

馬の交配誘発性子宮内膜炎

あおき たかひろ
 滄木 孝弘

帯広畜産大学 グローバルアグロメディシン研究センター 獣医学研究部門

(〒080-8555 北海道帯広市稲田町西2線11)

(E-mail : aokit@obihiro.ac.jp)

要約

種牡馬による交配あるいは人工授精により子宮内に持ち込まれた精子や病原体は、子宮筋の収縮や遊走してきた白血球の貪食作用により子宮内から速やかに排除される(子宮クリアランス)。しかし、子宮クリアランスが遅延した牝馬では、子宮内に精子や病原体、炎症産物を保持してしまい、持続的な子宮内膜炎を起こす。排卵後5～6日頃には胚が卵管から子宮内に下降するが、この時期までに子宮内の環境が整っていなければ、早期胚死滅を起こす。経直腸超音波検査において、交配後数日間に認められる子宮内貯留液の存在は、子宮クリアランスが遅延した牝馬の指標とされており、子宮収縮作用を有するホルモン剤の投与や子宮洗浄を実施することが推奨されている。

【キーワード：交配，馬，炎症反応，病原性細菌，子宮クリアランス】

..... 家畜診療, 66, 535-542(2019)

はじめに

繁殖牝馬の適切な飼養管理と適期交配が行われている状況において、受胎性が低下する主な原因は子宮内膜炎(endometritis)と考えられている¹⁾。米国の馬臨床獣医師を対象に行ったアンケート調査では、成馬で問題となる疾病の第3位に子宮内膜炎が挙げられている²⁾。

子宮は外陰部、膣前庭、膣および子宮頸管などの物理的なバリアにより外界からの異物侵入から守ら

れているが、発情期になると、エストロジェンの影響により子宮頸管の緊張度が低下し³⁾、粘液の分泌量が増すことで、子宮の内部と外部の連絡が容易になる。さらに、交配は子宮内に病原体を侵入させる最も一般的な原因となる。種牡馬による交配あるいは人工授精により子宮内に持ち込まれた精子や異物は、子宮筋の収縮により速やかに子宮外に排出され、子宮内に遊走してきた白血球に貪食される⁴⁾。しかし、これらの子宮の自浄作用が十分に働かない牝馬では、精子や異物、炎症産物が子宮内に貯留してし

まい、持続的な子宮内膜炎を引き起こすことになる。子宮内膜炎は胚の正常な発育を妨げ、子宮内膜から持続的に産生されるプロスタグランジンF_{2α} (PGF_{2α})の影響で黄体機能が低下し、胚死滅を招くと考えられている⁵⁾。さらに、PGF_{2α}が持続的に産生されることで排卵周期が短縮し⁶⁾、次の発情を捉えにくくなる。

本稿では、交配により誘発された持続的な子宮内膜炎(交配誘発性子宮内膜炎)に関連する知見をまとめ、臨床現場で実用が可能な診断法および治療法について紹介する。

交配後の牝馬の生殖器における細菌感染

Streptococcus equi ssp. *zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* および *Klebsiella pneumoniae* などが馬の細菌性子宮内膜炎の主要な原因菌として知られている⁷⁾。Hinrichsらの研究⁸⁾によると、臨床的に健康な牝馬の子宮内や膣深部から *S. zooepidemicus* や *E. coli* などの病原性細菌は検出されないが、膣前庭や陰核窩から検出されることがあると報告している。また、これらの病原性細菌は、繁殖シーズンの健康な種牝馬の生殖器からも一般的に検出される⁹⁾。しかし、交配後の子宮における病原性細菌の検出状況と種牝馬側の生殖器の保菌状況との間に関連性は認められておらず、子宮内膜炎の発症には牝馬の子宮クリアランス(uterine clearance)が重要であると考えられている。

Cernyらの研究⁹⁾では、交配後12~18時間後の牝馬から子宮スワブを採取したところ、29.2%(n = 77/264)の牝馬から病原性細菌が検出され、その内90.9%(n = 70/77)が *S. zooepidemicus* であった。氏家らの研究¹⁰⁾では、種牝馬による交配あるいは人工授精後12~48時間に排卵を確認した際、子宮頸管内腔スワブの細菌培養を行ったところ、種牝馬による交配を行った牝馬では54.3%(n = 44/81)で細菌が検出され、人工授精を行った牝馬の8.3%(n =

1/12)に比べて細菌の検出率が高かった。さらに、種牝馬による交配が行われた牝馬において、細菌検出率を受胎馬と不受胎馬で比較したところ、不受胎馬の68%から細菌が検出されたのに対し、受胎馬では7%しか検出されなかったと報告している。

これらの研究から、種牝馬による交配は牝馬の生殖器を汚染する主要な原因であることは明らかである。しかし、多くの牝馬では交配後すみやかに子宮内の病原性細菌を排除する能力を有しているが、この能力が低い牝馬では、生殖器における細菌の増殖や子宮内膜の炎症が持続し、不受胎を招くと考えられる。

交配あるいは授精後の子宮クリアランス

牝馬の子宮内に注入された精子は、0.5~4時間で受精部位である卵管に到達する^{11,12)}。卵管に向かって精子が移動し始めると同時に、余分な精子の排除が始まる。人工授精直後から子宮の収縮は始まり、精子は子宮頸管を介して膣、そして体外へ排除される。人工授精後4時間以内に多くの精子は子宮内から排除され、8時間後にはほとんど検出されなくなる⁴⁾。交配による膣や子宮頸管の機械的な刺激が引き金となって下垂体から分泌されるオキシトシン¹³⁾や注入された精液により高まった子宮の内圧^{14,15)}、多形核白血球(polymorphonuclear leukocyte: PMN)が精子や異物を貪食する過程で放出されるPGF_{2α}¹⁶⁾などが、交配あるいは人工授精の後に引き起こされる子宮の収縮に関与すると考えられている¹⁷⁾。

一方、子宮内に精子が侵入すると、PMNが速やかに子宮内に遊走してくる。PMNは人工授精後30分で子宮内に認められ、4~8時間で子宮内のPMN数はピークに達する(図1)。交配後24時間まで多数のPMNが子宮内に確認されるが、48時間後にはほとんど認められなくなる⁴⁾。本来、精子自身はPMNの遊走を促す走化性を持っていないが、子宮内環境の免疫系(補体カスケード)を活性化させる働きがある¹⁷⁾。この働きによりPMNは速やかに子宮内に遊

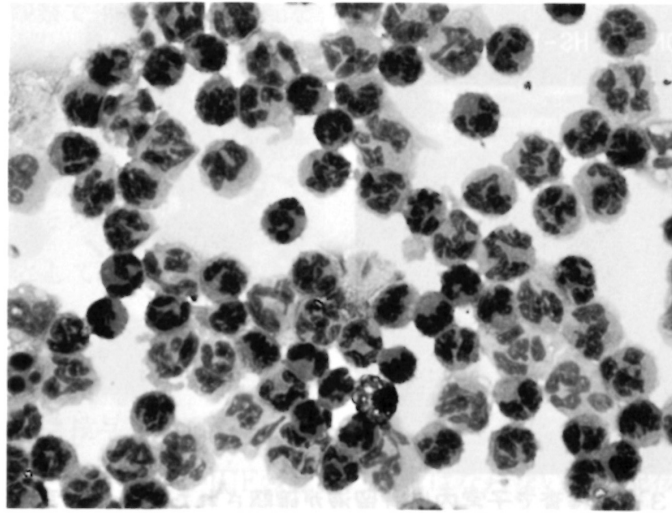


図1 交配後6時間で子宮灌流液中に認められる多形核白血球

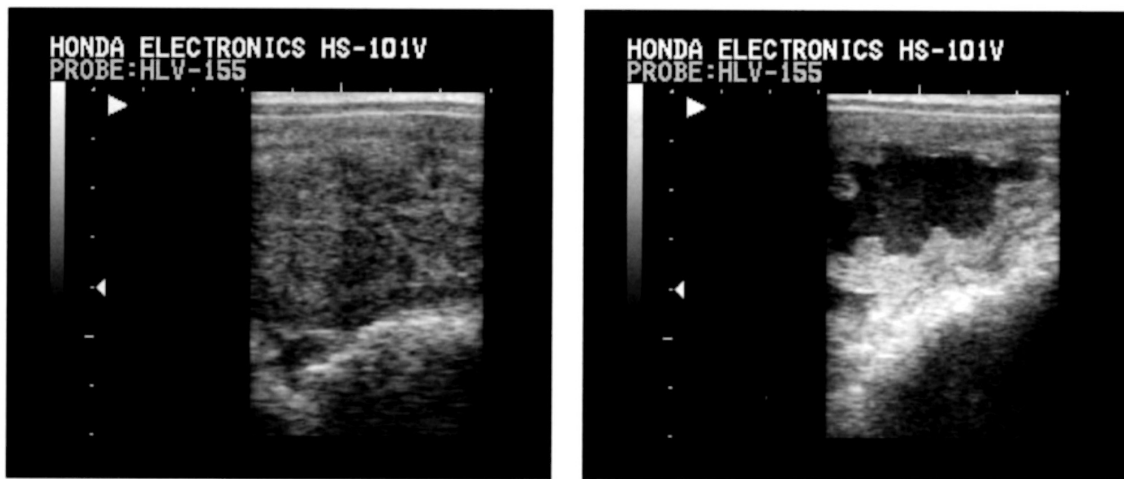


図2 交配後24時間の超音波検査において、子宮の内腔に貯留液が認められない牝馬(左)と認められる牝馬(右)

走し、精子や異物を効率的に貪食すると考えられている。

交配誘発性子宮内膜炎

交配あるいは人工授精後の子宮に生じる炎症は、余分な精子や侵入した細菌を除去するために必要な生理的な反応である¹⁸⁾。しかし、生理的な範囲を超える過剰かつ持続的な炎症が生じることで病的な子宮内膜炎に発展してしまう。これを持続性交配誘発性子宮内膜炎 (persistent mating-induced endometritis : PMIE) と呼ぶ。臨床では、PMIEは交配あるいは人工授精後の超音波検査にて、子宮内

貯留液 (intrauterine fluid : IUF) が観察される (図2)。子宮クリアランスが遅延した結果、精子や炎症産物が子宮内に蓄積し、IUFが生じると考えられており、交配後数日間に認められるIUFの存在は受胎率の低下に關与する¹⁹⁾。交配後1～2日にIUFが観察される割合は、サラブレッド種で15%²⁰⁾、様々な品種の馬を対象にした研究では43%¹⁹⁾と報告されている。交配前にPMIEの予測をするのは難しいが、Brinskoらは、超音波検査にて発情期に径2 cm以上のIUFを認める牝馬は、交配後にPMIEとなるリスクが高いと報告している²¹⁾。また、過去にPMIEが疑われた馬⁷⁾や、高齢の牝馬²²⁾はPMIEになりやすい

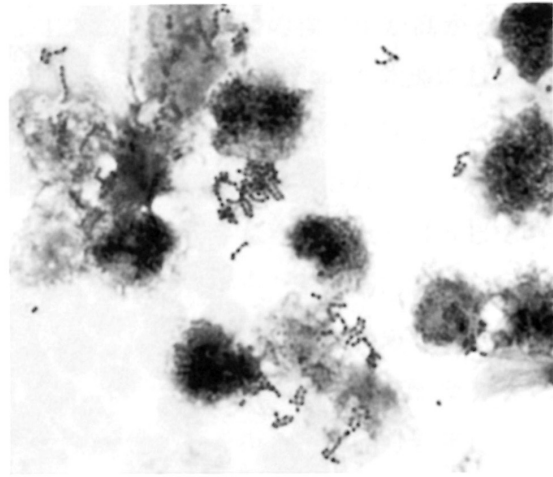
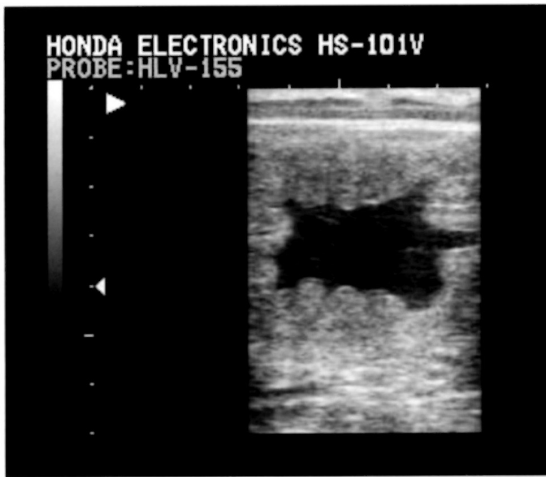


図3 交配後2～3週の検査で子宮内に貯留液が確認された牝馬。子宮灌流液の沈渣を鏡検するとレンサ球菌 (*Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus*) が認められた

ことも報告されている。PMIEのリスクが高い馬では、可能であれば、交配後6～12時間に、遅くとも24時間までに超音波検査を実施し、IUFが確認できれば、PMIEに対する治療を始めるべきである⁷⁾。

慢性子宮内膜炎 (chronic endometritis) は、病原菌に対する生殖器の防御システムが形態的あるいは機能的に低い牝馬で起こりやすいと考えられているが、臨床的には、繁殖シーズンの初期にPMIEが認められた牝馬が慢性子宮内膜炎に発展する可能性が示唆されている¹⁾。千葉ら²³⁾は、黄体期あるいは発情前期に子宮灌流液の細菌学および細胞学的検査を行い、検査以前の繁殖履歴との関連を調べた。交配をしていない牝馬および前回発情期に交配しなかった牝馬に比べて、前回発情期に交配して不受胎であった牝馬では、病原性細菌の検出率が高く (33.3% vs. 10%)、子宮灌流液中のPMNの割合から推定する中等度以上の炎症反応 (灌流液中の細胞に対するPMNの割合が11%以上) を示した牝馬の割合が高かった (42.9% vs. 5.6%) と報告している。

子宮内膜炎を早期に発見するためには、交配直後のPMIEの診断だけでなく、交配後2～3週で行う検査で妊娠していない牝馬は、潜在的な子宮内膜炎を抱えている可能性があるため、注意深く観察する必要があるであろう。過剰な子宮内貯留液 (図3) や、外陰部からの白濁粘液の漏出 (図4) が認められた際



図4 交配後2～3週の検査で妊娠していなかった牝馬において、白濁粘液の漏出が認められた

は、前発情以前の交配により子宮内膜炎となった可能性が考えられる。

交配誘発性子宮内膜炎の治療

PMIEのリスクが高い牝馬は、可能な限り1発情あたりの交配回数を1回とし、精液や細菌への暴露を最小限にすべきである。そのためには交配適期を

考慮し、発情期の注意深い観察で排卵直前の交配を心がけることが重要である。また、排卵促進作用を有するホルモン剤を利用することで計画的な交配を行うのも有用であろう。

子宮収縮作用を有するホルモン剤の投与は子宮クリアランスを補助する方法としてPMIEの治療に利用されている。オキシトシンは、短時間作用型(馬の体内における血中半減期は6.8分)の子宮収縮剤である²⁴⁾。交配後のオキシトシン投与はPMIEの予防あるいは治療で広く臨床応用されており、IUFの減少²⁵⁾や受胎率の向上^{26, 27)}が報告されている。PMIEの治療を目的とした場合、低用量(10~20単位)のオキシトシン投与が推奨されている⁷⁾。人工授精後に25単位を投与した馬に比べて15単位を投与した馬の方が妊娠率は高かったという報告もある²⁷⁾。これは低用量の方が、生理的な子宮の収縮に近い収縮を誘発できるのではないかと考えられている。PGF_{2α}やクロプロステノール(PGF_{2α}類縁体)は、オキシトシンよりも作用時間の長い子宮収縮作用を有するホルモン剤である。しかし、これらのホルモン剤の排卵前後における投与は、排卵後早期の黄体機能²⁸⁾や妊娠率²⁹⁾に負の影響を及ぼすことが報告されており、使用には注意が必要であろう。

交配後の牝馬に対する抗菌剤の子宮内投与に関する臨床試験の報告は少ない。交配後72時間以内に子宮内貯留液の量に関係なく処置を行った研究では、無処置のグループに比べて、抗菌剤を子宮内に投与した群やオキシトシンを投与した群で受胎率の向上が認められた。さらに、オキシトシンの投与と抗菌剤の子宮内投与を併用した群で最も受胎率が高かった³⁶⁾。授精後24時間で抗菌剤を子宮内に投与した研究では、授精後48時間に細菌の増殖は抑制されたが、受胎馬に比べて不受胎馬では、授精後に多量のIUFが確認された³⁰⁾。これらの研究から、抗菌剤の投与により子宮内の細菌増殖を抑制するだけでなく、IUFの排出を促す処置を併せて行うことで受胎率のさらなる向上が期待できると考えられる。

子宮洗浄(uterine lavage)は、余分な精液や細菌、

炎症産物を子宮から排除するために有用である。交配後4時間で精子は卵管に到達するため、交配後4~24時間に行う子宮洗浄は受胎率に負の影響を与えない^{31, 32)}。人工授精後4~6時間で3Lの生理食塩液を用いて子宮洗浄を行った群では、授精後にオキシトシンを繰り返し投与した群に比べて受胎率は高かったという報告もある³³⁾。

交配後の子宮は、遅くとも、胚が卵管から子宮に下降する時期(排卵後5~6日)³⁴⁾までに浄化されなければならない。交配後の子宮に対する処置は、交配後4~8時間頃から始めることができるが、処置による子宮の汚染を回避するためには、排卵後48時間で中止すべきである³⁵⁾。

おわりに

PMIEを早期に治療するためには、交配前後の子宮の観察が重要である。一方で、全ての繁殖牝馬が交配後に念入りな処置を必要とするわけではない。適切なタイミングで治療を施さないと医原性の細菌汚染を引き起こす可能性があることも頭に入れておく必要がある。

参考文献

- 1) Watson ED : Post-breeding endometritis in the mare, *Anim Reprod Sci*, 60-61, 221-232(2000)
- 2) Traub-Dargatz JL, Salman MD, Voss JL : Medical problems of adult horses, as ranked by equine practitioners, *J Am Vet Med Assoc*, 198, 1745-1747(1991)
- 3) McCue PM, Scoggin CF, Lindholm AR : Estrus, *Equine Reproduction* 2nd ed, McKinnon AO *et al.* eds, 1716-1727, Wiley-Blackwell, Ames (2011)
- 4) Katila T : Onset and duration of uterine inflammatory response of mares after insemination with fresh semen, *Biol Reprod Mono*, 1, 515-517 (1995)
- 5) Neely DP, Kindahl H, Stabenfeldt GH *et*

- al.* : Prostaglandin release patterns in the mare : physiological, pathophysiological, and therapeutic responses, *J Reprod Fertil Suppl*, 27, 181-189 (1979)
- 6) Adams GP, Kastelic JP, Bergfelt DR *et al.* : Effect of uterine inflammation and ultrasonically-detected uterine pathology on fertility in the mare, *J Reprod Fertil Suppl*, 35, 445-454(1987)
- 7) Troedsson MH : Endometritis, *Equine Reproduction* 2nd ed, McKinnon AO *et al.* eds, 2608-2619, Wiley-Blackwell, Ames(2011)
- 8) Hinrichs K, Cummings MR, Sertich PL *et al.* : Clinical significance of aerobic bacterial flora of the uterus, vagina, vestibule, and clitoral fossa of clinically normal mares, *J Am Vet Med Assoc*, 193, 72-75(1988)
- 9) Cerny KL, Little TV, Scoggin CF *et al.* : Presence of bacteria on the external genitalia of healthy stallions and its transmission to the mare at the time of breeding by live cover, *J Equine Vet Sci*, 34, 369-374(2014)
- 10) 氏家由伽理, 千葉暁子, 滄木孝弘ら : 交配前後の重軌馬牝馬における子宮頸管の細菌と受胎性の関係, 日本ウマ科学会第29回学術集会講演要旨集, 東京, 44(2016)
- 11) Bader H : An investigation of sperm migration into the oviducts of the mare, *J Reprod Fertil Suppl*, 32, 59-64(1982)
- 12) Scott MA : A glimpse at sperm function in vivo : sperm transport and epithelial interaction in the female reproductive tract, *Anim Reprod Sci*, 60, 337-348(2000)
- 13) Madill S, Troedsson MH, Alexander SL *et al.* : Simultaneous recording of pituitary oxytocin secretion and myometrial activity in oestrous mares exposed to various breeding stimuli, *J Reprod Fert Suppl*, 56, 351-361(2000)
- 14) Campbell ML, England GC : Effect of teasing, mechanical stimulation and the intrauterine infusion of saline on uterine contractions in mares, *Vet Rec*, 155, 103-110(2004)
- 15) Sinnemaa L, Järvimaa T, Lehmonen N *et al.* : Effect of insemination volume on uterine contractions and inflammatory response and on elimination of semen in the mare uterus-scintigraphic and ultrasonographic studies, *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 52, 466-471(2005)
- 16) Troedsson MH, Liu IK, Crabo BG : Sperm transport and survival in the mare, *Theriogenology*, 50, 807-818(1998)
- 17) Katila T : Post-mating inflammatory responses of the uterus, *Reprod Domest Anim*, 47 Suppl 5, 31-41(2012)
- 18) Troedsson MH : Breeding-induced endometritis in mares, *Vet Clin North Am Equine Pract*, 22, 705-712(2006)
- 19) Newcombe JR : The effect of the incidence and depth of intra-uterine fluid in early dioestrus on pregnancy rate in mares, *Pferdeheilkunde*, 13, 545(1997)
- 20) Zent WW, Troedsson MH, Xve J-L : Postbreeding uterine fluid accumulation in a normal population of Thoroughbred mares : a field study, *Proceedings of the 44th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, Baltimore, 64-65(1998)
- 21) Brinsko SP, Rigby SL, Varner DD *et al.* : A practical method for recognizing mares susceptible to post-breeding endometritis, *Proceedings of the 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, Louisiana, 363-365(2003)
- 22) Woodward EM, Christoffersen M, Campos J *et al.* : Susceptibility to persistent breeding-induced endometritis in the mare : relationship to endometrial biopsy score and age, and variations

between seasons, *Theriogenology*, 78, 495-501 (2012)

23) 千葉暁子, 氏家由伽理, 滄木孝弘: 重種牝馬の繁殖履歴と子宮内灌流液の細菌学および細胞学的検査所見の関係, 日本ウマ科学会第31回学術集会講演要旨集, 東京, 40(2018)

24) Paccamonti DL, Pycock JF, Taverne MA *et al.*: PGFM response to exogenous oxytocin and determination of the half-life of oxytocin in nonpregnant mares, *Equine Vet J*, 31, 285-288 (1999)

25) Risco AM, Reilas T, Muilu L *et al.*: Effect of oxytocin and flunixin meglumine on uterine response to insemination in mares, *Theriogenology*, 72, 1195-1201(2009)

26) Pycock JF, Newcombe JR: Assessment of the effect of three treatments to remove intrauterine fluid on pregnancy rate in the mare, *Vet Rec*, 138, 320-323(1996)

27) Rasch K, Schoon HA, Sieme H *et al.*: Histomorphological endometrial status and influence of oxytocin on the uterine drainage and pregnancy rate in mares, *Equine Vet J*, 28, 455-460(1996)

28) Nie GJ, Johnson KE, Wenzel JG *et al.*: Effect of administering oxytocin or cloprostenol in the periovulatory period on pregnancy outcome and luteal function in mares, *Theriogenology*, 60, 1111-1118(2003)

29) Troedsson MH, Ababneh MM, Ohlgren AF *et al.*: Effect of periovulatory prostaglandin F₂alpha on pregnancy rates and luteal function in the mare, *Theriogenology*, 55, 1891-1899(2001)

30) Stout TAE, de Melker ET, Colenbrander B *et al.*: The reaction of the mare's uterus to post-ovulation antibiotic infusion, *Pferdeheilkunde*, 17, 693(2001)

31) Brinsko SP, Varner DD, Blanchard TL *et al.*: The effect of postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares, *Theriogenology*, 33, 465-475(1990)

32) Brinsko SP, Varner DD, Blanchard TL: The effect of uterine lavage performed four h post insemination on pregnancy rate in mares, *Theriogenology*, 35, 1111-1119(1991)

33) Knutti B, Pycock JF, van der Weijden GC *et al.*: The influence of early postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares with intrauterine fluid accumulations after breeding, *Equine Vet Educ*, 5, 346-349(2000)

34) Betteridge KJ, Eaglesome MD, Mitchell D *et al.*: Development of horse embryos up to twenty two days after ovulation: observations on fresh specimens, *J Anat*, 135, 191-209(1982)

35) LeBlanc MM: The current status of antibiotic use in equine reproduction, *Equine Vet Educ*, 21, 156-167(2009)

Breeding-induced endometritis in mares

Takahiro Aoki

Research Center for Global Agro-medicine,
Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine

(Nishi 2-11, Inada-cho, Obihiro, Hokkaido, 080-8555)

SUMMARY

Spermatozoa and pathogens brought into the uterus by mating or insemination are rapidly eliminated by uterine contraction and leukocyte migration and phagocytosis (uterine clearance). However, in the mare with delayed uterine clearance, spermatozoa, pathogens, and inflammatory products are retained in the uterus, causing persistent endometritis. Early embryo death possibly occurs if the uterine environment is not cleanly prepared by around 5 to 6 days after ovulation, when the embryo comes down from the oviduct to the uterus. In transrectal ultrasonography, the presence of intrauterine fluid observed within a few days after mating or insemination serves as a good indicator of delayed uterine clearance. Administration of ecbolics and uterine lavage are recommended for the treatment in mares showing this finding.

【Keywords: Breeding, Horse, Inflammatory response, Pathogenic bacteria, Uterine clearance】

J Livestock Med, 66, 535-542 (2019)