

牛流産胎子における先天性甲状腺機能低下症に関する病理学的考察

中央家畜保健衛生所

○小林 大誠 島田 果歩 石原 勇人

要 約

平成 26 年 4 月～令和 5 年 9 月に依頼のあった流産等の原因究明を目的とする病性鑑定（以下、流産病鑑）において、先天性甲状腺機能低下症（以下、CH）を疑うと診断した症例とそれ以外の症例について、疫学的及び病理学的に比較検討した。流産病鑑中 CH 疑いは 27%、鉍塩給与が確認された症例は CH 疑いで 24%、その他の症例は 30%であった。組織所見では CH 疑いの症例において甲状腺濾胞矮小、間質の顕在化及びコロイドの欠如がみられ、一部の症例で小脳顆粒細胞減数と髄鞘低形成を示唆する所見が認められた。

はじめに

甲状腺は、頸部腹側に位置する内分泌器官で甲状腺ホルモンを分泌する。組織学的には多数の濾胞で構成されており、濾胞上皮細胞がサイログロブリンを合成し、内腔へコロイドとして蓄積する。血液中から取り込まれたヨウ素はコロイド内でサイログロブリンに付加し、甲状腺ホルモンとして血液中に放出する。ヨウ素が欠乏すると繁殖機能異常を招き、妊娠牛では流産等を起こす¹⁾。

甲状腺ホルモンは、胎子期の髄鞘形成に不可欠であり、CH では甲状腺ホルモン分泌不全により神経細胞の障害を引き起こし、精神運動発達遅延を示すことが知られている²⁾。

平成 25 年小川らは、流産病鑑において甲状腺コロイドの欠如等がみられる症例にたびたび遭遇し、ヨウ素欠乏症による流産の可能性を考え、疫学的・病理学的調査を行った。その中で、給与されていた鉍塩は、いずれもヨウ素含有量が 50ppm 以下であり、推奨される 100～200ppm³⁾を下回る値であったと報告している。しかし、例数が少なく、甲状腺病変の有無及び鉍塩給与状況に関して、データの蓄積が必要と考えられた。

これ以降、流産病鑑において甲状腺コロイドの欠如がみられた症例を CH 疑いとして集計していた。そして今回、鉍塩給与状況並びに甲状腺及び甲状腺ホルモンの作用部位と思われる中枢神経における病理組織所見について調査及び検討を行ったので報告する。

材料および方法

1)流産病鑑の原因調査

平成 26 年 4 月から令和 5 年 9 月の間に依頼のあった流産病鑑 86 件について、原因別に集計を

行った。

2)鉍塩の給与状況調査

同期中の流産病鑑のうち双子症例を除外した 74 件について、当時の病鑑記録書を基に鉍塩の給与状況を調査し、CH 疑いとその他で比較した。また、給与されていた鉍塩のヨウ素含有量を調査した。

3)病理組織学的検査

栄養要求量が増加する双子症例以外の、胎齢 6 か月以上、死後変化が軽微であった CH 疑い 8 症例、感染性流産 7 症例の甲状腺及び小脳虫部について、保管されていたパラフィンブロックから薄切し、常法に従い HE 染色を実施した。甲状腺については PAS 反応、小脳虫部ではクリューバー・パレラ染色を実施した。

甲状腺及び小脳の組織所見は、以下*のとおりスコア化した。

*甲状腺は濾胞ごとコロイドが観察された頻度によって 0～3 まで 4 段階、濾胞の発達が認められず矮小であったものを 1、発達が認められたものは 0、間質が目立っていたものを間質の顕在化として 1、所見のなかったものを 0 として評価した。小脳虫部については、顆粒細胞が著しく減少しているものを 3、正常と思われるものを 0 として、減数の程度を 4 段階、小脳髄質の染色性の低下の程度を 5 から 0 まで 6 段階で髄鞘低形成として評価した。

成 績

1)流産病鑑の原因調査

流産病鑑の原因調査は、CH 疑い 27%、細菌性流産 22%、ネオスポラ症 7%、真菌性流産 3%、奇形 3%、その他 5%及び原因不明 33%であった。奇形には内水頭症、無脳症など、その他には水腫

胎などを含めた (図 1)。

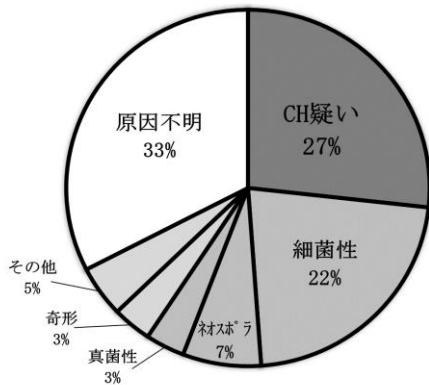


図 1 流産病鑑の原因

2) 鉍塩の給与状況調査

CH 疑い症例では、鉍塩給与あり 24%、給与なし 35%及び不明 41%であった。その他では給与あり 30%、給与なし 21%及び不明 49%であった。(図 2)

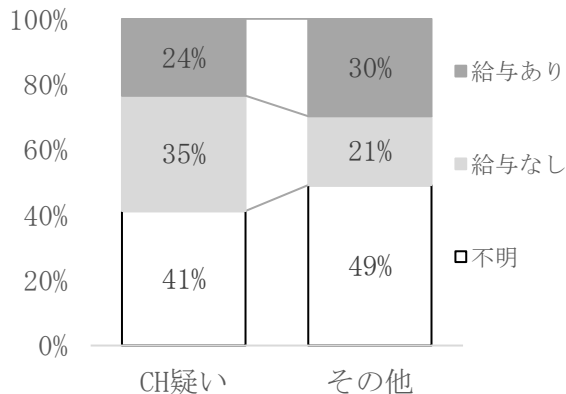


図 2 鉍塩の給与状況

給与されていた鉍塩のヨウ素含有量は表 1 に示した。

表 1 CH 疑い及びその他の症例で給与されていた鉍塩のヨウ素含有量

CH疑い	ppm	件数	その他	ppm	件数
製品1	100	2	製品1	100	4
製品2	50	1	製品2	50	6
製品3	50	1	製品3	50	1
製品4	25	1	製品5	7	1
製品7	0	1	製品6	0	2

※製品 1 使用農場は全て同一の農場で放牧管理されていた。

3) 病理組織学的検査

再検査を行った CH 疑い症例は胎齢 7.0~9.3 か月 (平均 8.1 か月)、感染性流産は 6.9~7.9 か月 (平均 7.4 か月) であった。CH 疑いの平均スコアは、甲状腺コロイド頻度 0.4、濾胞矮小 0.4、間質顕在化 0.5、小脳顆粒細胞減数 0.9、髄鞘低形成 4.1 であった。感染性流産の平均スコアは甲状腺コロイド頻度 1.8、濾胞矮小 0.0、間質顕在化 0.0、小脳顆粒細胞減数 0.1、髄鞘低形成 2.6 となった (表 2)。

表 2 甲状腺及び小脳の病変スコア

区分	胎齢 (か月)	鉍塩	甲状腺			小脳	
			コロイド頻度	濾胞矮小	間質顕在化	顆粒細胞減数	髄鞘低形成
CH 疑い	9.3	ND	1	0	0	0	3
	7.0	あり	0	1	1	1	4
	7.7	ND	0	0	0	0	5
	8.2	なし	0	1	1	ND	ND
	7.3	なし	1	0	0	0	5
	9.3	なし	0	不明	1	3	3
	7.5	なし	1	0	0	0	5
	8.4	なし	0	1	1	2	4
平均	8.1		0.4	0.4	0.5	0.9	4.1
細菌性	7.6	あり	1	0	0	0	3
	7.3	あり	0	0	0	ND	ND
	7.8	ND	不明	0	0	0	2
	7.0	ND	0	不明	0	0	3
	7.9	ND	3	0	0	0	4
	7.8	ND	3	0	0	0	1
	7.7	なし	3	0	0	0	1
	7.2	なし	0	0	0	0	4
平均	7.4		1.8	0.0	0.0	0.1	2.6
ネオスポラ	7.0	ND	3	0	0	0	2
真菌性	6.9	ND	3	0	0	1	3
平均	7.4		1.8	0.0	0.0	0.1	2.6

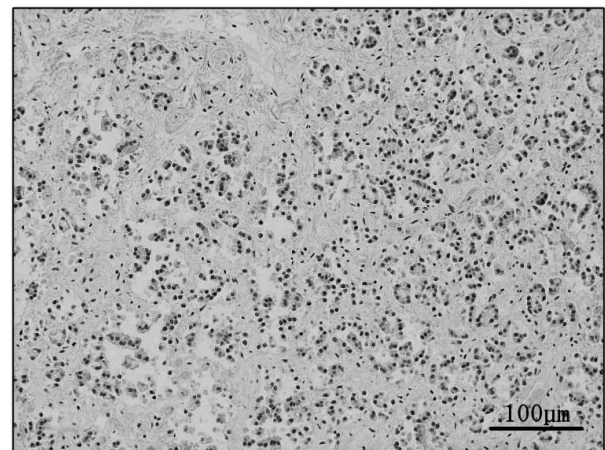


写真 1 CH 疑い症例 甲状腺組織

: 濾胞が様に矮小で、血管周囲以外の領域でも間質が目立っている。また、すべての濾胞でコロイドを欠く。HE 染色

考 察

流産病鑑の原因調査について、既報では CH 疑いは流産病鑑中 50%であったが、今回の調査では 27%であった。件数としても既報の総件数が年平均約 6 件であったのに対し、今回の調査では令和 2 年度以降年 2、3 件で推移しており、

微減していた。

鉍塩給与状況調査では、その他の症例と比較して、CH 疑い症例では鉍塩を給与していた農家の割合は低く、給与していない農家の割合は高い値であった。

鉍塩の給与状況調査の結果について正しく解釈するには情報が不足している。まず、鉍塩給与ありで甲状腺の欠如がみられた症例については、給与されていた大半の鉍塩のヨウ素含有量が、推奨含有量を下回っておりヨウ素要求量を充足していない可能性と農場で適宜鉍塩の交換、設置をしているか、牛が鉍塩をなめやすい環境づくりができていかなどの牛の鉍塩へのアプローチ性に問題があった、さらには妊娠未經産牛が放牧管理されており、尿及び汗腺からのヨウ素喪失の増加があったなど、これらが単体もしくは複合的に起きていた可能性が考えられる。一方、鉍塩給与なしで甲状腺病変が認められなかった症例については、県内でも自給飼料が普及しており、海に囲まれた千葉県で作出される自給飼料にはヨウ素が多く含まれること、または、これら自給飼料の摂取や配合飼料へ市販の微量ミネラル添加剤を給与していた可能性などが考えられる。

今後、流産病鑑については鉍塩の給与状況の徹底した聴取と牛の鉍塩へのアプローチ性に係る補足情報、自給飼料やミネラル添加剤給与の有無及び飼料混合割合等の調査が必要である。

病理組織学的検査では、死後変化の影響を抑えるべく症例数を増やし、スコア化を試みた。その結果、甲状腺においては明確な差が認められ、スコア化は有効と思われた。病理組織検査をする中で、CH 疑いの症例においても、ごく一部でコロイドが観察されており、コロイドの有無についての評価は PAS 反応が必須と思われた。

CH 疑い症例では、コロイドがわずかに観察された症例、コロイドが全て欠如していた症例、さらに濾胞矮小及び間質の顕在化が確認された症例と病変の強度に階層性がみられた。今回、甲状腺コロイドは、死後変化が顕著に進むと消失することも確認しており、コロイドがわずかに認められた症例については CH 疑いとするには早計と思われた。

発生学的には牛では胎齢 2 か月から甲状腺によるヨウ素取り込みが始まり、コロイドが形成され、成長に伴い濾胞が発達する⁴⁾。このことから、今後妊娠後期の牛胎子甲状腺組織所見と CH との関連を調査する際は、濾胞矮小、間質の顕在化を重視すべきである。甲状腺濾胞の大きさは辺

縁と中心部で発達に差があるため、最大径で切出しを行い、すべての濾胞が小さいことを確認することが肝要である。また、間質の顕在化は所見の意味合いから濾胞矮小と重複するところもあるが、妊娠中期の流産胎子の甲状腺所見との対比に有用と考え採用した。

甲状腺ホルモンの組織の発達に対する影響は、実験動物領域等で体成長、骨の発達、脂質代謝、小脳の発達、酸素消費、心筋の発達など多岐にわたり、確認されている⁵⁾⁶⁾。牛に関する情報は乏しく、厳密な関連は不明なものほぼ類似すると考え、今回は、推定される標的器官の中から形態学的に比較が容易と思われた小脳に限定して調査を行った。

甲状腺ホルモンは他の動物種において髄鞘形成や小脳顆粒細胞の内方移動に関与するとの報告があり⁵⁾、この 2 点が同時に観察できる部位として小脳虫部を選択した。小脳病変の平均スコアは、顆粒細胞の減数と髄質の染色性低下の両者において、CH 疑いで高い値となった。また、小脳顆粒細胞減数は、甲状腺濾胞矮小もしくは間質の顕在化がみられた症例に観察されたことから、当該症例は CH が強く疑われるとともに、この 3 項目についてさらなる調査が必要である。

小脳顆粒細胞層は死後変化が現れやすく、病変と断定することは経験を要する。特に流産胎子は致死から娩出までの経過時間が不明であり、死後変化との鑑別は困難を極める。このことから、牛流産胎子における甲状腺と小脳の死後変化についての調査も必要である。

胎子への母体 T4 移行については、羊においてほとんど移行しないとの報告から⁷⁾、胎盤形態を同一にする牛においても、母体 T4 の移行は期待できず、CH の発生にはヨウ素欠乏が主な原因と思われる。今回 CH 疑い症例において、鉍塩、甲状腺ホルモン産生母地である甲状腺及びその標的器官の一つと思われる小脳について、疫学的、病理組織学的にアプローチした。千葉県は世界有数のヨウ素産出地域であり、牛での CH の発生に非常に大きな否定的ファクターがある中、本調査を通して十分に CH である可能性が考えられた。今後は生化学的検査も交え、より詳細に調査をしていきたい。

参 考 文 献

- 1) 小川明宏：牛流産胎子の甲状腺形成不全に関する疫学的並びに病理学的考察，家畜保健衛生業績発表会集録，41-44，千葉県（2013）

- 2) 日本小児内分泌学会マスキング委員会：先天性甲状腺機能低下症マスキングガイドライン(2021年改訂版), (2021)
- 3) 一条茂：牛病学, 第二版, 574, 近代出版, 東京 (1988)
- 4) Koneff, A.A. : THE FETAL BOVINE THYROID : MORPHOGENESIS AS RELATED TO IODINE ACCUMULATION., *Endocrinology*, 45, 242-249 (1949)
- 5) 江口保嶋：胎仔および新生仔における甲状腺の実験内分泌学, *日本畜産学会報*, 43, (2), 53-61. (1972)
- 6) 高倉健：甲状腺ホルモンの培養心筋細胞に対する効果, *日本内分泌学会雑誌*, 65, (8), 715-727, (1989)
- 7) Hopkins, P.S. : Placental permeability to maternal thyroxine in the sheep., *J.Endocrinology*, 49, 549-550, (1971)