

乳牛の低カルシウム血症

飼養管理による予防法

～その潮流～ その1

(株) トータルハードマネージメントサービス

獣医学博士

黒崎 尚敏

*本文は、緑書房「臨床獣医」5月号(2011年)に掲載されたもので、ページ数の関係から、文章構成を大きく入れ替えながら、2回に分けて掲載します。ごく一部ですが、文意に若干の影響のあることをあらかじめご了承ください。また、すべての引用論文と冒頭に述べる1820年のチューリッヒ獣医長の「乳熱」と思われる病態の記述抜粋は合わせて次回に併記します。なお、文章は、編集社からの指示で、「である調」になっていることをご確認ください。

1. はじめに

乳熱に代表される牛の低カルシウム血症は、周産期疾病による損失の根底をなして、本症そのものの被害もさることながら、そこから発生する他の疾病への際立ったリスク要因になっていることは、周知の通りである。(4,5) Hibbs (6)の文献によれば、乳熱という言葉がはじめて文献に登場したのは、1793年ドイツのEberhardtらによるものである。1790年代の日本といえば、まだ江戸幕府による鎖国のなかにあり、ペリー来航から遡ること60年も前のことである。1820年のMichelというチューリッヒの獣医長が記した報告の中(71)に、乳熱と思われる記述の抜粋を最後に添付した。当時のその病気への戸惑いや苦悩に触れることができる。その記述にも、またその約100年後となる1900年初期の文献の中にも、当時としてより栄養状態の良い牛に発症する傾向があると述べられているのは誠に興味深いことである。(3) そしてここから周産期における乳熱予防の長い歴史が始まったのである。

今回は、乳熱予防における最近の潮流として2つの重要なポイントに触れたいと思う。1つは、乾乳前期から後期における飼料コントロールとくにエネルギーコントロールの変化についてである。2つめは、Dietary Cation Anion Difference (以下 DCAD) による乳熱予防についてである。

2. 乾乳期における過剰エネルギー摂取予防と乳熱予防

乳熱予防と乾乳期における栄養管理にも密接な関連がみられることは周知のことであるが、この40年の流れを見ながら現在と未来を見つめてみよう。

(1) 乾物摂取量の低下と lead feeding

分娩2-3週間前から乾物摂取量が徐々に減少し分娩数日前からそれらの傾向が著しく強まることが1970年代に相次いで報告された。(37, 38, 39) その後1985年CurtisとSniffenら(40)は、フィールド調査分析によってNRC飼養標準に示されている量をover feedingしている農場において様々な周産期疾病の発生が減少していることを報告した。この文献のなかでCurtisらは、いわゆる"lead feeding"という言葉の定義づけをおこなっている。我々がその後、頻繁に耳にすることになるこの言葉がここから始まったと考えられる。もともとNRC標準は、あらゆるストレスフリーの状態での標準であることや当時のNRC飼養標準(1978)のエネルギー要求量が1群全体として、1.35Mcal/kg、粗タンパクが11%DMということからも当然の結果であったともいえるが、分娩2-3週前の乾物摂取量低下を補うものとして注目され、同時に乾乳期を前期と後期(分娩2-4週)に区別することの必要性を見出すことになった点で重要なポイントとなっている。ちょうど、このころSniffenらは乳牛飼養のガイドラインを発表していて、それを大成清(当時オールインワン学術顧問)が酪農雑誌に紹介しているものが、古い私の資料に残っている。今となっては、この酪農雑誌がなんであったかを知ることができないのが残念であるが、そのガイドラインについて、大成はこう紹介している。表題は「新しいステージフィーディングと増乳の基礎知識」とし、「Sniffenは乳牛飼養の推奨値(1984年)を発表している。これは育成雌牛、経産牛の泌乳期と乾乳期についての養分要求量を示したものである。泌乳前期を分娩後、泌乳初期、最高泌乳期に分けた点、乾乳期を前後期の2つに分けた点が今までとは異なっている」。従って、1985年のCurtisらの発表とほぼ時期を同じくしてこれらの推奨値について乾乳期を区分して発表し、それが乾乳期を2つに分ける先駆けになったものと考えられる。NRC推奨値の、いわゆるlead feedingは、当然その内容からして分娩後の泌乳量を飛躍的に増加させ、このlead feedingという思想は強く酪農界に受け入れられた。

(2) ケトosisと脂肪肝

この1980年代初期はケトosisや脂肪肝の問題がクローズアップされてきた(41) 時期とも重なっていて、1982年Bairdらは、持続的乳量の増加と飼料給与の少なさや貧困、すなわちOutput(グルコース要求)の増加とInput(グルコース供給)の相対的減少の結果によるエネルギーの不足(Negative Energy Balance: 以下NEB)の重要性を報告した。しかし、同時に考えなければならないこととして、こうした臨床型ケトosisをしめしている牛には、よいマネジメントを受けている牛も含まれていることに多少の疑問の余地と将来的調査の必要性を述べ同時

に非臨床型ケトosisへの注意も呼びかけた。こうした意味からも、前述した Curtis らの報告は産業界には大きな影響を与えた。(42) しかし、この乾乳後期における lead feeding は、周産期におけるケトosisや脂肪肝の問題を根本的に解決することにはならなかった。そして依然として、この分娩後期における乾物摂取量 (以下:DMI) の問題が残りそれを乗り切るためにどうするかが問われ続けたのである。(43)

(3) 乾乳期の乾物摂取量と周産期疾病

その後も周産期疾病の大きな問題として脂肪肝やケトosis (Hyperketonemia) の問題、乳熱との相互関係がさらにクローズアップされていった。1986年 Gerloff ら(44) は、肝臓のトリグリセライド (Triglyceride:以下 TG) が分娩前から蓄積していることを報告し、1989年 Skaar ら(45) は、分娩前から蓄積した TG が分娩後には、6-10倍にもなっていると問題の深刻さを訴えた。また、1988年 Kleppe ら(46)は、ヤギ (反芻獣) は、Nonesterified Fatty Acid (NEFA) から合成される TG の Very Low Density Lipoproteins (VLDL) としての排出能力がラットに比べて25分の1であって、もしこれら反芻獣が (肝臓に) 大量の NEFA を取り込めば、脂肪肝になりやすいことを報告した。

こうした中、その後の研究に大きな影響を与えたと思える実験結果が畜産学会を含む産業界に報告されたのである。1992年 Bertics (47) らは経産牛22頭を用いて、一方をコントロール (DMI 低下牛) としながら一方の牛には分娩予定16日前からは、強制的にカニューレ (フィステル) を利用して胃に押し込んで (Force-fed:FF 牛)、人工的に DMI がまったく落ちないように管理した。そうすると、FF 牛は、DMI 低下牛にくらべ肝臓の TG が優位に低くなり、肝臓中のグリコーゲンも高くなったのである。また血糖値も FF 牛で優位に高くなり、その後の乳量にも影響があった。この実験の結果、DMI の低下こそが脂肪肝の原因であるという結論が導かれた。この実験によって、分娩前直前に穀類などによってグルコース源を給与する戦略 (lead feeding, steam-up) に利益があるのではないかとしたのである。

(4) 乾乳後期の高エネルギー戦略

1995年、Grummer らは(48)、Bertics らの試験を参考にしながら、移行期における栄養濃度の増加が飼料摂取量を増加させ、分娩前移行期のより多くの発酵性炭水化物の給与は、ルーメン絨毛の発育とそれに伴う VFA 吸収能力を増加させ、同時に肝臓への糖新生先駆物質の供給と血中インスリンの増加によって、体脂肪の分解を減少させると報告した。その後も1997年 Minor (49)ら、2001年 Rabelo (50)

ら、2005年 Rabelo (51)らいずれもウイコンシン大学 Grummer らのグループが高エネルギー戦略の有効性を次々と報告していった。この時期おりしも、DCAD 研究と周産期疾病予防の大家である Goff ら(52)が、ルーメン馴致 (Rumen Adaptation) のためには、高いでんぷん飼料を少なくとも分娩の3-4週前には与えるべきであるという論文を提出し、同時に Grummer (48) は、乾乳後期の胎児成長のための急速な栄養要求量の増加とその供給の必要性も合わせて報告した。こうした一連の流れによって、乾乳後期の高エネルギー戦略は確固たるものになっていった。この時期、これらのアプローチとは対照的に(57,58,59) 分娩後の乾物摂取量を改善するために乾乳期のエネルギー摂取量を制限することに焦点を当て、一定の成果をみた研究もあったものの、大きく注目されることがなかったようであった。この高エネルギー戦略は分娩後の泌乳量をさらに増加させることになり、その成果と結果には地域ごと農場ごとで大きなばらつきを生む結果になっていったように思う。事実私どもの現場はまさにこの理論の真ただ中で向き合い、結果として一喜一憂ならぬ一喜二憂した経験を持ち、それはまさに世界中で起きていたことだったと確信している。

(4) タイプ II ケトーシスと脂肪肝

Grummer らが次々と乾乳期の高エネルギー戦略を発表するなかで、1996年にスウェーデンの1996年 Holtenius P., と Holtenius K. (53) がタイプ II ケトーシスの概念を報告した。このタイプ II ケトーシスは、人のタイプ II 糖尿病に病態が似ていることからそう命名された。タイプ I ケトーシスが低血糖、低インスリンであるのに対し、このいわゆるタイプ II ケトーシスでは、高血糖と高インスリンそしてインスリン耐性が特徴であり、乾乳期のオーバーフィーディングに原因があるとされた。その後、1998・1999年 Rukkamsuk ら(54, 55)も、乾乳期のオーバーフィーディングと高インシュリンの関係を次々と発表し、この乾乳期における高インスリン血症がタイプ II ケトーシスや脂肪肝の特徴であるインスリン耐性や肝臓における NEFA のエステル化(TG 合成)を導いているのではないかと2000年 Herdt は(56)、推察した。この時期、初期泌乳量の増加と周産期疾病がないまぜとなって現場に登場し、周産期管理への現場も研究者も混沌とした時期であったと記憶している。

しかし、この時期の一般的な考え方として、周産期の問題の多くは乾乳後期の DMI の低下に起因し、その解決方法もきっと乾乳後期にあるに違いないという考え方で、その点ではどの学者も同じであったのだと思う。

(5) 乾乳前期のオーバーフィーディングとインスリン耐性

こうした混沌とした中で、イリノイ大学 Drackley らのグループが、新たな視点での発表を次々と行い一つの新しい潮流を作り上げていった。

2006年 Douglas(60)が、中間的な栄養の乾乳期飼料を制限給餌したものと飽食させたものを比較し、制限給餌したもののほうが分娩後の乾物摂取量が増えることと同時に、通常の飽食では乾乳前期から後期にかけて要求量の150%を簡単に超えてしまうことのリスクを報告した。そして続く2006年 Dann(61)が画期的な実験結果を報告し、これはその後の現在へ至る潮流を作り上げた一報となった。彼らの仮説は、「ファーオフ（乾乳前期）の飼料は分娩前後の代謝と成績に対してクローズアップ期の飼料と同じように重要である」というものであった。今まで誰も気づかずにいた、ファーオフの飼料に注目したのである。

試験は乾乳前期をNRC要求量の80%制限給餌、100%充足給餌、150%過剰摂取群の3群に分け、さらにそれぞれを乾乳後期給餌として80%NRC制限給餌と自由（過剰）摂取群の2つに分けて行われた。結果は、ファーオフで150%過剰摂取した群はファーオフ期にもっとも高いインスリン濃度を示し、クローズアップ期にもっともNEFA, BHBAが高くクローズアップにもっとも体重を減らした。これは、ファーオフ過剰摂取牛がクローズアップ期に脂肪分解が増加して組織におけるインスリン抵抗性が増加することを示唆した。ファーオフとクローズアップ期との相互関係でもっとも悪い成績を示したのは、ファーオフ150%過剰摂取＋クローズアップ制限給餌群でありこれは極めて有害であった。この牛群は、クローズアップ期から周産期にかけてNEFAとBHBAが長期にわたり高く持続した。ファーオフ150%過剰摂取群とクローズアップ自由摂取群でインスリンが高かったものが、分娩後NEFAがもっとも高くエネルギーバランスがもっとも低くなった。すなわち、乾乳前期におけるエネルギー過剰摂取が分娩後の疾病に大きな影響を与え、結果として高インスリン、高NEFA、高TG（脂肪肝）が見られた。2003年 Holtenius(59)らは、乾乳期全体にわたりエネルギー要求量の75%、110%、そして178%給与した乳牛のグルコース耐性テストを行い、178%給与牛のグルコースクリアランス値が20%低いことを発見した。Dann(61)らはこの試験におけるファーオフ150%過剰摂取群ならびにクローズアップ自由摂取群の代謝への悪影響もこのインスリン耐性で説明できるかもしれないと述べている。

(6) ハイバルキーローエナジーダイエット：以下 Hbled) と乳熱予防

2003年 Mashek と Grummer(62)らは、分娩前の激しいDMI低下とその分娩後の高いNEFAと肝TGを報告し、2006年 Douglas(60)は乾乳全体を80%エネルギー要求量です過ぎた牛の分娩後のNEFA、血糖、インスリンが160%過剰群にくらべ低くDMIが高かったことを報告した。同様に2003年 Holtenius(59)らが分娩前8週間の過剰な摂取によってグルコースクリアランスの低下を報告した。2003年 Agenas(58)らも過剰摂取群が制限ないし中程度の栄養摂取群にくらべ、分娩前後のDMIの低下と分娩後長い期間のNEBを報告した。そして、2006年 Dann(61)らの試験に至

った。さらに、2010・2011年 Janovick N.A., と Drackley (63, 64) は、麦稈を利用することによって、制限給餌することなく簡単に栄養摂取過剰を防ぐことができ、分娩後の DMI の低下や急速な BCS の低下を防ぐと同時にケトosisや第四胃変位が減少し、肝臓グリコーゲンの低下も予防することができると報告した。そして、これらは非反芻獣でみられる肥満と糖尿病に特徴づけられる、いわゆる“Overnutrition Syndrome”というべきものであると結論づけた。2008年に Drackley がウィリアムマイナー農業研究所に招聘され講演を行ったが、(65)その中でヨーロッパの研究者 (Beever D.E., Keenan C., 2006) らのデータとして次のような結果を報告している。「この HBLED によって、胎盤停滞が 53%、第四胃変位が 85%、ケトosisが 75%、そして乳熱が 76%減少した。」また、生産者の意見として「食欲、ボディコンディション、発情の強さなどに満足している」というコメントを付け加えた。

これら一連の流れが一つの革命を起こしたと 2011年 Overton (66) は、述べている。Overton とも、ウィリアムマイナー農業研究所日本オフィスの招聘によって何度も来日しているがその都度、推奨する乾乳期エネルギー濃度とデンプン濃度が下がっていると Suzuki は (67) 述べている。Suzuki によれば、Overton の乾乳後期におけるエネルギーとでんぷんの推奨値は、2003年に 1.59-1.63Mcal/kg デンプン 19-21%、2006年には 1.50-1.54Mcal/kg、デンプン 18-21%、2008年には 1.4-1.45Mcal/kg、デンプン 16-18%と低下し続けてきた。

ごく最近の 2011年 3月 Overton (66)の講演においても、その濃度はファーオフで 1.3-1.38Mcal/kg、クローズアップで初産と経産牛が同じグループにいる場合において 1.4-1.45Mcal/kg とし、経産牛グループだけであればそれらの DMI が高いことからさらに、1.34-1.39Mcal/kg とすることを推奨するに至っている。

(7) なぜ HBLED が乳熱を減少させるのか

1) DMI

第一に考えられることは、HBLED が周産期の大きな DMI 低下をよりマイルドにすることである。周産期の食欲低下を防ぐことでそこから得られる Ca を含む栄養の取り込み (input) とその吸収が増加あるいは低下を防ぐことにつながると考えられる。

2) インスリン耐性の予防

前述したように乾乳前期から後期にかけてのインスリン耐性にみられるタイプ II ケトosisの予防によって、細胞におけるエネルギー取り込みの低下を防ぎ、脂肪肝などの予防によって肝臓を含む全体の代謝が健全化して、細胞レベルでの低エネルギーやそれに伴うカルシウム吸収能の低下を防ぐことができるのではないかと愚考する。

3) Low alkali-alkalien diet

HBLED を作るためには、麦稈などいわゆるストローをふんだんにえさに混ぜることになるが、こうした飼料は本来 K^+ が非常に少ないのである。これは 1970 年、DCAD 研究の先駆けとなった Ender (2)らの言ういわゆる “Low alkali-alkalien diet(低アルカリ・アルカリ度飼料)” そのものなのである。そしてこれが Oba や Kurosaki らの言う “マイルドな DCAD” に通じてくるのである。

4) 泌乳初期における飛び出し乳量

HBLED は、乾乳期におけるマイルドなエネルギー濃度によって、若干なりとも分娩当日を含むいわゆる飛び出し乳量が幾分少なくなることがあると考えられる。それがどの程度であるかは実際的な感覚でしかないが、初乳あるは分娩数日以内に牛乳から喪失するエネルギーとミネラルは莫大であって、この量が幾分でも少なくスタートすることによってボーダーライン（閾値）を引き上げることができているのではないかと考える。

こうした複合的な相乗作用によって、乳熱の予防と周産期疾病の減少が現場として強くそしてばらつきが少なく再現されていることが現在の世界中の酪農現場で受け入れられつつあることにつながっているものと考ええる。

(8) なぜ過剰摂取の問題が起きやすくなったのか

一方で近年の酪農現場での技術的变化がこの乾乳期の過剰摂取を起きやすくしている現状も見逃すことができない。

1) 粗（基礎）飼料栄養の向上

飼料栽培や施肥管理あるいは、刈取り、貯蔵方法などの向上によって粗（基礎）飼料そのものの栄養価が昔とは比べ物にならないほど向上している。またこの間の品種改良もその一因となっているだろう。これらは、高泌乳牛には極めて重要かつ必要であるが、こと乾乳牛に関しては、まったく逆を向いていたと考えられる

2) 初産牛と経産牛の混在

現場の農場では依然初産牛と経産牛を混在させて乾乳期を飼養することが多い。施設上そうした選択肢しかない場合が多くある。この場合は、それぞれの DMI の差が大きくその調整が難しい

3) 細断されたサイレージの普及

刈取り、貯蔵・保管・発酵、そして給餌体系（TMR）などから、粗飼料の細断

が普及した。これは、DMI を顕著に向上させ、高泌乳牛には向いているが、乾乳牛あるいは泌乳後期牛そして育成牛に関しては、容易に過剰摂取を招くことになる。昔ながらの長い乾草やロールパックなどを生産・給与する場面が減っている。

4) 運動（場）の減少

牧場の大規模化によって、フリーストール牛舎を普及させたが、一方で放牧やパドックなどの施設が少なくなった。特に乾乳牛も周年フリーストール内で過ごす時には明らかな運動不足がみられる。運動不足が肥満やタイプII糖尿病と関連しているのは反芻獣も同じである。これに関して2008年 Fujimori (68) が、極めて興味深いデータを示している。すなわち、乾乳前期ですでにインスリン抵抗性を持っているものが相当数いること、そしてBCS4以上の牛はすべてインスリン抵抗性を示していること、さらにこれら乾乳前期に抵抗性を示した牛をパドックで運動させることによってその抵抗性は改善し、逆に24時間繋留するとそれは改善することなく分娩をむかえ周産期病を発症したのである。

5) 残滓飼料の給与

特に高泌乳牛飼料の残滓には依然として、相当なエネルギーが含まれそれを飽食することは容易にエネルギーの過剰摂取を招くと考えられる。

6) 盗食

繋留施設であれフリーストールであれ、乾乳前期牛が乾乳後期牛の、乾乳牛が泌乳牛の飼料を盗食している問題が旧態依然としてある。乾乳後期群、泌乳前期群の栄養供給レベルが増加するなかでよりこの問題を顕在化させることになる。

3. 今後の展望

HBLED の一つの問題と疑問が浮上している。それは、濃厚飼料へのルーメン馴致すなわち、ルーメン絨毛の成長とVFA吸収、さらにはルーメン細菌叢の変化、いわゆるルーメンアダプテーションの問題がどうなっているのかである。HBLEDを給与されていた牛が分娩後の高濃度飼料になぜうまく適合できているのかはいまだに不明なのである。しかし、ここにきてこの問題に極めて興味深い研究が報告されている。アルバータ大学時代にObaの研究室でマイルドなDCAD研究にも成果を報告している2007年 Penner (69) は、分娩前の追加的濃厚飼料が周産期のルーメンアシドーシスにどう影響しているのか、それがどうアシドーシスの予防に貢献しているのかを調査した。しかし、結果は追加的濃厚飼料を食べさせていたにもかかわらずそれらの牛のほうがコントロール牛よりもルーメンアシドーシスを示したのであった。この理由は不明であるが、このことは今後の戦略の見直しの

必要性を示すことになった。

一方、Drackley (70)は、2011年3月 Western Canadian Dairy Seminar において、Back to a Traditional Approach: (伝統的なアプローチへの回帰)と題して、何十年も重ねてきた乾乳期の2群分けを1群管理でも、現代の高泌乳牛を管理できると述べた。その中で過去から言われてきた高いエネルギー摂取を前提とする“steam-up”あるいは“close-up”という方法は、よくコントロールされた1群管理と比べて No advantage であると断言した。乾乳を1群で飼養することによって、飼料の変更や環境の変更を最小限にすることができ、その部分のストレスを緩和できるだけでも大きなメリットがあるものと思う。今後この乾乳期1群飼養方法が農場に普及して行く可能性が高いものの、その飼養にかかわる周辺技術をよく理解しながら注意深く進めなければならないことは言を俟たないし、Back to a Traditional とは、その表面的な部分だけを示しているのもであって、実際にはよくコントロールされた飼料設計が重要なポイントになってくる。この講演で Drackley は、HBLED のハイバルキー(HB)は、ハイファイバー(HF)に、ローエナジー(LE)部分を Controlled-energy (コントロールされたエネルギー:CE) と言い換えているのは、おそらくそうした誤解を招かないための変更ではないかと考える。 (次回に続く)

4月11日から13日の3日間、東京での CNCPS6.1(Cornell Net Carbohydrate and Protein Systeme)を学ぶ会のセミナーに、佐竹獣医師とともに参加してきました。CNCPSの新しいバイオロジーの変化が心と肌にしみました。同時にこのバイオロジーを採用した AMTS (Agricultural Modeling and Training Systems) という飼料設計プログラムの勉強を行ってきました。このプログラムに関しては、勉強するのは今回で3回目となり、やっと少し理解できるようになりました。お恥ずかしい限りです。現在このシステムに順応する努力をしているところです。

黒崎

