

遺伝的出血性素因が推測された黒毛和種子牛 8 例

浜名克己・大塚宏光*・野坂 大*

(家畜臨床繁殖学研究室)

昭和61年 8 月 9 日 受理

Hereditary Hemorrhagic Diathesis Suspected in Eight Japanese Black Beef Calves

Katsumi HAMANA, Hiromitsu OTSUKA* and Dai NOSAKA*

(Laboratory of Veterinary Reproduction)

緒 言

人では止血機構の異常に基づく異常出血を主徴とする状態、すなわち出血性素因を示す疾病が非常に多く、広範に研究され、成書⁹⁾や臨床検査書^{6,7,11)}に詳しく紹介されている。本病はまた獣医臨床検査書^{3,5,10,12)}にもかなり記載されているが、その多くは人医での研究に由来している。

牛で原因が明らかにされている出血性素因を伴う疾病は多くない。其田¹³⁾はその代表的なものとして、ワラビ中毒、デュレン病(トリクロルエチレン中毒)、スイートクローバー中毒(クマリン中毒)、クマリン系殺そ剤中毒、原因不明の新生子牛出血性疾患⁴⁾、および毒蛇の咬傷をあげ、さらに肝臓障害(ビタミンK吸収障害によるプロトロンビン生成減退、フィブリノーゲン生成減退)、真菌中毒、胸腺型白血病、全身感染症(炭疽、気腫疽、悪性水腫など)に随伴することがあると述べている。このうち山根ら¹⁵⁻²⁰⁾はワラビ中毒と出血性素因について詳細に報告している。また類似疾病として、近年、牛の血腫^{1,2,8,14)}が日本の各地に発生し、大きな問題となっているが、その原因についてはなお議論がある。

宮崎県内の特定の地域においては、1967年頃から1972年にかけて、出血性素因を示す牛の疾病が散発的に発生し、10~20例に達すると言われていたが、正確な調査はなされていなかった。本研究では、獣医師の協力を得てこれらの症例を収集し、発生状況の調査と各種の検査を実施したところ、従来、牛では報告されていない原因が推測されたので報告する。

材 料 と 方 法

1972年から1974年にかけて宮崎県東諸県郡内の隣接する高岡町と国富町に発生した異常出血を示す黒毛和種子牛 8 例を対象とした。症例はいずれも初診時に発生状況と病歴を詳細に調査し、臨床症状を観察記録した。その後血液検査を実施し、3例については出血性素因に関する試験を実施した。また死亡が確認された5例については剖検して病理学的に検索した。

血液一般検査としては、赤血球数(RBC, 計算板法)、ヘモグロビン値(Hb, シアンメトヘモグロビン法)、ヘマトクリット値(PCV, 毛細管法)、白血球数(WBC, 計算板法)、および血液塗抹標本による白血球分画(マイグムザ染色)を測定した。MCV, MCH, MCHCは測定値からの計算により求めた。

血液生化学的検査としては、BUN, 血糖値(Glucose), 総コレステロール(Cholesterol), 総ビリルビン(Bilirubin), ALP, GOT, GPT, LDH, LAP, ZTT, TTTの11項目をRaBA system(中外製薬)により測定した。また黄疸指数(Icteric Index, 毛細管法)、血清カルシウム(Ca, OCPC法)、血清マグネシウム(Mg, Titan yellow法)、血清無機リン(Pi, Fiske-Subbarow法)も測定した。

血液蛋白検査としては、血漿(P-TP)および血清(S-TP)総蛋白量を屈折計により測定し、血清蛋白分画はセルローズアセテート膜標準電気泳動法により求め、A/G比を計算した。

出血性素因の検査は「臨床検査法提要⁶⁾」に述べられた項目のうち、実施可能なものについて測定した。すなわち出血性を直接判定するものとして出血時間(Bleeding time, Duke法)を用い、血液凝固性を総合的に判定するものとして、血液凝固時間(Clotting time, Lee-White法変法)、血漿カルシウム再加時間(Recalcification time, 試験管法)、部分トロンボプ

* 宮崎大学農学部獣医学科 宮崎市熊野7,710
Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Miyazaki University, 7,710 Kumano, Miyazaki

ラスチン時間 (Partial thromboplastin time, PTT 試薬法), 血餅退縮時間 (Clot retraction time, 試験管法) を測定した。

さらに凝固因子を分析的に測定するものとして, 血小板数 (Platelet count, 直接法; Rees-Ecker 法, 間接法; Fonio 法), プロトロンビン値 (Prothrombin time, Quick 1 段法変法), Thrombotest Owren (キット法), 血漿フィブリノーゲン (Fibrinogen, チロジン法), 血清カルシウム (Calcium, OCPC 法), プロトロンビン消費試験 (Prothrombin consumption time, キット法) を実施し, 線維素溶解現象測定法としてユーグロブリン溶解時間法 (Euglobulin lysis time) を用いた。

結 果

出血性素因を伴う 8 例の子牛の概要 (病歴, 所見, 経過, 剖検) は Table 1 に示した。以下に症例ごとに解説する。

症例 1. 母牛は 3 産目で, 前 2 産は他の種雄牛で交配され, 子牛は正常に発育した。18 日齢の頃, 右前肢

手根関節上部からの出血に気付いたが, 自然に治癒した。その後側溝に落ち, 頸胸部の皮下が出血し腫脹した。また刺創からの出血が止まらず, 耳介などから滴下した。獣医師により抗プラスミン製剤の静注を受けると一応止血する。栄養状態は良好であるが, 再発の可能性があり, 大学に搬入された。

初診時の所見では, 発育と元気は良好であり, 出血も止まっていたが, 右前肢に血餅が固着していた。検査のため採血すると, 耳介や頸部の穿刺孔から鮮血が流出し滴下した。55 日齢より急に食欲停止し, 起立不能となり, 翌朝死亡した。

剖検では全身皮下各所に大小の出血が認められ, 筋肉内にも浸潤していた。血液は凝固不全で赤味が薄く, 肝, 脾, 腎は褪色していた。骨髓腔内にも出血が見られた。

症例 2. 予定日より 1 週間早く生まれ, 体格は小さかった。2 ヶ月齢の頃, 左臀部が腫脹した。それ以前に仙骨部に直径約 10cm の腫脹があったが, 10 日間位で消失した。また外陰部下方に約 10cm の創傷を生じた時出血が止まらず, 20 日間以上治癒しなかった。これら

Table 1. Outline of 8 clinical cases of Japanese Black beef calves with hemorrhagic diathesis

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8
Birth place	Takaoka, Higashi-moro	Takaoka, Higashi-moro	Kunitomi, Higashi-moro	Kunitomi, Higashi-moro	Takaoka, Higashi-moro	Kunitomi, Higashi-moro	Takaoka, Higashi-moro	Takaoka, Higashi-moro
Sire	Yonetoku	Yonetoku	Yonetoku	Yonetoku	Yonetoku	Yonetoku	Yonetoku	Yonetoku
Parity	3	1	3	5	2	3	4	1
Sex	female	female	female	male	female	male	male	female
Birth date	May 28, 1972	Aug. 16, 1972	Mar. 22, 1973	Jun. 1, 1973	Sep. 18, 1972	Aug. 18, 1973	Apr. 28, 1974	Sep. 15, 1974
Age (days) at our clinic	50	146	70	3	280	13	17	3
History	bleeding at 18 days old	hematoma, bleeding	anemia, hematoma	bleeding	hematoma	bleeding, died at 13 days old	hematoma, bleeding, bloody feces	bleeding at 2 days old
T (°C)	40.4	38.9	39.7	39.5	40.0	nt	39.0	39.3
P (/min)	120	100	96	160	112	nt	152	132
R (/min)	145	40	40	46	60	nt	84	76
Findings	bloody feces	hematoma, bleeding	hematoma, bleeding	bleeding	hematoma	anemia	bleeding	bleeding
Course	bleeding	poor growth	nt	bleeding	nt	none	bleeding	nt
Age (days) of death	56	238	nt	5	nt	13	106	nt
Necropsy	diffuse hemorrhage	diffuse hemorrhage, big hematoma	nt	diffuse hemorrhage	nt	diffuse hemorrhage, severe anemia	diffuse hemorrhage	nt

の血腫は消退すると元気を回復するが、他に移動して腫大すると元気を消失する。143日齢で右肩部と左臀部に径20cmの血腫を生じた。その時の母牛の状態は良好で、血液検査でも RBC 699万, WBC 10,500, PCV 36%を示し正常であった。

初診時の所見では元気食欲とも良好であった。右肩部約20cm, 左臀部約30cmの大きな血腫があり、穿刺により暗赤色血液が得られたが、注射孔よりの出血はなかった。しかし、出血時間測定のための耳介穿刺孔からの出血は数時間以上止血しなかった。

163日齢の所見では、耳介の出血はなく、右肩部の血腫は消失し、左臀部のそれも退縮していたが、新たに、左膝上部10cm×15cm, 右膝横5cm×8cmの血腫を認めた。172日齢の時、元気食欲消失し、鼓脹を生じて起立不能となったが、治療により夕刻には回復した。同日より1週間抗プラスミン製剤による治療試験を実施したが、無効であった。183日齢では、以前の血腫はすべて消失していたが、新たに左頸部に15cm×12cmの血腫が発生した。

その後発育不良ながらも、わりに元気良く生存していたが、238日齢で急死した。その時の体重はわずか70kgであった。

剖検では全身皮下各所に出血が認められ、右肩甲下には大血腫があり、その血餅重量は3kgであった。全身の貧血が著明で、血液は薄く、流動性に富んでいた。その他、左心室心内膜下斑状出血、癒着性心膜炎、線維索性胸膜肺炎、肝の斑状壊死、直腸便秘が認められた。

症例3. 母牛は3産目で、前2産の子牛は正常に発育した。本牛は67日齢の時に元気消失し乳を飲まなくなり、眼結膜は蒼白となった。その前日に右肩部の血腫に気付いたが、それ以前は気付かれなかった。抗プラスミン製剤が投与されたが、注射孔からの出血はなかった。

初診時の所見では非常に元気が良く、栄養状態や発育も良好であった。可視粘膜の貧血があり、右肩前部に20cm×15cmの血腫を認め、その穿刺部からの出血は止まらなかった。状態が軽症のため、飼育が継続され、その後の経過は不明である。

症例4. 母牛は5産目で3産目は死産であった。4産目は今回と同じ米徳号が交配されていたが、子牛の発育は正常であった。分娩は予定日より10日遅れ、胎子過大(体重35kg)のため難産となり、早朝から夕刻までかかって引き出された。出生時に口腔からの出血があり、自力吸乳せず、哺乳ピンで与えてもほとんど

飲まなかった。翌日、体表の7ヶ所から自然出血を認め、糞便も暗黒色なので、予後不良として大学に搬入された。

初診時(3日齢)の所見では、起立は可能だが元気がなく、腹部は捲縮していた。可視粘膜は褪色し、黄疸が著明である。左側鼻腔、左肩前方2ヶ所、右耳上部、胸背部の計5ヶ所より出血し、凝血が周囲の被毛に附着していた。血餅を剥がすと出血が再開する。便はタール状の黒色下痢であった。

翌日、各種検査を実施したが、その間、暴れたり倒れたりして打撲を受けた体表部から、容易に出血が始まった。その翌日死亡した。

剖検では、皮下の出血は頸部の注射孔付近を除いてまったく認められなかった。しかし、血液は凝固不全で血様腹水が30ml貯留していた。肋骨部、胸骨と縦隔膜、胸部胸腺、尿管膀胱開口部、肺、心、甲状腺に大小の出血が認められた。

症例5. 母牛は2産目で、初産の種雄牛も米徳号で早死産であった。3産目は妊娠中で同じく米徳号によって交配されていた。3ヶ月齢の頃、転倒して右臀部が腫脹し跛行を示したが、治療により回復した。104日齢で再発し跛行した。また両耳介内側に点状出血があり、静注後の注射孔の出血は止まらなかった。ビタミンK剤による治療でこれらは1ヶ月後に回復した。その後も刺孔からの出血が認められたが、発症時以外の元気食欲は良好であった。

初診時(280日齢)の所見では、体重が約200kgしかなく発育はかなり不良である。可視粘膜は褪色し、血便を認めた。左胸部に15cm×10cmの血腫があり、左腰角前方に縦に出血があった。右胸部には30cm×20cmの大血腫があり、季肋部、右臀部にもあり、下腹部全体が著明な浮腫を示していた。ビタミンK剤による治療が試みられたが、その後予後不良として転売され、経過不明である。

症例6. 生後2日目から、顔、肩、肢などからつぎつぎと出血が始まり、最後に腰部からも出血した。元気はわりに良好であったが、13日齢の時、急に状態が悪化し、大学へ搬入の途中死亡した。体重は33kgで大型であった。

剖検では全身の貧血が著明で、血液量も著減しており、その色は褪色して淡紅色であった。左肩甲部と胸壁の間に4cm×3cmの出血斑があり、皮下や筋肉内にも出血巣が認められた。その他肝のヘモジデリン沈着、肺の血腫、心内膜下の点状出血、出血性の赤色骨髓などが見られた。

症例7. 本例の種雄牛は農家の記憶違いによりはじめ他の牛とされたが、その後授精証明書が発見され米徳号であることが確認された。9日齢で発症し、左後肢を挙上して跛行し、疼痛を示したが、ビタミンK剤投与により回復した。12日齢では左飛節周囲の腫脹と疼痛による跛行、および血便が認められた。13日齢で跛行回復し、腫脹も消失したが、新たに右後肢球節部に出血を認めた。15日齢では左前肢の跛行と、その肢の手根関節と球節の腫脹疼痛を認めた。右臀部も腫脹していた。

初診時(17日齢)の所見では元気食欲良好で、栄養状態や被毛光沢も良好であった。体表の出血部はすべて凝固していたが、それを剥がすと小出血が再開した。血便があった。

その後の経過はわりと良好で、獣医師の治療も要しなかったが、106日齢の朝から起立不能となった。よく聞くと、それ以前から体表各所の出血が目立ってきていたと言うことであった。大学への搬入を待たず死亡したが、発育は不良であった。

剖検では全身の消瘦が著明で、鼻腔や大腿部から出血していた。皮下の数ヶ所に出血があり、筋膜と筋肉にも見られた。十二指腸粘膜は出血し、他の腸粘膜は充血が著明であった。心膜の出血斑と心内膜の血腫が散在した。

症例8. 子牛の状態は良好であるが、2日齢で前頭部より出血し、血が止まらなかった。初診時(3日齢)の所見も同様であり、軽度とされ飼育が継続された。その後の経過は不明である。

これらの症例に共通する特徴をまとめると以下の通りである。

- 1) 宮崎県内の他の地区には発生がなく、東諸県郡内の隣接する高岡町と国富町にのみ発生が集中し、黒毛和種子牛のみが罹患した。
- 2) 種雄牛はいずれも米徳号であった。本牛(黒8,685,黒高231)は、1963年7月5日に鳥取県気高郡で生まれ、父牛は気高(黒育9)、母牛は第2たなか(黒168,359)である。東諸県郡に導入され指定交配牛となっていたが、宮崎県内全種雄牛の県家畜改良事業団への移行に伴い、同事業団(児湯郡川南町)所有となった。
- 3) 子牛の性別は雌5例、雄3例となり、発生に雌雄差はなかった。
- 4) 発症は出生直後、子牛期、育成期など種々であった。
- 5) 致死的な重症例の他に、発症をくりかえす軽症

例もあった。その場合は、子牛期の発育はわりと良好であるが、長期的には発育不良であった。

- 6) 症状は体表からの出血、血腫、血便が多く、出血の程度により貧血が見られた。
- 7) 剖検では全身皮下や筋肉、その他臓器への出血と凝固不全血液が見られた。

つぎに血液一般検査、生化学的検査、および蛋白検査の結果を、それぞれ Tables 2, 3, 4 に示した。また参考のため同時期に測定した临床上健康な子牛と成牛の結果も示した。

症例1, 2, 3, 5は種々な程度の貧血を示したが、とくに症例1, 2, 5の貧血は著明で、RBC, Hb, PCVは激減している。症例4に貧血は見られないが、本牛は衰弱と脱水が著明であり、血液が濃縮された見かけ上の結果であろう。WBCはその時の状態を反映して増減し、共通の傾向は見られないが、症例4のみは著増しており、それは好中球増加症に由来する。

血液生化学的検査では、症例4にBUN, Chol., Bil., Ic. In.の著明な高値が認められた。また、症例1にBil., Ic. In., GOT, GPTが、症例8にChol., Bil.の高値が認められた。これら以外の血清酵素やCa, Mg, Piはほぼ正常範囲内であった。なお、Glucose値は高低が著しいが、これは血清を用いたための変化であり、参考値にとどまると考えられる。

血液蛋白検査では、P-TPとS-TPが全体にやや低く、分画では症例1, 3, 4, 5, に γ -GIの低値が認められ、症例8ではA/Gが低下した。

出血性素因の検査をした3例(延べ5回)の結果、対照の健康な子牛と成牛、および牛と人の報告されている参考値をまとめて Table 5 に示した。

異常牛3例の出血時間はいずれも20分以上となり、著明な延長を示した。血液凝固時間は症例1, 2が正常範囲で、症例4のみが延長している。カルシウム再加時間は、人の報告値と比べるとほぼ正常範囲内であるが、牛の対照値や報告値と比べると、正常から軽度または中等度の延長が示された。PTTはほぼ正常であり、血餅退縮時間は延長の傾向があり、とくに症例2に著明であった。

血小板数は直接法、間接法とも正常以上の値となり、減少はなかった。プロトロンビン値、Thrombotest、血漿フィブリノーゲン、血清カルシウム、およびプロトロンビン消費時間はいずれも正常範囲内と考えられる。ユーグロブリン溶解時間は、牛の報告値と比較できないが、短縮の傾向は示されなかった。

Table 2. Erythrocyte and leukocyte values

Case No.	Age	days	1		2		3	4	5	7	8	Control calf	Control cow
			51	54	146	183	70	3	280	17	3	5	adult
RBC		10 ⁴ /mm ³	550	350	322	303	595	793	342	815	780	836	480
Hb		g/dl	8.5	6.0	8.7	5.0	5.9	22.4	5.2	9.9	12.4	10.6	10.5
PCV		%	21.5	19.0	24.5	14.0	17.0	26.0	15.0	32.0	39.5	35.5	28.5
MCV		fl	39.1	54.3	76.2	46.2	28.6	32.8	43.9	39.3	50.6	42.5	59.4
MCH		pg	15.5	17.1	27.1	16.5	9.9	28.2	15.2	12.1	15.9	12.7	21.9
MCHC		g/dl	39.5	31.6	35.5	35.7	34.7	86.2	34.7	30.9	31.4	29.9	36.8
WBC		10 ³ /mm ³	4.9	8.0	6.1	5.1	7.8	21.1	6.2	8.1	6.1	10.2	6.5
Baso.		%	0.5	0	0	1	0	0	nt	nt	0	0	1
Eosino.		%	2.5	2	0	1	1	0	nt	nt	2	0	26
Neutro.		%	42.5	37	27.5	28	15	60.5	nt	nt	53	52.5	26.5
Lymph.		%	37.5	53	55.5	56	75	10	nt	nt	42	19.5	36.5
Mono.		%	17	8	17	14	9	29.5	nt	nt	3	28.5	10

Table 3. Serum constituents and enzymes

Case No.	Age	days	1		2		3	4	5	7	8	Control calf	Control cow
			51	54	146	183	70	3	280	17	3	5	adult
BUN		mg/dl	13.3	14.7	9.7	nt	7.0	47.8	15.2	8.9	4.4	21.5	nt
Glucose		mg/dl	72	114	22	nt	32	24	18	109	nt	87	nt
Chol.		mg/dl	48	44	22	nt	73	106	67	nt	234	43	nt
Bil.		mg/dl	3.67	1.61	0.35	nt	0.32	5.30	0.18	0.62	1.94	2.47	nt
Ic. In.			30	9	8	3	1	100	3	8	12	16	nt
ALP		KAU	20.4	10.9	2.4	nt	15.8	16.1	11.5	25.5	33.2	26.2	nt
GOT		KU	112.1	59.3	47	nt	28	59	61	32	60	98	nt
GPT		KU	38.0	32.0	29	nt	11	26	16	7	19	35	nt
LDH		WrU	3,128	3,324	1,430	nt	1,880	1,390	1,680	1,200	2,465	1,920	nt
LAP		GRU	77	69	82	nt	nt	nt	nt	nt	nt	81	nt
ZTT		KU	0.6	0.3	2.0	nt	nt	nt	nt	nt	nt	0.3	nt
TTT		MU	0.17	0.11	0.20	nt	nt	nt	nt	nt	nt	0.19	nt
Ca		mg/dl	6.3	7.4	9.7	8.0	9.9	10.0	7.2	10.1	10.1	8.4	7.9
Mg		mg/dl	2.20	2.30	2.88	2.01	2.92	4.10	3.03	1.92	1.89	2.66	1.85
Pi		mg/dl	10.0	11.2	7.3	6.0	8.0	8.3	7.7	9.9	9.0	7.8	5.2

Table 4. Serum proteins

Case No.	Age	days	1		2		3	4	5	7	8	Control calf
			51	54	146	183	70	3	280	17	3	5
P-TP		g/dl	6.0	nt	6.8	6.1	6.4	5.0	5.0	7.2	7.3	6.0
S-TP		g/dl	5.2	4.1	5.8	nt	5.7	4.2	4.2	6.4	6.5	4.4
Alb.		%	58.2	59.7	53.0	56.1	54.2	52.3	62.3	47.1	39.2	55.9
α -Gl.		%	22.5	23.0	19.3	19.2	20.8	35.2	13.5	15.0	21.7	27.5
β -Gl.		%	13.7	12.3	9.7	7.3	18.1	10.7	15.8	21.8	18.5	12.0
γ -Gl.		%	5.6	5.0	18.0	17.4	6.9	1.8	8.4	16.1	20.6	4.6
A/G			1.39	1.48	1.13	1.28	1.18	1.10	1.65	0.89	0.64	1.27
Alb.		g/dl	3.03	2.45	3.07	nt	3.09	2.20	2.62	3.01	2.55	2.46
α -Gl.		g/dl	1.17	0.94	1.12	nt	1.19	1.48	0.57	0.96	1.41	1.21
β -Gl.		g/dl	0.71	0.50	0.56	nt	1.03	0.45	0.66	1.40	1.20	0.53
γ -Gl.		g/dl	0.29	0.21	1.04	nt	0.39	0.08	0.35	1.03	1.34	0.20

Table 5. Tests for blood coagulation and hemorrhagic diathesis

Case No.	Age	days	1		2		4	Control calf	Control cow	Reference	
			51	54	146	183				3	5
Bleeding time	min.	>20	nt	>20	>20	>20	8	<2	1-5 ³⁾	1-5	
Clotting time	min.	8.5	7.0	10.0	11.1	27.3	8.3	8.7	3-12 ³⁾	10±2	
Recalcification time	sec.	143	115	53	123	200	107	90	55.2 ±6.4 ²¹⁾	90-180	
Partial thromboplastin time	sec.	nt	43.6	100	98	100	100	40	51.3 ±4.7 ²¹⁾	40-100	
Clot retraction time	hrs.	2	2	>24	>48	2	2	0.7	2-4 ⁵⁾	0.5-1	
Platelet count, direct	10 ⁴ /mm ³	57.2	nt	58.1	45.0	99.0	nt	4.6	20-50 ³⁾	14-34	
Platelet count, indirect	10 ⁴ /mm ³	53.0	nt	120.0	45.0	90.4	nt	nt	36.7 ±8.1 ²¹⁾	12-28	
Prothrombin time	sec.	nt	16.9	33	30	19.2	29	18.2	18-28 ³⁾	11-15	
Thrombotest Owren	sec.	nt	40	40	nt	20	nt	nt	—	70-130%	
Fibrinogen	mg/dl	nt	nt	223.6	nt	nt	nt	nt	260.3 ±69.8 ²¹⁾	200-400	
Calcium	mg/dl	6.3	7.4	9.7	8.0	10.0	8.4	7.9	7.2-12.4 ¹⁰⁾	8.4-10.2	
Prothrombin consumption time	sec.	nt	23	45	40	33	33	nt	40±9 ⁵⁾	>20	
Euglobulin lysis time	hrs.	nt	nt	>48	nt	nt	nt	nt	—	6-18	

考 察

本研究の対象とされた出血性素因を伴う子牛 8 例の発生状況、臨床所見、剖検所見はいずれもきわめて類似しており、同一の原因による発症が推測される。牛の出血性素因を伴う疾病としては、わが国ではワラビ中毒がよく知られている¹⁵⁻²⁰⁾。本症による汎骨髄癆では、発熱、血小板数の減少、白血球とくに顆粒球の減少、RBC と S-TP の減少、Alb. の減少と Gl. の増加による A/G 比の減少、骨髄 M/E 値の急減、骨髄巨核球の消失、血液凝固時間の延長が認められる。さらに血清 Ca の減少、プロトロンビン時間と部分トロンボプラスチン時間のやや延長、血餅退縮率の減少、フィブリノーゲン量の減少傾向なども認められる。これらは主に骨髄の造血機能障害による血小板数の激減と肝機能障害および血清 Ca の減少によって、内因および外因性の血液凝固機構が障害されることによって生じると考えられている。本報告の症例とは発生状況や検査所見から明らかに異なっている。

類似疾病として血腫があり、わが国ではホルスタイン種肥育牛^{1,14)}および黒毛和種^{2,8)}に報告されている。

打撲や細菌感染が原因と推測されているが、そのみでは理解できない面がある。阿久沢ら²⁾は鹿児島県下の黒毛和種 23 頭に生じた血腫について研究し、出血性素因の検査ではプロトロンビン値、部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン量が正常であることから血液凝固因子の異常はなく、血小板数増加と TEG 所見 (ma 増加, k と fl の減少) から血液凝固性の亢進を推測している。発生は 9~20 ヶ月齢の若牛が主で、高齢牛にも見られるが子牛に少ない。これらの所見は本報告の症例とは異なるものである。

外国での報告も少なく、米国で先天性と思われた新生子牛の出血性疾病が述べられている⁴⁾。1 頭の母牛から 7 年間に生まれた 6 頭のホルスタイン種子牛が対象で、雌雄の差はない。検査によりプロトロンビン、フィブリノーゲン、第 V 因子の減少とおそらく第 IX 因子の減少が示され、複数の要因が凝固異常に関与しているとした。本例も本報告の症例とは異なる。

本報告の症例はいずれも限られた地域に発生したが、これは種雄牛の米徳号が東諸県郡のみに供用されていたからである。

血液一般検査、生化学的検査、および蛋白検査の結

果は、病畜の貧血や衰弱の状態をよく反映したが、貧血の多発以外は共通した所見は認められなかった。

止血機構⁶⁾には血管壁の機能、血小板、凝血因子が関与し、凝血因子のそれぞれに対して抗因子が存在し、複雑である。凝血因子は12種類（I～XIII、VIは欠番）あり、それらの関与する血液凝固機序としては、第1相（活性トロンボプラスチンの形成）、第2相（プロトロンビンからトロンビンへの転化）、第3相（フィブリノーゲンからフィブリンへの転化）で凝血が完了し、第4相として線維素溶解現象によりフィブリン塊が徐々に溶解される。

本研究では実施可能であった出血性素因の項目のみを測定したが、一般にこれらの測定には器具器材、試薬の準備、材料採取とその取り扱いなどに細心の注意を要し、かなりの熟練を要する。また熟練者であっても測定値が変動するので、日常からその機関ごとに正常値を備えておくことが望ましいとされている。牛では標準化された測定法がなく、試薬も人用のものを用いるため、必ずしもその測定値が正確であるとはいえない。そのため本研究では同一条件で対照子牛と成牛を用い、牛や人の報告値と比較した。

Medway ら¹⁰⁾は人の標準法を用いて人と種々な動物の血漿について7種類の凝血因子（V～XII）を測定したところ、人と比較してその測定値にかなりの増減を認めている。また吉岡ら^{21,22)}はホルスタイン種肥育牛の成長に伴う血液凝固性の変化を調べ、凝固時間とカルシウム再加時間の軽度の短縮、血小板数の減少、および血餅退縮率の増加を認めている。

これらのことから、本研究で得られた測定値の精度および正常値との比較には問題があると思われるが、大体の傾向は把握された。すなわち、出血時間の著明な延長がもっとも特徴的であり、他に血餅退縮時間の延長傾向が認められた以外は、ほとんど正常範囲に入ると考えられる。

これをもとにまずスクリーニングとして、血管壁、血小板、凝血因子のどの異常に属するかをみる。人では出血性素因の症例の75%は血管因子の障害、すなわち毛細血管の機能異常（血管壁の収縮性、透過性、抵抗性など）とされている⁶⁾が、牛では皮膚が厚く、着色し被毛しているため、毛細血管抵抗性検査は陽圧法、陰圧法とも応用不可能である。しかし本報告の症例では、臨床的に出血や血腫は多発したが、粘膜の紫斑はなく、また出血時間の延長と血餅退縮の延長を示したことから、血管壁の異常に基づくものではないと考えられる。

牛血液の線溶現象測定法は確立されていないため信頼性に欠けるが、本研究ではユーグロブリン溶解時間の短縮がなかったこと、および抗プラスミン製剤による症状の改善が見られなかったことから、第4相の異常（線溶亢進）は否定される。

本症例は、出血時間の延長、血液凝固時間の正常またはやや延長、血餅退縮不良、血小板数正常により、血小板の異常に基づく疾病群に属する可能性がある。

出血時間は主として毛細血管壁の性状（収縮性、透過性、抵抗性）と血小板の数および機能に左右され、凝血因子は二次的に関係するのみである。したがって出血時間と凝血時間は必ずしも平行しない。

血液凝固時間とカルシウム再加時間はほぼ正常かやや延長にとどまったため、血液凝血因子の減少は示されない。このことは凝血因子の異常を判定するための、血小板数、プロトロンビン値、Thrombotest、フィブリノーゲン、Ca、プロトロンビン消費試験がいずれも正常であったことから、凝血因子の異常は一応除外される。

血餅退縮時間の延長は、血小板が7万以下に減少した場合またはその機能障害（遺伝性出血性素因）があるとき、および低フィブリノーゲン血症に見られる。血友病ではいったん凝血が生じると血餅退縮の遅延はない。

血漿フィブリノーゲンと血清Caも正常であったことから、第3相の異常もない。

本研究で得られた出血性素因検査結果を、Benjamin³⁾、Coles⁵⁾、金井ら⁶⁾に記載されている鑑別表でみると、血小板減少症、血友病（VIII、IX、X、XI）、肝疾患、クマリン中毒、ビタミンCやKの欠乏、線溶亢進、DICはいずれも否定され、人の先天性血小板無力症（Glanzmann型）またはvon Willebrand病が疑われる。いずれもプロトロンビン消費時間の異常短縮があるはずであるが、本症例にそれらのなかったことが異なる。いずれも先天性であり、von Willebrand病では凝固時間の延長があるが、本症例にはなかったもので、一応血小板無力症に属すると判定される。

血小板無力症（Glanzmann型）⁹⁾は血小板の形態異常と機能異常を示す人でもきわめてまれな疾病である。近年、解糖作用に関する酵素の先天性欠乏による疾病であることが判明している。血小板の機能とは、粘着性を有し、凝集しやすく、血管の損傷に対してこれを保護する作用を言う。

von Willebrand病⁹⁾は出血時間の延長を特徴とし、血小板数とその機能には異常なく、第VIII因子(またIX)

の減少を伴う遺伝的出血性疾患である。遺伝様式は真性血友病と異なり、優性遺伝で両性に平等に分布する。

遺伝性出血性素因の異常でよく知られているのは血友病であるが、この場合は雌の性染色体中に含まれる遺伝子による伴性劣性遺伝であり、通常は雄のみに発現する。本報告の症例には性別の差がなかったことから、血友病 A (VIII 欠乏), B (IX 欠乏), または C (XI 欠乏) のいずれでもない。

以上の所見から本報告の症例は人の遺伝性血小板無力症にあたと推測される。種雄牛の米徳号は高い能力のために数多くの雌牛に交配されていること、および本症例の母牛の他の産次では子牛が正常に育っていることを考えると、発現率の低い常染色体劣性遺伝様式をとると推測される。

なお米徳号については著者らの指摘により1975年に精液の供給を中止し、その後高齢を理由として淘汰された。そのため本症の発生は急減したが、今日に至るまでなお皆無ではないと言われている。

要 約

宮崎県内の一地区に発生した出血性素因を伴う黒毛和種子牛 8 例について、発生状況と病歴を調査し、臨床検査と血液検査を実施した。また 3 例については出血性素因に関する検査をし、5 例については剖検をした。その結果は以下の通りである。

1. 発生は宮崎県内の一地区に限定され、黒毛和種子牛のみが罹患し、種雄牛はいずれも同一牛 (米徳号) であった。

2. 性別は雌 5, 雄 3 となり、雌雄差はなかった。初診時の日齢は 3 日から 280 日に分布したが、日齢の進んだ牛もそれ以前から発症をくりかえしていた。

3. 致死的な重症例は生後数日で死亡したが、軽症では長期間の生存が可能であった。その場合は発育不良となった。

4. 症状は体表からの出血、血腫、血便が多く、出血の程度により貧血所見がみられた。

5. 剖検では、全身の皮下や筋肉、その他臓器への出血と凝固不全血液が存在した。

6. 血液検査では、貧血や衰弱の状態が個々に反映されたが、貧血の多発以外の共通所見は示されなかった。

7. 出血性素因に関する検査では、出血時間の著しい延長がもっとも特徴的であり、血餅退縮時間の延長傾向もみられた。血液凝固時間、血漿カルシウム再加時間、部分トロンボプラスチン時間、血小板数、

Thrombotest, 血漿フィブリノーゲン, 血清カルシウム, プロトロンビン消費試験, ユーグロブリン溶解時間はいずれも正常範囲内であった。

8. 出血性素因に関する検査の結果からは、本症例は血小板の機能異常に属し、人の先天性血小板無力症に類似すると推測された。

9. 発生状況なども考慮して総合的に判定すると、本症例は先天性の血小板機能障害による出血性素因を伴う異常であると推測され、おそらく発現頻度の低い常染色体劣性遺伝様式をとると考えられた。

謝辞 材料の収集と調査に御協力いただいた当時の宮崎家畜保健衛生所の藤原昭武氏, 東諸県農業共済組合の永友正義氏, 舛田利弘氏, 新崎盛松氏の各獣医師に深謝します。

文 献

- 1) 吾郷 亘・安達 尊・島田 亮・福島義信・土井一夫: 大腸菌とコリネバクテリウム感染による牛の血腫様疾患について. 家畜診療, **195**, 11-14 (1979)
- 2) 阿久沢正夫・小野和則・森園 充・田代哲之・安田宣紘: 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. 鹿大農学術報告, No. **34**, 139-145 (1984)
- 3) Benjamin, M. M.: Hematostatic disorders. in *Outline of veterinary clinical pathology*. 3rd ed., p.162-174, Iowa State Univ. Press, Ames (1978)
- 4) Bentinck-Smith, J., Roberts, S. J. and Katz, E. M.: A bleeding disease of newborn calves. *Cornell Vet.*, **50**, 15-25 (1960)
- 5) Coles, E. H.: Hemostasis and coagulation of blood. in *Veterinary clinical pathology*. 3rd ed., p.144-162, W. B. Saunders Co., Philadelphia (1980)
- 6) 金井 泉・金井正光: 出血性素因に関する検査法. 臨床検査法提要. 25版, p. VI-71-VI-107, 金原出版, 東京 (1968)
- 7) 樫田良精: 出血性素因に関する検査. 臨床検査法. 5版, p.108-139, 南山堂, 東京 (1972)
- 8) 河野通昭: 牛の血腫様疾患に対する硫酸カナマイシンの使用について. 家畜診療, **216**, 21-22 (1981)
- 9) 松岡松三: 出血性素因と血栓症. p.1-443, 金原出版, 東京 (1969)
- 10) Medway, W., Prier, J. E. and Wilkinson, J. S.: Blood coagulation and hemorrhagic disorders. in *Textbook of veterinary clinical pathology*. p.247-281, Williams & Wilkins Co., Baltimore (1969)
- 11) 日本臨床病理学会編: 血液凝固検査法. 臨床病理特集第16号. p.1-142 (1969)
- 12) Schalm, O. W., Jain, N. C. and Carroll, E. J.: Blood Coagulation and fibrinolysis. in *Veterinary hematology*. 3rd ed., p.284-300, Lea & Febiger, Philadelphia (1975)
- 13) 其田三夫編: 出血性素因を伴う疾患. 主要症状を基礎にした牛の臨床. 改訂版, p.55-69, デーリイマン社, 札幌 (1982)

- 14) 梅本弘明：肥育牛に発生する血腫の原因と治療法。家畜診療, **239**, 30-32 (1983)
- 15) Yamane, O., Hayashi, T., Sako, S., Kihara, T. and Koyama, M.: Studies on hemorrhagic diathesis of experimental bovine bracken poisoning. I. Detection of circulating anticoagulants. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **37**, 335-340 (1975)
- 16) Yamane, O., Hayashi, T., Sako, S., Tatematsu, S., Takeda, K. and Fukushima, H.: Studies on hemorrhagic diathesis of experimental bovine bracken poisoning. II. Heparin-like substance level in blood. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **37**, 341-347 (1975)
- 17) Yamane, O., Hayashi, T. and Sako, S.: Studies on blood coagulation disorders in domestic animals. Thrombelastograms of normal cattle and cattle affected with bracken poisoning. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **37**, 577-583 (1975)
- 18) 山根乙彦・林 隆敏・迫 悟・木原 保・小山 実・板垣啓三郎：牛の実験的ワラビ中毒症における出血性素因に関する研究。日獣会誌, **28**, 219-223 (1975)
- 19) 山根乙彦・林 隆敏・迫 悟・南 三郎・木原 保・小山 実・武田憲三・立松清次郎・板垣啓三郎：放牧牛の出血性疾病に関する研究。可視粘膜に出血斑をもつ放牧牛の血液変化について。日獣会誌, **28**, 516-521 (1975)
- 20) 山根乙彦・林 隆敏・迫 悟・木原 保・小山 実・板垣啓三郎：牛の実験的ワラビ中毒症に関する研究。中毒牛の臨床所見ならびに血液性状。鳥取大農研究報告, **27**, 68-78 (1975)
- 21) 吉岡 豊・福島竜博・内野富弥・中村良一：牛の血液凝固に関する研究。I. 健康乳牛の血液の凝固性。獣畜新報, **593**, 629-635 (1973)
- 22) 吉岡 豊・福島竜博・内野富弥・中村良一・山口勝・藤原 弘：牛の血液凝固に関する研究。II. 肥育牛の成長に伴う血液の凝固性。獣畜新報, **594**, 685-689 (1973)

Summary

Eight cases of Japanese Black beef calves with hemorrhagic diathesis found in Miyazaki were investigated for incidence, history, clinical signs and prognosis. Then they were examined hematologically, and 3 of them received the tests for hemorrhagic diathesis. Five cases were finally autopsied. The following results were obtained.

1. Incidence was limited only in one particular area in Miyazaki as well as only to Japanese Black beef calves. They had same sire, designated Yonetoku.
2. No sexual differences were found among 5 females and 3 males. Although their age at our clinic varied from 3 days to 280 days, the calves with advanced age had the history of repeated occurrences.
3. Calves with lethal severe signs died around a week postpartum and calves with less severe cases survived much longer, showing retarded growth.
4. Bleeding from any part of body surface was the characteristic clinical sign and hematoma and bloody feces were also found. Some appearance of severe anemia signs was brought forth according to the degree of blood loss.
5. On postpartum examination, the principal lesions were pale mucous membranes and wide-spread hemorrhages involving the subcutis, muscles and other organs. The blood was fluid, forming no clot.
6. The results of blood-analyses represented the patient's condition with anemia and debility, but no characteristic findings were obtained, excepting high incidence of anemia.
7. Among the tests for hemorrhagic diathesis, the bleeding time was markedly prolonged and the clot retraction time tended to increase. The following times and items remained within the normal range, namely blood clotting time, plasma recalcification time, partial thromboplastin time, platelet count, prothrombin time, thrombotest, plasma fibrinogen, serum calcium, prothrombin consumption time and euglobulin lysis time.
8. According to the results of the tests executed for a confirmation of hemorrhagic diathesis, it was suggested that these cases were caused by the defects of platelet function and were similar to human congenital thrombocytoasthenia (Glanzmann type).
9. Taking the overall findings into consideration, it was concluded that the cause of these hemorrhagic diathesis might be derived from the thrombocyte dysfunction and the mode of genetic inheritance may be an autosomal recessive type with low penetrance.