

【短 報】 産業動物

黒毛和種新生子牛に見られた新生子脳症 (Neonatal Encephalopathy)

小松 勝一¹⁾ 紺野 悟²⁾

1) NOSAIみなみ いぶり支所東部家畜診療センター (〒059-1623 勇払郡厚真町新町214番地1)

2) 元NOSAIみなみ

要 約

胆振管内H地区で2015年4月～2019年3月までの4年間に生まれた黒毛和種新生子牛のうち19例で新生子脳症 (Neonatal Encephalopathy: NE) を経験した。初診時、自力または軽度の介助にて起立可能であったが、母牛への吸乳行動はなく、中枢神経障害である軽度 (明識困難)～中程度 (傾眠) の意識障害、吸乳反射の欠如、母牛乳房への接近不全および無目的徘徊が認められた。分娩状況では、難産8例、畜主による分娩介助が6例、自然分娩が5例で、このうち長期在胎による分娩誘起が3例に実施された。子牛の血統では、増体系である気高系種雄牛が16例を占めた。18例は対症療法および栄養的サポートにより、出生 (0日目) 後1～6日目までに、3例は人工哺乳が行われ、残りの15例は母牛から吸乳が認められたが、1例は吸乳することなく併発症により48日齢で死亡した。今回、NE子牛18例 (95%) で治療したが、早期に吸乳しないNE子牛では、併発症などにより予後は不良であると思われる。新生子牛の24時間以内の吸乳行動は細密にモニターされるべきであり、問題が早期に認識され積極的に治療された場合、NEの予後は良好であるが、栄養的サポートを含む有効な看護は数日間を必要とする可能性がある。

キーワード：新生子脳症、吸乳不全、中枢神経障害

-----北獣会誌 63, 394～399 (2019)

はじめに

新生子脳症 (NE) は子馬で一般的に見られる疾病であり^[1]、これまでに報告されているNEの定義は、明白な先天性、代謝性、遺伝的および外傷性原因が認められない出生後72時間以内に現れる新生子馬の非感染性の中枢神経障害である^[2]。NEの発症機序には難産や分娩時間の延長および胎盤の機能不全など呼吸不全や循環不全に伴う脳への低酸素症および壊死と推測されている^[1]。罹患した子馬は、意識障害、発作、母馬との絆の欠如、徘徊、乳房への接近不全および吸乳不全などの神経学的機能不全を示し、これらの行動観察に基づいて診断される^[2]。また子馬での発生率は0.75%と報告され^[3]、併発症を伴わないNEの予後は79.8%が良好であったと報

告されている^[4]。一方、子牛での報告は少ない。今回、Biancoら^[5]の子牛のNE診断基準 (出生1日目に吸乳反射を示さず吸乳しない) に準じて診断した黒毛和種子牛において、出生後の中枢神経障害を伴う吸乳不全のNE 19症例に遭遇したので、その概要を報告する。

材料および方法

対象は、管内H地区の黒毛和種牛のうち、2015年4月～2019年3月まで4年間に出生した新生子牛2,678頭を対象に調査し、Biancoら^[5]のNE診断基準に準じて診断したNE19例とした。子牛のNE診断は、Biancoら^[5]の診断基準である「明白な先天性、代謝性、遺伝的、感染性および外傷性原因が認められず、出生後1日経過しても吸乳しない新生子牛」に準じた。また最初に吸乳した

連絡責任者：小松 勝一 (NOSAIみなみ いぶり支所東部家畜診療センター)

〒059-1623 勇払郡厚真町新町214番地1

TEL 0145-27-3322 FAX 0145-27-2895 E-mail: komatu_syouiti@minami-hkd-nosai.or.jp

表 1. NEの概要

| 症例 NO | 母産次 | 在胎日数 | 分娩誘起 | 分娩状況 | 血統* 性別 | 体温 | 起立 | 中枢神経障害 | | | | 吸乳開始 | 転帰 | 備考 | |
|-------|-----|------|------|------|-----------|------|----|--------|-----|------|------|------|----|----|--------------|
| | | | | | | | | 意識障害 | 母牛絆 | 吸乳反射 | 乳房探す | | | | 吸乳 |
| 1 | 3 | 302 | ○ | 自然 | ♀ | 38.6 | ○ | 明識困難 | 徘徊 | × | × | × | × | 死亡 | 羊水混濁 |
| 2 | 7 | 288 | | 介助 | ♀ | 39.0 | ○ | 明識困難 | 無関心 | × | × | × | 1 | 治癒 | |
| 3 | 15 | 286 | | 難産 | ♂ | 38.7 | 介助 | 明識困難 | 無関心 | × | × | × | 1 | 治癒 | |
| 4 | 8 | 290 | | 介助 | ♀ | 39.2 | ○ | 傾眠 | 徘徊 | × | × | × | 1 | 治癒 | |
| 5 | 7 | 293 | | 介助 | ♂ | 38.7 | ○ | 明識困難 | 徘徊 | × | × | × | 1 | 治癒 | 育児拒否 人工哺乳 |
| 6 | 1 | 285 | | 自然 | ♀ | 37.2 | 介助 | 傾眠 | 徘徊 | × | × | × | 2 | 治癒 | |
| 7 | 10 | 298 | ○ | 介助 | ♂ | 38.6 | ○ | 明識困難 | 徘徊 | × | × | × | 2 | 治癒 | |
| 8 | 2 | 291 | | 難産 | ♂ | 39.0 | ○ | 傾眠 | 徘徊 | × | × | × | 2 | 治癒 | |
| 9 | 11 | 289 | | 難産 | ♂ | 38.8 | ○ | 明識困難 | 無関心 | × | × | × | 2 | 治癒 | |
| 10 | 8 | 285 | | 自然 | ♀ | 38.5 | ○ | 傾眠 | 徘徊 | × | × | × | 2 | 治癒 | 胎便停滞 |
| 11 | 9 | 294 | | 介助 | ♂ | 39.0 | ○ | 傾眠 | 無関心 | × | × | × | 2 | 治癒 | |
| 12 | 9 | 289 | | 介助 | ♀ | 38.8 | ○ | 明識困難 | 無関心 | × | × | × | 2 | 治癒 | |
| 13 | 1 | 275 | | 難産 | ♂ | 39.0 | ○ | 傾眠 | 徘徊 | × | × | × | 2 | 治癒 | |
| 14 | 8 | 289 | | 難産 | ♀ | 38.8 | ○ | 明識困難 | 無関心 | × | × | × | 3 | 治癒 | |
| 15 | 11 | 281 | | 難産 | ♂ | 39.1 | ○ | 明識困難 | 無関心 | × | × | × | 3 | 治癒 | 骨折 |
| 16 | 8 | 296 | ○ | 自然 | ♀ | 39.1 | ○ | 明識困難 | 徘徊 | × | × | × | 3 | 治癒 | 育児拒否 人工哺乳 |
| 17 | 2 | 286 | | 難産 | ♂ | 38.5 | ○ | 明識困難 | 無関心 | × | × | × | 3 | 治癒 | 人工哺乳 |
| 18 | 7 | 292 | | 自然 | ♂ | 38.3 | 介助 | 明識困難 | 無関心 | × | × | × | 4 | 治癒 | |
| 19 | 10 | 292 | | 難産 | ♂ | 38.5 | ○ | 傾眠 | 無関心 | × | × | × | 6 | 治癒 | 胎便停滞 |

* : 気高系 : 糸桜系

が、その後いかなる理由であれ吸乳を止めた子牛は除外した。調査項目は、母牛の産次数、在胎日数、分娩誘起の有無、分娩状況、血統、子牛の性別、一般臨床症状および中枢神経障害である意識障害、母牛との絆、吸乳反射の有無、乳房を探索行動などである。また、治療および予後について調査し、予後は吸乳が認められた段階で治癒とした。3例（症例6、8、19）については、白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値、血清総蛋白質、血清γグロブリン濃度および血糖を測定した。治療は、対症療法および13例については食欲増進効果のあるプロチゾラム（メデランチル：ペーリンガーインゲルハイム、東京）0.1 mgを5%ブドウ糖液で10倍に希釈し、1日1回、1～2日間静脈内に緩徐に投与した。

結 果

1. NEの概要

19例のNEの概要を表1に示す。4年間のNEの発生率は19頭、0.71%であった。分娩状況では、獣医師による難産（失位、尾位過大子および過大子）介助が8例で行われた。長期在胎（在胎日数296日以上）が3例に認められ、薬剤による分娩誘起にて出生した。血統では、増体系である気高系が16例を占めていた。初診時、自力または軽度の介助にて起立可能であった。中枢神経障害

の症状では、軽度の意識障害である刺激に対する反応の低下（明識困難）（図1）から中程度の傾眠（図2）が7例、母牛との絆の低下と思われる無目的徘徊（図3）が9例、絆の欠如である無関心が10例に認められた。また全例で吸乳反射（図4）、乳房を探索行動（図5）が認められなかった。血液検査（表2）では受動免疫移行不全および吸乳不全や栄養的サポートが不十分のための低血糖の個体も認められた。

治療の概要を表3に示す。全ての症例は、初乳製剤または凍結初乳を畜主または獣医師によりストマック



図 1. 症例10：外部刺激から反応の低下



図2. 症例19：出生1日目の傾眠状態



図5. 症例7：乳房を探す行動の欠如



図3. 症例16：母牛との絆が欠如し無目的徘徊



図4. 症例18：吸乳反射の欠如

チューブまたは経鼻カテーテルにて1～2回強制投与されていた。治療は、対症療法である抗生物質、デキサメタゾン、ビタミンEとセレン合剤、浣腸および輸液を主として行った。また13例にはプロチゾラムを投与した。このうち5例（症例2、4、5、11、13）は、プロチゾラム投与後30分以内に吸乳が認められた。症例1を除く

表2. 血液検査結果

| | 症例NO | 6 | 8 | 19 |
|----------------|-----------|-------|--------|-------|
| 白血球 | / μ l | 6,630 | 13,540 | 9,280 |
| ヘマトクリット | % | 20 | 31 | 38 |
| 血清総蛋白 | g/dl | 4.8 | 4.2 | 3.9 |
| γ グロブリン | mg/dl | 485 | 319 | 215 |
| 血糖 | mg/dl | 112 | 34 | 58 |

18例（94.7%）は、対症療法により出生後1～6日目までに、3例は人工哺乳（症例4）、残りの15例は母牛からの哺乳が認められた。死亡した症例1は、吸乳が回復せず畜主によるストマックチューブによる強制哺乳を継続していたが、48日齢に第四胃潰瘍で死亡した。

2. 症例8の臨床経過

典型的な臨床経過をとった症例8は、2産目の経産牛から生まれた雄で、在胎日数291日、気高系の種雄牛の血統であった。尾位過大子で、獣医師により滑車にて牽引娩出された。約4時間後、自力にて起立するが、吸乳行動が認められなかったため、畜主により初乳製剤がストマックチューブにて経口投与された。翌朝になっても吸乳行動が認められなかったため、出生後吸乳しないとの主訴で受診した。初診時、自力起立は可能であったが、中枢神経障害である刺激に対する反応は低下し、うとうとした状態の傾眠が認められた。吸乳反射や母牛からの吸乳行動が認められず、頭を下げ壁伝いに無目的な徘徊が認められた（図6）。抗生物質、デキサメタゾン、ビタミンEとセレン合剤およびプロチゾラムを投与したが、吸乳行動が認められなかったため、5%ブドウ糖液の輸液を実施した。血液検査（表2）では、吸乳しないことによる低血糖（血糖34 mg/dl）および受動免疫移行不全（血清総蛋白4.2 g/dl、 γ グロブリン濃度319 mg/dl）が認められた。夕刻にも吸乳行動が認められなかった



図6. 症例8：頭を下げ壁依いの無目的徘徊が認められた

め、畜主により代用乳がストマックチューブにて経口投与された。翌朝牛舎に来ると母牛からの吸乳行動が認められた。

考 察

明白な先天的、遺伝的、代謝性、外傷性原因がなく出生後72時間以内に発生する非感染性の中枢神経障害を示す子馬は、しばしばNEと仮診断される[2]。これらの症例の診断的用語は変化し、ダミー子馬症候群、新生子不適応症候群 (Neonatal Maladjustment Syndrome : NMS)、周産期仮死症候群 (PAS) または低酸素虚血性

脳症 (HIE) と交互に使われ、最近ではNEという用語が臨床症候群を記述するために提案された[4]。

NEの原因については、Palmerら[1]はNMSのサラブレッド18頭中9頭に虚血性大脳皮質壊死が認められ、出生時の子馬に誘発される循環障害 (低酸素、虚血) に関連する可能性があるとして報告している。しかし低酸素症および虚血性障害は常に検出されておらず、長期的な神経学的後遺症はまれにしか報告されていないため、正確な原因については解明されていない。最近の報告では、妊娠中の子馬血液中に存在する軽度の鎮静効果を有するプロゲステロンが、NMS子馬では出生後も高い濃度が維持され、さらにプロゲステロン誘導体 (アロプレグナロン) の投与によりNMS様の神経学的徴候を示すことが示され、非低酸素および非虚血性病因が示唆されている[6]。これらのプロゲステロンがなぜ出生後に減少しないのかは不明であるが、NE と診断された子馬でしばしば観察される持続的な神経学的障害の迅速な回復と後遺症の欠如を説明することができると報告している[6]。現在、NEに関わるプロゲステロンは限られた検査機関でしか検査できず今後の検査の普及に期待したい。

本研究では、NEの診断のための決定的な生前検査を実施できなかった。さらに、完全な神経学的検査と血液ガス分析を含む血液検査も行われなかった。出生とNE診断までに時間差があり、低酸素血症やアシドーシスは

表3. 治療の概要

| 症例 NO | 出生 0日齢 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 哺乳開始 | 転帰 |
|-------|--------|-----------|-----------|----------|------|---|------|------|----|
| 1 | ◎◎ | Ⓡ ADE洗 Ⓡ | Ⓡ | Ⓡ | Ⓡ | Ⓡ | Ⓡ | × | 死亡 |
| 2 | ◎◎ D | EⓇ | Ⓡ投与後・吸乳 | | | | | 1 | 治癒 |
| 3 | ◎◎ ADE | Ⓡ A | 夜・吸乳 | | | | | 1 | 治癒 |
| 4 | ◎◎ | EⓇ | Ⓡ投与後・吸乳 | | | | | 1 | 治癒 |
| 5 | ◎◎ | ADⓇ | Ⓡ投与後・吸乳 | | | | | 1 | 治癒 |
| 6 | ◎◎ EⓇ輸 | Ⓡ ADⓇ Ⓡ | 朝・吸乳 | | | | | 2 | 治癒 |
| 7 | ◎◎ | Ⓡ AD洗 Ⓡ | 朝・吸乳 | | | | | 2 | 治癒 |
| 8 | ◎ | Ⓡ ADEⓇ輸 Ⓡ | 朝・吸乳 | | | | | 2 | 治癒 |
| 9 | ◎◎ | Ⓡ ADE Ⓡ | 朝・吸乳 | | | | | 2 | 治癒 |
| 10 | ◎ ADE洗 | Ⓡ AⓇ Ⓡ | AⓇ | 夜・吸乳 | | | | 2 | 治癒 |
| 11 | ◎◎ | Ⓡ E Ⓡ | ADⓇ | Ⓡ投与後・吸乳 | | | | 2 | 治癒 |
| 12 | ◎◎ | Ⓡ Ⓡ Ⓡ | Ⓡ | 夜・吸乳 | | | | 2 | 治癒 |
| 13 | ◎◎ | Ⓡ | Ⓡ ADⓇ | Ⓡ投与後・吸乳 | | | | 2 | 治癒 |
| 14 | ◎◎ | Ⓡ EⓇ Ⓡ | Ⓡ ADⓇ Ⓡ | 朝・吸乳 | | | | 3 | 治癒 |
| 15 | ◎◎ | Ⓡ ADE Ⓡ | Ⓡ ADⓇ輸 Ⓡ | 朝・吸乳 | | | | 3 | 治癒 |
| 16 | ◎◎ | Ⓡ | Ⓡ ADE Ⓡ | 朝・吸乳 | | | | 3 | 治癒 |
| 17 | ◎◎ | Ⓡ | Ⓡ E Ⓡ | 朝・吸乳 | | | | 3 | 治癒 |
| 18 | ◎◎ | | Ⓡ ADEⓇ輸 Ⓡ | Ⓡ ADⓇ輸 Ⓡ | 朝・吸乳 | | | 4 | 治癒 |
| 19 | ◎◎ | Ⓡ ADⓇ Ⓡ | Ⓡ ADⓇ Ⓡ | Ⓡ AⓇ輸 Ⓡ | Ⓡ A | Ⓡ | Ⓡ輸 Ⓡ | 6 | 治癒 |

◎：初乳製剤 Ⓡ：代用乳 (強制給与) ■：治療
A：抗生物質 D：デキストラン E：ESE 洗：洗腸 輸：輸液 Ⓡ：アロプレグナロン

血液検査では確認できない可能性がある。また、今回死亡した症例1のように低酸素虚血性損傷を確かめる脳の画像診断は臨床現場では通常実施できないので、生前検査ではNEを確定することは困難である。したがって現在も、子馬のNE診断は臨床診断に依存している^[2]。

新生子馬は、出生2時間以内に起立し、出生3時間で吸乳し、この間外的刺激に対して鋭敏に反応する。さらに、最初の12時間で母親と絆をつくり、およそ2、3フィート以内にとどまる^[7]。吸乳反射は全ての正常な子馬に存在して、中枢神経障害が存在しない限り決して失われない。一方、NE子馬で最も一般的な中枢神経障害は、正常な行動の変化、吸乳の欠如、沈鬱と発作である。また、母親に明らかな親和性を持たず、母親から離れて徘徊が見られる^[4]。授乳の喪失は畜主が気付く最初の神経学的徴候である^[7]。今回NE子牛に認められた臨床症状は、中枢神経障害である軽度（明識困難）～中程度（傾眠）の意識障害、吸乳反射の欠如、母牛乳房への接近不全および無目的徘徊と吸乳不全による受動免疫移行不全と低血糖であり、出生後早くから臨床症状を示した。今回の研究ではNE子馬の臨床症状と同様のものではあったが^[4]、子馬で認められる発作は認められず、子馬と比較するとその症状は軽度であった。またNE子馬の発病は生後14時間（中央値）であったのに対し^[8]、本研究の子牛は出生後に子馬より早くから臨床徴候を認めた。NEと診断された子馬で最も一般的な臨床徴候である吸乳不全および乳房を探索行動の欠如^[4]は、Biancoら^[5]の子牛のNE診断基準である吸乳不全と同様であり、本研究にも応用できると考えられた。

Biancoら^[5]の報告では、大学に搬入された200頭の子牛のうち58頭29%がNEと診断され、45頭77.6%が生存し、これらの子牛は1～6日目までに吸乳が開始したと報告している。死亡した13頭の子牛のうち、4頭が受動免疫移行不全と敗血症で死亡した。このうち2頭は病理解剖で脳を検索したが、1頭でくも膜下出血が認められたが、組織病理学的異常は認められなかった。子牛でのNE発生率の報告は見当たらないが、本研究ではNEによる生存率は子馬と同様に94.7%と良好であり、1～6日目までに吸乳が認められた。

Biancoらは新生子牛におけるNEの発症のリスクファクターとして、雄であること、難産、遅延分娩の延長および胎位異常を指摘し、多変量モデルでは胎位異常が有意だったと報告している^[5]。今回の研究からは黒毛和種牛のNEのリスクファクターは指摘できなかったが、増体系である気高系種雄牛が多くを占め、子牛サイズの

増加から難産や分娩時間の延長が要因として示唆された。

NEの治療は対症療法が基本であり、抗生物質、チアミン、ビタミンEセレン・サプリメント、酸素療法、カフェイン、血漿投与、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)と商業ベースの初乳補助剤の投与およびNE子牛の吸乳能力が欠如しているのを、経腸栄養が行われている^[5]。今回、対症療法のほかにベンゾジアゼピン系のマイナー・トランキライザーであり、中枢神経系の視床下部に作用し食欲増進効果が認められているプロチゾラムを使用した^[9]。新生子牛の吸乳不全に対してプロチゾラム使用した報告では75%（24/36例）で投与30分以内に効果が認められたが^[9]、今回は38%（5/13例）と劣る結果となり、さらなる研究が必要である。また吸乳が回復した他の13例では、朝または夕刻に突然吸乳を開始した。

現在、新生子牛医学では多数の病因が含まれる子牛虚弱症候群（WCS）が病名として広く適用されている。この症候群は、原因が特定できないが、吸乳欲の減退や起立困難といった様々な臨床症状から死産子牛、成長に失敗した小さく弱い子牛で、典型的な虚弱または出生から数日のうちに死に至る全てを含む診断名となっている。これらの子牛は、遺伝的、感染性または栄養学的原因がWCSの診断をもたらす可能性があるとして報告した^[10]。大塚ら^[11]のWCSに関するアンケートでも初乳の吸飲不良が上位を占め、WCSの一つの病態にNEが含まれることが示唆される。

今回の研究の一つの目的は、子牛のNEの知識を増やし、早期の診断と管理を改善することである。出生後24時間以内の吸乳行動（特に難産で出生した子牛）は細密にモニターされるべきであり、問題が早期に認識され積極的に治療された場合、NEを有する子牛の予後は良好であるが、栄養的サポートを含む有効な看護は数日間を必要とする可能性があると考えられた。

引用文献

- [1] Palmer AC, Rossdale PD: Neuropathological changes associated with the neonatal maladjustment syndrome in the Thoroughbred foal, *Res Vet Sci*, 20, 267-275 (1976)
- [2] MacKay RJ: Neurologic disorders of neonatal foals, *Vet Clin North Am Equine Pract*, 21, 387-406 (2005)
- [3] Rossdale PD: Modern concepts of neonatal disease in foals, *Equine Vet J*, 4, 117-128 (1972)
- [4] Lyle-Dugas J, Giguere S, Mallicote MF, Mackay

- RJ, Sanchez LC : Factors associated with outcome in 94 hospitalized foals diagnosed with neonatal encephalopathy, *Equine Vet J*, 49, 207-210 (2017)
- [5] Bianco AW, Moore GE, Taylor SD : Neonatal encephalopathy in calves presented to a university hospital, *J Vet Intern Med*, 31, 1892-1899 (2017)
- [6] Madigan JE, Haggett EF, Pickles KJ, Conley A, Stanley S, Moeller B, Toth B, Aleman M : Allopregnanolone infusion induced neurobehavioral alterations in a neonatal foal, Is this a clue to the pathogenesis of neonatal maladjustment syndrome? *Equine Vet J*, 44, 109-112 (2012)
- [7] Paradis MR : Neurologic dysfunctions, *In* : *Equine Neonatal Medicine*, A case based approach, 179-190, Elsevier, Philadelphia (2006)
- [8] Gold JR, Chaffin K, Burgess BA, Morley PS : Factors associated with nonsurvival in foals diagnosed with perinatal asphyxia syndrome, *J Equine Vet Sci*, 38, 82-86 (2016)
- [9] Neumayer M, Neumayer B, Schill H, Justus C : Studies on the effect of brotizolam on anorexia in neonatal calves, *Tierarztliche Umschau*, 49, 103-107 (1994)
- [10] Stauber EH : Weak calf syndrome, a continuing enigma, *J Am Vet Med Assoc*, 168, 223-225 (1976)
- [11] 大塚浩通 : 子牛における下痢症の診断、治療、予防に関する全国アンケート調査 - 虚弱子牛症候群について -、*家畜感染症学会誌*、3、89-96 (2014)