

子牛の潜在性臍帯炎に起因する肝病変の 病理組織学的検索

木村久美子^{1)†} 中村拓也^{1),2)} 上垣華穂^{1),3)} 星野尾歌織¹⁾
尾澤知美¹⁾ 谷村信彦¹⁾

1) 国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門
(〒305-0856 つくば市観音台3-1-5)

2) 茨城県県北家畜保健衛生所 (〒310-0002 水戸市中河内町966-1)

3) 北海道網走家畜保健衛生所 (〒090-0008 北見市大正323-5)

(2019年6月25日受付・2019年9月5日受理)

要 約

子牛の臍帯炎は出生時あるいは出生直後の臍帯感染に起因し、全身感染につながる重要な疾患である。導入した9頭の2カ月齢子牛のうち、2頭において潜在性臍静脈炎がみられたので、概要を報告する。症例1は、導入時より左手根関節が腫脹していた。症例2に、外貌の異常はみられなかった。病理解剖では症例1、2ともに臍静脈が直径2から3cmに拡大し、内腔に膿が貯留していた。症例1では肝左葉を中心に直径3cm以下の膿瘍が密発し、右肩部皮下及び大脳頭頂葉にも単在していた。一方、症例2では肝左葉の高度萎縮及び三つ組における細動脈の過形成が観察された。免疫組織化学的検査では、2症例の臍静脈に *Trueperella pyogenes* 抗原が検出された。症例1は臍帯炎由来の敗血症であり、症例2は線維化により拡大した臍静脈による肝内門脈の圧迫で生じた血行障害に起因する左葉の高度萎縮と考えられた。——キーワード：肝病変、子牛の臍帯炎、病理学的解析。

-----日獣会誌 73, 96~100 (2020)

牛の胎子期における臍帯は、臍静脈、臍動脈及び尿管から構成され、出生時に臍帯が切断されると、それぞれが退化し、肝円索、膀胱円索及び尿管管索になる。子牛の臍帯炎は、腹腔外の臍帯炎及び腹腔内の遺残臍帯炎の総称であり、遺残臍帯の炎症は臍静脈炎、臍動脈炎及び尿管管炎がある [1]。臍帯の病変は、出生時あるいは出生後すぐに明らかに認められる場合もあるが、生後数週間を経てから明らかになることもある [2]。

臍帯は細菌感染の門戸となり、急性あるいは慢性の敗血症を引き起こすことがある。慢性感染では全身への感染はみられるものの、数カ月間不顕性となる場合もある [2]。また、全身感染が認められなくても、発育不良を引き起こすことから、重要な疾病である。これら不顕性の牛の臍帯炎の診断には超音波診断が非常に有用で [1, 3]、診断後は外科的治療により回復がみこまれる症例も多い [4] にもかかわらず、その病変について病理学的に検討を行った報告は少ない。

今回、牛呼吸器病症候群感染試験のために導入した9

頭の子牛のうち2頭において、感染試験とは関連がなく、病態の異なる臍静脈炎がみられたので病理学的に詳細な検討を行った。

材料及び方法

症例：症例1及び2は、ともに2カ月齢のホルスタイン種、雄である。導入時に、症例1（導入時2カ月齢）では左手根関節の腫脹がみられた。症例2（導入時1カ月齢）に外貌の異常は観察されなかった。2頭に共通して、輸送ストレスによる軟便及び感染試験による一過性の発熱がみられた。牛呼吸器症候群感染モデル作出のために、症例1には剖検の7日前に牛ウイルス性下痢ウイルス (BVDV) 1a を、3日前に *Pasteurella (P.) multocida* A:3 を気管支内接種し、症例2には剖検の7日前に BVDV 1a を気管支内接種した。症例1では BVDV 接種後に一度 40.0℃ の発熱がみられたが、症例2では臨床症状に顕著な変化はみられなかった。なお、感染試験は国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門

† 連絡責任者：木村久美子（国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門）

〒305-0856 つくば市観音台3-1-5 ☎029-838-7713 FAX 029-838-7880 E-mail: kumita@affrc.go.jp

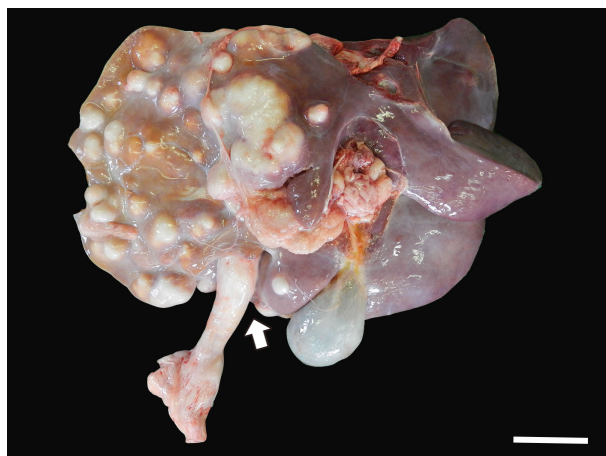


図1 症例1の肝臓
 臍静脈(矢印)が拡大し、肝左葉を中心に膿瘍が密発している (Bar=5cm).

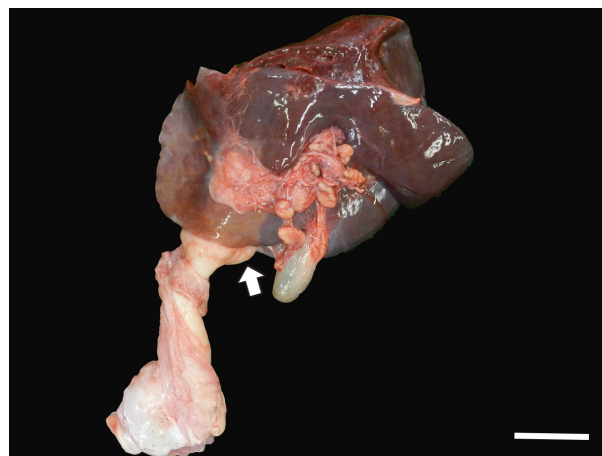


図2 症例2の肝臓
 臍静脈(矢印)が拡大し、肝左葉は高度に萎縮している (Bar=5cm).

(農研機構動衛研)の動物実験等実施規定に基づいて実施した。

病理学的検査: 全身諸臓器を採材し、10%中性緩衝ホルマリンで固定した後、常法に従ってパラフィン包埋し、HE染色及び家兎抗 *Trueperella* (*T.*) *pyogenes* 血清(農研機構動衛研, 茨城)、家兎抗 *P. multocida* 血清(農研機構動衛研, 茨城)を用いて、ポリマー法により免疫組織化学的検索を行った。症例2については、肝各葉の小葉30個について中心静脈から三つ組までの長さを測定し、平均値を求めた。また、症例1及び同月齢の牛6頭(症例3~8)の肝左葉について同様に測定し、それぞれの平均値の比較を行った。

細菌学的検査: 症例1の肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、脳、扁桃及び関節液、症例2の肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、脳及び扁桃について、分離培養を行い、観察されたコロニーは16S rRNAの遺伝子解析により菌種の同定を行った。

成 績

病理解剖学的検査: 症例1については、肝臓では左葉を中心に径3cm以下の膿瘍が密発し、一部は癒合して不整形を呈していた。肝門部から臍につながる臍静脈が遺残し、血管壁の肥厚により、その径は約2cmに拡大していた(図1)。静脈腔には膿が貯留していた。膿瘍は右肩部皮下及び大脳頭頂葉にも単在して認められた。腫脹がみられた左手根関節の関節液は混濁し、関節包は肥厚していた。*P. multocida* を接種した左肺前葉後部には限局性の肺炎がみられ、左肺後葉との癒着が観察された。

症例2については、肝左葉が高度に萎縮していた。肝門部から臍につながる臍静脈が遺残し、血管壁の肥厚及び内腔の拡張により、その径は約2.5から3cmに拡大

していた(図2)。静脈腔には膿が貯留していたが、門脈左枝との連絡は認められなかった。また、門脈左枝の内腔径は約2mmと細く、静脈管の遺残は認められなかった。肺及びその他の臓器に著変は認められなかった。

病理組織学的検査: 症例1については、肝臓は左葉を中心に膿瘍が多数認められ、1個ないし数個の膿瘍が線維性結合組織によって被包化されていた(図3)。膿瘍周囲の肝細胞は萎縮し、類洞に好中球やマクロファージが充満していた。血管周囲及びグリソン鞘にも軽度の好中球・マクロファージ浸潤がみられた。肩部皮下及び大脳頭頂葉にも同様の被包化膿瘍が観察された。臍静脈は内腔に好中球及びマクロファージが充満し、内皮は消失していた。静脈壁は線維化により肥厚し、血管新生も確認された。左手根関節では滑膜細胞が乳頭状に増殖し、上皮細胞の立方化及び滑膜腔に線維素の析出が観察された。肺は、左肺前葉後部及び左肺後葉に限局性の壊死性化膿性線維素性気管支肺炎が観察された。また、全葉にわたり小肉芽腫が散見された。

症例2については、肝左葉では小葉構造の萎縮が観察され、小葉間結合組織の軽度線維化、肝三つ組における細動脈の過形成が認められた(図5, 6)。左葉の小葉の大きさ(中心静脈から三つ組までの長さ)は、本症例の他の葉あるいは同一月齢の牛の肝左葉に比べて明らかに小さかった(図7)。臍静脈臍部及び臍静脈と門脈左枝の合流部は線維性結合組織が増殖し、閉塞していた。管腔には好中球残渣が少量存在し、内皮細胞は消失していた。管壁には好中球やマクロファージの浸潤が高度に認められた。周囲は高度に線維化し、管壁は肥厚していた。その他の臓器に著変は認められなかった。

免疫組織化学的検査: 症例1については、抗 *T. pyogenes* 家兎血清に対する陽性抗原が肝臓(図4)及び

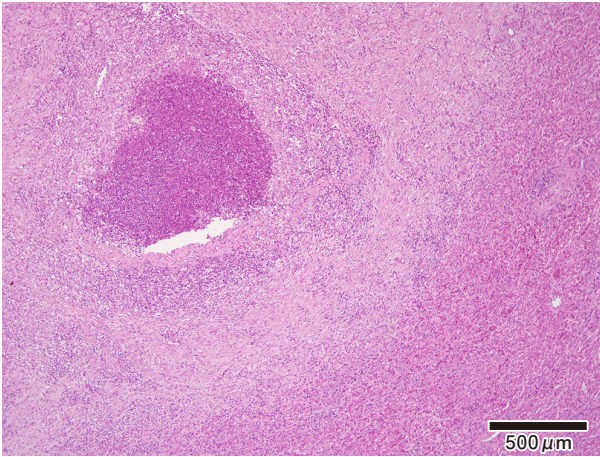


図3 症例1の肝臓
膿瘍辺縁には線維性結合組織の増生が観察される (HE染色 Bar=500μm).

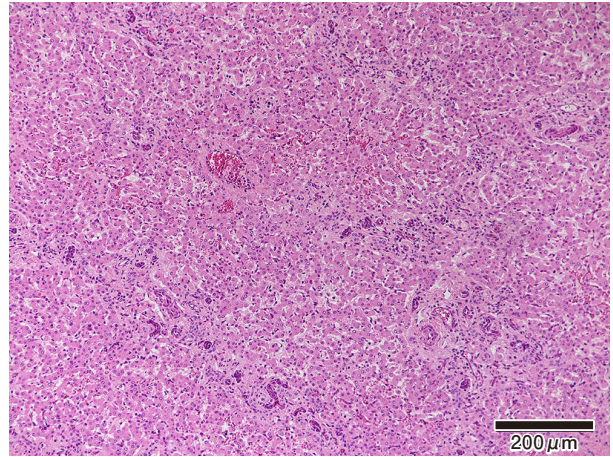


図5 症例2の肝臓
小葉構造は小さく、小葉間結合組織の線維化がみられる (HE染色 Bar=200μm)

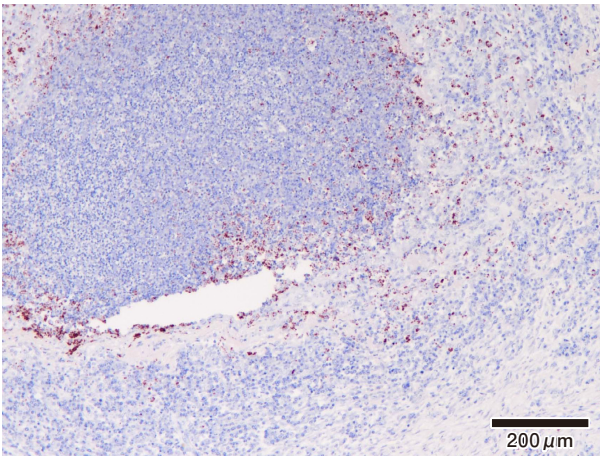


図4 症例1の肝臓
膿瘍に一致して *T. pyogenes* 抗原が多数認められる (免疫組織化学 Bar=200μm).

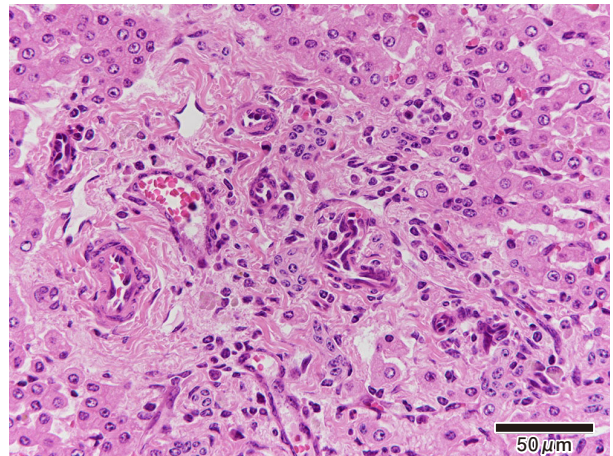


図6 症例2の肝臓
三つ組では細動脈の過形成が認められる (HE染色 Bar=50μm)

大脳頭頂葉の膿瘍及び炎症像に一致して観察された。臍静脈では、管腔内の菌塊に一致して陽性反応がみられた。肩部皮下膿瘍及び手根関節に *T. pyogenes* 抗原はみられなかった。肺に *T. pyogenes* 抗原はみられず、肺炎に一致して *P. multocida* 抗原が観察された。

症例2については、臍静脈壁の炎症病変に一致して *T. pyogenes* 抗原が認められた。肝臓及び肺に陽性抗原は観察されなかった。

細菌学的検査：症例1については、肝臓、心臓、肺、左手根関節液から *T. pyogenes* が分離され、肺から *P. multocida* が分離された。

症例2については、扁桃から *T. pyogenes* が分離された。

考 察

新生子牛の臍帯炎は顕性の場合と不顕性の場合があ

り、顕性の臍帯炎では、臍帯の腫脹、熱感、膿の漏出、臍ヘルニア等が認められる。不顕性の場合にはこれらの外貌所見に異常は観察されず、生後数カ月にわたってその発生が明らかにならない場合がある [2]。

今回報告した2症例についてはいずれも不顕性感染症例であり、臍ヘルニア等の所見は認められなかった。症例1においては、手根関節の腫脹が認められたが臍帯炎を疑うには至らなかった。近年、超音波診断が臍帯炎の診断に有用であることが報告されており [1, 3, 5]、今回のような症例においても、超音波診断を用いることにより臍帯炎の診断が可能になると考えられる。

剖検では、いずれの症例も臍静脈の拡張が認められたが、臍動脈及び尿管の遺残や異常は認められなかった。臍静脈は、線維化により硬度を増しており、経過の長い慢性感染であることが示唆された。

臍静脈は、肝左葉に側副枝を分けるため、細菌性の臍

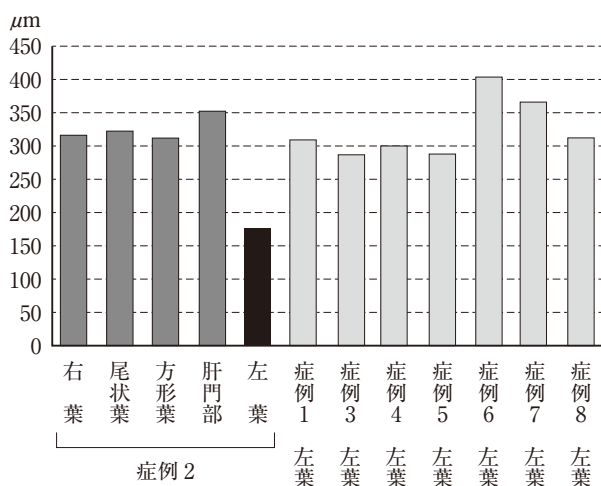


図7 肝小葉の中心静脈から三つ組までの長さの平均値の比較

症例2の左葉は、症例2の他の葉あるいは同月齢の牛の左葉に比べて明らかに短い。

静脈炎が認められる症例では、肝臓への上行性感染が示唆される。症例1では多数の膿瘍が左葉を中心に形成されており、臍静脈由来の上行性感染による膿瘍の形成であることが推察された [6]。免疫組織化学的検査では、症例1に認められた化膿性病変の複数の領域に *T. pyogenes* 抗原が証明されたため、肩部皮下及び大脳頭頂葉の膿瘍形成、手根関節の化膿性関節炎は臍帯炎由来の敗血症性の病変と考えられた。肝臓及び大脳の膿瘍では、慢性活動性の病変を呈していたことから、剖検に供さなければさらに全身に播種性に膿瘍が形成され、予後不良となった可能性も考えられた。

症例2では肝臓に膿瘍の形成は認められず、左葉に限局した高度の萎縮が観察された。病理組織学的には肝小葉の萎縮、肝三つ組における細動脈の過形成及び小葉間結合組織の軽度線維化が特徴的であり、これらの所見は門脈体循環シャントの組織像に類似していた [7, 8]。

子牛の肝内にみられる先天性門脈体循環シャントでは、左葉に主病変が観察される傾向があるが [9]、本症例に先天性の門脈体循環シャントを疑う肉眼所見は確認できなかった。後天性門脈体循環シャントは門脈圧の亢進によって発生し、門脈圧の亢進は肝前性、肝内性、肝後性の門脈障害によると考えられている [10]。本症例では、線維性に高度に拡大した臍静脈によって肝内門脈左枝が圧迫され、左葉への血流が遮断し、左葉に限局した高度の萎縮が生じたと考えられた。組織学的に、門脈左枝支配域において、栄養供給の減少によって萎縮した肝小葉の小葉間結合組織の増生及び不足した血流を補うためと考えられる小葉間動脈の増数が認められた。増数した動脈には迂曲や蛇行、動脈壁の肥厚が観察された。

この病理発生は、肝内結石により血流が遮断された人

の症例に類似していた [11]。後天性のシャントは犬で報告 [12, 13] がみられるが、牛での報告はない。しかし、本症例に観察されたこれらの所見は後天性門脈体循環シャントを強く示唆すると思われた。今後、門脈の閉塞による門脈圧亢進が想定される病態では、後天性門脈体循環シャントを考慮し、注意深く観察する必要がある。

子牛の細菌性臍帯炎では *T. pyogenes*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, *Streptococcus* spp. 等が主要な原因菌であると報告されているが [1, 14]、今回の2症例については、免疫組織化学的検査結果より、共通して *T. pyogenes* による臍帯炎であることが証明された。細菌学的検査では敗血症性の病態を呈していた症例1からのみ菌分離が可能であったことから、病理組織学的検査及び免疫組織化学的検査の診断における有用性が改めて確認された。

また、今回の2症例は、ともに *T. pyogenes* による臍帯炎であったにもかかわらず、病態が異なっていたことが特徴的であった。症例2では *T. pyogenes* 抗原の分布は臍静脈内に限局しており、臍静脈の肝臓との連絡はすでに閉塞していたことから、*T. pyogenes* 感染よりも臍静脈の閉塞が早かったために、敗血症性の病態に至らなかったと考えられた。一方、臍静脈壁の線維化による肥厚が非常に顕著であったために、門脈の圧迫性の遮断が引き起こされたと思われた。われわれの調べた限り、臍静脈炎に起因した機械的門脈遮断による肝左葉の萎縮の報告はみられない。

子牛の臍帯炎については、敗血症のみならず、血流障害による後天性の肝小葉の萎縮を引き起こす可能性があり、後天性シャントによる肝性脳症などとの鑑別を行うとともに、これらに起因する発育不良などを考慮する必要があると考える。また、さまざまな病態を引き起こし、子牛の発育に影響をおよぼす臍帯炎に対する予防が重要であると考えられる。

稿を終えるに当たり、病理組織標本作製にご協力いただいた(国研)農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門 小林勝技師及び嶋田恵美技師に深謝する。

引用文献

- [1] 田口 清, 石田 修, 鈴木隆秀, 北島哲也, 高田秀文, 高橋 勲, 松尾直樹, 工藤克典, 岩田一孝, 園中 篤, 安里 章: 子牛における臍の感染症, 日獣会誌, 43, 793-797 (1990)
- [2] Dibers TJ: Urinary tract diseases, Diseases of dairy cattle, 2nd ed, 464, Saunders elsevier, Missouri (2016)
- [3] Nogradi N, Magdesian KG, Whitcomb MB, Church M, Spriet M: Imaging diagnosis-aortic aneurysm and ureteral obstruction secondary to umbilical artery abscessation in a 5-week-old foal, Vet Radiol Ultra-

- soun, 54, 384-389 (2013)
- [4] Marchionatti E, Nichols S, Babkine M, Fecteau G, Francoz D, Lardé H, Desrochers A : Surgical management of omphalophlebitis and long term outcome in calves: 39 cases (2008-2013), *Vet Surg*, 45, 194-200 (2016)
- [5] Buczinski S, Duval J, D'Anjou MA, Francoz D, Fecteau G : Portacaval shunt in a calf: clinical, pathologic, and ultrasonographic findings, *Can Vet J*, 48, 407-410 (2007)
- [6] Cullen JM, Stalker MJ : Liver and biliary system, *Pathology of domestic animals*, Maxie MG eds, 6th ed, 2, 314-316, Elsevier, Missouri (2016)
- [7] Kinde H, Pesavento PA, Loretto AP, Adaska JM, Barr BC, Moore JD, Anderson ML, Rimoldi G, Hill AE, Jones ME : Congenital portosystemic shunts and hepatic encephalopathy in goat kids in California: 11 cases (1999-2012), *J Vet Diagn Invest*, 26, 173-177 (2014)
- [8] Marçal VC, Oevermann A, Bley T, Pfister P, Miclard J : Hepatic encephalomyelopathy in a calf with congenital portosystemic shunt (CPSS), *J Vet Sci*, 9, 113-115 (2008)
- [9] Cullen JM, Stalker MJ : Liver and biliary system, *Pathology of domestic animals*, Maxie MG eds, 6th ed, 2, 267-268, Elsevier, Missouri (2016)
- [10] Brown DL, Wettete AJ, Cullen JM : Hepatobiliary system and exocrine pancreas, *Pathologic basis of veterinary disease*, Zachary JF eds, 6th ed, 435-438, Elsevier, Missouri (2017)
- [11] 由谷親夫, 前田尚徳, 吉田秀雄, 中島敏夫, 木村正治 : 著明な肝左葉萎縮を伴った肝内結石症の一部検例, *肝臓*, 18, 864-868 (1977)
- [12] 小出和欣, 小出由紀子, 浅枝英希, 矢吹 淳, 山根義久 : 肝葉切除に加えて後天性門脈体循環シャントの段階的閉鎖により長期生存した先天性肝内動静脈瘻の犬の1例, *日獣会誌*, 66, 257-262 (2013)
- [13] Cullen JM, Stalker MJ : Liver and biliary system, *Pathology of domestic animals*, Maxie MG eds, 6th ed, 2, 296-299, Elsevier, Missouri (2016)
- [14] 後藤義孝, 村上隆之, 小池暁子, 許 徳龍, 芳賀 猛, 新城敏晴 : 子牛臍感染症の細菌検索, *日獣会誌*, 56, 528-530 (2003)

Pathological Evaluation of the Liver for Subclinical Omphalitis in Calves

Kumiko KIMURA^{1)†}, Takuya NAKAMURA^{1),2)}, Kaho UEGAKI^{1),3)},
Kaori HOSHINO¹⁾, Tomomi OZAWA¹⁾
and Nobuhiko TANIMURA¹⁾

- 1) *National Institute of Animal Health, National Agriculture and Food Research Organization, 3-1-5 Kannondai, Tsukuba, 305-0856, Japan*
- 2) *Ibaraki Prefectural Kenhoku Livestock Hygiene Service Center, 966-1 Nakagachicho, Mito, 310-0002, Japan*
- 3) *Hokkaido Abashiri Livestock Hygiene Service Center, 323-5 Taisho, Kitami, 090-0008, Japan*

SUMMARY

Umbilical infections in calves occur during or after birth and cause systemic infections. Intraabdominal omphalitis was observed in 2 of 9 calves purchased. Case 1 showed swelling of the left carpal joint from when they came, but case 2 had no signs. At autopsy, the umbilical veins of both calves were enlarged to 2-3 cm in diameter and contained pus. In case 1, abscesses up to 3 cm in diameter were mainly scattered in the left lobe of the liver, and subcutaneously in the right shoulder and parietal lobe of the brain. However, in case 2, severe atrophy and hyperplasia of hepatic arterioles were observed in the left lobe of the liver. Immunohistochemically, *Trueperella pyogenes* antigens were detected in the umbilical vein in both cases. Case 1 was diagnosed with septicemia due to umbilical infection, and case 2 was diagnosed with severe atrophy of the left lobe due to circulatory failure from compression of the intrahepatic portal vein by the enlarged umbilical vein with fibrosis.

— Key words : liver disease, omphalitis in calves, pathological examination.

† Correspondence to : Kumiko KIMURA (National Institute of Animal Health, National Agriculture and Food Research Organization)

3-1-5 Kannondai, Tsukuba, 305-0856, Japan

TEL 029-838-7713 FAX 029-838-7880 E-mail : kumita@affrc.go.jp

—*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 73, 96~100 (2020)