

## 乳牛の移行期の栄養管理と繁殖

鈴木保宣<sup>†</sup>

愛知県 開業（あかばね動物クリニック：〒441-3502 田原市赤羽根町石添55-1）

Relationship with Nutrition-Management of Transition Period  
and Fertility in Dairy CowsYasunobu SUZUKI<sup>†</sup>

AKABANE ANIMAL CLINIC Co., LTD, 55 Ishizoe Akabane-town Tahara-city, 441-3502

## 1 はじめに

世界的な傾向として、20年以上前から乳量の増加とともに繁殖成績が低下している [1]。このことから、乳量の増加が繁殖成績に大きく影響していることは明らかであり、遺伝改良による乳量の増加に栄養摂取が追いついていない可能性が示唆された。特に、泌乳初期の負のエネルギーバランス（NEB）が重要であり、分娩直後の乾物摂取量（DMI）を高めることによりNEBの期間から早く抜け出すことに注目が集まっている。

分娩後に十分なDMIと乳生産を確保し、同時に牛の健康状態を維持するための方法に関して、過去20年間乾乳牛の栄養が検討されてきた。初期の研究において、分娩前の栄養濃度とDMIが高いと分娩後のDMIも乳量も多いことが報告された [2, 3]。乳腺の発育や分娩後に必要となるエネルギーを蓄積するために、乾乳期において十分な栄養を与えるのは当然であるが、その栄養濃度を上げ過ぎることで分娩前のDMIの低下が大きくなり [4]、周産期病（ケトージス、脂肪肝、第四胃変位、乳熱、胎盤停滞、子宮炎など）が増え、かつ分娩後のDMIの低さから泌乳量も少なくなることも報告された。乾乳牛の栄養に関する研究は盛んに行われているが、いまだ解明されつつあるというのが現状である。

本稿では、分娩後のDMIと繁殖成績に大きく関係する周産期の代謝の変化を過去に行われた研究知見から考察するとともに、繁殖成績に強く影響のある周産期病の予防策と泌乳初期における飼養管理について具体的に紹

介する。

## 2 分娩後の卵巣活動再開のメカニズム

乳腺は泌乳のために大量の血中グルコースをインスリンの作用がなくても取り込むことができるという特徴がある。泌乳初期に起こるNEBの状態では、血中グルコースは乳腺に大量に供給され、血中グルコースや血中インスリン濃度は低下する。このことは、卵胞発育、エストラジオール産生及び排卵のために必要な下垂体性腺刺激ホルモン（LHとFSH）分泌の上昇を遅らせる [5]。また、肝臓は卵巣の卵胞発育を刺激するインスリン様成長因子1（IGF1）の分泌器官として繁殖に重要な働きを果たしているが、血中のインスリン濃度の低下は肝臓におけるIGF1産生の低下を引き起こし、FSHやLHに対する卵胞の反応性を減少させる [1]。このようにして、NEBは血中グルコース濃度の低下から始まる一連の連鎖により分娩後の卵巣活動を遅らせてしまう。分娩後の早い時期に排卵するほど繁殖成績がよいことが報告されており [6]、早い卵巣活動の開始はきわめて重要である。

そこで早期の卵巣活動をもたらすため、NEBを早く回復させることに注目が集まった。NEBは泌乳量よりもエネルギー摂取量の違いによる影響が大きいとされ [7]、分娩後28日までの期間のDMIはその間のエネルギーバランス、早期の排卵、空胎期間の短縮と正の関係にあり [8]、それが乳牛の繁殖性に影響を及ぼす最も重要な要素であると考えられた。すなわち、移行期管理に

<sup>†</sup> 連絡責任者：鈴木保宣（あかばね動物クリニック）

〒441-3502 田原市赤羽根町石添55-1 ☎0531-45-3900 FAX 0531-45-3910

E-mail : aac@quartz.ocn.ne.jp

<sup>†</sup> Correspondence to : Yasunobu SUZUKI (AKABANE ANIMAL CLINIC Co., LTD)

55 Ishizoe Akabane-town Tahara-city, 441-3502

TEL 0531-45-3900 FAX 0531-45-3910 E-mail : aac@quartz.ocn.ne.jp

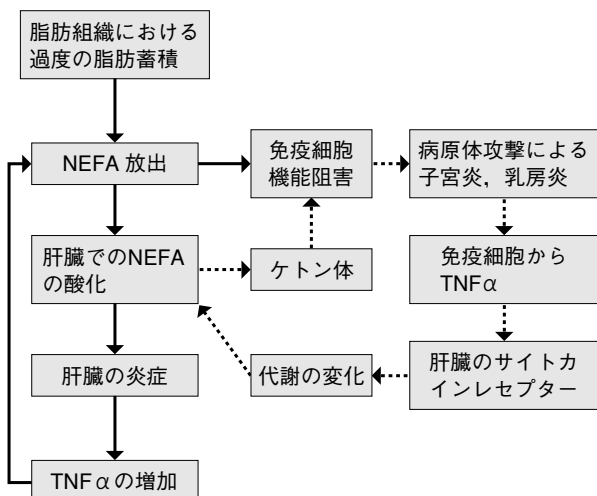


図1 移行期のNEFAの放出による酸化ストレス、肝臓の炎症、免疫細胞機能障害、子宮炎、乳房炎とケトージスの関係 [10-13より作成]

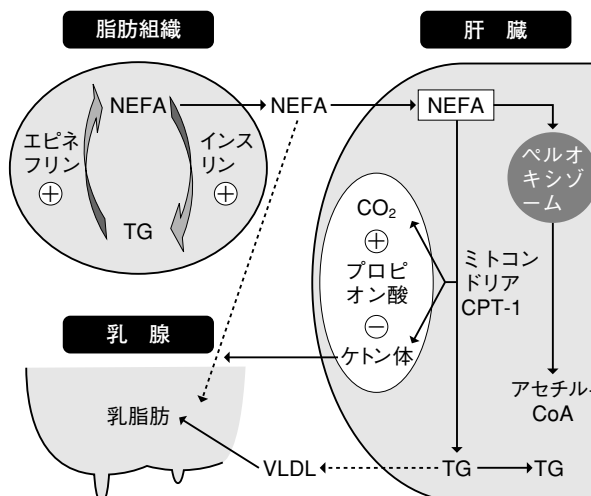


図2 牛の体脂肪分解とNEFAの代謝 [9, 30]

よって分娩直後からのDMIの低下が起きないようにすることは繁殖成績向上のためにきわめて重要であり、そのため周産期の代謝の変化を理解し、周産期病を予防することが必要不可欠となる。

### 3 周産期の代謝の変化と繁殖への影響

牛は分娩前に急激に脂肪組織から非エステル型脂肪酸 (NEFA) を血中に放出させ [3], その上昇は結果的に DMI を低下させる [3, 4]. 分娩前において NEFA は一旦肝臓に入り、その処理が始まる。肝臓は組織のエネルギーのために超低比重リポ蛋白 (VLDL) を放出するか、トリグリセリド (TG) として肝臓に蓄積するか、酸化してエネルギーに変える [9].

図1にあるように、NEFAの酸化から発生した酸化ストレスが肝臓の炎症 (ハプトグロビンの増加) を生み、この炎症が脂肪組織からの脂肪動員を生むという連鎖的な悪循環を生み、さらなるNEFAの上昇と肝臓の炎症を引き起こす [10]. また、NEFAの上昇は免疫細胞の機能を低下させ [11], 子宮炎や乳房炎の発生にも関与する。分娩直後は泌乳開始のためエネルギー不足となり、血中NEFA濃度はピークを迎え、血中ハプトグロビン濃度はさらに増加する。ハプトグロビンの増加は肝機能障害 (炎症) と免疫機能低下の指標であり、ハプトグロビンが高いものは子宮炎、乳房炎、ケトージス、第四胃変位などが多く、DMI、乳量及び繁殖成績は悪化する [12]. さらに、分娩後の子宮炎発症の有無にかかわらず、子宮の炎症は正常な分娩時において起こっている。免疫細胞は重要な炎症性サイトカインの一つである腫瘍壊死因子α (TNFα) を分泌するが、それが肝臓の代謝を変化させてβヒドロキシ酪酸 (BHBA) の産生を誘発する。そして、BHBAが免疫細胞の機能を低下させ

て乳房炎や子宮炎などの感染を助長し [13], さらに TNFα が分泌されるという悪循環につながる。移行期における NEFA と BHBA の高い血中濃度は DMI を低下させ、繁殖成績を悪化させている [14].

### 4 周産期病予防のための栄養管理と抗炎症剤

移行期における血中NEFAの増加が脂肪の酸化による肝臓の炎症を誘発し、ハプトグロビンの産生を増加させ、周産期病に至らなくとも分娩前後のDMIを低下させ繁殖性を悪化させている。血中NEFAの増加を防ぐには、まずは体脂肪の蓄積を少なくしなければならない。乾乳期間におけるエネルギー過剰摂取は体脂肪の蓄積を増加させ、インスリンの脂肪分解抑制作用を低下させ、脂肪細胞特異的トリグリセリドリパーゼとその活性化物質を増加させることにより分娩前後における血中NEFAの上昇を容易にする [15]. 特に乾乳前期はエネルギー要求量が少ないがDMIは多くエネルギー摂取過剰になりやすい傾向にある。乾乳前期においては、多くの報告が要求量の110~120%以内に摂取エネルギーを制限することを推奨している。

肝臓からのVLDLの放出を促し、TGの蓄積を防ぐメチオニン添加の効果が期待される。ケトージスを発症し脂肪肝に罹患した牛は、健康牛と比べて分娩前後の血清中メチオニン濃度が低い [16]. 乾乳後期の栄養設計には、1日あたり25g以上の吸収メチオニンが充足されるべきである。

分娩直後の肝臓へのNEFAの流入の増加に対する適応の一つは、脂肪酸酸化の別経路となるペルオキシゾーム酸化の能力の増加であり、これにより肝臓全体の酸化能力は増大する (図2) [9]. しかし、この経路はミトコンドリア酸化よりも活性酸素種 (ROS) の産生が多いと

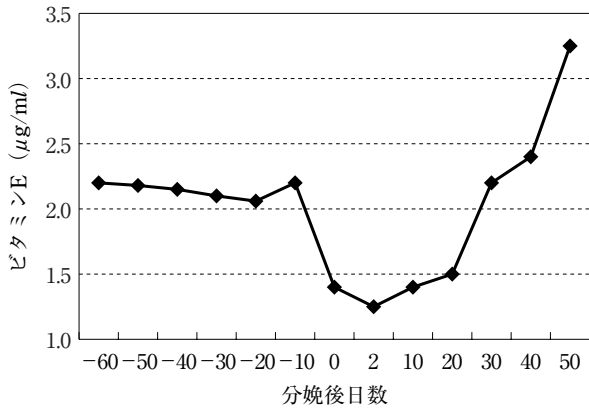


図3 移行期の血中ビタミンE濃度の変化 [17]

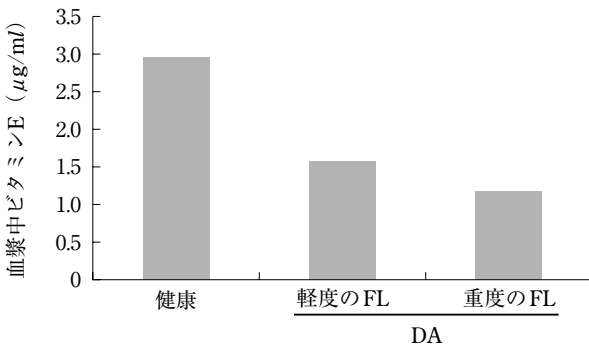


図4 健康牛と軽度あるいは重度の脂肪肝 (FL) を伴う第四胃変位 (DA) 牛における血中ビタミンE濃度の関係 [19]

いう欠点がある。分娩直後のNEFAの酸化から発生するROSの緩和にはビタミンEが使われ、図3のように分娩前後の血中ビタミンE濃度は大きく低下することが報告されている [17]。移行期におけるビタミンE投与は乳房炎を予防する効果のあることが報告されており [18]、血漿中ビタミンE濃度が第四胃変位と脂肪肝の発生に関与している可能性が指摘されている (図4) [19]。ビタミンEは移行期牛の肝臓や免疫細胞を酸化ストレスから保護する重要な因子と考えられる。一方、過剰なビタミンE投与により乳房炎の発生が増加したという報告もある [20] ので、他の抗酸化剤とのバランスも考慮すべきである。ビタミンEは分娩前後において不足しやすいため、筆者は乾乳後期に1日3,000単位の給与を推奨しており、またその際の血中ビタミンE濃度は3~6 µg/mlの範囲が適当であると考えられる。

酸化ストレスによる肝臓の炎症や生理的に起こる子宮回復経過での炎症を非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) で抑えることは、それらによって生じる障害を軽減できる。泌乳開始後5日間に抗炎症作用と水素ラジカルの中和作用を持つNSAIDの一つのアセチルサリチル酸 (アスピリン) を投与された牛は対照に比べて血漿中ハプトグロビンの濃度が有意に低く、泌乳ピークが大きくなる

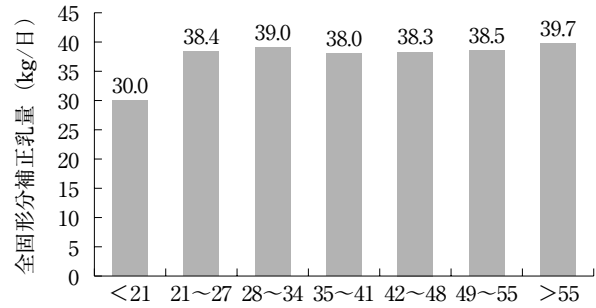


図5 乾乳期間の違いによる平均全固形分補正乳量 (kg) (試験したうちの772頭) [27]

表1 乾乳期間を平均55日から平均34日に短縮した場合 (同一牛群の中で同時期に無作為に分類) の乳量 (分娩後1~100日間の平均乳量) 及び乳蛋白率の変化 [27]

	2産次			3産次以上		
	55	34	P	55	34	P
乾乳日数(日)	55	34	P	55	34	P
頭数	210	216		181	174	
乳量(kg/日)	42.3	39.0	0.001	44.8	44.0	NS
乳蛋白(%)	2.71	2.88	0.001	2.64	2.77	0.005

表2 乾乳期間による繁殖成績の違い [27]

乾乳期間 (日)	分娩後初回排卵までの平均日数 (日)	分娩後70日までの無排卵割合 (%)	空胎日数 (日)
55.5	43	18	133
34.0	35	8	113

傾向にあった [21]。同様の研究では、アスピリンの分娩後5日間の投与が乳量の増加に貢献し、初回授精受胎率を向上させた [22]。また、産褥期には免疫力の低下により乳房炎の発生が多いため、乳房炎の治療時にMeloxicamを併用することでその後の乳量回復や体細胞数の低下、乳房炎の治療率の向上さらには廃用率の低下に影響した [23]。

モネンシンやエッセンシャルオイルは、ルーメンpHを安定させ、エネルギー吸収効率を上げる [24, 25]。また、分娩前10日~分娩後45日のモネンシン給与により、血清中のVLDL及びTG濃度が分娩後25日までは有意に増加する [26]。モネンシンやエッセンシャルオイルは分娩時に肝臓からのTGを多く含むVLDLの分泌を促進することで脂肪肝のリスクを下げ、エネルギー代謝障害に起因する周産期病の発生を低下させる可能性がある。この作用のあるエッセンシャルオイルは2012年から日本で使用可能となり、今後積極的に応用してその有用性を検討したい。

### 5 乾乳期の短縮の効果

初産次から2産次になる牛の乾乳期間を短縮 (平均34

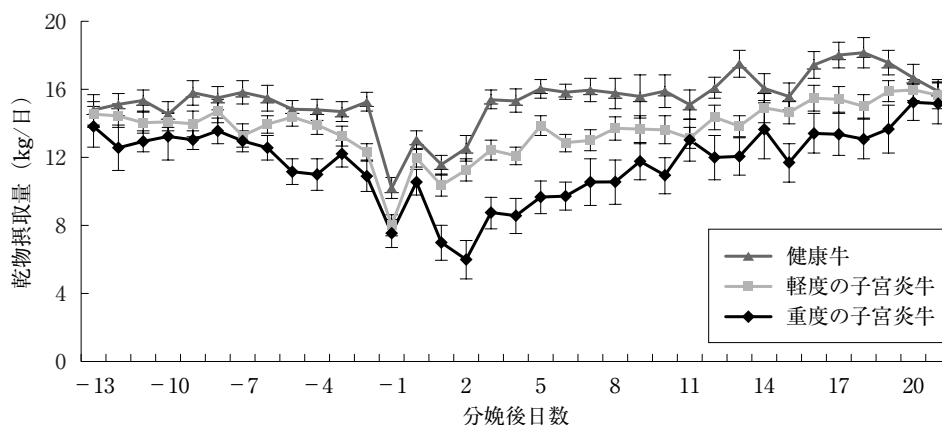


図6 分娩前後における健康牛と子宮炎発症牛の乾物摂取量の推移 [31]

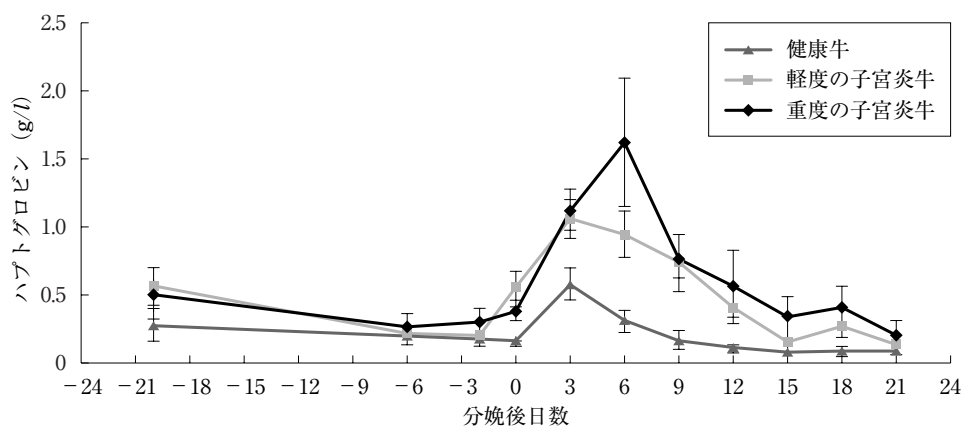


図7 分娩前後における健康牛と子宮炎発症牛の血中ハプトグロビン濃度の違い [32]

日)すると、短縮しない場合(平均55日)と比べてかなりの乳量が減少する(42.3kgから39.0kgへ)(表1)[27]。乳量減少の程度は前者より少ないが、分娩して3産次以上になる牛の乾乳期間短縮による乳量減少も存在する(44.8kgから44.0kgへ)。しかし、図5に示したように、乳量は全固形分で補正すると乾乳期間が21日未満に短縮されるまでは変わってはいない。一方、長い乾乳期間と比べて短い乾乳期間の分娩後初回排卵までの日数は早くなり、分娩後70日までの無排卵割合も少なくなり、空胎日数は20日短くなっている(表2)。このように乾乳期間の短縮は乳量に大きな影響を与えずに分娩後の乳牛のエネルギー状態を改善し、繁殖成績の改善をもたらす。乾乳期間の短縮ではケトージスや乳熱などの代謝病も少ない[28]。

### 6 乳熱予防の重要性

エネルギーや蛋白などの栄養管理が適当であっても、マクロミネラルの給与を失敗すると、分娩直後に低カルシウム血症や乳熱を発症してDMIの低下を解決できない。137の研究を(メタ解析)という手法を用いて解析したところ、乳熱発症に関与する危険因子の優先順位はCa & Mg > P > Dietary cation-anion difference

(DCAD)あるいはCa & Mg > S > P > Kであった[29]。この解析の中で高価で嗜好性に問題のあるアニオン塩を使ってDCADを約25meq/100g下げる効果とMgの0.1%/DMの添加の効果に違いは認められていない。この研究からは、乾乳後期のミネラルのうちDCADの利用の有無にかかわらず、カルシウムは0.5%/DM前後、マグネシウムは0.45~0.48%/DMが乳熱を予防する最良の手段となることが分かる。

### 7 分娩前後のストレスの影響

ストレスは脂肪組織からのNEFAの放出を引き起こす(図2)[30]。また、分娩前後の脂肪組織はストレスに反応して、NEFAを放出しやすい。分娩後に子宮炎を発症する牛は分娩前1~2週間にすでにDMIの低下(図6)とNEFAの上昇がみられ[31]、健康な牛に比べて好中球または多形核白血球の機能が低下している。また、子宮炎発症牛は、分娩前から血中ハプトグロビンの上昇が起きていて(図7)[32]、分娩後に顕著になる。このように、子宮炎発症牛のエネルギーバランスと免疫細胞の機能低下は、分娩前及び子宮疾患の発症以前にすでに起こっている。そして、そのような牛は健康牛より分娩後のDMIも乳量も少なく、受胎する割合も少ない。



表3 大腸アシドーシスによるエンドトキシンの影響[42]

	コントロール	Pe-NDF↓	穀類↑
NDF (%)	35.6	34.5	22.9
NFC (%)	34.8	49.0	50.4
デンプン (%)	14.2	15.9	33.7
ルーメンpH平均	6.3	5.90	5.98
ルーメンpH<5.8の時間	3.1	8.1	8.6
盲腸pH平均	7.1	6.9	6.8
ルーメンLPS (EU/ml)	10.4	30.7	168.4
大腸LPS (EU/g)	16.5	14.5	118.5
血液LPS (EU/ml)	<0.05	<0.05	<0.05
血液LBP* (mg/l)	8.9	9.5	12.1
糞中デンプン	4.2	3.9	6.1

\*LBP=LPS Binding Protein

これらの牛は乾乳期に特に他の炎症性疾患に罹患していたわけではなく、社会的ストレスが関与していることが示唆されている [31]。乾乳期に群飼育する場合は、決して過密にしてはならない。栄養より牛の快適性が優先される。また、乾乳期を群飼育で過ごしてきた牛を、分娩後に分娩房で1頭だけにして1週間ほどゆっくりさせている光景を酪農現場でよく見かける。分娩で疲れている牛を休息させる意図があると思われるが、群で生活してきた牛にとっては大きなストレスとなって脂肪組織からのNEFAの放出につながり、代謝病を引き起こすことになる。分娩房で3日以上過ごした牛は1~2日しか過ごさなかった牛に比べて血中NEFAの上昇が多く、ケトージスと第四胃変位が2倍以上発生する [33]。さらに、群の変更にも注意を喚起している。移動すると、その群では2~3日の闘争が起きる。毎日移動すると毎日闘争するというストレスがかかる。乾乳牛の1群管理はこれを避けることができるという利点がある。

### 8 分娩後の栄養管理

遺伝の改良が進み、泌乳初期においてはエネルギー摂取をはるかに超えて乳量が出る。負のエネルギーバランスに陥り、特にLHパルスやIGF1の生産に必要な糖を乳腺は優先的に奪う。牛は卵巣静止、卵巣嚢腫及び発情微弱に陥り、よい発情を繰り返さないで子宮の回復も遅れる。

牛のルーメンはpH5.8以下ではルーメン内微生物が十分増殖できなくて消化不良に陥る [34]。粗飼料と比べて栄養濃度の高い濃厚飼料は牛のおもなエネルギー源となる酢酸、プロピオン酸及び酪酸などの揮発性脂肪酸(VFA)を多く供給できる可能性があるが、多過ぎるとVFAの吸収や中和ができなくてルーメンpHが5.8以下に低下している時間が長くなり、かえってDMIは低下して消化不良のために栄養吸収を減らすことになる [35]。このように、栄養濃度を上げるには限界がある。

したがって、泌乳初期や最盛期はエネルギー不足になりやすい。しかし、DMIが増加して正のエネルギーバランスになり血中グルコースに余裕ができると、速やかにLHパルスやIGF1分泌は回復し、急速に繁殖は改善される。DMIを最大にし、ルーメンpHが5.8以下にならないような栄養管理技術を駆使してエネルギーバランスがプラスになるのを待てばよい。ただし、血中グルコースの改善と悪化のスピードは非常に速い。牛の血中グルコース濃度は時間の単位で回復しているし悪化もしている [36]。栄養管理の異常に気付いた場合、それを改善することは速やかな繁殖改善効果を期待できる。

分娩後の急激に増加するDMIにより発生したVFAの吸収に牛が対応できないために、分娩後約17日目はルーメンアシドーシスのリスクが一番高い [37]。また、DMIが最大になる泌乳最盛期も最大のVFAの産生があり、ルーメンアシドーシスのリスクが高く栄養管理を失敗しやすい。受胎させなければいけない時期でもあるので、この時期の繁殖を困難にさせている一因である。

栄養管理を失敗して大量のエンドトキシンが吸収され、肝臓の処理能力を越えて全身のエンドトキシン濃度の上昇を起こした場合、速やかにLHパルスの減少が起きる [38]。卵巣静止や発情微弱につながり妊娠率低下に陥る。また、LPSは子宮内膜にあるToll Like Receptor 4 (TLR4) に反応して子宮を炎症状態にする。このため受胎率は低下する。さらに、LPSはPGF<sub>2</sub>αの産生を抑え、PGE<sub>2</sub>の産生を増強して黄体退行を阻止し、発情の発現を悪化させる [39]。消化管からのLPSによるTLR4依存性経路の活性化は肝臓や脂肪組織にも影響し、肝臓のグルコース生成を抑制したり [40]、脂肪分解を促進する [41]。あたかも、移行期牛の脂肪肝やケトージスに類似した反応をもたらす。

ルーメンアシドーシスでは必ずしもLPSの障害が発現するわけではない。表3に示したように飼料中の物理的有効繊維を低下(表3: Pe-NDF↓)させて誘発したルーメンアシドーシスはコントロールに比べてルーメン内のLPSを増加させているが、LPSの輸送に関わる血中LPS Binding Protein (LBP)の上昇は少ない。このことから大腸アシドーシスを起こしていない牛は血中LPS濃度の上昇が抑えられている [42]。大腸が健康であれば、腸粘膜が吸収を阻止できている。このことはきわめて興味深い知見である。ところが、穀類を多くして誘発されたルーメンアシドーシス(表3: 穀類↑)は大腸にデンプンが流れ込んで大腸アシドーシスを起こし、腸粘膜に損傷ができています。LBPの上昇が大きいことから、大腸アシドーシスの牛は腸粘膜の損傷部位からLPSを吸収していることが分かる。大腸アシドーシスに陥っている場合は、軟便や下痢が多くみられる。このような状態はLPSを吸収していると考えられるので、獣

医師は卵巣静止、卵巣嚢腫及び受胎率低下に陥ってきた原因が大腸アシドーシスであることに容易に気付くことができる。長期にわたりこの状態を放置すると繁殖成績ばかりか消化管全体の損傷を受け、回復に長期間を要することになるので、速やかに改善する必要がある。

## 9 おわりに

獣医師はPGF<sub>2</sub>α製剤、GnRH製剤、腔内留置型黄体ホルモン剤及びこれらを組み合わせた定時人工授精プログラムなど優れた研究成果を利用できる。しかし、移行期の管理を失敗してははその効果は十分発揮できないばかりか、コストばかりかかってしまい、畜主に迷惑をかけることになりかねない。畜主の発情発見率が問題視されるが、発情が来なければ発見はできない。移行期の管理を失敗しないことが優先される。ところが、酪農現場においては、飼料原料や牛舎構造など完璧なもの無く、この問題を簡単には解決できない多様な理由が存在する。その中で、遺伝の改良は進み乳量が多くなった牛を飼養することになっている。乳量が多くて痩せて発情がこない牛に「もっと餌を与えなさい。」というのは簡単だが、成功は難しい。濃度を上げるために安易に濃厚飼料を多く使うと、ルーメンアシドーシスを引き起こし、消化不良によってかえって吸収エネルギーを減してしまうかもしれない。それどころか、大腸アシドーシスに陥ってLPSを吸収して、その障害を受けることになる。その結果、繁殖は改善できない。乳生産が多くて繁殖に困ってしまうならば、乾乳期の栄養を理想的なものにする必要はない。ストローなどを利用してエネルギーと蛋白を制限すれば、泌乳初期の乳量は減少する。その結果、負のエネルギーバランスの改善が難しいものではなくなる。また、分娩後に周産期病が多くて対応に苦慮する場合、乾乳期間を短くする方法もある。若干の乳量の減少はあるが、分娩後のDMIが多くなってエネルギー不足を解消でき、病気は減少して肝臓の健康を得ることができて繁殖の改善につながる。

乳生産と健康と繁殖の向上を得るためには、これまでの研究成果をよく理解し、個々の酪農現場にあった移行期の管理の応用が必要である。

## 引用文献

- [1] Butler WR : Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows, *Livest Prod Sci*, 83, 211-218 (2003)
- [2] McNamara S, O'Mara FP, Rath M, Murphy JJ : Effects of different transition diets on dry matter intake, milk production, and milk composition in dairy cows, *J Dairy Sci*, 86, 2397-2408 (2003)
- [3] Bertics SJ, Grummer RR, Cadorniga-Valino C, Stoddard EE : Effect of prepartum dry matter intake on liver triglyceride concentration and early lactation, *J Dairy Sci* 75, 1914-1922 (1992)
- [4] Rabelo E, Rezende RL, Bertics SJ, Grummer RR : Effects of transition diets varying in dietary energy density on lactation performance and ruminal parameters of dairy cows, *J Dairy Sci*, 86, 916-925 (2003)
- [5] Butler ST, Pelton SH, Butler WR : Energy balance, metabolic status, and the first postpartum ovarian follicle wave in cows administered propylene glycol, *J Dairy Sci*, 89, 2938-2951 (2006)
- [6] Galvao KN, Rajblat MF, Butler WR, Brittin SB, Guard CL, Gilbert RO : Effect of early postpartum ovulation on fertility in dairy cows, *Reprod Domest Anim*, 45, e207-e211 (2010)
- [7] Villa-Godoy A, Hughes TL, Emery RS, Chapin LT, Fogwel RL : Association between energy balance and luteal function in lactating dairy cows, *J Dairy Sci*, 71, 1063-1072 (1988)
- [8] Patton J, Kenny DA, McNamara S, Mee JF, O'Mara FP, Diskin MG, Murphy JJ : Relationships among milk production, energy balance, plasma analytes, and reproduction in Holstein-Friesian cows, *J Dairy Sci*, 90, 649-658 (2007)
- [9] Grum DE, Drackley JK, Younker RS, LaCount DW, Veenhuizen JJ : Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows, *J Dairy Sci*, 79, 1850-1864 (1996)
- [10] Loor JJ, Dann HM, Everts RE, Oliveira R, Green CA, Guretzky NA, Rodriguez-Zas SL, Lewin HA, Drackley JK : Temporal gene expression profiling of liver from periparturient dairy cows reveals complex adaptive mechanisms in hepatic function, *Physiol Genomics*, 23, 217-226 (2005)
- [11] Ster C, Loisel MC, Lacasse P : Effect of postcalving serum nonesterified fatty acids concentration on the functionality of bovine immune cells, *J Dairy Sci*, 95, 708-717 (2012)
- [12] Bertoni G, Trevisi E, Han X, Bionaz M : Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows, *J Dairy Sci*, 91, 3300-3310 (2008)
- [13] Duffield TF, Lissemore KD, McBride BW, Leslie KE : Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production, *J Dairy Sci*, 92, 571-580 (2009)
- [14] Murondoti A, Jorritsma R, Beynen AC, Wensing T, Geelen MJ : Unrestricted feed intake during the dry period impairs the postpartum oxidation and synthesis of fatty acids in the liver of dairy cows, *J Dairy Sci*, 87, 672-679 (2004)
- [15] Ji P, Osorio JS, Drackley JK, Loor JJ : Overfeeding a moderate energy diet prepartum does not impair bovine subcutaneous adipose tissue insulin signal transduction and induces marked changes in peripartal gene network expression, *J Dairy Sci*, 95, 4333-4351 (2012)
- [16] Shibano K, Kawamura S : Serum free amino acid concentration in hepatic lipodosis of dairy cows in the

- periparturient period, *J Vet Med Sci*, 68, 393-396 (2006)
- [17] Hogan JS, Weiss WP, Todhunter DA, Smith KL, Schoenberger PS : Bovine neutrophil responses to parenteral vitamin E, *J Dairy Sci*, 75, 399-405 (1992)
- [18] Weiss WP, Hogan JS, Todhunter DA, Smith KL : Effect of vitamin E supplementation in diets with a low concentration of selenium on mammary gland health of dairy cows, *J Dairy Sci*, 80, 1728-1737 (1997)
- [19] Mudron P, Rehage J, Sallmann HP, Mertens M, Scholz H, Kovac G : Plasma and liver  $\alpha$  tocopherol in dairy cows with left abomasal displacement and fatty liver, *Zentralbl Veterinarmed*, 44, 91-97 (1997)
- [20] Bouwstra RJ, Nielen M, Stegeman JA, Dobbelaar P, Newbold JR, Jansen EH, van Werven T : Vitamin E supplementation during the dry period in dairy cattle. Part I: Adverse effect on incidence of mastitis postpartum in a double-blind randomized field trial, *J Dairy Sci*, 93, 5684-5695 (2010)
- [21] Bertoni G, Trevisi E, Piccioli-Cappelli F : Effect of acetyl-salicylate used in post-calving of dairy cows, *Vet Res Commun*, 28, 217-219 (2004)
- [22] Trevisi E, Bertoni G : Attenuation with acetylsalicylate treatments of inflammatory conditions in periparturient dairy cows, *Aspirin and Health Research Progress*, Quinn PI, ed, 22-37, Nova Science Publishers New York (2008)
- [23] McDougall S, Bryan MA, Tiddy RM : Effect of treatment with the nonsteroidal antiinflammatory meloxicam on milk production, somatic cell count, probability of re-treatment, and culling of dairy cows with mild clinical mastitis, *J Dairy Sci*, 92, 4421-4431 (2009)
- [24] McGuffey PK, Richardson LF, Wilkinson JID : Ionophores for Dairy Cattle: Current status and future outlook, *J Dairy Sci*, 84 (E. Suppl), E194-E203 (2001)
- [25] Watanabe Y, Suzuki R, Koike S, Nagashima K, Mochizuki M, Foster RJ, Kobayashi Y : *In vitro* evaluation of cashew nut shell liquid as a methane-inhibiting and propionate-enhancing agent for ruminants, *J Dairy Sci*, 93, 5258-5267 (2010)
- [26] Mohebbi-Fani M, Nazifi S, Shekarforoush SS, Rahimi M : Effect of monensin on serum lipoproteins, triglycerides, cholesterol and total lipids of periparturient dairy cows, *Vet Res Commu*, 30, 7-17 (2006)
- [27] Watters RD, Guenther JN, Brickner AE, Rastani RR, Crump PM, Clark PW, Grummer RR : Effects of dry period length on milk production and health of dairy cattle, *J Dairy Sci*, 91, 2595-2603 (2008)
- [28] Rastani RR, Grummer RR, Bertics SJ, Gümen A, Wiltbank MC, Mashek DG, Schwab MC : Reducing dry period length to simplify feeding transition cows: milk production, energy balance, and metabolic profiles, *J Dairy Sci*, 88, 1004-1014 (2005)
- [29] Lean IJ, DeGaris PJ, McNeil DM, Block E : Hypocalcemia in dairy cows: meta-analysis and dietary cation anion difference theory revisited, *J Dairy Sci*, 89, 669-684 (2006)
- [30] Drackley JK : Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier?, *J Dairy Sci*, 82, 2259-2273 (1999)
- [31] Huzzey JM, Veira DM, Weary DM, von Keyserlingk MA : Prepartum behavior and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis, *J Dairy Sci*, 90, 3220-3233 (2007)
- [32] Huzzey JM, Duffield TF, LeBlanc SJ, Veira DM, Weary DM, von Keyserlingk MA : Haptoglobin as an early indicator of metritis, *J Dairy Sci*, 92, 621-625 (2009)
- [33] Cook NB, Nordlund KV : Behavioral need of the transition cow and considerations for special need facility design, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 20, 495-520 (2004)
- [34] Russell JB, Dombrowski DB : Effect of pH on the efficiency of growth by pure cultures of rumen bacteria in continuous culture, *Appl Environ Microbiol*, 39, 604-610 (1980)
- [35] Pereira MN, Garrett EF, Oetzel GR, Armentanto LE : Partial replacement of forage with nonforage fiber sources in lactating cow diets. I. Performance and health, *J Dairy Sci*, 82, 2716-2730 (1999)
- [36] 大蔵 聡, 岡村裕昭 : シバヤギの繁殖機能調節因子としての代謝関連物質の作用, *獣医畜産新報*, 60, 463-467 (2007)
- [37] Penner GB, Beauchemin KA, Mutsvangwa T : Severity of ruminal acidosis in primiparous holstein cows during the periparturient period, *J Dairy Sci*, 90, 365-375 (2007)
- [38] Battaglia DF, Bowen JM, Krasa HB, Thrun LA, Viguié C, Karsch FJ : Endotoxin Inhibits the reproductive neuroendocrine axis while stimulating adrenal steroids: A simultaneous view from hypophyseal portal and peripheral blood, *Endocrinology*, 138, 10, 4273-4281 (1997)
- [39] Herath S, Lilly ST, Fischer DP, Williams EJ, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM : Bacterial lipopolysaccharide induces an endocrine switch from prostaglandin F $2\alpha$  to prostaglandin E $2$  in bovine endometrium, *Endocrinology*, 150, 1912-1920 (2009)
- [40] Raetzsch CF, Brooks NL, Alderman JM, Moore KS, Hosick PA, Klebanov S, Akira S, Bear JE, Baldwin AS, Mackman N, Combs TP : Lipopolysaccharide inhibition of glucose production through the Toll-like receptor-4, myeloid differentiation factor 88, and nuclear factor kappa b pathway, *Hepatology*, 50, 592-600 (2009)
- [41] Zu L, He J, Jiang H, Xu C, Pu S, Xu G : Bacterial endotoxin stimulates adipose lipolysis via toll-like receptor 4 and extracellular signal-regulated kinase pathway, *J Biol Chem*, 284, 5915-5926 (2009)
- [42] Li S, Khafipour E, Krause DO, Kroeker A, Rodriguez-Lecompte JC, Gozho GN, Plaizier JC : Effects of subacute ruminal acidosis challenges on fermentation and endotoxins in the rumen and hindgut of dairy cows, *J Dairy Sci*, 95, 294-303 (2012)