

Dairy Science Update

分娩前後の乳牛の免疫力低下と病気抵抗力 (Immunosuppression and Disease Resistance in Cows around the Time of Calving)

Jesse P. Goff

(USDA, Agricultural Research Service National Animal Disease Center)

要約 (Abstract)

分娩の時に牛の白血球は感染と戦う能力が低下し、そのことが乳房炎と子宮感染に対する感受性を増加させ、ヨーネ病やサルモネラ症のような疾病が臨床的に発症することを許してしまう。部分的には免疫の抑制は分娩時のホルモンの変化のためであると考えられている。しかし、優れた栄養プログラムはこの時期の免疫システムを強化することができる。ホルモンと栄養的な調整が免疫システムに及ぼす役割りと、分娩前後の乳牛の一般的な疾病に免疫抑制が果たす役割を論じようと思う。

乳房炎 (Mastitis)

新しい乳腺内感染の大きな部分は、乾乳後最初の1週間で牛乳の流れが乳頭口からのバクテリアの侵入を洗い流さなくなり、乳腺が完全に退縮する前に発生する。しかし、これらの感染は臨床的な乳房炎にならないことが多い。これらの感染の多くが乾乳期間中に免疫細胞によって除去される一方で、ある部分は泌乳が開始されるまで単に抑制された形で保留される。臨床的乳房炎は泌乳の最初の1ヶ月に発生する可能性が最も高い。そして特に大腸菌群の乳房炎がそうだが、この発症は多くの場合に乾乳期間または泌乳初期に成立した感染の結果である。このことは2つの重要な疑問を提出する。なぜ乾乳の初期に成立した潜在性乳腺感染が泌乳初期に臨床的乳房炎になるのか、そしてなぜ産褥牛の乳腺は感染に対する感受性があまりにも高いのか。少なくともその答えのある部分は、牛の免疫システムの活動は分娩前後の1週間に抑制されるということである。泌乳の最初の1週間の牛から採った好中球は、バクテリアを摂取して殺す能力が低下していることを示す。リンパ球がミトゲン (mitogen) に反応して抗体を産生する能力も分娩の前後に低下する。免疫グロブリン、補体、コングルチニンのような免疫システムのその他の組成の血中濃度も分娩前後の乳牛では低下する。乾乳期間中に留保されていた乳腺内感染も分娩時には弱体化した免疫システムに打ち勝って臨床的乳房炎になりうる。既存の感染の再発ばかりでなく、分娩前後には新しい感染に対するリスクが高まる。

乳腺の分泌が初乳へと変化するにつれてラクトフェリン (lactoferrin) のレベルが低下し、バクテリア成長に使うことのできるイオンの量が増加する。乳頭口のケラチンのプラグによる密閉は分娩の約7～10日前にこわれる。そしてバクテリアの乳腺へのアクセスが容易になる。分娩時には、ほとんどの乳牛は低カルシウム血症になる(あるものは乳熱になるポイントまでいく)。そして、それが搾乳の後に乳頭口括約筋の閉鎖に重要な平滑筋収縮を阻害すると考えている。なぜ分娩に際して免疫システムが抑制されるかは今のところ解明されていない。しかし、この論文の他のセクションで可能性のある種々の内分泌的、栄養的要因が論じられるであろう。

後産停滞 (Retained Placenta)

胎膜の絨毛は分娩後数時間以内に母体の小丘から分離しなければならない。胎盤が上手く排出されるかどうかを決めるのに重要と考えられる数多くの要因がある。Grossらは、分娩後1時間以内のPGF₂の注射はデキサメサゾンで誘導された分娩では劇的に後産停滞の発生を減少させると報告し、後産停滞を発症する牛はPGF₂の産生が不足していることを示唆している。しかし他の研究者は、プロスタグランジンの処置は後産停滞の予防にも治療にも効果があるとは認められないとしている。ひとつのホルモンの過剰や不足が後産停滞症候群の要因であるかどうかを実証しようとして無数の研究が行われた。しかし明確な結論は得られていない。乳熱と後産停滞とを結びつける強力な疫学的証拠が存在する。おそらく低カルシウム血症が胎盤の排出に必要な子宮の収縮をなくしてしまうのであろう。胎盤が小丘から離れているケースでは子宮の収縮が胎盤排出のひとつの要因であるかもしれないが、その一方ほとんどの場合では胎盤を正常に排出した牛よりも胎盤停滞の牛の方が、子宮の収縮は強くより長く続く。

オランダの研究者は、免疫システムが後産停滞に役割をもっていることを示唆する研究を行った。一連の興味深い試験においてGunninkは、胎盤を正常に排出した牛の白血球(主にリンパ球)はBoydenチェンバーの中の宮阜材料きゅうぶの懸濁液に強い走化性(chemotactic)の反応を示すことを立証した。それとは印象的な対照であるが、胎盤の正常な排出に失敗した牛の周辺組織の血中白血球は、宮阜の懸濁液に対する化学的誘引を全くかほとんど示さなかった。この宮阜材料を攻撃する能力欠如は後産停滞を発生する牛の分娩前数日には明瞭であった。Gunninkは、胎盤組織は分娩の時に死んだ異物となり、胎盤を完全に分離するためには体がそれを異物と認識して“拒絶”する必要があると提案している。おそらく分娩時の免疫抑制は、感染病に対する感受性に加えて胎盤の排出に密接な関係がある。この理論を部分的にサポートするものとして、後産停滞の牛の胎膜組織に対する好中球の化学的誘引の喪失は分娩後には観察されるが、分娩前には見られない。これらの研究者は、分娩後に子宮内膜炎を発生する牛は分娩前に好中球の超酸化物の産生が阻害されることを報告している。オランダの研究は、胎児が成牛と同じ組織適合複合抗原(MHC class I)を持っているような妊娠で後産停滞が最も発生しやすいことを示唆している。MHC class I抗原は“自己”抗原の認識のために重要であるので、これらの研究は胎盤を異物として認識しそこなうことが後産停滞の発生を増加させうることを示唆している。乳牛では一般的な同系統繁殖(inbreeding)は後産停滞の貢献要因になりうるだろうか。

分娩がグルココルチコイドで誘起されると、後産停滞を伴うことが多い。乳熱の牛は分娩時に乳熱のない牛より数倍の血清コルチゾル濃度を持っている。グルココルチコイドの免疫抑制の影響が、これら2つの状況での後産停滞の発生の増加の理由でありうるだろうか。

われわれ自身のラボでの研究は、後産停滞の原因についての免疫システムの影響を示唆している。ヨウ素化分析で評価した好中球機能は、後産停滞を発症する牛の分娩前後では低下している。

周産期の免疫抑制に及ぼす内分泌と栄養の影響 (Endocrine and Nutritional Influences on Periparturient Immunosuppression)

エストロジェンは、妊娠の最後に劇的に増加するが、いくつかの試験ではホルモンによる免疫反応を刺激することが認められている。しかしほとんどの研究者は、エストロジェンは細胞の仲介する免疫に強い抑制効果があることに同意している。グルココルチコイドは強い免疫抑制物質として長い間使われてきた。牛の血漿中コルチゾール濃度（主として母体アドレナリン由来）は分娩前の4～8 ng/mlから分娩時と分娩後1日には15～30 ng/mlに増加する。コルチゾールの分泌反応は乳熱を発症した牛ではより一層著しい。そこで、周産期に観察される血漿中エストロジェンの免疫抑制効果とコルチゾールの増加が、分娩時に観察される免疫抑制の原因物質としての疑いが強い。

慢性的なエネルギー、タンパク、ミネラルあるいはビタミンの不足は、免疫機能の抑制の結果として病気に対する感受性の増加を繰り返しもたらしてきた。分娩と泌乳の開始は牛に大きな代謝的ストレスを課す。そのことが免疫システムの維持に必要な栄養的要因の不足が比較的急性で1日～数週間続く原因となる。部分的には消化管の発達が遅れのために、高産乳牛は泌乳のエネルギーとタンパクの要求量を満たすために十分な飼料を摂取することは不可能である。そのために乳牛は泌乳初期にエネルギーとタンパクのバランスがマイナスになり、それが免疫機能を阻害する。泌乳初期の著しいエネルギー不足は血中のケト酸の蓄積の原因にもなり、それがさらにリンパ球の機能を阻害する。

泌乳の最初の4～8週間は、牛の代謝速度を維持し産乳をサポートするのに必要なエネルギーの量（Mcal）は、牛が飼料のなかで摂取するエネルギー量を越えてしまう。筋肉の分解に由来する体脂肪とアミノ酸は、その差を埋め合わせるためのエネルギーのある部分を供給できる。残念ながら、肝臓は体脂肪酸をエネルギーのために利用する能力が限られている。その限界に到達してしまうと脂肪酸はケトン体に転換され、肝臓組織内に脂肪が蓄積し、ケトージスと脂肪肝に結びつく。泌乳初期のエネルギーのマイナスバランスは産乳量を制約し、牛の免疫システムにマイナスの影響がある。免疫システムの機能が悪いと乳房炎、子宮内膜炎、そして他の感染症に対する感受性が増加する。

牛のエネルギーバランスを改善するには4つの方法がある。

1) 牛の産乳量を減らすこともありうる

これは一般的には良いオプションとは考えられない。ミルクパーラーへ行ったり来たりするのに長く歩かせるとエネルギーを必要とする。産褥牛はパーラーの近くに収容すべきである。ケトージスを治療する一般的な方法はグルココルチコイドを投与することだが、数日にわたりこれは産乳量を減らし、体組織からのエネルギーの需要を減らす。

2) 牛の乾物摂取量を増加させる

乾乳期の最後の1週間には、ほとんどの牛は乾物で体重の約1.7%を摂取する。ピーク乳量では多くの牛が乾物で体重の3.25%を摂取する。産褥牛の乾物摂取の増加が早ければ早いほどエネルギーのマイナスバランスの深刻さが緩和される。通常分娩前後の数日は乾物摂取が体重の1.2%くらいに低下する。乳熱や後産停滞の牛はこの量のエサさえも摂取しない。Wisconsin大学のRic Grummerらは、分娩時の飼料摂取のこの低下が脂肪肝とケトージスの発生に主要な役割りを果たすことを立証した。

泌乳初期に乾物摂取量を増加させるためにできることは次の通りである。

高品質で消化の早い嗜好性の良い飼料を使う。

新鮮な飼料を何回も牛の眼前に給与する。

3) 飼料プログラムのエネルギー含量を高める

クローズアップの飼料プログラムの非セレイ性炭水化物(デンプン)含量は33~40%にすべきである。40%に近いほど飼料摂取の結果が良くなるが、ルーメンアシドーシスを誘起する可能性が強くなり、牛の優れたマネジメントの必要性が大きくなる。

飼料プログラム中のエネルギー濃度、飼料単位当たりのMcalを漠然と増加させることはできない。ルーメンアシドーシスを引き起こす可能性があるからだ。

ルーメンアシドーシスはルーメンバクテリアが飼料プログラム中のデンプンを乳酸に転換する時に発生する。ルーメンの中に乳酸が蓄積すると、ルーメンのpHが低下しうる。ルーメンpHが数時間以上にわたって5.5以下に低下すると、ルーメンのプロトゾアとバクテリアが死滅しはじめ、おだやかなケースではセレイ消化が低下し、深刻なケースではルーメン壁の破壊とバクテリアトキシンの吸収が発生する。これが飼料摂取を低下させ、成長する蹄壁への血流を阻害してラミナイティスを招来する。

ルーメンアシドーシスを予防するキは飼料プログラム中の有効セレイ含量を維持することである。ほとんどの栄養学者はクローズアップ飼料プログラムのNDFは最低29%で、そのうち粗飼料由来のNDFを少なくとも75%にすべきだという大まかなルールを使っている。しかし、化学分析ではそのセレイの有効性についてはほとんど知ることができない。すなわちそのセレイが如何に咀嚼を刺激し唾液を分泌させるかは分からない。あまりにも多くの場合、粗飼料は有効セレイとして役に立つ適切な長さを維持するためには、細かすぎる細断をされ、TMRミキサーの中で長く攪拌しすぎる。

妊娠牛(初妊牛ではない - 初妊牛はもっと多く必要とする)のエネルギー要求を満たすのに必要な飼料プログラムのエネルギー濃度は、およそ0.58~0.60Mcal / ポンド(1.28~1.50Mcal / kg)である。泌乳ピークの牛は通常は0.80~0.82Mcal / ポンド(1.76~1.80Mcal / kg)を含む飼料プログラムを給与される。分娩時に0.58Mcal / ポンドの飼料から0.80Mcal / ポンドの飼料にスイッチすることはルーメンアシドーシスの発生を招くことがありうる。ルーメンアシドーシスを防ぐひとつのアプローチは、移行期飼料プログラム、すなわち妊娠牛と泌乳牛に要求されるエネルギー濃度の中間である0.70~0.73Mcal / ポンドを供給する飼料プログラムを給与することである。優れた移行期飼料プログラムは乳酸をより弱い酸に転換する能力のあるバクテリアの増殖を促進するので、ルーメンpHが5.5以下に低下する可能性が低い。優れた移行期飼料プログラ

ムはルーメン絨毛の成長も促進する。絨毛がルーメン壁に層をなし、粗いカーペットのようになる。この絨毛が長いほど肝臓による代謝のためにルーメン外に酸を吸収するための表面積が大きくなり、ルーメンアシドーシスが発生することに対する牛の抵抗力が大きくなる。

脂肪は牛に9カロリー/gのエネルギーを供給し、一方デンプンはわずか4カロリー/gを供給する。飼料プログラムに脂肪を添加することは、エネルギー濃度を押し上げるひとつの方法である。一般的な飼料原料中の脂肪と油脂は2～3%の脂肪を飼料プログラムに供給する。動物由来の脂肪と植物油は乳酸に転換されないため、ルーメンアシドーシスのリスクなしに添加でき、エネルギー濃度を高めることができる。しかし、飼料プログラム中の総脂肪含量が6～7%以上に高まるとセンイバクテリアは成長できない。脂肪酸とカルシウムを結合させると脂肪酸がルーメンをバイパスするので、この影響が減少する。

移行期飼料プログラムに脂肪を添加することは一般的には有益であるとは証明されていない。ほとんどの場合、移行期飼料プログラムのエネルギー濃度を上げるために脂肪を添加することは乾物摂取量を低下させることにもなるので、牛の総エネルギーは増加しない。ある場合には、移行期牛の飼料プログラムにプロピレングリコール280gか、プロピオン酸カルシウム114gを添加することは役に立つ。これらは肝臓でただちにグルコースに転換されるからである。残念ながら結果は一定したものではなく、1日あたり\$0.15～0.20かかるので飼料プログラムに添加するにはやや高つく。現時点では、泌乳初期の飼料プログラムにプロピレングリコールまたはプロピオン酸カルシウムを添加すると一定した利点が見られる。

プロピレングリコールまたはプロピオン酸カルシウムの最大の利点は、分娩時と泌乳の最初の日に経口投与する時に認められる。プロピオン酸カルシウムは産褥牛にカルシウムを供給する追加的な利点もある。これらの物質を投与する時は、誤嚥性肺炎を防ぐためにいくらかの熟練が必要とされる。

チューブを胃の中まで入れるか食道ポンプシステムの利用は、誤嚥のリスクを減少できるし、産褥牛に投与する物質の選択のフレキシビリティが大きくなる。すべての産褥牛にわれわれが好んで使う処方、プロピオン酸カルシウム1.0～1.5ポンド(450～680g)と硫酸マグネシウム(Epsom salts)150～250gを3～5ガロン(10～20l)の温湯の中に混ぜたものである。優れた汲み上げポンプ(bilge pump)があれば3～5ポンド(1.4～2.3kg)の粉碎コーンを添加することができ、これは利点がある。食滞を起こした牛には塩化カリ200gまたはリン酸ナトリウム200gを添加することも利益があるかもしれない。

4) 泌乳初期に使うための体組織を蓄積する

ボディコンディションスコア<3.0のやせた牛は、泌乳初期に動員する体脂肪蓄積がわずかなので産乳が良くない。そういう牛はボディコンディション>4.0の過肥な牛のように代謝病は多くないし、良く採食する。太った牛は分娩時前後により大きな飼料摂取の低下を経験する傾向があり、それにより脂肪肝やケトージスに対する感受性がより一層高くなる。ボディコンディション3.75の牛は3.25の特定の牛よりも乳を多く出す。われわれのボディコンディションの目標は、牛を分娩時に3.25～3.75にすることである。しかし重いほうの牛は代謝病を避けるためにより多くのマネジメントを必要とする。

筋肉タンパクは肝臓に送られ乳糖を産生するためにグルコースに転換されうる。体脂肪はグルコースに転換されない。分娩前飼料プログラムの適切なタンパクと乾乳期間中の中程度の運動は、泌乳の初期に使うた

めの筋肉の蓄積に役に立つ。実施された大量の研究は移行期飼料プログラムではタンパク12%が適切であり、それ以上の高いタンパクレベルの給与をしても健康や産乳量の改善は得られないと結論している。しかし、少数の試験研究は移行期飼料プログラムのタンパクを17%に引き上げると利益があることを示唆している。ほとんどの栄養コンサルタントはタンパク14~15%の移行期飼料プログラムを給与している。

分娩時の乳牛の血漿中Vit A (レチノール) とVit E (トコフェノール) の濃度は、それぞれ38%と47%に低下することが認められた。これはこれらのビタミンが慢性的欠乏と診断されるレベルに低下する原因となる。これらのビタミンの血漿中からの損失の一部分は初乳中への移行のためであるかもしれないが、またこれらのビタミンは分娩時の免疫的かつ代謝的ストレスの結果として高い割合で消費されるようである。周産期の牛にVit AとVit Eを添加すると免疫反応を改善する。そして多くの場合に乳牛の乳房炎発生の減少を伴うようである。ここで言及すべきひとつのポイントは、周産期の乳牛のビタミンとミネラルの要求量は一般的には確立されていないこと、そしてこれらの要求量はこの時間的フレーム以外の乳牛から得られたデータから予測されるものより著しく多いと考えられることだ。免疫システムに対するいかなる栄養的障害も、分娩に伴うホルモン変化を原因とする免疫抑制を加速すると結論するのが論理的なようである。

強い免疫システムの維持 (Maintaining a Strong Immune System)

分娩時には、すべての牛の白血球は感染を防御する能力の低下を示す。それが乳房炎と子宮感染に対する感受性を増加させる。部分的には免疫抑制は分娩時のホルモンの変化のためであると考えられる。しかし、この時点における優れた栄養も免疫システムを強化しうる。

これをどのように行うか？ (How do we do this?)

1) 乳熱を予防する

乳熱はコルチゾルの莫大な放出の原因となる。コルチゾルは免疫細胞を不活化する。

2) 適切なセレンウムを給与する

アメリカでは0.3ppmが法律的な上限である。ある状況では、これは十分ではない。セレンウムの注射はオプションとなりうる。

3) 放牧草地にアクセスのない牛にはVit Eを給与する

最近の研究 (Ohio State Univ.) は、分娩前後2週間には2000IU / 日のVit Eを要求することを示唆している。特にセレンウムが限界的な時には必要である。これはNRCの推奨よりずっと多い！ 価格は高いが100頭のうち1例の乳房炎を予防すれば、それだけの価値がある。Vit Eの注射もまたひとつのオプションである。分娩前30日ともう一度1週間前に3~5gを皮下注射する。筋注をすると注射した所に時として膿瘍が発生する！

4) エネルギーとタンパクの不足を予防する

私の意見では、エネルギー不足の免疫機能に及ぼす影響は過小評価されている！乾乳期に正しいリードフイーディングをして、クローズアップ飼料プログラムのNFCを増加する。分娩時にエネルギー基質を経口投与する。

5) ミクロミネラルを新しいNRCで推奨されているレベルで給与する

新しいNRCでは分娩に伴う乾物摂取量の低下を計算に入れている。慎重な添加とは、銅 (Cu) を除いて必要なミネラルはすべて供給することを意味する。Cuは推奨レベルで毒性のある唯一のミネラルである。銅と亜鉛の欠乏は中西部で主に見られる問題のようだ。飼料プログラムと水の中の鉄が多すぎることは主要な問題である。

結末 (Payoff)

乳房炎、後産停滞 (胎児組織への好中球の攻撃の強化) そして子宮感染が少なくなる。

本行物の内容は一部全部を問わず複製・転載を禁じます。
もし複製・転載をする場合は米国側の許可が必要です。

ウィリアムマイナー農業研究所
〒102-0073 東京都千代田区九段北3-2-2
B. R. ロジェ T-3
TEL 03-3230-0610 FAX 03-3230-0910