黒毛和種肥育牛に対するウルソデオキシコール酸の長期間低用量投与が血中成分と枝肉成績に及ぼす影響

松田敬一[†]

宮城県農業共済組合連合会 中央家畜診療センター（〒989-6251 宮城県大崎市古川小野字嵐山26-1）

（2010年11月10日受付・2010年12月16日受理）

要 約 黒毛和種肥育牛にウルソデオキシコール酸（250mg/頭/日）を10カ月齢で導入後から出荷前々日（31カ月齢）まで投与して肥育期間中の血液性状および枝肉成績を調査した。投与群では非投与の対照群に比べ、血清ビタミンA濃度は13カ月齢で有意に低値を示し、19カ月齢で有意に高値を示した。血清GGT活性値は19および28カ月齢で有意に低値を示した。血清T-Cho濃度は16カ月齢で有意に高値を示した。血清TG濃度は25カ月齢で有意に高値を示した。血清NEFA濃度は25カ月齢で有意に低値を示した。枝肉成績は、両群間に有意な差は認められなかったが、雌の枝肉重量が重い傾向があった（ $p=0.09$ ）。肝臓廃棄率と鋸屑肝の発生数は低かった。両群の肥育期間中において血清GGT活性値は19カ月齢前後および25カ月齢以降で高値を示した。肝臓廃棄になった牛は25カ月齢以降の血清GGT活性値が高値であった。以上の結果から、ウルソデオキシコール酸の長期間低用量投与は肥育期間中の肝機能低下および肝臓廃棄の予防に効果的であると考えられた。

——キーワード：黒毛和種肥育牛，肝臓廃棄率，肝機能，鋸屑肝，ウルソデオキシコール酸

.....産業動物臨床医誌 1(4): 184-189, 2010

1. はじめに

近年、肥育牛における血清ビタミンA（VA）濃度が肉質、特に牛脂肪交雑基準（BMS）に影響を及ぼす可能性が報告され、黒毛和種肥育牛では肉質向上のために各肥育段階に応じてVAの投与量を調節し、結果的に血清VA濃度を調節する飼養管理方法が行われている [1, 2]。脂肪交雑の高い肉を生産するうえで肥育中期の給与VA量を抑制し、血清VA値を低値にすることが重要との報告や、肥育成績が良好な牛は肥育期間中の血清総コレステロール（T-Cho）濃度が高値で推移するとの報告がある [1, 3, 4]。そのため黒毛和種肥育農家では、枝肉成績の向上および枝肉重量の増加を求めて、肥育牛に対して低VA飼料の給与と濃厚飼料の多給が行われている。肝炎は、ビタミンA給与抑制飼育管理および濃厚飼料多給で飼養管理する肥育牛において多発疾病であり、発症すると食欲が低下するだけでなく、重症例では死産事故に繋がる可能性が高い [5]。また、出荷時に一見健康に見

えても、肝臓に何らかの異常があり肝臓廃棄される牛が多く発生しており、肝臓廃棄数が出荷頭数の5割を超えることも珍しくない。肝臓廃棄される出荷時の肝臓廃棄は、鋸屑肝、肝出血など肥育期間中の肝臓への負担増加が原因で発生することが多く、廃棄されると1万円以上の損失となる。そこで、本試験では肥育期間中の肝炎（肝機能低下）および肝臓廃棄の発生を減少させることを目的として、肝機能減退症の治療薬であるウルソ[®]-5%を、黒毛和種肥育牛に長期間低用量投与して肥育期間中の血液性状および枝肉成績におよぼす影響を調査した。

2. 材料および方法

調査期間は平成20年5月～平成22年4月の23カ月間で、管内7肥育農家において平成20年5月に10カ月齢で導入された黒毛和種牛24頭（去勢16頭、雌8頭）、平成20年6月に10カ月齢で導入された黒毛和種牛24頭（去勢16頭、雌8頭）の計48頭（去勢32頭、雌16頭）を供試牛

[†] 連絡責任者：松田敬一（宮城県農業共済組合連合会 中央家畜診療センター）
〒989-6251 宮城県大崎市古川小野字嵐山26-1 ☎ 0229-28-2581 FAX 0229-28-3070
E-mail: matsuda@nosaimiyagi.or.jp

とし、投与群（去勢16頭、雌8頭）対照群（去勢16頭、雌8頭）に群分けした。投与群には、ウルソ®-5%（DSファーマアニマルヘルス、大阪）1日5g（ウルソデオキシコール酸として250mg）を導入後から約31カ月齢で出荷する前々日までの毎日の21カ月間、餌に混ぜて給与した。各肥育農家に、投与群および対照群の両群を配置した。試験協力農家は同一肉牛部会に加盟しており、素牛は県内の家畜市場から導入と限定しており、導入時の体重は投与群の去勢牛 335 ± 16.1 kg、雌牛 268 ± 10.9 kgおよび対照群の去勢牛 322 ± 20.0 kg、雌牛 265 ± 7.6 kgであった。粗飼料には県内で収集された稲ワラ主体、濃厚飼料には同一の配合飼料を用いて（表1）、基本となる肥育飼養管理方法は同一であった。採材後の血液検査結果により血清VA濃度が30IU/dl以下の欠乏値になっていた場合、50万IUのVAを補給した。

調査方法は、導入時、13、16、19、22、25、28および31カ月齢に体重・体高の測定および頸静脈よりブレイン採血管を用いて採血した。血液生化学検査として血清中のVA、ビタミンE（VE）、尿素窒素（UN）、アルブミン（Alb）、T-Cho、トリグリセリド（TG）、遊離脂肪酸（NEFA）、グルコース（Glu）、総胆汁酸（TBA）および総タンパク質（TP）の各濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）とγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）活性値を測定した。血清VAおよびVE濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。血清ASTおよびGGT活性値、血清UN、T-Cho、Glu、TG、およびNEFA濃度は酵素法を用いて測定した。血清TP濃度はビュレット法を用いて測定した。血清Alb濃度はブロムクレゾールグリーン法を用いて測定した。血清TBA濃度は酵素サイクリング法を用いて測定した。また、出荷時の枝肉成績とし

表1. 供試牛における飼料給与状況（去勢牛）

	肥育前期 (10～13カ月齢)	肥育中期 (14～19カ月齢)	肥育後期 (20～24カ月齢)	仕上げ期 (25～31カ月齢)
給与飼料(kg/日)				
配合飼料A ¹⁾	3			
配合飼料B ²⁾	3	8.5	8	7.5
稲ワラ	2	2	1.5	1
乾草(チモシー)	1			
飼料養分含量(乾物中%)				
TDN	68.7	72.7	73.8	75.3
CP	12.6	11.5	11.8	12.1
NDF	38	31.4	30.1	28.5
VA給与量(IU/日) ³⁾	15,760	5,970	5,160	4,350

1) 現物中% DM 88%, TDN 68%, CP 13.5%, NDF 24.2%

2) 現物中% DM 88%, TDN 70%, CP 11.5%, NDF 21.0%

3) 配合飼料A: 1,700IU/kg, B: 420IU/kg, 稲ワラ: 400IU/kg, 乾草: 7,000IU/kgとして算出

て、格付け、ロース芯面積、バラ厚、BMS、牛肉色基準（BCS）、牛脂肪色基準（BFS）、枝肉重量、単価、販売価格、および肝臓廃棄数などを調査した。また、全頭出荷後に投与群および対照群を肝臓廃棄の有無によって投与群では正常牛（18頭）および肝臓廃棄牛（6頭）、対照群では、正常牛（15頭）および肝臓廃棄牛（9頭）に細分化し、各群における正常牛および肝臓廃棄牛の血液生化学検査結果の推移を比較した。

統計解析法は、各測定項目の値は平均値±標準誤差で表示し、同月齢の各群間の比較をstudentのt検定およびMann-WhitneyのU検定を用いて行った。両検定法共に危険率5%未満となったものを有意差ありとした。また、各群における10カ月齢との比較は一元配置分散分析をおこないTukeyの方法による多重比較を実施し、危険率5%未満となったものを有意差ありとした。

3. 結果

体重および体高は月齢経過と共に順調に増加し、両群間に有意な差は認められなかった。

血清VA濃度は13カ月齢で対照群が投与群に比べ有意に高値を示し、19カ月齢で対照群が投与群に比べ有意に低値を示した。また、対照群の13カ月齢で10カ月齢に比べ有意に高値を示し、19カ月齢以降で有意に低値を示した。投与群では19カ月齢以降で10カ月齢に比べて有意に低値を示した（図1）。血清VE濃度には両群間に有意な差は認められなかった。血清GGT活性値は19カ月齢で対照群が投与群に比べ有意に高値を示し、28カ月齢でも対照群が投与群に比べ有意に高値を示した。血清GGT活性値は調査期間中常に投与群が対照群に比べ低値で推移する傾向を示していた。また、対照群では19カ月齢および25カ月齢以降で10カ月齢に比べ有意に高値を示した。投与群では25カ月齢以降で10カ月齢に比べて有意に高値を示した（図2）。血清T-Cho濃度は16カ月齢

図1. 各群における血清ビタミンA濃度の推移
投与群（●：n=24）、対象群（○：n=24）
†：同月齢の牛群間における平均値の差に有意差あり（ $p < 0.05$ ）
**：10カ月齢との平均値の差に有意差あり（ $p < 0.01$ ）

図2. 各群における血清GGT活性値の推移
 投与群 (●: $n=24$), 対象群 (○: $n=24$)
 †: 同月齢の牛群間における平均値の差に有意差あり ($p<0.05$)
 **: 10カ月齢との平均値の差に有意差あり ($p<0.01$)

図4. 各群における血清TG濃度の推移
 投与群 (●: $n=24$), 対象群 (○: $n=24$)
 †: 同月齢の牛群間における平均値の差に有意差あり ($p<0.05$)
 **: 10カ月齢との平均値の差に有意差あり ($p<0.01$)

図3. 各群における血清T-Cho濃度の推移
 投与群 (●: $n=24$), 対象群 (○: $n=24$)
 †: 同月齢の牛群間における平均値の差に有意差あり ($p<0.05$)

で対照群が投与群に比べ有意に低値を示した (図3). 血清TG濃度は25カ月齢で対照群が投与群に比べ有意に低値を示した. また, 対照群では25カ月齢以降で10カ月齢に比べて有意に高値を示し, 投与群では22カ月齢以降で10カ月齢に比べて有意に高値を示した (図4). 血清

NEFA濃度は25カ月齢で対照群が投与群に比べ有意に高値を示した. 他の項目では, 両群間および10カ月齢との比較で有意な変化は認められなかった.

枝肉成績は, 去勢および雌牛共に各項目で両群間に有意な差は認められなかった. 雌の枝肉重量は投与群が対照群に比べて重い傾向 ($p=0.09$) があった. 肝臓廃棄率は雄および雌牛ともに投与群が対照群に比べ低く, 鋸屑肝は対照群で5頭 (21%), 投与群で1頭 (4%), 肝出血は対照群で3頭 (12%), 投与群で3頭 (12%) であった (表2). 各群の出荷時における肝臓廃棄の有無による比較では, 血清VA濃度は, 対照群が28カ月齢で肝臓廃棄牛群が肝臓正常牛群に比べ有意に低値を示した. また, 肝臓廃棄牛群の19カ月齢以降で10カ月齢に比べ有意に低値を示し, 肝臓正常牛群の13カ月齢で10カ月齢に比べ有意に高値を示し, 19および22カ月齢で有意に低値を示した (図5). 投与群では13カ月齢で肝臓廃棄牛群が肝臓正常牛群に比べ有意に低値を示した. また, 肝臓廃棄牛群の19, 22, 25および31カ月齢で10カ月齢に比べ有意に低値を示し, 肝臓正常牛群の13カ月齢で10カ月齢に

表2. 各群における枝肉成績および肝臓廃棄率

	群	上物率 (%)	ロース芯面積 (cm ²)	バラ厚 (cm)	BMS	BCS	BFS	枝肉重量 (kg)	単価 (円)	肝臓廃棄率 (%)	鋸屑肝数 (頭)	肝出血数 (頭)
去勢	投与16頭	81.3	60.9 (2.0)	8.7 (0.2)	6.7 (0.5)	3.9 (0.1)	3.0 (0.0)	501 (6)	1,753 (69)	3/16 (18.8)	1/16 (6.2)	1/16 (6.2)
	対照16頭	93.8	57.0 (2.4)	8.2 (0.2)	7.8 (0.5)	3.8 (0.1)	3.0 (0.0)	501 (11)	1,770 (62)	4/16 (25.0)	3/16 (18.8)	1/16 (6.2)
雌	投与8頭	100.0	54.8 (3.0)	8.1 (0.2)	7.0 (0.5)	4.1 (0.1)	3.0 (0.0)	417 (13)	1,890 (127)	3/8 (37.5)	0/8 (0.0)	2/8 (25.0)
	対照8頭	87.5	55.0 (2.8)	8.0 (0.2)	7.5 (0.8)	3.9 (0.1)	3.1 (0.1)	390 (8)	1,959 (208)	5/8 (62.5)	2/8 (25.0)	2/8 (25.0)

mean (SE)

図5. 対照群における肝臓正常牛群と肝臓廃棄牛群の血清ビタミンA濃度の推移

肝臓正常牛群 (●: $n=15$), 肝臓廃棄牛群 (○: $n=9$)
 †: 同月齢の牛群間における平均値の差に有意差あり ($p<0.05$)
 **: 10カ月齢との平均値の差に有意差あり ($p<0.01$)

図6. 投与群における肝臓正常牛群と肝臓廃棄牛群の血清ビタミンA濃度の推移

肝臓正常牛群 (●: $n=18$), 肝臓廃棄牛群 (○: $n=6$)
 †: 同月齢の牛群間における平均値の差に有意差あり ($p<0.05$)
 **: 10カ月齢との平均値の差に有意差あり ($p<0.01$)

比べ有意に高値を示し19カ月齢以降で有意に低値を示した (図6)。血清GGT活性値は対照群の19, 25, 28および31カ月齢で肝臓廃棄牛群・肝臓正常牛群ともに33IU/ℓ以上の高値を示した。また、肝臓廃棄牛群の19, 25および28カ月齢で10カ月齢に比べ有意に高い値を示し、肝臓正常牛群の28および31カ月齢で10カ月齢に比べ有意に高値を示した (図7)。投与群では22カ月齢以降で肝臓廃棄牛群が肝臓正常牛群に比べ有意に高値を示した。また、肝臓廃棄牛群の25および31カ月齢で10カ月齢に比べ有意に高値を示し、肝臓正常牛群の31カ月齢で10カ月齢に比べ有意に高値を示した (図8)。

その他の検査項目は、対照群と投与群で差がみられなかった。

4. 考 察

黒毛和種肥育牛における肝炎は、肥育中期から末期にかけて多発し、濃厚飼料の多給に伴う慢性的なルーメンアシドーシスによるルーメンエンドトキシン増加とそれ

図7. 対照群における肝臓正常牛群と肝臓廃棄牛群の血清GGT活性値の推移

肝臓正常牛群 (●: $n=15$), 肝臓廃棄牛群 (○: $n=9$)
 **: 10カ月齢との平均値の差に有意差あり ($p<0.01$)

図8. 投与群における肝臓正常牛群と肝臓廃棄牛群の血清GGT活性値の推移

肝臓正常牛群 (●: $n=18$), 肝臓廃棄牛群 (○: $n=6$)
 †: 同月齢の牛群間における平均値の差に有意差あり ($p<0.05$)
 **: 10カ月齢との平均値の差に有意差あり ($p<0.01$)

による直接およびアレルギー反応性の障害であり、血清VA, VEおよびβカロチンなどの低下も発生要因と考えられている [5, 6]。また、試験的にルーメン内遊離エンドトキシン (R-Et) を静脈内注射した牛から得られた生検肝の病理所見が、大腸菌由来リボ多糖と同様に肝障害を引き起こすことから、黒毛和主肥育牛で発生する肝臓廃棄の主な所見である鋸屑肝などの肝臓病変とR-Etの関連性が強く示唆されている [7]。本試験の対照群において血清GGT活性値が19カ月齢および25カ月齢以降で高値を示したことから肥育期間中の肝臓への負担増加には2つのピークがあると考えられた。19カ月齢は急激にVAが減少する時期であり、それにともなう急激な肝臓内VAの欠乏がこの時期の肝臓への負担増加の要因になっているものと示唆された。また、25カ月齢以降は急激にTGが増加する時期であり、肥育末期での相対的な粗飼料給与量の減少や栄養濃度の増加等による慢性的なルーメンアシドーシスがこの時期の肝臓への負担増加の要因になっているものと示唆された。肝臓廃棄発生の有

無による比較では、対照群の28カ月齢の血清VA濃度が有意に低値であったこと、投与群の肝臓廃棄群が肝臓正常群に比較して血清GGT活性値が28カ月齢以降有意に高かったことから、血清VA濃度の低値と血清TG濃度に示される肝臓の負担増大およびR-Et産生の増加が主な原因と考えられた。

UDCAは、Chenodeoxycholic acid等の疎水性胆汁酸による肝細胞への細胞障害性を軽減する肝細胞保護作用を示すこと [8, 9] が知られている。また、肝臓への障害作用に対して、腫瘍壊死因子- α (TNF- α) やインターロイキン-6 (IL-6) 等のサイトカインの上昇を抑制するとともに、肝臓での好中球の浸潤を抑制して肝臓障害抑制作用を示すこと [10]、肝臓においてCD4陽性T細胞が関与する標的細胞のアポトーシス誘導を抑制すること [11] などが知られており、UDCAは好中球やT細胞が組織障害の主因をなす肝疾患の予防に有用であると考えられている。本試験において、投与群の血清GGT活性値が安定して推移したこと、肝臓廃棄率が低く鋸屑肝の発生が著しく少なかったことは、UDCAが肝細胞保護作用を示すと共に、エンドトキシンにより誘導されるTNF- α やIL-6などのサイトカインの産生 [12] および好中球やT細胞の細胞障害作用を抑制したことによると考えられた。

結果より、投与群では19カ月齢までの血清VA濃度の低下が対照群に比べて緩やかであった。UDCAは胆汁の分泌を増加させて [13]、脂溶性ビタミンの吸収を促進するため、投与群ではUDCAの持続的な投与によりビタミンAの吸収が促進されたものと考えられた。

投与群では対照群に比べ、試験期間中のT-ChoおよびTGが高値で推移しNEFAが低値で推移した。これは、UDCAの投与により血清VA濃度の低下が緩やかで、さらに肥育後期にはVAが欠乏しないように適切に補給されたこと、および肝機能が良好に維持されたため、投与牛の食欲が安定的に持続したためと考えられ、この結果、雌における枝肉重量の増量傾向につながったものと考えられた。

これらのことから、黒毛和種肥育牛に対するウルソ®-5%の長期間低用量給与は、肥育期間中の肝機能低下および鋸屑肝等の肝臓廃棄につながる肝炎の発生を抑制するとともに、肥育期間中の食欲を安定的に持続させることから、黒毛和種肥育農家の経営改善の一助として活用可能と考えられた。

5. 謝 辞

本試験に対して御指導、御協力をいただいた関係各位に深謝するとともに、試験薬剤を御提供いただいたDSファーマアニマルヘルス株式会社に対して深謝する。

6. 引用文献

1. 松田敬一, 他: 黒毛和種肥育牛の飼料の中性デタージェント繊維含量および血清ビタミンA値と枝肉成績の関連, 日獣会誌, 57, 227-230 (2004)
2. 中村一生, 他: 黒毛和種肥育牛におけるビタミンA濃度の推移と肉質, 畜産の研究, 53, 69-73 (1999)
3. Oka A, et al: Effects of roughage levels on growth, beef quality, ruminal contents and serum constituents in Japanese Black steers during the growing period. Anim Sci J, 70, 451-459 (1999)
4. 渡辺大作, 他: 黒毛和種牛における肥育成績と血清ビタミンA, E, および総コレステロールの関連性, 栄養生理研報, 43, 119-128 (1999)
5. 渡辺大作: 黒毛和種肥育牛に発生する急性肝炎の臨床病理学に関する研究, 東北家畜臨床研誌, 16, 71-82 (1993)
6. 渡辺大作, 他: 肥育牛に見られる急性肝炎の診断と原因に関する検討, 東北家畜臨床研報, 8, 56-63 (1985)
7. 谷口稔明: エンドトキシン注入牛から経時的に採取した肝生検にみられた病理学的変化, 獣畜新報, 45, 281-282 (1992)
8. Iwaki T, et al: Protective effects of ursodeoxycholic acid on chenodeoxycholic acid-induced liver injury in hamsters, World J Gastroenterol, 13, 5003-5008 (2007)
9. 木村恒夫: 胆汁酸の肝細胞障害性に関する研究, 日消誌, 77, 13-22 (1980)
10. Ishizaki K, et al: Ursodeoxycholic acid protects concanavalin A-induced mouse liver injury through inhibition of intrahepatic tumor necrosis factor- α and macrophage inflammatory protein-2 production, Eur J Pharmacol, 578, 57-64 (2008)
11. 吉川正英, 他: 胆汁酸のリンパ球機能への影響, 肝胆臓, 34, 25-35 (1997)
12. 北條博史: エンドトキシンの生理活性とサイトカイン, 衛生科学, 37, 444-452 (1991)
13. 早川富博, 他: N-pyridoxyl-5-methyltryptophan胆道シンチグラフィーに及ぼすウルソデオキシコール酸の影響, 日消誌, 11, 2389-2395 (1988)

Effects of low-dose, long-term ursodeoxycholic acid on blood chemistry in Japanese Black fattening cattle

K. Matsuda[†]

Miyagi Prefecture Federation of Agricultural Mutual Aid Associations, Central Veterinary Clinical Center, 26-1 Arashiyama, Kono, Furukawa, Osaki, Miyagi 989-6251, Japan

ABSTRACT Ursodeoxycholic acid (250mg/head/day) was administered to 10-month-old Japanese black cattle from the first day of fattening until two days before shipment, and blood chemistry and carcass quality were examined. The vitamin A level was significantly lower at 13 months old and higher at 19 months old in treated cattle than in untreated control animals. Treated cattle also showed significantly lower gamma-glutamyl transferase (GGT) at 19 and 28 months old, higher total cholesterol at 16 months old, higher triglyceride at 25 months old, lower nonesterified fatty acid at 25 months old compared to those in controls. As for the carcass quality, no significant difference was found between the two groups, but the carcass weight of treated females showed a tendency to be heavier ($p=0.09$). The liver disposal rate and incidence of sawdust liver were lower in treated cattle than in the control group. During the fattening period, the values of GGT were high around 19 months old and after 25 months old in the two groups. The cattle, of which liver was disposed of, showed higher values of GGT after 25 months old than in the normal liver cattle. These results suggest that administration of low dosage of ursodeoxycholic acid for a long term is effective for preventing deterioration in liver function and liver disposal.

—**Key Words** : Japanese Black fattening cattle, liver disposal rate, liver function, sawdust liver, ursodeoxycholic acid

[†] Correspondence to : Keiichi Matsuda (Miyagi Prefecture Federation of Agricultural Mutual Aid Associations)
26-1 Arashiyama, Kono, Furukawa, Osaki, Miyagi 989-6251, Japan
TEL 0229-28-2581 FAX 0229-28-3070 E-mail : matsuda@nosaimiyagi.or.jp

.....Jpn. J. Large Anim. Clin. 1(4): 184-189, 2010