

1. 乳牛の低カルシウム血症

飼養管理による予防法 ～その予防法～ その2 (前回からの続き)

4. 乾乳期における DCAD の調整と乳熱予防

(1) DCAD の歴史

乳熱らしきもの(添付論文参照)が、世に認識されておよそ150年後の1946年に、Craig (7)らが、乳熱とアルカローシスの関係に初めて言及し、これが乳熱予防におけるDCAD研究の始まりになったと考えられる。さらにその25年後の1971年、Ender&Dishington (2)らが鉱物酸処理サイレージ(mineral acid silage)を与えられている牛に乳熱の発生が少ないことを発見したとG.D.Braithwaite (8)は、その文献巻頭で述べている。さまざまな文献からこの1960-1970年代からDCADに対するより活発な研究活動が始まったとみられる。

(2) DCAD 研究の理論的背景の概要とその流れ

1) DCAD と尿へのカルシウム (以下 Ca) 排泄

負のDCADによる代謝性アシドーシスに誘導された羊やラットそして牛において、尿中へのCa排泄が強く刺激されることがわかっている。(4.8.9.10.12.13)この代謝性アシドーシスによるCa尿症の理由は明確にされていない。しかしこの現象に対して常に投げかけられる問題は、この尿中に排出されるCaがどこから供給されているのかということである。古くは、1969年Barzel(10)らがNH<sub>4</sub>Clを給与されたラットにおいては、腸管からの吸収増加はなく、むしろそれは骨からの再吸収の結果であるとした。また、1984年Block (14)らも、Anion 飼料の給与によって、骨代謝物質の一つであるHydroxyproline の増加を観察し、骨代謝の活性化を強く示唆している。一方で、1971年Braithwaite(8)らは、羊にNH<sub>4</sub>Clを投与し、その1週間後には腸管からのCa吸収が増加したが、骨からの動員はなかったと報告し、1988年Freeden (15)らは、ヤギにおいて<sup>45</sup>Ca マーカーを利用して計算した結果、負のDCADを与えられていたもののほうが、正のDCADを与えられていたものよりも、腸管からの真のCa吸収が増加していたと報告している。その後も骨吸収と腸管吸収の増加にかかわる、どちらの報告もみられ今日に至っている。

いずれにしても、この負の DCAD によって誘導される高 Ca 尿症 (hypercalciuria) が、その分娩前の不活性な Ca 代謝(18) に強い刺激を与えていることは明白である。これらに関しては各項目内でさらに後述する。

## 2) DCAD によるイオン化 Ca の増加

血液 pH の低下に伴うタンパク結合からの乖離によるイオン化 Ca の増加は、よく知られている。(16,17) 1976 年 Beck and Webster (24)らは、甲状腺、副甲状腺、小腸、そして腎臓を除去したラットでアシドーシスの調査をした。この調査によって、イオン化 Ca 濃度はアシドーシスのほうが、非アシドーシスラットより高まっていることを観察した。このことによって代謝性アシドーシスが直接的に骨からの Ca 動員を刺激してイオン化 Ca を高めていることが証明された。また、2007 年 Kurosaki (9)らは、よりマイルドな負の DCAD でも、そのイオン化 Ca 濃度の有意な上昇を観察した。

負の DCAD がもたらす効果の一つとして、血液 pH の低下による直接的な乖離度の上昇とさらに骨からの直接的な動員によって、イオン化 Ca が高く維持されることが分かった。

## 3) DCAD と副甲状腺ホルモン (Parathyroid Hormone : 以下 PTH)

1925 年、Dryerre (19) らは、PTH が Ca 代謝を刺激するという観点から、PTH の不十分な分泌が乳熱を引き起こしているのではないかという仮説を提案した。その後、1974 年 Goings (20)や 1975 年 Wiggers (21)らは、分娩前に低 Ca 飼料を与えられた牛に PTH の上昇がみられたことを報告したことが、この仮説をよりサポートする形となった。さらに、1967 年 Capen (1)らのハイレベルのカルシトニンが低 Ca 症の根底にあるとする説を提案したことが、PTH の分泌と関係するというこの仮説を一層サポートすることとなった。しかし、これは Goings や Wiggers らとほぼ時をおなじくして、1975 年 Mayer (11)らのグループに否定された。Mayer らは、乳熱牛における PTH の上昇と同牛群のカルシトニンの低下を報告したからである。その後、1978 年 Host (22) や 1991 年 Goff (23)らも同様に、乳熱牛における PTH の上昇を確認し、乳熱と PTH の分泌不足という直接的な関係にたいする Dryerre らの仮説はほぼ否定されることとなった。同様に、乳熱の全く発生のない初産牛における PTH も極めて低値であることを Host (23)や kurosaki (9)らは後に報告している。こうした中、Goff ら(23)は、PTH と活性型ビタミン D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D : 以下 VD) の相関から Cation 飼料牛群と Anion 飼料牛群との間に、PTH の刺激による腎 25-hydroxyvitamin D の水酸化 (1- $\alpha$ -hydroxylation) に大き



な差があることを認め、Cation 飼料牛群では、PTH 標的器官である腎での PTH 刺激効果に問題が出ている可能性に言及した。そしてこの現象が腎臓だけでなくもう一つの PTH 標的器官である骨でも生じている可能性を示唆した。この仮説的言及は、ラット(24)や犬(25)におけるアルカローシス下の骨 PTH 反応の低下とアシドーシス下における改善を観察した 1971 年 Burnell(25) の報告に基づくものであった。この前後、1983・1996 年 Bushinsky (26, 27) らは、*in vitro* の試験によって外液 pH7.4 を境界にして、骨への Ca 流入(アルカローシスサイドでの骨 Ca 蓄積)と流出(アシドーシスサイドでの骨 Ca 動員)のスイッチが明確に変化すること、そして pH7.4 以下での PTH の Ca 流出への効果が増大することを確認した。こうした流れの中で、2000 年 Goff (28) らは、PTH と標的器官での PTH receptor との関係について、血液 pH7.45 以上では、PTH と PTH receptor との、いわゆる“lock-and-key fashion”が receptor サイドの形態構造の変化によって阻害され、PTH 効果が抑制されると述べるに至った。乳熱と PTH に直接的な関連がないのではないかという趨勢のなか、PTH の標的器官での PTH リセプターとの結合(PTH の取り込み)の差が生じていることが強く示唆されることになった。これによって負の DCAD による標的器官(腎臓・骨)での PTH 効果の増大あるいは、回復効果がほぼ明確にされた。

#### 4) DCAD と VD

周産期における血中の VD 濃度と乳熱の関係についても様々な議論がなされてきた。すなわち、VD が腸管からの Ca 吸収を刺激することから、乳熱牛ではおそらく PTH シグナルに反応した VD の生産が不足しているのではないだろうか?あるいは、乳熱がほとんどない初産牛はきっとたくさんの VD が潤沢に循環しているのだろうかという憶測であった。そしてこれらは、新しい計測技術の進歩によって、あっさり否定されてしまった。1978 年 Horst ら(22) は、乳熱は VD の合成の問題ではないとし、1986 年 Goff ら(29)は、最も低い血中 Ca 濃度の牛に最も高い VD を認めたと報告している。2007 年 Kurosaki (9) も同様の傾向を報告し、同時に分娩時に最も血清 Ca 値が高く推移した初産牛でほとんど VD の上昇はなかった。それらの議論のなかで、1994 年 Phillippo(5) は、アルカリ化した血液下において腎における VD 生産の減少が起きると報告した。これは乳熱と VD 生産に関連がみられないとした報告とは一見矛盾するものの、上述した Goff らの指摘する PTH 標的器官での PTH リセプターの結合不全を表しているのかもしれない。また、DCAD と PTH の関連でも述べたが、1991 年 Goff (23) らは、代謝性アシドーシス下においては PTH 単位あたりの VD 濃度の上昇がみられたとも報告している。

## 5) マイルドな DCAD への可能性 ～日本とカナダ：2つの報告～

このように酪農現場から見出された DCAD の乳熱予防への有効性が明らかにされてきたが、この間、多くの研究は DCAD のレベルとして、 $-10 \sim -20 \text{ mEq}/100 \text{ g DM}$  註 1、そのモニター指標としての尿 pH6.0-6.8 に維持するように推奨してきた。(12,14,30,32,)

しかし、尿 pH6.0 を下回ると強い代謝性アシドーシスを引き起こす危険性と常に同居することになる。(4,8,9,31) また、過度の DCAD の低下は、乾物摂取量の低下をもたらすことも報告されている。(32) 粗飼料そのものの DCAD も日々変化するなかで、それらをモニターし調整することは実際的に困難な農場も多い。これらの理由から、よりマイルドな DCAD でも相当な効果が期待できることが 2007 年 kurosaki (9, 33) らによって初めて報告され、続く 2008 年と 2009 年にはカナダ・アルバータ大学の Oba らのグループ (34,35) が同様な報告を続けることになった。

この時期をほぼ同じくして出された日本とカナダの報告には、きわめて多くの共通点があった。これらの研究で提案された飼料中 DCAD レベルと尿 pH は、Kurosaki らが  $+1.2 \text{ mEq}/100 \text{ g DM}$  で尿 pH6.8-7.0、Penner は、 $+1.6 \text{ mEq}/100 \text{ g DM}$  で尿 pH7.5 $\pm$ 0.08、Heron は、 $+0.7 \text{ mEq}/100 \text{ g DM}$  で尿 pH6.88 であった。この 3 つの研究によって、よりマイルドな DCAD でも分娩時の Ca homeostasis が相当増強されることが証明された。Kurosaki らは、このマイルドな DCAD によって、重篤な乳熱 (5mg/dl) と治療に要した Ca ボトル数が半分に減ったと報告しその要因としてマイルドな DCAD 牛群の TRAP 註 2、レベルが優位に上昇し破骨細胞活動レベルが初産牛レベルに近づく現象を確認した。2008 年 Penner (34) 胎盤停滞がほぼ 1/4、第 4 胃変位が 1/2、潜在性乳熱 (iCa <1mM) がほぼ 1/2 に減ったと報告し、2009 年 Heron らは、マイルドな DCAD 群が EDTA チャレンジにおいてその回復がより速いことを証明したのである。この際、DCAD+0.7 mEq/100gDM の牛の血液 pH が 7.44 に対し DCAD+14 mEq/100gDM の牛が pH7.47 であったことは、前述した Goff (28) らの示した“lock-and-key fashion”における pH7.45 を一つの境界と捉えていることと関連し興味深いものである。これら一連の報告によって、マイルドな DCAD の有効性が確固としたものになった。

2011 年 Block (36) は、ごく最近の講演のなかでも乾乳後期の DCAD レベルは、 $-10 \sim -15 \text{ mEq}/100 \text{ g DM}$  を推奨し、尿 pH は、6.2-6.8 としている。しかし、すでにその最低レベルが以前より引き上げられると同時に尿 pH7.0 以下が有効とも述べるにいたっている。Block は、飼料中のレベルの変動を考えると、より多くの牛が有効なレベルに至るためには、上述したレベルに飼料をコント



ロールすべきであるとしている。しかし、飼料中のレベル変動を考えれば、同時により安全なレベルでのコントロールを目指す必要もあると筆者は考えている。現状そのレベルを  $-5\sim+5\text{mEq}/100\text{gDM}$  とするマイルドな DCAD は、上述した DCAD の負の部分心配せず、同時にある一定の効果が望める十分に有効な方法である。

これまで述べてきたように長い歴史の中で DCAD の持つ乳熱予防に対する有効性は、複合的に非常に高いものであることが証明されてきた。現場での安全で有効な活用と一層の普及が望まれる。

## 5. 総合的なアプローチの重要性

これまで述べてきた2つの飼料マネジメントが周産期疾病の予防するうえで、非常に重要であることは間違いのないことである。しかし、現場においてはこれだけでなく牛そのものが受けるストレスによって同じものを食べていても結果は違ったものになることも、合わせて十分に把握しておかなければならない。たとえば、乾乳期の飼育密度がその DMI と周産期疾病に大きな影響を与えているし、牛のペン移動や分娩房でのストレスも群れ社会の牛にとっては大きなストレスとなることが知られ、特に周産期における脂肪組織のストレスに対する NEFA 放出への過剰な感受性の高さ（エピネフリン投与への NEFA 放出反応 Underwood 2003）（65）を十分に認識して当たらねば、それまでの努力も水泡に帰すこととなる。こうしたストレスの影響は、おそらく我々の想像をはるかに超えるインパクトを持っているものと考えられる。

## 6. おわりに

これまで、乳熱予防にかかわる2つの大きなテーマの変遷を見てきた。その時々によって推奨されるもの、求められるものの変化が多少なりとも理解いただければ幸いである。

我々は今それを簡単に振り返ることも反省することも簡単にできるが、その時々、その時代時代がもつ要因も含め、そこに活躍した研究者たちの答えは常に正しく常に間違いであった。現在やっとたどり着いた一つの答えもまた、未来に向かって変わっていくに違いない。このレビュー的論文にも多少の時代や時間、そして意味合いの誤差があるかもしれないことをあらかじめお詫びしておきたいと思う。過去から今日にいたるまでの先駆者たちのたゆまぬ努力と研究に最大の敬意を表したいと思う。

これまで述べた DCAD と HFCED（ハイファイバー、コントロールエネルギー飼料）は、どちらも現場で行われていたことを学者が注意深く掘り上げ、実学

として取り上げてきたものである。「答えは常に現場にあること」をこの2つの技術潮流は我々に示していることを最後に述べ、この項を閉じたいと思う。

添付論文抜粋：[生んだばかりの牛が発症する病気：Zurich 獣医長 Michel 1820 年]

昨年の真夏ごろから私は、順調な出産から数日が経過した時点で、突然に生まれたばかりの牛が発病する疾病を観察している。この疾病は現在に至るまで増える傾向にあり、この地域に住む殆どの獣医には未知の疾病で、スイスの獣医師会にとっては見過ごすことはできないものであると私はそう思っている。これまでに私が行ってきた観察では、栄養状態がとても良好で、頑丈で、手入れが行き届いた牛、とはいうものの大抵は太った牛に、ごく普通の何の問題もない出産から2日、遅くとも3日後までに、次にあげる症状が生じている……。体全体に雨と霜(に濡れたような)が広がり、しばらくすると霜の割合に応じた微熱が生じる。食欲と反芻がなくなる。脈は最初のうちは、強く勢いがあり、速い。心拍は感じられない。ほぼ1時間が経過すると、脈の激しさが減衰し、状態が次の様に変わっていく。まず弱々しくなり、しばらくすると最初の速さが感じられないくらいに消失してしまう。二重拍動(Doppelschlag)が明らかに減少する。こういった急変が循環器系統に生じるとすぐ、牛は頭の左側を下にして横臥状態になり、激しくうなり(うめき苦しみ)足をばたつかせる。その時、呼吸は苦しく、眼は曇った状態でうつろになり、体温が降下する。最後には無力状態に陥り、四肢は氷のように冷たくなっている。

牛は食べることも飲むこともせず横になったままで、適切な処置をしなければ12時間から48時間でどんどん冷たくなり、筋肉の張りはなくなり死に至る。検死の際、その原因となった器官も、その他の臓器にも病的な変化は見られなかった。

入念な検査でも、炎症の痕跡はどこにも発見できなかった……。 (中略)

こういった内服薬の投与(樟脳など)と並行して、私は動物の全身に30分おきにテレピン油(松精油)を粗めのブラシで塗布し、わらで塗り込んだ後、全身を毛布で覆うことによって最善の効果を得ている。

けれども、動物の脈がか弱くなり、やがては感じられなくなり、四肢が冷たくなり、無力状態が生じた場合には、どんな調剤を投与しても無駄で、動物は死に至る。

本記録は1人の獣医が集中力を振り絞った結果できあがったものだが、短期間にわずかに15頭を観察しただけで、完成された物とはほど遠いものである。だが、今後の研究には役立つことであろう。そうであれば、これを公開することにもそれなりの意味があるといえよう。