

# 学位論文要旨

氏名 野村 基惟

題 目：競走馬の急性腸炎と続発する血液凝固異常に関する研究

## 論文要旨：

競走馬の急性腸炎（以下、腸炎）は、主に盲腸や結腸の粘膜における壊死性の炎症により、発熱や下痢といった臨床症状を呈する疾患である。病態が進行すると、腸粘膜の重度かつ広範囲な傷害とともに、肺炎や蹄葉炎、腎不全といった合併症を発症して死に至ることも少なくない。発症には細菌やウイルスの感染、腸内細菌叢の変動等が関与することが知られているが、特発性の発症も多く、有効な治療法は確立されていない。近年、競走期サラブレッドにおける腸炎発症頭数は増加傾向にあり、発症傾向の把握や治療法の改善が喫緊の課題となっている。

腸炎が重症化するキャストケードの1つとして、全身性の炎症により惹起される播種性血管内凝固症候群（DIC）の関与が考えられる。ウマの消化器疾患とDICとの関連にはいくつかの報告があり、DICを併発した場合の予後は悪いとされている。しかし、これまで本邦の競走馬医療においては血液凝固異常への関心は薄く、腸炎との関連性や治療における重要性については十分に検討されてこなかった。そこで本研究では、まず第1章で近年の腸炎発症馬の発症傾向・臨床的特徴を回顧的に調査し、第2章では競走馬の腸炎に伴う血液凝固異常について調査した。さらに第3章では、血液凝固異常に対する治療の有用性について検討した。

第1章では、2010～2018年にJRA附属施設内で腸炎を発症したサラブレッド種競走馬137頭を対象に、発症事前因子、臨床検査所見および治療成績について回顧的に調査した。その結果、致死率は42%で、なかでも*Clostridioides difficile*感染が確認された24頭の致死率は73%と極めて高いことが明らかとなった。*C. difficile*腸炎発症馬は、発熱や頻呼吸に加えて初診時の血液検査におけるヘマトクリット値、血中尿素窒素、血清アミロイドA濃度の上昇が顕著であり、全身性炎症反応症候群と循環不全が急速に進行する特徴をもつことが示唆された。またその発症には、抗菌薬投与、手術および入院治療が関与する可能性が明らかとなった。治癒率を有意に改善する治療法は認められなかったが、*C. difficile*腸炎に対してはメトロニダゾールの投与が有効となる可能性が示唆された。

第2章では、2014～2015年の腸炎発症馬のうち14頭を対象に、死亡馬の病理組織学的所見を整理したうえで、血液凝固機能の変動と予後との関連について調査した。その結果、死亡した9頭には、腸粘膜固有層や粘膜下組織の小血管に加え、肺泡（3頭）・肝臓（2頭）・腎臓糸球体（1頭）といった全身諸臓器の小血管にフィブリンの析出を認め、これらはDICの発症を示唆する所見と考えられた。また、予後に関わらず全ての症例において、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）およびプロトロンビン時間の延長を認めた。特に死亡例では、トロンビン・アンチト

(別紙様式第 3 号)

ロンビン複合体 (TAT) およびフィブリン・フィブリノーゲン分解産物 (FDP) の上昇を認めた。TAT や FDP は医学領域において DIC の診断指標と認識されており、これらの上昇は、ウマの腸炎においても病態を引き起こす DIC の発症を示唆する所見と考えられた。加えて死亡例には、持続的にアンチトロンビン (AT) 活性値が低下する特徴が認められた。血液凝固活性化に対する一般的な治療法であるヘパリン類の投与は、十分な AT 活性存在下でのみ有効であることから、医学領域では AT 活性値を AT 補充療法の適応基準として利用している。このことから、AT 活性のモニタリングは、競走馬の腸炎において、病態把握・治療法選択の両面から有用となる可能性が示唆された。

ウマ医療においては、AT を含む凝固因子を補充する方法として血漿輸液療法が知られているが、腸炎へ適応した臨床報告は極めて少なく、投与するタイミングや効果に関する知見が不足している。第 3 章では、腸炎発症馬に対して継続的に血液凝固機能のモニタリングを実施し、AT 活性値が一定値 (正常の 50%) を下回った 19 頭について、低分子ヘパリン投与に加えて血漿輸液療法を適応し、有用性を検討した。その結果、AT 活性が重度に低下する重篤な腸炎発症馬について、血液凝固異常に対する治療を導入する以前は 83%であった致死率が、42%まで低下した。また、回復例では血漿投与前まで持続的に低下していた AT 活性値が投与後に上昇に転じるのに対し、死亡例では複数回の血漿投与にも関わらず低下し続ける特徴があり、血漿輸液療法に対する治療応答性が予後に関与していることが示唆された。回復例と死亡例とを比較すると、死亡例では血漿投与時点での APTT が有意に延長していた。このことは、AT 活性値が同程度であっても病態進行の程度にはバラつきがあることを示唆しており、今後 APTT 等を含めた総合的な適応基準を設定することで、適切な血漿投与のタイミングが決定できるものと考えられた。

本研究では、競走馬に発症する腸炎の特徴を明らかにするとともに、腸炎に伴って生じる血液凝固異常の実態と、それに対する治療の有用性を明らかにした。今後、競走馬の腸炎発症におけるこれらの特徴を十分認識したうえで、病態把握法の 1 つとして血液凝固機能のモニタリングを活用し、血漿輸液療法をはじめとした適切な治療を実施することにより、さらなる治癒率の向上が期待される。

(和文 2,000 字又は英文 800 語程度)

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	野村 基惟
審査委員	主査：山口大学 教授 度会 雅久
	副査：鹿児島大学 教授 帆保 誠二
	副査：鹿児島大学 教授 中馬 猛久
	副査：山口大学 准教授 清水 隆
	副査：JRA 競走馬総合研究所 研究役 丹羽 秀和
題目	競走馬の急性腸炎と続発する血液凝固異常に関する研究
<p>審査結果の要旨：</p> <p>競走馬の急性腸炎（以下、腸炎）は、主に盲腸や結腸の粘膜における壊死性の炎症により、発熱や下痢といった臨床症状を呈す疾患である。病態が進行すると、腸粘膜の重度かつ広範囲な傷害とともに、肺炎や蹄葉炎、腎不全といった合併症を発症して死に至ることも少なくない。発症には細菌やウイルスの感染、腸内細菌叢の変動等が関与することが知られているが、特発性の発症も多く、有効な治療法は確立されていない。近年、競走期サラブレッドにおける腸炎発症頭数は増加傾向にあり、発症傾向の把握や治療法の改善が喫緊の課題となっている。腸炎が重症化するキャスケードの1つとして、全身性の炎症により惹起される播種性血管内凝固症候群（DIC）の関与が考えられる。そこで本研究では、本邦の競走馬における腸炎と血液凝固異常との関連性や治療の重要性について検討を行った。</p> <p>1) 競走馬の腸炎の疫学と治療成績に関する調査</p> <p>2010～2018年にJRA 附属施設内で腸炎を発症した137頭を対象に、発症事前因子、臨床検査所見および治療成績について回顧的に調査した。その結果、腸炎の致死率は39%で、なかでも <i>Clostridioides difficile</i> 感染が認められた24頭の致死率は73%と極めて高いことが明らかとなった。<i>C. difficile</i> 腸炎発症馬は、初診時の血液検査においてヘマトクリット値、血中尿素窒素、血清アミロイドA濃度の上昇が顕著であり、全身性の炎症と循環不全が急速に進行する特徴をもつことが示唆された。またその発症には、抗菌薬投与、手術および入院治療が関与する可能性が明らかとなった。腸炎全体として治癒率を有意に改善する治療法は認められなかったが、<i>C. difficile</i> 腸炎に対してはメトロニダゾールの投与が有効となる可能性が示唆された。</p> <p>2) 競走馬の腸炎に伴う血液凝固異常に関する調査</p> <p>2014～2015年の腸炎発症例のうち14頭を対象に、死亡馬の病理組織学的所見を整理した</p>	

2,000字以内

(別紙様式第 10 号)

うえ、血液凝固機能の変動と予後との関連について調査した。その結果、死亡した 9 例には、腸粘膜固有層や粘膜下組織の小血管に加え、肺胞 (3 例)・肝臓 (2 例)・腎糸球体 (1 例) といった全身諸臓器の毛細血管にフィブリンの析出を認めた。これらは、DIC の発症を示唆する所見と考えられた。また、予後に関わらずほぼ全ての腸炎発症馬に、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) およびプロトロンビン時間の延長を認めた。特に死亡例では、トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) およびフィブリン分解産物 (FDP) の上昇を認めた。TAT や FDP は医学領域において DIC 診断のマーカーと認識されており、これらの上昇は、ウマの腸炎においても病態を引き起こす DIC の発症を示唆する所見と考えられた。加えて死亡例には、持続的にアンチトロンビン (AT) 活性値が低下する特徴が認められた。血液凝固活性化に対する一般的な治療法であるヘパリン類の投与は、十分な AT 活性存在下でのみ有効であることから、医学領域では AT 活性値を AT 補充療法の適応基準として利用している。このことから、AT 活性の測定は、競走馬の腸炎において、病態把握・治療法選択の両面から有用となることが示唆された。

### 3) 競走馬の腸炎に対する血漿輸液療法の有用性に関する検討

腸炎発症馬に対して継続的に血液凝固機能のモニタリングを実施し、AT 活性値が一定値 (正常の 50%) 以下に低下した 19 症例について、ヘパリン投与に加えて血漿輸液療法を適応し、有用性を検討した。その結果、AT 活性値が重度に低下する重篤な腸炎発症馬について、血液凝固異常に対する治療を導入する以前は 83% であった致死率が、42% まで低下した。また、回復例では血漿投与前まで持続的に低下していた AT 活性値が投与後に上昇傾向に転じるのに対し、死亡例では複数回の血漿投与にも関わらず低下し続ける特徴があり、血漿輸液療法に対する治療応答性が予後に関与していることが示唆された。回復例と死亡例とを比較すると、死亡例では血漿投与時点での APTT が有意に延長していた。このことは、AT 活性値が同程度であっても病態進行の程度にはバラつきがあることを示唆しており、今後 APTT 等を含めた総合的な適応基準を設定することで、適切な血漿投与のタイミングが決定できるものと考えられた。

本研究においては、競走馬に発症する腸炎の特徴を明らかにするとともに、腸炎に伴って生じる血液凝固異常の実態と、それに対する治療の有用性を明らかにした。

以上により、審査委員一同は博士 (獣医学) の学位論文として十分な価値を有するものと判定した。