

学 位 論 文 要 旨

氏名 興石 智子

題 目：子牛の牛呼吸器疾患におけるプロカルシトニンの血清濃度変動と臨床兆候との関連解析

論文要旨：

牛呼吸器疾患 (Bovine Respiratory Disease, BRD) は罹患率および死亡率が高く、治療費や成長率の低下による経済的損失も大きい。肉用牛・乳用牛のいずれにおいても最も重要な疾患の一つとされている。BRD の診断は臨床兆候、スコアリングシステム、血液検査 (白血球数、好中球数)、X 線撮影法、超音波検査、血液ガス検査などにより行われるが、診断精度が十分とはいえず、より有用なバイオマーカーの開発が望まれている。医療分野で活用されている血液バイオマーカーを畜産生産現場へ応用することは有効な手段と考えられるが、そのような研究は依然として限られている。

BRD の早期診断のための有用性が期待できるバイオマーカーとして、医療分野で細菌感染症のバイオマーカーとして活用されているプロカルシトニン (PCT) が挙げられる。PCT はカルシトニンの前駆物質で、健康動物の循環血中では検出されないが、ヒトの細菌感染時には腎臓、肝臓、脂肪細胞、筋肉といった全身組織で産生が誘導され、血中濃度が上昇することが知られている。医療では血清 PCT は敗血症の診断、細菌感染の有無の診断、敗血症患者の予後診断などに利用されている。ウシにおける PCT の測定は子牛の敗血症、BRD、牛乳房炎で行われた報告があり、罹患牛で上昇が認められている。一方、ハプトグロビン (Hp) は BRD 診断においてすでに有用性が知られている。しかしながら、BRD における PCT の予後判定マーカーとしての有用性や、Hp との関連性は明らかになっていない。

本研究の目的は、(1) BRD 罹患子牛における PCT と血液パラメータとの関連性および重症度判定への有用性の検討、(2) BRD 罹患子牛における PCT と Hp の時間的変動および両者の比較、ならびに臨床兆候との関連性の解析である。研究 1 および 2 は初診時を day 1 として day 2、3、7 に採血と臨床兆候の観察を行い記録した。

研究 1 では、BRD 罹患子牛において day 1 または day 2 に PCT の上昇を認めた子牛 (PCT+) と、PCT 上昇が認められなかった子牛 (PCT-) の 2 群を比較した。PCT+ 群では PCT- 群と比較して、有意なリンパ球減少、単球増加、AST 増加、day 7 の BRD スコアの高値が認められた。これらの結果から、PCT は BRD の炎症に伴って上昇し、診断および予後診断に有用である可能性が示唆された。

研究 2 では、PCT と Hp の両バイオマーカーを比較した。Day 1 の PCT と Hp 濃度には相関は認められず、調査期間中の変動は独立していた。BRD 罹患牛において、PCT は day 1 から高値を示し、その後も持続した。一方、Hp は day 2 にピークを示した後に低下し、day 7 では day 1 に比べ有意に減少した。また、Day 1 の PCT は day 7 の BRD スコアおよび day 1 の AST と有

意な正の相関を認めた。Day 1 の Hp は day 1 の体温と正の相関、day 1 の白血球数およびリンパ球数と負の相関を認めた。さらに、day 7 の BRD スコアの有無の予測精度を day 1 の PCT、Hp、BRD スコアの ROC 解析によって AUC を算出したところ、PCT が最も高い AUC 値を示した。以上のように、PCT と Hp は異なる動態を示したが、これは PCT と Hp の分泌機序の違いが関連していると推察された。Hp は既知の急性期蛋白質であり、本研究でも急性炎症を反映していた。一方、PCT は BRD に伴う組織損傷や症状の持続と関連しており、より持続的な病態を反映していると考えられた。Day 1 における day 7 の予後予測に関しては、PCT は Hp および BRD スコアより優れていることが示され、PCT の予後予測マーカーとしての可能性が示唆された。

以上の結果から、特徴の異なる PCT と Hp を同時に測定することで、BRD の病態を多角的に把握できる可能性が示された。これは、急性期の BRD 診断にとどまらず、これまで困難であった 7 日目の予後診断の可能性を示すものであり、診断精度向上への学術的基盤を提供したと考えられる。また、診療現場でのインフォームドコンセントにおいて PCT 測定は予後診断に客観性を持たせることができ、畜主および獣医師双方が納得した治療方針の選定に貢献するであろう。

しかしながら、本研究における限界は重症例および死亡例が存在しなかったこと、症例が愛媛県に限定されていること、症例数が十分とはいえないこと、原因微生物検査が十分でなかったことであり、今後血清 PCT 濃度変化と BRD 病態形成に関与する各種細菌種との関係、ならびに慢性化・重症化した BRD 患畜における PCT 変化をさらに調査することで、BRD に対する PCT のより正確かつ包括的な理解が得られるであろう。さらに、牛において急性期蛋白質として知られる血清アミロイド A と PCT の関連を調査することで、BRD における PCT の更なる診断的意義が示される可能性がある。

以上より、PCT は BRD 罹患子牛の炎症評価や重症度評価に有用な新規バイオマーカーである可能性が高く、獣医臨床における早期予後診断および治療方針決定の一助となることが期待される。

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	興石 智子
審 査 委 員	主 査： 山口大学・准教授 渋谷 周作
	副 査： 山口大学・教授 森本 将弘
	副 査： 山口大学・教授 高木 光博
	副 査： 山口大学・教授 加納 聖
	副 査： 鹿児島大学・教授 中馬 猛久
題 目	子牛の牛呼吸器疾患におけるプロカルシトニンの血清濃度変動と臨床兆候との関連解析

審査結果の要旨：

本論文は、牛呼吸器疾患（Bovine Respiratory Disease : BRD）における血中プロカルシトニン（PCT）の動態を明らかにし、その診断および予後予測における意義を検討したものである。BRD は肉用牛・乳用牛を問わず発生頻度が高く、臨床的・経済的に重大な影響を及ぼす疾患であり、正確かつ早期の診断および予後予測が強く求められている。本研究は、この課題に対し新たな血液バイオマーカーである PCT に着目し、その応用可能性を検討した点で独創性を有している。

本論文の研究は、臨床現場で実際に診療を受けた BRD 罹患子牛を対象として実施され、PCT と既知の急性期蛋白質ハプトグロビン（Hp）との比較、ならびに臨床兆候および各種血液パラメータとの関連について多角的に解析が行われた。Day 1 を初診日として経時的（day 2、3、7）に採血および臨床観察を行い、実際の病状変化に即した検討がなされている。これにより、PCT および Hp の時間的推移の特徴を明確に示すとともに、それぞれが BRD における異なる病態側面を反映していることが明らかとなった。

研究 1 では、PCT の上昇を示した個体群（PCT+群）と上昇を認めなかった群（PCT-群）を比較し、前者においてリンパ球減少、単球増加、AST 上昇、ならびに第 7 病日の BRD スコア高値が認められた。この結果は、PCT が炎症反応や組織損傷の程度を反映し、疾患の進行度や予後を示す有用な指標となる可能性を示唆するものである。

研究 2 では、PCT と Hp の動態および両者の関連について検討された。両者の間に明確な相関は認められず、それぞれ独立した変動パターンを示したことから、PCT と Hp は分泌機序および反応性の異なるバイオマーカーであると考えられた。さらに、初診時（day 1）

の PCT 値が第 7 病日の BRD スコアおよび AST と有意に正の相関を示したことは、PCT が臨床的予後を予測する上で優れた指標であることを支持する。また、ROC 解析によっても、PCT は Hp および BRD スコアを上回る予後予測精度 (AUC 値) を示しており、早期診断・重症度評価への応用可能性が示唆された。

本研究の成果は、BRD における PCT の臨床応用に向けた基礎的知見を提供するものであり、臨床現場における病状の客観的評価や治療方針決定に寄与することが期待される。また、PCT と Hp を併用することで、BRD の病態をより詳細かつ多面的に把握できることを提示し、今後の精密診断体系の構築に向けた方向性を示した点にも意義がある。

総じて本論文は、BRD における PCT の病態生理学的意義および臨床応用の可能性を明確に示したものであり、獣医臨床における診断・予後評価の進展に寄与する学術的価値を有している。研究の遂行にあたっては、実験デザインやデータ解析、結果の解釈に十分な論理性と科学的根拠が認められ、本論文の記述および議論は明瞭かつ論理的であった。

以上により、審査委員一同は、本論文が博士 (獣医学) の学位を授与するに相応しいものと認めた。