



# 2023 Spring Clinical Case Reports in Veterinary Medicine

## 動物醫學臨床病例輯



國立中興大學獸醫學院  
College of Veterinary Medicine  
National Chung Hsing University



國立中興大學獸醫學系  
Department of Veterinary Medicine  
National Chung Hsing University

# 國立中興大學 - 獸醫學系



### 國際交流學習



### 歷年考照率高

應屆畢業生各年考取獸醫師執照  
平均 **76.7%**

### 系所師資 共同授課

師生比1:13為全國最佳

### 多元學習

兼具小動物、特寵、  
經濟動物(含公費獎學金)、  
水生動物醫療等多元教學。

### 本系- 美國愛荷華州立大學(ISU) 雙聯學位

2年NCHU課程  
+1年ISU獸醫先修課程  
+4年ISU DVM課程  
畢業後可直接考美國執照  
另有 **碩士雙聯學位**

### 專科獸醫師

具備臨床專業診療技術

### 專業研究人才

具備基礎醫學及高階研究能力

## 入學管道

### 112學年度學士班招生名額

分發入學 28名

繁星推薦 9名

申請入學 37名

運動績優生 1名

四技二專 2名

特殊選才 3名

上述名額於總量內共計80名，另有外加名額如下：

個人申請原住民2名

個人申請離島校定名額

## 111學年度各學制學生人數

| 大學部403人 | 碩士班82人 | 博士班40人

總人數  
**525人**

## 序

獸醫教育是專業技術的訓練，養成的過程中需要從基礎知識到臨床應用，從做中學習、累積經驗，經過5年的修業並通過國家考試，才能進入第一線臨床工作。國立中興大學獸醫學院自民國88年成立，是國內第一個成立的獸醫學院，過去24年我們本著初衷，對獸醫教育持續耕耘，均衡發展伴侶動物、特別寵物及經濟動物等領域之教學、研究、服務，讓受教於中興大學獸醫學院的學生能得到全方位的學習。動物醫學臨床病例輯是獸醫系發行多年的臨床醫學教育刊物，我們將高年級學生的病例報告彙整成冊，除了給學弟妹學習參考，亦可提供畢業學長姐持續學習的資訊。動物醫學臨床病例輯將於2023 spring 發行，感謝院內51位老師指導學生對臨床病例的研析及彙集，希望中興獸醫的優良傳統能年年傳承、薪火相傳。

陳德勳

謹識

中興大學獸醫學院教授兼院長

## 序

動物醫學臨床病例輯的出版，正式開啟國立中興大學獸醫學系對台灣獸醫專業教育的交流平台，期盼能帶給在各領域努力的獸醫師更多的知識分享。

病例輯內容涵蓋小動物疾病、特寵疾病、大動物疾病、禽病、豬病、魚病等病例報告，也代表著中興大學獸醫學系擁有多元豐富的師資教學內容，師生共同為動物健康努力的特色，更深受社會大眾對中學大學獸醫學系的肯定與支持。

在此代表中學大學獸醫系友會感謝陳鵬文系主任及參與本次病例輯的教師、醫師及同學們的辛勞與付出。

最後，以每年畢業典禮中興獸醫師誓詞最後一段內容，與大家共勉之~

「我將秉持誠、樸、精、勤的精神，執行我的專業，遵守獸醫師職業道德，並將不斷精進我的專業知識，視為終身責任。」

陳明遠

謹識

中學大學獸醫系系友會 理事長

## 序

承蒙台大劉振軒老師的大力鼓勵，也緬懷恩師王吉德教授的無私風範，今年春季起重新恢復中興大學獸醫系「動物醫學臨床病例輯」的出刊，以呼應大家所引領期盼，中興獸醫系能發揮多元化的特色，善盡對社會的責任，並讓全系師生以及畢業的系友們對母系的日漸茁壯能感到與有榮焉。此次不同的是以電子版方式提供大眾閱讀，爾後的動物醫學臨床病例輯，希望能結合傑出先進們的優良臨床病例定期共同發表，嘉惠臨床的後進並提升動物醫學的醫療水準。

中興獸醫系擁有32名教師，專長領域均衡發展，從我學生時代起，中興獸醫就是以經濟動物醫療起家，經過了40年前輩們的開疆拓土筆路藍縷，如今本系醫療特色發展已更加多樣化，涵蓋了小動物(內外科、腫瘤科、心臟科、眼科、影像科、麻醉科以及重症加護科等)、特別寵物、大動物(內外科及產科)、禽病以及豬病等，近年來更加入了觀賞魚以及水產養殖的專長教師，讓我們中興的獸醫教育發展更加完整。

出版「動物醫學臨床病例輯」的目的不僅提供臨床獸醫師良好的診療參考，也是本系學生學習的優良教材。我們的病例輯反應了中興獸醫系老師們多元化的專長領域，不僅是我們吸引外界目光的最佳特色，也絕對是高中端莘莘學子未來就讀最佳的選擇。

陳鵬文

謹識

中興大學獸醫系 教授兼系主任

2023年3月28日

## 推薦序

動物醫學是一門以臨床為導向 (clinically oriented) 的學科，而服務的對象涵蓋天上飛，地上走及水中游等物種繁多的動物，且其解剖、組織及生理等構造各異其趣，因此在獸醫師養成教育中，學生必需廣泛接受基礎、副臨床及臨床各科的紮實訓練，目的在厚植未來從事臨床及研究工作的底蘊。尤其大學部五年級的「臨床討論」課程，正是集多元化教育訓練與實習成果的具體展現。所有參與課程的學生，從選定病例、跟診到與指導老師及獸醫師不斷來回討論，統整其所受過的教育知識，並根據病史、理學檢查、體液生化檢驗、影像醫學、病理、微生物、寄生蟲及分子生物學等各項檢查，以邏輯推理方式分析其致病原因、給予診斷與擬定治療或預防方針；遇有不幸死亡病例或疑難案件，亦輔以完整病理解剖分析其致病機轉或檢討其缺失，以吸取經驗，累積臨床知識，亦符合世界獸醫學會(World Veterinary Association) 所揭櫫「執業第一天的能力 (Day One Competences)」的教育使命，而且獸醫學知識與技能日新月異，繼續教育成為終身學習不斷更新知識的重要管道，基於上述理念，國立中興大學獸醫學院獸醫學系多年來持續出版廣受師生及業界歡迎的「動物醫學臨床病例輯」，本輯承繼傳統，包括小動物內科、小動物外科、特別寵物、大動物、經濟動物、禽病及水生動物等多面向臨床領域，每一個主題及病例都是經過精挑細選，務求切合學生及臨床獸醫師最需要的重要資訊，長期以來，也證實這一系列專輯的出版，不僅能嘉惠在學學生，也能為臨床獸醫師，提供新的思維，為專業領域，帶來溫故知新繼續教育的良好成效。

中興大學獸醫學系師生在落實「誠樸精勤」校訓下，經過多年「立足台灣，放眼國際」的努力，其教學、研究及服務成果有目共睹，成績斐然。時值出版2023年春季「動物醫學臨床病例輯」之際，能夠先睹為快，受惠於這一本圖文並茂好書，並為之作序，是我深感榮幸且非常樂意的一件事。讀者們若能細心閱讀，除了能深切體會師生們為這本書所付出的努力與心血外，必能吸取其精華，增廣見聞，俾益臨床工作。

劉振軒

謹序

台灣大學獸醫專業學院兼任教授

2023年4月

## 目 次

[ 小動物內科 ]	
貓之糖尿病酮酸血症.....1	
Diabetic Ketoacidosis in a Cat	
王裕瀚、趙翊帆、劉品辰*	
[ 小動物外科 ]	
犬之雙側口鼻及口竇瘻管.....15	
Bilateral Oronasal and Oroantral Fistulas in a Dog	
施美向、林奕劬、夏偉堯*	
[ 特別寵物科 ]	
母兔之經尿道膀胱外翻與脫垂.....33	
Transurethral Urinary Bladder Eversion and Prolapse in a Rabbit Doe	
王云亞、蔡宛蓉、李宣儒、紀毓軒、董光中*	
[ 大動物科 ]	
泌乳牛之卵巢囊腫性疾病.....46	
Cystic Ovarian Disease in a Lactating Dairy Cow	
鍾尚程、劉宇哲、陳鵬文*	
[ 經濟動物科 ]	
保育豬之豬生殖與呼吸綜合症併發多發性漿膜炎.....56	
Porcine Respiratory and Reproductive Syndrome and Polyserositis in Nursery Pigs	
莊育箴、陳淑佳、邱慧英*、楊程堯*	
肉種雞之傳染性貧血.....65	
Chicken Infectious Anemia in Broiler Breeders	
賴玢雅、阮賢齊、蘇浥慧、歐繕嘉*	
[ 水生動物科 ]	
加州鱸魚柱狀病.....75	
Columnaris disease in Largemouth Bass, <i>Micropterus salmoides</i>	
侯承孝、謝嘉裕*	

本病例輯意在提供臨床獸醫師診療的參考，病例中若有未詳述之診斷方法、用藥劑型或劑量，歡迎與病例之指導老師聯繫請教或討論。臨床上任何病例不盡相同，請依實際情況謹慎評估，以免影響病例治療之預後。

# 貓之糖尿病酮酸血症

## Diabetic Ketoacidosis in a Cat

實習醫師：王裕瀚、趙翊帆

指導教師：劉品辰

編輯教師：劉品辰

### 摘要

本病例為一 2 歲齡雄性已絕育之短毛家貓，1 個月前因病貓脫毛帶至地方動物醫院就診時意外發現高血糖；2 週後病貓呈精神沉鬱、食慾不振、體重下降、多渴、多尿之症狀，隨後開始厭食而至地方動物醫院回診。血液學檢查顯示低血磷、高血糖、丙胺酸轉胺酶（ALT）上升、高膽紅素血症及炎症白血球相。當日下午轉診至本校教學醫院內科就診，理學檢查呈中度脫水；血液學檢查顯示天門冬胺酸轉胺酶（AST）上升、果糖胺上升、代謝性酸中毒合併呼吸性酸中毒、低血鈉、低血鉀、低血氯；尿液學檢查顯示糖尿、酮尿及蛋白尿；放射線學檢查見肝臟腫大。綜合以上結果，診斷為糖尿病酮酸血症（Diabetic ketoacidosis, DKA）。當日為其辦理住院，以輸液校正水合、離子及酸血症並控制血糖與發炎，制定適合之飲食處方與胰島素治療以穩定血糖。病貓經住院治療 11 日後逐漸改善，為其辦理出院，本病例持續穩定控制糖尿病中。

### Abstract

A 2-year-old male neutered domestic short-hair cat was referred to internal medicine department of NCHU-VMTH, with a history of hyperglycemia one month ago. According to the owner, the patient showed symptoms of lethargy, hyporexia, weight loss, polydipsia and polyuria 2 weeks later. Hematology examination indicated hypophosphatemia, hyperglycemia, high alanine transaminase (ALT) level, hyperbilirubinemia and an inflammatory leukogram at a previous animal hospital. At admission, physical examination indicated moderate dehydration. Abnormal findings in the hematology examination included high aspartate aminotransferase (AST) level, high fructosamine level, metabolic acidosis and respiratory acidosis, hyponatremia, hypokalemia and hypochloremia. Urinalysis indicated glycosuria, ketonuria and proteinuria. Radiological examination showed hepatomegaly. A tentative diagnosis was made as diabetic ketoacidosis (DKA). Fluid therapy was given to correct hydration status, electrolyte imbalance and acidemia while controlling hyperglycemia and inflammation during hospitalization. Dietary plan and insulin therapy were formulated to stabilize blood glucose level. The patient was discharged after 11 days in hospital. This case is still being followed. The final diagnosis was diabetic ketoacidosis in a cat.

## 病史

病貓為一 2 歲齡雄性已絕育之短毛家貓，體重 5.35 公斤，心跳每分鐘 150 下，呼吸每分鐘 51 下，體溫 38.1°C，呈現 8% 脫水，體態評分為 6/9，中度肌肉流失，疫苗紀錄完整，驅蟲紀錄不完整。生活環境為十七隻貓的多貓家庭，飲食以罐頭每日約一罐搭配乾飼料任食為主。飼主於 1 個月前因其脫毛帶至地方動物醫院就診時意外發現高血糖，該院建議飼主持續注意病貓是否出現糖尿病症狀，並調整飲食為高蛋白、低醣類組成，但飼主並未為其更換飲食。2 週後病貓呈精神沉鬱、食慾不振、體重下降、多渴、多尿之症狀，雖飼主將乾飼料更改為皇家 DS46 貓糖尿病配方乾糧，然病貓已無進食意願，經地方動物醫院治療後，無明顯改善且病貓持續厭食 3 日，再度至地方動物醫院回診，血液學檢查顯示低血磷、高血糖、高 ALT、高膽紅素血症及炎症白血球相，建議於當日下午轉診至本校教學醫院內科就診。

## 臨床檢查

當日血液學檢查可見炎症白血球相 (Table 1)，血清生化學檢查可見，AST 與 ALT 高於正常值，高膽紅素血症與高血糖、果糖胺上升，離子嚴重失衡 (Table 2) 與代謝性酸血症合併呼吸性酸血症 (Table 3)，尿液學檢查可見糖尿、酮尿與蛋白尿 (Table 4)。放射線學檢查，胸腔無明顯異常 (Figure 1)、腹腔可見肝臟腫大，其餘無明顯異常 (Figure 2)，經上述檢驗診斷為糖尿病酮酸血症。

## 治療與處置

病貓正處於糖尿病酮酸血症，呈中度脫水、離子嚴重失衡、厭食，且有併發肝臟脂肪病之可能，遂於當日為其辦理住院，並制定以下治療策略：

### A. 輸液治療

目標為校正 8% 脫水、低鉀血症、低鈉血症、低氯血症、酸血症，藉增加腎絲球濾過率以促進酮體及氫離子排除而緩解酮酸血症，並稀釋血糖濃度以減少滲透壓性利尿使水與離子過度流失。輸液速率則需依脫水、離子及酸鹼不平衡程度決定。靜脈輸液須持續至離子回歸穩定、病貓願自行飲食且血糖穩定才可逐漸減量，進而改為皮下輸液。

#### 1. 輸液選擇

因離子紊亂而選擇等張晶體輸液，而懷疑病貓併發肝臟脂肪病，故避免含乳酸之輸液而選擇 Ringer's solution® 靜脈給予，其含有鈉離子 147 mEq/L、氯離子 155 mEq/L 及鉀離子 4 mEq/L，可助於校正離子異常。

#### 2. 校正水合

計算其缺水量 [體重(kg) × 脫水百分比 × 1000 (mL/kg)， $5.35 \times 8\% \times 1000$ ] = 428 mL，評估病貓精神沉鬱，欲避免大幅降低血中滲透壓造成腦水腫而產生神經症

狀，以及避免低鉀血症加劇，將校正時間延長至 24-48 小時以上，以補足其每日維持量 $[80 \times \text{體重}(\text{kg})^{0.75}, 80 \times 5.35^{0.75}] = 281 \text{ mL}$ 、多尿流失量（視每日產尿量而定）及部分脫水量，待其能自主飲食後，配合罐頭含水量及飲水量，補足其多尿的尿液排出量及脫水量。

### 3. 校正離子及酸鹼異常

以靜脈輸液校正，並每 12 小時至 24 小時採血檢驗離子變化。

#### a. 低鈉血症、低氯血症及低鉀血症

以 Ringer's solution® 校正低血鈉及低血氯，因病貓為慢性低鈉血症，須將鈉校正速度控制於 0.5 mEq/L/hr 內，避免過快導致滲透性脫髓鞘症候群；依血鉀濃度調整輸液中的 KCl Inj.® 劑量，須將鉀校正速度控制於 0.5 mEq/kg/hr 避免高鉀血症。於校正水合一段時間後輔以口服 Radi-K® 作較安全的補給；當有難以治癒的低血鉀時則須檢驗血鎂數值。

#### b. 酮酸血症

藉輸液以利酮酸自尿液排除，並須儘快啟動胰島素治療促進酮酸代謝以緩解之，期間須驗血氣觀察趨勢。同時靜脈注射 Vitamin B Complex Inj.®、Vitamin C. Inj.® 緩和酮酸血症惡化病情。

#### c. 低磷血症

以營養支持治療低磷血症並持續監控，尤其在啟動胰島素治療後須注意有無惡化，當低於 1.5 mg/dL 時須額外補充避免溶血。

### B. 飲食處方

目標為避免再餵食症候群並漸次恢復營養支持，以高蛋白、少量多餐的飲食避免病貓嘔吐及持續厭食導致肝臟脂肪病併發症與低磷血症惡化；在食慾穩定再漸漸調整至以高蛋白、低醣類、低脂肪、一天兩餐的飲食配合糖尿病療程。

#### 1. 恢復營養支持

計算病貓靜止能量需求（Resting energy requirement, RER）為基準，依進食情形調整飲食計畫。於厭食多日後第一天不可超過 0.2 RER，而後漸增，於第四至十日才可調整至近 1 RER，以避免再餵食症候群。此外以高蛋白飲食為主，少量多餐餵食，以不同罐頭嘗試刺激病貓食慾，並留置少量罐頭或乾飼料於籠內任食；若病貓無法自行吃完，則須以皇家貓/犬重症營養補給配方（Royal Canin Recovery Liquid）灌食維持熱量攝取；當病貓未嘔吐且願自行進食，則食物量漸增。

#### 2. 制定飲食處方

於病貓病情穩定後，依其飲食與飼主生活習慣制定合適的飲食處方。以高蛋白、低醣類、低脂肪的開心白金貓罐（Catuna 白金）及皇家 DS46 貓糖尿病配方乾糧（Royal Canin Veterinary-Diabetic DS 46）維持熱量攝取；飲食量漸增而頻率自任食、一日四餐漸次減少至一日兩餐（8:30 與 20:30），並縮短進食時間，藉此配合胰島素治療控制血糖。

### C. 胰島素治療

須依病貓血糖及脫水程度決定給予方式、劑量及療程開始的時間，初期目標為緩解

糖尿病酮酸血症及在多餐下控制血糖，酮體消退亦可減少併發症發生；待病貓可自主進食且離子較為穩定時再配合飲食處方及血糖曲線逐步調整劑量，達到緩解糖尿病症狀亦無低血糖風險的治療目標。

#### 1. 胰島素選擇與起始劑量

以中效型胰島素 Caninsulin®皮下注射治療，其於貓之最高藥效於施打後 3 至 6 小時，藥效持續 8 至 10 小時，起始劑量應為 0.25-0.5 IU/kg；為消弭酮體及降低血糖以緩解酮酸血症及高血糖而多尿對離子與水合之影響，安排於輸液治療後 6 小時啟動胰島素治療，評估病貓飲食尚未穩定且為避免惡化其低鉀血症及低磷血症或造成低血糖，故以約 30%之建議劑量 0.08 IU/kg 作為起始劑量。

#### 2. 初期目標

以緩解酮酸血症為目標，劑量隨飲食保守調整，避免血糖過高 (> 600 mg/dL) 導致高滲透壓高血糖症候群或過低而威脅生命，且胰島素降低血糖(至 < 250-300 mg/dL 腎小管閾值)可避免惡化病情，同時持續輸液校正離子；期間降低血糖速度不可過快 (> 50-75 mg/dL/hr)，否則將造成滲透壓不平衡。

#### 3. 後期目標

以調整劑量至緩解糖尿病症狀及穩定血糖為目標。須檢驗病貓飯前血糖是否過高，並於胰島素施打前餵食至一定熱量避免低血糖，於施打後 6 小時檢驗血糖確認是否過低，配合進食量斟酌調整劑量；待固定為一日兩餐後，於施打後 4、6 小時檢驗血糖並繪製血糖曲線；當飲食處方、血糖曲線、胰島素劑量趨於穩定，可教育飼主飲食計畫及正確施打與保存胰島素，安排病貓出院並定期回診追蹤，長期控制血糖最低值應於 80-150 mg/dL，最高值應約於 300 mg/dL 內。

### D. 對症治療及潛在疾病

1. 針對病貓糖尿病酮酸血症的症狀，靜脈給予止吐劑 Cerenia®預防嘔吐。
2. 針對肝臟脂肪病併發之可能，制定飲食處方恢復營養支持，並於輸液中加入 Amino Composite Inj.®、靜脈給予 Vitamin B Complex Inj.®、Vitamin C. Inj.®作為營養補充；並持續監控 AST、ALT 及 T. bili。
3. 針對炎症白血球相，靜脈給予抗生素 Augmentin®控制炎症。

### 追蹤（住院治療期間）

依據上述之治療策略原則，監控各項數值給予適合之治療後，病畜逐漸改善，出院後病畜維持一日兩餐定時且定量，並規律施打建議之胰島素劑量，體重與體態逐漸恢復至標準數值，穩定追蹤中。

## 最終診斷

貓之糖尿病酮酸血症

## 討論

糖尿病為貓常見的內分泌疾病之一，常見風險因子包含肥胖、老年、雄性、已絕育、懷孕或發情、飼養於室內、特定品種（如緬甸貓、緬因貓、暹羅貓、俄羅斯藍貓）、特定疾病（如肢端肥大症、腎病、齒科疾病、全身性感染、胰臟炎）、以及特定用藥史（如類固醇、黃體素以及環孢黴素）<sup>1,2,3</sup>。絕大部分的糖尿病貓在分類上與人的第二型糖尿病患者相似<sup>4</sup>，其中病生理涉及兩大重要面向：一、胰島素阻抗，指特定濃度之胰島素降低血糖的能力（此能力即胰島素敏感性）下降而抑制體內細胞利用葡萄糖，使組織處於飢餓狀態；二、胰臟蘭氏小島中 $\beta$ 細胞衰竭，導致胰島素分泌下降，其機制繁雜，包含錯誤摺疊之 Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) 的堆積、活性氧物質的增加、葡萄糖酯毒性的產生、糖化終產物的增加以及炎症反應，都會阻礙 $\beta$ 細胞的增生且使其凋亡<sup>5</sup>。當糖尿病貓身體持續處於能量負平衡的狀態或者合併患有其他疾病時可能會加劇體內酮體累積，並受糖尿病的滲透性利尿作用增加體液流失，使水合及離子平衡受破壞，造成酮尿並引起全身性症狀，進展為糖尿病酮酸血症（diabetic ketoacidosis, DKA）。文獻指出在第一次確診糖尿病的動物中同時併發 DKA 的比例為 12-37%。DKA 在臨床上為可能致死之重症，需要儘快診斷並啟動療程。罹患 DKA 之病畜就診時常見臨床症狀包含虛弱、精神沉鬱、厭食、嘔吐及嚴重脫水，在貓可能出現周邊神經肌肉症狀，如跳躍無力及蹠行性站姿。獸醫師須依據高血糖、代謝性酸中毒、糖尿以及酮尿等臨床病理學檢查來診斷 DKA。鑒於研究指出 90% 罹患 DKA 的病貓都有合併其他疾病，診斷是否有合併症的存在為擬訂 DKA 治療計畫中不可忽略的重要環節，故除了血液學、血清生化學、血氣檢查及尿液分析外，視需求可再進行腹腔放射學檢查、超音波檢查和 fPL 檢驗，並以急性胰臟炎為最常見之 DKA 併發症，其次為慢性腎病與肝臟脂肪病，其他如細菌或病毒感染、腫瘤也為常見之合併症<sup>2,6</sup>。本病例為年輕雄性已絕育之短毛家貓，主人將其飼養於室內、平時乾飼料任食，且其曾有肥胖病史，推測肥胖為導致本病例糖尿病之主因。就診當日病貓肝指數輕微上升，經腹腔放射線學檢查後發現肝臟腫大，而考慮糖尿病為貓繼發性肝臟脂肪病之常見病因，故高度懷疑本病例併發肝臟脂肪病。確診肝臟脂肪病需在全身麻醉下進行肝臟組織之楔狀生檢與組織病理學檢查<sup>7</sup>，考量治療 DKA 之急迫性及全身麻醉的風險較高，本病例未做肝臟脂肪病之後續相關檢驗或確診，但在給予對應之治療後肝指數確實在住院期間得到緩解。

DKA 的治療計畫需針對五個面向：治療任何同時存在的病症、校正水合、校正離子異常與酸血症、給予胰島素治療、必要時給予營養支持。病畜就診時臨床症狀之嚴重程度也需納入考量，若有立即生命危險，例如呼吸困難、低血壓以及低體溫需要立即給予氧氣供應、輸液以及保溫。而在給予長期處於能量負平衡之動物營養支持時需謹慎避免再餵食症候群的發生。再餵食症候群起因於飢餓動物為適應能量負平衡而將主要能量來源轉為酮體及胺基酸，且降低胰島素分泌及基礎代謝速率，當補充醣類使能量正平衡時，身體突然轉變回利用葡萄糖作為主要能量來源，此時為產生 ATP 和 2,3-DPG 將消耗大量磷離子，同時，醣類的攝取將刺激胰島素釋放，促進磷離子從細胞外液進到細胞內，加劇血中磷離子的缺失，造成低磷血症，而嚴重低磷血症可能造成病貓致命性的溶血性

貧血。另外，再餵食症候群也可能造成低鉀血症、低鎂血症以及維生素 B1 之缺乏。文獻指出再餵食症候群的風險因子包含接受營養補充之長期營養不良病患、接受胰島素治療之糖尿病病患、體態差、患有肝臟脂肪病、患有慢性疾病（如肝功能異常、腫瘤、心因性惡病質、腎衰竭）、患有內分泌疾病（如副甲狀腺功能亢進症、甲狀腺機能亢進症、庫欣氏症候群、高醛固酮症）、服用可能降低血磷之藥物（如磷離子螯合劑、利尿劑、糖皮質醇藥物）、患有呼吸性鹼中毒或代謝性酸中毒、特定生理狀態（如成長期、妊娠期、泌乳期）、患有子癲症、燒傷病患<sup>3</sup>，故本病例為再餵食症候群之風險族群，擬定輸液計畫與營養補充時都需格外謹慎。

給予輸液校正水合是 DKA 治療計畫中的第一步，目的為稀釋血糖濃度、增加腎絲球濾過率（GFR）以降低滲透性利尿作用以及促進酮體排除。輸液建議選用等張晶體輸液，如林格氏液（Ringer's solution）、乳酸林格氏液（Lactated Ringer's solution）、Plasma-Lyte-A、Normosol-R 等，有文獻建議在選擇輸液時可一併考量血鈉濃度，輕微低血鈉（ $>130$  mEq/L）時可考慮選用林格氏液或 Plasma-Lyte 148，較嚴重低血鈉（ $<130$  mEq/L）時使用 0.9% 生理食鹽水<sup>3</sup>，然而在人類有研究證明以 Plasma-Lyte-A 治療 DKA 較 0.9% 生理食鹽水能更快解決代謝性酸中毒，且發生高血氣的機率較低，故也有獸醫文獻建議優先選用平衡緩衝溶液，如乳酸林格氏液、Plasma-Lyte-A<sup>8,9</sup>。輸液量（mL）的計算為脫水量 + 持續流失量 + 維持量，其中維持量為 3-4 mL/kg/hr；脫水量為脫水百分比 × 體重（kg）× 1000，且須於 24 小時內補齊，若病貓有休克、心衰竭、無尿或寡尿性腎衰竭、神經症狀之情形，則延長至 24-48 小時內。起始速率為 60-100 mL/kg/24 hr，在補齊脫水量後將輸液速率降低為維持速率或至 UOP（mL/kg/hr）<sup>3,10,11</sup>。輸液速率需藉由紀錄尿量及飲水量對比體重的變化，考量水合狀態並且搭配血清中離子之監控進行調整，以避免惡化低鉀血症與低磷血症。本病例因疑似併發肝臟脂肪病，代謝緩衝物質（如乳酸）的能力可能下降，故選用林格氏液而非其他含有緩衝物質之種類。上述脫水校正的輸液計畫需要搭配密切的監控以避免過度輸液與離子失衡加劇，考量本醫院之人力資源有限且非 24 小時營業，本病例採取較保守之輸液計畫，以補充維持量與持續流失量為主並搭配病貓自主飲水逐漸校正水合，故起始輸液速率使用 15 mL/hr，而第二日即調降為 13 mL/hr，而後在住院第四日觀察到病貓自主飲水狀況大幅改善後逐漸調降輸液速率，第八日晚上停止靜脈給予，至出院前都改為皮下輸液補充水分。

離子失衡的治療與輸液需一同開始，而需要注意之項目為血鈉、血鉀、血磷、血鎂。低血鈉將降低血漿滲透壓使體液從細胞外液流入神經細胞中，可能造成神經元腫脹甚至壞死而引起臨床症狀，包含精神沉鬱、厭食、嘔吐、肌肉震顫、反應遲鈍、定向感喪失、癲癇甚至昏厥，尤以嚴重低血鈉（低於 120 mEq/L）時可能出現中樞神經症狀。而低血鈉的治療主要針對引起低血鈉之疾病作處置，並以血鈉參考範圍之最低值為目標，以不超過 0.5-1.0 mEq/L/hr 的速率逐漸補充鈉離子以避免鈉離子校正過快引起的滲透壓性脫髓鞘症候群<sup>12</sup>。本病例就診當天血檢數值呈嚴重低血鈉，經輸液治療後逐漸回升，雖然於住院第五天時恢復至正常範圍內，但出院後第一次回診出現走路會撞到東西、對外界刺激較無反應的狀況，推測為就診前持續低血鈉造成中樞神經損傷，而此症狀在後續回診時飼主表示逐漸好轉。嚴重低血鉀將引起神經肌肉損傷，在貓可能出現垂頸、前肢辨

距過長以及後腳外擴站姿等臨床症狀，而因給予輸液後將稀釋血鉀、增加 GFR，且代謝性酸血症的校正以及胰島素給予會使鉀離子從細胞外液進入細胞內，都可能進一步降低血鉀。KCl 補充的黃金準則為最快速率不得超過 0.5 mEq/kg/hr，避免高血鉀造成生命危險，不同血鉀對應之建議劑量與速率如下：一、2.1~2.5 mEq/L 時用 30 mEq 之 KCl 加入至 500 mL 輸液；二、2.6~3 mEq/L 加入 20 mEq 之 KCl 至 500 mL 輸液；三、3.1~3.5 mEq/L 加入 14 mEq 之 KCl 至 500 mL 輸液<sup>13</sup>。而因鉀離子主要存在於細胞中，無法從血鉀數值精準判定相對應之補充劑量，故須持續監控劑量對血鉀的影響來做調整。本病例住院第一日以上述參考劑量之 KCl 補充血鉀，往後則以稍低於參考劑量之 KCl 搭配口服 Radi-K® 以降低靜脈給予的劑量，提高安全性。住院期間鉀離子補充速率最高不超過 0.15 mEq/kg/hr，都於限制範圍內。磷在體液中的流向與鉀類似，故於 DKA 療程開始後的前 12-24 小時內也可能發生低血磷症。臨床上血磷低於 1.5 mg/dL 時才需要補充外源性的磷酸根，起始劑量建議為 0.01-0.03 mmol/kg/hr（加入不含鈣之輸液中），注意若使用磷酸鉀作為血磷的補充，補充血鉀所給予的 KCl 劑量需要做對應的調降避免高鉀血症。代謝性酸中毒的校正在血漿碳酸氫根濃度或總靜脈 CO<sub>2</sub> 低於 12 mmol/L 時才需要以碳酸氫鈉補充鹼性離子。而考量低血鎂會造成反覆性低血鉀，血鎂數據可以做為血鉀校正時的參考<sup>3,10</sup>。在本病例就診當天的血磷為 2.4 mg/dL、靜脈碳酸氫根為 18.7 mmol/L 且總靜脈 CO<sub>2</sub> 為 20.0 mmol/L，故未針對低血磷與酸血症做另外的藥物給予。

成功治療 DKA 的關鍵在於儘早給予胰島素治療。文獻指出越早給予 DKA 病畜胰島素治療（就診後 6 小時內），將有效縮短從 DKA 康復所需時長，故確認病畜沒有低血容性的生命危險後即可儘快開始治療<sup>14</sup>。目前沒有已知藥物能直接抑制酮體合成，只能透過胰島素的給予來抑制丙二醯輔酶 A 的作用以抑制脂質溶解，降低血中游離脂肪酸濃度，最終減少酮體生成而達成解決酮血症的目標。傳統上貓 DKA 之胰島素標準治療方案為使用常規胰島素（regular insulin, RI）以 1.1-2.2 IU/kg q24h 的劑量加入 250 mL 輸液中以 10 mL/hr 恆定速率輸注（constant rate infusion, CRI），此方案的優點是常規胰島素起效時間較短（約 30 分鐘），可以快速控制血糖，但缺點為需要 1-2 小時監測血糖，另外在調整胰島素劑量時需要更換整瓶輸液，且因胰島素會與塑膠或玻璃表面結合，故開始輸注前需要將 50 mL 的量放流，所耗之人事與耗材成本較高<sup>11,15</sup>。近年有多種胰島素治療方案被提出，包含短效（如 lipro）或長效胰島素（如 glargine）、肌肉或皮下間斷注射胰島素。研究指出 CRI lipro 的方案與 CRI 常規胰島素控制貓 DKA 的效果相似，雖然解決酮血症與酮酸血症所需時間前者稍長，但住院時間、解決酸血症以及高血糖所需時間前者較後者短，故 CRI lipro 為替代傳統 CRI 常規胰島素之可行方案<sup>16</sup>。皮下搭配肌肉注射 glargine 或單獨肌肉注射 glargine 方案，是以皮下注射 1-2 IU/cat q12h 搭配肌肉注射 0.5-1 IU/cat q4h 或更短直到血糖控制於 180-252 mg/dL，此法已證實與 CRI 常規胰島素方案一樣有效<sup>17</sup>。最新文獻指出皮下搭配肌肉注射 glargine 之 basal-bolus 方案比 CRI 常規胰島素的方案能更快解決酮血症，且住院時間、解決酸血症以及至第一次進食的所需時間更短。作者最初用 2 IU/cat 的 glargine 皮下給予，兩小時後肌肉注射 1 IU/cat，之後肌肉注射 1 IU/cat q4h，皮下注射 0.25 IU/kg q12h（依理想體重）直到血糖低於 250 mg/dL<sup>18</sup>。參考 q12h 皮下注射長效胰島素之成功，本病例選用中效型胰島素

lente (Caninsulin®) 進行治療。Lente 是一種中效型之豬含鋅懸浮胰島素，在貓的最高藥效時間為施打後 2-8 小時，藥效可持續 8-14 小時，為適合在家控制血糖的胰島素。在一般非酮酸血症之糖尿病貓建議之起始劑量為皮下給予 0.25-0.5 IU/kg q12h<sup>1,19</sup>，但考量本病例有低磷血症及低鉀血症，而胰島素使用後會使鉀離子與磷酸根進入細胞，加劇離子不平衡，故起始劑量選擇建議劑量約 30% 之 0.08 IU/kg，後續再根據臨床症狀、血檢數值的改善以及提高熱量攝取的綜合考量下漸次提高劑量。

肝臟脂肪病的治療包含幾個元素：儘快給予輸液、積極給予營養補充(高蛋白飲食、額外補充胺基酸及維生素)、補充抗氧化劑、視病患狀況給予止吐劑及促進腸胃蠕動藥物。本病例除了為病貓調整酮酸血症、各項離子不平衡外，也針對疑似肝臟脂肪病給予治療，故住院期間靜脈給予綜合胺基酸、維生素 B complex 及維生素 C，其中以甲硫胺酸(肝臟中重要抗氧化劑 glutathione 之前驅物)及維生素 C 降低肝臟之氧化傷害，綜合胺基酸助於脂肪代謝並將脂肪移出肝臟。有文獻建議面對罹患肝臟脂肪病之病貓時，住院第一天不得餵食超過 0.2 RER，往後 4-10 天中再緩慢上升至 1 RER 以避免發生再餵食症候群<sup>5,20</sup>。考量本病例為再餵食症候群之風險族群且就診時即發現低磷血症，住院第一天從建議 RER 更少之 0.11 RER 開始給予，第二天上升至 0.27 RER，後續六天中再逐漸上升至 1 RER，並依據病貓食慾採取灌食或任其自主進食。雖然最初血檢顯示多項離子不平衡，但在住院過程持續監控離子相且謹慎給予營養補充之下，血中磷離子與其他離子濃度持續改善，顯示本病例未發生再餵食症候群。

貓之 DKA 在臨床上為一急症且病貓常併發其他疾病，在治療上有多個面向需要同時考量與監控，且需儘快給予輸液與胰島素治療。校正離子與營養補充上需要格外謹慎，以避免長期離子失衡引起之傷害與再餵食症候群的發生。本病例起初就診時受糖尿病酮酸血症與疑似肝臟脂肪病之影響，生理狀態差且多項離子失衡，經由住院的加強照護與持續監控下恢復正常，並成功避免再餵食症候群的發生，在出院後轉為針對糖尿病作長期追蹤與治療。貓的糖尿病是需要長期治療的疾病，雖有完全康復的可能性，但受到多種因素影響預後，飼主在家對病貓之生理監控、對飲食及胰島素治療之依從度也都是重要的一環。

## 參考資料

1. Behrend E, Holford A, Lathan P, Rucinsky R, Schulman R. 2018 AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* **54**:1-21, 2018.
2. Cooper RL, Drobatz KJ, Lennon EM, Hess RS. Retrospective evaluation of risk factors and outcome predictors in cats with diabetic ketoacidosis (1997-2007): 93 cases. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* **25**:263-272, 2015.
3. Nelson RW, Couto CG. Disorders of the endocrine pancreas. In: Nelson RW, Maggiore AD, eds. *Small animal internal medicine*. 6th ed. Elsevier-Health Sciences Division, Maryland Heights, MO, 806-856, 2019.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **37**:S81-S90, 2014.
5. Rand JS. Pathogenesis of feline diabetes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **43**:221-231, 2013.

6. Bruskiwicz KA, Nelson RW, Feldman EC, Griffey SM. Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *J Am Vet Med Assoc* **211**:188-192, 1997.
7. Nelson RW, Couto CG. Hepatobiliary Diseases in the cat. In: Watson PJ, ed. Small animal internal medicine. 6th ed. Elsevier-Health Sciences Division, Maryland Heights, MO, 561-583, 2019.
8. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, Kruger P, Bellomo R. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* **27**:138-145, 2012.
9. Thomovsky E. Fluid and electrolyte therapy in diabetic ketoacidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **47**:491-503, 2017.
10. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. Feline diabetes mellitus. In: Rand J, Gottlieb SA, eds. Textbook of veterinary internal medicine. 8th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 4306-4334, 2017.
11. Galloway P. Management of feline diabetic ketoacidosis. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2013.
12. Nelson RW, Couto CG. Electrolyte imbalances. In: Larsen JA, Maggiore AD, eds. Small animal internal medicine. 6th ed. Elsevier-Health Sciences Division, Maryland Heights, MO, 915-934, 2019.
13. Rudloff E. Diabetic ketoacidosis in the cat: Recognition and essential treatment. *J Feline Med Surg* **19**:1167-1174, 2017.
14. DiFazio J, Fletcher DJ. Retrospective comparison of early- versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003-2013). *J Vet Emerg Crit Care* **26**:108-115, 2016.
15. Macintire DK. Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. *J Am Vet Med Assoc* **202**:1266-1272, 1993.
16. Malerba E, Mazzarino M, Del Baldo F, Corradini S, Carotenuto G, Giunti M, Fracassi F. Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in cats. *J Feline Med Surg* **21**:115-123, 2019.
17. Marshall RD, Rand JS, Gunew MN, Menrath VH. Intramuscular glargine with or without concurrent subcutaneous administration for treatment of feline diabetic ketoacidosis. *J Vet Emerg Crit Care* **23**:286-290, 2013.
18. Zeugswetter FK, Luckschander-Zeller N, Karlovits S, Rand JS. Glargine versus regular insulin protocol in feline diabetic ketoacidosis. *J Vet Emerg Crit Care* **31**:459-468, 2021.
19. Caney SM. Management of cats on Lente insulin: Tips and trap. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **43**:267-282, 2013.
20. Brenner K, KuKanich KS, Smee NM. Refeeding syndrome in a cat with hepatic lipidosis. *J Feline Med Surg* **13**:614-617, 2011.

## Appendix

**Table 1. 全血球計數結果**

Item	Day 1	Day 2	Day 3	Day 8	Day 10	Day 15	Reference value*
RBC (M/ $\mu$ L)	8.58	9.06	9.20	5.93↓	7.47	7.02	6.54-12.20
HCT (%)	43.4	41.8	40.8	26.7↓	36.0	33.6	30.3-52.3
HGB (g/dL)	14.5	14.8	14.8	9.3↓	11.9	11.3	9.8-16.2
MCV (fL)	50.6	46.1	44.3	45	48.2	47.9	35.9-53.1
MCH (pg)	16.9	16.3	16.1	15.7	15.9	16.1	11.8-17.3
MCHC (g/dL)	33.4	35.4	36.3↑	34.8	33.1	33.6	28.1-35.8
RDW (%)	26.5	23.0	23.3	22.5	26.2	24.6	15.0-27.0
%RETIC	0.5	0.2	0.1	1.6	2.5	0.9	
RETIC (K/ $\mu$ L)	44.7	21.7	11.0	93.7↑	186.8↑	59.7↑	3.0-50.0
RETIC-HGB (pg)		16.4	17.2	18.6	18.4	17.7	13.2-20.8
WBC (K/ $\mu$ L)	16.12	16.88	12.58	17.87↑	14.62	12.07	2.87-17.02
%NEU	86.6	92.5	88.5	86.2	80.2	75.3	
%LYM	8.7	4.5	7.2	7.3	13.3	15.7	
%MONO	3.5	1.8	2.5	2.8	4.0	4.6	
%EOS	1.1	0.7	1.0	0.6	0.8	3.7	
%BASO	0.1	0.5	0.8	3.1	1.7	0.7	
NEU (K/ $\mu$ L)	13.97↑	15.61↑	11.12↑	15.41↑	11.72↑	9.09	2.30-10.29
LYM (K/ $\mu$ L)	1.40	0.76↓	0.9↓	1.30	1.95	1.89	0.92-6.88
MONO (K/ $\mu$ L)	0.57	0.31	0.32	0.50	0.59	0.56	0.05-0.67
EOS (K/ $\mu$ L)	0.18	0.11↓	0.13↓	0.11↓	0.11↓	0.45	0.17-1.57
BASO (K/ $\mu$ L)	0.01	0.09	0.10	0.55↑	0.25	0.08	0.01-0.26
PLT (K/ $\mu$ L)	300	217	255	380	507	311	151-600
MPV (fL)	18.0	18.5	18.7	18.2	18.8	18.5	11.4-21.6
PCT (%)	0.54	0.40	0.48	0.69	0.95↑	0.58	0.17-0.86

\*From NCHU-VMTH clinical pathology laboratory (IDEXX ProCyte Dx hematology analyzer)

**Table 2. 血清生化學結果**

Item	Private VH	NCHU Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 8	Day 10	Day 15	Day 29	Reference*
AST (U/L)		138↑						72↑	60↑	40		0-48
ALT (U/L)	157↑							138↑	121			12-130
ALP (U/L)	60							71				14-111
GGT (U/L)	0											0-4
T. bili (mg/dL)	1.0↑		1.1↑	1.0↑		0.6		0.4				0.0-0.9
Glucose (mg/dL)	328↑		126	398↑	187↑	217↑	328↑	438↑	426↑	297↑	63	74-159
										123	99	
Fructosamine (μmol/L)		444↑										191-349
BUN (mg/dL)	15↓							13↓				16-36
Creatinine (mg/dL)	0.9							0.6↓				0.8-2.4
BUN/CREA	17							21				
Total protein (g/dL)	8.3							7.5		8.1		5.7-8.9
Albumin (g/dL)	3.5			3.5		3.7		3.3	4.0	3.8		2.2-4.0
Globulin (g/dL)	4.8							4.2		4.3		2.8-5.1
A/G	0.7							0.8		0.9		
Calcium (mg/dL)	8.9											7.8-11.3
Phosphorus (mg/dL)	2.4↓		2.1↓	2.4↓				4.9				3.1-7.5
Magnesium (mg/dL)			2.09									1.5-6.2
Sodium (mEq/L)		116↓	123↓	133↓	148↓	152	152	159	159	159		150-165
Potassium (mEq/L)		2.7↓	2.3↓	3.0↓	3.5	3.2↓	3.0↓	3.6	4.9	4.4		3.5-5.8
Na/K		43	54	45	42	47	50	44	33	37		
Chloride (mEq/L)		79↓	82↓	91↓	103↓	105↓	108↓	113	117	118		112-129
Osmolality								331				280-356
Cholesterol (mg/dL)	222											65-225
AMYL (U/L)	1294											500-1500
LIPA (U/L)	337											100-1400

\*From NCHU-VMTH clinical pathology laboratory

**Table 3. 靜脈血液氣體分析結果**

Item	Day 1	Day 2	Reference value*
pH	7.28↓	7.32↓	7.33-7.41
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	18.7↓	19.7↓	22.0-24.0
P <sub>CO2</sub> (mmHg)	44.0↑	41.0↑	34.0-38.0
Anion gap (mmol/L)	20	18	13-27
BE (mmol/L)	-6.3↓	-4.4↓	-2-2
TCO <sub>2</sub> (mmol/L)	20.0↓	20.9↓	27.0-31.0
P <sub>O2</sub> (mmHg)	30.0↓	28.0↓	35-45
tHb (g/dL)	17.2	17.6	
Sodium (mmol/L)	129.0↓	131.0↓	150-165
Potassium (mmol/L)	2.4↓	2.3↓	3.5-5.8
Chloride (mmol/L)	93.0↓	95.0↓	112-129

\*From NCHU-VMTH clinical pathology laboratory (IDEXX VetStat)

© 2023 國立中興大學獸醫學系版權所有

**Table 4. 尿液檢驗結果**

Item	Day 1	Day 8	Reference*
Collection method	Midstream Voided	Midstream Voided	
Color	Yellow	Yellow	Light-dark Yellow
Turbidity	Clear	<b>Slight cloudy</b>	Clear
Specific Gravity (Rm)	1.037	<b>1.016↓</b>	1.035~1.060
<i>Urine strip</i>			
Glucose (mg/dL)	<b>&gt;1000 (&gt;4+)</b>	<b>&gt;1000 (&gt;4+)</b>	N
Bilirubin (mg/dL)	N	N	N
Ketone (mg/dL)	<b>150 (3+)</b>	N	N
pH	6.5	7.0	6-7.5
Protein	<b>30 (1+)</b>	N	N
UBG (Ehrlich unit/dL)	0.1	0.1	0.1-1.0
Nitrite	NA	NA	N
Occult Blood (/uL)	<b>25 (2+)</b>	N	N
Leukocyte esterase (/uL)	NA	<b>100 (2+)</b>	N
<i>Urine Sediment exam</i>			
RBC(/HPF)	N	N	0-7
WBC(/HPF)	N	0-1	0-7
Epithelial cell(/HPF)	N	Squamous 0-1	0-2
Cast(/LPF)	N	N	N (<2)
Crystal(/HPF)	N	N	
Sperm(/HPF)	N	N	
Microorganisms(/HPF)	N	N	
<i>UPC</i>			
UPRO (mg/dL)	76	10	
UCRE (mg/dL)	58	105	
UPC	<b>1.31↑</b>	0.10	<0.5

\*From NCHU-VMTH clinical pathology class note

## Figures



**Figure 1.** 胸腔放射線學，腹背照。  
無明顯異常。



**Figure 2.** 腹腔放射線學，左側照。  
除肝臟些微腫大外，其餘無明顯異常。

© 2023 國立中央大學

# 犬之雙側口鼻及口竇瘻管

## Bilateral Oronasal and Oroantral Fistulas in a Dog

實習醫師：施美向、林奕劬

指導教師：夏偉堯

編輯教師：夏偉堯

### 摘要

病犬為一 13 歲齡，雄性已絕育之瑪爾濟斯犬，有黏液性二尖瓣疾病與慢性腎病病史。該犬亦有長期口臭與牙周病但未做任何處置，於一年前開始出現飲食後打噴嚏且有血樣鼻分泌物之現象，遂於民國 111 年 3 月 2 日於本校教學醫院就診，理學檢查發現雙側上顎第三、第四前臼齒與左側上顎犬齒被厚實牙結石包覆，右側上顎犬齒齒根處有一開放洞口，左側上顎犬齒牙齦萎縮及齒根裸露較右側嚴重，初步診斷為犬之單側口鼻瘻管。穩定病犬血壓及控制腎指數後，考量麻醉風險，計畫分兩次進行牙科手術治療，分別於民國 111 年 5 月 10 日與 7 月 13 日進行齒科斷層掃描、牙科檢查、拔牙及瘻管修補手術，牙周探查與影像學確認該犬同時具有口鼻與口竇瘻管，兩次手術拔除嚴重牙周病及瘻管處牙齒並修補口鼻與口竇瘻管，同時對瘻管部位採樣進行微生物檢驗。雙側犬齒瘻管皆培養出高抗藥性 *Staphylococcus pseudintermedius* 與其他細菌，依敏感性試驗結果給予對應抗生素治療。術後傷口復原良好，瘻管相關臨床症狀明顯改善。最終診斷為犬之雙側口鼻及口竇瘻管。

### Abstract

A 13-year-old male neutered Maltese had a history of myxomatous mitral valve disease and chronic kidney disease. According to the owner, the patient also had halitosis and periodontitis for an extended period without any treatment. Occasionally sneezing with bloody nasal discharge during eating was noted one year ago. At admission, physical examination revealed that the right maxillary canine tooth was lost with an open wound, and gingival recession of the left maxillary canine was more severe than that of the right side. In addition, the dog showed severe dental calculus coating on the 3rd and 4th premolar of the bilateral maxilla and left maxillary canine tooth. The tentative diagnosis was a right oronasal fistula. The blood pressure and kidney index were stabilized before dental surgery. Considering the patient's anesthesia risk, computed tomography, dental examination, teeth extraction, and repair of the oronasal fistula were scheduled on May 10<sup>th</sup> and July 13<sup>th</sup>, respectively. The patient was diagnosed with oronasal and oroantral fistula by dental probing and computed tomography. Eight teeth were extracted, and the oronasal and oroantral fistula were repaired completely in the two surgeries. Microbiology examination of bilateral canine teeth fistulas showed growth of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), and the corresponding antibiotics were prescribed according to the result of the antibiotics susceptibility test. The surgical wound recovered well, and the symptoms improved. The final diagnosis was bilateral oronasal and oroantral fistulas in a dog.

## 病史

病犬為一十三歲齡雄性已絕育之瑪爾濟斯，疫苗與驅蟲紀錄皆完整，曾發生雙側髖關節脫位並進行股骨頭切除術，四年前曾於地方動物醫院診斷黏液性二尖瓣膜疾病（myxomatous mitral valve disease stage B2）與慢性腎病並給予 pimobendan、enalapril 與 spironolactone 進行治療，最後一次麻醉洗牙為四年前，在停止洗牙後牙齒開始發黃並出現口臭與不咀嚼直接吞食飼料之情形，一年前開始出現飯後打噴嚏與 2-3 次流鼻血之情形，遂於民國 111 年 3 月 2 日帶至本校教學醫院就診。

## 臨床檢查

民國 111 年 3 月 2 日（初診當日）

### 一、問診

飼主表示病犬於一年前出現飯後打噴嚏之現象，可觀察到清澈之鼻分泌物，和右側上頷犬齒掉落，近期精神食慾正常，病犬有疑似多渴多尿之情形但飼主無準確測量每日飲水量，尿色呈淡黃色，排便正常。

### 二、理學檢查

#### 1. 基礎生理值

體重 3.15 公斤、體溫 38.4 °C、心跳 128 次/分鐘、呼吸呈現喘氣、水合狀態有 < 5% 脫水、黏膜顏色呈現粉紅濕潤、CRT < 2 秒、BCS 為 3/9 並有中度肌肉流失。

#### 2. 口腔檢查

(1) 口臭、可見嚴重之牙齦發炎紅腫、全口牙齦萎縮、堅實之牙結石包覆左側上頷犬齒伴隨嚴重牙根裸露且左右側上頷白齒與前白齒被堅實牙結石包覆故無法確認牙根之裸露情形。

(2) 右側犬齒已掉落，形成一開放性不癒合洞口，無流膿且周邊組織無潮紅現象。

#### 3. 聽診

發現 Grade III/VI 之收縮期心雜音，PMI 位於左側心尖，呼吸音與肺音皆無異常。

## 初步診斷

犬之右側口鼻瘻管

## 治療與處置

民國 111 年 3 月 2 日（初診當日）

一、依照理學檢查，懷疑雙側口鼻瘻管，建議進行麻醉下影像學與口腔檢查，綜合所有資訊，給予對應治療，包括瘻管修補、拔牙等相關口腔治療。

二、影像學檢查

### 1. 胸腔放射學檢查

心臟之大小形狀、肺臟實質與血管皆無異常。椎體心臟評分 (Vertebral heart scores, VHS) 為 9.4、椎體左心房評分 (Vertebral left atrial size, VLAS) 為 2.3，顯示心臟輪廓大小正常。

### 2. 心臟超音波學檢查

由二維之心臟超音波影像下可見二尖瓣之增厚與脫垂，心臟之收縮能力於正常範圍內，於彩色都卜勒影像下可見輕微二尖瓣與三尖瓣逆流，左心室與主動脈大小比例 (LA/AO) 為 1.4，無明顯左心室擴大，頻譜都卜勒下通過二尖瓣之血流、主動脈、肺動脈之血流速皆在正常範圍。

### 三、心臟評估

診斷為 MMVD stage B1 且尚未對血液動力學有明顯影響，故調整其心臟用藥 (停用 enalapril、spironolactone) 並定期回診追蹤，而疑似高血壓、貧血與慢性腎病之問題，需就診內科進行治療。

### 四、開立藥物

藥劑	劑量	給予途徑	頻率
Pimobendan	0.2 mg/kg	PO	BID for 7 days
Trazodone	8.5 mg/kg	PO	BID for PRN
0.1% chlorhexidine	20 mL	TOPI	BID

民國 111 年 3 月 17 日至民國 111 年 4 月 22 日

一、於內科與心臟科評估麻醉風險後再至外科回診並預定於四月底進行手術，期間牙齒與口腔情況如前並持續使用 0.1% 之 chlorhexidine 做清潔。

二、3 月 22 日：因 3 月 16 日之血清生化學檢查 (Figure 1) 顯示病犬有低白蛋白血症並建議飼主給予良好之蛋白質來源，改為腸胃道處方飼料作為主食。除開立內科與心臟科藥物 (pimobendan、amlodipine) 外，給予 Pet-Tinic® (1 mL PO SID) 提供造血元素。

三、4 月 15 日：於預計手術日前兩週開立 clindamycin 與 meloxicam 控制發炎與止痛，因飼主表示本週病犬出現食慾下降情形故加開 cyproheptadine HCl 作為食慾促進劑。預計 4 月 20 日進行麻醉前評估。

藥劑	劑量	給予途徑	頻率
Cyproheptadine HCl	0.2 mg/kg	PO	BID for 5 days
Amlodipine	0.15 mg/kg	PO	BID for 5 days
Pimobendan	0.2 mg/kg	PO	BID for 5 days
Clindamycin	7.5 mg/kg	PO	BID for 5 days
Meloxicam	0.1 mg/kg	PO	BID for 5 days
Famotidine	0.5 mg/kg	PO	BID for 5 days

### 四、臨床病理學檢查

#### 1. 血液學及血清生化學檢查 (Figure 1)

(1) 出現氮血症，推測與 NSAIDs 所造成之腎損傷有關。

(2) 滲透壓上升，推測與氮血症有關。

2. 尿液學檢查尿比重為正常偏低值 (1.015)，尿色清澈且無蛋白尿，若需檢測腎臟濃縮之能力應禁水 8 小時後再檢測其尿比重有無大於 1.030 來確認。

五、4 月 22 日飼主表示觀察到病犬食慾下降之情形加劇，進行血清生化學檢查 (Table 2) 出現氮血症 (BUN 85 mg/L) 之情形，給予 Ringer's solution® 皮下輸液 60 mL 並停用 meloxicam 與調降 clindamycin 之劑量 (降至 5 mg/kg PO BID) 其餘藥物同 4 月 20 日。

六、考量病犬身體狀況，預計分兩階段進行手術，第一次手術針對口鼻瘻管之修補，以改善主要的臨床症狀。

民國 111 年 5 月 10 日 (第一次手術當日)

評估心臟疾病與慢性腎臟的維持穩定，安排進行第一次口腔影像檢查與牙科治療，本次手術計畫預定為全口洗牙、拔牙 (202、204 與 207) 及雙側上顎犬齒口鼻瘻管修補。

一、理學檢查

1. 基礎生理值：無明顯異常。

2. 聽診：發現 Grade III/VI 之收縮期心雜音，PMI 位於左側心尖，呼吸音無異常。

二、術前麻醉評估

參考 American Society of Anesthesiologist (ASA) Physical Status Classification System 評估為第三級。

三、術前處置

1. 麻醉前給藥：fentanyl (4 µg/kg, IV)、midazolam (0.2 mg/kg, IV)

2. 導入麻醉：alfaxalone (3 mg/kg, IV)

四、術中給藥

1. 維持麻醉：isoflurane (1-2%, inhalant)

2. 術中止痛：fentanyl (2-5 µg/kg/hr, CRI)

3. 靜脈輸液：Lactated Ringer's solution® (4-9 mL/hr)

4. 術中抗生素：cefazolin (22 mg/kg, IV, 每 90 分鐘注射一次)

5. 其他給藥：glycopyrrolate (5 µg/kg, IV)

五、電腦斷層掃描 (Figure 3-5)

1. 可見 204 周圍齒槽骨的嚴重流失，左側上頷骨之骨溶解嚴重 (Figure 3A)。

2. 右側橫切面可見因 104 的脫落而產生缺口處形成通往鼻腔的管狀空腔，雙側犬齒橫切面影像皆可見上頷骨的溶解 (Figure 3A)。

3. 縱切面影像可見腹側鼻腔的積液，判定有雙側口鼻瘻管形成 (Figure 3B)。

4. 108、109 與 209 齒根周圍出現齒槽骨嚴重流失與嚴重的上頷骨溶解並可見右側上頷竇積液，判定有口竇瘻管形成 (Figure 4)。

六、電腦斷層掃描 (Figure 3-5)

1. 全口洗牙

病犬採左側躺，將紗布繃帶纏繞成球，放置於咽喉處，以 0.1% chlorhexidine 進行全口消毒後以超音波結石刮 (ultrasonic scaler) 移除全口牙菌斑及牙結石，右

上顎第一白齒（109）於洗牙過程與包裹之牙結石一同掉落。最後再以 0.1% chlorhexidine 進行全口消毒。

## 2. 右側瘻管修補

先將無菌棉棒置於兩側鼻道內以避免血塊或液體逆流，再以高速鑽石針鑽頭（tapered diamond bur）將瘻管周遭齒槽骨與軟組織磨除。以無菌棉棒於瘻管深處進行採樣後，以 15 號刀片在瘻管前背側沿瘻管輪廓做一弧形切創。以骨膜剝離器（periosteal elevator）將皮瓣自齒槽骨分離，用 LaGrange scissor 於瘻管切創處往背側延伸作一垂直切創，以 Metzenbaum scissor 鈍剝皮瓣與齒槽骨，使皮瓣獲得足夠的減張效果，再以 LaGrange scissor 修剪皮瓣邊緣不健康的組織。反覆確認皮瓣無過大的張力後再以 4/0 Monofast® 簡單間斷縫合法縫合皮瓣至顎面之健康組織，並以十字褥入縫合法縫合皮瓣近心側之垂直創口。

## 3. 左側犬齒拔除與瘻管修補

病犬採右側躺，以牙挺（dental luxator）移除鬆動之左上顎犬齒（204），可見一明顯洞口與鼻腔相通，以 0.1% chlorhexidine 消毒周圍軟組織，並以無菌棉棒於瘻管處進行採樣。以 15 號刀片沿齒齦交接處橫向切創至第二前白齒，並移除瘻管周圍與顎面間不健康之牙齦組織。於瘻管近心側作一垂直切創再以 Metzenbaum scissor 擴大創口，以組織剪與骨膜剝離器將皮瓣自齒槽骨分離形成囊袋。再以 Metzenbaum scissor 伸入皮瓣切創面洞口分離骨膜層與唇面黏膜，並剪開骨膜層黏膜以分離皮瓣，持續鈍剝皮瓣並反覆測試張力，確定無張力後以 4/0 Monofast® 簡單間斷縫合法將皮瓣縫合至顎面。

## 4. 拔除左側上顎第三前白齒（207）與第二門齒（202）

以封閉式拔牙將鬆動之左上顎第三前白齒（207）以及第二門齒（202）移除。先以 0.1% chlorhexidine 沖洗裸露齒槽骨，再以 4/0 Monofast® 簡單間斷縫合法對合齒齦。

## 七、術後處置

- 術後當日待病犬甦醒且意識狀態恢復後，囑咐飼主返家後注意僅給予軟質食物，並觀察鼻吻部有無血樣分泌物出現、縫合傷口在每餐飯後須以 0.1% chlorhexidine 進行消毒，持續觀察病犬之精神狀態與排尿情形，待麻醉藥完全退去後可給予少量飲水並囑咐隔日回診。
- 開立藥物

藥劑	劑量	給予途徑	頻率
Cyproheptadine HCl	0.2 mg/kg	PO	BID for 8 days
Clindamycin	5 mg/kg	PO	BID for 8 days
Gabapentin	5 mg/kg	PO	BID for 8 days
Tramadol	4.5 mg/kg	PO	BID for 8 days
Pimobendan	0.2 mg/kg	PO	BID for 8 days
Amlodipine	0.15 mg/kg	PO	BID for 8 days
Enalapril	0.15 mg/kg	PO	BID for 8 days

## 第一次手術術後追蹤

民國 111 年 5 月 11 日 (術後第一日)

一、飼主表示昨晚出現帶血之鼻分泌物但今早已消失，在清潔左側傷口時病犬掙扎較嚴重，精神、排便排尿皆正常，食慾下降至術前的一半。

### 二、理學檢查

1. 基礎生理值與聽診狀況皆與先前回診相同。
2. 視診：傷口縫線狀況良好，但左側傷口較為潮紅，在清潔時出現血樣分泌物。

### 三、臨床病理學檢查

1. 血液學檢查 HCT 輕微下降 (Figure 1)，推測與早期慢性腎病有關。
2. 血清生化學檢查輕微氮血症，推測為早期之慢性腎病所致 (Figure 1)。Chloride 輕微下降，可持續追蹤，若後續仍低於正常值，則須再做進一步血氣分析以確認有無異常。

### 四、開立藥物

以採樣左側瘻管之棉棒進行革蘭氏染色鏡檢可見革蘭氏陰性桿菌故加開 amoxicillin + clavulanic acid，其餘藥物同 5 月 10 日。

藥劑	劑量	給予途徑	頻率
Amoxicillin + clavulanic acid	15 mg/kg	PO	BID for 7 days
Lebenin®	1 pack/once	PO	BID for 7 days

### 五、細菌培養與藥敏結果 (Table 1)

1. 使用血液培養基在 37°C 好氧與厭氧環境下培養 24 小時，於左側鼻腔分離出 *Staphylococcus pseudintermedius* 與 *Klebsiella pneumoniae*，於右上顎犬齒瘻管分離出 *S. pseudintermedius*、*Bacteroides pyogenes*。
2. 各菌於鏡檢下皆為 100 個視野下有 1-9 個細菌。
3. 藥物敏感性試驗顯示  
*S. pseudintermedius* 對 minocycline、linezolid 具感受性，另因對 oxacillin 具抗藥性故判定為 methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP)。  
*Klebsiella pneumoniae* 對 imipenem、meropenem 具感受性。

民國 111 年 5 月 25 日

### 一、理學檢查

1. 基礎生理值：無明顯異常，血壓：153/75 (102) mmHg。
2. 聽診：同 5 月 10 日。
3. 視診：傷口復原良好已無紅腫與疼痛。

### 二、臨床病理學檢查腎臟相關指數穩定控制。

### 三、開立藥物：移除 Gabapentin，其餘開立藥物同 5 月 18 日。

### 四、7 月 4 日因病犬出現突發性嘔吐與頭部歪斜之症狀來就診，神經學檢查無異常，開

立藥物 maropitant (1 mg/kg prn)，手術暫延。

五、於術前電訪飼主，飼主表示近期病犬出現飯後仰頭用力打噴嚏之情形且偏好使用右側牙齒進食，懷疑癭管病況惡化或有其他急性病因造成此症狀，決定再次進行齒科斷層掃描確認結果是否異常，本次手術預計進行右上顎第四前白齒（108）與左上顎第一白齒（209）拔牙與癭管修補手術。

民國 111 年 7 月 13 日（第二次手術當日）

於 7 月 4 日至 7 月 13 日間皆無再發生急性嘔吐之症狀，且 7 月 13 日當日血檢與先前無明顯差異，腎指數維持穩定，遂於當日進行第二次手術。手術計畫為拔牙（107、108、208 與 209）及雙側上顎口竇癭管修補。

#### 一、理學檢查

1. 基礎生理值：無明顯異常。
2. 聽診：發現 Grade III/VI 之收縮期心雜音，PMI 位於左側心尖，呼吸音無異常。

#### 二、臨床病理學檢查

1. 血液學檢查 (Figure 1)，RBC (5.24 M/ $\mu$ L)、HCT 與 HGB (11.5 g/dL) 輕微下降，推測與早期慢性腎病有關。PCT (0.56%)、PLT (491 K/ $\mu$ L) 輕微升高，結合白血球的上升趨勢推測與發炎反應有關。
2. 血清生化學檢查，輕微氮血症 (Figure 1)，推測與早期之慢性腎病有關。

#### 三、術前麻醉評估

參考 American Society of Anesthesiologist (ASA) Physical Status Classification System 評估為第二至三級。

#### 四、術前處置

1. 麻醉前給藥：fentanyl (4  $\mu$ g/kg, IV)、midazolam (0.2 mg/kg, IV)、morphine (0.4 mg/kg, IM)
2. 導入麻醉：alfaxalone (2 mg/kg, IV)

#### 五、術中給藥

1. 維持麻醉：isoflurane (1.5-3%, inhalant)
2. 局部麻醉：lidocaine (1 mg/kg)
3. 靜脈輸液：Lactated Ringer's solution® (7.5-10 mL/hr)
4. 術中抗生素：cefazolin (22 mg/kg, IV, 每 90 分鐘注射一次)
5. 術中止痛：fentanyl (1  $\mu$ g/kg, IV)

#### 六、電腦斷層掃描 (Figure 4-5)

1. 108、208 與 209 出現齒槽骨流失，其中 108 與 209 皆於顎面齒根周圍可見上頷骨的溶解 (Figure 4-5)。
2. 108 顎面齒根通往之上頷竇可見液體蓄積 (Figure 5)。
3. 109 於前一次手術洗牙脫落，其癭管疑似被結締組織不透明度之物質所填充。

#### 七、手術步驟

1. 全口洗牙方式同第一次手術方式進行
2. 左側上顎第四前白齒（208）、第一白齒（209）拔除與癭管修補

先以 2% lidocaine 阻斷左側上頷神經與眶下神經。以 15 號刀片在 207 和 208 間的牙齦做一垂直切創，再沿 208、209 頰面齒齦交接處做一橫向切創，形成 L 型的創口，以骨膜剝離器 (periosteal elevator) 將皮瓣自齒槽骨外側分離，再以高速鑽石針鑽頭 (tapered diamond bur) 將 208、209 頰面之齒槽骨移除，將 208 由近心側和遠心側牙根分叉處切割，分為單齒根片段。以牙挺 (dental luxator) 鬆弛牙齒後，以拔牙鉗 (extraction forcep) 將左上頷第四前白齒 (208) 拔除，再以牙科探針探入齒槽，確認於 208 頰面齒根有瘻管形成。再以牙挺 (dental luxator) 穩定施力使 209 周圍牙周韌帶鬆弛後，以拔牙鉗將 209 拔除，以牙科探針探入齒槽，亦發現 209 近心側 (mesial) 齒根有瘻管形成。以 football diamond bur 將不平整及不健康齒槽骨磨平後，以 Metzenbaum scissor 鈍剝分離頰側及骨膜側皮瓣，以減少皮瓣張力，以 LaGrange scissor 修剪皮瓣邊緣不健康的組織。反覆確認皮瓣張力後再以 4/0 Monofast® 簡單間斷縫合法將皮瓣縫合至顎面。

3. 右側上頷第三前白齒 (107)、第四前白齒 (108) 拔除與瘻管修補

以 2% lidocaine 阻斷右側上頷神經、眶下神經與下頷顏神經。以牙挺穩定施力使 107 周圍牙周韌帶鬆弛後，以拔牙鉗將右上頷第三前白齒 (107) 拔除。再以 15 號刀片沿 107、108 頰面齒齦交接處做一橫向切創，以骨膜剝離器將皮瓣自齒槽骨外側分離，以高速鑽石針鑽頭 (tapered diamond bur) 將 108 頰面之齒槽骨移除，並由牙根分叉處切割，以拔牙鉗 (extraction forcep) 拔除各齒根片段，以牙科探針 (dental probe) 探入齒槽骨探測到瘻管並進行採樣。以 football diamond bur 將不平整及不健康齒槽骨磨平後，以 Metzenbaum scissor 鈍剝分離頰側及骨膜側皮瓣，以減少皮瓣張力，並修剪皮瓣邊緣不健康的組織。反覆確認皮瓣張力後再以 4/0 Monofast® 簡單間斷縫合法將皮瓣縫合至顎面。

4. 以封閉式拔牙拔除右側下頷第四前白齒 (408)。

八、當日開立藥物

藥劑	劑量	給予途徑	頻率
Minocycline	5 mg/kg	PO	BID for 14 days
Famotidine	0.5 mg/kg	PO	BID for 14 days
Cyproheptadine HCl	0.2 mg/kg	PO	BID for 14 days
Silymarin	4 mg/kg	PO	BID for 14 days
Ursodesoxycholic acid	7 mg/kg	PO	BID for 14 days
© Tramadol	3.5 mg/kg	PO	TID for 3 days
	3.5 mg/kg	PO	BID for 6 days
Decavitamin	0.5 tab	PO	BID for 14 days
0.1% chlorhexidine	20 mL	TOPI	BID

第二次手術術後追蹤

民國 111 年 7 月 19 日 (術後第六日)

一、飼主表示清潔傷口無掙扎反應，出現用鼻吻部磨地之情形。

## 二、理學檢查

1. 基礎生理值：無明顯異常，血壓：147/71 (97) mmHg。

2. 視診：傷口復原狀況良好，出現搔癢情形。

## 三、臨床病理學檢查

1. 血液學檢查：HCT 輕微下降，推測與手術拔牙失血有關 (Figure 1)。

2. 血清生化學檢查發現低白蛋白血症 (Figure 1)，可能與飲食、手術失血或腎臟相關。

3. 尿液學檢查尿色清澈且無蛋白尿，推測低白蛋白血症之原因非腎臟流失。

## 四、細菌培養與藥敏結果 (Table 2)

4. 使用血液培養基在 37°C 好氧與厭氧環境下培養 24 小時，於右上第四前白齒之瘻管採樣到 *Pasteurella multocida*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterococcus faecalis*、*Bacteroides* sp.。藥物敏感性試驗顯示四種菌同時對 enrofloxacin、ciprofloxacin、imipenem 具感受性。

## 五、開立藥物

藥劑	劑量	給予途徑	頻率	
Enrofloxacin	7 mg/kg	PO	SID	for 14 days
Neo-Vena-B®	0.3 mg/kg	PO	SID	for 14 days
Amlodipine	0.15 mg/kg	PO	BID	for 28 days
Enalapril	0.15 mg/kg	PO	BID	for 28 days

## 最終診斷

犬之雙側口鼻及口竇瘻管

## 討論

口鼻瘻管是指在口腔與鼻腔之間形成的通道，常見的病因包括牙周病、上顎牙齒拔除後的併發症、先天性或後天性腭缺陷、上顎切除術的併發症、腫瘤、放療以及創傷<sup>1,2</sup>，而在臘腸犬、瑪爾濟斯等小型犬中，慢性牙周病是最常見造成口鼻瘻管的原因，3 歲齡以上犬隻患有牙周病的機率超過 80%<sup>3,4</sup>。本病例中病犬為一 13 歲齡之瑪爾濟斯犬，因四年前曾在地方動物醫院診斷出黏液性二尖瓣疾病 (myxomatous mitral valve disease stage B2) 與慢性腎病，醫師評估其麻醉風險較高，飼主的洗牙意願由此降低，因此病犬已四年未洗牙，推測其為病犬患有嚴重牙周病的病因。牙周病的成因，與口腔的清淨程度相關，食物殘渣堵塞在牙周囊袋的縫隙中，累積形成牙菌斑與牙結石，在牙齒沒有被清潔的情況下，牙菌斑會在 24 小時後形成<sup>5,6</sup>，而牙結石會在 3 天後形成<sup>8</sup>，而細菌躲藏在這些生物膜結構中，引起牙周組織的發炎，牙周組織的持續發炎未能得到及時的控制而造成進一步的齒齦、齒槽骨與牙齒本體的流失，當分隔口腔與鼻腔或上頰隱窩之

間的齒槽骨被侵蝕後，口鼻瘻管與口竇瘻管就會形成<sup>2</sup>。口鼻瘻管最常見於上頷犬齒，因為犬齒與鼻腔之間只有薄薄的一層齒槽骨，嚴重牙周病的狀況下也可以發生於上頷的其他牙齒，如口竇瘻管常發生於第四前白齒的顎面齒根<sup>8</sup>。有趣的是，即使病犬其餘的牙周組織相對健康，口鼻瘻管仍然可能會發生<sup>4</sup>。而本病例於口腔檢查可發現牙齦嚴重的發炎紅腫、全口牙齦萎縮與嚴重牙結石，由此可推測本病例口鼻瘻管與口竇瘻管之病因與其不健康的牙周組織有很大程度的相關性。

口鼻瘻管常見的臨床症狀包括出現黏液膿樣與血樣漿液性鼻分泌物、頻繁打噴嚏等慢性鼻炎的症狀<sup>8</sup>，這與鼻腔異物與積液有關，在進食的時候，食物可能會通過開放性的口鼻瘻管開口進入鼻腔造成刺激。而口竇瘻管的臨床症狀包括顏面腫脹與腫脹處的按壓疼痛，不一定會發現明顯的鼻分泌物。口鼻與口竇瘻管造成鼻腔的感染程度也會影響臨床症狀的嚴重程度，如鼻分泌物的性狀與多寡。若發現有慢性鼻炎症狀的犬隻，一定要將口鼻瘻管納入區別診斷中<sup>8</sup>。而在本病例中，病犬大約在一年前開始出現進食後打噴嚏與血樣鼻分泌物的症狀，視診可觀察到缺少右側犬齒與一開放性缺口，左側犬齒則可觀察到嚴重的牙結石包覆與齒齦萎縮的現象，評估左側口鼻瘻管嚴重程度大於右側。誠如上述，本病例有出現相似的臨床症狀，並伴有嚴重的牙周病，犬齒有開放性缺口，因此初步推測本病例為口鼻瘻管，須做進一步的牙科 X 光或電腦斷層掃描才可獲得更確切的診斷資訊。

典型的口鼻瘻管的影像學結果包括：在電腦斷層影像中，橫切面影像最明顯的特徵為腹側鼻腔的積液，CT 影像的重建中則可見上頷骨的溶解<sup>1</sup>。影像學檢查須在病患全身麻醉的狀態下進行，以確保牙科 X 光或電腦斷層掃描的準確性。更直觀的診斷方式則可以使用牙科探針進入齒齦溝中作探查，若探針進入的深度超過齒根深度且可抵達鼻腔或上頷竇時，則表示有口鼻瘻管的存在。本病例的電腦斷層掃描結果於右側的橫切面可見因 104 的脫落而產生的缺口處通往鼻腔的管狀空腔，204 齒槽骨的嚴重流失，雙側於犬齒的橫切面影像皆可見上頷骨的溶解，其中左側上頷骨之溶解較為嚴重，與術中 204 拔除後的洞口較右側大的狀況相符，雙側犬齒的縱切面影像則可見腹側鼻腔的積液，而左側鼻腔的積液與鼻中膈歪斜較為嚴重，與臨床症狀及視診所評估之左側瘻管較右側嚴重的狀況相符。109 在未脫落前的 CT 影像顯示了三齒根的齒槽骨嚴重流失與嚴重的上頷骨溶解，脫落後第二次之 CT 影像則顯示瘻管被結締組織衰減度之物質所填充，與第一次術中 109 脫落後缺口很小之狀況相符；108、208 與 209 都有一定程度的齒槽骨流失，其中 108 與 209 皆於顎面齒根周圍可見上頷骨的溶解，且可見右側之上頷竇充滿了液體，與術中探針探查 108 顎面齒根之瘻管可通至上頷竇相符。在手術中使用牙科探針進入缺口位置探查時，也可以更進一步檢測瘻管的存在。

犬齒的口鼻瘻管的典型修復方式，是以頰黏膜製作皮瓣並縫合至缺口位置或是拔牙造成的口鼻瘻管的位置來達成<sup>9</sup>。本病例於犬齒、前白齒與白齒之手術方式部分參考了此修復方式，在移除口腔側口鼻瘻管開口的肉芽組織與上皮內襯後，於缺口頰側的吻側製作釋放切口並游離出 L 型皮瓣。與傳統的梯型皮瓣（只留有唇側的血管供應）不同，L 型皮瓣保留了來自遠端的主要的血管供應，包括大腭動脈（major palatine artery）與翼腭動脈（sphenopalatine artery）<sup>10</sup>，並且可以減少需要縫合的地方，也能夠用以關閉較大

的缺陷。以 LaGrange 剪刀將骨膜與黏膜分離，由於骨膜是不具有彈性的纖維化組織，因此它會干擾縫合缺口的效果，此步驟是為了釋放由骨膜附著而產生的張力，皮瓣應鈍剝至無張力狀態下可覆蓋缺口後才可進行縫合，以簡單間斷縫合法將皮瓣縫合至硬顎黏膜<sup>11</sup>。以單皮瓣修復口鼻瘻管的方式，只要在製作皮瓣的過程中沒有破壞到血管供應，加上皮瓣的張力有被完全釋放，預後應該都會是良好的。

齒齦黏膜的健康狀況，也會很大程度地影響到皮瓣修復的預後狀況<sup>2</sup>，考慮到牙周病與牙齦發炎的程度，通常會併用全身性抗生素與非類固醇抗發炎藥物（NSAIDs）來減輕發炎反應，研究顯示，全身性抗生素的給予可以減少牙結石生成的速率、改變齒齦下方微生物菌叢的分佈、預防或延遲齒齦炎的發生與進展<sup>12</sup>。考量本病例預計進行多處拔牙與瘻管修復手術，於術前使用了抗生素 clindamycin，目的在於改善病犬口腔黏膜的發炎狀況，期使術後皮瓣的修復達到更好的效果。據研究，clindamycin 可以有效對抗大部分牙周病的致病菌，包括 Actinomyces、Bacteroides、Porphyromonas 等等，特別是對於犬牙周病的主要致病菌 Porphyromonas gulae 有很顯著的抑制生長的效果<sup>13</sup>，同時它具有良好的組織穿透性，可以很好地到達牙周組織並產生作用。另外，clindamycin 可以抑制鄰近細胞過度釋放炎症因子，包括可以造成更進一步牙周組織的破壞的 TNF- $\alpha$  與 IL-1 $\beta$ <sup>14</sup>，因此 clindamycin 可以調節牙周組織的炎症狀況，達到控制發炎的效果。但全身抗生素於牙科病例使用仍需更為謹慎，否則易引起抗藥性產生，全身性抗生素給予仍需參考細菌敏感性試驗結果為主。

在兩次口鼻瘻管與口竇瘻管的修復手術中，皆有於瘻管深處進行採樣，以便進行細菌培養與藥物敏感性測試，此項措施是為了在術後可以瞭解到瘻管內的感染源以及對抗瘻管內菌叢的有效藥物。患有牙周病的犬隻牙齒的生物膜上可以採樣到的主要菌種為 Porphyromonas gulae 與 Porphyromonas macacae，而結石上可以採樣到的主要為 Fusobacterium canifelinum 與 Campylobacter rectus<sup>15</sup>，而這些菌都沒有出現在我們的採樣結果中，由此可推測口鼻瘻管中的微生物叢與引起牙周病的細菌可能並不相同，因為環境不同，適宜生長的細菌不一樣，這也是做細菌培養與藥物敏感性測試的目的，但仍需更多病例收集確認。兩次的培養與藥敏結果的差異很大，第一次培養結果僅培養出少量細菌，而且細菌的抗藥性都很強，只有極少數的抗生素具有敏感性，推測可能與第一次手術前病犬使用了近一個月的 clindamycin 加上採樣前以 0.1% chlorhexidine 消毒瘻管周圍的軟組織有關，因此本病例在第一次手術後的抗生素使用改為藥敏結果中最具感受性的 minocycline，一般對 tetracycline 類的抗生素具有抵抗性的細菌也會對 minocycline 具有抗性，但在本病例的第一次藥敏結果中，對 doxycycline 具有抗性的 Staphylococcus pseudintermedius（MRSP）卻對 minocycline 具有感受性，一篇研究指出這與細菌對 tetracycline 產生抗性的機制有關<sup>16</sup>。其中一種由 tet(K) 基因組編碼的將藥物打出胞外的幫浦（efflux pump），不會引起細菌對 minocycline 產生抗性，但是會對 doxycycline 產生抗性，因此 minocycline 可以使用於 MRSP 感染的治療。而在第二次細菌培養結果中，每個油鏡視野下皆可發現多種與前次培養結果不同的細菌，這可能與瘻管位置、洞口大小與抗生素的前置使用相關，第二次手術前評估其口腔狀況，由於口臭、牙齦發炎紅腫等症狀已有所緩解，病犬已停止使用抗生素超過 1 個月，從瘻管的採樣培養出的細菌種

類與數量都較第一次多，但相對而言抗藥性也較少，因此可以直接選用對鑑定出的菌皆具有敏感性的 enrofloxacin 作為術後抗生素，同時也證實減少全身性抗生素使用可減少抗藥性的產生。

牙齦與口腔的慢性炎症與進食、刷牙、齒科手術後的短暫菌血症相關，發炎的齒齦上的小傷口提供細菌與細菌產生的脂多醣 (lipopolysaccharides) 進入血液循環的機會，同時，宿主免疫系統產生大量炎症因子，引發全身性發炎反應<sup>17</sup>，這可能會引起器官的病變，包括腎臟、心臟與肝臟。根據研究，犬隻每平方厘米牙周病負擔可能會增加 1.4 倍腎臟病變的可能性，牙周病可能造成犬貓腎臟的免疫複合體沉積從而引起絲球體腎炎，而菌血症也可能繼發引起腎盂腎炎或間質性腎炎<sup>18</sup>。牙周病也可能會增加罹患有氮血症的慢性腎病的風險，這可能與全身性炎症造成動脈粥狀硬化而繼發性引起腎灌注不足而造成的<sup>19</sup>。本病例中，病犬也有慢性腎病的病史，在經過手術與抗生素治療後，BUN 逐漸恢復至正常範圍中，但目前仍無法明確病犬的腎病是否與牙周病有關。

牙周病的預防與疾病進程的抑制，最重要的一環為居家照護，其中每日的刷牙仍然是照護的黃金標準程序，而其他的被動清潔，如啃咬潔齒棒，只可以視作刷牙的補充清潔<sup>20</sup>。據研究，每日正確且持續依標準流程執行刷牙的動作，犬隻的牙齦健康可以維持超過 4 年的時間<sup>7</sup>。而若無執行居家照護，犬隻的牙周囊袋可能會在 2 週內再度發生感染的狀況<sup>5</sup>。牙科飼料或零食可能有助於輔助控制牙菌斑及牙結石<sup>6</sup>，但在本病例中，病犬主要食用泡軟的腎處方飼料與罐頭，因此從飲食方面來改善口腔狀況的方法無法使用。建議飼主在術後 1 個月開始為病犬每日刷牙，以避免牙周病與相關症狀的再度發生。

本病例最終診斷為犬之雙側口鼻與口竇瘻管。雖然部分有口鼻瘻管或口竇瘻管之病患的症狀相對不明顯<sup>2</sup>，但仍建議有相關慢性鼻炎症狀（顏面腫脹、打噴嚏、逆向性噴嚏、流鼻血及清澈至膿樣鼻分泌物）之犬隻將口鼻瘻管納入區別診斷<sup>8</sup>，可結合牙周病與齒齦發炎之嚴重程度進行判斷。而在影像診斷方面，電腦斷層對於口鼻瘻管的診斷也很具有參考價值，可幫助術者對於瘻管修補手術進行更好的規劃。單層頰黏膜皮瓣適用於大部分的口鼻瘻管修補<sup>21</sup>，修補成功的關鍵在於皮瓣的無張力狀態、良好的血液供應與健康且去除上皮的皮瓣邊緣的良好縫合。建議進行修補前於瘻管深處採樣並做細菌培養與藥物敏感性測試，以更好地預防可能發生的感染狀況。術後須定期回診以檢查病犬之皮瓣癒合狀況，並於恢復良好後建議飼主進行居家照護，以維持剩餘牙齒與牙周組織的清潔與健康。

## 參考資料

1. Enlund KB, Brunius C, Hanson J, Hagman R, Höglund OV, Gustås P, Pettersson A. Dog owners' perspectives on canine dental health—a questionnaire study in Sweden. *Front Vet Sci* 7:298, 2020.
2. Enlund KB, Pettersson A, Eldh AC. Dog owners' ideas and strategies regarding dental health in their dogs—thematic analysis of free text survey responses. *Front Vet Sci* 9:878162, 2022.
3. Glickman LT, Glickman NW, Moore GE, Lund EM, Lantz GC, Pressler BM. Association between chronic azotemic kidney disease and the severity of periodontal disease in dogs.

- Prev Vet Med* **99**:193-200, 2011.
4. Gracis M. Dental anatomy and physiology. In: Reiter AM, Gracis M, eds. BSAVA manual of canine and feline dentistry and oral surgery. 4th ed. BSAVA, Gloucester, 304-322, 2018.
  5. Hall JA, Forman FJ, Bobe G, Farace G, Yerramilli M. The impact of periodontal disease and dental cleaning procedures on serum and urine kidney biomarkers in dogs and cats. *PloS One* **16**:e0255310, 2021.
  6. Harvey C, Serfilippi L, Barnvos D. Effect of frequency of brushing teeth on plaque and calculus accumulation, and gingivitis in dogs. *J Vet Dent* **32**:16-21, 2015.
  7. Heijl L, Lindhe J. Effect of selective antimicrobial therapy on plaque and gingivitis in the dog. *J Clin Periodontol* **7**:463-478, 1980.
  8. Heinze C, Niemiec BA. Ptyalism and halitosis. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, eds. Textbook of veterinary internal medicine. 8th ed. Elsevier, St. Louis, 575-599, 2017.
  9. Kačírová J, Mađari A, Mucha R, Fecskeová LK, Mujakic I, Kobližek M, Nemcová R, Mađar M. Study of microbiocenosis of canine dental biofilms. *Sci Rep* **11**:19776, 2021.
  10. Kouki MI, Papadimitriou SA, Kazakos GM, et al. Periodontal disease as a potential factor for systemic inflammatory response in the dog. *J Vet Dent* **30**:26-29, 2013.
  11. Kouki MI, Papadimitriou SA, Kazakos GM, Savas I, Bitchava D. Clindamycin as an alternative option in optimizing periodontal therapy. *Antibiotics (Basel)* **10**:814, 2021.
  12. Marretta SM. Chronic rhinitis and dental disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **22**:1101-1117, 1992.
  13. Mulherin BL, Ewing JR, Miles K. Diagnostic imaging of oronasal fistulas in a dachshund. *J Small Anim Pract* **59**:373-77, 2018.
  14. Niemiec B, Gawor J, Nemeč A, Clarke D, McLeod K, Tutt C, Gioso M, Steagall PV, Chandler M, Morgenegg G, Jouppi R, McLeod K. World small animal veterinary association global dental guidelines. *J Small Anim Pract* **61**: 395-403, 2020.
  15. Niemiec BA. Periodontal disease. *Top Companion Anim Med* **23**:72-80, 2008.
  16. Nomura R, Inaba H, Yasuda H, Shirai M, Kato Y, Murakami M, Iwashita N, Shirahata S, Yoshida S, Matayoshi S, Yasuda J, Arai N, Asai F, Matsumoto-Nakano M, Nakano K. Inhibition of *Porphyromonas gulae* and periodontal disease in dogs by a combination of clindamycin and interferon alpha. *Sci Rep* **10**:3113, 2020.
  17. Reiter AM, Holt DE. Palate. In: Tobias KM, Johnston SA, eds. Veterinary surgery: Small animal (volume one). 1st ed. Elsevier, St. Louis, 1707-1717, 2012.
  18. Reiter AM. Closed and open tooth extraction. In: Reiter AM, Gracis M, eds. BSAVA manual of canine and feline dentistry and oral surgery. 4th ed. BSAVA, Gloucester, 304-322, 2018.
  19. Sauvė CP, MacGee SE, Crowder SE, Schultz L. Oronasal and oroantral fistulas secondary to periodontal disease: A retrospective study comparing the prevalence within dachshunds and a control group. *J Vet Dent* **36**:236-244, 2019.
  20. Smith MM. Oronasal fistula repair. *Clin Tech Small Anim Pract* **15**:243-50, 2000.
  21. Weese JS, Sweetman K, Edson H, Rousseau J. Evaluation of minocycline susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet Microbiol* **162**:968-971, 2013.

## Appendix

**Table 1. Microbiology examination at the fistula sites revealed in the first surgery.**

Specimen	Microscopic smear	Pathogen identification			
Left nostril swab	No significant finding	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (MRSP) (1+) (a) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1+) (b)			
Fistula of right maxillary canine	No significant finding	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (MRSP) (1+) (c) <i>Bacteroides pyogenes</i> (1+) (d)			
		(a)	(b)	(c)	(d)
Penicillin		R	—	R	R
Ampicillin/Amoxicillin		R	R	R	R
Oxacillin		R	—	R	—
Amoxicillin/Clavulanate		R	R	R	S
Gentamicin		R	I	R	R
Ciprofloxacin		R	I	R	—
Enrofloxacin		R	I	R	S
Cefazolin		R	R	R	R
Cephalexin		R	R	R	—
Cefadroxil		R	—	R	—
Cefovecin		R	—	R	—
Cefixime		R	R	R	—
Imipenem		R	S	R	S
Meropenem		R	S	R	S
Doxycycline		R	R	R	S
Minocycline		S	R	S	S
Azithromycin		R	—	R	—
TMP/SMX		R	R	R	—
Clindamycin		R	R	R	R
Linezolid		S	—	S	—
Metronidazole		R	R	R	S

S: susceptible; I: intermediate; R: resistant.

**Table 2. Microbiology examination of the fistula at right maxillary 4<sup>th</sup> premolar.**

Specimen	Microscopic smear	Pathogen identification			
Fistula of right maxillary 4 <sup>th</sup> premolar	Gram (-) coccobacilli (3+)	<i>Pasteurella multocida</i> (4+) (a)			
	Gram (-) bacilli (2+)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (3+) (b)			
		<i>Enterococcus faecalis</i> (4+) (c)			
		<i>Bacteroides sp.</i> (4+) (d)			
		(a)	(b)	(c)	(d)
Ampicillin/Amoxicillin	S	R	S	S	
Amoxicillin/Clavulanate	S	R	S	S	
Ciprofloxacin	S	S	S	S	
Enrofloxacin	S	S	S	S	
Cefazolin	S	R	R	S	
Cephalexin	S	R	R	S	
Cefovecin	—	—	R	—	
Cefixime	S	R	R	S	
Imipenem	S	S	S	S	
Meropenem	S	S	—	—	
Doxycycline	S	I	S	S	
Azithromycin	S	—	—	—	
TMP/SMX	I	R	R	—	
Clindamycin	R	R	R	S	
Linezolid	S	—	S	—	
Metronidazole	R	R	R	S	

S: susceptible; I: intermediate; R: resistant.

## Figures

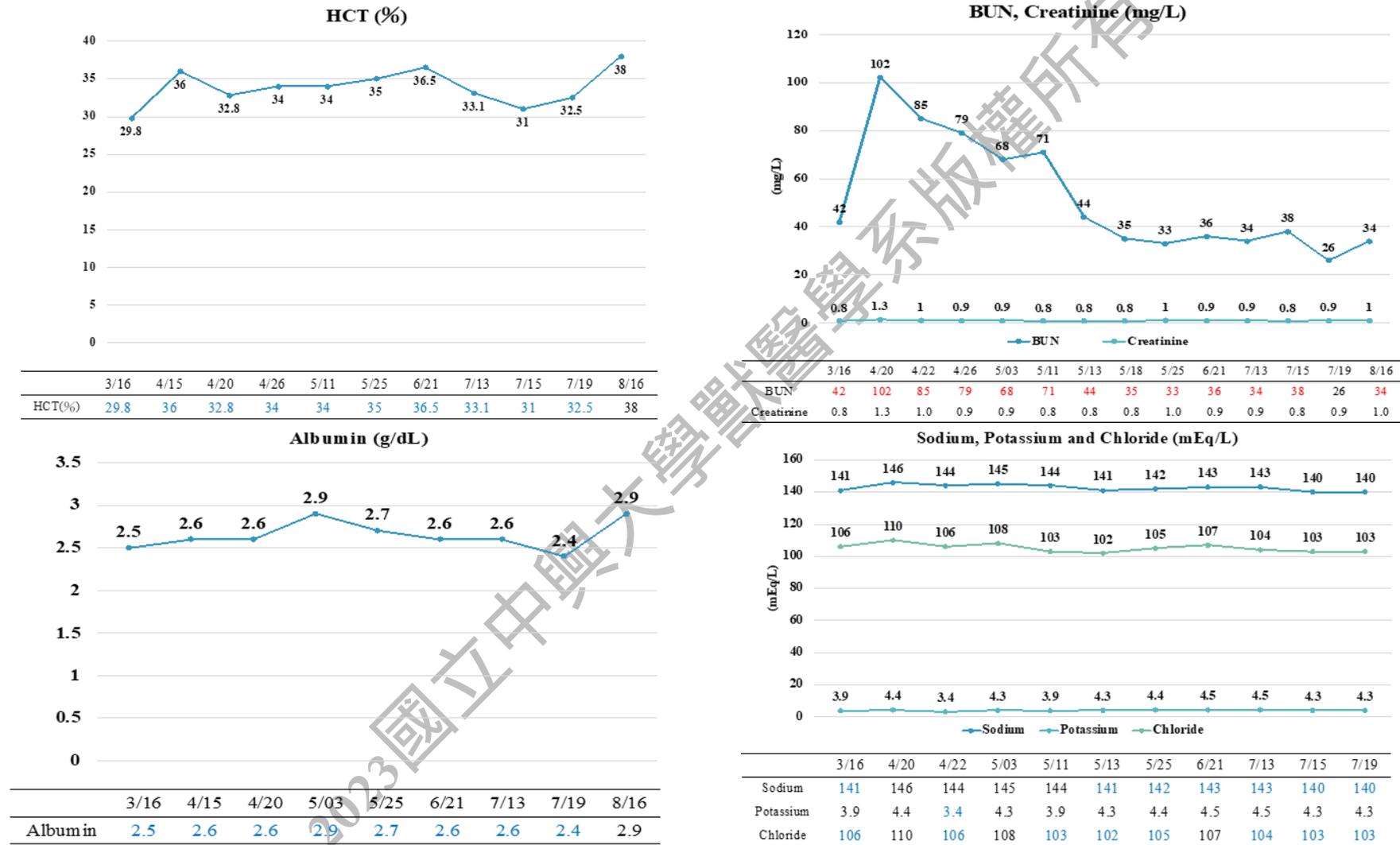
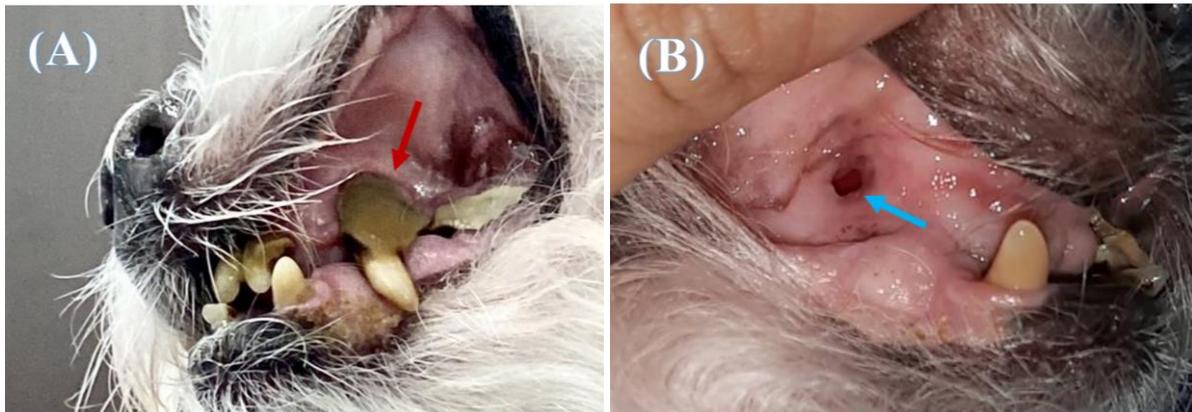
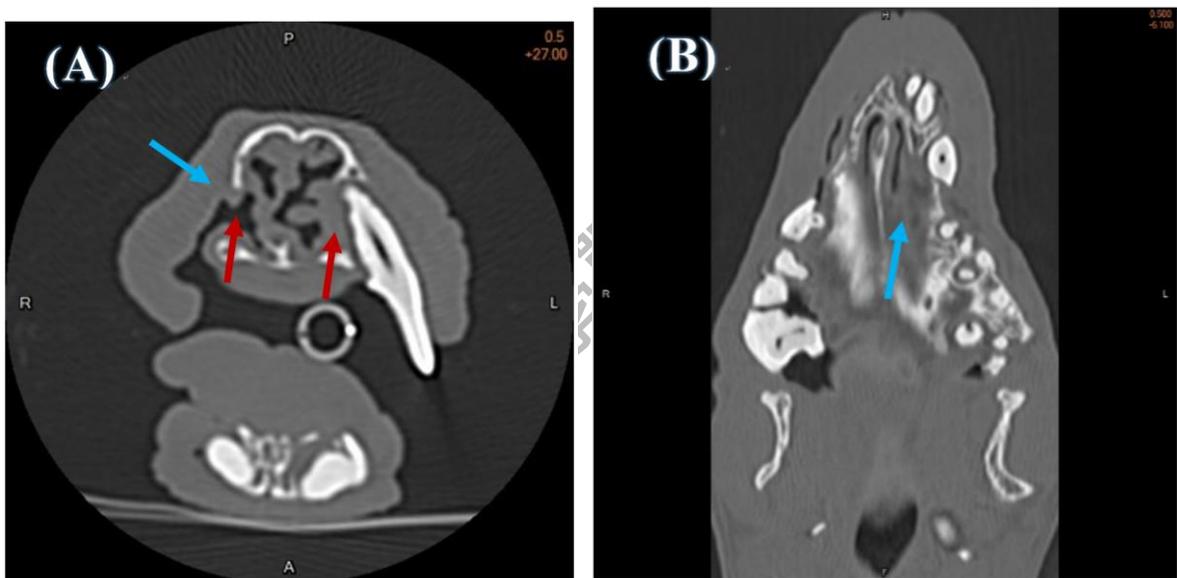


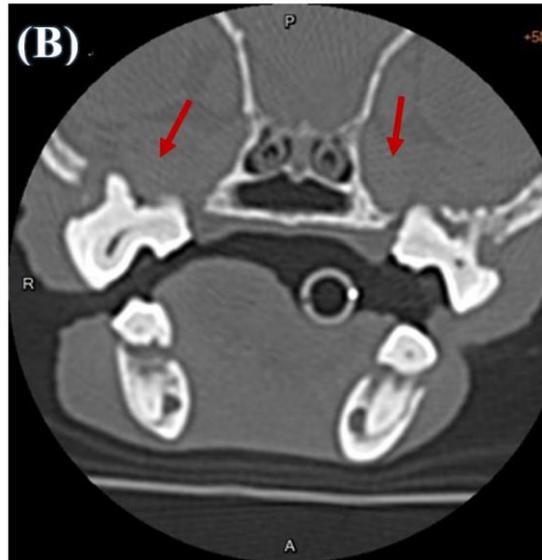
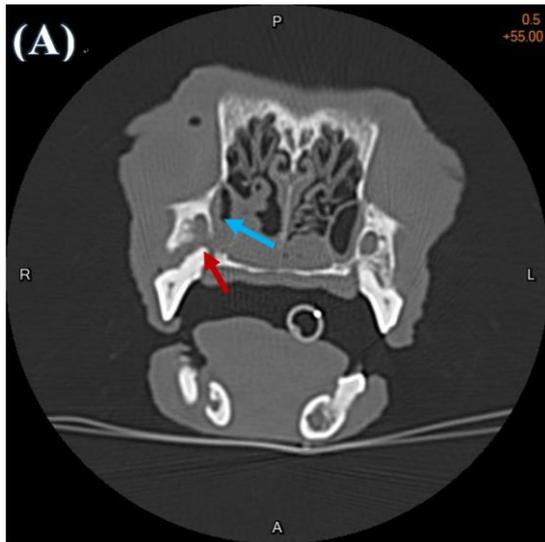
Figure 1. Important hematology and serum biochemical parameter abnormalities in the treatment period of time.



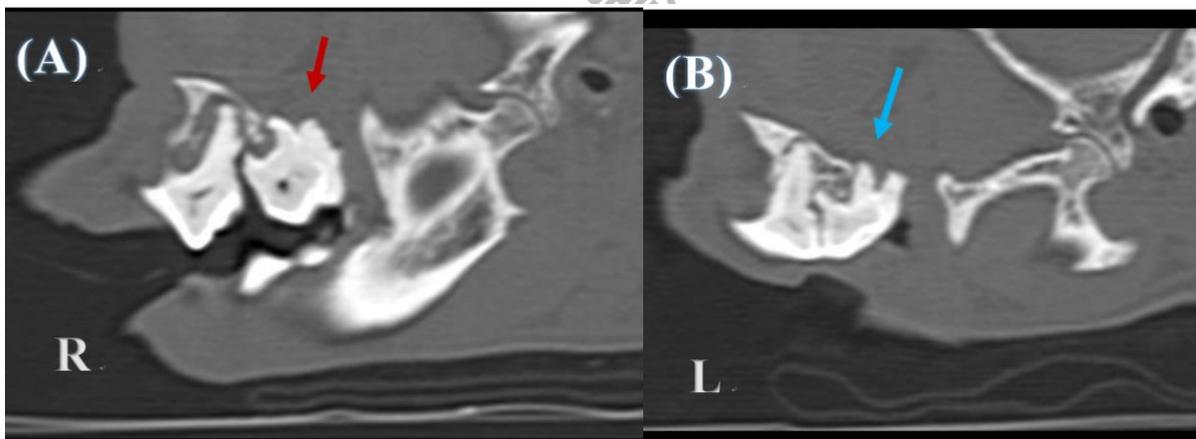
**Figure 2.** (A) Physical examination revealed that the left maxillary canine tooth had severe gingival recession. (red arrow). (B) The right maxillary canine tooth was lost with an open wound (blue arrow).



**Figure 3.** (A) CT transverse view demonstrates bilateral rostral maxillary alveolar bone lysis along the palatine margin of 104 and 204 (red arrow). A fistula (blue arrow) from the notch of the lost 104 to the nasal cavity could also be seen. (B) The bilateral ventral nasal cavities filled with soft tissue/fluid attenuating material (blue arrow) and nasal septum right side deviation could be seen on the dorsal view.



**Figure 4.** Transverse CT demonstrates alveolar bone lysis surrounding the root of bilateral maxilla 4th premolar and 1st molar. (A) Severe alveolar bone loss surrounding the mesial-palatal root of the right 4th premolar (108) (red arrow). The right maxillary sinus is filled with soft tissue/fluid attenuating material (blue arrow). (B) The alveolar bone lysis along the margin of 109 is more severe than 209.



**Figure 5.** (A) Sagittal CT demonstrates alveolar bone lysis of palatine root of 108 and three roots of 109 (red arrow). The 109 was exfoliated while the dental scaling on May 10<sup>th</sup>, 2022. (B) The left alveolar bone lysis along the margin of the palatine root of 209 (blue arrow).

## 母兔之經尿道膀胱外翻與脫垂

# Transurethral Urinary Bladder Eversion and Prolapse in a Rabbit Doe

實習醫師：王云亞、蔡宛蓉

指導教師：董光中、李宣儒、紀毓軒

編輯教師：周 洵

### 摘要

一隻7歲齡之已絕育母兔於民國111年6月10日被發現生殖泌尿口脫出一暗色組織，當日由飼主送至地方動物醫院就診。視診可見脫出組織為直徑1公分×高1.5公分，外觀暗色、觸感較堅實之柱狀物；並於放射線學檢查下未見正常膀胱影像，故初步診斷為膀胱脫垂，排定當天進行膀胱復位和膀胱固定術。術中將膀胱復位後切除位於膀胱頂部、大小約三分之一膀胱之視診病變區域並送組織病理學檢查，裝置導尿管後固定膀胱。術後因病兔進食、排尿狀況良好，故拆除靜脈輸液和導尿管。尿液顏色無明顯血色，但腹部創口周圍水腫較嚴重且生殖泌尿口旁發現一小區皮膚壞死。考量病兔復原狀況良好，故安排於6月15日出院。病兔分別於6月18日、6月25日及7月1日回診拆除縫線及水腫部位之雷射治療後，腹部創口和生殖泌尿口旁壞死區域恢復良好且長出新毛。組織切片下可見黏膜固有層顯著瀰漫性水腫，水腫固有層內可見局部多發嗜鹼性細菌團塊，於周圍有退行性炎症細胞浸潤。肌肉層可見局部多發壞死區域，壞死區域周圍可見大量異嗜球浸潤，並有瀰漫性肌肉組織變性及水腫，同時可見中等程度纖維母細胞增生與血管新生。最終診斷為母兔之經尿道膀胱外翻與脫垂。

### Abstract

A seven-year-old, neutered female rabbit was presented at the animal hospital on June 10<sup>th</sup>, 2022 for a prolapsed tissue at the opening of urogenital tract. On presentation, the unknown mass, measured 1 × 1.5 cm, showed an appearance of dark and firm cylinder, while abdominal image with a lack of urinary bladder was noted by radiology examination. The tentative diagnosis was urinary bladder prolapse in a rabbit. Medical care consisted of maintenance fluid, followed by the surgery of prolapse reduction with cystopexy on the same day. The lesion at the apex, in approximately one-third of the urinary bladder, was resected following the reposition. Although there was no bloody discharge in the urine, the wound of abdomen was moderately edematous with a small necrotic patch adjacent to the opening of urogenital tract. The doe was discharged on June 15<sup>th</sup>, 2022. The wound of the abdominal skin adjacent to the opening of urogenital tract recovered well with the new fur after suture was removed. A series of laser therapy was performed for the edematous skin on June 18<sup>th</sup>, 25<sup>th</sup>, and July 1<sup>st</sup>, 2022, respectively. Histopathological examination revealed diffuse edema with multifocal clusters of basophilic bacteria surrounded by infiltration of degenerative inflammatory cells in the mucosa of bladder. Within the tunica muscularis, multifocal necrosis surrounded by massive infiltration of heterophils was found, accompanied by diffuse degeneration of myofiber, moderate fibroblasts hyperplasia, and angiogenesis. The final diagnosis was transurethral urinary bladder eversion and prolapse in a female rabbit.

## 病史

病兔為一 7 歲齡、體重 1.02 公斤之已絕育母兔，飼主於民國 111 年 6 月 9 日發現病兔生殖泌尿口脫出一組織，遂於當日帶至地方醫院就診。

## 臨床檢查

民國 111 年 6 月 10 日（門診暨手術當日）

### 一、理學檢查

#### 1. 基礎生理值：

體重：1.02 公斤；BCS：2/5；黏膜：濕潤、粉紅。

2. 視診：病兔精神、活動力佳，食慾良好，排便正常，齒科檢查無明顯異常，生殖泌尿口有一約直徑 1 公分 × 高 1.5 公分的暗色柱狀組織（Figure 1），且持續有尿液產出。

3. 觸診：該組織表面濕潤，觸感堅實，疼痛反應不明顯。

### 二、影像學檢查

1. 放射線學檢查：影像下未見正常膀胱影像（Figure 2）。

## 初步診斷

母兔之膀胱脫垂

## 治療與處置

經獸醫師評估後，排定於民國 111 年 6 月 10 日進行膀胱復位和膀胱固定手術。

民國 111 年 6 月 10 日（門診暨手術當日）

### 一、術前理學檢查

#### 1. 基礎生理值：

體重：1.02 公斤；BCS：2/5；黏膜：濕潤、粉紅。

2. 視診：病兔精神、活動力佳，食慾良好，排便正常，生殖泌尿口有一約直徑 1 公分、高 1.5 公分的暗色柱狀組織，且持續有尿液產出。

3. 觸診：該組織表面濕潤，觸感堅實，疼痛反應不明顯。

### 二、術前臨床病理學檢查

#### 1. 血液學檢查（Table 1）

Lymphocyte%偏低、Granulocyte%偏高，推測為膀胱脫垂接觸環境細菌導致的感染，其他數值無明顯異常，推測不具明顯臨床意義，血片下血球形態無異常。

#### 2. 血清生化學檢查（Table 2）

I. AST<1，綜合其他肝功能指標，推測肝功能正常，主要原因可能為個體偏

瘦。

II. ALP 輕微上升，推測無臨床意義。

III. Glucose 偏高，推測為緊迫所致。

### 三、麻醉前評估

參考 American Society of Anesthesiologists® (ASA) Physical Status Classification System 評估為 ASAII。

### 四、術前處置

#### 1. 麻醉前給藥：

Glycopyrrolate 0.02 mg/kg SC

Epinephrine 0.2 mg/kg SC

Meloxicam 0.2 mg/kg SC

#### 2. 裝置耳靜脈留置針，給完導入藥物後，接上輸液。

#### 3. 導入麻醉：

Ketamine 5 mg/kg IV

Xylazine 2 mg/kg IV

#### 4. 以 v-gel®ADVANCED R2 進行插管。

### 五、術中給藥

#### 1. 維持麻醉：Isoflurane 1.0-2.5 %

#### 2. 術中輸液：Ringer's solution 10 mL/hr IV

### 六、手術步驟（膀胱復位手術）

#### 1. 病兔呈仰躺姿勢，剃除術區毛髮。

2. 以無菌生理食鹽水及 10 倍稀釋之 Gentamicin 沖洗脫垂組織後，以外科標準程序刷洗，並以無菌紗布覆蓋肛門，避免術中汙染。

3. 以外科標準程序刷洗腹部術區，覆蓋無菌紗布及洞巾。

4. 以 10 號刀片沿腹正中線由臍部至恥骨前緣做一長約 5 公分之切創口，並鈍剝分離皮下組織，以 sharp-blunt scissors 剪開腹壁肌肉與腹膜。

5. 探查腹腔後，可見左側輸尿管積尿，並確認脫垂組織為部分膀胱。

6. 以無菌生理食鹽水沾濕之無菌棉棒將膀胱推回體內後，切除視診病變區域並放置導尿管。

7. 以 4-0 Novosyn®內翻縫合法縫合膀胱。

⑧ 以 4-0 Novosyn®簡單間斷縫合法將膀胱右側固定於腹壁。

9. 以 4-0 Novosyn®簡單間斷縫合法將膀胱正中韌帶固定於腹壁。

10. 以 4-0 Novosyn®簡單連續縫合法縫合腹壁肌肉。

11. 以 4-0 Novosyn®簡單間斷縫合法縫合皮下組織。

12. 以 4-0 Novosyn®水平墊褥縫合法縫合皮膚。

13. 以 4-0 Novosyn®荷包縫法及中國手指結固定導尿管於泌尿生殖道開口，並以 4-0 Novosyn®簡單間斷法將導尿管遠端固定於腹壁皮膚。

14. 手術結束，關閉麻醉，持續供給氧氣至病兔完全甦醒。

## 七、術中麻醉紀錄

1. 見附錄 Table 3。

## 八、術後處置

1. 靜脈輸液：

日：Ringer's solution + B-complex 3 mL/hr

晚：Ringer's solution + B-complex 2 mL/hr

2. 開立藥物：

藥劑	劑量	給予途徑	頻率
Butorphanol	0.2 mg/kg	SC	SID
Ofloxacin	10 mg/kg	PO	BID
Bromelain	10 mg/kg	PO	BID
Lysozyme	9 mg/kg	PO	BID
Metoclopramide	0.5 mg/kg	PO	BID
Mosapride	0.5 mg/kg	PO	BID
Liver Guard	0.1 cap/kg	PO	BID
Cobalaplex	0.1 cap/kg	PO	BID
CystoPro	0.1 cap/kg	PO	BID

以上口服藥物混合 20 mL 糖漿，每次口服 1 mL，7 天份

## 九、住院期間

民國 111 年 6 月 11 日（術後第一天）

1. 理學檢查

I. 體重：1.07 kg；BCS：2/5

2. 視診

I. 病兔精神、食慾、排便、排尿皆正常，故拆除導尿管及靜脈輸液。

II. 腹部創口周圍水腫較嚴重，泌尿生殖道開口旁可見區域皮膚壞死。

3. 處置

I. 停止給予 Butorphanol，改為 Meloxicam (0.2 mg/kg, SC, SID)，其餘藥物同前。

II. 因水腫情況較嚴重，故新增腹部創口及泌尿生殖道開口雷射治療。

民國 111 年 6 月 12 日（術後第二天）

- ① 理學檢查

I. 體重：1.09 kg；BCS：2/5

2. 視診

I. 病兔精神、食慾、排便、排尿皆正常。

II. 腹部創口水腫情況情形可見明顯改善，泌尿生殖道開口旁壞死區域可見痂皮形成，表面較乾燥。

3. 處置

I. 藥物和雷射治療同前。

民國 111 年 6 月 13 日 (術後第三天)

1. 理學檢查
  - I. 體重：1.13 kg；BCS：2/5
2. 視診
  - I. 病兔精神、食慾、排便、排尿皆正常。
  - II. 腹部創口未見水腫，泌尿生殖道開口旁仍可見痂皮，表面乾燥。
3. 處置
  - I. 藥物和雷射治療同前。
4. 尿液分析：(Table 4)
  - I. 樣本採集方式：free-catch
  - II. 可見 hematuria，推測膀胱黏膜、尿道仍有些微出血，也可能和泌尿生殖道開口旁傷口有關。
  - III. 可見 proteinuria，推測膀胱黏膜、尿道仍有些微發炎。

民國 111 年 6 月 14 日 (術後第四天)

1. 理學檢查
  - I. 體重：1.09 kg；BCS：2/5
2. 視診
  - I. 病兔精神、食慾、排便、排尿皆正常。
  - II. 腹部創口未見水腫，泌尿生殖道開口旁仍可見痂皮，表面乾燥。
3. 處置
  - I. 考慮病兔精神、食慾、排便、排尿皆正常，且無明顯疼痛反應，故停用 Meloxicam，其餘處置同前。

民國 111 年 6 月 15 日 (術後第五天、出院日)

1. 理學檢查
  - I. 體重：1.09 kg；BCS：2/5
2. 視診
  - I. 病兔精神、食慾、排便、排尿皆正常。
  - II. 腹部創口未見水腫，泌尿生殖道開口旁仍可見痂皮，表面乾燥。
3. 處置
  - I. 藥物和雷射治療同前。
- ④ 超音波學檢查：(Figure 3)
  - I. 影像中可見膀胱黏膜發炎水腫，膀胱內無明顯尿液蓄積。
5. 尿液分析：(Table 5)
  - I. 樣本採集方式：free-catch
  - II. 仍可見 hematuria，數值較前次高，推測膀胱黏膜、尿道可能仍有些微出血，也可能和泌尿生殖道開口旁傷口有關。
  - III. 仍可見 proteinuria，數值較前次低，推測膀胱黏膜、尿道可能仍有些微發炎。

## 6. 出院：

- I. 考量病兔精神、食慾、排便排尿皆良好，傷口復原情況佳，故為其辦理出院。
- II. 開立口服藥物同前。

## 病理學檢查

### 一、肉眼病變

自脫垂膀胱採檢之組織呈圓柱狀，直徑約 1 公分，高約 1.5 公分，檢體顏色暗紅 (Figure 4)，部分區域顏色呈粉紅至白色。剖開可見內部呈深紅色實質樣，質地均一。

### 二、組織病變 (H&E 染色)

膀胱脫垂檢體：所有檢體切面之黏膜層已不見移行上皮，可見大量嗜鹼性、破片狀之鈣鹽與嗜酸性纖維素沉積於表面。黏膜固有層顯著瀰漫性水腫，水腫固有層內可見局部多發嗜鹼性細菌團塊，於周圍有退行性炎症細胞浸潤 (Figure 5)。部分切面可見病灶中央有半透明並具格狀結構的植物纖維嵌入黏膜層，病灶周圍可見大量異嗜球浸潤。植物纖維周圍可見纖維素性滲出液、大量桿狀菌體分布。

低倍下肌肉層可見局部多發壞死區域，壞死區域周圍可見大量異嗜球浸潤，並有瀰漫性肌肉組織變性及水腫，同時可見中等程度纖維母細胞增生與血管新生 (Figure 6)。高倍下可見炎症帶浸潤之炎症細胞以異嗜球為主，並有大量紅血球與纖維素性滲出液。

### 三、組織化學染色 (Brown and Brenn 染色)

高倍下於黏膜層可見大量革蘭氏陽性桿狀菌體及球狀菌體。前者約  $1 \times 5 \mu\text{m}$ ，後者直徑約  $1-2 \mu\text{m}$ 。肌肉層可見革蘭氏陽性桿狀菌體及球狀菌體。前者約  $1 \times 5 \mu\text{m}$ ，後者直徑約  $1-2 \mu\text{m}$ 。

## 追蹤

民國 111 年 6 月 18 日 (術後第八天)

### 1. 理學檢查

I. 體重：1.07 kg；BCS：2/5

### 2. 視診

© I. 腹部創口周圍有組織液和尿混合的物質。

II. 泌尿生殖道開口旁結痂範圍縮小。

III. 外陰部仍有輕微水腫。

### 3. 處置

I. 拆除腹部創口之線結。

II. 藥物及雷射治療同前。

民國 111 年 6 月 25 日 (術後第十五天)

### 1. 理學檢查

- I. 體重：1.07 kg；BCS：2/5
2. 視診
  - I. 病兔精神、食慾、排便、排尿皆正常。
  - II. 腹部創口水腫情況情形可見明顯改善，泌尿生殖道開口旁壞死區域可見痂皮形成，表面較乾燥。
3. 處置
  - I. 雷射治療同前。
  - II. 開立口服藥物如下：

藥劑	劑量	頻率
Ofloxacin	5 mg/kg	BID
Metoclopramide	0.5 mg/kg	BID
Meloxicam	0.2 mg/kg	BID
Diphenhydramine	1 mg/kg	BID
B-complex		BID

以上藥物混和 10 mL 糖漿，每次口服 0.5 mL，7 天份

民國 111 年 7 月 1 日（術後第二十天）

1. 理學檢查
  - I. 體重：1.09 kg；BCS：2/5
2. 視診
  - I. 腹部創口周圍及泌尿生殖道開口旁皆長出更多新毛。
3. 處置
  - I. 雷射處置同前。
  - II. 停止給予口服藥。

## 最終診斷

母兔之經尿道膀胱外翻與脫垂

## 討論

哺乳動物之經尿道膀胱脫垂之報告不多而多為雌性動物，包括女人<sup>1</sup>、母馬<sup>2</sup>、母牛<sup>3</sup>、母貓<sup>4</sup>、母兔<sup>5</sup>，其中又以女人最多，母馬及母牛次之，母兔則為鮮少。若以雄性哺乳動物之經尿道膀胱脫垂討論，僅有一公兔經尿道之膀胱脫垂及外翻的病例<sup>6</sup>。母兔之經尿道膀胱脫垂的案例，原因多為產後尿道括約肌鬆弛或發生難產情況，母兔因為生產、難產，而導致腹部長時間用力，造成腹壓上升，加上生產時對骨盆周遭組織的破壞造成產後尿道括約肌的鬆弛，最終發生膀胱脫垂<sup>8</sup>；亦可見到有慢性膀胱炎病史，因裡急後重或排尿疼痛而導致腹壓上升，之後發生膀胱脫垂的個體<sup>7</sup>。公兔之經尿道膀胱脫垂僅查到一例，此病例發生原因為經睪丸摘除術後的公兔之陰莖明顯較未進行睪丸摘除術的

公兔短，也因此，經睪丸摘除術後的公兔尿道會較未進行睪丸摘除術的公兔短，使發生脫垂的機率增加，尿道較短加上個體長期用力排尿，造成腹壓經常上升，最終導致經尿道之膀胱脫垂<sup>6</sup>。女人<sup>1</sup>、母馬<sup>2</sup>、母牛<sup>3</sup>、母貓<sup>4</sup>之經尿道膀胱脫垂病例可在產次多、停經後或產後的個體上見到，其原因為產次多或生產造成腹腔壓力上升，使骨盆底肌肉鬆弛而無法正常支持膀胱及尿道，以及停經後動情素濃度降低使得對泌尿生殖道平滑肌控制能力和其彈性下降，導致膀胱更容易通過尿道形成脫垂；亦可見到膀胱及泌尿道感染的個體，膀胱及泌尿道感染後，因為發炎的情形，使個體感到不適，更為用力排尿，導致長期腹腔壓力大，同時細菌感染亦會破壞膀胱及尿道之正常組織，可能導致支撐力更為下降<sup>4</sup>。

研究指出實施卵巢摘除術或子宮卵巢摘除術後之母兔，對於膀胱控制和收縮能力下降、膀胱和子宮的血流下降、膀胱及尿道上皮的血管密度亦下降，最終因流經尿道上皮的血流下降，尿道上皮缺氧導致變薄，而研究結果推測以上變化和實施手術後動情素濃度下降之情形有關<sup>8,9</sup>。動情素共有三種，分別為雌酮、雌二醇、雌三醇。以婦女為例，停經前婦女體內最主要的動情素為雌二醇，雖在循環系統僅佔有 10-30%，但其效力強，故最為重要。停經後婦女體內動情素的主要形式為雌酮，其效力較差，也因此導致更年期生殖泌尿症候群。此外，陰道、陰戶前庭、尿道、膀胱三角區、陰道及外陰的自律及感覺神經上皆有動情素受體，分別為受體 $\alpha$ 和受體 $\beta$ 。然而，停經後僅能偵測到受體 $\beta$ ，也是造成更年期生殖泌尿症候群的原因之一。此症候群於泌尿系統的主要影響範圍包括膀胱的容量和收縮能力、尿道括約肌和骨盆底肌的功能，由於對這些區域的血流量、膠原蛋白數量、彈性和控制能力的影響，導致排尿困難、尿失禁、反覆性尿道感染、尿道及骨盆內臟器脫垂、膀胱三角區缺血<sup>10</sup>。

就中醫層面探討膀胱脫垂之病因，脾有著運化穀物、水濕的功能，將運化後的水穀精微升清至肺，同時具有托舉、固定臟器的功能，且脾開竅於口，和食慾有著直接關聯。若脾氣虛，則可能會出現食慾不振、臟器脫垂的臨床症狀。本病例較為消瘦且近期曾有食慾不佳的病史，依照其年紀較大、食慾不振已一段時間、肢體末端溫度較低推測其病證為陽虛證。推測其脾氣虛，造成升清失常，可能為導致膀胱脫垂的原因之一。術後第一日病兔腹部創口周圍水腫情況較嚴重，也可推測為其運化水濕之功能失常。臨床上，若病兔願意服用中藥，可使用補中益氣湯、歸脾湯達到健脾功效。

本病例發生經尿道膀胱脫垂的原因可能是病兔長期較為消瘦、老化或營養不良導致肌肉流失，使得膀胱出口及生殖尿道括約肌支撐力下降。且其於九個月大時進行子宮卵巢摘除術，動情素濃度長期低下使得下泌尿道彈性及控制降低，導致膀胱更容易經尿道脫垂。同時，本病例於膀胱脫垂前便有長期尿沙之病史，不排除尿沙於膀胱內對膀胱黏膜造成刺激，引發慢性膀胱炎，進而導致排尿時腹部用力，使得腹壓上升。合併以上原因，最終導致經尿道之膀胱脫垂。

評估經尿道膀胱脫垂預後，可由膀胱脫垂組織壞死程度、是否受到創傷、是否有細菌感染、腎臟和輸尿管受損程度及病患本身身體狀況來評估是否進行積極治療<sup>11</sup>。組織壞死程度和創傷情形影響到手術中需切除的範圍，連帶影響術後病患蓄積尿液功能，造成頻尿、無法控制排尿。是否有細菌感染及其感染程度也影響手術切除範圍，且可能造

成其他器官感染風險增加，嚴重者甚至可能引起菌血症，預後不佳。若擠壓到輸尿管，導致尿液蓄積，可能發生輸尿管擴張，嚴重者造成水腎，腎臟功能嚴重受損，其預後不佳。病患本身存在其他系統性疾病、年紀也會影響其麻醉風險。

## 參考資料

1. Mastropietro MA, Clark MH, Hale DS. Transurethral bladder eversion concurrent with uterovaginal prolapse. *Obstet Gynecol* **99**:921-925, 2002.
2. Anwar S, Purohit GN. Management of urinary bladder eversion and perineal laceration in a mare: A case report. *Theriogenology Insight* **3**:31-36, 2013.
3. Friesen CH, Theoret CL, Barber SM. Urinary bladder eversion with hydronephrosis and renal failure in a beef cow. *Can Vet J* **36**:710-711, 1995.
4. Adin CA, Chew DJ, Heng HG, Townsend KL, Karnik K. Bladder inversion and secondary hematuria in a 6-month-old domestic shorthair cat. *J Am Vet Med Assoc* **239**:370-373, 2011.
5. Greenacre CB, Allen SW, Ritchie BW. Urinary bladder eversion in rabbit does. *Compend Contin Educ Pract Vet* **21**:524-528, 1999.
6. Szabo Z. Transurethral urinary bladder eversion and prolapse in a castrated male pet rabbit. *Acta Vet Hung* **65**:556-564, 2017.
7. Pompeu E, Liberti EA, di Loreto C, Longatto Filho A, Osaka JT, Tolosa EMC de. Eversion of the urinary bladder in the rabbit. *Braz J Vet Res Anim Sci* **32**:238-240, 1995.
8. Dobberfuhr AD, Schuler C, Leggett RE, De EJB, Levin RM. Estrogen replacement is protective to the effect of *in vitro* hypoxia on female rabbit bladder and pelvic floor contractile response. *Investig Clin Urol* **61**:432-440, 2020.
9. Lin ADY, Mannikarottu A, Kogan BA, Whitbeck C, Chichester P, Leggett RE, Levin RM. Estrogen induces angiogenesis of the female rabbit bladder. *J Endocrinol* **190**:241-246, 2006.
10. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The genitourinary syndrome of menopause: An overview of the recent data. *Cureus* **12**:e7568, 2020.
11. Harcourt-Brown F, Chitty J. BSAVA manual of rabbit surgery, dentistry and imaging. British Small Animal Veterinary Association. Gloucester, England, 2013.

## Appendix

**Table 1. Result of hematological examination in this case.**

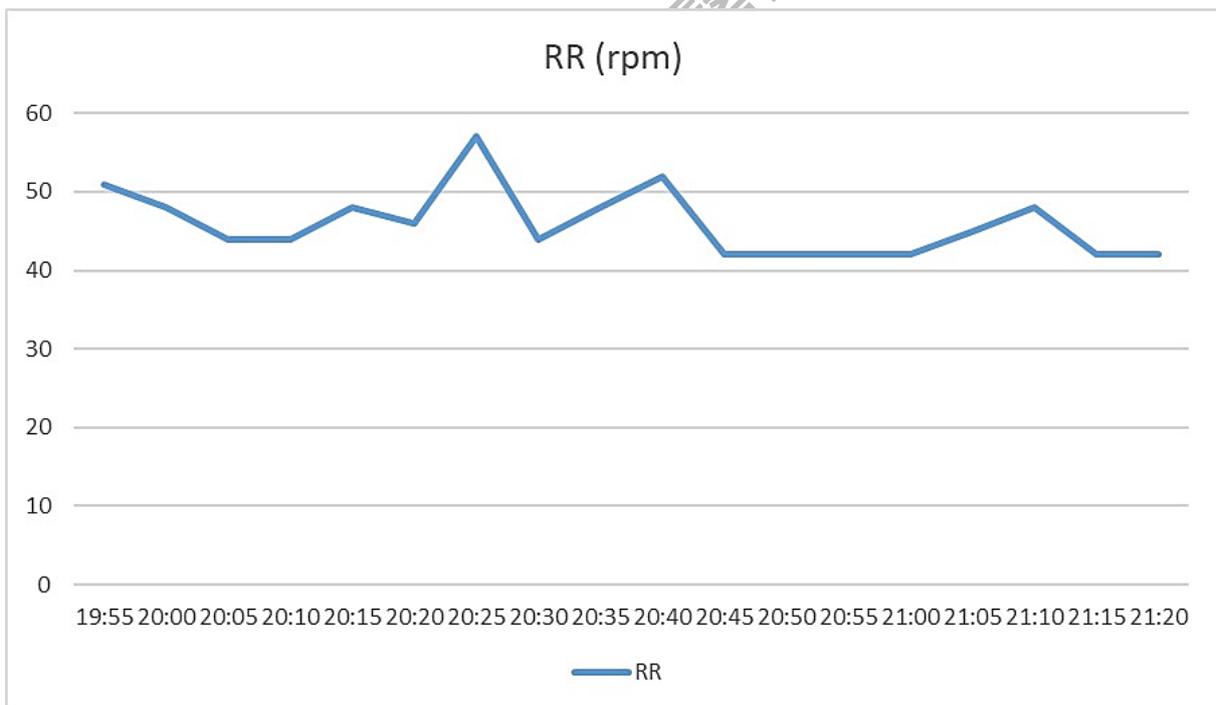
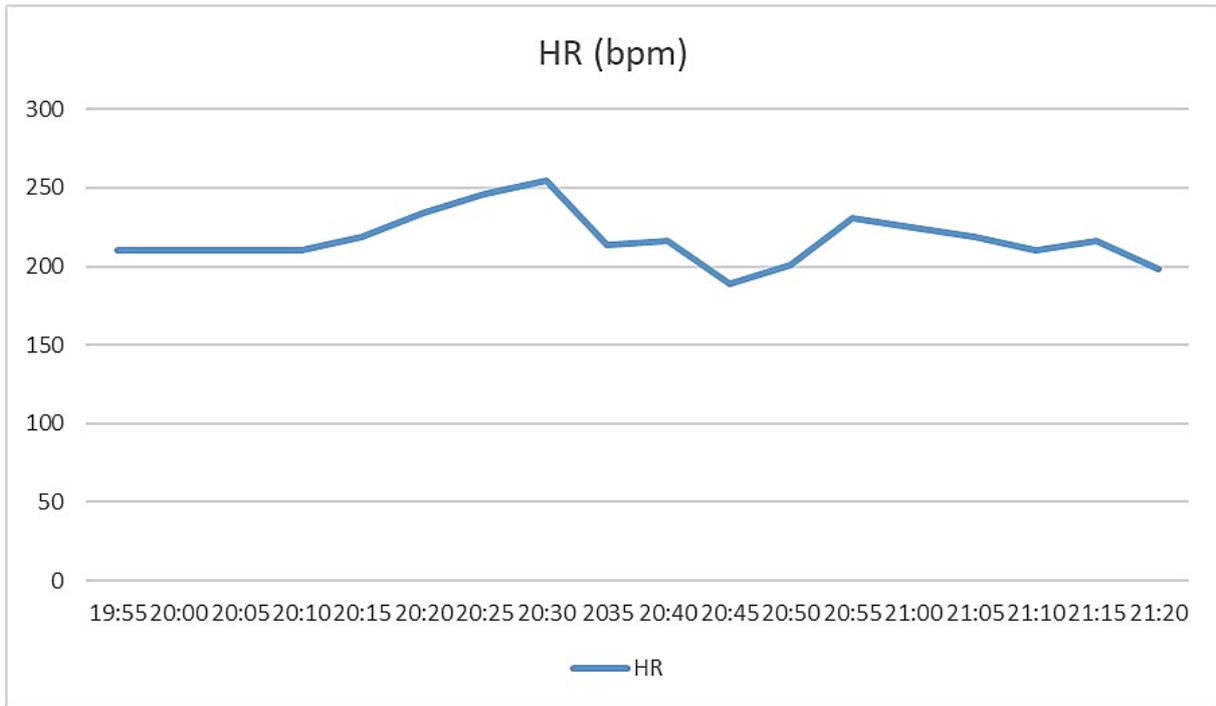
Items	Result	References*
WBC (K/ $\mu$ L)	5.7	5-12
LYM (K/ $\mu$ L)	0.7	
MONO (K/ $\mu$ L)	0.3	
GRAN (K/ $\mu$ L)	4.7	
LYM (%)	12.5	25-60
MON (%)	5.5	2-10
GRA (%)	82.0	37-68
HGB (g/dL)	10.4	8-17.5
HCT (%)	31.2	30-50
RBC (M/ $\mu$ L)	4.93	4-8
MCV (fL)	63.3	58-75
MCH (pg)	21.0	17.5-23.5
MCHC (g/dL)	33.2	29-37
RDW (%)	17.0	
RDWa (fL)	45.5	
PLT (K/ $\mu$ L)	444	290-650
MPV (fL)	5.6	

**Table 2. Result of hematological examination in this case.**

Items	Result	Reference values*
AST (U/L)	<1	14-113
ALT (U/L)	31	14-80
ALP (U/L)	74	4-70
GLU (mg/dL)	177	75-150
BUN (mg/dL)	23	15-30
Creatinine (mg/dL)	0.9	0.5-2.6
Total protein (g/dL)	6.2	5.4-7.5
Albumin (g/dL)	4.0	2.5-5
Globulin (g/dL)	2.5	2.5-5
Phosphorus (mg/dL)	4.3	2.3-6.9
Sodium (mEq/L)	139	138-155
Potassium (mEq/L)	6.9	3.5-7
Chloride (mEq/L)	106	92-112

\* Carpenter JW, Marion CJ. Rabbit. In: Exotic animal formulary. 5th ed.

**Table 3. Anesthesia record.**



**Table 4. Urinary analysis on June 13<sup>th</sup>, 2022.**

Items	Result	Reference values*
Specific Gravity (S.G.)	>1.030	1.003-1.036
pH	7.5	8-9
Bilirubin (mg/dL)	Negative	0
Blood (mg/dL)	0.03	0
Glucose (mg/dL)	Negative	0
Ketones (mg/dL)	Negative	0-15
Leukocytes	Negative	0-25
Nitrates	Negative	Negative
Proteins (mg/dL)	100 (2+)	0-30
Urobilinogen (mg/dL)	Negative	0-1
Crystals present	Calcium carbonate, calcium oxalate	Ammonium magnesium phosphate, calcium carbonate monohydrate, anhydrous calcium carbonate, calcium oxalate

\* Quesenberry KE, Orcutt CJ, Mans C, Carpenter JW. Rabbit. In: Ferrets, rabbits, and rodents: Clinical medicine and surgery. 4th ed.

**Table 5. Urinary analysis on June 15<sup>th</sup>, 2022.**

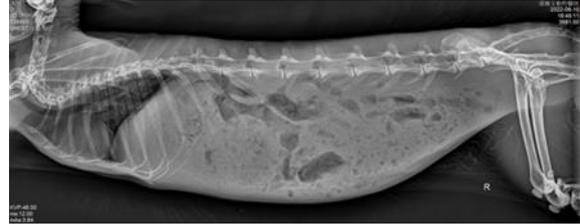
Items	Result	Reference values*
Specific Gravity (S.G.)	>1.030	1.003-1.036
pH	8.5	8-9
Bilirubin (mg/dL)	Negative	0
Blood (mg/dL)	1	0
Glucose (mg/dL)	Negative	0
Ketones (mg/dL)	Negative	0-15
Leukocytes	Negative	0-25
Nitrates	Negative	Negative
Proteins (mg/dL)	30 (1+)	0-30
Urobilinogen (mg/dL)	Negative	0-1
Crystals present	Calcium carbonate, calcium oxalate	Ammonium magnesium phosphate, calcium carbonate monohydrate, anhydrous calcium carbonate, calcium oxalate

\* Quesenberry KE, Orcutt CJ, Mans C, Carpenter JW. Rabbit. In: Ferrets, rabbits, and rodents: Clinical medicine and surgery. 4th ed.

## Figures



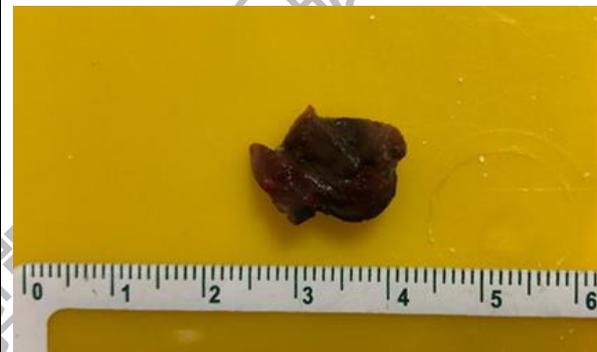
**Figure 1.** The prolapsed tissue was noticed at opening of urogenital tract.



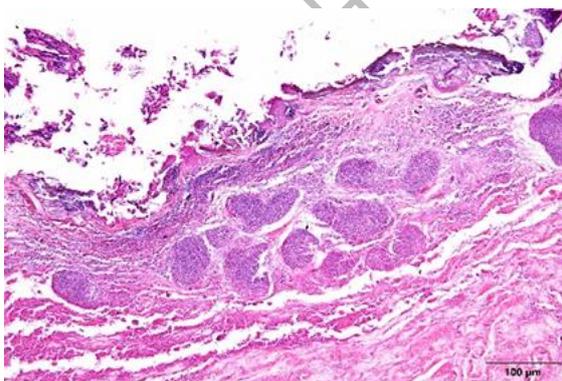
**Figure 2.** Radiology examination didn't show the normal image of urinary bladder.



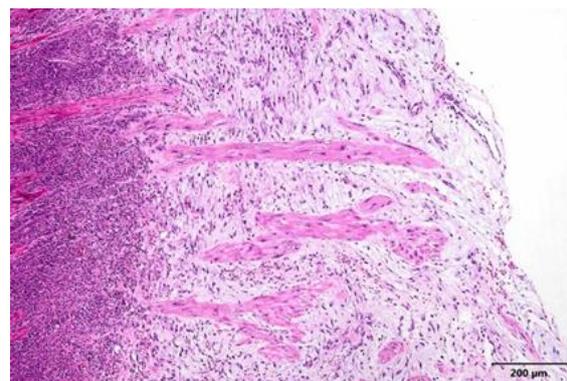
**Figure 3.** Ultrasound examination showed the edematous mucosa of urinary bladder.



**Figure 4.** Specimen of the prolapsed urinary bladder was dark red and mottled.



**Figure 5.** The mucosa of bladder revealed diffuse necrosis with calcification foci, fibrinous exudate, and bacterial clumps (arrow). (H&E, 200×)



**Figure 6.** Within tunica muscularis, heavy heterophil infiltration, diffuse degeneration of myofiber, and moderate fibroblasts hyperplasia were noticed. (H&E, 100×)

# 泌乳牛之卵巢囊腫性疾病

## Cystic Ovarian Disease in a Lactating Dairy Cow

實習醫師：鍾尚程、劉宇哲

指導教師：陳鵬文

編輯教師：陳鵬文

### 摘要

病牛為中部某一乳牛場年約 3 歲齡頭產荷蘭牛，於民國 110 年 3 月 28 日分娩，本校獸醫師於產後 4 周進行例行性繁殖檢查時未觀察到黃體組織。病牛同時出現跛行症狀，先行治療蹄病後，於產後 71 日重新排定繁殖檢查，右側卵巢發現平均直徑 3.3 公分無回音性囊腫樣結構及 2.4 公分無回音性濾泡，治療前之血清黃體助孕素 P<sub>4</sub> 濃度為 3.80 ng/mL，評估為輕度黃體化之濾泡囊腫。當日給予肌肉注射 Fertagyl<sup>®</sup> 5 mL，一週後複檢時發現右側有一結構較差之 2.4 公分中低回音性黃體，故給予荷爾蒙 P 療程。六日後超音波影像顯示新生黃體結構不佳，但當日血清中 P<sub>4</sub> 濃度仍有 2.51 ng/mL，按原定療程注射 Estrumate<sup>®</sup> 2 mL，並於隔日結束荷爾蒙 P 療程。治療 4 週後追蹤發現右側卵巢一 2.8 公分黃體及左側卵巢一 1.6 公分具排卵潛力之濾泡，故開始進行兩劑 PGF<sub>2α</sub> 誘導發情，第三日注射排卵劑量 Fertagyl<sup>®</sup> 誘導排卵，第四日進行定時人工授精，隔日牧場人員觀察到牛隻發情，故再次給予人工授精。配種 31 日後經超音波檢查確認左側子宮角懷孕。最終診斷為泌乳牛隻卵巢囊腫性疾病。

### Abstract

The patient was a primiparous Holstein dairy cow which delivered on March 28<sup>th</sup>, 2021. No corpus luteum (CL) was found in routine ultrasound examination 4 weeks postpartum. A 3.3 cm ovarian cyst and a 2.4 cm of follicle were found on the right ovary (RO) by ultrasonography with a serum progesterone concentration (P<sub>4</sub>) of 3.80 ng/mL on June 7<sup>th</sup>. Five mL Fertagyl<sup>®</sup> was administered since the cystic structure was diagnosed as a follicular cyst with a thin luteinized wall. A 2.4 cm poorly structured CL on the right ovary was noted a week later, hence hormone protocol P was performed for 7 days. Follow-up on day 6, a regressed CL was noted while serum P<sub>4</sub> concentration was determined as 2.51 ng/mL. Two mL of Estrumate<sup>®</sup> was administered and hormone protocol P ended on the next day. Follow-up on July 5<sup>th</sup>, two low doses of PGF<sub>2α</sub> synchronization protocol and timed-AI were conducted since a CL of 2.8 cm (P<sub>4</sub> value: 9.98 ng/mL) and a 1.6 cm of potential pre-ovulatory follicle were spotted. Pregnancy was confirmed on August 9<sup>th</sup>. The final diagnosis was cystic ovarian disease in a lactating dairy cow.

## 病史

病牛為一頭年約 4 歲齡之頭產荷蘭牛，於民國 110 年 3 月 28 日分娩，本校獸醫師於產後 45 天內的例行性檢查中均未發現成熟黃體結構，同時出現跛行症狀，考量後針對蹄病優先進行處置，於 5 月底因跛行症狀明顯改善，遂開始進行例行性超音波檢查追蹤卵巢週期。

## 臨床檢查

民國 111 年 6 月 7 日

### 一、直腸觸診

子宮角寬度：1.5 指寬。

子宮角收縮性：+。

子宮角位置：骨盆腔內。

### 二、超音波檢查

右側卵巢：3.60 × 3.02 cm 囊腫樣結構，2.37 × 2.41 cm 濾泡。

左側卵巢：1.63 × 1.26 cm 濾泡。

### 三、血清賀爾蒙檢驗

黃體助孕素（progesterone, P<sub>4</sub>）濃度：3.80 ng/mL。

## 治療及處置

依據病史及現場超音波影像判斷為濾泡囊腫，且左側卵巢有一平均直徑 1.4 公分具排卵潛力之濾泡，故給予肌肉注射 5 mL Fertagyl<sup>®</sup>（gonadorelin，排卵劑量：2.5 mL，治療劑量：5 mL）刺激其排卵。

## 病例追蹤

民國 111 年 6 月 15 日

### 一、直腸觸診

子宮角寬度：2 指寬。

子宮角收縮性：++。

子宮角位置：骨盆腔內。

### 二、超音波檢查

右側卵巢：3.06 × 2.62 cm 原囊腫結構，2.61 × 2.21 cm 新生黃體，  
1.61 × 1.43 cm 新生濾泡。

左側卵巢：1.00 × 0.66 cm 濾泡。

### 三、處置

現場超音波影像已經有出現黃體結構，但考量其結構仍較差，，因此給予荷爾蒙 P 療程以確保未來 7 日內血液中會有足量的 P<sub>4</sub>。

#### 四、血清賀爾蒙檢驗

P<sub>4</sub> 濃度：6.45 ng/mL。

民國 111 年 6 月 21 日

##### 一、直腸觸診

子宮角寬度：2 指寬。

子宮角收縮性：+。

子宮角位置：骨盆腔內。

##### 二、超音波檢查

右側卵巢：3.05 × 2.77 cm 原囊腫結構，1.94 × 1.39 cm 新生濾泡，  
1.38 × 1.14 cm 新生濾泡。

左側卵巢：無功能性組織。

##### 三、處置

給予 Estrumate<sup>®</sup> 2 mL (cloprostenol，標準劑量：2 mL)，並於隔日結束荷爾蒙 P 療程，Estrumate<sup>®</sup> 可以確保黃體組織完整地溶解且 P<sub>4</sub> 濃度確實下降，以誘導發情。

#### 四、血清賀爾蒙檢驗

P<sub>4</sub> 濃度：2.51 ng/mL。

民國 111 年 6 月 28 日

##### 一、直腸觸診

子宮角寬度：2 指寬。

子宮角收縮性：+。

子宮角位置：骨盆腔內。

##### 二、超音波檢查

右側卵巢：3.19 × 2.48 cm 原囊腫結構，1.88 × 1.71 cm 新生黃體。

左側卵巢：小於 1 cm 濾泡。

##### 三、處置

超音波下已有出現新的黃體結構，推測可能為新生黃體，但功能性仍欠佳，排定於 1 週後追蹤。

#### 四、血清賀爾蒙檢驗

P<sub>4</sub> 濃度：0.48 ng/mL。

民國 111 年 7 月 5 日

##### 一、直腸觸診

子宮角寬度：2 指寬。

子宮角收縮性：+。

子宮角位置：骨盆腔內。

##### 二、超音波檢查

右側卵巢：2.88 × 2.70 cm 黃體，2.44 × 2.39 cm 原囊腫結構。

左側卵巢：1.72 × 1.48 cm 濾泡。

### 三、處置

超音波可見右側卵巢之黃體結構成熟，應具正常功能性，且左側卵巢有一平均直徑 1.6 公分之具排卵潛力濾泡，決定進行誘導發情：當日給予 Estrumate<sup>®</sup> 2 mL，並於第二日再給予 Estrumate<sup>®</sup> 1 mL，第三日給予 Fertagyl<sup>®</sup> 2.5 mL，並於第四日進行定時人工授精。

### 四、血清賀爾蒙檢驗

P<sub>4</sub> 濃度：9.98 ng/mL。

民國 111 年 7 月 9 日（定時人工授精後隔日）

牧場人員觀察到站立發情，遂再次進行人工授精。

民國 111 年 8 月 9 日（定時人工授精後隔日）

經超音波檢查，左側子宮角懷孕。

## 最終診斷

泌乳牛之黃體化濾泡囊腫（Luteinized Follicular Cyst in a Lactating Dairy Cow）

## 討論

病牛於產後 45 天內兩次檢查均未發現黃體結構，又同時出現跛行，故優先改善蹄病，待蹄病解決後便開始處理繁殖障礙，綜合多種荷爾蒙的使用後成功使牛隻恢復正常動情週期並且懷孕。卵巢囊腫的治療除了必須依照患牛各種情況來擬訂不同的治療方案，且必須要同時考量到優先排除疾病或者重大緊迫因子等，才可以有良好的治療成果。本病例治療成功並懷孕的關鍵在於治療後適時追蹤，瞭解治療後卵巢子宮的反應及調整治療策略，掌握卵巢恢復動情週期後，在卵巢具功能性黃體及優勢濾泡時進行完整的發情誘導並定時人工授精。

卵巢囊腫性疾病（cystic ovarian disease, COD）的定義為超過 10 天未出現具有分泌功能的黃體，且具有單顆直徑大於 2.5 公分或者多顆直徑大於 1.7 公分的濾泡組織<sup>1</sup>。可分為濾泡囊腫以及黃體囊腫，常用超音波影像進行區別診斷<sup>1,2</sup>，濾泡囊腫的特色為壁較薄(<3 mm)，可單顆或者多顆同時出現，呈無回音性；黃體囊腫的壁則較厚(>3 mm)，通常只出現單顆<sup>1</sup>。另一種診斷方式為利用血液或乳汁檢驗黃體助孕素（progesterone, P<sub>4</sub>）濃度進行囊腫的分類，但目前現場快速檢測試劑仍不普及，故較仰賴實驗室檢測<sup>3</sup>，P<sub>4</sub> 濃度於血液中小於 1 ng/mL 或乳汁中小於 2 ng/mL 時判定為濾泡囊腫，若高於上述標準可判定為黃體囊腫<sup>4,5</sup>，然而囊腫結構為一變動性組織，故不能完全以上述二分法進行分類<sup>4</sup>。目前較為精準的診斷方式為直腸觸診搭配超音波檢查，同時檢測血液或乳汁樣本中 P<sub>4</sub> 的濃度。病牛於 6 月 7 日起超音波影像下具二顆大型濾泡，且超過 10 天未觀察到黃體結構，符合濾泡囊腫定義。而當日的血清中 P<sub>4</sub> 的濃度為 3.8 ng/mL，代表該囊腫具分泌功能之黃體組織，判定為輕微黃體化之濾泡囊腫，初步診斷為泌乳牛之卵巢囊腫性

疾病。而本病例於產後 45 天內均未被牧場人員發現到發情表現，獸醫師經超音波檢查也未發現結構清晰之黃體，但並沒有出現其他異常行為，推測為囊腫之顆粒細胞喪失功能所致。

卵巢囊腫性疾病目前在形成機制方面仍然不明<sup>6</sup>。目前認為由黃體成長激素 (luteinizing hormone, LH) 的分泌異常導致，可能是在錯誤的時間潮放，造成沒有適合排卵的優勢濾泡可以排卵形成黃體，進而打亂下視丘-腦垂腺-性腺軸 (hypothalamic-pituitary-gonadal axis) 的回饋機制進而失去對雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>) 的感受性；也有可能由於濾泡顆粒細胞的 LH 或 E<sub>2</sub> 受體數量較少，造成排卵的異常<sup>1,4,6,7</sup>。卵巢囊腫的風險因子包含遺傳 (高產乳基因<sup>8</sup>)、品種 (好發於荷仕登牛<sup>1</sup>)、營養 (高蛋白的餵飼方式<sup>9</sup>)、乾乳期的體態評估 (BCS 大於 3.5<sup>5,10</sup>)、年齡 (4 至 6 歲最常見<sup>5</sup>) 等；且泌乳牛隻因為有泌乳的代謝負擔、產後的能量負平衡造成體內類胰島素生長因子、胰島素等濃度下降以及代謝產物如酮體的濃度提高都可能提高囊腫的發生率<sup>1,6,9,11,12</sup>。若同時有其他疾病 (如：酮症、難產、胎衣滯留、乳熱、產後子宮炎、蹄病等) 也會提高患病風險<sup>6,13-16</sup>，緊迫因子也可能透過下視丘-腦垂體-腎上腺軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal corticoid axis) 分泌 ACTH 提高 cortisol 濃度，影響固醇類合成及 LH 受體的表現<sup>1,14,17-19</sup>。病牛在產後 33 天第一次的例行檢查中發現有囊腫的症狀，推測可能產後性腺軸的回饋機制尚未完全恢復，且該牛產後又有蹄病等提高囊腫發生之風險因子，故決定先行處理蹄病問題，再進行卵巢囊腫之治療。

治療方式可分為對於囊腫結構進行物理性的破壞或使用荷爾蒙類的藥物治療；必要時可再搭配發情同期化來縮短空胎期<sup>5,20,21</sup>。早期農村時代因缺乏荷爾蒙藥物，多使用物理性的破壞，透過直腸觸診時直接捏破囊腫，缺點為易造成出血及不必要的創傷，且容易形成卵巢沾黏，故早已不建議使用<sup>2,21</sup>；另一種物理治療方式為經陰道使用套管針抽取濾泡液，此方式的優點為施行方便簡單。經研究發現 80% 的牛隻於抽取後 14 天內出現發情表現<sup>22</sup>，若同時搭配荷爾蒙藥物進行治療可達 100% 的治癒率，牛隻在處置後 10 天左右均有發情表現<sup>23</sup>。臨床經驗上認為較適用於單顆直徑大於 4 公分之囊腫，避免其壓迫卵巢其他正常組織。目前臨床上對於囊腫性疾病的治療主要會仰賴荷爾蒙類藥物，成本雖高，但風險低且操作方便<sup>2,21</sup>。依照囊腫種類不同選擇不同的荷爾蒙藥物，濾泡囊腫的治療目的為產生黃體組織使體內 P<sub>4</sub> 濃度提高，以回復正常週期，因此在治療上可以選擇促性腺激素 (gonadotropin)、促性腺激素釋放激素 gonadotropin-releasing hormone, GnRH)，或者直接給予外源性 P<sub>4</sub><sup>21</sup>；黃體囊腫則藉由溶解黃體促使牛隻發情<sup>21</sup>。促性腺激素通常選擇人類絨毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG)，治療劑量為 1,000~5,000 IU，80% 的濾泡囊腫則會在注射後 4~5 日內黃體化，缺點為 hCG 分子較大，若反覆使用易引起抗體反應，造成治療成效不佳<sup>2,24,25</sup>；GnRH 則可以選用 gonadorelin 或 buserelin 等製劑<sup>21</sup>，依照劑量會有不同的效果：給予低劑量的 GnRH (0.1~0.25 mg) 可以刺激囊腫黃體化，而給予高劑量 (0.5~1 mg) 則可以刺激其他濾泡排卵，進而形成黃體以回復正常的週期<sup>26</sup>。P<sub>4</sub> 目前國外臨床上以陰道內塞劑 CIDR<sup>®</sup> 或 PRID<sup>®</sup> 方式給予，等同外源性提供一顆人工黃體，藉以暫時抑制 LH 的分泌，重置腦下垂腺對於 E<sub>2</sub> 的感受性，Ahmet Gumen 等人研究發現在塞入後 3 小時即可使血中 P<sub>4</sub> 濃度

達到 1 ng/mL 以上，於移除 4 小時後血中 P<sub>4</sub> 濃度則會降至基本值，且因為失去 P<sub>4</sub> 對 LH 的負回饋，引起 LH 潮放造成排卵以及黃體生成，進而推動發情週期，一般認為放置 7 日會有最佳的治療效果<sup>27-29</sup>，國內必須盡快讓這些國外常規的一些荷爾蒙製劑用藥能使用，提升酪農的生產效能。病牛於 6 月 7 日除囊腫結構外，有多顆具排卵潛力之濾泡，故在治療上選擇使用一劑治療劑量的 GnRH 肌肉注射，促使 LH 潮放以刺激正常濾泡排卵並形成新的黃體，提高 P<sub>4</sub> 濃度，進而重置性腺軸之敏感性，且 6 月 15 日的追蹤發現新生黃體，成功恢復週期。

病牛於治療後追蹤發現新生黃體，但超音波下結構較差，故決定使用荷爾蒙 P 療程，預防本次治療可能因為黃體提早溶解或其他因素而造成治療失敗，6 天療程後先給予一劑完整劑量之 PGF<sub>2α</sub> 以溶解任何可能存在之黃體化組織，並且於隔日結束荷爾蒙 P 療程。經實驗得知 90% 正常牛隻於取出陰道塞劑後，應於 48 小時內會出現發情表現及排卵，10% 牛隻會在 60 小時內發情以及排卵<sup>32,33</sup>，故本病例排定於 7 日後再進行一次檢查，預期屆時可以見到排卵 4 天左右之小黃體，結構平均直徑應該為 2 公分左右<sup>34</sup>。6 月 28 日超音波檢查下已出現黃體結構，直徑比預期小，且 P<sub>4</sub> 濃度仍低於 1 ng/mL，推測該排卵時間可能比預期晚，故黃體結構尚未成熟，因此決定 1 週後再進行檢查。果然於 7 月 5 日檢查中顯示具分泌功能黃體，且左側已出現適合排卵濾泡，故排定排卵誘導：當日給予一正常劑量的 PGF<sub>2α</sub>，次日給予一半劑量的 PGF<sub>2α</sub>，再於 24 小時後施打一劑排卵劑量之 GnRH 刺激 LH 潮放，並於 GnRH 施打後隔日進行定時人工授精。但牧場人員於 7 月 9 日觀察到牛隻有站立發情之表現，故再次進行人工授精。於配種後 31 天進行妊娠檢查，超音波下可見左側子宮角有一大於一公分之胚胎，確認懷孕。

過去許多現場獸醫師誤會治療卵巢囊腫性疾病的目的是，而專注於消除囊腫，然而真正治療卵巢囊腫性疾病的目的是在於恢復牛隻正常的動情週期，即著重於產生新的黃體恢復卵巢動情週期，而不是針對囊腫的消失。而考量牧場所有牛群產後的繁殖表現、減少空胎期以及牧場的經濟效益等目的，卵巢囊腫給予積極治療仍是必須的<sup>5</sup>。濾泡囊腫對牧場管理的影響為造成觀察發情以及紀錄上的困難<sup>1</sup>；對單一牛隻的影響則為空胎期的延長，進而降低終生的產乳量，且提高牛隻淘汰的機率，再加上獸醫的處置費用，對牧場經營會造成不小的負擔<sup>4,8</sup>。本牧場近一年（2020/06/01~2021/06/30）卵巢囊腫於泌乳牛發生率為 34.02%（16/47 頭），其中 14 頭經過荷爾蒙或抽取囊腫液已痊癒（87.5%）、1 頭自行康復（6.25%）、1 頭經嘗試多種方式治療未果，經長期休養後自然康復（6.25%）。囊腫於本牧場發生率遠高於統計的發生率（2.8~13.2%）<sup>8,12,26</sup>，故顯示囊腫性疾病在本牧場已不是一個可被忽視的繁殖管理問題，若可以透過早期的診斷、有效的治療、飼養管理的改善以及遺傳性狀之選擇可改善整體生產效能。

## 參考資料

1. Vanholder T, Opsomer G, de Kruif A. Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: A review. *Reprod Nutr Dev* **46**:105-119, 2006.
2. Kesler DJ, Garverick HA. Ovarian cysts in dairy cattle: A review. *J Anim Sci* **55**:1147-1159, 1982.

3. Taktaz T, Kafi M, Mokhtari A, Heidari M. Reproductive responses of dairy cows with ovarian cysts to simultaneous human chorionic gonadotropin or gonadotropin-releasing hormone and cloprostenol compared to gonadotropin-releasing hormone alone treatment. *Vet World* **8**:640, 2015.
4. Silvia WJ, Hatler TB, Nugent AM, Laranja da Fonseca LF. Ovarian follicular cysts in dairy cows: An abnormality in folliculogenesis. *Domest Anim Endocrinol* **23**:167-177, 2002.
5. Parkinson TJ. Subfertility: Infertility in the cow due to functional and management deficiencies. In: Noakes TE, Parkinson TJ, England GCW, eds. *Veterinary reproduction and obstetrics*. 10th ed. Elsevier, London, 361-407, 2019.
6. López-Gatius F, Santolaria P, Yániz J, Fenech M, López-Béjar M. Risk factors for postpartum ovarian cysts and their spontaneous recovery or persistence in lactating dairy cows. *Theriogenology* **58**:1623-1632, 2002.
7. Ortega HH, Marelli BE, Rey F, Amweg AN, Díaz PU, Stangaferro ML, Salvetti NR. Molecular aspects of bovine cystic ovarian disease pathogenesis. *Reproduction* **149**:R251-R264, 2015.
8. Yániz J, López-Gatius F, Bech-Sabat G, García-Ispuerto I, Serrano B, Santolaria P. Relationships between milk production, ovarian function and fertility in high-producing dairy herds in north-eastern Spain. *Reprod Domest Anim* **43 Suppl 4**:38-43, 2008.
9. Amin RU. Nutrition: Its role in reproductive functioning of cattle-a review. *Vet Clin Sci* **2**:1-9, 2014.
10. Cattaneo L, Signorini ML, Bertoli J, Bartolomé JA, Gareis NC, Díaz PU, Bó GA, Ortega HH. Epidemiological description of cystic ovarian disease in argentine dairy herds: Risk factors and effects on the reproductive performance of lactating cows. *Reprod Domest Anim* **49**:1028-1033, 2014.
11. Gong J. Influence of metabolic hormones and nutrition on ovarian follicle development in cattle: Practical implications. *Domest Anim Endocrinol* **23**:229-241, 2002.
12. Borş SI, Borş A. Ovarian cysts, an anovulatory condition in dairy cattle. *J Vet Med Sci* **82**:1515-1522, 2020.
13. Barkema HW, Westrik JD, van Keulen KAS, Schukken YH, Brand A. The effects of lameness on reproductive performance, milk production and culling in Dutch dairy farms. *Prev Vet Med* **20**:249-259, 1994.
14. Melendez P, Bartolome J, Archbald LF, Donovan A. The association between lameness, ovarian cysts and fertility in lactating dairy cows. *Theriogenology* **59**:927-937, 2003.
15. Monteiro P, Gonzales B, Drum J, Santos J, Wiltbank M, Sartori R. Prevalence and risk factors related to anovular phenotypes in dairy cows. *J Dairy Sci* **104**:2369-2383, 2021.
16. Somers JR, Huxley J, Lorenz I, Doherty ML, O'Grady L. The effect of Lameness before and during the breeding season on fertility in 10 pasture-based Irish dairy herds. *Ir Vet J* **68**:14, 2015.
17. López-Gatius F. Is fertility declining in dairy cattle?: A retrospective study in northeastern Spain. *Theriogenology* **60**:89-99, 2003.
18. Kim KD, Ki KS, Kang HG, Kim IH. Risk factors and the economic impact of ovarian cysts on reproductive performance of dairy cows in Korea. *J Reprod Dev* **51**:491-498, 2005.
19. Simensen E, Østerås O, Bøe KE, Kielland C, Ruud LE, Næss G. Housing system and herd size interactions in Norwegian dairy herds; associations with performance and disease incidence. *Acta Vet Scand* **52**:1-9, 2010.
20. Gundling N, Drews S, Hoedemaker M. Comparison of two different programmes of ovulation synchronization in the treatment of ovarian cysts in dairy cows. *Reprod Domest Anim* **50**:893-900, 2015.

21. Jeengar K, Chaudhary V, Kumar A, Raiya S, Gaur M, Purohit G. Ovarian cysts in dairy cows: Old and new concepts for definition, diagnosis and therapy. *Anim Reprod* **11**:63-73, 2018.
22. Lievaart J, Parlevliet J, Dieleman S, Rientjes S, Bosman E, Vos P. Transvaginal aspiration as first treatment of ovarian follicular cysts in dairy cattle under field circumstances. *Tijdschr Diergeneeskd* **131**:438-442, 2006.
23. Amiridis G. Comparison of aspiration and hormonal therapy for the treatment of ovarian cysts in cows. *Acta Vet Hung* **57**:521-529, 2009.
24. Nakao T, Tomita M, Kanbayashi H, Takagi H, Abe T, Takeuchi Y, Ochiai H, Moriyoshi M, Kawata K. Comparisons of several dosages of a GnRH analog with the standard dose of hCG in the treatment of follicular cysts in dairy cows. *Theriogenology* **38**:137-145, 1992.
25. De Rensis F, López-Gatiús F, García-Ispierto I, Techakumpu M. Clinical use of human chorionic gonadotropin in dairy cows: An update. *Theriogenology* **73**:1001-1008, 2010.
26. Juodžentytė R, Žilaitis V. Efficiency of dairy cows estrous cycle recovery after treatment of reproductive disorders. *Vet ir Zootech* **76**:25-29, 2018.
27. Johnson AD, Ulberg L. Influence of exogenous progesterone on follicular cysts in dairy cattle. *J Dairy Sci* **50**:758-761, 1967.
28. Gümen A, Wiltbank MC. Length of progesterone exposure needed to resolve large follicle anovular condition in dairy cows. *Theriogenology* **63**:202-218, 2005.
29. Calder MD, Salfen BE, Bao B, Youngquist RS, Garverick HA. Administration of progesterone to cows with ovarian follicular cysts results in a reduction in mean LH and LH pulse frequency and initiates ovulatory follicular growth. *J Anim Sci* **77**:3037-3042, 1999.
30. Chan JP, Chen CS, Fung HP, Chuang ST. The effect of intrauterine infusion with metacresolsulphuric acid-formaldehyde on the estrous cycle in dairy cow. *Taiwan Vet J* **28**:1-5, 2002.
31. Liu TC, Ho CY, Chan JP. Effect of two low doses of prostaglandin F(2 $\alpha$ ) on luteolysis in dairy cows. *Acta Vet Hung* **65**:105-114, 2017.
32. Chenault J, Boucher J, Dame K, Meyer J, Wood-Follis S. Intravaginal progesterone insert to synchronize return to estrus of previously inseminated dairy cows. *J Dairy Sci* **86**:2039-2049, 2003.
33. Macmillan K, Taufa V, Barnes D, Day A. Plasma progesterone concentrations in heifers and cows treated with a new intravaginal device. *Anim Reprod Sci* **26**:25-40, 1991.
34. Assey RJ, Purwantara B, Greve T, Hyttel P, Schmidt MH. Corpus luteum size and plasma progesterone levels in cattle after cloprostenol-induced luteolysis. *Theriogenology* **39**:1321-1330, 1993.

## Appendix

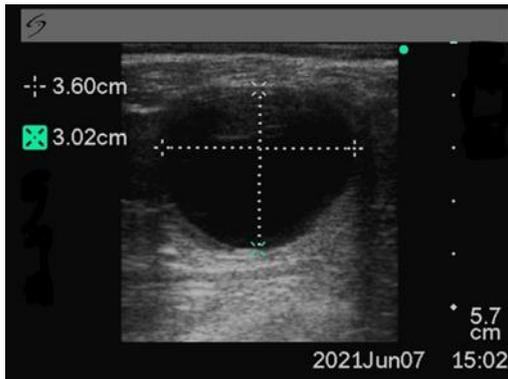
**Table 1. Physiological value of the patient.**

Item	06/07	06/15	06/21	06/28	07/05
Heart rate (times/min)	80	72	X	88	72
Respiratory rate (times/min)	36	32	X	44	30
Body temperature (°C)	38.2	38.3	X	38.4	37.6
Rumen contraction (times/2min)	5	5	X	5	6

**Table 2. Trade name, administration, composition, dosage, withdrawal period of medication used in the cases.**

Trade name	Administration	Composition	Dosage	Withdrawal period
Fertagyl® 富多吉®	Intramuscular injection, IM	Gonadorelin 0.1 mg/mL	2.5 mL (for ovulation induction) 5 mL (for cystic ovarian disease)	milk : 0 day
Estrumate® 預安得®	IM	Clopostenol sodium 0.25 mg/mL	2 mL	milk : 0 day
TEMPO-50® 冠子功®	Uterine- infusion, IU	Povidone iodine 5 mg/mL	x	milk : 0 day

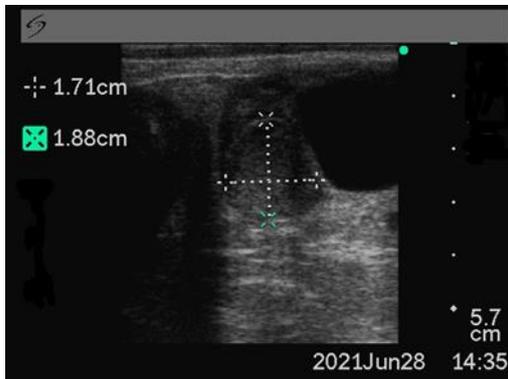
## Figures



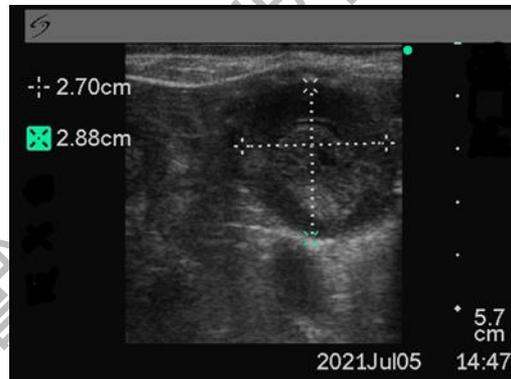
**Figure 1.** A  $3.60 \times 3.02$ cm follicle cyst was found on the right ovary with a  $P_4$  concentration of  $3.80$  ng/mL on June 7<sup>th</sup>.



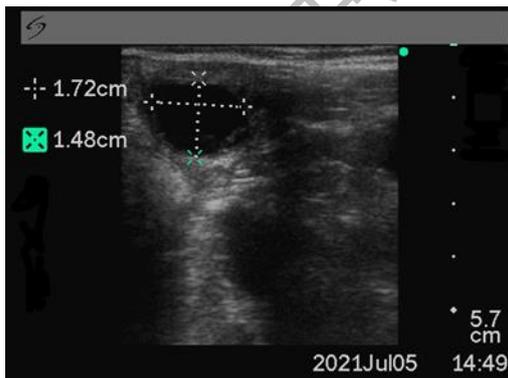
**Figure 2.** Hormone protocol P began on June 15<sup>th</sup> to maintain the progesterone concentration for 7 days.



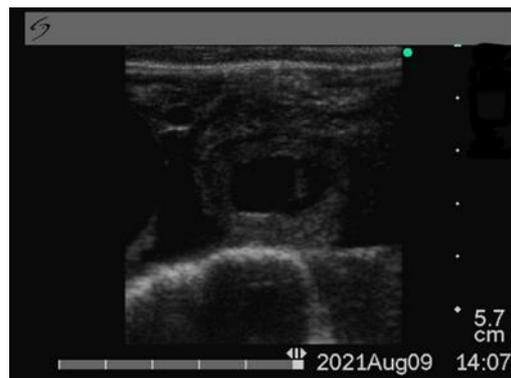
**Figure 3.** A  $1.88 \times 1.71$ cm CL on the right ovary with a  $P_4$  value of  $0.48$  ng/mL was noted on June 28<sup>th</sup>.



**Figure 4.** The CL developed to  $2.88 \times 2.70$  cm with a  $P_4$  value of  $9.98$  ng/mL on July 5<sup>th</sup>.



**Figure 5.** A  $1.72 \times 1.48$  cm of dominant follicle on the left ovary was found on July 5<sup>th</sup>, followed by the procedure of ovulation induction and timed AI.



**Figure 6.** Pregnancy was confirmed 31 days after AI, a 1 cm of embryo was seen in the left uterine horn

# 保育豬之豬生殖與呼吸綜合症併發多發性漿膜炎

## Porcine Respiratory and Reproductive Syndrome and Polyserositis in Nursery Pigs

實習醫師：莊育箴、陳淑佳

指導教師：邱慧英、楊程堯

編輯教師：張佳瑜

豬生殖與呼吸綜合症（PRRS）目前仍是全球養豬產業中最難纏的疾病之一，在台灣亦造成養豬產業的重大經濟損失，每當氣候變化豬隻緊迫，或是疫苗計劃不精確，都是疾病爆發的高風險因子。而病毒的感染後繼發的二次性細菌感染常常使得問題更加的棘手，因此，本篇病例將從一典型案例進行探討，從病史、肉眼病變、顯微病變到微生物分離與分子生物學確診，帶大家一起來認識這個讓科學家跟業者都頭痛的豬病。

### 摘要

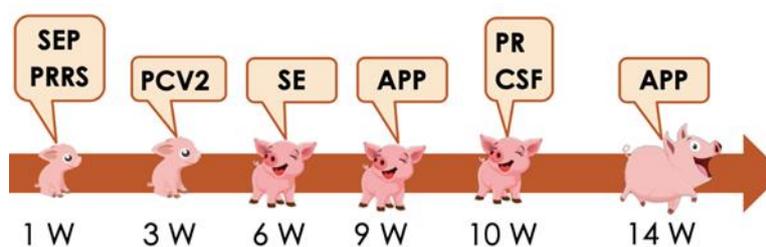
台灣某開放式種豬場，在養頭數約 4,000 頭，其中保育豬約 1,000 頭，母豬約 500 頭，採單週批次生產模式。畜主表示，於民國 111 年 2 月起發現 4 週齡保育豬隻出現喘氣症狀且外觀瘦弱。該保育舍截至送檢前統計發病率約為 40%，死亡率約為 10%。牧場曾以抗生素 Cephalexin、Florfenicol 及 Cefotaxime 治療，但畜主表示效果不顯著，遂於送檢三頭病弱保育豬至本校動物疾病診斷中心進行診斷。送檢保育豬外觀消瘦、被毛粗剛及後肢關節腫脹。剖檢可見胸腔肋膜、腹腔、心包囊及關節囊腔具有黃白色纖維素性物質覆蓋之多發性漿膜炎，肺臟整體顏色斑駁。組織病理學檢查可見以嗜中性球與單核球為主的炎症細胞浸潤及第二型肺泡細胞增生之間質性肺炎及多發性漿膜炎等病變。微生物學檢查分離到 *Escherichia coli* 及 *Trueperella pyogenes*。分子生物學檢驗結果顯示豬生殖與呼吸綜合症病毒（PRRSV）和 *Mycoplasma hyorhinis* 呈核酸陽性。綜合病史、臨床症狀、病理學檢查、微生物學檢查、分子生物學檢查等結果，最終診斷為保育豬之豬生殖與呼吸綜合症併發多發性漿膜炎。

### Abstract

The breeding farm was comprised of approximately 4,000 pigs, including 1,000 nursery pigs and 500 sows, and operated the one-week batch farrowing system. According to the owner, panting has been observed in 4-week-old nursery pigs for two months. The cumulative morbidity was 40% and the mortality was 10% in nursery pigs. As some pigs did not responded positively to the treatment with cephalexin, florfenicol and ceftiofur, three nursery pigs were submitted to the Animal Disease Diagnostic Center of National Chung Hsing University for evaluation of this disease. On presentation, the pigs showed signs of emaciation, rough hair coat and swollen joints in the hind limbs. Postmortem examination revealed the presence of mottled lung and polyserositis, including pleural fibrous adhesions, increased pericardial fluid, and synovial fluid in the joints. Microscopically, hyperplasia of type II pneumocytes, neutrophils and monocytes infiltration indicated interstitial pneumonia. Fibrinous polyserositis were also spotted. *Escherichia coli* and *Trueperella pyogenes* were isolated. The result of molecular diagnostic tests displayed positive for porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and *Mycoplasma hyorhinis*. A final diagnosis of porcine respiratory and reproductive syndrome and polyserositis in nursery pigs was made.

## 病史

台灣某開放式種豬場，在養頭數約 4,000 頭，其中保育豬約 1,000 頭，母豬約 500 頭，採單週批次生產模式，豬場免疫計畫呈現如下圖一。畜主表示，於 2 月起發現 4 週齡保育豬出現喘氣症狀且外觀瘦弱。該保育舍截至送檢前統計發病率約為 40%，死亡率約為 10%。牧場曾以抗生素 cephalexin、florfenicol 及 cetiofur 治療，但畜主表示效果不顯著，遂送檢三頭病弱保育豬至本校動物疾病診斷中心進行診斷。



圖一、送檢豬場豬隻疫苗計畫

## 肉眼病變

送檢三頭 5 至 8 週齡病弱保育豬，體態消瘦，被毛粗剛，眼瞼紅腫，鼻翼及耳翼發紺（圖二），關節腫脹，鼻腔內有黃白色分泌物（圖三），偶見肛門口周圍有綠色下痢便沾黏。



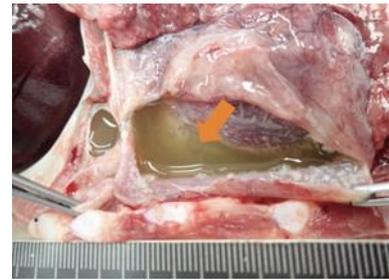
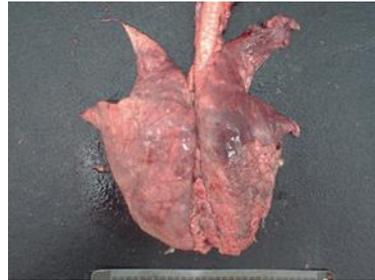
圖二、送檢豬隻外觀型態。



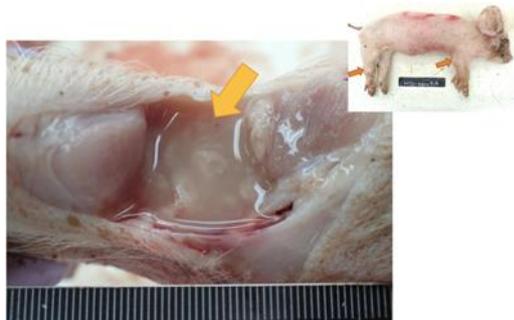
圖三、豬隻鼻腔分泌物。

## 剖檢病變

胸腔與腹腔臟器表面瀰漫性黃白色纖維素沾黏（圖四）。肺臟呈現斑駁狀，肺臟小葉間隔擴張，整體呈現濕、重、潮紅（圖五）。心臟表面有黃白色纖維素附著，同時可見心包囊積液（圖六）。關節囊液增加並呈現黃白混濁樣（圖七）。結腸內有黃色水樣內容物。鼠蹊淋巴結腫大與潮紅。



圖四、胸腹腔纖維素沾黏。 圖五、剖檢下肺臟斑駁樣。 圖六、心包囊積液與表面纖維素沾黏。

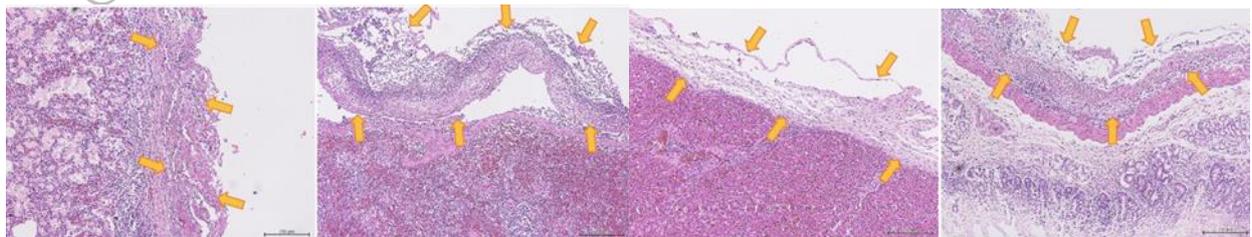


圖七、關節囊腫脹與積液。

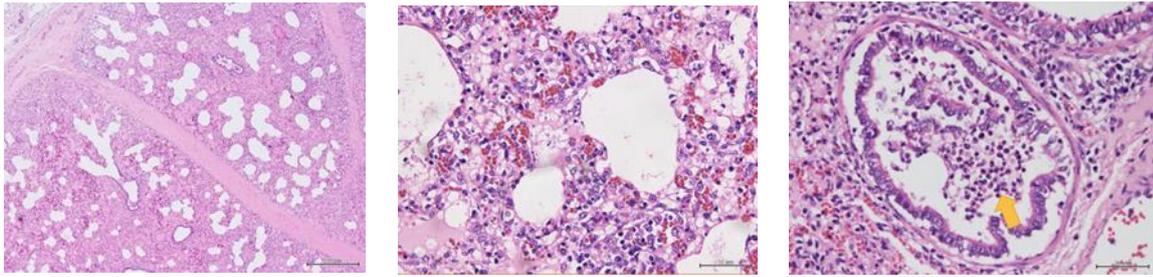
## 組織病理學檢查

顯微鏡下的病變，可以與主訴、肉眼與外觀病變、甚至是後續微生物與分生診斷互相印證嗎？

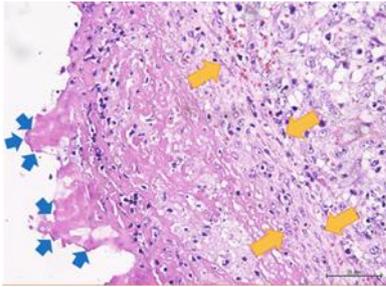
胸腔與腹腔臟器上皆可見大量纖維素滲出物附著(圖八)，並伴隨有大量嗜中性球、淋巴球及漿細胞浸潤。肺臟組織呈現瀰漫性水腫(圖九左)，伴隨部分肺泡破裂與融合形成氣腫。高倍視野下可見肺泡壁增厚，伴隨第二型肺泡細胞增生，與大量炎症細胞浸潤(圖九中)。炎症細胞以嗜中性球為主，伴隨有淋巴球及巨噬細胞。部分小支氣管腔內可見壞死脫落之支氣管上皮細胞與嗜中性球(圖九右)。心臟之心外膜增厚，內層可見大量纖維母細胞及組織球，外層有大量纖維素性滲出液蓄積及嗜鹼性菌塊沾黏，並伴隨有以淋巴球與嗜中性球為主的炎症反應(圖十)。腸道漿膜面有纖維素性質物蓄積，黏膜固有層有淋巴球、嗜酸性球及嗜中性球浸潤。偶見迴腸腺窩上皮壞死並伴隨嗜中性球及嗜酸性球浸潤。淋巴結可見輕度淋巴流失，部分淋巴濾泡結構消失，並有少量嗜中性球浸潤。



圖八、胸腹腔臟器表面修為素沾黏。由左至右分別為肺、脾、肝、小腸漿膜面。



圖九、肺臟組織。左：低倍視野下呈現彌漫性水腫，肺泡結構消失。中：肺泡壁增厚，伴隨第二型肺泡細胞增生。右：小支氣管腔內脫落上皮細胞與嗜中性球。



圖十、心外膜纖維素與菌塊沾黏（藍色箭頭所示）。炎症細胞浸潤與水腫（黃色箭頭所示）。

## 微生物學檢查

由送檢豬之肺臟、肝臟、關節囊和腸道進行細菌分離。由肺臟培養可見 *Escherichia coli* (1/3) 與 *Trueperella pyogenes* (1/3)，小腸內容物培養可見優勢菌種為 *Escherichia coli* (2/3)。小腸培養出之 *Escherichia coli* 分離株混合檢測可測得毒力基因 estI (STa, ETEC, heat-stable enterotoxin a) 與 estII (STb, ETEC, heat-stable enterotoxin b)，未測得 estA (LT, ETEC, heat-labile toxin)、stx1 (Shiga toxin I)、stx2 (Shiga toxin II)。於所有檢體皆未發現溶血性大腸桿菌與沙門氏菌。

## 分子生物學檢查

綜合病史、主述、肺臟外觀病變等，將送檢之三隻病弱豬之肺臟、肺門淋巴結、扁桃腺及脾臟之檢體製成混合乳劑並萃取核酸，進行聚合酶鏈鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 偵測 porcine circovirus type 2 (PCV2)，與進行反轉錄聚合酶鏈鎖反應 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 檢測 porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)。檢驗結果 **PCV2 為陰性，PRRSV 為陽性**。將送檢之三隻病弱豬之肺臟、肺門淋巴結製成混合乳劑並萃取核酸，進行聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 偵測 *Mycoplasma hyorhinis*，檢驗結果為陽性。

## 最終診斷

保育豬之豬生殖與呼吸綜合症併發多發性漿膜炎

## 建議處置



### I. 緊急處置

1. 增加巡視豬舍的次數，及早將病徵輕微之豬隻隔離與治療。
2. 病弱豬治療根據抗生素敏感性試驗結果，使用 Enrofloxacin 肌肉注射，每 10 公斤體重注射 0.5 毫升，連續注射 3-5 天，停藥期 8 天。
3. 治療效果不佳或症狀嚴重豬隻建議直接淘汰，避免病原在場內持續散播。

### II. 中長期處置：因牧場為開放式畜舍，冬天溫度驟降易造成小豬冷緊迫；牧場周邊齧齒類與麻雀等動物任意進出，造成生物安全的疑慮，同時疫苗計劃也應重新審視。

1. 降低緊迫因子：
  - (1) 修繕老舊畜舍，慎防賊風侵入。
  - (2) 夜間溫度較低時可增加保溫燈或加熱板的數量。
2. 降低環境病原量：
  - (1) 畜舍的清洗須避免有機物殘留。
  - (2) 治療病弱豬時，確實針對每次的藥物敏感性試驗投予具有敏感性之抗生素。
3. 阻斷病原傳播：
  - (1) 將肺炎黴漿菌單價疫苗改為鼻炎黴漿菌、肺炎黴漿菌之雙價疫苗。
  - (2) 疫苗及針劑注射時，盡量避免共用針頭，避免血液交叉污染。
  - (3) 定點投於殺鼠藥控制鼠類數量以減少齧齒類攜帶病原入侵。

## 後續追蹤

給予藥物 sulfadiazine-trimethoprim、tilmicosin、apramycin 添加於飼料，連續給予 3 天，並調整防疫計畫，將目前使用的預防黴漿菌之單價疫苗改為鼻炎黴漿菌、肺炎黴漿菌之混合疫苗，畜主表示疫情獲得改善，保育舍由原來死亡率 10% 下降至每天約死亡 2 頭（估算死亡率約 7%）。

## 討論

本豬場為開放式種豬場，採單週批次生產模式。於民國 111 年 2 月起發現離乳 1-2 週後之保育豬出現喘氣症狀且外觀瘦弱。以肌肉注射抗生素 ceftiofur，以及飼料添加抗

生素 tilmicosin 與 apramycin 治療，並未見狀況改善。遂於民國 111 年 3 月 31 日送檢三頭病弱保育豬至本校動物疾病診斷中心進行診斷。微生物檢查於肺臟與心包囊分離到 *Glaesserella parasuis*，於關節囊分離到 *Escherichia coli*。分子生物學檢驗結果 porcine reproductive and respiratory syndrome virus 和 *Mycoplasma hyorhinis* 為陽性。經過處置後，畜主仍表示治療效果不顯著，保育豬仍有消瘦及呼吸道症狀。遂於民國 111 年 4 月 26 日進行第二次送檢三頭病弱保育豬送至本校動物疾病診斷中心進行診斷。微生物檢查於肺臟分離到 *Trueperella pyogenes* 及 *Escherichia coli*，於腸道分離到 *Escherichia coli*。分子生物學檢驗結果 porcine reproductive and respiratory syndrome virus 和 *Mycoplasma hyorhinis* 為陽性。

根據本次送檢之解剖病變可見豬隻胸腹腔有嚴重程度不一之黃白色纖維素性物質附著，因此初步診斷為多發性漿膜炎。多種細菌性病原能夠引起豬隻多發性漿膜炎，包括 *G. parasuis*、*M. hyorhinis*、*Streptococcus suis* 以及 *E. coli*，亦有研究顯示 *P. multocida*、*A. pleuropneumoniae* 以及 *T. pyogenes* 同樣能造成豬隻多發性漿膜炎。病毒性感染，如 PRRSV、PCV2 或豬流感病毒（SIV）會導致豬隻免疫抑制而繼發二次性細菌感染，最終很可能會導致多發性漿膜炎<sup>1,2</sup>。本病例微生物結果分離出 *T. pyogenes* 及 *E. coli*，雖在本病例未分離出 *G. parasuis*，但本場保育豬有感染 *G. parasuis* 之病史，而本病例之保育豬可能在發病後服用抗生素，抗生素有效抑制細菌，但症狀在投藥初期尚未改善，因此不能排除豬隻有感染 *G. parasuis* 之可能。

從本次送檢之組織病理學檢查可見第二型肺泡細胞增生之間質性肺炎，因此推測有病毒性病原的感染，而保育豬常見的呼吸道病毒有豬之生殖與呼吸道綜合症病毒（PRRSV）與豬第二型環狀病毒（PCV2），而根據本病例的分子生物學檢驗結果為 PRRSV 陽性，PCV2 陰性。豬生殖與呼吸道綜合症（PRRS）為一種引起母豬之繁殖障礙及仔豬之呼吸系統疾病之高傳染性病毒性疾病。PRRSV 的感染途徑分成水平及垂直傳播<sup>3</sup>。PRRSV 經傳播途徑達到易感豬隻體內後，病毒首先在巨噬細胞中複製，隨後產生病毒血症，隨著血液循環迅速擴散至淋巴器官以及肺臟感染相關細胞。PRRSV 臨床症狀之表現取決於病毒株的變異與豬隻之免疫狀態，因此也有可能出現無臨床症狀的感染豬隻<sup>4</sup>。在母豬主要的臨床表現為流產、重複發情、不孕，嚴重者會出現神經症狀，死亡率為 1-4%，但在本豬場母豬並未見以上症狀；本豬場以仔豬呼吸道症狀為主，PRRSV 產生在仔豬身上的呼吸道症狀包括呼吸困難、過度呼吸、嗜睡、皮膚充血等，單純感染 PRRSV 之死亡率為 12-20%<sup>4,5</sup>，若與其他病原混合感染則死亡率會更高。PRRSV 之病變主要為間質性肺炎為主，輕度病灶為前肺葉呈瀰漫性病變，肺組織呈灰褐色斑駁；重度病灶呈瀰漫性分佈，肺組織呈斑駁或瀰漫性紅棕色；淋巴結腫大。組織病理學可觀察到肺泡間隔被巨噬細胞、淋巴球及漿細胞浸潤，第二型肺泡細胞增生，肺泡腔內含有壞死之細胞、巨噬細胞。氣管及血管周圍與淋巴球及漿細胞聚集<sup>4</sup>。

另外，由於肉眼解剖病變可見尖心葉多發區域呈現暗紅，為黴漿菌常導致之肺臟病變，因此於分子生物學檢測增加黴漿菌檢驗，兩次送檢的檢驗結果皆為 *Mycoplasma hyorhinis* 陽性。豬鼻炎黴漿菌（*M. hyorhinis*）為豬上呼吸道與扁桃腺之常在菌<sup>6</sup>。*M. hyorhinis* 會引起豬隻關節炎及多發性漿膜炎<sup>6,7</sup>。*M. hyorhinis* 會貼附於上呼吸道之纖毛

上皮細胞中，造成上呼吸道纖毛損傷以及上皮的增厚。當豬隻受到緊迫或感染其他疾病時，很可能會使 *M. hyorhinis* 散播全身，從而感染關節囊以及多個器官，導致肺炎、結膜炎、中耳炎、咽喉炎等，最終引起多發性漿膜炎<sup>6,8</sup>。*M. hyorhinis* 之感染很可能是在仔豬出生後不久從母豬身上感染<sup>6</sup>。多數感染豬隻約為 3 至 10 週齡，臨床症狀包括呼吸困難、跛行、關節腫脹等。

綜觀本病例，豬隻為 5-8 週齡，出現喘氣、消瘦，死亡率為 10%，肺臟病變可見尖心葉多發區域呈暗紅色，亦可見鼠蹊淋巴結腫大、潮紅，與 PRRSV 感染情況相符，組織病變也與 PRRSV 感染之典型病變相符。另外，肉眼病變可見多發性漿膜炎、關節囊液增加呈黃白色、結腸有黃色水樣內容物，於組織病變可見各臟器漿膜面（胸膜、肺臟、心外膜及脾臟）纖維素性滲出液、化膿性支氣管肺炎、小腸漿膜層有淋巴球、漿細胞及嗜中性球浸潤，與感染 *M. hyorhinis*、*E. coli* 及 *T. pyogenus* 所產生之病變相符。微生物檢查結果於豬隻腸道測得 *E. coli*，並測得 STa 與 STb 毒力基因，但在腸道組織病變下可見各個腸段絨毛壞死，而感染 *E. coli* 並不會造成腸道絨毛之壞死，組織病變與微生物檢查結果不符，推測其組織病變很可能由 *T. pyogenus* 所致。本場於第一次送檢後便更換飼料添加之抗生素，而在抗藥性藥物敏感實驗中顯示所更換之抗生素對 *T. pyogenus* 具有感受性，由此推測抗生素有效抑制 *T. pyogenus*，但可能處在投藥初期，而仔豬的腸道絨毛修復需歷時 8 天，因此仍可觀察到壞死之腸道絨毛。PRRSV 於多個淋巴器官以及巨噬細胞進行複製，導致感染豬隻免疫力下降，同時引起肺臟組織的損傷而促進肺部與呼吸道常在菌的二次性細菌感染，其中包括 *G. parasuis*、*M. hyorhinis*、*E. coli* 及 *T. pyogenus*。當中，*G. parasuis* 與 *M. hyorhinis* 之感染途徑相似，皆對漿膜具有高親和力<sup>2</sup>，從而引發多發性漿膜炎，與此同時加重了 PRRSV 的感染，因此最終診斷為保育豬之豬生殖與呼吸綜合症併發多發性漿膜炎。

整合兩次送檢結果，本場仍持續受到 PRRSV、*M. hyorhinis* 與細菌繼發感染的侵擾，以下推測本場疫情持續之原因：(1) 緊迫因子；本場保育舍為開放式畜舍，在 2 月至 4 月東北季風入侵時，溫度變動劇烈使得離乳仔豬在此期間易產生冷緊迫。同時離乳併欄，也可能造成仔豬緊迫，多重緊迫下造成豬隻免疫力下降。(2) 病原；由於牧場為開放式畜舍，老鼠、流浪貓與鳥禽類易成為生物安全的破口，將病原攜帶至場內傳播。雖然本場一週消毒頻率高達 2 至 3 次，但可能因有機物殘留導致消毒效果不佳，病原仍存在於畜舍內，在病弱豬隻免疫力不佳的狀態下感染疾病。再者，本場豬隻施打疫苗或針劑時，無更換針頭，可能造成病原經由血液交叉感染。(3) 疫苗；本場雖然有使用 PRRSV 活毒疫苗，母豬於每 4 個月施打，仔豬於一週齡施打，但一般 PRRSV 活毒疫苗建議施打於三週齡以上之仔豬，雖有文獻指出該款疫苗於一日齡與二十一日齡仔豬施打，其效果並無明顯差異<sup>9</sup>，但施打於一週齡仔豬仍有因仔豬體內母源抗體中和疫苗，而使疫苗無法達到預期預防效果之可能，在母源抗體下降後，仔豬體內亦無足量的抗體對抗 PRRS 病毒，使得疾病爆發。而本場所使用之肺炎黴漿菌單價疫苗對於 *M. hyorhinis* 並無交叉保護效果，因此造成 *M. hyorhinis* 在場內持續感染。

以下討論本病例之病程，根據本場人員表示保育豬長期受到 PRRSV 的侵擾，尤其於每年 2 月至 4 月環境溫度變動劇烈時，且全場母豬定期免疫，因此推測 PRRSV 為本

場常在的循環病原。然而經由前述原因導致場內感染壓力上升，保育豬免疫力下降，最後造成保育豬出現 PRRSV 感染之呼吸道症狀。關於細菌性病原感染的部分，綜合兩次送檢的結果，所分離出來之細菌不盡相同，因此推測細菌感染的原因有可能為 PRRSV 感染後，造成肺臟清除其他病原的能力下降，又因環境病原濃度高，進而繼發細菌性病原的感染。

針對以上疾病發生之原因給予豬場建議：(1) 降低緊迫因子；由於本場疾病好發於每年 2 月至 4 月東北季風影響較劇烈時，因此推測冷緊迫為其中重要因素。建議修繕畜舍缺損處，慎防賊風入侵，並將改建成為環控式豬舍設為長期目標，除了能夠降低因氣候不穩定造成豬隻緊迫的影響，亦能防止空氣中或流浪貓、鳥禽類及啮齒類動物攜帶之病原導致的感染。(2) 嚴格執行生物安全；施打疫苗與針劑時避免共用針頭，防止病原藉由血液交叉感染，並於定點投放殺鼠藥取代貓的捕鼠功能，以減少病原藉由其他動物進入豬舍。畜舍的清洗必須確實，避免有機物殘留導致消毒效果不佳。(3) 阻斷病原傳播；於每次投予藥物前根據當時抗生素敏感性試驗選用適當抗生素，以減少抗藥性細菌的產生，同時降低繼發其他細菌感染之風險。將肺炎黴漿菌單價疫苗改為鼻炎黴漿菌、肺炎黴漿菌之雙價疫苗，以達到最佳保護效果<sup>10</sup>。

總結以上，推測仔豬於離乳同時遇上季風來襲產生多重緊迫，造成原先場內循環感染之 PRRSV 爆發，促進 *M. hyorhinis*、*E. coli* 及 *T. pyogenes* 等病原之感受性，併發二次性細菌感染，最終導致嚴重多發性漿膜炎。對於疾病控制的建議，豬場首要改善環境、降低病原濃度並盡可能減少場內之緊迫因子，並調整疫苗計畫與選用具有敏感性之抗生素，以達到強化豬隻抵抗力、控制其他病原的繼發感染，避免疫情持續爆發。

## 參考資料

1. Salogni C, Lazzaro M, Giovannini S, Vitale N, Boniotti MB, Pozzi P, Pasquali P, Alborali GL. Causes of swine polyserositis in a high-density breeding area in Italy. *J Vet Diagn Invest* **32**:594-597, 2020.
2. Palzer A, Haedke K, Heinritzi K, Zoels S, Ladinig A, Ritzmann M. Associations among *haemophilus parasuis*, *mycoplasma hyorhinis*, and porcine reproductive and respiratory syndrome virus infections in pigs with polyserositis. *Canadian Vet J* **56**:285-287, 2015.
3. Arruda AG, Tousignant S, Sanhueza J, Vilalta C, Poljak Z, Torremorell M, Alonso C, Corzo CA. Aerosol detection and transmission of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV): What is the evidence, and what are the knowledge gaps? *Viruses* **11**:712-728, 2019.
4. Jeffrey J, Zimmerman, David A, Benfield, Scott A, Dee, Murtaugh MP, Stadejek T, Stevenson GW, Torremorell M. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (porcine arterivirus). In: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, eds. Disease of swine. 10th ed. Oxford, UK, 461-480, 2012.
5. Butler JE, Lager KM, Golde W, Faaberg KS, Sinkora M, Loving C, Zhang YI. Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS): An immune dysregulatory pandemic. *Immunol Res* **59**:81-108, 2014.
6. Tian X, Roos LR, Surendran Nair M, Rendahl AK, Pieters M. *Mycoplasma hyorhinis* and *mycoplasma hyosynoviae* dual detection patterns in dams and piglets. *PLoS One* **14**:e0209975, 2019.

7. Thacker EL, Minion FC. Mycoplasmosis. In: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, eds. *Disease of swine*. 10th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 788-789, 2012.
8. Bünger M, Brunthaler R, Unterweger C, Loncaric I, Dippel M, Ruczizka U, Schwarz Griessler A, Voglmayr T, Verhovsek D, Ladinig A, Spargser J. *Mycoplasma hyorhinis* as a possible cause of fibrinopurulent meningitis in pigs? - a case series. *Porc Health Manag* **6**:38-45, 2020.
9. Rawal G, Angulo J, Linhares DCL, Mah CK, Van Vlaenderen I, Poulsen Nautrup B. The efficacy of a modified live virus vaccine fostera(r) PRRS against heterologous strains of porcine reproductive and respiratory syndrome virus: A meta-analysis. *Res Vet Sci* **150**:170-178, 2022.
10. Papatsiros VG. Biosecurity management practices for the prevention and control of PRRS. *Porc Res* **3**:19-26, 2013.

© 2023 國立中興大學獸醫學系版權所有

## 肉種雞之傳染性貧血

### Chicken Infectious Anemia in Broiler Breeders

實習醫師：賴玢雅、阮賢齊

指導教師：歐繕嘉、蘇滄慧

編輯教師：歐繕嘉

#### 摘要

台中市某平飼父母代肉種雞場中的育成舍共飼養 10,000 隻 Arbor Acres 肉種雞，該批雞群於 8 週齡時經診斷曾有盲腸型球蟲感染，給予抗球蟲藥後雞隻恢復健康。送檢獸醫師表示，該批雞於 10 週齡時出現虛弱、腳脛蒼白及呼吸道症狀。累積發病率及死亡率分別為 2% 及 1%。於民國 110 年 5 月 26 號送檢六隻病死雞隻至本校動物疾病診斷中心進行病理學檢查。剖檢下肉眼病變可見肌肉及皮下多發出血性紅斑、胸腺萎縮及股骨骨髓蒼白。組織病理學檢查可見胸腺及華氏囊嚴重淋巴球流失及骨髓造血細胞瀰漫性減少並由脂肪細胞取代。分子生物學檢查結果，採集胸腺、骨髓、肝臟、脾臟中檢出雞傳染性貧血病毒核酸陽性。微生物學檢查自肺臟及氣囊採樣並無菌落生長。綜合病史、臨床症狀、病理學檢查、分子生物與微生物學檢查，最終診斷為肉種雞傳染性貧血。

#### Abstract

A breeder farm with a barn-raised poultry flock, located in Taichung City, reared approximately 10,000 Arbor Acres boiler breeders. The herd had a history of cecal coccidia infection at the age of 8-week chickens. According to the veterinarian, the clinical signs of weakness, pale legs, and respiratory disorders were observed in 10-week-old chickens. The cumulative morbidity rate was 2% and the mortality rate was 1%. Six 10-week-old chickens were referred to Animal Disease Diagnostic Center of National Chung Hsing University for evaluation of this disease on May 26<sup>th</sup>, 2021. Gross lesions were characterized by extensive hemorrhage in muscles and subcutaneous tissues, thymus atrophy, and pale bone marrow in the femur. Major histological findings showed severe lymphoid depletion in the thymus and bursa of Fabricius, and extensive hematopoietic tissues replaced by adipose tissues. Polymerase chain reaction tests for chicken infectious anemia virus (CIAV) were positive in thymus, bone marrow, liver, and spleen samples. In microbiological examination, no bacterial colony was isolated from lungs and air sacs. Taken above results of the examinations, the final diagnosis was chicken infectious anemia in broiler breeders.

## 病史

台中市某肉種雞場飼養種雞 10,000 隻，於 8 週齡曾出現精神沈鬱、羽毛蓬鬆且後軀無力、血樣下痢之臨床症狀，駐場獸醫師現場剖檢死亡雞隻可見盲腸出血腫大，診斷為盲腸型球蟲；經飲水投予 sulfachloropyrazine sodium monohydrate 後雞隻球蟲症狀幾乎消失。該批雞隻於 10 週齡時出現精神沈鬱、羽毛蓬鬆、虛弱無法站立、腳脛蒼白且部分雞隻出現張口呼吸、囉音之呼吸道症狀，累計發病率 2%，死亡率 1%。於民國 110 年 5 月 26 號送檢 6 隻病死雞隻至本校動物疾病診斷中心進行病理學檢查。本場免疫計畫如 Table 1 所示。

## 外觀檢查

送檢雞隻體重分別為 1.07kg、0.80 kg、0.99 kg、0.93 kg、0.93 kg、1.06 kg。

1. 體表：皮下多發暗紅出血斑(2/6)。
2. 腳及關節：足脛皮膚多發暗紅出血斑(1/6)、單側腳掌有局部傷口(1/6)。

## 肉眼病變

1. 皮下組織及肌肉：腿部和胸部肌肉出血斑(2/6)、皮下多發暗紅出血斑(2/6) (Figure 1)。
2. 胸腺：萎縮(6/6) (Figure 2)。
3. 骨髓：股骨骨髓顏色偏黃且蒼白(6/6) (Figure 3)。
4. 腎臟：顏色蒼白(1/6)。
5. 心臟：表面多發紅斑(3/6)、局部蒼白(2/6)。
6. 消化道：腺胃黏膜面局部紅斑(1/6)；肌胃黏膜面局部潮紅(1/6)；迴腸漿膜面多發潮紅(1/6)、迴腸腔內有暗紅色柱狀物質蓄積(1/6)；盲腸黏膜面潮紅(1/6)、盲腸腔內暗紅色柱狀物質蓄積(1/6)。
7. 氣囊：混濁(1/6)。
8. 肺臟：表面濕重鬱血(2/6)。
9. 其餘臟器包含大小腦、性腺等均無明顯肉眼病變。

## 初步診斷

球蟲感染症合併雞傳染性貧血

## 組織病理學檢查

以下皆為 H&E 染色

1. 胸腺：低倍下可見胸腺小葉的皮質、髓質分界消失；高倍下皮質淋巴球流失，且剩餘淋巴細胞的細胞核皺縮 (Figure 4)。
2. 骨髓：骨髓腔內廣泛性造血細胞流失且由脂肪組織取代 (Figure 5)。
3. 華氏囊：低倍視野下可見淋巴濾泡內的淋巴球嚴重流失，並形成囊腔樣結構；高倍下淋巴濾泡間可見壞死的淋巴細胞伴隨巨噬細胞浸潤，並由上皮細胞取代。
4. 脾臟：低倍下可見紅髓白髓分界不明顯及 PALS (Periarteriolar lymphoid sheaths) 結構消失；高倍下可見淋巴濾泡內淋巴球流失，且網狀內皮細胞增生；紅髓間可見漿細胞數量增加且細胞質內可見羅素小體 (Russell bodies)，血鐵質沉積巨噬細胞 (hemosiderin-laden macrophage) 數量增加。
5. 骨骼肌：肌束間出血。
6. 盲腸：黏膜層多發充出血，疑似球蟲裂殖體、合子或大配子結構出現；多發腺窩上皮細胞脫落及壞死，伴隨巨噬細胞與炎症細胞浸潤。
7. 肺臟：局部微血管結構消失，由巨噬細胞與漿細胞浸潤。
8. 氣管：血管周圍有少量炎症細胞浸潤；黏膜固有層水腫。
9. 其餘臟器無明顯異常。

## 實驗室診斷

### 一、微生物學檢查

- (1) 自肺臟與氣囊進行採樣，接種於 blood agar 及 MacConkey agar 上做細菌分離，於 35°C 恆溫箱好氣培養，經過 96 小時皆無觀察到菌落生長。

### 二、分子生物學檢查

- (1) 採集胸腺、骨髓、肝臟、脾臟研磨成乳劑，萃取其 DNA，針對雞傳染性貧血病毒 (chicken infectious anemia virus, CIAV) 特異性引子對進行聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR)，預期產物大小為 437 bp。本病例於各檢體皆出現特異性基因片段，判定為雞傳染性貧血病毒核酸陽性。(Figure 6)
- (2) 由脾臟乳劑萃取其 RNA，針對傳染性華氏囊病毒 (infectious bursal disease virus, IBDV) 特異性引子對進行聚合酶連鎖反應，預期產物大小為 488 bp。本病例於脾臟無出現特異性基因片段，判定為傳染性華氏囊病毒核酸陰性。

## 最終診斷

肉種雞之傳染性貧血

## 建議處置

1. 建議淘汰症狀嚴重的病弱雞，症狀較輕微的病雞集中隔離管理，以降低感染雞隻排毒造成 CIAV 水平傳播的風險。

2. 因 CIAV 感染會造成免疫抑制，因此建議加強雞舍的環境衛生管理；增加飼料盤及飲水系統清潔消毒的頻率，同時使用陽性界面活性劑以噴霧方式消毒，以避免其他病原造成二次性感染。
3. 症狀較輕微的病雞可依照情況給予營養性飼料以減緩症狀、改善貧血、減輕病毒造成的免疫抑制及降低死亡率等情形。
4. 由於 CIAV 無封套，在環境中穩定並且對於有機溶劑、多種消毒劑和清潔劑的處理都具有抵抗性，建議此批雞移至種雞舍後，使用含有 10% 碘、次氯酸鈉或 1% 戊乙醛之消毒劑進行全場雞舍消毒工作，並建議空舍時間至少達三週以上。
5. 建議加強場內生物安全管理，尤其是禽舍間。建議人員確實執行 wash-in-wash-out 政策，進入禽舍前執行工作服的更換以及工作鞋的刷洗與消毒。並且兩個禽舍間使用不同的工具。
6. CIAV 會垂直傳播，造成幼齡雛雞嚴重貧血及免疫抑制，建議種雞最遲於產蛋前四週給予 CIAV 減毒活毒疫苗，並於產蛋前監測血清中抗體力價，以提供足夠母源抗體，且避免垂直感染。

## 疫情追蹤

駐場獸醫師表示因微生物檢驗報告顯示無細菌感染，因此沒有使用抗菌劑治療，僅於飼料中添加綜合維生素並淘汰病弱及死亡雞隻、保持雞舍通風與乾燥以減少環境濕度與氨氣濃度。本場在我們給予的六項建議處置中皆有執行，目前狀況並沒有惡化，且呼吸道症狀也有改善，疫情持續控制中。至民國 110 年 8 月 27 日前，此雞舍累計發病率 2%，死亡率 1%，淘汰率 1%，即將進入 25 週齡產蛋期，病情持續觀察中。

## 討論

雞傳染性貧血 (Chicken infectious anemia, CIA) 是由雞傳染性貧血病毒 (Chicken Infectious Anemia Virus, CIAV) 感染造成，CIAV 為 *Anelloviridae* 科，*Gyrovirus* 屬的病毒，此病毒不具有封套，二十面體結構，平均直徑約 25-26.5 nm。具有 2.3 kb 單股、負向、環形結構 DNA，負責編碼三種病毒蛋白質 (Viral protein, VP)，VP1 為病毒衣殼蛋白；VP2 為支架蛋白 (scaffold protein)，具有多種功能；VP3 則為凋亡蛋白 (Apoptin) 會引起感染細胞的細胞凋亡。CIAV 因為不具有封套，在環境中為非常穩定的病毒，對於有機溶劑、多種消毒劑和清潔劑的處理都具有抵抗性<sup>1</sup>。

CIA 在全球發生並且造成養雞產業經濟上嚴重的損失。台灣周邊國家的流行病學報告指出，中國在 2010、2016 及 2017 分別在江蘇<sup>2</sup>、廣東<sup>3</sup>、杭州<sup>4</sup>於病弱雞中以聚合酶連鎖反應偵測到 CIAV 核酸，其中包含蛋雞、肉雞與種雞。值得注意的是於 2019 年在揚州的首次在病弱鴿子中偵測到 CIAV 核酸，為 CIAV 由雞跨物種傳播至鴿子提供可能的證據<sup>5</sup>。2016 和 2017 年分別於日本廣島縣<sup>6</sup>和岩手縣<sup>7</sup>的肉雞場有 CIA 疫情爆發，其中 2017 年在岩手縣一死亡率高達 97.7% 的雞場中同時偵測到 CIAV 和傳染性支氣管炎

病毒 (Infectious bronchitis virus) 的病毒核酸, Hosokawa 等人指出, 異常的高死亡率可能歸因於 CIAV 和傳染性支氣管炎病毒共同感染所致。於 2016 到 2018 在越南北部多個肉雞和種雞場, 皆有 CIA 疫情爆發, 陽性病雞的年齡在 2-3 週齡 (61.43%) 顯著高於 4-11 週齡 (44.83%) 和 12-28 週齡 (35.71%)<sup>8</sup>。於 2010 到 2015 年間 Ou 等人於台灣 137 間雞場中以聚合酶連鎖反應偵測 CIAV 核酸, 其中共有 72 間為 CIAV 核酸陽性, 其中包括蛋雞場 (45/137, 32.8%)、種雞場 (3/137, 2.1%)、肉雞場 (12/137, 8.8%) 以及土雞場 (12/137, 8.8%)<sup>9</sup>。可見本病普遍存在於亞洲各國養禽場中。

雞為 CIAV 唯一宿主, CIAV 可垂直傳播以及水平傳播, 經由母雞的藉蛋傳播是一條重要的垂直傳染途徑, 若母雞在產蛋期時具有高力價的抗 CIAV 抗體, 則可以避免藉蛋傳播<sup>10</sup>。病毒的水平傳播最主要是透過糞口路徑 (fecal-oral route), 雞隻感染後的五到七週後其糞便會具有高濃度的病毒, 進而造成場內其他雞隻容易接觸到糞便或其污染物而感染<sup>11</sup>。母源抗體 (maternal antibody) 能夠提供的雞雛約 3 週的保護力<sup>12</sup>。雖然母源抗體能避免病毒垂直傳播, 但 3 週齡後母源抗體減少仍會爆發感染。由於免疫系統尚未發育完全且受到疫苗的限制<sup>10</sup>, 因此 3 至 8 週齡為 CIA 母源抗體消退且自體免疫力尚未完善的易感時期。

CIAV 感染後, 是否出現臨床症狀和雞的年齡、CIAV 毒力以及是否有合併或繼發其他疾病有關, CIA 唯一的特徵性臨床症狀為貧血。感染後 14-16 天貧血的狀況會達到最高峰, 血容比會介於 6%-27% (正常狀況為 29%-35%)<sup>10</sup>。病雞會出現精神沈鬱, 羽毛蓬鬆, 皮膚、肉垂、及黏膜呈現蒼白, 點狀出血, 生長遲緩。受到 CIAV 單獨感染後所造成的死亡率通常不會超過 10%, 但 CIAV 感染後造成的免疫抑制, 會有相當高的機率誘發二次性病毒性、細菌性或黴菌性感染, 因此造成死亡率上升<sup>14</sup>。

CIAV 主要肉眼病變在於胸腺與骨髓萎縮。胸腺組織萎縮甚至完全消失; 骨髓呈現脂肪樣的粉色或黃色, 少數情形仍呈現暗紅色, 在股骨最容易觀察; 出血性素質使得皮下、肌肉、心肌、腺胃黏膜面出血; 華氏囊萎縮則較少見<sup>15</sup>。顯微病變以泛骨髓萎縮 (panmyelophthisis) 與全身淋巴組織萎縮為特徵<sup>10,16</sup>。可見骨髓造血細胞明顯流失, 並由脂肪取代; 胸腺病變起始於皮質部, 出現淋巴球流失、皮髓質交界不明顯及壞死病灶; 華氏囊不同程度的淋巴濾泡萎縮; 脾臟及全身的淋巴組織都有萎縮的情形; 肝臟有時可見肝細胞腫大與肝索擴張。嗜伊紅性核內包涵體可能會在胸腺及骨髓出現, 但在自然感染的狀況下並不常見<sup>17</sup>。本病例在骨髓、胸腺、華氏囊與脾臟皆有觀察到典型的 CIA 病變, 經過 PCR 鑑定確診為雞傳染性貧血。另外, 送檢獸醫師表示有 1% 的雞出現輕微呼吸道症狀, 解剖時可見輕度氣囊混濁與肺臟濕重鬱血, 顯微下可見間質性肺炎、輕度氣管炎, 推測有吸入性二次性呼吸道感染。CIAV 的感染, 加上濕度高與日溫差大, 導致雞隻免疫力下降, 進而促成伺機性病原感染的條件。然而並無觀察到病原菌與明顯炎症反應, 且細菌培養結果為陰性, 因此不排除呼吸道刺激的可能性。

雖然所有年齡都具有感受性, 但一般為 4 週齡以下的雞才會出現貧血。超過 4 週齡, 會對貧血產生年齡抵抗性。雞具有產生抗體的能力和年齡抵抗性有很大的關聯性<sup>18,19</sup>。超過 4 週齡的雞雖會對貧血產生年齡抵抗性, 但近年已有許多報導指出 CIAV 次臨床疾病感染仍會造成胸腺與次級淋巴器官的淋巴球流失 (lymphoid depletion) 並沒有

年齡抵抗性<sup>10</sup>。由於環境因子與合併感染其他影響免疫功能病原（例如馬立克病毒、傳染性華氏囊病毒）的可能性，年齡抵抗性在一般商業雞場不一定成立<sup>10</sup>。本病例在 8 週齡時出現血樣下痢，經駐場獸醫師診斷為盲腸型球蟲感染。於 10 週齡時送檢亦有發現少數雞隻盲腸出血，於組織切片下發現疑似球蟲裂殖體。經詢問得知，送檢前日當地溫差大，且連日下雨導致空氣濕度高、墊料濕度增加及場內氨氣濃度上升。環境因素會導致生理性緊迫，進而使免疫力下降<sup>20,21</sup>。球蟲於腸道黏膜增殖並破壞上皮組織，干擾消化與營養吸收，導致病雞出現吸收不良、脫水、腸阻塞與出血，免疫力降低增加其他病原感染的機率<sup>21</sup>。因此本病例於 10 週齡出現 CIA 臨床症狀，雖不符合好發年齡，研判與天候不佳及先前球蟲感染症，導致雞隻免疫機能下降有關。

CIA 依據病史、臨床症狀與解剖病變可做出初步診斷，尚須經由病毒分離、抗原或抗體偵測及病理切片等實驗室診斷技術來確診，其中又以高敏感性與特異性的 PCR 最為推薦<sup>10</sup>。然而 CIA 與以下疾病有相似的病徵與病變，依據免疫抑制的共同特性，需與以下疾病做區別診斷：傳染性華氏囊病毒（IBDV）主要造成華氏囊病變，通常伴隨腎臟腫大與尿酸鹽沉積，應有啄肛、多渴多尿的症狀<sup>22</sup>；馬立克病毒（MDV）為腫瘤性疾病，會造成華氏囊及胸腺嚴重萎縮。以上兩種疾病通常都不引起再生不良性貧血。依據貧血與出血症狀，可與以下疾病作區別診斷：腺病毒會造成包涵體肝炎與心包囊積液，在肝臟切片下可見壞死區有核內包涵體、脂肪變性及出血<sup>23</sup>；住血原蟲白冠病經血液抹片可見紅血球細胞質內有配子體、切片下可在病變區域發現裂殖體；磺胺劑與黴菌毒素中毒會造成再生不良性貧血與出血症候群，肉眼與切片下皆可見肝腎病變，且在一般飼養環境下，雞隻很少暴露在足以致病的濃度<sup>10</sup>。

CAV 因為會造成雞隻死亡率之上升、較差的生長率及增加預防和控制可能產生的二次性感染而使用抗生素造成大量的花費，目前 CIA 並沒有特定的治療方式，若要避免雞隻在 3-8 週齡間感染 CAV 而造成 CIA 或是次臨床感染，進而造成經濟上的損失，需要透過正確的飼養管理、生物安全防治及免疫計畫。

目前使用疫苗是一項最有效之預防策略。使用疫苗的策略為透過免疫種雞群的方式使種雞群具有足夠的抗體力價，進而使雛雞可獲得母源抗體而預防受到雞傳染性貧血病毒的水平傳播或是垂直傳播感染。目前市售商業化活毒減毒疫苗來源於野生病毒株，經過連續繼代達到減毒的效果<sup>29</sup>。然而由於毒力未被完全中和，依然存在著回毒風險<sup>30,31</sup>，若提早施打，雛雞會出現貧血且觀察到胸腺、華氏囊及骨髓萎縮<sup>1</sup>，因此疫苗建議使用於 8 週齡以上的種雞，且必須在產蛋前 4 週以上完成，避免疫苗株造成垂直與水平傳播。台灣目前有三種使用於種雞以母源抗體保護雛禽的減毒疫苗：禽必威（Nobilis® CAV P4）、歐保雞（AviPro Thymovac®）、西華（CIRCOMUNE® W），然而活毒減毒疫苗存在著諸多限制性，只能使用於 8 週齡以上雞隻、種雞開產前 4 週必須使用疫苗、產生的抗體只能提供雛雞約 3 週的保護力，因此 3 至 8 週齡處於抗體力價空窗期，雖不易產生貧血症狀，但仍會造成次臨床感染而造成免疫抑制。

## 參考資料

1. 殷際航。雞隻早期給予雞傳染性貧血商業用疫苗之評估。微生物暨公共衛生學研究所，國立中興大學；2016。
2. Eltahir YM, Qian K, Jin W, Wang P, Qin A. Molecular epidemiology of chicken anemia virus in commercial farms in China. *Virology* **8**:145, 2011.
3. Tan C, Wang Z, Lei X, Lu J, Yan Z, Qin J, Chen F, Xie Q, Lin W. Epidemiology, molecular characterization, and recombination analysis of chicken anemia virus in Guangdong province, China. *Arch Virol* **165**:1409-1417, 2020.
4. Li Y, Zhang P, Wu X, Wen D, Ji L, Chen L, Liu G, Fu X, Zhang J, Zhang C, Han J. High prevalence of norovirus GII.P16/GII.2 and chicken anemia virus in two acute gastroenteritis outbreaks in Huzhou, China. *Acta Virol* **63**:328-332, 2019.
5. Shao H, Li J, Yuan H, Ji L, Zhang J, Jin W, Qian K, Ye J, Qin A. Isolation and molecular characteristics of a CIAV isolate from pigeons, China. *Front Vet Sci* **8**:669154, 2021.
6. Ahmed MS, Ono H, Sasaki J, Ochiai K, Goryo M. Persistence of chicken anemia virus antigen and inclusions in spontaneous cases of Marek's disease visceral lymphomas in broiler chickens at slaughterhouses. *J Vet Med Sci* **78**:825-829, 2016.
7. Hosokawa K, Imai K, Dong HV, Ogawa H, Suzutou M, Linn SH, Kurokawa A, Yamamoto Y. Pathological and virological analysis of concurrent disease of chicken anemia virus infection and infectious bronchitis in Japanese native chicks. *J Vet Med Sci* **82**:422-430, 2020.
8. Van Dong H, Tran GTH, Van Nguyen G, Dao TD, Bui VN, Huynh LTM, Takeda Y, Ogawa H, Imai K. Chicken anemia virus in northern Vietnam: Molecular characterization reveals multiple genotypes and evidence of recombination. *Virus Genes* **55**:643-653, 2019.
9. Ou SC, Lin HL, Liu PC, Huang HJ, Lee MS, Lien YY, Tsai YL. Epidemiology and molecular characterization of chicken anaemia virus from commercial and native chickens in Taiwan. *Transbound Emerg Dis* **65**:1493-1501, 2018.
10. Schat KA, van Santen VL. Chicken infectious anemia and circovirus infections in commercial flocks. In: Diseases of poultry 14th ed. Wiley Blackwell, Hoboken, NJ, 284-320, 2020.
11. van Santen VL, Joiner KS, Murray C, Petrenko N, Hoerr FJ, Toro H. Pathogenesis of chicken anemia virus: Comparison of the oral and the intramuscular routes of infection. *Avian Dis* **48**:494-504, 2004.
12. Otaki Y, Saito K, Tajima M, Nomura Y. Persistence of maternal antibody to chicken anaemia agent and its effect on the susceptibility of young chickens. *Avian Pathol* **21**:147-151, 1992.
13. Adair BM. Immunopathogenesis of chicken anemia virus infection. *Dev Comp Immunol* **24**:247-255, 2000.
14. Schat KA. Chicken anemia virus. *Curr Top Microbiol Immunol* **331**:151-183, 2009.
15. Goryo M, Suwa T, Umemura T, Itakura C, Yamashiro S. Histopathology of chicks inoculated with chicken anaemia agent (MSB1-TK5803 strain). *Avian Pathol* **18**:73-89, 1989.
16. Smyth JA, Moffett DA, McNulty MS, Todd D, Mackie DP. A sequential histopathologic and immunocytochemical study of chicken anemia virus infection at one day of age. *Avian Dis* **37**:324-338, 1993.
17. Kusec B, Gürel A. Lesions in the thymus and bone marrow in chicks with experimentally induced chicken infectious anemia disease. *J Vet Sci* **9**:15-23, 2008.
18. Boulianne M. Chicken infectious anemia. In: Avian disease manual 7th ed. American Association of Avian Pathologists, Jacksonville, FL, 39-41, 2013.
19. Hu LB, Lucio B, Schat KA. Abrogation of age-related resistance to chicken infectious anemia by embryonal bursectomy. *Avian Dis* **37**:157-169, 1993.
20. Sommer F, Cardona C. Chicken anemia virus in broilers: Dynamics of the infection in two

- commercial broiler flocks. *Avian Dis* **47**:1466-1473, 2003.
21. Schat KA, Skinner MA. Avian immunosuppressive diseases and immunoevasion. In: *Avian immunology*. 3rd ed. Academic Press, Cambridge, MA, 275-297, 2014.
  22. Berg TP. Acute infectious bursal disease in poultry: A review. *Avian Pathol* **29**:175-194, 2000.
  23. Schat KA, van Santen VL. Adenovirus infections. In: *Diseases of poultry*. 14th ed. Wiley Blackwell, Hoboken, NJ, 289-331, 2020.
  24. Miller MM, Ealey KA, Oswald WB, Schat KA. Detection of chicken anemia virus DNA in embryonal tissues and eggshell membranes. *Avian Dis* **47**:662-671, 2003.
  25. Dohms JE, Metz A. Stress — mechanisms of immunosuppression. *Vet Immunol Immunopathol* **30**:89-109, 1991.
  26. Henriksen R, Groothuis TG, Rettenbacher S. Elevated plasma corticosterone decreases yolk testosterone and progesterone in chickens: Linking maternal stress and hormone-mediated maternal effects. *PLoS One* **6**:e23824, 2011.
  27. Liu QX, Zhou Y, Li XM, Ma DD, Xing S, Feng JH, Zhang MH. Ammonia induce lung tissue injury in broilers by activating NLRP3 inflammasome via *Escherichia/Shigella*. *Poult Sci* **99**:3402-3410, 2020.
  28. Ritz CW, Fairchild BD, Lacy MP. Implications of ammonia production and emissions from commercial poultry facilities: A review. *J Appl Poult Res* **13**:684-692, 2004.
  29. McNulty MS. Chicken anaemia agent: A review. *Avian Pathol* **20**:187-203, 1991.
  30. Vaziry A, Silim A, Bleau C, Frenette D, Lamontagne L. Chicken infectious anaemia vaccinal strain persists in the spleen and thymus of young chicks and induces thymic lymphoid cell disorders. *Avian Pathol* **40**:377-385, 2011.
  31. Todd D, Creelan JL, Connor TJ, Ball NW, Scott AN, Meehan BM, McKenna GF, McNulty MS. Investigation of the unstable attenuation exhibited by a chicken anaemia virus isolate. *Avian Pathol* **32**:375-382, 2003.

## Appendix

**Table 1. Vaccination plans.**

Vaccine (type) <sup>a</sup>	Age	Route of administration
MD(HVT+CVI988) (Live)	1 day	SC
ND+IB (Live)		spray
Reo (Live)	1 wk	SC
IBD/ POX (Live)/ND (killed)	2 wk	water/wing web/SC
IB/IBD (Live)	3 wk	water
<i>M. gallisepticum</i> (Live)	4 wk	spray
ND+IC (killed)	6 wk	IM
IB/ND (Live)	7 wk	water
ND+IB+IBD+REO (killed)/ILT (Live)	10 wk	IM/eye drop
<i>M. gallisepticum</i> (Live)	13 wk	spray
IC (killed)/AE+POX (Live)	15 wk	IM/wing web
ND+IB+IBD+ EDS (killed) /CIA (Live)	18 wk	IM
IB/ND (Live)	every 6-8 wk	spray

<sup>a</sup> MD = Marek's Disease, ND = Newcastle Disease, IB = Infectious Bronchitis, Reo = Reovirus, IBD = Infectious Bursal Disease, POX = Poxvirus, IC = Infectious Coryza, ILT = Infectious Laryngotracheitis, AE = Avian Encephalomyelitis, EDS = Egg Drop Syndrome, CIA = Chicken Infectious Anemia

## Figures



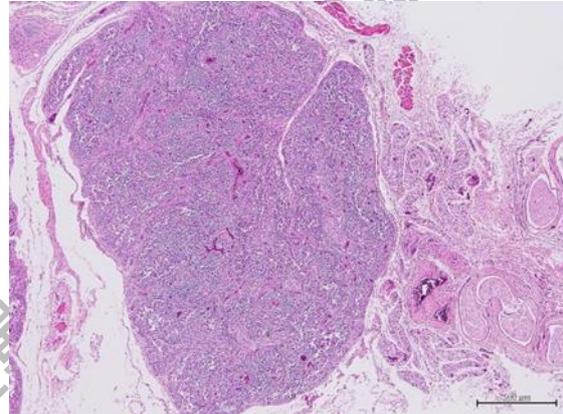
**Figure 1.** Pectoral muscle and subcutaneous hemorrhage.



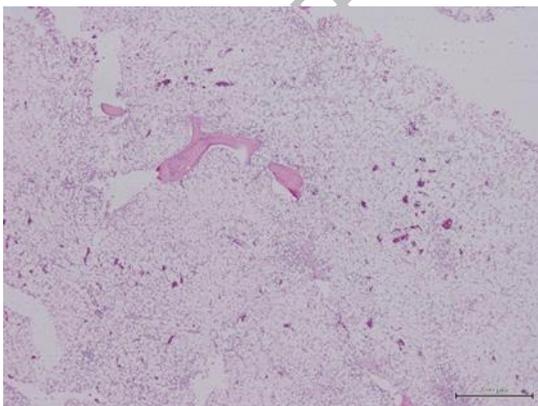
**Figure 2.** Thymus atrophy.



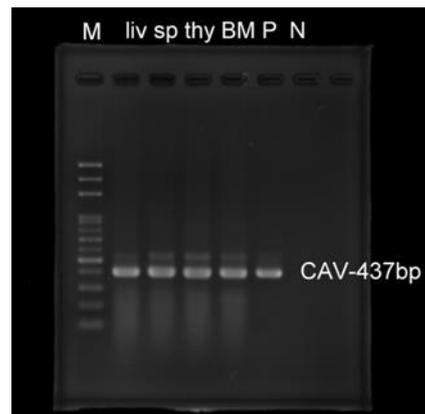
**Figure 3.** Pale to yellow aplastic bone marrow in femur.



**Figure 4.** Lymphoid depletion of thymus resulting in absence of demarcation between cortex and medulla. (H&E)



**Figure 5.** Hematopoietic tissues were replaced by adipose tissue in the bone marrow. (H&E)



**Figure 6.** PCR products showed CIIV DNA positive.

M: ladder marker, liv: liver, sp: spleen, thy: thymus, BM: bone marrow, P: positive control, N: negative control.

## 加州鱸魚柱狀病

### Columnaris disease in Largemouth Bass, *Micropterus salmoides*

實習醫師：侯承孝

指導教師：謝嘉裕

編輯教師：謝嘉裕

#### 摘要

屏東縣某加州鱸魚 (*Micropterus salmoides*) 繁養殖場，總在養尾數約 80 萬尾，其中發病池在養數約 25 萬尾，自民國 107 年 2 月 3 日開始發生浮頭、爛鰭及體表糜爛等臨床症狀，直至 2 月 5 日止發病魚隻約 1000 尾，累積發病率為 0.4% (1000/250000)，累積死亡尾數達 500 尾，致死率達 50% (500/1000)。於民國 107 年 2 月 6 日將 15 尾加州鱸魚送至本校動物疾病診斷中心水生動物疾病檢驗室進行檢驗。肉眼檢查可見罹病鱸魚體表及尾鰭糜爛。剖檢可見鰓部糜爛，取部分鰓絲進行濕壓片檢查，可見大量高運動性長桿菌聚集於鰓絲上，於革蘭氏染色呈革蘭氏陰性，體表黏液檢查亦可見高運動性之長桿菌。打開體腔觀察內臟無明顯異常。取送檢鱸魚鰓部病變處進行特異引子對 PCR 檢驗及已純化培養之菌落萃取 DNA 進行 16S rRNA 定序，其結果確診為 *Flavobacterium columnare*。組織病理學檢查可見鰓絲結構破壞及大量長桿菌附著於鰓絲；於尾部潰瘍處，可見體表皮膚組織被破壞和肌肉變性，並可見大量桿狀細菌分布於組織中。電子顯微鏡掃描結果，可見大量長桿狀細菌黏附在嚴重糜爛之鰓絲組織。綜合病史、肉眼及顯微檢查、組織病理學以及分子生物學檢查，最終診斷為加州鱸魚之柱狀病。在治療方面給予 Oxolinic acid 藥浴及口服，在業者的積極配合下，疫情獲得良好控制。

#### Abstract

An outbreak was reported in a largemouth bass (*Micropterus salmoides*) farm in Pingtung County. According to the owner, largemouth bass showed signs of gill rot and body surface erosion, and approximately 500 fish died from 3<sup>rd</sup> to 5<sup>th</sup> February, 2018, accounting for 0.2% of mortality (500/250000 fish). Fifteen freshly died largemouth bass were submitted to Animal Disease Diagnostic Center, National Chung Hsing University for a diagnosis on February 6<sup>th</sup>, 2018. The body surface showed erosion on the skin, caudal fin and gill rot. No other internal lesions were exposed during the necropsy. Wet mounts of the gills showed significant slender, mobile bacteria. Long and rod-shaped Gram-negative bacteria were detected on the gill smear stained by Gram and Liu's stain. A PCR assay used the universal primer complementary to conserved regions in all eubacterium 16S rRNA sequences. Based on phenotypic characteristics and comparing whole 16S rRNA gene sequences, the organism had a high sequence identity to *Flavobacterium columnare* (99.9%). Histopathological examination showed many haystack-like bacteria on the gills. The scanning electron microscopic images of affected gill arches revealed the presence of massive long and rod-shaped bacterial cells. According to history, gross and microscopic examinations, histopathological and molecular biological examinations, the final diagnosis is columnaris disease in largemouth bass (*Micropterus salmoides*). Medical care consisted of oxolinic acid dipping and oral administration. The disease outbreak has been completely controlled at the following farm visiting.

## 病史

屏東長治鄉某加州鱸魚繁養殖場總在養數共 80 萬尾，養殖戶表示發病池在養數約 25 萬尾，自民國 107 年 2 月 3 日開始出現浮頭、爛鰭與體表潰爛等症狀伴隨大量死亡，直至 2 月 5 日止發病魚隻約 1000 尾，累積發病率為 0.4% (1000/250000)，累積死亡尾數達 500 尾，致死率達 50% (500/1000)。遂於民國 107 年 2 月 6 日將 15 尾鱸魚檢體送至本校動物疾病診斷中心水生動物疾病檢驗室進行檢驗。

## 肉眼病變

送檢 15 尾加州鱸魚 (約 3-4 公分)，14 尾皆有明顯鰓部糜爛，並且有 2 尾伴隨尾部糜爛及爛鰭，其餘 1 尾則無明顯病徵。外觀檢查結果為鰓部糜爛 (14/15) (Figure 1)、體表蒼白糜爛(2/15)及爛鰭(2/15) (括號內的數字代表觀察到有該病變之隻數/總隻數)。剖檢下內臟器官肝臟、脾臟、腎臟、心臟、腸胃道、鰾等均無明顯肉眼病變。

## 濕壓片與抹片檢查

取下部分鰓絲製成濕壓片，可見具運動性之稻草堆樣細菌分布於鰓絲末端及糜爛組織間 (Figure 2)。以帶針針筒抽取鰓部細菌聚集叢狀團塊製成抹片，於劉氏染色及革蘭氏染色可見大量長桿狀且為革蘭氏陰性桿菌，伴隨少量球狀或短桿狀細菌 (Figure 5)。以帶針針筒抽取肝、脾、腎組織製作抹片進行劉氏染色及革蘭氏染色，皆未觀察到菌體。

## 初步診斷

加州鱸魚之疑似柱狀菌感染

## 實驗室診斷

### 一、微生物學檢查細菌分離及鑑定

剪取鰓部潰爛病灶處之鰓絲置於顯微鏡下進行濕壓片觀察，可見大量具運動性細菌聚集成團簇狀如稻草堆樣黏附在鰓絲表面。以滅菌細針於顯微鏡下操作將該團簇狀具運動性菌塊以無菌帶針針筒抽取後，塗抹於含 2.5% agar 濃度的 cytophaga agar 上，置於 26 °C 恆溫箱中，好氧培養 24 小時，可見數量不等及不同型態與顏色菌落生成於 cytophaga agar 上，於培養 48 小時後，則培養基上可見顏色呈黃色且邊緣不規則之菌落生長 (Figure 3)。另將該黃色菌落分別純化與繼代於 0.8% agar 濃度之 cytophaga agar 上，可見黃色菌落生成且在周圍形成如絲狀型態如紮根於培養基上之特殊生長菌落 (Figure 4)。取肝臟、脾臟及腎臟以無菌針筒進行無菌取樣，塗抹於 blood agar 上，置於 26 °C 恆溫箱中，經 24~72 小時好氧培養後無菌落生成。

## 二、抗生素敏感性試驗

取 cytophaga agar 繼代純化菌體，配成 McFarland standards 0.5 號比濁管之標準菌液，塗抹於 Mueller-Hinton agar 上進行抗生素紙錠擴散試驗 (disk diffusion test)，於 26 °C 培養 48 小時進行判讀。結果該菌對 oxolinic acid、florfenicol、flumequine、doxycycline、erythromycin 和 amoxicillin 等水生動物常用之抗生素皆具有感受性 (Figure 6) (Table 1)。另以菌液置於 96 孔盤進行抗生素最小抑制濃度試驗 (minimum inhibitory concentration test, MIC test)，於 26 °C 培養 48 小時，判讀結果為對多種抗生素皆有感受性，惟有對磺胺類藥物及部分頭孢子素類藥物有耐受性 (Figure 7) (Table 2)。

## 三、分子生物學檢查

1. 取 6 尾檢體之鰓絲及肝、脾、腎分別放入 GT buffer 中並加入 proteinase K (55 °C, 60 分鐘) 與 lysozyme (37 °C, 30 分鐘) 進行消化，萃取 DNA。
2. 取 cytophaga agar 上單一菌落放入 GT buffer 中並加入 proteinase K (55 °C, 60 分鐘) 與 lysozyme (37 °C, 30 分鐘) 進行消化，萃取 DNA。
3. 利用細菌 16S rRNA 之通用引子 (27F/1525R) 對菌落萃取物進行 PCR 增幅，可得到約 1500 bp 之基因片段，並將產物送至專業定序公司進行定序。
4. 由於鱸魚常見虹彩病毒 (Iridoviridae) 感染，故取病魚之鰓、肝、脾及腎，以 infectious spleen and kidney necrosis virus (ISKNV) 及 lymphocystis disease virus (LCDV) 之特異性引子對進行 PCR 檢測，結果均為陰性。
5. 以會造成加州鱸魚爛鰓之細菌性疾病之柱狀產黃桿菌 (*Flavobacterium columnare*) 的特異性引子 (598F/1276R) 進行 PCR 區別診斷，鑑定結果為柱狀產黃桿菌陽性 (Figure 8)。
6. 由本病例中之 cytophaga agar，隨機挑選 5 盤並各抽樣三個黃色單一菌落及三個其他菌落，萃取細菌之 DNA，以 *Fla. columnare* 之特異性引子 (*Fla. columnare* 578F/1276R) 進行 PCR 檢測，結果黃色菌落皆為陽性，其他顏色之菌落則為陰性。
7. 取 *Fla. columnare* 598F/1276R 檢驗之陽性菌落 DNA，以細菌 16S rRNA 通用引子對 (27F/1525R) 進行 PCR 得到約 1500 bp 基因序片段，透過基因選殖技術 (Ligation) 將 PCR 產物與載體接合，並將載體植入 DH5 $\alpha$  E.coli 中，以含有 ampicillin 之 LB agar 培養，待其長出後以 PCR 進行確認，挑選植入成功之菌落進行保存及定序；同時取 *Fla. columnare* 598F/1276R 檢驗為陰性之菌落中總量較多之兩種白色菌落，以細菌 16S rRNA 通用引子對 (27F/1525R) 進行 PCR 得到約 1500 bp 基因序片段，直接進行定序，以判定其是否有混和感染之可能性。
8. 將定序結果與 NCBI 之 GenBank 比對，結果顯示黃色菌落與 *Fla. columnare* 之 16S rRNA 親緣性高達 99.9%，與本實驗室特異性引子鑑定結果相符。其餘數白色菌落則為 *Acidovorax* sp. 及 *Acinetobacter* sp.，前者屬於植物瓜果類果斑病之病原，而後者則為環境常在菌，且對魚隻並無致病性，故排除其非為本次病例之致病菌。

## 組織病理學檢查

取罹病死亡加州鱸魚之組織做組織病理學檢查，可見部分鰓部結構被破壞，並可見炎症細胞浸潤及大量長桿菌附著 (Figure 9)。於尾部潰瘍處，可見真皮層、皮下組織被破壞和肌肉變性，並可見大量炎症細胞及桿狀細菌分布於組織中 (Figure 10)。其餘組織包含腦、肝臟、脾臟和腎臟等則無組織病變。以 *Fla. columnare* 特異性探針，進行原位雜合反應 (*in situ* hybridization, ISH)，於 ISH 染色之切片中，可見黃褐色之色素顆粒附著，將其與 H&E 染色之切片進行對照，其對應位置即有大量長桿狀之細菌體，故可證實其為 *Fla. columnare* 感染 (Figure 11)。

## 電子顯微鏡檢查

取罹病加州鱸魚之鰓部，進行掃描式電子顯微鏡檢查 (SEM)，於 3000 倍下可見鰓部表面附著大量長桿狀細菌，並於長桿狀細菌密集處可見鰓絲結構被嚴重破壞 (Figure 12)。

## 最終診斷

加州鱸魚之柱狀病

## 建議處置

病例送檢當日即發現鰓部及體表潰爛處有大量疑似 *Fla. columnare* 的革蘭氏陰性長桿菌，細胞學檢查下內臟器官未受感染，根據檢查結果及以往臨床累積之藥物感受性資料，建議業者立即使用 Oxolinic acid (40 mg/kg/day) 口服及藥浴 (100 ppm) 治療。待抗生素紙錠擴散試驗及最小抑制濃度試驗結果彙整後，判定先前給予藥物為具感受性藥物選擇之一，致電業者建議持續使用原處方藥物，連續使用 7 日後停藥觀察。

## 疫情追蹤

於診斷期間本校水生動物獸醫師持續與養殖業者保持聯繫，業者表示於投藥治療隔天病情已漸控制，魚隻死亡數目明顯下降，三日後即無魚隻死亡。於兩週後再次電訪業者，由於該批魚苗狀況良好，業者已將其全數順利售出。

## 討論

加州鱸 (*Micropterus salmonides*) 又稱大口黑鱸，原產於美洲的淡水湖泊中，分類學上屬鱸形目 (Perciformes)，太陽魚科屬 (Centrarchidae)，加州鱸魚性成熟通常需 1 年以上，其產卵多為 11-5 月間，1-3 月為產卵盛期。繁殖的適宜水溫為 18-26°C，雌魚單次懷卵量為 4-10 萬粒，為多次產卵型，每次產下 2000-10000 粒。平時雌雄性別難以辨

別，但於生殖季節時可見雌魚體色較暗，鰓蓋部光滑，胸鰭呈圓形，腹部膨大，體型較粗短，生殖孔紅腫凸出；雄魚則較為細長，體色稍艷，鰓蓋部略粗糙，胸鰭較狹長，生殖孔內凹，在一定生態條件下，可於池塘中自然繁殖。加州鱸魚於 1980 年代左右引進亞洲，因肉質鮮美、口感極佳且繁殖迅速，故廣受養殖業者及消費者青睞。

加州鱸魚常見疾病包括有體表寄生蟲寄生、真菌、細菌及病毒性疾病。於寄生蟲中，最常見者為指環蟲 (*Dactylogyrus* spp.) 及三代蟲 (*Gyrodactylus* spp.)，兩者形態與生活環境大致相同，常寄生於鰓部組織，引起鰓組織粘液分泌增多，造成魚隻呼吸困難<sup>1</sup>。遭受淡水白點蟲感染 (*Ichthyophthirius multifiliis*) 時，可見微小白點附著於口腔、皮膚、鰓及鰭，故又稱白點病，臨床症狀為皮下組織增生、呼吸困難、泳姿異常及食慾不佳<sup>2</sup>。而受複殖類吸蟲之被囊幼蟲感染時，如臺灣異形吸蟲 (*Centrocestus formosanus*)、棘單單吸蟲 (*Haplorchis pumilio*) 及扇棘單單吸蟲 (*H. taichui*)，可於每個鰓弓 (gill arch) 見到平均有超過 50 個被囊幼蟲，最明顯症狀為鰓蓋運動頻繁、鰓絲突出，且浮游於水面或於池邊浮頭，在瀕死魚體剖檢則可見鰓部顯見腫大及分散或密發灰白色結節，因鰓部組織被本病原寄生，使得鰓絲呈現彎曲、變形，導致鰓絲缺損或壞死，進而導致魚隻死亡<sup>3</sup>。

真菌類感染症中，以水黴菌 (*Achlya* spp. 和 *Saprolegnia* spp.) 和微孢子蟲感染 (Microsporidiosis) 較為常見。在魚隻因為寄生蟲感染、外傷、捕撈、飼養密度過高或餵飼過多飼料常是造成水黴菌感染的因素，在罹病魚體可見在皮膚形成局部病灶，並呈現白色到黑色的棉絮狀物。微孢子蟲病在魚類主因為攝食到帶有孢子之壞死組織或魚隻屍體進而受到感染，後者也有研究顯示其可通過垂直傳染感染下一代，其主要能在魚隻皮下結締組織造成嚴重病變<sup>4</sup>。

病毒感染症中，常見病原包括 Iridovirus 和 Ranavirus。Iridovirus 中的 infectious spleen and kidney necrosis virus (ISKNV) 會造成病魚脾臟及腎臟壞死，而 lymphocystis disease virus (LCDV) 在病魚皮膚與鰭部可見乳白色或灰白色結節；Ranavirus 中的 largemouth bass virus (LMBV) 在國外研究報告中提到，加州鱸魚感染後會失去平衡並浮游於水面，其典型病變主要在泳鰓上會出現厚實的黃色或褐色滲出物<sup>5</sup>。

細菌感染症中，常見為 *Edwardsiella tarda*、*Edwardsiella piscicida*、*Nocardia* 以及 *Flavobacterium columnare*。*E. tarda* 會在加州鱸魚尾柄上形成壞死病灶並可見肝臟結節；*E. piscicida* 主要在肝臟、心臟、及前後腎會有點狀壞死灶及肉芽腫<sup>6</sup>；*Nocardia seriolae* 會造成病魚活動力變差、嚴重消瘦及體色變色，在感染晚期則可觀察到惡病質、腹水及皮膚潰瘍，在骨骼肌可見局部壞死灶，而多處臟器包括心臟、肝臟、脾臟及腎臟皆會腫脹且有蒼白區域，且鰓部及內臟可見結節形成<sup>7</sup>。*Fla. columnare* 則會在加州鱸魚導致爛鰓、爛鰭及體表潰爛。

於 1922 年，學者描述在密西西比河的溫水魚類病變處發現大量細長且具運動性之細菌，柱狀病因而首次被發現與描述<sup>8</sup>。柱狀病的病原菌為 *Fla. columnare*，該致病菌主要影響淡水野生及養殖魚類，罹病死亡率高，常在鱸魚、鮭魚、虹鱒、錦鯉等許多經濟魚種造成嚴重的損失。*Fla. columnare* 慢性感染病例除了鰓部病變外，體表亦會出現周圍潮紅之蒼白褪色區域，多從背鰭基部開始，漸漸破壞魚鰭，造成爛鰭<sup>9-13</sup>。虹鱒魚苗

感染 *Fla. columnare* 時，脂肪鰭周圍區域顏色變深且糜爛，並擴散至尾部，逐漸深入更深之皮層，甚至暴露出肌肉層形成深部潰瘍，病變處常會有黃白色黏液覆蓋<sup>9,10</sup>。於國外文獻指出 *Fla. columnare* 具有能破壞魚隻體表結締組織的毒素，該分解酶能將玻尿酸 (hyaluronic acid)、硫酸軟骨素 A (chondroitin sulfates A) 及硫酸軟骨素 C (chondroitin sulfates C) 進行降解，故稱之為 AC lyse。結合 AC lyse 及 *Fla. columnare* 產生的蛋白酶同時作用，才使本病原能感染魚體<sup>14</sup>。

魚隻感染 *Fla. columnare* 通常會造成皮膚病變、鰭糜爛以及鰓絲壞死，但造成的病變易因菌株的毒力強弱而有所差異，水溫也是影響病變嚴重程度的重要因素。當水溫達 21 °C 以上時，毒力較弱的菌株會以慢性及進行性感染方式對魚隻各處組織造成大範圍損傷；而毒力較強之菌株在水溫達 20 °C 以上時即會造成魚隻感染，而且在尚未出現明顯肉眼病變時便迅速造成死亡<sup>15</sup>。對於生活在較低水溫之魚類，年齡是症狀嚴重程度的重要影響因子，在幼魚，疾病發展得又快又急，且多在鰓部造成傷害，於鰓上常可見蒼白壞死區域；而成魚則有急性、亞急性及慢性之不同的病程發展速度，鰓上可能無明顯可見病變，也可能造成大範圍損傷，導致呼吸困難而死亡<sup>9,10,13</sup>。因此，臨床上如何快速診斷 *Fla. columnare* 及做到有效治療就是臨床獸醫師主要課題。

因為 *Fla. columnare* 不易培養及分離，導致臨床水產獸醫師往往便宜行事，目前對柱狀病之診斷，往往只藉由病史、臨床症狀及鰓部濕壓片便進行確診。但是臨床上多重病原及環境皆會造成類似柱狀病之臨床症狀，若只以臨床症狀及鰓部濕壓片便進行確診，容易造成處置效果不佳與藥物無謂使用缺點，即使臨床獸醫師於顯微鏡下觀察到疑似柱狀菌感染後進行微生物培養，若是使用之分離方法錯誤，所純化之菌落並非具致病性之 *Fla. columnare*，導致後續在進行藥物感受性試驗時得到錯誤的試驗結果。目前經常犯的錯誤即是將病灶處取下直接貼附於 cytophaga agar 上，待細菌長出後挑取游離鰓絲較遠的菌種認定其具有運動性即為 *Fla. columnare*，但實際結果並非如此，因為 *Fla. columnare* 於養分較低的非選擇性培養基 cytophaga agar 上並非優勢菌種，且生長速度緩慢，進而導致操作者在 24 小時恆溫耗氧培養後，即認定較早長出的菌落為致病菌，但分離出的菌落其實多為 *Aeromonas* sp. 或其他環境中之常在菌，此為導致後續治療效果不佳原因。再者，於藥物治療方面，雖然 *Fla. columnare* 對多種抗生素皆具有感受性，但臨床上多以口服投予藥物，此法雖能使魚體內有抗生素防止 *Fla. columnare* 及其他二次性感染細菌侵入，卻無法防止 *Fla. columnare* 附著於鰓部及體表分泌毒素攻擊魚隻，故治療成效往往不佳。

本病例藉由臨床症狀、肉眼病變、顯微鏡檢查、微生物學檢查及分子生物學檢查技術進行完全診斷，在排除病毒潛伏感染之可能性下確認該病例致病主因為柱狀菌 (*Fla. columnare*) 之感染。本病例藉由組織病理學檢查，於體表可見大量細菌黏附，結合藥物敏感性試驗結果、細菌感染部位及較佳的投藥方式，最後選擇價格便宜且較易取得的抗生素同時進行口服及藥浴治療，配合教育養殖業者正確的用藥方式及劑量，確保魚體攝入及浸泡足夠藥物濃度有效達到治療劑量，在業者的積極配合下，疫情控制良好，治療效果極佳。

此外，*F. columnare* 是環境中伺機性細菌，容易受到氣溫變化、養殖密度及人為操

作等因素影響發病程度，尤其是養殖業者為求有更高的獲利，往往會過密飼養，所以臨床處置上也要排除上述之影響因素，治療效果才能事半功倍。本病例診斷與處置過程可提供臨床水產獸醫師在類似病例處置之參考，但現場如何實際用藥才能達到最佳治療效果仍需仰賴水產獸醫師的高度專業經驗。

## 參考資料

1. Buchmann K, Bresciani J. Monogenea (phylum platyhelminthes). In: Woo PT, Leatherland JF, Bruno DW, eds. Fish diseases and disorders. 2nd ed. CABI, Oxfordshire, 297-344, 2011.
2. Decostere A, Haesebrouck F. Outbreak of columnaris disease in tropical aquarium fish. *Vet Rec* **144**:23-24, 1999.
3. Pacha RE, Ordal EJ. Histopathology of experimental columnaris disease in young salmon. *J Comp Pathol* **77**:419-423, 1967.
4. Bruno DW, West PV, Beakes GW. Saprolegnia and other oomycetes. In: Woo PT, Leatherland JF, Bruno DW, eds. Fish diseases and disorders. 2nd ed. CABI, Oxfordshire, 669-720, 2011.
5. Rucker RR, Earp BJ, Ordal EJ. Infectious diseases of pacific salmon. *Trans Am Fish Soc* **83**:297-312, 1954.
6. Dickerson HW. Ichthyophthirius multifiliis and cryptocaryon irritans (phylum ciliophora). In: Woo PT, Leatherland JF, Bruno DW, eds. Fish diseases and disorders. 2nd ed. CABI, Oxfordshire, 116-153, 2011.
7. Evans JJ, Klesius PH, Plumb JA, Shoemaker CA. Edwardsiella septicaemias. In: Woo PT, Leatherland JF, Bruno DW, eds. Fish diseases and disorders. 2nd ed. CABI, Oxfordshire, 512-569, 2011.
8. Davis HS. In: A new bacterial disease of fresh-water fishes: By hs davis. Government Printing Office., 1922.
9. Bernardet JF, Bowman JP. The genus flavobacterium. In: The prokaryotes. Springer, Heidelberg, 481-531, 2006.
10. Declercq AM, Haesebrouck F, Van den Broeck W, Bossier P, Decostere A. Columnaris disease in fish: A review with emphasis on bacterium-host interactions. *Vet Res* **44**:27, 2013.
11. Decostere A. *Flavobacterium columnare* infections in fish: The agent and its adhesion to the gill tissue. *Verh K Acad Geneesk Belg* **64**:421-430, 2002.
12. Lewis S, Chinabut S. Mycobacteriosis and nocardiosis. In: Woo PT, Leatherland JF, Bruno DW, eds. Fish diseases and disorders. 2nd ed. CABI, Oxfordshire, 397-423, 2011.
13. Morrison C, Cornick J, Shum G, Zwicker B. Microbiology and histopathology of 'saddleback' disease of underyearling atlantic salmon, *salmo salar* L. *J Fish Dis* **4**:243-258, 1981.
14. Davis HS. (1922). A new bacterial disease of fresh-water fishes. *US Bureau Fish Bull* **38**:37-63, 1922.
15. Paperna I, Dzikowski R. Digenea (phylum platyhelminthes). In: Woo PT, Leatherland JF, Bruno DW, eds. Fish diseases and disorders. 2nd ed. CABI, Oxfordshire, 345-390, 2011.

## Appendix

**Table 1. Result of the antibiotic susceptibility testing by disk diffusion test.**

Antimicrobials	Clear zone (mm)	Drug sensitivity results	Drug sensitivity criteria based on zone diameter (mm) *		
			R	I	S
Florfenicol	50	S	≤14	13-18	≥19
Doxycycline	55	S	≤11	12-16	≥17
Flumequine	46	S	≤10	11-12	≥13
Oxolinic acid	59	S	≤16	17-19	≥20
Erythromycin	42	S	≤13	14-22	≥23
Amoxicillin	56	S	≤14	15-20	≥21

\* Note: S, Susceptible; I, Intermediate; R, Resistant

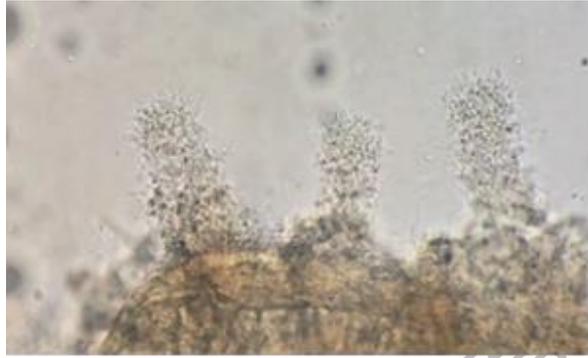
**Table 2. Result of the antibiotic susceptibility testing by minimum inhibitory concentration (MIC) test.**

Antimicrobial	MIC (µg/mL)	Antimicrobial	MIC (µg/mL)
Ceftiofur	None or 8<	Enrofloxacin	0.12>
Gentamicin	2-4	Oxacillin+2%NaCl	0.25>
Florfenicol	1-2	Amoxicillin/clavulanic acid 2:1 ratio	4/2>
Tiamulin	0.5>	Amikacin	4-8
Chlortetracycline	0.5>	Cefoxitin	2-4
Oxytetracycline	0.5>	Ticarcillin	8>
Penicillin	0.25-0.5	Cefovecin	None or 16<
Ampicillin	0.25-0.5	Ticarcillin/clavulanic acid 2:1 ratio	8/2>
Danofloxacin	0.12>	Cefazolin	4>
Neomycin	8-16	Imipenem	1>
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	None or 2/38<	Doxycycline	2>
Spectinomycin	8-16	Marbofloxacin	0.25>
Tylosin tartrate	0.5>	Rifampin	1>
Tulathromycin	4-8	Erythromycin	0.5>
Tilmicosin	4>	Chloramphenicol	4-8
Clindamycin	0.25>	Sulphadimethoxine	None or 256<

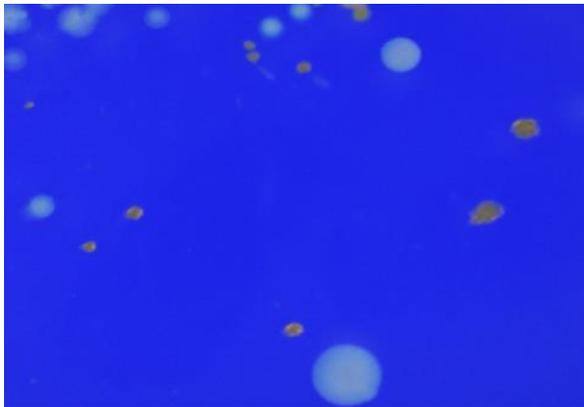
## Figures



**Figure 1.** Gross picture of a *Fla. columnare* infected *Micropterus salmoides* revealing necrosis of the gill.



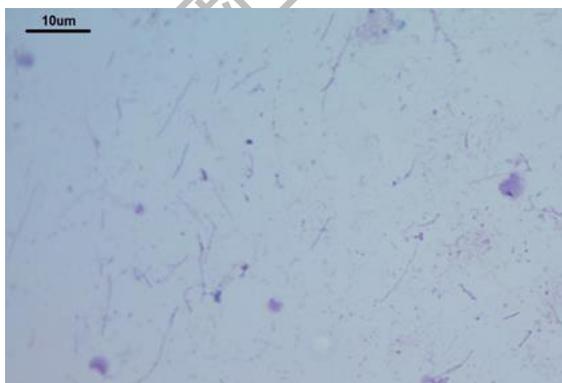
**Figure 2.** The wet mount of the gill shows a lot of bacilli stacked like a haystack (400x).



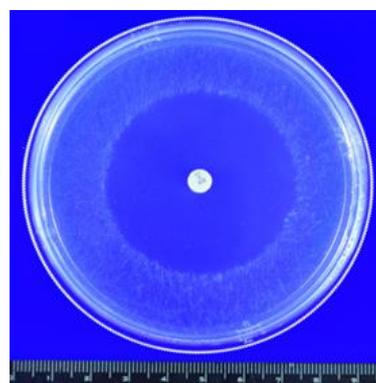
**Figure 3.** Cultured after 48 hours on cytophaga agar, white and yellow colonies were found.



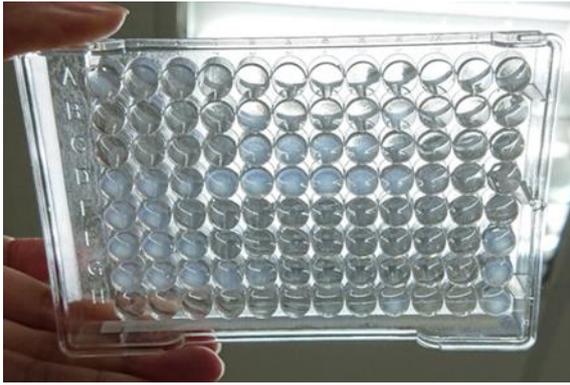
**Figure 4.** The root-like structure surrounding the colonies was found when yellow colonies grew on the cytophaga agar (0.8% agar).



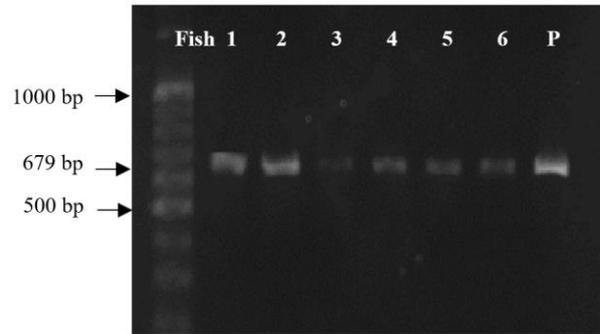
**Figure 5.** The smear of hay-stack bacteria from the gill shows a lot of bacilli in the Gram stain.



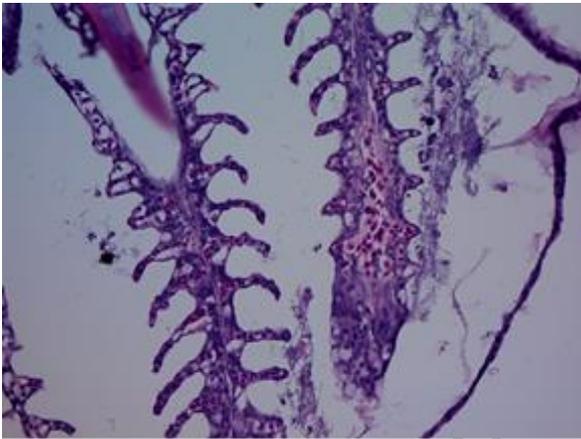
**Figure 6.** Results of the disk diffusion assay. *F. columnare* is sensitive to oxolinic acid (OA), doxycycline (DO), florfenicol (FFC), erythromycin (E), amoxicillin (AML) and flumequine (UB).



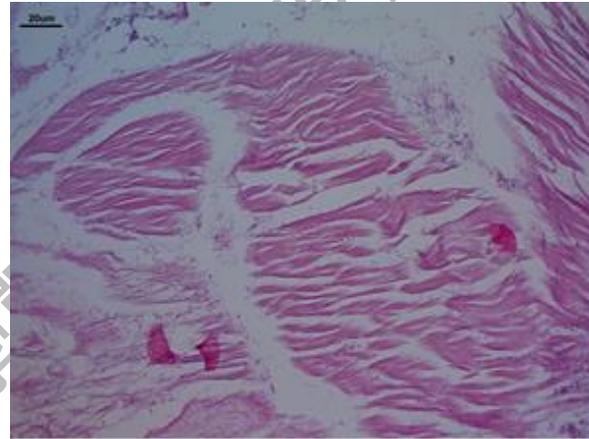
**Figure 7.** Result of the antibiotic susceptibility testing by minimum inhibitory concentration test (MIC). *F. columnare* is resistant to sulfa-drugs and partial cephalosporins.



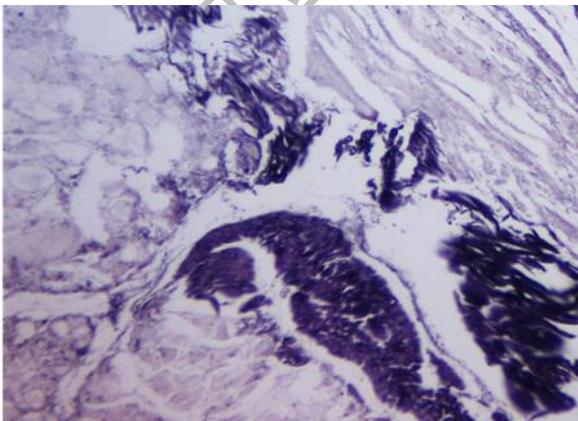
**Figure 8.** The PCR analysis revealed that the specific fragment of 679-bp of the *Fla. columnare* rRNA gene was detected in 6 examined fish.



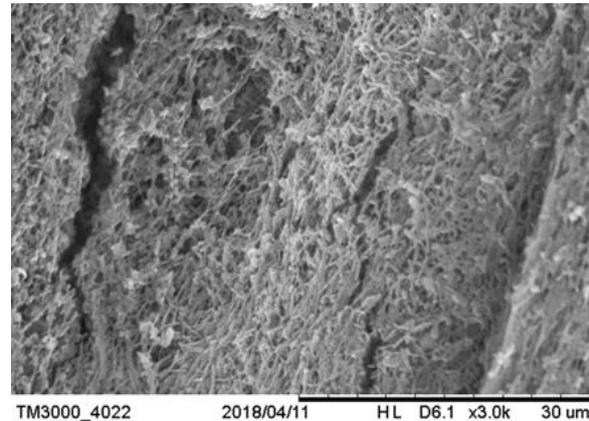
**Figure 9.** Numerous bacilli adhering on the surface and ulcerative lesions with necrotic debris replacing the desquamated gill tissue of a largemouth bass gill (H&E).



**Figure 10.** Cellulitis (a) and lysis (b) replace the damage in the muscle layer of a largemouth bass tail fracture (H&E).



**Figure 11.** *In situ* hybridization (ISH) revealed the location of *F. columnare*-specific nucleic acid in muscular tissues.



**Figure 12.** Numerous bacilli covering the gill surface damage the structure of the gill. (SEM)

總編輯：陳鵬文

編輯群：(依姓名筆劃排序)

周 洵、邱慧英、夏偉堯、  
張佳瑜、楊程堯、董光中、  
劉品辰、歐繕嘉、謝嘉裕

助理編輯：許筑甯

出版單位：國立中興大學獸醫學院  
國立中興大學獸醫學系

出版日期：民國 112年 4月

獸醫學院  
COLLEGE OF VETERINARY MEDICINE