

塩酸レバミゾールによる牛の慢性乳房炎の治療試験

| | |
|-------|--|
| 誌名 | 日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association |
| ISSN | 04466454 |
| 著者 | 小野寺, 強 塚本, 俊一 久米, 常夫 |
| 巻/号 | 33巻8号 |
| 掲載ページ | p. 375-375 |
| 発行年月 | 1980年8月 |

変動もあるものと考えられる。これらの点を考えあわせると励起光中短波長のものが強く影響しているものと推定される。

in vitro においてヒペリシンは溶血効果があることが報告されているが、投与牛に赤血球の減少がみられなかったことから、生体においては溶血作用は少ないものと考えられる。また白血球については、自然発生例では発見時かなりの増加がみられたが、投与牛においては、むしろ減少がみられた。その原因については不明である。

牧野中のオトギリソウの発育は草地以外の牧道など柵外にかなり生育しているが、体重の 0.5%程度を摂取することはあり得ないように考えられる。これらの点を考えると、1回の採食によるのか、蓄積作用があるのかは不明であるが、牛自体の感受性にかなりの差があるものと推定される。

終わりに本調査に種々ご指導いただいた農林水産省家畜衛生試験場 長沢成吉技官、岡山大学農学部 鳥海教授、同薬学部 奥田教授ならびにご協力いただいた井笠・岡山家畜保健衛生所の方々に深謝します。

文 献

- 1) BROCKMAN: *Annalen der chemie*, 533, 50 (1942).
- 2) BROCKMAN, KLUGE und MUXFELDT: *Chemische bericht*, 90, 2311 (1957).
- 3) BROCKMAN und EGGERS: *Chemische bericht*, 91, 91 (1958).
- 4) 苅米達夫: 植物化学, 76 (1969).
- 5) 苅米達夫, 河野信助: 薬学雑誌, 73, 204~205 (1952).
- 6) 宮本三七郎, 大川徳太郎: 家畜有毒植物学, 52, 2 (1942).
- 7) 越智勇一: 家畜衛生学, 420 (1966).

家畜衛生

塩酸レバミゾールによる牛慢性乳房炎の治療試験

小野寺 強* 塚本俊一* 久米常夫**

(昭和 55 年 3 月 21 日受理)

Efficacy of Levamisole Treatment of Bovine Chronic Mastitis
TSUYOSHI ONODERA (Hidaka Animal Disease Control Center, Agricultural
Mutual Aid Association, Prefecture of Saitama) et al.

SUMMARY

Levamisole has been reported to enhance cell-mediated immune responses. For the treatment of bovine chronic mastitis, it was given orally to 42 cows with 48 quarters affected at a dose of 7.5 mg/kg 5 times every other day (Group A), for 3 consecutive days (Group C), and at one time (Group D). Thirteen cows with 19 quarters affected were also treated with 7.5 mg/kg of levamisole 5 times every other day and with antibiotic intramammary preparation for 3 consecutive days in combination (Group B).

The efficacy of the treatment of mastitis was 70% (7 of 10 quarters), 68.4% (13/19), 70% (7/10), and 77.8% (7/9) in Groups A, B, C, and D, respectively.

要 約

塩酸レバミゾールを慢性乳房炎42頭(48分房)に対して、牛体重 kg 当たり 7.5 mg を隔日5回、3日連続あるいは1回経口投与し、また同時に5回投与と抗生物質3日間連続乳房内注入の併用により、乳房炎の治療効果について検討した。

臨床症状、CMT変法の成績を主として投薬 23~27 日目に効果の判定を行なったところ、A区では10分房中7分房(70.0%)、B区では19分房中13分房(68.4%)、C区では10分房中7分房(70.0%)、D区では9分房中7分房(77.8%)でそれぞれ効果が認められた。

塩酸レバミゾールのみを5, 3および1回投薬した結果、投薬の回数による治療率の差は認められなかった。

* 埼玉県農業共済組合連合会南部家畜診療所(埼玉県入間郡日高町森戸新田76-16)

** 農林水産省家畜衛生試験場(茨城県筑波郡谷田部町観音台3-1-1)

乳房炎は酪農経営に大きな損害をもたらす重要な疾病の一つである。その発生機序には複雑な要因が多いが、乳房および乳頭のさまざまな傷害、乳房炎以外の疾病、ホルモンあるいは栄養のアンバランス、免疫機能の障

害、さらに気候その他の環境条件等による乳腺の防御能の低下を誘因として、乳汁中に侵入して細菌が増殖し、乳腺組織の炎症による傷害によって乳房炎を発症することが多いと考えられている。

これまででも乳房炎の治療法として、急性乳房炎については乳汁中で急速に増殖する菌の抑制あるいは殺菌的に作用する抗生物質を投与し^{3,10)}、さらに乳房の腫脹、硬結、疼痛、発熱の著しいものに対しては局所の湿布その他の対症療法を併用することによりかなりの効果をあげている。しかし、慢性乳房炎および潜在性乳房炎については適切な治療法がないのが現状であり、抗生物質の投与により乳汁中から一時的には菌が消失しても乳腺の抵抗性が低下している場合には菌の侵入および増殖が繰り返され、乳腺組織は絶えずそれに応答しなければならないので乳房の炎症は慢性的経過をたどり、乳腺組織の抵抗性はますます減弱し、それを誘因として臨床型乳房炎発症に至るものと考えられる。

したがって、慢性乳房炎の治療には、菌を抑えるとともに、乳腺の抵抗性を高めることが必要であると思われるので、今回乳腺の抵抗性の一つと考えられる免疫機能の低下に対し、免疫増強作用を有することが知られている塩酸レバミゾールを用いて慢性乳房炎の治療試験を試みた。

免疫不全とは免疫系の異常によって感染しやすい状態、感染の反復あるいは免疫病の症状を示すものなどというが、感染しやすい状態、反復しての感染、感染の重篤化、難治性など乳房の慢性感染症に見られる経過がそのままあてはまる。

塩酸レバミゾールは、1966年 THIENPONT ら¹⁴⁾によって報告された化学合成剤である塩酸テトラミゾールの光学異性体で、各種動物および人の寄生線虫類の駆虫剤として現在世界各国で広く使用されており、その安全性も確かめられている。1971年 RENOUX ら⁹⁾によって、これがブルセラワクチンの免疫効果を高める作用のあることが報告され、注目を浴びるようになった。塩酸レバミゾールには、細胞性免疫賦活作用があり、Tリンパ球^{5,6,9)}、およびマクロファージ²⁾の機能亢進さらに好中球¹⁾に作用することが報告されており、人の臨床面では脳腫瘍^{12,13)}、消化器癌^{5,6)}、慢性関節リウマチ⁴⁾あるいはアフタ性口内炎¹¹⁾などの免疫療法剤として有効であるとされている。

材料と方法

試験期間：1977年11月から1978年8月。

供試牛：埼玉県入間郡下の10戸の農家で飼育されている乳牛のうち、乳房に慢性的な硬結が認められるもの、あるいはCMT変法の凝集が11以上を続け、慢性乳房炎と診断された体重500~600kg、年齢2~10才の42

頭の48分房を用いた。そのうち22頭は過去1年以内に急性あるいは慢性乳房炎で抗生物質による治療を受けたものである。

供試薬剤：リペルコールL（塩酸レバミゾール10%含有散剤）を用いた。抗生物質の併用試験にはタルゴット乳房炎用軟膏〔1チューブ7g中塩酸クロルテトラサイクリン200mg（力価）、硫酸フラジオマイシン100mg（力価）、硫酸ジヒドロストレプトマイシン100mg（力価）含有〕を用いた。

方法：試験の区分を表1に示した。塩酸レバミゾールは適量の水に溶解し、1日1回を隔日5回、3日連続3回あるいは1回だけ強制経口投与した。またタルゴット乳房炎用軟膏は、1分房当たり1チューブ（7g）を塩酸レバミゾール投薬開始日より3日間連続乳房内に注入した。

表1 試験の方法

| 試験区 | 塩酸レバミゾール | 抗生物質 | 供試頭数 | 分房数 |
|-----|--------------|------|------|-----|
| A | 7.5mg/kg隔日5回 | — | 10 | 10 |
| B | 同上 | 3日連続 | 13 | 19 |
| C | 同上 | 3日連続 | 10 | 10 |
| D | 同上 | 1回 | 9 | 9 |
| 計 | | | 42 | 48 |

投薬前、開始後9~10日および23~27日目の3回乳房の臨床検査（硬結、腫脹、疼痛、乳汁中の凝固物）、乳汁の理化学的検査のうちCMT変法（細胞数およびpH）および無菌的に採取した乳汁について細菌学的検査を行なった。細菌培養には5%ウマ血液加ハートインフュージョン寒天培地を用い、可検乳0.1mlずつを塗抹後37℃48時間培養した。

成績

1. 臨床所見の推移

臨床所見の推移を表2に示した。

硬結：A区では投薬前10分房（100.0%）に硬結が認められたが、投薬後5分房に減少した。B区では投薬前14分房（73.7%）に認められたそれが11および9分房と漸次減少した。C区では投薬前10分房（100.0%）に見られたが、9および4分房と減少した。D区では投薬前の8分房（88.9%）は5分房に減少した。

腫脹：A区で投薬前1分房のみに認められた腫脹は、投薬後も消失せず23~27日目には2分房に認められた。B区では投薬前3分房（15.8%）にそれが認められたが、それぞれ2、1分房と減少した。

疼痛：投薬前A区の1分房のみに疼痛が認められたが、投薬後も消失しなかった。

乳汁中の凝固物：A区では投薬前2分房（20.0%）にそれが認められたが、9~10日目には1分房となり、23

表2 乳房の臨床所見の推移

| 試験区 | 分房数 | 臨床所見 | 投薬後の日数 | | |
|-----|-----|------|--------|------|-------|
| | | | 0 | 9~10 | 23~27 |
| A | 10 | 硬結腫 | 10* | 5 | 5 |
| | | 腫脹 | 1 | 1 | 2 |
| | | 疼痛 | 1 | 1 | 2 |
| | | 凝固物 | 2 | 1 | 1 |
| B | 19 | 硬結腫 | 14 | 11 | 9 |
| | | 腫脹 | 3 | 2 | 1 |
| | | 疼痛 | 0 | 1 | 0 |
| | | 凝固物 | 6 | 4 | 3 |
| C | 10 | 硬結 | 10 | 9 | 4 |
| D | 9 | 硬結 | 8 | 8 | 5 |

* 数字は分房数

~27日目には消失した。しかし、別の1分房にそれが認められた。B区では投薬前6分房(31.6%)にそれが認められたが、4, 3分房と減少した。CおよびD区では認められなかった。

2. C M T 変法の推移

細胞数：表3のようにCMT変法で凝集+以上を示すものは、A区では投薬前9分房(90.0%)であったが、投薬後4, 2分房となった。B区では投薬前19分房(100.0%)であったが、投薬後9および6分房となり、またC区では10, 9, 8分房、D区では9, 6, 3分房とそれぞれ推移した。

表3 乳汁中細胞数の推移

| 試験区 | 分房数 | CMT変法の判定 | 投薬後の日数 | | |
|-----|-----|----------|--------|------|-------|
| | | | 0 | 9~10 | 23~27 |
| A | 10 | +以上 | 9* | 4 | 2 |
| | | ±以下 | 1 | 6 | 7 |
| B | 19 | +以上 | 19 | 9 | 6 |
| | | ±以下 | 0 | 10 | 12 |
| C | 10 | +以上 | 10 | 9 | 8 |
| | | ±以下 | 0 | 1 | 2 |
| D | 9 | +以上 | 9 | 6 | 3 |
| | | ±以下 | 0 | 3 | 6 |

* 数字は分房数

したがって凝集+以上を示すものは、A・BおよびD区では、23~27日目に著しく減少した。C区では投薬後もほとんど減少しなかったが、10分房中の7分房では凝集の程度が2段階以上改善された。

pH：A区では投薬前8分房(80.0%)が3および2分房、B区では投薬前14分房(73.7%)が11および6分房、C区では9分房(90.0%)が7および7分房、D区では8分房(88.9%)が7および4分房とそれぞれ

表4 効果判定基準

| 判定 | 臨床所見 | CMT変法 | | 細菌 |
|----|------|-------|-----|--------|
| | | 細胞数 | pH | |
| 有効 | ±以下 | ±以下 | ±以下 | -, (+) |
| 無効 | +以上 | +以上 | +以上 | + |

推移した。したがってA・BおよびD区で、23~27日目には顕著に減少したが、C区では投薬後も減少しなかった。しかし、10分房中7分房では投薬後その程度がかなり改善された。

3. 細菌培養成績

投薬前の検出菌種はレンサ球菌、ついで *Staphylococcus aureus*, *Sta. epidermidis*, *Corynebacterium bovis* などが多かった。A・CおよびD区では投薬後乳汁中の細菌叢がかなり変動し、減少するものが多いように思われたが、一定の傾向は認められなかった。B区では投薬前菌陰性のものが2分房(10.5%)であったが、投薬後にはそれぞれ13および8分房となった。

4. 治療効果の判定

判定基準：臨床所見およびCMT変法の成績を主とし、これに細菌培養の成績を参考として表4のような基準を設け、投薬後23~27日目に総合的にその効果を判定した。

効果判定：表5のように、A区では有効と判定されたものが、10分房中7分房(70.0%)、B区では19分房中13分房(68.4%)、C区では10分房中7分房(70.0%)、D区では9分房中7分房(77.8%)などと判定された。

表5 治療効果のまとめ

| 試験区 | 供試分房数 | 判定(分房別) | |
|-----|-------|-----------|----------|
| | | 有効 | 無効 |
| A | 10 | 7 (70.0)* | 3 (30.0) |
| B | 19** | 13 (68.4) | 5 (26.3) |
| C | 10 | 7 (70.0) | 3 (30.0) |
| D | 9 | 7 (77.8) | 2 (22.2) |

* () 内は% ** 1分房は乾乳のため判定不能

考 察

過去に抗生物質の投与を受けたが完治せず、慢性乳房炎のかたちで長く経過しているものが野外ではかなり多い。今回試験の対象としたもので42頭中の22頭(52.4%)がそれにあたる。これらの症例で投与した抗生物質が十分な効果を発揮し得ない原因には、使用した薬剤の適否および投与方法、耐性菌の出現などがあるが、いっぽう生体側の免疫学的防御機能の低下が考えられる。

塩酸レバミゾールを乳房炎牛に投与した報告はOvadiaら(1978)⁷⁾があるが、彼らは塩酸レバミゾールを乾乳期の乳牛に1週間隔で4回筋注し、リンパ球幼若化

の促進および乳房炎の予防効果について試験し、無処置対照に比べかなり有効であったとした。

実験的ないし臨床的に免疫刺激能のあることが確認された物質は数多く、ものによって作用する標的細胞であるTリンパ球、Bリンパ球、マクロファージなどが異なり、乳房炎の際におけるこれらの詳細についてはよくわかっていないが、今回の試験では野外における実用面を主とした臨床的観察を行なった。

塩酸レバミゾールの免疫増強作用はとくに免疫能低下のみられる個体で顕著であり、リンパ球幼若化現象、白血球の chemotaxis, マクロファージの貪食作用など細胞性免疫の増強作用が知られている。本剤には抗菌作用は全くないが、これらの免疫増強作用により細菌あるいはウイルスの感染に対する抵抗性を高めることが明らかにされている。

これらのことからとくに慢性乳房炎のうち免疫機能の低下と菌の感染との関連から見て、野外で多発する症例のうちには本剤の効果が期待されるものがかかなり含まれていることを予想して今回の試験を行なった。

今回の試験における治療率は、塩酸レバミゾール 7.5 mg/kg を5回投薬したA区では70.0%であったのに対し、これと抗生物質の注入を併用したB区では68.4%で、両区間に差は見られなかった。しかし、投薬時における両区の乳房炎の程度を比較すると、乳汁中の細胞数およびpHの程度ではほとんど差がなかったが、菌分離の成績を見ると単用区ではレンサ球菌と病原性の弱い *Cor. bovis* が主体であったのに対し、併用区ではこれらの他に病原性が強いとされている *Sta. aureus* の感染が認められ、併用区のほうが単用区よりも乳房炎の程度が重かったものと考えられる。しかし、このことを考慮に入れても抗生物質の併用効果はあまりなかったものと思われる。次に塩酸レバミゾールの投薬回数と治療率との関連をみると、いずれも70%以上の治療率で大差がなかったことから、投薬の回数は1回で十分であろうと考えられる。

塩酸レバミゾール単独投与区(A・C・D区)の乳汁中の菌数の消長は、投薬後明確な一定の傾向を示さなかつ

た。いっぽう、抗生物質の併用区(B区)では、投薬後いったん菌数が減少し、その後再び増加する傾向が見られたが、これはおもに抗生物質投与の影響によるものと考えられ、このような菌数の消長は抗生物質を投与したのみに見られるパターンである^{1,2)}。塩酸レバミゾールはマクロファージやTリンパ球を活性化し、免疫防御能を高めることにより、乳房炎起因菌の消長にも関連するものと考えられるが、今回の試験ではそれを確認することができなかった。

しかし、塩酸レバミゾールを投与した結果、68.4~77.8%の有効率がみられ、臨床症状およびCMT変法の成績から判断して投薬後9~10日目よりも23~27日目のほうが良効であったことは、抗生物質のみを投与した著者らの別の試験成績から見て、今回の供試牛のような慢性頑固な症例に対してかなり有効であろうことが想像され、今後に大きな期待が持たれる。

終わりにあたり、供試薬を提供された日本レダリー(株)に深謝する。

文 献

- 1) ANDERSON, R., et al.: *J. Immunol.*, 117, 428~432 (1976).
- 2) HOEBEKE, J., et al.: *J. Reticuloendothel. Soc.*, 14, 317~323 (1973).
- 3) 久米常夫, ほか: 北獣会誌, 13, 191~195 (1969).
- 4) LEVY, J., et al.: *Arthritis Rheum.*, 19, 807 (1976).
- 5) 三輪怒昭, ほか: 外科, 40, 881~888 (1978).
- 6) 三輪怒昭, ほか: 癌と化学療法, 117, 377~385 (1978).
- 7) OVADIA, H., et al.: *Israel J. Med. Sci.*, 14, 394~396 (1978).
- 8) RENOUX, G., et al.: *C. R. Acad. Sci. Paris*, 272, 349~350 (1971).
- 9) ROSENTHAL, M.: *Lancet*, II, 665 (1977).
- 10) 佐野信一, ほか: 北獣会誌, 10, 1~6 (1966).
- 11) SYMOENS, J., et al.: *Br. Med. J.*, II, 592 (1974).
- 12) 高倉公朋: 外科治療, 35, 401~405 (1976).
- 13) 高倉公朋: 手術, 31, 171~173 (1977).
- 14) THIENPONT, D., et al.: *Nature*, 209, 1084~1086 (1966).

《日本獣医師会の図書紹介》

技術の手引 16

牛 の 乳 房 炎

飯塚三喜(家衛試) 久米常夫(家衛試) 原 茂(農工大) 野附 巖(農工大) 共著

〔農林水産省畜産局衛生課・家畜衛生試験場 共同監修〕

A 5 版 本文 400 頁 (上製本 図・表写真多数挿入)

正 価 3,800 円 (送料 200 円)