

審査の結果の要旨

氏名 菊池 允人

2015年にWHO総会で採択された薬剤耐性グローバルアクションプランを受け、2016年、日本でも薬剤耐性アクションプランが施行され、畜産分野でも抗菌性物質の適切な使用が求められている。そのため現状の抗菌性物質使用量を評価する必要があるが、国内の酪農家における報告は少ない。乳牛の代表的な疾病である乳房炎は、欧州を中心とした諸外国では抗菌性物質の使用量を増加させる主な要因とされ、特に抗菌性物質の使用量を増加させる乾乳期の乳房炎治療（dry cow treatment : DCT）が問題視され見直される動きがある。また、近年では乳房炎予防のためのワクチンが発売され普及し始めており、乳房炎防除による抗菌性物質の使用低減効果が期待されている。本研究は、千葉県酪農家における抗菌性物質の使用の実態を調査するとともに、抗菌性物質の使用量低減のための臨床技術および予防法について検討することを目的とした。

本論文は5章から構成され、第1章で研究背景と目的が論じられている。

第2章では千葉県の酪農家で使用された抗菌性物質を、defined daily dose (DDD) 値を用いて集計し評価している。DDD値は医療品の主な適応症の中等症に対して成人（平均体重70kgを想定）に1日あたりに用いられると考えられる用量と定義され、医療分野での抗菌性物質使用量調査のために生まれた概念であるが、近年、欧州各国を中心に動物用DDD値を設定し、抗菌性物質使用量を評価する取り組みが行われている。本研究では、県内酪農家における抗菌性物質使用状況を2014～2016年の3年間分調査し、製品および投与経路ごとに定められた日本版DDD値を用いてTreatment Days（平均治療日数）を算出し、解析を行った。また、近年の農家戸数減少・大規模集約化の傾向を踏まえ、飼養規模ごとの抗菌性物質使用量の比較を行った。2016年の1年間については、乳房炎原因菌の薬剤耐性との関連も調べた。その結果、乳房炎に使用される抗菌性物質、特に乾乳期治療に用いられるペニシリンのTreatment Daysが最も大きいことが分かった。規模別では成牛飼養頭数30頭未満の小規模農家よりも30頭以上の中・大規模農家のTreatment Daysが有意に大きかった。また、乳房炎の原因菌として薬剤耐性菌が検出された農家では、Treatment Daysが有意に大きかった。DDD値を用いた解析により抗菌性物質の種類および投与経路ごとの比較が可能になり、乳房炎防除の対策をすることで抗菌性物質使用量を低減できる可能性が示唆された。

第3章では、抗菌性物質使用量を増加させる要因の一つである難治性の慢性乳房炎に対する新たな治療法について研究している。ある種の細菌は物質や組織の表面に接着すると多糖類、タンパク質や細胞外DNAなどを産生しながら増殖してバイオフィームという構造体を形成するが、*Streptococcus uberis*や *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) などの牛の乳房炎起因菌は乳房内でこのバイオフィームを形成し、抗菌性物質や免疫細胞の作用に抵抗性を示すことで難治化に寄与すると考えられている。本研究では、酪農家で発生した難治性乳房炎に対して、ショート乾乳（3日間の搾乳休止）と、バイオフィームの分解効果があるとされる高張食塩水による乳房内洗浄とを併用した治療を実施し、高張食塩水の代わりに生理食塩水を用いた対照群と治療効果を比較した。その結果、試験群では対照群よりも有意に高い治癒率が得られたことから、本法はバイオフィーム形成の関与が疑われる難治性乳房炎に対し有効な、新たな治療法であると論じている。

第4章では、大腸菌群による甚急性乳房炎や *S. aureus*による慢性乳房炎が多発し問題となっていた1酪農家で乳房炎ワクチンを使用し、その効果を検証した。当該農場では大腸菌群と *S. aureus*の乳房炎を予防する目的で2017年6月から二価不活化乳房炎ワクチンの接種を開始した。その結果、2017年度は2015年度と比較してバルク乳の平均体細胞数の有意な減少、乳房炎の診療回数および診療費用の減少傾向が認められ、重篤化する乳房炎や潜在性乳房炎が減少したことが示唆された。本ワクチンの投与は、乳房炎による酪農家の損失を軽減するとともに、抗菌性物質使用量の低減につながる可能性が示唆された。

第5章では総合考察が展開されている。第2章の調査で酪農においては特に乳房炎が抗菌性物質使用量を増加させることが示唆された。抗菌性物質使用量の低減のためには本研究のような解析法による使用量モニタリングの継続が不可欠であり、今後は千葉県に限らず全国的な調査を実施する必要性を論じている。また、調査の結果を踏まえて抗菌性物質使用量低減を実行するのは畜産農家自身と産業動物臨床に携わる獣医師の責務であり、その実現のためには第3、4章で行ったような臨床現場での個体診療技術や予防獣医療の研究を今後も積み重ねてゆくことが重要であると考察している。

これらの研究成果は、学術上および臨床応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。