

ISSN 0919-4444
CODEN: KKOKEE

動物用抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE
SOCIETY OF ANTIMICROBIALS
FOR ANIMALS

No. 18

March, 1997

動物用抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials
for Animals

目 次

特別寄稿：感染症に対する抗菌薬の使用法：特に抗菌薬の組織浸透性と post antibiotic effect について	小久江 栄一	1
特集：牛のサルモネラ症と抗菌剤による治療 今回のシンポジウムにあたって	高橋 勇	7
1. 乳用雄牛に発生した <i>Salmonella</i> Dublin 感染症と S. Bredeney 保菌乳用牛群における対策	富嶋 明	8
2. 搾乳牛に発生した <i>Salmonella</i> Typhimurium 感染症と対策	木暮 幸博	17
3. 搾乳牛に発生したサルモネラ症とその衛生対策	平田 文吾	24
4. 搾乳牛群に発生したサルモネラ症	矢田谷 健	29
総合討論		38
動物由来の細菌に対する薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (動物用抗菌剤研究会標準法)	動物用抗菌剤研究会	40
動物用抗菌剤の臨床試験実施基準 (試案)	動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会	42
動物用抗菌剤の臨床試験実施基準		43
豚の細菌性肺炎に対する抗菌剤の臨床試験実施基準		43
豚マイコプラズマ肺炎に対する抗菌剤の臨床試験実施基準		44
牛の細菌性肺炎に対する抗菌剤の臨床試験実施基準		46
豚の大腸菌性下痢に対する抗菌剤の臨床試験実施基準		47
牛の大腸菌性下痢に対する抗菌剤の臨床試験実施基準		48
付記1. 起因菌の分離・同定法		49
付記2. 薬剤感受性試験法		51
付記3. 統計学的検定法		54
会務報告		56
動物用抗生物質・合成抗菌剤略語表 (系統別およびアルファベット別)		61

感染症に対する抗菌薬の使用法： 特に抗菌薬の組織浸透性と post antibiotic effect について

小久江 栄 一（東京農工大学農学部）

抗菌薬は試験管内で抗菌活性を示しても、動物に投薬して細菌の感染部位に到達しなければ、薬効は発揮できない。組織浸透性は抗菌薬を臨床使用する上での重要な属性といえる。post antibiotic effects (PAE) は 50 年以上以前から知られていた事実¹⁾であるが、1980 年代になって再び注目され、現在ではこの特性を薬物投与計画への組み込む工夫がなされている。本稿ではこの二つの抗菌薬の属性について記述した。

1. 組織浸透性を決める要因

細菌感染はまず、気道、消化管、尿道、生殖器などの、外界に接している部位で起こる。これらの部位（粘膜）はいずれも血流が盛んであるから、循環系を介して薬を作用部位に配布すればよい。また初期病巣は外界に接した部位にあるから、局所投与も有効である。感染初期の病巣には、抗菌薬の組織浸透性はあまり要求されない。

感染が慢性化して病巣が血流の少ない、幾重もの生体膜に囲われた深部に拡がった場合、組織浸透性の良い薬物が要求される。またサルモネラ、ブドウ球菌のような細胞内に入って増殖する細菌感染症に対しては、組織浸透性が十分に高く、細胞内で抗菌活性を持つ薬物が要求される。この特徴を持つ抗菌薬は、クロラムフェニコール、クリンダマイシンなど多くない。

1) 組織浸透性を決める要因：分子サイズ（分子量）の大きさ、酸解離定数 (pKa)、分配係数の

三つの要因が挙げられる。

【分子サイズ】分子サイズは小さいほど組織浸透性はよい。抗菌薬の分子量は 180 から 1,000 の範囲で、そのうち分子量が小さい代表がホスホマイシンで、また大きい方の代表がマクロライド系抗菌薬である。マクロライドは pKa や分配係数の点では申し分ないが、分子サイズが大きいことが欠点で、そのため最近開発されたものは分子量が小さい。

【pKa】組織浸透性は薬が生体膜を透過する時の難易度である。慢性感染病巣は生体膜に幾重にも囲われている。生体膜はコリンとリン脂質でできており、コリンは親水性でリン脂質は親油性であるから、薬物分子は親水性であり、また親油性でなければ生体膜を透過できない。これが可能なのは非イオン型薬物分子である。

全身投与して有効な抗菌薬は弱電解質であるから、周囲環境の pH によって解離（イオン型）／非解離（非イオン型）の比率を変える。イオン型と非イオン型の比率は、以下の 1 式に示す様に、薬物固有の pKa 値によって決まる。イオン型は分子内に電荷を持ち水分子を帯同するため細胞膜のリン脂質を透過できない。

$$\text{酸性薬物：} \text{pKa} = \text{pH} + \log \left\{ \frac{\text{非イオン型薬物}}{\text{イオン型薬物}} \right\}$$

$$\text{塩基性薬物：} \text{pKa} = \text{pH} + \log \left\{ \frac{\text{イオン型薬物}}{\text{非イオン型薬物}} \right\}$$

[1式]

組織浸透性の良い薬物を並べると、酸性薬物なら pKa 値が5から6、アルカリ性薬物なら8から9の物が多い。生体環境（組織間質液）の pH は7.4であるから、そのような pKa 値を持つ薬物は、組織間質中で非イオン型の比率が多く、それらは細胞膜を透過できる状態にあるからである。

【分配係数】これは親油性の指標である。組織間質液を模して pH 7.4 にしたリン酸緩衝液中の非イオン型薬物を飽和溶解させ、その上にオクタノールを同容量重積する。オクタノールは、細胞膜成分と物理化学的性格が似る。十分に振盪した後静置し、それぞれの層の薬物濃度を測り、オクタノール層の濃度をリン酸緩衝液層の濃度で除した値が分配係数である。この値は脂溶性の指標であり、大きいほど細胞膜の透過速度が早いことを示す。しかしあまり大きいと、生体内で脂肪部分に多く分布し、肝心の感染部位へ移行する分が少なくなる。最近開発された抗菌薬を見ると、分配係数は10以下に抑えられている。表1に代表的な抗

菌薬の物理化学的数値と組織浸透性を示した。

2) 組織浸透性の指標・分布容：薬物の組織浸透性は一義的には分子量と pKa と分配係数で決まるが、動物体内では血漿蛋白質結合、特殊イオンとの結合、代謝・排泄などいろいろな要因に影響され、変わる。分布容はこれらの影響をすべて加味した、生体内での組織浸透性の指標である。分布容は生体内薬物量をその時点での血漿中薬物濃度で割った値である。実際には薬物が生体内で特定の組織に高濃度分布していたり、多量が腸肝循環を繰り返し、その分末梢循環への分布が少ない場合もあるが、大まかな組織浸透性の指標としては優れている。分布容と組織浸透性の関係を表2に示した。

分布容の数値を見て、以下のような組織浸透性であることを読む；

0.25 L/kg までの薬物：組織浸透性は悪い。経口投与できない。(アミノ糖系)

0.5 L/kg 以下の薬物：組織浸透性は限られる。経

表1 抗菌薬の pKa・分配係数と組織浸透性

薬物	pKa	分配係数	分子量	組織浸透性
ゲンタマイシン	8.2	0.0	340	poor
ペニシリン G	2.7	0.2	334	poor
アンピシリン	7.2	0.5	349	limited
テトラサイクリン	8.3	1.1	444	limited
スルファメサジジン	2.7	2.0	270	limited
スルファドキシシン	5.9	100	310	good
ホスホマイシン	6.2	unknown	183	good
タイロシン	7.1	>50	800	good
エンフロキサシン	6.3	3.2	359	good
クロラムニコール	5.5	13.8	323	good

これらの薬物のパラメータ値は Riviere らの書⁴⁾から引用した。

表2 抗菌薬の分布容と組織浸透性 (pKa, 分配係数)

薬物	分布容 (L/kg)	浸透性	pKa	分配係数
ゲンタマイシン	0.14	poor	8.2	0.0
セファロチン	0.22	poor	5.0	0.2
ペニシリン G	0.48	limited	2.7	0.3
スルファメザシン	0.5-0.8	limited	2.7	2.0
オキシテトラサイクリン	0.8-2.5	limited	8.2	ap 1
リンコマイシ	1.2-1.6	good	7.6	3.6
タイロシン	1.1	good	7.1	ap 50
エンフロキサシン	0.8-2.9	good	6.3	3.2
クロラムフェニコール	0.9-2.6	good	5.5	13.8

これらの薬物のパラメータ値は Riviere らの書⁴⁾から引用した。

口投与後の吸収は余り良くない。

(ペニシリン, セファロスポリン)

0.5 L/kg 前後の薬物：組織浸透性はかなり良い。
経口投与して吸収される。

(サルファ剤, アンピシリンなど)

0.5～1.0 L/kg の薬物：組織浸透性に優れる。細胞内分布も可能。

(クロラムフェニコール, マクロライド, テトラサイクリン)

1.0 L/kg 以上の薬物：組織浸透性に優れるが、脂肪など特定組織に固着・高濃度に局在する、または大量が腸肝循環している可能性もある。

2. PAE について

抗菌薬の薬効の指標として MIC や MBC に並んで、PAE (post antibiotic effects) という用語が一般的になってきた。この用語は抗菌薬の細菌への暴露が終了した後に、まだ抗菌活性が持続する現象のことである。ほとんどの抗菌薬が PAE を持つ性格で、*in vitro* でも *in vivo* でも検出可能である。類似用語に subMIC 効果がある。これは MIC 以下の濃度で細菌の増殖が抑制されたり殺菌効果が現れる現象で、*in vivo* でしか見られない。細菌は直接抗菌薬の作用では死なないが、抗菌薬の暴露により細菌の持つ貪食細胞に対する抵抗力が减弱したり、生体組織に定着する能力が減少するために現れる効果である。

抗菌製剤の投与計画は従来は、血漿中薬物濃度を一定期間対象細菌の MIC 値を超える様に設計されてきたが、最近になって PAE を考慮した投与計画が常識的になりつつある。PAE については 1975 年以降研究論文が増え³⁾、最近の論文で筆者にとって印象的であったのは、Parker によるアミノ配糖体系抗生物質 (AGs) の 1 日 1 回投与療法の論文である²⁾。AGs は獣医領域でも繁用されている抗菌薬であること、1 日 1 回の投与は獣医師の手間をはぶくこと、薬効を損なうことなく休薬期間を短縮できることを記述している。

AGs は殺菌力が強く速いため、PAE の現象が劇的である。濃度依存的に菌体内へ取り込まれるため、高濃度投与すると菌体内へ多量に取り込ま

れ、血漿中から検出できなくなってからの殺菌効果持続時間が長続きする。AGs は宿命的に腎毒性を持つ。薬物が腎臓に蓄積することが原因であるが、この蓄積は尿細管内薬物濃度に依存せず、暴露時間に依存する。つまり高用量 one shot 投与では薬物は菌体内に大量取り込まれ、その PAE により薬効は長く続くが、腎臓と接触する時間が減り蓄積量が減少する。この新しい投与計画の改良は副作用軽減にも繋がり、獣医領域では休薬期間の短縮にもなる。

[PAE 時間の計測法] PAE を投与計画に組み込むため、PAE 時間測定法の研究が盛んである。生菌数法 (viable count method; 培地上で菌の生存を測定)、比濁度法 (生菌数増加による比濁度を測定)、インピーダンス法 (細菌が培地に出す生活産物による電気伝導度亢進を計測)、菌体蛍光検出法 (bioluminescence method; 菌体中の ATP 含量を計測)、形状変化観察法 (抗菌薬の暴露による菌体の形態的变化を計測) が今までに開発された代表的な測定法である。この中で、インピーダンス法と菌体蛍光検出法の組合せが、労力を節約でき、正確な測定が可能で、有力な測定法として実用され始めている。

[PAE の機序] 現在のところ以下の 3 つの説が有力である。①暴露を受けた菌体構造が回復し、再生するまでに時間がかかる、②薬物が菌体の抗菌活性受容体と付いて離れるまでに時間がかかる、③増殖を再開するための合成酵素の再生に時間がかかる。これらは特定の細菌菌種と抗菌薬の組合せで証明されている事実で、いずれの説も否定できない。PAE の機序は複数あってもおかしくない。こうして測定した抗菌薬の PAE 時間を表 3 に示した。菌体が能動的に取り込む抗菌薬は PAE が顕著な傾向がある。

表中で注目してほしいのは、アミノ配糖体系は

表 3 抗菌薬の *in vitro* で計測した PAE 時間

アミノ配糖体抗生物質	： 3 時間
テトラサイクリン	： 3 時間
フルオロキノロン	： 1～4 時間
リファンピン	： 1～5 時間
ペニシリン	： 1 時間以下

PAE時間が長く、ペニシリン系は短いことである。アミノ配糖体系抗生物質とペニシリンの配合剤が古くから獣医臨床で使われてきた。アミノ配糖体は水溶性が高いので溶液になっており、ペニシリンは懸濁液になっている。懸濁液は注射部位組織に長く留まり少しづつ体液に溶かされて吸収される。従ってペニシリンは血漿中で低濃度(MIC以上)を長く維持される。薬物水溶液は直ちに毛細管から吸収されるので、アミノ配糖体の血漿中濃度は一過性に高まり、その後急激に減少し検出されなくなる。つまりこの配合剤はPAEの理論を巧みに利用した製剤といえる。古い薬剤であるが、今だに人気を維持しているのは、その辺にも原因があるのではないかと思われる。

3. まとめ

以上述べたように組織浸透性やPAEは抗菌薬の臨床的な薬効に関連する重要な属性である。こ

れら以外に、細菌の組織付着性を弱める作用、貪食作用抵抗性を低下させる作用、細胞内殺菌作用を強める作用、化学遊走性促進作用など、臨床効果に直接関連のある属性を持つ抗菌薬もある。そうした属性を総合的に知ることが、抗菌薬の適正な使用に必要である。

文 献

- 1) Bigger, J. W.: The bacterial action of penicillin on *Staphylococcus pyogenes*. Irish J. Med. Sci., Sixth Series, No. 227, 533-568 (1944)
- 2) MacKenzie, F. M. and Gould, I. M.: Review. The post-antibiotic effect. J. Antimicrob. Chemother. 32, 519-537 (1993)
- 3) Parker, S. E.: Practicalities of once daily aminoglycoside dosing. J. Antimicrob. Chemother. 31, 4-8 (1993)
- 4) Riviere, J. E., Craigmill, A. L., and Sundlof, S. F.: Handbook of Comparative Pharmacokinetics and Residues of Veterinary Antimicrobials. CRC Press Inc. (1991)

How to Use Antibiotics in Veterinary Clinics: On the Tissue Permeation of Antimicrobials and Post Antibiotic Effects

Eiichi KOKUE

*Tokyo University of Agriculture and Technology, Department of Veterinary Medicine
3-5-8 Saiwai-chou, Fuchu-shi, Tokyo 193, Japan*

This article describes two topics on antimicrobials, tissue permeation and post antibiotic effects (PAE). They are involved in the clinical efficacy of antimicrobials.

1. Tissue permeation of antimicrobials

1) Factors involving in tissue permeation: Infectious sites or the sites, where bacteria are proliferating, are surrounded by a barrier, which is integrated by cell membranes. Antimicrobials have to breakthrough the barrier to demonstrate the antibiotic efficacy in body. There are three factors relating to the barrier permeation; molecular size, pKa and partition coefficient. Drugs with small size are easy to permeate the barrier (cell membrane). Cell membrane is made from choline (hydrophilic) and phospholipid (lipophilic). Only non-ionic drug molecules can permeate the membrane, because they are hydro/lipophilic. Ionic drug molecules, on the other hand, are hydrophilic, but not lipophilic and cannot permeate the barrier. Acidic drugs with higher pKa and basic drugs with lower pKa can serve much non-ionic molecules in interstitial fluid. Partition coefficient (PC) is the indicator of lipophilicity of drugs. Because cell membrane contains much lipid, drugs with

higher PC value can fastly permeate the memberane. Consequently the drugs with small size having a proper pKa and a higher PC value can permeate the barrier well.

2) Volume of Distribution (Vd): Vd is a pharmacokinetic parameter and an indicator of drug permeability in body. Each animal has an intrinsic Vd value for a drug. Reading the Vd value of drug, we can judge the drug permeability as follows;

Vd less than 0.25 L/kg: The drug permeability is poor. It distributes only interstitial fluid space. Oral bioavailability is bad. (aminoglycoside antibiotics: AGs)

Vd 0.25-0.5 L/kg: The permeability is limited. Drug molecules can partly permeate cell membrane. Oral bioavailability is also limited. (β -lactum antibiotics).

Vd more than 0.5-1.0 L/kg: The permeability is good or excellent. Oral bioavailability is good. Some drugs can distribute into cell and demonstrate the antibiotic effects within cells. (chloramphenicol, macrolide antibiotics)

Vd more than 1 L/kg: the permeability is good or excellent. Sometimes they may highly concentrated in a certain tissue or organ, or circulate between liver and intestine.

2. Post Antibiotic Effects (PAE)

1) Delayed regrowth of surviving bacteria after removal of the antimicrobials is referred to as post antibiotic effects. Pharmacodynamics involving in PAE are being applied increasingly to the design of antibiotic dosing regimens. Although PAE can be observed in many bacteria, the drugs with bactericidal properties, for example AGs, shows post antibiotic effects drastically. In particular the PAE of AGs persists so a long time that clinicians incorporate the PAE time in the design of their dosing regimen.

The AGs has a potent, bacteriocidal effects on gram-negative bacteria. At the same time they show severe toxicities on kidney and auditory organ, caused by the drug accumulation in their organs. Recent study shows that the efficacy of AGs is determined by the exposure concentration, not exposure time. The exposure by higher concentration causes a longer bacteriocidal effect. On the contrary, the severity of toxicities or the accumulation are determined by the exposure time of drugs to the organ. Accordingly, a high dose exposure by one shot in a day, for example, can demonstrate more efficacy on target bacteria and less adverse effects on the organs.

2) Determination of PAE time: The various laboratory methods are developed to measure the PAE time. The representatives are viable counting (standard), impedance measurement, bioluminescence assay of bacterial ATP, spectrophotometric method and electroparticle counting. They are evaluated and compared with the standard viable counting method, indicating that the combination of bioluminescence and impedance measurement appear to be the most suitable in terms of being the least labour-intensive and producing the reliable results.

There are many other properties of antimicrobials than tissue permeation and PAE, for examples the inhibition of bacterial adhesion, the facilitation of phagocytosis or bacterial killing effect, and chemotaxis. They are all involved in the clinical effects of antimicrobials. It will be necessary to understand these properties for proper clinical use of antimicrobials.

討 論 (座長: 高橋 勇, 日獣畜大名譽教授)

質問 (佐藤静夫, 全農科飼研)

気道粘膜組織における抗菌剤濃度と(分泌された)粘液中の薬剤濃度は同じと考えて良いでしょうか。あるいは、薬剤の種類によって必ずしもそうはならないのでしょうか。

答 (小久江栄一)

アミノ糖系抗生物質のように組織浸透性の悪い薬剤は、気道粘液中の濃度はそんなに高くなりません。一方マクロライド系抗生物質のように組織浸透性の良い薬物は、気道粘液中の濃度は気道粘膜組織よりかなり高くなります。したがって、濃度プロファイルは薬剤の種類によって異なると思います。

マクロライド系の場合は、かなり気道粘液中に分布します。組織中では薬物は絶えず血流によって環流されているので、その場には溜まりにくいのにに対して、粘液中に出た薬物に対してはそのような環流媒体がないので、濃度が高くなるのだと思います。

質問 (八木澤守正, 抗生物質学協)

蛋白結合とも関連するが、抗菌薬の効果を論じるのにAUCは一つの要因であり、この値は血中濃度半減期の長短に影響される。血中濃度半減期の長短と、組織浸透性の関連をご教示願いたい。

答 (小久江栄一)

血中濃度半減期は薬物の体内からの除去(代謝・排泄)の指標です。組織浸透性は薬物の体内での分布の指標で

す。組織浸透性の良い薬物でも代謝されて物性が変われば半減期は短くなります。したがって、両者の関係は一概には言えません。

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

1) PAE(用語)は、今後も合成抗菌剤にも使用されますか。

2) PAEは抗菌薬の治療的用量を投与時に限定されますか。慢性呼吸器病へのEMの低濃度長期持続投与(医薬)の統合は適用されないと考えてよろしいか。

答 (小久江栄一)

1) 使用されております。したがって、post antibiotic effectではなく、正しくはpost antimicrobial effectと呼ぶべきであると思います。

2) 治療用量を投与したときに限定されます。EMの低濃度長期持続投与における薬効は、PAEとは別の範疇の薬理効果であると思います。

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

抗菌剤の組織浸透性は、投与経路によって吸収に大差のあるものについてどう考えてよろしいか。

答 (小久江栄一)

組織浸透性は薬が循環系に入った後の薬の性格です。ただし組織浸透性の良い薬物は経口吸収は良好で、筋注や皮下注と経口投与で吸収動態の差は少ないと言えます。

特集：牛のサルモネラ症と抗菌剤による治療*

A Symposium : Bovine Salmonellosis and its Treatment with Antimicrobial Agents

今回のシンポジウムにあたって

高 橋 勇（日本獣医畜産大学名誉教授）

当研究会は、1953年の発足以来、毎年4月にシンポジウムを開催し、抗菌剤に関する時宜に即したトピックや、抗菌剤の基礎面あるいは応用面に関する重要な問題をテーマとして取り上げて多大の成果を収めてきたが、今回で第23回を迎えた。

周知の通り、国内における、これまでの牛のサルモネラ症の発生報告は、集団肥育牛に関するものが大部分であったが、1990年以降になって、成牛特に搾乳牛のサルモネラ症の発生が各地で認められるようになり、問題となっている。

すなわち、これまでは、成牛の場合、本菌が体内に侵入・定着しても無症状で経過し、単なる保菌牛となるものがほとんどであるとされてきた。しかし、今回のシンポジウムで取り上げるように、成牛の感染例の中には強い下痢を起し、死亡例も認められることがあり、また、搾乳牛の場合には、下痢のほかに泌乳量がかなり低下するなど、経済的損失もかなり大きいことが明らかになってきた。さらに成牛から排出された菌が環境を汚染して、子牛への感染源となるなど畜産に及ぼす被害のみならず、畜産物を汚染して、公衆衛生に及ぼす影響も大きい。

このような成牛におけるサルモネラ症への対策を確立しておくことは重要である。その手段として、畜舎や器具、汚物などの消毒のほか罹患牛の隔離や環境整備など、一般衛生対応を徹底して行うことはもちろん大切であるが、一方では罹患牛の治療対策も当然重要である。

そこで、今回のシンポジウムでは、主として成牛で最近発生したサルモネラ症のいくつかの事例について、本症の発生状況、臨床的な事項、一般的な衛生対策による防除ならびに抗菌剤による治療対策について、第一線において系統的に詳しく検討して来られた4名の方々にご講演をお願いした。その上で来聴者も加わって本件に関する問題点を討議し、あわせて今後の方策を模索することとした次第である。

各演者の方々には、ご多忙中にもかかわらず、ご講演を快諾いただいたことに対し、本会を代表して厚く感謝を申し上げます。

* 本特集は1996年4月5日に開催された本会主催の第23回シンポジウムの講演要旨である。

1. 乳用雄牛に発生した *Salmonella* Dublin 感染症と *Salmonella* Bredeney 保菌乳用牛群における対策

富 嶋 明* (北海道上川家畜保健衛生所)

乳用雄牛に発生した *Salmonella* Dublin 感染症

平成4年から5年にかけて上川支庁管内5戸の乳用雄牛飼養農家で *Salmonella* Dublin 感染症が発生した。本症では胆汁などに保菌し、長期にわたり排菌するいわゆる顕性保菌牛¹⁾が存在するため、清浄化には長期間を要するといわれている。したがって、早期に清浄化を図り、発生農家の経済的負担を軽減するためには、適切な治療とまん延防止対策、特に、顕性保菌牛の摘発と淘汰が重要と考えられる。

そこで、従来の糞便や臓器等の細菌検査に加え、生体から採取した胆汁の細菌検査を行った。これらの成績に基づき防疫対策を実施した結果、清浄化に成功したので概要を報告する。

発生の概要

1. 管内の飼養状況

牛の飼養頭数は、平成4年12月末現在で乳用牛が43,158頭、肉用牛が33,581頭であった。肉用牛のうち、乳用雄牛は15市町村、144戸で23,278頭飼養されていた。

2. 発生状況

発生状況は表1のとおりである。なお、A, B, C, E農家は全道各地の市場および家畜商を通じて素牛を導入しており、D農家は町内および近隣市町村の酪農家から直接導入していた。

表1 乳用雄牛における *S.* Dublin 感染症の発生状況

農家名	A	B	C	D	E
発生年月	平成4年7月	平成4年10月	平成5年1月	平成5年3月	平成5年4月
市町村	a	b	c	d	e
飼養形態	一貫	育成	一貫	育成	育成
飼養頭数	1,106	167	1,905	160	2,044
発生頭数	160	56	9	28	13
発症牛	哺育, 育成牛	哺育牛	哺育, 育成牛	哺育, 育成牛	育成牛
死廃頭数	15	17	4	15	7
終息年月	平成4年11月	平成4年12月	平成5年3月	平成5年4月	平成5年6月
終息までの日数	134	58	42	35	50

平成4年の発生頭数は発症牛と同じ牛房に同居する牛を含む

* 共同研究者：熊木貴博（現：北海道後志家畜保健衛生所）、小野寺由香（現：開業）、加藤一典（現：北海道石狩家畜保健衛生所）、三上祐二（現：北海道十勝家畜保健衛生所）

材料と方法

臨床症状を示した牛および同居牛の糞便、環境材料、死亡および病性鑑定殺した牛を材料とし、細菌、生化学、病理、ウイルスおよび寄生虫の各検査を実施した。

1. 細菌検査

検査材料を直接培養のほかにはラポポート培地（栄研）などで増菌後、DHL 寒天培地（日水）および MLCB 寒天培地（日水）を用いて分離し、薬剤感受性試験は一濃度ディスク法（昭和）により実施した。分離株の血清型別およびプラスミドプロフィールパターンは、農林水産省家畜衛生試験場に依頼し実施した。また、生体から胆汁を採取し、胆汁の保菌状況を検査した。胆汁採取および胆嚢内抗生物質投与は次のとおり実施した。①セラクター投与後、横臥位（左側臥）で保定する。②術野（第 9～11 肋間）の消毒をする。③超音波断層装置により胆嚢の位置を確認し、穿刺位置を 1～2 cm 切皮する。④エコーを見ながら穿刺し、胆汁をできる限り採取する。⑤胆嚢内をスルファドキシムとトリメトプリムの合剤（SDOX+TMP）注射薬 10 ml で 3 回洗浄し、最後に同注射薬 10 ml を注入する。⑥切皮部位を縫合する。

2. 生化学検査

顕性保菌牛 4 頭について、胆嚢穿刺および胆嚢内抗生物質投与が生体に及ぼす影響を確認するため穿刺前と穿刺後（抗生物質 2 回注入後）の血清について、血清蛋白、アルブミン、グロブリン、AG 比、 α 1-AG、血清総胆汁酸、総ビリルビン、GOT、 γ -GTP、総コレステロールの各濃度を測定した。

3. 病理検査

病理解剖検査後、主要臓器などを 20%ホルマリン液で固定後、常法に従い作成した組織標本を HE 染色し、鏡検した。

4. ウイルス検査

発症時と終息時の糞便それぞれ 10 検体についてロタレックス（第一化学薬品）を使用しロタウイルスの検出を行った。

5. 寄生虫検査

ウイルス検査と同じ材料についてマックマスター計算板を用い、糞便 1 g 当たりの虫卵数およびオーシスト数を算出した。

成績

1. 臨床検査

いずれの症例も、発熱、下痢、脱水症状のほかに鼻汁、発咳などの呼吸器症状を認めた。特に、D 農家は呼吸器症状が主徴であった。

2. 細菌検査

(1) 死廃牛

A 農家の死廃牛 15 頭からの *S. Dublin* 検出状況は表 2 のとおりである。*S. Dublin* は 13 頭 (86.7%) の牛の糞便から分離され、また、これらの牛の胆汁からも分離された。

(2) 胆汁、糞便、尿からの *S. Dublin* 検出状況

A 農家の発生牛群における胆汁、糞便、尿からの *S. Dublin* 検出状況は表 3 に示すように胆汁と糞便を同時に検査した 34 頭中、両者とも菌陽性のものが 22 頭 (64.7%)、両者とも菌陰性のものが 9 頭 (26.5%) で、胆汁と糞便の一致率は、91.2

表 2 A 農家の死廃牛からの *S. Dublin* 検出状況

材 料	検出頭数	検出率
心	11	73.3
肝	8	53.3
脾	7	46.7
腎	10	66.7
肺	8	53.3
腸間膜リンパ節	11	73.3
腸	11	73.3
糞便	13	86.7
胆汁	13	86.7
尿	1	6.7

検査頭数 15頭

表 3 A 農家の発生牛群の胆汁, 糞便, 尿からの S. Dublin 検出状況

区分	糞 便		検査頭数		
	+	-			
胆汁	+	22	2	34	両者とも陽性および陰性が31頭 (91.2%)
	-	1	9		
区分	尿		検査頭数		
	+	-			
胆汁	+	2	4	12	両者とも陽性および陰性が5頭 (41.7%)
	-	3	3		
区分	尿		検査頭数		
	+	-			
糞便	+	1	4	9	両者とも陽性および陰性が3頭 (33.3%)
	-	2	2		

%であった。また、胆汁と尿を12頭、糞便と尿を9頭、同牛について検査したが、その一致率はそれぞれ41.7%, 33.3%であった。

(3) 薬剤感受性とプラスミドプロファイルパターン

表4に示すように5農家からの分離株に対する有効薬剤(感受性+++)は、ゲンタマイシン(GM), スルファモノメトキシシンとオルメトプリムの合剤(SMMX+OMP), スルファメトキサゾ

ールとトリメトプリムの合剤(SMX+TMP)の3剤であった。その他、クロラムフェニコール(CP)は3農家, ホスフォマイシン(FOM)は1農家由来株に有効であった。

AとB農家からの分離株は50Mdの病原性プラスミドと45MdのRプラスミドを保有し, C農家は50と40MdのRプラスミド, DとE農家は50Mdを保有していた。

(4) 投薬と S. Dublin 検出状況

投薬は, 表4に示す有効薬剤を用い5日間連続投与を1クールとし, その後6日間休薬をした。休薬後の効果判定で菌が検出された場合はさらに投薬を継続した。

投薬と S. Dublin 検出の推移は表5のとおりである。発生時は5戸の平均で検査頭数の15.1%から分離されたが, 1クルールの投薬後は5.0%, 2クルールの投薬後は3.0%に減少した。

A農家において, 3クール後の効果判定で糞便に排菌していた7頭は胆汁からも菌が検出された。それらについて, 3クール終了時と1週間後の2回, 胆嚢内にSDOX+TMP注射薬10mlを注入した結果, 2頭が糞便および胆汁から菌が検出されなくなり回復したが他の5頭は排菌が継続した。

表 4 S. Dublin の薬剤感受性とプラスミドプロファイルパターン

薬 剤 名	由 来 農 家				
	A	B	C	D	E
ABPC	-	-	-	-	++
SM	-	-	-	-	++
KM	-	-	-	-	-
TC	-	-	++	-	++
GM	+++	+++	+++	+++	+++
CP	+++	+++	++	+++	++
TP	+	+	+	++	+
NA	-	-	-	-	-
OA	+	+++	+	+	+
SMMX+OMP	+++	+++	+++	+++	+++
SMX+TMP	+++	+++	+++	+++	+++
ERFX	++	+	+	+	+
AMPC	-	-	-	-	++
FOM	++	++	+++	++	++
プラスミドプロファイル	50+45Md	50+45Md	50+40Md	50Md	50Md

□ は投与薬剤

表 5 投薬と *S. Dublin* 検出の推移

農家	発生時	1クール後	2クール後
A	*20/56 (35.7)	21/372 (5.6)	13/468 (2.8)
B	17/54 (31.5)	8/43 (18.6)	5/45 (11.1)
C	11/89 (12.4)	4/229 (1.7)	1/40 (2.5)
D	20/122(16.4)	3/93 (3.2)	3/99 (3.0)
E	9/189(4.8)	5/91 (5.5)	4/219(1.8)
平均	77/510(15.1)	41/828(5.0)	26/880(3.0)

* 陽性頭数／検査頭数 (検出率)

3. 生化学検査

胆嚢穿刺前は、 γ -グロブリンの上昇 (1.9 ± 0.9 g/dl) による AG 比の低下 (0.8 ± 0.3) と、血清総胆汁酸の高値 ($58.6 \pm 32.8 \mu\text{mol/l}$) が認められた。しかし、穿刺 (SDOX+TMP 注入) 後においては、それぞれ、 1.3 ± 0.4 g/dl, 1.0 ± 0.2 , $25.7 \pm 12.0 \mu\text{mol/l}$ と改善された。

4. 病理検査

肺炎、胆嚢腫大、胆汁濃縮、胃腸漿膜面の出血、腸間膜リンパ節の腫大が全症例に認められた。

5. ウイルス検査

発症時にロタウイルスが A, C, E 農家のそれぞれ 5 頭, 3 頭, 2 頭に検出されたが、終息時には陰性となった。

6. 寄生虫検査

発症時にコクシジウムオーシストが A, C, E 農家のそれぞれ 5 頭, 3 頭, 2 頭に検出され、その OPG は 400 個以下であったが、終息時にはいずれも 200 個以下となった。

防疫対策

1. 発生農家対策

市町村、農業協同組合、農業共済組合など関係機関と連携を密にし、発生農家に対して次の対策を実施した。

- (1) 治療後、2 回継続して菌が検出されない牛群を清浄牛群とし隔離飼養した。
- (2) 牛舎などをハロゲン系消毒剤などで頻回消毒し、石灰乳塗布による消毒も行った。

(3) 各牛舎の出入り口に踏込消毒槽を設置し、消毒液は毎日交換した。

(4) 汚染牛群と非汚染牛群の管理人を区別し、各牛舎専用の長靴を備えた。

(5) 代用乳調整室の衛生管理と哺乳パケツ等の消毒を徹底した。

(6) 関係者以外の施設内出入りを制限した。

(7) 野生動物や犬猫の牛舎内侵入防止を図った。

(8) 牛の導入を一時自粛した。

(9) 出荷牛は健康検査 (必要に応じ細菌検査) を実施し、健康牛の出荷に努めた。

(10) 2クール継続治療後の保菌牛は、顕性保菌牛として淘汰を指導した。

2. 管内農家への対策

巡回指導、講習会及びリーフレットの配布により、予防対策について啓蒙指導した。

(1) 巡回指導および講習会

発生市町村の乳用雄牛飼養農家 47 戸を対象に巡回指導あるいは講習会を行い、本症の早期発見および早期対策について指導した。また、各市町村など主催の講習会で本症についての講演を行った。

(2) リーフレットの配布

関係機関および団体へリーフレットを配布し、各地域における指導体制を強化した。

(3) 病性鑑定の対応

異常牛の早期発見と早期病性鑑定の依頼を行い、適切な対策を実施するよう指導した。

指導効果

1. 発生から終息までの日数は 35 日から 134 日であるが、C, D 農家は 42 日, 35 日と、わずか 1 月余りで終息した。
2. 本症の清浄化対策のため畜舎消毒を定期的実施したが、当所の指導により 3 農家 (B, C, D) では石灰乳塗布による消毒を実施するなど、消毒の重要性に対する意識が高まった。
3. 終息後の再発生はなく、また、本症発生以前と終息後の概ね 6 ヶ月間の事故率は、5 農家の

表 6 経済的損害額

農家	飼養頭数	発生頭数	損害額 (万円)			
			総額	死廃	薬品	消毒
A	1,106	160	540	150	290	100
B	167	56	200	170	20	10
C	1,905	9	135	40	25	70
D	160	28	450	150	200	100
E	2,044	13	570	70	400	100

平均で 4.0% から 3.2% に改善された。

4. 発生期間中の経済的損害は表 6 のとおりである。死廃牛の損失額、治療に要した薬品代および消毒に要した経費が主であるが、A, D, E 農家は総額数百万円にもおよぶ損害であった。しかし、C 農家は、約 1,900 頭を飼養する大規模経営にもかかわらず総額 135 万円で清浄化に成功した。

考 察

管内で、平成 4 年 7 月から平成 5 年 4 月にかけて、5 戸の乳用雄牛飼養農家で S. Dublin 感染症が発生したが、関係機関などと連携をとり、清浄化のため種々の防疫対策を実施した結果、早期に清浄化することができた。

S. Dublin は生体内に長期間保菌され、飼養環境を汚染し続ける傾向があり、清浄化は非常に困難とされている。

本症における生体での細菌検査材料は、糞便が主体である。今回、当所が実施した検査の結果でも、胆汁と糞便からの検出率はよく一致しており、糞便に排菌している牛は胆嚢内に保菌していると考えられる。また、2 クールの投薬後も菌陽性の牛は 3 クールの投薬によっても胆嚢内に保菌しており、さらに直接胆嚢内に抗生物質を注入しても

7 頭中 2 頭しか陰性とならなかったことから、これらの牛の継続治療は、治療経費の増加の他、終息までの経過を長期化し、導入や出荷の遅れによる農家の経済的負担はさらに増加することになる。そこで、顕性保菌牛を積極的に淘汰することは、早期清浄化を可能にし、また、再発生を防ぐ上でも重要なことと考えられる。5 農家とも、それを積極的に実施することにより清浄化に成功したが、C, D 農家のように、牛の淘汰および消毒実施の必要性に対する理解力と行動力は早期清浄化には不可欠な要素であった。

5 農家の平均事故率は発生以前よりもさらに低下し 3% となった。これは、終息後も各農家が衛生管理に注意をしたためと考えられ、畜舎消毒等日常の衛生管理の重要性を示すものと思われる。

超音波断層装置を利用した胆汁採取法は、穿刺による炎症反応も認められず、むしろ、穿刺後の血清性状 (γ -グロブリン, A/G, 血清総胆汁酸) は改善された。これは、抗生物質の胆嚢内直接投与により、炎症反応が軽減したためと思われる。また、この方法により回復した顕性保菌牛も認められたことから、今後、本法は投薬等疾病の治療にも応用可能と考えられる。

検出された S. Dublin のプラスミドプロフィールパターンおよび薬剤感受性パターンから、5 農家由来株には疫学的な関連性は少ないと考えられる。また、家畜市場への牛の搬入地域はますます広範囲になってきており、今後、発生地域が拡大していくことが予想される。

本症清浄化のためには、発生牛舎における顕性保菌牛を積極的に淘汰し、早期清浄化と再発生防止を図り、他の牛舎への伝播を防止すること、さらに、地域全体における細菌汚染の回避のため、関係者一丸となって努力することが重要と考えられる。

Salmonella Bredeney 保菌乳用牛群における対策

平成 5 年 8 月、上川支庁管内の乳用雄牛飼養農家 1 戸で S. Dublin によるサルモネラ症の発生があった。当該農場の素牛導入先は地元酪農家に限

定されていたため、町内の酪農家全戸についてサルモネラサーベイを行った。その結果、1 農家で S. Bredeney が検出されたので、その概要と当所

の対応について報告する。

材料と方法

1. 細菌検査

前述の *S. Dublin* 発生事例と同様の方法で実施した。分離株の血清型別は農林水産省家畜衛生試験場に依頼し実施した。

(1) 町内全酪農家のサルモネラサーベイ

62戸について、1農家あたり5検体以上の環境材料を綿棒で採取し実施した。

(2) 環境陽性農家の検査

上記サーベイでサルモネラが分離された1農家について、飼養牛全頭、飼料および環境について実施した。また、3クール投薬後の陽性牛3頭(成牛2頭、哺育牛1頭)を病性鑑定殺し、主要臓器、胆汁および尿について実施した。

2. 病理検査

病性鑑定殺した3頭の主要臓器などを20%ホルマリン液で固定後、常法に従い作成した組織標本をHE染色し、鏡検した。

成績

1. 臨床検査

保菌牛を含めた飼養牛全頭は下痢や呼吸器症状もなく、特に異常を認めなかった。

2. 細菌検査

(1) 分離状況

1農家の環境材料からサルモネラが検出されたため、さらに当該農家について詳細に検査したところ高率に同菌が分離された。分離菌は生化学性状と血清型により、*S. Bredeney* と同定された。サーベイ時から各クールの治療後の *S. Bredeney* の検出状況は表7のとおりである。サーベイ時には成牛58頭中40頭、哺育牛4頭中3頭から分離されたが、育成牛、給与飼料および環境材料からは分離されなかった。5クール治療後も9頭の保菌牛が残った。また、病性鑑定殺した哺育牛1頭の胆汁のみから *S. Bredeney* が分離された。

(2) 薬剤感受性

分離菌はアンピシリン(ABPC)、オキシリン酸(OA)、GM、カナマイシン(KM)、CP、メタサイクリン(MTC)の6剤に高感受性で、チアンフェニコール(TP)、ストレプトマイシン(SM)、FOM、オキシテトラサイクリン(OTC)、ナリジキシン酸(NA)、エンロフロキサシン(ERFX)、アモキシシリン(AMPC)の7剤に中等度感受性であったが、ペニシリン(PC)、SMX+TMP、ピコザマイシン(BCM)、SMMX+OMPの4剤には耐性であった。

3. 病理検査

小腸粘膜やや肥厚、小腸粘膜固有層における軽度の細胞浸潤、肺の間質に細胞浸潤、腸間膜リンパ節の洞カタルを認めた。

表7 投薬経過と *S. Bredeney* の検出状況

区分	サーベイ時	1クール後	2クール後	3クール後	4クール後	5クール後
成牛	*40/58	27/58	38/58	28/40	19/39	9/33
育成牛	0/47	0/47	NT	NT	NT	NT
哺育牛	3/4	2/4	2/4	1/4	0/3	0/3
飼料	0/5	NT	**2/8	0/15	NT	NT
環境	0/7	NT	7/19	0/10	NT	NT
投与薬剤名	KM	ABPC	OA MTC	ABPC	OA MTC	

* 陽性頭数/検査数

** 使用中の配合飼料とビートパルプ

防疫対策

町、農業協同組合、農業共済組合など関係機関と協議のうえ、当該農家に対して次の対策を実施した。

保菌牛は臨床的に異常が認められなかったためサルモネラ症の発生として扱わなかったが、今回は、サルモネラ症発生牛舎に準じて対策を実施した。

1. 投薬は表7に示すように有効薬剤を用いて5クール（5日間連続投与を1クールとし、その後6日間休薬）まで行った。
2. 畜舎消毒は各クールごとに実施した。
3. 5クール投薬後の保菌牛9頭は全頭淘汰した。
4. 3クール投薬終了時点までは全頭の生乳出荷を自粛した。その後は、健康牛について糞便と乳汁の細菌検査で陰性を確認し出荷した。

考察

当該農場では、1頭当たりの乳量の増加を図るため当年4月から高蛋白飼料に切り替えたところ、5月中旬から乳房炎が多発し、また、6月に成牛を中心に呼吸器病が発生していた。給与飼料の急変、特に、高蛋白・低炭水化物の場合はルーメンアルカロージスの要因となり、グラム陰性菌の増殖につながるといわれており³⁾、今回の場合も、飼料の急変による体調の変化が保菌の一要因と考えられるが実証はできなかった。

S. Bredeneyの病原性については必ずしも明確になっていないが、ヒトでは急性胃腸炎の原因となり⁴⁾、また、動物では無症状感染の場合が多いが幼弱な動物ではしばしば急性敗血症、胃腸炎、下痢症を起こす²⁾とされている。今回の場合は、高率に菌が検出されたが臨床症状を呈する牛は認められず、病理検査でも顕著な病変は認められなかったためS. Bredeneyの病原性を判断することはできなかった。

本症例では臨床症状が認められずサルモネラ症と診断していないことから、食品衛生法第5条の

規制には該当しないと考えられた。しかし、ヒトへの影響が必ずしも明確になっていないことを考慮し、また、保菌牛の頭数が多かったことから、今回は、サルモネラ症に準じて対策を行った。しかし、投薬効果は著明ではなく投与薬剤を変えても保菌牛の急激な減少はみられなかった。結果的に、5クールまで治療を継続し、3クール終了までは全頭の生乳出荷を自粛した。そのため、当該農家の経済的被害は膨大なものであり、生乳の取り扱いについては検討を要する課題と考える。

S. Bredeneyのような家畜に対する病原性が比較的弱いと思われるサルモネラは家畜の飼養環境や自然界には常に存在していると考えられ、これらの菌の生体内における増殖のメカニズムや保菌予防対策の検討も必要である。さらに、食品衛生法上の取り扱いについても、関係機関が協議決定する必要があると考える。

要約

1992年から1993年にかけて上川管内の5戸の酪農家において *Salmonella* Dublin 感染症の発生があった。各農家からの分離株はゲンタマイシン、スルファモノメトキシシンとオルメトプリムの合剤、スルファメトキサゾールとトリメトプリムの合剤の3剤に感受性があった。プラスミドプロファイルテストでは病原性プラスミドである50Mdを保有する株が2株、50と薬剤耐性プラスミドである40Mdを保有する株が1株、50と45Mdを保有する株が2株であった。初発生農家において超音波断層装置による胆嚢の位置確認下に34頭から胆汁を採取し細菌検査を実施した結果、28頭からS. Dublinが分離された。この成績は糞便からの分離成績と概ね一致していた。防疫対策として、治療は発症牛および保菌牛を対象に有効薬剤を用いて、5日間投薬6日間休薬を1クールとし、2クール行った。投薬を2クール継続しても排菌する牛は淘汰した。また、畜舎の清掃、水洗、消毒を徹底した。

サルモネラサーベイで1酪農家の成牛58頭のうち40頭から *Salmonella* Bredeney が分離された。保菌牛に臨床症状は認められなかったが、S.

Bredeney はヒトに急性胃腸炎を起こすといわれているためサルモネラ症発生に準じて対策を実施した。分離菌は、カナマイシン、アンピシリン、メタサイクリン、オキシリン酸に高感受性であった。治療はこれらの薬剤を用いて5クール行った。5クール後の保菌牛9頭は淘汰した。生乳の出荷は糞便と生乳を検査し *S. Bredeney* 陰性であることを確認し出荷した。

文 献

- 1) 大森常良ら: 牛病学, 510-522, 近代出版(1980)
- 2) 佐藤静夫, 橋本和典: 畜産物生産段階におけるサルモネラ症の一般知識とその対策, 日本獣医師会(1972)
- 3) 其田三夫: 牛の臨床, 242-244, デーリーマン社(1985)
- 4) 梁川 良: 獣医微生物学, 206-213, 養賢堂(1989)

Outbreaks of *Salmonella* Dublin Infection in Holstein-steer Herds and *Salmonella* Bredeney Infection in a Dairy Herd

Akira TOMISHIMA

Kamikawa Livestock Hygiene Service Center, Hokkaido, Asahikawa, Hokkaido 071, Japan

Salmonella Dublin infection broke out in five herds of Holstein steers between 1992 to 1993 in Kamikawa Region, Hokkaido. In bacteriologic examination of these herds, *S. Dublin* isolates were highly sensitive to gentamicin, sulfamonomethoxine+ormetoprim, sulfamethoxazole+trimethoprim. In plasmid profile tests of 5 isolates from each herd, plasmids of 50 megadalton, 50 and 40 megadalton and 50 and 45 megadalton in the size were demonstrated in two, one and two isolates, respectively. In one of the five herds, bile samples were collected from the bladder of 34 steers under the ultrasonography. *S. Dublin* were isolated from 24 of them, and the result well correlated with that of fecal examination. To control the outbreaks, effective antibiotics were administered to diseased steers and carriers two cycles of 5 consecutive days apart 6 days. Carriers after two cycles of treatment were culled. Barns were thoroughly cleaned up and disinfected.

Salmonella Bredeney were isolated from 40 of 58 cows in the salmonella survey of a dairy herd. Although clinical illness was not observed on any harboring cows, control measures were carried out on the herd likewise *S. Dublin* infection, because *S. Bredeney* is a possible pathogen of human enterogastritis. *S. Bredeney* isolates were sensitive to kanamycin, ampicillin, methacylin and oxolinic acid. After 5 cycles treatment with these effective antibiotics, 9 carriers were culled. Milk yielded by *S. Bredeney* negative cows in fecal and milk examination was marketed.

討 論 (座長: 桜井健一, 埼玉県杉戸家保)

質問 (桜井健一, 埼玉県杉戸家保)
投薬の方法と量はどのくらいですか。

答 (富嶋 明)
注射と飼料添加ですが、薬の種類別には手もとに資料

16 動物抗菌会報 (1997)

がないのでお答え出来ません。

質問 (秋庭正人, 農水省家畜衛試)

S. Dublin に関して

- 1) 実際に治療に用いた薬剤の種類は何ですか?
- 2) 胆汁と尿の定量培養は行いましたか?
- 3) 尿からの S. Dublin が分離された例で、膀胱 (粘膜) の状態は確認されましたか?

答 (富嶋 明)

1) 薬剤の選択については地元診療所が行っており、診療所により異なっていますが、主なものは GM, CP, SMX+TMP, SMMX+OMP, FOM です。

2) 一部について定量培養を行いました。多いもので胆汁が $10^7/ml$, 尿が $10^4/ml$ でした。

3) 著変は認められませんでした。

質問 (伊佐山康郎, 麻布大)

S. Dublin の検出は、チフス菌の例から比較すると血液培養を行うことが必要と考えられるが。

環境汚染の点で、浄化槽の中で S. Dublin が長期間残った経験がありました。

答 (富嶋 明)

検査材料として可能な限りの材料 (糞便, 胆汁, 尿, 血液等) を用いることは必要と考えますが、現場におい

ては糞便中心の検査で対応せざるを得ないのが現状とされます。臨床症状の観察を徹底して行い、異常の有無を見極めることが検査内容を補うものと思います。

質問 (佐藤静夫, 全農科飼研)

- 1) 5日投薬6日休薬のプログラムの決定理由は?
- 2) 尿の採尿は、無菌的にカテーテルなどで実施されたか?

答 (富嶋 明)

1) 1クール, 3~5日間でやっているのが通常と思いますが、発生時、連絡が遅れる傾向にあり、菌による汚染が進んでいると考え、5日間の投薬としました。

2) カテーテルで無菌的に採取しました。

質問 (末永 格, 武田薬品)

サルモネラ症発生に先立って、何か抗菌剤を使用されていないか。すなわち、投薬による腸内フローラの変動が発症の引き金になっていないだろうか。

答 (富嶋 明)

明らかに抗生剤の使用がサルモネラ症の引き金になったと考えられる症例には現在のところ直面していませんが、今後の発生事例について検討を加えていきたいと思っています。

2. 搾乳牛に発生した *Salmonella* Typhimurium 感染症と対策

木 暮 幸 博* (群馬県東部家畜保健衛生所)

はじめに

牛のサルモネラ症は、全国各地でその発生が確認され、主に6カ月齢以下の集団哺育、育成施設で多くみられる疾病である。牛は一度発症すると症状回復後も保菌牛となりやすく、本症の重要な感染源となって、畜産経営上多大な損害をもたらすだけでなく、菌の排泄により環境汚染等を引き起こし、公衆衛生上も問題になっている。今までは *Salmonella* Typhimurium の感染では、成牛はほとんど発症することなく耐過するとされていたが、近年成牛での発生が多数報告されるようになった。¹⁻³⁾

今回我々は平成6年7月に群馬県内において初めてと思われる、搾乳牛における *S.* Typhimurium 感染症の集団発生を経験したので、その概要を報告する。

発生概要

1. 発生農家

N 町	Y 農場
飼養状況	成牛 40 頭、育成牛 15 頭、哺育牛 5 頭の計 60 頭
畜 舎	搾乳牛舎 鉄骨スレート対尻式 (東西棟) 片側 18 頭 育成牛舎 5 頭を係留するペン×3カ所 哺育牛舎 カウハッチ

* 共同研究者：水谷富哉 (群馬県中部家畜保健衛生所)、糸井 浩 (群馬県農政部畜産課)、庭野正人 (群馬県家畜衛生研究所)

2. 発生経過

表1に示すように、平成6年6月27日、搾乳牛舎南側の34号牛に発熱、下痢、食欲廃絶の症状が認められたが、治療により3日目に回復した。その後7月9日に、初発牛と通路を挟んで向かい側の16号牛が激しい下痢を呈した後7月16日に死亡した。また同16日に死亡牛の隣の牛にも同様な症状がみられ18日に死亡した。同18日になって、前2頭と同様に下痢を主徴とする牛が多数認められるとともに、泌乳量が激減したので、獣医師から家畜保健衛生所に対し病性鑑定依頼があった。

成 績

1. 乳量の推移

出荷乳量の推移は、図1に示すとおりで、7月1日の出荷乳量850kgが15日に684kgになり、16日には476kg、22日には181kgとなり、7月1日の乳量の21%まで激減した。その後回復傾向をたどり、8月22日には700kgを上回るまでに回復した。

2. 発症牛頭数の推移

初発は6月27日で集団的な発生は7月18日より始まり図1のような推移であり、8月以降の発生は認められなかった。なお、19日には一日あたり18頭の発症が認められた。

3. 流産、早産の発生

7月下旬から11月までの分娩予定と流産、早産の発生状況は表2に示すとおりで、9月分娩予定牛で2頭、10月、11月の予定牛でそれぞれ1頭が流産した。また、その胎児月齢は5カ月から7カ

表 1 発 生 経 過

日 時	臨 床 所 見	備 考
H6.6.27	34号牛：発熱・下痢・食欲廃絶	
30	同牛回復	
7. 9	16号牛：水様～粘血便	
.12	症状好転せず，起立困難， 16日に死亡	出荷乳量の減少目立つ
.16	17号牛：発症 18日に死亡	出荷乳量は平時 (850 kg) の半量以下 獣医師を通じ，家保に病性鑑定依頼
.18	9号牛：流産 (10頭発症)	
.19	15, 35号牛の 2 頭が流産 (18頭発症)	
.20	(12頭発症)	
.21	(12頭発症)	
.22	(13頭発症)	出荷乳量181 kg まで激減
.23	(17頭発症)	
	14号牛：早産 17号牛：流産 (7頭発症)	
.24	(7頭発症)	
.27	(4頭発症)	
.29	(2頭発症)	
8. 1	発症牛なし	
9. 5	発症牛なし	
10.17	発症牛なし	

表 2 流産，早産の発生と胎齢

分娩予定月	分娩予定頭数	発生頭数	発生牛	発生日	胎 齢
7月下旬	2	—		—	
8月	3	早産 1	No. 14	7月23日	257日
9月	4	流産 2	No. 9	7月18日	198日
			No. 15	7月19日	177日
10月	2	流産 1	No. 17	7月23日	199日
11月	2	流産 1	No. 35	7月19日	150日

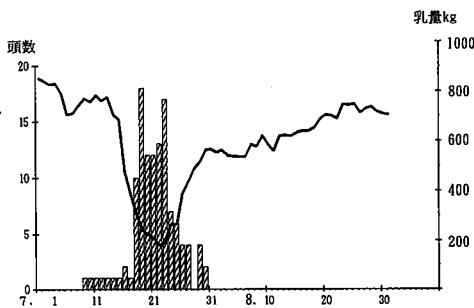


図 1 乳量並びに発症牛頭の推移

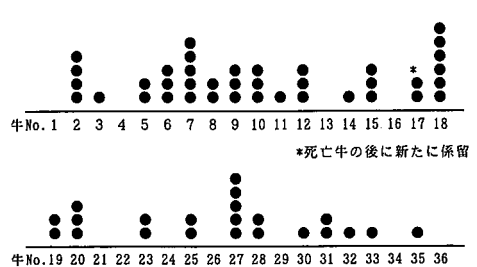


図 2 発症牛に対する治療日数

月の間にあった。

4. 治 療

カナマイシンとエンロフロキサシンの注射を基

本に延べ 61 頭 (成牛) の治療を実施した (図 2)。19 日以降の初回治療から食欲・下痢等の症状が回復するまでに約 3.2 日を要した (図 3)。

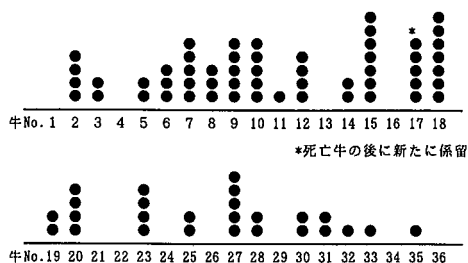


図 3 発症牛が治癒までに要した日数

5. 細菌学的検査

検査材料を、ハーナテトラチオン酸塩培地（栄研）で増菌後、DHL 培地（栄研）にて分離し、サルモネラ鑑別用キット（デンカ生研）による凝集反応を実施した後、一般性状検査を行い、*S. Typhimurium* と同定した。

材料には、糞便 147 検体、牛乳 2 検体、環境及び飼料 27 検体の計 176 検体を用いた。

本菌の分離状況は表 3 に示すとおりで、7 月検査時には、 $2 \sim 70 \times 10^8$ 個/g と高濃度の菌の排泄があった。また糞便から本菌の排泄が陰性になるまでに約 3 カ月を要した。

なお、ヨーネ病の抗体検査（ELISA 法）は全頭陰性であった。

6. ウイルス学的検査

7 月 19 日搾乳牛から採材した血清を用い、コロナウイルス、アデノ 7 型ウイルス、BVD-MD ウイルスについて抗体検査を実施したが有意な成績は得られなかった。また下痢便からロタウイルスは検出されなかった（表 4）。

7. 分離菌の薬剤感受性試験

成牛ならびに育成牛から分離された 53 株のうち 41 株について各種抗菌剤に対する感受性試験を実施した結果は、表 5 に示すとおりであり、オキシリン酸、エンロフロキサシン、オフロキサシンならびにカナマイシンに対する感受性が高かった。

8. 分離菌のプラスミドプロファイル

関崎の変法⁴⁾により DNA プラスミドを分離したところ、今回分離した 41 株に 90 kb の同一プラ

表 3 *S. Typhimurium* 分離状況（分離数／検体数）

検査日	検 体		バルク乳	その他*
	搾乳牛	育成牛		
7.18	3/3			0/2
.19	24/31	1/3		0/1
.22		1/4		4/12**
.26				0/3
8. 1	17/34		0/1	0/1
9. 5	3/36			0/4
10.17	0/36		0/1	0/4

*：購入飼料（使用中、未使用）、サイレージ、残飼、井戸水、ウォーターカップ水、育成牛舎敷料、ハトの糞を検査。

**：使用中の購入飼料（綿実）、ウォーターカップ水の一部、育成牛飼料（成牛の残飼）、育成牛舎敷料から菌分離。

表 4 ウイルス抗体保有状況

牛 No.	コロナ ¹⁾	アデノ ²⁾	BVD-MD ³⁾	ロタ ³⁾
1	640	<10	32	—
2	160	80	8	—
6	320	20	8	—
7	320	160	<2	—
12	160	<10	16	—
23	320	<10	64	—
29	320	160	<2	—
31	640	80	128	—
32	160	160	64	—
34	1280	<10	8	—

¹⁾ HI 抗体価 ²⁾ 中和抗体価 ³⁾ 凝集反応

スミドのバンドが確認された。また、7 月、8 月、9 月に分離された株のプラスミドプロファイルは同一であった。

衛生対策指導

1. 獣医師への対応

獣医師より連絡を受けた 7 月 18 日に糞便、血液を採材し、糞便は直ちに直接培養を実施した。翌日サルモネラが分離されたので、その旨を直ちに獣医師に連絡した後、薬剤感受性試験（ディスク法）を実施し、その成績を 7 月 20 日に獣医師に連絡した。獣医師にはサルモネラは薬剤耐性を獲得しやすいことを説明し、抗生剤の使用にあたって

表 5 S. Typhimurium の薬剤感受性試験成績 (Y 牧場: 41株)

薬 剤	MIC($\mu\text{g/ml}$)											
	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 \leq
アンピシリン												41
ストレプトマイシン											4	37
スペクチノマイシン												41
オキシテトラサイクリン												41
クロラムフェニコール												41
サルファ剤												41
セファロリジン						24	17					
セフロキシム							5	30	6			
カナマイシン					36	5						
アブラマイシン						23	16	2				
ピコザマイシン										4	37	
オキシリン酸				2	39							
エンロフロキサシン	19	22										
オフロキサシン		11	26	4								

は家保で行う薬剤感受性試験の成績などを参考に、適切な投与を行うよう伝えた。

2. 農家への対応

7月20日に農場へ赴き、ヨード剤および次亜塩素酸ナトリウムによる消毒を行うよう伝えるとともに以下のように指導した。

- ①関係者の牛舎内への立ち入りを制限するとともに、踏み込み消毒槽を設置し、育成舎や飼槽側通路と牛床側通路で使用する長靴を別に用意すること。
- ②生乳への汚染を避けるために搾乳には十分注意すること、搾乳器具の洗浄・消毒は十分に行うこと。
- ③牛床の消毒をこまめに実施すること。
- ④自宅に帰る場合は、手指の消毒を実施するとともに、作業着を消毒し着替えること。
- ⑤排泄された糞には生石灰等を混じて環境汚染を起こさないこと。
- ⑥サルモネラ症を説明し、今後の対策について理解してもらった。
 - ア) 今後定期的に菌の排泄状況を検査し、必要に応じて抗生剤を投与し清浄化を図る。
 - イ) 症状が回復し安定した段階で畜舎内の一斉消毒を実施する。

表 6 他農場における S. Typhimurium 浸潤状況

市町村	検査戸数	検体数	菌分離状況
5	9	36	0

3. 管内農家への対応

管内酪農家の糞便検査を7月、11月に実施(表6)するとともに、巡回指導時及び定期検査時に聞き取り調査(9市町村, 63戸)を実施したが水様性下痢, 粘血便等を呈する牛の発生は認められなかった。

4. 酪農団体への対応

生乳の出荷先の酪農団体へは、Y農場の集乳を最後にするように指示し、また、家畜共済連へは、Y農場からの廃用は、サルモネラが分離されなくなってから行うよう指導した。

経済的被害の推定

本病の発生による経済的損害額は、出荷乳量において発症後の7月から11月までに約35,400kg減少し、平均基本乳価を94円と仮定すると概ね330万円の被害であり、本農家の約1.4ヵ月分の乳量に相当した。また治療費、消毒費等の経費は表7に示すとおりで、総被害額は約500万円と

表 7 経済的被害額の推定

	金額	備考
乳量	330万円	35,400 kg
流産	16万円	40,000円／頭
新規牛の導入費	70万円	2頭
飼料の購入費	15万円	ビートパルプ等
治療費	60万円	
消毒費	5万円	
合計	496万円	

推定された。

考察およびまとめ

Y農場の北約900m離れた農場において平成元年に乳用雄子牛で、*S. Typhimurium* 感染症の集団発生があり、その時の菌株のプラスミドプロファイルと今回のものとは全く異なるものであった。

感染源調査で、畜主の稟告で7月上旬に鳩の飛来が多かったことから鳩からの感染を疑い、鳩の糞を検査したが菌は分離されなかった。さらに井戸水、飼料等からも菌分離ができず、感染源の特定はできなかった。

6月27日の初発以後、*S. Typhimurium* は徐々に牛の間に広まり、家畜保健衛生所に病性鑑定依頼があった7月18日には牛舎内全体に蔓延していた。出荷乳量が7月15日の684kgから翌16日には476kgと208kgにも及ぶ乳量の減少があったことから、臨床的には明らかではなかったものの、集団発生はこの時期から始まっていたと推察された。

また、今回の初発は6月27日であったが、当日は6月の最高気温31.9°Cを記録した日であり、さらにこの年の7月は近年に類のない猛暑で平均気温が32.3°C、平年差8.4°Cと高かったことから、気温等による環境からのストレスや*S. Typhimurium* の異常増殖等が、今回の集団発生を引き起こしたと考えられた。

Y農場では搾乳を西側から南北同時に行い、その後飼料を与えていた。*S. Typhimurium* の牛舎内の伝播過程を発症牛及び死廃事故牛の位置から考えると、排菌が多かったと思われる初発牛、死

亡牛が牛舎の東側に係留されていて、畜主が搾乳の最終段階でこれらの糞に高度に汚染された長靴をはいたまま、北側にある飼料庫に行き、北側の牛から飼料給与を行っていたことが、南側の牛より北側の牛の方が死廃事故が多く症状も重篤となった原因と推察された。臨床経過をみると初発から終息するまでの期間は約35日間であり、回復後再発症した牛は認められなかったことから、今回は早期の病性鑑定と獣医師との密接な連携、ならびに農家の消毒を中心とした衛生管理が効を奏したと考えられた。

菌の分離状況と臨床症状についてみると、7月検査における排菌は27頭、8月では17頭、9月では3頭であったことから、臨床症状だけで判断せず、定期的な検査により排菌牛を摘発し、治療や隔離等により清浄化を図ることが重要と思われた。

治療内容をみると、7月19日に発症頭数18頭で34頭中27頭から菌が分離されていたこと、ならびに初回治療から回復するまでの間が3.2日であったことから、畜主の理解が得られたならば全頭一斉治療を実施した方がより効果的であったと思われた。

今回分離した株では、アンピシリン等6薬剤に耐性を示し、8薬剤に感受性が認められたため、感受性の高いカナマイシン及びエンロフロキサシンを基本に治療を実施したところ、比較的早期に回復がみられた。本菌の常用薬剤に対する耐性は極めて高いことから、本病の治療には早く確実な診断と的確な薬剤の選択が大切であるとともに、日頃の薬剤使用に当たっては注意が必要であると思われる。

本年は例年にない暑熱環境下であったため、牛の健康状態を考慮した結果、牛をパドックに出しての牛舎内の一斉消毒ができなかったものの、畜主による各作業時毎に消毒の励行がなされたため、細菌が他の農場に広がることなく最低限でおさまったものと推察された。しかしながら、Y農場の牛乳出荷日量は発症前の21%まで激減し、総被害額では約500万円と推定され、搾乳牛における被害は甚大であることから、日頃からの衛生対策が肝要と思われた。

この様な伝染性疾病が多発した場合、その被害は甚大となるので、その際の救済処置等について、他の行政機関や酪農団体等と対応策を協議する必要があると考える。今後は保菌牛摘発のため、サルモネラ浸潤状況調査、導入牛の定期的検査を行うとともに、飼養環境衛生知識の普及啓蒙に努めたい。

要 約

搾乳牛 40 頭を飼養する Y 農場において、1994 年 7 月に粘血を含んだ下痢が多発し成牛 2 頭が死亡した。病性鑑定の結果、3 頭の成牛の直腸便から *Salmonella* Typhimurium (S. T) が分離されたので、本症例を S. T 感染症と診断した。発症は成牛 40 頭中 32 頭にみられ、2 頭の死亡のほか、流産が 4 頭、早産が 1 頭で起こった。7 月上旬に 850

kg あった出荷乳量が 7 月 22 日には、181 kg まで激減した。汚染源を究明するため井戸水、鳩の糞、飼料等から菌分離を試みたが特定できなかった。成牛からの菌の排泄は、7 月に 34 頭中 27 頭、8 月に 34 頭中 17 頭、9 月には 36 頭中 3 頭で確認されたが、10 月には 36 頭全頭で分離されなくなった。今回分離された S. T は、エンロフロキサシン、カナマイシン等に対して感受性が高かった。農家への衛生指導と消毒を繰り返した結果、8 月以降の発症はみられず、農場外への汚染もなかった。

参考文献

- 1) 佐藤儀平: 臨床獣医, 11, 38-42 (1993)
- 2) 渋谷光彦ほか: 畜産の研究, 48, 575-580 (1994)
- 3) 瀬能 昇ほか: 日獣会誌, 35, 632-637 (1982)
- 4) 家畜衛生研修会: 病性鑑定細菌部門資料 1-10, (1991)

Salmonella Typhimurium Infection in Lactating Cow and Its Countermeasure

Yukihiro KIGURE

*Tobu Livestock Hygiene Service Center of Gunma Prefecture,
361-3, Yaegasa, Ohta-shi, Gunma-ken 373, Japan*

Diarrhea with mucous blood occurred in lactating cows in Y dairy farm of Gunma prefecture in July of 1994. Totally 40 cows were kept in the farm. Thirty-two of them showed the clinical sign, and 2 died, 4 miscarried and 1 gave a premature birth. Daily production of milk suddenly decreased from 850 kg at the beginning of July to 181 kg on July 22.

As the results of the diagnostic examination, *Salmonella* Typhimurium was isolated from the rectal feces of 3 diseased cows. Then the disease was diagnosed as S. Typhimurium infection. Isolation of the bacteria from well water, feces of pigeons, feed and so on to clarify the source of the infection was failed. Results of the periodical isolation for the bacteria from feces of the cows kept in the farm showed positive in 27 of 34 cows in July, 17 of 34 in August and 3 of 36 in September. However no more *Salmonella* was isolated from all 36 cows in October. The present isolates were susceptible to enrofloxacin and kanamycin.

Guidance for the farmer and repeated disinfection in the cow shed resulted no more outbreaks from August and no transmission to the other farms.

討 論 (座長: 桜井健一, 埼玉県杉戸家保)

質問 (今井康雄, 全農)

- 1) 発症の誘因は?
- 2) 初発牛の発生に分娩ストレスが関わっていないのか?

答 (木暮幸博)

- 1) 気温上昇に伴う高温ストレスが誘因になったのではないか。
- 2) 不明である。

質問 (赤井淳一, 神奈川県湘南家保)

生乳のサルモネラの汚染した場合の対策を心配されていたが、今回は生乳について検査をされたのか。その結果は。

答 (木暮幸博)

バルク乳について2回検査を実施したが、*S. Typhimurium* は分離されませんでした。

質問 (佐藤静夫, 全農科飼研)

投薬日数が牛個体によって1~6日とばらついてい

るが、投薬日数(治癒までの)と投薬前の症状との間に何らかの指標となるような所見はありませんか。まとめて頂けたらと存じます。

答 (木暮幸博)

下痢、脱水の程度により治癒までの期間はまちまちで、指標となる所見は特にありませんでした。

質問 (伊佐山康郎, 麻布大)

細菌検査の検体数などから、検査、菌の同定について、ヒトの検査の値段(保険の点数)で比較して、経費を算出してみてください。

答 (木暮幸博)

ヒトの検査の値段(点数)がわからないため比較はできません。

発言 (末永 格, 武田薬品)

LCMのMIC測定が試され耐性となっていたが、サルモネラ等のグラム陰性菌には本剤はもともと抗菌活性がない。

3. 搾乳牛に発生したサルモネラ症とその衛生対策

平 田 文 吾 (埼玉県杉戸家畜保健衛生所)

緒 言

近年、牛のサルモネラ症は増加傾向にある。通常、本症は大規模な肉用牛農場における多頭飼育で発生しやすい疾病であり、子牛の損耗増加の原因の一つとして知られている。原因菌は *Salmonella* Typhimurium, *S. Dublin*, *S. Enteritidis*, *S. Naestved* などであり、中でも近年は *S. Dublin* と *S. Typhimurium* が最も多い。*S. Typhimurium* の感染症は成牛ではほとんど発症することはなく、耐過するのが常であるといわれていたが、近年徐々に成牛での発症報告が増えている²⁻⁴⁾。

今回我々は搾乳牛が *S. Typhimurium* 感染症により飼養中の半数近く死亡するという事例に遭遇し、農家、酪農協、普及センター、開業獣医師と協力して衛生対策を実施し、清浄化にほぼ成功したのでこれについて報告する。

材料と方法

I 材 料

斃死牛1頭、血清50検体、糞便212検体、乳汁24検体、水、餌及び環境材料(牛床、通路床、牛体表面)151検体を検査に供した。

II 方 法

1. 発生農家における調査

- (1) 剖検：斃死牛1頭を剖検後、主要臓器、消化器系、脳、各リンパ節を以下の検査に供した。
- (2) 組織学的検査：組織は10%中性緩衝ホルマリンで固定し、常法によりパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色(HE)による鏡検とサルモネラO多価

家兔免疫血清を一次血清とした酵素抗体染色(ABC法)により抗原確認。

- (3) 細菌学的検査：血液寒天培地とDHL培地による定量培養およびハーナテトラチオン培地による増菌後、DHL培地にて分離、TSI, SIM, リジン脱炭酸培地による性状試験、API 20 Eによる同定、サルモネラ免疫血清による血清型別。分離菌株の薬剤感受性試験およびプラスミドプロファイル。
- (4) ウイルス学的検査：牛胎仔筋肉細胞による4代盲継代培養。
抗体検査(ロタ、コロナ、アデノ、BVD-MDウイルス)。
- (5) 生化学的検査：DPA法による硝酸塩検出。

2. 他農家の浸潤調査

8市町村16戸196頭の搾乳牛及び1市町村1戸68頭の肉用牛の直腸便について細菌学的検査を実施した。

発生概要

1. 発生農家

S市のA農場で飼養状況は成牛19頭(搾乳牛18頭)、子牛6頭、導入状況は発生前の最終導入では、平成5年4月10日に北海道から1頭を導入している。畜舎は鉄骨スレート(南北棟)片側9棟。

2. 発生経過

平成5年4月24日に1頭が発症し、その症状は起立不能で粘膜と血液を混じた下痢便を排出していた。以後の発症も同様の症状であった。7月の発症では、治療や衛生対策が迅速に実施されたた

表1 発生経過

平成5年 4月24日：	1頭が発熱（41°C），下痢，食欲不振。サルファ剤投与，補液。
4月28日：	2頭に食欲不振
4月29日：	8頭下痢，発熱，食欲廃絶
4月30日：	3頭下痢，発熱，食欲廃絶サルファモノメトキシシ投与
5月 1日：	生乳出荷自主停止。全頭にスルファジメトキシシ投与。2頭斃死。
5月 2日：	1頭斃死。
5月 3日：	4頭発症サルモネラ検出，抗生物質（カナマイシン）投与。
5月 5日：	4頭斃死。
5月 6日：	畜舎消毒，食欲若干回復。
5月 7日：	1頭斃死。
5月12日：	全頭からサルモネラ検出。
5月13日：	3頭発熱，水様性下痢。
5月17日：	全頭回復，抗生物質（カナマイシン）投与打ち切り。
5月25日：	スチームクリーナーによる畜舎の洗浄消毒。消毒は石灰乳と次亜塩素酸ナトリウム散布。
5月29日：	乳汁の細菌検査と抗生物質残留検査，全頭陰性。
6月 2日：	生乳出荷開始。
6月 7日：	糞便検査，2頭陽性（2/11），発症なし。
6月14日：	糞便検査，3頭陽性（3/11），発症なし。
6月21日：	糞便検査，6頭陽性（6/11），発症なし。
7月 1日：	2頭導入，糞便検査，2頭とも陰性。他の2頭が陽性（7/13）。
7月 2日：	1頭導入，糞便検査，陰性（6/1）。
7月 8日：	導入牛3頭発症，抗生物質投与（オキシリン酸およびスルファジメトキシシとオルメトプリムの合剤）補液，消毒，石灰乳塗布→回復。
8月18日：	糞便検査，1頭陽性（1/18），発症なし。
10月 8日：	糞便検査，全頭陰性（0/18）。
11月12日：	糞便検査，全頭陰性（0/18）。
12月 1日：	糞便検査，全頭陰性（0/18）。

め早期に回復した。7月以後の生存牛にも導入牛にも発症は認められなかった（表1）。

発生農家における検査成績

(1) 剖検所見

外貌は，水様性で粘膜を混じた下痢便を排出し，乳房はチアノーゼを呈していた。

腎の皮質及び髄質に暗赤色化が認められ，肺では左側前葉から後葉に気腫が認められた。また，消化管では第一胃内に水様成分のほとんど無い食糜が充満し，十二指腸から回腸下部粘膜に偽膜形成がみられ，回腸下部から結腸に腸間膜水腫，回腸の一部漿膜面に暗赤色斑が認められた。また，腸間膜リンパ節は腫大し，膨隆していた。

(2) 組織学的検査

肝臓の多発性巣状壊死，脾臓の赤脾髄内の褐色

顆粒状物沈着，肺の間質の気腫が高度に認められ，腎臓では尿細管上皮細胞の変性が認められた。また，消化管では，粘膜上皮の変性剝離・出血・うっ血・粘膜固有層の壊死，陰窩上皮の変性，粘膜下組織の水腫，うっ血が高度に認められた。また，ABC法にてサルモネラ抗原の存在が確認された。

(3) 細菌学的検査

斃死牛の肝臓，脾臓，腸間膜リンパ節から *S. Typhimurium* が分離された。また，小腸内容の定量培養では，*S. Typhimurium* が 4×10^7 CFU/g 検出された。しかし，乳汁からは陰性であった。その後の細菌検査は，糞便，環境，水，乳汁について行ったが，糞便では5月25日に行った畜舎の洗浄消毒の後徐々に減少しており，10月からは全く分離されなくなった。その他にも，特に環境において畜舎消毒を行った後は菌分離が減少した（表2）。

表 2 保 菌 検 索

月 日	糞 便		乳 汁		給餌飼料	環 境	水
	育成牛	子牛	個体乳	バルク乳			
5. 2	12/16						
5. 7	11/11						0/2
5.19	9/11	0.4	0/10		2/2	13/21	0/4
5.24	5/ 6						
5.25	6/11					3/20	
5.28	7/11		0/10				
5.29				0/1			
6. 2				0/2			
6. 7	2/11						
6.14	3/11						
6.22	6/11						
7. 1	2/13						
7. 5	0/ 1						
7. 9	5/14						
8.18	1/18			0/1			
10. 8	0/18						
11.12	0/18					0/51	
12. 1	0/18					0/51	

※ (陽性/検体数)

薬剤感受性試験では、メシリナム、カナマイシン、オキシリン酸、スルファジメトキシシンとオルメトプリムの合剤に高い感受性を示し、次いでゲンタマイシンとオキシテトラサイクリンに感受性を示した。

プラスミドプロファイルの結果は、斃死牛から採材されたもの、5月と7月の発症時に糞便から検出されたもの、環境から検出されたものなどにおいて全て一致しており、60 Md にサルモネラの病原性プラスミドが確認された。

(4) ウィルス学的検査

死亡牛の肝臓、脾臓、腎臓、肺、腸間膜リンパ節、直腸内容及び発症牛の糞便 5 検体について、牛胎子腎臓細胞と、牛胎子筋肉細胞を用いて 4 代盲継代を行ったが、ウィルスは分離されなかった。また、5月2日と5月19日、6月21日と7月16日に採血を行い、ペア血清としてロタウィルス、アデノウィルス 7 型、コロナウィルス、BVD-MD ウィルスについて抗体検査を行ったが、有意な抗体上昇は認められなかった。

(5) 生化学検査

DPA 法により尿と第一胃液について硝酸検査を行ったが共に検出されなかった。

(6) 他農家の浸潤調査

9市町村 17戸 264 検体について糞便検査を行い、2市町村 2戸 2頭で陽性牛が確認されたが、発症はなかった (表 3)。

5月25日の畜舎消毒は以下のように行った。1. 糞尿溝を完全に空にする。2. 牛を牛舎外に出し繋留する。3. 次亜塩素酸ナトリウムをじょうろ等で散布する。4. 器具等を牛舎から出し、バケツによる浸漬や動噴による散布などで消毒する。5. デッキブラシやへらなどを用いて糞便を完全に除去して清掃し、スチームクリーナーによる洗浄を行う。6. 次亜塩素酸ナトリウム及び石灰を

表 3 他農家の浸潤調査

	市町村数	戸数	調査頭数	陽性戸数(頭数)
酪農家	8	16	196	1(1)
肉用牛農家	1	1	68	1(1)
計	9	17	264	2(2)

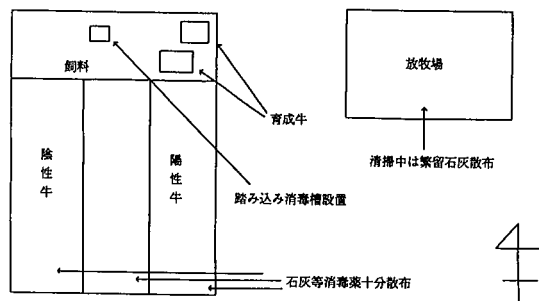


図1 衛生対策図

散布する。7. 牛舎を乾燥させる。8. 牛を牛舎に戻す。この際、保菌検索で陽性のものと陰性のものを離して入れる(図1)。

更にこの後、使用器具を陽性牛と陰性牛で完全に分けて使用し必ず消毒すること、搾乳時には乳房を必ず消毒すること、牛舎前に踏み込み消毒槽を設置すること、普段の清掃時に消毒薬と石灰を散布することを指導した。

7月の発症の際に発症牛房に対して石灰乳の塗布を行ったが、これは平成4年度に北海道の家畜保健衛生所から報告のあった方法に従ったものである。更にこの方法は平成4年に埼玉県川越家畜保健衛生所管内の肉用牛農家で発生したサルモネラ症でも使用し、効果があったため実施した。

考 察

今回の事例は、*S. Typhimurium* 感染症により搾乳牛19頭中8頭が死亡するという被害の甚大なものであった。平成5年から平成6年にかけて*S. Typhimurium* 感染症の発生報告は徐々に増加傾向にあったが搾乳牛で成牛が多数死亡すると例はあまり報告がなかったようである。今回の発生農場における衛生管理レベルは良好な部類に入っていたといえる。しかしながら、導入の際に特に厳しいチェックを行っていなかったことや、初発時にあまり重要視していなかったこと、搾乳牛であるため抗生物質の使用がためらわれたことなどがここまで被害を拡大したと思われる。特定はできないが発生の2週間前に北海道の農場から搾乳牛1頭を導入しており、感染源であった可能性が高い。また、診療獣医師が初期の段階で投与した

カナマイシンは薬剤感受性試験では有効だったにもかかわらず、臨床効果が認められなかった。これは薬剤の組織浸透性などが原因であろうと思われる。実際に使用して特に有効だった薬剤はサルファ剤のST合剤とキノロン系のオキシリン酸であった。これは平成4年に近隣の市町村で発生した肉用牛農場の子牛のサルモネラ症の場合も同じであった。従って臨床で第一選択薬剤が無効で、薬剤感受性試験を行い有効薬剤を使用するに当たっては、組織浸透性や原因菌の性状を十分考慮した上で選択すべきであると思われる。

7月に導入した牛の発症例については、その症状がこれまでに体験したサルモネラ症による斃死牛とほぼ同様であったので、サルモネラ症と診断し有効薬剤の投与と対症療法を行ない消毒を実施した結果早期に回復した。このように的確な判断と迅速な治療、有効薬剤の投与、その後の迅速な衛生対策による感染経路の遮断が極めて重要である。

感染群からのサルモネラの排除は極めて困難とされていることから、今回の症例では平成5年10月以降は菌は分離されなくなったものの、菌の性質から保菌牛が存在し、出産などの強いストレスがかかった場合に再び排菌することも考えられる。また、今回の他農家の浸潤調査では*S. Typhimurium* の汚染は低率であったが、定期的な菌検索と衛生対策の強化が今後重要であろう。

要 約

搾乳牛19頭を飼養する酪農家において、平成5年4月24日に1頭が発熱し血液や粘膜を混じた激しい水様性下痢を呈した。その後15頭が同様の症状を示し8頭が死亡した。担当獣医師からの依頼で死亡牛1頭の病性鑑定を実施した。剖検では腎の暗赤色化、肺の気腫、消化器系の水腫、組織学的所見では肝の多発性巣状壊死や消化管粘膜の剝離、出血、壊死などがみられ、細菌学的検査では、肝、脾、腸間膜リンパ節、小腸内容から*Salmonella Typhimurium* (以後S.T)が多数分離され、サルモネラ症と診断した。

薬剤感受性試験に基づく治療(オキシリン酸投

与等)を行う一方、衛生対策として、牛舎内の清掃、石灰及び消毒薬の散布、乾燥を実施した結果、環境からの S. T 分離は大幅に減少し発症牛は回復した。その後も衛生対策の反復実施を指導し保菌検索を継続した。しかしその後7月に3頭導入したところ発症したため、これまでの対策に加えて牛房に石灰乳を塗布した。その後の導入では発症はなかった。保菌検索では10月から全頭陰性となり、11、12月に糞便、環境、牛体を検査したが全て陰性であった。

文 献

- 1) 瀬能 昇・渡辺卓俊・細川一昭: 北海道十勝地区における牛サルモネラ症の発生状況特に乳用種成牛事例 日獣会誌 35. 632-637 (1982)
- 2) 狩野弘生・筒井幸治: サルモネラ症発生酪農家の清浄化対策 家畜診療第 360 号 (1993)
- 3) 斉藤 裕・浅野安夫・佐藤裕一: 搾乳牛に発生したサルモネラ症 第 34 回全国家畜保健衛生所業績発表 (1993)
- 4) 永井聡美・大根田智・真壁朝光: 搾乳牛に集団発生したサルモネラ症 平成 3 年度栃木県家畜保健衛生所業績発表集録 (1991)

Salmonella Typhimurium Infection and Its Hygiene in Dairy Cattle

Bungo HIRATA

*Sugito Livestock Hygiene Service Center,
Sugito 5-4-10, Saitama 345, Japan*

Eight of 19 cows died in a dairy farm in Saitama prefecture in May, 1993. They showed fever, watery diarrhea with hemorrhage. Autopsy for one dead cow revealed edema in lung and digestive organs.

Histopathologically, necrosis were seen in the liver. *Salmonella* Typhimurium was isolated from liver, spleen, lymphnodes in the digestive organs. Then the disease was diagnosed as *S. Typhimurium* infection.

These cows were prescribed a medicine (oxolinic acid) and performed dusting and sprinkle of antiseptic solution during the course of the disease. After that, isolation rate of *S. Typhimurium* decreased.

In October, the organism was not isolated from all cows.

討 論 (座長: 中村政幸, 北里大)

質問 (吉村昌吾, コーキン化学)

発生が終わりに近くなったとき、導入した牛に対する予防措置について。

答 (平田文吾)

導入当日に糞便検査を実施し、牛舎内では2から3牛房他の牛と距離を空けて隔離し、異常がないか観察しました。この時は特に予防的抗生物質投与は実施しませんでした。

質問 (中森あづさ, チクサン出版)

導入牛にも発生がみられたが、その発生状況は最初の発生例と同様の重篤のものだったのか否か。

答 (平田文吾)

最初の発生例と同様だったが、感受性試験結果に基づいたオキシリン酸等の投与により回復した。さもなくば、斃死した可能性も高い。

4. 搾乳牛群におけるサルモネラ症

矢田谷 健 (ジャパンカーフクリニック)

わが国における牛のサルモネラ症は、以前から乳用雄子牛^{3,4,5,9,10}や黒毛和種の繁殖牛^{2,5})に数多く認められている。いっぽう、1990年台に入ってから搾乳牛での発生例^{6,8,11,13,14})が増加してきた。栃木県内では、*Salmonella* Typhimurium (*S.* Typhimurium) による搾乳牛群の発生例が1991年と1994年に各1例ずつと、*S.* Thompsonによる例が1994年に1例観察され、いずれも乳量の著しい減少と長期にわたる本菌の汚染が認められたが、汚染源は特定されなかった。

今回は1994年に発生した搾乳牛群の*S.* Typhimurium症について、その概要と疫学的な関係、および抗菌剤を主体とした本農場の衛生対策について報告する。

材料および方法

1. 材料

発症期の糞便 35 検体(下痢便 8 検体、粘液便 1 検体、白色便 1 検体、軟便 4 検体、正常便 21 検体)、牛舎塵埃(蜘蛛の巣が主体で以下も同じ) 6 検体、下痢便あるいは軟便排泄牛の血液 10 検体および死亡牛の肝臓が 1 検体。

臨床症状の回復期の糞便 8 検体および牛舎塵埃 6 検体。

発症 1 月後の糞便 29 検体と牛舎塵埃 6 検体および上記と同一の生存牛の血液 7 検体。

発症 2 月後の糞便 31 検体と牛舎周囲の表土 3 検体。

発症 5 月後の糞便 34 検体。

2. 細菌学的検査

下痢便と一部の軟便は 10 倍段階希釈後、DHL 寒天培地(日水製薬)およびカナマイシン(KM)

加 CW 寒天培地(日水製薬)に塗抹し 37°C で培養後、菌数を計測した。前記以外の糞便や塵埃などの検体はハーナテトラチオン酸塩基礎培地(栄研化学)で増菌培養し、一部の検体はラバポート培地(栄研化学)で再増菌後 DHL 寒天培地に画線し 37°C で分離培養した。

出現集落のうちサルモネラを疑うものは、純培養後、常法により生化学的性状を確認した。また分離されたサルモネラの血清型の確認は、市販のサルモネラ診断用免疫血清(デンカ生研)を用い Kauffmann-White の抗原構造表により決定した。KM 加 CW 寒天培地に出現した集落は嫌気性菌用簡易同定キット(API 20 A)(日本ビオメリユウ・バイテック)を用いて同定後、市販の乾燥ウエルシュ菌 A 型抗毒素ろ紙(デンカ生研)による毒素中和試験を実施した。

3. 疫学的検査

分離されたサルモネラは、12 種類の薬剤感受性ディスク(ABPC, CEZ, SM, KM, TC, CP, NA, PPA, NFLX, BCM, FOM, ST)(昭和)による薬剤耐性型と Duguid の第一次生物型別¹⁾、および Kado と Liu の方法²⁾によるプラスミドの分離と電気泳動法によるプラスミドプロフィールを観察した。また、それらの性状について今回の分離菌株と著者が 1978 年以降に栃木県内の病性鑑定材料から分離した保存菌株と比較した。

4. ウイルス学的検査

発症期と発症後 1 月目の 7 頭のペア血清を用い、牛ヘルペスウイルス 1 型(BHV-1)、牛ウイルス性下痢・粘膜炎(BVD-MD)、パラインフルエンザウイルス 3 型(PI-3)、アデノウイルス 7 型(Ad-3)および牛コロナウイルス(BCV)につい

ては中和試験により、また牛ロタウイルス (Rota), PI-3, Ad-7 および BCV については赤血球凝集抑制 (HI) 試験によりそれぞれ抗体価を測定した。

5. 血液学的検査

発症期の下痢および軟便を排泄している搾乳牛 10 頭の血液を用い、一般血液性状と白血球百分比、血清 α_1 酸性糖蛋白 (α_1 -AG) および肝機能について検査した。

成績

1. 発生状況

発生農場は水田酪農複合経営で、当時搾乳牛が 29 頭、未経産牛 3 頭、哺育牛 3 頭、黒毛和種肥育牛 5 頭を飼育し、搾乳牛と未経産牛は同一牛舎にスタンションで繋養され、哺育牛は搾乳牛舎横に単飼々育てられており、黒毛和種肥育牛は別牛舎に飼育されていた。なお、搾乳牛の配列と哺育牛の飼育場所は図 1 に示した。

牛の導入は平成 6 年 1 月に北海道から 2 頭 (牛床 No. 7, 8), 同年 5 月に岩手県から 2 頭 (No. 4,

5), 同じく 8 月に 1 頭 (No. 15) であった。

下痢が最初に認められたのは平成 6 年 10 月 3 日に No. 1 の搾乳牛であり、その後 No. 11 の方向と No. 12 から 22 の方向に認められるようになった。獣医師による加療は 6 日からであり、発症牛に対し主に補液および強肝剤と整腸剤の投与が実施された。

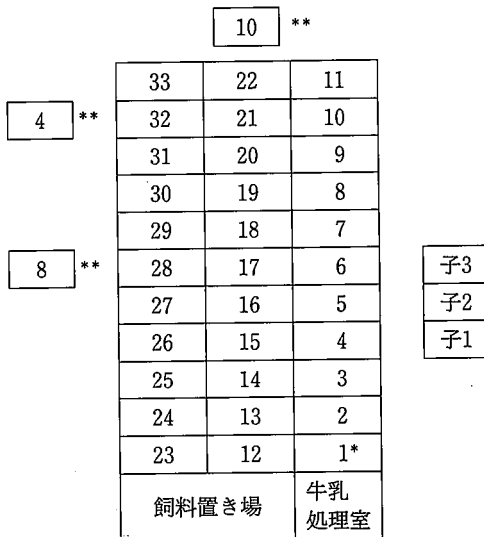
家畜保健衛生所による病性鑑定は 10 月 17 日であり、当日の臨床症状は表 1 のとおりであった。すなわち水様性の下痢便の排泄は 8 頭に認められ、うち 3 頭に血便が観察されたほか 4 頭では偽膜を含んでいた。このほかには起立不能と起立困難の牛が 3 頭、皮温低下が 2 頭観察された。

死亡牛は No. 3 が 10 月 18 日, No. 9 が 10 月 19 日, No. 13 が 10 月 21 日で 3 頭認められた。また分娩後 4 日目の No. 17 は泌乳停止となった。

発症牛群の乳量の推移を図 2 に示した。10 月 1 日から乳量が減少する直前の 14 日までの平均乳量は 711.6 kg/日であったが、その後 11 月 1 日までの間は 488.9 kg/日で約 68.7% の泌乳量であった。臨床症状が概ね回復した 11 月 1 日から 12 月 15 日までの間は 576.5 kg/日で、平成 5 年の同時期に比較すると約 88.6% の泌乳量であった。

2. 細菌学的検査

発症期における糞便中のサルモネラの菌量は 10^4 CFU/g 以下から 10^{10} CFU/g の範囲であった。また、定量培養した牛とそれ以外の牛も含めた糞便からのサルモネラの分離は、未経産牛と搾乳牛 32 頭中 23 頭 (71.9%), 哺育牛 3 頭中 1 頭であった。なお、No. 9, 10 の牛の血液中からもサルモネラが分離されたほか、死亡後の No. 9 の肝臓からは本菌が 10^6 CFU/g 分離された。牛舎塵埃は 6 検



* : 牛床番号 牛床番号1の列と12の列は対尻し、12の列と23の列は対頭している。

** : 重症時に舎外に繋留されていた牛床番号牛。

図 1 搾乳牛の配列と哺育牛の飼育場所

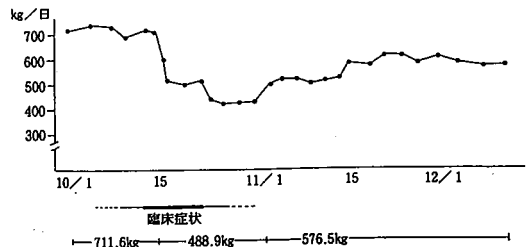


図 2 乳量の推移

表 1 臨床症状とサルモネラの排菌量および転帰

牛床 NO.	臨床症状	排菌量 (CFU/g)	転帰
1	黄色水様便 元氣消失 食欲廃絶	$<2.0 \times 10^4$	
2	粘血水様偽膜便 元氣消失 食欲不振	4.0×10^{10}	
3	黄色水様便 起立不能 皮温低下 粘膜うっ血	2.0×10^5	死亡
4	元氣消失	+	
5		+	
6			
7	軟便 元氣消失 食欲不振	1.0×10^5	
8	軟便 元氣消失 食欲不振	+	
9	黄色水様偽膜便 起立不能 皮温低下 呼吸速迫	8.0×10^8	死亡
10	黄色水様偽膜便 起立困難	3.0×10^{10}	
11		-	
12		+	
13	黄色水様偽膜便 食欲不振	7.2×10^9	死亡
14	水様血便 食欲廃絶	1.1×10^7	
15		+	
16		+	
17	水様血便 食欲廃絶	8.0×10^8	泌乳停止
18		+	
19		+	
20		+	
21		+	
22		+	
23		-	
24		-	
25		+	
26		+	
27		-	
28	軟便 食欲不振	+	
29	軟便	-	
30		-	
31		-	
32		-	
33		-	
子1	白色便	-	
子2		-	
子3	黄色粘液便 元氣消失	+	

体すべてからサルモネラが分離された。臨床症状が回復しつつある10月27日の搾乳牛(発症期に排菌が確認された牛)の排菌は8頭中7頭(87.5%)であった。

また表2に示すとおり、発症1月後のサルモネラの排菌は29頭中8頭(27.6%)であり、塵埃は6検体中1検体(16.7%)に認められた。発症2月後の糞便からは32頭中4頭(12.5%)、牛舎周囲の表土3検体中1検体からサルモネラが分離された。発症後5月目の糞便24検体中4検体(11.8

%)から本菌が分離された。

分離されたサルモネラはいずれも *S. Typhimurium* subserovar Copenhagen と同定された。

下痢便中の大腸菌数は 10^4 CFU/g 以下から 10^{10} CFU/g までであり、便の性状と菌数に一定の傾向は認められなかった。また、*Clostridium perfringens* の菌数は 10^5 CFU/g から 10^8 CFU/g の範囲であり、A型毒素産生は各検体4ないし6菌株いずれも陽性を示した。

表 2 サルモネラの排菌状況

牛検査回数			牛検査回数			牛検査回数					
No.	1	2	3	No.	1	2	3	No.	1	2	3
33	-	-	-	22	+	-	-	11	-	+	-
32	-	-	+	21	+	-	-	12	+	+	-
31	-	-	-	20	+	+	-	9	+	NT	-*
50	-	-	-	19	+	+	-	8	+	+	-
29	-	-	-	18	+	-	+	7	+	+	-
28	+	-	-	17	+	-	-	6	NT	NT	+*
27	-	-	+	16	+	-	-	5	+	-	-
26	+	-	-	15	+	-	-	4	+	-	-
25	+	-	-	14	+	-	-	3	+	NT	NT
24	-	-	-	13	+	NT	-*	2	+	-	-
23	-	+	-	12	+	+	-	1	+	¹ - ² - ³	

¹: 10月18日²: 11月22日³: 12月20日に検査実施
 *: 臨床症状回復後導入された牛の検査成績
 3月14日の検査時には牛舎内での移動があったため
 本表には分離成績を示していない。

3. 疫学的検査

上記各検体から分離された S. Typhimurium の耐性型は ABPC, SM, TC の 3 剤耐性型で、生物型は 17 に区分された。これらの菌株と保存菌株の性状を比較した成績が表 3 である。すなわち 1978 年以降の牛糞便, 死亡牛, 牛環境材料, 牛飼育関係者および飼育鳩由来の 38 型 186 菌株とは異なった 17/3 B 5⁻ の疫学性状を示していた。

またプラスミドプロファイルも本症例由来菌株と保存菌株との比較で、同一の性状を有するものは観察されなかった。

4. ウイルス学的検査

6 種類のウイルスに対する抗体の保有状況は表 4 に示すとおりである。抗体の陽転あるいは有意な上昇が認められたのは PI-3 のみであり、中和抗体価で 7 頭中 3 頭, HI 抗体価でも 7 頭中 3 頭で、その個体は中和抗体と HI 抗体とも同一であ

表 3 1987年以降栃木県の病鑑材料由来 S. Typhimurium の疫学的性状

牛糞便		死亡牛		環境材料		ヒト糞便		飼育鳩	
1/0*	2**								
1/1B	1			1/1B	1				
1/2A	3								
1/3A	1								
1/3C5 ⁻	1	1/3C5 ⁻	1						
1/4B	5			1/4B	2				
1/4D	2			1/4D	2	1/4D	1		
1/5A	10	1/5A	21	1/5A	3	1/5A	1		
		1/5A5 ⁻	3	1/5A5 ⁻	2				
1/5C5 ⁻	2								
1/6	6								
				3/0	1				
		5/4D	1	5/4D	1				
		11/1D5 ⁻	1						
17/1B5 ⁻	1								
17/3B5 ⁻	3	17/3B5 ⁻	1	17/3B5 ⁻	2				
17/4D	1	17/4D	2						
21/3C5 ⁻	1	21/3C5 ⁻	1						
								25/0 5 ⁻	28
							25/1A	1	
		25/1C5 ⁻	1						
25/2B5 ⁻	1	25/2B5 ⁻	1						
				25/2C	1				
25/3B5 ⁻	2	25/3B5 ⁻	1						
25/3C	1								
25/3C5 ⁻	4	25/3C5 ⁻	2				25/3C5 ⁻	1	

表 3 つづき

牛糞便		死亡牛		環境材料		ヒト糞便		飼育鳩	
25/3D	1								
25/4A	4								
25/4A5-	10	25/4A5-	3	25/4A5-	1				
25/4C5-	1								
25/4D	1								
		25/5A	1						
25/5A5-	1								
25/5B5-	1								
26/4D	1								
				27/0 5-	1			27/0 5-	30
								27/1C5-	2
27/3B5-	1	27/3B5-	2						
								29/0 5-	1
27	68	15	42	11	17	4	4	4	61

*：生物型／耐性型 コペンハーゲン型 検査菌株数

**：検査菌株数

表 4 ウイルス抗体検査成績

牛床 No.	中和抗体価					HI抗体価			
	BHV-1	BVD-MD	PI-3	Ad-7	BCV	Rota	PI-3	Ad-7	BCV
1	<2	256	512	8	256	20	40	40	320
	<2	512	1024	8	256	20	80	40	320
4	<2	256	128	16	256	20	40	10	320
	<2	128	1024	32	256	20	160	10	320
7	<2	512	32	32	256	160	10	20	160
	<2	256	32	32	256	160	10	10	160
8	<2	<2	512	1024	1024	40	80	80	1280
	<2	<2	256	1024	2048	30	80	80	640
10	<2	128	8	4	64	40	<10	<10	40
	<2	64	128	4	128	40	40	<10	80
14	<2	512	128	1024	128	40	20	40	160
	<2	512	256	2048	256	40	40	80	160
17	<2	512	64	8	1024	80	10	<10	320
	<2	1024	2048	4	512	80	160	<10	320

った。

5. 血液学的検査

発症牛の血液性状は表 5 に示した。正常値を超えた項目はヘマトクリット値、白血球数、 α_1 -AG 値および GOT 値であり、白血球の百分比では桿状好中球の増加と好中性後骨髄球の出現が観察された。

6. 衛生対策

今回の症例では下痢発生時から病性鑑定時までの間、飼育者は伝染性の疾病であるとの認識は薄く、血便の排泄と元気消失（起立困難）の搾乳牛 3 頭を舎外に繋留したのみで、牛舎消毒などの衛生対策は実施されていなかった。

いっぽう、サルモネラ症と診断されてからの衛生対策は、まず血便や水様便の排泄あるいは起立不能の牛 7 頭 (No. 2, 3, 9, 10, 13, 14, 17) に対してエンロフロキサシン製剤を 5 mg/kg 頸部皮下

表 5 サルモネラ発症牛の血液性状

牛床 No.	症状転帰	Ht (%)	WBC (/ μ l)	St ((%)	My-N (%)	a ₁ -AG (mg/dl)	GOT (K-U)	LDH (W-U)
1	黄色水様	31	12,100	8	0	800	36	518.7
4	粘血偽膜	31	13,300	21	0	1,120	49	325.9
5	死亡	46	38,800	26	1	1,550	>200	986.2
7	軟便	31	8,800	21	18	1,100	34	706.8
8	軟便	28	13,000	15	8	880	30	413.6
9	死亡	56	8,200	0	17	1,230	150	952.5
10	水様偽膜	39	14,000	0	30	1,650	101	729.0
13	死亡	49	7,300	0	36	1,440	50	369.0
14	水様血便	39	22,500	1	8	1,580	41	333.0
17	泌乳停止	31	16,600	18	1	300	29	659.8

St: 桿状好中球, My-N: 好中性後骨髄球

に1回投与したほかは、他の薬剤などは投与されていない。飼育環境の衛生対策は、発症後2月目に蜘蛛の巣の除去を実施し、舎外では発症牛を繋留していた場所に生石灰を散布したのみであった。なお、牛舎にはドバトや野鳥の飛来が認められている。

7. 経済的損失

まず乳量の減少に伴った損失は、前年を基準に算出したところ10月15日から10月30日までの発症期に356,000円、回復期の10月31日から11月21日までの間に270,000円の計626,000円、死亡牛が3頭発生し共済金支払額との差額が1頭当り100,000円で計300,000円。新規導入が3頭で1頭当り300,000円で計900,000円。以上の金額を合計すると1,826,000円となり、これに治療費や泌乳停止の損失を含めると200万円以上の損失になるものと推計された。

考 察

わが国の搾乳牛のサルモネラ症は1980年代前半から発生が確認され、1991年頃からは増加の傾向を示し1992年には全国各地で4件(全国家畜保健衛生業績抄録)など、以前から発生があった^{5,10,12)}ものの、1992年北海道根室家畜保健衛生所管内で20戸97頭の搾乳牛に本症の発生が確認され¹⁴⁾、注目を集めるようになった。いっぽう、栃木

県内での搾乳牛のサルモネラ症は、本症例を含め現在までに4例確認されている。今回の症例ではPI-3の動きが認められ、かつ*C. perfringens* A型毒素産生株が分離されたものの主因は*S. Typhimurium*と考えられた。

本症例から分離された*S. Typhimurium*は、疫学的な性状から県内では稀なタイプといえるが、汚染源を特定するには至らなかった。

本症の対策としては、まず最初に発症牛の症状軽減があげられる。ついで他の飼育牛への本菌の伝播防止が必要であり、さらには汚染農場の清浄化という、三段階に分けた対策が考えられる。本症例では重症な牛にのみ抗菌剤が投与され、その後の清浄化に向けた衛生対策は講ぜられなかった。この原因としては、本農場では飼育場所に余裕がなく隔離飼育が不可能なこと、さらには飼育者が牛舎消毒を拒否するとともに、環境の浄化に理解を示さなかったことにある。よって、搾乳牛の被害軽減を目的としたいわゆる現実的な対策を選択した。加えて、発症後抗菌剤の投与まで時間が経過したことから発症牛の被害軽減という所期の目的を達し得なかった。

いっぽう、本農場では症状回復後も長期にわたりサルモネラの排菌が認められ、かつ新たな導入牛からも排菌が観察されていることから、当該農場は今後相当期間本菌による汚染が継続するものと考えられた。よって、今回の症例から、サルモネラ汚染牛群への衛生対策は、まず発症牛に対す

る抗菌剤の投与によって症状の軽減と排菌量の減少を図り、その後清浄化に対しては同居牛や飼育環境も含めた、広範囲な衛生対策が重要であることを再認識した。

また全国的に搾乳牛への本菌の汚染が広がっていることから、公衆衛生上も危惧される。よって本症の場合、生物学的製剤を応用しながらの清浄化対策、あるいは生物学的競合を図った物質の応用も考える時期に来ているといえよう。

いずれにせよサルモネラ汚染農場の清浄化については、臨床獣医師の本症に対する理解と検査機関との連携による的確な抗菌剤の投与、および汚染状況の把握が必要であると共に、何よりも重要なことは飼育者の長期にわたる努力と衛生意識の向上であろう。

要 約

1995年10月栃木県K市の1戸33頭の搾乳牛群で *Salmonella* Typhimurium 感染症の発生があった。食欲不振～廃絶、水様～粘血便、起立不能の症状に加え牛群の乳量は約63%まで低下し、死亡牛3頭と泌乳停止1頭が認められ、経済的損失は200万円と推計された。なお、牛群の臨床症状の回復は約半月後であったが、乳量は前年に比べその後も継続的に低下していた。

発症牛の血液所見は白血球数の増加、ヘマトクリット値の上昇、好中球の左方転移と好中性後骨髓球の出現、GOT値と α 1-AG値の上昇が観察された。

S. Typhimurium の分離は発症期の飼育牛糞便からは62.5%で牛舎塵埃は100%、回復後の糞便からは27.6%で塵埃は16.7%であった。分離された *S. Typhimurium* はいずれもコペンハーゲン型であった。

発症時および回復後の耐性型は12種の抗菌剤のうちABPC・SM・TCの3剤耐性でいずれも同一であった。

疫学的には分離された *S. Typhimurium* の生物型は17であり1978年以降県内の主として牛から分離された38型186菌株とは異なり、汚染源は特

定されなかった。

今回の発症牛に対する治療は、まず整腸剤と強肝剤の投与であり、*S. Typhimurium* 感染症と診断された後は水様～粘血便排泄牛あるいは起立不能の牛7頭に対してエンロフロキサシン製剤を5mg/kg 頸部皮下に1回投与したのみであった。

本症例の衛生対策は重度発症牛に対する抗菌剤の投与が主体であることから、当該農場における *S. Typhimurium* の継続的汚染および汚染域の拡大が懸念された。

文 献

- 1) Duguid, J. P., et al.: A new biotyping scheme for *Salmonella typhimurium* and its phylogenetic significance. *J. Med. Microbiol.*, 8, 149-166 (1975)
- 2) 衛藤宗人ほか: 牛の *Salmonella dublin* 感染症例について。獣畜新報, 408-412 (1980)
- 3) 遠藤信太郎: 乳用雄子牛の集団飼育場におけるネズミチフス菌感染症の集団発生例。畜産の研究, 28, 52-54 (1970)
- 4) 橋本和典ほか: 子牛の *Salmonella typhimurium* 感染症について。Bull. Nat. Inst. Anim. Hlth, 59, 14-22 (1969)
- 5) 橋本和典: サルモネラ症。清水高正ら編, 牛病学, 第2版, 近代出版, 294-299 (1987)
- 6) 橋本和典: 牛サルモネラ症と新しい血清診断法及びワクチンの開発。動生協会報, 27 (3), 1-12 (1994)
- 7) Kado, C. L. and Liu, S. T.: Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids. *J. Bacteriol.*, 145, 1365-1375 (1981)
- 8) 狩野弘生ほか: サルモネラ症発生農家の清浄化対策。家畜診療, 360, 3-8 (1993)
- 9) 喜多英治ほか: 若齢肥育牛群に発生したサルモネラ症について。日獣会誌, 24, 77-82 (1971)
- 10) 佐藤儀平: 最近における牛サルモネラ症の多発とその発生様相の変化。北獣会誌, 25, 78-85 (1981)
- 11) 佐藤儀平: 成牛サルモネラ症雑感。臨床獣医, 11 (13), 38-42 (1993)
- 12) 瀬能 昇ほか: 北海道十勝地区における牛サルモネラ症の発生状況とくに乳用種成牛症例。日獣会誌, 35, 632-637 (1982)
- 13) 渋谷光彦ほか: 大規模酪農にみられた *Salmonella* Typhimurium 感染症の発生と対策。畜産の研究, 48, 5, 575-580 (1994)
- 14) 東郷真子ほか: 根室管内における牛のサルモネラ症対策と発生。臨床獣医, 11 (13), 21-26 (1993)

Salmonella Typhimurium Infection in Lactating Cattle and its Management

Ken YATAYA

Japan Calf Clinic,

3469-65, Ujiie, Ujiiecho, Shiota-gun, Tochigi-ken 329-13, Japan

In October 1995, there was an outbreak of *Salmonella* Typhimurium infection in 33 lactating cattle at a dairy farm located in K city, Tochigi prefecture. In addition to the symptoms of anorexia, deterioration, aqueous-mucous hematoecia, and astasia, the milk yield of the cows dropped drastically by approximately 63%, 3 cows died, and one cow ceased lactating. The economic damages were estimated to be more than two million yen. Although the symptoms of the animals were alleviated approximately a half month later, the milk yield decreased further to a lower level as compared to the previous year.

The hematological findings observed in the diseased cows were increased leucocyte count, increased hematocrit, skeocytosis, the appearance of neutrophilic metayelocytes, and an increase in GOT and α 1-AG levels.

During the critical stage of the disease, *S. Typhimurium* was isolated at a rate of 62.5% from the feces of the cows and at a rate of 100% from the dust of the stable. *S. Typhimurium* was isolated at a rate of 27.6% from the feces at the recovery stage, and 16.7% from the dust of the stable after cessation of the disease. All the isolates of *S. Typhimurium* were Copenhagen type.

The resistant type pathogens isolated at the onset of the disease and after cessation of the disease, were both equally resistant to 3 antibiotics, ABPC, SM and TC, among 12 antibiotics tested.

Epidemiologically, the biotype of the *S. Typhimurium* isolates was type 17 and was different from the 186 strains of the type 38 which had been isolated mainly from cattle in the prefecture since 1978, but the source of contamination was not identified.

For the cows in which the onset of the disease was indicated, intestinal regulators and liver tonic remedies were administered initially in the treatment, and after *S. Typhimurium* infection was clearly diagnosed, only the administered initially in the treatment, and after *S. Typhimurium* infection was clearly diagnosed, only the administration of enrofloxacin preparation subcutaneously in the neck was performed once, at a dose 5 mg/kg for 7 cows with symptoms of aqueous-mucous hematoecia or astasia.

Since the measures adopted in these cases were mainly the administration of antibiotics to the cows with severe symptoms, there are serious concerns regarding consecutive contamination of *S. Typhimurium* in the farm and an expansion of the contaminated area.

討 論（座長：中村政幸，北里大）

質問（佐藤静夫，全農科飼研）

抗菌剤の投与方法として，もし病初から投薬できたとして，牛群内の発症牛のみに投与する方が良いか，伝播の可能性のある他の未発症牛にも予防的投薬をやった方が良いのか，ご意見を。

答（矢田谷 健）

搾乳牛に対しては，抗菌剤投与による生乳廃棄という経済的問題から発症牛のみに投与すべきと考えるが，育成牛などには予防的な投薬も伝播の拡大を防ぐという意味からも対策の一方法と思われる。

総合討論

(座長: 桜井健一, 中村政幸)

質問 (阪野哲也, 全農家衛研) (各演者に)

1) 牛体の防御能低下により, ルーメン, 小腸でサルモネラが異常に増殖したことを確認されているか。

2) 抗菌剤にルーメン性状改善剤等を併用して効果の向上させることは考えられないか。

答 (富嶋 明) (阪野氏に)

1) 特に確認したことはない。

2) 抗菌剤に生菌製剤を併用し, あるいは搾乳牛では給与飼料の改善により良い結果が得られた例もあるので, 抗菌剤のみに頼らない方法を検討する必要がある。

答 (木暮幸博) (阪野氏に)

1) 糞便からの検査のみで, 確認していません。

2) 検討していないのでわかりません。

答 (平田文吾) (阪野氏に)

1) 発症時, 小腸内容では 4×10^7 個/g サルモネラが検出されています。

2) 実際に使用していないのでわかりませんが, 可能性はあると思います。

答 (矢田谷 健) (阪野氏に)

1) ルーメン内の pH を上昇させることにより, サルモネラの排菌率が高くなったという報告があるが, 私自身牛体の防御能低下を図ってのサルモネラ増殖の差異については不明である。

2) 生菌剤を予め投与している子牛にサルモネラをチャレンジした実験を行っているが, まだ明確な答は出ていない。抗菌剤とルーメン性状改善剤等の併用については種々な要因が絡んでくると思うので, 今後多方面から検討すべきと考える。

質問 (佐藤静夫, 全農科飼研) (各演者に)

オキシリン酸, ナリジクス酸等は, かつて子牛のサルモネラ症治療に汎用されたが, 同一農場の発生で約 2 年間位で効力の低下 (耐性化) がみられていたようであるが, ニューキノロンについても十分な注意が必要では。

答 (富嶋 明) (佐藤氏に)

今回紹介した SD は 5 株ともナリジクス酸に対し耐性で, オキシリン酸に対しては感受性+であった。同じ抗生剤の連用を避けて, 耐性菌の出現を抑える必要がある。

答 (木暮幸博) (佐藤氏に)

ニューキノロン製剤についても十分注意が必要であると思います。

答 (平田文吾) (佐藤氏に)

今回の症例ではありませんが平成 4 年にスモール導入の乳雄肥育農場でサルモネラ症が発生し, この時農場では導入時にサルファ剤系の薬剤を予防的に経口投与していました。この効力が低下し, オキシリン酸は有効でした。しかし, オキシリン酸も使用し続ければ同様に耐性化すると思われ, 使用には十分注意すべきだと思います。

答 (矢田谷 健) (佐藤氏に)

子牛下痢症由来大腸菌ではニューキノロン耐性株を確認しているのので, 近い将来サルモネラにも耐性が生じると考えられる。また, ニューキノロン同士の交差耐性も考えられるので, 予防的な投薬は行わない方が良いのではないか。

質問 (佐藤静夫, 全農科飼研) (各演者に)

搾乳牛のサルモネラ症の投薬プログラムとして, 1 日投薬よりも 3 日間位投薬の方が治療効果が良いのでは, ご意見を。

答 (富嶋 明) (佐藤氏に)

搾乳牛においても原則的には 3~5 日の投薬を 1 クールとし, その後 6 日間の休薬をした。休薬後細菌検査を行い, 必要に応じさらに投薬をした。

答 (木暮幸博) (佐藤氏に)

1 日投与でも症状が改善する例および菌の排泄が見られなくなった例もあるので, 発症牛を一律に 3 日間投与するというのは疑問があります。

答 (平田文吾) (佐藤氏に)

臨床の先生からその方が効果が高いというお話もありましたので, 今後も発症時にはそのように進めて行きたいと思います。

答 (矢田谷 健) (佐藤氏に)

サルモネラ感染動物に対し抗菌剤投与による除菌は、未だ確認されていないという点から、あくまで搾乳牛への抗菌剤の投与は臨床症状の改善を目的に行うことにある。よって症状の推移を確認しながら投薬すべきであろうと考える。ただし、サルモネラ人工感染牛に感受性抗菌剤を投与した私の実験からは、1回投与よりも連日投与の方が排菌量が少なくなったことから、牛群の清浄化を行うためには連日投与は効果があると思う。

質問 (伊佐山康郎, 麻布大) (各演者に)

Salmonella の感染に対する抗菌剤の投与で、現在良いと考えられる抗菌剤を伺いたい。

答 (富嶋 明) (伊佐山氏に)

S. Dublin の薬剤感受性試験では、GM, CP, SMX+TMP, SMMX+OMP の4剤に感受性があり、現場でもこれらの薬剤が使用されている。

使用にあたっては、価格の問題や抗菌剤の組織浸透性なども考慮する必要がある。

答 (木暮幸博) (伊佐山氏に)

ニューキノロン製剤が良いと思われませんが、それよりもサルモネラ症といかに早く診断し、その都度感受性試験をする方が良いと思われま

答 (平田文吾) (伊佐山氏に)

現在のところ搾乳牛のサルモネラではニューキノロン系が良いように思われます。それと、サルファ剤の単独ではなく合剤が平成4年の肉用牛の例でも今回の例でも有効でした。

答 (矢田谷 健) (伊佐山氏に)

文献的には種々あるが、私自身の経験からはピコザマイシン、ホスホマイシン、ニューキノロンが挙げられる。しかしながら、サルモネラ感染鳩で経験した例では、感受性抗菌剤投与も骨髄に化膿性壊死巣があり、そこから 10^6 CFU/g のサルモネラが分離された。人医面では抗菌剤の連続投与でも骨髄中にサルモネラが残っており、外科的な除去が必要との意見もあったので、感受性抗菌剤

投与の目的を明確にして使用すべきである。

質問 (高橋 勇, 日獣大) (富嶋氏と平田氏に)

1) 発生例に対し OA を投与しているが、投与後の感受性に変化がなかったか (耐性化していなかったか)?

昨日の獣医学会の報告では、全国から分離された S. Dublin の場合に NA 耐性株が 60% 以上もあったことから、キノロン系の使用に関しては慎重であらねばならないと思うからである。

答 (富嶋 明) (高橋氏に)

変化はなかった。

答 (平田文吾) (高橋氏に)

5月と7月に分離された菌株では変化はありませんでした。

質問 (姓名不明氏) (ERFX について)

- 1) なぜサルモネラに効能がないか?
- 2) 搾乳牛に使えなかったのが困った。
- 3) ニューキノロンの有効な使い方は。

答 (中村暁美, バイエル)

1) サルモネラの症例数が少なく申請しなかった。

2) 搾乳牛に承認を追加しています。

3) 治療法は短期集中が良い。5 mg/kg を1日4回、計6回の使用法が効果を上げているところがある (臨床獣医 95年9月号にも報告されている)。早期発見、即検査、保菌牛全て治療が原則。

全般的な意見 (高橋 勇, 日獣大)

サルモネラに対するニューキノロンの投与については、慎重を要する。すなわち、本菌感染症に対して抗菌剤を投与しても完全除菌が困難とされている点、耐性菌の出現を極力防止しなければならない点、本菌が細胞内寄生性である点から、1回投与では治療は困難だと考えられる点、中村氏 (バイエル) の話にあった共済での投与方法 (6時間間隔で4回) はともかく、一定間隔で数回の継続投与が必要であろう。この点は今後関係機関での検討が望まれる。

動物由来の細菌に対する薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (動物用抗菌剤研究会標準法)

被検菌株の抗菌剤 (抗生物質, 合成抗菌剤) 感受性測定には, 日本化学療法学会標準法 (1981) に準拠し, 次の寒天平板希釈法を用いる。

(1) 感受性測定用培地

ミュラーヒントン培地を基礎培地とした半合成培地を使用する。いずれの会社の製品でもよいが, 製造会社名を明記すること。

(2) 薬剤の濃度段階

各平板培地 1 ml あたりに含まれる薬剤の最終濃度は下記のとおり 100 μg より 0.025 μg に至る 2 倍希釈系列とする。

100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39, 0.20, 0.10, 0.05, 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$

なお, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度を使用する場合は, 200, 400, 800, 1,600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とする。ただし, ペンシルベニシリン (PCG) の濃度については unit/ml を用いる。対照として薬剤を含まない平板を作る。

(3) 増菌用培地

下記のいずれでもよいが, 使用する感受性測定用寒天培地と同一の会社の製品を使用することが望ましい。なお製造会社名は明記すること。

- ① Mueller-Hinton broth (Difco)
- ② 感受性測定用ピジョン (栄研, ニッスイ)

(4) 接種用菌液

一般的には使用直前に増菌用培地に 37°C, 18~20 時間培養したものを滅菌生理食塩液又は増菌用培地で菌数が 10⁶CFU/ml になるように調整^{*)}し, 接種菌液とする。

(5) 菌の接種法

ニクロム線ループ (なるべく内径 1 mm 前後の

もの) もしくは市販ディスクアプルーブ (0.001 ml) を用いて平板培地上に 2 cm 程度画線塗抹または 1 スポット を接種する。または特殊の接種装置を用いて多数の検体 (菌株) を同時に接種してもよい。

(6) 培養時間・温度

35~37°C, 18~20 時間。

(7) 判定

菌の発育が阻止された薬剤の最低濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とする^{*)}。

<注>

本法は一般細菌, 主としてブドウ球菌, 大腸菌及びサルモネラなどに対する薬剤の MIC 測定を目的とするものである。

注 1) 接種菌液の調整法

上記増菌培地では, 37°C, 18~20 時間培養で, ブドウ球菌, 大腸菌及びサルモネラなどでは 10⁸~10⁹CFU/ml に達するので, 上記 (5) と同様のループを用いて, その 1 ループ量を 1 ml の滅菌生理食塩液で混釈すると, ほぼ 10⁶CFU/ml となる。

それ以外の菌種の場合には, 上記増菌培地における 37°C, 18~20 時間培養による菌数が異なることがあるので, 被検菌種について予め菌数を確認しておくこと。

なお, いずれの場合でも, 増菌培養した菌は, 平等な菌液を作るため, プレンドーなどでよく振盪してから, 混釈に用いる。

注 2) 判定法

判定は対照平板培地 (薬剤非含有) 上における被検菌株の発育度と対比して行う。

なお, 薬剤加培地において, 数個 (5 個以内) の集落が認められたときは, 突然変異菌であるか

ら、発育阻止とみなしてよい。ただし小さな集落が多数見られるときは、その菌は当該薬剤によって耐性が誘導されたもので、発育と認める。

判定に困難が生じたときは、他種混在菌の有無などを詳細に記録すると同時に、常にこれと並行して実施した対照菌株（後述）の感受性を参考にし、総合的に判定を行う。

注3) 感受性測定用平板の作製法

培地を沸騰水中で加温溶解し、その温度が60～55℃になったところで、薬剤溶液の1容に対して培地を9容の割に加え、よく混ぜ合わせてからシャーレに流して平板とする。寒天が固化した後、寒天面の凝固水を取り除くため、平板をふらん器に納め、裏返しにしてシャーレの蓋を少し開き、0.5～1時間乾燥させる。作製した平板は作製当日中に使用すること。

なお、培地の秤量・調製にあたっては、後に薬剤溶液を加えたときの培地成分が、所定の濃度となるよう、予め考慮しておくこと。

注4) 被検菌株と対照菌株

被検菌株はなるべく分離後、継代2・3代以内のものを使用する。なお、培養後長期保存(−20℃以下の凍結保存が望ましい)してある菌株を使用する場合は、使用前に少なくとも1回以上継代し、培養直後の菌を使用する。

測定に関しては常に対照菌株を使用すること。なお、対照菌株としては日本化学療法学会の指定する下記の菌株を用いる。

Staphylococcus aureus 209 P 株

Escherichia coli NIHJ 株

注5) 供試薬剤の種類、薬剤標準原液の作製、希釈法

イ. 被検菌の全般的な薬剤感受性測定に用いる薬剤は、各系統の代表的薬剤を網羅するように選

択する。いずれも常用標準品又はこれに準ずるものを用いること。なお、薬剤の略号は動物用抗菌剤研究会報の巻末にある「動物用抗生物質・合成抗菌剤略語表」（毎年追加改訂）を参照する。

ロ. 感受性測定平板作製の各薬剤はそれぞれの力価に応じて換算の上、化学天秤で0.1 mgの単位まで正確に秤量し、滅菌精製水を適量加えて溶解し、1,000 μg/mlの原液とする。

ただし、薬剤によっては水に溶解しないものがあるので、その場合には適当な溶媒（たとえばメタノール、エタノール、DMSOなど、キノロン系薬剤の大部分では0.1 N NaOH液）を少量用いて溶解後、水で希釈する。その際には、供試薬剤を加えない溶媒加培地を作製し、溶媒が当該濃度において被検菌の発育に影響がないことを確認する。

ハ. 1,000 μg/mlの各種薬剤原液ができたならば、滅菌メスピペットを用いて滅菌精製水で2倍希釈法により500～0.25 μg/mlの溶液を作り、これを上記3)の感受性測定用平板培地の作製に用いる。

また、高濃度薬剤加平板作製のための希釈は別に高濃度薬剤原液(8,000～16,000 μg/ml)を作製しておき、同様に行う。

いずれの場合においても、希釈に用いるメスピペットは必ず希釈のたびに置き替えること。
ニ. 各薬剤原液は原則として測定のためごとに調製し、作製当日中に使い切るように配慮すること。

(1997年3月改訂)

(動物用抗菌剤研究会, MIC測定法改訂委員名: 高橋 勇, 内田幸治, 吉村治郎, 高橋敏雄, 沢田拓士)

動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）

動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会

まえがき

この基準（試案）が設定されるに至った経緯は次の通りである。

当研究会では、設立以来、会則に謳われている各種の事業を実施してきたが、その中で主なものの一つに挙げられるのは、動物の主要な病原菌に関する薬剤感受性試験の実施基準の作成であり、これらについては既刊の会報に逐次掲載し、会員の参考に供してきた。一方、動物の主要な細菌感染症に対する臨床試験の実施基準に関しては、以前から懸案となっていたが、対象疾病の幅が広く、作業にはかなりの時間、労力、予算を要するため、手付かずのままとなっていた。しかし、事の重要性に鑑み、平成6年に至り、本会ではこの懸案を実施に移す方針を固め、理事会の議を経て、総会に提案して了承を得た。

そこで本会では、理事であり、かつ臨床の専門家である松浦健二麻布大学教授と協議の上で、この問題に関する委員会を設置することとした。委員には臨床、基礎、製薬の各分野からそれぞれ数名ずつの専門家をお願いし、本会側からは理事長と事務局が加わることとした（委員名は後記）。また、会の名称は「動物用抗菌剤臨床評価検討委員会」とした。

この委員会は、平成6年8月に第1回が開催され、松浦健二教授を委員長に選出し、その後の作業方針について活発な論議が行われた。その結果、当面の対象動物は牛と豚に限定し、対象疾病には、これらの動物について細菌性呼吸器病（豚の萎縮性鼻炎は除く）と細菌性下痢症を取り上げることとなった。なお、作業を遂行する上の参考資料として、すでに承認を受けているこれら感染症を対

象とした治療薬について実施された臨床試験の方法、効果判定法などを把握した上で、本会としての衆知を結集して、実情に即し、しかも理想的な基準を作ることを基本方針とした。このため、これらの製剤の承認を受けている製薬会社に資料の提供を依頼することになった。

以後、現在（平成9年1月末）に至る約2年半の間に18回に亘る委員会が開かれ、その間、必要に応じて臨時委員を助言者をお願いする場合もあり、作業は精力的かつ慎重に進められた。平成8年春に至り、上記の設定目標について一応の素案が纏まったので、本会理事会及び総会にも概要を報告し、さらに、資料提供をお願いした各製薬会社にもこの案を送付して意見を求めた。その上で委員会では素案について再度の検討を重ねた上で成案を得たので、これを以下に示す通り会員にお知らせすることとした。

なお、以上の経過中に平成8年秋に至って、日本動物薬事協会への事務委託事業に関して農林水産省からの要望があり、本会を中心に動物用抗菌剤の臨床試験実施の指針を国際基準作成のための資料として検討して頂きたい旨の申出があった。その際、乳房炎の治療薬についても指針作成の要望があったので、この点も目下当委員会で検討中である。

最後に今回の基準作成に当たり、ご多忙中にもかかわらず長期間に亘って積極的なご協力を頂いた松浦教授はじめ、委員の方々に深く感謝します。また、資料の提供を頂いた各製薬会社に厚く御礼申し上げます。

（検討委員名）松浦健二（麻布大）、星 欽彌（千葉共済）、金子一幸（麻布大）、小久江栄一（農工大）、吉村治郎（動薬検）、高橋敏雄（動薬検）、内田幸治（ファイザー製薬）、桑野 昭（第一製薬）、

高橋 勇（動物用抗菌剤研究会）、沢田拓士（日獣大、本会事務局）、大島 慧（日本動薬協）、中村政幸（現北里大、平成7年9月まで）。

（臨時委員として助言を頂いた方々）山本輝次（千葉共済）、八木澤守正（抗生物質学術協議会）、畦地速見（日本動薬協）（敬称略、順不同）。

平成9年1月28日
動物用抗菌剤研究会理事長
高橋 勇

動物用抗菌剤の臨床試験実施基準

この基準は、動物用抗菌剤の製造（輸入）承認申請に必要な臨床試験を実施する際のガイドラインとして設定した。

供試する抗菌剤は、基礎的な試験により有効菌種及び動物に対する催奇形性、発癌性を含めた安全性が確認され、畜産物に対する安全性が明らかにされた薬剤で、すでにこれらに基づいて用法、用量、休薬期間が設定された薬剤を想定して作成した。

臨床試験の実施基準は、このような抗菌剤を用いて実際の飼育環境において治験を実施し、対象疾病に対する供試薬剤の有効性を検討するものとした。

なお、動物用抗菌剤としての有効性を評価するための十分な試験成績が得られるならば、この基準以外の方法によることもできる。その場合は十分な科学的根拠をもって、その試験の妥当性を主張することが必要と思われる。

豚の細菌性肺炎に対する抗菌剤 の臨床試験実施基準

1. 診断基準

試験開始前に肺炎症状を呈した複数の罹患動物の死亡例又は鑑定殺例の肺病変部を培養し、肺炎起因菌の分離・同定及び薬剤感受性試験を行う。その結果、主としてアクチノバシラス・プルロニューモニエ、パスツレラ・ムルトシダが分離された群を細菌性肺炎と診断する。これらの検査法は

別に定める。

2. 臨床症状の評価法

呼吸状態、発咳、活力、食欲、体温について表1に従ってスコア化し、それらを合計する。

表1 臨床症状の配点表

項目	スコア			
	0	1	2	3
呼吸状態	正常	やや速迫	速迫	困難
発咳	なし	散発	頻発	・
活力	正常	減退	消失	・
食欲	正常	やや不振	不振	廃絶
体温(°C)	38.0～ 39.5未満	39.5～ 40.5未満	37.0～ 38.0未満 又は40.5～ 41.5未満	37.0未満 又は 41.5以上

ただし、対象疾病による死亡例は各項目の最高スコアの合計（13点）とする。

3. 肺病変の評価法

罹患動物の死亡例又は鑑定殺例を検査し、表2に従ってスコア化し、それらを合計する。

表2 肺病変の配点表

項目	スコア		
	0	1	2
肺の充出血	なし	軽度	重度
結節形成	なし	軽度	重度
胸膜癒着	なし	軽度	重度
胸水貯溜	なし	軽度	重度

ただし、軽度とは充出血が肺表面積の1/6以下、小結節が少数、癒着が部分的、胸水貯溜量が10 ml以下の場合をいう。

4. 群の設定法

体温が39.5°C以上であり、かつ臨床症状のスコアの合計が5以上である個体を用い、試験群と対照群との間に臨床症状のスコア及び品種、年齢、性別、体重、栄養状態、飼育形態等片寄りのないように群の設定を行う。

1) 試験群

2 施設以上を設定し、原則として合計60頭以上を用いる。

2) 対照群

各施設毎に薬剤無投与、偽薬剤投与又は対照薬剤を投与する群を対照群とし、統計学的処理の可能な頭数を用いる。ただし、対照薬剤は、対象疾病に対する効能を有し、かつ使用頻度の高い薬剤、又は試験薬剤と同系統の抗菌剤を用いる。

5. 併用薬剤の使用制限

併用薬剤については、当該医薬品の効果判定に影響を及ぼす医薬品を併用してはならない。

6. 効果判定法

1) 判定時期

薬剤投与終了後、1～2日目とする。

2) 臨床症状による判定

試験群、対照群の判定可能な症例を表1のスコアによる下記の改善率により、著効(85～100)、有効(70～85未満)、やや有効(50～70未満)、無効(50未満)に分類し、集計した後下記の有効率を求める。次いで、試験群、対照群間の有効率の差を統計学的手法を用いて検定し、有効性を判定する。

$$\text{改善率} = \frac{\left(\frac{\text{投薬前のスコア} - \text{投薬終了後} \\ 1 \sim 2 \text{ 日目のスコア}}{\text{投薬前のスコア}} \right) \times 100}$$

$$\text{有効率} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数}}{\text{判定可能な症例数}} \times 100$$

7. 副作用の観察

試験期間中は、副作用の有無、その種類及び程度を観察し、記録する。

8. 参考となる検討事項

1) 剖検所見及び菌検索

効果判定の後に、若干の個体を用いて肺病変及び起因菌の消長を確認する。

2) 薬剤感受性試験

分離株について、他の抗菌剤との比較を行う。

3) 転帰の確認

判定後7日目の状態により、再発の有無及び副作用を確認する。

4) 経済効果等の検討を行う。

9. 治験実施計画書の作成

臨床試験の実施に当たっては、動物用医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)に準拠し、治験実施施設毎の診断基準・効果判定法・副作用の観察などの統一性を考慮して治験実施計画書を作成する。なお、治験実施計画書には、除外・脱落例の取扱い及び他の病原体の関与する症例の取扱いについて規定されることが望ましい。

付記

1. 起因菌の分離・同定法 (p. 49-50)
2. 薬剤感受性試験法 (p. 51-52)
3. 統計学的検定法 (p. 54-55)

豚マイコプラズマ肺炎に対する 抗菌剤の臨床試験実施基準

I. 予備試験

マイコプラズマ感染症は、臨床症状からは他の呼吸器疾患との鑑別が不可能である。そこで、供試農場がマイコプラズマで汚染されているか否かを確認してから本試験を実施する。

1. 供試農場の選定法

出荷豚約30頭のと畜場における剖検所見(下記)から供試農場を選定する。

2. 肺の肉眼的病変の判定基準(と畜場所見)

(図1参照)

(-) : 肺のいずれの部位にもまったく肝変化が認められない。

(+) : 肺の前葉の背面又は腹面の左右か一方に肝変化が認められる。

(++) : 肺の前葉と中葉の背面及び腹面の左右か一方に肝変化が認められる。

(+++): 肺の前葉と中葉及び後葉の背面及び腹面の左右か一方に肝変化が認められる。

(++++): 肺の前葉と中葉及び後葉の背面や腹面の大部分に亘り肝変化が認められる。

肺の肉眼的病変で、++以上の所見が供試豚の40%以上に認められた農場をマイコプラズマ汚染農場とする。

II. 本試験

1. 群の設定法

離乳後の子豚を用いて試験群と対照群との間に品種、年齢、性別、体重、栄養状態、飼育形態等片寄りのないよう群の設定を行う。

1) 試験群

2施設以上を設定し、原則として合計60頭以上を用いる。

2) 対照群

各施設毎に薬剤無投与、偽薬剤投与又は対照薬剤を投与する群を対照群とし、統計学的処理の可能な頭数を用いる。ただし、対照薬剤は、対象疾病に対する効能を有し、かつ使用頻度の高い薬剤、又は試験薬剤と同系統の抗菌剤を用いる。

2. 薬剤投与方法

原則として、7日間投薬・7日間休薬・7日間投薬の2クール方式で行う。(ただし、注射剤の場合は3~5日間投与1クール方式で行う。)

3. 検査項目

1) 体重測定

投薬前と投薬終了後30日目及び80日目の3回体重測定を行う。

2) 飼料要求率

試験開始後、一定期間内の総増体量と総飼料摂取量を求めて、総飼料摂取量を総増体量で除して求める。

3) 肺の肉眼的病理検査

出荷豚の肺病変を図1に従って検査する。

4) 抗体検査

検査を行う場合は、投薬前と投薬終了後80日目に行う。

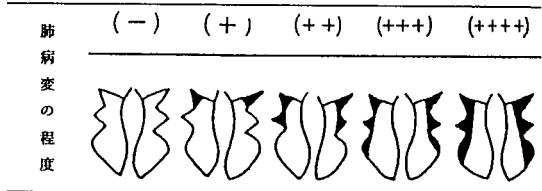
5) 細菌の分離・同定 (n=5以上)

出荷豚5頭以上の肺病変部(肺に病変がない場合は前葉)からマイコプラズマの分離・同定を行う。なお、類症鑑別のため、他の細菌につ

いても分離・同定を行う。

4. 効果判定法

増体重の変化および肺病変の成績について統計学的手法を用いて検定し、有効性を判定する。さらに、飼料要求率、抗体検査成績、マイコプラズマおよび他の細菌分離成績については参考に供する。



なお、類症鑑別のため、肺充出血、胸膜の癒着、結節形成および出血性硬結の有無を記録する。

図1 肺の肉眼的病変の程度

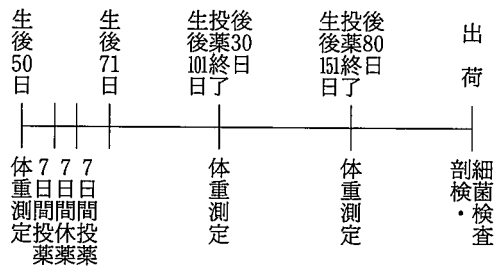


図2 薬剤投与及び検査プログラムの一例(参考)

5. 副作用の観察

試験期間中は、副作用の有無、その種類及び程度を観察し、記録する。

6. 治験実施計画書の作成

臨床試験の実施に当たっては、動物用医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)に準拠し、治験実施施設毎の診断基準・効果判定法・副作用の観察などの統一性を考慮して、治験実施計画書を作成する。なお、治験実施計画書には、除外・脱落例の取扱い及び他の病原体の関与する症例の取扱いについて規定されることが望ましい。

付記

1. 起因菌の分離・同定法 (p. 50)
2. 薬剤感受性試験法 (p. 52-53)
3. 統計学的検定法 (p. 54-55)

牛の細菌性肺炎に対する抗菌剤 の臨床試験実施基準

1. 診断基準

試験開始前に肺炎症状を呈した複数の罹患動物の鼻汁又は死亡例の肺病変部を培養し、肺炎起因菌の分離・同定及び薬剤感受性試験を行う。その結果、主としてパスツレラ・ムルトシダ、パスツレラ・ヘモリチカが分離された群を細菌性肺炎と診断する。なお、マイコプラズマ、ウレアプラズマが分離された群もこれに準ずる。これらの検査法は別に定める。

2. 臨床症状の評価法

呼吸状態、呼吸音、鼻汁、発咳、活力、食欲、体温について表1に従ってスコア化し、それらを合計する。

表1 臨床症状の配点表

項目	スコア			
	0	1	2	3
呼吸状態	正常	やや速迫	速迫	困難
呼吸音	正常	弱 ^{a)}	中 ^{b)}	強 ^{c)}
鼻汁	なし	水様	膿性	・
発咳	なし	散発	頻発	・
活力	正常	減退	消失	・
食欲	正常	やや不振	不振	廃絶
体温 (°C)	1歳	38.0~	39.5~	40.5~
	以上	39.5未満	40.5未満	41.5未満
	1歳	38.5~	40.0~	40.5~
	未満	40.0未満	40.5未満	41.5未満

^{a)} 異常な呼吸音が肺の一部で聞かれる。

^{b)} 強度の気管支呼吸音、肺胞音が聞かれる。

^{c)} 強度のラッセル音が聞かれる。

ただし、対象疾病による死亡例は各項目の最高スコアの合計(18点)とする。

3. 死亡例の取扱い

罹患動物の死亡例があった場合は、細菌学的、病理学的検査を実施し、死因を究明することが望ましい。

4. 群の設定法

体温が1歳未満では40.0°C以上、1歳以上では39.5°C以上であり、かつ臨床症状のスコアの合計が7以上である個体を用い、試験群と対照群との間に臨床症状のスコア及び品種、年齢、性別、体重、栄養状態、飼育形態等片寄りのないよう群の設定を行う。

1) 試験群

2施設以上を設定し、原則として合計60頭以上を用いる。

2) 対照群

各施設毎に薬剤無投与、偽薬剤投与又は対照薬剤を投与する群を対照群とし、統計学的処理の可能な頭数を用いる。ただし、対照薬剤は、対象疾病に対する効能を有し、かつ使用頻度の高い薬剤、又は試験薬剤と同系統の抗菌剤を用いる。

5. 併用薬剤の使用制限

併用薬剤については、当該医薬品の効果判定に影響を及ぼす医薬品を併用してはならない。

6. 効果判定法

1) 判定時期

薬剤投与終了後、1~2日目とする。

2) 臨床症状による判定

試験群、対照群の判定可能な症例を表1のスコアによる下記の改善率により、著効(85~100)、有効(70~85未満)、やや有効(50~70未満)、無効(50未満)に分類し、集計した後、下記の有効率を求める。試験群、対照群間の有効率の差を統計学的手法を用いて検定し、有効性を判定する。

$$\text{改善率} = \frac{\text{投薬前のスコア} - \text{投薬終了後} \text{のスコア}}{\text{投薬前のスコア}} \times 100$$

$$\text{有効率} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数}}{\text{判定可能な症例数}} \times 100$$

7. 副作用の観察

試験期間中は、副作用の有無、その種類及び程度を観察し、記録する。

8. 参考となる検討事項

1) 薬剤感受性試験

分離株について、他の抗菌剤との比較を行う。

2) 転帰の確認

判定後7日目の状態により再発の有無及び副作用を確認する。

3) 経済効果等の検討を行う。

9. 治験実施計画書の作成

臨床試験の実施に当たっては、動物用医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に準拠し、治験実施施設毎の診断基準・効果判定法・副作用の観察などの統一性を考慮して、治験実施計画書を作成する。なお、治験実施計画書には、除外・脱落例の取扱い及び他の病原体の関与する症例の取扱いについて規定されることが望ましい。

付 記

1. 起因菌の分離・同定法（p. 50）
2. 薬剤感受性試験法（p. 53）
3. 統計学的検定法（p. 54-55）

豚の大腸菌性下痢に対する抗菌剤 の臨床試験実施基準

1. 診断基準

試験開始前に下痢の症状を呈した複数の罹患動物の直腸便、直腸スワブ、新鮮な排泄便又は死亡例の腸粘膜の搔爬片を培養し、起因菌の分離・同定及び薬剤感受性試験を行う。その結果、主として毒素原性大腸菌などの病原性が推定される大腸菌が分離された群、又は、直腸便で 10^8 個/g以上の大腸菌が検出された場合を大腸菌性下痢と診断する。これらの検査法は別に定める。

2. 臨床症状の評価法

表1に従って、臨床症状をスコア化し、それらを合計する。

3. 死亡例の取扱い

罹患動物の死亡例があった場合は、細菌学的、病理学的検査を実施し、死因を究明することが望

ましい。

表1 臨床症状の配点表

項目	スコア			
	0	1	2	3
糞便の状態	正常	軟便	泥状便	水様便 ^{a)}
糞便の色調	正常	灰白色	乳白色 ^{b)}	・
活力	正常	減退	消失	・
食欲	正常	やや不振	不振	廃絶
被毛	正常	失沢	粗剛 ^{c)}	・
衰弱	なし	軽度	中等度～重度	・

^{a)} 粘血便を含む。

^{b)} 黄白色を含む。

^{c)} 立毛を含む。

ただし、対象疾病による死亡例は各項目の最高スコアの合計（14点）とする。

4. 群の設定法

糞便の状態のスコアが2以上であり、かつ臨床症状のスコアの合計が7以上である個体を用い、試験群と対照群との間に臨床症状のスコア、及び品種、年齢、性別、体重、栄養状態、飼育形態等片寄りのないよう群の設定を行う。

1) 試験群

2施設以上を設定し、原則として合計60頭以上を用いる。

2) 対照群

各施設毎に薬剤無投与、偽薬剤投与又は対照薬剤を投与する群を対照群とし、統計学的処理の可能な頭数を用いる。ただし、対照薬剤は、対象疾病に対する効能を有し、かつ使用頻度の高い薬剤、又は試験薬剤と同系統の抗菌剤を用いる。

5. 併用薬剤の使用制限

併用薬剤については、当該医薬品の効果判定に影響を及ぼす医薬品を併用してはならない。

6. 効果判定法

1) 判定時期

薬剤投与終了後、2～3日目とする。

2) 臨床症状による判定

試験群、対照群の判定可能な症例を表1のスコアによる下記の改善率により、著効（85～100）、有効（70～85未満）、やや有効

(50~70 未満), 無効 (50 未満) に分類し, 集計した後下記の有効率を求める。次いで, 試験群, 対照群間の有効率の差を統計学的手法を用いて検定し, 有効性を判定する。

$$\text{改善率} = \frac{\left(\frac{\text{投薬前のスコア} - \text{投薬終了後} \text{ 2~3日目のスコア}}{\text{投薬前のスコア}} \right) \times 100}$$

$$\text{有効率} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数}}{\text{判定可能な症例数}} \times 100$$

7. 副作用の観察

試験期間中は, 副作用の有無, その種類及び程度を観察し, 記録する。

8. 参考となる検討事項

1) 菌検索

効果判定の後に, 診断基準に示した検査材料を用いて起因菌の消長を確認する。

2) 薬剤感受性試験

分離株について, 他の抗菌剤との比較を行う。

3) 転帰の確認

判定後 5 日目の状態により再発の有無及び副作用を確認する。

4) 経済効果等の検討を行う。

9. 治験実施計画書の作成

臨床試験に実施に当たっては, 動物用医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) に準拠し, 治験実施施設毎の診断基準・効果判定法・副作用の観察などの統一性を考慮して, 治験実施計画書を作成する。なお, 治験実施計画書には, 除外・脱落例の取扱い及び他の病原体の関与する症例の取扱いについて規定されることが望ましい。

付記

1. 起因菌の分離・同定法 (p. 51)
2. 薬剤感受性試験法 (p. 40-41; 54)
3. 統計学的検定法 (p. 54-55)

牛の大腸菌性下痢に対する抗菌剤の臨床試験実施基準

1. 診断基準

試験開始前に下痢の症状を呈した複数の罹患動物の直腸便, 直腸スワブ, 新鮮な排泄便又は死亡例の腸粘膜の搔爬片を培養し, 起因菌の分離・同定及び薬剤感受性試験を行う。その結果, 主として毒素原性大腸菌などの病原性が推定される大腸菌が分離された群, 又は, 直腸便に 10^8 個/g 以上の大腸菌が検出された場合を大腸菌性下痢症とする。これらの検査法は別に定める。

2. 臨床症状の評価法

表 1 に従って, 臨床症状をスコア化し, それらを合計する。

表 1 臨床症状の配点表

項目	スコア			
	0	1	2	3
糞便の状態	正常	軟便	泥状便	水様便 ^{a)}
糞便の色調	正常	灰白色	乳白色	・
活力	正常	減退	消失	・
食欲	正常	やや不振	不振	廃絶
被毛	正常	失沢	立毛	・
脱水 ^{b)}	なし	軽度	中等度	重度

^{a)} 粘血便を含む。

^{b)} 脱水の状態は頸部皮膚のつまみテスト又は眼球陥没の程度で判定する。

ただし, 対象疾病による死亡例は各項目の最高スコアの合計 (15点) とする。

3. 死亡例の取扱い

罹患動物の死亡例があった場合は, 細菌学的, 病理学的検査を実施し, 死因を究明することが望ましい。

4. 群の設定法

糞便の状態のスコアが 2 以上であり, かつ臨床症状のスコアの合計が 7 以上である個体を用い, 試験群と対照群との間に臨床症状のスコア, 及び品種, 体重, 栄養状態, 飼育形態等片寄りのないように群の設定を行う。

1) 試験群

2 施設以上を設定し、原則として合計 60 頭以上を用いる。

2) 対照群

各施設毎に薬剤無投与、偽薬剤投与又は対照薬剤を投与する群を対照群とし、統計学的処理の可能な頭数を用いる。ただし、対照薬剤は、対象疾病に対する効能を有し、かつ使用頻度の高い薬剤、又は試験薬剤と同系統の抗菌剤を用いる。

5. 併用薬剤の使用制限

併用薬剤については、当該医薬品の効果判定に影響を及ぼす医薬品を併用してはならない。

6. 効果判定法

1) 判定時期

薬剤投与終了後、2～3 日目とする。

2) 臨床症状による判定

試験群、対照群の判定可能な症例を表 1 のスコアによる下記の改善率により、著効 (85～100)、有効 (70～85 未満)、やや有効 (50～70 未満)、無効 (50 未満) に分類し、集計した後下記の有効率を求める。次いで、試験群、対照群間の有効率の差を統計学的手法を用いて検定し、有効性を判定する。

$$\text{改善率} = \frac{\left(\frac{\text{投薬前のスコア} - \text{投薬終了後} \right)}{\text{2～3 日目のスコア}} \times 100$$

$$\text{有効率} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数}}{\text{判定可能な症例数}} \times 100$$

7. 副作用の観察

試験期間中は、副作用の有無、その種類及び程度を観察し、記録する。

8. 参考となる検討事項

1) 菌検索

効果判定の後に、診断基準に示した検査材料を用いて起因菌の消長を確認する。

2) 薬剤感受性試験

分離株について、他の抗菌剤との比較を行う。

3) 転帰の確認

判定後 5 日目の状態により再発の有無及び副作用を確認する。

4) 経済効果等の検討を行う。

9. 治験実施計画書の作成

臨床試験の実施に当たっては、動物用医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) に準拠し、治験実施施設毎の診断基準・効果判定法・副作用の観察などの統一性を考慮して、治験実施計画書を作成する。なお、治験実施計画書は、除外・脱落例の取扱い及び他の病原体の関与する症例の取扱いについて規定されることが望ましい。

付記

1. 起因菌の分離・同定法 (p. 51)
2. 薬剤感受性試験法 (p. 40-41; 54)
3. 統計学的検定法 (p. 54-55)

付記 1. 起因菌の分離・同定法

豚呼吸器病病原菌 (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) の分離・同定法

試験開始前に肺炎症状を呈した罹病動物の死亡又はと殺例の肺病変部を培養し、起因菌の分離同定を行う。遠隔地で分離を行う場合、臓器は病変部を境界部を含み大きく採材し、冷凍下 (−20°C) で輸送する。

培養は、材料を 5% 馬血液加寒天培地と、5% 馬血液加トリプトソイ・チョコレート寒天培地あるいは β-NADH 加 HP 基礎培地 (北研) に塗抹し、37°C で 24～48 時間、5～10% CO₂ 下で行う。

分離菌の同定は、集落性状及びグラム染色から菌形を確認した後、生物学的性状検査¹⁾を行う。菌の保存はミストディスク²⁾に、できるだけ多数懸濁させ、密栓後、−80°C で保存する。

参考文献

- 1) 全国家畜衛生職員会. 1985. 豚胸膜肺炎. 170-171, 病性鑑定マニュアル (農水省畜産局監修), 東京.
- 2) 農林水産技術会議事務局・農業環境技術研究所. 1977. (8) 海洋細菌, 98, 微生物の長期保存法 — 農林水産関連一, 東京.

豚呼吸器病病原菌 (*Pasteurella multocida*) の分離・同定法

試験開始前に肺炎症状を呈した罹病動物の死亡又はと殺例の病変部を培養し、起因菌の分離同定を行う。遠隔地で分離を行う場合、臓器は病変部を境界部を含み大きく採材し、冷凍下 (-20°C) で輸送する。

培養は、材料を5%馬血液加寒天培地、それにバンコマイシン (30 mg/l) を添加した培地 (材料が汚染している場合)、あるいは β -NADH 加 HP 基礎培地 (北研) に塗抹し、 37°C で 24~48 時間行う。

分離菌の同定は、集落性状及びグラム染色から菌形を確認した後、生物学的性状検査¹⁾を行う。菌の保存はトリプトソイブイオンに5%馬血清 (他の動物血清でもよい) を加えた培地に、できるだけ多数懸濁させ、密栓後、 -80°C で保存する。

参考文献

- 1) 全国家畜衛生職員会. 1985. 豚のパスツレラ症. 156-157, 病性鑑定マニュアル (農水省畜産局監修), 東京.

豚呼吸器病病原菌 (*Mycoplasma hyopneumoniae*) の分離・同定法

試験開始前後に罹病動物の死亡またはと殺例の肺病変部を培養し、起因菌の分離同定を行う。遠隔地で分離を行う場合、臓器は病変部を境界部を含み大きく採材し、ドライアイスに詰め、冷凍下 (-20°C) で輸送する。後日培養に供する場合は、 -70°C 以下に凍結保存しておく。

培養¹⁾は、材料 (約 1 cm^2) を鋏で細切した後、ガラス製ホモジナイザー等を用い BHL 液体培地で乳剤とする。1,000 rpm, 5 分間遠沈した上清 1 ml と抗 *M. hyorhinis* ウサギ血清を 1:100 に含む BHL 液体培地 1 ml とを混合し 4°C に一夜放置しておく。翌日, 1,000 rpm, 5 分間遠沈した上清 0.2 ml を抗 *M. hyorhinis* ウサギ血清を含む BHL 液体培地 1.8 ml で 10 倍段階希釈した後、 37°C で 4 週間培養する。3~5 日毎に観察し、pH の低下 (培地の黄変) したものを継代すると同時に M-agar に接種して 37°C で 3 日間培養し、集落

を形成しないことを確認する。

分離菌の同定は、代謝阻止試験²⁾により行う。菌の保存は BHL 液体培地に増殖後、20% DMSO を等量加え密栓後、 -70°C で保存する。

参考文献

- 1) 山本孝史. 1988. プタ由来マイコプラズマの培地と分離培養. マイコプラズマとその実験法 (尾形 学監修). 341-344, 近代出版, 東京.
- 2) 永友寛司. 1988. 代謝阻止試験. マイコプラズマとその実験法 (尾形 学監修). 410-412, 近代出版, 東京.

牛呼吸器病病原菌 (*Pasteurella multocida*, *P. haemolytica*) の分離・同定法

試験開始前に肺炎症状を呈した罹病動物の鼻腔拭い液又は死亡例の病変部 (気管粘膜, 肺, 肺門リンパ節など) を培養し、起因菌の分離同定を行う。

鼻腔の採材は、滅菌綿棒を挿入し、回転させながら粘液を採取する。遠隔地で分離を行う場合、綿棒拭い液は輸送培地 (トランスワブ・シードスワブなど) に綿棒ごと穿刺する。輸送中は冷蔵する (冷凍不可)。臓器は病変部を境界部を含み大きく採材し、冷凍下 (-20°C) で輸送する。

培養は、材料を5%馬血液加寒天培地、それにバンコマイシン (30 mg/l) を添加した培地 (材料が汚染している場合)、あるいは β -NADH 加 HP 基礎培地 (北研) に塗抹し、 37°C で 24~48 時間行う。

分離菌の同定は、集落性状及びグラム染色から菌形を確認した後、生物学的性状検査¹⁾を行う。菌の保存はトリプトソイブイオンに5%馬血清 (他の動物血清でもよい) を加えた培地に、できるだけ多数懸濁させ、密栓後、 -80°C で保存する。

参考文献

- 1) 全国家畜衛生職員会. 1985. 牛のパスツレラ症. 62-63, 病性鑑定マニュアル (農水省畜産局監修), 東京.

牛呼吸器病病原菌 (マイコプラズマ) の分離・同定法

試験開始前に肺炎症状を呈した罹病動物の、鼻

腔拭い液又は死亡例の気管，肺病変部を培養し，起因菌の分離・同定を行う。

鼻腔拭い液の採材は，滅菌綿棒を挿入し，回転させながら粘液をできるだけ多く採取する。分離用液体培地，Hayflick の液体培地（*M. dispar* は GS 液体培地，ウレアプラズマは T-broth）の中で，採材した検体をすすぎ落とす。綿棒は柄を折ってそのまま培地に漬けておく。遠隔地で分離を行う場合，鼻腔拭い液及び臓器は冷凍下でドライアイスを含め検査機関へ送付する。ウレアプラズマでは鼻腔拭い液は冷蔵下で検査機関へ送付し 24 時間以内に培養に供する。

培養^{1,2)}は，肺では鋏で細切した後，ホモジナイザー等を用い 10～20 倍容の基礎培地で乳剤とする。ウレアプラズマでは 5 倍容の液体培地で乳剤とする。鼻腔拭い液及び肺乳剤は Hayflick の液体培地（*M. dispar* は GS 液体培地）で 10 倍段階希釈した後，各希釈の 10 μ l 又は 100 μ l ずつをそれぞれの固形培地の表面に滴下又は塗布し，5 % CO₂ 下，37°C で 3～10 日間培養する。2～3 日おきに集落の発育を観察し，なるべくコロニー形態の異なるものから数株ずつクローニングを行う。ウレアプラズマの場合は，同様に T-broth で 7～8 管 10 倍段階希釈し，37°C に静置する。観察は 1 日 2～3 回行い，pH の上昇の認められたものはその一部を取り，さらに 10 倍段階希釈培養を繰り返す方法で分離する。

分離菌の同定は，代謝阻止試験³⁾により行う。菌の保存は各液体培地で培養後，DMSO を等量加え（ウレアプラズマではそのまま）密栓後，-70°C に保存する。

参考文献

- 1) 清水高正，1988. ウシ由来マイコプラズマの培地と分離培養. マイコプラズマとその実験法(尾形 学監修). 344-347, 近代出版, 東京.
- 2) 橋本和典，1988. ウレアプラズマの培地と分離培養. マイコプラズマとその実験法(尾形 学監修). 347-351, 近代出版, 東京.
- 3) 永友寛司，1988. 代謝阻止試験. マイコプラズマとその実験法(尾形 学監修). 410-412, 近代出版, 東京.

豚・牛下痢病原菌 (*Escherichia coli*) の分離・同定法

試験開始前に下痢の症状を呈した複数の罹患動物の直腸便，直腸スワブ，新鮮な排泄便，及び死亡例またはと殺例の腸粘膜の搔爬片，腸内容を培養し，起因菌の分離同定を行う。遠隔地で分離を行う場合，冷蔵下（4°C）で輸送する。

培養は，材料を DHL 寒天培地を用い定量培養して行う。37°C で 24 時間培養する。

分離菌の同定は，集落及びグラム染色から菌形を確認した後，生物学的性状検査^{1,2)}を行う。また，必要に応じて，分離大腸菌の組織侵入性 (InvE)，易熱性エンテロトキシン (LT)，耐熱性エンテロトキシン (ST)，Vero 細胞毒 (VT 1 および VT 2) 産生能，O 血清型，腸管付着因子の有無などを調査する。菌の保存はトリプトソイブイオンに 5 % 馬血清（他の動物血清でもよい）を加えた培地に，できるだけ多数懸濁させ，密栓後，-80°C で保存する。

参考文献

- 1) 全国家畜衛生職員会，1985. 豚の大腸菌性下痢. 160-161, 病性鑑定マニュアル（農水省畜産局監修），東京.
- 2) 全国家畜衛生職員会，1985. 牛の大腸菌性下痢. 84-85, 病性鑑定マニュアル（農水省畜産局監修），東京.

付記 2. 薬剤感受性試験法

豚呼吸器病病原菌 (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) の薬剤感受性試験法

分離株のうち各個体当たり 2～3 株ずつについて薬剤感受性試験を行う。参照菌株としてすでに感受性試験成績が報告されている株を用いる。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は動物用抗菌剤研究会報に発表^{1,2)}された方法（下記）を参考に行う。

以下の項目以外の術式は，動物用抗菌剤研究会標準法³⁾に準ずる。

(1) 感受性測定用寒天培地：

Mueller-Hinton agar (Difco, 栄研) に β -NADH を 25 μ g/ml 添加した培地。

(2) 感受性測定用接種菌の培養

Mueller-Hinton broth (Difco) に β -NADH を 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 添加した培地で 37°C, 6~18 時間行う。

(3) 感受性測定用寒天培地への接種菌量

培養菌液を生理食塩液又は PBS で 1,000 倍に希釈し、菌数が約 $10^5 \sim 10^6 \text{CFU}/\text{ml}$ になるよう調整し、接種装置 (multi-inoculator; 佐久間, 武藤, Gathra 製等) を用いて接種する (この場合, 実際に寒天平板培地に接種される菌量は約 $10^{2-3} \text{CFU}/0.003$ または 0.005 ml である)。

但し, 上記の培養法で発育が不十分とみなされる菌株 (その多くは変異株である) の培養菌液は約 100 倍に希釈して接種する。

参考文献

- 1) 家畜抗菌剤研究会. 1989. 豚由来 *Haemophilus pleuropneumoniae* の薬剤感受性. 家畜抗菌研報, 10, 6-30.
- 2) 山本孝史. 1989. 豚由来 *Haemophilus (Actinobacillus) pleuropneumoniae* の薬剤感受性に及ぼす培地および接種菌量の影響について. 家畜抗菌研報, 10, 31-33.
- 3) 動物用抗菌剤研究会. 1997. 動物由来の細菌に対する薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (動物用抗菌剤研究会標準法). 動物用抗菌研報, 18, 40-41.

豚呼吸器病原菌 (*Pasteurella multocida*) の薬剤感受性試験法

分離株のうち各個体当たり 2~3 株ずつについて薬剤感受性試験を行う。参照菌株としてすでに感受性試験成績が報告されている株を用いる。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は動物用抗菌剤研究会報に発表¹⁾された方法 (下記) で行う。

以下の項目以外の術式は, 動物用抗菌剤研究会標準法²⁾に準ずる。

- (1) 感受性測定用寒天培地: 次のいずれかを使用する。
Dextrose starch agar (Difco)
Mueller-Hinton agar (Difco, 栄研)
- (2) 感受性測定用接種菌の培養
Mueller-Hinton broth (Difco) にて 37°C, 18~24 時間行う。
- (3) 感受性測定用寒天培地への接種菌量

培養菌液を生理食塩液または PBS で 1,000 倍に希釈し, 菌数が約 $10^6 \text{CFU}/\text{ml}$ になるよう調整し, 接種装置 (multi-inoculator; 佐久間, 武藤, Gathra 製等) を用いて接種する (この場合, 実際に寒天平板培地に接種される菌量は約 $10^3 \text{CFU}/0.003$ または 0.005 ml である)。

但し, 上記の培養法で発育が不十分とみなされる菌株 (その多くは変異株である) の培養菌液は約 100 倍に希釈して接種する。

参考文献

- 1) 家畜抗菌剤研究会. 1990. 家畜・家禽由来 *Pasteurella multocida* 薬剤感受性測定法. 家畜抗菌研報, 11, 32.
- 2) 動物用抗菌剤研究会. 1997. 動物由来の細菌に対する薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (動物用抗菌剤研究会標準法). 動物用抗菌研報, 18, 40-41.

豚呼吸器病原菌 (*Mycoplasma hyopneumoniae*) の薬剤感受性試験法

分離株のうち各個体当たり 2~3 株ずつについて薬剤感受性試験を行う。参照菌株としては各基準株などすでに感受性試験成績が報告されている株を用いる。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は動物用抗菌剤研究会報に発表¹⁾された方法 (下記) を参考に試験管ブイヨン希釈法で行う。

マイクロプレート (平底) を用い, 全量 0.2 ml とする。

- (1) 感受性測定用培地:
BHL 液体培地。
- (2) 感受性測定用接種菌の培養
BHL 液体培地で 37°C, 3~5 日間培養後, 20% に DMSO を含む同培地と等量混合後, -70°C に保存する。
- (3) 感受性測定用培地への接種菌量
保存菌液を凍結融解後, BHL 液体培地で希釈し, 菌数が約 $10^6 \sim 10^7 \text{CFU}$ 又は CCU/ml になるよう調整し, その 0.1 ml ずつを, 各薬剤の BHL 液体培地希釈液 0.1 ml に接種する。薬剤及び菌液の希釈は, あらかじめ試験管内で実施する。
接種後プレートは蓋と本体をビニールテープで密閉し, 37°C で培養する。

(4) 判定

薬剤無添加の菌接種対照培地で、同一菌株が発育した時点で発育阻止の認められた薬剤濃度を Initial MIC とする。Final MIC の判定は Initial MIC の判定日から3日後とし、これを MIC 値とする。

参考文献

- 1) 山本孝史・跡部ヒサエ. 1985. 豚由来マイコプラズマの MIC 測定法に関する検討. 家畜抗菌研報, 6, 9-13.

牛呼吸器病原菌 (*Pasteurella multocida*, *P. haemolytica*) の薬剤感受性試験法

分離株のうち各個体当り2～3株ずつについて薬剤感受性試験を行う。参照菌株としてすでに感受性試験成績が報告されている株を用いる。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は動物用抗菌剤研究会報に発表¹⁾された方法 (下記) で行う。

以下の項目以外の術式は、動物用抗菌剤研究会標準法²⁾に準ずる。

- (1) 感受性測定用寒天培地：次のいずれかを使用する。

Dextrose starch agar (Difco)

Mueller-Hinton agar (Difco, 栄研)

- (2) 感受性測定用接種菌の培養

Mueller-Hinton broth (Difco) にて 37°C, 18～24 時間行う。

- (3) 感受性測定用寒天培地への接種菌量

培養菌液を生理食塩液又は PBS で 1,000 倍に希釈し、菌数が約 10⁶CFU/ml になるよう調整し、接種装置 (multi-inoculator; 佐久間, 武藤, Gathra 製等) を用いて接種する (この場合, 実際に寒天平板培地に接種される菌量は約 10³CFU/0.003 または 0.005 ml である)。

但し, 上記の培養法で発育が不十分とみなされる菌株 (その多くは変異株である) の培養菌液は約 100 倍に希釈して接種する。

参考文献

- 1) 家畜抗菌剤研究会. 1990. 家畜・家禽由来 *Pasteurella multocida* 薬剤感受性測定法. 家畜抗菌研報, 11, 32.
- 2) 動物用抗菌剤研究会. 1997. 動物由来の細菌に対す

る薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (動物用抗菌剤研究会標準法). 動物用抗菌研報, 18, 40-41.

牛呼吸器病原菌 (マイコプラズマ) の薬剤感受性試験法

分離株のうち各個体当り2～3株ずつについて薬剤感受性試験を行う。参照菌株としては各基準株などすでに感受性試験成績が報告されている株を用いる。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は動物用抗菌剤研究会報に発表¹⁾された方法を参考に寒天平板あるいは試験管ブイオン希釈法で行う。ウレアプラズマはコロニーが見にくいので後者のほうが望ましい。

寒天平板希釈法

以下の項目以外の術式は、動物用抗菌剤研究会標準法²⁾に準ずる。

- (1) 感受性測定用寒天培地：

Hayflick の寒天培地 (*M. dispar* は GS 寒天培地)

- (2) 感受性測定用接種菌の培養

各液体培地にて 37°C, 24 時間行う。

- (3) 感受性測定用寒天培地への接種菌量

培養菌液を各液体培地で希釈し、菌数が約 10⁶CFU/ml になるよう調整し、接種装置 (multi-inoculator; 佐久間, 武藤, Gathra 製等) を用いて接種する (この場合, 実際に寒天平板培地に接種される菌量は約 10³CFU/0.003 または 0.005 ml である)。

- (4) 判定

3～5 日後, 顕微鏡で接種部位に典型的な集落が認められたものを陽性とする。異型小集落は発育阻止と判定する。

試験管ブイオン希釈法

マイクロプレートを用い, 全量 0.2 ml とする。

- (1) 感受性測定用培地：

Hayflick の液体培地 (*M. dispar* は GS 液体培地, ウレアプラズマは T-broth)。培地は供試菌種によってはグルコース (0.5%), アルギニン (1%), ウレア (0.1%), TTC (0.05%), この場合は指示薬は除く) のいずれかを加える。ウレアプラズマの場合は pH 6.2, その他は pH 7.2 とする。

(2) 感受性測定用の接種菌の培養

各液体培地で 37°C, 3~5 日間培養後, 10% に DMSO を含む同培地と等量混合後 (ウレアプラズマは pH 7.0~7.4 に赤変したものをそのまま), -70°C に保存する。

(3) 感受性測定用培地への接種菌量

保存菌液を凍結融解後, 各液体培地で希釈し, 菌数が約 $10^3 \sim 10^4$ CFU または CCU/ml になるよう調整し, その 0.1 ml を各薬剤を含む液体培地希釈液 0.1 ml に接種する。なお, 薬剤及び菌液の希釈は, あらかじめ試験管内で実施する。

接種後, プレートは蓋と本体をビニールテープで密閉し, 37°C で培養する。

(4) 判定

薬剤無添加の菌接種対照培地で, 同一菌株が発育した時点で発育阻止の認められた薬剤濃度を Initial MIC とする。Final MIC の判定は Initial MIC の判定日から 3 日後とし, これを MIC 値とする。

参考文献

- 1) 清水高正・永友寛司・末石哲之・村川泰司. 1985. 2, 3 の動物由来マイコプラズマおよびウレアプラズマの薬剤感受性測定法について。家畜抗菌研報, 6, 1-8.
- 2) 動物用抗菌剤研究会. 1997. 動物由来の細菌に対する薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (動物用抗菌剤研究会標準法)。動物用抗菌研報, 18, 40-41.

豚・牛下痢病原菌 (*E. coli*) の薬剤感受性試験法

分離株のうち各個体当たり 2~3 株ずつについて薬剤感受性試験を行う。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は動物用抗菌剤研究会標準法¹⁾で行う。

参考文献

- 1) 動物用抗菌剤研究会. 1997. 動物由来の細菌に対する薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (動物用抗菌剤研究会標準法)。動物用抗菌研報, 18, 40-41.

付記 3. 統計学的検定法

治験成績を統計学的に解析する場合は, 検定対象の母集団の分布様式を推定し, 適切な統計検定法を選択しなければならない。

1. 標本分布が特定できるデータの場合: パラメトリックな統計検定

1) 正規分布: 体重, 体温, 血清や尿の生化学値, 採食量 (飼養効率), 糞尿排泄量などは正規分布することがわかっており, 平均と標準偏差というパラメーターで標本の分布を表せる。このような場合は, パラメトリックな統計検定法で検定する。

t 検定, f 検定, ANOVA 検定などが代表的なパラメトリックな検定法である。

2) 二項分布: 疾病の発生, 処置による治癒, 生死など all or nothing なデータは二項分布することがわかっているから, χ^2 検定又は直接確率法で検定する。

3) その他特殊な分布が知られている試験データについては, そのための統計検定法があればそれを採用し, ない場合は次のノンパラメトリックな検定法を使う。

2. 一定の分布様式がないデータの場合: ノンパラメトリックな統計検定

病状の重篤度, 症状改善の程度, 副作用症状の強さ, 脱水の程度の臨床判断, 下痢便の外見上の流動性など, 数値で表せない現象を +++, ++, +, ±, - とか, 著効, 有効, 無効などのカテゴリー分類でその程度を表す場合, それらは何らかの方法で数値化して平均値や標準偏差を出しても, 元になる母集団の分布に一定の分布様式がないから, 無意味である。このような場合にはノンパラメトリックな統計検定法を使う。

ノンパラメトリックな統計処理の代表は, Wilcoxon 検定と Mann-Whitney 検定である。同一個体で処置前と処置後のデータ (対応のあるデータ) がある場合は, Wilcoxon 検定, 動物を試験群と対照群に分けて試験した時のデータのように, 対応のないデータの処理には Mann-Whitney 検定が適切である。

3. 分布様式が判断できないデータの統計検定

データによっては分布様式が判断できない場合がある。このような時にはノンパラメトリックな処理法で検定する。また, 本来パラメトリックな標本集団でも, ノンパラメトリックな統計検定法で検定することは統計学的に間違いではないし,

試験そのものの価値を損なうものでもない。

4. 以上の記載はあくまでも指針であって、臨床試験項目と統計検定法を対にしているのではない。例えば、2つの群の体温や血清抗体価を比較する場合、単純に集団の体温や抗体価の高低をt検定するのが適当な場合もあるし、体温や抗体価が一定値を越えたことに臨床的な意味を見いだし、一定値を越えた個体数の率を比較するために

χ^2 検定するのが適切な場合もある。また、ノンパラメトリックな検定の方がより試験内容を的確に表すと判断できれば、パラメトリックな検定結果とノンパラメトリックな検定結果を併記するのも一考である。大切なことは、統計検定することによって、データにより客観的な説得力を持たせることである。

会 務 報 告

1. 平成8年度定期総会の報告

平成8年度定期総会は第121回日本獣医学会の開催期の後日、平成8年4月5日(金)午後1時から日本獣医畜産大学の312講義室において、後述の第23回シンポジウムに先立って行われた。

まず最初に高橋 勇理事長から挨拶の後、恒例に従って同氏が議長となり、執行部から提出された以下の各議案について審議が行われた。

(1) 平成7年度事業報告

年度内に次の事業が実施されたとの報告があった。1) 会報第17号(66頁)を発行・配布。2) 抗

菌性物質に関する参考資料の発行・配布。内容は①動物由来菌の薬剤耐性菌関係文献リスト(欧文)②抗菌性物質の動物感染症への有効性及び残留性に関する国外及び国内文献リスト(以上2点は1994～1995年分)、③抗菌性物質に関する参考資料(主な動物用抗菌剤の抗菌スペクトル表)、以上3点であった。3) 平成7年度定期総会開催(平成7年4月3日)。4) 第22回シンポジウム開催(前記総会に引き続き実施)。その内容は会報17号に掲載済。5) 動物用抗生物質・合成抗菌剤略語表の増補・改訂を実施(会報第17号末尾に掲載)。

会員へのお願い

1. 会員の拡充についてのお願い

毎年お願いしているところであるが、本会の会員の内訳は、これまでのところ、家畜衛生や公衆衛生関係官公庁や製薬、飼料会社の勤務獣医師が大半である、臨床関係者や水産関係者はあまり多くはない。

しかし、近年本会の目的と運営方針が、抗菌性物質の適正利用の面に重点をおくようになったことから、牛、豚、鶏の臨床面や、小動物の臨床面にたずさわっている獣医師にも、入会をお願いして、抗菌性物質に関して、正しい認識をもち、適正な利用をされるように情報を提供することが会の使命として重要であると考えられる。またこれとともに、実際応用の面で生じている種々の問題点を提起していただくことが、今後の会の運営に大切であろうと思われる。さらに、水産関係者の抗菌性物質の応用上の問題点や残留ならびに耐性菌などの問題に対する関心も高まっており、本会の使命として、水産、魚病関係への事業拡張も計りつつある。このようなことから水産関係者の本会への参加もみられるようになってきた。そこで、各会員へのお願いとして、周囲の方々に入会を呼びかけてい

ただいて、会の活動をより活発なものとしていきたい。

なお入会手続は、はがきに住所(勤務先でも可)、氏名、年齢、勤務先名と専門別(例: 県職員、研究員、製薬会社学術担当、大動物臨床など)を明記の上、本会宛申込のこと。折返し会費納入用振替用紙を発送する。

(年会費 3,000 円)

2. 動物由来菌の薬剤感受性や耐性菌、動物への抗菌剤の応用、残留等関連事項の情報収集についてご協力のお願い

本会はこの数年来動物への抗菌剤の応用面の問題を積極的に会の事業にとり入れていくこととしてきたが、会の情報収集能力には限度があるので、関係者の方々の一層のご協力をお願いしたい。

すなわち会員が標題の件に関し、研究発表や総説等を発表されたときには、その別刷あるいはコピーを本会あてにお送りいただきたい。また、会員の周囲の方で本件に関して、発表された場合や関係文献等で目にふれた適当なものがあれば、ご一報いただきたい。これらについて機会をみて会員に紹介してゆきたいと考える。

6) 事業の拡大と会員の拡充に関し検討を行った。前者については、動物用抗菌性物質の臨床評価に関する検討委員会が平成6年に発足したが、平成7年度も引続き合計7回の会議を開催して豚および牛の細菌性肺炎、豚マイコプラズマ肺炎、豚および牛の大腸菌性下痢に対する抗菌剤の臨床試験実施基準を作成した。なおこれらの検討を開始するに当たっては、既承認の抗菌剤に関する資料を各製薬会社から提供頂いた。7) 上記の2) に関連して資料、情報の収集を実施。などであった、と報告された。

(2) 平成7年度収支決算報告

別表1の通り、決算報告があり、引き続き監査報告が行われた。

以上2議案を一括審議の上、可決承認。

(3) 平成8年度事業計画

平成8年度事業計画は、上記平成7年度の事業の1)~7)をほぼ継承するが、幅広く動物(魚類を含む)における化学療法の基礎及び応用面に関する問題点ならびに動物(魚類を含む)由来の耐性菌に関する問題点を取り上げて行く方針であることと、動物由来菌の薬剤感受性試験および抗菌剤の生体内効力試験法に関する検討と基準の設定に取り組むことがつけ加えられた。抗菌性物質の臨床評価に関する検討委員会においては、前年度検討事項の最終的な見直し作業の後、牛の乳房炎に関

しての検討を行うと説明があった。

(4) 平成7年度予算

別表2の予算(案)が執行部から提出され、補足説明が行われた。

以上2議案を一括審議の上、承認可決。

最後に高橋理事長から会員の一層のご支援をお願いしたい旨の挨拶があり、総会を閉じた。

2. 第23回シンポジウムの開催

上記の総会に引き続き、4月5日午後1時30分から同所において第23回シンポジウムが行われた。特別講演として、小久江栄一先生(東京農工大学)が「感染症に対する抗菌薬の使用法：特に抗菌薬の組織浸透性と post antibiotic effect について」と題し、抗菌薬が生体内でその効果を十分に発揮するために重要なこれら二つのファクターについて、具体例を示しながら解りやすく説明され、大変有益であった。次いで「牛のサルモネラ症と抗菌剤による治療」のテーマで、富島 明、木暮幸博、平田文吾、矢田谷 健の4名のシンポジストにより講演が行われた。成牛の本症はここ数年重要な問題となっていることから、その治療に関しての討論は非常に活発で、有意義なシンポジウムとなった。これらの内容は本号に特別寄稿ならびに特集として掲載されている。

(別表1)

平成7年度収支決算書

収入の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	600,000	360,000		240,000	3,000×120
賛助会費	560,000	340,000		220,000	{ 30,000×3
繰越金	710,842	710,842			{ 20,000×11 10,000×3
雑収入	200,000	152,380		47,620	シンポジウム参加費, 利子
合 計	2,070,842	1,563,222		507,620	

支出の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	305,000	145,982		159,018	会費納入願 切手代, 書留料 事務用品 通勤, 都内交通費
事務手当	150,000	70,400		79,600	
印刷費	40,000	15,000		25,000	
通信費	30,000	37,530	7,530		
消耗品費	50,000	2,652		47,348	
交通費	25,000	20,400		4,600	
雑費	10,000	0		10,000	
会議費	110,000	85,967		24,033	総会通知印刷代等 会場費, 交通費
総会費	10,000	9,720		280	
役員会議費	30,000	14,944		15,056	
専門部会会議費	70,000	61,303		8,697	
事業費	1,500,000	1,154,846		345,154	文献リスト等印刷送料 謝礼, 要旨印刷等 編集, 印刷費, 送料等 文献資料収集費
資料配布費	250,000	329,850	79,850		
講演会費	170,000	154,716		15,284	
会報発行費	900,000	622,290		277,710	
資料収集費	80,000	47,990		32,010	
他の事業費	100,000	0		100,000	
雑費	10,000	0		10,000	
予備費	145,842	0		145,842	
(小)合計		1,386,795			
次年度繰越		176,427			
合 計	2,070,842	1,563,222	507,620		

繰越金 176,427 { 郵便振替 0 三菱銀行普通預金 113,490
郵便預金 4,041 現 金 58,896

監査の結果, 以上の通り相違ありません

平成8年3月23日 監事 伊佐山康郎㊟

監事 小野浩臣㊟

(別表2) 平成8年度収支予算書(案)

収入の部

科 目	平成8年度予算額	平成7年度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	600,000	600,000			3,000×200名分 10,000×56口分 シンポジウム, 印刷超過分
賛助会費	560,000	560,000			
繰越金	176,427	710,842		534,415	
雑収入	200,000	200,000			
合 計	1,536,427	2,070,842		534,415	

支出の部

科 目	平成8年度予算額	平成7年度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	215,000	305,000		90,000	印刷代, コピー代 切手代 事務用品 通勤費, 都内交通費
事務手当	100,000	150,000		50,000	
印刷費	30,000	40,000		10,000	
通信費	40,000	30,000	10,000		
消耗品費	10,000	50,000		40,000	
交通費	25,000	25,000			
雑費	10,000	10,000			
会議費	90,000	110,000		20,000	総会資料印刷代 会場使用料, 交通費等
総会費	10,000	10,000			
役員会議費	30,000	30,000			
専門部会会議費	50,000	70,000		20,000	
事業費	1,180,000	1,500,000		320,000	編集, 印刷, 送料 謝礼, 要旨印刷等 編集, 印刷費, 送料等 文献・資料収集費 事業拡充対策費
資料配布費	250,000	250,000			
講演会費	170,000	170,000			
会報発行費	650,000	900,000		250,000	
資料収集費	60,000	80,000		20,000	
他の事業費	50,000	100,000		50,000	
雑費	10,000	10,000			104,415
予備費	41,427	145,842			
合 計	1,536,427	2,070,842		534,415	

動物用抗生物質・合成抗菌剤略語表
(飼料添加物を含む)

動物用抗菌剤研究会
1997年3月(増補・改正)

ANTIBIOTICS

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
PENICILLIN ANTIBIOTICS (PCs)			
<i>Aminobenzylpenicillin</i>	see Ampicillin		
Amoxicillin		N,1,2,3	AMPC
Ampicillin	<i>Aminobenzylpenicillin</i>	N,1,2,3	ABPC
Aspoxicillin		1	ASPC
Benzylpenicillin	<i>Penicillin G</i>	N,1,2,3	PCG
Clavulanic acid		N,4	CVA
Cloxacillin	<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,1,2,3	MCIPC(CX)
Dicloxacillin	<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,1,2	MDIPC(DCX)
<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	see Nafcillin		
Hetacillin	<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	N,2	IPABPC
<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	see Hetacillin		
<u>Mecillinam</u>		1	MPC
<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	see Cloxacillin		
<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	see Dicloxacillin		
<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	see Oxacillin		
Nafcillin	<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	1	NFPC
Oxacillin	<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	N,4	MPIPC
<i>Penicillin G</i>	see Benzylpenicillin		
CEPHEM ANTIBIOTICS (CEPs)			
<i>Cefacetrile</i>	see Cefacetrile		
<i>Cefalexin</i>	see Cefalexin		
<i>Cefaloridine</i>	see Cephaloridine		
<i>Cefapirin</i>	see Cefapirin		
Ceftiofur		2	CTF
Cefivitril		4	CEVR
Cefoxitin		N,4	CFX
Cefuroxime		N,1	CXM
Cefquinome		4	CQN
Cefazolin		N,1	CEZ
Cefacetrile	<i>Cefacetrile</i>	N,4	CEC
Cefalexin	<i>Cefalexin</i>	N,2,3	CEX
<u>Cephalonium</u>		1,2,3	CEL
Cephaloridine	<i>Cefaloridine</i>	N,2	CER
Cefapirin	<i>Cefapirin</i>	N,2	CEPR
Cephoxazole		3,4	CXZ
Latamoxef	<i>Moxalactam</i>	N,4	LMOX
<i>Moxalactam</i>	see Latamoxef		

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS (AGs)			
<i>Aminocidin</i>	<i>see Paromomycin</i>	1,4	APM
<u>Apramycin</u>		1	DM-A
<u>Destomycin A*</u>		N,1,2	DSM
Dihydrostreptomycin		N,1,2	FRM(FM,NM)
Fradiomycin	<i>Neomycin, Framycetin</i>		
<i>Framycetin</i>	<i>see Fradiomycin</i>		
Gentamicin		N,1,2	GM
<u>Hygromycin B*</u>		1,2	HM-B
Kanamycin		N,1,2	KM
<i>Neomycin</i>	<i>see Fradiomycin</i>		
Paromomycin	<i>Aminocidin</i>	N,4	PRM
Spectinomycin		N,1,2,3	SPCM(SPCT)
Streptomycin		N,1,2,3	SM
MACROLIDE ANTIBIOTICS (MLs)			
<u>Acetylisovaleryltylosin</u>		1	AIV-TS
Carbomycin		2	CRM
Erythromycin		N,1,2	EM
Josamycin		N,1	JM
Kitasamycin*		N,1	LM(KT)
<i>Leucomycin</i>	<i>Leucomycin</i>		
	<i>see Kitasamycin</i>		
	<i>see Mirosamicin</i>		
<i>Miporamycin</i>	<i>Miporamycin</i>	1	MRM
<u>Mirosamicin</u>		4	MNM
Mycinamicin		N,1,2	OL(OM)
Oleandomycin*		1	SCM
<u>Sedecamycin</u>		N,1	SPM(SP)
Spiramycin*		1	TDM
Terdecamycin		4	TMS
Tilmicosin		4	TUM
Turimycin		1,2,3	TS
<u>Tylosin*</u>			
LINCOSAMINID ANTIBIOTICS (LCMs)			
Lincomycin		N,1,2,3	LCM
Pirlimycin		2	PLM
PEPTIDE ANTIBIOTICS (PTs)			
Aibellin		4	ABL
Ardacin		4	ADC
<u>Avoparcin*</u>		1,3	AVP
Bacitracin*		N,1,2,3	BC
<i>Bambermycin</i>	<i>see Flavophospholipol</i>	2	
Colistin*		N,1	CL
<u>Enramycin*</u>		N,1	ER
<i>Flavomycin</i>	<i>see Flavophospholipol</i>		
<u>Flavophospholipol*</u>	<i>Bambermycin, Flavomycin</i>	1,2	FV
Macarbomycin		(1)	MC(MCB)
<i>Moenomycin</i>	<i>see Bambermycin</i> (Flavophospholipol)		
<u>Nosiheptide*</u>		1,4,5	NHT

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
<u>Orienticin</u>		1	OET
Polymyxin-B	<i>Sulfomyxin</i>	N,2	PL(PM-B)
Quebemycin		(1)	QM
<i>Sulfomyxin</i>	see Polymyxin-B		
<u>Thiopeptin</u> *		1	TPT
<u>Virginiamycin</u> *		1,2,3	VGM
POLYETHER ANTIBIOTICS (PEs)			
Laidlomycin		4	LDM
<u>Lasalocid</u> *		1,2	LLC(LS)
Lonomycin		4	LNM
Lysocellin		4	LSC
Maduramicin		4	MDRM
<i>Methylsalinomycin</i>	see Naracin		
<u>Monensin</u> *		1,2,3	MNS(MN)
Narasin	<i>Methylsalinomycin</i>	2,4	NRS
<u>Salinomycin</u> *		1	SNM(SLM)
Semduramicin		4	SDRM
Tetronasin		4	TNS
TETRACYCLINE ANTIBIOTICS (TCs)			
Chlortetracycline*		N,1,2,3	CTC
Doxycycline		N,1	DOXY
Methacycline		N,3	MTC
Oxytetracycline*		N,1,2,3	OTC
Tetracycline		N,1,2,3	TC
ANTIFUNGAL ANTIBIOTICS			
Amphotericin-B		N,3	AMPH
Griseofulvin		N,1,2,3	GRF
<u>Nanafrocin</u>		1	NNF
Nystatin		N,1,2,3	NYS
Siccanin		N,1	SCN
OTHER ANTIBIOTICS			
Avilamycin		4	AVM
<u>Bicozamycin</u> *	<i>Bicyclomycin</i>	1	BCM(BCZ)
<i>Bicyclomycin</i>	see Bicozamycin		
Chloramphenicol		N,1,3	CP(CM)
Efrotomycin		4	EFM
Fosfomycin		N,1	FOM
Fusidic acid		N,3	FA
Nisin		1	NS
<i>Nourseothricin</i>	see Streptothricin		
Novobiocin		N,1',2,3	NB
Perimycin		4	PRIM
Polynactin		1	PNT
Rifampicin	<i>Rifampin</i>	N,4	RFP
<i>Rifampin</i>	see Rifampicin		

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Streptothricin	<i>Nourseothricin</i>	4	STR
<u>Tiamulin</u>		1,3	TML
Tyrothricin		4	TTC
Vancomycin		N,4	VCM
SULFA DRUGS (SAs)			
Acetylsulfamethoxazole		1'	Ac-SMX
Homosulfamide		1'	HS
Phthalylsulfacetamide		3	Ph-SAA
Phthalylsulfathiazole	<i>Sulfaphthalythiazole</i>	3	Ph-STZ
Succinylsulfathiazole		4	Sc-STZ
Sulfabromomethazine		2	SBM
Sulfachloropyridazine	<i>Sulfaclozine</i>	2	SCPZ
Sulfachlorpyridazine		1,2,3	SCPD
<i>Sulfaclozine</i>	see Sulfachloropyridazine		
Sulfadiazine	<i>Sulfapyrimidine</i>	1',2,3	SDZ
Sulfadimethoxine	<i>Sulfadimethoxyypyrimidine</i>	1,1',2,3	SDMX
<i>Sulfadimethoxyypyrimidine</i>	see Sulfadimethoxine		
<i>Sulfadimethylpyrimidine</i>	see Sulfadimidine		
Sulfadimidine	<i>Sulfamethazine,Sulfadimethylpyrimidine</i>	1',2,3	SDD
Sulfadoxine	<i>Sulfomethoxine</i>	1',3	SDOX
Sulfaethoxyypyridazine		2	SEPD
<i>Sulfafurazole</i>	see Sulfisoxazole		
Sulfaguanidine		3	SGD
Sulfisomidine,Sulf(a)isomidine		1	SID
Sulfisoxazole,Sulf(a)isoxazole	<i>Sulfafurazole</i>	1	SIX
Sulfisozole		1	SIZ
Sulfamerazine	<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	1',2,3	SMR
<i>Sulfamethazine</i>	see Sulfadimidine		
<i>Sulfamethiazole</i>	see Sulfamethazole		
Sulfamethizole	<i>Sulfamethiazole,Sulfathiodiazole</i>	3	SMTZ
Sulfamethoxazole	<i>Sulfisomezole</i>	1	SMX
Sulfamethoxyypyridazine		1,2,3	SMPD
<i>Sulfamethyloxazole</i>	see Sulfamoxole		
Sulfamethylphenazole		1	SMPZ
<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	see Sulfapyrazole		
<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	see Sulfamerazine		
<i>Sulfamine</i>	see Sulfanilamide		
Sulfamonomethoxine		1,1'	SMMX
Sulfamoxole	<i>Sulfamethyloxazole</i>	4	SMOX
Sulfanilamide	<i>Sulfamine</i>	3	SA
Sulfanitran		2	SNT
Sulfaphenazole		1	SPHZ
<i>Sulfaphthalythiazole</i>	see Phthalylsulfathiazole		
Sulfapyrazole	<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	3	SPZ
Sulfapyridine		3	SPD
<i>Sulfapyrimidine</i>	see Sulfadiazine		
Sulfaquinoxaline**		1',3	SQ
Sulfathiazole		1',2,3	STZ

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED) <i>Sulfathiazole</i> <i>Sulfisomezole</i> <i>Sulfomethoxine</i>	<i>see</i> Sulfamethizole <i>see</i> Sulfamethoxazole <i>see</i> Sulfadoxine		
FURAN DERIVATIVES			
Difurazon	<i>Nitrovin, Panazon</i>	1,1',3	DFZ
Furaltadone		2,3	FTZ
Furazolidone		1,2,3	FZ
<i>Nitrofuracin</i>	<i>see</i> Nitrofurantoin		
<i>Nitrofuraf</i>	<i>see</i> Nitrofurazone		
Nitrofurantoin	<i>Nitrofuracin</i>	2,3	NFT
Nitrofurazone	<i>Nitrofuraf</i>	1,1',2	NFZ
<i>Nitrovin</i>	<i>see</i> Difrazon		
Nifurprazine		1	NPZ
Nifurstyrene		1	NFS
<i>Panazon</i>	<i>see</i> Difurazon		
PYRIDONECARBOXYLIC ACID (PCAs)			
<i>Apiroxacin</i>	<i>see</i> Esafloxacin		
Benofloxacin	<i>see</i> <i>Vebufloxacin</i>	1	BFLX
Binofloxacin		4	BNFX
Cinoxacin		4	CINX
Ciprofloxacin		4	CPFX
Danofloxacin		1,4	DNFX
△Difloxacin		1,4	DFLX
Enrofloxacin		1,4	ERFX
Enoxacin		4	ENX
Esafloxacin	<i>Apiroxacin</i>	4	ESFX
Fleroxacin		4	FLRX
Ibafloxacin		4	IBFX
Marbofloxacin		4	MBFX
Miloxacin		1,4	MLX(MXC)
Nalidixic acid		1	NA
Norfloxacin		4	NFLX
Ofloxacin		1	OFLX
Orbifloxacin		1	OBFX
Oxolinic acid		1	OXA(OA)
Pefloxacin		4	PFLX
Pipemidic acid		4	PPA
Piromidic acid		1	PA(PMA)
Rosoxacin		4	RSX
Sarafloxacin		4	SRFX
○Sparfloxacin		4	SPFX
○Tosufloxacin		4	TFLX
<i>Vebufloxacin</i>	<i>see</i> Benofloxacin	1	VBFX
ANTIPROTOZOAN AGENTS			
Amprolium* ¹		1',3	APL
Aprinocid		3,4	APC(ARP)
Beclothiamine		(1)	BT
Buparvaquone		4	BPVQ

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Clopidol*		(1)	CLP
Decoquinat*		1	DEC
Diclazuril		4	DLZ(DZR)
Diminazene		1	DNZ
Dinitolmide	Zoalene	1	DTM(ZL)
Ethopabate*		(1')	ETB
Glycarbylamide		1	GCA
Halofuginone*		1	HFN(HFG)
Imidocarb		4	IDC
Isometamidium		4	ITD
Nicarbazin*		1,3	NCZ
Obioactin		4	OAT
Pamaquine		1	PMQ
Parvaquone		4	PVQ
Primaquine		1	PRQ
Pyrimethamine		1',3	PYR
Quinapyramine		4	QPM
Robenidine		(1)	RBD
Ronidazole		3	RDZ
Sulfamoidapsone		1	SMD(SDDS)
Toltrazuril		4	TTZ
Zoalene	see Dinitolumid		
OTHERS			
Baquiloprim		4	BLP
Carbadox		1,2,3,5	CDX(CBD)
Dimetridazole		2,3,5	DTZ
Florfenicol		1	FFC(FF)
Flumequine		4	FMQ
Halquinol		3	HQN
Ipronidazole		2,5	INZ
Metronidazole		4	MNZ
Olaquinox*		1,5	ODX(OQD)
Ormetoprim		1',2	OMP
Quinoxin		4	QDX
Thiamphenicol		1	TP
Trimethoprim		1',2,3	TMP

N : 日本抗生物質医薬品基準 (1990) 収載の医薬品 ただし塩の部分は省略。

1 : わが国において現在承認、ならびに指定されている動物用薬品ならびに飼料添加物。

(1) : 現在は承認および指定が取り消されている。 1' : 1のうち配合剤の成分。

2 : 米国で承認されている動物用薬品、飼料添加物 (FDA)。

3 : 米国で市販されている動物用薬品、飼料添加物。

4 : 獣医・畜産関係等の学会報告、専門誌などに見られるもの。

5 : 国外 (ECなど) において承認されている飼料添加物。

アンダーライン : 動物専用抗生物質。

○ : 新規に本表に収載されたもの。

、' : 飼料添加物、飼料添加物配合成分。

△ : 訂正されたもの

() 内 : 慣用略号。

(編集: 小野浩臣・高橋 勇、協力: ^{製薬}日本抗生物質学術協議会)

☆ 本表に新しく収載された薬剤 (○印) の略号について、今後3ヶ月以内 (1995年6月末) に会員からのご異議がなければ、それ以後、本会制定の正式略号といたします。

Antibiotics(alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylisovaleryltylosin(MLs)	AIV-TS	
Aibellin(PTs)	ABL	
Amoxicillin(PCs)	AMPC	
Amphotericin-B(AFAs)	AMPH	
Ampicillin(PCs)	ABPC	Aminobenzylpenicillin
Apramycin(AGs)	APM	
Ardacin(PTs)	ADC	
Aspoxicillin(PCs)	ASPC	
Avilamycin(Etc)	AVM	
Avoparcin(PTs)	AVP	
Bacitracin(PTs)	BC	
Benzylpenicillin(PCs)	PCG	Penicillin G
Bicozamycin(Etc)	BCM(BCZ)	Bicyclomycin
Carbomycin(MLs)	CRM	
Cefazolin(CEPs)	CEZ	
Cefivitril(CEPs)	CEVR	
Cefoxitin(CEPs)	CFX	
Cefquinome(CEPs)	CQN	
Cefuroxime(CEPs)	CXM	
Ceftiofur(CEPs)	CTF	
Cephacetrile(CEPs)	CEC	Cefacetrile
Cephalexin(CEPs)	CEX	Cefalexin
Cephalonium(CEPs)	CEL	
Cephaloridine(CEPs)	CER	Cefaloridine
Cephapirin(CEPs)	CEPR	Cefapirin
Cephoxazole(CEPs)	CXZ	
Chloramphenicol(Etc)	CP(CM)	
Chlortetracycline(TCs)	CTC	
Clavulanic acid(PCs)	CVA	
Cloxacillin(PCs)	MCIPC(CX)	Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin
Colistin(PTs)	CL	
Destomycin A(AGs)	DM-A	
Dicloxacillin(PCs)	MDIPC(DCX)	Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin
Dihydrostreptomycin (AGs)	DSM	
Doxycyclin(TCs)	DOXY	
Efrotomycin(Etc)	EFM	
Enramycin(PTs)	ER	
Erythromycin(MLs)	EM	
Flavophospholipol(PTs)	FV	Bambermycin, Flavomycin, Moenomycin
Fosfomycin(Etc)	FOM	
Fradiomycin(AGs)	FRM(FM,NM)	Neomycin, Framycetin, Moenomycin
Framycetin(AGs)		Neomycin-B
Fusidic acid(Etc)	FA	
Gentamicin (AGs)	GM	
Griseofulvin (AFAs)	GRF	
Hetacillin(PCs)	IPABPC	Isopropylidenaminobenzylpenicillin
Hygromycin B(AGs)	HM-B	
Josamycin(MLs)	JM	
Kanamycin(AGs)	KM	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Kitasamycin(MLs)	LM(KT)	Leucomycin
Laidlomycin(Etc)	LDM	
Lasalocid(PEs)	LLC(LS)	
Latamoxef(CEPs)	LMOX	Moxalactam
Lincomycin(LCMs)	LCM	
Lonomycin(PEs)	LNM	
Lysocellin(PEs)	LSC	
Macarbomycin(PTs)	MC(MCB)	
Maduramicin(PEs)	MDRM	
Mecillinam(PCs)	MPC	
Methacycline(TCs)	MTC	
Mirosamicin(MLs)	MRM	Miporamycin
Monensin(PEs)	MNS(MN)	
Mycinamicin(MLs)	MNM	
Nafcillin(PCs)	NFPC	Ethoxynaphthylpenicillin
Nanaomycin(AFAs)	NNM	
Narasin(PEs)	NRS	Methylsalinomycin
Neomycin		Fradiomycin
Nisin	NS	
Nosiheptide(PTs)	NHT	
Novobiocin(Etc)	NB	
Nystatin(AFAs)	NYS	
Oleandomycin(MLs)	OL(OM)	
Orienticin(PTs)	OET	
Oxacillin(PCs)	MPIPC	Methylphenylisoxazolylpenicillin
Oxytetracycline(TCs)	OTC	
Paromomycin(AGs)	PRM	Aminocidin
Perimycin(Etc)	PRIM	
Pirlimycin(LCMs)	PLM	
Polymyxin-B(PTs)	PL(PM-B)	Sulfomyxin
Polynactin(Etc)	PNT	
Quebemycin(PTs)	QM	
Rifampicin(Etc)	RFP	Rifampin
Salinomycin(PEs)	SNM(SLM)	
Sedecamycin(MLs)	SCM	
Semduramicin(PEs)	SDRM	
Siccanin(AFAs)	SCN	
Spectinomycin(AGs)	SPCM(SPCT)	
Spiramycin(MLs)	SPM(SP)	
Streptomycin(AGs)	SM	
Streptothricin(Etc)	STR	Nouseothricin
Terdecamycin(MLs)	TDM	
Tetracycline(TCs)	TC	
Tetronasin(PEs)	TNS	
Thiopeptin(PTs)	TPT	
Tiamulin(Etc)	TML	
Tilmicosin(MLs)	TMS	
Turimycin(MLs)	TUM	
Tylosin(MLs)	TS	
Tyrothricin(Etc)	TTC	
Vancomycin(Etc)	VCM	
Virginiamycin(PTs)	VGM	

Synthetic antibacterial agents (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylsulfamethoxazole(SAs)	Ac-SMX	
Amprolium(APAts)	APL	
Arprinocid(APAts)	APC(ARP)	
Baquiloprim(Etc)	BLP	
Beclothiamine(APAts)	BT	
Benfloxacin(PCAs)	BFLX	Vebufloxacin
Binfloxacin(PCAs)	BNFX	
Buparvaquone(APAts)	BPVQ	
Carbadox(Etc)	CDX(CBD)	
Cinoxacin(PCAs)	CINX	
Ciprofloxacin(PCAs)	CPFX	
Clopidol(APAts)	CLP	
Danofloxacin(PCAs)	DNFX	
Decoquinatc(APAts)	DEC	
Diclazuril(APAts)	DLZ(DZR)	
△Difloxacin(PCAs)	DFLX	
Difurazon(FDs)	DFZ	Nitrovin, Panazon
Dimetridazole(Etc)	DTZ	
Diminazene(APAts)	DNZ	
Dinitolmide(APAts)	DTM(ZL)	Zoalene
Enoxacin(PCAs)	ENX	
Enrofloxacin(PCAs)	ERFX	
Esafloxacin(PCAs)	ESFX	Apiroxacin
Ethopabate(APAts)	ETB	
Fleroxacin(PCAs)	FLRX	
Florfenicol(Etc)	FFC(FF)	
Flumequine(Etc)	FMQ	
Furaladone(FDs)	FTZ	
Furazolidone(FDs)	FZ	
Glycarbylamide(APAts)	GCA	
Halquinol(Etc)	HQN	
Halofuginone(APAts)	HFN(HFG)	
Homosulfamine(SAs)	HS	
Ibafloxacin(PCAs)	IBFX	
Imidocarb(APAts)	IDC	
Ipronidazole(Etc)	INZ	
Isometamidium(APAts)	ITD	
Marbofloxacin	MBFX	
Metronidazole(Etc)	MNZ	
Miloxacin(PCAs)	MLX(MXC)	
Nalidixic acid(PCAs)	NA	
Nicarbazin(APAts)	NCZ	
Nifurprazine(FDs)	NPZ	
Nifurstyrene(FDs)	NFS	
Nitrofurantoin(FDs)	NFT	Nitrofuracin
Nitrofurazone(FDs)	NFZ	Nitrofurural
Norfloxacin(PCAs)	NFLX	
Obioactin(APAts)	OAT	
Oflloxacin(PCAs)	OFLX	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Olaquinox(Etc)	ODX(OQD)	
Orbifloxacin(PCAs)	OBFX	
Ormetoprim(Etc)	OMP	
Oxolinic acid(PCAs)	OXA(OA)	
Pamaquine(APAts)	PMQ	
Parvaquone(APAts)	PVQ	
Peфлоxacin(PCAs)	PFLX	
Phthalylsulfacetamide(SAs)	Ph-SAA	
Phthalylsulfathiazole(SAs)	Ph-STZ	Sulfaphthathiazole
Pipemidic acid(PCAs)	PPA	
Piromidic acid(PCAs)	PA(PMA)	
Primaquine(APAts)	PRQ	
Pyrimethamine(APAts)	PYR	
Quinapyramine(APAts)	QPM	
Quinoxin(Etc)	QDX	
Robenidine(APAts)	RBD	
Ronidazole(APAts)	RDZ	
Rosoxacin(PCAs)	RSX	
Sarafloxacin(PCAs)	SRFX	
○Sparfloxacin	SPFX	
Succinylsulfathiazole(SAs)	Sc-STZ	
Sulfabromomethazine(SAs)	SBM	
Sulfachloropyrazine(SAs)	SCPZ	Sulfaclozine
Sulfachlorpyridazine(SAs)	SCPD	
Sulfadiazine(SAs)	SDZ	Sulfapyrimidine
Sulfadimethoxine(SAs)	SDMX	Sulfadimethoxypyrimidine
Sulfadimidine(SAs)	SDD	Sulfamethazine,Sulfadimethylpyrimidine
Sulfadoxine(SAs)	SDOX	Sulfomethoxine
Sulfaethoxy pyridazine(SAs)	SEPD	
Sulfafurazole	SFRZ	
Sulfaguanidine(SAs)	SGD	
Sulfamerazine(SAs)	SMR	Sulfamethylpyrimidine
Sulfamethizole(SAs)	SMTZ	Sulfamethiazole,Sulfathiodiazole
Sulfamethoxazole(SAs)	SMX	Sulfisomezole
Sulfamethoxy pyridazine(SAs)	SMPD	
Sulfamethylphenazole(SAs)	SMPZ	
Sulfamoidapsone(APAts)	SMD(SDDS)	
Sulfamonomethoxine(SAs)	SMMX	
Sulfamoxole(SAs)	SMOX	Sulfamethyloxazole
Sulfanilamide(SAs)	SA	Sulfamine
Sulfanitran(SAs)	SNT	
Sulfaphenazole(SAs)	SPHZ	
Sulfapyrazole(SAs)	SPZ	Sulfamethylphenylpyrazole
Sulfapyridine(SAs)	SPD	
Sulfaquinoxaline(SAs)	SQ	
Sulfathiazole(SAs)	STZ	
Sulfisomidine,Sulf(a)isomidine(SAs)	SID	
Sulfisoxazole,Sulf(a)isoxazole(SAs)	SIX	Sulfafurazole
Sulfisozole(SAs)	SIZ	
Thiamphenicol(Etc)	TP	
Toltrazuril(APAts)	TTZ	
○Tosufloxacin	TFLX	
Trimethoprim(Etc)	TMP	
Vebfloxacin(PCAs)	VBFX	Benofloxacin

動物用抗菌剤研究会報 第18号

1997年3月31日発行

発行所 動物用抗菌剤研究会

(〒180) 東京都武蔵野市境南町1-7-1

日本獣医畜産大学獣医微生物学教室内

電話 (0422) 31-4151 (内線 253~255)

FAX (0422) 31-4560

振替 00140-0-145535

発行者 高橋 勇

編集委員 金井 久 (群馬県中部家保) 阪野哲也 (全農家衛研)

桜井健一 (埼玉県杉戸家保) 佐藤静夫 (全農科飼研)

沢田拓土 (日獣畜大) 高橋 勇 (日獣畜大)

製作 有限会社 啓文堂松本印刷

東京都新宿区早稲田鶴巻町565-12

電話(03) 3203-4131

