

牛の先天性心疾患と心外奇形との関係

大和田孝二^{1, 2)}

村上隆之³⁾

1) 宮崎県農業共済組合連合会 (〒880-0877 宮崎市宮脇町118)

2) 山口大学大学院連合獣医学研究科 (〒753-8515 山口市大字吉田1677-1)

3) 宮崎大学農学部 (〒889-2155 宮崎市学園木花台西1-1)

(1998年11月12日受付・1999年11月11日受理)

要 約

1979年～1997年に宮崎大学に搬入された牛の剖検例4,301例について、先天性心疾患 (CHD) の発生率、およびCHDと心外奇形との関係を調査した。CHDの発生率は全剖検例の8.7%、何らかの先天性異常を示した例では13.2%であり、これらの値は他の動物や人のものに比べ高い傾向がみられた。また、CHDと心外奇形との関係についてみると、外表奇形では結合体、眼の異常および鎖肛で、内部の異常では無脾、泌尿生殖器系異常および胸骨・肋骨奇形を認めたものでCHDを伴う割合が高かった。——キーワード：牛、心外奇形、先天性心疾患。

-----日獣会誌 53, 210～214 (2000)

牛の先天性心疾患 (CHD) に関する報告は多いが、それらは症例報告や断片的なものが多く [6, 20, 35], 染色体異常との合併例 [11, 17, 18, 39] や遺伝性が疑われる例 [5, 33, 41] の報告はあるが、その原因についてはほとんど明らかにされていない。人では、CHDと心外奇形との関連性を見だしてCHD発現にかかわる要因を推測している [27]。そこで、著者らはこれまで報告のない牛のCHDに合併する心外奇形の分析によって、その病因や形態発生の一部が解明できるのではないかと考え、CHDの発生率およびCHDと心外奇形との関係について調査した。

材 料 お よ び 方 法

材料は1979年～1997年に先天性異常や各種疾病のため死亡または予後不良と診断され、おもに宮崎県内から宮崎大学に搬入された牛4,301例 (表1) であった。これらの牛を定法に従って剖検し、CHDについてはBeckerとAnderson [4] の連続性区分分析法に従って、また心外奇形についてはLeipold [21] の器官系統別分類法に従って分類した。

成 績

今回の調査で8.7% (4,301例中373例) にCHDを認めた (表2)。品種別にみると、黒毛和種では8.5% (3,038例中257例)、ホルスタイン種では9.0% (1,083例中98例)、F1 (ホルスタイン種と黒毛和種の雑種) では11.7% (154例中18例) で、品種間に差はみられなかった。

何らかの先天性異常を示した牛におけるCHDの発生

率について検討した。その結果、CHDを含む先天性異常は65.7% (4,301例中2,826例) にみられ、そのうちCHDは373例で、先天性異常例におけるCHDの発生率は13.2%であった。その結果を品種別にみると、黒毛和種では11.3% (2,272例中257例)、ホルスタイン種では22.2% (442例中98例)、F1では17.8% (101例中18例) であり、黒毛和種の値はホルスタイン種 (χ^2 検定, $P < 0.01$) やF1 (χ^2 検定, $P < 0.05$) の値より有意に低かった。

CHD牛373例について心外奇形との合併状況を調査した。心外奇形を合併していたもの (以下合併例) が68.1% (373例中254例)、CHDのみが認められたものが31.9% (373例中119例) であった。合併例を品種別にみると、黒毛和種では73.9% (257例中190例)、ホルスタイン種では49.5% (98例中48例)、F1では88.9% (18例中16例) であり、黒毛和種およびF1の値はホルスタイン種のものに比べ有意に高かった (χ^2 検定, $P < 0.01$)。合併例の性差についてみると、黒毛和種では雄74.3%、雌72.9%、ホルスタイン種では雄52.6%、雌49.1%、F1では雄と雌がそれぞれ50%であり、各品種とも性別による差はみられなかった。

CHDと合併した心外奇形を器官系統別に分類すると表3のとおりであった。何らかの先天性異常を示した牛2,826例に延べ3,661の先天性異常が認められた。それらのうちCHDを合併する割合の高かった形態異常は、外表奇形では結合体56.3% (9/16)、反転性裂体50.0% (3/6)、鎖肛41.3% (33/80)、小眼球・眼球欠損 (図1, 2) 38.5% (10/26)、小眼瞼裂31.2% (43/138)、口蓋裂25.8% (8/31) などであった。内部

表1 先天性心疾患と心外奇形の検索に用いた牛の性別および日齢

区 分 (品 種)	性 別				日 齢							
	計	雄	雌	不明	0~7	8~30	31~90	91~180	181~365	366<=	不明	
総 計												
黒毛和種	3,038	1,623	1,354	61	1,195	551	514	380	291	81	26	
ホルスタイン種	1,083	590	453	40	323	328	158	126	57	56	35	
F1 (黒和×ホル)	154	76	64	14	57	38	34	12	10	1	2	
褐毛和種等*	26	7	10	9	8	2	2	2	1	0	11	
計	4,301	2,289	1,871	115	1,583	919	708	520	359	138	74	
先天異常												
黒毛和種	2,272	1,238	992	42	903	407	362	307	235	43	15	
ホルスタイン種	442	219	218	5	188	122	51	33	21	13	14	
F1 (黒和×ホル)	101	51	43	7	40	26	20	6	8	0	1	
褐毛和種等**	11	4	7	0	4	2	1	2	0	0	2	
計	2,826	1,512	1,260	54	1,135	557	434	348	264	56	32	
一般疾病												
黒毛和種	766	385	362	19	292	144	152	73	56	38	11	
ホルスタイン種	641	371	235	35	135	206	107	93	36	43	21	
F1 (黒和×ホル)	53	25	21	7	17	12	14	6	2	1	10	
褐毛和種等***	15	3	3	9	4	0	1	0	1	0	0	
計	1,475	784	621	70	448	362	274	172	95	82	42	

* 褐毛和種14例, ジャージー種3例, 不明9例 ** 褐毛和種9例, ジャージー種2例 *** 褐毛和種5例, ジャージー種1例, 不明9例

表2 先天性心疾患 (CHD) の発生率

品 種	剖検例 (頭) a	先天異常例 (頭) b	CHD (頭) c	(%) b/a	(%) c/a	(%) c/b	CHD + 心外奇形 d	(%) d/c
黒毛和種	3,038	2,272	257	74.8	8.5	11.3 ^{1,2)}	190	73.9 ³⁾
ホルスタイン種	1,083	442	98	40.8	9.0	22.2 ¹⁾	48	49.0 ^{3,4)}
F1 (黒和+ホル)	154	101	18	65.6	11.7	17.8 ²⁾	16	88.9 ⁴⁾
褐毛和種等*	26	11	0	42.3	0	0	0	0
計	4,301	2,826	373	65.7	8.7	13.2	254	68.1

* 褐毛和種14例, ジャージー種3例, 不明9例 同符号間は有意差有り1), 3), 4) ($P < 0.01$), 2) ($P < 0.05$)

の異常では無脾・小脾・多脾 (図3) 83.3% (5/6), 雌生殖器奇形83.3% (5/6), 胸骨・肋骨奇形57.1% (8/14), 泌尿器奇形50.0% (34/68), 雄生殖器奇形40.3% (27/67), 顔面 (頭・顎) 奇形21.1% (26/123), 脊柱奇形18.5% (48/260) などであった。

考 察

剖検牛4,301例についてCHDの発生率およびCHDと心外奇形との関連性について調査した。その結果, 8.7% (4,301例中373例) にCHDを認めた。これを品種別にみると, 黒毛和種では8.5% (3,038例中257例), ホルスタイン種では9.0% (1,083例中98例), F1では11.7% (154例中18例) であった。各種の動物や人の剖検例におけるCHDの発生率は, 牛で1.0~2.7% [6, 20, 35], 豚で0.4~4.4% [2, 7, 12, 19, 35], 犬で0.4% [26], 猫で0.1~5.7% [22, 38], 人で0.6~7.1% [8, 16, 23] といわれ, 今回の結果はこれらのい

ずれの結果よりも高い発生率であった。

そこで何らかの先天性異常を示した例におけるCHDの発生率について比較検討した。今回の調査では, CHDを含む先天性異常は4,301例中2,826例 (65.7%) に延べ3,661みられ, そのうちCHDは373例 (13.2%) と著しく高率にみられた。先天性異常例におけるCHDの発生率は, 過去の報告例では牛で2.2~5.0% [13, 29, 34], 豚で1.0~5.0% [34, 36], 馬で0.7~3.5% [9, 34], 犬で5.9% [34], 猫で6.6% [34] といわれ, これらのいずれよりも高い発生率であった。一方, 先天性異常牛におけるCHDの発生率が24.2%という報告 [29] があるが, これは症例数が91例と少なく, フィンランド牛を対象としたものであった。今回の検索においては黒毛和種では11.3% (2,272例中257例), ホルスタイン種では22.2% (442例中98例), F1では17.8% (101例中18例) の発生率であった。本県を含む南九州ではアカバネ病, アイノウイルス感染症, チュウザン病

表3 先天性心疾患 (CHD) を伴う心外奇形

器官系統別 異常	合併割合 %, (CHD/症例数)	主な心外奇形	%, (CHD/症例数)
循環器系	83.3 (5/6)	小 脾	100 (2/2)
		無 脾	100 (2/2)
		多 脾	50.0 (1/2)
胎児性重複	56.3 (9/16)	結合体	56.3 (9/16)
泌尿生殖器系	46.8 (66/141)	泌尿器奇形	50.0 (34/68)
		雌生殖器奇形	83.3 (5/6)
		雄生殖器奇形	40.3 (27/67)
消化器系	31.8 (42/132)	鎖 肛	41.3 (33/80)
眼	31.2 (54/173)	小眼瞼裂	31.9 (45/141)
		小眼球・眼球欠損	40.7 (11/27)
呼吸器系	30.0 (3/10)		
体 腔	18.5 (5/27)	反転性裂体	50.0 (3/6)
骨格・筋系	13.4(138/1,027)	胸骨・肋骨奇形	57.1 (8/14)
		口 蓋 裂	25.8 (8/31)
		頭部奇形	23.5 (4/17)
		顎 奇 形	20.8 (22/106)
		脊柱異常	18.5 (48/260)
中枢神経系	8.1 (171/2,117)		

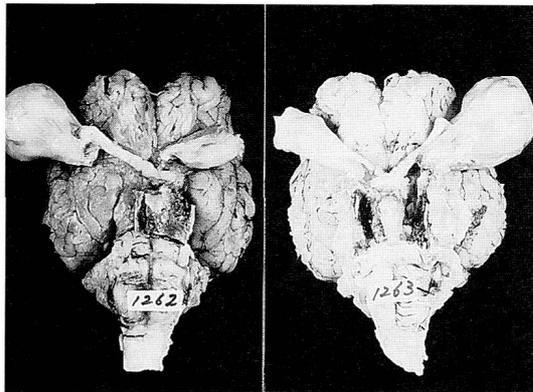


図1 ホルスタイン種, 雌, 死産. 双子にみられた左眼球欠損 (No. 1262), 右小眼球 (No. 1263).

などのアルボウイルス感染症による先天性奇形を伴う異常産が数年おきに発生しており [25], 本研究でもそれらの剖検例の割合が高かった. しかしながら, 著者らの観察結果や妊娠牛がウイルス [25], 原虫 [30] に感染した場合, あるいは妊娠牛がビタミンA欠乏飼料を給与された場合 [40] などの報告でも, それらの胎子に中枢神経や骨格筋の先天異常がみられているが, 心臓の異常は認められておらず, CHD との関連性は弱いものと推察された. また, 今回の例では黒毛和種での発生率はホルスタイン種, F1 に比べて有意に低く, 牛では品種による差も考えられた. 一方, 人では先天性異常例における CHD の発生率は 41.3% [16] といわれ, 今回の値は

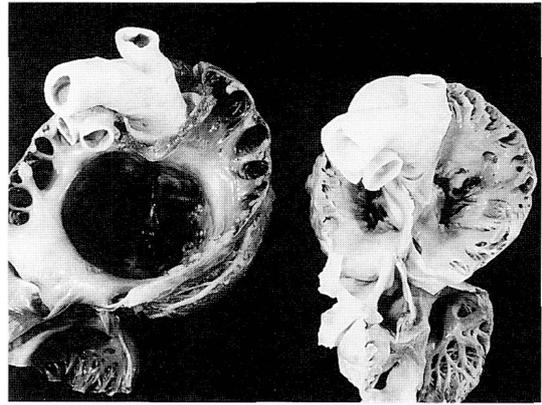


図2 図1と同一例の心臓. No. 1262には心奇形(心内膜床欠損)を認めたが, No. 1263は正常.

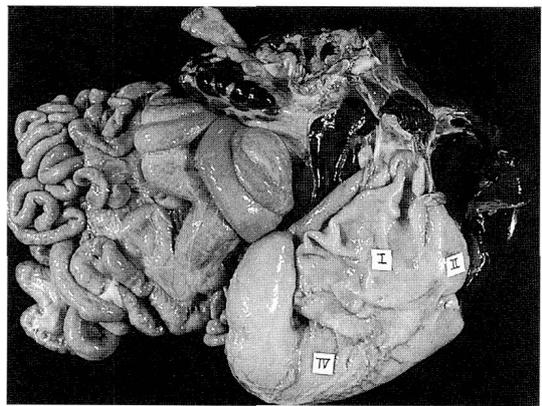


図3 ホルスタイン種, 雄, 5日齢. 無脾症候群で, 腹腔内臓逆位を示し, 複雑な先天性心疾患を伴っていた.

それより低値であった. これは, 今回の症例では生後1カ月以内の剖検例が58.2% (4,301例中2,502例) を占め, そのうち先天異常子牛の割合が67.6% (2,502例中1,692例) と非常に高かったためと考えられた.

次にCHDと心外奇形との関係について検討した. 今回の調査結果では, CHD牛の68.1% (373例中254例) が何らかの心外奇形を合併していた. これらのうちCHDを伴う割合が高かったものを器官系統別にみると, 循環器系83.3%, 胎子性重複56.3%, 泌尿生殖器系46.8%, 消化器系31.8%, 眼31.2%, 呼吸器系30.0%, 体腔18.5%, 骨格系13.4%, 中枢神経系8.1%であった. 永沼ら [27] による人での報告では, 消化器系が29.2%と最も多く, 次いで特異顔貌異常 (頭蓋変形, 両眼隔離, 小顎症など) を含む症候群14.1%, 泌尿生殖器系12.5%, 呼吸器系11.8%, 中枢神経系7.7%, 骨格系6.2%, 造血系 (無脾症候群) 5.6%である. これらを比較すると, 消化器系異常はほぼ類似していたが, その他のすべての心外奇形では今回の結果の方が著しく高い値であった. 人ではCHDにみられる心外奇形合併

率は症例の年齢分布と強い関係があり、乳児期に限るとその率が高頻度になるといわれている [28]。牛ではCHDと心外奇形との関係についての報告はないが、今回の症例では生後1カ月以内の牛が58.2%と大部分を占め、人と同様合併率が高かったのは年齢分布と強い関係があるものと考えられた。また、CHDと心外奇形との合併率は人で40.5% [28]、綿羊で39.2% [10]、鶏で9.7% [37]、犬で1.7% [32] であり、今回の値はそれらより著しく高値であった。これらは調査対象が異なるため、単純には比較できないが、今回の症例では別々の原因で発生したCHDと心外奇形とが高率に合併していたり、黒毛和種が68.9% (373例中257例) と大部分を占めていたことから牛の品種により合併率の差が生じた可能性も否定できない。

さらに人では胎児の検索例において、特定のCHDと心外奇形との関連性を見いだして環境的要因と遺伝的要因のいずれがそれらの発現に関与したかを推測している [27]。すなわち、①妊娠4～8週のほぼ同時期にCHDと心外奇形のみられたグループでは主に環境的要因が作用した。②CHDより心外奇形の発現時期が遅れたグループでは環境要因が継続的に影響したかまたはそれが遺伝的要因を助長した。③CHDと心外奇形の発現時期がまちまちなグループでは環境的要因が繰り返したまたは長期間作用した。④胎児期または出生直後の生理的閉鎖の遅れによって発現したCHDが心外奇形より遅れて発現したグループでは、遺伝的または環境的要因が胎児期に作用したなどと考えられている。

一方、牛では臨界期が明らかでなく、今回の検索例は出生子牛が大部分を占め、CHDも複合心奇形が多かったため全部についての検討は困難であった。しかし、人の染色体22番q11欠失症候群では神経堤細胞の異常による特異顔貌などに、同じく神経堤細胞の異常による円錐動脈幹異常 (conotruncal anomalies, DORV, TOF, TAC, TGAなど) を高率に伴うといわれている [24]。今回の観察では特異顔貌である小眼球・眼球欠損例では33.3% (9例中3例)、小眼瞼裂例では23.8% (42例中10例) にそれぞれ円錐動脈幹異常を伴っていた。したがって、牛においても人と同様神経堤細胞の異常により円錐動脈幹異常が発生したのではないかと考えられるが、その原因が染色体異常によるものかどうか明らかではない。

CHDの発生原因は、人ではその85%以上が不明であり、環境因子 (風疹症候群、妊婦のthalidomide服用)、染色体異常 (Down症候群) や遺伝などによってCHDが発生することが知られている [1]。家畜では、染色体異常とCHDが合併していた牛 [11, 17, 18, 39] と遺伝性が疑われた牛 [5, 33, 41]、馬 [3] および山羊 [31] のCHDの報告があるが、CHDの発生原因はほとんど

明らかにされていない。今回の調査では、先天性異常牛が全剖検例の65.7%に、またCHDと心外奇形との合併率が68.1%と非常に高かった。剖検例には牛の奇形を伴うアルボウイルス感染症による異常産も多数含まれていたが、それらの観察結果や過去の報告例からCHDの原因とは断定しがたい。また人のような染色体異常や特定の種雄牛が関与する遺伝的な原因も考えられるが、今回はその点の詳細な検索は実施していない。これらのことから、特定のCHDのタイプと環境または遺伝的要因との関係を見いだすことはできなかったが、牛においても人と同様種々の程度の遺伝的要因と環境的要因の相互作用 (多因子性遺伝) によってCHDが発生するのではないかと推察された。今後は原因究明とそれらの排除による牛の生存率を上げるためさらに詳細な調査と分析が必要である。

引用文献

- [1] 安藤正彦: 日小児科学誌, 76, 535-546 (1972)
- [2] Baker JR: Vet Rec, 98, 485-486 (1976)
- [3] Bayly WM, Reed SM, Leathers CW, Brown CM, Traub JL, Paradis MR, Palmer GH: J Am Vet Med Assoc, 181, 684-689 (1982)
- [4] Becker AE, Anderson RH: Pathology of Congenital Heart Disease, 1st ed, 1-29, Butterworths, London (1981)
- [5] Belling TH: Vet Med, 57, 965-968 (1962)
- [6] Bellows RA, Patterson DJ, Burfening PJ, Phelps DA: Theriogenology, 28, 573-586 (1987)
- [7] Bille N, Nielsen NC: Nord Vet Med, 29, 128-136 (1977)
- [8] Carlgren LE: Br Heart J, 21, 40-50 (1959)
- [9] Crowe MW, Swerczek TW: Am J Vet Res, 46, 353-358 (1985)
- [10] Dennis SM, Leipold HW: Am J Vet Res, 29, 2337-2340 (1968)
- [11] Dunn HO, Johnson RH: J Dairy Sci, 55, 524-526 (1972)
- [12] Emsbo P: Nord Vet Med, 8, 261-274 (1956)
- [13] Greene HJ, Leipold HW, Huston K, Noordsy JL, Dennis SM: Irish Vet J, 27, 37-45 (1973)
- [14] Greenwood RD, Rosenthal A, Parisi L, Fyler DC, Nadas AS: Pediatrics, 55 (4), 485-492 (1975)
- [15] 浜名克己: 日獣会誌, 42, 29-38 (1989)
- [16] 林 一郎: 日病会誌, 49, 527-555 (1960)
- [17] Herzog A, Hohn H: Cytogenetics, 10, 347-355 (1971)
- [18] 菱沼 貢, 金川弘司, 平賀武夫, 竹花一成: 北獣会誌, 27, 96-99 (1983)
- [19] Hsu FS, Du SJ: Vet Pathol, 19, 676-686 (1982)
- [20] Kast A: Zentralbl Veterinaermed, A, 17, 780-795 (1970)
- [21] Leipold HW, Huston K, Dennis SM: Adv Vet Sci Comp Med, 27, 197-271 (1983)
- [22] Liu SK: Vet Clin North Am, 7, 323-339 (1977)
- [23] Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW: Circula-

- tion, 43, 323-332 (1971)
- [24] 宮川-富田幸子：動物の循環器, 31, 1-17 (1998)
- [25] 三浦康男, 後藤義之, 甲野雄次：日獣会誌, 40, 473-480 (1987)
- [26] Mulvihill JJ, Priester WA: Teratology, 7, 73-78 (1973)
- [27] Naganuma M, Matsuo N, Oshima M : Jap Circul J, 37, 41-45 (1973)
- [28] 永沼万寿喜：日兎誌, 79, 434-444 (1975)
- [29] Oksanen A : Nord Vet Med, 24, 156-161 (1972)
- [30] 奥田宏健, 福富豊子, 大内紀章, 山川まり子, 河原宏一, 丸野史郎, 島田章則, 梅村孝司：日獣会誌, 45, 833-836 (1992)
- [31] Parry BW, Wrigley RH, Reuter RE : Aust Vet J, 59, 72-76 (1982)
- [32] Patterson DF : J Small Anim Pract, 12, 263-287 (1971)
- [33] Penrith MH, Bastianello SS, Petzer IM : J S Afr Vet Assoc, 65, 31-35 (1994)
- [34] Priester WA, Glass AG, Waggoner NS : Am J Vet Res, 31, 1871-1879 (1970)
- [35] Schmidt P, Mickwitz CU : Monatsh Veterinaarmed, 19, 541-546 (1964)
- [36] Selby LA, Hopps HC, Edmonds LD : J Am Vet Med Assoc, 159, 1485-1490 (1971)
- [37] Siller WG, Hemsley LA : Vet Rec, 79, 451-454 (1966)
- [38] Sipman L, Kaeman JP : Zentralbl Veterinaarmed, A, 20, 419-425 (1973)
- [39] Tschudi P, Ueltschi G, Martig J, Kupfer U : Schweiz Arch Tierheilk, 117, 335-340 (1975)
- [40] Van Der Lugt JJ, Prozesky L : Onderstepoort J Vet Res, 56, 99-109 (1989)
- [41] Watanabe S, Akita T, Itakura C, Goto M : J Hered, 70, 255-258 (1979)

Relationship between Congenital Heart Diseases and Extracardiac Anomalies in Cattle

Kouji OHWADA* and Takayuki MURAKAMI

* Miyazaki Prefectural Federation of Agricultural Mutual Aid Associations,
118 Miyawaki-cho, Miyazaki, 880-0877 Japan

SUMMARY

Morphological observations of 4,301 bovine necropsied cases collected in Miyazaki Prefecture between 1979 and 1997 at the Miyazaki University showed an incidence of congenital heart disease (CHD) of 8.7% (373/4,301) among the necropsied cases and 13.2% (373/2,826) among malformed cases. These values are higher than those in previous reports on both animals and human beings. Anal atresia, cleft palate and anomalies of the eye, the spleen and genito-urinary system, and the sternum and costae were the most frequent CHD-associated extracardiac abnormalities. — Key words : cattle, congenital heart disease, extracardiac malformation.

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 53, 210 ~ 214 (2000)

日本産業動物獣医学会誌編集委員会委員

【編集委員】

◎稲葉 右二 (元・日本大学生物資源科学部)
○梅村 孝司 (北海道大学大学院獣医学研究科)
澤田 勉 (大阪府立大学農学部)
鈴木 慶信 (千葉県農業共済組合連合会西部家畜診療所)
内藤 善久 (岩手大学農学部)

田浦 保穂 (山口大学農学部)
伊藤 壽啓 (鳥取大学農学部)
高鳥 浩介 (国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部)

【編集幹事】

町田 登 (東京農工大学農学部)

【専門審査委員】

新城 敏晴 (宮崎大学農学部)
神尾 次彦 (家畜衛生試験場細菌・寄生虫病研究部)
杉本 千尋 (北海道大学大学院獣医学研究科)
小久江栄一 (東京農工大学農学部)

(◎委員長, ○副委員長)

編集人 日本産業動物獣医学会
会長 浜名克己