

総説

全身症状を伴わない臨床型乳房炎の抗菌剤治療を考える

篠塚康典

麻布大学獣医学部衛生学第一研究室
麻布大学乳房炎リサーチセンター
〒252-5201 相模原市中央区淵野辺 1-17-71
TEL/FAX 042-769-1641
E-mail: shinozuka@azabu-u.ac.jp

【要約】

薬剤耐性菌出現抑制のための国際的な取り組みが強化され、乳牛における最大の感染症である乳房炎の治療においても抗菌剤の慎重使用が求められている。抗菌剤の使用判断根拠となる原因菌分離のための細菌検査体制は整ってきているものの、現場では抗菌剤を使った見込み治療が一般的に行われてきたのが実情であった。これまでに、全身症状を伴わない乳房炎の中には抗菌剤治療を必要とする菌種と必ずしもそうではない菌種があることが報告されてきた。そこで、乳房炎原因菌に基づいて抗菌剤治療の必要性を農場で判断する手法（オンファームカルチャー）が米国において導入され、この方法に基づいた抗菌剤の選択的治療の効果とその経済性が報告された。一方、オンファームカルチャー結果の正確性の問題や、治療に反映できるまでのタイムロスが与える影響などに関する研究も進み、オンファームカルチャーによる抗菌剤の選択的治療の光と影が明らかになってきている。解決すべき課題は残されているものの、現在取り組まれているオンファームカルチャーによる選択的治療は、全身症状を伴わない乳房炎に対する抗菌剤の慎重使用を推進するにあたって有望な方法である。

キーワード：オンファームカルチャー、抗菌剤、慎重使用、臨床型乳房炎

はじめに

薬剤耐性菌の出現という公衆衛生上の危機は、消費者の畜産物に対する安心・安全の意識の高まりとともに、畜産領域における抗菌剤の使用をさらに厳格にしていく状況下にある。今、薬剤耐性菌対策の重要な柱のひとつとして「抗菌剤の慎重使用」が強く求められている[7]。「抗菌剤の慎重使用」とは、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（法令及び用量・用法の遵守）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と定義され、その基本的

な考え方が示されている[12]。動物に抗菌剤を処方できる唯一の立場にある獣医師の責任はこれまでになく増してきて、なかでも実際に抗菌剤を使用、あるいは抗菌剤の最終使用者に大きな影響力をもっている診療獣医師の果たすべき役割は大きい。我々獣医師は現在行っている抗菌剤治療法について、その使用の是非も含め見直す時期にきており真摯に取り組むべき課題だと考えている。

乳房炎の原因は細菌感染によるものがほとんどを占めているため、治療の中心は抗菌剤投与（全身/局所）である。平成29年度農業災害補償制度家畜共済統計によると、日本国内での乳房炎病傷事故件数は年間およそ37万件（乳牛の雌全体の病傷事故件数131万件のうちの約

受理：2019年6月20日

28%)と乳牛の疾病の最も多くを占めていることから、乳房炎は乳牛における抗菌剤使用の最大の理由となっている。乳房炎に罹患した牛が示す臨床症状は、乳汁の異常のみ呈する軽度なもの、乳汁異常と局所症状(乳房の腫脹や発赤など)を伴う中等度なもの、局所症状だけでなく全身症状(発熱や食欲不振など)もしめす重度なものまであり、その重篤度は幅広い。アメリカで行われた大規模な調査では重度乳房炎の発生率はおよそ15%であり、残り85%は全身症状をとまわらない乳房炎(軽度または中等度)であったと報告[14]されている。すなわち、臨床型乳房炎のほとんどを占めている軽度または中程度の乳房炎の抗菌剤治療の適正化を試みることは、乳房炎全体の抗菌剤使用に及ぼす影響が大きいと考えられる。本総説では全身症状を伴わない臨床型乳房炎の治療について抗菌剤の慎重使用という点から考えてみたい。

乳房炎の治療目的とこれまでの治療

乳房炎治療の目的は、「乳房内から原因菌を排除し、量・質ともに正常な泌乳能力を回復させること」である。この原因菌排除のための抗菌剤の慎重使用を実践するためには、乳房炎原因菌を同定し、その原因菌の薬剤感受性試験結果に基づいて抗菌剤を選択するのが理想的であるが、乳房炎の治療スタイルは症状の軽重によって異なる。全身症状を伴う重度の場合は、往診した診療獣医師によって診断と治療が行われるのが一般的である。できるだけ速やかに治療を開始する必要があることから、用いられる抗菌剤は乳汁細菌培養結果ではなく獣医師の経験に基づいて選択され、全身および局所に投与される。一方、局所症状のみの乳房炎の場合は、緊急性がないことから搾乳者がPLテスト等で診断し、搾乳者がその農場で経験的に選択されている抗菌剤(乳房炎軟膏)を局所投与してしまうことが少なくない。結果として、日本国内で乳房内投与されている抗菌剤は特定の系統に偏っていることが明らかとなっている[13]。命にさしせまるような緊急性がない乳房炎の場合、治療に用いる抗菌剤の選択を乳汁細菌検査結果に基づくことが時間的に可能であるにもかかわらず、多くのケースで搾乳者によって抗菌剤を使った見込み治療が行われているのが実情

である。

近年、根拠に基づいた獣医療の考え方が乳房炎治療にも導入され[19]、乳汁細菌検査が持つ意義と重要性について診療獣医師の理解は深まっている。日常業務で乳房炎の診断に関与している獣医師を対象に行ったアンケート結果[6]では、細菌培養検査を実施できる診療所(検査室)の割合は2010年の88%から2015年には97.3%に増加している(外部委託含む)。また、農場内に検査室を設け、搾乳者が選択培地を用いて簡易的に原因菌種を推定する方法であるオンファームカルチャー(On-Farm Culture: 以下OFC)を導入している大型農場も増えてきている。このように乳房炎乳汁の細菌検査体制は整ってきているものの、国内の乳房炎症例(年間37万件)のうちどのくらいの症例が実際に検査されているのか、また、その結果がどの程度治療に反映されているかは不明である。

治療にもちいる抗菌剤の選択根拠を求める動きは普及し始めているものの、抗菌剤の適正な投与期間は曖昧なままである。著者の経験では、抗菌剤投与終了のタイミングは搾乳者が乳汁性状やPLテストにより判断していて、治療判定に獣医師が直接関与することは少なかった。先のアンケート結果[6]でも、乳房炎の治療判定(予後の確認方法)は、口頭で畜主に確認(58%)が最も多くを占めていた。この場合問題となるのは、搾乳者が判断している治療は臨床的治療であって細菌学的治療とは異なるため、適切な抗菌剤投与終了のタイミングとは必ずしも一致していないということである。一日でも早く乳出荷を再開したい搾乳者には「抗菌剤投与期間をなるべく短くしたい」という心理が働いているので、臨床的治療が細菌学的治療に先行するような症例では抗菌剤治療が不十分となる可能性が考えられる。不十分な抗菌剤投与によって感染が慢性化した場合には再発を繰り返し、結果としてその乳房炎牛に対してより多くの抗菌剤が使われることになりかねない。

全身症状を伴わない乳房炎では、診断(抗菌剤使用の判断)、治療(抗菌剤の選択)、治療判定(抗菌剤使用終了の判断)において診療獣医師が直接関わる部分は少なく、相対的に搾乳者が果たしている役割が大きいのが実情である。

全身症状をともなわない乳房炎の原因菌と 抗菌剤治療の必要性

臨床型乳房炎がどのような原因菌によって引き起こされているかを調査した米国の結果が報告 [14] されている。この報告によると臨床型乳房炎（軽度、中等度、重度）を引き起こしていた各種原因菌のおおよその割合は、グラム陽性菌 27%、グラム陰性菌 35%、菌発育陰性 (No-Growth: 以下 NG) 28%、その他 10%であった。これを全身症状を伴わない乳房炎に限ると、その割合は、グラム陽性菌 32%、グラム陰性菌 28%、NG30%、その他 10%となり、グラム陽性菌の割合が増加する。グラム陽性菌による乳房炎は重篤化する傾向が弱いかもしれない。一方、日本の臨床型乳房炎（軽度、中等度、重度）の原因菌別割合はおおよそグラム陽性菌 47%、グラム陰性菌 16%、NG25%、その他 11%と報告 [4] されていて、米国にくらべグラム陽性菌の割合が高くなっている。全身症状をともなわない臨床型乳房炎に限定した場合の原因菌別発生割合の報告はない。

グラム陽性菌による乳房炎は抗菌剤治療が必要で [16]、ある菌種については必要な抗菌剤投与期間に関する研究も報告 [17] されている。一方、グラム陰性桿菌による乳房炎に対しては一般に抗菌剤治療が不要とされている [18]。この理由として、グラム陰性桿菌は発育が速いため乳房炎の症状を示すころにはすでに感染が終息に向かっている状態、いわゆる自然治癒過程にあるためと考えられている。臨床型乳房炎のおおよそ 1/3 ~ 1/4 をしめる菌発育陰性の乳房炎は、その理由がいくつか考えられているものの、真の原因を明らかにした報告はない。したがって、根拠に基づいた治療法はわからないものの、特に治療しなくても多くの症例が自然治癒し、経済性も得られることが明らかにされている [15] ことから、積極的な抗菌剤治療の必要性は今のところみあたらない。

上述のように、全身症状を伴わない乳房炎においては分離された原因菌によって抗菌剤治療の必要性が異なることから、この方針を迅速に治療へ反映させることを目的として OFC と治療プロトコルの導入が試みられてきた。ある治療プロトコル（グラム陽性菌は抗菌剤投与、

NG またはグラム陰性桿菌の場合は無処置）をもちいた大規模な観察研究 [8,9,20] では、OFC にもとづく乳房炎治療は経済性の実現と抗菌剤使用量の低減の両立が可能で、公衆衛生上も有益であったと結論付けられている。乳房炎の原因菌に基づいて治療に抗菌剤を用いる／用いないを選択するこのような方法は、一律に抗菌剤を投与する盲目的治療に対して選択的治療と呼ばれている。

OFC に基づく選択的治療の落とし穴

OFC に基づく選択的治療は乳房炎の治療法としてベストなのだろうか。第一にあげられる問題点は OFC 結果の正確性である。OFC は限られた選択培地を用いて簡易的に菌種を推定する方法であり、同一検体を検査施設で正確に同定したときの結果との乖離が報告 [2] されている。この原因として、OFC で使用する選択培地の種類や質に加え、作業者の熟練度など技術的な問題の影響が指摘されている。もっとも、検査開始までに要した時間が乳汁中の原因菌量に影響する可能性も報告 [5] されており、検査施設の結果を真の乳房炎原因菌として解釈してよいのかという問題もある。

次にあげられる問題点は、治療に反映できるまでに時間（少なくとも 24 時間）を要することである。全身症状を伴っていないとはいえ、乳房が炎症を起こしている状態を放置することは、その間に症状が悪化する可能性は否定できない。原因菌がグラム陰性桿菌や NG だった場合は治療対象とならないので結果的に問題とはならないが、もしグラム陽性菌であった場合は、必要とされている抗菌剤治療の開始が 24 時間遅れてしまうことになる。この場合、少なくとも治療開始が遅れた時間分以上は治癒が遅れることが予想されるが、その悪影響の程度（治癒遅延リスク）はわかっていない。Down ら [1] はモンテカルロシミュレーションモデルを用いた研究手法によって、OFC に基づく選択的治療の経済性は牛群のグラム陽性菌乳房炎が占める割合と治癒遅延リスクの程度に依存することを報告した。すなわち、乳房炎の選択的治療の費用対効果は牛群により異なっていて一律ではないと考えられることから、OFC に基づく選択的治療はすべての牛群に対して推奨されると

は言い切れないようである。

また、培養結果がNGであった場合に無処置とした時のリスクが明らかにされていないことも問題である。今年、OFCでNGと診断された牛を対象にしたランダム化比較臨床試験（抗菌剤投与VS無処置）が報告[3]された。この研究では、NG乳房炎を無処置とした場合の経済合理性はこれまでの報告と同様に証明されたものの、抗菌剤治療を行った場合に比べのちの乳房内感染リスクが増すことも示された。著者らはその理由としてOFCの偽陰性による可能性を指摘している。しかし、NG乳房炎の原因のすべてが明らかにされていない以上、NG乳房炎のベストな対応が無処置であると断定できないようである。著者の経験では、無処置としたNG乳房炎のおよそ2割は治癒することなく、後日何らかの原因菌が分離されている。NGという培養結果の解釈には、OFCで用いた培地や培養方法ではとらえることのできない微生物（マイコプラズマなど）による乳房炎の可能性も常に意識しておかなければならない。

抗菌剤の慎重使用を踏まえた今後の展望

抗菌剤の慎重使用は抗菌剤治療の必要性を判断することから始まる。現在広く行われている乳汁培養検査結果に基づく選択的治療では必要性の判断ができるまでに「時間」が必要で、このタイムロスがグラム陽性菌乳房炎の治癒遅延リスクとなる可能性が指摘されている。このリスク回避を目的とした抗菌剤の予防的な使用は望ましくないことから、タイムロスのない診断技術、すなわちカウサイドで原因菌（少なくともグラム陽性菌）をリアルタイム検出できる技術開発が望まれる。あるいは、選択的治療に初回消炎剤投与を併用すると従来治療に比べて臨床的治癒割合が高くなることが報告[11]されていることから、この待ち時間の間に症状を軽減または悪化させないような暫定的な治療を組み込むことによって治癒遅延リスクを回避あるいは低減できる可能性がある。静菌作用（特にグラム陽性菌に対して）や抗炎症作用をもつ抗菌剤でない何らかの手段による暫定治療の需要は大きく、実現可能性も高いだろう。診断と同時に進行暫定治療には、早期発見した乳房炎は早期に手当てしたいという搾乳者の感情面での

効果だけでなく、乳房炎の痛みをなるべく早い段階から和らげるという動物福祉[10]の側面もある。

抗菌剤治療が必要と判断された乳房炎でも、治癒までに必要な抗菌剤投与期間が異なる菌種が報告[17]されている。抗菌剤の投与期間は総使用量に直結するため、抗菌剤治療をいつ止めるかという判断は抗菌剤治療を始める判断と同列に重要であることは間違いない。処方した抗菌剤の効果を最大限に発揮するには、臨床症状の消失をもって判断される臨床的治癒は必ずしも細菌学的治癒を反映したものではなく、抗菌剤中止の判断とはなり得ないという認識を持ち、中途半端な抗菌剤治療をしないことが重要である。今後、抗菌剤の必要投与期間に関するエビデンスを乳房炎原因菌種別に整理し、これらを反映させた選択培地の開発が望まれる。また、さきのアンケート結果[6]によるとNG乳房炎の対応は、期間をおいて再検査(32.9%)、抗菌剤の使用を中止し搾らせる(30.4%)、症状が良くなるまで抗菌剤を続ける(24.2%)と統一した対応がとられていない。抗菌剤治療の必要性を正しく判断するためには、NG乳房炎の原因を解明し、真に無処置でよい場合のみNGとなる選択培地の開発も必要である。

おわりに

乳房炎（感染症）に苦しんでいる動物に対して必要十分な抗菌剤治療を行うことは獣医師の責務であり動物福祉の観点からも極めて重要である。しかし、患者を目前にしたときの治療判断は本来考えるべき範囲よりも狭い範囲で意思決定してしまいがちなので、このことに常に自覚的でなければならない。具体的に言うと、ともすれば安全マージンを考慮した治療として抗菌剤を選択しがちだが、その使用を慎重に判断することは公衆衛生上の問題だけでなく家畜における抗菌剤の有効性維持につながっていることを理解しておくべきである。この意義と重要性について、抗菌剤を処方する立場にある診療獣医師だけでなく、動物に対して実際に抗菌剤を使用する人（最終使用者）も同程度に納得していることがこれからの抗菌剤の使い方を深く考えるために必要である。その上で農場ごとの

取り組みをできるところから始め、抗菌剤の使い方を最適化していくことが、抗菌剤に代わる新たな乳房炎治療薬を手にする前に我々ができることではないだろうか。全身症状をとまなわぬ乳房炎に対する「慎重な」抗菌剤治療の試みは始まったばかりである。

引用文献

- [1] Down, P. M., Bradley, A. J., Breen, J. E., Green, M. J. 2017. Factors affecting the cost-effectiveness of on-farm culture prior to the treatment of clinical mastitis in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine* 145: 91-99.
- [2] Ferreira, J. C., Gomes, M. S., Bonsaglia, E. C. R., Canisso, I. F., Garrett, E. F., Stewart, J.L., Zhou, Z., Lima, F. S. 2018. Comparative analysis of four commercial on-farm culture methods to identify bacteria associated with clinical mastitis in dairy cattle. *PLoS ONE* 13(3): e0194211. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194211>
- [3] Fuenzalida, M. J., Ruegg, P. L. 2019. Negatively controlled, randomized clinical trial to evaluate use of intramammary ceftiofur for treatment of nonsevere culture-negative clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 102: 3321-3338.
- [4] 樋口豪紀. 2015. 牛の乳房炎治療ガイドライン (動物用抗菌剤研究会編). 緑書房, 東京, pp 21.
- [5] Hisaeda, K., Koshiishi, T., Watanabe, M., Miyake, H., Yoshimura, Y., Isobe. 2016. Change in viable bacterial count during preservation of milk derived from dairy cows with subclinical mastitis and its relationship with antimicrobial components in milk. *J. Vet. Med. Sci.* 78: 1245-1250.
- [6] 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. 家畜感染症学会誌. 4: 109-132.
- [7] 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 2016. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016-2020) : 47-49.
- [8] 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 use, milk withholding time, and short-term clinical and bacteriological outcomes. *J. Dairy Sci.* 94: 4441-4456.
- [9] 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.
- [10] Leslie, K. E., Petersson-Wolfe, C. S. 2012. Assessment and management of pain in dairy cows with clinical mastitis. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice* 28: 289-305.
- [11] Mansion-de Vries, E. M., Lucking, J., Wente, N., Zinke, C., Hoedemaker, M., Kromker, V. 2016. Comparison of an evidence-based and a conventional mastitis therapy concept with regard to cure rates and antibiotic usage. *Milk Science International* 69: 27-32.
- [12] 農林水産省ホームページ. 2013. 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. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzy/pdf/prudent_use.pdf
- [13] 農林水産省ホームページ. 2018. 牛乳房炎抗菌剤治療ガイドブック. <http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzy/attach/pdf/koukinzai-28.pdf>
- [14] Oliveira, L., Hulland, 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.
- [15] Oliveira, L., Ruegg, P. L. 2014. Treatments of clinical mastitis occurring in cows on 51 large dairy herds in Wisconsin. *J. Dairy Sci.* 97: 5426-5436.
- [16] Oliver, S. P., Gillespie, B. E., Headrick, S. J., Moorehead, H., Lunn, P., Dowlen, H. H., Johnson, D. L., Lamar, K. C., Chester, S. T., Moseley, W. M. 2004. Efficacy of extended ceftiofur intramammary therapy for treatment of subclinical mastitis in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 87: 2393-2400.
- [17] Oliver, S. P., Almeida, R. A., Gillespie, B. E., Headrick, S. J., Dowlen, H. H., Johnson, D. L., Lamar, K. C., Chester, S. T., Moseley, W. M. 2004. Extended ceftiofur therapy for treatment of experimentally-induced *Streptococcus uberis* mastitis in lactating dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 87: 3322-3329.
- [18] Pyörälä, S. H. K., Pyörälä, E. O. 1998. Efficacy of parenteral administration of three antimicrobial agents in treatment of clinical mastitis in lactating cows: 487 cases (1989-1995). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212: 407-412.
- [19] Ruegg, P.L. 2010. The Application of Evidence Based Veterinary Medicine to Mastitis Therapy. *World Buiatrics Congress, Santiago Chile.* November 14-18.
- [20] Vasquez, A. K., Nydam, D. V., Capel, M. B., Eicker, S., Virkler, P. D. 2017. Clinical outcome comparison of immediate blanket treatment versus a delayed pathogen-based treatment protocol for clinical mastitis in a New York dairy herd. *J. Dairy Sci.* 100: 2992-3003.

Consider antibiotics treatment for non-severe clinical mastitis in dairy cattle

Yasunori Shinozuka

Department of Animal Health 1
Azabu University Mastitis Research Center
School of Veterinary Medicine, Azabu University
1-17-71 Fuchinobe Chuo-ku Sagami-hara Kanagawa Japan 252-5201
Tel/Fax: +81-42-769-1641
E-mail: shinozuka@azabu-u.ac.jp

[Abstract]

Efforts to control the emergence of drug-resistant bacteria are being reinforced worldwide, and consequently prudent use of antibacterial agents is also being sought in the treatment of mastitis, which is the most widely diagnosed disease among dairy cows. Although the bacteriological examination system for the isolation of the causative bacteria which forms the basis for prudent use of antibiotics has been established on the medical care side, the reality shows that provisional treatment with antibiotics is generally performed on the farms. Given that research outcomes suggest antibiotic treatment is not always necessary depending on the causative species of non-severe mastitis, a method to determine such needs on the farms (on-farm culture) with an aim to minimize unnecessary treatment costs has been introduced in the United States, and the effectiveness and economic efficiency of antimicrobial selective treatment by this method have been reported. While on-farm culture appears to be effective in reducing antibiotics usage, research on the inadequate accuracy of on-farm culture results and the negative effects due to a delay in the treatment of gram-positive mastitis has also progressed. The pros and cons of antimicrobial selective treatment by employing on-farm culture are becoming increasingly evident. Although issues remain to be resolved, the selective treatment currently being practiced by way of on-farm culture proves to be a promising method with which to promote prudent use of antibiotics for non-severe clinical mastitis in dairy cattle.

Keywords: Antibiotics, Clinical mastitis, On-farm culture, Prudent use