

## 分娩後に起立不能を呈した乳牛における $1\alpha,25$ - dihydroxyvitamin Dと上皮小体ホルモンの血漿濃度

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者	内藤, 善久 佐藤, 繁 谷津, 実
巻/号	41巻1号
掲載ページ	p. 13-16
発行年月	1988年1月

# 分娩後に起立不能を呈した乳牛における $1\alpha, 25\text{-dihydroxy-}$ vitamin D と上皮小体ホルモンの血漿濃度

内藤善久\*<sup>1)</sup> 佐藤 繁\*<sup>2)</sup> 谷津 実\*<sup>2)</sup> 大泉俊昭\*<sup>1)</sup> 菊池忠雄\*<sup>2)</sup>

(昭和 62 年 9 月 18 日受理)

Bovine Plasma Concentrations of  $1\alpha, 25\text{-Dihydroxyvitamin D}$  and  
Parathyroid Hormone in Parturient Paresis  
YOSHIHISA NAITO (Department of Veterinary Internal Medicine, Faculty of  
Agriculture, Iwate University, Ueda Morioka 020), SHIGERU SATO,  
MINORU YASTU, TOSHIO OIZUMI, TADAO KIKUCHI

## SUMMARY

A total of 23 cows which had fallen into parturient paresis within 2 days after parturition were examined. At the first clinical examination, anorexia, lowering of skin temperature and disturbance in consciousness were observed in 65%, 39% and 13% of the cows, respectively. Only a few cows showed the typical symptoms of parturient paresis. The recovery rate of this disease was 74% in this research. At the first medical biochemical examination, the plasma concentration of Ca was  $6.3 \pm 1.7$  mg/dl and that of iP  $3.8 \pm 2.1$  mg/dl. These levels were significantly lower than those in the control. The plasma concentration of  $1, 25\text{-dihydroxyvitamin D}$  [ $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ ] was  $198.6 \pm 61.6$  pg/ml and that of parathyroid hormone (PTH)  $7.5 \pm 3.4$  mIU/ml. These levels were higher than those in the control. These results suggested that most cases of parturient paresis might be caused by hypocalcemia, and that the plasma  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$  and PTH levels might increase in proportion to the decrease in plasma Ca concentration.

## 要 約

分娩後に起立不能を呈する乳牛の発症要因を研究する目的で、分娩後 2 日以内に起立不能に陥ったホルスタイン種乳牛 23 例を対象として、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 、PTH、Ca および iP の血漿濃度を測定した。対象とした起立不能牛の初診時における主な臨床所見は、食欲不振 (65%)、皮温の低下ないし不整 (39%)、意識障害 (13%) などであり、その治癒率は 74% であった。初診時の主な血漿生化学所見では、血漿の Ca と iP 濃度はそれぞれ  $6.3 \pm 1.7$  mg/dl と  $3.8 \pm 2.1$  mg/dl であり、対照群に比較していずれも低い値を示した。また、血漿の  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$  と PTH 濃度はそれぞれ  $198.6 \pm 61.6$  pg/ml と  $7.5 \pm 3.4$  mIU/ml であり、対象牛に比較して高い傾向にあった。血漿 Ca 濃度が  $7.4$  mg/dl 以下の低 Ca 血症を呈した症例は、 $7.5$  mg/dl 以上のものと比較して血漿の  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$  と PTH 濃度は高い傾向にあった。以上より、分娩後に起立不能を呈する牛の多くは血漿 Ca 濃度が低下し、また Ca の調節ホルモンである  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$  と PTH の血漿濃度が血漿 Ca 濃度の低下に反応して上昇していることが確認された。

乳牛の分娩麻痺 (parturient paresis) は、泌乳最盛期の乳牛が分娩に伴って発症する代謝病の 1 つであり、臨床的には起立不能を呈し、臨床生化学的には低カルシウム (Ca) 血症と低リン (P) 血症を特徴とする疾患である<sup>12, 13)</sup>。したがって、本症発症機序の解明は、主因と考えられる低 Ca 血症の原因究明にあった。従来までは、その

主因は上皮小体の機能不全であるとされてきた<sup>2, 7)</sup>が、HORST ら<sup>9)</sup>および HOLLIS ら<sup>8)</sup>は低 Ca 血症時に血中の上皮小体ホルモン (PTH) や  $1\alpha, 25\text{-dihydroxy vitamin D}$  [ $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ ] 濃度が上昇していることを明らかにして以来、上皮小体機能不全説は否定的明解となりつつある<sup>10)</sup>。いっぽう、牧野<sup>13)</sup>は、乳牛の分娩前後の血中 PTH や  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度を測定し、少数例ではあるが分娩後起立不能に陥り、低 Ca 血症を呈しても血漿 PTH

\*<sup>1)</sup> 岩手大学農学部 (岩手県盛岡市上田3-18-8)

\*<sup>2)</sup> 宮城県農業共済組合連合会 (黒川郡大衡村平林38)

や  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度の上昇を示さない、いわゆる上皮小体機能不全で、かつビタミン D (VD) 抵抗性と考えられる症例を見出した。

以上のごとく、分娩麻痺と Ca 恒常性の維持・調節に重要な働きを有する PTH や  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$  との関連性については、いまだ不点が多い。そこで、分娩麻痺となる要因を究明するの一助として、分娩後に起立不能に陥ったホルスタイン種乳牛 23 例を対象として、それらの血漿中  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ , PTH, Ca および無機リン (iP) 濃度を中心に検討した。

### 1. 材 料 と 方 法

供試牛は、昭和 58 年 8 月から 12 月まで宮城県内で飼養のホルスタイン種乳牛で分娩後 2 日以内に起立不能に陥った 23 例である。それらの産歴は 1~6 産 (平均 3.1 産) で、分娩後から発症までの時間は平均 9.9 時間であった。それらのうち、正常に分娩したものは 19 例であり、4 例は難産により助産を必要とした。本症の既往歴は 2 例に認められた。初診時ならびにその後の臨床観察は、チェック方式によった。初診時の治療は、患畜発見後 6 時間以内に 25% ポログルコン酸カルシウム剤 (250~750 ml) を静脈内注射するとともに、適宜、補液と強心・強肝剤の対症療法も行った。採血は、初診時の治療実施前と、その後、起立するまで毎日行った。血液の検査項目とその方法は、Ca は原子吸光法、iP は CHEN ら<sup>9)</sup>の方法、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$  は LAMBERT ら<sup>10)</sup>の方法に準じ、その Cytosol は志村・田村<sup>11)</sup>の調製法によった。PTH はラジオイムノアッセイキット<sup>9)</sup>により測定した。なお、対照牛には岩手大学農学部附属農場の正常分娩牛で、分娩後、とくに異常の認められなかった 6 例を用い、分娩後、6, 12, 24, 48 時間の値を合わせて、平均値と標準偏差を求め参考とした。

### 2. 結 果

#### 1) 臨 床 所 見

初診時とその後の経過を表 1 と表 2 に示した。体温は 38.0~40.5℃ の範囲にあり、38.0℃ 以下のものが 1 例 (4%)、39.5℃ 以上のものが 5 例 (21%) 観察された。食欲不振は 23 例中 15 例 (65%) にみられ、皮温の低下ないし不整は 9 例 (39%) で、さらに尾力の減退ないし消失は 9 例 (39%) 観察された。心拍数は 70~120 で、100 以上のものが 11 例 (48%) みられた。その他、意識障害が 3 例 (13%)、眼結膜の充血が 8 例 (35%) に観察された (表 1)。これら発症牛の経過と転帰は、No. 4, 5, 13, 14 および 21 の 5 例が Ca 剤を主体とする治療に無反応で、股関節脱臼や後肢筋断裂などを併発し、2~7 日の経過で廃用となった。また、No. 10 は水様性下痢が著しく、敗血症に陥り翌日斃死した。

表 1 初診時の臨床所見

項 目	頭数 (%)
正 常 分 娩	19 (83)
食 欲 不 振	15 (65)
体 温 38.0℃ 以下	1 (4)
心 拍 数 100 以上	11 (48)
皮 温 の 低 下 不 整	9 (39)
犬 座 姿 勢	3 (13)
尾 力 消 失	9 (39)
意 識 障 害	3 (13)
眼 結 膜 の 充 血	8 (35)
治 癒	17 (74)

表 2 経過および転帰

牛 No.	治療日数	初診後起立までの日数	胎盤停滞の有無	転帰
1	2	1	無	治癒
2	1	1	有	治癒
3	1	0	無	起立後再発
	3	3		治癒
4	6	—	無	廃用
5	2	—	無	廃用
6	4	3	無	治癒
7	3	2	無	治癒
8	1	0	有	治癒
9	1	0	有	起立後再発
	2	1		治癒
10	1	—	有	死亡
11	3	4	無	治癒
12	1	1	無	治癒
13	7	—	有	廃用
14	6	—	無	廃用
15	1	0	有	治癒
16	1	1	無	治癒
17	3	3	無	治癒
18	1	0	有	治癒
19	1	0	有	治癒
20	1	0	無	治癒
21	5	—	無	廃用
22	3	3	無	治癒
23	2	2	無	治癒

その他の 17 例はいずれも 1~3 日の治療で起立した。No. 3 および 9 は 1 回の Ca 剤で起立したが、その後再発して再度の Ca 剤の治療によりそれぞれ 2 日および 1 日で起立した (表 2)。これらの治療率は 74% であった。

#### 2) 血 液 化 学 所 見

初診時の値を表 3 に示した。初診時血漿 Ca 濃度が最も低い値を示したものは 3.0 mg/dl、また、最も高い値を示したものは 9.1 mg/dl で、それらの平均値と標準偏差は  $6.3 \pm 1.7$  mg/dl であった。血漿 iP 濃度は 0.6~10.5 mg/dl と範囲も広く、その平均値と標準偏差は  $3.8 \pm 2.1$  mg/dl であった。また、血漿  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度

表3 初診時の血漿生化学的所見

牛 No.	Ca (mg/dl)	iP (mg/dl)	1 $\alpha$ , 25(OH) <sub>2</sub> D (pg/ml)	PTH (mIU/ml)
1	3.0	1.5	305.2	9.4
2	3.5	3.2	275.5	14.2
3	3.1	3.6	200.5	4.8
4	3.8	2.3	254.2	15.2
5	4.6	0.6	ND	9.4
6	4.8	2.9	282.6	5.4
7	5.4	2.4	204.0	9.5
8	5.5	2.4	226.4	8.3
9	6.1	4.8	129.7	11.2
10	6.3	10.5	ND	ND
11	6.4	2.0	161.0	5.9
12	6.4	2.9	177.0	8.3
13	6.9	5.4	124.8	9.2
14	7.2	3.2	ND	ND
15	7.3	3.5	157.2	4.3
16	7.3	4.0	163.4	4.4
17	7.4	1.3	ND	ND
18	7.7	3.7	180.4	5.7
19	7.7	4.2	187.6	7.0
20	7.9	4.2	151.6	3.6
21	8.2	6.0	131.5	3.6
22	8.4	7.5	319.6	6.4
23	9.1	4.1	141.0	4.1
平均値	6.3	3.8	198.6	7.5
標準偏差	1.73	2.14	61.60	3.41
検体数	23	23	19	20
対照群	平均値 8.0	5.1	93.6	5.9
	標準偏差 0.55	1.08	38.96	3.39
	検体数 20	20	20	16

は 124.8~319.6 pg/ml と高く、その平均値と標準偏差は 198.6±61.6 pg/ml であった。同様に血漿 PTH 濃度も 3.6~15.2 mIU/ml と高く、その平均値と標準偏差は 7.5±3.4 mIU/ml であった。

### 3) 血漿 Ca 濃度による群別

図1に示すごとく、血漿 Ca 濃度が 7.4 mg/dl 以下の低 Ca 血症群は 17 例、74% にみられ、その平均血漿 Ca 濃度は 5.6 mg/dl であった。また血漿 Ca 濃度が 7.5 mg/dl 以上の正常 Ca 濃度発症群は 6 例であった。低 Ca 血症群における iP 血漿濃度は平均 3.3 mg/dl と正常 Ca 濃度発症群および対照群に比較して低い傾向がみられた。また、低 Ca 血症群における血漿の 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D と PTH 濃度の平均値は、それぞれ 204.7 pg/ml および 8.5 mIU/ml と他の 2 群に比較して高値を示す傾向にあった。

## 3. 考 察

臼井<sup>16)</sup>は Parturient paresis を“産後起立不能症”と邦訳しているが、従来は“分娩麻痺”と訳され、乳熱

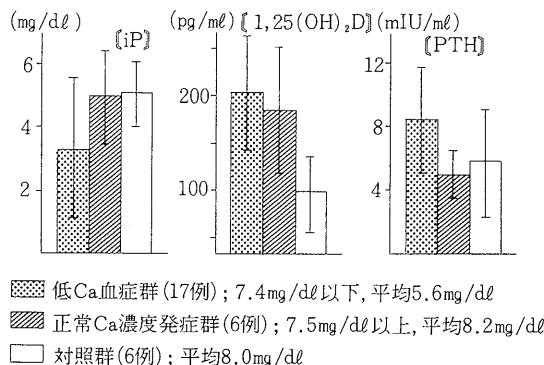


図1 血漿Ca濃度の違いにおける血漿 iP, 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D および PTH 濃度の比較

(milk fever) と同一用語である。いっぽう、其田<sup>19)</sup>は産前・産後起立不能症を上記の parturient paresis とは区別し、ダウン牛症候群と同一に考えることを提唱している。しかし、Cox<sup>4)</sup>はダウン牛症候群の primary factor を parturient paresis としており、BLOOD<sup>ら</sup>も同様にダウン牛症候群は低 Ca 血症性分娩麻痺の一つの併発症と述べている。また、内藤<sup>15)</sup>は産前・産後起立不能症を“分娩性起立不能症”に改め、分娩麻痺 (parturient paresis) を本症の主因とし、ダウン牛症候群をもこれに含めることを提唱した。

花ヶ前<sup>9)</sup>の北海道宗谷地方における実態調査では、173 例の産前・産後起立不能症の初診時の臨床所見において、体温は 38.1~39.0℃ のものが 76% を占め、38.0℃ 以下のもの 7% であり、皮温の不整が 47.9%、心拍数の 101 以上を示したものが 10.2% であり、大部分のものに食欲不振がみられ、その他、知覚過敏、こん濁や昏睡などの意識障害に陥ったもの 31.5% であったと報告している。われわれの得た初診時の臨床所見も、ほぼ同様であった。今回の症例は、分娩時から分娩後 2 日までのものとかぎったため、低 Ca 血症が最も強く発現し、典型的な乳熱様の症状の発現が期待されたが、38.0℃ 以下のものは 1 例のみで、意識障害を呈したものは 23 例中 3 例 (13%) と、乳熱様症状に陥った例は予想に反して少なかった。上記の宗谷地方における報告においても典型的乳熱は 2 例のみであった。このように日本では BLOOD<sup>ら</sup>の記載しているような乳熱の典型的な臨床症状を示す例は極めて少ないといえる。このことは、品種の差、体温の増加、スタンションでの分娩あるいは運動不足などの要因に、分娩時の低 Ca 血症が加わって起立不能となる可能性も考えられる。今回の症例では 23 例中 17 例 (74%) が 1~3 回の Ca 剤を主体とする治療で回復しており、宗谷地方における報告<sup>9)</sup>においても Ca 剤を主体とした治療で 89% が 2 日以内に起立しており、今回の症例よりもさらに Ca 剤に良く反応している。す

なわち、典型的乳熱様症状を呈することなく起立不能に陥り、1~2回のCa剤の治療で80~90%のものが起立可能となる症例が多く、日本ではこれらを分娩麻痺、すなわち、産後起立不能症と呼称しているものと考えられる。

初診時の血液化学所見では、諸家の報告<sup>8,9,13)</sup>と同様、血漿CaとiP濃度の低下が特徴的であった。先の宗谷地方における報告<sup>6)</sup>でも血漿Ca濃度は8.0mg/dl以下を示す例が66.5%、さらに6.0mg/dl以下を示すものが34.8%で、その平均値は $6.9 \pm 0.3$ mg/dlであった。今回の調査では、その平均値は $6.3 \pm 0.3$ mg/dlと宗谷地方における報告よりもさらに低い値であった。この血中Ca濃度の低下と起立不能の発症との関係については種々の議論があるが、正常分娩牛においても低下が認められ、その低下の度合いがより急激であるため起立不能に陥るといわれている。しかしながら、血中Ca濃度の低下と起立不能の発症とは必ずしも一致せず、とくに肥満した高泌乳牛では血中のCa濃度の著明な低下がみられずに起立不能に陥るという<sup>14)</sup>。したがって、今後はボディーコンディションのチェックや、飼養条件についての検討がさらに必要と考えられる。

1979年にHORSTら<sup>9)</sup>と1981年のHOLLISら<sup>8)</sup>は、parturient paresis(分娩麻痺)牛の分娩前後の血漿 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度を調べ、分娩時の低Ca血症に反応して血漿 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度が急激に上昇することを明らかにし、低Ca血症の発現は $\text{VD}_3$ の不足、あるいは代謝系の異常によるものでないことが確認された。本結果においても発症牛の血漿 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度は、 $198.6 \pm 61.6$ pg/mlと対照群の平均 $93.6$ pg/mlに比較して明瞭に上昇していた。この上昇は、HORSTら<sup>9)</sup>も述べているごとく、血漿のCaおよびiP濃度の低下がPTH分泌を刺激することにより腎臓の $1\alpha\text{-hydroxylase}$ を活性化し、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ の合成を促進した結果と考えられる。今回の例でも、発症牛の血漿PTH濃度は $7.5 \pm 3.4$ mIU/mlと対照群のそれよりも高い値を示した。以前には分娩麻痺の原因の1つをPTH分泌不全と考えたが、血漿PTH濃度を測定し、Caの低下に反応して上皮小体が十分機能していることが判明した<sup>8,9)</sup>。本結果でも、血漿Ca濃度の低下にともなって血漿PTH濃度の上昇が認められた。

いっぽう、乳牛の血漿Ca濃度の正常値が $7.5 \sim 10.9$ mg/dlと報告されている<sup>15)</sup>ことから、便宜的に血漿Ca濃度を $7.5$ mg/dl以上の正常Ca濃度発症群と低Ca血症発症群とに分けて、血漿 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ とPTH濃度とをそれぞれ検討した。その結果、従来の報告と同様、低Ca血症群の血漿中の $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ とPTH濃度

は、正常群に比較して高い傾向を示した。しかしながら、各個体における血漿PTH濃度は、対照群の平均値よりも低い例も少数例ながら見られることから、STOTT<sup>20)</sup>も述べているように、起立不能症の素因として上皮小体のPTH分泌機能の低下の存在も無視し難いものと考えられる。したがって、今後は多くの症例の中から、血漿PTH濃度の低い例を見出すことも本症の病因を究明するための一つの手掛りとなるものと考えられた。

#### 引用文献

- 1) BLOOD, D. C., HENDERSON, J. A. and RADOSTITS, O. M.: *Veterinary Medicine*, 5th. ed., Bailliere Tindnell London (1979) [臨床獣医学, II, 臼井和哉, 本好茂一監訳, 文永堂, 東京 (1980)].
- 2) BODA, J. M. and COLE, H. H.: *J. Dairy Sci.*, 39, 1027~1054 (1956).
- 3) CHEN, P. S., TORIBARA, T. Y. and WARNER, H.: *Anal. Chem.*, 28, 1756~1758 (1956).
- 4) COX, V. S.: *Vet. Rec.*, 111, 76~79 (1982).
- 5) 福長仁夫, 森田陸司, 高坂唯子, ほか: 核医学, 17, 69~75 (1980).
- 6) 花ヶ前 薫, 市川武雄, 木戸 実, ほか: 北獣会誌, 19, 202~237 (1975).
- 7) HIBBS, J. W.: *J. Dairy Sci.*, 33, 658~787 (1950).
- 8) HOLLIS, B. W., DRAPER, H. H., BURTON, J. H., et al.: *J. Endocr.*, 88, 161~171 (1981).
- 9) HORST, R. L., SHEPARD, R. M., JORGENSEN, N. A., et al.: *Arch Biochem. Biophys.*, 192, 512~523 (1979).
- 10) KRONFELD, D. S.: *Fed. Proc.*, 27, 137~138 (1968).
- 11) LAMBERT, P. W., TOFT, D. O., HODGSON, S. H.: *Endocrine Res. Com.*, 5, 293~310 (1978).
- 12) LITLEDIKE, E. T., YOUNG, J. W. and BEITZ, D. C.: *J. Dairy Sci.*, 1465~1482 (1981).
- 13) 牧野 仁: 岩手大学大学院農学研究科修士論文 (1986).
- 14) MORROW, D. A., HILLMAN, D., DADE, A. W., et al.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 174, 161~167 (1985).
- 15) 内藤善久: 宮獣会報, 38, 109~116 (1985).
- 16) PAYNE, J. M.: *Metabolic Diseases in Farm Animals*, 1th. ed., William Heinemann Medical Books Ltd., London (1977) [産業動物の代謝病, 臼井和哉, 牛見忠蔵, 本好茂一訳, 学窓社, 東京 (1984)].
- 17) 志村一二夫, 田村正明: ビタミン, 52, 173~181 (1978).
- 18) SOEST, J. V. and BLOSSER, T. H.: *J. Dairy Sci.*, 47, 426~432 (1953).
- 19) 其田三夫: 畜産の研究, 28, 611~616, 727~730 (1974).
- 20) STOTT, G. H.: *Fed. Proc.*, 27, 156~161 (1968).