

乳牛の産後起立不能症における血中と尿中ミオグロビンの動態

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者	納, 敏 一条, 茂 山口, 寿
巻/号	41巻10号
掲載ページ	p. 695-701
発行年月	1988年10月

乳牛の産後起立不能症における血中と尿中ミオグロビンの動態

納 敏* 一条 茂* 山口 寿*

(昭和 63 年 7 月 29 日受理)

Changes of Serum and Urinary Myoglobin Levels of
Cows with Parturient ParesisSATOSHI OSAME (Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine,
Obihiro, Hokkaido 080), SHIGERU ICHIJO and HISASHI YAMAGUTI

SUMMARY

Changes of both serum and urinary myoglobin (Mb) levels in 52 cows with parturient paresis were examined. Eight cows either died or were slaughtered, while the others recovered 1 to 3 days after therapy. Hypocalcemia below 8 mg/100 ml was found in 77 per cent of the cows at the onset. All cows with parturient paresis at the onset showed high levels of serum Mb (over 320 ng/ml), and urinary Mb levels in 80.8 per cent of the cows obviously increased. Slaughtered cows showed higher levels of serum and urinary Mb than those surviving, and Mb levels in cows with low concentrations of serum calcium (below 6 mg/100 ml) were significantly high. Serum Mb in surviving cases maintained high levels during recumbency and then rapidly returned to the normal levels after 2 to 3 days of recovery. Since high levels of serum Mb in cows slaughtered were detected until the last treatment of parturient paresis, muscular damage of these cows continuously occurred from the onset to the last treatment. However, urinary Mb levels did not show the same changes as serum Mb.

Pathologically, myodegeneration of skeletal muscle was observed in slaughtered cases; however, serum enzyme activities (CPK, LDH₅, GOT) at the onset were found within the normal range in many of the cases.

It was considered that the state of muscular damage of cows with parturient paresis could be determined by the measurement of serum Mb, and accurately diagnosed with early detection of disease.

要 約

乳牛の産後起立不能症 52 例における血清と尿中ミオグロビン (Mb) 濃度の動態について検討した。供試牛のうち 8 例は死亡または廃用となり、他は 1～3 日の治療で治癒した。また、発症時に低 Ca 血症 (8 mg/100 ml 以下) を示したものは 77% であった。

発症時の血清 Mb 濃度は全例が 320 ng/ml 以上の高値であり、尿中 Mb 濃度も 80.8% の例が増加を示した。とくに血清 Ca 値が 6 mg/100 ml 以下の例の Mb 濃度は高値を示し、また治癒例と死廃例の比較では、死廃例の Mb 濃度が高値であった。発症時の血清酵素活性値では、CPK は 71.1%, LDH₅ は 57.7% および GOT では 5.8% の例が活性値の上昇を示したにとどまった。

発病経過に伴う血清 Mb 濃度の変動では、治癒例は発症後から起立時まで高値が持続し、起立後は急速に減少して 2～3 日後に正常値となったが、死廃例では高値が廃用時まで持続した。この結果、起立不能に伴って発病の初期から骨格筋障害が発生し、とくに死廃例ではその障害が廃用時まで持続していることが明らかとなった。しかし、尿中 Mb 濃度は明瞭な変動を示さなかった。また、廃用例の病理学的検査では、いずれも著しい骨格筋変性が確認されたことから、血清 Mb 濃度の測定によって乳牛の産後起立不能症における骨格筋障害の早期診断と的確な病状の把握が可能になったものと考えられた。

近年、乳牛の産後起立不能症が多発傾向を示し、とく

に死亡および廃用の増加が指摘され、本疾病の対策が強

* 帯広畜産大学畜産学部 (北海道帯広市稲田町)

く求められている。いっぽう、発病牛では時間経過に伴

い、血清 GOT, CPK あるいは LDH 活性値が上昇し^{4,6,10,16,26)}、とくに廃用例では著明な上昇を示すことから^{10,16,26)}、骨格筋障害が産後起立不能症における予後判断の重要な診断基準のひとつと考えられている。しかし、逸脱酵素であるこれらの血清酵素は他臓器にも多量に含まれているため^{5,7,10)}、骨格筋障害のみを早期かつ確実に診断する方法として、まだ問題点が多い。

そこで著者らは、ウシの筋肉疾患における特異的診断法を確立するため、免疫学的方法を用いたミオグロビン(以下 Mb と略す)の微量検出法について検討し^{21,22,23)}、とくに先報²³⁾では、乳牛の産後起立不能症においても血中と尿中 Mb 濃度の増加が認められることを報告した。今回は本症における骨格筋障害についての詳しい病態生理学的所見を得るため、発病牛 52 例における血中と尿中 Mb の動態について検討した。

1. 材料および方法

供試牛は 1985 年 9 月から 12 月までの 4 カ月間に北海道帯広市近郊の酪農家で発生の見られた産後起立不能症牛 52 例で、いずれも 3~11 歳のホルスタイン種であり、また産歴では症例 No. 34 が初産であったほかは、2 産以上の経産牛である。また、表 1 に示すとおり起立不能症は全例が分娩直後から 2 日以内に発症し、そのうち 44 例は治療後 1~3 日目の経過で起立可能となり治癒したが(治癒群)、他の 8 例は 3~8 日の経過で死亡または廃用となった(死廃群)。

血清無機質は Ca (OCPC 法) および iP (モリブデンブルー法) を測定した。また、血清酵素活性値は CPK (ロサルキー変法)、GOT (カルメン変法) および LDH (ロプレスキー・ラデュ変法) について測定し、さらに血清 LDH アイソエンザイムはセルロゲル膜電気泳動法により実施した。

血清と尿中 Mb 濃度の測定は、すでに報告した逆受身赤血球凝集反応法²³⁾を用いて実施した。測定に用いた赤血球はグルタルアルデヒドで固定し、タンニン酸処理した羊赤血球に、アフィニティークロマトグラフィーで

表 1 初診時の臨床所見

項 目	治癒群		死廃群	
	頭数 (%)	頭数 (%)	頭数 (%)	頭数 (%)
食欲不振	23 (52)	4 (50)		
心悸亢進 (>100/分)	9 (21)	1 (13)		
体温 39.2℃ 以上	3 (7)	3 (38)		
体温 38.0℃ 以下	1 (2)	1 (13)		
皮温の低下	16 (36)	3 (38)		
胎盤停滞	5 (11)	1 (13)		
下痢	1 (2)	1 (13)		
難産	1 (2)	1 (13)		
子宮脱	1 (2)	0 (0)		

表 2 供試牛の経過と転帰

症例 No.	分娩から発病までの日数	初診後起立までの日数	転帰
1	1	0	治癒
2	0	0	治癒
3	0	0	治癒
4	1	1	治癒
5	1	2	治癒
6	1	0	治癒
7	0	0	治癒
8	1	(4)	死亡
9	0	0	治癒
10	0	0	治癒
11	2	3	治癒
12	0	2	治癒
13	1	1	治癒
14	0	(6)	廃用
15	1	1	治癒
16	0	0	治癒
17	0	2	治癒
18	0	0	治癒
19	1	(5)	廃用
20	0	1	治癒
21	1	1	治癒
22	1	0	治癒
23	1	1	治癒
24	1	0	治癒
25	0	0	治癒
26	1	0	治癒
27	0	0	治癒
28	1	1	治癒
29	2	(3)	廃用
30	0	(8)	廃用
31	1	1	治癒
32	0	2	治癒
33	1	1	治癒
34	1	(6)	廃用
35	0	3	治癒
36	1	3	治癒
37	0	(8)	廃用
38	0	0	治癒
39	1	0	治癒
40	0	0	治癒
41	0	1	治癒
42	0	0	治癒
43	1	2	治癒
44	1	0	治癒
45	0	2	治癒
46	1	1	治癒
47	0	0	治癒
48	1	0	治癒
49	1	(4)	廃用
50	1	3	治癒
51	2	2	治癒
52	1	0	治癒

注 () は死亡または廃用までの日数を示す

精製した抗ウシ Mb 抗体を感作して作成した。測定は U 型のマイクロプレートを用いたマイクロタイター法によって行い、また、測定用の血清は分離後 -40°C に凍結保存し、尿は採尿後そのまま血清と同様に保存して検査に用いた。

病理学的検査は死産群のうち 6 例 (症例 No. 14, 19, 29, 30, 37, 49) について実施し、とくに骨格筋については、それぞれの症例について 10~14 ケ所の筋肉を採取し、10% ホルマリン液で固定を行い、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施して組織学的検査を行った。

2. 成 績

1) 臨 床 所 見

供試牛 52 例の発症時における臨床所見を表 2 に示した。食欲不振が治癒群で 52%、死産群で 50% の例に見られ、心悸亢進 ($>100/\text{分}$) は治癒群で 21%、死産群で 13% に認められた。また、 39.2°C 以上の発熱は治癒群で 7%、死産群で 38% の例に見られ、死産群で多い傾向を示したが、 38.0°C 以下の低体温は各々の群に 1 例ずつ認められたのみであり、さらに皮温の低下が治癒群の 36%、死産群の 38% に見られた。そのほか、後産停滞が治癒群で 11%、死産群で 13%、および下痢が各々の群に 1 例ずつ認められた。また、起立不能の発症前には難産が各々の群に 1 例、および子宮脱が治癒群の 1 例に認められた。

2) 血 清 無 機 質 濃 度

供試牛の血清 Ca 値では、 $8\text{ mg}/100\text{ ml}$ 以下^{1,2,4)}が 40 例 (77%) に認められ、そのうち治癒群は 36 例 (82%)、

死産群は 4 例 (50%) であり、治癒群で多い傾向を示した。また、 $6\text{ mg}/100\text{ ml}$ 以下の著しい低値例が治癒群の 20 例 (46%)、死産群の 3 例 (38%) に認められた。iP 値では $4\text{ mg}/100\text{ ml}$ 以下^{1,2,4)}が治癒群の 37 例 (84%) および死産率の 5 例 (63%) に認められ、Ca 値と同様に治癒群で多い傾向を示した。

3) 発 症 時 の 血 清 と 尿 中 Mb 濃 度

供試牛 52 例の発症時における血清と尿中 Mb 濃度の分布を図 1 に示した。血清 Mb 濃度は $320\sim 20,480\text{ ng}/\text{ml}$ と全例が正常値 ($100\text{ ng}/\text{ml}$ 以下)^{2,3)}をはるかに上回る増加を示し、とくに $1,000\text{ ng}/\text{ml}$ 以上の高値が 40 例 (76.9%) の多数に認められた。いっぽう、尿中 Mb 濃度では $4\sim 81,920\text{ ng}/\text{ml}$ の範囲を示したが、 $20\text{ ng}/\text{ml}$ 以下が 10 例 (19.2%) に見られるなど、血清 Mb 濃度の増加に一致した変動は認められなかった。

治癒群と死産群における血清と尿中 Mb 濃度について比較検討したところ (図 2)、血清 Mb 濃度では、とくに $1,000\text{ ng}/\text{ml}$ 以上の高値が治癒群の 75.0% および死産群の 87.5% の例に見られ、死産群で多い傾向を示した。また、尿中 Mb 濃度においても $1,000\text{ ng}/\text{ml}$ 以上の高値例は死産群では 62.5%、治癒群では 20.5% に認められ、死産群が有意 ($P<0.05$) な高値を示した。

つぎに血清 Ca 値の群別による Mb 濃度の分布につい

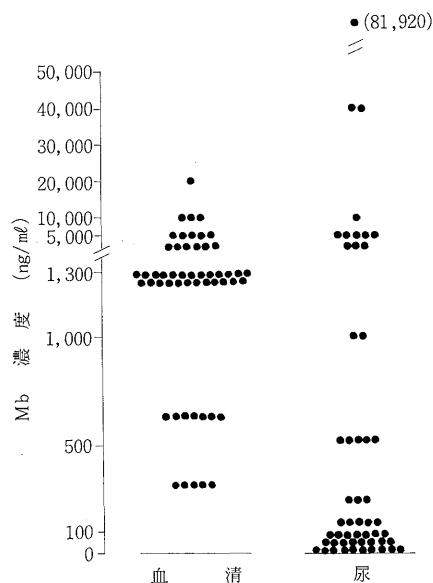


図 1 供試牛 52 例の発症時における血清と尿中 Mb 濃度の分布

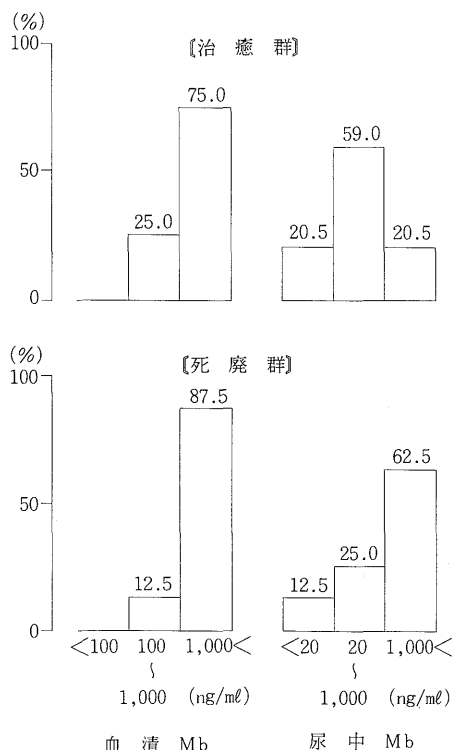


図 2 発症時における治癒群と死産群の血清および尿中 Mb 濃度の分布

て検討した成績を図3に示した。血清 Mb 濃度は 1,000 ng/ml 以上の高値が血清 Ca 値 6 mg/100 ml 以下の群では 82.6%, Ca 値 6~8 mg/100 ml の群では 70.6% および Ca 値 8 mg/100 ml 以上の群では 75.0% の例に認められ, Ca 値 6 mg/100 ml 以下群で多い傾向を示した。また, 尿中 Mb 濃度においても, とくに 1,000 ng/ml 以上の高値例は Ca 値 6 mg/100 ml 以下群が他の群より多数を占めていた。

4) 発症時の血清酵素活性値

供試牛 52 例の発症時における血清酵素活性値のうち異常上昇例では, CPK は 100 国際単位 (以下 IU と略す) 以上の上昇²⁵⁾ が 37 例 (71.1%) に見られ, また 300 IU 以上の高活性値が治癒群の 13 例 (29.5%), 死産群

の 5 例 (62.5%) に見られ, 死産群で多い傾向を示した。LDH アイソエンザイムのうち LDH₅ では, 200 Wróblewski 単位 (以下 WU と略す) 以上の上昇¹⁰⁾ が 30 例 (57.7%) に見られ, かつ 1,000 WU 以上の高活性値は治癒群の 2 例と死産群の 1 例に認められた。これに対して, GOT では 200 Karmen 単位 (以下 KU と略す) 以上の上昇⁹⁾ を示したのは治癒群の 1 例と死産群の 2 例のみであった。

5) 発病経過に伴う血清と尿中 Mb 濃度の変動

治癒群のうち 5 例 (症例 No. 16, 18, 27, 51, 52) について発症時から起立後 4 日目までの血清 Mb 濃度の変動について検索した (図 4)。5 例の発症時の血清 Mb 濃度は 1,280~10,240 ng/ml と高値を示し, そのうち Ca 製剤投与後 1 時間以内に起立可能となった 3 例 (症例 No. 16, 18, 52) の血清 Mb 濃度は, 起立後急速に減少して 2~3 日後には 100 ng/ml 以下となった。また, 症

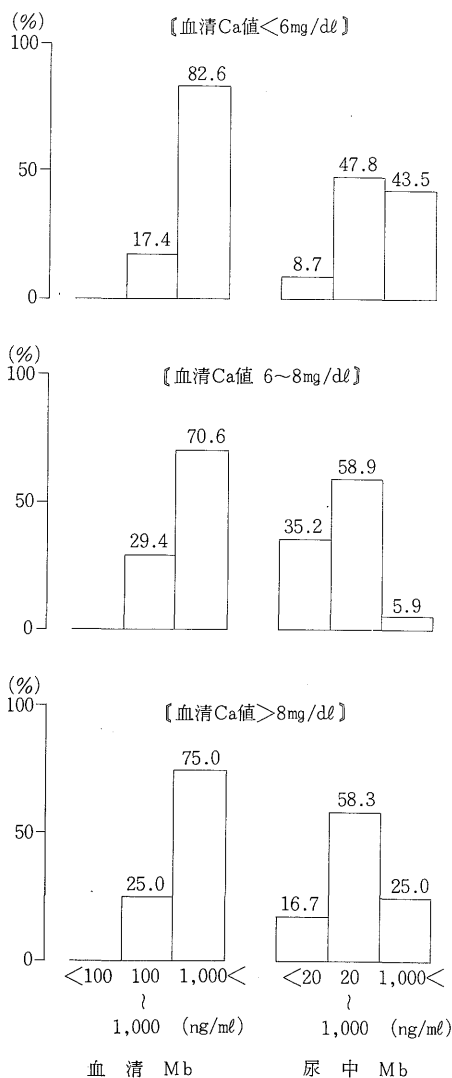


図3 血清 Ca 値の違いによる血清と尿中 Mb 濃度の分布

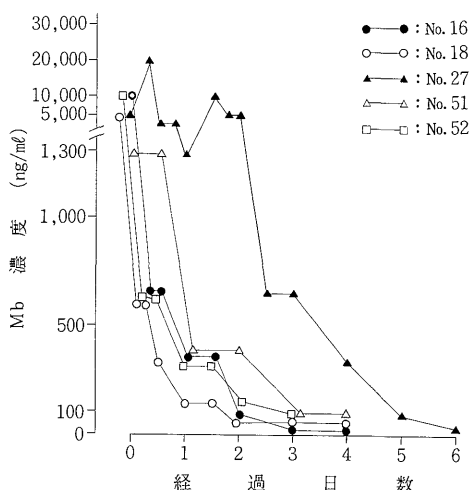


図4 治癒例 5 例における血清 Mb 濃度の変動

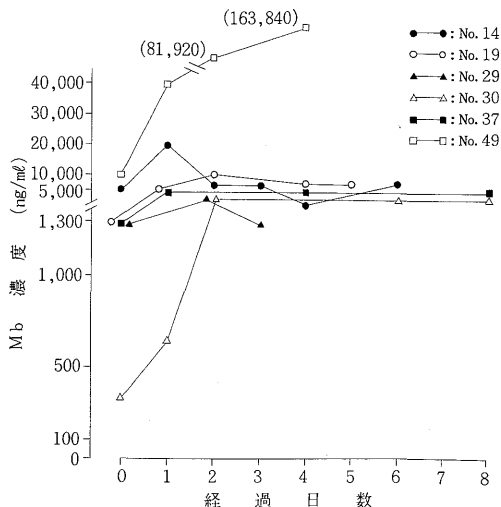


図5 廃用例 6 例における血清 Mb 濃度の変動

例 No. 51 では治療後6時間目、症例 No. 27 では2日後に起立したため、起立不能時の血清 Mb 濃度はいずれも起立時まで高値が持続し、起立後は他の3例と同様の傾向で減少した。

死産群のうち経時的な観察が可能であった6例(症例 No. 14, 19, 29, 30, 37, 49)について、発症時から廃用時までの血清 Mb 濃度の変化を検討した(図5)。

6例の発症時における血清 Mb 濃度では、症例 No. 30 が軽度な増加(320 ng/ml)を示したほかは、他の5例ではいずれも1,280~10,240 ng/ml と高値を示した。経過に伴う血清 Mb 濃度の変動では、症例 No. 49 が発症後さらに増加して、4日目の廃用時には163,840 ng/ml と著明に増加し、他の5例においても1,280~204,800 ng/ml の高値が廃用時まで持続した。

しかし、尿中 Mb 濃度では血清 Mb 濃度に見られた一定の変動パターンは認められなく、むしろ不規則な変動傾向を示した。また、赤褐色の着色尿は症例 No. 49 の2日目に観察されたのみであった。

6) 発病経過に伴う血清酵素活性値の変動

死産群のうち6例(症例 No. 14, 19, 29, 30, 37, 49)におけるCPKの経時変化を図6に示す。発症時には血清 Mb 濃度はいずれも高値を示したのに対し、CPKは2例(症例 No. 30, 37)が正常値または軽度な上昇を示し、その後は血清 Mb 濃度の増加傾向より遅れて1~2日目に最大値となり、さらに廃用時まで高活性値(2,014~28,800 IU)が持続した。またLDH₅(図7)においても6例中2例が200WU以下を示し、その後は1~2日目に最高値(926~37,000 WU)を示し、かつ廃用時まで高活性値が持続した。いっぽう、GOTでは(図8)発症時に6例中5例が200KU以下を示し、活

性値の上昇パターンもCPKやLDH₅に比較して著しく緩慢であった。

治療群5例(症例 No. 16, 18, 27, 51, 52)における血清酵素活性値の変化では、症例 No. 27 のCPKが2.5日目(2,510 IU)、LDH₅が2.5日目(1,953 WU)、GOTが3日目(440 KU)に最大となって、以後徐々に減少したが、他の4例では明瞭な変動傾向を示さなかった。

7) 病理学的所見

死産群6例の剖検所見では、全例においてとくに後脛の骨格筋に広範囲あるいは筋線維に沿った灰白色または帯黄白色の退色性変化が認められた。また、症例 No. 19 では左右脱関節の脱臼、症例 No. 29 では左右後肢にお

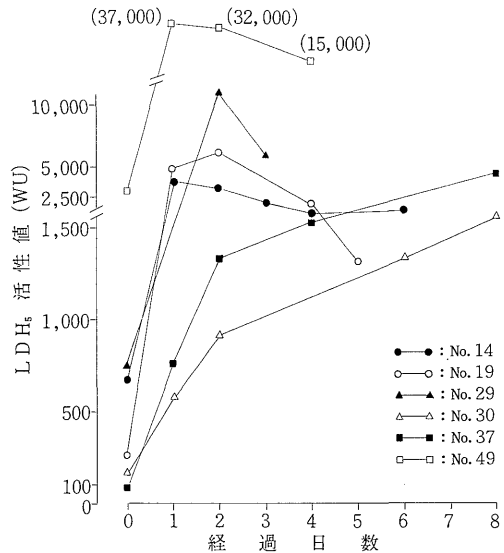


図7 廃用例6例における血清LDH₅活性値の変動

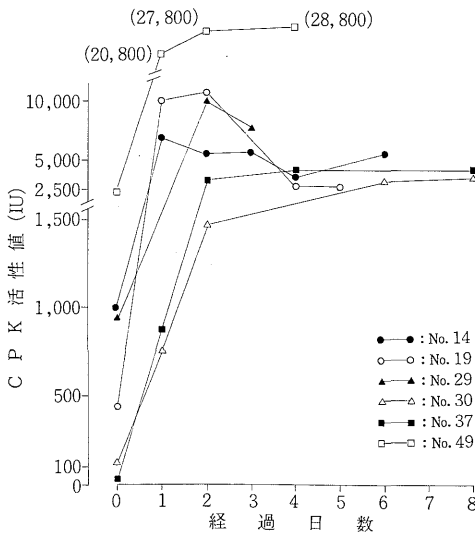


図6 廃用例6例における血清CPK活性値の変動

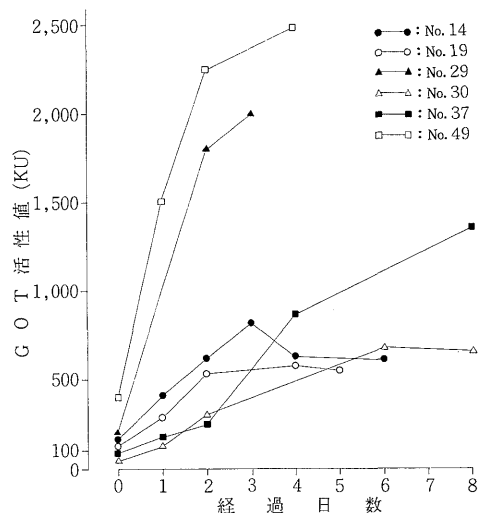


図8 廃用例6例における血清GOT活性値の変動



写真1 症例 No. 30 の内転筋：筋線維の断裂，膨化，塊状化などの変性像を示す(HE染色 ×200)

表3 廃用例6例の骨格筋の各部位における変性変化の分布

骨格筋	部位	症例 No.					
		14	19	29	30	37	49
半腱様筋	右	—	—	+	—	—	+
	左	—	+	+	++	+	+++
半膜様筋	右	—	+	+	+	+	+
	左	+	—	—	—	—	+++
大腿二頭筋	右	—	+	—	—	++	+++
	左	—	—	—	—	+++	++
大腿四頭筋	右	—	+	—	++	++	+
	左	+++	++	+	+	+++	+
内転筋	右	+	+	—	+	+	+
	左	+	++	—	+++	+	—
胸最長筋	右	+	—	+	+	+	—
	左	+	++	+	+	+	+
僧帽筋	右	—	—	+	—	—	—
	左	—	—	—	—	—	—
棘上筋	右	++	—	—	—	—	+++
	左	—	+	—	+	+	—

注) —：変性なし +：軽度変性 ++：中等度変性 +++：高度変性

ける広範囲な水腫性変化，症例 No. 49 では左腓腹筋断裂と広範囲な内出血が認められた。

病理組織学的変化では，筋線維の断裂，膨化，塊状化あるいは線維芽細胞の増殖などの比較的新鮮な変性像が認められた(写真1)。また，6例の各部位における骨格筋線維の変性像の分布では(表3)，いずれの例においても軽度ないし中等度あるいは重度な筋線維の変性変化が認められ，これらは後軀の骨格筋のほか，胸最長筋，棘上筋，僧帽筋においても認められた。

3. 考 察

乳牛の産後起立不能症についての諸報告では，血清 Ca の低下が主な発病原因とするものが多いが^{1,4,9,11,14,24,26)}，今回の供試牛 52 例においても血清 Ca 値が 8 mg/100

ml 以下の低値を示したものが 77% にも及んでおり，これまでの報告とほぼ一致した。また，低 Ca 血症性の産後起立不能症例においても，発病経過に伴って血清 GOT や LDH 活性値の上昇を認め^{4,9,10,16,26)}，とくに治療効果がなかった廃用例では，これらの血清酵素が著明に上昇するとされ^{10,16,29)}，今回の供試牛の死産群においても同様の傾向が認められた。しかし，CPK, GOT, LDH などの逸脱性血清酵素は，いずれも臓器特異性に欠ける憾があるため^{5,10)}，これをもって骨格筋障害の早期かつ確実な診断の指標とするには問題点が多い。

そこで著者らは，免疫学的方法による Mb の特異的検出法を考案し，とくに逆受身赤血球凝集反応法を用いたウシの筋疾患の早期診断について検討を行ってきた²³⁾。今回はこの方法を用いて乳牛の産後起立不能症例の血清と尿中 Mb 濃度の動態について検討を行った。その結果，発症時の血清 Mb 濃度では全例が 320 ng/ml 以上の高値を示し，発症例ではこの時期にすでに骨格筋障害が発現していることが示唆された。これに対して血清酵素活性値では CPK は 71.1%，LDH₅ は 57.7% および GOT では 5.8% の症例が活性値の上昇を示したにとどまり，発症時では正常値を示す例が比較的多く，とくに GOT にその傾向が明瞭であった。また，発症時における死産群の血清と尿中 Mb 濃度では，治療群に比して高値を示す例が多数に認められたので，死産群では骨格筋障害が発病の早期から，より強く発現しているものと考えられた。

つぎに，血清 Ca 値との関連について検討したところ，Ca 値が 6 mg/100 ml 以下群の血清と尿中 Mb 濃度は，Ca 値 6~8 mg/100 ml および 8 mg/100 ml 以上群に比べて明らかな高値を示したことから，血清 Ca 値の著しく低下した例では血清と尿中 Mb 濃度もさらに増加することが明らかとなった。このことは低 Ca 血症が発病原因と考えられている乳熱型起立不能症¹⁸⁾においても，起立不能に伴う血行不全や圧迫によって継発性骨格筋障害が早期から起こることを示唆する所見と考えられる。

虚血による組織障害では，筋線維内物質が血中に逸脱してくるまでには数時間必要であるとされるが，分子量の小さい Mb は 1~3 時間と短時間で血中に出現する²⁷⁾。とくにヒトの心筋梗塞においては発作直後から血清 Mb 濃度が上昇しはじめ，治療により 3~4 日後の短期間内に正常値に復帰することから^{17,27)}，血清 Mb 濃度の測定は早期診断ばかりでなく，的確な病状の把握あるいは再発の診断にも有効であるとされている。今回の産後起立不能症例の治療例においても，血清 Mb 濃度は発症時から起立時まで高値が持続し，起立後は急速に減少して 2~3 日後には正常値となり，ヒト Mb と同様の減少傾向を示した。このことから，血清 Mb 濃度が高値を持続する場合は骨格筋障害が継続して進行中と考えるべきであ

り、治癒例では起立に伴って障害の進行が停止したのに対して、廃用例では起立不能により廃用時まで障害が続行したため、高値が持続したものと判断された。

これに対して、GOT や CPK が血中に逸脱してくるには3~6時間、さらにLDHは6~9時間で、Mbと比較するとやや遅れるとされている²⁷⁾。しかも、酵素ではその70%は局所で不活化され、残りの1/3がリンパを介して、2/3が直接血中に流出するとする報告¹⁵⁾も見られることから、これらの逸脱性血清酵素の測定によって骨格筋障害の的確な病態を把握するには難点が多いと考えられる。本研究の成績においても廃用例における血清酵素活性値の変動では経過とともにいずれも上昇を示したが、CPKとLDH₅では最大となるのに1~2日が必要であり、かつ発症時では6例中2例がほぼ正常範囲内を示した。また、GOTでは上昇の傾向がさらに緩慢であったことに加え、起立例での変動もごく軽度であり、血清Mb濃度に見られたような発病初期からの明瞭な上昇パターンは血清酵素活性値には認められなかった。ウシの筋肉疾患の診断には、これまでCPKやLDH₅活性値の測定が最も有効な検査法であると報告されているが^{7,10)}、今回の成績から産後起立不能症における骨格筋障害の早期診断には、血清Mbの方がはるかに優れた検査法であることが判明した。

いっぽう、今回の成績では血清Mb濃度が発病経過に伴う一定の変動パターンを示したにもかかわらず、尿中Mb濃度は必ずしもこれに一致した変動傾向を示さなかった。このことは、今回の尿中Mb濃度の測定が1回尿による検査であったことに加え、Mbが尿管で再吸収や異化作用を受けること¹²⁾や血中では一部がMb結合蛋白と結合するため¹³⁾、血清Mb濃度と同様の変動を示さなかったものと考えられる。そのため、尿中Mb濃度の測定法を骨格筋障害の診断に応用するには、今後上記の問題点について、さらに詳細な検討が必要であると考えられる。

稿を終えるにあたり、研究材料の採取に特段のご協力をいただいた北海道帯広市農業共済組合ならびに同芽室町農業共済組合の獣医師各位に感謝申し上げます。

引用文献

1) 赤島 章, 友成 功, 石田健治: 北獣会誌, 21, 88~94 (1977).
2) ANDERSON, P. H., BERRETT, S. and PATTERSON,

D. S. P.: *J. Comp. Path.*, 86, 531~538 (1976).
3) 荒川英子: 家畜診療, 240, 47~53 (1983).
4) BJORSELL, K. A., HOLTENIUS, P. and JACOBSON, P. O.: *Acta. Vet. Scand.*, 10, 36~43 (1969).
5) BOYD, J. W.: *Res. Vet. Sci.*, 3, 256~268 (1962).
6) CURTIS, R. A., COTE, J. F. and WILLOUGHBY, R. A.: *Mod. Vet. Pract.*, 51, 25~28 (1970).
7) HOFFMANN, W. E. and DORNER, J. L.: *J. Amer. Anim. Hosp. Ass.*, 11, 451~452 (1975).
8) 一条 茂, 長谷川光弘, 金 徳煥, ほか: 日獣会誌, 34, 573~579 (1981).
9) JONSSON, G. and PEHRSON, B.: *Zbl. Vet. Med.*, 16A, 757~784 (1969).
10) 木俣俊治: 帯広畜産大学大学院獣医学専攻修士論文 (1982).
11) KOWALCZYK, D. F. and MAYER, G. P.: *Am. J. Vet. Res.*, 33, 751~757 (1972).
12) 古山 隆, 蔀 幸三, 齊藤 寛, ほか: 代謝, 17, 1815~1822 (1980).
13) LATHAM, W.: *J. Exp. Med.*, 111, 65×75 (1960).
14) LITLEDIKE, E. T., WHIPP, S. C. and SCHROEDER, L.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 155, 1955~1962 (1969).
15) MALMBERG, P.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 30, 153~161 (1972).
16) 松崎 茂, 薩田清光, 加納公雄, ほか: 北獣会誌, 28, 26~29 (1984).
17) MIYOSHI, K., SAITO, S., KAWAI, H., et al.: *J. Lab. Clin. Med.*, 92, 341~352 (1978).
18) 本好茂一: 日獣会誌, 35, 497~503 (1982).
19) MULLEN, P. A.: *Vet. Rec.*, 97, 87~92 (1975).
20) 大和田清司, 小俣久夫, 板倉貴紀, ほか: 家畜診療, 247, 21~25 (1984).
21) OSAME, S. and ICHIJO, S.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 48, 441~444 (1986).
22) OSAME, S. and ICHIJO, S.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 48, 829~832 (1986).
23) OSAME, S. and ICHIJO, S.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 49, 995~1001 (1987).
24) 十勝青年獣医師集団会, 帯広畜産大学家畜内科学教室: 北獣会誌, 17, 108~116 (1973).
25) VAN VLEET, J. F., CRAWLEY, R. R. and AMSTRUTZ, H. E.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 171, 443~445 (1977).
26) 矢野安正, 浜名克己, 黒田治門, ほか: 日獣会誌, 38, 356~361 (1985).
27) 矢崎義雄, 永井良三: 呼吸と循環, 28, 1348~1357 (1980).