総説

牛の子宮内膜炎
—その実態とコントロール—

大澤健司
岩手大学　農学部　獣医学課程　獣医臨床繁殖学研究室
（〒 020-8550　岩手県盛岡市上田 3-18-8）

［はじめに］

牛の繁殖障害のなかで臨床獣医師が現場において実際に診断治療する件数の多くは卵巣静止や鈍性発情といった卵巣疾患であり、子宮内膜炎は繁殖障害全体の 1 割にも満たない。しかしそのことは、子宮内膜炎の発生率が低いことを意味するものではなく、適切に診断されていないという現状を反映しているものである。発見、診断されずに見逃されている状態の放置は繁殖成績の低下、すなわち生産者の利益を減少させていることを意味する。

なぜ適切に診断されないのか？　それは多忙化する獣医師にとって簡便で迅速な診断方法がないことも一因だろう。しかしその前に、獣医師自身が子宮疾患の実態や定義を正確に把握していない現実も否定できない。実際、子宮内膜炎と子宮炎の違いを正確に理解していない獣医師は少なからず存在している［10］。

本稿では、子宮内膜炎の定義とその発生率、そして子宮内膜炎が分娩後の卵巣機能や繁殖成績に及ぼす影響や病態などについて内外の報告を紹介するとともに、子宮内膜炎の発症リスクを軽減するための試みについても触れてみたい。

［子宮炎と子宮内膜炎］

子宮内膜炎が子宮内膜の炎症であることは自明であるが、子宮炎と子宮内膜炎の違いを答えよ、と言われて果たして何割の正答率が得られるだろうか。病理学的には炎症の存在部位により子宮外膜炎、子宮筋炎、子宮内膜炎に区別され、炎症が子宮壁全体に及んでいれば子宮炎という。しかし、炎症の波及範囲の特定が臨床診断では困難であることから、臨床的には子宮炎および子宮内膜炎に大別される。

臨床的に子宮炎と呼ぶ場合、分娩後 3 週以内に発生する症例を指すことから産褥性子宮炎とも言う。通常は全身症状を伴う。これに対して子宮内膜炎は分娩後 3 週以降に発生するものを指し、全身症状を伴わないことから罹患牛の生命を脅かす疾患ではなく、そのことが治療を遅らせている一因にもなっている。さらに、子宮内膜炎は臨床性子宮内膜炎と潜在性子宮内膜炎に分けることができる。臨床性子宮内膜炎は、外子宮口から腟腔への異常滲出物の排出を伴う場合であり、滲出性子宮内膜炎ともいう。但し、腟腔内に膿性排出物（Purulent vaginal discharge: PVD）が存在しているという所見を得ただけで子宮内膜炎であるとは限らないことが最近の研究で明らかにされていて、子宮頸管炎に限局した症例の場合でも腟腔内に膿性排出物を認める個体が少なからず存在することが示唆されている。

一方、潜在性子宮内膜炎は腟検査で異常所見を認めない場合にあてはまるものの、子宮内膜の炎症を確認するための現場で利用可能な簡便

な方法がなかったことから、分娩後の牛における潜在性子宮内膜炎の罹患率はこれまで明らかにはされてこなかった。

［子宮内膜炎の発生率］

子宮内膜の炎症の有無を確認する手段として診断的子宮洗浄があげられる。滅菌生理食塩水20～30 ml を子宮内に注入した後に回収した液を遠心分離して得られた沈渣をスライドグラスに塗沫して染色、鏡検する本法は、その操作の煩雑さから現場で普及するには至っていない。一方、産婦人科領域では子宮頸管癌の検査用に、子宮頸管部や膣壁の細胞診がルーチン検査に組み込まれていて、標本を得るためのブラシ（サイトブラシ）が使用されている。ウマ医療においても子宮内膜細胞診用のサイトブラシが使用されていて、子宮内膜炎の診断ツールとして広く認知されている。そして、この数年の間にサイトブラシを応用して牛の子宮内膜炎の発生率が報告されるようになってきた。

サイトブラシ（細胞診）による子宮内膜炎の診断基準は、子宮内膜スメアにおいて観察された細胞中に占める多形核白血球の割合（PMN％）が一定以上であるかどうかということであるが、それではその一定という線をどこで引くかが問題となる。牛の分娩直後の子宮内膜に炎症があることは、子宮修復過程の生理現象として避けられないことであるが、生理現象を超えて炎症度が高くなることは、その後の繁殖性を考慮すると望ましくない。私たちは、カナダの3牛群のホルスタイン種経産牛102頭を対象に細胞診による子宮内膜炎の発症率を調べてみたところ、分娩後3週および5週でそれぞれ32％および18％だった［11］。これは、分娩後3週から5週にかけて多くの個体が子宮内膜における炎症度が生理的現象（個体の持つ免疫能）により低下していることを示している。また、分娩後3週は子宮修復の過程であり完了は5週以降であることから、治療対象となるのも5週以降と考えるのが普通であろう。但し、5週以降に内膜炎を発症し続ける個体を4週以前に予測できれば、予め病態悪化を予防あるいは早期に治療することはその後の繁殖成績低下を防ぐ意味で有効かもしれない。予測の可否、そして早期治療の有効性の是非については不明な点も多く、今後の課題である。

最近の研究で明らかになってきたことは、分娩後5週の時点で子宮内膜PMN％が5～8％以上ある個体の繁殖成績が低下しているという事実である。臨床獣医師、生産農家としては、繁殖成績にどう影響を与えるかという問題が重要であることから、このことをベースとして子宮内膜炎の診断基準を確立することが臨床的には好都合だろう。分娩後5週で子宮内膜PMN％が5～8％以上ある個体を子宮内膜炎罹患牛と診断した場合における子宮内膜炎の発生率は12～38％と報告されている［2, 6-8］。この数字を見れば、実際の現場において子宮内膜炎の多くが診療されずに見過ごされていることがわかる。

［子宮内膜炎が分娩後の初回排卵時期および繁殖成績に及ぼす影響］

私たちは、正常分娩した臨床上異常所見の認められない経産牛45頭を供試して分娩後の初回排卵時期とPMN％との関係を調べてみた［12］ところ、分娩後7週までに初回排卵を認めなかった群のPMN％（分娩後5週時点で平均25％）は分娩後7週までに初回排卵した群と比較して有意（P ＜ 0.05）に高く、分娩後4週から7週の間に初回排卵した群のPMN％（平均15％）は分娩後4週までに初回排卵した群と比較して有意（P ＜ 0.01）に高かった。これらの結果より、子宮内膜における炎症の程度が分娩後の初回排卵時期に影響を及ぼしていることが示唆される。子宮内の細菌数が分娩後

の卵巣機能の回復と関係していることも指摘されており、子宮内膜表面および子宮腔内への好中球の遊走が子宮における最初の免疫反応であることと考え合わせると、得られた結果も納得できるものである。

PVD および細胞診による子宮内膜炎（高 PMN％）がその後の繁殖成績の大きな低下と関連があることはこれまでにいくつも報告されていて、疑う余地はあまりないだろう。牛群の繁殖成績を示す良い指標の一つとして受胎時の分娩後日数があげられる。細胞診により子宮内膜炎と診断された牛群とそうでない牛群において受胎時の分娩後日数（中央値）を比較した最近の６つの報告ではいずれも子宮内膜炎罹患牛群において日数の延長（14 ～ 88 日）が認められている。また、私たちのデータでも、初回授精時の分娩後日数がほぼ同じ場合の初回授精受胎率は子宮内膜炎罹患牛の方が非罹患牛よりも有意に低いことを示した。

さらに興味深いことは、細胞診による子宮内膜炎と PVD の両方を認めた牛群の受胎時分娩後日数は、細胞診による子宮内膜炎のみを認めて PVD を認めなかった牛群の受胎時分娩後日数と比較して有意に長く、また PVD のみを認めて細胞診による子宮内膜炎を認めなかった牛群の受胎時分娩後日数と比較しても有意に長かったという報告［6］である。このことは、細胞診による子宮内膜炎と PVD はそれぞれ異なる病態であることを示唆するものである。

［子宮内膜炎と子宮頸管炎］

従来、腟腔内や外陰部・尾に付着して PVD が観察されたらそれは子宮内膜炎の一所見と考えられていた。確かに、腟内の粘液性状（膿汁の混入具合）と子宮内の病原性細菌数との間にはある程度の相関があると報告されている。しかしながら、PVD が観察されたからと言って必ずしも子宮に炎症があるとは限らないというデータが得られている。そこで、子宮に炎症を認めない時の PVD の由来はどこか、という疑問に突き当たる。最近になって、頸管炎が子宮内膜炎と独立して繁殖成績の低下に関与しているという報告がされている［1，5，13］。私たちの研究では、分娩後 5 週における細胞診による頸管炎および子宮内膜炎の発症率はそれぞれ 14％および 18％であり、頸管炎発症個体のうち、同一個体で子宮内膜に炎症を認めなかった個体は 43％であった。今後は、PVD ＝子宮内膜炎という認識を改める必要があるかもしれない。と同時に、子宮頸管炎の予防と診療への取り組み、そして潜在性子宮内膜炎の摘発と対策を考えていくことが重要である。

［子宮内細菌感染］

子宮内に感染して内膜炎の病態と関わっている細菌として最も研究が進んでいるのが大腸菌である。健康牛と子宮炎罹患牛から分離される大腸菌の群に相違があるかどうかについては意見が分かれている。Silva ら［15］は関連を見出さなかった一方で、Sheldon ら［14］は、同一牛群の分娩後 1 から 4 週のウシ子宮由来大腸菌を調べたところ、子宮炎と関連するある特定の系統の大腸菌群（子宮内膜病原性 *E. coli*; EnPEC）があることを報告した。EnPEC は子宮内膜上皮細胞および間質細胞に特に接着性と侵襲性を持ち、これらの菌株あるいはそれらが産生するリポ多糖（LPS）がマウスモデルにおいて Toll-like receptor（TLR)-4 を介した炎症を再現することを示した。また、EnPEC 由来 LPS はその他の群由来 LPS と比較して炎症反応がより大きいことも見出した。また、Bicalho ら［3］は子宮炎および子宮内膜炎に関連する 6 つの遺伝子を発見し、そのうちの fimH 接着遺伝子が子宮疾患との関連が強いと報告した。

LPS 産生菌と違ってグラム陽性菌の子宮内

感染との関わりについては不明な点が多いが、*Arcanobacterium pyogenes* は子宮内の炎症や PVD と関連があることが知られている [9]。私たちの試験においても、腟、子宮頸管、子宮体の全ての部位での *A. pyogenes* 感染が PVD および子宮頸管炎と有意な関連があることが示されている。*in vitro* および *in vivo* の死菌接種試験では、子宮に炎症を誘発するのは *A. pyogenes* そのものよりも菌体中の易熱成分であることが示唆されている。しかしながら、*A. pyogenes* の特定の株が子宮疾患に関係しているかどうかについては明らかではない。

［子宮内の免疫防御機構］

私たちは子宮内膜炎罹患牛群と正常牛群との間の白血球サブポピュレーションを比較してみたところ、有意差を認めなかった。しかしながら末梢血中サイトカインの発現量を比較してみたところ、PMN％が高い個体では IL-1、IL-8 の反応が低値を示していた。また、供試牛を不受胎群と受胎群に分けたところ、分娩後 5 週において TNFα の反応と CD4/CD8 比が不受胎群において有意に低く、分娩後 7 週では IL-1 が有意に高値を示した。これらのことから、不受胎群においては分娩後 5 週では免疫機能が抑制され、分娩後 7 週では逆に免疫機能が亢進していた可能性が示唆される。今後、子宮局所における免疫機能の詳細な解析が求められる。

［いかにしてコントロールするか？］

子宮内膜炎のコントロールに対するアプローチとして 2 つあげられる。一つはリスク個体の摘発とフォロー、もう一つは栄養管理である。

子宮内膜炎罹患牛のリスクファクターとして、クロースアップ期の血中高 NEFA 値、難産、双胎、胎盤停滞、子宮炎、分娩後の BCS 低下、ケトン体尿症などがあげられている。従って、これらのリスクファクターを有する個体に対する分娩後早期からの定期的なモニタリングを継続することで、より早期に治療を実施でき、無処置のままに放置する期間を延長させないというメリットがある。分娩後のフレッシュチェックは全頭に実施するのが繁殖検診の原則であるが、定期的な検診を実施できない牛群においてはせめて高リスク牛だけでもフレッシュチェックすることが勧められる。

リスクファクターの多くは栄養管理の改善により対応可能な事項であるが、特に分娩後のエネルギーバランスが大きく負に傾いている個体においては、子宮内の炎症反応は分娩後より長期にわたり、その結果修復が遅れること、そして細菌の侵襲に対する効果的な免疫反応を確立出来ない状態に陥りやすいことが示されている［17］。乾乳期からの栄養管理のなかで、注目されているのは不飽和脂肪酸である。n-3（オメガ 3）の多価不飽和脂肪酸をサプリメントとして給与した個体では、子宮内における IGF-1 の発現量が少なく、IGF-2 の発現量が多いという結果が肉用牛で得られている［4］。また、この遺伝子発現パターンは胚の生存にとってより適した環境を提供することで受胎性を高めていることが示唆されている。同様のことは乳牛においても観察されていて、Silvestre et al.［16］は、分娩前 30 日から分娩後 30 日までコントロール（パームオイル給与）群とリノール酸（n-6；オメガ 6）給与群、分娩後 30 日から 160 日までコントロール（パームオイル給与）群とフィッシュ・オイル（n-3）給与群とに分けたところ、リノール酸給与後にフィッシュ・オイルを給与した群において最も高い妊娠率が得られたと報告している。一般的に n-6 脂肪酸は $PGF_{2\alpha}$ 分泌、炎症性サイトカイン機能、好中球機能を高め、n-3 脂肪酸は $PGF_{2\alpha}$ 分泌や炎症性サイトカイン機能を抑制する作用があるとされていることから、乾乳期から分娩

後早期の子宮修復期には炎症作用に対する反応の感受性が高い方向に働き、逆に受胎期に入る頃には非自己に対する反応の感受性が低くなることが受胎能という点では望ましいと言え、彼らの結果はこのことを支持するものである。私たちの研究室では現在、乾乳期における異なる種類の脂肪酸カルシウム給与と、それらの子宮内膜炎発症の予防効果について検証しているところである。

［より良い治療方法を選択するための課題］

現状においては、予防対策履行の甲斐なく発症牛に遭遇することは避けられない。本稿では治療方法の具体例については触れないが、症例を目の前にした臨床獣医師にとっての最重要課題はいかにして治療するかという点である。これまでに報告されている治療方法は数多くあり、それらのなかから一つを応用する場合、臨床獣医師が置かれた環境（使える時間、経費、技術レベル、診療機材）や罹患個体の状態（重症度、分娩後日数、乳量、年齢など）によって、どれがベストの選択なのかということを一概に述べることはできない。但し、これまで報告されてきた各種の治療方法の有効性に関しては正しい評価を整理していく必要があるだろう。そのためには科学的に意味のある臨床試験の実施、すなわち、供試牛の選定や治療効果の判定に際して客観的な診断基準やパラメータを複数用いるなどして科学的妥当性を持った手法で評価できるような臨床試験の実施が必要である。

［まとめ］

これまで述べてきたように、子宮内膜炎はその多くが表に現れない部分で進行し、繁殖成績の低下を招いている。現場での認識よりも実際の罹患率は高いという実態に目を向けなければいけない。客観的な基準に基づいた診断方法の確立と履行がコントロールのための第一歩である。

【参考文献】

1. Ahmadi, M. R., Nazifi, S., Ghaisari, H. R. 2006. Comparative cervical cytology and conception rate in postpartum dairy cows. Vet. Arch., 76: 323-332.
2. Barlund, C. S., Carruthers, T. D., Waldner, C. L., Palmer, C. W. 2008. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. Theriogenology 69: 714-723.
3. Bicalho, R. C., Machado, V. S., Bicalho, M. L. S., Gilbert, R. O., Teixeira, A. G. V., Caixeta, L. S., Pereira, R. V. V. 2010. Molecular and epidemiological characterization of bovine intrauterine *Escherichia coli*. J. Dairy Sci. 93: 5818-5830.
4. Coyne, G. S., Kenny, D. A., Waters, S. M. 2011. Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on bovine uterine endometrial and hepatic gene expression of the insulin-like growth factor system. Theriogenology 75: 500-512.
5. Deguillaume, L. 2010. L'inflammation génitale post-partum de la vache. PhD Thesis, Agro Paris Tech École Nationale Vétérinaire d'Alfort.
6. Dubuc, J., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Walton, J. S., LeBlanc, S. J. 2010. Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. J. Dairy Sci. 93: 5225-5233.
7. Galvão, K. N., Greco, L. F., Vilela, J. M., Sá Filho, M. F., Santos, J. E. P. 2009. Effect of intrauterine infusion of ceft-

iofur on uterine health and fertility in dairy cows. J. Dairy Sci. 92: 1532-1542.

8. Galvão, K. N., Frajblat, M., Brittin, S. B., Butler, W. R., Guard, C. L., Gilbert, R. O. 2009. Effect of prostaglandin F2・on subclinical endometritis and fertility in dairy cow. J. Dairy Sci. 92: 4906-4913.
9. LeBlanc, S. J., Osawa, T., Dubuc, J. 2011. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. Theriogenology (in press)
10. 大滝忠利. 2011. 炎症性子宮疾患の診断、治療、予防に関する全国アンケート. 日本家畜臨床感染症研究会誌. 6：47-52.
11. Osawa, T., Neves, R. C., LeBlanc, S. J. 2011. Inflammation and infection of the reproductive tract in dairy cows. J. Dairy Sci., 94, E-Suppl 1: 746.
12. Senosy, W. S., Uchiza, M., Tameoka, N., Izaike, Y., Osawa, T. 2009. Association between evaluation of the reproductive tract by various diagnostic tests and restoration of ovarian cyclicity in high-producing dairy cows. Theriogenology 72: 1153-1162.
13. Schult, J. 2009. Effect of cervicitis on reproductive performance in dairy cows. Dr. Med. Vet. Thesis, University of Hannover.
14. Sheldon, I. M., Rycroft, A. N., Dogan, B., Craven, M., Bromfield, J. J., Chandler, A., Roberts, M. H., Price, S. B., Gilbert, R. O., Simpson, K. W. 2010. Specific strains of Escherichia coli are pathogenic for the endometrium of cattle and cause pelvic inflammatory disease in cattle and mice. PLos ONE 5: e9192.
15. Silva, E., Gaivão, M., Leitão, S., Jost, B. H., Carneiro, C., Vilela, C. L., Lopes da Costa, L., Mateus, L. 2008. Genomic characterization of *Arcanobacterium pyogenes* isolates recovered from the uterus of dairy cows with normal puerperium or clinical metritis. Vet. Microbiol. 132: 111-118.
16. Silvestre, F. T., Carvalho, T. S., Francisco, N., Santos, J. E., Staples, C. R., Jenkins, T. C., Thatcher, W. W. 2011. Effects of differential supplementation of fatty acids during the peripartum and breeding periods of Holstein cows: I. Uterine and metabolic responses, reproduction, and lactation. J. Dairy Sci. 94: 189-204.
17. Wathes, D. C., Cheng, Z., Chowdhury, W., Fenwick, M. A., Fitzpatrick, R., Morris, D., G., Patton, J., Murphy, J. J. 2009. Negative energy balance alters global gene expression and immune responses in the uterus of postpartum dairy cows. Physiol. Genomics 39: 1-13.

Bovine endometritis
—The real situation and how to control it—

Takeshi Osawa
Laboratory of Theriogenology, Department of Veterinary Medicine,
Faculty of Agriculture, Iwate University
Ueda 3-18-8 Morioka Iwate, 020-8550