

臨床レポート

エンロフロキサシンの動脈内注射により治癒した グラム陰性桿菌による甚急性乳房炎の1例

加藤惇郎 菊地 薫

要 約

グラム陰性桿菌による甚急性乳房炎に罹患したホルスタインの1症例に対して、エンロフロキサシンの動脈内注射を施した。その結果、医原性全身炎症反応性症候群（SIRS）を引き起こすことなく臨床症状の改善が認められ、第8病日より牛乳の出荷が可能となった。泌乳量も罹患前と比較して減少しなかった。

キーワード：エンロフロキサシン，グラム陰性桿菌，ホルスタイン，全身炎症反応性症候群

グラム陰性桿菌による乳牛の甚急性乳房炎では、エンドトキシンにより全身性炎症反応症候群（SIRS）が誘発され、重篤な症状を示し、症状が回復しても罹患乳房または全乳房が泌乳停止となることも多く、経済的損失の大きい疾病である [1]。エンドトキシンはグラム陰性桿菌の細胞壁構成成分であり、抗生物質投与による殺菌に伴うエンドトキシン放出がSIRSを増長している可能性が指摘されている [2]。また、大腸菌は増殖速度が速いため、感受性のある薬剤を使用しても細菌の増殖が薬剤の有効量を上回る可能性が示唆される。

今回グラム陰性桿菌による甚急性乳房炎に対し、初診時にエンロフロキサシンの動脈内注射を行ったところ良好な結果が得られたので報告する。

症 例

症例は平成18年4月20日生まれのホルスタイン雌（最終分娩月日：平成21年10月30日，2産）で、平成22年7月7日の朝に乳房炎による食欲不振との稟告により求診があった。同日午前10時45分到着。初診時、体温38.7度、心拍数84回/分、呼吸数36回/分、食欲廃絶、沈鬱、第一胃運動の減弱および眼球陥没、眼結膜の充血を呈した。罹患乳房は右前で、著しい腫脹と硬結、帯黄色の水様乳汁排出が認められた。当農場にて2カ月前に同様な症状を呈した症例に対してセファゾリンによる治療を施したところ翌日起立不能となり、死亡した経験があることから、今回の症例はグラム陰性桿菌による甚急性乳房炎が強く疑われた。

治療および経過

初診時に等張リンゲル糖500ml, 7.2%高張食塩水 2 ℓ, フルニキシメグルミン1.659mg/20mlを静脈内投与した後, エンロフロキサシン0.5g/10mlを右側陰部腹壁動脈内に投与し, 頻回搾乳を指示した. また, 罹患乳房の乳汁を採取し, 5%羊血液寒天培地へ塗布して37℃, 好気条件下にて一晩培養し, 原因菌の分離, 同定を行った. 同日午後より反芻を開始し食欲の改善が認められ, 翌日の午後1時20分往診時, 体温39.4度, 心拍数96回/分, 呼吸数48回/分, 食欲および活力回復, 第一胃運動良好の所見が得られた. 罹患乳房の腫脹, 硬結は認められず, ブツを含む白色乳汁の排出が認められた. エンロフロキサシン 1 g/20mlを頸部皮下へ全身投与し, 経過観察とした.

7月14日(第8病日), 乳汁中抗生物質の残留が認められなくなったため, 牛乳の出荷を再開した. 7月31日(第25病日), 往診にて乳房の異常認められず, CMT変法により乳汁の異常も認められなかったため治癒とした. 乳量は罹患前と比較して変化ないとのことであった.

初診時に採取した乳汁よりグラム陰性桿菌が分離された. セファゾリン, カナマイシン, オキシテトラサイクリン, ストレプトマイシン, アンピシリン, ベンジルプロカインペニシリンについて薬剤感受性試験を行い, 前4つで感受性を示し, 後2つでは耐性を示した.

考 察

乳房炎を起こすグラム陰性桿菌としては *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* などがある [3]. *K. pneumoniae* および *E. coli* による甚急性乳房炎は重篤な症状を呈し, 死産の転帰をとる症例が多いため, 経済的損失の大きい疾病である. これらの菌は増殖速度が速く, 病勢もきわめて早く, 菌体の細胞壁構成成分の一部にエンドトキシンを持ち, 大腸菌性乳房炎

の病態は主にエンドトキシンによって形作られている. 菌の分裂や増殖過程, さらに菌体が破壊された時にもエンドトキシンは遊離する. エンドトキシンの刺激を受けると生体内の単球やマクロファージがサイトカインを産生し, 好中球などの炎症細胞が活性化され, この反応が過剰となりSIRSを招来して臓器障害を起こすと考えられている. 抗生物質投与によるエンドトキシン放出量は, 菌体死亡数よりも抗生物質の種類やクラス, つまり作用部位に関係すると考えられており [2, 4], 結合親和性の高いペニシリン結合蛋白 (PBP) の種類によりエンドトキシンの放出パターンや量が規定されているとの報告がある. セファゾリンの使用により77.3%の症例が死産となったことも報告されている [5]. β -ラクタム剤耐性因子 (ESBL) を産生する *K. pneumoniae* の症例も報告されており, グラム陰性桿菌による甚急性乳房炎において従来の抗生物質投与では治癒しない例が多く, 抗生物質を使用しない乳房洗浄や鉄キレート剤使用の有効性が報告されている [5, 6]. 一方で, *K. pneumoniae* による甚急性乳房炎に対するオルビフロキサシン全身投与の有効性も報告されており [7], 哺乳豚にエンロフロキサシンを投与したところ大腸菌性下痢症の発生頻度が減少し, 優れた増体率を示したとの報告もある [8].

グラム陰性桿菌による甚急性乳房炎の臨床症状は病態ステージにより異なるが, 体温の著しい増加 (ウォームショック期) または低下 (コールドショック期), 水様性乳汁, 食欲不振, 乳量減少, ショック症状, 第一胃運動の減弱などが特徴としてあげられる [3]. 血液検査において, 血液中Caや血小板数の低下, ヘマトクリット値と血液尿素窒素値の増加が報告されている [9]. 本症例では体温は平熱であったが上記した他の臨床症状全てが当てはまり, 2カ月前に大腸菌性またはクレブシエラ性乳房炎が疑われた症例があったことから, 本疾病を強く

疑った。初診時に採取した乳汁からグラム陰性桿菌が分離され、グラム陰性桿菌による甚急性乳房炎と診断した。

エンドトキシンショックを緩和させるため高張食塩水および非ステロイド系抗炎症剤の投与を行い、高濃度の薬剤が速やかに罹患乳房へ行き渡りよう患部側の腹壁陰部動脈内にエンロフロキサシン投与を行い、乳汁中エンドトキシンを排出させるため頻回搾乳を指示した。加療して数時間で反芻および食欲の改善が認められ、罹患前と同様な牛乳の出荷が可能となったことから本治療は有効であったと考えられる。

ニューキノロン系抗生物質の適応外使用はヒト医療の分野や食の安全、安心の観点から必ずしも好ましいものではないが、医原性SIRSを誘発することなく、経済的損失の大きい本症例に対し優れた治療効果を示した。また、動脈内投与を行ったことで全身投与量の半量でも速やかに効果を示したものと考えられた。第2病日で臨床症状はかなり改善されていたものの微熱および乳汁中にブツが認められたため、エンロフロキサシンの全身投与を行ったが、その必要性については今後検討する必要がある。ヒト医療の分野で、ジプロフロキサシンの投与がエンドトキシン産出量を増加させるとの報告 [2] がある他、非ステロイド系抗炎症剤とニューキノロン系抗生物質併用による痙攣等副作用の報告もある。抗生物質を用いない優れた治療法も報告されており、症例数も少ないため本治療法に対する今後更なる検討が必要であるものの、グラム陰性桿菌による甚急性乳房炎における治療法の一助となる可能性が示唆された。

引用文献

[1] 市川力：乳牛の大腸菌性乳房炎における乳房内洗浄と静菌的抗菌剤投与による治療法の検討，家畜診療，51, 367-372 (2004)

[2] Prins JM, Kuiper EDJ, Marcel LMM : Release of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 during antibiotic killing of *Escherichia coli* in whole blood: Influence of antibiotic class, antibiotic concentration, and presence of septic serum, *Infect Immun*, 63, 2236-2242 (1995)

[3] 大下克史, 中谷啓二, 前田陽平：甚急性乳房炎における原因菌推定のための臨床検査項目，家畜診療，57, 227-230 (2010)

[4] Shenep JL, Barton RP, Mogan KA : Role of antibiotic class in the rate of liberation of endotoxin during therapy for experimental gram-negative bacterial sepsis, *J Infect Dis*, 151, 1012-1018 (1985)

[5] 篠塚康典, 平田晴美, 中谷啓二：乳牛の大腸菌性乳房炎に対する初回治療時抗生物質無投与療法の検討，家畜診療，55, 501-509 (2008)

[6] 篠塚康典：鉄キレート剤により治癒した牛急性大腸菌性乳房炎2症例，家畜診療，57, 405-410 (2010)

[7] 神野雅子, 今村智子, 杉山美恵子： *Klebsiella pneumoniae* による牛甚急性乳房炎に対する抗生剤の使用法の検討，家畜診療，57, 259-263 (2010)

[8] Yoo HS, Lee BJ, Chang BS : Effect of enrofloxacin-Na against pathogens related to the respiratory and alimentary diseases in suckling and weanling piglets, *J Vet Med Sci*, 63, 67-72 (2001)

[9] 村西俊明, 吉川三男, 沼山尚哉：大腸菌性乳房炎の牛における臨床症状と乳汁中および血液中エンドトキシン濃度，家畜診療，53, 333-340 (2006)