

ホルスタイン種育成牛における脊髄軸索変性症の1例

吉田希央¹⁾ 工藤直人¹⁾ 吉本 薫²⁾ 金井 信²⁾ 猪熊 壽¹⁾渡邊謙一¹⁾ 堀内雅之¹⁾ 古林与志安^{1)†}

1) 帯広畜産大学畜産学部 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

2) 十勝農業共済組合 浦幌家畜診療所 (〒089-5615 十勝郡浦幌町新町15)

(2020年7月10日受付・2020年10月11日受理)

要 約

放牧されていた9カ月齢、雌のホルスタイン種育成牛が、後躯蹠跛を呈した。投薬による治療を行うも改善せず、起立不能となった。身体検査では、前肢は突球様を呈し、後肢は脱力し、尾力は減弱していた。神経学的検査では、両後肢の膝蓋腱反射と屈曲反射の低下及び交叉伸展反射の亢進が認められた。病理解剖では、明らかな異常は認められなかった。病理組織学的検査により、脊髄全長の白質と脳幹の一部に軸索変性が認められた。また、脊髄近位端と遠位端、及び脳幹の病変分布と質から中枢性遠位性の脊髄軸索変性症と考えられた。本症例の病理像と一致する報告は過去に存在しなかった。本研究では原因は明らかでなかったが、病理組織学的所見と病変分布はマレーグレイ種の遺伝性進行性脊髄症と類似していた。——キーワード：育成牛、ホルスタイン種、脊髄軸索変性症。

-----日獣会誌 74, 233~236 (2021)

神経変性疾患は、両側対称性で選択的な神経細胞／軸索／髓鞘の喪失、白質の染色性低下、海綿状の変化、細胞内蓄積物、及び神経実質の壊死により説明される [1, 2]。軸索の変性疾患は、白質での軸索の断片化や消失、二次性脱髄といったワーラー様変性が主体の軸索変性症と、灰白質での神経細胞の変性や大きな軸索の腫大（スフェロイド）が主体の神経軸索ジストロフィーに分けられる [1-3]。軸索変性症は、遠位性軸索変性と近位性軸索変性に分類できる [3]。

また、神経変性疾患は原因によって、中毒・代謝性及び遺伝・先天性に分けられる [1, 2]。中毒・代謝性の軸索変性症を起こすものとして、ソテツ中毒、ソルガム中毒、及び有機リン中毒が報告されている [1-6]。ほかに、*Aspergillus clavatus* の産生毒による中毒を疑うホルスタイン種の例も報告されている [7-9]。牛の遺伝・先天性の疾患は、ホルスタイン種、ブラウンスイス種、マレーグレイ種、及びチロレアン種で報告されている [1-3, 10-13]。原因不明のものとしては、ホルスタイン種育成牛で多発した白質脊髄症の例 [14] やホルスタイン種泌乳牛での中枢性遠位性軸索変性の例 [15]

が報告されている。

今回、後躯麻痺を呈した牛を病理学的に検索し、脊髄軸索変性症と診断した。また、その原因を主に組織学的な特徴から考察し、今までに報告されたものと異なる特徴をもつホルスタイン種育成牛の疾患と考えられたので、その概要について報告する。

材料及び方法

症例は北海道十勝管内の町営牧場にて放牧されていたホルスタイン種の雌で、およそ9カ月齢の1頭である。後躯蹠跛を主訴に十勝農業共済組合浦幌家畜診療所を受診し、およそ20日間の間に抗生剤、デキサメタゾン、解熱鎮痛剤、及びビタミンB₁製剤の投与が行われたが改善せず起立不能となった。その後、病性鑑定のため帯広畜産大学に搬入された。搬入後の身体検査では、前肢は突球様を呈し、後肢は脱力し、尾力は減弱していた。疼痛や肉眼的に確認可能な骨格の異常は認められなかった。神経学的検査では、両後肢の膝蓋腱反射と屈曲反射の低下や交叉伸展反射の亢進が認められた。血球数算定、血液生化学検査、蛋白分画、及び脳脊髄液検査では、

† 連絡責任者：古林与志安（帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター獣医学研究部門家畜病理学研究室）

〒080-8555 帯広市稲田町西2線11 ☎ 0155-49-5362 FAX 0155-49-5364

E-mail : kyoshi@obihiro.ac.jp

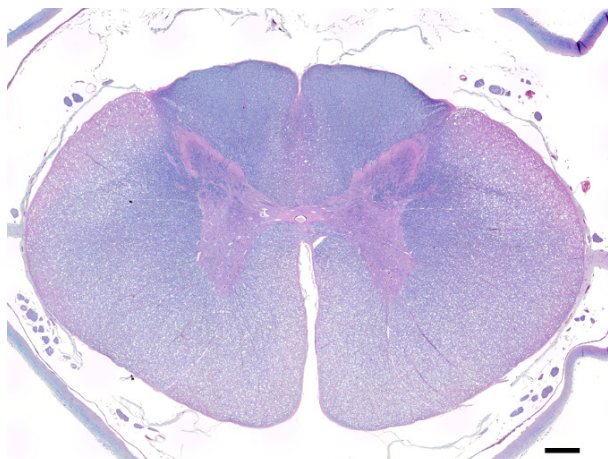


図1 第1頸髄
側索, 腹索, 及び背索正中付近において, 両側対称性の白質染色性低下が認められる (LFB-HE 染色 Bar=1mm).

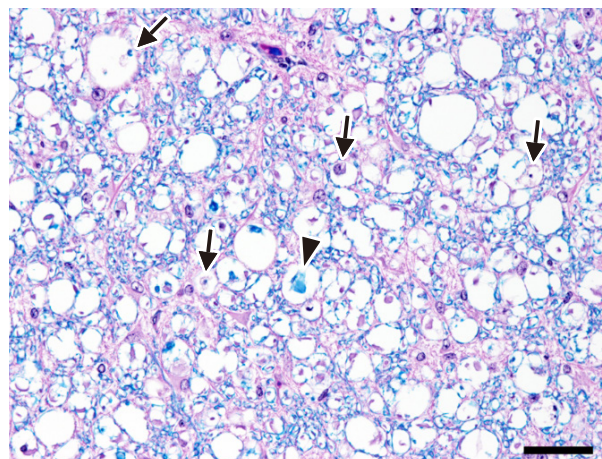


図2 第1頸髄側索
海綿状態を呈し, 空胞には, 髓鞘球 (矢頭) 及び髓鞘貪食マクロファージ (矢印) が認められる (LFB-HE 染色 Bar=50µm).

異常は認められなかった。

本症例は本学への搬入7日後に病理解剖に供された。主要臓器と脳脊髄, 三叉神経, 及び骨格筋 (左後肢) を採材し, 15%中性緩衝ホルマリン水溶液で固定した。脊髄の全長を含むすべての臓器をパラフィン包埋し, 4µm厚で薄切後, ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行った。第1及び5頸髄, 第1, 5, 及び9胸髄, 第1及び4腰髄, 並びに第1及び3仙髄についてはルクソール・ファースト・ブルー (LFB)-HE 重染色を行った。また, 第1頸髄の背索, 側索, 及び腹索それぞれの縦断面を用い, LFB-ボディアン重染色を行った。加えて, 第1頸髄において, ウサギ抗牛グリア線維酸性タンパク質 (GFAP) 抗体 (Dako, Denmark) を用いた免疫組織化学的染色 (IHC) を行った。

中枢神経検索の対照として, 腸重積により急死した約10カ月齢の雌のホルスタイン種牛を用いた。神経細胞の脱落の有無を評価するため, 本症例と対照の橋, 延髄, 小脳, 第1頸髄, 第5胸髄, 第1腰髄, 及び第1仙髄から作製されたHE標本を顕微鏡下で撮影した。標本上の撮影部位は本症例と対照標本で同一の部位を選択し, 複数枚撮影した。同写真における神経細胞の数を計測し, 平均値やt検定により比較した。

成 績

病理解剖学的所見: 肉眼的に明らかな異常は認められなかった。また, 脊髄の圧迫を示唆する所見も認められなかった。

病理組織学的所見: 病理組織学的変化は脊髄と脳幹でのみ認められた。脊髄では, LFB-HE 重染色において, 頸髄から腰髄の白質の側索, 腹索, 及び背索の正中付近に, 仙髄においては外側皮質脊髄路や腹索の腹正中裂近

傍 (腹側皮質脊髄路相当部) に, 両側対称性の白質染色性低下が認められた (図1)。同部は海綿状態を呈し, 空胞内には髓鞘球や髓鞘貪食マクロファージの浸潤が認められた (図2)。同部縦断面のLFB-ボディアン染色では, 前述の変化に加え, 軸索の断片化, 腫大, 及び髓鞘の喪失がみられた (図3)。同様の変化は橋においては後小脳脚及び内側縦束で, 延髄においては後小脳脚及び網様体でみられた。また, これらの病変部では, 反応性的アストログリオシスを伴っており, 本変化は特に延髄の後小脳脚や頸髄から胸髄の背側脊髄小脳路で顕著であった (図4)。加えて, 同部の免疫染色では, GFAP陽性の肥満膠細胞が多く認められた (図4)。灰白質において, スフェロイドの形成は認められなかった。また, 髓鞘を喪失した軸索も認められなかった。

延髄網様体, 第8頸髄側角, 及び第1腰髄側角のごく少数の神経細胞では色質融解が, 第6頸髄腹角のごく少数の神経細胞では空胞変性が認められた。また, 脳幹及び脊髄における神経細胞体の数は対照標本と比較して差がなかった。

考 察

本症例では, 脊髄の白質と橋・延髄の白質において病理組織学的変化がみられた。神経軸索ジストロフィーでは, 脊髄灰白質や脳神経核周囲に病変をつくるとされており [1-3], このことから本症例とは鑑別されており [1-3], このことから本症例は軸索変性症と一致していた。

本症例では, 軸索変性が頸髄～腰髄白質全域, 仙髄の外側皮質脊髄路や腹索の腹正中裂近傍 (腹側皮質脊髄路相当部), 橋の後小脳脚や内側縦束, 及び延髄の後小脳

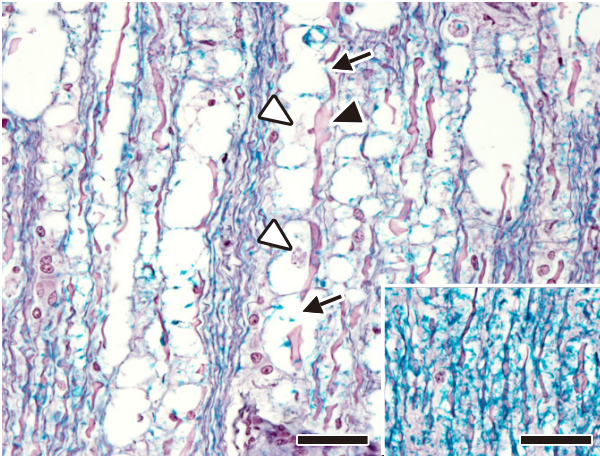


図3 第1頸髄側索縦断面

軸索の断片化(矢印)や腫大(黒矢頭)が認められる。また、髄鞘の喪失も認められる(白矢頭:浸潤マクローファージ)。

挿入図: 対照標本(LFB-ボディアン染色 Bar=50μm)。

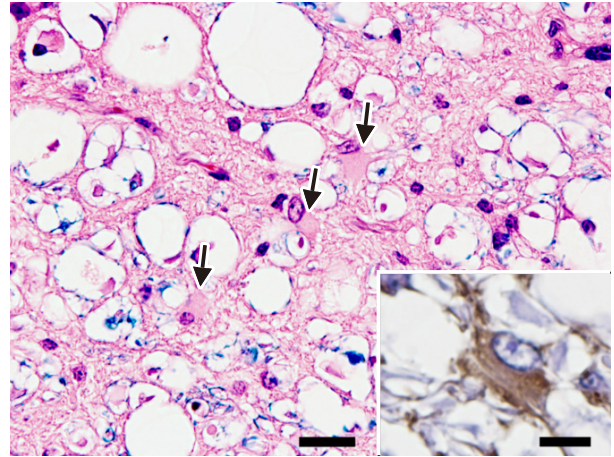


図4 第1頸髄の背側脊髄小脳路

顕著なアストログリオーシスにより固有構造が失われている(矢印: 肥満膠細胞)(LFB-HE染色 Bar=20μm)。

挿入図: 細胞質がGFAP陽性の肥満膠細胞(IHC Bar=10μm)。

脚や網様体にみられ、顕著なグリオーシスが延髄の後小脳脚や頸髄～胸髄の背側脊髄小脳路に認められた。脊髄の外側皮質脊髄路と腹側皮質脊髄路は下行路を含む[16, 18]。よって、脊髄遠位端では下行路が障害される傾向にあった。また、後小脳脚は小脳への上行路を含み、内側縦束は上行路と下行路を含み、網様体は長い上行路や下行路と脳幹内にとどまる軸索を含み、頸髄～胸髄の背側脊髄小脳路は上行路を含む[17, 18]。このことから、本症例は脳幹では上行路及び下行路ともに障害されていたが、脊髄近位端では特に上行路が障害される傾向にあると分かった。また、脊髄近位端及び遠位端以外の脊髄では、白質の全域が障害されていたため、上行路及び下行路ともに障害されていると分かった。よって、本症例は中枢性遠位性の脊髄軸索変性症と考えられた。なお、髄鞘を喪失した軸索は認められなかったため、一次的な髄鞘変性は否定された。加えて、肉眼的及び組織学的な圧迫点は認められなかったため、圧迫性脊髄症も除外された。また、上述の軸索変性により、本症例は後駆麻痺を呈したと考えられた。

軸索変性症の原因は、中毒・代謝性及び遺伝・先天性に分けられ、遠位軸索変性症を引き起こす中毒・代謝性疾患には、ソテツ中毒及び有機リン中毒があげられる[1-3, 6]。それぞれ、病理組織学的変化は本症例と類似するが[1-3, 6]、ソテツの分布域や有機リン剤の投与歴がないことからどちらも否定的であった。

遺伝・先天性疾患で特に本症例と類似するものには、マレーグレイ種子牛の遺伝性進行性脊髄症があげられる[1-3]。この疾患では、生後から12カ月齢までに発症し、組織学的には脊髄白質の髄鞘の喪失及び軸索変性が側索

の背根入力域の直下や腹正中裂に隣接する腹索にみられ、脳の脊髄小脳路、視蓋脊髄路、及び内側縦束にも同様の病変がみられる[3]。また、脊髄腹角、胸髄核、赤核、前庭神経外側核、網様体、及び小脳蓋核での神経細胞の色質融解がいくつか認められる[3]。本症例とは品種が異なるが病理組織学的所見と病変分布が類似していることから、本症例が遺伝・先天性の疾患である可能性も考えられた。

以上のように、本症例と一致する孤在発生した育成牛のホルスタイン種の脊髄軸索変性症は過去に報告されていなかった。また、原因は不明であったため、同様な症例を積み重ね、遺伝・先天性の可能性を含めて、より詳細な原因の追究を行う必要があると考えられた。

引用文献

- [1] Vandeveldade M, Higgins RJ, Oevermann A: Metabolic-toxic diseases, *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*, Vandeveldade M, et al eds, 106-128, Wiley-Blackwell, West Sussex (2012)
- [2] Vandeveldade M, Higgins RJ, Oevermann A: Degenerative diseases, *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*, Vandeveldade M, et al eds, 157-192, Wiley-Blackwell, West Sussex (2012)
- [3] Cantile C, Youssef S: Nervous system, Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals Volume 1, Maxie G ed, 6th ed, 250-406, Elsevier, Missouri (2016)
- [4] McKenzie RA, McMicking LI: Ataxia and urinary incontinence in cattle grazing sorghum, *Aust Vet J*, 53, 496-497 (1977)
- [5] Adams LG, Dollahite JW, Romane WM, Bullard TL,

- Bridges CH : Cystitis and ataxia associated with sorghum ingestion by horses, *J Am Vet Med Assoc*, 155, 518-524 (1969)
- [6] Beck BE, Wood CD, Whenham GR : Triaryl phosphate poisoning in cattle, *Vet Pathol*, 14, 128-137 (1977)
- [7] Van der Lugt JJ, Kellerman TS, Van Vollenhoven A, Nel PW : Spinal cord degeneration in adult dairy cows associated with the feeding of sorghum beer residues, *J S Afr Vet Assoc*, 65, 184-188 (1994)
- [8] Sabater-Vilar M, Maas RF, De Bosschere H, Ducatelle R, Fink-Gremmels J : Patulin produced by an *Aspergillus clavatus* isolated from feed containing malting residues associated with a lethal neurotoxicosis in cattle, *Mycopathologia*, 158, 419-426 (2004)
- [9] McKenzie RA, Kelly MA, Shivas RG, Gibson JA, Cook PJ, Widderick K, Guilfoyle AF : *Aspergillus clavatus* tremorgenic neurotoxicosis in cattle fed sprouted grains, *Aust Vet J*, 82, 635-638 (2004)
- [10] Baird JD, Sarmiento UM, Basrur PK : Bovine progressive degenerative myeloencephalopathy (weaver syndrome) in brown swiss cattle in canada: a literature review and case report, *Can Vet J*, 29, 370-377 (1988)
- [11] Harper PA, Healy PJ : Neurological disease associated with degenerative axonopathy of neonatal Holstein-Friesian calves, *Aust Vet J*, 66, 143-146 (1989)
- [12] Bethlehem M, Gruys E, Elving L : Congenital tremor in Holstein Friesian-cattle, *Vet Quart*, 14, 54-56 (1992)
- [13] Syring C, Drögemüller C, Oevermann A, Pfister P, Henke D, Müller S, Sölkner J, Leeb T, Meylan M : Degenerative axonopathy in a tyrolean grey calf, *J Vet Intern Med*, 24, 1519-1523 (2010)
- [14] Seimiya Y, Okada K, Ohshima K, Murakami R, Hunayama Y, Haritani M, Hamaoka T : Leukomyelopathy in ataxic calves, *J Vet Med Sci*, 57, 177-181 (1995)
- [15] Ohfuji S : Spinal cord degeneration compatible with a central distal axonopathy in periparturient Holstein-Friesian dairy cows, *Comparative Clinical Pathology*, 24, 295-301 (2015)
- [16] 柴田秀史, 阿閉泰郎, 五味浩司, 大森保成 : 神経組織, 獣医組織学, 日本獣医解剖学会編, 第6版, 85-109, 学窓社, 東京 (2014)
- [17] König HE, Mülling MC, Seeger J, Liebich HG : 神経系, カラーアトラス獣医解剖学下巻, カラーアトラス獣医解剖学編集委員会監訳, 増補改訂第2版, 581-653, 緑書房, 東京 (2016)
- [18] Schünke M, Schulte E, Schumacher U : 神経解剖, プロメテウス解剖学アトラス 頭頸部/神経解剖, 坂井建雄他監訳, 第2版, 243-456, 医学書院, 東京 (2014)

Spinal Axonopathy in a Holstein-Friesian Heifer

Kio YOSHIDA¹⁾, Naoto KUDOU¹⁾, Kaoru YOSHIMOTO²⁾, Shin KANAI²⁾, Hisashi INOKUMA¹⁾, Kenichi WATANABE¹⁾, Noriyuki HORIUCHI¹⁾ and Yoshiyasu KOBAYASHI^{1)†}

1) *Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, West 2-11 Inada, Obihiro, 080-8555, Japan*

2) *Uraho Livestock Clinic, Tokachi Agricultural Insurance Association, 15 Shinmachi, Uraho-ro, Tokachi, 089-5615, Japan*

SUMMARY

A pastured Holstein-Friesian heifer of 9 month-old was hospitalized with the chief complaint of staggering hind limbs. Medication was ineffective and the cow experienced astasia. On physical examination, knuckle-like forelegs, weakness of hind limbs, and loss of the tail force were observed. Knee reflex and flexion reflex of hind limbs decreased, and crossed extension reflex was enhanced on neurological examination. Necropsy showed no significant lesions. Histopathological examination revealed axonal degeneration in the white matter throughout the spinal cord and focal area of brain stem. Central distal spinal axonopathy was diagnosed based on the distribution and quality of the lesions in the proximal and distal spinal cord and the brainstem. There are no reports that concurred with the past pathological characteristics and the present case. Histopathological findings and distribution of the lesions in the present case resembled those of inherited progressive spinal myelopathy in Murray Grey cattle with unknown etiology.

— Key words : heifer, Holstein-Friesian, spinal axonopathy.

† *Correspondence to : Yoshiyasu KOBAYASHI (Laboratory of Veterinary Pathology, Department of Veterinary Medicine, Research Center for Global Agromedicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine) West 2-11 Inada-cho, Obihiro, 080-8555, Japan TEL 0155-49-5362 FAX 0155-49-5364 E-mail : kyoshi@obihiro.ac.jp*

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 74, 233 ~ 236 (2021)