乳牛における血漿オルニチンカルバミルトランス フェラーゼ活性の病態的意義

佐藤 博[†] 古川繁雄 黒澤 隆 及川 伸

酪農学園大学獣医学部 (〒069-8501 江別市文京台緑町582)

(2003年5月2日受付・2003年12月24日受理)

要 約

肝臓に特異的とされるオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT) の診断的意義を明らかにするため、ホルスタイン種乳牛122 (健康16, 肝臓障害22を含め患畜106) 頭を用いて血漿のOCT, γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) およびアスパルテートトランスアミナーゼ (AST) 活性を調査した。剖検例では肝臓の重量およびトリグリセリド (TG) 含量も測定した。健康牛の血漿OCTは2~9 IUであった。肝臓障害22頭のうち14頭でOCTの上昇がみられた。OCTの著しい上昇例は原疾患にかかわらず肝線維化, 肝鬱血など肝臓腫大をきたす病態に認められたが, 脂肪肝では必ずしもOCTが上昇しなかった。OCT上昇例のうち肝臓障害をともなった割合 (52%) はGGTやASTの場合よりも高かった。——キーワード: 血液酵素, 乳牛, 肝臓障害, 肝臓酵素, OCT活性値。

----- 日獣会誌 57, 307~309 (2004)

乳牛では肝臓の機能障害が多く, 周産期病など種々疾病の発生につながりやすい。肝臓障害の生化学診断の一つとして, 肝臓から逸脱する酵素の測定が汎用されている。乳牛でも血漿 (清) のアスパルテートトランスアミナーゼ (AST), アルカリ性ホスファターゼ (ALP) および γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) など多くの酵素が測定され, データが蓄積されているが [4], これらの酵素は必ずしも肝臓に局在するとは限らない。オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (ornithine carbamoyltransferase; OCT) は, 尿素生成にあずかる酵素で動物体内ではおもに肝臓に存在し, ornithine transcarbamylase (OTC) ともいわれる。家畜でも肝臓疾患とOCTの関係は指摘されているが [1, 8, 12], 乳牛の血漿OCTに関しては測定例が少なく, 基準範囲や診断的意義はまだ確立されていない。本研究では健康な乳牛および種々の疾病に罹患した乳牛のOCT活性値を測定するとともに, それらの剖検所見特に肝臓の腫大や脂肪化との関係について検討した。

材 料 お よ び 方 法

動物: ホルスタイン種の乳牛 (成雌) 122頭を用いた。これらは健康牛16頭と, 肝臓障害の22頭を含め患畜106頭であった。

試料採取と分析: ヘパリン試験管に採血し, 血漿を凍結保存した (-30°C)。57頭の剖検例では肝臓の右葉, 方形葉および左葉の各数グラムを採取し, 凍結保存した。

OCTの活性はオルニチンおよびカルバミル燐酸を基質としてシトルリン生成量から測定した (OCT-テストワコー^{a)})。UV法によってAST, γ -グルタミル-pニトロアニリド基質法によってGGTの活性を測定した。約0.3gの肝臓組織片を精秤後, イソプロパノール・ヘプタン混合液を加えて破碎して脂質を抽出し, 活性アルミナで極性脂質を吸着除去した。これを用いてアセチルアセトン法でトリグリセリド (TG) を測定した [2]。

データの解析: 健康牛16頭, 肝臓異常の22頭および全患畜106頭の間で分散分析により有意差を検定した。酵素活性値の基準範囲を健康牛の平均値 $\pm 2\text{SD}$ と設定し, その上限から逸脱したものを異常とした。また, 剖検時の主な病変によって7病態に分類し, 病態ごとのOCT活性値を比較したが, 分類できない症例もあった。肝臓の重量あるいはTG量とOCT活性値の散布図も作成した。

a) 和光純薬工業(株), 大阪。

[†] 連絡責任者: 佐藤 博 (酪農学園大学獣医学部獣医学科生産動物医療学教室)

〒069-8501 江別市文京台緑町582 ☎011-388-4819 FAX 011-387-5890

表1 乳牛の血漿OCT, GGT, AST活性値および肝臓障害との関係

		OCT	GGT	AST
健康牛 (n=16)	平均	4.7 ^a	20 ^a	62 ^a
	SD	1.6	5	19
患畜全体 (n=106)	平均	14.2 ^{a,b}	63 ^{a,b}	291 ^b
	SD	36.0	137	348
うち肝障害 (n=22)	平均	44.3 ^c	163 ^c	557 ^c
	SD	70.0	276	618
酵素活性値異常の例数*		27	53	80
うち肝臓障害例(%)		14 (52%)	17 (32%)	18 (23%)

* 健康牛の平均+2SDを超える例

a, b, c 異文字間に有意差 ($P < 0.05$)

OCT: オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (IU)

GGT: γ -グルタミルトランスフェラーゼ (IU)

AST: アスパルテートトランスアミナーゼ (IU)

図1 病態別のOCT活性値の比較

*: 白血病など; 横線は健康牛の平均 + 2SD

成績

健康牛のOCT活性値は2.2～8.7 IUの範囲にあり、平均は4.7 IUであった。肝臓障害の牛(22頭)ではOCT, GGTおよびASTが有意に高かったが、患畜全体(106頭)ではAST以外は健康牛にくらべて有意な差にならなかった(表1)。

酵素ごとに基準範囲(健康牛平均 $\pm$ 2SD)の上限を超えた例(異常)数, それに含まれる肝臓障害の割合を表1に示した。また, OCT活性値の病態別分布を図1に示した。OCTの異常は27例あり, そのうち肝臓障害を認めたのは14例(52%)であった。OCT上昇の多くは循環障害によって肝臓あるいは全身鬱血する症例にみられた。他には白血病, 水腎症, 肺膿瘍など胸部疾患や重度消化器病などでOCT上昇が認められた。GGT, AST活

図2 肝臓の重量およびトリグリセリド(TG)含量とOCT活性値の関係

横線は健康牛の平均 + 2SD; * 牛の肝臓重量の正常域

[3]; ** 肝臓TG含量の正常域 [6]

(肝臓の重量とTG測定が一致しない個体もある)

性値の異常例のうち肝臓障害を伴った割合は32%および23%であり, OCTに比べると低かった(表1)。

肝臓の重量およびTG量とOCT活性値の関係を図2に示した。著しいOCT上昇は肝臓がおおむね12kg以上の場合に認められたが, TG蓄積とは特に関係がなかった。

考察

今回の健康な乳牛のOCT活性値は, 同様な測定法による健康成人の9 IU以下 [5, 7] と合致した。OCTは肝臓に圧倒的に多く分布し, 特に肝細胞内のミトコンドリアに局在するため, 肝細胞の機能障害に特異性が高いとされる [5, 7]。ついで小腸にも分布するが [11], 人では肝臓の14%程度にすぎないといわれる [9]。

OCT活性値が特に高いものは肝臓重量が増加した症例にみられ, それらは循環障害による肝臓の鬱血や腫大, 一部では線維化を伴っていた。白血病などによる血管系圧迫, 肺膿瘍など胸部疾患も肝臓循環障害に深く関係したものと考えられる。しかし, 肝臓の腫大など重量増加が必ずしもOCT上昇をともなったわけではなかった。また, 肉眼的に明瞭な肝臓病変を認めなくてもOCT上昇例があったが, 重度な水腎症や新生物増殖では肝臓での循環障害の可能性を否定できない。第四胃お

よび小腸粘膜に重度病変を伴った持続性下痢例での OCT 上昇 (26 IU) が注目された。OCT は小腸さらに低活性ながら他の臓器にも分布し [9], 人では消化器病, 肺炎, 中枢神経系疾患でも OCT の上昇例がみられている [10]。

肝臓が腫大する病態として脂肪肝を無視できないので, 本研究では肝臓 TG も測定した。しかし, OCT 活性値は必ずしも肝臓の TG 量には関係なく, 脂肪肝の指標にはなり難いといえる。人でも慢性肝臓内胆汁鬱滞, 急性肝炎の活動期や肝細胞癌では血液 OCT の著増が知られているが, 脂肪肝での OCT の変化は小さいといわれる [5, 7]。

本研究では OCT のほかに GGT および AST も測定したが, 基準範囲を超えた異常例のうち肝臓障害を伴った割合をみると OCT が最高で, 次いで GGT であった (表 1)。よって, 乳牛でも OCT 活性値は特に肝病変と関係が強いといえる。AST 上昇例での肝臓異常の割合が低いのは AST の広範な体内分布のためといえる。

以上, 健康な乳牛の血漿 OCT は 9 IU 未満であった。OCT 上昇の多くは肝臓が鬱血・腫大する症例で認められたが, 肝臓の腫大が必ずしも OCT 上昇をきたすわけではなく, 脂肪肝も血漿 OCT と特に関係なかった。

引用文献

- [1] Carlson GP : Large Animal Internal Medicine, Smith BP ed, 3rd ed 389-414, Mosby, St. Louis (2002)
- [2] 福井 巖, 久城英人, 高野桂以 : 日本臨床 (秋季増刊), 40, 264-276 (1982)
- [3] 川田信平, 醍醐正之 : 図説家畜比較解剖学 (上巻), 331, 文永堂, 東京 (1986)
- [4] Kramer JW, Hoffmann WE : Clinical Biochemistry of Domestic Animals, Kaneko JJ et al eds, 5th ed, 303-325, Academic Press, San Diego (1997)
- [5] 前川真人 : 日本臨床, 53, 350-353 (1995)
- [6] Muylle E, Van Den Hende C, Sustronck B, Deprez P : J Vet Med A, 37, 259-263 (1990)
- [7] 大谷宣人 : 日本臨床, 37, 1012-1015 (1979)
- [8] Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW : Veterinary Medicine : Textbook of the Disease of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses, Radostits OM et al eds, 9th ed 347-360, Saunders, New York (2000)
- [9] Reichard H : J Lab Clin Med, 56, 218-221 (1960)
- [10] 柴田 進 : 臨床生化学診断法 (5 版), 536, 金芳堂, 東京 (1967)
- [11] Sultana H, Kitano A, Wadud S, Takahashi T, Morita T, Onodera R : Anim Sci J, 74, 283-287 (2003)
- [12] Tennant BC : Clinical Biochemistry of Domestic Animals, Kaneko JJ et al eds, 5th ed, 327-352, Academic Press, San Diego (1997)

Pathophysiological Significance of Plasma Ornithine Carbamoyltransferase Activity in Dairy Cows

Hiroshi SATO^{*†}, Shigeo FURUKAWA, Takashi KUROSAWA and Shin OIKAWA

^{*} School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582 Midorimachi, Bunkyo-dai, Ebetsu, 069-8501, Japan

SUMMARY

Ornithine Carbamoyltransferase (OCT) is recognized as a liver parenchyma enzyme. To clarify the pathophysiological significance of its activities, γ -glutamyl transferase (GGT) and aspartate transaminase (AST) were evaluated in 16 healthy and 106 sick dairy cows. Liver weight and liver triglyceride (TG) levels were measured in some of the animals, on which autopsies were performed. Although plasma OCT activity was 2-9 IU in healthy cows, it tended to rise in some diseased cows, especially when conditions like liver congestion brought on by cardiovascular disorders and hepatic fibroses resulted in liver enlargement. It did not necessarily increase, however, in cases of fatty liver. Hepatic disorder was more probable when OCT was high than when GGT or AST was high. Examination of plasma OCT activities provides useful information for evaluating liver disturbances in dairy cows. — Key words : blood enzyme, dairy cow, liver disorder, liver enzyme, OCT activity.

[†] Correspondence to : Hiroshi SATO (School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University)

582 Midorimachi, Bunkyo-dai, Ebetsu, 069-8501, Japan
TEL 011-388-4819 FAX 011-387-5890

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 57, 307 ~ 309 (2004)