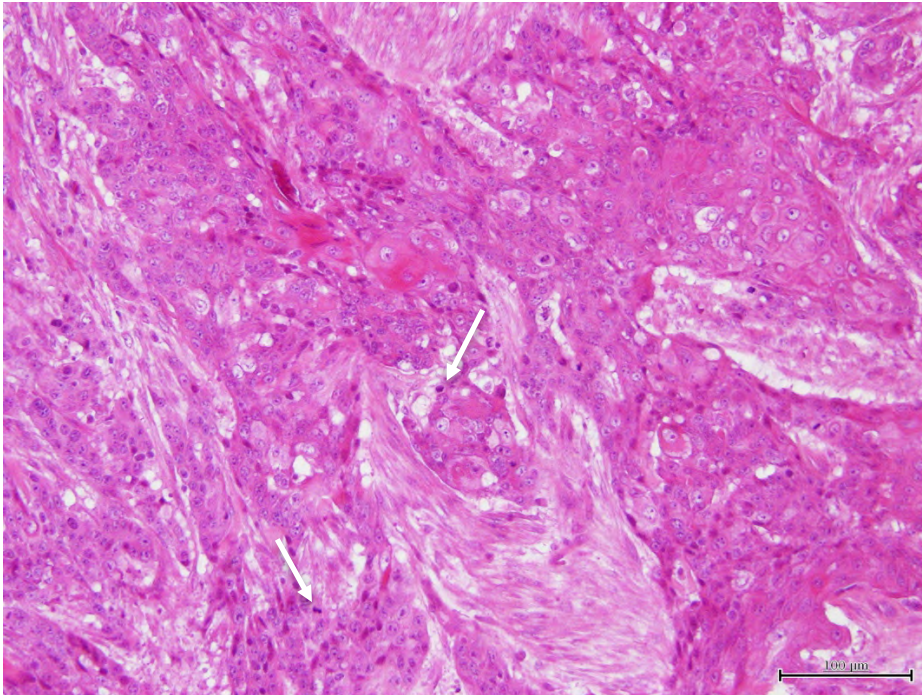


図 165. 同上。腫瘍細胞には大型明瞭な核小体を持つ不整円形の異型核や多くの核分裂像 (→) がみられた。H&E 染色 Bar=100 μ m

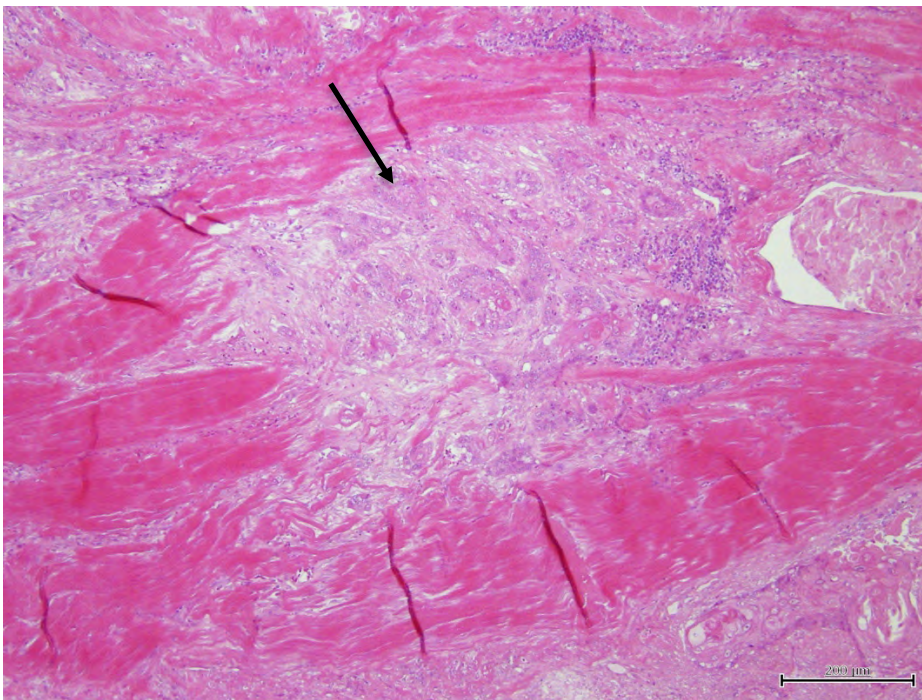


図 166. 同上。筋肉組織内に浸潤する腫瘍細胞 (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

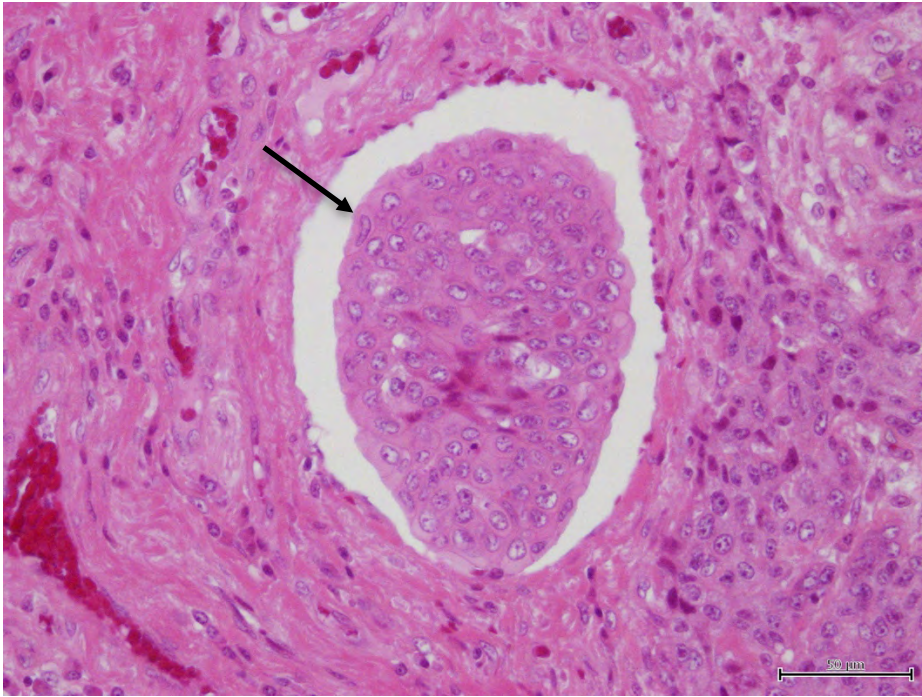


図 167. 同上。リンパ管内に浮遊する腫瘍細胞塊 (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

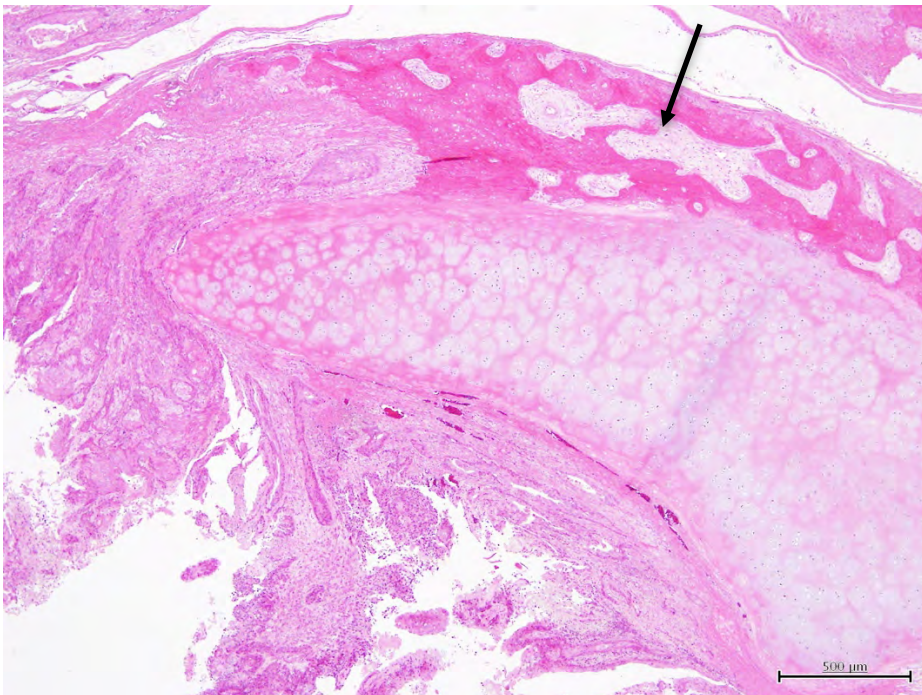


図 168. 同上。腫瘍巣辺縁の一部には骨形成が起きていた (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

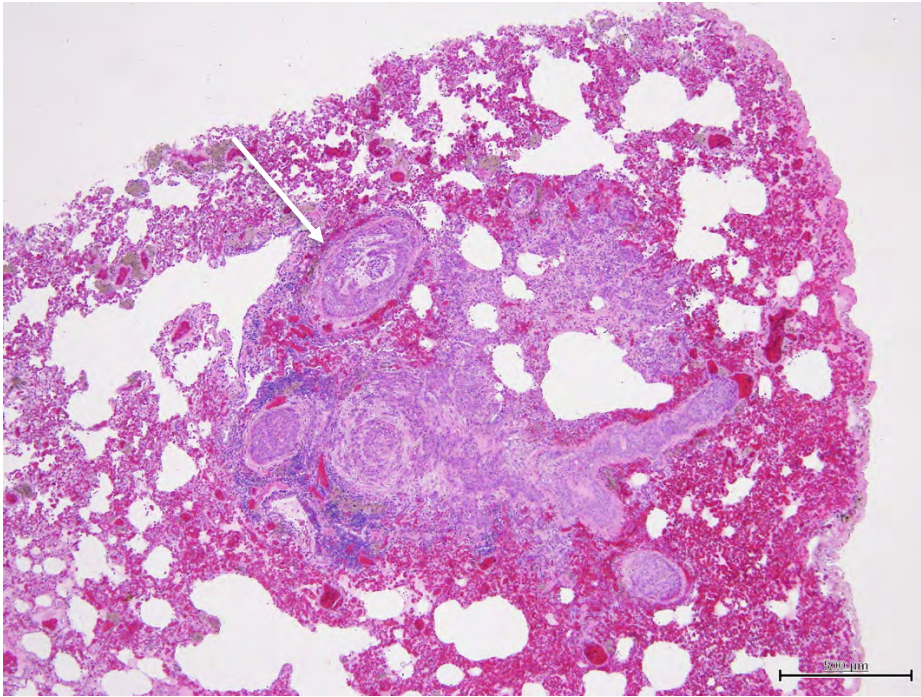


図 169. 同上。腫瘍細胞は肺に小型の転移増殖巣を形成していた (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

ニホンアナグマ雌 15 歳の剖検時の体重は 4.7kg であった。死亡当日の午前中まで活発で食欲もあったが、気温が上昇した午後に突然死した。剖検の結果、肺に重度の鬱血がみられた他は著変が無く、死亡を認めた時点での体温が 41.1°C であった事から、死因は熱中症と判断された。採取した臓器を病理組織学的検査した結果、膵臓に膵島細胞の小増殖巣が一つみられ、膵島腫瘍と判断されたが良悪については不明であった。

ニホンアナグマ雌 17 歳の剖検時の体重は 4.9kg であった。慢性の食欲不振から食欲廃絶となり、最終的には呼吸困難を呈して死亡した。剖検の結果、肺は左右ともに出血がみられ、甲状腺が腫大して副腎は萎縮していた。病理組織学的検査の結果、甲状腺は左右とも小型の濾胞が多数みられ、内腔には少量のコロイドが貯留していた。異型性を示す成分はみられず、周囲組織の圧排像は明らかではなかった。片側副腎では皮髄境界部付近に異型性の乏しい立方から類円形の上皮細胞が多数の腺管を形成していた。以上の所見より、本例には甲状腺腫と副腎皮質腺腫がみられたと判断された。

上記の 2 例については、病理組織標本が保管されておらず、また肉眼病変の画像記録も無いことから、本章で画像を示す事ができなかった。

3-3-2-1-11 ハクビシン

ハクビシンの腫瘍症例は 16 歳雌の 1 例のみであり、診断時の体重は 3.5kg であった。食欲不振と陰部からの出血がみられ、生殖器系の疾患を疑って卵巣子宮摘出を実施した。摘出された卵巣付近には白色の大型腫瘍が観察され(図 170)、子宮内膜は乳頭状に肥厚していた(図 171)。片側の子宮角先端付近の間膜先端に大小複数の腫瘍結節が近接して認められ(図 172)、結節は卵巣近くにまで形成されていたが、結節と卵巣子宮に直接的な連続性はみられなかった。腫瘍細胞は不整円形の大型異型核を持つ細胞で胞巣や索状構造を主体に形成し、腺腔を形成する細胞が存在する領域もみられた(図 173)。核小体は明瞭で核分裂像は多く認められた(図 174)。腫瘍細胞間に結合組織間質が豊富な領域がみられ、腫瘍細胞は卵管間膜や卵巣基部の間膜に浸潤し、リンパ管内に腫瘍細胞が侵入する像もみられた(図 175)。卵巣の実質や子宮の筋層、内膜に腫瘍細胞が浸潤する像は認められなかった。対側の卵管間膜や卵巣基部の間膜にも類似した形態の腫瘍細胞の小型増殖巣が散在性に複数みられ、子宮角中間付近の間膜表層にも小型の増殖巣が形成されていた。左右卵巣には大型の黄体が複数形成されていた。子宮は内膜全体にわたって内膜腺が大小に拡張して肥厚し、筋層内に内膜組織が軽度伸展している箇所も多数みられた。以上の所見より、片側子宮角先端に認められた腫瘍は卵管由来の癌の可能性が考えられ、子宮には内膜症と腺筋症が起きていたと判断された。本例の腫瘍は浸潤性が強く、脈管浸潤や対側子宮角への転移が起きている事から、悪性度は強いと判定された。手術から 8 か月後に化膿性脳炎で死亡した際、腹腔内には病変はみられなかった。



図 170. ハクビシン雌 16 歳。卵巣付近にみられた白色の大型腫瘍 (→)。

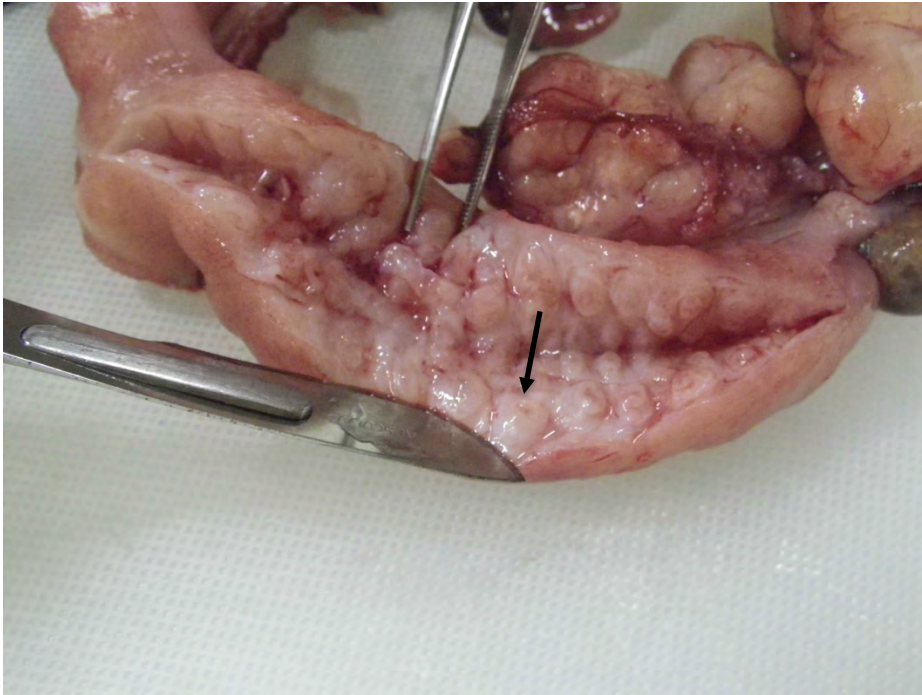


図 171. 同上。子宮内膜は乳頭状に肥厚していた (→)。

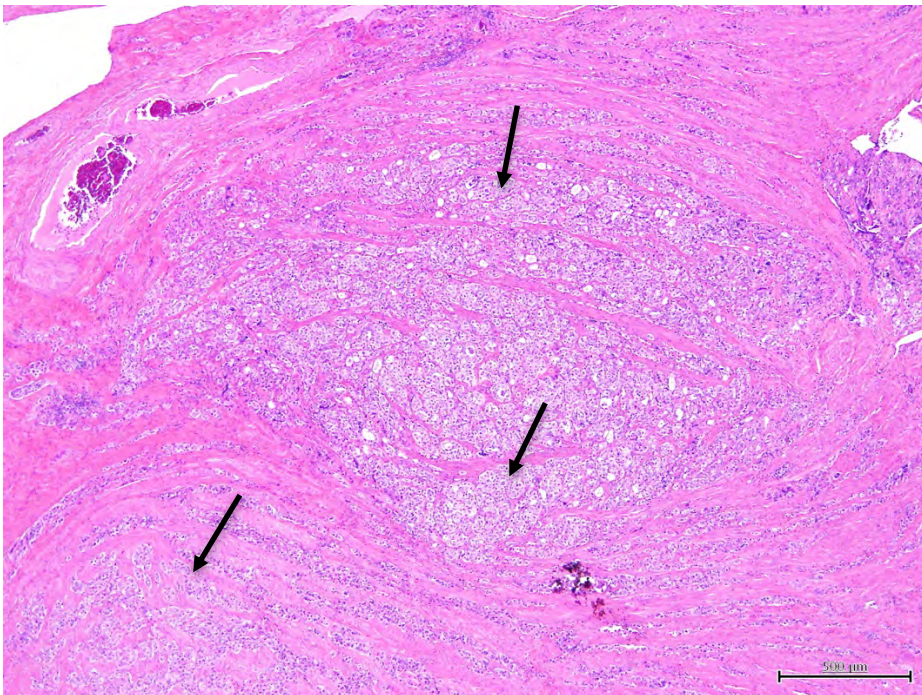


図 172. 同上。片側の子宮角先端付近の間膜先端に大小複数の腫瘍結節が認められた (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

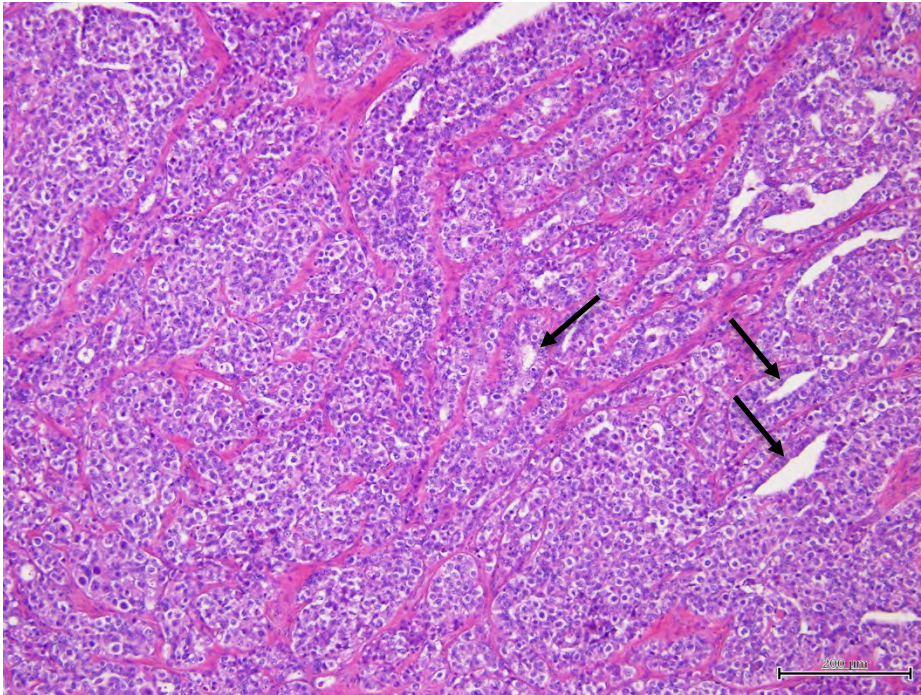


図 173. 同上。腫瘍細胞は不整円形の大型異型核を持つ細胞で胞巣や索状構造を主体に形成し、腺腔を形成する細胞もみられた (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

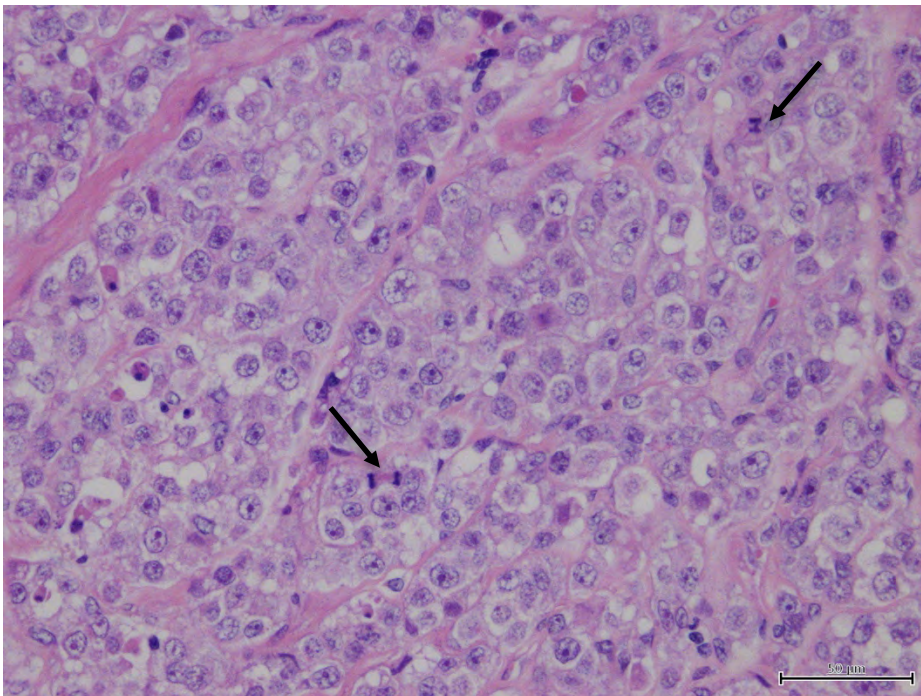


図 174. 同上。核小体は明瞭で核分裂像は多く認められた (→)。H&E 染色 Bar=50 μ m

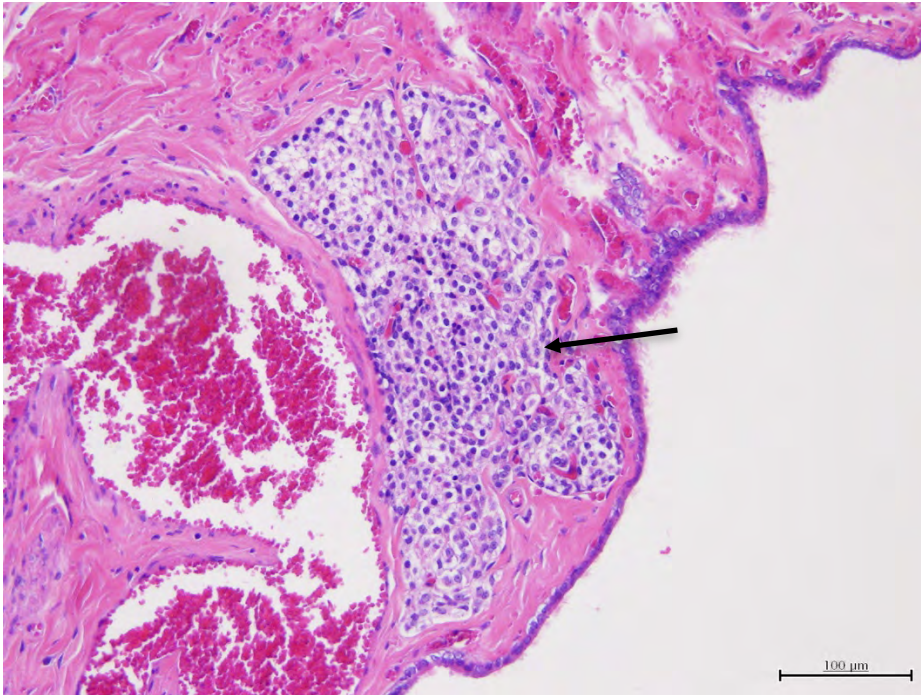


図 175. 同上。リンパ管内に腫瘍細胞が侵入する像もみられた (→)。H&E 染色
Bar=100 μm

3-3-2-2 霊長目

3-3-2-2-1 ニシチンパンジー

ニシチンパンジーの腫瘍症例は 30 歳雄の 1 例のみであり、診断時の体重は不明であった。左大腿内側に 10×5cm 大で 3cm 程度隆起する腫瘍が認められ、麻酔下で摘出したところ、皮下組織に癒着する様に存在する脂肪組織様腫瘍であった。病理組織学的には全体が成熟脂肪組織で構成された腫瘍巣 (図 176) で、表層は多結節状を呈していた。組織上では結節を囲むように結合組織の薄い被膜構造が存在していた。結節深部にも薄い被膜様構造が部分的にみられた。悪性所見を示す成分の増殖や浸潤は認められなかった。以上の所見より、本例の大腿内側部病変は脂肪腫 (lipoma) と診断された。

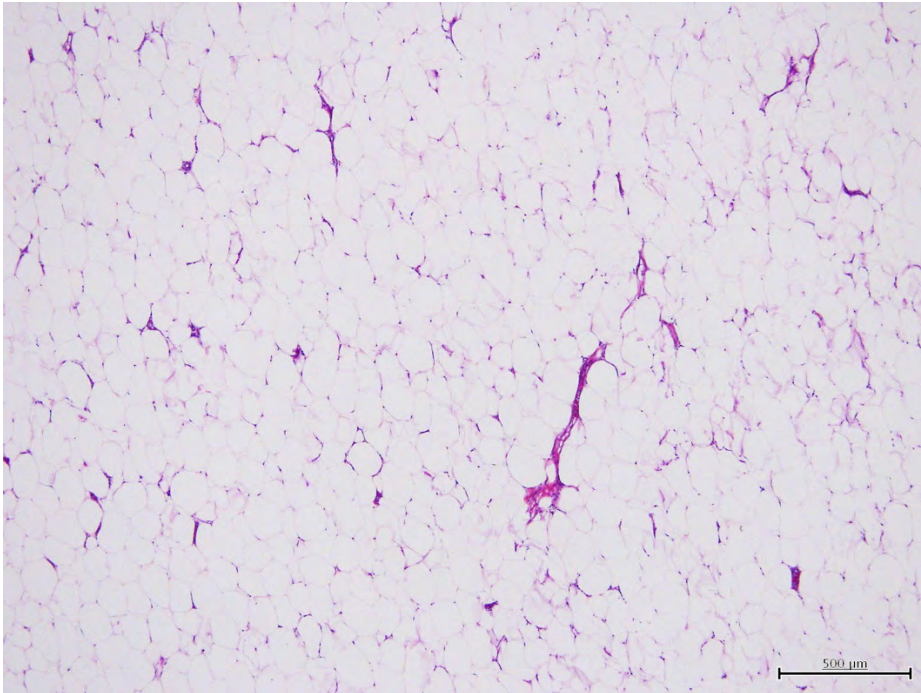


図 176. ニシチンパンジー雄 30 歳。全体が成熟脂肪組織で構成された腫瘍巣。
H&E 染色 Bar=500 μ m

3-3-2-2-2 ハイイロウーリーモンキー

ハイイロウーリーモンキーの腫瘍症例は 24 歳雄の 1 例のみであり、診断時の体重は 5.6kg であった。下痢、嘔吐、食欲不振の後に死亡し、腹腔内には赤褐色腹水が 100ml 以上貯留していた。肝臓には大小の腫瘍が観察されて腹膜と癒着し、胃小弯、十二指腸、膵臓は大型腫瘍に巻き込まれる様に癒合していた。胃幽門側には大型腫瘍が存在し、脾臓はその内部に埋没していた。骨盤腔内は大型腫瘍で充満し、直腸および膀胱は圧排されていた。肝臓組織は結合組織性の塊に移行し、結合組織間に胆管様構造や細胞質の広い腺細胞の集団が各所に広がる像が観察された。本例の腹腔内および骨盤腔内の諸臓器にみられた腫瘍は同様な腫瘍細胞より構成される腫瘍巣であり、病理組織学的所見より本例は強い結合組織増生を伴った肝細胞癌と診断された。しかしながら、本例の病理組織標本は保管されておらず、また肉眼病変の画像記録も無いことから、本章で画像を示す事ができなかった。

3-3-2-2-3 シシオザル

シシオザルの腫瘍症例は 25 歳雌の 1 例のみであった。本例は当初、胸部皮膚に 2.0×2.5cm 大の腫瘤が発見された為に麻酔下で摘出を実施した (図 177)。病理組織学的検査の結果、腫瘤内には同じ形態の腫瘍細胞が増殖巣を形成しており、病巣は多結節性で真皮から皮下組織深部にかけて増殖巣が形成されていた。腫瘍細胞は大小不同を示す不整円形で、シート状に増殖して細胞間はやや密であった (図 178)。腫瘍細胞間には変性物質を貪食したマクロファージが少数散在していた。腫瘍細胞の核は大型不整円形で大小不同を示し、巨核細胞も少数みられた。大型明瞭な核小体を 1~2 個有し、核分裂像は豊富に観察された (図 179)。腫瘍細胞結節周囲にリンパ球や好酸球が少数集簇している像も多数みられた。筋肉内には腫瘍細胞が脈管内腔に充満する像が複数みられた。腫瘍細胞は免疫染色で *cytokeratin* に陰性を示した。本腫瘍の組織像は稀であると判断され、発生部位が近いことから乳腺腫瘍も疑ったが免疫染色の結果否定された。本腫瘍細胞の形態は核がかなり大型で明瞭な核小体を持ち、シート状に増殖する事と増殖巣の形成状態がやや特異的であり、周囲に正常なリンパ球が浸潤している点も一般的なリンパ腫と異なっていたが、形態学的特徴を総合的に判断してリンパ腫 (lymphoma) と診断された。筋肉内に多くの脈管浸潤像が見られたことより、内臓など他の部位に発生した腫瘍が皮膚転移病巣を形成していた可能性も考えられた。



図 177. シシオザル雌 25 歳。胸部皮膚にみられた 2.0×2.5cm 大の腫瘤 (→)。

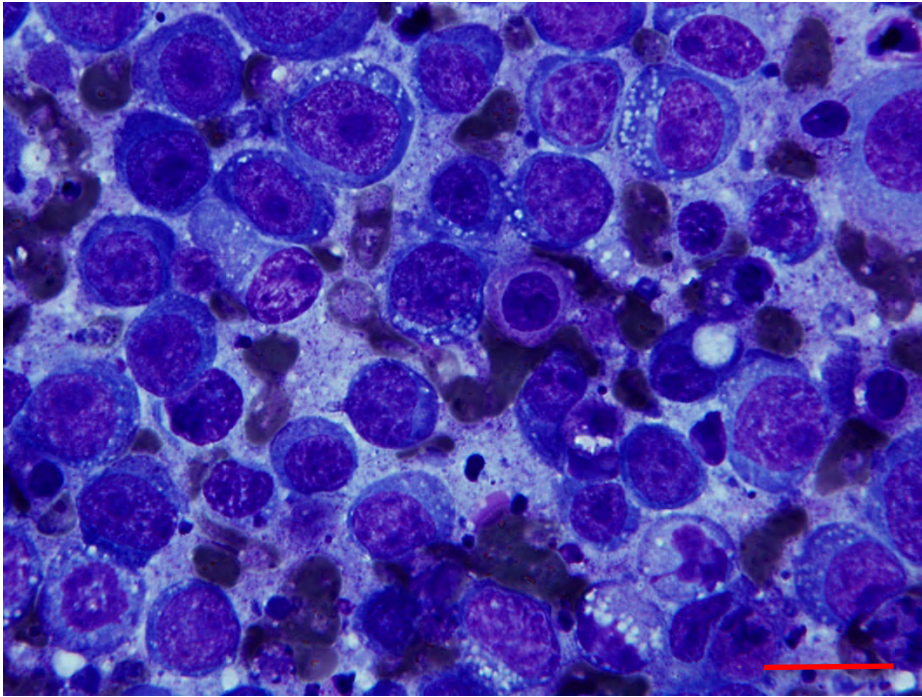


図 178. 同上。腫瘍細胞は大小不同を示す不整円形で、シート状かつ密に増殖している。H&E 染色 Bar=10 μ m

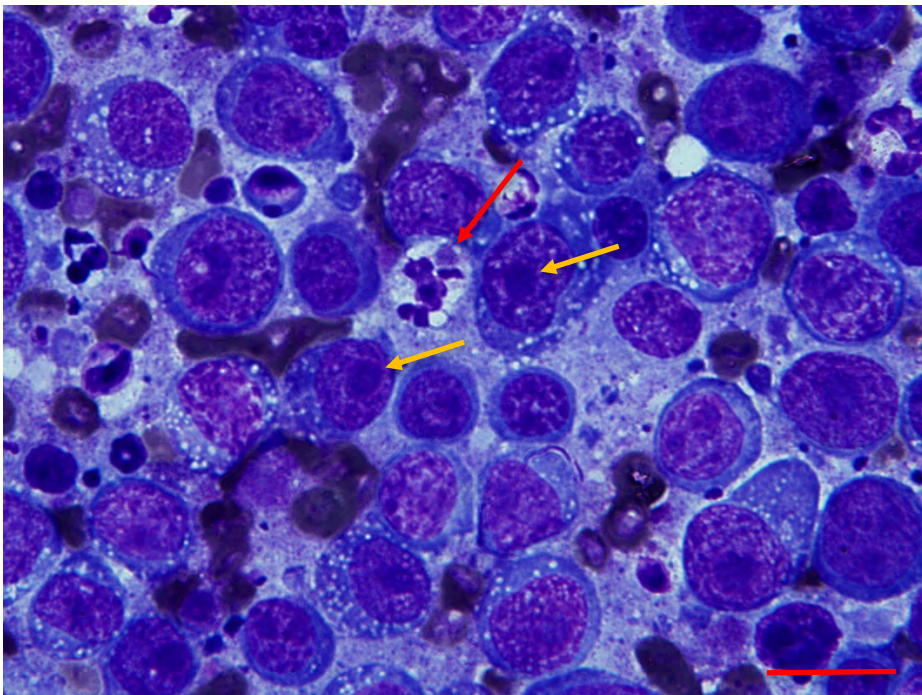


図 179. 同上。大型明瞭な核小体を 1~2 個有し (→)、核分裂像は豊富に観察された (→)。H&E 染色 Bar=10 μ m

本例は、胸部皮膚の腫瘤を切除した約 1 年後に顕著な腹部膨満を呈し、その 3 ヶ月後に死亡した。剖検時の体重は 4.2kg であった。剖検したところ、肝臓はやや硬結感があり横隔膜に癒着していた (図 180)。大網と腸管同士および腹膜は顕著に癒着していた (図 181)。大腸粘膜面には潰瘍が認められ (図 182)、腸間膜リンパ節の腫大も顕著であった。病理組織学的に、肝臓内では静脈内を主体に実質にかけて大小多結節性腫瘤が形成されていた (図 183)。腫瘍巣は膵臓付近の十二指腸では筋層まで (図 184)、大腸の一部では粘膜面まで達しており、腫瘍巣が粘膜面まで達していた大腸粘膜面では潰瘍が認められた。これらの腫瘤内ではやや大型核を有するリンパ球系の異型細胞が多数増殖しており、腫瘍細胞間にはマクロファージを混在していた。腫瘍細胞はわずかな細胞質と大型明瞭な核小体を入れた類円形から類円不整形の異型核を有し、核膜はしばしば濃染していた。核分裂像は少数確認された (図 185)。免疫染色でこれら腫瘍細胞は一部ながら CD3 陽性を示し (図 186)、CD20 には陰性を示した。以上の所見より、本例は T 細胞性リンパ腫 (T-cell lymphoma) と診断された。原発巣は特定に至らなかったが、肝臓内では腫瘍細胞の脈管浸潤がしばしば観察されており、肝臓は転移巣である可能性が高いと思われた。腫瘍の浸潤・転移により腹腔内臓器、殊に消化管が癒着しており、これが腹部膨満を起こして死亡に至ったと考えられる。胸部皮膚に形成されたリンパ腫は腹腔内に発生した T 細胞性リンパ腫の転移巣であったと考えられた。



図 180. シシオザル雌 25 歳。肝臓はやや硬結感があり横隔膜に癒着していた。



図 181. 同上。大網と腸管同士および腹膜は顕著に癒着していた (→)。

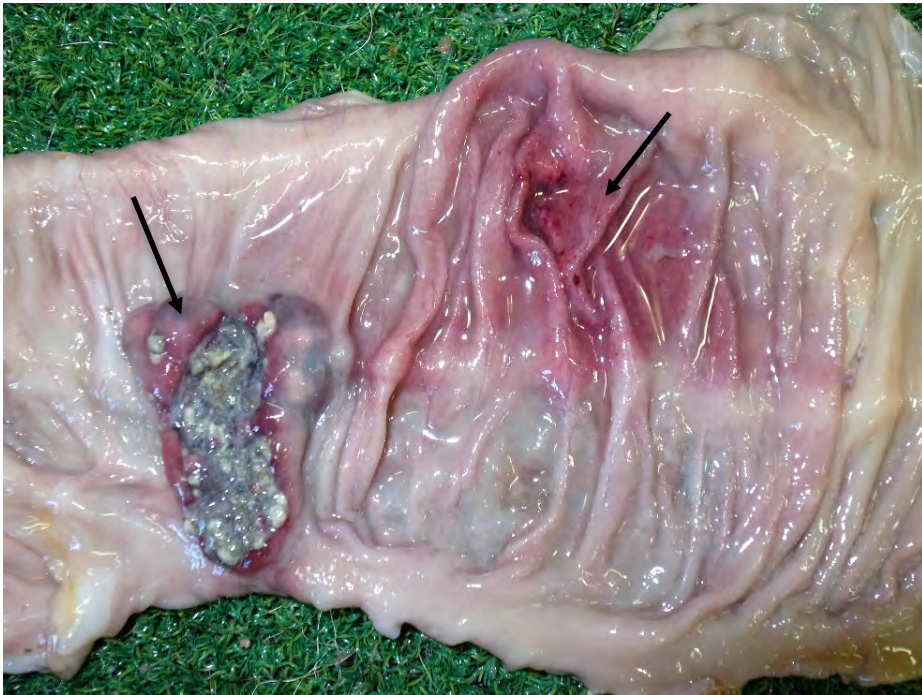


図 182. 同上。大腸粘膜面には潰瘍が認められた (→)。

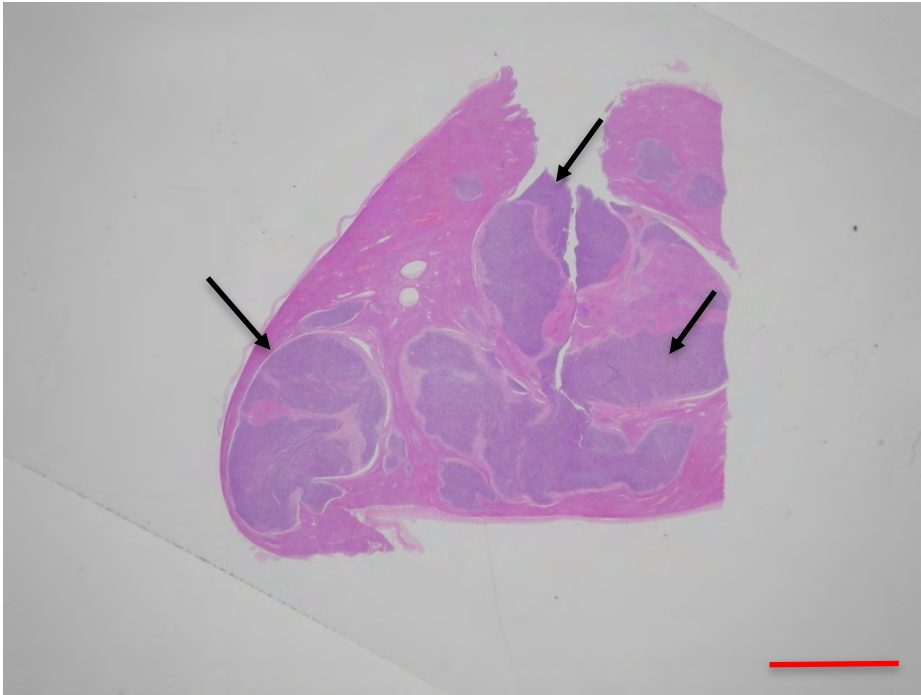


図 183. 同上。肝臓内では静脈内を主体に実質にかけて大小多結節性に腫瘍が形成されていた (→)。H&E 染色 Bar=1.0cm

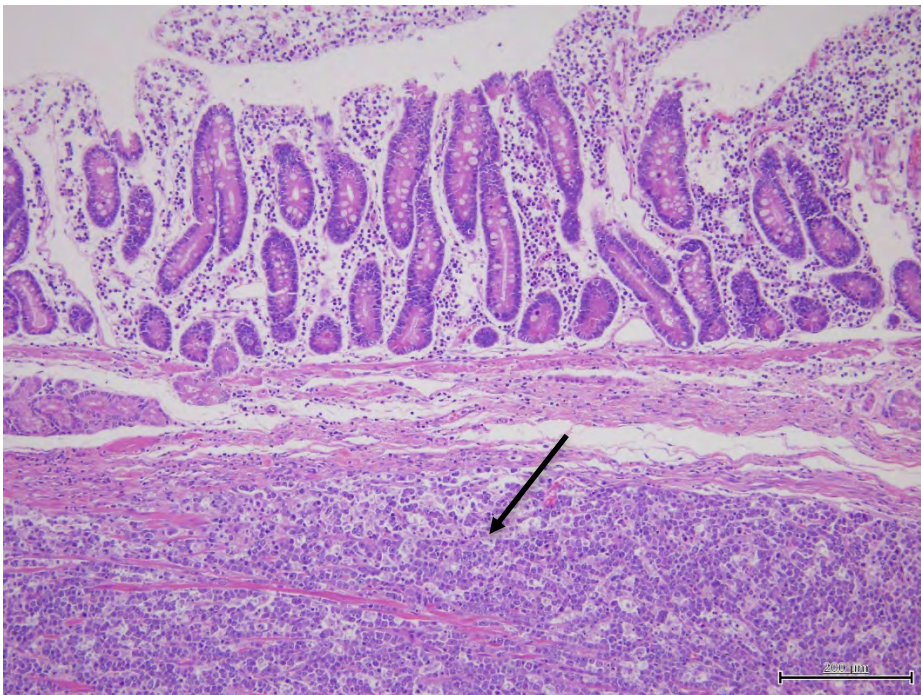


図 184. 同上。十二指腸筋層への腫瘍細胞浸潤を示す (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

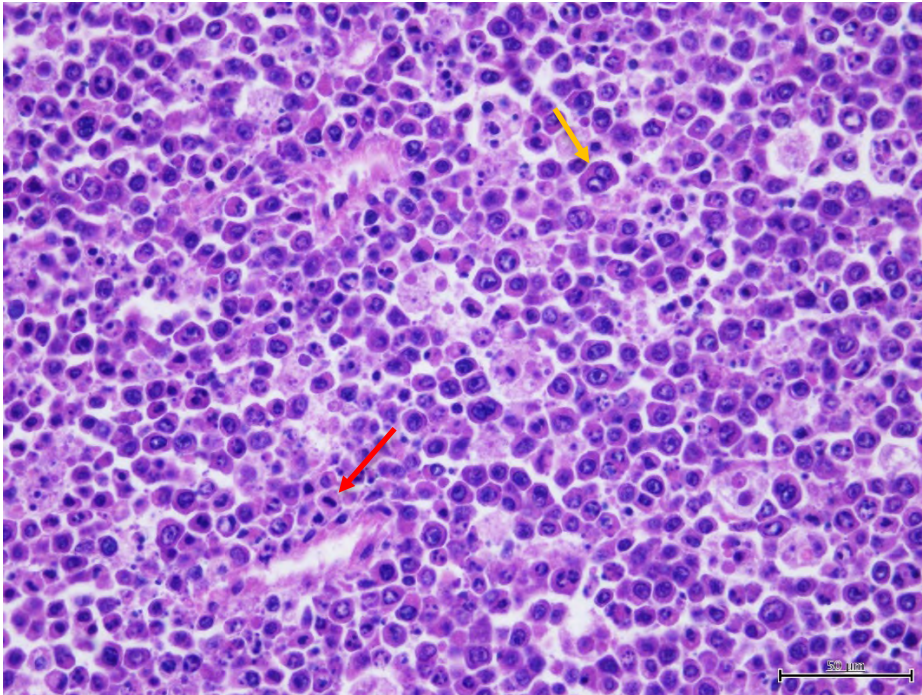


図 185. 同上。わずかな細胞質と大型明瞭な核小体を入れた異型核を持つ腫瘍細胞 (→)。核分裂像は少数確認される (→)。星空像も散見される H&E 染色
Bar=50 μ m

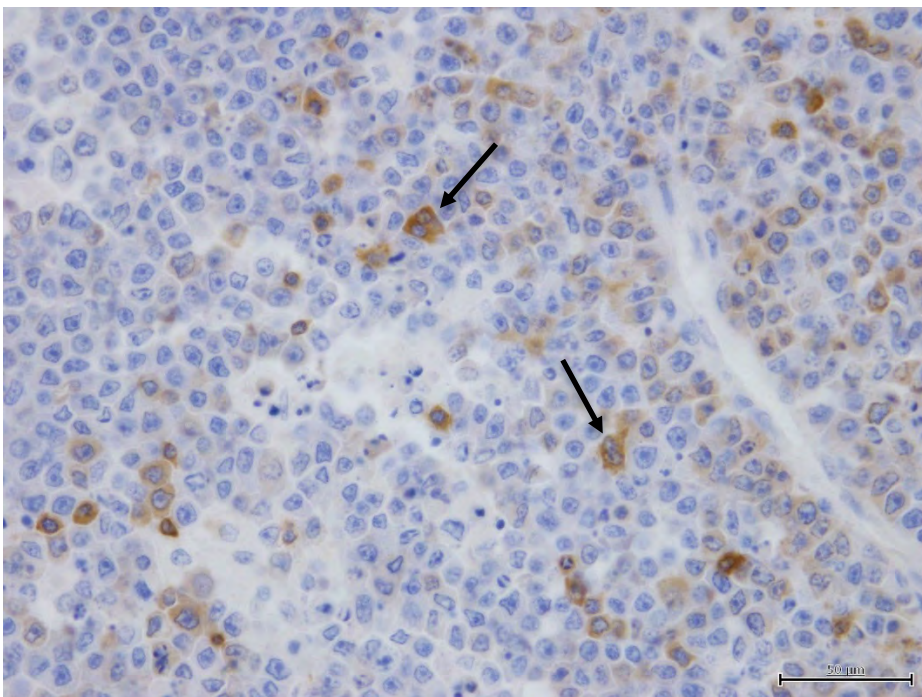


図 186. 同上。免疫染色で CD3 陽性を示す異型細胞 (→)。間接酵素抗体法
Bar=50 μ m

3-3-2-2-4 チベットモンキー

腫瘍性疾患を発症したチベットモンキーは2例であり、雄雌それぞれ1例ずつであった。剖検時のそれぞれの年齢は20歳および30歳であった。

チベットモンキー雄20歳の剖検時の体重は10.8kgであった。右上腹部に腫瘍が触知されるようになり、ガス貯留により腹部膨満を呈して呼吸切迫となり死亡した。剖検の結果、肝臓は顕著に腫大し、右葉に大型腫瘍が形成されていた。病理組織学的検査の結果、肝臓の腫瘍部には大きさの異なる胞巣状細胞集団や腺構造をみせる部位が観察された(図187)。嚢胞状に拡張した箇所では腺細胞が内面を覆っていた(図188)。腫瘍細胞は類円形から不整形で、核に明瞭な大小不同が観察され多核の細胞も認められた。細胞分裂像はごく少数みられた。以上の所見より、本例の肝臓にみられた腫瘍は肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)と診断された。

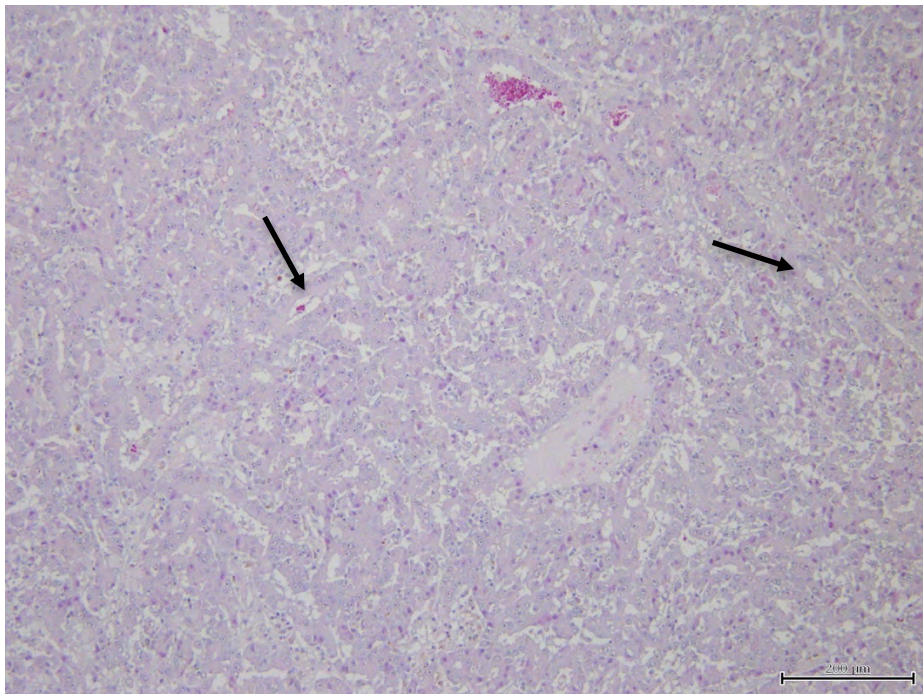


図187. チベットモンキー雄20歳。大きさの異なる胞巣状細胞集団や腺構造(→)をみせる部位が観察された。H&E染色 Bar=200 μm

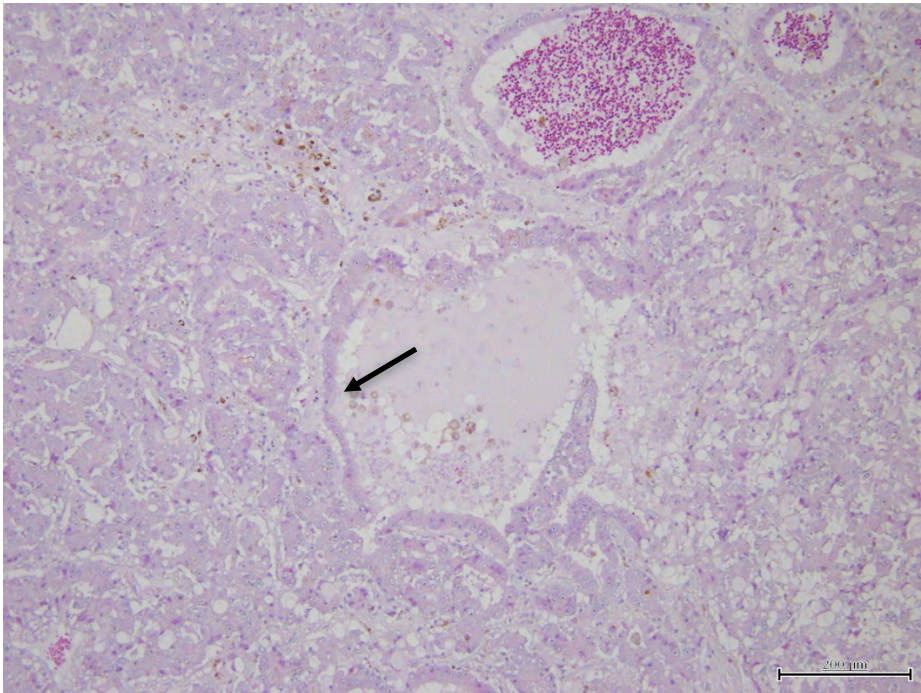


図 188. 同上。嚢胞状に拡張した箇所では腺細胞が内面を覆っていた(→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

チベットモンキー雌 30 歳の剖検時の体重は 7.8kg であった。腹部が顕著に腫大していたので麻酔下で試験開腹したが、子宮の腹膜他への癒着が高度であり、無処置のまま閉腹した。本例はその後に死亡した。剖検の結果、子宮体は暗赤色を呈する大型腫瘤を伴って顕著に腫大し、大腸および腹膜と癒着していた(図 189)。肺の左前葉には径約 1.0cm 大の白色結節が観察された(図 190)。病理組織学的に、子宮体部の腫瘤部では子宮内膜を主体に筋層および漿膜面にかけて、類円形から類円不整形を呈する異型細胞が充実性に増殖し、大小多数の小葉が形成されていた(図 191)。腫瘍細胞は大小不同を示す細胞質と大型明瞭な核小体を入れた類円形の異型核を有していた。腫瘍細胞の核異型は顕著で、核分裂像は豊富に観察された(図 192)。巨核や多核の腫瘍細胞の混在や扁平上皮細胞への分化像もみられた(図 193)。腫瘍組織ではしばしば出血壊死が認められた(図 194)。子宮体で認められた腫瘍性組織は肺左前葉(図 195) および肝臓外側右葉(図 196) に小さな腫瘍巣を形成していた。これら転移巣でも広範囲の壊死が観察された。以上の所見より、本例の子宮体に認められた腫瘍性病変は子宮内膜腺癌(endometrical adenocarcinoma)と診断された。比較的顕著な出血壊死と肺・肝

臓への転移を伴っており、子宮内膜腺癌の進行が直接的な死因となった可能性が高い。

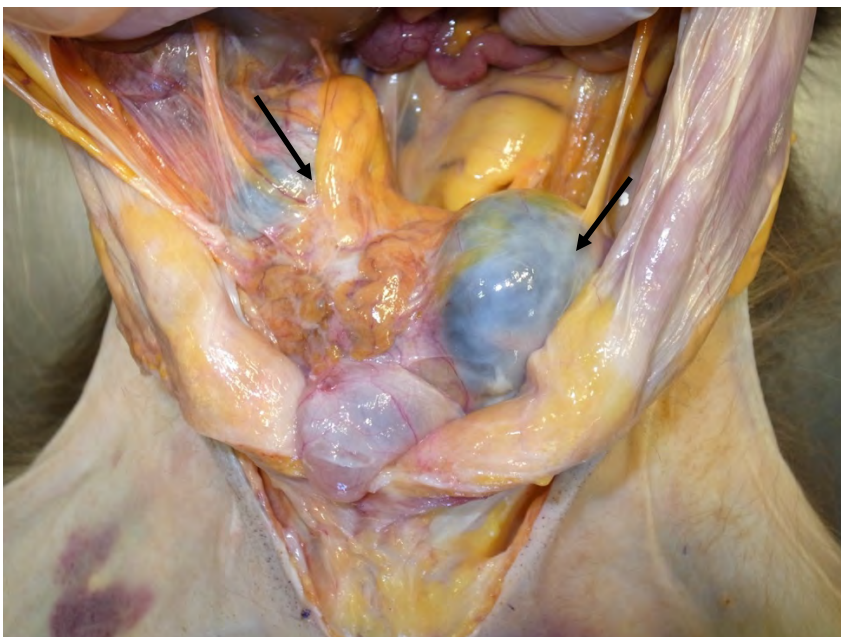


図 189. チベットモンキー雌 30 歳。子宮体は暗赤色を呈する大型腫瘍を伴って顕著に腫大し (→)、大腸および腹膜と癒着していた。



図 190. 同上。肺の左前葉には径約 1.0cm 大の白色結節が観察された (→)。

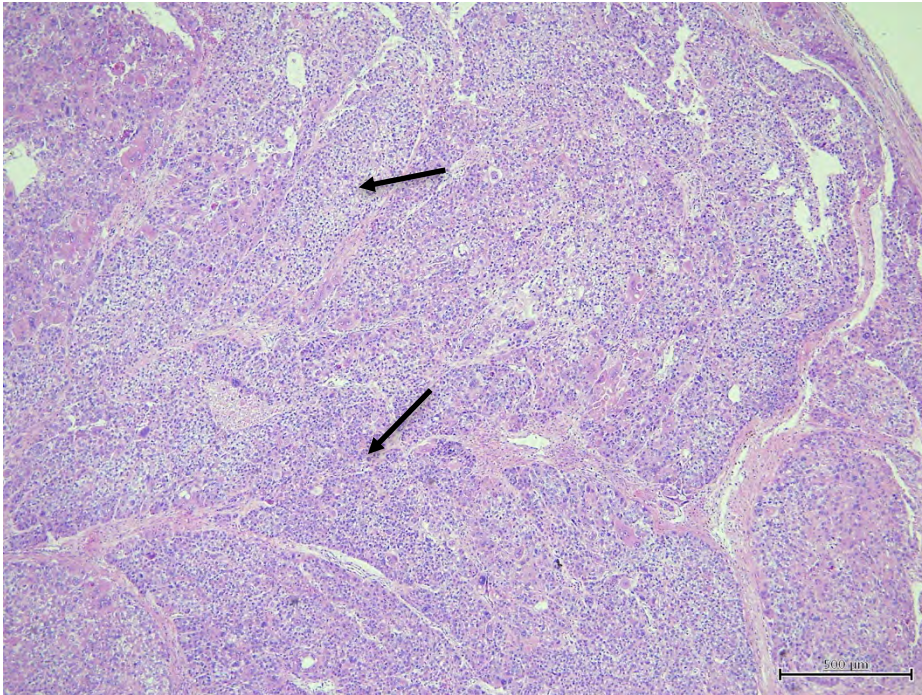


図 191. 同上。子宮体部では子宮内膜から漿膜面にかけて異型細胞が充実に増殖して多数の小葉が形成されていた (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

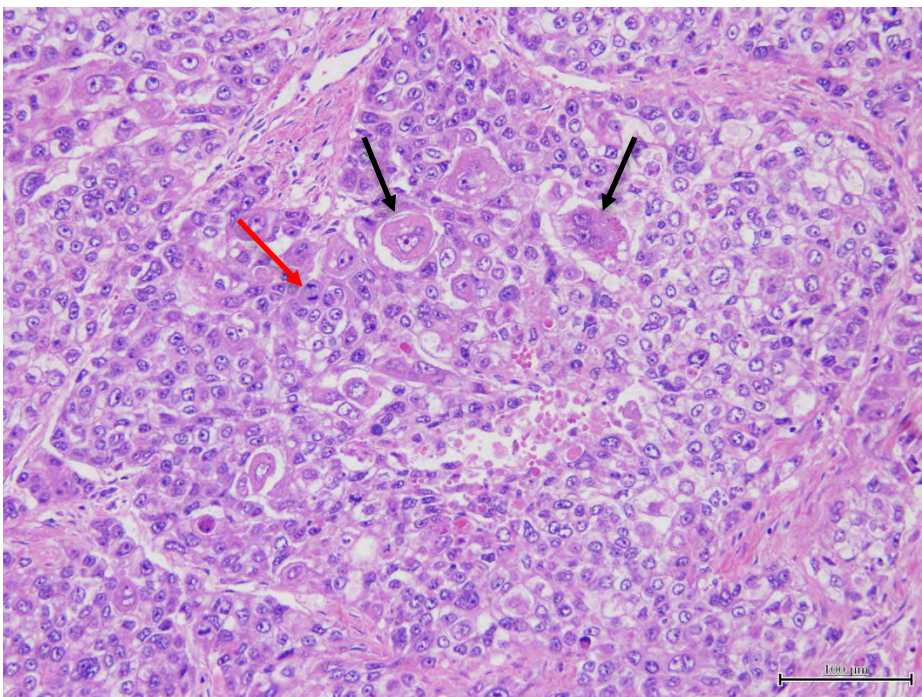


図 192. 同上。腫瘍細胞の顕著な核異型 (→) および核分裂像 (→) を示す。H&E 染色 Bar=100 μ m

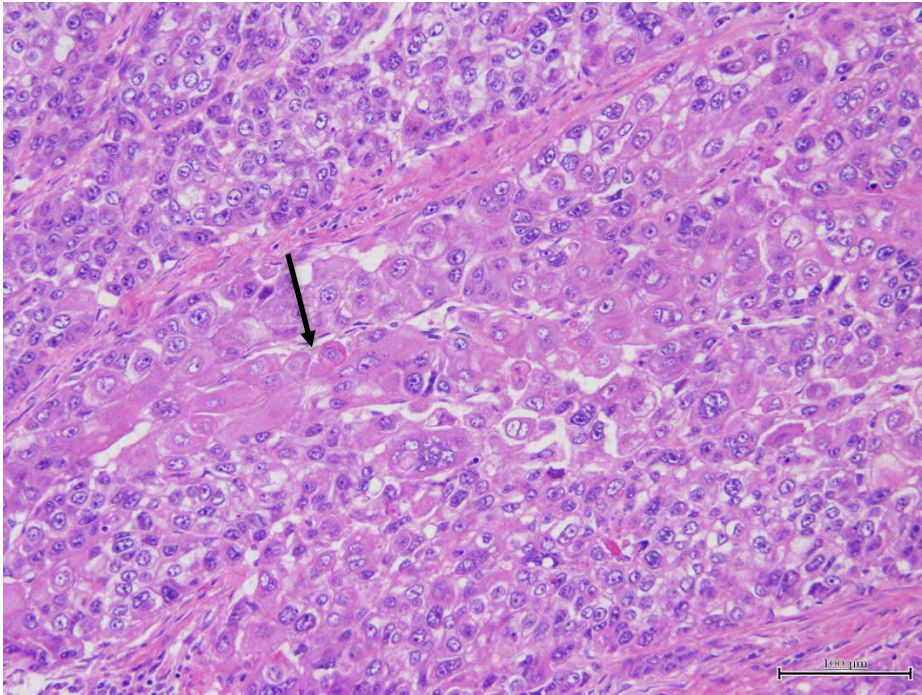


図 193. 同上。腫瘍細胞の扁平上皮細胞への分化像を示す (→)。H&E 染色
Bar=100 μ m

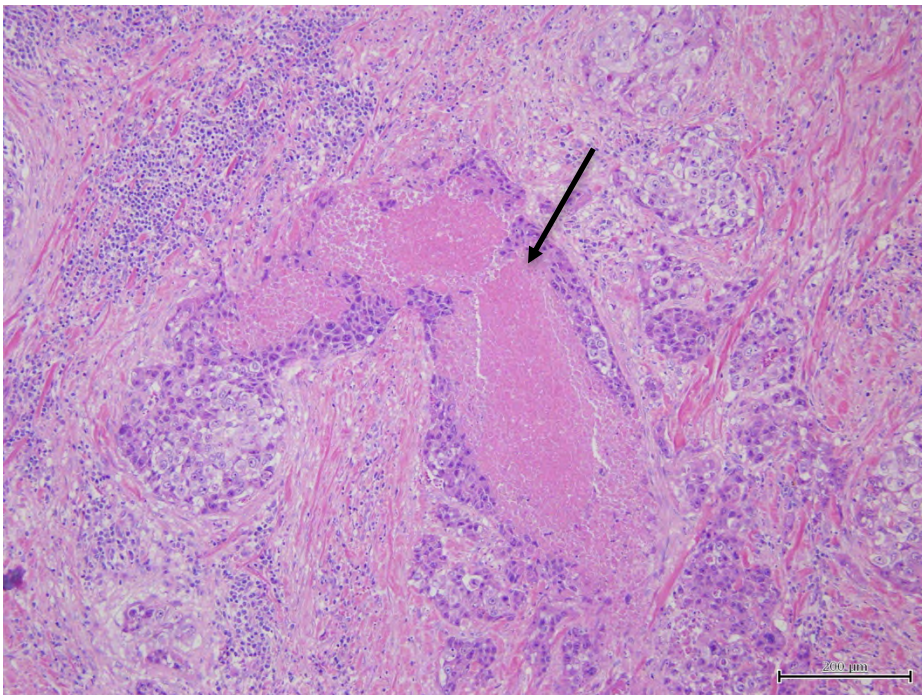


図 194. 同上。腫瘍組織ではしばしば出血壊死が認められた (→)。H&E 染色
Bar=200 μ m

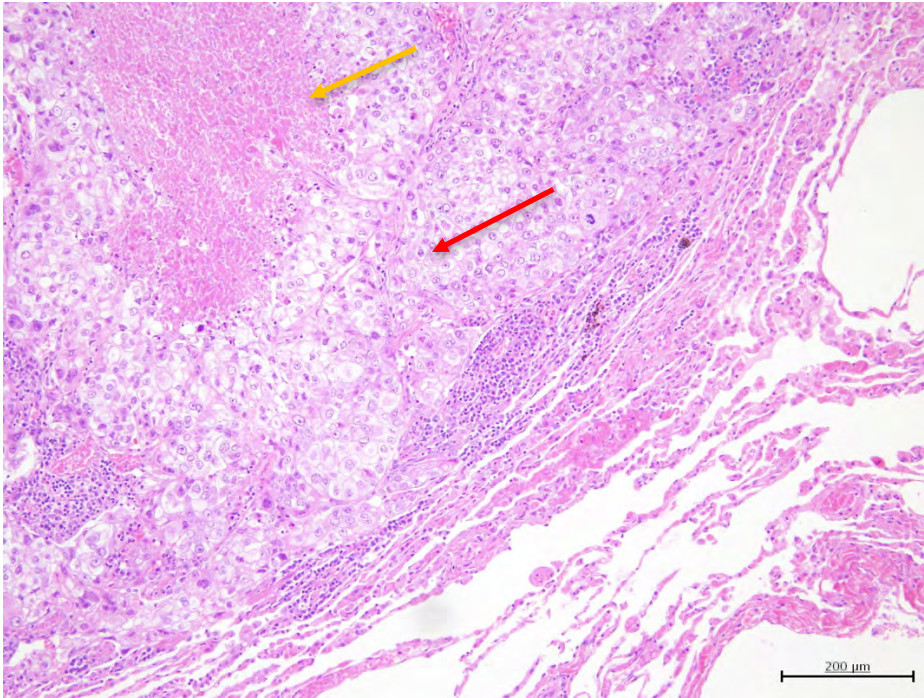


図 195. 同上。肺左前葉における壊死部 (→) を伴う転移腫瘍組織 (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

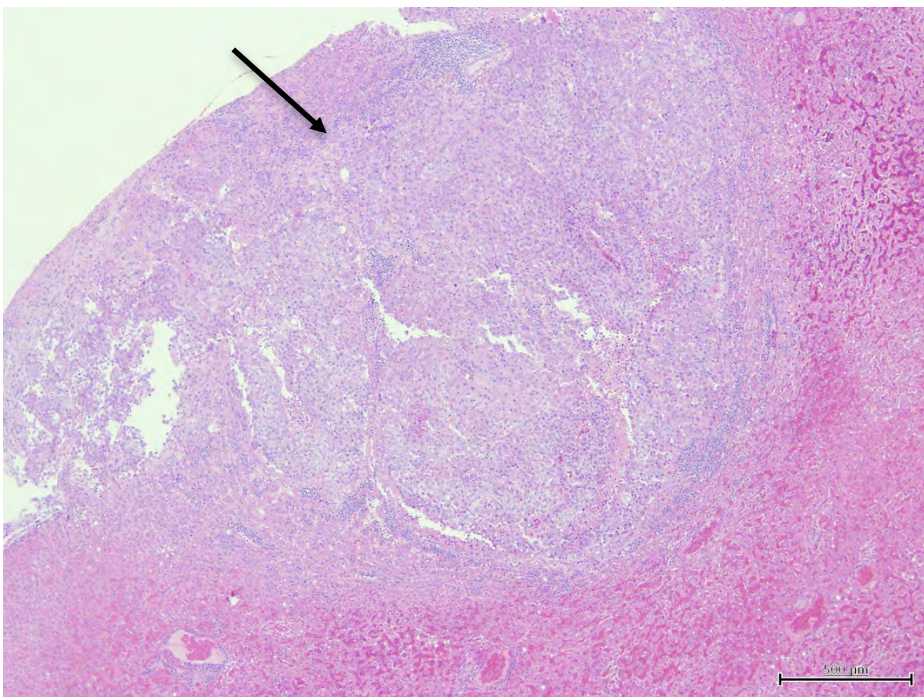


図 196. 同上。肝臓外側右葉における転移腫瘍組織 (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

3-3-2-2-5 ニホンザル

腫瘍性疾患を発症したニホンザルは 2 例であり、どちらの個体も雌であった。剖検時のそれぞれの年齢は 34 歳および 15 歳であった。

ニホンザル雌 34 歳の剖検時の体重は 7.0kg であった。剖検時、脾臓は顕著に腫大してダルマ状の外観を呈していた。片側の球状部には多くの器質化したような組織が散在していた。腫大した脾臓には貧弱なリンパ濾胞も散在するが、赤脾髄は類円形から長円形の核を持つ、細胞質が不明瞭な細胞が増殖していた (図 197)。細胞間には小空隙が多く、赤血球を入れる箇所が多く認められた (図 198)。以上の所見より、本例の脾臓にみられた腫瘍性病変は血管肉腫 (hemangiosarcoma) と診断された。

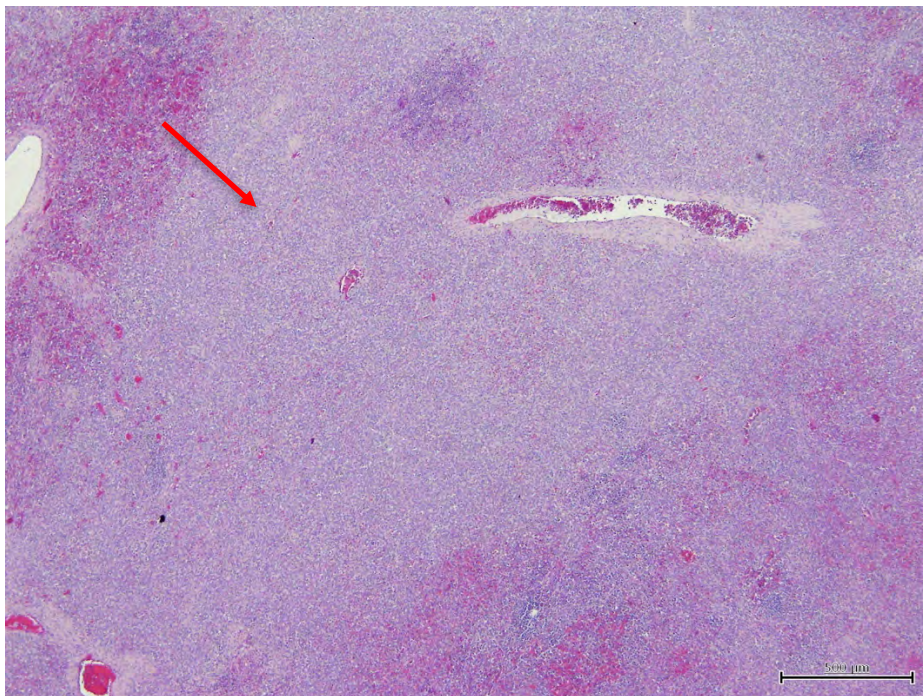


図 197. ニホンザル雌 34 歳。赤脾髄は類円形から長円形の核を持つ、細胞質が不明瞭な細胞が増殖していた (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

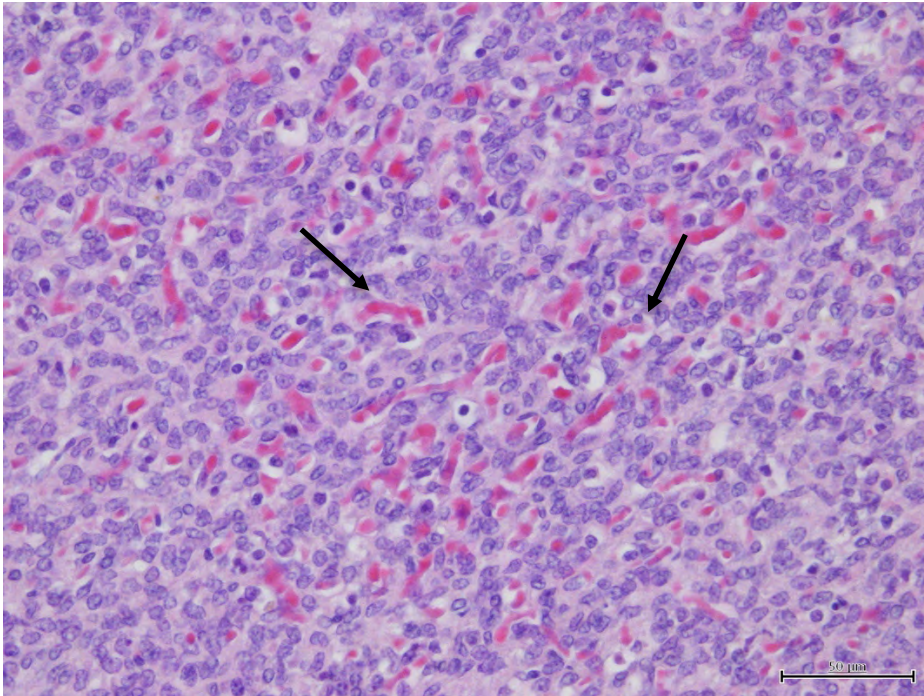


図 198. 同上。腫瘍細胞間にみられた赤血球を入れる小空隙 (→)。H&E 染色
Bar=100 μ m

ニホンザル雌 15 歳の剖検時の体重は 4.1kg であった。顔面の顕著な腫大と口腔内からの出血を確認し、麻酔下で検査したところ、上顎左右犬歯基部の歯肉部に腫瘍が確認されたため、生検を実施して検査を行った結果、扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma) との診断を受けた。診断後、腫瘍は上顎を中心に浸潤し、鼻は鼻腔が大きく開大して自壊し (図 199) し、上顎犬歯付近には母指頭大の薄桃色の腫瘍が確認され切歯は抜け落ちていた (図 200)。本例はその臨床症状より予後不良と判断され、安楽死させて剖検を実施した。その結果、犬歯基部の歯肉部にみられた腫瘍と類似の腫瘍が舌基部にも存在し、いずれも扁平上皮癌の腫瘍組織が浸潤性に増殖していた (図 201)。腫瘍細胞およびその核には著しい大小不同と異型が観察され、しばしば核内に大型明瞭な核小体が認められた。多核の腫瘍細胞も混在し、核分裂像は少数確認された (図 202)。腫瘍細胞は高度の角化と壊死を呈しており、間質では時に骨化生がみられた (図 203)。腫瘍組織は皮下組織へ波及しており、舌基部の腫瘍組織はリンパ節に接していた。下顎の扁平上皮癌は広く波及していたと考えられ、腫瘍の波及による患部の機能不全が存在したと思われるが、肺などの内臓器官への明らかな転移は確認

されなかった。



図 199. ニホンザル雌 15 歳。鼻は鼻腔が大きく開大して自壊し、それを中心として顔面が顕著に腫大していた。



図 200. 同上。上顎左右犬歯基部の歯肉部に母指頭大の薄桃色の腫瘍が確認された (→)。

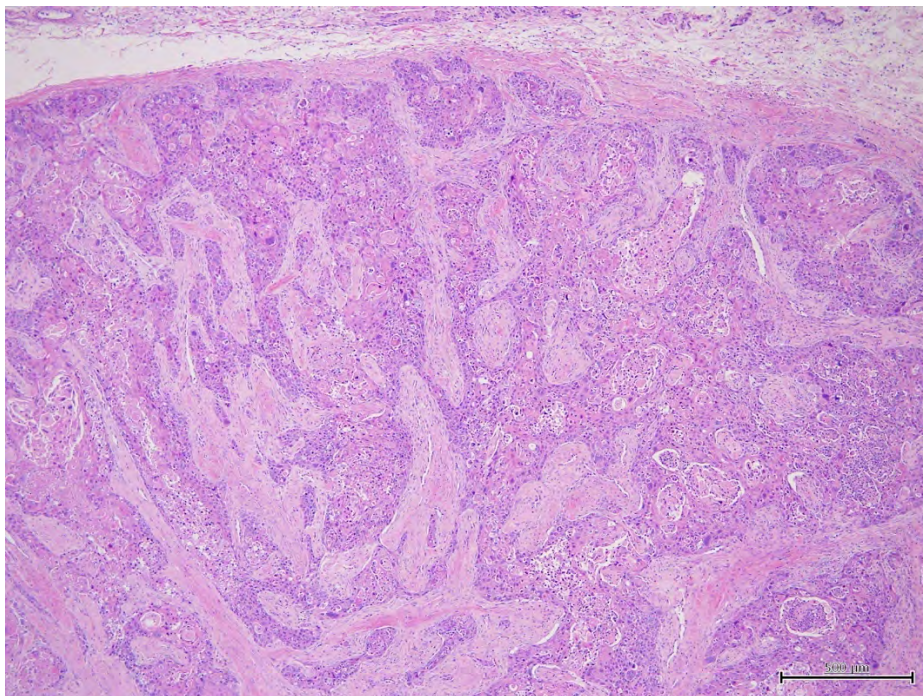


図 201. 同上。犬歯基部の歯肉部および舌基部にみられた腫瘍はいずれも扁平上皮癌であった。H&E 染色 Bar=500 μ m

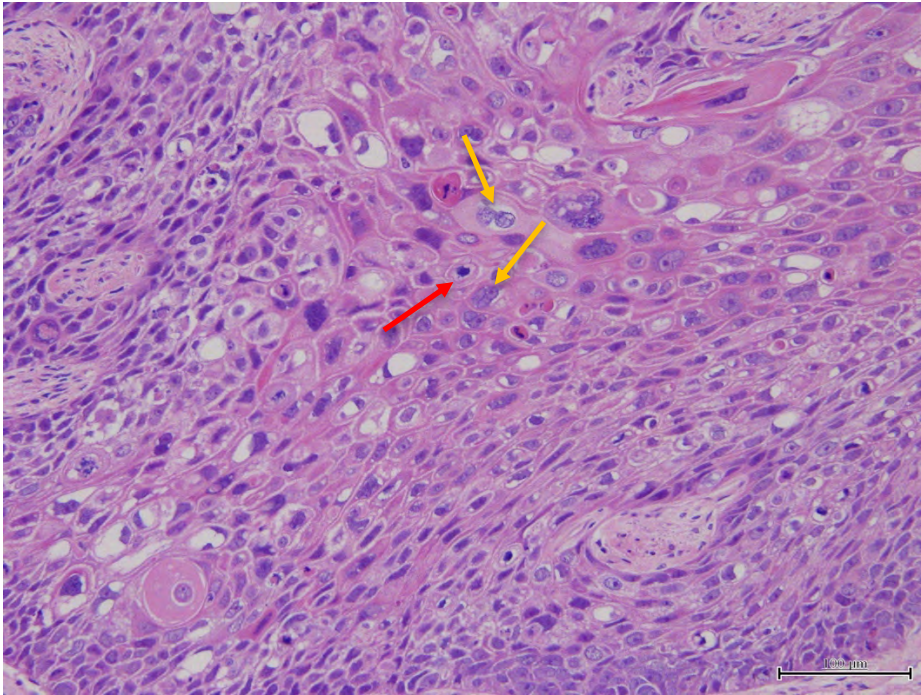


図 202. 同上。腫瘍細胞およびその核には著しい大小不同と核異型が観察される。多核細胞 (→) および核分裂像を示す (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

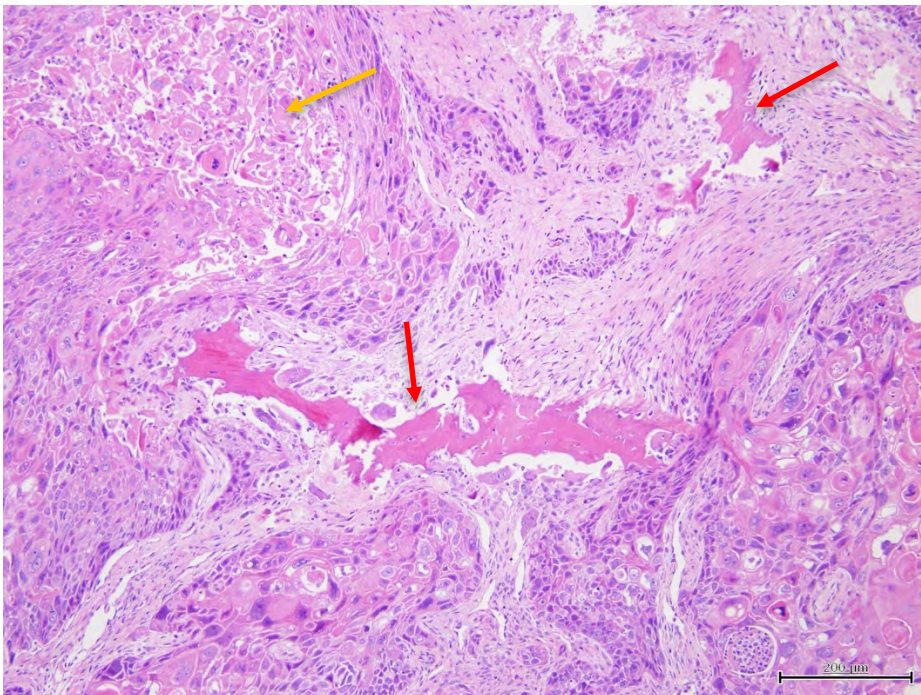


図 203. 同上。腫瘍細胞は高度の角化と壊死を呈しており (→)、間質では時に骨化生がみられた (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

3-3-2-2-6 キンシコウ

キンシコウの腫瘍症例は13歳雌の1例のみであった。死亡時の体重は13.5kgであった。上顎が表面不整の腫瘍で覆われ（図204）、出血が確認されたので麻酔下で歯肉部を数カ所切除し、病理組織学的検査を実施した。いずれの腫瘍も扁平上皮細胞の増殖部で、細胞集団は樹枝状に伸びたり塊状を呈したりしていた。塊状部ではその中心部に不全角化を含む角化巣がみられ、所謂「癌真珠」を形成していた（図205）。以上の所見より、本例にみられた腫瘍性病変は扁平上皮癌（squamous cell carcinoma）と診断された。本例は外科処置後に衰弱して死亡した。



図 204. キンシコウ雌 13 歳。上顎が表面不整の腫瘍で覆われ出血が確認された（→）。

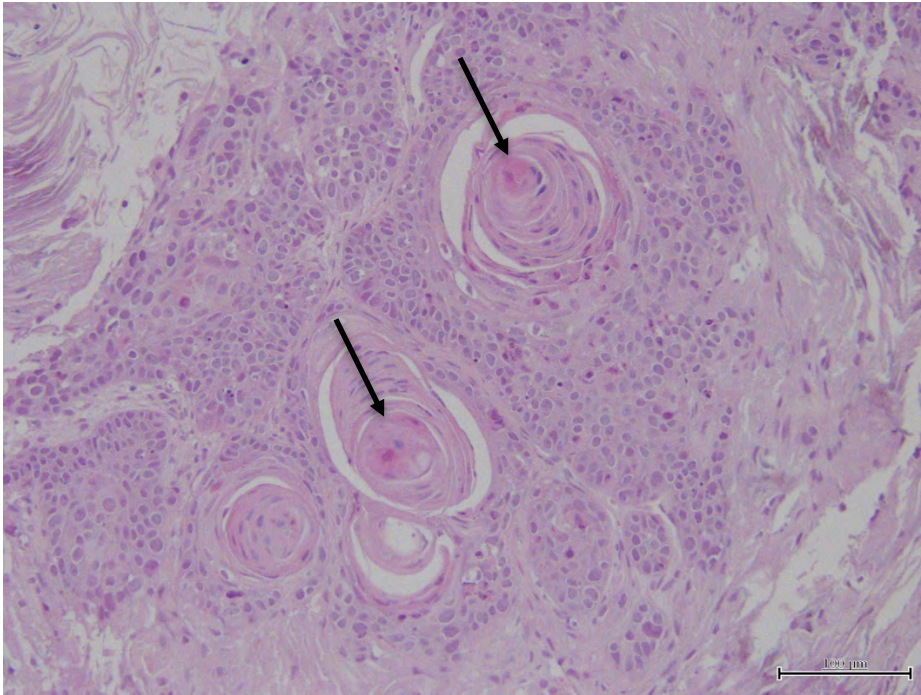


図 205. 同上。上顎腫瘍は扁平上皮細胞の増殖部で、細胞集団は樹枝状から塊状を呈し、塊状部ではその中心部に所謂「癌真珠」を形成していた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

3-3-2-2-7 フランソワルトン

フランソワルトンの腫瘍症例は 9 歳雌の 1 例のみであった。死亡時の体重は 5.0kg であった。顔面が顕著に腫大して (図 206) 膿様の鼻汁の排出がみられるようになり、その 1 ヶ月後の身体検査で上顎・下顎の両方で歯肉部に腫瘍が認められたので、麻酔下で顎部のレントゲン撮影を実施した結果、上顎骨および下顎骨の骨融解像 (図 207)、上顎骨の骨吸収像 (図 208) が観察された。さらに上顎の歯肉部の腫瘍を一部切除して検査した結果、切除した歯肉部腫瘍および周囲組織には扁平上皮細胞がシート状から索状に増殖する癌真珠を含む腫瘍組織がみられた (図 209)。腫瘍細胞は類円形から不整形で軽度の大小不同を示し、核には大小の明瞭な核小体が見られた (図 210)。クロマチンが豊富な核や軽度のくびれを持つ核がみられ、増殖巣中心や辺縁に角化する細胞が認められた。一部の増殖巣辺縁では腫瘍細胞に周囲組織への浸潤像がみられ、異型核を持つ角化細胞が単離した状態で間質内に存在している様子もみられた (図 211)。明らかな脈管浸潤はみられず、異型細胞の歯硬組織内への浸潤はみられなかった。以

上の所見より、本例の上顎切歯部の歯肉腫瘍にみられた腫瘍性病変は扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma) と診断された。本例はその後容体が急変して数日で急死した。剖検の結果、上顎および下顎の門歯領域 (図 212, 213) は腫瘍によってほぼ完全に置換され、頸部リンパ節は顕著に腫大していた (図 214)。腫大していた頸部リンパ節は、そのほとんどの領域が扁平上皮癌の転移巣で占められていた (図 215)。



図 206. フランソワルトン雌 9 歳。顔面が顕著に腫大している (→)。

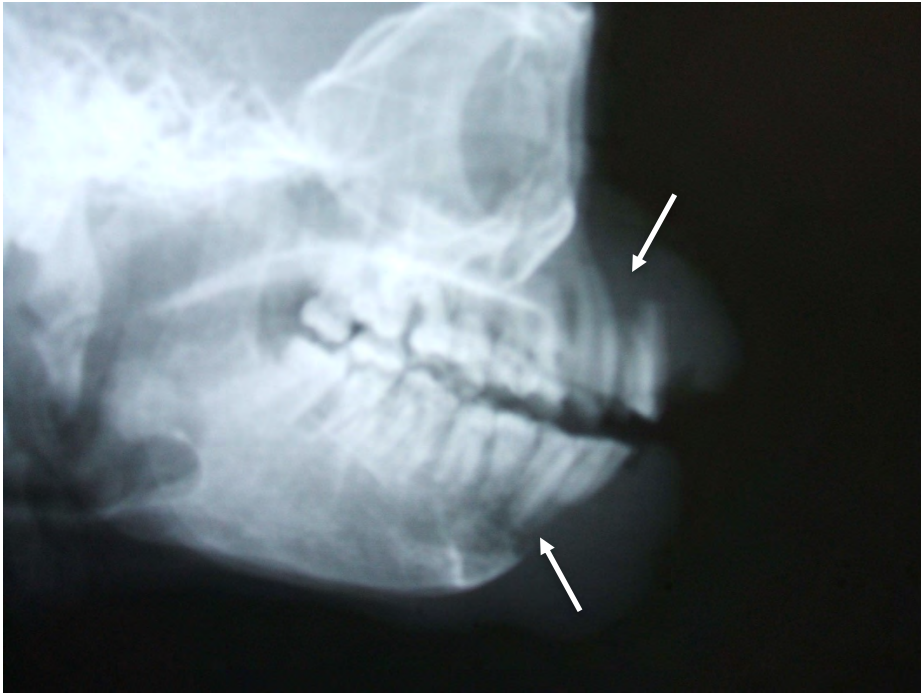


図 207. 同上。顎部のレントゲン撮影の結果、上顎骨および下顎骨の骨融解像が観察された。(→)。

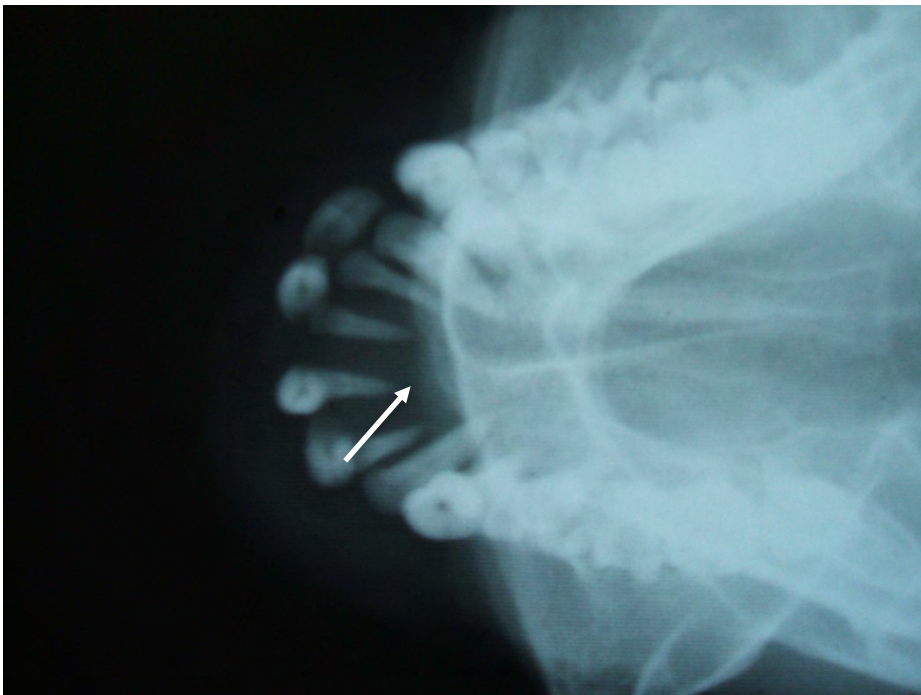


図 208. 同上。上顎骨にみられた骨吸収像を示す (→)。

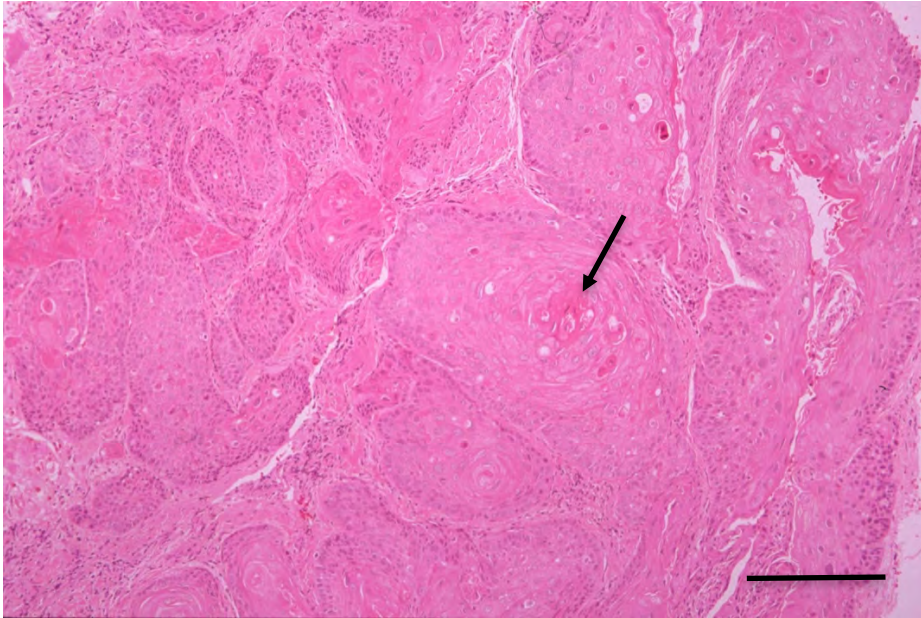


図 209. 同上。切除した腫瘍には扁平上皮細胞がシート状から索状に増殖する「癌真珠」(→)を含む腫瘍組織がみられた。H&E 染色 Bar=200 μ m

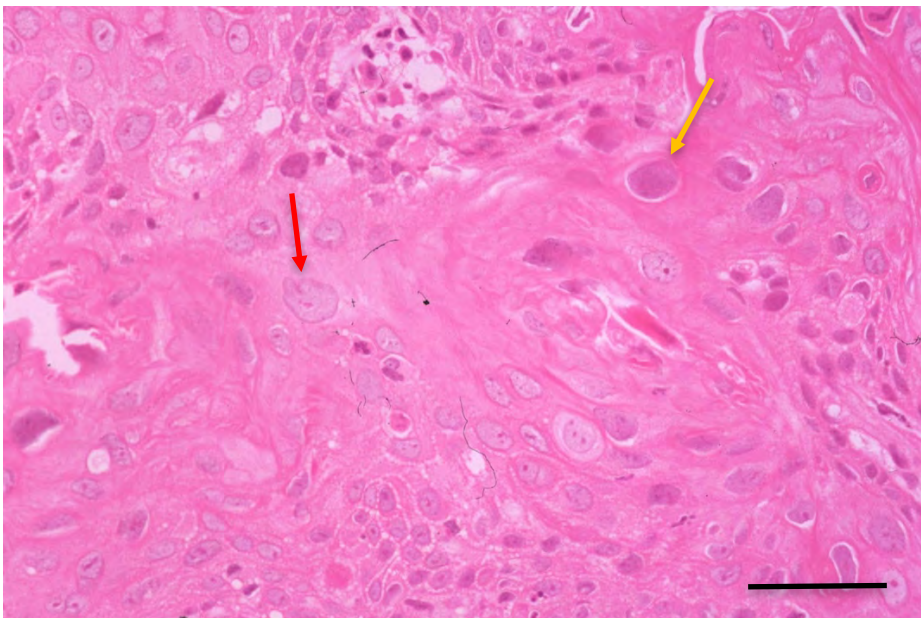


図 210. 同上。腫瘍細胞は類円形から不整形で軽度の大小不同を示し、核には大小の明瞭な核小体がみられた。クロマチンが豊富な核(→)や軽度のくびれを持つ核(→)がみられた。H&E 染色 Bar=50 μ m

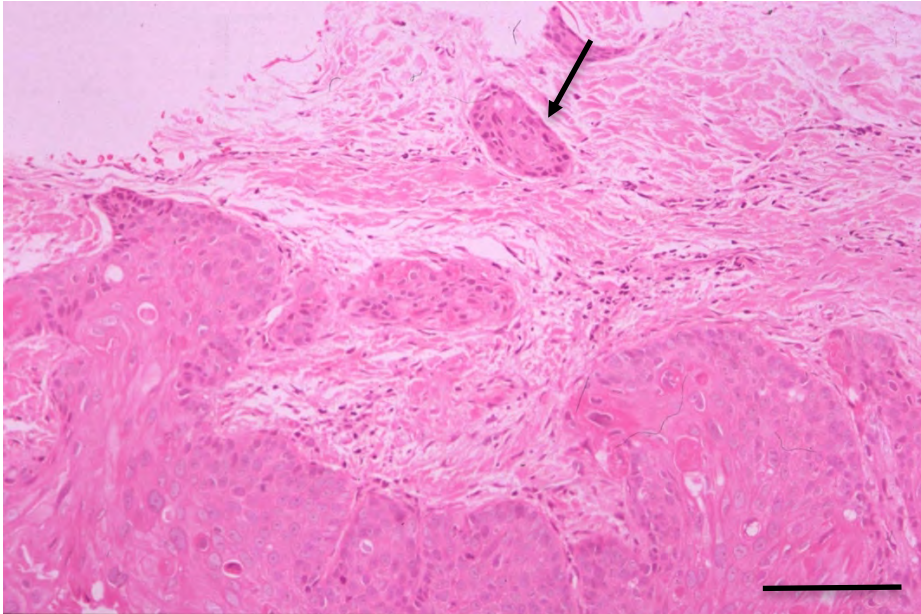


図 211. 同上。一部の増殖巣辺縁では異型核を持つ角化細胞が単離した状態で間質内に存在している様子もみられた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m



図 212. 同上。上顎門歯領域は腫瘍 (→) によってほぼ完全に置換されている。



図 213. 同上。下顎門歯領域の腫瘤 (→) を示す。



図 214. 同上。顕著に腫大する頸部リンパ節を示す。

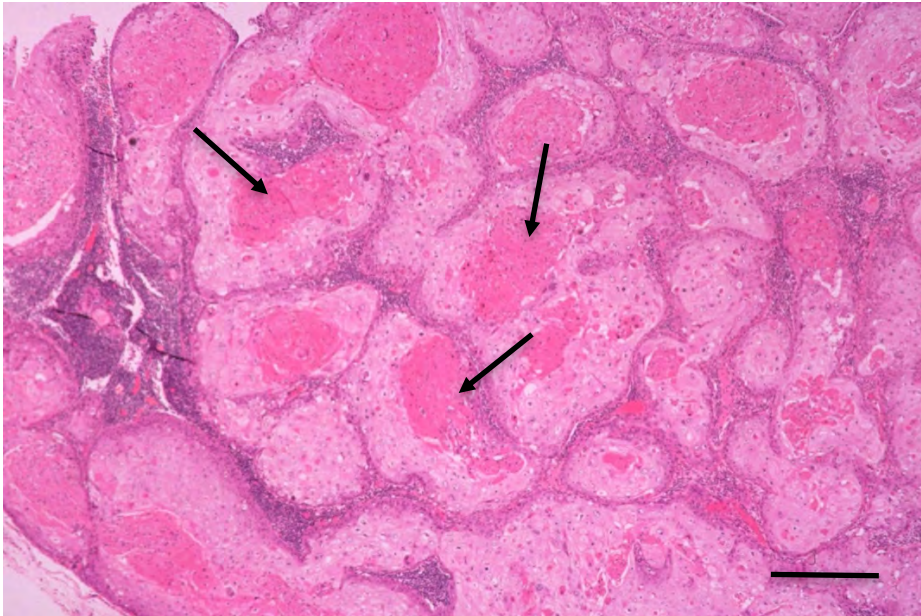


図 215. 同上。腫大していた頸部リンパ節は、そのほとんどの領域が扁平上皮癌の転移増殖巣で占められていた。多数の癌真珠を示す (→)。H&E 染色

Bar=500 μ m

3-3-2-3 その他の動物種

3-3-2-3-1 アカカワイノシシ

アカカワイノシシの腫瘍症例は 13 歳雌の 1 例のみであり、剖検時の体重は 60.8kg であった。咽頭部に 4.0×7.0cm (左) 大および 4.5×7.5cm (右) 大の腫瘍が認められ (図 216, 217)、それらの断面は充実状を呈し、薄赤色から黄褐色で大小の小葉を形成していた (図 218)。これら腫瘍は好酸性顆粒状細胞質を持つ不整円形の細胞が胞巣や索構造を形成して増殖する腫瘍巣で、増殖巣間に細い血管結合組織が豊富に存在し (図 219)、やや厚い結合組織性の隔壁や被膜様構造が認められ (図 220)、平滑筋線維を含む隔壁もみられた。腫瘍細胞は軽度の大小不同を示す長円形から不整円形の異型核を持ち (図 221)、核分裂像は少数認められた。腫瘍巣の境界はやや不明瞭だったが周囲組織への浸潤性や脈管浸潤はみられず、腫瘍巣周囲に大型の動静脈や神経束が少数みられた。免疫染色では、腫瘍細胞は chromogranin A に一部陽性を示し、synaptophysin に弱陽性を示した (図 222)。これら腫瘍にみられた腫瘍組織は他の臓器には認められなかった。本例にみられた腫瘍性病変は、腫瘍細胞の形態と免疫染色の結果から神

経内分泌腫瘍に相当し、形成部位から化学受容体腫瘍 (tumor of chemoreceptor) である頸動脈小体腫瘍や頸静脈小体腫瘍の可能性が考えられた。

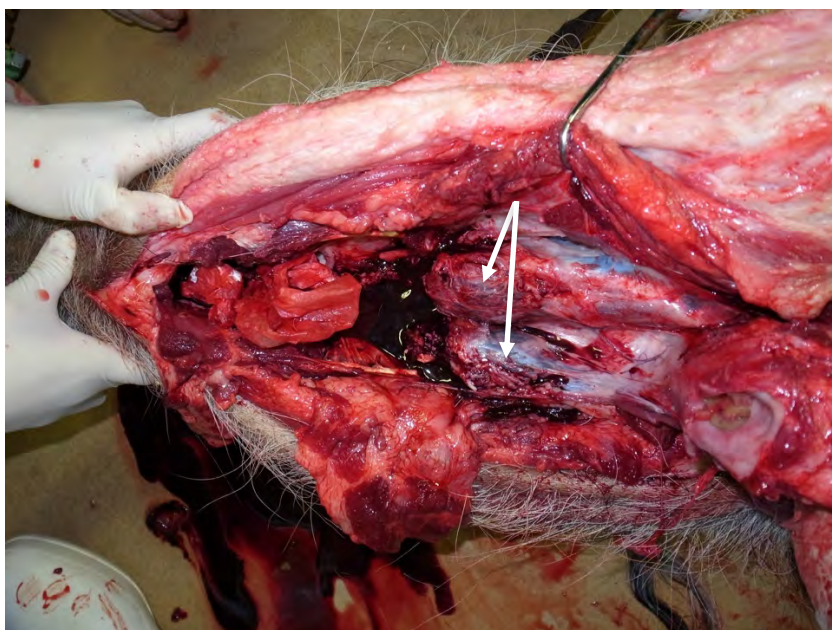


図 216. アカカワイノシシ雌 13 歳。咽頭部に腫瘍が認められる (→)。



図 217. 同上。咽頭部腫瘍は左が 4.0cm×7.0c 大、右が 4.5cm×7.5cm 大の腫瘍であった。



図 218. 同上。腫瘤断面は充実状を呈し、薄赤色から黄褐色で大小の小葉を形成していた。

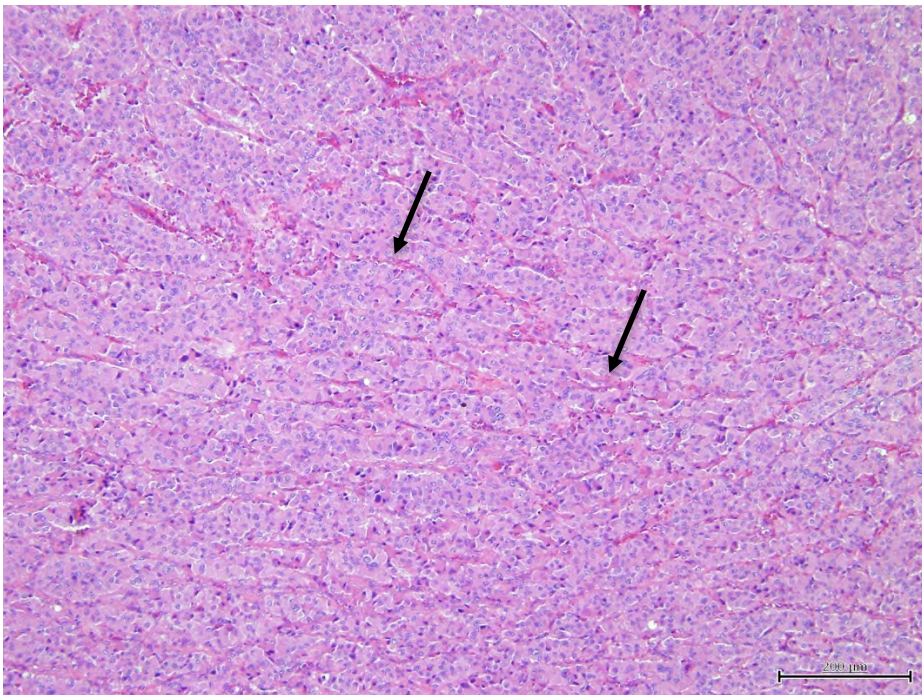


図 219. 同上。好酸性顆粒状細胞質を持つ不整円形細胞が胞巣や索構造を形成して増殖し、細胞間に細い血管結合組織 (→) が存在した。H&E 染色 Bar=200 μm

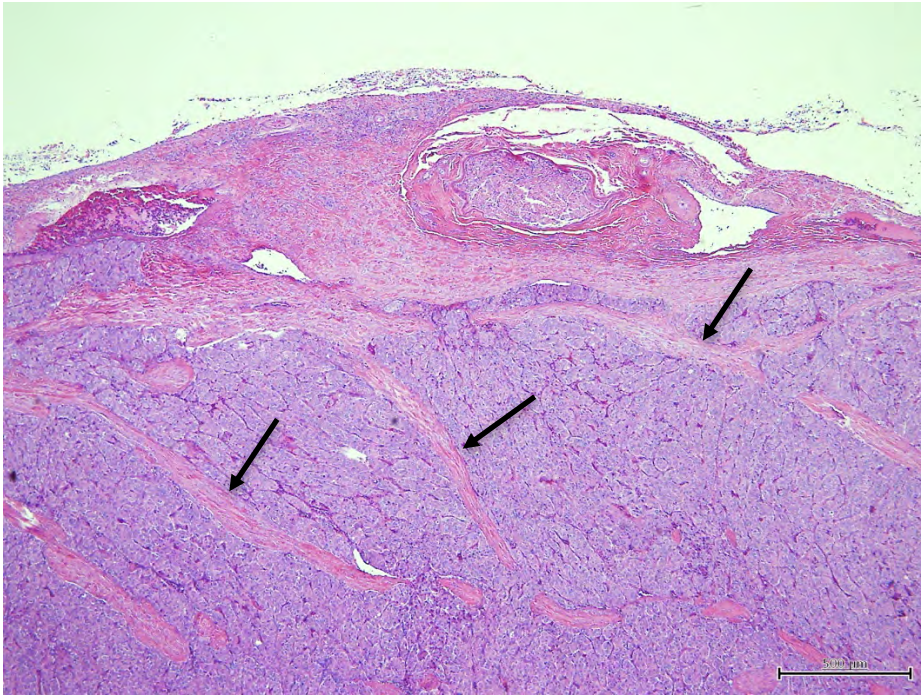


図 220. 同上。腫瘍細胞間にはやや厚い結合組織性の隔壁や被膜様構造が認められた (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

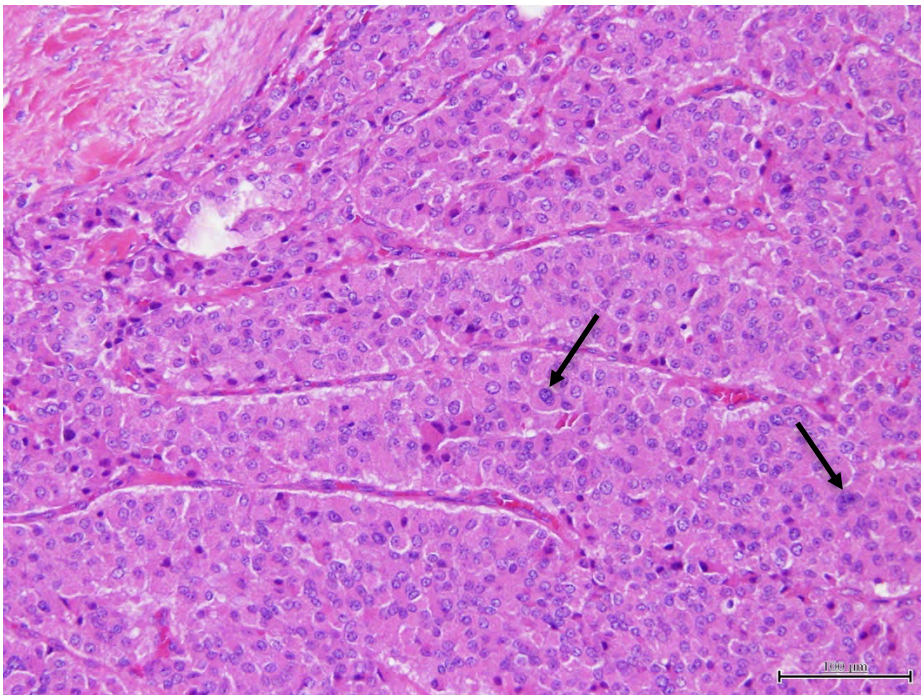


図 221. 同上。腫瘍細胞は長円形から不整円形の異型核を持ち、大型核も散見された (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

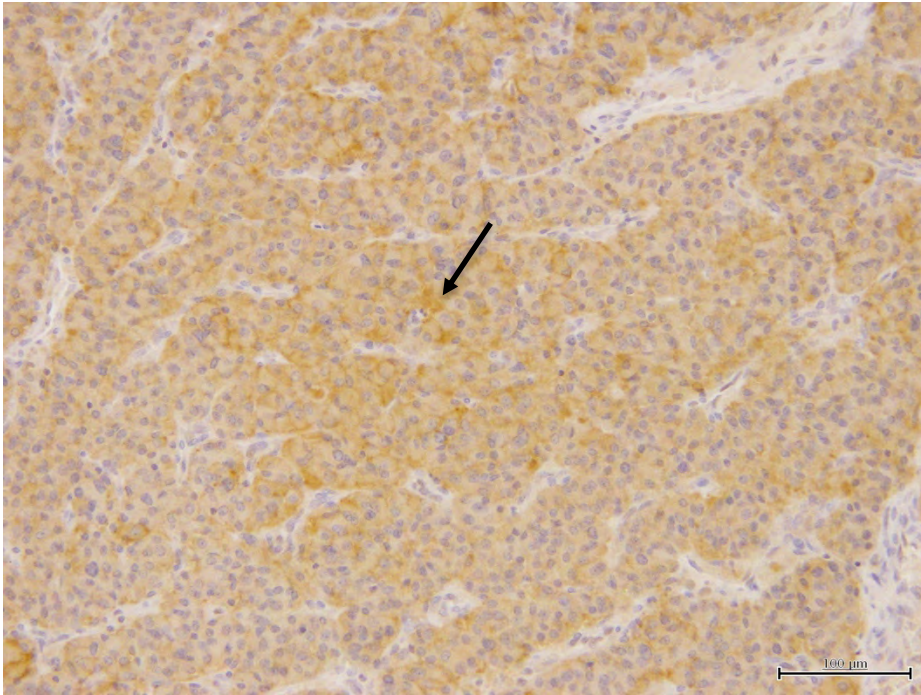


図 222. 同上。Synaptophysin に弱陽性を示す腫瘍細胞 (→)。間接酵素抗体法
Bar=100 μ m

3-3-2-3-2 オオアリクイ

オオアリクイの腫瘍症例は 9 歳雌の 1 例のみであり、剖検時の体重は 35.8kg であった。左右副腎は多数の白色カリフラワー状腫瘍で表面を覆われて顕著に腫大し (図 223)、断面は充実状で硬結感があり、境界やや不明瞭な白色結合組織で区分された小葉状構造を呈した。腎臓被膜は飛行して剥離困難であり、表面は不整で点状出血が散在していた。肝臓には硬結感のある径約 3.0mm の結節が 3 箇所観察された。肺左後葉に径約 3.0mm の硬結感のある結節を 1 箇所認めた。心尖部に粟粒大の結節を認め、同様な結節は心室筋層内から心内膜直下にも観察された。副腎腫瘍は類円形から卵円形で多形性を示し、大小不同の異型核を有する腫瘍細胞の増殖巣であった (図 224)。これら腫瘍細胞はわずかに好酸性の細胞質を持ち、核分裂像も少数認められた (図 225)。免疫染色の結果、これら腫瘍細胞は chromogranin A に陽性を示した (図 226)。以上の所見より、本例の副腎腫瘍にみられた腫瘍性病変は褐色細胞腫 (pheochromocytoma) と診断された。同様の腫瘍細胞の増殖巣は肝臓 (図 227)、肺 (図 228)、心室 (図 229)、腎臓 (図 230)、甲状腺 (図 231)、子宮 (図 232)、腹膜リンパ節でも観察され、

いずれも褐色細胞腫の転移巣であると判断された。

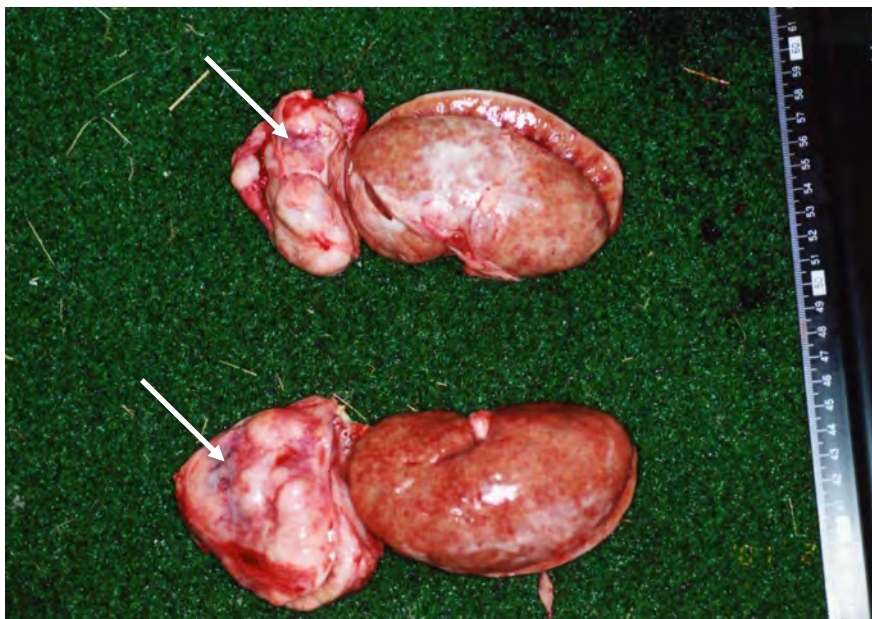


図 223. オオアリクイ雌 9 歳。多数の白色カリフラワー状腫瘤で表面を覆われて顕著に腫大した副腎 (→)。

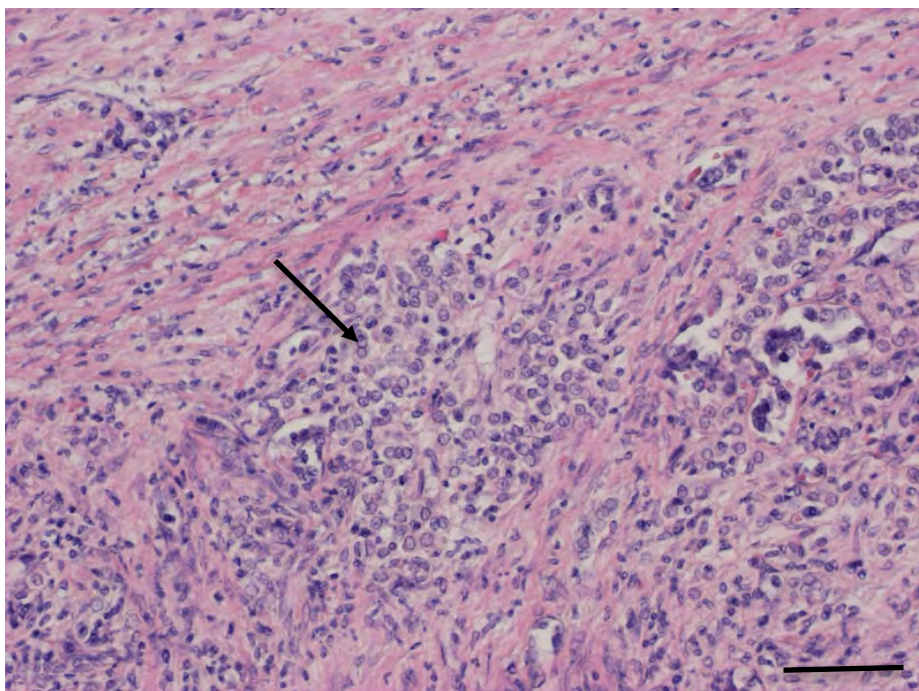


図 224. 同上。副腎腫瘤は類円形から卵円形で多形性を示し、大小不同の異型核を有する腫瘍細胞の増殖巣であった (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

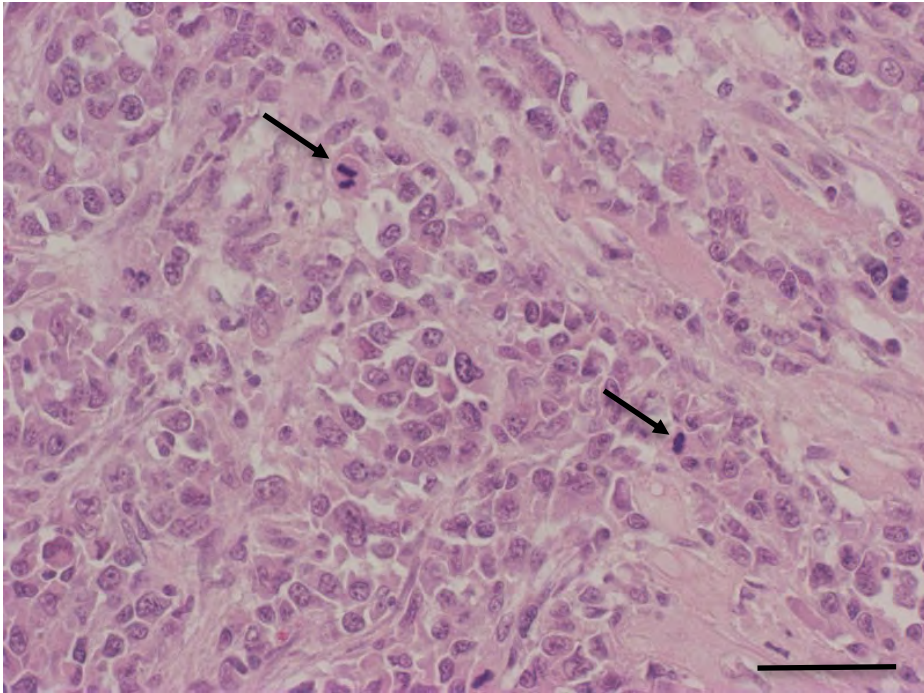


図 225. 同上。これら腫瘍細胞はわずかに好酸性の細胞質を持ち、核分裂像も少数認められた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

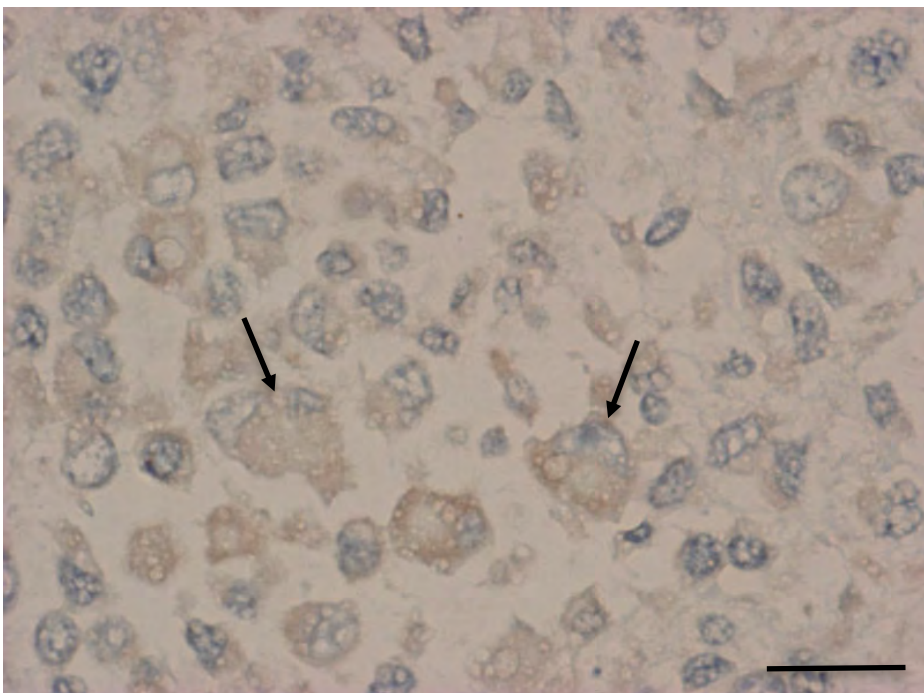


図 226. 同上。これら腫瘍細胞は chromogranin A に陽性を示した (→)。間接酵素抗体法 Bar=50 μ m

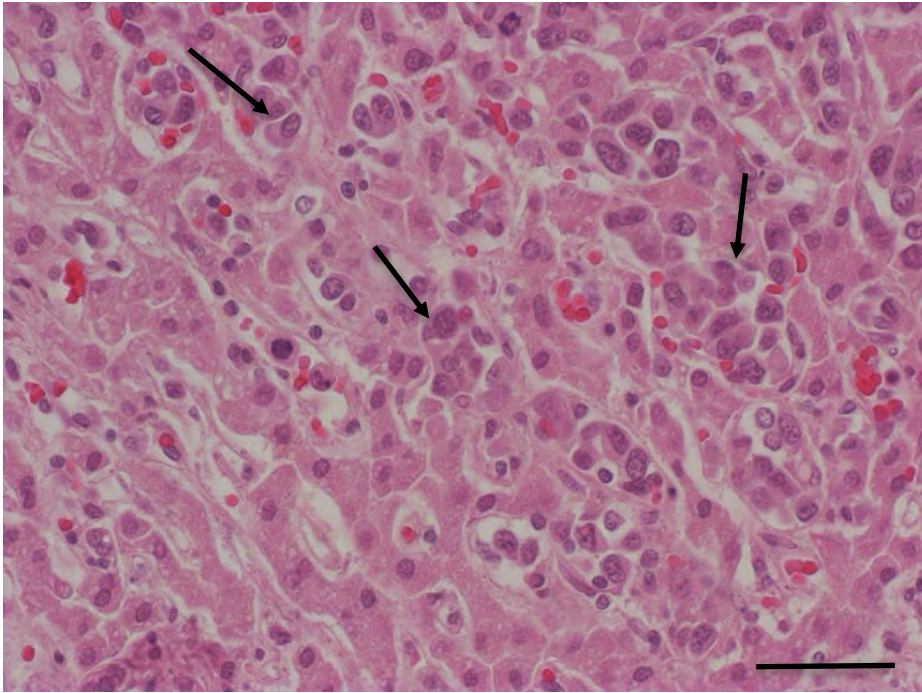


図 227. 同上。肝臓類洞内に腫瘍細胞が認められる (→)。H&E 染色
Bar=100 μ m

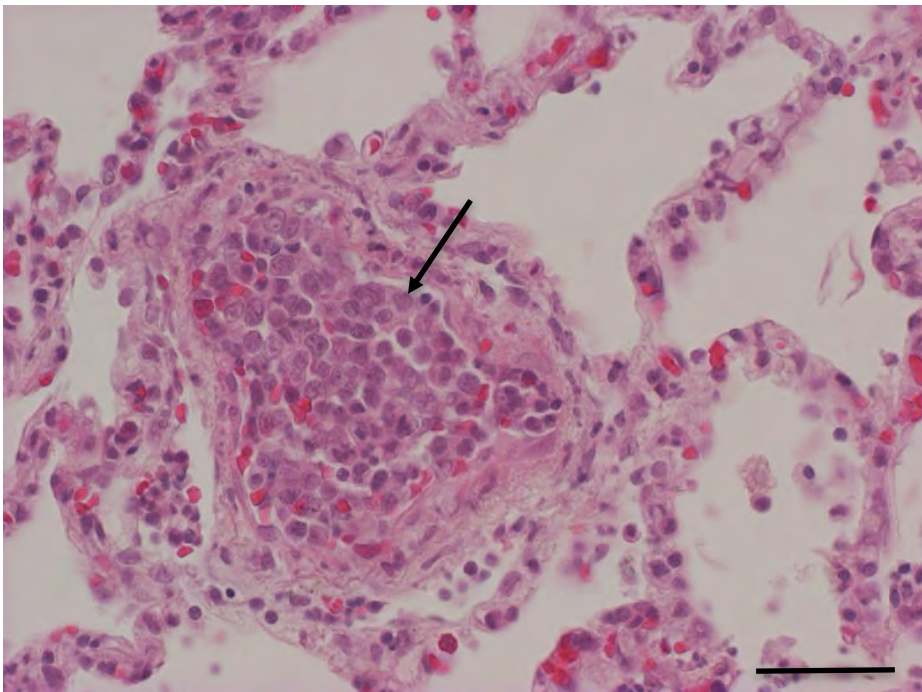


図 228. 同上。肺転移巣。小静脈内腔の腫瘍細胞塞栓 (→)。H&E 染色
Bar=100 μ m

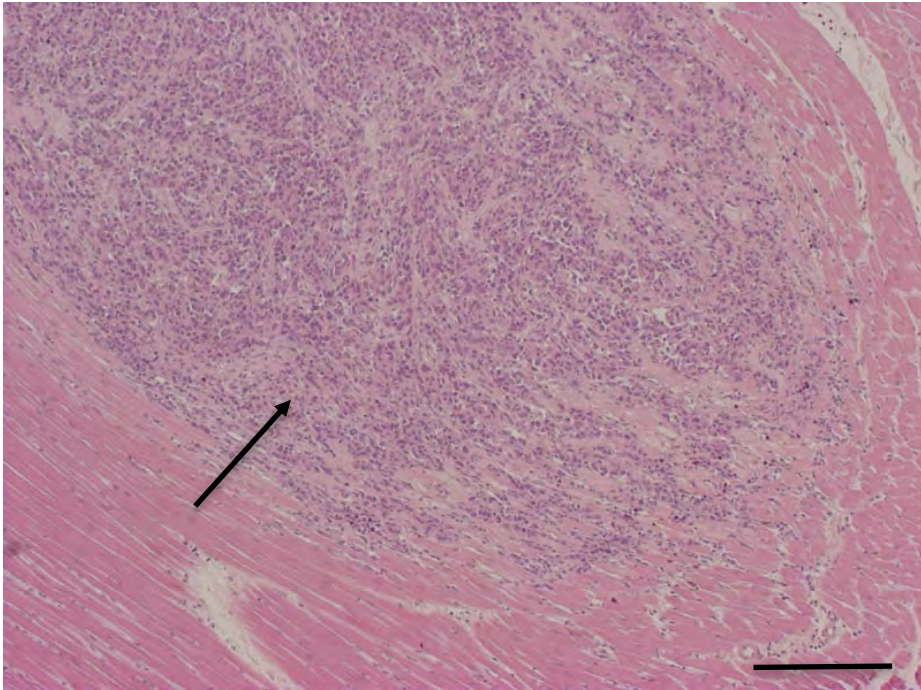


図 229. 同上。心室筋層間の転移巣 (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

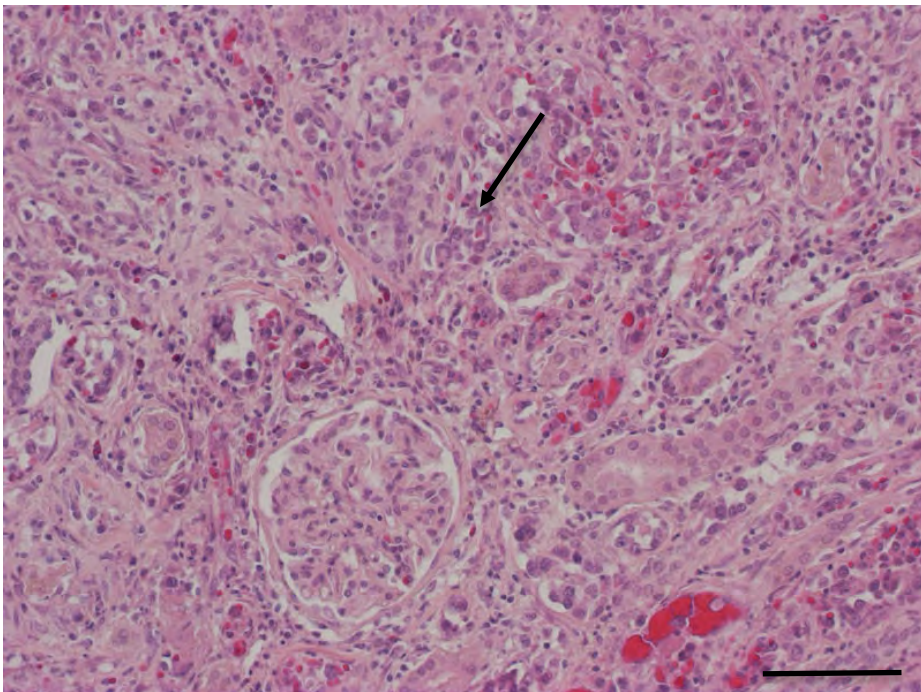


図 230. 同上。腎臓間質の転移巣 (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

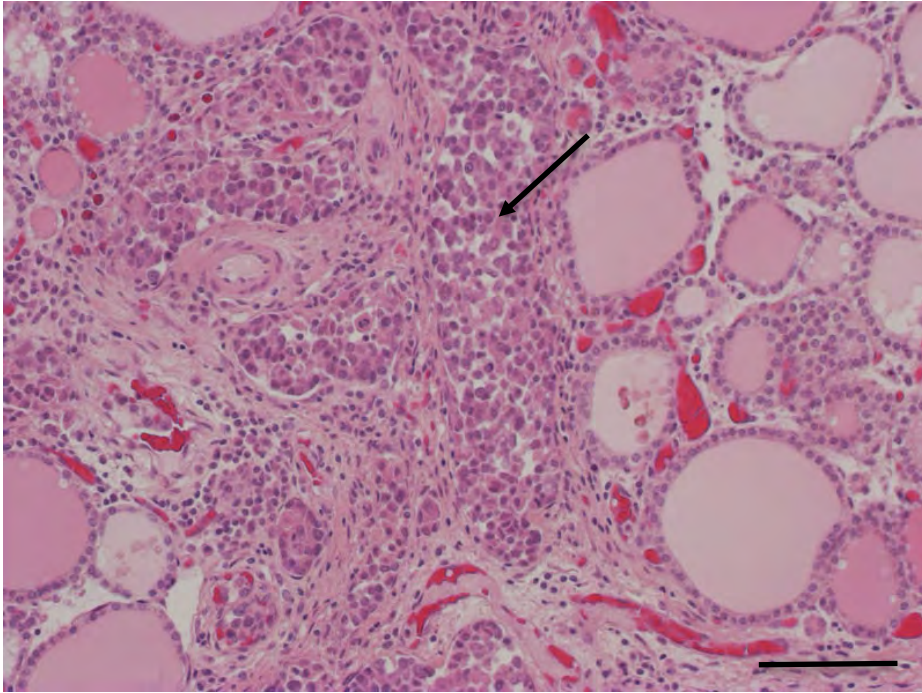


図 231. 同上。甲状腺間質の転移巣 (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

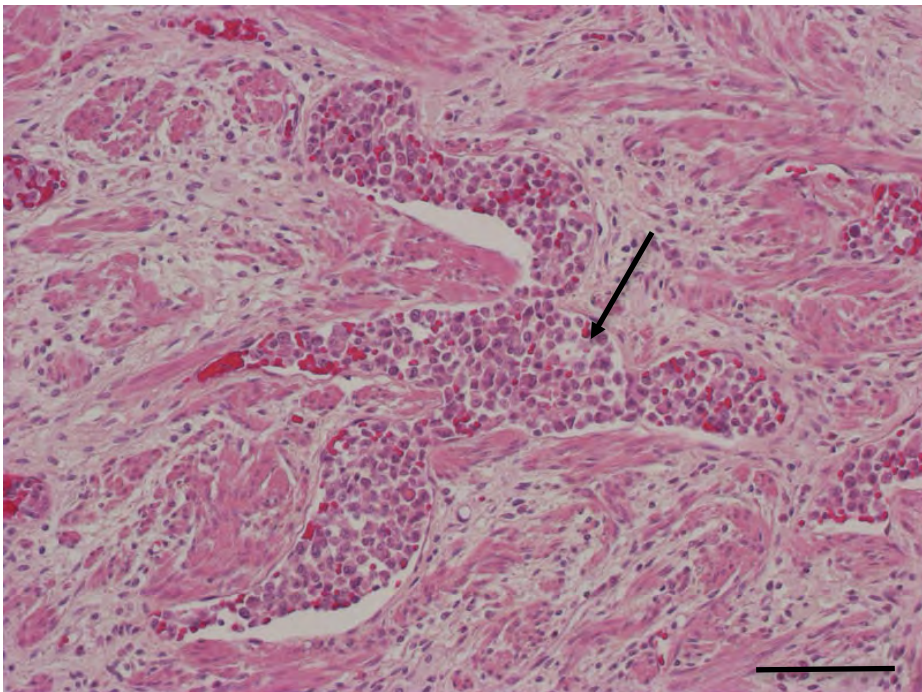


図 232. 同上。子宮平滑筋層間における腫瘍細胞塞栓像 (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

3-3-2-3-3 トウホクノウサギ

トウホクノウサギの腫瘍症例は 11 歳雌の 1 例のみであり、剖検時の体重は 1.7kg であった。肝臓実質内に大小の黄白色の腫瘍様物が観察され、大型腫瘍の断面は 1.5×2.0cm 大で充実状を呈していた (図 233)。また回腸に全体で 3.0×4.0cm 大の 3 つの腫瘍より成る大型腫瘍が観察された (図 234)。肝臓の各腫瘍では紡錘形細胞が交錯する細胞束を形成しつつ増殖し (図 235)、細胞束の横断面と縦断面とが入り交じる像が認められた (図 236)。腫瘍細胞は好酸性を呈する少量の細胞質と紡錘形核を有し、核には軽度の大小不同と核異型が認められた (図 236)。核分裂像は少数確認された (図 237)。やや大型の腫瘍は外側左葉のグリソン鞘と内側右葉の静脈に隣接した部位に形成されていた。周囲組織への明らかな浸潤性を示して増殖する像は観察されなかった。回腸の腫瘍は筋層を主体に形成されており、肝臓の腫瘍と同様の腫瘍細胞が増殖していた (図 238)。好酸性を呈する少量の細胞質と短紡錘形核を有する腫瘍細胞が細胞間に少量の膠原線維や浮腫を伴いながら増殖し、花むしろ状に配列する像も認められた。また、回腸腫瘍では腫瘍細胞が palisading (索状構造) を呈しているように観察された (図 239)。回腸に認められたものと同様の腫瘍性増殖巣は胃にも観察され、大小複数の結節が融合している様子で (図 240)、周囲組織への浸潤が認められた (図 241)。胃では腫瘍周囲組織内の静脈内に腫瘍細胞が浸潤する像がみられた (図 242)。本例で観察されたいずれの腫瘍も同一の肉腫であり、胃や回腸に発生した肉腫が門脈を介して肝臓転移を起こしたと考えられた。胃や回腸の腫瘍が通過障害を引き起こしていた可能性は否定できないと思われる。組織学的に末梢神経との連続性は確認されなかったが、腫瘍細胞の細胞形態や増殖形態より、末梢神経由来の悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nervous sheath tumor=MPNST) の可能性が示唆される。しかしながら、確定には至らなかった事から、本腫瘍は起源不明肉腫 (sarcoma NOS=not otherwise specific) と診断された。

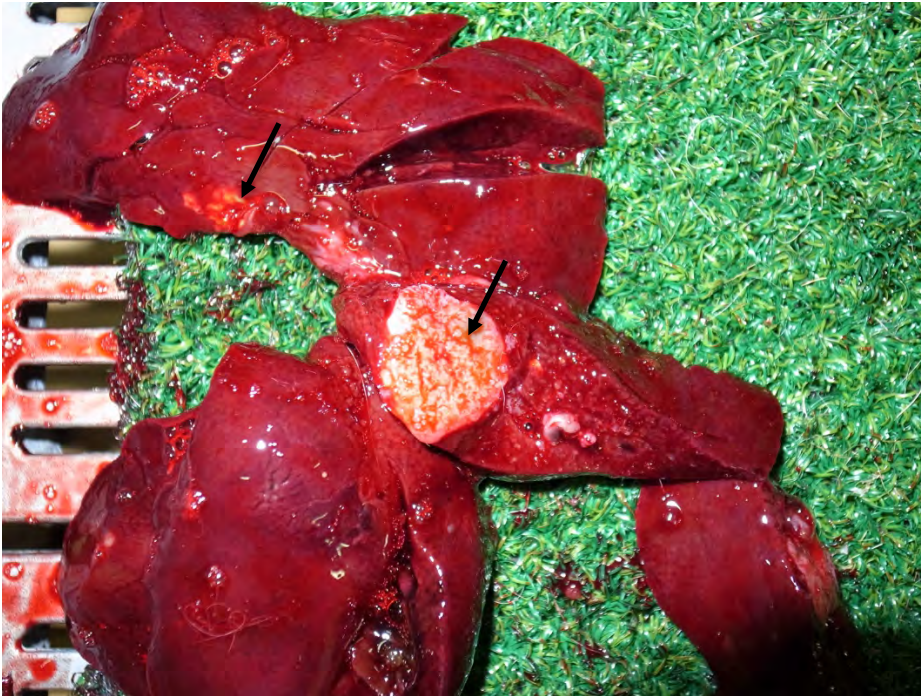


図 233. トウホクノウサギ雌 11 歳。肝臓実質内に大小の黄白色の腫瘍様物が観察された (→)。

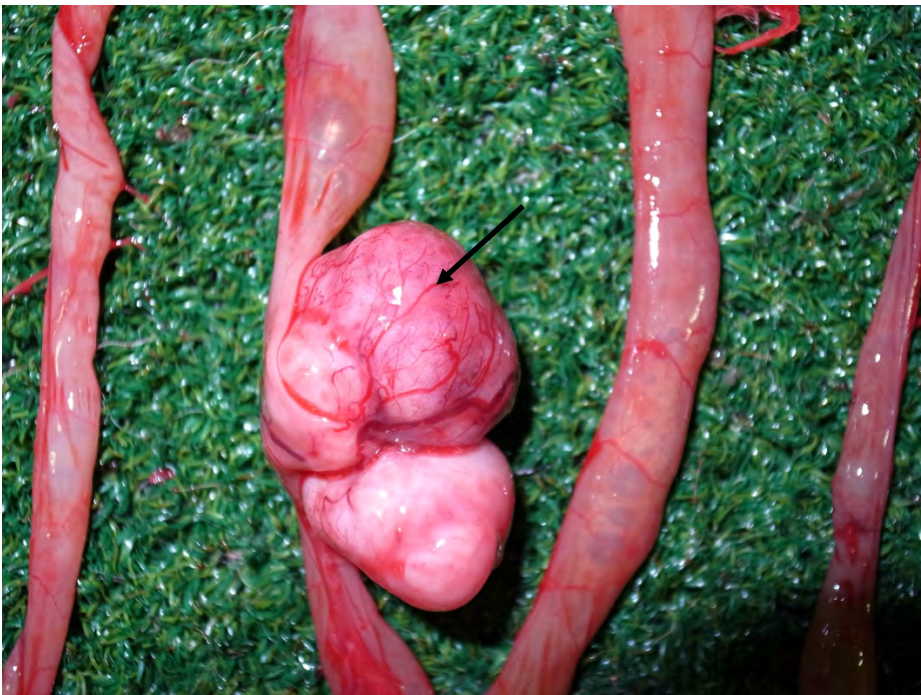


図 234. 同上。回腸に認められた 3 つの腫瘍より成る大型腫瘍 (→)。

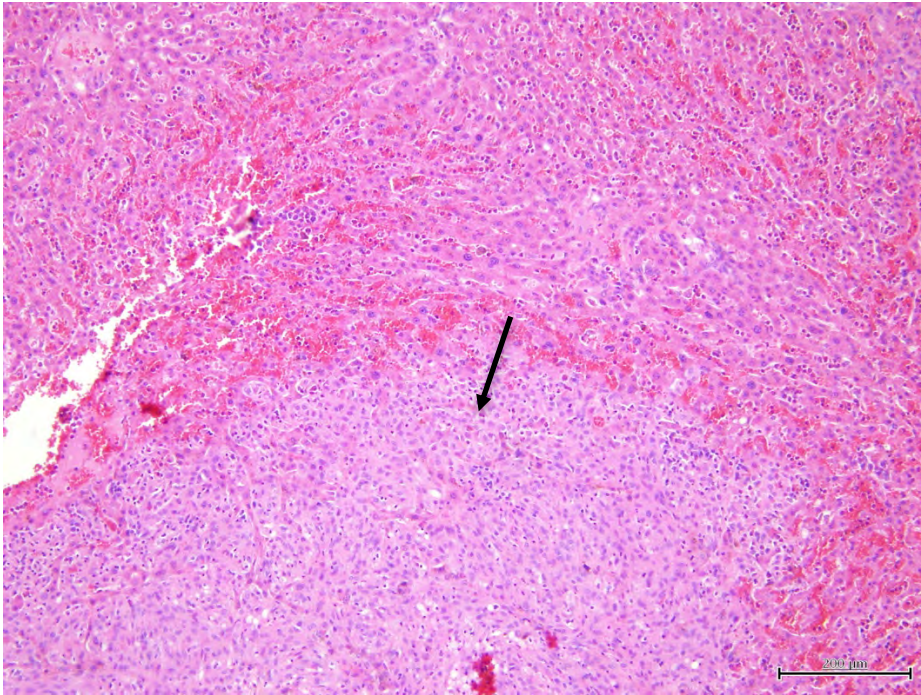


図 235. 同上。肝臓の各腫瘍は紡錘形細胞が交錯する細胞束を形成しつつ増殖する腫瘍組織であった (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

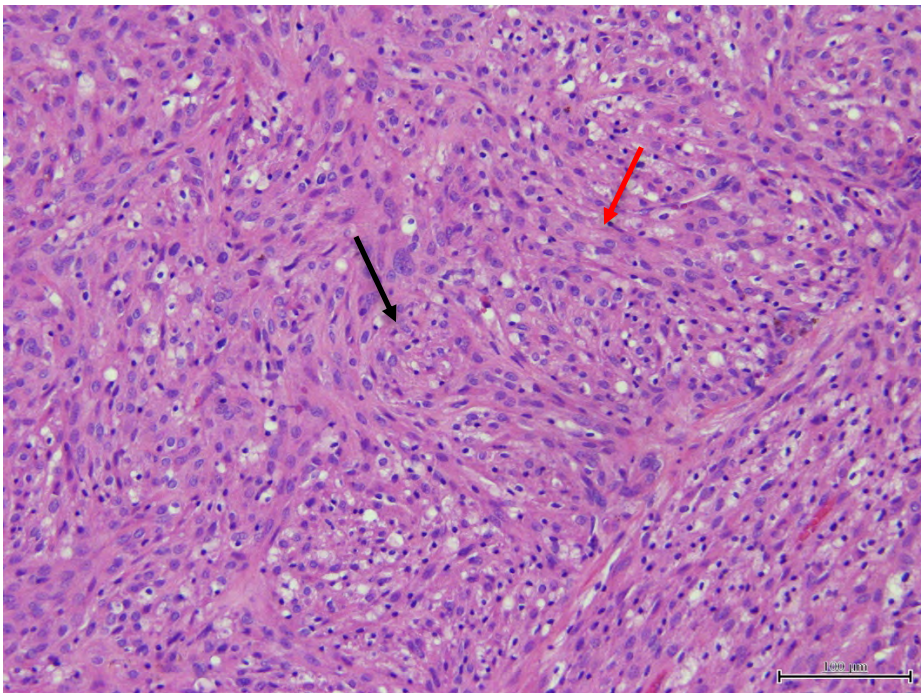


図 236. 同上。腫瘍細胞束の横断面 (→) と縦断面 (→) とが入り交じる像を示す。腫瘍細胞は軽度の大小不同を示す核を有する。H&E 染色 Bar=100 μ m

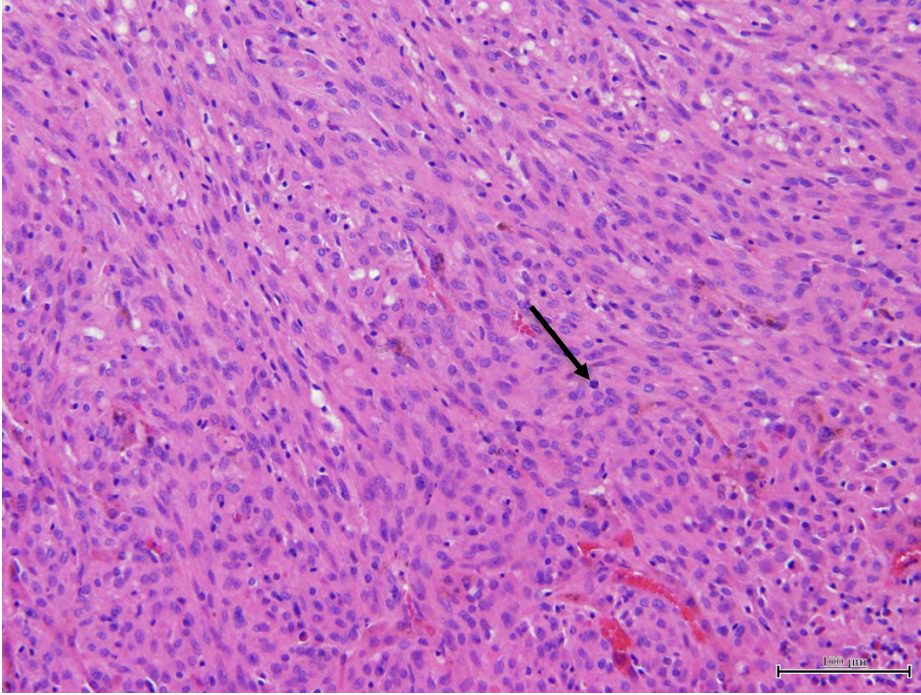


図 237. 同上。核分裂像を示す (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

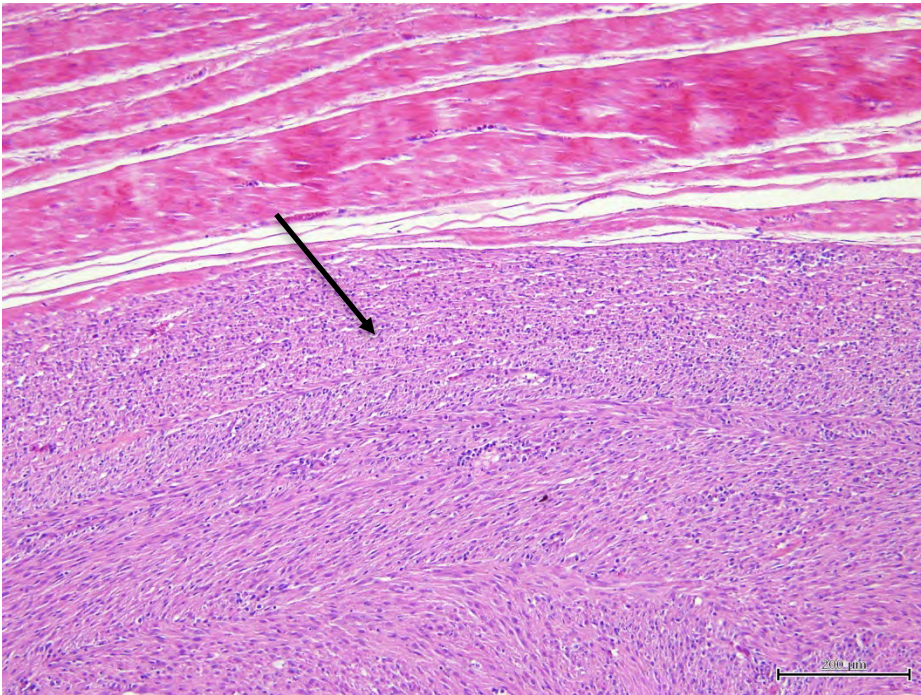


図 238. 同上。回腸の腫瘍は筋層に形成された肝臓の腫瘍と同様の腫瘍増殖巣 (→)。H&E 染色 Bar=200 μ m

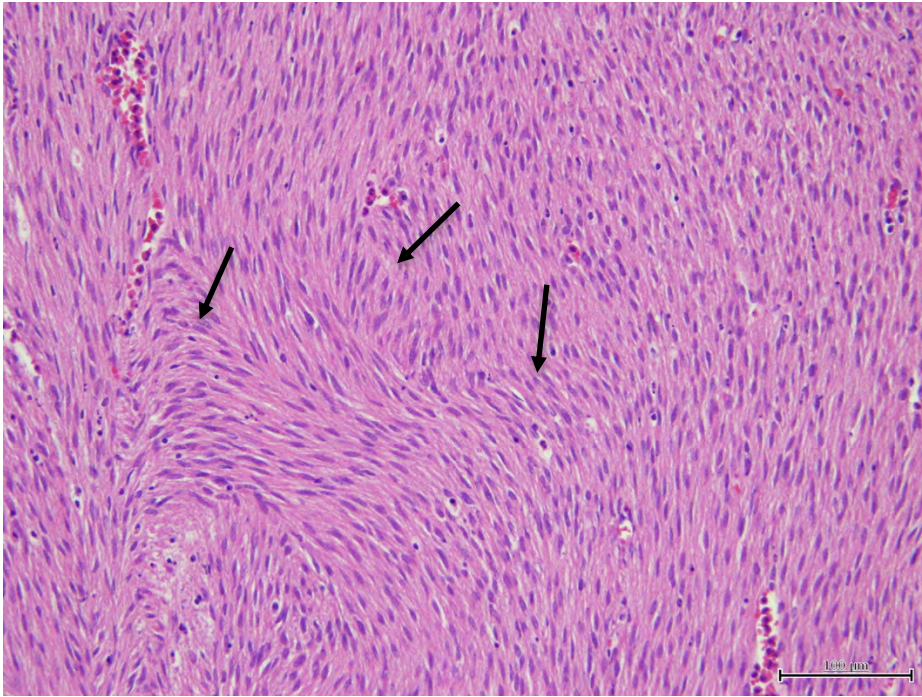


図 239. 同上。回腸腫瘍における腫瘍細胞の palisading を示す (→)。H&E 染色 Bar=100 μm

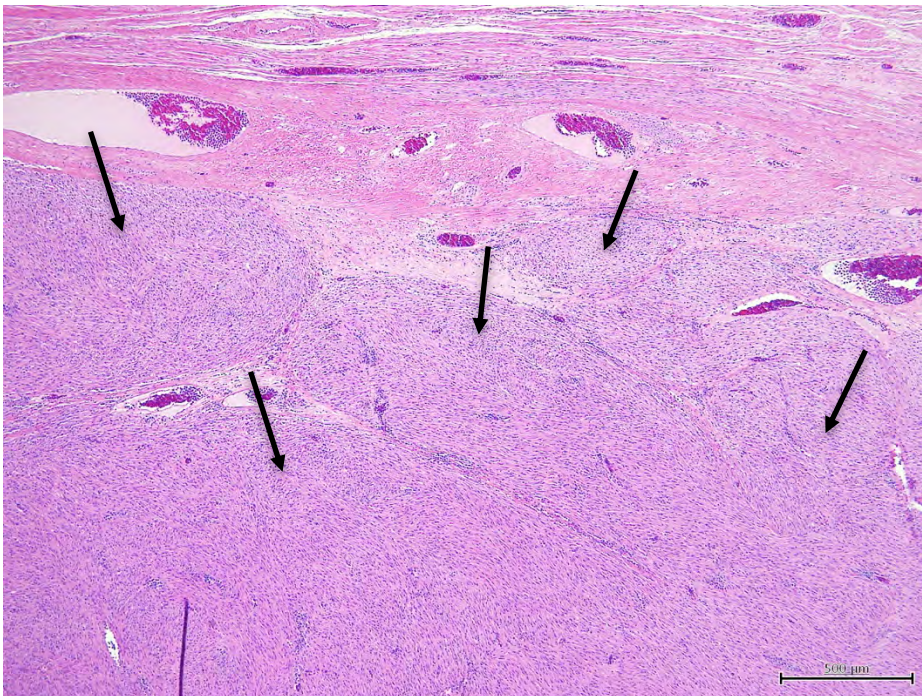


図 240. 同上。胃にみられた回腸と同様の腫瘍性増殖巣。大小複数の結節が認められる (→)。H&E 染色 Bar=500 μm

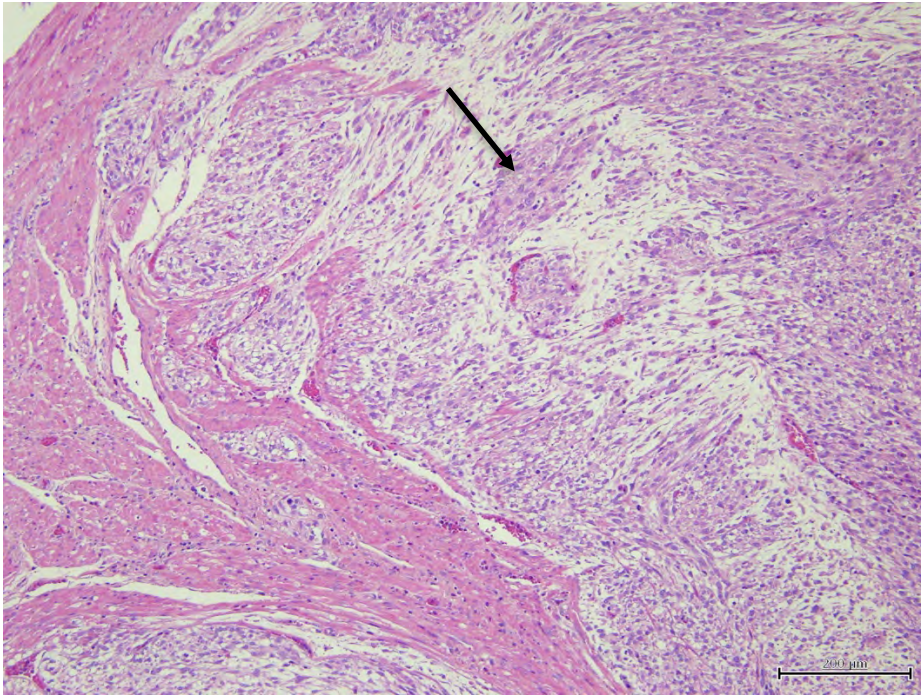


図 241. 同上。胃周囲組織への腫瘍細胞の浸潤像 (→)。H&E 染色
Bar=200 μ m

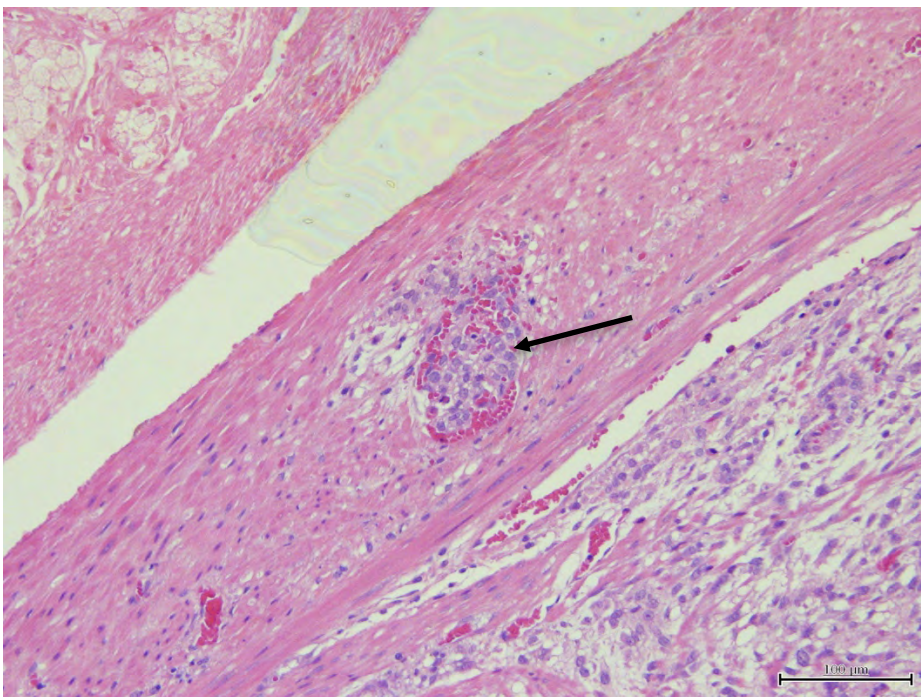


図 242. 同上。胃では腫瘍周囲組織内の静脈内に腫瘍細胞が浸潤する像がみられた (→)。H&E 染色 Bar=100 μ m

3-3-2-3-4 アカカンガルー

アカカンガルーの腫瘍症例は8歳雌の1例のみであり、剖検時の体重は16.1kgであった。下顎奥の歯肉に微細な乳頭状増殖部が密発癒合する腫瘍がみられ(図243)、麻酔下で一部を切除して病理組織学的検査を実施した結果、扁平上皮癌(squamous cell carcinoma)と診断された。扁平上皮癌は一般的に局所浸潤性の強い悪性度の高い腫瘍であり、本例のように発症部位が外科的に完全な切除が困難な場所である場合は予後不良と判断される。診断後徐々に餌が食べられなくなり、衰弱が進んだため安楽殺処置が施された。下顎部腫瘍には表層上皮と連続して異形な扁平上皮細胞が小島状から索状の構造を形成して増殖する大型の腫瘍組織がみられ(図244)、病巣の上層では大小の小島が主体に形成され、深部では小型の小島から索構造が主体に形成されていた。腫瘍細胞は細胞質の広いものから狭いものが存在し、不整円形から類円形の異型核に大小の明瞭な核小体を持ち(図245)、核分裂像は少数みられた。腫瘍表層には不整な角化層が形成され、複数の小島中心にも角化巣が形成され、若干の壊死が起きている箇所もみられた。病巣深部で腫瘍細胞間に膠原線維の増殖が豊富で間質内に単離した状態で腫瘍細胞が増殖する像もみられた。腫瘍細胞は骨組織(図246)や筋肉組織(図247)中にも浸潤し、骨組織には皮質部分に骨増生が起きていた。骨組織近くの軟部組織と骨髓腔に好中球を主体とする炎症と壊死が起きている領域がみられ、骨髓腔内には腫瘍細胞の増殖と共に豊富な膠原線維の増殖が起こり、骨組織が消失している領域もみられた。脈管内に腫瘍細胞が侵入する明らかな像は認められなかった。唾液腺、リンパ節、甲状腺、肺に明瞭な転移巣は観察されなかった。



図 243. アカカンガルー雌 8 歳。下顎奥の歯肉に微細な乳頭状増殖部が密発癒合する腫瘍がみられた (→)。

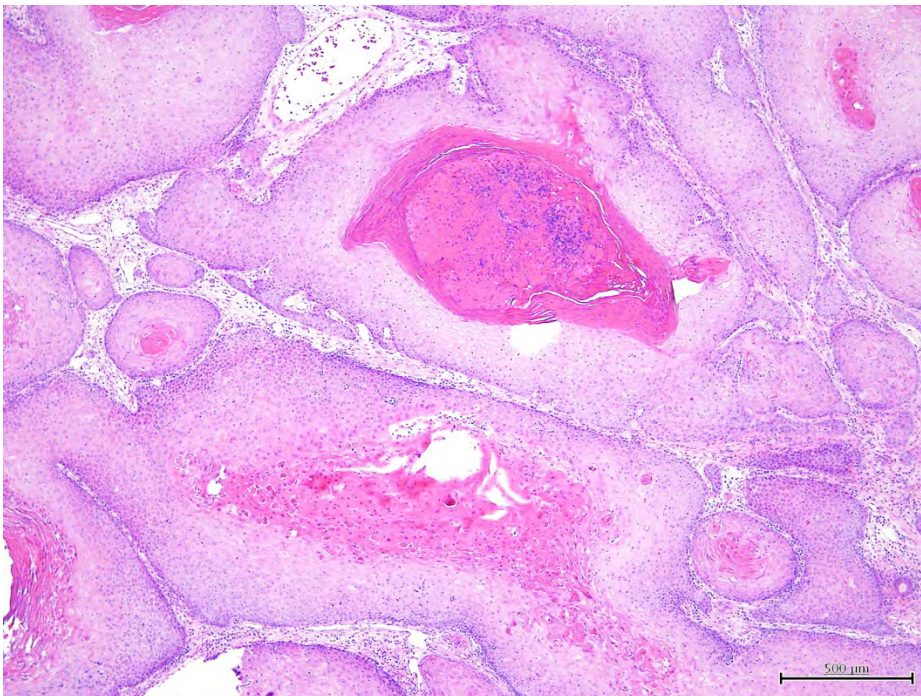


図 244. 同上。下顎部腫瘍には異形な扁平上皮細胞が小島状から索状の構造を形成して増殖する大型の腫瘍組織がみられた。H&E 染色 Bar=500 μ m

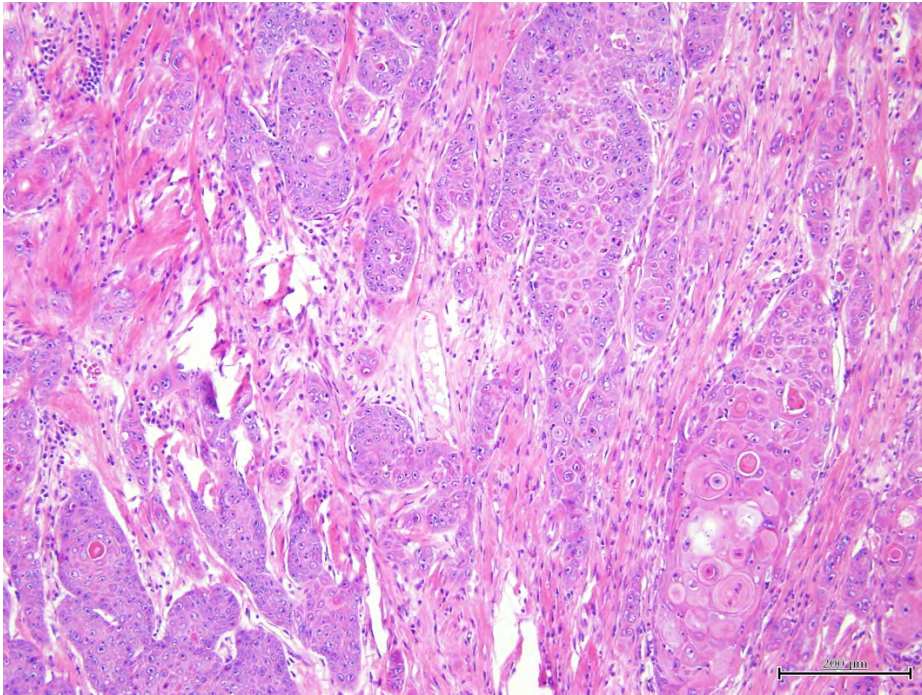


図 245. 同上。腫瘍細胞は細胞質の広いものから狭いものが存在し、異型核には大小の明瞭な核小体がみられた。H&E 染色 Bar=200 μ m

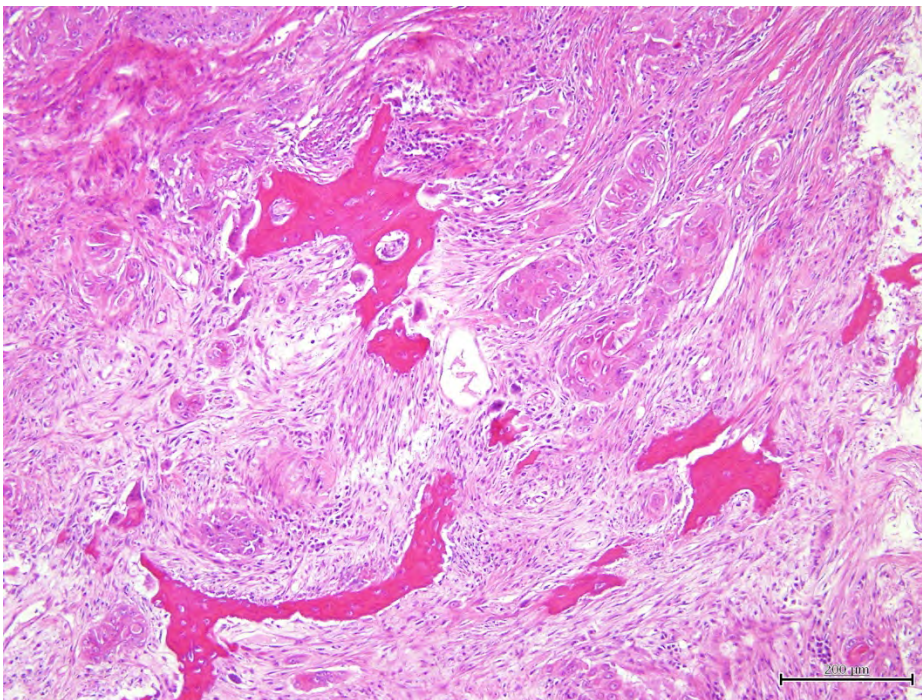


図 246. 同上。骨組織における腫瘍細胞の浸潤像。H&E 染色 Bar=200 μ m

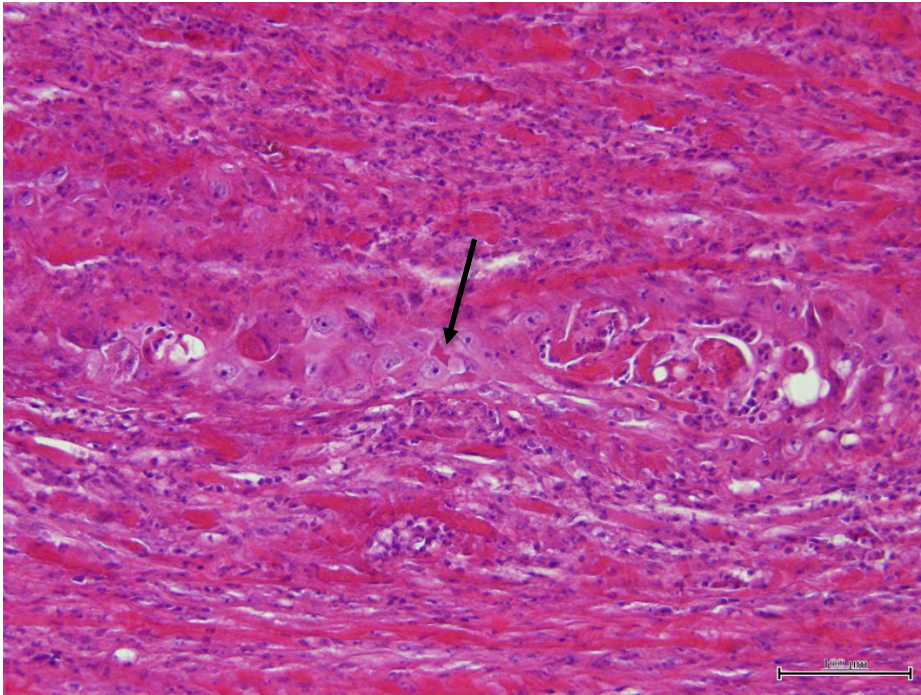


図 247. 同上。筋肉組織における腫瘍細胞の浸潤像 (→)。H&E 染色
Bar=200 μ m

3-3-2-3-5 セスジキノポリカンガルー

セスジキノポリカンガルーの腫瘍症例は 27 歳雌の 1 例のみであり、剖検時の体重は 6.3kg であった。右側外陰部に径約 15.0cm の大型腫瘍が形成されたため、麻酔下で摘出を実施した。しかし、腫瘍部位が直腸のすぐ横だったため、完全に取りきることができず、手術後から再び腫瘍が形成され皮膚は自壊して組織が膿様を呈していた (図 248)。本例はその後に衰弱して死亡した。この腫瘍は総排泄腔粘膜を主体に形成され、異型を示す扁平上皮細胞が充実状から島状かつ浸潤性に増殖していた (図 249)。腫瘍組織は比較的高分化で、しばしば角化巣を形成していた (図 250)。腫瘍組織は顕著な浸潤性を示して増殖しており (図 251)、直腸漿膜面まで波及していた。以上の所見より、本例の腫瘍性病変は扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma) と診断された。本腫瘍は腹腔内播種や腎臓、胃、肺、心臓等の他臓器への転移像は認められなかった。



図 248. セスジキノボリカンガルー雌 27 歳。摘出後再び腫瘍が大きくなり、皮膚は自壊して組織が膿様を呈していた。

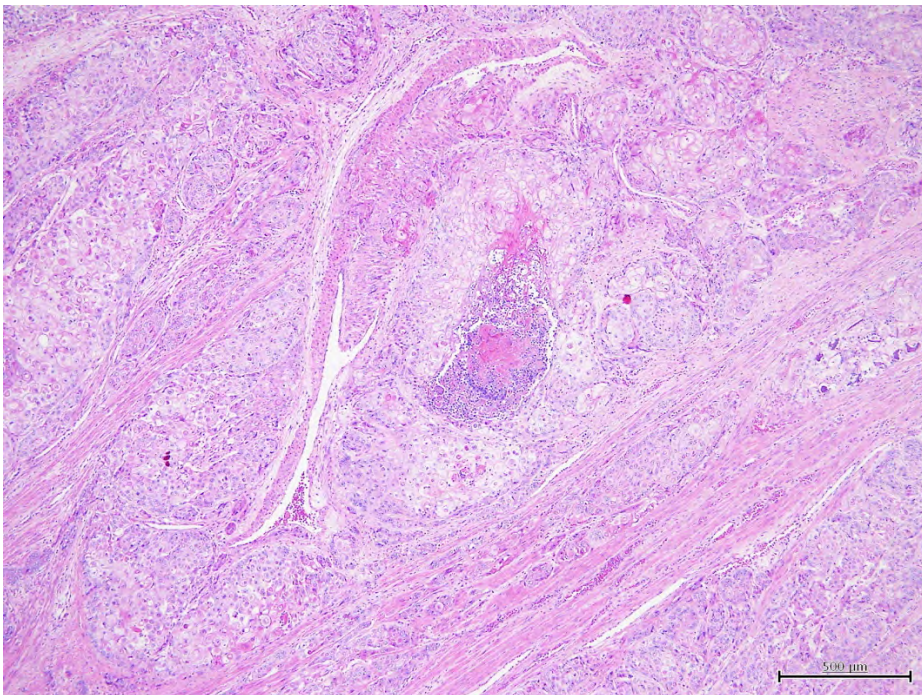


図 249. 同上。この腫瘍では異型を示す扁平上皮細胞が充実状から島状かつ浸潤性に増殖していた。H&E 染色 Bar500 μ m

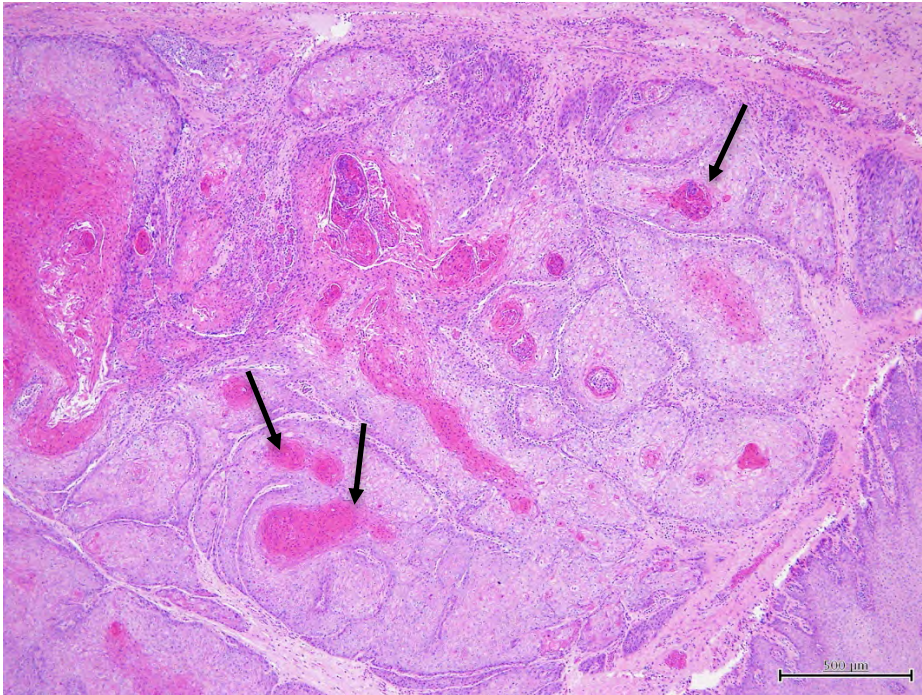


図 250. 同上。腫瘍増殖巣中心部の角化巣を示す (→)。H&E 染色 Bar=500 μ m

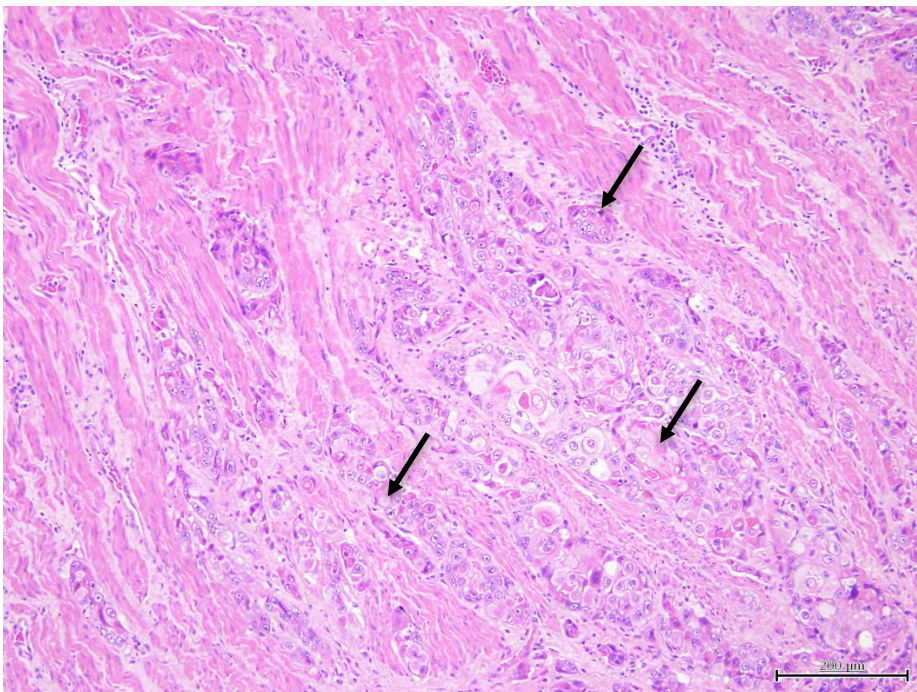


図 251. 同上。腫瘤周囲筋層間への腫瘍細胞の浸潤像 (→)。H&E 染色
Bar=200 μ m

3-4 考察

本章で供試した 45 頭に発生した腫瘍性疾患は 34 種類であり、そのうち良性腫瘍は 14 種 20 例であり、悪性腫瘍は 20 種 37 例であった。例数の合計が総供試頭数を上回っているのは、同一症例に異なる腫瘍性病変が認められた事例の含まれるからである。本章で述べた良性と言われる腫瘍の中では、シセンレッサーパンダに見られた皮脂腺上皮腫は、その増殖のスピードから個体への侵襲が非常に大きな腫瘍であったと判断され、臨床的には悪性腫瘍に準ずる転帰を示した。

腫瘍性疾患を発症した 45 頭のうち 31 頭が食肉目であり 69%をしめている。これは、1999 年から 2017 年までのズーラシアの哺乳類ののべ飼育頭数を見ると食肉目が 336 頭と圧倒的に多く、2 番目に多い霊長目の 188 頭、3 番目に多い双前歯目 186 頭を大きく上回っていることから飼育頭数の多さが高い腫瘍発生頻度の要因と推察される。しかし、それぞれの総飼育頭数の中の腫瘍性疾患発症の割合を見ると食肉目が 9.2%、霊長目が 4.8%、双前歯目 1.9%とやはり食肉目が圧倒的に多い。これは飼育下の哺乳類の腫瘍性疾患の発症率は食肉目が最も多いとされるこれまでの報告と一致する (Lombard and Witte, 1959; Effron *et al.*, 1977; Merlo *et al.*, 2008; Madsen *et al.*, 2017)。

イヌ科動物における腫瘍の症例報告は少数しかないが、イヌに発症するすべての種類の腫瘍が他のイヌ科動物にも発生する可能性があるとされている (Keel *et al.*, 2018)。これまでに、アメリカアカオオカミに悪性リンパ腫が多い傾向が (Acton *et al.*, 2000)、メキシコオオカミには鼻腺癌が (Sanchez *et al.*, 2012)、タテガミオオカミには卵巣癌が多いという報告がある (Munson and Montali, 1991)。本章で供試した食肉目の中ではドールが 9 例と最も多く、甲状腺髄様癌が 3 例認められた。イヌ科動物の髄様癌としてはアフリカンゴールデンウルフにかなり古い報告がある (Ratcliffe, 1933) が、ドールにおける腫瘍の報告はリンパ性白血病の症例が 1 例のみしなく (Scala *et al.* 2013)、ドールの髄様癌に関する情報は見当たらなかった。従って、本章で述べたようなドールにおける甲状腺髄様癌の頻発傾向の原因は不明であったが、9 例のうち 1 例を除いて血統が同じであることから、遺伝的要因も存在する可能性が考えられた。

イヌ科動物と同様に、イエネコに発症する多くの腫瘍に対して野生下のネコ科動物は感受性があり、また高齢のネコ科動物の子宮には、子宮留水症や子宮蓄膿症に続発した子宮の平滑筋腫が珍しくはないとの報告がある (Terio *et al.*,

2018)。ズーラシアにおいても 14 歳のインドライオンと 14 歳のアフリカライオンに子宮の平滑筋腫が、10 歳のウンピョウに卵巣と子宮の平滑筋腫を疑う平滑筋の増生が、17 歳のインドライオンの子宮に平滑筋増生が観察されたことから、既報と同様な傾向が認められたと判断された。

本章で供試した霊長目 9 例中 3 例に扁平上皮癌が見られたが、ヒト以外の霊長目において、口腔内の腫瘍としては扁平上皮癌が最も多く報告されており (Beniashvili *et al.*, 1989)、当園でも同様の傾向がみられたと判断された。Beniashvili *et al.* (1989) は口腔ないし食道部に扁平上皮癌が認められた霊長目 43 例のうち、37 例はマカク類であったと報告している。ズーラシアでは 3 例中 1 例のみがマカク類であり、他の 2 例はコロブス亜科に属する木の葉を主食とするサルであった。マカク類以外ではリスザル (*Saimiri sciureus*) の報告が多いが (Beniashvili *et al.*, 1989; Kluver and Brunshwig, 1947; Sasseville *et al.*, 1993; Nakamura *et al.*, 2000)、ズーラシアでは飼育事例がなかった。ほとんどのヒト以外の霊長類の口腔内扁平上皮癌では、骨髓洞からの排膿、外科的壊死組織の除去、修復性の歯肉腫、口臭や歯の脱落といった病歴が報告されているが (Kluver and Brunshwig, 1947; Sasseville *et al.*, 1993; Morris, 1994; Montesdeoca *et al.*, 1992)、ズーラシアで口腔内扁平上皮癌を発症した 3 頭のサルはまず口腔周囲の腫大が見られ、検査により扁平上皮癌と診断されたのちに歯の脱落や口臭等が見られた。

その他の動物の双前歯目に見られた 2 例の腫瘍は 2 例とも扁平上皮癌であった。アカカンガルー (*Marcopus rufus*) における腫瘍の報告では乳腺腺癌と口腔内の扁平上皮癌が最も一般的に観察されるとされており、慢性の歯肉炎が扁平上皮癌の発生に関与している可能性があるとされている。(Suedmeyer and Johnson, 2007)。ズーラシアのアカカンガルーも歯肉炎を繰り返していた個体であった。しかしながら、セスジキノボリカンガルー (*Dendrolagus goodfellowi*) における扁平上皮癌の報告は見当たらず、本研究における症例が初記載である可能性が考えられた。以上の所見は、双前歯目にも霊長目のような扁平上皮癌の好発傾向が存在する可能性を示唆するものと判断される。

3-5 小括

ズーラシアが開園した 1999 年から 2017 年までに診断された哺乳類における腫瘍性疾患は、24 動物種において 45 頭確認された。ほとんどの例は死亡後の

剖検時に発見されたが、23例では生検を実施した。生検は用手保定もしくは麻酔下で行った。剖検した臓器や切除した患部組織は10%リン酸緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、また一部には免疫組織化学染色も施して、光学顕微鏡観察に供した。

腫瘍性疾患を発症した動物種は食肉目が圧倒的に多かったがそれは飼育頭数の多さが要因の一つと考えられた。また、のべ飼育頭数に占める腫瘍性疾患の発症率をみると食肉目が9.2%と最も多く、これまでの報告と一致していた。一方、ドールでは甲状腺髄様癌の発症例が比較的多く、何らかの遺伝的背景も疑われた。霊長目と双前歯目において扁平上皮癌が多くみられ、霊長目については、マカク類に多いというこれまでの報告とは一致しなかった。双前歯目についてはアカカンガルーについては報告がみられたが、セスジキノボリカンガルーについての報告はなく、双前歯目についても扁平上皮癌の好発傾向が存在する可能性が示唆された。本章の結果より、ズーラシアにおける展示・飼育動物の腫瘍性疾患の発生状況は既報に類似するものの、これまでに知られていない動物種での腫瘍の多発事例にも遭遇していた事が判明した。本研究によってズーラシアにおける腫瘍性疾患のアーカイブを構築し得たと共に、今後の診療指針に有用な情報が得られたと判断される。

第4章 メガネグマにみられた免疫介在性疾患および臨床的処置

アトピー性皮膚炎は遺伝的素因を背景とした炎症と掻痒を伴うアレルギー性の皮膚疾患であり、罹患動物は一般的には非侵襲性である環境中のアレルゲンに対しても過敏となる (Zur *et al.*, 2002)。それは、イヌにおいて典型的に現れるが (Olivry, 2001; Zur *et al.*, 2002; Zur *et al.*, 2002)、ネコ (Moriello, 1998; Roosje *et al.*, 1989) やウマ (Lorch *et al.*, 2001; Lorch *et al.*, 2001) においても似たような例が報告されている。またアレルギーを疑うステロイドに反応する皮膚炎がラマ (*Lama glama*) で (Rosychuk, 1989) 報告されており、減感作療法により良化したフタコブラクダ (*Camelus bacerianus*) の季節性の皮膚炎の報告 (Gage *et al.*, 2005) もある。本章では、ズーラシアで雌のメガネグマに発生したアトピー性皮膚炎を疑う症例について、その臨床経過、臨床検査結果および治療に対する反応について述べる。

4-1 材料

メガネグマ (*Tremarctos ornatus*) は南米に生息する唯一のクマで、IUCNのレッドリストで絶滅危惧Ⅱ類 (VU)、ワシントン条約で付属書Ⅰに掲載されている絶滅危惧種のクマである (Goldstein *et al.*, 2008)。

症例個体は、1994年ベルリン平和動物公園で生まれた雌のメガネグマで、1996年に来日し、1999年2月に当園に入園した。初めての出産を経験した直後の2000年2月(5歳時)に、強い掻痒感を伴う湿疹を発症した。湿疹は体表全体に及んでいたが、特に眼瞼周囲、鼻周囲、腹部、四肢末端で顕著であり、それらの部位には自己搔爬による脱毛を認めた。また、強い掻痒感により睡眠が障害されていた事が示唆された。眼瞼は腫脹し、流涙も見られた。投薬を実施したが、症状の改善は見られず、4月後半になり自然に消滅した。2001年2月にも掻痒感を伴う同様な湿疹が出現した。4月後半には症状が軽減したが、消失しなかったため、検査を実施し投薬を行った。

4-2 方法

2000年3月疥癬症の可能性を考えイベルメクチン(日本全薬工業) 200 μ g/kgと抗ヒスタミン剤(シプロヘプタジン塩酸塩水和物散、日医工株式会社) 6mg BIDの投与を行ったが、症状の改善は見られず同年4月後半になり自然に回復した。

2001年2月に再び症状が発現し、4月から抗ヒスタミン剤（クロルフェニラミンマレイン酸塩散，日医工）6mgBID投与を行った。4月後半にやや症状が軽減し投薬は終了した。しかし、症状は消失しなかったため、5月27日麻酔下にて採血及び被毛の採取、皮膚の搔爬を行った。麻酔は麻酔銃を用いて、塩酸メデトミジン（80 μ g/kg）と塩酸ケタミン（4.0mg/kg）を筋肉内に注射した。採血は大腿静脈より採取し、血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘマトクリット）および血液生化学的検査（表6）を行った。血液生化学検査は富士ドライケム3000V（富士フィルムメディカル株式会社）を使用した。なお、血液検査の参考値として、National Zoological Parkのメガネグマ3頭（8検体）の成績を使用した（Mitchell *et al.*, 1980）。

皮膚の搔爬は鋭匙を用いて複数箇所患部で行なった。2000年の発症時、イベルメクチンへの反応がみられなかったため、疥癬症の疑いは除外した。皮膚病変の原因が真菌症であるかを確認するために、採取した皮膚はそれぞれ2分割し、無処理および10%水酸化カリウム溶液を用いた透明化処理を施し、それら検体を光学顕微鏡下での形態観察に用いた。また、皮膚検体の一部は外部検査機関における真菌検査（マイコセル寒天培地による培養）を行った。

6月後半になり、皮膚症状が徐々に悪化したため7月より抗ヒスタミン剤（クロルフェニラミンマレイン酸塩散，日医工）6～18mgBIDの投与を増量しながら行ったが、全く良化がみられなかったため、9月よりプレドニゾロン（武田薬品工業株式会社）の内服（1～1.4mg/kg/day）を開始した（図252）。

たが、同年 11 月に北海道に出園することが決まり、移動にかなりのストレスもかかると予想されたことから、移動後に減量を実施することとした。しかし、移動によりしばらく餌を食べなかったため、結局投薬中止となった。移動後 1 年間、類似の症状は発現しなかった。

表 7 2001 年 5 月麻酔下での症例個体の血液検査値

検査項目	症例個体	参考値*
RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	8.67	8.43 ± 0.71
Hb (g/dl)	11.7	15.4 ± 1.7
Hct (%)	39.5	42.6 ± 3.8
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	10.1	6.32 ± 1.97
Stab ($10^3/\mu\text{l}$)	0.0	0.0 ± 0.0
Seg ($10^3/\mu\text{l}$)	2.73	4.26 ± 1.64
Lymp ($10^3/\mu\text{l}$)	2.32	1.85 ± 0.82
Mono ($10^3/\mu\text{l}$)	0.30	0.02 ± 0.03
Eos ($10^3/\mu\text{l}$)	4.55	0.11 ± 0.10
Baso ($10^3/\mu\text{l}$)	0.20	0.09 ± 0.06
TP (g/dl)	6.8	9.0 ± 0.6
AST (U/l)	45	46 ± 14
ALP (U/l)	89	40 ± 16
LDH (U/l)	658	324 ± 72
GLU (mg/dl)	102	102 ± 57
BUN (mg/dl)	8.6	12.8 ± 6.3
TBIL (mg/dl)	0.1	0.1 ± 0.0
TCHO (mg/dl)	292	365 ± 81
Ca (U/l)	8.9	10.2 ± 0.6
UA (mg/dl)	1.2	1.5 ± 0.4
Na (mEq/l)	137	140 ± 1.9
K (mEq/l)	3.7	4.0 ± 0.2
Cl (mEq/l)	102	103.2 ± 1.5

*参考値は National Zoological Park で飼育している 3 頭 8 検体分の平均値 (\pm SD) (Mitchell *et al.*, 1980)。



図 253. 2001 年 9 月の症例個体。目の周囲の腫大と鼻梁部分の脱毛 (→)。



図 254. 2001 年 11 月。
目周囲の腫大は消失、鼻梁部分に被毛が生えてきている。

4-4 考察

近年、ヒトではアレルギー性疾患の増加が著しく、特にアトピー性皮膚炎では、掻痒感による生活上の制限や外観の障害などの問題が多くを悩ましている。ヒトのアトピー性皮膚炎の定義は「増悪・寛解を繰り返す、掻痒感の著しい湿疹を主病変とする疾患で、患者の多くではアトピー素因を持つ」とされている。診断基準は、掻痒感、特徴的皮疹の出現とそれらの分布、慢性・反復性の経過を示す事の3条件が挙げられている（古江ら，2008）。一方最近伴侶動物においてもアトピー性皮膚炎に相当する症例がみられるようになっている。イヌでは大項目（掻痒感、顔または脚あるいは両者の病変、足根部伸側の苔癬化、慢性あるいは慢性再発性の皮膚炎、個体あるいは家族性のアトピー歴、罹患しやすい品種）と小項目（3歳齢以前の発症、顔面の紅斑と口唇炎、細菌性結膜炎、表層性ブドウ球菌性膿皮症、多汗症、吸入抗原に対する即時型皮内反応陽性、抗原特異的IgEの上昇）が設定されており、それぞれ3項目以上を満たしたものをアトピー性皮膚炎と定義している（小守，1998）。しかし、野生動物ではアレルギー性疾患の報告例は少なく、アトピー性皮膚炎については、その診断基準も定義されていない。

今回、好酸球数は著しく増多していた。また、LDHはヒトのアトピー性皮膚炎でも皮疹が広範囲になると上昇する事から（向井ら，1987）、本例におけるLDHの上昇は広範囲な湿疹が影響している可能性が考えられた。また、2年連続してスギ花粉の飛散時期に一致して発症したこと、皮膚症状だけでなく鼻、眼の症状が見られていた事、スギ花粉の飛散量が非常に少ない北海道（小林ら，2000）に移動してから症状が消失したことから、スギ花粉が発症に関与していたものと推察した。

ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の悪化因子としては、花粉等の接触抗原やホルモンバランスの失調をはじめとして、多種の要因が影響することが指摘されている（高増，2003）。本例は発症したのが5歳で初めての出産後だったこと、発情期に悪化する傾向もみられたことから、性成熟や出産における性ホルモンの変化が何らかの影響を与えていたのではないかと考えられる。

本症例は、反復をする掻痒を伴う湿疹であったこと、好酸球数の著しい増加がみられた事、症状が季節性に変動したこと、副腎皮質ステロイド剤の内服により症状が改善したこと、転地により症状が消失したこと、などからアトピー性皮膚炎であった可能性が考えられた。例年、2月は関東でスギ花粉が飛散し始める時

期である。2001年の東京都のデータでは2月の中旬から少しずつ花粉が飛び始めて2月下旬には大量に飛散した（東京都安全健康研究センター、http://www.tokyo-eiken.go.jp/kj_kankyo/kafun/data_spring/h13/goukei/）。ズーラシアの職員にもスギ花粉症の症状を示す者が目立つようになることから、本症例におけるスギ花粉の影響も疑われた。

この症例を検査した当時は知られていなかったが、飼育下のメガネグマで発症する、メガネグマ脱毛症候群（Andean bear alopecia syndrome, ABAS）と呼ばれる疾患が近年問題になってきている。ABAS と考えられる最初の症例は1968年にヨーロッパで飼育されていた野生由来の雌個体であったとされている（Drake *et al.*, 2016）。現在では、ABAS は世界の様々な地域で飼育されているメガネグマ個体で報告されており、本来の生息域と極めて類似した環境下においても発症している（Blake and Collins, 2002; Jager *et al.*, 2012; Suherland-Smith *et al.*, 2009）。ABAS の原因は未だ解明されておらず、悪化と良化を繰り返しながら緩徐に進行する左右対称の脱毛を特徴的所見としている（Nicolau *et al.*, 2015）。初期症状は両脇腹の軽度の脱毛で、通常は掻痒症状を伴う。進行すると腰部にまで脱毛域が拡大し、最終的には全身の脱毛症を呈する。同じ季節に繰り返し、徐々に悪化する傾向があり、発症個体は圧倒的に雌が多いと報告されている（Gabby *et al.*, 2017）。我々が経験した症例も雌であり、同じ季節に繰り返しの発症が見られた。また、2000年より2001年の方が明らかに症状は悪化していたことから、ABAS に該当する症例だったことが疑われる。ABAS の原因は解明されていないが、日本においてはスギ花粉がそのトリガーとなる可能性が高いと推察される。今回の症例においては、血液検査が麻酔下のみでしか行えない動物だったため、副腎皮質ステロイド剤の副作用をおそれ、投薬が遅くなってしまった。Drake ら（2017）がオクラシチインブマレイン酸塩による治療に成功していることから、今後万一発症する個体が出てきたとしても、迅速に対応できる。しかし、この症例個体は、北海道に移動後、2016年に死亡した。

現在日本には9頭のメガネグマが飼育されており、そのうち4頭が雌である。今後 ABAS を発症するメガネグマが出てくるとも限らず、情報をしっかりと収集し、万一の発症にしっかりと備えていきたい。

4-5 小括

5歳の雌のメガネグマにおいて全身に掻痒、湿疹、脱毛、流涙、眼瞼腫脹、くしゃみが認められた。血液検査では白血球、好酸球、LDHの上昇がみられた。抗ヒスタミン剤の投与で改善されず、プレドニゾロンの内服により症状はほぼ緩解した。季節性の変動、著しい掻痒、好酸球の増多、副腎皮質ステロイド剤の奏功、転地による症状の消失がみられた事から、本例はアトピー性皮膚炎が疑われた。近年、メガネグマの雌には「メガネグマ脱毛症候群 (Andean bear alopecia syndrome, ABAS)」と呼称される特有の皮膚疾患の存在が提唱されており、本章で述べた症例はその臨床症状、血液生化学性状より ABAS であった可能性が示唆された。本章の結果より、メガネグマには近年報告のある ABAS に類似の免疫介在性の脱毛症が存在し、それが過剰なスギ花粉に対するアトピー性皮膚炎に起因する可能性が示唆された。今後、同様な症例に遭遇した際には重要な診療指針となり得ると考えられる。

第5章 テングザル細胞を用いた EB ウイルス感受性に関する研究

Epstein-Barr virus (EBV) はヒトのヘルペスウイルスの一つ (HHV4) で、世界中で見られるウイルスである (Cohen, 2000)。伝染性単核球症の原因ウイルスであり、幼少期に感染すれば無症状もしくは軽症で経過するが、感染年齢が遅いほど伝染性単核球症発症の機会が増大するとされている。日本では成人の約7割が感染している (Takeuchi *et al.*, 2006)。また、EBV はバーキットリンパ腫、未分化鼻咽頭癌、その他の癌の発生と密接に関係しているというデータがある (Niedobitek *et al.*, 2001; Kawa, 2000; Farrell, 1995)。一方で、*in vitro* での EBV による感染は、B 細胞を活発に増殖するリンパ芽球細胞株 (lymphoblastoid cell line; LCL) に容易に形質転換 (実際は不死化に近い) し (Miller, 1990)、ヒトの LCL はさまざまな目的のために広く使用されている (Nilsson, 1992)。

EBV はヒトを自然宿主とするが、他の霊長類にも感染性を示し、類人猿・新世界ザルの B 細胞に感染し LCL に形質転換することが以前から知られていた (Falk *et al.*, 1976)。一方 1980 年代、EBV 感受性は旧世界ザルでも、コロブス亜科で確認され (Ishida and Yamamoto, 1987)、感受性の有無と宿主の系統関係に興味を持たれている。しかし、コロブス亜科のシシバナザル属とテングザル属に関しては報告がなされていなかった。本章では、テングザル属であるテングザルの単核細胞に EBV 感受性が存在するか否かを検討した。

5-1 材料

供試動物は 2009 年 3 月 31 日にスラバヤ動物園より導入したテングザル (*Nasalis larvatus*) で、よこはま動物園にて飼育していた、No.1 (2004 年 2 月 17 日生まれ、雌)、No.2 (2003 年 6 月 21 日生まれ、雌)、No.3 (2003 年 4 月 1 日生まれ、雄)、No.5 (2002 年 5 月 18 日生まれ、雄) の 4 頭であった。これらを健康診断のため 2010 年 5 月に無麻酔下で保定し、内股静脈より 23G の注射針で抗凝固剤を用いずに採血した。得られた血液をヘパリンの入った採血管に入れて冷蔵保存 (8°C) し、これらテングザル全血を材料とした。

5-2 方法

まず、Ishida and Yamamoto (1987) の方法に従い EBV を用いた細胞株の作

製を行った。ヘパリンで抗凝固したテングザル血液 1 ml を 0.9%塩化ナトリウム水溶液と 1:1 で混和し、全量を 15ml プラスティック遠沈管内で 2ml の比重液 ($\rho=1.077$) (Ficoll-Paque PLUS, GE Hwalthcare 社製) に上層した。これを 1,500rpm で 15 分遠心した後、リンパ球と単球を含む単核球層を回収し、0.9%塩化ナトリウム水溶液と混和、1,000rpm で 10 分遠心した後、上清を除き、さらに培地 (56°C 30 分で非働化した牛胎児血清[FBS]を 20%[vol/vol]に、ペニシリン[100U/ml]、ストレプトマイシン[100 μ g/ml]を加えた RPIM1640 培地) と混和、1,000rpm で 10 分遠心した後、上清を除き洗浄した。

EBV 産生 B95-8 細胞 (Miller and Lipman, 1973) の培養上清を 3,000rpm で 20 分遠心し、上清をミリポアフィルター (径 0.45 μ m) で濾過した後に -80°C で保存し、EBV 液とした。

上述の洗浄したテングザル単核球を EBV 液 0.5ml と培地 0.5ml に懸濁し 3ml 丸底培養チューブ内で、37°C、5%CO₂ の条件下にて培養した。週に 2 回培養液の半分を新鮮な培地と交換し、マクロファージ除去のために培養容器を丸底 5ml チューブに交換し、さらに培養して顕微鏡下で細胞増殖を確認した後、液量を増し、適宜液体窒素に保存した。

次に、染色体標本により細胞の種類を確認した。3 \times 10⁶ 個の細胞を 0.05 μ g/ml のコルセミドで 37°C、30 分処理し、遠心の後、培養上清を除去し、0.075M KCl 水溶液 2ml を加え室温で 20 分低張処理後、カルノア液 (酢酸:メタノール=1:1) を加え固定・遠心・洗浄を繰り返した。カルノア固定細胞浮遊液を洗浄スライドガラス上に展開し、5%ギムザ (Merck) で 10 分染色しテングザルの核型を分析した。

続いて、細胞の塗抹標本を作製し、EBV 感染の有無を確認した。EBV 関連核内抗原 (EBNA) とウイルスキャプシド抗原 (VCA) の存在は蛍光抗体法で検出した。EBNA の発現は抗補体免疫蛍光法 (ACIF) によって確認した。キャプシド抗原は FITC 標識・抗サル IgG 抗体 (Cappel Lab.;Malvern,PA) で検出した。定常増殖状態にある 2 \times 10⁶ 個の細胞をスライドガラス上に塗末した (標的抗原)。充分乾燥させた後、アセトンで 3 分間固定した。1 次反応は、EBV 陽性健常者の血清 (リン酸緩衝食塩水[PBS]で 10 倍希釈) あるいは Mouse anti-EBV, viral capsid antigen (IgG2) (Chemicon) (PBS で 1000 倍希釈) を室温 30 分反応させ、PBS 中で振動洗浄 10 分間を 2 回。乾燥後、蛍光標識 2 次抗体を室温 30 分反応させ、PBS 中で振動洗浄 10 分間を 2 回。乾燥後、

PermaFluor (Funakoshi Co., Ltd.) でマウントし、蛍光顕微鏡 (B 励起) 下で EBV 関連抗原の発現を確認した。陽性対照および陰性対照としては、同様の処理をした Raji 細胞 (EBV 感染: EBNA 陽性・VCA 陰性) および BJAB 細胞 (EBV 非感染: EBNA 陰性・VCA 陰性) を用いた。

最後に、増殖細胞より DNA を抽出し、EBV ゲノム中の IR1 領域をポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を用い増幅することで、EBV 感染の確認を行った。プライマーは Uhara *et al.* (1990) による、5'-ccagacagcagccaattgtc-3' と 5'-ggtagaagaccccctcttag-3' を使用した。PCR は Impraim *et al.* (1987) および Uhara *et al.* (1990) に従い、AmpliTaq Gold (Applied Biosystems) を使用した。1 サンプルあたり添付 10 x Buffer 2.0 μ L、2.0 mM dNTP mix 2.0 μ L、H₂O 14.35 μ L、Forward Primer 0.25 μ L、Reverse Primer 0.25 μ L (各 20 μ M)、酵素 0.15 μ L を混合し、抽出 DNA 1.0 μ L をテンプレートとして添加した。95°C 9 分の酵素初期活性化に引き続き、熱変性 94°C 30 秒・アニーリング 55°C 30 秒・伸張 72°C 30 秒を 40 サイクルおこない、72°C 5 分の最終伸張をした。PCR 産物は、2.0% アガロースゲル電気泳動にかけ、エチジウムブロマイド染色を施し、増幅の有無を確認し、EBV 感染を同定した。

5-3 結果

EBV 感作後、リンパ球のプラスト化が見られ、1 ヶ月程で安定増殖状態に移行した。樹立細胞株の核型を調べたところ、最頻値は 2n=48、形態観察の結果テングザルの細胞であることが確認された (図 255)。また、蛍光抗体法により、EBNA (図 256) と VCA が確認され (図 257)、ウイルス蛋白の発現を確認した。PCR 法による EBV 感染の確認では、4 頭全ての検体において 129 bp の IR1 領域のバンドを検出し (図 258) 細胞内での EBV の存在を確認した。

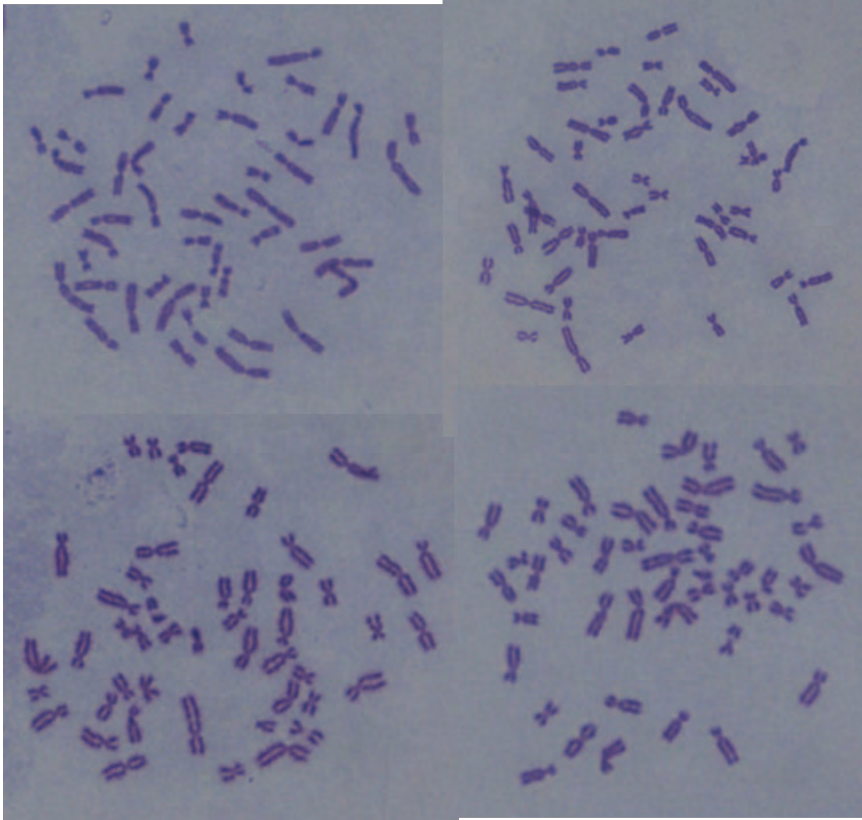


図 255. 4 頭の樹立細胞株の核型
2n=48 を示す。

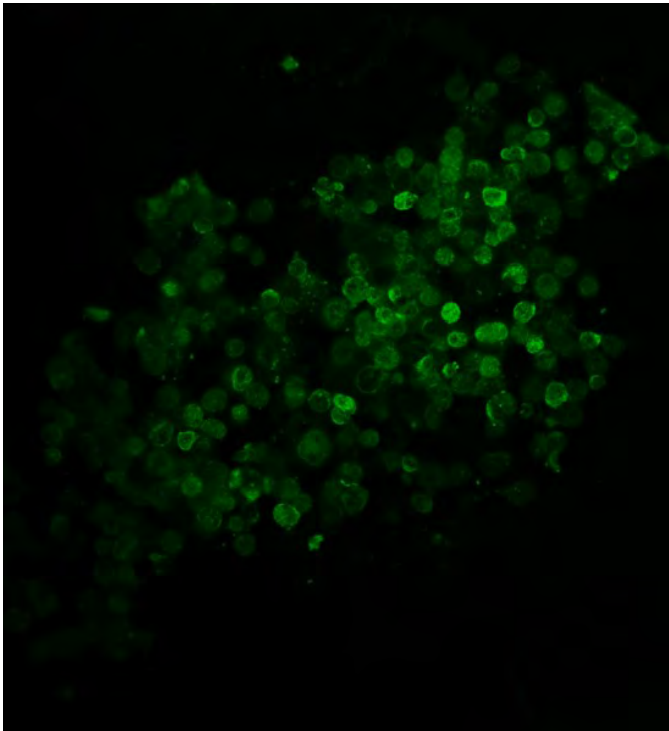


図 256. 蛍光抗体法による EBNA の確認
EBNA 陽性細胞が確認された

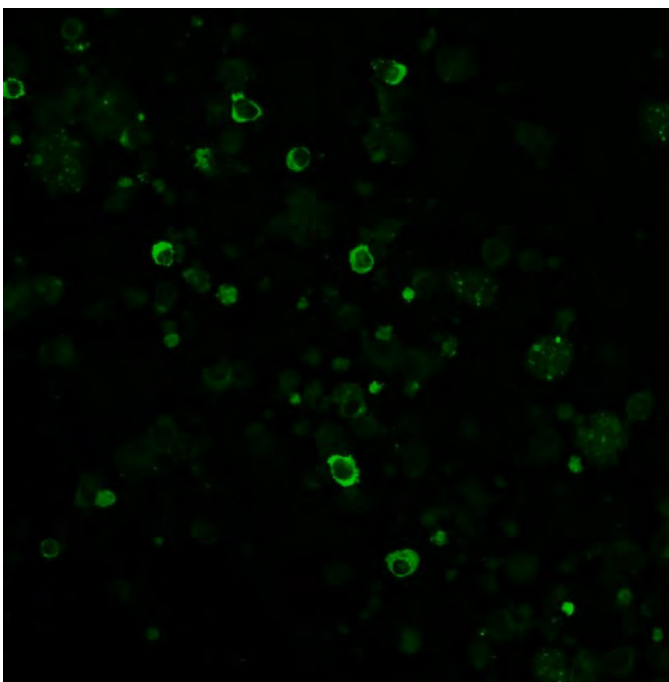


図 257. 蛍光抗体法による VCA の確認。
抗原陽性細胞が確認された



図 258. PCR による EBV の確認

4 頭全てに IR1 領域のバンド (129bp) = EBV 感染を確認した。

*+ve : 陽性コントロール

5-4 考察

EBV の感受性はコロブス亜科の数種のサルで確認されていたが (Ishida and Yamamoto, 1987)、今回同じコロブス亜科に属するテングザルにも EBV 感受性がある事が確認出来た。また、この研究の後、同じコロブス亜科であるアカアシドゥ克蘭グール (*Pygathrix nemaeus*) においても EBV 感受性があることが確認できている (私信)。従って EBV 感受性はコロブス亜科の一般的特徴と考えられる。CD21 (=C3d 補体レセプター) は EBV の受容体であることが以前から知られており (Nemerow *et al.*, 1985; Levine *et al.*, 1990)、コロブス亜科では EBV 受容体である CD21 の受容体モチーフが保存されている事が示唆された。

以上のことは、霊長類の系統進化を解析する上で重要な知見を与えることが期待される。また、EBV を導入したテングザルリンパ芽球細胞は、その核型をよく保存したまま増殖を維持するので、頻回採血をすることなく DNA の安定し

た供給源となるため、生命科学研究に資するところは大きい。

5-5 小活

ヒトヘルペスウイルスの1つである EBV は、ヒトを自然宿主とするが、他の霊長類にも感染性を示し、類人猿・新世界ザルの B 細胞に感染し細胞を不死化することが以前から知られていた。一方 1980 年代、EBV 感受性は旧世界ザルでも、コロブス亜科で確認され、感受性の有無と宿主の系統関係に興味を持たれている。しかし、コロブス亜科のシシバナザル・テングザル属に関しては報告がなされていなかった。

今回、テングザル細胞の EBV 感受性を検討するため、よこはま動物園にて飼育中の 4 頭（雄 2 頭、雌 2 頭）について、得られた末梢リンパ球に EBV を *in vitro* で作用させた。感作後リンパ球のプラスト化が見られ、1 ヶ月程で安定増殖状態に移行した。増殖細胞中に EBV 関連タンパクの発現、ウイルスゲノムの存在を認め、テングザルの EBV 感受性を確認した。

テングザル細胞が EBV 感受性を示したことは、EBV 受容体である CD21 の受容体モチーフがコロブス亜科で普遍的に保存されていることを示唆した。本章の結果より、動物園飼育動物より得た生体材料が基礎生物学・基礎医学に大きく貢献し得る事が判明し、園館で展示・飼育している希少動物の存在意義を高めるものと判断された。

第6章 総括

横浜市立よこはま動物園（愛称ズーラシア・以下ズーラシア）は公益財団法人横浜市緑の協会が運営を任されて、1999年開園した。総面積53.3ha、園内は8つのエリアに別れており、現在飼育動物は100種750点、希少動物も多くIUCNのレッドリストに掲載されている動物を87種飼育している。

動物病院は非公開施設であり、総面積約2,000m²、解剖室、薬品室、検査室、手術室、診療室、そして入院施設を備えている。獣医師は4名で診療、検査、解剖等を行っており、病理組織学的検査を始め、外部の検査機関にも検査を依頼している。

著者は1997年の開園準備からズーラシアで獣医師として勤務し、動物園飼育動物の臨床業務の傍ら飼育動物医学の学術研究も積極的に行っている。動物園には4つの役割があると言われており、その一つに調査研究がある。しかし、動物園の獣医師は日々の業務に追われがちで、なかなかその成果を論文にまとめることができない。しかしながら、動物園には貴重な症例が多数眠っている場合が多く、動物園飼育動物から得た試料が基礎生物学的研究に貢献できる可能性も高い。本論文はそのような症例および研究成果を今後の動物園飼育動物、そして野生動物の医療の発展に繋げることを目的としている。本論文の第2章はキタベニハチクイにみられた非結核性抗酸菌症について述べ、次にズーラシアで飼育されていた哺乳類にみられた腫瘍性疾患（第3章）、メガネグマに発症した免疫介在性疾患（第4章）、およびテングザルの細胞を用いたEBウイルス感受性に関する研究（第5章）の順に記し、第6章は総括とした。

第2章ではキタベニハチクイにみられた非結核性抗酸菌症について述べた。鳥類の非結核性抗酸菌症は鳥類における慢性の感染症であり、臨床症状は非特異的である。屋内の同じ展示場内で飼育していたキタベニハチクイ4羽が相次いで死亡し、病理組織検査を行った3羽は全身性の抗酸菌症であると診断された。また、病理組織検査を行わなかった個体も消化管内容物より抗酸菌が検出されたことから、同様の病変を有していた可能性が高いと判断された。組織抽出DNAを用いた16S rRNA遺伝子および*hsp65*遺伝子のシーケンス解析の結果、得られた塩基配列は非結核性抗酸菌の一種である*Mycobacterium genavense*と100%の相同性を示した。以上の所見より、本例の原因菌は*M. genavense*である可能性が高いと判断された。

4羽が飼育されていた屋内展示場は半分以上を擬岩が占めていたが、擬岩の防水処理がされておらず、水洗ができない状態であった。最初に発症した個体の原因菌への暴露経路や感染源についての詳細は不明であったが、発症後大量の *M. genavense* を糞中に排泄し、それが改修前の展示場に残されていた土壌や餌料、飲水等を汚染して、あるいはエアロゾル化して、経口のおよび経気道的に何らかの原因で免疫状態が低下した残り 3羽へと感染したものと思われる。展示場改修後の発症は見られていない。本章の結果より、飼育環境が鳥類の非結核性抗酸菌症発症に重要な要因となりうる事が判明し、今後の感染発症抑制に重要な指針を得る事が出来た。

第3章では、開園以来飼育してきた哺乳類にみられた腫瘍性疾患について述べた。ズーラシアが開園した1999年から2017年までに診断された哺乳類における腫瘍性疾患は、24動物種において45頭確認された。ほとんどの例は死亡後の剖検時に発見されたが、23例では生検を実施した。生検は用手保定もしくは麻酔下で行った。剖検した臓器や切除した患部組織は10%リン酸緩衝ホルマリン液に保存しパラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、また一部には免疫組織化学染色も施して、光学顕微鏡観察に供した。

腫瘍性疾患を発症した動物種は食肉目が圧倒的に多かったがそれは飼育頭数の多さが要因の一つと考えられた。また、のべ飼育頭数に占める腫瘍性疾患の発症率をみると食肉目が9.2%と最も多く、これまでの報告と一致していた。一方、ドールでは甲状腺髄様癌の発症例が比較的多く、何らかの遺伝的背景も疑われた。霊長目と双前歯目において扁平上皮癌が多くみられ、霊長目については、マカク類に多いというこれまでの報告とは一致しなかった。双前歯目についてはアカカンガルーについては報告がみられたが、セスジキノボリカンガルーについての報告はなく、双前歯目についても扁平上皮癌の好発傾向が存在する可能性が示唆された。本章の結果より、ズーラシアにおける展示・飼育動物の腫瘍性疾患の発生状況は既報に類似するものの、これまでに知られていない動物種での腫瘍の好発事例にも遭遇していた事が判明した。ズーラシアにおける腫瘍性疾患のアーカイブを構築し得たと共に、今後の診療指針に有用な情報が得られたと判断される。

第4章ではメガネグマにみられた免疫介在性疾患および臨床的処置について述べた。5歳の雌のメガネグマが全身に掻痒を伴う湿疹を発症し、主な症状は全身の掻痒、湿疹、脱毛であり、流涙、眼瞼腫脹、くしゃみも認められた。血液検

査では白血球、好酸球、LDHの上昇がみられた。抗ヒスタミン剤の投与で改善されず、プレドニゾロンの内服により症状はほぼ緩解した。季節性の変動、著しい搔痒、好酸球の増多、副腎皮質ステロイド剤の奏功、転地による症状の消失がみられた事から、本例の皮膚炎はアトピー性皮膚炎が最も疑われた。近年、メガネグマの雌には「メガネグマ脱毛症候群 (Andean bear alopecia syndrome, ABAS)」と呼称される特有の皮膚疾患の存在が提唱されており、本章で述べた症例はその臨床症状、血液生化学性状より ABAS であった可能性が示唆された。本章の結果より、メガネグマには近年報告のある ABAS と呼ばれる免疫介在性の脱毛症が存在し、それが日本の本州においては過剰なスギ花粉がトリガーとなり発症する可能性が示唆された。今後、同様な症例に遭遇した際には重要な診療指針となり得ると考えられる。

第 5 章ではテングザル細胞の Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感受性について述べた。ヒトヘルペスウイルスの 1 つ、Epstein-Barr ウイルス (EBV)

(HHV 4) は、ヒトを自然宿主とするが、他の霊長類にも感染性を示し、類人猿・新世界ザルの B リンパ球に感染しリンパ芽球細胞株に形質転換させることが以前から知られていた。一方 1980 年代、EBV 感受性は旧世界ザルでも、コロブス亜科のコロブス属とリーフモンキー属で確認され、感受性の有無と宿主の系統関係に興味を持たれている。しかし、コロブス亜科のシシバナザル・テングザル属に関しては報告がなされていなかった。

テングザル細胞の EBV 感受性について検討するため、ズーラシアにて飼育中の 4 頭 (雄 2 頭, 雌 2 頭) について、得られた末梢リンパ球に EBV を *in vitro* で作用させた結果、感作後リンパ球のプラスト化が見られ、1 ヶ月程で安定増殖状態に移行した。増殖細胞中に EBV 関連蛋白質の発現、ウイルスの存在を認め、テングザルの EBV 感受性を確認した。テングザルが EBV 感受性を示したことは、EBV 受容体である CD21 の受容体モチーフがコロブス亜科で普遍的に保存されていることを示唆した。本章の結果より、動物園飼育動物より得た生体材料が基礎生物学・基礎医学に大きく貢献し得る事が判明し、園館で展示・飼育している希少動物の存在意義を高めるものと判断された。

日本動物園水族館協会に所属している動物園は 91 園、水族館は 60 館存在するが、その全てに獣医師が常駐している訳ではない。また、日本動物園水族館協会に所属していない園館もあり、国内の動物園・水族館における展示・飼育動物の健康管理の状況を正確に把握する事は困難である。しかし、動物園・水族館は

希少な動物を展示して観客を楽しませるだけの娯楽施設ではなく、希少な動物の種の保存、調査・研究および教育・環境教育を実践する場として機能すべきであることから、これらの機能を牽引する中心的役割を担う獣医師の存在は不可欠であり、その責任は重大である。

過去 5 年間に日本野生動物医学会大会において発表された一般演題 200 題のうち、国内の動物園・水族館の関係者が筆頭著者となっている演題は 98 題 (49%) に達し、そのほとんどは獣医師が筆頭著者となっている。しかしながら、園館の獣医師がその演題をテーマとする学術論文を作成して発表することは、日々の臨床業務が優先される事から容易なことでは無い。また、園館で飼育している希少動物、殊に霊長類より得られる生体材料を、基礎生物学および基礎医学研究に供試し、それらの分野に大きく貢献する事は十分に可能であるが、それには大学等の研究機関との連携が不可欠であり、キャリアの浅い園館獣医師や地方園館の獣医師にはそのパイプを見出す事は難しい。

一方で、緒論で述べたように、2005 年より開始された日本野生動物医学会認定専門医協会による野生動物関係の専門医制度では、単に展示・飼育動物の健康管理に関する知識と技術だけでなく、園館に埋もれている貴重な学術的情報を適正に公開し、野生動物医学・基礎生物学・基礎医学に貢献する科学者としての側面も重要視されている。現時点では著者を含めて 12 名の専門医が認定されているに過ぎないが、これら専門医の存在はその所属する機関の存在意義を広く認知させる論拠となりうる。また、より専門性の高い知識・技能と学術的発信力を兼ね備えた専門獣医師の存在は、所属機関への第三者評価において動物福祉の面からも望ましいと判断されるであろう。園館獣医師の置かれている活動状況は依然として厳しく、診療予算についても緊縮傾向にある園館が少なくない。それでもなお、園館からの学術情報の発信を継続し、専門医を目指す若手獣医師が増える事に期待したい。

本研究を遂行するに当たり、第 2 章は国立感染症研究所・ハンセン病研究センターと、第 3 章は日本獣医病理学会認定専門医の所属する外部検査機関と、第 4 章は神奈川県立こども医療センターと、そして第 5 章は東京大学理学部生物学科人類生物学・遺伝学研究室のご協力を賜った。これらはいずれも、外部研究機関との共同が動物園飼育動物の健康管理、およびそれらより得た生体材料を供試した基礎研究にいかにより重要であるかと示す結果となった。得られた成果はブーラシアにとって貴重なアーカイブを提供し、今後の診療・研究指針を与え

るとともに、園館が野生動物医学・基礎生物学・基礎医学に貢献する方策のきっかけとなれば幸いである。

本研究の内容の一部は既に学術論文として公開されているが、今後はその他の内容についても学術論文として取りまとめ、広く公開してご講評を賜り、さらに上質な研究成果を目指し、そして、著者の活動が次世代の野生動物・動物園・水族館獣医師の指針となるよう努力したい。

謝辞

本研究をとりまとめるにあたり、終始ご懇篤なご指導とご鞭撻を賜り、さらに本稿をご校閲戴いた日本獣医生命科学大学 大学院獣医生命科学研究科獣医学専攻 和田新平教授に衷心より深謝申し上げます。

本研究にあたりまして、多大なるご指導並びにご協力を賜った、東京大学 理学部 生物学科 人類生物学・遺伝学研究室 石田貴文教授に深謝致します。

本研究にあたりまして、多大なるご指導並びにご協力を賜った、神奈川県立こども医療センターの高増哲也先生に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたりご協力を賜りました、国立感染症研究所ハンセン病研究センターの深野華子先生に厚く御礼申し上げます。

本論文を執筆するにあたり、仕事上のバックアップと惜しみない協力をいただいた、ズーラシアの獣医師の皆様、飼育担当者の方々、そして多大な試料を提供してくれたズーラシアの動物達に心から感謝いたします。

最後に 4 年もの長い間、何も言わずに支えてくれた家族そして友人たちに深く感謝の意を表します。

引用文献

Acton, A., Munsoon, L., Waddell, W. (2000) Survey of necropsy results in captive red wolves (*Canis rufus*), 1992-1996. *J. Zoo Wildl. Med.*, **31**, 2-8.

Adékambi, T. and Drancourt, M. (2004) Dissection of phylogenetic relationships among 19 rapidly growing *Mycobacterium* species by 16S rRNA, *hsp65*, *sodA*, *recA* and *rpoB* gene sequencing. *Int. J. Systematic and Evolutionary Microbiol.*, **54**, 2095-2105.

Ahmed, Z., Shaw, G., Sharma, V. P., Yang, C., McGowan, E. and Dickson, D. W. (2007) Actin-binding proteins coronin-1a and IBA-1 are effective microglial markers for immunohistochemistry. *J. Histochem. Cytochem.*, **55** (7), 687-700.

浅倉繁春, 中川志朗 (1959) 上野動物に発生した鳥類の腺癌について, 動物園水族館雑誌, 1 (1), p. 2-4.

Beniashvili, D. S. (1989) An overview of the world literature on spontaneous tumors in nonhuman primates. *J. Med. Primatol.*, **18** (6), 423-437.

Blake, C., Collins, D. (2002) Captive ursids: results and selected findings of a multi-institutional survey. *Proc. Am. Assoc. Zoo Vet.*, p. 21-26.

Böttger, E. C. Hirschel, B. and Coyle, M. B. (1993) *Mycobacterium genavense* sp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, **43**, 841-843.

千葉胤孝 (1996) 動物園動物の病理学—哺乳綱について—. *Jpn. J. Zoo Wildl. Med.*, **1** (2), 71-85.

Chu, P.-Y., Zhuo, Y.-X., Wang, F.-I., Jeng C.-R., Pang, V. F., Chang, P.-H., Chin, S.-C. and Liu, C.-H. (2012) Spontaneous neoplasia in zoo mammals, birds, and reptiles in Taiwan — a 10-year survey. *Animal Biology*, **62**, 95-110.

Cohen, J. I. (2000) Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.*, **343**, 481-492.

Davis, J. W., Karstad, L. H. and Trainer, D. O. (1970) Infectious diseases of wild mammals. Iowa State University Press, Iowa, 559 p.

Davis, J. W. and Anderson, R. C. (1971) Parasitic diseases of wild mammals. Iowa State University Press, Iowa, 559 p.

Davis, J. W., Anderson, R. C., Karstad L. H. and Tainer, D. O. (1971) Infectious and parasitic diseases of wild birds. Iowa State University Press, Iowa, 344 p.

Debbie, J. G. (1971) Training in wildlife diseases in North America. *J. Wildl. Dis.*, **7**, 219-220.

Debbie, J. G. and Budd, J. (1973) Graduate training in fish and wildlife diseases. *J. Wildl. Dis.*, **9**, 265-269.

Drake, G., Bechstein N., Kolter, L. (2016) Bear facts of hair loss. *Zooquaria.*, **9**, 18-19.

Effron, M., Griner, L., Benirschke, K. (1977) Nature and rate of neoplasia found in captive wild mammals, birds, and reptiles at necropsy. *J. Natl. Cancer Inst.*, **59**, 185-198.

Falk, L., Deinhardt F., Nonoyama M., Wolf L. G., Bergholz, C. (1976) Properties of a baboon lymphotropic herpesvirus related to Epstein-Barr virus. *Int. J. Cancer*, **18**, 798-807.

Falkinham III, J. O. (2016) Current epidemiologic trends of the nontuberculous mycobacteria (NTM). *Current Environmental Health Report*, **3**, 161-167.

Farrell, P. J. (1995) Epstein-Barr virus immortalizing genes. *Trends Microbiol.*, **3**, 105-109.

Fowler, M. E. (1974) The teaching of exotic animal medicine in veterinary schools. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **164**, 692-694.

Fowler, M. E. (1976) Veterinary surgeons in zoological medicine. *Vet. Rec.*, **99**, 265-267.

Fox, H. (1923) Diseases of captive wild mammals and birds. Incidence, description, comparison. J. B. Lippincott, Philadelphia, 665 p.

古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, 秀道広, 大槻マミ太郎, 中村敏明, 佐々木りか子, 須藤一, 竹原和彦 (2008) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌*, **118** (3), 325-342.

Gabby, J. D., Nuttall, T., López, J., Magnone, W., Leclerc, A., Potier, R., Lécuyer, A., Guézéneq, M., Lolter, L., Nicolau, A., Lemberger, K., Pin, D., Cosgrove, S. B. (2017) Treatment success in three Andean bears (*Tremarctos ornatus*) with alopecia syndrome using oclactinib maleate (apoquel®). *J. Zoo Wildl. Med.* **48** (3), 818-828.

Gage, L. J., Vandenabeele, S. I., White, S. D. (2005) Use of hyposensitization infusions to control seasonal pruritus in a Bactrian camel (*Camelus bactrianus*). *J. Zoo. Wildl. Med.*, **36** (1), 88-94.

Goldzales, I., Velez-Liendo, X., Paisley S., Garshelis D. L. [Internet] IUCN SSC Bear Specialist Group 2008 *Tremarctos ornatus*. IUCN Red List of Threatened Species. C2014. [cited 2015 May 08]. Available form <http://www.iucnredlist.org/>

Halloran, P. O. (1955) A bibliography of the diseases of wild mammals and

birds. *Am. J. Vet. Res.*, **16**, 1-465.

Haridy, M., Fukuta, M., Mori, Y., Ito, H., Kubo, M., Sakai, H. and Yanai, T. (2014) An outbreak of *Mycobacterium genavense* infection in a flock of captive diamond doves (*Geopelia cuneate*). *Avian Dis.*, **58**, 383-390.

Hirschei, B., Chang, H. R., Mach, N., Piguet, P. F., Cox, J., Piguet, J. D., Silva, M. T., Larsson, L., Klatser, P. R., Thole, J. E. R., Rigouts, L. and Portaels, F. (1990) Fatal infection with a novel, unidentified Mycobacterium in a man with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **323**: 109-113.

Hoop, R.K., Bottger, E. C., Ossent, P. and Salfinger, M. (1993) Mycobacteriosis due to *Mycobacterium genavense* in six pet birds. *J. Clin. Microbiol.*, **31**, 990-993.

Hoop, R.K., Bottger, E.C. and Pfyffer, G.E. (1996) Etiological agents of mycobacterioses in pet birds between 1986 and 1995. *J. Clin. Microbiol.*, **34**, 991-992.

Hoshino, Y. and Suzuki, K. (2015) Differential diagnostic assays for discriminating mycobacteria, especially for nontuberculous mycobacteria: what does the future hold? *Future Microbiol.*, **10**, 205-216.

Hughes, M.S., Ball, S.N., Love, D.N., Canfield, P. J., Wigney, D.I., Dawson, D., Davis, P. E. and Malik, R. (1999) Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in a FIV-positive cat. *J. Feline Med. Surg.*, **1**, 23-29.

Impraim, C. C., Saiki, R. K., Erlich, H. A. and Teplitz, R. L. (1987) Analysis of DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissue by enzymatic amplification and hybridization with sequence-specific oligonucleotides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **142**, 710-716.

石田 戢 (2011) 動物園の歴史,「日本の動物園 石田 戢著」,東京大学出版会, 東京, pp. 31-100.

Ishida, T. and Yamamoto, K. (1987) Survey on nonhuman primates for antibodies reactive with Epstein-Barr virus (EBV) antigen and susceptibility of their lymphocytes for immortalization with EBV. *J. Med. Primatol.*, **16**, 359-371.

Ishimori, M., Michishita, M., Yoshimura, M., Azakami, D., Ochiai, K., Ishiwata, T. and Takahashi, K. (2017) Disseminated histiocytic sarcoma with hemophagocytosis in a rabbit. *J. Vet. Med. Sci.*, **79 (9)**, 1503-1506.

伊藤智雄 (2013) 病理組織診断における免疫染色. 顕微鏡, 48 (1), 33-38.

Jager, K., Langguth, S., Einspanier, A., Schachtner, M., Bechstein N., Schoon, H. A. (2012) The alopecia-syndrome of spectacled bears (*Tremarctos ornatos*): what do we know, what can we do. *Proc. Euro. Soc. Vet. Path./Euro. Col. Vet. Path.*, p. 239.

Junginger, J., Hansmann, F., Herder, V., Lehambecker, A., Peters, M., Beyerbach, M., Wohlsein, P. and Baumgärtner, W. (2015) Pathology in Captive Wild Felids at German Zoological Gardens. PLOS ONE, DOI:10.1371/journal.pone.0130573.

Karstad, L. H. (1965) Wildlife diseases and the veterinarian. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **147**, 1117-1118.

Kawa, K. (2000) Epstein-Barr virus-associated diseases in human. *Int J Hematol.*, **71**, 108-117.

Keel, M. K., Terio, K. A., McAllose, D. (2018) Canidae, Ursidae, and Ailuridae in "Pathology of Wildlife and Zoo Animals" (ed. By Terio, K. A., McAllose, D., Leger, J. St.). Academic press, London, pp.229-262.

Kiehn T.E., Hoefler, H., Bottger, E.C., Ross, R., Wong, M., Edwards, F., Antionoff, N. and Armstrong, D. (1996) *Mycobacterium genavense* infections in pet animals. *J. Clin. Microbiol.*, **34**, 1840-1842.

Kloes, H. -G. and Lang, E. M. (1976) *Zootierkrankheiten (Diseases in zoo animals)*. Paul Parey, Berlin, 366 p.

北村健一 (1999) 分類体系, 「新飼育ハンドブック動物園編」, 社団法人日本動物園水族館協会, 東京, pp. 47-58.

Klüver, H. and Brunschwig, A. (1947) Oral carcinoma in a monkey colony; A report of two additional cases. *Cancer Res.*, **7 (10)**, 627-633.

小林 智, 竹内伸治, 長澤基博, 三浦幸代, 松本英康, 菊池英次, 島田康裕, 佐藤英一, 吉井雅博, 横地正勝, 鈴木英俊, 田中正実, 日下弘之, 内田佳子, 穴戸敦子, 西方敏之, 川上 理 (2000) 2000年の道内5都市におけるシラカバ空中花粉調査. 第52回北海道公衆衛生学会要旨

小守 忍 (1998) アトピー性皮膚炎「小動物の臨床アレルギー (早崎峯夫・小守忍)」, 学窓社, 東京, pp. 61-73.

Krebs, T., Zimmerli, S., Bodmer, T. and Lämmle, B. (2000) *Mycobacterium genavense* infection in a patient with long-standing chronic lymphocytic leukaemia. *J. Intern. Med.*, **248**, 343-348.

Lombard, L. S. and Witte, E. J. (1959) Frequency and types of tumors in mammals and birds of the Philadelphia Zoological Garden. *Cancer Res.*, **19**, 127-141.

Lennox, A. M. (2007) Mycobacteriosis in companion psittacine birds: A review. *J. Avian Med. Surg.*, **21**, 181-187.

Levine, J., Pflugfelder, S. C., Yen, M., Crouse, C. A. and Atherton, S. S. (1990) Detection of the complement (CD21)/Epstein-Barr virus receptor in human lacrimal gland and ocular surface epithelia. *Region. Immunol.*, **3** (4), 164-170.

Lorch, G., Hillier, A., Kwochka, K. W., Saville, W. A., Leroy, B. E. (2001a) Results of intradermal test in horses without atopy and horses with atopic dermatitis or recurrent urticaria. *Am. J. Vet. Res.*, **62**, 1051-1059.

Lorch, G., Hillier, A., Kwochka, K. W., Saville, W. J., Kohn, C. W., LeRoy, B. E. (2001b) Comparison of immediate intradermal test reactivity with serum IgE quantitation by use of a radioallergosorbent test and two ELISA in horses with and without atopy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **218**, 1314-1322.

Lucas, J., Lucas, A., Furber, H., James, G., Hughes, M.S., Martin, P., Chen, S.C., Mitchell, D.H., Love, D.N. and Malik, R. (2000) *Mycobacterium genavense* infection in two aged ferrets with conjunctival lesions. *Aust. Vet. J.*, **78**, 685-689.

Ludwig, E., Reischl, U., Janik, D. and Hermanns, W. (2009) Granulomatous pneumonia caused by *Mycobacterium genavense* in a dwarf rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet. Pathol.*, **46**, 1000-1002.

Madsen, T., Arnal A., Vittecoq M., Bernex, F., Abadie, J., Labrut, S., Garcia D., Faugère, D., Lemberger K., Beckmann, C., Roche, B., Thomas F. and Ujvari, B. (2017) Cancer prevalence and etiology in wild and captive animals. In "Ecology and Evolution of Cancer (ed. By Ujvari, B., Roche, B. and Thomas, F.) Academic Press, New York, London, Sydney, Tokyo, pp. 11-46.

Manarolla G., Liandris, E., Pisoni, G., Moroni, P., Piccinini, R. and Rampin, T. (2007) *Mycobacterium genavense* and avian polyomavirus co-infection in a European goldfinch (*Carduelis carduelis*). *Avian Pathol.*, **36**, 423-426.

Manarolla G., Liandris, E., Pisoni, G., Sassera, D., Grilli, G., Gallazzi, D.,

Sironi, G., Moroni, P., Piccinini, R. and Rampin, T. (2009) Avian mycobacteriosis in companion birds: 20-year survey. *Vet. Microbiol.*, **133**, 323-327.

Merlo, D. F., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., Ratto, A., Sambucco, P. L., Sestito, V. and Tanara, G. (2008) Cancer incidence in pet dogs: findings of the animal tumor registry of Genoa, Italy. *J. Vet. Intern. Med.*, **22**, 976-984.

Meuten, D. J. (2017) Tumors in domestic animals. Wiley Blackwell, Iowa, 989 p.

Miller, G. and Lipman, M. (1973) Release of infectious Epstein-Barr virus by transformed marmoset leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **70**, 190-194.

Miller, G. (1990) Epstein-Barr virus biology, pathogenesis and medical aspect. in "Virology" (ed. BY Fields, B. N., Knipe, K. M.) Raven press, New York pp.1921-1958.

Mitchell, B. U., Randy, C. U. and Elizabeth, S. M. (1980) Use of dissociative anesthetics for the immobilization of captive bears : blood gas, hematology and biochemistry values., *J Wildl Dis* **16**, 481-489.

Monill, J. M., Franquet, T., Sambeat, M. A., Martinez-Noguera, A. and Villalba, J. (2001) *Mycobacterium genavense* infection in AIDS: imaging findings in eight patients. *Eur. Radiol.*, **11**, 193-196.

Moriello, K. A. (2001) Feline atopy in three littermates. *Vet. Dermatol.*, **12**, 177-181.

Morris, T. H. (1994) A further case of squamous cell carcinoma in the oral cavity of a squirrel monkey. *J. Med. Primatol.*, **23**, 317-318

Montesdeoca, D., Roberts, J., Donnelly, T. M. (1992) A further case of squamous cell carcinoma in the oral cavity of a squirrel monkey. *J. Med. Primatol.*, **23**, 317-318

向井秀樹, 野口俊彦, 上村仁夫, 西岡清, 西山茂夫 (1987) アトピー性皮膚炎における血清 LDH (乳酸脱水素酵素) 活性値の変動. *日本皮膚科学会雑誌*, **97(14)**, 1623-1630.

Munson, L., Montali, R. (1991) High prevalence of ovarian tumors in maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) at the National Zoological Park. *J. Zoo Wildl. Med.*, **22**, 125-129.

Nakamura, S.-I., Sakakibara, I., Ono, F., Shibata, S., Michishita, M., Ishii, Y., Kobayashi, R., Takahashi, K. and Yoshikawa, Y. (2000) Squamous cell carcinoma of the oral cavity in an infant cynomolgus monkey. *Exp. Anim.*, **49(3)**, 225-228.

Nakanaga, K., Sekizuka, T., Fukano, H., Sakakibara, Y., Takeuchi, F., Wada, S., Ishii, N., Makino, M., Kuroda, M. and Hoshino, Y. (2014) Discrimination of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* from *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* in clinical isolates by multiplex PCR. *J. Clin. Microbiol.*, **52**, 251-259.

Nemerow, G. R., Wolfert, R., McNaughton, M. E. and Cooper, N. R. (1985) Identification and characterization of the Epstein-Barr virus receptor on human B lymphocytes and its relationship to the C3d complement receptor (CR2). *J. Virol.*, **55(2)**, 347-351.

Nicolau A., Lemberger, K., Leclerc, A., Lécuyer, A., Pin, D. (2015) Clinical and histopathological aspects of the alopecia syndrome of the spectacled bear (*Tremarctos ornatus*). *Proc. Euro. Assoc. Zoo and Wild Vet.*, p. 189.

Niedobitek, G., Meru, N., Delecluse, H. J. (2001) Epstein-Barr virus infection and human malignancies. *Int J Exp Pathol.*, **82**, 149-170.

日本野生動物医学会 (2014) 第 20 回日本野生動物医学会大会講演要旨集, 132 p.

日本野生動物医学会 (2015) 第 21 回日本野生動物医学会大会講演要旨集, 119 p.

日本野生動物医学会 (2016) 第 20 回日本野生動物医学会大会講演要旨集, 149 p.

日本野生動物医学会 (2017) 第 20 回日本野生動物医学会大会講演要旨集, 162 p.

日本野生動物医学会 (2018) 第 20 回日本野生動物医学会大会講演要旨集, 170 p.

Nilsson K. (1992) Human B-lymphoid cell lines. *Hum Cell.*, **5**, 25-41.

小原二郎, 小堀 進, 太田享二 (1959) 猿の結核症診断法について, 動物園水族館雑誌, 1 (1), p. 5-7.

岡本 仁, 橋下 儀 (1959) 鹹水性白点病について (第 1 報), 動物園水族館雑誌, 1 (1), p. 14-17.

Olivry, T. (2001) The American college of veterinary dermatology task force on canine atopic dermatitis. *Vet Immunol. Immunopathol.*, **81**, 143-363.

Palmieri, C., Roy, P., Dhillon, A. S. and Shivaprasad, H. I. (2013) Avian mycobacteriosis in psittacines: a retrospective study of 123 cases. *J. Comp. Pathol.*, **148**, 126-138.

Portaels, F., Realini, L., Bauwens, L., Hirschel, B., Meyers, M. and de Meurichy, W. (1996) Mycobacteriosis caused by *Mycobacterium genavense* in birds kept in a zoo: 11-year survey. *J. Clin. Microbiol.*, **34**, 319-323.

Ramis, A., Ferrer, L., Aranaz, A., Liebana, E., Marteos, A., Dominguez, L., Pascual, C., Fdez-Garayazabal, J. and Collins, M. D. (1996) *Mycobacterium genavense* infection in canaries. *Avian Dis.*, **40**, 246-251.

Ratcliffe, H. L. (1933) Incidence and nature of tumors in captive wild mammals and birds. *Am. J. Cancer.*, **17** 116-135.

Roosje, P. J., Whitaker-Menezes, D., Goldschmidt, M. H., Moore, P. F., Willemse, T., Murphy, G. F. (1997) Feline atopic dermatitis. A model for Langerhans cell participation in disease pathogenesis. *Am. J. Pathol.*, **151**, 927-932.

Rosychuk, R. (1989) Llama dermatology. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, **5**, 203-215.

Runyon, E. H. (1959) Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *The Medical Clinics of North America*, **43**, 273-290.

Sanchez, C., Drees, R., Dunnum, J., Yanez Munoz, I., Gaffney, P., Garner, M., Kinsel, M. (2012) Nasal carcinoma in Mexican gray wolves (*Canis lupus baileyi*): prevalence determination using computed tomography. American Association of Zoo Veterinarians Annual Conference, Oakland C. A.

Sasseville, V. G., Pauley, D. R., Spaulding, G. L., Chalifoux, L. V., Lee-Parriz, D. and Simon, M. A. (1993) A spontaneous squamous cell carcinoma of the oral cavity in a squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J. Med Primatol.*, **22** (4), 272-275.

Scala, C., Ortiz, K., Nicolier, A., Briend-Marchal, A. (2013) Lymphocytic leukemia in a captive dhole (*Cuon alpinus*). *J. Zoo Wildl. Med.*, **44** (1), 204-207.

Schrenzel, M., Nicolas, M., Witte, C., Papendick, R., Tucker, T., Keener, L.,

Sutherland-Smith, M., Lamberski, N., Orndorff, D., Heckard, D., Witman, P., Mace, M., Rimlinger, D., Reed, S. and Rideout, B. (2008) Molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and *Mycobacterium intracellulare* in captive birds. *Vet. Microbiol.*, **126**, 122-131.

Suedmeyer, W. K. and Johnson, G. (2007) Survey of neoplasia in red kangaroos (*Macropus rufus*), 1992-2002, in zoological collection. *J. Zoo Wildl. Med.*, **38** (2), 231-239.

Sutherland-Smith, M., VanHorn, R., Owen, M., Thomas, G. (2009) Skin conditions in captive Andean spectacled bears (*Tremarctos ornatos*). *Proc. Joint Am. Assoc. Zoo Vet./Am. Assoc. Wild Vet.*, p. 47-48.

高増哲也 (2003) かゆいかゆい。 アトピー性皮膚炎。 小児疾患のとらえ方 (別所文雄、水谷修紀、松井 陽、榊原洋一) pp.368-378, 文光堂, 東京

Takeuchi, K., Tanaka-Taya, K., Kazuyama, Y., Ito, Y. M., Hashimoto, S., Fukayama, M. and Mori, S. (2006) Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: Trend and future prediction. *Pathol. Int.*, **56**, 112-116.

Tell, L. A., Woods, L. and Cromie R.L. (2001) Mycobacteriosis in birds. *Rev. Sci. Tech.*, **20**,180-203.

Terio, K. A., McAllose, D. Mitchell E. (2018) Felidae in “Pathology of Wildlife and Zoo Animals” (ed. By Terio, K. A., McAllose, D., Leger, J. St.). Academic press, London pp.229-262.

Theuss, T., Aupperle, H., Eulenberger, K., Schoon, H.A. and Richter, E. (2010) Disseminated infection with *Mycobacterium genavense* I a grizzled giant squirrel (*Ratufa macroura*) associated with the isolation of an unknown Mycobacterium. *J. Comp. Pathol.*, **143**, 195-198.

Tortoli, E., Brunell, F., Cangi, A. E., Clombrita, D., Dionisio D., Grisendi L., Manfrin, V., Moroni, M., Tosi, C., P. Pinsi, G., Scarparo, C. and Simonetti, M. T.(1998) *Mycobacterium genavense* in AIDS patients, report of 24 cases in ITALY and review of the literature. *Eur. J. Epidemiol.*, **14**, 219-224.

Uhara, H., Sato, Y., Mukai, K., Akao, I., Matuno, Y., Furuya, S., Hoshikawa, T., Shimosato, Y., Saida, T. (1990) Detection of Epstein-Barr virus DNA in reed-sternberg cells of Hodgkin's Disease using the polymerase chain reaction and *in situ* hybridization. *Jpn. J. Cancer Res.* **81**, 272-278

Wiedenmann, B., Franke, W. W., Kuhn, C., Moll, R. and Gould, V. E. (1986) Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 3500-3504.

Woodford, M. (1965) The role of the veterinarian in wildlife conservation. *Vet. Rec.*, **77**, 1311-1317.

Zur, G., Ihrke, P. J., White, S. D., Kass, P. H. (2002a) Canine atopic dermatitis – a retrospective study of 266 cases seen at University of California at Davis, 1992-1998. Part I – clinical features, and allergy test results. *Vet. Dermatol.*,**13**, 89-102.

Zur, G., White, S. D., Ihrke, P. J., Kass, P. H., Toebe, N. (2002b) Canine atopic dermatitis – a retrospective study of 169 cases seen at University of California at Davis, 1992-1998. Part II – response to hyposensitization. *Vet. Dermatol.*,**13**, 103-111.