

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：30109

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06413

研究課題名(和文) 抗菌薬使用の適正化を目的とした日本型選択的乾乳期治療技術の構築

研究課題名(英文) Development of selective dry cow therapy techniques to optimize the use of antimicrobial agents in Japan

研究代表者

菊 佳男 (KIKU, YOSHIO)

酪農学園大学・農食環境学群・教授

研究者番号：70370179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：日本では乳牛が乾乳期を迎えるときに乳房炎防除を目的に抗菌薬を全頭全乳房へ注入する(BDCT)が、近年、諸外国では薬剤耐性の観点から乳牛や乳房を選択した抗菌薬使用法(SDCT)が検討されている。本研究では、国内の乳牛における乾乳時の抗菌薬使用率やその効果、抗菌薬使用の判断基準、抗菌薬の代替とする乳頭消毒薬の乳房炎防除効果を検討した。それにより、オランダで利用されている抗菌薬使用基準が国内においても利用可能であり、乳頭消毒薬の利用がBDCTと同等の乳房炎防除効果を有することが示唆され、日本においてもSDCTの導入が可能であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤耐性(AMR)問題は世界的にも喫緊の課題であり、酪農分野においても近年諸外国ではAMR対策として乾乳期(泌乳しない期間)の抗菌薬使用法が見直されている。本研究では、現在の日本では一般的である乾乳を迎える乳牛に対する全頭全乳房への抗菌薬投与から、牛や乳房の状態に応じた選択的な抗菌薬使用の可能性を検討した。その結果、抗菌薬の使用不使用の判断基準や抗菌薬に代わる乾乳期管理法を見出した。これによって、不要な抗菌薬の使用を防ぐ日本型の選択的乾乳期抗菌薬治療が可能となり、AMR問題に貢献できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In Japan, blanket dry cow therapy (BDCT) is used to control mastitis in dairy cows during dry-off. Recently, selective dry cow therapy (SDCT) has been studied in other countries from the viewpoint of antimicrobial resistance. In this study, we examined the rate and efficacy of antimicrobial use during dry-off in dairy cows in Japan, the criteria for deciding whether antimicrobials are needed, and the effectiveness of teat disinfectants as an alternative to antimicrobials in controlling mastitis. The results suggest that the standards for antimicrobial use in dry cows used in the Netherlands can be used in Japan, and that the use of teat disinfectants is as effective as BDCT in controlling mastitis, and that SDCT can be introduced in Japan.

研究分野：応用獣医学

キーワード：乳用牛 乳房炎 乾乳期治療 選択的乾乳 薬剤耐性

1. 研究開始当初の背景

畜産分野において抗菌薬は、動物用医薬品および飼料添加物として健康な家畜から畜産物を安定的に生産し、家畜の健全な発育を促すために使用されている。その反面、日本に限らず酪農現場に求められる国際的な課題の1つに、薬剤耐性(AMR)問題への対応が挙げられる。1990年代後半から、ヒト医療現場におけるAMRの出現と家畜への抗菌薬使用の関係について議論が活発になり、世界保健機関(WHO)ではAMRグローバルアクションプラン(2015年)、わが国ではAMR対策アクションプラン(2016年)が策定され、畜産分野における抗菌薬使用の適正化あるいは慎重使用が、今まで以上に獣医師等の畜産従事者に対して求められている。そのため、家畜の健康を守りつつも、AMR対策となるような抗菌薬使用法を考えていく必要がある。

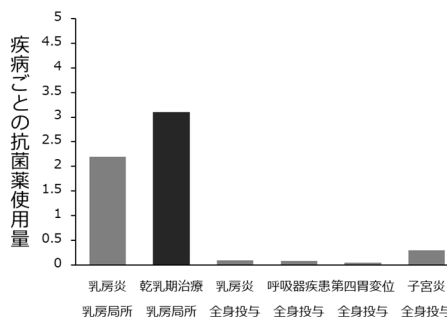


図1. 乳用牛における抗菌薬使用量の比較(Leite de Campos *et al.*, ADSA, 2018) 抗菌薬の使用は乾乳期治療で最多。

酪農経営に甚大な被害を日常的に与える代表的な疾病は乳房炎である。乳房炎は、病原微生物の乳房内感染によって引き起こされ、乳質ならびに泌乳量の低下を招く疾病であり、乳用牛等に係る病傷病類別事故件数の約3割を占める。特に、乾乳直後と分娩前後は、泌乳を停止することや分娩による生理変化、飼養環境の変化によって、乳房炎に罹患しやすい時期であると言われている。そのため、1970～1980年代には乳房炎治療および予防を目的とした乾乳導入時の全頭全乳房への抗菌薬治療(Blanket Dry Cow Therapy: BDCT)が推奨された。しかしながら、乳用牛管理における画一的なBDCTは、生産者にとって容易である反面、乾乳時の抗菌薬使用量の増加に繋がることとなった(図1)。2000年代以降のAMRに対する国際的な問題意識の高まりから、治療のためだけでなく予防的な抗菌薬使用が含まれるBDCTから、乾乳軟膏(乾乳期用抗菌薬)を牛個体あるいは乳房の状態に応じて処方する選択的乾乳期治療(Selective Dry Cow Therapy: SDCT)の考え方が欧州を中心に世界各国で広まり始め、様々な研究が行われ始めた。

2. 研究の目的

本研究では、抗菌薬使用の適正化を目指した日本型SDCTの技術を確立する。そのために、北海道内の酪農家の乾乳軟膏利用状況や乾乳明け分娩後の乳房炎発生状況を調査し、乾乳軟膏利用ならびにその効果の実態を明らかにする。そして、今後、牛や乳房の状態に応じて選択的に乾乳軟膏を使用することを目指して、抗菌薬が必要な牛と不必要な牛の基準を明確にし、乾乳軟膏や乳頭シール剤(感染予防シール)を選択的に併用しながら安全に乾乳導入する方法を提案する。これによって、乾乳時の抗菌薬使用量の低減に繋げ、国内のAMR対策に貢献する。

3. 研究の方法

(1) 北海道東部地域の酪農家の乾乳方法の調査ならびに乾乳軟膏の利用が分娩後の乳房炎発生状況に与える影響

調査対象および調査項目:

北海道東部地域の酪農家1,579戸、乳用牛142,361頭を対象として、対象農家における分娩頭数(全て)、分娩頭数(経産牛)、乾乳軟膏薬治のべ頭数および分娩後の次期泌乳期乳房炎発症のべ頭数を調査した。また、各酪農家の乾乳軟膏使用率ならびに乳房炎発生率を算出した。

対象酪農家における乳房炎発生率の比較:

乾乳軟膏使用率の結果から、酪農家を乾乳軟膏使用率0%(不使用群)、0～30%(低使用群)、30～70%(中使用群)及び70%以上(高使用群)に群分けし、各群間の乳房炎発生率を比較した。

(2) 乾乳軟膏の代替としての乳頭シール剤の効果の検証ならびに乾乳軟膏の要否の判断基準の検討

乳頭シール剤装着による分娩後の乳房炎発生状況の評価:

酪農学園大学において飼養されている乳牛11頭を供試した。乾乳時に乾乳軟膏(セファゾリン250mg)を注入する使用群(対照区:6頭、23分房)と乾乳軟膏を使用せず乾乳時と分娩前1週に乳頭シール剤を装着する不使用群(試験区:5頭、19分房)に区分した。両区ともに、乾乳前2週、乾乳時、分娩後1、2、3、4週の乳汁を採取した。対照区に対して試験区の分娩後乳房炎発生状況を、体細胞数、原因菌種及び菌数、治療歴から比較し、抗菌薬不使用の影響と乳頭シール剤の乳房炎予防効果を評価した。

乾乳軟膏の要否について判定基準の検討：

試験区において分娩後4週以内に乳房炎を発症した乳房と健康な乳房の乾乳前乳性状を比較し、試験区の条件下において分娩後乳房炎を発症しない乾乳時の体細胞数あるいは細菌数等の基準について検討した。また、本研究結果がオランダで利用されている臨床ガイドライン「乾乳期における抗菌薬の使用(乾乳時の体細胞数が、初産牛は15万/ml以下、経産牛は5万/ml以下の時抗菌薬を使用しない)」の基準に適合するか検討した。

(3) 乾乳軟膏不要の判断基準に基づいた抗菌薬不要乳房に対するディッピング剤を用いた乳房炎予防効果の検証

抗菌薬不要乳房に対するディッピング剤を用いた乳房炎予防効果の検証：

供試牛を乾乳軟膏使用群と乾乳軟膏不要乳房の判断基準に基づいた不使用群の2群に分類した。不使用群に分類された牛は、全体の57%であった。使用群は通常の乾乳期BDCT処置を行い、不使用群は全乳房に対して乾乳軟膏を使用せずディッピング剤による消毒を乾乳日から10日間行った。供試牛は、分娩後2週まで乳性状の観察を行い、乳房炎の発症状況を調査した。

4. 研究成果

(1) 北海道東部地域の酪農家の乾乳方法の調査ならびに乾乳軟膏の利用が分娩後の乳房炎発生状況に与える影響

調査対象および調査項目：

分娩頭数(全て)は131,858頭であり、そのうち経産牛は92,353頭であった。乾乳軟膏薬治のべ頭数は76,014頭であり、乳房炎発症のべ頭数は67,755頭であった。

対象酪農家における乳房炎発生率の比較：

乾乳軟膏不使用群の酪農家数は181戸、低使用群は65戸、中使用群は150戸、高使用群は1,183戸であった(図1)。各群の平均乳房炎発生率は、それぞれ46.4%、51.4%、55.1%、56.1%であり、不使用群が最も低値となった(図2)。また、各群の乳房炎発生率30%未満の戸数は、それぞれ58戸(32.0%)、11戸(16.9%)、28戸(18.7%)、180戸(15.2%)であり、同発生率70%以上の戸数は、それぞれ37戸(20.4%)、16戸(24.6%)、36戸(24.0%)、318戸(26.9%)であった。

以上のことから、乾乳軟膏の利用が分娩後の乳房炎発生抑制に有効とは限らないことが示された。個体状態や飼養衛生管理が良好であれば、乾乳時の乾乳軟膏は必須ではないことを示唆した。全頭全乳房への乾乳軟膏の利用から、乾乳軟膏の選択的利用へと見直しを考える必要がある。

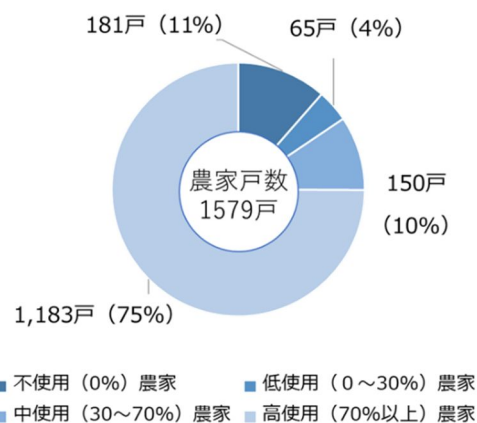


図1. 乾乳軟膏使用率毎の農家割合
乾乳軟膏は約1割の農家で使用されていない。

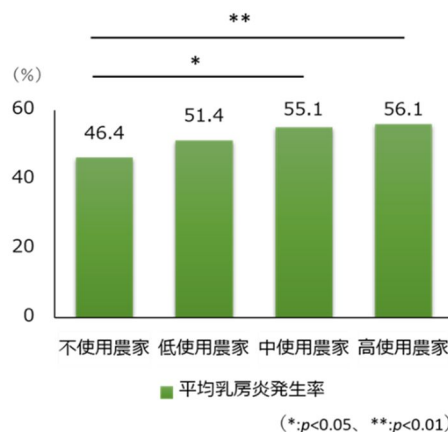


図2. 次期泌乳期乳房炎平均発生率
不使用農家で次期泌乳期の平均乳房炎発生率が低い。

(2) 乾乳軟膏の代替としての乳頭シール剤の効果の検証ならびに乾乳軟膏の要否の判断基準の検討

乳頭シール剤装着による分娩後の乳房炎発生状況の評価：

乳房炎発症率を体細胞数及び治療歴で評価したところ、対照区では、臨床型乳房炎の発症は無く、潜在性乳房炎発症率は8.7%(2/23)であった(図1a)。一方、試験区においては、臨床型乳房炎発症率は47.4%(9/19)であり、潜在性乳房炎発症率は13.3%(2/15)となった(図1b)。また、対照区において乾乳時検出された黄色ブドウ球菌(SA)は分娩後消失した。一方、試験区からは分娩後にSAやStreptococcus uberisが検出された。また、分娩後の細菌数が1000cfu/ml未満を維持した乳房の割合は、対照区で82.6%(19/23)、試験区が57.9%(11/19)であった(図2a、b)。乳頭シール剤については、装着後1~3日で破損することが多く、乾乳後の感染予防効果は不確実であった。

乾乳軟膏要否について判定基準の検討：

試験区のうち臨床型乳房炎とならなかった 2 頭 8 分房乳の乾乳前体細胞数及び細菌数は、15 万/ml 以下 (5.1 ± 1.1 万/ml) かつ 100cfu/ml (6.3 ± 7.2 cfu/ml) 以下であり、対して乳房炎となった乳用牛では、各 9.4 ± 12.0 万/ml、 $1.8 \pm 3.2 \times 10^3$ cfu/ml であった。ここで得られた結果は、オランダのガイドラインと合致しており、乾乳時の乳房内感染状況によって、抗菌薬の要否が判断できる可能性を示した。

以上のことから、乾乳軟膏は、乾乳時に乳房内感染のある乳房には必要な薬剤であるが、感染のない乳房には不要であることを示唆した。乾乳時の乳房内感染状況を体細胞数や細菌数あるいは細菌種によって、乾乳軟膏の要否を判断できる可能性が示された。

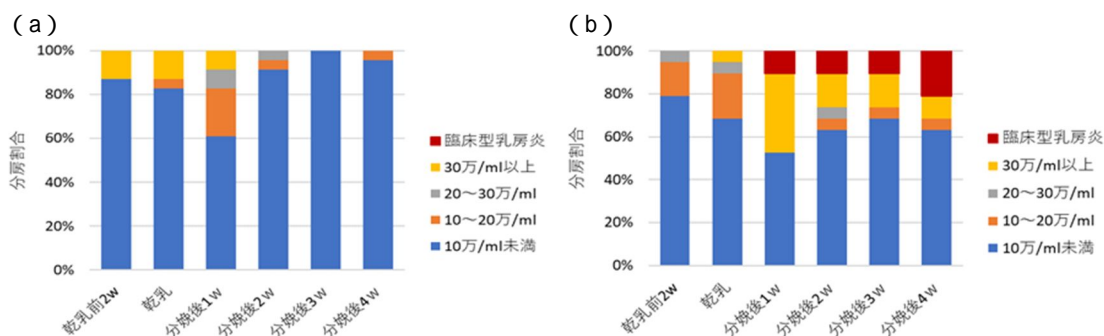


図1. 乾乳および分娩後の体細胞数の変化、(a) 対照区、(b) 試験区

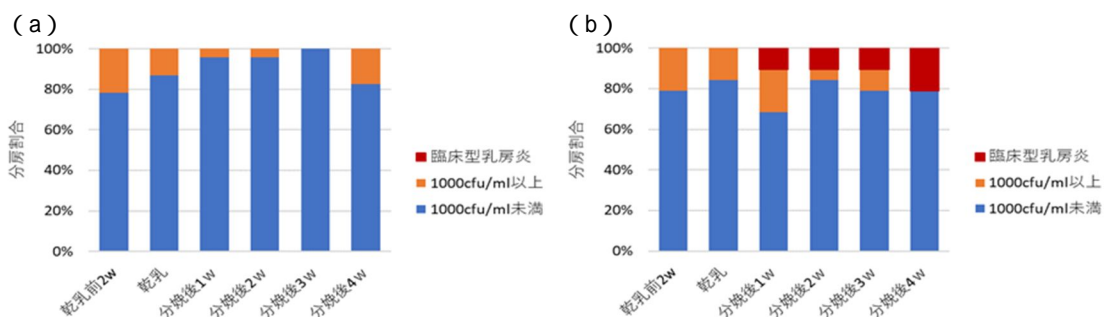


図2. 乾乳および分娩後の細菌数の変化、(a) 対照区、(b) 試験区

(3) 乾乳軟膏不要の判断基準に基づいた抗菌薬不要乳房に対するディッピング剤を用いた乳房炎予防効果の検証

抗菌薬不要乳房に対するディッピング剤を用いた乳房炎予防効果の検証：

使用群 (16 乳房) は臨床型乳房炎の発症分房はなく、乳汁中体細胞数、細菌数が低値であった。不使用群 (28 乳房) においては、分娩後に 1 分房 (4%) 臨床型乳房炎を発症したが、それ以外の乳房は臨床型乳房炎を発症しなかった。

以上のことから、通常の BDCT 処置が分娩後の乳房炎発症の防除に有効であることが確認された。また、オランダのガイドラインの基準により乾乳時に乾乳軟膏不要とされた乳房は、約半数程度存在することが明らかになり、それらの牛群は乾乳後のディッピング剤による乳頭消毒によって、BDCT 処置と同様の効果が得られることが示唆された。

本研究 (1) ~ (3) によって、乾乳期に乾乳軟膏不使用の判断基準を作成し、抗菌薬の適正使用を目的とした日本型選択的乾乳期療法の可能性を見出した。日本型選択的乾乳期療法を行うことは現在の日本で利用可能な獣医療法で実施可能であり、今回実施した方法は、不要な乾乳軟膏の使用を防ぎ、薬剤耐性問題に貢献できると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 北野菜奈、菊佳男、高橋俊彦	4. 巻 26
2. 論文標題 乳用牛における日本型選択的乾乳期療法の構築	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本乳房炎研究会報	6. 最初と最後の頁 41-42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菊佳男	4. 巻 23
2. 論文標題 選択的乾乳期治療の可能性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dairy PROFESSIONAL	6. 最初と最後の頁 90-97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菊 佳男	4. 巻 11
2. 論文標題 日本における選択的乾乳期治療の可能性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産業動物臨床医学雑誌	6. 最初と最後の頁 161-167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 北野菜奈、菊佳男、山田倫明、樋口雅也、高橋俊彦	4. 巻 46
2. 論文標題 北海道東部における乾乳軟膏の使用状況と分娩後の泌乳期乳房炎発生との関連性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 家畜衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菊 佳男, 北野 菜奈, 加藤 敏英, 樋口 豪紀, 山田 倫明, 樋口 雅也, 高橋 俊彦	4. 巻 24
2. 論文標題 乾乳期用乳房注入剤が分娩後の乳房炎予防に及ぼす効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本乳房炎研究会報	6. 最初と最後の頁 37-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 北野菜奈、菊佳男、高橋俊彦
2. 発表標題 ホルスタイン種乳牛における日本初の選択的乾乳期治療法の確立
3. 学会等名 第11回家畜感染症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北野菜奈、菊佳男、高橋俊彦
2. 発表標題 乳用牛における日本型選択的乾乳期療法の構築
3. 学会等名 第26回日本乳房炎研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北海道東部における乾乳軟膏の使用状況と分娩後の泌乳期乳房炎発生との関連性
2. 発表標題 北野菜奈、菊佳男、高橋俊彦
3. 学会等名 日本家畜衛生学会第93回大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊佳男
2. 発表標題 牛の乳房炎の抱える問題と選択的乾乳期治療を考える
3. 学会等名 家畜改良事業団酪農経営支援総合対策事業（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊佳男、北野菜奈、加藤敏英、樋口豪紀、山田倫明、樋口雅也、高橋俊彦
2. 発表標題 乾乳期用乳房注入剤が分娩後の乳房炎予防に及ぼす効果
3. 学会等名 第24回日本乳房炎研究会学術集会・シンポジウム・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北野菜奈、菊佳男、山田倫明、樋口雅也、高橋俊彦
2. 発表標題 北海道東部地域の乾乳軟膏使用状況および次期泌乳期乳房炎発生率について
3. 学会等名 日本家畜衛生学会第 91 回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	高橋 俊彦 (Takahashi Toshihiko) (40709771)	酪農学園大学・農食環境学群・教授 (30109)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------