る。

最後に本邦における主な参考書等を示す。

参 考 文 献

- 1) 後藤昭二, ほか: 酵母の分類同定法, 東京, 東京大学出版 (1969).
- 2) 樋口謙太郎, ほか: 真菌病学, 東京, 金原出版 (1964).
- 3) 松崎 統: 真菌検査への招待, 東京, 文光堂 (1977).

- 4) 小川和朗, ほか: 統細胞学大系 4, 微生物細胞学, 東京, 朝倉書店 (1977).
- 5) 杉山純多: 発酵と工業, 35, 332~351, 902~941 (1977).
- 6) 椿 啓介: 真菌誌, 18, 263~269 (1977).
- 7) 宇田川俊一, ほか: 菌類図鑑 上・下, 東京, 講談社 (1978).
- 8) 山下憲治: 真菌学への手引, 東京, 金原出版 (1972).

臨 床

牛のアミロイドーシスの臨床病理学的所見

一条 茂* 飯島良朗** 三好憲一*** 山崎大輔**** 曾部敏夫*****

(昭和 53 年 7 月 21 日受理)

Clinicopathological Findings on Bovine Amyloidosis

SHIGERU ICHijo et al.

(Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro, Hokkaido 080, et al.)

SUMMARY

Four dairy cows were affected with amyloidosis. They manifested persistent serous diarrhea, anorexia, edema, and emaciation. No treatment was successful and a poor prognosis made at 18~57 days of illness.

Biochemically, hypoproteinemia was serious, albumin and γ -globulin decreased, and α -globulin increased. Besides, α_2 -macroglobulin and β -lipoprotein increased and IgG decreased remarkably. Proteinuria was intense.

Pathologically, amyloid nephrosis was severe. In almost all the organs amyloid deposition was noticed in small blood vessels and their perivascular connective tissue. Edematous changes were distinct in the digestive tract.

Amyloidosis may have been induced subsequently to chronic infections, which were chronic mastitis in all the cows and hepatic abscess in one cow.

アミロイドーシスは諸臓器組織の細胞間あるいは結合組織にアミロイド物質が沈着して、臓器の機能障害をひき起こす特異な疾患であり、家畜での発生報告は比較的数量少ない。

これまでわが国において報告された家畜のアミロイドーシスは、牛 (中松ら 1962¹⁰⁾, 籠田 1967⁵⁾, 佐藤ら 1969¹⁵⁾, 其田ら 1976¹⁰⁾, 山田 1977¹⁸⁾), 綿羊 (中松ら 1962¹⁰⁾, 山羊 (中松ら 1962¹⁰⁾ および猫 (NAKAMATSU ら 1966¹¹⁾) についての臨床的あるいは病理学的記載が認め

られるが、本病についての詳しい臨床病理学的観察はほとんどなされていない。

著者ら(1975)⁶⁾は、すでに牛のアミロイドーシスについて、これまで比較的検討の少なかった臨床病理学的所見を中心に報告を行なったが、今回は新たに経験した病例について、とくに血清ならびに尿の変化を中心に臨床病理学的再検討を行なったのでその概要について報告する。

供試牛および供試方法

供試牛は表 1 に示す 4 例のホルスタイン種乳牛における発病例で、これらの病例についての臨床所見、血液学的所見、血液と尿の生化学的所見について検討した。

血清総蛋白量は屈折率法、血清蛋白分画はセルロースアセテート膜電気泳動法、アガロースゲル免疫拡散法による IgG 定量、超速心分析法、アガロースゲル免疫電気泳動法、アガロースゲル電気泳動によるリボ蛋白の D

* 帯広畜産大学 (北海道帯広市稲田町)

** 北海道大樹町農業共済組合 (北海道広尾郡大樹町 1 条通 1)

*** 北海道芽室町農業共済組合 (北海道河西郡芽室町 東 1 条 2-11)

**** 北海道音更町農業共済組合 (北海道河東郡音更町大通 5-2-39)

***** 北海道帯広市農業共済組合 (北海道帯広市川西町基線 57-3)

表1 供 試 牛

No.	品 種	年 齢	性 別	分娩後 の 日 数	経過 日 数	転 帰
1	ホルスタイン種	10	♀	229	16	殺
2	ホルスタイン種	11	♀	901	18	殺
3	ホルスタイン種	14	♀	286	57	殺
4	ホルスタイン種	8	♀	125	24	殺

ダンブラックB染色法により検査し、とくに後の2法についての試料はすべて蛋白量を等量に調整した病牛と正常牛の血清について行なった。血清電解質は原子吸光法、コレステロール、トランスアミナーゼおよび血液尿素窒素は市販の測定用キットをもって検査した。尿の蛋白量はビュレット法で測定し、その後尿をポリビニールピロリドンで濃縮し、同様の濃縮操作を行なって蛋白量を等量に調整した正常牛尿とともにセルロースアセテート膜電気泳動法とアガロースゲル免疫電気泳動法を行ない、両者を比較した。

また、剖検材料については、組織のヘマトキシリン・エオジン染色のほか、アミロイド染色（ヨード染色、メチールバイオレット染色、クリスタルバイオレット染色、コンゴローレッド染色）をも併せて行ない検討した。

供 試 成 績

1. 臨 床 所 見

第1例(図1)：本例は妊娠7カ月で、初発症状は突然の食欲不振と水瀉性の下痢で始まった。図に示すごとく経過中発熱はなく、脈拍数は末脈に軽度の増加(90/分)を認めた。食欲は不振または廃絶を続け、下痢は一貫して水瀉性で、便は軽度の悪臭を帯び少量の粘液の混入をみたが血便の排泄は見られなかった。また、第20病日以来、浮腫が顎凹と胸前部に出現した。さらに、発病当

- * ギンペル：塩酸ベルベリン、スルファジメトキシリン、スルフイソミゾールを含む
- ** ペリノール：アクリノール、硫酸ベルベリンを含む
- *** ビオルューメン：ビール酵母エキス、乾燥酵母、塩化ナトリウムを含む
- **** ビオスリー：乳酸菌、酪酸菌、珪酸アルミニウムを含む

図1 アミロイドーシス発病牛(No. 1)の臨床症状

初より直腸検査によって腎の著しい腫大と腸壁の肥厚が触知された。経過中の治療として、止瀉剤・整腸剤・サルファ剤の投与および補液投与を実施したが下痢は好転せず、動物は消瘦が進み歩様も蹣跚となったので、予後不良と判断して第26病日に殺処分した。

第2～4例：3例の臨床症状には共通点が多いので一括して記載する。いずれも食欲の不振と水瀉性の下痢で始まり、両症状は終始持続した。また、浮腫は第2例(顎凹、胸前および下腹部)と第4例(顎凹部)では第10病日より、第3例(顎凹と胸前部)では第43病日以来認められた。下痢便は軽度の悪臭を帯び、かつ少量の粘液も混入したが、潜血反応は陰性であった。脈拍数は末期に軽度の増加(90/92分)を示し、第2例では末期に軽度の発熱(39.3～39.4℃)が認められた。その他、全例に直腸検査で腎臓の高度の腫大と腸管壁の肥厚が触知された。経過中、これら病例に対して止瀉剤・整腸剤・抗生剤・補液などを投与したが下痢症状は全く好転せず、食欲の不振または廃絶が続き、全身衰弱が著明となったので第2例は第18病日、第3例は第57病日、第4例は第24病日に予後不良と判断し殺処分した。

2. 血 液 学 的 所 見

1) 赤血球数：第3例が中等度の減少(326～379万/cmm)を示したが、他の3例では正常範囲または軽度の減少(第1例516～572万/cmm, 第2例506～652万/cmm, 第4例450～488万/cmm)に止まった。

2) 白血球数：第3例が軽度の白血球増加(9,200～11,800/cmm)を示したが、他の3例は正常範囲(第1例5,000～7,600/cmm, 第2例5,200～8,700/cmm, 第4例7,800～8,400/cmm)であった。

3) 白血球百分比：全例に軽度または中等度の好中球の増加(第1例40～47%, 第2例59～71%, 第3例69～70%, 第4例65～72%)が認められ、かつリンパ球と好酸球は減少傾向を示した。

4) 赤血球の形態：異常変化に乏しく、また幼若赤血球も全く認められなかった。

3. 血 液 の 生 化 学 的 所 見

1) 血清総蛋白量(図2)：全例に高度の低蛋白血症(第1例3.1～3.3g/dL, 第2例2.9～4.1g/dL, 第3例3.8～5.3g/dL, 第4例3.0～3.1g/dL)が認められた。

2) 血清蛋白分画(図2)：全例における共通所見として、高度の低アルブミン血症(第1例0.48～0.61g/dL, 第2例0.37～0.61g/dL, 第3例0.68～0.80g/dL, 第4例0.40～0.46g/dL)と低γグロブリン血症(1.06～1.12g/dL, 0.62～0.78g/dL, 0.91～1.00g/dL, 0.80～0.89g/dL)および高αグロブリン血症(1.06～1.12g/dL, 1.08～1.47g/dL, 1.18～1.50g/dL, 1.02～1.11g/dL)が認められた。また、βグロブリンは第2例と第3例の初回検査でやや増量(1.36g/dL および 1.18g/dL)を認めたが以後は減少し、

図2 アミロイドーシス発病牛における血液の生化学的所見

図3 アミロイドーシス発病牛における血清蛋白の免疫電気泳動像

図4 アミロイドーシス発病牛における血清蛋白の免疫電気泳動像の模写図

他の2例では終始減少を示した。

3) 血清蛋白の免疫電気泳動所見: 図3のアガロースゲル電気泳動像と図4の模写図に示すごとく、対照例(正常牛)に比し病例ではアルブミンとIgGは弱い沈降線を示すが α_1 -リボ蛋白、 β -リボ蛋白および α_2 -マクログロブリンと見られる部位に強い沈降線を示した。

4) 血清蛋白の超遠心分析所見: 図5は第3例の超遠心分析像(52,000rpm, 40分)で、沈降恒数の上で3.5S成分は40.8%, 7S成分43.8%, 19S成分は15.4%で、とくに α_2 -マクログロブリンが主体と考えられる19S成分の著しい増量が確認され、他の3例もほぼ同一傾向であった。

5) 血清リボ蛋白の電気泳動所見(図6): 等量の蛋白量に調整した正常牛と病例の血清蛋白をアガロースゲル

70° 40' 20 °
52,000 rpm

ペロナル緩衝液 pH8.7 0.1 μ

図5 アミロイドーシス発病牛(No. 3)における血清蛋白の超遠心分析像

上段: 血清蛋白の電気泳動像, アミドブラック10B染色

下段: 血清リボ蛋白像, ズダンブラックB染色

図6 アミロイドーシス発病牛における血清蛋白のアガロースゲル電気泳動像と血清リボ蛋白染色像

電気泳動の後、ズダンブラックBでリボ蛋白染色を行なって濃度比を比較したところ、正常例に較べ病例では α_1 -リボ蛋白には大差がないが、 β -リボ蛋白濃度比の著しい増加が認められた。

6) 血清IgG濃度(図7): アガロースゲル内免疫拡散法によりIgG濃度の測定を行なったところ、病例ではすべて著しい減少(第1例7.5~8.0mg/ml, 第2例8.1~8.9mg/ml, 第3例6.1~8.9mg/ml, 第4例6.6~8.0mg/ml)が認められた。

7) 血清尿素窒素(図2): 全例に増量(第1例42~52mg/dl, 第2例72~87mg/dl, 第3例52~89mg/dl, 第4例88~102mg/dl)を認め、とくに末期に増量傾向が明瞭であった。

図7 アミロイドーシス発病牛の IgG 濃度

8) 血清総コレステロール(図2): 第3例に軽度な増量(118~130 mg/dl)を認めたのみで, 他の3例はほぼ正常値(74~108mg/dl)を示した。

9) 血清トランスアミナーゼ(図8): 第2例と第3例に活性の上昇(GOT 230~300 Karmen 単位, GPT 65~130 Karmen 単位)を認めたが, 他の2例は正常値の範囲を示した。

10) 血清電解質(図8): Na, K, Mg はいずれも正常範囲であったが, Ca は全例に減少(第1例 6.1~10.5 mg/dl, 第2例 6.6~7.6 mg/dl, 第3例 6.0~7.8mg/dl, 第4例 6.5~6.7mg/dl)を認め, とくに末期にそれが進行する傾向を示した。

図8 アミロイドーシス発病牛における血液の生化学的所見

4. 尿 検 査 所 見

1) 一般検査所見: 異常所見として, 全例が pH の低下(6.0~7.0)と比重の低下(1.01~1.033)を示し, かつ高度の尿蛋白(1.0~1.2g/dl)が認められ, またケトン体, ウロビリノーゲン, ブドウ糖はすべて陰性であった。尿沈渣では腎上皮細胞と少数の硝子様円柱ならびに白血球が全例に認められた。

2) 尿蛋白の電気泳動ならびに免疫電気泳動所見: ポリビニールピロリドンにより濃縮した正常牛の尿と同一蛋白量に調整した病例の尿についてセルロースアセート膜電気泳動を行なったところ, 正常牛の尿蛋白分画像(アルブミン 31%, α -グロブリン 27%, β -グロブリン 27%, γ -グロブリン 15%)に比べ, 病例尿ではアルブミン(23~26%)と β -グロブリン(12~16%)分画の濃度比が低く, α -グロブリン(23~27%)と γ -グロブリン(32~40%)が高いことを知った。しかし免疫電気泳動像(図9)では, 病例におけるアルブミンの沈降線が弱いほかは他の沈降線は正常尿と大差なく, いずれもアルブミン, IgG などの低分子蛋白の沈降線が主体で, リポ蛋白や α_2 -マクログロブリンのような高分子蛋白の沈降線は不明確であった。

図9 アミロイドーシス発病牛における尿蛋白の免疫電気泳動像

5. 病 理 学 的 所 見

剖検所見: 共通した変化として, 1) 消瘦, 2) 腎の高度の腫大と灰白色病巣の多発, 3) 消化管壁の水腫性肥厚と腸間膜の水腫, 4) 肝と副腎皮質における灰白色病巣のほか, 全例に1~2分房の慢性乳房炎および第1例に肝膿瘍が認められた。

組織所見: 腎は糸球体(図10)と髓質毛細管周囲に高度のアミロイド沈着を示し, かつ尿細管上皮の変性の著明な高度のアミロイドネフローゼの所見であった。アミロイド沈着は肝・副腎皮質・消化管・リンパ節・脾・肺・甲状腺・脾などほとんど全身諸臓器の小血管壁や小血管周囲にも認められ, この点で全身性アミロイドーシスの所見を示した。その他, 消化管の粘膜下織には水腫性変化が強く, かつ腸の軽度なカタル性変化も認めた。

図10 腎・糸球体における高度のアミロイド沈着
(ヘマトキシリン・エオジン染色 ×840)

が、ヨ－ネ氏病を疑う所見は全くみられなかった。

考 察

牛のアミロイドーシスに関するこれまでの報告では、下痢と浮腫のほか高度の低蛋白血症と蛋白尿の排泄が特徴所見とされ、今回の病例でも同様所見が全例に認められた。本病に関するこれら諸変化の臨床病理学的検討はこれまでに数少ないが、主な変化は血清蛋白において認められる。すなわち、本症では低蛋白血症とくにアルブミンの減少のほか、ROONEY (1961)¹⁴⁾、其田ら(1976)¹⁶⁾は α -グロブリンの増加を、また GRUNDER & TRAUTWEIN (1965)³⁾は α と β -グロブリンの増加を認めている。著者ら (1975)⁶⁾もすでに、本病の血清蛋白変化ではアルブミン、 β および γ -グロブリンの減少と α -グロブリンの増量が特徴的で、 α -グロブリンの増量は α_1 -リボ蛋白と α_2 -マクログロブリンの増加によるものであり、また γ -グロブリンの減少は主に IgG の低下によることを免疫電気泳動所見より推測し、これらの血清蛋白変化は本症におけるアミロイドネフローゼによる選択性蛋白漏出によるものとした。

そこで今回は、血清蛋白変化をさらに明確にするため血清リボ蛋白染色、IgG の測定および超遠心分析法を加えて検討を試みた。その結果、病例の血清 IgG は 6.1～8.9 mg/ml に激減し、血清リボ蛋白では β -リボ蛋白の増加が明瞭であり、かつ超遠心分析により 19S 成分である α_2 -マクログロブリンの増量を認めて、本症の低蛋白血症ではネフローゼにより血清の低分子蛋白が選択的に漏出することが主な要因であることが明らかとなった。さらにそのうえ、持続的下痢による蛋白の吸収阻害や排泄促進も低蛋白血症の補助的要因であろう。

血清の電解質変化では、其田ら (1976)¹⁶⁾ の報告と一致して血清 Ca の低下が全例に認められたが、Na, K, Mg には異常はみられなかった。したがって病例に一致して見られる浮腫の発生はアミロイドネフローゼによる低蛋白血症とくに血清アルブミンの著減に基づく膠質浸透圧の低下が主因であり、さらに全身諸血管のアミロイド沈着による血管の透過性の亢進が浮腫の発生をさらに助長するものと考えられる。

PRIMGAARD (1929)¹³⁾、HJÄRRE (1933)⁴⁾、ROONEY (1956)¹⁴⁾、CORDY (1949)¹⁾、佐藤ら (1956)¹⁵⁾、TRAUTWEIN (1965)¹⁷⁾、GRUYS (1974)²⁾ は、アミロイド沈着は腎・肝・脾・副腎皮質に多いとしているが、今回の所見では中松ら (1962)¹¹⁾、小野ら (1973)¹²⁾ の報告と同様、その他の脾・肺・消化管・リンパ節・甲状腺をも含むほとんど全身諸臓器の小血管壁および小血管周囲にもアミロイド沈着が認められた。したがって、本症の主要症状の一つである下痢は、消化管における小血管のアミロイド沈着による栄養分や水分の吸収阻害のほか、血管の透過性亢進、および低蛋白血症による血液の膠質浸透圧低下とが重なって起きた消化管の水腫性変化に起因するものと考えられる。

人のアミロイドーシスについて、LUBARSCH (1929)⁸⁾ は原発性と続発性に分類し、また KYELE ら (1975)⁷⁾、中川ら (1977)⁹⁾ は原発性・続発性・家族性・多発性骨髄腫合併性・限局性および分類困難ものの 6 型に分けているが、牛のアミロイドーシスのほとんどは慢性的化膿性疾患（創傷性第二胃炎、乳房炎、肺炎、腹膜炎、肝膿瘍）あるいは非化膿性感染症（ヨ－ネ氏病、結核など）よりの続発性アミロイドーシスと考えられ、原発性のものについては不明である。現在、アミロイドーシスの成因については、過剰抗原刺激に対する生体の免疫あるいは反応の異常と説く見解が多く、その結果産生されるアミロイド物質は、原発型では免疫グロブリンの L 鎖に関係した蛋白 (IgLV) とされ、続発型では免疫グロブリン以外の蛋白 (protein AA) であるといわれる。したがって牛のアミロイド物質の本体は未だ不明確のものが多いが、今回の病例では、全例に認められた慢性乳房炎および 1 例における肝膿瘍がアミロイドーシスの発生になんらかの関連を持ったものと推察される。

結 論

アミロイドーシスと診断された乳牛 4 例について、主に臨床病理学的観察を行ない、以下の所見を得た。

1. 臨床症状では持続的水瀉性下痢と浮腫の発現、および食欲の不振または廃絶が主要で、いずれも治療の効果がみられずに 18～57 日の経過後に予後不良と判断された。
2. 血液の生化学的所見では、高度の低蛋白血症、低

Ca 血症および血液尿素窒素の増加が一致して認められた。低蛋白血症はアルブミンと γ -グロブリンの減少によるもので、 α -グロブリンは増加した。 γ -グロブリンの減少は主として IgG の低下、また α -グロブリンの増加は α_2 -マクログロブリンの増加によるもので、その他 β -リポ蛋白にも増加が認められた。

3. 尿所見では高度の蛋白尿を認め、その蛋白分画はアルブミンおよび α , β , γ -グロブリンであったが、リポ蛋白や α_2 -マクログロブリンは確認されなかった。

4. 病理学的検査では高度のアミロイドネフローゼと、その他全身諸臓器の小血管およびその周囲結合組織のアミロイド沈着を認め、消化管は水腫性変化を示した。

5. アミロイドーシスの発病要因には全例に認められた慢性乳房炎と 1 例における肝膿瘍との関連が注目され、それによる続発性アミロイドーシスと推量された。

終わりに臨み、終始ご指導を戴いた帯広畜産大学 小西辰雄教授、ならびに超遠心分析に協力を戴いた田村俊二教授に深謝致します。

〔本論文の要旨は、第 82 回日本獣医学会 (1976 年 10 月) において報告した。〕

参考文献

- 1) CORDY, D. R.: *North amer. vet.*, 30, 504~508 (1949).
- 2) GRUYS, E.: *Tijdschr. Diergeneesk.*, 99, 715~728

(1974).

- 3) GRUNDER, H. H., and TRAUTWEIN, G.: *Deut. tierärztl. Wschr.*, 72, 442~447 (1965).

- 4) HJÄRRE, A.: *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.*, 58, 331~334 (1942).

- 5) 籠田: 日獣会誌, 20, 50~54 (1967).

- 6) KONISHI, T., ICHJO, S., and OGAWA, S.: *Jap. J. vet. Sci.*, 37, 227~238 (1975).

- 7) KYELE, R. A., and BAYRD, E. D.: *Medicine.*, 54, 271 (1975).

- 8) LUBARSCHE, O.: *Virchows Arch. Path. Anat.*, 27, 867~889 (1929).

- 9) 中川, 山岸: 臨床免疫, 9, 515~524 (1977).

- 10) 中松, 藤本, 佐藤, 中川, 籠田: 日獣誌, 24 (学会号) 424~425 (1962).

- 11) NAKAMATSU, M., GOTO, M., and MORITA, M.: *Jap. J. vet. Sci.*, 28, 259~265 (1966).

- 12) 小野, 佐々木, 田村: 帯広畜産大学学術研究報告, 7, 561~576 (1973).

- 13) PRIMGAARD, T.: *Virchows Arch. Path. Anat.*, 274, 111~138 (1929).

- 14) ROONEY, J. R.: *Cornell vet.*, 46, 369~378 (1956).

- 15) 佐藤, 広瀬: 獣畜新報, No. 492, 376~377 (1969).

- 16) 其田, 高橋, 田村, 小岩: 昭和 51 年度日本臨床獣医学会 (北海道) 記事, 35 (1976).

- 17) TRAUTWEIN, G.: *Path. vet.*, 2, 297~327 (1965).

- 18) 山田: 北獣会誌, 21, 144 (1977).

PMS の無効な豚の多嚢胞性卵巢症候群の生前診断

とくに直豚検査法の診断的意義について

山之内 鉉実*

(昭和 53 年 9 月 22 日受理)

Rectal Examination for Antemortem Diagnosis of the Polycystic Ovarian Syndrome Refractory to PMS in Sows

KENJITSU YAMANOUCHI (Yamanouchi Veterinary Clinic, Tambara, Ehime 791-05)

SUMMARY

Rectal examination was performed on a total of 72 sows since 1968. The ovary was touched in 68 sows. Polycystic ovary was found in 51 sows. PMS had no curative effect on these sows. This examina-

tion was applied effectively over a period of 30 days to 7 weeks after parturition to detect any disorder in the ovary due to disturbances in the internal secretion.

1. 緒 言

野外における豚の繁殖障害の原因は多様であるが、とくに卵巢機能障害によって起こる一群の特徴的症狀、すなわち無発情を主徴とし、直検では多嚢胞性の卵巢をも

つものを総称して筆者は多嚢胞性卵巢症候群とよぶ。このような一群の疾病の原因は単一ではないかも知れないが、日常の豚の臨床には相当多発の傾向があり、しかも外貌の所見は異常がなく、ただ屠場で解体した場合に卵巢の形態に異常が見られるのみで、臨床家として診断法の確立、適切な治療法の設定に苦慮している。

* 愛媛県 開業 (愛媛県周桑郡丹原町長野 915)