

## 1 2 顕著な腎臓病変を認めた牛の症例

倉吉家畜保健衛生所 ○岡田綾子 渡邊祐治 水野恵

### 1 はじめに

今年度、顕著な臨床症状と高BUN値、腎臓病変を示した症例を複数経験したのでその概要を紹介する。

### 2 症例 1

#### (1) 概要

品種；黒毛和種、月齢；19ヶ月齢、性別；雌、用途；肥育。10ヶ月齢で県外から導入した際、血液プロファイルで血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン（Cre）及びアンモニア（NH<sub>3</sub>）値の高値（111.4mg/dl、Cre 4.9mg/dl、NH<sub>3</sub> 159μg/dl）を認め、共済獣医師が補液等の治療を行い経過観察していたが、徐々に状態が悪化し9ヶ月後に斃死した。

#### (2) 血液検査所見

死亡の2ヶ月前の検査では、BUN > 140mg/dl、Cre 13mg/dlであった。

#### (3) 剖検所見

両側腎臓は小さく、表面は顆粒状で割面はまだら状、皮髄境界が不明瞭であった。その他第一胃の限局性の変色を認めた。〔図1〕

#### (4) 組織所見

腎臓では、内腔に細胞退廃物・剥離上皮・好中球・好酸性顆粒あるいは好酸性液を入れるもの、上皮の水腫性腫大、上皮がやや扁平化し管腔がいびつあるいは拡張したものなど、さまざまな形態の尿細管が集塊をなし、増生した結合組織が間を埋めていた。糸球体は萎縮硬化し、減少していた。まれに管腔の小さな幼若な尿細管が認められた。〔図2；ヘマトキシリン・エオジン染色（HE染色）。以下特に示さない限り全て組織写真はHE染色〕このような尿細管の低形成と、二次的な反応性変化を含む腎臓の病変を包括して腎異形成と判断した。その他脳幹部の白質に空胞変性が散発していた。

#### (5) 遺伝子型検査



図1 症例1 腎肉眼写真

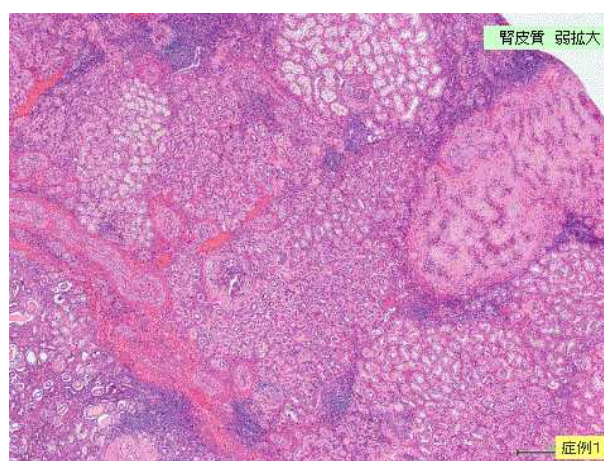


図2 症例1 腎組織（弱拡大）

腎臓の病変を包括して腎異形成と判断した。その他脳幹部の白質に空胞変性が散発していた。

財団法人家畜改良事業団に依頼した遺伝子型検査で、クローディン16（CL16）欠損症タイプ1変異型ホモであることが判明した。

### (6) 診断

特徴的な腎病変と遺伝子型検査結果から、クローディン16欠損症と診断した。

この牛は、一時期は治療に反応したかのようにBUN値の低下を示し、血統的にも母方の祖父たちがCL16遺伝子正常だったため、本症を疑いにくい症例であった。

[図3]

なお、脳の病変はアンモニアによる傷害によって起こる腎性脳症の初期病変と思われる。

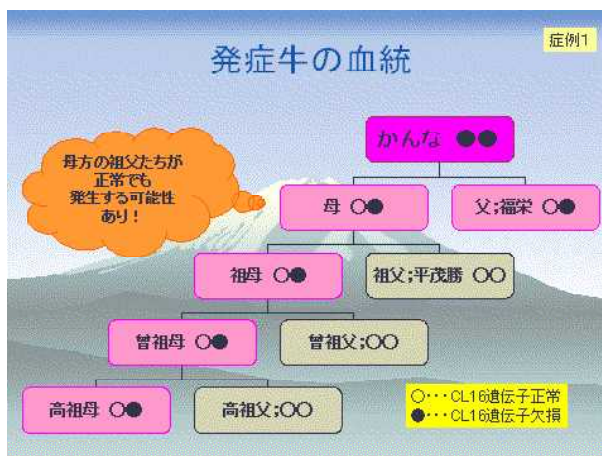


図3 症例1の血統

## 3 症例2～4

### (1) 概要

ある和牛繁殖農家で子牛の死亡が2頭続いて発生した。また1頭目の子牛と両親を同じくする子牛も1年前に死亡していたことが判明したため、病理組織標本を検索しなおした。表1に3頭の概要を示す。

表1 症例2～4の概要

#### ①症例2

品種；黒毛和種、月齢；2ヶ月齢、性別；雌。5日齢から肺炎を発症し、慢性経過を経て斃死した。

#### ②症例3

品種；黒毛和種、月齢；2ヶ月齢、性別；雌。17日齢から下痢を発症し、慢性経過を経て症例2の1週間後に斃死。

#### ③症例4

品種；黒毛和種、月齢；3ヶ月齢、性別；雄。症例2の全兄妹。昨年度、1ヶ月齢頃から下痢と微熱が継続し、死亡した。血液検査値不明。

### (2) 血液検査所見

#### ①症例2

BUN > 140 mg/dl、Cre 18.4 mg/dl、NH<sub>3</sub> 398 μg/dl。

#### ②症例3

BUN 131.5 mg/dl、

	症例2	症例3	症例4
母	♀1	♀2	♀1
父	♂1	♂2	♂1
性別	雌	雌	雄
生年月日	H25.8.17	H25.9.2	H24.9.23
死亡	H25.10.23	H25.10.31	H24.12.17
死亡日齢	67	59	85
初診日齢	5	17	7?
臨床症状	肺炎、肝臓腫大、神経症状 高BUN、高Cre	下痢、元気食欲無、肝臓腫大 高BUN、高Cre	下痢、微熱 (詳細不詳)
剖検所見	肺炎灰色斑、白色腎	腎臓黄褐色・微小灰白斑 生腸乳白色微小膿腔、肝白斑	肺臓充血腫大に赤色粘着多量 胃穿孔、腎蒼白・米粒大膿腔
組織所見	尿管管腔慢性腎炎	尿管管腔慢性腎炎	尿管管腔慢性腎炎
	腎萎縮	腎萎縮	腎萎縮
	真菌性肺炎・第一胃炎	小腸腸管炎・腸管萎縮	真菌性肺炎・胃炎・腸炎・腸管萎縮
	胸腺萎縮	胸腺萎縮	胸腺萎縮・腸外造血
	パイエル板萎縮	脾臓・パイエル板 リッパ症・腸炎・萎縮	パイエル板萎縮
			腸出血性梗塞



図4 症例2～4肉眼写真

Cr 1.2 mg/dl、NH<sub>3</sub> 5.46 μg/dl。

### (3) 剖検所見

①症例2 肺壊死斑、白色腎。

②症例3 腎臓皮質退色、微小灰白斑、空腸粘膜に乳白色微小顆粒密発、肝白斑散発。

③症例4 腹腔臓器漿膜面に赤色結節多発、第二胃穿孔、白色腎・米粒大隆起散発。  
肉眼写真を図4に示す。

### (4) 組織所見

図5に3頭の腎臓の組織写真を示す。左上は同月齢の正常子牛。

#### ①症例2

尿細管間質性腎炎（遠位直尿細管に上皮の変性・剥離、血漿蛋白漏出、好中球浸潤及び遠位曲尿細管に蓄膿または微小膿瘍形成）、腎異形成（皮質で様々な形状の尿細管が集塊を成して存在し、間質にび漫性に結合組織及び線維芽細胞が増生。時折小径尿細管と共にやや幼若な糸球体の集塊）〔図6〕。その他真菌性肺炎・第一胃炎、胸腺低形成、脾臓の萎縮、パイエル板萎縮、第四胃粘膜巣状壊死、小腸及び大腸のコクシジウム寄生及び急性腸炎、肝・脾・リンパ節のヘモジデリン沈着、全身諸臓器の軽度石灰沈着を認めた。

#### ②症例3

症例2と類似した尿細管間質性腎炎、わずかに腎異形成。胸腺萎縮、肝臓微小膿瘍散発、小腸陰窩膿瘍多発、急性腸炎、脾臓・パイエル板リンパ球壊死及び萎縮、化膿性気管支肺炎、第一・二胃粘膜膿疱及び空胞形成散～多発。

#### ③症例4

腎異形成、軽度尿細管間質性腎炎、真菌性胃炎・肝炎・脾炎・肺炎及び脾炎、脾臓の出血性梗塞、胸腺萎縮・顆粒球系髓外造血、パイエル板萎縮。

### (5) 病原検索

#### ①症例2

肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺について

血液寒天培地を用いて微好気培養実施、有意菌分離陰性。

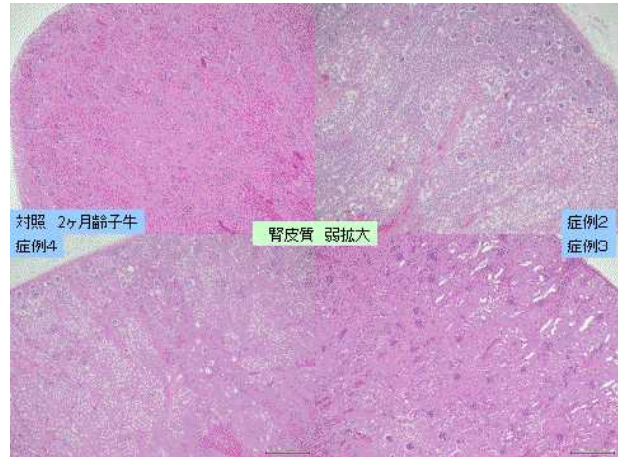


図5 症例2～4腎組織（弱拡大）

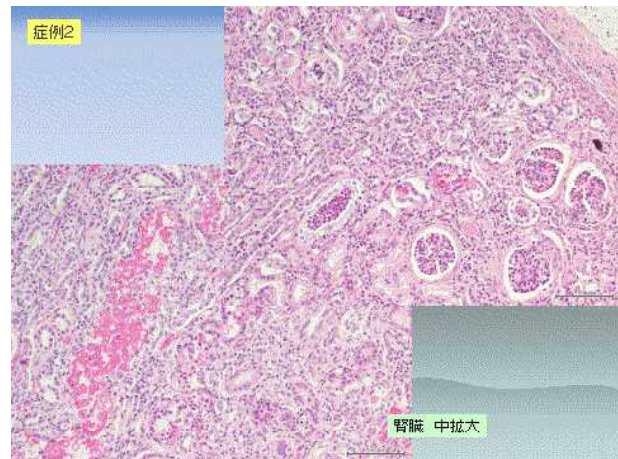


図6 症例2腎組織（中拡大）

疾病診断 症例2～4

- ① 尿細管間質性腎炎(原因不明)と腎異形成(遺伝性を疑う)、真菌感染症
- ② 尿細管間質性腎炎(原因不明)
- ③ 真菌感染症(真菌性胃炎・肝炎・脾炎・肺炎及び脾炎)と腎異形成(遺伝性を疑う)

原因不明

- ◆ ①と③...全兄妹? 遺伝的要因?
- ◆ ①と②...強い尿細管病変
- ? 病原体の関与? ②レプトスピラPCR陰性

図7 症例2～4診断

## ②症例3

肝臓、脾臓、腎臓及び尿について血液寒天培地を用いて微好気培養実施、有意菌分離陰性。また、上記材料を用いて、レプトスピラ特異遺伝子を標的としたNested PCRを実施したが、いずれも陰性であった。

## ③症例4

菌分離未実施。

## (6) 診断

①症例2 尿細管間質性腎炎（原因不明）と腎異形成（遺伝性を疑う）

②症例3 尿細管間質性腎炎（原因不明）

③症例4 真菌感染症（真菌性胃炎・肝炎・脾炎・肺炎及び膵炎）、腎異形成（遺伝性を疑う）

症例2と4は、母牛が2産目であり、父牛を同じくする兄妹が同様の組織病変を示したことから、遺伝的要因が疑われたが、父牛はCL16正常牛であった。症例2と3の連続死については、強い尿細管毒性のある物質や病原体の関与が疑われたが、農家への聞き取りや立ち入り検査、投薬歴等から中毒は否定的で、症例3の腎臓についてのレプトスピラPCR検査は陰性であり、原因の特定には至らなかった。

## 4 症例5

### (1) 概要

品種；黒毛和種、月齢；6ヶ月齢、性別；去勢、用途；肥育。生時体重が小さく、生後間もなく肺炎を発症し、以後断続的に発熱を繰り返していたが、状態が悪化し鑑定殺された。

### (2) 血液検査結果

剖検時、白血球増多（ $20,300/\mu\text{l}$ 、白血球百分比；リンパ球15%、その他85%）とBUN、Cre、 $\text{NH}_3$ の上昇（ $67.3\text{mg/dl}$ 、 $5.3\text{mg/dl}$ 、 $423\mu\text{g/dl}$ ）を認めた。

### (3) 剖検所見

両側腎臓の腫脹・硬化・白色巣多発、尿管拡張・白濁尿貯留、及び膀胱にも白濁尿貯留。尿道粘膜は一部充血していた。その他側脳室の拡張を認めた。〔図8〕

### (4) 組織所見

腎臓の白色巣は線維芽細胞の重度増生や壊死・微小膿瘍、リンパ球浸潤巣として認められ、拡大すると尿細管腔内や間質に好



図8 症例5肉眼写真

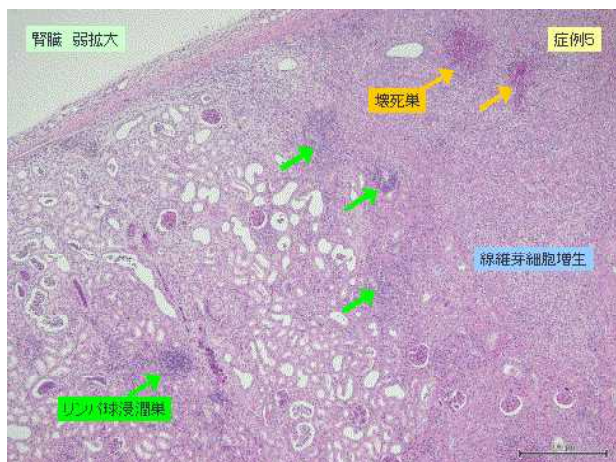


図9 症例5腎組織（弱拡大）

中球の浸潤もみられた〔多病巣性非化膿性間質性腎炎と化膿性腎炎〕。その他非化膿性膀胱炎及び尿道炎、脳幹部白質及び小脳髄質における空胞形成、胸腺萎縮を認めた。

(5) 病原検索

腎臓及び心臓を用いて羊血液寒天培地で微好気及び嫌気培養を実施、菌分離陰性。

(6) 診断

慢性腎炎。菌分離は陰性であったが、臨床経過と血液検査所見、病理所見等から、幼少期に敗血症等によって腎臓に血行性に細菌が侵入し、慢性化したものと推察した。

## 5 症例6

(1) 概要

品種；ホルスタイン、年齢；7歳、性別：雌、用途；搾乳。4ヶ月前から慢性の下痢と浮腫を呈し鑑定殺された。

(2) 血液検査結果

剖検時血液で、

①全血

WBC 11,600/μl

RBC 843×10<sup>4</sup>/μl

②血清生化学

TP 3.6 g/dl、Alb 1.1 g/dl、  
A/G 0.44、BUN 22.4 mg/dl、  
Cre 0.9 mg/dl、Tcho 108 mg/dl、  
GOT 53 U/l、GGT 18 U/l、  
Ca 7.5 mg/dl、P 4.8 mg/dl、  
LDH 605 U/l

③血清蛋白分画泳動

アルブミン分画の減少、α-グロブリン分画の増加など、牛アミロイドーシスに特徴的な所見を認めた。〔図10〕

3) 剖検所見

腎臓は淡褐色腫大し表面粗造、嚢胞が多発していた。小腸粘膜水腫性肥厚、腸間膜重度水腫。〔図11〕鋸屑肝。

(4) 組織所見

肝、脾、腎、第四胃、膵臓、小腸、回盲結口部、大腸、体表リンパ節に淡好酸性無定形物質の沈着を認めた。特に両腎の糸球体・髄質で非常に顕著で、脾臓、膵臓の間質及び消化管粘膜固有層から下組織の小動脈壁にも散見され、一部小腸粘膜固有層、体表リンパ節のリンパ濾胞にはマクロファージあるいは細網内皮系細胞に沈着して巣状に認められた。図12に腎臓の組織写真を示す。

腎・脾・胃・小腸のPhenol Congo Red染色で上記沈着物質は淡橙色に

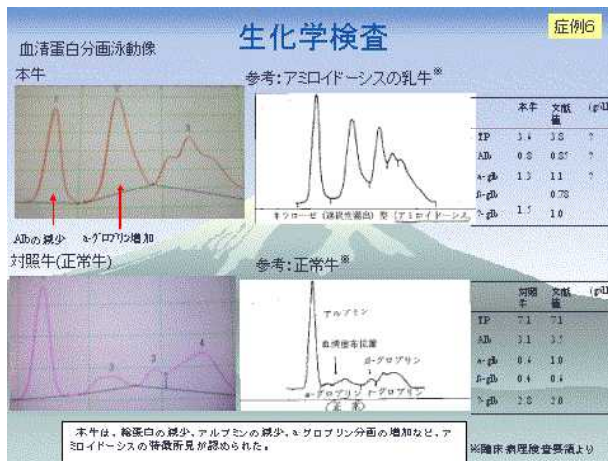


図10 症例6血清蛋白分画泳動像



図11 症例6肉眼写真

に染まり、蛍光顕微鏡観察により橙色の蛍光を発した〔図13〕。過マンガン酸カリウム酸化処理でその染色性が消失した。

#### (5) 病原検索

ヨーネスピンにより遺伝子抽出後ヨーネ菌特異的遺伝子IS900によるリアルタイムPCRを実施したが、ヨーネ菌特異的遺伝子は検出されなかった。

#### (6) 診断

血清生化学及び蛋白泳動結果と諸臓器へのアミロイド沈着から、アミロイド症と診断した。発症年齢、慢性難治性の下痢と高度水腫、血液検査所見（低蛋白血症・高BUN・低Ca・血清蛋白分画パターン）、腎臓の肉眼所見も合わせ、牛で通常見られる典型的なものと思われた。

## 6 まとめ

今回、高BUNとCre値を示し、顕著な腎病変を呈した症例を集めて紹介したが、症例1や6のように典型的な症例、症例2～4のように診断に苦慮した症例、また、症例5では生前腎疾患を疑われていなかったなど様々なものがあった。

このように腎疾患には、遺伝病・感染症・代謝病あるいは免疫疾患など様々なものが含まれる。腎臓病の病性鑑定において、病理組織学的検査は、病原体や沈着物質を直接証明したり、組織像から先天性か後天性かを判断する等、診断の一助となるが、他の疾病同様、臨床獣医師の観察や農家への聞き取り、血液検査所見等、生前検査がもっとも重要であることは言うまでもない。特に血液検査・尿検査や遺伝子情報は、治療方針の決定や予後の判定に重要な手掛かりとなることから、早期に的確な対応をすることが求められる。

黒毛和種における腎疾患では、CL16がよく知られている。現在正常な種雄牛が選抜されている一方で、古い種雄牛の精液も未だに使用されることや、繁殖牛については検査未実施のことが多く、少なくなったとはいえまだ発生するリスクがあることがわかった。また、CL16遺伝子が正常でも、同様の腎病変を呈す事例が報告されており、組織学的検査だけでは本疾病を診断できない。哺乳類の遺伝子や蛋白質の機能は複雑で未解明のことも多く、黒毛和種の遺伝病にはまだ未知のものが存在し、研究の進展により今後も新しく発見されることが予想される。病性鑑定に際しては、血統情報・遺伝情報を含めた聞き取りは重要であり、状況によって、病原検索や遺伝子検査に備えた生材料の採取・保存も有効と考える。

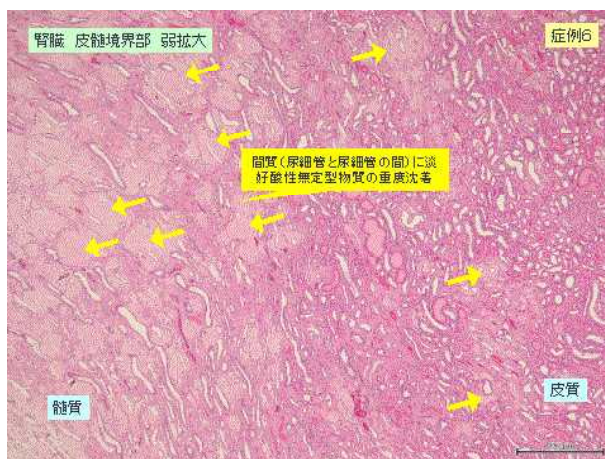


図12 症例6腎組織（弱拡大）

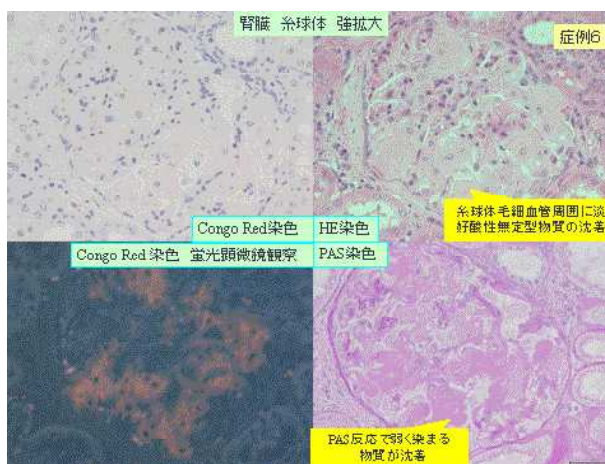


図13 症例6腎組織（特殊染色、強拡大）

家保の業務は感染症の監視・防御が主だが、腎疾患のように単独で発生するような疾病についても地道な病性鑑定を通じて症例を蓄積し、診断率を上げることで、農家との信頼関係を構築し、長期的には疾病の解明に寄与して農家の損耗防止につながるものと思われる。

## 7 謝辞

病性鑑定に際し貴重なご助言をいただいた、社団法人 家畜改良事業団 家畜改良技術研究所の小林正人先生と独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所の播谷亮先生にお礼を申し上げます。