

【資料】

難診断・難治性疾患の病性鑑定症例の解析と今後の研究課題

(1) 循環器疾患

猪 熊 壽

帯広畜産大学獣医学研究部門 臨床獣医学分野

帯広畜産大学では、大学周辺に飼育される動物のうち、難診断・難治性疾患に罹患して自家廃用またはNOSAI廃用となった家畜を生きた材料として大学に搬入し、教育および研究を実施している。平成13年に牛海綿状脳症（BSE）が発生した際には、24カ月齢以上の牛の解剖にはBSE検査が義務付けられたが、本学では学内にBSE検査実施施設を整備して、成牛を含む家畜の病性鑑定が可能であった。

著者が病畜受入を担当した平成18年4月以降、本年3月までの12年間に、外部から約1,100頭の生体（牛、馬、山羊、羊、豚）が搬入されて教育・研究に供された。その大部分は十勝管内の臨床獣医師を通じて本学に紹介されたものである。本稿では12年間のまとめとして、これまでに実施された牛の病性鑑定症例964頭の結果を解析するとともに、教育への効果、および臨床上解決すべき課題としてみてきたものについて説明する。

難診断・難治性疾患病性鑑定の流れ

搬入された難診断・難治性疾患病畜は、身体検査実施後、血液検査などの一般的検査の後、必要に応じて特殊検査（画像検査、生検、内分泌検査、病原検査等）により病態把握に努める。とくに、本学では教育学的観点から、基本的な身体検査と診断へのアプローチ（考え方）を重視している。また、心電心音図、超音波診断装置、X線撮影装置、内視鏡、CT撮影装置等の高度医療機器を活用して、客観的データの蓄積を行っている（図1）。多くの場合、搬入された症例は学生が担当し、各種データから病態と鑑別診断を考察した後、病理解剖により自らの考えを確認することになる。さらに、病理組織学的検査や病原学的検査結果等を総合的に考察して症例報告として取りまとめる。学生はその過程で多くを学ぶことになる。なお、病性鑑定結果は臨床獣医師にフィードバックするとともに、貴重な知見についてはできるだけ公表するよう努力している。



図1. 内視鏡を用いた肺炎症例の気管支肺胞洗浄液の回収。生前のデータを蓄積するために必要に応じて特殊検査を実施する。

教育への効果

搬入された動物は、共同獣医学課程5年次学生（北大・帯畜大合計約80名）を対象とした産業動物獣医療実習のうち、時期によっては病畜診断実習に供され、獣医学教育に有効活用されている。また、3～4年次の獣医病理学実習および4年次の獣医内科学実習の一部においても、病畜を用いた授業が実施されており、牛の身体検査、聴診および病態理解に利用されている。とくに、教育学的効果が大きいのは、学生自身に「触らせる」・「考えさせる」ことである。学生は担当症例について納得いくまで検査を行い、各種処置を行って反応を観察することが可能である。また、学生は結果を解釈して病態を自ら考えて所見を取りまとめ、文献調査も含めて考察したうえで、症例検討会において自らの症例を発表することになる。これらの一連の実習は学生の自主性を十分に引出すことができ教育効果が大きい（図2）。一部の症例については、学生が学会や研究会において発表するまでに至っている。



図2. 搬入された疾病動物の学生による自主的な検査。

研究成果と今後の課題

平成18年4月～30年3月の12年間に本学で病理解剖まで実施された牛の病畜は1,091頭であった。主な疾患部位としては、循環器系疾患が最も多く186頭(17.0%)、次いで血液疾患と神経系疾患がともに150頭(13.8%)であった。さらに、運動器疾患114頭(10.5%)、呼吸器疾患108頭(9.9%)、栄養不良・成長不良88頭(8.1%)、消化器疾患85頭(7.8%)、泌尿器系疾患65頭(6.0%)、皮膚疾患50頭(4.6%)、代謝性・中毒性疾患18頭(1.7%)、肝臓疾患6頭(0.6%)、その他、乳房、生殖器、眼の疾患が少数ずつ含まれた(表1)。

これらの中には、典型的な症例として、既に現地にて診断された後に提供いただいた症例、たとえば、心内膜炎、牛白血病、放線菌症、各種奇形などの症例も含まれるが、これら典型的な症例の場合、実習を通じて多くの学生に症例を供覧することで、大きな教育効果が得られる。

いっぽう難診断・難治性疾患症例は、いずれもまれな

表1. 搬入牛1091頭の疾患部位
(平成18年4月～30年3月)

循環器	186
神経	150
血液	150
運動器	114
呼吸器	108
栄養・成長不良	88
消化器	85
泌尿器	65
皮膚	50
代謝・中毒	18
肝臓	6
その他	71

疾患、あるいは一般的な疾患であっても非典型的な病態を伴う症例であった。これら現場レベルで確定診断が困難な症例を学内に搬入して、各種臨床検査および病理学的検査により病態解析を行い、知見を蓄積することで難診断疾患の診断法確立を目指すことが可能である。また、難治性疾患であっても、治療へのヒントを得ることができる。たとえば非典型的な牛白血病発症牛を摘発するバイオマーカーの検索、およびそれを利用した早期診断法開発などである。とくに、高度医療機器が利用できない現場においても確実に診断または予後判定ができる方法の開発が、今後の研究のひとつの方向性と思われる。

以下、疾患群毎にこれまでに経験した症例の解析から得られた研究成果と今後の研究課題を紹介したい。今回は、病性鑑定症例数の多い循環器疾患について概説する。

(1) 心内膜炎

牛の疣贅性心内膜炎は、発熱、心雑音、うっ血性心不全症状、慢性炎症像などの所見により容易に疑うことができる。しかし、心エコーなしでは疣贅物の証明が困難で確定診断に至ることが難しく、また、その臨床像には大きなバリエーションがあることがこれまでの症例解析から明らかになった。さらに、医学領域および小動物領域においては、血液からの細菌の検出を基本とした心内膜炎の診断基準が明確に定められており、産業動物領域においてもエビデンスの検出に基づいた診断基準の確立が求められる。近年の分子生物学的手法の発展により、心内膜炎の原因として培養困難な細菌の関与も疑われている。これら新規病原体の臨床的意義を明らかにすることも課題であり、微生物学分野との共同研究が必須である。

【関連する文献】

- ・ 滄木孝弘ほか：細菌性心内膜炎を併発した心室中隔欠損の乳育成牛の1例、北獣会誌、53、539-541 (2009)
- ・ 出口祐一郎ほか：溶血性貧血を呈した疣贅性心内膜炎の育成牛の1症例、北獣会誌、54、147-149 (2010)
- ・ 猪熊 壽ほか：肺動脈弁の疣贅性心内膜炎を併発した心室中隔欠損のホルスタイン種育成牛の1症例、北獣会誌、57、552-554 (2013)
- ・ 岩上慎哉ほか：心内膜炎の併発がみられた心室中隔欠損のホルスタイン種成乳牛の1症例、北獣会誌、58、119-122 (2014)
- ・ 猪熊 壽ほか：多発性乳房膿瘍に罹患したホルスタイン種乳牛でみられた左心系心内膜炎の1症例、北獣会誌、58、600-604 (2014)
- ・ 高垣勝仁ほか：心室中隔欠損のホルスタイン種成牛に

みられた多発性疣贅性心内膜炎の1症例、北獣会誌、59、224-228 (2015)

- ・小島由夏ほか：三尖弁に大型疣贅物を形成したホルスタイン種乳牛成牛の1症例、北獣会誌、9、549-552 (2015)
- ・上坂花鈴ほか：左右房室弁の疣贅性心内膜炎を認めたホルスタイン種乳牛の1症例、北獣会誌、60、89-92 (2016)

(2) 心膜炎および類似疾患

心膜炎は、うっ血性心不全症状のほか、炎症像の存在と心エコーによる心嚢水およびフィブリン沈着を証明することで診断可能である。しかし、現場では必ずしも心エコー検査を実施することができない。心膜炎疑い症例のこれまでの解析から、特発性心嚢血腫が相当数存在することが明らかになった。特発性心嚢血腫は心嚢液抜去により治癒する可能性のある疾患であり、心膜炎との鑑別は重要となる。また、まれではあるが予後不良な心膜由来悪性中皮腫の症例も報告されている。これらの疾患を確実に鑑別診断するためのマーカーを見出すことが課題と思われる。

[関連する文献]

- ・山川和宏ほか：血様胸水と心嚢水貯留を認めた乳牛の1例、北獣会誌、53、319-321 (2009)
- ・山川和宏ほか：片側性胸水と血様心嚢水貯留を認めた乳牛の1症例、日獣会誌、62、49-51 (2009)
- ・竹内俊彦ほか：血様心嚢水の高度貯留による循環障害がみられた乳牛の1例、北獣会誌、54、692-694 (2010)
- ・松山雄喜ほか：ホルスタイン乳牛にみられた血様心嚢水貯留の1症例、北獣会誌、55、176-178 (2011)
- ・猪熊 壽ほか：血様心嚢水貯留8症例の臨床および臨床病理学的検査所見、日獣会誌、65、436-439 (2012)
- ・高橋英二ほか：胸部拍水音により心膜炎を疑診した化膿性気管支肺炎の1症例、北獣会誌、59、12-15 (2015)
- ・大島徹治ほか：ホルスタイン種乳牛にみられた特発性心嚢血腫の1症例、日獣会誌、70、787-791 (2017)
- ・Suzuki H. et al: Pericardial mesothelioma with severe congestive heart failure in a Holstein cow, *Jpn J Vet Res*, 65, 167-172 (2017)
- ・大久保咲希ほか：心膜炎および心内膜炎を併発したホルスタイン種乳牛の間質性肺気腫の1症例、北獣会誌、62、103-106 (2018)

(3) 心筋症

牛の心筋症といえばほとんどが拡張型心筋症であり、特定の種雄牛に関連する遺伝病であるとされている。最

近では典型的な拡張型心筋症に遭遇することは非常にまれである。しかし、本学では心室腔拡張を伴わない心筋症症例に複数遭遇している。これは、うっ血性心不全を呈する比較的若い牛にみられるもので、心臓の形態学的な変化を伴わないため心エコーで診断することが困難であり、その診断には病理学的検索を必要とする。遺伝的素因を疑わせる所見もあるものの、症例数が少ないため具体的な解析に至っていない。今後、さらに症例数を蓄積して、その病因と病態を明らかにすることが課題である。

[関連する文献]

- ・野口暁子ほか：ホルスタイン種乳牛にみられた心室拡張を伴わない心筋症の1症例、北獣会誌、53、111-113 (2009)
- ・松本高太郎ほか：心室腔の拡張を伴わない心筋症のホルスタイン種乳牛の1症例、北獣会誌、54、617-620 (2010)
- ・池川晃世ほか：心室腔拡張と心室壁非薄化を伴わないホルスタイン種乳牛の心筋症の1症例、北獣会誌、58、433-435 (2014)
- ・三浦沙織ほか：ホルスタイン種育成牛にみられた舌筋および横隔膜筋の変性を伴う心筋症の1症例、獣畜新報、67、445-448 (2014)

(3) 心奇形

心奇形は一般に子牛に多くみられる疾患である。実際、心室中隔欠損および心房中隔欠損は虚弱や成長不良子牛、または偶発的に心雑音が摘発された子牛の症例に多く認められている。とくに、心室中隔欠損は牛に最も多発する心奇形のひとつであるが、生時から心不全症状を発現するものから、成長後に症状を発現するもの、あるいは別の疾患で死亡した際に偶発的に心室中隔欠損が見つかるものまで、その病態には非常に大きなバリエーションがある。この病態の違いが何に由来するものかを解明し、予後決定因子を見つけることが課題と考えられる。また、心室中隔欠損は先天異常のひとつであるため、遺伝的要因の関与が予想されるものの、その病態発現には複数の遺伝子異常が関わっていると考えられており、その解明は容易ではない。また、育成牛や成牛で心雑音が聴取された場合には、鑑別診断リストにおける心奇形の優先順位が低く、さらに心臓のリモデリングの影響で、教科書に記載されているような典型的な心雑音が聴取されないことも多い。成牛の心エコーは難易度が高いため、成牛の心奇形の簡易診断法の開発も望まれる。その他、完全大血管転位、両大血管右室起始、ファロー五徴症、頸部

心臓逸所症、腹膜心膜横隔膜ヘルニア等、まれな循環器系の奇形にも遭遇しているが、これらは一般的に病態が重篤であり生存不能である。

[関連する文献]

- ・青木大介ほか：分娩後5カ月以上経過して症状を発現した心室中隔欠損の乳牛の2例、北獣会誌、52、219-221 (2008)
- ・滄木孝弘ほか：細菌性心内膜炎を併発した心室中隔欠損の乳育成牛の1例、北獣会誌、53、539-541 (2009)
- ・猪熊 壽ほか：黒毛和種子牛にみられた頸部心臓逸所症の1症例、北獣会誌、55、218-220 (2011)
- ・齋藤 亨ほか：ホルスタイン子牛にみられたファロー五徴極型の1症例、北獣会誌、56、83-85 (2012)
- ・小嶋由夏ほか：ホルスタイン種子牛にみられた大動脈走行異常の1症例、北獣会誌、57、2-4 (2013)
- ・猪熊 壽ほか：肺動脈弁の疣贅性心内膜炎を併発した心室中隔欠損のホルスタイン種育成牛の1症例、北獣会誌、57、552-554 (2013)
- ・岩上慎哉ほか：心内膜炎の併発がみられた心室中隔欠損のホルスタイン種成乳牛の1症例、北獣会誌、58、119-122 (2014)
- ・高垣勝仁ほか：心室中隔欠損のホルスタイン種成牛にみられた多発性疣贅性心内膜炎の1症例、北獣会誌、59、224-228 (2015)
- ・齋藤 亨ほか：ホルスタイン種子牛にみられた大動脈弁下型両大血管右室起始症の1症例、北獣会誌、57、122-125 (2013)
- ・三浦沙織ほか：複合心奇形を併発した先天性腹膜心膜横隔膜ヘルニアのホルスタイン種子牛の1症例、北獣会誌、58、2-4 (2014)
- ・角田浩之ほか：ホルスタイン種搾乳牛にみられた心室中隔欠損の1症例、北獣会誌、59、503-507 (2015)
- ・佐々木広美ほか：完全大血管転位が認められたホルスタイン種子牛の1症例、北獣会誌、60、284-286 (2016)
- ・菊地智景ほか：ホルスタイン種子牛にみられた肺動脈弁下型両大血管右室起始症の1症例、北獣会誌、61、69-72 (2017)
- ・河野友美ほか：心室中隔欠損を認めた12カ月齢以上のホルスタイン種乳牛9症例の臨床および病理学的特徴、北獣会誌、62、6-8 (2018)

(4) その他心不全

心臓以外の原因、たとえば血栓症、動静脈瘻、心臓外の腫瘍・腫瘤などによりうっ血性心不全が発現することがあり、その鑑別診断には注意を要することが明らかとなった。

[関連する文献]

- ・猪熊 壽ほか：右心房内に血栓を認めた後大静脈血栓症の育成牛の1症例、日獣会誌、62、376-378 (2009)
- ・嘉陽静香ほか：腕頭動脈-前大静脈動静脈瘻によりうっ血性心不全を呈したホルスタイン種成牛の1症例、産業動物臨床医誌、4、160-162 (2013)
- ・池川晃世ほか：頸部腫瘍により前大静脈症候群を呈したホルスタイン種乳牛の1症例、獣畜新報、67、193-196 (2014)
- ・竹内俊彦ほか：心房細動を伴ううっ血性心不全を呈したホルスタイン種乳牛の1症例、北獣会誌、58、544-547 (2014)
- ・秋山奈緒ほか：うっ血性心不全を呈したホルスタイン種乳牛にみられた巨大肺膿瘍、北獣会誌、62、37-39 (2018)