

牛乳頭狀瘤病例報告

呂榮修 蔡向榮 楊喜吟 李淑慧
鄭懋勁 黎南榮 李永林 林地發

台灣省家畜衛生試驗所

4月齡仔牛一頭於體表有數百個乾燥、角質、菜花樣之白色腫瘤結節。其大小由針頭大至花椰菜大；分佈以頭部、眼周、頰部、頸部及肩部為主。組織病理學檢查發現上皮增厚、顆粒細胞層的細胞空泡變性及嗜伊紅性質內包涵體、棘細胞增殖及過度角化成角化不全。病灶乳劑超高速遠心後行負染色以穿透式電子顯微鏡檢視，可見多數直徑約50 nm 的立方體對稱病毒顆粒，其超薄切片亦可在細胞核內見到同樣之病毒顆粒。

本病例診斷為 Papillomavirus 引起的牛乳頭狀瘤。

牛乳頭狀瘤 (Bovine Papillomatosis) 係由乳頭狀瘤病毒 (papillomavirus) 所引起牛及其他動物之傳染病，以纖維性核心上覆數層上皮細胞為特徵^(3,6-8)。本病分佈全世界，為良性腫瘤，民國71年本省亦有病例報告⁽¹⁾，但未證明其病因。去(74)年8月，筆者等發現一自然病例，並證明其病因為病毒，茲將診斷經過報告如下：

病歷及臨床檢查

74年8月本所購入試驗用荷蘭種 (Holstein) 仔牛4頭，其中1頭4月齡仔公牛於體表約有五百個乾燥、角質、菜花樣之白色腫瘤結節(圖1)，結節大小不一，由針頭至花椰菜大(圖2)，其分佈以頭部、眼周、頰部、頸部及肩部為主(圖3)，病灶詳細分佈情形如表一。

此仔牛之食慾仍佳，體溫正常(38.8°C~39.0°C)，血液學檢查結果亦屬正常，紅血球 8.12×10^6 個/mm³，白血球 7.7×10^3 個/mm³，白血球分類計算為嗜中性球50%，淋巴球37%，單核球8%，嗜酸性球5%，其絕對值亦皆在正常值範圍內⁽²⁾。

從此牛體表切割4個腫瘤結節供組織病理學及電子顯微鏡檢查後，繼續觀察達2個月，但並未發現腫瘤結節有消失跡象，遂行安樂死剖檢。同時購入且飼養在同一畜舍的另三頭仔牛無相似病灶呈現。

剖檢及鏡檢病變

病牛剖檢後除前述體表各處可見多發性疣狀突起物外，在內臟並未見有任何肉眼病變。

採取病牛肝、腎、脾、肺、腦等主要臟器及表皮疣性突起物以10%中性福馬林固定，再以石臘包埋，切成6μ厚之切片，行蘇木紫及伊紅染色 (Hematoxylin and Eosin Stain) 後，在光學顯微鏡下觀察其組織病理學變化。

組織病理學檢查結果，在腫瘤結節見有表皮顯著增厚，並有明顯的過度角化或角化不全現象；顆粒層細胞有明顯的空泡變性，且有少數的嗜伊紅性質內包涵體；棘皮層細胞因增加而向真皮部延伸或交錯盤雜成網路狀(圖4、5)。肝、腎、脾、肺及腦等則未見有意義之病理變化。

電子顯微鏡檢查

取腫瘤結節以磷酸塩緩衝液製成20%乳劑，先以10,000 rpm, 15分鐘遠心後取上清液，再以90,000 rpm, 10分鐘之氣動式遠心機遠心10分鐘，取沈澱物以2%磷鎳酸鉀行負染色，在穿透式電子顯微鏡（日立H 600型）下觀察。結果如圖6所示，可見到許多直徑約50 nm之立方體對稱病毒顆粒。

另將腫瘤結節製成超薄切片及以檸檬酸鉛及醋酸鈉行雙重染色後，在電子顯微鏡下觀察可在細胞核內見到許多相同之病毒顆粒（圖7）。

討 論

牛乳頭狀瘤早在1929年便由Creech 報告具傳染性，但其傳染性並不高^(3,6)，在本病例中同居仔牛在2個月觀察期間亦均未發病，據報告⁽⁶⁾本病經人工感染之潛伏期為30~86天，而在自然病例中則與病牛接觸之同居牛需3.5~4個月才會發生乳頭狀瘤病灶，故本病例亦可能因觀察時期不夠長而未能見到同居牛有病灶出現。又牛乳頭狀瘤是一種良性增殖性腫瘤，腫瘤常常會自然消失，據報告⁽⁶⁾在人工感染試驗腫瘤持續約9個月，在自然感染病例約達5.5個月，皆遠較本病例觀察期間為長。

牛不論年齡、性別及品種都會感染牛乳頭狀瘤，但以2歲以下的仔牛最易感染^(3,6-8)，有些報告⁽⁶⁾則指出Herefords, Shorthorns 及 Angus 等品系較易感染，因此推測本病可能經由皮膚擦傷處感染，國外報告^(3,6-8)：冬季牛群擁擠於牛舍時最常見本病病例。又本病例之病灶主要分佈在頭、頸及肩部表皮，而劉氏⁽¹⁾報告之病例則以腹部，四肢部為主，此種病灶部位分佈差異有人推測是由於飼養管理方式不同，皮膚擦傷位置亦異所致。惟最近亦有報告引起牛乳頭狀瘤之病毒至少有6種不同血清型^(4,5)，各種血清型引發的病變部位不一致，其中型1牛乳頭狀瘤病毒（BPV-

1）引發之病灶分佈於身體下部（lower body）及生殖器旁（para genital）⁽⁴⁾，而型2牛乳頭狀瘤病毒（BPV-2）則主要分佈在頭部、頸部及背部皮膚⁽³⁾，因此本病例之病毒可能與劉所報告之病毒不同，亦即台灣可能至少有2種血清型的牛乳頭狀瘤病毒存在。

牛乳頭狀瘤藉肉眼觀察體表病灶及組織病理學檢查即可診斷，本病例進一步以電子顯微鏡證明其病因為病毒。本病例於皮膚病灶的顆粒細胞見到嗜伊紅性質內包涵體，與劉之報告⁽¹⁾相同，但國外之報告^(3,6-8)皆見到核內包涵體，此包涵體位置之差異原因不明。

表1 牛乳頭狀瘤病例腫瘤結節之分布情形

部 位	腫瘤數	%
頭	76*	15.48
頸	71	14.46
肩	239	48.68
軀 幹	11	2.24
處	94	19.14
合 計	491	100

*包括鼻粘膜上1個



圖1 4月齡仔牛一頭於身上有約500個之結節狀贅疣。



圖 2 贅疣之分布以頭、頸及肩部為主。



圖 3 贅疣外表呈乾燥角質樣、菜花樣，剖面可見上皮顯著增厚。



圖 4 病灶區表皮顯著增厚，棘細胞增殖並有過度角化及角化不全情形，H & E 染色。



圖 5 顆粒層細胞的細胞核濃縮或破碎，部份細胞呈有明顯空泡變性及嗜伊紅性質內包涵體。H & E Stain x 400。



圖 6 贅疣製成乳劑經處理後於電子顯微鏡下所見 papillomavirus 病毒顆粒。

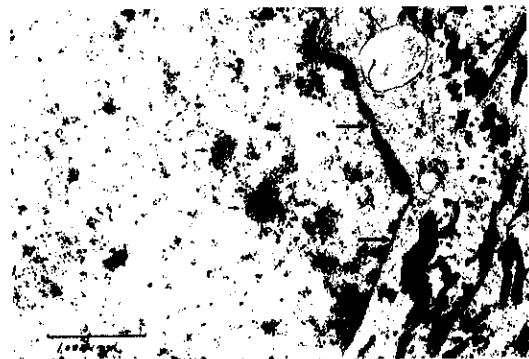


圖 7 贅疣細胞之超薄切片在細胞核內可見到許多 papillomavirus 病毒顆粒。(↑示病毒顆粒，↑示細胞核膜)

誌 謝

本病例承本所蘇杰夫博士及劉敏主先生提供。謹敬申謝忱。

參 考 文 獻

1. 劉正義。1982。牛皮膚乳頭狀瘤症。動物醫學。16:2-3。
2. Boddie, G.F. 1969. Diagnostic Methods in Veterinary Medicine. 6th edi Edinburgh, England.
3. Gillespie, J.H. and Timoney, J.F. 1982. The Papovaviridae. in "Hagan and Bruner's Infectious Diseases of Domestic Animals " 7th edi. pp.498-500.
4. Jarrett, W.F.H. P.E. McNeil, H.M. Laird, B.W. O'neil, J. Murphy, M.S. Campo and M.H. Moar. 1980. Viruses in Naturally Occurring Cancers. Eds M. Essex, G.Todaro and H. zur Hausen. New York, Cold Spring Harbor Laboratory, PP 1043.
5. Jarrett, W.F.H. 1984. Clinics in Dermatology. eds. S. Jablonska, and G. Orth. Philadelphia Lippincott Publications.
6. Jensen, R. and Mackey. D.R. 1971. Viral Papillomatosis. In "Diseases of Feedlot Cattle". Lea & Febiger, Philadelphia. pp.36-39.
7. Jubb, K.V.E. and Kennedy, P.C. 1970. Pathology of Domestic Animal 2nd edi. Academic press, New york and London. pp. 640-643.
8. Smith, H.A. Jones, T.C. and Hunt, R.D. 1972. Veterinary Pathology. 4th edi. Lea & Febiger, Philadelphia.

A Case of Papillomatosis in a 4-month-old Steer

Y.S. Lu, H.J. Tsai, S.Y. Yang, S.H. Lee, N.J. Li, M.J. Kwang,
Y.L. Lee and D.F. Lin

Taiwan Provincial Research Institute for Animal Health.

Naturally occurring generalized cutaneous papillomatosis was seen in 4-month-old steer. Warts of varied size occurred mainly on the skin around the eyes and on the head, neck, chin, and shoulders. Histopathologic study revealed the thickened irregular epidermis and vacuolated cytoplasm in the prickle cell layer. Hyperkeratosis and parakeratosis was also noted. The presence of papillomavirus was demonstrated from warts by negative stain electron microscopy. The papillomavirus was also observed in the nuclei of the epidermal cells by conventional thin-section electron microscopy.