

1 2. 黒毛和種子牛に見られた腎臓糸球体疾患の一症例

1) 大分家畜保健衛生所・2) 玖珠家畜保健衛生所
○病鑑 河上友¹⁾・病鑑 滝澤亮¹⁾・病鑑 長岡健朗¹⁾
(病鑑) 佐藤亘²⁾・里秀樹²⁾・病鑑 御手洗善郎¹⁾

【はじめに】

本県での病性鑑定で、過去5年間に腎疾患と診断された症例は計21症例であった。その内訳と病変が主に形成される部位について分類した(表1) [1]。家畜保健衛生所での牛の病性鑑定症例で多く見られるのは、尿細管・間質性疾患と、それに起因するとみられる慢性腎疾患で、まれに先天性疾患や糸球体疾患が見られる。近年、感染症による腎疾患が減少する一方、糸球体疾患が着目されている[2]。今回この糸球体疾患の一症例に遭遇したので、その概要を報告する。

表1

はじめに	
過去5年間の牛の病性鑑定における腎疾患(病理)	
診断名	
栓塞性化膿性腎炎	尿細管・間質性疾患 (原因: 細菌性敗血症、下部尿路感染など)
化膿性腎炎	
慢性腎炎	慢性腎疾患 (原因: 各種腎臓疾患の慢性化)
硬化腎	
腎低形成	先天性疾患
水腎症	先天性疾患、尿路の圧迫
糸球体腎症 (本症例)	糸球体疾患 (原因: 免疫複合体、様々な物質沈着など)
...など計21症例	

参考: 動物病理学各論 第2版

【発生概要】

当該農場は肉用牛繁殖・肥育一貫経営農場で、当該牛は黒毛和種5.5ヵ月齢、受精卵移植により生産された。2014年11月12日に生まれ、生時より小型、11月13日には自力哺乳できなかったが、翌14日には元気・食欲を認めた。2015年3月1日には体温39.6℃、呼吸促迫、眼結膜充血、肺雑音を認めたため、フロルフェニコール、非ステロイド系消炎鎮痛剤を、翌2日にはタイロシン、非ステロイド系消炎鎮痛剤を投与したところ、3月4日に症状が改善したため、治療を終えた。しかしながら4月27日の往診では、慢性下痢、削瘦・衰弱のため、予後不良となり、原因究明のため鑑定殺を行った。受卵牛には平成26年に異常産三種混合ワクチンを接種している。また、父牛・供卵牛ともにクローディン16欠損症、モリブデン補酵素欠損症等の既知の遺伝病は保有していなかった。

【病性鑑定】

1. 病理組織学的検査: 病理解剖後、主要臓器・脳・下垂体・第一胃～第四胃・膵臓・十二指腸～結腸・腸間膜リンパ節・胸腺についてヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を実施した。腎臓については各種特殊染色(PAS・PAM・AZAN・アミロイド染色)ならびに電子顕微鏡学的検査を実施した。

2. ウイルス学的検査: 主要臓器・脳を用いてRT-PCRを実施した。

3. 細菌学的検査: 主要臓器・脳を用いて細菌分離を実施した。また、腎臓を用いてNest ed-PCRを実施した。

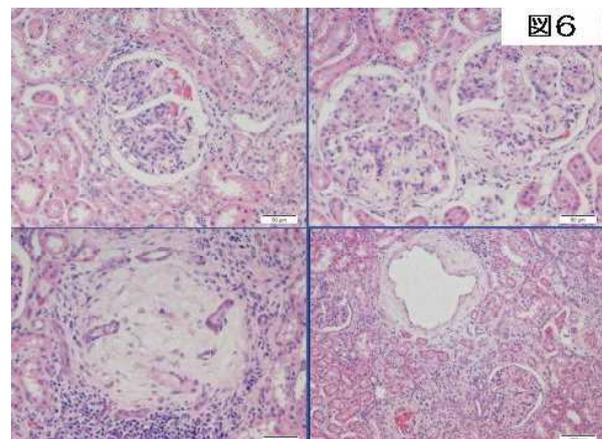
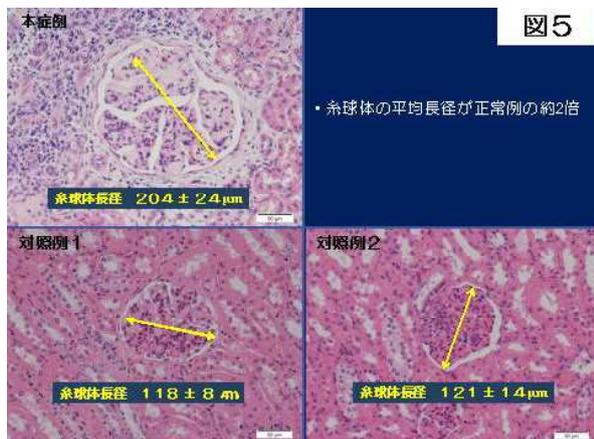
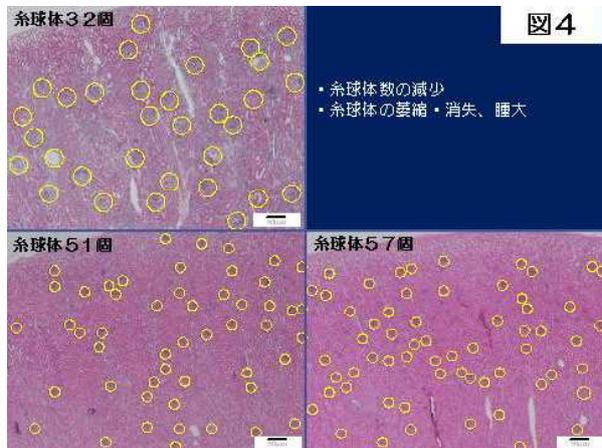
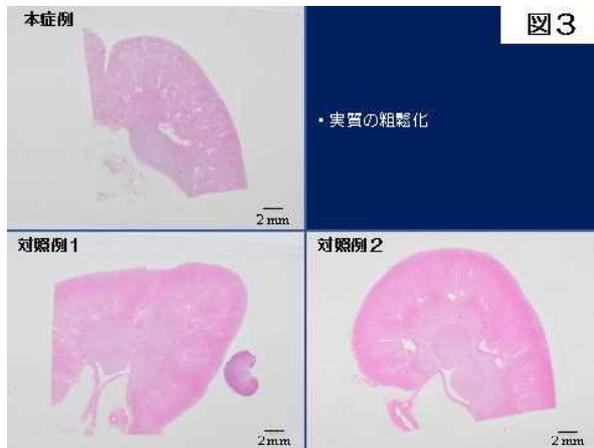
4. 血液生化学的検査: 剖検時の血液を用い自動血球計数装置で各種値を測定した。

【病性鑑定成績】

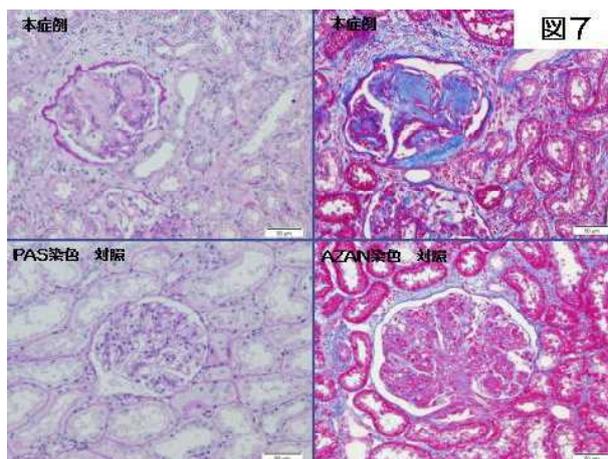
1. 病理組織学的検査：外貌はやや過長蹄ぎみ、肛門周囲の汚れが観察された（図1）。剖検では腎臓を含む主要臓器に著変は認められず。腸管の菲薄化、パイエル板の明瞭化及び腸間膜リンパ節の腫大が観察された（図2）。



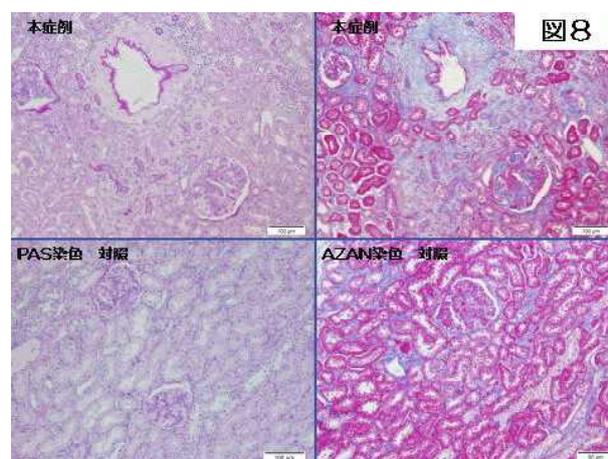
病理組織所見では、5ヵ月齢の健康な黒毛和種子牛の腎臓（写真提供：動物衛生研究所）と比較して腎臓の実質の粗鬆化が認められた（図3）。また、強拡大像では、糸球体の大小不同や一部消失がみられ、糸球体数も対照例の半分程度に減数していた（図4）。腫大した糸球体では、その長径が対照例の2倍程であった（図5）。糸球体には多様な変化がみられ、出血しているもの、メサンギウム領域～基底膜に好酸性無定型な構造物が認められるもの、メサンギウム細胞に好酸性滴状物が沈着しているもの、ボーマン嚢が膨化し、糸球体が消失しているもの、周囲に小口径の尿細管の出現や間質の拡大や単核細胞浸潤を伴うもの等が観察された（図6）。



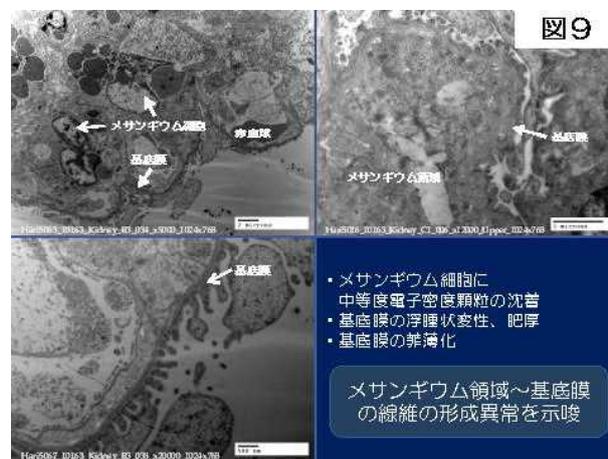
各種特殊染色では、好酸性無定型構造物は、PAS染色で弱陽性、PAM染色で黒色、AZAN染色で淡青色～青色を呈し(図7)、好酸性滴状物はPAS染色で陽性を呈した(図8)。膨化したボーマン嚢では、その基底膜がPAS染色で陽性、AZAN染色で淡青色を呈し、周囲に見られる小口径の尿細管基底膜はPAS染色で陽性、拡張した間質はAZAN染色で淡青色を呈した。また、これらの病変に対し、アミロイド染色では陰性であった。



電子顕微鏡学的検査では、糸球体のメサンギウム細胞に中等度電子密度顆粒の沈着、基底膜の浮腫状変性や肥厚、基底膜の菲薄化等の変化が観察され、免疫複合体の沈着は認められなかった(図9)。



その他の臓器では、肝臓に巣状壊死、肺にリンパ濾胞形成、空腸にコクシジウム寄生、腸間膜リンパ節の反応性リンパ濾胞増生、脾臓の小葉内導管腔に石灰沈着が見られた。



2. ウイルス学的検査：牛の腎臓糸球体に免疫複合体を形成するとされるBVDV特異遺伝子は検出されず。

3. 細菌学的検査：主要臓器・脳から菌分離陰性、腎臓からレプトスピラ特異遺伝子は検出されず。

4. 血液生化学的検査：RBC 949 (10⁴/ul)、WBC 6,000 (/ul)、HGB 13.3 (g/dl)、HCT 39.3 (%)、Sta 11 (%)、Seg2 12 (%)、Seg3 5 (%)、Seg4 1 (%)、Lym 67 (%)、Mon 4 (%)、GOT 243 (U/L)、GGT 44 (U/L)、BUN 91.0 (mg/dl)、CRE 2.1 (mg/dl)、TP 6.7 (g/dl)、ALB 3.1 (g/dl)、CPK 842 (U/L) 及びTCHO 171 (mg/dl) であった。

- ・メサンギウム細胞に中等度電子密度顆粒の沈着
 - ・基底膜の浮腫状変性、肥厚
 - ・基底膜の菲薄化
- メサンギウム領域～基底膜の線維の形成異常を示唆

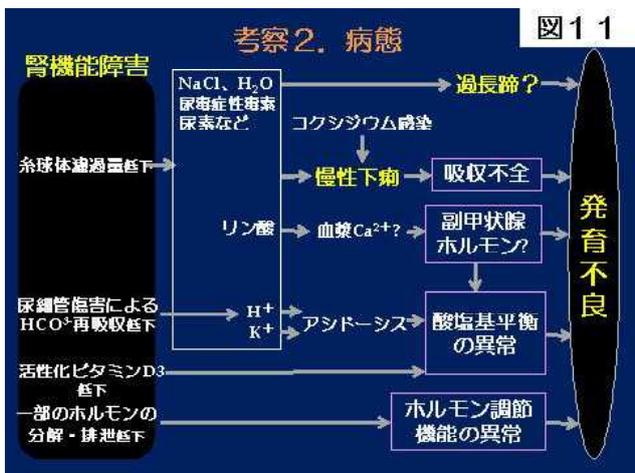
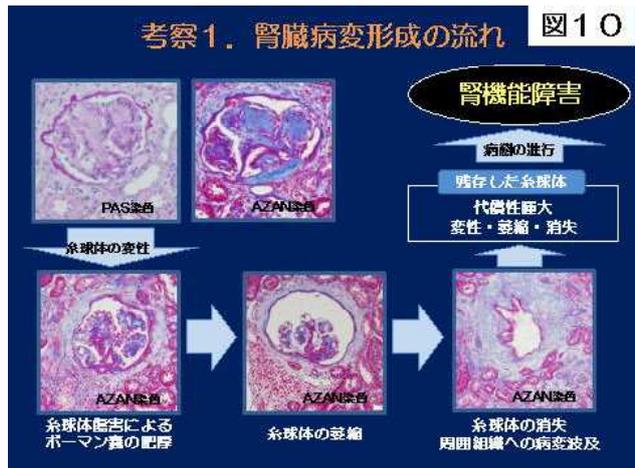
【考察とまとめ】

病性鑑定業務の中で通常見られる牛の腎疾患は、病原体に起因するものが大半で、多くが尿細管や間質に病変を形成するが、本症例の病変は糸球体に主座しており、多様な糸球体病変が観察されたことから、糸球体腎症と診断した。糸球体に見られた好酸性無定型構造物は、PAS弱陽性・AZAN染色で淡青色～青色を呈したことから、メサンギウム領域～基

底膜における線維の増生が、メサンギウム細胞に見られた好酸性滴状物は、PAS染色で陽性を示したことから、糸球体毛細血管の傷害が示唆された。ボーマン囊の膨化については糸球体の変性による二次的変化、小口径尿細管の出現についてはネフロン の 廃用性萎縮や局所循環障害によるものと推察された。したがって多様な糸球体病変は、何らかの傷害によって変性した糸球体が線維化を起し、それに伴ってボーマン囊も膨化、糸球体が萎縮・消失し、周囲組織へ病変が波及、残存した糸球体でも代償性の腫大や、更なる変性・萎縮・消失が進むという一連の流れによって生じたと考えられ、剖検に供した段階でも進行性に病変が形成されていたと推察された (図10)。

本症例の主徴は慢性下痢、削瘦・衰弱であったが、糸球体疾患ではネフロン の 機能障害が起こることから、糸球体濾過量の低下、尿細管障害によるHCO₃⁻再吸収率低下、活性化ビタミンD₃の産生量低下、一部のホルモンの分解・排泄能低下等を引き起こし、生体のホメオスタシスの均衡が崩れ、吸収不全や副甲状腺ホルモン分泌量の増加、酸塩基平衡の異常、ホルモン調節機能の異常となり、発育不良に至ったものと推察された (図11)。また、過長蹄が認められたが、過長蹄にはBUNやビタミンAとの関連が疑われるといった過去の報告[3]があるものの、その詳細なメカニズムについては解明されておらず、本症例についても原因特定には至らなかった。

本症例では、父牛・供卵牛ともに既知の遺伝病因子を保有していないこと、またウイルス・細菌学的検査結果から、既知の遺伝病ならびに既知の病原体による明らかな関与は否定された。遺伝病や病原体によらない糸球体疾患には、アミロイド変性、膜性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、糖尿病性腎症などが牛を含む動物で報告されている。また、人で報告されている糸球体疾患に、未だ原因は特定されていない糸球体線維症や、遺伝病のアルポート症候群があり、前者は犬、猫や豚で[4, 5, 6]、後者は犬で類似症例の報告があるが、



考察3. 糸球体疾患の類症鑑別 表2

特徴	疾病	アミロイド変性	膜性腎炎	膜性増殖性糸球体腎炎	糖尿病性腎症	糸球体線維症	アルポート症候群	本症例
若齢での発生	基底膜肥厚		●		●	●	●	●
H-E染色	メサンギウム領域拡張	●		●	●	●	●	●
	好酸性の無定型構造物	●			●	●		●
	基底膜にスライク		●					
特殊染色	基底膜の二重化			●				
	コンゴレッド染色	○						
	PAS, AZAN 陽性沈着物		(PAS陽性)		(PAS陽性)	●		●
原因	アミロイド	●						
	免疫複合体		●	●				
	糖尿病				●			
	遺伝性			●				

本症例では、父牛・供卵牛ともに既知の遺伝病因子を保有していないこと、またウイルス・細菌学的検査結果から、既知の遺伝病ならびに既知の病原体による明らかな関与は否定された。遺伝病や病原体によらない糸球体疾患には、アミロイド変性、膜性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、糖尿病性腎症などが牛を含む動物で報告されている。また、人で報告されている糸球体疾患に、未だ原因は特定されていない糸球体線維症や、遺伝病のアルポート症候群があり、前者は犬、猫や豚で[4, 5, 6]、後者は犬で類似症例の報告があるが、

ともに牛での報告はない。これらの疾患について類症鑑別を行った（表2）ところ、若齢での発生、基底膜の肥厚、メサンギウム領域の拡張および好酸性無定型構造物の沈着、これについてPAS染色で陽性、AZAN染色で淡青色～青色を呈する、と言った項目で、糸球体線維症と類似していた。しかしながら電子顕微鏡学的検査で糸球体線維症に特徴的なコラーゲンの構造が確認されなかったことから、特定には至らず、これに類似した病態ではないかと考えられた。本症例のように多くの糸球体に変性が見られた場合、腎機能障害、発育不良となる。病態の解明と原因の究明について更なる症例の蓄積が必要と考える。

最後に、本症例の検索において多大なる御助言・御協力を頂いた、動物衛生研究所 病態研究領域 播谷亮 上席研究員に深謝致します。

参考文献

- [1] 代田欣二. 第6章 泌尿器. 動物病理学各論 第2版. 日本獣医病理学会. p255-281.
- [2] 代田欣二. 家畜の腎糸球体疾患の病理. 日獣会誌46 p819-826 (1993).
- [3] 渡辺大作, 阿部省吾ら. 腎不全牛における過長蹄の発現と血清ビタミンAおよびレチノール結合蛋白質の動態. 家畜臨床誌27(2); p. 41-45 (2004).
- [4] Rajan Duggal, Ritambhra Nada, et.al. Collagenofibrotic glomerulopathy-a review. Clin Kidney J 5; p. 7-12 (2012).
- [5] S. NAKAMURSA, S HIBATAK, et.al. Renal Glomerular Fibrosis in a Cat. Vet Pat hol 33; p. 696-699 (1996).
- [6] K. SHIROTA, T. MASAKIH, et.al. Renal Glomerular Fibrosis in Two Pigs. Vet Pat hol 32; p. 236-241 (1995).