

牛乳房炎の予防（環境衛生、ワクチン等）

乳房炎の予防は、乳房炎を引き起こす原因となる微生物をできるだけ環境から排除し、牛体、特に乳器を乾燥させて清潔に保つことが基本となる[35]。その他、牛へのストレスを環境から低減させる、栄養を充足させて牛の健康を保つ、正しい搾乳器の整備と搾乳作業を習慣づけるなども乳房炎を予防する上で重要な対策となる[36]。ただし、これらを単独で実施してもその予防効果は限定的になり易いことから、考えられる対策を総合的に実施することで相乗的に高い予防効果が得られることを理解することが重要である。

この章では、加えて乳房炎予防対策の一つとして有用である乳房炎ワクチンの使用を取り上げ、ワクチンによる予防あるいは重篤化の阻止の機序、現在ある乳房炎ワクチンの使用事例を紹介する。担当する牧場の乳房炎予防対策の一つとしてワクチンの使用を検討する際の参考にしてほしい。

1. ワクチンによる予防あるいは重篤化の阻止の機序

疾病予防のワクチンには、大きく分けて不活化ワクチンと生ワクチンの2種がある。不活化ワクチンは、感染微生物の構成成分やその一部あるいはそれらが産生する毒素(トキシン)の毒性をなくしたトキソイドをワクチン抗原とし、それらを持つ病原体を中和する抗体を産生する免疫(液性免疫)が誘導できるのが特徴である。不活化ワクチンを接種した場合、実際にその抗原を持った細菌が感染してきた時にその中和抗体が微生物あるいは毒素を中和して感染を阻止する機序を持つ。一方、生ワクチンはその病気の原因となる病原体の病原性を弱めた弱毒化病原体をワクチン抗原とするものであり、ワクチン接種により自然にその病気にかかった状態と同じような免疫(細胞性免疫)が誘導できるのが特徴である。生ワクチンを接種した場合、特に細胞内で増えるウイルスの感染では、細胞内にウイルスを中和する抗体が入れないことから、感染した細胞自体を除去する作用やインターフェロンなどの抗ウイルス作用のあるサイトカインを産生す

る細胞性免疫を誘導する生ワクチンが有効となる。細菌の感染であってもウイルスのように細胞内で増殖する菌種では、細胞性免疫が誘導される生ワクチンが有効となる場合もある[37]。

またワクチンには、接種や投与する経路、すなわち皮下や筋肉内へ接種する注射型ワクチンと、粘膜面に投与する粘膜型ワクチンとがある。注射型ワクチンでは主に血中に抗原特異的な IgG 抗体を産生する全身免疫系の免疫反応が誘導されやすく、粘膜型ワクチンでは血中の抗原特異的な IgG 抗体の産生に加えて粘膜面に抗原特異的な IgA 抗体を産生する粘膜免疫系の免疫反応が誘導されやすい。感染症によってどちらの免疫系を誘導するのがワクチンとして有効であるかは病原体が感染する場所や組織内で生息する部位などによって異なる。

2. 世界および日本の乳房炎ワクチンの使用状況

これまでに世界で開発された乳房炎ワクチンの多くは、乳房炎の主な原因菌となっているブドウ球菌や大腸菌などの細菌(死菌抗原)や菌体構成成分の一部をワクチン抗原とした注射型の不活化のワクチンである。世界では乳房炎の予防対策の一つとして、牛群の感染状況に応じてこれらのワクチンを選択して投与している地域もある。日本では、国内で開発された乳房炎ワクチンはないが、世界で開発された乳房炎ワクチンのうちの1剤が承認されている。平成 28 年に使用できるようになり(黄色ブドウ球菌、大腸菌群及びコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)による臨床型乳房炎が対象)、臨床現場での使用における効果が報告されている[38]。

3. 日本における乳房炎ワクチンの臨床試験の実例

国内の妊娠牛を用いて日本で行ったワクチンの臨床試験の例では、安全性と有効性の検証が行われている。安全性の評価では、ワクチン接種群とワクチン非接種群(対照群)との間に差は認められておらず、使用による異常は認められ

ていない。有効性については、①ワクチン接種による抗体価の推移、②臨床型乳房炎の発生数(率)、③乳房炎罹患時の臨床症状と乳汁異常のスコア、④治癒率と死廃率が検証されている[39]。

①ワクチン接種による抗体価の推移は、ワクチネーション後有効性を示す有効抗体価が維持されることが確認されている。②臨床型乳房炎の発生数(率)は、ワクチン接種群と対照群間に有意な差は認められないが、臨床型乳房炎発症牛における罹患分房数(率)では、ワクチン接種群において罹患分房数(率)が有意に少ないことが示されている(表 11)。

表 11. 黄色ブドウ球菌、大腸菌群及び CNS による臨床型乳房炎
発症牛における罹患分房数(率)

	ワクチン群 (13頭／52分房)	対照群 (11頭／44分房)
罹患分房数(率)	23(44.2%)*	30(68.2%)

*: 群間で有意差あり($p<0.05$)

③乳房炎罹患時の臨床症状と乳汁異常のスコアでは、ワクチン接種群において臨床症状および乳汁性状ともに低いスコアであり、乳房炎に罹患してもより健全に近い病状にあることが示された。④治癒率と死廃率ではワクチン接種群での治癒率が高い傾向が認められ、臨床型乳房炎を発症して死亡・廃用となった割合(死廃率)も、ワクチン接種群での死廃率が 0%であったが、対照群では重篤な症状で死亡・廃用となった症例もあったことが示された(表 12)。

表 12. 黄色ブドウ球菌、大腸菌群及び CNS による臨床型乳房炎
発症牛における治癒及び死廃頭数(率)

	ワクチン群(n=13)	対照群(n=11)
自然治癒頭数	3(23.1%)	0(0.0%)
最終治癒頭数 (自然治癒頭数含む)	12 ¹⁾ (92.3%)	8(72.7%)
死亡・廃用頭数	0(0.0%)	3(27.3%)

1): 1 頭は試験期間中には完治せず

4. 日本における乳房炎ワクチンの野外使用の実例

野外使用の1事例について紹介する。ある農場ではここ数年クレブシエラ乳房炎が問題であり、平成 28 年 10 月からワクチンの接種を開始した。細菌同定を実施した乳房炎のうち、乳房炎ワクチン対象疾病割合は平成 25 年が 73.3%、平成 26 年が 77.3%、平成 27 年が 80.0%、平成 28 年が 72.7%、平成 29 年は 45.5%であり、ワクチン接種により乳房炎発生率が減少したことが示されている(図 31)。

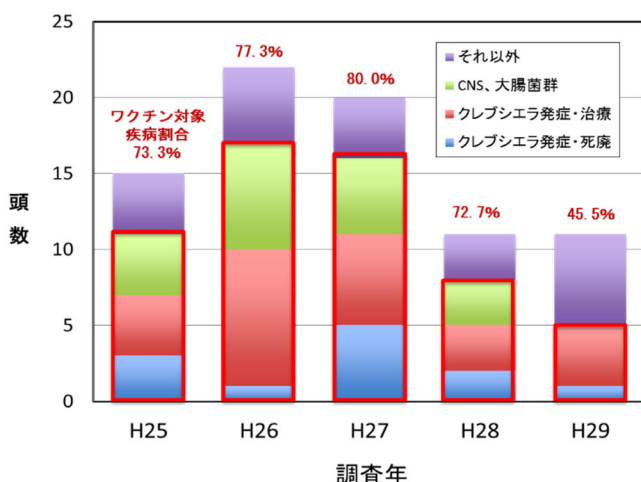


図 31. 乳房炎の細菌同定検査結果とワクチン対象疾病割合

乳房炎の予防は、さまざまな角度からおさえるべき対策が多々ある。ワクチンの使用は個々の農場の牛群の状況を鑑みて判断をするべきであるが、適正にワクチンを使用することで一定の乳房炎防除効果が得られている臨床現場での実例も示されはじめている。日本でも乳房炎ワクチンの使用が始まり、今後はワクチンの使用も乳房炎予防対策の一つになるものと考えられる。

参考文献

- 1) 加藤敏英、山本高根、小形芳美、漆山芳郎、萩野祥樹、斎藤博水、
薬剤感受性に基づいた牛呼吸器感染症治療プログラムの臨床効果.
2008. 日本獣医師会雑誌. 6: 294-298.
- 2) Brauner, A., Fridman, O., Gefen, O. and Balaban, N.Q. 2016.
Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to
antibiotic treatment. Nat. Rev. Microbiol. 14: 320-30.
- 3) Lebeaux, D., Ghigo, J. M. and Beloin, C. 2014. Biofilm-related infections:
Bridging the gap between clinical management and fundamental
aspects of recalcitrance toward antibiotics. Microbiol. Mol. Biol. Rev.
78, 510-543.
- 4) Savage, V.J., Chopra, I. and O'Neill, A.J. 2013. *Staphylococcus aureus*
biofilm promote horizontal transfer of antibiotic resistance.
Antimicrob. Agents Chemother. 57, 1968-1970.
- 5) Adkins, P.R., Fox, L.K., Godden, S., Jayarao, B.M., Keefe, G., Kelton, D.,
Lago, A., Middleton, J.R., Owens, W., Petersson-Wolfe, CS, Pighetti, G.,
Quesnell, R., Royster, E., Ruegg, P., Smith, K.L., Timmerman, J. 2017.
Laboratory Handbook on Bovine Mastitis, 3rd ed. National Mastitis
Council Inc., New Prague, MN, USA.
- 6) 岡田珠子、角 真次、河合一洋、岡田啓司、 2009. 牛乳房炎乳
汁の保存温度および転倒混和による細菌数の変動と塗布器材
の検証, 日本家畜臨床学雑誌, 35: 109-114.
- 7) Higuchi, H., Iwano, H., Kawai, K., Gondaira, T., Nagahata, H. 2011.
Prevalence of *Mycoplasma* species in bulk tank milk in Japan. *Vet.*
Rec. 169:442.
- 8) Higuchi, H., Iwano, H., Kawai, K., Ohta, T., Obayashi, T., Hirose, K, Ito, N.,
Yokota, H., Tamura, Y., Nagahata, H. 2011. A simplified PCR assay for
fast and easy screening of *Mycoplasma* mastitis of dairy cattle. *J.*
Vet. Sci. 12: 191-193.

- 9) Kirk, J. H., Glenn, K., Ruiz, L. and Smith 1997. Epidemiologic analysis of *Mycoplasma* spp isolated from bulk-tank milk samples obtained from dairy herds that were members of a milk cooperative. Kirk, J. H., Glenn, K., Ruiz, L. and Smith, E. J. *Am. Vet. Med. Assoc.* 211: 1036-1038.
- 10) 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.
- 11) Philpot, W. N. 1978. *In* Mastitis Management, pp.1-72, Babson Bros.Co.
- 12) Tulkens, P. M. 1991. Intracellular distribution and activity of antibiotics. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 10: 100-6.
- 13) 平井網雄, 河合一洋, 三木 渉, 蔵本 忠, 下タ村圭一, 瀬尾洋行, 堀川敏夫, 斧田稔行. 2002. 黄色ブドウ球菌による潜在性乳房炎の泌乳期治療 家畜診療, 49: 459-462.
- 14) 三木 渉, 河合一洋, 大林 哲, 安里 章. 2002. *Staphylococcus aureus* 乳房炎乳牛に対するタイロシンの乾乳直前時治療の効果 家畜診療, 49: 19-24.
- 15) 田村豊, 河合一洋, 臼井優, 片岡康, 加藤敏英, 樋口豪紀, 平山紀夫. 2015. 牛の乳房炎治療ガイドライン, 緑書房, 東京.
- 16) Hillerton, J.E. and Kliem, K.E. 2002. Effective treatment of *Streptococcus uberis* clinical mastitis to minimize the use of antibiotics. *J. Dairy Sci.*, 85: 1009-1014.
- 17) MASTITS CONTROL 2005. 十勝乳房炎協議会, 北海道.
- 18) MASTITIS CONTROL 2nd ed. 2014. 十勝乳房炎協議会, 北海道.
- 19) 函城悦司、島田保昭、岡田啓延、久米常夫、田淵清 1982. 乳牛の壊疽性乳房炎に関する研究；III. リムルステストによるエンドトキシンの検出. 日獣会誌, 35: 330-334.
- 20) 工藤克典、小岩政照、松尾直樹、南 保範、星 明、安藤達哉、川島明夫. 1994. 急性乳房炎牛における血小板凝集能の変化とその治療方法 家畜診療, 369: 7-13.
- 21) 西川晃豊. 2009. 乳牛の大腸菌群による甚急性乳房炎の病態生

- 理に基づく治療. 家畜診療, 56: 481-488.
- 22) 篠塚康典. 2008. 乳牛の大腸菌性乳房炎に対する初回治療時抗生物質無投与療法の検討. 55: 501-509.
- 23) 杉山美恵子. 2013. 乳牛の *Klebsiella pneumoniae* による甚急性乳房炎の診断と治療方法の検討. 家畜診療, 60: 265-270.
- 24) Hoeben, B.D., Monfardini, E., Burvenich, C., Hamann, J. 2000. Treatment of acute *Escherichia coli* mastitis in cows with enrofloxacin: effect on clinical signs and chemiluminescence of circulating neutrophils. *J. Dairy Res.*, 67: 485-502.
- 25) Shinozuka, Y., Kaneko, S., Kurose, T., Watanabe, A., Kuruhara, K., Kawai, K. 2016. Factors associated with marketable milk production recovery after treatment of naturally occurring acute coliform mastitis. *J. Vet. Med. Sci.*, 78: 917-920.
- 26) Shinozuka, Y., Kawai, K., Takeda, A., Yamada, M., Kayasaki, F., Kondo, N., Sasaki, Y., Kanai, N., Mukai, T., Sawaguchi, N., Higuchi, M., Kondo, H., Sugimoto, K., Yasuda, A., Watanabe, A. 2018. Randomized clinical trial to evaluate the effectiveness of enrofloxacin as a second-line antibiotic for treatment of acute *Escherichia coli* mastitis. *Anim. Sci. J.*, in press.
- 27) Hayashi, T., Sugita, T., Hata, E., Katsuda, K., Zhang, E., Kiku, Y., Sugawara K., Ozawa, T., Matsubara, T., Ando, T., Obayashi, T., Itoh, T., Yabusaki, T., Kudo, K., Yamamoto, H., Koiwa, M., Oshida, T., Tagawa, Y. and Kawai K. 2013. Molecular-Based Identification of Yeasts Isolated from Bovine Clinical Mastitis in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 75: 387-390.
- 28) Roberson, J. R. 2004. Establishing treatment protocols for clinical mastitis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 19: 223-234.
- 29) 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.

- 30) 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.
- 31) Ghanem, M. E., Higuchi, H., Tezuka, E., Ito, H., Devkota, B., Izaike, Y. and Osawa, T. 2012. *Mycoplasma* infection in the uterus of early postpartum dairy cows and its relation to dystocia and endometritis. *Theriogenology*, 79: 180-185.
- 32) Kawai, K., Higuchi, H., Iwano, H., Iwakuma, A., Onda, K., Sato, R., Hayashi, T., Nagahata, H. and Oshida, T. 2013. Antimicrobial Susceptibilities of *Mycoplasma* Isolated from Bovine Mastitis in Japan. *Anim. Sci. J.* 86: 96-99.
- 33) Higuchi, H., Gondaira, S., Iwano, H., Hirose, K., Nakajima, K., Kawai, K., Hagiwara, K., Tamura, Y., Nagahata, H. 2013. *Mycoplasma* species isolated from intramammary infection of Japanese dairy cows. *Vet. Rec.* 172: 557.
- 34) Higuchi, H., Iwano, H., Kawai, K., Gondaira, T., Nagahata, H. 2011. Prevalence of *Mycoplasma* species in bulk tank milk in Japan. *Vet. Rec.* 169: 442.
- 35) 永幡肇、乳房炎の防除-乳質向上と免疫力アップ。 2012. Dairy Japan 臨時創刊号（日本乳房炎研究会監修）、デーリィ・ジャパン社、東京。
- 36) Hogan, J.S., Berry, E.A., Hillerton, J.E., Hogeveen, H., Nickerson, S.C., Oliver, S.P., Pighetti, G.M., Rapnicki, P., Schukken, Y.H., Smith, K.L. 2017. Current Concepts of Bovine Mastitis 5th ed. National Mastitis Council, Minnesota, USA.
- 37) 林智人、大切な乳牛を守る免疫のお話、2010.デーリィ・ジャパン

ン社.

- 38) 林智人、乳房炎ワクチンの現状と今後の展望、2013. 家畜診療,
60: 201-208.
- 39) 江口佳子、乳房炎ワクチンの効果、2018. MP アグロジャーナル、
32: 32-35.

おわりに

本ガイドブックは、農林水産省「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)」において調査した牛乳房炎に対する抗菌剤の使用実態、治療効果、分離菌に対する薬剤感受性データに基づき、牛乳房炎治療における適切な抗菌剤使用に関する考え方を提案し、臨床現場に普及することを目的として作成された。このたび、薬剤感受性試験の判定基準を改訂した第 1.1 版を作成した。手軽に利用できるガイドブックとして、診療にも携帯し利用していただきたい。

本ガイドブックが、抗菌剤の更なる慎重使用に向けて、適切な抗菌剤の選択ならびに治療計画の一助になれば幸いである。

令和6年 11 月

農林水産省

平成 29 年度生産資材安全確保対策委託事業 抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備委託事業 (第 1.1 版)

検討委員代表:

河合一洋 (麻布大学獣医学部獣医学科)

検討委員(五十音順 敬称略):

岩野英知 (酪農学園大学獣医学群獣医学類)

臼井 優 (酪農学園大学獣医学群獣医学類)

篠塚康典 (岡山理科大学獣医学部獣医学科)

林 智人 (日本全薬工業株式会社)

樋口豪紀 (酪農学園大学獣医学群獣医学類)

改訂履歴

版数	発行年月	改定箇所	改定内容
第1版	平成 30 年3月		初版発行
第 1.1 版	令和6年 11 月	P8-9, 11, P14 図 19・20 P16-17 表2	<i>Prototheca zopfii</i> を <i>Prototheca bovis</i> に修正 薬剤感受性判定基準改定

