

計算から、乾乳前期で 1000-1100g/日、乾乳後期で 1200g/日 (Overton)、から 1300g/日 (Sniffen) が推奨されている。必須アミノ酸であるメチオニンは、メチル基の供給源として VLDL の生産を促し、脂肪肝の予防に重要なことは良く知られていて、これは脂肪肝と代謝性炎症の悪循環を予防するうえでも重要となる。体蛋白の適切な蓄積によって、分娩直後からの急速な MP 不足をある程度補うことによって、肝臓における糖新生、肝脂肪の移出の促進と肝代謝性炎症や骨格筋の疲弊の低減につながると考えられる。これらは結果として周産期の DMI にも大きな影響を与え、この時期の乳熱を含めた「悪循環」を低減できるものと推察される。アミノ酸を含めた MP の乾乳期からの適正な供給が分娩前後の乳熱を含めた疾病の予防に重要であると考えられる。

### 3) 低カルシウム飼料の有効性

乳熱予防として古くから推奨されてきた予防法である。乾乳期における低 Ca の給与によって、骨や腸管そして腎などにおける Ca ホメオスタシスの活性化を促し、分娩直後の要求に備えようとするものである。過去からのデータ解析によって、Ca が 20g/日を下回る飼料を給与された牛の乳熱予防効果は極めて高いと考えられる<sup>18)</sup>。これは、乾乳牛の Ca 要求量が、30g/日程度であることから理解しやすい。しかし、日量 40g を越えるとその発症率には大きなばらつきが生じることから「真の低 Ca 飼料 (<20g/日)」を給与できない場合には、実際には Ca 量以外の要因による影響の大きいことが理解できる。そして酪農現場においてこの「真の低 Ca 飼料」を作ることは極めて困難なことは周知のとおりである。一方、こうした片側的な Ca 濃度だけでそのリスクを論ずることの危険性を Lean は、指摘している。そなわち、その飼料がどれくらいの期間給与されたか (prolonged exposure) によってそのリスクが変化するからである<sup>19)</sup>。Kronqvist らは、分娩前の Ca 供給を 4.9, 9.3, 及び 13.6kg の 3 段階で比較したが、分娩時の血中 Ca 濃度、PTH, 骨再吸収指標などに差は見られなかったと報告している<sup>20)</sup>。これら一連の報告から、飼料中 Ca 濃度という、一側面だけによって乳熱を予防できるということは、望ましいことであるが困難なことであろうと考えられる。

Dietary Cation-Anion Difference (以下 DCAD) 時の Ca 濃度に関しては、後述する。

### 4) DCAD 飼料の有効性

乳熱を予防するうえで、乾乳中の DCAD を考えることは、世界的・常識的な手法として定着しつつある。その等式として、Charbonneau らは  $(Na^+ + K^+) - (Cl^- - 0.6S^{2-})$  が血中 pH 予測に対して最適であると述べているものの、乳熱リスクの予測としては、過去から利用されている  $(Na^{++}K^+) \cdot (Cl^- - S^{2-})$  (以下 DCAD の計算値は、この等式に基づいている) が最もよいと Lean らは指摘し<sup>19)</sup>、これ

が広く利用されている。その有効性については、

- ① PTH 標的器官における受容体結合の健全化
- ② 血中 Ca のイオン化率の増加
- ③ 尿中からの Ca 排出の増加
- ④ 骨 Ca 再吸収の増加
- ⑤ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 標的器官の反応性の増加

などがあげられている<sup>21) 22)</sup>。それぞれの効能に関する論議も重要であるが、全体像としては、いずれも DCAD によって乾乳期からの Ca 代謝が強く刺激 (homeostatic signals) されていることを示していることが理解できる。

#### i) DCAD における骨細胞性骨溶解による「易交換性 Ca プール」の増加

特に④で示した骨再吸収と関連して、最近、過去と現在の知見が融合した報告がでた。過去において陰イオン塩を給与することによる、骨における易交換性 Ca プールの増加がいくつか報告されていた<sup>23)24)</sup>。DCAD 研究初期におけるこれらの研究は、骨における Ca 動員を論じる上で極めて重要な部分であるにも関わらず、このいわゆる骨液相における「易交換性 Ca プール」が明確に議論されることは、少なくとも近年の DCAD 研究ではほとんど見られなかった。しかし、DCAD 研究の第一人者である Goff は、最近の報告のなかで、DCAD による骨細胞性骨溶解 (Osteocytic Osteolysis) の影響によって、骨液相におけるこの「易交換性 Ca プール」がアルカローシス下で 9g 程度であるのに対し、アシドーシス下では 15g ほどに増加することを具体的な数字をもって述べるに至った<sup>25)</sup>。その論拠の多くが前述した 1970 年代に行われた羊を使った実験に基づいた推定値であることに多少の驚きを覚えるものの、この Goff による一見大胆な記述が、近年の骨研究の進化、特に骨細胞研究の急速な進展に強く関連しているものと考えられる。そこでまず、近年の骨細胞研究について触れてみたいと思う。

過去から骨 Ca 動員の主役として破骨細胞が注目されてきたが、近年「人」において骨細胞による骨ミネラル代謝の重要性が注目を浴びていて、骨組織におけるカルシウムの流入・流出を、骨芽細胞：骨細胞系と破骨細胞系の 2 つに分けて考えるものもある。<sup>26)</sup>

骨中に埋め込まれた骨細胞は、骨小腔と骨細管からなり、その総表面積はハヴァース管とフォルクマン管の 400 倍、骨梁表面の約 100 倍あるといわれている<sup>27) 28)</sup>。この骨小腔と骨細管は、骨組織液で満たされる (人における細胞外液量として、1~1.5L にもなる<sup>29)</sup>) と同時に、その詳細は依然不明であるものの骨動静脈系と交通のあることが分かっている<sup>30)</sup>。これら巨大な表面積と連絡系から血中ミネラル濃度の臨機応変な要求に対応するに十分な量と可能性がこれまでも指摘されてきた<sup>30) 40) 41)</sup>。これらについて過去から Neuman らによる、破骨細胞の

脱灰能は、骨細胞ユニット (Bone cell unit) によるものの 0.1%にすぎないとする説や、急速なカルシウムの流出における破骨細胞によるものは数%にすぎず、約 70% がこの骨細胞ユニットに由来するという報告もある。<sup>26)</sup> Talmage ら<sup>31)</sup> は、副甲状腺切除ラットに PTH を投与し、ラベルされた Ca が破骨細胞を通してではなく、骨液相から急速に放出されることを報告した。また、PTH の投与や Ca 要求量の増大 (泌乳) によって、骨小腔の拡張と骨小腔近傍骨基質の融解、そして組織液中への放出が証明されつつある。<sup>30)</sup> さらに、Kumegawa らのグループは、骨細胞自体が calcium sensing receptor を有していて、細胞外カルシウムの感知応答を独自に行っている可能性を示唆している<sup>32)</sup>。

Oba らは、DCAD (0.7mEq/100g DM) と DCAD (14.4mEq/100g DM) の飼料を非泌乳牛に給与した後、EDTA チャレンジを行い、DCAD 0.7mEq/100g DM 牛はその抵抗が 169 分間あったのに対し、14.4mEq/100gDM 牛は 137 分であったことを報告している。<sup>33)</sup> これら EDTA チャレンジという秒～分単位での急速な Ca 低下に 169 分も抵抗し続けられる緊急的 Ca 放出のための供給源は、どこなのだろうか? Goff らは過去の試験において、PTH の注入 (146  $\mu$ g/PTH/h) 8 時間後に 1.25(OH)<sub>2</sub>D (以下 VD<sub>3</sub>) が上昇し、その効果による血中 Ca 濃度の上昇には 32 時間を要し、さらに破骨細胞による骨 Ca 動員 (hydroxyproline の上昇) を観察できたのは注入 72 時間後であったと報告している。<sup>34)</sup> すなわち、低 Ca を感知して PTH を放出しても、これまで指摘されてきた腸管からの吸収や破骨細胞による骨吸収による低 Ca への対応には、1～数日単位の時間が要求され、秒～分単位の対応は不可能であることが理解できる。それらのことから Goff は、これが DCAD によってより活性化した骨細胞性骨溶解による骨液相の Ca 蓄積すなわち、抵抗性の獲得であるとした。1970 年代の DCAD 研究と現代の骨細胞性骨融解の研究がその一致点を見出したと考えられる。

また、この Oba らの示したマイルドな DCAD 調整の有効性は、Kurosaki ら<sup>35)</sup> が初めて (+1.2mEq/100g DM) 報告し、その実験において酒石酸抵抗性ホスファターゼ (以下 TRAP) 活性の上昇が破骨細胞の活性化によることを示唆したが、この骨細胞も同様に TRAP を発現することは<sup>36)</sup>、その関連において極めて興味深いものであると考える。Goff の示した骨細胞性骨溶解による Ca 抵抗性獲得は、これまでいくつかの骨代謝マーカーの動きだけでは説明のつかなかった事象に対する答えになるのではないかと思われる。

## ii) DCAD の調整

一般に DCAD の調整レベルは、-10~-15mEq/100 DM ほどに調整されることが推奨されている。しかしながら、尿 pH の測定など、代謝性アシドーシスが危険域に達していないかを頻りにモニターすることが推奨されている<sup>37) 38) 39)</sup>。こうしたリスクを避けながら (DCAD  $\pm$ 0 mEq/100g DM) 一定の効果が得られることもカナダや日本において報告されている<sup>33)</sup>。従って、その有効レベルは、 $\pm$ 0

～15mEq/100g DM の範囲にあると考えられる。しかし、DCAD において、陰イオン塩をどれだけ添加するかということはあくまで二次的な意味あいであり、飼料中の  $K^+$  と  $Na^+$  をどれだけ低下させることができるかどうか第一義的に重要である。

### iii) DCAD 時の飼料中 Ca 濃度の調整

DCAD 時における飼料中 Ca 濃度について、Goff ら<sup>25)</sup> は、1% が最適であると述べている。これは、DCAD 時の Ca 代謝の活性化による、骨 Ca 再吸収の増加や尿からの排出量増加を補てんする意味が大きいと考えられる。筆者は、この DCAD 時の飼料中 Ca 濃度をマイルドな調整下において、およそ 0.7～0.8% で調整して問題が認められないことを報告しながらも、今後その検証が必要であることを指摘した<sup>21)</sup>。これに関して、このほど Lean らは<sup>19)</sup> 独自の観察によって低い DCAD において、その飼料中 Ca 濃度を 0.4～0.6% に低めると問題（分娩前の乳熱）が発生すると警告した。これらから DCAD 時の Ca 濃度は、少なくとも 0.7～1% 程度に調整するのが推奨されるものとする。これは陰イオンの給与時と非給与時とは、区別して理解する必要があると考える。

### 5) 飼料中マグネシウムの有効性

乳熱の発生リスクに影響する最も有意な要因として、飼料中の Mg 濃度がある<sup>3) 19) 25) 41)</sup>。本来、マグネシウム ( $Mg^{++}$ 、以下 Mg) は、細胞内において最も多く含まれる二価イオンであり、細胞内酵素活性には不可欠な存在 (Mg 依存性) である。低 Ca 血症においてそのファーストメッセンジャーである PTH が、標的器官細胞表面にある PTH リセプターに結合すると、GDP (guanosine diphosphate) が Mg-GTP (guanosine triphosphate) に変換し、それによってアクティブになった G 蛋白質は、そのリセプターから離脱し、AC (adenylyl cyclase) と結合して、Mg-ATP を cAMP (セカンドメッセンジャー) に変換する。細胞内 Mg の低下は、Mg を必要とする AC や Mg-GTP、および Mg-ATP の制限要因となり、結果として cAMP の生産を抑制する<sup>25)</sup>。一方、DCAD において問題とされるカリ ( $k^+$ ) とは、その吸収において競合することから<sup>43)</sup>、特に高カリ飼料においては、その増給が推奨されている。Goff らは、Mg の供給量を 0.35-0.4%/kg DM にすることを推奨し<sup>25)</sup>、その 0.8% 過給において問題が発生することを Lean は、報告している<sup>19)</sup>。

### 6) 高単位ビタミンD注射の有効性とリスク

その高い薬理効果に依存した高単位ビタミン  $D_3$  (コレカシフェロール 以下  $VD_3$ ) の投与が推奨されてきた<sup>44) 45)</sup>。しかしながら、この高単位  $VD_3$  には、いくつかの大きな問題点のあることが、指摘されている<sup>46) 47) 48)</sup>。

①半減期の短さによる分娩時期との不適合による有効性の喪失、②超生理的 (supraphysiological) レベルの血中維持による毒性 (石灰化リスク) と骨吸収プロ