

## 博士学位論文

### 学位論文内容の要旨および審査結果の要旨

氏 名 三山 豪士

学位の種類 博士（獣医学）

学位授与の条件 酪農学園大学学位規程第3条第3項に該当

学位論文の題目 Problem-oriented field epidemiological study in dairy production medicine using a causal inference approach  
(因果推論を用いた酪農生産獣医療における問題指向型実地疫学的研究)

#### 審査委員

主査教授 蒔田 浩平（獣医疫学）

副査教授 村松 康和（人獣共通感染症学）

副査教授 及川 伸（ハードヘルス学）

## 学位論文要旨

### 因果推論を用いた酪農生産獣医療における問題指向型実地疫学的研究

酪農学園大学大学院獣医学研究科

獣医学専攻博士課程

獣医疫学 三山豪士

疫学研究は持続可能な酪農を営む上で、生産獣医療現場の問題解決に有用な手法である。疫学研究において、ある暴露因子がアウトカムに及ぼす効果を推定する際、疫学者は観測されたデータを取り扱うことが多くある。観測データでは、暴露群と非暴露群間の条件(背景情報)が異なることが多く、これは交絡を引き起こす。因果効果を推定するためには、この交絡因子を特定し、制御することが重要となる。本博士論文では、酪農生産獣医療における問題点についてリスク因子解析を実施し、その方法について考察した。日本における農場レベルの牛レプトスピラ症浸潤状況は予測モデルを用い、ウガンダにおける東海岸熱(East Coast Fever, ECF)、乳房炎制御、飼料給与管理については因果推論を用いて解析した。

日本の南東北において、*Leptospira* 血清型 Hardjo によって引き起こされる牛レプトスピラ症の浸潤状況の詳細な報告はなかった。本横断研究により有病率が 65.1% (95%CI: 56.2-74.1%)と南東北に広く浸潤していることが明らかにされた。また、牛群規模が大きいこと( $p = 0.004$ )及び北海道に滞在歴のある牛が農場に在籍すること( $p < 0.001$ )が *L. Hardjo* 感染のリスク因子であることが明らかとなった。*L. Hardjo* の陽性農場の集積 (relative risk = 1.87, log likelihood ratio = 9.93, radius = 13.70 km,  $p < 0.01$ ) が、大規模農場の密集する研究対象地域の南部に検出された。本研究では、*L. Hardjo* 感染のリスク因子解析に統計的アルゴリズムであるステップワイズ法を用いた。交絡の定量的評価には Change-in-estimate 基準を用いた。

ECF は高い疾病率と致死率、乳生産量の低下、ダニ対策費用等による経済損失のため問題となる。ウガンダ国ムバララ県での本研究による個体レベルの *T. parva* 感染の有病率は 45.2% (95%CI: 40.4-50.1)、農場レベルでは 83.3% (95%CI: 64.5-93.7) であった。リスク因子解析により、高品質の牛保定用柵場は牛体表のダニ浸潤の防御因子であった (OR: 0.32, 95%CI: 0.15-0.63,  $p = 0.001$ )。質の良い殺ダニ剤保管庫 (OR: 0.36, 95%CI: 0.17-0.76,  $p = 0.008$ ) と殺ダニ剤計測用シリンダー (OR: 0.32, 95%CI: 0.11-0.93,  $p = 0.036$ ) は、*T. parva* 感染の防御因子で

あった。また、長期間の同系統の殺ダニ剤の使用 (OR: 1.06, 95%CI: 1.01-1.10,  $p=0.012$ ) と高い使用頻度 (OR: 11.70, 95%CI: 1.95-70.13,  $p=0.007$ ) は *T. parva* 感染のリスク因子であった。これらの効果は因果推論を用いて定量的に推定された。

酪農において乳房炎は、世界的に最も経済損失の大きい疾病とされている。ウガンダのいくつかの地域においても潜在性乳房炎 (Subclinical mastitis: SCM) の高い有病率が報告されているが、酪農集約地域であるムバララ県の SCM の有病率は報告されておらず、また搾乳衛生・手技に関するリスク因子解析の報告はなかった。本研究により高い個体レベルの SCM 有病率 (68.8%, 95%CI: 64.9-72.2%) が認められ、また分離培養検査により伝染性の微生物が優勢であることが明らかにされた。単変数解析において搾乳前の乳頭清拭に一頭一布を利用することと伝染性微生物の検出との間に負の相関が認められた ( $p=0.025$ )。搾乳終盤に牛が落ち着いていることは SCM の防御因子であった (OR: 0.20, 95%CI: 0.05-0.79,  $p=0.021$ )。粗造な乳頭口は SCM のリスク因子であった (OR: 1.75, 95%CI: 1.14-2.68,  $p=0.011$ )。これら効果は因果推論を用いて定量的に推定された。

潜在性ケトosis (Subclinical ketosis: SCK) は産乳性の低下に伴う経済損失を引き起こす。ウガンダの南西部において SCK の有病率と飼料給与管理方法は報告されてこなかった。本研究において、泌乳初期の牛の SCK 有病率は 17.1% (95%CI: 6.6-33.6%) であった。濃厚飼料を給与した牛は、非給与牛に比べて 1.6 倍高い乳量を示した (95%CI: 1.02-2.34,  $p=0.041$ )。輪換放牧を実施した牛は、非実施牛に比べて 1.7 倍高い乳量を示した (95%CI: 1.11-2.51,  $p=0.017$ )。これら効果は因果推論を用いて定量的に推定された。

本博士論文は、酪農生産獣医療現場に浸潤している問題について記述し、それらの問題のリスク因子を明らかにした。これらリスク因子解析を実施する目的は二つある。一つは、牛レプトスピラ症の研究で認められたように、興味の対象である目的変数を予測し、どの因子が予測に貢献しているかを概念的に理解することである。二つ目は、仮説の検証を目的とし、暴露因子が目的変数に及ぼす因果効果を、交絡因子を調整することで定量的に推定することである。この方法は ECF、乳房炎制御、飼料給与管理それぞれの研究において採用された。これらの手法は研究の目的により適切に選択されるべきである。酪農生産獣医療における問題解決は継続したプロセスである。持続可能な酪農業を目指し、生産性の向上と人獣共通感染症を防ぐには、適切な記録をとること、記録のモニタリング、情報の記述 (視覚化)、評価、介入というサイクルを継続的に実施していく必要がある。本博士論文で用いられた手法と構築された根拠は、生産獣医療の多様な問題解決に役立つものとする。

# 論文審査の要旨および結果

## 1 論文審査の要旨および結果

### 論文の概要について

本論文は、古典的な疫学の中心的命題である因果推論を、日本とウガンダという二か国の酪農が抱えるいくつかの問題解決に資するべく用いたものである。第一章では日本の山形県における *Leptospira* Hardjo、第二章からはウガンダでの調査で、第二章で東海岸熱、第三章で潜在性乳房炎、そして第四章で群管理、乳生産と潜在性ケトーシスについて報告した後、第五章で総括として特に因果推論の意義と用いたアプローチについて論じている。

### 研究の背景と目的

酪農経営に、実地疫学は疾病の発生を抑え、効率的な生産を実現するために非常に重要である。特に酪農は環境と飼養方法、衛生対策と、疾病の発生には多岐に渡る要因が複雑に関係しているため交絡が多く、因果推論を正しく行わなければ効率的な問題解決に結びつかない。

本論文は、日本とウガンダという異なる環境と、生産病と細菌性、また寄生虫性感染症という異なる問題に、因果推論で問題解決に資することを目的に実施された。

### 研究の成果

第一章では、山形県の酪農場で成牛が *Leptospira* Hardjo の抗体を保有する原因として、特に大規模農場で北海道からの感染牛の導入が示唆され、また猫の飼育が防除因子と考えられた。

第二章では、東海岸熱を媒介するダニの薬剤耐性が問題視されるウガンダの酪農地域で、殺ダニ剤スプレーを使用する保定枠場が壊れている、安全な薬剤保管庫がない、正確な薬剤希釈に必要な道具がない、また同じ薬剤を長期間使い続けている農場で東海岸熱の有病率が高く、薬剤耐性以前に正しく殺ダニ剤を使用出来る環境作りが東海岸熱対策に有効であることが明らかとなった。

第三章では、世界でもあまり報告のない手搾りを実施している酪農場での潜在性乳房炎について調査した。潜在性乳房炎の有病率は 68.8%と高く、粗造な乳頭口はリスク因子、搾乳終盤で落ち着いていること、一頭一布清拭が防除因子であった。

第四章では、泌乳初期の牛における潜在性ケトーシス有病率は 17.1%であった。牛乳生産性について、濃厚飼料を給与している農場、放牧ローテーションを実施している農場で牛乳生産性が高かった。ケトーシスの指標となる ヒドロキシ酪酸と飼料給与方法との関連性は認められなかった。

第五章では、博士論文全体を通した、因果推計の(1)目的変数を予測するための因子の寄与度について概念的に理解すること、と(2)仮説の検証を目的とした暴露因子の因果効果の検証、という二つの使い方について整理している。

## 研究の評価

第一章から第四章にかけて、これまで分かっていなかったそれぞれの疾病と原因の関係性について定量的に正しく示すことに成功した。さらに三山氏は全ての課題についてフィールド調査を実施しており、実地疫学の経験も十分に得ることが出来た。第二章から第四章にかけての3つの研究は JICA 草の根技術協力事業で実施されたものであり、結果として事業参加 30 酪農場における平均乳量は、三山氏の提示したリスク因子を抑え、防除因子を導入する介入パッケージを農場実演により一年間に渡り指導した結果、約 20%増加した。この結果は本博士論文に記載されていないが、実地疫学によるまさに実学が酪農生産性向上に結び付いた良い事例であり、本論文自体の評価に加えて記憶されるべきことである。

## 学位論文の一部を公表した論文

Miyama T, Watanabe E, Ogata Y, Urushiyama Y, Kawahara N, Makita K. (2018) Herd-level risk factors associated with *Leptospira Hardjo* infection in dairy herds in the southern Tohoku, Japan. *Prev. Vet. Med.* 149, 15-20.

以上のことから、三山 豪士 氏は博士(獣医学)の学位を授与されるに十分な資格を有すると審査員一同は認めた。

## 2 最終試験の結果

審査委員 3 名が最終試験を行った結果、合格と認める。

2020年 2月12日

### 審査委員

主査 教授 蒔田 浩平

副査 教授 村松 康和

副査 教授 及川 伸