

## 博士学位論文

### 学位論文内容の要旨および審査結果の要旨

氏 名 北出 泰之

学 位 の 種 類 博士（獣医学）

学位授与の条件 酪農学園大学学位規程第3条第3項に該当

学位論文の題目 乳牛の炎症性疾患が繁殖成績に与える影響に関する研究

### 審 査 委 員

主査 教 授 鈴木 一由（生産動物外科学）

副査 教 授 樋口 豪紀（獣医衛生学）

副査 教 授 蒔田 浩平（獣医疫学）

# 学位論文要旨

乳牛の炎症性疾患が繁殖成績に与える影響に関する研究

酪農学園大学大学院獣医学研究科

獣医学専攻博士課程

生産動物外科学 北出泰之

本研究は、炎症性疾患が乳牛における繁殖成績に与える影響を評価し、その原因と対策について検討したものである。

乳牛の繁殖成績低下は過去 30 年間進行しており、これが酪農収益性を低下させている。近年、この繁殖成績低下の要因として分娩後疾患の関与が指摘されている。しかし、分娩後疾患の発生頻度についての調査や、発生頻度が高い疾患がどの程度繁殖成績に関与しているのかを比較検討した研究は見られない。特定の疾患に限定すると過去の報告が多くあり、特に子宮内膜炎の繁殖成績低下に対する影響は大きいとされている。子宮内膜炎は分娩後 21 日経過した後の子宮内での感染性疾患である。分娩後の子宮では大腸菌群による汚染と感染が起りやすく、この大腸菌群はその細胞膜中のエンドトキシンにより強力な炎症を惹起する。血清アミロイド A は炎症に対して鋭敏に反応する急性期タンパク質であることが知られており、子宮内でのエンドトキシンによる炎症においても良好な反応が期待できる。子宮内膜炎の発生を分娩後早期に予測することは困難とされていたが、子宮内のエンドトキシン活性値や血清アミロイド A を用いて子宮内膜炎の発生を予測できるか否かについては報告が見られない。子宮内膜炎は診断された時にはすでに治療による繁殖成績改善の余地はなく、その早期発見と予防が求められている。無結晶酸セフトロファンは 1 回の全身投与で 1 週間程度効果が持続する徐放型の抗生物質であり、分娩後 20 日以内の子宮内の感染性疾患である子宮炎に有効であることがわかっている。しかし、これまで子宮内膜炎の予防に有用であるか否かの報告は見られない。

以上のことから本研究では、(1) 北海道道南地域のタイストール形式酪農場 9 件にて、分娩後に発生する全ての疾患を記録し、発生頻度が高い疾患を特定した。また、発生頻度の高い分娩後疾患と繁殖成績との関係をロジスティック回帰分析によって解析した。(2) 分娩後

45 日目での子宮内膜炎発生を、分娩後 15 日目の子宮灌流液中エンドトキシン活性値、血漿中血清アミロイド A 濃度および子宮内における多形核白血球の割合という 3 つの指標を用いて予測可能であるか否かを検討した。(3) 分娩後 24 時間以内に無結晶酸セフチオフルを全身投与し、分娩後 45 日目の子宮内膜炎を予防できるか否か、および繁殖成績に与える影響について調査した。

その結果、以下のことが明らかとなった。(1) タイストール形式での酪農場において、発生頻度の高い 15 の分娩後疾患とその分娩後疾患の繁殖成績への影響が明らかとなった。発生頻度の高い分娩後疾患の中でも特に生殖器疾患と乳房炎が繁殖成績を悪化させる影響が強かった。乳房炎については、軽度の炎症こそが繁殖成績に与える悪影響が大きいことが明らかとなった。(2) 子宮内の感染と炎症を評価する目的で子宮内灌流液中エンドトキシン活性値の測定方法を確立した。測定精度も十分に有効なものであった。この技術を用いて、分娩後 15 日目の子宮灌流液中エンドトキシン活性値から分娩後 45 日目の子宮内膜炎の発生を予測することが可能であることが明らかとなった。従来用いられてきた子宮内の多形核白血球割合に比べて、分娩後早期での子宮内膜炎発症の予測精度を有意に向上させる結果となった。

(3) 子宮内膜炎の予防方法として無結晶酸セフチオフルの全身投与を検討した。その結果、無結晶酸セフチオフルの全身投与により、子宮内膜炎の発生を予防する効果は見られなかったものの、黄体形成率の向上と初回授精日数が短縮することが明らかとなった。従って、繁殖成績改善のプログラムとして、分娩後 24 時間以内での無結晶酸セフチオフルの全身投与は有用である可能性が示唆された。

本研究は、炎症性疾患と繁殖成績の関係を明らかにすることを目的とした。その結果、乳牛の分娩後疾患のうち、生殖器疾患と乳房炎が問題であること、そして乳房炎に関してはその原因菌よりも炎症程度が問題であり、特に軽度の炎症を引き起こす潜在性乳房炎こそが繁殖成績低下の原因であることを明らかにすることができた。また、生殖器疾患のうちでも子宮内膜炎が繁殖成績低下に大きな影響があった。この病態を研究する技術として子宮内灌流液中エンドトキシン活性値の測定方法を確立し、これまで困難とされた子宮内膜炎の予測精度を向上することができた。子宮内膜炎の予防方法についても検討し、その結果として無結晶酸セフチオフルの全身投与プログラムは繁殖成績を改善する効果があることを明らかにした。繁殖成績と炎症性疾患には関連が強く存在し、その関係を明らかにする研究と技術開発により、繁殖成績低下の予測および予防が可能であることを示すことができた。本研究で得られた知見は、今後さらなる繁殖成績向上の研究に寄与するものである。

## 論文審査の要旨および結果

### 1 論文審査の要旨および結果

審査は、1)体裁を整え、新規性があり、明確に十分な根拠があるか、2)科学および獣医学の発展に寄与する内容であるかの2点を重点に行われた。

#### 論文の概要について

乳牛の繁殖成績低下は過去30年間進行しており、これが酪農収益性を低下させている。近年、この繁殖成績低下の要因として分娩後疾患の関与が指摘されている。しかし、分娩後疾患の発生頻度についての調査や、発生頻度が高い疾患がどの程度繁殖成績に関与しているのかを比較検討した研究は見られない。第1章では乳牛における乳房炎が繁殖成績に与える影響を疫学的に調査した。すなわち、第1章第1節ではタイストール酪農場における分娩後疾患および生殖器疾患の発生頻度を診療記録簿より調査した。第1章第2節では繁殖成績に対するそれら分娩後疾患および生殖器疾患が繁殖成績に与える影響を調査した。さらに第1章第3節では乳房炎の原因菌種やその炎症グレードの違いが繁殖成績の低下に影響を与えるか否かについて明らかにした。繁殖計画を考える上で生殖器の炎症程度を早期に評価することは極めて重要である。第2章では炎症の直接物質であるETXと全身性炎症の指標となる血清アミロイドA(SAA)を指標として、分娩後15日の子宮内炎症の状態を評価し、これらの炎症指標によって分娩後45日目の子宮内膜炎の発症を予測できるか否かを検討した。すなわち、第2章第1節では子宮灌流液中ETX活性値の測定方法の確立を行った。第2章第2節ではこの技術を用いて分娩後15日における子宮内および全身性炎症に基づいた子宮内膜炎の予測が可能か否かを検討した。第3章では、子宮内膜炎の予防策として無結晶酸セフチオフル製剤の全身投与が子宮内膜炎の予防に効果を示すか否か、また繁殖成績を好転させるか否かを検討した。その結果、炎症性疾患と繁殖成績の関係が浮き彫りとなった。乳牛の分娩後疾患のうち、生殖器疾患と乳房炎が問題であること、そして乳房炎に関してはその原因菌よりも炎症程度が問題であり、特に軽度の炎症を引き起こす潜在性乳房炎こそが繁殖成績低下の原因であることを明らかにすることができた。また、生殖器疾患のうち、子宮内膜炎は主要な炎症性疾患であった。この病態を研究する技術として子宮灌流液中ETX活性値の測定方法を確立し、この技術によってこれまで困難とされた子宮内膜炎の予測精度を向上することができた。さらに子宮内膜炎の予防方法についても検討し、その結果として無結晶酸セフチオフルの全身投与プログラムは繁殖成績を改善する効果があることを明らかにした。繁殖成績と炎症性疾患には関連が強く存在し、その関係を明らかにする研究と技術開発により、繁殖成績低下を予測すること、繁殖成績低下を予防することは可能であることを示すことができた。本研究で得られた知見は、今後さらなる繁殖成績向上の研究に寄与するものである。

#### 研究の背景と目的

本研究では、(1)北海道道南地域のタイストール形式酪農場9件にて、分娩後に発生す

る全ての疾患を記録し、発生頻度が高い疾患を特定した。また、発生頻度の高い分娩後疾患と繁殖成績との関係をロジスティック回帰分析によって解析した。(2) 分娩後 45 日目での子宮内膜炎発生を、分娩後 15 日目の子宮灌流液中エンドトキシン活性値、血漿中血清アミロイド A 濃度および子宮内における多形核白血球の割合という 3 つの指標を用いて予測可能であるか否かを検討した。(3) 分娩後 24 時間以内に無結晶酸セフトロフルを全身投与し、分娩後 45 日目の子宮内膜炎を予防できるか否か、および繁殖成績に与える影響について調査した。

## 研究の成果

本研究では以下のことが明らかとなった。

(1) タイストール形式での酪農場において、発生頻度の高い 15 の分娩後疾患とその分娩後疾患の繁殖成績への影響が明らかとなった。発生頻度の高い分娩後疾患の中でも特に生殖器疾患と乳房炎が繁殖成績を悪化させる影響が強かった。乳房炎については、軽度の炎症こそが繁殖成績に与える悪影響が大きいことが明らかとなった。

(2) 子宮内の感染と炎症を評価する目的で子宮内灌流液中エンドトキシン活性値の測定方法を確立した。測定精度も十分に有効なものであった。この技術を用いて、分娩後 15 日目の子宮灌流液中エンドトキシン活性値から分娩後 45 日目の子宮内膜炎の発生を予測することが可能であることが明らかとなった。従来用いられてきた子宮内の多形核白血球割合に比べて、分娩後早期での子宮内膜炎発症の予測精度を有意に向上させる結果となった。

(3) 子宮内膜炎の予防方法として無結晶酸セフトロフルの全身投与を検討した。その結果、無結晶酸セフトロフルの全身投与により、子宮内膜炎の発生を予防する効果は見られなかったものの、黄体形成率の向上と初回授精日数が短縮することが明らかとなった。従って、繁殖成績改善のプログラムとして、分娩後 24 時間以内での無結晶酸セフトロフルの全身投与は有用である可能性が示唆された。

## 研究の評価

本研究は、炎症性疾患と繁殖成績の関係を明らかにすることを目的とした。その結果、乳牛の分娩後疾患のうち、生殖器疾患と乳房炎が問題であること、そして乳房炎に関してはその原因菌よりも炎症程度が問題であり、特に軽度の炎症を引き起こす潜在性乳房炎こそが繁殖成績低下の原因であることを明らかにすることができた。この病態を研究する技術として子宮内灌流液中エンドトキシン活性値の測定方法を確立し、これまで困難とされた子宮内膜炎の予測精度を向上することができた。子宮内膜炎の予防方法についても検討し、その結果として無結晶酸セフトロフルの全身投与プログラムは繁殖成績を改善する効果があることを明らかにした。繁殖成績と炎症性疾患には関連が強く存在し、その関係を明らかにする研究と技術開発により、繁殖成績低下の予測および予防が可能であることを示すことができた。本研究で得られた知見は、今後さらなる繁殖成績向上の研究に寄与するものである。

## 学位論文の一部を公表した論文

【第1章】 Kitade Y, Tsukano K, Miyamoto Y, Suzuki K. Mastitis causes negative reproduction performance similar to genital diseases. Res Vet Sci. 2022 Oct 19; 153:35-44.

【その他】PubMed 掲載英語論文：3 報（全て共著）

以上のことから、北出 泰之 氏は博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有すると審査員一同は認めた。

## 2 最終試験の結果

審査委員 3 名が最終試験を行った結果、合格と認める。

2023 年 2 月 8 日

### 審査委員

主査 教 授 鈴木 一由  
副査 教 授 樋口 豪紀  
副査 教 授 蒔田 浩平