

## 子宮内細菌感染と子宮疾患治療

鈴木貴博

北海道農業共済組合連合会  
(〒 069-0806 北海道江別市新栄台 95-4)

### 【はじめに】

乳牛では、乳生産を継続するために、妊娠成立と分娩を繰り返す必要があり、この効率的な繰り返しは、生涯乳量の増加につながる。妊娠は、発情が発現して人工授精を実施できる状態になることが最初のステップであり、その後、正常に発育した胚が着床することによって成立する。これらの過程に何らかの障害が発生すると妊娠は成立しないため、その障害を解決することは、乳牛が乳生産を継続する上で不可欠である。

妊娠成立過程における障害の多くは、卵巣疾患および子宮疾患として表れる。卵巣疾患に対しては、適切な栄養管理の実践やホルモン剤の活用により、ある程度コントロールが可能になっている。一方で、子宮疾患は、診断が困難な場合や、診断ができていても治療が手探りになることが少なくない。そこで、現在、子宮疾患の診断と治療方法の確立を目的に、子宮内感染細菌に着目した調査を進めている。今回は、「子宮内細菌感染と子宮疾患治療」と題して、これまで収集したデータを報告したい。

### 【子宮内から検出される細菌】

乳牛の子宮内からは、大腸菌群やレンサ球菌、放線菌など、非常に多くの種類の細菌が検出される。現在、子宮内から検出される細菌は、子宮に対する病原性にに基づき、子宮病変形成への関与が明らかな細菌は Grade1、子宮疾患に関連があるとされる他の細菌は Grade2、病原性が不明な細菌は Grade3 に分類されている（表 1）。

筆者らが、食用屠殺されたホルスタイン種非妊娠牛 362 頭の子宮を用いて、子宮内膜スワブによる細菌の分離と同定を行った結果では、30 種類以上の細菌が検出されている（表 1）。中でも、Grade1 に分類される *Escherichia coli* (53 株、以下 EC) や *Arcanobacterium pyogenes* (17 株、以下 AP)、Grade2 に分類される *Enterococcus faecalis* (18 株) や *Streptococcus uberis* (16 株) が多く、病原性の高い細菌が検出されている。

また、屠殺個体別の細菌検出状況を見ると、362 頭中 128 頭 (35%) から細菌が検出され、54 頭 (15%) から 2 種以上の細菌が検出されている（図 1）。複数菌種が同時に検出された個体のうち、EC を含む個体が 30 頭、AP を含む個体が 15 頭（うち 4 頭は EC と AP の同時検出）であり、複数菌種検出個体の約 80% を占める。EC や AP と同時に検出される細菌は、多様ではあるが、*Fusobacterium necrophorum* や *Streptococcus uberis*、*Enterococcus faecalis* など、Grade1 や Grade2 に分類される細菌が比較的多く検出されている。

以上のように、屠殺牛の子宮内細菌を分離同定すると、40% 程度の牛から多種多様な細菌が検出される。その主体となるのは病原性の高い EC や AP であり、これらを念頭に置いた子宮内細菌への対応が必要であると考えられる。また、2 種以上の細菌が検出される場合のほとんどに EC や AP が関与しており、混合感染のリスクという点でも、EC や AP は重要な細菌であると考えられる。

表 1. 子宮内感染細菌の分類と検出数

| 子宮内膜侵襲が認められる細菌<br>(Grade 1)      | 検出数 | 他の病原細菌<br>(Grade 2)            | 検出数 | 病原性が確認されていない細菌<br>(Grade 3)                  | 検出数 |
|----------------------------------|-----|--------------------------------|-----|----------------------------------------------|-----|
| <i>Escherichia coli</i>          | 53  | <i>Enterococcus faecalis</i>   | 18  | <i>Streptococcus acidominimus</i>            | 12  |
| <i>Arcanobacterium pyogenes</i>  | 17  | <i>Streptococcus uberis</i>    | 16  | a-Haemolytic Streptococci                    | 8   |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> | 1   | <i>Pasteurella multocida</i>   | 1   | <i>Staphylococcus</i> spp.                   | 5   |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>   | 0   | <i>Staphylococcus aureus</i>   | 1   | <i>Aerococcus viridans</i>                   | 5   |
| <i>Prevotella</i> spp.           | 0   | <i>Acinetobacter</i> spp.      | 0   | <i>Proteus</i> spp.                          | 4   |
|                                  |     | <i>Bacillus licheniformis</i>  | 0   | <i>Klebsiella pneumoniae</i>                 | 2   |
|                                  |     | <i>Haemophilus somnus</i>      | 0   | <i>Providencia stuartii</i>                  | 2   |
|                                  |     | <i>Mannheimia haemolytica</i>  | 0   | <i>Enterobacter aerogenes</i>                | 0   |
|                                  |     | <i>Peptostreptococcus</i> spp. | 0   | <i>Clostridium butyricum</i>                 | 0   |
|                                  |     |                                |     | <i>Clostridium perfringens</i>               | 0   |
|                                  |     |                                |     | <i>Corynebacterium</i> spp.                  | 0   |
|                                  |     |                                |     | <i>Micrococcus</i> spp.                      | 0   |
|                                  |     |                                |     | <i>Providencia rettgeri</i>                  | 0   |
|                                  |     |                                |     | <i>Propionibacterium granulosa</i>           | 0   |
|                                  |     |                                |     | <i>Aerococcus urinae</i>                     | 10  |
|                                  |     |                                |     | <i>Lactococcus lactis</i> spp. <i>lactis</i> | 9   |
|                                  |     |                                |     | <i>Mycoplasma</i> spp.                       | 5   |
|                                  |     |                                |     | <i>Acholeplasma</i> spp.                     | 2   |
|                                  |     |                                |     | <i>Enterococcus faecium</i>                  | 2   |
|                                  |     |                                |     | <i>Aeromonas hydrophila</i> gr.1             | 1   |
|                                  |     |                                |     | <i>Clostridium</i> spp.                      | 1   |
|                                  |     |                                |     | <i>Enterobacter cloacae</i>                  | 1   |
|                                  |     |                                |     | <i>Enterococcus avium</i>                    | 1   |
|                                  |     |                                |     | <i>Enterococcus durans</i>                   | 1   |
|                                  |     |                                |     | <i>Enterococcus gallinarum</i>               | 1   |
|                                  |     |                                |     | <i>Pasteurella erogene</i>                   | 1   |
|                                  |     |                                |     | <i>Vibrio cholerae</i>                       | 1   |
|                                  |     |                                |     | unidentified                                 | 20  |

子宮内細菌の分類法は Sheldon らの報告に基づく。なお、未分類の検出細菌は、病原性が確認されていない細菌 (Grade 3) として下段にまとめた。

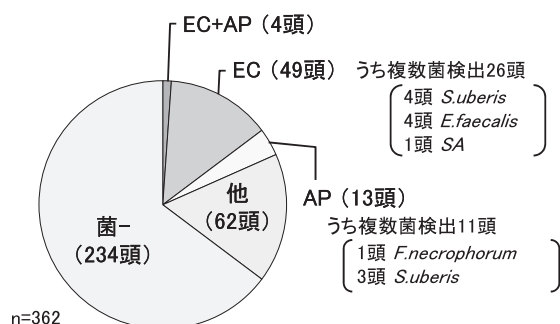


図 1: 屠殺個体別の細菌検出状況

### [子宮内細菌検出率の分娩後推移]

屠殺時点で EC および AP を主体とした細菌が検出されるが、EC や AP を含む細菌は、分娩から分娩後数週間の間に子宮内へ侵入しやすい。その後、分娩後の子宮修復の過程で、子宮内細菌も除去される。Sheldon らは、分娩後における子宮内細菌検出牛の頭数割合 (検出率) の推移をまとめている。その報告では、分娩から分娩後 2 週間までは、ほとんどの牛で子宮内細菌が検出され、分娩後 1 ヶ月ごろから子宮内細菌検出牛が大きく減少して、分娩後 2 ヶ月を

経過するころには、多くの牛で子宮内細菌が検出されなくなるとしている。

このことを確認するため、屠殺個体の最終分娩年月日を NOSAI カルテデータから検索し、屠殺までの日数を分娩後日数として、分娩後日数別の細菌検出率を調査している。その結果、分娩後日数別の細菌検出率は、分娩後 60 日までは 100%、61 日から 100 日までは 42%、101 日から 200 日までは 24%、それ以降は 20% から 40% で推移した (図 2)。また、EC および AP に着目して検出率の推移を見ると、分娩後 21 日まで 100%、22 日から 60 日までが 63%、61 日から 100 日までが 25%、101 日から 200 日までは 6% と徐々に減少し、分娩後 201 日以降は 20% 前後へと増加して推移した。

今回の屠殺個体を用いた調査では、生体を用いた Sheldon らの報告よりも分娩後の子宮内細菌検出率は高く推移している。これは、淘汰要因を抱える個体では、通常に飼養される健康牛に比べて子宮内細菌の除去能力が劣るためと考えられ、分娩後の健康状態と子宮内環境が関連していると推察される。ただ、健康状態に関わらず、分娩後 1 ヶ月ごろから EC や AP を主体

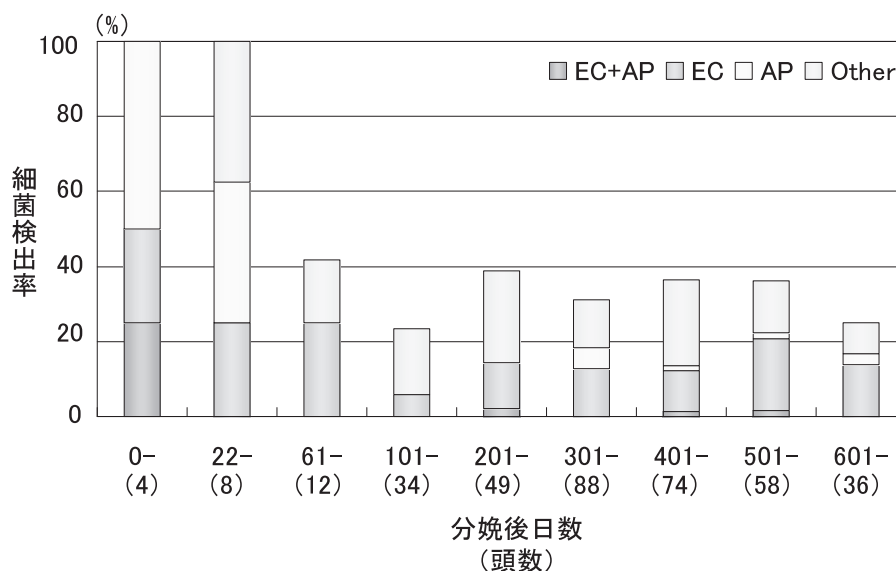


図2：分娩後日数別の細菌検出状況

に細菌検出率は低下し始め、分娩後2ヵ月から3ヵ月までには低値となる傾向が認められることから、子宮内細菌は分娩後1ヵ月から3ヵ月までの期間に除去されると考えられる。

また、分娩後200日を経過しても妊娠していない個体の子宮から高率に細菌が検出されたことから、子宮内細菌の存在が不受胎の大きな要因であり、子宮内細菌を除去する治療、対策の必要性は高いと考えられる。特に、分娩後初回人工授精を実施される分娩後2ヵ月ころは、子宮内細菌が除去されていない個体も多く、その必要性は高いだろう。もし、分娩後の子宮内細菌の除去が遅れる個体を把握し、除去を促すような治療を施すことができれば、分娩後初回人工授精による受胎、あるいは、より早期の受胎を期待できると考えられる。

#### 〔子宮内細菌検出牛の特徴〕

子宮内に細菌が検出される個体の特徴を知ること、子宮内細菌を除去する治療が必要な個体を選別する上で重要である。特に、フレッシュチェック時に得られる子宮所見、周産期の経過から子宮内細菌の有無を判断できれば、早期受胎へ向けた効率的な治療を実施することが可能となる。

このような観点から、屠殺個体300頭の子宮解剖所見（子宮角の最大直径、左右子宮角の対称性、子宮内膿貯留の程度）と子宮内細菌の関連について調査している。その結果、子宮角が

左右対称と不對称では、子宮内細菌検出率に差は認められなかった（図3）。一方、子宮角最大直径は、直径が大きくなると検出率が高くなる傾向があり、ECやAPの検出率も高くなることが認められた（図4）。また、子宮内に膿が貯留している個体では、貯留していない個体に比べて検出率が高く、ECやAPの検出率も高くなった（図5）。

また、周産期疾病発症の有無と子宮内細菌の関連についても調査しており、分娩後日数22日から100日の個体では、周産期疾病罹患歴のある6頭のうち5頭から細菌が検出されて4頭がECであった。一方、罹患歴のない同時期の個体では、14頭のうち7頭から細菌が検出され、ECが1頭、APが3頭であった（図6）。ただ、分娩後日数100日を過ぎると、細菌検出と周産期疾病の間に関連は認められなくなった。

これらの調査から、子宮内に膿が貯留している個体や子宮角直径が大きい個体は、子宮内細菌を除去する治療を必要とする個体と考えられる。子宮角直径は直腸検査により把握することが可能だが、子宮内膿貯留については超音波診断装置を活用する必要があるかもしれない。また、分娩後早期における子宮内細菌については、周産期疾病の発症有無によりある程度の把握が可能であり、発症個体はECを主体に子宮内細菌が存在していると考えられるべきであると思われる。一方、発症しなかった場合、早期に子宮内細菌が除去される個体は多くはなるが、病原性

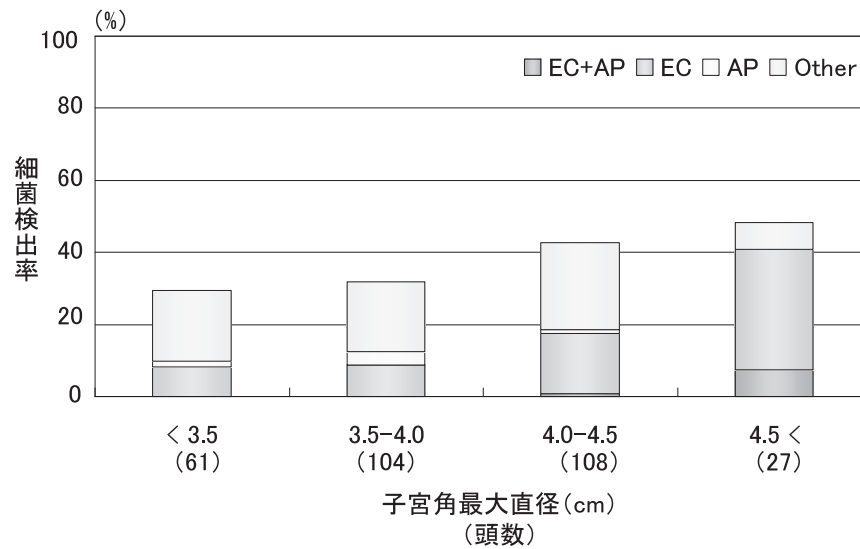


図 3：子宮角最大直径と細菌検出率の関係

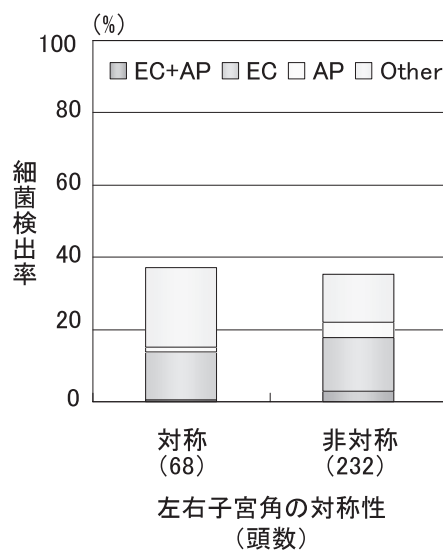


図 4：子宮角最大直径と細菌検出率の関係

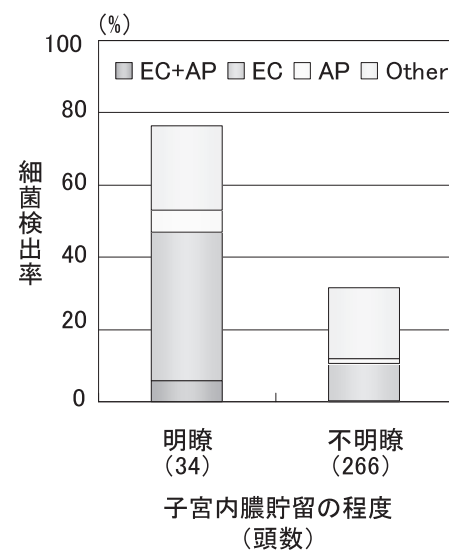


図 5：子宮内膿貯留と細菌検出率の関係

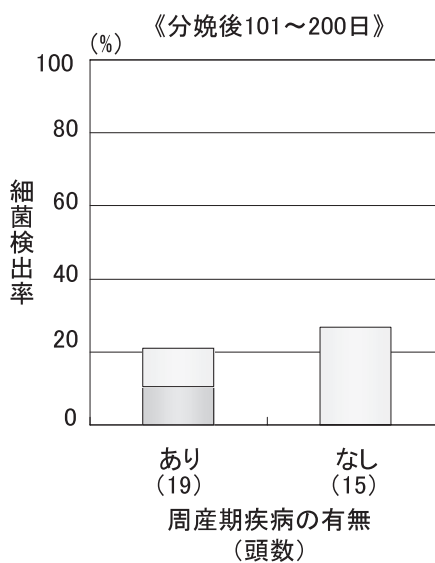
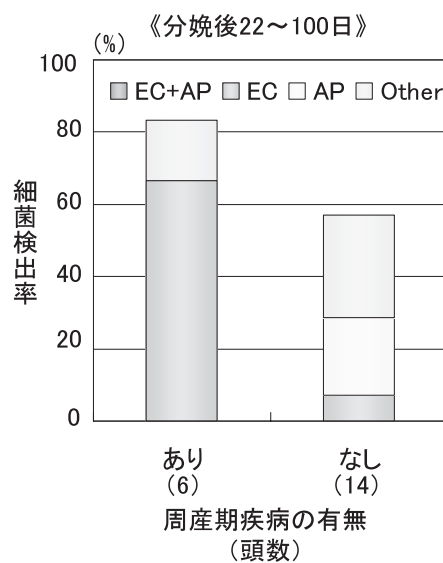


図 6：周産期疾病発症と細菌検出率の関係

の高いAPが侵入している可能性を考慮しなければならず、子宮所見を加えた判断が必要になると考えられる。

### 【子宮疾患に対する治療】

子宮内に細菌が存在する個体と判断された場合、その除去を促す治療が必要となる。これまで子宮疾患に対しては、抗菌性物質や消毒剤の子宮内投与、ホルモン剤の全身投与、子宮洗浄等による治療が行われており、これらに準じた治療が望ましいと考える。

#### 1. 抗菌性物質の子宮内投与

子宮内投与が可能な抗菌性物質には、ペニシリン (PC) とストレプトマイシン (SM) の複合薬、アンピシリン (ABPC)、クロルテトラサイクリン (TC) がある。これら抗菌性物質の選択は、子宮内細菌の分離、同定、さらには薬剤感受性試験が必要となるが、物理的制約があり、実施が困難なことが多い。従って、多く検出される細菌に有効であると考えられる抗菌性物質を選択して投与する方が現実的となる。

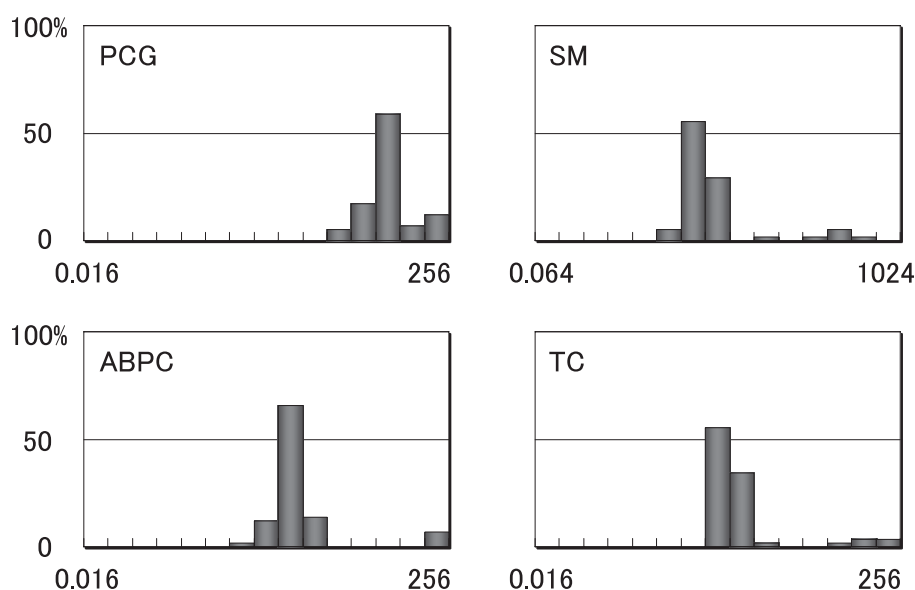
そこで、子宮内から多く検出される EC、AP、*Enterococcus faecalis*、*Streptococcus uberis* について、PC、SM、ABPC、TC の MIC 値の分布を調査している。その結果、EC は PC 以外の抗菌性物質に対して感受性を示し、AP は PC、ABPC に感受性を示す株が多かつ

た (図 7、図 8)。また、*Enterococcus faecalis* や *Streptococcus uberis* も PC、ABPC に感受性を示す株が多かったことから、主要な子宮内細菌に対して ABPC が有効な抗菌性物質となる可能性が高いことを示している。

#### 2. ホルモン剤による治療

投与するホルモン剤には、プロスタグランジン  $F_2\alpha$  (PG) と安息香酸エストラジオールがある。これらは、子宮頸管の拡張や子宮の収縮を促進することで、細菌等の子宮内異物の除去を促す。また、開花期黄体存在下における PG 投与は、黄体退行によって子宮内膜の抵抗力を低下させるプロジェステロンが減少するため、子宮内細菌の除去を助ける効果もあると考えられている。

分娩後 21 日を経過した屠殺個体において、PG 投与による子宮内細菌の検出状況を調査したところ、黄体遺残に対する治療を含め、34 頭に対して PG が投与されていた。これらの個体について、子宮内細菌の検出状況を見ると、4 頭から EC、7 頭から EC および AP 以外の細菌が検出された (図 9)。PG 投与時の卵巣構造は不明であるが、PG 投与のみでは子宮内細菌の除去は十分ではないと考えられる。また、子宮疾患の治療として、イソジンまたは抗菌性物質を子宮内へ投与された屠殺個体についても、子宮内細菌の除去を期待できる結果は得られて



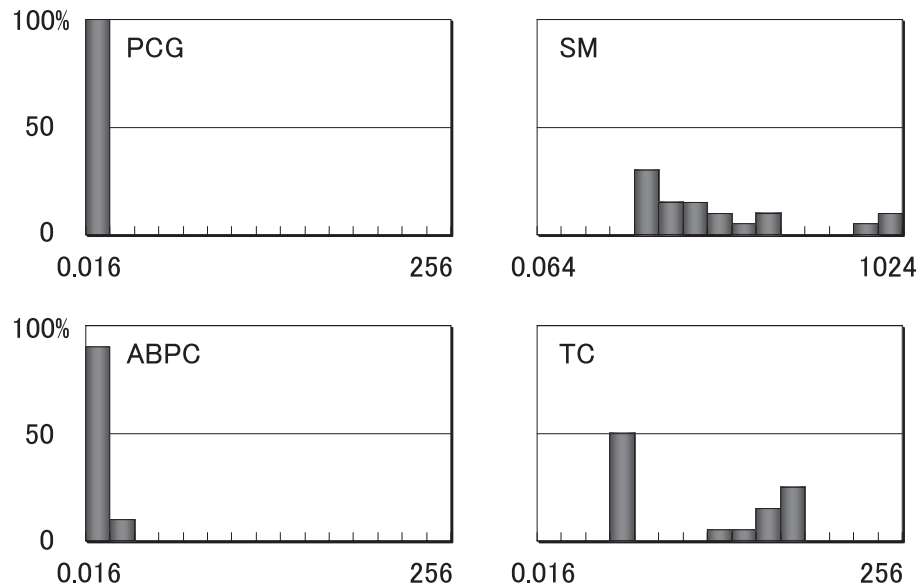


図 8：屠殺牛子宮由来 *A. pyogenes* における抗菌性物質の MIC 値の分布 (n = 20)

いない (図 9)。

### 3. 子宮洗浄による治療

子宮洗浄は、子宮内膜炎の原因となる細菌や子宮内に貯留する異物を物理的に排出させることにより、子宮機能の回復を促進させる技術である。長期不受胎牛に子宮洗浄を実施し、その後 1 回目あるいは 2 回目の人工授精で妊娠に至るケースも少なくない。しかし、ホルモン剤や抗菌性物質による治療に比べると、子宮洗浄は

時間や手間がかかることから、頻繁に実施することは困難である。そこで、屠殺個体を用いた調査結果、分娩後の子宮内細菌の有無や菌種を基準にして、子宮洗浄の実施を判断できないか検討を進めているところである。

#### 【最後に】

現在、収集できているデータに基づいて、子宮内細菌の実態と子宮疾患に対する治療について紹介した。分娩後の子宮内細菌をコントロー

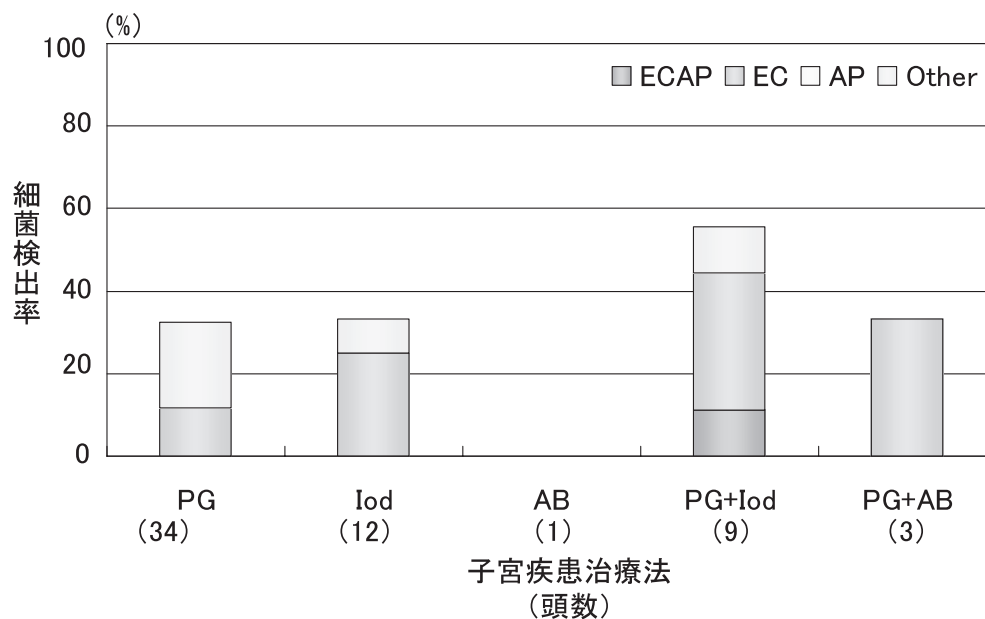


図 9：子宮疾患治療法と細菌検出率の関係

PG：プロスタグランジン製剤、Iod：イソジン、AB：抗菌性物質、+：同時投与ではなく、同一個体に 2 種類の治療が実施されたことを意味

ルすることは、分娩後初回人工授精受胎率を高め、最終的に生涯乳量の増加につながると考える。しかし、子宮疾患の診断および治療の確立へ向けては、非常に多くの検討課題が残されている。今後、妊娠成立と分娩を効率的に繰り返すために、これらの課題に積極的に取り組む必要があるだろう。本稿を終えるにあたり、調査に協力いただいている関係各所の諸先生方、酪農家諸氏に深謝申し上げる。

#### [参考文献]

1. Sheldon, I. M., Noakes, D. E., Rycroft, A. N., Pfeiffer, D. U. and Dobson, H. 2002. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction* 123: 837-845.
2. Sheldon, I. M., Williams, E. J., Miller, A. N., Nash, D. M. and Herath, S. 2008. Uterine diseases in cattle after parturition. *Vet. J.* 176: 115-121.

### Bacteria within the uterus and therapy of bacterial uterine disease

Takahiro Suzuki

Federation of Hokkaido agricultural insurance mutual aid associations  
95-4 Shin-eidai, Ebetsu, Hokkaido