

## 牛乳房炎の診断と治療の考え方 ～薬剤耐性を考慮した効果的な治療法を模索して～

河合一洋

麻布大学獣医学部

### 【要約】

牛の乳房炎は、酪農家に多くの経済的損失をもたらす疾病である。一方近年、薬剤耐性（AMR）に対する関心が高まっており、人と動物の両分野が協調して問題解決していくことが求められている。牛の乳房炎の治療のほとんどは抗菌薬の投与に依存しており、薬剤耐性傾向もみられていることから、抗菌薬の適正使用・慎重使用が強く求められている。薬剤耐性を抑止するためには、正確な原因菌種の同定とそれに基づく薬剤感受性試験を行い適正な抗菌薬を選択することが重要であり、それによって不必要な抗菌薬の使用を減らすことが重要である。本稿は乳房炎の診断の考え方と実用的な薬剤感受性ディスクの判定基準を提示し、薬剤耐性抑止を考慮した治療の考え方について解説する。

**キーワード：**牛乳房炎、薬剤耐性、診断、治療

### はじめに

牛の乳房炎は、乳牛の疾病の中で、最も大きな損害を与えている疾病であり、その経済的損失は国内全体で年間 800 億円にも上るといわれ、生乳生産上の最も大きな損耗要因として、また公衆衛生上、安全な原料乳の生産を行う上でも酪農業界の喫緊の課題となっている。乳房炎を効果的に制圧するためには、治療と予防が相乗的に機能していくことが重要と考える。

一方、近年世界的に薬剤耐性（AMR）に対する関心が高まっており、2015 年の G7 経済協力開発機構（OECD）において、2013 年の AMR に起因する死亡者数は低く見積もっても 70 万人、このまま耐性率が現在のペースで増加し、何も対策を取らなかった場合、2050 年には、それによる死亡者数が 1,000 万人となるであろうと報告された。この問題に関しては、人と動物の両分野が協調して（One Health）、問題解決していくことが重要であるといわれている。

牛の乳房炎に関しても例外ではなく、治療が主に抗菌剤の投与によって行われているため、抗菌剤に対する適正使用・慎重使用が強く求められている。

本稿では、乳房炎治療における適切な抗菌剤の選択と適正かつ慎重使用を行うための考え方、それに基づいた治療法について解説する。

### 1. 抗菌剤の適正使用と慎重使用

牛用の抗菌剤は、「要指示医薬品」であり、飼養者が抗菌剤を入手するためには、獣医師の処方箋や指示書が必要である。また、獣医師は、処方箋や指示書を発行するには、対象動物を自ら診察する必要がある（要診察医薬品制度）。さらに、畜産物中に使用した薬剤が残留することを防止するため、動物用抗菌剤が使用できる動物、用法・用量、使用禁止期間などが法令で規制されている（使用規制制度）。以上のような法令及び用法・用量を遵守し、使用上の注意に従って使用することを「適正使用」という。

乳房炎に対して抗菌剤の「適正使用」が行われなかった場合、例えば、畜産物中への薬剤の残留、耐性菌の出現、疾患の慢性化等につなが

受理：2019年10月5日

る可能性があるので注意が必要である。一方、「慎重使用」とは、薬剤感受性試験の実施、感染症の予防や抗菌剤関連情報の共有等を行い、抗菌剤を使用すべきかどうかを十分検討した上で、抗菌剤の「適正使用」により最大限の効果を上げ、薬剤耐性菌の選択を最小限に抑えるように使用することをいう。

2015年5月に世界保健機構（WHO）が薬剤耐性に関するグローバルアクションプランを採択し、薬剤耐性に関して関連分野が連携して世界的に取り組むべきとされたことを踏まえ、2016年4月に我が国においてアクションプランが策定・公表された。このアクションプランにおいて、動物用抗菌剤の慎重使用の徹底を行うことが示されている。

## 2. 牛乳房炎における抗菌剤使用の考え方と治療の有効性の評価

牛の乳房炎は、原因となる微生物が乳頭から侵入し乳腺に定着することによって感染が成立する。また、原因菌の種類によって症状が相違し、治療効果もそれらの特性に左右されることから、原因菌に基づいた対応を行うことが乳房炎の発生予防や効果的な治療を行う上で重要である。病原体の持つ特性は、その病原性と関連があり、宿主の免疫応答は多くの環境要因によって影響を受ける。乳房炎を引き起こす病原体は、感受性宿主に感染を引き起こす。行った治療が奏功するかどうかは、宿主側の免疫要因、病原体の感染性、病原性、薬剤耐性、そして使用薬剤の作用機序と特徴、投与経路、体内動態などの相互作用により左右される。したがって、薬剤による治療は、宿主の持つ自然防御能を補助するものであることを治療の基本的な概念として持つことが重要である。

乳房炎の治療は、抗菌剤、消炎剤などを使用して病原体の除去、宿主免疫を補助し、または感染による病態生理学的反応を低減させることである。臨床現場では、よく抗菌剤投与による病原体の除去に焦点がおかれるが、乳腺内感染に対する治療の有効性は、臨床徴候の低減により評価することが適切と考えられる。その理由は、治療の目的が市場取引に耐えうる乳質を保持し、その牛が長期間生存し経済的に貢献するところにあるからである。一方で、微生物学的

培養検査の結果により原因菌の特徴に基づいた適切な処置を施すことで効果的な治療を実施することができ、結果として抗菌剤の使用を必要最小限に減らすことができる。したがって、その牛の病態と原因菌の特徴をよく理解した上で、総合的に治療効果を評価することが重要である。

## 3. 乳房炎治療の実態

2015年の家畜感染症学会における全国の獣医師に向けたアンケート調査 [1] および私たちの追加調査の結果から、まず99%の獣医師が乳房炎は重要な疾病であると認識し、97%の獣医師が乳房炎低減のために力を注ごうと思っていることを伺うことができた。そして、99%の獣医師が原因菌同定のための細菌検査は必要であると認識し、62%の獣医師が診療所において自ら細菌検査を実施しており、検査を実施することがある獣医師も含めると、実施率は81%にも上ることが明らかとなった。しかし一方で、細菌検査は時間がかかることや、菌名までの同定が困難であること、ある程度の熟練を要することなどから、敬遠している獣医師が少なくないことも実態として明らかとなった。また、薬剤感受性試験は80%以上の獣医師が行っており、結果は治療に活用されていた。

臨床型乳房炎の治療においては、抗菌剤の全身投与を行う場合は獣医師の判断によって投与中止を決定しているが、局所治療の場合は、97%の獣医師が乳房炎軟膏を薬治し、獣医師の指示のもと、治癒判定は農家が確認している場合があった。また最も経済的損失の大きいColiform乳房炎に使用する全身投与の抗菌剤の選択においては、地域により差が見られたが、カナマイシン、オキシテトラサイクリン、フルオロキノロンの使用が多かった。フルオロキノロンの使用については、第二次選択薬として使用すべき抗菌薬であることから、農場での治療歴等から原因菌の感受性が判断し得る場合など、やむを得ない場合を除き、第一次選択薬が無効の症例にのみ使用すべきであると思われた。

またある地域では、乳房炎スコア2以下（乳汁異常と局所症状のみ）の乳房炎であっても恒常的に併用して抗菌剤の全身投与を行っている

事例も見られ、このような治療も耐性菌を作出する要因に繋がっているものと思われた。

以上のことから、獣医師は乳房炎に対して重要な疾病であると考えているにもかかわらず、細菌検査に時間を要し煩雑であることから、原因菌の同定を行い有効な抗菌剤を選択するという、耐性菌を選択させないための必要な対応が十分に行われていない部分がみられたので、今後、簡易で正確な新たな同定手段の開発などを含め、検討していく必要があると考えられた。

#### 4. 原因菌の種類、使用抗菌剤の種類と 使用量調査

##### 1) 原因菌の種類

日本における乳房炎の原因菌の種類について、過去の調査結果と今回の調査結果を合わせると地域により若干の違いは見られるものの、相対的には全国的な原因菌の検出率には大きな変化が見られないことが明らかとなった。生化学的および分子生物学的同定の結果、グラム陽性菌では、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus arleatae*, *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus equorum*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus equinus*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus*

*faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Trueperella pyogenes*, *Bacillus cereus* など、グラム陰性菌では、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida* などが分離されている。

##### 2) 使用抗菌剤の種類と使用量

2014年における全ての動物用抗菌剤（駆虫薬を除く）の販売量は、753tである。そのうち乳房内注入剤は、2.5t (0.3%)を占める。セファゾリン 724kgと最も多く、次いで硫酸ジヒドロストレプトマイシン 543kg、ベンジルペニシリンプロカイン 415kgと続いている。ベンジルペニシリンプロカインの使用量が多い理由は、ペニシリン単体の注入薬の他、カナマイシン、フラジオマイシンとの合剤としての注入薬が存在するためと考えられる。

また、同期における乳房炎軟膏使用本数の概算では、セファゾリン（泌乳期・乾乳期）が最も多く、次いでペニシリン系乳房炎軟膏（泌乳期・乾乳期）、セファロニウム（乾乳期）、セフロキシム（泌乳期）となっている。圧倒的なセフェム系薬剤の偏重使用が示唆された（図1）。

##### 3) 国内での具体的な診断および治療の実態

国内だけでなく世界的に見ても、乳房炎の治療のほとんどは抗菌剤の使用に頼っている

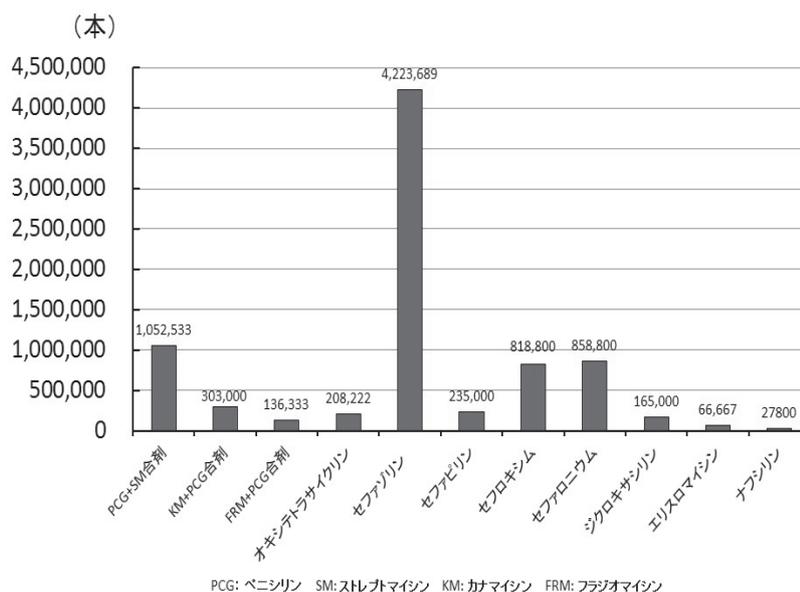


図1. 乳房炎軟膏使用本数の概算 (2014)  
(富士経済のデータを基に河合が算出)

表1. 乳房炎治療における抗菌剤使用の現状

・細菌陰性	抗菌剤注入	28.8%	} 97.7%
・グラム陽性菌	抗菌剤の注入、注射		
・グラム陰性菌			
・マイコプラズマ			
・真菌	頻回搾乳、抗真菌薬	2.2%	
・藻類	淘汰	0.1%	

(表1)。乳房炎治療の多くは、局所治療で完結しており、全身症状を伴うものには全身への抗菌剤の投与がなされる。しかしながら、前述のアンケートや聞き取り調査によると、必ずしも抗菌薬の適正な使用に留まっているかどうかは不明である。その一因には、原因となる微生物種が多種にわたるため、正確な原因菌の同定とそれに基づく治療がなされていないことがあげられる。

### 5. グラム陽性・陰性細菌における 薬剤感受性成績 (MIC)

2013～2015年に全国1道5県より収集した牛臨床型乳房炎の乳汁1349検体から分離された411株に対する各種抗菌剤のMIC(最小発育阻止濃度)の結果とディスク拡散法との比較を行い、乳房炎株に対する臨床的ブレイクポイントを検討した。MICの結果からは原因菌種により薬剤耐性傾向が相違することが明らかとなった。具体的には、グラム陽性菌はペニシリンやピルリマイシンの感受性が高く、逆にセ

ファゾリンに耐性傾向が見られた。またグラム陰性菌に対する薬剤耐性が顕著であり、フルオロキノロンのみ高い感受性を示していた。また、現在一般的に使用されているディスク法の判定基準である米国臨床・検査標準協会(CLSI)の参考値と今回の国内株でのディスク法の阻止円の直径には乖離があることも明らかとなった。したがって、国内株のMICとディスク直径の関係を調査し、感度と特異度の高いラインにおいて臨床的ブレイクポイントを検討した(図2)。

本調査で求められた乳房炎原因菌に対する薬剤感受性判定表は表2に示す通りである。

### 6. 野外データに基づくディスク法の 判定基準とその評価

野外データに基づくディスク法の判定基準は表2に示した通りである。従来の基準に基づいて治療した結果と今回検討したディスク法の基準で判定して治療した結果を比較し適正であるかを検証した。これらの結果から、今回検討し

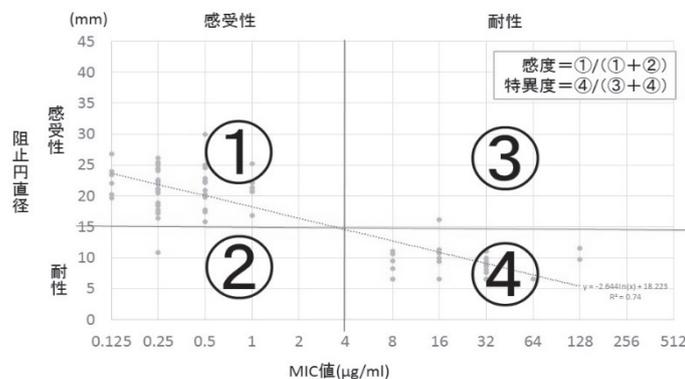


図2. *Streptococcus uberis*のOTCに対する薬剤感受性と臨床的ブレイクポイント設定例

表2. 乳房炎原因菌に対する薬剤感受性判定表

抗菌薬	対象菌種	阻止円の直径	
		感性(S)	耐性(R)
PC	<i>Staphylococcus aureus</i>	≧ 24	≦ 23
	CNS	≧ 11	≦ 10
	<i>Streptococcus</i> spp.	≧ 17	≦ 16
	Strep. ( <i>S. uberis</i> を除く)	≧ 17	≦ 16
	<i>Streptococcus uberis</i>	≧ 18	≦ 17
	<i>Enterococcus</i> spp.	≧ 21	≦ 20
	<i>Trueperella pyogenes</i>	≧ 17	≦ 16
OTC	<i>Staphylococcus aureus</i>	≧ 12	≦ 11
	CNS	≧ 17	≦ 16
	<i>Streptococcus</i> spp.	≧ 16	≦ 15
	Strep. ( <i>S. uberis</i> を除く)	≧ 13	≦ 12
	<i>Streptococcus uberis</i>	≧ 16	≦ 15
	<i>Enterococcus</i> spp.	≧ 19	≦ 18
	<i>Trueperella pyogenes</i>	≧ 20	≦ 19
KM	<i>Escherichia coli</i>	≧ 14	≦ 13
	<i>Klebsiella</i> spp.	≧ 17	≦ 16
	<i>Staphylococcus aureus</i>	≧ 10	≦ 9
	CNS	≧ 18	≦ 17
	<i>Streptococcus</i> spp.	≧ 25	≦ 24
	Strep. ( <i>S. uberis</i> を除く)	≧ 27	≦ 26
	<i>Streptococcus uberis</i>	≧ 20	≦ 19
CEZ	<i>Enterococcus</i> spp.	≧ 14	≦ 13
	<i>Trueperella pyogenes</i>	≧ 20	≦ 19
	<i>Escherichia coli</i>	≧ 11	≦ 10
	<i>Klebsiella</i> spp.	≧ 15	≦ 14
	<i>Staphylococcus aureus</i>	≧ 18	≦ 17
	CNS	≧ 18	≦ 17
	<i>Streptococcus</i> spp.	≧ 18	≦ 17
PLM	Strep. ( <i>S. uberis</i> を除く)	≧ 18	≦ 17
	<i>Streptococcus uberis</i>	≧ 18	≦ 17
	<i>Enterococcus</i> spp.	≧ 33	≦ 32
	<i>Trueperella pyogenes</i>	≧ 18	≦ 17
	<i>Escherichia coli</i>	≧ 18	≦ 17
	<i>Klebsiella</i> spp.	≧ 15	≦ 14
	<i>Staphylococcus aureus</i>	≧ 10	≦ 9
ERFX	CNS	≧ 10	≦ 9
	<i>Streptococcus</i> spp.	≧ 10	≦ 9
	Strep. ( <i>S. uberis</i> を除く)	≧ 10	≦ 9
	<i>Streptococcus uberis</i>	≧ 10	≦ 9
	<i>Enterococcus</i> spp.	≧ 11	≦ 10
	<i>Trueperella pyogenes</i>	≧ 18	≦ 17
	<i>Staphylococcus aureus</i>	≧ 17	≦ 16
MBFX	CNS	≧ 17	≦ 16
	<i>Streptococcus</i> spp.	≧ 13	≦ 12
	Strep. ( <i>S. uberis</i> を除く)	≧ 13	≦ 12
	<i>Streptococcus uberis</i>	≧ 13	≦ 12
	<i>Enterococcus</i> spp.	≧ 17	≦ 16
	<i>Trueperella pyogenes</i>	≧ 17	≦ 16
	<i>Escherichia coli</i>	≧ 16	≦ 15
<i>Klebsiella</i> spp.	≧ 19	≦ 18	
MBFX	<i>Staphylococcus aureus</i>	≧ 17	≦ 16
	CNS	≧ 17	≦ 16
	<i>Streptococcus</i> spp.	≧ 13	≦ 12
	Strep. ( <i>S. uberis</i> を除く)	≧ 13	≦ 12
	<i>Streptococcus uberis</i>	≧ 13	≦ 12
	<i>Enterococcus</i> spp.	≧ 17	≦ 16
	<i>Trueperella pyogenes</i>	≧ 17	≦ 16
<i>Escherichia coli</i>	≧ 16	≦ 15	
<i>Klebsiella</i> spp.	≧ 16	≦ 15	

た基準を利用して薬剤の選択を行った場合、グラム陽性菌において従来と比較しペニシリン系の選択の幅が増えたこと、従来のセフェム系の抗菌剤を第一次選択薬として選択した場合に比較し、3、6、9、21日までの治癒率はいずれもペニシリン系を第一次選択とした場合の方が優れていることが明らかとなった(表3)。したがって、これまでのセフェム系への偏重使用は耐性菌を助長する観点から見直すべきであり、ペニシリン系の抗菌薬とバランスよく使用することが望ましいと考えられた。

グラム陰性菌については、判定基準が従来と変わらなかったため治癒率にも変化が認められなかった(表4)。

### 7. 臨床型乳房炎治療のフローチャート

臨床型乳房炎の治療において最も重要なことは、臨床症状と正確な原因菌の同定結果に基づ

く治療である。このことは、抗菌剤の慎重使用を行うことにも繋がるので治療の基本ルールといっても過言ではない。また抗菌剤の使用については、過剰な使用なく、薬剤の特徴を活かした適正な使用を心がけることが重要であり、科学的に証明された最も有効な治療法により治療することが求められる。今回の調査より、臨床型乳房炎の治療における抗菌剤の慎重使用を行うための実際的なフローチャートを作成した(図3)。このフローチャートは、Roberson JR, 2003 [2] の文献に基づき、日本の実情に合うように改変したものである。全ての症例がこのチャートにあてはまるものではないが、この客観的な臨床スコアリングによって治療方針を考えていく試みは、現在世界的にも浸透してきており、わが国でも取り入れていくべきと考える。

このフローチャートでは、スコア1,2の場合、第1病日は翌日の細菌培養検査の結果が出るま

表3. 従来判定基準での治療と今回検討したディスク判定基準での治療の比較(グラム陽性菌)

		第一次選択薬剤	0~3日	0~6日	0~9日	0~21日	0~45日
従来基準 で治療 114分房 (2015)	ペニシリン系で治癒		0(0)	4(33.3)	7(58.3)	9(75.0)	12(100)
	セフェム系で治癒 (セフェム全体最終治癒率 89.5%)		51(50.0)	73(71.6)	85(83.3)	99(97.0)	102(100)
今回の基準 で治療 142分房 (2017)	ペニシリン系で治癒		49(74.2)	58(87.9)	61(92.4)	66(100)	
	セフェム系で治癒 (セフェム全体最終治癒率 89.9%)		26(34.2)	54(71.1)	59(77.6)	76(100)	

( )内は4群の治癒した症例の各群母数に対する割合(%)

表4. 従来判定基準での治療と今回検討したディスク判定基準での治療の比較(グラム陰性菌)

		第一次選択薬剤	0~3日	0~6日	0~9日	0~21日	0~45日
従来基準で治療 46分房(2015)	セフェム系で治癒 (セフェム全体最終治癒率 71.7%)		16(48.5)	23(69.7)	24(72.7)	33(100)	
今回検討した 基準で治療 96分房(2017)	セフェム系で治癒 (セフェム全体最終治癒率 86.5%)		31(37.3)	56(67.5)	65(78.3)	77(92.8)	83(100)

( )内は2群の治癒した症例の各群母数に対する割合(%)、注射使用例を含む

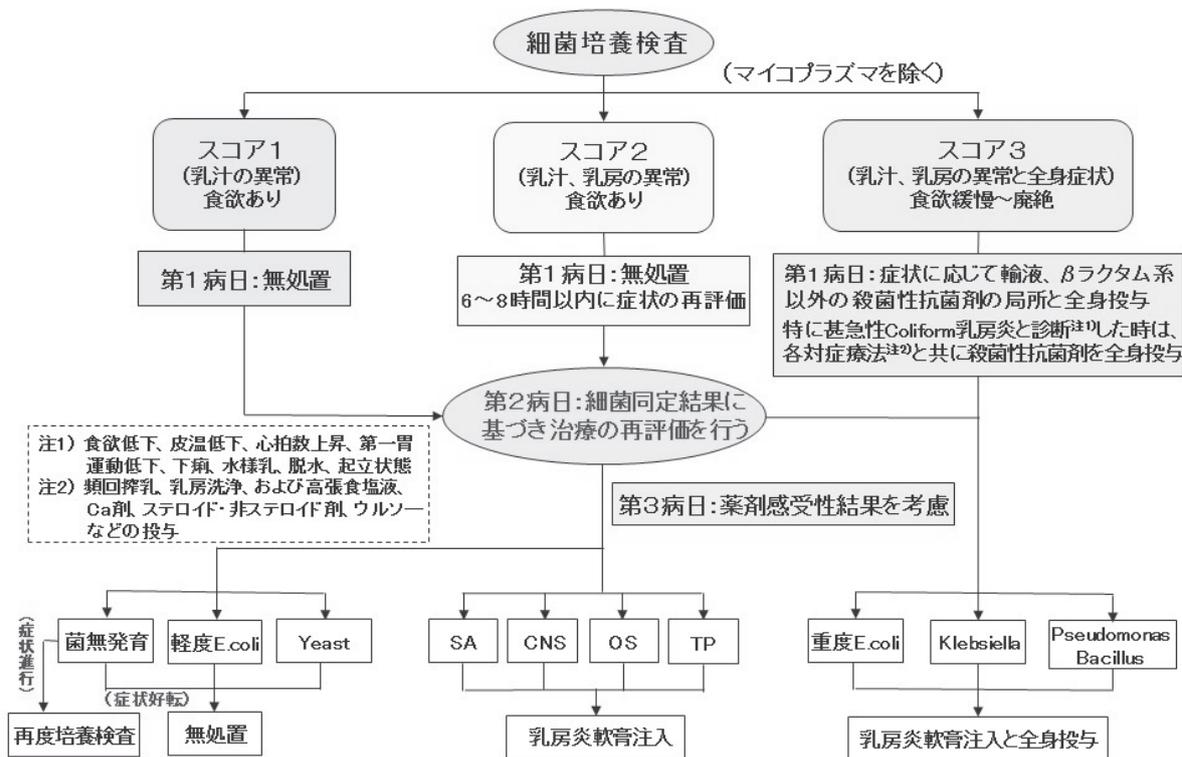


図3. 臨床型乳房炎治療のフローチャート

で治療をしないこととなっている。この1日様子見ることに對するリスクは、その後の短期的または長期的な乳房炎の治癒率等に影響を与えないことが報告されている [3, 4]。

### 8. 今後の展望

これまでの調査結果から、今後はいかに抗菌剤の使用削減ができるかという点についてさらに議論が進んでいくと思われる。また正確な原因菌の同定と同定結果に基づく適正な薬剤選択が益々重要となると考えられ、今後、抗菌剤の適正使用、慎重使用により、用法用量に基づく薬剤の特性を考慮した有効な抗菌剤の使用が更に必要となるであろう。

農林水産省は「抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備委託事業（平成27～29年度）」において調査した内容をまとめた「牛乳房炎抗菌剤治療ガイドブック」を公表した。本稿はその中から乳房炎の診断と治療の考え方について抜粋して紹介した。今後はその普及に努めたいと考えている。

「牛乳房炎抗菌剤治療ガイドブック」は下記のアドレスからダウンロードできるので、広く

現場の先生に活用していただきたく思う。

(<http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/MastitisGuidebook1st.pdf>)

### 参考文献

- [1] 菊佳男 2015. わが国における牛乳房炎の発生状況ならびにその問題点と対策－乳牛の乳房炎に関する全国アンケート調査から－ 家畜感染症学会誌, 6: 109-132.
- [2] Roberson, J. R. 2004. Establishing treatment protocols for clinical mastitis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 19: 223-234.
- [3] Lago, A., Godden, S.M., Bey, R., Ruegg, P.L., Leslie, K. 2011. The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: I. Effects on antibiotic hse, milk withholding time, and short-term clinical and bacteriological outcomes. *J. Dairy Sci.*, 94: 4441-4456.
- [4] Lago, A., Godden, S.M., Bey, R., Ruegg, P.L., Leslie, K. 2011. The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: II. Effects on lactation performance, including clinical mastitis recurrence, somatic cell count, milk production, and cow survival. *J. Dairy Sci.*, 94: 4457-4467.

## Concept of diagnosis and treatment of bovine mastitis - Searching for effective therapy considering drug resistance -

Kazuhiro Kawai

School of Veterinary Medicine, Azabu University,  
1-17-71 Fuchinobe, Sagami-hara, Kanagawa 252-5201, Japan

### **[Abstract]**

Bovine mastitis can cause extensive economic losses on dairy farms. Recent interest in antimicrobial resistance (AMR) has promoted increased collaboration between practitioners concerned with AMR in both the human and animal fields. Since most treatments for bovine mastitis depend on the administration of antibacterial drugs, considerable attention needs to be given to the correct and careful use of these drugs in order to prevent the development of AMR among pathogens. It is therefore important to accurately identify mastitis pathogens and to conduct drug sensitivity tests so that the most appropriate antibacterial agents can be selected and used to treat the disease.

This paper examines mastitis diagnosis and assesses criteria that can be employed for practical application of drug sensitivity discs. Further, the concept of treatment is considered within the context of suppressing AMR.

**Keywords:** antimicrobial resistance, bovine mastitis, diagnosis, treatment