

令和5年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会

臨床獣医師のための出血性腸症候群(HBS)戦略

(株)益田大動物診療所

加藤 圭介

序論

- 出血性腸症候群(Hemorrhagic Bowel Syndrome, 以下HBS)は成乳牛に多く罹患する致死性の高い疾患である。
- その病態は、出血性壊死性腸炎であり小腸(特に空腸)で発生する
- 1991年にアイダホ州で報告され、現在に至るまで諸外国はじめに、国内においても多くの報告が散見される。
- 近年、乳牛の高泌乳化への品種改良、それに伴う配合飼料の摂取量の増加、本疾患の認識の拡大、診断能力の向上により世界規模で増加傾向

今回いただいたテーマ

- ①弊社にてこれまでにHBSに対してどのような取り組みをしてきたか
 - ・ 予防、診断、治療を主に
- ②難しい初期症状における診断の際の考え方



原因

Clostridium perfringens(*C.perfringens* TypeA)が密接に関与している。また*Aspergillus fumigatus*(*A.fumigatus*)が複合感染することで免疫力の低下や腸管の出血を引き起こしHBSを発症させる。ルーメンアシドーシスも免疫抑制や*C.perferingens*の増殖の引き金となる。

弊社試験17例供試牛の糞便中細菌検査(2013年実施)

症例No	<i>C.perfringens</i>	<i>A. fumigatus</i>
4	3.0×10^5	-
7	1.8×10^7	-
9	3.0×10^6	-
12	2.0×10^6	-
13	1.0×10^6	-
14	2.0×10^9	NT
15	7.0×10^7	-
16	3.0×10^5	NT

弊社試験：

*C.perferingens*は17例中8例陽性、*A.fumigatus*は検出なし

ウィスコンシン大学試験：

*C.perferingens*は16例中14例陽性、*A.fumigatus*は16例中13例で陽性
(Sokettら, 2005)



飼養管理により原因は様々な症候群

原因：肥育牛の壊死性腸炎との違い

症状:多くは急死(甚急性)

天然孔(口・鼻・肛門・眼窟)からの出血

発生時期:肥育中期から後期(ビタミンA欠乏時期)

原因菌:*Clostridium perfringens*の増殖及び

産生される毒素による



乳牛においては日ごろからプレミックスとして豊富なビタミン類や微量ミネラルを給与されている

→
免疫の向上

腸管内で出血し、血餅化するも、生存していることが多い(亜急性?)



診断

○産歴、分娩後日数

国内の報告については、2産目以降の分娩後90日～210日が好発時期としている(清水ら, 2009)

○身体検査

- ・ 外貌初見・腹囲膨満、眼球陥没、可視粘膜の充血、起立不能
- ・ 腹部聴診・右下腹部における拍水音や右ケン部の鼓音
- ・ 直腸検査・拡張した盲腸や結腸の触知、排便の停止or血便

○血液検査

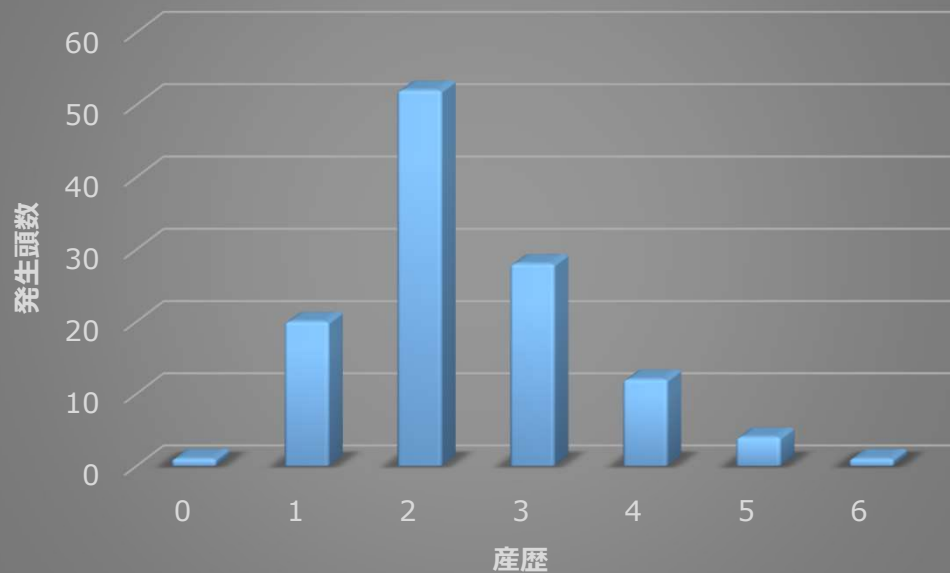
- ・ 血液一般検査・白血球数の増加、好中球の左方移動、HCTの低下
- ・ 血液生化学検査・低ナトリウム、低カリウム、低クロール、低Ca血症、高BUN

○超音波検査

- ・ 腹部エコー検査・小腸におけるループ像の確認
腸管内血餅の確認

診断：産歴と分娩後日数

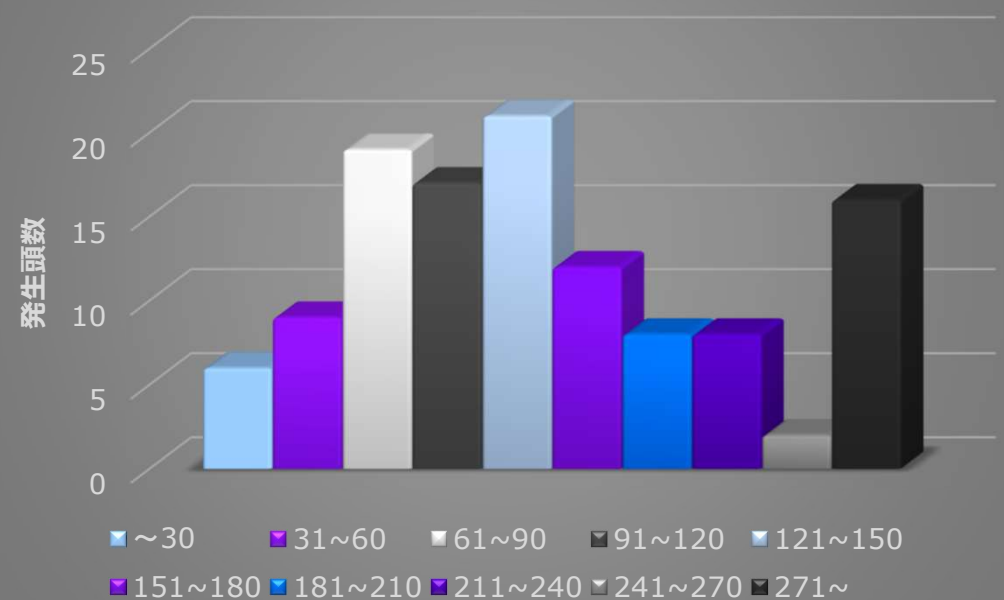
HBS発症の産歴



HBS発症牛
平均産歴(n=118)2.39
2産目が各群と有意差あり

分娩後日数

(頭)



HBS発症牛
平均分娩後日数(n=118)156.9日
60日~150日に集中

診断：血液検査

血球検査	発症牛平均値	正常値	単位	生化学検査	発症牛平均値	正常値	単位
WBC(n=95)	13097	4000~12000	/uL	TP(n=110)	8.1	6.74~7.46	g/dl
HCT(n=96)	30.2		%	AST(n=106)	111.0	43~127	U/l
				GGT(n=74)	57.6	15~39	U/l
				BUN(n=112)	21.8	10~25	mg/dl
				Ca(n=113)	6.7	9.7~12.4	mg/dl
				iP(n=113)	5.5	5.6~6.5	mg/dl
				Na(n=69)	133.4	132~152	mEq/l
				K(n=69)	3.5	3.9~5.3	mEq/l
				Cl(n=69)	89.2	96~110	mEq/l

○常時搾乳頭数：800頭および1200頭の2酪農場より
HBS発症牛69頭~113頭の血液検査所見の平均値
 (HBS発症牛の定義：治癒患畜はすべて血餅の排出後
 水様性下痢を呈した個体、死亡患畜はすべて剖検に
 て腸管内血餅を認めた個体)

○いずれの個体も、乳量の急激な低下を認めて、
半日以内に発見された個体の初診時

○注視すべきは、乳量の急激な低下を認めた個体で、
 WBCの数値、BUNの軽度上昇、軽度の低Ca、Clの低下

※基準値よりも高値を赤、低値を青
 オレンジは基準値内の注意項目

診断：血液検査(予後判定)

	治癒群(n=33~54)	死廃群(n=31~58)	単位
TP※	8.5	7.7	g/dl
AST	116.0	106.0	U/l
GGT	60.6	55.0	U/l
BUN※	18.2	25.0	mg/dl
Ca	6.8	6.7	mg/dl
iP	5.3	5.6	mg/dl
Na	134.0	132.8	mEq/l
K	3.46	3.42	mEq/l
Cl	89.2	89.2	mEq/l
WBC	13061	131127	/uL
HCT※	32.0	28.6	%

※ $p > 0.05$ 有意差あり

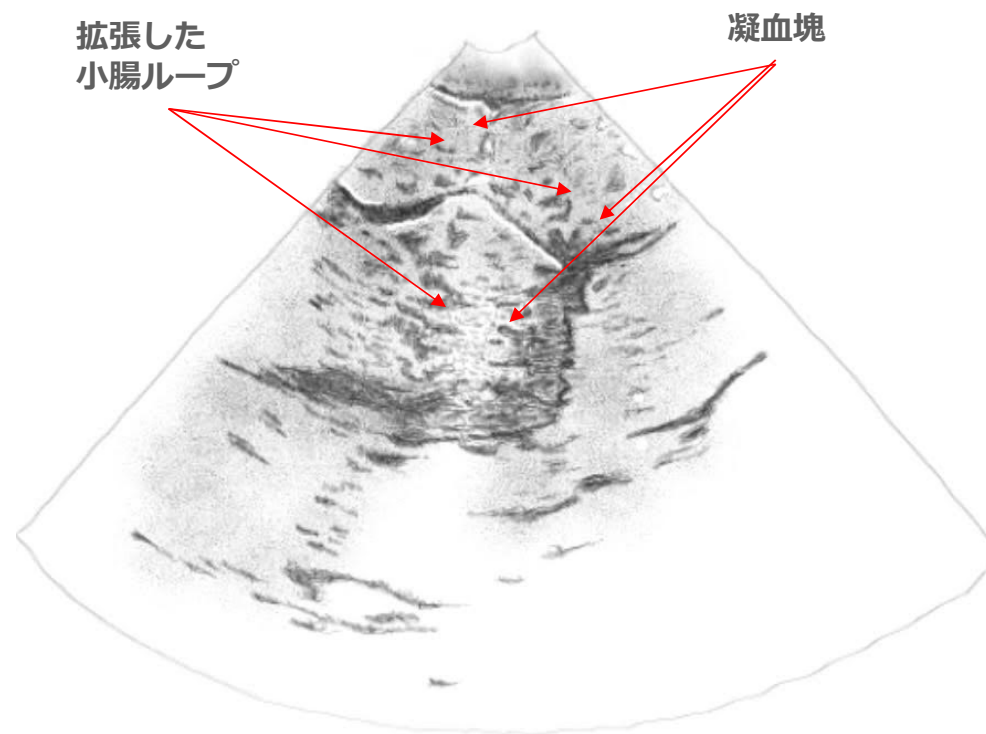
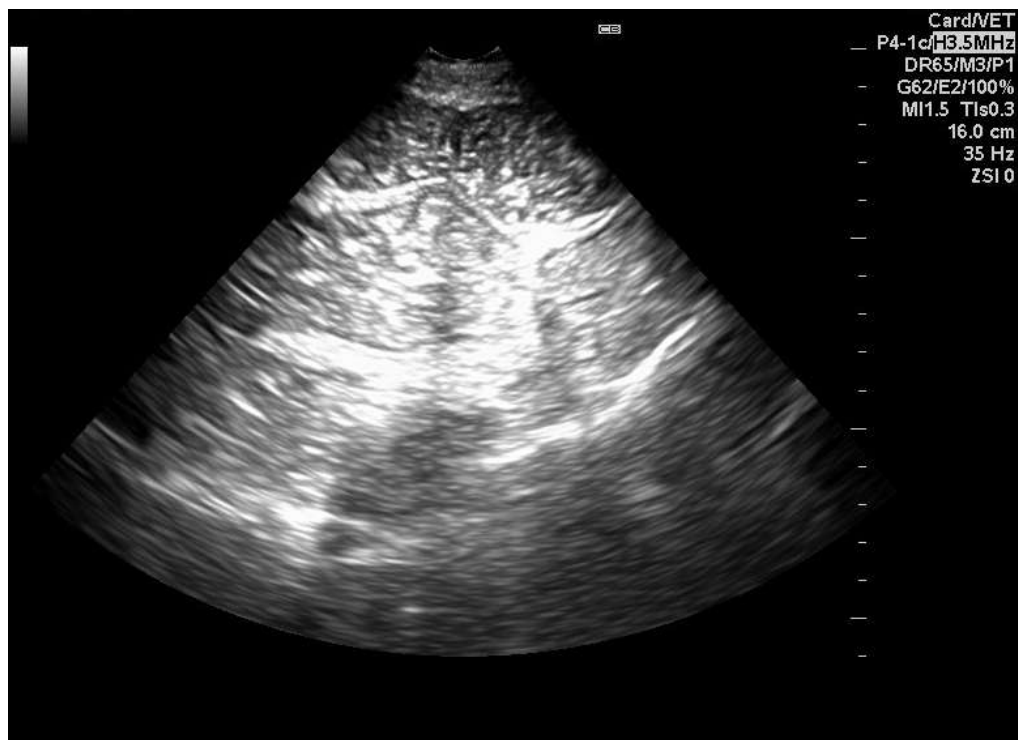
○治癒群(弊社による内科治療により)31~38頭と死廃群42~45頭の血液生化学所見の比較

○BUNは死廃群が治癒群に比べ、有意に高値であった。
またTPおよびHCTは死廃群が治癒群に比べ、有意に低値であった。
しかしその他項目については有意な差はなかった。



血液生化学検査による重症度の判定や予後判定は困難

診断：超音波検査(症例 1)



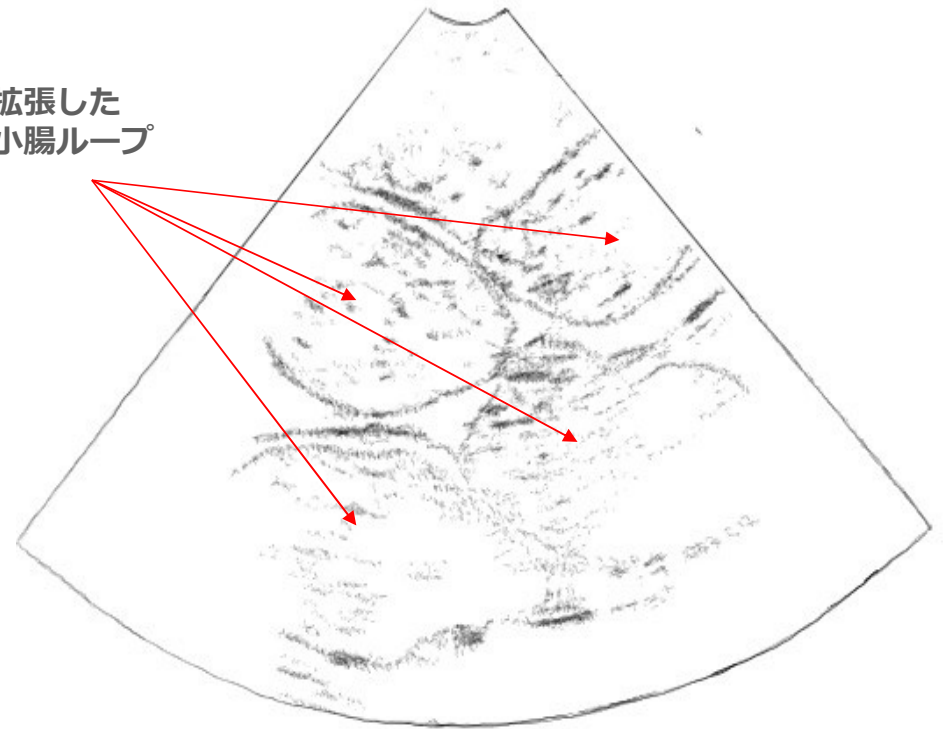
○ホルスタイン種雌、43か月齢

症状：腹囲膨満(+)、起立困難、黒色泥状便、右下腹部拍水音(+)

診断：超音波検査

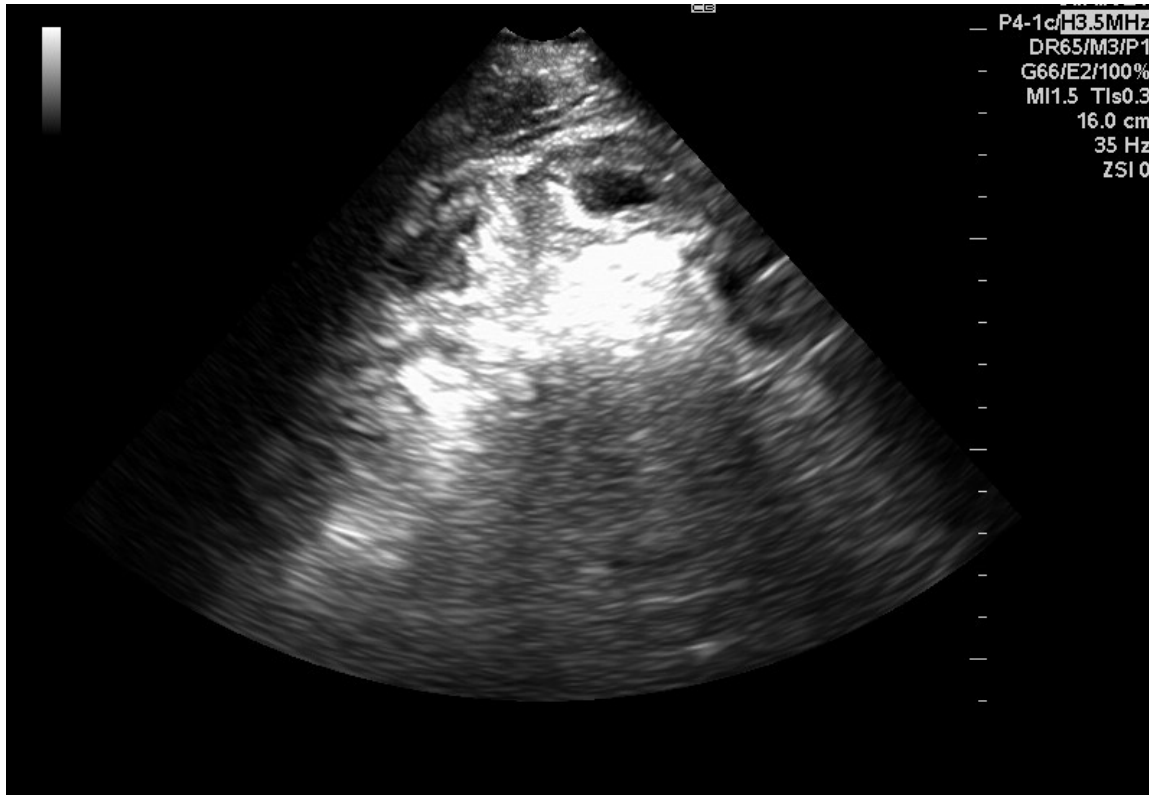


拡張した
小腸ループ

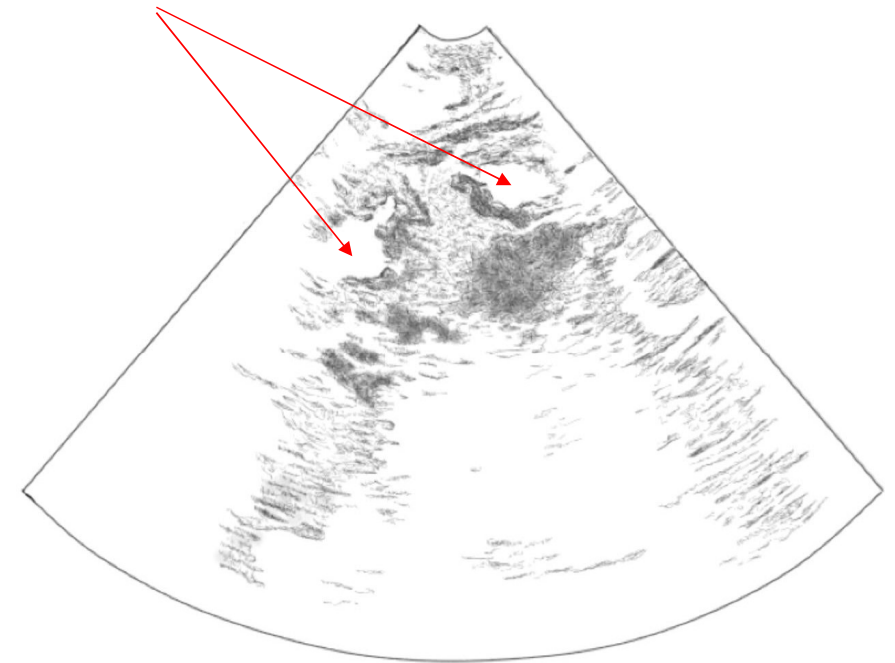


本例は、初診時に超音波検査を行っておらず、
乳量減少より第2病日に超音波検査を実施した

診断：超音波検査(症例 2)



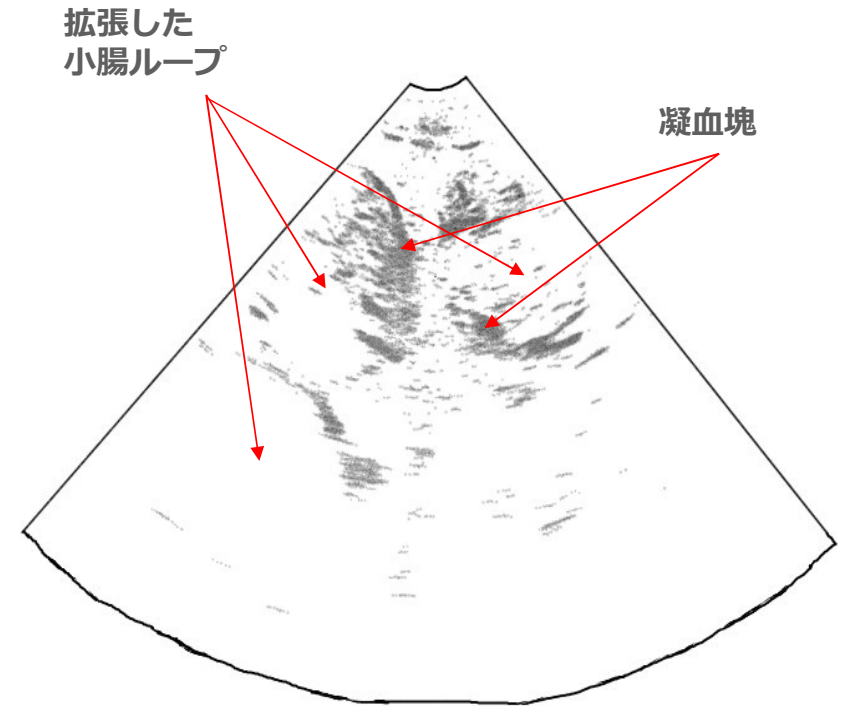
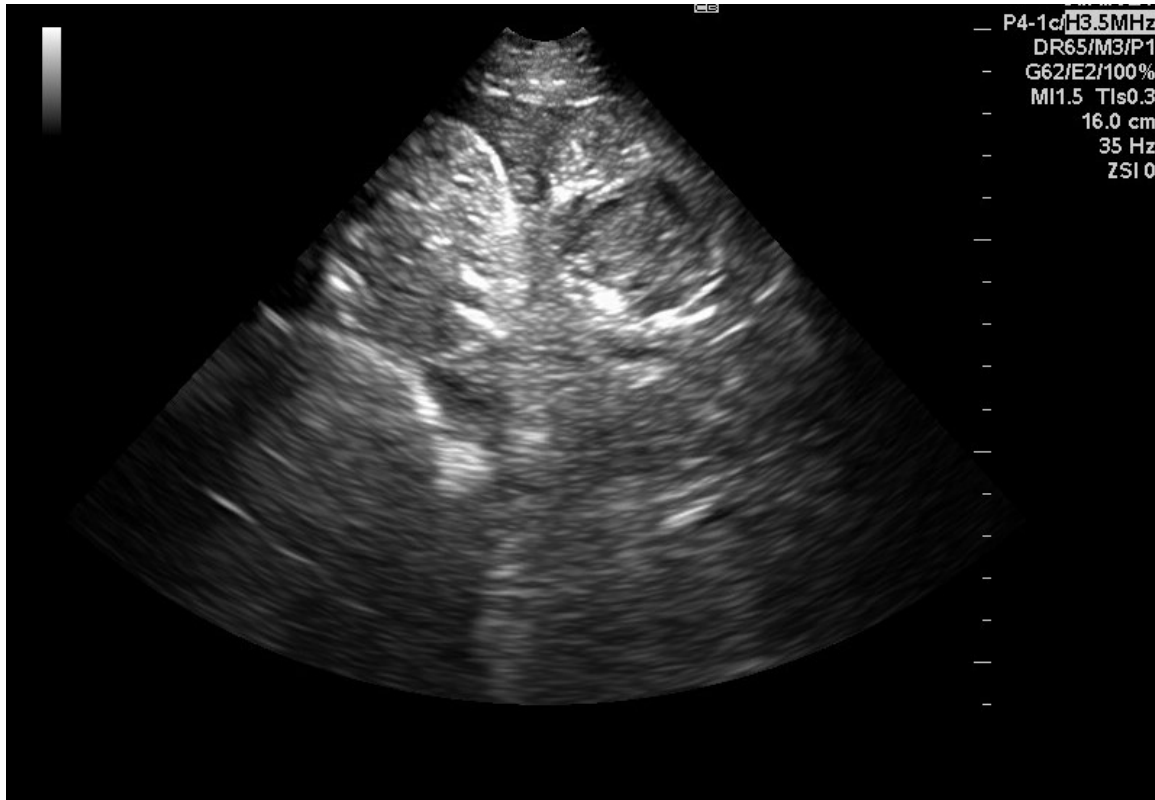
軽度に拡張した小腸ループ → HBSであると判断するには難しい



○ホルスタイン種雌

身体検査：腹囲膨満(-)、褐色便、右下腹部拍水音(-) 乳量減少した当日に超音波検査を実施

診断：超音波検査(症例 2)



乳量減少した翌日に超音波検査を実施
前日に実施した検査と同箇所を描写



明確なループ像や凝血塊の確認
→発見が早い場合、超音波検査における当日診断が困難

初期症状での診断の難しさ

患畜データ：
乳量の急激な減少、産歴、分娩後日数(当てはまることが多い)

腹部聴診：
右下腹部拍水音
(多くはあるがない場合も…)

診断

外貌初見：脱水
腹囲膨満の有無
(初期の場合はほぼ無い)

直腸検査：
排便の確認
(案外便性状が問題ない)

血液生化学検査：
Ca, Cl, BUN
血球検査：
WBC, HCT
(血液は嘔をつかない)

超音波検査：
血餅の確認、
小腸ループ像
(前述したとおり)

類症鑑別の実施(そこまで消去する疾患は多くない)

↓
発見が早い場合、すべてのヒントが重なることはほとんどない

↓
HBS罹患牛の血液検査数値の一致、急激な乳量の低下は大きなヒントになる

↓
それに加えてその他の初見がいくつ当てはまるかで、HBSであるという確率が上がる

↓
HBSは治療のスタートが早いほど治癒率は上がる。疑わしい場合は、HBSの治療を実施する(後述)

予防策の変遷

令和5年度 獣医学術中国地区学会
株式会社益田大動物診療所 高橋 発表スライドより

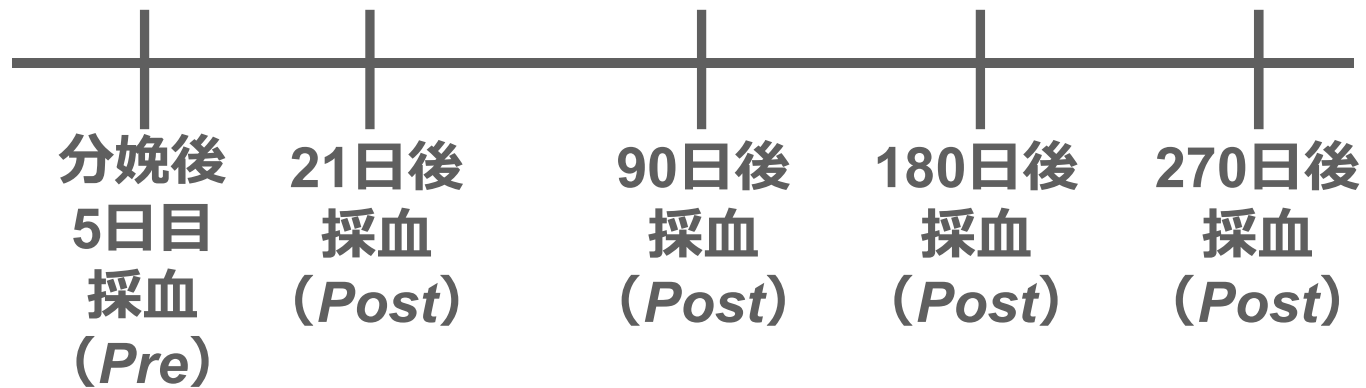
ワクチン接種による予防策

予防①

2014年度獣医学術中国地区学会にて発表

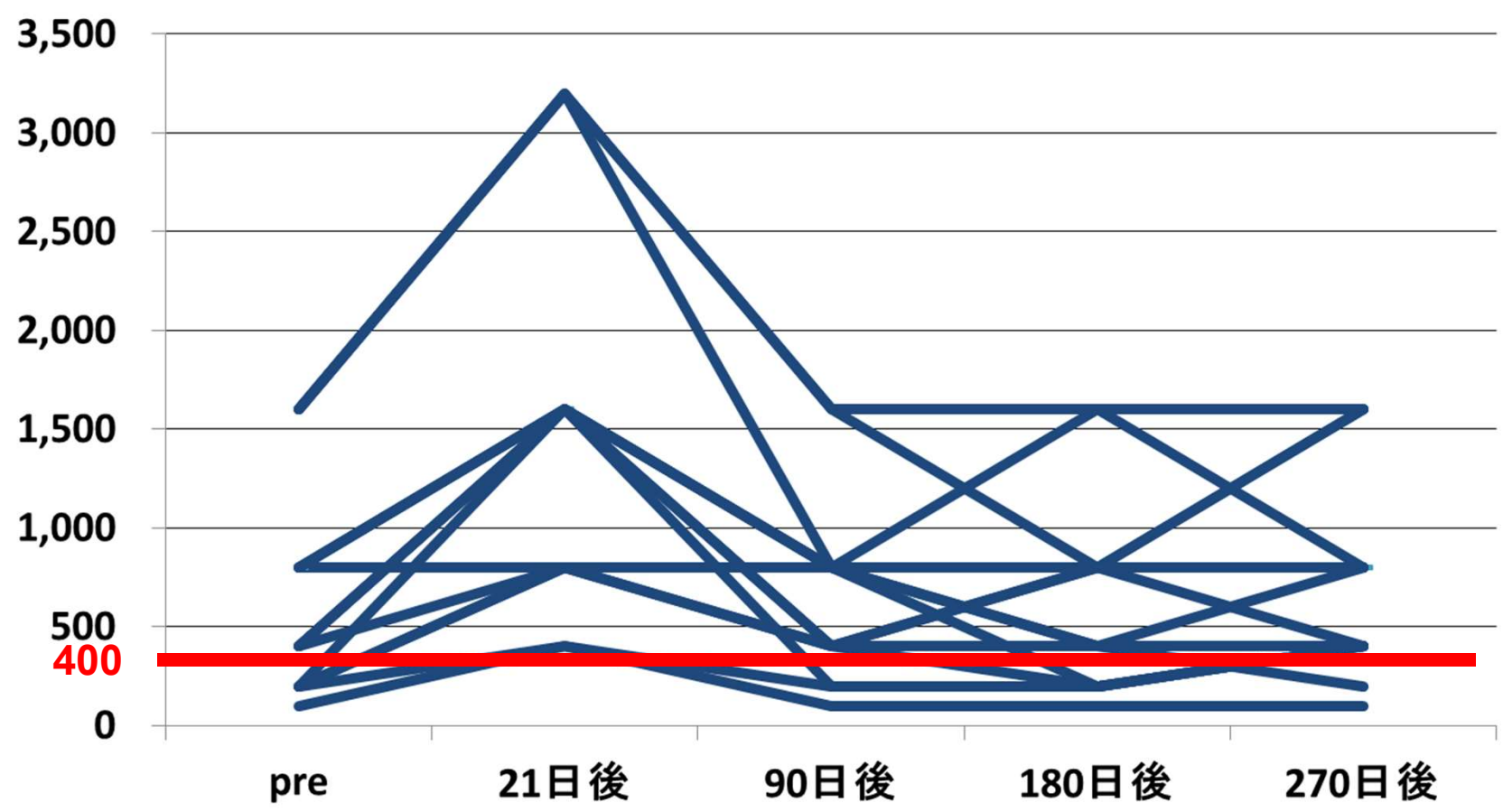
C. Perfringens TypeAを原因としたHBSに対する予防策
→キャトルウィン- CL5(京都微研)の接種の検討

*C. Perfringens*ワクチン
(CI-5)



搾乳牛	20頭
初産	7頭
2産	11頭
3産以上	2頭

抗体価の推移



発生率の比較

予防③

年度	発生率
2011年度	0.61%
2012年度	0.67%
2013年度	0.79%
2014年度	0.00%
2015年度	0.38%
2016年度	0.75%
2017年度	0.61%
2018年度	1.05%
2021年度	1.36%
2022年度	1.33%
2023年度(10月時点)	0.45%

ここ20年間での乳用種の品種改良やそれに伴う乾物摂取量の増加、ルーメンアシドーシスによる腸管への未消化物の流入→HBSの増加

- 分娩5日後にCI5 ワクチンの接種を開始
- 発生率はやや低下傾向
- 増加傾向
- 2018年12月よりCI5 ワクチンプログラムは分娩2週間前と分娩5日後の計2回接種を実施
- 増加傾向
- カビ毒吸着剤の変更にて減少傾向

ワクチンプログラムだけでHBSの増加を防ぐことは難しい⇒吸着剤の変更を検討

カビ毒吸着剤変更による予防策：核酸に期待

核酸とは

すべての生物の細胞内の核に存在する
DNA(デオキシリボ核酸)と**RNA**(リボ核酸)が存在する。

○核酸の摂取効果

- 細胞の新陳代謝の促進
- 免疫増強作用
- 抗炎症作用
- 腸内フローラの改善作用
- 抗酸化作用

○体内の核酸の代謝



核酸はヌクレオチドを経て有機塩基まで分解される

一部は体内で**尿酸**へサルベージ合成される。

ヌクレオチドや有機塩基は細胞分裂が活発な部位で基質として働く

尿酸は**抗酸化能**を持つ

生体内の好中球のカビに対する認識は、ストレスが加わっている期間に低下し、これが、HBS発症の要因の一つである可能性がある。カビの侵入自体が免疫システムを低下させる→***C.perferingens***の感染(Puntenneyら, 2003)

カビ毒吸着剤変更による予防策：材料

予防④

2農場におけるカビ毒吸着剤の変更によるHBSの抑制効果を検討

酪農場H：搾乳牛約1000頭(2022.6~2022.11)・・・**試験区**
核酸含有酵母系カビ毒吸着剤(トルラプラス：日本製紙株式会社)：15g/d/頭

酪農場H：搾乳牛約1000頭(2021.6~2021.11)・・・**対照区①**
鉱物系および酵母系カビ毒吸着剤A

従来使用していた吸着剤

酪農場M：搾乳牛約1400頭(2022.6~2022.11)・・・**対照区②**
酵母系カビ毒吸着剤B



カビ毒吸着剤変更による予防策：方法

○HBSの発生率の比較

対照区①と試験区のHBSの発生率の比較

対照区②と試験区のHBSの発生率の比較

○測定項目

酸化ストレスマーカー：TBARS

抗酸化能：SH

対照区②および試験区で健常牛より各25検体

→供試牛は2～3産目の分娩後100日～150日の非妊娠牛に統一

カビ毒吸着剤変更による予防策：結果

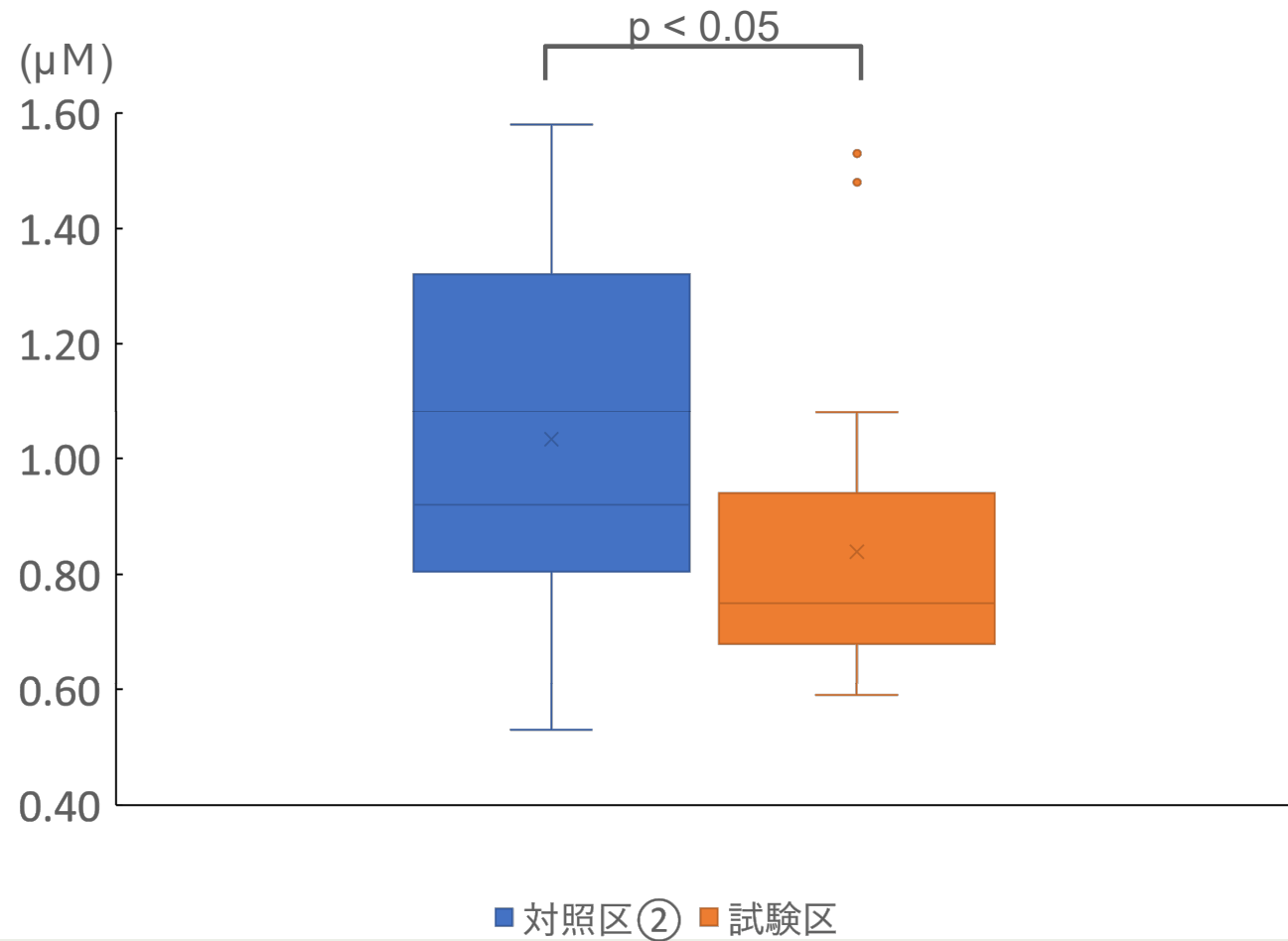
OHBS発生率

	対照区①	試験区	対照区②
期間	2021/6~ 2021/11	2022/6~ 2022/11	2022/6~ 2022/11
乳牛飼養頭数	976頭	940頭	1344頭
HBS発症頭数	8頭	4頭	17頭
HBS発生率	0.81%	0.43%	1.26%
カイ2乗検定		*	

p < 0.05

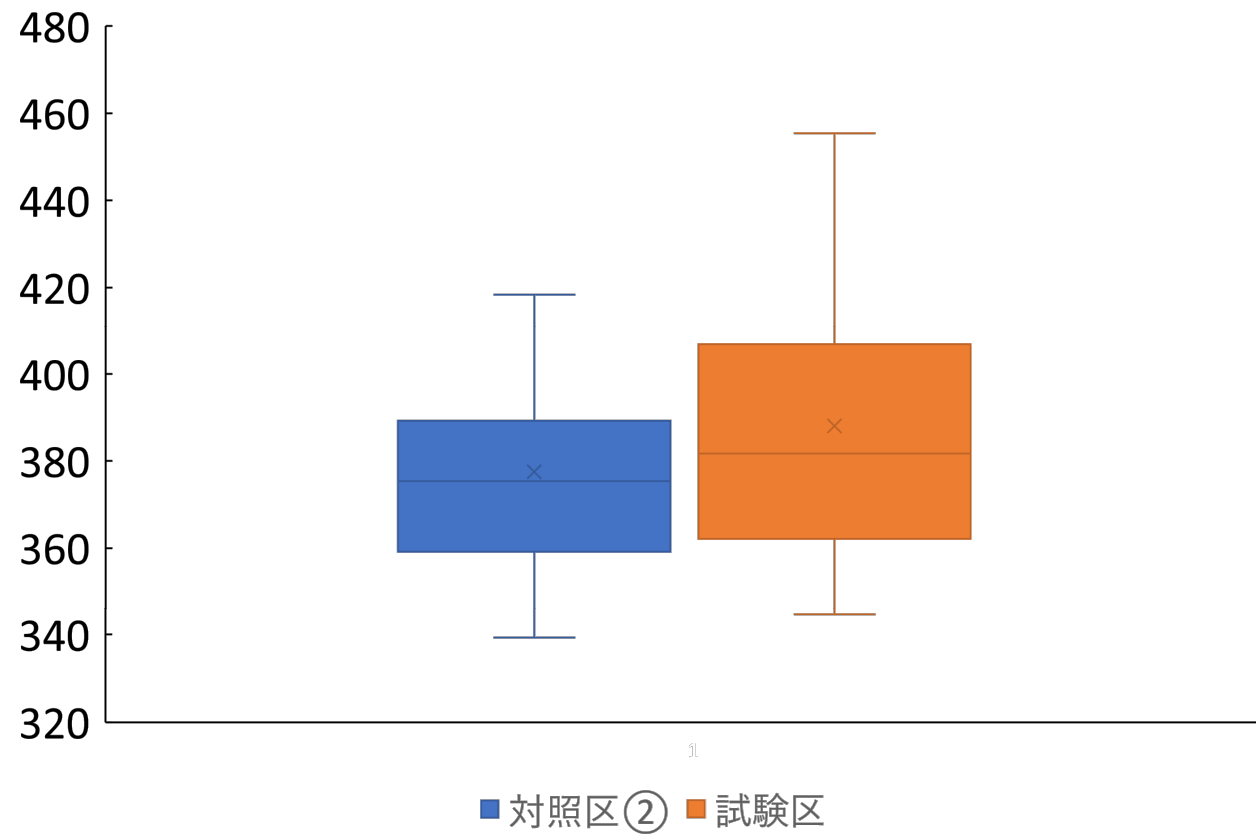
カビ毒吸着剤変更による予防策：結果

結果:TBARS



カビ毒吸着剤変更による予防策：結果

結果:SH



カビ毒吸着剤変更による予防策：考察

○酸化ストレス

核酸含有酵母系カビ毒吸着剤と酵母系カビ毒吸着合剤を比較

核酸含有カビ毒吸着剤

TBARS：有意に低値

SH：高い傾向



抗酸化能が**活性化**され、酸化ストレスを**抑制**

カビ毒吸着剤変更による予防策：考察

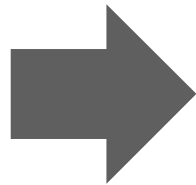
核酸の飼料添加により抗酸化能が活性化され酸化ストレスを低減



糖質コルチコイド分泌が抑制
腸管内で核酸を抗原とした細胞性免疫が活性化



免疫力増強



HBSの発生を抑制することが可能

治療方法

背景

これまで内科治療や外科治療における治癒率が高くない中で、なにで治療するか、どこであきらめるか(廃用等)が難しい判断となっている。(共済に加入していない場合どうしても外科治療に踏み切れないなど)
そういった場合に内科治療の選択を行う場合の一助となってもらえれば幸いである

HBSの治療：総説

○内科的治療

- 輸液(高張食塩水、リンゲル液、ブドウ糖)→電解質の喪失や脱水、ショック症状の改善
- カルシウム製剤→腸管からのカルシウム吸収不全
- 抗生剤→*C.perferingens*の抑制
- 下剤(硫酸マグネシウム、流動パラフィン、ポリアクリル酸ナトリウム)→血餅の物理的排出
- 生菌製剤→ *C.perferingens*の抑制
- ビタミン剤→免疫力の向上
- KCL製剤→イレウスによる代謝性アルカローシス→低Cl、低Kの補正

輸液、カルシウム製剤、ペニシリン、デキサメタゾン、硫酸マグネシウムなど 8 例中 1 例治癒(Dennisonら, 2002)

輸液、カルシウム製剤、抗生剤、トラネキサム酸製剤により 1 1 例中 6 例が治癒した(高橋ら, 2009)

HBSの治療：総説

○外科的治療

・ 用手破碎法(図1)

17例中13例治癒(76%) : Peekら
30~40%治癒 : Andersonら
4例中1例治癒(25%) : 清水ら
4例中2例治癒(50%) : 弊社実施

・ 腸管の閉塞部位の切除と、端端吻合

24例中5例治癒(21%) : 清水ら
13例中4例治癒(30%) : Dennisonら
25%治癒 : オハイオ州立大

・ 腸管の長軸切開による血餅の排出(図2)

7例中5例治癒 : 清水ら
1例実施、死亡 : 弊社実施



図1



図2

HBSの治療：弊社での内科治療の取り組み

輸血療法
の開始

2014年より

抗生剤、ステ
ロイドの追加
2019年より

消化酵素製
剤の使用

STEP 01

STEP 02

STEP 03

血液循環の改善、凝固系と線溶系のバランスの改善、抗体獲得による*C.perferingens*増殖の抑制を目的

内服薬：流動パラフィン、腸管内生菌剤を症状に合わせて

治癒率75%(3/4)→2018年5月以降は42.8%(18/42)に低迷

治癒率を上げるために、抗生剤の使用をスタート
→2019年4月より
治癒率：47.8%(22/46)

腸管浮腫の軽減のためのステロイドの併用
→2022年2月以降は治癒率66.7%(12/18)

腸管内血餅の融解を目的とした消化酵素製剤の使用



輸血、抗生剤、ステロイド、消化酵素製剤、必要に応じてKCⅠ、カルシウム製剤にて治療

HBSの治療：消化酵素製剤の使用

試験内容

1. HBS発症牛における消化酵素を含んだ消化機能障害治療剤（ビオペア®、東亜薬品工業株式会社）と輸血療法を併用した治療法と輸血療法による治療における治癒率の比較
2. in vitroにおける消化酵素が血餅に及ぼす影響

HBSの治療：消化酵素製剤の使用

○供試牛

- 対照区①(I、IVのみ)
2018/5～2019/3におけるHBS発症牛42頭
- 対照区②(I、II、IV)
2019/4～2022/2におけるHBS発症牛46頭
- 対照区③(I、II、III、IV)
2019/4～2022/2におけるHBS発症牛46頭
- 試験区(I、II、III、V)

I 輸血

II 抗生物質の投与

III ステロイド系抗炎症薬の投与

IV 腸管内生菌剤製剤or下剤

V 消化機能障害治療剤の経口投与

HBSの治療：消化酵素製剤の使用

	対照区①	対照区②	対照区③	試験区①
治癒率	42.8% (18/42)	47.8% (22/46)	66.7% (12/18)	75% (12/16)

HBSの治療：消化酵素製剤の使用

試験2

・材料・方法

臨床的に健康なホルスタイン種乳牛から血液30ml×10本を採血し血餅を製作

①	繊維素分解酵素	0.17g
②	でんぷん消化酵素(アミラーゼ、セルラーゼ、プロテアーゼ)	0.17g
③	蛋白消化酵素 (含糖ペプシン)	3.0g
④	塩酸ベタイン	2.0g
⑤	糖化菌	1.0g
⑥	生菌剤製剤(ビオスリープラス®、東亜薬品工業株式会社)複合酵素	1.2g
⑦	消化機能障害治療剤(バイオペア®)	10g
⑧	生菌剤製剤(ビオスリープラス®)	10g
⑨	消化機能障害治療剤(バイオペア®)複合酵素	3.34g
⑩	生理食塩水	30ml

- ・ 37°Cの孵卵器で7日間経過を観察
- ・ 0日目と7日目で血餅の重さを比較

HBSの治療：消化酵素製剤の使用

結果

0日目



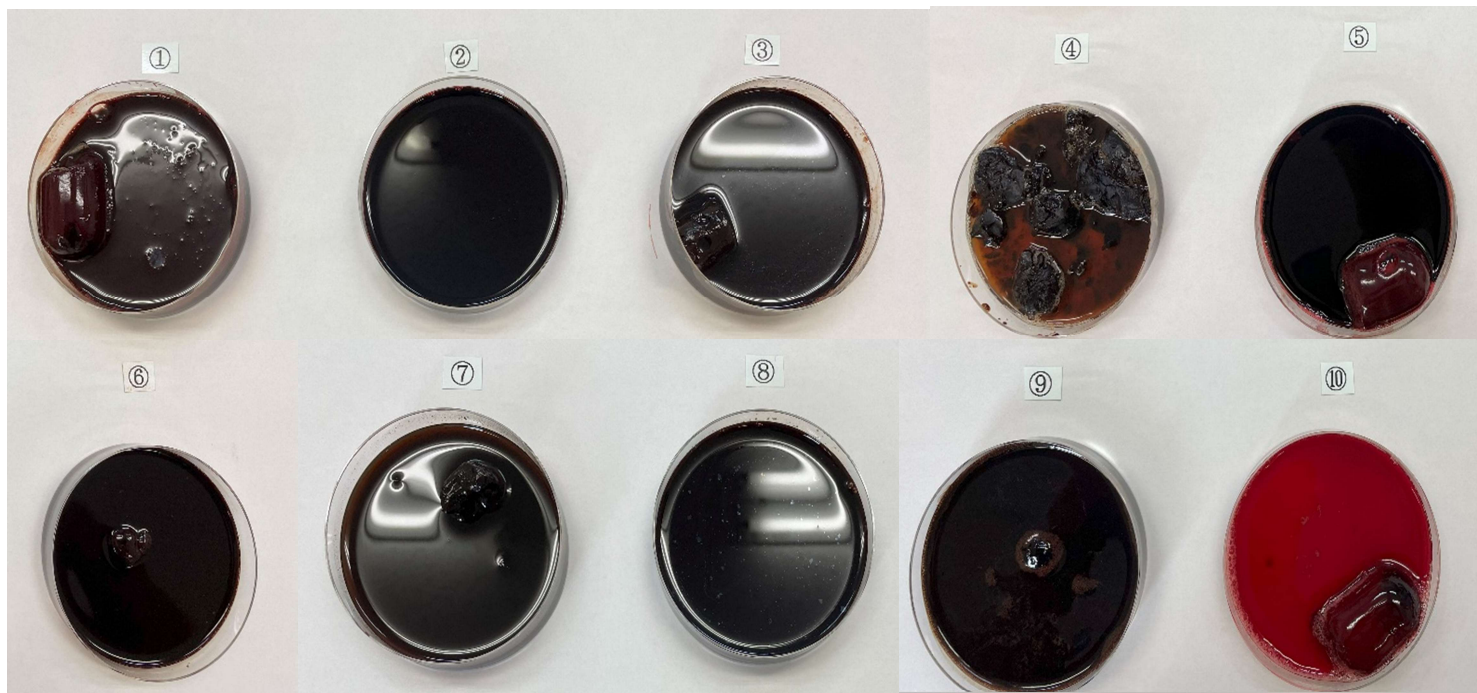
4日目



HBSの治療：消化酵素製剤の使用

結果

7日目



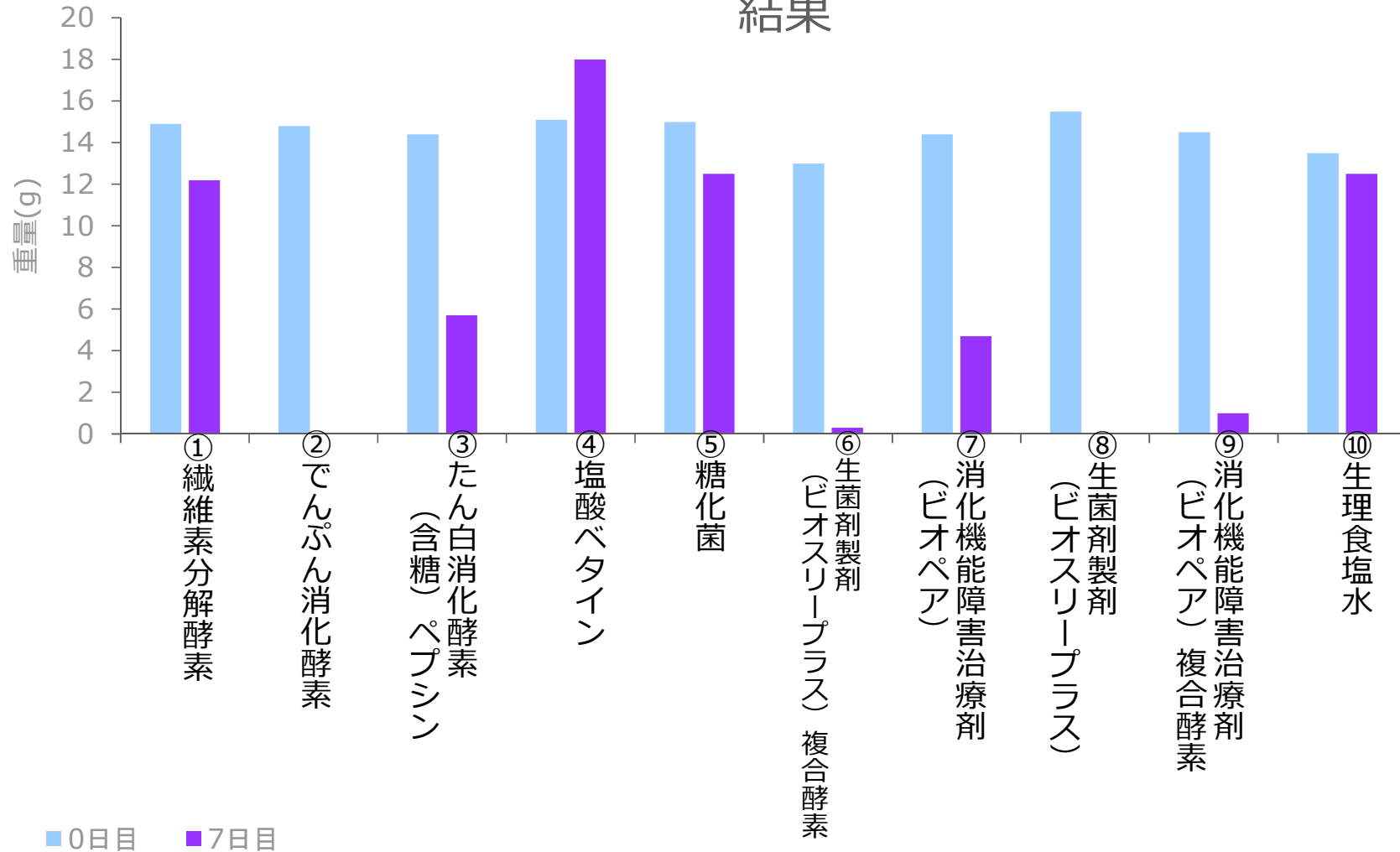
HBSの治療：消化酵素製剤の使用

結果

血餅の重さ (g)		
	0日目	7日目
①繊維素分解酵素	14.9	12.2
②でんぷん消化酵素(アミラーゼ、セルラーゼ、プロテアーゼ)	14.8	0
③蛋白消化酵素 (含糖ペプシン)	14.4	5.7
④塩酸ペタイン	15.1	18.0
⑤糖化菌	15.0	12.5
⑥生菌剤製剤(ビオスリープラス®)複合酵素	13.0	0.3
⑦消化機能障害治療剤(バイオペア®)	14.4	4.7
⑧生菌剤製剤(ビオスリープラス®)	15.5	0
⑨消化機能障害治療剤(バイオペア®)複合酵素	14.5	1.0
⑩生理食塩水	13.5	13.8

HBSの治療：消化酵素製剤の使用

結果



HBSの治療：消化酵素製剤の使用

考察

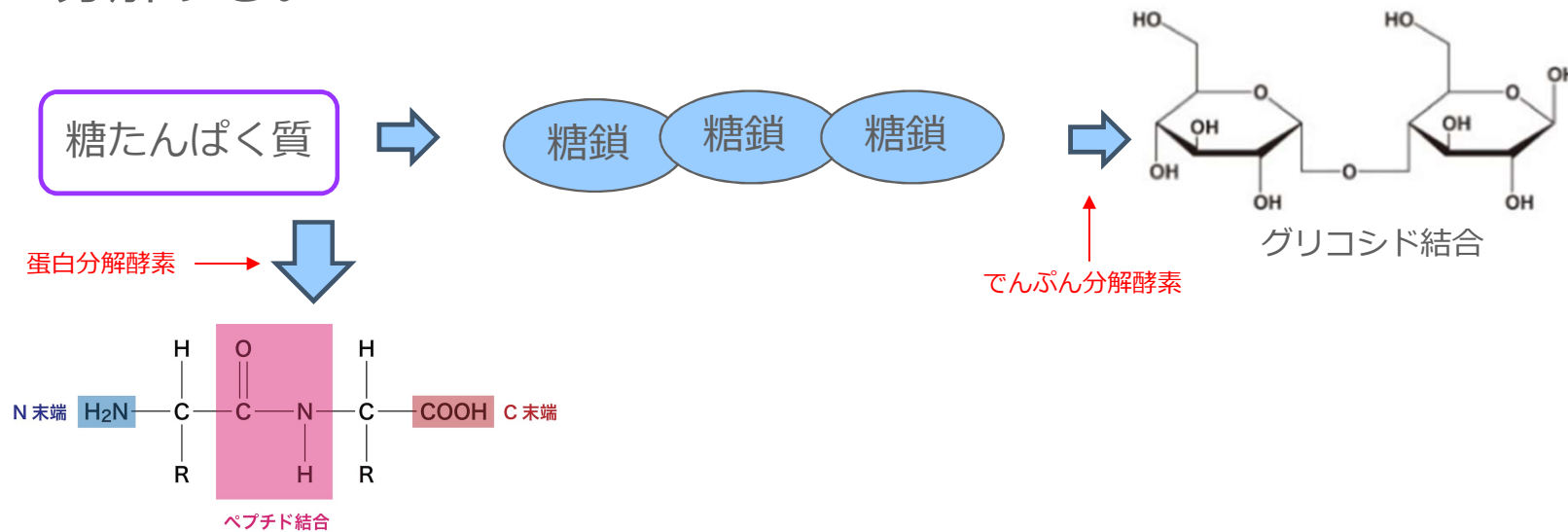
- ・試験②で消化機能障害治療剤は複合酵素に比べ溶解が少ない。これは塩酸ベタインの影響である。
- ・試験管内において塩酸ベタインは塩酸と血餅中のイオンが結合することによって血餅が増加してしまう。
- ・塩酸ベタインは第一胃で働き、腸管に及ぼす影響は少ない。

血餅の重さ (g)		
	0日目	7日目
④塩酸ベタイン	15.1	18.0
⑦消化機能障害治療剤(ビオペア®)	14.4	4.7
⑨消化機能障害治療剤(ビオペア®)複合酵素	14.5	1.0

HBSの治療：消化酵素製剤の使用

考察

- ・ 血餅の溶解に対して、でんぷん消化酵素、蛋白消化酵素は有効であると思われる。
- ・ でんぷん消化酵素はフィブリンの糖鎖のグリコシド結合を分解する。



- ・ 蛋白消化酵素はフィブリンのペプチド結合を分解する。

HBSの治療：消化酵素製剤の使用



閉塞血餅融解時の水様下痢

- 試験①、試験②より消化機能障害治療剤は、HBSにおける腸管内の血餅の溶解に有効であると考えられる。
- 今回の治療法は内科治療であり、腸管破砕法や腸管切開法などと比較して、侵襲性も低い。さらに治癒率が高く、再発率も低く、より効果的な治療法であると考えられる。
- 本試験で塩酸ペタインは血餅を増加させる要因となったが、生体内においては、腸管内pHを低下させることで各酵素の活性を促進する可能性pHを下げることで*C. Perferingens*の増殖を抑制する可能性→現在調査中

総括

- HBSの原因は飼料要因や環境要因に左右されるが、*Clostridium perfringens*(*C.perfringens* TypeA)と*Aspergillus fumigatus*(*A.fumigatus*)の混合感染が主
- 初期診断には一般的なHBSの症状は不明瞭であることが多く、血液検査所見(特にWBC、HCT、BUN、Ca、Cl)や乳量の低下の程度、産歴や搾乳日数などを中心に総合的に評価する。
- 予防においては、核酸含有酵母細胞壁由来の吸着剤の使用で、発生率は低下する。
- 乳量低下時にHBSが疑わしい場合、早期に治療を進める。
内科治療においては、消化酵素製剤の使用が治癒率を上げる補助剤となる。
また初診時の診断が間違った場合でも、消化酵素製剤の使用が患畜に影響を与えることは少ない。