黒毛和種子牛にみられた軟骨異形成性矮小体軀症の1例

北橋恵実¹⁾ 吉村麻希子¹⁾ 小池正充¹⁾ 高島恵輔²⁾
菊池元宏¹⁾ 渡辺大作¹⁾ 小山田敏文¹⁾ 大浪洋二¹⁾

¹⁾北里大学獣医学部獣医学科

²⁾NOSAI盛岡 北岩手家畜診療所

Chondrodysplastic dwarfism in a Japanese Black calf

E. Kitahashi¹⁾, M. Yoshimura²⁾, M. Koike¹⁾, K. Takashima¹⁾,
M. Kikuchi¹⁾, D. Watanabe¹⁾, T. Oyamada¹⁾ and Y. Oonami¹⁾

¹⁾School of Veterinary Medicine, Kitasato University

²⁾Kita Iwate Veterinary Clinical Center, Morioka Agricultural Mutual Aid Association

要 約 四肢の著しい短小化、水頭症様の頭部形状と歩行異常を呈した矮小体軀症の黒毛和種雌牛を5日齢より約6ヶ月間飼育し、発育状況を観察するとともに血液生化学検査、内分泌検査および疫学的検査を実施した。5日齢時の体重は25 kg、体高は50 cm、体長は52 cmと著しい低体高であり、X線検査で長骨骨端板の不明瞭化と膝関節の関節腔の拡大が認められ、CT検査では大腿骨頭と寛骨臼の離開がみられた。その後の発育は不良で、5ヵ月齢時の体重は45 kgで、その後起立不能となり、196日齢で死亡した。本症例では褐毛和種牛の矮小体軀症の原因遺伝子は正常ホモ型であった。内分泌検査では血漿成長ホルモン濃度の高値、インスリン様成長因子-1濃度の低値、甲状腺ホルモン (T_3 , T_4) 濃度の低下がみられた。病理検査では骨端板の軟骨異形成がみられ、甲状腺ではコロイド濾胞の大小不同と濾胞上皮のコロイド内への剥離脱落がみられた。症例は軟骨異形成性矮小体軀症と診断したが、原因の解明には至らなかった。

——キーワード：軟骨異形成、矮小体軀症、黒毛和種子牛

家畜臨床誌 31(1):18-23, 2008

ABSTRACT A female Japanese Black calf presented with dwarfism, extremely small limbs, hydrocephalus-like head, and abnormal gait. It was reared from the age of 5 days to about 6 months to observe its development, and to conduct blood chemistry tests, endocrinological tests, and epidemiological tests. At age 5 days, the calf weighed 25 kg, and had the very small height of 50 cm, and the body length of 52 cm. X-ray examination revealed blurring of long bone epiphyseal growth plates, and enlarged articular cavity of the knee. CT showed separation of the femoral head from the acetabulum. The calf's subsequent development was poor, and it weighed only 45kg at age 5 months. Afterwards, it developed astasia, and died at the age of 196 days. The gene that causes dwarfism in Japanese Brown cattle was the homozygous normal genotype in this subject. Endocrinological tests revealed elevated plasma growth hormone, decreased insulin-like growth factor-1, and decreased thyroid hormones (T_3 and T_4). Pathological tests showed chondrodysplasia of the epiphyseal plates. The thyroid showed variability in the size of colloidal

Received 10 January 2008/ Accepted 20 February 2008

* Correspondence to : M. Kikuchi, School of Veterinary Medicine, Kitasato University, Towada, 034-8628, Japan
(〒034-8628 青森県十和田市東23番町35-1 北里大学獣医学部獣医学科)
E-mail : kikuchi@vmas.kitasato-u.ac.jp

follicles and sloughing off of the follicular epithelium into the colloid. Although the animal was diagnosed with chondrodysplastic dwarfism, the cause could not be fully elucidated.

—Key Words : chondrodysplasia, dwarfism, Japanese Black calf

Jpn. J. Vet. Clinics 31(1):18-23, 2008

緒 言

牛の矮小体軀症に関しては、長骨の成長点である骨端板における軟骨異形成を主病変とする先天性疾患として多くの報告がある [3-5, 9-11, 15, 18, 20]。遺伝に起因する矮小体軀症は世界中の多くの品種で発生が認められ [10]、その表現型は多様であるが、イギリスとオーストラリアにおけるデキスター種のブルドック子牛は常染色体劣性または不完全優性の遺伝病として知られている [5, 11]。日本では、宮崎県と熊本県で褐毛和種における発生がみられ [9, 15]、これらは常染色体劣性遺伝病であることが確認されており、遺伝子診断が可能となっている [21, 22]。しかし、黒毛和種では発生が報告されていないので、遺伝的背景も不明である。

一方、飼料が原因と考えられるものとして、カナダとアメリカでは妊娠中の母牛にカビの生えたサイレージまたは穀物ワラを給与したことによる発生 [3, 18, 19]、オーストラリアでは干ばつによる重度の栄養不良による発生 [4] と、母牛の血清マンガン (Mn) 欠乏による発生 [14] が報告されている。また、アメリカでは古くからオークの実の摂取による “acorns calf disease” としての矮小体軀症が知られており [2]、この他に野生のルピナス (ハウチハマメ) 摂取による “crooked calf disease” の発生が報告されている [20]。

本研究では、矮小体軀症の黒毛和種雌牛を5日齢から約6ヶ月間飼育して発育状況を観察するとともに、本症の原因究明の一助とするためいくつかの検査を行なった。

症 例

症例は黒毛和種雌牛で、初診時 (5日齢) の体重は25 kg、体高は50 cm、体長は52 cm、斜体長は58 cmで、著しい低体高であった。症例の家系は、父が気高・田尻系、母の父が藤良系、祖母の父が田尻系であった。本牛は、正常分娩で娩出され、在胎期間は284日であった。また、母牛に放牧経験はなく、アカバネワクチンは毎年接種されており、これまでに先天異常子の出産経歴はなかった。外観は四肢が著しく短小化し、四肢の各関節が軽度湾曲していた。また、腰部背線は陥没し、体型は図1-aのように不均衡であった。歩行は着地時に膝関節部分が固定されず外側にずれるため、後軀全体が着地した方向に揺れる非常に不安定な歩行を示した。また、頭部は体に

図1. 症例の外観

a : 5日齢。著しい四肢の短小化と水頭症様の頭部形状
b : 58日齢。体重増加に伴う顕著な後肢関節の湾曲、腰部背線の陥没

比べ大きく、額は幅広く、前頭部は突出して水頭症様の形状を呈していた。

飼料給与と発育経過 : 28日齢までは人工乳、29日齢からは人工乳と併用してスターター (代用乳) を与え、87日齢に離乳させた。その後は乾草とスターターを、174日齢からは乾草と育成用配合飼料を給与した。飼育期間中時折鼓脹症が見られたが、体重は5日齢から5ヵ月齢頃までは僅かながら増加を示した。しかし、5-45日齢までの1日増体量 (DG) は0.11 (kg/日)、46-142日齢までのDGは0.16と著しく発育不良であった。体重の増加に伴い後肢が徐々に体重を支えられなくなり、関節の湾曲がより顕著になった (図1-b)。その後次第に歩行困難になり、5ヶ月齢頃からは起立不能になった。193日齢に低血糖性ショックを起こして意識混濁となったため、治療を行なったが、低体温、発咳、不整呼吸、肺炎症状

表 1 . 発病前（哺育前期）の給与飼料と飼料成分充足率

RBC($10^4/\mu\text{l}$)	1061	TP(g/dl)	5.7
Ht(%)	44.1	Alb(g/dl)	3
Hb(g/dl)	14.1	A/G	1.11
MCV(fl)	41.6	Glu(mg/dl)	85
MCH(pg)	13.6	T-cho(mg/dl)	59
MCHC(g/dl)	32.7	BUN(mg/dl)	11
WBC($10^2/\mu\text{l}$)	87	Cre(mg/dl)	0.59
PLT($10^4/\mu\text{l}$)	61.7	T-Bil(mg/dl)	0.52
Na(mEq/l)	146	AST(IU/l)	41
K(mEq/l)	5.2	GGT(IU/l)	70
Cl(mEq/l)	106	CPK(IU/l)	57

図 2 . 大腿骨と下腿骨のX線所見
長骨骨端板の不明瞭化と膝関節腔の拡大がみられる

を呈し、196日齢に死亡した。

血液検査所見：5日齢時の血液検査では、特に異常は認められなかった。（表1）。

画像検査所見：X線検査では、長骨の骨端板の不明瞭化と膝関節における関節腔の拡大が観察された（図2）。CT検査では頭部に異常は認められなかったが、股関節の寛骨臼の形成が不十分であった。また、大腿骨頭と寛骨臼は離開していた（図3）。

遺伝子診断・染色体検査成績：褐毛和種牛での軟骨異形成性矮小体躯症の原因遺伝子（LIMBIN）は、正常ホモ型であった。また、末梢血中白血球を用いた染色体検査を実施したが、数的異常や構造異常は認められなかった。

内分泌検査所見：血漿中の成長ホルモン（GH）濃度

図 3 . 骨盤部CT所見
大腿骨頭と寛骨臼の離開がみられる

図 4 . 甲状腺ホルモン（T₃, T₄）の推移

は、6日齢、49日齢のいずれにおいても10.5～17.6 ng/mlの高値を示した。一方、血漿中インスリン様成長因子-1（IGF-1）濃度は、6日齢では90 ng/ml、49日齢では30 ng/mlと著しい低値を示した。甲状腺ホルモン（トリヨードサイロニン；T₃、サイロキシン；T₄）濃度は、6日齢では正常値であったが、18日齢、45日齢では徐々に低下した（図4）。

病理所見：本症例における特徴的な組織学的病変は、骨と甲状腺に観察された。長骨の骨組織は、軟骨柱状構造の形成が不十分で軟骨柱が短縮し、柱状に配列せず、軟骨細胞の数は減少していた。（図5）。また、骨端軟骨に連続する骨髓腔の骨梁は乏しかった。同様の所見が関節軟骨、椎骨などで観察された。甲状腺では、濾胞の大小不同がみられ、小型の濾胞が多く存在していた。また、濾胞内のコロイドの染色性は不均一であった。甲状腺全域で濾胞上皮がコロイド内に剥離脱落し、核濃縮と細胞質内に好酸性顆粒が認められ変性的であった（図6）。

図5．大腿骨近位骨端軟骨（HE染色）
骨端軟骨における軟骨内骨化の消失が見られる

疫学的調査：症例の生産農場では症例以外に4頭の子牛が同年に出生しており、症例を除けば矮小体軀症の発生は認められていない。給与飼料として、自家乾草、牧草ラップサイレージおよび配合飼料が与えられていたが、特に例年と変わったところはなかった。なお、飼料のカビ発生の有無については確認できなかった。また、人工授精された種雄牛の精液は周辺の農場でも多くの牛に授精されていたが、矮小体軀症発生の報告はなかった。

考 察

牛の矮小体軀症の原因として遺伝が知られているため [5, 9, 11, 15]、褐毛和種の軟骨異形成矮小体軀症の原因遺伝子 [21, 22] について症例の保因を検査したが正常ホモであった。症例の父牛は多くの繁殖牛に授精されているにも関わらず、症例以外に発生例の報告がみられないことから遺伝病の可能性は少ないと考えられた。野生のルピナスによる“crooked calf disease”では、関節の屈曲、斜頸、脊柱彎曲および口蓋裂がみられる [20] が、今回の症例ではみられなかった。また、カビの生えたサイレージや穀物ワラの給与による発生 [3, 18, 19] も報告されているが、本症例については飼料が残されておらず、その関与を明らかに出来なかったが、母牛に同様の飼料を給与されたと思われる他の子牛に発生は認められなかった。また、聞き取り調査から栄養不足の関与も特に考えられず、原因を特定することはできなかった。

症例は軟骨異形成による四肢の短小化と四肢の外反、歩行異常およびドーム状の頭蓋を特徴としていた。正常な骨成長は、栄養因子、GH、甲状腺ホルモン、性ステロイドなどのホルモンにより制御されている [16]。こ

図6．甲状腺（HE染色）
甲状腺濾胞上皮の大小不同、上皮細胞の剥離が見られる

のうちGHは脳下垂体前葉から分泌され、骨の胚芽細胞層の未分化軟骨細胞の分裂を刺激すると同時に肝臓でのIGF-1産生を刺激し、産生されたIGF-1はGH刺激を受けた骨の増殖細胞層の細胞増殖を促進する。このようにGHとIGF-1が作用して長軸方向への骨成長に関与する [17]。症例では血漿GH濃度の高値にも関わらず、血漿IGF-1濃度の著明な低値がみられた。牛において血漿IGF-1濃度は、代謝エネルギー量、粗蛋白質量などの栄養摂取量の影響を受け、低栄養状態では高栄養状態よりも低値となることが知られている [7]。今回、ホルモン測定と同時に行った血液検査では、栄養摂取マーカーとなる血液成分も正常範囲にあった。このことから、低栄養状態による血漿IGF-1濃度の低下ではないと考えられた。

血漿GH濃度の高値とIGF-1濃度の低値を示すものとして、ヒトではGH受容体の遺伝的異常によるLaron型小人症が報告されている [12]。Laron型小人症は、低身長、発育遅延、肥満、先端矮小症、前頭部突出などを特徴とし、外因性GHに無反応であるとされている [1, 12]。本症例はホルモン動態ではヒトのLaron型小人症に類似していたが、外因性GHに対する反応性はみえないため、血漿IGF-1濃度の著しい低値が肝臓のGH受容体の異常あるいはIGF-1の生成異常に由来するかは明らかに出来なかった。

症例の甲状腺では、小型の濾胞が多く存在し、濾胞の大小不同、濾胞上皮の変性がみられた。正常な牛の甲状腺は胎齢2～3ヵ月で小胞とコロイドが認められるが、先天性の形態異常としては無形成や低形成が報告されている [6, 8]。また、胎生期の甲状腺ホルモンは、体の脂質代謝や血中のコレステロール代謝、器官の分化に影

響する。その欠乏は生後の骨格発達の異常や中枢神経の発達異常を生じ、これにより起こる疾患をヒトではクレチン病（先天性甲状腺機能低下症）といい、甲状腺ホルモン（サイロキシン； T_4 ）の欠乏により軟骨内骨化が障害され、骨伸長や仮骨中心の発現が遅れる [13]。症例は、甲状腺ホルモン測定結果から6日齢では T_3 、 T_4 ともに正常範囲内であり、クレチン様の疾病ではないと考えられた。

内分泌学的検査および病理組織学的検査成績から、本症の主病変である四肢長骨の短小化は、長軸方向への成長点である骨端板の軟骨形成不全に基づく軟骨内骨化の異常によるもので、長骨が太くなった原因としては長骨の短小化に対して軟骨の付加成長である膜内骨化が正常に行なわれていたためと考えられた。また、歩行異常は膝関節部（大腿骨遠位端、下腿骨近位端）の骨端部変形による関節結合の不整のためと考えられた。

今回の症例は軟骨異形成性矮小体軀症と診断したが、原因の解明には至らなかった。今後症例を集めてその病態と原因を探究したい。

稿を終えるにあたり、軟骨異形成症の遺伝子診断を行なっていた岡山大大学院自然科学研究科 国枝哲夫教授に感謝する。

引用文献

1. Amselem S, Duquesnoy P, Attree O, Novelli G, Bousnina S, Postel-Vinay MC, Goossens M (1989) Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene. *N Engl J Med*, 321 : 989-995
2. Barry MR, Murphy WJB (1964) Acorn calves in the Albury district of New South Wales. *Aust Vet J*, 40 : 195-198
3. Cebra KC, Cebra LM, Ikeda OB (1999) Congenital joint laxity and disproportionate dwarfism in a herd of beef cattle. *J Am Vet Med Assoc*, 215 : 519-521
4. Court BH (1994) Congenital joint laxity and dwarfism in calves. *Aust Vet J*, 71 : 58
5. Crew FAE (1923) The significance of an achondroplasia-like condition met with in cattle. *Proc Royal Soc Biol*, 95 : 228-255
6. 江口保暢, 橋本善之 (1959) 牛胎子甲状腺の組織学的所見. *日畜会報*, 30 : 103-108
7. Elsasser HT, Rumsey ST, Hammond CA (1989) Influence of diet on basal and growth hormone-stimulated plasma concentrations of IGF-1 in beef cattle. *J Anim Sci*, 67 : 128-141
8. Ferguson DC (1994) 甲状腺疾患 (宮沢恵子訳). *獣医臨床シリーズ*1996年版, 24 : 31-38, 学窓社, 東京
9. 浜名克己, 下別府 功 (1983) 牛の先天異常 : 1972 ~ 1981年に宮崎県において観察された482例. *家畜繁殖誌*, 29 : 18-20
10. Hamori D (1983) Constitutional disorders and hereditary diseases in domestic animals. 341-346, Elsevier Scientific Publishing Company, New York
11. Harper P, Latter MR, Nicolas FW, Cook RW, Gill PA (1998) Chondrodysplasia in Australian Dexter cattle. *Aust Vet J*, 76 : 199-202
12. Laron Z, Pertzalan A, Karp M, Kowadlo-Silbergeld A, Daughaday WH (1971) Administration of growth hormone to patients with familial dwarfism with high plasma immunoreactive growth hormone : measurement of sulfation factor, metabolic and linear growth responses. *J Clin Endocrinol Metab*, 33 : 332-342
13. McDonald LE (1980) *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed., 148-207, Lea & Febiger, Philadelphia
14. McLaren PJ, Cave JG, Parker EM, Slocombe RF (2007) Chondrodysplastic calves in Northeast Victoria. *Vet Pathol*, 44 : 342-354
15. 森友靖生, 石橋武彦, 芦沢広三, 芝田 猛 (1989) 褐毛和種の子牛に見られた軟骨異形成性矮小体軀症. *日獣会誌*, 42 : 173-177
16. Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson OG, Lindahl A, Isgaard J (1994) Hormonal regulation of longitudinal bone growth. *Eur J Clin Nutr*, 48 : 150-158
17. Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A, (1992) Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89 : 9826-9830
18. Ribble CS, Janzen ED, Doige CE (1993) Congenital spinal stenosis and dam mortality associated with feeding moldy cereal straw. *Can Vet J*, 34 : 221-225
19. Ribble CS, Janzen ED, Proulx JD (1989) Congenital

joint laxity and dwarfism : A feed associated congenital anomaly of beef calves in Canada. Can Vet J, 30 : 331-338

20. Shupe L, James LF, Binns W (1967). Observations on crooked calf disease. J Am Vet Med Assoc, 151 : 191-197
21. Takeda H, Takami M, Oguni T, Tsuji T, Yoneda K, Sato H, Ihara N, Itoh T, Kata SR, Mishina Y, Womack JE, Moritomo Y, Sugimoto Y (2002) Positional cloning of the gene LIMBIN responsible for bovine chondrodysplastic dwarfism. Proc Natl Acad Sci USA, 99 : 10549-10554
22. Yoneda K, Moritomo Y, Takami M, Hirata S, Kikukawa Y, Kunieda T (1999) Localization of a locus responsible for the bovine chondrodysplastic dwarfism (bcd) on Chromosome 6 . Mamm Genome, 10 : 597-600