

消瘦を呈した黒毛和種牛における尿細管形成不全症

池隆雄¹, 力身覚¹, 田邊輝雄¹, 藤井三郎¹

Renal tubular dysplasia in Japanese Black cattle which showed emaciation

Takao IKE, Satoru RIKIMI, Teruo TANABE, Saburo FUJII

Abstract : We found the occurrence of renal tubular dysplasia in six Japanese Black cattle which were obtained in the Kyoto City Slaughter House. All showed emaciation. One of them was diagnosed Claudin-16 deficiency which is hereditary disease in the genotype test. Macroscopically, the kidneys were atrophic and granular appearance. Histologically, they exhibited interstitial fibrosis with inflammatory cell infiltration, tubules with hyaline casts and atrophied tubules. Glomeruli were fewer in the diseased cattle than normal Japanese Black cattle obtained from Kyoto City Slaughter House. Blood chemistry tests in six animals showed an increase in blood urea nitrogen, indicating renal failure.

Key words : 黒毛和種牛 Japanese Black cattle, 尿細管形成不全症 renal tubular dysplasia, クローディン16欠損症 Claudin-16 deficiency, 血液尿素窒素 blood urea nitrogen, 遺伝性疾患 hereditary disease, 消瘦 emaciation

I はじめに

尿細管形成不全症は黒毛和種牛に発症する常染色体性単純劣性遺伝様式の遺伝性疾患であり、腎不全、発育遅延及び過長蹄を主徴とする。発症は主に子牛に認められ、病牛は生後まもなく下痢を繰り返す、3～5ヶ月齢頃から発育遅延や過長蹄が目立ち始める。血液生化学的検査においては血液尿素窒素(BUN)及びクレアチニン(CRE)濃度の上昇が認められる。病牛の主要病変は腎臓の尿細管上皮細胞の配列異常による尿細管形成不全である。病理組織学的に1, 2ヶ月齢の若齢病牛の腎臓では糸球体の数や分布に異常は認められないが、尿細管において上皮細胞が十分に基底膜に接着せず管腔の未形成な尿細管が認められ、尿細管形成不全症と診断される。

一方、月齢が進んだ病牛では尿細管形成不全による二次的な病変である細胞浸潤を伴った間質の著しい繊維化及び糸球体数の減少が認められる¹⁾。病牛は発育遅延及び腎不全などの臨床症状を呈するまで飼育し続けられた後廃用となり、と畜場に搬入されることもある。

京都市と畜場においても平成13年6月から平成14年3月にかけて正常畜として搬入された黒毛和種牛6頭において、と畜検査の時点で尿細管形成不全症の疑える事例に遭遇した。その中の1頭について遺伝子型検査を行なった結果 Claudin-16 (CL16) 欠損症と診断された。

これら6頭の病理学的検査結果はほぼ同様なことから他

の5頭についても CL16欠損症の可能性が高いことが示唆された。今回、これらについて若干の知見を得たのでその概要について報告する。

II 材料および方法

1. 症例

正常畜として搬入され、生体検査時に消瘦が認められた黒毛和種牛6頭について調査した。概要は表1のとおりである。

2. 病理学的検査

異常の認められた症例1～6の腎臓を10%ホルマリン液で固定しパラフィン包埋後、薄切し HE 染色, エラスチカ・ワンギーソン染色²⁾, PAS 染色³⁾ 及び Masson 染色 Gomori 変法⁴⁾ を施し鏡検した。

3. 血液生化学検査

生体検査時に消瘦が認められた牛の放血を採取し、血清を検体とした。ドライケミストリーの検査装置スポットケム SP-4410 により総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 総ビリルビン (T-Bil), グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT), グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT), γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT), 乳酸脱水素酵素 (LDH), アルカリホスファターゼ (ALP), クレアチンホスフォキナーゼ (CPK), 尿酸 (UA), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (CRE), 総コレステロール (T-Cho), 中性脂肪 (TG), グルコース (Glu), アミラーゼ (AMY), カルシウム (Ca), 無機リン (IP), マグ

¹ 京都市衛生公害研究所 病理部門

表 1 搬入時における状況

症例	搬入年月日	品種	性別	月齢	臨床所見	体重
1	H. 13. 6. 16	黒毛和種	牝	27ヵ月	削瘦	366kg
2	H. 13. 7. 30	黒毛和種	牝	不明	削瘦	382kg
3	H. 13. 8. 18	黒毛和種	牝	不明	削瘦	465kg
4	H. 13. 9. 20	黒毛和種	去	不明	削瘦, 過長蹄	349kg
5	H. 14. 1. 22	黒毛和種	去	29ヵ月	削瘦	406kg
6	H. 14. 3. 14	黒毛和種	去	31ヵ月	削瘦	551kg

表 2 血液生化学検査結果

症 例	BUN	CRE	UA	Mg	Ca	IP	Glu	AMY	T-Bil	GOT	GPT	GGT	LDH	ALP	CPK	TP	Alb	TG	T-Cho
1	182	7.0	1.0	4.2	9.1	9.2	89	678	0.3	93	18	28	2,555	57	589	6.7	3.5	36	154
2	61	3.7	1.5	3.3	10.7	9.3	80	413	0.3	171	36	36	2,709	71	426	7.9	3.8	25	163
3	93	3.8	2.2	2.1	9.3	12.2	39	256	1.0	193	16	53	9,088	87	3,642	6.4	3.6	43	81
4	183	7.1	1.0	4.0	8.1	14.3	89	635	0.4	77	23	23	2,854	108	254	7.8	4.5	25	168
5	183	6.3	1.0	4.1	8.5	8.0	82	600	0.2	82	13	15	1,917	50	474	6.6	3.4	25	150
6	168	9.5	1.0	4.0	7.6	10.4	73	195	0.2	72	13	16	3,180	77	444	6.3	3.0	82	142
正常値	11~ 22 mg/dl	1.2~ 2.4 mg/dl	1.0~ 1.3 mg/dl	1.6~ 2.6 mg/dl	7.9~ 11.8 mg/dl	4.2~ 8.5 mg/dl	55~ 131 mg/dl	184~ 628 IU/l	0.2~ 0.6 mg/dl	<161 IU/l	<41 IU/l	<85 IU/l	1,536~ 3,479 IU/l	<84 IU/l	<1,663 IU/l	6.3~ 9.6 g/dl	3.1~ 5.0 g/dl	<25 mg/dl	61~ 181 g/dl

ネシウム(Mg)の19項目について測定した。

4. 遺伝子型検査

症例1について腎臓を検体として社団法人 家畜改良事業団に送付し、遺伝子型検査を実施した。

III 結果

1. 病理学的検査結果

1) 肉眼検査結果

腎臓について全ての症例で同様の所見が得られた。すなわち全体に表面は顆粒状に凸凹を呈し萎縮、硬化が目立ち茶褐色を示した(図1)。断面は皮質の萎縮、間質結合組織の増殖が認められた(図2)。

2) 組織検査結果

全ての症例には同様の所見が得られた。尿細管上皮の空胞化、萎縮、硝子滴変性などの著しい変性像が認められた。

間質には炎症細胞の集簇性浸潤、結合組織の増殖が認められた(図3, 4)。更に糸球体数の顕著な減少も認められた。

2. 血液生化学検査結果

血液生化学検査結果は表2のとおりである。全症例でBUN及びCRE濃度の上昇が認められた。また、Mg及びIP濃度の上昇も認められた。特にMg濃度の上昇は当検査所の尿毒症の症例としては珍しく、尿細管形成不全症に特有のものである可能性が示唆された。

BUN値により4症例(1, 4, 5, 6)を高度の尿毒症として全廃棄とした。

3. 遺伝子型検査結果

症例1は遺伝子型a1/a1(CL16-欠損1)と診断された。

IV 考察

当検査所では生体検査時に異常が認められたものについては血液生化学検査を実施し、その結果を内臓及び枝肉検査に役立てている。今回、症例1~6について生体検査時に削瘦が認められたため、通例に従い血液生化学検査を実施した。その結果、尿毒症と判断された。腎臓については生体及び内臓検査で異常の認められたもののみ検査している。しかし、今回全ての症例について膀胱をはじめとして他臓器には腎臓検査の必要が疑える所見は認められなかった。よって削瘦の認められる症例について血液生化学検査を実施することにより、尿細管形成不全症に起因する尿毒症を発見できる可能性が示された。

症例1は肉眼所見及び組織所見からおそらくCL16欠損症であろうと考えられたが、確定診断には遺伝子型検査が必要なのでその検査を家畜改良事業団に依頼した。その結果、遺伝子型a1/a1(CL16-欠損1)と診断された。

現在、CL16欠損症にはタイプ1欠損及びタイプ2欠損があり、その欠損部位を検出することにより、遺伝子型が判定される。それにより遺伝子型A/A(CL16-正常)、遺伝子型A/a1(CL16-保因1)、遺伝子型A/a2(CL16-保因2)、遺伝子型a1/a1(CL16-欠損1)、遺伝子型a2/a2(CL16-欠損2)、遺伝子型a1/a2(CL16-欠損1・2)に分けられる。本疾患は常染色体性単純劣性の遺伝様式をとる。すなわち、正常遺伝子(A)は欠損遺伝子(欠損1:a1または欠損2:a2)に対して優性で、保因(A/a1またはA/a2)は臨床的には正常である。よって劣性遺伝子を保有している牛は、ホモでなければ臨床症状としては何



図1 CL-16欠損症の腎臓 茶褐色で表面は顆粒状に凸凹していて全体に萎縮している



図2 腎臓の断面 間質結合組織の増殖が目立ち、皮質の萎縮が認められる

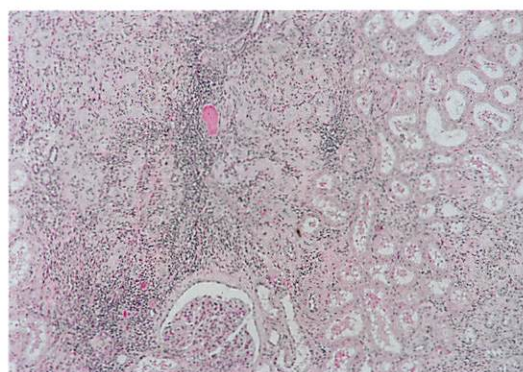


図3 間質結合組織の増殖、炎症細胞の浸潤が認められる

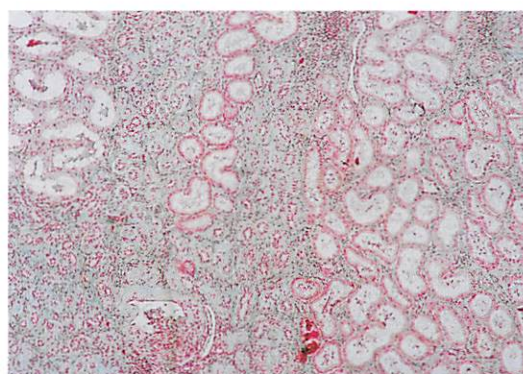


図4 間質結合組織の増殖が認められる(Masson染色)

ら問題がない。しかし、種雄牛はその精液を通じて子孫に病因遺伝子を伝えるため、次世代に保因牛を残し、これらは交配の組み合わせによっては欠損となる牛を生産してしまう。肉質形成に優秀な成績の出ている種雄牛のなかに保因牛があることも家畜改良事業団の調査で明らかにされている。よってこれからも CL16欠損症の牛がと畜場に搬入される可能性は大きい。

今回、症例1については遺伝子型検査を実施し CL16欠損症と確定されたが、他の5症例については遺伝子型検査を実施していないのでその確定は出来なかった。しかし、病理学的検査結果はこれら6症例ともに酷似しており、血液生化学検査結果でも Mg 濃度がほぼ上昇傾向にあることから、他の5症例についても CL16欠損症の可能性が高いことが強く示唆された。今回の検査結果を今後尿毒症の診断に役立てていきたい。

V まとめ

黒毛和種牛6頭においてと畜検査で尿細管形成不全症の疑える事例に遭遇した。これら6頭ともに肉眼検査結果で

は、腎臓は全体に表面は顆粒状に凸凹を呈し萎縮、硬化が目立ち茶褐色を示した。また、断面は皮質の萎縮、間質結合組織の増殖が認められた。組織検査結果では尿細管上皮の空胞化、萎縮、硝子滴変性などの著しい変性像、間質には炎症細胞の集簇性浸潤、結合組織の増殖、糸球体数の顕著な減少が認められた。血液生化学的検査においては BUN, CRE, Mg 及び IP 濃度の上昇も認められた。BUN 値により4症例を高度の尿毒症として全廃棄とした。その中の1頭については遺伝子型検査により CL16欠損症と診断された。

VI 文献

- 1) 大場恵典：臨床獣医，19(8)，76-80(2001)
- 2) 月刊 MEDICAL TECHNOLOGY 別冊：染色法のすべて(第1版)，31-33，医歯薬出版，東京(1993)
- 3) 月刊 MEDICAL TECHNOLOGY 別冊：染色法のすべて(第1版)，109-112，医歯薬出版，東京(1993)
- 4) 佐野豊：組織学研究法，201-202，南山堂，東京(1974)