ミオグロビン尿症を伴った放牧子牛のミオパシーに 関する臨床ならびに臨床病理学的観察

一条 茂^{*1)} 納 敏^{*1)} 飯島良朗^{*2)} 更科孝夫^{*1)}

(昭和 62 年 5 月 29 日受理)

Clinical and Clinicopathological Observations on Grazing Calves affected
with Myopathy Accompanied with Myoglobinuria
SHIGERU ICHJO (Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine,
Obihiro, Hokkaido 080), SATOSHI OSAME, YOSHIRO IJIMA and TAKAO SARASHINA

SUMMARY

Seven nursing calves of the Japanese Black breed 20 to 87 days of age and one Holstein heifer calf 311 days of age were affected suddenly with myopathy accompanied with stiff gait or recumbency and myoglobinuria 2 to 14 days after turned out to pasture. Clinically, white muscle disease was diagnosed in the calves, and paralytic myoglobinuria in the heifer calf on the basis of age difference. All the animals showed a marked increase in serum enzyme activities (GOT, GPT, LDH and CPK) and a marked decrease in serum selenium (18.3 ± 10.8 ppb in average) and tocopherol (46.3 ± 29.6 $\mu\text{g/dl}$ on the average). In the contents of feedstuffs supplied selenium showed a markedly low level less than 0.1 ppm in the stage of housing and grazing, and α -tocopherol a low level only in the stage of housing. Sodium selenite and dl- α -tocopherol acetate were administered intramuscularly to all the animals for treatment, and seven of the eight calves recovered. It was considered that both white muscle disease and paralytic myoglobinuria in calves might be included in myopathy of the same category caused mainly by deficiencies of selenium and tocopherol.

要 約

放牧開始 2～14 日後に突然の歩行困難または起立困難、ならびにミオグロビン尿を排泄した哺乳子牛 7 例 (黒毛和種, 20～87 日齢) と雌子牛 1 例 (ホルスタイン種, 311 日齢) のミオパシーについて、臨床ならびに臨床病理学的観察を行った。

哺乳子牛は白筋症、雌子牛は麻痺性ミオグロビン尿と発病年齢を参考として診断された。血液検査では、いずれも血清酵素 (GOT, GPT, LDH, CPK) 活性の著増と血清セレンウム (平均 18.3 ± 10.8 ppb)、トコフェロール (平均 46.3 ± 29.6 $\mu\text{g/dl}$) の著減が特徴所見であった。また、哺乳子牛の母牛と雌子牛の舎飼期と放牧期の飼料では、セレンウムは極度に低含量であり、 α -トコフェロールは青草のみが正常含量で、他は低値であった。治療に酢酸 dl- α -トコフェロールと亜セレン酸ナトリウムを投与したところ、白筋症の 1 例を除く他の 7 例が回復した。

以上の成績から、今回検索した放牧子牛の白筋症と麻痺性ミオグロビン尿症の発病原因は同一で、セレンウムとトコフェロールの欠乏による栄養性ミオパシーと判断された。

子牛のミオグロビン尿症を伴ったミオパシーとして、麻痺性ミオグロビン尿症と白筋症があげられる。麻痺性ミオグロビン尿症は初放牧の若齢子牛にみるミオパシーで、原因は急激な運動と異常気象が骨格筋の代謝異常を招くとする説^{4,7,8,16)}と栄養障害 (セレンウムとトコフェロール欠乏) 説^{2,3,6,12,14,15,18)}などがあって一致せず、わが国では報告¹⁶⁾が少ないうえに詳しい検討はみられない。

*1) 帯広畜産大学畜産学部 (北海道帯広市稲田町)

*2) 北海道大樹町農業共済組合 (広尾郡大樹町一条通)

い。いっぽう、子牛の白筋症はわが国でも舎飼期の哺乳子牛で発生し、原因はセレンウム (以下 Se と略す) とトコフェロール (以下 Toc と略す) の欠乏であると報告^{9-11,24)}されたが、放牧子牛の白筋症の報告はみられない。

われわれは最近、放牧子牛に発生したミオグロビン尿症を主徴としたミオパシーに遭遇して、主として発病原因を含めた臨床病理学的所見について検討したので報告する。

1. 供試牛および方法

供試牛は初放牧の雌の子牛 8 例で、うち 7 例 (No. 1~7) は 20 日齢から 87 日齢の哺乳中の黒毛和種、他の 1 例 (No. 8) は 311 日齢のホルスタイン種である (表 1)。いずれも 1984 年から 1985 年の 5 月下旬から 7 月上旬にかけての入牧 2 日後から 14 日後に発病した。放牧場は 2 例 (No. 1, 2) のみが同一であった。

病牛は、臨床所見の観察と、血液の生化学的所見では血清酵素活性、血清 Toc (蛍光法)¹⁾ と Se (蛍光法)¹⁹⁾、血清グルタチオンペルオキシダーゼ (以下 GSH-Px と略す) 活性 (Paglia-Valentine 法)²¹⁾、また、死亡例 (No. 3) の臓器の Se と Toc 含量を測定した。尿検査ではミオグロビン尿 (抗ミオグロビン血清によるゲル内沈降反応)²⁰⁾の有無を検討した。哺乳子牛では 5 例の母牛の血清酵素、Toc, Se, 血液 GSH-Px 活性も測定した。さらに、舎飼期 (4~6 月) と放牧期 (発病時) の飼料中の α -Toc (高速液体クロマトグラフ法)¹³⁾ と Se (蛍光法) 含量についても測定した。

2. 供試成績

1) 臨床所見および経過

発病子牛 8 例の初診時の症状を表 2 に示した。主要症状は突然の起立困難または歩行困難で、その他、心悸亢進と発汗 (各 75%)、下痢 (62.5%)、半数例に元気消失、食欲不振、骨格筋の硬化 (とくに背部と臀部)、一部に呼吸速迫もみられた。体温は正常範囲 (38.5~39.0℃) であった。

治療として、醋酸 dl- α -Toc (200~300 mg/日 筋注) または E-Se 剤 (米国, Burns 社, 1 ml 中に Se 2.5 mg, 酢酸-dl- α -Toc 68 mg 含有。2~3 ml/日 筋注) を 3 日間から 4 日間連用したところ、5 日目に死亡した 1 例 (No. 3) を除き、他の 7 例は 1 週間から 2 週間の経過で完治した。

2) 血液の検査所見

(1) 発病子牛の所見 (表 3, 4): 8 例の初診時所見では、PCV は 33.0~41.5%, 白血球数は正常範囲 (6,500~9,800 / μ l) であった。血清の酵素活性では、GOT は平均 $4,387 \pm 2,704$ Karmen 単位 (以下 KU と略す。範囲 22~8,771 KU),

GPT は平均 $1,243 \pm 906$ KU (範囲 58~2,857 KU), CPK は平均 $43,388 \pm 56,673$ 国際単位 (以下 IU と略す。範囲 6,341~178,560 IU), LDH は平均 $35,961 \pm 43,622$ Wróblewski 単位 (以下 WU と略す。範囲 5,693~142,100 WU) で、いずれも明瞭な高活性値を示した。

また、血清 Toc は平均 $46.3 \pm 29.6 \mu\text{g/dl}$ (範囲 3.1~82.6 $\mu\text{g/dl}$), 血清 Se は平均 $18.3 \pm 10.8 \text{ ppb}$ (範囲 2.5~

表 1 供試牛

No.	牛舎	種 類	日 齢	発病年月日	放牧開始から 発病までの日数	転 帰
1	A	黒毛和種	20	1985. 6. 21	5	治
2	B	黒毛和種	48	1984. 6. 8	3	治
3	C	黒毛和種	60	1984. 6. 6	2	死
4	D	黒毛和種	66	1984. 7. 3	8	治
5	E	黒毛和種	74	1984. 6. 14	10	治
6	F	黒毛和種	75	1985. 5. 21	11	治
7	G	黒毛和種	87	1985. 6. 23	14	治
8	H	ホルスタイン種	311	1985. 5. 23	2	治

表 2 初診時の臨床症状と発現頻度 (8 例)

症状	起立困難 または 歩行困難	心悸亢進 (100/分以上)	発汗	下痢	元気 消失	食欲 不振	呼吸 速迫
%	100	75	75	62.5	50	50	25

表 3 発病子牛の血清の酵素活性値 (初診時)

No.	GOT (Karmen 単位)	GPT (Karmen 単位)	CPK (国際単位)	LDH (Wróblewski 単位)
1	4,200	1,380	8,616	20,130
2	5,093	1,630	40,480	27,650
3	8,771	2,857	178,560	142,100
4	4,532	625	34,680	30,310
5	6,805	1,980	41,930	19,180
6	3,909	905	30,010	27,500
7	1,566	511	6,449	15,130
8	222	58	6,341	5,693
M $\pm$ SD	$4,387 \pm 2,704$	$1,243 \pm 906$	$43,388 \pm 56,673$	$35,961 \pm 43,622$

表 4 発病子牛の血清トコフェロール、セレンウムおよび
血液グルタチオンペルオキシダーゼ活性値

No.	血清トコフェロール ($\mu\text{g/dl}$)	血清セレンウム (ppb)	血清グルタチオン ペルオキシダーゼ活性 (eu)
1	41.6	2.5	8.9
2	3.1	33.0	51.0
3	24.4	7.0	15.3
4	51.7	16.8	22.3
5	25.2	24.1	35.8
6	10.0	12.4	17.0
7	42.5	15.8	13.3
8	82.4	35.0	26.2
M $\pm$ SD	46.3 ± 29.6	18.3 ± 10.8	23.7 ± 12.9

35.0 ppb)といずれも著明に減少し、血清 GSH-Px 活性は平均 23.7 ± 12.9 酵素単位 (以下 eu と略す. 範囲 8.9 ~ 51.0 eu) で、低活性値を示した.

(2) 母牛の所見 (表 7): 発病した哺乳子牛 5 例 (No. 1, 3~6) の母牛の血清酵素活性では、CPK が 2 例 (母 No. 4; 154 IU, 母 No. 5; 285 IU) で活性上昇を認めた. また、血清 Toc は $337.7 \sim 716.2 \mu\text{g/dl}$ と正常範囲を示したが、血清 Se は $6.7 \sim 25.1$ ppb で全例が著明な減少を示した. 血液 GSH-Px 活性は 2 例 (母 No. 1; 10.1 eu, 母 No. 6; 13.4 eu) が低値であった.

3) 尿 検 査 所 見 (表 5)

発病子牛 8 例の初診時の尿では、色彩は暗赤色 (6 例) またはコハク色 (2 例) で、pH は $6.0 \sim 6.2$ であった. 化学的成分では蛋白とミオグロビンが全例で検出された.

4) 臓器のトコフェロール、セレンウム含量 (表 6)

死亡した 1 例 (No. 3) の臓器の Toc 含量は対照子牛 (3 例) のそれと比較すると、心臓、肝臓、副腎で低値であり、とくに副腎の Toc は対照子牛 $5.53 \pm 0.67 \mu\text{g/g}$ に対し、 $1.38 \mu\text{g/g}$ と約 1/4 の低含量であった. また、臓器の Se 含量でも、心臓、肝臓、半腱様筋は対照子牛と比較べ約 1/4 ~ 1/7 の低含量であった.

5) 病 理 学 的 所 見

死亡例 (No. 3) の全身の骨格筋は退色変化が明瞭であり、組織所見では筋線維の断裂、膨化、硝子化などの変性像を示した (写真 1).

6) 飼料の α -トコフェロール、セレンウム含量 (表 8)

5 牛舎 (牛舎 A, C, E, F, H) の舎飼期と、3 牛舎 (牛舎 A, E, H) の放牧期の飼料の α -Toc と Se 含量を測定した.

舎飼期の飼料 (乾草 5 点, ビートパルプ, 菜豆桿, 配合飼料各 1 点) の α -Toc 含量では、乾草 1 点 (牛舎 C) がほぼ正常値 ($3.8 \text{ mg}/100 \text{ g DM}$) で、他は低含量であった. とくに α -Toc が $1.5 \text{ mg}/100 \text{ g DM}$ 以下の極度な低値例が乾草で 3 点 (牛舎 A, F, H) と、ビートパルプ, 菜豆桿, 配合飼料で認められた. Se では配合飼料のみが正常値 (0.185 ppm) で、他はすべて 0.1 ppm 以下の低値を示し、とくに 0.05 ppm 以下の欠乏値が乾草 5 点のうち 4 点で認められた.

放牧期の青草 (3 点) では、 α -Toc は $9.8 \sim 30.7 \text{ mg}/100 \text{ g DM}$ と正常値を示したが、Se はいずれも 0.05 ppm 以下の欠乏値であった.

表 5 発病子牛の尿検査所見

No.	色 彩	pH	たん白	ブドウ糖	ビリルビン	ミオグロビン
1	暗 赤 色	6.0	+	—	—	+++
2	コハク色	6.0	+	—	—	+
3	暗 赤 色	6.0	+++	—	—	+++
4	暗 赤 色	6.0	++	—	—	+++
5	暗 赤 色	6.2	++	+	—	+++
6	コハク色	6.2	+	—	—	+
7	暗 赤 色	6.0	++	—	—	+++
8	暗 赤 色	6.0	++	—	—	++

注) +: 軽度陽性 ++: 中等度陽性 +++: 高度陽性

表 6 発病子牛 (No. 3) と対照子牛の臓器トコフェロール・セレンウム含量

臓 器	トコフェロール ($\mu\text{g/g}$)		セ レ ニ ウ ム (ng/g)	
	牛 No. 3	対照子牛 (3 例)	牛 No. 3	対照子牛 (3 例)
心 臓	0.79	1.74 ± 1.40	17.4	126.5 ± 32.2
肝 臓	1.31	2.15 ± 0.59	43.1	219.2 ± 72.4
副 腎	1.38	5.53 ± 0.61	—	—
半腱様筋	0.71	0.70 ± 0.40	10.0	42.1 ± 14.7

写真 1 半腱様筋: 筋線維の断裂, 膨化, 硝子化などの変性像を示す (HE 染色 $\times 950$)

表 7 発病子牛の母牛の血液生化学的所見

No.	GOT (Karmen 単位)	CPK (国際単位)	LDH (Wróblewski 単位)	トコフェロール ($\mu\text{g/dl}$)	セレンウム (ppb)	血液グルタチオン ペルオキシダーゼ活性 (eu)
1	69	21	1,610	337.7	9.5	10.1
3	53	8	2,039	604.5	6.7	—
4	98	154	1,723	514.4	19.5	—
5	118	285	2,120	459.9	25.1	32.2
6	97	25	2,454	716.2	17.8	13.4

表 8 供試牛の給与飼料中のトロフェロールとセレンウム含量

牛 No.	牛 舎	舎 飼 期		α-トコフェロール (mg/100g DM)	セレンウム (ppm)	放 牧 期		α-トコフェロール (mg/100g DM)	セレンウム (ppm)
		飼 料				飼 料			
1	A	乾 草		0.67	0.019	青 草		30.7	0.036
3	C	乾 草		3.80	0.030				
5	E	乾 草		2.34	0.058	青 草		9.8	0.037
		ビートパルプ		0.43	0.042				
6	F	乾 草		0.24	0.027				
		菜豆桿		0.18	0.049				
8	H	乾 草		1.27	0.032	青 草		20.4	0.047
		配合飼料		0.43	0.185				

3. 考 察

ミオグロビン尿症を主徴とする子牛の白筋症と麻痺性ミオグロビン尿症には明確な相違点がなく、両者は発病年齢のうえで区別されているのが現状である。両疾患の主症状は骨格筋障害による突然の歩行困難が起立困難、およびミオグロビン尿の排泄で、血液検査では骨格筋由来の逸脱酵素の顕著な活性上昇が共通して認められる^{9-11, 16}。

今回の8病例は初放牧後に発生したミオグロビン尿を伴ったミオパシーであり、病名では20日齢から87日齢の黒毛和種哺乳子牛7例が白筋症、約10ヵ月齢のホルスタイン種雌子牛が麻痺性ミオグロビン尿症と慣例にしたがって診断された。わが国の子牛白筋症は、筆者らによりTocとSe欠乏による栄養性筋変性症と報告⁹⁻¹¹されたが、麻痺性ミオグロビン尿症はわが国での報告¹⁶は少ないため、原因の検索が不十分であり、諸外国の報告では原因に2説がある。ひとつは、過肥で運動不足の初放牧子牛が、急激な運動と気候感作のストレスで筋肉グリコーゲンが急速に大量の乳酸へと代謝され、筋変性の原因となるとするものであるが、裏付けの根拠は不十分である^{4, 7, 8, 16}。もうひとつは、SeとTocの欠乏説^{2, 3, 6, 12, 14, 15, 18}で、初放牧が発病の誘因となるとする説であるが、実際に両成分の欠乏を裏付けた報告が少なく、わずかに血液GSH-Px活性の低下をあげた数少ない報告^{3, 18}をみるのみである。

今回の発病子牛では、血清Tocは平均 $46.3 \pm 29.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ で、全例が欠乏値または明瞭な低値^{17, 22}であり、血清Seは平均 $18.3 \pm 10.8 \text{ ppb}$ と全例が35 ppb以下の明瞭な欠乏値^{11, 23}であったほか、死亡例の臓器中の両成分含量でも欠乏状態が確認されたので、発病例の原因はSeとTocの欠乏と密接な関連を有するものと考えられた。SeとTocの欠乏は、当該牛または哺乳子牛では母牛の給与飼料中の両成分含量の減少と関連があることも舎飼期と放牧期の飼料分析によりほぼ明らかとなった。すなわち、Se含量は舎飼期の配合飼料を除いて、他は舎飼期（乾

草、ビートパルプ、菜豆桿）、放牧期（青草）を問わず欠乏値^{2, 5}であり、α-Toc含量は舎飼期の飼料は明瞭な低値で、放牧期の青草のみが正常含量であった^{9, 10}。そのため、母牛の血清Se値はすべて欠乏値であり、それが発病した哺乳子牛のSe欠乏に直接反映したと考えられた。これに対し、母牛の血清Toc値は青草の採食を反映して正常値であった。それにもかかわらず、子牛血清が低Toc値であったのは、Tocの母乳への移行が不十分であったか、あるいは子牛の腸管よりの吸収が不良であったかのいずれかと思われる。さらに、麻痺性ミオグロビン尿症と診断された1例でも低Toc血症を認めたが、原因として青草の採食不十分に加えて、青草中の不飽和脂肪酸によるTocの吸収不良¹⁸も考慮する必要がある。しかし、最も注目すべき点は全例にみられたSe欠乏であり、そのため脂質の過酸化防止にTocのみが消費されることになり、相当多量のTocを摂取しないかぎり、欠乏または低下を招く可能性が強かったものと考えられる。

今回の検索例からみて、放牧子牛の白筋症と麻痺性ミオグロビン尿症には発病年齢に違いがあるが、原因はともにTocとSeの欠乏に伴う栄養性ミオパシーであろうと考えられ、予防対策には放牧前の舎飼期に両成分の十分な給与が重要と判断された。いっぽう、子牛の白筋症と麻痺性ミオグロビン尿症という類似点が多い両疾患の定義および相違点についても、今後の検討課題であろうと思われる。

引用文献

- 1) 阿部皓一, 勝井五一郎: 栄養と食糧, 28, 277~280 (1975).
- 2) ALLEN, W. M., et al.: *Brit. Vet. J.*, 131, 292~308 (1975).
- 3) ANDERSON, P. H., et al.: *Brit. Vet. J.*, 133, 160~165 (1977).
- 4) ANDERSON, P. H., et al.: *Vet. Rec.*, 99, 316~318 (1976).
- 5) 浅川征男, 串崎光男, 石塚潤爾: 日本土壤肥料誌, 48, 287~292 (1977).

- 6) BARTON, C. R. Q. and ALLEN, W. M.: *Vet. Rec.*, 92, 288~290 (1973).
- 7) CHALMERS, G. A., et al.: *Can. Vet. J.*, 20, 105~108 (1979).
- 8) DONALDSON, L. E.: *Aust. Vet. J.*, 46, 405~408 (1970).
- 9) 一条 茂, 長谷川光弘, 金 徳煥, ほか: 日獣会誌, 34, 573~579 (1981).
- 10) 一条 茂, 稲田一郎, 納 敏, ほか: 日獣会誌, 37, 145~150 (1984).
- 11) 一条 茂: 臨床獣医, 2 (9) 45~50 (1984).
- 12) JOHNSON, W. S. and MURRY, I. S.: *Vet. Rec.*, 97, 176~177 (1975).
- 13) 勝井五一郎: ビタミン, 55, 267~273 (1981).
- 14) KLEE, W.: *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 84, 428~431 (1977).
- 15) KLEE, W. and HEINRITZI, K.: *Tierärztl. Umschau*, 32, 236~243 (1977).
- 16) 小岩政照, 其田三夫, 木田博昭, ほか: 酪農学園大学紀要, 8, 303~12 (1980).
- 17) 松本知之, 一条 茂, 小西辰雄: 日獣会誌, 38, 170~174 (1985).
- 18) McMURRAY, C. H. and McELDOWNNEY, P. K.: *Brit. Vet. J.*, 133, 532~542 (1977).
- 19) OLSON, O. E., PALMER, I. S. and CARY, E. E.: *J. AOAC*, 58, 115~121 (1975).
- 20) OSAME, S. and ICHIGO, S.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 48, 829~832 (1986).
- 21) PAGLIA, O. E. and VALENTINE, N. N.: *J. Lab. Clin. Med.*, 70, 158~169 (1967).
- 22) SHERMAN, G. A. M.: *Vet. Rec.*, 66, 275~279 (1954).
- 23) STEVENS, J. B. OLSON, W. G., KRAEMER, R., et al.: *Amer. J. Vet. Res.*, 46, 1556~1560 (1985).
- 24) 高橋良平, 一色貞之, 林 昌利, ほか: 日獣会誌, 37, 779~783 (1984).

オーストラリア製

最・新・型・発・売

リピーターMKII・自動連続注射器

●改良点

外筒先端と筒先根元を固定させる六角平型ネジを取りつけることにより、作業性が一段と良くなりました。

●規 格

容 量	30ml
分 注 量	1ml、2ml、3ml、4ml、5ml
針 基	10基
附 属 品	5基、ロック基

●精度・作業性・軽量化にもっともすぐれています。

発売元

株式会社

オクムラ

〒160 東京都新宿区歌舞伎町2-42-13
アゼリア東広ビル TEL03-205-2303(代)

家畜の黄体機能を推測する上で、血中プロゲステロン濃度の測定は有力な手段です。この測定にはRIA法などいろいろな方法がありますが、測定感度、操作の煩雑さ、所要時間、特殊な施設などそれぞれに問題がありました。

これに対して「オブチェック」は、牛乳中のプロゲステロンを簡単な固相法EIA(酵素免疫法)によって約2時間で科学的に直接測定する画期的なキットです。

わが国初認可

プロゲステロンの測定をわずか2時間に短縮。

牛乳に試薬を加えるだけでプロゲステロン値を高感度に測定して牛の妊娠診断ができます。

動物用医薬品

新発売

牛乳中プロゲステロン測定キット

オブチェック牛乳用EIAキット

体外診断用

■特長

- 検査には、採材し易い牛乳(全乳)を用います。
- 牛乳中プロゲステロンを、高感度で測定でき、再現性が高いEIAキットです。
- 操作が簡便で、短時間(約2時間)で測定できます。
- 機器による定量測定だけでなく、目視判定ができます。
- RIA(放射免疫法)及び二抗体EIA法との相関が良好です。
- 放射性同位元素を用いないので、特殊な設備を必要としません。
- アメリカやヨーロッパではすでに牛の早期妊娠診断に広く普及しています。

お問い合わせ先▶ 営業部 電話044-266-0400

輸入発売元

デンカ製薬株式会社

神奈川県川崎市川崎区中瀬3丁目19番11号 〒210

製造元

ケンブリッジ ライフ サイエンス社

Cambridge Veterinary Sciences
a division of Cambridge Life Sciences plc