肝臓破裂を起こした猫の全身性アミロイドーシス

新井千加子 村山敦浩 宇根ユミ 代田欣二

MUSONDA M. M. 野村靖夫

麻布大学獣医学部 (相模原市淵野辺 1-17-71, 〒229)

(平成 2 年 7 月 31 日受付・平成 2 年 12 月 21 日受理)

Liver Rupture caused by Systemic Amyloidosis in Cats

CHIKAKO ARAI, ATUHIRO MURAYAMA, YUMI UNE, KINJI SHIROTA, MUTALE M. MUSONDA and
YASUO NOMURA (School of Veterinary Medicine, Azabu University, Fuchinobe,
Sagamihara-shi Kanagawa 229)

SUMMARY

We here report 2 cases of liver rupture in cats with systemic amyloidosis.

At autopsy, severe anemia and remarkable jaundice were found, while no abdominal trauma was detected. The peritoneal cavity contained voluminous blood. The enlarged liver was poorly pliable. Numerous large subcapsular hematomas were observed on all the hepatic lobes. Cut surfaces of the liver showed extensive parenchymal hemorrhage.

Histopathologically, heavy amyloid deposition was seen in the Disse's spaces and the walls of the hepatic arterioles, portal veins and central veins. There were linear amyloid depositions in the hepatic capsule and subcapsular regions. Amyloid deposition was also observed in other organs.

Hemorrhage might be associated with vascular and parenchymal fragility from amyloid deposition. The subcapsular hematoma and parenchymal hemorrhage in the liver distended the capsule, and resulted in peritoneal hemorrhage by liver rupture.—**Key Word** : cat, liver rupture, systemic amyloidosis.

-----*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 44, 355~359 (1991)

要 約

全身性アミロイドーシスの猫 2 例に致死的な肝臓破裂を認めた。

剖検時、両例とも腹部に外傷はなく、高度の貧血、黄疸がみられた。腹腔内には大量の出血を認めた。肝臓は著しく腫大、脆弱化し、各葉表面に多数の大きな包膜下血腫が認められ、断面にも激しい実質内出血があった。

組織学的には肝臓のデッセ腔、小葉間動脈および静脈壁や中心静脈壁にアミロイドの沈着を認めた。また、被膜内や被膜下にも線状のアミロイド沈着を認めた。なお、肝臓以外の臓器にもアミロイドの沈着がみられるものがあった。

最初、出血はアミロイド沈着による血管壁や実質の弾力性の低下によって引き起こされた。その後被膜下血腫や実質内出血によって強度の落ちた被膜が引き伸ばされ、被膜の破綻が肝臓破裂を引き起こし、腹腔内出血を招来したと考えられた。——**キーワード**：猫、肝臓破裂、全身性アミロイドーシス。

猫のアミロイドーシスに関しては、10 年間に検索した 300 例中 1 例であったという HJÄRRE の報告⁷⁾を初めとして CLARK²⁾、CROWELL³⁾、HAUCK ら⁶⁾の報告があり、最近では DIBARTOLA (1986)^{4,5)}がアビシニア種の猫の家族性アミロイドーシスについて報告している。また、YANO らは、1981 年から猫の Insular amyloid についていくつかの論文^{22~25)}を発表し、その発生が少なくないことや糖尿病に罹患していない猫にも起こることを記述している。日本では 1965 年の中松らの報告¹⁴⁾が最初で、その後も報告は少ない^{11, 13, 15, 19, 20)}。しかし、猫の飼育数の増加や寿命の延長の結果、猫のアミロイドーシス

は決して稀なものではないと考えられるようになっている。

われわれは短期間に 2 例の肝破裂を伴った全身性アミロイドーシスを認めた。

材 料 お よ び 方 法

表 1 に示す 2 例の日本猫の剖検例を検索した。ともに死戦期に麻酔薬により致死せしめた後、剖検した。主要臓器を 10% 中性リン酸緩衝ホルマリン固定し、常法により光顕 (LM) 用パラフィン切片を作成した。HE 染色、PAS 染色、アザン染色、クリスタルバイオレット染色、

ワンギンソン染色、コンゴ赤染色を施して病理組織学的に観察し、コンゴ赤染色標本は、蛍光顕微鏡ならびに偏光顕微鏡で観察した。さらにアミロイドの分類のために切片を過マンガン酸カリで処理し、その後にコンゴ赤で染色、緑色偏光の減弱を調べた²¹⁾。また10%中性リン酸緩衝ホルマリン中に保存してあった肝臓を電顕用に切り出し、緩衝液で洗ったのち改めて、グルタルアルデヒド、オスミウム酸二重固定を施し、アルコール脱水、Epon包埋により超薄切片を作成した。酢酸ウラニル・クエン酸鉛二重染色を施し、日立H-300透過型電子顕微鏡で観察した。

剖 検 所 見

症 例 1

外傷なし。消瘦高度。高度貧血。角膜白濁。皮膚、皮下織、可視粘膜、大網、腸間膜黄染。腹腔内には約100 mlの血様腹水貯留。肝臓は淡褐色で腫大、脆弱化。外側右葉の亀裂部に血餅付着。内側右葉内臓面に約3×1.5 cmの包膜下出血と幾条かの亀裂。内側右葉・尾状葉の断面にも多数の出血巣。外側左葉と内側左葉癒着。胆嚢内には帯黄白色の胆汁が貯留。腎盂軽度黄染。肺水腫高度。

症 例 2

外傷なし。消瘦高度。高度貧血。皮下織、可視粘膜黄染。舌尖部に2カ所の陳旧化した小潰瘍と右側に小線状癒痕。腹腔内には肝臓外側左葉と左側季肋部の間に手掌大の血餅と大量の血様腹水貯留(写真1)。肝臓は灰黄緑色で腫大、指圧により崩壊するほど脆弱化。内側左葉にも出血部存在(写真2)。空腸上部に猫回虫1隻寄生。右心室に犬糸状虫3隻、肺動脈にも1隻犬糸状虫寄生。肺葉辺縁に気腫。甲状腺・上皮小体やや腫大。

主要組織所見

症 例 1

肝 臓：被膜内および被膜下に多数の血腫を認めた

表1 臨 床 所 見

項 目	症 例 1	症 例 2
年 齢 / 性 別	4歳6カ月 / 雄	高齢 / 雄
主 訴	慢性鼻気管炎 角 膜 潰 瘍	口 内 炎
食 欲 不 振	+	+
削 瘦	+	+
貧 血	+	+
脱 水		+
下 痢		+
蛋 白 尿	+	+
黄 疸	+	+
そ の 他		FTLV抗体陽性

(写真3)。また実質内にも小葉間質のリンパ管を中心に孤在性または融合性の大小の出血巣が多発し(写真4)、周囲の肝細胞は変性ないし壊死に陥っていた。出血巣の中にはヘモジドリン沈着をみる肉芽組織で被包された陳旧なものもみられた。主に小葉周辺に炎症細胞の浸潤を

写真1 外側左葉および膀胱上部の血餅と腹腔内に貯留した血様腹水(症例2)。

写真2 外側左葉と内側左葉間の血餅による膠着と内側右葉表面の多数の亀裂(症例2)。

写真3 肝被膜内の血腫(症例1)。(HE染色 × 32)

伴った胆管の著しい増生がみられ、肝細胞内に胆汁色素沈着も認められた。中心静脈や小葉間静脈には破綻を窺わせる変化はなかったが、肝切片のコンゴ赤染色偏光顕微鏡観察では被膜および中心静脈や小葉間動脈および小葉間静脈に緑色二重屈折光を発するアミロイドの沈着を認めた(写真5, 6)。

写真4 小葉間質の出血巣(症例1)。(HE染色 ×32)

写真5 小葉間動脈および静脈周囲のアミロイド沈着(症例1)。(コンゴ赤染色・偏光顕微鏡像 ×80)

写真6 肝被膜および中心静脈周囲(→)のアミロイド沈着(症例1)。(コンゴ赤染色・偏光顕微鏡像 ×80)

また器質化病巣にもアミロイドの沈着が確認された。デイス腔にはび慢性に均一無構造の硝子様物質が高度に沈着し、肝細胞は萎縮し、ときに解離していた(写真7)。均一無構造の硝子様物質はHE染色で淡桃色、PAS染色で桃色、アザン染色で淡青色、コンゴ赤染色蛍光法では桃赤色の強い蛍光が、偏光観察では、弱いながらも緑色二重屈折光が認められた。さらにこれらの硝子様物質を電子顕微鏡で観察すると径約10 nmの細線維が様々な方向に散らばっている像が認められ、光顕の所見とあわせてこの硝子様物質をアミロイドと同定した(写真8)。

その他の組織：その他の組織としては、脾臓の被膜、脾柱、濾胞内毛細血管壁にアミロイド沈着を認めた。脾臓は脾体部に外分泌腺の過形成と、間質の毛細血管周囲にアミロイド沈着がみられた。ランゲルハンス島(ラ氏島)は変性ないし萎縮し、減数していた。十二指腸腺間質および少量ではあるが、空腸・回腸・盲腸・結腸の粘膜固有層の毛細血管周囲にアミロイド沈着がみられた。腎臓ではボーマン嚢壁、糸球体係蹄壁は肥厚し、髄質の

写真7 デイス腔の多量のアミロイド沈着と肝細胞萎縮、細胞質内の胆汁色素沈着(症例1)。(HE染色 ×320)

写真8 電顕写真。デイス腔のアミロイド細線維(症例1)。(bar: 100 nm)

表2 アミロイドの沈着組織

臓器	症例 1	症例 2
肝臓	+	+
脾臓	脾柱+	赤脾髄+
胃・腸	+	+
膵臓	間質+	間質+, ラ氏島+(非AA*)
腎臓	髄質+	皮質+, 髄質+
副腎	—	+
膀胱	—	+
心臓	—	±
肺	—	+
舌	—	+
扁桃	—	+
顎下腺	—	+
耳下腺	—	+
甲状腺	+(非AA*)	+(非AA*)
上皮小体	—	+
下垂体	—	+
脳	—	+
骨髄	—	±
リンパ節	—	±

—: 沈着なし ±: 微量沈着 +: 少量沈着

+: 中等量沈着 ++: 大量沈着

*: 過マンガン酸カリ耐性

尿管基底膜周囲や腎盂間質にアミロイドの沈着が認められた。甲状腺では間質に多量のアミロイドが沈着し、濾胞上皮細胞は扁平化していた。心臓には心筋の顆粒状変性、空胞変性、軽度線維化が認められたほか、心外膜、心内膜下および心筋内の小動脈壁にアミロイド沈着を認めた。肺では肺泡中隔の肥厚、肺水腫のほか、肺泡内および気管支内に剥離上皮が散見された。気管支軟骨は石灰化し、左右眼球には固有質に至る小さな角膜潰瘍が認められた。

症例 2

肝臓: 肝臓のデイス腔には症例1と同様の性質を示すアミロイドが沈着していたが、その程度は症例1より高度で、肝細胞がほとんど消失している部分もあった。また、症例1に比較して明瞭な腺腔を有する胆管の増生が、小葉周辺に明らかであった。

その他の組織: その他の組織としては、脾臓の赤脾髄周囲に高度のアミロイド沈着が認められ、白脾髄は萎縮し、ハム脾の様相を呈していた。また濾胞内毛細血管周囲にもアミロイド沈着がみられた。胃の固有層下部から粘膜筋板にかけてアミロイドが高度に沈着し、粘膜筋板は膨化し、腺腔の一部消失がみられた。膵臓はラ氏島および外分泌部間質にアミロイド沈着がみられた。小葉単位に膵外分泌部細胞の空胞変性ならびに線維化がみられた。十二指腸腺基底膜周囲に高度のアミロイド沈着が、また小腸から大腸の固有層下部から粘膜筋板にかけても軽度のアミロイド沈着が認められた。腎臓皮質では遠位

尿細管上皮の剥離・扁平化に加えて基底膜にアミロイド沈着がみられ、髄質毛細血管周囲にはより高度のアミロイド沈着が認められた。ヘンレのワナの太い部分には石灰沈着もみられた。膀胱の粘膜上皮下、副腎の束状帯から網状帯にかけての毛細血管周囲にアミロイドが沈着していた。肺泡壁は細胞浸潤および毛細管壁のアミロイド沈着により肥厚していた。その他、一部の肺泡内にコレステリン裂隙形成と、それらを貪食しているマクロファージの集塊を認めた。舌尖部に陳旧化した潰瘍の痕跡が1カ所存在していた。粘膜上皮の基底膜に沿ってアミロイド沈着がみられた。甲状腺は間質の高度アミロイド沈着により、濾胞上皮が扁平化していた。上皮小体では血管周囲や間質、顎下腺・耳下腺では間質にアミロイド沈着を認めた。下垂体漏斗には高度にアミロイドが沈着し、神経細胞の変性が認められた。

2症例のアミロイドの沈着部位、程度、性状を(表2)に示した。これらのアミロイドは過マンガン酸カリ前処理によってコンゴ赤染色後の緑色偏光を失ったが、症例2の膵ラ氏島および両例の甲状腺のアミロイドは過マンガン酸カリで前処理した後にコンゴ赤染色を施しても緑色偏光が失われず、他の部位のアミロイドとは性状を異にしていた。

考 察

これまで猫の全身性アミロイドーシスについての報告例は決して多くない。それらの中では肝臓破裂についての記載は認められなかった。また、家畜の肝破裂は白血病や脂肪肝で多発することはよく衆知されており、ステロイド肝症でも発生することがあるが、報告例としては胆石症¹⁶⁾、嚢胞虫のシストの胆管内破裂⁹⁾、アメーバによる肝膿瘍の破裂¹⁸⁾等がみられるのみであった。

人のアミロイドーシスによる肝破裂および脾破裂については、KING¹⁰⁾をはじめに1986年までに8件の報告があり、肝破裂については、HURDら⁸⁾、OKAZAKIら¹⁷⁾の報告があった。OKAZAKIら¹⁷⁾は、肝臓の被膜内に糸状ないし線状のアミロイドの沈着をみだし、これを興味ある所見だと述べている。本症例でも肝被膜内または血腫を囲む器質化した結合織内へのアミロイドの沈着を認め、OKAZAKIらが述べているように被膜の強度の減弱に関与していると考えられた。

ADEら¹⁾はOKAZAKIらと同様にアミロイドの沈着した肝臓の腫大と実質の柔軟性の低下を指摘しており、患者は車で運ばれるだけでも肝臓に裂傷を生じたと記載している。本例でも、剖検時に肝臓を手のひらに載せるだけで容易に亀裂が生じたことから弾力性の消失、硬度の増加がうかがわれ、治療中にみられた急激なヘマトクリット値の低下はこのような亀裂巣から新たな出血を引き起こしたためと思われた。LEVY-LAHAD¹²⁾をはじめ、

多くの文献ではまず血管壁へのアミロイドの沈着によって血管壁が破綻し、実質内もしくは被膜内出血を生じ、さらに被膜下の血腫や出血から脆弱化した被膜の断裂により腹腔内出血に至ると述べている。本例でも類洞周囲、中心静脈周囲、門脈域周囲に高度のアミロイドの沈着を認め、血管の強度減弱が推察された。

今回の症例の肝臓破裂のメカニズムは、被膜下血腫と実質内出血の両方があること、血管壁やその周囲さらに被膜内へのアミロイドの沈着がみられ、肝実質の脆弱化もあったこと等から、アミロイド沈着による血管、実質、被膜の弾力性の低下が重なって生じたと考えられた。出血はまた周囲肝細胞の変性、壊死を生じ、組織の脆弱化に拍車をかけ、新たな破裂を誘発したものと考えた。

また、症例2のラ氏島および症例1と2の甲状線に認められたアミロイドは過マンガン酸カリ抵抗性で他の部位とは性状が異なり、内分泌性アミロイドと考えた。このように猫の全身性アミロイドーシスでも臓器によって性状の異なるアミロイドの沈着する可能性があり、これからは人におけると同様にアミロイド蛋白の種類による分類が必要であると考えられる。

引用文献

- 1) ADE C. J., STRUTTON G. M., WALKER N. I. et al.: *J. Clin. Gastroenterol.*, 11, 85~87 (1989).
- 2) CLARK L. and SEAWRIGHT A. A.: *Path. Vet.*, 6, 117~134 (1969).
- 3) CROWELL W. A., GOLDSTON, R.T., SCHALL W. D., et al.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 161, 1127~1133 (1972).
- 4) DIBARTOLA S. P., TARR, M. J. and BENSON M. D.: *J. Comp. Path.*, 96, 387~398 (1986).
- 5) DIBARTOLA S. P., HILL R. L., FECHHEIMER N. S., et al.: *Am. J. Vet. Res.*, 47, 2666~2668 (1986).
- 6) HAUCH W. N., QUALLS C. W. and HRIBERNIK T. N.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 180, 1349~1351 (1982).
- 7) HJARRE A.: *Acta. Path. Microbiol. Scand. Suppl.*, 16, 132~166 (1933).
- 8) HURD W. W. and KATHOLI E.: *Arch Intern. Med.*, 140, 844~845 (1980).
- 9) KATTEN Y. B.: *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 59, 108~114 (1977).
- 10) KING F. H. and OPPENHEIMER G. D.: *Ann. Intern. Med.*, 29, 374~378 (1948).
- 11) 小杉優子, 中村 孝, 桐生啓治: 第94回日本獣医学会講演要旨, 63 (1982).
- 12) LEVY-LAHAD E., STEINER-SALZ D., BERKMAN N. et al.: *Klin. Wochenschr.*, 65, 1104~1107 (1987).
- 13) 武藤 健, 宮尾陽子: 第77回日本獣医学会講演要旨, 146 (1974).
- 14) NAKAMATSU M., GOTO M. and MORITA M.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 28, 259~265 (1965).
- 15) NOMURA Y., OTAWARA Y., TSUCHIYA T., et al.: *Bull. Azabu Vet. Coll.*, 1, 37~45 (1976).
- 16) NORTH D. C.: *Vet. Rec.*, 10, 203 (1977).
- 17) OKAZAKI K., MORIYASU F., SHIOMURA T., et al.: *Gastroenterogia Japonica*, 21, 518~524 (1986).
- 18) RAMACHANDRAN S., INDURUWA P. A. and PEREVA M. V.: *J. Trop. Med. Hyg.*, 78, 236~238 (1975).
- 19) 佐藤昭夫, 井上 誠, 堺 俊治, ほか: 第73回日本獣医学会講演要旨, 99 (1972).
- 20) 清水 孜, 酒見蓉子, 安田宣紘, ほか: 第106回日本獣医学会講演要旨, 107 (1988).
- 21) WRIGHT J. R., CALKINS E. and HUMPHREY R. L.: *Lab. Invest.*, 36, 274~281 (1977).
- 22) YANO B. L., HAYDEN D. W. and JOHNSON K. H.: *Vet. Pathol.*, 18, 310~315 (1981).
- 23) YANO B. L., HAYDEN D. W. and JOHNSON K. H.: *Vet. Pathol.*, 18, 621~627 (1981).
- 24) YANO B. L., HAYDEN D. W. and JOHNSON K. H.: *Am. J. Vet. Res.*, 44, 338~339 (1983).
- 25) YANO B. L., HAYDEN D. W. and JOHNSON K. H.: *Lab. Invest.*, 45, 149~156 (1981).