

乳牛の胎盤停滞の発生要因と 予防および治療法

いし い み つ お
石井 三都夫

帯広畜産大学 臨床獣医学研究部門

(〒080-8555 北海道帯広市稲田町西2線11)

(E-mail : mishii@obihiro.ac.jp)

乳牛の胎盤停滞は経済的リスクの大きい疾病の一つである。胎盤停滞の多くは産褥熱に移行し、食欲不振から乳量は低下し、第四胃変位やケトーシスの原因となる。子宮内に貯留した胎盤は腐敗して、子宮感染症を継発し、卵巣機能をも低下させることで空胎期間の延長につながる。しかしながら、胎盤停滞の原因については、いまだに十分に明らかにされておらず、その予防方法は確立されていない。胎盤停滞の治療についても、様々な研究がされてきているにもかかわらず、明確な治療効果を立証することが難しく、逆に、治療のための悪影響が懸念されるために、臨床現場においては、積極的な治療がなされていないのが現状であろう。

本稿では、これまで明らかとなってきた胎盤停滞の発生要因や機序、その予防あるいは治療方法について整理し、今後の有効な予防、治療法について紹介する。

牛の胎盤排出時間と胎盤停滞発生率

胎盤停滞とは、胎子娩出後の分娩第3期において生理的に排出する時間を経過したにもかかわらず排出しない状態をいう。その時間的な定義については、

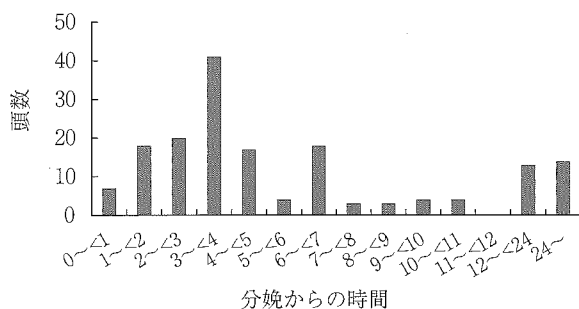


図1 胎盤排出時間別の頭数

6～48時間と幅広い報告があるが、12時間を胎盤停滞の定義とするのが一般的である^{4, 19, 24)}。胎盤停滞の発生率についても、これらの定義における時間が一定していないために一様に発生率を比較することができないが2～55%の報告があり、平均で75%と報告されている^{6, 7, 21)}。

十勝管内の1町村6戸における胎盤排出時間別の頭数分布を図1に示した。3～4時間をピークにほぼ正規分布するようにも見えるが、12～24時間においても7.8%が排出し、24時間以降においても自然排出する牛が認められる。12時間を定義とする場合の胎盤停滞発生率は16%となり、24時間とする場合には8.4%である。胎盤排出時間は、産次が高まると延長する傾向がある。4産以上の平均胎盤排出時

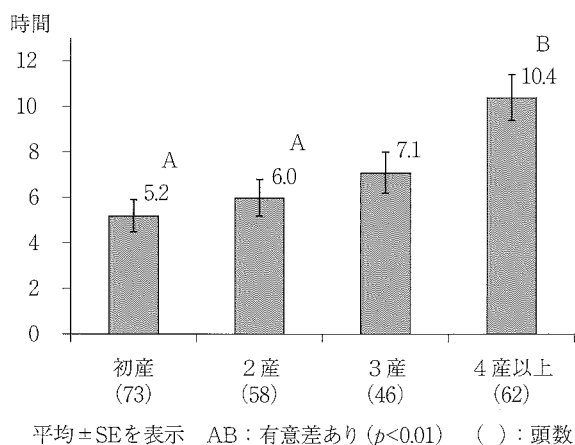


図2 産次別の平均胎盤排出時間

間は10時間を超え、初産および2産目の5時間から6時間に比較して有意に延長していた(図2)。

停滞した胎盤は、そのまま放置した場合、胎盤停滞の半数以上が分娩後5~7日で自然排出される。停滞した胎盤の日数別の排出時期については2峰性であり、まずそのピークは分娩後3日目において見られ、その後7日目に再びピークを迎えるといわれている。3日目程度での胎盤排出については、胎盤の剥離のメカニズムである胎盤分葉の蛋白分解によるものであり、7日目においては、子宮小丘の壊死により溶解し排出されるものと考えられている^{6, 27)}。

胎盤停滞のリスク

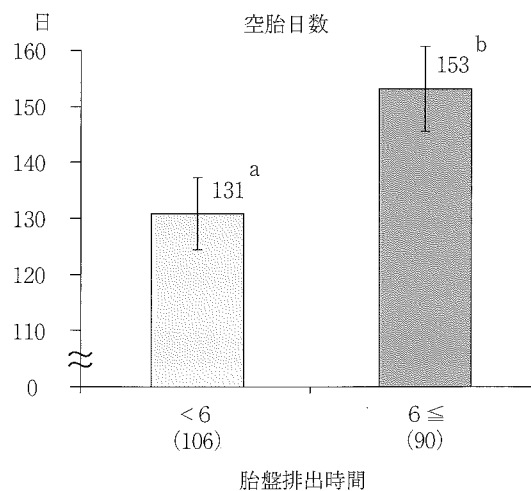
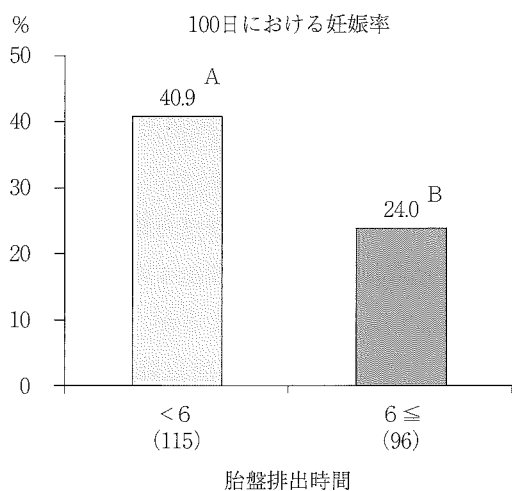
胎盤停滞の影響として、70%が発熱し⁵⁾、60%の

牛に食欲の低下が認められ、子宮の回復は11日遅れ、子宮内の免疫性が低下し細菌による汚染が高まるといわれている⁶⁾。悪露停滞は10%、子宮内膜炎の発症は18~53%増加する。また、発情回帰は17あるいは19日遅れ、受胎率は11%あるいは19%低下する。その結果、分娩間隔は10日あるいは20日程度延長すると報告されている⁶⁾。

釧路管内の大型の1農場のデータではあるが、胎盤停滞あるいは子宮内膜炎の既往歴がある牛は、健康牛に比較して100日における妊娠率で21.4%低く、空胎日数において20.8日延長していた(表1)。十勝管内6牧場での成績においても胎盤排出時間が6時間を超えるとその繁殖成績は有意に低下し、妊娠率で15%低下し、空胎日数は22日間延長した(図3)。北海道NOSAIによる1991年の試算によれば空胎日数が1日延びることによる経済的リスクは1,200円といわれている⁹⁾ことから、20日間の空胎日数の延

表1 胎盤停滞および子宮内膜炎発症牛の繁殖成績

	胎盤停滞および 子宮内膜炎(n=29)	健康牛(n=111)
100日における 交配率	79.2%	92.8%
受胎率	43.5%	60.2%
妊娠率	34.5%	55.9%
空胎日数	113.5	92.7



空胎日数：平均±SEを表示 AB, ab：有意差あり (AB: $p < 0.01$, ab: $p < 0.05$) (): 頭数

図3 胎盤排出時間別の繁殖成績

長では24,000円の損失となる。胎盤停滞の経済的リスクは大きく、可能な限りの予防治療策を講じなければならぬ問題であることを認識する必要がある。

胎盤剥離のメカニズム

胎盤停滞を予防し効果的な治療方法を確立する上で、胎盤の剥離機構を明らかにすることが求められる。正常な胎盤剥離は、子宮の退縮による物理的な作用と固着していた胎盤の溶解の両面が同時に進行すると考えられている。

子宮の収縮

子宮の収縮には、まず健康な子宮筋の存在が必要である。また一方で、この子宮の収縮を促し胎盤を排出させる分娩にかかわる各種ホルモンの協調的作用が必要である。具体的には、血中プロジェステロン濃度が十分に低下した状態の中、リラキシン、エストロゲン濃度が上昇し、オキシトシンとプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ (PG)の相乗的な作用により子宮筋の収縮が起こる。これには、オキシトシンやPGの活性化されたレセプターの存在が必要である。また、妊娠末期のエストロゲンあるいはエストロゲンレセプターの減少やプロジェステロンとエストロゲン比なども胎盤停滞の発生機序の重要な鍵として考えられている。胎盤の成熟に関与すると考えられているPGや副腎皮質ホルモン投与による分娩誘起において胎盤停滞の発生が高まる^{6, 21)}。しかしながら、リラキシンの併用によりそのリスクを軽減することが可能である⁶⁾。このように胎盤の排出は各種のホルモンの微妙なコラボレーションによって遂行される。

胎盤の固着と剥離

近年の研究で明らかとなってきたのが、胎子胎盤と母体胎盤の固着と剥離に関する機構である。正常な胎子胎盤は、二つの固着機構で母体側と接着していると考えられている。まず第1の固着は、胎子胎盤の子宮小丘への包み込みで、第2の固着は、胎子側の絨毛による子宮小丘の陰窩への根のような刺入

と、胎子・母体間の境界面での結合からなる。この第2の固着は、分子レベルで胎子・母体側のコラーゲンおよび粘膜で結合している⁶⁾。妊娠後270日目まではコラーゲン量の増加はないが、接着強度の弱体化に関連してコラーゲンはI型からIII型への変化が見られる。母体—胎子間の結合組織に現れる接着蛋白の変化は胎盤剥離を促進する¹⁷⁾。

細胞のタイプと数の変動も胎盤の成熟に関係する。すなわち、白血球の活動性と数の増加は接着過程にかかわり、栄養膜外胚葉の2核巨細胞の数は分娩前の1週間で20%から5%に変化するといわれている¹⁷⁾。この細胞から分泌される胎盤性ラクトジェンは、胎子胎盤の子宮小丘への結合の維持と子宮小丘の発育に重要な役割を果たしている。胎子娩出後には、速やかにこの2核巨細胞の死滅が起こることが必要となる²²⁾。

臍帯の断裂後、胎子側の胎盤における血液循環の虚脱と、母体側の胎盤節における血液供給の減少は絨毛の縮小を引き起こす。子宮上皮や胎子側の血管壁の硝子化と結合組織の増殖により血管は閉鎖し、結合組織は水分を吸収し膨張する¹⁷⁾。

胎盤停滞では、この固着機構のいずれかの部分で剥離不全がおきているのではないかと考えられている。そして、最新の研究では、この剥離不全においてコラゲナーゼを含む膠原・蛋白分解酵素の不足が、胎盤停滞の最終的な要因だと考えられている。なかでもコラゲナーゼの種類であるマトリックソプロテアーゼ(MMP)-9の活性が正常牛に比べ停滞牛で低く、MMP-2の活性は停滞牛で認められないと報告されている⁶⁾。また、妊娠牛の血中セレン濃度とMMP-2とMMP-9とは関連があるという報告もあり¹⁵⁾、さらなる研究が期待されている。

免疫学的剥離機構

マクロファージは妊娠期間中から子宮小丘に存在し、正常な胎盤の剥離に関与していると考えられている²⁰⁾。また、胎子胎盤は、分娩後、母牛にとって非自己な存在となり、異物を排除する機構が促進される。胎盤停滞の牛では白血球の走化性が低下し⁸⁾、

好中球の食作用の活性化低下や、好中球の活性酸素の産生減少がみられる¹⁶⁾。そのため、異物としての胎子胎盤を攻撃する作用が弱まると考えられている。

また、この他にも胎盤停滞に関係すると考えられているものに、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIがある。MHCクラスI分子は細胞表面に存在する細胞膜貫通型糖タンパク分子で抗原を提示することによって、免疫細胞が自己か非自己かを認識する。胎盤停滞では、このMHCクラスIのうち胎子側のMHCを母体側が分娩後も自己とみなし続け、その結果、胎子胎盤を非自己と認識できないマクロファージや白血球が胎子胎盤への攻撃を起こせないのではないかと考えられている²⁾。他にも、白血球はコラゲナーゼの産生細胞の一つで、子宮退縮と、胎盤排出に関与している可能性も報告されている⁶⁾。分娩前の低栄養やストレスなどにより免疫機能が低下した場合には、こうした免疫機構が働かないことで胎盤停滞を引き起こすことが考えられる。

胎盤停滞の原因

前述したように、胎盤の剥離機構の不全が胎盤停滞の原因として考えると、胎盤停滞の原因は、①子宮筋の機能障害、②母体-胎子間の結合の保持の二つに大別することができる。

子宮筋の機能障害

分娩前の栄養低下は直接的に子宮筋の機能不全を招く可能性がある。妊娠期間中の胎子の栄養要求量は増大し、その栄養は胎盤を介して行われるが、その栄養源として中心となるのがアミノ酸である²⁶⁾。骨格筋は各種アミノ酸の合成や分解を活発に行っており、アミノ酸の供給源としては重要である。乳牛においても、負のエネルギーバランス状態においては、骨格筋組織から非脂質性エネルギー源としてアミノ酸が動員される²⁶⁾。分娩直後の搾乳牛の筋肉繊維の直径が25%減少したとの報告¹⁾もあり、特に経産牛においては、これらの筋肉の喪失が次の出産までに回復しないばかりか、十分な回復期間を置かな

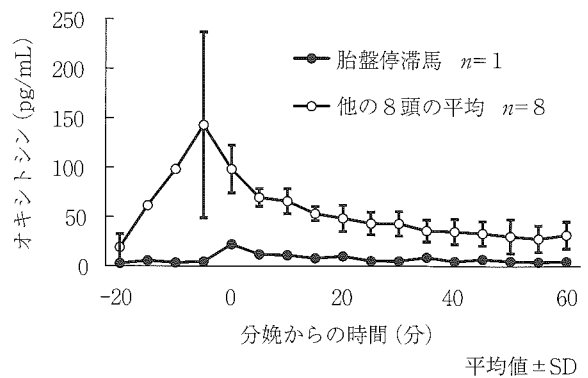


図4 分娩後のオキシトシン濃度の推移
胎盤停滞馬(4時間以上)と対照馬(4時間未満)
の平均値との比較

い次の妊娠により、さらに筋力の低下を招く結果となっていることが考えられる。こうした筋力の低下は、骨格筋のみならず子宮筋にまで及ぶ可能性は否定できない。こうした子宮筋力の低下は、胎盤停滞のみならず、子宮脱、陣痛微弱などの原因となりうるであろう。泌乳期を通した良質な蛋白質やアミノ酸補給と運動により、筋肉の回復を促さなければならぬであろう。

子宮筋の機能障害としての低カルシウム血症も胎盤停滞の原因の一つであろう。先に述べた子宮脱や陣痛微弱においても低カルシウムの存在が考えられる。経産牛の多くが、分娩時既に低カルシウムに陥っているケースが認められ、これらの牛においては、直接的に子宮筋の機能不全が起きていることが考えられる。こうした分娩時の低カルシウムは、分娩前の管理方法について多くの方法が紹介されているが、筋肉の回復と同様に泌乳期を通して十分なカルシウムを補給しておくことが大切であろう。

著者らは、馬において分娩時のオキシトシンの分泌不足が、胎盤停滞の原因の一つであることを報告した¹²⁾。胎盤停滞した馬の血中オキシトシン濃度は、胎盤が自然排出した他の8頭の平均オキシトシン濃度に比較して約5分の1と異常な低値であった(図4)。この胎盤停滞馬の血中PG濃度も著しく低下していた。一方、牛において、分娩時のオキシトシンやPGの投与は胎盤停滞の発生率を減少させたと報

告されている¹⁷⁾。牛においても、分娩時のオキシトシンやPGなどのホルモン異常が子宮筋の機能不全を招き胎盤停滞の原因となりうるであろう。特に、難産などで分娩が長時間にわたると、脳下垂体に貯留するオキシトシンは枯渇し、それによって陣痛の間隔が広がったり陣痛が弱くなったりする。また、娩出した後にも胎盤停滞の原因となるであろう。難産による母牛の疲労も産後の子宮収縮の妨げになることが考えられる。

セレンウムおよびビタミンE欠乏と胎盤停滞との関係については、古くから報告されている^{3, 10)}。著者らは、分娩前のE-SE投与により血中セレンウム濃度が低下している馬において、胎盤排出時間が有意に短縮することを報告している¹³⁾。白筋症に代表されるセレンウムとビタミンE欠乏による筋肉の機能障害は、それぞれの競合的な細胞膜保護作用、抗酸化作用などによる。ただし、セレンウムあるいはビタミンEの投与により胎盤停滞を予防することができるのは、それらが欠乏している症例に関してのみであることを考慮しなければならない¹⁸⁾。ビタミンEやセレンウムは免疫学的な観点からも重要であろう。それらは、好中球の活性を高めて生体の防御反応を強化すると考えられている。日本の土壤中セレンウムは全国的に欠乏しているともいわれていることから、自家生産粗飼料中心に飼われる乳牛の乾乳期や繁殖肉用牛においては、ビタミンEやセレンウムの補給は考慮しなければいけない¹⁰⁾。

母体—胎子間の結合の保持

胎盤の固着あるいは剥離不全については、前に述べたような様々な要因が考えられる。早産、流産、双子妊娠などのように、分娩が、胎子や胎盤の準備が整わないうちに早く起こってしまった場合、多くの症例において胎盤の剥離不全がおこる。

十分な妊娠期間が過ぎているにもかかわらず、分娩後に胎盤の剥離不全が認められる症例の多くは、何らかの免疫不全に陥っている可能性が高い。妊娠末期の栄養状態は、胎生期の子牛の免疫システムに影響を及ぼすと考えられている²⁴⁾。また、分娩前に

低栄養な飼料で飼われていた牛の分娩後の免疫機能は低下することが報告されている²³⁾。妊娠期間中の栄養低下は胎盤剥離不全を引き起こすことが予想される。さらに、分娩前のストレスも免疫異常を引き起こすと考えられている。また、分娩前2週間での胎盤組織抽出物への好中球の遊走機能低下などは胎盤停滞の発生につながる³⁾。低カルシウム血症の牛において、好中球の機能低下が認められたことも報告されている³⁾。こうした好中球の機能低下は分娩後においても、胎盤停滞やそれに関係するほとんどの合併症と関連すると考えられている³⁾。

胎盤停滞の治療

胎盤の用手剥離

胎盤停滞の治療については、様々な方法が試みられているが、今一つ効果的な方法が確立されていないのが現状であろう。従来行われてきた胎盤停滞の用手除去や子宮内への抗生物質の投与などについては、否定的な論文が多い^{3, 6, 21)}。停滞する胎盤を無理に剥離することは、子宮に与えるダメージが大きく、胎盤停滞のリスクをさらに拡大させる恐れもある。多くの専門家が垂れ下がっている膜の重みが剥離を促進するとの考えのもと、外に出ている胎盤を切り取らないことを望むが、これを肯定する理由は見つからない。また、外に出た胎盤は糞尿により汚染し、子宮内に微生物を導き入れるリスクが高い。軽く牽引して胎盤排出しないものは、無理に剥離するのではなく陰門外に出ている部分を切り落とし経過観察することが推奨されている³⁾。

抗生剤の子宮内投与および全身投与

子宮内や全身への抗生物質投与は、停滞する胎盤を剥離させる効果はない。ある意見では腐敗課程を抑制し停滞する胎盤の排出を遅延させることから抗生物質は使用するべきではないともいわれている⁶⁾。胎盤停滞の牛に対しての抗生物質投与は、胎盤停滞後の子宮炎の予防あるいは治療を目的として使用される。胎盤停滞に対して5gのテトラサイクリン粉末を子宮内に投与し、1,050万単位のプロカインペ

ニシリンGを3日間筋肉内投与した例における子宮炎の発症率は76%と高く、明らかな投与効果はなかったと報告されている⁶⁾。さらに、テトラサイクリンは胎盤の排出に重要な役割を示す局在するメタロプロテイナーゼを阻害し、胎盤排出を遅らせると考えられていることから、胎盤停滞の治療にテトラサイクリンを用いることは否定的である³⁾。

しかしながら、一方で、胎盤停滞除去後の子宮内に、テトラサイクリンを6g3日間注入した牛はその後の産褥熱の発生率が低く、発熱した時点からアモキシリン10 mg/kgの全身投与を行うことで繁殖成績低下を抑えることができたことから、子宮内への抗生物質注入や発熱牛に対する抗生物質の連用は推奨されている⁴⁾。分娩後、予防的に1 mg/kgのセフトオキシムを3日間投与する方法は、胎盤停滞した牛において39.5度以上の発熱があった時点から1 mg/kgのセフトオキシムを3～5日間投与する方法より、総受胎率が低下した(25.0%VS. 38.9%)。また、予防的に抗生物質を投与した群の産褥熱発生率は減少しなかった(予防群71.7%VS. 選択的投与群69.8%)ことから発熱前の予防的投与は効果的ではないと考えられている⁵⁾。

乳牛において、分娩後の子宮内膜炎の起因菌としては、大腸菌群が50%、*A. pyogenes*が83%関与していたとの報告がある¹⁹⁾。著者らによる115頭の馬の産褥熱において、子宮内スワブにより好気培養にて細菌培養した結果、77%から大腸菌群が検出された¹⁴⁾。

*Arcanobacterium*は通性嫌気性細菌で培養においてコロニーの形成が遅いことから、コロニー発育の早い大腸菌が検出された馬においても多く関与している可能性は否定できないが、最初に大腸菌の感染が起き、それに引き続いて*Arcanobacterium*が2次的に感染し、持続的な感染となることが考えられる。馬において、検出された大腸菌の中で36%がオキシテトラサイクリン耐性であった¹⁴⁾。また、産褥熱を発している牛において、水溶性の汚染した内容物が多量に貯留する子宮に対して、効果的な抗生物質の

表2 分娩後3時間において投与されたオキシトシンの投与効果

	胎盤排出時間	胎盤停滞発生率(%)	平均空胎日数
オキシトシン投与群 n=40	6.7**	12.5*	127.7
対照群(3時間<) n=80	10.4**	33.8*	137.1

** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$

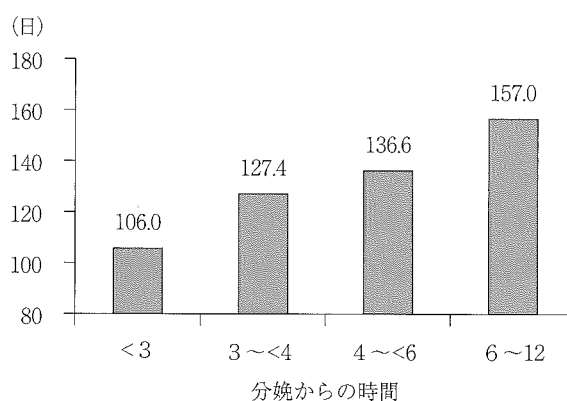


図5 オキシトシン投与時間別の平均空胎日数

種類とその投与量についても検討する必要があるであろう。胎盤停滞後に発熱した牛に対してのみ、感受性のある抗生物質の子宮内注入や全身投与を行うことで、その効果は期待できるものと思われる。

ホルモンの投与

子宮収縮作用のあるオキシトシンやPGの投与は否定的な報告が多い^{6, 21)}。しかしながら、先に述べたように、分娩時のオキシトシンやPGの投与により、胎盤停滞の発症率を減少させた報告があり、200IUのオキシトシン投与により2時間以上続く子宮運動にほとんど速効的に効果があり、副作用もなかったことも報告されている⁴⁾。著者らは、馬に胎盤排出を目的としてオキシトシン50IUを1時間間隔にて筋肉内投与することを推奨してきた¹¹⁾。同様に牛においても、応用可能であることが著者らの研究グループによる乳牛の研究において明らかとなった¹⁴⁾。すなわち、分娩後3時間で胎盤排出されない乳牛において、オキシトシン50IUを筋肉内に投与することで胎盤排出が促進され、胎盤停滞発症率を有意に低く抑えることができた(表2)。オキシトシンの投与が早ければ空胎日数を短縮する効果も期待

できる(図5)。分娩後間もないこの時間帯は、子牛が母牛の乳に初めて吸いつく時間帯であり、哺乳によるオキシトシン放出と子宮修復を考えれば、分娩後のオキシトシン投与は自然界の摂理と一致する。胎盤排出時間が分娩後6時間を経過すると繁殖成績が有意に低下することから、分娩後早期(3時間)に、胎盤が排出されない牛には、オキシトシンを投与して胎盤排出を促し、繁殖成績の低下を予防するべきであろう。

副腎皮質ホルモン投与による分娩誘起において、リラキシンとの併用により胎盤停滞発生のリスクを軽減することが可能である⁶⁾。リラキシンは、治療に用いた報告はないが、今後胎盤停滞の治療においての応用も期待される。

子宮洗浄，悪露の排出

子宮内の悪露を排出する目的での子宮洗浄は、馬の胎盤停滞やその後に継発した産褥熱で一般的に行われている。しかしながら、分娩後間もない(1週間以内)牛の子宮はその重さで下垂しており、牛でのカテーテル挿入は、しばしば、子宮口や子宮体を損傷し貫通する医療事故が生じる可能性があるので注意が必要である³⁾。重篤な子宮炎の症状を軽減するために、子宮内に貯留する悪露をドレナージ(管でサイフォン式に排出)することが行われている⁶⁾。

コラゲナーゼの注入

停滞する胎盤の臍動脈の断端へのコラゲナーゼ溶液の注入が実験的に行われ、その治療のある程度の効果も報告されている²²⁾。しかしながら、その臍動脈の断端がわかりづらく溶液の注入にも時間を要するため今のところ、現実的な選択肢とは思えない。

胎盤停滞牛のリスク低減の方策

胎盤停滞牛の60%において発熱を認めるとの報告があることから、胎盤停滞牛においては、体温の測定を行い39.5℃を超えて発熱した症例においては、子宮内の細菌に対して感受性のある抗生物質の全身投与が必要である。胎盤停滞牛は、繁殖成績が低下することが予想されるために、そのリスクを抑える

ため、分娩後3週間においてフレッシュチェックを行い、子宮内に貯留物を認めた場合には、PGを投与して早期の子宮回復を促す必要がある。

難産や胎盤停滞を発症した問題牛に対して、分娩後12日目と26日目においてPGを投与することで、初回授精受胎率を有意に高めることができたとの報告がある²⁵⁾。著者らは、分娩後早期のフレッシュチェックにおいて、子宮修復を目的としたPG投与は、分娩後3週間までに投与された牛では、その効果は一定ではなかった。一方で、分娩後3週間以降において、子宮内に高エコーレベルの貯留物があり、子宮修復が遅延している牛に対してはPG投与が効果的であった。分娩後3週間以降でのPG投与は、子宮修復を改善し繁殖成績における胎盤停滞のリスクを減らすことが期待できる。

胎盤停滞の予防

胎盤停滞の予防方法は、いまだ明らかではないが、概ね次のような注意が必要であろう。

- 1) セレニウム・ビタミンE欠乏牛における、セレニウムおよびビタミンEの投与。
- 2) 分娩前の低栄養の飼養管理を改善する。
- 3) 泌乳期間を通した良質な蛋白質の給与と運動により筋肉量の回復に努める。
- 4) 泌乳期間を通した十分なカルシウムの補給に努め、分娩時の低カルシウムを予防する。
- 5) 分娩前のストレスを極力避ける飼養管理に努める。
- 6) 難産を予防する。具体的には寝起きのしやすい分娩房での分娩管理を行い、できる限り自然分娩を心がけ、早すぎる助産をしないこと。
- 7) 清潔な環境での分娩を心がける。

推奨する積極的な胎盤停滞の治療

現時点で推奨できる積極的な治療方法について以下にまとめる。

- 1) 分娩後2～3時間において胎盤排出しない場合のオキシトシン50IUの筋肉内投与。

2) 胎盤が停滞した場合には、3日目および7日目に軽く牽引し、それぞれの時点で除去できないものは外陰部から露出しないように切除しておく。

3) 分娩後一定期間(産褥熱の発熱時期は2峰性であり、2週間の測定が推奨されている)体温を測定する。

4) 39.5℃を超えた時点で、感受性のある抗生物質の全身投与(3~5日間)。

5) 分娩後3週間におけるフレッシュチェック。

6) 問題牛の摘発とPGの投与(必要に応じて2週間間隔で反復投与)。

おわりに

胎盤停滞における発症のメカニズムは複雑であり、未だ断片的な機序が明らかになっていないにすぎない。そのため、その予防・治療法は、確立されておらず、積極的な予防や治療は行われていないのが現実であろう。しかしながら、それを放置することの経済的なリスクは大きく、農家にとって重大な損失につながっている。今回紹介した、様々な治療に対するアプローチは、未だ確立されたものとは言い難いが、是非、積極的に応用して評価検討され、新しい知見が得られることを期待する。

REFERENCES

- 1) BELL AW : J Anim Sci, 73, 2804-2819(1995)
- 2) DAVIES CJ, HILL JR, EDWARDS JL, *et al.* : Anim Reprod Sci, 82-83, 267-280(2004)
- 3) DIVERS TJ, PEEK SF : Rebhun's Diseases of Dairy Cattle 2nd Ed. 402-405, Saunders Elsevier, St. Louis(2008)
- 4) DRILLICH M, KLEVER N, HEUWIESER W : J Dairy Sci, 90, 4275-4281(2007)
- 5) DRILLICH M, RELCHERT U, MAHLSTEDT M : J Dairy Sci, 89, 1502-1508(2006)
- 6) EILER H : Current Therapy in Large Animal Theriogenology, Youngquist RS, 2nd ed, 345-354, Saunders, Missouri(2007)
- 7) GOFF J : Hoard's Dairyman 144, 660(1999)
- 8) GUNNINK JW : Vet Q, 6, 49-51(1984)
- 9) 北海道農業共済組合連合会 : 乳用牛繁殖検診マニュアル, 40-41(1994)
- 10) 一条茂 : 獣医畜産新報, 46, 109-114(1993)
- 11) ISHII M, JITSHUKAWA T, SHIMAMURA T, *et al.* : J Equine Vet Sci, 19, 117-121(1999)
- 12) ISHII M, KOBAYASHI S, ACOSTA TJ, *et al.* : J Equine Sci, 13, 101-107(2002)
- 13) ISHII M, OGATA H, SHIMIZU H, *et al.* : J Equine Vet Sci, 22, 213-220(2002)
- 14) 石井三都夫 : 家畜診療, 55, 301-307(2008)
- 15) KAMADA H, UEDA H, MURAI M : Tropical and Subtropical Agroecosystems, 3, 505-508(2003)
- 16) KIMURA K, JESSE PG, MARCUS E, *et al.* : J Dairy Sci, 85, 544-550(2002)
- 17) LAVEN RA, PETERS AR : Vet Rec, 139, 465-471(1996)
- 18) LEBLANC SJ, DUFFIELD TF, LESLIE KE, *et al.* : J Dairy Sci, 85, 1416-1426(2002)
- 19) MATEUS L, COSTA LL, BERNARDO F, *et al.* : Reprod Dom Anim, 37, 31-35(2002)
- 20) 三好正一 : 家畜診療, 53, 15-22(2006)
- 21) 中尾敏彦 : 家畜診療, 49, 291-300(2002)
- 22) NOAKES DE, PARKINSON TJ, ENGLAND GCW : Veterinary Reproduction and Obstetrics 9th Edition. 418-425, Saunders Elsevier, Edinburgh(2009)
- 23) OHTSUKA H, WATANABE C, KOHIRUIMAKI M, *et al.* : J Vet Med Sci, 68, 1161-1166(2006)
- 24) 大塚浩通 : 日本家畜臨床感染症研究誌, 2, 7-15(2007)
- 25) RISCO CA, ARCHBALD LF, ELLIOTT J, *et al.* : J Dairy Sci, 77, 2562-2569(1994)
- 26) 芝野健一 : 臨床獣医, 22(10), 18-24(2004)
- 27) WERVEN T, SCHUKKEN YH, LLOYD J, *et al.* : Theriogenology, 37, 1191-1203(1992)