

原著論文

全身症状を伴う *Klebsiella* 乳房炎罹患牛の臨床疫学的特徴と100日生存率の分析 ： *Escherichia coli* 乳房炎との比較から

千徳芳彦¹⁾、大久保宏平¹⁾

1) NOSAI オホーツク北見家畜診療所

〒099-0879 北海道北見市美園 497-1

連絡担当者：千徳芳彦

TEL 0157-66-6702 FAX 0157-35-3911

E-mail y-sentoku@nosaiok.or.jp

【要 約】

Escherichia coli (EC) および *Klebsiella spp.* (Kleb) が分離された全身症状を伴う乳房炎罹患牛を対象として、両菌種の臨床疫学的な違いを比較した。EC / Kleb 頭数比は 3.7 であり、ともに分娩後 40 日以内の症例が多かった。治療日数および死亡（死亡、瀕死）、淘汰（6号廃用、100日以内の自家淘汰）、除籍（死亡と淘汰を合わせたもの）それぞれの割合について菌種別に分析したところ、Kleb 例では治療日数が有意に延長し、淘汰割合、除籍割合が有意に高かったが ($p < 0.05$)、死亡割合には有意差は認められなかった。そこで各事象をエンドポイントとし、菌種、菌数、年齢、分娩後日数を説明変数として危険因子を分析したところ、治療日数（治療終了）および淘汰では菌種（Kleb か否か、ハザード比：HR 0.56, 3.4）、死亡では分娩後日数（40日以内か否か、HR 3.2）、除籍では分娩後日数および菌種がともに有意な危険因子であった（調整 HR ともに 2.0）。有意となった危険因子を用いた 100 日生存率は、分娩後 40 日以内の Kleb 例では 0.40（95%信頼区間 0.12-0.67）であり、その除籍ハザードは分娩後 41 日以降の EC 例の 4.3 倍（95%信頼区間 1.7-11.9）であった。以上のことから、全身症状を伴う Kleb 乳房炎は EC 乳房炎よりも症状がより遷延化し、死亡率の増加ではなく淘汰率の増加により 100 日生存率が低下する可能性が高いことが示唆された。また、Kleb 乳房炎の予後評価には分娩後日数を含めたより詳細な分析が必要であり、分娩後早期の全身例の予後が悪い理由を解明する必要があると思われた。

キーワード： *Escherichia coli*、100 日生存率、危険因子、*Klebsiella*、乳房炎

【緒論】

グラム陰性桿菌による牛乳房炎の原因の多くは、*Escherichia coli* (EC) と *Klebsiella spp.* (Kleb) であることが知られている [9, 14, 19]。Kleb 乳房炎は EC 乳房炎よりも経済的損失が大きいことでは多くの報告で一致しているが、海外では Kleb 乳房炎は治療困難で生産性が低下しや

すく農場からの除籍率がより増加するとする報告が多い [9, 11, 16, 17, 20, 21]。一方、国内では症状がより重篤であり全身症状が回復せずに死産となる割合がより高いものの治療例では生存率に差がないと報告されており [8, 19]、国内外で多少ニュアンスが異なった見解となっている。北海道における Kleb 乳房炎の疫学的な調査報告はほとんどなく、EC 乳房炎との臨床経過の違いについて比較分析した報告もない。また、両菌種の生存率の違いについて菌種以外

受付：2017年6月14日

受理：2017年7月31日

の要因を含めて分析した報告も海外を含めほとんどみられない [5]。そこで、北海道（北見管内）における全身症状を伴った Kleb および EC 乳房炎罹患牛の臨床疫学的な調査を実施し、生存率に影響し得るいくつかの要因を過去の報告 [3, 5, 9] を参照にして選択し、予後におけるこれらの危険因子としての重要性について多変量解析を用いて検討した。その結果、Kleb および EC 両乳房炎例の地域的な分離頭数比、分娩後日数分布、治療経過および予後の違いや、除籍の危険因子として菌種の違い以外にも検討すべき重要な要因の存在が明らかとなったので報告する。

【材料と方法】

北見家畜診療所において、2014年6月から2015年3月までに依頼のあった潜在性乳房炎および臨床型乳房炎の乳汁において、細菌培養検査にて *Escherichia coli* (EC) および *Klebsiella spp.* (Kleb) が有意に（菌数1+以上）分離されたすべての個体を対象とした。乳汁検体は5%羊血液加血液寒天培地（バイタルメディア羊血液寒天培地、極東製薬工業株式会社）上に綿棒で塗抹後、37℃ 12 - 24時間培養し菌数を評価した。分離されたグラム陰性菌の同定は外部検査機関に依頼した。同定検査は自動細菌同定検査装置 VITEC（シスメックス・バイオメリュー株式会社）、あるいは全自動微生物検査システム マイクロスキャン WalkAway Plus（ベックマン・コールター株式会社）により各機器に対応したグラム陰性菌用同定カードやパネル（アピベースの生化学的性状検査）を用いて実施された。その結果をもとに EC / Kleb 頭数比を求めた。菌数の評価はコロニー数を視覚的に 1+：数個（約 10^2 colony forming unit:cfu/ml）、2+：数十個（約 10^3 cfu/ml）、3+：多数（約 10^4 cfu/ml）、4+：非常に多数（約 10^5 cfu/ml 以上）とした。（）内は、検査実施者4人に対して調査した視覚的な菌数評価に対応するおおよその菌数である。また、菌数と症状には関連性があるとの報告があることから [9] 同一個体の複数分房データは最も菌数の多い分房のデータを用い、再発例のデータは除外した。

菌種別の全身症状発現割合および全身症状発現例の年齢、分娩後日数、治療日数、死亡割合、淘汰割合、除籍割合の分析：家畜診療情報管理システム（カルテシステム）を用いて菌種別に分離割合、全身症状の有無の割合を調査し、全身症状のあった個体を対象として年齢、分娩後日数、治療日数、死亡割合、淘汰割合、除籍割合について菌種別に整理、分析した。なお、治療日数、淘汰割合の分析では死亡例のデータは除外した。

治療日数の定義は、全身症状が回復し経過観察指示がなされるまでの日数とし、生存分析では治療終了というエンドポイントで分析した。乳房炎の症状と関連性がなく明らかに合併症の治療と思われる治療日数は当該乳房炎の治療日数にはカウントしなかった。

死亡の定義は、「当該乳房炎が原因で死亡あるいは瀕死状態となったもの」、淘汰の定義は「当該乳房炎が原因で6号廃用となったもの、あるいは当該乳房炎による生産性の低下が原因で初診から100日以内に自家淘汰されたと推定されるもの」とした。除籍の定義はこれら「死亡と淘汰を合わせたもの」とした。すなわち、合併症の治療経歴（重度の呼吸器、循環器、消化器、運動器疾患、不慮の事故、急死）が当該乳房炎前後にある症例で、それが転帰の直接的理由となったことがカルテ上明らかであり、かつ常識的に考えて当該乳房炎とその合併症との関連性が否定的な場合には転帰の分析対象から除外、あるいは観察打ち切りとした。

転帰の確認はカルテシステムで行った後、牛の個体識別情報検索サービスを用いて二重にチェックした（生存、死亡、屠場搬入）。

全身症状発現例の生存分析：治療日数（治療終了）、死亡、淘汰、除籍を目的変数（エンドポイント）とし、各エンドポイントの発生日時を調査した。上記定義に合致しない転帰となった症例、初診から100日経過後も農場に在籍している症例（生存例）は観察打ち切りとした。各エンドポイント発生日数を用いて、年齢、分娩後日数、菌種（Kleb vs. EC）、菌数を説明変数とした単変量、および多変量の生存分析を実施し、各エンドポイントに対する危険因子を検討した。各説明変数の区分はヒストグラムで分布

を確認の上、各エンドポイントとの関連性や、臨床的妥当性、過去の報告などを考慮し決定した。これらの説明変数を用いて分析後、有意となった危険因子を用いて群分けした各エンドポイント別の生存曲線を描出し、治療終了パターン（治療継続率推移）および初診から100日後の農場在籍状況（100日生存率）について分析した。

当診療所ではECとKlebの鑑別は実施されておらず、治療内容に菌種による偏りが生じる可能性は少ないと判断されたため、治療方法は分析対象とはしなかった。なお、当診療所の基本的な治療方法として、第一選択薬は全身投与にカナマイシン、局所投与にセファゾリンが用いられており、症状に応じて高張食塩水、大量補液、抗炎症剤の投与（ステロイド、非ステロイド）、乳房洗浄等が実施されている。

統計解析：菌種間の各割合の検定についてはFisherの直接確率計算法（両側）で、年齢、分娩後日数、治療日数はMann-Whitney U検定で実施した。分娩後日数はヒストグラムで全身症状発現例の分布を比較した。危険因子分析はCOX比例ハザードモデルを用い、各説明変数を単変量で分析した後に多変量解析を用いて有意な危険因子を検討した（ステップワイズ変数減少法）。有意となった各危険因子別の生存曲線はKaplan-Meier法で描出し、単変量の場合の2曲線の検定はログランク検定で実施した。複数因子による層別化した曲線の場合にはログランク検定実施後、有意であった場合には興味ある2群についてCOX比例ハザードモデ

ルを用いてそのハザード比を算出した。分析結果はすべて $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。信頼区間はその区間に1をまたがない場合において有意とした。統計ソフトはEZR v1.27 (R v3.1.1) [25]を用いた。

[結果]

細菌分離割合：対象となった個体は286頭であり、その内訳は、*Escherichia coli* (EC) 210頭、*Klebsiella spp.* (Kleb) 76頭 (*K.pneumoniae* 50、*K.oxytoca* 18、*Klebsiella sp.* 8)で、混合感染例はなかった（表1）。Kleb分離例のうち、65.8%が*K.pneumoniae*でありその他のKlebは頭数が少なく、今回データは示さないが全身症状発現割合や予後に明らかな差を認めなかったため特に菌種を区別することなくKleb乳房炎として一括して分析することとした。EC/Kleb頭数比（E/K比）は2.8であった。

菌種別全身症状発現割合：対象となった286例のうち、140例で全身症状が発現した（表1）。その内訳は、EC乳房炎210例中110例(52.4%)、Kleb乳房炎76例中30例(39.5%)で、有意差はなかったもののKleb分離例で全身症状発現割合が低い傾向であった ($p=0.0612$)。全身症状発現例のE/K比は3.7であった。分離例のE/K比との間に有意差は認められなかった ($p=0.284$)。

全身症状発現例（全身例）の菌種別年齢分布：EC乳房炎110例の中央値は4.7歳（25-75%タイル 3.6-6.0、最小-最大 1.9-10.3）、Kleb乳房

表1 菌種別全身症状発現頭数と予後

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>
全身症状を伴う頭数	110/210(52.4%)	30/76(39.5%)
生存	82	16
除籍		
死亡	16	6
淘汰	10	7
その他*	2	1

*乳房炎以外による死亡・廃用

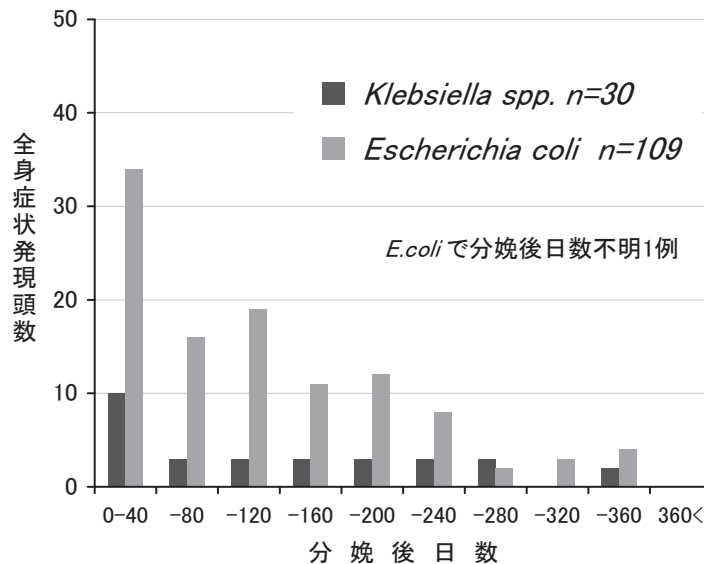


図1 全身症状発現例の菌種別分娩後発生状況

炎30例ではそれぞれ4.6歳(同3.3-6.8、2.0-11.5)で有意差はなかった($p=0.99$)。

全身例の菌種別分娩後日数分布：分娩後日数が不明な1例を除外したEC乳房炎109例の中央値は87日(25-75%タイル23-164.5、最小-最大1-359)、Kleb乳房炎30例ではそれぞれ117日(同25.5-215.5、1-348)で有意差はなかった($p=0.58$)。EC乳房炎例とKleb乳房炎例の分娩後の全身症状発現時期についてヒストグラムで分布を比較したところ、両菌種ともに全身例の3分の1が分娩後40日以内に発症しており、以降EC乳房炎例が漸減しているのに対し、Kleb乳房炎例では低値で推移しており、その発症パターンは異なるようであった(図1)。

全身例の菌種別治療日数比較：EC乳房炎110例では中央値3日(25-75%タイル2-4.5、最小-最大1-11)、Kleb乳房炎30例ではそれぞれ5日(同3.5-6.5、1-16)であり、Kleb乳房炎ではEC乳房炎よりも治療日数が有意に延長した($p=0.0028$)。

全身例の菌種別死亡割合・淘汰割合・除籍割合：観察期間中にEC乳房炎例で2例(急死1、罹患前からの運動器疾患1)、Kleb乳房炎例で1例(急死1)が他の疾病により死廃となったため、これらは淘汰割合の分母には含めなかった。死亡割合はEC乳房炎110例中16例(14.5%)、

Kleb乳房炎30例中6例(20.0%)で有意差は認められなかった($p=0.57$ 、表1)。一方、淘汰割合は死亡例および他の疾病により観察途中で死廃となった症例を除外したEC乳房炎92例中10例(10.9%)、Kleb乳房炎23例中7例(30.4%)でKleb乳房炎例で有意に淘汰割合が高かった($p=0.0423$ 、表1)。死亡、淘汰を合わせた除籍割合はEC乳房炎110例中26例(23.6%)、Kleb乳房炎30例中13例(43.3%)でKleb乳房炎例で有意に除籍割合が高かった($p=0.0402$ 、表1)。

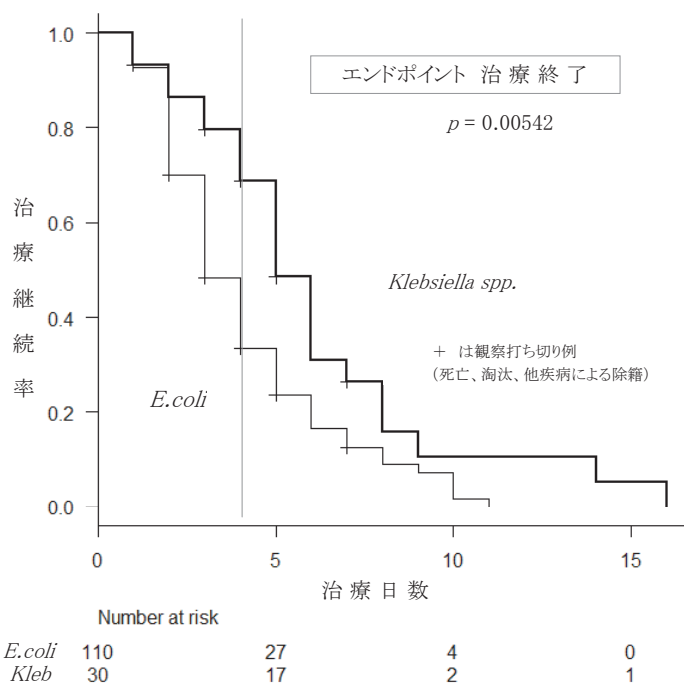
全身例の生存分析：観察期間中にEC乳房炎例で2例(急死1、罹患前からの運動器疾患1)、Kleb乳房炎例で1例(急死1)が他の疾病により死廃となったため、これらは観察打ち切り例として、治療日数(治療終了)、死亡、淘汰、除籍をエンドポイントとした生存分析(危険因子分析)を実施した。すなわち治療終了、死亡、淘汰、除籍を目的変数とし、年齢(実数)、分娩後日数(40日以内 vs. 41日以上)、菌種(Kleb vs. EC)、菌数(3+以上 vs. 2+以下)を説明変数としたCOX比例ハザードモデルによる分析を行った。その結果、治療終了および淘汰では菌種(ハザード比:HR 0.56、3.41)、死亡では分娩後日数(HR 3.20)、除籍では分娩後日数および菌種ともに有意な独立した危険因子となった(調整HRともに2.01)(表2)。

これらの有意となった危険因子で群分けした

表2 COX 比例ハザードモデルによる各エンドポイント別の危険因子分析

説明変数	カテゴリー	治療終了			死亡			淘汰			除籍			
		HR ^{a)}	CI ^{b)}	p 値	HR	CI	p 値	HR	CI	p 値	HR	CI	p 値	
単変量	菌種	<i>E.coli</i>	1.00			1.00			1.00			1.00		
		<i>Klebsiella</i>	0.56	0.35 - 0.90	0.0160	1.33	0.53 - 3.38	0.5456	3.45	1.28 - 9.26	0.0142	2.01	1.03 - 3.92	0.0396
	菌数	2+以下	1.00			1.00			1.00			1.00		
		3+以上 ^{c)}	0.64	0.42 - 0.99	0.0467	2.86	0.67 - 12.20	0.1557	2.02	0.46 - 8.88	0.3532	2.44	0.87 - 6.87	0.0911
分娩後日数	41日以上	1.00			1.00			1.00			1.00			
	40日以内	0.90	0.59 - 1.36	0.6174	3.20	1.40 - 7.29	0.0058	0.92	0.30 - 2.86	0.8893	1.99	1.06 - 3.76	0.0330	
年齢	連続変数	0.94	0.86 - 1.03	0.1805	1.00	0.82 - 1.23	0.9811	1.22	0.99 - 1.51	0.0654	1.09	0.94 - 1.26	0.2396	
多変量	菌種	同上	0.56*	0.35 - 0.90	0.0175				3.41*	1.27 - 9.16	0.0151	2.01**	1.03 - 3.92	0.0401
	分娩後日数	同上				3.20	1.40 - 7.29	0.0058				2.01**	1.07 - 3.78	0.0311

a) ハザード比 b) 95%信頼区間 c) 約 10⁴ cfu/ml 以上 * 単変量より1例少ない ** 調整 ハザード比

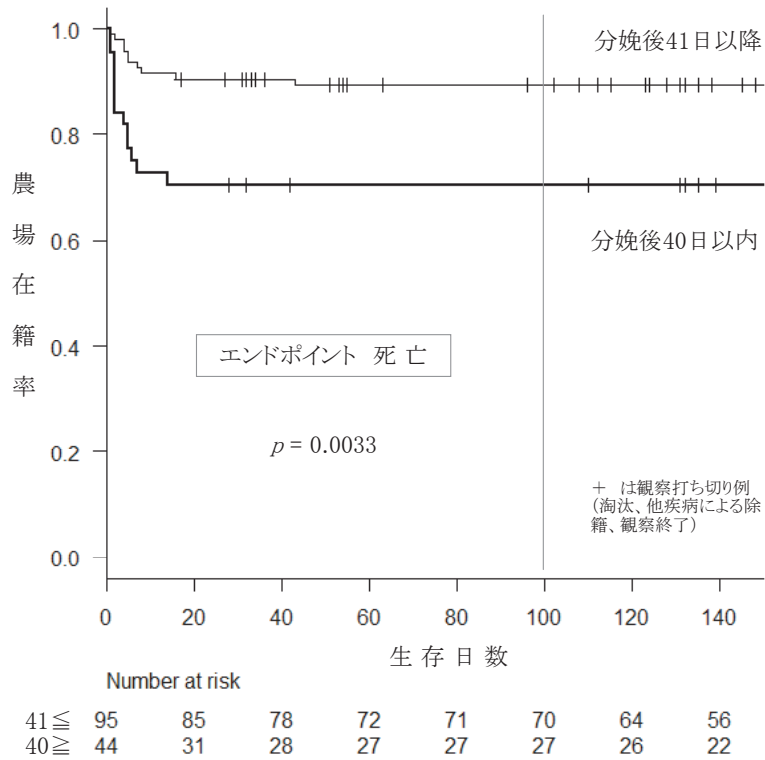


両群の死亡ハザード比 0.6 (表 2)。

図2 治療終了をエンドポイントとした場合の菌種別累積治療継続率の推移

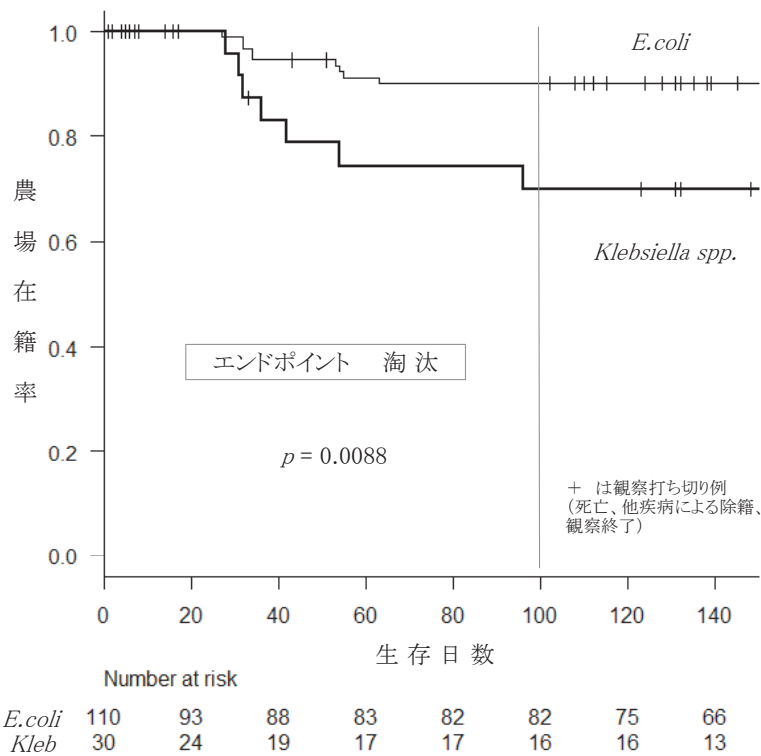
各エンドポイント別の生存曲線を用いて治療継続パターンおよび100日後の農場在籍状況について分析した。その結果、治療終了をエンドポイントとした場合の治療開始4日目の治療継続率はEC乳房炎例で0.336 (95%信頼区間:CI 0.246-0.428)、Kleb乳房炎例で0.687 (CI 0.483-0.823)であった(図2)。死亡をエンドポイントとした場合の100日生存率は分娩後40日以内の乳房炎例で0.705 (CI 0.546-0.816)、分娩後41日以降の乳房炎例で0.894 (CI 0.811-0.941)

であった(図3)。淘汰をエンドポイントとした場合の100日生存率はKleb乳房炎例で0.700 (CI 0.471-0.844)、EC乳房炎例で0.902 (CI 0.820-0.948)であった(図4)。除籍をエンドポイントとした場合の100日生存率は分娩後41日以降のEC乳房炎例で0.798 (CI 0.687-0.873)、分娩後40日以内のKleb乳房炎例で0.400 (CI 0.123-0.670)であり(図5)、そのHRは4.32 (CI 1.67-11.19, $p=0.0026$)であった。



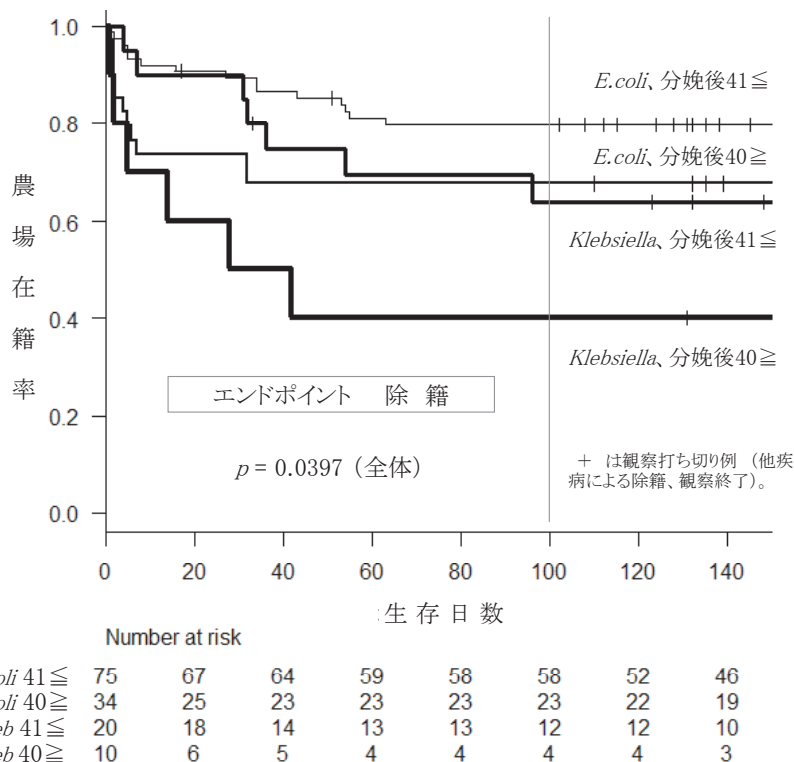
両群の死亡ハザード比 3.2 (表 2)。菌種は有意な危険因子ではなかった。

図3 死亡をエンドポイントとした場合の分娩後日数別累積農場在籍率の推移



両群の淘汰ハザード比 3.4 (表 2)。

図4 淘汰をエンドポイントとした場合の菌種別累積農場在籍率の推移



分娩後41日以降の*E.coli*乳房炎群と40日以内の*Klebsiella*乳房炎群の除籍ハザード比4.3。

図5 除籍をエンドポイントとした場合の分娩後日数で層別化した菌種別累積農場在籍率の推移

【考察】

グラム陰性菌による牛乳房炎のうち、*Escherichia coli* (EC)、*Klebsiella spp.* (Kleb) の2菌種がその原因菌の9割前後を占めており [14, 15, 19]、中でもECが最優勢菌種で、Klebの分離頻度はECの3分の1程度であることが報告されている [6, 11, 14, 15, 24]。今回の調査でも分離例のEC / Kleb 頭数比 (E / K 比) は2.8であり、全身症状を伴う乳房炎例(全身例)では3.7であった。一方、愛媛県では全身例におけるKleb (*K.pneumoniae*) の割合が非常に高いことが報告されており (E / K 比 0.9 -1.7, [7, 19])、同一国内であっても地域によって、Kleb 乳房炎の発生状況が異なる可能性が示唆された。

Kleb 乳房炎では慢性例や伝染性が疑われるケースの報告も近年見られるため [11, 17, 18]、ECとは全身症状発現割合や発症様式に違いがあることも予測されたが、今回の調査ではKleb 乳房炎例の全身症状発現割合が低い、す

なわち症状の軽度な症例が多い傾向ではあったものの ($p=0.0612$)、分離例と全身例のE / K比にも有意差はなく ($p =0.28$)、両者に明らかな違いを確認することはできなかった。一方、Kleb 全身例では治療日数が有意に延長する可能性が示唆された ($v<0.01$)。Kleb 乳房炎では感染の長期化に関する報告が多いことから [4, 17, 20]、症状が遷延化している可能性を示唆しているものと思われた。

環境性原因菌による乳房炎の多くは日和見感染的であるとされている [16]。人ではKlebは日和見感染症の原因菌であることが知られており [12, 13]、年齢や免疫異常が関与していることが知られているが、牛でも同様に、特に分娩前後から泌乳最盛期の免疫異常が関与している可能性が高いと考えられる [2, 3, 22, 23]。そこで菌種別に全身例の年齢、分娩後日数について比較してみたところ、ともに有意差はなかった。しかし、分娩後日数について詳細に分析したところ両菌種ともに全身例の3分の1が分娩後40日以内に発症していたが、EC全身例が

分娩後40日以内をピークとしてその後漸減する裾野が長い発症パターンであるのに対し、Kleb全身例では40日以降低値で推移しており、Kleb全身例の方がより周産期に全身症状の発現が集中しているように思われた(図1)。過去の報告ではEC乳房炎の方がより分娩時、あるいは産褥期に起こるとされているが[4, 9, 10, 20]、そのほとんどが局所症状のみの軽症例を含む分離例についての報告であり、今回対象とした全身例とは周産期の発生状況が異なっている可能性があると思われた。なお、分娩後2ヶ月以内に見られる腸内細菌性乳房炎の多くは乾乳期間中に感染が成立しているとされている[1, 4, 9, 10]。今後予防的観点からも分娩後40日以内の全身例と乾乳期間中の感染との関連性について明らかにする必要があると考えられた。

愛媛県における報告ではKleb全身例はセファゾリン療法に対する反応が悪く全身症状が回復せずに死廃となる割合(今回の調査の死亡割合に相当)がEC全身例よりも高かったとしているが(EC乳房炎約6% vs. Kleb乳房炎約50% [8, 19])、今回の調査ではEC全身例とKleb全身例の死亡割合には有意差を確認できなかった(EC乳房炎14.5% vs. Kleb乳房炎20.0%、 $p=0.57$)。当診療エリアにおける第一選択薬はカナマイシンであるが、選択薬の違いやE/K比の違いを含め死廃割合がこれほど異なる理由について今後詳細に検討する必要があると思われた。一方、Kleb全身例の淘汰割合、除籍割合はEC全身例よりも有意に高かったことから、Kleb全身例は淘汰割合が増加することにより100日後の生存割合が減少する可能性が考えられた。

死亡割合には菌種差が認められなかったものの、治療日数、淘汰割合、除籍割合には菌種差があることが示唆されたことから、その他の要因との関連性を知る目的で、全身例を対象として、治療終了、死亡、淘汰、除籍をエンドポイント、年齢、分娩後日数(40日以内か否か)、菌種(Klebか否か)、菌数(3+以上か否か)を説明変数とした危険因子分析を実施した。その結果、治療終了および淘汰では菌種(ハザード比:HR 0.56, 3.41)、死亡では分娩後日数(HR 3.20)、除籍では分娩後日数および菌種がとも

に有意な独立した危険因子となった(調整HRともに2.01、表2)。すなわち、Klebか否かは死亡の危険因子ではなかったが、治療終了、淘汰および除籍では重要な危険因子であり、Kleb全身例の100日以内の除籍リスク(ハザード)はEC全身例の2倍であった。これらの分析結果は、菌種別の治療日数、死亡・淘汰・除籍割合の分析結果と同様であり、Kleb全身例では死亡率が増加するのではなく、治療日数の長期化、すなわち症状の遷延化により淘汰率が増加することにより100日生存率が低下する可能性を強く示唆していると思われた。乳量の低下がEC乳房炎よりも長期間に渡ることがKleb乳房炎の淘汰の重要な理由になっている可能性について指摘されている[5, 11, 21]。一方、杉山らは全身症状が回復した症例(治療例)では生存率に差がなかったとしており[19]、今回の我々の調査結果および過去の報告とは異なる見解となっている[9, 11, 17]。また、因果関係は明らかではないが、菌種だけでなく分娩後日数も100日生存率低下の重要な危険因子であることがわかったため、除籍をエンドポイントとした菌種別生存曲線を分娩後日数で層別化したところ、分娩後41日以降のEC全身例の100日生存率が80%であるのに対し、分娩後40日以内のKleb全身例では40%と非常に低く、その除籍ハザードは4.3倍であった(95%信頼区間1.67 - 11.19、 $p<0.01$ 、図4)。これらの結果から、分娩後早期のKleb乳房炎の全身症状発現要因とその予後との因果関係について早急に解明する必要があると思われた。分娩後日数についてはGröhnらは中央値以降にEC乳房炎あるいはKleb乳房炎と診断された症例(分離例)において特に淘汰率が高いことを報告しているが[5]、今回の分析では中央値による区分では除籍の有意な危険因子にならなかったため40日による区分を用いた。対象とした症例が異なっていることが理由として考えられたが、中央値以降ではそのHRが一定ではないことも報告されているため[5]、全身例においても分娩後日数の影響についてより詳細な分析が必要だと思われた。また、産次数、1ml当たりの菌数のデータは入手できなかったため年齢と相対的な菌数を変数として用いたが、様々な区分を検討したものの有意な危険因子となることはなかった

(表2)。

以上のことから、全身症状を伴う EC 乳房炎と Kleb 乳房炎は臨床的に異なる経過をとることが明らかとなったことから、臨床現場においてこのことを意識した対応が必要であると思われる。そのためには、まず、日常の乳汁検査において両者を鑑別する必要があると思われる。また、今回の分析で Kleb 全身例が農場から高率に除籍されているその背景に分娩後日数が重要な危険因子として存在することが明らかとなった。したがって、Kleb 全身例の予後や治療効果の分析には少なくとも分娩後日数を考慮する必要があると思われる。他にも繁殖状況や乳量、黄色ブドウ球菌などの他の乳房炎治療歴、以前の疾病治療歴などの淘汰要因となり得る要因や、重症度や治療法などの臨床経過に影響し得る多くの要因の存在が考えられる。また、今回の淘汰の定義は「その乳房炎が理由で淘汰された」と推定されるもの」であるためどのような臨床経過により淘汰が決定されたのか明らかではない。今後はこれらも含めた詳細な、より多数の症例を用いた予後分析が必要であると思われる。

【謝辞】

本稿を終えるにあたり、忙しい業務の中ご協力頂いた、NOSAI オホーツク 北見家畜診療所の皆さまに深謝いたします。

【引用文献】

- [1] Bradley, A. J. and Green, M. J. 2000. A study of the incidence and significance of intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period. *J. Dairy Sci.* 83(9):1957-1965.
- [2] Burvenich, C. Bannerman, D. D. Lippolis, J. D. Peelman, L. Nonnecke, B. J. Kehrl Jr. M. E. and Paape, M. J. 2007. Cumulative Physiological Events Influence the Inflammatory Response of the Bovine Udder to *Escherichia coli* Infections During the Transition Period. *J. Dairy Sci.* 90(E.Suppl.):E39-E54.
- [3] Burvenich, C., Van Merris, V., Mehrzad, J., Diez-Fraile, A. and Duchateau, L. 2003. Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors. *Vet. Res.* 34:521-564.
- [4] Deborah, A. T., Smith, K. L., Hogan, H. J. and Schoenberger, S.P. 1991. Gram-negative bacterial infections of the mammary gland in cows. *Am. J. Vet. Res.* 52(2):184-188.
- [5] Gröhn, Y. T., Gonzalez, R. N., Wilson, D., Hertl, J. A., Bennett, G., Schulte, H. and Schukken, Y. H. 2005. Effect of pathogen-specific clinical mastitis on herd life in two New York State dairy herds. *Prev. Vet. Med.* 71:105-125.
- [6] Ericsson, U. H., Lindberg, A., Persson Waller, K., Ekman, T., Artursson, K., Nillson-Ost, M., Benqtsson, B. 2009. Microbial Aetiology of Acute Clinical Mastitis and Agent-Specific Risk Factors. *Vet. Microbiol.* 137:(1-2):90-97.
- [7] 久枝啓一, 今村智子, 園部隆久, 杉山美恵子, 井原晴喜, 那須正信, 永幡 肇. 2011. 大腸菌群による甚急性乳房炎の診断に関する一考察. 日本家畜臨床感染症研究会誌. 6(3):91-106.
- [8] 神野雅子, 今村智子, 杉山美恵子, 豊田洋治. 2010. *Klebsiella pneumoniae* による牛甚急性乳房炎に対する抗生剤の使用法の検討. 家畜診療. 57:259-263.
- [9] Hogan, J. and Smith, K. L. 2003. Coliform mastitis. *Vet. Res.* 34: 507-519.
- [10] Smith, K. L., Todhunter, D. A. and Schoenberger, P. S. 1985. SYMPOSIUM: ENVIRONMENTAL EFFECTS ON COW HEALTH AND PERFORMANCE Environmental Mastitis: Cause, Prevalence, Prevention. *J. Dairy Sci.* 68:1531-1553.
- [11] Oliveira, L., Hulland, C. and Ruegg, P. L. 2013. Characterization of clinical mastitis occurring in cows on 50 large dairy herds in Wisconsin. *J. Dairy Sci.* 96:7538-7549.
- [12] Beers, H. M. 2006. クレブシエラ, エンテロバクターおよびセラチア感染症. メルクマニュアル 18 版 日本語版. 日経 BP 社, 東京.
- [13] 小栗豊子 編. 2008. 臨床微生物検査ハンドブック 第三版. 三輪書店, 東京 pp83-91.
- [14] 酒見蓉子, 御園雅昭, 篠田浩二郎, 村松康和, 上野弘志, 田村 豊. 2010. 北海道石狩地域における牛乳房炎由来 *E. coli* および *Klebsiella* 属菌の薬剤感受性. 日獣会誌. 63:215-218.
- [15] Erskine, R. J., Walker, R. D., Bolin, C. A., Bartlett, P. C. and White, D. G. 2002. Trends in Antibacterial Susceptibility of Mastitis Pathogens During a Seven-Year Period. *J. Dairy Sci.* 85:1111-1118.
- [16] Erskine, R. J. 2014. Mastitis in Cattle. THE MERCK VETERINARY MANUAL. Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. http://www.merckvetmanual.com/mvm/reproductive_system/mastitis_in_large_animals/mastitis_in_cattle.html
- [17] Schukken, Y., Chuff, M., Moroni, P., Gurjar, A., Santisteban, C., Welcome, F. and Zadoks, R. 2012.

- The “other” gram-negative bacteria in mastitis: *Klebsiella*, *Serratia*, and more. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 28(2):239-256.
- [18] 篠塚康典. 2015. 大腸菌性乳房炎にどう対峙するか. 家畜感染症学会誌. 4(4) :179-186.
- [19] 杉山美恵子, 渡部雅子, 園部隆久, 村上慶政, 井原晴喜, 豊田洋治. 2013. 乳牛の甚急性 *Klebsiella pneumoniae* による乳房炎の診断と治療方法の検討. 家畜診療. 60:265-270.
- [20] Schukken, Y. H., Bennett, G. J., Zurakowski, M.J., Sharkey, H. L., Rauch, B. J., Thomas, M. J., Ceglowski, B., Saltman, R. L., Belomestnykh, N. and Zadoks, R. N. 2011. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy of a 5-day ceftiofur hydrochloride intramammary treatment on nonsevere gram-negative clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 94(12):6203–6215.
- [21] Gröhn, Y. T., Wilson, D., J. González, R. N., Hertl, J. A., Schulte, H., Bennett, G. and Schukken, Y. H. 2004. Effect of Pathogen-Specific Clinical Mastitis on Milk Yield in Dairy Cows. *J. Dairy Sci.* 87:3358–3374.
- [22] Van Saun, J. R. Nutrition, Immunity and Mastitis. Penn State Extension, Penn State College of Agricultural Sciences research and extension programs. <http://extension.psu.edu/animals/health/diseases/mastitis/mastitis/nutrition-immunity-and-mastitis>
- [23] Dingwell, T. R., Kelton, F. D. and Leslie, E. K. 2004. Management of dry cow in control of peripartum disease and mastitis. *Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract. Mastitis (日本語訳)*. 獣医輸液研究会・大動物臨床研究会, 北海道 pp213-239.
- [24] Saini, V., McClure, J. T., Scholl, T. D., DeVries, J. T. and Barkema, W. H. 2013. Herd-level relationship between antimicrobial use and presence or absence of antimicrobial resistance in gram-negative bovine mastitis pathogens on Canadian dairy farms. *J. Dairy Sci.* 96:4965–4976.
- [25] Kanda, Y. 2013. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transpl.* 48:452–458.

Clinicoepidemiological features and analysis of 100-day survival rate of mastitis caused
by *Klebsiella spp.* with systemic symptoms in dairy cows
: Comparison with mastitis caused by *Escherichia coli*

Yoshihiko Sentoku¹⁾, Kohei Okubo¹⁾

1) Kitami Veterinary Clinic, Okhotsk Agricultural Mutual Aid Association
(497-1 misono, kitami-shi, Hokkaido 099-0879)
Correspondence to YOSHIHIKO SENTOKU
TEL 0157-66-6702 FAX 0157-35-3911
E-mail y-sentoku@nosaiok.or.jp

[Abstract]

We investigated the clinical epidemiological differences of mastitis with systemic symptoms between *Escherichia coli* (EC) and *Klebsiella spp.* (Kleb). The EC and Kleb isolation ratio was 3.7, many both cases occurred within 40 days after calving. We analyzed the treatment duration, proportion of death (death, moribund), culling (within 100 days after starting treatment) and non-survival (combined death and culling) with each bacterial species. The proportion of death was no significant difference, but the treatment duration significantly longer, and the proportion of culling and non-survival were significantly higher in Kleb cases than EC ($p < 0.05$). Therefore, we analyzed the risk factors including other than bacterial species for the each event and found that bacterial species for the treatment duration: resolve systemic symptoms and culling (Kleb or not, hazard ratio: HR 0.56, 3.4, respectively), the days after calving for death (within 40 days or not, HR 3.2), the days after calving and bacterial species for non-survival (both adjusted HRs 2.0), were significant risk factors. On the survival curves grouped with the significant risk factors, the 100-day survival rate of Kleb cases within 40 days after calving was 0.4 (95% confidence interval: CI 0.12-0.67), and the non-survival hazard was 4.3 times (95% CI 1.7-11.9) that of EC cases after 40 days after calving. We concluded that the 100 day-survival rate of Kleb cases was lower by higher culling rate (not death rate) than EC, and it is necessary to analyze in more detail including the days after calving for the prognostic evaluation of Kleb mastitis and to elucidate the reason for the low survival rate of the early after calving cases.

Keywords: *Escherichia coli*, 100-day survival rate, *Klebsiella*, mastitis, risk factors