北海道の農業共済組合直営診療所における乳牛臨床型大腸菌性 乳房炎の抗菌性物質療法と治癒した牛の割合の関連

萩原精一^{1)†}岡田洋之²⁾

1) 北海道農業共済組合連合会 (〒060-0004 札幌市中央区北4条西1-1 北農ビル15F)

2) 酪農学園大学獣医学部 (〒069-8501 江別市文京台緑町582)

(2003年5月12日受付・2003年11月21日受理)

要 約

北海道内53診療所における乳牛の臨床型大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合と抗菌性物質療法の関連を調査した。大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合は最低値66.24%から最高値92.70%にかけて分布しており、同割合は、抗菌性物質の全身投与頻度 ($r = -0.37$, $P < 0.01$)、フルオロキノロン系合成抗菌剤の全身投与頻度 ($r = -0.28$, $P < 0.05$)、セファゾリン150mg乳房注入剤平均投与本数 ($r = -0.45$, $P < 0.001$) と負の相関関係にあったが、対照的にペニシリンGプロカイン30万単位・ジヒドロストレプトマイシン300mg乳房注入剤 (PC・G30万単位DSM 300mg乳房注入剤) 平均投与本数 ($r = 0.38$, $P < 0.01$) とは正の相関関係にあった。大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合は北海道内の診療所間で大きな格差があり、同割合の格差は抗菌性物質療法の差異に起因する可能性が示唆された。

——キーワード：抗菌性物質，臨床型大腸菌性乳房炎，乳牛，治癒した牛の割合。

----- 日獣会誌 57, 170～174 (2004)

Menziesら [11] は大腸菌性乳房炎が乳牛死亡事故で最も多い疾病であり、死亡事故全体の12.3%を占めていると報告している。北海道では大腸菌性乳房炎による死廃事故が毎年3,000頭程度発生し (死廃事故全体の約7%)、その個体損失額 (死廃事故畜の保険評価額を積算した額) は毎年11億円以上にまで及んでいる。大腸菌性乳房炎は死廃事故の主たる原因であり死廃実頭数が多い一方で、治癒する割合が高い疾病でもある [7, 13]。

大腸菌性乳房炎の治癒する割合は抗菌性物質投与の有無あるいは分離大腸菌群の*in vitro*での薬剤感受性試験成績に関わらず高いことから、抗菌性物質療法の効果は疑問視され始めている [8, 13, 15] が、北海道では依然として抗菌性物質投与が大腸菌性乳房炎治療の主役を担い続けている。

大腸菌性乳房炎の臨床症状は、菌自体によるものではなく、菌体由来のエンドトキシンと生体側の免疫反応、おもに炎症性サイトカイン産生・放出に起因している [19]。臨床症状は乳房内で菌が増殖のピークを過ぎて多量のエンドトキシンが放出された後に発現し [3]、しばしば臨床症状は菌が死滅した後も確認される [4, 6, 17]。

大腸菌性乳房炎における抗菌性物質の投与経路は全身投与と局所投与に大別され、通常、全身投与法として筋

肉内あるいは静脈内注射、局所投与法として乳房内注入が選択されている。全身投与に用いられる抗菌性物質はセフェム系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、フルオロキノロン系合成抗菌剤等の動物薬のほか、安価な人用セファゾリン注射薬、ゲンタマイシン注射薬等を保険給付外薬 (酪農家に実費請求) として用いる例も多い。また、選択される全身投与用抗菌性物質の種類は、各診療所や獣医師によって異なるが、近年は殺菌作用の強いフルオロキノロン系合成抗菌剤等の選択頻度が増えている。

一方、大腸菌性乳房炎における局所投与にはセフェム系乳房注入剤が広く使用されている。北海道の農業共済組合直営診療所 (NOSAI直営診療所) の多くでは、セフェム系乳房注入剤は大腸菌性乳房炎に著しく有効とされ、その抗菌スペクトルの広さからすべての乳房炎原因菌に対しても有効との意見が多い。事実、これらセフェム系乳房注入剤への強い信頼を反映し、乳牛への同剤の年間使用額は3億円に達し、乳牛使用動物医薬品全体の約16%を占めるにいたっている。しかし、これらセフェム系乳房注入剤の一極集中使用は、 β ラクタマーゼ産生菌出現を惹起しかねないため [2, 9]、乳房注入薬の選択方法が見直され始めている。

本調査は、北海道内53診療所ごとの大腸菌性乳房炎

† 連絡責任者：萩原精一 (北海道農業共済組合連合会)

の治癒した牛の割合と抗菌性物質治療との関連を保険診療記録を基に分析し、大腸菌性乳房炎における抗菌性物質治療の効果を評価した。

材 料 お よ び 方 法

調査項目と調査対象：北海道で家畜共済に加入している生後6カ月以上の乳牛の保険診療記録を基に調査を実施した。これら保険診療記録には、診療ごとに各医薬品の使用頻度・用量および処置内容が記録されているが、保険給付の対象ではない処置や人用医薬品（人用のセファメジン注射薬等）、動物用であっても効能効果外のために保険給付しなかった医薬品は含まれていない。

調査に用いた保険診療記録は2001年4月1日から2002年3月31日までの一年間に限定し、加えて開業獣医師等によるものを調査対象から除外し北海道のNOSAI直営診療所のみのものを対象とした。

また一部に信憑性の低い保険診療記録を有する診療所が確認され、これら信憑性に欠ける診療所を調査対象から除外し、信憑性が確保された53のNOSAI直営診療所のみ調査対象とした。

大腸菌性乳房炎の定義：北海道NOSAIにおいては大腸菌性乳房炎の病名を付す場合は通常、乳汁細菌検査により大腸菌群が同定された場合に限られ、同定に至らないものは“その他の細菌”、“その他の微生物”による乳房炎としている。本報告では第一病名が大腸菌性乳房炎と付された事例を大腸菌性乳房炎と定義した。

家畜共済加入頭数に対する診療延べ頭数の割合：北海道における家畜共済加入頭数に対する診療延べ頭数の割合は下式により算出した。

$$\text{家畜共済加入頭数に対する診療延べ頭数の割合} = \frac{\text{診療延べ件数}}{\text{飼養頭数}}$$

大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合：第一病名が大腸菌性乳房炎であった診療記録のみを抽出し、その転帰（死亡・廃用、治癒、事務中止）によって分類するとともに、53のNOSAI直営診療所ごとの治癒した牛の割合を下式により算出した。

$$\text{大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合} = \frac{\text{（治癒の転帰をとった大腸菌性乳房炎の延べ診療件数）}}{\text{大腸菌性乳房炎の延べ診療件数}}$$

診療内容の分析：大腸菌性乳房炎1症例あたりの診療回数（診療総数／症例総数）、乳汁細菌分離培養検査実施頻度（%；実施総数／症例総数）、注射用抗菌性物質の全身投与頻度の平均（投与総回数／症例総数）、乳房注入剤投与本数の平均（乳房注入剤総本数／症例総数）、を53のNOSAI直営診療所ごとに算出した。

統計解析：データは平均±標準偏差で表した。大腸菌性乳房炎の治癒・死廃例の平均診療回数の分散を等分散検定（F検定）により算出し、その結果に基づいて両群

間の差をステューデントのt検定により分析した。治癒した牛の割合と処置および抗菌性物質投与との相関はSpearman順位相関係数により算出した。なおp値が0.05以下の場合を有意差ありと判定した。

成 績

北海道の診療件数：2001年4月1日から2002年3月31日までの北海道の乳牛家畜共済加入頭数は734,135頭であった。乳牛の診療総件数は603,743件（家畜共済加入頭数に対する診察された延べ頭数の割合は82.24%）であり、その内189,134件が臨床型乳房炎であった（家畜共済加入頭数に対する臨床型乳房炎が診察された延べ頭数の割合は26.16%）。臨床型乳房炎の内、第一病名が大腸菌性乳房炎であったものは23,208件（家畜共済加入頭数に対する臨床型大腸菌性乳房炎が診察された延べ頭数の割合は3.16%）であり、この内18,985件が治癒、2,809件が死亡・廃用の転帰をとった。調査期間中に同一の個体が二度、大腸菌性乳房炎と診断された事例は56件存在し、二度以上診断された事例は皆無であった。これら56件の内54件は事務処理上、診療カルテを2つに分割した事例、あるいは一端治癒と判断したが直ぐに再発し、別途カルテを作成した事例であったため、これら54件については2件のカルテを1件に合算集計した。残り2件については調査期間中に二度、大腸菌性乳房炎を発症したものであり、いずれの診療とも早期に治癒転帰をとっていたが、おのおの別の事例として取り扱った。

53診療所における診療件数と治癒した牛の割合：臨床型大腸菌性乳房炎の平均診療件数は 376 ± 297 件であり最小14件から最大1,268件に分布しており、診療件数別の診療所数度数分布表を図1に示した。53診療所の治癒した牛の割合の平均は $80.61 \pm 6.44\%$ であり、66.24%から92.70%に分布していた（図2）。

53診療所における診療回数と乳汁細菌検査実施頻度：大腸菌性乳房炎の平均診療回数は治癒事例 5.28 ± 1.11 回、死廃事例 4.48 ± 1.14 回、全事例 4.90 ± 0.95

図1 臨床型大腸菌性乳房炎診療件数別 診療所数 度数分布表

回であった（表1）。治癒事例の平均診療回数は死廃事例よりも有意に多かった（ $P<0.001$ ）。乳汁細菌分離培養検査実施頻度は $105.14 \pm 20.05\%$ であった。

53 診療所における抗菌性物質の全身投与頻度：大腸菌性乳房炎における抗菌性物質全身投与頻度の平均は 1.96 ± 0.93 回であった（表2）。最も投与頻度が高い抗菌性物質はカナマイシンで 0.77 ± 0.55 回（注射薬全体の 39.12% ）、続いてセフェム系抗生物質 0.29 ± 0.38 回（同 15.03% ）であった。

大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合は抗菌性物質全身投与頻度（ $r = -0.37$, $P<0.01$ ）とフルオロキノロン系合成抗菌剤投与頻度（ $r = -0.28$, $P<0.05$ ）と負の

相関係数にあった。セフェム系抗生物質、アンピシリンの相関係数は -0.22 であり有意差はなかった。

53 診療所における乳房注入剤の投与本数：大腸菌性乳房炎における乳房注入剤投与本数の平均は 11.13 本であり、乳房注入剤全体の 51.33% がセファゾリン 150mg 乳房注入剤であった（表3）。同薬使用割合別の診療所数度数分布表を図3に示した。

大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合は、セファゾリン 150mg 乳房注入剤投与本数と負の相関関係（ $r = -0.45$, $P<0.001$ ）にあった。これとは対照的に同割合は、ペニシリンGプロカイン 30 万単位・ジヒドロストレプトマイシン 300mg 乳房注入剤（PC・G 30 万単位DSM 300mg 乳房注入剤）の投与本数と正の相関関係（ $r = 0.38$, $P<0.01$ ）にあった。

考 察

調査した53診療所での治癒した牛の割合の平均は $80.72 \pm 6.44\%$ であり、Pyöräläら[14]が報告している治癒した割合 74% とHolmgrenら[7]による治癒した割合 92% のほぼ中間値にあった。治癒事例における平均診療回数は死廃事例の平均診療回数より有意に多かったが、これは死廃事例では急性経過をとって死に至った結果、診療回数が少なくなったものと推察された。また、大腸菌性乳房炎における乳汁細菌検査の平均実施率は $105.14 \pm 20.05\%$ であり、ほとんどすべての症例において乳汁細菌検査の結果により確定診断にいたってい

図2 臨床型大腸菌性乳房炎 治癒した牛の割合別 診療所数

図3 セファゾリン乳房注入剤使用割合別 診療所数 度数分布表

表1 診療回数等の統計値

	平均	標準偏差	治癒した牛の割合との相関係数
治癒事例の診療回数	5.28*	1.11	0.14
死廃事例の診療回数	4.48	1.14	0.08
全事例の診療回数	4.90	0.95	0.16
乳汁細菌分離培養検査実施頻度 (%)	105.14	20.05	0.24

* $P<0.001$ 死廃事例の診療回数平均との比較

表2 全身投与抗菌性物質に関する統計値

	平均（1症例当投与頻度）	標準偏差	割合 (%)	治癒した牛の割合と投与頻度との相関係数
カナマイシン	0.77	0.55	39.12	0.03
セフェム系抗生物質 ^{a)}	0.29	0.38	15.03	-0.22
アンピシリン	0.25	0.32	12.78	-0.22
フルオロキノロン系合成抗菌剤 ^{b)}	0.18	0.32	9.05	-0.28*
ベンジルPC+硫酸DSM ^{c)}	0.14	0.19	7.19	-0.04
その他	0.33		16.83	
合 計	1.96	0.93	100	-0.37**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$

a) セフェム系抗生物質：セファゾリンナトリウム注射液、セフトリオキサリウム注射液、硫酸セフキノム油性懸濁注射液

b) フルオロキノロン系合成抗菌剤：メシル酸ダニフロキサシン注射液、オルビフロキサシン注射液、エンロフロキサシン注射液

c) ベンジルPC+硫酸DSM：ベンジルペニシリンプロカインと硫酸ジヒドロストレプトマイシンの複合抗生物質製剤

表3 乳房注入剤平均投与本数と統計値

	平均本数	標準偏差	割合 (%)	治癒した牛の割合との相関係数
セファゾリン乳房注入剤150mg	5.68	2.68	51.33	-0.45**
セフトキシム乳房注入剤250mg	0.83	1.07	7.86	-0.13
ベンジルペニシリンプロカイン30万単位・ 硫酸カナマイシン300mg乳房注入剤	2.34	1.62	22.22	0.20
ベンジルペニシリンプロカイン30万単位・硫酸 ジヒドロストレプトマイシン300mg乳房注入剤	1.07	0.84	9.40	0.38*
その他乳房注入剤	1.21		9.19	
合 計	11.13	3.36	100	-0.15

* $P < 0.01$, ** $P < 0.001$

ると推察された。

大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合は、抗菌性物質およびフルオロキノロン系合成抗菌剤の全身投与頻度が高い診療所ほど低い傾向にあった。医学ではグラム陰性菌感染症における抗菌性物質全身投与が患者の容態悪化を招くことが知られており [18]、キノロン系抗菌性物質は菌体からのエンドトキシン放出量を増加せしめるため、その危険性が指摘されている [10]。乳牛での同様な報告はいまだ存在しない。しかし乳牛はエンドトキシン感受性が高いため [1]、大腸菌性乳房炎罹患牛への抗菌性物質とフルオロキノロン系抗菌性物質の全身投与がエンドトキシン血症を生じさせ、容態悪化を招き、その結果として、これら抗菌性物質の全身投与頻度が高い診療所ほど治癒した牛の割合を低く到らしめたことを推測させる。Pyöräläら [14] は、エンロフロキサシン全身投与群がプロカインペニシリン全身投与群より大腸菌性乳房炎の治癒した割合が顕著に低かったことを報告している。

本報告では、調査した全身投与抗菌性物質全体に占める割合が9.05%にすぎないフルオロキノロン系合成抗菌剤（フルオロキノロン系抗菌性物質適用頻度の約70%がエンロフロキサシン）だけが、治癒した牛の割合と統計的に有意な負の相関関係（ $r = -0.28$, $P < 0.05$ ）があった。一方、最も投与頻度の高いカナマイシン（使用割合39.12% $r = 0.03$ ）あるいはベンジルペニシリン・硫酸ジヒドロストレプトマイシン合剤（使用割合7.19% $r = -0.04$ ）では、治癒した牛の割合と有意な相関はなく、Pyöräläら [14] の報告に類似する結果が得られた。

注射用抗菌性物質においては人体薬の投与事例や、動物用医薬品の適用外使用等の諸事情により、カルテに記載されるも保険外診療のため、記録されないものが散見される。現在のところ、これら保険外診療となった診療内容を把握しえておらず、本調査では分析するにいたっていない。今後、保険外診療の実態を把握し、治療効果について臨床獣医師とともに検証を加える必要があると思われる。

大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合と乳房注入剤との

関連については、セファゾリン150mg乳房注入剤投与本数の多い診療所ほど治癒した牛の割合が低く（ $r = -0.45$, $P < 0.001$ ）、PC・G30万単位DSM 300mg乳房注入剤投与本数が多い診療所ほど治癒した牛の割合が高い（ $r = 0.38$, $P < 0.01$ ）傾向にあった。Pyöräläら [15] は、ジヒドロストレプトマイシン乳房注入剤投与例の治癒した割合がセファレキシシン・ジヒドロストレプトマイシン乳房注入剤投与例よりも高かったことを報告しており、本報告の結果と合致した。

セファゾリン150mg乳房注入剤とPC・G30万単位DSM 300mg乳房注入剤は、治癒した牛の割合に対して、それぞれ相対して負と正の相関関係があったが、これは両2剤の薬効機序の違いを反映するとともに、乳房注入剤選択について今後考慮すべき課題を提示している。すなわち、いずれの抗生物質もグラム陰性菌に作用してエンドトキシン放出を惹起するが、セフェム系抗生物質は特に多量のエンドトキシン放出を誘導する可能性が高く [12]、大腸菌性乳房炎への投薬にあっては慎重を期し、乱用は避けるべきと考察された。

現在までに乳牛におけるセフェム系抗生物質による誘導性エンドトキシン血症に関する報告はないが、セファゾリン150mg乳房注入剤の投与本数が多い診療所ほど治癒した牛の割合が低く、死亡・廃用の転帰をたどったことは、同剤投与によるエンドトキシン血症が生じた可能性を、さらにその使用にあたっては誘発されるエンドトキシン血症の危険性を配慮すべきことを示唆している。しかし、セファゾリン150mg乳房注入剤が重篤症例に対して優先的に投与された場合、その効果を正しく把握することは困難と思われ、低い治癒した牛の割合をただちに当剤による負の効果と断定することはできない。今後、さらに二重盲検法等の追試を実施して、当剤の効果検証を行う必要がある。

頻回搾乳は抗菌性物質治療と同等もしくはそれ以上の大腸菌性乳房炎治療効果があるとされており [5, 20]、オキシシリン投与に続く頻回搾乳が推奨されている [16]。現在の北海道の酪農現場にあつては、頻回搾乳を実施できるだけの労働力は確保されておらず、それゆえ

に酪農家および獣医師は抗菌性物質療法に依存せざるを得ない状態にある。しかし安全な畜産物を求める昨今の消費者は、産業動物獣医師に“個体診療”と“畜産物の安全保障”との均衡を求めている。

本報告では大腸菌性乳房炎の治癒に影響する抗菌性物質療法以外の各種要因、たとえば原因菌種、原因菌種の薬剤感受性、発症から治療までの時間的経過、頻回搾乳実施の有無、泌乳時期、各種乳成分、免疫機能等の影響について分析することはなしえなかったが、これらの影響については検討される必要があろう。

以上、大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合と抗菌性物質療法との間に統計的に有意な相関関係が存在した。大腸菌性乳房炎の治癒した牛の割合は北海道内の53診療所間で大きな格差があり、同割合の格差は抗菌性物質療法の差異に起因する可能性が示唆された。

本論文作成にあたって貴重なご助言を頂いたDr. Nils Th. Grabowski, Tierärztliche Hochschule Hannover, GermanyならびにProf. Satu Pyörälä, University of Helsinki, Finlandに感謝する。

引用文献

- [1] Berczi I, Bertok L, Bereznaï T : Can J Microbiol, 12, 1070-1071 (1966)
- [2] Bradford PA, Petersen PJ, Fingerman IM, White DG : J Antimicrob Chemother, 44, 607-610 (1999)
- [3] Dunn C : Can Vet J, 35, 301-302 (1994)
- [4] Erskine RJ, Eberhart RJ, Grasso PJ, Scholz RW : Am J Vet Res, 50, 2093-2100 (1989)
- [5] Guterbock WM, Van Eenennaam AL, Anderson RJ, Gardner IA, Cullor JS, Holmberg CA : J Dairy Sci, 76, 3437-3444 (1993)
- [6] Hill AW, Shears AL, Hibbitt KG : Res Vet Sci, 26, 97-101 (1979)
- [7] Holmgren N, Haggmar B, Tolling S : Nord Vet Med, 37, 228-233 (1985)
- [8] Jones GF, Ward GE : J Am Vet Med Assoc, 197, 731-735 (1990)
- [9] Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA : Principles and practice of infectious diseases, Mandell et al eds, 4th ed, 212-225, Churchill Livingstone, New York (1994)
- [10] McConnell JS, Cohen J : J Antimicrob Chemother, 18, 765-766 (1986)
- [11] Menzies FD, Bryson DG, McCallion T, Matthews DI : Vet Rec, 137, 531-536 (1995)
- [12] 乗松真理 : 畜産の研究, 56, 713-716 (2002)
- [13] Pyörälä S, Kaatinen L, Käck H, Rainio V : J Dairy Sci, 77, 453-461 (1994)
- [14] Pyörälä S, Pyörälä E : J Am Vet Med Assoc, 212, 407-412 (1998)
- [15] Pyörälä S, Syväjärvi J : J Vet Med, B 34, 629-639 (1987)
- [16] Radostits OM, Leslie KE, Fretow J : Herd health - Food Animal Production Medicine, 3d ed, 255-257, W. B. Saunders Company, Philadelphia (2000)
- [17] Schalm OW, Lasmanis J, Carroll EJ : Am J Vet Res, 25, 75-82 (1964)
- [18] Smith BP : Vet Med Food Anim Pract Dec, 1148-1161 (1986)
- [19] Sordillo LM, Peel JE : J Dairy Sci, 75, 2119-2125 (1992)
- [20] Stämpfli HR, Nemeth J, Leslie K, Gyles CL, Muckle CA : XVIII World Buiatrics Congr, Bologna, Italy. Proceedings, 869-871 (1994)

Relationship between Percentages of Cures and Antimicrobial Treatment of Clinical Coliform Mastitis among Cows at Livestock Clinics on Hokkaido

Sei-ichi HAGIWARA*† and Hiroyuki OKADA

* *The Federation of Hokkaido Agricultural Mutual Relief Associations, Nishi 1-1, Kita 4-jo, Chuo-ku, Sapporo, 060-0004, Japan*

SUMMARY

This study was performed to investigate the relationship between percentages of cured cows and antimicrobial treatment of clinical coliform mastitis among dairy cows at 53 livestock clinics on Hokkaido, Japan. The percentage of cures varied from 66.24% to 92.70% and was negatively associated-with the frequency of systemic antimicrobial administration ($r = -0.37$, $P < 0.01$), systemic fluoroquinolone administration ($r = -0.28$, $P < 0.05$), and average number of intramammary injections of 150 mg cefazolin ($r = -0.45$, $P < 0.01$). It was positively associated with the average number of intramammary injections of penicillin-G-procaine (300,000 U) + dihydro-streptomycin (300 mg) ($r = 0.38$, $P < 0.01$). The notable difference in cures among livestock clinics may result from differences in antimicrobial administration.

— Key words : antimicrobials, clinical coliform mastitis, dairy cows, percentage of cured cows.

† *Correspondence to : Sei-ichi HAGIWARA (The Federation of Hokkaido Agricultural Mutual Relief Associations)*

Nishi 1-1, Kita 4-jo, Chuo-ku, Sapporo, 060-0004, Japan TEL 011-271-7398 FAX 011-261-8630

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 57, 170 ~ 174 (2004)