

## *Escherichia coli* による乳牛の甚急性乳房炎における血清中および乳清中サイトカインの動態と臨床症状

久枝啓一<sup>1)</sup> 有馬春樹<sup>1)</sup> 園部隆久<sup>1)</sup> 那須正信<sup>1)</sup> 萩原克郎<sup>2)</sup>  
 桐沢力雄<sup>2)</sup> 岩井 法<sup>2)</sup> 永幡 肇<sup>2)†</sup>

1) 愛媛県農業共済組合連合会東予家畜診療所 (〒799-1312 西条市大野 379-1)

2) 酪農学園大学獣医学部 (〒069-8501 江別市文京台緑町 582-1)

(2007年5月10日受付・2007年12月4日受理)

### 要 約

*Escherichia coli* による甚急性乳房炎牛および健康牛の血清中ならびに乳清中サイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-6, IFN- $\gamma$  および TNF- $\alpha$ ) 濃度を測定し臨床症状との関連性を検討した。乳房炎牛群の初診時の血清中 IL-1 $\beta$ , IL-6 および IFN- $\gamma$  濃度は、健康牛群のそれより高値であった。初診時の乳清中サイトカイン濃度は、いずれも健康牛群のそれよりも高値を示したが、回復に伴い減少傾向が認められた。乳房炎牛群の初診時の血清中および乳清中 IL-6 濃度、乳清中 IFN- $\gamma$  濃度と臨床症状との間に相関性 (それぞれ  $P < 0.05$ ) を認めた。乳房炎牛群の初診時における血清中および乳清中サイトカイン濃度は、全身ならびに乳房の特徴的な病態の発現に関与しているものと示唆される。

—キーワード：サイトカイン, *Escherichia coli*, 乳牛, 甚急性乳房炎。

日獣会誌 61, 443~448 (2008)

乳房炎による酪農経営への経済的損失は甚大である。中でも大腸菌による甚急性乳房炎の多くは、重篤な症状を示し斃死や廃用の転帰をとり、乳牛の経済的な価値を著しく損なわせている [1-3]。

大腸菌等のグラム陰性桿菌は菌体細胞壁にリポ多糖 (LPS) を有し、生体内で炎症性サイトカインの誘導に関与している [4]。また、白血球がグラム陰性桿菌の細胞壁を貪食することで、炎症性サイトカインが大量に産生・放出されることが報告されている [5]。1991年にアメリカ胸部疾患学会および Clinical Care Medicine 学会で全身性炎症反応症候群 (SIRS) の概念が提唱された [6]。SIRS は全身的な炎症性反応を示すものと定義されており [6]、その病態は大腸菌による甚急性乳房炎牛の全身症状と似ているものと考えられる。

大腸菌による甚急性乳房炎牛においては、炎症性サイトカインにより罹患乳房の局所のみならず全身の炎症反応を引き起こす可能性がある。しかし、野外での大腸菌による甚急性乳房炎牛の血清中および乳清中のサイトカインの動態に関して報告も少なく、臨床症状との関係についても明確には示されていない。

以前にわれわれは、大腸菌群による急性乳房炎牛の血清中 IL-1ra/IL-1 $\beta$  値が治癒群と比較して廃用群で有意

に低下していることを報告した [7]。また、大腸菌群およびグラム陽性球菌による急性乳房炎牛群で健康牛群と比べて血清中および乳清中 IL-6 濃度が高値を示し、血清中 IL-6 濃度は治癒群と比較して廃用群で高値を示していることを報告した [8]。さらに、大腸菌群による甚急性乳房炎牛の発病時の血清中および乳清中 IFN- $\gamma$  と乳清中 TNF- $\alpha$  濃度は健康群と比較して有意に高値を示していることを報告した [9]。

今回われわれは、自然発症した大腸菌による甚急性乳房炎牛において、局所および全身性の炎症反応の病態を把握するために、血清中および乳清中サイトカイン濃度と臨床症状との関連性を検討した。

### 材料および方法

供試牛：愛媛県東予地方の8酪農家で飼養されているホルスタイン種乳牛で、*E. coli* による甚急性乳房炎牛11頭 (乳房炎牛群) と健康牛13頭 (健康牛群) を供試牛とした。乳房炎発病時の分娩後日数および頭数を表1に示した。健康牛は、体温は正常で食欲があり、臨床的に異常のないものを供試した。健康牛の乳汁は、細菌培養所見が陰性であり、分房乳の CMT 変法所見が陰性かつ体細胞数が 100,000/ml 以下のものとした。

† 連絡責任者：永幡 肇 (酪農学園大学獣医学部獣医学科獣医衛生学教室)

〒069-8501 江別市文京台緑町 582-1 ☎011-388-4739 FAX 011-387-5890 E-mail: nagahata@rakuno.ac.jp

表1 供試牛の分娩後日数と供試頭数

分娩後日数	供試牛 (頭数)	
	乳房炎牛群	健康牛群
分娩後7日以内	4	1
分娩後2~15週	4	6
分娩後16~35週	3	6
合計	11	13

表2 臨床スコアおよび乳房スコアの項目

スコア種別	観察項目		
	食欲不振	下痢	沈うつ
臨床スコア	皮膚冷感	起立不能	脱水
	乳房腫脹	乳房硬結	乳房熱感
乳房スコア	乳汁ブツ	乳汁透明	

乳房炎牛は、初診時に体温、心拍数および呼吸数さらに臨床症状の観察を行った。白血球数および血小板数は定法に従って算定した。また、治療前に乳房炎分房から約10mlの乳汁を採取し定法に従い細菌学的検査を行った。採取した乳汁を5%羊血液寒天培地 (BBL-Blood Agar, BBL社, 東京) とマッコンキー培地 (日水製薬株, 東京) に塗布し37℃で18時間培養した。E. coliの同定は、EB同定キット (日水製薬株, 東京) を用いて行った。乳房炎牛の判断基準は、発熱、呼吸数および心拍数の増加を示し、食欲廃絶、元気沈衰等の明らかな全身症状を認め、罹患乳房の腫大、硬結、疼痛等を示し、その乳汁からE. coliが分離・同定されたものを陽性とした。

乳房炎牛の治療は原因菌が抗生物質に感受性のあるものを用い、セファゾリン (セファゾリン注フジタ, フジタ製薬株, 東京) 4~6g 静脈内投与またはカナマイシン (カナマイ注250, フジタ製薬株, 東京) 5gの筋肉内投与を行った。また、輸液としてリンゲル液 (ビタミンB<sub>1</sub>加リンゲル液, 川崎三鷹製薬株, 神奈川) 2~4lおよび5%ブドウ糖液 (動物用ビタミンB<sub>1</sub>加ブドウ糖注5% [KMK], 川崎三鷹製薬株, 神奈川) 2~3lの静脈内投与を行った。さらに、局所療法としてセファゾリン乳房炎軟膏 (セファゾリンL「フジタ」, フジタ製薬株, 東京) 150mg力価の乳房内注入 (1日1回) を行った。初診時に白血球数2,000/mm<sup>3</sup>以下あるいは血小板数250,000/mm<sup>3</sup>以下のものにはヘパリン (ヘパリンナトリウム注「味の素」, 味の素株, 東京) 1,000IU/mlを30~50mlの静脈内投与ならびに輸血 (3l) を行った。

血清および乳汁の採取: 乳房炎牛の血清は、初診時および第3病日、7病日および14病日に採取し、測定まで-30℃で保存した。罹患乳房の乳汁は、血清とともに採取し、遠心分離後 (2500xg, 20分, 4℃), 乳清を分離し測定まで-30℃で保存した。健康牛の血清と乳

表3 乳房炎牛群の初診時の臨床所見 (n=11)

	白血球数 (/μl)	血小板数 (/μl)	体温 (℃)	心拍数 (回/分)	呼吸数 (回/分)
平均	2858.18	27045.50	40.18	106.73	30.09
標準偏差	1646.83	65546.73	0.66	17.44	7.05

表4 健康牛群と乳房炎牛群の臨床・乳房スコアおよび総スコア

	健康牛群	乳房炎牛群			
		初診時	第3病日	第7病日	第14病日
臨床スコア	0	4.55±0.93	2.00±1.34**	0.67±0.36**	0.00±0.00**
乳房スコア	0	3.91±0.83	3.45±0.52	1.12±1.64*	1.27±1.27**
総スコア	0	8.45±1.44	5.45±1.57**	1.67±2.00**	1.27±1.27**

(健康牛群n=13, 乳房炎牛群n=11)

平均±標準偏差で表示する。

\*: 乳房炎牛群の初診時のスコアに対して有意差P<0.05.

\*\* : 乳房炎牛群の初診時のスコアに対して有意差P<0.01.

清も同様に処理し、-30℃で保存し測定に用いた。

サイトカインの測定: 血清中および乳清中のIL-1β, IL-1ra, IL-6, IFN-γおよびTNF-αの濃度は、サンドイッチELISA法 [10] により測定した。

臨床スコアおよび乳房スコア: 臨床スコアおよび乳房スコアは、表2に示したそれぞれの観察項目の症状を有するものを「1」、認めなかったものを「0」とし、その合計をスコアとして示した。臨床スコアは6項目の観察項目の合計を、また乳房スコアは5項目の観察項目を合計し評価した。臨床スコアと乳房スコアを加算して、総スコアとして示した。

統計解析: 乳房炎牛群の血清中と乳清中サイトカイン濃度、臨床スコア、乳房スコアおよび総スコアの経時的な有意差の検定は、paired t testを用いた。また、乳房炎牛群と健康牛群の有意差検定は、Student's t testを用いた。血清中および乳清中サイトカイン濃度と臨床所見との相関性はSpearmanの順位相関係数およびKendallの順位相関係数を用いた。これらの検定でP<0.05を有意とした。

## 成 績

乳房炎牛群の症状と経過: 乳房炎牛群の初診時の臨床所見は、人のSIRSの診断基準 [6] と同様に体温、心拍数、呼吸数および白血球数が健康牛の正常値と異なっていた (表3)。健康牛群および乳房炎牛群の初診時から第14病日までの臨床スコア、乳房スコアおよび総スコアを表4に示した。乳房炎牛群の臨床症状は病日の経過と共に改善され、いずれのスコアも初診時と比べて有意に低下した。

健康牛群の血清中および乳清中のサイトカイン濃度: 健康牛群において各泌乳ステージ間 (表1) の血清中お

表5 乳房炎牛の初診時のサイトカイン値と臨床所見との相関関係

(n=11)

サイトカイン	試料	白血球数	血小板数	心拍数	臨床スコア	乳房スコア	総スコア
IL-1 $\beta$	血清	0.835	ns	ns	ns	ns	ns
	乳清	0.707	ns	0.706	ns	ns	ns
IL-1ra	血清	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	乳清	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IL-6	血清	0.684	ns	ns	0.680	ns	0.639
	乳清	ns	ns	ns	ns	0.656	0.646
IFN- $\gamma$	血清	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	乳清	0.800	ns	0.491	0.666	ns	ns
TNF- $\alpha$	血清	0.527	-0.722	ns	ns	ns	ns
	乳清	ns	ns	ns	ns	ns	ns

数字は有意水準5%相関を示す。下線は有意水準1%相関を示す。

よび乳清中サイトカイン濃度に差は認められなかった。

*E. coli*による甚急性乳房炎牛の血清中および乳清中のサイトカイン濃度：乳房炎牛群の初診時の血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6およびIFN- $\gamma$ 濃度は、健康牛群のそれよりも高値を示した。(図1)。IL-1 $\beta$ およびIFN- $\gamma$ 濃度は、初診時に健康牛群と比較して高値 ( $P < 0.05$ ) を示したが、TNF- $\alpha$ 濃度は乳房炎牛群で健康牛群より低値を示した ( $P < 0.05$ )。乳房炎牛群のIL-6とTNF- $\alpha$ 濃度は初診時に最も高く、第7、14病日の臨床症状が改善されるに伴い減少した。

乳房炎牛群の初診時の乳清中サイトカイン (IL-1 $\beta$ 、IL-1ra、IL-6、IFN- $\gamma$ およびTNF- $\alpha$ ) 濃度は、健康牛群のそれらより高値を示し回復に伴い減少した。特に、乳清中IL-1 $\beta$ 、IL-6およびIFN- $\gamma$ 濃度は、初診時に健康牛群と比べて高値を示した ( $P < 0.01$ )。乳清中IL-6濃度は、初診時と比べて第3、7および14病日に減少した(第3病日： $P < 0.05$ 、第7および14病日： $P < 0.01$ )。また、乳清中IL-1raおよびIFN- $\gamma$ 濃度は、初診時に比較して第7および14病日に減少した(IL-1ra： $P < 0.05$ 、IFN- $\gamma$ ： $P < 0.01$ )。

*E. coli*による甚急性乳房炎牛の初診時の血清中および乳清中サイトカイン濃度と臨床所見との関係：血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 濃度および乳清中IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 濃度と白血球数との間に、正の相関 ( $P < 0.05$ ) が認められ、乳清中IFN- $\gamma$ 濃度では特に有意な ( $P < 0.01$ ) 正の相関を認めた(表5)。乳清中IL-1 $\beta$ およびIFN- $\gamma$ 濃度と心拍数、血清中IL-6および乳清中IFN- $\gamma$ 濃度と臨床スコア、乳清中IL-6濃度と乳房スコア、血清中および乳清中IL-6濃度と総スコアとの間に正の相関 ( $P < 0.05$ ) が認められた。また、血清中TNF- $\alpha$ 濃度と血小板数との間には負の相関 ( $P < 0.05$ ) を認めた。

## 考 察

測定したIL-1 $\beta$ 、IL-6およびTNF- $\alpha$ は炎症性サイトカイン、IFN- $\gamma$ は免疫調節性サイトカイン、IL-1raは抗炎症性サイトカインに分類されている [11, 12]。

大腸菌の菌体構成成分であるLPSは、マクロファージを活性化し炎症性サイトカインの産生を誘導することが知られている [13, 14]。炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ 、IL-6、およびTNF- $\alpha$ ) 濃度の動態において、初診時の乳房炎牛群の乳清中IL-1 $\beta$ 、IL-6およびTNF- $\alpha$ 濃度は健康牛群のそれらと比べて有意に高値を示し、回復に伴って減少した。また、初診時の血清中IL-1 $\beta$ 濃度は健康牛群と比べて有意に高値を示し、血清中IL-6濃度も健康牛群と比べて高値を示した。さらに、血清中IL-6濃度は回復に伴い減少した。これらの特徴的な動態から、乳房炎牛群の炎症性サイトカインにおいて、乳清中の炎症性サイトカインの方が血清中のそれらの動きと比較して臨床症状の経過に関連していることが明らかになった。罹患乳房内のIL-1 $\beta$ およびIL-6等の炎症性サイトカインの増加が乳房の症状に影響を与え、サイトカイン・ネットワークを介して血液中の炎症性サイトカイン濃度を上昇させ、グラム陰性菌感染症の臨床症状を示しているものと推察される。

グラム陰性桿菌によりエンドトキシン・ショックが誘起された血液中には大量のTNF- $\alpha$ 、IL-1およびIL-8が検出されている [13]。しかし、今回の乳房炎牛群の初診時における乳清中TNF- $\alpha$ は、健康牛群と比べて高値であったが有意差は認められなかった。また、乳房炎牛群の初診時の血清中TNF- $\alpha$ 濃度は健康牛群のそれよりも低値を示した。血清中TNF- $\alpha$ 濃度が低値を示した理由としては、全身炎症反応に引き起こされるグルココルチコイドによるTNF- $\alpha$ の産生抑制や標的細胞におけるTNF応答性の低下が考えられる [15]。また、TNFはLPS投与で血中に最も速やかに産生され、通常1~2

Escherichia coliによる乳牛の甚急性乳房炎とサイトカイン

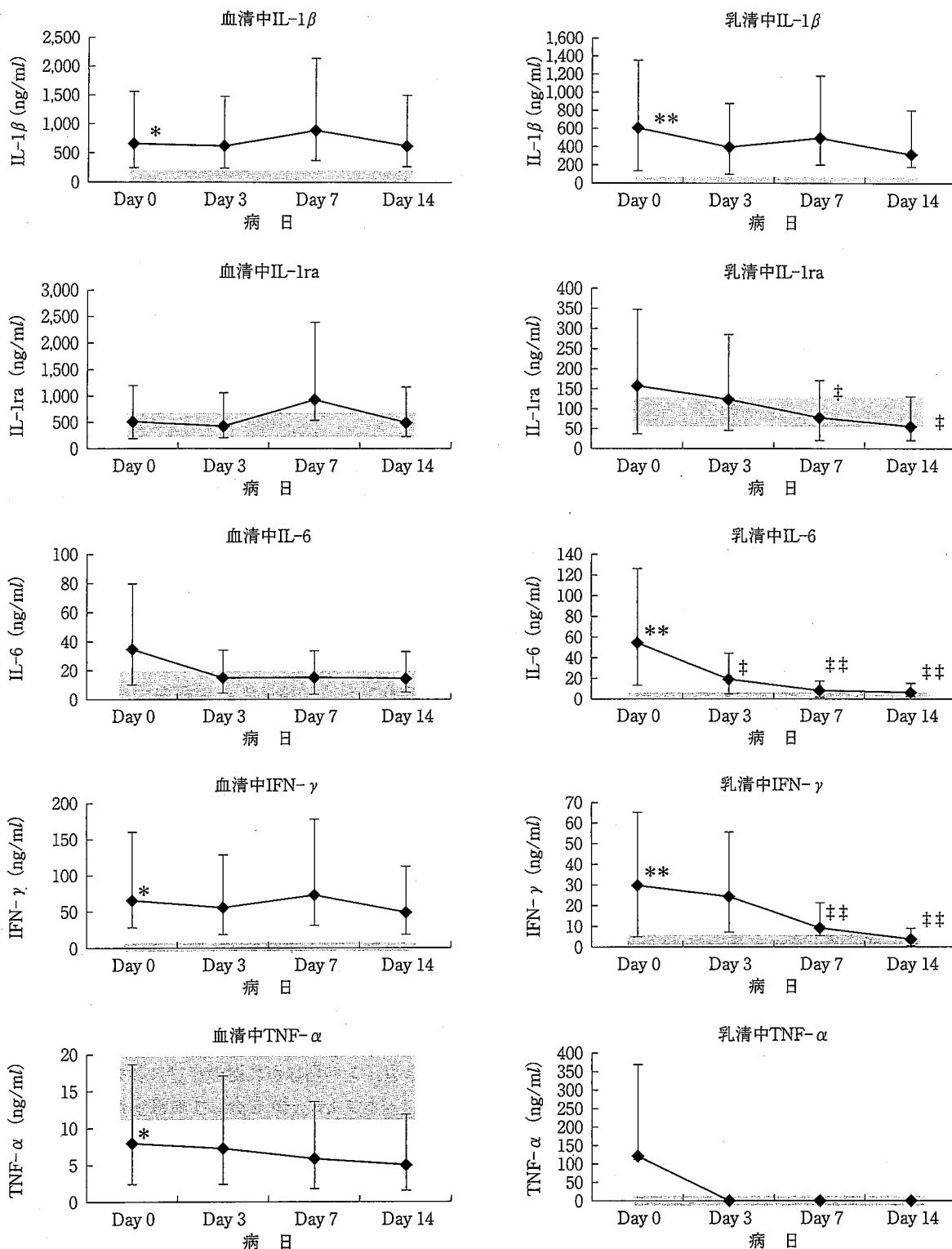


図1 乳房炎牛群における血清中および乳清中のサイトカイン濃度の推移

平均±標準誤差 (11頭) 〇: 正常牛群の範囲

\*: 乳房炎牛群と正常牛群との有意差 ( $P < 0.05$ )

‡: 発病時 (Day0) の値との有意差 ( $P < 0.05$ )

\*\* : 乳房炎牛群と正常牛群との有意差 ( $P < 0.01$ )

‡‡ : 発病時 (Day0) の値との有意差 ( $P < 0.01$ )

時間でピークを迎えることが報告されている [15]. この知見との関連からも初診時において, すでに感染 (発症) から数時間が経過していたことも TNF- $\alpha$  が有意に高値を示さなかった理由の一つと考えられる.

免疫調節性サイトカインである IFN- $\gamma$  は, 抗原を取り込んだマクロファージから抗原刺激を受けた T 細胞やナチュラルキラー (NK) 細胞から産生され, T, B, NK 細胞およびマクロファージの活性化や増殖および分

化に関与している [16]. 本研究において, 初診時における乳房炎牛群の乳清中 IFN- $\gamma$  濃度は, 乳清中 IL-6 および IL-1 $\beta$  濃度と同様に健康牛群と比べて有意に高値を示し, 乳清中 IL-6 と類似して病日の経過に伴い有意に減少した. このことから, 乳清中 IFN- $\gamma$  濃度の動態は, IL-6 や IL-1 $\beta$  等の炎症性サイトカインが T 細胞や NK 細胞に作用し, IFN- $\gamma$  産生を促したためと考えられる [17, 18]. また, 初診時における乳房炎牛群の血清中 IFN- $\gamma$  濃度は, 血清中 IL-1 $\beta$  濃度と同様に健康牛群と比べて初診時に有意に高値を示し, その後血清中 IL-1 $\beta$  濃度の動態と類似した動きを示した. これより, 血清中 IFN- $\gamma$  濃度は IL-1 $\beta$  等の NK 細胞活性化の影響を受けているものと推察される [18].

ヘルパー T 細胞 (Th2) 由来のサイトカイン (IL-4, IL-10, および IL-13) は, マクロファージ系の細胞から IL-1ra の産生を亢進し, IL-1 の産生を抑制する [11]. IL-1ra は, IL-1 レセプターに結合し IL-1 のインヒビターとして働き IL-1 の作用を抑制することで, 抗炎症性サイトカインとして機能している [11]. 本研究において初診時の乳房炎牛群の乳清中 IL-1ra 濃度は, 病日の経過に伴い有意に低下することが示された. また, 初診時の血清中 IL-1ra 濃度は, 病日が経過しても健康牛群と差がなく低値のまま変化しなかった. 乳房炎牛群の IL-1ra は, 炎症部位において IL-1 の重要な調節因子として全身ではなく局所において機能することが推察された.

本研究において, 初診時の血清中 IL-6 濃度および乳清中 IFN- $\gamma$  濃度と臨床スコア, 乳清中 IL-6 濃度と乳房スコア, 血清中および乳清中 IL-6 濃度と総スコアとの間に有意な正の相関が認められ, またこれらのサイトカイン濃度は症状の改善により低下することを認めた. このことから, 血清中および乳清中 IL-6 濃度と乳清中 IFN- $\gamma$  濃度は, 全身症状や乳房局所の炎症と関連しているものと推察され, 本病の治療効果および予後判定の指標となりうる可能性が示唆された.

乳房炎牛群の血清中および乳清中サイトカイン濃度の動態から, 局所の炎症によるサイトカインが全身に波及し臨床症状に影響しているものと考えられる. これより, 本病の治療には, 罹患乳房の乳汁排除による乳汁中炎症性サイトカインの除去が本病の病態改善に重要であることが示唆された. 今後, 本病における全身および乳房内のサイトカインの病態解明を行い, 本病の免疫学的診断法および治療法の可能性を探究したい.

#### 引用文献

[1] 函城悦司, 蓬来英造, 入谷普市, 柏崎 守, 久米常夫: 乳牛の壊疽性乳房炎に関する研究, 日獣会誌, 33, 485-489 (1980)  
[2] 布施勝利, 函城悦司, 菊池直哉, 中野良宣, 中岡祐司, 村上晋一: 乳牛の甚急性乳房炎から分離された大腸菌の

性状, 日獣会誌, 46, 917-919 (1993)  
[3] Wenz JR, Barrington GM, Garry FB, Dinsmore RP, Callan RJ: Use of systemic disease signs to assess disease severity in dairy cow with acute coliform mastitis, J Am Vet Med Assoc, 218, 567-566 (2001)  
[4] Bieriek K, Szuster CA, Kaminska T: Tumor necrosis factor and interferon activity in the circulation of calves after repeated injection of low doses of lipopolysaccharide, Vet Immunol Immunopathol, 62, 297-307 (1998)  
[5] Shuster DE, Kehrli ME, Stevens MG: Cytokine production during endotoxin-induced mastitis in lactating dairy cows, Am J Vet Res, 54, 80-85 (1993)  
[6] 小川道雄: SIRS と CARS, 医学のあゆみ, 196, 3-7 (2001)  
[7] Yamanaka H, Hisaeda K, Hagiwara K, Kirisawa R, Iwai H: ELISA for bovine interleukin-1 receptor antagonist and its application to mastitic sera and whey, J Vet Med Sci, 62, 661-664 (2000)  
[8] Hagiwara K, Yamanaka H, Hisaeda K, Taharaguchi S, Kirisawa R, Iwai H: Concentrations of IL-6 in serum and whey from healthy and mastitic cows, Vet Res Commun, 25, 99-108 (2001)  
[9] Hisaeda K, Hagiwara K, Eguchi J, Yamanaka H, Kirisawa R, Iwai H: Interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in sera and whey of cattle with naturally occurring coliform mastitis, J Vet Med Sci, 63, 1009-1011 (2001)  
[10] Hagiwara K, Kataoka S, Yamanaka H, Kirisawa R, Iwai H: Detection of cytokines in bovine colostrum, Vet Immunol Immunopathol, 76, 183-190 (2000)  
[11] 鈴木博史: サイトカインとそのレセプター IL-1 レセプター・アンタゴニスト, 臨床免疫特別増刊号, 27, 141-146 (1995)  
[12] 井上 武: サイトカイン, 動物の免疫学, 小沼 操, 小野寺節, 山内一也編, 第1版, 47-54, 文永堂出版, 東京 (1996)  
[13] 河合 伸: 感染症と SIRS, CARS, 医学のあゆみ, 196, 50-54 (2001)  
[14] Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA: Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6) IL-1 and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells IL-6 suppresses IL-1 and TNF, Blood, 75, 40-47 (1990)  
[15] 佐藤元信, 山崎正利: 腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ), サイトカイン・ケモカインのすべて, 笠倉新平, 松島綱治編, 第3版改訂新版, 279-298 (2004)  
[16] 今西二郎: サイトカインとそのレセプターインターフェロン, 臨床免疫特別増刊号, 27, 250-258 (1995)  
[17] 吉崎和幸, 石橋敏幸, 中畑龍俊: IL-6, サイトカイン・ケモカインのすべて, 笠倉新平, 松島綱治編, 第3版改訂新版, 142-164, 日本医学館, 東京 (2004)  
[18] 小野崙菊夫: IL-1 と IL-1 レセプターアンタゴニスト, サイトカイン・ケモカインのすべて, 笠倉新平, 松島綱治編, 第3版改訂新版, 81-92, 日本医学館, 東京 (2004)

Changes in Cytokine Concentrations in Serum and Whey from Dairy Cows with  
Peracute Mastitis Caused by *Escherichia coli* and Association  
with Clinical Findings

Keiichi HISAEDA, Haruki ARIMA, Takahisa SONOBE, Masanobu NASU,  
Katsuro HAGIWARA, Rikio KIRISAWA, Hiroshi IWAI  
and Hajime NAGAHATA<sup>†</sup>

\* Department of Animal Health, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582  
Midorimachi Bunkyo-dai, Ebetsu, 069-8501

SUMMARY

This study was conducted to determine the concentrations of cytokines, interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist (ra), IL-6, interferon (IFN)- $\gamma$  and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  in serum and whey from clinically healthy cows and cows with peracute coliform mastitis, and to evaluate the association of increased cytokine levels in mastitic cows with their clinical findings. The concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-6, and IFN- $\gamma$  in serum and whey from *E. coli* mastitic cows at the onset of mastitis were apparently increased, compared with those of healthy cows. Increased levels of cytokine concentrations in whey were reduced during the mastitis recovery process of. Correlations were found between increased levels of IL-6 in serum and whey and IFN- $\gamma$  in whey and their characteristic findings in *E. coli* mastitic cows at the day of diagnosis. These findings suggest that increased levels of cytokine concentrations in dairy cows with *E. coli* mastitis may be associated with the pathogenesis and their characteristic findings.

—Key words : cytokine, *Escherichia coli*, milking cow, peracute mastitis.

<sup>†</sup> Correspondence to : Hajime NAGAHATA (Department of Animal Health, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University)

582 Midorimachi Bunkyo-dai, Ebetsu, 069-8501

TEL 011-388-4739 FAX 011-387-5890 E-mail : nagahata@rakuno.ac.jp

—J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 61, 443 ~ 448 (2008)