

特集 II 抗菌性物質投与の腸内細菌に及ぼす影響

1. 抗菌剤の飼料添加と家畜の腸内細菌の薬剤感受性

阪野哲也¹⁾ 清水幹夫¹⁾ 寺島豊明²⁾

(¹⁾全農家畜衛生研究所, ²⁾全農名古屋支所)

Antibiotic Feeding and its Influence on
the Antibiotic Susceptibility of Enteric
Bacteria in Animals.

Tetsuya SAKANO and Mikio SHIMIZU

Zen-noh Institute of Animal Health,
7 Ohja-machi, Sakura-shi Chiba 285

Toyoaki TERASHIMA

Zen-noh Nagoya Branch Office, 3-4
Nishiki 2-chome, Naka-ku, Nagoya 460

幼畜用配合飼料には、飼料添加物として抗菌剤が添加されている場合が多い。添加目的は、「飼料安全法」により、飼料の品質低下防止、家畜の成長促進または飼料効率の改善、特定の病原微生物による家畜の幼齢期における生産性の低下の防止と規定されており、その使用方法についても規制されている。

抗菌剤による成長促進効果の機序については十分に解明されていないが、『各種のストレスによって生ずる腸内細菌叢の乱れを抗菌剤の有する抗菌力により防止し、細菌叢を正常な状態に保つことが、家畜の成長促進につながる』と考えられている。¹⁾従って、有効な抗菌剤を選択する場合、腸内の各種細菌について、薬剤感受性の動向を把握することは重要である。

今回は直腸内容物由来の *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp. について各種薬剤（主に飼料添加抗菌剤）の感受性について調べた。

薬剤感受性の測定は、日本化学療法学会の規定²⁾に準拠して行なった。*Clostridium* spp.,

Lactobacillus spp. は GAM 寒天培地（栄研）を使用し、嫌気培養（ガスバック法）で、*Streptococcus* spp. はハートインフィジョン寒天培地（栄研）を用い好気培養で実施した。

成 績

(1) 1979年に野外のプロイラーから分離した菌株の薬剤感受性

茨城、岐阜、滋賀、愛媛、福岡の5養鶏場（いずれも給与飼料に、ER, CL, MNが添加されていた。）の49羽の糞便から分離したレンチナーゼ陽性(L⁺) *Clostridium* spp. 149株, *Streptococcus* spp. 109株, *Lactobacillus* spp. 68株のMICを測定した。

Clostridium spp. に対して、抗菌力が強い薬剤(MIC, 3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下)はTP, ER, VM, SLであった。KT, BCに対しては、耐性菌の存在が認められた。(図-1)

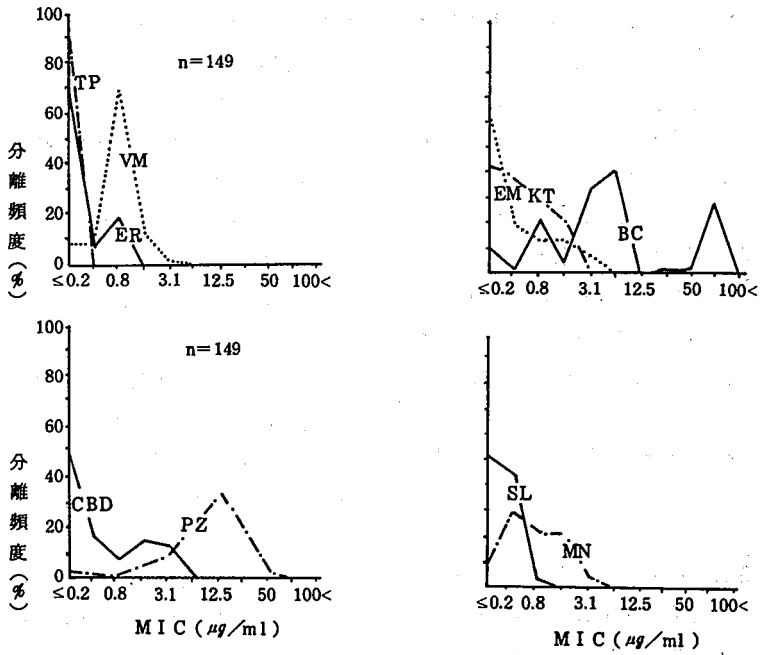


図-1. 野外のプロイラーから分離したレンチナーゼ陽性 *Clostridium* spp. の薬剤感受性分布

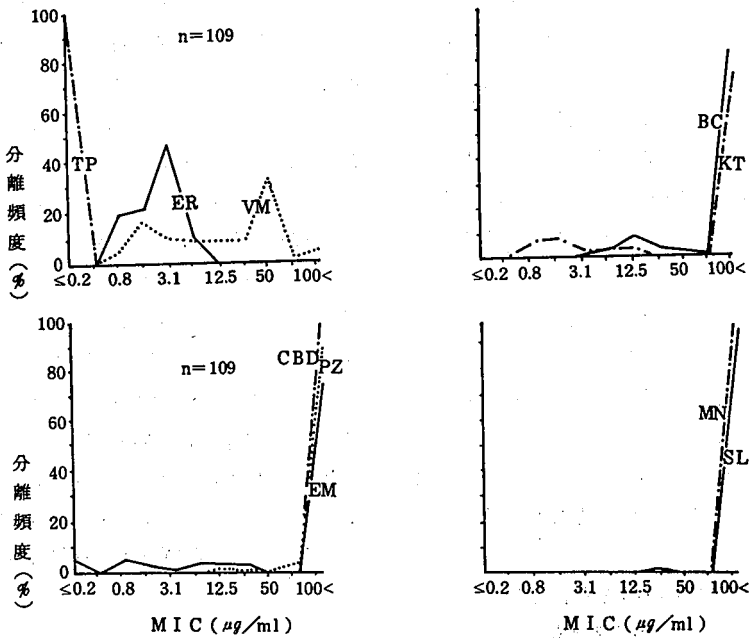


図-2. 野外のプロイラーから分離した *Streptococcus* spp. の薬剤感受性分布

Streptococcus spp. では、TPが0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で全株の発育を阻止し、ERは3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を頂点とする一峰性の分布を、VMは幅広い分布を、そしてBC, KT, EM, PZは二峰性の分布を示した(図-2)。

Lactobacillus spp. はペブタイド系、マクロライド系薬剤に幅広い薬剤感受性分布を示した。このように幅広い分布を示した理由の一つとして、*Lactobacillus* spp. は菌種により薬剤感受性の差が認められるためと考えられる(図-3)。

(2) 1979年に野外の豚から分離した菌株の薬剤感受性分布

茨城(3カ所)、神奈川、三重、埼玉の計6養豚場(子豚期に、TP, CL添加飼料を数年間使用)の41頭の糞便から分離した*Clostridium* spp. (L \oplus) 207株、*Streptococcus* spp. 36株と*Lactobacillus* spp. 38株について調査した。

Clostridium spp. に対して、SL, TP, ERは低濃度ですべての株の発育を阻止した。なお、ERのMICが0.4~1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した株は、いずれも1農場(埼玉)由来株であった。BCは幅広い分布を示し約50%の株が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のMICを示した。KT耐性株が低率ではあるが、5農場から分離された(図-4)。

Streptococcus spp. に対して、TP, ER, SLは、MICが0.4あるいは3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を頂点とする一峰性の分布で38%が耐性株であった(図-5)。

Lactobacillus spp. は、ブロイラー由来株と同様に、各薬剤に対して幅広い感受性分布を示した(図-6)。

(3) 1981年に豚から分離した

Cl. perfringens の薬剤感受性

全国8養豚場で74頭の子豚の糞便から*Cl. perfringens* の分離を試みたところ、分離で

きたのは4農場の9頭であった。この9頭から分離した50株において、TC耐性株が82%と高率であった。また、マクロライド耐性株が秋田と熊本由来の一部で認められ、これらはLCMと交差耐性を示した。しかし、市販の多くの子豚用飼料に添加されているペブタイド系(TP, ER)やキノキサリン系薬剤の耐性株は認められなかった(表-1)。

(4) 1981年に子牛から分離した

Cl. perfringens の薬剤感受性

全国の6農場で1~16週齢の子牛76頭のうち、33頭の糞便から*Cl. perfringens* が分離できた。分離した117株において、TC耐性株が83.3%、BC耐性株が75.8%、マクロライド耐性株が11.4%~19.7%、さらにCP耐性株が3.8%、APC耐性株が0.8%認められた(表-2)。

(5) 抗菌剤の長期間給与による影響

ブロイラー用飼料に各種抗菌剤を実用レベル添加し(ER:5 ppm, TP:5 ppm, BC:168万単位, OTC:30 ppm, VM:5 ppm, MN:80 ppm, PA(パンコクシン):165 ppm)、初生時から10カ月間連続給餌した。そして、直腸内から*Cl. perfringens* と*Str. faecalis* を分離し、薬剤感受性を調べた。

試験開始時に、各区の雛から分離した菌株の薬剤感受性には、差は認められなかったが、抗菌剤を10カ月間給与後に分離した*Cl. perfringens* における耐性菌出現状況は、OTC耐性株のみが認められた(表-3)。

とりわけ、OTC給与鶏由来株は、すべてOTC耐性であった。*Str. faecalis* ではOTC, BCあるいはKT耐性株が認められたが、給与した抗菌剤との相関は認められなかった。

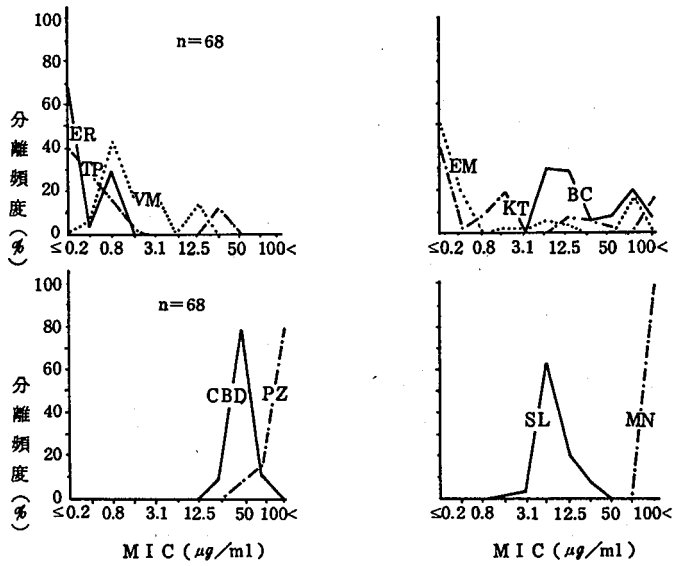


図-3. 野外のプロイラーから分離した *Lactobacillus* spp. の薬剤感受性分布

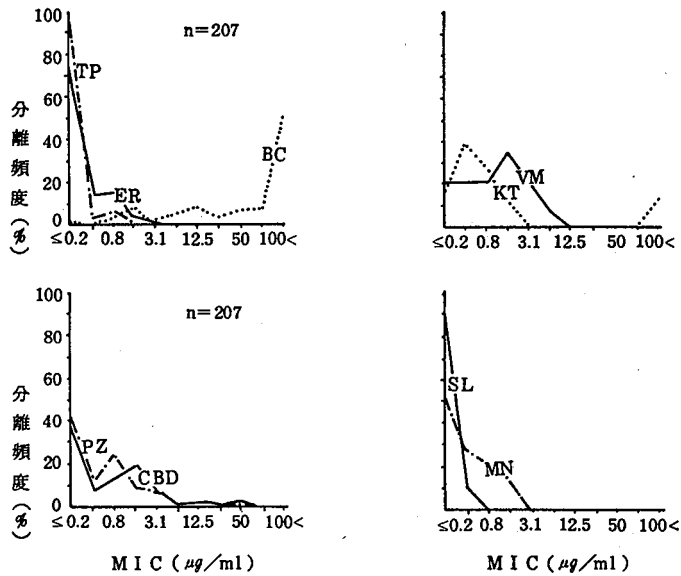


図-4. 野外の子豚から分離したレシチナーゼ陽性 *Clostridium* spp. の薬剤感受性分布

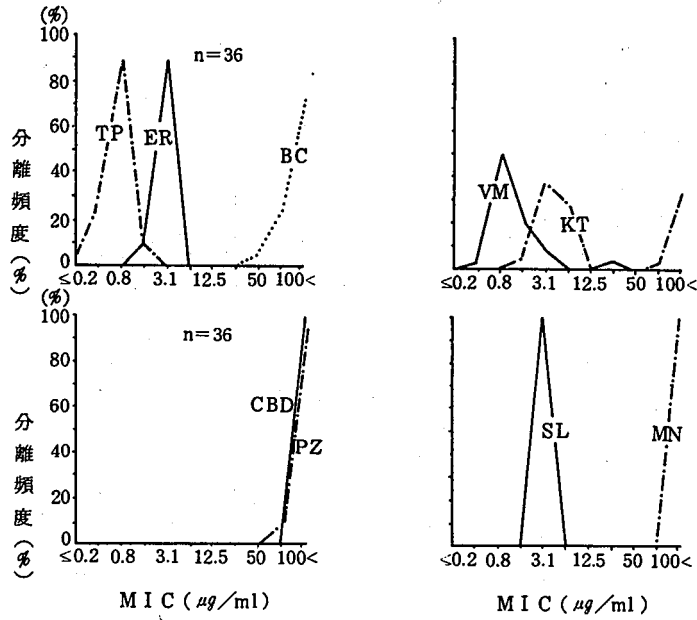


図-5. 野外の子豚から分離した *Streptococcus* spp. の薬剤感受性分布

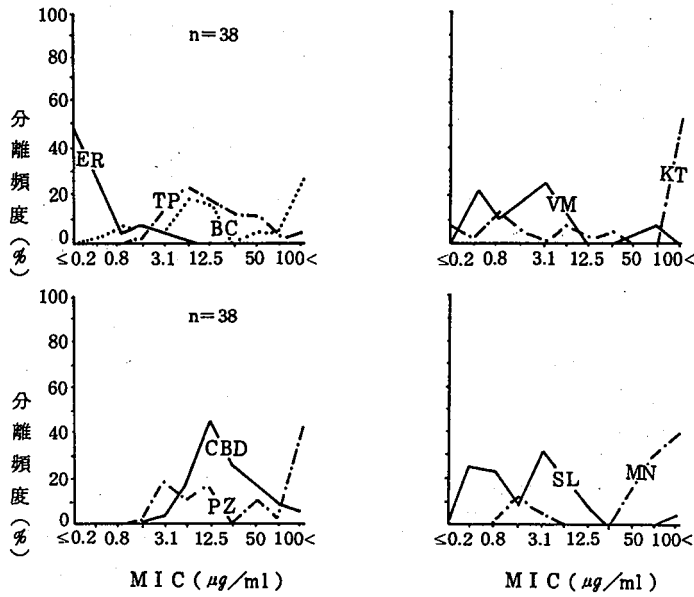


図-6. 野外の子豚から分離した *Lactobacillus* spp. の薬剤感受性分布

表一1. 豚の糞便由来*Cl. perfringens*の耐性株検出率

農場	耐性限界値 株数	薬剤															
		TP	ER	BC	VM	SL	SDM	CBD	OLQ	TC	APC	CP	KT	TS	EM	LCM	PZ
	1.6	1.6	1.6	250	12.5	1.6	100	0.8	3.1	3.1	6.3	25.0	6.3	6.3	6.3	3.1	
Akita	15	0	0	0	0	0	0	0	733	0	0	26.7	26.7	26.7	26.7	20.0	
Mie	5	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	
Ehime	13	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	
Kumamoto	17	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	
合計	50	0	0	0	0	0	0	0	82.0	0	0	18.0	18.0	18.0	18.0	6.0	

1) 耐性限界値： $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2) 耐性株検出率： $\%$

表一2. 牛の糞便由来*Cl. perfringens*の耐性株検出率

農場	耐性限界値 株数	薬剤																
		TP	ER	BC	VM	TML	CBD	OLQ	SL	SDM	TC	APC	CP	KT	TS	EM	LCM	PZ
	1.6	1.6	1.6	250	12.5	6.3	0.8	3.1	1.6	100	3.1	6.3	25.0	6.3	6.3	6.3	3.1	6.3
Hokaido	25	0	0	84.0	0	0	0	0	0	0	96.0	0	0	20.0	10.0	56.0	32.0	0
Akita	25	0	0	100	0	0	0	0	0	100	40	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	0	0
Tochigi	25	0	0	96.0	0	0	0	0	0	100	0	0	28.0	28.0	28.0	28.0	0	0
Ibaraki	4	0	0	100	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0
"	13	0	0	7.7	0	0	0	0	0	69.2	0	0	0	0	0	0	0	0
Aichi	25	0	0	100	0	0	0	0	0	100	0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	0	0
合計	117	0	0	75.8	0	0	0	0	0	83.3	0.8	3.8	12.9	11.4	19.7	15.2	0	0

1) 耐性限界値： $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2) 耐性株検出率： $\%$

表一三. 抗菌剤の長期間(10カ月)給与鶏由来*Cl. perfringens*の耐性株出現状況

(%)

飼料 添加薬剤	検査薬剤 耐性 限界値 株数	ER	TP	BC	OTC	VM	KT	MN	SMD
		1.6	1.6	50	3.1	1.6	3.1	0.4	100
1. —	27	0	0	0	22.2	0	0	0	0
2. ER	10	0	0	0	40.0	0	0	0	0
3. TP	7	0	0	0	0	0	0	0	0
4. BC	5	0	0	0	20.0	0	0	0	0
5. OTC	10	0	0	0	100	0	0	0	0
6. VM	14	0	0	0	57.1	0	0	0	0
7. MN	13	0	0	0	0	0	0	0	0
8. PA ²⁾	15	0	0	0	6.7	0	0	0	0

1) 耐性限界値 : $\mu\text{g/ml}$

2) PA(バンコクシン) : アンプロリウム, エトパペイト, スルファキノキサリンの合剤

考 察

野外のブロイラーあるいは、抗菌剤を長期間給与した鶏から分離した*Clostridium* spp.において、TC耐性株が高率に認められた。また、豚、牛由来の*Cl. perfringens*にもTC耐性株が高率に検出された。また、マクロライド耐性株も検出された。ともにプラスミドの存在が報告^{3, 4)}されているので、今後の薬剤感受性の動向に注目していく必要があると思われる。

現在、多くの子豚あるいは育雛用飼料に添加されているTP, ERを長期間給与しても*Cl. perfringens*や*Str. faecalis*には、まったく耐性株は認められなかった。また、野外の子豚、ブロイラーから分離した株においても同様の結果であったことから、TPあるいはERは耐性菌の生じ難い薬剤と考えられる

飼料に抗菌剤を添加することにより、腸内細菌叢のうち有害菌が異常増殖することを抑制され、その結果、家畜の成長促進が得られるならば、腸内の有害菌に対し、選択的抗菌力を有する薬剤を使用することが有利であると考えられる。

そこで、腸内で有害菌あるいは病原菌の増殖を抑え、かつ異常な菌交代を起こさないために、今後とも腸内の各種細菌の薬剤感受性の動向を把握していくことが必要であろう。

要 約

抗菌剤の飼料添加が腸内の細菌の薬剤感受性に及ぼす影響について検討した。子豚およびブロイラーから分離した*Clostridium* spp. (レチナーゼ陽性または*Cl. perfringens*), *Str. faecalis*では、飼料添加物として頻用さ

れているTP, ERの耐性株は認められなかった。また, TP, ERをプロイラーに10カ月間給与しても, *Cl. perfringens*, *St. faecalis* には, TP, ER耐性株は認められなかった。一方, OTCを長期間給与した場合に, OTC耐性株の著しい増加が認められた。

文 献

- 1) 光岡知足(1978). 腸内細菌の話, 岩波新書.
- 2) 小酒井望ら(1979). *Chemotherapy*, 27, 559~560.
- 3) Brefort, G. *et al.* (1977). *Plasmid*, 1, 52~66.
- 4) 美誉ら(1983). 日本細菌学雑誌, 38, 267.

討 論 (座長: 光岡知足)

(質問: 光岡知足) いまの成績で, 耐性をしらべた結果, 例えばBC, TCに対して(腸内フローラに)耐性が大分できているが, 耐性ができている段階で, それらの薬剤を与えた場合に, 発育促進効果は低下してきているか。

(答: 阪野哲也) 大変むづかしい質問であるが, これだけの低濃度の抗生物質を与えるだけで, 腸内フローラが耐性でない場合と, 耐性と

なった場合と比較できるほどに有為な成長促進効果があるかは疑問である。現段階でのOTCとBCの成長促進効果の成績を私どもはもっていないので何ともいえない。

(質問: 光岡知足) これらの抗菌剤は, 発育促進に, 昔はかなり効いていたが, 今はあまり使われていないのか。

(答: 阪野哲也) ある程度使われている。