乳牛における分娩前の血糖および遊離脂肪酸値と 分娩後の負のエネルギーバランスの関係

佐藤 繁 河野充彦¹⁾ 村山勇雄¹⁾ 高橋孝幸¹⁾ 鈴木利行¹⁾

NOSAI宮城事業部、¹⁾県南家畜診療センター

Association of Prepartum Blood Glucose and Non-Esterified Fatty Acid and Postpartum Negative Energy Balance in Dairy Cows

S. Sato, M. Kohno¹⁾, I. Murayama¹⁾, T. Takahashi¹⁾, T. Suzuki¹⁾

The Operation Division and ¹⁾Ken-nan Livestock Animal Hospital,
Miyagi Prefectural Federated Agricultural Mutual Aid Association

要 約 分娩前の負のエネルギーバランス (NEB) は胎児の成長に伴う栄養要求の増大や乾物摂取量の低下と関連があるが、その実態や分娩後のNEBとの関係は知られていない。健康乳牛における分娩前のNEBと分娩後のNEBとの関係を明らかにする目的で、分娩前2-0週の血糖 (GLU) 値と遊離脂肪酸 (NEFA) 値を基準としてⅠ～Ⅳの4群に区分し、分娩後の血中成分の推移を検討した。その結果、GLUは分娩後2-4週にⅠ群 (低GLU・高NEFA) とⅡ群 (低GLU・低NEFA) で、Ⅲ群 (高GLU・高NEFA) やⅣ群 (高GLU・低NEFA) に比べて低値、NEFAは分娩後0-2週と2-4週にⅡ群とⅠ群で、Ⅳ群に比べて高値を示した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) は分娩後0-2週と2-4週にⅡ群で、Ⅲ群やⅣ群に比べて高値、γグルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) は分娩後2-4週にⅠ群で、Ⅱ群に比べて高値を示した。また、分娩後にはGLUとASTとの間に負の相関、NEFAとASTおよびGGTとの間に正の相関が認められた。これらのことから、分娩後2-4週のNEBは分娩前2-0週のNEBと密接な関連があり、また、分娩後のNEBは肝機能と関連のあることが示唆された。

——キーワード：乳牛、血糖、負のエネルギーバランス (NEB)、遊離脂肪酸、分娩前後

.....家畜臨床誌 28(1):1-6, 2005

ABSTRACT Prepartum negative energy balance (NEB) in dairy cows is caused by the increased demand of energy due to the rapid growth of fetus and decreased feed intake. However, the etiology of prepartum NEB and its association with postpartum NEB are not well understood. This study was conducted to determine the association between pre- and postpartum NEB in dairy cows. Cows were allocated into four groups based on the blood glucose (GLU) and non-esterified fatty acid (NEFA) profiles at 2-0 wk prior to calving: Group I (n=23; low GLU, high NEFA); Group II (n=30; low GLU, low NEFA); Group III (n=15; high GLU, high NEFA) and

Received 26 January 2005 / Accepted 23 February 2005

*Correspondence to S.Sato, Miyagi Prefectural Federated Agricultural Mutual Aid Association, 1-8-10 Kamishugi, Aoba-ku, Sendai 980-0011, Japan (〒980-0011 宮城県仙台市青葉区上杉1-8-10)

Group IV (n=24; high GLU, low NEFA). GLU showed lower levels in Groups I and II compared to Groups III and IV at 2 to 4 wk after parturition, whereas NEFA was higher in Groups I and II compared to Group IV at 0-2 and 2-4 wk after parturition. Aspartate aminotransferase (AST) in Group II was higher than that in Groups III and IV at 2-4 wk postpartum, and g-glutamyl transferase (GGT) was higher in Group I compared to Group II at 2-4 wk postpartum. In total, we found a negative correlation between GLU and AST and a positive correlation among NEFA, AST and GGT after parturition. These results suggest that NEB at 2-4 wk postpartum is closely associated with NEB at 2-0 wk prepartum, and high postpartum NEB is associated with decreased liver function.

—Key Words : dairy cows, glucose, negative energy balance (NEB), non-esterified fatty acid (NEFA), periparturient periods.

.....Jpn. J. Vet. Clinics 28(1):1-6, 2005

緒 言

乳牛の妊娠末期には胎児や子宮の栄養要求が増大するのに対して乾物摂取量が低下し、分娩後には泌乳のために栄養要求が増大するのに対して乾物摂取量の増加が遅延する [1, 6]。エネルギーの要求量と摂取量の不均衡に起因した負のエネルギーバランス (NEB) は、脂肪肝やケトosisなどの周産期疾患の発生 [10, 11]、その後の泌乳量や発情回帰とも関連がある [9]。妊娠末期にエネルギーが不足すると体脂肪が動員されて遊離脂肪酸 (NEFA) が高値を示す [14, 17] と報告されている。すでに著者ら [16] は、分娩後にケトosisを発症した乳牛では健康牛に比べて分娩前2-0週にNEFAが高値を示すこと、また、臨床的異常がみられない健康牛でも分娩後に血糖 (GLU) が低値でNEFAが高値を示すものが多いことを認めた。分娩前のNEBは胎児の成長に伴う栄養要求の増大、エネルギー不足や乾物摂取量低下に起因したものと考えられるが、その実態および分娩後のNEBとの関係は知られていない。

今回、分娩前におけるNEBの実態および分娩前のNEBと分娩後のNEBとの関係を明らかにする目的で、健康乳牛における分娩前の血中成分および分娩前のGLU値とNEFA値別に分娩後における血中成分の推移を検討した。

材料および方法

供試牛群および供試牛：供試牛群は宮城県南地域の36戸で、飼養形態は全てタイストール繋留、飼料は分離給与あるいは混合飼料給与が行われていた。牛群検定農家 (8戸) における305日補正乳量は8,300~11,500kgであった。供試牛は分娩前14-3日の経産乳牛で、分娩前後に臨床的異常が認められなかった92頭 (各戸2-4頭) で

図1. 健康乳牛の分娩前における血糖および遊離脂肪酸値の分布

ある。供試牛は分娩前14~3日のGLUとNEFAの平均値 (61mg/dlと236 μ Eq/L) を基準としてI~IVの4群に区分した (図1)。I群 (23頭) はGLUが平均値より低値でNEFAが平均値より高値 (低GLU・高NEFA)、II群 (30頭) はGLUが低値でNEFAも低値 (低GLU・低NEFA)、III群 (15頭) はGLUが高値でNEFAも高値 (高GLU・高NEFA)、IV群 (24頭) はGLUが高値でNEFAが低値 (高GLU・低NEFA) を示したものである。

採血および血液生化学検査：採血は血清分離用ブレイン採血管と血糖測定用フツ化ナトリウム加採血管を用い、原則として分娩前6~4週、分娩前2~1週、分娩後2週以内および分娩後3~4週に実施した。採取した血液は2時間以内に血清や血漿を分離し、-20℃で凍結保存後に血中成分の測定に供した。血液生化学検査は自動分析装置 (デイメンションRxL, デイドベリング, 東京) を用いて、GLU、NEFA、総コレステロール (TCHO)、尿素窒素 (BUN)、総タンパク (TP)、アルブミン (ALB)、カルシウム (Ca)、無機リン (iP)、マグネシ

表1. 健康乳牛の分娩前2-0週における血糖および遊離脂肪酸値別¹⁾の血中成分値の推移

項 目	(単位)	分娩前2-0週				分娩後0-2週				分娩後2-4週			
		I 群 (n=23)	II 群 (n=30)	III 群 (n=15)	IV 群 (n=24)	I 群 (n=11)	II 群 (n=16)	III 群 (n=7)	IV 群 (n=15)	I 群 (n=10)	II 群 (n=12)	III 群 (n=7)	IV 群 (n=10)
血 糖	(mg/dl)	M	57	57	65 ^{b,d)}	48	47	52	50	46	48	56 ^{a,d)}	54 ^{c)}
		SD	3	3	5	8	9	3	6	10	5	4	7
遊離脂肪酸 (μ Eq/L)		M	360	151	403 ^{d)}	667	662	672	443 ^{c)}	565	481	470	362 ^{a)}
		SD	143	37	167	497	280	417	215	258	210	296	164
総コレステロール (mg/dl)		M	88	106	104	95	101	118	110	132	141	147	154
		SD	23	30	30	31	32	52	22	41	37	31	28
尿素窒素 (mg/dl)		M	10.0	12.7 ^{a)}	10.6	9.9	10.5	10.0	9.8	10.4	9.4	10.1	10.3
		SD	3.1	4.7	2.8	5.5	3.4	4.1	3.2	2.5	4.1	2.4	3.2
総タンパク (g/dl)		M	7.3	7.4	7.3	7.5	7.4	7.6	7.2	7.8	7.6	8.0	7.7
		SD	0.9	0.7	0.6	0.7	0.9	0.8	0.7	0.7	0.8	1.0	0.7
アルブミン (g/dl)		M	3.8	3.8	3.8	3.7	3.8	3.8	3.7	3.7	3.6	4.0	3.9
		SD	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.6	0.4	0.5	0.3
カルシウム (mg/dl)		M	9.9	10.0	9.9	9.6	10.2	10.1	9.9	9.7	10.0	10.1	10.1
		SD	0.9	0.8	1.1	0.9	0.9	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6
無機リン (mg/dl)		M	4.8	5.5 ^{b)}	4.8 ^{c)}	4.6	5.0	4.9	5.5	4.7	4.9	4.9	5.8 ^{b)}
		SD	0.8	0.9	1.2	1.3	1.2	0.7	1.5	0.8	1.6	1.5	0.9
マグネシウム (mg/dl)		M	2.4	2.5	2.4	2.4	2.2	2.5	2.4 ^{c)}	2.6	2.7	2.7	2.4
		SD	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.4	0.3	0.7	0.2
AST ²⁾	(IU/L)	M	75	70	69	129	138	94	98 ^{c)}	113	107	95 ^{c)}	83 ^{c)}
		SD	32	14	17	71	66	20	26	31	25	33	18
GGT ³⁾	(IU/L)	M	15	13	14	19	18	15	15	22	14 ^{b)}	16	17
		SD	4	3	4	8	13	2	4	7	4	3	6

¹⁾GLU値 (61mg/dl)・NEFA値 (236 μ Eq/L) による区分：I 群 (低GLU・高NEFA)、II 群 (低GLU・低NEFA)、III 群 (高GLU・高NEFA)、IV 群 (高GLU・低NEFA)

²⁾アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、³⁾ γ グルタミルトランスペプチダーゼ

^{a)}P<0.05、^{b)}P<0.01および^{c)}P<0.05、^{d)}P<0.01(項目・時期ごとのI 群およびII 群との有意差)

ウム (Mg)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) および γ グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) を測定した。

統計処理：得られたデータは、実際の分娩日を基準として分娩前6-4週 (n=61)、分娩前14-3日 (分娩前2-0週：n=92)、分娩後2週以内 (分娩後0-2週：n=49) および分娩後2-4週 (n=39) に区分した。分娩前2-0週、分娩後0-2週および2-4週における全体と各群の血中成分の推移、各時期における全体の血中成分間の相関を検討するとともに、各群から抽出した39頭ではGLU、NEFA、ASTおよびGGTの推移を検討した。データは平均±標準偏差で表現し、平均値の有意性はStudentのt検定、相関係数と有意性についてNEFAとASTはPearson検定、他の項目はSpearman検定により行った。

結 果

(1) 分娩前2-0週における血中成分

全体ではGLUが平均61mg/dl、NEFAは平均236 μ Eq/Lを示し、TCHOとBUN (相関係数；0.295, P<0.01)、

ASTとGGT (0.268, P<0.01) およびTCHO (0.220, P<0.05) との間に正の相関が認められた。群別ではGLUがI 群とII 群でIII 群やIV 群に比べて低値、NEFAはI 群とIII 群でII 群やIV 群に比べて高値を、また、TCHO、BUNおよびiPはI 群でII 群に比べて低値を示した (表1)。

(2) 分娩後における血中成分

全体では分娩後0-2週と2-4週に分娩前2-0週に比べてGLUが低値、NEFA、ASTおよびGGTは高値を示した。また、分娩後0-2週にはNEFAとAST (0.621, P<0.01) およびGGT (0.354, P<0.05) との間に正の相関、分娩後2-4週にはGLUとNEFA (-0.395, P<0.05) およびAST (-0.501, P<0.01) との間に負の相関、NEFAとAST (0.455, P<0.01) との間に正の相関が認められた。

群別では、GLUは分娩後0-2週に各群間で差異がみられなかったが、分娩後2-4週には分娩前2-0週と同様、I 群とII 群でIII 群やIV 群に比べて低値、NEFAは分娩後0-2週と2-4週にII 群とI 群でIV 群に比べて高値を示した (表1、図2)。また、ASTは分娩後0-

図2. 健康乳牛の分娩前2-0週における血糖および遊離脂肪酸値別¹⁾の血糖値と遊離脂肪酸値の推移

¹⁾ GLU値(61mg/dl)・NEFA値(236 μ Eq/L)による区分：
I群(低GLU・高NEFA)、II群(低GLU・低NEFA)、
III群(高GLU・高NEFA)、IV群(高GLU・低NEFA)、
*P<0.05, **P<0.01

図3. 健康乳牛の分娩前2-0週における血糖および遊離脂肪酸値別¹⁾のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)値と γ グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)値の推移

¹⁾ GLU値(61mg/dl)・NEFA値(236 μ Eq/L)による区分：
I群(低GLU・高NEFA)、II群(低GLU・低NEFA)、
III群(高GLU・高NEFA)、IV群(高GLU・低NEFA)、
*P<0.05, **P<0.01

2週と2-4週にII群でIII群やIV群に比べて、II群とI群でIV群に比べて高値、GGTは分娩後2-4週にI群でII群に比べて高値を示した(表1、図3)。

考 察

乳牛の分娩時にはグルカゴンやグルココルチコイドの上昇のためにGLUが高値を示し、また、ホルモン変化や分娩ストレスのためにNEFAが上昇する[9]。今回、分娩による影響を排除するために分娩前2日以内の乳牛を除外し、分娩前14-3日(2-0週)のGLU値とNEFA値によって供試牛を4群に区分した。I群は低エネルギーで体脂肪が動員されている状態、II群は低エネ

ルギーであるが体脂肪が動員されていない状態、III群はエネルギーが充足されているが体脂肪が動員されている状態、IV群はエネルギーが充足された状態と考えた。しかし、GLUとNEFAの平均値(61mg/dlと236 μ Eq/L)は、いずれも正常値[12]の範囲であり、エネルギー状態を判定する基準としては必ずしも適切でないと考えられる。また、II群とIII群の病態についてはボディコンディション・スコア(BCS)の推移や詳細な糖代謝検査所見を検討していないので、体脂肪の不足や過剰あるいは糖代謝の異常に起因したものか不明である。今回、分娩後のNEBとの関係を検討するために4群に区分したが、分娩前のGLUとNEFAの平均値を基準とした群分けの妥当性については検討の余地がある。

妊娠末期における乾物摂取量の低下は子宮拡大による第一胃運動の障害や分娩前後のホルモン変化、特に血中エストロジェンの増加とプロゲステロンの減少が関与している[8]。エネルギーの摂取量が要求量より少ない場合、乾乳期でも体脂肪が動員されてNEFAが上昇する[2, 6, 9]。妊娠末期においてGLUは65mg/dl、NEFAは170-190 μ Eq/Lが正常値[12]、また、NEFAは400 μ Eq/L以下が適正值[17]とされている。今回、分娩前2-0週においてGLUが60mg/dl以下は92頭中46頭(50%)、NEFAが400 μ Eq/L以上は11頭(12%)、また、GLUが60mg/dl以下でNEFAが400 μ Eq/L以上を示すものはI群の23頭中6頭で認められた。このことから、分娩前後に臨床的異常がみられない健康牛の一部は、分娩前2-0週にNEB状態にあることが確認された。分娩前2-0週にはTCHOとBUN、ASTとTCHOとの間に正の相関が認められ、また、I群ではII群に比べてTCHOやBUNが低値を示したことから、分娩前におけるNEFAの高値は、肝機能の低下やタンパク摂取の不足とも関連があると考えられた。しかし、分娩前におけるNEBの要因については、乳牛の飼養管理状況や乾物摂取量、出生子牛の体重との関連を含めて、さらに検討する必要がある。

分娩後におけるNEBは移行期の乾物摂取量低下[13]や分娩後の泌乳開始および急激な泌乳量増加と関連がある。泌乳開始や泌乳量増加によってエネルギー要求量が急激に増加し、NEFAが上昇するとともに重篤なエネルギー不足のためにGLUが低下する[9]。今回、分娩後には全体および各群とも分娩後1ヵ月以内の正常値(GLU; 58-59mg/dl、NEFA; 235-400 μ Eq/L)[12]に比べてGLUが低値、NEFAが高値傾向を示したことから、明らかなNEB状態にあると考えられた。分娩後

のNEBは乾物摂取量、泌乳量や泌乳の増加速度と関連があると推察されるが、今回これらの関係は検討していない。一方、GLUとNEFAは分娩前2-0週と分娩後2-4週との間で有意な相関がみられなかったが、分娩後2-4週にGLUは分娩前2-0週に低値であった群で低値、NEFAは分娩前2-0週に高値であった群で高値を示す傾向が認められた。このことから、分娩後2-4週のNEBは分娩前2-0週のNEBと密接な関連のあることが示唆された。分娩前のNEBは、分娩時に乾物摂取量低下や泌乳開始によって急激に悪化するが、分娩後もNEB傾向が持続して分娩後2-4週に分娩前と同様の傾向を示したものと推察した。なお、分娩後0-2週には分娩前2-0週のNEBと一定の関係がみられなかったが、これは分娩後0-2週に各群とも分娩前の値にかかわらずGLUが著しく低下し、NEFAが著しく上昇したことによると考えられた。

NEB牛において肝臓はグルコースとケトン体の産生、エネルギー産生のための血中からのNEFA取り込みなど重要な機能を果たしている [10]。今回、分娩後にGLUとASTとの間に負の相関、NEFAとASTおよびGGTとの間に正の相関が、また、分娩後には分娩前2-0週にGLUが低値であった群でASTが高値、分娩前2-0週にGLUが低値でNEFAが高値であった群でGGTが高値を示す傾向が認められた。これらのことから、分娩後のNEBは肝機能と密接な関連があり、分娩後の肝機能は分娩前のNEBとも関連のあることが示唆された。分娩前後における肝機能の低下は脂肪肝と関連 [3, 6, 10, 11] があり、脂肪肝牛では肝臓にトリグリセライドが蓄積してASTやGGTの上昇のほか、種々の肝機能異常を呈する [3, 11]。今回の供試牛に極端な過肥牛は含まれていないが、BCSに異常がみられない乳牛でも分娩後に脂肪肝に陥る可能性がある。また、移行期の急激な濃厚飼料の増給や高タンパク飼料の過給は、ルーメンコンディションの低下と内因性エンドトキシンの増加を招き、肝機能低下の要因になると考えられる。分娩後のNEBと関連した肝機能低下の要因については、ASTやGGT以外の血清酵素および他の肝機能検査を含めて、さらに検討する必要がある。

最近、乳牛の泌乳量が飛躍的に増加し、これに伴ってNEBおよびNEB関連疾病が多発していることから、乳牛の飼養管理では、分娩後のNEB対策 [4, 5, 7, 15] が重要な課題となっている。今回、分娩後のNEBは分娩前のNEBおよび肝機能と密接な関連のあることが示唆されたことから、今後、乾乳期あるいは移行期のエネ

ルギー不足や乾物摂取量低下を最小限にする対策とともに、分娩前後の肝機能低下を軽減する対策を考慮する必要があると考えられた。

文 献

1. Bell, A.W., Slepatis, R. and Ehrhardt, R.A. (1995). Growth and accretion of energy and protein in the gravid uterus during late pregnancy in Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 78: 1954-1961.
2. Bertics, S.J., Grummer, R.R., Cadorniga-Valino, C. and Stoddard, E.E. (1992). Effect of prepartum dry matter intake on liver triglyceride concentration and early lactation. *J. Dairy Sci.* 75: 1914-1922.
3. Bobe, G., Young, J.W. and Beitz, D.C. (2004). Pathology, etiology, prevention and treatment of fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 87: 3105-3124.
4. Duffield, T., Bagg, R., DesCoteaux, L., Bouchard, E., Brodeur, M., DuTremblay, D., Keefe, G., LeBlanc, S. and Dick, P. (2002). Prepartum monensin for the reduction of energy associated disease in postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85: 397-405.
5. Formigoni, A., Cornil, M.-C., Prandi, A., Mordenti, A., Rossi, A., Portetelle, D. and Renaville, R.B. (1996). Effect of propylene glycol supplementation around parturition on milk yield, reproduction performance and some hormonal and metabolic characteristics in dairy cows. *J. Dairy Res.* 63: 11-24.
6. Gerloff, B.J. (2000). Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows. *Vet. Clin. North. Am.* 16: 283-292.
7. Green, B.L., McBride, B.W., Sandals, D., Leslie, K.E., Bagg, R. and Dick, P. (1999). The impact of a monensin controlled-release capsule on subclinical ketosis in the transition dairy cows. *J. Dairy Sci.* 82: 333-342.
8. Grummer, R.R., Bertics, S.J., Lacount, D.W., Snow, J.A., Dentine, M.R. and Stauffacher, R.H. (1990). Estrogen induction of fatty liver in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 73: 1537-1543.
9. Grummer, R.R. (1995). Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *J. Anim. Sci.* 73: 2820-2833.
10. Herdt, T.H. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of

- ketosis and fatty liver. *Vet. Clin. North. Am.* 16: 215-230.
11. Katoh, N. (2002). Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver-related peripartum diseases in dairy cows. *J. Vet. Med. Sci.* 64: 293-307.
 12. Kida, K. (2002). Use of every ten-day criteria for metabolic profile test after calving and dry off in dairy herds. *J. Vet. Med. Sci.* 64: 1003-1010.
 13. 西田武弘, 栗原光規, 寺田文典, Purnomoadi, A. 柴田正貴 (1999). 飼料の粗濃比が妊娠末期の乾乳牛の乾物摂取量に及ぼす影響. *Anim. Sci. J.* 70: J114-J118.
 14. 西田武弘, 栗原光規, 寺田文典, Purnomoadi, A. 柴田正貴 (1999). 乳牛の妊娠末期におけるエネルギー水準が血漿代謝産物およびホルモン濃度に及ぼす影響. *Anim. Sci. J.* 70: J123-J131.
 15. Pickett, M.M., Piepenbrink, M.S. and Overton, T.R. (2003). Effects of propylene glycol or fat drench on plasma metabolites, liver composition, and production of dairy cows during the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 86: 2113-2121.
 16. 佐藤 繁, 小野秀弥, 植松正巳, 畠山直一郎, 角田元成 (2003). 周産期疾患の発症乳牛における乾乳期の血中成分. *家畜臨床誌* 26:1-26.
 17. Vandehaar, M.J., Yousif, G., Sharma, B.K., Herdt, T.H., Emery, R. S., Allen, M. S. and Liesman, J. S. (1999). Effect of energy and protein density of prepartum diets on fat and protein metabolism of dairy cattle in the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 82: 1282-1295.