

Round #21

Pathology of domestic animals 6th ed, Vol.2, p.309 - p.375 (猪鼻)

1) 次の肉眼的特徴に関連する病原体を選びなさい。

necrotic hepatitis (black disease) ( )

hemorrhagic subcapsular migration track ( )

milk-spot ( )

thickened, dilated bile ducts ( )

ア) *Cysticercus tenuicollis*

イ) *Ascaris suum*

ウ) *Fasciola hepatica*

エ) *Clostridium novyi* type B

2) 次の説明文に関連する中毒を引き起こす原因物質を答えなさい。

穀草の種子で産生され、肝混合機能オキシダーゼにより代謝され、8,9, エポキシドとなる。これが核酸のアデニンと結合して毒性がみられる。特にグルタチオン S-トランスフェラーゼ欠損動物で感受性が高く、遺伝発癌性物質である。

物質名 ( )

3) Phomopsin poisoning (lupinosis)に関する以下の説明文の空欄を埋めなさい。

肝臓は肉眼的に ( ) 色化し、顕著な ( ) を示す。組織学的にはクッパー細胞において ( ) がみられる。肝細胞では ( ) において明調な封入体様構造がみられる。

答え

- 1) エ、ア、イ、ウ
- 2) アフラトキシン
- 3) 淡、黄疸、褐色色素沈着、核内

## Q & A 井手

問1 若齢犬のいわゆる“Blue eye”について、誤った記述はどれか。

- (ア) 犬アデノウイルス I 型感染症による症状の 1 つである。
- (イ) 角膜浮腫によって、目が青くなったように見える。
- (ウ) メカニズムはタイプIV過敏反応である。
- (エ) ウイルスによる封入体は、核内・大型・青みがかった好酸性で、肝細胞および上皮細胞によく見られる。
- (オ) 病理組織学的に、肝臓の三つ組み周囲の肝細胞はほとんど正常であることが多い。

問2 Equine serum hepatitis (Theiler' s disease)について、誤った記述はどれか。

- (ア) ウマ由来血液製剤(抗血清など)を投与されたウマが罹患することが多い。
- (イ) ウマ由来血液製剤の投与歴のないウマであっても発症することがある。
- (ウ) 近年発生した症例から分離された Theiler' s disease associated virus (TDAV) は、アデノウイルス科に分類される。
- (エ) 本疾患に罹患したウマは、発症してから数時間～1日以内に急死する。
- (オ) 肝臓は萎縮しており、病理組織学には肝細胞に大滴性脂肪変性が観察されることが多い。

問3 Tyzzer 病について、誤った記述はどれか。

- (ア) 病原菌は、かつては Clostridium piliforme と言われたが、現在は Bacillus piliformis である。
- (イ) 主にげっ歯類の疾患として知られるが、ウマ・ウシ・イヌ・ネコにおいても報告がある。
- (ウ) 主病変は、肝臓における複数の不規則に分布する小型の凝固壊死である。
- (エ) 病原菌は、壊死巣辺縁の細胞質内に大型桿菌として確認され、グラム陰性である。
- (オ) イヌやネコの報告例では、胃腸炎の症状も認められている。

問4 イヌの肝臓腫瘍について、誤った記述はどれか。

- (ア) イヌの肝臓腫瘍は、原発性腫瘍よりも転移性の腫瘍の方が多い。
- (イ) 肝細胞癌は、遠隔転移は多くなく、肝臓リンパ節への転移が最も一般的に多い。
- (ウ) 肝臓のカルチノイドは、多くが大型の腫瘍が1個みられるタイプである。
- (エ) 肝臓の骨髄脂肪腫は、複数の葉にわたって複数個の腫瘍を作る事が多い。
- (オ) イヌの肝臓に見られるリンパ腫のうち、CD3+ CD11d+のタイプは類洞に浸潤することが多く、CD3+ CD11d-のタイプは肝細胞へ浸潤する事が多い。

問5 急性膵壊死と急性膵炎について、誤った記述はどれか。

(ア) 病変の始まりは、急性壊死が膵臓周囲の脂肪組織および膵臓の外側（抹消）部分から、急性膵炎が膵臓の中心部（膵管周囲）からである。

(イ) アザチオプリンの投与が発生の引き金になることがあるのは急性膵炎である。

(ウ) 高カルシウム血症が発症リスクとなるのは、急性膵壊死である。

(エ) 十二指腸内の細菌などが膵管に逆流することが、膵炎発症のきっかけと考えられている。

(オ) 膵臓の偽性嚢胞は、膵壊死の結果としてできることが多い。

問6 若齢犬の膵萎縮について、誤った記述はどれか。

(ア) ラフ・コリーやイングリッシュ・セッターなどが好発犬種として知られつつ、他の犬種においても散発している報告がある。

(イ) かつては膵臓低形成と呼ばれていた。

(ウ) 萎縮した組織には、T細胞の浸潤が見られる。

(エ) 浸潤するT細胞はCD8+よりもCD4+が多い。

(オ) 犬の膵外分泌不全のうち、若齢犬の膵萎縮が最も多いケースである。

解答

問1 (ウ) 免疫複合体介在性の角膜障害であり，タイプⅢ過敏反応である。

(オ) は正しい記述であり，その理由は，肝臓における病理組織学所見の典型は，小葉中心性の区域壊死 centrilobular (periacinar) zonal necrosis だからである。

問2 (ウ) 正しくは，フラビウイルス科である。

問3 (ア) 正解は逆である。

問4 (ウ) カルチノイドの多くは，小型の腫瘍が disseminated の状態で広がっていることが多い。

問5 (イ) 急性腭壊死である。

問6 (エ) CD8+の方が多。

第 22 回ノーバウンダリーズ月曜ラウンド

河村

問 1. 感染性肝炎に関して誤っているものを選んでください。

- ① 犬アデノウイルス 1 型感染症では明瞭な核内封入体が形成される。
- ② 仔牛の臍炎から波及する肝膿瘍は右葉に生じやすい。
- ③ Tyzzer 病の原因菌はグラム陰性菌で、ワーチン・スターリー染色で検出しやすい。

問 2. 感染性肝炎に関して誤っているものを選んでください。

- ① 多包条虫 (*Echinococcus multilocularis*) は豚や馬で肝臓に嚢胞を形成する。
- ② 肝蛭症は肺や脳などへ迷入することがある。
- ③ トキソプラズマ症では全身感染症の一分症として肝炎が生じる。

問 3. 中毒性肝疾患に関して誤っているものを選んで下さい。

- ① 固有 (intrinsic) 肝毒性および特異的 (idiosyncratic) 肝毒性に分類される。
- ② 猫のアセトアミノフェン中毒は犬よりも少量で生じ、重症化する。
- ③ 過敏症関連性肝障害は一般的に用量依存性で障害が重度になる。

問 4. 真菌由来の中毒性肝疾患に関して誤っている組み合わせを選んで下さい。

- ① 急性－Amanitin
- ② 急性－Aflatoxin
- ③ 慢性－Fumonisin
- ④ 慢性－Phomopsin

問 5. 植物由来の中毒性肝疾患に関して誤っているものを選んで下さい。

- ① ピロリジジンアルカロイド中毒では肝細胞の巨細胞化 (megalocytosis) が生じる。
- ② ステロイド系サポゲニンでは肝細胞への結晶沈着が生じる。
- ③ アルサイククローバー中毒では胆管増生が生じる。

問 6. 肝臓の増殖性疾患に関して誤っているものを選んで下さい。

- ① 肝細胞の結節性過形成は老齢犬でしばしば認められる。
- ② 肝細胞癌の遠隔転移性は低い。
- ③ 胆管細胞癌の遠隔転移性は低い。

問7. 膵臓の発生異常に関して誤っているものを選んで下さい。

- ① 低形成は牛で散発する。
- ② 猫では膵臓内に胆嚢が生じる膵胆嚢が報告されている。
- ③ 脾臓内に異所性膵臓が認められることがある。

問8. 膵腺房細胞の退形成変化に関して誤っているものを選んで下さい。

- ① コリンエステラーゼ阻害剤で急性傷害が生じる。
- ② 亜鉛中毒で高度な炎症細胞浸潤を伴う壊死が生じる。
- ③ 急性膵壊死は中年～高齢の肥満犬で発症リスクが高い。

問9. 膵炎・腺房の萎縮に関して誤っているものを選んで下さい。

- ① 急性膵炎は猫でしばしばトキソプラズマ症に関連して生じる。
- ② 「慢性間質性膵炎」は犬ではあまり用いられない用語である。
- ③ セレン過剰症で膵腺房萎縮が生じる。

問10. 膵島の病変に関して誤っているもの(2つ)を選んで下さい。

- ① 2型糖尿病は膵島B細胞の傷害が原因である。
- ② 猫の膵島アミロイドーシスによって糖尿病が生じる。
- ③ 2型糖尿病の際に腺房細胞や導管上皮細胞のグリコーゲン変性が生じる。
- ④ インスリノーマの遠隔転移性は低い。

- 問 1. ② : 左葉
- 問 2. ① : 単胞条虫 (Echinococcus granulosus)
- 問 3. ③ : 用量非依存性
- 問 4. ② : 慢性
- 問 5. ② : 胆管上皮
- 問 6. ③ : 遠隔転移性は高い
- 問 7. ② : 拡張した膵管
- 問 8. ② : 炎症反応に乏しい変性、線維化
- 問 9. ③ : セレン欠乏症
- 問 10. ① : 1 型、④ : 早期にリンパ節や肝臓へ転移

Round #22

Pathology of domestic animals 6th ed, Vol.2, Chapter 2 “Liver and Biliary System”  
p. 309-352 & Chapter 3 “Pancreas” p. 353-375.

Q1. 膵臓の内分泌腫瘍に関する以下の記述のうち、誤っているものを選べ。

- ①機能性膵内分泌腫瘍の多くは複数の種類のホルモンを産生しており、1種類だけのホルモンを産生している腫瘍は犬では10%を下回る。
- ②大きめの膵内分泌腫瘍は機能性である可能性が高い。
- ③良悪の判定は難しいことがあるが、通常は腫瘍細胞の周囲組織への浸潤の有無と脈管内浸潤の有無が重要である。
- ④犬のインスリノーマの罹患時、脱髄と軸索変性を伴う腫瘍随伴性「多発性神経障害 polyneuropathy」が起こることがある。
- ⑤フェレットのインスリノーマはたいてい良性で、その他の動物では悪性である。

Q2. ホルモンと特徴・作用の正しい組み合わせを作れ。但し、記載されている特徴・作用はそのホルモンの特徴・作用の全てではないことがある。

- ①インスリン
- ②グレリン
- ③ソマトスタチン
- ④アミリン
- ⑤グルカゴン

- a. グルカゴン分泌や胃の分泌・運動を抑制
- b. グルカゴンやインスリンの分泌を抑制
- c. 強い蛋白同化作用
- d. 胃底のPD/1細胞や膵島から分泌され、食欲刺激やインスリン分泌の局所的抑制
- e. 肝細胞のグリコーゲン分解・糖新生を促進

Q3. 犬若年性膵萎縮 canine juvenile pancreatic atrophy についての以下の記述のうち、誤っているものを選べ。

- ①ジャーマンシェパード以外の犬種でも見られる。
- ②膵外分泌不全の徴候は6～12ヶ月齢まであらわれないことが多い。
- ③膵臓の導管の大きさ、長さ、配列は正常と同じである。
- ④Tリンパ球介在性の腺房細胞への自己免疫性攻撃が基礎にあると考えられているが、エビデンスは乏しい。
- ⑤反応性の線維化が重度に起こる。

Q4. 慢性間質性膵炎についての以下の記述のうち、誤っているものを選べ。

- ①犬で頻繁に、猫で稀に見られる。
- ②導管の炎症が発端で、膵臓実質に波及する。
- ③原因はたいてい、腸内細菌の上行性感染か、吸虫の移行である。
- ④猫では膵炎と炎症性腸疾患 inflammatory bowel disease が関連している。
- ⑤猫では胆管炎が膵臓に波及することがある。

Q5. 急性膵臓壊死の原因である、腺房細胞の細胞質内カルシウムの持続的上昇を惹起する要因の例を述べよ (3つある。低〇〇とか高〇〇)。これが起こると ATP 産生が鈍り、エネルギーを多く使うチモーゲン顆粒の分泌が低下する。そして、ゴルジ装置におけるチモーゲン顆粒とリソソームの融合がカルシウムによって刺激され、細胞質内でトリプシノーゲンが活性化される。こうして他のプロエンザイム (酵素前駆体)、例えばプロエステラーゼやプロホスホリパーゼが活性化されて膵臓壊死が起こる。

Q6. 膵臓についての以下の記述のうち、誤っているものを選べ。

- ①腺房細胞、導管上皮、内分泌細胞は、全て再生能がある。
- ②膵臓の星状細胞は線維化に関わっており、傷害があると活性化され、筋線維芽細胞の表現型を獲得する。
- ③ビタミン B12 の吸収に必要な内因子 intrinsic factor は胃の粘膜細胞が分泌するもので、膵外分泌腺では産生されない。
- ④膵臓には被膜がない。
- ⑤異所性膵組織は胃腸管のみならず、脾臓、肝臓、胆嚢に見つかることがある。

Q7. 肝臓に生ずる腫瘍についての以下の記述のうち、誤っているものを選べ。

- ①胆管嚢胞腺腫 biliary cystadenoma は胆管上皮細胞由来の良性腫瘍である。
- ②肝臓カルチノイド hepatic carcinoid は腹腔に散逸している神経内分泌細胞が起源の悪性腫瘍である。
- ③肝細胞腺腫 hepatocellular adenoma と肝細胞癌 hepatocellular carcinoma の組織学的な違いの一つに、前者では腫瘍細胞が形成する索が数細胞の厚さでなおかつ厚さが均一なのに対し、後者では腫瘍細胞の索がより厚く、しかも不均一であることが挙げられる。
- ④肝芽腫 hepatoblastoma は原始的な前駆細胞を起源とする良性腫瘍で、馬で発生が多い。
- ⑤肝細胞向性リンパ腫 hepatocytotropic lymphoma は、肝細胞に浸潤する T 細胞性リンパ腫である。

Q8. ピロリジジナルカロイド中毒についての以下の記述のうち、誤っているものを選び。

- ①大量摂取により、急性の小葉中心性～広範 massive 壊死を起こす。
- ②反復性の摂取により、再生性結節を伴う肝萎縮を起こす。
- ③ある種の植物の長期摂取により、再生性結節のない、充実性・線維性の萎縮した肝臓を呈する。
- ④ピロリジジナルカロイドは肝細胞の DNA 合成と核分裂を阻害するため、megalocytosis を生じない。
- ⑤この毒素は、全植物種の約 3% に相当する 6000 種類以上の植物において確認されているが、多くは食欲をそそらないために中毒は実際にはそれほど起こらない。

Q9. トウモロコシにおいて増殖したカビ (*Fusarium* 属の真菌) が産生する毒素が、豚に肺水腫、肝障害、心筋傷害を起こす。この毒素の名前は何か?この毒素はスフィンゴシン (神経組織や細胞膜に含まれている不飽和アミノグリコール) やセラミド合成酵素を阻害し、スフィンゴ脂質の生合成阻害につながる。

Q10. 肝細胞による生体内変化 biotransformation の 3 段階の反応について述べた以下の文章の括弧に適切な語句を入れよ。

①phase 1 reaction

CYP 酵素 (シトクロム P450) による酸素付加あるいは水素除去を通じて、酸化、還元、加水分解、環化、脱環化を行う。phase 1 酵素の多くは肝細胞の ( ) に存在する。この反応は無毒化につながることもあれば、フリーラジカル等を産生して悪影響を及ぼすこともある。

②phase 2 reaction

phase 1 でできた代謝物にグルクロン酸やグルタチオン等の極性分子を抱合させ、より毒性が少なく、より水溶性の物質に変える。phase 2 酵素の多くは ( ) に存在する。

③phase 3 reaction

抱合された分子は様々な運搬分子によって、( ) を内張りする特殊な肝細胞膜を通過して運ばれていく。

- A1. ②
- A2. ①c ②d ③b ④a ⑤e
- A3. ⑤
- A4. ①
- A5. 低酸素、高カルシウム血症、高脂血症
- A6. ③
- A7. ① 腫瘍というより発育異常と考えられている。肝細胞が病変内にトラップされているのが特徴。
- A8. ④ 肝細胞のいくつかは核分裂せずに DNA を複製できるので、倍数性の巨大核を持った大型肝細胞が出現する（これを megalocytosis と言う）。
- A9. fumonisin B1
- A10. ①滑面小胞体 ②細胞質 ③毛細胆管