

鹿児島県で発生した牛の血腫に関する臨床血液学的研究 (II)

阿久沢正夫・森園 充・安田宣紘^{*1}・嶋田雅之^{*2}・日高敏雄^{*3}

(家畜内科学研究室・^{*1}家畜病理学研究室)

昭和61年7月24日受理

Clinicohematological Studies on Cattle with Hematoma Occurred in Kagoshima Prefecture (II)

Masao AKUZAWA, Mitsuru MORIZONO, Nobuhiro YASUDA^{*1},
Masayuki SHIMADA^{*2} and Toshimasa HIDAKA^{*3}

(Laboratory of Veterinary Medicine, ^{*1}Laboratory of Veterinary Pathology)

緒 言

前報に記したように、血腫は主に肥育中の黒毛和種牛の殿部、腹部、膝部、肩などの主として皮下、ときには筋間に、また稀には腸管周囲などに、血様の液、あるいは透明な漿液が貯留し、人頭大あるいはその数倍に達するほどに腫大する病態である (Photo. 1)。血腫には、治療によって短期間に治癒する例と、発見後かなり時間が経過した後も内容が血様のままであり、治療にもよく反応せず、ときには1年以上にわたって大きな血腫が存在したり、あるいは十分治癒しないうちに他の部位に別の血腫が発生する難治性の例も見られる。

これまでの著者らの検索から、血腫発生の原因には打撲などの外因性要因も考えられるが、骨盤腔内の発生例のような、打撲とは無関係な部位に発生が見られたことから、止血を抑制する内因性要因も影響していると考えられた¹⁾。この検索結果に基づき、牛に発生する血腫で長期間持続して存在し、治癒後も短期間で再発し、あるいは全身的に同時に何か所も発生する病態を、一般的な短期間で治癒する血腫と区別するために、著者らは仮に血腫症とよぶことにした。

本研究は血腫の原因追及のために行っているものであって、前回の報告に引き続いて行っている研究の結果をここに報告する。



Photo. 1 Hematoma on the right thorax

本研究の一部は文部省科学研究費補助金 (No. 59560301) によった。

^{*2} 兵庫県総務部総務課・兵庫県西脇市会山町834

Hyogo Prefectural Office, Department of General Affairs, 834 Aiyama-cho, Nishiwaki-shi, Hyogo

^{*3} 北海道農業共済組合・稚内市恵北

Hokkaido Agricultural Mutual Benefit Association,
Ehoku, Wakkanai 098-66

材 料 と 方 法

1. 供試動物

視診、触診、病変部の穿刺で、血腫の存在が確認された黒毛和種牛49頭について、これと同居する臨床的に健康な牛64頭を対照として比較を行った。

2. 検 査

(1) 材料採取：血液は頸静脈から採取したのち、凝血防止剤 (EDTA・2K) を加えたもので血液学検査を、4,000 rpm で10分間遠心して得た血清で生化学検査を行った。また、プラスチック試験管内で血液 9 容と 3.2% クエン酸ナトリウム 1 容を混合し凝固防止した血液を、1,000 rpm で10分間遠心して得た PRP (多血小板血漿) と、3,000 rpm で15分間遠心して得た PPP (乏血小板血漿) を用いて血小板凝集能検査を行った。

(2) 血液学検査：血清生化学検査および凝固系検査の項目と方法は、Table 1 に示した。なお、血小板凝集能検査は、凝集惹起物質として装置に添付された牛の臍コラーゲンと ADP を用いて行った。その他の測定はいずれも添付の説明書によって行った。

(3) 尿検査：尿検査用試験紙 (BM テスト; ペーリンガーマンハイム・山之内) を用いた。

Table 1. Items and methods of laboratory tests

Items	Method
RBC	Coulter counter Model D
WBC	Coulter counter Model D
PCV	Microhematocrit method
Hemoglobin	SLS-hemoglobin method
Fibrinogen	Schalm method
Platelet	Brechar method
Platelet aggregation	Platelet aggregation analyzer (AA-100; Sysmex)
Total cholesterol	Enzyme method
Free cholesterol	Enzyme method
Triglyceride	Enzyme method
Phospholipid	Enzyme method
Lipoprotein electrophoresis	Ozonated Schiff staining cellulose acetate method

結 果

1. 臨床所見

血腫は臍部、大腿部、胸部のほか、下腹部、肩部、殿部など、ほぼ全身の皮下または筋間に発生し、稀な例として骨盤腔内の発生例が 1 例あった。血腫部の表面の皮膚に、外傷の認められた例は皆無であった。波動性のある血腫からは穿刺によって内容液が吸引されたが、硬化して穿刺しても何も吸引できず、内部に結合組織の増生が示唆されるものもあった。一般に発生後まもない血腫は波動性があり、時間の経過とともに硬化する傾向が見られたが、なかには発生から長期間

経過した後も依然として腫脹が大きく、しかも波動性を示すものもあった。血腫が大きい例では貧血が重度となり、衰弱して予後不良になる例があった。血腫が急性に著しく腫大した例は可視粘膜が蒼白であり、また大きな血腫が長期間持続的に存在した例では削瘦が認められた。黄疸および脱水の徴候は見られなかった。

2. 検 査

結果は Table 2 に示した。血腫の発生した牛における赤血球数、PCV、ヘモグロビン量の減少、血小板数の増加、血清コレステロール量とリン脂質量の減少は、従来と同様の傾向が認められた。一方、血液塗抹標本において、白血球百分比は対照群と比較してとくに著明な変化はなかったが、好酸球の顆粒が通常よりも大型または大小不同 (Photo. 2) である牛が、49 例中 29 例 (59.1%) に認められた。このような顆粒を持つ例では、塗抹中の全好酸球において顆粒が大型あるいは大小不同であったが、好酸球以外の白血球あるいは赤血球には、このような大型の顆粒あるいは封入体は認められなかった。一方、対照群では全例において、好酸球顆粒の大きな例は見られなかった (Photo. 3)。

このような好酸球の顆粒の大きさに差のあることに注目して、血腫牛の検査成績を、好酸球の顆粒が大きな群 (大顆粒群) と通常の顆粒を持つ群 (通常顆粒群) に分けて比較を行った。その結果、大顆粒群は対照群と比較して、赤血球数、PCV、ヘモグロビン量の減少、血小板数の増加、血清中の総および遊離コレステロール量とリン脂質量の減少、リポプロテイン電気泳動では α 分画の減少および pre- β 分画の増加、血小板凝集能検査ではコラーゲン凝集能の低下が、対照群に比較してそれぞれ有意に認められた。一方、通常顆粒群は、これらの項目において同様な傾向は見られたが、いずれも対照群と有意な差はなかった。

尿検査では、すべての牛において pH は 6-7 であり、タンパク、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血は陰性であった。

考 察

本疾患の牛に関する著者らのこれまでの検索では、注射部位や昆虫の刺傷から持続的に出血した例はなく、関節内出血や関節の変形、出産時における大出血、可視粘膜の点状出血、斑状出血、紫斑の形成、あるいは血尿や血便、などが認められた例もなかった。また、同居する他の牛には血腫の発生例はなかった。検査結果においては、血腫牛は臨床的に健康な対照群の牛と

Table 2. Mean and standard deviation of blood parameters in cattle with hematoma and control cattle

		Cattle with hematoma (n=49)		Control (n=64)
		Large granule (n=29)	Ordinary granule (n=20)	
RBC	($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5.3 \pm 1.3*	7.7 \pm 0.6	7.8 \pm 1.1
WBC	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	8.1 \pm 3.9	7.5 \pm 1.7	8.7 \pm 1.8
PCV	(%)	26.9 \pm 8.2*	33.7 \pm 3.6	35.8 \pm 4.5
Hemoglobin	(g/dl)	9.8 \pm 3.5*	13.1 \pm 1.4	13.4 \pm 1.7
Fibrinogen	(g/dl)	0.57 \pm 0.32	0.53 \pm 0.23	0.44 \pm 0.27
Platelet	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	56.4 \pm 36.2*	41.8 \pm 10.9	35.1 \pm 8.2
Platelet aggregation				
Collagen	(%)	10.7 \pm 5.4*	54.6 \pm 37.5	77.6 \pm 23.3
ADP	(%)	50.4 \pm 11.9	48.6 \pm 11.8	45.1 \pm 8.6
Cholesterol				
Total	(mg/dl)	93.5 \pm 33.9*	99.8 \pm 31.8	107.6 \pm 35.7
Free	(mg/dl)	13.2 \pm 6.1*	16.1 \pm 6.5	19.6 \pm 8.1
Triglyceride	(mg/dl)	21.9 \pm 13.1	26.1 \pm 17.5	21.4 \pm 11.3
Phospholipid	(mg/dl)	100.1 \pm 27.5*	109.4 \pm 28.2	123.0 \pm 26.3
Lipoprotein electrophoresis				
α	(%)	78.8 \pm 13.6*	86.1 \pm 4.5	88.2 \pm 6.0
pre- β	(%)	15.2 \pm 10.6*	11.2 \pm 4.4	2.6 \pm 1.7
β	(%)	12.8 \pm 11.8	8.3 \pm 4.1	9.2 \pm 4.9

* p<0.05

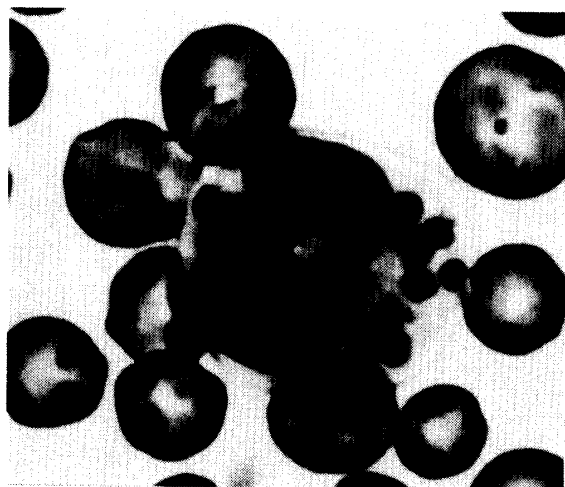


Photo. 2 Large granules in a eosinophilic leukocyte

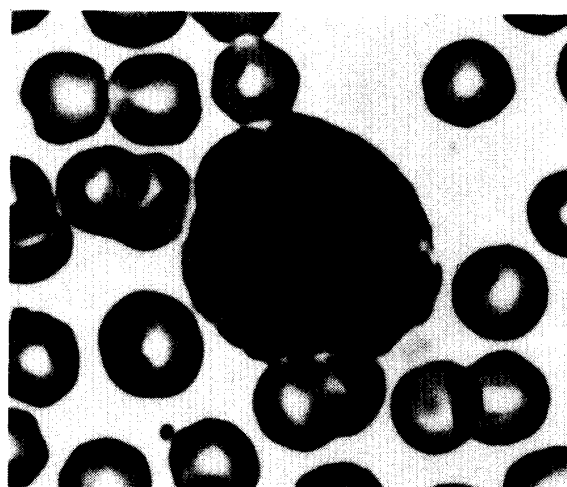


Photo. 3 Ordinary eosinophilic granules of a control cattle

比較して、貧血の徴候が著明であったが、解剖例の病理組織学検査では、血腫部位の出血による変化および結合組織の増生が認められた以外には、とくに血腫の原因となるような病変は、皮下や筋間だけでなく他のいずれの臓器にも認められなかった。血液凝固因子の欠損はなく、血液の凝固性亢進の所見が認められ、また一度凝固した血液を再溶解する線溶反応は正常またはむしろ低下の傾向が示唆され¹⁾、血腫の原因は、凝固因子の欠損あるいは線溶亢進による出血ではないことが推測された。

今回の研究では、さらに血腫の発生した牛において血小板のコラーゲン凝集能の低下が認められ、とくに凝集能が有意に低下した大顆粒群において血腫の腫大が著しい傾向が見られた。血小板凝集能が低下すると、それに伴って毛細血管抵抗性は低下する^{2,24)}ため、本研究で認めたコラーゲン凝集能の低下は、血腫の発生と関連のあることが示唆された。本疾患の牛の51.9%において好酸球の顆粒が大型であったが、臨床所見を好酸球顆粒の大きさによって分類すると、大顆粒群の血腫は通常顆粒群よりも腫脹が大きい傾向が見られ、

また可視粘膜が蒼白，栄養状態不良，予後不良などの例はすべて大顆粒群に含まれ，通常顆粒群では一般に血腫は比較的小さく，また予後不良の例はなかったことから，血腫の発生と好酸球顆粒が大型であることとの関連が推測された。また，血腫が発生した牛の血統調査では，但馬系の血統を持つ K 系種雄牛が親となっている例が最も多く，全体の48%を占めていたが，一方大顆粒群，通常顆粒群ともに雄親が K 系である例が，それぞれ46.7%，50.0%とほぼ同様な比率で含まれていたことから，血腫発生の素因が遺伝性であることが示唆された。

臨床検査において，大顆粒群の諸検査項目に，対照群と比較して有意な変化が認められたことから，臨床所見の場合と同様に，好酸球の顆粒が大型であることは，血腫の発生と関連のあることが推測された。ヒトでは白血球の顆粒異常を認める疾患として，アズール顆粒を伴う Alder-Reilly 異常，ライソゾーム巨大顆粒を伴う Chediak-Higashi 症候群，Doehle 小体を伴う May-Hegglin 異常などの遺伝性疾患が知られている^{8,17,18,20}が，そのうち Chediak-Higashi 症候群は，大型顆粒が出現すること，血小板のコラーゲン凝集能が低下すること，発生に遺伝的な要因が認められること，などにおいて本疾患の牛の所見と似ている。しかし，これらのヒトの疾患はいずれも，異常顆粒は各種の顆粒白血球に認められる点において本疾患の場合と異なる。また，牛における Chediak-Higashi 症候群では，臨床所見として被毛，皮膚，眼などにおける部分的な色素欠乏，羞明症，感染に対して感受性が大きいこと，などが特異な所見であるが¹⁵，本疾患の牛ではこのような所見は認められなかった点において，上記症候群と異なっていた。好酸球顆粒の大きさについては，犬では強いストレスにより好酸球顆粒が合体して大型になることがあるといわれ¹²，後天的な要因も考えられることから，今後さらに検討が必要と思われる。

本疾患の牛では，血清中のコレステロールとリン脂質量が減少し，リポプロテイン電気泳動において α 分画の減少と pre- β 分画の増加が有意に認められた。正常な牛のリポプロテイン電気泳動では，HDL のほとんどが α 分画中に含まれ，また VLDL は pre- β 分画に移動度を持つといわれる^{7,10,19}。したがって，本疾患の牛における α 分画の減少は HDL の減少，とくに HDL-コレステロール量の減少を，また pre- β 分画の増加は VLDL 量の増加を示唆するものと考えられる。血清中のコレステロールとリン脂質量が

同時に減少する疾患では，ヒトの Tangier 病が知られているが，この疾患は血清中の HDL 量の減少と VLDL 量の増加が認められる遺伝性の疾患で，高頻度に血管障害が発生するといわれ^{3,4,11,16,21,22,23}，本疾患で見られた血清中のコレステロール量とリン脂質量の低下およびリポプロテイン分画の変化は，Tangier 病と類似する所見であった。一般に血液が高 LDL，低 HDL の状態になると，遊離コレステロールが細胞内に過剰に供給され，コレステロールエステルが細胞内に沈着するだけでなく，細胞の代謝を障害するため，血管の病変は助長される^{5,20}ことから，本疾患の牛でも血管病変が発生しやすい状態にあることが示唆された。

本疾患の牛で血清リン脂質の減少が認められたが，リン脂質には，血管保護作用があり HDL-リン脂質の減少によって血管病変が発生しやすくなること¹³，血小板機能の活性化に影響をおよぼすこと⁹，出血時に形成される血小板凝集塊の増大を促進すること，などの作用があり⁶，またヒトでは，脳血管障害で寝たきりとなり褥瘡が生じた患者では，エステル型コレステロールやリン脂質の低下を認める¹⁴。このようなことから，本疾患に見られた血清中のリン脂質の減少が，血管抵抗性の低下および血小板凝集能の低下の原因となり，血腫が発生しやすい状態になっていることを示唆していると考えられた。

血腫は臨床的に，短期間の治療で容易に治癒するものと，難治性のものとの2種類に分けられる。そのうちで，血清脂質の性状の変化およびコラーゲン凝集能の低下などによって血管が脆弱化し，止血が起こりにくい状態になっているとき発生したものが難治性の血腫であり，著者らが血腫症とよんでいるのは，このような病態であると考えられた。また，この血腫症に含まれる牛が但馬系統の K 系にとくに多いことは，血腫症の素因が遺伝性であること，および好酸球顆粒が大型の例においてとくに血腫が重症である傾向が見られたことから，大型の好酸球顆粒と血腫発生と関係のあること，などが示唆された。

以上の知見から本病は，血小板凝集能および血清脂質の検査が診断上有効であり，また好酸球顆粒の大きさの観察は血腫症素因の有無を診断するために，目安になる検査法であることが認められた。

要 約

血腫が発生した黒毛和牛の血液塗抹において，好酸球顆粒の径が正常なものと，著しく大型のものとを認

められ、大型の顆粒を持つ牛は、今回検索した血腫が発生した牛において51.9%にも達した。この顆粒の径の違いに基づいて血腫の牛を通常顆粒群と大顆粒群の2群に分類し、それぞれの群を対照群の牛と比較した。その結果、貧血、栄養状態、腫脹の大きさなど、臨床徴候は大顆粒群のほうが重度であり、また赤血球数、ヘモグロビン量、PCV、血清コレステロール量とリン脂質量の減少、リポタンパク電気泳動において α 分画の減少と pre- β 分画の増加、血小板のコラーゲン凝集能の低下が、それぞれ大顆粒群では対照群に対し有意に認められたが、通常顆粒群では有意差はなかった。一方本疾患の牛の血統は、K系が全体の48.0%を占め、また大顆粒群と通常顆粒群を通じてK系である例がそれぞれ46.7%および50.0%含まれていたことから、本疾患の素因は遺伝性であり、好酸球顆粒が大型であることおよび血小板凝集能の低下において、牛の系統との関連が示唆された。

以上の知見から本疾患は、血小板凝集能および血清脂質の検査が診断上有効であり、また好酸球顆粒の大きさの観察は本疾患素因の有無を診断するために、目安になると思われる。

謝辞 本研究の遂行にご助力を頂いた鹿兒島県内の農業共済組合獣医師各位、原田道夫、岡本光司（曾於）、安村悦朗、坂口千尋、富永正興、室屋国治（日置地区）、および関係各位に心から感謝すると共に、沖永良部農業共済組合の故天野淳二獣医師のご冥福をお祈り致します。

文 献

- 阿久沢正夫・森園 充・小野和則・田代哲之・安田直枝：鹿兒島県で発生した牛の血腫に関する臨床血液学的研究。鹿大農学術報告，No.34，139-145 (1984)
- Banerjee, A. K. and Etherington, M. : Senile purpura and platelets. *Geront. Clin.*, **15**, 213-220 (1973)
- Engel, W. K., Dorman, J. D., Levy, R. I. and Fredrickson, D. S. : Neuropathy in Tangier disease. α -Lipoprotein deficiency manifesting as familial recurrent neuropathy and intestinal lipid storage. *Arch. Neurol.*, **17**, 1-9 (1967)
- 五島雄一郎：脂質代謝異常の臨床。p. 332-341, 南山堂, 東京 (1977)
- 今井 陽・坂上利夫：新脂質の生化学。朝倉書店, 東京 (1977)
- 石川俊次編：出血, 外科病態生理総論上巻。p. 125-143, 南江堂, 東京 (1980)
- 久保周一郎・伊沢久夫・戸尾祺明彦：家畜臨床生化学。p. 61-104, 近代出版, 東京 (1983)
- 熊原雄一・山中 学編：臨床検査診断学 (第二版)。p. 141-158, 医学書院, 東京 (1982)
- 前川 正：血液凝固と脂質, 内科, **22**, 913-918 (1968)
- 望戸正則・岩本正満・清水雅雄・柴内大典：家畜の血清脂質に関する臨床学的研究, 各種家畜の正常値に就いて。獣畜新報, **714**, 7-11 (1981)
- 内藤周幸：新内科学大系, 46A, p. 117-153, (1978)
- Rich, J. L. : The morphology of canine & feline blood cells. Including equine references, 犬・猫の血球形態学, 黒川和雄・長谷川篤彦 (訳), 学窓社, 東京 (1979)
- 関本 博：脂質検査でどの程度動脈硬化を判定できるか。Medicina, **15**, 2419 (1978)
- 渋谷正行・左向敏紀・田中竣光・杉山公宏・磯田政恵・小山秀一・三谷節生・内野富弥・本好茂一：動脈硬化に伴う血漿脂質の動態。第94回日本獣医学会講演要旨, p. 188 (1982)
- Smith, H. A., Jones, T. C. and Hunt, R. D. : Veterinary Pathology, p. 1171, Lea & Febiger, Philadelphia (1972)
- 高木昭夫：臨床脂質化学, p. 677-678, 医学書院, 東京 (1972)
- 高久史磨・水上茂樹編：血液の病態生化学。p. 283-295, 朝倉書店, 東京 (1979)
- 高久史磨編：血液学 (第二版)。p. 140-149, 医学書院, 東京 (1984)
- 友田 勇：臨床血液学検査の考え方 (XII), VI. 血清リポ蛋白質。日獣会誌, **32**, 570-597 (1979)
- Toth, L. and Koenig, W. : Hypoalpha-hyperbeta-lipoproteinemia in a patient with coronary artery disease and occlusive peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, **42**, 121-124 (1982)
- Williams, W. J. Beutler, E. and Erser, A. J., et al. : ウィリアムズ血液学, 中尾喜久・高久史磨 (監訳), 広川書店, 東京 (1977)
- 山田信博・村瀬敏郎：Tangier病。日本臨床, **41**, 1817-1823 (1983)
- 山本 章・前藤弘史・山村 卓：LDL低下またはHDL欠損。Medicina, **15**, 2390-2391 (1978)
- 山中 学・上田 穰：血小板。医歯薬出版, 東京 (1982)

Summary

It was confirmed that in the blood of Japanese black cattle with hematoma there existed two types of eosinophilic leukocytes ; the one having ordinary sized granules and the other having large sized granules in those respectively.

In the case when the cattle with hematoma were divided into two groups according to the granule size, 51.9% of the cattle had large sized granules in eosinophilic leukocyte. Cattle group

having the large sized granules were prone to be found a large hematoma lesion, pale mucous membrane, nutritional poverty and poor prognosis ; most of the cattle which were slaughtered on account of poor prognosis were to be included in this group. The three sorts of decreasing tendencies with statistic significance were noted in the large sized granule group : a) the decreasing in the level of RBC, Hb, PCV, serum cholesterol, b) decreasing of α -fraction of lipoprotein electrophoresis excepting the increasing of pre- β fraction c) decreasing of collagen aggregation function of platelet, while no significant difference was noted between the parameters of the ordinary sized granule group and those of the control group.

The inheritability of this disease was suggested by the fact that cattle were included in K strain, in 48.0% of all the ill cases, in 46.7% of large granule group and in 50.0% of ordinary granule group. The bigness in the granule in eosinophilic leukocyte granule group. The bigness in the granule in eosinophilic leukocyte and the decreasing tendency of the platelet aggregation function were considered to be related with the pedigree of the cattle.

From the above mentioned results it was assumed that making test to fix the platelet aggregation function and the serum lipid should be important as the preliminary process of the diagnosis, and making observations of the granule size in the eosinophilic leukocyte was ascertained to be quite effective for the identifying of the disposition of this disease.