

## 【短 報】 産業動物

肺血栓塞栓症を併発した多発性疣贅性心内膜炎の  
ホルスタイン種乳牛の1症例大久保咲希<sup>1)</sup> 川島 徹<sup>2)</sup> 渡邊 謙一<sup>1)</sup> 堀内 雅之<sup>1)</sup> 古林与志安<sup>1)</sup> 猪熊 壽<sup>1)</sup>

1) 帯広畜産大学動物医療センター (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

2) 十勝NOSAI (〒089-1182 帯広市川西町基線59番地28)

## 要 約

10歳3カ月齢、分娩後6カ月のホルスタイン種雌乳牛が食欲廃絶を主訴に受診した。第4病日に鼻出血、呼吸困難、泡沫性鼻漏、頸静脈怒張拍動を認めたため、後大静脈血栓症を疑診した。血液凝固線溶系検査を実施したところ、プロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間は正常であったが、血漿D-dimerの増加が認められた。聴診により左心基底部分を最強点とする収縮期雑音および左右前胸部における粗励な肺音を聴取した。心臓超音波検査により肺動脈弁に8×4.5 cm大の疣贅物を認め疣贅性心内膜炎と診断した。病理解剖では肺動脈弁の他に、大動脈弁と僧帽弁にも小型疣贅物が認められ、また右肺の肺動脈分岐部付近に直径3×7 cm大の血栓を認めた。D-dimerは牛においても血栓形成マーカーとなり得ると考えられた。

キーワード：牛、疣贅性心内膜炎、肺血栓塞栓症、D-dimer

-----北獣会誌 63, 2～5 (2019)

牛の疣贅性心内膜炎は細菌が心内膜に付着して炎症性変化を起こす疾患であり、特に弁膜には疣贅物が形成されることが多い<sup>[1]</sup>。右心の疣贅物は肺血栓塞栓症を、左心の疣贅物は脾臓や腎臓の梗塞を起こすことがある<sup>[2,3]</sup>。今回、多発性疣贅性心内膜炎に肺血栓塞栓症を併発したホルスタイン種乳牛の症例を経験したのでその概要を報告する。また、血漿D-dimerは医学・小動物領域では血栓形成マーカーとして用いられているが<sup>[4,5]</sup>、牛では血栓塞栓症との関連が調べられていないので、血漿D-dimer測定の臨床的意義についても検討した。

## 症 例

症例は10歳3カ月齢、分娩後6カ月のホルスタイン種雌乳牛で、食欲廃絶を主訴に受診した。第4病日に鼻出血、呼吸困難、泡沫性鼻漏および頸静脈怒張拍動が認められたため、後大静脈血栓症(CVCT)が疑われた。その後安静にして経過を観察したが、一般状態は改善せず、第15病日に病性鑑定のため帯広畜産大学に搬入された。

搬入時、体温39.0℃、心拍数72回/分、呼吸数24回/分で、削瘦が顕著であった(図1)。聴診では左心基底部分を最強点とする収縮期雑音、左右前胸部における粗励な肺音が聴取された。その他、透明鼻汁、乾性咳嗽、頸静脈怒張拍動、左肩部に15 cm大の実質感のある腫瘤が認

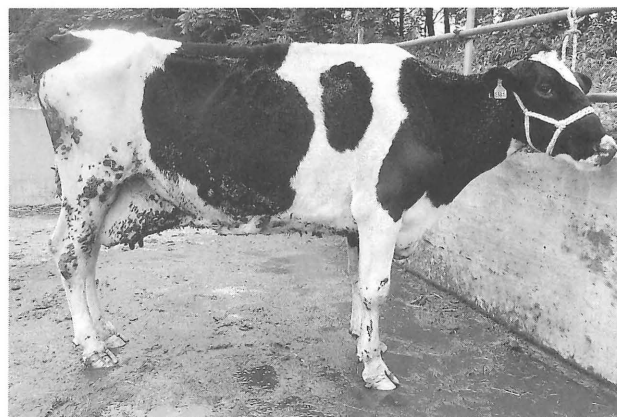


図1. 症例の外貌(第15病日)。削瘦が顕著で、頸静脈の怒張が認められる。

連絡責任者：猪熊 壽 帯広畜産大学臨床獣医学研究部門  
〒080-8555 帯広市稲田町西2線11  
TEL/FAX 0155-49-5370 E-mail: inokuma@obihiro.ac.jp

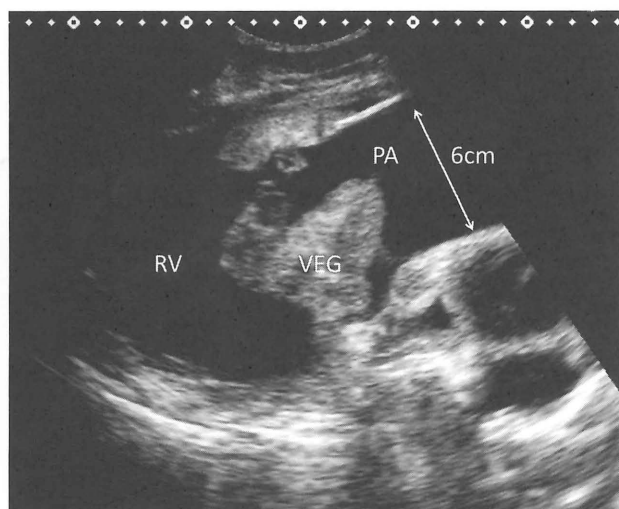


図2. 左室心基底部の心臓超音波像。肺動脈弁疣贅物 (VEG) と肺動脈 (PA) 拡張が認められる。RV : 右心室。

表1. 血液および血液生化学検査所見 (第15病日)

RBC	4.25 × 10 <sup>6</sup> /μl	ALP	328 U/l
Hb	6.3 g/dl	γ-GTP	63 U/l
Ht	17.7 %	総コレステロール	130 mg/dl
Platelet	363 × 10 <sup>3</sup> /μl	総タンパク質	8.7 g/dl
WBC	13,900/μl	アルブミン	1.0 g/dl
Sta	0/μl (0 %)	α-グロブリン	1.6 g/dl
Seg	9,452/μl (68 %)	β-グロブリン	0.9 g/dl
Lym	3,297/μl (23 %)	γ-グロブリン	5.2 g/dl
Mon	1,251/μl (9 %)	A/G	0.14

められた。心電心図解析の結果、左心基底部の心雑音は収縮期早期雑音であることが明らかとなった。心臓超音波検査では肺動脈弁に8 × 4.5 cm大の疣贅物が肺動脈を塞ぐように付着している像が認められた。また、肺動脈は直径6 cmに拡張しており、肺動脈弁付近で乱流が認められた (図2)。その他の弁に疣贅物および乱流は検出されなかった。肝臓超音波検査では肝静脈や後大静脈の拡張や血栓は認められず、また、肝膿瘍を示唆する像も認められなかった。左肩部腫瘤の針吸引検査では血様の液体が採取され、細胞診で好中球とグラム陽性球菌、球菌貪食好中球が認められた。

血液学的検査では赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下および白血球数、特に分葉核好中球数の増加が認められた (表1)。血液生化学検査ではALP、γ-GTP、総コレステロール濃度およびγ-グロブリンの高値、またA/G比の著しい低値が認められた (表1)。

血液凝固線溶系検査として、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、血漿フィブリノーゲン濃度測定を外部検査機関に委託した。また、血漿D-dimer濃度を牛用ELISAキット (Bovine D-dimer

表2. 血液凝固線溶系検査所見 (第15病日)

項目	検査値	対照*
PT	24.9 sec	23.8 ± 3.4
APTT	61.4 sec	77.6 ± 10.9
フィブリノーゲン	605 mg/dl	146.3 ± 28.6
D-dimer	2.9 μg/ml	0.38 ± 0.12

\*対照は臨床的に異常を認めないホルスタイン種子牛8頭の平均値 ± 標準偏差

ELISA : Kamiya Biomedical Company, USA) を用いて測定した。なお、対照群として、臨床的に異常を認めない子牛8頭を用いた。血液凝固線溶系検査の血漿は頸静脈から20 ml シリンジを用いて採血し、3.2%クエン酸Na入りの採血管に分注後、できるだけ早く4℃下で3000 rpm × 15分で遠心分離して得られた血漿を供した。PTおよびAPTTは対照と比べて同程度であったが、血漿フィブリノーゲン濃度は対照の4倍以上、血漿D-dimer濃度は対照の7倍以上と、増加が認められた (表2)。

症例は第20病日に自力起立不能となったため、第21病日に病理解剖に供した。

### 病理検査および病原学的検査所見

黄色心嚢水の中程度の貯留および腸管全体の水腫が認められた。心臓では肺動脈は直径7 cm大に拡張し、肺動脈弁に8 × 5 × 5 cm大の疣贅物が付着しており、流出路が狭窄していた (図3)。その他、大動脈弁に1.5 cm大の疣贅物が3個、僧帽弁に0.5 cm大の疣贅物が3個認められた (図4)。肺は両肺共に胸腔壁および肺分葉同士の癒着が認められ、断面は黄色であった。右肺肺動脈分岐部付近に直径3 × 7 cm大の血栓が認められた (図5)。肝臓には肝膿瘍が認められた。左肩部腫瘤は

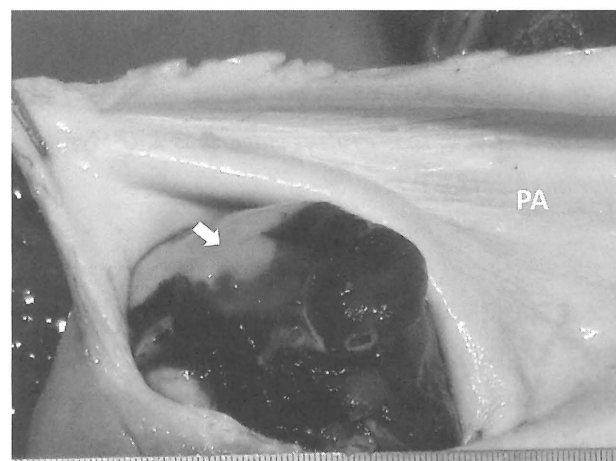


図3. 肺動脈弁に8 × 5 × 5 cm大の疣贅物が付着しており、流出路が著しく狭窄している (白矢印)。

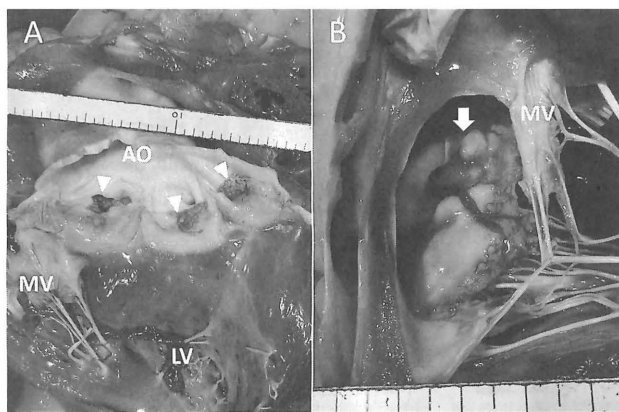


図4. (A) 大動脈弁には1.5 cm大の疣贅物が3個付着しており(矢頭)、(B) 僧帽弁には0.5 cm大の疣贅物が3個認められた。AO:大動脈、LV:左心室、MV:僧帽弁。

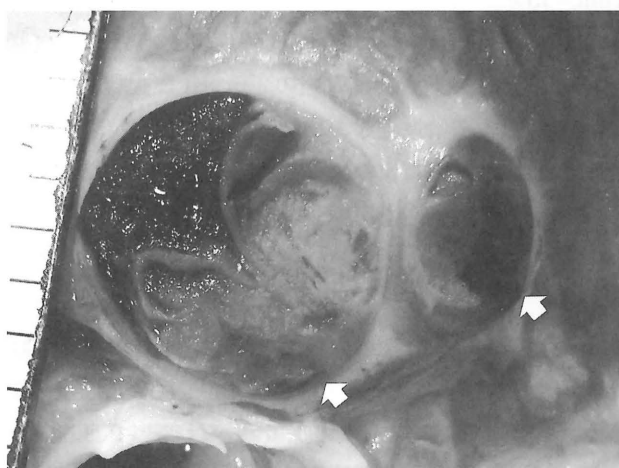


図5. 右肺の断面では、肺動脈内に血栓が認められる(矢印)。

肩甲軟骨上にあり体腔内との連続性は認められず、内部に血色膿瘍物を含んでいた。その他臓器には著変はみられなかった。組織学的検索では肺において微小血栓および陳旧化肺炎病巣が認められた。

細菌学的検査では肝膿瘍から *Escherichia coli* および *α-Streptococcus*、左肩部膿瘍から *Pseudomonas* sp.、また、肺動脈弁疣贅物から *Proteus vulgaris* および *Myroides odoratus* が分離された。

## 考 察

本症例では肺動脈弁、大動脈弁および僧帽弁における疣贅性心内膜炎および肺動脈の血栓塞栓症が認められた。肺動脈弁の大型疣贅物の一部は血流によって肺へ運ばれ肺血栓塞栓症を引き起こし、鼻出血の発現に至ったと考えられた。急性鼻出血を呈する疾患としてCVCTがよく知られているが、疣贅性心内膜炎でも同様の病態が生

じることが確認されており[2]、本症例でも同様の病態が確認された。なお、本症例では大動脈弁と僧帽弁にも疣贅物がみられたが、肺動脈弁狭窄が重度であったことと大動脈弁および僧帽弁の疣贅物が小さかったことから、収縮期雑音は主に肺動脈狭窄を反映したものと考えられた。本症例で検出された *α-Streptococcus* は疣贅性心内膜炎の起因菌として多く検出される細菌である[6-8]。また、*Escherichia coli* と *Pseudomonas* sp. も疣贅性心内膜炎の起因菌として報告されており[9-11]、疣贅性心内膜炎の感染源として肝膿瘍または肩部膿瘍が疑われたが、これらの細菌は肺動脈弁疣贅物からは検出されず、感染源を明らかにすることはできなかった。なお、疣贅性心内膜炎は一般に子宮内膜炎、乳房炎、関節炎、蹄病に継発することが多いが[12]、それらの疾患は認められなかった。

生前に疣贅性心内膜炎と鼻出血が認められたことから、血栓塞栓症を疑い血液凝固線溶系検査を実施したところ、PT、APTTの延長は認められず、凝固異常が生じるほどの凝固因子の欠乏はないと考えられた。一方で、血漿中のフィブリノーゲンとD-dimerの増加が認められた。フィブリノーゲンは急性相蛋白であり、敗血症に起因する血管炎や膿瘍により増加が認められたと考えられる。凝固系が活性化すると最終的にフィブリノーゲンからフィブリンが生成され、フィブリンは止血栓や血栓となる[13]。さらに、フィブリンが線溶因子であるプラスミンによって分解されるとD-dimerが生じる[4]。そのため、医学・小動物領域では高フィブリノーゲン血症は血栓塞栓症のリスク因子とされ[14]、血漿D-dimerは血栓形成マーカーとして利用されている[4,5]。また、疣贅性心内膜炎も心内膜の炎症により凝固が亢進し、心臓内に血栓が形成される病態であり、血漿D-dimerの増加に寄与するものと考えられる[15]。本症例の血漿フィブリノーゲン増加は血栓形成リスクの上昇を、また、血漿D-dimer増加は血栓の存在を示唆するものと考えられた。なお、牛において血漿D-dimer濃度の血栓塞栓症における診断的意義については評価されたことがなく、基準値も整備されていない。このため、今回の検討では対照として健康子牛を用いたが、今後成牛の基準値についても検討する必要があると思われる。疣贅性心内膜炎と肺血栓塞栓症が確認された本症例で血漿D-dimer濃度の増加が認められたことから、D-dimerは牛においても血栓形成マーカーとなり得ることが示唆された。

## 引用文献

- [1] 北川 均：弁膜疾患、獣医内科学 大動物編、第2版、日本獣医内科学アカデミー編、51-53、文永堂出版、東京 (2014)
- [2] 猪熊 壽、滄木孝弘、松本高太郎、堀内雅之、古林与志安、古岡秀文：急性鼻出血を主訴とするホルスタイン種乳牛10症例における臨床所見の病態別比較、北獣会誌、59、256-259 (2015)
- [3] 猪熊 壽、秋月久美子、古林与志安、古岡秀文：多発性乳房膿瘍に罹患したホルスタイン種乳牛にみられた左心系心内膜炎の1症例、北獣会誌、58、600-604 (2014)
- [4] Soheir A, Nigel K, Charles G: D-dimer antigen; current concepts and future prospects, *Blood*, 113, 2878-2887 (2009)
- [5] Epstein S, Hopper K, Mellema M, Johnson L: Diagnostic utility of D-dimer concentrations in dogs with pulmonary embolism, *J Vet Intern Med*, 27, 1646-1649 (2013)
- [6] 黒澤 隆：心内膜炎、主要症状を基礎にした牛の臨床、前出吉光、小岩政照 監修、86-91、デーリイマン、札幌 (2002)
- [7] Reef VB, McGuirk SM: Valvular Heart Disease, *Large Animal Internal Medicine*, Smith BP ed, 5th ed, 436-441, Mosby Elsevier, US-MO (2015)
- [8] Peek SF, McGuirk SM: Endocarditis, *Diseases of dairy cattle*, Divers TJ, Peek SF eds, 2nd ed, 53-56, Saunders Elsevier, US-PA (2008)
- [9] 岩上慎哉、新谷紗代、高橋英二、松本高太郎、古岡秀文、猪熊 壽：心内膜炎の併発がみられた心室中隔欠損のホルスタイン種成乳牛の1症例、北獣会誌、58、119-122 (2014)
- [10] 猪熊 壽、松田浩典、千葉史織、古林与志安、藏本 忠：肺動脈弁の疣贅性心内膜炎を併発した心室中隔欠損、北獣会誌、57、552-554 (2013)
- [11] 高橋英二、渡邊謙一、古林与志安、古岡秀文、猪熊 壽：ホルスタイン種成乳牛にみられた多発性疣贅性心内膜炎の1症例、北獣会誌、59、43-48 (2015)
- [12] 宇根有美：心内膜、動物病理学各論、日本獣医病理学専門家協会編、第2版、12-14、文永堂出版、東京 (2015)
- [13] 北川誠一：血小板と凝固機能、標準生理学、小澤 澗司、福田康一郎 監修、第8版、538-540、医学書院、東京 (2014)
- [14] Klovaite J, Nordestgaard B, Tybjaerg-Hansen A, Benn M: Elevated fibrinogen levels are associated with risk of pulmonary embolism, but not with deep venous thrombosis, *Am J Respir Crit Care Med*, 187, 286-293 (2013)
- [15] Recep D: Using the D-dimer test in infective endocarditis, *Arch Turk Soc Cargiol*, 41, 595-597 (2013)