黒毛和種肥育牛に発生する急性肝炎の 臨床病理学に関する研究

渡 辺 大 作*

山形県農業共済組合連合会家畜臨床研修所

Studies on Clinical Pathology of Acute Hepatitis in Fattening Japanese Black Cattle

Daisaku Watanabe*

Chuo Veterinary Clinical Center, Yamagata Prefectural

Federation of Agricultural Mutual Aid Association,

Kitagawara 286-1, Yamagata-shi, Japan

要 約 黒毛和種肥育牛に突然発生する食欲不振・発熱・下痢を主徴とする原因不明の疾患についての発生状況、病理および血液生化学的特徴について検討した。発生は散発的であり、伝染性はなく、肥育後期に集中してみられた。ホルスタイン種の肥育牛には発生がみられなかった。病理所見では、肝の腫大と小葉中心性または中間帯において好中球の浸潤を伴った肝細胞の広範な壊死がみられた。血液検査では、初期に白血球数、好中球数および血清 α 、 β -グロブリンの増加がみられた。治療例では、血清AST活性値の著増、ビリルビン、胆汁酸濃度の中等度の増加が初期にみられたが症状の改善に伴い比較的速やかに正常に復した。血清GGT活性値は経過中軽度ないし中等度の増加が持続してみられた。回復不能例ではこれらの肝機能検査の回復が悪かった。BSP- $T_{1/2}$ は初期に延長したが、予後の悪かった例を除き回復に伴い正常に復した。これらの所見は急性肝炎にみられる所見であり、本症は急性肝炎であると診断された。発症原因に関して、病理組織学的所見がエンドトキシンの投与により作出される肝障害に類似していたこと、健康牛に比較して血漿エンドトキシン (Et) 値の有意な増加がみられたこと、ならびにステロイドが著効することなどから、濃厚飼料の多給に伴うルーメンEtの増加とそれによる肝の直接的およびアレルギー反応性の障害であることが示唆された。また、発症牛はすべて黒毛和種の肥育牛であることから、遺伝的素質や独自の飼育法に関連したビタミンEと β -カロテンの欠乏などのフリーラジカルスカベンジャーの減少も発症誘因として考えられた。

ABSTRACT The clinicopathologic features of the unknown disease which occurred suddenly in Japanese Black beef cattle and characterized by anorexia, diarrhea, fever and depression, were examined. The disease was not infectious but sporadic, and occurred mainly in the late stage of fattening. At necropsy in nonrecovered cases, the livers were moderately swollen and dark brown in color with extended gallbladder. Histopathologically, there were coagulative hepatic necroses with neutrophil infiltration. Blood examination revealed neutrophilia and elevation of serum AST activities, bilirubin and bile acids levels in 1-6 days after the onset of the disease. Subsequently these levels recovered to normal levels in the recovered cases. Serum GGT activities elevated moderately during the course of the illness. BSP- $T_{1/2}$ values increased remarkably in 2-3 days after the onset, and then return to normal within 4 days except the nonrecovered case. From the result, the author came to the conclusion that the disease examined was acute hepatitis. About the cause, in the acute hepatitis cattle, plasma endotoxin levels were significantly higher and serum vitamin E levels were significantly lower than in normal cattle, and serum vitamin A and β -caroten showed low levels. Furthermore the steroid therapies showed

キーワード : 牛、急性肝炎、フリーラジカル、エンドトキシン、ステロイド

KeyWords : Acute hepatitis, Cattle, Endotoxin, Free radical, Steroid.

※Correspondence to : Chuo Veterinary Clinical Center, Yamagata Prefectural Federation of Agricultural Mutual Aid Association, Kitagawara 286-1, Yamagata-shi, Japan

(〒990-21 山形市大字七浦北川原286-1)

dramatic effects in the treatment. Therefore it is considered that the endotoxin supplied from the rumen fluid may play a main role in pathogenesis of the acute hepatitis. In addition, the deficiency of free radical scavengers may also affect the onset.

I. はじめに

著者は、黒毛和種の肥育牛に発熱・食欲不振・下痢を主徴とする疾患がしばしば発生することを報告してきたが〔56、57〕、この疾患は原因や血液性状の変化並びに治療法が十分解明されておらず、しかも肥育後期の牛に多く発生しやすいところから、高級牛肉を生産する黒毛和種の肥育牛畜産業界には、経済的損害が甚大であり、早急な対策が求められている。

このため著者は、この疾患について臨床病理学的検索を行ない、その状態を明らかにするとともに、併せて発

生原因と治療法についても検討した。結果の概要は次のとおりである。

II. 急性肝炎の診断と臨床病理学的特徴に関する検討

1. 発生状況

1985年から1992年3月までの間に本症と診断された牛は34頭であり、性別は雌29頭（85%）、去勢5頭（15%）であった。このうち29頭（85%）は治癒したが、5頭（15%）は廃用となった。発症時の月齢は平均 26.5 ± 5.4 ヶ月（13～33ヶ月）であり、肥育後期に多くの発生がみられた。発症は散発的であり、集団発生はみられなかった。しかし、同じ農場で複数の発生したものが5件12頭でみられた。

2. 臨床症状の特徴

臨床症状の特徴として、突然の散発的な発症、食欲の低下ないし廃絶、発熱の持続、下痢または便秘、および第一胃運動の低下などが認められた（表1）。

3. 血液生化学的検査成績

血液学的検査では、白血球数、特に好中球数の増加と好酸球数の減少がみられた（表2）。生化学的検査では、血清アルブミン値の低下と α 、 β -グロブリン値の上昇、および経過に伴う硫酸亜鉛混濁試験（ZTT）値の増加を認めた（表3）。

治癒例における血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、クレアチンキナーゼ（CK）活性値、総および直接ビリルビン（T. Bil, D. Bil）、および総胆汁酸濃度の変化は、表4に示した。血清AST活性値は、発症後1～3日目までの間（第I期）に著明に上昇し、そ

表1. 発症牛の臨床症状

項 目	治癒例	廃用例	計
頭数 (%)	29 (85)	5 (15)	34 (100)
心拍数/分	90 ± 7^a	91 ± 4	90 ± 7
呼吸数/分	30 ± 5	34 ± 3	31 ± 5
第一胃運動/2分	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5
体温 (°C)	40.3 ± 0.8	40.0 ± 1.0	40.3 ± 0.8
食欲不振 (%)	29 (85)	5 (15)	34 (100)
沈鬱 (%)	29 (85)	5 (15)	34 (100)
便性状			
水様性 (%)	8 (23)	3 (9)	11 (32)
泥状 (%)	20 (59)	1 (3)	21 (62)
秘結便 (%)	1 (3)	1 (3)	2 (6)
便色調			
黄褐色 (%)	25 (73)	4 (12)	29 (85)
暗褐色 (%)	4 (12)	1 (3)	5 (15)
鼓音、ピング音 ^{b)} (%)	2 (6)	1 (3)	3 (9)

a) Mean $\pm$ SD. b) 右側第10-13肋骨間の打診による。

表2. 回復例の血液理学・形態学成分の変化

項目 (単位)	Normal ^{a)} (n=15)	Stage I (n=25)	Stage II (n=14)	Stage III (n=9)	Stage IV (n=15)
RBC ($10^4/\mu\text{l}$)	847 ± 84	813 ± 97	785 ± 103	835 ± 140	845 ± 140
PCV (%)	41 ± 3	37 ± 3	40 ± 4	38 ± 6	40 ± 4
WBC (cells/ μl)	$7,780 \pm 2,372$	$11,827 \pm 5,057^*$	$9,869 \pm 2,403$	$11,833 \pm 5,219$	$8,470 \pm 2,522$
Eosinophils	298 ± 153	$49 \pm 124^{**}$	$38 \pm 83^{**}$	$80 \pm 114^*$	752 ± 623
Neutrophils	$2,982 \pm 1,112$	$6,346 \pm 3,640^*$	$5,630 \pm 2,635^*$	$7,135 \pm 4,765^*$	$3,633 \pm 1,847$
Lymphocytes	$3,886 \pm 832$	$5,359 \pm 2,268$	$4,015 \pm 1,340$	$3,940 \pm 1,109$	$3,810 \pm 1,403$

値は平均値 $\pm$ 標準偏差。a) 25～33カ月齢の黒毛和種肥育牛の正常値。正常値との有意差： $*$ = $p < 0.05$ 。

$**$ = $p < 0.01$. Stage I：1～3病日，II：4～6病日，III：7～9病日，IV：10～30病日。

表3. 回復例の血清蛋白質, ZTTおよびBUN値の変化

	Normal (n=15)	Stage I (n=22)	Stage II (n=15)	Stage III (n=8)	Stage IV (n=18)
TP (g/dl)	6.7±0.6	6.7±0.6	6.8±0.5	6.9±0.7	6.9±0.6
Alb (g/dl)	3.5±0.2	2.9±0.3***	3.0±0.2***	2.8±0.4***	3.1±0.3***
α -Glb (g/dl)	0.7±0.1	1.4±0.3***	1.1±0.2***	1.2±0.1***	1.1±0.2***
β -Glb (g/dl)	0.7±0.1	1.1±0.3***	0.9±0.1*	0.9±0.3*	0.9±0.1**
γ -Glb (g/dl)	1.9±0.4	1.5±0.3*	1.6±0.4	1.8±0.5	1.7±0.5
ZTT (kunkel U)	6.2±0.9	7.6±4.2	7.2±2.8	8.1±2.8*	15.2±15.8**
BUN (mg/dl)	16.3±2.9	15.1±4.4	11.3±3.0**	13.1±3.9*	12.5±2.8**

TP: 総蛋白, Alb: アルブミン, α -Glb: α -グロブリン, β -Glb: β -グロブリン, γ -Glb: γ -グロブリン, ZTT: 硫酸亜鉛混濁試験, BUN: 尿素態窒素, 正常値との有意差: * = $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

*** = $p < 0.001$. Stage I: 1-3病日, II: 4-6病日, III: 7-9病日, IV: 10-30病日.

表4. 回復例の血液性化学成分の変化

	Normal	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
AST (IU/l)	74±15 (n=15)	678±251*** (n=26)	449±210*** (n=16)	252±134*** (n=9)	120±84* (n=19)
GGT (IU/l)	18±7 (n=15)	63±34*** (n=26)	79±45*** (n=16)	60±25*** (n=9)	53±28*** (n=19)
BA (μ M/l)	22±13 (n=20)	73±71** (n=18)	56±64* (n=11)	43±44 (n=7)	20±8 (n=12)
T.Bil (mg/dl)	0.09±0.03 (n=15)	1.66±1.05** (n=18)	0.34±0.30*** (n=15)	0.36±0.26*** (n=9)	0.22±0.15** (n=16)
D.Bil (mg/dl)	0.05±0.01 (n=10)	0.71±0.64*** (n=15)	0.15±0.15 (n=14)	0.14±0.07** (n=7)	0.08±0.06 (n=12)
CK (IU/l)	235±53 (n=10)	667±470* (n=6)	250±135 (n=5)	263±32 (n=3)	158±32 (n=4)

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, GGT: γ -グルタミルトランスペプチダーゼ, T. Bil: 総ビリルビン, D. Bil: 直接ビリルビン, BA: 総胆汁酸, CK: クレアチニンフォスフォキナーゼ, 正常値との有意差:

* = $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Stage I: 病日, II: 4-6病日, III: 7-9病日, IV: 10-30病日.

の後次第に回復傾向を示した。(図1)。血清G G T活性値は、中程度の上昇を持続した(図2)。また、血清C K値は、初期に上昇したがその後は速やかに回復に向い、正常牛の値に回復した。このC K活性値の上昇は、起立困難を認めた症例で特に顕著であった。T. BilおよびD. Bil値は初期に中程度の上昇を示したが、その後比較的速やかに回復した(図3)。血清胆汁酸値は発症後1~6日(I、II期)の間に増加したが、その後回復した。ブロムスルファレン半減時間(B S P-T_{1/2})は、第I期に正常値の2~3倍まで延長したが、その後速やかに回復に向い、発病後4日までに正常牛の値に復した(表5)。

以上の検査成績から、黒毛和種に発生したこの疾患は、 α および β -グロブリンの増加と好中球の増多から急性炎症性の疾患であることが示唆され[16、51]、また肝機能検査成績から肝臓の中等度の壊死と胆汁うっ滞があることが示唆された[2、4、17、18、50、52]。またB S P試験成績から、肝細胞の解毒抱合機能と排泄機能が発病初期には著しく低下していることが認められた[19]。これらの所見は急性肝炎においてみられる所見であり[17、18]、本症は、急性肝炎であると診断された。

経過が悪く廃用となった症例の血液生化学的検査成績では、第I期(1~3病日)においては治癒例と類似し

図1. 回復例の血清AST活性値の変化

図3. 回復例の血清総ビリルビンの変化

図2. 回復例の血清GGT活性値の変化

表5. 発症牛のBSP半減時間の変化

Case No.	病日	BSP- $T_{1/2}$ (min.)
5 ^{a)}	2	14.0
	8	12.5
24	2	7.4
	5	3.2
27	3	13.6
	5	4.5
	9	3.0
28	2	14.5
	4	4.5

BSP- $T_{1/2}$: BSP半減時間. a): 廃用例.

ていたが、発症後4日目以降からは、血清ASTおよびGGT活性値の高値が持続し、また血清ビリルビンおよび胆汁酸値のいずれも高値を持続した(表6)。BSP半減時間も延長したままであったことから、予後の悪い症例では肝機能の回復も悪いことが明らかとなった。

Ⅲ. 病理組織学的検討

病理学的検討では、肉眼的には、肝の軽度または中等度の腫大および胆汁の充満による胆嚢の腫大を認めた(図4)。また、第四胃炎、十二指腸潰瘍および軽度の黄疸をそれぞれ1例ずつ認めた。組織学的には、発病初期において、肝の好中球およびマクロファージの浸潤と出血を伴った小葉中心あるいは小葉中間帯における広範な凝固性の肝壊死がみられた(図5、6)。経過の長い廃用例では、肝細胞の変性や凝固壊死とともに小葉周囲の門脈域における線維性増殖および胆管の増生が認められた(図7)。

本症例における肝の組織所見は、ショックに伴う酸素

欠乏や四塩化炭素中毒[2、47、58]、エンドトキシン(Et)の静脈注射や消化管静脈からの注入で作出された肝壊死[22、34、36、49]、加熱死菌とEtを静注して作出した免疫複合体が関与するアルチュス型肝壊死[1、6、25、53、60]などに類似する所見であった。

以上の臨床病理学・病理組織学的所見から、本症は小葉中心あるいは中間帯の広範な肝細胞壊死を特徴とする急性肝炎であることが判明した。

Ⅳ. 発症原因の検討

本症の原因について検索するために、発生状況および飼養環境について調査するとともに、さらに、臨床病理学的検査を追加して検索し、次の成績を得た。

1. 疫学的検討

本症は、肥育後期の黒毛和種にのみ散発的に発生し、非伝染性であり、黒毛和種よりも1.5倍多く肥育されているホルスタイン種には発生がみられなかった。発生頻

表6. 廃用牛の肝機能検査成績

	病日	AST (IU/l)	GGT (IU/l)	T.Bil (mg/dl)	D.Bil (mg/dl)	BA (μ M/l)	ZTT (kunkel U)
No.1	1	1,250	42	2.1	1.5	60	3.5
	3	904	57	1.8	1.1	82	3.6
	6	349	69	1.1	0.5	76	3.9
No.2	4	456	44	4.4	ND	ND	8.0
No.3	1	1,180	13	0.8	ND	ND	6.8
	8	59	56	0.3	ND	ND	7.9
	14	47	65	0.2	ND	ND	7.9
No.4	1	411	24	0.7	0.2	ND	7.9
	4	194	32	0.4	0.2	31	12.0
	8	417	97	0.1	0.1	47	8.0
	12	972	205	0.4	0.1	70	ND
	16	955	251	0.3	0.1	38	ND
	19	390	191	0.2	0.1	78	6.0
No.5	4	260	41	0.7	ND	ND	9.3
	8	55	16	0.3	0.1	ND	5.6
	17	32	32	1.1	ND	ND	7.4

ND: 検査せず

図4. 肝臓の腫大と胆嚢の拡張. 症例No.2.
第7病日に剖検

度は、肥育されている黒毛和種の0.4%であったが、これは血液生化学的検査で確認し得た数字であり、臨床症状で急性肝炎と診断されて治療されている症例も多く、実際の頻度は前述のものよりかなり高率である。

本症の発生農場と非発生農場における飼育法の違いは、殆ど認められなかった。いずれの農場でも、ビタミンAおよびEの添加されていない配合飼料または自家配合飼料を給与されていた。ヘイキューブは給与されないか、または0.1~0.2kg給与されていた。一方、発生がみられないホルスタイン種肥育牛では、肥育後期には黒毛和種肥育牛と同様の飼料を与えている農場でも、肥育前期に

図5. 小葉中心性の肝細胞の凝固壊死. 症例No.1. 第6病日に剖検. HE染色, $\times 40$.

図6. 出血を伴った肝細胞の広範な凝固壊死. 症例No.2.
HE染色, $\times 40$

図7. 小葉中心性の肝細胞の凝固壊死と胆管の増生を伴う門脈域の拡張. 症例No.5. 第20病日に剖検.
HE染色, $\times 32$.

はビタミンAを充分添加された配合飼料を与えられており、さらに出荷時期も黒毛和種に比較して約5ヶ月早かった。また、ビタミンAを十分に添加された配合飼料を最後まで給与する農場も多かった。このように黒毛和種とホルスタイン種では飼育方法に相違がみられた。

2. フリーラジカル関連物質の動態

近年、炎症は活性酸素による組織障害の臨床像の一つ

であることが明らかにされ [14, 39, 47, 59]、胃潰瘍や腸炎などの消化器疾患にも活性酸素などのフリーラジカルが関与していること [14, 59]、また四塩化炭素、ハローセンおよびアルコールによる肝障害にもこれらの物質の代謝過程で生じたフリーラジカルが大きく関与していることが明らかにされてきた [47, 58]。このため、生体にはこれらのフリーラジカルを消去する物質（スカベンジャー）が存在し、それにはスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-Px）およびカタラーゼなどの酵素、ビタミンE、 β -カロチン、セレンなどが知られている [10, 12-14, 39, 59]。

フリーラジカルならびにそのスカベンジャーの動態が本症の発生に関連している可能性が考えられたので、発症牛並びに飼育方法の異なる健康な黒毛和種とホルスタイン種の飼育牛を用いて血清中ビタミンAおよびE、 β -カロチン、過酸化脂質およびセレン濃度を調査した。

その結果、健康な黒毛和種の肥育牛はホルスタイン種の肥育牛に比較して、血清ビタミンAおよび β -カロチン値が有意に減少していた。また、粗飼料としてワラのみ与えられた黒毛和種ではビタミンE値も著明に低下していた（表7）。また、急性肝炎に罹患した牛では、ビ

表7. 品種と給与飼料の相違による血清ビタミン、 β -カロチン、セレンおよび過酸化脂質値の変化

牛 群	ビタミンA (IU/dl)	ビタミンE (μ g/dl)	β -カロチン (μ g/dl)	セレン (ppb)	過酸化脂質 (nmol/ml)
A ¹⁾ (n=4)	24 $\pm$ 8***	102 $\pm$ 74*	11 $\pm$ 9***	66 $\pm$ 3	7.4 $\pm$ 0.2**
B ²⁾ (n=5)	38 $\pm$ 11***	273 $\pm$ 46	32 $\pm$ 9***	66 $\pm$ 6	8.9 $\pm$ 2.2
C ³⁾ (n=10)	76 $\pm$ 19***	352 $\pm$ 85	69 $\pm$ 22**	70 $\pm$ 4	6.2 $\pm$ 0.4**
D ⁴⁾ (n=4)	77 $\pm$ 24**	590 $\pm$ 49***	127 $\pm$ 24	56 $\pm$ 4**	6.0 $\pm$ 0.5**
E ⁵⁾ (n=14)	114 $\pm$ 17	298 $\pm$ 75	114 $\pm$ 36	72 $\pm$ 5	10.8 $\pm$ 1.3

値は平均 $\pm$ 標準偏差値で示した。* p <0.05,

** p <0.01, *** p <0.001.

1) 黒毛和種；A配合飼料とワラを10～13カ月給与。2) 黒毛和種；A配合飼料とワラおよびヘイキューブ（100-200 g）を10～13カ月給与。3) ホルスタイン種；A配合飼料とワラおよびヘイキューブ（100-200 g）を6-8カ月給与。4) ホルスタイン種；A配合飼料とワラおよび青草（200～500 g）を6～8カ月給与。5) ホルスタイン種；B配合飼料とワラおよびヘイキューブ（100-200 g）を6～8カ月給与。

AおよびB配合飼料には、それぞれ297および10,333 IU/kgのビタミンAが含まれている。

タミンAおよび β -カロチンは健康な黒毛和種と有意な差は認められなかったものの低値を示した（表8）。

これは、黒毛和種では肥育前期からビタミンAの給与が制限されていること、ならびにヘイキューブなどの乾草の給与が極めて少ないため [7, 12, 13, 20, 24] と考えられた。

ビタミンAは、成長促進と生命維持、視覚、生殖、制癌および糖蛋白質および糖脂質の合成などの作用を示すビタミンとして知られている [15, 37]。また、 β -カロチンは免疫増強やフリーラジカル、特に一重項酸素のスカベンジャーとしてライソゾームや細胞膜の保護に関与していることが明らかとなっている [14]。ビタミンAおよび β -カロチンが低値を示した牛でも、臨床的に健康な例も多くみられることから、これらの低下が急性肝炎を直接誘発しているとは考えにくい。が、細胞膜の保護が減退することなどのため、発生の誘因になっている可能性もある。

一方、発症牛は健康な黒毛和種の肥育牛に比較して血清ビタミンE値が有意に低下していた（表8）。この成績は、大橋ら [1992, 原著未発表論文] のルーメンまたは大腸菌由来エンドトキシンを牛の消化管静脈から持続的に注入した実験および野呂ら [38, 39] の急性肝炎牛の成績に類似していた。ビタミンEは生体においても重要な抗酸化物質であり [10, 13, 35]、その欠乏による豚では食餌性肝壊死が発生すること [2, 9] から、発症に関与していると考えられる。この血清ビタミンEの低値は、ビタミンEの給与不足に加えてフリーラジカルのスカベンジャーとして消費が亢進したためと考えられた。

3. エンドトキシンに関する検討

本病の血液理学・形態学的検査の特徴として、発熱、白血球数に好中球数の増加と核の左方移動がみられた。Mullenaxら [29] は、ルーメンバクテリアおよびルー

表8. 急性肝炎牛と健康牛の血清ビタミン、 β -カロチン、セレンおよび過酸化脂質値

牛 群	ビタミンA (IU/dl)	ビタミンE (μ g/dl)	β -カロチン (μ g/dl)	セレン (ppb)	過酸化脂質 (nmol/ml)
急性肝炎牛	48 $\pm$ 26 (n=11)	174 $\pm$ 61*	20 $\pm$ 14 (N=11)	71 $\pm$ 11 (n=10)	7.7 $\pm$ 2.6 (n=10)
健康牛	77 $\pm$ 36 (n=35)	279 $\pm$ 101 (n=35)	18 $\pm$ 10 (n=35)	67 $\pm$ 6 (n=10)	8.2 $\pm$ 1.7 (n=10)

値は平均値 $\pm$ 標準偏差。* = 健康牛との間に p <0.05で有意差あり。

メン内遊離エンドトキシン (R-E t) を頸静脈から注入したところ、1～3時間で白血球数の減少がみられ、その後24時間では白血球数の増加と核の左方移動を伴う好中球数の増加を認めた。また、元井ら〔27〕も消化管静脈からR-E tを注入した試験で同様の所見を報告している。これらのことから、何らかの細菌感染あるいはエンドトキシン (E t) の関与が示唆された。

このため、血漿中のE t濃度を測定したところ、健常牛では1 pg/ml以下であったのに発症牛における血漿中E t濃度は4.9±5.4 pg/ml (1.0-17.8) と軽度の増加を認めた (表9)。

E tの血中からの消去に関して、中尾と篠原〔35〕は、成牛を用いた試験において、0.5 μg/kg投与では瞬時に血中より除去され、5 μg/kg投与ではE tは5分以内にその99.8～99.9%が排除され、残りのE tは10～20分の半減時間で消失したが、500 μg/kgもの大量投与時では、網内系を主体とするE t防御機構が飽和状態になるため3時間以降の低下傾向が殆どみられなくなったと報告している。また、元井ら〔27〕の牛の消化管静脈より第一胃遊離E t (R-E t) とE. Coli E t (L P S) を8時間にわたり持続注入した試験で、150および76 ng/mlのR-E tあるいは200および1,275 ng/mlのL P Sをそれぞれ220 mlずつ注入した牛では、血清E t濃度は3～4 pg/ml以下であった。1,275 ng/mlの高濃度のR-E tを220 ml投与した牛では、注入4時間目から沈鬱となり、注入終了後2時間目に死亡し、その際血清E t濃度は注入後6時間目で75 pg/mlにも及ぶ高値を示した。これらの成績から、本研究における血清E t濃度の軽度の増加は、大量のE tが持続的に肝で消去された結果とも考えられた。

表9. 急性肝炎牛と健常牛の血漿エンドトキシン濃度

No.	病日 エンドトキシン	
		(pg/ml)
24	2	1.9
	4	3.2
25	2	1.0
	5	3.0
26	9	4.5
27	4	3.0
28	2	17.8
急性肝炎牛	n=7	4.9±5.4
健常牛 ^{a)}	n=10	<1.0

a) : 25-32カ月齢の健康な黒毛和種肥育牛。

感染症における肝障害の発生因子は、1) 病原体による肝実質障害、2) 細菌毒素による肝細胞障害、3) 感染症に随伴する高熱・栄養低下・低酸素血症による非特異的障害、4) 溶血、5) 潜在的肝疾患の悪化などがあげられる〔48〕。このうち細菌毒素 (E t など) は、肝障害の発生に大きく関与していることが実験的に証明されている〔22、26、34、36、54〕。他方、濃厚飼料を多給された牛では、ルーメン内の乳酸発酵が亢進してルーメンアシドーシスが誘発され、低pHを好むクロストリジウム属の菌数が著しく増加し、またルーメン内遊離E tも著しく増加する〔28、30-33〕。これらのR-E tを持続的に消化管静脈から注入することにより肝障害を引き起こすことが知られている〔28、49〕。さらにE tは種々の条件のもとで、シュワルツマン型の広範な境界明瞭な肝壊死〔26、44-47〕や本症に類似した好中球ならびにマクロファージの浸潤を伴ったアルチュス型の肝壊死〔25、53、60〕を誘発する。

このうち、アルチュス型の肝壊死はⅢ型アレルギーが中心になって誘発されると考えられ、抗原抗体結合物に補体が結合し、さらに抗体のFc部にエフェクター細胞が付着・感作されて血管壁を中心に損傷を起こす〔11〕。また、この際、肝のマクロファージはインターロイキン-1 (I L-1) を産生するようになる〔23〕が、このI L-1はキラーおよびヘルパーT細胞を刺激するためⅢ型アレルギーを活性化し〔5〕、Ⅳ型Ⅰ型アレルギーをも誘発して強くかつ速く進行する細胞障害作用を惹起する〔11〕。一方、Ⅰ型アレルギーすなわちアナフィラキシーショックやエンドトキシンショックなどでは、ヒスタミン、セロトニン、アドレナリン、ノルアドレナリンなどのchemical mediatorが、血管内皮細胞、顆粒球、血小板などから遊離することが知られており〔8、42、43、55〕、これらは末梢循環不全や肝壊死を引き起こす〔8〕。

これらのE tおよびアレルギーに関する成績および知見、さらに前述の肝の病理組織学的特徴ならびに後述する副腎皮質ホルモンの劇的効果などから、黒毛和種肥育牛に発生する急性肝炎は、濃厚飼料多給により第一胃で生成が亢進し消化管静脈を経て肝臓に流入したE tの感作によるアレルギー性病因によるものと考えられた。この際、ビタミンA・Eおよびβカロチンの給与不足ならびに血中濃度の低下は、発症要因となる可能性も考えられる。

V. 治療法に関する検討

本症の治療について、投与する薬物を変えて4群に分けて比較した(表10)。ステロイド剤の投与(プレドニゾロン50~100mg、デキサメサゾン5~10mg/頭/日)は、治癒率および治療期間の両者において、メチオニンまたは胆汁酸製剤のいずれかと補液、および抗生物質と補液を用いた治療よりも良好な成績が得られた。しかし、この成績のうち、ステロイドと抗生物質の併用群がステロイド単独治療群よりも治療期間が延長しているが、これはステロイド単独群が初診時からステロイドを投与したのに対し、併用群では平均3.2病日より投与されていたためと考えられる。また、重症で起立困難などがみられる症例では、補液ならびにメチオニン、チオプロニン

または胆汁酸製剤などの強肝剤の応用も効果的と考えられた(図8、9)。なお、臨床現場では、ステロイド剤の副作用などの点から、その単独投与よりも抗生物質との併用の方がより安全と考えられた。

ステロイド剤による単独治療では、症状の改善にもかかわらず血清ASTおよびGGT活性値が増加する例がみられた(図10)。これは、肝機能が悪化した所見と考えるよりも、イヌでみられるようなステロイド療法に伴う血清GGT活性値の上昇[2]や、肝細胞の蛋白合成を抑制し肝障害を誘発させた試験から、血清AST活性値の上昇は肝細胞の再生と酵素合成能の亢進を示すものであり、肝細胞の再生と治癒過程をも反映するとした報告[40]のような機序で増加したものと考えられる。ま

表10. 急性肝炎牛の治療方法の差異が治療成績に及ぼす影響

	例数 (%)	体温 [†] (℃)	血清AST (IU/l)	血清GGT (U/l)	血清T. Bil (mg/dl)	治療回数
A群 ¹⁾						
回復例	2 (66%)	38.8±0.7 (38.1-39.4)	750±12 (738-761)	145±45 (100-190)	0.8±0.3 (0.1-0.5)	14±1 (13-15)
廃用例	1 (33%)	40.2	1,250	42	2.1	5
B群 ²⁾						
回復例	4 (80%)	40.5±0.5 (40.0-41.3)	493±158 (332-743)	55±22 (38-93)	2.1±1.8 (0.5-5.1)	10±3 ^a (5-13)
廃用例	1 (20%)	40.8	456	44	4.4	6
C群 ³⁾						
回復例	20 (87%)	40.7±0.5 (39.5-41.5)	656±268 (211-1,184)	58±22 (26-107)	1.0±0.7 (0.1-2.4)	6±3 ^b (3-11)
廃用例	3 (13%)	40.9±0.5 (40.2-41.3)	584±434 (160-1,180)	26±12 (13-41)	0.9±0.2 (0.7-1.2)	16±2 (10-19)
D群 ⁴⁾						
回復例	6 (100%)	40.5±0.3 (40.2-41.0)	621±331 (321-1,216)	48±18 (23-69)	0.7±0.3 (0.3-1.0)	3±0.5 ^c (2-3)

値は平均値±標準偏差で示した。(): 下限値-上限値。

- 1) メチオニン(1g)またはウルソデスオキシコール酸(475-950mg)とリンゲル液および5%ブドウ糖(1,000-2,000ml)の静注。
- 2) 1)の治療法に加えて、抗生剤(アンピシリン4gまたはオキシテトラサイクリン2-3g)の静注または筋注。
- 3) 2)の治療法に加えるか、抗生剤と併用してステロイド(デキサメサゾン5-10mgまたはプレドニゾロン50-100mg)の筋注。
- 4) ステロイド(デキサメサゾン5-10mgまたはプレドニゾロン50-100mg)の筋注のみ。

[†] 初診時の体温。b-cは、 $p < 0.05$ 。a-b, a-cは、 $p < 0.01$ で有意差あり。

図8. 臨床病状と肝機能検査成績の変化。

症例No.15. 第10病日に治癒 (B治療群)。

ABPC : アンピシリン, Fluid inj. : ウルソデス
オキシコール酸を添加したリンゲルと5%ブドウ
糖の補液, Stomachic powder : トルラ酵母と
生菌を含む健胃剤

たこの治療成績は本症がアレルギー性の病因に誘発され
ることを間接的に証明した知見とも考えられた。

VI. おわりに

著者は、肥育後期の黒毛和種に特発的かつ散発的に発
生し、食欲の低下・発熱の持続および下痢などの臨床症
状を主徴とする原因不明の疾患について調査したところ、
それは肝の小葉中心あるいは中間帯における出血と好中
球の浸潤を伴った広範な肝細胞壊死を特徴とする急性肝
炎であることが明らかとなった。

本症の血液生化学的検査において、血清AST活性値
の著増、GGT活性値、ビリルビンおよび胆汁酸値の中
等度の増加、αおよびβ-グロブリンの増加など、急性
肝炎に特徴的な所見がみられた。

発生原因について検討した結果、本症は濃厚飼料多給
により第一胃で生成が亢進し、消化管静脈を経て肝臓に
流入したエンドトキシンおよびその感作によるアレルギー

図9. 臨床病状と肝機能検査成績の変化。

症例No.6. 第12病日に治癒 (C治療群)。

ABPC : アンピシリン, Fluid inj. : メチオニン
1 gを添加したリンゲルと5%ブドウ糖の補液。

図10. 臨床病状と肝機能検査成績の変化。

症例No.31. 第4病日に治癒 (D治療群)。

性の反応により発症すると考えられた。この際、血清ビタミンA・Eおよび β -カロチン濃度の低下は、発症の誘因になる可能性が示唆された。しかし、何故黒毛和種にのみ発生するのは不明であり、今後遺伝学的検討も必要と考えられる。

本症の治療方法としては、ステロイド療法が極めて有効であることが明らかとなった。

著者には、この急性肝炎が近年さらに増加しているように感じられる。その背景には、牛肉の輸入自由化に対する危機意識から畜産農家が肉質重視型飼育法に一層傾いた結果、濃厚飼料、特に圧ぺん大麦の多給と乾草やビタミンAの給与制限が行われていること、脂肪交雑（サシ）の良い系統の近親交配などがあげられる。サシを最重視する日本独特の飼育管理が生んだ疾患とも考えられ、飼育管理法に十分留意する必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導いただきました北里大学獣医畜産学部川村清市教授、御指導ならびに有益な助言を賜りました岩手大学村上大蔵名誉教授、内藤善久教授、大島寛一名誉教授ならびに家畜衛生試験場元井茂子博士に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究に対しご協力いただきました、山形県農業共済連中央家畜診療所ならびに臨床研修所の獣医師と検査技師の皆様にご心から感謝いたします。

引用文献

1. Arthur, M. J. P. (1988): Reactive oxygen intermediates and liver injury. *Hepatology*. 6: 125-131.
2. Blood, D. C., Radostitis, O.M., Arundel, J. H., and Gay, C. C. (1979): *Veterinary Medicine*, Bailliere Tindall, London. [臨床獣医学, 臼井和哉, 本好茂一監訳, 肝臓の疾患, pp.230-235, 文永堂, 東京].
3. Cornelius, C. E. and Wheat, J. D. (1957): Bromsulphalein clearance in the horse-A quantitative liver function test. *Am. J. Vet. Res.* 18: 369-374.
4. Cornelius, C. E. (1989): Liver function. pp. 370-404. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 4th ed. (Kaneko, J. J. ed.), Academic press, San diego.
5. Coulepis, A. G. (1982): Biophysical and biochemical characterization of hepatitis A virus. *Intervirology*, 18: 107-127.
6. Ferluga, J. and Allison, A. C. (1978): Role of mononuclear infiltrating cells in pathogenesis of hepatitis. *Lancet*. 16: 610-611.
7. 原澤育代, 野呂明弘, 中島信明, 中村松夫, 植高準, 上田郁夫, 生方清 (1992): 肥育牛出荷時の血漿ビタミンA, E濃度. 畜産の研究. 46: 712-714.
8. 早坂滉, 江端俊彰 (1979): エンドトキシンショック. 外科Mook.9, ショックの臨床: 23-36.
9. 本間惣太, 佐藤真澄, 谷口稔明, 上島貴吉 (1993): 豚のビタミンE-セレン欠乏症の病理学的・生化学的所見. 獣畜新報. 46: 103-108.
10. 井上理人, 一条茂, 納敏, 更科孝夫 (1991): 乳用雄子牛と雌子牛の発育段階における血清ビタミンA, ビタミンE, セレンウム, 脂質分画および血液グルタチオンペルオキシダーゼ活性の変化. 日獣会誌. 44: 887-892.
11. 石坂公成 (1984): アレルギー (一般論): pp. 113-118, 山村一雄監修. 免疫学4 (細胞性免疫, アレルギー), 中山書店, 東京.
12. 一条 茂 (1989): 牛の脂溶性ビタミン-特に臨床応用上の問題点について. 獣医界. 131: 1-12.
13. 一条 茂 (1993): 家畜におけるビタミンEとセレンの重要性について. 獣畜新報. 46: 109-114.
14. 伊藤担道, 丹羽輔負 (1987): Natural products 含有のanti-oxidant activityとその臨床効果. フリーラジカルの臨床, 近藤元治監修, 日本医学館.
15. 伊藤誉志男 (1980): 脂溶性ビタミン; レチノイン酸の生物活性. ビタミン学[1], 日本ビタミン学会編, 東京化学同人, 東京.
16. Kaneko, J. J. (1989): Serum proteins and the dysproteinemias. pp. 142-165. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 4th ed. (Kaneko, J. J. ed.), Academic press, San Diego.
17. 川村清市 (1979): 牛における肝臓機能と肝臓疾患の診療. 家畜診療. 188: 3-15., 189: 3-15.
18. 川村清市 (1988): 血液の臨床生化学的検査. 獣医ハンドブック, 新編第一版, 中村良一, 笹原二郎, 酒井保, 村上大蔵, 叶山豊秋編集, 養賢堂, 東京.
19. 川村清市, 酒井喜義, 渡辺尚子, 渡辺義正, 伊藤直之, 樋口誠一 (1989): 正常牛ならびに四塩化炭素投与肝障害牛におけるBSP試験について. 日獣会

- 誌. 42 : 763-769.
20. 木村容子 (1991) : 肉牛生産におけるビタミンの問題点. 獣畜新報. 44 : 499-502.
21. Kramer, J. W. (1989) : Clinical enzymology. 338-363. In: Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 4th ed. (Kaneko, J. J. ed.) Academic press, San Diego.
22. Latour, J. G. (1974) : On the mechanisms responsible for selection of hepatic veins as target for thrombosis following injection of endotoxin in hyperlipemic rats. Am. J. Pathol. 76 : 179-194.
23. Liu, P. (1990) : Enhanced tumor necrosis factor and interleukin-1 in an experimental model of massive liver cell necrosis/fatal hepatitis in mice. Gastroenterol. Jpn. 25 : 339-342.
24. 牧村 進, 松尾修輔, 薄井萬平, 片平英美 (1991) : 黒毛和種の血清および肝臓中のレチノール, β -カロチンおよび α トコフェロールの高速液体クロマトグラフィーによる同時定量. 日獣会誌. 44 : 328-332.
25. 溝口靖紘 (1987) : 肝激症化のメカニズム—病理の立場から—. 最新医学. 42 : 1569-1572.
26. Mori, W., Shiga, J. and Irie, H. (1986) : Shwartzman reaction as a pathogenetic mechanism in fulminant hepatitis. Seminars in liver disease. 6 : 267-276.
27. 元井霞子, 大橋博, 廣瀬昶, 長沢成吉 (1991) : 濃厚飼料給与による牛の内因性エンドトキシンの生成状況とその消化管静脈注入による生体反応. 獣畜新報. 44 : 658-660.
28. Motoi, Y., Oohashi, T., Hirose, H., Hiramatsu, S., Miyazaki, S., Nagasawa, S. and Takahashi, J. (1993) : Turbidimetric-Kinetic assay of endotoxin in rumen fluid or serum of cattle fed rations containing various levels of rolled barley. J. Vet. Med. Sci. 55 : 19-25.
29. Mullenax, C. H., Keeler, R. F. and Allison, M. J. (1966) : Physiologic responses of ruminants to toxic factors extracted from rumen bacteria and rumen fluid. Am. J. Vet. Res. 27 : 857-868.
30. Nagaraja, T. G., Bartley, E. E., Fina, L. R. and Anthony, H. D. (1978) : Quantitation of endotoxin in cell-free rumen fluid of cattle. J. Anim. Sci. 46 : 1759-1767.
31. Nagaraja, T. G., Bartley, E. E., Fina, L. R., Anthony, H. D. and Bechtel, R. M. (1978) : Evidence of endotoxins in the rumen bacteria of cattle fed hay or grain. J. Anim. Sci. 47 : 226-234.
32. Nagaraja, T. G., Bartley, E. E., Fina, L. R., Anthony, H. D., Brent, B. E. and Sapienza, D. A. (1979) : Chemical characteristic of rumen bacterial endotoxin. J. Anim. Sci. 48 : 1250-1256.
33. Nagaraja, T. G., Fina, L. R., Bartley, E. E. and Anthony, H. D. (1978) : Endotoxin activity of cell-free rumen fluid from cattle fed hay or grain. Can. J. Microbiol. 24 : 1253-1261.
34. Nagaraja, T. G., Bartley, E. E., Anthony, H. D., Leipold, H. W. and Fina, L. R. (1979) : Endotoxin shock in calves from intravenous injection of rumen bacterial endotoxin. J. Anim. Sci. 49 : 567-582.
35. 中尾昭公, 篠原正彦 (1985) : エンドトキシン静脈投与後の血中エンドトキシン変化—過塩素酸処理と合成基質法による実験的研究—. 日本消化器病学会雑誌, 82 : 296-300.
36. Nalon, J. P. (1981) : Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury. Hepatology. 1 : 458-463.
37. Newberne, P. M. and Conner, M. W. (1989) : The vitamins. III. Fat-soluble vitamins. 799-813. In : Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 4th ed. (Kaneko, J. J. ed.) Academic press, San Diego.
38. 野呂明弘, 糸井 浩, 小暮幸博, 富田 孝, 板垣光明, 樋口明宏, 吉田晶徳, 尾内宗次 (1990) : 肝障害牛一例の臨床生化学的所見. 日獣会誌. 43 : 181-184.
39. 野呂明弘, 山田 勤, 糸井 浩, 宮前千史, 小見邦雄, 小茂田匡央 (1990) : 牛における血清過酸化脂質と生体内抗酸化因子の変動. 日獣会誌. 43 : 489-493.
40. Pappas, N. J. Jr. (1986) : Source of increased

- serum aspartate and alanine aminotransferase ;Cycloheximide effect on carbontetrachloride hepatotoxicity. Clin. Chim. ACTA. 154/3 : 181 : 190.
41. Renaud, S. (1963) : Thrombosis and hepatic infarct elicited in hyperlipemic rats by bacterial endotoxin. Lab. Invest., 12 : 1078-1086.
 42. Schumer, W. S., Erve, P. R., and Miller, B. (1974) : Steroids in the treatment of shock. In : Acute fluid replacement in the therapy of shock. New York, Stratton.
 43. Schumer, W. S. (1976) : Steroids in the treatment of clinical septic shock. Ann. Surg. 184 : 133-136.
 44. Shiga, J., Kato, A., Mori, W. (1976) : Acute Hemorrhagic necrosis of the liver caused by Shwartzman reaction. Liver, 17 : 580-588.
 45. 志賀淳治, 森 亘 (1978) : シュワルツマン反応. 医学のあゆみ. 106 : 699-705.
 46. 志賀淳治, 田中文彦, 青山 弘 (1987) : 肝激症化のメカニズム—病理の立場から—. 最新医学. 42 : 1569-1572.
 47. 志賀淳治, 菊池文史 (1987) : 肝細胞壊死の形態学. 病理と臨床. 5 : 674-680.
 48. 玉熊正悦 (1979) : 外科Mook. ショックと肝・消化管. 9. 78-93.
 49. 谷口稔明, 元井霞子, 佐藤真澄, 田中省吾, 大橋 博, 廣瀬 昶, 長沢成吉 (1992) : エンドトキシン注入牛から経時的に採材した生体肝にみられた病理学的変化. 獣医畜産新報. 45 : 281-282.
 50. 富永 健, 高橋清志, 中村善彦, 黒沢 隆, 其田三夫 (1987) : 各種疾患牛における血清 γ -GTP. 日獣会誌. 40 : 693-696.
 51. 友田 勇 (1978) : 臨床血液化学検査の考え方 (Ⅳ) II. 血漿蛋白質 3. ウシ, ウマ, ブタの血清蛋白像. 日獣会誌. 31 : 284-296.
 52. 友田 勇 (1978) : 臨床血液化学検査の考え方 (Ⅷ) V. 血清酵素 2. SGOTとSGPT. 日獣会誌. 31 : 728-739.
 53. 筒井ひろ子 (1985) : 実験的に誘導した急性肝不全マウスの疫学的研究—実験的急性肝不全の誘導とその肝細胞障害機構について—. 肝臓. 26 : 1438-1444.
 54. Utill, R., Aernathy, C. O., and Zimmerman, H. J. (1977) : Studies on the effects of E. Coli endotoxin on canalicular bile formation in the isolated perfused rat liver. J. Lab. Clin. Med. 89 : 471-482.
 55. Vick, J. A., Ciuchta, H. D. and Manthei, J. H. (1965) : Use of isopreterenol and phenoxybenzamine in treatment of endotoxin shock. J. Pharmac. Exp. Therap. 150 : 382-388.
 56. 渡辺大作, 斎藤 熙, 小林虎太, 三浦不二男, 大滝稔, 菅原 勉, 高橋公明, 土屋好信, 本間純一朗, 相田 清, 阿部省吾, 山科 淳, 矢口直安, 井場 豊 (1993) : 牛の肝炎における臨床症状および血液生化学的所見と予後—特に急性肝炎について—. 家畜診療. 239 : 3-9.
 57. 渡辺大作, 加藤敏英, 酒井淳一, 菅原良治, 阿部省吾, 梅津敏朗 (1985) : 肥育牛にみられる急性肝炎の診断と原因に関する検討. 東北家畜臨床研誌. 8 : 56-63.
 58. 康山俊学, 井上恭一, 桑原芳弘, 土田敏博, 中山義秀, 佐々木博 (1990) : 急性四塩化炭素肝障害ラットにおける肝組織中のCu, Zn superoxide dismutase (SOD) の免疫組織化学的研究. 肝臓. 31 : 69-79.
 59. 吉川敏一, 近藤元治 (1987) : 消化器疾患とフリーラジカル. フリーラジカルの臨床1 : 47-50.
 60. 湯浅圭一郎, 新井孝之, 山田昇司, 竹原 健, 橋本義明, 杉本博之, 山田俊彦, 竹沢二郎, 長嶺竹明, 下条 宏, 須賀勝久, 小林節雄, 小島 勝, 伊藤秀明, 城下 尚 (1988) : 急性肝障害マウスにおける肝組織内浸潤細胞の組織化学的検討. 肝臓. 29 : 222-229.