

ホルスタイン種子牛にみられた頸部短縮を伴う脊椎および肋骨奇形の1例

| | |
|-------|---|
| 誌名 | 産業動物臨床医学雑誌 = Japanese journal of large animal clinics |
| ISSN | 1884684X |
| 著者名 | 鈴木, 紗絢 住吉, 俊亮 近藤, 広孝 渋谷, 久 大滝, 忠利 堀北, 哲也 |
| 発行元 | 日本家畜臨床学会 |
| 巻/号 | 11巻5号 |
| 掲載ページ | p. 210-215 |
| 発行年月 | 2020年12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



ホルスタイン種子牛にみられた頸部短縮を伴う脊椎および肋骨奇形の1例

鈴木紗絢¹⁾ 住吉俊亮^{2)†} 近藤広孝³⁾
 渋谷久³⁾ 大滝忠利¹⁾ 堀北哲也¹⁾

- 1) 日本大学生物資源科学部獣医学科 獣医臨床繁殖学
 2) 日本大学生物資源科学部獣医学科 獣医産業動物臨床学
 3) 日本大学生物資源科学部獣医学科 獣医病理学

(2020年7月21日受付・2020年10月7日受理)

要約 先天的に著しい頸部短縮を呈し、日本大学付属動物病院に来院したホルスタイン種子牛について、原因ならびに病態解明を目的とした検査を行った。症例は7日齢のホルスタイン種雌子牛で、一般健康状態は良好、神経症状は認められなかった。一般血液検査および血液生化学検査は概ね正常であった。Computed tomography (CT) 検査で第2頸椎(軸椎)の歯突起分離不全による環椎軸椎癒合、第4頸椎と第5頸椎間の癒合並びに第7頸椎と第1, 2胸椎間の癒合が認められた。胸部では、左側肋骨が13本確認されたのに対し、右側肋骨は12本であった。さらに、胸椎棘突起はしばしば癒合していた。また、第3から第5胸椎部で椎体が腹側へ弯曲していた。腰椎は第1腰椎の左側横突起が欠損しており、第1腰椎と第2腰椎間の癒合が認められた。また、第3腰椎は楔形に変形し、第3腰椎と第4腰椎は癒合して背側に弯曲していた。病理解剖検査では第3および第4頸椎で脊柱管腹側部に内腔への骨性隆起が認められた。脳および脊髄に異常は認められなかった。ウイルス分離、遺伝子型検査はいずれも陰性であった。以上より、本症例は先天性の脊椎および肋骨異常を主とする軸骨格系の奇形と診断したが、その原因は特定できなかった。しかし、棘突起の癒合、椎骨の欠損および癒合といった様々な脊椎奇形が認められることから、胎生初期の体節形成時における形態形成障害であることが示唆された。

——キーワード: 先天異常, ホルスタイン種子牛, 肋骨奇形, 脊椎奇形

産業動物臨床医誌 11(5): 210-215, 2020

はじめに

牛の先天異常の発生率は5.5% [1], あるいは0.3%程度 [2] という報告がある。このうち、骨格系の異常は比較的多く発生することが知られており、北海道で223頭の先天異常子牛を調べたところ、39.1%に骨格系の異常が認められたという報告 [3] や、宮崎県で48頭、鹿児島県で470頭の先天異常子牛を調べたところ、それぞれ16.5%および9.2%に骨格系の異常が認められたという報告 [4] がある。また、米国においても1,275例の先天異常子牛を分類したところ、骨格系の異常が37.3%を占めたという報告がある [5]。牛の先天異常のうち、骨格系の異常には矮小体軀症や軟骨異形成などの全身異常を示すもの、口蓋裂や下顎短小などの顔面異常を示す

もの、脊椎背弯症や斜頸、無尾などの椎骨異常を示すもの、多肢症や無肢症などの四肢異常を示すものなどがあり、多数の先天異常が併発することも多い [3, 6]。このような先天異常の原因は、一般的に変異遺伝子や染色体異常などの遺伝因子によるものと栄養素の欠乏あるいは過剰、内分泌障害、感染などの環境因子によるものに大別されるが、実際には両者の相互作用による先天異常が最も多い [3, 4]。臨床現場でみられる、子牛に先天性軸骨格奇形を呈する代表的な疾病のうち、遺伝性の疾患として牛複合脊椎形成不全症 (Complex Vertebral Malformation: CVM) およびブラキスパイナがある。また、子牛に先天性軸骨格奇形を呈する代表的な疾病のうち、感染性の疾患としてアカバネ病、アイノウイルス感

† 連絡責任者: 住吉俊亮 (日本大学生物資源科学部獣医学科 獣医産業動物臨床学)
 〒252-0880 藤沢市亀井野 1866 ☎/FAX 0466-84-3488
 E-mail: sumiyoshi.toshiaki@nihon-u.ac.jp

染症があげられる。

今回、前述した4つの疾患のいずれにも該当しないと考えられる頸部短縮を伴う脊椎および肋骨異常を主とする軸骨格系奇形の子牛の症例に遭遇したため、その概要について報告する。

材料および方法

症例：2018年11月7日に神奈川県のある農場で出生したホルスタイン種雌子牛である。来院時は7日齢で、体重は38.9 kg、栄養状態は良好であった。本症例の特徴として、著しい頸部の短縮が認められた（図1）。また、頸部短縮以外の外貌上の異常および神経症状は認められなかった。原因ならびに病態解明のため、一般身体検査、一般血液検査、血液生化学検査、末梢血単核球からのウイルス分離、CVMとブラキスパイナの遺伝子型検査、Computed tomography (CT) 検査、病理解剖検査、病理組織学的検査を行った。

血液検査：頸静脈よりEDTA-2Na添加採血管（VP-NA052K：テルモ，東京）を用いて採血し、一般血液検査（Celltac α ，MEK-6458：日本光電，東京）を、ブレイン採血管（VP-AS109K：テルモ）を用いて採血し、血液生化学検査（VET TEST：IDEXX，アメリカ）を行った。一般血液検査の検査項目はWBC，RBC，HGB，HCT，MCV，MCH，MCHC，PLTを、血液生化学検査の検査項目はTP，ALB，GLOB，GLU，BUN，CHOL，AST，GGTを測定した。

末梢血単核球からのウイルス分離：頸静脈よりEDTA-2Na添加採血管を用いて採血した。血液に2倍量の0.83%塩化アンモニウム液に加え赤血球だけを溶血させた末梢血をPhosphate-buffered saline (PBS) で遠心洗浄し、回収した白血球を牛腎臓由来株化細胞（Madin-Darby Bovine Kidney Cells：MDBK）・牛胎子筋肉細胞（Bovine Fetal Muscle Cells：BFM）・牛腎細胞（Bovine

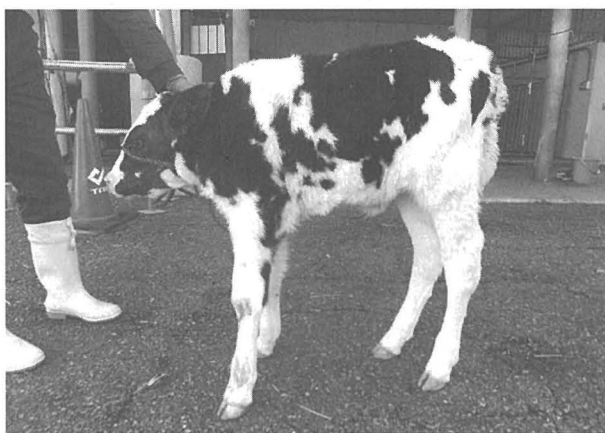


図1. 本症例の外貌
著しい頸部の短縮が認められる

Kidney Cells：BK）に接種し、3代継代し分離する培養細胞接種法により細胞変性効果の有無を調べた。

CVMとブラキスパイナの遺伝子型検査：本症例の尾根部の毛根を家畜改良事業団に送付し、DNAマーカー診断によるCVMとブラキスパイナの遺伝子型検査を実施した。

CT検査：初診日に全身麻酔下でコンピューター断層撮影装置（Aquilion ONE vision edition：キャノンメディカルシステムズ，栃木）により、頭部から尾部に至る全身骨格を撮影した。撮影条件は、管電圧120 kVp，管電流最高500 mA，スキャン時間0.5秒/1回転，収集列数0.5 mm × 80列，ヘリカルピッチ65（ピッチファクター0.813），再構成スライス厚2 mm，再構成間隔1 mm，再構成関数FC30であった。

病理解剖検査および病理組織学的検査：症例は初診日の翌日（8日齢）に病理解剖検査および病理組織学的検査を実施した。組織は10%中性緩衝ホルマリン液で固定した後、常法に従いパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を行い鏡検した。

成績

初診時所見：来院時の体重は38.9 kg，体温は39.2℃，心拍数は120回/分，呼吸数は84回/分で、栄養状態は良好かつ元気活力も認められた。著しい頸部短縮以外の外貌異常および神経症状は認められなかった。

血液検査：一般血液検査および血液生化学検査の結果を表1に示した。血液生化学検査において γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）が高値を示したが、その他の検査項目では異常は認められなかった。

末梢血単核球からのウイルス分離：用いたMDBK，BFM，BKいずれの細胞においても細胞変性効果が認められなかったため、陰性と判断した。

CVMとブラキスパイナの遺伝子型検査：両者ともに陰

表1. 一般血液検査（左）および血液生化学検査（右）の結果

| 項目（単位） | 測定値 | 項目（単位） | 測定値 |
|-----------------|-------------------|--------------|-----|
| WBC (/ μ l) | 8,500 | TP (g/dl) | 5.7 |
| RBC (/ μ l) | 625×10^4 | ALB (g/dl) | 2.2 |
| HGB (g/dl) | 7.5 | GLOB (g/dl) | 3.5 |
| HCT (%) | 24.2 | GLU (mg/dl) | 98 |
| MCV (fl) | 38.7 | BUN (mg/dl) | 11 |
| MCH (pg) | 12 | CHOL (mg/dl) | 58 |
| MCHC (g/dl) | 31 | AST (U/l) | 53 |
| PLT (/ μ l) | 81×10^4 | GGT (U/l) | 335 |

※血液生化学検査は血清中の値

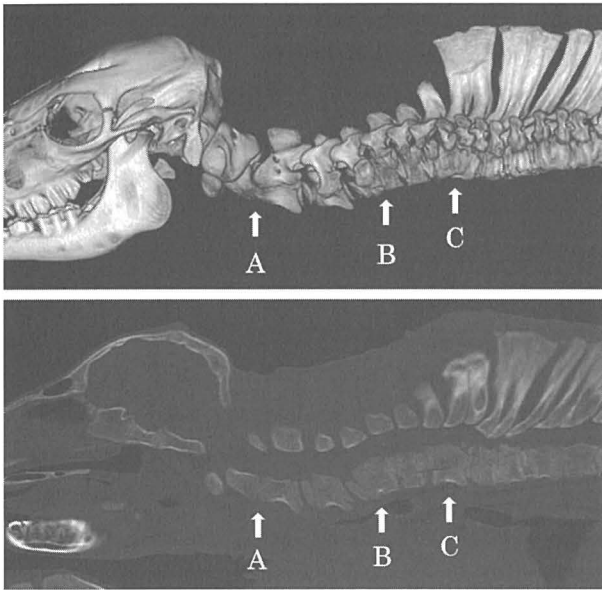


図 2. 頸部 CT 画像（左右側像）

- A 第 2 頸椎（軸椎）の歯突起分離不全が生じており、環椎軸椎癒合が認められる
- B 第 4 頸椎と第 5 頸椎間に癒合が認められる
- C 第 7 頸椎と第 1, 2 胸椎間に癒合が認められる

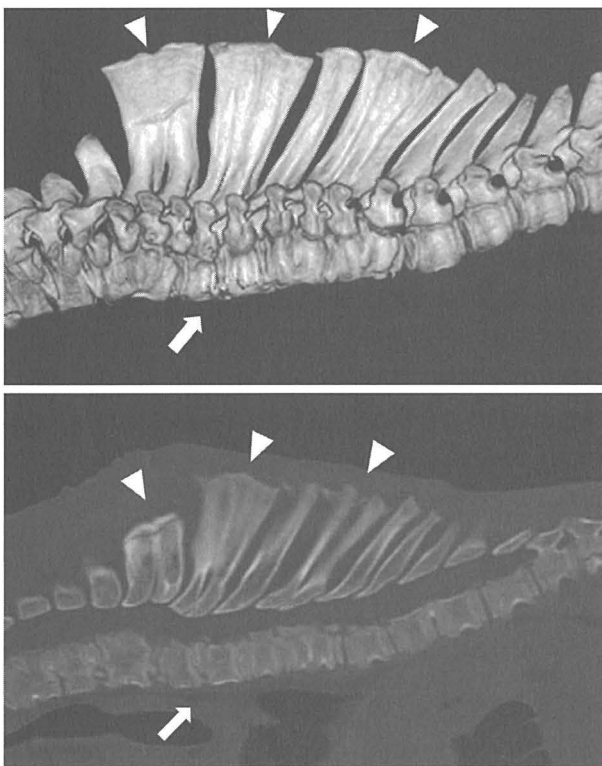


図 4. 胸部 CT 画像（左右側像）

胸椎棘突起の癒合（矢頭）および第 3 から第 5 胸椎部で椎体の腹側への弯曲（矢印）が認められる

性であった。

CT 検査：頸椎は 7 個確認されたが、第 2 頸椎（軸椎）の歯突起分離不全が生じており、環椎軸椎癒合を起こしていた。また、第 4 頸椎と第 5 頸椎間の癒合ならびに第 7 頸椎と第 1, 2 胸椎間の癒合が認められた（図 2）。胸部

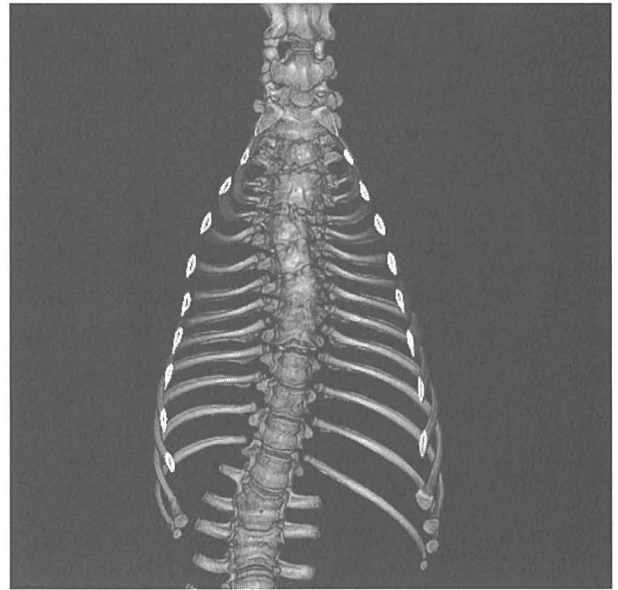


図 3. 胸部 CT 画像（腹背像）

左側肋骨が 13 本確認されたのに対し、右側肋骨は 12 本認められた

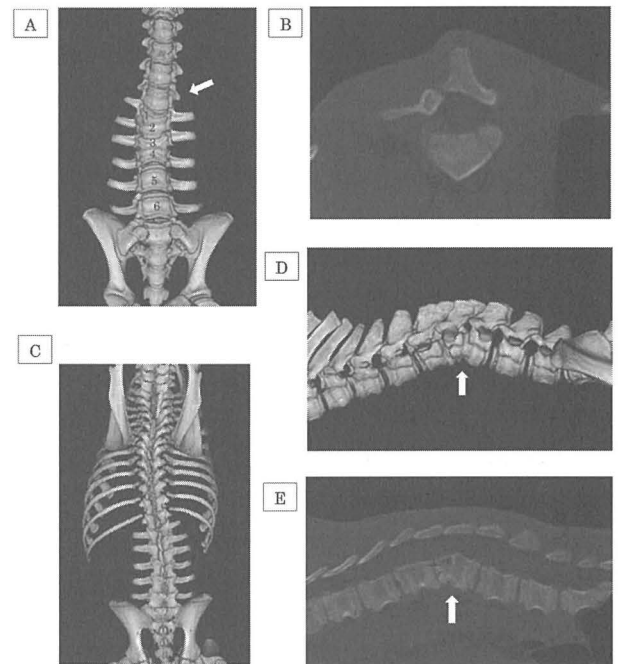


図 5. 腰部 CT 画像

- A. 腹背像 第 1 腰椎左側横突起の欠損が認められる（矢印）
第 1 腰椎と第 2 腰椎間に癒合が認められる
- B. 第 1 腰椎の左側横突起の欠損が認められる
- C. 背腹像 脊椎は全体に大きく弯曲している
- D. 左右側像 E.MPR 画像
第 3 腰椎は楔形に変形し、第 3 腰椎と第 4 腰椎は癒合して背側に弯曲している（矢印）

においては、左側肋骨が 13 本確認されたのに対し、右側肋骨は 12 本であった。また、胸椎棘突起はしばしば癒合しており、第 3～5 胸椎部では椎体の腹側への弯曲が認められた（図 3, 4）。さらに、個々の椎体は短く、変形していた。腰椎は第 1 腰椎の左側横突起の欠損、第 1

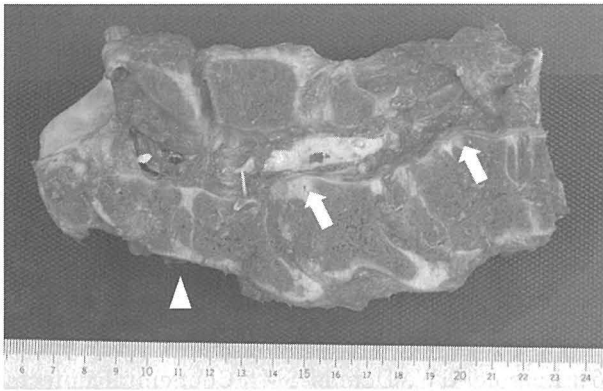


図 6. 病理解剖検査所見

第 3 および第 4 頸椎で脊柱管腹側部に内腔への骨性隆起 (矢印) および第 1 頸椎 (環椎) と第 2 頸椎 (軸椎) の腹側の癒合 (矢頭) が認められる

腰椎と第 2 腰椎間の癒合ならびに第 3 腰椎は楔形に変形しており、第 3 腰椎と第 4 腰椎は癒合して背側に弯曲していた。また、脊椎は全体に大きく弯曲していた (図 5)。病理解剖検査および病理組織学的検査：病理解剖検査の結果、CT 検査所見と同様に、軸骨格を主とした形態異常が観察された。第 1 頸椎 (環椎) と第 2 頸椎 (軸椎) の腹側の癒合ならびに第 3 および第 4 頸椎で脊柱管腹側部に内腔への骨性隆起が認められた (図 6)。脳、脊髄および心臓を含め、他の臓器に異常は認められなかった。病理組織学的検査においても各臓器に異常は認められなかった。

以上の検査結果から本症例は脊椎および肋骨異常を主とする軸骨格系奇形と診断されたが、その原因については特定することができなかった。

考 察

本症例は、著しい頸部短縮ならびに CT 検査および病理解剖検査の結果から、脊椎および肋骨異常を主とする軸骨格系の奇形と診断された。しかしながら、その原因を究明することはできなかった。臨床現場で本症例のような頸部の短縮を伴う先天異常子牛に遭遇した場合、考慮する必要があると思われる疾患がいくつかある。まず、感染性疾患としては、ウイルス感染症であるアカバネ病およびアイノウイルス感染症がある。これらの感染症では、四肢や脊柱の弯曲、頭部の膨隆といった体型異常を伴う先天異常子牛が娩出されることが知られている。これらの感染症が疑われる場合には、ワクチン接種状況の確認を行うと同時に、ウイルス学的検査および血清学的検査を行うことにより診断が可能である。本症例の発生農場では異常産混合ワクチンは未接種であった。本症例では初乳をすでに摂取していたため、抗体検査は行わなかった。しかし、ウイルス分離で陰性であったことに加え、両感染症により奇形子牛が娩出されることが

多い 1～3 月の出生でないことから、これらの感染症による奇形の可能性は低いと判断した。次に、骨格系の異常を示す遺伝性の疾患として代表的なものに、CVM とブラキスパイナがある。CVM 罹患牛の外形的特徴として頸部・胸部の脊柱短縮および側弯と四肢の両側性あるいは対称性の関節弯曲が認められる。脊椎の X 線検査では、脊椎欠損、脊椎および肋骨の癒合ならびに形成不全、骨癒合症といった所見が認められる [3, 7-9]。また、CVM 罹患牛は一般的に低体重であり、50% の症例では心室中隔欠損、大動脈・肺動脈管の変位等の心奇形を伴い [8]、さらに 3.8% が死産、4.8% が早期流産を起こすという報告がある [10]。ブラキスパイナを発症した子牛は脊椎短縮、弯曲、形成不全を起こすことが知られている。ただ、多くの場合、胚死滅や早期に流産が起こり、また妊娠期間を全うして娩出されても死産となるため、生きて分娩に至ることは少ないと考えられる [3, 11-13]。これら両疾患は遺伝子型検査が可能である。本症例の種雄牛は 94H016937 アロースターブラゼルで、これは国内で広く使われている種雄牛である。本種雄牛は CVM 遺伝子およびブラキスパイナ遺伝子の非保因牛であった。また国内外において、両疾患の遺伝子を保有する種雄牛が公表されているので、人工授精を行う際には、種雄牛、雌牛両者の血統に十分注意して交配する必要がある。

また、その他の頸部の短縮を伴う先天異常に環椎後頭骨間癒合がある。これは後頭骨と環椎が癒合するもので、軸椎にも異常が生じることがある。原因は明らかになっておらず、外観上は頸部が短く、四肢の震戦や運動失調、不全麻痺といった神経症状を伴うが、神経症状を欠く例もある [3, 14-17]。本症例は、CT 検査および病理解剖検査において、後頭骨と環椎の癒合は確認されなかった。しかしながら、CT 検査において、軸椎の歯突起分離不全が生じていたことや病理解剖検査においても、環椎と軸椎の腹側が癒合していたことから、環椎軸椎癒合を起こしていたと判断した。

椎骨は沿軸中胚葉に由来し、沿軸中胚葉は神経胚期に始まる分節的な細胞集合によって体節を形成する。体節のうち、椎板から椎骨および肋骨が形成される [18]。本症例では、頸椎以外の胸椎および腰椎においても癒合、欠損、変形が認められたことから、発生段階で中胚葉由来の体節が軸骨格へ分化、発生する過程で何らかの障害が起こったことが示唆された。このような椎骨の奇形はほとんどの動物種で散発的に観察され、遺伝的要因が関与する場合もあることが知られている [18]。

本症例に類似した、頸部短縮を伴う先天奇形の症例が小川ら [19] によって報告されている。この症例では、頸部 X 線検査、脊髄造影検査、病理解剖検査、病理組

織学的検査および骨格標本作製を行い精査した結果、本症例と同様に椎骨癒合ならびに形成不全がみられた。原因は不明であるが、本症例と同様に、胎生初期の脊椎分節に何らかの形成障害があったことが示唆されている。

本症例では明らかな神経症状は認められなかったが、病理解剖検査で第3および第4頸椎において脊柱管の狭窄が認められた。多くの椎骨の奇形は出生時にはそれほど重篤ではなく、筋骨格系の成熟につれて、後になって脊柱管、ついで脊髄を圧迫し、その後進行的に悪化する[18]。このまま育成を行うと、成長に伴い変形した頸椎により脊髄神経が圧迫され、神経症状による歩行困難や最終的には起立不能が生じることも推測された。本症例では、明らかな神経症状は認められなかったため、神経学的検査は実施しなかった。本症例のような頸椎の奇形が疑われる症例において、神経症状が認められる場合には、骨髄障害に対する正確な神経状態の把握、神経局在の評価および予後判定のために神経学的検査を実施する必要があると思われる。すなわち、意識状態、行動、姿勢の評価に加え、固有位置感覚検査、踏み直り・跳び直り反応による四肢の姿勢反応の異常の有無を評価し、屈曲反射、膝蓋腱反射、皮筋反射、会陰反射、橈側手根伸筋反射による四肢の脊髄反射の異常の有無を評価すべきであると考えられる[20]。

臨床現場で本症例のような軸骨格系の奇形が疑われる症例に遭遇した場合、まずは、その個体の病歴や家系・飼養形態、その農家での発生状況などを調べ、加えて、CT検査による骨格異常の程度の判定、神経症状の有無、ウイルス学的検査、血清学的検査、遺伝子型検査等を複合的に行い、慎重かつ早期の予後判定が求められると考えられる。先天性奇形は予後不良なものが大半であるということを念頭に置き、起立不能等の明らかな機能的異常や神経症状があれば予後不良と判断し、早期に淘汰することが望ましい。

謝 辞

最後に本症例の研究を遂行するにあたりご指導を頂いた東海大学農学部応用動物科学科の森友靖生教授、日本大学生物資源科学部獣医学科獣医伝染病学研究室の泉對博特任教授、同大学獣医神経病学研究室内の伊藤大介准教授並びに同大学動物病院の石川智恵子先生、中嶋 梓先生に深謝する。

引用文献

1. Gilmore LO, Fechheimer NS : Congenital abnormalities in cattle and their general etiological factors, *J Dairy Sci*, 52, 1831-1836 (1969)
2. Finger KH, et al. : Jahresbericht 1969 fuer das

Forschungsvorhaben Rinderanomalies, *Giessener Beitrage zur Erbpathologie und Zuchthygiene*, 1/2, 60-73 (1970)

3. 浜名克己 : 牛の先天異常, 1-9, 40-41, 88, 288-302, 学窓社, 東京 (2006)
4. 浜名克己 : 牛の先天異常と日本での発生, *日獣会誌*, 42, 29-38 (1989)
5. Greene HJ, et al. : Congenital defects in cattle, *Irish Vet J*, 27, 37-45 (1973)
6. Leipold HW, Dennis SM : Congenital defects affecting bovine reproduction, in *Current Therapy in Theriogenology*, Morrow DA ed, 2nd ed, 177-199, Saunders, Philadelphia (1986)
7. Agerholm JS, et al. : Complex vertebral malformation in Holstein calves, *J Vet Diagn Investig*, 13, 283-289 (2001)
8. 佐藤吉記, 他 : 牛複合脊椎形成不全症の1症例, *日獣会誌*, 56, 657-660 (2003)
9. Nagahata H, et al. : Complex vertebral malformation in a stillborn Holstein calf in Japan, *J Vet Med Sci*, 64, 1107-1112 (2002)
10. Ghanem ME, Nishibori M : Autosomal recessive genes in dairy cow's reproduction ; incidence, consequences and future perspectives, *J Anim Genet*, 36, 53-61 (2008)
11. Agerholm JS, et al. : Brachyspina syndrome in a Holstein calf, *J Vet Diagn Investig*, 18, 418-422 (2006)
12. Testoni S, et al. : Brachyspina syndrome in two Holstein calves, *Vet J*, 177, 144-146 (2008)
13. Agerholm JS, et al. : First confirmed case of the bovine brachyspina syndrome in Canada, *Can Vet J*, 51, 1349-1350 (2010)
14. Boyd JS, McNeil PE : Atlanto-occipital fusion and ataxia in the calf, *Vet Rec*, 120, 34-37 (1987)
15. Moritomo Y, et al. : Skeletal aspects of the atlanto-occipital fusion in a Japanese brown calf, *J Vet Med Sci*, 63, 1335-1337 (2001)
16. Watson AG : Occipito-atlanto-axial malformations in domestic mammals, *J Orthop Trans*, 8, 8-9 (1984)
17. 須藤庸子 : ホルスタイン種成牛に認められた環椎後頭骨間癒合の1例, *日獣会誌*, 62, 132-134 (2009)
18. 牧田登之 : 家畜発生学, 141-156, 学窓社, 東京 (1992)
19. 小川 仁, 他 : 頸椎癒合により著しい頸部の短縮を認めたホルスタイン種の一例, *家畜臨床誌*, 30, 16-20 (2007)
20. 岩崎利郎, 他 : 獣医内科学小動物編, 第2版, 375-384, 文永堂, 東京 (2014)

A case of vertebral and rib malformation with a short neck in a Holstein calf

S. Suzuki¹⁾, T. Sumiyoshi^{2)†}, H. Kondo³⁾, H. Shibuya³⁾, T. Ohtaki¹⁾, T. Horikita¹⁾

- 1) *Laboratory of Theriogenology, Department of Veterinary Medicine, College of Bioresource Sciences, Nihon University*
- 2) *Laboratory of Large Animal Clinical Sciences, Department of Veterinary Medicine, College of Bioresource Sciences, Nihon University*
- 3) *Laboratory of Veterinary Pathology, Department of Veterinary Medicine, College of Bioresource Sciences, Nihon University*

ABSTRACT A 7-day-old Holstein calf was presented to the Nihon University Animal Medical Center for evaluation of congenital shortening of the neck. At presentation, the calf was generally in good condition with no neurological signs. Hematological and serum biochemical values were largely unremarkable. Computed tomography showed atlanto-axial fusion due to failure of division at the odontoid process, fusion of the fourth and fifth cervical vertebrae and fusion of the seventh cervical vertebra with the first and second thoracic vertebrae. There were 13 ribs on the left side, and 12 ribs on the right side. Some thoracic spinous processes were also fused. Furthermore, the vertebral bodies were bent ventrally from the third to fifth thoracic vertebrae. In the lumbar region, the left transverse process of the first lumbar vertebra was absent, and fusion of the first and second lumbar vertebrae was found. The third lumbar vertebral body was wedge shaped, and the third and fourth lumbar vertebrae were fused and curved dorsally. Pathological examination revealed a bony protrusion in the ventral side of the spinal canal at the third and fourth cervical vertebrae. No abnormalities were found in the brain or spinal cord. Virus isolation and genotype testing were negative. Thus, the cause of congenital vertebral and rib malformation was inconclusive. However, multiple vertebral deformities suggested a morphogenetic disorder during somite formation in early embryogenesis.

—Key Words : Congenital anomaly, Holstein calf, Rib malformation, Vertebral malformation

† Correspondence to : Toshiaki Sumiyoshi (*Laboratory of Large Animal Clinical Sciences, Department of Veterinary Medicine, College of Bioresource Sciences, Nihon University*)
1866 Kameino, Fujisawa, 252-0880, Japan
E-mail : sumiyoshi.toshiaki@nihon-u.ac.jp

.....Jpn. J. Large Anim. Clin. 11(5): 210-215, 2020