活性化部分トロンボプラスチン時間の延長を認めた 發育不良の黒毛和種牛の1例

高須正規¹⁾ 武田枝理²⁾ 西飯直仁¹⁾ 大場恵典²⁾ 前田貞俊²⁾
宮澤清志²⁾ 小川博之³⁾ 北川 均^{2)†}

1) 岐阜大学大学院連合獣医学研究科 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

2) 岐阜大学応用生物科学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

3) 東京大学大学院農学生命科学研究科 (〒113-8657 文京区弥生1-1-1)

(2004年11月4日受付・2005年7月27日受理)

要 約

發育不良と股関節形成不全を示した黒毛和種牛が採血時に止血不良を認めた。症例牛の出血時間とプロトロンビン時間の異常は無く、活性化部分トロンボプラスチン時間が延長していた。血液凝固因子解析では、第Ⅺ因子活性が低下していた。遺伝子診断により、血液凝固第Ⅺ因子遺伝子の異常が確認された。

——キーワード：第Ⅺ因子欠乏症，發育不良，黒毛和種牛。

----- 日獣会誌 58, 820～822 (2005)

黒毛和種牛の虚弱・發育不良の原因は多様であり，下痢や肺炎などの慢性消耗性疾患の他に，内分泌異常 [7]，遺伝性疾患 [8] などがある。股関節形成不全と止血不良を示した發育不良の黒毛和種牛に活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長を認めた。この症例牛を血液凝固第Ⅺ因子欠乏症と診断したので，概要を報告する。

症 例

症例は黒毛和種牛の雄で，1カ月齢で歩様異常と發育不良のため廃用となった。1カ月齢における体重は17kg，体高は63cmであり，同月齢の雄黒毛和種牛の平均体重および体高 [4] の，それぞれ31.1%および78.9%であった。症例牛は食欲旺盛で，臨床経過および一般血液検査^{a), b)} では發育不良の原因となる異常を認めなかった (表1)。また，發育不良の原因となる牛ウイルス性下痢粘膜病 [9] および尿管形成不全 [8] を遺伝子診断により除外した。

4カ月齢時に測定した症例牛の血清インスリン様成長因子 (IGF) -1^{c)}，トリヨードサイロニン^{d)}，サイロキシン^{e)}，およびコルチゾール^{f)} 濃度は，いずれも正常發育牛より低かった。また，血漿成長ホルモン (GH) の濃度曲線下面積 [12] は，正常發育牛より高かった。

歩様異常の原因を検討するため，廃用直後にX線撮影

を行ったところ，左股関節の脱臼が認められた。左大腿骨頭は小さく，また，寛骨臼が浅かったため，股関節形成不全と診断した (図1)。

症例牛が採血時に止血不良を示したため，止血機能検査を行った。症例牛の血小板数は正常であった。Ivy法変法 [13] により，尾根部で測定した出血時間の延長は認められなかった。ドライ法^{g)} によるプロトロンビン時間 (PT) は正常だったが，APTTは延長していた (表2)。ウェット法においても，症例牛のPTは21.4秒と正常であったが，APTTは測定限界の75秒を超えていた。血液凝固因子解析では，第Ⅺ因子の活性が著しく低下していた (表2)。同一家系内では，症例牛の姉牛Bと母牛のAPTTが延長していた (図2)。特異プライマーを用いたPCR法によって，APTTが延長していた症例牛，母牛，および姉牛Bを遺伝性第Ⅺ因子欠乏症と診断した (図3)。

a) FDC 3500V，富士メディカルシステム (株)，東京。

b) Celltac，MEK5258，日本光電工業 (株)，東京。

c) Somatomedin C II Bayer，(株)ユカ・メディアス，茨城。

d) SPAC T3 RIA Kit，(株)第一ラジオアイソトープ研究所，東京。

e) SPAC T4 RIA Kit，(株)第一ラジオアイソトープ研究所，東京。

f) TFB Cortisol Kit，(株)ティーエフビー，東京。

g) COAG 1，(株)エーアンドティー，東京。

† 連絡責任者：北川 均 (岐阜大学応用生物科学部獣医内科学分野)

〒501-1193 岐阜市柳戸1-1 ☎058-293-2950 FAX 058-293-2964

表1 症例牛の血液およびホルモン検査成績

検査項目	正常牛 (n=6) ¹⁾	症例牛
月 齢	10.9±1.1	4.0
赤血球 ($\times 10^4/\mu l$)	854.5±390.6	879.0
白血球 ($/\mu l$)	8220.1±158.0	5500.0
総蛋白 (g/dl)	6.4±0.3	6.0
アスパラギン酸トランスアミナーゼ (IU/l)	66.0±20.4	78.0
アルカリフォスファターゼ (IU/l)	398.3±125.3	309.0
尿素窒素 (mg/dl)	10.3±11.2	19.2
クレアチニン (mg/dl)	1.1±0.3	0.7
血糖値 (mg/dl)	85.0±5.9	59.0
総コレステロール (mg/dl)	89.7±21.4	63.0
カルシウム (mg/dl)	11.1±0.5	10.0
インスリン様成長因子-1 (ng/ml)	314.7±197.2	27.6
トリヨードサイロニン (ng/dl)	140.2±21.3	66.0
サイロキシン ($\mu g/dl$)	5.8±1.7	2.8
コルチゾール ($\mu g/dl$)	4.0±1.8	<1.0
成長ホルモン曲線下面積 (ng・min/ml) ²⁾	2810.0±1275.0	5160.8

1) 正常牛のデータは平均値±標準偏差で示す。

2) 成長ホルモン曲線下面積：15分ごとに10時間測定した成長ホルモン濃度の曲線下面積 (n=4)。

表2 止血スクリーニング検査および血液凝固因子解析結果

測定項目	正常牛 ¹⁾	症例牛
止血スクリーニング		
月 齢	8.6±6.5	6.5
出血時間 (秒)	260.0±45.8	310.0
血小板数 ($\times 10^4/\mu l$)	91.2±30.9	68.2
活性化部分トロンボプラスチン時間 (秒)	52.2±12.8	198.5
プロトロンビン時間 (秒)	28.1±3.2	31.1
血液凝固因子活性 ²⁾		
第II因子 (%)	41.2±9.7	52.0
第V因子 (%)	200<	200<
第VII因子 (%)	8.6±0.9	8.0
第VIII因子 (%)	200<	200<
第IX因子 (%)	200<	200<
第X因子 (%)	20.8±2.3	20.0
第XI因子 (%)	54.8±18.4	9.0
第XII因子 (%)	46.6±23.1	32.0
第XIII因子 (%)	80.6±4.3	78.0

1) 止血スクリーニング; n=5, 出血時間; n=3, 凝固因子解析; プール血漿 (n=10). 正常牛のデータは平均値±標準偏差で示す。

2) 各凝固因子活性値は正常な人の活性値を100%とした相対値で示す。

考 察

血液凝固第XI因子欠乏症は、人や犬など多くの動物種で認められ [3], 牛ではホルスタインにおける報告がある [6]. ホルスタイン牛の第XI因子欠乏症は、罹患牛が

図1 症例牛の単純X線写真 (背腹像). 左股関節は脱臼している (矢印). 大腿骨頭は小さく寛骨臼が浅いため、股関節形成不全と診断した。

図2 症例牛の家系図. ○:雌, □:雄, 症例:症例牛, A:姉牛A, B:姉牛B, APTT:活性化部分トロンボプラスチン時間 (秒), PT:プロトロンビン時間 (秒), 父牛のAPTTとPTは測定なし, □: APTT延長牛.

図3 XI因子欠乏症遺伝子診断結果. 症例牛, 母牛, 姉牛Bは第XI因子欠乏症であり, 姉牛Aはキャリアであった。

明らかな臨床症状を示さなかったため北米で拡散した [1]. 本報告における症例牛の第XI因子欠乏も、発育不良に関する研究の過程で偶然に発見された。また、第XI因子欠乏症と診断した母牛および姉牛Bにも、臨床上の異常は認められなかった。黒毛和種牛における第XI因子欠乏症も、ホルスタイン牛と同様に明らかな臨床症状を示さない [2] と考えられ、本症が当該地域に拡散している可能性が考えられた。

人では内分泌性疾患による発育不良のほとんどは先天性であり、その多くは遺伝性疾患である [11]. 症例牛

は、IGF-1、甲状腺ホルモン、およびコルチゾール濃度が低く、GH分泌が高かった。この内分泌パターンは症例牛に特異的な所見ではなく、この地域に発生する発育不良牛に共通して認められる。症例牛の発育不良が家族性の可能性 [5] はあるが、遺伝性である証拠は得られていない。

股関節形成不全は、犬では遺伝性が強く示唆されている [10]。症例牛の股関節形成不全が遺伝性の可能性も否定できないが、同家系内および同父系内に発症がないため、孤発的であると考えられた。

症例牛は、発育不良および股関節形成不全と第XI因子欠乏症が複合していた。ホルスタイン牛では、XI因子の異常と繁殖障害や産子異常などの関係が示唆されている [3]。しかし、黒毛和種牛では、XI因子の異常が繁殖に与える影響はいまだ不明であり、本症例牛における発育不良および股関節形成不全と第XI因子欠乏症の相互関係は明らかにならなかった。

遺伝子診断について貴重な情報をいただいた岡山大学大学院自然科学研究科国枝哲夫先生に感謝する。

引用文献

- [1] Gentry PA : Schalm's Veterinary Hematology, Feldman BF, et al. eds, 5th ed, 1037-1041, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (2000)
- [2] Gentry PA, Black WD : J Dairy Sci, 63, 616-620 (1980)
- [3] Gentry PA, Ross M : Can J Vet Res, 57, 242-247 (1993)
- [4] 家畜飼料標準検討会：日本飼料標準肉用牛，農林水産省農林水産技術会議事務局編，2000年版，中央畜産会，東京（2000）
- [5] Kitagawa H, Kitoh K, Ito T, Ohba Y, Nishii N, Katoh K, Obara Y, Motoi Y, Sasaki Y : J Vet Med Sci, 167-170 (2001)
- [6] Kociba GJ, Ratnoff OD, Loeb WF, Wall RL, Heider LE : J Lab Clin Med, 74, 37-41 (1969)
- [7] 中尾継幸，吉川若枝，川本真知子，上村俊一，浜名克己：日獣会誌，45，757-760（1992）
- [8] Ohba Y, Kitagawa K, Okura Y, Kitoh K, Sasaki Y : Vet Rec, 149, 115-118 (2001)
- [9] Radostits OM, Blood DC, Gay CC : Veterinary Medicine, A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses, 993-1008, 8th ed, Baillière Tindall, London (1994)
- [10] Smith GK, McKelvie PJ : Kirk's Current veterinary therapy XII Small Animal Practice, Bonagura JD, ed, 1180-1188, W. B. Saunders, Philadelphia (1995)
- [11] Styne D : Basic & Clinical Endocrinology, Greenspan FS, et al. eds, 6th ed, 163-200. McGraw-Hill, New York (2001)
- [12] 高須正規，大場恵典，伊藤哲郎，細田 祝，加藤和雄，鬼頭克也，北川 均：日獣会誌，57，175-179（2004）
- [13] 杜杰憲，池谷昌久，和田 猛，後藤美文，野中いずみ，三川和博，伊東輝夫，内田和幸，山口良二，村上隆之，加世田雄時朗，小川博之，大塚宏光：日獣会誌，49，237-240（1996）

Japanese Black Calf with Growth Retardation Showing Prolonged Active Partial Thromboplastin Time

Masaki TAKASU*, Eri TAKEDA, Naohito NISHII, Yasunori OHBA, Sadatoshi MAEDA, Kiyoshi MIYAZAWA, Hiroyuki OGAWA, Hitoshi KITAGAWA†

* United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

SUMMARY

A Japanese black calf with growth retardation and hip dysplasia showed haemostatic deficiency at blood sampling. Haemostatic time and prothrombin time were normal, but activated partial thromboplastin time was prolonged. A coagulation factor analysis indicated low factor XI activity, and the genetic analysis clarified the abnormality of the *factor XI* gene. — Key words : Factor XI deficiency, Growth retardation, Japanese black cattle.

† Correspondence to : Hitoshi KITAGAWA (Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University)

1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan TEL 058-293-2950 FAX 058-293-2964

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 58, 820 ~ 822 (2005)