

動物用抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE SOCIETY OF ANTIMICROBIALS FOR ANIMALS

No. 21

March, 2000

動物用抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials
for Animals

目 次

特別寄稿Ⅰ：動物用抗菌剤をめぐる最近の国際的な動き	大島 慧	1
特別寄稿Ⅱ：動物における薬剤耐性菌—医療分野との関わり	吉村 治郎	6
特集：豚の浮腫病（VTEC 感染症）に対する抗菌剤の応用について		
今回のシンポジウムにあたって	高橋 勇	23
1. 豚の浮腫病とは	中澤 宗生	25
2. 人の腸管出血性大腸菌 O157 感染症の治療	相楽 裕子	31
3. 管内の養豚場における浮腫病の集団発生例 —発生状況と予防対策—	渡辺 一夫	37
4. 一養豚場における浮腫病の発生と対策	長尾ゆかり	43
5. 豚由来毒素産生性大腸菌の薬剤耐性	大谷 利之	49
総合討論		55
会務報告		57
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）		63

動物用抗菌剤をめぐる最近の国際的な動き

大 島 慧 (日本動物薬事協会)

動物における抗菌剤(抗生物質)の使用がヒトの健康に悪影響を及ぼしているのではないかと、という長年の疑惑が、なんら確たる証拠もないままに独り歩きし、さまざまな動きをもたらしている。EU 農相理事会が、1998年12月に抗生物質4種の成長促進剤としての使用を禁止し、また、米国ではFDAが新動物用抗菌剤の承認審査基準に耐性菌の問題を大きく取り込む改訂定案を1998年12月に提起した。一方、明確なリスクアセスメントを求める動きも活発になり、そのための手法の開発が模索されている。

1. EU の動き

1986年にスウェーデンが成長促進目的で動物に抗生物質を使うことを禁止した後、1995年にはデンマークが、ヒトにバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症をもたらすのは動物にアボパルシン(AVP)を使用するからであるとして、AVPの使用を禁止し、それがドイツ、日本、さらにEU全体へと広がった。

WHOは、1997年10月に「食用動物における抗菌剤の使用が医療に及ぼす影響」をテーマにベルリンで専門家会議を開催し、主として、成長促進目的の飼料添加物について、ヒトの医療に用いるのと同じ抗生物質またはそれと交差耐性のある抗生物質は使用すべきでない、との勧告を出した⁴⁾。

この勧告に勇気づけられたスウェーデン、デンマークを中心とする北欧諸国は、自国の使用禁止をEU全体に広げるべく、1998年にコペンハーゲン

で「微生物の脅威」を課題にEU招待者会議を開催して氣勢をあげ、EU農相理事会への圧力を強めた。

1998年12月に、EU農相理事会は抗生物質4種(バージニアマイシン、スピラマイシン、タイロシン、バシトラシン)を成長促進目的で使用することの禁止を決定(1999年7月から)し、続けてオラキンドックスとカルバドックスの使用禁止(1999年9月から;発癌性の疑いで、作業者の危険を避けるためという)を決定した。

上記4種抗生物質の使用禁止を、EUの動物の栄養科学委員会(Scientific Committee on Animal Nutrition)が禁止の理由なしと報告していたにもかかわらず、農相理事会で決定した背景には、1998年10月にEU第XXIV総局(消費者政策・消費者健康保護)が発出した「予防の原則」(Precautionary principle)ガイドラインがある。

このガイドラインによれば、「予防の原則」とは、「科学的に不明確な状況下で、重大であるかもしれないリスクに対して、科学的探究の結果を待たずに、対応する必要を考慮して(政治的に)適用されるリスク管理の方法である」という。

消費者が懸念し、それを受けてマスメディアが話題にするような事柄について、科学的証拠が足りないからという理由で放置し、将来もし重大な結果を招いたら、政治家が放置した責任を問われるので、疑わしいものは、政治家の判断で、制限あるいは禁止の措置をとるべきだとするのが「予防の原則」だという。これでは、マッチ・ポンプで消費者あるいはマスメディアを騒がせれば、す

本稿は1999年4月17日に開催された本会の第26回シンポジウムにおける特別講演Iの要旨である。

2 動物抗菌会報 (2000)

べて政治家の思うままになるのではないかと危惧されるが、とにかく、抗生物質4種の使用禁止は「予防の原則」適用の第一号として決定された。

この禁止措置の裏には、様々な思惑があるという。スウェーデンがEUの統一規制に反して、成長促進目的で抗生物質を使うことを禁止してかまわない猶予期間は1998年12月までであったので、そこに焦点を合わせて、禁止をEU全体に広げようとし、それに成功したのだという。また、輸入の安い肉に対抗して、安全な肉のイメージを売ろうとする政治家の人気取り政策であるともいう。EU域内は豚肉あまり、穀物あまりであるから、生産効率を悪くして、余りものの一掃を狙ったのだという人もいる。

理由はどうであれ、生産費は、スウェーデンの例に見られるように、間違いなく上昇する(20~30%という)。これが食肉価格に転嫁されれば、消費者は安い輸入肉に流れる。すでに、抗生物質を成長促進のために使用して生産した肉の輸入を禁止することを主張している国もある。またまた世界貿易機関(WTO)の課題が増える。環境汚染が増加し、治療用抗生物質の使用量が増えることは疑いない。

一方、米国が成長促進目的で抗生物質を使うことを禁止することはないようである³⁾。

2. 米国における動き

WHOは、上記のベルリン会議に続けて、1998年6月に「食用動物におけるキノロン剤の使用とそれがヒトの健康に及ぼす影響」をテーマに、ジュネーブで、専門家会議を開催した。会議の結論は、動物からの分離菌株には、オールドキノロンに対する耐性を引きずっているためかと思われる低感受性株は散見されるものの、いまのところフルオロキノロン(FQ)耐性株は見られず、FQ剤はヒトにも動物にも大事な抗菌剤であるから、賢明な使用を心がけるべきである、とされた⁵⁾。

この会議で問題になった細菌は主として動物由来の食中毒菌の*Salmonella* Typhimurium DT-104、*E. coli* O-157、*Campylobacter* などであり、たとえばDT-104にFQ耐性株が発生したら、こ

の菌による食中毒患者の治療が難しくなるから、動物におけるFQ剤の使用を禁止すべきであるというのが、この会議のヒト側の主役を演じた米国疾病予防・対策センター(CDC)の研究者の主張であった。

これに対して、獣医/畜産側の代表であった米国獣医師会の研究者は、食肉衛生の徹底で食中毒は減るはずであり、動物で耐性菌が発生しても、ヒトに到達しないようにできるはずであるし、例えば*Salmonella*にしても、高い感受性を示す薬剤は多数ある。動物に対する抗菌剤の使用を制限あるいは禁止すると、むしろ動物の病気を増やし、食品の安全性を損なうと反論した。

米国FDAは、この専門家会議の終了を待って、FQの注射剤を新たに承認し、さすがに米国は科学的証拠を重視すると思われたが、1998年12月に「食料生産動物への使用を意図する新動物用抗菌剤の微生物に対する作用がヒトの健康に及ぼす影響の評価」と題する抗菌剤承認申請要件の改訂案を発出し、大幅な規制強化を狙ってきた⁶⁾。

この改訂案の骨子は、新抗菌剤に暴露された動物の腸管内に生じる耐性菌の量(耐性)とヒトの病原体になる腸内細菌の数の変化(耐性負荷)を調べ、その抗菌剤を承認された通りに使用して、耐性を発生させないかあるいは耐性をヒトに伝達しないことを保証する耐性閾値およびモニタリング閾値をあらかじめ設定させることにある。耐性閾値は耐性菌がそのレベルに達したら、規制あるいは承認取り消しの措置をとるという閾値であり、モニタリング閾値とは、市販後にMICの推移などで監視を続け、そのレベルを越えたら、緩和策を含めて、なんらかの手段を講じるべき閾値であるとされている。しかし、方法論が示されていないために、具体的に何をどうすればよいのかは不明である。

この改訂案では、新抗菌剤をヒトの医療における重要性によって3つのカテゴリー(I, II, III)に分け、それぞれをさらにヒトが暴露される可能性によって3つのカテゴリー(High, Medium, Low)に分けている。これらの組み合わせで規制の厳しさが変わる。

カテゴリーIは、ヒトの重大な、または致死的な

疾患の治療に使われ、代替薬がないという薬剤、食中毒の治療に重要で、食中毒の原因菌が耐性化すると、代替薬が限定される薬剤および作用機作または耐性機作がユニークで、ヒトの治療薬として長く使えそうな薬剤から成り、例として FQ (対サルモネラ)、バンコマイシン(対 MRSA、アンピシリン耐性腸球菌)、ストレプトグラミン系 (対 VRE)、第三世代セファロスポリン (対サルモネラ) があげられている。カテゴリー II は、カテゴリー I 以外で、ヒトの重大かもしれない疾患に使われるが、代替薬がある薬剤および同じカテゴリー II の薬剤に対する交差耐性を選択する薬剤とされ、アンピシリン(対リステリア)、カテゴリー I 以外のセファロスポリン、エリスロマイシン(対キャンピロバクター)、トリメトプリム／サルファ(対サルモネラ、シゲラ)が例示されている。カテゴリー III は、ヒトの医療にほとんど使われない薬剤およびヒトの感染症の第一選択薬または代替薬ではない薬剤とされ、イオノフォア系、ポリミキシンおよびコリスチンが例にあげられている。

ヒトが暴露される可能性は、High は成長促進剤として使用し、ヒトの医薬品に明らかに交差耐性を生じる薬剤、Medium は飲水添加で 6～21 日間投与するもの、Low は群内の少数の動物に < 6 日投与するものとされている。

カテゴリー I と II の薬剤は耐性閾値とモニタリング閾値の設定が必要であり、承認後に農場で、耐性閾値を越えていないことを保証する調査が必要である。カテゴリー III の薬剤は閾値の設定は不要であり、I, II の薬剤との間に交差耐性を生じないことを証明するだけでよい。また、すべての新抗菌剤について、詳細な販売量(州別、動物種別、剤型別、季節別、有効成分換算量)の報告が必要とされる。

この改訂案に対して、動物用医薬品諮問委員会が 1999 年 1 月に開かれ、改訂案の根拠と妥当性が不十分であり、なによりもリスクアセスメントが行われた結果として作られた案ではないことが問題になった。また、農場での検査は効率が悪いので、実施するなら屠場でという意見が多かったという。いずれにせよ、この改訂案は、製薬メーカーからすると、非現実的で、実行不可能で、新抗

菌剤の開発を妨げるものであると評判が悪い。1999 年 4 月に意見を集める期間が満了したので、可成りの時間をかけて改訂案の見直しが行われるはずである。

3. 国際的な動き

EU の動きも、FDA の動きも、リスクアセスメントが行われた結果として採られた行為ではない。WHO の上記 2 つの専門家会議でも、リスクアセスメントの必要性が強調されており、その方法論について国際的に意見交換が始められようとしている時期に、EU も、FDA も動き始めたということである。オランダの第三者的な研究調査機関である Heiderberg Appeal Nederland (HAN) Foundation は、ヨーロッパ飼料添加物企業連合 (FEFANA) の依頼を受けて、耐性問題のリスクアセスメントのあり方をまとめ、1999 年の初めに公表した¹⁾。これによれば、動物とヒトからそれぞれ同一菌種の耐性菌株が分離されたというだけで、因果関係に言及している論文が多いが、因果関係をいうためには、MIC に反映される表現型だけでは全く不十分であり、複数の方法によって遺伝子型まで調べる必要があるという。そこまで調べて、動物とヒトから同一菌株が分離されたといえる論文は一つしかなく、したがって、その知見を一般化することはできないという。リスクアセスメントには、データの収集が必要であるが、これまでのデータがほとんど役に立たないとなると、さて、役に立つデータを得るには何をどうすればよいのか、遺伝子型まで細かくチェックするとしたら、それにかかる膨大な経費はだれが負担するのか、といったような多くの難問がまた出てくる。この問題は、WHO/FAO あるいは OIE などの国際機関が動きだしているので、いずれまともってくるであろう。

一方、WHO ベルリン専門家会議の後で、抗菌剤適正使用の必要性が強調され、世界動物薬企業連合 (COMISA)、世界獣医学協会 (WVA) および国際農業生産者連盟 (IFPA) の三者による「抗生物質の適正使用—世界的な基本原則の提案」がまとめられ、公表された²⁾。これは 10 項目から成り、

「抗生物質は病気の予防、治療および生産増強のために使うことが認可された健康管理の生産資材である」ことから始まり、「治療に用いる時には、必要だけ長期間、可能な限り短期間、適切な投与方法で使うべきである」ことなどが含まれている。これを基本原則として、各国/地域で適正使用の啓蒙活動が盛んになることが期待されている。

文 献

- 1) Bezoen, A., van Haren, W., Hanekamp, J. C.: Emergence of a debate: AGPs and public health. HAN Foundation, Nederland, 1999.
- 2) FDA: A proposed framework for evaluating and

assuring the human safety of the microbial effects of antimicrobial new animal drugs intended for use in food-producing animals, 1998.

- 3) NRC: The use of drugs in food animals: Benefits and risk. National Academy Press, Washington, D.C., 1998.
- 4) WHO: The medical impact of the use of antimicrobials in food animals; report of a WHO meeting, Berlin, Germany, Document No. WHO/EMC/ZOO/97.4, 1998.
- 5) WHO: Use of quinolones in food animals and potential impact on human health: report and proceedings of a WHO meeting, Geneva, Switzerland, Document No. WHO/EMC/ZDI/98.12, 1999.
- 6) WVA/IFAP/COOMISA (1999): Prudent use of antibiotics: Global basic principles.

International Trend of the Antimicrobials for Animals

Satoshi OHSHIMA

*Japan Veterinary Pharmaceutical Association
1-2, Kanda-surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan*

In December 1998, European Union agriculture ministers decided to ban four growth promotant antibiotics (virginiamycin, spiramycin, tylosin and bacitracin) from July 1, 1999, and carbadox and olaquinox from September 1, 1999. Prohibition of these antibiotics was justified under the precautionary principle guidelines issued in October, 1998 by EU DGXXIV. The guideline empowers decision-makers to decide taking measures before all the necessary scientific data are available.

US FDA proposed a complex framework for evaluating and assuring the human safety of new food animal antibiotics. In it, FDA changes their position on antibiotic use in food animals and its relationship to emerging antibiotic resistance in human medicine towards substantial restrictions on the use of antibiotics in agriculture. Under the proposed framework, evaluation of the human health impact of antibiotic use in food animals would first categorise the drug according to its importance in human medicine (category I, II and III), and then assign it to a subcategory (high, medium and low) based on the potential risk of human exposure to resistant pathogens acquired via its use in animals. The framework requires to define a resistance threshold - a maximum level of resistant bacteria in animals which would result in insignificant transfer of resistance to human pathogens, and monitoring threshold - signal the need for further investigation by the drug sponsor to assess the reasons for increased resistance and investigate ways of mitigating the trend. FDA's Veterinary Medicine Advisory Committee, at a meeting in January 1999, pointed to gaps in science that need to be resolved before implementing the framework, and said no one knows

answers to crucial questions about categorisation of new drugs and setting the two thresholds.

The HAN foundation of Netherland published a report on the risk assessment around the question to what extent, if at all, the use of antimicrobial growth promoters in animals contributes to bacterial antibiotic resistance in human and advocated the need of a comprehensive multidisciplinary research effort including genotypic characterisation.

World Veterinary Association (WVA), International Federation of Agricultural Producers (IFPA) and World Federation of the Animal Health Industry (COMISA) jointly prepared a guideline on "Prudent use of antibiotics: global basic principles" in December 1998.

討 論 (座長: 高橋 勇, 日獣畜大)

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

1) EU の飼料添加禁止の 4 抗生物質のうちには, タイロシン及びスピラマイシンの準治療的飼料添加も含まれるのか。

2) 英国で低濃度飼料添加が禁止になったテトラサ

イクリン系が EU で問題にされていない理由は?

答 (大島 慧)

準治療的使用も, 低濃度飼料添加も成長促進の目的と見なされるので, 禁止の対象です。治療の目的で獣医師の処方 (指示) をもらわないと使えないということです。

動物における薬剤耐性菌

—医療分野との関わり—

吉村 治郎 (農林水産省動物医薬品検査所)

畜産分野における抗菌剤の使用は、抗生物質発酵残渣を飼料と共に給与した家畜において発育促進効果の認められたことに始まる。抗生物質の生産は最初発酵法によって行われていたが、化学構造の解明により化学合成が一部可能となり、微生物に由来しない合成抗菌剤を含めて多くの化学療法剤が開発されてきた。現在のところ、動物用医薬品として抗生物質だけで 50 数種類が承認されており、その他にサルファ剤、キノロン剤等の合成抗菌剤が感染症の治療に用いられている。また、治療目的とは別に、発育促進を目的とした 20 数種類の抗菌剤が飼料添加物として用いられている。畜産分野での耐性菌出現に関わる公衆衛生上の問題は、人のサルモネラ症から分離された耐性菌が子牛に投与した抗生物質に原因したことに端を発する⁵⁾。動物に出現した耐性菌は、食物連鎖を介して人に伝播することが示唆され、人の健康に関わる問題として論議されてきた¹²⁾。この問題に初めて取り組み、まとめられたのがスワンレポート (1969 年) であるが、動物の耐性菌に関わる公衆衛生上の論争は未だに終局をみていない。

院内感染起因菌の一つであるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) が、ヨーロッパにおいて健康な人や環境からも分離され、このことが畜産分野において用いられてきた同系のグリコペプチド系抗生物質アポバルシンに起因することが示唆されたことから、動物の耐性菌が院内感染に関わっているかもしれないという、従来とは異なった視点から耐性菌問題が取り沙汰されることとなっ

た^{4,32,33,35,60,63)}。その後、人から分離されるサルモネラとキャンピロバクターにおけるキノロン系抗菌剤耐性株の出現率上昇についても、畜産分野におけるこれらの抗菌剤の承認時期との関係から、動物での使用が医療分野に影響を及ぼす問題として提起され、1998 年に WHO 会議でとりあげられた⁶¹⁾。ここでは、VRE とキノロン系抗菌剤耐性という二つの薬剤耐性菌問題について、理解を深めて頂けるようにまとめてみた。

1. VRE

腸球菌は動物や人における腸管常在菌でいくつかの菌種から成り立っている²⁴⁾。人では *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* が主要菌種になっている。人では、細菌性心内膜炎、敗血症の原因菌となり、泌尿器感染、新生児感染、中枢神経系感染を起こすこともある³⁶⁾。米国においては腸球菌は大腸菌、ブドウ球菌に次いで、院内感染起因菌として高頻度で分離されており、院内感染起因菌の 10% を占めている¹⁸⁾。VRE はヨーロッパにおいては 1986 年、米国においては 1987 年に初めて分離された¹⁴⁾。VRE は、すでにペニシリン系やアミノグリコシド系抗生物質に耐性であることが多く、VRE 感染は治療が困難なことから院内感染における深刻な問題となってきた。他の菌種として、*E. hirae* と *E. durans* が、動物ほど高い頻度ではないが人から分離される。*E. casseliflavus*, *E. gallinarum* は人と動物から少数例ながら分離

される。これらの菌種の中で、動物の感染症からの分離報告例の多いのは *E. hirae* と *E. durans* で、雛やブロイラーの心内膜炎、脳脊髄炎、敗血症例から分離されている^{16,31)}。

腸球菌のバンコマイシン耐性は、いずれの菌種においても起こりうる^{34,41,43)}。バンコマイシンとテイコプラニンの双方に高度耐性の vanA クラス耐性、バンコマイシンには中程度耐性であるが、テイコプラニンには感受性の vanB クラス耐性、バンコマイシンに低度耐性で、テイコプラニンには感受性の vanC クラス耐性に大別される。vanA と vanB クラス耐性は *E. faecium*, *E. faecalis* によくみられる。vanA 耐性遺伝子は接合伝達性プラスミド上に存在し、接合により菌から菌に耐性プラスミドが伝達することがある。vanB 耐性遺伝子は染色体またはプラスミド上に存在する。vanC 遺伝子保有株は *E. gallinarum* と *E. casseliflavus* から分離されるが、株本来の有する自然耐性と考えられている²⁶⁾。

a) 米国における VRE 出現率

米国では、病院から VRE が検出される頻度は高く、疾病対策予防センター (CDC) の調査によれば、1989 年には院内感染起因菌の 0.3 % にすぎなかった出現率が、1993 年には 7.9 % にまで上昇している。特に、集中治療施設において占める割合が高く、1989 年の 0.4 % に比べ 1993 年には 13.6 % にまで上昇している³⁷⁾。VRE の病院内汚染は著しく、Quale ら⁴⁰⁾によれば、半数近くの入院患者の糞便から VRE が分離された。Boyce ら⁹⁾は、vanB タイプの *E. faecium* による院内感染を報告しており、restriction endonuclease analysis で調べたところ、分離された株はいずれも単一クローンに由来したと述べられている。また、シンシナティー市の複数の病院から分離された vanB タイプの *E. faecium* も単一クローンの株から広がったものであった³⁸⁾。米国の病院には、単一株または複数の株の vanA タイプが広がっている。12 か所の医学センターから収集した多剤耐性 vanA 株を pulse-field gel-electrophoresis (PFGE) によって調べた Sader ら⁴⁵⁾は、広がっている株がセンターによって同一の株に由来するところもある

ば、複数の株によるところもあったと記載している。

米国においては、健康な人から VRE が分離される例は少ない。Coque ら¹⁴⁾が分離したボランティア由来 104 株のうち、1 株は vanB 遺伝子を有する *E. faecium* であったが、この株は病院との接触があったボランティアに由来したものであった。

b) ヨーロッパにおける VRE 出現率

一方、ヨーロッパにおいても VRE は入院患者から分離されるが、VRE 汚染の状況は米国におけるそれとは異なり、外来患者 (地域社会に居住している人) からも分離されている。入院患者における VRE の消化管内定着率は、一般にヨーロッパにおいては米国よりも低い。英国において 354 人の糞便を調べた Jordens ら³⁰⁾によれば、ある病院の腎疾患患者からの VRE 分離率は 15 % (11/73)、他の病院の患者からの分離率は 5 % (5/97) であり、外来患者の 2 % (3/184) からも分離された。ベルギーでは、VRE が過去に蔓延したことの無い病院において、患者 636 人の糞便が調べられたが、22 人 (3.5 %) から VRE が分離された²³⁾。分離された *E. faecium* と *E. faecalis* は vanA 遺伝子保有株であったことから、VRE 感染のみならなかった病院内では患者の消化管内容物が VRE の供給源になりうると結論されている。Van der Auwera ら⁵⁰⁾は、癌患者 33 人とバンコマイシンを投与されたことのない健康なボランティア 40 人の糞便を調べた。前者の 4 人 (12 %) と後者の 11 人 (28 %) から VRE が分離された。菌株は遺伝学的に多様性に富むことから、地域社会に居住している人が VRE の主要な供給源になっているらしいと述べられている。オランダでは、9 か所の病院の集中治療室または血液癌病棟の入院患者 624 人と、地域社会に居住している外来患者 200 人の糞便から VRE の分離が試みられた²⁰⁾。入院患者からは 12 人 (2 %)、外来患者からは 4 人 (2 %) から VRE が分離され、PFGE により株をタイプングしたところ、遺伝学的に多様性に富むことが明らかにされた。このことは、特定の VRE 株が病院内に伝播したのではなく、入院患者の保菌する

VRE は社会環境のどこかから侵入したことを示唆している²⁰⁾。ドイツでは、地域住民 100 人の糞便が調べられ、12 人から VRE が分離された^{33,62)}。フランスでは、ある病院の小児科病棟において 17 か月にわたって糞便から VRE が分離された⁷⁾。DNA の restriction fragment length polymorphism (RFLP) を解析したところ、菌株間に遺伝学的関連性のみられないことから、病棟内または病棟間での患者から患者へ伝播したものではないと考えられた。ヨーロッパにおいても、単一クローンによる VRE の院内感染は報告されているが、多くの場合、他のいくつかの抗菌剤にまだ感受性を示すという点で米国の株とはやや異なる⁶⁾。

c) 動物からの VRE 分離

ヨーロッパにおいては、VRE は人だけでなく、動物と環境から分離されたため一躍注目を浴びるところとなった。このことを最初に発見したのは英国の Bates ら⁴⁾で、1992 年に実施した調査において、下水のような環境由来材料、並びに豚、鶏の糞便、食肉から VRE を分離した。リポタイピングを行った結果、多様性に富んだ株であったことが示された。デンマークでは、アボパルシンを使

用しなかった産卵鶏飼育農家とアボパルシンを使用したブロイラー飼育農家の鶏糞が調べられた。前者では、8 農家のいずれからも VRE は分離されなかったのに対し、後者では 8 農家のうち 5 農家から VRE が分離された¹⁾。また、1994 年 9 月から 1995 年 4 月までの間に、アボパルシンが使用されたブロイラー飼育 12 農家のいずれからも VRE が分離されたのに対し、この期間にアボパルシンが使用されなかった 12 農家では、VRE が分離されたのは 2 農家にすぎず、両者間に有意差のあったことから、アボパルシン使用と VRE 出現との関連が示唆された²⁾。ドイツにおいても、アボパルシンを使用した農場のブロイラーと豚の糞便から VRE が分離された³²⁾。ベルギーでは、食用動物のほか、ペット動物の糞便が調べられた¹⁷⁾。豚では 85 頭中 5 頭 (5.9%)、鶏では 80 羽中 8 羽 (10%)、馬では 83 頭中 8 頭 (9.6%)、兎では 33 羽中 1 羽 (3.3%)、犬では 49 頭中 4 頭 (8.2%)、猫では 21 頭中 1 頭 (4.8%) から VRE が検出されている。なお、牛、羊、鳩、小鳥からは分離されなかった。オランダにおいても、犬 23 頭中 11 頭、猫 24 頭中 4 頭の糞便から VRE が分離され、公衆衛生上の問題として提起された⁵⁵⁾。

我が国においては、1996 年末に過去 1 年間にア

表 1 鶏の糞便から分離された腸球菌のアボパルシン、オリエンチシンおよびバンコマイシンに対する感受性成績*

由来 ^{a)} (供試菌株数)	供試抗生物質	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			耐性株数 (%)
		幅	50%	90%	
アボパルシンを使用したことのある ブロイラー-鶏飼育農家 (263)	アボパルシン	0.78~>100	1.56	3.12	8 (3.0)
	オリエンチシン	0.05~ \geq 50	0.2	0.78	8 (3.0)
	バンコマイシン	0.39~>100	0.39	3.12	8 (3.0)
アボパルシンを使用したことのない ブロイラー-鶏飼育農家 (81)	アボパルシン	0.78~3.12	1.56	1.56	0
	オリエンチシン	0.05~1.56	0.2	0.78	0
	バンコマイシン	0.39~3.12	0.78	3.12	0
産卵鶏飼育農家 (241)	アボパルシン	0.78~3.12	1.56	1.56	0
	オリエンチシン	0.05~1.56	0.2	0.78	0
	バンコマイシン	0.39~3.12	0.78	1.56	0

^{a)} 1995年12月から1996年11月までの間にアボパルシンが使用されたか否かを示す。

* Yoshimura ら (1998)⁶⁵⁾。

ボパルシンが投与されたことのある養鶏農家と投与されたことのない養鶏農家の鶏の糞便から腸球菌を分離し、比較された⁶⁵⁾。アポパルシンを投与されたことのあるブロイラー飼育農家 35 農家中 3 農家 (8.6%) から、菌株数にして 263 株中 8 株 (3.0%) から VRE が分離された (表 1)。

グリコペプチド系抗生物質を動物における発育促進剤として承認していなかった米国においては、van A 遺伝子を有するような高度耐性株が動物から分離されたという報告はない^{14,51)}。

d) 食肉からの VRE 分離

VRE はスーパーマーケットや小売店で市販されている食肉からも分離されており、英国で調査を行った Chadwick ら¹⁹⁾によれば、鶏肉 10 検体中 9 検体 (90%)、豚肉 12 検体中 4 検体 (33.3%)、牛肉 11 検体中 4 検体 (36.4%) から VRE が検出された。これらの食肉中における VRE の数は g 当たり 100 個前後のようである。ドイツで小売店の豚肉を調べたところ、13 店のうち 5 店から Van A タイプの *E. faecium* が分離された³³⁾。デンマークでは、市販鶏肉 160 検体中 26 検体 (16.2%)、豚肉 26 検体中 4 検体 (15.4%) から VRE が分離された⁵⁸⁾。

e) 環境からの VRE 分離

Bates ら⁴⁾の報告以来、スペイン、ドイツでも下水処理場や汚水から検出されている^{32,54)}。食鳥処理場とその周辺からも分離されている⁵⁷⁾。

f) 動物から人への伝播

米国では入院患者からの VRE 分離率は高く、分離株を遺伝学的に解析したところ、ヨーロッパの株に比べれば、同一株に由来することが多い。また米国の健康な市民の消化管内から VRE が検出される率は、ヨーロッパに比べればはるかに低い¹⁴⁾。ヨーロッパにおいては、VRE は入院患者と社会環境で生活している健康な人との双方の糞便からほぼ同じ頻度で分離されている^{20,23,33,56)}。菌株に遺伝学的多様性がみられることは、患者が入院する前から消化管内にすでに VRE を保菌していたことを示唆している^{20,23,56)}。VRE はヨーロッパ

において市販の食肉からも高い割合で分離されてきたが^{13,33,41,58)}、食物連鎖により VRE が人に伝播していることは、肉食を常とする者と菜食主義者由来株間で VRE 分離率を比較し、前者の 62 人中 6 人 (9.7%) から VRE が分離されたのに対し、後者では 42 人の誰からも分離されなかったとする Schouten ら⁴⁷⁾の報告においても示唆されている。アポパルシンを用いたある七面鳥飼育農場において、七面鳥由来 VRE と遺伝学的に区別のできない株が飼育者から分離されたことから、VRE の七面鳥から人への伝播が想定されている⁵⁷⁾。ヨーロッパのいくつかの国においては、アポパルシンが家畜の発育促進を目的に使用されてきたため、家畜の消化管内でこの抗生物質に選択された腸球菌が、直接または間接的に人の社会環境に侵入し、人の消化管内に定着(または一時的に滞留)したと疫学的に考えられている^{35,63)}。

g) グリコペプチド系抗生物質の使用量

一般に、耐性菌の出現は使用した抗生物質の量

表 2 米国およびヨーロッパ諸国における動物と人用グリコペプチド系抗生物質の年間使用量*

年度	グリコペプチド系抗生物質の年間使用量 (純末換算としての kg)		
	医療用バンコマイシン (経口投与および注射)		畜産用アポパルシン (経口投与)
	米国	ヨーロッパ ^{a)}	デンマーク ^{b)}
1984	2,000	303	NA ^{c)}
1985	2,600	413	NA
1986	3,700	461	NA
1987	5,000	579	NA
1988	6,000	756	NA
1989	7,600	1,251	13,644
1990	8,299	1,257	13,718
1991	9,794	1,515	23,153
1992	10,690	1,666	17,210
1993	11,364	1,954	19,572
1994	11,460	2,256	24,117
1995	11,279	2,528	5,690 ^{d)}
1996	11,200	2,858	0

^{a)} フランス, ドイツ, イタリア, 英国, オランダ 5 か国の合計。

^{b)} 豚, ブロイラー, 七面鳥の発育促進に使用。

^{c)} NA, データなし。

^{d)} 1995年 5月に禁止。

* Wegener (1998)⁵⁹⁾ から引用。

に相関する。米国およびヨーロッパ諸国において、人と動物でどれだけの量（純末換算）のグリコペプチド系抗生物質が使用されてきたかをあらわしたのが、表 2 である⁵⁹⁾。米国で医療用に用いられたバンコマイシンの量は 1984 年には 2,000 kg であったが、それ以降着実に増加し、1994 年の使用量は 11,460 kg にも及んだ。ヨーロッパでは、フランス、ドイツ、イタリア、英国、オランダの 5 か国を合わせても、1984 年の使用量は 303 kg、1994 年の使用量は 2,256 kg であり、このことからみても、米国ではいかに大量のバンコマイシンが医療分野で用いられてきたかをうかがい知ることができる。米国ではバンコマイシンがヨーロッパに比べて安価なこともあり、臓器移植、心臓外科手術等において予防的にバンコマイシンが比較的安易に使われてきたようで、このことが病院における広範な VRE の蔓延につながったらしい。一方、デンマークでは、アポパルシンは 1974 年に承認されており、アポパルシンの使用量に関しては 1989 年以降の成績しか示されていないが、1989 年は 13,644 kg、1994 年は 24,117 kg であった。この量はヨーロッパ 5 か国で医療用に使用されたバンコマイシンの量の約 10 倍に相当する。デンマークで 1994 年に使用されたバンコマイシンの量はわずか 24 kg にすぎず²⁾、人の治療に用いられたバンコマイシンの約 1,000 倍の量のアポパルシンがデンマーク国内で家畜に投与されていたことになる。

2. キノロン耐性

土壌微生物から分離される抗生物質の開発は無限の世界と考えられてきたが、抗菌剤の開発には限りが見られ、1980 年代後半以降、フルオロキノロン（ニューキノロン）系抗菌剤を除けば全く新しい構造の抗菌剤というものは出ていない。キノロン系抗菌剤は他の系の抗菌剤とは交差耐性を示さないため、従来の多くの系の抗菌剤に対し耐性を獲得した起因菌がフルオロキノロン系にまで耐性を獲得してしまえば、それに有効な抗菌活性を発揮する新しい構造の抗菌剤というものは、今のところないことになる。キノロン系抗菌剤は、人の治療用と同様、表 3 に示すように畜産分野にお

いても世界的に用いられている。表 4 は、動物用として承認されたフルオロキノロン系抗菌剤の効能・効果をあらわしている。近年、医療分野で分離されるサルモネラとキャンピロバクターにおいて、フルオロキノロン系抗菌剤耐性出現率が最近増加の傾向にあるといういくつかの報告がみられる^{19,21,39,46,50,52,53)}。その原因は、畜産分野に導入したフルオロキノロン系抗菌剤にあり、動物に出現した耐性株が食物連鎖を介して人に伝播しており、このことが人におけるこれらの細菌感染症の治療の妨げになっているという論議が生じた。そのため、WHO は「キノロン系抗菌剤の食用動物への使用が医療分野に及ぼす影響」と題する会議を 1998 年にジュネーブで開催した⁶¹⁾。

a) サルモネラ

サルモネラ症は米国の医療分野では深刻な感染症になっている。米国では、毎年 200 万から 400 万人がサルモネラ症に罹患している²⁵⁾。人由来サルモネラにおいてフルオロキノロン系抗菌剤耐性株の出現率が上昇したのは、動物用に承認されたフルオロキノロン系抗菌剤のためであると提唱したのは CDC の F. Angulo であり、英国の例を引き合いに出している。英国では、1993 年以前に分離された人由来 *Salmonella* Typhimurium からはフルオロキノロン系抗菌剤に低感受性の株はほとんど分離されていない。ところが、1994 年には低感受性株出現率は 1%、1995 年の分離株では 7%、1996 年の分離株では 14% にまで上昇した⁵²⁾。サルモネラ症が人から人に伝播するのは発展途上国における現象であり、先進国では人から人に伝播するようなことはない。このように、英国において低感受性株出現率が上昇したのは、1993 年に動物用として承認されたエンロフロキサシンに原因しており、フルオロキノロン系抗菌剤を畜産分野で使用したために生じた耐性菌が食物連鎖を介して人に伝播し、人サルモネラ症の治療を困難なものにしていると主張している⁶¹⁾。

それでは現実には、どれだけの国において、最近の動物由来サルモネラから耐性株が分離されているであろうか。ジュネーブ会議のワーキングペーパー⁶¹⁾を中心に、食用動物では家禽にしか承認し

表3 世界で動物用として承認されているキノロン系抗菌剤*

地域	家畜	家禽	ペット	魚類
ヨーロッパ	エンロフロキサシン フルメキン マルボフロキサシン ダノフロキサシン	エンロフロキサシン ジフロキサシン フルメキン オキシリン酸	エンロフロキサシン ジフロキサシン マルボフロキサシン	サラフロキサシン (オキシリン酸) ^c
米国	エンロフロキサシン ^a	エンロフロキサシン サラフロキサシン	エンロフロキサシン ジフロキサシン オルビフロキサシン	なし
日本	エンロフロキサシン ダノフロキサシン オルビフロキサシン ジフロキサシン オキシリン酸	エンロフロキサシン ダノフロキサシン オフロキサシン ベプフロキサシン ^b ノルフロキサシン オキシリン酸	エンロフロキサシン オルビフロキサシン	オキシリン酸 フルメキン
アジア	エンロフロキサシン ダノフロキサシン シプロフロキサシン	エンロフロキサシン シプロフロキサシン ダノフロキサシン オフロキサシン フルメキン ノルフロキサシン オキシリン酸 (サラフロキサシン)	エンロフロキサシン	オキシリン酸 エンロフロキサシン フルメキン
ラテンアメリカ	エンロフロキサシン シプロフロキサシン ダノフロキサシン ノルフロキサシン (フルメキン)	エンロフロキサシン シプロフロキサシン ダノフロキサシン ノルフロキサシン (フルメキン, オキシリン酸)	エンロフロキサシン	オキシリン酸
カナダ		エンロフロキサシン ^b	エンロフロキサシン	
オーストラリア	なし	なし	エンロフロキサシン	なし
南アメリカ	ダノフロキサシン	ダノフロキサシン ノルフロキサシン		

^a 1998年に牛で承認。

^b 1998年に市場から自主的取下げ。

^c () 内の薬剤は限定して使用。

* WHO 会議レポート (1998)⁶¹⁾ を一部修正して作成。

ていなかった米国からの報告をまず記載する。

米国では、フルオロキノロン系抗菌剤が1995年に鶏用として、1996年に七面鳥用として承認された。牛、豚、鶏、七面鳥、馬由来株の耐性出現率が調べられたが、いずれの動物種においても、1996年分離株からはシプロフロキサシン耐性株のみならずナリジクス酸耐性株も分離されなかった。しかし、1997年分離株では、シプロフロキサシン耐性株はいずれの動物種においても出現していなかったが、七面鳥由来株の8.4%がナリジクス酸耐

性を示した。観察期間が短いため結論までは出せず、引き続き調査が必要とされた⁶¹⁾。

ドイツでは、牛由来 *S. Typhimurium* においての耐性出現率が1986年から1997年までの分離株で調査されてきた。エンロフロキサシンとナリジクス酸耐性出現率の著しい上昇が1990年分離株で認められ、ドイツにおいて前年の1989年に承認されたエンロフロキサシンによる影響が疑われた。1990年に、ドイツ国内において特定ファージ株による流行があったが、この株の消滅により

表 4 世界で動物の治療に用いられているキノロン系抗菌剤の用法と剤型*

動物種	承認された用途	主要対象菌種	剤 型
牛	呼吸器系, 腸管系	<i>Pasteurella spp.</i> , <i>Haemophilus somnus</i> ,	注射剤, 丸薬
豚	呼吸器系, 腸管系 乳房炎/子宮炎	<i>Pasteurella spp.</i> <i>Actinobacillus</i> <i>pleuropneumoniae</i> <i>Mycoplasma</i> <i>E. coli</i>	注射剤, 経口投与剤, 飼料添加剤
プロイラー	呼吸器系, 腸管系	<i>E. coli</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Pasteurella</i> <i>Salmonella</i>	経口投与剤 (水溶剤)
七面鳥	呼吸器系, 腸管系	<i>E. coli</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Pasteurella</i> <i>Salmonella</i>	経口投与剤 (水溶剤)
魚類	全身性疾患 (敗血症), 体表/潰瘍	<i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Vibrio spp.</i>	経口投与剤 (飼料添加) 薬浴
犬	皮膚/外傷, 泌尿器, 呼吸器系	<i>S. intermedius</i> <i>E. coli, Pasteurella</i>	錠剤, 注射剤
猫	皮膚/外傷, 泌尿器, 呼吸器系	<i>S. intermedius</i> <i>E. coli, Pasteurella</i>	錠剤, 注射剤

* WHO 会議レポート (1998)⁶¹⁾ による。

表 5 我が国における動物用フルオロキノロン系抗菌剤の販売量 (純末換算量, kg)*

	年 度					
	1992	1993	1994	1995	1996	1997
エンロフロキサシン	827 (755)	1,784 (1,350)	2,490 (1,965)	2,676 (2,031)	2,534 (1,804)	3,818 (2,965)
ダノフロキサシン	— (—)	155 (128)	143 (101)	220 (78)	243 (103)	344 (205)
オルビフロキサシン	— (—)	— (—)	175 (—)	213 (—)	387 (—)	489 (—)
オフロキサシン	395 (395)	363 (363)	313 (313)	409 (409)	424 (424)	412 (412)
ベプフロキサシン	— (—)	15 (15)	26 (26)	12 (12)	37 (37)	129 (129)
ジフロキサシン	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	239 (—)	390 (—)
計	1,222 (1,150)	2,317 (1,856)	3,147 (2,405)	3,530 (2,530)	3,864 (2,368)	5,582 (3,711)

() 内は鶏に使用された量を示す。

* Yoshimura, WHO 会議 (1998) 発表資料から。

1991年には耐性出現率は低下し、以降、耐性出現率の上昇をみていない。このことから、ドイツの例は、フルオロキノロン系抗菌剤の牛への導入が

耐性菌の出現につながったことを説明できるモデルとはならなかった⁶¹⁾。

オーストラリアではキノロン系抗菌剤は承認さ

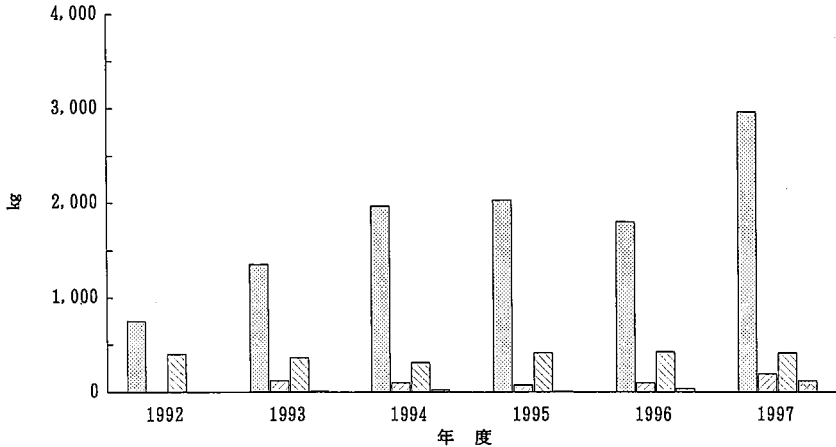


図1 1992年から1997年までに販売された鶏用フルオロキノロン系抗菌剤の量（純末換算，kg）
（各年度毎，棒グラフの左から右にエンロフロキサシン，ダノフロキサシン，オフロキサシン，ペフロキサシンを示す）。
Yoshimura, WHO 会議（1998）発表資料から。

れていない。1994年から1998年までに収集した計14,051株の人由来株を調査したところ，そのうちの68株（0.5%）はシプロフロキサシン低感受性であった。その由来を調べてみると，30株（44%）は海外旅行者が搬入したものであった。人以外に由来する6,734株のうち，1株はシプロフロキサシン低感受性，4株はナリジクス酸耐性であった。前者は工場排水，後者は豚肉に由来した。これらの例は，キノロン系抗菌剤を使用していなくても，耐性菌は出現（侵入）しうることを示している⁶¹⁾。

デンマークは1993年にエンロフロキサシンを承認しているが，1997年の成績では動物および食品由来 *S. Typhimurium* に明らかな耐性出現はみられていない⁶¹⁾。

我が国においては，1991年以来，7種類のフルオロキノロン系抗菌剤が動物用として承認されている（表3）。我が国における動物用フルオロキノロン系抗菌剤の販売量は表5に示すとおりであり，動物用製剤の6割以上は鶏に用いられている。図1は，年度別に示した鶏用として販売されたフルオロキノロン系抗菌剤の量であるが，エンロフロキサシンが同系統の他のいずれの抗菌剤よりも消費量が多かったことがうかがえる。1992年，1993年および1994年に分離された鶏由来サルモ

ネラと大腸菌を前年度の株，1995年に分離されたサルモネラと1996年に分離された大腸菌を後年度の株として，MICを比較したのが表6である。いずれの抗菌剤に対しても，耐性出現率はサルモネラにおいても大腸菌においても比較した前年度と後年度間で変わらず，このことからフルオロキノロン系抗菌剤の導入による耐性出現は増加していないと思われる。しかし，大腸菌においては低感受性株出現率が上昇の傾向にあり，後年度において高くなっている。サルモネラには，低感受性株出現率上昇の傾向は今のところみられていない⁶¹⁾。

b) キャンピロバクター

キャンピロバクターは人の胃腸炎，食中毒の原因菌であり，鶏の保菌が高いと考えられている。人由来キャンピロバクターにおいてフルオロキノロン系抗菌剤耐性株出現率が増加したことに對し，鶏に承認された同系の抗菌剤が関係していると推察した最初の報告者は Endtz ら¹⁹⁾であった。人由来と鶏由来株の耐性出現率が1982年には0%であったのが，1987～88年に分離された双方由来の株から増加し始め，1989年にはそれぞれ11%と14%に達した。オランダでは，シプロフロキサシンが1988年10月，ペフロキサシンが1989年

表 6 鶏由来サルモネラと大腸菌のフルオロキノロン系抗菌剤に対する低感受性株と耐性株出現率*

鶏由来菌	供試薬剤	菌株 分離年度	菌株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		出現率 (%)	
				50%	90%	低感受性株	耐性株
サルモネラ	エンロフロキサシン	1992	132	<0.1	0.2	3.0	0
		1995	32	0.05	0.2	3.1	0
	オフロキサシン	1993	113	0.2	0.2	3.5	0.9
		1995	32	0.1	0.1	6.3	0
	ベプロフロキサシン	1994	55	0.4	0.8	12.5	0
		1995	32	0.39	0.78	6.3	3.1
大腸菌	エンロフロキサシン	1992	732	<0.1	0.2	7.9	0.1
		1996	37	0.05	0.39	24.3	0
	オフロキサシン	1993	942	0.1	0.4	8.8	2.8
		1996	37	0.1	0.78	24.3	0
	ベプロフロキサシン	1994	403	0.2	0.8	9.2	3.9
		1996	37	0.2	1.56	21.6	0

低感受性株：エンロフロキサシン, 0.39-0.78 $\mu\text{g/ml}$ ；オフロキサシン, 0.39-0.78 $\mu\text{g/ml}$ ；ベプロフロキサシン, 0.39-0.78 $\mu\text{g/ml}$ 。

耐性株：エンロフロキサシン, $\geq 1.56\mu\text{g/ml}$ ；オフロキサシン, $\geq 1.56\mu\text{g/ml}$ ；ベプロフロキサシン, $\geq 6.25\mu\text{g/ml}$ 。

* Yoshimura, WHO 会議 (1998) 発表資料から。

4月, オフロキサシンが1989年11月に医療用として承認されたが, 人由来株に耐性菌出現率が上昇した後に導入された抗菌剤であるため, 原因物質とはなりえなかった。医療用としてノフロキサシンが1985年に導入されていたが, 使用範囲は泌尿器感染領域に限られた。そこで, 原因物質として, 1987年から動物用として承認され, 鶏の大腸菌下痢, マイコプラズマ感染症の治療に広範に使用されてきたエンロフロキサシンが推定された。エンロフロキサシンの使用量は, 販売高であらわしたところ600万ギルダーであり, 医療用に使われたフルオロキノロン系抗菌剤の総販売高1,100万ギルダーの約半分の額に及んでいた。このことから, 動物用として承認されたフルオロキノロン系抗菌剤が大量に用いられたことが, 人由来株における耐性出現率の上昇につながったと Endtz らは推測している。オランダにおける鶏からのフルオロキノロン系耐性株の分離率は, 1993年には29%となっている²⁷⁾。

スペインでは, 1988年には人由来株からは全く検出されていなかったシプロフロキサシン耐性が1990年には8.6%の株から検出され, 1991年には50.7%にまで上昇している⁴⁶⁾。

オーストリアでは, シプロフロキサシン耐性は1991年までの分離株には生じていなかったが, 1992年には16.9%, 1993年には22.1%の株から分離されている²¹⁾。

英国では, エンロフロキサシンが承認される前の1993年に分離された株を用いて, 市販鶏肉と輸入鶏肉からシプロフロキサシン耐性株分離率が比較された。市販鶏肉では64検体中1検体(1.5%)から, 輸入鶏肉では50検体中7検体(14%)から耐性株が分離され, 輸入鶏肉を介した耐性株の侵入を示唆した成績が示された^{22,61)}。しかし, エンロフロキサシンが承認された1993年11月以降には, 国内と外国の鶏肉生産業者別に調べたところ, 前者では12業者中2業者, 後者では5業者中3業者の鶏肉から耐性株が分離されたという1997年に実施した成績があるだけで, 他に詳細な調査成績はでていない⁶¹⁾。

我が国では, 1989年から1994年までに分離された人由来キャンピロバクターの感受性を只野らが調べている⁵⁰⁾。1993年以後に分離された株にフルオロキノロン系抗菌剤に対する感受性低下が認められたことから, 鶏に使用された製剤による可能性が指摘されている。

3. WHO 勧告

1997年10月に「食用動物における抗菌剤の使用が医療分野に及ぼす影響」に関する会議をベルリンで、1998年6月に「キノロン剤の食用動物への使用が医療分野に及ぼす影響」に関する会議をジュネーブで、WHOは開催した。何人かの専門家は2回の会議を通して出席しており、2回目のジュネーブ会議でも、1回目のベルリン会議とほぼ同じ比率で獣医学関係者が参加した。

ベルリン会議は、アボパルシンを動物の発育促進目的に使用したことにより生じたVRE問題から波及して開催された会議である⁶⁰⁾。この会議でWHOは、医療分野で使われる抗菌剤およびそれらと交差耐性を示すことが分かっている抗菌剤を、動物の発育促進を目的に用いることは終えるべきであると勧告している。この勧告内容は、1969年に出されたスワンレポートのそれと基本的には変わっていない。この会議でさらにWHOは、行政当局によって評価もされていない抗菌剤を食用動物に投与しないことと、公衆衛生に影響を及ぼすかもしれない耐性菌出現を含めたリスクアセスメント、並びに市販後モニタリング調査についての評価を求めており、耐性出現が認められた場合には、問題となった抗菌剤の取り消しをも含めた適切な対応をとるよう勧告している。

2回目のジュネーブ会議では、動物におけるフルオロキノロン系抗菌剤の使用が、人由来サルモネラとキャンピロバクターの同系抗菌剤に対する感受性低下、並びにこれらの感染症治療に影響を及ぼしているとする主張に対して、多くの疑問点が指摘された。疑問点を解明するため、いくつかの研究の必要性が勧告された。フルオロキノロン系抗菌剤に低感受性株が、本当に感染した人を治療するにあたって妨げになっているのだろうか？キノロン耐性の菌種間での伝播、耐性株の動物から人への伝播の証明、キノロン耐性や低感受性株を出現しにくくする投与方法、感染予防のための抗菌剤に替わるワクチンや生菌剤の開発等、今後解明しなければならぬいくつかの課題があげられた⁶¹⁾。

キノロン剤の動物における使用目的は治療に限定して、慎重に投与されるべきであり、慎重な使用とは、治療効果を最大限にして、耐性出現を最小限にすることと、WHOはとりまとめの中で定義している⁶¹⁾。

2回のWHO会議を通して共通して出された勧告は、耐性レベルのモニタリング調査と抗菌剤の使用量の把握である。使用量は耐性菌の出現率に反映することから、行政当局には抗菌剤使用量の把握が要求されている^{60,61)}。

感受性試験方法の統一化、耐性限界値の設定、情報の交換等も今後の課題となっている⁶¹⁾。

4. おわりに

VREは医療分野で深刻な問題となっている院内感染起因菌であるが、ヨーロッパにおいては、病院だけでなく人の生活環境にまでVREが侵入してしまったような事態になっている。医療用のバンコマイシンよりもはるかに多量のアボパルシンが動物の発育促進を目的に投与されてきた結果、食用動物の消化管内に出現したVREが直接的、または畜舎排水や食物連鎖を介して間接的に人の社会環境に入り込んだためと考えられている^{4,13,32,33,35,47,63)}。米国においてもVREは検出されるが、VREが分離されるのはほとんど病院に限定されるということから、ヨーロッパにおけるVRE汚染の状況とは事情が異なる。米国におけるVREは病院内でのバンコマイシンの使用量過多、ヨーロッパにおけるVREは動物の発育促進に用いたアボパルシンが大きく関与してきたと結論される。ヨーロッパにおいては、健康な人の数%が消化管内にVREを保菌しているとされている^{20,23,33,56,62)}。動物由来のVREが院内感染起因菌となったという確実な証拠はないが、消化管内にVREを保菌する健康な人が入院したり、VRE汚染食肉が病院へ搬入された場合、そのことが院内感染の原因となる可能性が全く否定できないことから、デンマークは1995年5月に、ドイツは1996年1月にアボパルシンの動物における使用を禁止した。EU全域においては1997年4月1日から禁止された。日本においても、1997年3月18日にグ

リコペプチド系抗生物質の飼料添加物としての使用は取り消された。米国は、食用動物におけるグリコペプチド系抗生物質の適用外使用さえも認めないこととした。

動物および人由来バンコマイシン耐性 *E. faecium* を用いた最近の研究によれば、菌株によってトランスポゾン Tn 1546 に存在する Van X 遺伝子の塩基対に違いがみられ、鶏由来株はいずれも G タイプ、豚由来株はほとんどが T タイプに属することが判明した²⁸⁾。人からは両タイプの株が分離されていることからみれば、動物の株の人への伝播はありえなくはないと述べられている²⁸⁾。最近、デンマークにおいて、過去にバンコマイシンの投与を受けたことのない患者から 6 株の VRE が分離されているが、そのうちの 1 株の由来として豚が疑われている²⁹⁾。

腸球菌は乾燥、熱に耐え、過酷な条件下でも生存する²⁴⁾。ヨーロッパではアポパルシンが使用されなくなって久しいが、鶏や豚の糞便、食肉からまだ VRE は消失はしていない^{3,10,41)}。このことから考慮すれば、わが国においては、輸入肉を含めた食肉の監視が今後とも必要と考えられる。

人由来株のキノロン耐性に関して、英国においては *S. Typhimurium* に耐性出現率の上昇が報告されてきたが⁵²⁾、*S. Virchow* と *S. Hardar* のような他の血清型にも耐性出現率の上昇が報告されている⁵³⁾。*S. Hardar* は、家禽のなかでも特に七面鳥からしばしば分離される血清型であり、1994 年に分離された人由来株の 40 %、1996 年には 60 % の株がキノロン耐性であった。耐性株上昇の可能性として、Threlfall ら⁵³⁾ は英国において七面鳥に汎用されてきたエンロフロキサシンを指摘している。最近の報告によれば、サルモネラにおいてキノロン耐性出現率が高かったのは、動物の中でも特に七面鳥であった¹⁵⁾。サルモネラにおけるキノロン耐性出現率が人と動物由来株間で関連していたことを示唆する成績は、今のところ英国以外の国々においてはみられてないようであるが、今後、その動向には注意をはらう必要がある。

腸炎の治療にフルオロキノロン系抗菌剤を用いた場合、カンピロバクターに耐性株の出現することは 1980 年代後半に認められてはいたが、フル

オロキノロン系抗菌剤の投与を受けたことがないにもかかわらず、耐性株が多くのカンピロバクター腸炎患者から分離されている³⁹⁾。人由来カンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌剤耐性株の出現率上昇に関しては、医療分野におけるフルオロキノロン系抗菌剤の使用量の増大を指摘する意見がある^{42,46)}。一方、耐性の出現率上昇時期からみて、動物へのフルオロキノロン系抗菌剤の導入との関連が示唆されてきた^{19,21,39)}。表 4 に示すように、いずれの国においてもカンピロバクターは、フルオロキノロン系抗菌剤の鶏の細菌性疾患の対象菌種にはなっていない。しかし、畜産分野で承認された効能・効果にしたがってフルオロキノロン系抗菌剤を用いてきたところ、鶏のカンピロバクターに耐性が出現し、人に伝播しているのではないかと考えられている。カンピロバクターを感染させた鶏に、常用量のエンロフロキサシン (50 ppm) を 4 日間飲水投与させただけで、耐性株が出現したという報告があることからみれば²⁷⁾、カンピロバクターはサルモネラに比べればフルオロキノロン系抗菌剤に耐性を獲得し易いのかも知れない。

耐性菌の伝播ルートと考えた場合、食物連鎖を介した食用動物から人への伝播^{4,13,32,33,35,47,63)}の他にもいくつかのルートが知られている。牧場への訪問や動物飼育によって、動物から人に直接感染する場合がある^{11,57)}。人から人への感染例としては、患者から患者に直接、または医療器具を介して間接的に伝播する院内感染があげられ^{9,37,38,40,45)}、Shekar ら⁴⁹⁾ は VRE の家族内伝播の例を報告した。海外旅行者が耐性菌を搬入することもある^{8,25,39)}。耐性菌が人から動物に伝播する場合もある^{44,48)}。

このように、畜産分野においてフルオロキノロン系抗菌剤が使用されてきたが、耐性菌の出現、適切な使用法に関する検討、耐性菌の伝播経路など、WHO 会議においても指摘されたように、今後、解明しなければならぬ疑問点は数多く残されている。フルオロキノロン系抗菌剤は多くの起因菌に著効を示す最新薬であり、人医学領域と同様、動物の感染症の治療に今や欠かせないものになっている。畜産分野で使用されるフルオロキノ

ロン系抗菌剤が、医療分野におけるサルモネラとキャンピロバクターの耐性株蔓延にどこまで影響を及ぼしているかは、早急に究明しなければならない課題として残されているが、現実の問題として、フルオロキノロン系抗菌剤は二次選択薬であるにもかかわらず安易に用いられてきたという傾向はないだろうか。フルオロキノロン系抗菌剤を最後の切札として使える抗菌剤として残すには、耐性菌の出現をできるだけ抑制する必要がある、そのためにはフルオロキノロン系抗菌剤が不適切に使用されないよう、慎重な使用の徹底が必要と考えられる。

食用動物由来の各種起因菌における薬剤感受性の動向をみるため、モニタリング調査が全国家畜保健衛生所の協力を得て、平成7年度から動物医薬品検査所にて実施されてきたところであるが、平成11年度からは、キャンピロバクター、大腸菌、腸球菌のような公衆衛生分野に反映する指標菌がモニタリング調査の対象に加わることになっている。

引用文献

- 1) Aarestrup, F. M.: Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological poultry farms. *Microb. Drug Resist.*, 3, 255-257 (1995)
- 2) Bager, F., Madsen, M., Christensen, J., et al.: Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev. Vet. Med.*, 31, 95-112 (1997)
- 3) Bager, F., Aarestrup, F. M., Madsen, M., et al.: Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. *Microb. Drug Resist.*, 5, 53-56 (1999)
- 4) Bates, J., Jordens, J. Z., and Griffiths, D. T.: Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J. Antimicrob. Chemother.*, 34, 507-516 (1994)
- 5) Beam, T. R.: Fluoroquinolones in animal feeds. *ASM News*, 60, 348-349 (1994)
- 6) Biavasco, F., Miele, A., Vignaroli, C., et al.: Genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vanA *Enterococcus faecalis*. *Microb. Drug Resist.*, 2, 231-237 (1996)
- 7) Bingen, E. H., Denamur, E., Lambert-Zechovsky, N. Y., et al.: Evidence for the genetic unrelatedness of nosocomial vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains in a pediatric hospital. *J. Clin. Microbiol.*, 29, 1888-1892 (1991)
- 8) Bowler, I., and Day, D.: Emerging quinolone resistance in campylobacters. *Lancet*, 340, 245 (1992)
- 9) Boyce, J. M., Opal, S. M., Chow, J. W., et al.: Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. *J. Clin. Microbiol.*, 32, 1148-1153 (1994)
- 10) Butaye, P., Devriese, L. A., Groossens, H., et al.: Enterococci with acquired vancomycin resistance in pigs and chickens of different age groups. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 43, 365-366 (1999)
- 11) Calvert, N., Stewart, W. C., and Reilly, W. J.: *Salmonella typhimurium* DT104 infection in people and animals in Scotland: a collaborative epidemiological study 1993-96. *Vet. Rec.*, 143, 351-354 (1998)
- 12) Cohen, M. L., and Tauxe, R. V.: Drug-resistant *Salmonella* in the United States: an epidemiologic perspective. *Science*, 234, 964-969 (1986)
- 13) Chadwick, P. R., Woodford, N., Kaczmarek, E. B., et al.: Glycopeptide-resistant enterococci isolated from uncooked meat. *J. Antimicrob. Chemother.*, 38, 908-909 (1996)
- 14) Coque, T. M., Tomayko, J. F., Ricke, S. C., et al.: Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 40, 2605-2609 (1996)
- 15) Davies, R. H., Teale, C. J., Wray, C., et al.: Nalidixic acid resistance in salmonellae isolated from turkeys and other livestock in Great Britain. *Vet. Rec.*, 144, 320-322 (1999)
- 16) Devriese, L. A., Ducatelle, R., Uytendaele, E., et al.: *Enterococcus hirae* infection and focal necrosis of the brain of chicks. *Vet. Rec.*, 129, 136 (1991)
- 17) Devriese, L. A., Ieven, M., Goossens, H., et al.: Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 40, 2285-2287 (1996)
- 18) Emori, T. G., and Gaynes, R. P.: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin. Microbiol. Rev.*, 6, 428-442 (1993)
- 19) Endtz, H. Ph., Ruijs, G. J., van Klingeren, B., et al.: Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction

- of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 27, 199-208 (1991)
- 20) Endtz, H. P., van den Braak, N., van Belkum, A., et al.: Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Netherlands. *J. Clin. Microbiol.*, 35, 3026-3031 (1997)
 - 21) Feierl, G., Pschaid, A., Sixl, B., et al.: Increase of ciprofloxacin resistance in *Campylobacter* species in Styria, Austria. *Zbl. Bakt.*, 281, 471-474 (1994)
 - 22) Gaunt, P. N., and Piddock, L. J. V.: Ciprofloxacin resistant *Campylobacter* spp. in humans: an epidemiological and laboratory study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 37, 747-757 (1996)
 - 23) Gordts, B., van Landuyt, H., Ieven, M., et al.: Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J. Clin. Microbiol.*, 33, 2842-2846 (1995)
 - 24) Hardie J. M., and Whitley, R. A.: Classification and overview of the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. *J. Appl. Microbiol.*, 83, 1S-11S (1997)
 - 25) Herikstad, H., Hayes, P., Mokhtar, M., et al.: Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States. *Emerg. Infect. Dis.*, 3, 371-372 (1997)
 - 26) 池 康嘉, バンコマイシン耐性腸球菌感染症. 最新医学, 54, 785-802 (1999)
 - 27) Jacobs-Reitsma, W. F., Kan, C. A., and Bolder, N. M.: The induction of quinolone resistance in *Campylobacter* bacteria in broilers by quinolone treatment. *Lett. Appl. Microbiol.* 19, 228-231 (1994)
 - 28) Jensen, L. B.: Differences in the occurrence of two base pair variants of Tn1546 from vancomycin-resistant enterococci from humans, pigs, and poultry. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 42, 2463-2464 (1998)
 - 29) Jensen, L. B., Hammerum, A. M., and Poulsen, R. L.: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains with highly similar pulsed-field gel electrophoresis patterns containing similar Tn1564-like elements isolated from a hospitalized patients and pigs in Denmark. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 43, 724-725 (1999)
 - 30) Jordens, J. Z., Bates, J., and Griffiths, D. T.: Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 34, 515-528 (1994)
 - 31) 加納正敏, 小林一雄, *Enterococcus durans* が分離されたプロイラーの疣状心内膜炎. 鶏病研報, 26, 37-44 (1990)
 - 32) Klare, I., Heier, H., Claus, H., et al.: vanA-mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry. *FEMS Microb. Lett.*, 125, 165-172 (1995)
 - 33) Klare, I., Heier, H., Claus, H., et al.: *Enterococcus faecium* strains with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal foodstuffs and fecal samples of humans in the community. *Microb. Drug Resist.*, 1, 265-272 (1995)
 - 34) Leclercq, R., Derlot, E., Weber, M., et al.: Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 33, 10-15 (1989)
 - 35) McDonald, L. C., Kuehnert, M. J., Tenover, F. C., et al.: Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care settings: prevalence, sources, and public health implications. *Emerg. Infect. Dis.*, 3, 311-317 (1997)
 - 36) Murray, B. E.: The life and times of the enterococcus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 3, 46-65 (1990)
 - 37) National Nosocomial Infection Surveillance: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin - United States, 1989-1993. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 42, 597-599 (1993)
 - 38) Perlada, D. E., Smulian, A. G., and Cushion, M. T.: Molecular epidemiology and antibiotic susceptibility of enterococci in Cincinnati, Ohio: a prospective citywide survey. *J. Clin. Microbiol.*, 35, 2342-2347 (1997)
 - 39) Piddock, L. J. V.: Quinolone resistance and *Campylobacter* spp. *J. Antimicrob. Chemother.*, 36, 891-898 (1995)
 - 40) Quale, J., Landman, D., Saurina, G., et al.: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.*, 23, 1020-1025 (1996)
 - 41) Quednau, M., Ahrné, S., Petersson, A. C., et al.: Antibiotic-resistant strains of *Enterococcus* isolated from Swedish and Danish retailed chicken and pork. *J. Appl. Microbiol.*, 84, 1163-1170 (1998)
 - 42) Reina, J., and Alomar, P.: Fluoroquinolone-resistance in thermophilic *Campylobacter* spp. isolated from stools of Spanish patients. *Lancet*, 336, 186 (1990)
 - 43) Robredo, B., Singh, K. V., Baquero, F., et al.: From vanA *Enterococcus hirae* to vanA *Enterococcus faecium*: a study of feed supplementation with avoparcin and tylosin in young chickens. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 43, 1137-1143 (1999)
 - 44) Rolland, R. M., Hausfater, G., Marshall, B., et al.: Antibiotic-resistant bacteria in wild primates:

- increased prevalence in baboons feeding on human refuse. *Appl. Environ. Microbiol.*, 49, 791-794 (1985)
- 45) Sader, H. S., Pfaller, M. A., Tenover, F. C., et al.: Evaluation and characterization of multiresistant *Enterococcus faecium* from 12 U.S. medical centers. *J. Clin. Microbiol.*, 32, 2840-2842 (1994)
- 46) Sánchez, R., Fernández-Baca, V., Díaz, M. D., et al.: Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 38, 1879-1882 (1994)
- 47) Schouten, M. A., Voss, A., and Hoogkamp-Korstanje, J. A. A.: VRE and meat. *Lancet*, 349, 1258 (1997)
- 48) Seguin, J. C., Walker, R. D., Caron, J. P., et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission. *J. Clin. Microbiol.*, 37, 1459-1463 (1999)
- 49) Shekar, R., Chico, G., Bass, S. N., et al.: Household transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin. Infect. Dis.*, 21, 1511-1512 (1995)
- 50) 只野敬子, 新垣正夫, 斉藤香彦ほか: 下痢患者由来 *Campylobacter jejuni* のニューキノロン薬に対する薬剤感受性の年次別推移. *感染症誌*, 70, 1227-1233 (1996)
- 51) Thal, L. A., Chow, J. W., Mahayni, R., et al.: Characterization of antimicrobial resistance in enterococci of animal origin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 39, 2112-2115 (1995)
- 52) Threlfall, E. J., Ward, L. R., and Rowe, B.: Increasing incidence of resistance to trimethoprim and ciprofloxacin in epidemic *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. *Eurosurveillance*, 2, 81-84 (1997)
- 53) Threlfall, E. J., Ward, L. R., Skinner, J. A., et al.: Increase in multiple antibiotic resistance in nontyphoidal salmonellas from humans in England and Wales: a comparison of data for 1994 and 1996. *Microb. Drug Resist.*, 3, 263-266 (1997)
- 54) Torres, C., Reguera, J. A., Sanmartin, M. J., et al.: vanA-Mediated vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. in sewage. *J. Antimicrob. Chemother.*, 33, 553-561 (1994)
- 55) Van Belkum, A., van den Braak, N., Thomassen, R., et al.: Vancomycin-resistant enterococci in cats and dogs. *Lancet*, 348, 1038-1039 (1996)
- 56) Van der Auwera, P., Pensart, N., Korten, V., et al.: Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J. Infect. Dis.*, 173, 1129-1136 (1996)
- 57) Van den Bogaard, A. E., Jensen, L. B., and Stobberingh, E. E.: Vancomycin-resistant enterococci in turkeys and farmers. *New Engl. J. Med.*, 337, 1558-1559 (1997)
- 58) Wegener, H. C., Madsen, M., Nielsen, N., et al.: Isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from food. *Intern. J. Food Microbiol.*, 35, 57-66 (1997)
- 59) Wegener, H. C.: Historical yearly usage of glycopeptides for animals and humans: the American-European paradox revisited. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 42, 3049 (1998)
- 60) WHO: The medical impact of the use of antimicrobials in food animals: Report of a WHO meeting, 13-17 October 1997, Berlin, Germany, WHO/EMC/ZOO/97.4 (1997)
- 61) WHO: Use of quinolones in food animals and potential impact on human health: Report of a WHO meeting, 2-5 June 1998, Geneva, Switzerland, WHO/EMC/ZDI/98.12 (1998)
- 62) Witte, W., and Klare, I.: Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outside hospitals: a commentary. *Microb. Drug Resist.* 1, 259-263 (1995)
- 63) Witte, W.: Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science*, 279, 996-997 (1998)
- 65) Yoshimura, H., Ishimaru, M., Endoh, Y. S., et al.: Isolation of glycopeptide-resistant enterococci from chickens in Japan. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 42, 3333 (1998)

Antibiotic-Resistant Bacteria in Food-Producing Animals,
with Reference to a Threat to Nosocomial Infections:
A Review

Haruo YOSHIMURA

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

Since the introduction of antimicrobials in food-producing animals, food-born pathogens with antibiotic resistance have been a subject for public health concern.

The outbreaks of nosocomial infections with vancomycin-resistant enterococci (VRE) have been becoming an increasingly serious problem world-wide. Reports from several European countries have shown the occurrence of VRE in food-producing animals and in humans, which was closely associated with the use of avoparcin (a glycopeptide antibiotic structurally related to vancomycin) as a growth promoter for animals. The detection of VRE in meat suggests that humans have been exposed to VRE by consumption of meat. Indeed, VRE have been detected from the gut of healthy humans outside the hospital settings at similar frequencies as hospitalized patients. In the USA where the use of avoparcin has not been allowed in animals, on the other hand, VRE have been detected at higher frequencies in hospitalized patients than in Europe, but not in healthy humans and animals. In Europe, the amount of avoparcin consumed by food-producing animals was much higher than the amount of vancomycin for human therapy; in Denmark, the amount of avoparcin consumed was as high as 1000 times that of vancomycin in the 1991-94 period. In addition, VRE in European humans are considered heterogeneous. Taking these observations into consideration, the most likely explanation for the occurrence of VRE in humans is the food chain transmission of VRE from animals after the use of avoparcin as a growth promotant. In the USA, the spread of VRE in hospitals is presumably due to the wide scale use of vancomycin in medical field. Clonal difference of VRE also supports this hypothesis. In Europe, VRE found in humans have been polyclonal as in animals. In contrast to findings in Europe, VRE in hospitals are rather monoclonal than polyclonal in the USA. In Japan, VRE were isolated from the feces of chickens in a nationwide survey conducted in December 1996, leading to the ban of avoparcin in food-producing animals on 18 March 1997. Considering the human medical concern over the use of antimicrobials in animal husbandry, the World Health Organization (WHO) held a meeting named "The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals" in Berlin, 13-17 October 1997, and announced recommendations that the use of any antimicrobial agent for growth promotion in animals should be terminated if it is used in human therapeutics, or known to select for cross-resistance to antimicrobials used in human medicine.

The WHO again held a meeting named "Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health" in Geneva, 2-5 June 1998, taking into consideration the increase of quinolone resistance in human clinical isolates. Increase of fluoroquinolone

resistance in food-born pathogens, mainly *Salmonella* and *Campylobacter*, isolated from humans was supposed to have been associated with the introduction of fluoroquinolones in food-producing animals, as is the case with VRE. Although data were presented on the occurrence of quinolone-resistance in human and animal salmonellas in association with the approval of fluoroquinolones for food-producing animals in some countries, no definite association has been proved up to the present. In Japan, enrofloxacin was the first fluoroquinolone for animal use that was approved in 1991 and since 1992 five fluoroquinolones have been marketed for use in chickens, with increasing amounts year by year. Data on chicken isolates showed that no resistance to fluoroquinolones took place in salmonellas and *Escherichia coli*, but there seemed an increase in the frequency of reduced susceptibility to fluoroquinolones in *E. coli* with advancing years. For campylobacters, the association was more plausible as the frequency of resistance in human isolates seemed to have increased soon after the approval of fluoroquinolones for animal use in some countries, but was not definite. As the result, the WHO announced the following recommendations: 1) research needs 2) data gathering needs 3) prudent use of antimicrobials in livestock.

Surveys on the occurrence of antibiotic resistance in food-born pathogens are facing toward international cooperation.

討 論 (座長: 高橋 勇, 日獣畜大)

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

1) VCM 耐性腸球菌の人由来 (特に病院) 及び動物由来株の特性 (腸管定着性, 感染力・病原性など) あるいは相違点は?

2) 動物由来の VRE による人の発症・治療例の記録があるかどうか?

答 (吉村治郎)

1) 人由来と動物由来 VRE の分子生物学的性状は解明される方向にあるが, 今のところ異なっていたという報告はない。

2) 動物由来 VRE が人の発症につながったという確実な証拠はない。科学的に証拠のないことは十分承知の上で, 院内感染源としての可能性が全く否定できないことから, EU, 日本ともアポパルシン使用禁止に踏み切った。

質問 (小久江栄一, 東京農工大)

ペット動物の耐性菌と人の耐性菌発現に関する疫学的調査はどの程度行われているのか。

答 (吉村治郎, 農水省動薬検)

VRE に関しては, ペットから人に伝播したという症例は今のところみられない。キノロン耐性に関しては, ペットの役割も今後の調査課題になっている。

質問 (鈴木 昭, 元北里大)

輸入食肉によって持ち込まれるサルモネラ, 腸球菌など, 病原菌の耐性株の検出は運び屋としての意義は理解できるが, 耐性菌の出現は治療等による積極的使用との関係によるものではないか。

答 (吉村治郎)

耐性菌は発育促進を目的としての投与のように, 低濃度で長期間投与した方が, 出現しやすいと思う。

質問 (八木澤守正, 抗生物質学協)

VRE は食物連鎖で, 食肉→人という感染経路を辿るという説があるが, VRE が問題になっている米国では, それ程までに畜肉を生食しているのだろうか?

答 (吉村治郎)

食物連鎖で VRE に感染するという点では, 米国よりも欧州においてはるかに大きな問題になっている。ただ, スペインあたりからの輸入肉を介して米国でも感染の可能性はあるが, 生食というより, 調理過程などで汚染があるかも知れない。

答 (大島 慧, 動薬協)

動物由来の VRE が食物連鎖で人に定着して発症したという, 科学的に明確な証拠はない。

質問 (千田英一, 神奈川県獣医師会)

耐性菌,特に VRE について,厚生省では今後モニタリングを行い,同時に食肉を摂食する場合は,例えば,70°C,1分以上の加熱をするようにコメントしているが,今後,家畜衛生分野における対策等のご意見を。

答 (吉村治郎)

ブロイラー鶏飼育において,オールイン・オールアウトの徹底と鶏舎消毒が必要と考えられる(デンマークでは,アポパルシンを中止しても,鶏舎よりも豚舎で VRE の消失が遅いという報告がある。豚では,オールイン・オールアウトを採用できないことが原因らしい)。

質問 (中村明雄,中村獣医科)

VRE に関して輸入肉の検査はどうなっているのか。

答 (三木 朗,厚生省乳肉衛生課)

食品の VRE に関しては,厚生省では院内感染防止対策の一環として,「食肉中の VRE 汚染実態調査」を実施している。平成 9 年度の調査では,輸入肉の一部から vanA VRE が検出された。群馬大の池教授は最近の研究で,日本の臨床例由来 VRE 株と輸入鶏肉由来 VRE 株の遺伝子パターンが一致したことから,これらのオリジンは同一であると報告している。

特集：豚の浮腫病（VTEC 感染症）に対する抗菌剤の 応用について*

A Symposium : Application of Antimicrobials against Porcine Edema Disease (VTEC Infection)

今回のシンポジウムにあたって

高 橋 勇（日本獣医畜産大学名誉教授
・動物用抗菌剤研究会理事長）

本会は発足以来、これまでの 25 年間に、毎回時宜に適したテーマを選びシンポジウムを実施して、今回で第 26 回を迎えた。特に、1994 年以降は、家畜の主要な細菌感染症に対する抗菌剤の臨床応用の問題をテーマとしたシンポジウムを前後にわたり 3 回実施し、この分野の研究者や臨床獣医師への参考に供してきた。

今回もその一環として「豚の浮腫病（VTEC 感染症）に対する抗菌剤の応用について」のテーマでシンポジウムを実施することとした。

周知の通り、これまで野外で発生している豚の大腸菌症は、いくつかの型があり、その原因菌の種類や発病機序により分類されている。その中で Vero 毒素産生大腸菌（Verotoxin-producing *E. coli*, VTEC と略称）による豚の浮腫病の集団発生が近年増加傾向にあり、問題化している。

そこで、今回のシンポジウムでは、演題の 1 として豚の浮腫病に関して全般的な解説を中澤宗生氏にお願いした。さらに 2 として、医学領域における同様の疾患であり、1996 年に大流行が認められた人の腸管出血性大腸菌 O 157 感染症とその治療に関する総説を相楽裕子氏にお願いした。

以上に引続いて演題 3、4 においては、渡辺一夫氏と長尾ゆかり氏のそれぞれに、農場における豚の浮腫病の発生例とその対策について、現場の成績を提示いただくこととした。

さらに、追加演題として大谷利之氏（演題 5）に野外の豚由来毒素産生性大腸菌の薬剤耐性を中心とした全国調査成績についての講演をお願いした。

以上のような企画に基き、以下に各演者から詳しく成績を述べていただくが、今回のシンポジウムの内容が、特に第一線で日夜家畜の診療に苦勞されている獣医師の方々の指針となれば、幸いである。

今後、このような本会の企画に関し、一般の方々からのご要望やご提案があれば、ご遠慮なく本会事務局へお申出いただきたい。

* 本特集は 1999 年 4 月 17 日に開催された第 26 回本会シンポジウムの講演要旨である。

最後に、各演者の方々にはご多忙中のところを快くお引き受けいただいた。特に相楽裕子先生には激務のところをわれわれのために貴重な時間を割いていただいた。以上の各位のご厚意に対して、本会を代表して厚く御礼申し上げます。

なお、このシンポジウムの企画、進行、要旨編集などにご協力いただいた諸氏にもあわせて謝意を表します。

1. 豚の浮腫病とは

中澤宗生 (農林水産省家畜衛生試験場)

はじめに

豚の大腸菌症は原因菌や発病機序の違いから大腸菌性下痢, 大腸菌性腸管毒血症 (トキセミア), 大腸菌性敗血症などに大別される。下痢, 敗血症は新生期に発生し, 下痢は特定の血清型に属する毒素原性大腸菌の感染が主因である。腸管毒血症は離乳期 (4~12週齢) に多発し, 原因菌は腸管毒血症性大腸菌 Enterotoxaemic *Escherichia coli* (ETEEC) と総称される¹⁾。毒血症は ETEEC の小腸内定着とその結果産生された毒素が吸収され, 標的組織に障害を引き起こすことにより発病する。浮腫病 (ED) は大腸菌性腸管毒血症の典型であり, ETEEC はベロ毒素 (VT) を産生することから, ベロ毒素産生性大腸菌 (VTEC) あるいは志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) である。したがって, 浮腫病はベロ毒素血症に起因する病態である。本稿はわが国において再興疾病 (Re-emerging disease) の様相を呈してきた ED について概説したものである。

発生

ED はアイルランド (1938) で最初に報告されて以来, ヨーロッパ (1947), アフリカ (1950), 北米 (1951), 日本 (1957), オセアニア (1962) など世界的に発生が確認された。近年, 理由は不明だがイギリス, アメリカ, カナダなどでは発生が減少した。しかし, デンマークでは 1994 年以降多発している。

一方, わが国の状況を全国家畜保健衛生所業績発表会への報告事例から調べると, 1968~1980 年までは 2~3 年に 1 事例程度に留まっていたが,

脳脊髄血管症 (CSAP) の病理学的診断基準が確立された 1982 年頃より本症の発表が増え, 1983~1987 年の 5 年間で 21 事例が報告された。1990 年代に入ると, CSAP を含む腸管毒血症の事例報告がさらに増加し, 1992~1997 年の 6 年間で 30 事例に達した。業績発表会への報告は氷山の一角であることからすると, 本症の発生による実質的な損失は多大なものと考えられる。

疫学

豚にとって, 離乳は大きなストレスであり, それに伴う腸管内環境の急変や母乳給与の中断は大腸菌感染の大きな誘因となる。事実, ED は離乳を契機として 4~12 週齢の豚に集中して発生する。この時期の死亡豚の約 22% が本病に起因し, 時に 2~3 週齢の哺乳豚あるいは成豚にも発生する。成豚では離乳豚より慢性の経過をとり, スイスの調査では死亡繁殖豚の 12.5% が ED に原因していた。

離乳豚での発生は, 豚群の中の数頭が突発的に発病し, 急性の経過をとる。通常は短期間 (4~15 日間) で終息するが, 最近では再発を繰り返し, 長期化する事例が増えている。発病率は 10~40% であるが, 死亡率は 50~90% と高い。一般に春から秋にかけて発生が増加する。

感染は 1 血清型菌によることが多いが, 時には複数の菌型による感染もある。原因菌の O 群血清型 (O139, O141) は各国ともに共通している³⁾。通常, 伝播は糞便, エロゾール, 飼料・飲水などを介して起こる。農場環境での ETEEC 汚染は長期に及び, 豚と飼育環境との間で感染環が形成され, 再感染が繰り返される。離乳豚では健康保菌するものが多い。

臨床症状

原因菌の産生する毒素により症状が異なる。VT 単独産生菌感染では、何らの症状を示すことなく急死する豚もあるが、典型例では初期、食欲不振、元氣消失、横臥に始まり、開口呼吸、歩様蹠踉、後軀麻痺、犬座姿勢、全身筋肉の振顫、間代性痙攣、平衡感覚失調、遊泳運動、不全麻痺などの中枢神経障害を示す。浮腫は眼瞼周囲、耳翼皮下、前頭部皮下などに顕著に出現し、耳翼は垂れ顔面は腫脹する。喉頭の浮腫に起因する奇声を発する。体温はほぼ正常であるが、高血圧となる。便秘をすることが多いが、一部の豚では末期に出血性下痢を見る。通常、発病後 72 時間以内に急性の経過で死亡する³⁾。

また、原因菌が VT とエンテロトキシンを産生する場合、初期症状として下痢を伴い、浮腫の程度も典型例ほど顕著ではない。外見上、浮腫を認めず歩様蹠踉、後軀麻痺、斜頸、眼球振盪、嚥下障害などの神経症状のみを呈することがある。なお、死亡を免れ生存した例では、CSAP と呼ばれる非定型的な浮腫病の病態をとる場合がある^{1,2)}。

病理所見

肉眼病変

典型例では、眼瞼、前頭部、鼻梁、鼠径部、腹部などの皮下浮腫、皮下リンパ節の浮腫性腫大がある。漿膜腔には線維素の析出や漿液の貯留があり、時には脳、心臓、肝臓、腎臓などに点状出血が認められる。消化管の浮腫は胃の大湾部、円錐状結腸が顕著であるが、小腸の腸間膜では弱い。脳、肺、腸間膜リンパ節、胆管などにも浮腫が見られる。小腸、時には大腸粘膜に線維素や凝固した血液が付着する。亜急性例や慢性例では上述の変化はまれであり、後述の組織学的変化が脳幹部に認められるに留まる。

病理組織所見

ED の特徴は全身性の血栓形成を伴う微小血管

およびリンパ管の循環障害である。病変の出現頻度の高い部位は脳、腸管、胃、心筋、肝臓、腎臓、肺、腸間膜リンパ節などである。浮腫の出現は脈管壁の透過性障害に関連する。血管壁は浮腫性膨化に始まり、線維素様膨化、硝子様化、出血などの退行性変化を示す。

また、大脳皮質および脳幹部に認められる微小動脈壁の水腫性肥大・内皮細胞の腫大、神経細胞の変性、脳軟化などは神経症状の発現に関連する。腎臓においても脳と類似の血管病変や糸球体メサンギウムにヘモジデリンの沈着が散見される。これら血栓性細血管病変はヒトの腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群や脳症のそれに一部共通性が認められる。リンパ節の巣状壊死・核崩壊細胞の集簇、心筋・骨格筋線維の浮腫性膨化なども観察される。出血性腸炎例では、粘膜下織に重度の血管変性と出血を見る。

脳脊髄血管症では、肉眼的な浮腫性変化は認め難いが、諸臓器血管壁の変性・壊死が認められ、特に、大脳皮質、脳幹部における微小血管壁の硝子様変性および血管周囲の好酸性滴状物 (PAS 染色陽性) の出現、脱髓、軟化病変などが特徴である。

原因菌の特徴

血清型

時と国境を越えて最も分離頻度の高い血清型は O139 : K12 : H1 である。続いて O141 : K85 : H4 と O138 : K81 : H14 であるが、後者の分離頻度は低い。その他、これまでに報告された O 群としては、O2, O5, O8, O18, O20, O45, O75, O78, O86, O111, O115, O117, O121, O133, O145, O147, O? (O 群別不能) などがあるが³⁾、O2, O8 および O? の VT 産生性は確認されている。

付着因子

血清型 O139 : K12 : H1 の実験室保存株から線毛産生変異株が得られ、この線毛は F107 と仮称された。本線毛は腸管内で効率良く産生され、腸管の凍結切片上で抗線毛抗体と強く反応した。形態は細長くしなやかで直径約 4.6 nm であり、線

毛サブユニットの分子量は約 15 kDa である。本線毛は 18°C の培養温度では産生されず、37°C で発現するが、動物血球に対する血球凝集性がない。また、培地上では 10～40% の炭酸ガス濃度で産生が促進される。本線毛保有株は豚の腸管粘膜上皮の刷子縁に強く付着することから、線毛性付着因子と考えられ、産生遺伝子 *fedA* は ETEEC O138, O139, O141 に属する菌株の約 85% に存在した。

本線毛は豚の毒素原性大腸菌 (ETEC) の保有する線毛 (F4, F5, F6, F41) とは全く抗原的な交差がない。しかし、離乳豚の下痢由来 O 群 108, 138, 141, 147, 157 などに属する ETEC に見出された 8813 および 2134P 線毛と F107 線毛の形態、抗原性、遺伝子が極めて類似しており、これらは F18 ファミリーと命名された。このうち、F107 を F18ab, 8813 と 2134P を F18ac のサブタイプに分けた。F18 線毛に対する腸管粘膜上皮のレセプターは生後間もない新生豚には存在せず、3 週齢以降に出現した。F18 線毛保有大腸菌の感染はこの時期に集中することから、レセプターの発現時期と発病に関連が認められる。しかし、レセプターの性状は明らかでない。本線毛の産生遺伝子はプラスミドもしくは染色体上に存在する。

一方、ETEEC O139 が保有する莢膜 K12 は試験管内で、本菌の培養細胞付着性に関連しており、本抗原も付着因子の 1 つと考えられる。

産生毒素

ED 由来大腸菌は α -ヘモリシンを産生するため羊血液寒天培地上で明瞭な溶血環を形成する。本溶血毒が ED の原因毒素であるという証拠はなく、溶血株と非溶血株を用いた感染実験において、両株とも同程度の ED を惹起した。

一方、ED 由来溶血性大腸菌は VT を産生する。血清型により産生毒素に違いがあり、O139 株は VT 単独産生株であるが、O138 や O141 は VT 単独産生菌株のほかに、VT とエンテロトキシン (ST あるいは LT) を産生する株も存在する。後者の感染では下痢に引き続き ED が発生する。

VT は少なくとも 9 種類が報告されており、ED 由来株の産生する VT は VT2 と一部共通抗原を有する VT2e (VT2vp1) である。体重 10～20 kg

の豚に精製した本毒素を 6 ng/kg 静脈内注射することで、供試豚全頭に野外例と同様の臨床症状および病理組織学的変化が観察された。ED 症状は注射後 15 時間で現れ、34 時間後に全頭死亡した。症状の発現までの時間は投与量に比例して短くなり、12, 24, 48 ng/kg 投与ではそれぞれ 14, 12, 7 時間後に初期症状が現れた。全身の浮腫と共に消化管および小脳の出血も見られた。この知見により本毒素と ED の因果関係が決定的となった。

しかし、大量の VT2e 40 μ g を豚の結紮腸管ループ内に投与しても ED の発症には至らず、しかも腸管粘膜の損傷や液体の貯留も観察されない。本毒素に対するレセプター (Gb3 や Gb4) は空腸や回腸の微絨毛、粘膜下の細動脈に存在することから、本毒素の腸管内投与に対する豚の反応性の欠如の理由は明らかでない。しかし、腸管粘膜に対し非特異的亢進作用のあるデオキシコール酸ナトリウム 5 mM と本毒素 40 μ g を同時に豚の腸管ループ内に投与すると腸管微小脈管系の障害を来し、粘膜の損傷と液体の貯留が認められた。また、実際の感染のように腸粘膜に付着した ETEEC の産生する VT2e は吸収され易いとも考えられる。

なお、豚の血球は VT2e レセプターに富み、毒素の担体の働きをする。

一方、LPS と VT2 に相乗作用が認められており、透過性の亢進、血管内皮細胞の損傷、VT レセプターの発現などに LPS が関与することが指摘されている。いずれにしても、腸管内で産生された毒素が、どのように腸粘膜バリアーを潜り抜けて吸収され、どのような体内動態をとるのかは今後の研究課題である。

これまで、ETEEC O139 によるヒトの感染例は報告されていないが、豚由来株のみに存在すると考えられていた VT2e が最近、ヒトの下痢由来大腸菌 O101:H9 に証明された。健康豚の腸管からも本毒素を産生する大腸菌 O101:H14, O101:H- が分離されていることから、両者の関連性に興味を持たれる。

発病要因

遺伝抵抗性

ED の発生は遺伝的素因が関係している。広範な野外調査の結果、原因菌の腸管内定着と ED による死亡率は雄ブタの影響を有意に受けていた。これは ETEEC の定着に対する遺伝抵抗性の存在を意味し、具体的には F18ab 線毛に対する腸管上皮細胞上のレセプターの存否に関連した。レセプター欠損ブタは本菌感染に抵抗した。レセプター発現の遺伝子座は第 6 染色体上に存在し、メンデルの法則に従って遺伝する。レセプター陽性が優性で、陰性が劣性である。ブタでは ETEC F4 (K88) 線毛に対する類似の遺伝抵抗性 (遺伝子座は第 13 染色体上) が知られている²⁾。

離乳

母豚の乳汁には大腸菌の種々の抗原に対する抗体や非特異的抗菌物質が含まれており、離乳によるこれらの消失は本菌の定着を容易にする。これは実験的にも証明されており、離乳ブタに母乳を給与すると大腸菌の増殖が抑制される。

栄養

ED の発生は高栄養飼料給与農場に多く、しかも発育良好の豚によく見られる。実験的には、粗蛋白質 21 % を含む飼料を給与された豚 17 頭中 10 頭 (58.8%) が急性の ED を発病したのに対し、粗蛋白質 17 % の飼料を給与された豚 12 頭は発病しなかった。しかし、別の実験では大麦飼料に魚粉 20 % 添加群と非添加群で ED の発生率に差は認められなかった²⁾。したがって、蛋白質の量的な問題だけではなく、質的な違い、あるいは、炭水化物量も影響しているものと考えられる。いずれにしても、高栄養に起因する腸内の生理的状態の変化が ETEEC の付着・増殖、あるいは VT2e の吸収を促進するものと推測されるが、正確な機序は藪の中である。

その他

発生農場の疫学調査から各種のワクチン接種、

特定抗菌剤の飼料添加、飼料の変更、PRRS ウイルスやオーエスキー病ウイルスの潜伏感染、気候の急変などが発病要因として指摘されている。

予 防

トキシイドおよび抗毒素血清

免疫学的予防としては、抗毒素免疫と抗付着阻止免疫が考えられるが、研究の中心は前者である。VT2e は毒性が強いため、トキシイド化するか、低活性の変異毒素を作製する必要がある。グルタルアルデヒドでトキシイド化した部分精製毒素 5 mg を豚に免疫し、ETEEC O139 株で攻撃した場合、免疫群 1.8 %、対照群 46.9 % の発病率であり、防御効果が認められた。また、精製毒素で作製した抗毒素血清 20 ml を豚の腹腔内に投与すると、24 時間後の精製毒素の静脈内攻撃に対して軽度の症状が 6 頭中 3 頭に見られたが全頭生存した。対照群 6 頭は攻撃 20~30 時間で死亡した。また、デンマークの発生農場では抗 VT2e 馬免疫血清を離乳豚に筋注することで発病を抑制した。

一方、ED のような粘膜感染においては、発病阻止よりも、感染阻止の方が効率的であると考えられる。例えば、野生型毒素非産生の ETEEC O139 : K12 : F18 や F18 大量産生菌投与による腸管局所の抗付着阻止抗体の誘導は可能であろう。また、抗付着因子 F18 および K12 抗体の離乳期飼料への添加給与も検討に値する。

生菌製剤

野外での評価は必ずしも一定していないが、嫌気性連続流動培養法を用いた試験管内実験では乳酸菌と酪酸菌による顕著な ETEEC O139 の増殖抑制作用が認められた。また、本病が慢性化した農場において、生菌製剤の投与と飼育環境の清掃・消毒を実施したことで発生を終息させている。生菌製剤構成菌に低感受性の抗菌剤とその生菌製剤を併用することで効果をあげた事例もある。

おわりに

家畜衛生技術指導事業の報告 (家畜衛生週報)

参考文献

- 1) Bertschinger, H. U. and Nielsen, N. O.: Edema disease. Diseases of swine. 7th ed., 498-509, Leman, A. D., et al. eds., Wolfe Publishing Ltd., London (1992)
- 2) Bertschinger, H. U. and Gyles, C. L.: Oedema disease of pigs. *Escherichia coli* in domestic animals and humans. 193-219, Gyles, C. L. ed., CAB International, Wallingford (1994)
- 3) Willinger, H.: *Escherichia coli*. Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren Band III. 311-321, Blobel, H. and Schliesser, T., eds., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1981)

をみると、腸管毒血症の罹病頭数は1994年以降毎年500頭以上に達し、その発生パターンは集団的で長期化する傾向が強い。これは原因菌の変異や飼育環境の変化によって、流行様式が変わったものなのか、あるいは、近年における豚の集約生産化、種豚系統の均一化、早期離乳化などの養豚産業そのものの変貌と関連があるものなのか、本当の理由は明らかでない。しかし、本症の対策を考えると、従来のような散発的な発生であればワクチン接種は必要ないかもしれない。だが、最近では1,000頭規模で被害がでている農場が散見されており、特異的対策であるワクチン応用を検討する時期に来ているものと考えられる。

What Is Edema Disease in Swine ?

Muneo NAKAZAWA

*National Institute of Animal Health, 3-1-1 Kannondai,
Tsukuba, Ibaraki 305-0856, Japan*

Edema disease in swine is more common cause of wastage in post-weaning period. Although the informations collected were patchy and did not cover all Japan, it seems that the incidence of edema disease has increased since the late 1980s in the country. There is a characteristic change in the trend of incident, and the recent outbreaks have become more bigger and longer. It seems to be associated with an intensive pig production system, feed and feeding program, earlier weaning system, and hereditary homogeneity of the parents but the real causes for the recent incidences not fully elucidated.

Important advances in knowledge on pathogenesis of edema disease have been made in the past 10 years. This review summarized current knowledge on epidemiology, clinical features, pathological findings, characteristics of *E. coli* involved, colonization of the intestine, verotoxin production and kinetics, host factor such as genetic resistance, feed and feeding, and prevention by toxoid vaccine and by probiotics. Recent observations on bacterial virulence factors such as fimbrial adhesins and verotoxin are emphasized as well as host and environmental factors modifying the outcome of the interaction between the organism and the host.

討 論 (座長: 桜井健一, 埼玉県熊谷家保)

質問 (黒濱武仁, イワタニ・ケンボロー)

- 1) 浮腫病の発病の程度は品種によるのか, 血統によるのか。
- 2) それは優性遺伝か, 劣性遺伝か。

答 (中澤宗生)

- 1) 血統による。
- 2) 優性遺伝である。

2. 人の腸管出血性大腸菌 O157 感染症の治療

相 楽 裕 子 (横浜市立市民病院 感染症部)

腸管出血性大腸菌 O157 感染症の大規模集団発生が日本中を恐怖に陥れたのは 1996 年であった。その後様々な予防対策が講じられ、大規模な集団発生はみられなくなったが、依然として散発例や小規模な集団事例が発生している。今日の国際化した食品流通機構を考えれば食中毒として発生する O157 感染症の根絶は困難であり、今後ともこのような傾向は続くものと考えられる。ここでは人の O157 感染症の臨床像と治療について述べる。

臨 床 像

O157 感染症の臨床像は腸管病変のほかに Verotoxin (VT) による重篤な合併症を伴う点に特徴がある。典型的な出血性腸炎では強い腹痛を伴うが高熱を伴わず、便性ははじめ水様性であるが極期には鮮血便となる。腸重積や虫垂炎症状がみられることもある。腸炎発症数日から 1 週間後に溶血性尿毒症症候群 (HUS) や脳症、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を引き起こすことが知られている。高齢者や小児では合併症を起こしやすく、死亡することがある。従って、血便、強い腹痛、尿蛋白陽性、白血球数増加などがみられる急性腸炎では本症を疑う必要がある。

確定診断は糞便培養による VT 産生性大腸菌の確認であるが、糞便から直接 O157 あるいは VT を検出する迅速診断法も利用できる。糞便から直接 VT を検出する迅速診断法は 3 時間を要し医師がベッドサイドでできる簡便なものではない。O157 に限っては LPS を検出するラテックス法やイムノクロマト法がある¹⁾。O157 は下痢発症後数日で検出されなくなることが多く、また、抗菌薬が開始されれば大部分は 2 日以内に排菌は停

止する。このような場合には O157 に対する血清抗体の測定によって診断する。なお、3 類感染症としての届け出は集団発生を除いて、菌が発育し、かつ VT が確認された場合に行う。

治 療²⁾

1. 対症療法

チフス性疾患を除いて感染性腸炎は一般的に自然治癒傾向が強い。従って、治療においては輸液、食事療法、対症薬物療法が最優先する。特に、O157 感染症では止瀉薬や蠕動抑制薬は病原体や毒素の排出を遷延させるので原則として使用を避ける。ただし、腹痛、心窩部痛が強い場合には短期間禁食とした上でブチルスコポラミンを用いる。さらに腹痛が激しい場合にはペンタゾシンなどの非麻薬系鎮痛薬を必要とすることがある。悪心や嘔吐が激しい場合メトクロプラミドやドンペリドンを用いる。病原菌の増殖抑制、腸内細菌叢回復のため、生菌整腸剤、乳酸菌製剤、ヨーグルトなどを薦める。動物実験では生菌整腸剤の予防投与では O157 の増殖および下痢の発症を抑制することができるが、感染後では増殖抑制効果は 1/10 程度だったという報告がある³⁾。

2. 抗菌薬療法

1) 抗菌薬療法の方針

1997 年 8 月 21 日厚生省が発行した「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌 (O157 等) 感染症治療の手引き (改訂版)」では、抗菌薬治療について、「O157 感染症による下痢症は細菌感染症

表 1 抗生物質の投与開始日別 HUS^a 発生率 (有症者1,271例)⁴⁾

開始日	総数	平均年齢±SD	HUS (%)	HUS平均年齢	死亡	p 値 ^c
投与群 ^b	1,185	8.14±8.05	178 (15.02)	7.09±7.78	5	0.031
1-3	827	8.37±8.83	104 (12.58)	7.54±9.35	2	0.004
4-6	285	7.83±5.73	54 (18.95)	6.41±3.89	3	0.340
7≤	68	6.68±6.29	18 (26.47)	6.83±6.98	0	0.916
非投与群	86	7.42±8.62	21 (24.42)	5.19±2.82	0	—
合計	1,271	8.09±8.08	199 (15.66)	6.87±7.44	5	

^a; 主治医判断, 不完全例を含む

^b; 第1病日は下痢, 発熱等何らかの症状出現日

^c; χ^2 検定は非投与群との比較

であるので, 適切な抗菌剤を使用することが原則であり, 厚生科学研究事業で行われた全国調査では, 抗菌剤を使用した群の中で早期投与された者ほど HUS の発症率が低かったとの結果が報告されている (表 1)⁴⁾。ST 合剤等を使用した場合に HUS が悪化した例や抗菌剤の使用の有無により臨床経過に有意な差がなかったという報告があることから, 欧米等では抗菌剤の使用に懐疑的な意見があり, 世界保健機関 (WHO) 等においても検討課題として取り上げられている。抗菌剤が菌を破壊することによって菌からのペロ毒素放出が増加したという試験管内での実験結果から, 患者への抗菌剤の使用は腸管内で増殖した菌を破壊して症状を悪化させるのではないかとの理論的懸念も指摘されているが, 臨床結果との関係は明確でない。したがって現時点では, 抗菌剤の使用については上記内容を念頭に置いて, 実際の臨床現場の状況を踏まえながら主治医が判断して対応すればよい」としている。使用抗菌剤として小児にはホスホマイシン (FOM), ノルフロキサシン (NFLX), カナマイシン (KM) のうち 1 剤を, 成人にはニューキノロン薬, FOM のいずれかを 3~5 日間経口投与することを薦めている。

2) 抗菌薬療法に対する反論とその評価²⁾

上記のように, 海外においては抗菌薬は臨床経過を軽減できず, 症状の改善に効果があるとはいえないとするものが多い。使用された抗菌薬は ST 合剤, エリスロマイシン, アンピシリン, ゲンタマイシン, メトロニダゾールなどであり, 特に

ST は症状を悪化させ, HUS の危険を高めるとしている。その理由として, ①抗菌薬による腸内細菌叢の排除が O157 の増殖を招き, VT の産生と腸管からの吸収を促進すること, ②抗菌薬の菌体細胞に対する溶菌あるいは致死的作用によって VT が大量に遊離されることを挙げている。

上記①に対しては, 細菌性赤痢に対するニューキノロン薬投与例についてのデータがある。レボフロキサシン (LVFX) の 5 日間投与では, 赤痢菌は開始翌日には消失し, 下痢の改善とともに糞便中嫌気性菌総数は 3 日後には正常域まで回復した。5 日後には $10^2/g$ 程度減少したが, すぐに回復しており, 影響は少ない (図 1)⁵⁾。下痢症に投与されたデータではないが, FOM の 4 日間経口投与では, 嫌気性菌総数は $10^{10}/g$ から $10^9/g$ へと軽度減少したに過ぎない。つまり, 使用される抗菌薬による相違があり, ニューキノロン薬, FOM ともに 4~5 日間投与では腸内細菌叢への影響は少ないと考えられる。

さらに②については, 細胞壁合成阻害を作用点とする FOM の添加により菌が死滅する際に大量の VT を遊離し, HUS を誘発する危険があるとの報告があるが⁶⁾, 臨床的印象とは合致しない。成人の腸内容物模擬培地での実験によれば, O157 単独培養の場合には FOM 添加によって大量の VT が遊離するが, *E. coli*, *B. fragilis* など大腸内優位常在菌 6 菌種を加えることによって毒素産生が強く抑制され, 嫌気性菌が産生する脂肪酸類, 酢酸, プロピオン酸, 正酪酸, 乳酸などが主な抑制因子と判明した (図 2)⁷⁾。実際, 竹田らの報告で

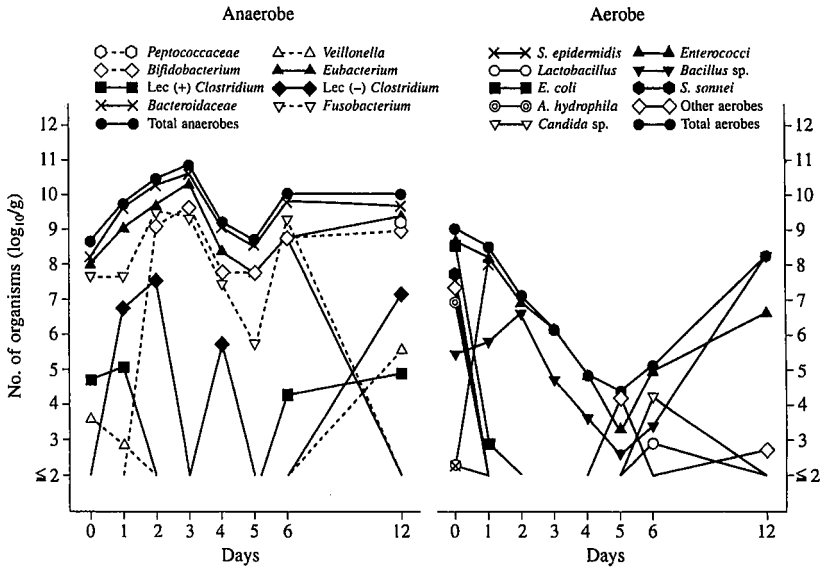


図1 LVFX投与による腸内細菌叢の変動⁶⁾細菌性赤痢

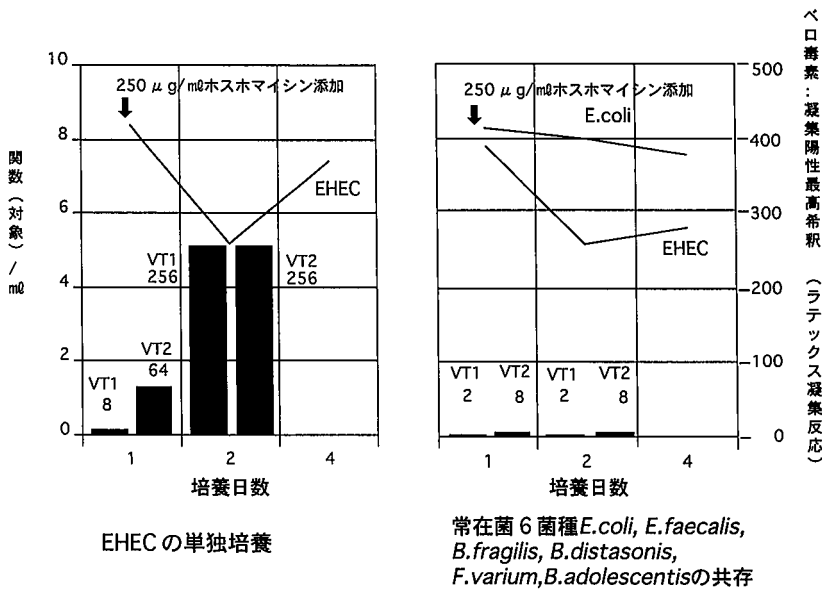


図2 大腸内優位常在菌共存によるペロ毒素の抑制⁷⁾

は病初期の抗菌薬投与例で HUS 発症率が低いという結果であった⁴⁾。無菌マウスを用いた動物実験では感染後 6 時間後までの FOM あるいは NFLX 投与開始では生存率 100%であったが、12 時間以降では 0%であった⁸⁾。

3) 薬剤感受性と組織移行

感染性腸炎の場合には原因菌に対する試験管内薬剤感受性試験の結果が生体内効果に結びつかないことがしばしばあるが、少なくとも、試験管内ではどの薬剤の抗菌力が優れているか、あるいはどの薬剤に耐性率が高いかを知っていることは必

表 2 VTEC20株に対する 8 薬剤の MIC 分布 (n=20*)⁹⁾ より改変

抗菌薬	MIC ($\mu\text{g/ml}$)**						糞便中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
	好気的条件			嫌気的条件			
	抗菌域	MIC ₅₀	MIC ₉₀	抗菌域	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
CP	1.56-3.13	1.56	3.13	0.78-1.56	0.78	1.56	不明
TC	1.56->100	3.13	50	0.78->100	1.56	25	不明
MINO	1.56-12.5	3.13	6.25	0.78-3.13	1.56	3.13	20~25
KM	3.13-6.25	3.13	6.25	25-100	50	50	1,354~14,612
FOM	3.13-25	6.25	12.5	0.78-6.25	1.56	3.13	197~605
NFLX	≤ 0.025 -0.2	0.1	0.1	≤ 0.025 -0.2	0.1	0.2	102~960
ABPC	1.56->100	3.13	>100	0.78->100	1.56	>100	<0.2
CCL***	1.56-25	3.13	6.25	1.56-12.5	3.13	6.25	<0.5

*; 0157: H7 17株, 026: H11 1株, 026: H32 1株, 0111: H- 1株

**; 37°C18時間培養, 接種菌量 10^8 CFU/ml

***; cefaclor

要である。O157 に対する各種抗菌薬の試験管内抗菌力測定成績の例を表 2 に示す⁹⁾。治療薬として推奨されているものの中で, NFLX に代表されるニューキノロン薬は抗菌力が最も強く, 好気性条件, 嫌気性条件での結果に差はみられない。FOM は好気性条件よりも嫌気性条件下で抗菌力が増強され, 逆に KM は嫌気性条件下で抗菌力が低下する。FOM に対する高度耐性株が報告されている¹⁰⁾。

組織移行も重要な問題である。ニューキノロン薬は一般的に血中濃度に比べて組織移行が良好であり, KM は経口投与では腸管から吸収されず, FOM は経口投与された場合は糞便中への移行は良好である。

4) 治療の実際

厚生省ガイドラインでは病初期における抗菌薬の使用を原則的に推奨しているが, O157 感染症の確定診断には少なくとも 2 日以上を要し, 初診時には残念ながら臨床診断しかできない。O157 に限っては 5~10 分で糞便から直接 LPS を検出するラテックス法やイムノクロマト法が利用できるが, 感度や特異性に問題がある¹¹⁾。O157 に限らず, 1 日 10 回以上の下痢回数, 血便, 38°C 以上の発熱, 強い悪心・嘔吐・腹痛などがみられる重症の感染性腸炎では, 患者の症状緩和と周辺への二次感染防止のため病初期に empiric therapy として抗菌薬を使用することが一般的である。したがって,

この段階で O157 を念頭に置いて抗菌薬を選択することになる。我々は成人ではニューキノロン薬か FOM, 小児では FOM を選択している。投与期間は 3 日間である。

菌が確定した場合には, 厚生省ガイドラインに基づいて抗菌薬を経口的に投与する。投与期間は 3~5 日間であるが, 開始 2 日後にはほとんど菌が陰性化することと腸管の自浄作用を考慮すれば 3 日間で十分と考えられる。耐性菌があるので, 薬剤感受性試験の結果確認と臨床経過の観察が必要である。まれに排菌持続あるいは再排菌がみられるが, 症状がなく, 就業上の制限がない限り, 経過観察のみとする。抗菌薬療法を繰り返すことによって腸内細菌叢が乱され, 除菌が遅れる可能性があるためである。

3. VT 吸着剤療法¹¹⁾

O157 感染症では菌が産生する VT によって発症するため, 病初期に腸管内の毒素を吸収することができれば HUS や脳症などの重篤な合併症を防止することができる可能性がある。VT の B サブユニットは標的細胞表面のレセプターであるグロボトリオシルセラミド (Gb3, 血液型 Pk 抗原) に対する結合部分である。Gb3 は腸, 腎, 脳をはじめとする毛細血管内皮細胞表面に存在する。Armstrong らは, 珪藻土から産生した二酸化シリコンに Gb3 と同じ構造をもつ Pk 抗原の糖鎖部

分 (Pk トリサッカライド) を結合させたもの (Synsorb-Pk) が特異的に VT を吸着することを発見した。その後これを用いて健康成人に対する 7 日間投与を行った結果、糞便中回収率は 25~50 %、回収されたものも投与前のものと同様の VT 中和活性をもつことを示した。カナダ国内では第 2 相、第 3 相臨床試験が行われている。我が国でも臨床試験に備えて各種試験管内試験が行われ、食物や糞便による VT 吸着効果に対する影響はないこと、併用が予測される 3 種の抗菌薬 (FOM, KM, NFLX) 共存下でも VT 吸着効果に影響はなく、また、Synsorb-Pk の非特異的吸着による抗菌効果の低下がみられないことも示され、1997 年 4 月から発病 4 日以内の小児患者に対する臨床試験が実施された。6 カ月から 15 歳までの 128 例に 0.5 g/kg を 1 週間投与、O157 が確認された 86 例中 4 例に HUS が発現、このうち 2 例は投与開始 2 日以内に発症したという¹²⁾。未だ認可には至っていない。

要 約

腸管出血性大腸菌 O157 による臨床像は出血性腸炎、腸重積、虫垂炎症状と合併症としての HUS や脳症、血栓性血小板減少性紫斑病である。確定診断は通常糞便培養による VT 産生性大腸菌の確認であるが、糞便から直接 O157 あるいは VT を検出する迅速診断法も利用できる。血清抗体の測定による診断法もある。海外では O157 感染症の治療法として抗菌薬は推奨されていない。我が国の調査では FOM、ニューキノロン薬、KM などが使われており、発病 3 日以内の抗菌薬投与群では HUS 発症率が低いという成績がある。確定診

断前の初期治療には症状に応じて上記の抗菌薬を投与する empiric therapy がある。VT 吸着剤について臨床試験が行われたが、未認可である。

文 献

- 1) 甲斐明美: 病原診断法の進歩. INFECTION CONTROL 7, 572 (1997)
- 2) 相楽裕子: 抗菌薬治療の是非(初期治療). INFECTION CONTROL 7, 578 (1997)
- 3) 高橋志達・他: Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7 の定着, 感染への *Clostridium butyricum* が与える影響. 感染症誌 73, 7 (1999)
- 4) Takeda, T. et al: *Escherichia coli* O157: H7 and other shigatoxin producing *E. coli* strains. ASM Press, 385 (1998)
- 5) 村田三紗子・他: 感染性腸炎に対する Levofloxacin (LVFX) の臨床的研究および感染性腸炎患者における糞便中薬剤濃度と腸内細菌叢の検討. CHEMOTHERAPY 40(S), 170 (1992)
- 6) 伊藤輝代・他: 腸管出血性大腸菌 O157 に用いる抗生物質の検討. 感染症誌 71, 130 (1997)
- 7) 牛嶋 彊: 嫌気連続培養において腸管出血性大腸菌が産生するペロ毒素のホスホマイシンによる遊離の大腸内優位常在菌による抑制. 医学と生物学 135, 23 (1997)
- 8) 澤村貞昭・他: 腸管出血性大腸菌に対する抗生物質の有効性に関する検討—無菌マウスを用いた解析—. 感染症誌 73, 1054 (1999)
- 9) 出口浩一・他: ペロトキシン産生性大腸菌 O157 を含む感染性腸炎原因菌の薬剤感受性パターン. Jpn. J. Antibiotics 50, 829 (1997)
- 10) Horii, T. et al: Emergence of fosfomycin resistant isolates of shiga-like toxin producing *Escherichia coli* O26. Antimicrob. Agents Chemother. 43, 789 (1999)
- 11) 吉野健一・他: ペロ毒素吸着剤による大腸菌 O157 感染症治療法. 化学療法の領域 13, 1155 (1997)
- 12) 伊藤 拓: O157 感染症と HUS—治療における新しい話題—. 第 41 回日本感染症学会中日本地方会総会ランチョンセミナー (1998)

Treatment of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 in Human

Hiroko SAGARA

*Yokohama Municipal Citizens Hospital, Department of Infectious Diseases,
56, Okazawa-cho, Hodogaya-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 240-8555, Japan*

Clinical signs and symptoms of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 include hemorrhagic colitis, intussusception, appendicitis, hemolytic uremic syndrome (HUS), encephalopathy, and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Diagnosis of O157 infection is based on isolation of verotoxin (VT) producing *E. coli* from stool, direct detection of VT in stool and/or serological detection of antibodies to O157. Antimicrobial therapy against O157 infection is not recommended for several reasons outside Japan. One of them is that patients who received antimicrobial therapy had a greater risk of developing HUS than those who did not. However, the data are shown recently in Japan that the incidence of developing HUS in patients received antimicrobial therapy within 3 days of illness was significantly lower than in those who did not and fosfomycin (FOM) was most frequently used. We recommend FOM or fluoroquinolones as an empiric therapy for severe colitis. VT-absorbent therapy is under clinical trial in Japan and not yet approved.

討 論 (座長: 八木澤守正, 抗生物質学協)

質問 (阪野哲也, 全農家衛研)

in vitro の試験で産生される毒素量に及ぼす抗菌剤の影響が VT₁ と VT₂ で異なるが, これは VT₁ が菌体に蓄積されやすく, VT₂ は放出されやすいことによるのか。

答 (相楽裕子, 横浜市立市民病院)

先ほどお示した研究では FOM 無添加で 1 日培養した時点で放出された毒素量は VT₂ の方が多かったが, FOM 添加後は同量であった。従ってご指摘の通りと考える。

3. 管内の養豚場における浮腫病の集団発生例

—発生状況と予防対策—

渡 辺 一 夫* (千葉県農業共済組合連合会北部家畜診療所)

近年わが国における豚の浮腫病の発生は増加傾向にあり、本症の集団発生例もいくつか報告されている^{7,8)}。しかし、本症の予防対策についてはまだ明確にされていない。今回、管内の8戸の養豚場において1997年7月から1999年2月にかけて本症の集団発生例に遭遇したので、その発生状況を調査し予防対策について若干の検討を行った。

材料と方法

1. 発生状況調査

各農場(表1)において、立ち入り調査および管理台帳を基に調査した。

2. 病性鑑定

病理学的検査：体重10~25kgの子豚36頭(発症豚5頭、死亡直後豚31頭)について剖検し、このうち2頭の主要臓器について常法にてHE染色、ABC染色により病理組織学的観察を行った。

細菌学的検査：十二指腸、回腸、盲腸の内容物、腸間膜リンパ節、および実質臓器を羊血液加寒天培地に塗抹し18~48時間培養した。そして、 β 溶血を示した大腸菌について表3に示す薬剤に対する感受性試験を(一濃度ディスク法；昭和ディスク)を実施した。O抗原(平板凝集法)を千葉県家畜衛生研究所に、ペロ毒素産生能(PCR)を日本生物科学研究所と千葉県家畜衛生研究所に依頼した。

3. 治療試験

D農場の離乳舎において、部屋毎にA、B、Cの

試験区を設けた。エンロフロキサシン(ERFX)2.5mg/kgをA区(子豚209頭)の全頭に3日間、B区(子豚231頭)の全頭に1日間投与し、C区(子豚225頭)は無処置とした。ただし、ビール酵母の死菌を主体とした整腸剤を各区の飼料に0.3%添加した。そして、各区における浮腫病の発生状況を観察した。

4. 対策

B農場

①発症豚に対してオルビフロキサシン(OBFX)2.5~5mg/kgを3日間連続して筋肉内注射した。

②発症豚房と隣接豚房の未発症豚に対してジフロキサシン(DFLX)2.5mg/kgを3日間連続して飲水投与した。

③離乳後から50日齢まで、DFLXを100ppm飼料添加した。

C農場

①発症豚に対してOBFX2.5~5mg/kgを3日間連続して筋肉内注射した。

②離乳日齢を20日から28日に延長した。

③DFLXを2.5mg/kg、離乳後3日間飲水投与した。

④離乳後の給与飼料を粗蛋白質22%含有のものから粗蛋白質18%含有のものに変更した。そして、離乳後~90日齢までアピラマイシン(AVM)が40ppm添加されている飼料を給与した。

⑤舎内の温度管理や洗浄消毒を徹底した。

* 共同研究者：吉浦尚子(千葉県農業共済組合連合会北部家畜診療所)

成績

1. 発生状況

Y 養豚場 (繁殖雌豚 80 頭) で 1997 年の 7～8 月に 15 kg～20 kg の子豚 22 頭が急死した。その後、繁殖雌豚 130～900 頭飼養の 7 戸の養豚場において生後 25 日程度の離乳子豚から 90 日齢の子豚が同様の症状で死亡した。特に A, E, F, G, H の 5 農場では、死亡頭数が 8～136 頭と差はあったが、発生は 1～2 カ月間で終息した。しかし、B, C, D 農場では発生が長期化し、当初は 45 日齢前後の発症であったが、離乳後 5～7 日で発症するようになり、死亡頭数もそれぞれ 600 頭前後と甚大な損失を被った。8 農場の死亡頭数の合計は

99 年 2 月までに 2,103 頭に上った (表 1)。

すべての農場において、発症豚に対して、高エネルギー、高蛋白質飼料を給与していた。また多くの農場で飼料添加物としてエフロトマイシン (EFTM) とオラキンドックス (ODX) が用いられていた (表 2)。

2. 臨床症状

発症初期は元気消失し、食欲廃絶となり、飲水回数が増加し、41°C 前後の発熱、立毛、軽度の眼瞼の発赤・腫脹および軽度の呼吸速拍が認められた。中期になると発症豚は、豚房の隅でうずくまり、運動を嫌い、40°C 前後の発熱、顕著な眼瞼の腫脹、呼吸促拍、振戦および飲水回数の増加がみられた。そして末期には意識混濁し、運動失調か

表 1 浮腫病発生状況

発生期間	養豚場	飼育形態	母豚数	死亡頭数 ¹⁾	発症豚舎
1997.7～8	A	一貫	80	22	子豚舎
1997.10～ 1998.10	B	一貫	130	646	分娩・子豚舎
1997.10～ 1999.2	C	一貫	400	639	離乳舎
1998.5～8 1998.7～8 1998.11～ 1999.2	D	一貫	900	100 88 393	子豚舎 離乳舎 離乳舎
1998.7	E	一貫	500	8	離乳舎
1998.7～8 1999.2	F	一貫	450	31 24	子豚舎 離乳舎
1998.5～7 1999.2	G	一貫	180	136	離乳・子豚舎
	H	一貫	400	16	離乳舎

¹⁾ 発症期間中の死亡頭数

表 2 発症時の給与飼料成分

農場	発症日齢	TDN%	CP%	抗菌性飼料添加物 ¹⁾						
				TS	CL	VGM	AVM	BCM	EFM	ODX
A	50	80.5	18						6	50
B	30	80.0	19					10		
C	25	85.0	22	44						50
D	60	80.5	18						6	50
D	28	84.0	20		40		40			
E	40	80.5	18						6	50
F	60	82.5	18		20	10				
F	35	84.5	21						8	50
G	50	80.5	18						6	50
H	35	84.5	21						8	50

¹⁾ 単位: g 力価/t

ら起立不能となり、眼球振盪、痙攣および奇声を発するなどの神経症状が認められた。症状の経過は急性で、重症例では発症後3日以内に死亡した。

3. 病理学的検査

剖検所見：眼瞼の皮下浮腫、肺のモザイク様の赤色肝変化、腹水の貯溜、腸の漿膜面の光沢、腸間膜リンパ節の暗赤色腫大および結腸間膜の水腫などが認められた。

組織所見：盲腸の粘膜下織に強い水腫や結腸粘膜上皮細胞に起因菌の付着、結腸粘膜下織の充血、水腫、そして延髄の神経網の水腫性拡張、変性壊死などが認められた。

4. 細菌学的検査

O139 大腸菌が A, C 農場から、O141 が B, C お

よび D 農場から検出され、このうち B, C, および E の 4 農場から検出された大腸菌は浮腫病の原因となる VT2e 産生大腸菌であった。

3 農場での分離株はセフトオフル (CTF) に高い感受性を示した。C 農場で分離された大腸菌は当初 O139 であったが、その後は O141 であった。1998 年 11 月に分離された株はそれ以前のもの FOM とニューキノロン系に対する感受性に变化が認められた。また、D 農場では 1998 年 12 月に分離した株が ERFX に耐性であった。このように農場、そして分離時期で薬剤に対する感受性が異なる結果となった (表 3)。

5. 治療試験

3 日間全頭注射した A 区では死亡頭数が投与開始後、3 日目 3 頭、4 日目 1 頭と減少した。し

表 3 分離菌の薬剤感受性 (一濃度ディスク法)

農場	採材日	血液型	AMPC	ABPC	MPC	CTF	CEZ	KM	CL	DOX	OTC	BCM	FOM	ERFX	NA	OBFX
B	98.10	O141	NT ¹⁾	—	++	+++	++	—	+	+	—	++	+	++	+	++
C	98.6	O139	—	—	++	NT	NT	—	NT	++	++	+	+	++	NT	+++
C	98.9	O141	NT	—	NT	+++	++	—	++	+++	—	++	+	+++	++	+++
C	98.11	O141	NT	—	+++	+++	+++	—	++	++	—	NT	+++	+	—	+
D	98.5	O141	NT	—	NT	+++	++	—	NT	NT	—	+++	—	+++	NT	+++
D	98.7	O141	—	—	—	+++	++	+++	+	++	—	+	+	+++	NT	++
D	98.12	O141	NT	++	NT	+++	++	+++	++	++	—	—	++	—	NT	NT

¹⁾ NT；検査せず

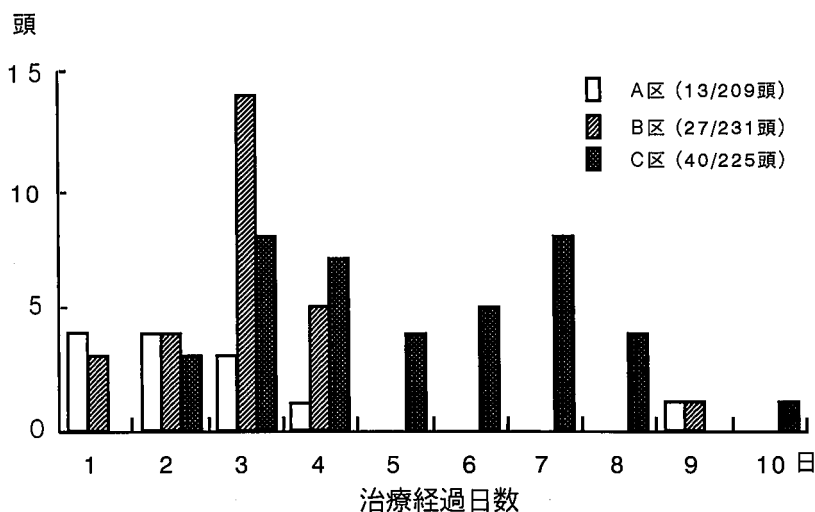


図 1 治療試験における死亡頭数の推移 (D 農場)

かし、1日のみ全頭注射区Bの死亡頭数は2日目4頭、3日目14頭と急増した。また、無処置区Cでは長期間にわたり発生が持続し死亡頭数も著しく増加した。試験期間内の死亡頭数はA区が13頭(6.2%)、B区が27頭(11.7%)、C区が40頭(17.8%)であり、A区が他の2区に比べ有意($P < 0.05$)に低い死亡率であった(図1)。

6. 予防対策

B農場は対策実施直後から死亡例が顕著に減少し、新しい発生は見られなくなり、鎮静化した。C農場でも対策実施直後から死亡例が減少し、すみやかに鎮静化した。そして、AVMが添加された飼料の給与中は発症が認められなかったが、AVMの飼料添加を中止したところ再発した。

考 察

本症の発生は繁殖豚の飼養規模や衛生状態とは無関係であった。しかし、発生農場はいずれも、離乳直後から高蛋白質、高カロリーの飼料を給与していた。CP21以上の高蛋白質飼料の給与が本症の発症を助長する²⁾こと、また、離乳後にペロ毒素のレセプターが形成されること^{3,5)}などから、離乳後の飼育管理が本症の集団発生と密接に関係しているものと思われた。すなわち、離乳子豚は腸内細菌叢が不安定である¹⁾ため、高蛋白質飼料の給与が容易に小腸内のアンモニアを増加させ、小腸内のpHを上昇させると思われる。また、高温多湿や寒冷の感作により発症例が増加したことから、ストレスも子豚の腸内細菌叢を変調させる大きな要因と思われる。さらに、分離されたVTECは薬剤感受性試験結果から多剤耐性であった。多くの養豚場で肺炎対策に用いられている抗生物質、例えばST合剤などにも耐性であることから、VTECに感受性のない抗生物質の長期間の飼料添加もVTECの増殖を助長しているものと推測される。

VTECが抗生物質投与により破壊されると内毒素が出る^{4,9)}。このため、発症豚に抗生物質を使用すると症状がさらに重篤になり死亡頭数が多くなるので、抗生物質を使用せずに生菌剤や整腸剤

で対策を講じていくべきとの考え方がある⁸⁾。しかし、発症豚は発症直後から食欲が廃絶するので、集団発生例において生菌剤や整腸剤を用いて治療することは、実際には困難と考え抗生物質による治療試験を行った。薬剤感受性試験の結果からERFXを用いて治療試験を実施した。その結果、3日間の連続投与が有効であった。ただし、顕著な神経症状が認められた個体には無効であった。

ニューキノロン系、特にNFLXはO157のVT2の放出を促進させる⁹⁾との報告があるが、ERFXが治療に有効であったことから、同じニューキノロン系薬剤でもVTECからのペロ毒素の放出機序に違いがあるのではないかと考えられる。

OBFXを治療に用いたところ、高い治療効果が認められた。また、発症豚では食欲は廃絶するが飲水回数は増加するので、DFLXの飲水投与を行ったところ、発症の拡大を防止できた。したがって、本症の鎮静化対策にはERFXまたはOBFXの筋肉注射とDFLXの飲水投与が効果的と思われる。また、C農場ではAVMの添加飼料を中止したところ本症が再発した。このことから、本症が集団発生した農場はVTECによる環境汚染が長期間成立していると思われ、生後90日¹⁰⁾までは抗生物質を飼料添加しなければならないと考える。しかし、薬剤感受性試験の結果にあるように、発生農場または同一農場でも発生時期によって原因菌や薬剤感受性が異なるため、選択できる抗生物質は様々ではない。したがって、薬剤感受性試験の結果から、感受性の高い複数の抗生物質を用意して治療を行い、効果を確認する必要があると考える。そして、本症の対策として離乳日齢を延長することや、給与飼料の栄養価を下げること、さらに環境温度管理に注意する事も重要と考える。

終わりに、細菌検査にご協力いただきました、千葉県家畜衛生研究所の稲毛先生、日本生物科学研究所の長井先生に深謝いたします。

要 約

管内の8戸の養豚場において、1997年7月から

1999年2月までに離乳から90日齢の子豚2,081頭が死亡した。症状は元気消失し、食欲廃絶となり発熱、立毛、眼瞼の発赤・腫脹および呼吸促拍が認められ、末期には運動失調、眼球振盪、および痙攣などの神経症状が認められた。症状は急性に経過し、重症例では発症後3日以内に死亡した。臨床症状、病理所見および細菌検査の結果から本症を浮腫病の集団発生と診断した。ERFXを用いて治療試験を実施したところ、3日間全頭注射区で顕著な効果が認められた。また、本症の対策として、ニューキノロン系の抗生物質の筋肉内注射と飲水投与、そして、離乳日数の延長と給与飼料の栄養価を下げたこと、さらに離乳後の温度管理に注意したことが効果的であった。なお、鎮静化後に飼料中の抗生物質の飼料添加を中止したところ本症が再発した。

文 献

- 1) 辨野義巳: 腸管内細菌叢。柏崎 守ら編, 豚病学, 第4版, 近代出版, 20-25 (1999)
- 2) Boswrth, B. T., Samuel, J. E., Moon, H. W. et al.: Vaccination with genetically modified Shiga-like toxin prevents edema disease in swine. *Infect. Immun.*, 64, 55-60 (1996)
- 3) Boswrth, B. and Stabel, T.: Alimentary disease and bacteria after weaning. *Proc. 15th IPVS Cong.* 63-70 (1998)
- 4) 伊藤輝代, 秋野恵美, 平松啓一: 出血性大腸菌 O157 に用いる抗生物質の検討。感染症学雑誌, 71, 130-135 (1997)
- 5) Lanza, I.: Control of infectious enteric disease of swine. *Proc. 15th IPVS Cong.* 79-85 (1998)
- 6) 中澤宗生, 末吉益雄: ブタの浮腫病。臨床と微生物, 23, 843-849 (1996)
- 7) 農林水産省畜産局衛生課編: 家畜衛生週報, 2507, 3 (1998)
- 8) 東城孝良, 山田みちる: 長期間浮腫病の発生がみられた養豚農家への対策。豚病研報, 33, 9-11 (1998)
- 9) 牛嶋 疆: 嫌気連続培養において腸管出血性大腸菌が産生するベロ毒素のホスホマイシンによる遊離の大腸菌優位常在菌による抑制。医学と生物学, 135, 23-28 (1997)

1) 辨野義巳: 腸管内細菌叢。柏崎 守ら編, 豚病学,

Mass Outbreaks of Edema Disease in Swine Farms in Jurisdiction of Hokubu Veterinary Clinical Center in Chiba Prefecture: Occurrence and Calmative Countermeasure of the Disease

Kazuo WATANABE

*Hokubu Veterinary Clinical Center, Chiba Prefectural Federation of Agricultural Mutual Aid Associations
99-1 aza Makino, Nira, Yamada-machi, Katori-gun, Chiba 289-0407, Japan*

In eight swine farms in jurisdiction of Hokubu Veterinary Clinical Center, 2,081 piglets, 90 days after the weaning, died between July 1997 and February 1999. Affected pigs appeared dull, had no appetite, had fever, hair stood, appeared rubescent and tumid eyelid and appeared polypnoea. Affected pigs seemed neuropathy in the last stage, ataxia, oculomotor aberration and convulsion etc. Symptom was acute and elapsed. Then, pigs in serious condition died within 3 days after crisis. These cases were diagnosed mass outbreak of oedema disease based on the clinical signs, pathological views and bacterium inspections. Various countermeasures of oedema disease were attempted and the effect in 2 pig farms was evaluated. At first, a medical treatment test with enrofloxacin was administered and in 3 days, a remarkable effect was seen in sections in which all pigs were injected. As the next step intramuscular injection with orbifloxacin and medication of

antibiotic into drinking water with danofloxacin and medication of antibiotic into feed with avilamycin (40 ppm) were administered. Countermeasures such as delaying the weaning day, changing the feed to lower CP20% after weaning and careful control of the room temperature and humidity after weaning helped the disease to fade out rapidly. However, as soon as the use of antibiotics into feed was stopped, oedema recurred.

討 論 (座長: 阪野哲也, 全農家衛研)

質問 (福安嗣昭, 麻布大)

1) 農場により本病の感染率, 死亡率, 致死率は異なるか。また, それらの率はいくらか。

2) 原因菌と一般大腸菌との鑑別, 分離法はどうか。

答 (渡辺一夫)

農場毎, また, 同一農場でも発症例毎に異なる。臨床症状を示さない個体からも原因菌を分離したことから, 発症豚群の感染率は極めて高いものと思われる。発症率や致死率は飼育環境や給与飼料により異なり, B農場では離乳豚の70%が発症し, 致死率が85%に達した月もあった。原因菌の分離は盲腸内容物を血液寒天培地に塗抹し, 溶血を示した大腸菌について同定を行った。発症豚から分離された溶血性大腸菌はほとんどがVT2eであった。しかし, 原因菌が溶血を示さない場合は, 原因菌と一般大腸菌との鑑別は困難と思われる。

質問 (増田文子, 道南薬品)

浮腫病対策として, 導入豚や妊娠豚に生菌剤・抗菌剤の投与や腸のフィードバックを行うことについてどう考えるか。

答 (渡辺一夫)

浮腫病の発症には, 高蛋白質飼料の給与やストレス等の飼養管理要因が重要な発症因子となっていると思う。このため, 生菌剤の投与のみで原因菌の増殖を防止できるとは思われない。実際に, 効果は認められなかった。したがって, 有効な抗菌剤の早期投与が有効と思われる。また, 抗菌剤の投与が菌体から毒素の放出を促進し, 発症豚を死に至らしめるとの意見も多いが, 実際に発症豚は食欲廃絶となっており, 抗生物質投与以外の治療は困難であった。腸のフィードバックについては, 汚染を助長すると思われるので行っていない。また, 発症は離乳後なので, 腸のフィードバックによる乳汁免疫は期待できないのではないか。

質問 (佐藤静夫, 全農家衛研)

対策として, 消毒, 人の出入制限などの衛生管理状況について, 農場の状況を説明願いたい。

答 (渡辺一夫)

発生豚舎の出入口や通路に踏込み消毒槽を設置するとともに, 通路の消毒を毎日行った。さらに, 発生豚舎への出入りを制限した。

4. 一養豚場における浮腫病の発生と対策

長尾 ゆかり（熊本県城北家畜保健衛生所）

はじめに

離乳後の豚に発生する大腸菌症として、ペロ毒素産生性大腸菌(VTEC)による浮腫病が知られている。罹患豚は、小腸内でVTECが異常に増殖し、産生された毒素により、浮腫や神経症状を引き起こし、急性に高率に死亡する^{5,9)}。そのため、養豚農家の経済的、精神的打撃は計り知れない。しかし、その予防対策に関しては、未だこれといった方策が無いのが現状である。

今回、管内の一養豚場において浮腫病が発生し、離乳後の子豚が多数死亡した。発生初期より、感受性薬剤の投与や豚舎の消毒を実施していたが、死亡率は減少せず、発生が長期化したため、飼育管理の変更と生菌剤による対策に変更したところ、良好な結果が得られたので、その概要を報告する。

発生の概要

1. 農家の概要

発生農家は繁殖母豚150頭を飼養している一貫経営養豚場で、豚舎の配置およびピッグフローは、図1のとおりであった。

作業用の長靴は、各豚舎毎に用意されており、出入りの時に履き替えるようにしていた。また、1棟になっている母豚・分娩・離乳舎は、それぞれの入り口に踏み込み消毒槽を設置してあった。

豚舎内は、朝夕2回の徹底した消毒により、汚れや埃はあまり認められず、衛生状態は非常に良好であるように見受けられた。

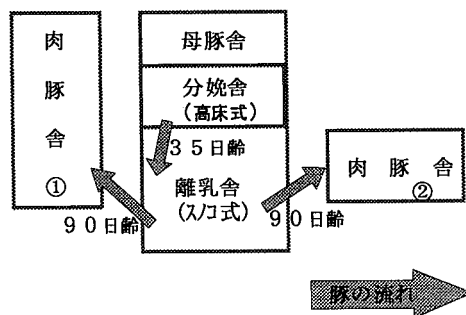


図1 農家の概要

2. 発生経過

平成9年3月、離乳豚舎内で40～60日齢の子豚が、神経症状及び眼瞼の浮腫を主な症状として急性に死亡する事故が発生した。治療をしていたが改善しなかったため、病性鑑定を行い、結果に基づいた感受性薬剤の投与や消毒の励行などの衛生指導を実施した。

しかし、その後も発生が続き長期化していったため、飼養管理から衛生管理全般にわたり再度見直しを加えたところ、以下の問題点が確認された。

(1) 抗菌剤の投与方法

離乳後の子豚に感受性薬剤のコリスチンを飼料1t当たり100g(力価)添加し、また、沈うつや下痢などの症状を現した豚には、オルビフロキサシンまたはセフトオフルを2.5mg/kg注射していた。

しかし、死亡率が減少しないため、予防的な治療として、離乳豚舎への移動時、全頭にセファゾリン2.5mg/kgの注射を追加したが、発生はつづき、死亡率を下げることはできなかった。

(2) 飼料の切り換え方法

離乳や移動というストレスがかかる日に合わせて行っていた。

(3) 給餌方法

各段階とも不断給与で量も多く、腸内細菌叢のバランスが崩れやすい状況であった。

(4) 温度管理

離乳豚舎は、徹底した消毒薬の噴霧により温度が低く、子豚は消毒薬のため濡れていた。また、床材は全面スノコであるため十分な保温が困難であった。

材料と方法

1. 病性鑑定

38~64 日齢の死亡子豚 6 頭について、定法に従い病理学的検査および細菌学的検査を実施した。

(1) 解剖学的検査

解剖後、肉眼観察を行った。

(2) 組織学的検査

主要臓器を 10% 緩衝ホルマリンで固定し、定法によりパラフィン包埋、薄切し、HE 染色後、鏡検した。

(3) 細菌学的検査

脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓を 7% 馬血液加寒天培地で直接培養し、小腸上部内容物を、同培地及び DHL 寒天培地で定量培養した。

分離された大腸菌について、PCR 法および培養細胞法により VT 産生性を、凝集反応法により血清型を、また、薬剤感受性試験は一濃度ディスク法 (センシ・ディスク) で実施した。

2. 感染経路の調査

井戸水の大腸菌群数を、デオキシコレート寒天培地で測定した。また 7 頭の母豚から直腸便を、分娩後の約 3 日間にわたり経時的に採取し、3 頭については 7% 馬血液加寒天培地で定量培養を、4 頭の 11 検体について、PCR 法により VT 産生遺伝子の検出を試みた。

また、浮腫病が多発していた時期に、離乳豚舎内で飼育されていて、同腹豚が死亡した経験のある 25 頭の肉豚について、と場出荷時に小腸上部を採材し、内容物を上記と同様に定量培養した。

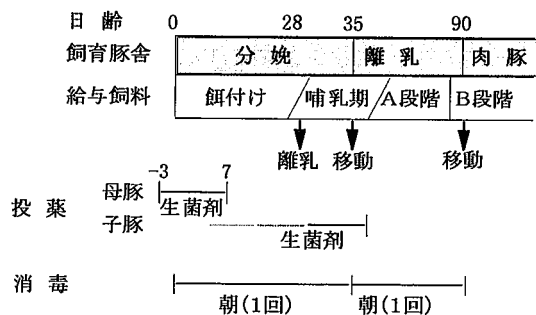


図 2 飼養管理プログラム (変更後)

3. 改善対策

次のような対策を実施した。(図 2)

(1) 抗菌剤の投与方法

飼料添加を中止し、ペプチドグリカン (免疫機能の活性化)、有機酸 (胃内 pH の低下) およびフラクトオリゴ糖 (腸内細菌叢のバランスを整える作用) を成分とする混合飼料 (サンリッチ PG) の添加に変更した^{3,7)}。

また、母豚からの感染を疑い、分娩ストレスによる排菌をおさえる目的で、分娩 3 日前から 10 日間 *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* および *Bacillus mesentericus* を成分とする生菌製剤 (ビオスリー) を投与した。

子豚には、分娩豚舎内で飼育されている期間中と、下痢症状を呈したものに *Streptococcus faecalis* と *Lactobacillus acidophilus* を成分とする生菌製剤 (動物用ビオフィェルミン) を投与した。

(2) 飼料の切換え方法

3 日間かけて徐々にいき、離乳豚舎へ移動した後、最低 1 週間は同じ飼料を給与した。

(3) 給餌方法

給餌量は標準量に制限した。

(4) 温度管理

離乳豚舎は保温に特に注意を払い、スノコ床にはゴムマットを敷いた。また、豚舎内の温度を下げていた消毒は、朝 1 回とし、子豚を濡らさないよう十分注意した。

成績

1. 病性鑑定

(1) 剖検所見

眼瞼の腫脹及び腸間膜リンパ節が充血し、著しく腫大している所見が共通して認められたが、その他に著変はなかった。

(2) 組織所見

小腸粘膜下織の著明な水腫が認められた他、腸間膜リンパ節を胞内リンパ球の壊死やリンパ球の減少が認められるものもあった。

(3) 細菌学的検査

表1に示した。全頭の主要臓器からの細菌の分離は陰性であったが、4検体の小腸上部内容物から大腸菌が分離された。小腸内容物からの分離が陰性だった2検体および非溶血性大腸菌が分離された3検体の合計5検体は、飼料添加と注射によ

表1 細菌学的検査の結果

主要臓器	分離陰性
小腸内容物中の大腸菌	
検出限界以下	2 検体
非溶血性大腸菌	>10 ⁶ CFU/g 3 検体
β溶血性大腸菌	>10 ⁶ CFU/g 1 検体
PCR	VT 産生性特異遺伝子確認
培養細胞法	VT 産生性を確認
血清型	O139

表2 薬剤感受性試験の結果

アンピシリン	-	ナリジクス酸	-
アモキシシリン	-	オキシリン酸	++
セファゾリン	+++	エンロフロキサシン	+++
セフトリオキサール	+++	クロラムフェニコール	-
ゲンタマイシン	+++	コリスチン	+++
ストレプトマイシン	-	ホスホマイシン	-
カナマイシン	-	ピコザマイシン	+++
オキシテトラサイクリン	-	スルファモノメトキシムとの合剤	-

+++：高感受性 ++：中等度感受性 -：耐性

り抗菌剤を投与されていた。投与されていない1検体からは10⁶CFU/gを超えるβ溶血性大腸菌が分離され、その株はVT産生性で、血清型はO139であった。薬剤感受性試験の結果は表2の通りであり、セファゾリン、セフトリオキサール、ゲンタマイシン、エンロフロキサシン、コリスチン、ピコザマイシンに強い感受性を示した。

以上の結果と臨床症状を合わせて浮腫病と診断した。

2. 感染経路の調査

井戸水から大腸菌群は検出されなかった。

直腸内容物を定量培養した3頭では常に、全頭10⁶CFU/g以上の大腸菌が分離されたが、いずれの検体からも溶血性大腸菌は分離されなかった。

また、4頭からVT産生遺伝子の検出を試みたが常に陰性であった。

出荷豚の小腸内容物を定量培養した結果、大腸菌数が10⁶CFU/g分離されたものが1頭、10⁴~10⁵CFU/gが10頭いたが、いずれの検体からも、溶血性大腸菌は分離されなかった。

3. 改善対策

(1) 事故率

図3は、離乳子豚の事故率を月別に示している。最高時25.5%にまで昇った事故率は、6月から飼養方法の改善を重視した対策を開始したところ激減し、7月は6.5%、9月は3.1%となり沈静化した。

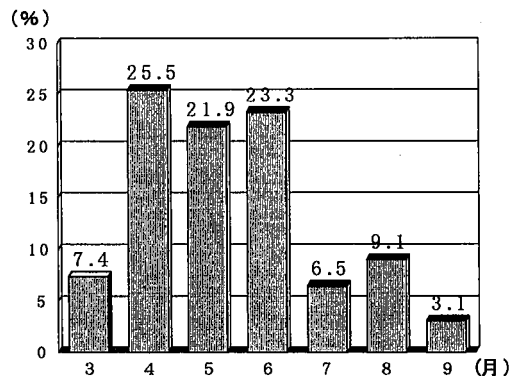


図3 離乳子豚の事故率

(頭/腹)

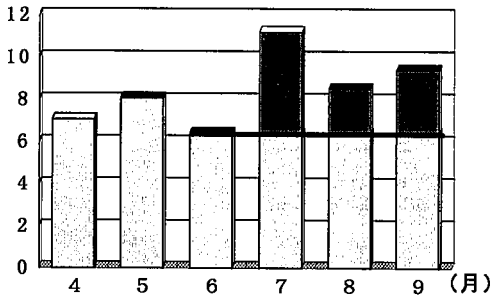


図 4 1 腹当たり肥育開始頭数

表 3 経済効果

・ 肥育開始頭数の増加による収益増加額 (推計) (改善後の月平均成績 - 改善前の最低月成績) × 分娩腹数 = 肥育開始頭数 (増加分) 肥育豚 1 頭当たり粗収益 × 肥育開始頭数 (増加分) × 平均育成率 31,200円 × 270頭 × 95% …………… 8,003千円
・ 治療薬購入額の減少額 発生期間 (4 ~ 6 月) の購入額 - 終息後 (7 ~ 9 月) の購入額 1,067千円 - 253千円 …………… 814千円
合 計 …………… 8,817千円

(2) 経済効果

今回の対策による経済効果を推計した。図 4 は、月別の母豚 1 腹当たりの肥育開始頭数である。飼養管理プログラム改善後の離乳子豚の死亡率の低下に伴い、肥育開始頭数が大幅に増加したため、これを母豚 1 頭当たりに換算し、改善前の成績最低月 (6 月) と比較し、成績向上による収益増加を計算した。

肥育豚 1 頭当たり粗収益に、増加した肥育開始頭数と当農場の平均育成率をかけた結果、約 800 万円の収益増加が推計された (表 3)。

また、終息後の治療薬の実質購入額が、発生期間中と比較して減少したことにより、約 80 万円の損失減があった。以上の結果、合計で約 900 万円の経済効果があったものと推計された。

まとめ及び考察

一養豚場の離乳豚舎において、浮腫病による死亡事故が多発した。当初は、抗菌剤による治療を実施していたが、死亡率は減少しなかった。発症豚に抗菌剤を投与しても効果がなく、発症前の予防的な投与に変更しても死亡率の低下は認められなかった。その結果、発症を長期化させ、経済損失は多大なものとなった。そこで、腸管内における VTEC 増殖の抑制を期待して、生菌剤の投与および混合飼料の添加を実施した。また、管理方法に対しても変更を加え、総合的な対策を実施したところ良好な結果を得ることができ、本症に対する生菌剤の効果が伺える結果となった。

感染経路については、特定ができず、検体数、採材箇所および時期について検討すべきであったと思われる。感染の可能性が高い豚を出荷時まで追いかけたが、VTEC を検出することはできなかった。細菌数が検出限界以下だったのか、耐過したのか、更に検討を加える必要があると思われた。

抗菌剤の不適切な使用は、長期の投薬による生産コストの増加や耐性菌の出現、残留問題など、養豚経営や食肉、人の安全性に関して様々な問題を投げかけている。さらに、本症の場合は、抗菌剤の使用により被害を拡大する危険性を含んでおり、同様の事例が各方面から報告されている^{1,2,5,7,8)}。したがって、本症に抗菌剤を投与する場合は、慎重に投与時期や投与薬剤の種類を選択を行うとともに、経過の観察が重要であると思われた。今回我々が実施した対策は、一養豚場におけるものであるが、浮腫病対策の一つと考えられるのではないかと思われた。

要 約

平成 9 年 3 月、母豚数 150 頭規模の一貫経営養豚場において、神経症状、眼瞼浮腫および下痢を呈し、急死する症例が多発した。発生は 40 ~ 60 日齢の離乳子豚に集中し、月別平均事故率は、最高時 25.5 % にまで達した。6 頭について病性鑑定を実施したところ、組織所見では、小腸粘膜下織の

著明な水腫が認められ、細菌学的検査では、小腸上部内容物から 10^6 CFU/g 以上の Vero 毒素産生性大腸菌 (VTEC) が分離されたため、臨床症状と合わせて浮腫病と診断した。発生当初、感受性薬剤の投与および豚舎内の消毒を実施していたが、発生は続き死亡率は減少しなかった。そこで、子豚に対して、①感受性薬剤投与を中止しペプチドグリカン・有機酸・フラクトオリゴ糖混合飼料の添加、②飼料の切り換えの緩徐化、③給餌量の制限、④保温の徹底、を実施し、分娩前後の母豚に対しては、⑤生菌剤を投与するという方針に変更したところ、対策を開始した月から事故率は激減し、沈静化に成功した。

参考文献

- 1) 秦 守男ほか: 日獣会誌, 51, 659-661 (1998)
- 2) 川部太一ほか: 平成 10 年度全国家畜保健衛生業績抄録, 144 (1999)
- 3) 小沼成尚ほか: 臨床獣医, 13, 37-42 (1998)
- 4) 松尾巧治ほか: 平成 8 年度全国家畜保健衛生業績抄録, 117 (1997)
- 5) 中澤宗生ほか: 日本細菌学雑誌, 50, 551-555 (1995)
- 6) 八巻春美ほか: 平成 7 年度全国家畜保健衛生業績抄録, 139 (1996)
- 7) 山本輝次ほか: 臨床獣医, 12, 69-71 (1994)
- 8) 山中龍宏ほか: 小児科診療, 58, 1207-1211 (1995)
- 9) 山崎伸二ほか: 医学のあゆみ, 178, 915-920 (1996)

Outbreak of Edema Disease and the Cure on a Private Farm

Yukari NAGAO

*Kumamoto Prefectural Jyohhoku Livestock Hygiene Service Center,
198-5 Miuta, Kamoto, Kumamoto 861-0304, Japan*

From March through June in 1997, edema disease broke out in 40-60 days of age piglets on a private farm. Pathological and bacteriological examinations were carried out for 6 dead animals. Verotoxin-producing *Escherichia coli* over the ratio of 10^6 CFU/g was isolated from the small intestine. These piglets were diagnosed from the clinical signs and results of bacteriological examinations as having edema disease. The maximum death rate per month was 25.5%.

To prevent the disease from spreading, we took anti-edema disease measures as follows; ① feeding the diet supplemented with peptidoglycan, organic acid and fructooligosaccharide, ② administering live bacterial medicine to the perinatal sows, ③ changing the feed for the piglets gradually, ④ giving appropriate amount of feed, ⑤ keeping the piglets warm. After taking these measures, there were no more cases of edema disease.

討 論 (座長: 阪野哲也, 全農家衛研)

質問 (長井伸也, 日生研)

1) 母豚からの直接感染を証明するために、母豚の糞便から VTEC を分離されたか。

2) と畜場の豚の小腸内容から VTEC が分離されたか。VTEC が持続的に感染するのかわかりたいた

め。

答 (長尾ゆかり)

1) 分離できなかった。

2) 分離できなかった。

質問 (並松, JA 全農)

使用生菌剤は何か。

答 (長尾ゆかり)

母豚用: ビオスリー

子豚用: ビオフィェルミン

質問 (河野高明, 宮崎家保)

子豚への飼料や切替え方法について具体的に説明し

てほしい。自動給餌器の場合は、特に困難ではないか。

答 (長尾ゆかり)

該当する豚房の自動給餌を停止させ、予め前段階飼料と混合しておいた飼料を手給餌した。その他として、給餌箱に前段階の飼料を入れておき、自動給餌器を稼働させて給餌箱内で混合する方法等もあり得る。

5. 豚由来毒素産生性大腸菌の薬剤耐性

大谷利之* (静岡県中部家畜保健衛生所)

はじめに

豚の大腸菌症は感染及び発病機序の違いから、大腸菌性下痢(新生期下痢及び離乳後下痢)、大腸菌性腸管毒血症(浮腫病)、大腸菌性敗血症などの病型に大別される⁶⁾。

本症の対策として、新生期下痢には、ワクチン接種が有効であるが、すべての病型には対応できない。その為、養豚農場では本症の対策に苦慮している。

このような状況の中、防除対策を確立するため、病原変異感染症清浄化緊急対策事業として、平成8年度から静岡県をはじめとする全国25府県が、豚大腸菌症について実態調査を行ったので、その概要を報告する。

材料と方法

1. 豚大腸菌症の実態調査

大腸菌症に対する実態調査は1996年4月から98年10月にかけて、25府県の計732戸で実施した。内訳は各府県1996年度は、5戸以上、1997～98年度は10戸以上の養豚農場を対象とした。

疫学調査は各年度2回以上、対象養豚農家を巡回し、調査票に基づき飼養形態、飼養頭数、臨床症状(下痢、浮腫等)とその発生日齢頭数、離乳豚舎の構造と飼育密度、平均分娩頭数、平均離乳頭数、平均離乳日齢、過去の大腸菌症の発生、大腸菌ワクチンの使用の有無、消毒の有無とその方法、抗菌性物質使用の有無と種類および投与法に

ついて聞き取り調査を行った。

保菌調査は対象養豚農家の健康な種雌豚、哺乳豚、離乳後子豚及び肥育豚各々5頭以上の直腸便、飲水1検体の計21検体を材料として、直接DHL寒天培地に塗抹後、37°Cで18～24時間好気培養し、赤色集落10個を選定し、検査菌株とした。PCR法によりVero毒素(VT)、耐熱性腸管毒素(ST)および易熱性腸管毒素(LT)の産生性遺伝子を検出した。

2. 薬剤感受性試験

各府県で分離された毒素産生性大腸菌のうち200株について、当所で日本化学療法学会標準法⁷⁾に準拠し、寒天平板希釈で最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。培地は感受性ディスク用-N(ニッスイ)を使用した。

供試薬剤は、現在、豚大腸菌症の治療薬として使用頻度の高いABPC, KM, SM, GM, CL, OTC, CTC, CP, BCM, FZ, SDMX, SMMX, SDMXとTMPの合剤(ST), SMMXとOMPの合剤(SO), OA, ERFXの16種を用いた。なお、抗生物質9種類は、農林水産省動物医薬品検査所から分譲された常用標準品を、合成抗菌剤5種類については純末精製品を用いた。また合剤のSTおよびSOの2種類はそれぞれ9:1と3:1に調整した。

結果

1. 豚大腸菌症の実態調査

(1) 大腸菌症の発生状況

732戸中265戸(36.2%)で本症が発生し、うち大腸菌性下痢は256戸(34.9%)3,604頭、浮腫病は25戸(3.4%)193頭で発生があった。な

* 共同研究者：川嶋和晴(静岡県農林水産部家畜衛生室)

お、浮腫病発症農家のうち16戸で下痢も伴っていた。また、発生日齢については大腸菌性下痢が離乳前で3,604頭中2,706頭(75.1%)、浮腫病は離乳後で193頭中144頭(74.6%)の発生があった(表1)。

(2) 大腸菌症の衛生対策

臨床症状が確認された265戸のうち、ワクチン接種が37戸(14.0%)、抗菌剤投与が207戸(78.1%)で行われていた。一方、非発症農場でも、抗菌剤が281戸(60.2%)で予防的に使用されていた(表2)。

農場では大腸菌症以外にも呼吸器病などの疾病対策に抗菌剤が使用されており、今回、薬剤感受性試験に供した16薬剤について、使用状況を調査した結果、OTCが220戸(30.1%)、CTCが96戸(13.1%)、サルファ剤系が79戸(10.8%)と多く使用されていた。また、ERFXが28戸(3.8%)

で使用され、そのほかニューキノロン系ではOBFXが12戸(1.6%)、DNFXが9戸(1.2%)で使用されていた(表3)。

(3) 毒素産生性大腸菌の保菌状況

毒素産生性大腸菌の保菌状況は、12,890頭中588頭(4.6%)であり、臨床症状が確認された農場では、4,489頭中334頭(7.4%)から分離された。一方、非発症農場においても8,401頭中254頭(3.0%)で保菌が確認された。また、菌株の毒素産生性はVT産生株が223頭(37.9%)で最も多く、以下ST産生株128頭、LT産生株121頭の順で、複数の毒素産生性を持つ株も認められた(表4)。

2. 薬剤感受性試験

毒素産生性大腸菌200株について行ったところABPC, KM, SM, OTC, CTC, CP, BCM, ST

表1 大腸菌症の発生状況

病型	農場数	発生頭数	発 生 日 齢			
			<10	11~離乳	離乳~50	51<
下痢	256*	3,604	1,034	1,672	760	138
浮腫	25*	193	9	39	141	3
合計	265	3,604	1,043	1,709	901	141

* 下痢と浮腫の双方が認められた16農場を含む

表2 大腸菌症の衛生対策

症状 (内訳)	農場数	対策方法	
		ワクチン(%)	抗菌剤(%)
有	265	37 (14.0)	207 (78.1)
(下痢)	256*	35 (13.7)	204 (79.7)
(浮腫)	25*	5 (20.0)	22 (88.0)
無	467	26 (5.6)	281 (60.2)
計	732	63 (8.6)	448 (66.7)

* 下痢と浮腫の双方が認められた16農場を含む

表3 薬剤の使用状況

薬剤	農場数(%)	薬剤	農場数(%)
ABPC	56 (7.7)	CP	10 (1.4)
KM	40 (5.5)	BCM	2 (0.3)
SM	10 (1.4)	FZ	12 (1.7)
GM	15 (2.0)	サルファ剤系	79 (10.8)
CL	55 (7.5)	ST合剤	63 (8.6)
OTC	220 (30.1)	OA	16 (2.2)
CTC	96 (13.1)	ERFX	28 (3.8)

表4 毒素産生性大腸菌の保菌状況

症状有無	検査頭数	分離頭数 (%)	毒 素 産 生 型 別					
			VT	ST	LT	ST+LT	ST+VT	LT+VT
有	4,489	334 (7.4)	120	76	75	27	31	5
無	8,401	254 (3.0)	113	52	46	30	12	1
計	12,890	588 (4.6)	223	128	121	57	43	6

表 5 毒素産生性大腸菌200株の薬剤感受性

薬 剤	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
ABPC					17*	101	22	2	4	1	53
KM					82	43	2		3	1	69
SM					13	37	7	11	20	20	92
OTC					17	4	1	1	2	4	171
CTC					6	13	6	1	34	112	28
CP					11	61	37	23	24	1	43
BCM								27	136	29	8
ST			6	5	64	51	10	12	10		42
SO			3	13	64	39	18	13	6	1	43
GM			60	102	28			2	3	1	4
CL		40	142	5	1	3	8		1		
OA		75	53	6	25	23	6	6		2	4
ERFX	147	24	12	6	3	2	6				
FZ	2	2	38	35	55	33	16	9	9	1	

薬 剤	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	$1600 \leq$
SDMX								21	35	4	140
SMMX					12	27	18	9	6	4	124

*：菌株数

及び SO に対しては 2 峰性を示し、1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性菌群が、また 50~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に耐性菌群が分布した。GM, CL, OA 及び ERFX に対しては、MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の高い感受性を示した。FZ では 0.1~50 $\mu\text{g/ml}$ の広範囲に株が分布した。また SDMX, SMMX に対しては、1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性ピークがみられた (表 5)。

石丸ら²⁾の報告と今回 MIC 分布の結果から、各薬剤の耐性限界値を ABPC, SM, OTC, CP では 50 $\mu\text{g/ml}$, KM 及び CTC では 25 $\mu\text{g/ml}$, GM 及び CL では 3.13 $\mu\text{g/ml}$, OA では 6.25 $\mu\text{g/ml}$, BCM, ST 及び SO では 100 $\mu\text{g/ml}$, SDMX 及び SMMX ではそれぞれ 800 $\mu\text{g/ml}$, 400 $\mu\text{g/ml}$ と推定とした。

各薬剤に対する耐性の出現率は、OTC (87.5%), CTC (87.0%), SDMX (72.0%), SMMX (67.0%) の 4 剤が高率であった。一方、CL (6.0%), GM (5.0%), BCM (4.0%) の 3 剤に対しては低率であった (表 6)。

系統の異なる 8 種類 (ABPC, KM, CL, OTC, CP, SDMX, ST, OA) の薬剤について耐性菌の

表 6 各薬剤別の耐性出現率

薬 剤	株 数 (%)	薬 剤	株 数 (%)
OTC	175 (87.5)	CP	44 (22.0)
CTC	174 (87.0)	SO	43 (21.5)
SDMX	144 (72.0)	ST	42 (21.0)
SMMX	134 (67.0)	OA	18 (9.0)
SM	112 (56.0)	CL	12 (6.0)
KM	73 (36.5)	GM	10 (5.0)
ABPC	54 (27.0)	BCM	8 (4.0)

表 7 耐性型と検出率

耐性型	株 数 (%)	耐性型	株 数 (%)
7 剤耐性	3 (1.5)	3 剤耐性	38 (19.0)
6 剤耐性	9 (4.5)	2 剤耐性	52 (26.0)
5 剤耐性	18 (9.0)	単剤耐性	35 (17.5)
4 剤耐性	36 (18.0)	感受性	9 (4.5)

出現率を検討した結果、耐性型は、2~4 剤耐性型が 200 株中 126 株 (63.0%) を占め、さらに 7 剤耐性型も 3 株 (1.5%) 検出された (表 7)。

まとめと考察

全国 25 府県の無作為抽出した 732 戸の農場で、豚大腸菌症の実態調査を行った。その結果、疫学調査では 732 戸のうち約 1/3 の 265 戸で大腸菌症の発生がみられ、本症が広く浸潤しているものと考えられた。また、発生農場でみられた病型のほとんどが大腸菌性下痢であり、浮腫病は 25 戸と少なく、多くが下痢を伴っていた。好発日齢では、大腸菌性下痢は 11 日齢～離乳までが多く、次いで 10 日齢以下、離乳後の子豚と続き、浮腫病は離乳後で多くみられ、従来の報告⁸⁾とほぼ一致した。

保菌調査では、無発症農場でも 8,401 頭中 254 頭 (3.0%) が毒素産生性大腸菌を保菌しており、これらの保菌豚が、ストレス等による発症や他の豚への感染源となる可能性も示唆され、今後も農場における大腸菌の把握が必要と思われた。

全国で分離された毒素産生性大腸菌のうち 200 株について、16 薬剤に対する薬剤感受性試験を行ったところ、テトラサイクリン系とサルファ剤系に対し 70～90% と著しく高い耐性出現率であるが、この傾向は、疫学調査において、農場での薬剤使用状況を反映する成績であった。第二選択薬として使用が限定されているニューキノロン系薬剤を使用している農場もみられ、今回、ERFX に対する耐性限界値を石丸ら²⁾の報告と同様に MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と推定すると、8 株 (4.0%) が耐性となり本剤の耐性化が進んでいるものと推察された。また、系統の異なる 8 薬剤における耐性菌の出現率をみると、2～4 剤耐性型が 63.0% を占め、さらに 7 剤耐性型も 3 株 (1.5%) 検出されたことから、既報^{1,4,5,8)}と同様、依然、多剤耐性化傾向にあると思われた。

今回の調査の結果、本症の対策は、抗菌剤投与が主体で、多剤耐性菌も存在することから、日頃から、抗菌剤の使用を抑え、飼養管理、ストレスの緩和等の衛生対策が重要と思われた。しかし、治療に際し、抗菌剤を使用する際には、必ず薬剤感受性試験に基づく、薬剤選択を指導すべきである。

要 約

豚大腸菌症の防除対策確立のため、平成 8 年度より全国 25 府県で病原変異感染症清浄化緊急対策事業 (豚型) を実施し、その実態調査、細菌分離および薬剤感受性試験成績などにより次のことが明らかとなった。

- (1) 調査対象 732 戸のうち 256 戸 3,604 頭で大腸菌性下痢が、25 戸 193 頭で浮腫病の発生があった。また発生日齢は、大腸菌性下痢が離乳前で 2,706 頭 (75.1%)、浮腫病は離乳後で 144 頭 (74.6%) の発生があった。
- (2) 大腸菌症の対策として 488 農場 (66.7%) で薬剤投与が実施されていた。
- (3) 症状の認められない農場でも 8,401 頭中 254 頭 (3.0%) が毒素産生性大腸菌を保菌していた。
- (4) 薬剤感受性試験を実施した 200 株のうち、テトラサイクリン系とサルファ剤系に対する耐性は 70～90% であるのに対し BCM, CL, GM の耐性の出現率は 5% 前後であった。
- (5) 系統の異なる 8 薬剤を検査したところ 9 株 (4.5%) には耐性が認められなかったものの、3 剤以上の多剤耐性株は 104 株 (52.0%) であった。

以上のように、抗菌剤投与が主体とされている本症の対策においては、多剤耐性菌が存在する。今後、薬剤選択に十分な注意が必要と考えられた。

終わりに実態調査と菌株の分離を実施して頂いた各府県の家畜保健衛生所の方々に深謝します。

文 献

- 1) 細田紀子, 伊藤博哉, 鮫島俊哉, ほか: 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 (1990)
- 2) 石丸雅敏, 遠藤祐子, 吉村治郎: 1992～1994 年に家畜家禽から分離された大腸菌, サルモネラ及び黄色ブドウ球菌の各種抗菌剤に対する薬剤耐性, 動薬検年報, 33, 1-20 (1996)
- 3) 柏崎 守: 豚病学, 熊谷哲夫, 他編, 第 3 版, 395-401, 近代出版, 東京 (1987)
- 4) 又吉正直: 牛・豚由来 Vero 毒素産生性大腸菌

- (VTEC) の抗菌薬感受性試験, 沖縄家衛試年報, 32, 39-44 (1997)
- 5) 目見田清, 大本健路: 豚浮腫病発生農家における分離大腸菌の薬剤耐性調査, 臨床獣医, 10, 50-57 (1992)
- 6) 中澤宗生: 豚の大腸菌症, 動生協会会報, 20, 13-20 (1987)
- 7) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: Chemotherapy, 29, 76-79 (1981)
- 8) 高橋清人, 高橋直治, ほか: 哺乳豚から分離された毒素原性大腸菌の薬剤耐性と R プラスミド, 日獣会誌, 440, 897-900 (1991)

The Drug-Resistant Toxigenic Colibacillus Isolated from Pigs

Toshiyuki OHTANI and Kazuharu KAWASHIMA

*Chubu Livestock Hygiene Service Center, Shizuoka Prefecture,
1-2-45 Aoba-cho, Fujieda 426-0066, Japan*

To establish the control measures against swine colibacillosis as the infection with pathogenic modification surveillance project as emergency measures was undertaken in 25 prefectures around the country since 1996. From the results of fact-finding study for raising, bacterial isolation and antimicrobial susceptibility, clarified are as follows.

(1) Among 732 farms, 256 outbreaks of colibacillary diarrhea were observed in 3,604 pigs, and edema disease was in 193 pigs of 25 farms respectively. Diarrhea occurred in 2,706 piglets (75.1%) before weaning period. Edema diseases appeared in 144 piglets (74.6%) after weaning period.

(2) For the control of colibacillosis, medication was applied in 488 farms (66.7%).

(3) 254 (3.0%) of 8,401 pigs carried toxicogenic *Escherichia coli* in the symptom-less farms.

(4) 200 isolates were resistant to tetracyclines and sulfa drugs (70~90%). However 5% of the isolates were resistat to oxolinic acid, colistin, gentamicine.

(5) 104 (52%) isolates showed multiple resistance against more than 3 antimicrobials.

As described above, measures against the disease depend on medication with antimicrobials and multiple resistant bacteria may arise. Therefore, care must be taken fully for appropriate choose of antimicrobials in medication.

討 論 (座長: 阪野哲也, 全農家衛研)

質問 (吉村治郎, 動薬検)

毒素原性大腸菌についての耐性株出現率を発表されたが、文献との比較で結構だが、健康動物由来株との間に違いがあったか。

答 (大谷利之)

農水省動物医薬品検査所が行った全国調査成績 (動薬検年報, 1996) と今回の成績はほぼ一致した。しかし、エンロフロキサシンに対し、高い MIC 値を示す株が出

現しており、これは農場におけるニューキノロン系薬剤の使用歴を反映しているものと思われた。

質問 (大角貴幸, 全農家衛研)

毒素産生性の株で、5 剤以上の耐性株が確認されているが、薬剤は特に固定されているか (OTC, その他)。

答 (大谷利之)

OTC, サルファ剤, KM, 及びこれらにその他の薬剤が加わった耐性型が多くみられた。

総合討論

(座長: 阪野哲也, 全農家衛研)

質問 (内田 健, 三鷹製薬)

浮腫病原菌の発現が糞便ではっきりわかるのはいつ頃か。特に、溶血性大腸菌について。

答 (中澤宗生, 家畜衛試)

離乳豚ではしばしば糞便から溶血性大腸菌が分離される。それが、浮腫病の原因菌であるかどうかはO群抗原とベロ毒素の産生性を調べる必要がある。

質問 (阪野哲也, 全農家衛研)

浮腫病を診断する場合、大腸菌について溶血性、O群型別、VT産生、VT2e産生能のうち、どこまで確認するのが現実的か。

答 (中澤宗生, 家畜衛試)

VT2e遺伝子の有無を確認することがベストだと思うが、現場では分離大腸菌についてOK血清でスライド凝集反応(抗原は生菌でよい)を行い、その後、O群型別を実施すればよいと思う。なお、豚の大腸菌症に関連する大腸菌のOK血清はイギリスから入手可能である(コスモバイオ社のカタログ(1997~1999年版)P786に記載されている)。

質問 (桜井健一, 埼玉県熊谷家保)

発症豚、非発症豚を含め、浮腫病発生時の対応についてお聞きしたい。

答 (中澤宗生, 家畜衛試)

特異的対応(トキシイド、抗毒素等)が今後は必要である。海外では実用化に近づいている。

質問 (八木澤守正, 抗生物質学協)

渡辺先生のご発表にENRの1日投与と3日投与の比較試験があり、1日投与では無投与と同じ結果であったので、抗菌薬投与は無効という意見が出されかねない。3日投与の有効性について詳しく伺いたい。

答 (渡辺一夫, ちばNOSAI北部診療所)

浮腫病発症豚へのENRの投与は有効と考える。ただし、腸管内で増殖した原因菌を抑えるには1回投与より3回投与の方が有効と考える。

質問 (佐藤静夫, 全農家衛研)

演題3と4では抗菌剤の応用について賛否に分かれた意見であるが、なぜそのような結果になったか、相互に考察して頂きたい。

答 (渡辺一夫, ちばNOSAI北部診療所)

発生農場では浮腫病対策として様々な抗菌剤や生菌剤を発症予防目的で投与していたが、発生が長期化し、甚大な損失を被った。このことから、生菌剤の投与では原因菌の腸管内での増殖を防止できないと考える。

答 (長尾ゆかり, 熊本県城北家保)

抗菌剤の使用を否定しているのではなく、今回の事例では、良好な結果が得られなかっただけである。農場の状態(衛生意識、飼養管理、他の疾病の有無等)にあわせて抗菌剤、生菌剤、これらの併用等を選択すべきである。しかし、いずれの場合も、飼養環境の改善は重要であると思われる。

発言 (まとめ) (阪野哲也, 全農家衛研)

本日は豚の浮腫病に対する抗菌剤の使い方をテーマに、その病態、野外事例、全国調査成績、さらに人におけるVTEC感染症対策を発表・検討いただいた。発表の中でも示されていた様に、本症は全国的に多発傾向にあり、発生した農場は大きな被害を受けております。原因となるVT2e産生大腸菌は全国的に広く分布し、かなりの養豚場に浸潤している様です。

本日の渡辺先生の発表は大規模養豚場での発生事例であり、一方、長尾先生の発表は極めて衛生レベルの高い養豚場での事例であったことから、単に衛生レベルの低い農場で発生しやすいとは限らないようです。最近、本病に関する多くの事例が報告されており、本日も発生誘因として温度管理ミス等の話があったが、発症メカニズム等に未だ不明な点も多く、今後の実態解明が待たれる。本来ならば、この場で本病発生時における抗菌剤使用の可否、あるいは具体的な使い方について一定の見解を纏めることが望まれる。しかし、薬剤

使用に関しても薬剤の種類，投与期間，ルート等についてももう少し成績の蓄積が必要と考えられる。本日は病気の実態と問題点をご理解いただけ

たと思うが，誘因や抗菌剤の使用に関する知見の蓄積を宿題とし，できれば2・3年後にそれらの知見を基に本会で再度検討できればと思う。

会 務 報 告

1. 平成 11 年度定期総会の報告

平成 11 年度定期総会は第 40 回全国家畜保健衛生業績発表会の開催期の後日、平成 11 年 4 月 17 日(土)午前 10 時から日本獣医畜産大学の 312 講義室において、後述の第 26 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 10 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 20 号(53 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関係文献リスト(欧文, 1995・1996(続)～1998 年分)②抗菌性物質の動物感染症への有効性および残留性に関する国外及び国内文献リスト(1997～1998 年分), 以上 2 点であった。3) 平成 10 年度定期総会開催(平成 10 年 4 月 25 日)。4) 第 25 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 20 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 20 号末尾に掲載)。6) 上

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ざざ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。

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10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11年度事業計画

平成11年度事業計画は、上記平成10年度の事業の1)~6)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の説明があった。また、会員名簿の作成・配布を行うこと、及び会の活性化を目指して新規事業検討委員会(仮称)を発足させる計画が提案された。

(4) 平成11年度予算

別表2の予算案が執行部から提出され、補足説明が行われた。

以上2議案を一括審議の上、承認可決。

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

2. 第26回シンポジウムの開催

上記の総会に引き続き、4月17日午前10時30分から同所において第26回シンポジウムが行わ

れた。まず、特別講演1)として、大島 慧先生(日本動物薬事協会)が「動物用抗菌剤をめぐる最近の国際的な動き」のテーマで、注目されているEU諸国の動物用抗菌剤の使用規制の動きを中心とする国際情勢について前回に引き続き報告され、抗菌剤の適正使用の重要性が強調されるに至った経緯を詳しく説明された。続いて特別講演2)として、吉村治郎先生(農水省動物医薬品検査所)が「動物における耐性菌-医療分野との関わり-」のテーマで、ご自身の研究を含む数多くの文献を紹介しながら、耐性菌と人との関わりについて考察を加えられた。次いで「豚の浮腫病(VTEC感染症)に対する抗菌剤の応用について」と題するシンポジウムで、中澤宗生先生が豚の浮腫病について概説され、相楽裕子先生が人の腸管出血性大腸菌O157感染症の治療について、渡辺一夫先生ならびに長尾ゆかり先生がそれぞれの地域の養豚場における豚浮腫病の集団発生例と治療及び予防対策についてシンポジストとして講演された。さらに、追加演題として大谷利之氏が豚由来毒素産生性大腸菌の薬剤耐性について講演された。各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ならびに特集として掲載されている。

賛 助 会 員

(製薬関係)

武田薬品工業株式会社
第一製薬株式会社
協和醗酵株式会社
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
大日本製薬株式会社
ファルマシアアップジョン
コーキン化学株式会社

日本動物薬事協会
藤沢薬品工業株式会社
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
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

(順不同)

(以上 23 会社・団体)

(別表1)

平成10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	540,000	525,000		15,000	3,000×175 30,000×4 20,000×16 10,000×4 シンポジウム参加費, 利子
賛助会費	500,000	480,000		20,000	
繰越金	19,118	19,118			
雑収入	200,000	194,928		5,072	
合 計	1,259,118	1,219,046		40,072	

支出の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	122,000	100,903	8,200	21,097	会費納入願 切手代, 書留料 事務用品 通勤, 都内交通費
事務手当	50,000	58,200		6,000	
印刷費	12,000	6,000		12,896	
通信費	30,000	17,104		4,601	
消耗品費	5,000	399		800	
交通費	20,000	19,200		5,000	
雑費	5,000	0			
会議費	40,000	14,068		25,932	総会通知印刷代等 会場費, 交通費
総会費	15,000	11,100	3,900		
役員会議費	5,000	1,648	3,352		
専門部会会議費	20,000	1,320	18,680		
事業費	1,080,000	927,179	17,150	152,821	文献リスト等印刷送料 謝礼, 要旨印刷等 編集, 印刷費, 送料等 文献資料収集費
資料配布費	300,000	196,770		103,230	
講演会費	180,000	127,609		52,391	
会報発行費	550,000	567,150		4,350	
資料収集費	40,000	35,650		10,000	
他の事業費	10,000	0			
雑費	10,000	0		10,000	
予備費	7,118	0		7,118	
(小) 合計		1,042,150			
次年度繰越		176,896			
合 計	1,259,118	1,219,046		40,072	

繰越金 176,896 { 三菱銀行普通預金 136,027 郵便振替 0
 { 郵便貯金 6,028 現金 34,841

監査の結果, 以上の通り相違ありません

平成11年3月20日

監事 伊佐山康郎㊞

監事 小野浩臣㊞

(別表2) 平成11年度収支予算書

収入の部

科 目	平成11年度予算額	平成10年度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	540,000	540,000			3,000×180名分 10,000×50口分
賛助会費	500,000	500,000			
繰越金	176,896	19,118	157,778		シンポジウム, 印刷超過分
雑収入	200,000	200,000			
合 計	1,416,896	1,259,118	157,778		

支出の部

科 目	平成11年度予算額	平成10年度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	142,000	122,000	20,000		印刷代, コピー代 切手代 事務用品 通勤費, 都内交通費
事務手当	60,000	50,000	10,000		
印刷費	12,000	12,000			
通信費	30,000	30,000			
消耗品費	5,000	5,000			
交通費	30,000	20,000	10,000		
雑費	5,000	5,000			
会議費	30,000	40,000		10,000	総会資料印刷代 会場使用料, 交通費等
総会費	15,000	15,000			
役員会議費	5,000	5,000			
専門部会会議費	10,000	20,000		10,000	
事業費	1,100,000	1,080,000	20,000		編集, 印刷, 送料 謝礼, 要旨印刷等 編集, 印刷費, 送料等 文献・資料収集費 事業拡充対策費
資料配布費	300,000	300,000			
講演会費	180,000	180,000			
会報発行費	570,000	550,000	20,000		
資料収集費	40,000	40,000			
他の事業費	10,000	10,000			
雑費	10,000	10,000			
予備費	134,896	7,118			
合 計	1,416,896	1,259,118	157,778		

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
2000年3月

ANTIBIOTICS (抗生物質)

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
PENICILLIN ANTIBIOTICS (PCs) :			
ペニシリン系抗生物質			
<i>Aminobenzylpenicillin</i>	see Ampicillin		
Amoxicillin		N,1,2,3	AMPC
Ampicillin	<i>Aminobenzylpenicillin</i>	N,1,2,3	ABPC
Aspoxicillin		N,1	ASPC
Benzylpenicillin	<i>Penicillin G</i>	N,1,2,3	PCG
Clavulanic acid		N,4	CVA
Cloxacillin	<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,1,2,3	MCIPC(CX)
Dicloxacillin	<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,1,2	MDIPC(DCX)
<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	see Nafcillin		
Hetacillin	<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	N,2	IPABPC
<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	see Hetacillin		
<u>Mecillinam</u>		1	MPC
<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	see Cloxacillin		
<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	see Dicloxacillin		
<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	see Oxacillin		
Nafcillin	<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	1	NFPC
Oxacillin	<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	N,4	MPIPC
<i>Penicillin G</i>	see Benzylpenicillin		
○Ticarcillin		2	TIPC
CEPHEM ANTIBIOTICS (CEPs) :			
セフェム系抗生物質			
<i>Cefacetrile</i>	see Cephacetrile		
○Cefadroxil		2	CDX
<i>Cefalexin</i>	see Cephalixin		
<i>Cefaloridine</i>	see Cephaloridine		
<i>Cefapirin</i>	see Cephalirin		
Ceftiofur		1,2	CTF
Cefivritril		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
△Cephalirin	<i>Cefapirin</i>	N,1,2	CEPR
Cephoxazole		4	CXZ
Latamoxef	<i>Moxalactam</i>	N,4	LMOX
<i>Moxalactam</i>	see Latamoxef		

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION	
AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS (AGs) : アミノグリコシド系抗生物質				
○Amikacin	<i>see</i> Paromomycin	3	AMK	
<i>Aminocidin</i>				
Apramycin		(1),4	APM	
<u>Destomycin A****</u>		1	DM-A	
Dihydrostreptomycin		1,2,3	DSM	
Fradiomycin		<i>Neomycin, Framycetin</i> <i>see</i> Fradiomycin	N,1,2,3	FRM(FM,NM)
<i>Framycetin</i>				
Gentamicin			N,1,2,3	GM
<u>Hygromycin B****</u>			1,2	HM-B
Kanamycin			N,1,2	KM
<i>Neomycin</i>		<i>see</i> Fradiomycin		
Paromomycin		<i>Aminocidin</i>	N,4	PRM
Spectinomycin			N,1,2,3	SPCM(SPCT)
Streptomycin		N,1,2,3	SM	
MACROLIDE ANTIBIOTICS (MLs) : マクロライド系抗生物質				
<u>Acetylisovaleryltiyosin</u>	<i>Magnamycin</i>	1	AIV-TS	
Carbomycin			2 CRM	
Erythromycin		N,1,2,3	EM	
Josamycin		N,1	JM	
Kitasamycin*		<i>Leucomycin</i> <i>see</i> Kitasamycin <i>see</i> Carbomycin <i>see</i> Mirosamicin	N,1	LM(KT)
<i>Leucomycin</i>				
<i>Magnamycin</i>				
<i>Miporamycin</i>		<i>Miporamycin</i>	1	MRM
<u>Mirosamicin</u>				MNM
Mycinamicin			4	OL(OM)
Oleandomycin			N,1,2	
○Roxithromycin			4	RXM
<u>Sedecamycin*</u>			1	SCM
Spiramycin		N,1	SPM(SP)	
<u>Terdecamycin</u>		1	TDM	
<u>Tilmicosin</u>		1,3	TMS	
Turimycin		4	TUM	
<u>Tylosin*</u>		1,2,3	TS	
LINCOSAMINID ANTIBIOTICS (LCMs) : リンコマイシン系抗生物質				
○Clindamycin		2	CLDM	
Lincomycin**		N,1,2,3	LCM	
Pirlimycin		2	PLM	
PEPTIDE ANTIBIOTICS (PTs) : ペプチド系抗生物質				
Aibellin		4	ABL	
△Avoparcin		(1),3	AVP	
Bacitracin****	<i>see</i> Flavophospholipol	N,1,2,3	BC	
<i>Bambermycin**</i>		2		
Colistin*		N,1	CL	
<u>Enramycin*</u>		N,1	ER	

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
<i>Flavomycin</i>	<i>see Flavophospholipol</i>		
<u>Flavophospholipol</u> *	<i>Bambermycin, Flavomycin</i>	1,2,3 (1)	FV MC(MCB)
Macarbomycin			
<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>		
<u>Thiopeptin</u> *		1	TPT
○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	LNM
Lysocellin		4	LSC
Maduramicin**		4	MDRM
<i>Methylsalinomycin</i>	<i>see Naracin</i>		
Monensin****	<i>Methylsalinomycin</i>	1,2,3 2,4	MNS(MN) NRS
Narasin**		1	SNM(SLM)
<u>Salinomycin</u> ****		1,4	SDRM
<u>Semduramicin</u> ****		4	TNS
Tetronasin			
TETRACYCLINE ANTIBIOTICS(TCs) : テトラサイクリン系抗生物質			
Chlortetracycline****		N,1,2,3	CTC
△Doxycycline		N,1,2	DOXY
Oxytetracycline****		N,1,2,3	OTC
Tetracycline		N,3	TC
ANTIFUNGAL ANTIBIOTICS(AFAs) : 抗真菌性抗生物質			
Amphotericin-B		N,3	AMPH
Griseofulvin		N,1,2,3	GRF
○Miconazole		2	MCZ
<u>Nanafrocin</u>		1	NNF
Nystatin**		N,1,2,3	NYS
△Perimycin		4	PRIM
Siccanin		N,1	SCN

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
OTHER ANTIBIOTICS(Etc) : その他の抗生物質			
Ardacin		4	ADC
<i>Avilamycin*</i>		1,4	AVM
<i>Bicozamycin*</i>	<i>Bicyclomycin</i>	1	BCM(BCZ)
<i>Bicyclomycin</i>	<i>see Bicozamycin</i>		
Chloramphenicol		N,1,3	CP(CM)
<i>Efrotomycin*</i>		1,2,3,4	EFM
Fosfomycin		N,1	FOM
Fusidic acid		N,4	FA
Nisin		1	NS
<i>Nourseothricin</i>	<i>see Streptothricin</i>		
Novobiocin**		N,1',2,3	NB
<i>Polynactin*</i>		1	PNT
Rifampicin	<i>Rifampin</i>	N,4	RFP
<i>Rifampin</i>	<i>see Rifampicin</i>		
Streptothricin	<i>Nourseothricin</i>	4	STR
<i>Tiamulin**</i>		1,3	TML
Tyrothricin		4	TTC

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>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
Sulfaethoxypyridazine		2	SEPD
<i>Sulfafurazole</i>	<i>see Sulfisoxazole</i>		
Sulfisomidine, Sulf(a)isomidine		1	SID
△Sulfisoxazole, Sulf(a)isoxazole	<i>Sulfafurazole</i>	(1),2	SIX
Sulfisozole		1	SIZ
Sulfamerazine	<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	1,3	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
Sulfamethoxyypyridazine		1,2,3	SMPD
<i>Sulfamethyloxazole</i>	<i>see Sulfamoxole</i>		
Sulfamethylphenazole			SMPZ

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	see Sulfapyrazole		
<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	see Sulfamerazine		
<i>Sulfamine</i>	see Sulfanilamide		
△Sulfamoildapsone		1	SMD(SDDS)
Sulfamonomethoxine		1	SMMX
Sulfamoxole	<i>Sulfamethyloxazole</i>	4	SMOX
Sulfanilamide	<i>Sulfamine</i>	3	SA
Sulfanitran		2'	SNT
Sulfaphenazole		1	SPHZ
Sulfapyrazole	<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>		SPZ
Sulfapyridine			SPD
<i>Sulfapyrimidine</i>	see Sulfadiazine		
Sulfaquinoxaline**		1',3	SQ
Sulfathiazole		1,3'	STZ
<i>Sulfathiodiazole</i>	see Sulfamethizole		
<i>Sulfisomezole</i>	see Sulfamethoxazole		
○Sulfomyxin		2	SFMX
<i>Sulfomethoxine</i>	see 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>	see Nitrofurantoin		
<i>Nitrofuraf</i>	see Nitrofurazone		
Nitrofurantoin	<i>Nitrofuracin</i>	2,3	NFT
Nitrofurazone	<i>Nitrofuraf</i>	1,1',2	NFZ
<i>Nitrovin</i>	see Difurazon		
Nifurstyrene		1	NFS
<i>Panazon</i>	see Difurazon		
PYRIDONECARBOXYLIC ACID(PCAs) :			
ピリドンカルボン酸系 (ニューキノロン系)			
<i>Apiroxacin</i>	see Esafloxacin		
Benofloxacin	see <i>Vebuloxacin</i>	(1)	BFLX
Binfloxacin		4	BNFX
Cinoxacin		4	CINX
Ciprofloxacin		4	CPFX
Danofloxacin		1,4	DNFX
△Difloxacin		1,2,4	DFLX
Enrofloxacin		1,2,3,4	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

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Norfloxacin		4	NFLX
Ofloxacin		1	OFLX
△Orbifloxacin		1,2	OBFX
Oxolinic acid		1	OXA(OA)
Pefloxacin		4	PFLX
Pipemidic acid		4	PPA
Piromidic acid		1	PA(PMA)
Rosoxacin		4	RSX
△Sarafloxacin		1,2,4	SRFX
Sparfloxacin		4	SPFX
Tosufloxacin		4	TFLX
<i>Vebulfloxacin</i>	<i>see Benofloxacin</i>	1	VBFX
ANTIPROTOZOAN AGENTS			
Amprolium****		1,3	APL
Arprinocid		3,4	APC(ARP)
Beclorhamine		(1)	BT
Buparvaquone		4	BPVQ
Clopidol		(1)	CLP
Decoquinat****		1,2,3	DEC
Diclazuril		4	DLZ(DZR)
Diminazene		1	DNZ
Dinitolmid	<i>Zoalene</i>	(1)	DTM(ZL)
Ethopabate****		(1')	ETB
Glycarbylamide		(1)	GCA
△Halofuginone****		1,2	HFN(HFG)
△Imidocarb		2,4	IDC
Isometamidium		4	ITD
Nicarbazin****		1,3	NCZ
Obioactin		4	OAT
Pamaquine		1	PMQ
Parvaquone		4	PVQ
Primaquine		1	PRQ
Pyrimethamine		1'	PYR
Quinapyramine		4	QPM
Robenidine**		(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		4	MNZ
Olaquinox*		1,5	ODX(OOD)
Ormetoprim**		1',2	OMP
Quinoxin		4	QDX
Thiamphenicol		1	TP
Trimethoprim		1',3'	TMP

N : 日本抗生物質医薬品基準(1998)記載の医薬品 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' : 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(1998): 動物用薬品用量要覧、Code of Fed. Reg.(U.S.A.)(1996)、Feed Additive Compendium(1997)、
日本抗生物質学術協議会編(1998): 日本抗生物質医薬品基準

(編集: 小野浩臣・高橋 勇、協力: 獣日本抗生物質学術協議会)

☆ 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(2000年6月末)に会員からのご異議がなければ、それ以後、本会制定の正式略語といたします。

Antibiotics (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylisovalerylytylosin(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	
Bacitracin(PTs)	BC	
Benzylpenicillin(PCs)	PCG	Penicillin G
Bicozamycin(Etc)	BCM(BCZ)	Bicyclomycin
Carbomycin(MLs)	CRM	Magnamycin
○Cefadroxil(CEPs)	CDX	
Cefazolin(CEPs)	CEZ	
Cefivritil(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	
○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
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

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Laidlomycin(Etc)	LDM	
Lasalocid(PEs)	LLC(LS)	
Latamoxef(CEPs)	LMOX	Moxalactam
Lincomycin(LCMs)	LCM	
Lonomyacin(PEs)	LNM	
Lysocellin(PEs)	LSC	
Macarbomycin(PTs)	MC(MCB)	
Maduramicin(PEs)	MDRM	
Magnamycin(MLs)		Carbomycin
Mecillinam(PCs)	MPC	
○Miconazole(AFAs)	MCZ	
Mirosamicin(MLs)	MRM	Miporamycin
Monensin(PEs)	MNS(MN)	
Mycinamicin(MLs)	MNM	
Nafcillin(PCs)	NFPC	Ethoxynaphthylpenicillin
Nanafrocin(AFAs)	NNF	Nanaomycin
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(AFAs)	PRIM	
Pirlimycin(LCMs)	PLM	
Polymyxin-B(PTs)	PL(PM-B)	Sulfomyxin
Polynactin(Etc)	PNT	
Quebemyacin(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
Terdecamycin(MLs)	TDM	
Tetracycline(TCs)	TC	
Tetronasin(PEs)	TNS	
Thiopeptin(PTs)	TPT	
Tiamulin(Etc)	TML	
○Ticarcillin(PCs)	TIPC	
Tilmicosin(MLs)	TMS	
Turimycin(MLs)	TUM	
Tylosin(MLs)	TS	
○Tyrothricin(PTs)	TTC	
△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	
Beclorhiamine(APAts)	BT	
Benfloxacin(PCAs)	BFLX	Vebufloxacin
Binfloxacin(PCAs)	BNFX	
Buparvaquone(APAts)	BPVQ	
Carbadox(Etc)	CDX(CBD)	
Cinoxacin(PCAs)	CINX	
Ciprofloxacin(PCAs)	CPFX	
Clopidol(APAts)	CLP	
Danofloxacin(PCAs)	DNFX	
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	
Esafloxacin(PCAs)	ESFX	Apiroxacin
Ethopabate(APAts)	ETB	
Fleroxacin(PCAs)	FLRX	
△Florfenicol(Etc)	FFC(FF)	
Flumequine(Etc)	FMQ	
Furaladone(FDs)	FTZ	
Furazolidone(FDs)	FZ	
Glycarbylamide(APAts)	GCA	
Halquinol(Etc)	HQN	
△Halofuginone(APAts)	HFN(HFG)	
Homosulfamine(SAs)	HS	
Ibafloxacin(PCAs)	IBFX	
△Imidocarb(APAts)	IDC	
Ipronidazole(Etc)	INZ	
Isometamidium(APAts)	ITD	
Marbofloxacin(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	Nitrofur
Norfloxacin(PCAs)	NFLX	
Obioactin(APAts)	OAT	
Ofloxacin(PCAs)	OFLX	
Olaquinox(Etc)	ODX(OOD)	
△Orbifloxacin(PCAs)	OBFX	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
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	
Quindoxin(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	Sulfadimethoxypyrimidine
Sulfadimidine(SAs)	SDD	Sulfamethazine,Sulfadimethylpyrimidine
Sulfadoxine(SAs)	SDOX	Sulfomethoxine
Sulfaethoxyppyridazine(SAs)	SEPD	
Sulfafurazole(SAs)	SFRZ	
Sulfamerazine(SAs)	SMR	Sulfamethylpyrimidine
Sulfamethizole(SAs)	SMTZ	Sulfamethiazole,Sulfathiodiazole
Sulfamethoxazole(SAs)	SMX	Sulfisomezole
Sulfamethoxyppyridazine(SAs)	SMPD	
Sulfamethylphenazole(SAs)	SMPZ	
△Sulfamoildapsone(SAs)	SMD(SDDS)	
Sulfamonomethoxine(SAs)	SMMX	
Sulfamoxole(SAs)	SMOX	Sulfamethyloxazole
Sulfanilamide(SAs)	SA	Sulfamine
Sulfanitran(SAs)	SNT	
Sulfaphenazole(SAs)	SPHZ	
Sulfapyrazole(SAs)	SPZ	Sulfamethylphenylpyrazole
Sulfapyridine(SAs)	SPD	
Sulfaquinoxaline(SAs)	SQ	
Sulfathiazole(SAs)	STZ	
Sulfisomidine,Sulf(a)isomidine(SAs)	SID	
△Sulfisoxazole,Sulf(a)isoxazole(SAs)	SIX	Sulfafurazole
Sulfisozole(SAs)	SIZ	
○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21号

2000年3月31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 阪野哲也, 桜井健一, 佐藤静夫, 澤田拓士, 高橋 勇,

八木澤守正

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

