

沖縄県のヨーネ病症例における病理学的解析

奥村尚子¹⁾ 中尾聡子²⁾ 新田芳樹¹⁾ 宮良あゆみ³⁾

1) 沖縄県家畜衛生試験場 2) 八重山家畜保健衛生所 3) 北部家畜保健衛生所

【背景と目的】ヨーネ病はヨーネ菌 (*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*) (以下 MAP) により引き起こされる牛や山羊など反芻獣の慢性疾病である。経口的に摂取された MAP が回腸パイエル板 M 細胞から侵入し感染する。MAP はマクロファージにより貪食され、回腸パイエル板やリンパ節に初期の小肉芽腫病巣を形成した後、宿主細胞性免疫の誘起により治癒する場合と長い潜伏期間に入る場合がある。潜伏期間は2～5年とされ、2歳以下での発症は稀である。発症に至る要因として、宿主免疫応答機能の低下や栄養状態の悪化、妊娠・分娩に伴う内分泌系の変化、ストレスなどが挙げられている[1]。潜伏期間中も MAP はマクロファージ内で増殖を続け、糞便中へ排菌が認められる。

沖縄県の肉用牛農場において、2019 年(事例①)と2021 年(事例②)に計9頭のヨーネ病患者が摘発された。ヨーネ病は、病理組織学的に肉芽腫性腸炎に分類され、浸潤マクロファージの病変部局在や種類により大まかに病態の進行度を推察することができ、糞便中菌量と病理組織病変との相関も報告されている[2]。本県症例を病理組織学的に解析し、糞便中菌量と比較したので概要を報告する。

【事例概要】事例①:2017 年に県外家畜市場より沖縄県内へ導入した母牛について、2019 年にヨーネ病患者の産子であったと情報提供があった。当該母牛は導入後出産歴があり、ヨーネ病検査を実施した結果、母牛と子牛の2頭が患者となった。事例②:2021 年に沖縄県内の食肉衛生検査所よりヨーネ病の届出があり、疫学関連農場についてヨーネ病検査を実施した結果、7頭が患者となった。

【材料と方法】2農場のヨーネ病患者9頭の指定採材部:空腸、回腸(回盲部から 1m、50cm、30cm、10cm)、結腸、空腸リンパ節、回腸リンパ節、回盲リンパ節、乳房上(浅鼠径)リンパ節、その他心臓や肺、肝臓、脾臓、腎臓を用いて、ヘマトキシリンエオジン染色(HE 染色)、抗酸菌染色(Ziehl-Neelsen 染色)を実施し、鏡検した。ヨーネ病検査として、糞便を用いたリアルタイム PCR 検査(ヨーネジン・KS)、血清を用いたエライザ検

査(牛ヨーネ病診断用エライザキット)を実施した。

回盲部の組織病変について、既報[2]では以下の4種に分類し、糞便中菌量との関連が報告されている。らい腫型(L 型)、混合型(T/L 型)、類結核型(T 型)、無病変型(N 型)の順に糞便中菌量が多い。L 型は、類上皮細胞が粘膜固有層から下組織まで広く浸潤し多核細胞やラングハンス型細胞は稀である。T 型は、多核細胞やラングハンス型細胞の浸潤があり、類上皮細胞の形成は稀である。T/L 型は、L と T 型の両方の特徴が認められる。患者9頭の回腸病変を病理組織検査の結果に基づき、既報の4種の病型に分類し、糞便中菌量と比較した。

【結果】全例重度の消瘦や下痢は認められず、解剖時回腸粘膜の軽度肥厚が認められたのは9例中2例のみだった(図1)。抗体検査は全例陽性、糞便中菌量は全例定量陽性だった(図2)。

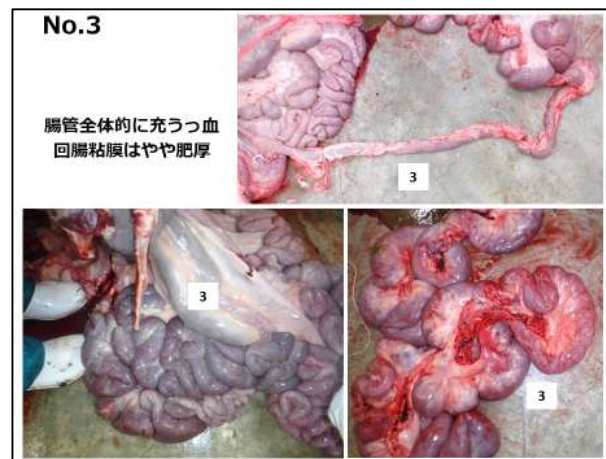


図1 No.3 腸管

検体 No.	月齢	用途	肉付	胎子	下痢の有無	抗体検査 ELISA法 (陽性 ≥ 0.3)	リアルタイムPCR pg/2.5 μ L (定量陽性 ≥ 0.001)
1	26	繁殖	普通	無	無	1.06	45.99
2	11 日齢	子牛	普通			0.98	0.0089
3	66	繁殖	普通	無		0.96	5.9205
4	105	繁殖	普通	無		1.04	1.3085
5	98	繁殖	やや肥満	無		0.41	0.0012
6	108	繁殖	やや削瘦 活気なし	無		0.45	0.0073
7	135	経産 肥育	普通	無		0.49	0.0015
8	80	経産 肥育	やや肥満	有		0.89	0.0036
9	33	経産 肥育	やや肥満	有		0.6	0.0093

・全頭下痢や重度削瘦の症状なし

図2 ヨーネ病検査の結果

病理組織検査では、主に肉芽腫性腸炎、肉芽腫性リンパ管炎がみられ、病変部の抗酸菌染色では、類上皮細胞やラングハンス型細胞、マクロファージの細胞内に濃赤色の菌体が多数みられた(図3,4,5)。腸管膜リンパ節では9例中7例で病変形成されていたが、乳房上リンパ節では全例病変はみられなかった。肝臓を採材した7例中4例について小肉芽腫巣が認められた。回腸の病理組織検査結果から病変を分類した結果、L型は該当なし、T/Lが5例(No.1,3,4,8,9)、T型が2例(No.5,7)、N型が2例(No.2,6)だった(図6,7)。T/L型5例のうち、No.1,3,4は他の2例より病変が重度だった。N型に分類されたNo.6はリンパ節には病変が認められた。それぞれの病型における糞便中菌量はT/L型が0.0036~45.99pg/2.5 μ L(平均10.646pg/2.5 μ L)、T型が0.0012~0.0015pg/2.5 μ L(平均0.0014pg/2.5 μ L)、無病変型が0.0073~0.0089pg/2.5 μ L(平均0.0081pg/2.5 μ L)、であった(図8)。



図3 No.3 回腸(HE 染色)

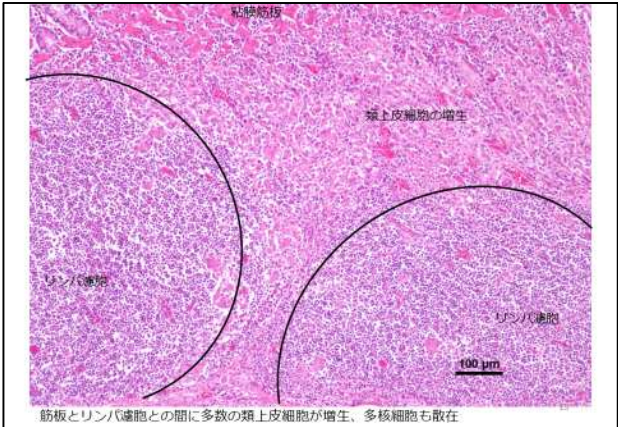


図4 No.3 回腸 粘膜下組織(HE 染色)

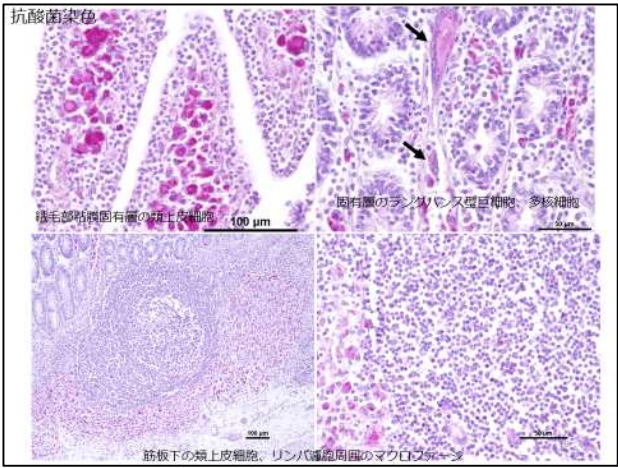


図5 No.3 回腸 (抗酸菌染色)

局在	絨毛部 粘膜固有層	粘膜下組織 (筋板下)	バイエル板、 その周囲	リンパ管内、管周囲 (下組織～筋層～腸管壁)
浸潤細胞	類上皮細胞 ラングハンス型細胞、 多核細胞	類上皮細胞 ラングハンス型細胞、 多核細胞	ラングハンス型細胞、 多核細胞、マクロファージ	ラングハンス型細胞、多核細胞、 マクロファージ、リンパ球
1	+	+	+	+
2	-	-	全て	-
3	+	+	+	+
4	+	+	+	+
5	-	+	-	+
6	-	-	-	-
7	-	※空腸には 病変あり	-	-
8	+	+	+	+
9	+	+	+	+

・ No.1,3,4 類上皮細胞が固有層から下組織まで浸潤 No.8,9 類上皮細胞が絨毛部のみ
・ No.2,5,6,7 類上皮細胞形成なし (No.5と7はラングハンス型細胞あり)

図6 回腸 病理組織検査結果

	回腸 病理所見			病型	リアルタイムPCR (pg/2.5μL)
	病変形成	ランゲルハス型細胞, 多核細胞	類上皮細胞		
1	+	+	+	T/L型	45.99
2	-	-	-	N型	0.0089
3	+	+	+	T/L型	5.9205
4	+	+	+	T/L型	1.3085
5	+	+	-	T型	0.0012
6	-	-	-	N型	0.0073
7	+	※空腸	-	T型	0.0015
8	+	+	+	T/L型	0.0036
9	+	+	+	T/L型	0.0093

図7 病型分類

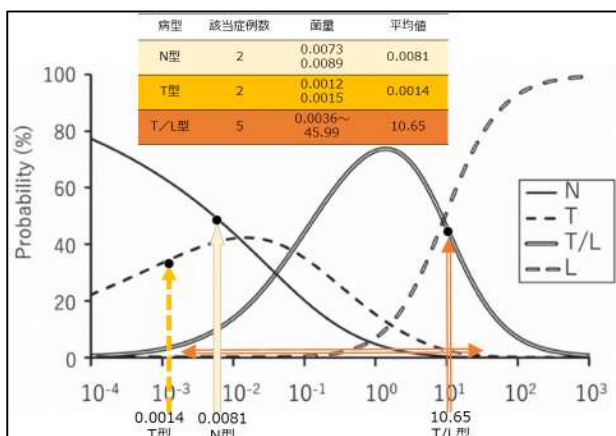


図8 病型と糞便中菌量との比較
(谷口らの原図に追記)

【まとめと考察】患者9頭は間欠性や持続性の水様性下痢や消瘦など臨床症状がなく、解剖時の所見に乏しかったため、発症前の潜伏期間中の個体と推察された。回盲部の病理組織検査結果による病型分類と糞便中菌量との関連は T/L 型 5 例の菌量平均は約 10.6pg/2.5μL で既報[2]では約 50%の発生率であり、T 型 2 例の菌量平均は約 0.0014 pg/2.5μL で約 30%の発生率、N 型 2 例の菌量平均は約 0.008 pg/2.5μL で約 50%の発生率であり、全ての病型で既報[2]範囲内であった。潜伏期間中の個体では、ヨーネ病の典型的なならじ状の腸管粘膜肥厚を伴う病変は必ずしも認められず、病態進行度は無病変型から混合型まで、個体により様々と考えられた。

病理組織検査にて回腸には病変がない一方、リンパ節や空腸に病変がみられる場合があり、指定部位を採材することの重要性を感じた。混合型に分類した2症例(No.1と3)は、漿膜面のリンパ管炎が顕著にみられたため、解剖時に粘膜面のみならず、漿膜面側の病変も着目していきたい。ヨーネ病患者であっても肉眼的に明瞭な腸管病変を伴わない可能性に留意する必要がある。

【引用文献】

- [1] 永田礼子:令和2年度臨床獣医師防疫対策強化事業 特定疾病等に関する防疫技術研修 -牛のヨーネ病の病性と診断-(2020)
- [2] Yukiko TANIGUCHI., *et al.* : The association between detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* DNA in feces and histopathological classification. The Journal of Veterinary Medical Science, 82(5), 541-545(2020)