

研究

ウシの疾病における定型的な腎機能検査と
腎糸球体濾過量 (GFR) について

村山 勇雄

宮城県農業共済組合 県南家畜診療センター

要 約

腎臓は、水、電解質、酸塩基平衡調節、代謝産物の排泄あるいはホルモンの産生や活性化など様々な機能を持つ。ウシではその機能評価は採尿による尿試験紙法や血液生化学検査による血中尿素窒素 (Blood Urea Nitrogen, BUN) と血清クレアチニン (Cre) 濃度の測定などが定型的に行われているにすぎない。著者は、非イオン性二量体X線造影剤であるイオジキサノール (ビジパーク、第一三共) を用いて、測定感度が鋭敏で、ヒトでの腎機能検査の標準とされている腎糸球体濾過量 (GFR) の簡易測定方法をウシにおいて確立している。今回、臨床現場の症例、延18頭をCre値で分類し、BUNあるいはGFRと比較を行った結果、Cre値が1.5mg/dL以上になるとGFR値が各品種の背景値の50%程度に低下した。

以上より、ホルスタイン種あるいは黒毛和種のウシでは、Cre値が1.5mg/dL以上となった個体では、すでに濾過機能の半分程度しか残されていないと考えるべきであり、治療を行う上で使用薬品の選択に配慮するべきと思われた。

I はじめに

腎臓の生理作用は、一般的に水分、電解質および老廃物質の排泄、血圧浸透圧の調整および体液量や酸塩基平衡の調節など、生体内の恒常性維持に重要な役割を果たしている。内分泌的な役割として血管収縮に関与するレニン、赤血球生成に対するエリスロポエチン、および血圧低下に関するプロスタグランジンE系の生成、またはカルシウムの代謝を担うビタミンD3の活性化も行われている¹⁾。また、疾病に対しても、ヒトでは腎臓内科の呼称で専門的な診療が行われ、小動物獣医療でもInternational Renal Interest Society (IRIS) によるステージング (表1) により、イヌやネコでは血清クレアチニン (Cre) 濃度を用いて病期毎に分類され、ステージ毎の適切な診断とその対症療法や食事療法、および予後判定が行われている。一方、ウシでは宮城県農業共済組合

における泌尿器病の発生件数は、平成27年度において乳牛では13,123件中16件 (0.1%)、肥育牛では6,083件中76件 (1.2%)、および繁殖母牛やその子牛などの、その他肉用牛では26,074件中120件 (0.5%) (表2) と肥育牛のみ上位10傑 (表3) に入るものの全体的に少数である。

ウシでの臨床現場において腎臓機能障害が疑われ

表1 イヌとネコのInternational Renal Interest Society (IRIS) の慢性腎臓病 (CKD) の病期別分類

病期	血清クレアチニン値 (mg/dL)	
	イヌ	ネコ
1期	<1.4	<1.6
2期	1.4-2.0	1.6-2.8
3期	2.1-5.0	2.9-5.0
4期	5.0<	5.0<

表2 泌尿器病の発生病数

	乳牛	肥育牛	他肉牛
ネフローゼ			1
腎不全	2	2	1
腎炎	6	1	7
膀胱炎	5	3	15
膀胱破裂		1	1
尿道炎		1	3
尿道狭窄			1
尿石症		68	85
尿毒症			3
血尿症	2		
腎臓腫瘍	1		
合計	16(0.1%)	76(1.2%)	120(0.5%)
病傷件数	13,123	6,083	26,074

カッコ:発生病割合

表3 共済目的毎病傷件数上位10傑

乳牛	肥育牛	その他肉用牛
急性乳房炎 2,073	肺炎 2,435	腸炎 7,202
黄体遺残 1,329	肝炎 975	肺炎 4,606
卵巣静止 1,168	気管支炎 730	卵巣静止 2,855
卵巣嚢腫 856	腸炎 460	黄体遺残 1,909
乳熱 795	胃腸炎 381	難産 1,280
腸炎 622	第一胃食滞 219	気管支炎 1,120
ダウナー症候群 505	迷走神経性消化不良 179	卵巣嚢腫 1,008
肺炎 449	関節炎 97	子牛虚弱症候群 676
ケトシス 376	中耳炎 81	胃腸炎 591
第一胃食滞 358	尿石症 68	第一胃食滞 480
総件数 13,123	総件数 6,083	総件数 26,074

た場合、まず導尿により尿採取を行い、試験紙法により尿pH、比重、タンパク、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、および白血球などの定性試験を実施し、併せて血液サンプルを採取し血液および血液生化学検査が行われている。また、臨床症状により感染が疑われる場合には尿の細菌培養検査を行い、さらには、直腸検査によって膀胱と左腎臓の触診、あるいは超音波画像診断による補助診断も行われ、総合的に臨床診断が下されている。

血液生化学検査では、血中尿素窒素 (Blood Urea Nitrogen, BUN) とCre濃度の測定が腎機能を把握するための指標として定型的に行われているが、BUNは脱水やタンパク質飼料給与時など多因子の影響を受けやすく、Creにおいては、骨格筋内のクレアチンの代謝産物であるため、性差があり²⁾、測定感度も低いために異常値となった場合には、GFR値の50%程度が失われていることがわかっており、定型的な検査方法の欠点が指摘されている³⁾。また、Creは尿細管から一部が分泌 (排泄) されるが、BUNは尿細管から再吸収されるなど体内挙動が異なる⁴⁾ ことも、正確に腎機能を把握できない理由に

なる。

GFR測定において、川村ら⁵⁾ は正常牛における腎機能検査法として、採尿が不要なクレアチニンおよびフェノールレッドの同時負荷によるクリアランス試験を実施したが、投与量が成牛では500mL以上となり1-2分で血管内投与は難しいと考えられる。著者は、ウシでの腎糸球体濾過量 (GFR) の測定を、非イオン性二量体X線造影剤であるイオジキサノール (ビジパーク、第一三共) を用いた簡易測定方法を確立している^{6~8)}。今回、ウシでの腎機能を把握した種々の疾病において定型的な腎機能を中心とした血液生化学検査とGFRとを比較したので報告する。

II. 材料と方法

ウシは宮城県と岩手県に飼養されているホルスタイン種 (HF) 8頭 (全て雌)、黒毛和種 (JB) 7頭 (雌2頭、雄3頭、去勢2頭)、およびホルスタイン種と黒毛和種の交雑種 (F1) 1頭 (雌)、計16頭 (延18頭) を用いた。臨床診断名および生理的変化などの症例の詳細は表に示した通りであった (表4)。血液生化学検査は、Glu、Tcho、NEFA、3HB、TP、Alb、Ca、iP、Mg、AST、GGT、BUN、およびCreを常法により測定した。GFRの測定は左側頸静脈内にイオジキサノールを投与し、60分後に右側頸静脈から採血を行い、その血清イオジキサノール濃度を下式に代入しにより算出した⁸⁾。

$$GFR=1/[60/(335.46e^{-0.054Ct}+0.0016)] \times$$

$$\ln[10/(335.46e^{-0.054Ct} \times Ct)]$$

(Ct: 投与60分時の血清イオジキサノール濃度)

表4 症例の概要と臨床診断名

個体番号	診断名	雌雄	生年月日	年齢(歳)	採血年月日	品種	産次(産)
2745	血尿・膀胱炎	♀	H21.9.1	2.2	H23.11.23	HF	1
4389	分娩中(難産)	♀	H14.12.8	8.7	H23.9.5	HF	5
5928	舎内びり感染	♀	H17.8.31	6.1	H23.10.13	HF	3
5026	ホリトヘイパー病	♀	H20.10.30	2.8	H23.8.31	HF	
8290	舎内びり感染	♀	H19.8.24	4.1	H23.10.13	HF	2
1238	ダウナー症候群	♀	H17.8.23	6.2	H23.11.15	HF	4
6008	老齢(19.53歳)	♀	H5.2.12	19.5	H24.8.23	JB	
7853	血尿	♀	H23.3.6	0.9	H24.1.12	F1	
6707	膀胱炎	♀	H14.8.18	10.0	H24.8.15	HF	1
2202	老齢(26.63歳)	♀	S61.1.6	26.6	H24.8.23	JB	
0059	クロゲイン16因子欠損症	去勢	H22.7.22	0.8	H23.5.12	JB	
1084	下痢(原毒症)	♂	H23.9.5	0.3	H23.12.16	JB	
4903	尿閉ope	♂	H23.12.10	0.6	H24.6.29	JB	
8252-子	下痢・脱毛	♂	H24.7.1	0.1	H24.8.1	JB	
1717	腎臓害	♀	H21.11.18	1.2	H23.2.2	HF	0
7853	血尿	♀	H23.3.6	0.8	H24.1.4	F1	
2312	尿石症	去勢	H21.9.20	2.1	H23.10.28	JB	
0059	クロゲイン16因子欠損症	去勢	H22.7.22	0.7	H23.4.1	JB	

Creにおいては、宮城県農業共済組合での血液生化学検査におけるCre値の正常範囲は1.0~2.0mg/dLとしており、今回の症例をCre値が1.2mg/dL未満を正常群、1.2~2.0mg/dL未満を中間群、および2.0mg/dL以上の高値を腎機能低下群（高値群）とし、3群に分けて腎機能を中心とした血液生化学検査とGFRとを比較した。

BUN、Cre、およびGFRにおいて、得られたデータは平均（mean）±標準偏差（SD）で表し、群の比較ではクラスカル・ワーリス検定とScheffe's F testあるいはSteel-Dwass法で多重比較を行い、危険率5%未満で有意差ありとした。

Ⅲ. 結果

各群の臨床診断名は、正常群は6頭で膀胱炎、ホワイトハイファー病、ピロプラズマ症、難産、およびダウナー症候群、中間群は3頭で膀胱炎、血尿、および生理的変化としての老齢、および高値群は9頭で原因不明の腎障害、血尿、下痢、尿石症、クローディン16因子欠損症、および生理的変化としての老齢と様々であった（表4）。正常群は全て雌、年齢は2.2~8.7歳、および品種は全てホルスタイン種の経産と未経産牛であった。中間群は全て雌、年齢は0.9~19.5歳、および品種はホルスタイン種、黒毛和種、および交雑種の経産と未経産牛であった。高値群は雄3頭、雌3頭、および去勢3頭、年齢は0.1~26.6歳および品種は全てホルスタイン種1頭、黒毛和種7頭、および交雑種1頭の経産と未経産牛であった。

血液生化学検査では、正常群においては、No.2745（血尿・膀胱炎）は、軽度の肝機能障害が認められたが、採食量の低下には至っていないと考えられた。No.4389（難産）は、分娩直前の採食量の低下によるNEFAの高値が認められた。No.5928および8290（ピロプラズマ症）は、ほぼ正常値と思われた。No.1238（ダウナー症候群）は、採食量の減少によるTchoの低下およびNEFAと3HBの高値、起立不能に伴う筋損傷によるASTの高値が認められた。中間群においては、No.7853（血尿）は、採食量低下によるTchoの低値とNEFAのやや高値、および肝機能障害

が認められた。No.6707（膀胱炎）は、採食量の低下は軽度と思われた。高値群においては、No.0059（クローディン16因子欠損症）は、ASTが高値であり肝機能障害あるいは筋肉の障害が疑われた。また、CaとiPの逆転（4.8mg/dL v.s. 8.3mg/dL、4.6mg/dL v.s. 13.5mg/dL）も認められた。No.1084および8252の子（下痢）は、下痢に伴うTchoとTPの低下が確認され、また、CaとiPの逆転（8.4mg/dL v.s. 11.0mg/dL、7.8mg/dL v.s. 13.6mg/dL）も認められた。No.4903は、TchoおよびAlbが低値であったため、タンパク質の摂取量をはじめとする乾物摂取量の低下が疑われた。No.1717（腎障害）は、ASTの軽度な上昇とMgが著高を示し、CaとiPの逆転（7.2mg/dL v.s. 16.2mg/dL）も認められた。No.7853（血尿）は、Tchoの低値とAST、NEFAおよび3HBの高値が認められ、肝機能低下による採食量の低下が疑われた。No.2312（尿石症）は、Glu、ASTおよびNEFAの著高が認められ、3HBはやや高値を示し、ストレスまたは、重度の肝機能障害等が疑われた（表5）。

表5 症例の血液生化学検査

	Glu (mg/dL)	Tcho (mg/dL)	NEFA (μEq/L)	3HB (μmol/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	Ca (mg/dL)	iP (mg/dL)	Mg (mg/dL)	AST (IU/L)	GGT (IU/L)	BUN (mg/dL)	Cre (mg/dL)
正常群	2745 4389 5928 5028 8290 1238	80 65 58 — 213 69	197 34 192 — 235 62	275 1048 255 — 204.5 1080	237.2 359.8 348.6 — 7.3 6.2	7.7 6.8 7.8 — 4.0 3.5	3.4 3.5 3.7 — 10.0 9.6	8.4 9.8 8.1 — 5.8 6.2	2.18 2.11 2.33 — 2.15 2.30	155 70 78 — 71 98	38 17 33 — 35 33	12.4 11.7 12.4 — 12.2 11.6	0.85 0.88 0.89 — 0.88 1.06
中間群	6008 7853 6707	— 81 80	— 66 107	— 488 540	— — 803.4	— 7.7 7.8	— 4.0 3.7	— 10.6 10.2	— 8.8 4.7	— 2.10 —	— 153 58	— 36 25	1.87 1.88 1.83
高値群	2202 0059 1084 4903 8252-子 1717 7853 2312 0059	— 84 57 54 76 87 84 191 80	— 186 28 33 37 191 54 86 181	— 405 276 319 237 192 749 1075 344	— 513.0 294.1 428.8 80.3 824.5 783.9 754.5 550.4	— 7.0 6.8 8.2 5.9 7.3 7.5 6.3 7.3	— 3.7 4.3 2.5 3.5 3.1 3.8 3.4 3.8	— 4.8 8.4 5.5 7.8 7.2 10.8 7.1 4.8	— 1.84 1.85 3.16 1.94 4.85 1.96 1.93 1.83	— 201 91 72 59 119 828 420 312	— 40 30 28 31 22 34 37 34	— 38.2 107.9 77.7 42.2 158.0 78.3 80.8 88.4	— 3.82 4.12 5.14 3.91 8.17 8.48 9.50 9.89

(—:未測定)

BUNは、正常群（12.1±3.3mg/dL）、中間群（14.3±2.6mg/dL）、および高値群（86.4±37.6mg/dL）となり、正常群と比較して、中間群では差が認められなかったが、高値群では有意な高値を示した。Creは、正常群（0.79±0.15mg/dL）、中間群（1.76±0.12mg/dL）、および高値群（6.42±2.59mg/dL）となり、高値群は正常群および中間群に比べ有意な高値を示した。GFRでは、一般的に体重と体表面積換算で表されているが、著者の過去の報告では、体重換算では成長に伴い値が高くなる傾向が認められたため、体表面積換算で表記することとした。正常

群 (243.4±38.3mL/min/m²)、中間群 (92.8±25.5 mL/min/m²)、および高値群 (78.3±26.1mL/min/m²) となり、正常群と比較して、中間群では低い傾向を、高値群では有意な低値を示した (表6)。

表6 症例のBUN, Cre および GFR との比較

	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	GFR (mL/min/m ²)	体重 BW(Kg)	体表面積 BSA(m ²)		
正常群	2745	12.4	0.65	272.7	3.07	513.0	5.8
	4389	11.7	0.66	232.1	2.25	799.0	7.8
	5928	12.4	0.69	223.0	2.36	611.0	6.5
	5026	6.2	0.79	207.9	2.22	600.0	6.4
	8290	12.2	0.88	210.1	2.23	611.0	6.5
	1238	17.6	1.06	314.4	3.00	841.0	8.0
	平均±SD	12.1±3.3	0.79±0.15	243.4±38.3	2.52±0.36		
中間群	6008	11.6	1.67	77.2	0.84	557.0	6.1
	7853	13.6	1.68	72.4	1.04	249.0	3.6
	6707	17.8	1.93	128.7	1.25	789.0	7.7
	平均±SD	14.3±2.6	1.76±0.12	92.8±25.5	1.04±0.17		
高値群	2202	27.0	2.20	120.9	1.49	388.0	4.8
	0059	38.2	3.82	116.1	2.06	130.0	2.3
	1084	107.6	4.12	52.9	1.16	69.0	1.5
	4903	77.7	5.14	103.5	1.84	130.0	2.3
	8252-子	123.6	6.42	55.5	1.43	43.0	1.1
	1717	156.0	8.17	67.0	1.01	210.0	3.2
	7853	78.3	6.48	55.7	0.78	263.0	3.7
	2312	80.6	9.50	76.6	0.76	757.0	7.5
	0059	88.4	9.89	56.8	0.98	140.0	2.4
	平均±SD	86.4±37.6	6.42±2.59	78.3±26.1	1.28±0.43		

(SD:標準偏差)

IV. 考察

今回、正常群では5種類の臨床症例があったが、乳牛の分娩やダウナー症候群のような周産期病や臨床症状を認めない程度のピロプラズマ症では腎機能に影響は認められなかった。中間群では、生理的变化として約19歳の高齢牛、臨床例として膀胱炎、あるいは血尿による症例があり、BUNは正常値の範囲内であったがCreは軽度に高値を示し、やや腎機能低下が認められた。高値群では、生理的变化として約26歳の高齢牛、臨床例としてクローディン16因子欠損症、重度の下痢、尿石症、血尿あるいは原因不明の腎障害によるBUNとCreの高値が著しく認められた。さらに、CaとiPの値の逆転現象も認められ、この理由として、著者の研究により、リンの排泄はCaの排泄よりも強いGFRとの相関関係があるためではないかと考えられた。血尿、高齢、下痢、およびクローディン16因子欠損症など、同一臨床診断名であっても正常群から高値群のカテゴリーに含まれることは、病態の重篤度により腎不全が進行性であることを裏付けていると考えられた。BUNにおいては、正常群と比較して中間群では差は認められなかったが、高値群では高値を示した。BUNは、採

食後の採血時間や尿細管からの再吸収などにより日内変動が大きく、Creよりもさらに鋭敏性に欠けると言われているが、今回の結果からも他要因からの影響を強く受けているものと考えられ、腎機能の評価としての鋭敏性に欠けるものと考えられた。

GFRにおいて、ヒトでは腎臓病診断の「gold standard」とされ、腎障害の初期から鋭敏に反応し新規バイオマーカーの基準指標とされている。また、成長におけるGFRの変化に対し、Sellersは、子牛は成長と共にGFRやRPF (Renal Plasma Flow) は増加すると報告している⁹⁾。佐藤はRPF・RBF (Renal Blood Flow) ならびにGFRは体重換算と体表面積換算ともに新生子牛では小さく、成長と共に増加している³⁾。著者は、体重100kg以下のGFRの変化を体重と体表面積換算で測定したところ、体表面積換算の方が値に変動を示さなかったことから、今回は両換算値を示したが、今後は体表面積換算で表記すべきと考えている。

今回、高齢、血尿・膀胱炎、およびクローディン16因子欠損症など同一の生理的变化や診断名の症例でもGFRに変化があったことや、中間群で低下し始め高値群では著しく低値を示したことは、BUNやCreなどの定型的腎機能検査よりもGFRが腎障害を鋭敏に反映していたためと考えられ、腎機能の定型的検査の指標としているCreが1.5mg/dL以上になっている症例では、GFRは品種毎の背景値 (ホルスタイン種 v.s. 黒毛和種 : 220 v.s. 175ml/min/m²)⁸⁾ の50%程度まで低下していると考えられ、既報告と合致する結果となった。

V. まとめ

GFRは、BUNやCreよりも早期に腎機能の程度を把握可能であり、症例の病態の進行度に応じ鋭敏に反応することが確認された。また、Cre値が1.5mg/dL以上の症例では、すでにGFRが50%程度に低下していることが示唆され、治療を行う上で使用薬品の選択に配慮するべきと思われた。

引用文献

- 1) Swenson, Melvin J. (1990) Dukes' physiology of domestic animals, Cornell University Press
- 2) 伊東進、森博愛(2014) メディカルスタッフのための内科学第4版. 255-271
- 3) 佐藤れえ子(1991) 牛の腎機能検査法に関する研究. Tohoku J Vet Clin 2. 14.
- 4) Smith, H. W. (1951). The Kidney, Structure and function in health and disease. Oxford University Press
- 5) 川村清市、斎藤晃、樋口誠一、安田純夫(1982) 牛における腎機能検査法に関する研究. 東北家畜臨床研究会報. 5. 30~49
- 6) Murayama I, Miyano A, Sasaki, Y, et al., (2013) Glomerular filtration rate in Holstein dairy cows estimated from a single blood sample using iodixanol, J Dairy Sci, 96, 5120-5128
- 7) Murayama I, Miyano A, Sasaki Y, et al., (2013) Technical note : Use of a simplified equation for estimating glomerular filtration rate in beef cattle, J Anim Sci, 91, 5240-5246
- 8) Murayama I, Miyano A, Sato T, (2014) Glomerular filtration rate in cows estimated by a prediction formula, Anim Sci J, 85, 1001-1004
- 9) Sellers A F, Pritchard W R, Weber A F, et al., (1958) Renal function Studies on normal dairy cattle and those with postparturient albuminuria, Am J Vet Res, 19, 580-584

平成28年度 日本獣医師会

獣医学術学会

年次大会

平成29年 2月24日(金)~26日(日)

■ 石川県立音楽堂 ■ 金沢市アートホール ■ ホテル日航金沢 ■ ホテル金沢

石川



主 催：公益社団法人日本獣医師会（企画運営：日本産業動物獣医学会・日本小動物獣医学会・日本獣医公衆衛生学会）
 共 催：公益社団法人石川県獣医師会 企画協力（予定）：公益社団法人日本獣医学会 協 力：中部獣医師会連合会
 開催協力：公益社団法人中央畜産会・公益社団法人全国農業共済協会・公益社団法人日本装蹄協会・一般社団法人日本小動物獣医師会
 （予定） 公益社団法人日本動物病院協会・日本ウマ科学会・日本獣医画像診断学会
 後 援：（前年度実績）農林水産省・環境省・厚生労働省・文部科学省・日本学術会議・（当年度予定）石川県・金沢市・北國新聞社