

研 究

成乳牛の臨床型ケトーシスに対する
酢酸リンゲル糖液の投与効果山口 猛¹⁾、大森慎一²⁾、河野充彦²⁾、松田敬一³⁾

1) 宮城県農業共済組合 中央家畜診療センター

2) 宮城県農業共済組合 県南家畜診療センター

3) 宮城県農業共済組合 家畜診療研修所

I. はじめに

乳牛におけるケトーシスは代謝性疾患の一つであり、乾物摂取量低下および泌乳などによって負のエネルギーバランスに陥った場合、エネルギー不足を補うために体脂肪が動員され、生体内にケトン体（アセト酢酸、ベータ・ヒドロキシ酪酸、アセトン）が増量して食欲減退や乳量減少などの臨床症状を発現した状態である¹⁾。本症の治療は、ブドウ糖などのエネルギー源の補給が基本であるが²⁾、近年細胞外液の補給およびケトーシスの緩和を目的として酢酸リンゲル液（AR）が広く用いられている³⁾。Xinweiらは⁴⁾、酢酸は乳牛の肝細胞におけるAMP活性化タンパクキナーゼのシグナル伝達経路を活性化し、肝臓の脂肪蓄積を減少させると報告しており、ケトーシス発症時に併発することが多い脂肪肝⁵⁾の予防に活用できる可能性がある。

酢酸リンゲル糖液（NZ）はARにブドウ糖を5%

表1 酢酸リンゲル糖液(NZ)および酢酸リンゲル液(AR)の組成

	NZ	AR
塩化ナトリウム	600mg	600mg
塩化カリウム	30mg	30mg
塩化カルシウム水和物	20mg	20mg
塩化ナトリウム水和物	380mg	380mg
ブドウ糖	5g	
希塩酸	適量	適量
注射用水	適量	適量
浸透圧比	2	1
		(100mEq中)

配合したもので（表1）、ヒト医療では肝機能障害に対するカロリー補給と電解質補正に使用されている⁶⁾。小岩らは¹⁾、ケトーシス牛に対する糖輸液の相違による血液動態を比較した結果、ブドウ糖酢酸リンゲル液（ $\text{Na}^+130\text{mEq}/\ell$ 、 $\text{K}^+4\text{mEq}/\ell$ 、 $\text{Ca}^{2+}3\text{mEq}/\ell$ 、 $\text{Cl}^-109\text{mEq}/\ell$ 、 $\text{CH}_3\text{COO}^-28\text{mEq}/\ell$ 、ブドウ糖 $50\text{g}/\ell$ ）は低血糖の改善と血中インスリン濃度を上昇させる効果、血中ケトン体濃度および血中遊離脂肪酸濃度を低下させる効果が他のブドウ糖液群に比べて優れていると報告している。今回我々は、臨床型ケトーシスを発症したホルスタイン種成乳牛に対するNZおよびARの投与が、血液性状に与える影響を調査した。

II. 材料および方法

調査対象牛および群分け：調査期間は平成27年2月から6月の4ヵ月間とし、県南家畜診療センター管内9酪農場において、臨床型ケトーシスを発症したホルスタイン種成乳牛10頭（平均分娩後日数： 9.0 ± 5.4 日、平均産次数： 3.6 ± 2.3 回）を供試した。臨床型ケトーシスの定義として、食欲低下などの臨床症状および乳汁中ケトン体（3-ヒドロキシ酪酸）測定用試験紙（サンケトペーパー、日本全薬工業株式会社、福島）を用いた検査により、乳汁中ケトン体が陽性もしくは強陽性の反応を示し、血中ベータ・ヒドロキシ酪酸濃度（BHBA）が $1.0\text{mmol}/\ell$ 以上 $5.0\text{mmol}/\ell$ 未満のものとした。ケトーシスの治療

としてNZを投与した4頭（平均分娩後日数：8.5±6.2日、平均産次数：3.3±2.2回）をNZ群、ARを投与した6頭（平均分娩後日数：9.3±5.4日、平均産次数：3.8±2.5回）をAR群とした。平均分娩後日数、および平均産次数は両群間で有意な差は認められなかった。また、両群の原発疾患は表2で示した通りであり、大きな違いは認められなかった。

表2 NZ群およびAR群の分娩日数、産次数および原発疾病

	分娩後日数	産次数	原発疾病
NZ群(n=4)	8.5±6.2	3.3±2.2	産褥熱、急性乳房炎、乳熱、肝炎
AR群(n=6)	9.3±5.4	3.8±2.5	産褥熱、急性乳房炎、第四胃左方変位

調査方法：両薬剤共に投与量を6 l/頭とし、100 ml/minの投与速度で1時間かけて静脈内投与を行った。投与前、投与開始後30分、投与終了時、および投与開始後24時間に、薬剤投与を行った側とは反対の頸静脈からディスプレイブルシリンジを用いて採血を行った。採取した血液は、直ちに携帯型血液分析器（i-STAT Analyzer、扶桑薬品工業(株)、大阪）を用いて血糖値（Glu）、血中尿素窒素（BUN）、ヘマトクリット（Ht）、および血中電解質濃度（Na、K、Cl）を測定した。加えて、自己検査用血糖測定器（プレジジョン・エクシード、アボットジャパン、東京）を用いてBHBAを測定した。得られた結果より、各検査項目の推移を2群間で比較検討した。

統計方法：統計解析にはSPSS13.0（エス・ピー・エス・エス株式会社、東京）を用いた。得られた結果は平均値±標準偏差で示した。各検査項目における群間の比較を、反復測定二元配置分散分析を用い、群間効果を求め危険率5%未満となった項目を有意差ありとした。また、要因間において交互作用が認められた項目についてはBonferroniの方法による単純主効果検定を行い各要因における主効果の検出を行い危険率5%未満となった要因を有意差ありとした。

Ⅲ. 結果

Gluは、2群間で有意な交互作用が認められ、単純主効果検定の結果、NZ群の投与開始後30分およ

び投与終了時の値が、NZ群の投与前、投与開始後24時間、および同時点のAR群に比べて有意に高い値を示した（図1）。Kは、2群間で有意な交互作用が認められ、単純主効果検定の結果、NZ群の投与開始後30分、および投与終了時の値が、NZ群の投与前、投与開始後24時間後、および同時点のAR群に比べ有意に低い値を示した（図5）。BHBAは、2群間で有意な交互作用が認められ、単純主効果検定の結果、NZ群の投与終了時がAR群の投与終了時に比べ有意に低い値を示した（図7）。BUN（図2）、Ht（図3）、Na（図4）、およびCl（図6）には2群間で有意な差は認められなかった。

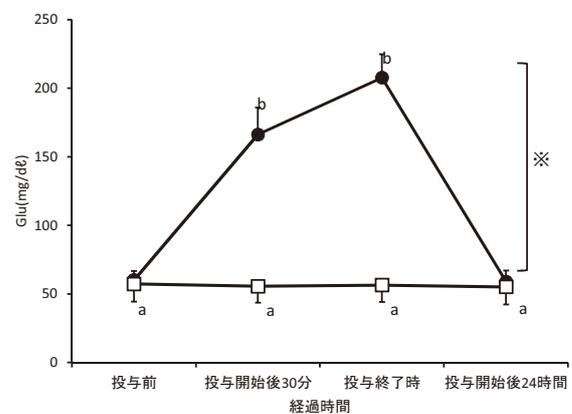


図1 投与前後におけるGluの推移

●：NZ群（n=4）、□：AR群（n=6）
 mean±SD
 群間の交互作用 ※：p<0.05
 単純主効果検定 異符号間に有意差有り p<0.01

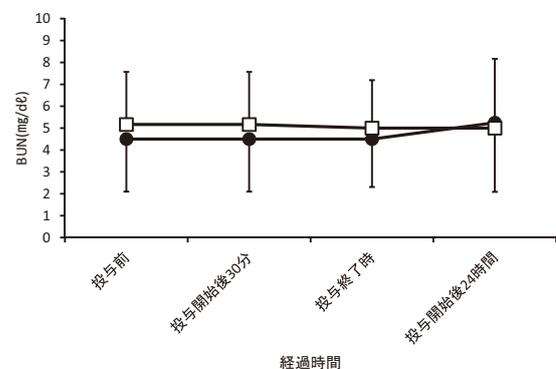


図2 投与前後におけるBUNの推移

●：NZ群（n=4）、□：AR群（n=6）
 mean±SD

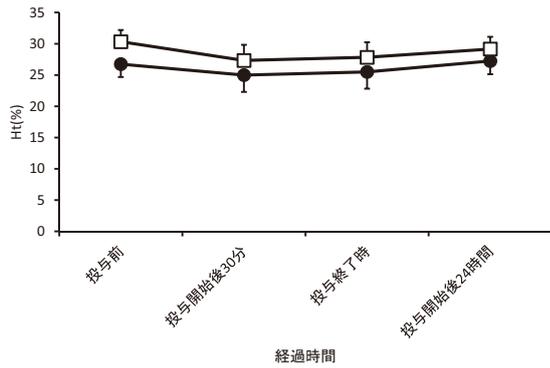


図3 投与前後におけるHtの推移

● : NZ群 (n=4)、 □ : AR群 (n=6)
mean±SD

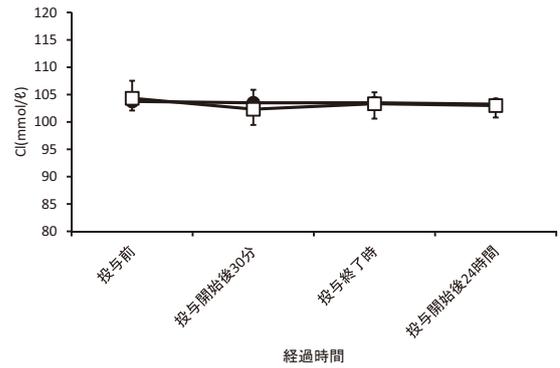


図6 投与前後におけるClの推移

● : NZ群 (n=4)、 □ : AR群 (n=6)
mean±SD

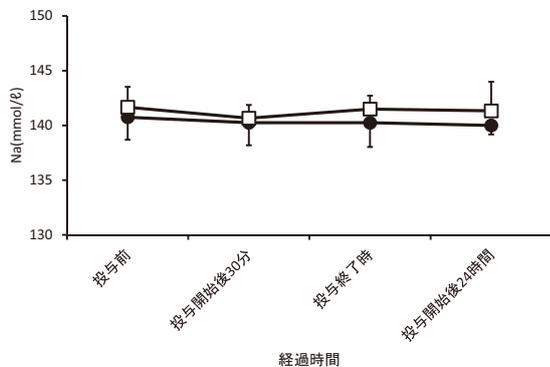


図4 投与前後におけるNaの推移

● : NZ群 (n=4)、 □ : AR群 (n=6)
mean±SD

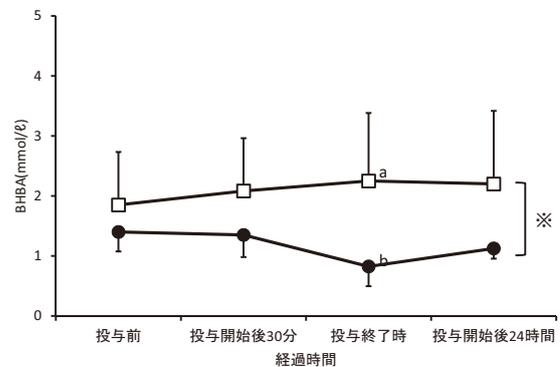


図7 投与前後におけるBHBAの推移

● : NZ群 (n=4)、 □ : AR群 (n=6)
mean±SD
群間の交互作用 ※ : p<0.05
単純主効果検定 異符号間に有意差有り p<0.01

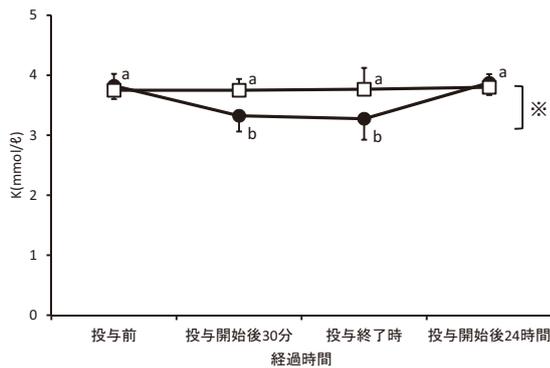


図5 投与前後におけるKの推移

● : NZ群 (n=4)、 □ : AR群 (n=6)
mean±SD
群間の交互作用 ※ : p<0.05
単純主効果検定 異符号間に有意差有り p<0.01

IV. 考 察

結果より、NZ群でGluが投与開始後30分および投与終了時に増加、Kが投与開始後30分および投与終了時に減少、およびBHBAが投与終了時AR群に比べ有意な低値を示した。AR群では、すべての検査項目で調査期間中に有意な変化は認められなかった。

小岩らは¹⁾、ケトース牛に対してブドウ糖酢酸リンゲル液を投与した結果、低血糖の改善、血中インスリン濃度の増加、血中ケトン体および遊離脂肪酸濃度が低下したと報告しており、本試験で得られたNZ群の結果と同様である。

NZはARにブドウ糖を5%加えたものであり、ヒト医療において細胞外液の補給、代謝性アシドーシスの補正、およびエネルギー補給として活用されて

いる⁷⁾。本試験で認められた、NZ群でのNZ投与期間中におけるGluの増加は、NZ投与によりブドウ糖が供給されたことによるものと考えられた。

Petersenらは⁸⁾、インスリン負荷後に引き起こされる、Kの低下はエピネフリン上昇による β アドレナリンレセプター刺激によるものと報告しており、インスリンは細胞内で、Naの透過性を上げpHを上昇させた結果、(Na⁺/K⁺)-ATPaseが活性化され、細胞内にKが流入し血中K濃度が減少すると考えられている。本試験で認められたNZ投与群のNZ投与期間中におけるKの低下は、NZの投与によりGluが上昇したことによりインスリン分泌量が増加し、細胞内へのKの取り込みが促進された結果、血中K濃度が低下したものと推察された。

酢酸は揮発性脂肪酸のひとつであり⁹⁾、肝臓や全身の筋肉で代謝される事により、アセチルCoAに変換され、TCA回路に入ることによってエネルギー源としても利用される。しかしながら、酢酸がアセチルCoAに変換されてTCA回路に入るには、ブドウ糖の代謝産物であるオキサロ酢酸が必要である¹⁰⁾。本試験では、NZ投与によりブドウ糖が供給されたことにより解糖系を経てTCA回路の機能が亢進し、過剰となっていたアセチルCoAの代謝も亢進された結果、BHBAが低下したものと推察された。

以上のことからケトosis発症牛に対するNZの投与はARの投与に比べてGluを増加させ、BHBAを低下させる効果があり、ケトosisの緩和により有効であると考えられた。

V. 謝 辞

本稿を終えるにあたり、研究資材の提供をいただいた日本全薬工業株式会社、ならびに多大なるご指導をいただきました日本全薬工業株式会社の味戸忠春先生をはじめ関係者の皆様に深謝いたします。

参考文献

- 1) 小岩政照 (2012) ケトosis牛に対するブドウ糖酢酸リソゲル液の作用と応用, 家畜診療, 59, 151~153
- 2) Fox FH. (1971) Clinical diagnosis and treatment of ketosis, J Dairy Sci, 54, 974-978
- 3) 鈴木一由 (2010) 牛医療において酢酸リソゲル液は必要か, 北獣会誌, 54, 380
- 4) Xinwei Li, Hui Chen, Yuan Guan, et al., (2013) Acetic Acid Activates the AMP-Activated Protein Kinase Signaling Pathway to Regulate Lipid Metabolism in Bovine Hepatocytes, PLoS One, 8(7), e67880
- 5) Gerloff BJ (2000) Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows, Vet Clin North Am Food Anim Pract, 16, 283-292
- 6) 小岩政照, 鈴木一由, 田口清 他 (2008) ケトosis牛の治療, 臨床獣医, 26(4), 42~46
- 7) 鈴木一由 (2015) 糖加酢酸リソゲル液とはなにか, 臨床獣医, 33(1), 31~35
- 8) Petersen KG, Schlüter KJ, Kerp L. (1982) Regulation of serum potassium during insulin-induced hypoglycemia, Diabetes, 31, 615-617.
- 9) Hungate RE, Mah RA, Simesen M. (1961) Rates of production of individual volatile fatty acids in the rumen of lactating cows, Appl Microbiol, 9, 554-561
- 10) 斉藤昌之, 鈴木嘉彦, 横田博 (2005) 獣医生化学, 101~103