肝蛭寄生に起因すると思われる 牛の先天性総胆管閉塞症の2例

森田剛仁¹⁾ 島田章則¹⁾ 梅村孝司¹⁾

本行孝行²⁾ 大林正士³⁾

1) 鳥取大学農学部 (鳥取市湖山町南 4-101, 〒680)

2) 日清製粉(株)第2研究所 (入間郡大井町鶴ヶ丘 177-3, 〒354)

3) 酪農学園大学農学部 (江別市西野幌 582, 〒069)

(平成3年5月7日受付・平成3年11月15日受理)

Congenital Choledochal Atresia Due Probably to Infestation with *Fasciola* sp.
in Two Calves

TAKEHITO MORITA¹⁾, AKINORI SHIMADA¹⁾, TAKASHI UMEMURA¹⁾, TAKAYUKI HONGYO²⁾ and
MASASHI OBAYASHI³⁾ (¹⁾ Faculty of Agriculture Tottori University, Tottori 680, ²⁾ Fine
Chemical and Pharmaceutical Research Laboratory, Nissin Flour Mill Co. Ltd., Saitama 354,
³⁾ School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, Ebetsu 069)

SUMMARY

Two approximately one-month-old Japanese Black calves showed severe jaundice and were culled. The both animals developed jaundice and excreted white feces soon after birth. Diagnosis of choledochal atresia was established at necropsy. Histopathological examination revealed that choledochal atresia may have occurred as a consequence of extensive fibrosis caused by chronic inflammation of choledochus. Moreover, because certain evidence of *Fasciola* sp. infestation was found in the liver and choledochus of the affected animals, prenatal infestation of *Fasciola* sp. was suspected as the cause of chronic choledochitis. Histological findings of the liver similar to those of the present cases were obtained in a three-month-old Japanese Black calf which was subjected to experimental choledochal ligation for a month. To determine the incidence of the congenital bile duct atresia of calves, the calves younger than one year of age and necropsied in our Department over the past 4 years were retrospectively examined. Three calves with congenital fascioliasis were found among the 28 calves. One of these three animals showed obstructive jaundice. Three calves with congenital jaundice were also found among the 28 calves, and two of the three calves showed obstructive jaundice. These results indicate that choledochitis caused by prenatal infestation of *Fasciola* sp. occasionally occurs in calves and that some of them develop choledochal atresia. Furthermore, choledochal atresia might be one of the causes of bovine congenital jaundice.

—**Key Words** : common bile duct, choledochal atresia, congenital jaundice, *Fasciola* sp., prenatal infestation.

-----J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 45, 166~169 (1992)

要 約

約1カ月齢の黒毛和種牛2頭が重度の黄疸を示し淘汰された。両例ともに出生直後より白色便と黄疸を呈し、剖検により総胆管閉塞症と診断された。組織学的検索の結果、総胆管の閉塞は慢性炎症に基づく総胆管の広範な線維化によることがわかった。また、両例の肝臓あるいは総胆管に肝蛭が寄生しており、総胆管炎の原因として胎子期における肝蛭感染が疑われた。いっぽう、3カ月齢の牛に実験的に総胆管結紮を行い、28日経過後の肝臓の組織像を観察したところ、野外症例とほぼ同様の肝病変が再現された。子牛の胆管閉塞症の発生状況を調べる一つの試みとして、本教室の過去4年間における1カ月齢未満の剖検例を検索した。その結果、症例は28例あり、このうち先天性肝蛭寄生例が3例認められた。その3例中1例は閉塞性黄疸を示していた。同様に、先天性黄疸例は3例あり、そのうち2

例は閉塞性黄疸であった。以上の結果から、牛の胎子期における肝蛭寄生による総胆管炎は希れならず発生し、総胆管閉塞症を惹起し得ること、および逆に牛の先天性黄疸の原因の1つとして先天性総胆管閉塞症があることが推定された。——キーワード：総胆管、胆道閉鎖症、先天性黄疸、肝蛭、胎内感染。

-----日獣会誌 45, 166~169 (1992)

胆管閉塞による先天性黄疸の発生は、人と家畜において極めて希れであるとされている。家畜の先天性肝外胆管閉塞症の発生率は8000分の1と報告されており¹⁰⁾、馬⁹⁾、羊2例⁵⁾、サル⁴⁾、めん羊300例と牛9例⁶⁾の報告があるにすぎない。人とサルの先天性胆管閉塞症の原因としてレオウイルス3型の感染が推測されているが、まだ確定されていない⁴⁾。人とサルにおけるこの種の閉塞は総肝管、総胆管、肝内胆管系のいずれにも発生する可能性がある⁵⁾。また、離乳マウスにレオウイルス3型を感染させると肝炎ならびに胆管炎が誘発され、この系は人の先天性胆管閉塞症の実験モデルとして注目されている¹⁾。めん羊と牛での集団発生の報告⁶⁾では、その原因が疫学的に植物中毒であろうと推測されているが、確定されていない⁶⁾。これまでのところ、家畜において先天性胆管閉塞症の病理発生を明確にした報告はない。今回、総胆管閉塞による先天性黄疸を呈する子牛2例に遭遇し、その病理発生について検討した。

材料および方法

先天性総胆管閉塞症例

症例1は29日齢の雌、症例2は40日齢の雄で、共に同一地方産の黒毛和種牛であったが発生年は異なり、血統的関連も少なかった。両例とも出生直後から白色便を排し、間欠的に発熱あるいは下痢を示した。元気、食欲は正常であったが、生後20日頃より黄疸および腹部膨満を発現し、予後不良として淘汰された。

剖検で得た諸臓器は10%中性緩衝ホルマリン溶液固定後、HE染色またはトリジン青染色を行った。

実験的総胆管結紮の症例

総胆管を実験的に閉塞させた子牛における肝臓の病変を調べるため、3カ月齢の黒毛和種雄1頭の総胆管を十二指腸側から10cmの部位で二重結紮し、28日後剖検した。

過去の剖検例の検索

当教室の過去4年間（1986年～1989年）の牛の剖検

表1 剖検された子牛28例における肝蛭寄生および黄疸の症例

病名	症例番号	剖検年月日	日齢	牛の種類
肝蛭寄生	3	1987. 3. 3.	2	黒毛和種
	4	1987. 4. 30.	3	黒毛和種
	5	1986. 10. 1.	14	ホルスタイン
黄疸	6	1987. 3. 3.	2	黒毛和種
	7	1987. 11. 12.	11	ホルスタイン
	8	1988. 3. 11.	1	黒毛和種

例を記録台帳から調べた結果、1カ月齢未満の症例は28例存在した。この中に先天性肝蛭寄生例3例と先天性黄疸例3例が確認され（表1）、それらの組織学的検索を行った。

成績

野外症例1、2ともに発育不良であり、重度の全身性黄疸を呈していた。十二指腸開口部付近において総胆管が閉塞し（図1）、胆嚢を強く圧迫しても胆汁は流出しなかった。脾臓等には著変は認められなかった。肝臓は黄色で硬度を増して腫脹していた。胆嚢は症例1ではゴルフボール大に、症例2では太い柱状（12×6×3.5cm）に拡張し、黒緑色凝固物を少量含む麦桿色で粘稠な胆汁が充満していた。

組織所見では野外症例1の肝臓の胆管に1隻の肝蛭の虫体が認められ、胆管壁における出血、著明な好酸球およびマクロファージの浸潤、線維化がみられた（図2）。また、偽胆管の増生を伴う小葉間結合組織の瀰漫性増殖が認められた。小葉間胆管内にはしばしば胆汁がうっ滞し、毛細胆管および肝細胞細胞質内にも胆汁色素が沈着

図1 症例1、2の総胆管閉塞部位

図2 肝蛭幼若虫による慢性胆管炎(HE染色 ×20)

図3 結合組織の増殖による総胆管の著しい分岐狭小化 (HE 染色 ×120)

図4 偽胆管増生と胆管内胆汁うっ滞を伴う肝臓の慢性線維化 (HE 染色 ×200)

図5 総胆管壁における肝蛭虫卵を含む肉芽腫 (HE 染色 ×140)

図6 偽胆管増生と胆管内胆汁うっ滞を伴う小葉間結合組織の増殖 (HE 染色 ×100)

していた。総胆管の管腔は軽度のリンパ球浸潤を伴った結合組織の増殖により著しく分岐狭小化し (図3), この部位より十二指腸側では完全に閉塞していた。

野外症例2の組織所見では、肝臓は慢性に線維化し (図4), 症例1と同様、偽胆管の増生、胆管および肝細胞内に胆汁のうっ滞がみられた。十二指腸開口部付近の総胆管壁に好酸球、マクロファージおよびリンパ球の浸潤を伴った結合組織が増殖し、結合組織内には多数の肉芽腫が形成されていた (図5)。肉芽腫の中には多数の肝蛭卵を多核巨細胞が活発に貪食する像が観察された。

肝臓以外の組織所見では両例の腹大動脈と下垂体走行小動脈の内弾性板に石灰が著明に沈着していた。症例1の脳皮質には神経細胞の乏血性変化を伴う層状皮質壊死がみられた。

実験的総胆管結紮の症例の検索

肝臓では胆管内に胆汁がうっ滞し、偽胆管の増生を伴う小葉間結合組織の慢性増殖がみられた。これらの病変は前述の野外症例1および2のそれとほぼ同様であった。ただし、小葉間結合組織の増殖の程度は両野外症例よりも軽度であった (図6)。動脈の石灰化および大脳

皮質壊死はみられなかった。

過去の剖検例の検索

先天性肝蛭寄生例3例のうち症例3および4の肝臓では偽胆管の増生を伴う小葉間結合組織の慢性増殖と少数の好酸球性膿瘍が、症例5では軽度の偽胆管増生がみられた。さらに、症例3では胆管内に胆汁がうっ滞し、閉塞性黄疸を示していた。

先天性黄疸例のうち症例6および7では偽胆管増生を伴う小葉間結合組織の慢性増殖と胆管内胆汁うっ滞がみられた。症例8の肝臓ではヘモジデロシスが著明で、溶血性黄疸と診断された。

考 察

1986年 Center ら⁸⁾は猫の肝外胆管結紮実験を行い、閉塞期間の長いものほど肝臓の小葉間結合組織の増殖が顕著であるが、偽胆管の増殖と胆汁うっ滞の程度は胆管結紮後25日から54日後においてはほぼ同程度であると報告している。また、人では2カ月から8カ月の閉塞期間では偽胆管の増生と小葉間結合組織の増殖が著明であり、それ以降になると偽胆管は減少し、線維化が著明と

なる¹⁰⁾。今回の実験的総胆管結紮牛の肝臓の組織像は結紮後28日経過したものであり、野外症例1および2のそれと比較して結合組織の増殖は軽度であった。野外症例1および2は共に約1カ月齢であったことから、総胆管が閉塞された時期は出生前であった可能性が高い。さらに、両例は出生直後より白色便が続いており、これは先天的な胆管閉塞があったことを裏付けるものである。

今回の子牛の先天性総胆管閉塞症は胎子期における肝蛭寄生に起因する慢性総胆管炎に基づくものであると考えられた。その理由は、(1) 総胆管壁に広範な慢性炎症像がみられたこと、(2) 症例1の胆管に肝蛭の虫体が認められ、慢性胆管炎を起こしていたこと、また症例2の総胆管壁および管腔に肝蛭卵が多数認められ、それに対する反応病巣(肉芽腫)が形成されていたこと、(3) 肝蛭は感染後40日から45日頃まで胆管末梢部から総胆管で幼若虫として寄生し、75日から85日後に成虫となって産卵を始める⁹⁾。今回の野外症例は肝蛭卵が認められたこと等から胎子期に本虫の侵襲を受けたと考えられる。因みに、肝蛭の胎内感染の発生についてはこれまで幾つかの報告がある^{10,11)}。

成牛の肝蛭症の主な病変は胆管の高度線維化ならびに石灰化であるが、総胆管の閉塞はほとんど知られていない。これに対し、われわれが収集した先天性肝蛭寄生子牛は5例(症例1~5)あり、そのうち総胆管の閉塞は2例(症例1, 2)あり、他の1例(症例3)も閉塞性黄疸を示していた。胎子期および出生後における肝蛭寄生による病理像にこのような相違が生ずる理由として以下のことが推察された。(1) 胎子の総胆管は成牛と比較して細く、胎子は食物を摂食しないことから総胆管へ排出される胆汁の量が成牛と比較して著しく少ないため、胎子の総胆管は物理的障害を受けやすい。(2) 寄生虫に対する感染防御抗体は胎盤を通過できないうに胎子の抗体産生能力が低いことから、胎子の寄生虫に対する防衛反応は成牛と比較して弱い。

先天性肝蛭寄生子牛5例中3例(症例1~3)が肝蛭の生前寄生によって閉塞性黄疸を継発したと推定された。しかし、残りの2例のうち1例(症例4)では黄疸を示すことなく偽胆管の増生がみられたに過ぎなかった。このような病変の差異は肝蛭の感染時期の相違により生ず

られる。即ち、症例4の肝蛭の感染時期は胎子期の後期あるいは出生直後に起こったものと推測される。そして肝蛭の感染時期が胎齢の若い時に起こった場合、総胆管閉塞に陥いる可能性が高くなると思われる。

過去に収集した材料を調べたところ、先天性黄疸子牛3例中2例(症例6, 7)が偽胆管増生を伴う小葉間結合組織の瀰慢性増殖および胆管内胆汁うっ滞から閉塞性黄疸と診断された。つまり、野外症例1および2と合わせて、先天性黄疸例5例中4例が閉塞性黄疸であった。このように、新生子牛の閉塞性黄疸の発生頻度は決して低いものではなく、子牛の先天性黄疸の原因として注目する必要があると思われた。

以上より、肝蛭の胎内感染による子牛の胆管炎は希れならず発生しており、その一部が総胆管閉塞症を呈していること、および子牛の先天性黄疸の原因の1つとして総胆管閉塞があることが示唆された。

引用文献

- 1) BANGARU B. and MORECKI R.: *Lab. Invest.*, 43 (5), 456~462 (1980).
- 2) BENJAMIN H. and LANDING M. D.: Normal and Abnormal Function, Part B. In, *The Liver*, BEEKER F. F. ed., 821~849, Marcel Dekker Inc., New York (1975).
- 3) CENTER S. A. and CASTLEMAN W.: *Am. J. Vet. Res.*, 47 (6), 1278~1282 (1986).
- 4) CORNELIUS C. E. and ROSENBERG D. P.: *Hepatology*, 3 (4), 577~580 (1983).
- 5) FRANKEN P. and WOUDE W.: *Zentralbl. Vet. Med.*, 28, 276~281 (1981).
- 6) HARPER P. and PLANT J.: *Aust. Vet. J.*, 67 (1), 18~22 (1990).
- 7) 獣医臨床寄生虫学編集委員会: 獣医臨床寄生虫学, 文永堂, 東京, 124~125 (1979).
- 8) KOBLIK P. D. and LOFSTEDT J.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 193, 95~98 (1988).
- 9) KRONEMAN J. and VAN DER LUER R. J. T.: *Equine. Vet. J.*, 14 (1), 91~93 (1982).
- 10) LEE E. Y. C. and RICKHAM P. P.: *Clin. Pediatr. in HARPER P. and PLANT J. Aust. Vet. J.*, 67 (1), 18~22 (1990). 3, 197 (1964).
- 11) 渡辺一博, 長谷川正一, 斎藤文生, ほか: 日獣会誌, 41, 714~719 (1988).