

乳牛の潜在性ケトーシスに関する最近の研究動向

及川 伸[†]

酪農学園大学獣医学群 (〒069-8501 江別市文京台緑町 582)

Recent Research Trend on Subclinical Ketosis in Dairy Cattle

Shin OIKAWA[†]

*Veterinary Herd Health, Department of Health and Environmental Sciences, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, Ebetsu, 069-8501, Japan

1 はじめに

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 (DMI) がまだ十分増加してこないため負のエネルギーバランス状態 (NEB) となる [1, 2]。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、結果的にケトーシスに陥る [3]。ケトーシス牛では、元気活力及び食欲の低下、乳量減少及び消化管機能の低下 (反芻の減少等) が認められる [4]。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ーシスは、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潜在性ケトーシスである [5]。図 1 に示すように、ケトーシスが各種周産期疾病の基礎的な病態ひいては生産性の低下に深く関連していることが示されており [6]、潜在性の段階での対策の重要性が再認識されている。また、ケトーシスは発生する時期によって I 型と II 型に分類されている [7]。すなわち、分娩の初期の 2 週間以内にみられる II 型が脂肪肝と関連してインスリンの抵抗性を示し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問題視されている [3]。一方、分娩のおおむね 3 週目以降にみられる I 型は予後も良好であり、比較的に対応は容易である [4]。

本稿では、乳牛の潜在性ケトーシスに関する発生メカニズム、診断基準、疫学調査 (発生率及び有病率、生産性や各種周産期疾病との関連) さらには経済効果を含めた予防対策について最近の研究知見を概説することで、

本疾病の重要性を再確認したい。

2 移行期における脂質代謝とケトーシス

飼養管理で最も注意を要する期間は分娩の前後 3 週間の移行期である [8, 9]。乳牛はこの時期にダイナミックなエネルギー変化を経験することになる。分娩の最後の 1 カ月は、胎子が著しく成長する。また、分娩に近づくにつれて DMI が低下してくる (特に、ボディーコンディションスコア (BCS) が 4.0 以上の牛では、その低下率が大きいことも示されている) [10]。このように、生体のエネルギーバランスは正から負へと変化してくる。次いで、分娩を迎えると、泌乳の開始や分娩ストレスに伴い、より多くのエネルギーが要求される。しかしながら、牛の DMI は徐々にしか増加してこないために、この時期は摂取エネルギーでは対応できなくなってしまい NEB に陥る。エネルギーバランスが正に転ずるのはおおむね分娩 1 カ月半後といわれている [11]。

このような NEB の時期には、最初に糖質や糖原性アミノ酸が代謝され生体維持に使われるが、それらの減少に伴い脂質代謝によるエネルギー産生が活発になってくる (図 2)。すなわち、体脂肪に蓄えられた中性脂肪はホルモン感受性リパーゼによって分解され、非エステル型脂肪酸 (NEFA) が生じ、肝臓に動員される。次いで、脂肪酸は β 酸化を経てアセチル CoA となり、TCA 回路に入り最終的には ATP の産生あるいは糖新生に寄与する。しかしながら、NEB のレベルが高い場合、かなり糖質が枯渇しているため産生されたアセチル CoA が TCA 回路に円滑に参入できないので、結果としてケトン体の産生が高まる (ケトーシス)。一方、肝臓に動員

† 連絡責任者：及川 伸 (酪農学園大学獣医学群獣医学類ハードヘルス学ユニット)

〒069-8501 江別市文京台緑町 582 ☎・FAX 011-388-4825 E-mail: oishin@rakuno.ac.jp

† Correspondence to: Shin OIKAWA (Veterinary Herd Health, Department of Health and Environmental Sciences, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University) Ebetsu, 069-8501, Japan TEL・FAX 011-388-4825 E-mail: oishin@rakuno.ac.jp

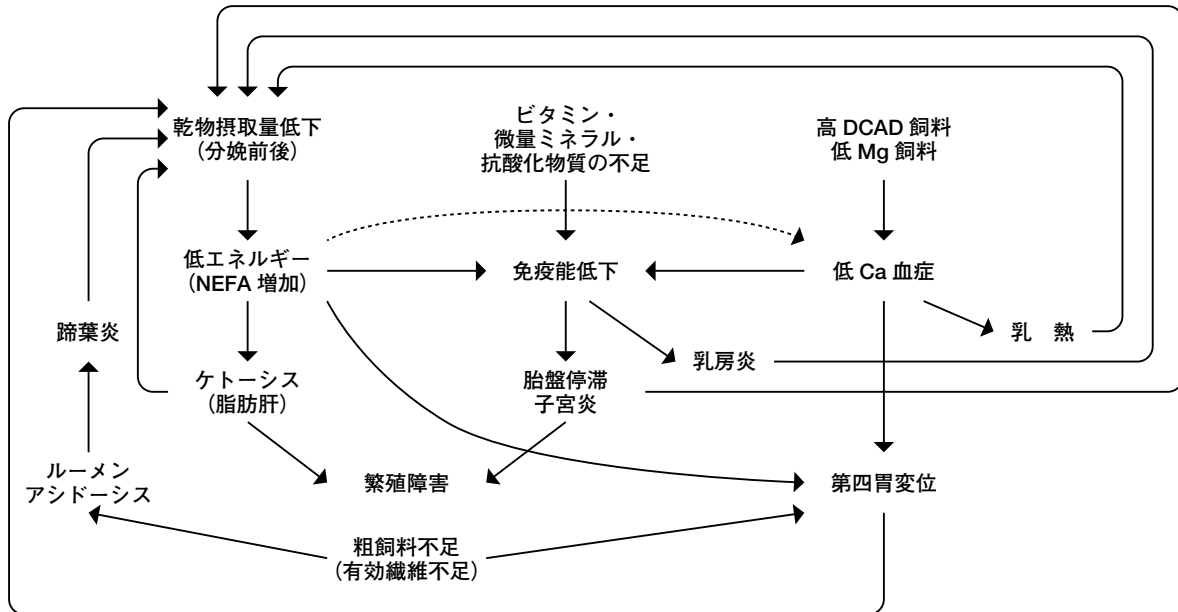


図1 各種疾病間の関係 (Goff JP [6] 一部改変加筆)



図2 β -ヒドロキシ酪酸濃度のポータブル測定器
現場でカートリッジに全血をしみ込ませて簡単に測定できる

された脂肪酸にはもう1つの経路がある。それは、脂肪酸が再度エステル化されて中性脂肪となり、アポリポタンパク質やその他の脂質成分と超低比重リポタンパク質 (VLDL) を形成し、肝外組織にエネルギー源として供給される経路である。この経路でも NEFA が肝臓に大量に動員された場合、VLDL の産生が間に合わず、結果として肝臓に脂肪が蓄積してくる (脂肪肝)。肝臓に動員された脂肪酸がどちらの経路をより優先的にたどるかは、肝臓に含まれる余剰の糖質レベルによるとされる [3]。すなわち、十分な糖質が肝細胞に含まれる時は、VLDL の産生経路が優位になるが、NEB 時のように糖質が枯渇している場合は β 酸化から TCA への経路が優位になる。

乾乳期に何かしらの要因で NEB が引き起こされ処理

しきれないくらい大量の NEFA が肝臓に動員された場合、脂肪酸は VLDL 経路に入り、結果的には脂肪肝が招来されると考えられる。また、泌乳開始時のような厳しい NEB が生じた場合は、肝臓に動員された NEFA はアセチル CoA を経て、結果的にケトン体の産生にまわると考えられる。以前の研究では、ケトーシスに先行して肝臓の脂肪化が起こることが指摘されており、両者は密接な関係にある [12, 13]。いずれにしろ、分娩前に脂肪肝の状態がある場合は、分娩後に重篤なケトーシスに罹患しやすくなることは容易に推察できる (II 型ケトーシス)。

3 潜在性ケトーシスの診断基準

(1) 個体の診断基準

ケトーシス診断のゴールドスタンダードとして血液中の β -ヒドロキシ酪酸 (BHBA) 濃度が使用されている。これは、他のケトン体であるアセトンやアセト酢酸よりも安定しているからである [3, 14, 15]。これまで潜在性ケトーシスの診断基準値として、BHBA 濃度が 1.0mmol/l [16, 17] ~ 1.4mmol/l [14, 18] の範囲が示されてきた。これらの基準値はその後の疾病発生 (臨床型ケトーシスや第四胃変位等) や生産性低下との関連性に鑑みそれぞれの研究者が示したものである。最近の研究では、潜在性ケトーシスの診断において BHBA 濃度を 1.2mmol/l として有病率等が評価されている [19-21]。なお、大規模農場でのモニタリングの場合では (臨床症状を確認しなくとも) 3.0mmol/l 以上を示した牛は臨床型ケトーシスとみなされている [14, 19]。

これまで、ケトーシスの診断材料として、血液以外にも乳汁や尿が用いられてきた [5, 22]。乳汁と尿による

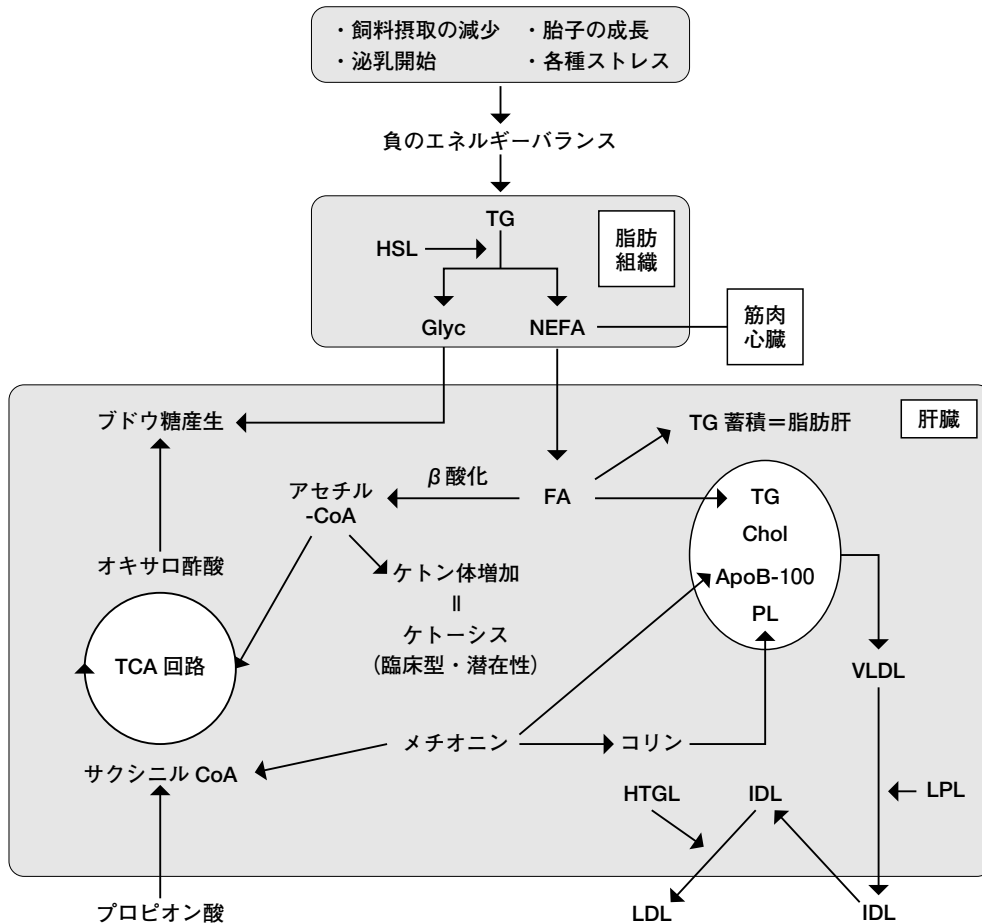


図3 肝臓における脂質代謝

TG：中性脂肪，HSL：ホルモン感受性リパーゼ，NEFA：非エステル型脂肪酸，FA：脂肪酸，Glyc：グリセリン，Chol：コレステロール，ApoB-100：アポB-100，PL：リン脂質，VLDL：超低比重リポタンパク質，IDL：中間比重リポタンパク質，LDL：低比重リポタンパク質，HTGL：肝性トリグリセリドリパーゼ

診断は試験紙を用いた半定量法であるのに対して，血液による診断は客観的で正確ではあったが，現場での測定が難しかった。しかしながら，2000年代に入ると現場で手軽に血液中BHBA濃度が測定できるハンドメーターが普及した。図3に欧米や日本をはじめ各国において研究や現場でのモニタリングに最も使用されているポータブル測定器を示した(Precision Xtra meter, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, U.S.A.)。本測定器は，従来の測定法との間に高い相関($r=0.95\sim 0.97$)を有する。また，潜在性ケトーシス診断において，BHBAの診断基準濃度を 1.2mmol/l と 1.4mmol/l にした場合の感度は $85\sim 88\%$ と $90\sim 96\%$ ，特異度は $94\sim 96\%$ と $97\sim 98\%$ でありきわめて高いことからその有用性が報告されている[23, 24]。なお，一般的には測定に尾静脈血が用いられている。また，血液のBHBA濃度は採食後上昇してくることから，飼料給与をして採食が始まってから4～5時間後にサンプリングすることが推奨されている[14, 15]。

乳汁を用いた潜在性ケトーシス検査では，乳中のアセト酢酸濃度が定性的に測定されていた。この方法は血中のBHBA濃度と比較して感度が低く[25, 26]，群のモニタリングには推奨できるものではなかった[14]。しかしながら，乳中のアセト酢酸ではなくBHBAを半定量する製品(サンケトペーパー，(株)三和化学研究所，愛知)が日本で開発され各国で使用されている。この試験紙は乳中のBHBA濃度を $50\sim 1,000\mu\text{mol/l}$ の範囲で検出できる[15]。すなわち，Carrierら[26]は，883検体を用いて潜在性ケトーシスの診断基準を血中BHBA濃度 1.4mmol/l にした際，乳中濃度 $50\mu\text{mol/l}$ 以上を陽性とした時の感度は 88% ，特異度は 88% であったと報告している。また，乳中濃度を $100\mu\text{mol/l}$ 以上と $200\mu\text{mol/l}$ 以上にした場合，感度は 75% と 30% ，特異度は 93% と 99% であった。したがって，本検査法は，現場における潜在性ケトーシスの診断において，血中のBHBA定量に次いで有用な方法といえる。なお，乳での評価として，乳中のタンパク質率÷脂肪率

(P/F) の比率が特に泌乳初期で0.7を下回っている場合に潜在性ケトーシスを疑うことがある [14, 15]. この評価は感度や特異度はさほど優れてはいないが [15], 乳検成績等を活用して定期的に群をスクリーニングする場合は有効である.

尿での潜在性ケトーシスの診断には, 尿中のアセト酢酸が用いられていたが, 特異度が低いという欠点があった [27]. しかしながら, その欠点が改良された新しい半定量法の尿スティックが開発された (Ketosyix, Bayer Corp. Diagnostics Division, Elkhart, Indiana, U.S.A.). 741 検体を用いて潜在性ケトーシスの診断基準を BHBA 濃度 1.4mmol/l にした時, 尿中の基準濃度を $5\mu\text{mol/l}$ 以上として感度と特異度をみたところ, それぞれ 90% と 85% であったと報告されている [26]. また, 尿中の基準濃度を $15\mu\text{mol/l}$ と $40\mu\text{mol/l}$ にした場合, 感度は 79% と 50%, 特異度は 96% と 99% であった. しかしながら, 検査したい牛から尿を必ず採取できるかどうかは難しいところであり, 群のモニタリングには厳しい側面もある [14].

(2) 牛群の診断基準

潜在性ケトーシスは泌乳初期に発生するので, 分娩 3~50 日までの牛が検査対象とされる. Oetzel [14] は, 牛群レベルにおける潜在性ケトーシスの診断のためのサンプリング頭数として 1 牛群あたり 12 頭を提唱している. このサンプリング方法は現場応用として有用であり 75% 信頼区間に基づくものである. 群における BHBA 濃度の異常割合として 10% を基準値と考えており, 具体的には, 12 頭中 1~2 頭が異常高値を示す時は潜在性ケトーシス警戒牛群 (陰性と陽性の境界), 3 頭以上の時は潜在性ケトーシス牛群 (陽性) と診断する. なお, 大規模農場では検査対象となる牛が多く 1 回のサンプリングで必要サンプル数が確保できるが, 小規模農場では何度かサンプリングを繰り返す必要がある. しかし, サンプリング途中において異常頭数が 3 頭以上となった場合は, 採血が 12 頭にならなくともその時点で潜在性ケトーシス牛群 (陽性) と診断できる. なお, サンプリングを繰り返す場合, 同一個体の反復採材は避けなければならない.

4 潜在性ケトーシスの有病率と発生率

欧米における調査では, 分娩後 2 カ月以内における潜在性ケトーシスの有病率は 8.9~34% と報告されている [27-31]. 潜在性ケトーシスの有病率のピークは 1980 年代では分娩後の 3~4 週であったが [28, 31], 1990 年代の後半では分娩後 2 週間以内にシフトしていることが報告されている [30, 32]. この現象は, 遺伝的な改良や飼養管理の進展が, 結果として乳牛におけるエネルギー代謝の厳しい時期を分娩に近い方に移動させたことを示

している [15]. このことは, II 型ケトーシスの発生が問題視されている昨今の現場事情に関連している.

最近, ヨーロッパの 10 カ国を対象にした大規模な有病率調査が行われた [32]. すなわち, 計 528 牛群から分娩後 2~15 日の経産牛 5,884 頭の血中 BHBA 濃度が上述のポータブル測定器で計測された. 潜在性ケトーシスの診断基準を血中 BHBA 濃度 1.2mmol/l 以上とした場合の有病率は全体で 21.8% (11.2~36.6% の範囲) であったと報告されている.

日本における報告として著者らは 2012 年 12 月から翌年の 3 月にかけて北海道の道東地域のある酪農地帯の 26 農場 310 頭 (飼養経産牛頭数の中央値 148 頭, つなぎ形態 6 農場, フリーストール形態 20 農場) について潜在性ケトーシスの横断的研究を実施した [4]. 分娩後 3 日から 2 カ月以内の血中 BHBA 濃度の中央値は, つなぎ形態で 0.734mmol/l , フリーストール形態で 0.769mmol/l , 全体で 0.764mmol/l (25 パーセンタイル値 0.613mmol/l , 75 パーセンタイル値 0.953mmol/l) であった. また, 潜在性ケトーシスの基準値を 1.2mmol/l とした時の有病率はつなぎ形態で 7.5%, フリーストール形態で 12.8%, 全体で 11.6% であった. なお, 分娩後 2 週以内の II 型が 44.4%, それ以降の I 型が 55.6% であった. 群レベルでの評価が可能であった 21 農場において潜在性ケトーシス警戒牛群及び陽性群はつなぎ形態で 50.0% (4 農場中 2 農場), フリーストール形態で 64.7% (17 農場中 11 農場), 全体で 61.9% であった.

有病率は一時点において検査された全頭数に対する異常頭数の割合を示しており (横断的研究), 算出は比較的容易である. しかしながら, 発生率は異常のない検査対象牛を追跡し, ある一定期間内に何頭の牛が異常と判断されたかを割合で示すものであり (コホート研究), 把握するためには頻回の検査が必要であることから算出は容易ではない [14, 15]. 泌乳初期の潜在性ケトーシスの発生率が 40~60% であったという報告はあるが, 検査が 1 週間に 1 回であったので発生の状況を詳細には示していないかもしれない [33-35]. 因みに, Duffield ら [33] は 25 牛群から 507 頭の牛を用いて分娩から 9 週までの潜在性ケトーシスの累積発生率を算出している. 診断基準を BHBA 濃度 1.2mmol/l と 1.4mmol/l とした場合それぞれの累積発生率を 59% と 43% と報告している. 一方, Kelton ら [36] は過去の論文を分析して臨床型ケトーシスの発生率の中央値を 4.8% (1.3~18.3%) と報告している.

最近, 潜在性ケトーシスの発生率を詳細に調査した大規模な研究結果が報告されている [37]. 1,500 頭以上の経産牛を飼養していた 4 農場 (ニューヨーク州とウィスコンシン州でそれぞれ 2 農場) において, 各対象牛に

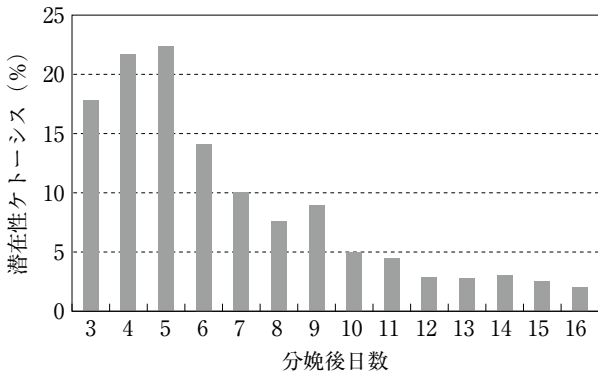


図4 潜在性ケトosisの分娩後日数における発生率 (McArtら [37])

1,717頭のホルスタイン経産牛に対して、分娩後3～16日の間に繰り返し検査を実施し、最初に潜在性ケトosisと診断された分娩後日数ごとに発生率を算出した。血中BHBA濃度が1.2～2.9mmol/lの牛を潜在性ケトosisと診断した。

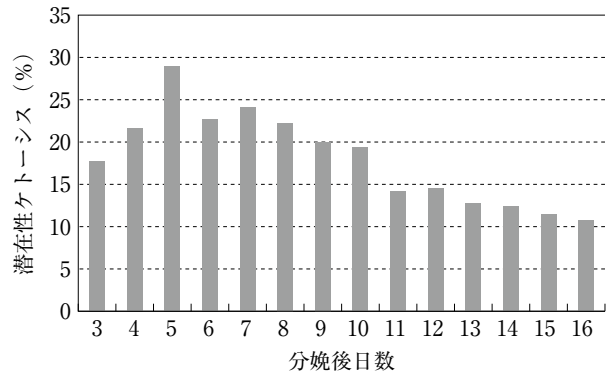


図5 潜在性ケトosisの分娩後日数における有病率 (McArtら [37])

1,717頭のホルスタイン経産牛に対して、分娩後3～16日の間に繰り返し検査を実施し、分娩後日数ごとに潜在性ケトosisの有病率を算出した。血中BHBA濃度が1.2～2.9mmol/lの牛を潜在性ケトosisと診断した。

対して分娩後6回(3～16日目)の追跡採血が行われ血中BHBA濃度(潜在性ケトosisの診断基準:血中BHBA濃度1.2～2.9mmol/l)が測定された。検査対象牛1,717頭中、分娩3～16日の間に1回でも潜在性ケトosisと診断された牛の頭数は741頭であり、発生率は43.2%(4農場の範囲:26.4～55.7%)であった。また、分娩後日数ごとの発生率の推移では、5日目にピーク(22.3%)を示した(図4)。なお、分娩後日数において有病率がピークになったのはやはり5日目(28.9%)であった(図5)。彼らはこれらの成績から潜在性ケトosisを防除するためには1週間に1度の検査では不十分かもしれないと述べている[37]。すなわち、農場の発生率のレベルにもよるが潜在性ケトosisの対策を実行する場合、検査は分娩後最初の2週間は週に2回くらいの実施が好ましいとしている。なお、有病率と発生率の関係として、有病率をおおむね2倍するとその農場の発生率になることが報告されている[14]。

5 潜在性ケトosisが生産性に与える影響

(1) 乳生産との関係

潜在性ケトosisは乳生産に負の影響を与えることは誰もが疑わないところである。本疾病によってどのくらいの乳量損失があるかは、本来、疾病牛が疾病にならなかった時の生産量と比較しなければならぬのでその計算は難しい。以前の乳中ケトン測定による研究では、1日あたり1.0～1.4kg損失(検査日の平均日乳量の4.4～6.0%)したと報告されている[29]。また、分娩後の第1週目に血中BHBA濃度が1.4mmol/l以上を示した牛は最初の乳検日において1.9kgの損失(約5.5%)があったと報告されている[38]。Ospinaら[39]は血中BHBA濃度1.0mmol/lを潜在性ケトosisの診断基

準とした場合、2産以上の牛で305日補正乳量に換算して358kg(約7.0%)の損失を示している。Chapinalら[40]は分娩後の第1週目に血中BHBA濃度が1.4mmol/l以上の場合、最初の乳検日において乳量が2.4kg(約6.9%)減少することを報告している。

一方、最近の研究では、潜在性ケトosis牛は健康牛と比べて分娩後の最初の30日間において、日乳量あたり1.2kg少ない(約3.4%)ことが示されている[34]。また、分娩後3～7日の間に初めて潜在性ケトosisと診断された牛は、8～16日の間に診断された牛に比べて、分娩後最初の30日間で1日あたり2.1kg減少していたと報告されている[37]。

乳量の損失には最初に潜在性ケトosisと診断された時のBHBA濃度の値の大きさが関係している。すなわち、最初の診断時のBHBA濃度と分娩から30日間の1日あたりの予想乳量損失の関係が示されている(図6)。BHBA濃度が0.1mmol/l高いと1日あたり0.5kgの乳量損失が見込まれる[37]。

なお、潜在性ケトosisと乳成分との関係では、NEBで体脂肪から動員されたNEFAが血中に増加するので乳脂肪は増加し、P/Fの比率は低下してくる(上述)。

(2) 牛群における除籍(死産)との関係

潜在性ケトosisの牛群の除籍に与える影響に関する研究はこれまでみられなかったが、最近McArtら[37]は詳細な疫学調査を報告している。すなわち、潜在性ケトosis牛は健康牛と比べて分娩後30日以内において除籍される割合(売却または死亡)が3倍(95%信頼区間:2.2～4.2倍)高いことが分かった。潜在性ケトosisでは最初に診断された時のケトン血症の重篤さがその後分娩30日以内の除籍のリスクを増加させることが

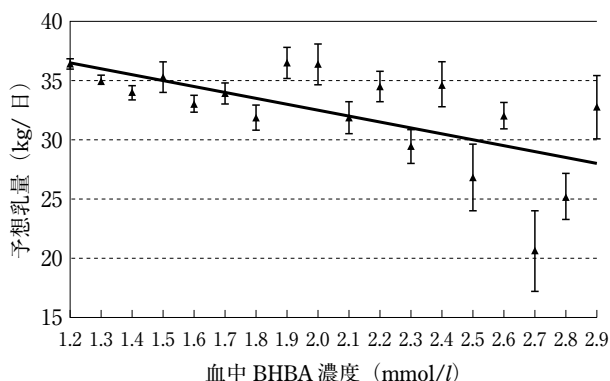


図6 潜在性ケトーシスと最初に診断された時の血中 BHBA 濃度と分娩後 30 日間の予想される平均日乳量 (McArt ら [37])

369 頭のホルスタイン経産牛に対して、分娩後 3～16 日の間に繰り返し検査を実施し、血中 BHBA 濃度と分娩後 30 日間の平均日乳量との関係を回帰分析した。血中 BHBA 濃度が 1.2～2.9mmol/l の牛を潜在性ケトーシスと診断した。

$$\text{予想乳量 (kg/日)} = 42.6 - 5.1 \times (\text{潜在性ケトーシスと最初に診断された時の血中 BHBA 濃度 (mmol/l)})$$

示されており、BHBA 濃度が 0.1mmol/l 増加するたびに除籍のリスクが 1.4 倍 (95%信頼区間: 1.1～1.8 倍) 上昇することが示されている。したがって、たとえば最初に潜在性ケトーシスと診断された時の BHBA 濃度が 1.2mmol/l から 2.4mmol/l になったと仮定すると、除籍のリスクは 56.7 倍 (1.4¹²: 1.4 の 12 乗) になる。この研究は、上述のとおり潜在性ケトーシスを BHBA 濃度 3.0mmol/l 未満としているので、3.0mmol/l を超えるような高 BHBA 血症の牛での除籍割合はもっと高いことが予想される。

(3) 第四胃変位との関係

潜在性ケトーシスが第四胃変位発生のリスクを高めることはよく知られている。すなわち、Duffield ら [38] は分娩後の第 1 週目に BHBA 濃度が 1.2mmol/l 以上だった牛は、その濃度未満の牛と比べて第四胃変位になるリスクが 2.6 倍 (95%信頼区間: 1.3～5.2 倍) になると報告している。同様に Ospina ら [41] は BHBA 濃度が 1.0mmol/l 以上でそのリスクは 6.9 倍 (95%信頼区間: 13.7～5.2 倍) であったとしている。興味深いことに、Chapinal ら [42] は、分娩後の BHBA 濃度の第四胃変位発生に対する明らかな影響が評価できなかったと報告している。しかしながら、分娩後の血中 NEFA 濃度の増加やカルシウム濃度の低下はその発生リスクを高めることを示している。

McArt ら [37] は、潜在性ケトーシス牛が健康牛と比べて 19.3 倍 (95%信頼区間: 13.8～27.0 倍) 第四胃変位が発生しやすいことを報告している。この研究にお

いて、健康牛での第四胃変位の発生率が 0.3%、潜在性ケトーシスでのそれが 6.5%であったことが、このような大きなリスク比に結びついたと考察されている。また、彼らは最初に潜在性ケトーシスと判定された時のケトン血症のレベルがその後の第四胃変位発生のリスクに関係していることも示している。すなわち、最初に判定された時の血中 BHBA 濃度が 0.1mmol/l 高いと第四胃変位発生のリスクが 1.1 倍 (95%信頼区間: 1.0～1.2 倍) 増加するとしている。したがって、診断時に BHBA 濃度が 2.4mmol/l の場合、1.2mmol/l と比べて 3.1 倍 (1.1¹²: 1.1 の 12 乗) リスクが高くなる。さらに、分娩後 3～5 日の間に潜在性ケトーシスと診断された牛は 6～16 日の間に診断された牛よりも 6.1 倍 (95%信頼区間: 2.3～16.0 倍) 第四胃変位になりやすいことが報告されている。

(4) 子宮炎との関係

Duffield ら [38] は分娩後 1 週以内に血中 BHBA 濃度が 1.2mmol/l 以上の時、子宮炎になるリスクが 3.4 倍 (95%信頼区間: 1.6～7.2 倍) になることを報告しており、その理由としてケトーシスの病態が免疫能を障害するためと考察している。また、Ospina ら [41] は分娩後 BHBA 濃度が 0.7mmol/l 以上だと子宮炎になるリスクが 2.3 倍 (95%信頼区間: 1.1～5.2 倍) になることを示している。一方、McArt ら [37] は潜在性ケトーシスの研究において子宮炎との関係を評価していない。なぜなら、子宮炎は分娩後すぐに発症し、診断が必ずしも迅速にできないので、潜在性ケトーシスが子宮炎の原因なのか、またはその影響を受けた結果なのかの判別が難しいからであり、彼らはむしろ子宮炎を潜在性ケトーシス研究モデルの交絡因子としている。

(5) 繁殖能 (受胎) との関係

潜在性ケトーシスと繁殖能との関係については相反する見解が出されている。すなわち、Walsh ら [43] はカナダのオンタリオ州の小～中規模 (搾乳頭数 25～160 頭) 農場で 1990 年代に実施されたモネンシン研究のデータを解析して、分娩後の第 1 週目に潜在性ケトーシスとなった牛 (血中 BHBA 濃度 1.0mmol/l 以上) では、最初の人工授精後の受胎率が低下することを示している (オッズ比 0.73, 95%信頼区間: 0.54～0.99; オッズ比が 1 未満の場合、受胎しにくくなることを示している)。また、第 2 週目に本病と診断された牛 (血中 BHBA 濃度 1.4mmol/l 以上) では、その受胎率はより低下した (オッズ比 0.60, 95%信頼区間: 0.40～0.88)。一方、潜在ケトーシスと繁殖成績との関連性についてさほど芳しくない報告もある。すなわち、Ospina ら [39] は 2000 年代の後半の搾乳牛 250 頭以上の 60 牛群を対象とした研究において、分娩後 3～14 日の血中 BHBA 繁殖濃度が 12mg/dl (1.17mmol/l) 以上の割合が

15%を超えている牛群では、超えていない牛群と比べて、分娩後の授精待機期間（VWP）後の42日間における受胎率が0.8%減少していたことを報告している。また、彼らは同様の規模の91牛群を用いてVWP後70日間における受胎率と関係する項目について比例ハザード分析を行っている [44]。すなわち、モデルの項目として血中BHBA濃度（10mg/dl（0.97mmol/l）未満と以上）、BCS（3.75未満と以上）、季節（暖季：分娩が5～9月と寒季：10～4月）、産次（2産未満と以上）、305日乳量（対象牛の中央値未満と以上）があげられており、BHBAのハザード比は0.87（ $P=0.1$ ）であったとしている。因みに、その他の項目のハザード比は、BCSで1.11（ $P=0.3$ ）、季節で1.13（ $P=0.2$ ）、産次で0.80（ $P=0.01$ ）、305日乳量で1.07（ $P=0.4$ ）であった。

Chapinalら [40] は100頭以上の搾乳牛を飼養する55の牛群において2006～2007年にかけて移行期における各血清測定項目と分娩後の繁殖性や乳生産との関連を調査したが、分娩前後のBHBA濃度と第1回目の人工授精における受胎率との間には特に関係がみられなかったと報告している（しかし、カルシウム濃度の低下はその受胎率と関係があった）。McArtら [37] の研究では、潜在性ケトosis牛とそうでない牛について第1回目の人工授精による受胎率には差が認められていない。しかしながら、最初に潜在性ケトosisと診断された時期を分娩後3～7日と8～16日に分けて比較すると前者は後者より受胎率が低下することが示されている（オッズ比0.7、95%信頼区間：0.6～0.8）。

(6) 経済的影響

潜在性ケトosisによって牛群が受ける経済損失は、上述のとおり乳量の減少や関連する周産期疾病の発生並びに繁殖成績の低下によるものである。牛群における発生率、ケトosisの重篤さ等によって損失レベルは少なからず違いが生ずると考えられるので、経済的損失モデルを作出することは容易ではない。しかし、Duffieldら [33] は2000年の総説の中で、モネンシンを分娩前に給与すると潜在ケトosisが50%まで減少できたという報告に基づいて、潜在性ケトosis牛における損失を1乳期あたりCAD\$（カナダドル）50～100と見積もっている [15]。

また、Geishauserら [45] は潜在性ケトosisによる損失を1乳期あたりCAD\$78と見積もっている。その根拠として、乳量が2週間に渡り1日あたり2l低下すること（CAD\$8）、空胎日数が2週間延長すること（CAD\$28）、臨床型ケトosisになるリスクが3倍高くなること（CAD\$22）、第四胃変位になるリスクが3倍高くなること（CAD\$20）をそれぞれ示している。なお、臨床型ケトosisと第四胃変位の群における発生率をそれぞれ5%と2%に設定している。彼らの試算根

表1 潜在性ケトosisによる損失額の推定（著者試算）

項目	損失額	根拠
1. 乳量減少	2,520円	2週間1日あたり2lの損失 ^a 、乳価90円/kg 2l×14日間×90円
2. 空胎期間の延長	16,800円	14日延長 ^a 、1日延長で1,200円の損失 ^b 14日間×1,200円
3. 臨床型ケトosis発生リスクの増加	2,250円	治療費15,000円 ^c 、群の発生率5% ^a 、リスク比3.0 ^a 15,000円×5%×3.0
4. 第四胃変位の発生リスクの増加	3,600円	治療費60,000円 ^d 、群で発生率2% ^a 、リスク比3.0 ^a 60,000円×2%×3.0
計	25,170円	

a：Geishauserら [45] の報告

b：<http://liaj.lin.gr.jp/japanese/manual/indexh11.html>（家畜改良事業団ホームページ）

c：輸液治療3日間（乳量や繁殖等の損失は含まない）

d：第四胃整復術と2日間の輸液治療（乳量や繁殖等の損失は含まない）

拠に準じて日本における損失を概算したところ（表1）、1頭の潜在性ケトosis牛は約25,000円の損失をもたらすと予想された（ただし、この試算において発生が予想されている疾病の損失額に乳量損失や空胎日数の遅延による損失等は含まれていない）。

6 潜在性ケトosisの対策と予防

潜在性ケトosisと診断された牛あるいは牛群に対して、プロピレングリコール（PG）の投与が最も手軽でしかも効果が期待できる対策である。最近、McArtら [46] は潜在性ケトosis牛（血中BHBA濃度1.2～2.9mmol/l）に300mlのプロピレングリコールを1日1回、血中BHBA濃度が1.2mmol/l未満になるまで給与した時の効果について分娩後30日間を検討し、本対策の有用性を示している。すなわち、PG投与牛では給与されなかった対象牛と比べて1日あたりの乳量が0.69kg多かったと報告している。また、PGを投与されなかった対象牛は、PG投与牛と比べて死亡あるいは売却されるリスクが2.1倍（95%信頼区間：1.2～3.6）または第四胃変位の発生リスクが1.6倍（95%信頼区間：1.3～2.0）高くなることを報告している。なお、PG投与牛では分娩後の第1回目の人工授精で受胎する確率が対象牛よりも1.3倍（95%信頼区間：1.1～1.5）高くなることも示されている。

Ospinaら [47] は上記のPG投与試験の結果 [19, 46] を踏まえて、牛群レベルでの潜在性ケトosis対策のためのモニタリング方法を以下のように提案している。まず、最初として牛群における潜在性ケトosisの有病率を把握するため、分娩後3～14日の牛20頭の

BHBA 濃度を検査し、1.2mmol/l 以上を異常とみなし、異常割合が 15% ≥ (20 頭中異常が 3 頭以下)、15~40% ≥ (20 頭中異常が 4~8 頭)、40% < (20 頭中異常が 9 頭以上) の 3 つレベルに分類する。15% ≥ 群に対しては分娩後 3~14 日の牛を対象に 2 週間おきに BHBA 濃度を検査する。異常牛には 300ml の PG を 1 日 1 回 5 日間投与する。15~40% ≥ 群に対しては、分娩後 3~9 日の牛を対象に週に 2 回 BHBA 濃度を検査する。異常牛には 15% ≥ 群と同様に PG を 5 日間投与する。そして、連続して 2 回異常割合が 15% 以下になった場合、15% ≥ 群と同様に 2 週間おきの検査へと移行する。また、40% < 群では、すべて牛に対して分娩後 3 日目から 5 日間 PG を投与する。その後、2 週間のうちに再度有病率を確認し、PG の全頭投与を継続するか、他の 2 群のようなモニタリング体制に移行するかどうかを判断する。

なお、彼らは上記のようなモニタリングと PG 投与を実施した場合の経済効果を泌乳初期牛 100 頭あたりに推定換算している [47]。すなわち、15~40% ≥ 群では、有病率が 15% の場合、平均 USD \$ (米ドル) 289 の増収 (USD \$ 500 以上の増収牛: 18 頭)、有病率が 40% の場合、平均 USD \$ 1,598 の増収 (同増収牛: 96.2 頭) と報告している。また、40% < 群のようにすべての対象牛に PG を投与した場合、有病率が 45% では平均 USD \$ 1,860 の増収 (同増収牛: 98.1 頭)、有病率が 60% では平均 USD \$ 2,578 の増収 (同増収牛: 99.5 頭) と見積もっている。

このモニタリング方法は、最近特に問題となっている II 型の潜在性ケトーシスに焦点を当てたものであり、サンプル数が多いことから実際的には大規模農場レベルでの応用に適しているといえる。前述したとおり、潜在性ケトーシスの牛群レベルでの分類に関しては 12 サンプルで評価する方法も行われており [14]、牛群の規模によってモニタリング法をそれぞれ適用させていくことが現実的であると思われる。

Geishauser ら [45] は上述のような潜在性ケトーシスの損失額を根拠として、潜在性ケトーシスの発生率が 40% とした時、100 頭の牛群に対して分娩後 1 週目と 2 週目に検査を行い、潜在性ケトーシスと診断された牛に 250g のプロピレングリコールを 1 日 2 回 3 日間投与する対策を講じた場合の費用対効果を試算している。すなわち、この検査方法では潜在性ケトーシスの 90% の牛が摘発できることから、便益を CAD \$ 2,808 (100 頭 × 40% (発生率) × 90% (摘発率) × CAD \$ 78) と計算した。また、費用として、検査料 CAD \$ 200 (100 頭 × 2 回 × CAD \$ 1 (1 回の検査料))、投薬料 CAD \$ 360 (100 頭 × 40% (発生率) × 90% (摘発率) × CAD \$ 10 (1 頭あたりの 3 日間の投薬量))、摘発できなかった牛による損失

表 2 潜在性ケトーシスの発生率が 40% の 100 頭牛群に対策を講じた際に予想される費用と便益 (著者試算)

項目	金額	根拠
費用		
1. 検査料	100,000 円	分娩 1, 2 週目の 2 回検査 ^a , 1 回の検査料 500 円 ^b 100 頭 × 2 回 × 500 円
2. 投薬料	43,200 円	投薬牛 36 頭: 100 頭 × 40% (発生率 ^a) × 90% (検査での摘発率 ^a) 朝夕の 2 回投薬を 3 日間 ^a , プロピレングリコール (250ml) 200 円/本 ^c 36 頭 × 2 回 × 3 日間 × 200 円
3. 摘発できなかった潜在性ケトーシス牛による損失	100,680 円	潜在性ケトーシス牛 4 頭: 100 頭 × 40% (発生率 ^a) × 10% (検査で摘発できない率 ^a) 潜在性ケトーシスによる損失: 25,170 円 (表 1) 4 頭 × 25,170 円
計	243,880 円	
便益		
1. 対策によって潜在性ケトーシスの損失が回避されたことによる利益	906,120 円	回避できた頭数 (= 投薬牛) 36 頭: 100 頭 × 40% (発生率 ^a) × 90% (検査での摘発率 ^a) 潜在性ケトーシスによる損失: 25,170 円 (表 1) 36 頭 × 25,170 円
計	906,120 円	
費用: 便益 = 1 : 3.7 (243,880 円 : 906,120 円)		

a: Geishauser ら [45] の報告

b: ポータブル測定器のカートリッジ代

c: プロピレングリコールの一般的な薬価

額 CAD \$ 312 (100 頭 × 40% (発生率) × 10% (摘発できなかった率) × CAD \$ 78) を加えて計 CAD \$ 872 としている。以上より 100 頭牛群に対しての費用・便益比は 1 : 3.2 と評価され、対策の有用性が示されている。著者はこの結果をもとに、日本の現状に当てはめて費用便益分析 (表 2) を作成した。すなわち、費用は 243,880 円、便益は 906,120 円と試算され、費用・便益比は 1 : 3.7 と算出された。この結果は概算ではあるが、このような対策がカナダと同様に効果が期待できることを示すものである。

なお、潜在性ケトーシス対策としては無論 PG の投与のみならず、根本的な原因究明のために種々の飼養環境の調査を試み、リスク要因を明確にする必要がある。特に、DMI の低下に関連する飼養管理、たとえば、過密飼養、牛房移動、飼槽管理の不備、飼料管理の失宜 (成分、エネルギー含量、水分含量、カビ等)、暑熱ストレス等には、十分留意すべきである [4]。

7 おわりに

この30年余りの間、わが国の個体乳量は堅調に伸び、農場の規模拡大も進展してきた。しかし、そのような発展とは裏腹に、潜在性ケトーシスが古くて新しい問題として21世紀になった現在もなお問題視されている。なぜなら、本稿に示したとおり、潜在性ケトーシスが乳量の損失をはじめ各種疾病の発生や繁殖成績の低下に緊密に関係している病態だからである。今回解説した研究論文ではより客観的な数値が報告されていた。これは1990年代から現在までの疫学研究の発展 (evidence-based veterinary medicine) による成果である。

乳牛のエネルギー代謝の仕組みからみて、乳量の増加と本疾病の発生率は密接な関係にあると推察できる。一方、農場の大規模化に伴い乳牛を取り巻く飼養管理システムも相当の変革を遂げており、人為的な管理技術の不足や失宜によるDMIの低下やストレス負荷が集団の低エネルギー化を容易に押し進め、潜在性ケトーシス牛群の招来を助長することが危惧される。したがって、現在の高度化した酪農にあって、どのように生産性を向上あるいは維持していくかを検討する場合、まずは損耗防止の観点から牛群の健康管理を徹底することが重要と考えられる。その第一歩として、われわれは生産性の低下と深く関連する潜在性ケトーシスのモニタリングとその対策を農場管理の必須事項として考えなければならないだろう。

潜在性ケトーシスに関するわれわれの有病率研究は、平成24年度文部科学省化学研究費助成事業 (課題番号: 24580450) の助成を受けたものである。試験の遂行にあたり、ご協力を賜った釧路地区 NOSAI の諸先生に心より深謝する。

引用文献

- [1] Bauman DE, Currie WB : Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: A review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis, *J Dairy Sci*, 63, 1514-1529 (1980)
- [2] Baird GD : Primary ketosis in the high-producing dairy cow: Clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook, *J Dairy Sci*, 65, 1-10 (1982)
- [3] Herdt TH : Ruminant adaptation to negative energy balance. Influence on the etiology of ketosis and fatty liver, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 16, 215-230 (2000)
- [4] 及川 伸 : 乳牛のケトーシス, *産業動物臨床医学雑誌*, 4, 118-124 (2013)
- [5] Andersson L : Subclinical ketosis in dairy cows, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 4, 233-251 (1988)
- [6] Goff JP : Major advances in our understanding of nutritional influences on bovine health, *J Dairy Sci*, 89, 1292-1301 (2006)
- [7] Holtenius P, Holtenius K : New aspect of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: A review, *Zentralbl Veterinarmed A*, 43, 579-587 (1996)
- [8] Grummer RR : Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow, *J Anim Sci*, 73, 2820-2833 (1995)
- [9] Drackley JK : ADSA Foundation Scholar Award. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier?, *J Dairy Sci*, 82, 2259-2273 (1999)
- [10] Grummer RR, Mashek DG, Hayirli A : Dry matter intake and energy balance in the transition period, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 20, 447-470 (2004)
- [11] Grummer RR : Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle, *Vet J*, 176, 10-20 (2008)
- [12] Mill SE, Beitz DC, Youg JW : Characterization of metabolic changes during a protocol for inducing lactation ketosis dairy cows, *J Dairy Sci*, 69, 352-361 (1986)
- [13] Veenhuizen JJ, Drackley JK, Richard MJ, Sanderson TP, Miller LD, Young JW : Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows, *J Dairy Sci*, 74, 4238-4253 (1991)
- [14] Oetzel GR : Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 20, 651-674 (2004)
- [15] Duffield T : Subclinical ketosis in lactating dairy cattle, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 16, 231-253 (2000)
- [16] Kelly JM : Changes in serum β -hydroxybutyrate concentrations in dairy cows kept under commercial farm conditions, *Vet Rec*, 101, 499-502 (1977)
- [17] Whitaker DA, Kelly JM, Smith EJ : Subclinical ketosis and serum β -hydroxybutyrate levels in dairy cattle, *Br Vet J*, 139, 462-463 (1983)
- [18] Whitaker DA, Smith EJ, da Rosa GO, Kelly JM : Some effects of nutrition and management on the fertility of dairy cattle, *Vet Rec*, 133, 61-64 (1993)
- [19] McArt JAA, Nydam DV, Ospina PA, Oetzel GR : A field trial on the effect of propylene glycol on milk yield and resolution of ketosis in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis, *J Dairy Sci*, 94, 6011-6020 (2011)
- [20] Suthar VS, Canelas-Raposo J, Deniz A, Heuwieser W : Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum disease in European dairy cows, *J Dairy Sci*, 96, 2925-2938 (2013)
- [21] Rollin E, Berghaus RD, Rapnicki P, Godden SM, Overton MW : The effect of injectable butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum serum β -hydroxybutyrate, calcium, and phosphorus concentrations in dairy cattle, *J Dairy Sci*, 93, 978-987 (2010)
- [22] Bruss ML : Ketogenesis and ketosis, *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, Kaneko JJ, eds, 4th ed, 86-105, Academic Press, Tronto (1989)
- [23] Voyvoda H, Erdogan H : Use of a hand-held meter for detecting subclinical ketosis in dairy cows, *Res Vet*

- Sci, 89, 344-351 (2010)
- [24] Iwersen M, Falkenberg U, Voigtsberger R, Forderung D, Heuwieser W : Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows, *J Dairy Sci*, 92, 2618-2624 (2009)
- [25] Geishauser T, Leslie K, Kelton D, Duffield T : Evaluation of five cowside tests for use with milk to detect subclinical ketosis in dairy cows, *J Dairy Sci*, 81, 438-443 (1998)
- [26] Carrier J, Stewart S, Godden S, Fetrow J, Rapnicki P : Evaluation of three cow-side diagnostic tests for detection of subclinical ketosis in fresh cows, *Proceedings of the 2003 Four-State Nutrition Conference at La Crosse (WI), Ames (IA): Midwest Plan Service*, 9-13 (2003)
- [27] Nielen M, Aarts MG, Jonkers AG, Wensing T, Schukken YH : Evaluation of two cowside tests for the detection of subclinical ketosis in dairy cows, *Can Vet J*, 35, 229-232 (1994)
- [28] Andersson L, Emanuelson U : An epidemiological study of hyper ketonaemia in Swedish dairy cows; Determinants and the relation to fertility, *Preventive Vet Med*, 3, 449-462 (1985)
- [29] Dohoo JR, Martin SW : Subclinical ketosis: Prevalence and associations with production and disease, *Can J Comp Med*, 48, 1-5 (1984)
- [30] Duffield TF, Kelton DF, Leslie KE, Lissemore KD, Lumsden JH : Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario, *Can Vet J*, 38, 713-718 (1997)
- [31] Kauppinen K : Prevalence of bovine ketosis in relation to number and stage of lactation, *Acta Vet Scand*, 24, 349-361 (1983)
- [32] Suthar VS, Canelas-Raposo J, Deniz A, Heuwieser W : Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows, *J Dairy Sci*, 96, 2925-2938 (2013)
- [33] Duffield TF, Sandal D, Leslie KE, Lissemore K, McBride BW, Lumsden JH, Dick P, Bagg R : Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows, *J Dairy Sci*, 81, 2866-2873 (1998)
- [34] Emery RS, Burg N, Brown LD, Blank GN : Detection, occurrence, and prophylactic treatment of borderline ketosis with propylene glycol feeding, *J Dairy Sci*, 47, 1074-1079 (1964)
- [35] Simensen E, Halse K, Gillund P, Lutnaes B : Ketosis treatment and milk yield in dairy cows related to milk acetoacetate levels, *Acta Vet Scand*, 31, 433-440 (1990)
- [36] Kelton DF, Lissemore KD, Martin RE : Recommendations for recording and calculating the incidence of selected clinical diseases of dairy cattle, *J Dairy Sci*, 81, 2502-2509 (1998)
- [37] McArt JA, Nydam DV, Oetzel GR : Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle, *J Dairy Sci*, 95, 5056-5066 (2012)
- [38] Duffield TF, Lissemore KD, McBride BW, Leslie KE : Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production, *J Dairy Sci*, 92, 571-580 (2009)
- [39] Ospina PA, Nydam DV, Stoko T, Overton TR : Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level, *J Dairy Sci*, 93, 3595-3601 (2010)
- [40] Chapinal N, Carson ME, LeBlanc SJ, Leslie KE, Godden S, Capel M, Santos JE, Overton MW, Duffield TF : The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance, *J Dairy Sci*, 95, 1301-1309 (2012)
- [41] Ospina PA, Nydam DV, Stokol T, Overton TR : Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Clinical thresholds for prediction of clinical diseases, *J Dairy Sci*, 93, 546-554 (2010)
- [42] Chapinal N, Carson M, Duffield TF, Capel M, Godden S, Overton M, Santo JE, LeBlanc SJ : The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period, *J Dairy Sci*, 94, 4897-4903 (2011)
- [43] Walsh RB, Walton JS, Kelton DF, LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF : The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows, *J Dairy Sci*, 90, 2788-2796 (2007)
- [44] Ospina PA, Nydam DV, Stokol T, Overton TR : Associations of elevated nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States, *J Dairy Sci*, 93, 1596-1603 (2010)
- [45] Geishauser T, Leslie K, Kelton D, Duffield T : Monitoring for subclinical ketosis in dairy herds, *Compend Contin Educ Pract Vet*, 23, S65-S71 (2001)
- [46] McArt JAA, Nydam DV, Oetzel GR : A field trial on the effect of propylene glycol on displaced abomasum, removal from herd, and reproduction in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis, *J Dairy Sci*, 95, 2505-2512 (2012)
- [47] Ospina PA, McArt JAA, Overton TR, Stokol T, Nydam DV : Using nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate concentrations during the transition period for herd-level monitoring of increased risk of disease and decreased reproductive and milking performance, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 29, 387-412 (2013)