

動物用抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE SOCIETY OF ANTIMICROBIALS FOR ANIMALS

No. 19

February, 1998

動物用抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials
for Animals

目 次

特別寄稿 1：アメリカ腐蛆病の防除に有効な薬物	吐山 豊秋	1
特別寄稿 2：最近における抗菌剤の使用状況と大腸菌，サルモネラ及び 黄色ブドウ球菌の抗菌剤に対する薬剤耐性	石丸 雅敏	13
動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）（II）	動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会	42
まえがき		42
動物用抗菌剤の臨床試験実施基準		42
牛の細菌性乳房炎に対する抗菌剤（泌乳期用乳房注入剤）の 臨床試験実施基準		43
牛の細菌性乳房炎に対する抗菌剤（乾乳期用乳房注入剤）の 臨床試験実施基準		44
付記1. 牛乳房炎起因菌の分離・同定法		45
付記2. 牛乳房炎起因菌の薬剤感受性試験法		45
付記3. 統計学的検定法		45
会務報告		47
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）		53

アメリカ腐蛆病の防除に有効な薬物

吐 山 豊 秋 (畜産生物科学安全研究所)

アメリカ腐蛆病 (American foulbrood) は蜜蜂の蜂児 (brood) の疾病で、原因菌の腐蛆病菌 *Paenibacillus larvae* (basonym: *Bacillus larvae*) が1~2日齢の幼虫に感染して死亡させ、さらに生き残った蛹を腐蛆に変える疾病で、法定伝染病に指定されている。重度の感染では蜂群が短い期間に全滅するので、多くの国では発生した場合蜂群と巣箱のすべてを焼却することを法的に規定している。

巣箱が病原菌に汚染されてから重度感染に至るまでに、かなりの時間がかかる。蜂群を汚染した病原菌の芽胞は小規模の感染を繰り返して巣箱の中で徐々に増殖し、拡散していく。ひとたび重度感染が起きると、巣箱内に数百の腐蛆が形成され、急速に蜂児の全滅へと進行する。汚染から重度感染までには、2~3年はかかると報告されている。

蜜蜂は冬になると活動を一時休止する。つまり、腐蛆病の発生過程には1~2回の越冬期を経過する。このために、越冬期に有効な消毒薬や防除薬を用いれば、重度感染の発生を予防し、または遅延させることが可能であると考えられている。

腐蛆病防除薬を検索する初期の研究では腐蛆病菌に対する MIC の低い抗菌性薬を、野外で発生した腐蛆病に使用して有効性を調べたようであるが、1970年頃にオキシテトラサイクリンの有効性が報告されてからは、この薬物が世界的な汎用薬になっており、輸入品や国内産のハチミツにときに検出される抗生物質残留の原因になっている。

(財) 畜産生物科学安全研究所 (畜安研) では農畜産業振興事業団の助成を受けて、腐蛆病の防除

に有効な消毒薬や防除薬を探索する事業 (平成5~8年度) を実施した。この事業では、腐蛆病に対する防除効果が高く、しかも食品になるハチミツにはなるべく残留しない薬物とその使用法を探索することを目標として試験計画を立てた。

防除薬探索の試験計画

①日本国内で発生し、腐蛆病と診断された感染蜂群の腐蛆から菌分離を行ない、また分離菌を入手して、それらの菌株を同定をする。

② *P. larvae* に対する MIC と MBC を調べる。

③蜂群に投与した薬物が、腐蛆病のターゲットである幼虫に有効濃度で分布する薬物を求める。

④巣箱内での腐蛆病の発症過程を細かく観察することは困難である。したがって、*in vitro* で蜂児を育成し、腐蛆病を発症させる試験系を開発すると便利である。

⑤この事業における試験では腐蛆病菌の環境への拡散を完全に防止することが求められた。したがって、蜂群を閉鎖系に閉じこめて腐蛆病に感染させる試験系の開発が必要である。

⑥腐蛆病菌の汚染形態から考えて、地上に散布のできる芽胞消毒薬が必要である。

⑦実用化の点では、動物用医薬品の飼料・飲水添加剤として、すでに承認されている薬物が便利である。

1. *P. larvae* の薬剤感受性

畜安研では農水省畜産局衛生課の助力を得て、国内に新たに発生した蜜蜂腐蛆病からの分離菌を

各県の家畜保健衛生所から送付していただいた。現在、収集数は47株に達している。Bergeyのマニュアルに従って同定試験を実施したところ、収集したすべての株が *Paenibacillus larvae* であった。

腐蛆病菌の薬剤感受性

収集された47株の *P. larvae* の薬剤感受性を調べた。使用した薬物は、次の条件を考慮して選択した。①動物用医薬品の飼料添加剤か飲水添加剤として承認されている抗菌性薬物。②主としてグラム陽性菌に働く薬物。主としてグラム陰性菌に働く薬物は代表薬だけを選択した。③膜透過性の貧弱な薬物（アミノ配糖体など）は除外した。

結果を表1に纏めた。ペニシリン系のアンピシ

リン、マクロライド系のミロサマイシン、リンコサミド系のリンコマイシンに低いMICが観察された。

低 MIC 抗菌性物質の殺菌性

47株の *P. larvae* に対するアンピシリン、ミロサマイシン、リンコマイシンの最小殺菌濃度を調べた結果を表2に示す。ミロサマイシンに強い殺菌作用が認められた。

P. larvae に対するミロサマイシンとアンピシリンの接触時間と致死率の関係を調べると、ミロサマイシンは2時間の接触で生菌数を数十分の一にする様な急速な致死効果を示した。この速さはアンピシリンよりかなり速い。一般にはマクロライド系抗生物質の殺菌速度はペニシリン系より遅

表1 *P. larvae* に対する抗菌性物質の MIC

抗菌性物質	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	$\leq .013$.025	.05	.1	.2	.39	.78	1.56	3.13	$6.25 \leq$
ペニシリン										
アンピシリン (ABPC)	11	30	5	1						
アモキシシリン (AMPC)			2	44	1					
テトラサイクリン										
オキシテトラサイクリン (OTC)			8	3	7	27	2			
クロルテトラサイクリン (CTC)		3	8	4	13	18	1			
ドキシサイクリン (DOXY)	1	11	4	30	1					
マクロライド										
エリスロマイシン (EM)		8	37	2						
ジョサマイシン (JM)			18	23	6					
スピラマイシン (SPM)				4	30	12	1			
ミロサマイシン (MRM)	4	17	26							
オレアンドマイシン (OL)				10	18	19				
クタサマイシン (LM)		2	14	20	11					
タイロシン (TS)		7	32	8						
酢酸イソ吉草酸タイロシン (AIV-TS)		2	5	20	20					
その他の抗生物質										
リンコマイシン (LCM)	8	10	26	3						
チアムリン (TML)				2	11	32	2			
ノボピオシン (NB)						1	5	38	3	
ホスホマイシン (FOM)										47
合成抗菌薬										
チアンフェニコール (TP)							1	3	28	14
フロルフェニコール (FFC)					4	3	13	25	2	
エンロフロキサシン (ERFX)					13	16	18			
スルファジアジン (SDZ)								2	2	43
トリメトプリム (TMP)					3	7	4	1	2	30

注：SDZ の濃度は表示の10倍

表 2 ABPC, MRM, LCM の *P. larvae* に対する MBCs

Drug	MBCs ($\mu\text{g/ml}$)									
	<.20	.39	.78	1.6	3.1	6.3	13	25	50	
ABPC			1	5	4	8	21	8		
MRM	11	9	3	8	11	5				
LCM					3	1	12	20	11	

いと言われているが、この結果は逆になっている。但し、他のグラム陽性菌に対するミロサマイシンの殺菌とか、腐蛆病菌に対するエリスロマイシンの殺菌の速度はアンピシリンより遅い。

2. 蜜蜂と巣箱における薬剤動態

腐蛆病菌に対して感染感受性を持つ蜂児は孵化してから2日目までの幼虫で、この期間は育児蜂が分泌するゼリーしか摂取しない。そして菌の増殖が盛んになる4日齢以後の幼虫も花粉入りゼリーを給与される。したがって、幼虫への分布濃度を高くするにはゼリー中の薬物濃度を高くすれば良い。

蜂群への薬物投与では薬物を餌か蔗糖液に混ぜて成虫に摂取させるが、成虫の餌は花粉と少量のハチミツである。吸収の場である胃（中腸）内の pH は6程度であるので、中性付近で非解離型が多くなる物質であれば、吸収性が高いと予想できる。さらに、ゼリー腺から分泌されるゼリーは弱酸性であるから塩基性物質ならイオン捕捉によってゼリー中の濃度が高くなると推定できる。

つまり、中性の pH で非解離型の存在する分配係数の高い塩基性薬物を、蜜蜂成虫に経口摂取させれば幼虫への高い分布が期待できる。また、ゼリーや虫の体内における安定性が良いことも必要である。

この項の試験では、蜂群に薬物を投与した時、薬物がどの様に分布するかを調べた。

使用薬剤

MIC の低い薬物から酸性物質のアンピシリンと塩基性物質のミロサマイシンを選択した。また食用青色1号（ブリリアントブルー）は四級アンモニウムであるから膜透過性がゼロ（非吸収性）

で、抗菌力も認められないので、物質の移動カーとして用いた。

分析法と検体内安定性

アンピシリンとミロサマイシンの分析には、検体をクリンアップして微生物定量法にかけける方法を用いた。感度はアンピシリンで10 ppb, ミロサマイシンで10～50 ppb（前処理の程度によって異なる）であった。

アンピシリンをハチミツに添加して安定性を調べると、1週間で50%程度が分解する。ローヤルゼリーに添加すると、1～数時間（試料によってばらつく）に50%が不活化された。従って、この試験結果ではアンピシリンの幼虫への移行性は低くなるのではないかと予想した。

ミロサマイシンはハチミツ中でも、ローヤルゼリー中でも安定であった。

薬剤の投与方法

蜂群に薬剤を投与する方法を比較検討した。

蔗糖液添加：この方法では花蜜の代用になる蔗糖液に薬物を低濃度に溶解して大量に投与することができる。蔗糖液は蜜囊（食道膨大部）に貯められて吐き出されるので、薬物はハチミツ中に移行し、蜜蜂成虫・蜂児など巣箱内に広く分布させることができる。しかしハチミツ中の濃度が高くなるために、残留が長く続く可能性が高い。ブリリアントブルーを蔗糖液に添加して1日間投与した結果は以上の予測を裏付けていた。

ペースト添加（代用花粉飼料）：この方法では市販の蜜蜂用飼料や花粉を薬物添加蔗糖液で練ってペーストを作成して平皿に入れ、巣脾の上に置く。ペーストは蜂が餌として摂取するために胃に送られて消化吸収される。従ってゼリーや幼虫に分布させる目的には最も合理的な投与方法である。また、この投与方法によってハチミツへの分布を低く抑えることができる。

ブリリアントブルーをペーストに添加して1日間投与して巣脾内の巣房と幼虫を調べた結果では、一部の巣房と幼虫だけに分布する。連続投与すると4日目にはほとんどの巣房と幼虫に分布する。従って、ペースト添加投与では4日以上連続投与が必要条件になる。

蔗糖粉末添加（dust dosing）：粉砂糖や上白糖

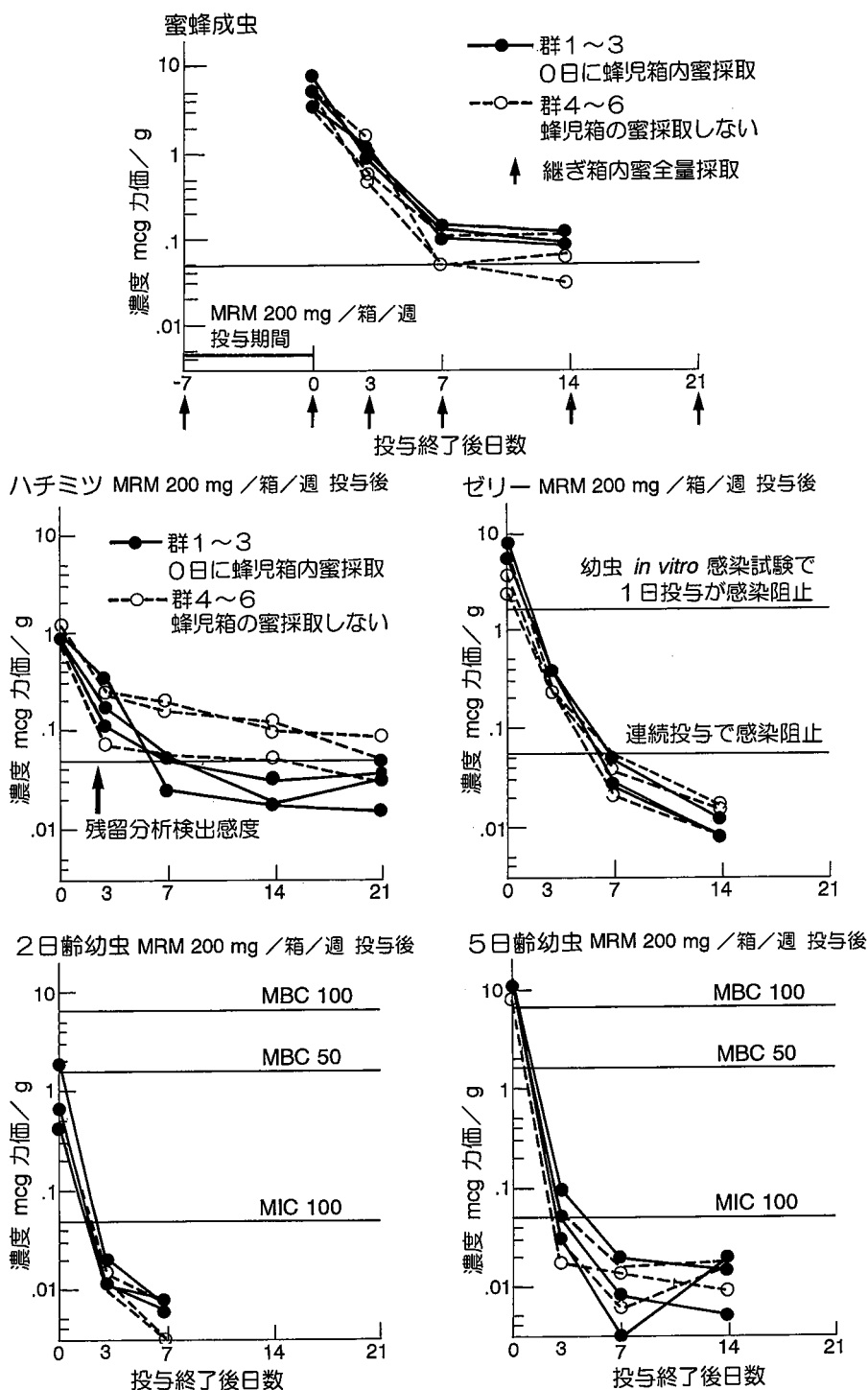


図 ミロサマイシン7日間連続投与後の巣箱内分布

に薬物粉末を混合し、巣脾の上に蒔くか平皿に入れて巣脾の上に置く。OTCの投与方法として用いられている投与方法である。

ブリリアントブルーの粉末を混合して1日間投与して巣脾内の巣房と幼虫を調べた結果では、一部の巣房と幼虫だけに分布した。

フライトルーム内に閉鎖された蜂群に蔗糖粉末を1日間投与し、翌日に床を調べたところ、投与した蔗糖の40～60%が床から回収された。蜂は投与された砂糖粉末の一部は摂取するようであるが、かなりの部分を異物として掃除の対象にするらしい。

また巣脾の上部に蒔いた粉砂糖が蜂に無視されたこともあった。

検体の採取

成蜂：蜂児箱から0, 3日, その後1週ごと。

ハチミツ：継ぎ箱内のミツの全量を絞り、その一部を検体とした。0日, 3日, その後1週ごと。

ローヤルゼリー：採材時点ごとに継ぎ箱から全量を採取した。0日, 3日, その後1週ごと。

2日齢・5日齢幼虫：蜂児箱から。0, 3日, その後1週ごとに必要数を採取した。

アンピシリンの単回投与試験

夏期の蜂群に対してアンピシリン100 mg/巣箱を蔗糖水またはペーストに添加して1日間投与し、翌日から検体採取を開始した。

ゼリーと2日齢幼虫では0日の一部の検体に0.1 ppm以下のアンピシリンが検出されただけであった。アンピシリンは2日齢の幼虫に移行しないので腐蛆病の防除効果を期待することは困難であると思われた。

ミロサマイシンの連続投与試験

1日間投与の予備試験の結果から1週間の連続投与試験の計画を立てた。

夏期の6蜂群に対してミロサマイシン30 mg/巣箱/日をペーストに添加して蜂児箱巣脾の上に置いて7日間投与し、翌日から検体採取を開始した。3群(A)については薬物投与終了。時に蜂児箱巣脾のハチミツを軽く絞り、他の3群(B)はそのままとした。

図に示した様にハチミツ中の濃度は低く、特に蜂児箱のミツを絞った群では7日後に検出限界以

下の濃度になった。

ゼリーと幼虫への移行濃度はいずれも高かった。感染試験の結果で決めた実用最高用量はこの試験に用いた用量の半分であるが、十分に有効性が確保できると考えられた。

3. 蜂児の *in vitro* 育成と腐蛆病感染試験

腐蛆病の巣箱内感染では腐蛆病菌の野外拡散を防止することが困難である。また巣箱内では感染した幼虫を内勤蜂が除去するために病勢の判定が難しい。特に腐蛆になった後に堅い鱗状(scale)になって巣房壁にへばりつくことがあり、発見が難しくなる。(内勤蜂はこのscaleを房壁と共に採食して巣箱外に排泄する。欠けた房壁は新しく分泌した蠟で巣房を再構築するといわれている。)

巣内での感染感受性の高い1日齢の幼虫を試験管内で育成し、腐蛆病菌を感染させ、発症させることができれば感染進行過程の詳細を観察することができ、かつ薬物の有効性のスクリーニングにも用いることができる。このような目的で *in vitro* での蜂児育成を試みた。

玉川大学ミツバチ科学研究施設では女王蜂の室内育成法を開発中である。我々は、同研究所の指導を受けてこの試験を開始したので、用いた方法は玉川大学の方法に準じている。

in vitro 育成幼虫の腐蛆病菌感受性

当所で飼育しているセイヨウミツバチの正常群から、1, 2, 3日齢の幼虫を採取した。1反復約10匹とし、6日齢までは直径3 cmのシャーレ内で、7日齢以後は個々の脱糞を確認できるように試験管内に移虫し、恒温湿器内で飼育した。飼育中の温度は一貫して34°Cに維持し、湿度は幼虫期は98%, 脱糞を確認した成熟幼虫を濾紙製の蛹化皿に移虫した後は82%に維持し、蛹化後は76%に変えた。

幼虫飼育用飼料：市販の生ローヤルゼリーを凍結乾燥した粉末を21%, 蔗糖を9%含有するように水と混合した餌(pH 4.6)を用いた。幼虫は24時間ごとに新しいシャーレに移虫し、餌を交換した。

in vitro で育成した幼虫の成長は巣房内より多

少とも遅く、脱糞は7, 8日目に観察された。

感染用餌：腐蛆病菌の芽胞濃度を0 (蒸留水), 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 spore/ml とした菌液の0.3 ml と, 42%凍結乾燥ローヤルゼリーを含有する9%蔗糖液を等量混合した餌を1シャーレに用いた。

感染方法：供試幼虫を感染用餌の上に24時間暴露した。24時間後からは通常の餌に変えた。幼虫あたりの接種芽胞数は1~3日齢幼虫の移虫後の1日体重増加の平均値を芽胞暴露中の摂餌量と見なして推定した (この期の幼虫は脱糞しない)。

観察項目：毎日、幼虫の生死を確認し、死亡した幼虫に関しては110 mlの生食水でホモジナイズし、その10 mlをスライドに塗抹染色し鏡検して細菌の有無と菌量概略値を調べ、50 mlを適当に希釈してJ-寒天培地で菌数を数えた。また、コロニーの形状と性状から腐蛆病菌を同定した。脱糞確認後に生存する幼虫 (蛹) は死亡例に準じて細菌学的に検索した。

試験結果

1日齢幼虫の *in vitro* 感染試験結果を表3に示した。芽胞非接種の対照, 10^2 接種, 10^3 接種, 10^4 接種では, 7日齢幼虫の生存率, 脱糞の確認数(%)が菌量に依存して低下した。逆に, 死亡幼虫からの細菌の検出率, 腐蛆病菌の検出率は接種した菌量に依存して上昇した。特に, 10^3 接種および 10^4 接

種においては, 対照と比較検定して明かな有意差が認められた (Scheffé 法では明らかな差だけが検出される)。

また1幼虫当たりの検出菌量は接種した菌量とは無関係であった。

10^2 接種や 10^3 接種では1幼虫当たりの摂取芽胞数推定値が非常に少ないにもかかわらず, 腐蛆病菌の検出率が中程度の値を示した。これは, 芽胞や幼虫が軽いので, 餌のローヤルゼリー中で芽胞および幼虫が浮いて, 幼虫にとって芽胞を摂取しやすい状態にあったことがうかがわれた。

(参考) 関連物質の比重 (測定法: 浮遊法)

腐蛆病菌芽胞の比重

乾燥芽胞 1.005 (蔗糖液 1.04%に相当)

湿潤芽胞 1.022 (蔗糖液 6.25%に相当)

ローヤルゼリーの比重 1.3~1.5

蛆・卵の比重 <1.0

ローヤルゼリー 2倍希釈液 1.1

2~3日齢幼虫の *in vitro* 感染試験

2日齢の幼虫を移虫し接種した結果、非接種の対照, 10^2 接種, 10^3 接種, 10^4 接種, 10^5 接種では, 1日齢幼虫に接種した場合と同様に7日齢幼虫の生存率および脱糞の確認率が感染菌量に依存して低下し, 死亡幼虫からの腐蛆病菌の検出率は上昇した。しかし, 1日齢幼虫と2日齢幼虫の感染結果を統計的に比較してみると, 2日齢幼虫の腐蛆病菌に対する感受性は1日齢より有意に低かつ

表3 1日令幼虫の *in vitro* 感染試験

感染菌株: *Paenibacillus larvae* GIFU-1

感染方法: シャーレに芽胞液または蒸留水0.3ml + 9%蔗糖42%乾燥王乳0.3ml, 1日暴露

餌中芽胞濃度	0	10^2	10^3	10^4
推定芽胞摂取数/幼虫	0	0.13	1.3	13
反復回数	10	8	11	9
試供幼虫数	106	82	110	95
4日生存数 (%)	80/106 (75)	36/82 (44)	31/110 (28*)	17/95 (18*)
7日生存数 (%)	71/106 (68)	35/82 (43)	18/110 (16*)	2/95 (2*)
脱糞確認数 (%)	51/106 (40)	23/82 (28)	11/110 (10*)	1/95 (1*)
細菌検出数 (%)	0	15/82 (18)	62/110 (56*)	75/95 (79*)
腐蛆病菌検出数 (%)	0	14/82 (17)	62/110 (56*)	74/95 (78*)
菌数/幼虫 (中央値)	0	7.7×10^2	1.0×10^4	1.7×10^3

推定芽胞摂取数: 1日の体重増加量を摂餌量として算出。統計: 非母数データとしてKruskal-Wallis法で比較し, Scheffé法で対照群と各接種群を比較検定した。*: $p < 0.01$ で有意差。

た。3日齢の幼虫では 10^6 添加飼料で接種しても腐蛆病菌が検出された幼虫は認められなかった。

以上の結果から、*in vitro* に移植した幼虫に腐蛆病菌芽胞を感染させる試験系が可能である。また、感染感受性は1日齢が高く、2日齢が低い。3日齢ではほとんど感受性がない。

in vitro 感染とミロサマイシンの効果

前項の試験では蛹への変態までで試験を打ち切っていた。しかし腐蛆病発症過程を追求するためには蛹段階の育成も必要であるから、この項の試験では羽化まで追求した。我々の現段階の技術では脱糞までの育成率は70～90%，羽化までの生存率は40%程度である。

表4 *in vitro* 感染幼虫に対するミロサマイシン (MRM) 単回投与

1日齢幼虫に芽胞 2.5×10^4 /ml と MRM を添加したゼリーを1日間投与。翌日から正常ゼリー。使用菌株：*P. larvae*，幼虫あたりの推定芽胞摂取量33

幼虫総数 (反復)	20 (2)	35 (4)	40 (4)	20 (4)	40 (4)	40 (4)	40 (4)
芽胞濃度	0	0	2.5×10^4	2.5×10^4	2.5×10^4	2.5×10^4	2.5×10^4
-----幼虫あたり推定芽胞摂取数=33-----							
MRM ppm	0	2.5	2.5	1.5	0.75	0.25	0
7日生存数 (%)	19 (96)	30 (85)	38 (95)	20 (100)	29 (73)	20 (50)	18 (45)
死亡数	1	5	2	0	11	20	22
感染数 (%)	0	0	0	0	7 (18)	16 (40)	17 (43)
菌数/幼虫					$>10^5$	$>10^5$	$>10^5$
脱糞確認数 (%)	19 (95)	30 (86)	38 (95)	20 (100)	29 (73)	20 (50)	18 (45)

推定芽胞摂取数：1日の体重増加量を摂餌量として算出。

菌数/幼虫は蜂児あたりの菌数 (CFU) の幾何平均値

表5 *in vitro* 感染幼虫に対するミロサマイシン (MRM) 連続投与

1日齢幼虫に芽胞 2.5×10^4 /ml と MRM 添加ゼリーを1日間投与。翌日から MRM 添加ゼリー。使用菌株：*P. larvae*，幼虫あたりの推定摂取量33

幼虫総数 (反復)	30 (3)	30 (3)	20 (2)	50 (5)	60 (6)	81 (8)	70 (7)	20 (2)	20 (2)	70 (7)
芽胞濃度	0	2.5×10^4	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
-----幼虫あたり推定芽胞摂取数=33-----										
MRM ppb	500	500	250	125	62.5	30	15	7.25	2.75	0
7日生存数 (%)	25 (83)	25 (83)	16 (80)	47 (94)	49 (82)	63 (78)	49 (70)	5 (25)	4 (20)	12 (17)
死亡数	5	5	4	3	11	18	21	15	16	58
感染数 (%)	0	0	0	0	0	12 (15)	18 (26)	15 (75)	16 (80)	58 (83)
菌量/幼虫						$>10^5$	$>10^5$	$>10^5$	$>10^5$	$>10^5$
脱糞確認数 (%)	22 (73)	24 (80)	16 (80)	46 (92)	49 (82)	62 (77)	49 (70)	5 (25)	4 (20)	20 (29)
蛹感染数				1		4	6	3	1	6
感染蜂児数 (%)				1 (2)		17 (21)	24 (34)	18 (90)	17 (85)	64 (91)

推定芽胞摂取数：1日の体重増加量を摂餌量として算出。幼虫あたり菌数 (CFU) は幾何平均値

予備試験の結果、この試験に使用した菌株で十分な感染率を得るためには、ゼリー中の芽胞濃度 2.5×10^4 spore/ml が適切であった。

ミロサマイシン単回投与試験

ローヤルゼリーに腐蛆病菌芽胞 2.5×10^4 spore/ml とミロサマイシンを添加してシャーレに入れ、1日齢幼虫を移虫して育成した。第2日目からは芽胞・薬物の無添加飼料を連日与えた。

試験結果を表4に纏めた。ゼリー中濃度が0.75 ppm 以上では感染抑制効果がみられ、1.5 ppm 以上では発症が認められなかった。このことは幼虫内で殺菌作用を発揮したことを意味する。

ミロサマイシン連続投与試験

ローヤルゼリーに腐蛆病菌芽胞 2.5×10^4 spore/ml とミロサマイシンを添加してシャーレに入れ、1日齢幼虫を移虫して育成した。第2日目からは薬物添加飼料を連日与えた。その他の方法は前項に準ずる。

試験結果を表5に纏めた。ゼリー中濃度 15 ppb 以上で発症予防効果を示し、60 ppb を越える濃度ではほぼ完全に発症を抑制した。125 ppb 群の一例に発症が認められたが、率にすると 60 ppb 以上の群の1%以下の範囲である。

4. フライトルーム内の腐蛆病感染試験

過去の腐蛆病感染試験

これまでに多くの研究者によって巣箱内感染試験が実施されている。そのすべてが屋内や中庭に置いた巣箱での試験であるが、外勤蜂は野外で活動できる様な条件での試験である。感染法としては、①砂糖水または人工飼料に腐蛆病菌芽胞を混ぜて与え、巣箱全体を汚染する方法か、②1～2日齢の幼虫の居る巣房に少量 ($1.5 \mu\text{l}$) の芽胞液を注入する方法を用いている。

畜安研における事業の試験では腐蛆病菌の環境への汚染を完全に防止することが求められた。このために除菌フィルター付き排気装置を装備した恒温動物室内にフライトルーム（網室）を置き、その内部に小型蜂群を閉じ込めて飼育する試験系を作成して感染試験に供した。また一試験が終了するごとに消毒業者に酸化エチレンによる飼育室

消毒を依頼した。但し消毒業者の使用濃度は3%で、完全滅菌はできない可能性があったので、グルタラル散布を併用した。

フライトルームの小型蜂群飼育

蜂の飼育室は 38 m^2 の広さで、前室と後室を付属させた。換気は all fresh 方式で、microbe proof フィルターを付けた排気装置を通じて排気させた。室内は 25°C 、湿度 70 % に維持した。この飼育室に、 $2 \text{ m} \times 2 \text{ m} \times 2 \text{ m}$ のアルミ枠網室をフライトルームとして3室を置いた。

当研究所で飼育している蜂群や外部から購入した蜂群をフライトルーム内で飼育すると攻撃的になるために巣脾面の観察が困難であった。(株)アピから入手した蜂群は比較的温順な性格であったので、同社から5枚巣脾蜂群を購入して用いた。

既に蜂群が形成された小型の5枚巣脾巣箱をフライトルームに1個ずつ入れて、10週間にわたって蜂群を観察した。代用花蜜として蔗糖水を、飼料として花粉または蜜蜂用配合飼料をペーストとして与えた。

飼料摂取量、産卵率、育児数などの蜂群活性は3～5週目が最も活発であった。5週後は次第に活性が低下した。夏期、冬期、春期に3回の試験を実施したが、その成績は類似した。

結論として、このフライトルーム内の試験では5週間以内の試験に最も適しているが、観察項目を選択すれば10週間近くまで使用できる。

in situ 接種法とミロサマイシンの効果

過去に実施された腐蛆病感染試験では、蜂児箱の巣脾を抜き取って、育児圏の1日齢幼虫のいる巣房にマイクロピペットで少量の芽胞を注入する方法が用いられている。ここではこの方法を *in situ* 接種法と呼んでおく。

予備試験：3蜂群で感染の予備試験を実施した。各巣箱では4～6面の巣脾面で育児が進行していたので、巣脾面ごとに接種芽胞数を変えて適切な接種量を求めた。

接種後5週間の観察の結果を要約すると、①50 spores/cell 以上の接種ではその巣脾面での育児が停止する。②それ以下の接種量では1週後から若齢幼虫数が低下するが、3週後から回復してくる。③低接種群で死亡した幼虫からの腐蛆病菌検

出率は50%以下である。④腐蛆は接種14日以後に観察される。従って接種巣房の第2～3代目の幼虫であるらしい。⑤使用した蜂群の一つは育児が非常に不活発で弱々しかった。この蜂群では少数の芽胞の接種によっても育児を停止した。

この試験の結果から、①育児の活発な蜂群だけを使用すること、②接種芽胞量は20 spores/cell程度にすると良いと結論した。

本試験(第一回)：MRMはペーストに添加して

与え、摂餌量を測定して薬物摂取量を計算した。試験結果を表6-1に示した。無投薬群には多数の腐蛆が発生したが、投薬群には腐蛆病の発生を疑わせる兆候が認められなかった。

蜂児数は薬物投与群で2～3週目から減少した。この試験では蜂群をフライトルームに導入してから馴化を兼ねてペースト摂取量を調査し、薬物投与してから芽胞を接種しているのので、表の第1週はルーム内への導入後の第4週目に相当す

表 6-1 フライトルーム内における腐蛆病菌 *in situ* 接種とミロサマイシンの効果 (第一回)

フライトルームに5巣脾蜂群を導入し、2週間で馴化・ペースト摂取量調査、3週目に投薬、4週目に菌接種。使用菌株：*P. larvae*、投薬最終日の翌日から連続3日間、1日齢幼虫の巣房に芽胞を混合した5%蔗糖水を1.5 μ l ずつ注入。

MRM 投薬量 ペースト添加8日間連続	無投薬群	29.3mg/箱/8日 平均3.7mg/箱/日	86.3mg/箱/8日 平均10.8mg/箱/日
接種芽胞数：20/幼虫	接種幼虫数 250 芽胞総数 5000	接種幼虫数 230 芽胞総数 4600	接種幼虫数 100 芽胞総数 2000
1週 卵数、蜂児数 腐蛆発見数 MT：(試供数) 陽性 (%) 菌：(試供数) 陽性 (%)	2019, 2247 5 (1) 1 (100) (1) 1 (100)	2035, 5958 0	994, 234 0
2週 卵数、蜂児数 腐蛆発見数 MT：(試供数) 陽性 (%) 菌：(試供数) 陽性 (%)	2428, 3712 14 (5) 5 (100) (5) 1 (20)	1637, 2874 0	1510, 708 0
3週 卵数、蜂児数 腐蛆発見数 MT：(試供数) 陽性 (%) 菌：(試供数) 陽性 (%)	1418, 3123 19 (0) (19) 4 (21)	1798, 1297 0	1203, 2124 0
4週 卵数、蜂児数 腐蛆発見数 MT：(試供数) 陽性 (%) 菌：(試供数) 陽性 (%)	2196, 1693 21 (0) (7) 2 (29)	1268, 498 0	840, 1080 0
5週 卵数、蜂児数 腐蛆発見数 MT：(試供数) 陽性 (%) 菌：(試供数) 陽性 (%)	1412, 1481 16 (16) 12 (75) (16) 5 (31)	976, 173 0	938, 7341 0
6週 卵数、蜂児数 腐蛆発見数 MT：(試供数) 陽性 (%) 菌：(試供数) 陽性 (%)	842, 764 8 (8) 8 (100) (8) 4 (50)	541, 132 0	697, 476 0
7週 卵数、蜂児数 腐蛆発見数 MT：(試供数) 陽性 (%) 菌：(試供数) 陽性 (%)	800, 209 21 (21) 16 (86) (21) 18 (85)	646, 86 0	389, 260 0

MRM：ミロサマイシン、卵数：1～3日齢卵、蜂児数：幼虫数+蛹数、週1回の計測概数値、腐蛆発見数：週1回の観察日に発見された数、MT：ミルクテスト、菌：腐蛆病菌検出

表 6-2 フライトルーム内における腐蛆病菌 *in situ* 接種とミロサマイシンの効果 (第二回)

フライトルームに5巣脾蜂群を導入し、2週間で馴化・ペースト摂取量調査、3週目に投薬、4週目に菌接種。使用菌株：*P. larvae*、投薬最終日の翌日から連続3日間、1日齢幼虫の巣房に芽胞を混合した5%蔗糖水を1.5 μ l ずつ注入。

MRM 投薬量 ペースト添加7日間連続		無投薬群	13.7mg/箱/8日 平均1.7mg/箱/日	45.7mg/箱/8日 平均5.7mg/箱/日
接種芽胞数：20/幼虫		接種幼虫数 240 芽胞総数 4800	接種幼虫数 240 芽胞総数 4800	接種幼虫数 240 芽胞総数 4800
1週	卵数, 蜂児数 腐蛆発見数 MT: (試供数) 陽性 (%) 菌: (試供数) 陽性 (%)	571, 2064 9 (3) 1 (33) (3) 0	1554, 1318 2 (2) 2 (100)	553, 1019 0
2週	卵数, 蜂児数 腐蛆発見数 MT: (試供数) 陽性 (%) 菌: (試供数) 陽性 (%)	1020, 1891 2 (2) 1 (50) (2) 1 (50)	2126, 1230 3 (0) (0)	231, 426 0
3週	卵数, 蜂児数 腐蛆発見数 MT: (試供数) 陽性 (%) 菌: (試供数) 陽性 (%)	1434, 1818 1 (1) 0 (1) 0	1005, 1004 0	430, 331 0
4週	卵数, 蜂児数 腐蛆発見数 MT: (試供数) 陽性 (%) 菌: (試供数) 陽性 (%)	432, 1211 0 (3) 0 (3) 0	703, 416 3	218, 53 0
5週	卵数, 蜂児数 腐蛆発見数 MT: (試供数) 陽性 (%) 菌: (試供数) 陽性 (%)	947, 613 6 (6) 5 (83) (6) 1 (17)	1318, 547 3 (3) 2 (67) (3) 0	158, 25 0
6週	卵数, 蜂児数 腐蛆発見数 MT: (試供数) 陽性 (%) 菌: (試供数) 陽性 (%)	----- 30 (30) 17 (57) (30) 5 (17)	26 (26) 5 (19) (26) 0	0

MRM: ミロサマイシン, 卵数: 1~3日齢卵, 蜂児数: 幼虫数+蛹数, 週2回の計測概数値の平均, 腐蛆発見数: 週1回の観察日に発見された数, MT: ミルクテスト, 菌: 腐蛆病菌検出

る。したがって、蜂児数が減少する時期に入っているので判断が難しいが、ミロサマイシンが閉鎖系における蜂児数減少を促進している可能性も否定できない。野外で実施された薬物動態試験では大量投与群でも蜂児数減少の兆候は見られなかった。

本試験 (第二回): 第一回試験より MRM の用量を下げて同一の試験を実施した。試験結果は表 6-2 に纏めた。

低用量群 (15 mg/巣箱/8日) に腐蛆が発生したが腐蛆病菌は検出されなかった。

前回試験を含めて目立った点は、肉眼的に腐蛆

と判定された蜂児 (蛹前幼虫か蛹) の多くが腐蛆病菌検出で陰性であったり、ミルクテストで陰性であった現象である。我々はこの現象を次のように考えている。

我々が始めた *in vitro* 腐蛆病の病理学的研究のこれまでの成績によると、腐蛆病は次のように進行するらしい。幼虫の胃に入った芽胞は胃腺分泌物に囲まれて増殖し、十分な菌量に達してから胃壁刷子縁に付着して病変を起こす。菌が体腔内に入ることはなく、脱糞の時に中腸上皮が中腸内内容と共に糞として排泄される。従って中腸上皮のすべてが失われて死亡した蛆に菌が存在しないこ

とがあり得ると考えられる。

今後の試験では菌に囲まれて残る糞の菌検出が必要で、その成績によって腐蛆成立の機構が分かると期待している。

結論：以上の試験では何れも5枚巣脾群を用いている。野外では通常10枚巣脾が用いられるので、実用用量は60～100 mg/巣箱/週程度が適当であると考えている。

5. 腐蛆病菌芽胞に対する消毒薬の効果

抗菌性薬は細菌の分裂時だけに働くので、静止状態の菌や芽胞には無効である。腐蛆病菌はほとんどの場合に芽胞として存在するので、その消毒や予防には芽胞に有効な消毒薬が必要である。

腐蛆病芽胞を大量に含む死亡幼虫、腐蛆や幼虫の糞は掃除蜂によって食べられ、巣箱外に脱糞の形で捨てられる。したがって、腐蛆病防除の消毒には巣箱と巣箱周辺の消毒のために水溶液を噴霧できる消毒薬が必要である。

芽胞消毒薬検査法

細菌芽胞に対する消毒薬の検査法には二つの方法がある。

湿潤芽胞法：芽胞形成菌の培養液を長期培養すると、ほとんどの菌が芽胞化するので芽胞液とする。消毒薬の希釈液に芽胞液を加え、一定の接触時間後に十分に希釈して細菌培養液に加えて生死を判定する。

乾燥芽胞法：芽胞液に小型の綿糸や陶器を入れて芽胞を吸着させる。芽胞を吸着したキャリアを十分に乾燥し、消毒薬の希釈液と一定時間接触させた後に培養液に移し、十分に振とうしてから培養し、生死を判定する。

我が国では主として湿潤芽胞法だけが用いられているが、国際的には乾燥芽胞法が主流になっている。この試験では両法を用いた。

使用薬剤

ハロゲン系：次亜塩素酸ナトリウム（通常5%液として販売され、5倍以上に希釈して用いる）、ポビドンヨード〔通常10%（有効塩素1%）液として販売され、5倍以上に希釈して用いる〕。

アルデヒド系：グルタラール（グルタルアルデヒド、通常25%液として販売され、10倍以上に希釈して用いる。）

ビグアナイド系：グルコン酸クロルヘキシジン、ポリヘキサメチレンビグアニド。

四級アンモニウム系：塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ジデシルジメチルアンモニウム。

ガス消毒薬：酸化エチレン

試験結果

ハロゲン系、グルタラール、酸化エチレンだけが殺芽胞作用を示した。

グルタラールの接触時間殺菌曲線を調べると、湿潤芽胞に対してより乾燥芽胞に対して強い作用がみられているが、後者での芽胞濃度が低いことも一因であったかもしれない。何れにせよ、この消毒薬は実用濃度で有効であり、必要接触時間が短めで、濃度依存性が明確であるので有効であると判断した。

酸化エチレンは10%、6時間で完全滅菌した。文献的にも完全滅菌には8%が必要と報告されている。しかし室内滅菌では3%が実用濃度になっているので、問題が残るようである。

ハロゲン系は高濃度だけで有効で、必要接触時間が長めであり、濃度依存性が乏しかったので有効性が低いと判断した。

ハロゲン系消毒薬は酸化作用によって作用するので有機物の影響を受けやすい。（有機物は漂白される。）

グルタラールや酸化エチレンはアルキル化によって作用するので、酸化剤より有機物の影響を受けにくいと考えられる。

後記と謝辞

この事業に参画した畜安研の職員は、中島千絵、岡山敦子、迫川朋子、片岡重明、中村 晃である。

また、東（東京農大）、吉田・中村（玉川大）、奥村・天野・田村（農林省試験機関）の、井上（養蜂ハチミツ協会）、鈴木（日本配合飼料）の各氏と農水省畜産局の防疫担当官、神奈川県北相家保の係官に本研究検討委員会の委員をお願いした。

ここに謝意を呈する。

Drugs for Control of American Foulbrood of Honeybees

Toyoaki HAYAMA

Research Institute of Animal Science for Biochemistry and Toxicology, Sagami-hara,
Kanagawa, 229-11, Japan

This review describes summary of a research project to seek the effective drugs for control of American Foulbrood of honeybees.

(1) Lowest minimum inhibitory concentrations to *Paenibacillus larvae* (basonym: *Bacillus larvae*), the causative agent of American Foulbrood (AFB), were found in ampicillin (ABPC) and mirosamycin (MRM), a macrolide antibiotic for animal use. A strong and fast bacteriocidal action of MRM was found.

(2) Young larvae, the target of AFB, are fed only jelly which is acidic so that basic and lipophilic drugs in feed of adult bees may be delivered to larvae. Actually, MRM, a lipophilic and basic drug, in paste, an pollen substitute feed for bees, caused a high distribution of the drug in larvae. ABPC was poorly delivered to larvae.

(3) Effectiveness of MRM to prevent AFB was confirmed in an experimental AFB infection system using *in vitro* raised larvae.

(4) Effectiveness of MRM to prevent AFB was also confirmed in an experimental AFB infection system using small hives kept in the closed flight rooms.

(5) Glutaral was found to be effective to kill the spores of *P. larvae* rapidly and in relatively low concentrations. The disinfectant may be usable for sanitation of the ground of apiary by spraying.

MRM as a preventive and glutaral as a disinfectant were the most promising drugs.

討 論 (座長: 東 量三, 東京農業大学)

質問 (佐藤静夫, 全農科飼研)

in vitro の殺菌作用と静菌作用が比較的近いマクロライドとしてマイコプラズマ・ガリセプチカムの試験ではタイロシンがあったと存じます。*P. larvae* についてはいかがでしょうか。

答 (吐山豊秋)

タイロシンの *P. larvae* に対する抗菌力はミロサマイシンより弱い。しかし、開発における候補薬物ではある。

質問 (東 量三, 東京農大)

アメリカで OTC が 6 週間前には禁止することが決められているが、日本で薬剤を使用する場合、いつ頃が使用適期と考えられるか。

答 (吐山豊秋)

非採蜜期に使用するとして、採蜜期開始まで 1~2 週間の休薬ですむ用法を考えている。

質問 (弘中佳則, 日本養蜂蜂蜜協会)

ペースト添加投与は何種類かの方法を使用したのでしょうか。

答 (吐山豊秋)

フライトルームにおける蜜蜂の群勢を長くしようと考えて、市販されている配合飼料(日配)、花粉、代用花粉を用いたが、どれでも同じ様な結果であった。

発言 (東 量三)

蜜蜂の腐蛆病は法的に「家畜伝染病」の一つとされており、罹患群は焼却処分を受ける。抗生物質などで原因菌の発芽増殖を抑えるという手段はあくまでも予防のためという大義名文は崩せないであろう。抗菌剤の使用が公に許される状況になっても、厳守すべき休薬期間を無視したりすると、消費者は容赦しないであろうから、これは当面する課題ではないが、将来、より業者の側の自覚が求められ、その意味での関係者による薬品使用のあり方の啓蒙活動が重要となろう。

最近における抗菌剤の使用状況と大腸菌，サルモネラ及び黄色ブドウ球菌の抗菌剤に対する薬剤耐性

石 丸 雅 敏（農林水産省動物医薬品検査所）

近年の畜産の安定的経営にとって抗生物質をはじめとする抗菌剤の使用は，我国のみならず世界的に必須のものとなっている。

一方，これら畜産分野への抗菌剤の応用は，畜産物中への薬剤残留問題及び薬剤耐性菌の出現の機会を増幅する危険性をはらむことから，その抑制が社会的関心事となっており，そのため，これら抗菌剤の適正使用を確保するため種々の規制が実施されてきた。これらの中で薬剤耐性菌問題は，抗菌剤の新たな基本母核物質の開発，実用化速度が落ちている現在，現存する抗菌剤の有効性を今後とも確保し，化学療法剤の実効を確保する上で重要な問題であり，その対応として適正な選択使用を確実に推進する必要がある。

そこで，畜産分野における抗菌剤の使用実態ならびに近年承認されたニューキノロン系合成抗菌剤を含む各種抗菌剤に対する耐性菌出現の実態を全国的に把握するため都道府県の家畜保健衛生所の協力のもと平成4～6年度の3カ年にわたり調査を実施したので，その概要を報告する。

I. 抗菌剤使用状況

調査の実施方法

平成4年度には26都道府県，平成5年度には28都道府県及び平成6年度には19都道府県にお

表1 家畜のステージ等の分類

家畜の種類	家畜のステージ	区 分
乳牛	子牛	生後6ヵ月以内
	育成牛	生後6ヵ月～2年
	成牛	生後2年以降
肉牛（乳雄）	子牛	生後6ヵ月以内
	肥育牛	生後6ヵ月以降
肉牛（肉専）	子牛	生後6ヵ月以内
	肥育牛	生後6ヵ月以降
豚	繁殖牛	生後2年以降で繁殖の用に供するもの
	哺乳期	生後2ヵ月以内
	幼令期	生後2～4ヵ月
	肥育期	生後4ヵ月以降
ブロイラー	前期	ふ化後4週以内
	後期	ふ化後4週以降
採卵鶏	幼すう	ふ化後4週以内
	中すう	ふ化後4～10週
	大すう	ふ化後10週以降産卵開始までのもの
	成鶏	産卵開始以降

本稿は1997年4月5日に開催された本会第24回シンポジウムにおける講演の要旨である。

いて、原則として、家畜保健衛生所ごとに中核的な農家概ね 20 戸を対象に、農家で過去の 3 ヶ月の抗生物質及び合成抗菌剤(以下、「抗菌剤」という。)の使用実態を年 2 回調査した。表 1 に示す分類に従い区分し、各区分における使用された抗菌剤の成分名を調査した。

調査成績

1. 抗菌剤使用戸数

年度別、家畜の種類ごとの調査戸数及び抗菌剤使用戸数(割合)は表 2 に示すとおりである。

乳牛、肉牛(乳雄)、豚及び採卵鶏飼養農家における使用農家戸数の割合は、それぞれ 75 %、80 %、75 %及び 30 %前後であり、年度ごとで著しい違いはなかった。一方、肉牛(肉専)飼養農家では、年度ごとにその割合は減少しており、平成 6 年度には 50 %を割っていた。また、ブロイラー飼養農家では、平成 4 及び 5 年度は 60 %弱の使用率であったが、平成 6 年度には 10 数%の上昇がみられ約 75 %の農家で使用されていた。

2. 抗菌剤使用成分

表 3-1~6 に家畜の種類及び家畜のステージごとに使用されていた抗菌剤の成分とその農家戸数を年度別に示した。家畜の種類別にみた使用抗菌剤の成分数は、乳牛 42 (子牛及び育成牛のステージのみでは 35)、肉牛(乳雄) 35、肉牛(肉専) 37、豚 41、ブロイラー 37 及び採卵鶏 32 であった。

乳牛飼養農家をみた場合、子牛及び育成牛のステージにおいてはペニシリン系ではアンピシリン(ABPC)、ベンジルペニシリン(PCG)、アミノグリコシド系ではカナマイシン(KM)、ストレプトマイシン(SM)(ジヒドロストレプトマイシン(DSM)を含む)、テトラサイクリン系ではオキシテトラサイクリン(OTC)及びサルファ剤の使用農家が多かった。成牛では、クロキサシリン(CX)、ジクロキサシリン(DCX)、ナフシリン(NF)、セフェム系の 3 成分、ノボビオシン(NB)及びフラジオマイシン(FM)等、乳房注入剤の含有抗生物質がさらに加わって使用されていた。

肉牛(乳雄)及び肉牛(肉専)飼養農家におけ

表 2 年度別抗菌剤使用戸数調査成績

家畜の種類	年度	調査戸数	抗菌性物質 使用戸数(%)
乳牛	4	730	543(74.4)
	5	601	459(76.4)
	6	534	400(74.9)
肉牛(乳雄)	4	272	218(80.1)
	5	201	155(77.1)
	6	185	152(82.2)
肉牛(肉専)	4	366	224(61.2)
	5	354	187(52.8)
	6	236	116(49.2)
豚	4	604	485(80.3)
	5	574	426(74.2)
	6	408	313(76.7)
ブロイラー	4	219	129(58.4)
	5	261	146(55.9)
	6	142	105(73.9)
採卵鶏	4	416	133(32.0)
	5	384	128(33.3)
	6	290	75(25.9)

る使用傾向は、乳牛農家の子牛及び育成牛のステージでのそれに類似していた。

牛におけるエンロフロキサシン(ERFX)の使用は、乳牛では子牛と成牛、肉牛(乳雄)の子牛、肉牛(肉専)の子牛で多かった。また、クロラムフェニコール(CP)の使用は各区分において比較的少なかったが、チアンフェニコール(TP)は肉牛(乳雄)の子牛で他の区分のそれより高い数字となっていた。

豚飼養農家においては、ABPC、PCG、KM、SM(DSMを含む)、タイロシン(TS)、OTC、クロルテトラサイクリン(CTC)、スルファジメトキシ(SDM)、スルファモノメトキシ(SMMX)及びERFXの他に、コリスチン(CL)、チアムリン(TML)、リンコマイシン(LCM)、オルメトプリム、カルバドックス(CDX)、TP、トリメトプリムが多く使用されていた。また、ステージ別にみると、哺乳期ではKMの使用が他のステージに比較して多く、幼令期ではLCM、CDX及びTPが特徴的であった。

ブロイラー飼養農家においては、ABPC、TS、OTC、SDM、オキシリン酸(OA)、ERFXが多く

表 3-1 農家における年度別ステージ毎の抗菌剤使用状況成績（乳牛）

抗菌剤成分	乳 牛								
	子 牛			育成牛			成 牛		
	4*	5	6	4	5	6	4	5	6
(ペニシリン系)									
アモキシシリン		1	4						
アンピシリン	42	41	34	29	30	25	172	136	101
クロキサシリン	1	4					43	34	26
ジクロキサシリン							66	31	57
ナフシリン							19	9	22
ペニシリン	64	33	35	20	33	18	231	210	231
メシリナム		2	3	1	1	2	4	4	4
(セフェム系)									
セファゾリン		1	4	1	2		211	136	159
セファロニウム							17	35	38
セフロキシム							45	23	33
(アミノグリコシド系)									
カナマイシン	25	16	23	10	25	8	198	119	140
ゲンタマイシン		6	4					4	1
ストレプトマイシン	42	24	12	12	10	10	238	102	113
フラジオマイシン	2	11	3		11		68	28	16
(マクロライド系)									
エリスロマイシン	4	4	1	3	4	1	25	14	9
オレアンドマイシン				2		2	9	1	2
スピラマイシン		2	2			1	1	1	1
タイロシン	1						1		
(テトラサイクリン系)									
オキシテトラサイクリン	42	29	36	22	23	27	235	153	127
クロルテトラサイクリン	15	5	2			2	5	3	
テトラサイクリン	1		3	3	10	1	13	4	3
ドキシサイクリン									1
(クロラムフェニコール系)									
クロラムフェニコール	4	2	3			2	3	3	8
(その他の抗生物質)									
コリスチン		2							
チアムリン									2
ナナフロシン				1					
ノボピオシン							6	9	10
ピコザマイシン	4	4	4				8	3	1
ホスホマイシン	5	8	6			1			1
(サルファ剤)									
スルファジアジン	7							3	
スルファジメトキシ	4	4	10	9	4	2	8	7	
スルファチアゾール								3	
スルファドキシ	2		2			1			1
スルファメトキサゾール	2							1	
スルファモノメトキシ	8	2	6	1	2	2	1	2	2
(キノロン系)									
オキシリン酸	1	8	7		2	3	1	1	
ナリジクス酸		1	2		1				
エンロフロキサシン	4	17	8	3	3	2	16	7	13
オフロキサシン			1						
ダノフロキサシン			2			1			2
(その他の合成抗菌剤)									
オルメトプリム	7		2			1			
チアンフェニコール	2	3	2				1		3
トリメトプリム	3		3			1	1		1

注1：数字は当該抗菌剤使用戸数

注2：ストレプトマイシンにはジヒドロストレプトマイシンを含む。

* 年度（平成）

表 3-2 農家における年度別ステージ毎の抗菌剤使用状況成績(肉牛(乳雄))

抗菌剤成分名	肉牛 (乳雄)					
	子 牛			肥育牛		
	4*	5	6	4	5	6
(ペニシリン系)						
アスポキキシリン			1			
アモキシシリン	2	1	3	2		
アンピシリン	38	49	35	28	17	8
ペニシリン	75	25	59	32	14	11
メシリナム	4	10	1	2	2	1
(セフェム系)						
セファゾリン	2	3	4	2	1	
(アミノグリコシド系)						
カナマイシン	44	27	53	18	10	9
ゲンタマイシン	5	5	1			
ストレプトマイシン	41	18	27	12	8	5
フラジオマイシン			2			
(マクロライド系)						
エリスロマイシン	5	8	4	4	4	7
スピラマイシン	3	1	4	1		
タイロシン	7	3	1	2		1
ミロサマイシン	2					1
(テトラサイクリン系)						
オキシテトラサイクリン	71	45	47	55	26	16
クロルテトラサイクリン	10	4	3	3	1	2
テトラサイクリン	2		2	1		
(クロラムフェニコール系)						
クロラムフェニコール	5	1	3	1		
(その他の抗生物質)						
コリスチン		1				
ピコザマイシン	12	4	4		5	2
ホスホマイシン	9	2	9			
(サルファ剤)						
スルファジアジン	2					
スルファジメトキシシン	16	5	13	3	2	2
スルファドキシシン	1					
スルファメトキサゾール	3					
スルファモノメトキシシン	19	13	6	1	3	
(キノロン系)						
オキシリン酸	15	9	14			
ナリジクス酸	2					
オルビフロキサシン			2			
エンロフロキサシン	23	15	18	5	5	7
ダノフロキサシン			5			2
(その他の合成抗菌剤)						
オルメトプリム	3	1	4		1	
ジフラゾン	1					
チアンフェニコール	12	6	11	2	1	2
トリメトプリム	5					
フラゾリドン	1					1

注 1 : 数字は当該抗菌剤使用戸数

注 2 : ストレプトマイシンにはジヒドロストレプトマイシンを含む。

* 年度 (平成)

表 3-3 農家における年度別ステージ毎の抗菌剤使用状況成績（肉牛（肉専））

抗菌剤成分名	肉牛（肉専）								
	子 牛			肥育牛			繁殖牛		
	4*	5	6	4	5	6	4	5	6
（ペニシリン系）									
アモキシシリン	3	3							
アンピシリン	44	57	28	25	32	5	16	8	4
クロキサシリン	3	1			3		4		
ナフシリン	1								
ペニシリン	47	32	27	26	13	7	18	8	7
メシリナム	5	15		6	7	1	4	4	
（セフェム系）									
セファゾリン	3	9	5	1	1	1	14		1
セファロニウム			2						
（アミノグリコシド系）									
カナマイシン	47	23	33	15	23	5	9	6	1
ゲンタマイシン	6	12	5						
ストレプトマイシン	21	31	18	13	11	6	12	20	5
フラジオマイシン	1	9	1					1	
（マクロライド系）									
エリスロマイシン	2			1	3	1	1	2	1
オレアンドマイシン	5	2		2					
スピラマイシン	1		3	1	2				
タイロシン	2	5	1		2				
（テトラサイクリン系）									
オキシテトラサイクリン	45	47	29	30	23	6	11	5	4
クラルテトラサイクリン	7	7	6	1	2		1	2	3
テトラサイクリン	5		3	3				1	
（クロラムフェニコール系）									
クロラムフェニコール	2	12	1		1				
（その他の抗生物質）									
コリスチン		1							
ノボビオシン			3						
ビコザマイシン	20	14	18		3	2			
ホスホマイシン	2	5	2						
（サルファ剤）									
スルファジアジン	1								
スルファジメトキシ	19	13	13		2	4		2	2
スルファメトキサゾール	1								
スルファモノメトキシ	26	31	15	5	1	1	1		
（キノロン系）									
オキシリン酸	7	6	2						
ナリジクス酸	1	1	1						
エンフロキサシン	16	22	10	8	2		1		
オブロキサシン			1						
ダノフロキサシン			3		1				1
（その他の合成抗菌剤）									
オルメトプリム	5		4						
ジフラゾン	2								
チアンフェニコール	5	4	1	1	4				1
トリメトプリム	2								

注1：数字は当該抗菌剤使用戸数

注2：ストレプトマイシンにはジヒドロストレプトマイシンを含む。

*年度（平成）

表 3-4 農家における年度別ステージ毎の抗菌剤使用状況成績 (豚)

抗菌剤成分名	豚								
	哺乳期			幼令期			肥育期		
	4*	5	6	4	5	6	4	5	6
(ペニシリン系)									
アモキシシリン	13	13	3	8	5		2		
アンピシリン	38	32	54	38	42	58	51	51	50
ペニシリン	29	19	34	42	41	41	37	36	31
メシリナム					4				
(セフェム系)									
セファゾリン				2					
(アミノグリコシド系)									
カナマイシン	103	75	58	31	29	18	19	19	13
ゲンタマイシン	14	3	4		1				
ストレプトマイシン	11	10	7	20	18	7	16	12	3
フラジオマイシン	2		3	2	2	1	6	2	
(マクロライド系)									
エリスロマイシン	3			1	4				
キタサマイシン	1								2
ジョサマイシン	1	1		1			1		1
スピラマイシン	2		1	6	7	2	1		1
タイロシン	50	28	25	72	39	32	12	10	7
ミロサマイシン									1
(テトラサイクリン系)									
オキシテトラサイクリン	130	85	77	149	140	91	53	63	32
クロルテトラサイクリン	36	35	23	35	51	30	7		12
テトラサイクリン	6	7		4				1	
ドキシサイクリン	5	6	3	9	6	1	5		
(その他の抗生物質)									
コリスチン	30	16	1	25	15	3			1
チアムリン	22	8	11	17	17	11	3	2	8
バシトラシン		1				5			
ピコザマイシン	8	1	7	3	2		1	1	
リンコマイシン		4	3	5	3	10	3	3	6
(サルファ剤)									
スルファジミジン	10	2	2	12	2	2			
スルファジメトキシ	27	23	13	24	14	7	10	4	1
スルファドキシ	6		4	2					
スルファメトキサゾール	15	6	2	16	4	7	2		
スルファモノメトキシ	40	28	19	37	47	18	9	14	12
(キノロン系)									
オキシリン酸	2	7	18	5	4	1	1	3	6
ナリジクス酸	5								
エンロフロキサシン	1	14	13	8	6	6	1	4	
オフロキサシン	1								
ダノフロキサシン			5			3		1	1
(その他の合成抗菌剤)									
オルメトプリム	10		5	9	12	4		1	
カルバドックス	21	11	12	32	31	13	11	9	3
ジフラゾン	1								
チアンフェニコール	29	26	21	66	46	23	15	11	5
トリメトプリム	27	5	8	13	6	5	1		
フラゾリドン	6	3	5	6			2	1	1
フロルフェニコール	3		1	2					

注1: 数字は当該抗菌剤使用戸数

注2: ストレプトマイシンにはジヒドロストレプトマイシンを含む。

注3: タイロシンには酒石酸イソ吉草酸タイロシンを含む。

* 年度 (平成)

表 3-5 農家における年度別ステージ毎の抗菌剤使用状況成績（ブローラー）

抗菌剤成分名	ブローラー					
	前期			後期		
	4*	5	6	4	5	6
(ペニシリン系)						
アモキシシリン	2	7	3	4	4	2
アンピシリン	20	21	11	11	3	8
ペニシリン	1	5	6	3		1
(アミノグリコシド系)						
カナマイシン		1		1		
ストレプトマイシン	8	7	6	6		2
フラジオマイシン	3	8	2	2		3
(マクロライド系)						
エリスロマイシン				2		1
オレアンドマイシン	1		6			
クタサマイシン	5	1	3			
スピラマイシン		1		3	1	
タイロシン	9	10	11		1	1
ミロサマイシン	1					
(テトラサイクリン系)						
オキシテトラサイクリン	30	12	18	13	6	5
クロルテトラサイクリン	12	9	3	3		1
テトラサイクリン		1	1		1	1
ドキシサイクリン	3	4		3	2	4
(クロラムフェニコール系)						
クロラムフェニコール	1	2	6		2	3
(その他の抗生物質)						
コリスチン	3	3	6		1	1
チアムリン	2					
バシトラシン		1			1	
リンコマイシン	2		10	1		1
(サルファ剤)						
スルファキノキサリン	2			1		2
スルファジミジン				4		
スルファジメトキシシン	12	9	17	10	10	8
スルファメトキサゾール	6	3	2	6	2	
スルファモノメトキシシン		8	2	2	7	2
(キノロン系)						
オキシリン酸	13	17	6	4	6	3
エンロフロキサシン	2	20	9	1	2	14
オフロキサシン	1	2		1		1
ダノフロキサシン		1	3			
(その他の合成抗菌剤)						
アンプロリウム	1					
オルメトプリム		7	2	2	2	1
カルバドックス	3					
ジフラゾン	1	2				
チアンフェニコール	2	2	1		1	1
トリメトプリム	1			1		
フラゾリドン	1	1	2		3	9

注1：数字は当該抗菌剤使用戸数

* 年度（平成）

表 3-6 農家における年度別ステージ毎の抗菌剤使用状況成績 (採卵鶏)

抗菌剤成分名	採 卵 鶏											
	幼すう			中すう			大すう			成 鶏		
	4*	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6
(ペニシリン系)												
アモキシシリン	1	2	1	1	1	1	1	3	3			
アンピシリン	5	1	2	8	3	2	2		1			
ペニシリン	1		3	7	8	3	2		2			1
(アミノグリコシド系)												
カナマイシン	4	3	6	7	4	4	4	1	2			
ストレプトマイシン				1	4		1		1			
スペクチノマイシン	1			8	4	1	7	2				
フラジオマイシン	4	4		1	1		1	1			1	
(マクロライド系)												
エリスロマイシン	1											
オレアンドマイシン	1	1	1	4	2		4	2	1		5	
キタサマイシン		1		2				1				
スピラマイシン				1			2	3				
タイロシン	10	3	3	8	12	3	9	8	2	4	7	3
ミロサマイシン	3			3	1	2	2	2	1			
(テトラサイクリン系)												
オキシテトラサイクリン	17	16	9	30	23	21	28	18	10	3	5	6
クロルテトラサイクリン	11	1	2	9	5	4	5	4	2	5	1	
テトラサイクリン	1		1	1			1					
ドキシサイクリン	7	5		4	2		3	1	2		2	
(その他の抗生物質)												
コリスチン		2	1		1			1				
バシトラシン					1	1						
リンコマイシン						2			1			
(サルファ剤)												
スルファキノキサリン			1			2			1			
スルファジミジン	2			1								
スルファジメトキシシン	3	9	4	21	18	17	13	9	13		2	1
スルファモノメトキシシン	4	8	1	11	8	5	9	12	8	1		3
(キノロン系)												
オキシリン酸			1		1	3						
エンロフロキサシン	2			2		2		1				
オフロキサシン		1	2	4	1			1				1
(その他の合成抗菌剤)												
アンブロリウム	1		1	1		1		1				
オルメトプリム		2		1	3	2	3	1	1			
チアンフェニコール							1		2			
トリメトプリム	1			4			4	2				
フラゾリドン						1			1			

注1: 数字は当該抗菌剤使用戸数

注2: タイロシンには酒石酸イソ吉草酸タイロシンを含む。

* 年度 (平成)

使用されていた。特に、サルファ剤は前期、後期を通じて多くの農家で使用されていた。また、ERFX を後期に使用する農家が増える傾向がうかがわれた。

採卵鶏飼養農家においては、プロイラー農家にSMMX が加わる形となるほか、これらサルファ剤を成鶏に使用する農家があることが示された。

II. 薬剤耐性動態調査

調査の実施方法

1. 供試菌株等

調査は、平成4年度34都道府県、平成5年度35都道府県及び平成6年度15都道府県の家畜保健衛生所で実施された。

感受性検査に使用した対象菌種、由来、検査株数等については表4に示したとおりである。病鑑由来株は、主に、大腸菌では肉牛、豚及びブロイラー、サルモネラでは乳牛、肉牛及び採卵鶏の下痢便、各種実質臓器に、黄色ブドウ球菌では大部分が乳房炎乳に由来していた。

2. 使用抗菌剤

平成4年度には、大腸菌及びサルモネラに対しては、ABPC、セファゾリン(CEZ)、KM、SM、OTC、CP及びERFXを、黄色ブドウ球菌に対し

ては、PCG、CX、CEZ、KM、EM、TS、OTC及びERFXを用いた。平成5年度には、大腸菌及びサルモネラに対しては、セフロキシム(CXM)、アプラマイシン(APM)、スペクチノマイシン(SPCM)、ピコザマイシン(BCM)、LCM、オフロキサシン(OFLX)、CDX及びOAを、黄色ブドウ球菌に対しては、メチシリン(DMPPC)、CXM、アポバルシン(AVP)、バシトラシン(BC)、エンラマイシン(ER)、サリノマイシン(SLM)、チオペプチン(TPT)及びOFLXを用いた。また、平成6年度には、大腸菌及びサルモネラに対しては、ABPC、セフォペラゾン(CPZ)、KM、SM、OTC、CP、ベブフロキサシン(VBFX)及びSDMを、黄色ブドウ球菌に対しては、PCG、CX、CPZ、KM、EM、TS、OTC及びVBFXを用いた。なお、供試した抗生物質22種類はいずれも常用標準品を、また、合成抗菌剤6種類はすべて純末精製品を用いた。

3. 検査法

薬剤感受性試験は、日本化学療法学会標準法¹⁾に準拠し、寒天平板希釈法により各薬剤の供試菌

表4 薬剤感受性試験に使用した菌種、由来及び株数

菌 種	由 来 ¹⁾	年 度 区 分 (平成)		
		4	5	6
大腸菌	乳牛糞便	793	1,034	515
	肉牛*糞便	696	968	477
	豚糞便	722	1,043	424
	ブロイラー糞便	285	312	95
	採卵鶏糞便	476	633	308
	病鑑	—	63	20
サルモネラ	乳牛糞便	64	109	93
	肉牛*糞便	136	165	72
	豚糞便	14	11	—
	ブロイラー糞便	78	73	19
	採卵鶏糞便	54	40	36
	病鑑	—	67	81
黄色ブドウ球菌	乳牛皮膚	65	63	10
	肉牛*皮膚	23	61	10
	豚皮膚	52	70	20
	ブロイラー皮膚	61	50	14
	採卵鶏皮膚	133	196	58
	乳牛	412	461	203
	病鑑	—	144	79

¹⁾ 病鑑由来以外は外見上健康な動物由来

* 乳用雄を含む

株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。
CDX については嫌気培養で行った。

調査成績

1. 薬剤耐性大腸菌の検出状況

(1) 各種抗菌剤に対する大腸菌の薬剤感受性分布

平成4年度に分離された乳牛由来793株, 肉牛由来696株, 豚由来722株, プロイラー由来285株及び採卵鶏由来476株の7種の抗菌剤に対する感受性分布を図1-1に, 平成5年度に分離された乳牛由来1,034株, 肉牛由来968株, 豚由来1,043株, プロイラー由来312株及び採卵鶏由来633株の8種の抗菌剤に対する感受性分布を図1-2に, 平成6年度に分離された乳牛由来515株, 肉牛由

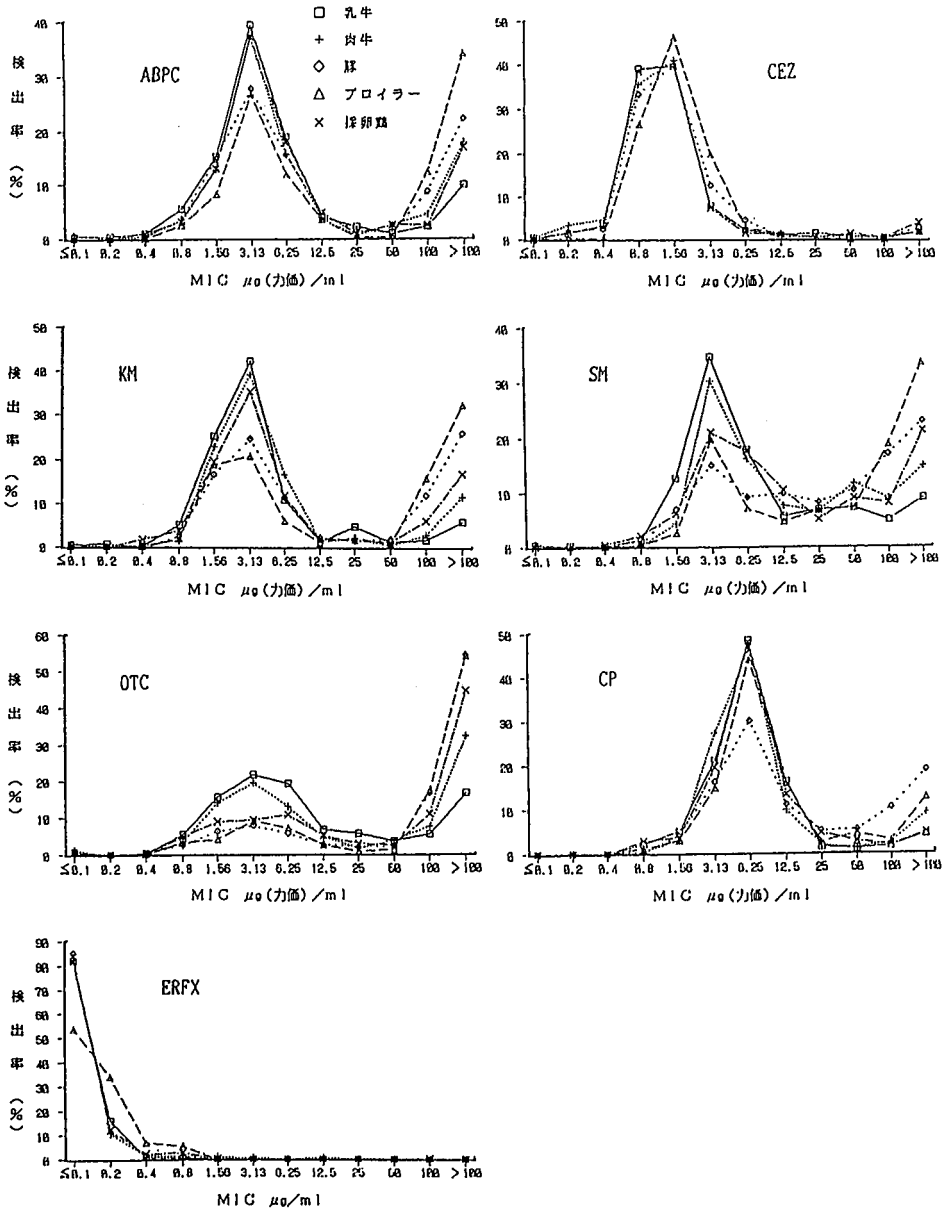


図 1-1 大腸菌の薬剤感受性分布 (平成4年度)

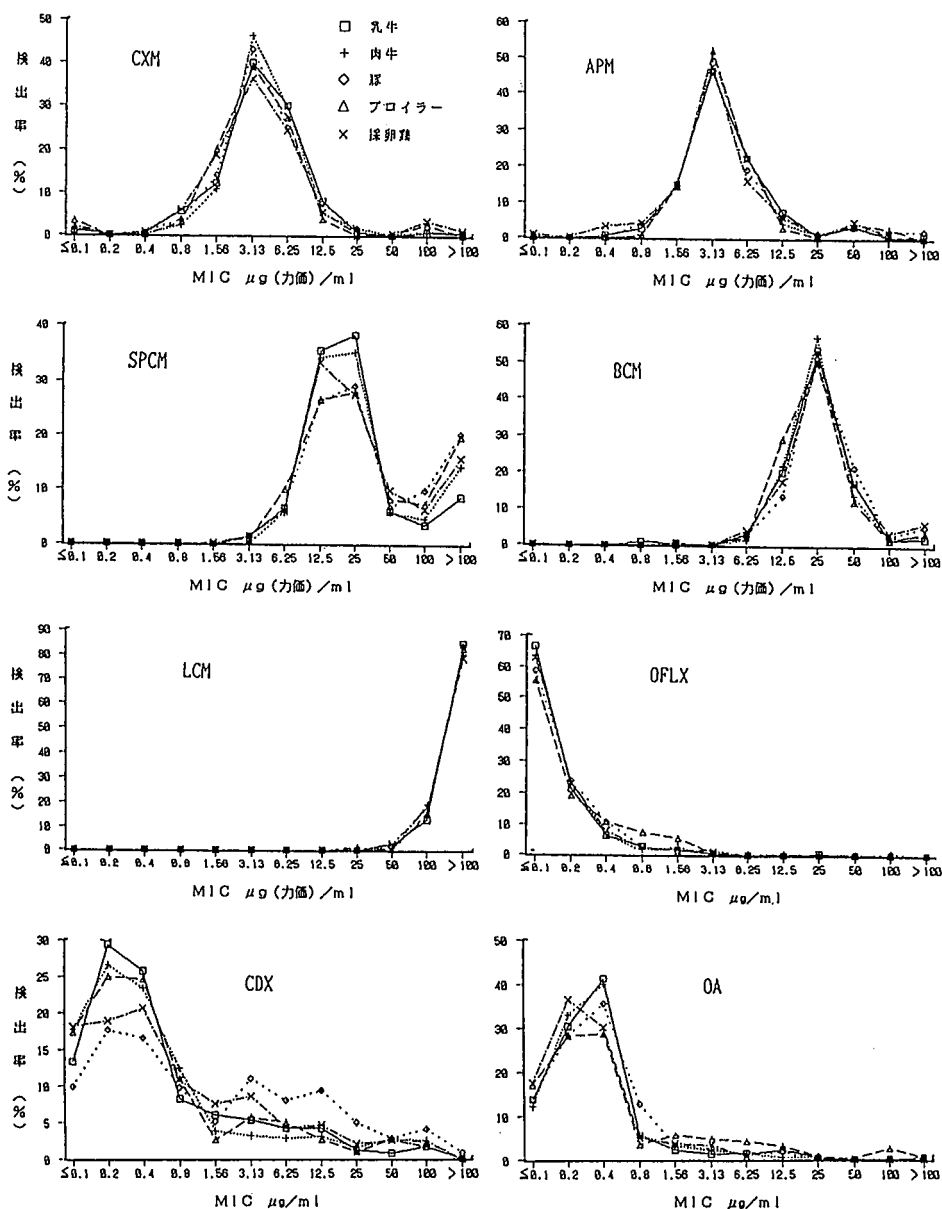


図 1-2 大腸菌の薬剤感受性分布 (平成 5 年度)

来 477 株, 豚由来 424 株, プロイラー由来 95 株及び採卵鶏由来 308 株の 8 種の抗菌剤に対する感受性分布を図 1-3 に示した。

ABPC, CEZ, CXM, SM, KM, APM, OTC, CP, SPCM 及び BCM に対しては 2 峰性を示し, 1.56~25 μg (力価)/ml に感受性のピーク, 50~100 μg (力価)/ml 以上に耐性のピークがみ

られた。SDM に対しては, 1,600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性ピークの他に乳牛由来株では 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 他の由来株では 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークがみられた。OA に対しては, ほとんどの株が 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の高い感受性を示した。CDX に対する感受性のピークは 0.2~0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す耐性株の出現率は 5%未満であった。LCM

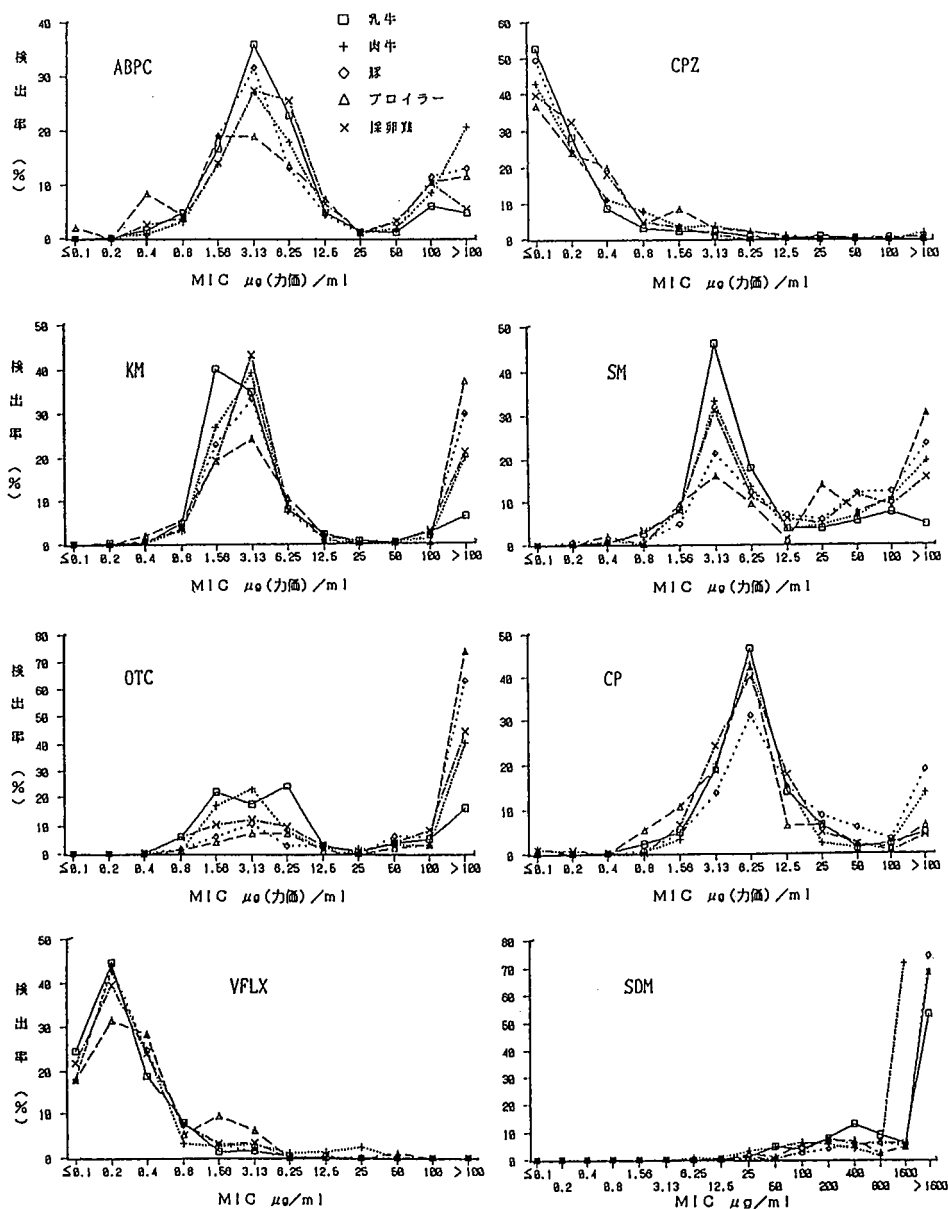


図 1-3 大腸菌の薬剤感受性分布 (平成 6 年度)

に対しては、供試菌株の 95 % 以上が 100 μg (力価)/ml 以上を示した。CPZ に対しては、ほとんどの株で 0.4 μg (力価)/ml 以下の高い感受性がみられた。ニューキノロン系合成抗菌剤の ERFX 及び OFLX に対しては、ほとんどの株で 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、VBFX に対しても、ほとんどの株で 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の高い感受性がみられた。MIC 100

$\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す株が、ERFX に対して豚由来の 1 株及び採卵鶏由来の 2 株、OFLX に対して豚由来の 8 株に認められた。プロイラー由来株では、VBFX に対して 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークがみられた。平成 4 年度と 6 年度の両年度に調査した薬剤に対する供試菌株の感受性のピーク及び耐性のピークは、両年度間で差はなかった。

なお、病鑑由来株の供試薬剤に対する感受性株のピークはほぼ同様であった。

(2) 薬剤別耐性株の検出率

感受性分布から、それぞれの薬剤に対する大腸菌の耐性限界値(MIC)は、ABPC、APM、CXM、OTC及びCPでは50 μg (力価)/ml、KM及びSMでは25 μg (力価)/ml、CEZ及びCPZでは12.5 μg (力価)/ml、SPCM及びBCMでは100 μg (力価)/ml、CDX、OA、ERFX、OFLX及びVBFXでは3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、SDMでは400 $\mu\text{g}/\text{ml}$

と推定された。

由来別にみた菌種の17薬剤に対する耐性株検出率は、表5に示したとおりである。

耐性株検出率は、由来にかかわらずOTC、SM、SDMで高い値を示した。豚及びブロイラー由来株は、OTC、SM、KM、ABPC及びCPに対して、他の由来株より高い傾向を示した。CDXに対しては、豚由来株で高いことが特徴的であった。牛では肉牛由来株が乳牛由来株に比べ、また、鶏ではブロイラー由来株が採卵鶏由来株に比べ概ね高か

表5 大腸菌の薬剤別耐性検出率

薬剤名	年度	検出率 (%)					
		乳牛	肉牛	豚	ブロイラー	採卵鶏	病鑑
ABPC	4	13.0	24.8	32.0	46.6	21.9	—
	6	11.8	31.0	26.2	25.3	19.2	45.0
CEZ	4	5.6	4.0	4.9	3.9	7.6	—
CXM	5	1.3	1.7	2.3	2.9	5.2	1.6
CPZ	6	2.5	3.4	2.4	1.1	0.7	5.0
KM	4	13.6	16.8	41.7	51.6	25.8	—
	6	9.3	21.4	31.1	36.8	24.0	30.0
SM	4	27.6	41.6	58.0	65.6	42.9	—
	6	21.2	40.9	53.1	62.1	40.6	45.0
APM	5	4.5	3.6	7.6	6.7	5.5	6.3
SPCM	5	12.0	18.9	29.9	26.9	22.0	31.7
OTC	4	23.5	43.4	73.1	72.8	58.0	—
	6	25.2	46.8	75.5	78.9	56.8	45.0
CP	4	6.5	12.2	19.8	19.5	8.9	—
	6	7.8	16.6	27.1	9.5	6.2	40.0
BCM	5	3.8	5.2	8.1	5.4	9.8	4.8
SDM	6	81.7	83.2	91.1	83.3	86.8	100.0
OA	5	11.8	31.0	26.2	25.3	19.2	19.0
ERFX	4	0.4	3.2	0.6	0.0	0.7	—
OFLX	5	0.9	1.8	2.1	1.3	1.9	4.8
VFLX	6	4.1	11.4	5.4	16.8	6.8	5.0
CDX	5	17.3	16.0	41.1	19.3	23.8	14.3

表6 平成6年度分離大腸菌の主要6薬剤に対する耐性頻度

薬 剤	菌株数 (%)					
	乳牛	肉牛	豚	ブロイラー	採卵鶏	病鑑
供試菌株数	429	428	372	84	274	20
耐性菌株数	359(83.7)	384(89.7)	357(96.0)	82(97.6)	263(96.0)	18(90.0)
ABPC 耐性	42(9.8)	130(30.4)	93(25.0)	22(26.2)	51(18.6)	9(45.0)
CP 耐性	28(6.5)	76(17.8)	100(26.9)	7(8.3)	20(7.3)	8(40.0)
KM 耐性	28(6.5)	96(22.4)	117(31.5)	34(40.5)	70(25.5)	6(30.0)
OTC 耐性	87(20.3)	201(47.0)	283(76.1)	66(78.6)	153(55.8)	9(45.0)
SDM 耐性	351(81.8)	355(82.9)	340(91.4)	71(84.5)	242(88.3)	18(90.0)
SM 耐性	66(15.4)	165(38.6)	193(51.9)	54(64.3)	116(42.3)	9(45.0)

表 7 大腸菌の薬剤耐性型の検出率 (平成 6 年度)

薬剤耐性の型	菌株数 (%)					
	乳牛	肉牛	豚	ブロイラー	採卵鶏	病鑑
6 OTC・SM・SDM・CP・KM・ABPC	12(2.8)	44(10.3)	33(8.9)	5(6.0)	5(1.8)	4(20.0)
5 OTC・SM・SDM・CP・KM	1	6	11			
OTC・SM・SDM・CP・ABPC	3	6	9	1	1	2
OTC・SM・SDM・KM・ABPC	4	20	16	4	17	1
OTC・SDM・CP・KM・ABPC		2	1			
SM・SDM・CP・KM・ABPC		1	1		1	
計	8(1.9)	35(8.2)	38(10.2)	5(6.0)	19(7.0)	3(15.0)
4 OTC・SM・SDM・CP	1	2	23	1	7	
OTC・SM・SDM・KM	2	7	26	18	30	
OTC・SM・SDM・ABPC	12	16	16	5	7	
OTC・SM・KM・ABPC		4		1		
OTC・SDM・CP・KM		1	7		1	
OTC・SDM・CP・ABPC	2		3		1	1
OTC・SDM・KM・ABPC		4	1			
OTC・CP・KM・ABPC		1				
SM・SDM・CP・KM			1			
SM・SDM・CP・ABPC		1			1	1
SM・SDM・KM・ABPC					2	
計	17(4.0)	36(8.4)	77(20.7)	25(30.0)	49(17.9)	2(10.0)
3 OTC・SM・SDM	19	34	37	14	17	
OTC・SM・KM		1	1	2	5	
OTC・SM・ABPC	2	4	2	1	1	
OTC・SDM・CP	1	5	4		2	
OTC・SDM・KM		1	11			
OTC・SDM・ABPC		1	2	2	6	
OTC・CP・ABPC		1				
OTC・KM・ABPC					1	
SM・SDM・CP					1	
SM・SDM・KM	4	3	4		4	1
SM・SDM・ABPC	1	4	1		3	
SDM・CP・KM			1			
SDM・CP・ABPC		2	2			
SDM・KM・ABPC			1	1		
CP・KM・ABPC				1		
計	27(10.8)	56(13.1)	66(17.7)	21(25.0)	40(14.6)	1(5.0)
2 OTC・SM	1	7	4		2	
OTC・SM	24	25	68	7	40	1
OTC・CP		1	2			
OTC・KM				1	3	
OTC・ABPC		1		1	1	
SM・SDM	8	5	9	1	12	
SM・KM				1		
SDM・CP	7	3				
SDM・KM	5		2		1	
SDM・ABPC	6	18	5		3	
計	51(11.9)	60(14.0)	90(24.2)	11(13.1)	1(5.0)	1(5.0)
1 OTC	3	7	6	3	6	
SM	1	1			1	
SDM	239	144	45	12	80	7
CP	1		2			
KM		1				
ABPC					1	
計	244(56.8)	153(35.7)	53(14.2)	15(17.9)	88(32.1)	7(35.0)
合 計	359(83.7)	384(89.7)	357(96.0)	82(97.6)	263(96.0)	18(90.0)

った。病鑑由来株では各種薬剤に対して他の由来株より若干高い傾向であった。

平成4年度よりも6年度に、肉牛由来株でABPC, KM, OTC, CPに対し、若干の耐性株出現頻度の上昇がみられた。なお、CPに対しては、牛と同様に豚由来株においても上昇がみられた。KMに対しては、乳牛、豚及びブロイラー由来株で耐性の低下がみられた。豚由来株ではABPCで、ブロイラー由来株ではABPC及びCPで6年度に検出率の低下がみられた。また、SMに対してはすべての由来株でやや低下の傾向がみられた。

ニューキノロン剤に対しては、低感受性株の出現が認められた。

次に、平成6年度の成績のうち大腸菌の主要6薬剤に対する分離頻度及び耐性型をそれぞれ表6及び表7に示す。

いずれかの薬剤に耐性を示した株の検出率は、その由来を問わず90%前後を占めた。薬剤別耐性頻度は、いずれの由来株においてもSDM, OTC, SMの順であり、その後の順序は由来により異なった。すなわち、乳牛及び肉牛由来株ではABPC, KM, CP, 豚由来株ではKM, CP, ABPC, ブロイラー及び採卵鶏由来株ではKM, ABPC, CP, 病鑑由来ではABPC, CP, KMの順であった。

一方、多剤耐性株の分離頻度とその耐性型を見ると、乳牛及び肉牛由来株ともSDMを主とする単剤耐性が最も高く、次いで2剤又は3剤耐性がこれに続いた。豚由来株では2剤耐性、ブロイラー由来株では4剤耐性、また、採卵鶏由来株では単剤耐性が最も多かった。病鑑由来株では、単剤耐性が最も高く、次いで6剤耐性がこれに続いた。なお、耐性型の種類としては、乳牛由来株では23種、肉牛由来株では35種、豚由来株では33種、ブロイラー由来株では20種、採卵鶏由来株では31種、病鑑由来株では8種類のものが認められた。これら多剤耐性型としては、乳牛由来株ではOTC・SDM及びこれにSM, ABPCが加わった型、肉牛由来株でも乳牛由来株と同様であったが、さらにKMが加わった型、豚由来株ではOTC・SDM及びこれにその他の4薬剤が加わった型、ブロイラー及び採卵鶏由来株ではOTC・SM・SDM・KMが多くみられた。また、病鑑由来株で

は6剤耐性が最も多かった。

2. 薬剤耐性サルモネラの検出状況

(1) 各種抗菌剤に対するサルモネラの薬剤感受性分布

平成4年度に分離された乳牛由来64株、肉牛由来136株、豚由来14株、ブロイラー由来78株及び採卵鶏由来54株の7種の抗菌剤に対する感受性分布を図2-1に、平成5年度に分離された乳牛由来109株、肉牛由来165株、豚由来11株、ブロイラー由来73株及び採卵鶏由来40株の8種の抗菌剤に対する感受性分布を図2-2に、平成6年度に分離された乳牛由来93株、肉牛由来72株、ブロイラー由来19株及び採卵鶏由来36株の8種の抗菌剤に対する感受性分布を図2-3に示した。

ABPC, CEZ, CXM, CPZ, SM, KM, APM, OTC, CP, SPCM及びBCMに対しては2峰性を示し、0.4～25 μg (力価)/mlに感受性のピーク、50～100 μg (力価)/ml以上に耐性のピークがみられた。SDMに対しては、1,600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性ピークの外に、ブロイラー及び採卵鶏由来株では800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、肉牛由来株では6.25及び100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークがみられた。OA及びCDXでは、0.4～0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に感受性のピークと12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に耐性のピークがみられた。LCMに対しては供試菌株の99%以上が100 μg (力価)/ml以上であった。ニューキノロン系合成抗菌剤のERFX及びOFLXに対しては、ほとんどの株で0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、VBFXに対してもほとんどの株で0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の高い感受性がみられた。MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す株は、認められなかった。なお、肉牛由来株では、ERFX及びOFLXに対して0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に、乳牛及び豚由来株では、OFLXに対して0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に、採卵鶏由来株では、VBFXに対して1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークがみられた。肉牛由来株ではVBFXに対して明かな感受性のピークは認められなかった。平成4年度と6年度の両年度に調査した薬剤に対する供試菌株の感受性のピーク及び耐性のピークは、両年度間で差はなかった。

なお、病鑑由来株の供試薬剤に対する感受性株のピークはほぼ同様であった。

(2) 薬剤別耐性株の検出率

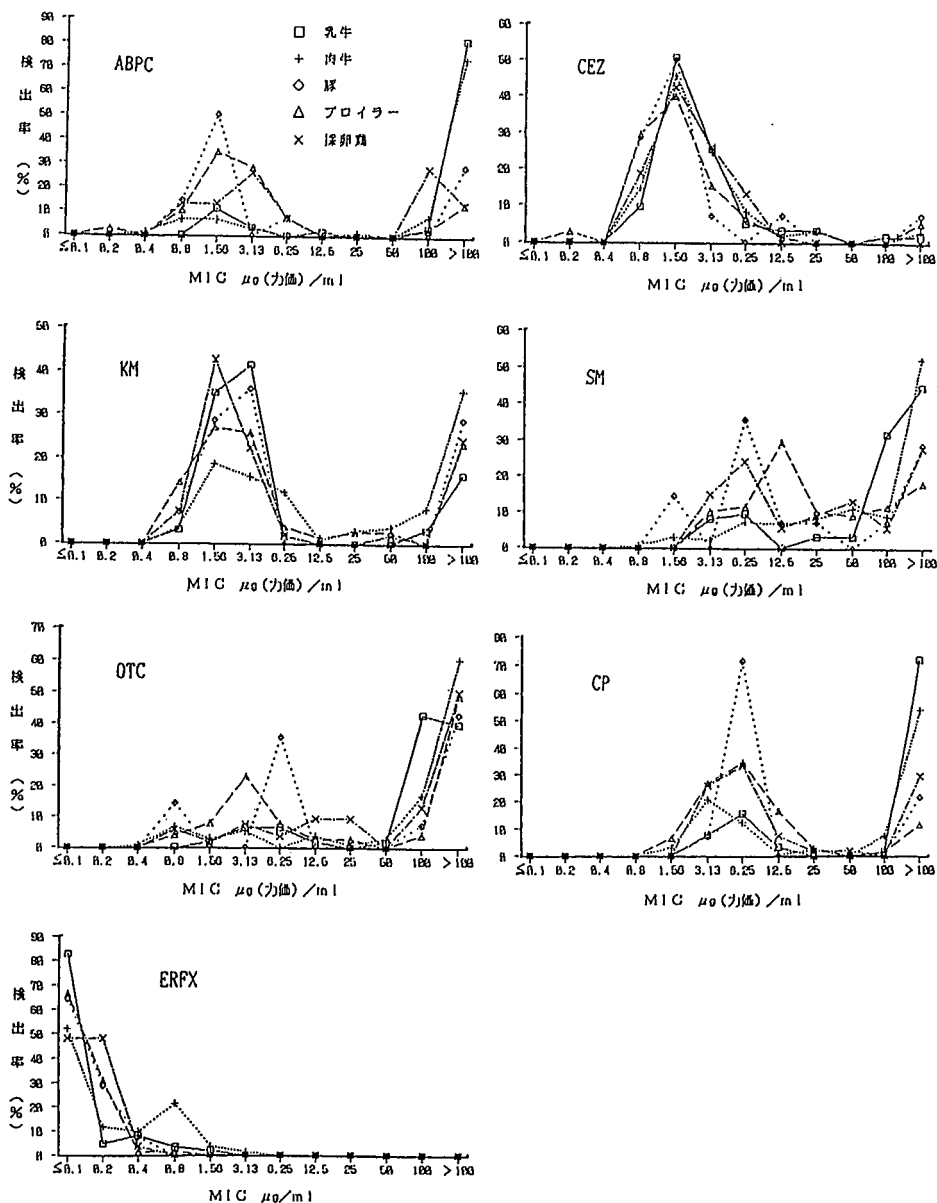


図 2-1 サルモネラの薬剤感受性分布 (平成 4 年度)

感受性分布からサルモネラの耐性限界値は、ABPC, APM, SM, CXM, OTC 及び CP では $50 \mu\text{g (力価) / ml}$, CEZ 及び KM では $25 \mu\text{g (力価) / ml}$, CPZ では $6.25 \mu\text{g (力価) / ml}$, SPCM 及び BCM では $100 \mu\text{g (力価) / ml}$, CDX, OA, ERFX, OFLX 及び VBFX では $3.13 \mu\text{g / ml}$, SDM では $400 \mu\text{g / ml}$ と推定された。

由来別にみた菌株の 17 薬剤に対する耐性株検出率は、表 8 に示したとおりである。

耐性株検出率は、その由来にかかわらず SDM, OTC で高い値を示した。乳牛及び肉牛由来株は、SM, ABPC 及び CP に対して他の由来株より高い値を示し、さらに、肉牛由来株では KM 対しても高かった。病鑑由来株の各種薬剤に対する検出

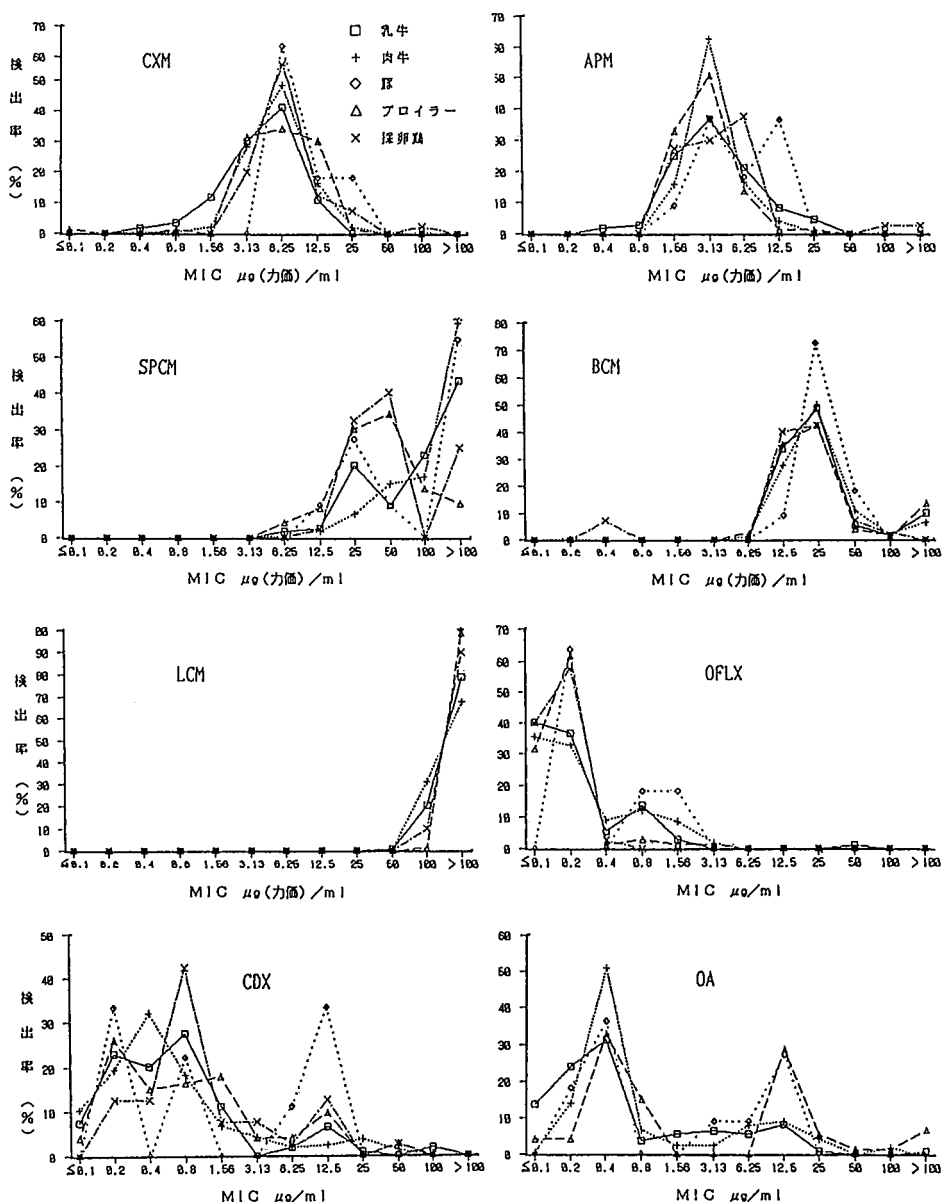


図 2-2 サルモネラの薬剤感受性分布 (平成 5 年度)

率は、乳牛由来株のそれと似かよっていた。

平成 4 年度と 6 年度を比較すると、肉牛由来株では ABPC, KM 及び SM に対して耐性の上昇がみられた。一方、乳牛由来株では KM に対して、また、採卵鶏由来株では ABPC 及び SM に対して低下がみられた。採卵鶏由来株では KM, OTC 及び CP に対しても低下がみられた。CP に対して

は肉牛由来株でも低下していた。

ニューキノロン剤に対しては低感受性株の出現がみられた。

次に、平成 6 年度の成績のうちサルモネラの主要 6 薬剤に対する分離頻度及び耐性型をそれぞれ表 9 及び表 10 に示す。

いずれの由来株においてもその大部分が何らか

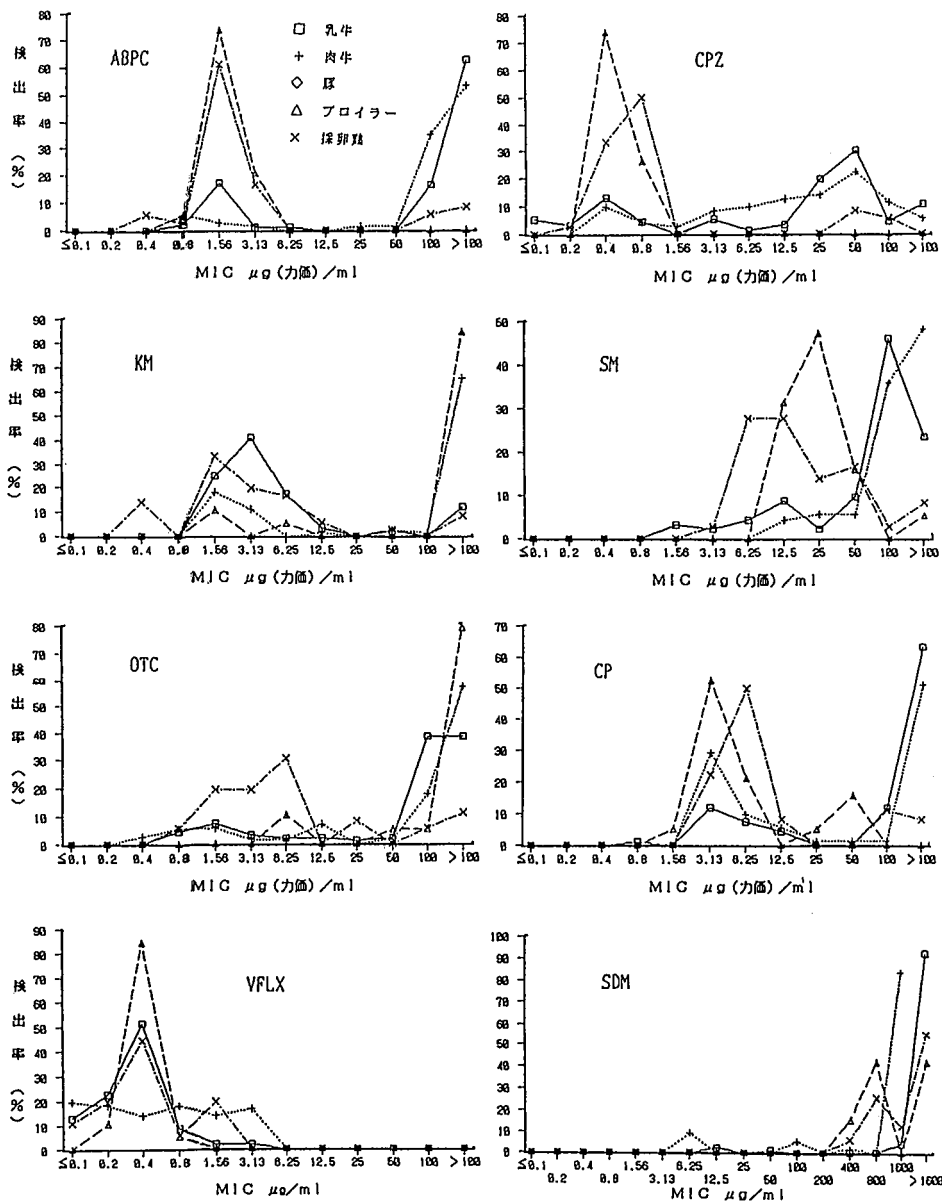


図 2-3 サルモネラの薬剤感受性分布 (平成6年度)

の薬剤に耐性を示した。乳牛、肉牛及び病鑑由来株では、OTC、SM、CP及びABPCに対する耐性検出率が大腸菌に比べ著しく高かった。薬剤別耐性頻度は、由来によりその順序が異なった。乳牛由来株ではSDM、OTC、SM、ABPC、CP、KMの順であり、肉牛由来株ではSM及びABPC、SDM、OTC、KM、CPの順であった。ブロイラ

ー由来株ではCP及びSMの耐性率は低く、ABPC耐性株は分離されなかった。採卵鶏由来株ではOTC及びKM耐性株の検出率も低かった。病鑑由来株では乳牛由来株とほぼ同様の順序であった。

一方、多剤耐性株の分離頻度とその耐性型をみると、乳牛、肉牛、病鑑由来株とも5剤耐性が最

表 8 サルモネラの薬剤別耐性検出率

薬剤名	年度	検出率 (%)					
		乳牛	肉牛	豚	ブロイラー	採卵鶏	病鑑
ABPC	4	84.1	81.6	28.6	15.4	40.7	—
	6	78.5	88.9	—	0.0	13.9	74.1
CEZ	4	6.3	5.9	7.1	5.1	0.0	—
CXM	5	0.0	0.6	0.0	0.0	2.5	0.0
CPZ	6	68.8	75.0	—	0.0	13.9	65.4
KM	4	19.0	50.0	28.6	28.2	26.0	—
	6	14.0	69.4	—	84.2	11.1	26.0
SM	4	79.4	72.1	35.7	38.5	46.3	—
	6	79.6	90.3	—	21.1	27.8	80.2
APM	5	0.0	0.6	0.0	0.0	5.0	4.5
SPCM	5	66.0	75.8	54.5	23.3	25.0	55.2
OTC	4	84.1	80.1	50.0	52.6	63.0	—
	6	79.6	76.4	—	89.5	16.7	76.5
CP	4	73.4	61.0	21.4	12.8	31.5	—
	6	75.3	54.2	—	15.8	19.4	65.4
BCM	5	11.9	9.1	0.0	15.1	2.5	0.0
SDM	6	96.7	85.5	—	100.0	100.0	98.8
OA	5	22.0	25.5	45.5	43.8	—	22.4
ERFX	4	0.0	1.5	0.0	0.0	0.0	—
OFLX	5	0.9	1.8	0.0	1.4	0.0	3.0
VFLX	6	2.2	16.7	—	0.0	0.0	7.4
CDX	5	11.0	13.3	44.4	16.4	17.5	26.9

表 9 平成 6 年度分離サルモネラの主要 6 薬剤に対する耐性頻度

薬 剤	菌株数 (%)				
	乳牛	肉牛	ブロイラー	採卵鶏	病鑑
供試菌株数	87	68	19	31	81
耐性菌株数	87(100)	66(97.1)	19(100)	31(100)	81(100)
ABPC 耐性	66(75.9)	61(89.7)	0(0.0)	2(6.5)	60(74.1)
CP 耐性	64(73.6)	42(61.8)	3(15.8)	4(12.9)	53(65.4)
KM 耐性	13(14.9)	43(63.2)	16(84.2)	4(12.9)	21(26.0)
OTC 耐性	70(80.5)	53(77.9)	16(84.2)	6(19.4)	62(76.5)
SDM 耐性	84(96.6)	60(88.2)	19(100.0)	31(100.0)	80(98.8)
SM 耐性	68(78.2)	61(89.7)	5(26.3)	5(16.1)	65(80.2)

も多く、ブロイラー由来株では 3 剤耐性、採卵鶏由来株では単剤耐性が最も多かった。耐性型の種類としては、乳牛由来株では 14 種、肉牛由来株では 12 種、ブロイラー由来株では 6 種、採卵鶏由来株では 10 種類のものが認められた。これら多剤耐性型としては、乳牛及び病鑑由来株では OTC・SM・SDM・CP・ABPC 及びこれに KM の加わったもの、肉牛由来株では OTC・SM・SDM・CP・KM・ABPC、ブロイラー由来株では OTC・SDM・

KM が多くみられた。採卵鶏由来株では特に多く認められた耐性型はなかったが、OTC 及び SDM を含む耐性型 (TC・SM・SA 型) が多くみられた。
(3) 肉牛由来 *Salmonella* Typhimurium と *Salmonella* Dublin

平成 6 年度に分離された肉牛由来サルモネラのうち、*S. Typhimurium* と *S. Dublin* に同定された 22 株及び 29 株の VBFX に対する感受性分布を表 11 に示した。感受性株のピークは *S.*

表 10 サルモネラの薬剤耐性型の検出率 (平成 6 年度)

薬剤耐性の型	菌株数 (%)				
	乳牛	肉牛	ブロイラー	採卵鶏	病鑑
6 OTC・SM・SDM・CP・KM・ABPC	7(8.0)	20(29.4)	(0.0)	(0.0)	8(9.9)
5 OTC・SM・SDM・CP・KM			2		
OTC・SM・SDM・CP・ABPC	51	20			36
OTC・SM・SDM・KM・ABPC	3	7			6
OTC・SM・CP・KM・ABPC					1
計	54(62.1)	27(39.7)	2(10.5)	(0.0)	43(53.1)
4 OTC・SM・SDM・CP		1			1
OTC・SM・SDM・KM			2	1	
OTC・SM・SDM・ABPC		1			5
OTC・SM・KM・ABPC	1	4			
OTC・SDM・CP・ABPC	3				1
SM・SDM・CP・KM			1	1	
SM・SDM・CP・ABPC	1			1	2
SM・SDM・KM・ABPC		6			
SDM・CP・KM・ABPC		1			
計	5(5.7)	13(19.1)	3(15.8)	3(9.7)	9(11.1)
3 OTC・SM・SDM	2			2	2
OTC・SDM・KM			11	1	
OTC・SDM・ABPC					1
SM・SDM・CP	2				3
SM・SDM・ABPC		1			
SM・KM・ABPC		1			
計	4(4.6)	2(2.9)	11(57.9)	3(9.7)	6(7.4)
2 OTC・SDM	2		1	2	
SM・SDM	1				1
SDM・CP				2	
SDM・KM	1	3		1	6
SDM・ABPC				1	
計	4(4.6)	3(4.4)	1(5.3)	6(19.4)	7(8.6)
1 OTC	1				
SDM	11		2	19	8
KM	1	1			
計	13(14.9)	1(1.5)	2(10.5)	19(61.3)	8(9.9)
合 計	87(100)	66(97.1)	19(100)	31(100)	81(100)

表 11 肉牛由来 S. Typhimurium と S. Dublin の VBFX に対する MIC 成績

株名 (株数)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	$25 \leq$	
S. Typhimurium (22)	12	1	4	3	1	1				
S. Dublin (29)			3	6	9	8	1	2		

Typhimurium では MIC $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、S. Dublin では $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、感受性が異なっている。このことは、ERFX 及び OFLX でも認められている。

3. 薬剤耐性黄色ブドウ球菌の検出状況

(1) 各種抗菌剤に対する黄色ブドウ球菌の薬剤感受性分布

平成 4 年度に分離された乳牛由来 65 株、肉牛由来 23 株、豚由来 52 株、ブロイラー由来 61 株、採卵鶏由来 133 株及び乳汁由来 412 株の 8 種の抗菌

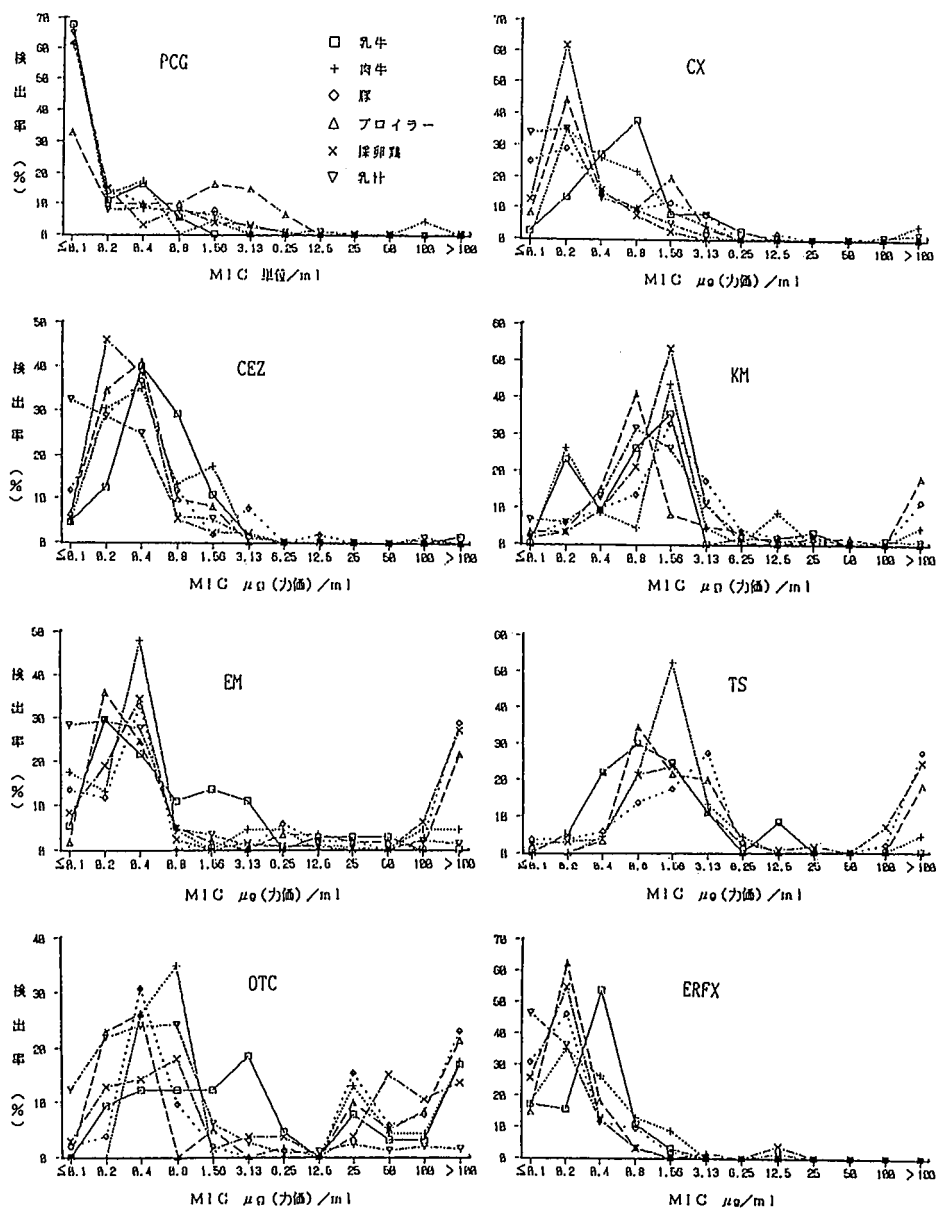


図 3-1 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性分布 (平成4年度)

剤に対する感受性分布を図 3-1 に、平成5年度に分離された乳牛由来 63 株、肉牛由来 61 株、豚由来 70 株、プロイラー由来 50 株、採卵鶏由来 196 株及び乳汁由来 461 株の 8 種の抗菌剤に対する感受性分布を図 3-2 に、平成6年度に分離された乳牛由来 10 株、肉牛由来 10 株、豚由来 20 株、プロイラー由来 14 株、採卵鶏由来 58 株及び乳汁由来

203 株の 8 種の抗菌剤に対する感受性分布を図 3-3 に示した。

CX, DMPPC, CEZ, CXM, CPZ, KM, EM, TS, OTC, AVP, BC, ER, SLM 及び TPT に対しては、0.2～6.25 μg (力価)/ml に感受性のピークと 50～100 μg (力価)/ml 以上に耐性のピークがみられた。PCG に対しては、ほとんどの株が

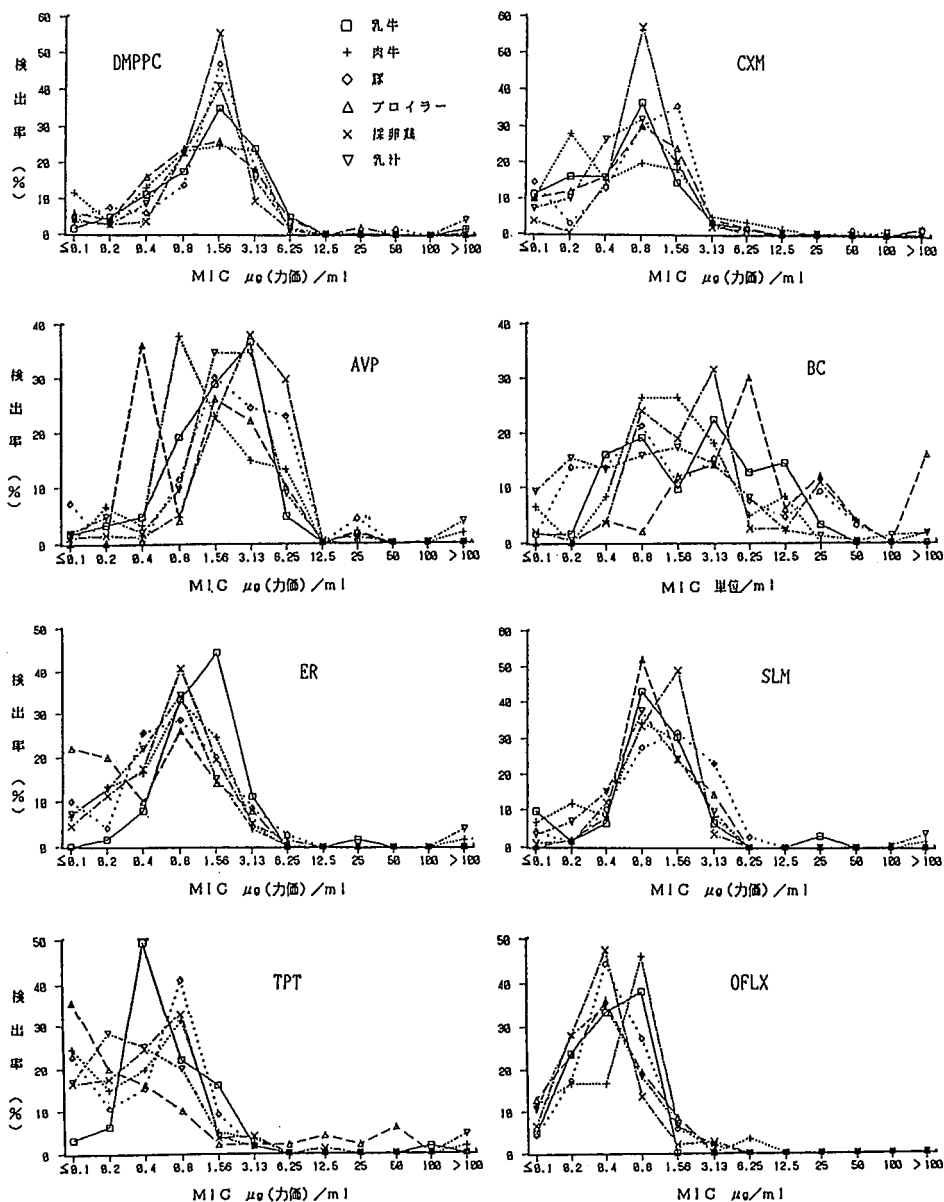


図 3-2 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性分布 (平成 5 年度)

0.4 U/ml 以下の高い感受性を示した。ニューキノロン系合成抗菌剤の ERFX に対しては、ほとんどの株で 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下、OFLX 及び VBFX に対しても、ほとんどの株で 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下の高い感受性がみられた。MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株が、OFLX に対して乳汁由来の 1 株認められた。豚由来株では、VBFX に対して 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。

平成 4 年度と 6 年度の両年度に調査した薬剤に対する供試菌株の感受性のピーク及び耐性のピークは、両年度間で差はなかった。

なお、病鑑由来株の供試薬剤に対する感受性株のピークはほぼ同様であった。

(2) 薬剤別耐性株の検出率

黄色ブドウ球菌の耐性限界値は、PCG では

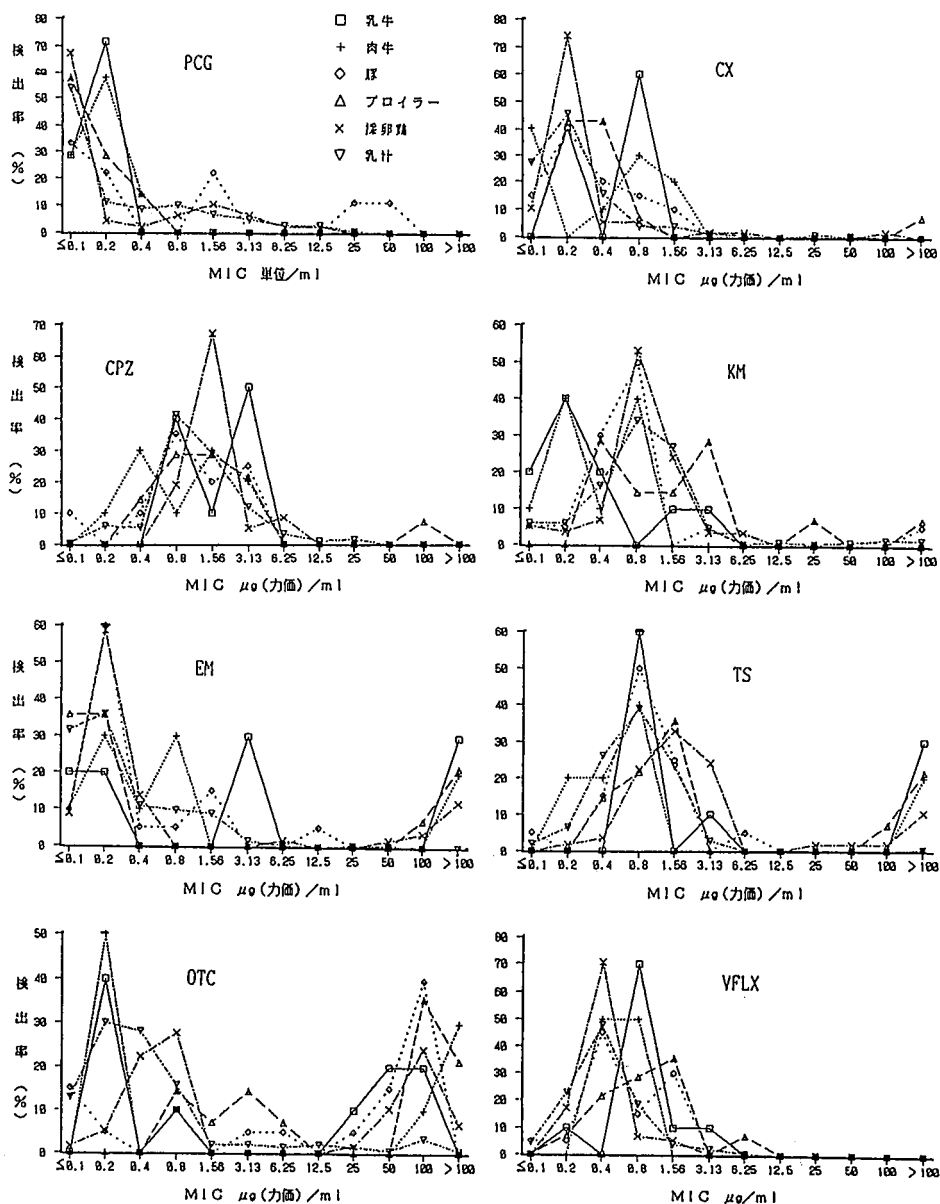


図 3-3 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性分布 (平成 6 年度)

1.56 U/ml, CX 及び EM では $3.13 \mu\text{g}$ (力価)/ml, DMPPC では $6.25 \mu\text{g}$ (力価)/ml, CEZ, CPZ, TS 及び TPT では $12.5 \mu\text{g}$ (力価)/ml, CXM, KM, OTC, ER, AVP 及び SLM では $25 \mu\text{g}$ (力価)/ml, BC 25 では V/ml, ERFX, OFLX 及び VBFX では $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ と推定された。

由来別にみた菌種の 18 薬剤に対する耐性株検

出率は、表 12 に示したとおりである。

耐性株の検出率は、各動物の皮膚由来株で OTC に対して最も高く、30～60%であった。また、豚及び鶏由来株においては、EM 及び TS に対して高い傾向を示した。乳汁由来株は牛皮膚由来株に比べ OTC, EM 及び TS では極めて低い検出率であったが、PCG には約 3 倍高い検出率を示した。

表 12 黄色ブドウ球菌の薬剤別耐性検出率

薬剤名	年度	検出率 (%)						
		乳牛	肉牛	豚	ブロイラー	採卵鶏	乳汁	病鑑
PCG	4	0.0	8.7	7.7	37.7	7.5	11.0	—
	6	0.0	0.0	44.4	0.0	20.4	16.9	11.4
CX	4	2.7	4.3	1.9	0.0	0.0	2.9	—
	6	0.0	0.0	0.0	7.1	3.4	2.0	2.5
DMPPC	5	1.6	1.6	1.5	2.0	1.0	4.8	4.9
CEZ	4	1.5	0.0	1.9	0.0	0.8	1.7	—
CXM	5	1.6	0.0	1.4	2.0	1.0	1.8	0.7
CPZ	6	0.0	0.0	0.0	7.1	0.0	1.5	1.3
KM	4	3.1	4.3	13.5	21.3	0.8	3.2	—
	6	0.0	0.0	5.0	14.3	0.0	4.4	1.3
EM	4	8.1	17.4	40.4	31.1	36.1	6.5	—
	6	30.0	20.0	5.0	28.6	19.0	3.0	27.8
TS	4	0.0	4.3	28.8	18.0	33.1	2.7	—
	6	30.0	20.0	0.0	28.6	15.5	0.5	25.3
OTC	4	30.8	39.1	51.9	44.3	42.9	7.0	—
	6	50.0	40.0	60.0	57.1	43.1	5.9	12.7
TPT	5	1.6	1.6	0.0	12.0	1.0	4.4	2.8
BC	5	3.2	1.6	1.2	32.0	14.3	4.5	1.4
ER	5	1.6	1.6	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0
AVP	5	1.6	1.6	4.3	2.0	1.0	3.9	0.0
SLM	5	3.2	1.6	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0
ERFX	4	0.0	0.0	0.0	1.6	3.8	1.5	—
OFLX	5	0.0	3.3	1.4	0.0	2.6	2.0	2.1
VFLX	6	0.0	10.0	0.0	7.1	0.0	2.5	12.7

病鑑由来株では、健康な皮膚由来株との比較において OTC に対しては低く、VFLX に対しては高い耐性検出率を示した。VBFX に対しては乳房炎乳汁由来株 (67 株) のうち、MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 15 % ($3.13 \mu\text{g/ml}$ 7 株, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 2 株, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 1 株) の高い検出率であった。

次に平成 4 年度と 6 年度に共通して調査した抗菌剤に関しては、比較的供試菌株の多い採卵鶏と乳汁由来株についてみた場合、CX, KM, TS では大きな変化は認められないが、PCG での分離頻度が上昇しており、特に採卵鶏由来株で顕著となっている。一方、EM, TS に対しては両由来株とも減少傾向にあり、特に採卵鶏由来株のそれは約 50 % の分離率の減少を示している。

考 察

耐性菌検出率を昭和 51~52 年²⁾のそれと比較したところ、大腸菌に関しては肉牛由来株で ABPC、豚由来株で KM において上昇傾向が、サルモネラに関しては、肉牛由来株及び豚由来株で ABPC、鶏由来株での OTC, CP, KM, ABPC において上昇の傾向が認められた。また、SDM に対しては、大腸菌及びサルモネラでのいずれの由来株においても 80 % 以上が耐性を示しており、これは牛由来大腸菌の約 25 %, 豚由来の大腸菌の約 45 %, 牛由来サルモネラの 78 %, 豚由来サルモネラの 49 %, 鶏由来サルモネラの 60 % が耐性であったとした昭和 51~52 年の成績²⁾及び中村らの成績^{3,4)}と比べ著しくその分離率が上昇していた。一方、今回の調査においては、CDX に対する豚由来大腸菌の感受性ピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり、

0.8～1.56 $\mu\text{g/ml}$ であったと報告された⁹⁾昭和55年に比べ、CDXに対する感受性が高くなっている。これら薬剤感受性の変化、耐性菌の出現の背景として、野外での薬剤使用歴や使用頻度が反映されるとする考え方を裏付けるものといえよう。

主要6薬剤における薬剤別耐性菌の分離頻度をみると、大腸菌ではいずれかの薬剤に耐性を示した菌株は、今回の調査では80%以上を占めていた。昭和51～52年の調査²⁾及び中村らの成績^{3,4)}に比べて、牛由来株で35%、豚由来株では5～10%の増加がみられる。さらに、耐性型をみたところ、肉牛及び豚由来株にOTC・SM・SDMを含む5、6剤耐性がそれぞれ全菌株中の18.5及び19.1%検出され、昭和51～52年の調査²⁾よりも約10%上昇している。病鑑由来株では昭和59～62年の分離菌の31.4%が5剤耐性以上であったとした細田ら⁹⁾の報告とはほぼ同様の値であり、依然として高い多剤耐性の状況にあるものと思われる。

サルモネラでは大腸菌よりさらに耐性株の検出率が高く、ほぼ全株がいずれかの薬剤に耐性を示している。特に、肉牛由来株において多剤耐性株が高頻度に検出され、5剤耐性と6剤耐性を合わせれば全菌株の69.1%を占めていた。乳牛由来株のそれは70.1%であるが、両者間の耐性型を比較すれば、乳牛由来株ではKMを含む耐性化が低い傾向にある。病鑑由来株では5剤、6剤耐性は63%であった。肉牛由来株においては、昭和51～52年²⁾及び寺門ら⁷⁾の報告した4、5剤耐性獲得株がその大勢を占めていたが、昭和59～62年のABPCに対する耐性形成獲得株の増加により⁸⁾5、6剤耐性となり、今回の調査でもその多剤耐性化の状況は同様の状態にあるものと思われる。また、乳牛由来株でも同様の多剤耐性の状況にあることが確認された。プロイラー由来株では6剤耐性株、採卵鶏由来株では5、6剤耐性株は認められておらず、昭和51～52年の調査時に²⁾比べ大きな変化は認められない。*S. Typhimurium*と*S. Dublin*とではニューキノロン剤を含む一部の抗菌剤に対する感受性が異なっていることが報告^{9,10)}されており、今回の調査でも両者のニューキノロン剤に対する感受性が異なっていることが明らかとなった。サルモネラ感染症の治療に当たって

は、薬剤の選択に十分配慮する必要があるだろう。

また、黄色ブドウ球菌に関しては、プロイラー及び採卵鶏由来株にOTC耐性が最も高く(43～57%)、また、EM及びTS耐性がこれに続いたことは、昭和51～52年の成績¹⁰⁾と著しく変わってはいないと思われる。ただし、数%の株にDMPPC耐性が検出されている。

セフェム系抗生物質CEZ、CXM及びCPZに対する耐性株の検出率は数%程度であるが、CPZに対しては乳牛及び肉牛由来サルモネラの約70%が耐性を示し、興味ある結果となった。

ニューキノロン剤は、医療分野においては1984年以降に使用され、現在に至っている。このニューキノロン剤の使用前に分離された大腸菌、サルモネラ及び黄色ブドウ球菌はOFLXに対してそれぞれMIC 0.05、0.2及び0.78 $\mu\text{g/ml}$ でいずれの株もその発育が阻止されていたが^{11,12)}、使用開始後数年の調査において黄色ブドウ球菌に耐性株(MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とした場合の耐性株の比率11%)の増加が認められている¹³⁾。一方、動物用としては1991年11月にERFXが、1992年に他の2剤が承認許可され、使用されている。今回の成績は使用後間もない時期の調査であり、大腸菌及びサルモネラで0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下、黄色ブドウ球菌で0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下で大部分の菌株は感受性であると考えられるが、少数の株に100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性が認められている。今回の成績では年度ごとに異なるニューキノロン剤を用い調べたが、本剤に対する耐性限界値を後藤ら¹⁾と同様にMIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ とみなすと、大腸菌、サルモネラとも耐性株は少しずつ増加の傾向にあると思われる。平成6年度乳房炎乳汁由来株では15%に耐性株が検出されている。また、多くの菌種でのキノロン剤のうちOFLXを含む4剤は交差耐性を示すことから¹⁴⁾、個々の薬剤における投与対象動物以外からの分離菌株が当該薬剤に対する耐性株として検出されたものといえよう。今後とも本剤に対する耐性菌の動向を監視するとともにニューキノロン剤の獣医療上の重要性を再認識しその使用にあたっては用法用量及び使用上の注意(第2次選択薬としての使用)等を厳守する必要があるだろう。

いずれにしても、耐性菌の出現と抗菌剤の使用との因果関係に関してはこれまで多くの疫学調査や遺伝的研究からみても疑いの余地はないものと思われる。今回の調査でも ABPC, KM, OTC, サルファ剤等に見られるように抗菌剤の使用と耐性菌検出率との関係を裏付ける結果となった。この耐性菌に関しては家畜衛生上の問題のみならず、医療等との関連から公衆衛生上も極めて重要な問題である。今回の報告は、ニューキノロン剤を含む多くの抗菌剤に対する薬剤耐性菌出現状況を取りまとめたものであり、畜産分野における耐性菌の動向を知る上で重要な知見を提供したものと考えられ、動物用医薬品の適正かつ効率的な使用が図られることを期待する。

謝 辞

本調査を実施するにあたり、ご協力頂いた全国の家畜保健衛生所の関係各位に深謝する。

要 約

平成4年度から6年度にかけて、畜産分野における抗菌剤の使用実態と各種抗菌剤に対する耐性菌出現の実態を、家畜保健衛生所の協力のもと調査した。抗菌剤使用農家戸数の割合は牛飼養農家では50-80%, 豚飼養農家では75%, プロイラー飼養農家では60%及び採卵鶏飼養農家では30%であった。使用された抗菌剤の主な成分は牛飼養農家ではABPC, PCG, KM, SM, OTC, サルファ剤, ERFXであり、豚飼養農家ではこれら成分の他にTS, CTC, CL, TML, OMP, TMP, TP, CDXが用いられていた。プロイラー飼養農家ではABPC, TS, OTC, サルファ剤, OA, ERFX, 採卵鶏飼養農家ではTS, OTC, サルファ剤が広く用いられていた。

外見上健康な家畜・家禽由来及び病鑑由来の大腸菌8,864株、サルモネラ1,112株及び黄色ブドウ球菌2,185株を用い、28種類の抗菌剤に対する感受性を調べた。大腸菌に関しては、乳牛由来株の84%, 肉牛由来株の90%, 豚由来株の96%, プロイラー由来株の98%, 採卵鶏由来株の96%及び病鑑由来株の90%がABPC, KM, SM,

OTC, CP及びSDMのいずれかに対して耐性を示し、乳牛由来株の4.7%, 肉牛由来株の18.5%, 豚由来株の19.1%, プロイラー由来株の12%, 採卵鶏由来株の8.8%及び病鑑由来株の35%が5剤以上に耐性であった。サルモネラに関しては、乳牛由来株の100%, 肉牛由来株の97%, プロイラー由来株の100%, 採卵鶏由来株の100%及び病鑑由来株の100%がABPC, KM, SM, OTC, CP及びSDMのいずれかに対して耐性を示し、乳牛由来株の70.1%, 肉牛由来株の69.1%, プロイラー由来株の10.5%及び病鑑由来株の63%が5剤以上に耐性であった。黄色ブドウ球菌の耐性検出率では、OTCに対して皮膚由来株が40~60%と最も高く、次いでEM及びTSの順であった。大部分の供試菌株は、ニューキノロン系合成抗菌剤に属するERFX, OFLX及びVBFXに対してMIC 0.8 µg/ml以下の極めて高い感受性を示した。

文 献

- 1) MIC測定法改訂委員会(1974): 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy, 22, 1126-1128.
- 2) 農林水産省畜産局(1979): 動物用抗菌製剤耐性菌調査事業成績, 昭和54年3月.
- 3) 中村政幸, 大前憲一, 小枝鉄雄(1978): 1976年に分離した牛, 豚由来大腸菌の薬剤耐性およびRプラスミドの分布。動薬検年報, 15, 21-27.
- 4) 中村政幸, 大前憲一, 吉村治郎(1979): 1977年に分離した牛, 豚由来大腸菌の薬剤耐性およびRプラスミドの分布。動薬検年報, 16, 31-37.
- 5) Ohmae, K., Yonezawa, S., Terakado, N. (1983): Epizootiological studies on R plasmid with carbadox resistance. Jpn. J. Vet. Sci., 45, 165-170.
- 6) 細田紀子, 伊藤博哉, 鯨島俊哉ら(1990): 牛および豚の病性鑑定材料由来大腸菌の薬剤耐性とRプラスミド。日獣会誌, 43, 25-28.
- 7) Terakado, N., Ohya, T., Ueda, H., et al. (1980): A survey on drug resistance and R plasmids in *Salmonella* isolated from domestic animals in Japan. Jpn. J. Vet. Sci., 42, 543-550.
- 8) 中野達郎, 浜岡隆文, 寺門誠致(1988): 牛の病性鑑定材料由来サルモネラの薬剤耐性。日獣会誌, 41, 806-808.
- 9) 宮嶋 明(1997): 乳用雄牛に発生した *Salmonella* Dublin 感染症と *Salmonella* Bredeney 保菌乳用牛群における対策。動物用抗菌研報, No. 18, 8-15.

- 10) 木暮幸博 (1997): 搾乳牛に発生した *Salmonella* Typhimurium 感染症と対策。動物用抗菌剤研報, No. 18, 17-22.
- 11) 中澤 進, 佐藤 肇, 平間裕一 (1984): 小児感染症患者から最近分離されたグラム陰性桿菌に対する DL-8280 の抗菌力。Chemotherapy, 32 (S-1), 47-51.
- 12) 佐藤謙一, 井上松久, 三橋 進 (1984): DL-8280 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性評価。Chemotherapy, 32 (S-1), 1-12.
- 13) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一 (1990): 本邦における ofloxacin 耐性菌の現況。Chemotherapy, 38, 1-8.
- 14) 永武 毅, 筏橋 淳, 山下広志ら (1990): 新キノロン 4 剤に対する呼吸器および尿路感染症起炎菌の耐性菌の増加に関する検討。Chemotherapy, 38, 330-342.

Circumstances of Use of Antimicrobial Agents in the Field of Livestock Industry and Drug Resistance of Strains of *Escherichia coli*, *Salmonella* and *Staphylococcus aureus* Isolated from Domestic Animals during the Period 1992 to 1994 in Japan

Masatoshi ISHIMARU

National Veterinary Assay Laboratory, Kokubunji, Tokyo, 185, Japan

We investigated the circumstances of antimicrobial agents used for domestic animals and the drug resistance of *Escherichia coli* (8,864 strains), *Salmonella* (1,112 strains) and *Staphylococcus aureus* (2,185 strains) which were isolated from domestic animals in Japan between 1992 and 1994, to 28 antimicrobial agents.

The percentage of farms that have used any antimicrobial agents was 50 to 80%, 75%, 60%, and 30% in cattle, pig, broiler and layer, respectively. Ampicillin (ABPC), benzylpenicillin, kanamycin (KM), streptomycin (SM), oxytetracycline (OTC), sulfa drugs (SAs) and enrofloxacin (ERFX) were mainly used in cattle and pig farms. Further tylosin (TS), chlortetracycline, colistin, tiamurin, ormetoprim, trimethoprim, thiamphenicol and carbadox were also used in pig farms. In broiler farms ABPC, TS, OTC, SAs, oxolinic acid and ERFX were mainly used. In layer farms TS, OTC and SAs were used at high frequency.

Eighty four percent, 90%, 96%, 98%, 96% and 90% of *E. coli* strains isolated from dairy cattle, beef cattle, pigs, broilers, layers and diseased animals, respectively, were resistant to ABPC, KM, SM, OTC, chloramphenicol (CP) or sulfadimetoxine (SDM). Furthermore 4.7%, 18.5%, 19.1%, 12%, 8.8% and 35% respectively displayed a multiple drug resistance. A hundred percent, 97%, 100%, 100% and 100% of *Salmonella* strains isolated from dairy cattle, beef cattle, broilers, layers and diseased animals, respectively, were resistant to ABPC, KM, SM, OTC, CP or SDM, while 70.1%, 69.1%, 10.5% and 63% of the strains from dairy cattle, beef cattle, broilers and diseased animals, respectively, were exhibited a multiple drug resistance. Forty to 60% of *S. aureus* strains isolated from the skin of these animals were resistant to OTC. This percentage was highest, followed by the resistance to erythromycin and TS.

MIC of ERFX, ofloxacin and vebufloxacin which are fluoroquinolones used against most of the strains tested in this investigation was below $0.8\mu\text{g/ml}$, suggesting that the strains were highly sensitive to these antimicrobial agents.

討 論 (座長: 佐藤静夫, 全農科飼研)

質問 (佐藤静夫)

S. Typhimurium (S. T) と S. Dublin (S. D) の耐性発現状況で糞便由来の CP 耐性は S. T が 83.6%~95.5% で S. D 6.9% と著しい差がある。また, KM については S. T が 4.9%~59.1% で, S. D は 96.6% でかなり差がある。これは S. T はかなり以前から発生し, CP 治療を受けたためか, また, KM が逆転している理由があるか。

答 (矢田谷 健, Japan Calf Clinic)

S. T は以前から子牛の下痢症の原因として知られ, 本症発生時には CP が比較的多く用いられた経過があるため高い耐性率で推移しているのではないかと。1978~83 年の子牛由来 58 菌株の CP 耐性は 31.0% であったが, 89~91 年の 46 菌株では 89.1% と増加の傾向を示していた。S. D については下痢, 敗血症の症状以外に肺炎症状がよく観察される。肺炎の治療には PC, SM 合剤や KM がよく使用されている。これらの事実から S. T, S. D の薬剤耐性に差が生じたものと考えられる。

質問及び発言 (金井 久, 群馬県)

耐性菌の現状を詳細に紹介下さり大変参考になりました。健康動物に耐性菌がこのように多くみられることが大きな問題だと考えます。20 県前後から分離された株ということですが, 地域的にかたよりのないかどうか, 乳房炎由来株は治療前か後か知りたい。私共も過去に報告したように, 耐性菌の出現は使用される薬剤の種類, 量, 頻度等の影響を大きく受けるのでサルモネラはその点も考えられる。鶏の耐性は過去の成績より少ない傾向のように思えるが, 近年, 消費者が安全で高品質な畜産物を求めており, 抗菌剤の使用を控えて生菌製剤等へ切り替えていく可能性もある。

答 (石丸雅敏)

①少数の供試株については地域的な片寄りが考えられる。

②乳房炎由来は薬剤投与前か投与後か明らかでない。

質問 (矢田谷 健)

サルモネラに対して *in vitro* の抗菌力では耐性化が認

められないのに臨床効果では切れが悪くなっているのではないかと。

答 (中村暁美, バイエル)

確かにそのような経験をしており, 短時間でも高血中濃度を維持させると切れ味が良くなることを経験し, その理由が何かを検討しているところです。おそらく, 細胞内への取り込みが関係していると思っています。

質問 (阪野哲也, 全農家衛研)

耐性菌の出現頻度に大型畜産農家と小規模農家で差がありますか。

答 (石丸雅敏)

わからない。

質問 (佐藤静夫)

ニューキノロン系薬剤はサルモネラ治療に切れ味が良いとされ, 近年, 頻繁に牛の症例に使用されているが, S. T と S. D では MIC にかなり差があるよう (S. T: 0.2, S. D: 1.56) だが, 野外での使用感覚ではどうか。

答 (矢田谷 健)

同一条件での比較は観察していないが, 子牛への S. T と S. D 人工感染試験では重篤な症例 (食欲廃絶, 活力なし, 起立不能, 脱水著明) の場合はエンロフロキサシン製剤, オルビフロキサシン製剤ともに効果はなかった。中程度までの症状であれば, 臨床症状の改善と糞便への排菌の一時停止が観察された。しかしながら, 両製剤とも投与終了後には再び糞便中に排菌が観察されているため, 切れ味が良いといわれる本剤をもってしてもサルモネラの除菌は困難であろう。人医面でも抗菌剤による完全な除菌は無理といわれている。

質問 (佐藤静夫)

サルモネラではプロイラーの方が採卵鶏よりも KM・OTC などに対して著しく耐性率が高いようである。また, ニューキノロン剤について耐性菌の出現傾向がみられる。これらはプロイラーと採卵鶏での薬剤使用の差異を反映しているようにも思われるが, どなたかご意見を。

答 (金井 久, 群馬県)

家畜・家禽等の産業動物における耐性菌の出現は投与

される薬剤の種類、量、頻度等により大きく影響を受けることを重ねて報告した。したがって、今回示された成績は、これらの薬剤又は同系統の薬剤が野外で使用されている可能性を強く示唆しているといえる。

ニューキノロン剤耐性菌については各地で出現している旨報告があるが、私の経験では牛サルモネラ症に使

用したところ、目的以外の同時分離大腸菌が著しく耐性化した例もある。現在データと症例を蓄積中であるため、今ここでコメントするのは控えたい。しかし、ニューキノロン剤が出回って数年経過することから、野外における耐性動態をチェックする時期に来ているといえる。

動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）（Ⅱ）

動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会

まえがき

本会では、昨年発行した会報第 18 号に掲載した通り、牛と豚の細菌性呼吸器病及び細菌性下痢症に対する抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）を設定した。その際に「まえがき」でも述べたが、その設定にあたっては、検討委員会（委員は各領域の専門家 12 名、ほかに臨時委員 2 名が参加）を結成し、平成 6 年から約 2 年半を費して成案を得たものである。

国内では、これまでこのような基準が皆無であったため、製薬関係者はもとより、臨床関係者、行政関係の関心と呼び、この試案を歓迎する旨の意向がいくつか本会に寄せられている。あわせて要望として、牛の乳房炎の臨床試験実施基準を設定して欲しい旨の意向もあった。

そこで、本会では、これを受けて前回の臨床評価委員会の委員の方々に再度のお骨折りを願うこととし、「牛の乳房炎に対する抗菌剤の臨床試験実施基準」を設定するため、平成 8 年 9 月から 5 回にわたり委員会を開催し、学問的な面や実務面を考慮しつつ十二分に検討を加え、原案を作成した。さらにこの案を参考資料の提供をお願いした各製薬会社にも送付して意見を求めた。その上で委員会で再検討を行って、下記のような試案を設定し、公表することとした次第である。

今後、抗菌剤の臨床試験を行う場合には、前回の分とともにこの試案に沿って実施して頂ければ幸いである。

なお、これらの実施基準（試案）の設定にあたっては、いずれも慎重を期して十分な検討を重ねたつもりであるが、決して万全なものとは思っていない。今後、これらの基準に沿って臨床試験を

実施した場合、必ずしも実情に適合しない点が生ずる可能性もあろう。その場合には、本会事務局宛に、試験成績とともに意見をお寄せいただきたい。本会では寄せられたご意見について、公正な立場から検討の上、改訂を要すると判断されれば、機会をみて改正案を提示したい。

最後に、今回の基準の設定にあたり、ご多忙中をご協力いただいた各委員の方々に深く感謝し、あわせて参考資料を提供して頂いた各製薬会社に厚く御礼を申し上げます。

なお、今回の検討委員会の委員も昨年発行の本会会報 18 号 (p. 42～43) に掲載した方々と同一なので、割愛させて頂くこととした。ご諒承をお願いしたい。

平成 9 年 10 月 1 日

動物用抗菌剤研究会理事長

高橋 勇

動物用抗菌剤の臨床試験実施基準

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

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

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

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

牛の細菌性乳房炎に対する抗菌剤 （泌乳期用乳房注入剤）の 臨床試験実施基準

1. 診断基準

「家畜共済の診療指針」（農林水産省経済局長通達，平成5年3月，5農経B第233号）に準じて全身症状，乳房の所見，乳汁の所見及び細菌学的検査により診断する。これにより急性乳房炎，慢性乳房炎，潜在性乳房炎と診断された症例のうち，全身治療を必要とせず，乳房局所の治療で対応できる泌乳牛の症例を治験の対象とする。

2. 臨床症状の評価法

全身症状，乳房所見及び乳汁所見の下記の項目を検査し，異常を認める場合は陽性，異常を認めない場合は陰性と評価する。

全身症状：体温，食欲，活力

乳房所見：熱感，疼痛，腫脹，硬結

乳汁所見：凝固物，色調，体細胞数又はCMT変法

ただし，体温は38.0～39.5℃未満を異常なしとする。また，体細胞数は50万個/ml未満を異常なしとする。CMT変法では凝集・色調共に陰性を異常なしとする。

3. 細菌学的検査成績の評価法

生菌数を検査する。生菌1菌種当たり250個/ml以上を陽性と評価する。なお，起因菌の薬剤感受性試験を行うことが望ましい。

4. 群の設定法

試験群と対照群を設定し，両群間に臨床症状，乳期等片寄りのないように群の設定を行う。

1) 試験群

2施設以上を設定し，合計40頭60分房以上

を用いる。

2) 対照群

各施設毎に薬剤無投与，偽薬剤投与又は対照薬剤を投与する群を対照群とし，試験群と同分房数を用いることが望ましい。ただし，対照薬剤は対象疾病に対する効能を有し，かつ使用頻度の高い薬剤，又は試験薬剤と同系統の抗菌剤を用いる。

5. 薬剤の投与方法

試験薬剤は，予め設定した用量，間隔，回数で，搾乳直後に罹患乳房の乳頭口から注入する。対照薬剤は定められた用法・用量で投与する。

6. 併用薬剤の使用制限

効果判定に影響を及ぼす他の医薬品を併用してはならない。

7. 効果判定法

1) 判定時期

最終薬剤注入後7～10日目とする。

2) 臨床所見及び細菌学的検査所見による判定

全身症状では3項目中3項目共に陰性，乳房所見では4項目中3項目以上が陰性，乳汁所見では3項目中3項目共に陰性，細菌学的検査所見では注入前の起因菌が陰性の条件をすべて満たすものを有効とする。ただし，治験中に臨床所見の改善が認められず，治療薬を変更した場合は無効と判定する。次に，試験群，対照群間の有効率の差を統計学的手法を用いて検定し，有効性を判定する。

有効率＝（有効分房数／判定可能な分房数）×100

8. 副作用の観察

試験期間中は，副作用の有無，その種類及び程度を観察し，記録する。

9. 参考となる検討事項

1) 細菌の同定

起因菌の同定を行い，菌種別に治療成績の検討を行う。また，菌交代の有無を検討する。

2) 薬剤感受性試験

分離株について、他の抗菌剤との比較を行う。
3) 最終薬剤注入後 21 日目に再発の有無を確認する。

10. 治験実施計画書の作成

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

付記

1. 牛乳房炎起因菌の分離・同定法
2. 牛乳房炎起因菌の薬剤感受性試験法
3. 統計学的検定法

牛の細菌性乳房炎に対する抗菌剤 (乾乳期用乳房注入剤) の 臨床試験実施基準

1. 診断基準

「家畜共済の診療指針」(農林水産省経済局長通達, 平成 5 年 3 月, 5 農経 B 第 233 号) に準じて全身症状、乳房の所見、乳汁の所見及び細菌学的検査により診断する。これにより潜在性乳房炎と診断された乾乳期の牛の症例を治験の対象とする。さらに、異常なしと診断された分房について、乾乳期間中の感染を予防する目的で治験の対象とする。

2. 臨床症状の評価法

全身症状、乳房所見及び乳汁所見の下記の項目を検査し、異常を認める場合は陽性、異常を認めない場合は陰性と評価する。

全身症状: 体温, 食欲, 活力

乳房所見: 熱感, 疼痛, 腫脹, 硬結

乳汁所見: 凝固物, 色調, 体細胞数又は CMT 変法

ただし、体温は 38.0~39.5°C 未満を異常なしとする。また、体細胞数は 50 万個/mI 未満を異常なしとする。

CMT 変法では凝集・色調共に陰性を異常なしとする。

3. 細菌学的検査成績の評価法

生菌数を検査する。生菌 1 菌種当たり 250 個/mI 以上を陽性とする。なお、起因菌の薬剤感受性試験を行うことが望ましい。

4. 群の設定法

試験群と対照群を設定し、両群間に臨床症状等片寄りのないよう群の設定を行う。

1) 試験群

2 施設以上を設定し、合計 40 頭以上を用いる。

2) 対照群

各施設毎に薬剤無投与、偽薬剤投与又は対照薬剤を投与する群を対照群とし、試験群と同分房数を用いることが望ましい。ただし、対照薬剤は対象疾病に対する効能を有し、かつ使用頻度の高い薬剤、又は試験薬剤と同系統の抗菌剤を用いる。

5. 薬剤の投与法

乾乳のための最終搾乳の直後に、予め設定した用量を 1 回のみ、すべての分房の乳頭から注入した後乾乳する。対照薬剤は定められた用法・用量で投与する。

6. 併用薬剤の使用制限

効果判定に影響を及ぼす他の医薬品を併用してはならない。

7. 効果判定法

1) 判定時期

分娩後 5 日目とする。

2) 臨床所見及び細菌学的検査所見による判定

全身症状では 3 項目中 3 項目共に陰性、乳房所見では 4 項目中 3 項目以上が陰性、乳汁所見では 3 項目中 3 項目共に陰性、細菌学的検査所見では注入前の起因菌が陰性 (予防を目的とする治験例では生菌数が陰性) の条件をすべて満たすものを有効とする。ただし、治験中に臨床

所見が悪化した場合は無効と判定する。次に、治療群、予防群別に試験群、対照群間の有効率の差を統計学的手法を用いて検定し、有効性を判定する。

有効率＝（有効分房数／判定可能な分房数）×100

8. 副作用の観察

試験期間中は、副作用の有無、その種類及び程度を観察し、記録する。

9. 参考となる検討事項

1) 細菌の同定

起因菌の同定を行い、菌種別に治療成績及び予防成績の検討を行う。また、菌交代の有無を検討する。

2) 薬剤感受性試験

分離株について、他の抗菌剤との比較を行う。

10. 治験実施計画書の作成

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

付記

1. 牛乳房炎起因菌の分離・同定法
2. 牛乳房炎起因菌の薬剤感受性試験法
3. 統計学的検定法

付記 1. 牛乳房炎起因菌の分離・同定法

試験開始前および治療後に供試乳房の乳汁を培養し、起因菌の分離同定を行う。採材は消毒用アルコールで乳頭をよく拭き、2～3搾り後の乳汁を採取する。遠隔地で分離を行う場合、冷蔵下（4℃）で輸送する。

培養は、材料を血液寒天培地などに0.1 ml ずつ接種し、定量培養を行う。37℃で24時間培養する。

分離菌の同定は、各培地上に25個以上発育した同一集落について、それぞれの集落形態およびグラム染色所見から菌種を推定し、生物学的性状検査^{1,2)}により行う。

菌の保存はトリプトソイブイオンに5%馬血清（他種の動物の血清でもよい）を加えた培地に、できるだけ多数懸濁させ、密栓後、-80℃で行う。

参考文献

- 1) 全国農業共済協会, 1993. 乳房炎, 3 細菌学的検査, 家畜共済の診療指針(II), 平成5年5月, 188-202.
- 2) 鎌田信一・松永敏幸・内田幸治・内田和夫, 1990. ウシ乳房炎からの検出菌種とβ-ラクタム系抗菌剤に対する感受性, Jpn. J. Antib., 43, 1698-1712.

付記 2. 牛乳房炎起因菌の 薬剤感受性試験法

分離株のうち各分房の各分離菌種から2～3株ずつについて、薬剤感受性試験を行う。参照菌株としてすでに感受性試験成績が報告されている株を用いる。特殊な栄養要求性をもたない菌の最小発育阻止濃度（MIC）の測定は動物用抗菌剤研究会の標準法¹⁾で行う。*Streptococcus* 属, *Corynebacterium* 属, *Actinomyces* 属の菌株については、感受性測定用に、Mueller-Hinton agar (Difco, 栄研) に馬（又は羊）血液を5%添加した培地を用いる。

参考文献

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

付記 3. 統計学的検定法

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

1. 標本分布が特定できるデータの場合：パラメトリックな統計検定

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

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

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

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

2. 一定の分布様式がないデータの場合：ノンパラメトリックな統計検定

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

ノンパラメトリックな統計処理の代表は、Wilcoxon 検定と Mann-Whitney 検定である。同一個体で処置前と処置後のデータ (対応のあるデ

ータ)がある場合は、Wilcoxon 検定、動物を試験群と対照群に分けて試験した時のデータのよう、対応のないデータの処理には Mann-Whitney 検定が適切である。

3. 分布様式が判断できないデータの統計検定
データによっては分布様式が判断できない場合がある。このような時にはノンパラメトリックな処理法で検定する。また、本来パラメトリックな標本集団でも、ノンパラメトリックな統計検定法で検定することは統計学的に間違いではないし、試験そのものの価値を損なうものでもない。

4. 以上の記載はあくまでも指針であって、臨床試験項目と統計検定法を対にしているのではない。例えば、2つの群の体温や血清抗体価を比較する場合、単純に集団の体温や抗体価の高低をt検定するのが適当な場合もあるし、体温や抗体価が一定値を越えたことに臨床的な意味を見いだし、一定値を越えた個体数の率を比較するために χ^2 検定するのが適切な場合もある。また、ノンパラメトリックな検定の方がより試験内容を的確に表すと判断できれば、パラメトリックな検定結果とノンパラメトリックな検定結果を併記するのも一考である。大切なことは、統計検定することによって、データにより客観的な説得力を持たせることである。

「本基準(試案)の無断転載並びに複写を禁じます。なお、この基準の別刷を前号掲載の I とともに本会で準備しているので、必要な場合にはお申し出頂きたい (有料)。」

会 務 報 告

1. 平成 9 年度定期総会の報告

平成 9 年度定期総会は第 123 回日本獣医学会の開催期の後日、平成 9 年 4 月 5 日（土）午後 0 時 45 分から日本獣医畜産大学の 312 講義室において、後述の第 24 回シンポジウムに先立って行われた。

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

(1) 平成 8 年度事業報告

年度内に次の事業が実施されたとの報告があっ

た。1) 会報第 18 号（71 頁）を発行・配布。2) 抗菌性物質に関する参考資料の発行・配布。内容は①動物由来菌の薬剤耐性菌関係文献リスト（欧文、1994～1996 年分）②抗菌性物質の動物感染症への有効性及び残留性に関する国外及び国内文献リスト（1995～1996 年分）、以上 2 点であった。3) 平成 8 年度定期総会開催（平成 8 年 4 月 5 日）。4) 第 23 回シンポジウム開催（前記総会に引き続き実施）。その内容は会報 18 号に掲載済。5) 動物用抗生物質・合成抗菌剤略語表の増補・改訂を実施（会報第 18 号末尾に掲載）。6) 動物用抗菌剤の臨床評

会員へのお願い

1. 会員の拡充についてのお願い

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

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

ただいて、会の活動をより活発なものとしていきたい。

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

（年会費 3,000 円）

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

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

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

価に関する検討。委員会が平成6年8月に第一回の会議を開催して始まったが、平成8年度も7年度に引続き合計6回の会議を開催して豚および牛の細菌性肺炎、豚マイコプラズマ肺炎、豚および牛の大腸菌性下痢に対する抗菌剤の臨床試験実施基準案を作成した。平成8年4月にはこれらの案とともに、起因菌の分離・同定法、薬剤感受性試験法、及び統計学的検定法の各案について関係各社に意見を求めた。示された意見を基に各基準案をさらに検討し、9月には最終的な実施基準として纏まった（会報18号に掲載）。その後、牛の乳房炎に対する抗菌剤についても検討することとなり、政府の事業の一環として日本動物薬事協会から本検討委員会の委員が動物用抗菌性物質臨床試験ガイドライン専門委員会の委員として委嘱を受けた形で参加した。この場合も検討を開始するに当たって、既承認の抗菌剤に関する資料を各製薬会社（賛助会員）から提供頂いた。7) 動物由来の細菌に対する薬剤の最小発育阻止濃度（MIC）測定法（動物用抗菌剤研究会標準法）の改定。昭和51（1976）年に日本獣医師会雑誌に掲載した上記測定法の改定を行い、会報18号に掲載した。8) 上記の2)に関連して資料、情報の収集を実施。などであった、と報告された。

(2) 平成8年度収支決算報告

別表1の通り、決算報告があり、引き続き監査報告が行われた。

以上2議案を一括審議の上、可決承認。

(3) 平成9年度事業計画

平成9年度事業計画は、上記平成8年度の事業の1)～8)をほぼ継承するが、幅広く動物（魚類を含む）における化学療法の基礎及び応用面に関する問題点ならびに動物（魚類を含む）由来の耐性菌に関する問題点を取り上げて行く方針であることと、動物由来菌の薬剤感受性試験法の検討と基準の設定に取り組むことがつけ加えられた。抗菌性物質の臨床評価については、牛の乳房炎に関して

の検討を行うとの説明があった。

(4) 平成9年度予算

別表2の予算案が執行部から提出され、補足説明が行われた。

以上2議案を一括審議の上、承認可決。

(5) 役員改選

役員の任期（3年間）は平成9年3月で満了となったのに伴い、改選が行われた。前期役員中辞意の申出があった方、職能代表の前期役員中で転退職された方等が退任され、新規に第一線で活躍中の6名の方々を役員に加え、他は留任としたい旨執行部から提案され、承認された（別表3）。引き続き選出役員の互選により、理事長に高橋 勇氏、副理事長に鈴木 昭氏が再任され、また、事務局担当に澤田拓士氏が再任された。

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

2. 第24回シンポジウムの開催

上記の総会に引き続き、4月5日午後1時30分から同所において第24回シンポジウムが行われた。今回は少し形式を変えて実施された。まず、講演1として、吐山豊秋先生（畜産生物科学安全研究所）が「アメリカ腐蛆病の防除に有効な薬剤の検索」と題し、密蜂と養蜂業、腐蛆病、菌の薬剤感受性や治療試験について、これまでの成績を基に解りやすく説明された。次いで講演2として、石丸雅敏先生（農林水産省動物医薬品検査所）が「最近における抗菌剤の使用状況と大腸菌、サルモネラ及び黄色ブドウ球菌の抗菌剤に対する薬剤耐性」のテーマで、平成4～6年度に家畜保健衛生所の協力下で全国的に調査された耐性菌出現の実態を、抗菌剤の野外使用実態とあわせて報告された。講演の後の討論も常に活発で、大変有意義なシンポジウムとなった。これらの内容は本号に特別寄稿として掲載されている。

(別表3) 新役員名および所属 (任期平成9年4月～平成12年3月)

顧問	柴田 重孝 (元麻布大)	理事	神保 勝彦 (東京都衛研)
顧問	春田三佐夫 (元日本大)	〃	鈴木 達郎 (千葉県家衛研)
理事長	高橋 勇 (日獣畜大名誉教授)	〃	末永 格 (武田薬品)
副理事長	鈴木 昭 (元北里大)	〃	高島 浩介 (国立衛試)
事務局担当理事		〃	* 高橋 雄二 (畜産安全研)
	澤田 拓士 (日獣畜大)	〃	寺田 厚 (日獣畜大)
理事	畦地 速見 (動 薬 協)	〃	中村 政幸 (北 里 大)
〃	井上 勇 (日 本 大)	〃	畑井喜司雄 (日獣畜大)
〃	内田 幸治 (ファイザー製薬)	〃	* 福安 嗣昭 (麻 布 大)
〃	* 江口 正志 (農水省家衛試)	〃	松浦 健二 (麻 布 大)
〃	金井 久 (群馬県中部家保)	〃	森田 邦雄 (厚生省乳衛課)
〃	* 金子 一幸 (麻 布 大)	〃	八木澤守正 (日本抗生学協)
〃	* 鎌田 寛 (日 本 大)	〃	* 山根 義久 (東京農工大)
〃	桑野 昭 (第一製薬)	〃	吉村 治郎 (農水省動薬検)
〃	小久江栄一 (東京農工大)	(以上30名, 留任24名, 新任6名)	
〃	阪野 哲也 (全農家衛研)	監事	伊佐山康郎 (麻 布 大)
〃	桜井 健一 (埼玉県杉戸家保)		小野 浩臣 (日獣畜大)
〃	佐藤 静夫 (全農科飼研)		(以上2名, 留任2名)
〃	島田健次郎 (協和発酵)		

(理事名は五十音順, 敬称略, *印は新任理事, 他は留任, 各役員所属は平成9年3月現在)

賛 助 会 員 名 簿

(順不同)

(製薬関係)

武田薬品工業株式会社
 第一製薬株式会社
 協和醸酵株式会社
 ファイザー製薬株式会社
 デンカ製薬株式会社
 三共株式会社
 明治製菓株式会社
 三鷹製薬株式会社
 田辺製薬株式会社
 塩野義製薬株式会社
 昭和薬品化工株式会社
 大日本製薬株式会社
 アップジョンファーマーシ
 ウティカルズリミテッド
 コーキン化学株式会社

日本動物薬事協会
 山之内製薬株式会社
 藤沢薬品工業株式会社
 住友製薬株式会社
 日本抗生物質学術協議会
 バイエル株式会社
 エーザイ株式会社
 日本全薬工業株式会社
 スリーエム薬品株式会社
 富山化学工業株式会社
 (飼料関係)
 全農飼料畜産中央研究所
 全農家畜衛生研究所
 科学飼料研究所
 (以上27団体)

(別表1) 平成 8 年度収支決算書
収入の部

科 目	予算額	決算額	比 較 増 減		備 考
			増	減	
個 人 会 費	600,000	570,000		30,000	3,000×190
賛 助 会 費	560,000	670,000	110,000		{ 30,000×6
繰 越 金	176,427	176,427			{ 20,000×23 10,000×3
雑 収 入	200,000	163,564		36,436	シンポジウム参加費, 利子
合 計	1,536,427	1,579,991	43,564		

支出の部

科 目	予算額	決算額	比 較 増 減		備 考
			増	減	
事 務 費	215,000	228,347	13,347		
事 務 手 当	100,000	109,000	9,000		
印 刷 費	30,000	27,000		3,000	会費納入願
通 信 費	40,000	27,542		12,458	切手代, 書留料
消 耗 品 費	10,000	36,095	26,095		事務用品
交 通 費	25,000	21,700		3,300	通勤, 都内交通費
雑 費	10,000	7,010		2,990	
会 議 費	90,000	59,521		30,479	
総 会 費	10,000	10,260	260		総会通知印刷代等
役員会議費	30,000	16,152		13,848	
専門部会会議費	50,000	33,109		16,891	会場費, 交通費
事 業 費	1,180,000	1,201,186	21,186		
資料配布費	250,000	267,084	17,084		文献リスト等印刷送料
講演会費	170,000	154,638		15,362	謝礼, 要旨印刷等
会報発行費	650,000	707,134	57,134		編集, 印刷費, 送料等
資料収集費	60,000	72,330	12,330		文献資料収集費
他の事業費	50,000	0		50,000	
雑 費	10,000	0		10,000	
予 備 費	41,427	0		41,427	
(小) 合 計		1,489,054			
次年度繰越		90,937			
合 計	1,536,427	1,579,991	43,564		

繰越金 90,937 { 郵便振替 2,940 三菱銀行普通預金 120
 { 郵便預金 40,311 現 金 47,566

監査の結果, 以上の通り相違ありません

平成9年3月27日 監 事 伊 佐 山 康 郎 ㊞
 監 事 小 野 浩 臣 ㊞

(別表2)

平成9年度収支予算書

収入の部

科 目	平成9年度予算額	平成8年度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	570,000	600,000		30,000	3,000×190名分
賛助会費	600,000	560,000	40,000		10,000×60口分
繰越金	90,937	176,427		85,490	
雑収入	200,000	200,000			シンポジウム, 印刷超過分
合 計	1,460,937	1,536,427		75,490	

支出の部

科 目	平成9年度予算額	平成8年度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	205,000	215,000		10,000	
事務手当	100,000	100,000			
印刷費	30,000	30,000			印刷代, コピー代
通信費	30,000	40,000		10,000	切手代
消耗品費	10,000	10,000			事務用品
交通費	25,000	25,000			通勤費, 都内交通費
雑費	10,000	10,000			
会議費	77,000	90,000		13,000	
総会費	12,000	10,000	2,000		総会資料印刷代
役員会議費	25,000	30,000		5,000	
専門部会会議費	40,000	50,000		10,000	会場使用料, 交通費等
事業費	1,160,000	1,180,000		20,000	
資料配布費	280,000	250,000	30,000		編集, 印刷, 送料
講演会費	160,000	170,000		10,000	謝礼, 要旨印刷等
会報発行費	600,000	650,000		50,000	編集, 印刷費, 送料等
資料収集費	70,000	60,000	10,000		文献・資料収集費
他の事業費	50,000	50,000			事業拡充対策費
雑費	10,000	10,000			
予備費	8,937	41,427		32,490	
合 計	1,460,937	1,536,427		75,490	

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
1998年1月 (増補・改正)

ANTIBIOTICS

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

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

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

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

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

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

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

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

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

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

2 : 米国で承認されている動物用薬品、飼料添加物 (FDA)。

3 : 米国で市販されている動物用薬品、飼料添加物。

4 : 獣医・畜産関係等の学会報告、専門誌などに見られるもの。

5 : 国外 (EC など) において承認されている飼料添加物。

アンダーライン : 動物専用抗生物質。

○ : 新規に本表に収載されたもの。

*, *' : 飼料添加物、飼料添加物配合成分。

△ : 訂正されたもの

() 内 : 慣用略号。

(編集 : 小野浩臣・高橋 勇、協力 : 財団法人日本抗生物質学術協議会)

☆ 本表に新しく収載された薬剤 (○印) の略号について、今後3ヶ月以内 (1998年5月末) に会員からのご異議がなければ、それ以後、本会制定の正式略号といたします。

Antibiotics(alphabetical order)

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

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

Synthetic antibacterial agents (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylsulfamethoxazole(SAs)	Ac-SMX	
Amprolium(APAts)	APL	
Aprinocid(APAts)	APC(ARP)	
Baquiloprim(Etc)	BLP	
Beclothiamine(APAts)	BT	
Benofloxacin(PCAs)	BFLX	Vebufloxacin
Binfloxacin(PCAs)	BNFX	
Buparvaquone(APAts)	BPVQ	
Carbadox(Etc)	CDX(CBD)	
Cinoxacin(PCAs)	CINX	
Ciprofloxacin(PCAs)	CPFX	
Clopidol(APAts)	CLP	
Danofloxacin(PCAs)	DNFX	
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	Aproxacin
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	
Ibafloxacin(PCAs)	IBFX	
Imidocarb(APAts)	IDC	
Ipronidazole(Etc)	INZ	
Isometamidium(APAts)	ITD	
Marbofloxacin	MBFX	
Metronidazole(Etc)	MNZ	
Miloxacin(PCAs)	MLX(MXC)	
Nalidixic acid(PCAs)	NA	
Nicarbazin(APAts)	NCZ	
Nifurpazine(FDs)	NPZ	
Nifurstyrene(FDs)	NFS	
Nitrofurantoin(FDs)	NFT	Nitrofuracin
Nitrofurazone(FDs)	NFZ	Nitrofurul
Norfloxacin(PCAs)	NFLX	
Obioactin(APAts)	OAT	
Ofloxacin(PCAs)	OFLX	

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

動物用抗菌剤研究会報 第19号

1998年2月28日発行

発行所 動物用抗菌剤研究会

(〒180) 東京都武蔵野市境南町1-7-1

日本獣医畜産大学獣医微生物学教室内

電話 (0422) 31-4151 (内線 253~255)

FAX (0422) 31-4560

振替 00140-0-145535

発行者 高橋 勇

編集委員 東 量三 (東京農大) 佐藤静夫 (全農科飼研)

澤田拓士 (日獣畜大) 高橋 勇 (日獣畜大)

製作 有限会社 啓文堂松本印刷

東京都新宿区早稲田鶴巻町565-12

電話 (03) 3203-4131

