

子宮内注入薬剤の検討

室矢武則

子宮内膜炎のような子宮疾患が影響して長期不受胎となる牛がいることは、想像する上で難しくないと推測します。子宮疾患の治療方法として、子宮洗浄や子宮内薬液注入があります。子宮洗浄は時間や労力の関係上、多くの牛を対象に行うことは難しいですが、子宮内薬液注入であれば、日常的に実施することも可能です。そこで今回はいつ、何を子宮内に注入するかを検討するため、過去の子宮内薬液注入に関する報告をまとめてみます。

過去の報告概要

海外では、セファピリンが牛乳の出荷制限なしでの子宮内投与が承認されているため、現場で普及し、治療による繁殖成績向上も複数報告されています(表1)。しかし、日本国内ではセファピリンは子宮内膜炎の治療薬として承認されておらず、一般的な診療としては使用困難です。

高張ブドウ糖溶液の子宮内注入が行われた臨床試験の概要を表2に示します。高張ブドウ糖溶液は、利用できる自由水をなくし細菌の増殖を抑えることや子宮局所免疫に関わる白血球にエネルギーを供給するといった理論で子宮内膜炎の治療に有効であると

考えられています。実際に Brick と Maquivar らの論文は有効であったと結論づけています。無効だと結論づけた Machado の報告は、膿が少し混在している粘液でも臨床型子宮内膜炎(CE)が治癒したと判断していることや、CE と診断する判定基準が Brick や Maquivar らと異なっていることから、基本的には50%のブドウ糖溶液も子宮内膜炎に有効であるといえます。ただ、いずれの試験も子宮内に200ml注入で実施しており、この量の注入を実際の現場で行うとなると、1頭あたりの手間が少しかかり、実用的では無い可能性があります。

表1.セファピリン500mg力価注入した試験の概要

| 著者(年) | 試験頭数 | 試験群条件 | 結果 |
|-------------------------------|---------------|---|--|
| Tison (2017) | 18農場 1247頭 | 分娩後34日目(前後7日)時点で 腔内分泌物の性状を評価。 子宮の状態に関わらずランダムに薬注入。 注入群がCEPH、対照群がCONT。 化膿性物質が含まれる牛をPVD+群 含まれない牛をPVD-群とした。 | 初回授精はプレシンク-オブシンク。 PVD+群の初回授精受胎率有意に低い。 (PVD+:26±5%, PVD-:40±3% P=0.02) セファピリン注入で有意に初回受胎率改善。 (PVD+CEPH:36±5%, PVD+CONT:23±5% P<0.05) |
| Denis- Robichaud (2015) | 28農場 2259頭 | 分娩後35日(前後7日)時点で 腔内分泌物、子宮内膜PMNを評価。 腔内分泌物で子宮内膜炎と診断した牛を PVD群、PMNで子宮内膜炎と診断した牛を ENDO-CYTO群と設定。 子宮の状態に関わらずランダムに薬注入。 | 初回授精はダブルオブシンクorプレシンク-オブシンク。 初回授精受胎率がセファピリン注入群で有意に高い。 (PVD注入群:31.3%, 無処置:15.5% p<0.01) (ENDO-CYTO注入群:24.4%, 無処置:16.2% P<0.01) |
| Kasimanickam (2005) | 2農場 228頭 | 分娩後20-33日時点で 直腸検査、エコー、子宮内膜細胞診で評価。 PMN18%以上もしくは超音波で子宮内の 分泌物確認で潜在性子宮内膜炎と診断。 子宮の状態に関わらずランダムに薬注入。 | セファピリン注入群は対照群より妊娠率が高い。 (ハザード比:1.89 P=0.01) |
| McDougall (2001) | 22農場 690頭 | 難産、胎児死or新生児死、胎盤停滞、 双子分娩、悪露排泄(分娩後13日時点)のど れかを経験した牛の症例対照研究。 年齢、分娩前後の状態、分娩日を考慮して ランダムに注入牛を設定。 交配開始予定の24-42日前に薬注入。 | 交配期間終了時の非妊娠牛割合に影響なし 胎盤停滞、胎児死(新生児死)、分娩後13日時点での悪 露排泄を経験した牛で交配開始後28-56日の妊娠率が 有意に高い(p0.05)。 |

表2. 50%デキストロース溶液200ml注入した試験の概要

| 著者(年) | 試験頭数 | 試験群条件 | 結果 |
|-----------------|--|--|---|
| Brick (2012) | 2農場 760頭 (DEX:n=79) (CON:n=83) | 分娩後26日目(前後3日)時点で腔内分泌物の性状から臨床型子宮内膜炎(CE)を評価。 CE牛で産次数を考慮してランダムに薬注入。 注入群がDEX、対照群がCON。 分娩後40日目(前後3日)時点で腔内分泌物の性状を再評価し、治療効果判定。 膿が無いキレイな分泌物で治癒と判断。 | 初回授精はプレシンク-オブシンク。 注入群の初回授精受胎率が高い傾向。 (DEX:29.8±4%, CON:21.1±4% P=0.1) 再検査時の注入群の治療率高い。 (DEX:44.68%, CON:24.53% P=0.02) |
| Maquivar (2015) | 2農場 2852頭 (DEX:n=456) (CON:n=491) | 分娩後26日(前後3日)時点で化膿性の腔内分泌物(PVD)、卵巣構造物を評価。 PVD牛に産次数を考慮してランダムに薬注入。 注入群がDEX、対照群がCON。 | 授精はスタンディング発情時に実施。 初回授精受胎率が注入群で有意に高い。 (DEX:29.8±2%, CON:22.7±2% p=0.01) PVDがあると妊娠喪失割合が有意に高い。 (DEX:8.4%, CON:8.9%, PVD:-5.6% P=0.03) PVDがある牛に卵胞嚢腫が有意に多い。 (DEX:12.3%, CON:13.9%, PVD:-7.0% P<0.0001) |
| Machado (2015) | 4農場 1313頭 (注入:n=84) (対照:n=91) | 分娩後26日目(前後3日)時点で腔内分泌物の性状から臨床型子宮内膜炎(CE)を評価。 CE牛でランダムに薬注入。 分娩後44日目(前後3日)時点で腔内分泌物の性状を再評価し、治療効果判定。 少し膿が混じっていても治癒と判断。 | 授精はプレシンク、オブシンク、リシンク、発情発見。 注入群で初回受胎率の改善は認められない。 (注入群:24.9%, 対照群:29.3% P=0.55) 再評価時の注入群で治療率が低い。 (注入群:48.4%, 対照群:63.2% P=0.06) |

表3. ポピドンヨード(PVP-I)を注入した試験の概要

| 著者(年) | 試験頭数 | 試験群条件 | 結果 |
|--------------|-----------------------------------|--|--|
| Mido (2015) | 1農場 18頭 | 試験牛は子宮蓄膿症罹患歴あり。16頭はPGで、2頭は2L生理食塩水で治療。子宮蓄膿症が改善し、機能的黄体なく、発情兆候を認めず、PMN%が10%以上の牛に処置。 PVP-Iを50ml注入した週をW0として、W1,W2とPMN%を評価。PVP-IIは2.0%と0.5%を使用。 | 0.5%PVP-I注入群でW2時点でのPMN%が有意に高い。 (2.0%PVP-I:1.4%, 0.5%PVP-I:7.0% P<0.05) 2.0%PVP-I注入群で治療後、早期に受胎する傾向。 (2.0%PVP-I:95.1日, 0.5%PVP-I:127.2日 P=0.06) |
| Nakao (1988) | 1005頭 (イソ:n=531) (対照:n=474) | 分娩後約1ヶ月(20-50日)で2%ポピドンヨード(イソ)を50-100ml注入。 対照群には生理食塩水を注入。 子宮の状態に関わらず薬注入。 | イソ群で有効な結果が得られず。 (初回受胎率 イソ:48.5%, 対照:54.9%) (分娩後180日以内の妊娠率 イソ:74.5%, 対照:75.9%) (空胎日数 イソ:98±36日, 対照:90±34日) |

ポピドンヨード(PVP-I)の子宮内注入が行われた臨床試験概要を表3に示します。PVP-Iは外用消毒剤として広く使用されています。国内では牛の子宮内膜炎治療として子宮内注入を実施する際に一般的に選択される薬剤の1つでもあります。ただPVP-I自体には組織傷害性があり、in vitroでは0.1%PVP-Iが最も遊離ヨウ素濃度が高く殺菌力があるため、使用濃度に関して考えさせられる薬剤でもあります。実際に、大規模に調査されたNakaoらの報告で2%PVP-Iの注入効果が否定されていることから、希釈して使用することがより有効である可能性がありながら、Midoらの報告では0.5%PVP-Iより2.0%PVP-Iが有効であったと結論づけられており、過去の報告がPVP-Iの使用に関して迷いを生む原因になっているようにも推測されます。PVP-Iは有機物との接触で容易に失活することから、子宮内環境下での失活を考慮すると、重度の子

宮内膜炎に対しては2.0%PVP-Iが有効であるとMidoらは考察しています。この点から考えると、AI後の子宮内注入は、0.5%PVP-Iの方が有効である可能性が考えられます。

まとめ

注入薬を選択する際に出荷制限のかかる抗生剤は使用しづらい側面があります。高張ブドウ糖液は200ml注入で有効であるのに対し、PVP-Iは50ml注入で効果があると報告されていることから、イソジン注入の方が選択しやすい治療法です。ただNakaoらが報告しているように、2.0%のPVP-Iの注入がマイナスに働くことも考えられることから、使用濃度は注意が必要です。薬剤が異なっても分娩後1ヶ月程度の子宮内注入は多くの論文で有効であると示されています。子宮内膜炎が疑われる場合、分娩後30-40日で2.0%PVP-Iの注入することは、有効であると考えます。