

学 位 論 文 題 名

Pathologic Studies of Lead Poisoning in Birds

（鳥類の鉛中毒症に関する病理学的研究）

学位論文内容の要旨

鉛散弾の摂取による水鳥の鉛中毒症は、狩猟の盛んなアメリカ合衆国では19世紀から指摘され、古くからその調査・研究が進められてきた。銃猟に使われた鉛散弾の大半は、狩猟地である湖沼の底あるいは周辺に堆積する。野生鳥類、特に水禽類がこの鉛散弾を食物や小砂利とともに摂取すると、散弾は筋胃に滞留し、筋胃の摩擦運動と胃酸により徐々に溶解して体内に吸収され、水禽類は鉛中毒症に陥る。本症の病理学的変化は、主にマガモ *Anas platyrhynchos*、アヒル *Anas domestica*、及びシジュウカラガン *Branta canadensis* において研究されているが、ハクチョウやマガン *Anser albifrons* の鉛中毒症の病理学的記載は限られている。本論文は、北海道の一湖沼で発生したオオハクチョウ *Cygnus cygnus* 及びマガンの鉛中毒症例と、鶏に鉛散弾を摂取させて作出した実験的急性鉛脳症の病態について研究した。

1989年春及び1990年春の二度にわたって、北海道美唄市宮島沼でハクチョウ及びマガンの大量死が発生した。1989年にはオオハクチョウ 33羽が死亡し、1990年にはマガン 69羽を含む 87羽の大型水禽類が死亡した。病理学的検索により、これらの二度にわたる大量死の主な原因は、発砲された鉛散弾の摂取による鉛中毒症であることが明らかにされた。

1989年に死亡したオオハクチョウについては、15羽（雄 8羽、雌 7羽）を病理学的に検索した。主な剖検所見は、肝臓全域にわたる胆汁色化、胆嚢緊満、食滞を伴う腺胃の拡張、筋胃粘膜の過角化及び胆汁色化、大腿骨骨幹部骨髓の水腫性変化または膠様化、及び腺胃または筋胃における鉛散弾の滞留であった。組織学的には、クッパー細胞のヘモジデリン沈着、毛

細胆管内胆汁うっ滞及び肝細胞内胆汁色素沈着からなる溶血性肝黄疸、脾臓におけるヘモジデリン沈着及びリンパ濾胞の萎縮とリンパ球の変性・脱落、腎臓尿細管変性症、線維化を伴う心筋の巣状壊死、筋胃ケラチン層の垂直層紋と壊死上皮細胞の堆積からなる肥厚、及び骨髓の多染性赤芽球の増生を伴う低形成が主な変化として所見された。また、7羽の腎臓の近位尿細管上皮細胞に顆粒状好酸性核内封入体が認められ、この封入体は、超微形態学的にほぐれたような輪郭をもった電子密度の高い微細顆粒からなり、鉛中毒症で出現する封入体と同様の構造を有していた。フレイム原子吸光法により組織内鉛濃度を測定したところ、高濃度(5.5~44.3 mg/kg・湿重量)の鉛が、検索した14羽全例の肝臓から検出された。上記の所見から、これら検索したオオハクチョウ全例は、病理学的に鉛散弾摂取に起因する亜急性鉛中毒症とみなされた。本症の病理発生として肝臓と骨髓の病変が注目された。すなわち、鉛により赤血球の過剰崩壊が生じ、これに後続して黄疸と赤芽球増生が生じたことが示唆された。

1990年に死亡したマガンについては、19羽(雄13羽、雌6羽)を病理学的に検索した。これらの肝臓内鉛濃度は、6.9~67.7 mg/kg・湿重量であった。主な肉眼変化は、肝臓の萎縮、肝臓実質の褐色調化並びに斑状から網状の胆汁色化、濃緑色粘稠胆汁を容れた胆嚢緊満、脾臓の萎縮及び褐色調化、副腎の腫大、腺胃の食滞を伴う拡張、筋胃粘膜の過角化及び胆汁色化、大腿骨骨幹部骨髓の水腫性変化または脂肪髄化、及び腺胃または筋胃における鉛散弾の滞留であった。これらの病変のうち、特に注目された変化は肝臓に認められた。緑変した肝臓は、組織学的にクッパー細胞のヘモジデリン沈着、拡張した毛細胆管内の胆汁栓形成、肝細胞内胆汁色素沈着、及び肝細胞の壊死を伴う胆汁溢出からなっていた。この肝黄疸は、赤血球過剰崩壊に後続して急速に生じた胆汁合成亢進と、著明な肝内胆汁排泄障害の結果発生したと解された。また、マガン全例において脾臓のヘモジデリン沈着、骨髓の多染性赤芽球の増生を伴う低形成または水腫が所見された。これら組織学的主病変は、鉛による赤血球の過剰崩壊、胆汁分泌過多とこれに後続する肝内胆汁うっ滞、及び骨髓における赤血球系産生障害から生じたことが示唆された。

鶏幼雛を用いた実験的急性鉛脳症において、飼料中カルシウム(Ca)が

及ぼす鉛毒性への影響を検討した。実験は2日齢の幼雛に鉛散弾（JIS 3 mm）0、2、5、または10個を摂取させた後、飼料中 Ca 含量が異なる4種の高繊維飼料または市販飼料を給与して行った。各実験群の体重の推移、死亡率、脳重量、及び脳の病変について検索した。その結果、市販飼料（Ca 含量 0.7%）に比較して Ca をわずかに多く含む飼料（Ca 含量 1.0%）を与えた雛が、最も鉛に影響されにくかった。これらの雛では、頭部を下垂する特徴的な臨床症状を示し、過ヨウ素酸シッフ反応（PAS）陽性の血管周囲性好酸性硝子様顆粒の著明な形成を伴う重度の脳浮腫を呈して死亡するものがみられた。この硝子様顆粒は、hyperstriatum に主に認められた。一方、低 Ca 飼料は鉛毒性を増強し、この飼料で飼育した雛は、実験観察期間の早期に小脳に主座する出血性変化を呈して死亡した。このように実験的に作出した急性鉛脳症は、病理学的に出血性と浮腫性の二つの型に区別され、鶏幼雛の鉛脳症の病態、さらに血管周囲性好酸性硝子様顆粒の出現頻度は、飼料中の Ca 含量に大きく影響を受けることが明らかにされた。免疫組織学的検索を行った結果、出血性脳症にはグリア線維性酸性タンパク（GFAP）陽性のアストロサイトがみられなかったのに対し、浮腫性脳症では、大脳の parahippocampalis、hyperstriatum、neostriatum、paleostriatum 及び小脳の全層で GFAP 陽性細胞が認められた。抗 GFAP 抗体を用いた免疫染色と PAS 染色の二重染色により、硝子様顆粒は、GFAP 陽性細胞の突起の近傍あるいはそれに一致して形成されていた。また、浮腫性脳症を高率に示した実験群と同一条件で飼育し、かつ頭部下垂を示した雛に、トリパンブルーを腹腔内投与して24時間後、その脳を観察したところ、脳実質は均質に淡青色に染色された。以上の所見から、血管周囲に位置するアストロサイトは、鉛による脳内毛細血管の軽度の障害に反応し、GFAP 陽性となった後、好酸性硝子様顆粒を形成することが示唆された。血管周囲性硝子様顆粒は、アストロサイトの細胞質内に形成されることは知られているが、その病理学的意義が未だ不明であることから、鶏幼雛で作出された急性鉛脳症は本症におけるアストロサイトの役割の究明に有用とみなされる。

学位論文審査の要旨

主査	教授	板倉智敏
副査	教授	杉村誠
副査	教授	橋本晃
副査	教授	前出吉光

学位論文題名

Pathologic Studies of Lead Poisoning in Birds

(鳥類の鉛中毒症に関する病理学的研究)

鳥類の鉛中毒症の病理学的変化は、主にマガモ、アヒル、及びシジュウカラガンにおいて研究されているが、ハクチョウ並びにマガンの本症の病理学的変化についての知見は乏しい。本論文は、オオハクチョウとマガンの鉛中毒症及びニワトリで作出した実験的急性鉛脳症の病態について研究した。

オオハクチョウについては、15羽を病理学的に検索した。その結果、全例が鉛散弾摂取に起因する亜急性鉛中毒症であった。本症の病理発生として肝臓と骨髄の病変が注目された。すなわち、鉛により赤血球の過剰崩壊が生じ、これに後続して肝黄疸と赤芽球増生が生じたことが示唆された。

マガンについては、生化学的に鉛中毒症と診断された19例を検索した。特に注目された病変は肝黄疸で、これは赤血球過剰崩壊に後続して急速に生じた胆汁合成亢進と、著明な肝内胆汁排泄障害の結果発生したものと解された。また、本症例の組織学的主病変は、鉛による赤血球の過剰崩壊、

胆汁分泌過多とこれに後続する肝内胆汁うっ滞、及び骨髓における赤血球系細胞産生障害から生じたことが示唆された。

ニワトリ幼雛を用いた実験的急性鉛脳症については、特に飼料に添加したカルシウム (Ca) の鉛毒性への影響を検討した。その結果、急性鉛脳症は病理学的に出血性と浮腫性の2型に大別され、両型の病態と血管周囲性好酸性硝子様顆粒の出現は、飼料中の Ca 含量に影響されることが明らかにされた。好酸性硝子様顆粒は、鉛によって軽度に障害された脳内毛細血管に反応したアストロサイトによって形成されるようであった。

以上のように、申請者は、水鳥の鉛中毒症の病態を明らかにし、さらに本症の病態究明に有用な実験系を作出した。この研究成果は、鳥類の鉛中毒症のみならず、諸疾病の病理形態学に貢献するところが大きい。よって、審査員一同は、落合謙爾氏が博士 (獣医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。