

好酸球増多症候群が疑われた発育不良牛の一症例

中央家畜保健衛生所

○森谷 翠・松本 裕治・小池 絵理子・山本 栄子

I はじめに

好酸球増多症候群は、原因不明の好酸球増多により全身諸臓器に障害を起こす病態を指し、人では末梢血の好酸球実数値が 500 個/mm³ 以上かつ好酸球増多により末梢組織が臓器障害を起こすと定義¹⁾されている。しかし、牛では明確な定義はなく、報告も少ない。今回、県内の一農場において、本症が疑われた症例の概要について報告する。

II 発生概要

乳用牛 61 頭を飼育する農場で、令和 2 年 3 月生まれの当該牛が同年 7 月 15 日に下痢を発症した。同年 8 月 6 日下痢は改善したが、発育不良で予後不良と判断され原因究明のために令和 4 年 8 月 15 日に病性鑑定を実施した。また、同年 6 月 2 日に遺伝的不良形質検査（(一社)家畜改良事業団）を実施し、牛コレステロール代謝異常症は否定された。

III 材料及び方法

1 材料

生体 1 頭を病性鑑定に供した。また、令和 4 年 4 月 21 日、同年 5 月 18 日に実施した生化学検査成績を診療獣医師から提供していただいた。

2 方法

(1) 血液生化学検査

安楽殺前に頸静脈から EDTA 加血液及び血清を採材した。EDTA 加血液は、血液一般検査（赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、ヘマトクリット値 (Ht)、白血球百分比：アークレイ社、CB - 1000、京都）に供しフィブリノーゲン値 (Fib) を加熱沈殿法で測定、血清は生化学検査（グルコース (Glu)、総蛋白質 (TP)、アルブミン (Alb)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、ALP、LDH、総コレステロール (T-Cho)、AST、尿素窒素 (BUN)、トリグリセリド (TG)、クレアチニン (Cre)、カルシウム (Ca)、無機リン (iP)、マグネシウム (Mg)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)：アークレイ社、スポットケム D、京都）に供した。

(2) 病理学的検査

セラクター®2%注射液（バイエル株式会社：0.3mg /kg）を筋注し鎮静後、頸動脈からの放血による安楽殺を行い、病理解剖を実施した。肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝門リンパ節、左腎門リンパ節、腸間膜リンパ節（空腸部、回腸部、回盲部）について10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬し固定した。固定した採材臓器はパラフィンワックスに包埋し、厚さ1.5 μm で薄切しパラフィン切片を作成した後、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を実施した。回腸についてアザン染色も実施した。

(3) 細菌学的検査

肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺を材料として、5%羊血液加コロンビア寒天培地（5% CO_2 下48時間培養）及びDHL寒天培地（好気24時間培養）で分離培養を行った。

回腸末端部、回盲部から約50cm近位の回腸部、空腸、回盲リンパ節、回腸部腸間膜リンパ節、直腸便を材料として、ヨーネ病リアルタイムPCRを実施した。

IV 検査成績

1 血液生化学検査

血液一般検査ではヘマトクリット値の低下、好酸球割合の増加、フィブリノーゲン値の上昇が認められた。生化学検査ではAlb、A/G、ALP、T-Choが上昇していた。BUN、Cre、iPが顕著に増加し、腎機能障害が示唆された。

表 1 血液一般検査成績

測定項目		
Ht (%)	29.7	↓
RBC (個/mm ³)	565×10 ⁴	
WBC (個/mm ³)	6400	
好酸球 (%)	15.5	↑
好塩基球 (%)	0	
好中球 (%)	19.5	↓
桿状核 (%)	0	
2分葉 (%)	0	
3分葉 (%)	7.0	
4分葉 (%)	11.0	
過分葉 (%)	1.5	
リンパ球 (%)	65.0	
単球 (%)	0.5	
フィブリノーゲン (mg/dl)	600	↑

表 2 生化学検査成績

測定項目	令和 4 年 4 月 21 日		5 月 18 日		8 月 15 日	
Glu (mg/dl)	NT		74	↑	52	
TP (g/dl)	8.6	↑	NT		7.5	
Alb (g/dl)	NT		3.3		4.6	↑
A/G	NT		NT		1.59	↑
ALP (IU/L)	281	↑	NT		219	↑
LDH (IU/L)	NT		945		1179	
T-Cho(mg/dl)	NT		93		195	↑
AST (IU/L)	69		NT		81	
BUN (mg/dl)	NT		72	↑	75	↑
TG (mg/dl)	NT		36		47	
Cre (mg/dl)	NT		NT		3.3	↑
Ca (mg/dl)	12.4	↑	NT		9.8	
iP (mg/dl)	9.8	↑	NT		12.5	↑
Mg (mg/dl)	NT		2.4		2.7	
Na (mEq/l)	NT		130		134	
K (mEq/l)	NT		4.0		5.0	
CL (mEq/l)	NT		76	↓	86	↓

NT：検査なし

※矢印は正常値との比較を示す。

2 病理学的検査

(1) 剖検

外貌は削瘦していた (図 1)。肝臓では 2cm×2cm 大の白色斑が 1ヶ所認められた。腎臓は左右ともに退色及び 1mm 大の赤色斑の散在がみられ、右腎では 1~3mm 大の黄白色斑が散在しており、一部密発していた (図 2)。心臓では心室部の狭長がみられ、左心室内膜に 1~2mm 大の赤色斑が散在していた。肺は右肺中葉が暗赤色化していた。十二指腸から回腸では腸粘膜のわらじ状の肥厚がみられ (図 3)、結腸及び直腸の腸粘膜は軽度の肥厚が認められた。腸間膜リンパ節は腫大及び暗赤色化がみられ、皮髄が明瞭であった。



図1 外貌

削瘦（体重 251kg、28 か月齢時点）

*参考³⁾：24 か月齢 乳用牛 平均体重 約 580kg

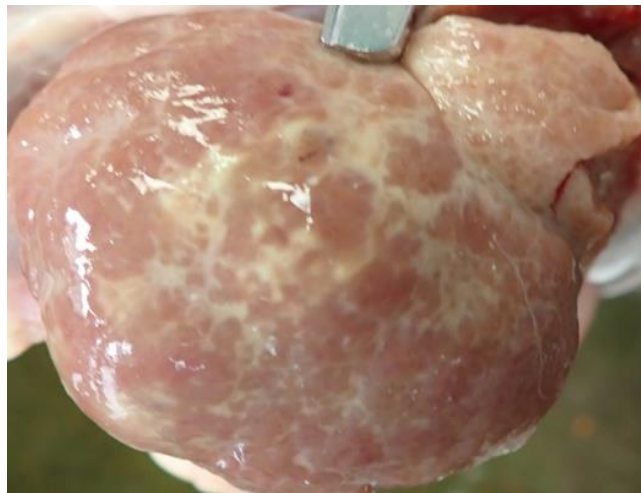


図2 右腎臓

退色及び 1~3mm 大 黄白色斑の散在及び密発



図3 回腸

腸粘膜のわらじ状肥厚

表3 剖検所見

部 位	
体重・性別	約250kg、雌
年齢・生年月日	令和2年3月18日生まれ、自家産
死殺の別	鑑定殺
外 貌	消瘦
皮下組織	著変なし
腹 腔	腹腔内リンパ節:暗赤色化
胸 腔	著変なし
肝 臓	2cm×2cm大白色斑 1か所
脾 臓	著変なし
腎 臓	左右:退色、1mm大(針先大)赤色斑散在 右:1mm～3mm大黄白色斑散発 一部密発
心 臓	左心室内膜 1mm～2mm大赤色斑散在 心室部狭長
肺	右中葉 暗赤色化
中枢神経系	NT
消化器系	胃粘膜:著変なし
	膵臓:著変なし
	十二指腸:腸粘膜 わらじ状肥厚
	空腸:腸粘膜 わらじ状肥厚
	回腸:腸粘膜 わらじ状肥厚
	回盲部:腸粘膜 わらじ状肥厚
	盲腸:著変なし
	結腸:腸粘膜軽度肥厚
その他	直腸:腸粘膜軽度肥厚
	腸間膜リンパ節:腫大、暗赤色化、皮髓明瞭 直腸便:やや軟便

※NT:検査なし

(2) 病理組織学的所見

①HE染色

腎臓では、皮質及び髄質の間質に軽度から重度のリンパ球及び好酸球の浸潤がみられ、尿細管及び集合管腔内では尿円柱が散見された(図4)。十二指腸から直腸の粘膜固有層に軽度から重度のリンパ球及び好酸球の浸潤がみられた。十二指腸から回腸の腸絨毛は萎縮、変性、壊死し、粘膜固有層及び粘膜下組織の線維組織増生が認められた(図5)。以上から好酸球性腎炎及び好酸球性腸炎と診断した。その他の肝臓、脾臓、肺、肝門リンパ節、左腎門リンパ節、腸間膜リンパ節で軽度から中程度の好酸球の浸潤が認められた。

②アザン染色

回腸において、粘膜固有層及び粘膜下組織はびまん性に青色に染色され、膠原線維が増生していることが確認された。

表 4 病理組織学的検査成績 (HE 染色)

部 位	組 織 変 化	No.1
肝 臓	好酸球浸潤 類洞内、肝三つ組み周囲	+
	被膜直下、小葉間静脈周囲	+
	リンパ球浸潤 肝三つ組み周囲	+
脾 臓	うっ血	++
	びまん性ヘモジデリン沈着	+++
	びまん性ヘモジデリン貪食マクロファージ浸潤	+++
	好酸球浸潤 辺縁帯	+
	赤脾髄	+
腎 臓	右腎:皮質 尿細管間質 好酸球浸潤	+++
	リンパ球浸潤	++
	巣状壊死	+
	尿細管管腔内 尿円柱	++
	尿細管上皮細胞細胞質内 ヘモジデリン沈着	+
	髄質 集合管間質 好酸球浸潤	++
	リンパ球浸潤	++
	集合管管腔内 尿円柱	++
	尿細管上皮細胞細胞質内 ヘモジデリン沈着	+
	動脈周囲 好酸球浸潤	++
	左腎:皮質 尿細管間質 リンパ球浸潤	++
	好酸球浸潤	+
	石灰沈着	1ヶ所
尿細管管腔内 尿円柱	+	
髄質 集合管間質 リンパ球浸潤	++	
集合管管腔内 尿円柱	+	
心 臓	左心	著変なし
	右心 心室心筋内 住肉孢子虫寄生	1ヶ所
	心室中隔 内膜直下 うっ血	++
肺	肺泡中隔 好酸球浸潤	+
	水腫性肥厚	+
	肺泡内 血液及び漿液貯留	++
	気管支周囲結合組織 好酸球浸潤	+
	リンパ球浸潤	+
中枢神経系		NT

*NT: 検査なし

表 4 病理組織学的検査成績 (HE 染色) つづき

部 位	組 織 変 化	No.1
	膵臓	著変なし
	十二指腸: 粘膜固有層	好酸球浸潤
		リンパ球浸潤
		ヘモジデリン沈着
		ヘモジデリン貪食マクロファージ浸潤
	粘膜下組織	線維増生
	絨毛 萎縮	上皮細胞 変性・壊死
		陰窩上皮過形成
	空腸: 粘膜固有層	好酸球浸潤
		リンパ球浸潤
		線維増生
	粘膜下組織	線維増生
	絨毛 萎縮	上皮細胞 変性・壊死
		陰窩上皮過形成
	管腔内	剥離絨毛上皮細胞
消化器系	回腸: 粘膜固有層	好酸球浸潤
		リンパ球浸潤
	粘膜下組織	線維増生
	絨毛 萎縮	上皮細胞 変性・壊死
		原虫様構造物
	パイエル板	リンパ小節 リンパ球減少
	盲腸: 粘膜固有層	好酸球浸潤
		リンパ球浸潤
	粘膜下組織	好酸球浸潤
	絨毛 萎縮	好酸球浸潤
	結腸: 粘膜固有層	好酸球浸潤
		リンパ球浸潤
	絨毛 萎縮	孤立リンパ小節 リンパ球減少による縮小
	直腸: 粘膜固有層	好酸球浸潤
		リンパ球浸潤
	肝門リンパ節: ヘモジデリン沈着	ヘモジデリン貪食マクロファージ浸潤
		好酸球浸潤
		星空像
	左腎門リンパ節: ヘモジデリン沈着	ヘモジデリン貪食マクロファージ浸潤
		好酸球浸潤
	空腸腸間膜リンパ節: ヘモジデリン沈着	ヘモジデリン貪食マクロファージ浸潤
		好酸球浸潤
		星空像
		リンパ球減少
その他	回腸腸間膜リンパ節: ヘモジデリン沈着	ヘモジデリン貪食マクロファージ浸潤
		うっ血
		好酸球浸潤
		星空像
		リンパ球減少
	回盲部腸間膜リンパ節: ヘモジデリン沈着	ヘモジデリン貪食マクロファージ浸潤
		うっ血
		好酸球浸潤
		星空像
		リンパ球減少

+: 軽度、++: 中等度、+++ : 重度

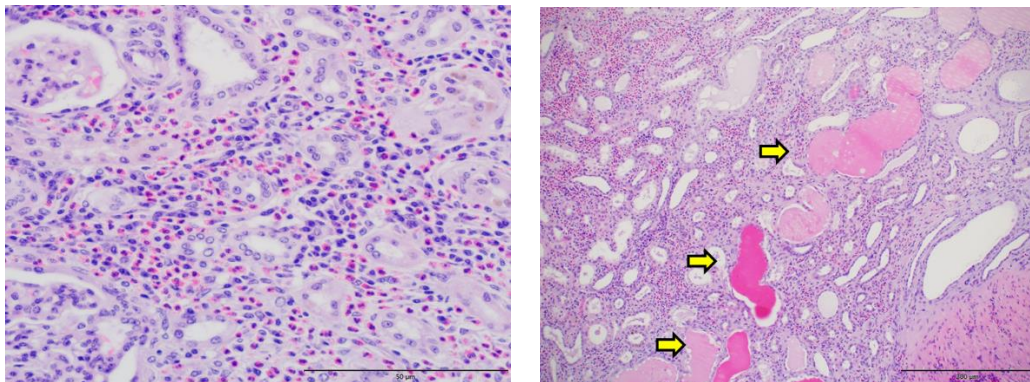


図4 腎臓 (HE 染色)

【左図】 皮質間質のリンパ球及び好酸球浸潤

【右図】 集合管腔内の尿円柱 (矢印：尿円柱)

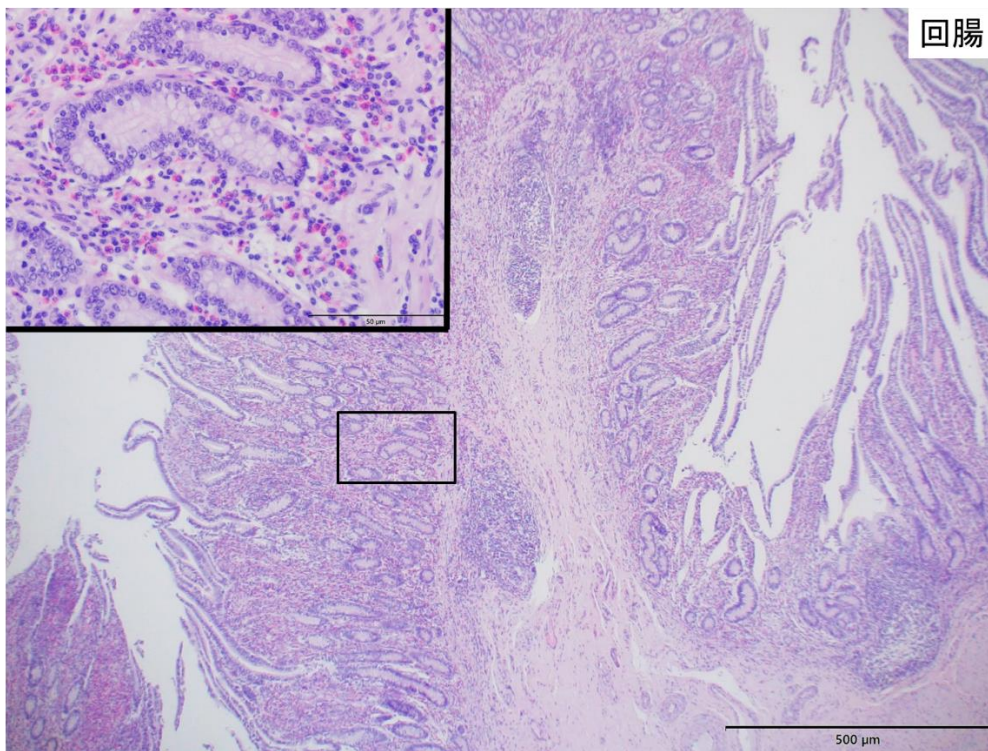


図5 回腸 (HE 染色)

粘膜固有層の重度のリンパ球及び好酸球浸潤

腸絨毛の萎縮、変性、壊死、粘膜固有層及び粘膜下組織の線維組織増生

3 細菌学的検査

各臓器から有意な菌は分離されず、ヨーネ病リアルタイム PCR 法についても全検体陰性であったためヨーネ病は否定された。

V まとめと考察

本症例では、血液生化学検査で好酸球割合の増加、BUN、Cre 及び iP の顕著な増加がみられ、病理組織学的検査で腎臓、十二指腸から直腸及び全身諸臓器で好酸球の浸潤が認められた。腎臓では尿細管腔及び集合管腔内に尿円柱がみられ、血液生化学検査の結果も併せ好酸球性腎炎による腎機能障害を呈していたと判断した。十二指腸から回腸にかけて粘膜固有層及び粘膜下組織で線維組織の増生がみられ、アザン染色により膠原線維が増生していたことを確認した。剖検時に認められたわらじ状の腸粘膜の肥厚は、膠原線維の増生によるものかつ好酸球性腸炎の慢性病変と推察した。また、発育不良の原因について、慢性的な好酸球性腸炎による栄養吸収不良と推察した。

牛では好酸球増多症候群の明確な診断基準がない。人の好酸球割合の正常値^{1) 6)}は0～8%、実数値は0～500 個/mm³、牛の好酸球割合の正常値²⁾は2～12%、実数値は100～1440 個/mm³であり、人と牛では正常値の差はあるが人の基準¹⁾と照合すると好酸球の実数値が500 個/mm³以上かつ好酸球増多により腎臓や腸管などの末梢組織の臓器障害を認めたことから、本症が疑われた。

好酸球増多症候群を引き起こす原因として、寄生虫、真菌及び薬剤のアレルギー、特発性などが挙げられる¹⁾⁴⁾が、給餌飼料の詳細な検索や骨髄の病理組織学的検査を実施していないため、本症例が好酸球性腎炎及び腸炎を発症し、好酸球増多症候群まで病態が進行した原因については不明であった。

好酸球性腸炎の生前診断について、血液検査で好酸球数の増加、糞便中の組織塊の塗抹標本でギムザ染色を実施し好酸球を認めたことから好酸球性腸炎と診断した症例の報告がある⁴⁾。今後、生前検査から好酸球増多症候群が疑われた場合、糞便中の組織塊及び腸管の生検材料を用いた病理組織学的検査による生前診断⁴⁾⁵⁾、鑑定殺時は骨髄の病理組織学的検査を実施するなど、本症を視野に入れて病性鑑定を実施することが重要である。

VI 参考文献

- 1) Peter Valent et al. (2012). Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. Sep;130(3):607-612.
- 2) 獣医内科学, 第2版, 文英堂出版, 付表2 臨床検査項目の基準範囲; 375-388
- 3) (一般社団法人) 日本ホルスタイン登録協会 ホルスタイン種雌牛の推奨発育値, https://hcaj.or.jp/wp-content/uploads/2022/08/hol_suisyou.pdf.
- 4) 佐藤ら (2017). 黒毛和種肥育牛におけるマイコトキシン中毒を併発した好酸球性腸炎を疑う1例, 日獣会誌, 70, 370-374.
- 5) Yasuo Fushimi et al (2015). Three cases of idiopathic eosinophilic enteritis

with chronic obstinate diarrhea in Japanese Black fattening cattle. *J Vet Med Sci.* Mar;77(3):337-40.

6) 東京大学 保健・健康推進本部 保健センター 血液検査, <https://www.hc.u-tokyo.ac.jp/checkupresult/explanation/cbc/>