

## 健康牛における血清ペプシノーゲン濃度と 第四胃疾患でのその診断的意義

大和田 暁<sup>1)</sup>・及川 伸<sup>1)\*</sup>・森 史伸<sup>1)</sup>・小岩 政照<sup>2)</sup>  
似内 厚之<sup>1)</sup>・黒澤 隆<sup>1)</sup>・佐藤 博<sup>1)</sup>

### Serum Pepsinogen Concentrations in Healthy Cows and Their diagnostic Significance with Abomasal Diseases

Satoru OHWADA<sup>1)</sup>, Shin OIKAWA<sup>1)</sup>, Fuminobu MORI<sup>1)</sup>, Masateru KOIWA<sup>2)</sup>,  
Atsushi NITANAI<sup>1)</sup>, Takashi KUROSAWA<sup>1)</sup>, Hiroshi SATOH<sup>1)</sup>  
(October 2001)

#### 緒 言

ペプシノーゲンは、タンパク質分解酵素ペプシンの前駆物質で、375個のアミノ酸で形成される。このポリペプチドは、胃粘膜の主細胞より分泌され、胃底腺の壁細胞から分泌される塩酸によってペプシンへと活性化される。この活性は、pH2前後で最大となる。通常、主細胞で生成されたペプシノーゲンの約1%が血液中へと逸脱し、腎臓より尿中へ排泄されると言われている<sup>7,8,10,14,25</sup>。

ヒトの医学領域において血液中のペプシノーゲン濃度は、胃粘膜の傷害の程度や分泌細胞の数を反映することが知られており、慢性萎縮性胃炎や胃ガンおよび胃潰瘍の診断指標の一つとして注目されている<sup>7,8,10,14,25</sup>。一方、ウシでは、寄生線虫による第四胃の障害（オステルターギア症）<sup>1-6,9,19,24</sup>や第四胃潰瘍<sup>27,28</sup>での上昇が報告されているのみであり、他の第四胃疾患における臨床的な診断意義は明確とは言えない。また、健康牛におけるペプシノーゲン濃度の生理的変動についてもその実態は明らかにされていない。

ウシの代表的な第四胃疾患である第四胃変位は、特に乳牛の妊娠末期から分娩後に多発する周産期疾患として重要視されている<sup>15-17,20</sup>。また本疾患は、脂肪肝、ケトーシス等の様々な生産病に合併して発生することが報告されており、酪農経営に与える経済的損失は大きい<sup>15-17,20</sup>。現在、その臨床学的な診断指標として、食欲の低下、第四胃のガス貯留による腹囲膨満やピング音、水溶性下痢といった症状による

ものが主体である<sup>16,17</sup>。血清学的には、塩素、カルシウムおよびカリウムイオン濃度の低下、ケトン体濃度や血糖値の上昇、そして第四胃内容物pHの低下等が報告されている<sup>11,12,15,17,18,20,22,23</sup>。これらの所見は、一定の診断基準となるが、第四胃の病態を的確に把握するためのさらなる新たな指標が期待されている。

そこで今回、健康牛における血清中ペプシノーゲン濃度の生理的変動を調べるとともに、第四胃疾患牛におけるペプシノーゲン濃度を測定し、その診断的意義について検討した。

#### 材料および方法

##### (I) 供試動物

臨床的に健康なホルスタイン種牛における乳期および年令による血清中ペプシノーゲン濃度の変動を調査するため酪農学園大学附属第1農場で飼養されていた牛43頭が用いられた。これらは、泌乳期別として、泌乳初期（分娩後1~80日、n=6）、中期（81~200日、n=16）、後期（201~乾乳前、n=9）そして乾乳期（n=12）に、年令別として、2~3歳（n=14）、4~5歳（n=16）そして6~8歳（n=13）にそれぞれ分類された。また、飼料摂取の影響を見るため、市場から購入された健康なホルスタイン種の乾乳牛4頭（非妊娠、3~6歳）について、朝の飼料給与直前（0h）、1.5時間後（1.5h）、3時間後（3h）および8時間後（8h、夕方の飼料給与前1.5時間前に相当）において、血液採取が行われた。さらに、9頭に対して4日間の絶食を行い、絶食前日お

<sup>1)</sup> 獣医内科学教室

Department of Veterinary Internal Medicine, Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Hokkaido 069-8501, Japan

<sup>2)</sup> 附属家畜病院

Veterinary Teaching Hospital, Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Hokkaido 069-8501, Japan

\* 連絡責任者：及川 伸

Corresponding Author: Shin Oikawa

よび絶食終了直後における血液が採材された。絶食期間中は、自由飲水とし鉍塩が与えられた。なお、これら試験に使用された健康牛は、日本飼養標準に基づいた飼料給与がなされていた。

第四胃疾患牛として、1998年6月から1999年1月までに左方変位 (n=22)、右方変位 (n=5) および第四胃捻転 (n=4) と診断され、酪農学園大学附属家畜病院に入院し、手術が実施されたホルスタイン種牛 (3~8歳) 30頭が用いられた。これら疾患牛からの血液採材は、いずれも初診時の手術前に行われた。なお、疾患群は、その予後により治癒群 (n=25) と死廃群 (n=6) に分けられた。

#### (2) 血清サンプル

血液は、頸静脈より採取され、2時間室温で放置後、2,500 rpm, 15分間遠心分離して血清を得た。分離血清は、検査まで-30℃で凍結保存された。

#### (3) 血清中ペプシノーゲン濃度の測定

血清中のペプシノーゲン濃度の測定は、Berghenらの方法に準じて行われた<sup>1,19)</sup>。

#### (4) その他の血清成分値の測定

血清中のアスパラギン酸トランスフェラーゼ (AST) 活性値、総コレステロール (T-Chol) および非エステル型脂肪酸 (NEFA) 濃度は、自動分析装置 (Model 7450, 日立製作所) で測定された。塩素濃度の測定には、市販のキット (Dri-Chem 800 v,

フジフィルム) を用いた。また、ガストリン濃度は、ラジオイムノアッセイ法 (ガストリン RIA キット, ダイナポット社, 東京) により測定された。

#### (5) 統計処理

各測定値は、一元配置分散分析および Dunnett の検定によって評価された。なおデータは、平均値±標準偏差で示した。

### 成 績

#### (1) 健康牛における血清中ペプシノーゲン濃度

健康牛における生理的なペプシノーゲン濃度を表1に示した。乳期別では、各乳期におけるペプシノーゲン濃度に有意な差は認められず、全体として、1,017±171 mU であった。年齢別でのペプシノーゲン濃度も、各年齢における有意な変化は示さなかった。

飼料の摂取との関係に関する成績を表2に示した。飼料摂取直前 (0 h) から経時的 (1.5 h, 3.0 h, 8.0 h) に採取されたサンプルにおけるペプシノーゲン濃度は、有意な変化を示さなかった。また、4日間の絶食試験において、絶食前日と絶食終了時におけるペプシノーゲン濃度にも有意な差は認められなかった。

#### (2) 第四胃疾患牛における血清中ペプシノーゲン濃度

第四胃疾患牛における血清中ペプシノーゲン濃度は、左方変位群、右方変位群そして捻転群のいずれにおいても健康群と比較して著明に減少していた (表3)。しかし、これら疾患の間におけるペプシノーゲン濃度の有意な差は認められなかった。第四胃疾患の治療予後別による血清中ペプシノーゲン濃度は、治癒群と死廃群との間に有意な差は認められなかったが、死廃群においてより低値の傾向が見られた。また、疾患牛におけるガストリン濃度は、各群において有意な差は示さなかったが、死廃群において治癒群と比較して有意な低下が認められた (表3)。なお、具体的なデータは示さなかったが、第四胃疾患牛における AST 活性値と NEFA 濃度は、健康牛のそれらと比較して著明に高値を示した。また、

Table 1 Serum pepsinogen concentrations in healthy cows

Group/subgroup	n	Pepsinogen (mU)
1. Lactating stage		
Early	6	1,035±139
Mid	16	1,032±226
Late	9	971±131
Nonlactating	12	1,024±171
2. Age		
2-to 3-year-old	14	1,035±151
4-to 5-year-old	16	994±219
6-to 8-year-old	13	1,069±163

Values are expressed as mean±SD.

Table 2 The relationship between serum pepsinogen concentration and feeding or fasting

	Hours from feeding (n=4)				Fasting for 4 days (n=9)	
	0	1.5	3	8	Prefasting	After fasting
Pepsinogen (mU)	1,043±81	1,112±153	1,092±160	1,134±109	1,017±76	1,045±138

Values are expressed as mean ± SD.

**Table 3** Serum concentrations of pepsinogen and gastrin in cows with abomasal diseases

Group/subgroup	n	Pepsinogen (mU)	Gastrin (pg/ml)
1. Disease			
LDA	22	645±243	89±38
RDA	5	680±103	93±13
AV	4	742±248	91±28
2. Prognosis			
Healed	25	688±192	96±34
Dead and disused	6	568±329	65±8**

\* P<0.01, compared with values for healed cows.

LDA=left displacement of the abomasum; RDA=right displacement of the abomasum; AV=abomasal vulvulus.

Values are expressed as mean ± SD.

T-Cho および塩素濃度は、疾患牛において明らかな低下が認められた。これらの傾向は、各疾患群に分類した場合も同様であった。

## 考 察

健康なホルスタイン種乳牛における血清中ペプシノーゲン濃度は、各乳期および年齢において1,000 mU 前後 (平均 1,017 mU) と同様の値を示したことから、これら条件による影響を受けないことが明らかになった。また、飼料給与試験において、給与後の追跡調査でペプシノーゲン濃度の変化が認められなかった。さらには絶食試験においても、絶食前および絶食後でその濃度がほとんど変わらなかった。これらのことは、血清中ペプシノーゲン濃度が、ウシの採食状況に左右されることなく検査できることを示唆している。なお、今回成績を示さなかったが、健康牛群における線虫寄生率は、32.6%であった。しかし、糞便 1 g 当りの虫卵数の幾何平均は 10 個と極めて低いレベルであった。線虫の種類については同定されなかったが、本牛群において、食欲の低下や下痢などの臨床症状を示す個体が全く見られなかったこと、さらには放牧牛における報告<sup>9,19)</sup>と比較して、この寄生レベルでは、ペプシノーゲン濃度の増加に影響を与えないと考えられた。

第四胃疾患牛では血清中ペプシノーゲン濃度の著明な低下が認められた。また、死廃牛においてその低下が顕著であった。ヒトにおいて血中のペプシノーゲン濃度の低下は、慢性萎縮性胃炎や高齢者等で胃粘膜の萎縮が進行した際に見られ、胃粘膜の主細胞量を反映すると言われている<sup>7,8,10,14,25)</sup>。さらに第四胃疾患牛群において、胃粘膜の状態を反映するとされる血清中のガストリン濃度を測定したところ<sup>7,13,25,26)</sup>、健康牛で示されている参考値 (121.8±6.2 pg/ml)<sup>13)</sup>と比較して明らかに減少しており、特

に死廃牛でその低下が著しかった。ウシでは血清中ガストリン濃度の低下が、慢性萎縮性胃炎における粘膜の萎縮によるものと報告されている<sup>13,21)</sup>。したがって、今回認められた疾患牛における血清中ペプシノーゲン濃度の低下も胃粘膜の萎縮による分泌低下に起因していたものと考えられた。また、変位や捻転といった物理的な要因による第四胃の血行不良<sup>21)</sup>や第四胃内 pH の低下、または血中カルシウム濃度の低下<sup>10,11,15,16,22,23)</sup>が、疾患牛でのペプシノーゲン濃度の低下をさらに助長したのかもしれない。カルシウムは、カエルの食道腺からペプシノーゲン分泌を促進させるという報告がある<sup>10)</sup>。したがって、第四胃変位で食欲不振に陥ると継発的に低カルシウム血症が生じ、その結果として胃粘膜よりペプシノーゲンの分泌を低下させることも推測される。今回は、残念ながら血清中のカルシウム濃度を測定できなかったが、今後、ペプシノーゲン濃度とカルシウム濃度との関係を検討する必要があると考えられる。

Zadnik らは、第四胃変位牛に第四胃粘膜の糜爛や潰瘍が存在した場合、血清中ペプシノーゲン濃度が上昇することを報告している<sup>28)</sup>。また、甚急性型の出血性潰瘍では、血清中ペプシノーゲン濃度が異常に高値を示すか、正常値の上限を示すとされている<sup>27)</sup>。これらの現象は、第四胃における線虫感染の時と同様に、主細胞の傷害を反映するものと考えられる。今回の研究では、第四胃疾患牛が糜爛や潰瘍を伴っていたかどうかは明らかにされなかった。したがって、これら疾患の発生前から経時的にペプシノーゲン濃度を測定し、併せて手術時において病理学的な組織検索を行うことが、これからの課題と考えられた。

なお、疾患牛において、AST 活性値および NEFA 濃度の上昇、T-Cho 濃度の低下が認められ、脂肪肝との関連性が示唆された<sup>12,15,18)</sup>。このことから脂肪

肝に陥る飼養管理と胃粘膜の萎縮との関係についての疫学的調査が今後必要かもしれない。また、疾患牛において血中塩素濃度の低下が認められたが、これは正常値の10%程度に過ぎなかった。一方、血清ペプシノーゲン濃度は、約35%も低下し、著明な変化を示すことが確認された。

結論として、血清中ペプシノーゲン濃度は、各種の生理的条件の影響を受けないことが明らかになった。また、第四胃変位や捻転といった第四胃疾患の病態把握の際に、ペプシノーゲン濃度はその有効な検査マーカーとなることが示唆された。

### 要 約

ウシにおける血清中ペプシノーゲン濃度の生理的な変動および第四胃疾患における臨床病理学的な意義を検討した。臨床的に健康なホルスタイン種雌牛56頭(2~8歳)と第四胃疾患牛31頭(3~8歳)の計87頭を用いた。健康牛における血清ペプシノーゲン濃度は、乳期および年齢(n=43)いずれにも影響されず同様の値であった(平均±標準偏差, 1,017±171 mU)。また、食餌との関連を調査するために飼料給与に伴う変化(n=4, 給与後8時間追跡)と4日間の絶食(n=9)での変化を検討したが、血清ペプシノーゲン濃度は有意な変化を示さなかった。このことより、血清ペプシノーゲン濃度は、これら生理的な条件に影響を受けないことが示された。

第四胃疾患牛の血清ペプシノーゲン濃度は、左方変位群(n=22, 648±243 mU), 右方変位群(n=5, 680±103 mU)そして捻転群(n=4, 742±248 mU)で、健康群のそれと比較して著明に低下していた。しかし、疾患群の間での有意な差はなかった。予後別のペプシノーゲン濃度において、死廃群(n=6, 568±329 mU)の方が治癒群(n=25, 688±192 mU)よりも低い傾向が見られた。また、ガストリン濃度も疾患群で明らかに低下しており、特に死廃群で著明であった。第四胃疾患牛に認められたペプシノーゲン濃度の低下は、第四胃粘膜の萎縮に起因するものと考えられた。以上より、血清中ペプシノーゲン濃度は、第四胃の病態把握に有用な検査マーカーになることが示唆された。

### 謝 辞

本研究の一部は、文部科学省学術フロンティア推進事業(酪農学園大学)の援助を受けた。

### 文 献

- 1) Berghen, P., Dorny, P. and Vercruyssen, J. (1987) Evaluation of a simplified blood pepsinogen assay. *Am. J. Vet. Res.*, 48, 664-669.
- 2) Berghen, P., Dorny, P., Vercruyssen, J., Hilderson, H. and Hollanders, W. (1990) Observations on parasitic gastroenteritis and parasitic bronchitis in calves over two grazing seasons. *Vet. Rec.*, 27, 426-430.
- 3) Chiejina, S. N. (1978) Field observations on the blood pepsinogen levels in clinically normal cows and calves and in diarrhoeic adult cattle. *Vet. Rec.*, 103, 278-281.
- 4) Dorny, P. and Vercruyssen, J. (1988) Evaluation of a micro method for the routine determination of serum pepsinogen in cattle. *Res. Vet. Sci.*, 65, 259-262.
- 5) Harvey-White, J. D. and Allen, E. H. (1982) Method for determining serum pepsinogen concentration, using pepsin standards and ultraviolet absorbance. *Am. J. Vet. Res.*, 43, 1317-1320.
- 6) Harvey-White, J. D. and Smith, J. P. (1983) Reference serum pepsinogen concentrations in dairy cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 115-117.
- 7) Herdt, T. (1994) 獣医生理学 第3版. pp 286-288, (Cunningham, J. G. 編, 高橋迪雄 監訳), 医学書院, 東京.
- 8) 姫野誠一, 黒川正典 (1999) ペプシンとペプシノーゲン. 検査と技術, 18, 1216-1217.
- 9) 福本真一郎 (2000) 第四胃線虫. 獣医畜産新報, 53, 409-415.
- 10) 井上正規 (1993) ペプシノーゲン分泌機構. *Prog. med.*, 13, 1967-1999.
- 11) 石川高明, 一条 茂, 納 敏 (1985) 第四胃変位牛の血液, 第一胃および第四胃液の臨床生化学的所見. 日獣会誌, 40, 324-328.
- 12) 伊東 登, 小岩政照 (1999) 第四胃変位の血清生化学所見による病態解析. 臨床獣医, 17, 21-24.
- 13) 小岩政照, 初谷 敦, 伊東 登 (2000) 低ガストリン血症を主徴とする慢性萎縮性第四胃炎の病態と治療. 獣医畜産新報, 53, 405-408.
- 14) 三木一正 (1988) ペプシノーゲン. 内科, 61, 1055.
- 15) 元井菫子 (2000) 牛の第四胃疾患の一次原因は何か. 獣医畜産新報, 53, 393-395.

- 16) 元井霞子 (1999) 生産獣医療における牛の生産病の実際, pp 80-84, (内藤善久, 浜名克己, 元井霞子 編), 文永堂, 東京.
- 17) 本好茂一 (1982) 牛の臨床, pp 217-221, (其田三夫 監修), デーリィマン社, 札幌.
- 18) 及川 伸 (1999) 血清アポリポタンパク質 B-100 と A-I 濃度のケトosis および第四胃左方変位における診断的意義. 北獣会誌, 43, 63-70.
- 19) 及川 伸, 川勾文男, 平賀健二, 本川正人, 千葉由見, 小川徹三, 福本真一郎 (1998) 放牧育成牛の消化管内線虫に対するイベルメクチン製剤の効果. 日獣会誌, 51, 237-240.
- 20) Oikawa, S., Katoh, N., Kawawa, F. and Ono, Y. (1997) Decreased serum apolipoprotein B-100 and A-I concentrations in cow with ketosis and left displacement of the abomasum. *Am. J. Vet. Res.*, 58, 121-125.
- 21) 岡田洋之, 甲斐貴憲, 初谷 敦, 小岩政照, 吉野知男 (1999) 乳牛の慢性萎縮性胃炎の 2 例. 日獣会誌, 52, 695-698.
- 22) Rosenberger, G. (1981) 牛の臨床検査診断, pp 254-256, (其田三夫, 河田啓一郎 訳), 近代出版, 東京.
- 23) 更科孝夫, 一条 茂, 納 敏 (1985) 乳牛の第四胃変位における第一胃および第四胃内 VFA の動態. 日獣会誌, 38, 442-448.
- 24) 佐藤 彰, 円山芳文, 小林勉治 (1989) 放牧牛の第四胃変位症における血中 pepsinogen 値について. 北獣会誌, 33, 51-52.
- 25) 上村直実 (1987) 血清ペプシノーゲン I 測定の臨床的意義に関する研究. 広島大学医学雑誌, 35, 587-608.
- 26) 屋形 稔 (1998) 異常値の出るメカニズム第 3 版, pp 234-236, (河合 忠, 屋形 稔 編), 医学書院, 東京.
- 27) 山田明夫 1988. 牛病学第 2 版, pp 470-480, (清水高正 他編), 近代出版, 東京.
- 28) Zadnik, T. and Mesaric, M. (1999) Fecal blood levels and serum proenzyme pepsinogen activity of dairy cows with abomasal displacement. *Israel. J. Vet. Med.*, 54, 61-65.

### Summary

This study was carried out to elucidate the physiological changes of serum pepsinogen concentrations in healthy cows, and to evaluate their clinical significance with abomasal diseases. Clinically healthy Holstein cows ( $n = 56$ , 2 to 8 years old) and cows with abomasal diseases ( $n = 31$ , 3 to 8 years old) were used in this study.

Serum pepsinogen concentrations of healthy cows were not significantly changed with the lactating stage or age (mean  $\pm$  SD,  $1,017 \pm 171$  mU). No significant changes of serum pepsinogen concentrations were caused by feeding ( $n = 4$ , monitoring for 8 hours after feeding) or fasting for 4 days ( $n = 9$ ). Therefore, it was shown that the concentration of serum pepsinogen was not influenced by these physiological conditions.

In cows with abomasal diseases, serum pepsinogen concentrations in left displacement of the abomasum ( $n = 22$ ,  $648 \pm 243$  mU), right displacement of the abomasum ( $n = 5$ ,  $680 \pm 103$  mU) and abomasal volvulus ( $n = 4$ ,  $742 \pm 248$  mU) were remarkably decreased compared with healthy cows. Differences among the three disease groups were insignificant. Although not significant, serum pepsinogen concentrations in dead or disused cows ( $n = 6$ ,  $568 \pm 329$  mU) were lower than those in healed cows ( $688 \pm 103$  mU). On the other hand, serum gastrin concentrations also showed marked decreases in diseased cows. This trend was clearly observed in dead and disused cows. These decreased concentrations of serum pepsinogen in cows with abomasal diseases are thought to be attributable to atrophy of the mucous membrane of the abomasum. From these results, it is suggested that the serum pepsinogen concentration can be applied as a useful marker for assessing the pathogenesis of abomasal diseases.