

氏 名 (本籍)	山 岸 則 夫 (北 海 道)
学 位 の 種 類	博士 (獣医学)
学 位 記 番 号	獣医博乙第29号
学 位 授 与 年 月 日	平成11年3月15日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 題 目	乳牛の分娩前後における低カルシウム血症の病態に関する研究
審 査 委 員	主査 岩 手 大 学 教 授 内 藤 善 久 副査 帯広畜産大学 教 授 山 田 明 夫 副査 岩 手 大 学 教 授 谷 口 和 之 副査 東京農工大学 教 授 桐 生 啓 治 副査 岐 阜 大 学 教 授 佐々木 榮 英

論 文 の 内 容 の 要 旨

長年、臨床獣医師の間で、分娩前後に重篤な臨床症状を呈して起立不能に陥り数日以内で死亡する低Ca血症乳牛の発生が指摘されてきた。本研究では、これらの乳牛が死廃転帰を辿る要因や病態を明らかにする目的で以下の検討を行った。

1. 類似症例13例を収集し病理学的検索を行ったところ、剖検した10例中5例の心筋において肉眼的な微小淡黄褐色巣の散在を認めた。13例全ての症例の組織学的検索では心筋に壊死性病変の散在を認め、発症後1～2日の症例では好中球の浸潤を伴う急性壊死性変化を呈し、生存日数3日以上 of 症例では単核細胞の浸潤と間質の線維化を伴っていた。したがって、これらの病変程度は発症後生存日数の延長に伴って進展したと考えられ、本症例における心筋壊死性病変の形成は臨床症状発現前後と推定された。
2. 1年間にわたり2牧場で乳熱の発生調査を行ったところ、分娩牛273頭のうち6例が乳熱として治療を受け（乳熱症例）、そのうち2例が死廃の転帰を辿った。その2例の心臓の組織学的検索では心筋の壊死性病変の散在を認めた。分娩前1週間以前の血液検査成績を、各牧場ごとに分娩後無事故牛群（分娩後1カ月以内に疾病事故のなかった分娩牛）と乳熱症例群とで比較したところ、1牧場の乳熱症例群において血清総コレステロール (TCHO) 値と血漿 α -トコフェロール (α -TOC) 濃度が有意に低値を示し、さらに死廃転帰を辿った2例の初診時（第1病日）の血漿 α -TOC 濃度はCa剤

による治療後起立した4例より低値であった。しかし、その2例の第1病日の低Caおよび低iP血症の程度はCa剤による治療後起立した4例と同等であった。

3. 新たに死産の転帰を辿る低Ca血症乳牛3例を収集し心筋について光学顕微鏡と透過型電子顕微鏡による観察を行ったところ、光学顕微鏡では心臓全域にわたる心筋の壊死性病変の散在が認められた。さらに、光学顕微鏡下では正常に見える心筋細胞においても、電子顕微鏡所見として筋細線維の粗しょう化、Z帯の異常および筋細線維の錯綜化などの超微細構造変化が認められた。このような生存心筋細胞における筋細線維の超微細構造変化は、長期に持続した心機能の減弱化を反映した所見と考えられている。したがって、これらの症例では妊娠末期に持続的な心機能の減弱を潜在的に有していたものと考えられた。
4. 分娩後に横臥・死亡経過を辿り病理組織学的に心筋の壊死性病変を有する低Ca血症乳牛（心筋病変症例）と分娩後に低Ca血症を呈し起立不能後Ca剤の治療により起立した症例（乳熱症例）の比較では、心筋病変症例の方が臨床症状が重篤であり、食欲廃絶、横臥、呻吟・苦悶、頻脈、呼吸困難ならびに呼吸速拍を特徴とした。これらの症状はCa剤による治療後も多くの心筋病変症例で存続した。初診時の心筋病変症例の血漿Ca濃度は乳熱症例と同等に低値を示し、Ca剤による治療後は正常範囲の値に復した。心電図検査では心筋病変症例に高度の洞性頻脈や心房細動が認められた。心筋病変症例では、低Ca血症の影響だけでなく、心筋の壊死性病変も関与して臨床症状が重篤となったと考えられた。
5. 山羊3頭にCaを含有しない透析液による20時間の血液透析(Ca-free HD)により低Ca血症を誘発し、1頭にCaを含有する透析液による血液透析による対照処置を施した。Ca-free HDを施した3頭では血漿Ca⁺⁺およびCa濃度は透析開始後2～20時間まで顕著な低値を示し、そのうちの1頭で重度の低Ca血症が持続した。重度低Ca血症を示した山羊では血漿クレアチンキナーゼ(CK)および乳酸脱水素酵素(LDH)活性値が上昇し、これらのisoenzymeではCKはCK-MMのみの増加を、LDHはLDH-3、4および5の3分画の増加を示した。このCKおよびLDHの各isoenzyme分画は骨格筋における分画と一致するので、血漿CKおよびLDH活性値の上昇は骨格筋での酵素逸脱を反映した所見と考えられた。血液透析後、各山羊の心臓を組織学的に検索したが、壊死性変化などは認められなかった。

本研究により、分娩前後に横臥し、呻吟・苦悶、頻脈、呼吸速拍および呼吸困難の症状を呈して死産転帰を辿る低Ca血症乳牛は心筋壊死性病変を有す

ることが明らかとなり、これが重篤な臨床症状の発現と死廃転帰に関与したと指摘された。これらの症例では、妊娠中の持続的な心機能減弱を潜在的素因として有する中で分娩を迎えたために、生理的に陥る低Ca血症が循環血流量の低下を招き心筋の壊死性病変の形成に関与したと考えられた。また、低Ca血症によって既に低下した全身の循環動態は、心筋での壊死性病変形成によりいっそう低下したと考えられた。なお、心筋壊死性病変の形成に際し、妊娠（心臓への容量負荷や心筋の過度の伸展）、低Ca血症（心循環血流量の減少とそれに伴う低酸素状態ならびに細胞膜透過性亢進による膜安定化作用の低下）および分娩期の生体内 α -TOC量の急下降（細胞膜保護作用の低下）などの複数の要因が相互に関与したことが推察され、今後検討すべき課題と考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

長年、臨床獣医師の間で、分娩前後に重篤な臨床症状を呈して起立不能に陥り数日以内で死亡する低Ca血症乳牛の発生が指摘されてきた。本研究では、これらの乳牛が死廃転帰を辿る要因や病態を明らかにする目的で以下の検討を行ったものである。

1. 類似症例13例を収集し病理学的検索を行った。これらの症例の生前の主な臨床症状は、横臥、呻吟・苦悶、心拍数の増加、呼吸困難症状と呼吸速拍、泡沫の流涎、眼球の陥凹であった。生前に心電図検査を行ったところ高度の洞性頻脈と心房細動が認められた。剖検した10例全てで心筋は弛緩し、5例の心筋では微小淡黄褐色巣の散在を認めた。13例全ての症例の組織学的検索では心筋に壊死性病変の散在を認め、発症後1～2日の症例では好中球の浸潤を伴う急性壊死性変化を呈し、生存日数3日以上 of 症例では単核細胞の浸潤と間質の線維化を伴っていた。したがって、これらの病変程度は発症後生存日数の延長に伴って進展したと考えられ、本症例における心筋壊死性病変の形成は臨床症状発現前後と推定された。
2. 1年間にわたり2牧場で乳熱の発生調査を行ったところ、分娩牛273頭のうち6例が乳熱として治療を受け（乳熱症例）、そのうち2例が死廃の転帰を辿った。その2例の心臓の組織学的検索では心筋の壊死性病変の散在を認めた。分娩予定日2週間前と第1病日（初診時）の血液について血漿 α -トコフェロール（ α -TOC）濃度の測定を行ったところ、死廃転帰を辿った2例の第1病日の血漿 α -TOC濃度はCa剤による治療後起立した4例より低値であった。また、その2例の第1病日の低Caおよび低iP血症の程度

は Ca 剤による治療後起立した 4 例と同等であった。

3. 新たに死産の転帰を辿る低 Ca 血症乳牛 3 例を収集し心筋について光学顕微鏡と透過型電子顕微鏡による観察を行ったところ、光学顕微鏡では心臓全域にわたる心筋の壊死性病変の散在が認められた。さらに、光学顕微鏡下では正常に見える心筋細胞においても、電子顕微鏡所見として筋細線維の粗しょう化、Z 帯の異常および筋細線維の錯綜化などの超微細構造変化が認められた。このような生存心筋細胞における筋細線維の超微細構造変化は、長期に持続した心機能の減弱化を反映した所見と考えられている。したがって、これらの症例では妊娠末期に持続的な心機能の減弱を潜在的に有していたものと考えられた。
4. 山羊 3 頭に Ca を含有しない透析液による 20 時間の血液透析 (Ca-free HD) により低 Ca 血症を誘発し、1 頭に Ca を含有する透析液による血液透析による対照処置を施した。Ca-free HD を施した 3 頭では血漿 Ca^{++} および Ca 濃度は透析開始後 2~20 時間まで顕著な低値を示し、そのうちの 1 頭で重度の低 Ca 血症が持続した。重度低 Ca 血症を示した山羊では血漿クレアチンキナーゼ (CK) および乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性値が上昇し、これらの isoenzyme では CK は CK-MM のみの増加を、LDH は LDH-3、4 および 5 の 3 分画の増加を示した。この CK および LDH の各 isoenzyme 分画は骨格筋における分画と一致するので、血漿 CK および LDH 活性値の上昇は骨格筋での酵素逸脱を反映した所見と考えられた。血液透析後、各山羊の心臓を組織学的に検索したが、壊死性変化などは認められなかった。

本研究により、分娩前後に横臥し、呻吟・苦悶、頻脈、呼吸速拍および呼吸困難の症状を呈して死産転帰を辿る低 Ca 血症乳牛は心筋壊死性病変を有することが明らかとなり、これが重篤な臨床症状の発現と死産転帰に関与したと指摘された。これらの症例では、妊娠中の持続的な心機能減弱（心臓への容量負荷や心筋の過度の伸展）を潜在的素因として有する中で分娩を迎えたために、生理的に陥る低 Ca 血症が循環血流量の低下、低酸素血症ならびに細胞膜透過性の亢進を招き心筋の壊死性病変の形成に関与したと考えられた。なお、分娩期の生体内 α -TOC 量の急下降（細胞膜保護作用の低下）などの要因も関与した可能性が疑われ、今後検討すべき課題と考えられた。

以上について、平成 11 年 1 月 13 日に開催された審査委員会において慎重審査した結果、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

基礎となる学術論文

1. J. Comp. Path. 113, 373-382, 1995.
2. Vet. Rec. 143, in press, 1998.