

14 ミニブタにみられた出血と尿細管壊死を伴う間質性

腎炎と膵臓の多発性巣状壊死の一症例

中央家畜保健衛生所

○平野 晃司・油井 武・曾田 泰史

荒井 理恵・吉田 輝美・多勢 景人

I はじめに

ミニブタに間質性腎炎と膵臓の多発性巣状壊死が認められた。腎炎を引き起こす要因は数多くある^{1~4)}一方で、膵臓の多発性巣状壊死が認められることは稀であり、その要因も限定される^{5,6)}。

今回、特に膵臓の病変に着目し、その原因について検討したので概要を報告する。

II 発生概要

1 経過

当該豚は5歳齢(平成19年8月1日生)の雌のミニブタで、平成19年12月3日より、県内動物園で展示用に飼育されていた。平成25年1月22日、元気消失、震え、食欲不振を示し、抗生物質による治療を実施した。翌日は食欲の回復が見られたが、1月24日、再び元気消失、頸部腫脹、両後肢湿疹を呈し、1月25日、回復が見られなかったため、当所に搬入され、鑑定殺による病性鑑定を実施した。他の同居豚に異常は認められなかった。

III 材料および方法

1 血液検査および血液生化学検査

解剖時、EDTA加血液を採取し、血液検査によりヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分率およびフィブリノーゲン値を測定した。また、分離した血清をスポットケムSP-4410(ARKRAY株式会社)を用いて血液生化学検査を実施した。

2 病理学的検査

剖検し、主要臓器等を採材、10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬後、常法により病理切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を実施した。また、腎臓、膵臓、下顎腺および下顎リンパ節の標本についてはPTAH染色および過ヨウ素酸シッフ(PAS)反応、腎臓の標本については鍍銀染色を実施した。また、腎臓について抗*Leptospira*属菌家兔血清、腎臓、心臓、膵臓、扁桃および鼠径リンパ節について抗豚サーコウイルス2型(PCV2)家兔血清、膵臓、腎臓、下顎腺および心臓について抗LPSモノクローナル抗体を用いて、免

疫組織化学的検査を実施した。

3 細菌学的検査

肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、脳および心嚢水について、5%羊血液加寒天培地 (CO₂ 培養、48 時間) および DHL 寒天培地 (好気培養、24 時間) を用いて、細菌分離を実施した。また、腎臓を材料に *Leptospira* 属菌特異的 PCR 検査⁷⁾を行った。

4 ウイルス学的検査

扁桃の凍結切片を材料とし、“京都微研”豚コレラ FA (微生物科学研究所) を用いて蛍光抗体法により、豚コレラウイルス (CSFV) 抗原の検出を行った。ウイルス分離は、扁桃、肺、脾臓、腎臓、鼠径リンパ節の 10% 乳剤を接種材料とし、CPK-CS 細胞および MARC 細胞を用いて、2 代 7 日間実施した。また、扁桃、肺を材料とし、PRRS ウイルス特異的 RT-PCR 検査⁸⁾を、脾臓、腎臓、鼠径リンパ節を材料とし、豚サーコウイルス 2 型 (PCV2)、豚サイトメガロウイルス、豚アデノウイルス特異的 PCR 検査^{9~11)}を実施した。

IV 成績

1 血液検査および血液生化学検査

血液検査から、軽度貧血、好中球増加、好中球核の左方移動が認められた (表 1)。また、血液生化学的検査では、AST : 132IU/L、LDH : 1,112 IU/L、ALP : 1,167 IU/L、BUN : 137mg/dl、Cre : 15.4 mg/dl、Ca : 12.7 mg/dl、Mg : 4.7 mg/dl、K : 10.4mmol/l に高値を示した (表 2)。

表 1 血液検査成績

Ht (%)	RBC (個/mm ³)	WBC (個/mm ³)	白血球百分率 (%)										フィブリンゲン (mg/dl)		
			Eo	Baso	Neu	(Me)	St	Seg						Ly	Mo
								2	3	4	5				
31 ↓	408 万 ↓	21175	2.5	0.5	55 ↑	0	7	20.5	17.5	8.5	1.5	41	1	500	
正常値	36-43	500 万-700 万	15000-22000	1-11	0-2		1-4	28-47					40-75	2-6	100-500

表 2 血液生化学検査成績

血糖 (mg/dl)	総蛋白 (g/dl)	アルブミン (g/dl)	A/G 比	T-Cho (mg/dl)	AST (IU/L)	LDH (IU/L)	ALP (IU/L)	T-Bil (mg/dl)
83	6.5	2.8	0.76	74	132 ↑	1112 ↑	1167 ↑	0.3
正常値	65-95	6.3-7.8	2.7-3.8	0.74-1.15	75-110	15-55	380-634	40-160

BUN (mg/dl)	Cre (mg/dl)	Ca (mg/dl)	iP (mg/dl)	Mg (mg/dl)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)
137 ↑	15.4 ↑	12.7 ↑	9	4.7 ↑	134	10.4 ↑	94
正常値	8-25	0.8-2.3	7.1-11.6	5.3-9.6	2.3-3.5	135-150	4.4-6.7

2 病理学的検査

(1) 剖検所見

腎臓に著しい出血(図1)、麦稈色透明水様の心嚢水の貯留がみられ、その他の臓器に著変は認められなかった。



図1 剖検所見

(2) 病理組織学的所見

組織学的に腎臓は皮質から髄質にかけて広範の出血、壊死がみられた(図2)。出血部および壊死部周囲の尿細管構造は不整で、尿円柱および硝子滴を伴った尿細管上皮の変性が顕著に認められた。間質では好中球、マクロファージ、リンパ球の浸潤が認められた。脾臓は多発性巣状の壊死がみられ、好中球、マクロファージ、リンパ球の浸潤、軽度の線維素の析出、硝子血栓、一部に出血が認められた(図3)。壊死は下顎腺にもみられた(図4)。免疫組織化学的検査では、脾臓の一部の壊死巣に一致して、抗LPSモノクローナル抗体に弱陽性反応がみられた。その他の臓器は陰性であり、抗*Leptospira*属菌家兔血清を用いた検査では、腎臓に陽性抗原は検出されなかった。

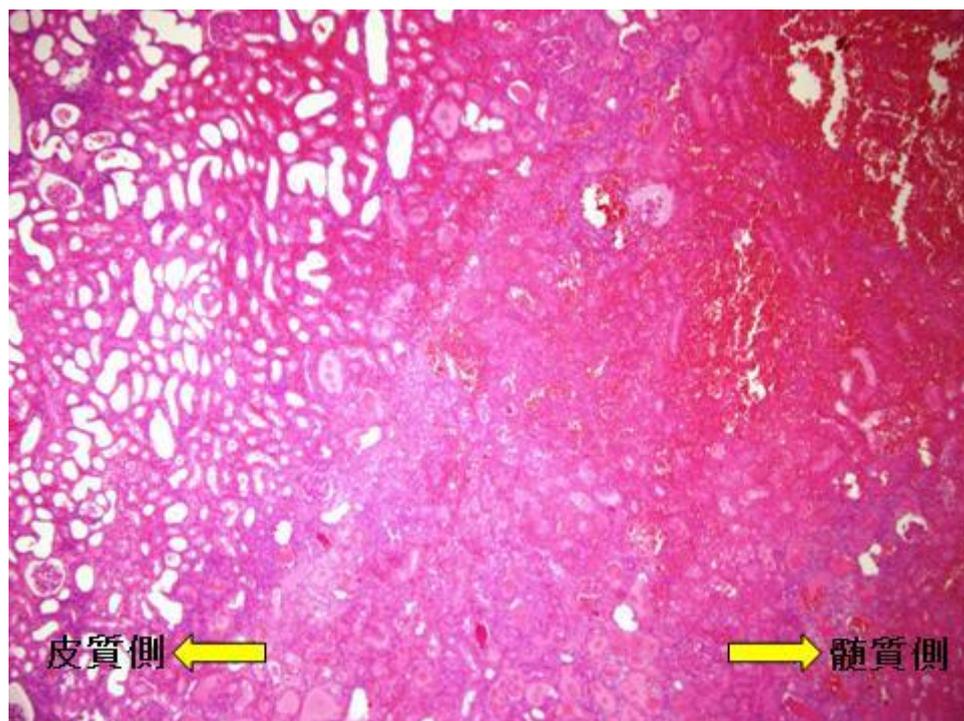


図2 腎臓 (HE)

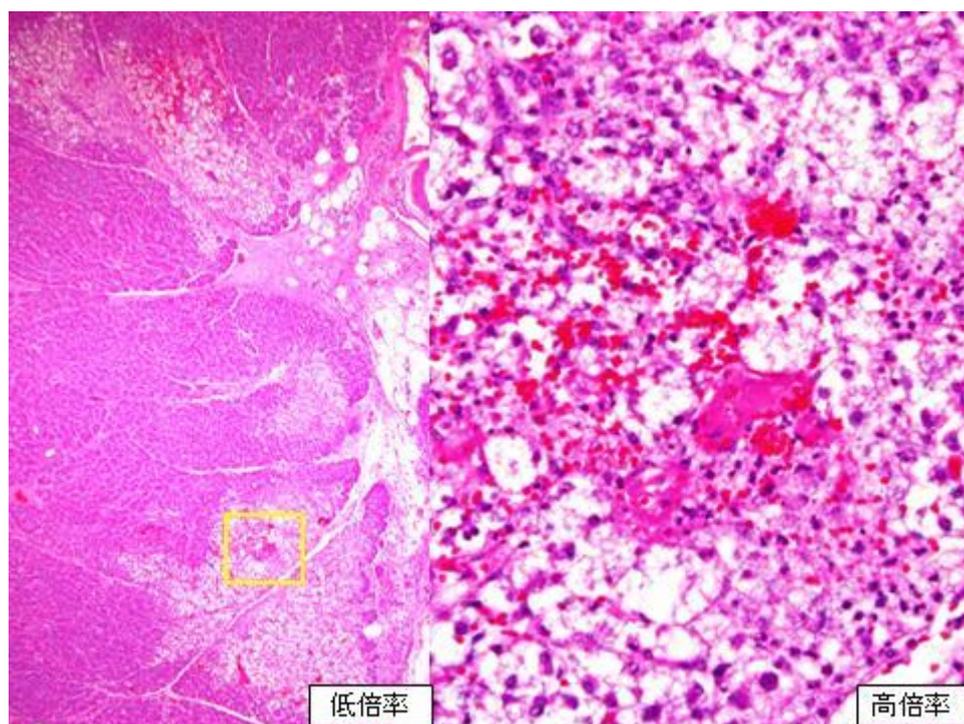


図3 脾臓 (HE)

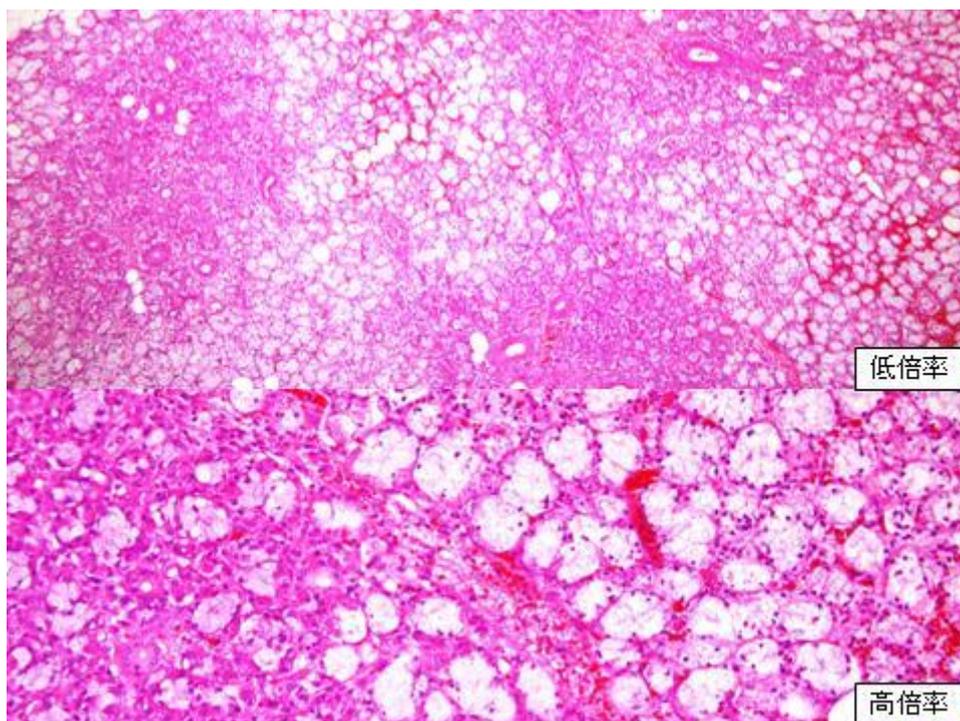


図4 下顎腺 (HE)

3 細菌学的検査

有意な細菌は分離されず、*Leptospira* 属菌特異的遺伝子は検出されなかった。

4 ウイルス学的検査

扁桃から CSFV 抗原は検出されず、いずれの臓器からも有意なウイルスは分離、検出されなかった。

V まとめおよび考察

本症例では、腎臓に著しい出血を認め、組織学的には出血と尿細管壊死を伴った間質性腎炎が認められた。血液生化学的検査では BUN 値が 100mg/dl を超え、尿毒症が疑われた。腎臓から、PCV2、サイトメガロウイルス、アデノウイルスおよび *Leptospira* 属菌の特異的遺伝子は検出されなかった。また、PCV2 および *Leptospira* 属菌については、組織切片による免疫組織化学的検査を実施したが、全て陽性抗原は検出されなかった。腎炎の発生については、その他非常に多くの要因が考えられた^{1~4)}。脾臓の多発性巣状壊死の発生要因は口蹄疫ウイルス、脳心筋炎ウイルス、アフリカ豚コレラウイルス、アデノウイルス、豚コレラウイルス（強毒株）および全身性トキソプラズマ症が知られている^{5,6)}。これらについて、国内での発生状況、当該豚の発生状況および臨床症状に加え、当所で行ったウイルス学的検査、病理学的検査から総合的に判断し、上記6症例の可能性は低いと判断した。

一方、病理組織学的に多臓器に認められた線維素析出と血栓形成、脾臓の壊死巣に認

められた抗LPSモノクローナル抗体陽性抗原、そして腎臓の顕著な出血から、敗血症が疑われた。敗血症に陥ると、LPSや炎症性サイトカンが大量に体内に発現する。LPSや炎症性サイトカインが単球やマクロファージや血管内皮細胞に作用すると、これらの細胞から組織因子が多量に産生されて、凝固活性化がおこり、線維素や微小血栓が多発する。そして血栓を形成する際、体内で血小板や凝固因子が大量に消費されるため、非常に出血しやすい状態となる¹²⁾。細菌感染症を疑う中で、細菌分離検査の結果が陰性であったことについては、鑑定殺3日前から抗生物質による治療が連日続いたことが影響したと考えられた。

以上のことから、腎臓病変からの検索、脾臓病変からの検索ともに原因の特定に至らなかったが、病理組織学および免疫組織化学的検査成績と敗血症の発症機序を考慮すると、グラム陰性菌による敗血症が最も疑われた。

VI 謝辞

最後に御助言および免疫組織化学的検査にご協力頂いた独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 病態研究領域 播谷亮先生に深謝いたします。

VII 参考文献

- 1) 田口尚ら：尿細管・間質性腎疾患, 日本内科学会雑誌：18-25 (2000)
- 2) 板倉智敏ら：獣医病理組織カラーアトラス, 文永堂出版：104-109 (1990)
- 3) 墨鮎美：豚の腎病変とBUN値の相関について, 平成22年度 富山県食肉検査所 事業概要：34-36 (2011)
- 4) 菊池正美ら：尿毒症を疑う豚の腎病変, JVM 獣医畜産新報, vol159 No. 10: 845-848 (2006)
- 5) 日本獣医病理学会：動物病理学各論, 文永堂出版：245-246 (1998)
- 6) Marenberg SP, et al, Clin Chem, Jun;24(6)：881-884(1978)
- 7) 国立感染症研究所：病原体検出マニュアル レプトスピラ症：9-11 (2013)
- 8) Christopher-Hennings, J., Nelson, EA., Nelson, JK., Hines, RJ., Swenson, SL., Hill, HT., Zimmerman, JJ., Katz, JB., Yaeger, MJ., Chase, CC.: Detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in boar semen by PCR. J. Clin. Microbiol. 33(7):1730-1734(1995)
- 9) Kawashima K, Tsunemitsu H, Horino R, Katsuda K, Onodera T, Shoji T, Kubo M, Haritani M, Murakami Y: J Comp Pathol. 129:294-302(2003)
- 10) Widen, B. F., Lowings, J. P., Belak, S. and Banks, M. :Development of a PCR system for porcine cytomegalovirus detection and determination of the putative partial sequence of its DNA polymerase gene, Epidemiol Infect 123:177-180(1999)
- 11) Carlos Maluquer de Motes, Pilar Clemente-Casares, Ayalkibeth Hundesa, Margarita Martín and Rosina Girones : Detection of Bovine and Porcine Adenoviruses for

Tracing the Source of Fecal Contamination, Applied and Environmental Microbiol
70(3): 1448-1454 (2004)

12) 日本獣医内科学アカデミー: 獣医内科学 小動物編, 文永堂出版: 441-442 (2005)