

# 動物用抗菌剤研究会報

## PROCEEDINGS OF THE JAPANESE SOCIETY OF ANTIMICROBIALS FOR ANIMALS

No. 27

October, 2005

動物用抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials  
for Animals

<http://www.jantianim.jp/>

# 目 次

今回の特別講演，シンポジウム開催にあたって……………小久江栄……………	1
<b>特別寄稿：</b>	
食品中に残留する動物用医薬品等へのポジティブリスト制度の導入について ……………近藤卓也……………	2
MRL（残留基準）設定に対応する抗菌性物質の新たな分析・サンプリング手法の確立について ……………村山三徳……………	5
<b>特 集：</b>	
1. 抗菌剤の使用と耐性菌の出現との関係 ―慎重使用に向けて―	
1. JVARM における抗菌剤の使用と耐性との関係解析について ……………浅井鉄夫……………	10
2. 管内農場における抗菌性物質使用歴と耐性大腸菌の定点観測 ……………吉田輝美ほか……………	17
3. 小動物における薬剤耐性菌の動向……………鎌田 寛……………	26
2. 新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用	
1. マルボフロキサシンについて……………根津 潤・藤井 武……………	37
2. オフロキサシン（外耳炎用点耳薬について）……………松村浩明……………	45
<b>原 著：</b>	
家畜病性鑑定由来株の薬剤耐性動向調査 ―過去 10 年間の群馬県分離株について― ……………野末紫央・松浦俊幸……………	52
小動物臨床現場における抗菌薬使用状況のアンケート結果……………	58
会務報告……………	60
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）……………	67

## 今回の特別講演・シンポジウム開催にあたって

小久江栄一（動物用抗菌剤研究会 理事長）

今回の特別講演とシンポジウムは委員からの提案も多く、それぞれ捨てがたく盛り沢山の内容となった。

まず特別講演であるが、いくつか出た案の中で、動物用抗菌剤の使用に関係が深い「食品中の残留医薬品へのポジティブリスト制度について」が選ばれた。この新しい制度は残留基準が設定されていない動物薬に対する規制であり、動物用抗菌剤研究会会員としては勉強しておかなければならないテーマである。また、この制度の機能的運用のためには、一般化された精度の高い薬物分析法が不可欠である。そこで残留抗菌性物質の測定法についての講演も企画することになった。この二つについては、厚労省・医薬品安全局の近藤先生と国立医薬品食品衛生研究所の村山先生にお願いすることとなった。

シンポジウムの演題についても活発な提案と意見が出され、最終的には、「シンポジウムⅠ：耐性菌発現と抗菌剤使用との関係」と「シンポジウムⅡ：新規承認動物用抗菌剤の紹介」の二本立てになった。耐性菌発現については、今までにも現状や実態の調査報告はあったが、今回は使用と耐

性発現の関係について踏み込んでおり、より一層臨床現場での耐性化対策に繋がるであろう。またこの関係が明らかになれば、耐性菌群の「感受性化」についての情報も得られるはずで、抗菌剤の使用法に今までにない考え方が生まれることが期待される。Ⅰ.の方は、動物医薬品検査所の浅井先生、川越家畜保健衛生所の吉田先生、日本大学の鎌田先生に、Ⅱ.の方は、ファイザー（株）の根津先生と明治製菓（株）の松村先生にお願いすることになった。

以下はシンポジウム委員会開始前の余談ではあるが、重要事項であるのでご紹介する。事務局から会員数の減少を心配する発言があったのがきっかけで、この研究会が会員にどの程度役立っているのであろうかという話が出た。産業構造も情報入手法も人の考え方も刻々と変わっている。研究会はそうした変化に対応できているのか、という意味の話である。動物用抗菌剤研究会の存在意義に関わることなので、多くの人のご意見をお聞きし、整理し本会の発展につなげたい。

# 食品中に残留する動物用医薬品等への ポジティブリスト制度の導入について

近藤卓也

厚生労働省医薬食品局食品安全部（〒100-8916 東京都千代田区霞ヶ関1-2-2）

現在、家畜などに使用される農薬、動物用医薬品、飼料添加物（以下「農薬等」という）については、使用した結果として生じる畜産物などへの残留について、食品衛生法上において規制がなされており、同法第11条において食品の残留基準が設定されている。このため、残留基準が設定された農薬等に関しては法律に基づく判断が可能であるが、逆に残留基準が設定されていない農薬等については、法律に基づく処分はできない。このことは、残留が認められても販売などの規制が原則できないことを示している。

この課題については、平成7年の食品衛生法改正における衆議院や参議院の付帯決議においても、その速やかな導入の検討が求められ、また、現時点で、国民から広くその導入が求められていること、さらに、上記に示す法律上の取り扱いを踏まえ、国民の食品を介した健康被害を積極的に防止する観点から、今般の平成15年5月の食品衛生法の改正において、施行後3年を越えない範囲（平成18年5月29日まで）でポジティブリスト制度を導入することとなった。

ポジティブリスト制度とは、「残留基準が設定されていない農薬等が残留する食品などの販売などを原則禁止する制度」である。なお、本制度を構成する基本的な考え方は以下の3点であるので、各点について順次説明する。

## 1. ポジティブリスト制度導入に関する基本的な考え方（一律基準の設定）

ポジティブリスト制度は、残留基準が設定されていない農薬等の残留を原則認めない制度であるが、分析技術の進歩は限りない検出限界の追求を招き、科学的に判断しても安全性に懸念がない量を検出可能とすることが想定される。このため、このような安全性に懸念のないと考えられる極めて低い数値をもって法的に流通などの規制を行うことは、過剰規制を招く可能性があり、従い、法第11条第3項の規定にある「人の健康を損なうおそれのない量」に基づき一定量（一律基準）を定めることとした。

この一定量は（一律基準）は、海外の国際機関などの研究結果等を踏まえ設定することとしており、以下の2つの研究などに基づいている。第1点は国際専門家会議であるJECFA（FAO/WHO joint expert meeting of contaminants and food additives）の化学物質たる香料の毒性評価に関するレポートであり、 $1.5 \mu\text{g/day}$ 以下の摂取量において毒性影響は発現しないことが示されている。また、米国の間接添加物レポートにおいても上記JECFAと同様の結論が得られているところである。第2点は過去の農薬等の安全性評価結果であり、ほぼ全ての農薬等で $1.5 \mu\text{g/day}$ 以上となっている。このことから、わが国においても $1.5 \mu\text{g/day}$ 以下の摂取量を基礎とし、国民栄養調査結果における食品摂取量を踏まえ、一律基準の値を0.01ppm

と算出し設定することとしている。

なお、一律基準は、残留基準が設定されていない（つまり、使用対象とされていない）農薬等について適用される基準であり、未承認農薬等が使用された場合なども、一律基準で規制を受けることとなる（ただし、後述の対象外物質を除く）。なお、わが国以外では、EU、ニュージーランド、ドイツなどの国々、地域においてポジティブリスト制度が導入されており、EUにおいては一律基準として0.01ppmの導入が決定されたところである。

## 2. ポジティブリスト制度導入に関する基本的考え方（対象外物質の設定）

農薬等であっても、その用途・目的に照らした場合、明らかに人の健康を損なうことがないことが明らかな農薬等（対象外物質）にあっては、残留基準を設定する必要はなく、まして一律基準により規制を行う必要はない。ポジティブリスト制度においては、暫定基準を設定しない場合は一律基準が適用されるルールである。このため、対象外物質については、ポジティブリスト制度の対象にならないことを明示する必要があり、告示において示すこととしている。代表的な例示としては、特定農薬の重曹や飼料添加物のアスコルビン酸が挙げられる。

## 3. ポジティブリスト制度導入に関する基本的考え方（暫定基準の設定）

食品衛生法において現在、残留基準が定められている農薬等は、農薬 246 品目、動物用医薬品など 31 品目となっている。農薬に着目した場合、国内外で使用される農薬は約 700 品目となっており、このため、現行の基準設定状況のまま、ポジティブリスト制度が施行された場合、基準が設定されていない品目は、使用は認められるが食品中への残留は認められず、農薬等の適正使用を阻むとともに、流通に大きな影響を与えることが想定されるところである。このため、国民の健康の保

護を優先しつつ、流通上の混乱を回避する観点から、残留基準が定められていない品目について暫定的な基準を設定することとした。その設定方法は、国際基準（Codex）や農薬取締法に基づく登録保留基準、薬事法に基づく承認時の定量限界、また国際基準と同等の評価により、基準を設定している国の基準などを参考に作成するものである。この暫定基準については、平成 15 年 10 月に第 1 次案（647 農薬等）を、平成 16 年 8 月には第 2 次案（669 農薬等）を公表し、広く意見を求めてきたことであるが、今後、これらの意見を踏まえ最終案を作成し審議会において審議を行うこととしているところである。

## 4. その他

以上のことから、ポジティブリスト制度は以下のように総括される。

「ポジティブリスト制度は、農薬等が一律基準以上残留する食品の販売等を原則禁止する制度である。なお、残留基準が定められている場合は、同残留基準に従う。また、対象外物質に規定された農薬等に関しては、本制度の規制の対象外である。」

このことを念頭に置き、家畜などの生産に携わる方々にあっては、適正な農薬等の使用に努めていただくとともに、食品事業者の方々におかれては自らが取り扱う食品に使用された農薬等の把握、管理に努め、効果的な衛生確保体制の構築を願うものである。

## 5. 終わりに

シンポジウムの会場内において質問された事項についての回答をも参考としていただければ幸いである。

ポジティブリスト制度の詳細については、以下のアドレスで参照可能です。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/050603-1.html>

## Introduction of the Positive List System for Agricultural Chemical Residues in Foods under the Japanese Food Sanitation Law

Takuya KONDO

*Food Safety Division, Ministry of Health, Labour and Welfare. 1-2-2, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan*

### 討 論 (座長：小久江栄一，東京農工大)

質問 (高橋敏雄，動薬検)

安全性評価における微生物学的判断の取扱いは如何。

答 (近藤卓也)

通常，残留基準 (MRL) は内閣府食品安全委員会における食品健康影響評価により 1 日摂取許容量 (ADI) が決定され，これを踏まえ，厚生労働省が国民栄養調査などにに基づき MRL が決定される。なお，食品安全委員会では微生物学的資料を含めた評価は行われており，薬剤耐性菌についても評価指針は策定済である。

質問 (佐藤静夫，科学飼料研究所)

ポジティブリスト制度の導入は流通に影響が出るのでは。

答 (近藤卓也)

本制度の導入により，法律的な判断根拠が明確になる。これによって，食品等事業者の衛生管理の判断基準が明確になることから，むしろ望ましいことと考えている。なお，食品等事業者は自らの責任を履行するため，従来より農薬等の衛生確保に努めているもので

あり，ポジティブリスト制度の導入が流通に影響を与えるものではないと考えている。

質問 (佐藤静夫，科学飼料研究所)

アジュバントの局所組織反応／消失期間とポジティブリスト制度の関係は。

答 (近藤卓也)

残留基準は，各動物用医薬品毎のリスク評価結果に基づき設定されるものであり，アジュバントに関してもこの評価に含まれるものと認識している。この取扱いは通常行われているものであり，ポジティブリスト制度とは関係ない。

質問 (小久江栄一，東京農工大)

食品添加物を動物薬として使用した場合の残留性試験成績を再度作成するのか。

答 (近藤卓也)

目的に合致した試験条件，必要とするデータ等が確保されており，精度管理がなされた資料であれば原則考慮の範疇であるが，事前に内容等確認は必要であると考えます。

# MRL（残留基準）設定に対応する抗菌性物質の新たな分析・サンプリング手法の確立について

村山三徳

厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所（〒 158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1）

## 1. はじめに

平成 17 年度導入予定の通称ポジティブリスト制により、畜水産食品に残留する抗菌性物質を始めとする動物用医薬品、農薬の規制が大きく変わろうとしている。従来は、毒性評価に基づき残留基準が設定された一部のものを除き、食品は抗菌性物質を含有してはならない、また、食肉、食鶏卵および魚介類は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならないと規定されていたが、ポジティブリスト制により各化合物に残留基準または暫定基準が設けられる。

これに伴い、抗菌性物質の分析法は、従来の抗菌活性を指標とした微生物学的試験法から、化合物を特定するための理化学的試験法へとシフトしつつある。本稿では、MRL 設定に対応する抗菌性物質の分析法の今後を探る一助として、厚生労働省が示した畜水産食品に残留する動物用医薬品の告示試験法、通知試験法の現状と将来の展望を紹介する。

## 2. 残留動物用医薬品の公定試験法

公定試験法は食品の安全性を確保するために、定性、定量両面での高い精度が要求される。

残留動物用医薬品の分析法として主なものは、抗菌活性を指標とする微生物学的試験法と、化合物の化学的性質に基づく理化学的試験法がある。

一般的に、微生物学的試験法は、操作が簡便で、高価な装置類を必要とせず、多数の試料を同時に分析することができるが、定性、定量能力では理化学的試験法が優れている。

1990 年以前の通知試験法では、抗生物質 31 種類に対して微生物学的試験法が採用され、合成抗菌剤など 35 種類に対してガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）などの理化学的試験法が採用されていた。一方、1990 年以降に示された約 50 種類の残留動物用医薬品についての告示試験法、通知試験法は、そのほとんどが HPLC によるもので、さらに 2000 年以降は定量試験または確認試験に HPLC—質量分析装置（LC/MS）の使用が求められるようになった。微生物学的試験法はスピラマイシン試験法の一部およびベンジルペニシリン試験法のみを採用されているが、スピラマイシン試験法の一部は、残留基準が抗菌活性を指標として定められている唯一の例であり、ベンジルペニシリン試験法は、理化学的試験法では必要な感度が得られなかった唯一の例である。

今後、導入が予定されているポジティブリスト制では、食品の種類毎に、また化合物毎に基準値または暫定基準値が定められるので、化合物を特定した上での定量が重要であり、残留分析法としては理化学的試験法の重要性がさらに増すと考えられる。しかしながら、基準の増加に伴い要求される試験数も増加するであろうことを踏まえると、微生物学的試験法の簡便さ、試料処理能力の

高さは、けっして無視することのできない利点であり、各試験法の長所を生かして、より効率のかつ確実な分析法を構築する必要がある。

### 3. 残留分析法の開発

告示試験法、通知試験法の開発は、公的研究機関および登録検査機関などで分析法開発に従事している研究者からなる試験法検討委員会により行われている。

公定試験法は、定性、定量両面での高い精度が要求されるとともに、より多くの試験検査機関において実施可能な方法でなければならない。したがって分析法開発の第一選択肢は、従来法の適用または改良である。従来法では分析が困難な場合は、諸外国で採用されている方法あるいは学術論文などに発表されている方法を元にして、国内の試験検査機関が実施可能な方法を検討する。

告示試験法、通知試験法は、試験溶液の調製および測定操作からなる。

#### 1) 試験溶液の調製

試験溶液の調製は、抽出、精製、濃縮および必要に応じて誘導体化により行われる。

抽出操作は試料に抽出溶媒を加えて、超高速ホモジナイザーにより細胞レベルまで破碎し、激しく振とうする方法が多い。

精製操作は液-液分配、固層抽出が汎用されている。固層抽出法は適切な操作条件を設定することにより、目的化合物を効果的に回収することができる便利な方法であるが、用いる固層によっては製品間、ロット毎の特性にかなり差がある場合があるので注意を要する。

誘導体化は目的化合物の測定感度を上げるため、また試験溶液の精製効率を高めるために行われる。誘導体化反応は用いる試薬、反応時間、温度など様々なファクターの影響を受けるので、検量線作成用の標準溶液についても同時に誘導体化して反応率の補正を行う。

#### 2) 測定操作

告示試験法、通知試験法の測定操作は、一般的

に定性、定量、確認試験からなる。

HPLCによる測定の場合、定性試験は標準品と比較して保持時間の一致を確認する。定量試験は、ピーク高さあるいはピーク面積を求めて、絶対検量線法、内標準法などにより算出する。確認試験は、紫外-可視吸収スペクトル、蛍光スペクトル、質量スペクトルなどが標準品と一致することを確認する。

### 4. 分析法のバリデーション

バリデーションとは、分析法の誤差が原因で生じる分析の判定の誤りの確率が許容できる程度である（分析の目的に適合している）ことを科学的に立証することである。

試験法のバリデーションについては、公定法など多数の検査機関で普遍的に実施される標準試験法に対して行われる、共同実験によるバリデーション (Collaborative study, Interlaboratory study) と、個々の試験室にて行われる試験法に対して行われる、試験室単位でのバリデーション (Inhouse validation, Single laboratory validation) がある。

共同実験によるバリデーションは多数の研究室により、併行精度、室内再現精度、室間再現精度を求める。用いる試料、試薬、機器、データの取り扱いなど全てにわたり、詳細な計画に基づいて実施される。現在最も評価されているガイドラインとしては、「Guidelines for Collaborative Study Procedures to Validate Characteristics of a Method of Analysis (Appendix D: AOAC OFFICIAL METHODS OF ANALYSIS (2002))」, 「JIS Z8402 測定方法及び測定結果の精確さ」などがある。

試験室単位でのバリデーションは、試験室の数以外は共同実験によるバリデーションに準じて行われるべきものである。最も評価されているガイドラインとしては、「Harmonized guidelines for single-laboratory validation of method of analysis (IUPAC technical report: Pure Appl. Chem. 74(5), 835-855 (2002))」, 「JIS Z8402-6 精確さに関する値の実用的な使い方, 7.2 以前に評価されていない試験室による、ある測定方法の使用の評価」などがある。



公定試験法のバリデーションも上記ガイドラインなどに準じて実施しているが、上記ガイドラインを厳密に適用すると、労力、時間、費用など全てにおいてかなりの負担となる。残留有害物質に対応しなければならない緊急時においては、早急に試験法を開発し、より速やかに検査態勢を整備しなくてはならない。したがって、緊急時には独自の試験法迅速作成ガイドラインを設けて試験法開発にあたることもある。代表的な試験法迅速作成ガイドラインの概要を以下に示す。緊急時においても、試験法の信頼性を確保するためには、以下の要求を満たす必要がある。

食品毎に、試験法を検討する物質の基準値（基準値が設定されていない場合は想定される定量下限）濃度を添加し、検討した試験法の測定結果から、以下のパラメータを推定する。

#### 1) 選択性

無添加（ブランク）試料について定量操作を行い、定量を妨害するピークがない、あるいはピークを認める場合には基準値（基準値が設定されていない場合は想定される定量下限）相当量の 1/5 ～ 1/10 以下であることを確認する。

#### 2) 真度（回収率）

添加試料を定量し、得られた定量値と添加濃度を比較する。

LC/MS のように、食品により回収率の変動が大きい場合は、標準添加法あるいは安定同位体を用いる内標準法とする。

#### 3) 精度（併行再現性）

添加試料の分析を併行して行い、定量値の標準偏差、相対標準偏差を求める。

可能であれば、複数の分析者（日）による室内再現性も評価する。

#### 4) 確認法

下記から、3条件以上で標準品と保持時間、スペクトルが一致することを確認する。

- ・保持時間：クロマトグラフィー条件毎に標準品と比較する。
- ・紫外一可視吸収スペクトルを標準品と比較する。
- ・蛍光スペクトルを標準品と比較する。
- ・質量スペクトル：イオン化条件毎にスペクトルを標準品と比較する。

3条件の確認については、カラムの変更、移動相の変更、イオン化条件の変更についてもそれぞれ1条件として考える。LC/MS 以外は測定できないような場合では、移動相の変更、イオン化条件の変更などについても1条件として考える。LC/MS で特定の質量数で測定しており、スペクトルが得られない場合は、カラム極性の変更などで条件を変えて確認する。

### 5. 残留分析の実施

#### 1) サンプリング

残留動物用医薬品の公定試験法には、試料についての採取および保存に関する包括的な規定は無いが、必要に応じて以下の趣旨の注意が通知されることがある。

##### (1) 試料の採取

畜水産食品に残留する動物用医薬品の分布は、その化学的性質（親水性、親油性、タンパク結合性など）により、また経口、皮下注射、筋肉注射、包埋、塗布などの使用方法により異

真度・精度の目標値

濃度 (ppm)	試行回数	回収率 (%)	併行再現性 (RSD%)	室内再現性 (RSD%)
～ 0.001	5	50 ～ 120	30>	35>
0.001 ～ 0.01	5	60 ～ 120	25>	30>
0.01 ～ 0.1	5	70 ～ 110	15>	20>
0.1 ～	5	80 ～ 110	10>	15>

なる。したがって、試料の採取を行う際には、可能な限り多くの部位から、可能な限り多量に採取した後、十分に均一化する必要がある。

残留動物用医薬品の試験法では1回の試験に5～10gの試料を用いるので、再検査、保存用試料を含めて200～400gが1試料あたりの最少必要量である。

残留試験において、試験法の標準作業書が吟味されたものであるにもかかわらず、測定値の再現性が低い場合は、試料の均一性に問題があることが多い。試料が均一でないと、測定値の信頼性が損なわれるばかりでなく、同一機関あるいは他機関による再検査の際に、異なる測定値が出ることもあるので、試料採取後の均一化は重要である。

## (2) 保存

畜水産食品のほとんどは、元の生体活動が停止した時点から、酵素分解、酸化反応などにより成分変化が始まる。これらの変化が進むことにより、試験対象である残留動物用医薬品の分解、さらに試験を妨害する成分が生じることがあるので、試料採取後は速やかに試験を行うことが望ましい。

保存用試料の調製、あるいは採取後直ちに試験することが困難な場合は、可能な限り低温に、可能な限り急速に冷却することにより、酵素分解、酸化反応などの進行を抑えることができる。冷凍、解凍を繰り返すと、氷の結晶により組織が損傷を受け、成分変化が促進されるので、一回の試験に必要な量ずつに小分けした後、一定の低温下で保存することが望ましい。

## 2) 精度管理

分析法の信頼性は分析法のバリデーションにより証明される。精度管理は分析結果の信頼性を確保するために重要である。

精度管理については、各種分野でさまざまなガイドラインが示されている。食品衛生分野では、厚生省生活衛生局食品保健課長通知（平成9年4月1日・衛食第117号）「食品衛生検査施設等における検査等の業務の管理の実施について（別添）精度管理の一般ガイドライン」において、試験の実施、試験結果の取り扱い、試験結果の評価方法などについて記載されている。

## 6. まとめ

MRL設定に対応する抗菌性物質の分析法の今後を探る一助として、厚生労働省が示した畜水産食品に残留する動物用医薬品の公定試験法の現状と今後について紹介した。

定性、定量両面で高い信頼性を要求される公定試験法においては、理化学的試験法が第一選択肢として取り上げられている。その測定方法としては、現在最も定性、定量能力が高い技術としてLC/MSが一般的に用いられるようになった。

ポジティブリスト制の導入などにより、残留動物用医薬品分析への要求は質的にも、量的にも増加すると考えられる。微生物学的試験法と理化学的試験法それぞれの長所を生かして、信頼性を確保しつつ効率化を図ることが可能な分析法を構築する必要がある。

## The Establishment of a New Analysis and Sampling Method of Antibacterials Corresponding to the MRL Setting

Mitsunori MURAYAMA

*National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labour and Welfare,  
1-18-1, Kamiyoga, Setagaya, Tokyo, 158-8501, Japan*

The regulation of residual veterinary drugs in foods will be changed in 2005. The Food Sanitation Law in Japan regulates residual antibacterials as follows, food shall not contain antibiotics and also meat, poultry eggs, fish and shellfish shall not contain synthetic antibacterials. After the positive list system is established, residual standard or tentative standard of every antibacterials will be installed for all foods.

According to the change in the standard, the analytical method of residual antibacterials is shifting to physical and chemical methods to specify a compound from microbiological methods which based on antibacterial potency. In this paper, the official methods of analysis for residual veterinary drugs in foods were introduced for help to probe into the future of the analytical method of antibacterials which cope with the MRL setting examination.

### 討 論（座長：小久江栄一 東京農工大）

質問（小久江栄一，東京農工大）

発表の中で紹介された，試験法迅速作成ガイドラインは公開されているか。

答（村山三徳）

紹介したガイドラインは，あくまで緊急を要する分析法開発のためのものであり，緊急時に必要に応じて

示されることはあるが，公式なガイドラインではない。厚生労働省では，分析法開発のためのガイドラインについての研究班を立ち上げる予定であるので，公式ガイドラインは研究班の検討結果を待ち公表されると思われる。今回紹介したガイドラインは，分析法に要求される最低レベルを示している。

# JVARM における抗菌剤の使用と耐性との関係解析について

浅井鉄夫

農林水産省動物医薬品検査所（〒 185-8511 東京都国分寺市戸倉 1-15-1）

## 1. 緒言

家畜の感染症の治療に使用されている抗菌剤は、動物の健康を維持し、安全な畜産物を安定して食卓へ運ぶ上で、重要な生産資材となっている。一方、抗菌剤を使用することが選択圧となり、抗菌剤耐性菌の出現につながっている。抗菌剤耐性菌は、獣医臨床現場での抗菌剤による治療効果を低下させると共に、食物連鎖を介して人の細菌感染症の治療を困難にするという危険性をはらんでいる。このような点から、抗菌剤耐性菌は、動物の健康や福祉に関わる問題であり、公衆衛生上の問題としてとらえられている。

JVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) は、家畜衛生分野における抗菌剤耐性に関する調査システムである [12]。この調査は、1999 年から開始され、食中毒菌 (サルモネラ [2, 3], カンピロバクター [6]), 指標細菌 (腸球菌, 大腸菌 [8]) および動物病原菌 (ブドウ球菌 [9], レンサ球菌 [9], マンヘミア・ヘモリティカ [1], アクチノバチラス・ブルロニューモニエなど) を対象として抗菌剤感受性を調査している。また、2001 年からは調査農場における抗菌剤の使用状況に関して、使用した抗菌剤の種類や投与経路などについての情報蓄積がなされている。今回、この調査で得られた成績に基づいて、抗菌剤耐性菌の出現と抗菌剤の使用状況との関係について紹介する。

## 2. 全国レベルにおける各種抗菌性物質の販売量と耐性率との関係

動物用医薬品の取扱数量は、「動物用医薬品等取締規則」(昭和 36 年 2 月 1 日農林省令第 3 号) 第 18 条 (平成 17 年 4 月 1 日以降は、平成 16 年 12 月 24 日農林水産省令第 107 号の第 81 条) の規定に基づく報告を元に集計されていたが、その集計は、販売高を中心としたものであった。

OIE 抗菌剤耐性ガイドライン (2001 年 12 月) などで勧告された国際的なモニタリング手法の調和を図ると共に、世界各国の抗菌剤の使用量との比較を行う上でも、動物種ごとの有効成分の使用量についての調査成績が必要となってきた。そこで、国内においても、2000 年から有効成分および系統ごとの製造量または輸入量、また、その動物種ごとの推定使用量、投与経路および剤型ごとの使用量に関する調査が始まった [11]。

抗菌剤の使用は、耐性菌の選択圧となるため、その使用量は、抗菌剤耐性菌の出現状況を反映することが予想される。抗菌剤耐性菌のモニタリングにおいて指標細菌として抗菌剤耐性動向が調査されている大腸菌は、動物の腸管内に広く分布するため、様々な細菌感染症の治療に利用されている抗菌剤に暴露される機会が最も多い。そこで、動物種ごとの各有効成分の推定使用量と大腸菌の耐性菌の分布を比較した。

各種抗菌性物質の使用量は、「各種抗生物質・

---

本稿は 2005 年 4 月 23 日に開催された第 32 回シンポジウム「抗菌剤の使用と耐性菌の出現との関係 ―慎重使用に向けて―」での講演の要旨である。

合成抗菌剤・駆虫剤・抗寄生虫剤の販売高と販売量平成13年(2001)から得られた数値を利用した。すなわち、各区分の原末換算量と対象動物別推定販売割合から動物別の販売(使用)量を積算し、動物別の1年間の使用量とし、大腸菌の抗菌剤耐性率は、平成13年度の全国調査成績を用いた[10]。これらの使用量と耐性率は、直線回帰により統計的に解析した。

図1に示すように、国内で使用量の多い抗菌剤に対して、耐性菌が高頻度に出現している傾向が認められ、抗菌性物質の使用量と耐性率は、動物種間で相関係数のバラツキが認められたが、全ての動物種で相関していた。また、使用量が多く、耐性率の高い系統であるペニシリン系、テトラサイクリン系およびストレプトマイシン系の抗菌剤の成績を除外すると、この相関は、ブロイラーと採卵鶏では認められなくなったが、牛( $r=0.800$ )および豚( $r=0.832$ )では認められた。したがって、国内の全体的な各系統の抗菌剤の使用量は、牛や

豚では抗菌剤耐性菌の出現状況を強く反映することが示唆された。

次に、使用量の多いペニシリン系、テトラサイクリン系およびストレプトマイシン系抗菌剤のそれぞれの成績が、相関係数に与える影響を検討した。ペニシリン系抗菌剤の成績を除外しても、全ての動物種で、相関係数はほとんど変化しなかった。しかし、ストレプトマイシン系抗菌剤の成績を除外したところ、全ての動物種で相関係数の増加が認められた。このことは、ストレプトマイシンの使用量と耐性率は、他の抗菌剤における関係から乖離していると考えられた。また、テトラサイクリン系抗菌剤の成績を除外したところ、相関係数は、牛と採卵鶏では、相関係数の低下が見られたが、豚とブロイラーでは上昇した。このように、抗菌剤の使用量は、抗菌剤の種類や動物種によって耐性率に与える影響が異なっていることが示された。今後、全体的な使用量だけでなく、耐性機構、使用状況(投与経路や投与期間)およ

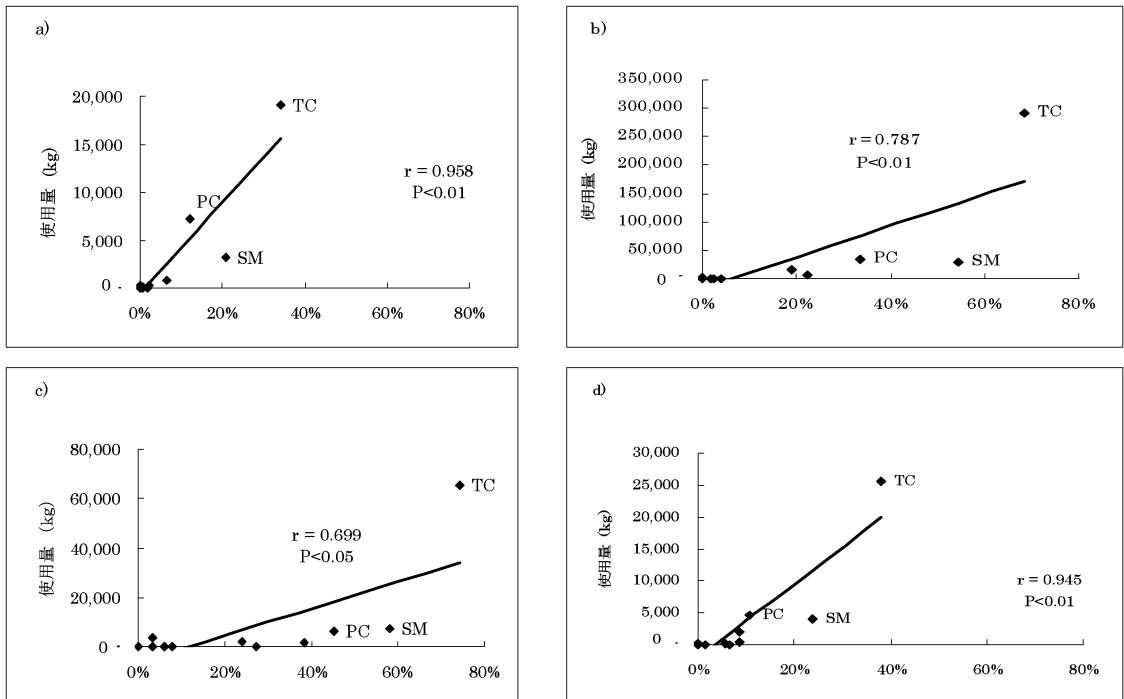


図1 家畜における薬剤使用量と耐性率

a) 肉牛; b) 豚; c) ブロイラー; d) 採卵鶏

び畜種間の生産状況の違いなども含めた多面的な検討を進めていく予定である。

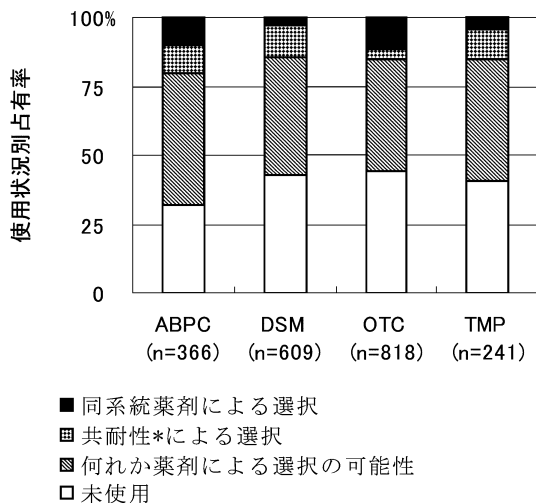
### 3. 農場レベルにおける抗菌剤の使用歴と抗菌剤耐性菌の出現

JVARM では、抗菌剤耐性菌の実態調査を行っている農場において、過去6か月間の動物用抗菌剤の使用状況について聞き取り調査が行われている。そこで、抗菌剤耐性菌が分離された農場における抗菌剤の使用状況を解析した。

#### 1) 大腸菌

2001～2003年度の実態調査における調査報告書の抗菌剤の使用記録と抗菌剤耐性菌の分布データを利用し、国内で使用量の多いペニシリン系、テトラサイクリン系、ストレプトマイシン系およびトリメトプリム系抗菌剤を対象に行った。4系統の抗菌剤の代表として、アンピシリン (ABPC)、オキシテトラサイクリン (OTC)、ジヒドロストレプトマイシン (DSM) およびトリメトプリム (TMP) に関する抗菌剤感受性試験の成績を使用した。抗菌剤耐性菌が分離された農場で使用された抗菌剤は、採材時点から半年前までの期間内に使用した抗菌性物質を「同系統抗菌剤を使用」と「他の抗菌剤 (同系統抗菌剤以外) を使用」と「未使用」に分類して集計した (図2)。

4 抗菌剤に対する耐性菌が分離された農場において、抗菌剤は50～70%の農場で使用されていた。抗菌剤の系統別では、ABPCまたはOTC耐性株のうち、同系統抗菌剤 (ペニシリンまたはテトラサイクリン系抗菌剤) を使用した農場と耐性を示した同系統以外の抗菌剤を使用した農場から分離された株は、それぞれ10%程度であった。また、DSM耐性株とTMP耐性株では、同系統抗菌剤を使用した農場から分離された株は5%程度であった。また、それぞれの株の耐性パターンに含まれる同系統以外の抗菌剤を使用した農場から分離された株は、ABPC、DSM およびTMP耐性株の10%程度、OTC耐性株では3%であった。このことから、抗菌剤の系統による差はあるが、飼育中に発生する様々な疾病の治療に使用される抗菌



■ 同系統薬剤による選択  
 ▨ 共耐性\*による選択  
 ▩ 何れか薬剤による選択の可能性  
 □ 未使用  
 \*耐性パターンに含まれる同系統以外の薬剤の使用

図2 抗菌剤耐性大腸菌分離農場における抗菌性物質の使用状況 (2001-2003)

剤に関連した出現率は、健康動物に分布する抗菌剤耐性大腸菌の約20%であると考えられた。

#### 2) カンピロバクター

2001～2003年度の実態調査において同様に収集したデータを利用し、公衆衛生上、注目されているエリスロマイシン (EM) およびフルオロキノロン剤 (ニューキノロン剤) であるエンロフロキサシン (ERFX) 耐性カンピロバクターについて、大腸菌と同様の解析を行った (図3)。

EM耐性株が分離された農場のうち、交差耐性を示すマクロライド系抗菌剤 (主にタイロシン) を使用した農場は、10%であった。また、ERFX耐性が分離された農場の2%程度でフルオロキノロン剤が使用されていた。カンピロバクターのEMやERFXに対する耐性株の多くは、抗菌剤の結合部位をコードする遺伝子のポイントミューテーションによって活性部位の立体構造が変化することで耐性を獲得している。したがって、EMやERFXの存在下でのみ、それぞれの耐性が選択されると考えられる。しかし、今回の成績のように、ほとんど関係が見られないことから、採材時から半年以内に使用した同系統抗菌剤がEM耐性やERFX耐性の出現に関与するケースは少なく、

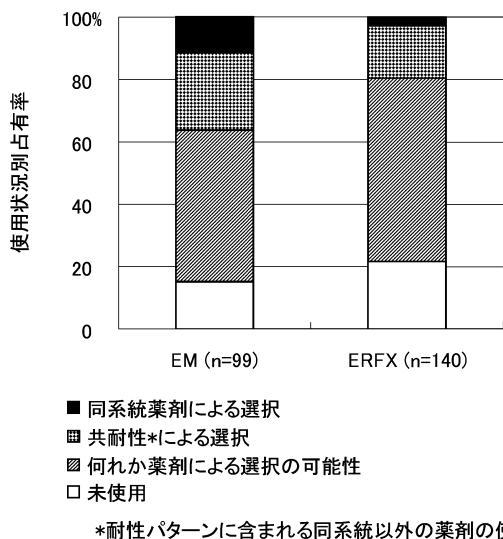


図3 抗菌剤耐性カンピロバクター分離農場における抗菌性物質の使用状況 (2001-2003)

過去の使用時に出現した耐性菌が、農場内で継続的な感染環を形成している可能性が考えられる。

しかしながら、EM や ERFX 耐性株の中にも、耐性を示した同系統以外の抗菌剤を使用した農場から分離された株は、EM 耐性では約 25% と ERFX 耐性では約 10% に認められた。このことから、大腸菌と同様、EM や ERFX を含む多剤耐性株が飼育中に治療に使用された抗菌剤によって選択される可能性もあるため注意が必要である。

### 3) 抗菌剤未使用農場における抗菌剤耐性菌の分布

近年、テトラサイクリン系とストレプトマイシンに耐性を示す *Salmonella Infantis* がプロイラー農場から分離されるが、*S. Infantis* の分離された 24 農場における抗菌性物質の使用状況を調査したところ、3 農場で抗菌剤が使用され、耐性パターンに含まれるトリメトプリムが使用されていたのは、1 農場のみであった。TC-SM 耐性 *S. Infantis* は、1997 年以降鶏肉から分離されるサルモネラで優勢になり、長期間分離され続けている。前述のように抗菌剤の使用実態調査で、ABPC、OTC、DSM あるいは TMP に対する耐性大腸菌が分離された農場のうち、半年以内に抗菌剤を使用していない農場は、30 ~ 40% であった

(図 2)。また、EM あるいは ERFX に対する耐性カンピロバクターが分離された農場のうち、半年以内の抗菌剤を使用していない農場は、20% 程度であった (図 3)。これらの成績から、抗菌剤の使用と関係のない耐性菌の農場内循環 (継続的な感染) や外部から農場への侵入・定着の可能性も考えられ、単に抗菌剤の使用をコントロールするだけではなく、“家畜衛生” 面の対策も強化していく必要がある。

## 4. 使用中止抗菌剤における耐性菌の分布 — クロラムフェニコール耐性を例に —

抗菌剤耐性菌の割合が増加する要因として、抗菌性物質の使用による選択圧が知られている。実際、病畜から分離された大腸菌の各種抗菌剤に対する耐性率は、健康家畜のものに比べて高い。しかし、前述のようにある抗菌剤に対する耐性菌は、その抗菌剤を使用していなくても、ある程度は分布する。また、その抗菌剤の使用を中止しても、継続して分布している。そこで、1998 年以降、食用動物で使用されていないクロラムフェニコール (CP) に対する耐性菌の現状を紹介する。

健康動物から分離された大腸菌の CP 耐性は、1999 年では牛由来株の 3.1% で、豚由来株の 22.3% であった [7]。1970 年代に行われた成績と比べて、牛では明らかな減少が見られるが、豚では大きな変動は見られていない。一方、2001 ~ 2003 年に病畜から分離された大腸菌では、牛由来株の 43.2% および豚由来株の 36.1% で CP 耐性株が認められた [5]。CP 耐性株が分布する要因として、同系統の抗菌剤であるチアンフェニコール (TP) やフロルフェニコール (FFC) の影響が考えられるが、TP に比べて FFC の流通量は少なく、TP は、豚で約 10t (牛では約 0.03t) とされている。これらのことから、交差耐性 (cross-resistance) による影響は、豚に比べて牛では少ないものと推察される。

病畜由来株を対象に CP 耐性遺伝子の同定を行ったところ、牛 (*cat1* が中心) と豚 (*cat1* と *cmlA* が半々) では CP 耐性遺伝子の分布に違いが認められた (Harada K. et al, 投稿中)。これらの株で

は、牛由来株は ABPC, DSM, OTC および TMP に対する耐性率が高く、豚由来株は DSM および TMP に対する耐性率が高かった。これらの系統の抗菌剤は、治療用抗菌剤として使用量の多いものであることから、病畜における CP 耐性の増加は、共耐性 (co-resistance) による CP, TP および FFC 以外の抗菌剤の使用によって引き起こされていると考えられる。仮に、CP 耐性をコントロールする場合には、CP, TP および FFC だけではなく、他系統の抗菌剤による影響も念頭に置く必要があると考えられる。

## 5. 最後に

家畜由来の抗菌剤耐性菌において重要なものの代表としては、フルオロキノロン耐性カンピロバクター、多剤耐性 *Salmonella* Typhimurium DT104、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) などが挙げられている [7]。また、これまでの全国調査で、これらの耐性菌は低率ではあるが、国内に分布していることが明らかとなっている [4, 6, 10]。耐性菌を農場から排除することは、畜種、飼養形態や規模、細菌の種類によって非常に難しい課題となる。一方、これらの耐性菌が国内に出現し、定着する過程で抗菌剤が関与した可能性は、否定できない。そのため、耐性菌の出現や分布をコントロールしていく上で、抗菌剤耐性菌や抗菌剤使用に関するモニタリングを継続していくと共に、抗菌剤の慎重使用が重要となる [11]。そのためには、生産者などへの啓蒙活動や各種臨床分野の獣医師との情報の共有化を積極的に進めることが重要である。また、抗菌性物質の慎重使用だけでは、耐性菌のコントロールは困難であるため、防疫対策を含めた家畜衛生的な飼養管理技術面での啓蒙も併せて行わなければならない。

抗菌剤耐性菌や抗菌剤使用に関するモニタリングは、全国の家畜保健衛生所との共同研究によって行われたものである。また、データの解析は、動物医薬品検査所において、高橋敏雄、小島明美、原田和記、石原加奈子 (現 農水省・消費・安全局)、田村 豊 (現 酪農学園大) と共同で実施した。

## 要 約

動物用抗菌剤は動物の健康を維持する上で重要な生産資材であるが、抗菌剤耐性菌を誘発する選択圧として働く場合がある。耐性菌の出現は、獣医臨床現場での抗菌剤による治療効果を低下させると共に、食物連鎖を介して、人の細菌感染症の治療を困難にするという危険性ははらんでいる。このような点から、食用動物における抗菌剤耐性は、動物の健康や福祉に関わる問題であり、公衆衛生上の問題としてとらえられている。JVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) は 1999 年から開始され、動物病原菌、指標細菌および食中毒菌を調査対象として抗菌剤感受性を調べている。

全国レベルにおける各種抗菌性物質の販売量と耐性率との関係について解析を試みた。国内で使用量の多い抗菌剤に対して、抗菌剤耐性大腸菌が高頻度に出現している傾向が認められ、抗菌性物質の使用量と耐性率は、全ての動物種で相関していた。一方、農場レベルにおける薬剤の使用歴と薬剤耐性菌の出現との関係では、薬剤耐性大腸菌およびカンピロバクターが分離された農場で、耐性に関係する薬剤が必ずしも使用されているわけではなかった。

今後も JVARM による抗菌剤耐性菌の動向や抗菌剤の使用状況のモニタリングを継続し、耐性菌の出現や伝播の防止に向けた取り組みに繋げていく必要がある。

## 参考文献

- 1) Esaki H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Morioka A, Tamura Y, Takahashi T: Antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica* isolates from cattle in Japan from 2001 to 2002. J Vet Med Sci. 67, 75-77 (2005)
- 2) Esaki H, Chiu CH, Kojima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, Takahashi T: Comparison of fluoroquinolone resistance genes of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis isolates in Japan and Taiwan. Jpn J



- Infect Dis. 57, 287-288 (2004)
- 3) Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, Takahashi T: Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and poultry (2001-2002): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. J Antimicrob Chemother. 53, 266-270 (2004)
  - 4) Esaki H, Morioka A, Kojima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, Izumiya H, Terajima J, Watanabe H, Takahashi T: Epidemiological characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevalent among food-producing animals in the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring program (1999-2001). Microbiol Immunol. 48, 553-556 (2004)
  - 5) Harada K, Asai T, Kojima A, Oda C, Ishihara K, Takahashi T: Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. J Vet Med Sci. 67, 997-1001 (2005)
  - 6) Ishihara K, Kira T, Ogikubo K, Morioka A, Kojima A, Kijima-Tanaka M, Takahashi T, Tamura Y: Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* isolated from food-producing animals on farms (1999-2001) results from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. Int J Antimicrob Agents. 24, 261-267 (2004)
  - 7) 泉谷秀昌, 渡辺治雄: 耐性菌の現状と問題点, 獣医畜産新報. 56, 828-832 (2003)
  - 8) Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K, Takahashi T, Tamura Y: A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. J Antimicrob Chemother. 51, 447-51 (2003)
  - 9) Morioka A, Asai T, Ishihara K, Kojima A, Tamura Y, Takahashi T: *In vitro* activity of 24 antimicrobial agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus* isolated from diseased animals in Japan. J Vet Med Sci. 67, 207-210 (2005)
  - 10) 高橋敏雄, 浅井鉄夫, 小島明美, 石原加奈子, 木島まゆみ, 守岡綾子, 江崎英剛, 田村 豊: 家畜由来細菌の抗菌剤感受性実態調査, 動薬検年報. 41, 63-67 (2004)
  - 11) 田村 豊: 動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策—特に臨床獣医師の果たす役割について—, 日獣会誌. 56, 685-691 (2003)
  - 12) Tamura Y: The Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring system (JVARM). OIE international standards on antimicrobial resistance, 2003. 206-210 (2003)

## Trial Analyses of Relationships between Therapeutic Use of Antimicrobials and Emergence of Resistance in Zoonotic and Indicator Bacteria in Japan

Tetsuo ASAI

*National Veterinary Assay Laboratory, 1-15-1, Tokura, Kokubunji, Tokyo, 185-8511, Japan*

Veterinary antimicrobial agents are essential for treatment of sick animals, but its use may lead to antimicrobial resistance. While this involved in the reducing efficiency of antimicrobial therapy, this represents a potential hazard to human medicine through food-borne infection. Emergence of antimicrobial resistances in food-producing animals is a great concern of public health throughout the world. Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) was formed in 1999 in order to monitor antimicrobial susceptibility of animal pathogens, indicator and zoonotic bacteria. Since 2001, veterinary use of antimicrobials has been monitored in JVARM.

We compared the overall usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Japan, to the resistance profile of *Escherichia coli* isolated from the feces of apparently healthy food-producing animals. The antimicrobial resistance rates of the isolates are significantly correlated to the usage of antimicrobial agents in cattle, pig, broiler and layer production. On the other hand, in the investigation of the relationship between antimicrobial use on farms and antimicrobial resistance in *E. coli* and *Campylobacter jejuni/coli* in food-producing animals, antimicrobial usage is not closely related to the prevalence of antimicrobial-resistant bacteria.

We will continue to monitor antimicrobial resistance in targeted bacteria and usage of antimicrobials in food-producing animals in order to prevent emergence and dissemination of antimicrobial-resistant bacteria.

### 討 論 (座長：澤田拓士 日獣大, 高橋敏雄 動薬検)

質問 (藤倉孝夫, 日本シルバーボランティアズ)

家畜集団での抗菌剤耐性菌は、直接使われた抗菌剤によるもの以外にも、人間を介して抗菌剤を全く使われたことのない開発途上国の家畜集団へも伝播されているのではないかとと思われる研究資料もあるのではないかと。また、このような研究も必要ではないか。

答 (浅井鉄夫)

非常に重要な点である。現実的に、国内にもセファロスポリン耐性 *Salmonella* Newport が家畜から分離されているが、米国などで分離されているものと酷似しているものである。どのようなルートで国内に侵入したかは不明であるが、国内の抗菌剤使用とは関連が低いのではと考えられる。また、英国では、多剤耐性サルモネラとして知られる *Salmonella* Typhimurium DT104 の比率が減少しているが、国内においても同様

の傾向が見られている。耐性菌の種類によっては、その分布状況は、抗菌剤の選択圧による影響だけで単純に説明できない。

質問 (佐藤静夫, 科学飼料研究所)

耐性菌の自然界における消長は、直接・間接的に人・家畜の耐性菌問題にリンクしていると思われるので、この面の検討も必要ではないか。

答 (浅井鉄夫)

自然界における耐性菌の実態調査は、非常に重要な問題と考えている。しかし、JVARM は、食用動物における抗菌性物質耐性に関するモニタリングシステムであるため、現状の JVARM の枠組で取り上げる課題となっていない。本研究会や大学などで、その分野の調査・研究が進展することを期待したい。

# 管内農場における抗菌性物質使用歴と耐性大腸菌の定点観測

吉田輝美<sup>1)</sup>・鉢須桂一<sup>2)</sup>・多勢景人<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 埼玉県中央家畜保健衛生所 (〒 331-0821 埼玉県さいたま市北区別所町 107-1)

<sup>2)</sup> 埼玉県熊谷家畜保健衛生所 (〒 360-0813 埼玉県熊谷市円光 1-8-30)

<sup>3)</sup> 埼玉県川越家畜保健衛生所 (〒 350-0837 埼玉県川越市石田 152)

## 1. はじめに

近年、人の医療における薬剤耐性菌については、家畜への抗菌性物質の使用が原因ではないかと指摘され、公衆衛生や家畜衛生関連の様々な国際会議の場で緊急課題として取り上げられている [1]。

このような国際動向を背景とし、国内では、平成 11 年度から農林水産省動物医薬品検査所を中心として、全国的に畜産分野における薬剤耐性モニタリング調査が行われている [2]。本調査では、特に公衆衛生分野への影響に配慮しており、食品媒介性病原細菌としてサルモネラとカンピロバクターを、薬剤感受性の指標細菌として腸球菌と大腸菌を調査対象としている。各都道府県は毎年 1 菌種について調査し、調査対象となる菌種は地域に偏りがないように配慮されている。

今回、同一農場における耐性大腸菌発現状況の推移をみる目的で、薬剤耐性調査を実施した。また、農場における抗菌性物質の使用状況と耐性パターンを解析し、併せて、管内における薬剤耐性状況と全国のモニタリング調査成績を比較した。

## 2. 材料と方法

材料と方法は、動物医薬品危機管理対策事業に

係る薬剤耐性モニタリング調査に準じた。

### 1) 材 料

平成 16 年度の材料は、平成 12 年および 14 年度に調査を行った畜産農家を中心に、健康家畜の糞便を各 1 検体ずつ採材し、合計 23 検体を供した (表 1)。

既に、廃業した農家もあり、定点観測農場は 16 戸となった。

### 2) 方 法

#### (1) 大腸菌の分離

大腸菌は、糞便を DHL 寒天培地へ直接塗抹して分離後、TSI 培地および LIM 寒天培地で一次性状を確認し、アピ 20E を用いて同定率 80% 以上を大腸菌とした。

#### (2) 薬剤感受性試験

一濃度ディスク拡散法によって行い、推定 MIC 値を求め、ブレイクポイントは平成 14 年度の国の事業に準じ設定し、過去の成績と比較した。供試薬剤はアンピシリン (ABPC)、セフトオフル (CTF)、セフロキシム (CXM)、セファゾリン (CEZ)、アブラマイシン (APM)、デストマイシン (DM)、ゲンタマイシン (GM)、カナマイシン (KM)、ストレプトマイシン (SM)、オキシテトラサイクリン (OTC)、ピコザマイシン (BCM)、クロラムフェニコール (CP)、サルファジメトキ

本稿は 2005 年 4 月 23 日に開催された第 32 回シンポジウム「抗菌剤の使用と耐性菌の出現との関係 ―慎重使用に向けて―」での講演の要旨である。

表1 調査対象農場 (戸)

	平成 16 年度	平成 12・14 年度	定点観測農場*
肉用牛	6	7	5
肥育豚	9	5	4
採卵鶏	5	5	4
肉用鶏	3	4	3
合 計	23	21	16

\*：平成 16 年度と平成 H12・14 年度の両方とも採材した農場

シン (SDMX), エンロフロキサシン (ERFX), オフロキサシン (OFLX), ナリジクス酸 (NA), オキソリン酸 (OXA), オラキンドックス (ODX) およびトリメトプリム (TMP) の 19 薬剤を用いた。

### (3) 抗菌性物質使用状況聞き取り調査

採材農場において使用している抗菌性物質の聞き取り調査を実施し、耐性菌の出現状況と使用薬剤の解析を試みた。

## 3. 成 績

### 1) 大腸菌の分離

平成 16 年度は 4 畜種から合計 45 株の大腸菌が分離された。平成 12・14 年度の調査では合計 28 株が分離された (表 2)。

### 2) 薬剤感受性試験成績

平成 16 年度の調査では、供試 19 薬剤中 6 剤に対する耐性株が認められ、耐性率は SM (33.3%), OTC (22.2%), ABPC (20.0%), TMP (17.8%), CP (13.3%), KM (6.7%) の順に高い値を示した。平成 12・14 年度には、19 薬剤中 11 剤に対する耐性株が認められ、耐性率は OTC (60.7%), ABPC (39.3%), SM (25.0%), TMP (17.9%), CP (17.9%), KM (10.7%), NA (10.7%), ERFX (7.1%), OFLX (7.1%), OA (7.1%), GM (3.6%) の順に高い値を示した (表 3)。

平成 16 年度の成績を平成 12・14 年度と比較すると、OTC の耐性率が有意に低下していた。この値は全国調査と比較しても低いものであった。

### 3) 薬剤耐性パターン

平成 16 年度に分離された大腸菌では、肥育豚

表2 分離株数

畜種	平成 16 年度	平成 12・14 年度
肉用牛	11	9
肥育豚	18	7
採卵鶏	10	6
肉用鶏	6	6
合 計	45	28

で 18 株中 14 株、肉用牛で 11 株中 4 株に単剤から 5 剤耐性が認められた。肉用鶏と採卵鶏は共に耐性株は認められなかった。また、4 剤以上の多剤耐性株はいずれも肥育豚由来株であった (表 4)。

平成 12・14 年度に分離された大腸菌では、全ての畜種で単剤から 11 剤に耐性が認められ、キノロン系耐性株も分離された。4 剤以上の耐性は肥育豚のみに認められた (表 5)。

耐性パターンを農家別、年度毎に比較した結果、採卵養鶏農家では、A 農家と C 農家は、いずれの調査においても耐性株は確認されなかった。B 農家と D 農家では、平成 12・14 年度では耐性株が確認されたが、平成 16 年度は認められなかった (表 6)。

肉用鶏農家では、平成 12・14 年度は 2 農場において耐性株が認められたが、平成 16 年度は 3 農場とも耐性株は確認されなかった (表 7)。

肉用牛農家では、S および T 農家は、いずれの調査においても耐性株は認められなかった。U および V 農家は前回よりも耐性薬剤数が増え、耐性率が増加した。一方、X 農家は、平成 14 年度に 3 剤耐性菌が認められているが、平成 16 年度は認められなかった (表 8)。

養豚農家では 4 農家を対象としており、L 農家では単剤耐性が 4 剤耐性となり耐性率は増加し

表3 薬剤別の耐性率の推移

抗菌剤	平成16年度(45株)		平成12・14年度(28株)	
	耐性菌株数	耐性率(%)	耐性菌株数	耐性率(%)
ABPC	9	20.0	11	39.3
CTF		0.0		0.0
CXM		0.0		0.0
CEZ		0.0		0.0
APM		0.0		0.0
DM		0.0		0.0
GM		0.0	1	3.6
KM	3	6.7	3	10.7
SM	15	33.3	7	25.0
OTC	10	22.2	17	60.7
BCM		0.0		0.0
CP	6	13.3	5	17.9
SDMX		0.0		0.0
ERFX		0.0	2	7.1
OFLX		0.0	2	7.1
NA		0.0	3	10.7
OXA		0.0	2	7.1
ODX		0.0		0.0
TMP	8	17.8	5	17.9

表4 薬剤耐性パターン(平成16年度)

畜種	耐性パターン	株数
肉用牛	ABPC・OTC・SM	2
	SM	2
	—	7
肥育豚	ABPC・OTC・KM・SM・TMP	1
	ABPC・OTC・SM・CP・TMP	1
	ABPC・OTC・SM・TMP	1
	ABPC・OTC・CP・TMP	1
	ABPC・SM・CP・TMP	1
	ABPC・OTC・SM	2
	SM・CP・TMP	2
	OTC・TMP	1
	KM・SM	2
	SM・CP	1
	OTC	1
	—	4
	採卵鶏	—
肉用鶏	—	6

—: 検査した全ての薬剤に感受性

た。P農家では4剤耐性が3剤耐性に、Q農家では11剤耐性が5剤耐性となり、耐性率は低下した。R農家では耐性株は全く認められなかった(表9)。

R農家は衛生状態も良く、抗菌性物質の使用に非常に気を遣っており、添加剤の投与も疾病の発生しやすい季節のみに用いるなど慎重に使用しているため、疾病が発生した際にも早期に終息している。

以下、R農場で発生した浮腫病が早期に清浄化された事例を紹介する。

#### 4. 事例紹介

##### 1) 農家の概要

R農家は、繁殖母豚90頭、肥育豚約1,200頭を飼養している一環経営の農家である。豚舎は全て開放豚舎で、繁殖候補豚を静岡県袋井市場から

表5 薬剤耐性パターン (平成12・14年度)

畜種	耐性パターン	株数
肉用牛	OTC・KM・SM	1
	OTC・ABPC	3
	OTC・SM	1
	—	4
肥育豚	OTC・ABPC・KM・SM・CP・ERFX・OFLX・NA・OXA・TMP	2
	OTC・ABPC・CP・TMP	1
	OTC・SM	1
	OTC	1
	—	1
採卵鶏	OTC・SM	1
	OTC	1
	—	4
肉用鶏	OTC・KM・SM	1
	OTC・SM・CP	1
	OTC・ABPC・CP	1
	OTC・SM	1
	ABPC・TMP	1
—	1	

—：検査した全ての薬剤に感受性

表6 抗菌性物質使用歴と耐性パターン (採卵鶏)

農家名	年度—菌株	OTC	SM	使用抗菌性物質*		備考
				飼料添加物	動物医薬品	
A	H14-1			CL, VGM, SQ, ETB	—	・初生導入
	H16-1					・添加物のみ
	H16-2					
B	H12-1					・大雛導入
	H12-2					
	H14-1	○		—	—	
	H16-1					
	H16-2					
C	H14-1					・初生導入
	H16-1			—	—	・抗菌性物質使用しない方針
	H16-2					
D	H14-1	○	○			・中雛導入
	H16-1			SLM, AVM	—	
	H16-2					

\*：使用抗菌性物質：普段農場において使用されている薬剤（採材した個体に投与された薬剤とは限らない）  
 ○：当該薬剤に耐性 —：使用せず  
 コリスチン（CL），バージニアマイシン（VGM），アピラマイシン（AVM），サリノマイシン（SLM），  
 スルファキノキサリン（SQ），エトパペート（ETB）

表7 抗菌性物質使用歴と耐性パターン (肉用鶏)

農家名	年度-菌株	ABPC	OTC	SM	使用抗菌性物質*		備考
					飼料添加物	動物医薬品	
E	H14-1	○	○		CL, ER,		・初生導入
	H16-1				SQ, APL	—	・地鶏
	H16-2				ETB		
F	H14-1				CL, ER,	SQ (口)	・初生導入
	H16-1				VGM, APL	OFLX (口)	・地鶏
	H16-2				ETB		
G	H12-1	○	○				・初生導入
	H12-2		○	○			
	H16-1				SLM, AVM	LCM (口)	
	H16-2						

○：当該薬剤に耐性 —：使用せず (口)：経口薬  
 リンコマイシン (LCM), エンラマイシン (ER), アンプロリウム (APL)

表8 抗菌性物質使用歴と耐性パターン (肉用牛)

農家名	年度-菌株	ABPC	OTC	KM	SM	使用抗菌性物質*		備考
						飼料添加物	動物医薬品	
S	H14-1							・育成牛導入
	H16-1					—	—	・交雑種
	H16-2							
T	H14-1							・育成牛導入
	H16-1					—	—	・交雑種
	H16-2							
U	H12-1	●	○					・哺育牛導入
	H12-2	●	○			BC, CL	PC (注)	・交雑種, 乳用種
	H14-1	●	○				KM (注)	
	H16-1	●	○		○		S-T合剤(注)	
	H16-2	●	○		○			
V	H14-1							・哺育牛導入
	H16-1				○	BC, CL,	—	・交雑種
	H16-2				○	MNS, CTC		
X	H14-1		○	●	○			・哺育牛導入
	H16-1					BC, CL,	PC (注)	・交雑種, 乳用種
	H16-2					MNS, CTC		

●：当該薬剤に耐性 (同系統薬剤を使用) ○：当該薬剤に耐性 (同系統薬剤の使用なし)

\*：使用抗菌性物質：普段農場において使用されている薬剤 (採材した個体に投与された薬剤とは限らない)

(注)：注射薬, —：使用せず

バシトラシン (BC), モネンシン (MNS), クロルテトラサイクリン (CTC)

表 9 抗菌性物質使用歴と耐性パターン (肥育豚)

農家名	年度・菌株	ABPC	CP	ERFX	GM	KM	NA	OFLX	OTC	OXA	SM	TMP	使用抗菌性物質*		備 考	
													飼料添加物	動物医薬品		
L	H14-1								●					クエン酸モランテル, CL, AVM, EFM	PC (注), DOXY (口), S-T 合剤 (口・注)	一貫経営
	H16-1	●							●		○	●				
	H16-2															
P	H12-1	●	○						○				●	クエン酸モランテル, CL, AVM, EFM	PC (注), S-T 合剤 (注)	一貫経営
	H12-2	●							○				●			
	H16-1		○								○	●				
	H16-2		○								○	●				
Q	H14-1	●	○	●	○	●	○	○	●	○	○	○		クエン酸モランテル, DMA, CL, NHT, AVM	PC (注), KM (注), CTC (口), ERFX (注), FFC (注)	一貫経営
	H16-1	●	○						●		○	○				
	H16-2	●				●			●		○	○				
R	H14-1													クエン酸モランテル, DMA, CL, NHT, AVM	PC (注), KM (注), TS (口), CTC (口), SMMX (口), S-T 合剤 (注)	一貫経営
	H16-1															
	H16-2															

●：当該薬剤に耐性 (同系統薬剤を使用) ○：当該薬剤に耐性 (同系統薬剤の使用なし)

\*：使用抗菌性物質：普段農場において使用されている薬剤 (採材した個体に投与された薬剤とは限らない)

(口)：経口薬, (注)：注射薬, -：使用せず

デストマイシン A (DM-A), タイロシン (TS), ノシヘプタイド (NHT), ドキシサイクリン (DOXY), エフロトマイシン (EFM), スルファモノメトキシ (SMMX), フロルフェニコール (FFC)

導入しており、導入の際はすぐに豚舎には入れず、オーエスキー病 (AD) と豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) の陰性を確認するまで隔離している。

ワクチンは繁殖豚に AD, 日本脳炎および豚パルボウイルス病を、肥育豚に豚丹毒を接種している。衛生対策として、人や物の場内への入場制限を行うほか、豚の出荷や導入時は自家車両を用い、その都度洗浄・消毒を実施している。

## 2) 発生概要

発生時期は、平成 15 年 10 月 15 日～18 日までの 4 日間に、28 豚房ある育成舎において No.9, 10, 11 の 3 豚房で約 5 週齢の豚がそれぞれ 5 頭, 3 頭, 2 頭死亡した。また、後駆麻痺や軟便、軽度の発咳、発熱などを呈する個体も認められた。

その間に、PC と KM での治療を行っていたが、薬剤感受性試験成績によりスルファドキシシと TMP の合剤の注射を実施したところ 4 日間で終息した。

当該農家で普段治療に使用している薬剤は PC と KM のみで他の薬剤は基本的に使用していな

かった。

## 3) 病性鑑定成績

死亡豚 4 頭と、同居豚 3 頭の糞便について病性鑑定を行ったところ、病理解剖所見で全身性の浮腫病変、組織所見で腸間膜に分布する動脈のフィブリノイド変性と壊死が認められた。

細菌分離により、Vero 毒素 Stx2e を産生する大腸菌が分離されたことから、浮腫病と診断された。

## 4) 症例間の薬剤感受性比較

分離された Stx2e 産生大腸菌の薬剤感受性試験成績では、ABPC や SM を始め、多くの薬剤に対して高い感受性が認められた。一方、当所の管内では過去 3 年間に 5 例の大腸菌症の発生が確認されたが、そのうち 4 例 (K 市・下痢症, I 市・浮腫病, T 市・浮腫病) は肥育豚の 1～3 割が死亡し、いずれも大きな被害がもたらされた。また、終息までに 1～3 ヶ月の長期間を要した。

この様な長期間の発生と、甚大な被害を被った



理由として、分離された大腸菌がいずれも多剤耐性を有していたこと、また、農場が PRRS を始めとする多岐な疾病に汚染されていたこと、衛生管理が十分でないことなどが考えられた。

H 町の症例では、感受性の高い薬剤が多く認められるが、この農家では獣医師による衛生的な管理が行われていた (表 10)。

## 5) 対策

この浮腫病対策として、生菌製剤の増量と発生豚房の消石灰による消毒や発症豚の隔離の徹底、薬剤感受性試験成績に基づく適切な薬剤投与等を実施した。同時に、一般的衛生対策として、密閉しない、環境の改善などの指導も行った。

## 6) 考察

今回の浮腫病が早期に清浄化できた理由として、熱心な飼養管理のため発症豚を早期に見てきたこと、AD や PRRS が陰性であったため、複合感染症が起こらなかったこと、普段薬剤をほとんど使用しないため薬の効果が高かったこと、家畜保健衛生所への信頼感が強く病性鑑定の依頼がとても早かったこと、などが挙げられる。

これらがお互いに相乗効果を奏しており、飼養管理、衛生管理が良いからこそ薬に頼らない管理ができ、いざ疾病が発生したときに高い治療効果が得られた良い事例であると思われる。

## 5. まとめと考察

今回、同一農場における耐性菌の推移を見る目的で、大腸菌の薬剤耐性調査を実施した。

平成 16 年度の調査では、単剤から 5 剤耐性が認

められたが、キノロン系、第 3 セフェム系薬剤に対する耐性株は認められなかった。また、農場毎に比較した場合でも耐性薬剤数が減った農家が増えた農家を上回り、耐性率は低下した。この理由の 1 つとして、ワクチンや生菌剤、ビタミン剤などの利用が増え、家畜の状態が良好となり、抗菌性物質を使用する機会が減少したことが考えられる。

平成 16 年度の調査でも平成 12・14 年度と同様に、4 剤以上の多剤耐性株は肥育豚のみに確認された。耐性株の出現率も圧倒的に豚が多かったが、このことは豚では疾病の発生が多く抗菌剤に頼る機会が多いことを裏付けるものと考えられる。

このように、耐性株の多い養豚においても、抗菌性物質を慎重に使用している農家では、耐性株が認められなかった。この農家においては、治療が困難で終息までに長期間を要す浮腫病が発生した際にも、原因菌は多くの治療薬に高感受性であり、速やかに終息している。全く抗菌性物質を使用しない農家からも耐性株は認められず、抗菌剤の使用がなければ耐性株が出現しにくいこと、また、使用していてもその使い方が適正であれば耐性株が出現しにくく、効率的な生産ができることが示唆された。そのためには、畜産現場における臨床獣医師の指導の下、適正に使用することが大切であると思われる。

また、安全で安心な畜産物を求められている中で、本調査を継続しデータを蓄積して還元することは、農家指導に有用と思われる。

## 謝 辞

本調査の実施に当たりご助言いただいた動物医

表 10 病性鑑定症例由来大腸菌の薬剤感受性

病名	市町	発生時期	PCG	ABPC	SM	KM	OTC	CL	BCM	ST	SO	OA	ERFX
浮腫病	M市	H 15.10	M	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S
下痢症	K市	H 14.10	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	R
浮腫病	I市	H 14. 8	NT	S	R	S	R	M	NT	R	R	R	S
下痢症	K市	H 14. 5	M	S	R	R	R	S	S	R	R	R	S
浮腫病	T市	H 13.10	NT	S	M	M	R	M	S	R	R	R	R
浮腫病	H町	H 13.10	NT	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

S: 感受性 (高度感受性), M: 中間 (中等度感受性), R: 耐性

薬品検査所抗生物質製剤検査室高橋室長，調査に協力していただいた畜産農家の方々に深謝します。

## 要 約

耐性菌出現動向と抗菌性物質使用歴の関係を定点観測により調べた。平成 16 年度に管内の畜産農家 23 戸の健康な家畜の糞便由来大腸菌 45 株について，一濃度ディスク拡散法で薬剤感受性を調査し，平成 12・14 年度の成績と比較した。平成 16 年度分離株では供試 19 薬剤中 6 剤に耐性株を認め，耐性率はストレプトマイシン (33.3%)，オキシテトラサイクリン (22.2%)，アンピシリン (20.0%)，トリメトプリム (17.8%)，クロラムフェニコール (13.3%)，カナマイシン (6.7%) で

あった。畜種別では，肥育豚で単剤～5 剤耐性が 18 株中 14 株，肥育牛で単剤～3 剤耐性が 11 株中 4 株確認された。肉用鶏と採卵鶏では耐性株を認められなかった。平成 12・14 年度は全畜種で耐性株が確認され，肥育豚でキノロン剤を含む 11 剤，10 剤耐性が各 1 株あったが，平成 16 年度にはその様な多剤耐性株は認められなかった。定点観測農場 16 戸を比較したところ，耐性率低下農場は 7 戸，増加農場は 3 戸で，抗菌性物質使用歴のない農家と慎重使用励行農家を含む 6 戸は何れの年度も耐性株を認めなかった。

## 参考文献

- 1) 高橋敏雄：畜産の研究，56(2)，9-16 (2002)
- 2) 高橋敏雄ら：動薬検ニュース，257，3-7 (2004)

## Fixed Point Observation of Relatedness between Usage of Antimicrobial Agents and Isolation Frequencies of Resistant-*Escherichia coli* from Food-producing Animals

Terumi YOSHIDA\*, Keiichi HACHISU and Keito TASEI

\*Corresponding author: *Saitama Prefectural Chuo Live Stock Hygiene Service Center, 107-1, Besshocho, Kita-ku, Saitama, 331-0821, Japan*

A total of 45 *E. coli* strains isolated from feces of healthy animals fed on 23 farms in western area of Saitama Prefecture were submitted for antimicrobial susceptibility test using a disk diffusion method, and the occurrence of antimicrobial resistant bacteria and the usage history of antimicrobials on the farms during the period of 2000 to 2004 under a fixed point observation were compared.

Isolates in the current year (2004) showed resistance to 6 of 19 antimicrobials tested. Frequency of strains resistant to streptomycin, oxytetracycline, ampicillin, trimethoprim, chloramphenicol, kanamycin was 33.3%, 22.2%, 20.0%, 17.8%, 13.3%, 6.7%, respectively. Moreover, 14 of 18 porcine isolates and 4 of 11 bovine isolates exhibited resistance to 1 to 5 antimicrobials and 1 to 3 antimicrobials, respectively. On the other hand, no drug resistance could be found in the isolates from broiler and layer chickens.

In isolates from all animal species in the past year (2000 and 2002), a wide variety of resistance patterns were detected, and 2 strains showed multiple resistance to 10 or 11 antimicrobials including fluoroquinolones. However, such resistance pattern could not be found among isolates in the current years.

On 16 farms where fixed point observation were completely conducted, 7 farms had a decreasing tendency and 3 farms had a increasing tendency of antimicrobial resistance rates. It should be noted that there were no appearance of resistant strains on the remaining 6 farms including farms without antimicrobial usage and/or enforcing rigidly the principle of prudent use.

### 討 論 (座長：澤田拓士 日獣大, 高橋敏雄 動薬検)

質問 (浅井鉄夫, 動薬検)

導入動物の農場到着時の耐性菌の保有状況は調べたことはあるか?

答 (吉田輝美)

ありません。今回の調査を行って、採材個体のステージや農場の衛生状況を整理して調査することは興味深く感じました。

質問 (高橋敏雄, 動薬検)

今後の定点観測調査の継続へ向けての基本方針および具体的方法 (改良点も含めて) を伺いたい。

答 (吉田輝美)

採材方法, 具体的には抗生剤が投与されている期間と出荷前の投薬していない期間の比較や採材株数, また, 対象農家などを検討し, 取り組んでいきたいと思っています。

意見 (佐藤静夫, 科飼研)

定点観測的な仕事は重要と思うが, 検査菌株数をもう少し増やしていただければと思います。また, プロイラーなどでは入糞直後の菌と出荷前の菌など複数時点での菌株についてみていただければ孵化場での汚染菌の耐性状況もわかるのではと思いますので調査をお願いします。

# 小動物における薬剤耐性菌の動向

鎌田 寛

日本大学生物資源科学部獣医微生物学教室 (〒 252-8510 藤沢市亀井野 1866)

## 1. 緒言

小動物（主に犬，猫）の耐性菌発生・保有状況は，諸外国において概ね数～十数%とされ，耐性菌分離株中に MRSA のような高度耐性株を高率 (>50%) に含む例も報告されている [4, 14, 17]。獣医臨床での主な耐性菌発生・伝播の原因には，獣医療環境との関連 [10, 11, 19] や，異宿主間あるいは宿主・ヒト間での菌株の移動 [5, 7, 12, 18] などが指摘されている。また，近年の獣医療の進歩は延命率や術後生存率を高めた反面，日和見感染の難治要因として耐性菌の脅威を高めている [2, 3, 9, 13, 16]。

このような状況に対して，日本の小動物由来抗菌剤耐性菌の現状に関する知見は乏しいまま経過してきた。宿主の抗菌剤接触頻度の低さ，飼養環境の衛生・栄養条件の改善，保菌動物との水平感染頻度の少なさなどが，日本では耐性菌の発生を比較的低い値に留めているとされている。

小動物における抗菌剤使用が一般化した今日，耐性菌出現の懸念は異なると考えねばならない。拡大しがちな抗菌剤使用が耐性菌発生の素地をつくる一方，宿主高齢化は薬剤投与頻度や保菌動物との接触機会の増加を生み，これらが相俟って耐性菌発生の要因を形成している。しかしながら，小動物における耐性菌保有の実態や発生・伝播の現況は不明で，このため獣医療における耐性化に対する関心は一様でない。

小動物における耐性菌の現状を検討する目的で，小動物由来株の抗生物質耐性度を検査するとともに，分離株の伝播様式について検討を試みた。

## 2. 材料および方法

### 1) 被検菌

動物病院，大学家畜病院来院小動物（犬，猫）の細菌検査材料および直腸内容清拭試料ならびに抗生物質未投与でかつ罹病歴のない健康な犬と猫の口腔および直腸内各清拭試料（湿重量平均 0.1g/ 試料）を用いた。5%羊血液加寒天，5%馬血液加 GAM 寒天，DHL 寒天に塗抹後 37℃，48 時間好・嫌気培養を施し，形成集落を釣菌，純培養した。純培養株に対し生化学的性状検査により菌種鑑別を行った。

### 2) 薬剤感受性試験

別途保存の健康な犬と猫由来感受性 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)，*Escherichia coli* (*E. coli*) および *Klebsiella* spp. (n= 各 20) を用い，MIC 範囲，MIC<sub>50</sub>，MIC<sub>90</sub> をカップ法で測定後ブレイクポイントを設定し，この濃度を超える場合を耐性株とした。NCCLS 法に準じ寒天平板希釈法によりアンピシリン (ABPC)，オキサシリン (MIPIC)，セファレキシム (CEX)，セファロキシム (CXM)，セフトキシム (CTX)，カナマイシン (KM)，ゲンタマイシン (GM)，クロラムフェニコール (CP)，オキシテトラサイクリン (OTC)，エンフロキサシン (ERFX) につき検討した (表 1)。

### 3) 薬剤耐性遺伝子

ブドウ球菌属の耐性株について，PCR 法により *mecA* 遺伝子保有を検査した [8, 15, 17]。グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌の耐性株に関し

表1 使用抗生物質のMIC 設定

グラム陽性菌					
抗生物質	略号	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	BP*
アンピシリン	ABPC	0.05-6.25	0.1	3.13	6.25
オキサシリン	MPIPC	0.05-12.5	0.39	0.78	1.56
セファレキシム	CEX	0.1-6.25	0.78	3.16	6.25
セファロキシム	CXM	0.1-6.25	0.39	3.13	6.25
セフォタキシム	CTX	0.1-6.25	0.39	1.56	3.13
カナマイシン	KM	0.1-100	0.78	3.13	6.25
ゲンタマイシン	GM	0.1-100	0.2	0.78	1.56
クロラムフェニコール	CP	0.1-100	6.25	25.0	50.0
オキシテトラサイクリン	OTC	0.1-100	0.78	50.0	100.0
エンロフロキサシン	ERFX	0.1-50	0.1	0.2	0.4
グラム陰性菌					
抗生物質	略号	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	BP*
アンピシリン	ABPC	3.13-100	3.13	25	50
セファレキシム	CEX	1.56-100	1.56	25	25
セファロキシム	CXM	1.56-100	1.56	12.5	6.25
セフォタキシム	CTX	1.56-100	0.78	1.56	3.13
カナマイシン	KM	3.12-100	0.78	12.5	25
ゲンタマイシン	GM	3.12-100	0.78	3.13	6.25
クロラムフェニコール	CP	0.1-100	3.12	12.5	25
オキシテトラサイクリン	OTC	0.1-100	3.12	25	50
エンロフロキサシン	ERFX	0.1-50	0.15	0.31	0.78

\*: ブレックポイント

( $\mu$ g/mL)

アクロモペプチダーゼ法およびアルカリ-SDS 法 [1] によりプラスミド分離を行い, 分離プラスミドを用いた同菌種薬剤感受性株に対する形質転換実験 [6] から分離プラスミドと抗菌剤との関連を調べた。耐性関連プラスミド非保有抗菌剤 *E. coli* 株による耐性遺伝子の接合伝達能を, 乳糖非分解性薬剤感受性 *E. coli* 変異株と選択培地を用いて検討した。

#### 4) 高度耐性株の MIC 測定

分離株中, 高い抗菌剤耐性を示したメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRS), *Pseudomonas auruginosa* (*P. aeruginosa*) 分離株について, それぞれ ABPC, MPIPC, テトラサイクリン (TC), CP, CTX, ERFX あるいはアミカシン (AMK), イミペナム (IPM), シプロフロキサシン (CPFX) に対する MIC 測定を行った。

### 3. 結果

#### 1) 小動物における耐性菌保有率

臨床由来の犬 1,783 例のうち 208 例 (11.7%), 猫 435 例中 47 例 (10.8%) に耐性株保有を認めた (表 2)。

全検査株中約 10.1% が被験抗生物質のいずれかに対して耐性を示し, 由来動物別に検査株をみると, 検出率では犬由来 2,716 株中 272 株 (10.0%),

表 2 小動物臨床例における耐性菌保有状況

	犬	猫	計
検査例数	1,783	435	2,218
耐性株保有例数	208	47	255
比率 (%)	11.7	10.8	11.5
検査株数	2,716	680	3,396
耐性株数	272	70	342
比率 (%)	10.0	10.3	10.1

猫由来 680 株中 70 株 (10.3%) であった。抗生物質未投与で罹患歴の無い健康犬および猫 (各 n=10) からは耐性菌を検出しなかった。

### 2) 耐性菌種発生の年次推移

1994 年の調査結果で、犬由来の抗菌剤耐性コアグラゼ陽性ブドウ球菌 (CPS) 2 株を認めた (表 3)。過去 5 年間 (2000 ~ 2004) の年次毎の検査株総数に対する耐性株検出割合は 3.1% から 16.0% に上昇した。

抗菌剤耐性を示す菌種として、CPS およびコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) を定期的に検出し、2001 年以後はグラム陰性通性嫌気性菌の検出数増加を認めた。

*E. coli*, *K. pneumoniae* を含む *Klebsiella* 属菌, *E. tarda* などを含む *Edwardsiella* 属菌を分離し、2003 年以後 *P. aeruginosa* の強度耐性株分離例が出現した。犬および猫由来耐性株は生物学的性状で相違を示さず、いずれも年度毎に検出率の増加傾向を呈し、猫で 2001 年以後、犬では 2002 年以後分離総数の約 10% 程度の株に耐性化を認めた。

### 3) 小動物由来耐性株の耐性型

耐性株における耐性型を検討し、CPS, CNS, *E. coli*, *Klebsiella* spp. および *Edwardsiella* spp. の

半数以上に 2 剤耐性を認めた。CPS, CNS および *E. coli* では、単剤耐性が次いだ。3 剤耐性株の出現率は CPS, CNS および *E. coli* で 10% 以内であったが、*Klebsiella* spp. は 14.6% と最も高率を示した。また、*P. aeruginosa* は供試全抗菌剤に耐性を示した (表 4)。

CPS, CNS および *E. coli* では主に ABPC, CEX, GM および KM に対する単剤耐性を認めた (表 5)。CPS, CNS における 2 剤耐性は主に ABPC+CEX (44.9, 52.3%), CEX+CXM (23.1, 34.1%) で認められ、CPS では ABPC+KM (15.4%) の組合せに対する耐性株を比較的高率に検出した。*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Edwardsiella* spp. は ABPC+KM (28.1, 22.9, 50.0%) あるいは ABPC+CP (21.9, 20.0, 50.0%) に対する 2 剤耐性株の分離頻度が相対的に高く、さらに *E. coli* ではセフェム系抗生物質に対する 2 剤耐性株が多い傾向であった。3 剤耐性では CPS, CNS で共に ABPC+MIPIC+CEX 耐性 (60.0, 25.0%) を認めた。グラム陰性耐性桿菌では主に ABPC+CTX+ERFX および ABPC+CEX+CXM, CTX+GM+ERFX に対する耐性を検出した。*P. aeruginosa* を犬および猫から共に分離し、分離株はいずれも供試した全抗菌剤に耐性を示した。

同一分離菌種 (属) の耐性度について、由来動物毎での相違を認めなかった。耐性型は、年度経

表 3 小動物由来の薬剤耐性菌出現状況の推移

検出年度	1994	2000	2001	2002	2003	2004	株数
年度別総耐性株検出率 (%)	1.9	3.1	4.9	8.9	14.2	16.0	
耐性菌総検出株数 / 検査株総数	2 (0) / 103 (0)	15 (3) / 480 (96)	26 (9) / 524 (104)	68 (17) / 761 (152)	110 (19) / 773 (166)	121 (22) / 755 (162)	
耐性菌種別株数							
CPS	2 (0)*	6 (2)	13 (5)	21 (6)	43 (7)	47 (9)	132
CNS	—	9 (1)	10 (3)	18 (5)	24 (5)	27 (5)	88
<i>E. coli</i>	—	—	3 (1)	13 (3)	17 (3)	19 (4)	52
<i>Klebsiella</i> spp.	—	—	—	11 (3)	12 (4)	18 (3)	41
<i>Edwardsiella</i> spp.	—	—	—	—	1 (0)	3 (0)	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	—	—	—	2 (0)	4 (0)	6
その他 (グラム陰性通性嫌気性桿菌)	—	—	—	5 (0)	11 (0)	3 (1)	19
						計	342
年度別犬耐性株検出率 (%)	1.9	3.1	3.6	8.4	14.9	16.7	
年度別猫耐性株検出率 (%)	0	3.1	8.7	11.2	11.4	13.6	

( ) : うち猫由来株数

表4 耐性菌属における耐性型の比率

菌 属	菌属別 分離株総数	耐性型		
		1 剤	2 剤	3 剤以上
CPS	132	49 (37.1%)	78 (59.1)	5 ( 3.8)
CNS	88	36 (40.9)	44 (50.0)	8 ( 9.1)
<i>E. coli</i>	52	17 (32.7)	32 (61.5)	3 ( 5.8)
<i>Klebsiella</i> spp.	41	0 (0)	35 (85.4)	6 (14.6)
<i>Edwardsiella</i> spp.	4	0 (0)	4 (100)	0 (0)
<i>P. aeruginosa</i>	6	0 (0)	0 (0)	6 (100)*
その他	19	2 (10.5)	17 (89.5)	0 (0)
計	342	104 (30.4)	210 (61.4)	28 ( 8.2)

\* : 3 剤以上耐性。他は 3 剤耐性

表5 小動物由来耐性菌の耐性薬剤傾向

## 単剤耐性

薬 剤	耐性菌種と株数			
	CPS	CNS	<i>E. coli</i>	その他
ABPC	32 (65.3%)	25 (69.4)	3 (17.6)	—
CEX	15 (30.6)	11 (30.6)	2 (11.8)	2 (100.0)
KM	—	—	12 (70.6)	—
GM	2 ( 4.1)	—	—	—
計	49	36	17	2

## 2 剤耐性

薬 剤	耐性菌種と株数					
	CPS	CNS	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Edwardsiella</i> spp.	その他
ABPC, MPIP	4 ( 5.1)	2 ( 4.5)	—	—	—	—
ABPC, KM	12 (15.4)	—	9 (28.1)	8 (22.9)	2 (50.0)	—
ABPC, CP	7 ( 8.9)	2 ( 4.5)	7 (21.9)	7 (20.0)	2 (50.0)	—
ABPC, CEX	35 (44.9)	23 (52.3)	3 ( 9.4)	—	—	7 (41.2)
CEX, CXM	18 (23.1)	15 (34.1)	6 (18.8)	—	—	6 (35.3)
CEX, CTX	—	—	4 (12.4)	14 (40.0)	—	4 (23.5)
CXM, CTX	2 ( 2.6)	2 ( 4.5)	—	—	—	—
CEX, GM	—	—	3 ( 9.4)	6 (17.1)	—	—
計	78	44	32	35	4	17

## 3 剤以上耐性

薬 剤	耐性菌種と株数				
	CPS	CNS	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>
ABPC, MPIP, CEX	3 (60.0)	2 (25.0)	—	—	—
ABPC, CEX, CXM	1 (20.0)	—	2 (66.7)	—	—
ABPC, CTX, ERFX	—	—	—	3 (50.0)	—
CEX, CXM, CTX	1 (20.0)	6 (75.0)	—	1 (16.7)	—
CTX, GM, ERFX	—	—	1 (33.3)	2 (33.3)	—
供試全薬剤	—	—	—	—	6 (100.0)
計	5	8	3	6	6

過につれ多剤耐性型へ移行する傾向を示した。

#### 4) 耐性 CPS, CNS の耐性遺伝子保有状況と耐性形質転換能

CPS, CNS 耐性株のプラスミド平均保有率はそれぞれ 70.8%, 73.9% でほぼ同様な値を示した (表 6)。単剤耐性型, 2 剤耐性型株におけるプラスミド保有率も概ね類似しており, CPS では ABPC+CP, ABPC+KM 耐性株でそれぞれ 28.6% および 58.3% に認めたが, CNS では検出しなかった。3 剤耐性型では ABPC+MPIPC+CEX 耐性株でプラスミド保有を CPS で 33.3%, CNS で 50.0% にそれぞれ認めた。また, CNS では CEX+CXM+CTX 耐性 6 株中 2 株 (33.3%) でプラスミドを検出した。

薬剤感受性の異なる同種菌株間での分離プラスミドによる耐性形質転換実験で, 2 剤耐性型株由来プラスミドの高い耐性形質転換率を CPS (86.8%) および CNS (91.2%) の双方で観察した (表 7)。3 剤耐性型において ABPC+MPIPC+CEX 耐性株由来プラスミドは, CPS (100%) および CNS (100%) に高い耐性形質転換能を示した。また, CNS では CEX+CXM+CTX 耐性株由来プラスミドで高い転換率 (100%) を認めた。転換率の平均的比較で, CNS 由来プラスミド (75.4%) は, CPS 由来プラスミドの転換割合 (62.0%) を上回った。

5) 耐性 *E. coli*, *Klebsiella* spp. および *Edwardsiella* spp. の耐性遺伝子保有状況と耐性形質転換能  
グラム陰性菌の耐性株におけるプラスミド平均保有率は *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Edwardsiella* spp., *P. aeruginosa* およびその他の菌について 40.4, 17.1, 0.0, 66.7 および 21.1% であった (表 8)。*E. coli* および *Klebsiella* spp. 以外のグラム陰性耐性株ではプラスミド保有例が少なかった。*E. coli* 単剤耐性型, 2 剤耐性型で, *Klebsiella* spp. の 2 剤耐性株 (CEX+CTX, 42.9%) で, それぞれ比較的高いプラスミド保有率を認めた。3 剤耐性株では, ABPC+CEX+CXM 耐性 *E. coli* および ABPC+CTX+ERFX 耐性 *Klebsiella* spp. のそれぞれ一部でプラスミドを分離した。

分離プラスミドによる耐性形質転換率は, 単剤耐性型 71.4%, 2 剤耐性型 91.3% および 3 剤耐性型 100.0% をそれぞれ示した (表 9)。単剤耐性における KM (33.3%), 2 剤耐性における ABPC+KM (60.0%) を除き, 分離プラスミドで高い形質転換結果 (100.0%) を得た。

#### 6) プラスミド非保有 *E. coli* 耐性株の耐性形質転換

非プラスミド性 *E. coli* 耐性株による感受性株への接合性耐性伝達は, 単剤耐性型 36.4%, 2 剤耐

表 6 小動物由来 CPS, CNS 耐性株のプラスミド保有率と耐性形質転換能

耐性型	CPS			CNS		
	耐性分離株数	プラスミド保有株数	保有率 (%)	耐性分離株数	プラスミド保有株数	保有率 (%)
ABPC	30	24	80.0	25	21	84.0
CEX	15	12	80.0	11	7	63.6
GM	2	2	100.0	0	—	—
ABPC, MPIPC	4	4	100.0	2	2	100.0
ABPC, CEX	35	27	77.1	23	18	78.3
ABPC, CP	7	2	28.6	2	0	0.0
ABPC, KM	12	7	58.3	0	—	—
CEX, CXM	18	11	61.1	15	12	80.0
CEX, CTX	2	2	100.0	2	2	100.0
ABPC, MPIPC, CEX	3	1	33.3	2	1	50.0
ABPC, CEX, CXM	1	0	0.0	0	—	—
CEX, CXM, CTX	1	0	0.0	6	2	33.3
計	130	92	70.8	88	65	73.9



表7 分離プラスミドの耐性形質転換能

耐性型	転換型							
	r-CNS - sCNS			小計	r-CNS - sCNS			小計
	使用プラスミド数	転換陽性株数	転換率(%)		使用プラスミド数	転換陽性株数	転換率(%)	
ABPC	24	8	33.3	26.3%	21	11	52.4	53.6% (15/28)
CEX	12	2	16.7	(10/38)	7	4	57.1	
GM	2	0	0.0		—	—	—	
ABPC, MPIP	4	4	100.0	86.8%	2	2	100.0	91.2% (31/34)
ABPC, CEX	27	24	88.9	(46/53)	18	18	100.0	
ABPC, CP	2	2	100.0		—	—	—	
ABPC, KM	7	6	85.7		—	—	—	100% (3/3)
CEX, CXM	11	8	61.1		12	9	75.0	
CEX, CTX	2	2	100.0		2	2	100.0	
ABPC, MPIP, CEX	1	1	100.0	100%	1	1	100.0	100% (3/3)
ABPC, CEX, CXM*	—	—	—	(1/1)	—	—	—	
CEX, CXM, CTX	—	—	—		2	2	100.0	
計	92	57	62.0		65	49	75.4	

r: 薬剤耐性 s: 薬剤感受性 \*: 転換例無し

性型 61.6%, 3 剤耐性型 100.0%であった(表 10)。単剤耐性では ABPC, 2 剤耐性では ABPC+CEX, CEX+CXM, CEX+CTX, 3 剤耐性では ABPC+CEX+CXM および CTX+ERFX+GM の各耐性株に高率な転換能を認めた。一方, 単剤耐性型 KM (22.2%), 2 剤耐性型 ABPC+KM (25.0%) および ABPC+CP (0.0%) を示した株の転換能は低率であった。

7) MRS および *P. aeruginosa* 分離株の耐性性状 *mecA*-PCR に反応し, MPIP 耐性(閾値; 8  $\mu$ g/mL)を示した株を MRS として 2003 年 4 株, 2004 年 7 株をそれぞれ検出した(表 11)。分離株はいずれも臨床由来で, 菌種として *S. aureus* 7 株, *S. epidermidis* 4 株を同定した。*S. aureus* 分離株の MIC 値は *S. epidermidis* に比べ高い値を示した。

異なる犬の臨床例から, *P. aeruginosa* 6 株を分離した(表 12)。分離各株はいずれも供試全抗菌剤に耐性を示した。2003 年に分離した 2 株についてアミカシン (AMK), イミペナム (IPM), シプロフロキサシン (CPF) の効果を調べたところ感受性を認めた。しかし, 2004 年の分離株 4 株はいずれも耐性を示した。これら 4 株はサイズの異なるプラスミドを保有していたが形質転換および *E. coli* への接合試験は共に陰性を示した。

#### 4. 考 察

1960 年代初頭に発生し, 1980 年代以後急速に日本国内へ浸透した MRSA は, 感染症問題の象徴的事例として, 耐性菌への広範な注意を喚起するきっかけとなった。耐性菌は医療機関で発生し易く, 院内感染例の増加をふまえ, 獣医療においてもその発生予防に留意が払われ始めている。

経年検査の結果, 事前の感受性検査に基づき最小量の投与を原則とした診治療機関の患者においても, 耐性菌保有率の上昇しつつある現状が明らかとなった。保有率年次上昇の推移速度, 分離耐性株の示す耐性型の変化と多剤化への移行傾向は, 引き続き注意深い観察による耐性菌監視体制の継続と強化を促している。

耐性菌に対する有効あるいは早急な対策の見当たらずに現在, 獣医療現況下で進行しつつある耐性菌問題への対応には, 予防的検討が不可欠である。既に一部獣医療機関では, 常に院内感染防止へ向けた配慮を厳重に課すようになった。獣医療機関のような閉鎖性の高い空間では, 耐性株の循環的な移動と感染が伝播原因を構成する。このため, 耐性菌防圧には獣医療側の消毒強化措置と共

表 8 薬剤耐性 *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Edwardsiella* spp. のプラスミド保有率

耐性型	<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella</i> spp.			<i>Edwardsiella</i> spp.		
	耐性 分離株	プラス ミド保 有株数	保有率 (%)	耐性 分離株	プラス ミド保 有株数	保有率 (%)	耐性 分離株	プラス ミド保 有株数	保有率 (%)
ABPC	3	1	33.3	0	—	—	0	—	—
CEX	2	2	100.0	0	—	—	0	—	—
KM	12	3	25.0	0	—	—	0	—	—
ABPC, CEX	3	0	0.0	0	—	—	0	—	—
ABPC, CP	7	4	57.1	7	0	0.0	2	0	0.0
ABPC, KM	9	5	55.6	8	0	0.0	2	0	0.0
CEX, CXM	6	3	50.0	0	—	—	0	—	—
CEX, CTX	4	2	50.0	14	6	42.9	0	—	—
CEX, GM	3	0	0.0	6	0	0.0	0	—	—
ABPC, CEX, CXM	2	1	50.0	0	—	—	0	—	—
ABPC, CTX, ERFX	0	—	—	3	1	33.3	0	—	—
CEX, CXM, CTX	0	—	—	1	0	0.0	0	—	—
CTX, ERFX, GM	1	0	0.0	2	0	0.0	0	—	—
全薬剤	0	—	—	0	—	—	0	—	—
計	52	21	40.4	41	7	17.1	4	0	0.0

耐性型	<i>P. aeruginosa</i>			その他		
	耐性 分離株	プラス ミド保 有株数	保有率 (%)	耐性 分離株	プラス ミド保 有株数	保有率 (%)
ABPC	0	—	—	0	—	—
CEX	0	—	—	2	1	50.0
KM	0	—	—	0	—	—
ABPC, CEX	0	—	—	7	3	42.9
ABPC, CP	0	—	—	0	—	—
ABPC, KM	0	—	—	0	—	—
CEX, CXM	0	—	—	6	0	0.0
CEX, CTX	0	—	—	4	0	0.0
CEX, GM	0	—	—	0	—	—
ABPC, CEX, CXM	0	—	—	0	—	—
ABPC, CTX, ERFX	0	—	—	0	—	—
CEX, CXM, CTX	0	—	—	0	—	—
CTX, ERFX, GM	0	—	—	0	—	—
全薬剤	6	4	66.7	0	—	—
計	6	4	66.7	19	4	21.1

に細菌側の伝播能力に対する理解が必要で、耐性関連遺伝子による多様化機構の解明が重要である。

耐性遺伝子の変異は、単剤耐性型の出現や多剤耐性型の出現・移行をもたらす直接的原因である。抗菌剤耐性は当初、主に細菌の薬剤暴露に基

づく直接的、あるいは間接的影響による変異と考えられる。耐性菌発生抑制に関する一連の指摘から、抗菌剤大量使用は一般に収束し、抗菌剤に対する菌の接触機会は減少している。しかし、今回の調査から、既に細菌学的な汚染予防措置を執る環境にも、耐性菌発生の危惧は残存していると考

表9 薬剤耐性 *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Edwardsiella* spp. から分離したプラスミドの耐性形質転換能

耐性型	使用プラスミド数	転換陽性株数	転換率 (%)	小計	転換型
ABPC	1	1	100.0	71.4% (5/7)	<i>rE.coli-sE.coli</i>
CEX	3	3	100.0		<i>rE.coli-sE.coli</i> , <i>r</i> その他- <i>sE.coli</i>
KM	3	1	33.3		<i>rE.coli-sE.coli</i>
ABPC, CEX	3	3	100.0	91.3% (21/23)	<i>r</i> その他- <i>sE.coli</i>
ABPC, CP	4	4	100.0		<i>rE.coli-sE.coli</i>
ABPC, KM	5	3	60.0		<i>rE.coli-sE.coli</i>
CEX, CXM	3	3	100.0		<i>rE.coli-sE.coli</i>
CEX, CTX	8	8	100.0		<i>rE.coli-sE.coli</i> , <i>rKlebsiella-sKlebsiella</i>
CEX, GM	0	—	0.0		—
ABPC, CEX, CXM	1	1	100.0		<i>rE.coli-sE.coli</i>
ABPC, CTX, ERFX	1	1	100.0		100.0% (2/2)
CEX, CXM, CTX	0	—	0.0	—	
CTX, ERFX, GM	0	—	0.0	—	
計	32	28	87.5		

表10 プラスミド非保有 *E. coli* 耐性株の耐性形質転換

耐性型	非プラスミド耐性株数	転換能陽性株数	転換率 (%)	耐性型別小計	
ABPC	2	2	100.0	36.4% (4/11)	
KM	9	2	22.2		
ABPC, CEX	3	3	100.0	61.1% (11/18)	
ABPC, KM	3	0	0.0		
ABPC, CP	4	1	25.0		
CEX, CXM	3	3	100.0		
CEX, CTX	2	2	100.0		
CEX, GM	3	2	66.7		
ABPC, CEX, CXM	1	1	100.0		100.0%
CTX, ERFX, GM	1	1	100.0		(2/2)
計	31	17	54.8		

表11 小動物由来 MRS 分離株 (*mecA*) の主な抗菌剤に対する MIC

菌種	株数	ABPC	MPIPC	TC	CP	CTX	ERFX	由来 (例数)
<i>S. aureus</i>	7	32 <sup>1)</sup>	8	128	16	32	0.8	犬皮膚膿瘍 (2), 犬鼻気管炎 (2) 犬腫瘍 (2), 猫皮膚膿瘍 (1)
<i>S. epidermidis</i>	4	16	8	64	8	32	0.8	犬皮膚膿瘍 (1), 犬皮膚炎 (1) 猫歯肉炎 (1), 猫鼻気管炎 (1)

1) :  $\mu\text{g/mL}$

表 12 小動物由来 *P. aeruginosa* 分離株の MIC

株番号	分離年	AMK	IPM	CPFX	由来
1	2003	4 <sup>1)</sup>	8	0.5	犬乳腺種
2	2003	16	8	2	犬黒色腫
3	2004	— 100	16	16	犬皮膚炎
4	2004	64	32	8	犬乳腺種
5	2004	32	16	16	犬腎炎
6	2004	32	64	8	犬外耳炎

<sup>1)</sup> :  $\mu\text{g/mL}$

ブレイクポイント : AMK 32  $\mu\text{g/mL}$ , IPM 16  $\mu\text{g/mL}$ , CPFX 4  $\mu\text{g/mL}$

えねばならない。

今回の検査における形質転換実験の結果は、接合・伝達に基づく耐性遺伝子の授受が、同一菌属あるいは菌種間で比較的容易に起き得ることを示した。このことは、自然循環で耐性遺伝子断片の直接接種に基づく伝播が生じ得ることを示唆する。生菌や抗菌剤の無い状態においても、多剤耐性菌を生じ得るこうした遺伝子分子は、耐性の多様化をもたらす因子としての役割を担い、その性質についてさらに検討の必要があると考える。

小動物の耐性菌は、発生の期間を過ぎ、小動物獣医療領域の境界から侵入の機会を常に覗く状態へ移行していると考えられる。防止措置を怠らず、抗菌剤使用に留意し、今後耐性株による耐性性の賦与が、環境細菌群あるいは常在細菌群に及ぶ事態を何としても避けねばならない。

小動物獣医療において、先ず耐性菌の危険性を理解し、次いで通常検出菌の動向に注意を向け、耐性菌の発生、耐性型の変化などに対応可能な体制を持ち、被害の最小化に配慮する準備が重要である。

## 要 約

臨床例、健常例の犬、猫から耐性菌分離を行い、菌種（属）、耐性型を調べた。抗菌剤投与下にある臨床由来の犬 11.7% (208 例)、猫 10.8% (47 例) に耐性株保有を認め、犬由来株 272 株 (10.0%)、猫由来株 70 株 (10.3%) を分離した。抗菌剤未投与の健常犬、猫からは耐性菌を検出しなかった。年次毎の検査株数に対する耐性株検出割合は、2000～2004 年で、3.1% から 16.0% に上

昇した。CPS およびコアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) を定常的に検出し、2001 年以後、グラム陰性通性嫌気性細菌が増加した。*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Edwardsiella* spp. を分離し、2003 年以後は *Pseudomonas aeruginosa* を検出した。犬、猫由来耐性株は生物学的性状、抗菌剤型などで相違を示さず、猫由来株で 2001 年以後、犬由来株では 2002 年以後分離総数の約 10% 程度に耐性化を認めた。耐性型は年とともに多剤耐性型に移行した。主に CPS, CNS, *E. coli*, *Klebsiella* spp. に抗菌剤プラスミド、同染色体を認め、これらは感受性株を *in vitro* で耐性化させた。今後耐性化が、環境細菌群あるいは常在細菌群に及ぶ可能性に注意する必要がある。

## 引用文献

- 1) Birnboim, HC and J Doly: Nucleic Acids Res, 7, 1513-1523 (1979)
- 2) Fox JG, Beaucage JG, Folta CA, et al.: J Clin Microbiol, 14, 157-160 (1981)
- 3) Francey T, Gaschen F, Nicolet J, et al.: J Vet Intern Med, 14, 177-183 (2000)
- 4) Ganiere JP, Medaille C, Mangion C: J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health, 52, 25-31 (2005)
- 5) Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH: J Antimicrob Chemother, 54, 321-332 (2004)
- 6) Hanahan DJ, Ekholm JE: Methods Enzymol, 31, 168-172 (1974)
- 7) Jaffe AC: Pediatr Clin North Am, 30, 405-413 (1983)
- 8) Kania SA, Williamson NL, Frank LA, et al.: Am J

- Vet Res, 65, 1265-1268 (2004)
- 9) Marcus LC, E Marcus: N Engl J Med, 338, 757-759 (1998)
  - 10) Mathewson JJ, Simpson RB, Roush DA: Antimicrob Agents Chemother, 19, 355-356 (1981)
  - 11) Middleton JR, Fales WH, Luby CD, et al.: J Clin Microbiol, 43, 2916-2919 (2005)
  - 12) Rich M, Roberts L: Vet Rec, 154, 310 (2004)
  - 13) Sanchez S, McCrackin Stevenson MA, Hudson CR, et al.: J Clin Microbiol, 40, 3586-3595 (2002)
  - 14) Shaw SE: J Small Anim Pract, 45, 587-588 (2004)
  - 15) Ubukata K, Nakagami S, Nitta A, et al.: J Clin Microbiol, 30, 1728-1733 (1992)
  - 16) Uhaa IJ, Hird DW, Hirsh DC, et al.: Am J Vet Res, 49, 1501-15015 (1988)
  - 17) van Duijkeren E, Box AT, Heck ME, et al.: Vet Microbiol, 103, 91-97 (2004)
  - 18) van Duijkeren E, Wolfhagen MJ, Box AT, et al.: Emerg Infect Dis, 10, 2235-2237 (2004)
  - 19) Weinzweig N, Gonzalez M: Ann Plast Surg, 49, 621-627 (2002)

## Survey of Bacterial Prevalence on the Drug-resistant Strains among Veterinary Patients

Hiroshi KAMATA

Laboratory of Veterinary Microbiology, Nihon University Kameino, 1866, Fujisawa, Kanagawa 252-8510, Japan

There is a concern over the propagation of drug resistant bacteria among animals. Gram positive facultative cocci and Gram negative facultative rods from dogs and cats under antimicrobial administration were screened for drug resistance by antimicrobial agar diffusion method on the ten antimicrobials. Since 2000 to 2004, 208 of 1,783 (11.7%) dogs and 47 of 435 cats (10.8%) were proved to carry drug resistant bacteria, from which 272 strains of 2,716 (dog; 10.0%) and 70 of 680 (cat; 10.2%) isolates were convinced as drug resistant strains (DRS) on the basis of its antimicrobial and genomic characteristics. The gross proportion of animals possessing DRSs increased from 3.1 (2000) to 16.0 (2004) percent annually. Resistant CPS and CNS were most common through the duration of study including 11 strains denoted *mecA* positive. Resistant *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Edwardsiella* spp. were significantly isolated since 2001. *P. aeruginosa* appeared sporadically since 2003 in dogs and total 6 isolates of the bacterium showed alike highly resistance to whole antimicrobials examined. Whereas the DRS occupancy against total isolates exceeded over 10% since 2001 in cats and since 2002 in dogs, respectively, any significance was observed in major features of DRSs' strains in identical species from different animal sources. Plasmids from DRSs successfully transformed the identical strains with susceptible nature to resistant at the rate of 62.0% to 87.5% *in vitro*. Chromosomal based DRSs also revealed highly transforming ability to corresponding susceptible strains.

The spread of surgery-acquired and community-acquired DRS is a major challenge in veterinary medicine and prophylactic monitoring routine is supremely desirable.

### 討 論 (座長：澤田拓士 日獣大, 高橋敏雄 動薬検)

質問 (澤田拓士, 日獣大)

こうした耐性菌は、既に全国に存在しているのか、あるいは特定の条件下でのことか。

答 (鎌田 寛)

耐性株の一部は関西、東北、北海道の症例である。地域差については判然としないものの、出現が広域である可能性は高い。当該獣医療機関の抗菌剤の種類・量は、耐性菌発生の条件であり、これらが要件に適合

ばどこで耐性菌の発生をみてもおかしくない。この点からして、地域差は考えにくいとしなければならないと思う。

質問 (佐々木, 臨床獣医師)

耐性株のβラクタマーゼの種類には、どの様なものがあったか。

答 (鎌田 寛)

耐性の傾向から A 型および B 型と考える。

# マルボフロキサシンについて

根津 潤・藤井 武

ファイザー株式会社農産事業部 (〒 151-8589 東京都渋谷区代々木 3 丁目 22-7)

## 1. 開発の経緯

マルボフロキサシン (Marbofloxacin, 以下 MBFX) はピリドンカルボン酸 (キノロン) 系の合成抗菌薬で、犬猫用の経口投与剤 (Zeniquin®) として開発され、1999 年に米国 FDA (食品医薬品局) の承認を得、米国およびカナダなどで、犬猫の皮膚および軟部組織感染症ならびに犬の尿路感染症の効能で市販されている。日本では 2004 年に犬猫の細菌性皮膚感染症の効能で農林水産省の承認を得、ゼナキル錠®の商標で市販されている。

国内における市販剤形は、割線を施した淡赤褐色のフィルムコート錠で、25 mg 錠、50 mg 錠および 100 mg 錠の 3 剤形がある。用法用量は「1 日 1 回体重 1kg 当たり MBFX として 2.75 ~ 5.5 mg を原則として 5 ~ 7 日間、経口投与」である。また「7 日間の投与後、動物の症状を観察した上で追加投与が必要と判断された場合は、投与開始から 14 日間を上限として適切な期間投与する」こととなっている。

## 2. 物理化学的性状

MBFX は分子式  $C_{17}H_{19}FN_4O_4$  および分子量 362.36 で、6 位にフッ素が、7 位にピペラジンがそれぞれ導入されたフルオロキノロン薬の基本化学構造を有している (図 1)。

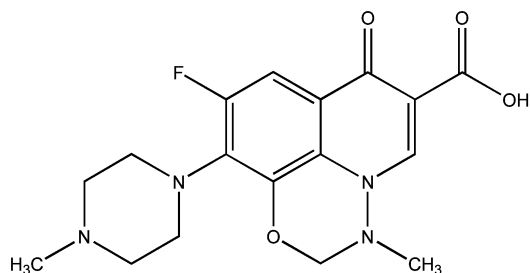


図 1 マルボフロキサシンの化学構造

### 1) 性状

原体は淡黄色の粉末で、クロロホルムにやや溶けやすく、水およびメタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくい。本品の 1% 水性懸濁液の pH は 7.1 である。

### 2) 安定性

原体について、25°C、60%RH で 36 ヶ月間、40°C 75% RH で 12 ヶ月間の安定性が確認されている。

## 3. 安全性

### 1) 犬

ビーグル成犬 (12 ~ 14 ヶ月齢、体重 7.5 ~ 16.1 kg) に 1, 3 および 5 倍量 (MBFX として 5.5, 16.5 および 27.5 mg/kg/日) を 6 週間連日経口投与した試験においては、3 倍量および 5 倍量群で嘔吐、皮膚の発赤、食欲不振および体重減少など

本稿は 2005 年 4 月 23 日に開催された第 32 回シンポジウム「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」での講演の要旨である。

がみられ、5倍量群の8頭中3頭ならびに対照群の8頭中1頭で関節軟骨に軽度の病理組織学的病変（び爛・軟骨細胞増殖・線維化など）が認められたが、臨床的にはいずれも跛行は認められなかったことから、成犬に対しては常用量で使用すれば適切な安全域を有していることが確認されている [3]。

さらに、一般にキノロン系抗菌薬は骨形成期の若齢動物に投与すると関節障害を誘起することが知られているため、MBFXについても幼犬に対する安全性を検討する目的で、大型雑種幼犬（3～4ヵ月齢、体重4.5～7.9 kg）に常用最高量の2倍量（MBFXとして11 mg/kg/日）のゼナキル錠®を14日間連日経口投与した試験において、全例に跛行がみられ、剖検により関節の病変が認められた [3]。関節障害に伴う疼痛によると見られる食欲減退、体重の増加抑制あるいは減少がみられたが、2週目には一般状態を含め、回復したことから、関節障害は投与初期の数日に発生し、その後の継続投与による増悪はなかったと考えられた。

## 2) 猫

成猫（11.5～14ヵ月齢、体重2.6～5.0 kg）に常用最高量の0.5, 1.5, 3倍量（MBFXとして2.75, 8.25, 16.5 mg/kg/日）のゼナキル錠®を6週間連日経口投与した試験においては、関節軟骨やその他の臓器に被検薬物と関連する肉眼的あるいは病理組織学的変化はみられず、成猫に対しては適切な安全域を有していることが確認されている [4]。

また、子猫（8ヵ月齢、体重2.6～4.3 kg）に常用最高量の1, 3および5倍量（MBFXとして5.5, 16.5および27.5 mg/kg/日）のゼナキル錠®を6

週間連日経口投与した試験においては、臨床的に跛行は認められなかったものの、関節軟骨に投与と関連した肉眼的および病理組織学的変化が認められている [4]。

## 4. 吸収・分布・代謝・排泄

### 1) 犬

雄雌の犬に MBFX 2.75 あるいは 5.5 mg/kg（雄雌各 3 頭 / 群）を単回経口投与し、投与 0.5 から 48 時間後まで経時的に血漿中濃度を測定した。その結果、最大血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は両群ともほぼ同じで 2.75 mg/kg 群で  $1.5 \pm 0.3$  時間および 5.5 mg/kg 群  $1.8 \pm 0.3$  時間、最大血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は 2.75 mg/kg 群で  $2.0 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$  および 5.5 mg/kg 群  $4.2 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、血中薬物濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は 2.75 mg/kg 群で  $31.2 \pm 1.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  および 5.5 mg/kg 群  $64 \pm 8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、消失半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は 2.75 mg/kg 群で  $10.7 \pm 1.6$  時間および 5.5 mg/kg 群  $10.9 \pm 0.6$  時間であった [3] (表 1)。したがって、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  とも投与量にほぼ比例して増加しており、2.75～5.5 mg/kg の投与量範囲で MBFX の体内動態はほぼ線形であると考えられる。

また静脈内投与試験では、犬 6 頭（雄雌各 3 頭）に MBFX 5.5 mg/kg を 10% 溶液にて単回静脈内投与し、投与 6 から 72 時間後まで経時的に血漿中 MBFX 濃度を HPLC 法にて測定した結果、クリアランス (CL) は  $94 \pm 8 \text{ mL/h}\cdot\text{kg}$ 、分布容 ( $V_{ss}$ ) は  $1.19 \pm 0.08 \text{ L/kg}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  は  $59 \pm 5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2\beta}$  は  $9.5 \pm 0.7$  時間であった [3] (表 1)。静脈内投与試験の成績と比較し、経口投与時の生物学的利用率は 94% であり [3]、吸収性に優れた薬剤

表 1 犬あるいは猫にマルボフロキサシンを単回経口あるいは静脈内投与した時の薬物動態パラメータ [3]

対象動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	n	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (mL/h·kg)	$V_{ss}$ (L/kg)
犬	経口	2.75	6	$1.5 \pm 0.3$	$2.0 \pm 0.2$	$31.2 \pm 1.6$	$10.7 \pm 1.6$	—	—
		5.5	6	$1.8 \pm 0.3$	$4.2 \pm 0.5$	$64 \pm 8$	$10.9 \pm 0.6$	—	—
	静脈内	5.5	6	—	—	$59 \pm 5$	$9.5 \pm 0.7$	$94 \pm 8$	$1.19 \pm 0.08$
猫	経口	5.5	7	$1.2 \pm 0.6$	$4.8 \pm 0.7$	$70 \pm 6$	$12.7 \pm 1.1$	—	—

1) 平均±標準偏差



であることが確認されている。

分布試験では、雄犬に MBFX 2.75 あるいは 5.5 mg/kg を単回経口投与し、投与 2, 18 および 24 時間後に組織内濃度を測定した結果、MBFX 濃度は、投与 18 時間後に最大となった糞を除いて、いずれの組織でも投与 2 時間後に最高値を示し、特に泌尿生殖器系組織は検査をした他のいずれの組織より高い濃度を示した [3] (表 2)。

## 2) 猫

雄猫 7 頭 (3.5 ~ 4.8 kg) に MBFX 5.5 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5 から 72 時間後まで経時的に血漿中濃度を測定した。その結果、 $T_{max}$  は 1.2 ± 0.6 時間、 $C_{max}$  は 4.8 ± 0.7  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  は 70 ± 6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2\beta}$  は 12.7 ± 1.1 時間であった [4] (表 1)。

## 5. 抗菌活性

### 1) 抗菌スペクトル

米国において分離された豚、牛、犬および猫、ならびに鶏を含む鳥類由来の 303 株について、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) の微量液体希釈法に従って、MBFX の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した成績では、全被検査菌において  $MIC_{50}$  は 0.031  $\mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90}$  は 0.5  $\mu\text{g/mL}$  であった。また、グラム陽性菌に対する  $MIC_{50}$  は 0.25  $\mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90}$  は 1  $\mu\text{g/mL}$ 、*Staphylococcus* 属に対する  $MIC_{90}$  は 0.25  $\mu\text{g/mL}$ 、

グラム陰性菌に対する  $MIC_{50}$  は 0.031  $\mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90}$  は 0.25  $\mu\text{g/mL}$  (ただし、腸内細菌科に限れば  $MIC_{90}$  は 0.031  $\mu\text{g/mL}$ ) であり、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Haemophilus* 属、*Moraxella bovis* および *Pasteurella* 属はすべて非常に感受性が高く、それらの  $MIC_{90}$  は 0.031  $\mu\text{g/mL}$  であった (表 3)。

### 2) 犬猫臨床分離菌に対する抗菌力

1994 ~ 1996 年に米国において実施された犬の皮膚感染症および尿路感染症を対象とした MBFX の臨床試験において分離された菌に対する MBFX の  $MIC_{90}$  は、*Staphylococcus intermedius* 135 株で 0.25  $\mu\text{g/mL}$ 、*Escherichia coli* 61 株で 0.06  $\mu\text{g/mL}$ 、*Proteus mirabilis* 35 株で 0.125  $\mu\text{g/mL}$ 、 $\beta$ -hemolytic *Streptococcus* 25 株で 2  $\mu\text{g/mL}$ 、*Streptococcus*, Group D 16 株で 4  $\mu\text{g/mL}$ 、*Pasteurella multocida* 13 株で 0.06  $\mu\text{g/mL}$ 、*Staphylococcus aureus* 12 株で 0.25  $\mu\text{g/mL}$ 、*Enterococcus faecalis* 11 株で 2  $\mu\text{g/mL}$ 、ならびに *Klebsiella pneumoniae* 11 株で 0.06  $\mu\text{g/mL}$  であった [3] (表 4)。

1995 ~ 1998 年に米国において実施された猫の皮膚感染症を対象とした MBFX の臨床試験において分離された菌に対する MBFX の  $MIC_{90}$  は、*S. intermedius* 11 株で 0.5  $\mu\text{g/mL}$ 、*E. coli* 10 株で 0.03  $\mu\text{g/mL}$ 、*Streptococcus*, Group D 22 株で 1  $\mu\text{g/mL}$ 、*P. multocida* 135 株で 0.06  $\mu\text{g/mL}$ 、*S. aureus* 21 株で 0.5  $\mu\text{g/mL}$ 、*K. pneumoniae* 10 株で 2  $\mu\text{g/mL}$ 、*Corynebacterium* spp. 14 株で 1  $\mu\text{g/mL}$ 、*Bacillus* spp. 10 株で 0.25  $\mu\text{g/mL}$  であった [4] (表 4)。

表 2 雄犬にマルボフロキサシンの 2.75 あるいは 5.5 mg/kg を単回経口投与時の組織内濃度 [3]

組 織	2.75 mg/kg 投与後 (n = 4)			5.5 mg/kg 投与後 (n = 4)		
	2 時間	18 時間	24 時間	2 時間	18 時間	24 時間
膀 胱	4.8 ± 1.1	2.6 ± 1.5	1.11 ± 0.19	12 ± 4	6 ± 7	1.8 ± 0.4
骨 髄	3.1 ± 0.5	1.5 ± 1.5	0.7 ± 0.2	4.6 ± 1.5	1.28 ± 0.13	0.9 ± 0.3
糞	15 ± 9	48 ± 40	26 ± 11	18 ± 3	52 ± 17	47 ± 28
空 腸	3.6 ± 0.5	1.3 ± 1.0	0.7 ± 0.3	7.8 ± 1.1	2.0 ± 0.3	1.1 ± 0.3
腎 臓	7.1 ± 1.7	1.4 ± 0.2	0.9 ± 0.3	12.7 ± 1.7	2.7 ± 0.3	1.6 ± 0.2
肺 臓	3.0 ± 0.5	0.8 ± 2	0.57 ± 0.19	5.48 ± 0.17	1.45 ± 0.19	1.0 ± 0.2
リ ン パ 節	5.5 ± 1.1	1.3 ± 0.3	1.0 ± 0.3	8.3 ± 0.7	2.3 ± 0.5	2.03 ± 0.06
筋 肉	4.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.7 ± 0.2	7.5 ± 0.5	1.8 ± 0.3	1.20 ± 0.12
前 立 腺	5.6 ± 1.4	1.8 ± 0.6	1.1 ± 0.4	11 ± 3	2.7 ± 1.0	2.0 ± 0.5
皮 膚	1.9 ± 0.6	0.41 ± 0.13	0.32 ± 0.08	3.20 ± 0.33	0.705 ± 0.013	0.46 ± 0.09

<sup>1)</sup> 平均 ± 標準偏差 ( $\mu\text{g/g}$ )

表3 マルボフロキサシンの種々の菌種に対するMIC値 ( $\mu\text{g/mL}$ )

菌種	株数	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	範囲
グラム陽性菌	80	0.25	1	0.062 ~ 8
<i>Actinomyces pyogenes</i>	6	1	1	1 ~ 1
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	5	0.062	0.062	0.062 ~ 0.062
<i>Listeria monocytogenes</i>	6	1	2	1 ~ 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	43	0.25	0.25	0.125 ~ 0.25
<i>Streptococcus</i> spp.	20	1	2	0.25 ~ 8
グラム陰性菌	223	0.031	0.25	0.008 ~ 8
腸内細菌科	114	0.031	0.031	0.016 ~ 1
<i>Enterobacter</i> spp.	5	0.031	0.031	0.016 ~ 0.031
<i>Escherichia coli</i>	41	0.016	0.031	0.016 ~ 0.031
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	0.031	0.25	0.016 ~ 1
<i>Proteus providencia</i>	11	0.031	0.062	0.031 ~ 0.125
<i>Salmonella</i> spp.	42	0.031	0.062	0.016 ~ 0.062
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	12	0.031	0.031	0.016 ~ 0.062
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	21	0.25	0.5	0.125 ~ 1
<i>Haemophilus</i> spp.	11	0.016	0.031	0.008 ~ 0.031
<i>Moraxella bovis</i>	5	0.031	0.031	0.031 ~ 0.031
<i>Pasteurella</i> spp.	35	0.016	0.031	0.008 ~ 0.062
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	0.25	1	0.125 ~ 8
全被検査菌	303	0.031	0.5	0.008 ~ 8

(ファイザー(株)社内資料)

表4 米国における犬猫の皮膚感染症あるいは尿路感染症由来菌に対するマルボフロキサシンの最少発育阻止濃度 (MIC,  $\mu\text{g/mL}$ )

菌種	由来	株数	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	範囲
<i>Staphylococcus intermedius</i>	犬	135	0.25	0.25	0.125 ~ 2
	猫	11	0.25	0.5	0.03 ~ 0.5
<i>Escherichia coli</i>	犬	61	0.03	0.06	0.015 ~ 2
	猫	10	0.03	0.03	0.015 ~ 0.03
<i>Proteus mirabilis</i>	犬	35	0.06	0.125	0.03 ~ 0.25
Beta-hemolytic <i>Streptococcus</i>	犬	25	1	2	0.5 ~ 16
<i>Streptococcus</i> , Group D	犬	16	1	4	0.008 ~ 4
	猫	22	1	1	0.06 ~ 1
<i>Pasteurella multocida</i>	犬	13	0.015	0.06	$\leq$ 0.008 ~ 0.5
	猫	135	0.03	0.06	$\leq$ 0.008 ~ 0.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	犬	12	0.25	0.25	0.25 ~ 0.5
	猫	21	0.25	0.5	0.125 ~ 1
<i>Enterococcus faecalis</i>	犬	11	2	2	1 ~ 4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	犬	11	0.06	0.06	0.01 ~ 0.06
	猫	10	2	2	1 ~ 2
<i>Pseudomonas</i> spp.	犬	9	*	*	0.06 ~ 1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	犬	7	*	*	0.25 ~ 1
<i>Corynebacterium</i> spp.	猫	14	0.5	1	0.25 ~ 2
<i>Bacillus</i> spp.	猫	10	0.25	0.25	0.125 ~ 0.25

\*: 供試株数が少ないため算出せず

また、近年国内の犬および猫の尿路感染症から分離された菌に対する調査では、MBFXのMIC<sub>90</sub>は、*E. coli* 18株で16 μg/mL、*Proteus mirabilis* 8株で0.12 μg/mL、*Staphylococcus*属25株で0.5 μg/mLであった [5] (表5)。

## 6. 臨床試験

### 1) 犬

2000年から2001年にかけて、犬の細菌性皮膚感染症に対するMBFXの臨床試験を6都府県の計10施設で実施した。動物病院の来院犬のうち、細菌性皮膚感染症の臨床症状を呈し、病巣から菌が分離された8ヵ月齢以上の犬55頭を供試し、MBFX 2.75 mg/kg、MBFX 5.5 mg/kg およびオルピフロキサシン(OBFX)常用量(2.5～5.0 mg/kg)の3群のいずれかに無作為化計画に従って各群同数となるように割り付けた。投薬期間は5～7日

とし、臨床症状に応じて14日を限度として延長した。投薬前に皮膚感染症の診断、臨床評価および菌分離を行い、投薬開始5～7日後に臨床評価を行い、治癒したものおよび無効だったものは、その時点で試験終了とした。臨床症状は改善が見られるものの消失せず、獣医師によって追加投薬が必要と判断された症例には、合計14日間を限度として追加処方を行い、投薬終了後1日以内に、再度、臨床評価を行った。有効性評価は、試験を終了した時点での皮膚感染症の臨床評価結果を用い、紅斑(発赤)、滲出物および腫脹の臨床スコア(無症状(0)、軽度(1)、中等度(2)、重度(3))の合計(総合臨床スコア)に基づき、著効(総合臨床スコア減少率が85%以上の場合)、有効(総合臨床スコア減少率が70%以上85%未満の場合)あるいは無効(総合臨床スコア減少率が70%未満の場合)の判定を行った。その結果、MBFX 2.75 mg/kg 群、MBFX 5.5 mg/kg 群 およ

表5 国内における犬および猫の尿路感染症由来菌に対するマルボフロキサシンの最少発育阻止濃度(MIC, μg/mL)

菌種	株数	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Staphylococcus intermedius</i>	18	0.06	16
<i>Proteus mirabilis</i>	8	0.03	0.12
<i>Staphylococcus</i> 属	25	0.25	0.5

表6 国内において実施された犬の皮膚感染症に対する臨床試験

対象動物	MBFX 2.75 mg/kg 群				MBFX 5.5 mg/kg 群				OBFX 群				
	著効	有効	無効	合計	著効	有効	無効	合計	著効	有効	無効	合計	
犬	頭数	10	2	7	19	15	0	2	17†	10	1	6	17†
	%	52.6	10.5	36.8		88.2	0	11.8		58.8	5.9	35.3	
	P値 <sup>1)</sup>	1.0000				0.2245							
	有効率 <sup>2)</sup>	63.2%				88.2%				64.7%			
猫	頭数	18	1	5	24	17	2	0	19†	19	0	3	22†
	%	75.0	4.2	20.8		89.5	10.5	0		86.4	0	13.6	
	P値 <sup>1)</sup>	0.70211	0.23537										
	有効率 <sup>2)</sup>	79.2%				100%				86.4%			

MBFX 5.5 mg/kg 群およびOBFX 群の供試犬数は各18頭であったが、内各1頭は計画書からの逸脱により解析から除外した。MBFX 2.75 mg/kg 群の供試猫数は25頭であったが、内1頭は計画書からの逸脱により解析から除外した。MBFX 5.5 mg/kg 群の供試猫数は21頭であったが、内1頭は計画書からの逸脱により解析から除外し、他の1頭は有害事象により脱落した。

OBFX 群の供試猫数は23頭であったが、内1頭は計画書からの逸脱により解析から除外した。

<sup>1)</sup> OBFX 群との比較における有意確率値 (Fisher の直接確率)

<sup>2)</sup> 著効および有効と判定された症例の割合

び OBFX 群の著効例はそれぞれ 52.6%, 88.2% および 58.8% で, 有効率はそれぞれ 63.2%, 88.2% および 64.7% であった (表 6)。有害事象として MBFX 2.75 mg/kg 群の 2 頭に嘔吐が, MBFX 5.5 mg/kg 群の 1 頭に嘔吐および脱水などが, OBFX 群の 1 頭に軟便がみられた。

## 2) 猫

2001 年に猫の細菌性皮膚感染症に対する MBFX の臨床試験を, 19 都道府県の計 25 施設で 12 ヶ月齢以上の猫 69 頭を用い実施した。試験方法は犬の試験と同様で, 試験の結果, MBFX 2.75 mg/kg 群, MBFX 5.5 mg/kg 群および OBFX 群の著効例はそれぞれ 75%, 89.5% および 86.4% で, 有効率はそれぞれ 79.2%, 100% および 86.4% であった (表 6)。投薬との因果関係が疑われる有害事象はみられなかった。

なお, 国内で実施した犬猫両臨床試験の症例から分離された *Staphylococcus* 属菌および *P. multocida* に対する各種薬剤の MIC<sub>90</sub> 値を表 7 に示す。

また, 国外における犬の膿皮症に対する MBFX の臨床応用では, Carlotti ら [1] は 87.2% の症例に明らかな改善がみられ, Paradis ら [2] は有効率 94.4% であったとそれぞれ報告している。さらに, 米国における尿路感染症に対する MBFX の臨

床試験では, 細菌学的治癒率が 97.2% であったとの成績が示されている [3]。

## 7. 参 考

国内における MBFX 製剤の承認事項は表 8 のとおりである。

## 要 約

マルボフロキサシン (MBFX) は動物専用に開発された新規のフルオロキノロン系薬である。米国では犬猫用の経口投与剤 (Zeniquin®) として 1999 年に承認され, 米国およびカナダなどで市販されている。Zeniquin® は, 米国においては皮膚および軟部組織感染症 (SSTI) ならびに尿路感染症に対する臨床効果にもとづいて, MBFX に感受性の細菌性感染症の治療を効能としている。日本国内では, 2004 年に犬猫の細菌性皮膚感染症の効能で農林水産省の承認を得, ゼナキル錠® の商標で市販されている。国内における市販剤形は, 割線を施した淡赤褐色のフィルムコート錠で, 25 mg 錠, 50 mg 錠および 100 mg 錠の 3 剤形がある。

犬および猫における MBFX の安全性は, 臨床的常用最高量の 5 倍量 6 週間投与において確認し

表 7 国内で実施された臨床試験で皮膚感染症例からの分離菌に対する各種抗菌薬の MIC<sub>90</sub> 値 (μg/mL)

抗菌薬	犬分離菌			猫分離菌	
	<i>S. aureus</i> (59 株)	<i>S. intermedius</i> (47 株)	その他の <i>Staphylococcus</i> spp. (27 株)	<i>Staphylococcus</i> spp. (23 株)	<i>P. multocida</i> (22 株)
MBFX	0.5	0.5	0.5	0.5	0.03
OBFX	1	0.5	8	2	0.03
OXA	2	2	8	8	0.25
TMP/SDZ	2/38	2/38	2/38	1/19	>8/152
DOXY	8	8	16	0.25	0.25
CLDM	0.5	>8	>8	1	>8
EM	2	>8	>8	1	2
GM	1	1	1	1	4
CEX	4	2	16	4	4
ABPC	8	4	4	0.25	0.25

MBFX: マルボフロキサシン, OBFX: オルビフロキサシン, OXA: オキシリン酸, TMP/SDZ: トリメトプリム / スルファジアジン, DOXY: ドキシサイクリン, CLDM: クリンダマイシン, EM: エリスロマイシン, GM: ゲンタマイシン, CEX: セファレキシン, ABPC: アンピシリン

表8 マルボフラキサシン製剤の承認事項および使用上の注意

製 剤 名：ゼナキル錠

効 能 効 果：適応症一犬，猫：細菌性皮膚感染症

有効菌種—スタフィロコッカス・アウレウス，スタフィロコッカス・インターメディウス，パストツレラ・ムルトンダ

用 法 用 量：1日1回体重1kg当たりマルボフロキサシンとして2.75～5.5mgを原則として5～7日間，経口投与する。7日間の投与後，動物の症状を観察した上で追加投与が必要と判断された場合は，投与開始から14日間を上限として適切な期間投与する。

使用上の注意：【一般的注意】

- (1) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお，用法・用量に定められた期間以内の投与であってもそれを反復する投与は避けること。
- (2) 本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。
- (3) 本剤は第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- (4) 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- (5) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師の処方せん・指示により使用すること。
- (6) 本剤の投与期間は原則として7日以内とし，14日までの追加投与は慎重に行うこと。7日間の投与で症状の改善が認められない場合，処方を再検討すること。

【使用者に対する注意】

- (1) 誤って薬剤を飲みこんだ場合は，直ちに医師の診察を受けること。

【対象動物に対する注意】

#### 1 制限事項

- (1) 本剤の安全性試験において幼若犬及び幼若猫で関節障害が認められたため，12ヵ月齢未満の犬及び猫には使用しないこと。
- (2) 本剤の投与前には健康状態について検査し，異常を認めた場合は投与しないこと。
- (3) 本剤の繁殖に及ぼす影響は確認されていないため，妊娠中及び授乳中の動物には投与しないこと。
- (4) てんかん発作の既往歴がある動物には慎重に投与すること。
- (5) 類似化合物で過敏症の認められた犬・猫に投与する場合は，慎重に投与すること。

#### 2 副作用

- (1) 本剤の投与により，嘔吐，元気消失，食欲の減退又は下痢がみられることがあるので，飼育者に対して，よく説明すること。
- (2) 犬における安全性試験において，常用最高量の5.5mg/kg群で投与初期に一過性の軽度な摂餌量の減少が認められた。
- (3) 本剤の高用量投与により，アレルギー様反応（耳介の発赤等）がみられることがある。
- (4) ネコではフルオロキノロン剤の高用量投与により網膜の障害が報告されている。
- (5) 同系統の薬剤で，ヒトにおいてきわめてまれに重篤な低血糖があらわれるとの報告がある。

#### 3 相互作用

- (1) 類似化合物で，非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用により，てんかん様の発作がまれに発現するとの報告がある。
- (2) 二価及び三価陽イオン含有物（例；鉄，アルミニウム，カルシウム，マグネシウム及び亜鉛）を含む薬物はキノロン剤の吸収を妨げるおそれがあるため，併用を避けること。
- (3) 類似化合物で，テオフィリンとの併用により，テオフィリンの血中濃度を上昇させるとの報告があるので，併用する場合にはテオフィリンを減量するなど慎重に投与すること。

#### 4 適用上の注意

- (1) 本剤の使用にあたっては，局所治療を必ず併用すること。
- (2) 本剤は割線入りであるため，用量は1/2錠ずつの増量で算定すること。
- (3) 有害事象がみられることがあるので，すりつぶして投与しないこと。

【保管上の注意】

- (1) 小児の手の届かないところに保管すること。
- (2) 食品と区別し，保管すること。
- (3) 本剤の保管は直射日光，高温及び多湿を避け，室温で保存すること。

た。国内で皮膚感染症の犬および猫から分離された *Staphylococcus aureus* および *S. intermedius* に対する MBFX の MIC<sub>90</sub> は 0.5 μg/mL であった。この値は C<sub>max</sub> (犬および猫に 5.5 mg/kg を経口投与後の血漿中でそれぞれ 4.2 および 4.8 μg/mL) よりもかなり低値であった。

SSTI に対する国内臨床試験においては、MBFX 2.75 mg/kg および 5.5 mg/kg の投与で、犬ではそれぞれ 63.2% および 88.2%、猫ではそれぞれ 79.2% および 100% の有効率を示した。

#### 参考文献

- 1) Carlotti DN, Guaguere E, Pin D, et al.: Therapy of difficult cases of canine pyoderma with marbofloxacin: a report of 39 dogs. *J Small Anim Pract*, 40, 265-270 (1999)
- 2) Paradis M, Abbey L, Baker B, et al.: Evaluation of clinical efficacy marbofloxacin (Zeniquin) tablets for the treatment of canine pyoderma: an open clinical trial. *Vet Dermatol*, 12, 163-169 (2001)
- 3) Pfizer Inc., Freedom of Information Summary for NADA 141-151, original approval, June 26, 1999. <http://www.fda.gov/cvm/FOI> (1999)
- 4) Pfizer Inc., Freedom of Information Summary for NADA 141-151, supplemental approval, August 1, 2001. <http://www.fda.gov/cvm/FOI>(2001)
- 5) 小倉孝宏, 佐々木崇, 君島禎幸ら: イヌ・ネコの細菌性尿路感染症の起因菌の最近の特徴とニューキノロンを含めた既知抗菌性物質に対する感受性の比較検討, 日本家畜衛生学会第 59 回研究発表会, 東京 (2003)

## Marbofloxacin

Jun NETSU and Takeshi FUJII

*Pfizer Animal Health, Pfizer Japan Inc., 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan*

Marbofloxacin (MBFX) is a new fluoroquinolone antibacterial drug developed for veterinary medicine only. It was registered in 1999 in the US and its oral tablet formulation (Zeniquin<sup>®</sup>) is commercialized for use in dogs and cats in the US, Canada and several other countries. In the US, Zeniquin<sup>®</sup> is indicated for the treatment of infections associated with bacteria susceptible to MBFX supported by its clinical effectiveness confirmed in skin and soft tissue infections (SSTI) and urinary tract infections. In Japan, MBFX was approved by the MAFF in 2004 with the indication for the treatment of SSTI in dogs and cats. Zeniquin<sup>®</sup> is available for Japan in three strengths of 25 mg, 50 mg and 100 mg scored, film-coated tablets. Safety of MBFX was confirmed in dogs and cats with 5 x the upper limit of clinically recommended dosage for 6 weeks. MIC<sub>90</sub> of MBFX against major pathogens for SSTI isolated in Japan was 0.5 μg/mL against each of *Staphylococcus aureus* and *S. intermedius*. This value was much lower than C<sub>max</sub> (i.e., 4.2 and 4.8 μg/mL plasma after 5.5 mg/kg oral administration in dogs and cats, respectively). Japanese clinical studies demonstrated in the treatment of SSTI 63.2% and 88.2% efficacies with the dose 2.75 mg/kg and 5.5 mg/kg, respectively in dogs; 79.2% and 100% efficacies with the dose 2.75 mg/kg and 5.5 mg/kg, respectively in cats.

# オフロキサシン

## (外耳炎用点耳薬について)

松村浩明

明治製菓株式会社 (〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号)

オフロキサシン (OFLX) は、1977年第一製薬株式会社の研究所にて合成された純国産のフルオロキノロン系抗菌剤である (図1)。

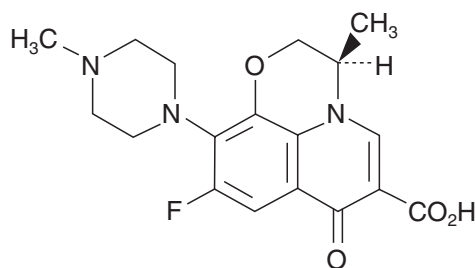


図1 構造式

OFLXの特徴としては、細菌のDNAジャイレースを阻害するいわゆる核酸合成阻害により殺菌的に、偏性嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌、さらにマイコプラズマに対して広い抗菌スペクトルを有します。また適度の脂溶性、適度の水溶性により優れた組織移行性を示す。

OFLXの歴史は古く1985年に人用が承認され、その後、動物用として1992年に鶏の呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症の治療薬として飲水添加剤である“オキサリジン液”の承認を取得し、その後2001年および翌2002年に犬および猫の細菌性尿路感染症の治療薬として錠剤タイプの“動物用タリビッド®錠”の承認を取得し、2003年には同じく犬および猫用に粒剤の“動物用タリビッ

ド®粒10%”の承認を取得した。

### 1. 開発経緯

多摩獣医臨床研究会によるイヌ・ネコの疾病動向調査によれば、犬外耳炎の疾病発生順位は常に上位に位置する最多発疾病である。

犬外耳炎を起こす原因は複数あり、外耳道に蓄積した耳垢に細菌や真菌が繁殖し、耳道粘膜に感染が成立したもの、異物によるもの、耳疥癬 (ダニ) の感染によるものなどに大きく分類される。疾患になりやすい素因として、耳道の構造、耳道の湿潤、全身疾患などがあり、犬外耳炎の初発原因としては、細菌、真菌、寄生虫、異物、アレルギー、自己免疫疾患、角化異常などがあり、細菌、真菌、治療の失敗、中耳炎などが悪化因子として上げられる。

原因あるいは悪化因子の一つである細菌では *Staphylococcus intermedius*, *Proteus mirabilis*, コアグラウゼ陰性ブドウ球菌,  $\beta$ -hemolytic streptococci, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium* spp., 大腸菌などが原因菌として分離され、最も多く分離される細菌は *S. intermedius* である。これらの細菌の分離率は外耳炎の状態によって違い、*S. intermedius* は発赤性耳垢性外耳炎で、*P. aeruginosa* は化膿性外耳炎で検出率が高くなる。また、真菌では、*Malassezia pachydermatis* が最も一般的であり、外耳炎の犬からの検出率は80%にもなると

本稿は2005年4月23日に開催された第32回シンポジウム「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」での講演の要旨である。

言われている。

そこで、抗菌剤として OFLX、抗真菌剤として国内初の動物用医薬品に転用されるケトコナゾール (KCZ)、および抗炎症剤としてトリアムシノロンアセトニド (TCA) を配合したローションタイプの外耳炎治療薬“動物用タリビッド®L3”を開発した。

## 2. 安全性

“動物用タリビッド®L3” (以下、被検薬) による犬における安全性を検討するために、本剤を片耳当たり 100  $\mu$ L および 500  $\mu$ L をそれぞれ 1 日 1 回、4 ~ 5 カ月齢の雄雌の犬の両耳孔内に 14 日間連続して滴下・塗布し、投薬期間中および投薬終了後 14 日までの期間における一般状態観察、投与部位観察、体重測定、血液学および血液生化学的検査を実施した。

その結果、いずれの観察および検査項目においても本剤の投与に起因すると思われる変化は認められず、本剤は犬への臨床応用上その安全性に問題は無いものと結論された。

## 3. 有効性

### 1) 抗菌活性 (OFLX)

野外における犬の外耳炎の炎症部位から分離された、*Staphylococcus* 属 (95 株) に対して OFLX の MIC は 0.2 ~ 100  $\mu$ g/mL に分布し (図 2)、MIC<sub>50</sub> は 0.39  $\mu$ g/mL、MIC<sub>90</sub> は 3.13  $\mu$ g/mL を示し、また *Pseudomonas* 属 (24 株) に対して OFLX の MIC

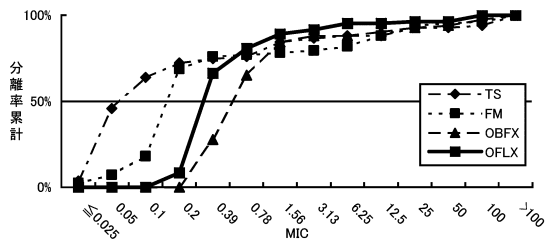


図 2 臨床試験時の *Staphylococcus* 属 (95 株) の MIC 分布

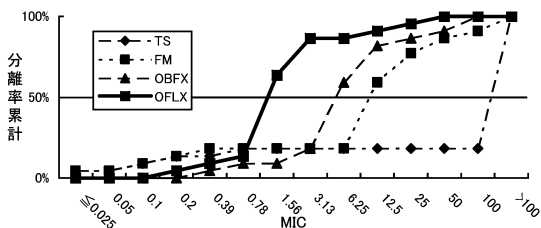


図 3 臨床試験時の *Pseudomonas* 属 (24 株) の MIC 分布

は 0.2 ~ > 100  $\mu$ g/mL に分布し (図 3)、MIC<sub>50</sub> は 1.56  $\mu$ g/mL、MIC<sub>90</sub> は 12.5  $\mu$ g/mL を示したことから、良好な抗菌活性を有することが確認された (表 1)。

### 2) 抗真菌力 (KCZ)

野外における犬の外耳炎の炎症部位から分離された *M. pachydermatis* (81 株) に対し KCZ の MIC は 0.05 ~ 0.78  $\mu$ g/mL に分布し (図 4)、MIC<sub>50</sub> は 0.2  $\mu$ g/mL、MIC<sub>90</sub> は 0.39  $\mu$ g/mL を示し (表 2)、良好な抗真菌活性を有することが確認された。

表 1 臨床試験時の犬の外耳炎由来主要細菌に対する抗菌力

属	薬 剤	MIC ( $\mu$ g/mL)		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	範 囲
<i>Staphylococcus</i> 属 95 株	OFLX	0.39	3.13	0.2 ~ 100
	OBFX	0.78	12.5	0.39 ~ >100
	FM	0.2	25	$\le 0.025$ ~ >100
	TS	0.1	25	$\le 0.025$ ~ >100
<i>Pseudomonas</i> 属 24 株	OFLX	1.56	12.5	0.2 ~ >100
	OBFX	6.25	50	0.2 ~ >100
	FM	12.5	100	$\le 0.025$ ~ >100
	TS	>100	>100	$\le 0.025$ ~ >100



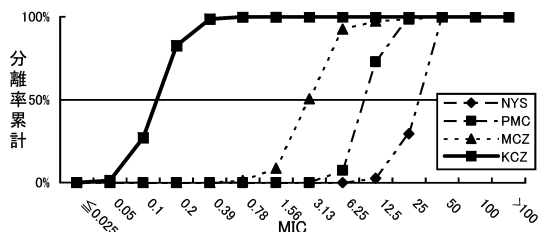


図4 臨床試験時の *Malassezia pachydermatis* (81株) のMIC分布

表2 臨床試験時の犬の外耳炎由来 *Malassezia pachydermatis* (81株) に対する抗真菌力

薬 剤	MIC (μg/mL)		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	範 囲
KCZ	0.2	0.39	0.05 ~ 0.78
MCZ	3.13	6.25	0.78 ~ 50
NYS	50	50	12.5 ~ >50
PMC	12.5	50	6.25 ~ 25

### 3) 臨床試験

被検薬による治療効果を代替薬と考える既承認製剤の対照薬と比較・調査する目的で、細菌および真菌が関与している外耳炎と診断された犬を対象とした臨床試験を2001年6月～2001年11月にかけて国内の7治験実施機関において実施した。各治験実施機関別に作成した無作為抽出法による割付け表を用いて、被験薬群と対照薬群に割付け、被験薬は患部に3～5滴（約90～150 μL）を1回量として、1日1回、投与開始から14日間を上限として継続滴下または塗布した。有効性評価項目については、表3のとおり、外耳炎の主病態である発赤を病変発現部位別にその程度と範囲を評価することとし、これらに、搔痒、疼痛、臭気、耳垢量、化膿、紅斑を加え計10項目を有効性評価項目として設定し試験開始時と最終投与後1日目に観察し、スコア化し、その改善率から表4に基づき判定した。

本臨床試験において、被検薬の投薬が起因したと考えられる重篤な有害事象は認められなかった。

対照薬の既承認治療期間7日以内では、有効率は、被験薬群で50.0%であり、対照薬の40%と同

表3 有効性評価項目

		スコア			
		0	1	2	4
搔 痒		無し	軽度	—	重度
疼 痛		無し	軽度	—	重度
臭 気		無し	軽度	—	重度
耳垢量		無し	軽度	—	重度
発赤の程度	耳介	無し	軽度	中度	重度
	耳道	無し	軽度	中度	重度
発赤の範囲	耳介	無し	一部	中度	広範
	耳道	無し	一部	中度	広範
化 膿		無し	軽度	中度	重度
紅 斑		無し	軽度	中度	重度

表4 判定基準

効果判定	判定基準
著効	スコア改善率 85%以上
有効	スコア改善率 70%以上 85%未満
やや有効	スコア改善率 50%以上 70%未満
無効	スコア改善率 50%未満

等以上の有効率が得られた。さらに治療期間が14日以内では、被験薬群で87.0%の高い有効率が得られた（表5）。

また、被験薬群の初発症例と再発症例の有効率について比較した結果、投与期間7日以内では有効率は初発症例のほうが、14日以内では有効率は再発症例のほうが高かったが、統計学的有意差は認められなかった（図5）。従い、第二次選択薬として使用されても初発と同等の効果があると推察された。

犬の外耳炎の炎症部位から、分離された細菌（30菌属72菌種265株）、*Malassezia*属（1菌種81株）および糸状菌（9株）に対するOFLXとKCZのMIC<sub>90</sub>値は表6と表7に示すとおりであり、良好な抗菌および抗真菌活性を有することが確認された。

また、被検薬の投薬前後に分離された4菌属のOFLXに対する感受性の比較をした結果、表8に示すとおり投与前後における薬剤感受性の変動はなかった。

表 5 投与期間別有効性評価

治療期間	群別	判定 (症例数)				症例数	有効率%
		著効	有効	やや有効	無効		
14 日以内	被験薬群	44	16	7	2	69*	87.0
	対照薬群	—	—	—	—	—	—
7 日以内	被験薬群	14	16	21	9	60	50.0
	対照薬群	9	5	13	8	35*	40.0

\* 効果判定不能症例および効果判定未実施症例は除外

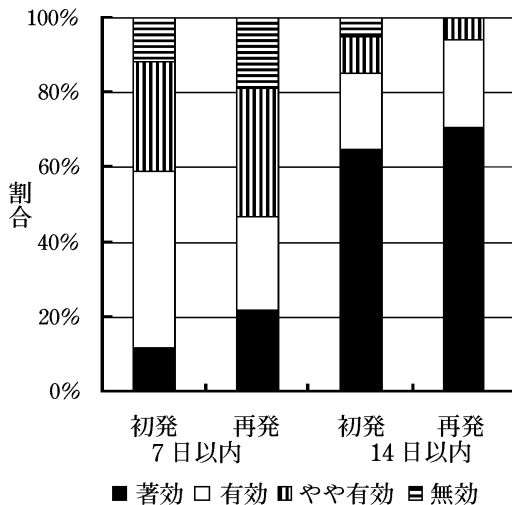


図 5 被験薬群における有効性判定

#### 4. 製剤名および承認事項

- 1) 製剤名：動物用タリビッド®L3
- 2) 製造販売元：大洋薬品工業株式会社
- 3) 発売元：明治製菓株式会社
- 4) 成分及び分量：

1mL 中 有効成分  
 オフロキサシン…………… 10mg  
 ケトコナゾール…………… 10mg  
 トリアムシノロンアセトニド…… 1mg

5) 効能または効果

有効菌種：本剤に感受性の次の菌種 スタ  
 フィロコッカス属，コリネバクテ  
 リウム属，ストレプトコッカス  
 属，シュードモナス属，プロテウ  
 ス ミラビリス，マラセチア パチ  
 デルマチス，皮膚糸状菌

適応症：犬；細菌性および真菌性外耳炎

6) 用法・用量

1日1回，患部に3～5滴（約90～150μL）を原則として7日間滴下・塗布し，耳根部を軽くマッサージする。尚，本剤投与後7日目の時点で投与開始時より臨床症状が改善されており，かつ発赤等の炎症反応が残存し継続的投与が必要と判断した場合は，投与開始から14日間を上限として適切な期間，本剤の投与を継続する。

7) 使用上の注意

【一般的注意】

- (1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師の処方せん・指示により使用すること。
- (2) 本剤は第一次選択薬が無効の症例に限り使用すること。
- (3) 本剤は効能・効果で定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- (4) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- (5) 本剤の使用にあたっては耐性菌の発現等を防ぐ為，原則として本剤投与前に起因菌のオフロキサシンに対する感受性を確認し，適応症の治療上必要な最低限の期間，慎重な投与を行い，15日以上投与は行わないこと。
- (6) 本剤投与後7日目の診断で症状の改善徴候が認められない場合は処方を再検討すること。

【使用者に対する注意】

- (1) 本剤は動物用医薬品であるため，人体用に使用しないこと。
- (2) 誤って本剤を人に点眼，点耳，服用した場合，直ちに医師の診察を受けること。

表6 外耳炎由来細菌に対するMIC<sub>90</sub>

菌 属 (株数)	OFLX	OBFX	ERFX	ABPC	AMPC	CEX	S/T	TS	GM
<i>Staphylococcus</i> 属 (95)	3.13*	12.5	3.13	3.13	6.25	25	>100	25	6.25
<i>Micrococcus</i> 属 (19)	12.5	50	6.25	3.13	6.25	100	>100	>100	12.5
<i>Bacillus</i> 属 (20)	0.39	1.56	0.78	12.5	12.5	100	>100	3.13	0.39
<i>Corynebacterium</i> 属 (23)	100	100	12.5	>100	50	>100	>100	>100	1.56
<i>Enterococcus</i> 属 (17)	25	100	50	3.13	12.5	>100	>100	0.78	>100
<i>Streptococcus</i> 属 (14)	50	100	3.13	1.56	0.78	100	>100	12.5	25
<i>Pseudomonas</i> 属 (24)	12.5	50	12.5	>100	>100	>100	>100	>100	12.5
<i>Escherichia coli</i> (5)	100	100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Proteus</i> 属 (16)	3.13	50	12.5	>100	>100	>100	>100	>100	100

\* ( $\mu$ g/mL)表7 外耳炎由来真菌に対するMIC<sub>90</sub>

菌 属 (株数)	KCZ	MCZ	NYS	PMC
<i>Malassezia</i> 属 (81 株)	0.39*	6.25	50	25
糸状菌 (9 株)	12.5	12.5	>100	100

\* ( $\mu$ g/mL)

表8 投薬前後に分離された4菌属 OFLX に対する感受性

菌 属	菌株数	MIC ( $\mu$ g/mL)		
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Staphylococcus</i> 属	投薬前 19	0.2 ~ 25	0.39	6.25
	投薬後 9	0.2 ~ 6.25	0.39	1.56
<i>Corynebacterium</i> 属	投薬前 4	0.78 ~ 100	1.56	100
	投薬後 3	0.39 ~ 25	—	25
<i>Micrococcus</i> 属	投薬前 2	3.13 ~ 12.5	—	12.5
	投薬後 4	1.56 ~ 12.5	—	12.5
<i>Bacillus</i> 属	投薬前 3	0.2 ~ 0.39	—	0.39
	投薬後 4	0.2 ~ 0.39	—	0.39

(3) 本剤の有効成分トリアムシノロンアセトニドには、実験動物で催奇形性を有するとの文献報告があるので、妊娠又は妊娠している可能性のある使用者は注意し、慎重に使用すること。

## 【対象動物に対する注意】

## 1 制限事項

- (1) 鼓膜に穿孔のある場合や炎症が鼓膜周辺まで及ぶ場合には投与しないこと。
- (2) 安全性が確認されていない妊娠中、授乳中の動物には投与しないこと。
- (3) 本剤成分およびその類似化合物に対し、過去に過敏症の認められた動物に投与する

場合には、慎重に投与すること。

- (4) 本剤の使用により症状が改善されない場合は投与を中止し他の薬剤を使用すること。
  - (5) 本剤の有効成分トリアムシノロンアセトニドには、実験動物で催奇形性を有するとの文献報告があるので、妊娠又は妊娠している可能性のある動物での使用は注意すること。
- 2 副作用
- (1) 本剤を投与すると、ときにグロブリン、アルブミンの減少およびALT (GPT), ALPの上昇が見られることがあるので、投薬前

に血液生化学的検査を実施し、検査値に異常が認められた動物には投与しないこと。また、投与期間中は定期的に血液生化学的検査を実施し、検査値に異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置をすること。

- (2) 本剤の投与により、ときに耳痛がみられることがある。
- (3) 本剤の主成分であるケトコナゾールの変異原性については、細菌を用いた復帰変異原性試験、マウスを用いた小核試験では共に陰性であったが、培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られている。

### 3 適用上の注意

- (1) 本剤は点耳のみに使用すること。点眼、点鼻、服用は避けること。
- (2) 他の薬剤との混合は避けること。

### 【取扱い上の注意】

- (1) 本剤を投与する際に、外耳道を傷つける恐れがあるので、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。
- (2) 本剤の使用後に、容器の先端から漏れた内容液をそのまま放置すると変色することがあるので、漏れた場合はよく拭き取ること。
- (3) 使用済みの空容器等は医療廃棄物として処分すること。

### 【保管上の注意】

- (1) 小児の手の届かないところに保管すること。
- (2) 直射日光や高温を避け、涼しい場所に保管すること。
- (3) 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないこと。

## 要 約

オフロキサシン (OFLX) は 1977 年に第一製薬株式会社で合成されたフルオロキノロン系の抗菌剤である。日本では 1985 年に人用医薬品として承認され、その後 1992 年に鶏向け動物用医薬品として承認された。現在では、犬と猫の細菌性尿路感染症の治療薬としても承認されている。

犬の細菌性外耳炎の主な起因菌の *Staphylococcus* 属に対し、OFLX の MIC<sub>50</sub> は 0.39 μg/mL であった。また真菌性外耳炎の主な起因菌の *Malassezia* 属に対してケトコナゾール (KCZ) の MIC<sub>50</sub> は 0.39 μg/mL であった。

そこで、明治製菓株式会社は、OFLX、KCZ と抗炎症作用を示す Triamcinolone Acetonide (TCA) を配合した外耳炎治療の水様性点耳薬 “動物用タリビッド®L3” を開発した。

## Ofloxacin

Hiroaki MATSUMURA

*MEIJI SEIKA KAISHA, Ltd. 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan*

Ofloxacin (OFLX) is an antibacterial agent of the fluoroquinolone class synthesized by Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd. in 1977. In Japan, this agent was approved as a medicine for human use in 1985 and as a veterinary medicine for chickens in 1992. The agent has been approved also as a therapeutic medicine for bacterial urinary tract infection in dogs and cats. The MIC<sub>50</sub> of OFLX in *Staphylococcus* species, the chief causative organism of bacterial otitis externa in dogs, was estimated at 0.39  $\mu$ g/mL. The MIC<sub>50</sub> of ketoconazole (KCZ) in *Malassezia* species, the chief causative organism of fungal otitis externa in dogs, was estimated at 0.39  $\mu$ g/mL. Thus MEIJI SEIKA KAISHA, Ltd. developed watery eardrops for the treatment of otitis externa that are compounded of OFLX, KCZ, and Triamcinolone Acetonide (TCA), an agent having an antiinflammatory effect.

### 討 論（座長：片岡 康，日獣大）

質問（浅井鉄矢，動薬検）

販売状況はどうですか。

答（松村浩明）

犬の外耳炎の好発時期はこれからであり，現時点ではよくわかりません。

質問（小久江栄一，農工大）

ケトコナゾールの申請で調査会にて指摘された事

項は何ですか。

答（松村浩明）

ケトコナゾールは，国内では人用としては既に承認されていますが，動物用としては新規の医薬品でした。そのため，毒性の試験資料のうち，*in vitro* 染色体異常試験の実施するよう指摘を受けました。

# 家畜病性鑑定由来株の薬剤耐性動向調査 — 過去 10 年間の群馬県分離株について —

野末紫央・松浦俊幸

群馬県家畜衛生研究所（〒 371-0103 群馬県勢多郡富士見村小暮 2425-3）

## 1. 緒 言

国際的な議論の中で食用動物において生じた薬剤耐性菌がヒトの医療に影響を与える可能性が指摘され、家畜衛生分野においても動物用抗菌剤の慎重使用を徹底することが益々重要となってきた。全国レベルでは 1999 年以降、JVARM（家畜衛生分野での薬剤耐性モニタリングシステム）が構築され、健康家畜由来および病性鑑定由来株について、一律的な薬剤感受性調査が行われているが、本県では、実際の抗菌剤の適正な使用の一助として活用するために必要となる畜産・臨床現場における耐性菌動向の推移と現状を把握できる調査成績はない。そこで今回、過去 10 年間に収集した病性鑑定由来株の中から 3 菌種を対象に、薬剤感受性試験を実施したのでその概要を報告する。

## 2. 材料および方法

供試菌株は 1995 年から現在までの約 10 年間に分離された病性鑑定由来株のうち、サルモネラ、大腸菌および *Actinobacillus pleuropneumoniae* の 3 菌種を、各症例から各菌種 1 株を抽出し、それぞれ 64 株、53 株および 49 株を用いて薬剤感受性試験を実施した（表 1）。サルモネラは牛、豚、鶏由来の 3 血清型、大腸菌は豚由来株のうち、株数が多く認められた O 群 3 血清型、*A. pleuropneumoniae* は豚由来の 3 血清型を選択した。薬剤感受性試験には、アンピシリン（ABPC）、セファゾリン（CEZ）、ストレプトマイシン（SM）、カナマイシン（KM）、オキシテトラサイクリン（OTC）、ナリジクス酸（NA）およびエンロフロキサシン（ERFX）の 7 薬剤を供試し、NCCLS 法に準拠した寒天平板希釈法 [1] により、サルモネラおよび大腸菌は

表 1 供試菌株

菌 種	血清型	由来家畜と株数			計
		牛	豚	鶏	
サルモネラ	Typhimurium	23	6		64
	Enteritidis	3		17	
	Dublin	15			
大腸菌	O139		18		53
	O141		3		
	O149		32		
<i>A. pleuropneumoniae</i>	1		4		49
	2		44		
	7		1		

ミューラーヒントン寒天培地を用いて好気, *A. pleuropneumoniae* はチョコレート寒天培地を用いて5%炭酸ガス下で35℃, 20時間培養後, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。成績は, MIC分布が二峰性を示した薬剤に対して微生物学的ブレイクポイント (耐性限界値) を設定し, その値について動物用医薬品検査所 (動薬検) を中心に, 全国レベルで行われている健康家畜由来株および野外流行株での調査成績 [2, 3, 4, 5, 6, 7] と比較した。また, 各菌種の耐性率は今回設定したブレイクポイントを用いて求めた。

### 3. 成績

#### 1) サルモネラ

サルモネラ全体の成績を表2に示した。供試7薬剤にブレイクポイントを設定したが, CEZおよびERFXのMIC値は全体的に低く, 特にCEZにおいては, 1株がMIC値16 $\mu$ g/mLを示し, その他の63株はすべて4 $\mu$ g/mL以下であったため, その1株を耐性株とした。全国調査の成績では, CEZおよびERFXについてはブレイクポイントが設定されていないが, その他の薬剤については, 本県分離株のブレイクポイントとほぼ同じ値であった。血清型ごとの成績は以下のとおりであった (表3)。

##### (1) *S. Typhimurium*

供試29株は, ABPC, KMおよびOTCに対してそれぞれ72.4%, 48.2%, 72.4%と高い耐性率を示した。NAのMIC値は4~16 $\mu$ g/mLと低い値であった。豚由来株は29株中6株と少なかったが, そのうち2000~2004年に分離された3株はすべ

てABPC, SMおよびOTCに対するMIC値が512 $\mu$ g/mL前後であり, それ以前の年度分離株に比べて高い値を示した。

##### (2) *S. Enteritidis*

他の血清型と比較して供試薬剤のMIC値は, 全て低い値であった。しかし, SMとOTCに対しては10.0%の株が耐性を示した。また, 鶏由来株ではSMとOTCに対し, それぞれMIC値256 $\mu$ g/mL, 512 $\mu$ g/mL以上の高度耐性を示した株が2株認められた。

##### (3) *S. Dublin*

KM, NAおよびERFXのMIC値が高く, 耐性率は100%であった。NAのMIC値は, 全株が512 $\mu$ g/mL以上を示し, ERFXについてもMIC値が0.5~2 $\mu$ g/mLで, 他の血清型と比較して高い傾向であった。

#### 2) 大腸菌

CEZ以外の6薬剤に耐性株が存在し, 特にABPC, SM, KMおよびOTCに対し, それぞれ60.4, 41.5, 41.5, 90.6%と高い耐性率を示した (表4)。O群血清型の違いによるMIC値および耐性率の差は認められず, 年度別に比較すると1995~1999年分離株のKM, NAに対する耐性率は, それぞれ34.9%, 11.6%であったが, 2000~2004年分離株はいずれの薬剤に対しても77.8%の高い耐性率を示した。

#### 3) *A. pleuropneumoniae*

供試株の血清型は2型が最も多く, 9割を占めた。MIC値は全体的に低い値を示したが, ABPC, SM, KM, OTC, NAについてブレイクポイント

表2 サルモネラ (3血清型) の薬剤感受性成績

薬剤	MIC分布 ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	ブレイクポイント ( $\mu$ g/mL)		耐性 株数	耐性率 (%)
				全国調査	群馬		
ABPC	1->512	2	>512	32	32	24	37.5
CEZ	2-16	2	4	—	8	1	1.6
SM	2->512	32	256	32	128	7	10.9
KM	2->512	2	64	32	16	29	45.3
OTC	1->512	2	512	16	16	27	42.1
NA	4->512	4	512	64	64	15	23.4
ERFX	<0.125-2	<0.125	0.5	—	0.125	15	23.4

表3 サルモネラの血清型別薬剤感受性成績

血清型	薬剤	MIC 分布 ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	ブレイクポイント ( $\mu$ g/mL)		耐性 株数	耐性率 (%)
					全国調査	群馬		
S. Typhimurium	ABPC	1->512	>512	>512	32	32	21	72.4
	CEZ	2-16	4	4	8	8	1	3.4
	SM	4->512	64	256	128	128	5	17.2
	KM	2->512	2	>512	16	16	14	48.2
	OTC	2->512	128	128	16	16	21	72.4
	NA	4-16	4	4	64	64	0	0
	ERFX	<0.125	<0.125	<0.125	0.125	0.125	0	0
S. Enteritidis	ABPC	1-2	1	1	32	32	0	0
	CEZ	2	2	2	8	8	0	—
	SM	2-256	32	64	128	128	2	10.0
	KM	2	2	2	16	16	0	0
	OTC	1->512	2	2	16	16	2	10.0
	NA	4-8	8	8	64	64	0	0
	ERFX	<0.125	<0.125	<0.125	0.125	0.125	0	—
S. Dublin	ABPC	1->512	2	>512	32	32	3	20.0
	CEZ	2-4	2	4	8	8	0	—
	SM	16-32	16	32	128	128	0	0
	KM	64->512	64	64	16	16	15	100
	OTC	1->512	1	>512	16	16	4	26.7
	NA	512->512	512	>512	64	64	15	100
	ERFX	0.5-2	0.5	2	0.125	0.125	15	100

表4 大腸菌の薬剤感受性成績

薬剤	MIC 分布 ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	ブレイクポイント ( $\mu$ g/mL)		耐性 株数	耐性率 (%)
				全国調査	群馬		
ABPC	1->512	>512	>512	16	32	32	60.4
CEZ	2-32	4	8	32	—	0	0
SM	2->512	64	>512	32	256	22	41.5
KM	1->512	2	>512	32	32	22	41.5
OTC	2->512	256	512	16	16	48	90.6
NA	2->512	4	512	32	64	12	22.6
ERFX	<0.125-2	<0.125	0.5	4	0.125	13	24.5

を設定した(表5)。低い割合ではあったが、耐性株が存在し、NAに対する感受性では、MIC値32 $\mu$ g/mL以上を示す株が2株存在し、それら以外は2 $\mu$ g/mL以下であった。全国調査の成績ではSM、KMおよびOTCにブレイクポイントが設定されており、本県分離株の値とほぼ同じであった。血清型別の成績を表6に示した。1型ではSM、KMおよびOTCのMIC値は、それぞれ16～256 $\mu$ g/mL、4～512 $\mu$ g/mL、16～32 $\mu$ g/mLであり、NAのMIC値が32 $\mu$ g/mLまたは128 $\mu$ g/mL

を示す株も1株ずつあり、全体的に耐性化傾向が認められた。7型の分離株は1株ではあったが、SM、OTCに対して512 $\mu$ g/mL、32 $\mu$ g/mL以上と高い値を示した。一方、2型の44株に耐性株の出現は認められなかった。

#### 4. 考 察

動薬検を中心に全国で行われている薬剤耐性菌のモニタリング調査で、健康家畜由来のサルモネ



表5 *A. pleuropneumoniae* の薬剤感受性成績

薬剤	MIC 分布 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	ブレイクポイント ( $\mu\text{g/mL}$ )		耐性 株数	耐性率 (%)
				全国調査	群馬		
ABPC	<0.125-8	<0.125	0.25	—	1.0	3	6.1
CEZ	0.5-2	1	1	—	—	0	0
SM	16->512	16	64	32	64	4	8.2
KM	4->512	8	16	32	64	3	6.1
OTC	2-64	2	16	4	8	5	10.2
NA	1-128	2	2	—	8	2	4.1
ERFX	<0.125	<0.125	<0.125	—	<0.125	0	0

表6 *A. pleuropneumoniae* の血清型別薬剤感受性成績

薬剤	血清型1型		血清型2型		血清型7型	
	MIC 分布 ( $\mu\text{g/mL}$ )	耐性率 (%)	MIC 分布 ( $\mu\text{g/mL}$ )	耐性率 (%)	MIC 分布 ( $\mu\text{g/mL}$ )	耐性率 (%)
ABPC	<0.125	0	<0.125-1	0	8	100
CEZ	0.5-1	0	1-2	0	2	0
SM	16-256	50.0	16-32	0	>512	100
KM	4-512	75.0	8-16	0	8	0
OTC	16-32	100	2	0	32	100
NA	2-128	50.0	1-4	0	2	0
ERFX	<0.125	0	<0.125	0	<0.125	0

ラはジヒドロストレプトマイシン (DSM) と OTC に、また、大腸菌は OTC, DSM および ABPC に対して耐性率が高いという成績が示されている [8, 9]。本県分離株では耐性率に差があるものの、全ての菌種において SM, KM および OTC に対する耐性株が存在した。また、本県分離株で今回設定されたブレイクポイントは、全国調査による健康家畜由来株および病性鑑定由来株の成績と大きな差は認められず、薬剤感受性動向には同様の傾向が窺われた。供試3菌種では、キノロン系の NA および ERFX に対してはサルモネラと大腸菌に耐性株が存在し、*A. pleuropneumoniae* においては MIC 値の高い株が散見されたため、臨床上重要なキノロン系薬剤の使用に対しては、注意喚起する必要があると思われた。サルモネラや *A. pleuropneumoniae* については、血清型の違いにより、薬剤に対する感受性が異なることが既に報告されており [10, 11, 12]、今回の成績にも同様の傾向が見られた。血清型ごとに特徴をもつ菌種については、血清型の優位性を意識した抗菌剤選択が適正使用につながると考えられる。

薬剤耐性菌の出現頻度と薬剤使用量との間には一定の条件下で関連性があることが指摘されている [13, 14]。農林水産省が行った調査 [15] によれば、テトラサイクリン系、サルファ剤、マクロライド系、ペニシリン系、アミノグリコシド系は販売量が上位になっており、本県における耐性菌出現傾向もそれを反映しているものと推察された。また、分離年度を前後5年毎に区分して耐性率を比較したところ、大腸菌においては KM および NA、サルモネラにおいては、特に豚由来の *S. Typhimurium* における ABPC, SM および OTC など一部の薬剤に対する耐性率に年次変化認められたが、それら以外の薬剤では大きな違いはみられなかった。セフェム系やキノロン系薬剤のように牛と豚において経口薬として使用される頻度の少ない薬剤は、全体の薬剤使用量に占める割合も低く、耐性率に大きな年次変動を与えなかったものと考えられる。現在、県内における動物用抗菌剤の使用実績や流通量を知る十分なシステムがなく、薬剤の使用状況と耐性菌の出現動向との関係を農場段階も含めて継続的にモニターしていくこ

とは難しい。今後、家畜に対する抗菌剤の効果的な使用だけでなく、人が畜産物の摂取から受ける影響についても意識した適正な薬剤の使用が求められていく中で、動物用抗菌剤の使用実態が各県レベルで把握できるようなシステムを構築することも課題の一つと考える。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご助言、ご校閲いただいた農林水産省動物医薬品検査所高橋敏雄室長に深謝します。

## 要 約

群馬県での薬剤耐性菌の現状を把握するため、病性鑑定由来株のうち、サルモネラ 64 株、大腸菌 53 株、*Actinobacillus pleuropneumoniae* 49 株について寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC 値) を測定した。MIC 値が二峰性の分布を示した薬剤については耐性限界値を設定し、耐性率を求めた。供試薬剤は、ABPC、CEZ、SM、KM、OTC、NA、ERFX の 7 剤とした。サルモネラは供試 7 薬剤すべてに耐性株が存在した。血清型別には *S. Typhimurium* で ABPC、KM、OTC に耐性率が高かった。*S. Enteritidis* は全ての薬剤に対して MIC 値は低かったが、SM、OTC に耐性株が存在した。*S. Dublin* は KM、NA および ERFX に 100% 耐性であった。大腸菌は、CEZ 以外の 6 剤に耐性株が存在し、特に ABPC、SM、KM、OTC の耐性率が高かった。*A. pleuropneumoniae* の MIC 値は全体的に低く、血清型 1 および 7 型に耐性株が存在

した。本県分離株の耐性限界値は、全国の健康家畜由来および野外流行株における調査で設定された値とほぼ同様であった。

## 引用文献

- 1) 動物用抗菌剤研究会 MIC 測定標準化委員会：動物用抗菌剤研究会報，25，49-60 (2003)
- 2) 動物医薬品検査所：動薬検ニュース，257，3-7 (2003)
- 3) 農林水産省生産局衛生課：家畜衛生週報，2633，4-6 (2000)
- 4) 農林水産省生産局衛生課：家畜衛生週報，2683，1-5 (2001)
- 5) 農林水産省生産局衛生課：家畜衛生週報，2735，2-5 (2002)
- 6) 農林水産省生産局衛生課：家畜衛生週報，2819，2-6 (2004)
- 7) 動物医薬品検査所：動薬検ニュース，258，3-5 (2004)
- 8) 高橋敏雄ら：動物医薬品検査所年報，41，63-67 (2004)
- 9) M. Kijima-Tanaka, K. Ishihara, et al.: J Antimicrob Chemother, 51, 447-451 (2003)
- 10) Suzuki S, et al.: Jpn J Vet Sci, 51 (2), 450-452 (1989)
- 11) Yoshimura H, et al.: Vet Res Commun, 26, 11-19 (2002)
- 12) Yoshimura H, et al.: Vet Rec, 147, 48-50 (2000)
- 13) Emborg H D: DANMAP, 2002 (2002)
- 14) 田村 豊：畜産の研究，56，1，4-8 (2002)
- 15) 田村 豊：日獣会誌，56，685-691 (2003)

## Investigation on Antimicrobial Resistance of Bacteria Isolated from Diseased Animals in Gunma Prefecture for the Past 10 years

Shion NOZUE and Toshiyuki MATSUURA

*Gunma Livestock Health Laboratory, 2425-3, Kogure, Fujimi, Gunma 371-0103, Japan*

A total of 166 strains of *Salmonella* (64), *Escherichia coli* (53) and *Actinobacillus pleuropneumoniae* (49) obtained from diagnostic submission of clinical cases of food-producing animals in Gunma prefecture during 1995-2004 were tested for antimicrobial susceptibility. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of 7 antimicrobials were determined using an dilution method based on the guidelines of the NCCLS. Resistant strains of *Salmonella* were identified in all antimicrobials, and were characterized by serotype. Resistant isolates of *E. coli* were found in 6 antimicrobials and the resistant rates to ABPC, SM, KM and OTC were especially high. In total, MIC levels of *A. pleuropneumoniae* were low and serotype 2 were sensitive to all antimicrobials, but serotypes 1 and 7 were resistant to some antimicrobials. The breakpoints of antimicrobials in isolates were almost the same as those of JVARM report, nationwide investigation.

## 小動物臨床現場における抗菌薬使用状況のアンケート結果

動物用抗菌剤研究会犬および猫における抗菌剤の使用実態調査委員会

委員長 片岡 康 (日本獣医畜産大学)

委員 左向敏紀 (日本獣医畜産大学)

内田幸治 (ファイザー(株))

熊井治孝 (熊井動物病院)

アドバイザー 内野富弥 (株動物エムイーリサチーセンター)

小動物臨床現場における治療に用いる抗菌薬の使用実態は、現在のところほとんど明らかにされていないのが実情である。食用動物の抗菌薬の使用に関しては、公衆衛生学的観点から様々なサーベイランスやリスク評価が行われてきている。このことから、本研究会でも「小動物臨床現場における抗菌薬使用実態調査」の事業を興し、調査を進めてきたところである。4年間にわたり（平成13年度から平成16年度）臨床分野の先生方との協議を経て、全国各地の動物病院における抗菌薬使用実態調査のアンケート結果を取りまとめたので、参考にして頂ければ幸いである。

アンケートは全国の動物病院に協力をお願いし、返送されてきた有効回答総数44のデータを以下に取りまとめた。

イヌ、ネコを対象動物とする抗菌薬は、抗生物質として12成分、合成抗菌薬として8成分が承認されているのが現状であるが、アンケート結果ではペニシリン系8種、第一世代セフェム系4種、第二世代セフェム系2種、第三世代セフェム系7種、カルバペネム系2種、アミノグリコシド系8種、マクロライド系6種、リンコマイシン系2種、ペプチド系1種、テトラサイクリン系4種、ピリ

ドンカルボン酸系10種、クロラムフェニコール系2種、サルファ剤5種、その他4種および抗真菌薬2種の合計67種の抗菌薬が使用されていた（表1）。

各動物病院における抗菌薬の保有状況を見ると、最も少ない4種類から最も多い25種類までを保有しており、1動物病院当たり平均10.84種の抗菌薬を保有していた。また、保有数の多い順に抗菌薬を並べてみると、セファレキシンが39動物病院（88.6%）、エンロフロキサシンが38動物病院（86.4%）、アモキシシリンが35動物病院（79.5%）、アンピシリンが33動物病院（75.0%）であった（表2）。

動物種ごとの抗菌薬の使用割合を見てみると、イヌ、ネコではペニシリン系、セフェム系、ピリドンカルボン酸系の使用頻度が高かった。またエキゾチック動物に対しては、クロラムフェニコール系およびピリドンカルボン酸系の使用頻度が高かった。

今後も定期的に調査が行えるような環境作りを目指し、詳細なデータを取りまとめることができればと思っている。

表1 使用されていた抗菌薬

ペニシリン系	リンコマイシン系
ベンジルペニシリン	クリンダマイシン
アンピシリン	リンコマイシン
アンピシリン十クラブラン酸	ベブチド系
アモキシシリン	ポリミキシン B
アモキシシリン十クラブラン酸	テトラサイクリン系
クロキサシリン	テトラサイクリン
ピペラシリン	オキシテトラサイクリン
バカンピシリン	ドキシサイクリン
セフェム系 (第一世代)	ミノサイクリン
セファレキシン	ピリドンカルボン酸系
セファゾリン	ピペミジン酸
セファクロル	エンロフロキサシン
セファドロキシル	オフロキサシン
セフェム系 (第二世代)	ノルフロキサシン
セフメタゾール	オルビフロキサシン
セフロキシム	マルボフロキサシン
セフェム系 (第三世代)	シプロフロキサシン
セフィキシム	バズフロキサシン
セフジトレン	フレロキサシン
セフジニル	レボフロキサシン
セフォペラゾン	クロラムフェニコール系
セフミノクス	クロラムフェニコール
セフテラムピボキシル	チアンフェニコール
セフカベンピボキシル	サルファ剤
カルバペネム系	スルファモノメトキシ
イミペネム	スルファジメトキシ
ファロペネム	スルファメトキサゾール
アミノグリコシド系	サラゾスルファピリジン
ストレプトマイシン	スルファジアジン
カナマイシン	その他
ゲンタマイシン	ホスホマイシン
フラジオマイシン	メトロダニゾール
アミカシン	トリメトプリム・スルファジアジン
トブラマイシン	トリメトプリム・スルファメトキサゾール
リボスタマイシン	抗真菌剤
ジベカシン	ケトコナゾール
マクロライド系	グリセロフルビン
エリスロマイシン	
タイロシン	
スピラマイシン	
クラリスロマイシン	
ジョサマイシン	
ミデカマイシン	

太字：イヌ、ネコを対象動物とする抗菌薬

表2 動物病院における抗菌薬のごとの保有数 (上位 10 種)

順位	抗 菌 薬	保有動物病院数	%
1	セファレキシン	39	88.6
2	エンロフロキサシン	38	86.4
3	アモキシシリン	35	86.4 <sup>2</sup>
4	アンピシリン	33	75.0
5	クロラムフェニコール	25	56.8
6	オフロキサシン	24	54.5
7	オルビフロキサシン	23	52.3
8	ドキシサイクリン	21	47.7
9	クリンダマイシン	19	43.2
10	ゲンタマイシン	14	31.8

### 1. 平成 17 年度定期総会の報告

平成 17 年度定期総会は、平成 17 年 4 月 23 日（土）午前 10 時から日本獣医畜産大学動物医療センター C-501 講義室において、後述の第 32 回シンポジウムに先立って行われた。

最初に小久江栄一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 16 年度事業報告

年度内に次の事業が実施されたことの報告がなされた。

1) 会報第 26 号（99 頁）を発行・配布した。  
動物由来細菌に対する抗菌性物質の最小発育阻止濃度（MIC）測定法（改訂）の掲載。

2) 平成 16 年度定期総会の開催

平成 16 年 4 月 24 日（土）に開催した。

3) 第 31 回シンポジウムの開催（上記定期総会に引き続き開催）

特別講演として、国立感染症研究所の渡辺治雄先生に「FAO/OIE/WHO 合同ヒト以外の抗菌性物質の使用と薬剤耐性に関する専門家会議の概要」について講演をいただいた。

続いて、シンポジウムは「新規に開発された産業動物用抗菌性物質の基礎と応用」をテーマとして、武田シェリング・プラウアニマルヘルス(株)の井上喜久治先生に「トピシリン」を、川崎三鷹製薬(株)の渡辺典夫先生に「セフキノム」を、ファイザー(株)の岩隈昭裕先生に「セフチオフル」を、大日本製薬(株)の松本修治先生に「ジフロキサシン」を、ノバルティス・アニマルヘルス(株)の梶原敬太先生に「バルネムリン」について講演していただいた。これらシンポジウム内容の要旨を会報 26 号に掲載した。

4) 事業報告

(1) 犬および猫における抗菌剤の使用実態調査事業

委員会（片岡委員長，左向，内田，熊井，アドバイザー内野各委員）

アンケート集計結果のまとめを会報 27 号に掲載する。

(2) 魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討事業

委員会（青木委員長，畑井，廣野各委員）

① 魚類病原菌，*Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* (*Pasteurella piscicida*) 由来の伝達性 R プラスミドがコードする薬剤耐性領域（19Kb）について解析した。遺伝子上に KM 耐性遺伝子，TC 耐性遺伝子，CP 耐性遺伝子，SA 耐性遺伝子，トランスポゾン遺伝子および IS26，さらに，薬剤耐性遺伝子とはまったく関係のない遺伝子も挿入されていた。

② 養殖場で得られた *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* のキノロン耐性株は，*gyrA* 遺伝子の変異で，83 番目のタンパク質がセリンからイソロイシンに転位していた。

③ 養殖場から得られた 1999 年以降に分離された魚類病原菌 *Lactococcus garvieae* は，CP，TC，EM，あるいは LCM 耐性を示す株が多く検出された。

(3) 小動物における臨床試験評価基準の検討事業

委員会（岩崎委員長，深田，浅井，澤田，桑野，内田，中田，片岡各委員）

第 4 回委員会を平成 16 年 5 月 14 日，第 5 回委員会を平成 16 年 7 月 2 日，第 6 回委員会を平成 16 年 9 月 30 日，第 7 回委員会を平成 16 年 11 月 29 日，第 8 回委員会を平成 17 年 1 月 31 日，第 9 回委員会を平成 17 年 4 月 2 日にそれぞれ開催し，以下の事項について検討した。

- ① 細菌性膿皮症に対する臨床試験ガイドライン
- ② 細菌性尿路感染症に対する臨床試験ガイドライン

(4) 第1回日本獣医内科学アカデミー総会への参加

平成16年8月8日(日)、都市センターホテルで開催された第1回日本獣医内科学アカデミー総会で、「小動物における抗菌剤の使用と耐性菌」と題して片岡 康先生(日本獣医畜産大学)が教育講演を行った。

(2) 平成16年度収支決算報告

別表1のとおり決算報告があり、引き続き監査報告が行われた。

以上2議案が一括審議され可決・承認された。

(3) 平成17年度事業計画

基本方針として、動物(魚類を含む)における化学療法の基礎および応用面に関する問題点ならびに動物の耐性菌に関する問題点を取り上げるとともに、薬剤感受性試験方法の国際標準化ならびに抗菌剤ごとの耐性限界値の制定を行う。併せて、会の事業拡大と会員の増加を計ることが提案された。

平成17年度の事業計画として、上記の平成15年度事業をほぼ継承・発展させる考えから、下記の事項が提案された。

- 1) 抗菌性物質および耐性菌に対する技術・知識の普及
  - ・会報第27号の発行・配布
- 2) 魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討事業
- 3) 小動物における臨床試験評価基準の検討事業
- 4) 第2回日本獣医内科学アカデミー総会への参加

日時：平成17年8月20日(土)、

8月21日(日)

場所：京王プラザホテル

演題：「小動物における薬剤耐性菌の動向と対策」

演者：鎌田 寛先生(日本大学)

5) 平成17年度定期総会の開催

6) その他本会の目的達成に必要な事項の検討

(4) 平成17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。

上記2議案を一括審議のうえ、承認・可決された。

(5) 平成17年度予算

理事の追加として西沢耕治氏(明治製菓(株))が提案され、承認された。

2. 第32回シンポジウムの開催

特別講演として、「食品中に残留する動物用医薬品等へのポジティブリスト制の導入について」と題して厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課の近藤卓也先生に、「MRL(残留基準)設定に対応する抗菌性物質の新たな分析・サンプリング手法の確立について」と題して国立医薬品食品衛生研究所食品部の村山三徳先生に講演をいただいた。続いてシンポジウムⅠでは「抗菌剤の使用と耐性菌の出現との関係―慎重使用に向けて―」というテーマで、「JVARMにおける抗菌剤の使用と耐性との関係解析について」について農林水産省動物医薬品検査所の浅井鉄夫先生に、「管内農場における抗菌性物質使用歴と耐性大腸菌の定点観測」について埼玉県中央家畜保健衛生所の吉田輝美先生に、「小動物における薬剤耐性菌の動向」について日本大学の鎌田 寛先生に講演していただいた。続いてシンポジウムⅡでは「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」というテーマで、「マルボフロキサシン」についてファイザー(株)の根津 潤先生に、「オフロキサシン」について明治製菓(株)の松村浩明先生に講演していただいた。

いずれの演題も最近の薬事行政、抗菌剤の適正使用に係わる知識・情報として貴重な内容であり、討論も終始活発で、大変有意義であった。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16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	489,000	389,000		100,000	3,000 × 130 名分
賛助会費	550,000	510,000		40,000	10,000 × 51 口分
繰越金	1,326,810	1,326,810			
雑収入	200,000	574,510	374,510		シンポジウム, 抗菌剤マニュアル販売・印税
合 計	2,565,810	2,800,320	234,510	66,990	

## 支出の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	240,000	44,778		195,222	
事務手当	50,000	34,000		16,000	
印刷費	15,000	0		15,000	
通信費	40,000	5,430		34,570	
消耗品費	25,000	1,348		23,652	
交通費	60,000	4,000		56,000	
HP維持費	40,000	0		40,000	
雑費	10,000	0		10,000	
会議費	325,000	170,954		154,046	
総会費	50,000	10,080		39,920	
役員会議費	75,000	30,474		44,526	
専門部会会議費	200,000	130,400		69,600	
事業費	1,470,000	1,016,470		453,530	
資料配布費	40,000	0		40,000	
講演会費	300,000	182,361		117,639	
会報発行費	650,000	601,240		48,760	
資料収集費	20,000	9,975		10,025	
調査事業費	450,000	0		450,000	
雑費	10,000	222,894	212,894		抗菌剤マニュアル購入
予備費	330,810	0		330,810	
特別事業等積立金	200,000	200,000			
小 計		1,432,202			
次年度繰越		1,368,118			
合 計	2,565,810	2,800,320	234,510		

繰越金 1,368,118 東京三菱銀行普通預金 1,236,686 郵便振替 2,000  
郵便貯金 113,111 現金 16,321  
特別事業等積立金 東京三菱銀行普通預金 400,000  
監査の結果, 以上の通り相違ありません

平成17年4月9日

監事 小野浩臣 ㊟  
監事 佐藤静夫 ㊟



(別表2) 平成17年度収支予算書  
収入の部

科 目	平成17年度 予算額	平成16年度 予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	489,000	489,000			3,000 × 163 名分 10,000 × 51 口分 (26 会員) シンポジウム (70 + 20 名)
賛助会費	550,000	550,000			
繰越金	1,368,112	1,326,810	41,302		
雑収入	200,000	200,000			
合 計	2,607,112	2,565,810	41,302		

## 支出の部

科 目	平成17年度 予算額	平成16年度 予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	530,000	240,000	290,000		印刷代, コピー代 切手代, はがき代 事務用品 通勤費, 都内交通費 プロバイダー料金 (2 年分) 末端 1 台
事務手当	50,000	50,000			
印刷費	15,000	15,000			
通信費	40,000	40,000			
消耗品費	25,000	25,000			
交通費	60,000	60,000			
H P 維持費	330,000	40,000	290,000		
雑 費	10,000	10,000			
会議費	325,000	325,000			総会資料印刷代 会場使用量, 交通費等 会場使用料, 交通費等
総会費	50,000	50,000			
役員会議費	75,000	75,000			
専門部会会議費	200,000	200,000			
事業費	1,220,000	1,470,000		250,000	封筒印刷代, タックシール代 謝礼, 要旨印刷等 編集・印刷費, 送料等 文献・資料収集費 新規事業費を含む
資料配布費	40,000	40,000			
講演会費	300,000	300,000			
会報発行費	400,000	650,000	250,000		
資料収集費	20,000	20,000			
調査事業費	450,000	450,000			
雑 費	10,000	10,000			
予備費	332,112	330,810		1,302	
特別事業等 積立金支出	200,000	200,000			特別事業費等
合 計	2,607,112	2,565,810	41,302		

役員および所属 (平成 15 年 4 月～平成 18 年 3 月)

顧問	柴田 重孝	麻布大学名誉教授	理事	熊谷 進	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医公衆衛生学講座
顧問	高橋 勇	日本獣医畜産大学名誉教授	理事	桑野 昭	第一製薬(株)東京研究開発センター
顧問	鈴木 昭	元北里大学	理事	阪野 哲也	(株)科学飼料研究所
理事長	小久江栄一	東京農工大学名誉教授	理事	桜井 健一	埼玉県熊谷家畜保健衛生所
副理事長	澤田 拓士	日本獣医畜産大学獣医学部獣医微生物学教室	理事	左向 敏紀	日本獣医畜産大学獣医学部獣医内科学教室
事務担当理事	片岡 康	日本獣医畜産大学獣医学部獣医微生物学教室	理事	神保 勝彦	町田予防衛生研究所
監事	小野 浩臣	元日本獣医畜産大学	理事	高橋 敏雄	農林水産省動物医薬品検査所検査第二部抗生物質製剤検査室
監事	佐藤 静夫	(株)科学飼料研究所	理事	高橋 雄二	(財)畜産生物科学安全研究所
理事	青木 宙	東京海洋大学資源育成学専攻遺伝生化学講座	理事	田村 豊	酪農学園大学獣医学部獣医公衆衛生学教室
理事	五十君静信	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部	理事	中田 勝久	千寿製薬(株)
理事	内田 幸治	ファイザー(株)農産事業部	理事	中村 政幸	北里大学獣医畜産学部人畜共通感染症学研究室
理事	江口 正志	(独)動物衛生研究所 北海道支所	理事	*西沢 耕治	明治製菓(株)
理事	岡野 圭介	シェリング・プラウ アニマルヘルス(株)	理事	野沢雄一郎	神奈川県食肉衛生検査所
理事	貝塚 一郎	(社)日本動物用医薬品協会	理事	畑井喜司雄	日本獣医畜産大学獣医学部魚病学教室
理事	加地 祥文	厚生労働省健康局結核感染症課感染症情報管理室	理事	福安 嗣昭	麻布大学獣医学部衛生学第二研究室
理事	金井 久	群馬県中部家畜保健衛生所	理事	八木澤守正	(財)日本抗生物質学術協議会
理事	金子 一幸	麻布大学獣医学部臨床繁殖学研究室	理事	山根 義久	東京農工大学農学部獣医外科学教室
理事	鎌田 寛	日本大学生物資源科学部獣医微生物学研究室			

\*：新任理事

賛 助 会 員

旭ヴェット株式会社 製造部研究課  
〒 059-0913 北海道白老郡白老町緑町 724-1

株式会社科学飼料研究所  
〒 101-0047 東京都千代田区内神田 2-1-2  
第 5 中央ビル

共立製薬株式会社 薬事事業部  
〒 102-0073 東京都千代田区九段北 1-12-4  
徳海屋ビル 1F

コーキン化学株式会社 開発部  
〒 579-8014 大阪府東大阪市中石切町 3-7-49

三共エール薬品株式会社  
〒 101-0111 東京都千代田区神田佐久間町 4-20  
三共神田佐久間町ビル 5 階

三共ライフテック株式会社  
〒 113-0033 東京都文京区本郷 4-23-14

シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社  
事業企画本部マーケティング部  
〒 102-0075 東京都千代田区三番町 5-7

第一製薬株式会社 特薬マーケティング部  
〒 104-8369 東京都中央区京橋 2-16-1  
京橋清水ビル

大日本製薬株式会社 動物薬品部  
〒 541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

デンカ製薬株式会社 開発企画部  
〒 210-0818 神奈川県川崎市川崎区中瀬 3-19-11

日本イーライリリー株式会社  
エランコアニマルヘルス事業部  
〒 651-0086 兵庫県神戸市中央区磯上通 7-1-5  
三宮プラザビル

日本全薬工業株式会社  
〒 963-0196 福島県郡山市安積町笹川字平ノ上 1-1

ノバルティス アニマルヘルス株式会社  
〒 105-6137 東京都港区浜松町 2-4-1  
世界貿易センタービル 37 階

バイエル・メディカル株式会社  
〒 108-0074 東京都港区高輪 4-10-8

ファイザー株式会社 農産事業部  
〒 160-0490 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
新宿文化クイントビル 17 階

フォート・ダッジ株式会社  
〒 104-0031 東京都中央区京橋 1-10-3  
服部ビル 9F

フジタ製薬株式会社 東京研究所臨床センター  
〒 193-0942 東京都八王子市柵田町 1211

ベーリンガーインゲルハイム  
ベトメディカジャパン株式会社 開発事業部  
〒 666-0193 兵庫県川西市矢間 3-10-1

川崎三鷹製薬株式会社  
〒 210-0818 神奈川県川崎市川崎区中瀬 3-19-11

明治製菓株式会社 動薬飼料部開発グループ  
〒 104-0031 東京都中央区京橋 2-4-16

全農飼料畜産中央研究所  
〒 300-4204 茨城県つくば市作谷 1708-2

全農家畜衛生研究所  
〒 285-0043 千葉県佐倉市大蛇町 7

(財) 日本抗生物質学術協議会  
〒 141-0032 東京都品川区上大崎 2-20-8

(社) 日本動物用医薬品協会  
〒 103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-6-10  
サトービル 6F

### 会員の拡充・投稿論文募集のお願い

会員の拡充については毎年お願いしているところではあります。これまでのところ本会々員の内訳をみると、家畜衛生や公衆衛生関係の官公庁、製薬や飼料会社の勤務獣医師が大半で、臨床関係者や水産関係者はあまり多くありません。

近年、本会では薬剤耐性菌問題や抗菌剤の適正使用に係わる内容に重点をおいた運営を行っています。特に、重要な課題については専門家による委員会を設置し、検討を重ねております。今まで以上に牛、豚、鶏のみならず小動物の臨床獣医師にも役立つ抗菌剤の適正使用に関する情報の提供ができると考えています。また、水産・魚病関係における抗菌剤の使用、残留や耐性菌に対する関心も高まっており、本会もこれら分野への事業の拡充を計りつつあります。

そこで、本会の活動をより活発なものとするため、各会員の周辺におられる方々に積極的に入会を呼びかけて下さい。

また、会報のさらなる充実を図るため、本研究会の主旨に合致した研究論文の投稿を広く受け付けております。会報 25 号増刊号（創立 30 周年記念号）および本会ホームページ（<http://www.jantianim.jp/>）に投稿規程を掲載しておりますので、積極的な投稿をお願い致します。

入会希望者は、本会ホームページ（<http://www.jantianim.jp/>）の入会フォームまたは葉書に住所（会報等発送先）、氏名、年齢、勤務先名を明記し、本会事務局に連絡下さい。（年会費 3,000 円）

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  
2005年9月

## ANTIBIOTICS (抗生物質)

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
<b>PENICILLIN ANTIBIOTICS (PCs) :</b>			
ペニシリン系抗生物質			
<i>Aminobenzylpenicillin</i>	<i>see Ampicillin</i>		
Amoxicillin		N,D,1,2,3	AMPC
Ampicillin	<i>Aminobenzylpenicillin</i>	N,D,1,2,3	ABPC
Aspoxicillin		N,1	ASPC
Benzylpenicillin	<i>Penicillin G</i>	N,D,1,2,3	PCG
Clavulanic acid		N,4	CVA
Cloxacillin	<i>Methylchlorophenylisoxazolympenicillin</i>	N,D,1,2,3	MCIPC(CX)
Dicloxacillin	<i>Methyldichlorophenylisoxazolympenicillin</i>	N,D,1,2	MDIPC(DCX)
<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	<i>see Nafcillin</i>		
Hetacillin	<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	N,2	IPABPC
<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	<i>see Hetacillin</i>		
<u>Mecillinam</u>		D,1	MPC
<i>Methylchlorophenylisoxazolympenicillin</i>	<i>see Cloxacillin</i>		
<i>Methyldichlorophenylisoxazolympenicillin</i>	<i>see Dicloxacillin</i>		
<i>Methylphenylisoxazolympenicillin</i>	<i>see Oxacillin</i>		
Nafcillin	<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	D,1	NFPC
Oxacillin	<i>Methylphenylisoxazolympenicillin</i>	N,4	MPIPC
<i>Penicillin G</i>	<i>see Benzylpenicillin</i>		
Ticarcillin		N,2	TIPC
△ <u>Tobicillin</u>		D,1	TBPC
<b>CEPHEM ANTIBIOTICS (CEPs) :</b>			
セフェム系抗生物質			
Cefaclor		N,2	CCL
<i>Cefacetrile</i>	<i>see Cephacetrile</i>		
Cefadroxil		N,2	CDX
<i>Cefalexin</i>	<i>see Cephalixin</i>		
<i>Cefaloridine</i>	<i>see Cephaloridine</i>		
<i>Cefapirin</i>	<i>see Cephapirin</i>		
Cefixime		N,2	CFIX
Cefotaxime		N,2	CTX
△ <u>Ceftiofur</u>		D,1,2	CTF
Cefivitril		4	CEVR
Cefotetan		N,2	CTT
Cefoxitin		N,4	CFX
Cefuroxime		N,D,1	CXM
△ <u>Cefquinome</u>		D,1,4	CQN
Cefazolin		N,D,1	CEZ
Cephacetrile	<i>Cefacetrile</i>	N,4	CEC
Cephalexin	<i>Cefalexin</i>	N,2,3	CEX
<u>Cephalonium</u>		D,1,2,3	CEL
Cephaloridine	<i>Cefaloridine</i>	N,2	CER

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Cephalothin		N,2	CET
Cephapirin	<i>Cefapirin</i>	N,D,1,2	CEPR
Cephoxazole		4	CXZ
Cephradine		N,2	CED
Latamoxef	<i>Moxalactam</i>	N,4	LMOX
<i>Moxalactam</i>	<i>see</i> Latamoxef		
AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS (AGs) : アミノグリコシド系抗生物質			
Amikacin		N,3	AMK
<i>Aminocidin</i>	<i>see</i> Paromomycin		
△ <u>Apramycin</u>		D,(1),4	APM
<u>Destomycin A</u> **		1	DM-A
△ <u>Dihydrostreptomycin</u>		D,1,2,3	DSM
Fradiomycin	<i>Neomycin, Framycetin</i>	N,D,1,2,3	FRM(FM,NM)
<i>Framycetin</i>	<i>see</i> Fradiomycin		
Gentamicin		N,D,1,2,3	GM
<u>Hygromycin B</u> **		D,1,2	HM-B
Kanamycin		N,D,1,2	KM
<i>Neomycin</i>	<i>see</i> Fradiomycin		
Paromomycin	<i>Aminocidin</i>	N,4	PRM
Spectinomycin		N,D,1,2,3	SPCM(SPCT)
Streptomycin		N,D,1,2,3	SM
Tobramycin		N,4	TOB
MACROLIDE ANTIBIOTICS (MLs) : マクロライド系抗生物質			
<u>Acetylisovaleryltylosin</u>		D,1	AIV-TS
△ <u>Azithromycin</u>		N,4	AZM
Carbomycin	<i>Magnamycin</i>	2	CRM
Clarithromycin		N,4	CAM
Erythromycin		N,D,1,2,3	EM
Josamycin		N,D,1	JM
Kitasamycin*	<i>Leucomycin</i>	N,D,1	LM(KT)
<i>Leucomycin</i>	<i>see</i> Kitasamycin		
<i>Magnamycin</i>	<i>see</i> Carbomycin		
<i>Miporamycin</i>	<i>see</i> Mirosamicin		
△ <u>Mirosamicin</u>	<i>Miporamycin, Mycinamicin</i>	D,1,4	MRM
<i>Mycinamicin</i>	<i>see</i> Mirosamicin		
Oleandomycin		D,1,2	OL(OM)
Roxithromycin		N,4	RXM
<u>Sedecamycin</u> *		D,1	SCM
Spiramycin		N,D,1	SPM(SP)
<u>Terdecamycin</u>		D,(1)	TDM
<u>Tilmicosin</u>		D,1,3	TMS
Turimycin		4	TUM
<u>Tylosin</u> *		D,1,2,3	TS
LINCOSAMINID ANTIBIOTICS (LCMs) : リンコマイシン系抗生物質			
Clindamycin		N,2	CLDM
Lincomycin**		N,D,1,2,3	LCM

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED) Pirlimycin		2	PLM
PEPTIDE ANTIBIOTICS (PTs) : ペプチド系抗生物質			
Aibellin		4	ABL
△ <u>Avoparcin</u>		(1),3	AVP
Bacitracin***		N,D,1,2,3	BC
<i>Bambermycin**</i>	<i>see Flavophospholipol</i>	2	
Colistin*		N,D,1	CL
△ <u>Enramycin*</u>		1	ER
<i>Flavomycin</i>	<i>see Flavophospholipol</i>		
<u>Flavophospholipol*</u>	<i>Bambermycin, Flavomycin</i>	1,2,3	FV
Macarbomycin		(1)	MC(MCB)
<i>Moenomycin</i>	<i>see Bambermycin</i> (Flavophospholipol)		
<u>Nosiheptide*</u>		1,4,5	NHT
Orienticin		(1)	OET
Polymyxin-B	<i>Sulfomyxin</i>	N,2'	PL(PM-B)
Quebemycin		(1)	QM
<i>Sulfomyxin</i>	<i>see Polymyxin-B</i>		
Teicoplanin		N,4	TEIC
<u>Thiopeptin*</u>		1	TPT
Thiostrepton		4	TST
Tyrothricin		4	TTC
Vancomycin		N,4	VCM
<u>Virginiamycin***</u>		1,2,3	VGM
POLYETHER ANTIBIOTICS (PEs) : ポリエーテル系抗生物質			
Laidlomycin**		4	LDM
<u>Lasalocid***</u>		1,2	LLC(LS)
Lonomycin		4	LMN
Lysocellin		4	LSC
Maduramicin**		4	MDRM
<i>Methylsalinomycin</i>	<i>see Naracin</i>		
<u>Monensin***</u>		D,1,2,3	MNS(MN)
Narasin**	<i>Methylsalinomycin</i>	2,4	NRS
<u>Salinomycin***</u>		1	SNM(SLM)
<u>Semduramicin***</u>		1,4	SDRM
Tetronasin		4	TNS
TETRACYCLINE ANTIBIOTICS (TCs) : テトラサイクリン系抗生物質			
△ <u>Chlortetracycline***</u>		D,1,2,3	CTC
Doxycycline		N,D,1,2	DOXY
Minocycline		N,4	MINO
Oxytetracycline***		N,D,1,2,3	OTC
Tetracycline		N,3	TC

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
ANTIFUNGAL ANTIBIOTICS (AFAs) : 抗真菌性抗生物質			
Amphotericin-B		N,3	AMPH
Griseofulvin		N,D,1,2,3	GRF
Miconazole		N,2	MCZ
<u>Nanafrocin</u>		D,1	NNF
Nystatin**		N,D,1,2,3	NYS
Perimycin		4	PRIM
Siccanin		N,1	SCN
OTHER ANTIBIOTICS (Etc) : その他の抗生物質			
Ardacin		4	ADC
<u>Avilamycin</u> *		1,4	AVM
<u>Bicozamycin</u> *	<i>Bicyclomycin</i>	D,1	BCM(BCZ)
<i>Bicyclomycin</i>	<i>see Bicozamycin</i>		
Chloramphenicol		N,1,3	CP(CM)
<u>Efrotomycin</u> *		1,2,3,4	EFM
Fosfomycin		N,D,1	FOM
Fusidic acid		N,4	FA
Nisin		1	NS
<i>Nourseothricin</i>	<i>see Streptothricin</i>		
Novobiocin**		D,1',2,3	NB
<u>Polynactin</u> *		1	PNT
Rifampicin	<i>Rifampin</i>	N,4	RFP
<i>Rifampin</i>	<i>see Rifampicin</i>		
Streptothricin	<i>Nourseothricin</i>	4	STR
<u>Tiamulin</u> **		D,1,3	TML
Tyrothricin		4	TTC
△ <u>Valnemulin</u> **		1,4	VML

## SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS (合成抗菌薬)

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
SULFA DRUGS (SAs) : サルファ剤			
Acetylsulfamethoxazole		1'	Ac-SMX
Homosulfamine		1'	HS
Succinylsulfathiazole		4	Sc-STZ
Sulfabromomethazine		2	SBM
Sulfachloropyrazine	<i>Sulfaclozine</i>	2	SCPZ
Sulfachlorpyridazine	<i>see Sulfachloropyrazine</i>	1,2,3	SCPD
<i>Sulfaclozine</i>			
Sulfadiazine	<i>Sulfapyrimidine</i>	1',2,3	SDZ
Sulfadimethoxine**	<i>Sulfadimethoxyypyrimidine</i>	1,1',2,3	SDMX
<i>Sulfadimethoxyypyrimidine</i>	<i>see Sulfadimethoxine</i>		
<i>Sulfadimethylpyrimidine</i>	<i>see Sulfadimidine</i>		
Sulfadimidine**	<i>Sulfamethazine, Sulfadimethylpyrimidine</i>	1',2,3	SDD
Sulfadoxine	<i>Sulfomethoxine</i>	1',3	SDOX



GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Sulfaethoxyppyridazine		2	SEPD
<i>Sulfafurazole</i>	<i>see</i> Sulfisoxazole		
Sulfisomidine, Sulf(a)isomidine		1	SID
Sulfisoxazole, Sulf(a)isoxazole	<i>Sulfafurazole</i>	N,(1),2	SIX
Sulfisozole		1	SIZ
Sulfamerazine	<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	1,3	SMR
<i>Sulfamethazine</i>	<i>see</i> Sulfadimidine		
<i>Sulfamethiazole</i>	<i>see</i> Sulfamethizole		
Sulfamethizole	<i>Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole</i>	N,3'	SMTZ
Sulfamethoxazole	<i>Sulfisomezole</i>	N,1	SMX
Sulfamethoxyppyridazine		1,2,3	SMPD
<i>Sulfamethyloxazole</i>	<i>see</i> Sulfamoxole		
Sulfamethylphenazole			SMPZ
<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	<i>see</i> Sulfapyrazole		
<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	<i>see</i> Sulfamerazine		
<i>Sulfamine</i>	<i>see</i> Sulfanilamide		
Sulfamoildapsone		1	SMD(SDDS)
Sulfamonomethoxine		N,1	SMMX
Sulfamoxole	<i>Sulfamethyloxazole</i>	N,4	SMOX
Sulfanilamide	<i>Sulfamine</i>	3	SA
Sulfanitran		2'	SNT
Sulfaphenazole		1	SPHZ
Sulfapyrazole	<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>		SPZ
Sulfapyridine			SPD
<i>Sulfapyrimidine</i>	<i>see</i> Sulfadiazine		
Sulfaquinoxaline*		1',3	SQ
Sulfasalazine		2	SSZ
Sulfathiazole		1,3'	STZ
<i>Sulfathiodiazole</i>	<i>see</i> Sulfamethizole		
<i>Sulfisomezole</i>	<i>see</i> Sulfamethoxazole		
Sulfomyxin		2	SFMX
<i>Sulfomethoxine</i>	<i>see</i> Sulfadoxine		
FURAN DERIVATIVES (FDs) :			
フラン誘導体			
Difurazon	<i>Nitrovin, Panazon</i>	1,1'	DFZ
Furaltadone		4	FTZ
Furazolidone		1,2,3	FZ
<i>Nitrofuracin</i>	<i>see</i> Nitrofurantoin		
<i>Nitrofural</i>	<i>see</i> Nitrofurazone		
Nitrofurantoin	<i>Nitrofuracin</i>	2,3	NFT
Nitrofurazone	<i>Nitrofural</i>	1,1',2	NFZ
<i>Nitrovin</i>	<i>see</i> Difrazon		
Nifurstyrene		1	NFS
<i>Panazon</i>	<i>see</i> Difurazon		
PYRIDONECARBOXYLIC ACID (PCAs) :			
ピリドンカルボン酸系 (ニューキノロン系)			
<i>Apixoxacin</i>	<i>see</i> Esafloxacin		
Benfloxacin	<i>see</i> Vebufloxacin	(1)	BFLX
Binfloxacin		4	BNFX
Cinoxacin		4	CINX

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Ciprofloxacin		4	CPFX
Danofloxacin		1,4	DNFX
△Difloxacin		1,2,4	DFLX
Enrofloxacin		1,2,3,4	ERFX
Enoxacin		N,4	ENX
Esafoxacin	<i>Apiroxacin</i>	4	ESFX
Fleroxacin		4	FLRX
Ibafloxacin		4	IBFX
Marbofloxacin		4	MBFX
Miloxacin		1,4	MLX(MXC)
Nalidixic acid		N,1	NA
Norfloxacin		N,4	NFLX
Ofloxacin		N,1	OFLX
Orbifloxacin		1,2	OBFX
Oxolinic acid		1	OXA(OA)
Pefloxacin		4	PFLX
Pipemidic acid		N,4	PPA
Piromidic acid		1	PA(PMA)
Rosoxacin		4	RSX
Sarafloxacin		1,2,4	SRFX
Sparfloxacin		4	SPFX
Tosufloxacin		4	TFLX
<i>Vebufloxacin</i>	<i>see Benofloxacin</i>	1	VBFX
ANTIPROTOZOAN AGENTS			
Amprolium <sup>*,**</sup>		1,3	APL
Arprinocid		3,4	APC(ARP)
Beclothiamine		(1)	BT
Buparvaquone		4	BPVQ
Clopidol		(1)	CLP
Decoquinatone <sup>*,**</sup>		1,2,3	DEC
Diclazuril		4	DLZ(DZR)
Diminazene		1	DNZ
Dinitolmide	<i>Zoalene</i>	(1)	DTM(ZL)
Ethopabate <sup>*,**</sup>		(1)	ETB
Glycarbylamide		(1)	GCA
Halofuginone <sup>*,**</sup>		1,2	HFN(HFG)
Imidocarb		2,4	IDC
Isometamidium		4	ITD
Nicarbazin <sup>*,**</sup>		1,3	NCZ
Obioactin		4	OAT
Pamaquine		1	PMQ
Parvaquone		4	PVQ
Primaquine		1	PRQ
Pyrimethamine		1	PYR
Quinapyramine		4	QPM
Robenidine <sup>**</sup>		(1)	RBD
Ronidazole		4	RDZ
Toltrazuril		4	TTZ
<i>Zoalene</i>	<i>see Dinitolmid</i>		

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
OTHERS (Etc) :			
その他の合成抗菌薬			
Baquiloprim		4	BLP
Carbadox**		1,2,3,5	CDX(CBD)
Dimetridazole			DTZ
Florfenicol		1,2	FFC(FF)
Flumequine		1,4	FMQ
Halquinol		4	HQN
Ipronidazole		5	INZ
Metronidazole		N,4	MNZ
Olaquinox*		1,5	ODX(OQD)
Ormetoprim**		1,2	OMP
Quinoxin		4	QDX
Thiamphenicol		1	TP
Trimethoprim		1,3'	TMP

N : 第十四改正日本薬局方、第十四改正日本薬局方第一追補及び第二追補に記載の医薬品。ただし塩の部分は省略。

D : 動物用抗生物質医薬品基準

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' : 1のうち配合剤の成分。

(1) : 現在は承認および指定が取り消されている。

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 (日本)。

\*, \*' : 飼料添加物、飼料添加物配合成分 (日本)、\*\*, \*\*' (米国)。

○ : 新規に本表に記載されたもの。

△ : 訂正されたもの

( ) 内 : 慣用語。

参考資料 : 日本動物薬事協会編 (2002) : 動物用薬品用量要覧

Code of Fed. Reg.(U.S.A.) (1996)、Feed Additive Compendium (1997)。

厚生労働省 : 第十四改正日本薬局方 (平成 13 年 3 月 30 日厚生労働省告示第 111 号)

厚生労働省 : 第十四改正日本薬局方第一追補 (平成 14 年 12 月 27 日厚生労働省告示第 395 号)

厚生労働省 : 第十四改正日本薬局方第二追補 (平成 16 年 12 月 28 日厚生労働省告示第 461 号)

厚生労働省 : 日本薬局方外医薬品規格第四部 (抗生物質医薬品) (平成 11 年 9 月 22 日医薬発第 1117 号)

農林水産省 : 動物用抗生物質医薬品基準 (平成 11 年 8 月 30 日農林水産省告示第 1123 号)

American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics : Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics  
Vol.26 Suppl.2, 2003

Gigi Davidson Donald C. Plumb 編 (2003) : Veterinary Drug Handbook Client Information Edition

(編集 : 小野浩臣・八木澤守正)

☆ 本表に新しく記載された薬剤 (○印) の略語について、今後 3 ヶ月以内 (2004 年 11 月末) に会員からのご異議がなければ、それ以後、本会制定の正式略語といたします。

## Antibiotics (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylisovaleryltylosin(MLs)	AIV-TS	
Aibellin(PTs)	ABL	
Amikacin(AGs)	AMK	
Amoxicillin(PCs)	AMPC	
Amphotericin-B(AFAs)	AMPH	
Ampicillin(PCs)	ABPC	Aminobenzylpenicillin
△Apramycin(AGs)	APM	
Ardacin(Etc)	ADC	
Aspoxicillin(PCs)	ASPC	
Avilamycin(Etc)	AVM	
△Avoparcin(PTs)	AVP	
△Azithromycin(MLs)	AZM	
Bacitracin(PTs)	BC	
Benzylpenicillin(PCs)	PCG	Penicillin G
Bicozamycin(Etc)	BCM(BCZ)	Bicyclomycin
Carbomycin(MLs)	CRM	Magnamycin
Cefaclor(CEPs)	CCL	
Cefadroxil(CEPs)	CDX	
Cefazolin(CEPs)	CEZ	
Cefivitril(CEPs)	CEVR	
Cefixime(CEPs)	CFIX	
Cefotaxime(CEPs)	CTX	
Cefotetan(CEPs)	CTT	
Cefoxitin(CEPs)	CFX	
△Cefquinome(CEPs)	CQN	
Cefuroxime(CEPs)	CXM	
△Ceftiofur(CEPs)	CTF	
Cephacetrile(CEPs)	CEC	Cefacetrile
Cephalexin(CEPs)	CEX	Cefalexin
Cephalonium(CEPs)	CEL	
Cephalothin(CEPs)	CET	
Cephaloridine(CEPs)	CER	Cefaloridine
Cephapirin(CEPs)	CEPR	Cefapirin
Cephoxazole(CEPs)	CXZ	
Cephradine(CEPs)	CED	
Chloramphenicol(Etc)	CP(CM)	
△Chlortetracycline(TCs)	CTC	
Clarithromycin(MLs)	CAM	
Clavulanic acid(PCs)	CVA	
Clindamycin(LCMs)	CLDM	
Cloxacillin(PCs)	MCIPC(CX)	Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin
Colistin(PTs)	CL	
Destomycin A(AGs)	DM-A	
Dicloxacillin(PCs)	MDIPC(DCX)	Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin
△Dihydrostreptomycin (AGs)	DSM	
Doxycycline(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

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
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	
Kitasamycin(MLs)	LM(KT)	Leucomycin
Laidlomycin(Etc)	LDM	
Lasalocid(PEs)	LLC(LS)	
Latamoxef(CEPs)	LMOX	Moxalactam
Lincomycin(LCMs)	LCM	
Lonomycin(PEs)	LNM	
Lysoceillin(PEs)	LSC	
Macarbomycin(PTs)	MC(MCB)	
Maduramicin(PEs)	MDRM	
Magnamycin(MLs)		Carbomycin
Mecillinam(PCs)	MPC	
Miconazole(AFAs)	MCZ	
Minocycline(TCs)	MINO	
△Mirosamicin(MLs)	MRM	Miporamycin
Monensin(PEs)	MNS(MN)	
Mycinamicin(MLs)	MNM	
Nafcillin(PCs)	NFPC	Ethoxynaphthylpenicillin
Nanafrocic(AFAs)	NNF	Nanaomycin
Narasin(PEs)	NRS	Methylsalinomycin
Neomycin(AGs)		Fradiomycin
Nisin(Etc)	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(AFAs)	PRIM	
Pirlimycin(LCMs)	PLM	
Polymyxin-B(PTs)	PL(PM-B)	Sulfomyxin
Polynactin(Etc)	PNT	
Quebemycin(PTs)	QM	
Rifampicin(Etc)	RFP	Rifampin
Roxithromycin(MLs)	RXM	
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
Teicoplanin(PTs)	TEIC	
Terdecamycin(MLs)	TDM	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Tetracycline(TCs)	TC	
Tetronasin(PEs)	TNS	
Thiopeptin(PTs)	TPT	
Thiostrepton(PTs)	TST	
Tiamulin(Etc)	TML	
Ticarcillin(PCs)	TIPC	
Tilmicosin(MLs)	TMS	
△Tobicillin(PCs)	TBPC	
Tobramycin(AGs)	TOB	
Turimycin(MLs)	TUM	
Tylosin(MLs)	TS	
Tyrothricin(PTs)	TTC	
△Valnemulin(Etc)	VML	
Vancomycin(Pts)	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	
Benofloxacin(PCAs)	BFLX	Vebufloxacin
Binofloxacin(PCAs)	BNFX	
Buparvaquone(APAts)	BPVQ	
Carbadox(Etc)	CDX(CBD)	
Cinoxacin(PCAs)	CINX	
Ciprofloxacin(PCAs)	CPFX	
Clopidol(APAts)	CLP	
Danofloxacin(PCAs)	DNFX	
Decoquinat(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	
Esafoxacin(PCAs)	ESFX	Apiroxacin
Ethopabate(APAts)	ETB	
Fleroxacin(PCAs)	FLRX	
Florfenicol(Etc)	FFC(FF)	
Flumequine(Etc)	FMQ	
Furaltadone(FDs)	FTZ	
Furazolidone(FDs)	FZ	
Glycarbylamide(APAts)	GCA	
Halquinol(Etc)	HQN	
Halofuginone(APAts)	HFN(HFG)	
Homosulfamine(SAs)	HS	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Ibafloxacin(PCAs)	IBFX	
Imidocarb(APAts)	IDC	
Ipronidazole(Etc)	INZ	
Isometamidium(APAts)	ITD	
Marbofloxacin(PCAs)	MBFX	
Metronidazole(Etc)	MNZ	
Miloxacin(PCAs)	MLX(MXC)	
Nalidixic acid(PCAs)	NA	
Nicarbazin(APAts)	NCZ	
Nifurstyrene(FDs)	NFS	
Nitrofurantoin(FDs)	NFT	Nitrofuracin
Nitrofurazone(FDs)	NFZ	Nitrofurul
Norfloxacin(PCAs)	NFLX	
Obioactin(APAts)	OAT	
Ofloxacin(PCAs)	OFLX	
Olaquinox(Etc)	ODX(OQD)	
Orbifloxacin(PCAs)	OBFX	
Ormetoprim(Etc)	OMP	
Oxolinic acid(PCAs)	OXA(OA)	
Pamaquine(APAts)	PMQ	
Parvaquone(APAts)	PVQ	
Pefloxacin(PCAs)	PFLX	
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(PCAs)	SPFX	
Succinylsulfathiazole(SAs)	Sc-STZ	
Sulfabromomethazine(SAs)	SBM	
Sulfachloropyrazine(SAs)	SCPZ	Sulfaclozine
Sulfachlorpyridazine(SAs)	SCPD	
Sulfadiazine(SAs)	SDZ	Sulfapyrimidine
Sulfadimethoxine(SAs)	SDMX	Sulfadimethoxyypyrimidine
Sulfadimidine(SAs)	SDD	Sulfamethazine, Sulfadimethylpyrimidine
Sulfadoxine(SAs)	SDOX	Sulformethoxine
Sulfaethoxyypyridazine(SAs)	SEPD	
Sulfafurazole(SAs)	SFRZ	
Sulfamerazine(SAs)	SMR	Sulfamethylpyrimidine
Sulfamethazole(SAs)	SMTZ	Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole
Sulfamethoxazole(SAs)	SMX	Sulfisomezole
Sulfamethoxyypyridazine(SAs)	SMPD	
Sulfamethylphenazole(SAs)	SMPZ	
Sulfamoildapsone(SAs)	SMD(SDDS)	
Sulfamonomethoxine(SAs)	SMMX	
Sulfamoxole(SAs)	SMOX	Sulfamethyloxazole
Sulfanilamide(SAs)	SA	Sulfamine
Sulfanitran(SAs)	SNT	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Sulfaphenazole(SAs)	SPHZ	
Sulfapyrazole(SAs)	SPZ	Sulfamethylphenylpyrazole
Sulfapyridine(SAs)	SPD	
Sulfaquinoxaline(SAs)	SQ	
Sulfasalazine(SAs)	SSZ	
Sulfathiazole(SAs)	STZ	
Sulfisomidine, Sulf(a)isomidine(SAs)	SID	
Sulfisoxazole, Sulf(a)isoxazole(SAs)	SIX	Sulfafurazole
Sulfisozole(SAs)	SIZ	
Sulfomyxin(SAs)	SFMX	
Thiamphenicol(Etc)	TP	
Toltrazuril(APAts)	TTZ	
Tosufloxacin(PCAs)	TFLX	
Trimethoprim(Etc)	TMP	
Vebufloxacin(PCAs)	VBFX	Benofloxacin



動物用抗菌剤研究会報 第27号

2005年10月11日発行

発行所 動物用抗菌剤研究会

〒180-8602 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

電話 0422-31-4151(内線253~255)

FAX 0422-31-4560

HPアドレス(URL) : <http://www.jantianim.jp/>

メールアドレス : [info@jantianim.jp](mailto:info@jantianim.jp)

振替 00140-0-145535

発行者 小久江栄一

編集委員 阪野哲也, 桜井健一, 金子一幸, 鎌田 寛

査読委員 澤田拓士, 高橋敏雄, 片岡 康

製作 佐藤印刷(株) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮4-4-21