

総説

潜在性子宮内膜炎に対する AI 後子宮内薬液注入 — 0.5% ポビドンヨードを中心に —

秋田真司

広島県農業共済組合 府中家畜診療所 福山分室
(〒720-1143 広島県福山市駅家町下山守 546-10)
Tel : 084-976-7504
Fax : 084-976-7509
E-mail : sin-higashi@nosai-hiroshima.or.jp

【要約】

ポビドンヨード（以下 PI）の殺菌力は強いが、細胞毒性も強いため、子宮内薬液注入を行った場合に子宮内膜に障害を起こすことがあるといわれている。本研究では細胞毒性を抑えるために市販の 2.0% PI 製剤を 0.5% に希釈して乳牛の繁殖障害に応用した。潜在性子宮内膜炎における受胎促進のための人工授精後子宮内注入では、0.5% PI 群が 2.0% PI 群よりも高い受胎率であった。また、抗生物質群や高張ブドウ糖液群と比べても、0.5% PI 群は同等かそれ以上の受胎率を示した。抗生物質による廃棄乳のコストを削減できることや高濃度薬液注入の疼痛を軽減することを考慮すると、0.5% PI の子宮内注入は受胎促進に有効な方法であると考えられた。

キーワード：潜在性子宮内膜炎、0.5% ポビドンヨード、人工授精後子宮内薬液注入、ポビドンヨード細胞毒性

はじめに

乳牛の受胎率は泌乳能力の向上の影響もあって、低下しているといわれている。一方では、定時授精プログラムまたは授精後の早期胚死滅（以下 EED）や後期胚死滅（以下 LED）を防ぐプログラムの開発によって受胎率低下を抑えられている [1, 3, 9]。分娩後から初回人工授精に至るまでの期間については、周産期から泌乳最盛期の Negative Energy Balance（以下 NEB）に陥りやすく、様々な飼養管理指導が行われているが、このエネルギーのアンバランスを引き起こす要因は複雑に絡み合っているために、指導の効果は限定的になっている。NEB は卵巣機能回復の遅延をもたらすとも

に、子宮の産褥状態からの回復や子宮内細菌汚染の除去が遅れ、子宮内膜の免疫恒常性も失うこととなる。臨床型子宮内膜炎については子宮内薬液注入、子宮洗浄、Prostaglandin（以下 PG）製剤による子宮内夾雑物の排除などの治療方法がある [6]。そして、子宮内膜炎が治癒したかどうかを確かめるためには、子宮洗浄または、サイトブラシによる白血球の観察が必要となる。しかし、臨床現場では治癒判定のためだけに、このような労力を掛けることは実際的でない。

ここでは、受胎率に悪影響を及ぼすと考えられている潜在性子宮内膜炎に着目し、これに対する処置法について検討したので、紹介する。
材料および方法

1. 試験期間 2012 年 3 月から 2017 年 8 月
2. 試験対象 広島県内酪農家の飼養するホル

受理：2017 年 10 月 14 日

スタイン種経産牛を対象とした。

3. **試験薬剤** 0.5%PI : 2%PI 製剤 (動物用イソジン[®]液、ムンディ ファーマ) 15ml を生理食塩水 45ml (動物用生食 V 注射液、日本全薬) で希釈し、60ml 注入した。2.0%PI : 2%PI 製剤を 50ml 注入した。25%G : 25%ブドウ糖液 (B1 加 25%ブドウ糖注射液、日本全薬) を 50ml 注入した。50%G : 50%ブドウ糖液 (B1 加 50%ブドウ糖注射液、日本全薬) を 50ml 注入した。ABPC : アンピシリン 500mg を溶解液 50ml で溶解し (子宮注入用アンピシリン「KS」、共立製薬)、注入した。KM : 硫酸カナマイシン 500mg 力価 (2ml、注射用硫酸カナマイシン 250 明治、Meiji Seika ファルマ) を生理食塩水 50ml で希釈し、注入した。

4. 試験方法

- (1) **試験 1** 子宮内薬液注入の薬剤別疼痛試験および PI 腔内散布の疼痛試験
0.5%PI 及び 2.0%PI をそれぞれ 10 頭ずつ子宮内へ注入し、尾挙上などの疼痛を示す状態を観察した。また、2.0%PI を疼痛が顕著に現われる腔内へ散布し、血中 cortisol 濃度を経時的に測定した。
- (2) **試験 2** PI による人工授精後子宮内薬液注入の血中 progesterone (以下 P₄) 濃度への影響
人工授精 (以下 AI) 翌日に 0.5%PI 及び 2.0%PI を各々 3 頭に子宮内注入し、AI 後 15 日までの血中 progesterone (以下 P₄) 濃度を経時的に測定した。
- (3) **試験 3** AI 後子宮内薬液注入による受胎促進試験
この試験は 3 期に分けて実施した。1 期はリピードブリーダーの乳用経産牛に対して、AI 翌日の排卵確認と子宮内薬液注入を実施した。AI の前後 14 日以内に本試験以外の繁殖障害治療がなく、AI も家畜診療所獣医師が実施した個体とした。群分けは 0.5%PI 群、2.0%PI 群、抗生物質群の 3 群とした。2 期は最も臨床現場に近い状況を設定するために、分娩後 450 日以内の乳用経産牛である他は無条件とした。注入した薬剤によって、0.5%PI 群、2.0%PI 群、ABPC 群、KM 群、25%G 群及び 50%G 群

の 6 群に区分けした。3 期は超音波診断装置 (エコー) によって子宮内膜の肥厚や子宮腔内に夾雑物を認めた潜在性子宮内膜炎に対して実施した。

(4) 試験 4 子宮内膜炎治療成績

臨床型子宮内膜炎に対して子宮内薬液注入を行い、子宮注入後 3 週間以内に AI 可能な発情回帰の有無を調査した。この期間内に繁殖障害治療を行っていないことを条件とした。注入した薬剤によって、0.5%PI 群、2.0%PI 群、抗生物質群及び 50%G 群の 4 群に区分けした。

5. 成績

- (1) **試験 1** 尾挙上などの疼痛サイン (写真 1) を示した割合は、2%PI が 10 頭中 4 頭であったのに対し、0.5%PI は 10 頭中 1 頭であった。2%PI 腔内散布は全頭が疼痛を示した [2]。疼痛の指標である血中 cortisol 濃度は図 1 に表したとおりで、散布後 2 時間まで緩やかに上昇していたが、24 時間後には疼痛サインはなかった。
- (2) **試験 2** 子宮内注入後の血中 P₄ は、0.5%PI 群の 3 頭全てと 2.0%PI 群 3 頭中 2 頭が AI 後 8 日目で 0.8ng/ml 以上となり、15 日目まで上昇した。2.0%PI 群の 1 頭は P₄ が全く上昇しなかった [2]。(図 2)
- (3) **試験 3** 第 1 期 : 供試牛の概要は表 1 のとおりで、各群のサンプル数、平均産次数、平均分娩後日数及び平均 AI 回数はそれぞれ 0.5%PI 群で、19 頭、2.9 産、219.9 日、3.6 回。2.0%PI 群で 14 頭、2.0 産、187.2 日及び 4.1 回。抗生物質群で 20 頭、2.6 産、275.6 日及び 5.1 回であった。受胎率は 0.5%PI 群で 47.4%、2.0%PI 群で 35.7%、抗生物質群で 30.0% であった。0.5%PI 群は抗生物質群に比較して受胎率が高く、5% の危険率で有意差を認めた。2.0%PI 群に対しても高い受胎傾向であった [2]。(図 3)
- 第 2 期 : 供試牛の概要は表 2 のとおりであり、各群のサンプル数、平均産次数及び平均分娩後日数はそれぞれ 0.5%PI 群で 25 頭、3.6 産、245.6 日。2.0%PI 群で 20 頭、2.3 産、174.6 日。25%G 群で 35 頭、2.4 産、193.5 日。50%G 群で 22 頭、1.6 産、200.0 日。ABPC 群で 25 頭、3.3 産、198.2 日。KM



写真1 2.0% PI子宮内注入後に疼痛を示して尾を挙上する乳牛

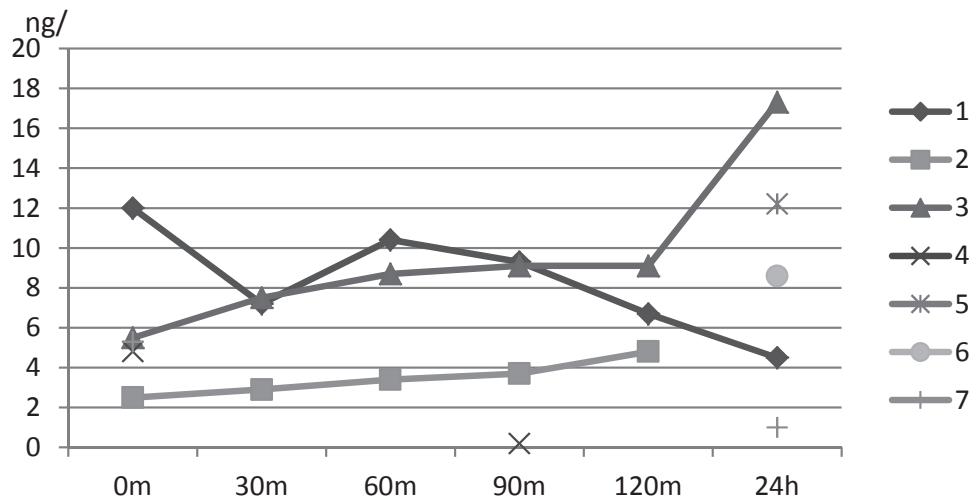


図1 2% PI腔内散布後のcortizolの変動

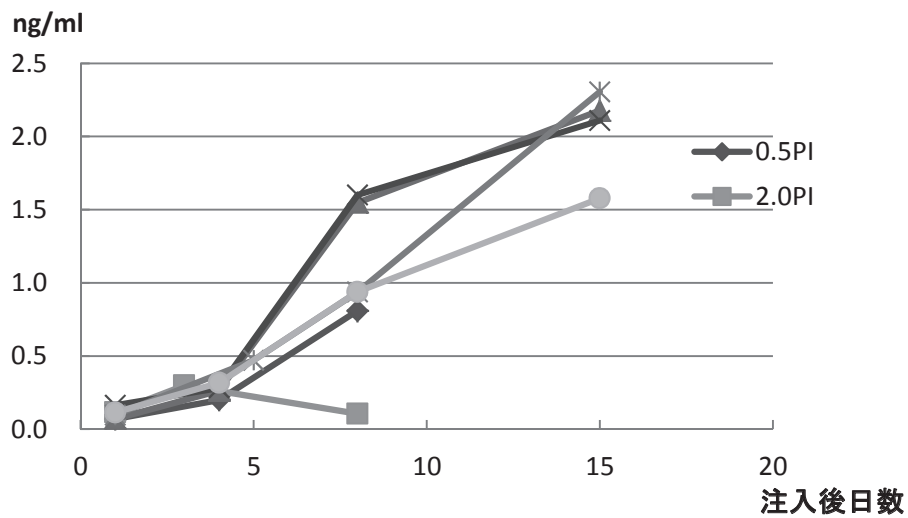


図2 AI後注入におけるP₄濃度の推移

表1 AI後注入試験（第1期）の成績

群	n	産次数	分娩後日数	AI回数	受胎率
抗生物質	20	2.6	275.6	5.1	30.0%
0.5%PI	19	2.9	219.9	3.6	47.4%
2.0%PI	14	2.0	187.2	4.1	35.7%

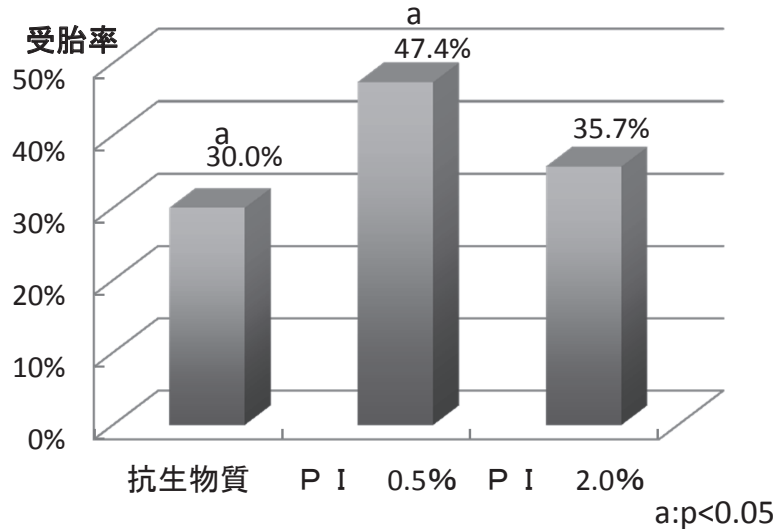


図3 AI後子宮注入試験（第1期）における薬剤別受胎率

表2 AI後子宮内注入試験（第2期）の成績

群	n	産次	分娩後日数	受胎率
25%G	35	2.4	193.5	40.0%
50%G	22	1.6	200.0	22.7%
ABPC	25	3.3	198.2	36.0%
KM	24	2.9	169.0	45.8%
0.5%PI	25	3.6	245.6	48.0%
2%PI	20	2.3	174.6	15.0%

群で24頭、2.9産、169.0日。受胎率は0.5%PI群で48.0%、2.0%PI群で15.0%、25%G群で40.0%、50%G群で22.7%、ABPC群で36.0%、KM群で45.8%であった。0.5%PI群は2.0%PI群に比較して受胎率が高く、25%の危険率で有意差を認めた。有意差はなかったが、0.5%PI群は50%G群より高く、2.0%PI群は25%G群よりも低い受胎傾向だった。（図4）

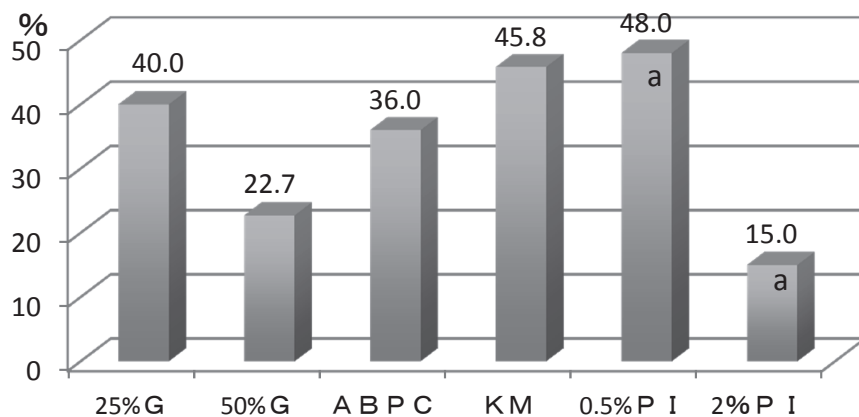
第3期では粘液は透明で、一見異常が無いと見られたもののエコーによって潜在性子宮内膜炎と診断されたホルスタイン経産牛へ0.5%PIを注入したところ、9頭中5頭が受胎した。

- (4) 試験4 供試牛の概要の概要は表3のとおりであった。各群の平均産次数、平均分娩

後日数、発情回帰率とその受胎率は、0.5%PI群で3.2産、166.2日、35.1%、8.1%だった。2.0%PI群では3.3産、173.4日、33.9%、13.4%、抗生物質群で3.1産、227.6日、31.3%、14.0%、50%G群で3.1産、104.3日、42.9%、14.3%であった。50%Gは分娩後比較的早い時期に子宮内注入されていたためか、発情回帰率が高い傾向にあったことから、注入時期やNEBとの関連は今後の課題と考えられた [2]。（図5）

6. 考察

PIは0.1%で殺菌力が最大となり、細胞毒性はPIの濃度が低くなるに連れて低下するが、0.01%でもPIは毒性を有している [4]。（表4）本研究で0.5%を選択したのは、潜在性子宮内膜炎による子宮内の粘液や夾雑物の影響でPI



a: < 0.025

図4 AI後子宮内注入試験(第2期)の受胎率

表3 子宮内膜炎治療試験の概要

群	n	産次数	分娩後日数	発情回帰率
50%G	7	3.1	104.3	31.3%
抗生物質	16	3.1	227.6	42.9%
0.5%PI	37	3.2	166.2	35.1%
2.0%PI	127	3.3	173.4	33.9%

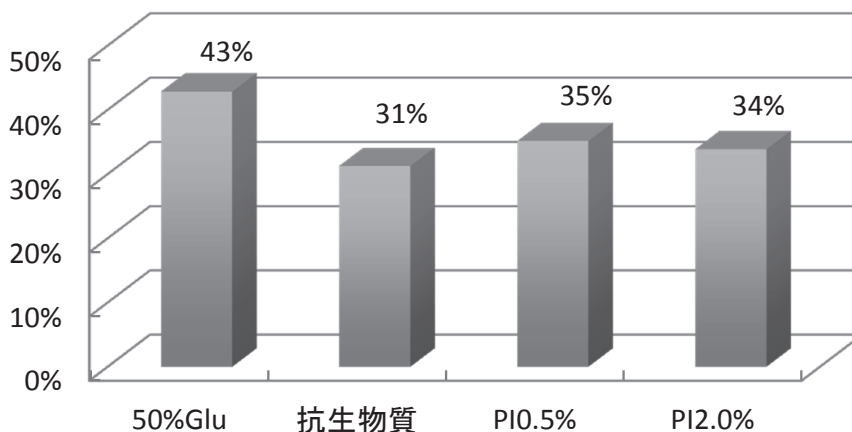


図5 子宮内膜炎治療試験での注入後21日以内の薬剤別発情回帰率

表4 ポビドンヨードの殺菌力と細胞毒性

PI濃度	細胞毒性	殺菌力	遊離ヨウ素濃度
10%	+++	+	2ppm
1%	+++	+	10ppm
0.1%	++	++	25ppm
0.01%	+	-	10ppm

岩沢 篤 他による

の効果が減弱されると考えたことによる。0.5%PIはこれまで常用してきた2.0%PIに比較して、子宮内注入時に子宮に対して疼痛が無く、低刺激性が確認された。この低刺激性は0.5%PIの最大の利点と考えられた [2]。また、疼痛刺

激が顕著に現れる2.0%PI腔深部注入において、血中 cortisol 濃度は上昇傾向にあるものの、大部分が10ng/ml以下で全身性のストレスは示さなかった。一方、血中 P₄ 濃度は0.5ng/ml未満であり、疼痛が血中 P₄ 濃度に与える影響も

少ないと考えられた。PI 子宮内注入後の P₄ に対する影響は、0.5%PI の注入後 15 日まで P₄ が上昇したことから、0.5%PI は子宮内膜に悪影響が無いと考えられた。一方で、2.0%PI を注入した 3 頭のうち 1 頭は血中 P₄ 濃度が全く上昇せず、高濃度 PI による子宮内膜への侵襲の可能性が示唆された。このことは従来から使用されてきている 2.0%PI 子宮内注入に効果が無いという報告とも一致した [5, 7]。その原因は細胞毒性が高いことによると推察された。AI 後子宮内薬液注入による受胎促進試験では第 1 期と第 2 期ともほぼ同様の結果が示され、0.5%PI 群は 2.0%PI 群よりも受胎率が高くなる傾向が見られた。試験対象とするための条件を変えた第 1, 2, 3 期の試験で、0.5%PI による受胎率が概ね 50% であったことから、0.5%PI が安定的な効果を示すと考えられた。また、第 1 期では 0.5%PI 群が抗生物質群に比較して高い受胎率を認めた。実際の臨床現場に近い第 2 期の試験でも、0.5%PI 群が抗生物質の KM 群や ABPC 群と同等か高い受胎傾向であった。ABPC 群と比べて、KM 群が 45.8% で比較的高い受胎率を示した。この差は子宮内膜炎の原因細菌の感受性によるものなのか、KM が子宮内膜から吸収されにくいため子宮内に KM が長時間残存したためなのかは推測の域を出ない。25%G よりも 50%G がより高張であることから、殺菌力が高いと考え、50%G に高い受胎率を期待したが、逆に 50%G 群は低受胎率であった。0.5%PI はこの 50%G に比較しても、高い受胎率であった。これは細胞毒性の強い 2.0%PI の結果と同等で、50%G も子宮内膜に対して刺激性があったことによるものかもしれない。本研究の結果より、AI 後子宮内注入における 0.5% ポビドンヨードは抗生物質や高張ブドウ糖液と同等か、それ以上の受胎促進効果を認めた。このことは岡部の報告とも一致した⁸⁾。低刺激性の 0.5% ポビドンヨードはペインコントロールの観点からも、潜在性子宮内膜炎に有効であると考えられた。さらに、廃棄乳を生じる抗生物質よりも経済的であると考えられた。

参考文献

- [1] 秋田真司、2011、ホルスタイン種における後期胚死滅の発生状況とプロジェステロン製剤による防止効果、広島県獣医学会雑誌、26：7-10
- [2] 秋田真司、2014、乳牛の繁殖障害に対する 0.5% ポビドンヨードの子宮注入効果、広島県獣医学会雑誌、29：21-24
- [3] 伊達麻衣子、平田晴美、石川生夫、岡本誠、堀香織、森本優、木下啓三、酒井亮、2015、黒毛和種におけるフルニキシメグルミンの受胎促進効果の検討、広島県獣医学会雑誌、30：39-41
- [4] 岩沢篤郎、中村良子、2003、ポビドンヨード製剤の細胞毒性とモルモット創傷部に対する影響、感染症学雑誌、77：(11)、948-956
- [5] 金子一幸、1989、低受胎牛に対する 2% ポビドンヨード溶液の子宮内注入効果について、家畜診療、307：(1)、43-45
- [6] 三宅陽一、2005、雌牛の繁殖障害カラーアトラス、獣医繁殖学教育協議会編：50-51、チクサン出版社、東京
- [7] 中尾敏彦、2005、近年における乳牛の受胎率低下の原因と対策、山口獣医学雑誌、32：13-20
- [8] 岡部卓馬、2010、管内 1 酪農場における人工授精後の 0.5% ポビドンヨード子宮注入の効果、紫葉、55：33-37
- [9] 内海博文、菊池朋子、高橋千賀子、2014、Modified Fast Back[®] プログラムを用いた長期不受胎牛の受胎促進、家畜診療、61：10、613-617

Injection after artificial insemination for sub-clinical endometritis (mainly 0.5% povidone-iodine)

Masashi Akita

Fukuyama Branch of Fuchu Veterinary Clinical Center,
Hiroshima Agricultural Mutual Relief Association, 546-10,
Simoyamamori, Eikiya-cho, Fukuyama, Hiroshima 720-1143
Tel: 084-976-7504, Fax: 084-976-7509
E-mail: sin-higashi@nosai-hiroshima.or.jp

[Abstract]

Povidone-iodine has strong bactericidal activity and cytotoxicity, and may cause endometriosis when infused into the uterus. In the present study commercial 2.0% povidone-iodine was diluted to 0.5% to reduce cytotoxicity and was applied to treat reproductive disorders in dairy cattle. For sub-clinical endometritis, an injection test after artificial insemination for conception promotion demonstrated a higher conception rate in the 0.5% povidone-iodine group than in the 2.0% povidone-iodine. And, conception rate in the 0.5% povidone-iodine group was same or higher than antibiotics and hyperosmotic glucose. Povidone-iodine is able to decrease waste milk for treatment of antibiotics. Results of an injection test after artificial insemination and pain-relieving effects demonstrated that 0.5% povidone-iodine was effective for reproductive disorders, particularly conception promotion by injection after artificial insemination.

Keywords: sub-clinical uterus, 0.5% povidone-iodine, intrauterine infusion after artificial insemination, cytotoxicity of povidone iodine