

第 2 回

ファイトステロール研究会報告

事務局

科研製薬株式会社

目 次

I. はじめに	2
II. 研究会出席者	3
III. 総 括	4
IV. 牛脂肪壊死症による死廃頭数の推移	5
V. 治験例報告	6
1. ファイトステロールによる脂肪壊死症治療試験結果 東條 博之.....	6
2. 牛脂肪壊死症の治療試験（ボブノール投与試験） 大谷 健.....	7
3. ファイトステロールを用いた牛の脂肪壊死症治療試験 石田 史郎.....	8
4. 腸間膜脂肪壊死症の治療試験 鬼丸 利久.....	9
5. 種雄牛の脂肪壊死症に対する治療例（話題提供） 沖 一直.....	10
6. ファイトステロールによる脂肪壊死症治療試験 東 昌宏.....	11
7. 牛脂肪壊死症に対するファイトステロールの効果 橋村 元雄.....	12
8. 飽和脂肪多給ラットに対する Phytosterol の作用 片本 宏.....	13
VI. ファイトステロール関連文献	15

I. はじめに

昭和51年以降脂肪壊死症による死屍頭数は直線的に発生頭数が増加し、昭和57年に大きなピーク（死屍頭数中の3%）がありました。以後、関係者の努力により漸減傾向が見られていますがまだ高い水準にあります。

私たちは、昭和61年5月に脂肪壊死症の治療法の確立を目的に第1回目のファイトステロール研究会を開催しました。その総合討論において、治験例の収集、データの表現方法の統一、生化学的見地にたった基礎的研究の必要性などが示唆されました。

その後、本研究会は、これらの示唆を基にさらに全国各地の試験機関で治験収集を実施し、昭和62年7月3日、第2回研究会を開催しました。本資料はその討論をまとめたもので脂肪壊死症の治療に取り組んでおられる諸先生方の参考にして頂ければ幸いです。

II 研究会出席者名簿

	所 属	氏 名
(会長)	大阪府立大学 農学部獣医学科	島田 保昭
	同	片本 宏(旧姓：畑)
	家畜改良事業団 盛岡種雄牛センター	沖 一直
	岩手県胆沢町農協 家畜診療所	新妻 唯夫
	宮城県農業共済連 角田家畜診療所	矢崎 薫
	山形県農業共済連 中央家畜診療所	安藤 健弥
	” 置賜家畜診療所	田淵 誠一
	福島県農業共済連	真仁田泰治
	新潟県農業共済連 高田家畜診療所	熊倉 米満
	全国農業共済協会	横尾 彰
	長野県松本家畜保健衛生所	東條 博之
	岐阜県肉用牛試験場	大谷 健
	岐阜県農業共済連 飛騨出張所	岩佐 達男
	兵庫県姫路家畜保健衛生所	石田 史郎
	宮崎県農業共済連 臨床研修センター	鬼丸 利久
	鹿児島県農業共済連	東 昌広
	鹿児島大学 農学部獣医学科	浜名 克己
(アドバイザー)	農林水産省 家畜衛生試験場	牛見 忠蔵

Ⅲ 総 括

農林水産省家畜衛生試験場 牛見 忠蔵 先生

1. 脂肪壊死症に対しファイトステロール給与量は15gで効果があるが、もう少し増量した場合さらに効果が上がるか今後検討の必要がある。
2. 科研製薬（株）で纏めた7県16試験機関で実施された試験結果から、本剤投与1ヶ月で供試牛47頭中31頭（有効率66%）に著しい効果が得られた。その後2～3ヶ月投与でも効果が出る牛もあるが、1ヶ月で効果のなかった牛は6ヶ月位の判定が望ましい。
3. 血液検査については特に取り上げる項目は見当たらないが、予後判定等で参考になる項目については今後検討する必要がある。特にTGについては治療の指針として利用できるか今後もう少し検討した方が良い。
4. 本剤の脂肪壊死症に対する薬理作用については未だ不明であるが、今後検討確立してゆく必要がある。
5. 脂肪壊死症の発症要因として脂肪交雑が原因の一つとして考えられるが、この点も遺伝因子も加えて検討してゆく必要がある。

IV 牛脂肪壊死症による死廃頭数の推移

農林水産省の家畜共済統計表によると、本症が初めて記載されたのは昭和47年でそれ以前の発生は不明である。

昭和49年に小さなピークがあり、以後直線的な増加を示し、昭和57年の大きなピークを迎え、全死廃頭数の1%を占めるにいたった。

しかし、家畜衛生試験場を中心に対策が講じられ、それ以後減少傾向にあったが、昭和61年には再び増加し、過去最高となってしまった。

牛脂肪壊死症による死廃頭数の推移

年度	肉用牛	乳用牛	種雄牛(肉)	種雄牛(乳)	合計
46	0	0	0	0	0
47	164 (0.83)	3 (0.006)	2 (5.10)	0	169 (0.25)
48	329 (1.36)	3 (0.006)	1 (3.62)	0	333 (0.47)
49	521 (2.15)	7 (0.01)	5 (8.47)	0	533 (0.57)
50	332 (1.27)	8 (0.01)	3 (5.35)	0	343 (0.40)
51	221 (0.79)	6 (0.008)	0	0	227 (0.26)
52	421 (1.43)	16 (0.02)	3 (5.00)	0	440 (0.44)
53	568 (1.77)	25 (0.03)	5 (8.47)	0	598 (0.55)
54	693 (1.97)	40 (0.05)	1 (1.75)	0	734 (0.65)
55	826 (2.14)	28 (0.03)	2 (3.45)	0	856 (0.70)
56	1087 (2.68)	33 (0.04)	3 (5.26)	0	1123 (0.87)
57	1207 (2.94)	34 (0.04)	6 (10.00)	0	1247 (1.02)
58	1198 (2.70)	35 (0.04)	4 (5.33)	0	1237 (0.91)
59	1070 (2.35)	44 (0.05)	3 (4.76)	0	1117 (0.81)
60	1037 (2.35)	44 (0.05)	3 (4.92)	0	1084 (0.78)
61	1193 (2.39)	53 (0.06)	7 (10.29)	0	1253 (0.88)

農林水産省農林経済局：農業災害補償制度、家畜共済統計表より

() 内は牛種別死廃頭数に対する脂肪壊死症死廃率 (%)

V. 治験例報告

1. ファイトステロールによる脂肪壊死症治療試験結果














長野県松本家畜保健衛生所 東條 博之

方法：脂肪壊死症と診断された黒毛和種子取り用雌牛4頭を供試し、治療試験を実施した。ボブノール[®](植物ステロール製剤) 15g/日/頭を4~16週間給与し、触診と超音波診断によりその間の壊死塊の変化を観察し、同時に血液検査を実施した。

結果：臨床面では4週後に1頭、8週後に1頭縮小したが、他2頭は変化がなく、うち1頭は廃用となった。

血液検査では一定の傾向のみられたものはないが、脂質代謝が改善されると推察された。

ステロール区の治療経過

個体 番号	投薬前の主な壊死部位 と壊死塊の状況	試験中の壊死部の変化(週)				投与量 (mg/kg/日)
		0	4	8	16	
19	直腸下部, 腎周囲					32
33	直腸狭窄					31
13	直腸狭窄				廃用	35
5	直腸右下, φ12cm			中止		36

ND: Not done

血液の脂質成分の変動

個体 番号	T-cho(mg/dl)			PL (mg/dl)			FFA(mg/dl)			TG (mg/dl)			GOT(KA-U)			γ-GTP(IU/l)		
	0	4	8	0	4	8	0	4	8	0	4	8	0	4	8	0	4	8(W)
19	73	↑	↑	98	↑	↑	132	→	↑	11	→	→	58	↑	→	7	↑	↑
33	167	↓	↓	185	↑	↓	254	↑	→	15	→	↑	63	↓	↓	15	→	→
13	152	↑	↓	167	↑	↓	197	↑	↓	18	→	→	60	→	→	9	↑	↑
5	97	↑	ND	118	↑	ND	282	→	ND	25	→	ND	64	↑	ND	11	→	ND

↑ ↑ 上昇, ↓ ↓ 下降, → 不変, ND 中止のため実施せず

2. 牛脂肪壊死症の治療試験（ボブノール投与試験）

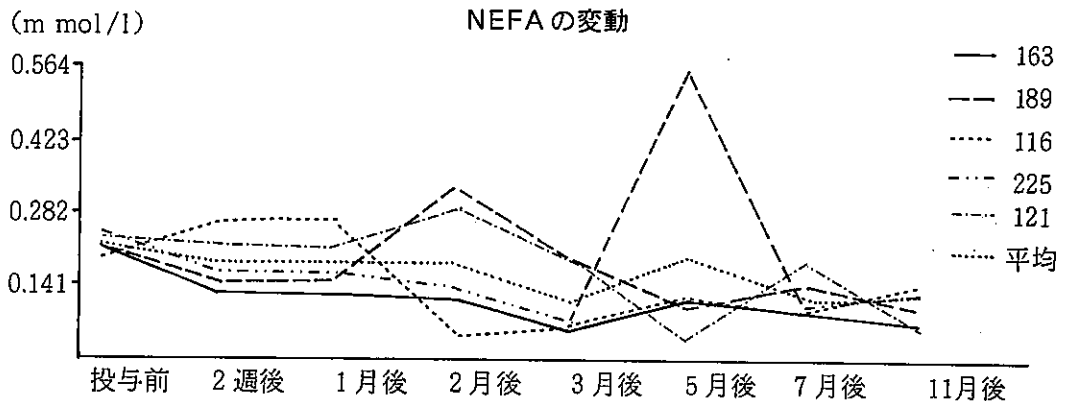
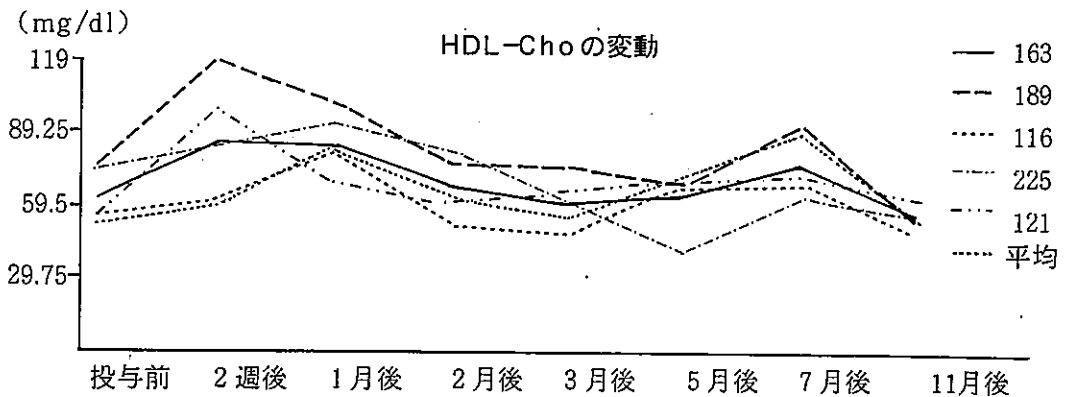
岐阜県肉用牛試験場 大谷 健

方 法：脂肪壊死症と診断された黒毛和種子取り用雌牛5頭にボブノール15g/日/頭を6カ月間給与し，壊死塊の変化を調査した。

結 果：4頭で壊死塊の軟化縮小が認められ，うち3頭は完全に消失した。血液性状ではHDL-Choが一時的に上昇した後次第に低下し，NEFAは暫時低下する傾向にあった。

壊 死 塊 の 状 態

個体No.	121	163	189	116	225
1ヵ月後	一部が軟化	変化なし	一部軟化縮小	軟 化	一部軟化
2	軟化縮小	同 上	更に軟化縮小	更に軟化	更に軟化
3	更に縮小	同 上	変化なし	消 失	一部消失
7	消 失	同 上	消 失		変化なし



3. ファイトステロールを用いた牛の脂肪壊死治療試験

兵庫県姫路家畜保健衛生所 石田 史郎

方 法：直腸検査により腹腔内に脂肪壊死塊を認められた黒毛和種子取り用雌牛15頭にボブノール15g／日／頭を8週間給与し、壊死塊の変化を調査した。

結 果：給与後4週目に12頭で変化が認められ、最終的には8頭で有効と診断された。血液生化学的検査の結果、NEFAの低下が観察され、脂質代謝の改善がうかがわれた。

壊死塊の変化

変化\週	4	8	12
縮小・分裂	6	1	0
軟化	6	4	1
変化なし	3	10	10

血液生化学的検査所見の動き

項 目\週	0(n=13)	2(6)	4(12)	8(12)	12(7)
TP (g/dl)	6.83	6.83	6.83	6.70	6.79
A/G	0.928	0.848	0.893	0.936	1.056
GOT (KU)	57.8	47.8	54.5	58.1	55.4
BUN (mg/dl)	10.71	12.77	11.61	14.60	10.04
Glucose (mg/dl)	55.7	65.3	68.2	61.7	58.7
Triglyceride (mg/dl)	104.1	99.7	109.2	115.5	109.6
TG (mg/dl)	19.9	20.8	17.8	25.2	31.0
PL (mg/dl)	126.7	143.5	127.7	134.1	128.1
NEFA (μ Eq/l)	268.8	296.7	242.6	202.6	247.7

4. 腸間膜脂肪壊死症の治療試験

宮崎県農業共済連臨床研修センター 鬼丸 利久

方 法：腸間膜脂肪壊死症と診断され、ヨクイニン剤・ビタミンA D₃Eあるいはアルギニンなどの治療で改善の認められなかった黒毛和種雄牛8頭を供試し、ポブノール30g/日/頭のみを給与するか、あるいはヨクイニン400gと併用して5カ月間治療試験を実施した。

結 果：8頭中3頭で縮小・消失が認められたが、3頭は変化がなく、残り2頭は疝痛により確認できなかった。

血液検査では特に一定の傾向は認められなかった。

なお、その後11カ月間継続したところ2頭で消失し、1頭廃用になったほか顕著な変化は認められなかった。

脂肪壊死塊の変化

	1	3	8	16カ月後
消 失	0	0	2	2
好 転	2	3	1	1
変化なし	6	5	4(淘汰1)	4

血液性状の変化

	給 与 前	給与3カ月後	5カ月後
GOT (KU)	44.4	56.3	49.1
TL (mg/dl)	300.8	278.8	292.9
Tch (mg/dl)	87.1	78.8	94.9
TG (mg/dl)	12.5	13.0	15.3
PL (mg/dl)	90.0	61.2	92.5
NEFA (μEq/l)	201.0		255.4

5. 種雄牛の脂肪壊死症に対する治療例（話題提供）

家畜改良事業団盛岡種雄牛センター 沖 一直

センターでは38頭の黒毛和種種雄牛を所有しているが、11頭に脂肪壊死症が発生し、ヨクイニンあるいはボブノールで治療したが2頭は斃死、3頭は販売不振のため廃用、6頭は経過良好である。なお、現在はボブノールを予防的に使用している。

6. ファイトステロールによる脂肪壊死症治療試験

鹿児島県農業共済組合連合会 東 昌広

方 法：管内の黒毛和種子取り用雌牛19頭と種雄牛1頭にボブノール15～30gのみ、あるいはハトムギと併用して平均約80日間の治療試験を実施した。

結 果：6頭は治癒し、7頭は好転、5頭は死廃、2頭は変化なし（中止）という結果になった。好転例で糞便性状に変化がみられ、正常便になった。血液性状では有効例で好中球の低下、予後不良牛では好中球の増加、Ht・TP・アルブミンの低下を示し、特にNEFAの増加が著明であった。

治療効果判定

治 癒	6	(不変)	2
好 転	7	死 廃	5
有効率	13:(65%)		

ファイトステロール投与1カ月後の血液検査結果

	予後良好群(N=3~8)		予後不良群(N=2)	
	投 与 前	1 月 後	投 与 前	1 月 後
好中球 (%)	63.0	23.5	77.0	86.5
TP (g/dl)	6.8	6.4	5.6	4.9
GOT (KU)	65.9	60.8	62.0	85.0
γ -GTP (mU/ml)	27.6	29.2	18.5	14.5
NEFA (μ Eq/ml)	340	258	650	952
T-ch (mg/dl)	73.2	69.6	—	—
中性脂肪 (mg/dl)	93.6	75.3	—	—

7. 牛脂肪壊死症に対するファイトステロールの効果

科研製薬株式会社 橋村 元雄

要 約：全国の16試験機関において実施された牛脂肪壊死症の治療試験61例のまとめを行ない、ファイトステロール（P S）の効果を検討した。

1～3カ月間のP S給与により脂肪壊死塊の消失・縮小・軟化など有効な変化のみられた有効率は77%を示した。

その中で毎月調査を実施した47頭中、1カ月目に31頭が改善、12頭は変化なし、4頭は悪化であった。

しかし、変化のなかった12頭中5頭は2～3カ月目に、また悪化した4頭中3頭は2カ月目に改善があった。

従って、最終的には83%の有効率となった。

効 果 判 定

著 効	効果有り	改善有り	無 効	有 効 例
1 2	2 1	1 4	1 4	47/61

8. 飽和脂肪多給ラットに対する phytosterol の作用

大阪府立大学農学部 片本 宏

方法：SD系10週齢雄ラットを用い、牛脂を水素添加により飽和化した硬化油50%を含む実験飼料で18週間飼育した。

これを無投与群(HT)とし、一方、同じ飼料で8週目より18週まで毎日 phytosterol (20mg/kg) を経口投与した群を投与群(HT+phyto.)とした。

対照群(Cont.)には普通飼料で18週間飼育した。

ラットを16時間絶食後剖検し、精巣上体周囲および腎臓周囲脂肪組織を取り出し、脂肪組織の脂肪酸組成の分析と病理組織学的検査を実施した。また、血清脂質の定量、脂肪酸組成の分析およびリポ蛋白分画の定量を行なった。

結果：剖検時におけるラットの体重および体重100g当たりの精巣上体周囲脂肪組織の重量は、投与群が無投与群より少なかった。

病理組織学的検査の結果、HE染色では3群とも組織の異物反応は認められず、凍結切片を脂肪染色したもので無投与群の脂肪細胞内に結晶物質が多数見られたが、他2群にはみられなかった。

脂肪組織およびトリグリセライド分画の脂肪酸組成に、無投与群と投与群との間で差はみられなかったが、リン脂質分画では無投与群に比べ投与群では構成炭素数16以下の脂肪酸の占める割合が増加した。

血清脂質では、無投与群に比べ投与群においてVLDL-トリグリセライドとHDL-コレステロールの減少およびHDL-リン脂質の増加がみられた。脂肪酸組成に大きな差はみられなかった。

以上の結果より、飽和脂肪を多給したラットに対してphytosterolは脂肪細胞の細胞膜を構成するリン脂質の炭化水素鎖を短くすることによって膜の流動性になんらかの影響を与え、脂質代謝に作用していることが示唆された。

Weight of body and adipose tissue in rats

	<u>Cont.</u>	<u>HT</u>	<u>HT+Phyto.</u>
Body	576.8	510.8	498.0
Epididymal fat pads	11.0	12.1	10.3
Fat pads/100g of B.W.	1.9	2.4	2.1

Total saturated fatty acid of adipose tissue, triglyceride
fraction and phospholipid fraction (% by weight)

	<u>Cont.</u>	<u>HT</u>	<u>HT+phyto.</u>
Adipose tissue	22.5	27.1	26.3
Triglyceride fraction	22.2	27.7	26.2
Phospholipid fraction	34.5	40.9	52.7
% , under C-16	35.9	34.5	47.8

VI ファイトステロール関連文献

1. 元井 葎子：「牛の脂肪壊死症とその予防治療対策(1)」畜産の研究 第39巻 第8号 979～983 (1985)
2. 元井 葎子：「牛の脂肪壊死症とその予防治療対策(2)」畜産の研究 第39巻 第9号 1083～1088 (1985)
3. 南野 久晃：「牛の脂肪壊死症の治療試験」日獣会誌 37 572～576 (1984)
4. 岡崎 充成：「牛の脂肪壊死症の治療試験について」昭和59年度福島県家畜保健衛生所業績収録 230～236 (1985)
5. 東條 博之：「牛の脂肪壊死症の治療試験と発生誘因」畜産の研究 第40巻 第6号 753～756 (1986)
6. 島田 保昭：「牛の脂肪壊死症(その1)発生状況とその発病要因」ふぉーなす 4 1～6 (1986)
7. 元井 葎子：「牛の脂肪壊死症(その2)発生状況とその発病要因」ふぉーなす 5 1～5 (1986)
8. 岡田 雪男ほか：「牛脂肪壊死の発生状況と植物ステロール給与例の臨床観察」第31回中国地区連合獣医師大会 (1986)
9. 東 昌宏：「脂肪壊死症治療試験の概要報告」鹿児島県農業共済組合連合会臨床情報 (1987)
10. 橋村 元雄ら：「牛脂肪壊死症に対するファイトステロールの効果」第25回肉用牛研究会 (1987)
11. 元井 葎子：「牛の脂肪壊死症について」獣医畜産新報 第798巻 1 5～12 (1987)
12. 東條 博之：「繁殖用黒毛和種の脂肪壊死症治療試験」獣医畜産新報 第798巻 1 13～17 (1987)
13. 石田 史郎ら：「牛の脂肪壊死症治療試験」獣医畜産新報 第798巻 1 18～22 (1987)
14. 鬼丸 利久：「黒毛和種雄牛に発生した腸間膜脂肪壊死の治療」獣医畜産新報 第798巻 1 22～26 (1987)
15. 大谷 健ら：「牛の脂肪壊死症の治療試験」獣医畜産新報 第798巻 1 27～31 (1987)
16. 金野慎一郎ら：「牛の脂肪壊死症の治療試験」獣医畜産新報 第798巻 1 32～36 (1987)
17. 小林 綱司ら：「高栄養と牛の疾病・和牛の脂肪壊死症」昭和62年度日本獣医師会年次総会 9～16 (1988)
18. 石田 史郎ら：「牛の脂肪壊死症治療試験について」昭和62年度日本獣医師会年次総会 52～53 (1988)

ファイトステロール研究会

事務局 科 研 製 薬 株 式 会 社 特 薬 部

東京都文京区本駒込2-28-8

TEL 03-5977-5034