

## なぜ、乳牛は分娩後に低カルシウム血症に陥りやすいのか？

山岸則夫<sup>†</sup>

岩手大学 獣医学課程 大動物診断治療学教室 (〒020-8550 盛岡市上田3丁目18-8)

**要約** 分娩後の数日間は急激な泌乳開始に伴ってカルシウム (Ca) 要求量が増加し、ほぼ全ての乳牛において血中カルシウム (Ca) 濃度は低下する (低Ca血症)。この低下が著しい乳牛では、産褥麻痺 (乳熱) と呼ばれる弛緩麻痺を特徴とする起立不能症候群を発症する。生体には低Ca血症に反応して骨のCa再吸収や腸管のCa吸収を増加させ、Caの恒常性を維持する機構が備わっている。しかし、分娩直後の乳牛では骨からのCa再吸収は抑制されるため、腸管からの吸収に強く依存している。乳牛では分娩前日に骨吸収抑制因子の一つであるエストロジェンの血中濃度が劇的に増加し、乳熱の発症リスクとして関与することが示唆されている。飼料中のCaは、受動輸送あるいは能動輸送によって粘膜上皮を通過し吸収される。Ca要求量が増加する妊娠や泌乳の期間中は、能動輸送が腸管上皮でのCa吸収の主流となる。Ca結合タンパクの一種であるcalbindin D<sub>9k</sub> (CaBP<sub>9k</sub>) は細胞質内でCaに結合し迅速に拡散させる作用を有し、粘膜上皮におけるCaの能動輸送で重要な役割を果たしている。乳牛の消化管においてCaBP<sub>9k</sub> mRNAは十二指腸に局限して発現することから、小腸近位部が粘膜上皮における能動輸送の主要部位であると考えられる。このことは、乳牛の腸管におけるCa能動輸送がラット等の単胃動物と比較して局限することを示している。CaBP<sub>9k</sub> mRNAの腸管発現量や血中の骨代謝マーカーならびに1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>濃度は、牛の年齢とともに減少することが示され、加齢が乳牛の分娩性低Ca血症の重要な誘因の一つと考えられている。

——キーワード：カルシウム代謝、低カルシウム血症、乳牛、病因、分娩

産業動物臨床医誌 2(2): 64-69, 2011

### 1. はじめに

分娩後の乳牛では生理的に血中カルシウム (Ca) 濃度が低下し易く、その程度が著しい場合、意識低下や骨格筋の弛緩麻痺などを主徴とする無熱性の起立不能症を発症する。このような起立不能症は乳熱 (Milk fever)、産褥麻痺 (Parturient paresis) もしくは分娩性低Ca血症 (Parturient hypocalcemia) と呼ばれている。臨床的に乳熱と考えられた症例の記載が初めて文献に登場したのは1793年であり、その132年後 (1925年) に罹患牛の血中Ca濃度が測定され、低Ca血症が原因であることが初めて証明された [1]。乳牛の分娩後低Ca血症は単胃動物には見られない極めて特徴的な疾病であり、これまで数々の研究が進められてきた。しかし、牛のCa代謝の理解のために単胃動物の知見が用いられることが多く、今なお未解決の課題が残されている。本稿では、乳牛の分娩後低Ca血症の病因に関する理解を深め

ることを目的として、近年明らかになりつつある分娩後乳牛に特異的なCa代謝に関する研究成果も含め文献的知見を概説する。

### 2. Ca調節ホルモンの分泌と反応性

生体にはCa恒常性を維持し血中Ca濃度を一定に保つ機構が存在し、その調節を司る内分泌ホルモンとして上皮小体ホルモン (副甲状腺ホルモン; PTH)、1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] およびカルシトニン (CT) が知られている。PTHは血中Ca濃度の低下に呼応して分泌され、血中を循環して腎臓でのCaの再吸収や骨からのCa動員を促進する。また、PTHは腎臓の1 $\alpha$ -hydroxylaseを活性化させて25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>から1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>への変換を促し、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>は腸管でのCa吸収や骨でのCa代謝回転を促進する。CTは血中Ca濃度の上昇により甲状腺から分泌され、骨におけるCa取り込みの抑制とCa沈着の促進、腎臓におけるCa

<sup>†</sup> 連絡責任者：山岸則夫 (岩手大学 獣医学課程 大動物診断治療学教室)  
〒020-8550 盛岡市上田3丁目18-8 ☎019-621-6202 FAX 019-621-6202  
E-mail: yamagisi@iwate-u.ac.jp

排泄の減少作用を有する。

1960年代まで分娩後低Ca血症の病因はPTHの分泌不全であると考えられた [1] が、1970年代、内分泌ホルモンの血中濃度の測定によって乳熱罹患牛の血中PTHならびに1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度は非罹患牛と同等以上に上昇していることが明らかになった [2-4]。また、乳熱罹患牛と非罹患牛では血中CT濃度にも大差はなく [2, 5]、乳牛の分娩後低Ca血症の病因としての内分泌ホルモンの分泌異常説は否定された。

1980年代以降、内分泌ホルモンの分泌や標的器官における反応性に関する解析が進み、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>合成の反応遅延 [6, 7] やPTHおよび1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の標的器官における反応性低下 [8] を示す例が見出された。PTH分泌に影響を与える要因として低Mg血症（抑制作用）や乾乳後期の低Ca含有飼料給与（促進作用）、PTHの標的器官における反応性に影響を与える要因として乾乳期飼料の酸-塩基平衡 (DCAD) の低下や急性の低Ca血症（促進作用）、低マグネシウム (Mg) 血症や加齢（抑制作用）、腎臓における1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>産生に影響を与える要因としてDCAD (Dietary cation-anion difference) の増加、高リン (P) 含有飼料、高無機P血症およびビタミンD<sub>3</sub>の欠乏ないし過剰（抑制作用）などが報告されている [6, 9]。

### 3. 骨代謝の特徴

放射性同位元素を用いた乳牛の分娩前後のCa動態解析において、①分娩に伴う乳中への急激なCa流出により体内のCa貯蔵量が不足すること、②生体は骨や消化管からCaを動員し恒常性を保つが、分娩後1～2週間は骨でのCa吸収は抑制され、消化管からのCa吸収に多く依存することが示された [10, 11]。骨でのCa吸収抑制の理由として、骨吸収抑制因子の一つであるエストロゲンによる作用が示唆されている [9]。すなわち、乳牛では分娩前日に血中エストロゲン濃度が劇的に増加し、この濃度が高い場合に乳熱発生のリスクが増加するとの報告がある [2]。しかし、乳熱発生と血中エストロゲン濃度との間に有意な関係はないとの報告もあり、低Ca血症の主な誘因ではないとの見方もある [12]。

乳牛における骨Ca吸収状態を間接的に把握する手法として、尿中や血中の各種骨吸収マーカーの測定が行われている。分娩乳牛に対してコラーゲン由来代謝産物をマーカーとして用いた研究では、分娩後約1週間まで暫時増加することが示されている [2, 13]。一方、我々が行った破骨細胞が分泌する酵素（酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ；TRAP5b）をマーカーとした研究では、分娩時期に最高値を示すことが確認されている [14]。骨吸収のプロセスは、破骨細胞による骨融解に始まり、その後コラーゲン等の分解が起こるとされている [15]。

今後、骨吸収マーカーの動態も加え、分娩乳牛における骨代謝マーカーの変動と骨Ca吸収量との関係に関する精査が必要である。

近年、骨は体液の酸-塩基調節において緩衝作用を行う貯蔵庫として注目されている [9]。すなわち、酸性飼料を摂取した動物では血液pHは低下するが、骨はこれに応答して陽イオン（主にCaイオン）を遊離し、血液pHを戻すように働く。この場合、生体は正のCaバランス状態となり、細胞外Caプールに入る余剰分のCaは腎臓から排泄される。さらに、この状態で低Ca血症が起こると、尿中へのCa排泄量は劇的に減少する。DCADは、骨のこのような性状を利用した予防法と言える。

### 4. 消化管Ca吸収の特徴

Caが消化管で速やかに吸収されるためには消化管運動による吸収部位への搬送が必要だが、分娩乳牛では分娩ストレス、妊娠子宮による消化管への機械的圧迫、エストロゲンや副腎皮質ホルモンなどの影響を受けて消化管運動とCa吸収が抑制される [16-19]。また、血中Ca濃度の低下も、消化管運動を抑制する可能性がある [20-22]。したがって、分娩乳牛では消化管運動の低下に伴うCa吸収効率の低下により低Ca血症を招き易く、さらに低Ca血症による消化管運動の低下によって血中Ca濃度はいっそう低下し易い状況にある。

消化管におけるCa吸収様式は、①粘膜上皮細胞内を通過する能動輸送と②粘膜上皮細胞間隙を通過する受動輸送に大別される。能動輸送は、(a) 刷子縁膜を横切るCaの細胞内流入、(b) 刷子縁膜側から基底膜側へのCaの細胞質内移動、(c) 基底膜を横切る細胞外プールへのCa流出の3ステップより成るが、いずれのステップにも数種のCaチャネルやポンプ、担体などのCa輸送関連因子が関与し、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>により制御されている [23]。単胃動物では小腸から盲腸までの範囲で能動輸送が機能し、これは細胞質内Ca輸送に関与するCa結合タンパク質 (CaBP<sub>9k</sub>) の発現分布と一致している [24, 25]。しかし、乳牛では消化管におけるCaBP<sub>9k</sub>遺伝子の発現は十二指腸に限局しており [26] (図1)、乳牛が低Ca血症を招き易い動物種であることが示唆される。

### 5. 加齢の影響

年齢や産次が進むにつれて、乳牛の分娩性低Ca血症が発生しやすくなることは良く知られている。加齢は骨代謝ならびに消化管Ca吸収に影響を与える要因である。我が国の研究において、牛の血中の骨吸収ならびに骨形成マーカーの値は加齢に伴い低下すること [27, 28] (図2)、初産牛では経産牛に比較して分娩前後の血中の値が高値で推移すること [14, 27] が示されている。

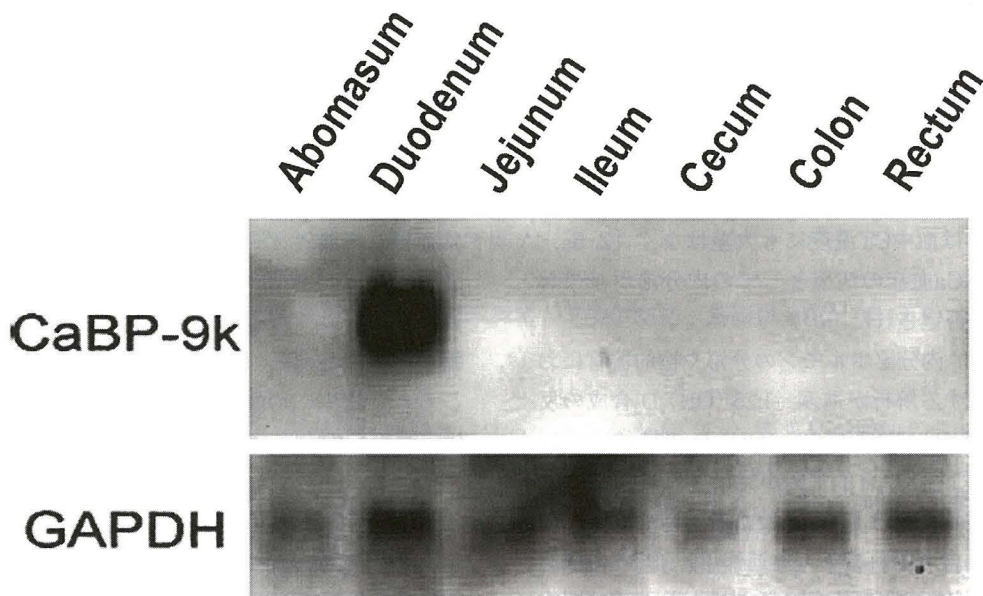


図1. 牛消化管におけるcalbindin D9k mRNAの発現解析 [28]. 十二指腸 (Duodenum) のみに発現が認められる. CaBP-9k: calbindin D9k.

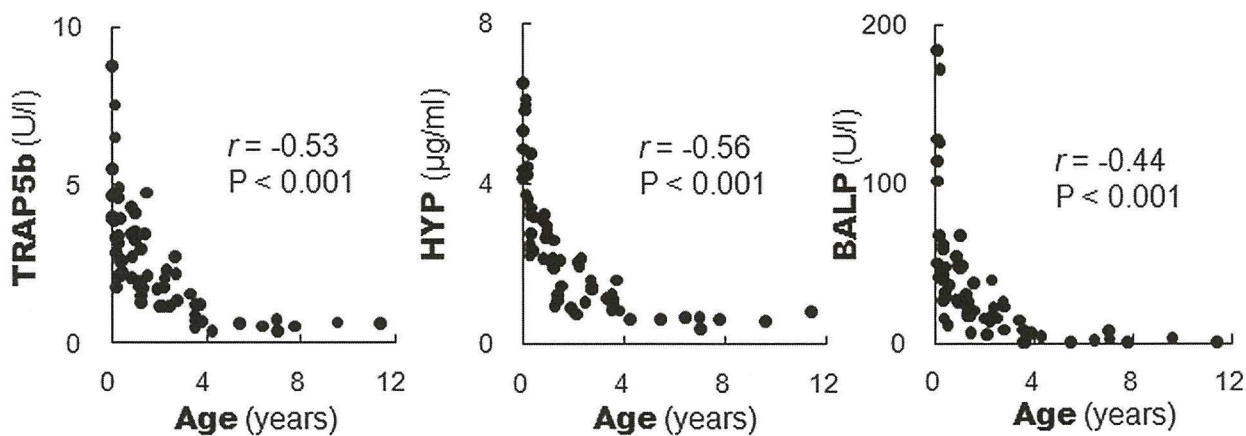


図2. 牛の年齢と血中骨吸収 (TRAP5bおよびHYP) ならびに骨形成 (BALP) マーカー値との相関関係 [30]. TRAP5b: 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ, HYP: ヒドロキシプロリン, BALP: 骨型アルカリフォスファターゼ.

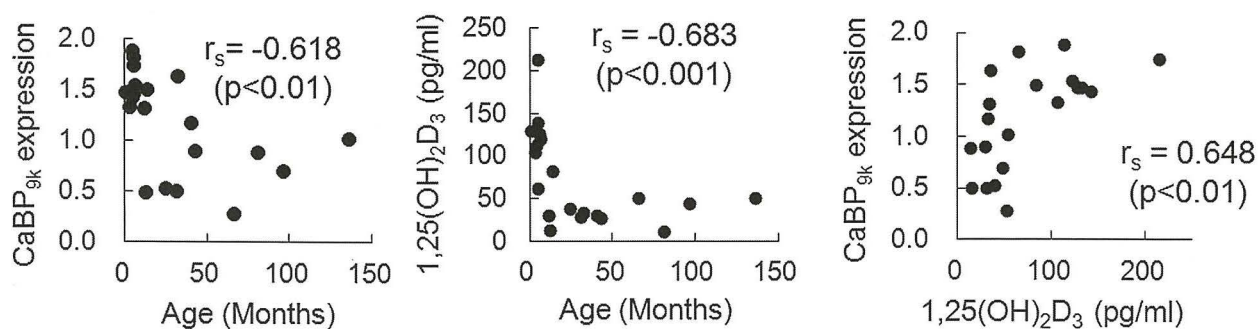


図3. 牛の月齢, 血中1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] 濃度ならびに十二指腸粘膜calbindin D9k (CaBP<sub>9k</sub>) mRNA発現量の相関関係 [29].

さらに、乳牛の十二指腸粘膜における複数のCa輸送関連因子の遺伝子発現量の解析において、血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度に対して正の、年齢（月齢）に対して負の相関性が示されている [29] (図3)。

## 6. おわりに

乳牛の分娩後低Ca血症の病因を大雑把に言えば、1) 乳牛のCa恒常機構は単胃動物に比べ制約が多いこと、2) 分娩後の急激かつ大量のCa乳中流出に対してCa恒常機能が円滑に作動できない側面があることである。近年では、DCAD研究の進展に伴い、分娩牛の重度低Ca血症の発生には血液pHの増加（代謝性アルカローシス）が関与することが示唆され始めている [30]。すなわち、分娩前の代謝性アルカローシス状態では潜在的なPTHの反応性低下が起こり、骨や消化管からのCa吸収量や $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 産生能が減少すると推察されている。今後、さらなる乳牛の分娩後低Ca血症の病因解明には、内分泌系、骨、消化管だけでなく、腎臓や乳腺組織を含めた全身組織におけるCa恒常性の相互調節について多角的な解析が必要である。

## 7. 引用文献

1. Little WL, Wright NC : The aetiology of milk fever, *Vet Rec*, 5, 631-633 (1925)
2. Hollis BW, et al. : A hormonal assessment of bovine parturient paresis : evidence for a role of oestrogen, *J Endocrinol*, 88, 161-171 (1981)
3. Horst RL, et al. : Adequate response of plasma  $1,25$ -dihydroxyvitamin D to parturition in paretic (milk fever) dairy cows, *Science*, 196, 662-663 (1977)
4. Horst RL, et al. : Plasma  $1,25$ -dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in paretic dairy cows, *Am J Physiol*, E634-637 (1978)
5. Garel J-M, Barlet J-P : Plasma immunoreactive calcitonin and parathyroid hormone levels in parturient cows, *J Endocrinol*, 66, 299-300 (1975)
6. Goff JP, Horst RL : Effects of the addition of potassium or sodium but not calcium to prepartum rations on milk fever in dairy cow, *J Dairy Sci*, 80, 176-186 (1997)
7. Goff JP, et al. : Recurring hypocalcemia of bovine parturient paresis is associated with failure to produce  $1,25$ -dihydroxyvitamin D, *Endocrinol*, 125, 49-53 (1989)
8. 山岸則夫, 他 : 乳熱病歴を有する乳牛の分娩前後における血漿中上皮小体ホルモンおよび $1,25$ -dihydroxyvitamin D濃度の変動, *日獣会誌*, 49, 724-728 (1996)
9. Goff JP : Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders, *Vet Clinics North Am: Food Anim Pract*, 16, 319-337 (2000)
10. Ramberg CF Jr, et al. : Calcium kinetics in cows during late pregnancy, parturition, and early lactation, *Am J Physiol*, 219, 1166-1177 (1970)
11. Ramberg CF Jr, et al. : Calcium homeostasis in cows, with special reference to parturient hypocalcaemia, *Am J Physiol*, 246, R698-704 (1984)
12. Sasser RG, et al. : Estrogen in plasma of parturient paretic and normal cows, *J Dairy Sci*, 62, 551-556 (1979)
13. Liesegang A, et al. : Comparison of bone resorption markers during hypocalcemia in dairy cows, *J Dairy Sci*, 81, 2614-2622 (1998)
14. Kim D, et al. : Changes in plasma bone metabolic markers in periparturient dairy cows, *J Vet Med Sci*, 72, 773-776 (2010)
15. Seibel MJ : Biochemical markers of bone turnover : Part I : Biochemistry and Variability, *Clin Biochem Rev* 26, 97-122 (2005)
16. Drackley JK : Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier?, *J Dairy Sci*, 82, 2259-2273 (1999)
17. Kimberg DV, et al. : Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine, *J Clin Invest*, 1309-1321 (1971)
18. McCormick CC : Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults, *J Nutri*, 132, 3428-3430 (2002)
19. Moodie EW, Robertson A : Dietary intake of the parturient cow, *Res Vet Sci*, 2, 217-226 (1961)
20. Daniel RCW : Motility of the rumen and abomasum during hypocalcaemia, *Can J Comp Med*, 47, 276-280 (1983)
21. Marquardt JP, et al. : Effect of parity on dry matter intake at parturition in dairy cattle, *J Dairy Sci*, 60, 929-934 (1977)
22. Madison JB, Troutt HF : Effects of hypocalcaemia on abomasal motility, *Res Vet Sci*, 44, 264-266 (1988)
23. Bronner F : Calcium absorption a paradigm for mineral absorption, *J. Nutri*, 128, 917-920 (1998)
24. Howard A, et al. : Human and rat intestinal plasma membrane calcium pump isoforms, *Am J Physiol*, 265, G917-925 (1993)
25. Perret C, et al. : Cholecalciferol (a  $9$ -Da cholecalciferol-induced calcium-binding protein) messenger RNA :

- distribution and induction by calcitriol in the rat digestive tract, *Eur J Biochem*, 150, 211-217 (1985)
26. Yamagishi N, et al. : Expression of calbindin-D9k messenger ribonucleic acid in the gastrointestinal tract of dairy cattle, *J Vet Med Series A*, 49, 713-720 (2002)
27. Sato R, et al. : Serum osteocalcin in dairy cows : Age-related changes and periparturient variation, *Res Vet Sci*, 91, 196-198 (2011)
28. Yamagishi N, et al. : Fluorometric method for measuring plasma tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b and its application in cattle, *J Vet Med Sci*, 71, 1637-1642 (2009)
29. Yamagishi N, et al. : The expression of genes for transepithelial calcium-transporting proteins in the bovine duodenum, *Vet J*, 171, 363-366 (2006)
30. Horst RL, et al. : Adapting to the transition between gestation and lactation: differences between rat, human and dairy cow, *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 10, 141-156 (2005)

---

## Why do dairy cows sometime suffer from hypocalcemia after parturition?

N. Yamagishi<sup>†</sup>

*Food Animal Medicine and Pathophysiology Laboratory, Department of Veterinary Medicine, Iwate University, 3-18-8 Ueda, Morioka, Iwate 020-8550, Japan*

**ABSTRACT** Most parturient cows experience varying degrees of hypocalcemia during the first several days after parturition while they adapt to the calcium (Ca) demands of lactation. In some cases, the plasma Ca concentrations become too low to support nerve and muscle function, resulting in the clinical syndrome of parturient paresis (milk fever). Enhancement of bone Ca resorptive and intestinal Ca absorptive processes is the major homeostatic responses to hypocalcemia. However, it has been demonstrated that the Ca homeostasis of parturient cows depends only on intestinal Ca absorption soon after calving, because bone resorption is delayed for 1 week or more after parturition. Plasma concentrations of estrogen, a potent inhibitor of bone resorption, rise dramatically in the final days prior to parturition. Several studies have suggested that cows with higher plasma estrogen concentrations at parturition were at greater risk of developing milk fever. Dietary Ca can be absorbed from the intestinal lumen by passive diffusion between the epithelial cells (paracellular transport) and active transport across the epithelium (transepithelial transport). Efficient intestinal Ca absorption occurs by transepithelial transport, when the Ca demand becomes greater during pregnancy and lactation. A Ca binding protein, calbindin D<sub>9k</sub> (CaBP<sub>9k</sub>) is one of the key factors playing an important role in the transepithelial Ca absorption, because it facilitates rapid diffusion of Ca across the cell. In dairy cattle, the highest transepithelial Ca transport activity is believed to occur in the proximal region of the small intestine, because detectable levels of mRNA coding for intestinal CaBP<sub>9k</sub> have been found to be localized only in the duodenum. It seems reasonable to believe that advancing age is an important predisposing factor of parturient hypocalcemia in dairy cows. Recent investigations have shown that the intestinal mRNA expression levels for CaBP<sub>9k</sub> and the plasma concentrations of bone resorption markers and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> decrease according to aging.

—Key Words : calcium metabolism, dairy cows, hypocalcemia, parturition, pathogenesis

<sup>†</sup> Correspondence to : Norio Yamagishi (Food Animal Medicine and Pathophysiology Laboratory, Department of Veterinary Medicine, Iwate University)  
3-18-8, Ueda, Morioka, Iwate 020-8550, Japan  
TEL & FAX 019-621-6202 E-mail : yamagisi@iwate-u.ac.jp

.....Jpn. J. Large Anim. Clin. 2(2): 64-69, 2011