

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	北野 菜奈
学位の種類	博士（農学）
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	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
審査委員	主査 教授 高橋 俊彦（動物資源生産学） 副査 教授 寺脇 良悟（動物資源生産学） 副査 教授 佐藤 元昭（遺伝・育種学）

学位論文要旨

【緒 論】

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、薬剤耐性（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。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。

牛の乳房炎は、病原微生物が乳房内感染し引き起こされる。また、乳質および泌乳量の低下を招く疾病で、治療に抗生物質を使用するのが特徴である。乳房炎は乳用牛等の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。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）が推奨されていたが、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選択的乾乳期治療（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】

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。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かと推察された。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。

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生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】

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に乳頭外部シール剤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。

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 $150 \times 10^3 \text{cell/mL}$ 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】

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。

【総括】

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。

BDCT は乾乳期治療に有効であったが、乾乳前に検査をせず、全頭全分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。本試験は分房を選択し、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。

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、薬剤耐性問題に貢献できると考えられた。

図1 乾乳軟膏使用率による農家割合

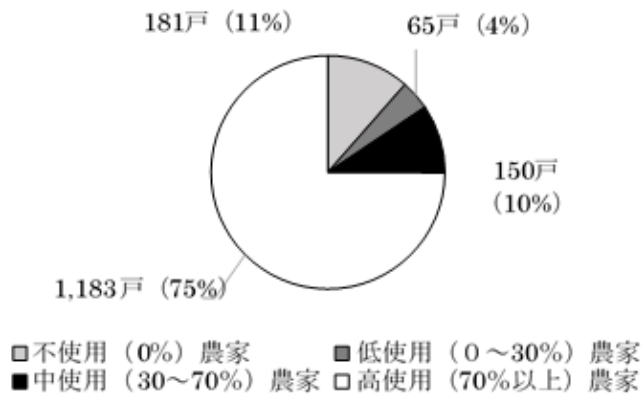
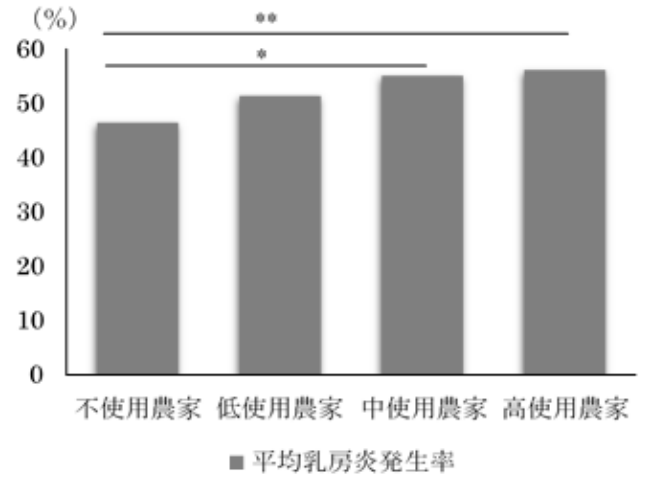
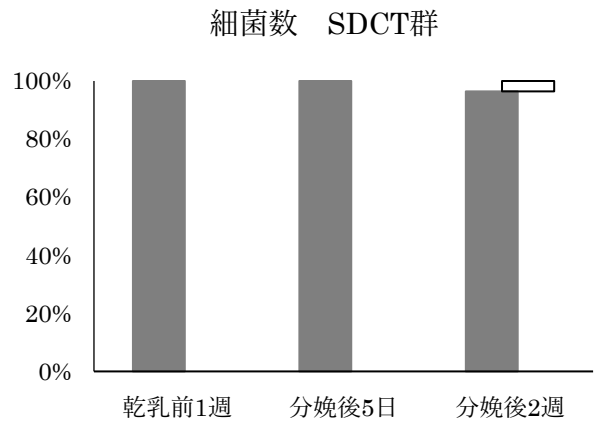
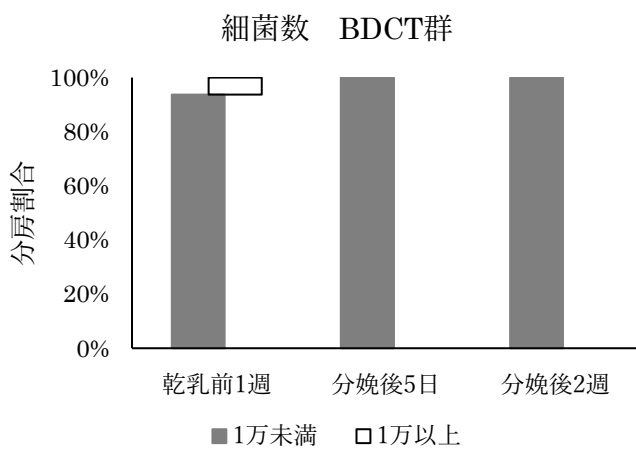
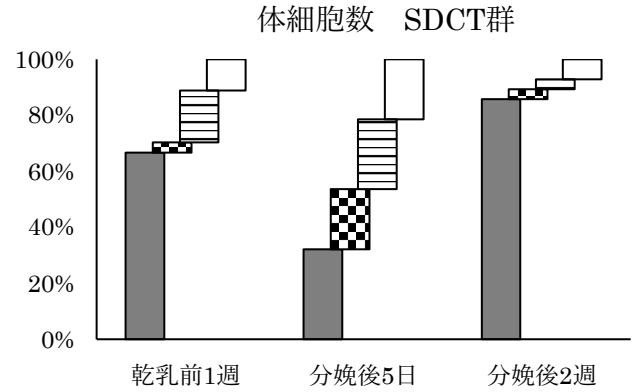
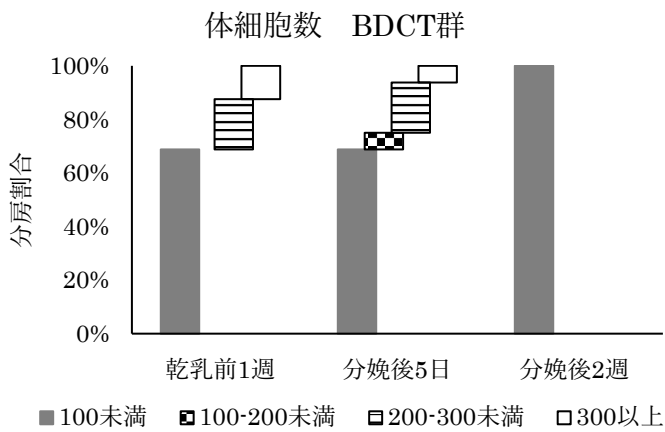


図2 次期泌乳期における平均乳房炎発生率



(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

図3 BDCT群とSDCT群の体細胞数 (千 cell/mL) と細菌数 (cfu/mL) の分房割合



論文審査の要旨および結果

1. 論文評価点数

評価項目	主査（高橋教授）	副査（寺脇教授）	副査（佐藤元教授）
テーマのたて方	5	5	5
研究の背景	5	5	5
研究の方法	5	5	5
研究の結果	5	5	5
考察と結論	5	5	5
参考論文	5	5	5
合計	30	30	30

- ・各評価項目を5点、3点、1点で評価
- ・全ての審査委員が20点以上（30点満点）をつけたことをもって、本審査終了

2. 論文審査の要旨および結果

本研究は、日本で初めて乳用牛の選択的乾乳期治療（SDCT：Selective Dry Cow Therapy）を確立した画期的な研究論文である。

近年、海外の乳用牛の乾乳期治療は薬剤耐性（AMR）対策として乾乳軟膏（抗生物質）の使用は再考すべき課題と考えられており、乾乳軟膏の使用を牛や乳房の状態に応じたSDCTへと見直されている。しかし、日本における乾乳期治療は乳房炎の治療・予防の確実性と効率性から、乾乳軟膏を乾乳導入時に全頭全分房へ注入すること（BDCT: Blanket Dry Cow Therapy）が一般的である。

そこで本研究は、AMR問題が世界的な課題として取り上げられている点に着目し、酪農現場における抗生物質の慎重使用が求められていることから、予防としての抗生物質使用に関して問題提起をし、抗生物質を極力使用しない方法を目指した研究である。

本論文の構成は、

第1章：「緒論」

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を探し求めることを目的とした。

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」

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つな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がない可能性が示唆された。このことから、日本におけるSDCTを構築する必要があると結論づけた。

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」

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を証明した、その分房の条件は乾乳前乳汁の体細胞数が $150 \times 10^3 \text{cell/mL}$ 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り、これを乾乳軟膏不使用判断基準と決定した。

第4章：「日本型選択的乾乳期療法の確立」

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 $150 \times 10^3 \text{cell/mL}$ 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を構築した。

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した。現在の日本における乾乳軟膏処方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。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、乾乳期に乾乳軟膏不使用の判断基準を作成した。その後、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を確立した。

以上より、本論文は日本型乾乳期治療法の確立を目的とした先進的で画期的な内容である。AMR対策として乾乳軟膏の使用は再考すべき課題であり、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を視野に入れた日本初の研究論文である。

本研究は、日本の酪農業・獣医師・畜産関係者にとって多くの科学的知見を含んだ質の高い論文である。

3. 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。

2021年2月9日

審査員

主査 教授 高橋 俊彦

副査 教授 寺脇 良悟

副査 教授 佐藤 元昭