

抗生物質の適正使用を目的とした
日本型選択的乾乳期治療法の構築

**Creation of a Japanese-style selective dry cow
therapy for the proper use of antibiotics**

北野 菜奈

Nana Kitano

2020 年度

博士論文

抗生物質の適正使用を目的とした
日本型選択的乾乳期治療法の構築
Creation of a Japanese-style selective
dry cow therapy for the proper use of
antibiotics

21933001 北野菜奈

Nana Kitano

指導教員 動物資源生産学 教授 高橋俊彦

酪農学園大学大学院酪農学研究科

食生産利用科学専攻

目次

第 1 章	緒言	1
第 2 章	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 期乳房炎発症との関連性	9
1.	序文	9
2.	材料および方法	12
1)	乾乳軟膏使用状況	12
2)	統計処理	12
3.	結果	13
4.	考察	15
	図表	18
第 3 章	乾乳期療法における乾乳軟膏不要判断基準の作成	23
1.	序文	23
2.	材料および方法	26
1)	調査対象牛	26
2)	採乳間隔	26
3)	乾乳方法	26

4) 検査項目	26
5) 体細胞数と細菌数の結果の示し方	27
6) 統計処理	27
3. 結果	28
4. 考察	32
図表	34
第4章 日本型選択的乾乳期療法の確立	46
1. 序文	46
2. 材料および方法	49
1) 調査対象牛	49
2) 採乳間隔	49
3) 乾乳方法	49
4) 検査項目	50
5) 体細胞数と細菌数の結果の示し方	50
6) 統計処理	50
3. 結果	52
4. 考察	56
図表	58

第 5 章 総括	70
要約	78
Abstract	82
謝辞	88
引用文献	90

第 1 章 緒言

畜産分野において抗生物質は、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 [36]. その反面、日本に限らず酪農生産現場に求められる国際的な課題の 1 つに薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 問題への対応が挙げられる [21]. 1980 年代以降から、ヒト医療現場における AMR の出現と家畜への抗生物質使用の関係について議論が活発になった [27].

日本においては農林水産省にて、2013 年に家畜での薬剤耐性菌発生と広がりを抑えるために「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を以下のように示した [39].

動物用抗菌性物質製剤 (以下、抗菌剤) は、家畜の健康を守り、安全な食品の安定生産を確保する上で重要な資材であるが、その使用により選択される薬剤耐性菌による人の医療や獣医療への影響のリスクも常に存在している [37]. このため、我が国においては、抗菌剤に関し、食品安全委員会により薬剤耐性菌の食品を介した人の健康への影響に関するリスク評価が順次行われており [54], 農林水産省では、食品安全委員会のリスク評価結果に基づき、モニタリング強化等のリスク管理措置を講じている. 抗菌剤の使用に関しては、OIE や Codex 等の国際機関や多くの国で指針等が作成されている. OIE では、陸生

動物衛生規約として「獣医療における動物用抗菌剤の責任ある慎重使用」が定められており、畜産物生産における抗菌剤の使用に関わる規制当局、抗菌剤の製造販売業者、店舗販売業者、獣医師、生産者等の関係者がそれぞれの責任を果たすことにより「責任ある慎重使用」を進めていく必要があるとしている。また、Codexでは、責任ある慎重使用を進めるため、ガイダンス「抗菌性物質耐性の最小化及び抑制のための実施規範」等を定めている。我が国においても、薬事法（現在の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）（昭和35年法律第145号）に基づく要指示医薬品制度や使用基準の設定等により、抗菌剤の適正使用を進めてきたが、抗菌剤の使用により選択される薬剤耐性菌に係るリスクを低減する上で、全ての関係者が連携して責任ある慎重使用に取り組んでいく必要があり、実際の使用現場においては獣医師及び生産者の果たす役割は特に重要となっている。

以上のことから、畜産分野において、抗菌剤を動物用医薬品として使用する際の獣医師及び生産者を中心とした責任ある慎重使用の徹底に関する基本的な考え方を取りまとめた基本的な方針は、1. 家畜での薬剤耐性菌の選択及び伝播を極力抑えること。2. 家畜から人への薬剤耐性菌又は薬剤耐性決定因子の伝播を抑え、人の医療に使用する抗菌性物質製剤の有効性を維持すること。3. 家畜での抗菌剤の有

効性を維持すること。このように生産者や獣医師に対して具体的に動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関する基本的な考え方を取りまとめた。また、国内外で AMR についてのアクションプランが策定されている。世界保健機関（WHO）においては、AMR グローバルアクションプラン（2015 年）[60]、日本では AMR 対策アクションプラン（2016 年）[28]が策定され、畜産分野における抗生物質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、AMR 対策となるような抗生物質使用法を考えていく必要がある。

酪農経営に日常的に頻発し、甚大な被害を与える代表的な疾病として乳房炎が挙げられる [55]。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、治療法に抗生物質を使用 [35, 42] し、乳質ならびに泌乳量の低下 [44] を招く疾病である。平成 30 年度の家畜共済事業統計表（北海道 NOSAI）によると、乳用牛等に係る病傷病類別事故件数は 731,240 件であり、その中でも乳房炎に代表される泌乳器疾患は最も多く、267,800 件（36.6%）であった [20]。乳質低下や減乳のための利益損失だけでなく診療費や淘汰による損失、治療中の飼料費、薬品代、生乳の廃棄などの損失が日本全体で 800 億円に及ぶと報告されている [19]。乳房炎の原因の多くは細菌であるが、真菌や藻類も原因微生物として同定されている [64]。炎症は侵入した微生物の排除と

乳腺組織の恒常性回復に必要な一連の生体防御反応だが、その過程において乳腺上皮細胞の機能低下や機能不全、さらには細胞死を誘導する可能性がある[64]。これらの生体反応は家畜の産乳性を著しく阻害し、酪農場に経済的損失をもたらす。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[56]。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生物質治療（Blanket Dry Cow Therapy：BDCT）が推奨された[25, 52, 57]。しかし、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生物質使用が含まれるBDCTから、乾乳期の抗生物質（以下、乾乳軟膏）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。

これからの日本の酪農業は、TPP11や日欧EPA協定、日米貿易協定の締結によってグローバル化が益々進むこととなる。国内の酪農生産基盤を強化するためには、AMRを考慮した生乳生産体制を整える必要が生じると考えられる。そのため、AMR対策の1つとして、欧州を中心に世界各国で取り組みが行われている乾乳軟膏を牛個体や乳房の感染状況に応じて処方するSDCTを日本でも導入するべきと考えて

いる。

国際酪農連盟（International Dairy Federation：IDF）は，加盟国に対して乳房の健康に関するアンケート調査を行っている [40]。2017年から 2018 年に行った乾乳期治療に関するアンケートには，IDF に加盟している 27 か国（アフリカ：2 ヶ国，アジア：4 ヶ国，ヨーロッパ：14 ヶ国，北アメリカ：3 ヶ国，南アメリカ：4 ヶ国）から 120 人の回答があり，73.8%が SDCT を実施していると報告された。また，欧州連合官報は「獣医学における抗生物質の慎重使用に関するガイドライン」の通知がなされており，抗生物質は慎重に使用することと記されている [11]。

酪農生産現場において抗生物質は，多くの疾病に対して使用されている [42]。局所や全身への投与，狭域あるいは広域スペクトラム，治療目的あるいは予防目的，個体治療あるいは群治療，獣医師の処方の有無など，抗生物質の使用を考える要素は多岐にわたる。欧州各国における産業動物に対する抗生物質の使用量と薬剤耐性菌出現の調査では，その両者間に相関がみられている [8]。また，牛の乳房炎治療における抗生物質使用が，病原体の間で緊急性あるいは進行性の薬剤抵抗を獲得する結果に繋がっていなかったが，2013 年以降に乳房炎起因菌である黄色ブドウ球菌 [9, 14]，コアグララーゼ陰性ブドウ球菌（CNS） [16, 45]，連鎖球菌属 [9]，大腸菌およびクレブシエラ属 [9] にお

いて、AMRの出現が相次いで報告されている。

2014年1月にオランダでは、酪農業界における抗生物質の予防的使用を削減する目的で、臨床ガイドライン「乾乳期における抗生物質の使用」を制定されている。ガイドラインにおいて、乾乳時抗生物質不要とする推奨値は、乾乳直前に初産牛は体細胞数が150千/mL以下、経産牛では50千/mL以下である[50, 58]。

Vanhoudtら[58]は、2013年から2015年において330牛群27,500頭の牛を対象に、乾乳期軟膏販売数、薬剤使用量、乳房状態、乾乳期治療法、乾乳前後の体細胞数の調査をした。2013年から2015年にかけて、乾乳期軟膏販売数は38%減少、泌乳期軟膏販売数は19%減少、乳頭内部シール剤販売数は73%増加となった。乾乳時に抗生物質を使用する牛の頭数も年々減少した。ガイドラインによって選択された牛によってSDCTの効果は異なることから[47]、今後も牛群によって十分な検証が必要であるが、抗生物質使用量を減少させるために有効であり、実用的であると示されている。また、乾乳時乳量を減少させることで安全に乾乳を向かえる発想によって研究がおこなわれている。プロラクチン放出阻害剤のカベルゴリンを乾乳時に乳房内注入することによって、乾乳時乳量を減少させ、乳房内圧を下げることによる乳管損傷の回避、漏乳の低減[1]、乳腺の退縮を期待した方法である[4]。

日本の乾乳期治療法は、抗生物質を用いた治療と予防の2つの側面を持っている。今の世界的な流れでは、抗生物質を予防的に使用することは望まれていない。しかし、どの牛に対して抗生物質を用いて乾乳させるかという問いに答える時代となってきたが、これまで日本の酪農生産現場に浸透しているBDCTをSDCTへと移行することは容易ではない。日本のSDCT導入を阻む最も大きな障壁は、諸外国で利用可能な乳頭内部シール剤が承認されていない点にある。乳頭内部シール剤とは、微生物の乳頭管内部への侵入を物理的バリアによって防ぐものであり、抗感染効果を有するものではない。このことから、乾乳時に乳房炎の有無を明らかにし、乳房炎罹患牛や罹患乳房には乾乳軟膏を利用し、健常な牛や乳房には国内で市販されている乳頭外部シール剤や消毒・衛生管理の徹底を行うことで乾乳期前半を乗り切れると推察している[23]。これからの酪農業界は、生産者を中心に様々な分野の酪農関係者が互いに協力しながら、今ある技術と新しい技術とを組み合わせることで日本型酪農に適したSDCTを探し求めることが重要となる。

本論文は、第2章において、北海道東部地域の乾乳軟膏使用状況と次期泌乳期乳房炎発症状況の関連性について疫学調査を行い、日本におけるSDCTの可能性を模索した。第3章においては、乾乳軟膏を使用するBDCT群、全乳房無投与で乳頭外部シール剤を用いる個体（乳

頭外部シール群) を作成し, 乾乳軟膏の不要判断基準を作成した. 第 4 章においては, 作成した乾乳軟膏不要判断基準を用いて, BDCT 群と SDCT 群の分娩後の体細胞数や細菌数, 乳房炎発症状況を調査することにより, 日本型選択的乾乳期治療の構築を目指した.

第 2 章 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症との関連性

1. 序文

抗生物質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。しかしながら、これらの抗生物質にはヒトと共通のものが含まれており [15]、家畜への抗生物質使用による薬剤耐性 (Antimicrobial resistance: AMR) の出現がヒト医療に影響を与えることが危惧されている。それに対して、WHO では AMR グローバルアクションプラン (2015 年)、日本では 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生物質使用の適正化あるいは慎重使用が獣医師等の畜産従事者に対して求められている。また日本においては、農林水産省平成 29 年度生産資材安全確保対策委託事業抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備委託事業により、ウシ乳房炎抗菌剤ガイドブックの作成も行われた。

乳用牛の乳生産サイクルには、生乳を生産する泌乳期 (約 370 日) [22] と乳腺 (乳房) を休ませる乾乳期 (約 60 日) が存在する。生乳を生産しない乾乳期は、長時間効果が持続する抗生物質を処方しやすく、慢性乳房炎の治療に適した時期と考えられている。また、乾乳直後と分娩前後は、新規乳房内感染が起こりやすい [43, 53, 56]。これ

は乳腺での活発な泌乳状態からの生理的移行が関与している可能性が高い [43]. 酪農分野において, 乾乳軟膏とは乾乳導入時に乳房内注入する抗生物質のことを示す. 乾乳時に使用することで乾乳直後から分娩時まで乳房炎治療および予防に効果があり, 乾乳期間や分娩直後に臨床型乳房炎になりにくいと考えられ [51, 52], 古くから乾乳期の乳房炎対策として乾乳軟膏が用いられている [53]. そのため, 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生物質治療 (Blanket Dry Cow Therapy : BDCT) が推奨されるようになった [25, 57]. 乳用牛に抗生物質を使用する利点は, 健康の増進, 繁殖能力の向上, 疾病発症率, 罹患率及び死亡率の低下, 病原菌数の減少, 栄養価の高い高品質乳の生産である [42].

その一方で, 酪農場での抗生物質の使用については, 薬剤耐性菌が出現する一因になることが予想される. 薬剤耐性菌の出現は, ヒトが感染症に罹患して抗生物質治療を要した場合に悪影響する恐れがある. また, 乳房炎罹患牛の乳汁中からは, 抗生物質の残留がより高率に検出されている [42]. 乳房炎に対して抗生物質の適正使用が行われなかった場合, 畜産物への薬剤の残留 [2], 耐性菌の出現, 疾患の慢性化などにつながる可能性があるため注意が必要である.

乳用牛において抗生物質の使用が乾乳時に最も多いことや, AMR への問題意識の高まりから, 2000 年代以降に乾乳時の BDCT から, 乾

乳軟膏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た。欧州等では薬剤耐性対策として乾乳軟膏の処方をウシの個体状況や乳房の状態に応じ、乳頭内部シール剤単独もしくは、抗生物質と乳頭内部シール剤を併用して選択的乾乳期治療を行っている [5, 41]。しかし、日本では SDCT の取り組みはほとんど行われていないのが現状で、乳房炎の治療及び予防の確実性と効率性から BDCT の対策が一般的である [18]。

そこで本研究では、乾乳軟膏の選択的使用の可能性を模索するため、現状の乾乳軟膏使用率と分娩後の次期泌乳期乳房炎発症率の関連性について調査した。

2. 材料および方法

1) 乾乳軟膏使用状況

家畜共済に加入している北海道東部 6 地域 (A-F) から, 酪農家 1,579 戸, 乳用牛 142,361 頭から情報を得た (表 1-1). この地域は選択的に乾乳期治療を行っている報告がない地域であった. 経産牛において全ての分娩頭数および乾乳軟膏薬治のべ頭数, 分娩後の次期泌乳期乳房炎発症のべ頭数を調査した.

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), 1~30% (低使用群), 31~70% (中使用群) および 71% 以上 (高使用群) に群分けし, 各群間の乳房炎発症率を比較した. また, 分類した 4 つの農家群をさらに次期泌乳期の平均乳房炎発症率が 30% 未満と 70% 以上の農家を調査し比較した.

2) 統計処理

乾乳軟膏薬治のべ頭数については X^2 検定, 次期泌乳期の乳房炎発症のべ頭数については X^2 検定 (ボンフェローニ補正), 乾乳軟膏使用率の地域別農家戸数については X^2 検定 (ボンフェローニ補正), 次期泌乳期における平均乳房炎発症率は Tukey の HSD 検定, 次期泌乳期乳房炎発症率が 30% 未満のものと 70% 以上の農家戸数については X^2 検定の多重比較 (ボンフェローニ補正) を行った. 有意水準 5% 以下を有意な差ありとした.

3. 結果

全ての分娩頭数は 131,858 頭で、経産牛の分娩頭数（以下、経産牛）は 92,353 頭であった（表 1-1）。1 戸当たり平均飼養頭数は A 地域 61.0 頭、B 地域 56.1 頭、C 地域 60.7 頭、D 地域 57.7 頭、E 地域 57.3 頭、F 地域 57.3 頭であり、地域間による差は見られなかった。

乾乳軟膏処方頭数および使用割合について表 1-2 に示した。92,353 頭の経産牛に対し、乾乳軟膏を処方したのは 76,014 頭であり、乾乳軟膏処方割合は 82.3% であった。各地域の処方割合は A 地域 81.2%、B 地域 87.5%、C 地域 70.5%、D 地域、93.7%、E 地域 84.0%、F 地域 77.5% であり、C 地域でやや少なく、D 地域で高かった。処方割合は A-F の全ての地域間で有意な差がみられた。

全ての分娩頭数と各地域における次期泌乳期乳房炎発症状況の、のべ頭数および割合について表 1-3 に示した。全ての分娩頭数 131,858 頭のうち次期泌乳期乳房炎発症のべ頭数は 67,755 頭で、発症割合は 51.5% であった。各地域の発症割合は A 地域 49.6%、B 地域 55.6%、C 地域 52.3%、D 地域 50.6%、E 地域 49.3%、F 地域 51.7% であった。E 地域が最も発症割合が低く、B 地域、C 地域、F 地域と比較し有意に低い値を示した。

乾乳軟膏使用率の地域別農家戸数を表 1-4 に示した。C 地域での不使用戸数が最も多く、他の地域が有意に低値を示した。また、D 地域

と比較し F 地域が有意に高い値を示した。

乾乳軟膏使用率によって分類した農家の次期泌乳期乳房炎発症状況を表 1-5 に示した。1,579 戸のうち不使用農家は 181 戸 (11%)、低使用群は 65 戸 (4%)、中使用群は 150 戸 (10%)、高使用群は 1,183 戸 (75%) であった。

さらに、乾乳軟膏使用率によって 4 分類した農家の、次期泌乳期における平均乳房炎発症率を解析した。発症率は不使用群 46.4%、低使用群 51.4%、中使用群 55.1%、高使用群 56.1% であり、不使用群と比較し、中使用群および高使用群は有意に高い値を示した。

次期泌乳期乳房炎発症率を 30% 未満と 70% 以上の農家戸数割合の調査を行った。発症率 30% 未満において不使用群 58 戸 (32%)、中使用群 11 戸 (17.0%)、低使用群 28 戸 (18.7%)、高使用群 180 戸 (15.2%) であった。不使用群と比較し中使用群、高使用群が有意に低い値を示した。発症率 70% 以上において不使用群 37 戸 (20.4%)、低使用群 16 戸 (24.6%)、中使用群 36 戸 (24.0%)、高使用群 318 戸 (26.9%) であった。有意な差はなかったが、高使用群が最も高い割合を示した。

4. 考察

酪農経営において、乳用牛の乳房炎発症は多大な経済的・精神的損失を受ける。そのため乳房炎を発症させない、すなわち乳房内への原因菌の感染を阻止することが重要である。乳房炎は特に乾乳期間中や分娩前後に多く発症する。その対策として乾乳時に抗生物質を注入することが有効であり[18]、乾乳期間中の新規感染や乾乳期から分娩まで感染の持続を軽減することができる[52]。

本研究においても、乾乳時に抗生物質を使用している農家戸数は89%であり、多くの農場で使用されていることが明らかになった。反対に、抗生物質を使用していない農場は11%存在することも明らかになった。乾乳期の乾乳軟膏使用の有効性から[18, 42, 51]、日本における乾乳軟膏使用率はほぼ100%であると予想していたが、異なる結果となった。地域間の乾乳軟膏使用割合、次期泌乳期乳房炎発症のべ頭数と割合、乾乳軟膏使用率の農家戸数において地域間で有意な差がみられた。その要因として考えられるのは飼養形態、飼養規模、搾乳衛生、一般衛生管理等が挙げられるが本調査では明らかにならなかった。

乾乳期における乾乳軟膏使用と次期泌乳期乳房炎発症状況の関係性については、乾乳軟膏使用率が低い農家において乳房炎発症が有意に低値を示した。また、次期泌乳期に乳房炎が発症する確率は、乾乳軟

膏使用率が高い農家において有意に高いことが明らかになった。過去の報告では、乾乳時に有意菌がいた場合の抗生物質使用が分娩後の乳房炎発症リスクの低減に有効である [51] と言われていることから、乾乳軟膏不使用農家には乾乳時に有意菌がいる牛が中・高使用農家と比較し少ない可能性があるかと推察された。このことから、乾乳時の一律の乾乳軟膏使用が次期泌乳期への乳房炎発症に必ずしも貢献できるとは限らないと考えられた。

これまで行われてきた乾乳時の一律盲目的な乾乳軟膏注入による既存の乳房内感染治療や新規感染予防によって伝染性乳房炎原因菌の分離が低下したため [29]、これまでと同様に乾乳時に全ての牛に対して乾乳軟膏を使用する必要性がなくなってきた [3] ことから、近年欧州等では乳房炎に対する乾乳期治療が変化している。乾乳期に全頭全乳房への乾乳軟膏注入をせず、牛群や個体に応じて乾乳軟膏使用の判断をし、乳頭内部シール剤と併用または、乳頭内部シール剤を単独使用した乾乳期治療を行っている [5, 43]。乾乳期に抗生物質と乳頭内部シール剤を処方した比較において、抗生物質単独使用と比較し、乳頭内部シール剤と抗生物質の併用または乳頭内部シール剤の単独使用が分娩後の新規乳房炎発症リスクが減少したと報告されている [46]。さらに、乾乳前に体細胞数が高い牛において、乾乳軟膏と乳頭内部シール剤の併用は有効であり、体細胞数が低い牛には乾乳軟膏と

乳頭内部シール剤の併用よりも，乳頭内部シール剤のみで効果が得られると報告されている [5, 12].

2020年12月現在，乳頭内部シール剤は日本で認可されていないことから，乾乳期治療に用いることはできない．しかし，欧米諸国のAMRを考慮した乾乳期治療の変化から，日本においても乾乳軟膏を選択的に使用する飼養管理方法を行う時期になってきている．現在の全頭全分房への乾乳軟膏使用の乳房炎治療・予防を行う乾乳期処方から，牛群や個体の状態によって選択的に乾乳軟膏を用いた乾乳期管理が普及することで，予防的な抗生物質使用は行わず，必要に応じた抗生物質の適正使用が促され，薬剤耐性問題に貢献できると考えられた．

本研究から，乾乳軟膏の使用が次期泌乳期乳房炎の予防効果に必ずしも繋がらないことが示されたことから，予防目的で乾乳軟膏を全頭全分房に利用する必要性がない可能性が示唆された．以上のことから，日本における選択的乾乳期治療を構築する必要があると考えられた．

表 1-1 供試地域の農家戸数，頭数情報

地域	A	B	C	D	E	F	合計
農家戸数（戸）	341	272	253	229	286	198	1,579
家畜共済組合加入頭数（頭）	31,196	23,429	23,707	20,657	25,453	17,919	142,361
一戸当たり平均頭数	91.5	86.1	93.7	90.2	89.0	90.5	90.2
分娩頭数（頭）	29,493	21,501	22,170	18,707	23,489	16,498	131,858
一戸当たり平均頭数	86.5	79.0	87.6	81.7	82.1	83.3	83.5
経産牛の分娩頭数（頭）	20,806	15,251	15,365	13,209	16,375	11,347	92,353
一戸当たり平均頭数	61.0	56.1	60.7	57.7	57.3	57.3	58.5

表 1-2 乾乳軟膏処方頭数および使用割合

地域	A	B	C	D	E	F	合計
経産牛の分娩頭数	20,806	15,251	15,365	13,209	16,375	11,347	92,353
処方頭数	16,897	13,345	10,839	12,373	13,761	8,799	76,014
処方割合 (%)	81.2	87.5	70.5	93.7	84.0	77.5	82.3

A～F地域の全ての組み合わせで有意な差あり

表 1-3 全ての分娩頭数と各地域における次期泌乳期乳房炎発症のべ頭数および発症率

地域	A	B	C	D	E	F	合計
分娩頭数	29,493	21,501	22,170	18,702	23,489	16,498	131,858
乳房炎発症のべ頭数	14,640	11,944	11,598	9,457	11,588	8,528	67,755
発症率 (%)	49.6 ^a	55.6 ^b	52.3 ^c	50.6 ^{ab}	49.3 ^a	51.7 ^{bc}	51.5

異符号間で有意な差あり

表 1-4 乾乳軟膏使用率の地域別農家戸数

地域	A	B	C	D	E	F
不使用群 (戸数)	28 ^{ab}	21 ^{ab}	63 ^c	10 ^a	33 ^{ab}	26 ^b
低使用群 (戸数)	11	11	6	12	14	11
中使用群 (戸数)	26	19	17	22	36	30
高使用群 (戸数)	276	221	167	185	203	131

A～F 地域の全ての組み合わせで有意な差あり

表 1-5 乾乳軟膏使用率によって分類した農家の次期泌乳期乳房炎
発症状況

農家群 (乾乳軟膏使用率)	不使用群 (0%)	低使用群 (1~30%)	中使用群 (31~70%)	高使用群 (71%以上)
農家戸数	181	65	150	1183
割合 (%)	11	4	10	75
乳房炎発症率 (%)	46.4 ^a	51.4	55.1 ^b	56.1 ^b
乳房炎発症率 30% 未満				
農家戸数	58	11	28	180
割合 (%)	32.0 ^a	17.0	18.7 ^b	15.2 ^b
乳房炎発症率 70% 以上				
農家戸数	37	16	36	318
割合 (%)	20.4	24.6	24.0	26.9

乳房炎発症率：異符号間で有意な差あり

乳房炎発症率 30% 未満の農家割合：異符号間で有意な差あり

第 3 章 乾乳期療法における乾乳軟膏不要判断基準の作成

1. 序文

AMR 対策は世界的に喫緊の課題として取り上げられており、抗菌薬の不適切な使用を背景として、薬剤耐性菌が世界的に増加し国際社会で大きな課題となっている。1970～1980 年代以降、世界的に乾乳時に乾乳軟膏を全頭全乳房に処方する方法（BDCT）が推奨されたが、乳用牛において抗生物質の使用が乾乳時に多いことを踏まえ、2000 年代以降、欧州を中心に乾乳時の BDCT から、乾乳軟膏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（SDCT）になってきている [6]。SDCT の研究は欧州を中心に盛んに行われており、その多くは乾乳軟膏を、牛個体や分房に応じて選択的に乳頭内部シール剤と併用する方法 [6] である。一方、日本において BDCT は 1970 年代 [25, 57] から報告され、酪農家へ急速に浸透し、現在も乾乳方法は多くの地域で BDCT が一般的に用いられている。国内では乳頭内部シール剤の販売がないため、諸外国と同様の SDCT 研究は実施されず、SDCT 研究は他国より後れを取っている。そのような中、2017 年に乳頭からの細菌感染予防を目的として乳頭外部シール剤が国内で販売されたが、その研究報告は少ない。

第 2 章において、北海道内の酪農家の乾乳軟膏使用状況や次期泌乳期乳房炎発症状況から、乾乳軟膏使用並びにその効果の実態を調査し、

乾乳軟膏不使用農家や，乾乳軟膏低使用および中使用農家の存在から，乾乳軟膏を選択的に使用している農家が存在している可能性が推察された．しかし，乾乳軟膏高使用農家が大多数であり，酪農現場において乾乳軟膏を多量に使用している実情も明らかになった．また，不使用農家，低使用農家において，次期泌乳期の乳房炎発症率が低値を示したことから，日本においても牛や乳房の状態に応じて選択的に乾乳軟膏を使用する SDCT を行う可能性を見出した．

獣医畜産関係研究者は乾乳軟膏使用量の低減に向けて，欧米で行われている SDCT の研究情報を酪農家や臨床獣医師，畜産関係者に提供するとともに，日本の酪農業に適した SDCT 技術を構築する必要がある．そのためには，乾乳導入時に乾乳軟膏が必要な牛と不必要な牛の基準を明確にし，乾乳軟膏や乳頭外部シール剤を選択的に併用しながら安全に乾乳導入出来る方法を提案することが必要である．これにより乾乳時の抗生物質使用量の低減，国内の AMR 対策の一助になると思われた．

日本型 SDCT 技術の構築を行うためには，実際に泌乳期乳用牛を用い乾乳軟膏不使用牛の分娩後の乳汁検査や乳房炎発症状況の調査が必要である．第 3 章において，従来の乾乳期治療法である BDCT 群と乾乳軟膏を使用しない代わりに乳頭外部シール剤を用いた乳頭外部シール群を作成し，乳汁中生菌数および体細胞数や乳房炎発症状況の

調査を行った。それらの情報から、乾乳軟膏が不要な分房の判断基準を作成し、実際に酪農現場で行えるSDCTの方法を模索する応用研究への基礎を作ることを目的とした。

2. 材料および方法

1) 調査対象牛

酪農学園フィールド教育・研究センター酪農生産ステーションで飼養されているホルスタイン種雌牛 11 頭を無作為に BDCT 群：6 頭 23 分房 (2.0 ± 1.0 産)，乳頭外部シール群：5 頭 19 分房 (2.0 ± 1.0 産) に群分けし供試した。

2) 採乳間隔

分娩前採乳は乾乳前 2 週，乾乳日に実施し，分娩後採乳は分娩後 1 週，2 週，3 週，4 週に実施した。

3) 乾乳方法

乾乳日は授精月日から分娩予定日を算出し，約 2 ヶ月乾乳期間を設けられるように設定した。従来の乾乳期治療である BDCT 群は，乾乳日に乳頭を 70% アルコール綿花で清拭し乾乳軟膏としてセファメジン DC® (MSD アニマルヘルス株式会社，東京) を全分房に注入した。乳頭外部シール群は乾乳日に乳頭を 70% アルコール綿花で清拭し，乳頭外部シール剤としてティートナー® (トクヤマ株式会社，東京) を全分房に装着した。張替は分娩予定日の 1 週前に乾乳日と同様に乳頭外部シール剤を装着した。

4) 検査項目

乳房炎発症状況を試験期間中調査した。分娩後に治療歴がない分房

を健康分房，治療歴があるものを臨床型乳房炎分房とした．検査は乳汁中体細胞数および細菌数の測定と細菌種の同定を行った．体細胞数はセルカウンター（デラバル株式会社，東京）を用いて 1mL 中の体細胞数を測定した．細菌検査は長澤ら [32] の方法で実施した．

5) 体細胞数と細菌数の結果の示し方

体細胞数（千 cell/mL）は 100 未満，100-200 未満，200-300 未満，300 以上に分類し分房数割合を求めた．細菌数（cfu/mL）は 1 万未満と 1 万以上に分類し分房数割合を求めた．体細胞数 300 千 cell/mL，細菌数 1 万 cfu/mL は日本において生乳の衛生学的評価に用いられている指標である [31]．また，BDCT 群と乳頭外部シール群の比較においては，① BDCT 群の全ての分房と乳頭外部シール群の全ての分房，② BDCT 群の全ての分房と乳頭外部シール群の健康分房を実施した．

6) 統計処理

細菌数と体細胞数について群内の比較はノンパラメトリックの多重比較検定，BDCT 群と乳頭外部シール群の 2 群比較は Mann-Whitney の U 検定，分房数の比較は X^2 検定を用いた．

3. 結果

乳房炎発症状況において、BDCT群は臨床型乳房炎を発症した分房はなかった。乳頭外部シール群は分娩後1週以内に19分房中9分房(47%)が臨床型乳房炎を発症した(表2-1)。9分房のうち、4分房は回復しなかった。表2-3から考えられるのが原因菌としての *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus* (以下, SA) であり, 伝染性乳房炎原因菌が含まれていた。

乳頭外部シール群において乳頭外部シールの付着状態については, 1週間程度乳頭に付着するが, 乳頭口の部分は装着後1日で剥がれている分房が多く見られた(図2-1)。

体細胞数(千 cell/mL)において, BDCT群(23分房)は乾乳前2週では100未満:20分房, 300以上:3分房であった。乾乳時では100未満:19分房, 100-200未満:1分房, 300以上:3分房であった。分娩後1週では100未満:14分房, 100-200未満:5分房, 200-300未満:2分房, 300以上:2分房であった。分娩後2週では100未満:21分房, 100-200未満:1分房, 200-300未満1分房であった。分娩後3週では100未満:23分房, 分娩後4週では100未満:22分房, 100-200未満:1分房であった(図2-2)。以上のことから, BDCT群の体細胞数は試験期間中低値を維持した。

乳頭外部シール群(19分房)は乾乳前2週では100未満:15分房,

100-200 未満：3 分房，200-300 未満：1 分房であった。乾乳時では，100 未満：13 分房，100-200 未満：4 分房，200-300 未満：1 分房，300 以上が 1 分房であった。分娩後 1 週では 100 未満：10 分房，300 以上：7 分房，測定不能：2 分房であった。分娩後 2 週では 100 未満：12 分房，100-200 未満：1 分房，200-300 未満：1 分房，300 以上：3 分房，測定不能：2 分房であった。分娩後 3 週では 100 未満：13 分房，100-200 未満：1 分房，300 以上：3 分房，測定不能：2 分房であった。分娩後 4 週では 100 未満：12 分房，100-200 未満：1 分房，300 以上：2 分房，測定不能：4 分房であった（図 2-3）。

乳頭外部シール群の乾乳前分房においては体細胞数が低値であったが，分娩後に体細胞数が高くなる分房がみられた。①BDCT 群の全ての分房と乳頭外部シール群の全ての分房の比較において，BDCT 群は試験期間中低値を維持し，乳頭外部シール群は分娩後に高くなる分房が多かった。乳頭外部シール群の健康分房（10 分房）においては，乾乳前 2 週では 100 未満：9 分房，100-200 未満：1 分房であった。乾乳時では 100 未満：7 分房，100-200 未満：3 分房であった。分娩後 1 週では 100 未満：8 分房，300 以上：2 分房であった。分娩後 2 週-4 週は全て 100 未満であった（図 2-4）。②BDCT 群の全ての分房と乳頭外部シール群の健康分房においては大きな変化はなく試験期間中体細胞数は低値を維持していた。

細菌数において BDCT 群（23 分房）は乾乳前 2 週では 1 万未満 22 分房，1 万以上：1 分房で，乾乳時が 1 万未満：21 分房，1 万以上：2 分房であった。分娩後 1 週-3 週まで全て 1 万未満であった。分娩後 4 週が 1 万未満：22 分房，1 万以上：1 分房であった（図 2-5）。乳頭外部シール群（19 分房）は乾乳前 2 週では 1 万未満：18 分房，1 万以上：1 分房であった。乾乳時では 1 万未満：19 分房で，分娩後 1 週-3 週：1 万未満 16 分房，1 万以上：1 分房，測定不能：2 分房であった。分娩後 4 週では 1 万未満：15 分房，測定不能：4 分房であった（図 2-6）。

①BDCT 群の全ての分房と乳頭外部シール群の全ての分房 BDCT 群は試験期間中低値を維持していた。乳頭外部シール群は分娩前と比較し細菌数が高い分房が多く見られた。乳頭外部シール群の健康分房（10 分房）においては試験期間中細菌数が 1 万以上を超える分房はなく全て 1 万未満であった（図 2-7）。②BDCT 群の全ての分房と乳頭外部シール群の健康分房の比較において有意な差はなく，試験期間中の細菌数は低値を維持していた。

体細胞数と細菌数の実数値においては，BDCT 群と乳頭外部シール群の各群内の比較に有意な差はなかった。また，分房数においても有意な差は見られなかった。しかし，分娩後 2 週の体細胞数の実数値において BDCT 群と比較し乳頭外部シール群が有意に低値を示した。

細菌種においては、BDCT群と乳頭外部シール群ともに多種の菌が検出された。BDCT群の2分房から乾乳前にSAが検出されたが、分娩後は検出されなかった(表2-2)。乳頭外部シール群においては健康分房と比較し臨床型乳房炎分房で伝染性乳房炎の原因菌ともいわれる *Streptococcus dysgalactiae* が多く検出されていた(表2-3)。臨床型乳房炎分房において、分娩後4日に2分房からSAが検出され、その分房は治療により回復しなかった。

乳頭外部シール群の53%の分房が臨床型乳房炎を発症しなかった。分娩後に臨床型乳房炎を発症した3頭のうち1頭が廃用、2頭は3分房ずつ臨床型乳房炎を発症していたため、臨床型乳房炎にならなかった2頭の乳汁中体細胞数、細菌数、菌種に着目した。2頭の共通点は、乾乳前(乾乳前2週、乾乳時)の体細胞数が150千 cell/mL未満(表2-4)、細菌数は100cfu/mL未満であった(表2-5)。

4. 考察

乾乳時に全ての分房へ乾乳軟膏を乳房内注入することは、従来行われている乾乳期治療であり、日本において1970年代以降、乳房炎防除手法として実証された方法である[25, 57]。乾乳期治療は乾乳時に存在する感染リスクの除去によって分娩時の感染率を低下させることができ、特に環境性連鎖球菌による乳房内感染の発症を減少させるのに有効であると言われている[63]。BDCT群において臨床型乳房炎を発症した分房はなく、体細胞数、細菌数ともに低値を維持したことから全頭全分房に乾乳軟膏を処方することは分娩後の臨床型乳房炎発症防除として有効であることが改めて明らかになった。しかしながら乳頭外部シール群において53%の分房が分娩後に臨床型乳房炎を発症しなかった。このことから、乾乳軟膏を処方しなくても、分娩後に乳房炎にならない分房が存在することが明らかになった。その分房の条件は乾乳前乳汁の体細胞数が150千 cell/mL未満、細菌数が100cfu/mL未満で伝染性乳房炎原因菌が検出されないことであった。以上から乾乳軟膏不要判断基準は乾乳前乳汁の体細胞数が150千 cell/mL未満、細菌数が100cfu/mL未満で、伝染性乳房炎原因菌が検出されないことと定めた。

乳頭外部シール群において、臨床型乳房炎を発症したのは5頭中3頭で、1頭が全分房、3頭各3分房であった。このことから、分房乳で

の乾乳軟膏不要判断基準から派生し、今後は牛個体で判断基準を作成するのも有効であると思われた。また、乳頭外部シール剤の付着状態について、乳房炎は乳頭口から侵入した細菌により感染が成立する [17] ため乳頭口付近が付着後 1 日で剥がれてしまうことから、乾乳軟膏に代わる乾乳期処理として相応しくないことが示唆された。また、体細胞数、細菌数ともに乾乳前 2 週と乾乳時、分娩後 2 週から 4 週において値に大きな変化はみられなかったことから、第 4 章においては、本章で定めた乾乳軟膏不要判断基準を用いて実証試験を行う際の採乳は乾乳時、分娩後 5 日、分娩後 2 週で適切なデータが得られると考えられた。

表 2-1 BDCT 群と乳頭外部シール群の乳房炎発症状況

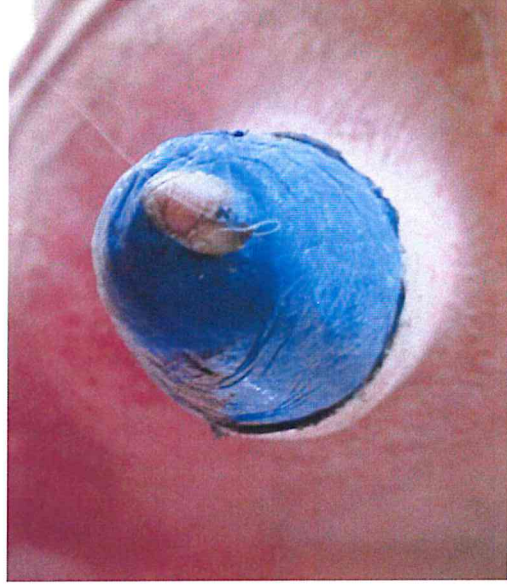
	BDCT 群	乳頭外部シール群
臨床型乳房炎分房割合	0% (0/23 分房)	47% (9/19 分房)
健康分房割合	100% (23/23 分房)	53% (10/19 分房)

図 2-1 乳頭口の乳頭外部シール剤装着後 1 日, 3 日, 7 日における付着状況

装着後1日



装着後3日



装着後7日

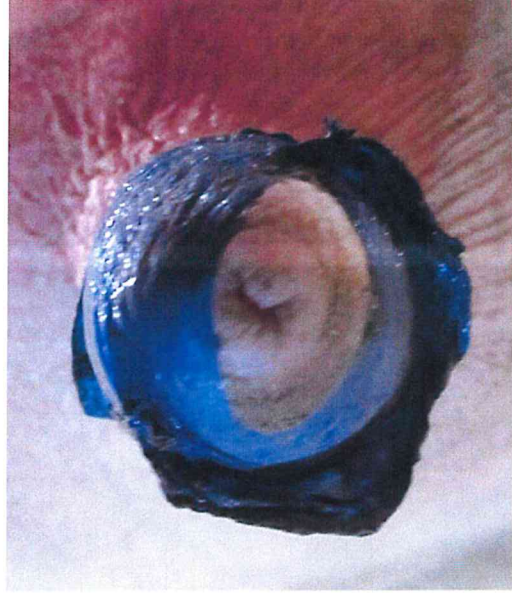


図 2-2 BDCT 群全ての分房における体細胞数 (千 cell/mL) の違いによる分房割合

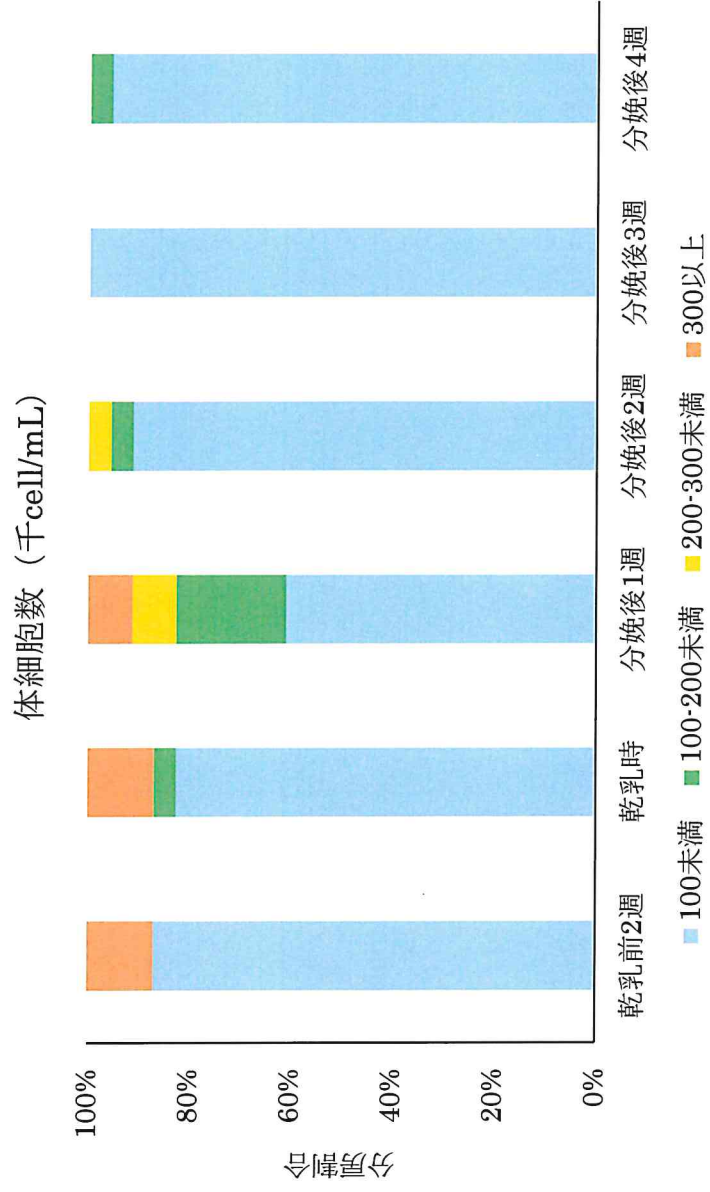


図 2-3 乳頭外部シール群全ての分房における体細胞数 (千 cell/mL) の違いによる分房割合

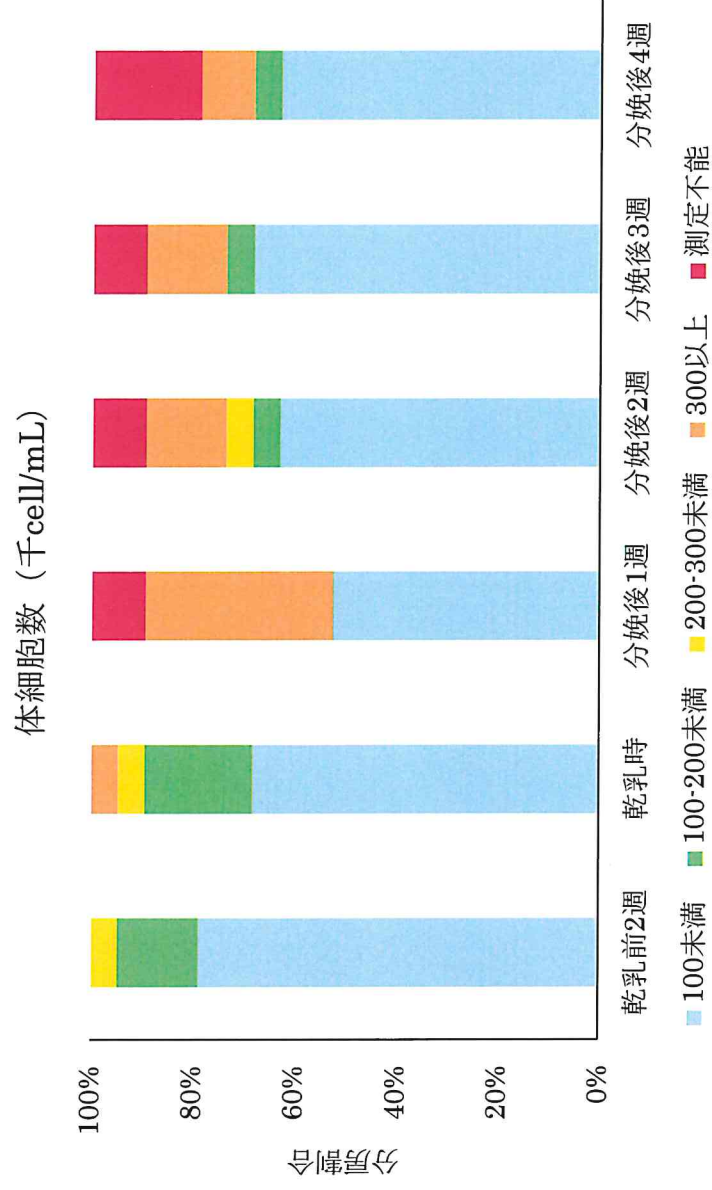


図 2-4 乳頭外部シール群健康乳房における体細胞数 (千 cell/mL) の違いによる分房割合

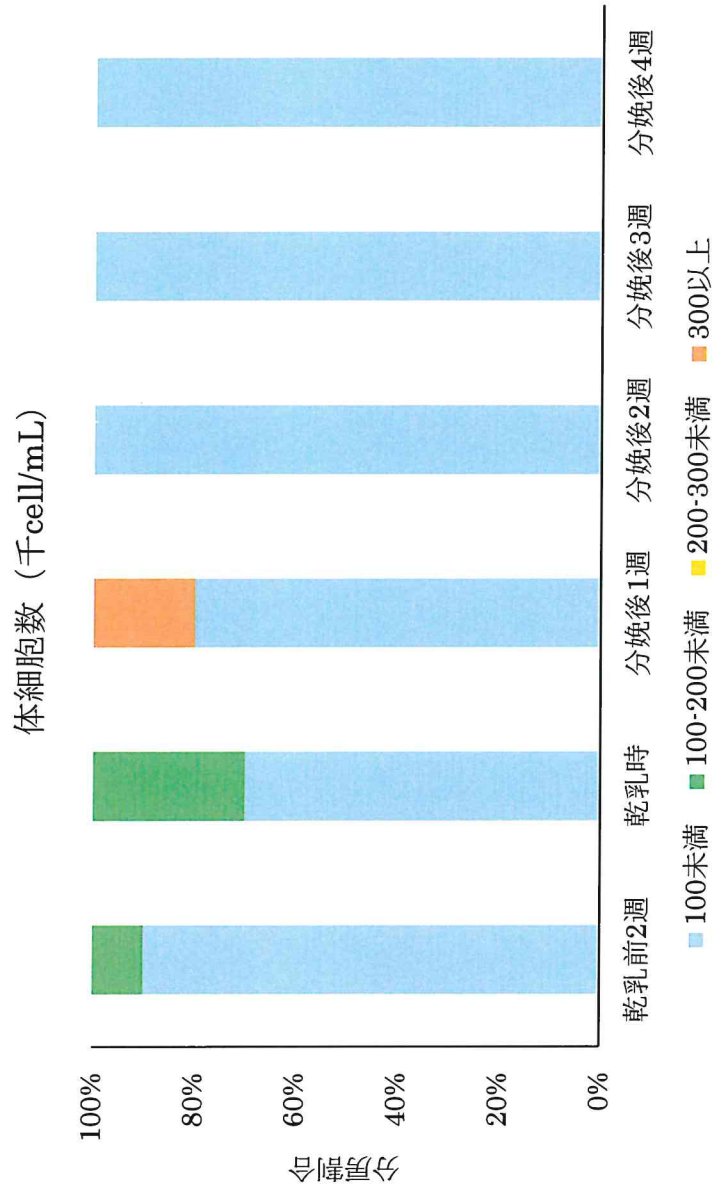


図 2-5 BDCT 群全ての分房において細菌数 (cfu/mL) が 1 万未満, 1 万以上の分房割合

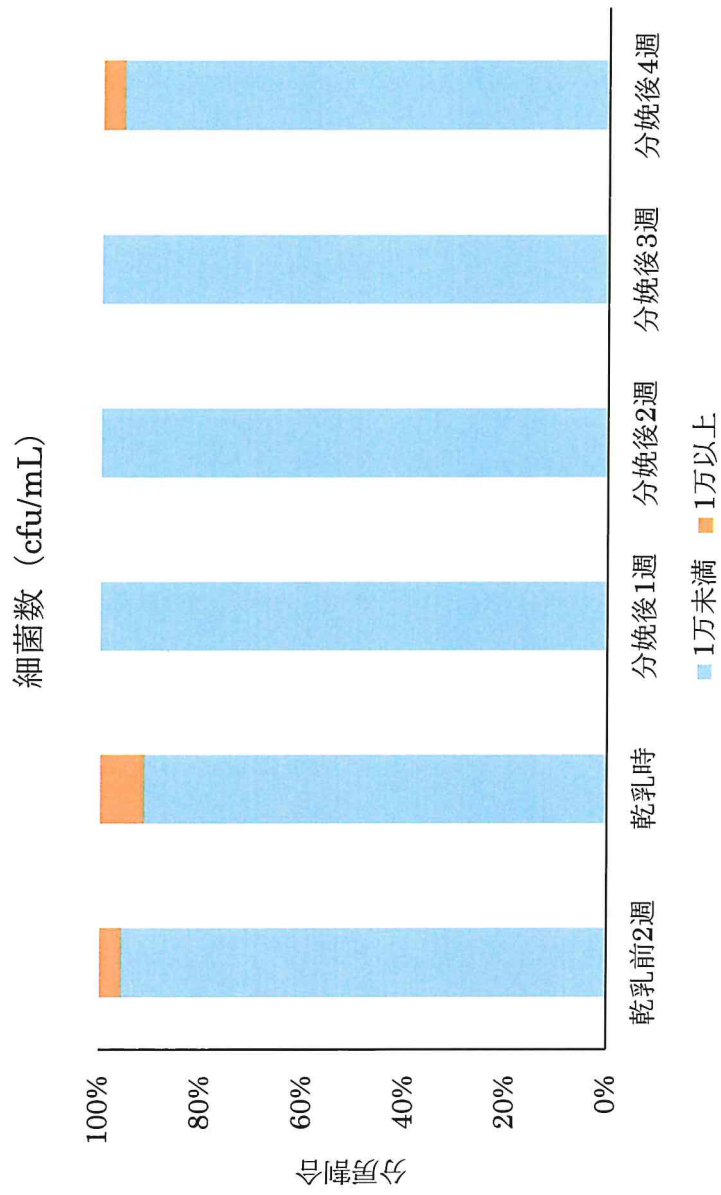


図 2-6 乳頭外部シール群全ての分房において細菌数 (cfu/mL) が 1 万未満, 1 万以上の分房割合

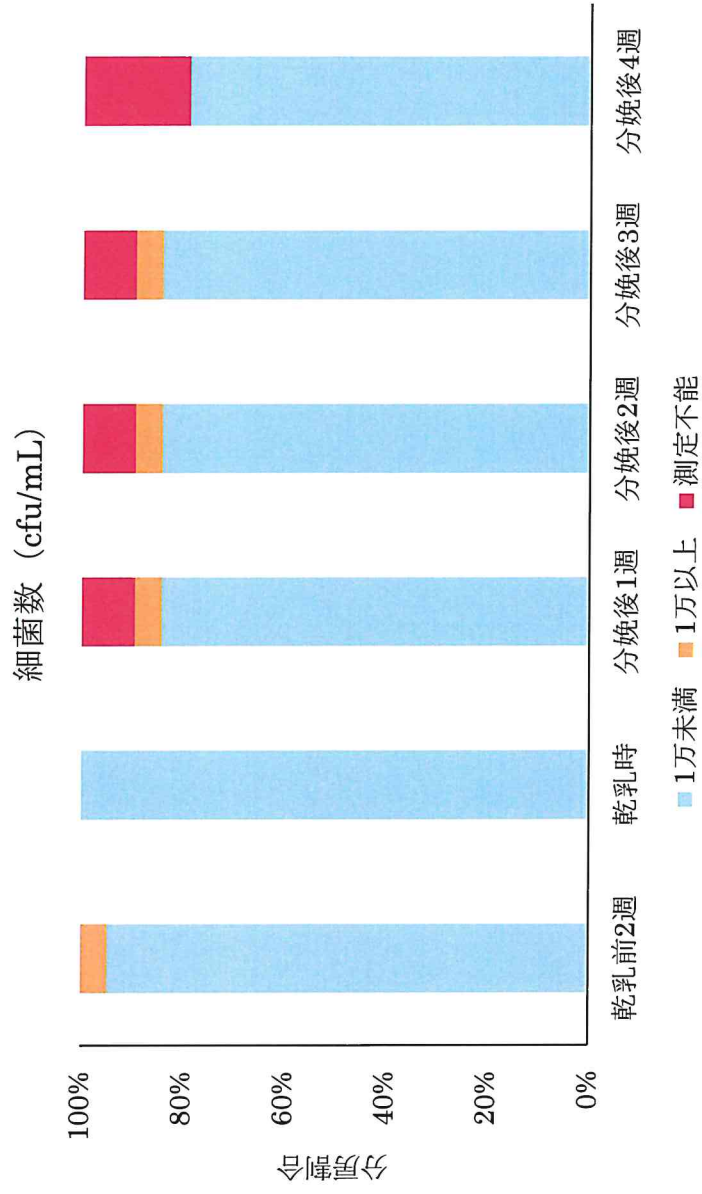


図 2-7 乳頭外部シール群健康分房において細菌数 (cfu/mL) が 1 万未満, 1 万以上の分房割合

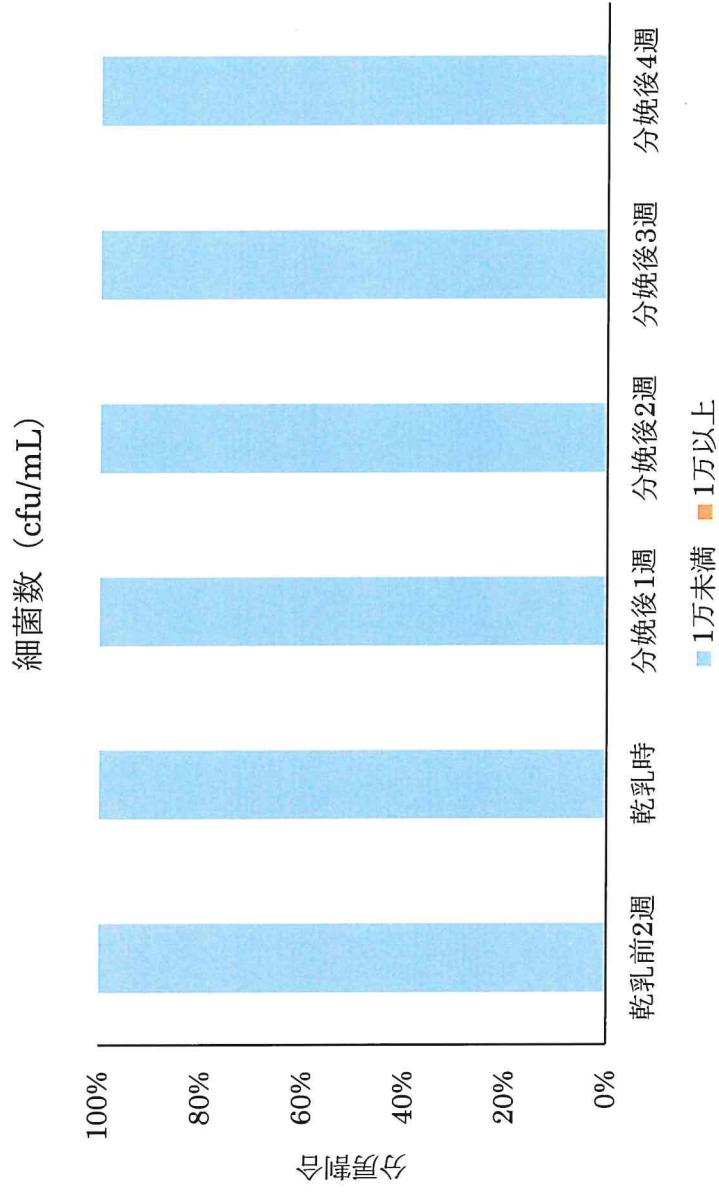


表 2-2 BDCT 群の乳汁中細菌

種	マブ	1972年	7月	7月	7月	7月	7月
A	<i>Corynebacterium</i>			Aerobic			
B	Aerobic <i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Corynebacterium</i> Aerobic
C	Aerobic						Bacillus
D	<i>Dactylococcus</i> <i>Corynebacterium</i>			<i>Dactylococcus</i>			<i>Corynebacterium</i> Aerobic
E	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
F	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
G	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
H	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
I	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
J	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
K	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
L	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
M	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
N	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
O	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
P	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
Q	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
R	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
S	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
T	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
U	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
V	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
W	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
X	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
Y	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			
Z	<i>Dactylococcus</i> <i>Dactylococcus</i>			<i>Dactylococcus</i> Aerobic			

表 2-3 乳頭外部シール群の乳汁中細菌種

菌株	株名	菌株	株名	菌株	株名	菌株	株名
健康 牛乳	7	<i>Corynebacterium phoceense</i>	<i>Staphylococcus</i> sp.	-	-	-	-
		<i>Campylobacterium</i> sp.	-	-	-	-	-
	8	<i>Helicobacter</i> sp.	-	-	-	-	-
	9	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
牛乳	10	<i>Helicobacter</i> sp.	<i>Staphylococcus</i> sp.	-	-	-	<i>Staphylococcus luteus</i>
		<i>Helicobacter</i> sp. (n=1)	<i>Bacillus licheniformis</i>	-	-	-	-
		-	<i>Helicobacter</i> sp.	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-	-
	9	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
牛乳	11	<i>Staphylococcus</i> sp.	<i>Staphylococcus xylosum</i>	<i>Staphylococcus dysgalactiae</i>	<i>Staphylococcus dysgalactiae</i>	<i>Staphylococcus dysgalactiae</i>	-
		<i>Staphylococcus xylosum</i>	-	-	-	-	-
		<i>Campylobacterium</i> sp.	-	-	-	-	-
		<i>Corynebacterium lactis</i>	-	-	-	-	-
		<i>Corynebacterium</i> sp.	<i>Staphylococcus succinus</i>	<i>Staphylococcus dysgalactiae</i>	-	-	<i>Staphylococcus pseudoflavus</i> <i>Rotula nasimulium</i>
		<i>Corynebacterium</i> sp.	-	-	-	-	-
		<i>Helicobacter</i> sp.	-	-	-	-	-
		<i>Staphylococcus equium</i>	<i>Staphylococcus xylosum</i>	<i>Staphylococcus dysgalactiae</i>	-	-	<i>Staphylococcus xylosum</i>
		<i>Staphylococcus</i> sp.	-	-	-	-	-
		<i>Campylobacterium</i> sp.	-	-	-	-	-
牛乳	8	-	-	-	-	-	-
	9	<i>Helicobacter</i> sp.	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-

表 2-4 乾乳軟膏不要判断に用いる体細胞数 (千 cell/mL) の基準

牛番号	分房	乾乳前 2 週	乾乳時	分娩後 1 週	分娩後 2 週	分娩後 3 週	分娩後 4 週
9	A	34	20	45	11	13	6
	B	61	50	16	14	8	5
	C	54	22	22	17	9	5
	D	141	108	39	7	9	3
10	A	16	16	1192	50	78	49
	B	20	42	39	7	17	12
	C	42	37	3	15	25	9
	D	49	105	604	25	5	44

赤字：乾乳前に最も高値を示していた体細胞数の値

表 2-5 乾乳軟膏不要判断に用いる細菌数 (cfu/mL) の基準値

牛番号	分房	乾乳前 2週	乾乳時	分娩後 1週	分娩後 2週	分娩後 3週	分娩後 4週
9	A	0	0	0	0	0	0
	B	0	0	0	0	100	0
	C	0	0	60	0	0	0
	D	80	0	0	0	0	100
10	A	0	20	40	0	0	0
	B	0	0	0	80	0	0
	C	0	0	0	200	0	0
	D	0	0	0	0	0	0

赤字：乾乳前に最も高値を示していた細菌数

第 4 章 日本型選択的乾乳期療法の確立

1. 序文

乳用牛において抗生物質の使用が乾乳時に最も多いことや AMR への問題意識の高まりから、2000 年代以降に乾乳時の BDCT (Blanket Dry Cow Therapy) から、乾乳軟膏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) が欧州を中心に世界各国で広まり始めた。しかしながら、日本において SDCT の取り組みはほとんど行われておらず、未だに BDCT が一般的で、乾乳方法は多くの地域で BDCT が推奨されており、SDCT について調査あるいは研究した報告はほとんどない。一方で、2000 年以降、欧州を中心に SDCT の研究が盛んに行われるようになり、多くは乾乳軟膏に代わって乳頭内部シール剤を注入するものだった。しかし、日本では乳頭内部シール剤が販売されていないため、諸外国と同様の研究は実施されず、SDCT 研究は後れを取っている。そのような中、2017 年に乳頭からの感染予防を目的とした乳頭外部シール剤が国内で販売された。

そこで、第 3 章において、乾乳軟膏不要判断基準の作成を目的にそれぞれ乾乳軟膏と乳頭外部シール剤のみ用いた乾乳期治療効果を実施した。乳頭外部シール剤の付着状態は、乳頭口との付着が持続せず、装着 1 日後に剥がれている分房が多かったため、乾乳軟膏の代わりに

乾乳時に処方するのは相応しくないとされた。

BDCT 群は試験期間中に臨床型乳房炎を発症した分房，個体は無く乳汁中体細胞数，細菌数も低値で維持した。また，乾乳前に SA が検出されていた分房は，乾乳軟膏投与により分娩後検出されなかった。乳頭外部シール群において，47%の分房が臨床型乳房炎を発症した。健康分房においては臨床型乳房炎を発症せず，試験期間中乳汁中体細胞数，細菌数が低値を示した。

以上のことから，乾乳軟膏を用いた BDCT 群は乳房炎予防として有効であることが示唆され，また約半数の分房において乾乳軟膏は必要ないことが明らかになった。乳汁検査結果は乾乳前 2 週と乾乳日，分娩後 2-4 週に大きな変化がなかったことから，第 4 章において乳汁の採取を乾乳前 1 週，分娩後 5 日，分娩後 2 週に行うことで十分な情報が得られることが示唆された。

乳頭外部シール群において分娩後臨床型乳房炎を発症しなかった分房の特徴は乾乳前の乳汁中体細胞数：150 千 cell/mL 未満，細菌数：100cfu/mL 未満であったこと，また伝染性乳房炎原因菌が検出されないことを，乾乳軟膏の不要判断基準に定めた。

そこで，第 4 章では，第 3 章で定めた乾乳軟膏不要判断基準を基に SDCT 群を作成した。また乾乳軟膏を使用しない乾乳期処理として，ディッピングが効果的だと考えた。乳頭のディッピングは，乳頭皮膚

上の細菌数を減少させることに効果的であり [13], 乳房内感染発生率の低下だけでなく, 良好な乳頭皮膚状況の改善にも効果がある [63]. 特に乾乳初期は, 環境性連鎖球菌による新規乳房内感染の発生が問題であると言われている [63]. また, 乾乳後乳頭口が完全に閉じるには 10 日以上かかるため [12], ディッピングを乾乳から 10 日間行うことが日本で行える SDCT 処方であると考えた. 従来の乾乳期治療法である BDCT 群と選択的に乾乳軟膏を投与する SDCT 群の乳房炎発症状況や乳汁中体細胞数, 細菌数, 菌種を調査し, 日本型選択的乾乳期療法の構築を行うことを目的とした.

2. 材料および方法

1) 調査対象牛

酪農学園大学フィールド教育・研究センター酪農生産ステーションで飼養されているホルスタイン種雌牛 11 頭を無作為に BDCT 群：4 頭 16 分房 (2.3 ± 1.3 産), SDCT 群：7 頭 28 分房 (2.6 ± 0.7 産) に群分けし供試した。

2) 採乳間隔

分娩前採乳は乾乳日 1 週前に実施し，分娩後採乳は分娩後 5 日，分娩後 2 週に実施した。

3) 乾乳方法

第 3 章と同様に乾乳日は授精月日から分娩予定日を算出し，約 2 ヶ月乾乳期間を設けられるように設定した。

BDCT 群は従来の乾乳期治療であり，乾乳日に乳頭を 70%アルコール綿花で清拭した後，乾乳軟膏としてセファメジン DC® (MSD アニマルヘルス株式会社，東京) を全分房に注入した。

SDCT 群は乾乳前 1 週に行った乳汁検査の結果から，体細胞数が 150 千 cell/mL 未満，細菌数 100cfu/mL 未満で伝染性乳房炎原因菌が検出されない基準を全て満たす分房には乾乳日に乾乳軟膏を投与しなかった。それらの分房のみ乾乳日から 10 日間夕方にディッピング (ブロックエイド®，ウエストアグロ社，アメリカ合衆国) を行った。

体細胞数と細菌数が基準値を上回った分房においては，BDCT群と同様の乾乳軟膏を注入した．

4) 検査項目

乳房炎発症状況を試験期間中調査した．試験期間中治療歴がない分房を健康分房，乳房炎の治療歴があるものを臨床型乳房炎分房とした．検査は体細胞数と細菌数の測定，菌種の同定を行った．体細胞数はセルカウンター（デラバル株式会社，東京）を用いて1mL中の体細胞数を測定した．細菌検査は1mL中の細菌数を3M™ ペトリフィルム™ 生菌数測定用プレート（3M，東京）を用い測定した．菌種の同定は，図3-1に示したMASTITIS CONTROL II [56]より，臨床的・実際的な牛乳房炎原因菌同定手順に従って実施した．

5) 体細胞数と細菌数の結果の示し方

体細胞数（千 cell/mL）は100未満，100-200未満，200-300未満，300以上に分房を分類した．細菌数（cfu/mL）は1万未満と1万以上に分房を分類した．体細胞数：300千 cell/mL，細菌数：1万 cfu/mLは日本において，生乳の衛生学的評価に用いられている指標である [31]．また，乾乳軟膏投与分房，無投与分房の比較を行った．

6) 統計処理

細菌数と体細胞数について群内での比較はノンパラメトリックの多重比較検定，BDCT群とSDCT群の2群比較はMann-WhitneyのU検

定，分房数の比較は X^2 検定を用いた。

3. 結果

SDCT 群の乾乳前 1 週時における乾乳軟膏不要判断状況について、牛番号 5 の B, C, D 分房が細菌数、また D 分房は体細胞数が基準値を超えていた。牛番号 6 においては B 分房の細菌数と体細胞数、および D 分房の体細胞数が基準値を超えていた。牛番号 7 の A, D 分房は体細胞数が基準値を超えていた。D 分房から SA が検出された。牛番号 8 は A, B, C, D 分房において細菌数および体細胞数が基準値を超えていた。牛番号 9 は基準値を超える分房はなかった。牛番号 10 の A 分房は細菌数と体細胞数が基準値を超えていた。牛番号 11 は基準値を超える分房はなかった。以上から、牛番号 5 : B, C, D 分房、牛番号 6 : B, D 分房、牛番号 7 : A, D 分房、牛番号 8 : A, B, C, D 分房、牛番号 10 : A 分房に乾乳時に乾乳軟膏を投与した。牛番号 9, 牛番号 11 においては全分房乾乳軟膏を投与しなかった。SDCT 群の 28 分房中 16 分房の 57% が乾乳軟膏無投与分房であり、BDCT 群と SDCT 群の乾乳軟膏投与分房は計 28 分房であった。

乳房炎発症状況において、BDCT 群は臨床型乳房炎を発症した分房はなかった。SDCT 群は分娩後 5 日以前に SA が原因で牛番号 10 : D 分房において臨床型乳房炎を発症したが、治療により試験期間中に回復した (表 3-1)。

体細胞数 (千 cell/mL) において、BDCT 群 (16 分房) は乾乳前 1

週では 100 未満：11 分房，200-300 未満 3 分房，300 以上：2 分房であった。分娩後 5 日では 100 未満：11 分房，100-200 未満：1 分房，200-300 未満：3 分房，300 以上：1 分房であった。分娩後 2 週では全て 100 未満であった。以上のことから，BDCT 群の体細胞数は試験期間中低値を維持した（図 3-2）。SDCT 群（28 分房）は分娩前 1 週では 100 未満：18 分房，100-200 未満：2 分房，200-300 未満：5 分房，300 以上 3 分房であった。分娩後 5 日では 100 未満：9 分房，100-200 未満 6 分房，200-300 未満 7 分房，300 以上：6 分房であった。分娩後 2 週では 100 未満：24 分房，100-200 未満：1 分房，200-300 未満：1 分房，300 以上：2 分房であった。SDCT 群の体細胞数は BDCT 群と同様に試験期間中低値を維持した（図 3-3）。

細菌数において BDCT 群（16 分房）は乾乳前 1 週では 1 万未満 15 分房，1 万以上：1 分房であった。分娩後 5 日-2 週まで全て 1 万未満であった（図 3-4）。SDCT 群（28 分房）は乾乳前 1 週では全て 1 万未満であった。分娩後 5 日においても全て 1 万未満であり，分娩後 2 週では 1 万未満：27 分房，1 万以上：1 分房であった（図 3-5）。

細菌種においては，BDCT 群と SDCT 群ともに CNS や OS が検出された。SDCT 群の 1 分房が分娩後 5 日以前に臨床型乳房炎を発症し，乳汁中から SA が検出された。抗生物質による治療を行い分娩後 5 日，2 週において SA は検出されなかった（表 3-2，3）。SDCT 群の 28 分

房中 27 分房の 96% の分房が健康分房であった。

乾乳軟膏投与 28 分房の体細胞数において、乾乳前 1 週では 100 未満：14 分房，100-200 未満：1 分房，200-300 未満 8 分房，300 以上：5 分房であった。分娩後 5 日では 100 未満：14 分房，100-200 未満：4 分房，200-300 未満 7 分房，300 以上：3 分房であった。分娩後 2 週では 100 未満：25 分房，100-200 未満：1 分房，200-300 未満：1 分房，300 以上：1 分房であった。乾乳軟膏投与分房は乾乳前 1 週において、体細胞数が高値を示す分房があったが、分娩後 2 週時には体細胞数が低値を示していた（図 3-6）。

乾乳軟膏無投与 16 分房の体細胞数において、乾乳前 1 週では 100 未満：15 分房，100-200 未満 1 分房であった。分娩後 5 日では 100 未満：6 分房，100-200 未満：3 分房，200-300 未満：3 分房，300 以上：4 分房であった。分娩後 2 週では 100 未満：15 分房，300 以上：1 分房であった。乾乳軟膏無投与分房は、乾乳前体細胞数において分娩後 2 週時まで低値を維持していた（図 3-7）。

乾乳軟膏投与 28 分房の細菌数において、乾乳前 1 週では 1 万未満：27 分房，1 万以上：1 分房であった。分娩後 5 日では全ての分房が 1 万未満であった。分娩後 2 週では 1 万未満：27 分房，1 万以上：1 分房であった。乾乳軟膏投与分房の細菌数は試験期間中低値を維持した（図 3-8）。

乾乳軟膏無投与 16 分房の細菌数において，乾乳前 1 週 -分娩後 5 日 -2 週では全ての分房が 1 万未満であった（図 3-9）．乾乳軟膏無投与分房の細菌数は試験期間中低値を維持した．

4. 考察

BDCT 群は第 3 章において試験期間中臨床型乳房炎を発症する分房はなかった。第 4 章においても臨床型乳房炎を発症する分房はなく、乳汁中体細胞数、細菌数が低値を示していたことから、乾乳軟膏を全頭全分房に投与することは有効であった。

SDCT 群においては、1 分房のみ分娩後に臨床型乳房炎を発症したが、それ以外の 27 分房は臨床型乳房炎を発症しなかった。このことは、乾乳軟膏を併用しながら SDCT を行うことが分娩後の乳房炎発症率の低下に有効であったとの報告と一致した [30]。さらに、細菌数測定を 3M™ ペトリフィルム™ 生菌数測定用プレートを用いることは SDCT を実施する上で有効である報告と一致した [7]。

SDCT 群の 28 分房中 16 分房の 57% が乾乳軟膏無投与であった。また、第 3 章で臨床型乳房炎を発症しなかった分房は 53% であったことから、乾乳軟膏を乾乳時に投与する必要がない分房は約半数存在することが明らかになった。臨床型乳房炎を発症した 1 分房の原因菌は SA であった。SA は伝染性乳房炎原因菌であり、その伝播は搾乳時に起きる [63] ため、乾乳期に新規感染する可能性は低いと思われ、分娩直後に SA 感染し臨床型乳房炎を発症したと推察された。さらにこの分房は、SA 歴が無い分房であったことから、前泌乳期で感染が成立し、分娩後に SA が検出されたとは考えにくいいため、分娩後の搾乳衛生が

問題であったと思われた。

BDCT 群と SDCT 群において分娩後 5 日の乳汁中体細胞数と細菌数が高値を示す乳房が存在した。体細胞数は泌乳期で低く、乾乳導入を開始する頃から増加し、初乳まで高い値を示す[26]と言われている。このことから、分娩後 5 日の体細胞数が高値であるが、乳房炎発症を疑う必要はないと思われた。

第 4 章において、第 3 章で定めた乾乳前 1 週に行った乳汁検査の結果が、体細胞数：150 千 cell/mL 未満、細菌数：100cfu/mL 未満で伝染性乳房炎原因菌が検出されない基準で SDCT を実施した結果、BDCT と同様の効果が得られたことから、日本型選択的乾乳期治療法の構築が成された。

表 3-1 BDCT 群と SDCT 群の乳房炎発症状況

	BDCT 群	SDCT 群
臨床型乳房炎分房割合	0% (0/16 分房)	4% (1/28 分房)
健康分房割合	100% (16/16 分房)	96% (28/29 分房)

図 3-2 BDCT 群の体細胞数 (千 cell/mL) の違いによる分房割合

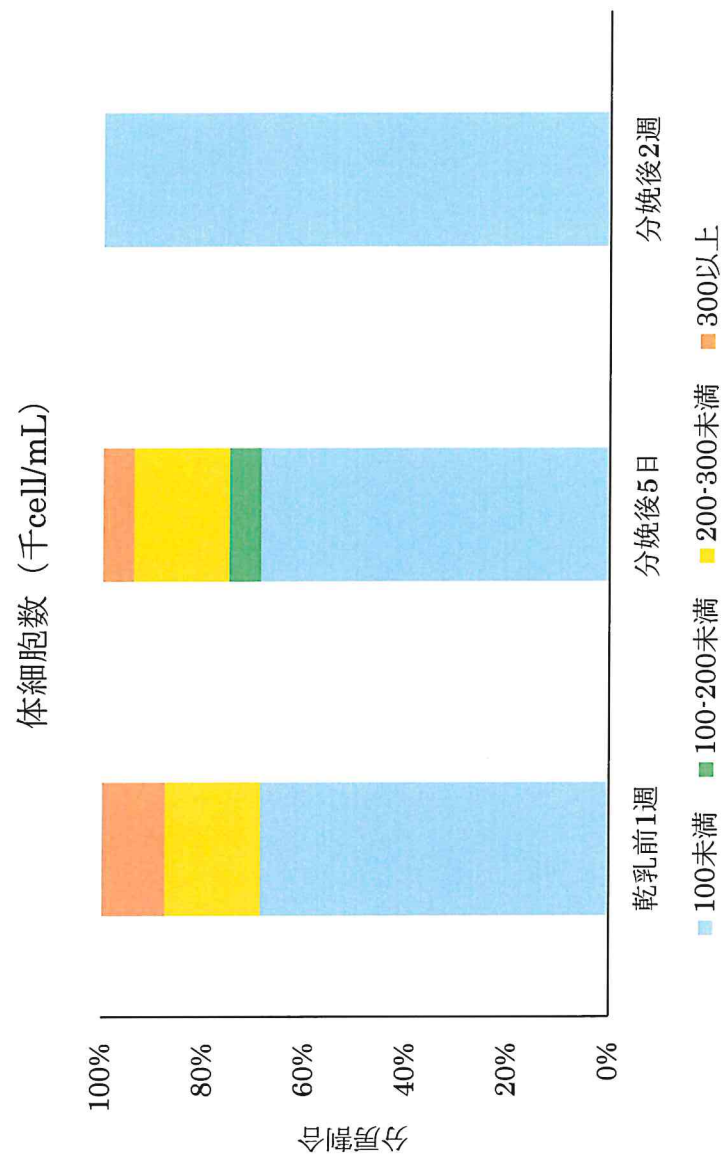


図 3-3 SDCT 群の体細胞数 (千 cell/mL) の違いによる分房割合

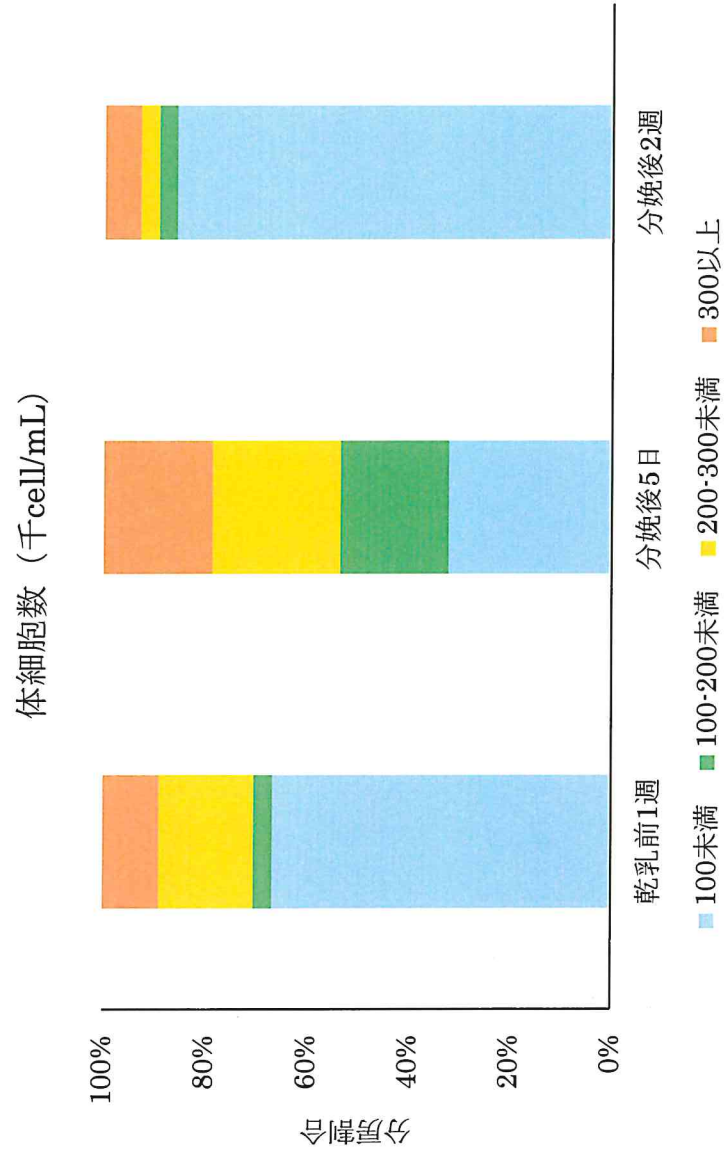


図 3-4 BDCCT 群において細菌数 (cfu/mL) が 1 万未満, 1 万以上の分房割合

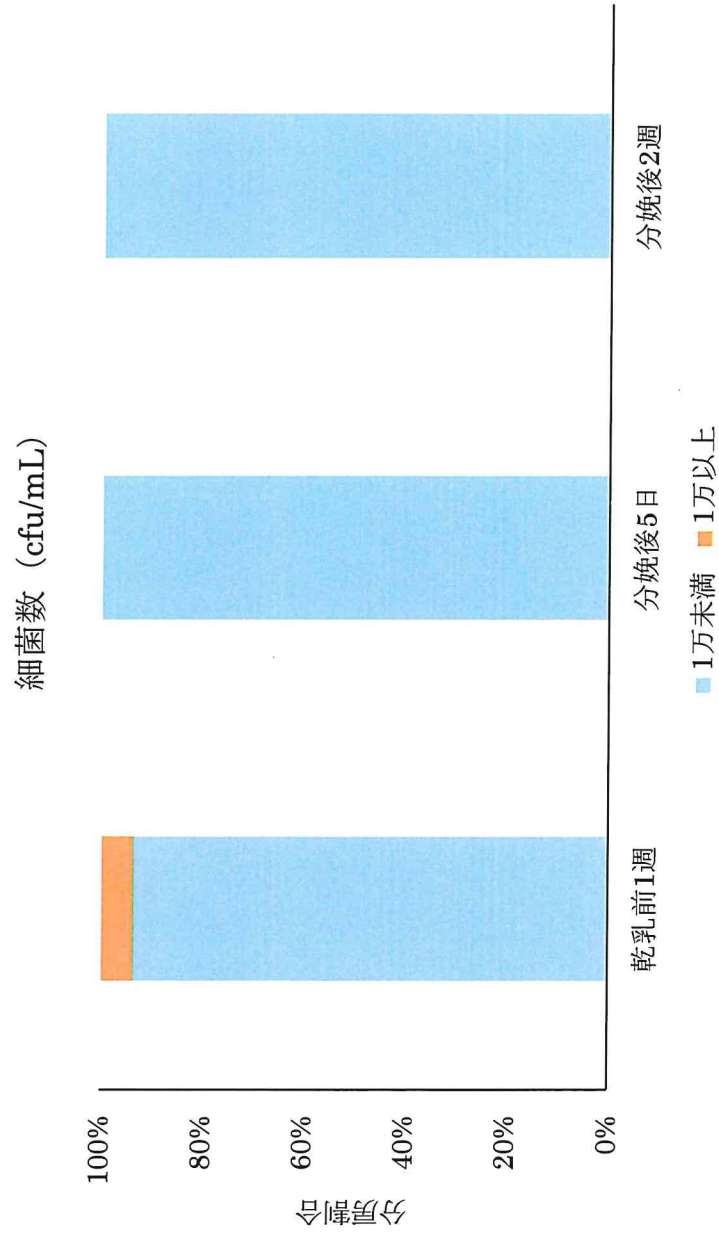


図 3-5 SDCT 群において細菌数 (cfu/mL) が 1 万未満, 1 万以上の分房割合

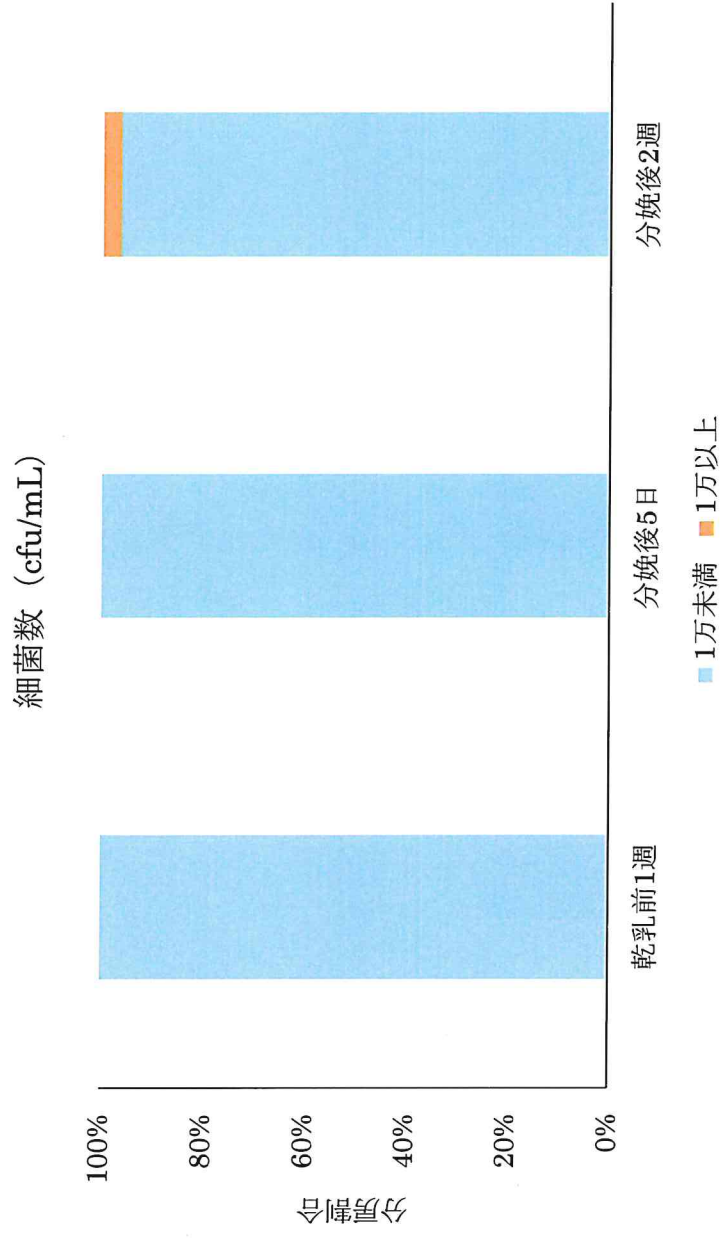


表 3-2 BDCT 群の乳汁中細菌種

牛番号	分房	乾乳前2週	分娩後5日	分娩後2週
1	A	CNS	-	-
	B	-	-	CNS
	C	-	-	-
	D	<i>Corynebacterium bovis</i>	-	-
2	A	CNS OS	OS	CNS
	B	×	CNS	×
	C	CNS OS	OS	×
	D	×	CNS OS	×
3	A	-	-	-
	B	-	-	-
	C	OS	-	-
	D	-	-	-
4	A	CNS	-	-
	B	OS	-	-
	C	-	-	-
	D	-	-	-

表 3-3 SDCT 群の乳汁中細菌種

牛番号	分房	乾乳前2週	分娩後5日	分娩後2週
5	A	-	CNS	-
	B	CNS	-	OS
		OS		
	C	CNS	-	-
<i>Corynebacterium bovis</i>				
D	CNS	CNS	CNS	
	OS			
6	A	-	-	-
	B	-	-	-
	C	-	-	-
	D	OS	-	-
7	A	-	-	-
	B	-	-	-
	C	-	-	-
	D	SA	-	-
8	A	CNS	-	-
	B	CNS	-	-
	C	-	-	-
	D	-	-	-
9	A	-	-	-
	B	-	-	-
	C	-	-	-
	D	-	-	-
10	A	CNS	-	-
	B	-	-	-
	C	-	-	-
	D	-	-	-
11	A	-	-	OS
	B	-	-	OS
	C	-	-	-
	D	-	-	-

図 3-6 乾乳軟膏投分房の体細胞数 (千 cell/mL) の違いによる分房割合

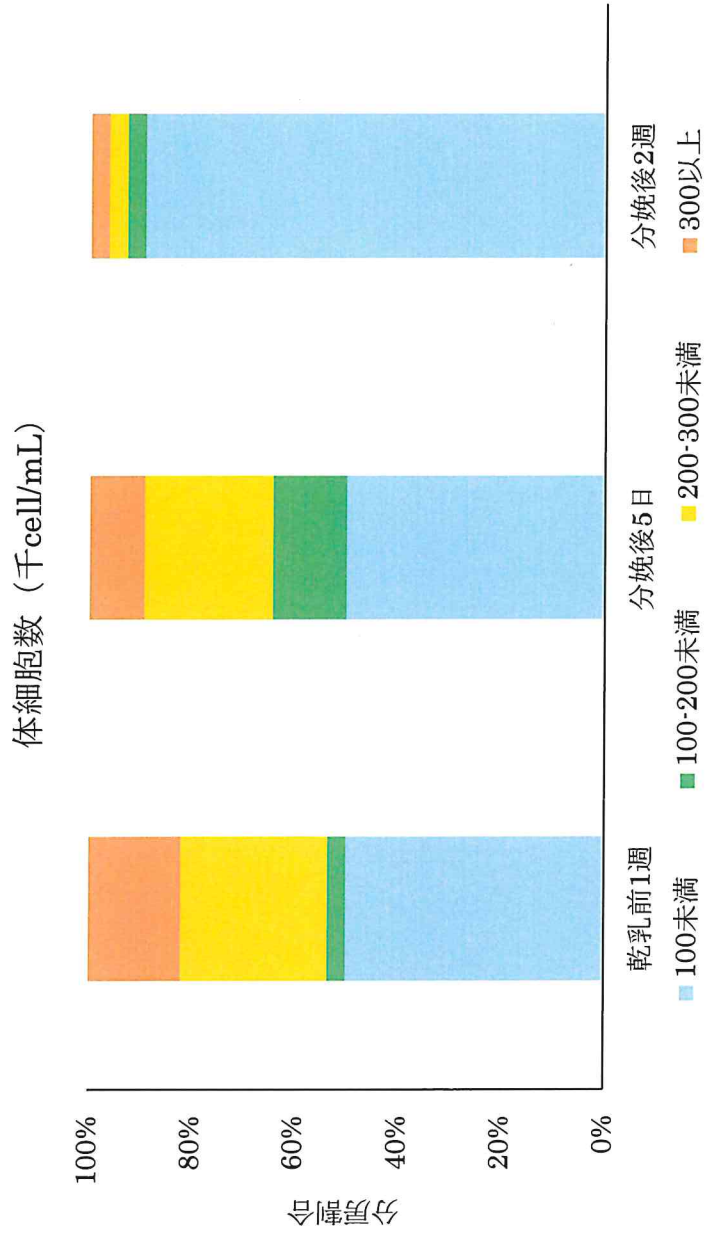


図 3-7 乾乳軟膏無投与分房の体細胞数（千 cell/mL）の違いによる分房割合

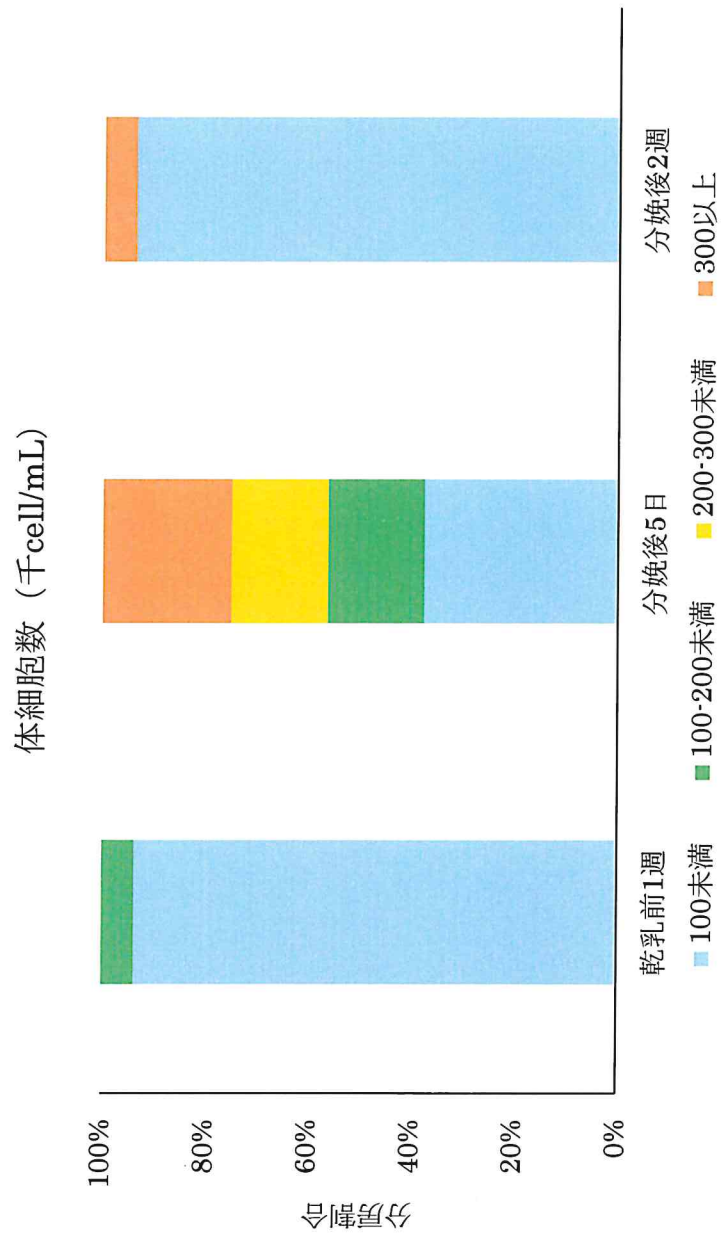


図 3-8 乾乳軟膏投分房の細菌数 (cfu/mL) が 1 万未満と 1 万以上の分房割合

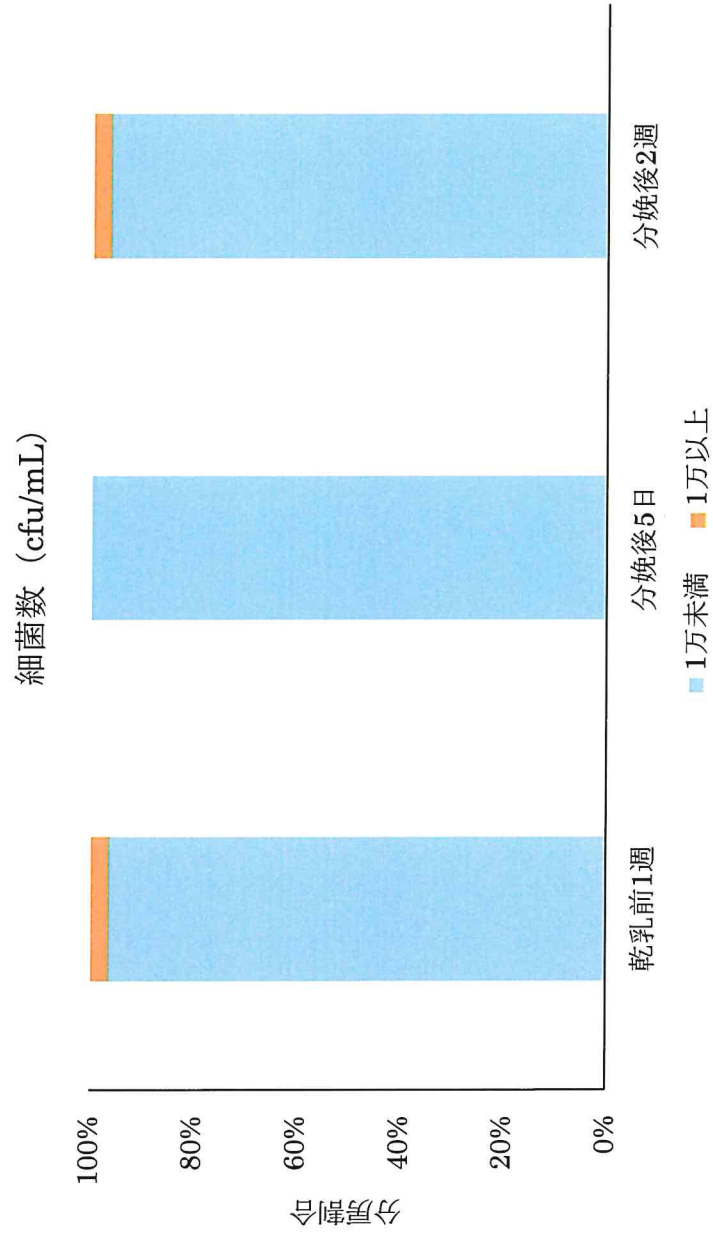
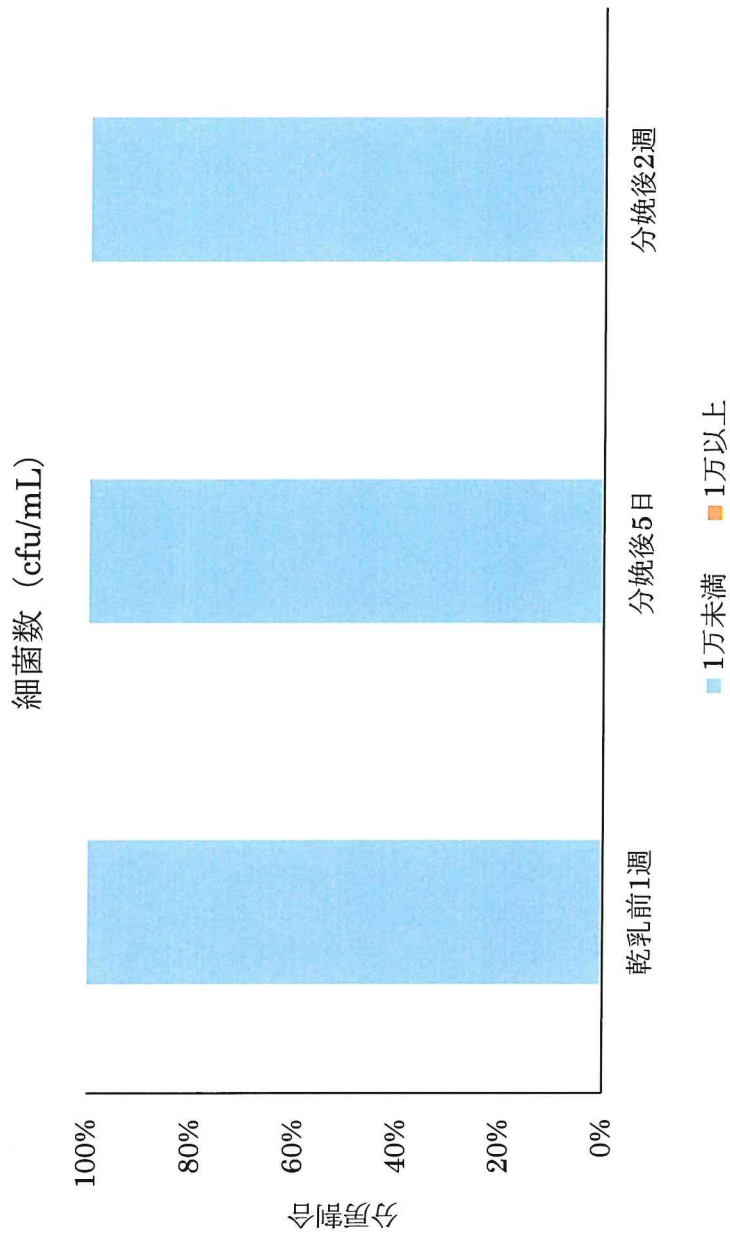


図 3-9 乾乳軟膏無投与分房の細菌数 (cfu/mL) が 1 万未満と 1 万以上の分房割合



第 5 章 総括

酪農分野において抗生物質は，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．しかし，AMR 問題への対応が酪農生産現場において国際的な課題の一つである．酪農分野において，抗生物質の適正・慎重使用が今まで以上に獣医師や畜産従事者に課せられており，AMR 問題に対応をする抗生物質使用法が求められている

酪農経営に最も甚大な被害を与える乳房炎は，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，治療に抗生物質を使用する．乳房炎は乳用牛等に係る病傷病類別事故件数の中で最も多く経済損失は多大である．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分房への抗生物質治療（BDCT）が推奨されたが，2000 年代以降の AMR に対する国際的な問題意識の高まりにより，BDCT から，乾乳軟膏を牛個体や乳房の感染状況に応じて処方する SDCT の考え方が欧州を中心に広まり始め，日本においても SDCT を導入するべきと考えた．

第 2 章では，日本における SDCT 導入の可能性を模索するため，乾乳軟膏使用率と分娩後の次期泌乳期乳房炎発症率の関連性について調査を行った．家畜共済に加入している北海道東部 6 地域（A-F）から，酪農家 1,579 戸，乳用牛 142,361 頭から情報を得た．この地域は

SDCT を行っている報告がない地域であった。経産牛において全ての分娩頭数および乾乳軟膏薬治のべ頭数，分娩後の次期泌乳期乳房炎発症のべ頭数を調査した。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），1～30%（低使用群），31～70%（中使用群）および 71%以上（高使用群）に群分け，各群間の乳房炎発症を比較した。また，分類した 4つの農家群をさらに次期泌乳期の平均乳房炎発症率が 30%未満のものと 70%以上の農家戸数を調査し比較した。

その結果，乾乳時の乾乳軟膏処方農家戸数割合は 89%であり，多くの農場で処方されていることが明らかになった。しかし，乾乳軟膏を使用していない農家戸数が 11%存在することも明らかになった。地域間の乾乳軟膏使用割合，次期泌乳期乳房炎発症のべ頭数と割合，乾乳軟膏使用率の農家戸数において地域間で有意な差がみられた。その要因として考えられることは飼養形態，飼養規模，搾乳衛生，一般衛生管理等が挙げられるが本調査では明らかにならなかった。

乾乳期の乾乳軟膏使用と次期泌乳期乳房炎発症状況の関連性については，乾乳軟膏使用率が低い農家において乳房炎発症が有意に低値を示した。また，次期泌乳期乳房炎発症率は不使用群 46.4%，低使用群 51.4%，中使用群 55.1%，高使用群 56.1%であり，乾乳軟膏使用率が高い農家において乳房炎発症率が有意に高いことが明らかになった。

このことは，乾乳軟膏不使用農家には乾乳時の有意菌保有牛が中使

用・高使用農家と比較し少ない可能性がある」と推察された。従って、乾乳時の一律の乾乳軟膏使用が次期泌乳期への乳房炎発症に必ずしも貢献するとは限らないと考えられた。

第2章より、乾乳軟膏不使用農家、低使用農家および中使用農家が存在することから、乾乳軟膏を選択的に使用していることが推察された。また、不使用農家、低使用農家において次期泌乳期の乳房炎発症率が低値を示したことから、日本においても牛や乳房の状態に応じて選択的に乾乳軟膏を使用するSDCTを行う可能性を見出せた。

第3章では、実際に泌乳牛を用いてBDCT群と乳頭外部シール群を作成し、乳房炎発症状況、乳汁中体細胞数および生菌数の調査を行い、乾乳軟膏不要判断基準の作成を行った。乾乳日は約2ヶ月乾乳期間を設けられるように設定した。BDCT群は従来の乾乳期治療であり、乾乳日に乾乳軟膏としてセファメジンDC®を全分房に注入した。乳頭外部シール群は乾乳日に乳頭を70%アルコール綿花で清拭し、乳頭外部シール剤としてティートナー®を全分房に装着した。その後、分娩予定日の1週前に乾乳日と同様に乳頭外部シール剤の張替を行った。

その結果、BDCT群において臨床型乳房炎を発症した分房はなく、体細胞数、細菌数ともに低値を維持したことから全頭全分房に乾乳軟膏を処方することは分娩後の臨床型乳房炎発症抑制に有効であることが明らかになった。乳頭外部シール群において53%の分房が分娩後

に臨床型乳房炎を発症せず，体細胞数および生菌数は低値を維持したことから，乾乳時に乾乳軟膏を処方しなくても，乳房炎にならない分房が存在することが明らかになった．

以上のことから，乾乳軟膏不要判断基準は乾乳前乳汁の体細胞数が150千 cell/mL未満，細菌数が100cfu/mL未満で，伝染性乳房炎原因菌特にSAが検出されないこととした．

第4章は，第3章にて定めた乾乳軟膏不要判断基準が日本型乾乳期治療法として有効であるか実証試験を行った．乾乳軟膏不要判断基準を基にSDCT群を作成した．また，乾乳軟膏を使用しない乾乳期処方として，ディッピングを用い乾乳日から10日間行った．

BDCT群は臨床型乳房炎を発症する分房はなく，乳汁中体細胞数，細菌数が低値を示していたことから，乾乳軟膏を全頭全分房に投与することが有効であることが確認された．SDCT群においては，分娩後に1分房，臨床型乳房炎を発症したが，それ以外の27分房は臨床型乳房炎を発症しなかった．また，SDCT群の28分房中16分房の57%が乾乳軟膏無投与であった．

従って，本供試牛群においては乾乳軟膏を乾乳時に投与する必要がない分房は約半数存在することが明らかになった．BDCT群とSDCT群において分娩後5日の乳汁中体細胞数と細菌数は高値を示す分房が存在した．しかし，分娩後5日の乳性状は常乳ではないため，乳房炎

発症を疑う必要はないと思われた。

第 4 章において、第 3 章で定めた基準を基に SDCT を実施した結果、試験期間中 96% の分房が臨床型乳房炎を発症せず、乳汁中体細胞数および細菌数は低値を示した。BDCT と同様の効果が得られたことから、日本型選択的乾乳期治療法の構築を達成した。

本研究より適切な検査を行い乾乳軟膏不要判断基準の値を基に分房を選択して乾乳期治療法を行うことで分娩後の乳房の健康に効果が得られることが明らかになった。

令和元年農水省は、薬剤耐性について [38]、獣医師と生産者が抗菌性物質を使うときのルールを定めてきた。1960 年代から、抗菌性物質を使用する際の獣医師の指示を義務付け、獣医師の監督の下、適正に使用されるよう規制をし、1980 年代から、人の健康を守ることを目的に牛乳や卵、魚介類などに抗菌性物質が残留することを防ぐため、抗菌性物質ごとに対象とする動物、使用量、使用時期等の基準を設定している。1990 年代以降では、食用の牛、豚、鶏を対象として耐性を持った細菌の全国的な発症状況の調査を開始し、薬剤耐性への対策を適切に行うため情報の収集に努めている。農林水産省は、耐性菌の全国的な発症状況の調査結果や内閣府食品安全委員会の評価結果を考慮して薬剤耐性への対策を行っており、動物の感染症を治すために使われる抗菌性物質であっても、使う場面を限定し、耐性を持った細菌が

発生しないよう努めている。また飼料に混ぜて使う抗菌性物質については、食用の家畜に使うことで人への健康に影響があると食品安全委員会で評価された抗菌性物質の使用を中止し、影響がないと評価されたもののみ使用の継続を認めることとしている。耐性菌が発生し、広がっていくのを極力抑えつつ、抗菌性物質を有効に使っていくためには、農林水産省の取組だけではなく獣医師と生産者や製薬メーカーの協力が必要であり、感染症の発生を予防することで抗菌性物質の使用を減らし、感染症に使われる抗菌性物質に対する耐性を抑えることや感染症の原因となっている細菌を特定し、その原因菌に対して有効な抗菌性物質を適切に選ぶことなどが重要である、と示している。

オランダは 2013 年以降、畜産において予防的抗菌薬の使用を禁じたことから、BDCT が許可されなくなった。そのため、農家は SDCT を独自の基準によって実施せざるをえない状況になった。そこで SDCT を実施するにあたり、障壁となったのは経済的理由や時間の不足といった要因が挙げられると考察されている [48]。

本試験より、BDCT は乾乳期治療に有効であったが、乾乳前に検査をせず、全頭全乳房に投与することは AMR の観点からも問題であるため、乾乳軟膏を必ず使用しなくても乳房炎に罹患しない方法があることを農林水産省の方針に従い日本の酪農家、酪農従事者、獣医師に啓蒙する必要があると考えられた。

今回は分房を選択して乾乳期治療を行ったが、分房ごとに検査を行うのは酪農現場において困難であることが想定されるため、前乳期での乳房炎治療歴の有無や牛群検定成績から得られる体細胞数の値等を用い、牛個体でのSDCTを行えるように応用していく必要があると思われた。SDCTを行っている諸外国においても、SDCTを行う基準は体細胞数や産次数 [62] を用いて行っており、乾乳期治療として有効であると示されている。

乳房炎防除に対するワクチン接種が有効であると報告されている [49, 61]。応用方法は、乾乳期 2 回と分娩後 1 回投与することで、特に乳房炎発症リスクの高い乾乳直後や分娩前後の乳房炎発症を予防するワクチンプログラムである。また、北野ら [24] は泌乳期間中の牛にワクチンを 2 回接種する応用方法の報告にて、ワクチン接種後の生菌数を低減し体細胞数の増加も抑制する効果を明らかにしている。

この様に日本型選択的乾乳期治療法に乳房炎ワクチンを併用することも、今後のSDCT構築に寄与し抗生物質の使用増加を抑制することも可能であると思われる。

日本の乳用牛において、1 戸当たりの飼養頭数が 1960 年:2.0 頭 [33] と比較し 2020 年 2 月 1 日時点:93.9 頭と大規模化が進んでいる [34] と言われているが、日本の 1 農家当たりの経産牛飼養頭数は、欧米諸

国と比較し低い値を示している [10]. すなわち, 日本においては中小規模の酪農家も多く存在することから, 日本型選択的乾乳期治療を行うことが可能な酪農家から実施することが現実的であると考えられる.

本研究で得られた乾乳軟膏不要判断基準を用いて日本型選択的乾乳期治療を普及することにより, 不要な乾乳軟膏の使用を防ぎ [59], 薬剤耐性問題に貢献できると考えられた.

要約

日本における乳用牛の乾乳期治療は、乳房炎の治療および予防の確実性と効率性から、長期間持続する乾乳軟膏（抗生物質）を全頭全乳房へ注入すること（BDCT：Blanket Dry Cow Therapy）が一般的である。一方で、薬剤耐性（AMR：Antimicrobial Resistance）問題は世界的にも喫緊の課題であり、酪農現場においても抗生物質の慎重使用が求められている。近年、欧州等では AMR 対策として乾乳軟膏の使用は再考すべき課題と考えられており、AMR 対策として乾乳軟膏の使用を牛や乳房の状態に応じた選択的乾乳期治療（SDCT：Selective Dry Cow Therapy）へとシフトチェンジしてきている。

本研究では北海道内の酪農家の乾乳軟膏利用状況と分娩後の乳房炎発症状況を調査し、乾乳軟膏利用ならびにその効果の実態を明らかにする。また、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生物質が必要な牛と不必要な牛の基準を明確にし、日本型選択的乾乳期療法の確立を目的とした。

第 2 章において、乾乳軟膏の選択的治療の可能性を模索するため、北海道道東地方 6 地域の共済組合に加入している酪農家の分娩頭数、経産牛の分娩頭数、乾乳軟膏薬治のべ頭数、分娩後の次期泌乳期乳房炎発症のべ頭数について調査した。解析方法は、各酪農家の乾乳軟膏使用率並びに乳房炎発症を算出し、乾乳軟膏使用率の結果から、酪農

家を乾乳軟膏使用率 0% (不使用農家), 1-30% (低使用農家), 31-70% (中使用農家) および 71%以上 (高使用農家) に群分けし各群の乳房炎発症率を比較した。

経産牛の分娩頭数は 92,353 頭であった。乾乳軟膏を処方したのは 76,014 頭であり、乾乳軟膏処方割合は 82.3% であった。各地域の処方割合は A 地域 81.2%, B 地域 87.5%, C 地域 70.5%, D 地域, 93.7%, E 地域 84.0%, F 地域 77.5% であり、全ての地域間で有意な差がみられた。次期泌乳期乳房炎発症割合は 51.5% であった。各地域の発症割合は A 地域 49.6%, B 地域 55.6%, C 地域 52.3%, D 地域 50.6%, E 地域 49.3%, F 地域 51.7% であった。E 地域が最も発症割合が低く、B 地域, C 地域, F 地域と比較し有意に低い値を示した。

乾乳軟膏使用率は、不使用農家は 11%, 低使用群は 4%, 中使用群は 10%, 高使用群は 75% であった。乾乳軟膏使用率による次期泌乳期における平均乳房炎発症率は不使用群 46.4%, 低使用群 51.4%, 中使用群 55.1%, 高使用群 56.1% であり、不使用群と比較し、中使用群および高使用群は有意に高い値を示した。

また、次期泌乳期乳房炎発症率を 30% 未満の低い農家と 70% 以上の高い農家戸数の調査を行った。発症率 30% 未満において不使用群 32%, 中使用群 17.0%, 低使用群 18.7%, 高使用群 15.2% であった。不使用群は中使用群, 高使用群と比較して有意に高い値を示した。発

症率 70%以上において不使用群 20.4%, 低使用群 24.6%, 中使用群 24.0%, 高使用群 26.9%であった。有意な差はなかったが、高使用群が最も高い割合を示した。発症率が低いのは不使用群で、発症率が高いのが高使用群であった。

第3章において、選択的乾乳期療法の模索をするため、BDCT群、乳頭外部シール剤群を用いた。乳汁中の生菌数、菌種、体細胞数を検査し、乳房炎状況の調査を行った。治療歴がある分房は臨床型乳房炎発症、乳汁中体細胞数が300千 cell/mL以上の検体は潜在性乳房炎とした。乳汁は乾乳処理の2週前、乾乳直前、分娩後1週、2週、3週、4週に採取した。乾乳処理はBDCT群において全頭全分房に乾乳軟膏を使用し、乳頭外部シール剤群は全頭全分房に外部シール剤を用いた。

BDCT群（全分房）と乳頭外部シール剤群（健康分房）において体細胞数は低値であり、群間で大きな変化はなかった。両群とも、体細胞数において乾乳前2週間と乾乳時、分娩2-4週において大きな変化はなかった。また、細菌数もBDCT群と乳頭外部シール剤群は低値であり、大きな差はなかった。乳頭外部シール群の健康牛において乾乳前に体細胞数が150千 cell/mL未満、細菌数が100cfu/mL未満だと分娩後に臨床型乳房炎を発症しなかった。

以上のことより、乾乳期に乾乳軟膏不要分房の判断基準は、乾乳前乳汁において体細胞数が150千 cell/mL未満、細菌数が100cfu/mL

未満であり，伝染性乳房炎原因菌が検出されないおよび感染歴がない牛を乾乳軟膏不要判断基準とした．

第 4 章において，第 3 章で作成した乾乳軟膏不要判断基準を用いた SDCT 群の効果について調査した．BDCT 群は試験期間中臨床型乳房炎を発症する分房はなく，乳汁中体細胞数，細菌数が低値を示していたことから，乾乳軟膏を全頭全分房に投与することは有効であった．SDCT 群においては，分娩後に 1 分房臨床型乳房炎を発症したが，それ以外の分房は臨床型乳房炎を発症しなかった．また，SDCT 群 57% の分房が乾乳軟膏無投与であった．第 3 章で定めた基準を基に SDCT を実施した結果，BDCT と同様の効果が得られたことから，日本型選択的乾乳期治療法の構築が成された．

以上の結果から，現在の日本における乾乳軟膏処方 は AMR や抗生物質の慎重使用を考える上で見直しが必要であった．そこで，乾乳期に乾乳軟膏不使用の判断基準を作成し，抗生物質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．このことから，日本型選択的乾乳期療法を行うことも現実的であると考えられ，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．

Abstract

A common dry-off treatment of dairy cows in Japan is to inject long-lasting antibiotics into the whole udder of all cows (Blanket Dry Cow Therapy, BDCT) because this treatment is effective and efficient, and is known to prevent mastitis. On the other hand, the problem of drug resistance (Antimicrobial resistance, AMR) is a global issue, and careful use of antibiotics is required even on dairy farms. In recent years, the use of antibiotics at dry-off as an AMR measure has been reconsidered in Europe and elsewhere, and this use has shifted to a selective dry-period treatment depending on the condition of cows and udders (Selective Dry Cow Therapy, SDCT).

In this study, we investigated the use of antibiotics at dry-off and the occurrence of mastitis after delivery by dairy farmers in Hokkaido Prefecture, Japan, and analyzed the actual use of antibiotics at dry-off and its effects. In addition, in order to improve the selective use of antibiotics at dry-off, we aimed to clarify the criteria for cattle that require antibiotics and those that do not in order to establish a Japanese-style dry-off therapy.

In Chapter 2, we explore the possibility of selective antibiotic treatment at dry-off using data from dairy farmers in 6 different

regions (A-F) of Hokkaido. We investigated the number of births, the number of births in multiparous cows, the total number of antibiotics at dry-off, and the total cases of postpartum onset of next-lactation mastitis. We calculated the usage rate of antibiotics at dry-off and the incidence rate of mastitis of each dairy farmer. Farmers were assigned to groups depending on their usage rate of antibiotics at dry-off: 0% (non-use), 1-30% (low-use), 31-70% (medium-use), or 71% or more (high-use). We then compared the incidence of mastitis among groups.

The number of births in multiparous cows was 92,353. A total of 76,014 animals were prescribed antibiotics at dry-off, and the overall prescription rate of antibiotics at dry-off was 82.3%, with regional rates of 81.2% in Region A, 87.5% in Region B, 70.5% in Region C, 93.7% in Region D, 84.0% in Region E, and 77.5% in Region F. These rates show significant differences among all regions. The overall incidence of next-lactation mastitis was 51.5%, with regional rates of 49.6% in Region A, 55.6% in Region B, 52.3% in Region C, 50.6% in Region D, 49.3% in Region E, and 51.7% in Region F. The incidence was lowest in Region E, whose rate was significantly lower than those of Regions B, C, and F. The usage rate of antibiotics at dry-off was

11% for non-use farmers, 4% for the low-use group, 10% for the medium-use group, and 75% for the high-use group. The average incidence of mastitis in the next-lactation period was 46.4% in the non-use group, 51.4% in the low-use group, 55.1% in the medium-use group, and 56.1% in the high-use group. The medium- and high-use groups showed significantly higher values.

We also investigated the number of farm households with a low (less than 30%) or high (70% or more) incidence of mastitis during the next-lactation period. Households with a low incidence of mastitis accounted for 32% of the non-use group, 17.0% of the medium-use group, 18.7% of the low-use group, and 15.2% of the high-use group.

The non-use group showed significantly higher values than the medium- and high-use groups. Households with a high incidence of mastitis accounted for 20.4% of the non-use group, 24.6% of the low-use group, 24.0% of the medium-use group, and 26.9% of the high-use group. There were no significant differences, but the high-use group showed the highest proportion. The lowest incidence was in the non-use group.

In Chapter 3, the BDCT group and the external teat seal group were used to identify candidates for SDCT. The viable cell count, bacterial

species, and somatic cell count in milk were examined to investigate mastitis status. Udders with a history of treatment developed clinical mastitis, and specimens with a milk cell count of 300×10^3 cells/mL or more were considered to show latent mastitis. Milk was collected 2 weeks before dry-off treatment, just before dry-off, and 1 week, 2 weeks, 3 weeks, and 4 weeks after delivery. For the dry-off treatment, antibiotics were used for all udders in the BDCT group, and an external sealant was used for all udders in the external teat seal group. The number of somatic cells was low in the BDCT group (all udders) and the external teat seal group (healthy udders), and there were no significant changes in either group in the number of somatic cells between 2 weeks before dry-off and 2-4 weeks after dry-off. In addition, bacteria counts were low in both the BDCT group and the external teat seal group, with no significant difference. In healthy cows in the external teat seal group, clinical mastitis did not develop after delivery if the number of somatic cells was less than 150,000 cells/mL and the number of cells was less than 100 cfu/mL before dry-off.

Based on the above, the criteria for udders that do not require the use of antibiotics at dry-off for dry-off are less than 150,000 somatic

cells/mL in pre-dry off milk, a bacteria count of less than 100 cfu/mL, and no detected cause of infectious mastitis bacteria.

In Chapter 4, we compare the results of the BDCT group with those of the SDCT group, in which antibiotics were administered based on the criteria established in Chapter 3 for the use of antibiotics at dry-off. In the BDCT group, no udder developed clinical mastitis during the study period, and the numbers of body cells and bacteria in milk were low. Therefore, the use of antibiotics at dry-off in all udders produced the desired results. In the SDCT group, only one udder developed clinical mastitis after delivery, and no other udders developed clinical mastitis at any point. In this group, 57% of udders received no antibiotics at dry-off. Thus, when SDCT was carried out based on the criteria set forth in Chapter 3, essentially the same results were obtained as in the BDCT group, indicating that a Japanese-style selective dry-off treatment method was successfully established.

Based on the above results, the current Japanese use of antibiotics at dry-off should be reviewed with particular attention to AMR issues. In the present study, we established criteria for the non-use of antibiotics at dry-off for dry-off, and confirmed the possibility of a

Japanese-style selective dry-off therapy that is consistent with a more conservative use of antibiotics. These results demonstrate that it is realistic to implement our Japanese-style selective dry-off therapy, and that this can prevent the use of unnecessary antibiotics at dry-off and thereby help to mitigate drug resistance.

謝辞

本論文を作成するに当たり多くの皆様に大変お世話いただき、心より感謝申し上げます。特に、本研究をまとめるに当り主査として根気よく親切にご指導をいただいた酪農学園大学大学院酪農学研究科食生産利用科学動物資源生産学高橋俊彦教授に心より感謝申し上げます。

また副査として、丁寧なご指導をいただいた酪農学研究科寺脇良悟教授、酪農学研究科佐藤元昭教授に心より感謝申し上げます。本研究を実施するに当たり牛の乳房炎に関する薬剤耐性問題について熱心にご指導とご助言をいただいた国立研究開発法人食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門菊佳男上級研究員に感謝申し上げます。

第2章の研究を実施するに当たり試験データ等の収集にご協力いただいたNOSAI道東事業部診療課係長山田倫明獣医師、NOSAI道東釧路中部事業センター診療課樋口雅也獣医師に感謝申し上げます。

第3章の研究において、細菌種の同定、菌数の測定にご協力いただいた旭化成株式会社研究開発本部ヘルスケア研究開発センター診断薬研究部前花浩志様に感謝申し上げます。また乳頭外部シール剤の提供をいただいた日本全薬工業株式会社に感謝申し上げます。また、第4章のSDCT群に行った乾乳処置であるディッピングを協力していただいた、酪農学園大学農食環境学群循環農学類畜産衛生学研究室所属学生4年生6名、3年生5名に感謝申し上げます。

第3章，第4章の研究において試験牛の管理に協力いただいた酪農学園フィールド教育・研究センター酪農生産ステーション技師の皆様
に感謝申し上げます。

学術雑誌へ論文掲載をするに当たり親切丁寧なご指導とご助言をいただいた，酪農学園大学獣医学類獣医衛生学ユニット樋口豪紀教授，
環境衛生学ユニット能田淳准教授，獣医衛生学ユニット権平智講師に
感謝申し上げます。

また，研究活動をするに当たりご指導，お心遣いをいただいた国立
研究開発法人食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門北海道研
究拠点林智人研究調整官に感謝申し上げます。

引用文献

1. Bach, A., De-Prado, A., Aris, A. (2015) The effects of cabergoline administration at dry-off of lactating cows on udder engorgement, milk leakages, and lying behavior. *J Dairy Sci.* 98, 7097-7101.
2. Bachmann, J., Helmschrodt, C., Richter, A., Heuwieser, W., Bertulat, S. (2018) Residue concentration of cefquinome after intramammary dry cow therapy and short dry periods. *J Dairy Sci.* 101, 7540-7550.
3. Biggs, A., Barrett, D., Bradley, A., Green, M., Reyher, K., Zadoks, R. (2016) Antibiotic dry cow therapy: where next? *Vet Rec.* 178, 93-94.
4. Boutinaud, M., Isaka, N., Lollivier, V., Dessauge, F., Gandemer, E., Lamberton, P., De Prado, Taranilla, A. I., Deflandre, A., Sordillo, L. M. (2016) Cabergoline inhibits prolactin secretion and accelerates involution in dairy cows after dry-off. *J Dairy Sci.* 99, 5707-5718.
5. Bradley, A. J., Breen, J. E., Payne, B., Williams, P., Green, M. J. (2010) The use of a cephalonium containing dry cow therapy and an internal teat sealant, both alone and in combination. *J Dairy Sci.* 93, 1566-1577.

6. Bucher, B., Bleul, U. (2019) The Effect of Selective Dry Cow Treatment on the Udder Health in Swiss Dairy Farms. Schweiz Arch Tierheilkd. 161, 533-544.
7. Cameron, M., McKenna, S. L., MacDonald, K. A., Dohoo, I. R., Roy, J. P., Keefe, G. P. (2014) Evaluation of selective dry cow treatment following on-farm culture: risk of postcalving intramammary infection and clinical mastitis in the subsequent lactation. J Dairy Sci. 97, 270-284.
8. Chantziaras, I., Boyen, F., Callens, B., Dewulf, J. (2014) Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. J Antimicrob Chemother. 69, 827-34.
9. Cheng, J., Qu, W., Barkema, H. W., Nobrega, D. B., Gao, J., Liu, G., Buck, D. J., Kastelic, J. P., Sun, H., Han, B. (2019) Antimicrobial resistance profiles of 5 common bovine mastitis pathogens in large Chinese dairy herds. J Dairy Sci. 102,2416-2426.
10. 中央酪農会議. 日本の酪農, 「酪農の国際比較」. 2015年(最終閲覧日: 2020年12月8日) <https://www.dairy.co.jp/jp/jpall.pdf>
11. Commission Notice - Guidelines for the prudent use of

antimicrobials in veterinary medicine. 2015 年 (最終閲覧日 :
2020/12/15)

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/2015_prudent_use_guidelines_en.pdf

12. Crispie, F., Flynn, J., Ross R. P., Hill, C., William, J. M. (2004)
Dry cow therapy with a non-antibiotic intramammary teat seal - a
review. *Ir Vet J.* 57, 412-418.
13. Dairy Australia. (2003) Use post-milking teat disinfection -
spray or dip every teat at every milking. Technote 7, 1pp,
14. De los Santos, R.I., Zunino, P.M., Gil, A. D., Laport, A.,
Hirigoyen, D. (2017) Antibiotic resistance of *Staphylococcus*
aureus associated with subclinical and clinical mastitis in Uruguay
during an eight-year period. *Austral J Vet Sci.* 49, 191-194.
15. De, Magalhães, Rodrigues, Martins, C. M., Alves, B. G., Monteiro,
C. P., Pinheiro, E. S. C., Feckinghaus, M. A., Luiz Gustavo
Paranhos, L. G., Santos, M. V. D. (2019) Noninferiority field trial
for evaluation of efficacy of ciprofloxacin associated with internal
teat sealant as dry-off protocol. *Trop Anim Health Prod.* 51, 2547-
2557.
16. Frey, Y., Rodriguez, J. P., Thomann, A., Schwendener, S.,

- Perreten, V. (2013) Genetic characterization of antimicrobial resistance in coagulase-negative staphylococci from bovine mastitis milk. J Dairy Sci. 96, 2247-2257.
17. Greg Keefe. (2016) 牛の乳房炎, 乳房炎管理のための *Staphylococcus aureus* と *Streptococcus agalactiae* のコントロールの進展. 73-89 頁, 河合一羊監修, デーリィマン社, 札幌.
18. Haraguchi, A., Ota, T., Nakatani, K., Kamioka, Y., Takeuchi, T., Kurose, T., Suzuki, N., Higaki, T., Kaneko, S., Sinozuka, Y. (2016) Effects of dry period intramammary tylosin infusion for treatment of latent mastitis caused by staphylococcus aureus. J Livestock Med. 63, 349-353.
19. 林智人. (2012) 乳房炎の防除, 乳房炎による損失と発症の要因, 日本乳房炎研究会, 139-145. 株式会社デーリィ・ジャパン社. 東京.
20. 北海道 NOSAI. 家畜共済事業統計表, 「事業統計-家畜共済-平成 30 年度」. 平成 30 年 (最終閲覧日: 2020/11/25) https://www.hknosai.or.jp/cgi-bin/index.pl?page=contents&view_category_lang=1&view_category=2268
21. Jim O'Neill. (2014) Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis

for the health and wealth of nations, Review on Antimicrobial Resistance. (最終閲覧日: 2020年2月2日) <https://amr-review.org/Publications.html>

22. 家畜改良事業団. 乳用牛群検定成績のまとめ, 令和元年度乳用牛群検定成績のまとめ. 2020年12月. (最終閲覧日: 2020年12月28日) <http://liaj.lin.gr.jp/japanese/newmilkset.html>
23. 菊佳男 (2020) 日本における選択的乾乳期治療の可能性. 産業動物臨床医学雑誌. 11, 162-167.
24. 北野菜奈, 高橋俊彦. (2020) 泌乳期に接種した牛乳房炎多価不活化ワクチンの乳汁中生菌数および体細胞数に与える影響. 家畜衛生学雑誌. 46, 81-87.
25. 小林正司, 藤田卓三, 松永博, 山本宥, 有近淳夫. (1975) 乳牛の乾乳時における乳汁所見および乾乳軟膏の注入効果について. 家畜診療. 143, 19-23.
26. 小峯 健一, 浅井 健一, 板垣 昌志, 小峯 優美子, 黒石 智誠, 阿部 省吾, 阿部 榮, 齋藤 博水, 熊谷 勝男. (1999) 乳牛乳汁中の各種生体防御因子の性状とその周産期に伴う変動. 日本畜産学会報. 70, 169-176.
27. 厚生労働省. 政策について, 薬剤耐性 (AMR) 対策について, 「薬剤耐性 (AMR) アクションプラン (概要)」. 2016年4月. (最

終閲覧日：2020年12月24日)

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>

28.厚生労働省．薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020.

（最終閲覧日：2020年11月26日）

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>

29.Makovec, J, A., Ruegg, P, L. (2003) Results of milk samples submitted for microbiological examination in Wisconsin from 1994 to 2001. J Dairy Sci. 86, 3466-3472.

30.McParland, S., Dillon, P. G., Flynn, J., Ryan, N., Arkins, S., Kennedy, A. (2019) Effect of using internal teat sealant with or without antibiotic therapy at dry-off on subsequent somatic cell count and milk production. J Dairy Sci. 102, 4464-4475. DOI: 10.3168/jds.2018-15195

31.永幡肇（2012）獣医衛生学第2版,生産衛生,175頁,岩田祐之・押田敏雄・酒井健夫ら編. 文永堂出版. 東京.

32.Nagasawa, Y., Kiku, Y., Sugawara, K., Yabusaki, N., Oono, K., Fujii, K., Suzuki, T., Maehana, K., Hayashi, T. (2020) Rapid *Staphylococcus aureus* detection from clinical mastitis milk by

colloidal gold nanoparticle-based immunochromatographic strips.

Front Vet Sci, 22,504. doi: 10.3389/fvets.2019.00504.

- 33.農林水産省．畜産統計調査，畜産統計，「乳用牛飼養戸数・頭数累年統計」，全国，昭和 35-平成 31 年（最終閲覧日：2020/12/18）

<https://www.e-stat.go.jp/stat->

[search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500222&tstat=00](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500222&tstat=00)

[0001015614&cycle=0&year=20190&month=0&tclass1=000001034](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500222&tstat=00001015614&cycle=0&year=20190&month=0&tclass1=000001034)

[724](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500222&tstat=00001015614&cycle=0&year=20190&month=0&tclass1=000001034724)

- 34.農林水産省．畜産統計調査，確報，乳用牛，全国農業地域・都道府県別，飼養戸数・頭数．令和 2 年．（最終閲覧日：2020/12/8）

<https://www.e-stat.go.jp/stat->

[search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500222&tstat=00](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500222&tstat=00)

[0001015614&cycle=7&year=20200&month=0&tclass1=000001020](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500222&tstat=00001015614&cycle=7&year=20200&month=0&tclass1=000001020)

[206&tclass2=000001147187](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500222&tstat=00001015614&cycle=7&year=20200&month=0&tclass1=000001020206&tclass2=000001147187)

- 35.農林水産省．牛乳房炎抗菌剤治療ガイドブック，農林水産省平成 29 年度生産資材安全確保対策委託事業抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備委託事業．平成 30 年（最終閲覧日：2020 年 12 月 24 日）

<https://www.alic.go.jp/content/001154352.pdf>

- 36.農林水産省．動物用医薬品，家畜に使用する抗菌性物質について，「抗菌性物質の使用目的」令和元年 11 月 1 日（最終閲覧日：

2020年12月24日)

<https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/mokuteki.html>

- 37.農林水産省．動物用医薬品，家畜に使用する抗菌性物質について，抗菌性物質はどのように使われているのですか？令和元年11月1日（最終閲覧日12月24日）

<https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/tukaikata.html>

- 38.農林水産省．動物用医薬品，家畜に使用する抗菌性物質について，「薬剤耐性について，農水省は何をしているのですか？」．令和元年11月1日（最終閲覧日：2020/12/21）

<https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/taisaku.html>

- 39.農林水産省．動物用医薬品，家畜に使用する抗生物質について，抗菌性物質の慎重な飼養，「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」．令和元年（最終閲覧日：2020/12/18）

https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_us_e.pdf

- 40.Olav Østerås, María Sánchez Mainar, Mastitis Prevention and Therapy for Sustainable Dairy Production, The IDF Mastitis Conference 2019 in Copenhagen; DOI: 10.13140/RG.2.2.21103.28324

41. Oliveira, L., Hullan, C., Ruegg, P. L. (2013) Characterization of clinical mastitis occurring in cows on 50 large dairy herds in Wisconsin. *J Dairy Sci.* 96, 7538-7549.
42. Oliver, S. P., Murinda, E. S. (2016) 牛の乳房炎, 乳房炎原因菌の薬剤抵抗性. 31-33 頁, 河合一羊監修, デーリィマン社, 札幌.
43. Oliver, S. P., Sordillo, L. M. (1988) Udder health in the periparturient period. *J Dairy Sci.* 71, 2584-2606.
44. Oliver, S.P., Calvinho, L. (1995) Influence of inflammation on mammary gland metabolism and milk. *J Anim Sci.* 73, 18-33.
45. Phophi, L., Petzer, I., Qekwana, D. N. (2019) Antimicrobial resistance patterns and biofilm formation of coagulase-negative *Staphylococcus* species isolated from subclinical mastitis cow milk samples submitted to the Onderstepoort Milk Laboratory. *BMC Vet Res.* 15,420.
46. Rabiee, A, R., Lean, I. J. (2013) The effect of internal teat sealant products (Teatseal and Orbeseal) on intramammary infection, clinical mastitis, and somatic cell counts in lactating dairy cows: a meta-analysis. *J Dairy Sci.* 96, 6915-6931.
47. Scherpenzeel, C. G. M., Uijl, I. E. M., Schaik, G., OldeRiekerink, R. G. M., Hogeveen, H., Lam, T. J. G. M., (2016) Effect of

- different scenarios for selective dry-cow therapy on udder health, antimicrobial usage, and economics. *J Dairy Sci.* 99, 3753-3764.
48. Scherpenzeel, C. G. M., Tijs, S. H. W., Uijl, I. E. M., Santman-Berends, I. M. G. A., Velthuis, A. G. J., Lam, T. J. G. M. Farmers' attitude toward the introduction of selective dry cow therapy. *J Dairy Sci.* 99, 8259-8266.
49. Schukken, YH., Bronzo, V., Locatelli, C., et al. (2014) Efficacy of vaccination on *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci intramammary infection dynamics in 2 dairy herds. *J Dairy Sci.* 97, 5250-5264.
50. SELECTIVE DRY COW TREATMENT IN DAIRY COWS. 2017 年
(最終閲覧日 : 2020/12/14)
<https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/357560/Scherpenzeel.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
51. Seto, T., Akamatsu, H., Moriya, M., Nagai, M., Sano, F. (2016) The Risk Factor of Post-Calving Mastitis and Mitigating This Factor with Inoculating Antibiotics. *J Jpn Vet Med Assoc.* 69, 455-458.
52. Smith, A., Westgarth, D.R., Jones, M.R., Neave, F.K., Dodd, F.H., Brander, G.,C. (1967) Methods of reducing the incidence of

- udder infection in dry cows. Vet Rec. 81, 504-510.
53. Smith, K. L., Todhunter, D. A., Schoenberger, P. (1985)
Environmental pathogens and intramammary infection during the
dry period. J Dairy Sci. 68, 402-417.
54. 食品安全委員会. 各専門調査会等の情報, 薬剤耐性菌の食品健康
影響評価に関する情報. 2020年10月(最終閲覧日: 2020年12
月24日)
https://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/amr_wg/amr_info.html
55. 高橋秀之. (2008) 生産病の今日的課題. 日本獣医師会会誌. 61,
164-168.
56. 十勝乳房絵協議会(2014) MASTITIS CONTROL II, 原因菌の特徴,
17-56頁. 河合一洋・大林哲編, 本別印刷株式会社, 本別.
57. 土屋茂, 清水亀平次, 三宅勝, 飯野繁. (1974) 乾乳期における牛乳
房炎の予防ならびに治療に関する研究. 27, 101-105.
58. Vanhoudt, A., van., Hees-Huijps, K., van., Knegsel, A., T., M.,
Sampimon, O. C., Vernooij, J. C. M., Nielen, M., van. Werven, T.
(2018) Effects of reduced intramammary antimicrobial use during
the dry period on udder health in Dutch dairy herds. J Dairy Sci.
101, 3248-3260
59. Vasquez, A. K., Nydam, D. V., Foditsch, C., Wieland, M., Lynch,

- R., Eicker, S., Virkler, P. D. (2018) Use of a culture-independent on-farm algorithm to guide the use of selective dry-cow antibiotic therapy. *J Dairy Sci.* 101, 5345-5361. DOI: 10.3168/jds.2017-13807
60. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. (最終閲覧日 : 2020/12/26) <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en>
61. Wilson, D. J., Mallard, B. A., Burton, J. L., et al. (2007) Milk and serum J5-specific antibody responses, milk production change, and clinical effects following intramammary *Escherichia coli* challenge for J5 vaccinate and control cows. *Clin Vaccine Immunol.* 14, 693-699.
62. Zecconi, A., Sesana, G., Vairani, D., Cipolla, M., Rizzi, N., Zanini, L. (2019) Somatic cell count as a decision tool for selective dry cow therapy in Italy. *Ital J Anim Sci.* 18, 435-440. DOI: 10.1080/1828051X.2018.1532328
63. 全米乳房炎協議会 (2019) 牛の乳房炎の防除, 18-65 頁. 河合一洋, 緑書房, 東京.
64. Zhao, X., Lacasse, P. (2008) Mammary tissue damage during bovine mastitis : Causes and control. *J Anim Sci.* 86, 57-65.