

牛ウイルス性下痢ウイルス感染に関連するミエリン形成不全により 先天性小脳症状を呈したホルスタイン種子牛の5症例

猪熊 壽^{1)†} 小嶋由夏¹⁾ 千葉史織²⁾
古林与志安²⁾ 高垣勝仁³⁾

1) 帯広畜産大学 臨床獣医学研究部門 2) 帯広畜産大学 基礎獣医学研究部門
3) 十勝農業共済組合

(2012年12月26日受付・2013年3月31日受理)

要 約 2011年12月～2012年3月に十勝管内の1牧場から神経症状を呈するホルスタイン種新生子牛5頭が帯広畜産大学に搬入された。いずれの症例も振戦、起立不能ないし難渋、開脚姿勢、歩様蹠踉、企図振戦などの神経症状を呈しており、生前には小脳病変が疑われた。血液および生化学検査では低ガンマグロブリン血症および低コレステロール血症が認められた他は、顕著な異常はみられなかった。安楽殺後または死亡後の病理解剖では、いずれの症例においても白質硬化がみられたが、小脳低形成などの肉眼的形態異常は認められなかった。病理組織学的検索では、広範な中枢神経領域の白質におけるミエリン形成不全とアストログリアの増殖が共通所見として認められた。血液を材料としたRT-PCR検査により牛ウイルス性下痢ウイルス (BVDV) を検索したところ、すべての症例からBVDV-1型遺伝子が検出され、2症例からはBVDVウイルスも分離された。本症例群でみられた先天性小脳症状は、胎子期のBVDV感染の症状としては稀なミエリン形成不全により生じた可能性が高いと考えられた。

——キーワード：牛ウイルス性下痢ウイルス (BVDV)、小脳症状、白質硬化、ミエリン形成不全

.....産業動物臨床医誌 4(1): 25-29, 2013

1. はじめに

牛ウイルス性下痢ウイルス (BVDV) が妊娠牛に感染した場合には、胚の死亡や流産・死産のほか、感染時期によっては、子牛の先天異常あるいは持続感染牛の娩出等、多様な病態を引き起こす [1-5]。BVDV感染に関連する子牛の先天異常としては、主に小脳低形成を中心とした肉眼的異常を認める症例が報告されている [3]。今回、北海道内の1牧場において、出生直後から小脳病変を示唆する神経症状を呈するホルスタイン子牛が複数発生し、病性鑑定の結果、小脳低形成などの肉眼的異常は認めなかったものの、組織学的にBVDV感染に関連するミエリン形成不全が確認された事例に遭遇したので、その概要を報告する。

2. 症 例

症例は2011年12月～2012年3月に難診断病畜として十

勝管内の1牧場から帯広畜産大学に搬入されたホルスタイン種子牛5頭である。搬入時の症例は4～7日齢で、症例1と3は雌、症例2, 4, 5は雄であった。いずれの症例も、臨床症状として生時より、起立不能(症例1, 3)または起立難渋(症例2, 4, 5)、全身の震え(症例1, 2, 3)、頭部振戦(症例1)、開脚姿勢・歩様蹠踉・測定過大(症例2, 4, 5)、企図振戦(症例4, 5)、眼振(症例1, 3)等の神経症状が認められた(表1および図1)。

神経学的検査では、いずれの症例も脊髄反射には異常を認めなかったが、対光反射減弱(症例3)、眼瞼反射減弱(症例3)、威嚇まばたき反応消失(症例2, 3)、音響耳介反射消失(症例3)、舌運動および吸引反射の減弱(症例1, 3)がみられた(表2)。

なお、血液および生化学検査では低ガンマグロブリン血症および低コレステロール血症が共通して認められたほかは、顕著な異常はみられなかった。

† 連絡責任者：猪熊 壽(帯広畜産大学 臨床獣医学研究部門)
〒080-8555 帯広市稲田町西2線11 ☎/FAX 0155-49-5370
E-mail: inokuma@obihiro.ac.jp

表 1. 症例 1～5 にみられた神経症状

| | 症例 1 | 症例 2 | 症例 3 | 症例 4 | 症例 5 |
|---------|------|------|------|------|------|
| 搬入時日齢 | 5 | 7 | 4 | 7 | 6 |
| 起立不能 | + | - | + | - | - |
| 起立難渋 | NE | + | NE | + | + |
| 全身の震え | + | + | + | - | - |
| 頭部振戦 | + | - | - | - | - |
| 起立時開脚姿勢 | NE | + | NE | + | + |
| 歩様蹠踉 | NE | + | NE | + | + |
| 企図振戦 | NE | - | NE | + | + |
| 測定過大 | NE | + | NE | + | + |
| 四肢緊張 | NE | - | + | - | - |
| 眼振 | + | - | + | - | - |
| 哺乳困難 | + | - | + | - | - |

NE：起立しないため評価できず，＋：症状あり，－：症状なし

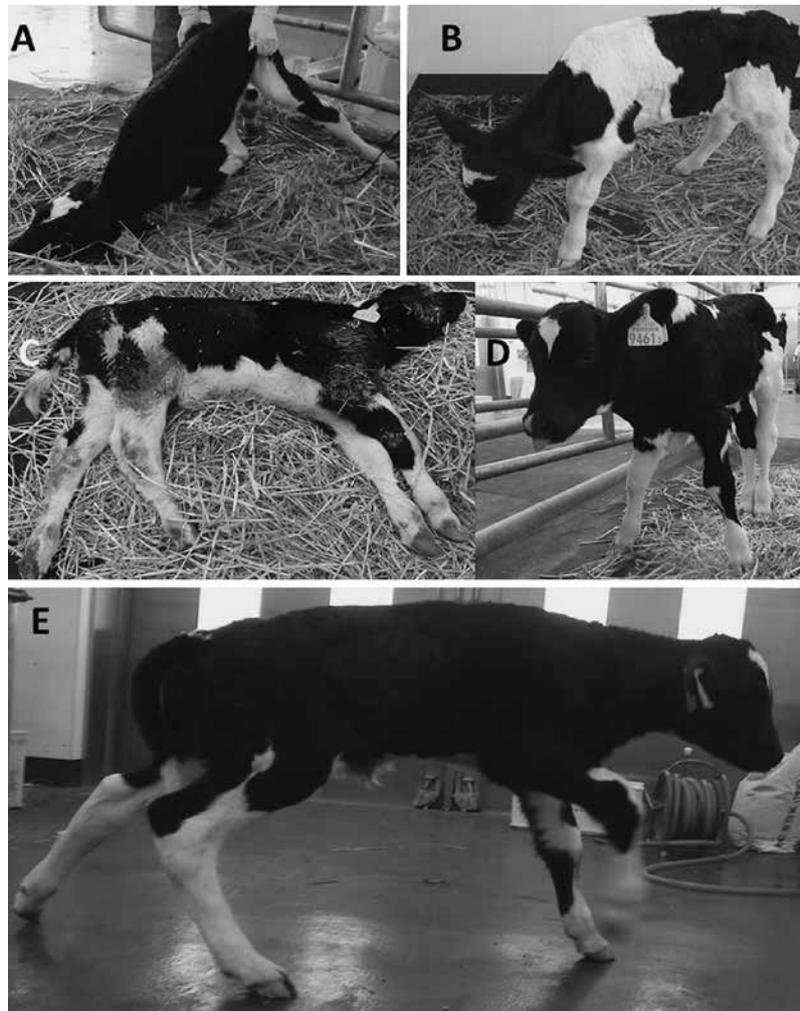


図 1. 症例 1～5 の外観。(A) 症例 1 は介助しても起立不能で、全身の震え、頭部振戦および眼振がみられた。(B) 症例 2 は介助により起立可能であったが、開脚姿勢をとり、歩様蹠踉および測定過大がみられた。(C) 症例 3 は起立不能で四肢を突っ張り、全身の震えおよび眼振が認められた。哺乳も全く困難であり、6 日齢時に死亡した。(D) 症例 4 は比較的軽度の症状で、よろけながらも自力起立可能であり、歩行も可能であったが、開脚姿勢、測定過大および企図振戦が認められた。(E) 症例 5 もよろけながらも自力起立可能であったが、静止時に開脚姿勢を呈し、歩様時には測定過大および企図振戦がみられた。

表2. 症例1～5の脳神経検査所見

| | 症例1 | 症例2 | 症例3 | 症例4 | 症例5 |
|--------|-----|-----|---------|-----|-----|
| 対光反射 | ++ | ++ | + | ++ | ++ |
| 眼瞼反射 | ++ | ++ | 左±, 右++ | ++ | ++ |
| 威嚇瞬き反応 | ++ | - | - | ++ | + |
| 音響耳介反射 | ++ | ++ | - | ++ | ++ |
| 舌運動 | ± | ++ | + | ++ | ++ |
| 吸引反射 | ± | ++ | ± | ++ | ++ |

- : なし, ± : とても弱い, + : 弱い, ++ : 正常

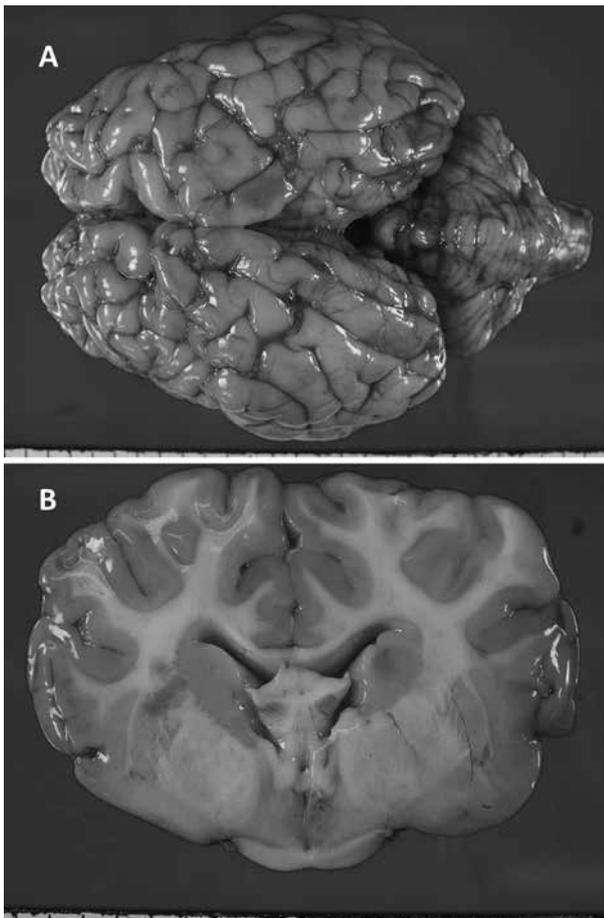


図2. いずれの症例も小脳低形成は無く、白質硬化が唯一の肉眼所見であった。症例1の (A) 脳背側像および (B) 小脳割面。

各症例の安楽殺後または死亡後 (症例3のみ死亡) の病理解剖では、いずれの症例においても小脳低形成などの肉眼的形態異常は認められなかったが、全ての症例で中枢神経系全般にわたる白質硬化が認められた (図2)。 ippō, 病理組織学的検索では、広範な中枢神経領域の白質におけるミエリン形成不全とアストログリアの増殖が共通所見として認められた (図3)。

さらに、病原学的検査として、末梢血を材料としたRT-PCRおよび遺伝子解析検査によりBVDV感染を検索

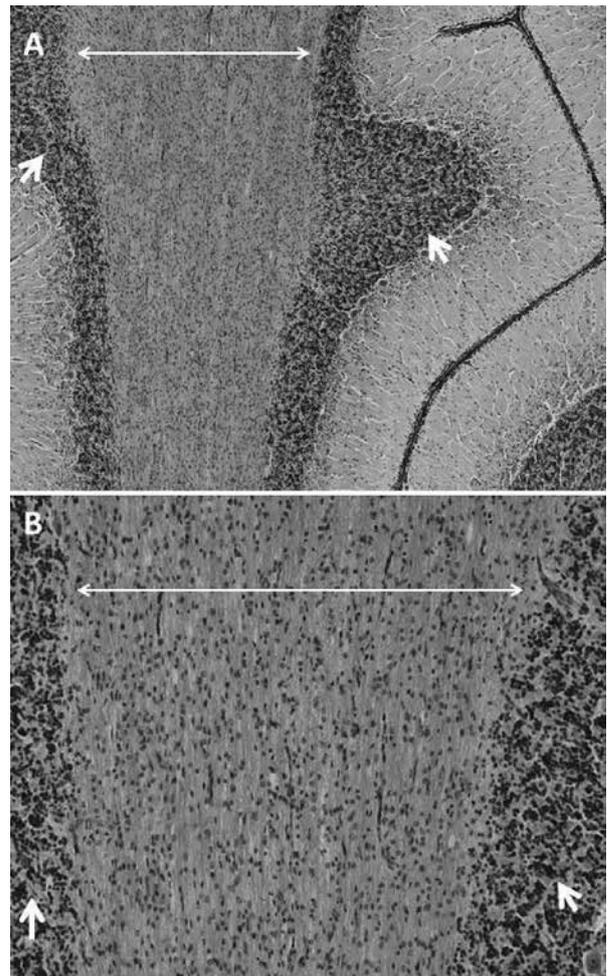


図3. 症例1の小脳虫部病理組織所見HE染色像 (x40 (A) およびx100 (B)). ミエリン密度の減少 (両矢印) およびアストログリアの増殖 (矢印) が認められる。

したところ、全ての症例からBVDV-1型遺伝子が検出された。なお、症例2と3からはウイルスも分離された (十勝家畜保健衛生所に依頼)。また、中和試験 (症例1-3 : 十勝家畜保健衛生所に依頼) または蛍光抗体法 (症例4および5 : BVDV FA substrate slide (VMRD, WA, USA)) により、各症例の抗BVDV-1型抗体保有状況を検索したところ、症例3は陰性であったが、他の症

例は陽性を示した（抗体価；症例1：2048倍，症例2：4倍，症例4および5：4倍以上）。

3. 考察

本事例における5症例では、いずれも生前に起立不能ないし起立難渋，全身または頭部振線，開脚姿勢または歩様蹠踉，測定過大または企図振戦，眼振といった臨床症状から考慮して，小脳を中心とした病変の存在が予想された[6]。牛における先天性小脳異常の鑑別診断には，大孔ヘルニアやアーノルド・キアリ奇形などの頭蓋骨の形成異常，小脳皮質変性，およびBVDVやアカバナウイルスなどのウイルス感染による中枢神経の形成異常があげられるが，なかでもBVDV感染による小脳低形成はよくみられる疾患である[1, 3, 7]。また，舌運動・嚥下不良あるいは吸引不良，また，対光反射と眼瞼反射の減弱，および耳介音響反射消失といった脳神経検査所見より，症例によっては脳幹部病変の存在も考えられた[6]。

病理解剖検査では中枢神経系全般にわたる白質硬化所見以外は，肉眼的な異常が認められず，その原因が明らかにならなかった。しかし，病理組織学的検索により，すべての症例において，小脳を含む広範な中枢神経白質のミエリン形成不全およびアストログリア増殖が確認され，また，病原学的検索によりBVDV-1型遺伝子が検出された。このため，本症例群に共通してみられた小脳病変を示唆する神経症状は，胎子期のBVDV感染によるミエリン形成不全により生じた可能性が高いと考えられた。胎生期のウイルス感染以外のミエリン形成不全の原因としては，ヒトではミエリン形成に関与する遺伝子の異常が報告されている[8]。なお，中枢神経の白質硬化は，組織学的に認められたアストログリア増殖によるものと考えられる。

胎子期のBVDV感染においては，一般に胎齢125～180日の感染で先天異常が生じるとされている[1]。また，認められる先天異常としては，小脳形成不全，小眼球症などの肉眼的異常を伴うものが一般的である[1, 3]。今回の症例群で観察されたミエリン形成不全も，先天異常のひとつとして成書には一般的に記載されているが，実際の発生は稀である[3]。

いっぽう，子牛がBVDV持続感染牛となるのは，胎齢125日未満での感染である[8]。本症例群では，出生後間もない時期にBVDV陽性を示したことから，いずれの症例も胎子期の感染による持続感染牛である可能性が高いと思われる。なお，BVDV持続感染牛では一般にウイルス陽性かつ抗体陰性であるが[4]，本症例群では5頭中4頭から抗BVDV抗体が検出された。これは抗体陽性を呈した4頭がいずれも初乳を摂取していたことに起因するものと考えられた。今回の5症例は，中枢神経系の

先天異常を呈し，かつBVDV遺伝子が検出されたことから，胎子のウイルスへの暴露時期は，境界領域である胎齢125日前後と考えられた。感染BVDV株の病原性の違いにより，子牛に発現する中枢神経異常の種類に違いが生じる可能性があると考えられている[3, 9]。今後は，分離されたウイルスの性状解析を進め，既知株との比較検討が必要と思われる。

当該牧場における追加検査により，症例の母牛はいずれもRT-PCR検査でBVDV陰性であることが明らかとなった。母牛の抗BVDV抗体についての検索は実施しておらず，母牛へのBVDV感染の確認および感染経路は不明であるが，当該牧場への導入牛等による一過性のBVDV感染が妊娠牛に生じた可能性が考えられた。当該牧場では，本事例の発生以降，予防対策としてバルク乳を用いたRT-PCR検査を定期的の実施することにより，BVDV感染のモニターおよび陽性牛の摘発淘汰を実施している。

4. 謝辞

病原学的検査の一部を実施いただいた十勝家畜保健衛生所の先生方に深謝いたします。

5. 引用文献

1. 田島誉士：牛ウイルス性下痢ウイルス感染症，日獣会誌，65, 111-117 (2012)
2. 田島誉士：牛ウイルス性下痢・粘膜病，動物の感染症，明石博臣他編，3版，95-96，近代出版 (2011)
3. De Lahunta A, Divers TJ：Nuerologic diseases, Rebhun's Diseases of Dairy Cattle, Divers TJ, Peek SF eds., 2nd ed., 504-560 (2008)
4. Barker JC：The clinical manifestation of bovine diarrhea infections, Vet Clin North Am Food Anim Pract, 32, 425-445 (1995)
5. Grooms DL：Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhea virus, Vet Clin Food Anim Pract, 20, 5-19 (2004)
6. Taylor SM：Lesion localization and the neurologic examination, Small Animal Internal Medicine, Nelson RW, Couto CG eds., 4th ed., 983-1006 (2009)
7. 猪熊 壽，他：子牛の先天性中枢神経形成異常，臨床獣医，29(8), 52-56 (2011)
8. 井上 健，他：先天性大脳白質形成不全症－Pelizaeus－Merzbacher病とその類縁疾患，脳と発達，43, 435-442 (2011)
9. Porter BF, et al.：Hypomyelination associated with bovine viral diarrhea virus type 2 infection in a calf. Vet Pathol, 47, 658-663 (2010)

Congenital cerebellar hypoplasia signs caused by hypomyelination related to bovine viral diarrhoea virus infection in five Holstein calves

H.Inokuma^{1)†}, Y. Kojima¹⁾, S. Chiba²⁾, Y. Kobayashi²⁾, K. Takagaki³⁾

1) Department of Clinical Veterinary Medicine and 2) Department of Basic Veterinary Medicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, 3) Tokachi Agricultural Mutual Aid Association

ABSTRACT Five newborn Holstein calves with neurologic signs were presented to the Animal Medical Center at Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine between December 2011 and March 2012. All the calves were born in a farm in Tokachi District, Hokkaido. These calves showed neurological signs such as tremor, ataxia or difficulties in standing up, wide stance and intention tremors that suggested cerebellar anomaly. Hematological and the biochemical profiles did not show remarkable abnormalities except for low gamma globulinemia and hypocholesterolemia. Postmortem examination revealed leukodystrophy in the central nervous system (CNS), but macroscopic abnormalities such as cerebellar dysplasia were not observed in any case. Common histopathological findings were hypomyelination in the white matter across the CNS and astroglial growth. The gene segments of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) type-1 were detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction from blood samples of all 5 cases. BVDV was also isolated from the blood of 2 of the cases. These results suggest that the cerebellar signs observed in the present cases were due to hypomyelination, a rare symptom of the BVDV prenatal infection.

—**Key Words** : bovine viral diarrhoea virus (BVDV), cerebellum signs, hypomyelination, sclerosis of white matter

† *Correspondence to: Hisashi Inokuma (Department of Clinical Veterinary Medicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine)
Inada, Obihiro, Hokkaido, 080-8555, Japan
TEL/FAX +81-155-49-5370 E-mail : inokuma@obihiro.ac.jp*

.....Jpn. J. Large Anim. Clin. 4(1): 25-29, 2013