

イヌ・ネコの主な末梢性神経疾患

1. 炎症性疾患
2. 腫瘍性疾患
3. 変性性疾患

Department of Veterinary Pathology

1. 炎症性末梢神経疾患

①特発性炎症性疾患

- 変性あるいは炎症などにより、脊髄根あるいは神経節が障害された状態を根神経症radiculoneuropathyという。イヌでは特に犬種に特異性のない炎症性疾患が比較的好発する。
- 脳神経では特発性の三叉神経炎が認められる。
- 免疫介在性末梢神経障害については、早期治療により症状の改善が期待できるため診断的治療を優先すべきである。
- 病変が慢性化すると炎症病変は減弱し、髄鞘の脱落とシュワン細胞および線維芽細胞の増生が顕著となり、非可逆的病変が主体となる。

Department of Veterinary Pathology

主な炎症性根神経症

○急性多発性神経根炎

- ・ 別名：アライグマ狼犬麻痺
- ・ ヒトのGuillain-Barre症候群に相当
- ・ 脊髄神経根、末梢神経が病変部位

○慢性多発性神経根炎

- ・ 慢性の進行性/回帰性の運動・感覚末梢神経障害を示す
- ・ 末梢神経、脊髄神経根・神経節が病変部位
- ・ 脊髄背索に二次的な脱髄と軸索変性を呈する

○神経節神経根炎

- ・ 別名：感覚神経症 ～ Sensory neuropathy ～
- ・ 末梢神経、脊髄神経根、脊髄神経節が病変部位
- ・ 脊髄背索に二次的な脱髄と軸索変性を呈する

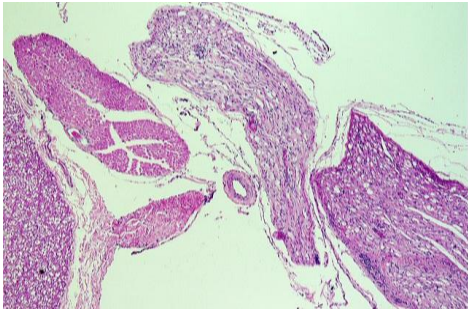
Department of Veterinary Pathology

主な炎症性根神経症の障害部位

疾患	急性多発性 神経根炎	慢性多発性 神経根炎	神経節神経根炎
病変分布	脊髄神経腹根	脊髄神経根 神経節	脊髄神経背根 神経節

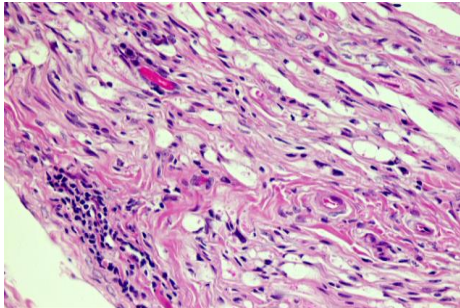
Department of Veterinary Pathology

多発性神経根炎（慢性）



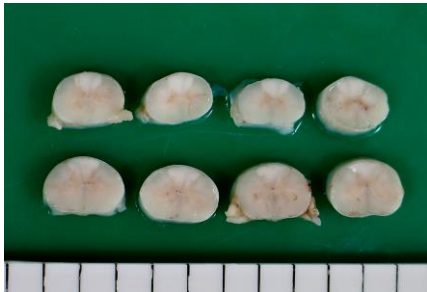
Department of Veterinary Pathology

多発性神経根炎（慢性）



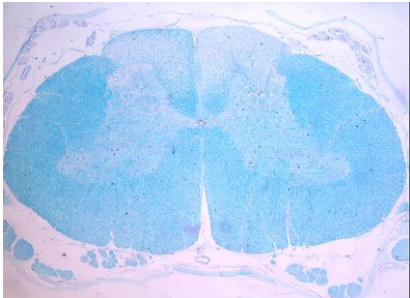
Department of Veterinary Pathology

神経節神経根炎 (sensory neuropathy)



Department of Veterinary Pathology

神経節神経根炎 (sensory neuropathy)



Department of Veterinary Pathology

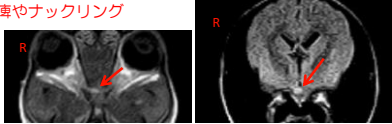
神経節神経根炎 (sensory neuropathy)



Department of Veterinary Pathology

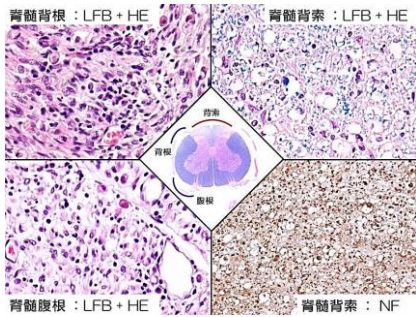
症例紹介②：イヌ、ポメラニアン、オス、1y7m

09年4月 2回目の6種ワクチン接種→視力障害、運動機能障害を呈する
同月中旬 眼科・MRI 検査で**視神経に異常**、肉芽腫性髄膜炎の所見
→プレドニゾン療法開始
→視力は改善するも対光・威嚇反射の低下など異常は続く
9月 **後肢の異常**（ナックリング、不全麻痺）は継続
→MRIで病変は検出されず、視神経の異常所見は消失
11月 後肢の異常はさらに悪化→滑りやすい床では起立不可能
12月 **前肢にも麻痺やナックリング**
10年3月 努力性呼吸
4月7日 斃死



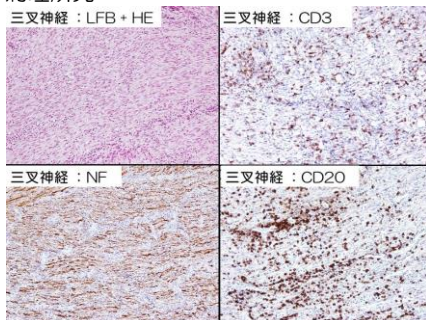
Department of Veterinary Pathology

症例の病理所見



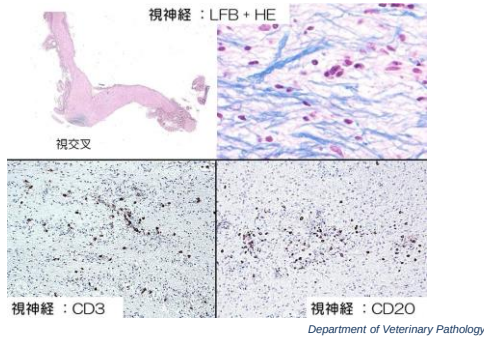
Department of Veterinary Pathology

症例の病理所見



Department of Veterinary Pathology

症例の病理所見



症例の病理所見

- 脊髄神経根・節、脊髄灰白質、三叉神経、視神経で炎症細胞浸潤
- 炎症細胞は、T細胞、B細胞、形質細胞、マクロファージが主体
- 脊髄神経根・節、三叉神経で脱髄、軸索変性・消失
- 視神経で、髄鞘や軸索の消失、グリアの増生



- 多発性神経根炎
- 三叉神経炎
- 視神経炎

併発？

Department of Veterinary Pathology

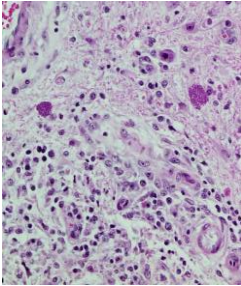
1. 炎症性末梢神経疾患

②感染性疾患およびリンパ腫

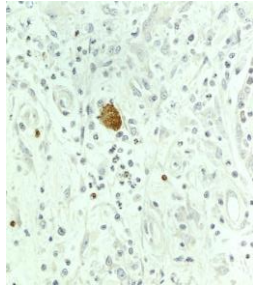
- 感染性の炎症性末梢神経疾患としては、イヌではジステンパーウイルス感染症と *Neospora caninum* 感染症の鑑別が重要。
- これらの感染症については抗体のチェックやPCRによる遺伝子検査等を組織生検の前に検討することが望まれる。
- 原虫については特に採取された組織中に病原体が必ずしも観察されない可能性が高い。
- 末梢神経に局在するリンパ腫も発生するため、クローナリティーの確認や免疫染色により特定クローン増殖の有無を確認する。

Department of Veterinary Pathology

ネオスポラによる神経炎



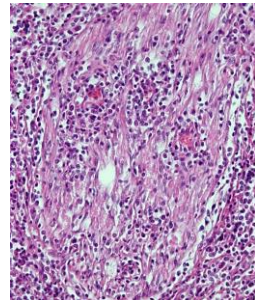
HE染色



抗ネオスポラ抗体による免疫染色

Department of Veterinary Pathology

神経原発リンパ腫



Department of Veterinary Pathology

イヌ・ネコの主な末梢性神経疾患

1. 炎症性疾患
2. 腫瘍性疾患
3. 変性性疾患

Department of Veterinary Pathology

イヌの多発性神経症polyneuropathy

先天性：犬種に特有・遺伝性が多い。Lysosome病を含む。



後天性：原因はさまざま。

- (1) 免疫介在性炎症性疾患
- (2) 感染性・中毒性
 - ① 原虫疾患（ネオスポラ症）
 - ② 中毒（ヘビ毒、アクリルアミド、植物毒etc.）
- (3) 代謝性
 - ① 糖尿病性、甲状腺機能低下症etc.
 - ② 腫瘍随伴性paraneoplastic syndrome
- (4) 特発性

Department of Veterinary Pathology

多発性神経症の病理的アプローチ

- 病理学的には障害の主体が、ミエリン鞘あるいは神経突起のいずれに存在するのを確認する。
- 方法としてはミエリン鞘の状態をLFB-HI染色で、軸索の状態を抗ニューロフィラメント免疫染色により評価し、病変の主体が脱髄によるものか神経突起に存在するのを確認。
- 病名の判断は臨床事項、傷害された神経の分布、および病理組織像を総合的に判断する。
- 疾患特異的な病理所見は非常に少ない。
- 電気生理学的に上記を判断することは可能で、病変分布は病理的検索では判断できないため、まずこれらの非侵襲的な検査が優先される。

Department of Veterinary Pathology

甲状腺機能低下症関連性neuropathy

- ヒトでは甲状腺機能低下症患者の72%で様々なレベルのポリニューロパチーを呈す。
- イヌでは進行性の四肢不全麻痺、筋萎縮、脊髓反射の低下などを起こす。
- 死因としては喉頭麻痺、巨大食道症が多い→誤嚥の原因に

診断：血清中fT4濃度のみにより診断

fT4が低値で症状があっても、他の甲状腺機能低下症の症状がない例もある

治療：甲状腺ホルモン製剤の投与により症状が2～3ヶ月で回復した例も報告されている。喉頭麻痺、巨大食道症は治療に反応しないことが多い

病理：感覚神経が侵されることが多い（脱髄、軸索変性）

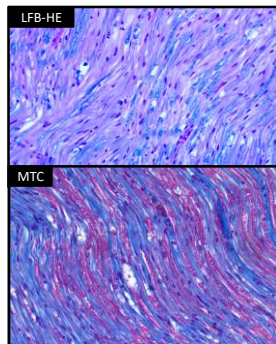
原因：末梢神経性神経症の原因は不明

Schwan cellに対する傷害、軸索輸送障害(モデルラットで報告あり)

Department of Veterinary Pathology

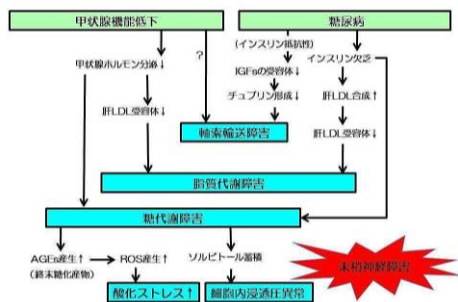
糖尿病性neuropathy

- ネコで多い（イヌにもある）
- イヌでは症状が潜在性のことが多い
- ＜診断＞
 - ・血糖値
- ＜治療＞
 - ・インスリン投与
 - ・インスリン感受性改善薬 など
- ＜病理＞
 - ・髄鞘の変性・脱落が顕著、軸索変性も
 - 髄鞘の脱落と再生を繰り返し、最終的には繊維化
- ＜原因＞
 - ・ソルビトール蓄積説
 - ・IGFs関連説
 - ・酸化ストレス説



Department of Veterinary Pathology

甲状腺機能低下と糖尿病関連neuropathyの病態



Department of Veterinary Pathology

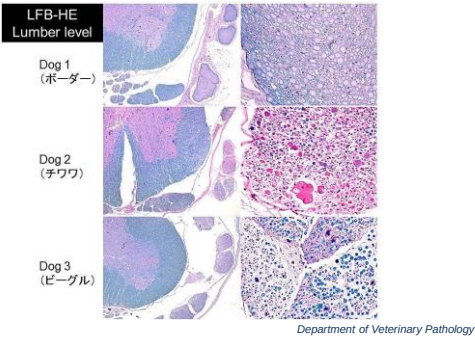
多発性神経症の具体的な症状は多様（運動神経、感覚神経、自律神経）
原因も様々（遺伝性、中毒性、代謝性、腫瘍随伴性、免疫介在性、感染性）
臨床症状のみからこれらの原因を鑑別するのは困難

→現在手元にある症例を病理学的に検討し、それらの特徴を比較してみた。

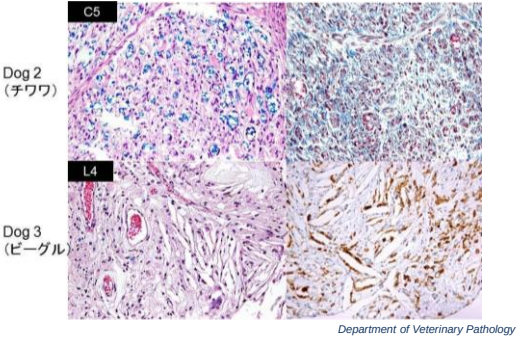
	Breed	Gender	Onset	Death	Major clinical signs
Dog 1	Border collie	female	3m	1y1m	hindlimb ataxia, pain sensability loss, megaesophagus, chewing front paws, aspiration pneumonia
Dog 2	Chihuahua	male	1y7m	1y9m	salivation, bilateral eyelid reflex reduction, continuous penis prolapse, ataxia, forelimb paralysis, vertebral pain
Dog 3	Beagle	male	3y	11y	paddling-gait, bradycardia, hypothyroidism, aspiration pneumonia

Department of Veterinary Pathology

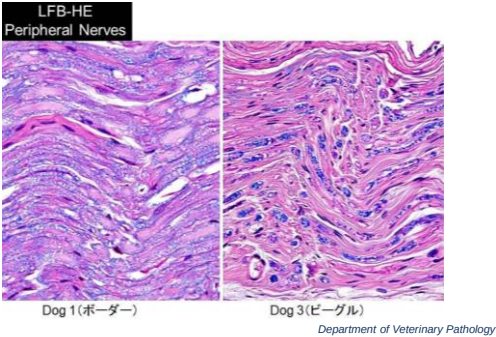
病理組織所見の比較



病理組織所見の比較



病理組織所見の比較



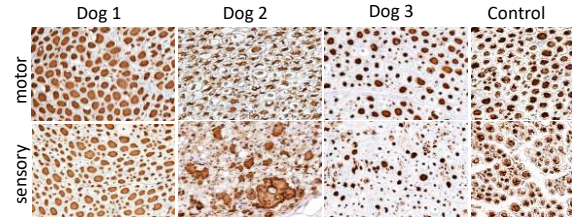
病理組織所見の比較

		Dog No.1		Dog No.2		Dog No.3	
		Motor	Sensory	Motor	Sensory	Motor	Sensory
C	Cervical						
	axonal swelling	-	-	+++	+++	++	+++
	myelin loss	-	-	+++	+++	++	++
	edema	-	-	+	+	++	+++
T	Thoracic						
	axonal swelling	++	-	-	-	SD	SD
	axonal loss	-	-	+++	+++	SD	SD
	myelin loss	+	-	+++	+++	SD	SD
L	Lumbar						
	axonal swelling	+++	-	-	-	-	-
	axonal loss	-	-	+	+	++	-
	myelin loss	++	-	+	+	++	+
S	Sacral						
	axonal swelling	+++	-	-	-	SD	SD
	axonal loss	-	-	SD	SD	SD	SD
	myelin loss	++	++	SD	SD	+	+
	edema	-	-	SD	SD	-	-
	fibrosis	-	-	SD	SD	SD	SD
Peripheral nerves							
		+++	+++	SD	SD	+++	+++
		axonal loss	-	SD	SD	+	+
		myelin loss	++	SD	SD	+	+
		edema	-	SD	SD	-	-
		fibrosis	+	SD	SD	+++	+++

Department of Veterinary Pathology

病理組織所見の比較

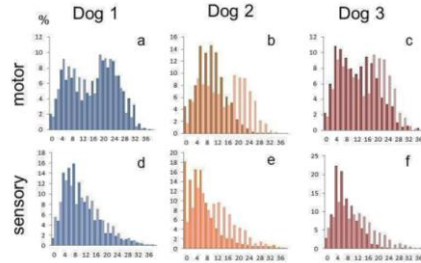
Neurofilament免疫染色 (L4 level, nerve roots)



Department of Veterinary Pathology

病理組織所見の比較

HISTOGRAM Image Jで各軸索の最小径を測定、分布を調べる



Department of Veterinary Pathology

3症例の病理組織所見の主な相違

Dog 1 (ボーダー・コリー)

Axonal Swelling & hypomyelination (後肢主体)

Dog 2 (チワワ)

Fibrosis & Giant axon (前肢主体)

Dog 3 (ビーグル)

Edema & Cholesterol deposition (四肢)

Department of Veterinary Pathology

病理像のまとめ

- Dog1とDog2に関しては、**遺伝性の末梢神経疾患である可能性が高い。**
 - ヒトCharcot-Marie-Tooth病ではこれまでに44種の遺伝子異常が発見され、最近では原因遺伝子ごとに疾患分類。
 - ⇒CMT病の分類を参考にすれば、イヌ遺伝性PNの原因遺伝子を特定可能？
Ex) ERB2, MPZ, PMP22など
- Dog3 (ビーグル) →甲状腺機能低下症に関連した末梢神経疾患。
 - 水腫を特徴とする末梢神経病変は過去のヒト/イヌ/ラットでの報告と一致。
 - コレステリンの沈着についての報告はない：脂質代謝の異常が原因？
- いずれの症例も末梢神経を主体として障害される ⇒ polyneuropathy
しかし、その**病理学的特徴やその分布は三者三様。**
 - ⇒今後更に症例を蓄積し、それぞれの原因を特定していけば、臨床現場で末梢神経障害を示す動物を診断する際、病変分布の違いや末梢神経の病理像の特徴から原因をある程度推定できる？

Department of Veterinary Pathology

犬の内耳病変の病理学的特徴

Department of Veterinary Pathology

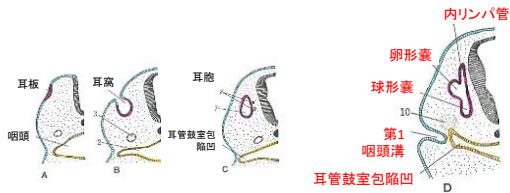
Contents



- 耳の発生と組織構築
- 耳介・外耳疾患の病理所見
- 内耳疾患の病理所見

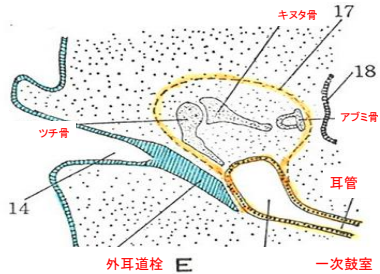
Department of Veterinary Pathology

耳の発生



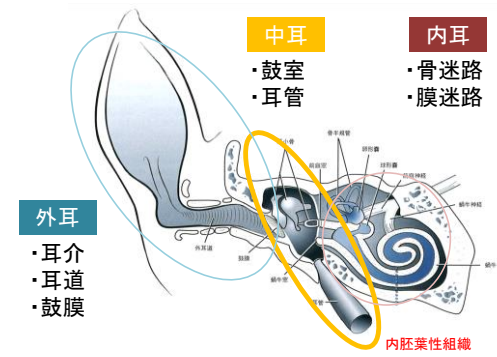
- ✓ 神経溝から神経管が形成される頃に外胚葉の一部が肥厚して**耳板**が形成される。
- ✓ 耳板が陥凹して**耳窩**が形成される。
- ✓ 耳窩が体表の外胚葉から分離して**耳胞**（外胚葉）が形成され、咽頭（内胚葉）から**耳管鼓室包陥凹**が形成される。
- ✓ 第1咽頭溝（外胚葉）が内方に伸張して外耳道が形成され、**鼓室包壁**（内胚葉）に到達する。
- ✓ 耳胞は内耳への分化を始めて球形嚢、卵形嚢、内リンパ管が形成される。

耳の発生

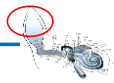


一次鼓室は耳小骨を取り込んで鼓室が形成される

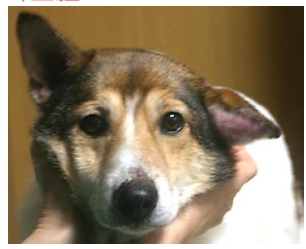
耳の構造



耳介の病変



耳血腫

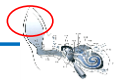


<http://blog.livedoor.jp/naorihime/archives/51401112.html>



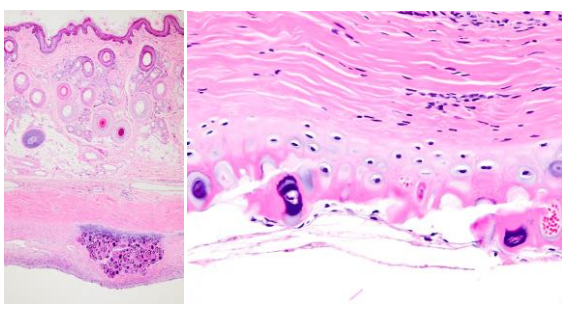
<https://ja.wikipedia.org/wiki/>

耳介の病変



耳血腫

• 耳介軟骨の損傷や軟骨と皮膚の解離により血液が貯留する



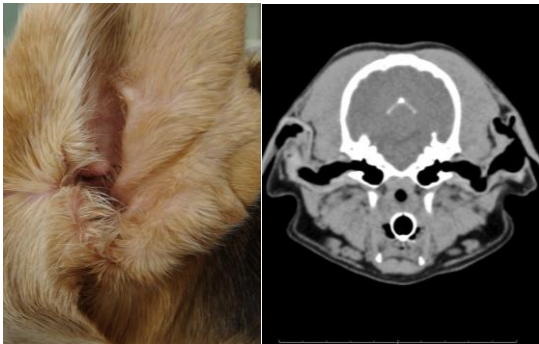
慢性外耳道炎



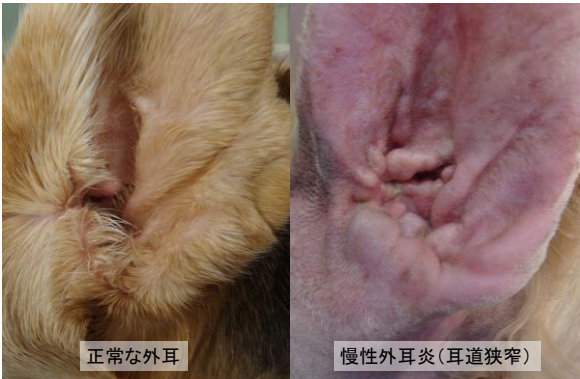
外耳道炎の病理学的特徴

- 通常、カタル性炎・化膿性炎が発生すると、これに続発して、耳道表面の扁平上皮の**錯角化性過角化**の亢進、**耳道腺・皮脂腺の過形成性増殖**と分泌亢進、細菌・真菌の感染による炎症の進行、結合組織増殖等が生じ、難治性となる。
- 病理組織的に検索される症例は、多くが慢性化した外耳道炎で、腫瘍を形成しているような病態に対し実施されるため、**原発病変の原因を特定しうる所見に極めて乏しく**、その病理像は非特異的な像になる。

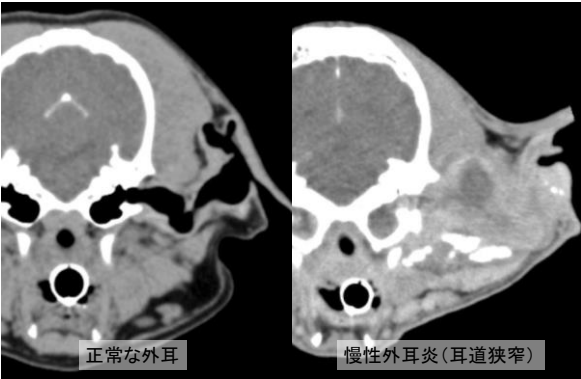
正常な外耳の肉眼CT像



慢性外耳炎（耳道狭窄）



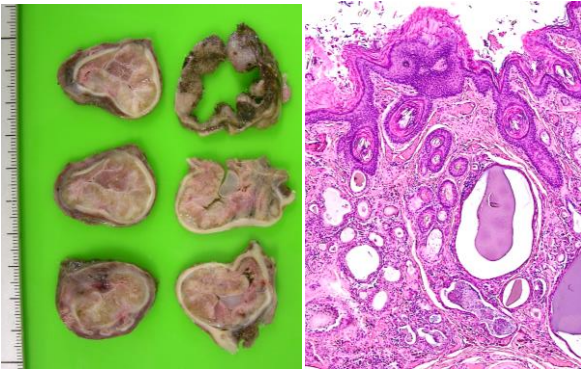
慢性外耳炎（耳道狭窄）



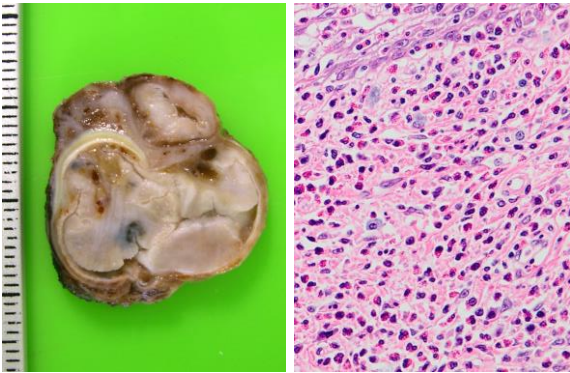
全耳道切除術による採取組織



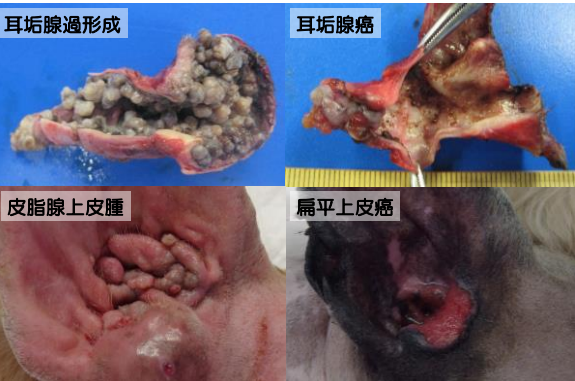
慢性外耳道炎の剖面所見（アメリカン・コッカー・スパニエル）



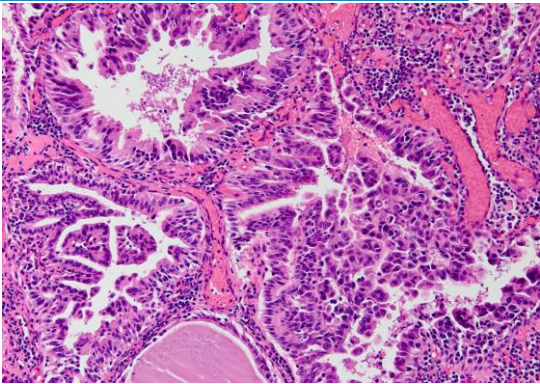
好酸球浸潤を伴う炎症性ポリープ (柴犬)



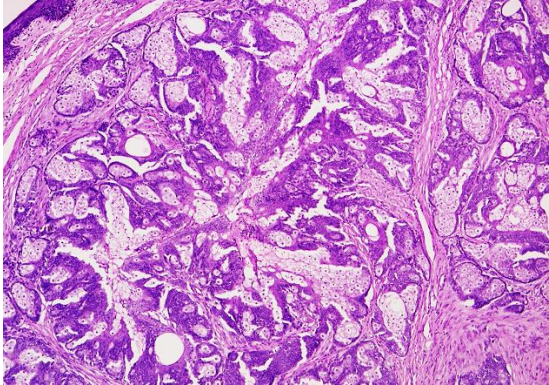
イヌの耳道腫瘍



慢性外耳道炎に併発した腺腫・腺癌



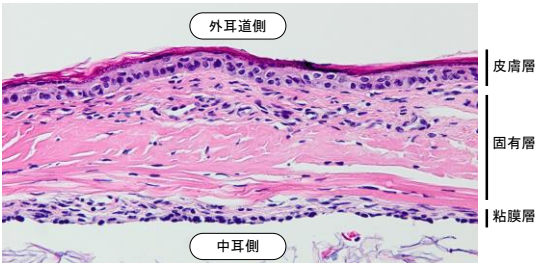
皮脂腺腫・上皮腫



鼓膜の組織構築



- 外耳と中耳を境界する膜。
- 外耳道皮膚の続きである皮膚層、結合組織の固有層、鼓室粘膜の続きである粘膜層の3層で構成される



中耳真珠腫 (cholesteatoma)



真珠



*嚢胞性真珠腫 (ヒト)



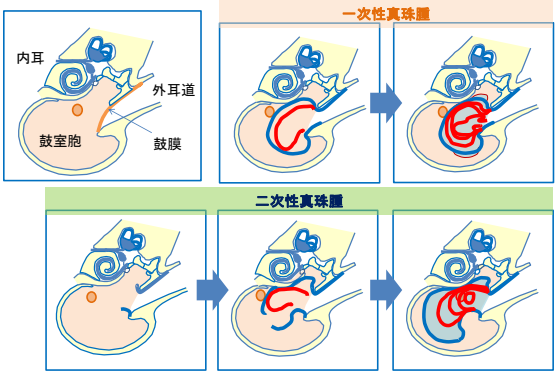
真珠腫 (犬)

重層扁平上皮からなる皮膚の上皮組織（表皮）が何らかの原因で中耳内に進入して増殖し、ここで過剰産生された角化上皮落屑物（keratin debris）が貯留したもの

真性の腫瘍ではない

*出典：「真珠腫の治療」

真珠腫の形成機序

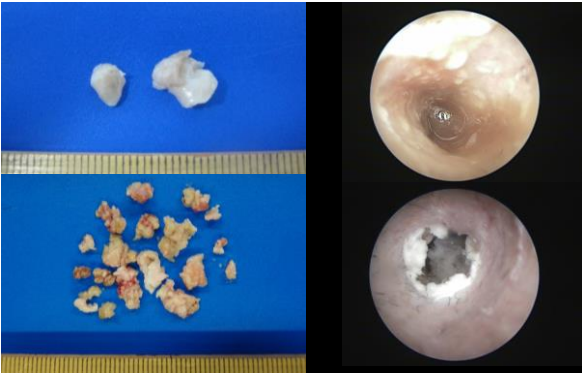


イヌの真珠腫性中耳炎

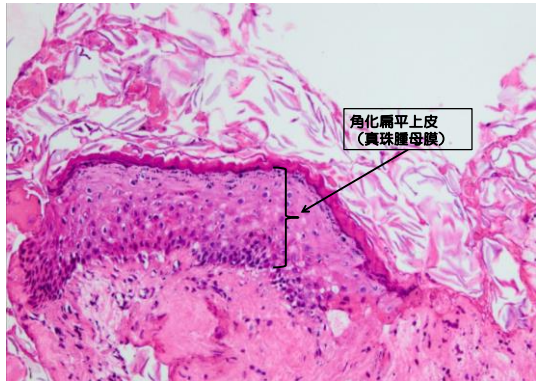


- 真珠腫病変に加え、重度の炎症を併発した病態。
- 発症すると進行性であり、周囲の骨破壊や感染により重篤な合併症を引き起こす。
- 外科的摘出が根治を期待し得る唯一の治療であるが再発率が高い。

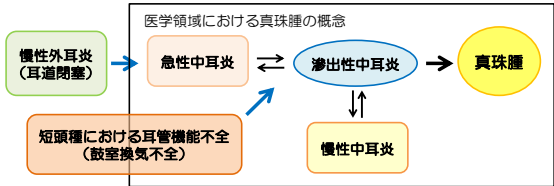
真珠腫性中耳炎



犬の真珠腫（性中耳炎）の組織像



犬の真珠腫発生の病態



- 中耳原発性（一次性）と耳道閉塞を伴った続発性（二次性）の二つの病態が存在
- 一次性の病態は短頭種に多く、耳管の機能不全が発症要因の一つと考えられる。

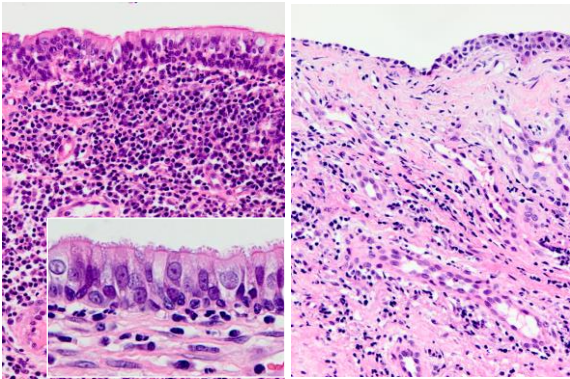
水平耳道の炎症性肉芽組織

犬（フレンチ・ブルドッグ、4歳、雌）
1歳ごろから間欠的に外耳炎があり、水平耳道深部に占拠性腫瘤

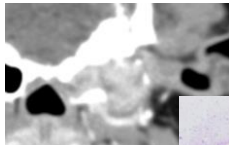


鑑別：鼻咽頭ポリープ

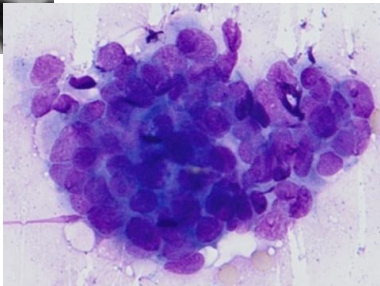
鼻咽頭ポリープ（炎症性ポリープ）



中耳腫瘍

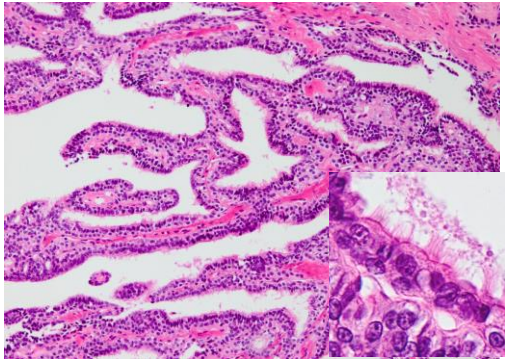


中耳腺腫
シーザー、11歳



中耳腺腫・腺癌

犬（シーザー）、11歳、雄、左耳道内腫瘍





まとめ

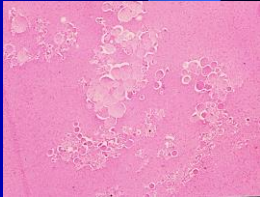
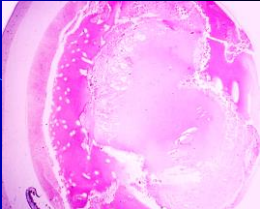
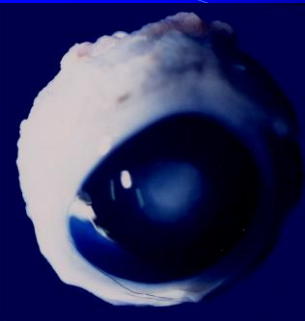
- 内耳は鼓膜により境界されるが、病理検査が実施される例では、すでに境界不明瞭となっている症例が多い。
- 外耳由来の病変は、基本的に外胚葉性上皮（角化扁平上皮、アポクリン腺、皮脂腺）の変化で特徴づけられ、これらは皮膚病変と類似する。
- 内耳に由来する病変は、呼吸上皮（線毛上皮、単層円柱上皮、および杯細胞）の変化により特徴づけられ、呼吸器系の病変と相同性が高い。
- 従って外耳・内耳の病変の把握には、病的に上皮成分の病態評価が非常に重要である。

Department of Veterinary Pathology



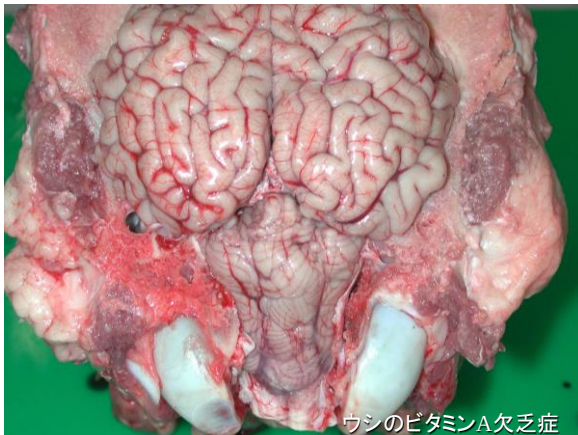
黒毛和種牛における先天性眼球異常の病理学的検討

内田和幸、小川博之、国枝哲夫



ウシの白内障（核白内障）





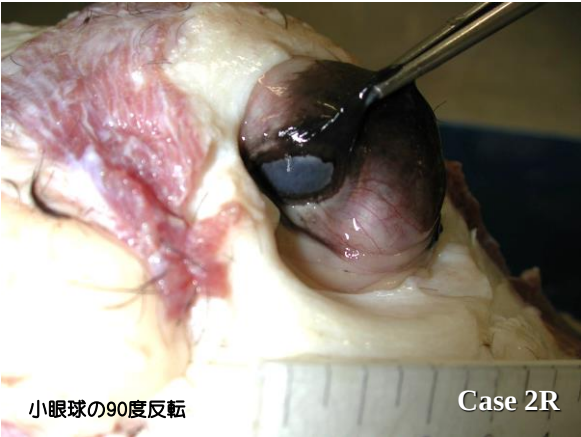
症 例: 眼球異常を認めた黒毛和種牛8頭、11ヶ月～30ヶ月齢を検討。

臨床所見: 臨床検査では、両側性あるいは片側性に小眼球症(7/8)、網膜剥離(7/8)、硝子体動脈遺存(8/8)等を確認。

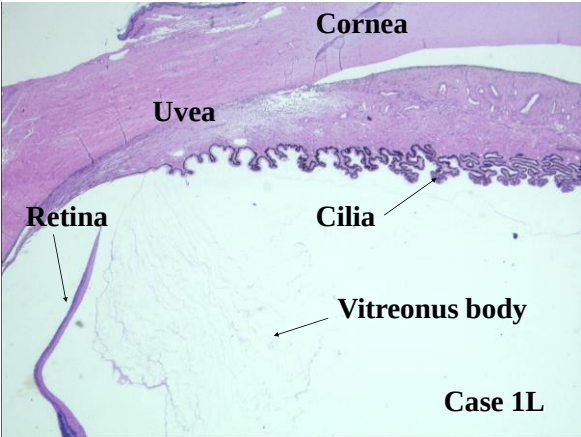
病理検査: 8頭中3例、11ヶ月齢(症例1)、12ヶ月齢(症例2)、20ヶ月齢以上(症例3)について病理検索を実施。眼球をメタノール・カルノア液で24時間固定しパラフィン2 μ 標本作製した。

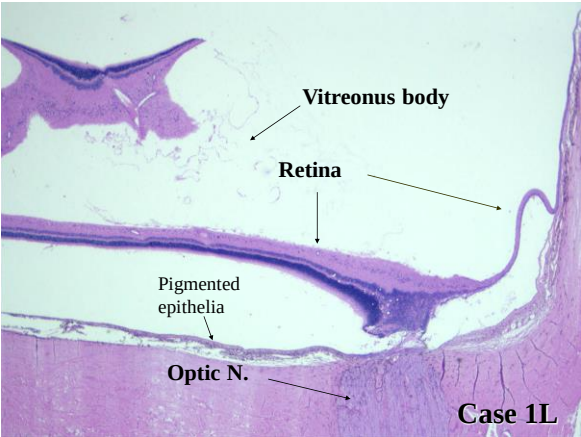
視神経、網膜組織の詳細な検索を目的に、抗ウシ・ロドプシン抗体、抗ニューロフィラメント抗体、抗グリア線維性酸性蛋白(GFAP)抗体を一次抗体として、免疫染色を実施し、網膜桿体、神経細胞及び軸索、膠細胞をそれぞれ描出。

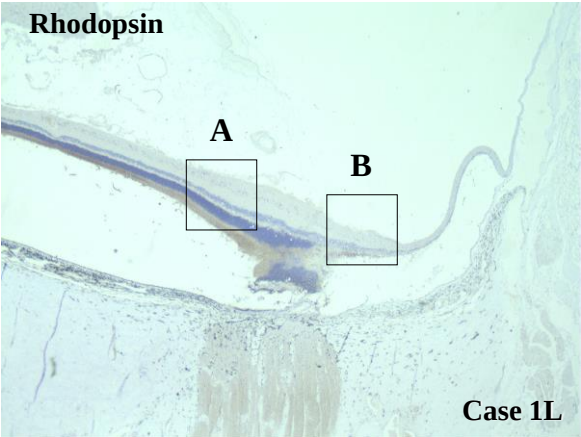


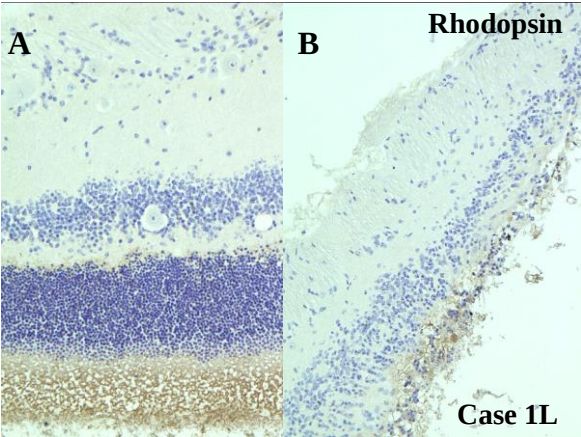




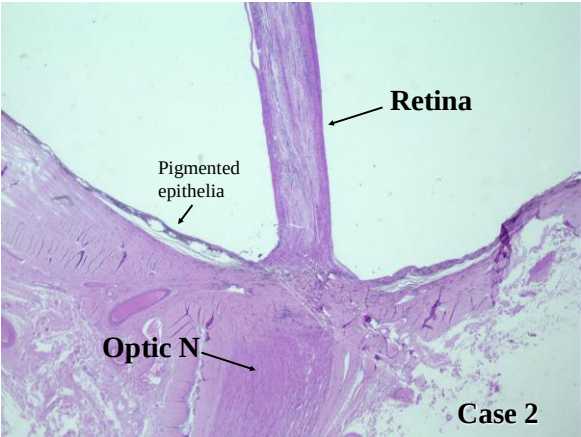


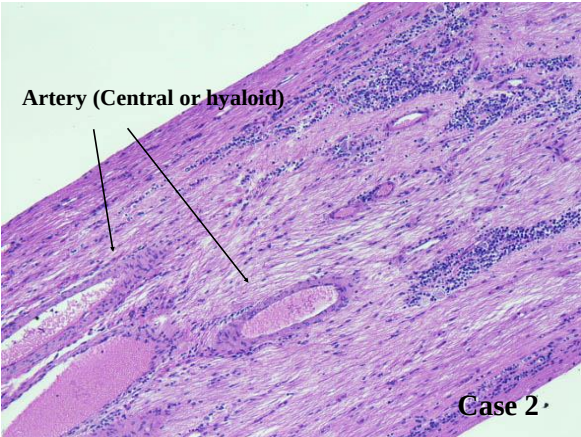


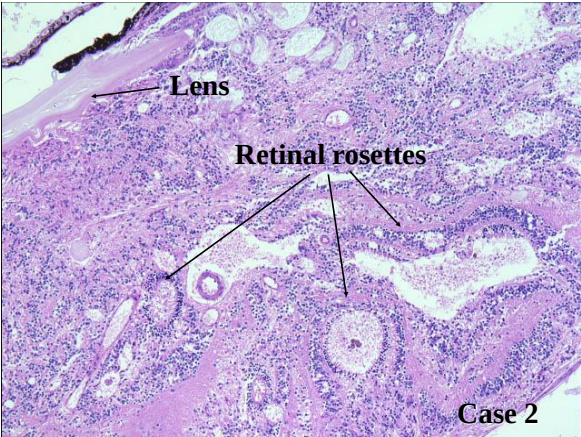


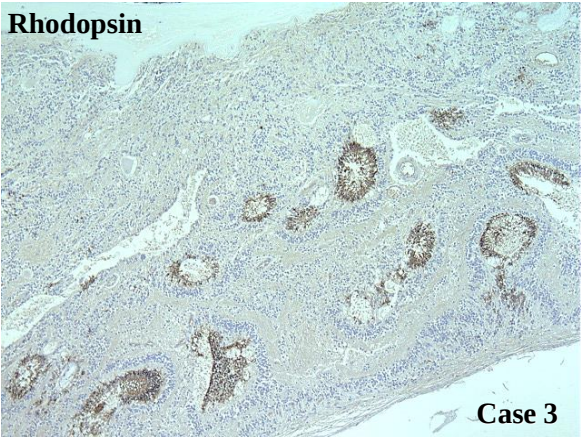


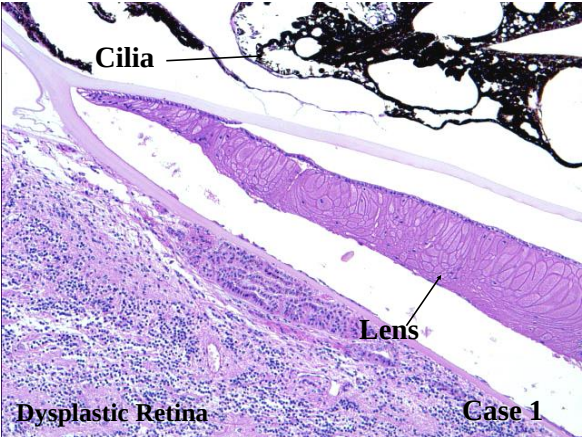


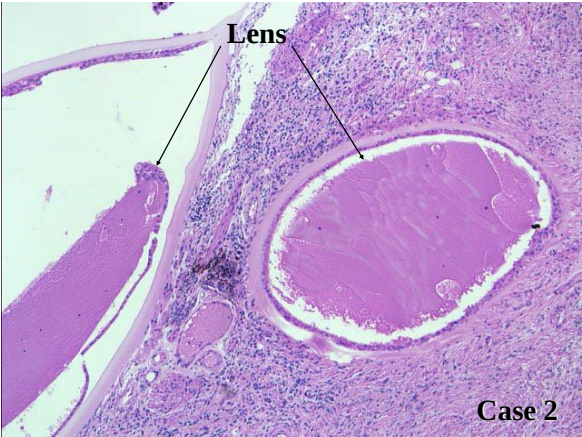












Summary of pathological lesions of 6 eyes from 3 cattle examined						
Case	Left / Right	Pathological features				
		Retina	Vitreous body	Lens	Cilia	Optic nerve
No. 1	Left	Membranous appearance Hypoplasia in both parts	Hypoplastic	Absent	Fibrosis	Astrogliosis
	Right	Cord-like appearance Severe dysplasia	Absent	Severe hypoplasia	Cystic appearance	Astrogliosis
No. 2	Left	Cord-like appearance Severe dysplasia	Absent	Severe hypoplasia	Cystic appearance	Astrogliosis
	Right	Cord-like appearance Severe dysplasia	Absent	Severe hypoplasia	Cystic appearance	Astrogliosis
No. 3	Left	Cord-like appearance Severe dysplasia	Absent	Severe hypoplasia	Cystic appearance	Astrogliosis
	Right	Cord-like appearance Severe dysplasia	Absent	Severe hypoplasia	Cystic appearance	Astrogliosis

まとめと考察



今回描出されたウシの眼球異常はヒトではfalciform retinal fold (falciform detachment)と呼称される眼球異常に相当すると考えられる。本病態は、Norrie病、Primary retinal dysplasia、Congenital retinal nonattachmentあるいはFamilial exudative vitreoretinopathy等の疾患群が含まれる遺伝性網膜異形成あるいは遺伝性硝子体網膜変性症などの特徴的病態とされる。

今回の検索例で索状に異形網膜組織が形成される背景には本来同部に形成されるべき一次硝子体形成異常、水晶体形成異常など胎生期早期の表皮・神経外胚葉間の組織誘導異常が関与しているものと推察された。

Uchida K. et al. Congenital multiple ocular defects with falciform retinal folds among Japanese black cattle. Vet Pathol. 2006

その後の遺伝子検索結果



多数の発症個体を用いた連鎖解析により、原因遺伝子がウシ第19染色体の約1.1Mbの領域に存在することが明らかにされた。

さらにウシのゲノム情報等を用いて当該領域に存在するすべての遺伝子をクローニングし、その塩基配列の解析を行ったところ、**WFDC1遺伝子**に一塩基の挿入を見いだした。この一塩基挿入により、タンパク質の機能は完全に失われ、この塩基挿入は疾患の発生と完全に対応していることから、本挿入変異が疾患の原因となる変異であると結論づけられた。

Abashi AR. et al. A mutation of the WFDC1 gene is responsible for multiple ocular defects in cattle. Genomics. 94:55-62, 2009
