

反芻動物におけるチアミン欠乏症，特に子牛およびめん羊の 実験的大脳皮質壊死症に関する臨床病理学的研究

堀野 理恵子

Clinico-pathological studies on thiamine deficiency in ruminants, especially on
experimental cerebrocortical necrosis in calves and sheep

Rieko HORINO

大脳皮質壊死症は，大脳皮質の壊死および神経症状を主徴とする反芻動物に特異的な代謝病である。本症は育成牛に多発の傾向があり，畜産農家に多大な経済的被害を与えている。その原因はチアミン欠乏によると報告されているが，本症の病態生理・生化学的な研究は極めて少なく，その所見にも報告者による相違が著しい。

本研究では，反芻動物のチアミンの代謝および代謝関連物質の変化から大脳皮質壊死症の実験的な作出，およびその臨床症状，病態生理・生化学性状の変化，病理組織学的変化，ならびに治療法について検討した。

1. 大脳皮質壊死症の病態解析に必要な生化学検査法の検討

本症の病態解析にこれまで応用されてきたチアミンの分析法は，その測定感度や精度などの点から満足できるものではなかったため，新たな測定法の導入を試みた。牛およびめん羊の血中・組織中のチアミンは，逆相系カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー法で単一ピークとして検出・測定され，良好な測定感度，回収率および変動係数が得られた。赤血球トランスケトラーゼ（ETK）活性値ならびにチアミンニリン酸（TPP）の負荷に反応するETK活性値の上昇（TPP効果）の測定は，Takeuchi et al.（1984）の方法により安定した測定値を得た。正常子牛（5例）の血中総チアミン濃度は， 35.3 ± 6.8 ng/ml，ETK活性値は 113.1 ± 26.8 mU，TPP効果は $72.7 \pm 17.3\%$ ，肝臓，心臓および大脳皮質組織中の総チアミン含量（ μ g/g）は，それぞれ， 1.72 ± 0.15 ， 6.06 ± 1.69 および 1.26 ± 0.08 であった。

2. 大脳皮質壊死症の実験的な作出とその病態

子牛およびめん羊にチアミン拮抗薬であるアンプロリ

ウムを投与し，臨床所見，脳波，血中総チアミン濃度およびその代謝関連物質の濃度の変化を経時的に検索し，また剖検時の組織中総チアミン含量，脳の自家蛍光および病理組織学的変化を検索した。

アンプロリウム（600mg/kg/day）を第一胃内にフィステルより投与した6頭の子牛では，投与後31～40日に脳波の異常が発現し，重篤な神経症状を示して死亡した。また，脳波異常の発現前に，血中総チアミン濃度やETK活性値の低下，ならびにTPP効果の上昇が認められた。組織中では総チアミン含量の有意な減少，大脳皮質では自家蛍光や壊死病変などが認められた。また，脳波の異常は神経症状より先に発現し，本症の早期診断に有用であると考えられた。一方，血中の総チアミン濃度，ETK活性値の低下およびTPP効果の上昇は，本症の診断指標として有用であることが示唆された。

次に，アンプロリウム（600mg/kg/day）を投与した6頭のめん羊では，脳波異常および神経症状を示して死亡したが，脳波異常発現の14日前には血中総チアミン濃度およびETK活性値の低下ならびにTPP効果の上昇が認められた。剖検時の組織の生化学および病理組織学的所見は，牛とほとんど類似の変化であった。一方，アンプロリウムとチアミンを同時投与した3頭の対照めん羊では，生化学的にチアミン欠乏の所見が認められず，臨床症状や脳の病理組織所見にも異常が認められなかった。したがって，アンプロリウム投与によって誘発された病態は，アンプロリウムの直接作用ではなく，アンプロリウム投与によって誘発されるチアミン欠乏に起因していることが判明した。

以上の成績から，アンプロリウム投与に誘発された牛やめん羊の病態は，野外発症した大脳皮質壊死症と同じ病態変化を示し，また，めん羊で作出された実験的大脳

皮質壊死症の病態は、牛における成績とほとんど一致することが理解できた。よって、めん羊の実験的大脳皮質壊死症は、牛の大脳皮質壊死症の実験モデルとして応用可能であると考えられた。

3. 大脳皮質壊死症の発症過程と生化学および病理組織学的変化の推移

14頭のめん羊にアンプロリウムを投与し、臨床症状を指標にして、病徴の経過に伴う生化学的・病理組織学的変化を検索した。その結果、脳波異常だけが発現した時点の組織中の総チアミン含量は低値であり、血中の総チアミン濃度やETK活性値の低下と一致した。食欲不振が発現した後は、病徴の進行に伴う総チアミン濃度の低下は認められなかった。脳波の異常が発現した1日後より大脳皮質に自家蛍光および病理組織学的に神経細胞の壊死が認められた。病徴の経過に伴って大脳皮質の自家蛍光は広範囲に及び、組織学的に血管内皮細胞の増生やマクロファージの浸潤を伴う軟化病変として認められ、壊死性変化の程度は重度になる傾向が見られた。

4. めん羊の実験的大脳皮質壊死症に対するフルスルチアミンの投与効果

アンプロリウム投与により大脳皮質壊死症を誘発させた13頭のめん羊における臨床症状や経過を区分し、各々にチアミン製剤のフルスルチアミン（TTFD）10mg/kgを静脈内投与し、臨床症状や生化学および病理組織学的所見の変化を検索した。その結果、血中のチアミン濃度は高濃度に維持され、ETK活性値、TPP効果、血糖値、血中乳酸およびピルビン酸濃度は、TTFD投与時の臨床症状の程度には関連なく、投与後4時間以内に正常域値に回復した。脳波異常の発現時点から運動失調を示す時点までにTTFDを投与しためん羊では、脳波および臨床症状がすみやかに回復し、病理組織学的には脳組織の壊死病変は主に大脳頭頂葉の皮質に認められた。しかし、TTFDの投与を遅らせて横臥を示す時点以降に行った個体では、病徴の回復に時間を要し、大脳皮質の壊死病変が重度かつ広範囲に及び小脳や中脳にも壊死が認められた。以上の成績から、大脳皮質壊死症へのチアミン製剤

の投与は、少なくとも血中においては、いずれの病徴を示す時点においても生化学的障害をすみやかに回復させるが、横臥の時点以降では、脳の壊死病変、すなわち不可逆的な障害が重度になるため、回復の遅れや予後不良の転帰をとる可能性が高いと考えられた。

5. 大脳皮質壊死症の野外発症例の臨床病理所見ならびに類似疾患との鑑別診断

野外で発症した大脳皮質壊死症子牛の血中総チアミン濃度やETK活性値などについて、本症以外の疾病牛（一般病傷子牛）や健常子牛と比較した。大脳皮質壊死症例では、一般病傷子牛や健常子牛に比べて、血中および組織中総チアミン濃度とETK活性値の低下、TPP効果の上昇が認められ、実験的大脳皮質壊死症で得られた値と近似していた。大脳皮質壊死症例の糞便中のチアミナーゼ活性は、一般病傷子牛や健常子牛に比べて有意に高かった。大脳皮質壊死症の発生農場の健常子牛において、糞便中チアミナーゼ活性が陽性を示す子牛の血中総チアミン濃度は、チアミナーゼ活性が陰性を示す子牛の値に比べて有意に低かった。以上の成績から、子牛の大脳皮質壊死症の野外発症例はチアミン欠乏に起因することが明らかとなり、また、チアミナーゼ活性の上昇は、チアミン欠乏を誘発すると考えられた。

本研究は、家畜におけるチアミン代謝のパラメータの解析、ならびに牛とめん羊の大脳皮質壊死症における脳波異常の発現と臨床症状との関連性、また発症の経過に伴う血中・組織中の総チアミン濃度およびETK活性値、TPP効果、脳の自家蛍光や壊死病変の変化などとの関連性を明らかにするとともに、その治療法についても検討し、大脳皮質壊死症の病態を詳細に解明した。また、本研究では、大脳皮質壊死症の発症試験や野外発症例から、その原因はチアミン欠乏によるもので、その発病にチアミナーゼの関与することを示唆した。これらの知見は、牛およびめん羊の大脳皮質壊死症の鑑別診断、治療、発生予防対策だけでなく、ヒトのチアミン欠乏症の研究にも貢献できるものとする。