

# 2014-4-3 犬 肝臓

鶏病理 藤木省志

○提出機関 University of Pennsylvania

○患畜 犬(ラブラドルレトリバー)、オス、2歳

○病歴

- ・粘膜蒼白及び心雑音を示した同腹仔2頭のうちの1頭
- ・慢性の中等度～重度の再生性貧血
- ・死亡3日前、状態悪化し、こん睡状態、嘔吐(誤嚥性肺炎の疑い)
- ・予後不良のため安楽殺



出典:「ウィキペディア」

○剖検所見

- ・皮下組織、粘膜、脂肪組織の黄疸
- ・腹水、胸水、心嚢水の貯留(血様)
- ・肝臓:腫大、被膜に線維素付着、実質に直径1～2mmの黄白色病変多発
- ・脾臓:暗桃色、腫大、表面に青緑色斑の多発(鉄線維性斑)
- ・大腿骨:骨髓腔は多量の骨基質と少量の骨髓で埋められ、水に沈む
- ・肺:右肺前、中、後葉腹側の赤褐色硬結、右肺前葉漿膜面に陥没し硬い黄褐色線条、右肺中葉は水に沈む
- ・リンパ節:正常構造を保って腫大

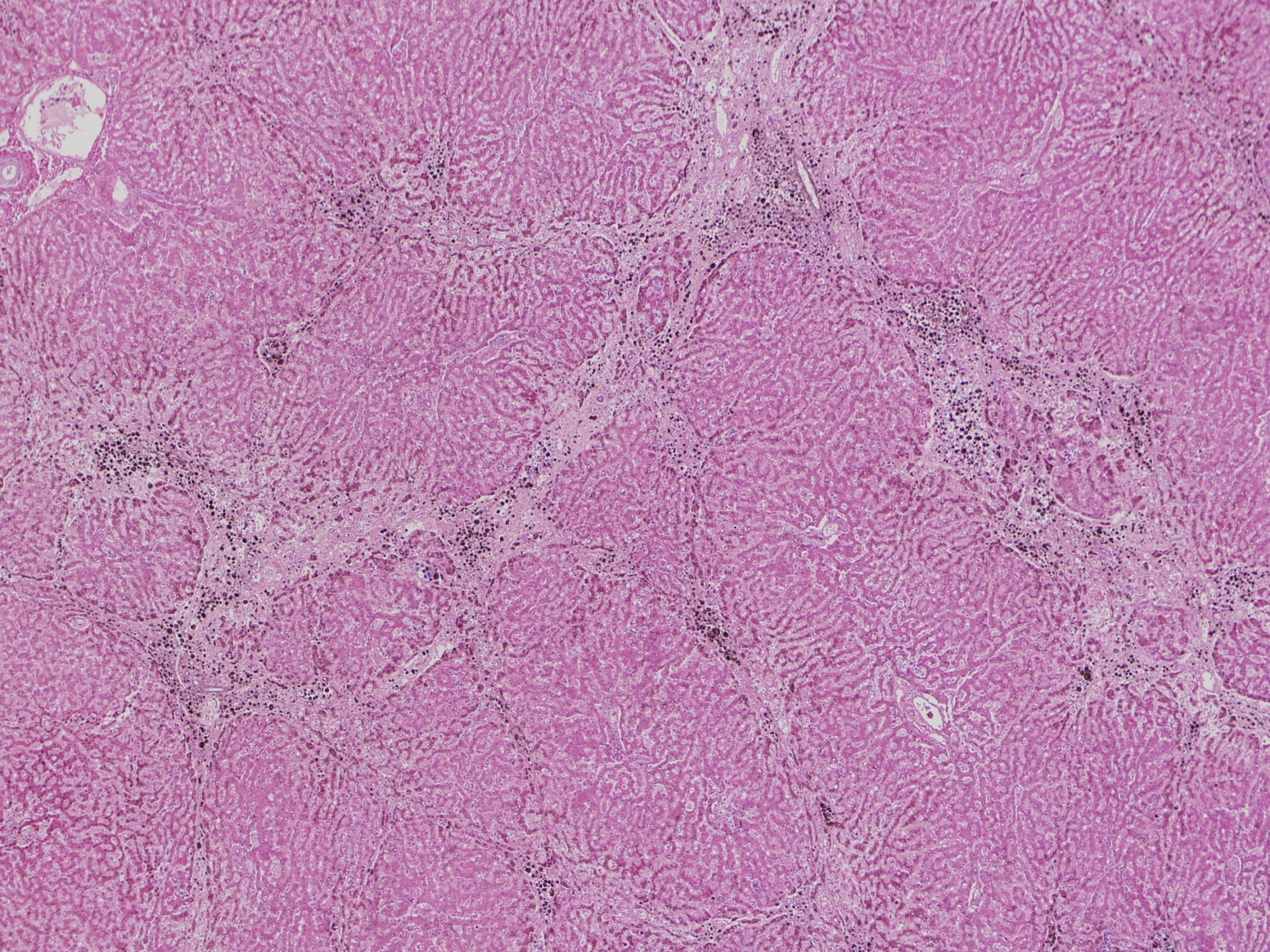
## ○検査結果

- ・完全血球計算(CBC):ヘマトクリット15-20%、網状赤血球 >170,000/ $\mu$ l
- ・直接抗グロブリン試験(クームス試験):陰性
- ・赤血球浸透圧抵抗試験:正常
- ・肝臓の鉄含量(ICP/MS):37,300ppm乾燥重量  
(犬の参考範囲:350-1,200ppm乾燥重量、湿潤重量で100-300ppm)
- ・既知のピルビン酸キナーゼ(PK)欠損症のDNAスクリーニング検査:陰性  
(バセンジーやビーグル、ウェストハイランドホワイトテリアで報告)
- ・PK-LR遺伝子のDNAシーケンス結果:一塩基対ミスセンス変異のホモ接合体

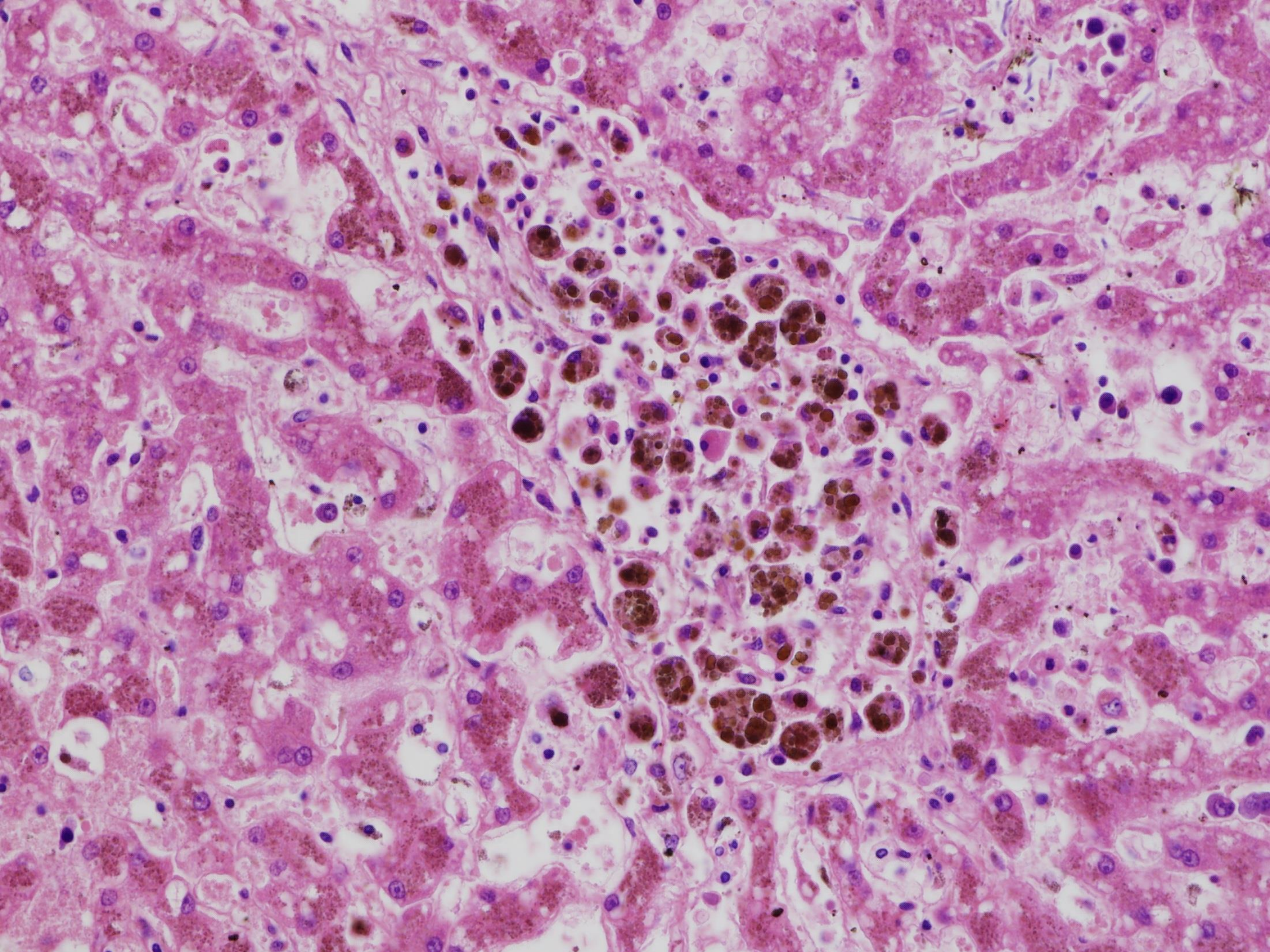
### ～PKについての補足～

- ・PKは、解糖系の最終段階を触媒するために最も重要な酵素
  - ・PKには4種のアイソザイムが存在
    - R型(R-PK):赤血球
    - L型(L-PK):肝臓
    - M1型(M1-PK):心筋、骨格筋、脳
    - M2型(M2-PK):白血球、血小板、肝臓、腎臓、腫瘍細胞、胎児組織など
- PK-LR遺伝子に由来
- PK-M遺伝子に由来
- ・赤血球は、ミトコンドリアを欠くため、ATP産生を解糖系のみ依存
  - ・PK-LR遺伝子の異常によりATP代謝に破綻をきたし、溶血

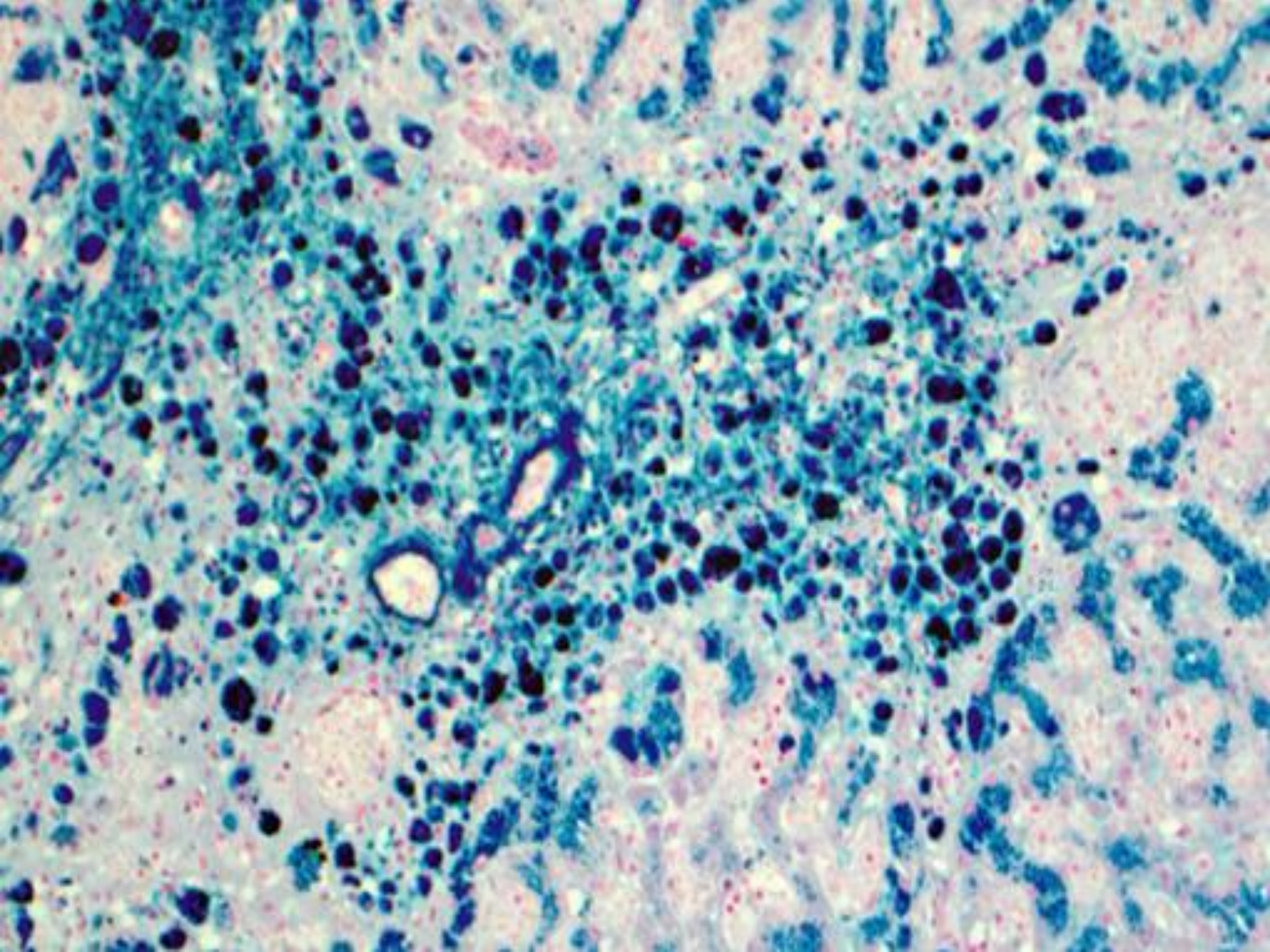




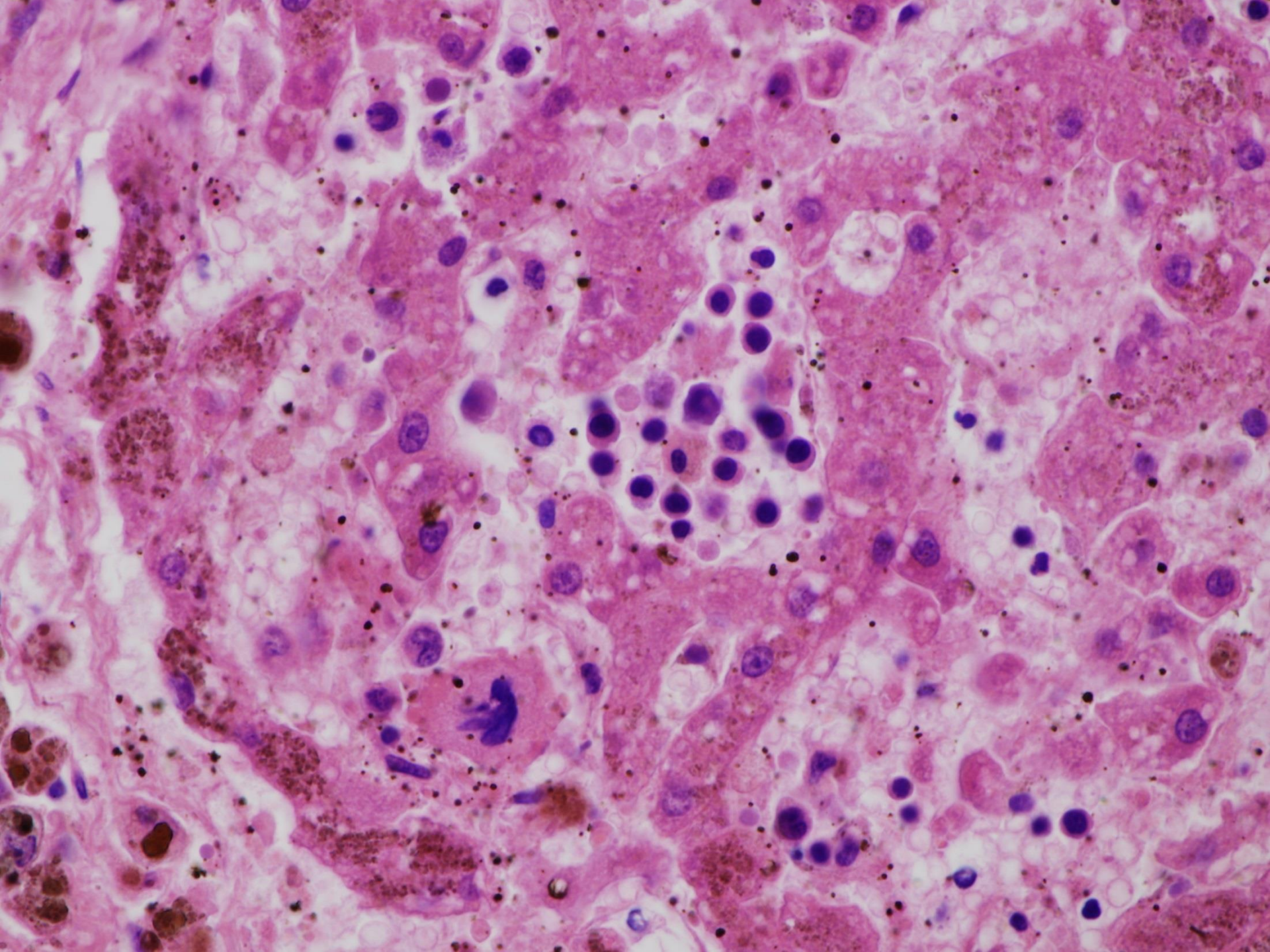




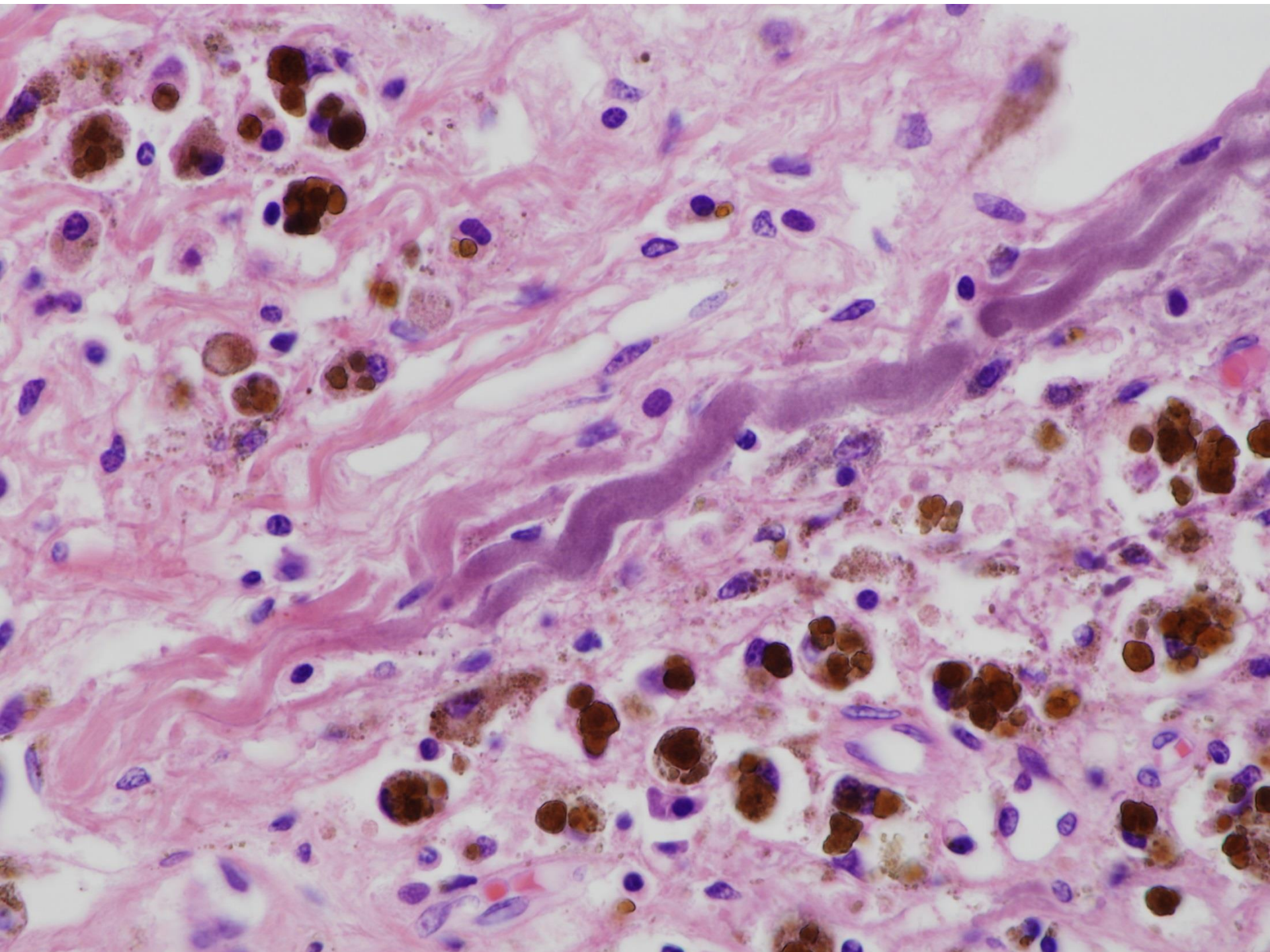












## 提出者の診断

- ・肝臓：中等度の多発性慢性の門脈周囲性及び肝細胞性ヘモジデローシス、結節性再生像及び胆管増生を伴った門脈-門脈及び門脈-中心静脈架橋性の線維化(二次性ヘモクロマトーシス、肝硬変)；髄外造血、結合組織におけるミネラル沈着及び壊死後性瘢痕化
- ・Liver: Moderate multifocal chronic periportal and hepatocellular hemosiderosis, portal-portal and portal-central bridging fibrosis with nodular regeneration and bile duct hyperplasia(secondary hemochromatosis,cirrhosis); extramedullary hematopoiesis, connective tissue mineralization and post-necrotic scarring.

## JPCの診断

- ・肝細胞：門脈周囲の肝細胞消失及び架橋性の線維化を伴う重篤でびまん性の門脈周囲性の鉄沈着症
- ・Hepatocytes : Siderosis, periportal, diffuse, severe, with periportal hepatocellular loss and bridging fibrosis.

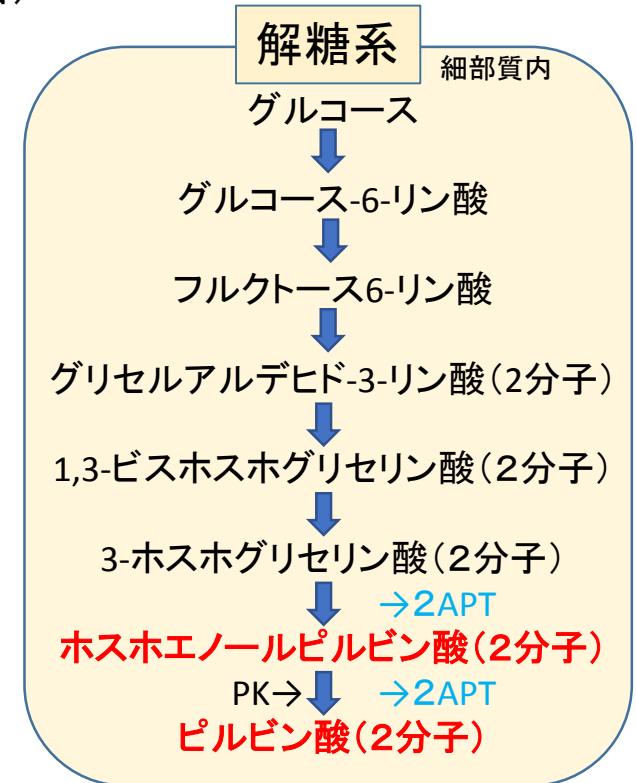


## 提出者のコメント

- ・ヘモクロマトーシスの原因は、遺伝性PK欠損症による慢性溶血性貧血による。
- ・PK-LR遺伝子について、既知の変異のいずれも陰性だが、エクソン7における一塩基置換ホモ接合体であり、R-PKが機能せず溶血性貧血に至った。
- ・赤血球の急速な入れ替えによって鉄の代謝異常(鉄過剰)を起こし、長期間で進行性の鉄の過剰がヘモジデローシスを引き起こし、最終的に肝硬変やヘモクロマトーシスに移行。
- ・本症例における死後肝臓の鉄含量は、正常犬上限値の31倍:線維化と肝硬変は、ヒトでは乾物重量当り約22,000ppm(湿潤重量で6,600ppm)で発症(正常の12倍)

## PK欠損症

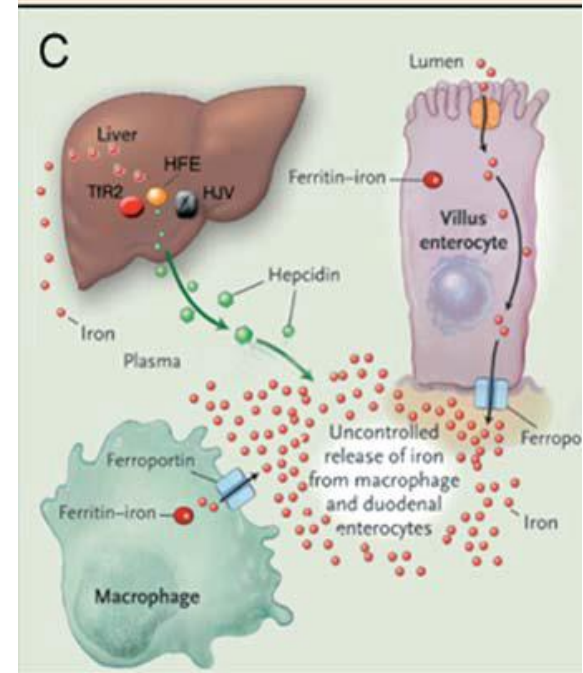
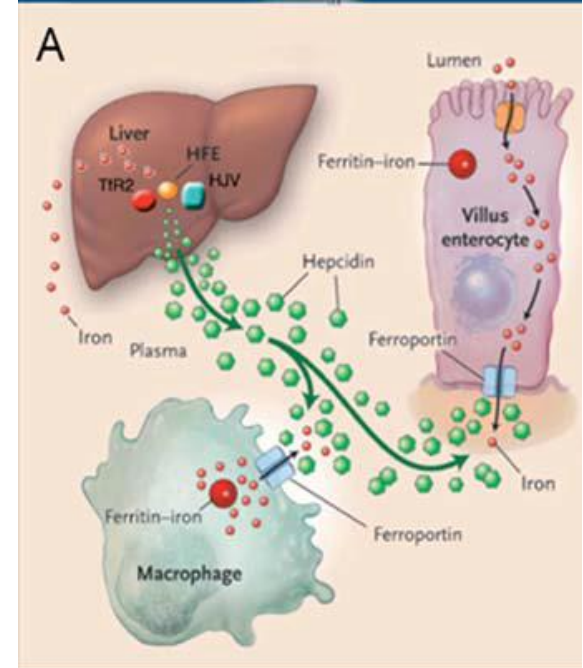
- ・常染色体劣性遺伝:バセンジー、ビーグル、ウェストハイランドホワイトテリアとケアーンテリアで報告。
- ・PKは解糖系の最終段階を触媒する酵素。
- ・赤血球はミトコンドリアを欠き、ATP産生を解糖系に依存。
- ・PK欠損により、赤血球はATP産生を著しく阻害され、結果として赤血球は短命(エネルギー代謝破綻により溶血)。
- ・発症犬では見かけの赤血球半減期は、5.8日間(正常犬では約10~28日間)
- ・症状:運動不耐、頻脈、収縮期心雑音、粘膜蒼白、脾腫、強い再生性貧血(網赤血球の著増、髄外造血)
- ・発症犬では、R-PKを欠くが、M2-PKを持続的に発現。  
(診断には、赤血球を単離して、PK活性を測定)





# ヘモクロマトーシス

- ・鉄過剰障害 { **ヘモジデロシス**: 臨床徴候伴わない  
**ヘモクロマトーシス**: 二次的な組織の機能障害伴う
- ・19世紀、ヒトの皮膚の色素沈着及び肝硬変、真性糖尿病で発見
- ・ヒトは遺伝性が一般的: 常染色体劣性遺伝 (HFE遺伝子の変異が主)
- ・二次性の原因: 溶血性貧血、慢性輸血、食事性鉄過剰摂取、慢性肝疾患など
- ・家畜ではまれ: 輸血の繰り返し、鉄の過剰摂取や非経口的な過剰補給、原発性肝疾患及び**赤血球酵素異常**
- ・鉄が一定レベルまで蓄積すると、フリーラジカル産生、脂質過酸化及び細胞小器官の機能不全を引き起こす: 肝臓、膵臓で影響受けやすく、リンパ組織や心筋、骨格筋でも見られる
- ・鉄吸収は多くの遺伝子や蛋白質により管理、排泄にはない: 排泄は、分泌、消化管や皮膚細胞の落屑、出血によってのみ
- ・鉄の調整に関わる蛋白質
  - フェリチン: 肝細胞における鉄の貯蔵、ヘモジデリンの前駆物質
  - トランスフェリン: 血漿中の主要な鉄輸送蛋白質
  - ヘプシジン: 鉄代謝を制御(血清鉄を低下)。消化管からの吸収、肝臓・マクロファージからの放出を抑制





## JPCからのコメント

- ・嫌氣的解糖系の律速段階における変異による深刻な結末。
- ・赤血球は、ミトコンドリアを欠き、ATPの産生を解糖系のみ依存しているため、もっとも**重篤な影響**を受けた。
- ・最終的には、代償性髄外造血を伴う**肝臓への鉄の蓄積**。
- ・本症例で肉眼的に観察された骨髄の消失を伴った骨硬化症は、他のPK欠損症の犬での報告とも一致する一方で、PK欠損症のヒトやネコでは起きてない。
- ・PK欠損症は、過換気によるアルカリ血症による血管内溶血というまれな事象を伴った持続的な溶血性貧血が引き起こす。
- ・溶血性貧血は、肝臓のヘモジデローシスを引き起こし骨格筋にも影響するが、ヘモジデローシスの症例では骨硬化症や肝障害は観察されていない。