

第14回九州・山口・沖縄病理事例研修会（九州支所－2010）における症例

九州・山口・沖縄各県病理担当者¹⁾

動物衛生研究所九州支所²⁾

（平成23年8月5日 受付）

Proceedings of the 14th Seminar on Histopathological Diagnosis held in Kyushu Research Station, 2010

Prefectural Veterinary Pathologists in Kyushu District, Yamaguchi and Okinawa¹⁾

Kyushu Research Station, National Institute of Animal Health²⁾

-
- 1) 山田美那子 (Minako YAMADA) : 大分県大分家畜保健衛生所, 〒870-1153 大分市小野鶴字原 442
中村理樹 (Toshiki NAKAMURA) : 熊本県中央家畜保健衛生所, 〒861-4215 下益城郡城南町沈目新畑 1666
入部 忠 (Tadashi IRIBE) : 山口県中部家畜保健衛生所, 〒754-0879 山口市嘉川 671-5
荒木美穂 (Miho ARAKI) : 沖縄県家畜衛生試験場, 〒900-0024 那覇市古波蔵 112
別府 成 (Akira BEPPU) : 鹿児島県鹿児島中央家畜保健衛生所, 〒899-2201 日置市東市来町湯田 1678
是枝輝紀 (Terunori KOREEDA) : 鹿児島県鹿児島中央家畜保健衛生所, 〒899-2201 日置市東市来町湯田 1678
2) * 田中省吾 (Shogo TANAKA) : 動物衛生研究所九州支所, 〒891-0105 鹿児島市中山町 2702

* Corresponding author; Kyushu Research Station, National Institute of Animal Health, 2702 Chuzan-cho, Kagoshima 891-0105, JAPAN.
Tel: +81-99-268-2159
Fax: +81-99-268-3088
E-mail: tanakas@affrc.go.jp

2010年10月28日、口蹄疫発生のため例年より3ヶ月遅れて第14回九州・山口・沖縄病理事例研修会が動物衛生研究所九州支所において開催された。各県の病性鑑定病理担当者等に加え、助言者として山口良二宮崎大学教授、三好宣彰鹿児島大学准教授、上塚浩司（財）日本生物科学研究所次長、動物衛生研究所本所より播谷亮牛病理ユニット長、佐藤真澄疫学情報室長にご出席いただいた。6症例について事例報告および検討に続き、動物衛生研究所動物疾病対策センター疾病診断室 久保正法室長より演題名「豚の新しいヘルペスウイルス」で講演頂いた。

なお、診断名一覧および事例提出者氏名・所属については、動物衛生研究所九州支所病理部門のホームページ (<http://niah.naro.affrc.go.jp/sat/byori/byori.htm>) に過去事例・参加者も含めて掲載したのでご参照いただきたい。

1. 新生子牛の *Neospora caninum* による非化膿性髄膜脳炎

提出者：山田美那子（大分県）

病歴：牛，黒毛和種，18日齢，雄。繁殖母牛65頭を飼育する黒毛和種繁殖農家で，2009年7月17日に娩出された子牛に体形異常がみられ，起立不能であった。介助により哺乳を行っていたが，次第に哺乳能力が低下し，四肢の強直がみられたため予後不良と判断し，鑑定殺された。

剖検所見：脊椎がS字状に彎曲しており，右肺前葉に肝変化がみられた。

組織所見: 大脳 (提出標本), 脳幹部および脊髄では, リンパ球や形質細胞を主体とする囲管性細胞浸潤およびグリア細胞の増数, グリア結節, 壊死巣が皮質を主体として広範囲に観察され (図 1A), 病変部に隣接する神経網にタキゾイトの集塊 (図 1B) やシストが散見された。また, 髄膜の血管周囲にもリンパ球を主体とする軽度な炎症細胞の浸潤がみられた。肝臓の小葉間結合織や小葉内には多巣状にリンパ球とマクロファージの浸潤が観察された。骨格筋では間質にリンパ球とマクロファージの集簇叢, 筋線維の変性壊死が見られ, 壊死巣内にタキゾイトの集塊が観察される部位もあった。抗*Neospora caninum* ヤギ免疫血清 (VMRD 社) を用いた免疫組織化学的染色 (IHC) により, 中枢神経系にみられたタキゾイト (図 1C) やシストに陽性反応が認められた。

病原検索: 中枢神経系の乳剤を用いた遺伝子検査により *Neospora caninum* の特異遺伝子が検出された。ウイルス学的検査では, アカバネウイルス, チュウザンウイルス, イバラキウイルス, アイノウイルス, 牛ウイルス性下痢・粘膜炎ウイルス 1 型, ピートンウイルス, サシユベリウイルス, 牛ヘルペスウイルスの分離はすべて陰性で, 特異遺伝子も検出されなかった。間接蛍光抗体法で母牛血清および子牛血清ともにネオスポラ抗体陽性であったが, 農場で飼養されている犬から抗体は検出されなかった。

診断と討議: 組織診断名は, 新生子牛の *Neospora caninum* による非化膿性髄膜脳炎, 疾病診断名は, 新生子牛のネオスポラ症とされた。IHC により中枢神経系以外の臓器で陽性所見が認められなかったことや脳幹部にはシスト, それ以外ではタキゾイトが多く見られたことから, 胎盤感染時の感染量が少なかったため死産には至らず, 出生後にシストが破裂して病変が形成されたことが推測された。

2. *Histophilus somni* による牛大脳の非化膿性髄膜脳炎を伴う, 血栓形成, 化膿性血管炎, 微小膿瘍および壊死

提出者: 中村理樹 (熊本県)

病歴: 乳牛, ホルスタイン種, 4 歳, 雌。搾乳牛 60 頭を飼養する酪農家において, 2009 年 9 月に分娩した母牛が同年 11 月 30 日から後肢ナックルを呈した。抗生物質等で治療を行ったが効果がなく, 後肢麻痺となり全身状態の漸次悪化により翌月 9 日に死亡した。化製処理場で BSE 検査後, 病性鑑定のために中枢神経系のみが採材された。なお, 同農場では同年 11 月に県外導入牛 1 頭が肺炎で死亡し, 同居牛 1 頭が急死, さらに別の同居牛 1 頭が

神経症状を呈して死亡した経緯があり, それらの症例については, *Histophilus somni* が分離されたことから, ヒストフィルス・ソムニ感染症と診断されていた。

剖検所見: 髄膜にうっ血が認められた。

組織所見: 大脳 (提出標本), 小脳および一部の髄膜では, 広範囲にグラム陰性桿菌を伴う血栓形成, 好中球浸潤を伴う血管炎 (図 2A), 微小膿瘍 (図 2B) およびそれらの周囲の神経網の粗鬆化が認められた。また, 化膿性の病変以外に髄膜にリンパ球とマクロファージを主体とする炎症細胞の浸潤や脳室に沿った大脳灰白質において同様の炎症細胞による囲管性細胞浸潤やグリア細胞の増数が広く認められた。抗 *Histophilus somni* MOMP モノクローナル抗体 (動衛研より分与) を用いた免疫組織化学的染色 (ポリマー法) により, 大脳皮質の微小膿瘍内に陽性反応が僅かながら認められた (図 2C)。また, 髄膜に浸潤する一部のマクロファージの細胞質内にも同抗原がわずかに検出された。

病原検索: 細菌検査で, 脳および脳脊髄液から, *Histophilus somni* が分離された。

診断と討議: 組織診断名は, *Histophilus somni* による牛大脳の非化膿性髄膜脳炎を伴う, 血栓形成, 化膿性血管炎, 微小膿瘍および壊死, 疾病診断名はヒストフィルス・ソムニ感染症とされた。本症例の非化膿性炎については, 急性期の化膿性炎が慢性経過に移行する際の修復病変であると推測された。また, MOMP タイプ別モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的染色の結果から本症例の起原菌は MOMP type1 型に分類されると考えられた。

3. 子牛の脳膿瘍

提出者: 入部 忠 (山口県)

病歴: 牛, 交雑種 (肉専用種×乳用種), 1 ヶ月齢, 雄。160 頭規模の酪農家で, 2010 年 2 月 8 日に出生した交雑種産子は, 出生時から起立不能で頭部挙上が困難であった。臨床検査により CPK 高値等を呈していたため, ビタミン投与等の施療により数日後に起立可能となった。その後, 下痢を発症したが投薬治療により改善し, 2 月 17 日に 170 頭規模の肉用牛肥育農家に導入された。同年 3 月 8 日以降, 歩様蹠踉, 遊泳運動および後弓反張等の神経症状がみられたため, 対症療法を行ったが症状の改善はみられず, 同月 16 日に病性鑑定殺に供された。

剖検所見: 大脳左半球の頭頂葉～後頭葉にかけて単発性に, 小脳では前葉領域に多発性に線維性結合組織で被覆された膿瘍が認められた。また, 全身臓器にうっ血がみられた。

組織所見：大脳（提出標本）に形成された膿瘍の中心部は、変性好中球、グラム陰性およびグラム陽性細菌塊からなる融解壊死とその周囲に浸潤するリンパ球、形質細胞、マクロファージおよび類上皮細胞から構成され、その外周は膠原線維を主体とする線維性結合組織で被包されていた（図 3）。膿瘍周囲の神経組織は圧迫され、神経細胞の変性、壊死、グリア細胞の増数、うっ血および散発性の血栓形成がみられた。髄膜では水腫、軽度のマクロファージ、リンパ球および好中球の浸潤がみられた。小脳においても同様な膿瘍形成が認められた。心臓では心外膜の出血および水腫、肺では高度のうっ血に伴う肺胞壁の肥厚と肺水腫、結腸ではコクシジウムの軽度寄生および好中球や細胞退廃物の充盈による腸陰窩の拡張が認められた。

病原検索：細菌検査では、直接塗抹培養により大脳、小脳、肺から *Arcanobacterium pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum*, *Pseudomonas aeruginosa* およびその他複数種の菌が有意に分離された。

診断と討議：組織診断名は子牛の脳膿瘍、疾病診断名は子牛の複数種の細菌による脳膿瘍と診断された。本症例では複数種の細菌感染に起因する脳の一部に限局した膿瘍の形成機序が注目された。討議では形成部位、臨床経過および組織所見における髄膜侵襲の程度等から中耳などの隣接組織の炎症からの波及、あるいは臍帯を經由して血行性に細菌が中枢神経系に侵入した可能性が示唆された。

4. 馬の肝臓にみられた線維化を伴う好酸球性肉芽腫

提出者：荒木美穂（沖縄県）

病歴：馬（宮古馬）、年齢不明、雄。愛玩用として飼養していた当該成雄馬 1 頭は、2010 年 4 月 20 日に柵を越えて脱走した際に外傷を負った。翌日、呼吸困難となった後に昏睡に陥り、深夜に斃死した。

剖検所見：肝臓では表面および剖面において形状不整な白色病巣が多発していた。肺では全体に粟粒大白色病巣が散在していた。小腸には出血斑がみられ、盲腸では腸ヒモに沿って小豆～大豆大白色結節が散在していた。また肺動脈基部の内膜に白色乾酪様疣贅物が付着していた。中枢神経系は採材されず、検索できなかった。

組織所見：肝臓（提出標本）では、好酸性に壊死した細胞退廃物を囲んで類上皮細胞や多核巨細胞が出現し、増生した結合組織により被包された大小さまざまな肉芽腫が多発していた（図 4）。増生した結合組織内には多数の好酸球を主体にヘモジデリンを貪食したマクロファージ

や肥満細胞の浸潤もみられた。抗酸菌染色、ギムザ染色および PAS 染色により、肉芽腫病変内に原因と思われる病原体を検出することは出来なかった。肺では、石灰化巣を含む肝臓と同様の好酸球性肉芽腫がみられた。盲腸にも粘膜下組織や筋層に好酸球性肉芽腫が多発し、粘膜固有層には好酸球や肥満細胞が浸潤していた。空腸では粘膜下組織で出血がみられ、好中球が浸潤していた。肺動脈基部の疣贅物は、内皮下層で膿瘍を形成しており、好酸性の構造物を含んでいた。

病原検索：細菌検査では、主要臓器から複数菌種が同様に分離されたが同定不能であった。その他、寄生虫検査（虫卵検査、虫体確認、PCR 等）は実施できなかった。

診断と討議：組織診断名は、馬の肝臓にみられた線維化を伴う好酸球性肉芽腫とされた。疾病診断名は、原因と考えられた馬円虫の虫体は確認できなかったが、他の病原体の関与が否定的であったため、馬円虫症を疑うとされた。

5. 鶏のトリアデノウイルスによる封入体肝炎（巣状壊死を伴う）

提出者：別府 成（鹿児島県）

病歴：鶏、ブロイラー（チャンキー）、18 日齢、性別不明。肉用鶏 8 万羽を飼養する農場において、2010 年 2 月に 4 鶏舎中 1 鶏舎の死亡羽数増加の連絡があり立入検査を行った。現地で鳥インフルエンザを簡易検査をもとに否定し、淘汰して検査する鶏（淘汰鶏）5 羽と死亡鶏 5 羽を持ち帰って病性鑑定を行った。なお、淘汰鶏 5 羽中 4 羽は輸送中に死亡した。

剖検所見：淘汰鶏 5 羽中 4 羽および死亡鶏 5 羽全ての肝臓に黄色化が認められ、死亡鶏 2 羽の腎臓に軽度の腫大がみられた。

組織所見：肝臓（提出標本）では肝細胞が概ね腫大し、リンパ球やマクロファージの軽度な浸潤を伴った肝細胞の巣状壊死が多発性にみられ、小葉間の血管周囲にもリンパ球やマクロファージの軽度な浸潤が認められた（図 5A）。壊死巣近辺の肝細胞では核が 3～4 倍に腫大し、フルタイプの好塩基性核内封入体を形成するものやハローを持つ核内封入体が散見された（図 5B）。また、壊死病変とは直接関連しない部位の肝細胞にも同様な核内封入体が散在していた。脾臓ではわずかに壊死巣が認められ、核内封入体を持つ細胞もみられた。

病原検索：ウイルス学的検査では、淘汰鶏 3 羽と死亡鶏 2 羽のみで実施したインフルエンザのゲル内沈降反応は陰性であった。ウイルス分離と PCR 検査を実施した淘

汰鶏2羽と死亡鶏2羽ではウイルス分離は陰性, PCR 検査では鶏封入体肝炎ウイルスが4羽すべてで陽性, 伝染性気管支炎ウイルスはすべて陰性であった。細菌学的検査では, 検査を実施した淘汰鶏2羽の肺, 腎臓から非溶血性大腸菌が分離され, その内の1羽からはプロテウス属菌も分離された。また, 検査した死亡鶏2羽中1羽の腎臓および脾臓からも非溶血性大腸菌が分離されたが, もう1羽から有意菌は分離されなかった。

診断と討議: 組織診断名は鶏のトリアデノウイルスによる封入体肝炎(巣状壊死を伴う), 疾病診断名は鶏封入体肝炎とされた。巣状壊死とウイルス感染の関連が明確でないため, 今回, 組織診断名には括弧付きで“巣状壊死を伴う”を付加した。

6. スズメの *Atoxoplasma* 様原虫による肝炎

提出者: 是枝輝紀 (鹿児島県)

病歴: 野鳥(スズメ), 年齢性別不詳。愛玩鶏3羽とウサギ5匹を飼養する学校の飼育舎で, 2010年6月23日から飼育舎内に侵入したスズメが毎日数羽程度死亡するとの連絡により立ち入り検査を実施した。同月28日に元気消失と食欲低下がみられた鶏1羽とともに舎内で死亡したスズメについて病性鑑定を実施した。

剖検所見: 著変は認められなかった。

組織所見: 肝臓(提出標本)では, 実質内にマクロファージとリンパ球を主体とする細胞浸潤が多巣状に認められた(図6A)。小葉間の血管周囲にはマクロファージやリンパ球が高度に浸潤し, 浸潤マクロファージや肝

細胞, クッパー細胞の細胞質内に弱好塩基性でPAS反応陰性の米粒形や円形の原虫が弧在性, あるいは小集塊状に観察された(図6BおよびC)。血管周囲以外の実質では, マクロファージを主体とするやや小型の細胞集簇が多発性に認められ, 肝細胞やクッパー細胞の細胞質内に同様の原虫が確認された。その他の臓器では, 十二指腸の固有層や骨格筋周囲に形成されたリンパ球主体の細胞結節内に肝臓で観察されたものと同様の原虫が確認された。また, 十二指腸の粘膜上皮細胞の細胞質内にガメトサイトが, 盲腸では未熟オーシストが数多く認められた。肝臓と十二指腸の透過型電子顕微鏡(TEM)による観察では, 肝臓の肝細胞や炎症細胞, 十二指腸固有層の炎症細胞の細胞質内に $3.0 \sim 4.5 \times 1.8 \sim 2.6 \mu\text{m}$ の原虫を認め, 内部にmicronemeやrhoptry様の構造が認められた。

病原検索: 細菌学的検査では, 主要臓器から有意菌は分離されなかった。ウイルス学的検査では, ウイルス分離およびA型インフルエンザ抗体検査ともに陰性であった。

診断と討議: 組織診断名は, スズメの *Atoxoplasma* 様原虫による肝炎, 疾病診断名はスズメの *Atoxoplasma* 感染症を疑うとされた。原虫のTEMによる観察だけでは, *Atoxoplasma* 症の確定診断は難しく, PCR検査によるさらなる病原検索が必要とされた。また, 腸管で認められたガメトサイト等は, *Atoxoplasma* のガメトサイトである可能性もあるが, 他の種のコクシジウムである可能性も否定できないとの指摘があった。

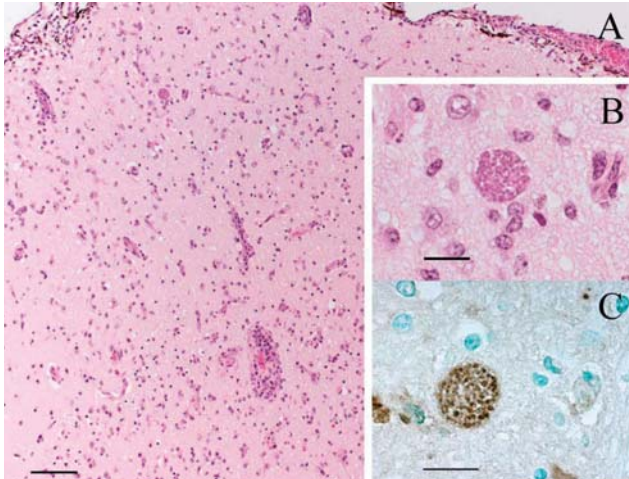


図 1：新生子牛の *Neospora caninum* による非化膿性髄膜脳炎

A：大脳皮質ではリンパ球と形質細胞を主体とする囲管性細胞浸およびミクログリアの増数がみられる。また、髄膜にも軽度のリンパ球浸潤がみられる。H&E 染色。Bar=100 μm 。B：大脳皮質にみられた *Neospora caninum* のタキゾイトの集塊。H&E 染色。Bar=20 μm 。C：抗 *Neospora caninum* ヤギ免疫血清を用いた免疫組織化学的染色で同タキゾイトは陽性反応を示す。SAB 法。Bar=20 μm 。

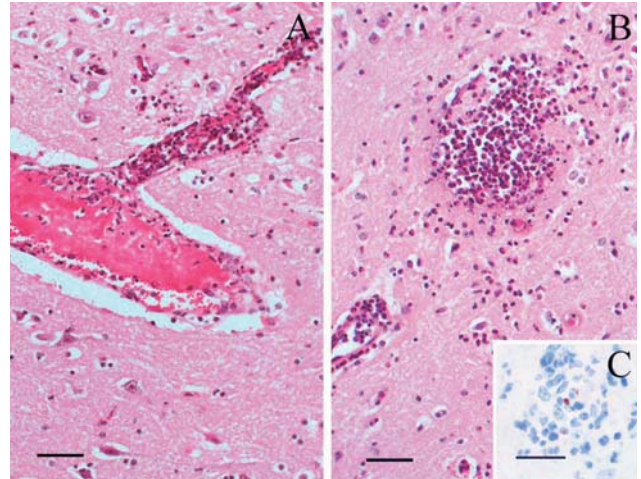


図 2：*Histophilus somni* による牛大脳の非化膿性髄膜脳炎を伴う、血栓形成、化膿性血管炎、微小膿瘍および壊死

A：大脳皮質の血管に血栓形成および血管壁の好中球浸潤がみられる。H&E 染色。Bar=50 μm 。B：大脳皮質では好中球が集簇する微小膿瘍が認められる。H&E 染色。Bar=50 μm 。C：抗 *Histophilus somni* MOMP type1 モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的染色で微小膿瘍内に陽性反応がみられる。SAB 法。Bar=20 μm 。

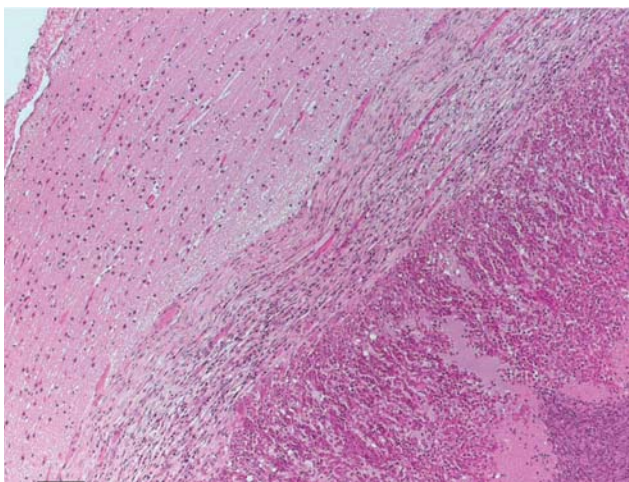


図 3：子牛の脳膿瘍

大脳に形成された膿瘍は、中心部が壊死組織とそれを取り囲むリンパ球、形質細胞、マクロファージおよび類上皮細胞から構成され、外周を線維性結合組織で被包されている。膿瘍周囲の神経組織は膿瘍形成により圧迫されている。H&E 染色。Bar=100 μm 。

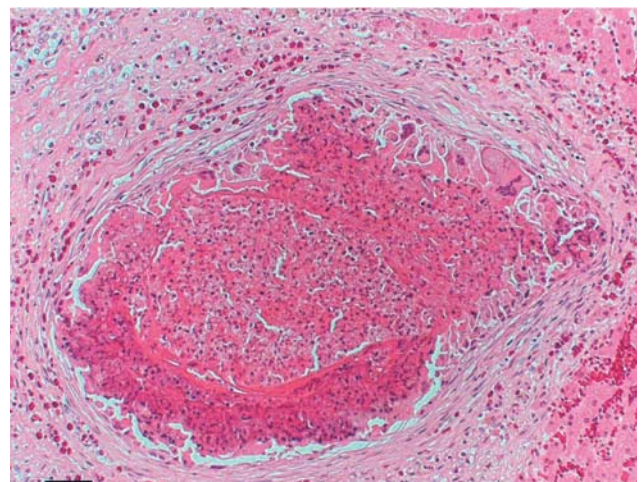


図 4：馬の肝臓にみられた線維化を伴う好酸球性肉芽腫。好酸性に壊死した細胞退廃物を囲んで類上皮細胞や多核巨細胞が出現し、その周囲に増生した結合組織内には多数の好酸球浸潤が認められる。H&E 染色。Bar=50 μm 。

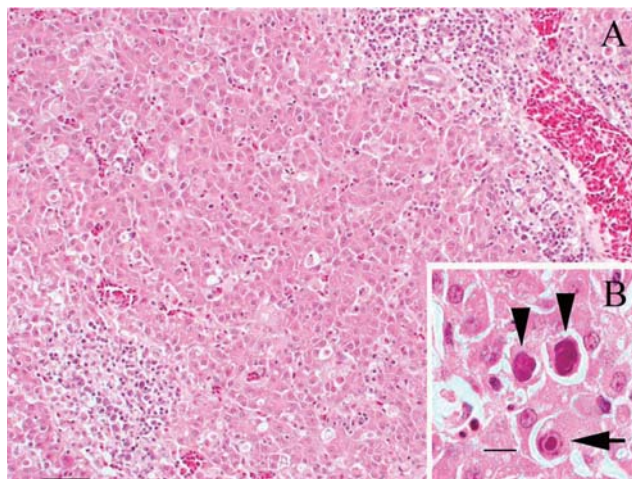


図5：鶏のトリアデノウイルスによる封入体肝炎（巣状壊死を伴う）

A：リンパ球やマクロファージの軽度な浸潤を伴う肝細胞の巣状壊死および小葉間の血管周囲にリンパ球やマクロファージの軽度な浸潤が認められる。H&E 染色。Bar=50 μm 。B：腫大した肝細胞核内にフルタイプの好塩基性封入体（矢頭）やハローを持つ封入体（矢印）が見られる。H&E 染色。Bar=10 μm 。

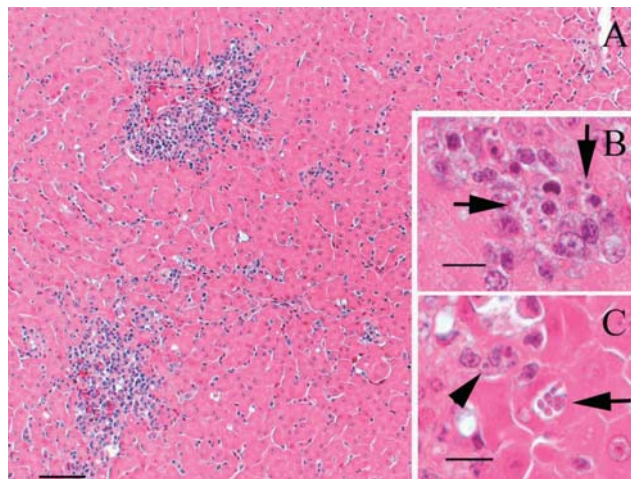


図6：スズメの *Atoxoplasma* 様原虫による肝炎

A：肝臓実質内にマクロファージとリンパ球を主体とする細胞浸潤が多巣状に認められる。H&E 染色。Bar=50 μm 。B：血管周囲に浸潤したマクロファージの細胞質内に米粒形や円形をした弱好塩基性の原虫（矢印）が観察される。H&E 染色。Bar=10 μm 。C：同様の原虫が、肝細胞の細胞質内に小集塊状（矢印）、あるいはクッパー細胞内に個在（矢頭）してみられる。H&E 染色。Bar=10 μm 。