

学位論文題名

ビーグル犬に認められた肉芽腫性髄膜炎に関する
病理学的研究

学位論文内容の要旨

実験用ビーグル犬に自然発生する病変は、極めて多く様々であるが、中枢神経における自然発生病変の頻度は極めて少ない。著者は、薬物の安全性試験に用いられたビーグル犬の中枢神経に、従来報告されたことが無い病変を見いだした。本病変は、中枢神経の髄膜における肉芽腫性炎を特徴とすることから、肉芽腫性髄膜炎と命名された。本研究では、著者が初めてビーグル犬で認めた、肉芽腫性髄膜炎の組織像の詳細を記述し、これと既知の肉芽腫性疾患を比較しながら、本疾患の本態を明らかにした。

先ず、本疾患と既知疾患との鑑別のために、病変の形態学的特徴を明らかにした。肉芽腫性髄膜炎は毒性試験の対照例および投与例として用いられた21例のビーグル犬、8～19カ月齢（雄16例、雌5例）に認められた。罹患犬は、飼育期間中臨床的異常を全く示さなかった。肉眼的には、2例の脳髄膜が透徹感を減じ、脳溝部のそれは微細顆粒状を示していた。

組織病変は大脳髄膜における肉芽腫性病変と、灰白質および白質における囲管性細胞浸潤を特徴としていた。髄膜の肉芽腫性病変は、慢性炎症型、肉芽腫型、および線維化型の3病型に分類された。本疾患に最も特徴的である肉芽腫型病変は、中心部に類上皮細胞が集簇し、辺縁部にはリンパ球、形質細胞、およびマクロファージの浸潤が認められた。肉芽腫の中心部には、ラングハンス型、異物型、およびタウ

トン型の多核巨細胞が時折認められた。肉芽腫内の類上皮細胞、多核巨細胞、およびマクロファージの細胞質内には、空胞ならびにPAS染色陽性で屈折性の強い球状物がしばしば認められた。肉芽腫型病変は他の2型に近似の病変を共有し、検索した多数のイヌに認められたことから、本疾患の極期的病変と解された。弥漫性炎症型病変は、最も小型で、マクロファージの弥漫性かつ軽度な浸潤と、少数のリンパ球および形質細胞浸潤よりなっており、線維化を伴っていなかったことから、初期病変とみなされた。線維化型病変は、豊富な膠原線維と、少数のマクロファージ、リンパ球、および形質細胞で構成されていた。本病型の中で線維化の著しいものは末期に相当する変化と解された。

髄膜病変はいずれの病型においても、脳溝表層部に強く、脳溝深部では軽微になる傾向を示した。髄膜病変の強い症例では白質および灰白質に囲管性細胞浸潤が認められた。浸潤細胞はマクロファージ、リンパ球、および形質細胞よりなっていた。

以上のように、本疾患は臨床的、臨床病理学的、ならびに病理学的に既知のいかなる疾患とも異なっていた。しかし、病巣の類上皮細胞およびマクロファージの細胞質内にPAS陽性の球状物が存在したことから、マラコプラキアであることが強く示唆された。

次に、本疾患の病因検索の目的で種々の特殊染色を行った結果、明らかな病原体は見いだされなかった。また、電顕的検索も実施したが、病原体は認められなかった。

光顕でマクロファージの細胞質内に認められた球状物は、電顕的に巨大なライソゾームで構成され、この中には膜様構造や脂質が含まれていた。ヒトのマラコプラキアでは、大腸菌に対する殺菌能力の減退を示唆する巨大なライソゾームの形成が指摘されている。また、ヒトのマラコプラキアでは、肉芽腫性病巣のマクロファージに大腸菌抗原の存在が指摘されている。したがって、ビーグル犬の本疾患の病巣について、大腸菌抗原を検出するための免疫組織化学的検索を実施した。その結果、脳髄膜の肉芽腫ならびに脳実質の囲管性浸潤細胞を構成するマクロファージの細胞質内に、大腸菌抗原に対し陽性反応が認められた。この陽性反応物質は、光顕で認めた同細胞の細胞質内球状物と

一致した。以上の所見から、本疾患はヒトのマラコブラキアと病理発生も近似しているものと考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 板 倉 智 敏 副 査 教 授 橋 本 晃
副 査 教 授 前 出 吉 光 副 査 教 授 岩 永 敏 彦

学 位 論 文 題 名

ビーグル犬に認められた肉芽腫性髄膜炎に関する 病理学的研究

薬剤の安全性試験にビーグル犬が多用される。申請者はこのビーグル犬の中枢神経に、かつて認められたことのない病変を見出し、その病態を明らかにすると共に、原因についても言及し、本論文をまとめた。

本論文では、8～19カ月齢のビーグル犬21例（雄16例，雌5例）に認められた病変を病理組織学的に解析した。病変は大腦髄膜における肉芽腫性炎と、大腦の灰白質ならびに白質における囲管性細胞浸潤を特徴としていた。肉芽腫性病変は、び慢性炎症型、肉芽腫型、線維化型の3病型に分類された。本疾患に最も特徴的な肉芽腫型は、中心部に類上皮細胞が集簇し、辺縁部にはリンパ球、形質細胞、マクロファージが浸潤していた。類上皮細胞集簇巣には、ランゲハンス型、異物型、タウトン型の多核巨細胞も散見された。

び慢性炎症型病変は小型で、マクロファージの軽度な浸潤と少数のリンパ球および形質細胞浸潤で構成されていた。線維型病変は、豊富な膠原線維と、少数のマクロファージ、リンパ球、形質細胞で構成されていた。以上3型の病変のうち、び慢性炎症型が初期、肉芽腫型が極期、線維化型が末期に相当するものと考えられた。

組織学的に、類上皮細胞、マクロファージ、巨細胞の細胞質にはPAS染色陽性の球状物が認められた。これらは電顕的には巨大なライソゾームで構成され、この中には膜様構造物や脂質が含まれていた。また、それら球状物は大腸菌抗原に対し陽性反応を示した。これらの所見から、球状物質はヒトのマラコプラキアに認められる物質に酷似するものと考えられた。

以上のように、申請者は、ビーグル犬にマラコプラキアが強く疑われる肉芽腫性髄膜炎の存在することを初めて明らかにした。この成果は、従来から、原因不明の肉芽腫性脳炎が犬にいくつか存在しているが、これらの病態の究明に大きく貢献する。よって審査員一同は、前田 博氏が博士（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。