

牛における血漿リン脂質とその分画および血漿リン脂質/総コレステロール比の変動

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
巻/号	451
掲載ページ	p. 13-18
発行年月	1992年1月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



牛における血漿リン脂質とその分画および血漿リン
脂質／総コレステロール比の変動

野呂明弘¹⁾ 山田 勤¹⁾ 糸井 浩²⁾

小見邦雄¹⁾ 小材幸雄¹⁾ 宮前千史¹⁾

1) 群馬県家畜衛生研究所 (勢多郡富士見村小暮 2416, 〒371-1)

2) 群馬県中部家畜保健衛生所 (前橋市上長磯町 315, 〒379-21)

(平成 2 年 7 月 6 日受付・平成 3 年 9 月 20 日受理)

Total Contents and Compositions of Plasma Phospholipids and Phospholipid/Cholesterol
Ratio in Cows around Parturition, with Reference to Liver Dysfunction

AKIHIRO NORO*, TUTOMU YAMADA, YUTAKA ITOI, KUNIO OMI, YUKIO OZAI and YUKIFUMI
MIYAMAE (* Institute of Animal Health, Gunma Prefecture, Fujimimura, Gumma 371-01)

SUMMARY

Physiological and pathological variations of plasma phospholipids and total cholesterol were assessed in cattle under various physiological conditions and with liver dysfunction. The plasma concentration of phospholipids tended to increase with an increase in crude lipid content/cattle of feed, but the plasma phospholipids/total cholesterol ratio (PL/T-cho ratio) was almost stable. The plasma phospholipid was steadily reduced in concentration by and soon after parturition. The plasma phosphatidylcholine/sphingomyelin ratio (PC/SM ratio) was decreased around parturition but was increased again with an increase in plasma phospholipid concentration after parturition. The PL/T-cho ratio showed a peak around parturition, with a subsequent decrease following. The change in the PL/T-cho ratio showed a similar pattern to that in serum total bile acid concentration. A follow-up observation in diseased cattle (No. 1) revealed a reduction in the plasma PL/T-cho ratio at the time of the onset of liver disease and the following increase lasted until remission of the clinical symptom. In idiopathic cardiomyopathy, the plasma PL/T-cho ratio was reduced at 6-3 weeks before the onset. The PL/T-cho ratio tended to increase in milking cattle having liver damage, but the plasma PC/SM ratio did not show any significant variation compared with the control cattle. Since the plasma PC/SM ratio showed large physiological variations, the usage for clinical diagnosis is not recommended. On the other hand, PL/T-cho in plasma may be a useful indicator for prognosis, because it varied with the pathological states.

—Key Words : cows, plasma phospholipid/total cholesterol ratio, plasma phospholipid composition, serum total bile acid.

.....J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 45, 13~18 (1992)

要 約

血漿リン脂質 (PL) と総コレステロール (T-cho) の生理的ならびに病態生理的変動を種々の生理状態の牛と肝臓機能障害牛を用いて調査した。その結果、PL 濃度、血漿リン脂質分画比 (PC/SM) 比は飼料中粗脂肪給与量の増加に伴い増加傾向がみられたが、PL/T-cho 比は大きな変動はなかった。また、PL 濃度、PC/SM 比は分娩直後に減少したが、分娩後の PL 濃度の増加に伴い PC/SM 比も増加した。PL/T-cho 比は分娩前後に増加し、その変動は血清総胆汁酸濃度と同様な傾向を示した。肝臓障害牛では発症時に PL-cho 比は減少し、発症以後は臨床症状が回復するまで高値が継続した。また、特発性心筋症例の PL/T-cho 比は発症 6~3 週前に減少が認められた。さらに、肝臓障害が認められた搾乳牛群 (20 頭) の PL/T-cho 比は対照牛群 (10 頭) に比較して高値を示したが、PC/SM 比には大きな差はみられなかった。

これらのことはPC/SM比は牛では生理的変動が大きく臨床的に応用することが困難であるが、PL/T-cho比は病態により変動するため予後判定の指標として有用と考えられる。

—キーワード：牛，血漿リン脂質/総コレステロール比，血漿リン脂質分画，血清総胆汁酸。

日獣会誌 45 13~18 (1992)

血漿リン脂質はコレステロールと同様に生体内脂質の主要構成成分であり，その生理作用にはレシチンコレステロールアシル転移酵素活性の基質であることに加え，赤血球へのリン脂質の供給という重要な役割がある²²⁾。そのため，血漿リン脂質の増減は赤血球における脂質異常や形態および機能の異常を誘起すると考えられている²²⁾。しかし，獣医学領域での血漿リン脂質の臨床的評価は必ずしも高いとはいえず，その測定頻度もコレステロールに比べて明らかに低い^{13, 14, 20)}のが現状である。

いっぽう，人では分画レベルでの検討も広く実施されており，血漿中リン脂質の70~80%がレシチンと称されるホスファチジルコリン(PC)が占めている¹⁵⁾。その他はリゾホスファチジルコリン(LPC)とスフィンゴミエリン(SM)が主要なリン脂質分画と報告¹⁵⁾されており，これら各分画量の変動と疾病との関連性もかなり良く知られているが，牛においてはその分画比についてほとんど報告されていない。

そこで牛における血漿リン脂質とその分画の分析を実施し，搾乳牛の飼養条件に伴う血中濃度の変化や分娩に伴う変動を観察するとともに，血漿リン脂質に異常をきたす主要疾患である肝臓障害の病期，病態におけるリン脂質の変動およびその臨床的意義に関する検討を行った。

材料および方法

材料

供試牛としては群馬県下7戸の農家で飼養されている臨床健康と思われる泌乳中期のホルスタイン種搾乳牛70頭を用いた。分娩前後の経時的変動の観察には1農家で飼養されている2~3産目の正常分娩した乳用牛8頭を選定した。なお，採血は分娩7週前から分娩7週後まで計11回実施した。

疾患牛のうち血液生化学的所見および臨床所見により肝臓障害を起こしていると診断された乳用育成牛2頭は県内2放牧場における症例であり，発症時以前の材料は放牧場で行われる定期衛生検査時の保存血清により行った。なお，症例1は臨床化学検査所見により肝臓障害牛と診断¹²⁾され，症例2は発症直後に死亡したため解剖後，病理組織学検査所見により心筋の繊維化を主な特徴とする原因不明の心筋症(特発性心筋症)と診断され，その他の病変としては肝臓壊死と腎臓，肺および消化管の水腫が顕著に認められた。また，血液化学検査所見により肝臓障害を起こしていると診断された搾乳牛20頭は分娩後1カ月以上経過した症例であり，対照は今回搾乳牛の経時的調査に用いた健康牛8頭の分娩6, 7週後の成

績とした。

方法

粗脂肪の給与量は7戸の対象農家から給与飼料の聞き取り調査を行い日本飼養標準¹¹⁾に基づいた飼料計算を実施し，1頭当りに給与している濃厚飼料と粗飼料の粗脂肪含量を併せた数値から算出した。

血漿リン脂質，総コレステロールおよび血清総胆汁酸の測定はそれぞれリン脂質Bテストワコー(酸素法)，コレステロールCテストワコー(酸素法)および胆汁酸テストワコー(酵素法)を用いた。血漿リン脂質分画の分析は血漿中脂質をFolch液³⁾で抽出後，高速液体クロマトグラフ法²⁾によりコリン含有リン脂質をPC，LPCおよびSMの3分画に分離後，組成比を算出した。また，肝臓障害牛において測定した血清酵素活性値はグルタミンオキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)はト

表1 飼養条件による血漿リン脂質濃度，PL/T-cho比およびPC/SM比

農家 No.	給与粗脂肪 (Kg)	血漿リン脂質 (mg/100ml)	血漿 PL/T-cho 比	血漿 PC/SM 比
1(n=10)	0.25	150.7±40.4*	1.15±0.14	14.4±3.9
2(n=10)	0.28	174.9±39.5	1.21±0.12	13.6±5.8
3(n=10)	0.58	160.8±38.4	1.01±0.11	16.8±4.1
4(n=10)	0.59	199.7±42.5	1.20±0.13	15.5±5.0
5(n=10)	1.11	239.1±40.8	1.04±0.11	20.9±5.2
6(n=10)	1.13	227.2±39.9	1.10±0.25	22.1±4.0
7(n=10)	1.22	240.9±38.5	1.22±0.16	19.7±6.1

*: 平均値±標準偏差

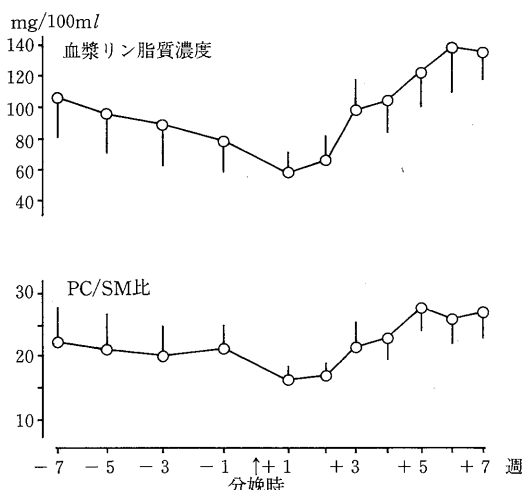


図1 分娩に伴う血漿リン脂質濃度，PC/SM比の推移

ランスアミナーゼCⅡテストワコー (POP-TOOS 法), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) は γ -GTPC テストワコー (γ -グルタミル-P-N-エチル-N-ヒドロキシエチルアミノアニリド基質法) による。

成 績

飼養条件による血漿リン脂質, 総コレステロール濃度および PC/SM 比の変動

野外で一般に飼養されている泌乳中期の搾乳牛を用い, 給与飼料中の粗脂肪含量の差が血漿リン脂質, 総コレステロール濃度および PC/SM 比に及ぼす影響を調査し, 表 1 に示した。その結果, 7 戸の対象農家においては 1 頭当たりの粗脂肪給与量は 0.25~1.22Kg の範囲であった。粗脂肪給与量が 0.25Kg の牛群では血漿リン脂質濃度は平均 150.7 ± 39.4mg/100ml, PC/SM 比 14.4 ± 3.9 であったが, 1.22Kg の牛群では血漿リン脂質濃度は平均 240.9 ± 38.5mg/100ml, PC/SM 比 19.7 ± 6.1 であり, 調査対象農家の 1 頭当たりの粗脂肪給与量の増加に伴い血漿リン脂質, PC/SM 比はともに増加する傾向が認められた。しかし, 血漿リン脂質/総コレステロール比 (血漿 PL/T-cho 比) は粗脂肪給与量による大

きな差はみられず, いずれの給与量でもほぼ一定した比が得られた。

分娩に伴う血漿 PL/T-cho 比, 血漿リン脂質分画および血清総胆汁酸濃度の推移

図 1 に血漿リン脂質濃度とリン脂質分画比を示した。血漿リン脂質濃度は分娩 7 週前に平均 109.6 ± 39.6mg/100ml であったが, 分娩に伴い減少する傾向がみられ, 分娩直後に平均 60.2 ± 21.5mg/100ml と最低値を示した。その後血漿リン脂質濃度は漸増し, 分娩 7 週後には平均 138.4 ± 42.0mg/100ml まで増加した。また, 血漿リン脂質分画比では LPC は観察期間中にほとんど検出されなかった。血漿 PC/SM 比は分娩 7 週前に平均 21.2 ± 9.5 であったが, 分娩直後には平均 16.1 ± 4.4 と減少し, 分娩後の血漿リン脂質濃度の増加に伴い増加する傾向が示された。

図 2 に血漿 PL/T-cho 比と血清総胆汁酸濃度の推移を示した。血漿 PL/T-cho 比は分娩 7 週前に平均 1.18 ± 0.20 であったが, 分娩前後には増加する傾向がみられ, 分娩直後は平均 1.39 ± 0.21 の値が示された。その後, 血漿 PL/T-cho 比は減少する傾向が認められ, 分娩 3 週後には平均 1.12 ± 0.15 とほぼ分娩前の値まで減少した。血清総胆汁酸濃度は血漿 PL/T-cho 比とほぼ同様な変動がみられ, 分娩前後に増加し, 以後漸次減少した。

疾患牛における血漿 PL/T-cho 比, リン脂質分画および血清総胆汁酸濃度の経時的変動

症例 1, 2 の臨床所見ならびに主な生化学所見について表 2 に示した。

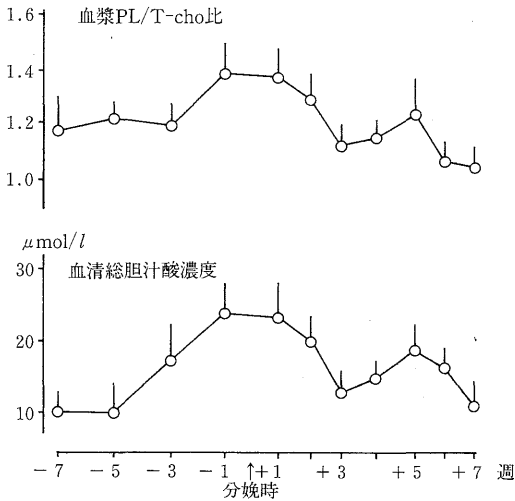


図 2 分娩に伴う血漿 PL/T-cho 比, 総胆汁酸濃度の推移

表 2 肝障害育成牛における発症時の臨床症状, 血清酵素活性値

	症例1	症例2
臨床症状	可視粘膜黄疸 食欲廃絶 元氣消失	起立困難 食欲減退 元氣消失
GOT (K. U.)	430.5	792.9
γ -GTP (IU/L)	480.1	251.0
診 断	肝臓障害	肝臓壊死を伴った 特発性心筋症

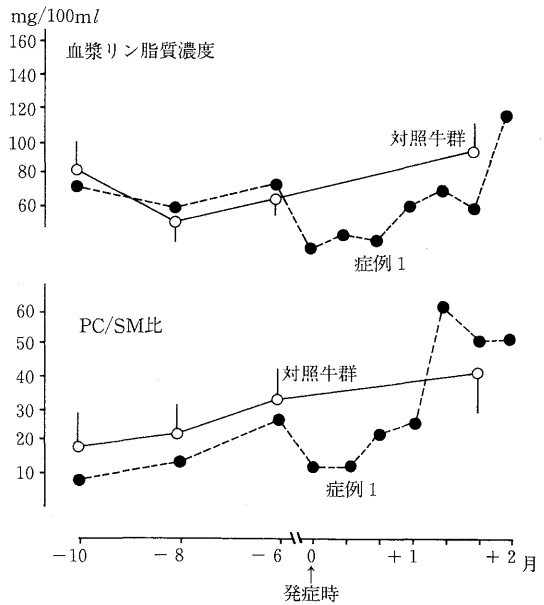


図 3 血漿リン脂質濃度, PC/SM 比の変動

症例1の成績は図3, 4に示し, 症例牛と同様に飼養されていた健康牛10頭(対照牛群)の成績と比較した. 血漿リン脂質濃度は対照牛群に比較して肝臓障害が認められた時点(発症時)から減少が認められ, 37.9mg/100mlと低値を示したが, 発症2カ月後には117.9mg/100mlまで増加した. 血漿PC/SM比は血漿リン脂質濃度が減少した発症時から発症直後にかけて対照牛群に比較して低値がみられたが, 血漿リン脂質濃度の増加に伴い漸増した. 血漿PL/T-cho比は発症時以前は対照牛

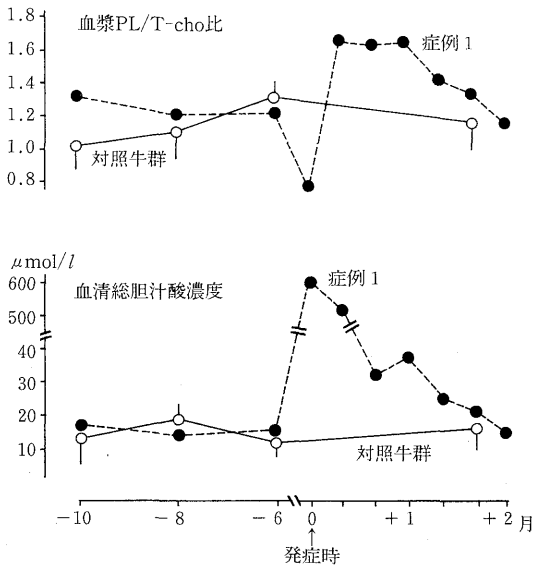


図4 血漿PL/T-cho比, 総胆汁酸濃度の変動

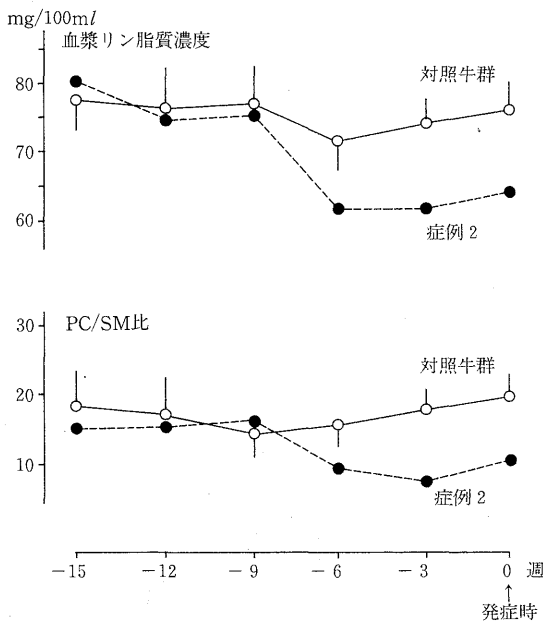


図5 血漿リン脂質濃度, PC/SM比の変動

群と大きな差はみられなかったが, 発症時は0.79と一過性の減少がみられ, 発症直後は1.68と著しい増加が認められた. また, その高値は発症1カ月後まで継続し, 臨床症状が回復した発症2カ月後には1.19まで減少した. 血清総胆汁酸濃度は発症時以前は対照牛群と大きな差は認められなかったが, 発症時に601.5 $\mu\text{mol/l}$ と著明な増加がみられ, 以後漸次減少した.

図5, 6に症例2の成績を示し, 症例牛と同様に飼養されていた健康牛群10頭(対照牛群)と比較した. 症例2の血漿リン脂質濃度は対照牛群に比較して発症6週間前から発症時にかけて著しい低値が認められ, これらの時期に血漿PC/SM比の低値がみられた. 血漿PL/T-cho比は血漿リン脂質濃度の減少がみられた発症6週間前から3週間前に0.71から0.62と著しい低値が認められたが, 発症時には1.61と対照牛群に比較して高値を示した. 血清総胆汁酸濃度は発症時に498.6 $\mu\text{mol/l}$ と著しい増加が認められたが, 発症時以外は対照牛群と

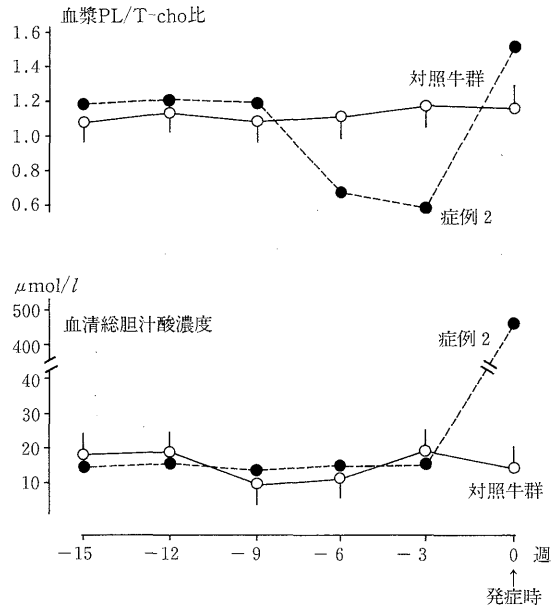


図6 血漿PL/T-cho比, 総胆汁酸濃度の変動

表3 肝障害搾乳牛の血漿リン脂質濃度, PL/T-cho比およびPC/SM比

	肝臓障害牛群 (n=20)	対照牛群 (n=16)
血漿リン脂質濃度 (mg/100ml)	158.9 \pm 120.6*	130.5 \pm 32.5
血漿PL/T-cho比	1.51 \pm 0.30	1.02 \pm 0.15
血漿PC/SM比	21.4 \pm 10.2	26.1 \pm 6.8
血清総胆汁酸濃度 ($\mu\text{mol/l}$)	43.0 \pm 21.0	12.1 \pm 4.9
血清GOT活性値 (K. U.)	71.6 \pm 6.7	58.9 \pm 5.1
血清 γ -GTP活性値 (IU/l)	45.2 \pm 10.3	20.6 \pm 4.9

*: 平均値 \pm 標準偏差

大きな差はみられなかった。

肝臓障害搾乳牛の血漿 PL/T-cho 比, リン脂質分画表 3 に血液化学的検査により肝臓障害牛と診断された搾乳牛群の成績を示し, 対照牛群と比較した。その結果, 肝障害牛群は血清総胆汁酸濃度と血清 GOT, γ -GTP 活性値はともに対照牛群に比較して高値を示した。血漿 PL/T-cho 比は肝臓障害牛群は平均 1.51 ± 0.30 , 対照牛群 1.02 ± 0.15 であり, 肝障害牛群は対照牛群に比較して高値を示す傾向が認められた。血漿 PC/SM 比は肝障害牛群と対照牛群との間に大きな差はみられなかった。

考 察

血漿リン脂質の変動は肝臓での生合成, 分解および胆汁中への排泄異常に強く影響されるといわれている¹⁶⁾。一般に牛における血漿脂質は給与飼料の脂質濃度の影響を受け, 血漿リン脂質濃度は総コレステロール濃度とほぼ同様に増減する¹⁰⁾。今回の成績においても過去の報告¹⁰⁾と同様に飼養条件の異なる牛群では血漿総コレステロール, リン脂質濃度とも大きな変動がみられ, 血漿 PC/SM 比についても同様な傾向であった。しかし, 血漿 PL/T-cho 比はほぼ一定の値を示し, 人と同様に正常例では血漿リン脂質はコレステロールと量的にはほぼ同値を示しているものと考えられる。

また, 臨床的健康な搾乳牛は分娩が近づくに伴い血漿リン脂質, 総コレステロール濃度はともに減少が認められ⁶⁾, 後者の変動の方が大きい血漿 PL/T-cho 比は分娩前後に増加がみられた。この原因は, 妊娠牛では妊娠末期に膨大した子宮により消化管が圧迫されるため, 分娩前から食欲は低下しエネルギー源の摂取不足となり飢餓の亢進した状態となる。ただし, 胎子へのエネルギー供給量増大や初乳中乳脂肪合成のため末梢組織での利用量の増加も同時に起こるため, 人¹⁸⁾や牛¹⁷⁾の絶食時に認められる血漿遊離脂肪酸濃度や血漿脂質濃度の増加とは異なった反応を示したものと推察される。

さらに, この時期に肝細胞障害, 胆汁排泄障害で高値を示すと報告²¹⁾されている血清総胆汁酸濃度の増加が認められた。胆汁酸は肝臓において特異的にコレステロールから生成され, 閉鎖的な腸肝循環を行っている。正常例の場合, 血清総胆汁酸濃度を規定している因子は腸管からの吸収⁷⁾である。しかし, 肝臓の取り込みの低下, 腎臓のクリアランス低下の方がより主役^{1, 9, 19)}を果たすと考えられる場合もあり, 特殊な例⁸⁾を除くと血清総胆汁酸濃度の上昇は肝臓障害にほぼ特異的な現象と報告されている²¹⁾。また, 人の各種肝胆道疾患において血漿 PL/T-cho 比は肝炎の急性期では血漿コレステロール濃度の低下を反映し, 胆汁うっ滞では血漿リン脂質濃度の増加によりいずれも高値を示すと報告されている¹⁶⁾。

これらのことから, 牛の分娩前後における血漿 PL/T-

cho 比の高値はこの時期に採食量の減少と末梢組織での利用量増加に起因した低栄養とそれに伴って起こる肝臓障害によるものと考えられた。

しかし, 疾患牛 2 症例の経時的観察では血漿 PL/T-cho 比は発症時あるいはそれ以前に血漿リン脂質濃度の減少に由来した著しい低値が認められた。その後は, 血漿総コレステロール濃度の減少に由来した高値が示された。血漿リン脂質とコレステロールはその機能, 代謝も異なり, その増減が必ずしも平行するとは限らず, 病態により変化することが報告²²⁾されている。血漿リン脂質濃度の減少する代表的疾患には肝臓障害, 内分泌疾患および栄養不良等の代謝性疾患等が知られているが, 悪性例ではリン脂質分解の促進による著しいリン脂質濃度の減少が報告されている¹⁸⁾。これらのことから血漿 PL/T-cho 比の著しい低値は特定疾病に対する特異性は不明であるが, 生体内代謝異常を推定する一助となることが推察され, 血漿 PL/T-cho 比は同一疾患でも病期, 病態により変動することが示唆された。

血漿リン脂質分画に関しては, 人では血漿リン脂質の 90% はコリンをもつリン脂質 (PC, SM, LPC) が占めている²³⁾が, その組成は肝臓をはじめ諸臓器の状態を必ずしもよく反映してはいない^{5, 23)}とされている。しかし, 胆汁うっ滞症では初期段階から PC のみが増加することから血漿 PC/SM 比が著しく変化することが知られ, PC/SM 比測定をルーチン化することの必要性も強調されている²⁴⁾。

今回, 牛の血漿コリン含有リン脂質分画比を検討した結果, 妊娠末期に向けて血漿リン脂質濃度は減少し血漿 PC/SM 比も分娩直後に減少したが, その後の血漿リン脂質濃度の増加に伴い血漿 PC/SM 比も増加する傾向が認められた。ただし, これら全調査期間をつうじて牛の血漿 PC/SM 比は人での報告 (正常値が 4.0~5.0 の範囲)²³⁾ に比較して高値であった。これは牛では単胃動物に比較してリン脂質を多く含む血漿中の高密度リポ蛋白質 (HDL) 分画の含有割合が高く, さらに HDL 分画中には PC の含有率が高い¹⁸⁾といわれているためであろう。

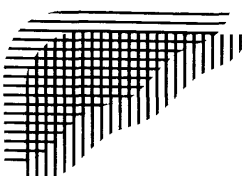
また, 肝臓障害と判断された搾乳牛群では人と同様に血清総胆汁酸濃度の増加する傾向がみられたが, 血漿 PC/SM 比と血清総胆汁酸濃度との関連は認められなかった。このことは血漿 PC/SM 比は正常な搾乳牛での成績から血漿リン脂質濃度と密接な関係があることが判明し, その濃度が変動しやすい牛では人となり肝臓疾患の特異的な指標とはなりにくいことが推測された。

終りに, 病性鑑定材料の採材にご協力をいただいた群馬県浅間家畜育成牧場, 西部家畜保健衛生所の関係各位とご指導をいただいた農林水産省家畜衛生試験場毒性薬理研究室長元井霞子博士に深謝いたします。

引用文献

- 1) AHLBERG J.: *Gastroenterology*, 73, 1377~1381 (1977).
- 2) CHEN S. S. H. and ANNEY KOU: *J. Chromatogr.* 227, 25~31 (1982).
- 3) FOLCH J., ASCOLI I. and LOOS M.: *J. Biol. Chem.*, 191, 833~840 (1951).
- 4) GLASCOCK R. F. and WELCH V. A.: *J. Dairy. Sci.*, 57, 1364~1369 (1974).
- 5) GJONE E. and O. M. ORINING: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 18, 209~212 (1966).
- 6) 木村容子, 小泉俊二, 斉藤友喜, ほか: 日獣会誌, 41, 164~168 (1988).
- 7) LARUSSO N. F.: *Amer. J. Dig. Dis.*, 23, 385 (1978).
- 8) LEWIS B.: *Lancet*, 1, 219 (1969).
- 9) LINDBLAD L.: *J. Gastroenterol.*, 12, 395~399 (1977).
- 10) 内貴正治: 臨床獣医, 1, 17~20 (1983).
- 11) 農林水産省農林水産技術会議事務局編: 日本飼養標準, 乳牛 (1987年版), 中央畜産会, 東京 (1987).
- 12) 野呂明弘, 糸井 浩, 木暮幸博, ほか: 日獣会誌, 43, 181~184 (1990).
- 13) 扇 勉, 前田善夫, 伊東季春, ほか: 日獣会誌, 42, 306~311 (1989).
- 14) 大笹 清, 阿部哲男, 飯嶋良朗, ほか: 日獣会誌, 40, 775~778 (1987).
- 15) 岡部紘明: 臨床検査, 33, 155~163 (1989).
- 16) 岡部和彦, 藤井 守: 日本臨床, 43, 352~355 (1985).
- 17) REID I. M., STARK A. J. and ISENER R. N.: *J. Comp. Path.*, 87, 241~251 (1977).
- 18) 坂岸良克: 病態化学, 138~168, 薬業時報社, 東京 (1978).
- 19) 篠崎堅太郎: 肝臓, 20, 782 (1979).
- 20) 田口 清, 廣田和久, 伊藤純一, ほか: 日獣会誌, 43, 93~97 (1990).
- 21) 田中直見, 大菅俊明, 鳥居正男, ほか: 肝臓, 22, 785~801 (1981).
- 22) 谷口正子, 坂上利夫: 臨床検査, 29, 1291~1297 (1985).
- 23) WEST E. S.: *Textbook of Biochemistry*. 4th ed., 152, Macmillan, New York (1966).
- 24) 山本 章: 臨床化学, 14, 653~656 (1978).

健保適用



慢性肝疾患の

肝機能異常を改善する...

●適応症 「慢性肝疾患における肝機能異常の改善」


●用法・用量 1日1回, 40mlを静脈内に注射する。
年齢, 症状により適宜増減する。

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

包装 20ml 10管・30管, 5ml 5管・50管

→使用上の注意などについては, 添付文書をご参照下さい。


 株式会社 ミノファーゲン製薬本舗 営業本部 〒107 東京都港区赤坂8-10-22 TEL(3402)6201

健保略称
強ミノC