

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：30109

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24580450

研究課題名(和文) 乳牛群における潜在性2型ケトーシスの発生実態とリスク要因の解明

研究課題名(英文) Prevalence of subclinical type II ketosis in dairy herds and its relevant risk factors

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) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：乳牛において、分娩後の泌乳初期に低エネルギー状態となり生産性の低下を引き起こすことが知られている潜在性ケトーシス(SCK)の発生実態を2012年4月から2015年3月にかけて、北海道内で飼養されている2,593頭で調査した。

泌乳初期のSCKの発生割合は17.4%であり、地域差が見られた。SCKの半分が重篤な経過をとる2型であった(その他は1型)。また、SCK 2型牛は、分娩約2～3週間前に既に低エネルギーになっており、インスリン抵抗性が示唆された。分娩約1ヵ月前の適切な飼養管理が本疾病予防にとって不可欠であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In dairy cattle subclinical ketosis (SCK) is closely linked to milk productivity during early lactation period. We investigated about SCK prevalence in 2,593 dairy cattle fed in Hokkaido from April 2012 to March 2015.

The prevalence in early lactation was 17.4% overall and included regional difference. Half of all SCK was type II SCK that is known to have severe process (others: type I). It was shown that type II SCK already fell into negative energy balance including insulin resistance around 2 to 3 weeks before calving.

Therefore, it is considered that adequate management for dairy cattle around one month before calving is essential to the SCK prevention.

研究分野：応用獣医学

キーワード：乳牛 潜在性ケトーシス インスリン抵抗性 有病率

1. 研究開始当初の背景

(1) 酪農場の大規模化

現在の日本における酪農場 1 戸当りの乳用牛 (成雌牛) の飼養頭数は、平均で 60 頭、北海道で 100 頭と増加しており、現場では着実に個体管理から群 (集団) 管理へと変化してきている。この現象は、欧米に追随する動きであり、最近の 25 年間における酪農界の大きなパラダイムシフトと評されている [1]。このような大規模化に伴い、多頭飼育形態の牛舎が増加してきており、プロダクションメディスン (生産獣医療) の取り組みが実践されてきている。すなわち、それは、牛群における疾病の発生を如何に低減あるいは予防し、健康を維持して、生産性を向上あるいは維持させて行くかという集団の健康管理医療と言える。

(2) 潜在性ケトーシス

乳牛の疾病の 7~8 割が分娩後に発生する周産期疾病であり、その発生の基礎的病態としてケトーシスが関与することが知られている [2]。ケトーシスは、肝臓の脂肪化と密接に係る脂質代謝異常であり、分娩前後に採食量が低下して生体が低エネルギーの状態に陥ることに起因する。ケトーシスのタイプは臨床型と潜在性に分けられるが、明らかな症状を示さない潜在性のケトーシスの発生が乳生産の低下や継発する種々の疾病との関係で最も危惧されている。また、その発生には、採食量の低下を招来する分娩前後の不適切な飼養環境が密接に関与していると考えられている [3]。

ケトーシスは病態から 1 型および 2 型ケトーシスに分けられている。1 型ケトーシス (従来の単純な飢餓に由来するケトーシス) の病態は、低血糖、低インスリンであるのに対して、2 型ケトーシスのそれは、高血糖、高インスリンを示し、ヒトの非インスリン依存性糖尿病の病態に酷似しているため [4]、しばしば難治性の経過をとり、生産性低下につながる。また、2 型ケトーシスの発生には、特に乾乳期の飼養環境が影響を及ぼすと推察されており、種々のリスク要因が病態を複雑にしている。農場の大規模化に伴い最も問題視されているのはこの潜在性 2 型ケトーシスである。

北米での研究によると、泌乳初期においてが 10~30% の牛が潜在性ケトーシス (1 型と 2 型含む) に罹患していると報告されている [5]。また、本疾病は、明らかな、症状を示さないために、ほとんど見逃されるので、その経済的な損失は甚大である。すなわち、乳量の損失量は、1 日当たり 1~4 リットルとも言われており、繁殖成績の低下、非特異免疫能の減少や他の周産期疾病の発生を招来することが知られている [6, 7]。このように欧米では、これまで 1 型と 2 型を含めた潜在性ケトーシスの発生実態や生産性への影響に関する研究はされてきている。しかしながら、2 型ケトーシスに着目した発生実態調査、インスリン抵抗性の獲得に関連するリスク要因の分析調査に関する研究は世界的にも実施されていない。

(3) 日本での研究の現況と研究準備状況

潜在性 2 型ケトーシスに関する研究は、上述のとおり、今後の生産獣医療にとって非常に重要であるにもかかわらず、少なくとも日本ではまだ独自の研究データが示されていない。

われわれは、これまで乳牛の脂質代謝異常に関する研究を 10 数年間続けている。中でもケトーシスの発生に密接に関連している脂肪肝の病態に関する研究は、科研費の支援を受けながら肝の脂肪化を鋭敏に診断する検査法 [2, 8] やインスリン抵抗性の評価法 [9] を確立した。また最近では、飼養環境リスク要因のモニタリング [10] も実践している。これらの手法は潜在性ケトーシスの研究の展開に実際的に有効応用できる。

2. 研究の目的

本研究では、上述の研究背景を踏まえて、以下の 3 点について検討することを企図した。

(1) 潜在性 2 型ケトーシスの実態調査: 北海道の酪農場を対象に広範囲にわたって血液をサンプリングして、 β -ヒドロキシ酪酸 (BHBA) 濃度を測定し、本疾病の発生状況を地域や季節の観点から分析する。

(2) 潜在性 2 型ケトーシスにおけるインスリン抵抗性の病態評価: 本疾病は難治性であることが知られており、分娩前からインスリン抵抗性があるのではないかと想定されているが、それを示すようなデータは未だない。今回は分娩前から牛を追跡して、そのような病態の有無について評価を行う。

(3) 潜在性 2 型ケトーシスの発生リスク要因の調査: 本疾病の発生には飼養環境と密接に関連していると考えられておる、すなわち、分娩前に低エネルギーになった牛は本疾病に陥りやすい。その低エネルギーの指標として、われわれは非エステル型脂肪酸濃度 (NEFA) が有効であることを報告している [11]。また、大規模化している酪農場では、分娩前の飼養密度の調節が重要と言われている。そこで、本研究では飼養密度と低エネルギーの関連性について分析する。

3. 研究の方法

(1) 潜在性 2 型ケトーシスの実態調査: 2012 年 10 月から 2014 年 10 月まで、北海道 (道東、道北、道央および道南) の酪農家 (115 戸) を対象に分娩前 (乾乳後期) と分娩後の泌乳初期牛の血液夏場 (6~9 月) と冬場 (12~3 月) をサンプリングし、ケトーシスと低エネルギーの評価を行った。

研究協力者: 北海道 NOSAI および開業の臨床獣医師 11 名 (道東 = 十勝、釧路、根室、オホーツク、道北 = 宗谷、留萌、道央および道南 = 石狩、空知、胆振、道南)

血液サンプリング: 分娩 2~14 日前と分娩後 5~50 日の臨床的に異常の見られない牛を

対象に、それぞれ1農場あたり概ね12頭を採血した。夏場1,450検体、冬場1,143検体、合計2,593検体が採取された。
検査項目：BHBA濃度およびNEFA濃度を測定した。
統計処理：データ分析には、SPSS ver. 21を用いた。

(2) 潜在性2型ケトーシスにおけるインスリン抵抗性の病態評価：研究室で定期的に健康診断を実施している大学近郊の中規模酪農場（経産牛約200頭飼養）を対象に、2011年4月から2014年12月にかけて、分娩後2型ケトーシスと診断された牛の分娩前（乾乳後期）におけるインスリン抵抗性を評価した。

血液サンプリング：176頭（分娩前の採血開始時において未経産55頭、経産121頭）について分娩2～14日前と分娩後（泌乳初期）3～14日の2回、追跡で血液を採取した。
検査項目：BHBA、NEFA濃度、血糖値、インスリン濃度、ボディコンディションスコア（BCS）を評価した。
インスリン抵抗性の評価：Holteniusら[12]の報告したインスリン抵抗性の指標であるRQUICKIを算出した。
グループ分類：分娩後の初回のBHBA濃度の検査で、1.2mM以上を示し、臨床症状のない牛を潜在性2型ケトーシスと診断した。グループは、BHBA 1.2mM未満の健康群、1.2mM以上の潜在性2型ケトーシス群、分娩してから血液採取前までに何かしらの周産期疾病に罹患して治療を受けた疾病群の3群に分けられた。
統計処理：データ分析には、SPSS ver. 21を用いた。

(3) 潜在性2型ケトーシスの発生リスク要因の調査：上記の大学近郊の中規模酪農場（経産牛約200頭飼養）を対象に、2009年4月から2012年11月にかけて、乾乳後期ペン（フリーバーン）における飼養密度と低エネルギーの指標となるNEFA濃度を調査した。併せて、ストレスの指標の cortisol も評価した。

血液のサンプリング：分娩2～14日前の牛を対象に採血した。
検査項目：NEFA濃度とcortisol濃度を測定した。
飼養密度：牛の移動記録に基づいて、乾乳後期ペンで飼養されていた牛1頭1頭の同ペンでの平均居住面積を算出した。
統計処理：データ分析には、SPSS ver. 21を用いた。

4. 研究成果

(1) 潜在性2型ケトーシスの実態調査：

BHBA濃度の中央値は、泌乳初期で0.743mM、

乾乳期で0.581mMであり、分娩前後で明らかな差が見られた。

泌乳初期の潜在性ケトーシスの有病率は全体で17.4%（道東=13.3%、道北=22.5%、道央および道南=20.8%）であり地域差が見られた（図1）。一方、乾乳期におけるその有病率は1.7%（1.3～2.5%）と低かった。なお、潜在ケトーシスの約40～50%が2型ケトーシスであり、現場では相当数難治性のケトーシスが問題になっていることが推察された。

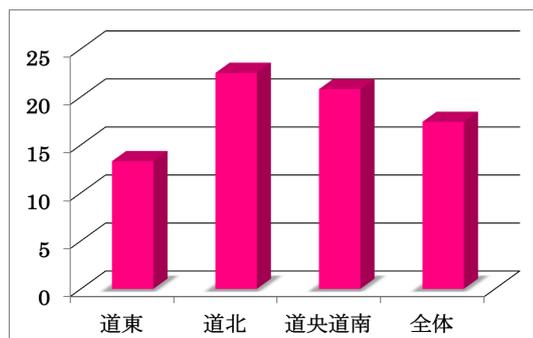


図1. 北海道における潜在性ケトーシスの有病率 (%)

季節の比較では、泌乳初期の潜在性ケトーシスは、夏期で20.7%、冬期で13.5%であり、季節差が見られた。なお、乾乳期ではそのような明らかな差はなかった。

乾乳期の低エネルギーの評価としてNEFA濃度を測定した結果、低エネルギーの割合は全体で10.8%（道東10.0%、道北17.5%、道央8.8%）であり地域差が見られた。

季節の比較において、乾乳期の低エネルギーは夏（10.6%）と冬（11.2%）で変わりなかった。

以上より、約5頭に1頭が潜在性ケトーシスと診断されたことから本疾病の対策の重要性が示唆された。なお、乾乳期における低エネルギー化が分娩後の潜在性ケトーシスに關与している実態も浮き彫りにされた。また、今回見られた地域差は飼養管理の違いを反映していることが推察された。

(2) 潜在性2型ケトーシスにおけるインスリン抵抗性の病態評価：

各グループの頭数は、健康群80頭（内、未経産31頭）、潜在性2型ケトーシス群50頭（内、未経産15頭）、疾病群46頭（内、未経産9頭）であった。

経産牛の乾乳期におけるNEFA濃度は、疾病群、潜在性2型ケトーシス群、健康群の順に高かった。

経産牛の乾乳期におけるインスリン濃度およびBCSは、潜在性2型ケトーシス群と疾病群において健康群よりも高い傾向が見られた。

経産牛の乾乳期における RQUICKI は、潜在性 2 型ケトosis群と疾病群において健康群より有意に低下しており、インスリン抵抗性が確認された (図 2)。

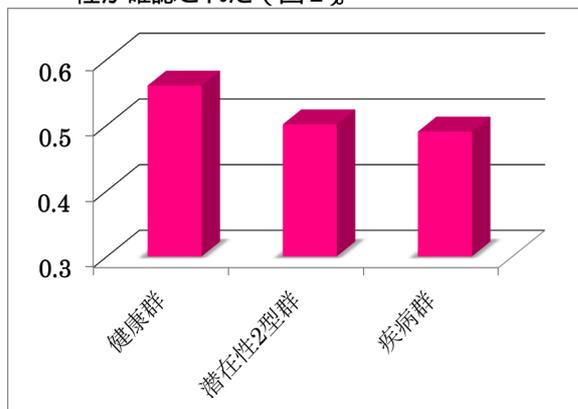


図 2. 経産牛の乾乳期における RQUICKI

未経産牛では、上記のような現象が確認されなかった。

以上より、経験産牛において、分娩後に潜在性 2 型ケトosisあるいは疾病になる牛は、分娩前に既にインスリン抵抗性を示していることが初めて示された。また、未経産牛では、経産牛のように分娩前にインスリン抵抗性は示さないことが分かった。

(3) 潜在性 2 型ケトosisの発生リスク要因の調査:

NEFA 濃度が 0.4 mEq/L 以上の時、低エネルギーと診断された[10]。

経産牛において、乾乳後期ペンでの滞在期間中の平均居住面積が 9.2 m²未満/頭になった場合、それ以上の面積時と比べて、低エネルギーとなるリスクが 2.13 倍高くなることが示された。

乾乳後期ペンにおける未経産牛と経産牛の混合飼育では、常時、未経産牛の血中コルチゾールが経産牛のそれよりも高くなっていることが示された。この結果は、群内における社会的順位によって攻撃や闘争が起きていることを示しているかもしれない。

以上より、乾乳後期ペンにおける経産牛の適正な居住面積は概ね 10 m²以上/頭が好ましいことが分かった。分娩後の潜在性 2 型ケトosisの発生予防として、この居住面積の確保は必要である。なお、未経産牛と経産牛の混合飼育の場合、未経産牛は経産牛よりも強健ではあるが、常時ストレスを受けていると推察された。

<引用文献>

1. LeBlanc S. J., Lissemore K. D., Kelton D. F., et al. J. Dairy Sci., 2006, 89:1267-1279.
2. Oikawa S., Katoh N. Kawawa F., et al. Am. J. Vet. Res., 1997, 58:121-125.
3. Cook N. B. and Nordlunk K. V. Vet. Clin. North. Am., 2004, 20:495-520.
4. Holtenius P. and Holtenius K. Zentralbl

Veterinarmed., 1996, 43:579-587.

5. Geishauser T., Leslie K., Tenhag J., et al. 2000, J. Dairy Sci., 83:296-299.
6. Duffield T. Vet. Clin.. North. Am., 2000, 16:231-253.
7. Enjalbert F., Nicot M. C., Bayourthe C., et al. 2001, J. Dairy Sci., 84:583-589.
8. Nakagawa H., Yamamoto O, Oikawa S., et al. 1997, Res. Vet. Sci. 62:137-141.
9. Oikawa S. and Oetzel R. G. J. Dairy Sci., 2006, 89:2999-3005.
10. 及川伸 監修, 2011, 酪農ジャーナル増刊号, 牛群の健康管理のための環境モニタリング.
11. 渡邊卓彌, 安岡幸, 鈴木隆秀ら. 獣医疫学雑誌, 2010, 14:17-18.
12. Holtenius P. and Holtenius K. Acta Vet. Scand., 2007, 49:29-31.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

1. 及川伸. 乳牛の潜在性ケトosisに関する最近の研究動向(総説) 日本獣医師会雑誌 査読有り 2015,68:33-42.

2. 及川伸. 乳牛のケトosis(総説) 産業動物臨床獣医学雑誌 査読有り 2013, 4:117-124.

3. Jun Minaguchi¹, Michisaburo Miura, Shin Oikawa, Fumi Handa, Takuya Haraguchi, Kazuyoshi Miyamoto-Ohno, Yuta Ito, Yoshinao Z. Hosaka¹, Hiromi Ueda and Kazushige Takehana. Effectiveness of isoprothiolane in preventing fatty liver in dairy cows. 査読有り The Open Veterinary Journal. 2013,7:7-11.

[学会発表等](計 12 件)

1. 及川伸. 乳牛群の健康管理における環境モニタリングとデータ分析. 平成 26 年度 第 2 回検定情報活用研修会 北海道酪農検定検査協会(2015 年 2 月 26 日)札幌全日空ホテル(札幌市)

2. 及川伸. 乳牛の周産期疾病予防と飼養環境のモニタリング. JA 道央・道央の農業振興公社 畜産研修会(2014 年 12 月 19 日)JA 道央(北広島市)

3. 及川伸. 乳牛の疾病予防と飼養環境モニタリング. 酪農学園大学公開講座(2014 年 11 月 17 日)NOSAI 山形(天童市)

4. 及川伸. 乳牛の周産期疾病と飼養管理. 北海道酪農技術セミナー2014(2014 年 11 月 6 日)帯広市民文化ホール(帯広市)

5. Elsayed Hanan, 及川伸、山崎毅朗、門多優、中田健. Changes in energy metabolism and insulin resistance in cows with subclinical type II ketosis. 157 回日本獣医学会 (2014 年 9 月 10 日) 北海道大学 (札幌市)
6. 門多優、橘泰光、及川伸、中田健. ケトosis 牛の尾静脈血と乳静脈血における脂質成分値の比較. 157 回日本獣医学会 (2014 年 9 月 10 日) 北海道大学 (札幌市)
7. 及川伸. 乳牛のケトosis. 2013 年度大動物臨床研究会第 4 回東京ウシンポジウム (2014 年 3 月 1 日) 東京大学 (東京)
8. 及川伸. 乳牛群の健康管理のための環境モニタリング. ちば NOSAI 連 『紫葉会』 技術研修会 (2013 年 12 月 11 日) 中央診療センター (姉崎市)
9. 及川伸. 酪農場における環境モニタリング/環境が牛群の健康を左右する. 鳥取県畜産特技普及指導員等技術研修会 (2013 年 10 月 28 日) 大山乳業農業協同組合 (琴浦町)
10. 及川伸. 乳牛のケトosis. 2013 年度大動物臨床研究会シンポジウム (2013 年 11 月 9 日) 酪農学園大学 (江別市)
11. 西中川淳、及川伸、中田健. 乾乳後期の非低エネルギー牛における血清ペプシノーゲン値と第四胃変位との関連性. 156 回日本獣医学会 (2013 年 9 月 21 日) 岐阜大学 (岐阜市)
12. 野坂拓史、及川伸、中田健. 乳牛の乾乳期におけるフリーバーンの占有面積と血清非エステル型脂肪酸濃度との関連性. 154 回日本獣医学会 (2012 年 9 月 16 日) 岩手大学 (盛岡市)

〔図書〕: なし

〔産業財産権〕

出願: なし

取得状況: なし

〔その他〕

ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

竹内 未来 (TAKEUCHI, Miki)
吉田 裕治 (YOSHIDA, Yuji)
小玉 忠広 (KODAMA, Tadahiro)
石川 高明 (ISHIKAWA, Takaaki)
小松 勝一 (KOMATSU, Shouichi)
岡野 篤志 (OKANO, Atsushi)
宇津木 智洋 (UTSUKI, Tomohiro)
橘 泰光 (TACHIBANA, Yasumitsu)
森谷 浩明 (MORIYA, Hiroaki)
浅川 昇 (ASAKAWA, Noboru)
鈴木 隆秀 (SUZUKI, Takahide)
OEZEL, R. Garrett
COOK, B. Nigel