

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 藤本 悠理

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 Application of causal inference and mathematical modelling to control enzootic diseases in Japanese dairy farms.
(日本の酪農における常在性疾病制御のための因果推論および数理モデルの応用に関する研究)

審査委員

主査 教授 蒔田 浩平（獣医疫学）

副査 教授 鈴木 一由（生産動物外科学）

副査 教授 樋口 豪紀（獣医衛生学）

学位論文要旨

Application of causal inference and mathematical modelling to control enzootic diseases in Japanese dairy farms

(日本の酪農における常在性疾病制御のための因果推論および数理モデルの応用に関する研究)

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 藤本悠理

本研究論文の目的は、因果推論および感染数理モデルにより、日本の乳用牛における感染症を制御する方法を明らかにすることである。本目的のため、北海道根室地域におけるマイコプラズマ性乳房炎のリスク要因の解析、および農場内における牛白血病ウイルス (BLV) の広がり方のシミュレーションモデルの開発を行った。

家畜感染症による経済的損失は畜産農家にとって深刻な問題である。近年日本では、2000年および2010年の口蹄疫、2004年から発生が続く高病原性鳥インフルエンザ、2018年9月から2020年3月まで流行した豚熱など、種々の監視伝染病のアウトブレイクが発生した。これらの監視伝染病は殺処分の際に国から手当金が交付される一方、それ以外の比較的症状の軽い家畜感染症には国からの補助金が存在しない。よって、そのような症状の軽い感染症の制御には、最も効果的な対策方法を明らかにし、それにリソースを集中することが肝要である。

疫学とは、集団における疾病及びその発生を規定する要因を明らかにする学問である。本研究では、北海道で飼養される乳用牛における二つの感染症、マイコプラズマ性乳房炎および牛白血病ウイルスによる地方病性牛白血病について、疫学的手法によりその制御方法を明らかにした。

第1章においては、2014年から2015年にかけて北海道根室地域で多発したマイコプラズマ性乳房炎の、農場レベルおよび個体レベルでのリスク要因を解析した。本章においては記述疫学および因果ダイアグラムによる因果推論を行った。当該地域の農場に対する2回の質問票調査の結果、個体の移動履歴、牛群検定成績および治療履歴が解析に用いられた。農場レベルにおいては、搾乳牛の繋ぎ飼い (オッズ比 [OR] = 0.20, 95%信頼区間 [CI]: 0.07-0.60,

$p = 0.004$)、乳頭口の意識的な清拭 (OR = 0.15, 95% CI: 0.02-0.76, $p = 0.030$) および乳頭清拭時のペーパータオルの使用 (OR = 0.31, 95% CI: 0.09-0.92, $p = 0.045$) が防御因子、牛の導入 (OR = 3.43, 95% CI: 1.14-10.86, $p = 0.030$) がリスク因子であった。個体レベルにおいては、家畜市場にいた経験 (OR = 10.80, 95% CI: 1.12-104.38, $p = 0.040$)、高泌乳量 (OR = 1.09, 95% CI: 1.02-1.18, $p = 0.014$) および原因菌が分離されなかった急性乳房炎の診断履歴 (OR = 3.14, 95% CI: 0.86-11.41, $p = 0.082$) がリスク要因であった。本疾病の防止のためには、適切な搾乳衛生管理および導入牛の隔離・検査が重要であることが示された。

第2章においては、BLVの農場内での感染の広がり方のシミュレーションモデルを開発した。本章においては個体レベルでの感染数理シミュレーションモデルを手法として選択した。モデル内では農場内の各牛の状態(年齢、産次数、感染状況など)を月ごとにシミュレーションした。シミュレーションには道内4酪農場においてBLV感染状況を継続調査したデータを用いた。公共牧場に子牛を預託している1農場について、公共牧場におけるBLV陽転率が農場内有病率に大きく影響した。これにより公共牧場におけるBLV制御の重要性が示唆された。また、BLV検査の感度および頻度は農場内におけるBLV撲滅までの期間に影響を与えなかった。開発したモデルはインターネット上で公開した。様々な条件下での農場内有病率の変化を本モデルによりシミュレーションし比較することで、より効果的なBLV制御方法を選択できると考えられ、本モデルの有用性が示唆された。

本研究論文においては、乳用牛における二つの感染症について、疫学的方法を用いてその制御方法を明らかにした。第1章における疾病のリスク要因の解析と第2章における感染モデルの開発という二つの研究成果は、一見応用範囲が異なっているように思えるが実際は密接に関係している。感染モデルの開発においては、モデル内で考慮すべき要因の選択やパラメーターの決定において、既存のリスク要因解析研究の結果を大きく参考にしている。作成された感染モデルはパラメーターを調整することで他の感染症にも応用可能であり、例えばマイコプラズマ性乳房炎について、第1章における解析結果を応用して感染モデルを作成できる。本研究論文は、因果推論によるリスク要因の解析およびその結果を基にした感染モデルの開発というプロセスによる家畜感染症制御の有用性を示すものである。

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

審査は、1)体裁を整え、新規性があり、明確に十分な根拠があるか、2)科学および獣医学の発展に寄与する内容であるかの2点を重点に行われた。

論文の概要について

本論文は、日本の酪農業に深刻なダメージを与え続けている常在性疾病の制御に有用な二つのアプローチを、それぞれ異なる疾病に適用した。

第一章では2014年から2015年にかけて北海道根室地域で多発したマイコプラズマ性乳房炎の、農場レベルおよび個体レベルでのリスク要因を解析した。第二章では、わが国の乳牛集団に広く蔓延する牛白血病ウイルス(BLV)の農場内感染症シミュレーションモデルを作出し、効果的感染制御方法について検討した。

研究の背景と目的

グローバル化に伴い貿易自由化が進む中、日本の酪農業を守るために家畜感染症の制圧は不可欠である。効率的な疾病制御には疫学的应用が効果的であり、現場に応用可能な疫学技術を高めていかなければならない。しかし実際は各団体で異なるデータ収集がされていることによる疫学技術応用までのデータ結合の課題がある。また基礎的な疫学手法では十分でない農場・牛レベルの取扱い方法も課題である。さらに、農家に対策の実施前に効果の予測を示す数理モデルは有用であるが、高い技術力を必要とされる。本研究はこれらの課題を克服し、エビデンスに基づく獣医療を達成することを目的として実施された。

研究の成果

マイコプラズマ性乳房炎については、農場レベルでフリーストール農場と牛の導入がリスク因子、乳頭口の意識的清拭、乳頭清拭時のペーパータオルの使用が防除因子であった。牛個体レベルでは、家畜市場にいた経験、高泌乳量および原因菌が分離されなかった急性乳房炎の診断履歴がリスク因子であった。本疾病の防止のためには、適切な搾乳衛生管理および導入牛の隔離・検査が重要であることが示された。

BLVの個体ベースド・シミュレーションモデルは、調査対象とした北海道内4農場について、実際の対策と有病率の推移を正確に表現することが出来た。またパラメータの変化により有病率の予測をするモデルが確立され、農家と獣医師の双方向コミュニケーションを可能にするツールを作出した。本モデルはパッケージとしてインターネットに公開済である。

研究の評価

マイコプラズマ性乳房炎のリスク因子解析では、難解な同病の原因究明を、複雑な因果関係網を頼りに、異なるソースから得られたデータを結合・加工し、リスク因子ならびに防除因子を明らかにした。本研究の遂行には多くの機関への説明と、対象農家全戸からの

情報提供承諾書の取り付けを要した。藤本氏はこれら膨大な作業を粘り強く行った。この点において、疫学技術の研鑽のみならず、実地疫学での現場との関係構築の重要性を体験し、成功に至ったことは高く評価できる。

BLV のモデル作成には高度なプログラミング技術の習得が必要であった。藤本氏は理論疫学研究者である西浦博教授の主催する感染症数理モデル研修会に参加し、指導教員である蒔田からのモデル案構築までの指導以外はほぼ独学で技術を習得した。当初一回のシミュレーションに約 1 時間かかっていたモデルは 4 秒で計算できるように最適化され、このためシナリオにつき 1000 回のシミュレーションが可能になった。藤本氏のモデルはインターネット上で公開されており、世界中の研究者が自由に使うことができる。北海道総合研究所重点課題として実施された本研究は、最高の A ランクの評価を受けた。

学位論文の一部を公表した論文

Fujimoto Y, Ito H, Higuchi H, Ohno H, Makita K. 2020. A case-control study of herd- and cow-level risk factors associated with an outbreak of *Mycoplasma mastitis* in Nemuro, Japan. Preventive Veterinary Medicine 177, 104946.

以上のことから、藤本 悠理 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 9月10日

審査委員

副査 教授 蒔田 浩平

副査 教授 鈴木 一由

副査 教授 樋口 豪紀