

## 放牧牛のソテツ中毒に関する病理学的研究

脊髓における病変とその分布について

安田宣紘・河野猪三郎・清水 孜・小林 昭\*

田寺謙次郎\*・八木史郎\*

(家畜病理学研究室・\*生物化学及び栄養化学研究室)

昭和58年8月10日 受理

### Pathological Studies on Poisoning of Grazing Cattle due to Ingestion of Cycad, *Cycas revoluta* Thunb.

The Lesions and Their Distribution in the Spinal Cord

Nobuhiro YASUDA, Isaburo KONO, Tsutomu SHIMIZU, Akira KOBAYASHI,\*

Kenjiro TADERA\* and Fumio YAGI\*

(Laboratory of Veterinary Pathology, \*Laboratory of Biochemistry  
and Nutritional Chemistry)

#### 緒 言

1975年頃より沖縄県下の離島の放牧牛に発生する後軀運動障害、後軀麻痺、角の変形、脱落など一連の症状を呈する疾患は、ソテツ葉採食により発症する中毒性疾患であることが明らかにされ、その概要については、前報<sup>1)</sup>で詳細に報告した。

今回は、これらの発症牛のうち、とくに症状の重度なものを現地より本学に移送し、臨床的、血液生化学的検査、さらに病理学的検査を行った。その結果、脊髓に主病変が存在することが判明したので、脊髓の各部位における病変とその分布について、外国の報告例と比較しながら検討を試みた。

#### 材 料 と 方 法

今回検査した2例の牛は、ともに沖縄県石垣市竹富町黒島にて放牧飼育されていたもので、とくに症状の重度なものである。第1例は黒毛和種、6才、雌で、第2例は黒毛和種、3才、雌である。1982年9月1日本学に移送し、臨床的諸検査、血液生化学的検査を行ったのち、第1例を9月20日、第2例を12月23日に動脈放血により屠殺した。死後直ちに剖検を行い、肉眼的観察ののち、各臓器を10%ホルマリン液

本研究は昭和56・57年度科学研究費(一般研究B)「放牧牛のソテツ中毒に関する生物化学・病理学的研究」(代表者 小林昭教授)の補助を受けた。また、本論文の概要は第95回日本獣医学会において発表した。

で固定し、法の如くパラフィン包埋、H-E染色を施した。とくに脊髓については、すべての部位より薄切標本を作製し、PAS染色、azan染色、galloxyaniline染色、鍍銀染色(Holmes法)、Holzer染色、luxol fast blue(LFB)染色、phosphotungstic acidhematoxylin(PTAH)染色など各種染色を施し鏡検に供した。

#### 結 果

##### 第1例

##### 1. 臨床的所見

移送時体重242kg。被毛は粗剛で光沢なく瘦削顕著であった。右側の角は基部より脱落しており、該部には膿瘍がみられ、出血および痂皮形成もみられた。運動は緩慢で、歩行に際しては後軀蹠跟で蹄尖を地に引きずり、いわゆる懸垂跛行を呈し、麻痺性歩様を示した。とくに回転時に後軀のふらつきが顕著で、大きくバランスをくずした。食欲は旺盛であったが、便は下痢便を排し、肛門周囲被毛は常に便で汚染されていた。観察期間中、これらの症状は進行もせず、回復もみられなかった。血液生化学的検査では、Table 1に示すように血清ChE活性の顕著な低下と赤血球抵抗値の低下の傾向がみられたが、他の値は正常値とみなしうるものであった。その他の検査として、蹄部、残存する角および基部のレントゲン検査を行ったが、とくに異常は認められなかった。糞便検査において、膀胱虫卵(EPG 4)、線虫卵(EPG 4)を検出した。本例は症状が重度であったため20日間経過を観察したのち、

Table 1. Clinical and biochemical examinations on blood of cattle

Animal	No. 1			No. 2		
	6	13	20	6	13	20
Blood						
R.B.C. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	921	890	860	681	784	742
W.B.C. ( $\times 1/\text{mm}^3$ )	13195	21300	7600	7470	14600	7900
Hematocrit (%)	38.5	38.5	37.0	28.0	32.0	32.0
Leucocyte (%)						
Lymphocyte	50	55	89	47	43.5	84
Neutrophil	29	25	9	23	37	12
Eosinophil	17	13	0	23	15	1
Monocyte	5	6	2	7	7	3
Biochemical examn.						
GOT (KU)	48.48	53.01	47.61	68.92	72.88	93.34
GPT (KU)	24.83	20.21	24.35	22.81	20.74	18.92
CPK (IU)	40.32	94.39	46.02	32.46	138.20	24.40
ZTT (KU)	5.24	13.20	2.93	2.76	14.63	11.56
Al-p (KA-U)	6.15	5.15	5.43	9.50	8.28	7.61
BUN (mgN/dl)	19.24	11.23	20.32	21.41	7.18	19.71
T.p. (g/dl)	8.0	7.7	7.8	7.2	6.8	6.9
ChE (IU)	166.7	170.9	174.6	189.2	205.9	243.8
Bilirubin (mg/dl)	0.75	0.19	0.71	0.12	0.58	0.18
Cholesterol (mg/dl)	96.8	55.7	65.3	132.0	111.8	103.5
O.F.E., min.	0.74	0.79	0.78	0.66	0.66	0.65
max.	0.50	0.50	0.52	0.44	0.44	0.43
Electrolytes (mgEq/l)						
Mg	2.00	n.t.	n.t.	1.59	n.t.	n.t.
Ca	4.84	n.t.	n.t.	4.35	n.t.	n.t.
K	4.45	n.t.	n.t.	4.24	n.t.	n.t.
Na	138.3	n.t.	n.t.	138.4	n.t.	n.t.

Remarks: O.F.E., osmotic fragility of erythrocytes, as indicated by maximum and minimum resistance to hypotonic saline solutions.  
n.t., not tested.

剖検を行った。

## 2. 病理解剖学的所見

剖検時体重は 247 kg で、移送時よりやや増体がみられたが、依然として瘦削顕著で、被毛粗剛、光沢なく栄養不良の状態であった。開腹するに、皮下脂肪、体腔内脂肪組織に乏しく、肝臓は赤褐色を呈し、表面に小豆大の出血斑がみられた。脾臓は灰桃色でやや硬固、断面で多数の脾蛭の寄生が認められた。胃内容は豊富で、小腸、大腸内容は泥状で水様性に富み、腸間膜リンパ節のやや腫大を認めた。中枢神経系は脊髄において、第 4、5 腰髄表面とその周囲脂肪組織に小出血部が散在していた。その他の臓器には、肉眼的にとくに異常は認められなかった。

## 3. 病理組織学的所見

内臓諸臓器には、脾臓に脾蛭寄生による慢性脾管炎像がみられたが、その他ソテツ葉採食によると思われる変状は見いだせなかった。脊髄は、頸髄から腰髄までの脊髄白質全域に顕著な病変がみられた。第 1 頸髄より第 5 胸髄では、背索薄束および中隔縁束部、側索部に LFB 染色で淡明に染まり、H-E 染色で eosin 好性、PTAH 染色で青染し、Holzer 染色で暗青色に染まる線維性増殖部、いわゆる fibrillary gliosis が顕著であった。該部の周辺部には斑状の髄鞘欠損部、空胞形成部がみられ、また、軸索の膨化、断裂や eosin 好性球状の spheroid body の散見される部位もあった。第 6 胸髄より第 9 胸髄にかけては、背索部にのみ fibrillary gliosis がみられ、第 5 胸髄より第 2 腰髄に

かけては、錐体腹索路相当部位にび漫性の fibrillary gliosis と空胞化が顕著であった。また、第7胸髄から第5腰髄の側索内側、すなわち錐体側索路相当部位にも同様の fibrillary gliosis が認められた。空胞形成部は fibrillary gliosis の周辺部に多く出現するが、第7胸髄より第6腰髄の白質部では、いたるところに散在性にみられ、とくに腹索部に顕著であった。第5腰髄より第2仙髄では、灰白質の背角内側よりに分布する神経細胞に軽度の satellitosis とび漫性の gliosis が認められたが、その他の脊髓各部位における神経細胞はおおむね健常であった。これら脊髓全域に観察された病変は、すべて左右対称にみられており、その分布状態を模式図で示すと、Fig. 1 のとおりであった。その他の変状として、第4および第5腰神経の背根神経節において、神経細胞の萎縮、空胞化や satellite cell の増加がみられ、これはとくに第5腰神経節に多くみられた。脳においては、赤核部に神経細胞の膨化、Nissl 小体の消失、膠線維の軽度な増殖と尾状核部に satellitosis を呈する神経細胞が散見されたが、その他の部位においては、健常なものと比較してさほど異常は認められなかった。また、後肢に分布する坐骨神経、総腓骨神経、浅腓骨神経などについても詳細に検索したが、とくに変状はみられなかった。

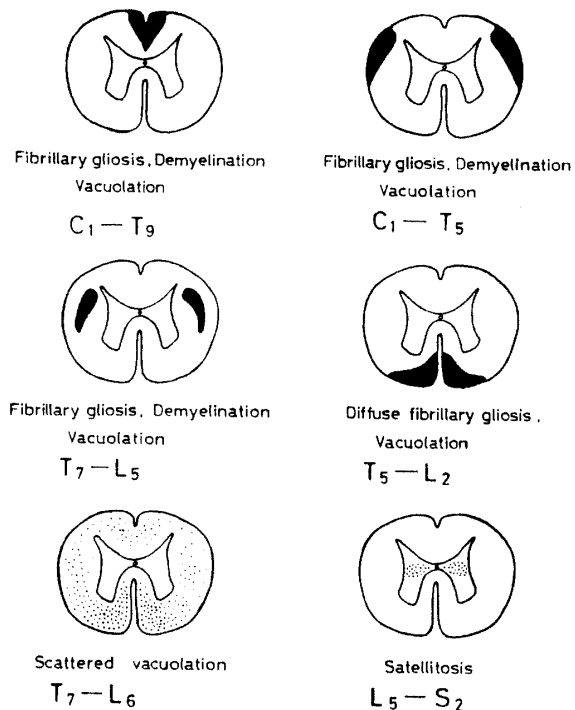


Fig. 1. Distribution of lesions in the spinal cord, Cattle No. 1.

## 第2例

### 1. 臨床的所見

移送時体重 253 kg で、症状は第1例と同様であるが、いくぶん軽度なものであった。第1例と比べ被毛光沢もあり、食欲も旺盛であった。角は左側が基部より脱落し、出血と痂皮形成がみられた。症状がやや軽度であったため 112 日間経過を観察したが、第1例と同様、症状の回復はみられなかった。血液生化学的検査でも血清 ChE の活性の著しい低下と赤血球抵抗値の低下の傾向がみられた (Table 1)。糞便検査で膀胱虫卵 (EPG 8)、線虫卵 (EPG 4) が検出された。

### 2. 病理解剖学的所見

瘦削顕著で、剖検時体重 242 kg. 移送時よりやや減少していた。栄養状態不良で皮下脂肪、体腔内脂肪組織に乏しく、肝臓には暗褐色で粟粒大から米粒大の白色斑が数個認められ、膀胱は桃黄色を呈し、多数の膀胱虫の寄生がみられた。脾臓は濾胞の腫大がみられた。その他の臓器や中枢神経系には、肉眼的にとくに異常は認められなかった。

### 3. 病理組織学的所見

内臓諸臓器には、膀胱に膀胱虫寄生による変状がみられたのみで、他に特記すべき変状は認められなかった。脊髓においては、第1例とほぼ同様の所見がえられたが、その程度はやや軽度なものであった。病変の

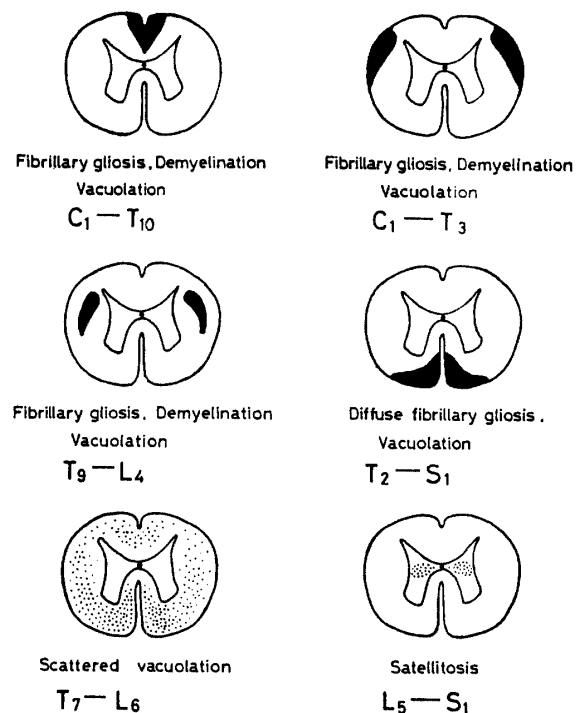


Fig. 2. Distribution of lesions in the spinal cord, Cattle No. 2.

分布状態は Fig. 2 に示すとおりであった。すなわち第1頸髄から第3胸髄にかけて背索薄束および側索部に fibrillary gliosis, 脱髄, 空胞形成が顕著で, spheroid body の出現もみられた。背索薄束部にみられた変状は, 第10胸髄にまでおよんでいた。第9胸髄より第4腰髄にかけては, 錐体側索路相当部位に脱髄, 空胞形成をとまなう fibrillary gliosis がみられ, 第2胸髄から第1仙髄の錐体腹索路相当部位に同様な fibrillary gliosis がみられた。第7胸髄より第6腰髄の白質部には, いたるところに空胞形成部が散在し, とくに腹索側に密発する傾向がみられた。灰白質背角内側の satellitosis とび慢性的 gliosis が第5腰髄から第1仙髄にかけて認められた。神経節は第4, 5腰神経節のものに第1例と同様の病変がみられたが, 第4腰神経節の方がやや顕著であった。脳には健常なものと比較しても, とくに変状はみられず, 坐骨神経, 総腓骨神経, 浅腓骨神経などにも異常は認められなかった。

#### 考 察

ソテツ中毒牛における臨床的, 血液生化学的検査所見については, 前報<sup>9)</sup> で詳細に報告したが, 今回の例もほぼ同様の所見を示した。とくに特徴的な所見として, 血清 ChE 活性値の著しい低下があげられる。これは正常値の10分の1程度に相当する異常な値であり, 観察期間中活性の上昇, 回復がみられなかったことから, 非可逆的な障害を受けたものと考えられるが, ソテツのいかなる成分, 物質によるものかは, この神経毒性物質の本態が十分に解明されていない現時点では, その作用機序とあわせて全く不明であり, これらを究明することは今後に残されたひとつの課題でもある。

家畜のソテツ葉採食による中毒性病変については, 有毒成分である cycasin, さらにそのアグリコン MAM の発癌性および肝臓を主とする消化器毒性によるものと, 成分不明の神経毒性物質によるものがあるとされている<sup>8)</sup>。今回検査した2例の牛は, 消化器系を含め他の内臓諸臓器には, ソテツ葉採食によると思われる病変は認められず, 中枢神経系, とくに脊髄に顕著な病変が存在していた。前報で述べたように肝障害は比較的急性期のものに多くみられ, 今回の例のように長い経過を経たものでは, 肝障害はすでに修復され, 神経病変だけが顕性に遺残するものと考えられる。ソテツ葉成分が脊髄に病変を作ることは, Mason ら<sup>10)</sup> のプエルトリコ産のソテツ *Zamia* spp. を採食した牛での報告を初めとして, Hall ら<sup>3)</sup> の *Macrozamia*

*lucida*, *Bowenia serrulata* 採食牛や, Hooper ら<sup>5)</sup> の *Cycas media* 採食牛における報告があり明らかである。

わが国における牛のソテツ中毒は, 1975年頃より沖縄県下において発生した“腰フラ病”と称される疾病が, ソテツ葉採食による中毒性疾患と判明して以来, 沖縄県下さらに鹿児島県の離島にも散発的にその発生がみられるようになった。これらの臨床的症狀は, 諸外国の報告<sup>2,3,8,11)</sup> とほぼ一致するものの, 脊髄病変については明らかにされていない。わが国に自生するソテツは, *Cycas revoluta* Thunb. 一種のみであり, これによる病変とドミニカ, プエルトリコ, メキシコ, オーストラリアなど諸外国産のソテツ葉採食による病変と比較することは, はなはだ興味深いことでもある。

Hall ら<sup>3)</sup> が *Macrozamia lucida* と *Bowenia serrulata* を用いて行った実験的ソテツ葉採食牛の脊髄病変は, 神経線維の変性を主体とし, 延髄薄束核より腰髄の背索にかけて左右対称性にび慢性に出現し, 第7胸髄より前位では薄束に局限している。側索においては, 背側脊髄小脳路に病変がみられている。これらの変性病変は, とくに腰髄部に強いようである。一方, Hooper ら<sup>5)</sup> の *Cycas media* 葉採食牛の脊髄においては, spheroid の出現が主病変で, 第3頸髄から第4胸髄にかけては背, 側索部に, 第6胸髄より後位にかけては腹, 側索部に多数の spheroid が出現している。また, 第2腰髄より第6腰髄の神経節に, satellite cell の増殖, 変性した神経細胞周囲の空胞形成などの変状がみられている。著者らの例では, fibrillary gliosis を主体とする病変が顕著であり, 頸髄および前位胸髄部で背索, 側索に病巣が局限し, 後位胸髄, 前位腰髄部で側索内側と腹索に, 後位腰髄部では腹索に局限しており, また, 後位腰髄, 仙髄の灰白質背角内側に分布している神経細胞や, 後位腰神経節の神経細胞にも軽度ながら変状がみられた。それぞれの報告の脊髄病変は, 異なる組織像を示しているが, Hall らの例が採食40日後, Hooper らの例が55日後であり, 著者らの例はその発生状況からみてかなり日数を経たものであることから, 病変の差はソテツの種によるものではなく, おそらく採食後の経時的な差によるものと考えられる。このことは Hall らや Hooper らの例にみられる病変が, 神経線維, 軸索の変性像を主体としているのに比し, 著者らの例がこれらの修復像とみなされる膠線維の増殖を主体とする慢性的な組織像を呈していることから十分にかがいがい知ることができる。病

変の分布状態に関しては、3者ともほぼ一致するものである。すなわち前位脊髓では背索、側索部に、後位脊髓では腹索部に局在する傾向がみられる。前位脊髓の病変が存在する背索、側索部は、前者が腰、仙髓の神経節から、後者が Clarke 核からの上行路遠位端に相当する。側索内側部は錐体側索路、腹索部は錐体腹索路の領域で、動物ではあまり発達していないとされているが、おおむね錐体路の下行路遠位端に相当する。また、Hooper らの例や著者らの例にみられた腰神経節の病変は、この部が脊髓上行路の神経元でもあることから、前位脊髓の背索の病変と強く関連づけられるものである。このように比較的長い神経線維を有する神経細胞の neuron 末端部から病変が発現することは、人の Wernicke syndrome, Strümpell's familial spastic paraplegia, thallium 中毒, 有機燐酸中毒, SMON 病などで知られており<sup>1,4,6,7)</sup>、“dying back”現象と称されているが、ソテツ中毒における脊髓病変もこの病態に酷似するものである。

脳の病変については、各報告とも詳細な記載がない。著者らの例においては赤核、尾状核部に軽度な変状が認められたが、採材、固定時の失宜の影響と思われる死後変化も強く、病変との区別が判然としない部位が多く存在し、正確に変状を観察することは困難であった。しかし同様な方法で作製した健常な標本と比較して、ほとんど差違が認められなかったことから、脳にはさほど変状がないものと思われる。また、後肢に分布する坐骨神経およびその分枝遠位端にも、とくに変状は認められず、末梢の神経もほとんど障害を受けていないものと思われる。

以上のことから、ソテツ葉採食により発生する後軀運動障害、後軀麻痺を主徴とする中毒性疾患は、脊髓に主病変を形成し、その病巣は、上行あるいは下行する神経線維の走行路に分布しており、これらの神経の支配する後軀に異常をきたす神経性障害によるものであることが明白である。

## 要 約

沖縄県下の放牧牛にみいだされた後軀運動障害、後軀麻痺、角の脱落を主徴とするソテツ中毒罹患者で、重度な症状を呈する2頭について、臨床的および血液生化学的検査、さらに病理学的検査を行ったところ次の結果をえた。

1. 病牛は瘦削顕著で、後軀麻痺を呈し、歩様に際しては懸垂跛行を示した。また、角の脱落は特徴的で

あった。

2. 血液生化学的には、非可逆的な血清 ChE 活性値の著しい低下がみられ、赤血球抵抗値も軽度ではあるが低下する傾向がみられた。

3. 病理学的には、肉眼的変状はみられず、組織学的検査にて脊髓に顕著な変状がみられた。これらは神経膠線維の著明な増殖からなる fibrillary gliosis で、前位脊髓では背索、側索に、後位脊髓では腹索に局限しており、これらの部位はそれぞれ神経線維の上行、下行路に相当する部位であった。

**謝辞** 本研究に際して、中毒牛に関する貴重な情報を提供して頂き、また、牛の移送に当って多大の便宜をはかり協力して下さった沖縄県畜産課又吉栄忠氏と血液生化学的検査に協力、ご助言いただいた本学家畜病院出口栄三郎講師に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Blackwood, W. and Corsellis, J.A.N.: Greenfield's neuropathology, 3rd Ed., Edward Arnold, Edinburgh (1976)
- 2) Hall, W.T.K.: Toxicity of the leaves of *Macrozamia* spp. for cattle. *Queensl. J. Agric. Sci.*, **14**, 41-52 (1957)
- 3) Hall, W.T.K. and McGavin, M.D.: Clinical and neuropathological changes in cattle eating the leaves of *Macrozamia lucida* or *Bowenia serrulata* (family Zamiaceae). *Pathol. Vet.*, **5**, 26-34 (1968)
- 4) 平野朝雄: 神経病理を学ぶ人のために, p. 116, 医学書院, 東京 (1980)
- 5) Hooper, P.T., Best, S.M. and Campbell, A.: Axonal dystrophy in the spinal cords of cattle consuming the cycad palm, *Cycas media*. *Aust. Vet. J.*, **50**, 146-149 (1974)
- 6) 飯島宗一・影山圭三・石川栄世・島峰徹郎: 組織病理アトラス, p. 390, 文光堂, 東京 (1982)
- 7) 石井 毅: 神経病理学, p. 301-306, 国際医書出版, 東京 (1982)
- 8) Keeler, R.F., Van Kampen, K.R. and James, L.F.: Effects of poisonous plants on livestock, p. 337-347, Academic Press, New York (1978)
- 9) 小林 昭・田寺謙次郎・八木史郎・河野猪三郎・坂本 司・安田宣紘: 放牧牛のソテツ中毒に関する研究・沖縄県における発生状況, 生物化学および病理学的検査, 鹿大農学術報告, **34**, 119-129 (1984)
- 10) Mason, M.M. and Whiting, M.G.: Caudal motor weakness and ataxia in cattle in the caribbean area following ingestion of cycads. *Cornell Vet.*, **58**, 541-554 (1968)
- 11) Wesley-Smith, R.N.: Cycads and cattle in the Northern territory. *J. Aust. Inst. Agric. Sci.*, **39**, 233-236 (1973)

### Summary

In the islands of Okinawa were found grazing cattle suffering from ataxia and paralysis in hindquarters due to ingestion of a cycad plant, *Cycas revoluta* Thunb., indigenous to the area.

Among these diseased cattle, two cows with severe clinical signs were examined clinicopathologically, hematologically and pathologically.

The results were as follows:

1. Clinical characteristics of the affected cattle were marked emaciation, lumbar paralysis, swinging-leg-lameness and falling-out of horns.
2. Hematological study revealed marked irreversible decrease in serum choline esterase levels and a tendency to increase in osmotic fragility of erythrocytes.
3. Pathologically, the gross findings were essentially negative, and significant microscopic lesions were concentrated in the spinal cord, among which the most prominent was production of glial tissue, so-called, fibrillary gliosis. In the anterior parts of the spinal cord, fasciculus gracilis and the lateral funiculi were involved and in the posterior parts ventral funiculi were locally injured. These sites of fibrillary gliosis corresponded respectively to the ascending and the descending pathways, and the productive lesions were presumed to be the cause of the neural disturbance.

### Explanations of photographs

- Photo. 1. The affected cattle (No. 1), presenting lumbar paralysis and swinging-leg lameness with her right horn fallen out.
- Photo. 2. Transverse section of the spinal cord at C3, showing wedge-shaped area of fibrillary gliosis consisted of proliferation of astroglial fibrils in the fasciculus gracilis (1) and vacuolation and fibrillary gliosis in the lateral funiculi (2). Cattle No. 2. LFB-H&E.
- Photo 3. The fasciculus gracilis at C2, showing productive tissue stained deep blue by Holzer's method for glial fibers. Cattle No. 2. Holzer.
- Photo. 4. Area of the left lateral funiculus at C2, showing marked fibrosis, vacuolation and demyelination, which is the same lesion as seen in the fasciculus gracilis. Cattle No. 2. LFB-H&E.
- Photo. 5. Area of the corticospinal tract (the right of photo) in the lateral funiculus at T12, showing diffuse fibrosis, vacuolation and demyleination. Cattle No. 2. LFB-H&E.
- Photo. 6. The ventral funiculus at T11, showing numerous vacuolation and diffuse fibrosis in glial tissue. Cattle No. 2. LFB-H&E.
- Photo. 7. Vertical section of the right lateral funiculus at C2, showing enlargement and vacuolation of medullary sheath and swelling of axon, whose arrangement is disordered and torn off. Cattle No. 1. Holmes' silver method.
- Photo. 8. Satellitosis and slight increase in number of glia cells in the inner side of anterior horn at S2. Cattle No. 1. H&E.

