

# 未経産牛乳房炎に関する研究

## 第7報 乳房内注入剤の基剤のゆくえ

村上 隆之\* ・ 斎藤 勇夫\* ・ 野坂 大\*\*  
 浜名 克己\*\*\* ・ 大塚 宏光§ ・ 幡谷 正明§§

### Studies on the Heifer Mastitis

#### VII. Fate of the base of intramammary preparations

Takayuki MURAKAMI, Isao SAITO, Dai NOSAKA,  
 Katsumi HAMANA, Hiromitsu OTSUKA and Masaaki HATAYA

(1978年5月10日受理)

泌乳牛<sup>31,47)</sup>及び未経産牛<sup>5,15,56,57)</sup>における乳房炎の治療法として、抗生物質やサルファ剤などの抗菌薬の乳房内注入が一般に行なわれている。また未経産牛については、健康な乳房に対して抗菌薬を注入することによって乳房炎の発症を予防する手段が試みられている<sup>11,12,15,35)</sup>。

泌乳牛の乳房内に注入された薬剤の大部分は、注入後最初の搾乳で乳汁とともに排出される<sup>31,38)</sup>と言われているが、また乳房内に注入された薬剤は血中に吸収され<sup>30)</sup>、非注入分房の乳汁<sup>2,17)</sup>や尿<sup>27)</sup>へ移行することも知られている。しかし、乳房内に注入された薬剤の吸収経路を形態学的に追究した報告は見当たらない。抗生物質やサルファ剤などの薬物自体のゆくえを形態学的に追跡することは容易ではないが、乳房内注入剤の基剤として使用されている脂質は顕微鏡下に捕え易い。そこで著者らは脂質または流動パラフィンを基剤とする薬剤を注入した乳房を形態学的に観察し、基剤のゆくえについて若干の知見を得たので報告する。

### 材 料 と 方 法

観察に用いたのは、7ヵ月齢の健康な未経産ホルスタイン種1例、乳房炎に罹患した14ヵ月齢と10ヵ月齢の未経産ホルスタイン種各1例の計3例である。

健康牛の正常乳房にはオルベニン DC (藤沢薬品工業株式会社) を2g注入、3日後にと殺した。未経産牛乳房炎罹患牛の1例は発症分房にオルベニン DC を1日3g・6日間注入、1日おいてスピラマイシン乳房炎軟膏協和 (協和醸酵工業株式会社) を1日10g・6日間注入し、その18日後にと殺した。他の乳房炎罹患牛1例の発症分房にはオルベニン DC を1日3g・8日間注入、1日おいてスピラマイシン乳房炎軟膏協和を5g・1日注入、続いて乳房炎用ポリシダール S (日本全薬工業株式会社) を1日5ml・2日間注入し、20日後にと殺した。

これら乳房内注入剤の主成分は抗生物質で、オルベニン DC の基剤は流動パラフィン、スピラマイシン乳房炎軟膏協和はゴマ油、乳房炎用ポリシダール S は落花生油であり、いずれも青色に着色されている。なお、乳房炎罹患分房は2例ともと殺時に完治しておらず、軽度の腫張と硬結が残存していた。

乳房注入剤を注入した健康牛及び乳房炎罹患牛は電殺し、ただちに薬剤の進入した乳管・乳細管を採取、細切してコリジン緩衝のグルタルアルデヒドと四酸化オスミウム固定を行い、エタノールとアセトンで脱水、エポキシ樹脂に包埋した。光学顕微鏡的観察のためには厚切り切片にトルイジンブルー染色を施し、電子顕微鏡的観察のためには超薄切片に酢酸ウランとクエン酸鉛染色を施して日立 HU 125 DS 型電子顕微鏡で観察した。

## 結 果

健康分房：薬剤の注入された乳管・乳細管を光顕的に観察すると (Fig. 1), オルベニン DC の基剤である流動パラフィン認められないが、管腔はやや拡張し、管腔内には少量の注入剤が雲絮状を呈して認められ、少数の大食細胞と好中球も見られる。大食細胞は種々な大きさを示し、核は単核・淡染性で卵円形・球形・不規則などの形態を示している。豊富な細胞質は淡染性で、内部には大小の空胞を含むものが多い。

薬剤を含む乳管・乳細管は2層の円柱状ないし立方状の上皮細胞と基底膜により構成されているが、その上皮細胞内には空胞は認められない。

電顕的に観察すると、上皮細胞内にはかなり多くのトノフィラメントとリボゾームが存在し、小型のミトコンドリア、滑面小胞体、粗面小胞体、ライソゾームなどは少なく、飲小胞や液胞などは見られない。隣接する上皮細胞は側面で junctional complex, デスマゾーム、指状嵌合などで互いに結合し、細胞間腔の拡張は見られない。

乳房炎分房：未経産牛乳房炎の急性期には病理組織学的に乳管及び乳細管内に白血球が遊走し、管上皮細胞は膨化・腫大する<sup>32)</sup>。このような急性期の乳房炎像を示す乳管・乳細管内に薬剤が注入されると (Fig. 2), 注入剤の基剤である植物油は管腔内に雲絮状あるいは管腔内全体を満たして認められ、管腔内に遊走した大食細胞内には光顕的に脂質滴が多量に認められる。しかし、薬剤が管腔内を充滿する乳細管においても、その管上皮細胞内や上皮細胞間に位置する遊走細胞内などに注入剤の基剤である脂質滴が認められることはない。

注入剤が充滿する乳細管を電顕的に観察すると (Figs. 7 と 8), 管腔内には均質無構造で電子密度中等度の注入剤基剤が充滿している。このような乳細管上皮細胞の細胞質内にはリボゾームがかなり多く見られるほか、トノフィラメント、小型のミトコンドリア、粗面小胞体などが少数散在するのみで脂質滴は全く見られず、飲小胞、滑面小胞体の増殖や拡張、脂質を含む小胞なども見られない。これらの上皮細胞の間隙は所々で拡張し、そこに上皮細胞から微絨毛様のヒダ形成が見られる部もあるが、その拡張した細胞間腔に注入剤の基剤が認められることはない。一般に上皮細胞の側面は隣接のものと同様に指状嵌合やデスマゾームで結合しており、特に管腔近くの上皮細胞間には常に junctional complex が存在しており、管腔を満す脂質が上皮細胞間腔へ進入する像は見られない。

亜急性期の未経産牛乳房炎では乳細管上皮が剝脱する<sup>32)</sup>。乳細管上皮細胞の一部は空胞変性を示して残存するが、部分的に上皮細胞が剝脱した乳細管では、剝脱した上皮細胞の下層の基底膜も破壊されるため観察されない。このように部分的な上皮細胞の剝離と破壊を示す乳細管内に薬剤が注入された場合には、注入剤の基剤がその破壊部から乳房間質へ漏出しているのが光顕的に認められる (Fig. 3)。

さらに病期が進行すると、乳細管は膿瘍化し、管壁は消失してその周囲に好中球や大食細胞、線維芽細胞が遊走、増殖する。このような小膿瘍内に薬剤が注入された場合 (Figs. 4 と 5) には、注入

剤の基剤は膿汁と置き代るか、あるいは滴状物として膿汁内に認められる。膿汁と置き代った薬剤の周囲に多数存在する大食細胞内には貧食された脂質滴が多量に含まれ、また膿汁や注入剤周囲の遊走細胞間を通して乳房間質へ向う脂質滴も多く認められる。

これら亜急性期の乳房炎像、すなわち管壁が部分的に破壊された乳細管や小膿瘍などに薬剤が注入された場合、それに近接する間質には注入剤の基剤が滴状をなして多量に認められ、時にはリンパ管内にも滴状の基剤が認められる (Fig. 6)。

## 考 察

乳腺は他の外分泌腺と異なり、乳管には blood-milk barrier の機能があって乳成分を再吸収する能力は低い<sup>24)</sup>と云われている。しかし、泌乳中の乳牛や羊、山羊などでは乳糖<sup>1,14,51,55)</sup>や乳脂<sup>18,19)</sup>が乳房から再吸収され、乳房内に注入された乳糖<sup>25)</sup>やカゼイン<sup>20)</sup>、血清蛋白<sup>18,20,21)</sup>などが吸収される。また乾乳期においても、乳房内に注入された乳糖<sup>50-52)</sup>や他の糖<sup>52)</sup>、アミノ酸<sup>53)</sup>、血清蛋白<sup>20)</sup>などが吸収され、乳房からは種々の物質が再吸収または吸収されることが知られている。しかし、乳房の吸収機能を形態学的に検索した報告は少なく、乳腺々胞内に残存するカゼイン<sup>7,16)</sup>や脂肪滴<sup>7,9,22,23,40,41)</sup>、細胞片<sup>8)</sup>、乳房内に注入されたパラフィン油<sup>28)</sup>や polystyrene latex<sup>23)</sup>などが腺胞内に遊走した大食細胞に貧食され、あるいは乳房炎牛の乳腺では好中球がカゼイン粒子<sup>38,42)</sup>や脂肪滴<sup>38)</sup>を貧食することが知られているのみである。

今回の観察では、材料採取時には肉眼的に認められたオルベニン DC の基剤である流動パラフィン は切片作製過程で流出して顕微鏡下に把握することはできなかった。しかし、他の乳房内注入剤の基剤であるゴマ油や落花生油はよく保存され、そのゆくえを顕微鏡下で追求することができた。

乳房炎罹患分房に注入されたこれらの植物油は、その部に遊走した大食細胞内に貧食されて滴状物として認められた。また正常な未経産乳房にオルベニン DC を注入した場合、乳管内の大食細胞内に空胞が認められたが、これは貧食されたオルベニン DC の基剤である流動パラフィンが流出した後の像であろう。このように乳房内に注入された乳房内注入剤の基材である植物油や流動パラフィンが大食細胞に貧食されることは先人の報告<sup>7,9,16,22,28,40,41)</sup>と一致するものである。

泌乳牛や未経産牛の乳房炎時に、乳腺胞や乳管などの上皮細胞の剝脱<sup>32-34,54,61)</sup>、乳腺胞や乳管の破壊<sup>13,46,57,58)</sup>が見られる。今回の観察でも未経産牛乳房炎に罹患した乳房では乳管上皮細胞の剝脱や乳管壁の破壊が見られ、そのような乳管内に薬剤が注入された場合、基剤は乳管の破壊部から乳房間質へ漏出して、その部に遊走した大食細胞に貧食される像が観察された。また、破壊を示す乳細管に近接する乳房間質のリンパ管へも吸収される像が見られた。泌乳牛の乳房内に注入された薬剤の大部分は次の搾乳によって排出されるが<sup>31,48)</sup>、乾乳牛の乳房内に注入された薬剤は乳房内に長時間停留<sup>10)</sup>、乳房の分泌機能差によって吸収機能も異なる。また乳房炎時には乳房の血液循環が旺盛になるため正常乳房より吸収能が高い<sup>30)</sup>と言われている。その他、乳房炎時には乳管の炎症性破壊部からの注入剤の漏出も乳房の吸収能に影響することが今回の観察結果から明らかになった。

乳細管上皮細胞が未だ剝離していない乳細管内に薬剤が注入されたものを電顕的に観察すると、上皮細胞内及び上皮細胞間には脂質滴は認められず、注入剤の基剤である植物油は破壊を示さない乳細管から乳房間質へ通過することはないようである。牛乳中には脂質分解酵素が含まれている<sup>44,45)</sup>ので、注入剤の基剤である植物油が電顕的に把み得ない脂肪酸とモノグリセリドあるいはグリセリンに分解されて吸収されることも考えられるが、泌乳していない時期の乳房内では酵素の絶対量が少ないと考

えられ<sup>29,44)</sup>, また, もし分解されたとしても脂肪酸とモノグリセリド吸収時の小腸上皮細胞<sup>4,60)</sup>や肝細胞<sup>6)</sup>, 脂肪細胞<sup>3)</sup>などで見られる滑面小胞体の増加<sup>4,60)</sup>や拡張<sup>6)</sup>, 飲小胞<sup>3)</sup>などは観察されなかった。

薬剤の注入された乳房炎罹患乳房の乳細管では, 上皮細胞間腔の拡張がしばしば見られた。これと類似の所見は人の休止期乳腺<sup>36)</sup>, 処女マウス乳腺<sup>39)</sup>, 人の乳腺腫瘍<sup>37)</sup>でも認められ, J. Russo *et al.*<sup>43)</sup> や J. W. Stirling<sup>49)</sup> の処女マウス乳腺や人の休止期乳腺に関する論文に掲載されている写真でも細胞間腔が拡張している。これら上皮細胞間腔の拡張が物質輸送に関与することも示唆されている<sup>46,59)</sup>が確証はない。著者らの観察でも, 薬剤の注入された健康乳房の正常乳細管ではそのような像は見られなかった。このような上皮細胞間腔の拡張の意義解明は今後の課題である。

## 要 約

健康及び乳房炎罹患の未経産牛の乳房内に注入された乳房注入剤の基剤のゆくえを形態学的に観察した。

乳房内注入剤の基剤のうち, 流動パラフィン切片作製過程で流出して顕微鏡下に把握することはできなかった。しかし, ゴマ油と落花生油はよく保存され, そのゆくえを追求することができた。

乳房注入剤の基剤である植物油は乳管及び乳細管内に遊走した大食細胞に貪食される。

破壊を示さない乳細管からの植物油の吸収像は, 光顕及び電顕的に観察されなかった。

炎症によって破壊された乳管・乳細管では, 植物油がその破壊部から乳房間質へ漏出し, その部の大食細胞に貪食される。さらに, リンパ管へも入り, 乳房から除去される。

本研究は昭和52年度文部省科学研究費(一般研究A, 代表者幡谷正明, 244013)によって行ったものであり, 宮崎県ならびに財団法人森永奉仕会からの援助を頂いた。ここに記して感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) 安保佳一, 鈴木丈助, 梅津元昌: 医学と生物学, **39** (4), 127-128 (1956).
- 2) Blobel, H.: J. Amer. vet. med. Ass., **137** (2), 110-113 (1960).
- 3) Cushman, S. W.: J. Cell Biol., **46**, 342-353 (1970).
- 4) Freidman, H. I. and R. R. Cardell: Anat. Rec., **188**, 77-102 (1977).
- 5) 浜名克己, 大塚宏光, 新城敏晴, 野坂 大, 清水高正, 坂之下 旭, 幡谷正明, 進藤 寛: 宮崎大農報, **21** (2), 287-296 (1974).
- 6) Hatae, T.: Arch. histol. jap., **37** (2), 149-163 (1974).
- 7) Helminen, H. J. and J. L. E. Ericsson: J. Ultrastr. Res., **25**, 214-227 (1968).
- 8) Helminen, H. J. and J. L. E. Ericsson: *ibid.*, **25**, 228-239 (1968).
- 9) Helminen, H. J. and J. L. E. Ericsson: Exper. Cell Res., **68**, 411-427 (1971).
- 10) 五十嵐丈人, 木暮義典: 獣畜新報, **601**, 1093-1094 (1973).
- 11) 池本安夫, 向田興護, 久米常夫, 多田国一, 両坂 隆, 吉田康幸: 第79回日獣学会要旨, 119 (1975).
- 12) 池本安夫, 吉田康幸, 久米常夫, 向田興護, 堀内重雄, 北 厚行, 水口迪夫, 嶋田裕一, 大坪光生, 牛木信夫, 落合 久, 鶴林正貴, 新木帝郎, 多田国一, 両坂隆: 日獣会誌, **29** (増刊号), 28(1976).
- 13) Jubb, K. V. F. and P. C. Kennedy: Pathology of Domestic Animals, Vol. I, 452 p, Academic Press, New York and London (1963).
- 14) Kuhn, N. J. and J. L. Linzell: J. Dairy Res., **37**, 203-208 (1970).
- 15) 久米常夫: 畜産の研究, **29** (10), 1309-1312 (1975).
- 16) 黒瀧光明: 解剖誌, **41**, 268-281 (1966).
- 17) 楠山永雄: 畜産の研究, **25** (2), 273-277 (1971).
- 18) Lascelles, A. K.: Nature, **191**, 1404-1405 (1961).

- 19) Lascelles, A.K. and B. Morris: Q. J. exp. Physiol., **46**, 206-215 (1961).
- 20) Lascelles, A.K.: *ibid.*, **47**, 48-56 (1962).
- 21) Lascelles, A.K.: Brit. J. exp. Physiol., **43**, 627-638 (1962).
- 22) Lee, C.S., G.H. McDowell and A.K. Lascelles: Res. Vet. Sci., **10**, 34-38 (1969).
- 23) Lee, C.S. and P.H. Outteridge: Aust. J. exp. Biol. med. Sci., **54** (1), 43-55 (1976).
- 24) Linzell, J.L.: J. Dairy Sci., **55** (9), 1316-1322 (1972).
- 25) Linzell, J.L. and M. Peaker: J. Physiol., **230** (1), 13-14 (1973).
- 26) Mackenzie, D.D.S.: Aust. J. exp. Biol. med. Sci., **46**, 273-283 (1968).
- 27) 松元清信, 根岸文佐, 中村 久, 畦地速見, 米沢昭一, 鈴木勝夫: 獣畜新報, **536**, 137-139 (1971).
- 28) McDowell, G.H., C.S. Lee and A.K. Lascelles: Res. vet. Sci., **10**, 13-17 (1969).
- 29) Menedlson, C.R., O. Zinder, E. J. Blanchette-Mackie, S.S. Chernick and R.O. Scow: J. Dairy Sci., **60** (4), 666-676 (1977).
- 30) Mercer, H.D., J.N. Geleta and G.G. Carter: J. Amer. vet. med. Ass., **164**, 613-617 (1974).
- 31) Mercer, H.D., J.N. Geleta. R.A. Baldwin and W. Shimoda: *ibid.*, **169** (10), 1104-1114 (1976).
- 32) 野坂 大, 立山 晋, 芦沢広三, 浜名克己, 大塚宏光, 新城敏晴: 第91回日獣学会要旨, 206 (1976).
- 33) 小野 豊: 獣畜新報, **368**, 125-128 (1964).
- 34) 大島寛一, 島田英幸, 阿部敏男, 河合浩規, 三浦定夫, 河宮内茂: 岩手大農報, **10** (4), 245-267 (1971).
- 35) 大塚宏光, 浜名克己, 新城敏晴, 永友寛司, 清水高正, 野坂 大, 坂之下旭, 幡谷正明, 進藤 寛, 東山祐啓: 宮崎大農報, **23** (2), 517-523 (1977).
- 36) Ozzello, L.: Cancer, **25**, 586-600 (1970).
- 37) Ozzello, L. and P. Sanpitak: *ibid.*, **26**, 1186-1198 (1970).
- 38) Paap, M.J. and W.P. Wergin: J. Amer. vet. med. Ass., **170** (10-2), 1214-1223 (1977).
- 39) Pitelka, D.R., S.T. Hamamoto, J.G. Duafala and M.K. Namanic: J. Cell Biol., **56**, 797-818 (1973).
- 40) Richards, R.C. and G.K. Benson: J. Endocr., **51**, 127-135 (1971).
- 41) Richards, R.C. and G.K. Benson: *ibid.*, **51**, 137-148 (1971).
- 42) Ressel, M.W., B.E. Brooker and B. Reiter: Res. vet. Sci., **20**, 30-35 (1976).
- 43) Russo, J. and P. Wells: J. Histochem. Cytochem., **25** (2), 135-148 (1977).
- 44) 斎藤善一: 日畜会報, **48** (6), 299-307 (1977).
- 45) 佐々木林治郎, 津郷友吉: 乳の科学, p. 73, 東京(1962).
- 46) Schalm, O.W., E.J. Carroll and N.C. Jain: 牛の乳房炎 (保坂安太郎訳), p. 238, 学窓社, 東京 (1964).
- 47) 清水亀平次, 小野 斉: 乳牛の乳房炎, pp. 134-148, 明文書房, 東京 (1974).
- 48) Stang, A.M.: J. Amer. vet. med. Ass., **170** (10-2), 1180-1181 (1977).
- 49) Stirling, J.W.: Virchows Archiv. A. Path. Anat. and Histol., **273**, 119-132 (1977).
- 50) 鈴木丈助, 梅津元昌: 医学と生物学, **47** (2), 43-46 (1958).
- 51) 鈴木丈助, 梅津元昌: 同誌, **56** (4), 115-119 (1960).
- 52) 鈴木丈助, 梅津元昌: 同誌, **58** (3), 94-97 (1961).
- 53) 鈴木丈助, 梅津元昌: 同誌, **59** (1), 12-15 (1961).
- 54) 上村民雄, 井田泰二, 小野 威, 山極三郎: 獣畜新報, **212**, 808-873 (1957).
- 55) Wheelock, J.V. and J.A.F. Rook: J. Dairy Res., **33**, 37-42 (1966).
- 56) 山口純二, 岩崎正幸, 沢口靖雄, 高橋重雄, 滝本善男, 佐藤健一, 伊藤 剛, 柴田義春, 及川誠一, 工藤浩, 板垣精六, 谷藤金五郎: 岩手県家畜保健衛生業績発表会集録, 58-65 (1968).
- 57) 山口純二, 岩崎正幸, 高橋重雄, 板垣精六, 沢野宏四郎, 谷藤金五郎, 柴田義春, 草葉文四郎, 及川誠一: 第1回岩手県獣医・畜産業績発表会集録, 1-7 (1969).
- 58) 山口純二, 金野慎一郎, 岩崎正幸, 及川郁夫, 似里健三, 佐藤彰芳, 佐藤勝郎, 道又敬司, 歌田千洋, 草葉文四郎, 沢野宏四郎: 岩手県畜産試験場成績報告, 42-60 (1971).
- 59) 山元寅男: 日内科誌, **59** (12), 1-19 (1970).
- 60) 山元寅男: 細胞, **2** (7), 2-11 (1970).
- 61) 吉田信行, 桐沢 統, 兼清知彦: 獣畜新報, **203**, 319-323 (1957).

### Summary

The fate of the bases of intramammary preparations infused into normal and mastitic heifer udders were examined morphologically.

Among bases of intramammary preparations, paraffin oil has been lost during tissue preparation and was not seen under microscope. But sesame and peanut oils were well preserved and the fate of them were pursued.

The vegetable oils of intramammary preparations were phagocytized by macrophages migrated into the mammary duct and ductules.

The absorption feature of vegetable oils from the mammary ductule showing no destruction was not observed light and electron microscopically.

The vegetable oils leak out to interstitial tissue through the parts of inflammatory destructions of mammary ductules and phagocytized by macrophages. Besides, these oils enter to lymphatic vessels and are removed from the udder.

### Explanation of Figures

- Fig. 1 Mammary ducts of normal heifer udder. Macrophages and neutrophils migrate into the lumen of a duct infused the preparation with the base of paraffin oil.
- Fig. 2 Acute mastitic udder of heifer. Walls of mammary ductules show no destruction. Infused vegetable oils (L) are well preserved.
- Fig. 3 Lipids (L) in a ductule are leaking out through the inflammatory destructions. E : survived epithelial cells.
- Fig. 4 Infused vegetable oils (L) in abscesses.
- Fig. 5 A part of abscess. Lipid droplets are phagocytized in macrophages surrounding abscess. L : Lipid in abscess, L2 : Lipids in interstitial tissue.
- Fig. 6 Absorbed lipids (L) in lymphatic vessels.
- Figs. 7 and 8 Mammary ductule of acute mastitic udder. Epithelial cells show no absorbing feature. L : Infused vegetable oils in ductule.



