

産業動物

好酸球増多症を伴う特発性の失神発作がみられた 黒毛和種の1例

佐々木淳, 御領政信, 沼宮内茂
深谷敦子, 岡田啓司, 岡田幸助

要 約

好酸球増多症を伴う間欠的な失神発作のみられた黒毛和種牛1例を病理組織学的に検索した。肉眼的には、心臓、肝臓、腎臓、膀胱、子宮などの全身諸臓器において小血管の肥厚・明瞭化が多発性に認められた。組織学的には、主に小・細動脈の内膜から中膜における紡錘形細胞の同心円状増殖および膠原線維の増生が認められ、それらの紡錘形細胞は α -SMA抗体に対し陽性反応を示した。エラスチカワンギーソン染色では、内弾性板の断裂・消失がみられ、血管腔は内膜の線維性肥厚により狭小化していた。このような血管病変は結節性多発性動脈炎における器質化・癒痕期の病変と類似しており、失神発作は血管病変による一時的な虚血が原因ではないかと考えられた。

キーワード：黒毛和種, 好酸球増多症, 失神発作, 結節性多発性動脈炎

緒 言

結節性多発性動脈炎polyarteritis nodosaは、結節性動脈周囲炎periarteritis nodosaあるいは結節性汎動脈炎panarteritis nodosaとも呼ばれ、臨床症状は多様性を示す疾患であり、牛 [5, 9], 豚 [8], 羊 [9], 犬 [1, 3], 猫 [2, 4, 12] などの哺乳類で報告されている。血管病変はほぼ全身性、あるいは腎臓など一部の臓器に限局してみられることがあり [12], 犬ではリューマチ様動脈炎や全身性エリテマトーデスを伴う疾患として報告されている [3, 15]。病理組織学的に、本症は主に中・小動脈におけるフィブリノイド変性を主徴とし、弾性板の断裂・消失を伴う血管全層炎を示す [10, 14]。病変は急性期から慢性期に進行するに従い、病期の異なった変化が多発性にみられ、おかされた動脈は結節状になる。

本症の原因は不明であるが、ヒトでは肝炎ウ

イルス, サイトメガロウイルス, EBウイルスなどのウイルス感染症や、自己免疫疾患を背景とした血管壁への免疫複合体の沈着によるII型, III型, IV型の各アレルギーの関与が疑われている [16]。

今回、好酸球増多症を伴い間欠的な失神発作のみられた黒毛和種牛において、ほぼ全身にわたる結節性の血管病変がみられ、病理組織学的に検討したので報告する。

材料および方法

1 症例

症例は黒毛和種牛, 雌, 5歳で, 1996年10月頃より失神が繰り返しみられ, 発作頻度が増加してきたとのことで, 翌年8月に本学家畜病院に来院した。削瘦が著明で, 失神発作の他に知覚減退, 歩様蹣跚などの神経症状が認められた。血液検査では好酸球増多 (30~50%), グロブ

リン増多，低アルブミン血症などを呈し，その後症状の改善はなく，同年11月19日早朝に斃死し，剖検された．剖検時の体重は367kgであった．

2 病理組織学的検索

剖検後，主要組織はすべて10%ホルマリン液で固定し，常法に従いパラフィン包埋ブロックを作製した．これをミクロトームを用いて4 μ mに薄切し，ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を行った．その他，特殊染色としてマツソントリクローム染色，エラスチカワンギーソン染色，鍍銀染色を施した．また，パラフィン包埋薄切切片を脱パラフィン後，常法に従い免疫組織化学的検索を行った．検査にはVectastain

ABCキット（Vector Laboratories, USA）を用いavidin-biotin-peroxidase complex（ABC）法で実施した．一次抗体にはfactor VIII（ZYMED）， α -smooth muscle actin（ α -SMA）（ZYMED），vimentin（DAKO），desmin（DAKO）を用いた．

成 績

1 肉眼所見

心臓，肝臓，腎臓，膀胱，子宮などをはじめとする全身諸臓器における小血管壁の肥厚・明瞭化が多発性に認められた．心臓の外観および断面では，ほぼ全域にわたって白色の線状あるいは結節状に小血管が肥厚していた（図1 a, b, c）．肝臓の断面では門脈領域において（図



図1 a. 心臓 心外膜において白色の線状あるいは結節状に血管の明瞭化がみられる（矢頭）．



図1 b. 心臓 aの拡大．



図1 c. 心臓 左心室断面においても血管の明瞭化がみられる（矢頭）．

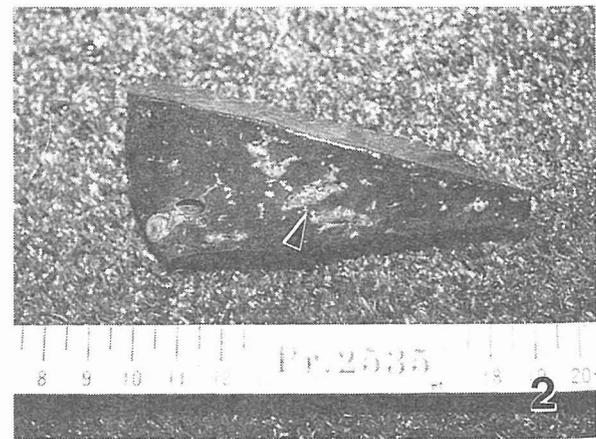


図2 肝臓 門脈領域において血管の明瞭化がみられる（矢頭）．

2), また, 腎臓の断面では弓形動脈に一致して小血管は明瞭化していた. その他, 心膜水の増量および右心拡張, うっ血性肺水腫, 左右腎臓の退色, 慢性子宮内膜炎などが認められた.

2 組織所見

組織学的に, ほぼ全身の小・細動脈において結節性病変が多発性に認められた. このような結節性病変は血管腔を中心に紡錘形細胞および膠原線維の同心円状増殖により構成され, 内膜および中膜の区別は困難であった. 筋型動脈の内弾性板は断裂・消失し, 周囲にはリンパ球, 形質細胞, 好酸球が浸潤していた (図3, 4).

一部の血管では内膜が高度に肥厚しているもの (図5), あるいは血管腔が閉塞しているものも認められた. 心臓における血管病変の周囲にはヘモジデリン貪食マクロファージが多数認められた. ABC法では同心円状に増殖している紡錘形細胞は α -SMAに対し陽性 (図6), vimentinに対し弱陽性反応を示した. desminに対しては陰性であった. フィブリノイド変性を伴う血管病変はほとんど認められなかった. 骨髄では, 核が分葉していない後骨髄性好酸球が多数みられた (図7). 中枢神経系においては結節性の血管病変は認められなかったが, 大脳脚の一部において陳旧性の出血巣と思われるヘモジ

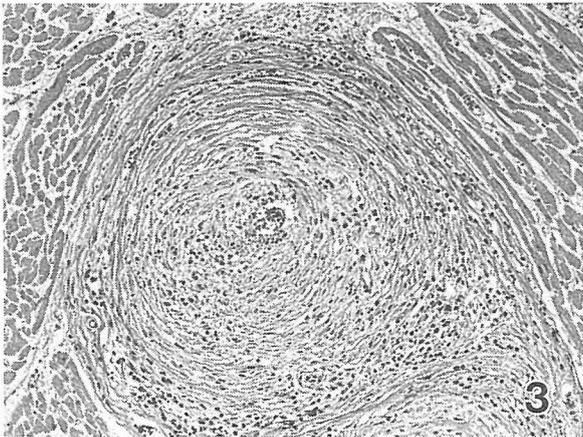


図3 心臓 間質の小動脈では紡錘形細胞と膠原線維の同心円状増殖を特徴とする結節性病変がみられる (HE 染色 $\times 92$).

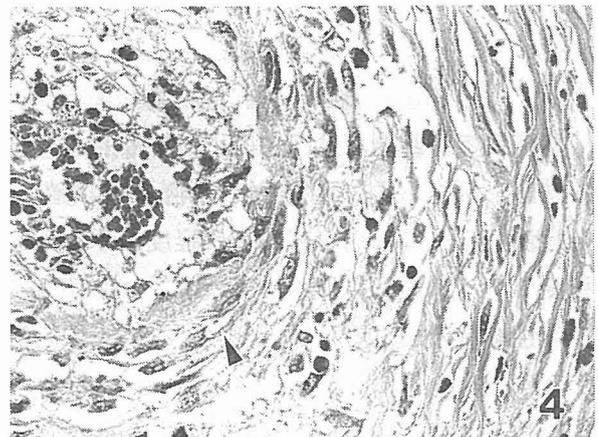


図4 心臓 血管腔を中心に紡錘形細胞 (矢頭) が増殖しており, 散在性に円形細胞の浸潤がみられる (HE 染色 $\times 370$).

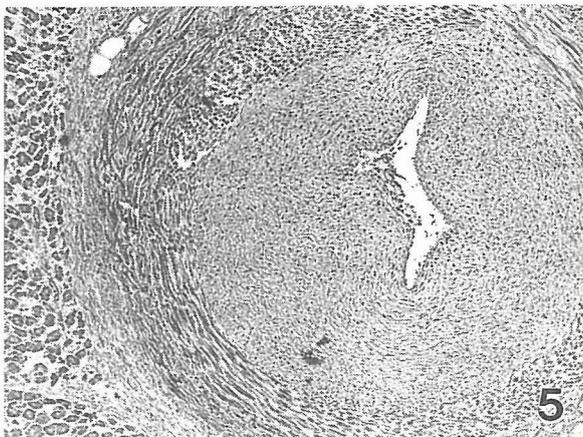


図5 脾臓 間質の動脈内膜における高度の線維性肥厚がみられ, 血管内腔は狭小化している (HE 染色 $\times 56$).

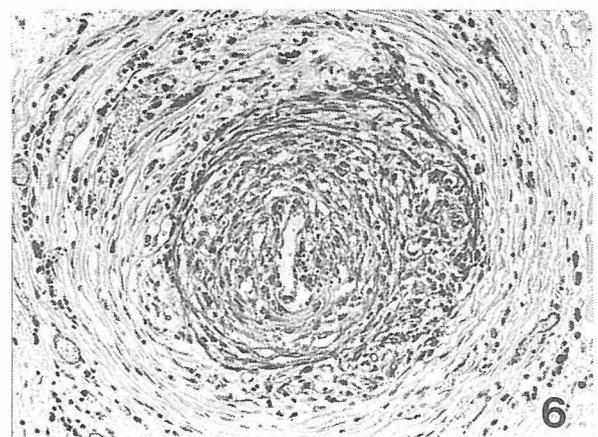


図6 心臓 同心円状に増殖している紡錘形細胞が α -SMA抗体に陽性を示している (ABC 法 $\times 140$).

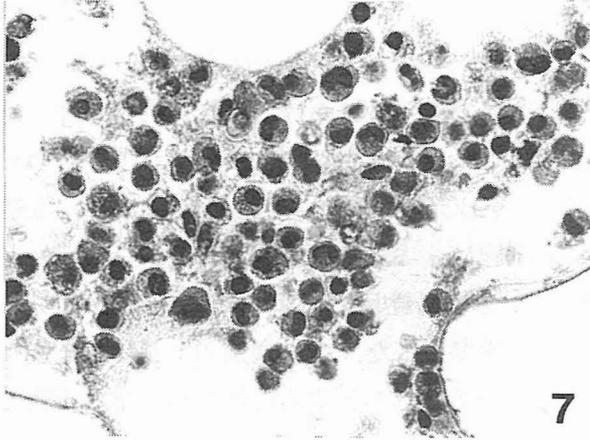


図7 骨髓 核が分葉していない未熟な後骨髓性好酸球が多数みられる (HE 染色 ×560).



図8 大脳脚 陳旧性出血巣と思われる広範な線維性グリオシスがみられる (HE 染色 ×37).

デリンの沈着を伴う線維性グリオシスがみられた (図8). 比較的大きな動脈, 静脈あるいはリンパ管などに血管病変は認められなかった.

考 察

本症例の特徴病変は, 主に小・細動脈における紡錘形細胞および膠原線維の同心円状増殖で, 炎症性細胞浸潤は病変部周囲に軽度のみられる程度であり, 従来報告されているフィブリノイド変性を特徴とする結節性多発性動脈炎の組織像とは様相を異にしていた. 一般的に結節性多発性動脈炎では病期によって様々な病態を示すことが知られているが [10, 14, 15], 今回の症例では紡錘形細胞および膠原線維の増殖性変化が強調された. これらの病変が結節性多発性動脈炎における器質化・癒痕期の病変と一致するかどうか注目された.

結節性血管病変でみられた紡錘形細胞は, α -SMA に対し陽性反応を示したことより筋線維芽細胞が示唆された. 筋線維芽細胞は線維芽細胞と平滑筋細胞との中間の形態を示し, 創傷治癒の際にみられる組織の収縮に関与していることが明らかにされており, これらは創傷を受けてから2~3日で出現し, その起源としては血管周囲細胞pericyteあるいは間葉系幹細胞mesenchymal stem cellが考えられている[6, 7, 13].

動物における結節性多発性動脈炎では, 沈鬱

や食欲不振, 体重減少, 発熱などの諸症状が報告されているが [1-4, 8, 9, 12], 特異的な症状は示さず, 失神発作を示す症例の報告はなされていない. 今回の症例における主要症状であった間欠的な失神発作の原因については断定することはできなかったが, ほぼ全身に血管病変がみられたことから, 中枢神経系において一時的な虚血が生じたのではないかと推察された. 大脳脚の一部において陳旧性の出血巣と思われる線維性グリオシスが認められたが, 失神発作との関連は確定できなかった.

好酸球増多症はヒトの結節性多発性動脈炎でも報告されている [10]. 今回の症例では30~50%に及ぶ高度の好酸球増多を示しており, 骨髓では細胞質内に好酸性顆粒を有する未熟な後骨髓性好酸球が多数みられたことから, 骨髓由来の好酸球増多症であることが示唆された. しかし, 今回の症例における好酸球は, 血管病変周囲に散在性にみられるにとどまり, ヒトで報告されている好酸球の重度の浸潤および血管周囲における肉芽腫の形成を特徴とするアレルギー性肉芽腫性血管炎 [11] とも異なっていた. 好酸球増多症は何らかのアレルギー機序の関与を示唆するものではあったが, 今回の症例についてはその原因を明確にすることはできなかった.

引用文献

- [1] Albassam MA, Houston BJ, Greaves P, Barsoum N : J Am Vet Med Assoc, 194, 1595-1597 (1989)
- [2] Altera KP, Bonasch H : J Am Vet Med Assoc, 149, 1307-1311 (1966)
- [3] Carpenter JL, Moore FM, Albert DM : J Am Vet Med Assoc, 192, 929-932 (1988)
- [4] Curtis R, Bell WJ, Laing PW : Vet Rec, 105, 354 (1979)
- [5] Filippich LJ, Mudie AW : Aust Vet J, 48, 66 (1972)
- [6] Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G : J exp Med, 135, 719-734 (1972)
- [7] Gabbiani G, Ryan GB, Majno G : Experientia, 27, 549-550 (1971)
- [8] Hamir AN : Aust Vet J, 56, 343-344 (1980)
- [9] Helmboldt CF, Jungherr EL, Hwang J : J Am Vet Med Assoc, 134, 556-561 (1959)
- [10] 小泉富美朝 : 現代病理学大系 心臓・脈管 II, 257-260, 中山書店, 東京 (1986)
- [11] 京極方久 : 現代病理学大系 心臓・脈管 II, 190-211, 中山書店, 東京 (1986)
- [12] Lucke VM : Vet Rec, 82, 622-624 (1968)
- [13] Majno G : Am J Surg Pathol, 3, 535-542 (1979)
- [14] 村上一宏 : 病理と臨床, 16, 267-271 (1998)
- [15] Robinson WF, Maxie MG : Pathology of Domestic Animals 3, 67-68, Academic Press, Inc., San Diego (1993)
- [16] 田中 敏, 吉木 敬 : 病理と臨床, 16, 286-291 (1998)

文献抄録

*Neospora caninum*を実験的に感染させた無胸腺ヌードマウスおよびコンジェニック野性型BALB/cマウスの病理学および免疫学的所見

Shibahara T, Kokuho T, Eto M, Haritani M, Hamaoka T, Shimura K, Nakamura K, Yokomizo Y and Yamane I (National Institute of Animal Health, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan)

Vet Pathol, 36, 321-327 (1999)

ネオポラスは、幅広い種類の哺乳動物に流産および神経筋障害を引き起こすシスト形成性コクシジウム様寄生虫である。日本のウシからの分離株JPA1は、寄生虫の分布やネオスポラ感染に対する抵抗機構を検討するためにBALB/c nu/nu (無胸腺ヌード) およびBALB/c (cong-

enic wild type) 雌マウスの腹腔内に接種された。全ての無胸腺ヌードマウスは、 2×10^5 JP A1タキゾイトの腹腔内接種後28日以内に死亡したが、全てのコンジェニック野性型マウスは、どんな臨床症状も示すことなく生残した。タキゾイトは、子宮および膵臓で同定され、その後多くの他臓器に拡散した。壊死巣で確認されたほとんどのタキゾイトは、小静脈および毛細血管上皮細胞に局在していた。ヌードマウスにおける血清インターフェロン γ およびインターロイキン6の濃度は、感染の経過と共に高く推移した。ネオスポラ感染に対する炎症性反応は、Th1-type依存性細胞性免疫によって介在されているのかもしれない。

(岩手大学家畜病理学教室)