

令和元年6月11日現在

機関番号：30109

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K07750

研究課題名(和文) 乳牛群の潜在性2型ケトosisに対する実践的早期対策と臨床獣医師の予防意識調査

研究課題名(英文) Practical strategy for type II subclinical ketosis in dairy cows and a survey to the preventive consciousness of field veterinarians

研究代表者

及川 伸(Oikawa, Shin)

酪農学園大学・獣医学群・教授

研究者番号：40295895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：酪農場において分娩初期に発生し生産性低下に関与する潜在性ケトosis 2型牛に対する実践的な対策として、分娩初期の早期診断に基づくプロピレングリコールと第一胃機能改善薬(BPA)の連続投与の有効性が示された。費用便益分析により乳生産に対する経済効果も算出できた。BPA投与による第一胃内の消化促進作用がin vitro実験から示唆された。

臨床獣医師に対する疾病予防の意識調査では、潜在性ケトosis 2型の防除の重要は理解されてはいるものの、十分な対応ができていない実態が浮き彫りとなったことから、今後の予防獣医療の現場体制の強化が望まれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

酪農場における潜在性ケトosis 2型を早期に発見し、その有効な対策に関して経済的な評価も含めて取り組んだ報告は極めて少なく、現場普及の観点から本試験による対策の実証は意義あることであったと思われる。特に第一胃機能改善薬による第一胃内消化促進効果は初めての報告となり、さらに応用的な対策を考案する際の貴重な結果となった。また、現場で獣医療に携わる獣医師の疾病予防に対する意識状況が明らかとなったことから、今後の予防体制の強化を模索するうえでの有効なアンケート調査となった。

研究成果の概要(英文)： Type II subclinical ketosis (SCK) is strongly associated with the decrease of milk productivity in dairy cows. We verified the effectiveness of two practical strategies for type II SCK. Briefly, propylene glycol (PG) or a drug product containing betaine hydrochloride and pepsin (BPA) were orally and consecutively administered to the SCK cows detected by blood inspection in early lactating stage. From the result of cost-benefit analysis, both strategies were effective for preventing the decrease of milk productivity. In in vitro experiment, the addition of BPA had the action of accelerating the digestion of rumen.

From a survey to field veterinarians by questionnaire, it was demonstrated that they understand the importance of SCK prevention, but cannot cope with it fully. Hereafter, the preventive field in veterinary system should be strengthened.

研究分野：応用獣医学

キーワード：乳牛 潜在性ケトosis -ヒドロキシ酪酸 対策 予防

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

この30年余りの間、わが国の乳牛の乳量は堅調に伸び、農場の規模拡大も着実に進展してきた。この現象は、欧米に追従する変化であり、獣医療も個体から群(集団)で捉える時代に入ってきた[1]。しかし、そのような発展とは裏腹にケトosisが古くて新しい疾病として21世紀になった現在もなお問題視されている。なぜなら、乳牛のケトosisは種々の周産期疾病の基礎的な病態と考えられており、その発生に関連していることが知られているからである[2]。

乳牛は分娩前後の移行期に劇的なエネルギー変化を経験する。特に、分娩後は、泌乳開始に伴い、多くのエネルギーを必要とするが、この時期には乾物摂取量がまだ充分増加してこないため負のエネルギーバランス状態(NEB)になる[3,4]。乳牛は、生体に貯蔵されている糖質、タンパク質、脂質を使ってNEBに適応しようとするが、それが十分に達成されなかった場合、結果的にケトosisに陥ることになる[5]。したがって、ケトosisは分娩後から直ぐに乳を生産しなければならぬ乳牛にとって最も代表的な生産病と言え、管理者は常にその予防と対策に留意しなければならない。

ケトosis牛では、元気活力および食欲の低下、乳量減少および消化管機能の低下(反芻の減少等)が認められる。これは臨床型の場合であって、昨今の農場で問題とされるケトosisは、明らかな臨床症状を伴わず、血中ケトン体濃度が上昇している臨床型の前段階の潜在性ケトosisである[6,7]。また、潜在性ケトosisは発生する時期によって1型と2型に分類されている[8]。すなわち、分娩の初期の2週間以内に見られる2型ケトosisが脂肪肝と関連してインスリンの抵抗性を示し[5]、各種疾病の発生に密接に関与しており、損耗防止の観点から最も問題視されている。最近の研究によると、潜在性2型ケトosis牛(SCK2)では、その後の乳量の減少、繁殖成績の低下、他疾病の発生誘発、死産の増加等が報告されている[9]。

北米では、農場が大規模化してきた1990年代からルーメンアシドーシスや乳熱と同程度あるいはそれ以上に潜在性ケトosisの重要性が再認識され、実態把握や予察を含めた予防法が研究されてきた[10,11]。しかしながら、日本における潜在性ケトosisに関する研究は極めて乏しかった。そこで、われわれは『乳牛群におけるSCK2の発生実態とリスク要因の解明』という研究題目で2012年から2014年度にかけて科研費の支援を受けて調査研究をした結果、多く成果を得ることができた。すなわち、まずは日本での潜在性ケトosisの発生実態を明らかにすることができた。すなわち、泌乳初期の潜在性ケトosisの発生割合が20%弱であり、地域差が見られること、潜在ケトosisの半分が重篤な経過をたどる可能性が高いSCK2であること、SCK2牛は分娩の約2~3週間前に既にNEBになっており、インスリン抵抗性を持つ可能性が高いこと、がそれぞれ判明した。

しかしながら、本研究を進めるにあたり2つの大きな問題点が浮き彫りになってきた。それは、現場においてSCK2と診断された場合の対策が曖昧で明確にされていないこと、そして対策を指導すべき立場にある臨床獣医師の本疾病を含めた周産期疾病に対する予防的取り組みに大きな相違があるかもしれないということであり、これらのことが本研究展開の根本的な動機付けとなっている。

2. 研究の目的

本研究では、上述の研究背景を踏まえて、以下について検討することを企図した。

(1) SCK2に対する実践的な対策:

A. SCK2の早期診断に基づいた実践的かつ有効的な対策の実証-すなわち、現在、農場での対策として糖質の給与あるいは第一胃機能改善薬が用いられている。これらの投与の有用性を検証する。併せて、その対策の費用対効果も調査する。

B. SCK2の予防的対策-分娩前の牛に糖質を給与することによって分娩後のSCK2の発生予防に効果があるかどうかについて検証する。併せて、その費用対効果も調査する。

(2) 第一胃機能改善薬(上記対策A)の第一胃内発酵への効果:

第一胃機能改善薬の投与によって健全な発酵が得られ、生体内の糖質確保がサポートされることが考えられるので、その効果を評価する。

(3) 臨床獣医師の予防に対する意識調査:

予防獣医学の重要性の啓蒙に資するため、臨床獣医師に対して、本疾病を含めた疾病予防に対する取り組み、考え方(予防意識)についてアンケート調査を実施する。

3. 研究の方法

(1) A. SCK2の早期診断に基づいた実践的かつ有効的な対策の実証:

泌乳初期のSCK2と診断された牛に対して、一般に汎用されているプロピレングリコール(PG)と塩酸ベタインと含糖ペプシンを含む第一胃機能改善薬の塩酸ベタイン製剤(BPA)を一定期間経口投与して、その効果を比較検討した。

本試験は北海道江別市の1酪農場(経産牛約200頭飼養)で実施した。対象牛として分娩後3日以内に疾病を発生しなかった54頭を用いた。分娩後3日目および8日目に採血を行い、ヒドロキシ酪酸(BHBA)濃度が1.0mM以上の牛をSCK2群とし、無作為にPGあるいは

BPA のいずれかの薬剤を採血日からそれぞれ 5 日間連続で経口投与した。牛によって SCK 以外の疾病の発症や薬剤投与期間に違いがあったため、最終的に 3 日目から 10 日間連続して試験薬剤のみが投与された 13 頭が投与群 (PG 群 : 7 頭, 250mL/日、BPA 群 : 6 頭, 90g/日) として選定された。また、試験期間を通して BHBA 濃度が 1.0mM 未満で臨床的に健康な 10 頭を対照群とした。なお、血液検査は 13 日目も実施された。

一般的血液プロファイルとして脂質、ミネラル、肝酵素、血糖値を分析するとともに、乳生産や繁殖成績についても調査した。なお、本対策の経済効果についても評価した。

B. SCK2 の予防的対策:

分娩前の乾乳期の牛に対して PG を連日投与し、分娩後の状況を無投与対照群と比較した。本試験は北海道弟子屈町の 1 酪農場 (経産牛約 150 頭飼養) で実施した。対象牛として、分娩予定の 7 日前から PG (250ml/日) を分娩前日まで投与された 12 頭を用いた。これらは、PG 短期投与群 (平均 3.7 日、n=7) と PG 長期投与群 (10.8 日、n=5) に分けられた。無投与対照群は 11 頭用いた。血液検査は、分娩予定 7 日前、分娩日、分娩後 3、5、7、14、21、28 日の 8 回実施され、繁殖成績と乳量の比較も行われた。

(2) 第一胃機能改善薬の第一胃内発酵への効果:

本学附属農場においてルーメンカニューレ装着牛 2 頭 (乾乳牛および泌乳牛各 1 頭) からルーメン液を採取した。採取したルーメン液を培養液とし、粉碎した泌乳期用 TMR を基質、処理区として BPA を加え、38 °C の嫌気的条件下で 6 時間および 24 時間培養した後に飼料残渣および培養液を回収した。残渣は乾物消化率を求めるために使用した。培養液を用いて pH および揮発性脂肪酸 (VFA) 濃度の測定を行った。

BPA は、乳牛への 1 日給与推奨量である 30g 相当量またはその倍量の 60g 相当量で添加された。BPA の 30g 相当量添加区を BPA 低量区、60g 相当量添加区を BPA 高量区とした。また無添加の処理区を陰性対照とし、PG を陽性対照として使用した。

(3) 臨床獣医師の予防に対する意識調査:

臨床獣医師を対象として、乳牛の周産期疾病に対する予防意識調査が以下のとおり実施された。大動物臨床研究会および日本家畜臨床学会に所属する臨床獣医師会員 942 名を調査対象とした。アンケート用紙は、実施趣旨書とともに研究会等のシンポジウム出席者に配布され、出席しなかった会員には郵送された。なお、回答は郵便にて回収された。アンケート内容として、回答者像 (8 問)、一般的な予防関連事項 (14 問)、SCK に関する予防 (8 問)、今後の疾病予防 (4 問) の計 34 問であった。

4. 研究成果

(1) A. SCK2 の早期診断に基づいた実践的かつ有効的な対策の実証:

PG および BPA 群の BHBA 濃度は、13 日目においても対照群より有意な高値 ($P < 0.01$) を示したが、PG 群と BPA 群の間に差はみられなかった。一方、PG および BPA 群の非エステル型脂肪酸濃度は、対照群と同程度であった。血糖値は 8 日目以降投与群と対照群との間に有意差はなかった。初回人工授精までの日数は 3 群間に明らかな差はなかった。乳生産量では BPA 群が対照群よりも高い傾向 ($P = 0.12$) がみられた。なお、泌乳初期の BPA 群の乳蛋白率は対照群のそれよりも低かったが異常値ではなかった。以上より BPA の SCK2 牛に対する投与は PG 投与に劣らず有効であることが示唆された。

4%脂肪補正乳量 (305 日予想) において、対照群よりも PG 群で 89kg (8,900 円、100 円/生乳 kg)、BPA 群で 658kg (65,800 円) 多かった (便益)。薬剤経費 (費用) は、PG 群で 2,000 円、BPA 群で 7,200 円であったので、費用便益比は、PG 群で 1:4.5、BPA 群で 1:9.1 と推定され、投薬による対策が有効である可能性が示唆された。

B. SCK2 の予防的対策:

血液検査の成績および分娩後の疾病発生において、対照群と PG 投与群では有意な差は認められなかった。分娩後の初回授精は PG 投与群で早く行われる傾向があった。30 日および 100 日搾乳量の比較では、PG 長期投与群において他 2 群よりも高い傾向であった。100 日乳量において、PG 短期投与群と PG 長期投与群では対照群と比べて、それぞれ 41kg (4,100 円) と 733kg (73,300 円) 多かった。費用便益比は 1:5.5 (PG 経費 740 円) と 1:33.9 (2,160 円) と試算され、予防としての分娩前の PG 投与が分娩後の生産性に有効である可能性が示唆された。

(2) 第一胃機能改善薬の第一胃内発酵への効果:

乾乳牛のルーメン液を用いた場合、ガス発生量は 6 時間培養で処理区の違いが認められ、陽性対照の PG 区で最も多く、次いで BPA 高量区であった。総 VFA 濃度は 6 時間培養後に PG 区で最も高く、次いで BPA 高量区であり、陰性対照と比較して高かったが、BPA 低量区との差は認められなかった。また、酢酸割合が BPA で高かった。泌乳牛のルーメン液を用いた培養試験では、いずれの項目も顕著な効果は認められなかった。

これらの結果より、BPA の添加効果は飼料の発酵速度が遅い乾乳牛で見られ、添加によりガスや VFA の増加が見られ、添加によりルーメン内環境が向上したことが示唆された。したがって、BPA の給与による乳量増加はルーメン内消化が促進されたことに起因している可能性が考えられた。

(3) 臨床獣医師の予防に対する意識調査：

アンケートの回収結果は 105 人 (11.1%) と少なかったことから、本件に関する興味の低さ、または質問数が多かったことが関係していることが考えられた。主な結果として、業務の中での予防指導は全体 10%以内=57%、予防指導状況が不十分あるいはやや不十分と思っている=84%、予防対策マニュアルを持っている=18%、診療後に酪農家さんとの会話が 15 分以内=80%であり、予防医療業務は重要とは認識はしているものの十分にはできていないことが示された。潜在性疾病で問題と感じているものは、乳房炎=27%、ルーメンアシドーシス=21%、ケトosis=17%であった。酪農場での指導に乳検データをあまり使わないあるいはほとんど使わない=54%であり、データの有効利用が十分ではないことが伺われた。また、SCK の防除の重要性を感じる=67%に対して SCK 対応のマニュアルを持っている=5%であり、予防の必要性を感じるものの実践されていない実態が浮き彫りになった。

<引用文献>

1. LeBlanc, S. J., Lissemore, K. D., Kelton, D. F., et al. *J. Dairy Sci.*, 89:1267-1279, 2006.
2. Goff, J. P. *J. Dairy Sci.*, 89:1292-1301, 2006.
3. Bauman, D. E., and Currie, B. W. *J. Dairy Sci.*, 63:1514-1529, 1980.
4. Baird, D. G. *J. Dairy Sci.* 65:1-10, 1982.
5. Herdt, T. H. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 16:215-230, 2000.
6. Andersson, L. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 4:233-251, 1988.
7. 及川伸. *日本獣医師会雑誌*. 68:33-42, 2015.
8. Holtenius, P. and Holtenius, K. *Zentralbl. Veterinarmed A*, 43:579-587, 1996.
9. McArt, J. A. A., Nydam, D. V. and Oetzal, G. R. *J. Dairy Sci.*, 95:5056-5066, 2012.
10. Duffield, T. F., Kelton, D. F., Leslie, K. E., et al. *Can Vet J*, 38:713-718, 1997.
11. Duffield, T. F., Sandals, D., Leslie, K. E., et al. *J Dairy Sci*, 81:2866-2873, 1998.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

1. Senoh, T., Oikawa, S., Nakada, K., Tagami T. and Iwasaki, T. Increased serum malondialdehyde concentration in cows with subclinical ketosis. *J. Vet. Med. Sci*, 2019, <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0777> 査読有
2. Oikawa, S., Elsayed, H. K., Shibata, C., Chisato, K. and Nakada, K. Peripartum metabolic profiles in a Holstein dairy herd with alarm level prevalence of subclinical ketosis detected in early lactation. 83:50-56, 2019. *Can. J. Vet. Res.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30670902> 査読有
3. 及川伸, 乳牛群の損害防止への新たなアプローチ. 65:235-242, 2018. *家畜診療*. http://www.nosai.or.jp/nosai_kasou/shinryou_2018.html 査読有
4. 及川伸, 乳牛のケトosisにおける血中の NEFA 濃度と BHBA 濃度との関係. 65: 175-177, 2018. *家畜診療*. http://www.nosai.or.jp/nosai_kasou/shinryou_2018.html 査読無
5. Khalphallah, A., Aamer, A., AbdelAll, T., Elmeligy, E., Oikawa S. and Nakada, K. Changes in clinical and blood lipid metabolism parameters in Holstein dairy cattle during the transition period. 21:420-428, 2018. *Bulgar. J. Vet. Med.* <http://tru.uni-sz.bg/bjvm/index.html> 査読有
6. Khalphallah, A., Elmeligy, E., Aamer, A., AbdelAll T., Oikawa S. and Nakada, K. Diagnostic and prognostic significance of serum gastrin and pepsinogen in dairy cows with displaced abomasum. 21:67-75, 2018. *Bulgar. J. Vet. Med.* <http://tru.uni-sz.bg/bjvm/index.html> 査読有
7. Katoh, H., Yasuoka, R., Oikawa, S. and Nakada K. Efficacy of a drug containing betaine hydrochloride in early lactation cows with subclinical ketosis. 8:7-14, 2017. *Jpn. J. Large Anim. Clin.* <https://doi.org/10.4190/jjlac.8.7> 査読有
8. Oikawa, S., Saitoh-Okumura, H., Tanji, M. and Nakada, K. Relevance of serum concentrations of non-esterified fatty acids and very low-density lipoproteins in nulli/primiparous and multiparous cows in the close-up period. 2017, 79:1656-1659, 2017. *J. Vet. Med. Sci.* <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0212> 査読有
9. Khalphallah, A., Elmeligy, E., Elsayed, H. K. and Oikawa S. Herd health monitoring of dairy cows with displaced abomasum. 3:402-405, 2016. *Sch. J. Agric. Vet. Sci.* <https://saspiournals.com/sjavs-36/> 査読有
10. 及川伸, 乳牛の潜在性ケトosisの早期発見とその対策, *酪農ジャーナル*, 69:22-24, 2016. <https://rp.rakuno.ac.jp/archives/bknumber/1647.html> 査読無

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 福森 理加,藤原 果南,泉 賢一,福井 和夫,及川 伸. 塩酸ベタイン製剤が乳牛のルーメン発酵および消化に及ぼす影響. 日本畜産学会, 2019 年 3 月
2. Fukumori, R., Oikawa, S., Taguchi T. Development of a new on-farm test system for determining blood non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate. World Buiatrics Congress, 2018 年 8 月
3. 千里今日子,柴田千穂子,佐藤宏樹,及川伸, 中田健. 泌乳初期の潜在性ケトosis牛における分娩前後のインスリン抵抗性.日本獣医学会, 2016 年 9 月
4. 佐藤宏樹,及川伸,中田健,畠悠起,小野奨平. 乳牛における胎盤停滞の予察マーカーとしての血清 Lecithin : cholesterol acyltransferase 活性値. 日本獣医学会, 2016 年 9 月

〔図書〕(計 2 件)

1. 高橋圭二 監修, 及川分担執筆 (第 1 章 pp24-32, 第 2 章 pp152-156), 牛と人に優しい牛舎づくり,デーリィーマン社, ISBN 978-4-86453-057-6, 2018 年 9 月
2. 及川伸 編著, これからの乳牛群管理のためのハードヘルス学 成牛編, 緑書房, ISBN 978-4-89531-319-3, 2017 年 11 月
- 3.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

1. 及川伸, 平成 30 年度 全国酪農ヘルパー協会 酪農ヘルパー専門技術養成研修 初任者研修 (2019 年 2 月 19 日) 乳牛の疾病予防と対策. 北海道 JA カレッジ (江別市)
2. 及川伸, 平成 30 年度 全国酪農ヘルパー協会 酪農ヘルパー専門技術養成研修中級者研修 (2019 年 1 月 29 日) 乳牛の疾病予防と対策. 北海道 JA カレッジ (江別市)
3. 及川伸, 乳業酪農 分析技術シンポジウム. 乳牛のハードヘルスと生産性~環境とモニタリングの重要性.(2018 年 11 月 28 日) スウェーデン大使館 ノーベルオーデトリウム(東京)
4. 及川伸, 秋田県平成 30 年度家畜診療技術研修会 (2018 年 7 月 31 日) 乳牛群の潜在性ケトosisとその対策(秋田市)
5. 及川伸, 第 2 1 回近畿しゃくなげ会技術研修会 (2018 年 7 月 6 日) 酪農場の問題点へのアプローチ~乳牛群管理のためのハードヘルス学~ (神戸市)
6. 及川伸, 北海道酪農検定検査協会平成 29 年度検定員中央研修会 (2018 年 2 月 28 日) 乳牛群の潜在性ケトosisとその対策 (札幌市)
7. 及川伸, 平成 29 年度 全国酪農ヘルパー協会 酪農ヘルパー専門技術養成研修 初任者研修 (2018 年 2 月 22 日) 乳牛の疾病予防と対策. 北海道 JA カレッジ (江別市)
8. 及川伸, 平成 29 年度 全国酪農ヘルパー協会 酪農ヘルパー専門技術養成研修中級者研修 (2018 年 2 月 1 日) 乳牛の疾病予防と対策. 北海道 JA カレッジ (江別市)
9. 及川伸, 平成 29 年度 NOSAI 全国「中堅獣医師講習会」(2017 年 10 月 23 日) 乳牛群の健康管理のためのハードヘル学 (広島市)
10. 及川伸, 農研機構 平成 29 年度家畜衛生総合研修会 (生化学部門)(2017 年 10 月 10 日) 乳牛群における健康管理 (つくば市)
11. 及川伸, 平成 28 年度 全国酪農ヘルパー協会 酪農ヘルパー専門技術養成研修中級者研修 (2017 年 2 月 1 日) 乳牛の疾病予防と対策. 北海道 JA カレッジ (江別市)
12. 及川伸, 北海道農政部 平成 28 年度家畜保健衛生総合検討会. 乳牛群における健康管理と飼養環境 (2016 年 10 月 19 日)

13. 及川伸, 明治飼糧研修会 (2016年9月27日) 乳牛群におけるケトーシス対策のポイント
(本別町)

6. 研究組織

(1) 研究分担者 該当なし

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名

職名: 該当なし

研究者番号(8桁):

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 福森理加

ローマ字氏名: FUKUMORI, Rika

研究協力者氏名: 茅先秀司

ローマ字氏名: KAYASAKI, Shuji

研究協力者氏名: 丹地雅輝

ローマ字氏名: TANJI, Masaki

研究協力者氏名: 加藤葉月

ローマ字氏名: KATOH, Hazuki

研究協力者氏名: 千里今日子

ローマ字氏名: CHISATO, Kyoko

研究協力者氏名: 小林孝

ローマ字氏名: KOBAYASHI, Takashi

研究協力者氏名: オッツル, ギャレット

ローマ字氏名: OEZEL, R. Garrett

研究協力者氏名: クック, ナイジョウ

ローマ字氏名: COOK, B. Nigel

研究協力者氏名: オリベッティ, テレサ

ローマ字氏名: OLLIVETT, Theresa

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。