

# 動物用抗菌剤研究会報

## PROCEEDINGS OF THE JAPANESE SOCIETY OF ANTIMICROBIALS FOR ANIMALS

No. 30

December, 2008

動物用抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials  
for Animals

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

# 目 次

今回の特別講演・シンポジウム開催にあたって……………澤田拓士……………	1
<b>特別寄稿：</b>	
日欧米における飼料添加剤・添加物規制の比較……………福本一夫……………	2
<b>特 集：</b>	
<b>1. 抗菌性物質の使用と耐性発現</b>	
1. わが国における抗菌性物質の使用量の推移……………平山紀夫・伊藤文世……………	10
2. 抗菌薬使用による家畜由来大腸菌の交差耐性および共耐性の農場レベルでの 発現状況について……………原田和記……………	19
3. 動物に対するキノロン系抗菌剤の使用と耐性菌選択との関連 ……………秋庭正人……………	29
4. 埼玉県で分離された豚離乳後下痢症由来大腸菌の薬剤感受性 ……………荒井理恵……………	34
<b>2. 新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と臨床</b>	
1. 注射用セフォペンナトリウム……………香川尚徳・高津暁志……………	41
<b>資 料：</b>	
1. 抗菌薬を理解するために……………小久江栄一……………	55
2. 抗菌薬の臨床応用……………片岡 康……………	58
動物用抗菌剤研究会会則……………	61
動物用抗菌剤研究会報投稿規程……………	63
会務報告……………	65
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）……………	73

# 今回の特別講演・シンポジウム開催にあたって

澤田拓士（動物用抗菌剤研究会 理事長）

耐性菌の増加を抑制するために「抗菌剤の適正かつ慎重な使用」が叫ばれ、世界各国で様々な抗菌剤の使用に関する規制が導入されている。日欧米では永年に亘って議論を重ね、独自に、あるいは協調してこれと取り組んできた。しかしながら、その規制の日欧米間での違いや共通する部分について我々の理解は必ずしも十分ではないと思われる。そこで、今年度の特別講演では、特に家畜における抗菌剤の主要な部分を占める飼料添加剤および添加物に対する3極での規制をとりあげて比較するとともに、それによる影響の違いや今後の方向性を考えることとし、「日欧米における飼料添加剤・添加物規制の比較」と題して、日本イーライリリー株式会社の福本一夫先生にご講演をお願いした。

また、動物における抗菌剤の使用により耐性菌が選択され、増加することが動物の治療を困難にするとともに、耐性菌が食を介して、あるいは接触等により人に伝播して人の治療を困難にするというリスクが問題となっている。しかしながら、実際、耐性菌の出現や増加が抗菌剤の使用あるいは使用量や頻度とどれだけ関連しているかについては不明な点が多い。そこで、今回のシンポジウムIはこれらの疑問点を明らかにすることを目的

に企画された。まず、「わが国における抗菌性物質の使用量の推移」と題して畜産生物科学安全研究所の平山紀夫先生にご講演をお願いし、続いて「抗菌剤使用による家畜由来大腸菌の交差耐性および共耐性の農場レベルでの発現状況について」と題して農林水産省動物医薬品検査所の原田和記先生に、「動物に対するキノロン系抗菌剤の使用と耐性菌選択との関連」と題して独立行政法人動物衛生研究所の秋庭正人先生に、「埼玉県内で分離された豚離乳後下痢症由来大腸菌の薬剤感受性」と題して埼玉県中央家畜保健衛生所の荒井理恵先生にご講演をお願いした。

さらに、シンポジウムIIでは、「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と臨床」をテーマに、ファイザー株式会社の香川尚徳先生に「セフォキシメトナトリウム」について紹介して頂いた。

何れのご講演においても、興味深く豊富な内容を解りやすく話して頂き、我々の理解を深め、誤解を解消することができたと思う。演者の先生方に厚く御礼申し上げたい。一方では、今後の課題がそれぞれのテーマで浮き彫りにされたのではないかと思われる。本研究会がこれから取り組むべきことを考える上での貴重なご意見と考えたい。

# 日欧米における飼料添加剤・添加物規制の比較

福本一夫

日本イーライリリー株式会社 (〒 651-0086 神戸市中央区磯上通 7-1-5 三宮プラザビル)

## 1. はじめに

抗菌薬はその発見から半世紀以上経つが、人の医療だけでなく家畜の疾病の治療や制御を目的として広範に使われてきた。一方でこれは、抗菌薬を使うことによる耐性菌の発現と効果の低下への懸念の歴史でもあり、その使用経験から抗菌薬の適正使用について様々な指針や対策が発案され、世界各国で様々な規制が導入されてきた。

現在、畜産領域では抗菌薬は疾病治療や制御など以下の4つの目的に使われている。

- ① 疾病の治療：発症した疾病を治療し、状態を改善するための投薬。
- ② 疾病の制御(コントロール)：既に感染している、あるいは病原体の存在する動物集団において感染圧力を低下させ、発症を防いだり、軽減させるための戦略的投薬。例えば、鶏のコクシジウム症対策や、離乳子豚の下痢対策などがこれに該当する。
- ③ 疾病の予防：発症の可能性のある動物群に対して、事前に投薬することで発症を未然に防ぐ投薬。例えば、ウイルス主体の感染症に対する二次感染阻止など。
- ④ 健康維持(成長促進)：腸内細菌叢を正常化し、また、不顕性の病原菌の感染を制御することで動物の健康状態を維持し、結果として、飼料中の栄養成分の有効利用を促し、動物の成長を促進させるとともに、飼料効率を改善させる。

一方、家畜への抗菌薬の適正使用を担保するための規制は、日欧米それぞれで異なる部分や共通

する部分があり、このような違いが、消費者やマスコミ、さらには獣医師の誤解のもととなり、さらには、国際的な適正使用の論議を困難にしている一因にもなっている。

本稿では、特に家畜の抗菌薬使用の中心であり、各国で規制方法が大きく異なる飼料添加で用いる抗菌薬の規制について、国別の規制を紹介し今後の適正使用のあり方について考えてみたい。

## 2. 日本の規制

日本では飼料に添加して用いる抗菌薬は動物薬と飼料添加物に区分され、前者は薬事法、後者は飼料の安全性の確保と品質の改善に関する法律(飼料安全法)により規制されている。それぞれの飼料への添加と農場での使用についての概要を図1に示した。

### (1) 動物薬

動物薬は原則として獣医師の関与を必要とし、獣医師の指示書に基づいて農家が使用できる。また、「治療」のみを目的とし、予防的な投与は認められていない。そのため、発症した個体に対して7日以内の投与に限定した使用が必要で、飼料への添加は農場でしか認められていない。さらに、すべての抗菌薬は使用規制省令に則った使用並びに出荷前の使用禁止期間の遵守が求められている。なお、魚を対象とした投薬は、獣医師の関与が無くとも可能であるが、そのため使用規制に従うことが求められている。

動物薬は農林水産省による効果ならびに安全性などの審査の後に、食品安全委員会および厚生労働

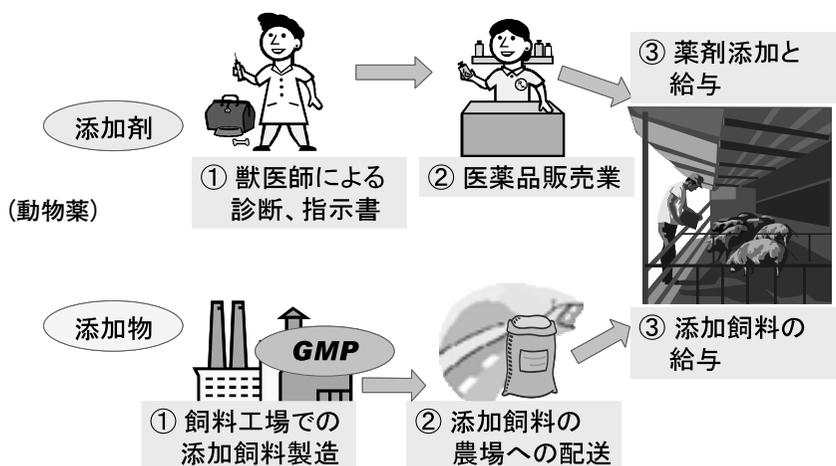


図1 日本における動物薬と飼料添加物の飼料への添加と農場での使用

働省の審議により残留基準値が設定された後に、個々の製品について承認が与えられる。また、いったん承認を受けた後も、原則として6年後の再審査やその後5年毎の再評価が必要で、効果や安全性、残留性について定期的な見直しが行われている。一方、先発品と同一の有効成分を含む、いわゆるゾロ品を上市する場合には、通常は生物学的同等性に関する動物試験ならびに *in vitro* 溶出性試験などの資料を提出して承認を受ける必要がある。

製造については、原薬および製剤とも許可を受けた国内外の製造所でGMP（Good Manufacturing Practice：適正製造規範）に従った製造が求められ、当該動物薬の承認を取得して販売するには製造販売業の許可が要求される。

動物薬の休薬期間は残留性試験の結果に基づき、現在では各組織・臓器の残留量が残留基準値（MRL：Maximal Residue Limit，最大残留許容量）を下回った時点により決められるが、従前は、残留が検出されない時点を持って休薬期間としていた。そのため従前の手法で定められた休薬期間は、現行方式で求めたそれより長いことが多い。

## (2) 飼料添加物

飼料添加物は動物薬とは反対に獣医師の関与を必要としない代わりに、その使用目的が飼料中の栄養成分の有効利用の促進と、幼齢期の寄生性疾

病における生産性の改善を目的として使用される。また、適正な飼料への添加を担保するため、飼料工場での添加しか認められておらず、添加できる飼料の種類（動物種や使用ステージ）や添加量、同時に添加できる他の抗菌性飼料添加物の種類なども規定されている。抗菌性飼料添加物は、4つの区分に分けられ、同一区分内の併用は認められない。

第1欄：主としてコクシジウムに対し効果を有する物質

第2欄：主として駆虫効果を有する物質

第3欄：主としてグラム陽性菌に作用する物質

第4欄：主としてグラム陰性菌に作用する物質

飼料添加物は動物薬と異なり、食品添加物のように物質ごとに指定される。指定された飼料添加物は成分規格等省令に収載され、規格が定められている。また、最初の指定時には動物薬以上の資料の要求がある一方、いったん指定された物質については、後発品は規格に適合すれば誰でも届出により発売できる。そのため、ロット毎に国家検定による品質の担保が求められており、国の検査をクリアしないと流通できず、この部分で一定の品質の担保を図っている。

なお、現在、国家検定を代替する制度としてGMP登録制度が導入され、ロット毎の国家検定もしくはGMP登録製造所での製造の2本立てによる規制がなされている。

飼料添加物の休薬期間についても、残留性試験の結果をみて判断がされるものの、通常は実際の残留にかかわらず、一律7日間が設定されているが、これは、獣医師の関与が無いために、生産者にもわかりやすく、誤りの起こらない十分な休薬期間として設定されたものである。

### 3. ヨーロッパの規制

ヨーロッパでは1990年代以後、EU統合の動きの中で、EUとしての法規制ならびに各国の法規と制度が存在し、必ずしも統一された制度とまではなっていない。しかし、制度の基本はEUが定め、これに従って各国が法令の整備を行うという基本体勢は整いつつある。EUとしての抗菌薬の規制は、日本と米国の間とも言えるもので、日本と同様、動物薬と飼料添加物の2つの法規の下、別々の規制が行われているが、一方で、動物薬であっても飼料工場での添加が可能となっている。動物薬はEU指令81/851/EECにより、企業情報関連委員会が監督し、飼料添加物については従前のEU指令70/524/EECに代わり、2003年9月に導入されたEC No.1831/2003により、保健・消費者保護委員会が監督している。

ヨーロッパの制度の概要を表1に示した。

#### (1) 動物薬

動物薬は指令81/851/EECの下、原則として獣医師の処方に基づいて使用されるが、薬剤添加飼料の製造や流通については、さらに指令90/167/EECにより、製造・流通・使用などの要件が定められている。各国の規制は、このEU指令を参照しているものの、その規制内容や運用は大きく異なり、主に飼料工場で薬剤添加飼料が製造される国から、農場での添加を主とする国までである。

##### A. 動物薬の飼料への添加

動物薬の効能や投与期間は日本とは異なり、疾病の治療のみならず制御や予防的投与も認められており、用法で定められる投与期間も1, 2週間～それ以上と、目的とする疾病をコントロールするのに必要な期間が設定されている。

飼料工場における添加は、まず、獣医師が疾病の診断を行い、処方箋を交付することで始まる。農場は交付された処方箋を飼料工場に送り、飼料工場はそれを受け取って薬剤添加飼料を製造し農場に出荷する(図2)。獣医師の処方箋には通常1ヶ月の有効期間があり、その間であれば、生産者はその処方箋で同様の薬剤添加飼料を購入できる。一方、獣医師は、処方箋を再交付する場合には効果の評価と伴に、疾病の再診断をしっかりと行うよう求められており、漫然と同じ薬剤を長期間添加することはできない。

表1 EUにおける動物薬と飼料添加物の承認・指定の審査システム

“飼料添加物”	“動物用医薬品”
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 保健・消費者保護委員会               <ul style="list-style-type: none"> <li>－従前の「DG VI－農業委員会」</li> </ul> </li> <li>• 飼料添加物</li> <li>• EC No.1831/2003</li> <li>• 生産性改善又は抗原虫作用を効能とする</li> <li>• 飼料添加での使用</li> <li>• 指定時の審査               <ul style="list-style-type: none"> <li>－動物の栄養に関する常任委員会</li> <li>－動物の栄養に関する科学委員会 (SCAN)</li> </ul> </li> <li>• 新組織：欧州食品安全委員会</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 企業・情報関連委員会               <ul style="list-style-type: none"> <li>－従前の「DG III－工業委員会」</li> </ul> </li> <li>• “獣医用医薬品”</li> <li>• 指令81/851/EEC</li> <li>• 疾病の治療、制御、予防を効能とする</li> <li>• 注射、飲水添加、飼料添加での使用</li> <li>• 承認時の審査               <ul style="list-style-type: none"> <li>－欧州医薬品審査局 (EMEA)</li> <li>－動物用医薬品委員会 (CVMP)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中央審査</li> <li>• 個別指定、指定がないと販売不可</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中央審査と各国審査</li> <li>• 製品毎の承認、承認がないと販売不可</li> </ul>

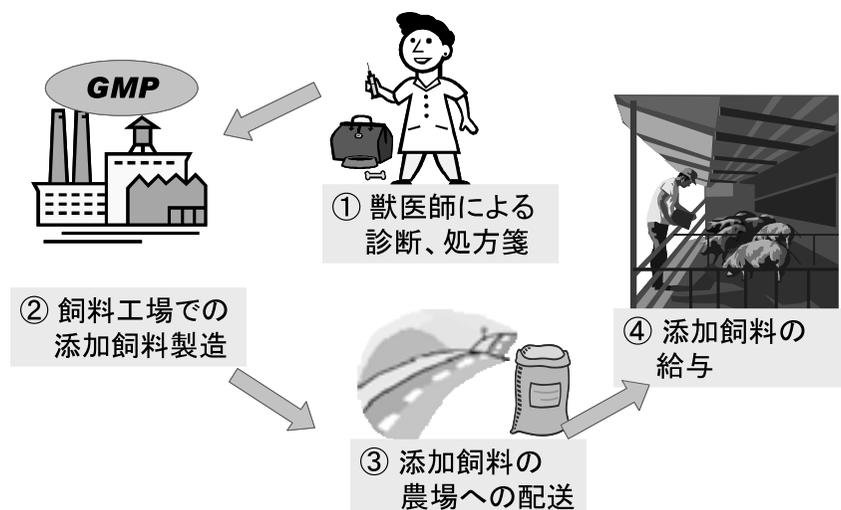


図2 EUにおける動物薬の飼料への添加と農場での使用

このように飼料工場で抗菌薬を飼料に添加できるものの、適正使用といった点では、日本以上に厳しい規制になっている。なお、飼料への薬剤添加は農場においても可能であるが、その場合は、希釈が正確にできるよう、あらかじめ希釈した製剤を用い、ミキサーなどの施設要件を満たす必要がある。

#### イ. 承認審査

動物薬の承認は中央審査と各国審査の二とおりがあるが、最近の新規抗菌薬はいずれも中央審査で審議されている。中央審査では審議に時間がかかり資料の要求が厳しいものの、一つの承認でEU圏内のすべての国で販売できるようになるため、企業にとってのメリットは大きい。一方、各国審査では、国によっては比較的審議が楽で時間も短縮できるものの、最初の承認後、他国で相互認証を行うか別途の承認申請の必要な国もあるなど、EU圏内のすべての国で販売するには繰り返しの手続きと時間がかかる。

後発品、いわゆるゾロ品の扱いについては日本と同様に生物学的同等性に基づいた評価が行われるが、日本と異なり原薬の品質については新薬と同様の厳しい規定がある。

#### ウ. 動物薬や添加飼料の品質担保

動物薬の製造については、日本と同様に原薬と製剤の製造にはGMPが求められており、一定品

質の製剤の製造が担保されている。一方、飼料工場での添加飼料製造にもGMPが求められているが、薬剤ごとのキャリーオーバーのリスクを考慮して、一定の順序で製造を行い、有薬飼料から無薬飼料への切り替えのクリーニングも工場毎に必要なクリーニング回数を決めるなど、薬剤のクロスコンタミネーションを避けるためのリスク管理措置がとられている。これは、日本の飼料添加物における“検出可能なキャリーオーバーは認めない”とする考え方とは異なっているが、残留規制同様、分析技術が向上し、より少量のキャリーオーバーが検出可能となった現在、日本もEUと同様の考え方を導入する時期に来ているのかも知れない。

#### エ. 残留規制

残留規制については、EUとして統一されたMRL(最大残留濃度)の設定が行われるが、各国審査の場合、休薬期間についてはEUで制定されたMRLを基に、各国の裁量で決められており、同一製品であっても国により休薬期間に大きな差が出るなどの問題がある。

#### (2) 飼料添加物

EUの飼料添加物の制度は以前は日本と同様、抗コクシジウム剤と成長促進剤の区分があったものの、2003年に新法規が導入され、2006年1月

より成長促進剤の区分がなくなり、抗菌性物質としては抗原虫剤のみ飼料添加物が認められている。表 2 に新制度の概要を示した。

#### ア. 飼料添加物の新制度：個別指定制度の導入など

EU でも対象動物、ステージ別の飼料中への添加濃度や休薬期間が設定され、農場が獣医師の関与なしに添加飼料を購入し使用できるのは日本と同様である。しかし、日本と違い、個別の品目、いわゆるブランド毎に指定が必要で、製造業者の責任の所在が明確化されており、日本のように一旦先発品が指定されると、後発品は国家検定に合格すれば自由に販売できるという制度とは大きく異なる。この制度は個別指定制度と呼ばれ、1999 年に導入されたものであるが、製品の製造に一定のノウハウが必要で、製品の品質と畜産物の食の安全を担保するため必要と判断された品目に対し導入されたものである。現在、抗コクシジウム剤などがこれに該当するが、この場合、個別のブランド毎に指定を受ける必要がある。つまり、後発品もきっちりとした評価を受け指定を受けないと販売できないというもので、動物薬に準じた制度といえる。EU でも以前は日本と同様、一旦指定された物質については後発品も比較的自由に参入できたが、製品の品質の担保や適正な使用と公衆衛生上の危害防止といった観点から、企業責任の明確化が求められ、今回の制度が導入されたようである。

さらに、従前は緩やかな規制下で比較的自由に流通してきた生菌剤、有機酸などもきっちりした審査が必要になり、今後は安全性や効果に関するデータに基づく指定が開始される。

#### イ. 残留規制

EU では、抗菌性飼料添加物など休薬の必要な場合に物質毎に休薬期間が定められてきたが、一方で、これまで残留基準値は設定されてこなかった。しかし、2003 年の新制度導入により、動物薬等との整合性の取れた残留規制を行う必要性から残留基準値 (MRL) の設定が求められるようになり、現在、抗コクシジウム剤など特定の物質についてヨーロッパ食品安全委員会が設定作業を行っている。

### 4. 米国における飼料添加の抗菌薬とその規制

米国では飼料添加で用いられる抗菌薬に動物薬と飼料添加物といった区分はなく、すべて動物薬として扱われている。つまり、抗生物質、合成抗菌薬、抗コクシジウム剤、駆虫剤などすべて動物薬であり、同一の抗菌薬について、その添加濃度により成長促進、疾病の予防、制御、治療といった効能が認められ、また、それぞれの効能に応じた投与期間が規定されている。そのため、日本のように一律に最大 1 週間までの投与といった制限はなく、通常、2～4 週間程度の連続投与が認

表 2 EU における飼料添加物の新制度

- 
- ①新たに飼料添加物を再整理し以下の 5 区分に集約。
    - a. 機能的添加物 (保存剤, 抗酸化剤, 乳化剤, 安定剤, 酸性化剤, サイレージ添加剤など)
    - b. 官能的添加物 (着色料, 着色料等)
    - c. 栄養的添加物 (ビタミン, ミネラル, アミノ酸など)
    - d. 畜産添加物 (生菌剤, 酵素剤, 抗菌薬以外の成長促進物質など)
    - e. 抗コクシジウム剤/抗ヒストモナス剤
  - ②ヨーロッパ食品安全委員会 (EFSA) (日本の食品安全委員会に相当) による審査の実施。
  - ③使用対象動物や使用上限量の設定と最大残留許容量 (MRL) 設定品目の拡大。
  - ④市販後調査の実施と定期的な品質チェック (異物, 微量成分, カビ毒などの分析) の実施。
  - ⑤個別指定制度の拡大と, 10 年毎の再評価と再指定制度の導入。
  - ⑥既存物質については, 今後 7 年間をかけて再評価と再指定の実施。特に, 抗コクシジウム剤については, 今後 4 年間での再評価の実施と MRL の設定。
-

められており、成長促進目的などに使う場合、出荷直前までの連続投与が認められていることもある。また、1製品を除き獣医師の処方は不要である。その代わり、用法・用量の遵守は厳しく求められ、薬剤の併用や使用期間は定められた範囲内で行う必要がある。これは、たとえ獣医師であっても、守るよう義務づけられており、承認事項を超える薬剤の併用や使用期間の延長はできない。

### (1) 飼料添加剤と添加飼料の規制

動物薬である飼料添加剤や、それを添加した薬剤添加飼料は、その希釈の程度や形状、他の添加剤との混合などにより、Type A、BおよびCという3区分に分けられるが、このうちType Aは日本でいう動物薬あるいは飼料添加物の製剤、Type Bはプレミックス、Type Cは薬剤添加飼料となっており、Type Aは動物薬メーカー、Type BおよびCはプレミックスメーカーや飼料メーカーがその製造に当たる。つまり、飼料への添加は原則として飼料工場で行われ、農家は獣医師の処方無しに薬剤添加飼料を購入し、動物に給与できるものの効能・効果、用法・用量、休薬期間を遵守した使用が義務付けられるという制度である(図3)。

### (2) 動物薬などの承認

動物薬の承認は日本やEUとほぼ同様の資料の評価により行われるが、抗菌薬に関しては「連邦食品・医薬品・化粧品法(FFDCA: Federal Food, Drug and Cosmetic Act)」に基づき、保健福祉省下の食品医薬品局(FDA)が承認を与えている。一方、ワクチンなどの生物学的製剤は「連邦動物厚生法(AWA: Animal Welfare Act)」に基づき農務省(USDA)の動植物衛生検査部(Animal and Plant Health Inspection Service: APHIS)が、外部寄生虫駆除剤は連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act: FIFRA)に基づき環境保護庁(EPA)が承認を与えている。通常新薬は4年間の専売期間が付与されるものの、日本におけるような定期的な再審査や再評価といった制度はなく、品目毎に問題があった場合に再評価がなされる。後発品の規制はEUに類似し、日本に比べて厳しく残留性試験なども求められ、特に飼料添加で用いる製品では他剤との併用承認もとる必要があるなどのハードルにより、今のところ後発品はほとんど認められていない。

米国における製造・品質管理はEUと同様かそれ以上に厳しく、GMPを遵守した製造が求められる。また動物薬である飼料添加剤のみならず、

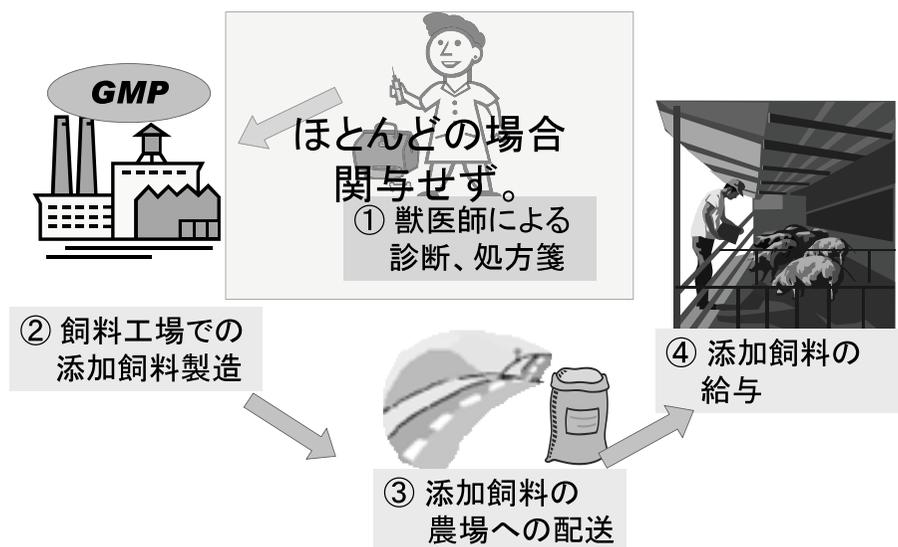


図3 米国における動物薬の飼料への添加と農場での使用

添加飼料についても GMP による製造が求められており、衛生基準や添加量を満たした添加飼料が製造されている。

### (3) 残留規制

残留性については審査の過程において一日摂取許容量 (ADI) が求められた後に、EU や日本の MRL に相当する残留基準値としてトレランスが定められるが、このトレランスは休薬期間設定のためというより、主に残留モニタリング目的に設定されたものである。また、注射剤の注射部位残留については、消費者の摂取リスクが考慮されるものの、通常、休薬期間設定には用いられない。この方式は休薬期間設定に注射部位残留を考慮する EU や日本と異なるため、米国の休薬期間、特に注射剤のそれは、EU や日本と比べ短い傾向にある。なお、米国の他、オーストラリア、カナダ、中南米諸国がこういった考え方を取り入れている。

## 5. まとめ

飼料に添加して用いる抗菌薬については米国、EU および日本、それぞれ異なる規制が布かれているものの、日本に比べ欧米ではより現実的な規

制であるとともに、コンプライアンスを重視していると考えられる。例えば、EU および米国の両者共に、適正な飼料への添加を担保するために飼料工場での添加が基本になっており、また、飼料添加剤の最も適した使用法である早期の治療や疾病の制御に対する効能と、それに見合った用量と投与期間による使用が認められている。一方、日本では、飼料添加で用いる抗菌薬の最適な使用場面である発症初期の動物群への投与といった使用は認められておらず、飼料添加物と動物薬である飼料添加剤の使用方法の間にはギャップが大きく、このため、世界一厳しい規制ではあるものの、現場でのコンプライアンスについては疑問の残る制度となってしまっている (図 4)。

家畜への抗菌薬の適正使用にはその製剤の特性を生かし、また、高いコンプライアンスを考えた用法・用量が重要であり、そういった意味で、より現実に即した規制というのが今後の日本には必要であると思われる。

諸外国の制度の利点と欠点をしっかり把握することは、今度の新しい制度を考えるうえで非常に重要であり、日本の制度を客観的に見直し、より良い制度に変えていく上で本稿が少しでも役立てば幸いである。

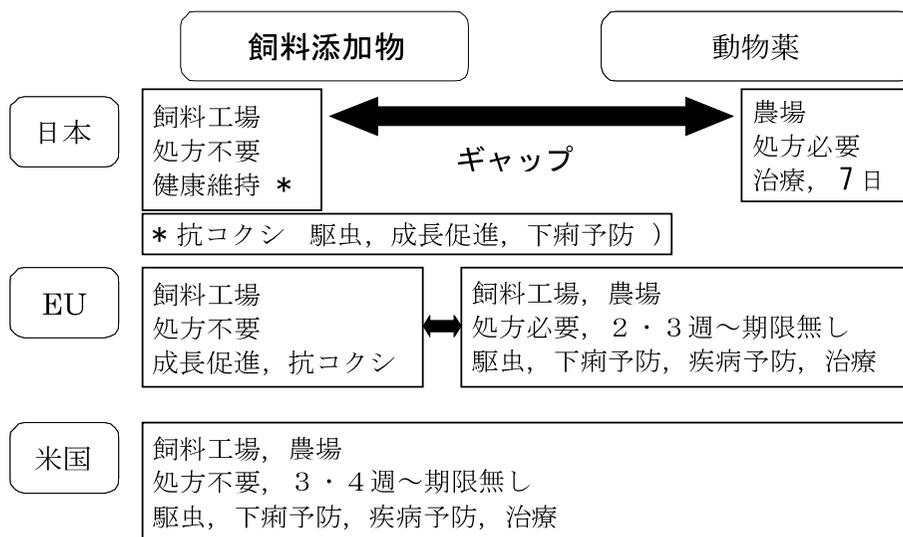


図 4 日本と諸外国の飼料添加物と動物薬 - 飼料への添加、効能、用法、投与期間などの違い

Comparison of Veterinary Feed Additive and Free Sale Feed Additive  
Regulations among Japan, Europe and US

Kazuo FUKUMOTO

*Eli Lilly Japan K.K. 7-1-5, Isogamidori, Chuoku, Kobe, 651-0086, Japan*

More than half century has passed since the first antimicrobial substance was found, and antimicrobials have been used extensively not only as human medicines but also for animal productions as tools for disease treatment, control, or other purposes. However, the history of antimicrobial use is the history of the concerns over the emergence of the resistance organisms and efficacy reduction of those products. To minimize those concerns, and contain resistant organisms, many guidelines and / or measures for the prudent use of antimicrobials have been developed, and many regulations have been implemented in various countries. Although Japan, EU and US have been controlling antimicrobial uses in feeds by different regulations, the regulations in EU and US have many similarities and seem to be more practical than in Japan and puts more importance for compliance. Some examples are : medication of antimicrobials at feed mills, label claims for disease control or early treatment, and sufficient dose regiments to meet those claims. Knowing pros and cons of those regulations in other countries is very important to reevaluate the local regulations objectively and to introduce better regulations/guidance for the prudent use of antimicrobials in Japan.

# わが国における抗菌性物質の使用量の推移

平山紀夫・伊藤文世

(財)畜産生物科学安全研究所 (〒 229-1132 相模原市橋本台 3-7-11)

## 1. はじめに

食用動物における抗菌性物質の使用により出現する薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に及ぼすリスクが問題となっている。このリスク評価あるいはリスク管理をするためには、抗菌性物質の使用量を把握することが重要である。

わが国では、抗菌性物質（抗生物質および合成抗菌剤）は、獣医療、農産および医療などの分野で、動物用医薬品、飼料添加物、農薬および人体用医薬品として使用されている。これらの抗菌性物質は、薬事法、飼料の安全性の確保および品質の改善に関する法律（飼安法）および農薬取締法で製造、販売、取扱いなどが厳しく規制されているが、使用量の実態を示した資料、特に純末換算量を集計した資料は極めて少ない。そこで今回、わが国における抗菌性物質の使用量の推移を純末換算量で示すための調査を行った。

## 2. 調査資料

### (1) 動物用医薬品

動物用抗生物質製剤については、薬事法に基づき 1995 年 9 月まで国家検定が実施されていた。国家検定対象製剤は、国家検定に合格しなければ販売できないこと、メーカーは在庫量を勘案しながら検定申請をすることなどから、国家検定合格数量がほぼ使用量に相当すると判断される。従って、国家検定合格数量を公表している「動物医薬品検査所年報」など [2, 4] を資料とした。また、2001 年からは、動物用医薬品等取締規則に基づ

き製造（輸入）業者から農林水産大臣に報告された販売高を集計した「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫薬・抗原虫剤の販売高と販売量」[5] が公表されているので、資料とした。

### (2) 飼料添加物

飼料添加物のうち抗生物質（特定添加物）については、飼安法に基づき国家検定が実施されている。動物用抗生物質製剤と同様の理由で、国家検定合格数量がほぼ使用量に相当すると判断される。従って、国家検定合格数量を公表している「家畜衛生統計」など [6, 7] を資料とした。

### (3) 農薬

農薬には国家検定制度はないが、農薬取締法に基づき販売業者から報告された製造量および出荷量が「農薬要覧」[8] に集計されているので資料とした。出荷量には返品された数量も反映されていることから、出荷量がほぼ使用量に相当すると判断される。

### (4) 人体用医薬品

人体用抗生物質製剤については、薬事法に基づき 1981 年度まで国家検定が実施されていた。動物用抗生物質製剤と同様の理由で、国家検定合格数量がほぼ使用量に相当すると判断される。従って、国家検定合格数量を収載している「ペニシリン」, 「Journal of Antibiotics」および「The Japanese Journal of Antibiotics」[9, 10, 11] を資料とした。

集計値については、資料中に対象成分の純末換算量が示されている場合には、その値を用いた。

一方、多くの資料においては、各薬剤の製造量、販売量などを製剤の量として集計されていたので、各資料中に当該製剤の成分含有割合が記載されている場合には、製剤量に成分含有割合を乗じて、純末換算量を求めた。ただし、同一成分で含有割合の異なる製剤が存在する場合には、それらの含有割合の平均値を算出し、製剤量にその平均値を乗じて、純末換算量とした。集計後、単位は、トン（小数点第1位）で表示した。

### 3. 動物用医薬品の使用量の推移

#### (1) 抗生物質

動物用抗生物質製剤の純末換算量が公表されている年度は限られているが、その総計の推移を図1に示した。1969年度と1970年度では200トン台であったものが、1977年度には約400トン、1980年度には約550トン、1983年度には約750トン、1986年度には907トンとピークになり、その後減少し、2003年には670トン（ピーク時の74%）となっている。

系統別に1969年度と2003年の使用量を表1に示した。テトラサイクリン系が常に最も多く使用され、その割合は、1969年度では40%、2003年では60%と増加した。マクロライド系およびペニシリン系は約10%台で推移したが、アミノグリコシド系は26%から7%に減少した。

動物種毎の使用量については、2001年より

集計が開始されており、2003年までの量を表2に示した。3年間の平均値では、全抗生物質の55%が豚、18%が魚、13%がブロイラー、5%がレイヤー、3%がそれぞれ乳牛および肉牛で使用されていた。

牛・豚・鶏ではオキシテトラサイクリンおよびクロルテトラサイクリンが最も多く使用されていたが、その他の抗生物質としては、牛ではジヒドロストレプトマイシン、豚ではストレプトマイシン、鶏ではストレプトマイシンとタイロシンが比較的多く使用されていた。魚ではカナマイシン、アンピシリン、オキシテトラサイクリンが多く使用されていた。

表1 動物用抗生物質の系統別使用量

系統	1969年度	2003年
テトラサイクリン	85.0	430.8
マクロライド	38.0	84.1
ペニシリン	22.8	79.8
アミノグリコシド	56.4	47.6
リンコマイシン		17.3
ペプチド	7.1	2.6
セフェム		1.6
抗真菌性		0.1
その他	7.1	8.9
合計	216.4	672.9

(単位：トン)

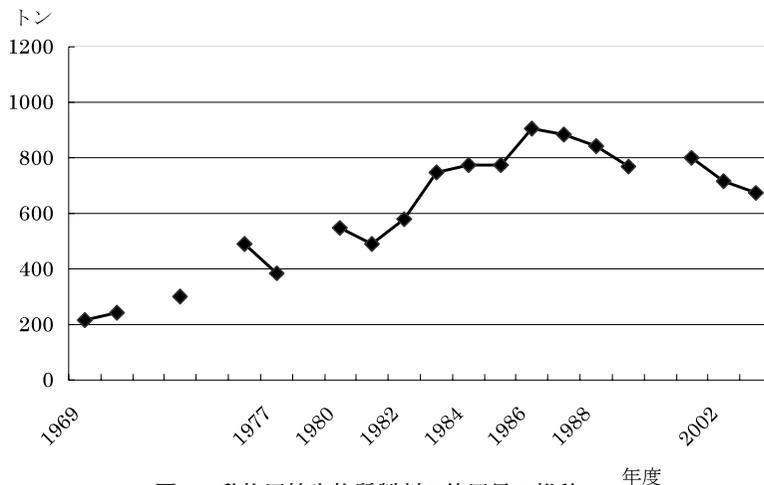


図1 動物用抗生物質製剤の使用量の推移

表2 動物種別抗生物質の使用量

年\動物種	肉牛	乳牛	馬	豚	ブロイラー	レイヤー	犬・猫	魚	その他	合計
2001年	31.6	32.0	1.2	412.5	93.6	46.8	2.2	180.6	1.2	799.9
2002年	16.7	20.5	0.0	370.4	129.9	30.4	7.9	107.5	32.3	716.4
2003年	18.5	19.7	0.5	415.6	55.7	31.6	17.8	108.4	5.1	672.9
平均	22.3	24.1	0.6	399.5	93.1	36.3	9.3	132.2	12.9	729.7

(単位：トン)

## (2) 合成抗菌剤

動物用合成抗菌剤の純末換算量は、2001年から公表されているので、2001～2003年の系統別集計を表3に示した。3年間の平均値では、サルファ剤が72%と最も多くチアンフェニコールが11%であった。フルオロキノロンは1992年度から使用されており、これまでに7成分が承認された。その成分毎の使用量の推移を表4示したが、エンロフロキサシンが最も多く使用された。

動物種毎の使用量を表5に示した。3年間の平均値では、全合成抗菌剤の59%が豚、15%が魚、9%がブロイラー、2%がレイヤー、5%がそれぞれ乳牛および肉牛で使用されていた。

表3 動物用合成抗菌剤の使用量

系統\年	2001	2002	2003
キノロン	3.2	2.4	1.9
サルファ剤	174.6	162.1	129.4
チアンフェニコール	31.9	20.7	18.2
ニトロフラン	6.4	4.9	4.5
フルオロキノロン	6.3	6.5	7.4
その他	34.2	19.2	11.2
合計	256.7	215.8	172.5

(単位：トン)

表4 フルオロキノロン系抗菌剤の使用量

成分\年度	1992	1993	1994	1995	1996	1997	2001*	2002*	2003*
エンロフロキサシン	0.80	1.80	2.50	2.70	2.50	3.80	2.41	2.90	3.01
オフロキサシン	0.40	0.40	0.30	0.40	0.40	0.40	1.10	1.00	2.31
ダノフロキサシン		0.20	0.10	0.20	0.20	0.30	0.11	0.11	0.08
ベプロフロキサシン		0.02	0.03	0.01	0.04	0.10			
ジフロキサシン					0.20	0.40	0.00	0.00	0.16
オルビフロキサシン			0.20	0.20	0.40	0.50	0.70	0.68	0.67
ノルフロキサシン							1.98	1.83	1.30
合計	1.20	2.42	3.13	3.51	3.74	5.50	6.30	6.51	7.38

(単位：トン) (\*：年)

表5 動物種別合成抗菌剤の使用量

年\動物種	肉牛	乳牛	馬	豚	ブロイラー	レイヤー	犬・猫	魚	その他	合計
2001年	10.5	11.7	0.7	157.6	23.1	3.3	1.0	48.1	0.7	256.7
2002年	6.7	4.9	0.5	120.8	21.3	5.8	4.7	22.0	29.1	215.8
2003年	12.3	13.2	0.0	99.2	12.5	2.8	2.1	26.7	3.9	172.5
平均	9.8	9.9	0.4	125.9	19.0	4.0	2.6	32.3	11.2	215.0

(単位：トン)

#### 4. 飼料添加物の使用量の推移

特定添加物の使用量の推移を図2に示した。1978年度から1993年度までは、300～400トンで推移し、1994年度からは300トンを割り、2000年度以降は170トン（ピーク時の40%）と減少した。抗生物質の系統割合で見ると、モネンシン、サリノマイシン、ラサロシドなどのポリエーテル系が最も多く使用され、全体の約60%を占めている。次いで亜鉛バシトラシン、硫酸コリスチンなどのペプチド系が約25%を占めている。クロルテトラサイクリンなどのテトラサイクリン

系は、5%であった。

#### 5. 農薬の使用量の推移

農薬のうち抗菌性物質の使用量の推移を図3に示した。1964年度までは、約30トン、1970年代は約200トン、1980年代は約400トン、1982年度からは抗真菌剤であるトリシクラゾールが大量に使用され始め、1993年度には630トンとピークを迎え、その後減少し、2000年代には400トンを割った。抗真菌剤であるアゾール系のように抗菌活性のない成分を除外したものの推移をみると、1969～1970年度が200トンとピークで、そ

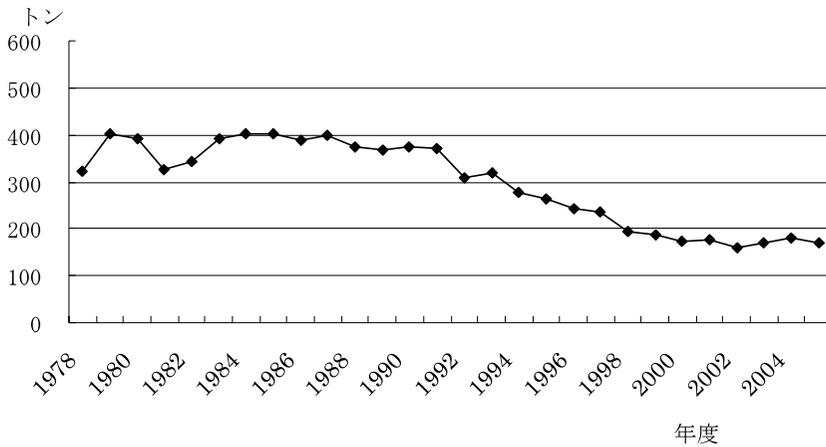


図2 特定添加物の使用量の推移

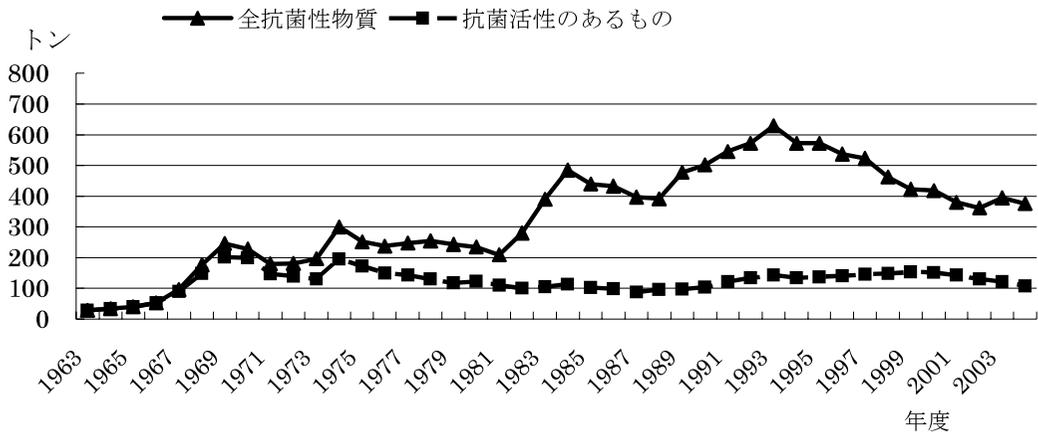


図3 農薬（抗菌性物質）の使用量の推移

の後、100～150トンで推移している。動物用医薬品としても使用されている成分の推移をみると、ストレプトマイシンは1963年度から使用され、毎年50トン使用されてきた。1980年代後半からはオキシテトラサイクリンおよびオキシソリン酸が使用され始め、2000年代にはオキシテトラサイクリンは、5～9トン、オキシソリン酸は50トン使用されている。

## 6. 人体用医薬品の使用量の推移

### (1) 抗生物質

人体用抗生物質の使用量について1946～1978年度までの推移を図4に示した。1951年度まではペニシリンのみが使用され、その量は10トン未満であった。1952年度からはストレプトマイシンが加わり、1954年度には80トンとなり、1958年度からはテトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシンが加わり120トンとなった。その後、順次、抗生物質の種類が増加すると共に合格数量も増大し、1969年度には350トン、1973年度には600トン、1978年度にはピークの870トンとなった。

抗生物質の系統別にみると、ペニシリン系は1970年から増加し、1978年度には300トンとなった。セフェム系は1965年度から使用され、1975年度には全体の20%を占めるようになった。ア

ミノグリコシド系は長期間コンスタントに使用されていた。

国家検定が廃止された以降の使用量を生産高[12]から推定した。1956年度から1978年度までの検定合格数量とその生産高を比較したところ、検定合格数量の増減は、生産高の増減におおむね一致していた。そこで、1977年度および1978年度の抗生物質製剤の検定合格数量と生産高のそれぞれの平均値と、1998年度以降の生産高を比例配分して、1998年度以降における使用量を求めた。その結果、約500トン前後と推定された。なお、厚生労働省が1998年の使用量を520トンと公表しているので、今回の推定値はほぼ近似した値であった。

### (2) 合成抗菌剤

合成抗菌剤については、抗生物質のような国家検定制度はなく、また、製造量や使用量の統計、純末換算に関する資料がなかったので、生産高の統計[12]を用い、抗生物質と比較しながら、その使用状況を推測した。

抗生物質と合成抗菌剤の生産高の割合は、1950年代後半で6:4であったものが、抗生物質の増加に伴い、1970年代後半に96:4まで低下した。その後、抗生物質の減少と合成抗菌剤の増加により2000年代では6:4となった。

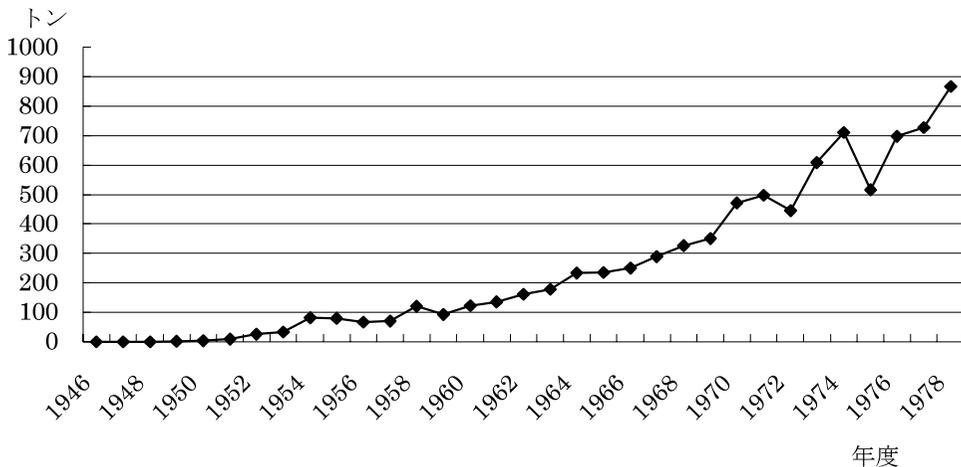


図4 人体用抗生物質の使用量の推移

## 7. わが国全体の使用量

以上の4種類の抗菌性物質を総計し、わが国での使用量の推移を図5に示した。1970年代前半は900トン、1976・1977年度は1,400トン、2000年代は約2,000トンとなった。1970年代までは人体用医薬品が50%を占めていたが、2000年代に入ると動物用医薬品が半分を占めるようになり、人体用医薬品は25%であった。

## 8. 抗菌性物質の使用と耐性菌の出現

動物医薬品検査所で実施された耐性菌の全国調査 [1, 13, 14, 15] から大腸菌、サルモネラ、腸球菌およびカンピロバクターについて、畜産分野で最も多く使用されているオキシテトラサイクリンと世界的に問題視されているフルオロキノロンに対する耐性率とそれらの使用量の関係を検討した。

動物用医薬品と飼料添加物のテトラサイクリン

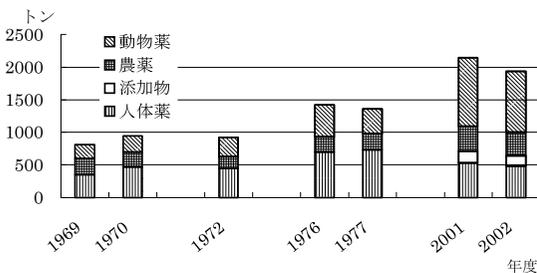


図5 わが国における抗菌性物質の使用量の推移

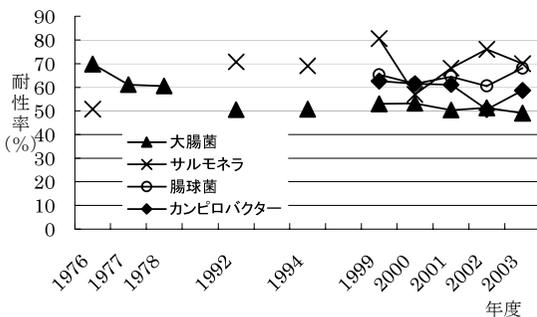


図6 家畜由来各種菌のオキシテトラサイクリン耐性率

系の使用合計は、1970年代前半は100トンであったが、その後、400~600トンで推移していた。各種菌のオキシテトラサイクリン耐性率を図6に示した。1976年度では、既然大腸菌が70%、サルモネラが50%の耐性率で、1992年度以降は大腸菌が50%、サルモネラが70%で推移していた。腸球菌およびカンピロバクターについては1996年度からの調査であるが、同様に50~70%の耐性率であった。

テトラサイクリン系の使用量が100トンから600トンに増加しても大腸菌やサルモネラの耐性率に大きな変化がないことが示された。100トンも使用していれば、耐性率はピークになるとも考えられるが、耐性菌問題を考えるときに興味ある知見である。

フルオロキノロンの使用は、1992年度からであるので、使用状況と耐性率の関係を見るのに適した事例と思われる。フルオロキノロンの使用量は、1992年度で1.2トンであったが、その後徐々に増加し2003年度には7.4トンと6倍に増加した [3, 5]。各種菌のエンロフロキサシン耐性率を図7に示した。サルモネラでは、ほとんど耐性菌が出現しておらず、大腸菌の耐性率は、2~3%で増加傾向はなかった。腸球菌では、2003年度まで耐性菌がみられなかったが、2004年度以降5~8%と増加した。カンピロバクターは、耐性化し易い菌と思われるが、2005年度までは20%前後の耐性率で、その後36%と増加した。

これらのことから、少なくともある抗菌性物質に対する耐性菌のリスクを考える場合には、幅広

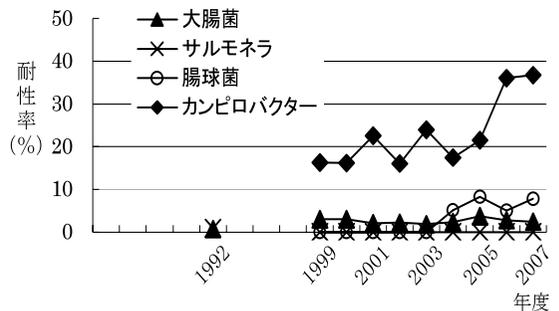


図7 家畜由来各種菌のエンロフロキサシン耐性率

い菌種について調査する必要がある、リスクの対象となる菌種に対して重点的なリスク管理手法の開発研究を進めるべきと思われた。

## 9. おわりに

耐性菌のリスク評価あるいはリスク管理には、抗菌性物質の使用量を把握することが重要であるが、わが国における抗菌性物質の使用量を純末換算量で公表したデータが極めて少ない。2001年から公表されている動物用の「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫薬・抗原虫剤の販売高と販売量」は、動物種別での販売量も示されており、貴重なデータとして耐性菌の解析に応用されることから、今後とも継続されることを期待する。一方、人体用抗菌性物質に関するデータは、検定が廃止された以降は全くない。食用動物における抗菌性物質の使用により出現する薬剤耐性菌が食品を介して人の健康に及ぼすリスクが問題とされているが、人での抗菌性物質の使用量を明確にして、人で出現する耐性菌の解析を行わなければ片手落ちと考える。また、耐性菌は、食用動物、伴侶動物、ヒト、環境等の相互で出現伝播していると思われるので、今回調査対象とした4分野での使用量の詳細なデータが必須である。関係機関から早急にこれらのデータが公表されることを切に願うものである。

## 10. 謝 辞

本稿は、平成16年度に食品安全委員会から当研究所が請け負った「薬剤耐性菌の出現等に関する文献の収集・整理およびその解析調査」の一部をまとめ直したものである。この調査では、以下に挙げた先生方(当時の所属)からご指導・協力を頂きましたので、深謝いたします。

青木 宙(東京海洋大学教授), 切替照雄(国立国際医療センター研究所部長), 佐藤 剛((独)肥飼料検査所課長), 高橋敏雄(動物医薬品検査所室長), 寺島 淳(感染症研究所室長), 山口 恵三(東邦大学教授), 大島 慧((社)日本動物

用医薬品協会参与), 八木澤守正(動物用抗菌剤研究会理事), 米持千里((社)日本科学飼料協会事務局長), 大野 章(東邦大学助手), 田村 豊(酪農学園大学教授)

## 要 約

日本では、抗菌性物質(抗生物質および合成抗菌剤)は、獣医療、農産および医療等の分野で、動物用医薬品、飼料添加物、農薬および人体用医薬品として使用されている。それらの使用量の推移を純末換算量で示すための調査を行った。

1. 動物用抗生物質の使用量の推移は、薬事法に基づく国家検定が行われていた1962～1995年度の検定合格数量およびメーカーからの届出を集計した2001年以降の数量から求めた。1969年度は200台トン、1977年度は約400トン、1980年度は550トン、1986年度はピークの907トン、2003年は670トンであった。
2. 飼料添加物として用いられている抗生物質は、1978年度より特定添加物として国家検定が行われており、検定合格数量が純末換算量で公表されている。1978～1993年度は300～400トンで推移し、1994年度からは300トン进行、2000年度以降は170トンと減少した。
3. 農薬としての抗菌性物質は、メーカーからの出荷量が公表されているので、純末換算して使用量の推移を求めた。1963年度は30トン、1970年代は約200トン、1980年代は約400トン、その後増加し、1993年度はピークの630トンに達し、以後減少し、2004年度は380トンであった。
4. 人体用抗生物質の使用量の推移は、薬事法に基づく国家検定が行われていた1946～1981年度の検定合格数量から純末換算して求めた。1951年度まではペニシリンのみが使用され、その量は10トン未満であった。その後、順次、抗生物質の種類が増加に伴い、1958年度は120トン、1969年度は350トン、1973年度は600トン、1978年度はピークの870トンであった。

## 引用文献

- 1) 石丸雅敏, 遠藤裕子, 吉村治郎: 1992～1994年に家畜家禽から分離された大腸菌, サルモネラおよび黄色ブドウ球菌の各種抗菌剤に対する薬剤耐性. 動物医薬品検査所年報, 33, 1-20 (1996)
- 2) 二宮幾代治: 薬剤耐性菌に関するシンポジウム記録(2) 畜産における抗生物質の現況. 獣医畜産新報, 624, 988-992 (1974)
- 3) 吉村治郎: 動物における薬剤耐性菌—医療分野との関わり—. 動物抗菌会報, 21, 6-22 (2000)
- 4) 業務の概要. 動物医薬品検査所年報, 動物医薬品検査所, (1971, 1982-1990)
- 5) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫薬・抗寄生虫剤の販売高と販売量. (社)日本動物用医薬品協会, (2001-2003)
- 6) 特定添加物検定合格数量. 家畜衛生統計, 農林水産省畜産局, (1978-2002)
- 7) 特定添加物検定合格数量. 動物薬事, (社)日本動物用医薬品協会, (2001-2003)
- 8) 農薬種類別生産出荷数量・金額表, 農薬要覧. (社)日本植物防疫協会, (1958-2004)
- 9) ペニシリンの合格本数. ペニシリン, (1946-1948)
- 10) Production amount of antibiotic preparations certified by the national institute of Japan. Journal of Antibiotics, (1949-1966)
- 11) Production amount of antibiotic preparations certified by the national institute of Japan. The Japanese Journal of Antibiotics, (1967-1978)
- 12) 医薬品の生産状況. 薬事工業生産動態統計実態調査年報. 厚生労働省医政局, (1952-2002)
- 13) 動物用抗菌剤耐性菌調査成績. 農林水産省畜産局, (1979)
- 14) 動物用抗菌剤耐性菌調査事業成績. 農林水産省畜産局, (1979)
- 15) 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査. 動物医薬品検査所ホームページ, <http://www.maff.go.jp/nval/>

## Shift in the Amount of Antimicrobials Used in Japan

Norio HIRAYAMA and Fumiyo ITOH

*Research Institute for Animal Science in Biochemistry & Toxicology, 3-7-11, Hashimotodai,  
Sagamihara-shi, Kanagawa 229-1132, Japan*

In Japan, antimicrobial substances (antibiotics and synthetic antibacterial agents) are used as veterinary and human pharmaceuticals, feed additives, and agrochemicals in the industries of veterinary medicine, human healthcare, and agriculture. Use of antimicrobials was investigated and expressed as equivalent active ingredient volume to understand changes over time.

- 1) Use of antibiotics in veterinary medicine was calculated in terms of active ingredient use from the amounts passed by the national assay between 1962 and 1995 in accordance with the Pharmaceutical Affairs Law as well as from amounts reported by manufacturers starting in 2001. The estimated amounts of antimicrobials used were 200 tons in 1969, approximately 400 tons in 1977, 550 tons in 1980, 907 tons in 1986 (peak utilization), and 670 tons in 2003.
- 2) In order to be used as feed additives, antibiotics have had to pass the national assay and receive certification as a specified additive since 1978, and the passed amounts are published in terms of the equivalent active ingredient volume. Use trended between 300 and 400 tons from 1978 to 1993, fell below 300 tons after 1994, and further decreased to 170 tons after 2000.
- 3) For the use of antimicrobials as agrochemicals, shipping volumes are disclosed by the manufacturer. Use, calculated in terms of equivalent active ingredient volume using these numbers, was 30 tons in 1963, approximately 200 tons in the 1970s, and approximately 400 tons in the 1980s. Subsequently use continued to increase, peaking at 630 tons in 1993 and then decreasing to 380 tons in 2004.
- 4) Use of antibiotics in human medicine was calculated in terms of equivalent active ingredient volume from the amounts passed by the national assay between 1946 and 1981 in accordance with the Pharmaceutical Affairs Law. Penicillin was the only antibiotic used until 1951, and the amount used was less than 10 tons. Use of antibiotics increased as newer antibiotics were introduced, reaching 120 tons in 1958, 350 tons in 1969, 600 tons in 1973, and the peak value of 870 tons in 1978.

# 抗菌薬使用による家畜由来大腸菌の交差耐性および 共耐性の農場レベルでの発現状況について

原田和記

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

## 1. はじめに

動物用抗菌薬の使用は、家畜の感染症の治療手段として必要不可欠である一方で、畜産分野における薬剤耐性菌の出現および増加に関与している。特に、家畜に対する病原菌における薬剤耐性の発現は、治療に使用される動物用抗菌薬の有効性の低下につながるおそれがある。また、薬剤耐性を獲得した食中毒菌などは、食品を介して人に伝播し、医療分野の抗菌薬治療に影響を及ぼす可能性がある。この背景から、動物用抗菌薬のリスク評価および家畜に分布する薬剤耐性菌のリスク管理は、国際的にも重要課題とされており、その遂行にあたっては抗菌薬の使用が薬剤耐性菌の発現および分布に及ぼす影響についての科学的な知見が必要となる。

特定の薬剤耐性機構の関与により、使用された抗菌薬に対する耐性と同時に、それ以外の抗菌薬に対する耐性も誘導する可能性がある。構造的に類似した複数薬剤に対する耐性は交差耐性と定義され、*tet* 遺伝子によるテトラサイクリン系 (TCs) 薬剤に対する耐性などにみられる [5]。一方で、構造的に異なる複数薬剤に対する耐性を示す共耐性の存在が知られている。共耐性の発現により、使用された薬剤以外の系統の薬剤耐性が共選択される可能性がある [4]。このことから、抗菌薬の使用又は使用中止が薬剤耐性の分布に及ぼす影響を評価する上で、共耐性は重要な交絡因子となりうる。これらの耐性機構については、分子レベル

で多くの調査が実施されているが、抗菌薬使用の現場である農場レベルでの影響に関する知見は少ない。

大腸菌は、家畜の腸内細菌叢として普遍的に分布しているため、全般的な抗菌薬使用による選択圧を測る指標菌として扱われている。一方で、病原性を有する大腸菌は下痢などを主徴とする大腸菌症の原因であり、抗菌薬治療の対象となる。この背景から、家畜由来大腸菌の薬剤感受性調査は、わが国 (JVARM) [18] を含めた多くの国において実施されている。今回、JVARM によって収集された家畜由来大腸菌をモデルに、抗菌薬の使用が農場レベルでの交差耐性および共耐性の発現に与える影響について検討した成績について報告する。

## 2. 国内における病畜由来大腸菌の抗菌薬感受性

大腸菌症は畜産分野において遭遇する機会の多い疾病の一つであり、その経済的被害は大きい。そのため、わが国において大腸菌症を適応症とする抗菌薬が多く承認されている。今回、大腸菌症の治療を目的とした抗菌薬使用による選択圧の程度を測ることを目的として、病畜由来大腸菌の薬剤感受性を調査した [6]。

供試菌株は、平成 13～15 年度に全国の家畜保健衛生所などで病性鑑定により大腸菌症または大腸菌の感染による疾病と診断された病畜の病変部位より分離された大腸菌（牛由来 57 株、豚由来

118株)とした。薬剤感受性試験は、アンピシリン (ABPC)、セファゾリン (CEZ)、ジヒドロストレプトマイシン (DSM)、カナマイシン (KM)、ゲンタマイシン (GM)、コリスチン (CL)、クロラムフェニコール (CP)、オキシテトラサイクリン (OTC)、ピコザマイシン (BCM)、ナリジクス酸 (NA)、エンロフロキサシン (ERFX)、トリメトプリム (TMP) の計12薬剤について、CLSI標準法に準拠した寒天平板希釈法により実施した。

結果として、OTCに対する耐性率が最も高く(78.3%)、続いてDSM(70.3%)、ABPC(49.1%)の順に高い耐性率を示した(表1)。これらと同系統のTCs、アミノグリコシド系(AGs)およびペニシリン系(PCs)薬剤は、いずれも細菌性感染症の第一次選択薬であり、使用量が多い[19]。このことから、病畜由来大腸菌の薬剤感受性には、第一次選択薬の使用による交差耐性の発現が強く反映されていると考えられる。

また、Kijimaら[12]の報告による健康畜由来株の薬剤耐性率と比較したところ、牛ではBCMを除く11薬剤で、豚では供試した全ての薬剤に

対する耐性率が、病畜由来株で有意に高かった。したがって、病畜の治療を目的とした抗菌薬の使用による選択圧は、CPなどの通常治療に使用されない薬剤を含む全般的な薬剤に対する耐性率を上昇させていることが示唆された。

また、牛由来株と豚由来株の耐性率を比較すると、CLでは豚由来株が有意に高く(牛;12.1%,豚;35.6%)、CEZでは牛由来株が有意に高かった(15.5%,4.2%)。わが国において、CLは牛に比べ豚での使用量が多く[17]、また、CEZは牛のみに承認されていることから、両畜種間のCLおよびCEZの耐性率の違いは、それぞれの畜種における薬剤の使用状況の違いに起因していることが示唆された。

さらに、PCRにより各種の病原性遺伝子(*stx1*, *stx2*, *stx2e*, *hlyA*, *eaeA*)の保有状況を調査した結果、豚由来118株中61株が*stx2e*を主に保有する志賀毒素産生性大腸菌(STEC)であり、non-STEC(57株)に比べて、CLとERFXに対する耐性率が高かった。一方で、牛由来57株中18株が*stx1*を主に保有するSTECであり、牛由来STECには、*hlyA*(11株)、*eaeA*(13株)を保有

表1 病畜由来大腸菌の薬剤感受性成績

供試薬剤 <sup>a)</sup>	MIC (mg/L)														ブレイクポイント (mg/L)	耐性株数 (%)						
	<0.125	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512		>512	合計 (n=175)	牛 (n=57)	豚 (n=118)			
ABPC					1	3	69	13	3			3	1	2	27	53	32 <sup>b)</sup>	86 (49.1)	34 (58.6)**	52 (44.1)**		
CEZ						65	52	31	12	1	7			2	5		32 <sup>b)</sup>	14 (8.0)	9 (15.5)**	5 (4.2)**		
DSM						10	26	6	5	5	9	18	28	31	16	21	32 <sup>c)</sup>	123 (70.3)	44 (75.8)**	79 (66.9)**		
KM					1	25	68	19	4	1	1			3	8	8	37	64 <sup>b)</sup>	56 (32.0)	22 (37.9)**	34 (28.8)*	
GM	1			14	88	44	2	2	2	1	8	7	4	2			16 <sup>b)</sup>	22 (12.6)	5 (8.6)**	17 (14.4)**		
CL				22	49	55	5	25	18	1							2 <sup>c)</sup>	49 (28.0)	7 (12.1)**	42 (35.6)**		
CP							14	44	41	5	9	9	6	25	17	5	32 <sup>b)</sup>	71 (40.6)	20 (35.1)**	51 (43.2)**		
OTC				1	1	29	6	1					1	15	100	17	4	16 <sup>c)</sup>	137 (78.3)	42 (72.4)**	95 (80.5)**	
BCM												4	69	88	4	1	7	2	128 <sup>c)</sup>	10 (5.3)	1 (1.7)	9 (7.6)**
NA						4	42	53	5	7	6	5	11	11	3	28	64 <sup>c)</sup>	58 (33.1)	17 (29.3)**	41 (34.7)**		
ERFX	112	9	15	8	4	7	6	8	4	2							4 <sup>b)</sup>	20 (11.4)	6 (10.3)**	14 (11.9)**		
TMP	1	1	16	40	35	4	5	2	2						69	128 <sup>c)</sup>	69 (39.4)	18 (31.6)**	51 (43.2)**			

<sup>a)</sup> 動物用抗菌剤研究会制定の略号に従った。

<sup>b)</sup> CLSIによって設定されたブレイクポイント

<sup>c)</sup> 微生物学的に設定されたブレイクポイント

\*\*\* Kijimaら[12]によって報告された健康畜の耐性率との有意差が認められていることを示す (\*:  $P<0.05$ , \*\*:  $P<0.01$ )

する株が含まれていたが、これらの病原性因子と薬剤耐性の分布との関連は認められなかった。一般に、豚では牛と異なり、STEC感染による疾病(浮腫病など)とNon-STEC感染による疾病(下痢)では、臨床症状が大きく異なることが知られており[16]、それぞれの症状に対する薬剤の使用状況を反映していることが示唆された。

以上のことから、大腸菌症の治療を目的とした抗菌薬の使用は、交差耐性などの発現を介して、農場に分布する薬剤耐性菌の選択に大きく関与していることが明らかとなった。また、由来動物や病原性因子は、その選択圧の違いを生じさせる要因であると考えられる。

### 3. 病畜由来大腸菌のCP耐性の維持における共耐性の関与

CPは広域なスペクトルを有することから、動物用医薬品として畜産分野で広く使用されていた。その後、CPは人に対して再生不良性貧血などの副作用を引き起こすことが明らかとなり[20]、わが国では1998年に食用動物に対する使用が中止されている。しかしながら、近年の調査により病畜由来大腸菌では健康畜由来大腸菌に比べ、高い耐性率が認められた[6]。そこで、CP以外の薬剤の使用が、CP耐性大腸菌の発現および維持に及ぼす影響について、共耐性の関与を中

心に調査を実施した[7]。

既報[6]で供試された病畜の牛および豚由来大腸菌175株(CP耐性71株および感受性104株)を調査対象とした。供試株に対して、CLSI標準法に準拠した寒天平板希釈法によりフェニコール類(フロルフェニコール(FFC)およびチアンフェニコール(TP))に対する感受性を調査した。その結果、FFCおよびTPに耐性を示した株はいずれもCPに交差耐性を示したことから、FFCやTPの使用によりCP耐性大腸菌が選択されている可能性が示唆された。さらに、FFCおよびTPの合計使用量は牛(約0.9t)に比べ豚(約11.2t)で多いこと[17]、また、CP中止後の健康畜由来大腸菌(指標大腸菌)のCP耐性率の減少程度が、豚(27.1%→22.3%)では牛(16.6%→3.1%)に比べて小さいことから[11, 12]、CP耐性の選択に対する交差耐性の関与は、牛に比べて豚で大きいことが示唆された。

また、PCRにより数種のCP耐性遺伝子(*cat1*, *cat2*, *cmlA*, *flo*)を検出したところ、牛由来CP耐性株では*cat1*(90.0%)、豚由来株では*cat1*(54.9%)と*cmlA*(39.2%)が高率に認められた(表2)。これらCP耐性遺伝子保有株は非保有株に比べ、牛由来株ではABPC, DSM, OTCおよびTMPに対して、豚由来株ではDSMおよびTMPに有意に高い耐性率を示した(表3)。

さらに、クラス1インテグロンの保有状況を

表2 病畜から分離された大腸菌のCP耐性株およびCP感受性株における各種CP耐性遺伝子の保有状況

CP耐性遺伝子	CP耐性株 (n = 71)			CP感受性株 (n=104)		
	牛	豚	合計	牛	豚	合計
<i>cat1</i>	16	24	40	1	2	3
<i>cmlA</i>	1	15	16	0	0	0
<i>cat1 and cmlA</i>	1	2	3	0	0	0
<i>cat1, cat2, and cmlA</i>	0	2	2	0	0	0
<i>cat1 and flo</i>	1	0	1	0	0	0
<i>cat2 and cmlA</i>	0	1	1	0	0	0
<i>cat2 and flo</i>	0	1	1	0	0	0
<i>flo</i>	1	0	1	0	0	0
—	0	6	6	36	65	101
合計	20	51	71	37	67	104

表3 病畜から分離された大腸菌のCP耐性遺伝子保有株および非保有株における各種抗菌薬に対する耐性率

耐性を示す 薬剤	牛由来株 (%)		豚由来株 (%)		
	<i>cat1</i> (n=19)	None (n=36)	<i>cat1</i> (n=30)	<i>cmlA</i> (n=20)	None (n=71)
ABPC	89.5 <sup>a)</sup>	41.7 <sup>b)</sup>	50.0	45.0	40.8
DSM	100 <sup>a)</sup>	63.9 <sup>b)</sup>	76.7 <sup>c)</sup>	95.0 <sup>a)</sup>	54.9 <sup>b),d)</sup>
OTC	94.7 <sup>c)</sup>	61.1 <sup>d)</sup>	93.3	85.0	74.6
TMP	68.4 <sup>a)</sup>	13.9 <sup>b)</sup>	56.7 <sup>c)</sup>	70.0 <sup>a)</sup>	29.6 <sup>b),d)</sup>

a)-d) CP耐性遺伝子保有株および非保有株との比較により、有意差が認められた耐性率  
(<sup>a),b)</sup>  $P<0.01$ ; <sup>c),d)</sup>  $P<0.05$ )

調べたところ、CP耐性遺伝子保有株(75.0%)で非保有株(23.4%)より多く認められた。PCR-mappingにより、全てのクラス1インテグロン内にAGs薬剤もしくはTMP(およびオルメトプリム(OMP))または双方の薬剤に対する耐性遺伝子が検出された(表4および5)。

このことから、AGs薬剤又はTMP(又はOMP)の使用、牛ではさらにPCs又はTCs薬剤の使用による選択圧がCP耐性大腸菌の共選択に加担していることが示唆された。したがって、牛および豚におけるCP使用中止後のCP耐性の維持には、同系統の薬剤の使用による交差耐性に加

え、インテグロンなどによる共耐性が関与していると考えられる。

#### 4. 抗菌薬の使用による交差耐性および共耐性が豚由来薬剤耐性大腸菌の分布に及ぼす農場レベルの影響

JVARMでは、農場からの各種細菌の採取時に、各農場における過去6ヶ月間の動物用抗菌薬の使用状況について聞き取り調査が実施されている[1]。また、全畜種のうち動物用抗菌薬の使用量が最も多いのは豚である[19]。そこで、養豚場

表4 牛由来のCP耐性遺伝子保有大腸菌におけるインテグロンの分布状況および耐性パターン

CP耐性遺伝子	可変領域 (kb)	耐性遺伝子 <sup>a)</sup>	耐性パターン
<i>cat1</i> (17)	1.0 (4)	<i>aadA1</i> (2) <i>aadA2</i> (2)	ABPC-DSM-OTC (2) ABPC-DSM-OTC-TMP (2)
	1.6 (4)	<i>dhfrI</i> and <i>aadA1</i> (3) <i>dhfrXVII</i> and <i>aadA2</i> (1)	ABPC-DSM-OTC-TMP (3) DSM-OTC-TMP (1)
	1.9 (4)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (4)	ABPC-DSM-OTC-TMP (4)
	2.4 (1)	<i>dhfrI</i> and <i>cat1</i> (1)	DSM-OTC-TMP (1)
	1.6 and 1.9 (1)	<i>dhfrI</i> , <i>aadA1</i> , <i>dhfrXII</i> , and <i>aadA2</i> (1)	ABPC-DSM-OTC-TMP (1)
	— (3)	— (3)	ABPC-DSM (1) ABPC-DSM-OTC (2)
	<i>cmlA</i> (1)	3.0 (1)	<i>dhfrI</i> , <i>aadA1</i> , and <i>cmlA</i> (1)
<i>cat1</i> and <i>cmlA</i> (1)	— (1)	— (1)	ABPC-DSM-OTC-TMP (1)
<i>cat1</i> and <i>flo</i> (1)	1.0 (1)	<i>aadA1</i> (1)	ABPC-DSM-OTC (1)
<i>flo</i> (1)	1.0 (1)	<i>aadA1</i> (1)	ABPC-DSM-OTC (1)

( ) 内の数字は株数を示す

a) *aadA1* および *aadA2* はストレプトマイシン耐性遺伝子、*dhfrI*, *dhfrXII* および *dhfrXVII* はメトプリム耐性遺伝子を示す

表5 豚由来のCP耐性遺伝子保有大腸菌におけるインテグロンの分布状況および耐性パターン

CP 耐性遺伝子	可変領域 (kb)	耐性遺伝子 <sup>a)</sup>	耐性パターン	
<i>cat1</i> (26)	1.0 (9)	<i>aadA1</i> (9)	DSM (1)	
			OTC (1)	
			DSM-OTC (1)	
			DSM-OTC-TMP (2)	
			ABPC -DSM-OTC (1)	
			ABPC -TMP (1)	
	1.6 (3)	<i>dhfrI</i> and <i>aadA1</i> (1)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)	
			<i>dhfrVII</i> and <i>aadA1</i> (1)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
			<i>dhfrXVII</i> and <i>aadA2</i> (1)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
	1.9 (4)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (4)	OTC-TMP (1)	
			ABPC -OTC-TMP (1)	
	1.0 and 1.6 (2)	<i>aadA1</i> , <i>dhfrXVII</i> , and <i>aadA1</i> (2)	DSM-OTC-TMP (1)	
ABPC -DSM-OTC-TMP (1)				
— (8)	— (8)	DSM-OTC-TMP (2)		
		OTC (3)		
		DSM-OTC (1)		
		ABPC -DSM-OTC (3)		
<i>cmlA</i> (15)	0.5 (2)	— (2)	ABPC -DSM (1)	
			DSM-OTC (1)	
	1.0 (3)	<i>aadA1</i> (2)	DSM-OTC-TMP (1)	
			<i>dhfrXII</i> (1)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)
	1.6 (1)	<i>dhfrI</i> and <i>aadA1</i> (1)	DSM-OTC-TMP (1)	
			ABPC -DSM-OTC-TMP (1)	
	1.9 (6)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (6)	DSM-TMP (1)	
			DSM-OTC-TMP (4)	
	— (3)	— (3)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)	
			ABPC -DSM (1)	
DSM-OTC (1)				
<i>cat1</i> and <i>cmlA</i> (2)	— (2)	— (2)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)	
			OTC (1)	
<i>cat1</i> , <i>cat2</i> , and <i>cmlA</i> (2)	1.9 (2)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (2)	DSM-OTC (1)	
<i>cat2</i> and <i>cmlA</i> (1)	1.9 (1)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (1)	ABPC -DSM-OTC-TMP (2)	
<i>cat2</i> and <i>flo</i> (1)	1.9 (1)	<i>dhfrXII</i> and <i>aadA2</i> (1)	ABPC -DSM-OTC-TMP (1)	
			ABPC -DSM-OTC-TMP (1)	

( ) 内の数字は株数を示す

<sup>a)</sup> *aadA1* および *aadA2* はストレプトマイシン耐性遺伝子, *dhfrI*, *dhfrVII*, *dhfrXII* および *dhfrXVII* はメトプリム耐性遺伝子を示す

における抗菌薬使用歴を基に、その使用が農場レベルの薬剤耐性菌の分布に及ぼす影響について調査した [9]。

調査対象は、平成13年～16年度に健康豚に由来する指標大腸菌545株とした。薬剤感受性試験は、CLSI標準法に準拠した寒天平板希釈法により、ABPC、DSM、OTC、KM、TMPの5薬剤に対して実施した。

農場における抗菌薬の使用歴の聞き取り調査の結果、少なくとも1薬剤以上に暴露されていた豚由来の株は189株(34.7%)であり、TCs薬剤(66株, 12.1%)、PCs薬剤(34株, 6.2%)、TMP(又はOMP)+サルファ系(ST)合剤(33株, 6.1%)、ベンジルペニシリンプロカイン+(ジヒドロ)ストレプトマイシン(PS)配合剤(22株, 4.0%)が主に使用されていた。また、356株(65.3%)が抗菌薬使用歴のない豚から分離された。

これらの抗菌薬使用歴に基づいて、薬剤耐性率を各薬剤の暴露群ごとに、統計学的に比較検討した結果を表6に記した。薬剤非暴露群と比較したところ、各薬剤暴露群において、使用された薬剤と同系統の薬剤に対する耐性率の上昇が認められ、その上昇率は他系統の薬剤の使用による影響よりも大きいことが明らかとなった。これまでの調査により、健康畜由来大腸菌の各薬剤の耐性率は、同系統の抗菌薬の国内販売量に比例することが明らかとされている [2]。今回の農場レベルの

調査結果は、この国レベルの調査結果を支持するものである。これらのことから、抗菌薬使用による交差耐性の発現は、薬剤耐性菌の分布に影響を及ぼす重要な要素と考えられる。

また、他系統の薬剤に対する耐性に及ぼす影響について、各々の薬剤暴露群における耐性率および多剤耐性の分布状況を基に調査した。これまでの調査により、TCs薬剤の使用がKMおよびTMPに対する耐性を選択していることが示唆されている [8]。今回の調査では、TCs薬剤暴露群で、ABPCおよびDSMに対する耐性率の上昇が認められており、また、OTC-ABPC耐性およびOTC-DSM耐性の共耐性を示す株の比率が、非暴露群に比べて、TCs薬剤暴露群で上昇していたことから(表7)、ABPCおよびDSMに対する耐性もTCs薬剤使用により共選択されている可能性が示唆された。同様に、PS配合剤暴露群において、OTCおよびKMに対する耐性率が上昇しており、これらの耐性を含む共耐性(ABPC-OTC、DSM-OTC、ABPC-KM、DSM-KM耐性)を示す株の比率の上昇も認められたことから、PS配合剤使用によるOTCおよびKM耐性の共選択が示唆された。

一方で、PCs薬剤暴露群においてABPC-OTC耐性、また、ST合剤暴露群においてTMP-OTCおよびTMP-KM耐性の共耐性が高比率に認められたものの、これらの暴露群におけるOTCや

表6 各種抗菌薬が使用されていた豚由来大腸菌の薬剤耐性率

抗菌薬暴露状況	耐性率およびリスク比 (95%信頼限界)				
	ABPC	DSM	OTC	KM	TMP
TCs 薬剤 (n=66)	36.4% 1.66* (1.14-2.41)	69.7% 1.58* (1.30-1.93)	83.3% 1.38* (1.20-1.58)	24.2% 1.69* (1.03-2.78)	34.8% 1.61* (1.10-2.37)
PCs 薬剤 (n=34)	38.2% 1.75* (1.09-2.79)	58.8% 1.33 (0.98-1.81)	73.5% 1.22 (0.98-1.51)	14.7% 1.03 (0.44-2.40)	38.2% 1.77* (1.10-2.83)
ST 合剤 (n=33)	27.3% 1.25 (0.69-2.25)	42.4% 0.96 (0.64-1.46)	69.7% 1.15 (0.91-1.47)	21.2% 1.48 (0.73-3.00)	45.5% 2.10* (1.38-3.21)
PS 配合剤 (n=22)	50.0% 2.28* (1.44-3.62)	77.3% 1.75* (1.36-2.26)	77.3% 1.28* (1.01-1.63)	31.8% 2.22* (1.15-4.31)	22.7% 1.05 (0.47-2.33)
非暴露 (n=356)	21.9%	44.1%	60.4%	14.3%	21.6%

\*非暴露群との比較により、有意(95%信頼限界の下端が1を越えたものを有意と判定)に高いリスク比を示す  
リスク比 = 暴露群における耐性率 / 非暴露群における耐性率

表7 各薬剤暴露群と非暴露群における共耐性を示す株の分布状況

抗菌薬暴露状況	共耐性を示す株数 (%)					
	ABPC-DSM	ABPC-OTC	ABPC-KM	ABPC-TMP	OTC-ABPC	OTC-DSM
PCs 薬剤 (n = 34)	11 (32.4)	12 (35.3) *	2 (5.9)	5 (14.7)	24 (36.4) **	42 (63.6) **
非暴露 (n = 356)	69 (19.4)	65 (18.3)	20 (5.6)	38 (10.7)	65 (18.3)	120 (33.7)

抗菌薬暴露状況	共耐性を示す株数 (%)			
	TMP-ABPC	TMP-DSM	TMP-OTC	TMP-KM
ST 合剤 (n=33)	6 (18.2)	9 (27.3)	14 (42.4) **	7 (21.2) *
非暴露 (n=356)	38 (10.7)	53 (14.9)	63 (17.7)	26 (7.3)

抗菌薬暴露状況	共耐性を示す株数 (%)					
	ABPC-OTC	DSM-OTC	ABPC-KM	DSM-KM	ABPC-TMP	DSM-TMP
PS 配合剤 (n=22)	10 (45.5) **	16 (72.7) **	5 (22.7) *	6 (27.3) *	4 (18.2)	4 (18.2)
非暴露 (n=356)	65 (18.3)	120 (33.7)	20 (5.6)	40 (11.2)	38 (10.7)	53 (14.9)

\*, \*\* 非暴露群に比べて有意に高い比率を示す (\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ )

KM に対する耐性率の上昇は認められなかった。共選択は、使用薬剤に対する耐性が選択されることにより引き起こされる [4]。今回、PCs 薬剤又は ST 合剤の暴露群では、使用された薬剤と同系統の ABPC や TMP に対する耐性率が 50% 以下と比較的低く、このことが共選択の影響を制限している可能性がある。

以上のことから、抗菌薬の使用は、交差耐性および共耐性の発現を介して、農場レベルの薬剤耐性菌の分布に影響を及ぼしていることが明らかとなった。また、共選択の影響の範囲および程度は、使用される薬剤によって異なっていることが示唆された。

## 5. おわりに

従来から、動物用抗菌薬の使用による選択圧は、薬剤耐性菌の発現および分布に影響を及ぼす重要な要素と認識されている。特に、今回の成績は、抗菌薬使用による交差耐性および共耐性の発現が薬剤耐性菌の分布に与える影響について特徴づけ

ている。

病原性大腸菌の薬剤感受性には、第一次選択薬の使用による交差耐性の影響が強く反映されていた。また、インテグロンなどの耐性機構に起因する共耐性が、CP 耐性大腸菌の維持に関与していることが示唆された。このことから、特定の薬剤耐性の発現・維持には、複数種の抗菌薬の使用による選択圧が関与していると考えられる。さらに、抗菌薬暴露を受けた豚由来の指標大腸菌の薬剤感受性から、農場レベルにおいて抗菌薬使用による交差耐性の影響が大きいことが明らかとなった。また、使用薬剤の系統ごとに異なる程度で共選択が生じている可能性も示唆され、特定の薬剤の使用は複数種の耐性の選択に関与していると考えられる。

一方で、これまでの国内での調査結果から、抗菌薬による選択圧のない状況下においても、特定の伝達性耐性因子の分布 [13]、細菌の定着性 [3]、野生動物などによる農場への導入 [10] により、耐性菌が発現・維持されている可能性が示唆されている。また、海外の調査結果から、飼育環境や

宿主の年齢 [14, 15] も、耐性分布に影響を及ぼす因子として考えられる。

動物用抗菌薬のリスク評価および薬剤耐性菌のリスク管理は、可能な限り実態に近いデータに基づいて実施されることが望ましく、今後、交差耐性および共耐性を含めた耐性分布に影響を及ぼす因子についてあらゆる角度からの解析が望まれる。

## 6. 謝 辞

供試菌株の収集などにご協力いただいた各都道府県の家畜保健衛生所などの職員各位に深謝します。

## 要 約

病畜の牛および豚から分離された大腸菌の薬剤感受性について調査したところ、現在使用されていないものを含む対象としたほぼ全ての薬剤に対する耐性率が、健康畜に比べて高かった。従って、病畜に対する抗菌薬の使用による選択圧は、頻繁に使用される薬剤に対する交差耐性のみではなく、その他の薬剤に対する耐性の発現にも関与していることが示唆された。

次に、食用動物における CP 使用中止後の CP 耐性大腸菌の維持と共耐性の関連性について調査した。牛由来の CP 耐性遺伝子保有株は ABPC, DSM, OTC および TMP に対する耐性を、豚由来の CP 耐性遺伝子保有株は DSM および TMP に対する耐性をそれぞれ高率に示した。また、AGs 薬剤又は TMP (および OMP) に対する耐性因子を保有するクラス 1 インテグロンが、CP 耐性遺伝子保有株に多く分布していた。従って、CP 以外の薬剤の使用が CP 耐性大腸菌の共選択に寄与していると考えられる。

また、農場における抗菌薬の使用歴に基づき、異なる薬剤に暴露された豚由来の薬剤耐性大腸菌の分布状況について調査した。抗菌薬が使用されていなかった群に比べて、ABPC 耐性は PCs 薬剤および PS 配合剤が使用されていた群で、DSM 耐性は PS 配合剤が使用されていた群で、TMP

耐性は ST 合剤が使用されていた群でそれぞれ多く認められた。また、ABPC 耐性および DSM 耐性は TCs 薬剤が使用されていた群でも、TMP 耐性は PCs 薬剤が使用されていた群でも、また、OTC 耐性および KM 耐性は、PS 配合剤が使用されていた群でもそれぞれ多く認められた。従って、抗菌薬の使用は、農場レベルの交差耐性および共耐性の発現に関与していることが示唆された。

これらの所見は、薬剤耐性菌のリスク分析において、交差耐性や共耐性による影響を考慮する必要性を提起している。

## 参考文献

- 1) 浅井鉄夫：JVARMにおける抗菌剤の使用と耐性との関係解析について。動物抗菌会報, 27, 10-16 (2005)
- 2) Asai T, Kojima A, Harada K, et al. : Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. *Jpn J Infect Dis*, 58, 369-372 (2005)
- 3) Asai T, Ishihara K, Harada K, et al. : Long-term prevalence of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar *Infantis* in the broiler chicken industry in Japan. *Microbiol Immunol*, 51, 111-115 (2007)
- 4) Catry B, Laevens H, Devriese LA, et al. : Antimicrobial resistance in livestock. *J Vet Pharmacol Ther*, 26, 81-93 (2003)
- 5) Fluit AC, Visser MR, Schmitz FJ. : Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*, 14, 836-871 (2001)
- 6) Harada K, Asai T, Kojima A, et al. : Antimicrobial susceptibility of pathogenic *E. coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. *J Vet Med Sci*, 67, 999-1002 (2005)
- 7) Harada K, Asai T, Kojima A, et al. : Role of coresistance in the development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs. *Am J Vet Res*, 67, 230-235 (2006)
- 8) Harada K, Asai T, Kojima A, et al. : Contribution

- of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. *Microbiol Immunol*, 51, 493-499 (2007)
- 9) Harada K, Asai T, Ozawa M, et al. : Farm-level impact of therapeutic antimicrobial use on antimicrobial-resistant populations of *Escherichia coli* isolates from pigs. *Microb Drug Resist*, 14, 239-244 (2008)
- 10) Ishihara K, Yano S, Nishimura M, et al. : The dynamics of antimicrobial-resistant *Campylobacter jejuni* on Japanese broiler farms. *J Vet Med Sci*, 68, 515-518 (2006)
- 11) 石丸雅敏, 遠藤裕子, 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)
- 12) Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, et al. : A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. *J Antimicrob Chemother*, 51, 447-451 (2003)
- 13) Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, et al. : Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 3533-3537 (2005)
- 14) Langlois BE, Dawson KA, Leak I, et al. : Effect of age and housing location on antibiotic resistance of fecal coliforms from pigs in a non-antibiotic-exposed herd. *Appl Environ Microbiol*, 54, 1341-1344 (1988)
- 15) Mathew AG, Saxton AM, Upchurch WG, et al. : Multiple antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* isolates from swine farms. *Appl Environ Microbiol*, 65, 2770-2772 (1999)
- 16) 中澤宗生 : 大腸菌症, 豚病学, 柏崎守ら編集, 第4版, 328-335, 近代出版, 東京 (1999)
- 17) 社団法人 日本動物用医薬品協会 : 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量 平成15年 (2003)
- 18) Tamura Y : The Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring system (JVARM). OIE international standards on antimicrobial resistance. 206-210 (2003)
- 19) 田村豊 : 動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策-特に臨床獣医師の果たす役割について. *日獣会誌*, 56, 685-691 (2003)
- 20) Yunis AA : Chloramphenicol toxicity: 25 years of research. *Am J Med*, 87, 44N-48N (1989)

Farm-Level Development of Cross-Resistance and Co-Resistance in *Escherichia coli* Obtained from Food-Producing Animals Associated with the Use of Veterinary Drugs

Kazuki HARADA

*National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries,  
1-15-1 Tokura, Kokubunji, Tokyo 185-8511, Japan*

Firstly, the antimicrobial susceptibilities in *Escherichia coli* isolates from sick cattle and pigs were examined. Resistance rates to almost all the antimicrobials, including antimicrobials that are currently disused for food-producing animals, were higher in sick animals than apparently healthy animals. Thus, therapeutic use of antimicrobials for diseased animals is likely to greatly contribute to the development of not only cross-resistance to frequent used drugs but also the resistances to other antimicrobials in *E. coli*.

Next, the association between co-resistance and the persistent resistance to chloramphenicol (CP) in *E. coli* isolated from food-producing animals after the ban of its use was investigated. Strains with the CP resistance genes isolated from cattle, were often resistant to ampicillin (ABPC), dihydrostreptomycin (DSM), oxytetracycline (OTC) and trimethoprim (TMP), and those isolated from pigs were often resistant to DSM and TMP. Class 1 integrons, including gene cassettes responsible for resistance(s) to streptomycins, methoprim, or both, were more prevalent in strains with the CP resistance genes. Therefore, selective pressure imposed by the use of antimicrobials other than CP in cattle and pigs may contribute to the co-selection of chloramphenicol-resistant *E. coli*.

Finally, the populations of antimicrobial-resistant *E. coli* isolated from pigs exposed to different antimicrobial drugs were investigated, based on histories of antimicrobial use on each farm. A comparative analysis with the non-exposed herd revealed that ABPC resistance increased in the herds exposed to penicillin and penicillin-streptomycin; DSM resistance, in the penicillin-streptomycin-exposed herd; and TMP resistance, in the methoprim-sulfonamide-exposed herd. On the other hand, ABPC and DSM resistances increased in the tetracycline-exposed herd; TMP resistance, in the penicillin-exposed herd; and OTC and KM resistances, in the penicillin-streptomycin-exposed herd. Thus, the therapeutic use of the antimicrobials studied, contributed to the farm-level development of cross-resistance and co-resistance in *E. coli*.

These findings would raise the necessity to take into account the influence of cross-resistance and co-resistance in the risk analysis of antimicrobial-resistant bacteria in food-producing animals.

# 動物に対するキノロン系抗菌剤の使用と耐性菌選択との関連

秋庭正人

動物衛生研究所安全性研究チーム（〒 305-0856 茨城県つくば市観音台 3-1-5）

## 1. はじめに

動物と人の両方の健康を保護する観点から、動物用抗菌性物質の「慎重かつ責任ある使用」が求められている。農林水産省の諮問を受けて、食品安全委員会は代表的な抗菌性物質の系統別重要度を、薬剤耐性菌が出現した場合の代替薬の有無という観点から評価した。フルオロキノロン (FQ) および第3, 4世代セフェム系薬剤は、人の特定な疾病に対する唯一の薬であり代替薬がほとんどないため、極めて高度に重要なランク I に分類されている。

我々は動物に対して抗菌剤を使用することが、どの程度耐性菌を選択するかとの命題に対する科学的評価を行うことを目的として調査研究を行ったところ、キノロン系抗菌剤の使用と耐性菌選択との関連において若干の知見を得た [1] ので、その成績を紹介する。

## 2. 牛由来 *Salmonella* Dublin の薬剤感受性の変化

### (1) 目的

*Salmonella enterica* serovar Dublin (SD) は牛サルモネラ症の主要原因菌の一つであり、発症牛にはほとんどの場合、抗菌剤治療が施される。本菌は牛に特異的であり、本菌の薬剤感受性は人における抗菌剤使用の影響を受けないと考えられる。そこで我々は長期間にわたって日本全国から収集した牛由来 SD の薬剤感受性を調べ、野外における薬剤使用状況に関する情報と合わせるこ

で、食用動物における抗菌剤使用が薬剤耐性菌選択に及ぼす影響について評価することを試みた。

### (2) 材料と方法

#### ア. 供試菌株

1976年から2005年の30年間に国内の牛から分離したSD 168株を用いた。これらの菌株に疫学的関連は認められない。

#### イ. 薬剤感受性試験

NCCLSガイドラインに準拠した寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。供試抗菌剤としてナリジクス酸 (NA), エンロフロキサシン (ERFX), シプロフロキサシン (CPFX), オフロキサシン (OFLX) を選択した。

#### ウ. キノロン系薬剤耐性化機構の解析

トポイソメラーゼ遺伝子 (*gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*) の Quinolone Resistance Determining Region (QRDR) を PCR 増幅し、その塩基配列をダイレクトシーケンス法により決定した。これにより NA 耐性を引き起こしたトポイソメラーゼのアミノ酸置換部位を特定した。さらに、温度感受性ベクターを用いた遺伝子交換法により、*gyrA* 復帰変異株またはサルモネラの主要な多剤排出ポンプを規定する遺伝子 *acrRAB* の欠失変異株を作成し、親株との間でキノロン系薬剤に対する MIC を比較した。

### (3) 結果

#### ア. キノロン系抗菌剤に対する感受性の変化

表1にキノロン系抗菌剤に対するMICの推移を示した。1980年代前半までの株にNA耐性菌は認められなかったが、1980年代後半には典型

表1 S. Dublinのキノロン系抗菌剤に対する感受性の推移

期間	株数	MIC (mg/L) <sup>a</sup>							
		NA		ERFX		OFLX		CPFV	
		値幅	MIC <sub>90</sub>	値幅	MIC <sub>90</sub>	値幅	MIC <sub>90</sub>	値幅	MIC <sub>90</sub>
1976-1980	7	2-4	4	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
1981-1985	8	2-4	4	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
1986-1990	39	2->512	512	<0.125-1	0.5	<0.125-1	0.5	<0.125-0.25	0.25
1991-1995	68	128->512	512	<0.125-1	0.5	0.25-2	1	<0.125-1	0.25
1996-2000	33	4->512	512	<0.125-1	1	<0.125-2	2	<0.125-1	0.5
2001-2005	13	256-512	512	0.25-0.5	0.5	0.5-1	1	0.25-0.5	0.25

<sup>a</sup> ナリジクス酸, ERFV; エンロフロキサシン, OFLV; オフロキサシン, CPFV; シプロフロキサシン

的な2峰性分布を示し, 1990年代前半以降の株は, ほとんどがNA耐性を示した。一方, FQ系抗菌剤であるERFX, OFLV, およびCPFVに対して明らかに耐性を示す株は認められなかったが, 感受性の低下した株は散見された。

イ. キノロン系抗菌剤に対する感受性とトポイソメラーゼ変異

NA感受性の5株と耐性の9株を選び, トポイソメラーゼ遺伝子のQRDRの塩基配列からアミノ酸置換部位の特定を試みたところ, NA耐性

株では *gyrA* 遺伝子の87番目のアスパラギン酸(Asp)がチロシン(Tyr)に変異していることが明らかとなった。本研究では単一の変異しか認められないにもかかわらず, FQに対するMICは最大で4倍異なっており(表2), トポイソメラーゼ変異以外の耐性化機構の関与が示唆された。

ウ. *gyrA* 復帰変異と *acrRAB* 欠失変異がキノロン系抗菌剤に対する感受性に及ぼす影響

*AcrAB-TolC* システムはサルモネラの主要な多剤排出ポンプである。SDのFQ低感受性に対す

表2 キノロン系抗菌剤に対するS. Dublinの感受性とトポイソメラーゼ変異

菌株番号	分離年	MIC (mg/L) <sup>a</sup>				トポイソメラーゼ変異
		NA	ERFX	OFLX	CPFV	
974	1985	2	<0.125	<0.125	<0.125	NDb
489	1981	4	<0.125	<0.125	<0.125	ND
729	1983	4	<0.125	<0.125	<0.125	ND
2876	1998	4	<0.125	0.125	<0.125	ND
2402	1996	4	<0.125	0.25	<0.125	ND
1886	1992	256	0.5	0.5	0.25	GyrA (Asp87Tyr)
1177	1988	512	0.25	0.5	0.25	GyrA (Asp87Tyr)
1242	1989	512	0.5	0.5	0.25	GyrA (Asp87Tyr)
1506	1990	512	0.5	0.5	0.25	GyrA (Asp87Tyr)
3486	2004	512	0.5	1	0.25	GyrA (Asp87Tyr)
1563	1990	512	1	1	0.25	GyrA (Asp87Tyr)
2185	1995	512	1	1	1	GyrA (Asp87Tyr)
3468	1998	512	1	2	0.5	GyrA (Asp87Tyr)
2226	1994	>512	1	2	0.5	GyrA (Asp87Tyr)

<sup>a</sup> NA; ナリジクス酸, ERFV; エンロフロキサシン, OFLV; オフロキサシン, CPFV; シプロフロキサシン

<sup>b</sup> 検出できず

本システムの関与を検証する目的で、表2に含まれる6株を用いて *acrRAB* 遺伝子欠失変異株および *gyrA* 復帰変異株を作出し、親株との間でキノロン系薬剤に対するMICを比較した。表3に示したように、NAでは *gyrA* 復帰変異株の方が *acrRAB* 遺伝子欠失変異株よりもMICの減少幅が大きかった。一方、FQでは *acrRAB* 遺伝子欠失変異株の方が *gyrA* 復帰変異株よりもMICの減少幅が大きく、親株のMICが大きい株ほど *acrRAB* 遺伝子欠失変異によるMICの減少幅が大きい傾向が示された。

#### (4) 考察

わが国において動物用医薬品としてのNAは1980年代半ばに導入された。1980年代後半にはNA耐性SDが出現し、現在ではほとんどの野外分離株がNA耐性を示す。NA耐性菌には単一の *gyrA* 変異 (Asp87 → Tyr) が認められた。これらの株ではFQに対する感受性が低下しており、FQに対するMICは最大で4倍異なっていたが、ERFXが導入された1990年代前半以降もFQ耐性菌は認められなかった。*gyrA* 復帰変異株と *acrAB* 欠失変異株を用いた解析の結果から、*gyrA* 変異株はNAの使用により選択されたもので、AcrAB-ToICシステムはFQに対する感受性の低下に寄与している可能性が示唆された。これらの成績は、獣医領域におけるNA導入が日本の牛群におけるSDの薬剤感受性に影響したが、ERFX

の導入は影響を及ぼさなかったことを示唆している。

### 3. 伴侶動物から分離された大腸菌のFQ感受性

#### (1) 目的

動物病院では伴侶動物の治療にFQ系抗菌剤が使用されているが、その使用実態や薬剤耐性菌の出現状況は十分明らかにされていない。そこで本研究では伴侶動物から大腸菌を分離し、FQ系抗菌剤に対する感受性を調べた。

#### (2) 材料と方法

2005年4月から2007年3月までに某大学付属動物医療センターにて二次診療を受診し、細菌感染症と診断された910症例の伴侶動物から59株の大腸菌を分離した。メーカーより供給を受けた感受性ディスクを用い、寒天平板拡散法により、これら菌株のERFXに対する感受性を調べた。

#### (3) 結果と考察

供試した59株中、32株(54.2%)がERFX耐性であった。患畜は一般病院での治療後に医療センターに来院したものである。一般病院での治療歴は明らかでない。同センターにおいてFQ系抗菌剤は使用されておらず、一般病院における治療から採材、菌分離までの間隔は1ヶ月以上であつ

表3 *gyrA* 復帰変異と *acrRAB* 欠失変異がキノロン系抗菌剤に対する *S. Dublin* の感受性に及ぼす影響

菌株番号	<i>gyrA</i> 変異	MIC (mg/L)											
		NA			ERFX			OFLX			CPFX		
		親株	<i>gyrA</i> 復帰変異株	<i>acrRAB</i> 欠失変異株	親株	<i>gyrA</i> 復帰変異株	<i>acrRAB</i> 欠失変異株	親株	<i>gyrA</i> 復帰変異株	<i>acrRAB</i> 欠失変異株	親株	<i>gyrA</i> 復帰変異株	<i>acrRAB</i> 欠失変異株
974	ND <sup>a</sup>	2	ND <sup>b</sup>	0.5	0.063	ND <sup>b</sup>	0.004	0.063	ND <sup>b</sup>	0.008	0.016	ND <sup>b</sup>	0.004
729	ND <sup>a</sup>	4	ND <sup>b</sup>	0.5	0.063	ND <sup>b</sup>	0.004	0.063	ND <sup>b</sup>	0.008	0.016	ND <sup>b</sup>	0.004
1242	Asp87Tyr	512	4	16	0.5	0.063	0.063	0.5	0.125	0.063	0.25	0.031	0.031
1506	Asp87Tyr	512	4	16	0.5	0.063	0.063	0.5	0.125	0.063	0.25	0.031	0.031
3468	Asp87Tyr	512	8	16	1	0.125	0.031	2	0.25	0.063	0.5	0.063	0.031
2226	Asp87Tyr	>512	8	16	1	0.125	0.031	2	0.25	0.063	0.5	0.063	0.031

<sup>a</sup> 検出できず

<sup>b</sup> 実施せず

た。FQ 耐性大腸菌の排菌は少なくとも1ヶ月程度は持続することを示唆する成績かも知れない。

#### 4. おわりに

牛由来 SD の薬剤感受性に関する研究の結果、1980年代半ばの NA の動物薬市場導入が耐性 SD の増加につながったことが示唆された。抗菌剤の慎重使用は引き続き強調されるべきであると結論した。一方で1990年代前半の ERFX の導入は SD の薬剤感受性に影響を与えなかった。近年、薬剤耐性菌の研究領域ではフィットネスコスト (FC) と呼ばれる概念が提唱されている [2, 3]。FC とは宿主体内における病原体の増殖や持続の低下、クリアランスの増加、あるいは宿主間における病原体の伝播の低下を意味する [3]。他の腸内細菌科の菌に比べると、サルモネラにおける FQ 耐性は一般的でない。FQ 耐性はトポイソメラーゼ変異が蓄積されることにより引き起こされるが、サルモネラにおいては変異の蓄積に伴う FC が高いために、FQ 耐性菌の出現が少ないのかも知れない [2, 4]。このように、FC は抗菌剤と菌種・血清型の組み合わせで異なる可能性が考えられる。また、薬剤耐性菌選択の場所も考慮する必要がある。ヒトの医療現場、食用動物生産の現場、あるいは市中の動物病院において使用される薬剤の種類や量は異なるはずであり、これらの諸条件を勘案した上で、動物に対する抗菌剤使用の影響は評価されるべきであろう。

#### 謝 辞

本稿で紹介した研究は厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業 (H 18 - 食品 - 一般 - 003) の補助を受けて実施した。

#### 要 約

動物に対して抗菌剤を使用することが、どの程度耐性菌を選択するかとの命題に対する科学的評価を行うことを目的として調査研究を行ったところ、キノロン系抗菌剤の使用と耐性菌選択との関

連において若干の知見を得た。

*Salmonella enterica* serovar Dublin (SD) は牛に特異的であり、本菌の薬剤感受性はヒトにおける抗菌剤使用の影響を受けないと考えられる。そこで我々は獣医領域における抗菌剤の導入が耐性 *S. enterica* の選択に及ぼす影響評価の一環として、過去30年間に分離された SD の薬剤感受性と耐性化機構を調べた。現在、優勢となっているナリジクス酸 (NA) 耐性菌は、1980年代半ばの NA 導入後に出現した。NA 耐性菌には単一の *gyrA* 変異 (Asp87 → Tyr) が認められた。これらの株ではフルオロキノロン (FQ) に対する感受性が低下しており、FQ に対する最小発育阻止濃度は最大で4倍異なっていたが、エンロフロキサシン (ERFX) が導入された1990年代前半以降も FQ 耐性菌は認められなかった。*gyrA* 復帰変異株と *acrAB* 欠損株を用いた解析の結果から、*gyrA* 変異株は NA の使用により選択されたもので、*AcrAB-TolC* システムは FQ に対する感受性の低下に寄与している可能性が示唆された。これらの成績は、獣医領域における NA 導入が日本の牛群における SD の薬剤感受性に影響したが、ERFX の導入は影響を及ぼさなかったことを示唆している。

一方、2005年4月から2007年3月までに某大学附属動物医療センターにて二次診療を受診し、細菌感染症と診断された910症例の伴侶動物から59株の大腸菌を分離し、その薬剤感受性を調査したところ、32株 (54.2%) が ERFX 耐性であった。医療センターではキノロン系抗菌剤は使用されていないので、一般病院での治療により耐性菌が選択されたものと考えられた。

動物に対する抗菌剤使用の影響を評価するためには、薬剤耐性菌が選択圧を受けた場所や抗菌剤と菌種・血清型の組み合わせによる耐性菌出現頻度の差などを考慮する必要がある。

#### 引用文献

- 1) Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, et al.: Changes in antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. J Antimicrob

- Chemother, 60, 1235-1242 (2007)
- 2) Giraud E, Cloeckaert A, Baucheron S, et al. : Fitness cost of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. J Med Microbiol, 52, 697-703 (2003)
- 3) Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, et al. : Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*. Microbes Infect, 8, 1972-1978 (2006)
- 4) Giraud E, Brisabois A, Martel JL, et al. : Comparative studies of mutations in animal isolates and experimental in vitro- and in vivo-selected mutants of *Salmonella* spp. suggest a counterselection of highly fluoroquinolone-resistant strains in the field. Antimicrob Agents Chemother, 43, 2131-2137 (1999)

### Correlation between Quinolone Antimicrobial Use and the Selection of Resistance Bacteria

Masato AKIBA

*National Institute of Animal Health, 3-1-5 Kannondai, Tsukuba, Ibaraki 305-0856, Japan*

We investigated the antimicrobial susceptibilities and resistance mechanisms of *Salmonella enterica* serovar Dublin and *Escherichia coli* to evaluate the impact of quinolone antimicrobials use in veterinary medical practice on the selection of resistant bacteria. The introduction of nalidixic acid into the veterinary field in the mid-1980s was followed by the emergence of nalidixic acid-resistant *S. Dublin* isolates, which are now predominant. We found only a single *gyrA* mutation (Asp87Tyr) among the nalidixic acid-resistant isolates. Although the reduced susceptibilities to the fluoroquinolones were observed among the nalidixic acid resistant isolates, none of the isolates were resistant to the fluoroquinolones used in this study. The MIC data for the fluoroquinolones differed up to four-fold. Results of the susceptibility test using *gyrA* revertants and *acrAB* mutants suggest that the isolates with the *gyrA* mutation were selected by the use of nalidixic acid, and the AcrAB-TolC system account for the decreased fluoroquinolone susceptibilities. These data suggest that the introduction of nalidixic acid in veterinary medicine seemed to affect the susceptibilities of *S. Dublin* among the cattle population in Japan, while the introduction of fluoroquinolones has not clearly affected.

On the other hand, 32 (54.2%) out of 59 *E. coli* isolates from companion animals were resistant to enrofloxacin. The correlation between quinolone antimicrobial use and the selection of resistant bacteria in animal hospitals should be systematically investigated.

# 埼玉県で分離された豚離乳後下痢症由来大腸菌の薬剤感受性

荒井理恵

埼玉県中央家畜保健衛生所（〒 331-0821 埼玉県さいたま市北区别所町 107-1）

## 1. はじめに

豚離乳後下痢症（PWD）は毒素原性大腸菌を原因とする下痢症であり、離乳を直接または間接の誘因とし離乳後3～14日に発生する [1]。発生率は20～30%と高く常的に認められ、また、死亡・発育不良を引き起こし、養豚経営に重大な影響を与える。PWDの対策は一般衛生管理の徹底を原則とし、有効抗菌薬の投与も行われるが、その使用は耐性菌の出現を招く可能性がある。

埼玉県でもPWDの発生は毎年確認され、平成18年度までは年間数件程度、かつ限られた農場での発生であったが、平成19年度では10農場16件の発生と増加傾向にあった。しかしながら、分離菌の薬剤感受性と血清型、病原因子との関係についてはこれまで詳細な解析を行っていなかった。

そこで今回、過去5年間にPWDと診断された事例から分離された大腸菌について、薬剤耐性状況を血清型、病原因子パターンおよび農場での抗菌薬使用状況と合わせて検討した。さらに、以前に実施した健康豚の糞便由来大腸菌の薬剤感受性試験成績との比較を行った。

## 2. 材料および方法

### (1) 材 料

材料には平成15～19年度に県内で発生したPWD由来大腸菌80株（13農場33事例68頭）を用いた。原則として、一頭体から一株を供試した。なお、これら菌株は-80℃で保存されていた。

## (2) 方 法

### ア. 薬剤感受性試験

一濃度ディスク法により、以下の10薬剤について試験を行った：アンピシリン（AMPC）、セファゾリン（CEZ）、ストレプトマイシン（SM）、カナマイシン（KM）、ゲンタマイシン（GM）、オキシテトラサイクリン（OTC）、クロラムフェニコール（CP）、コリスチン（CL）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）、エンフロロキサシン（ERFX）。

### イ. O群血清型別

独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所に依頼した。

### ウ. 病原因子検査

付着因子F4、F18および毒素LT、ST、Stx2eについて検索を行った。F4は毒素原性大腸菌線毛抗血清（デンカ生研）を用いたスライド凝集反応法により、F18、LT、ST、Stx2eについてはPCR法により検出した。なお、LT、STは市販のプライマー（タカラ）を用い、F18、Stx2eは報告に基づき作製した [2, 3]。

## (3) 抗菌薬使用状況調査

原則、病性鑑定実施時の聞き取り調査に基づいたが、必要に応じ追加確認した。

## 3. 成 績

### (1) 薬剤感受性試験成績

供試菌80株中78株（97.5%）が何らかの薬剤に耐性を示した。耐性率が最も高かったのはOTCで97.5%、以下、SM（83.8%）、ST（83.8%）、CP

(82.5%), ABPC (25%), KM (22.5%), ERFX (16.3%), GM (13.8%) の順であった (図1)。CEZ および CL に対する耐性株は認められなかった。

薬剤耐性パターンは4剤耐性が最も多く39株、次いで3剤耐性、5剤耐性が各11株であり、ERFX 耐性を含む8剤耐性は5株であった (表1)。4剤耐性以上の多剤耐性株は63株認められた。

(2) O 群血清型別検査成績

O147 が 59 株 (73.7%) と最も多く分離され、その他、O116 が 9 株 (11.2%), O149 が 4 株 (5.0%), O141 が 3 株 (3.8%), O146 が 1 株 (1.3%), 型別不能が 4 株 (5.0%) であった (表2)。

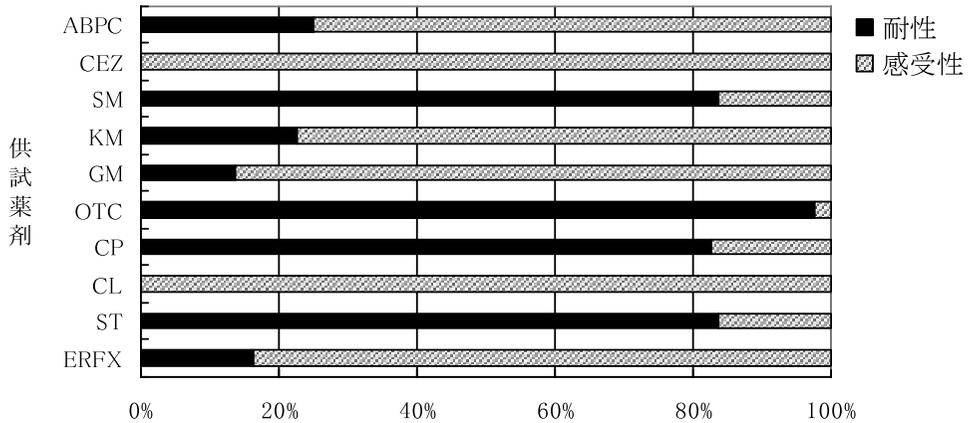


図1 分離菌の各供試薬剤に対する耐性率

表1 分離菌の薬剤耐性パターン

耐性薬剤数	分離農場数	株数	耐性パターン							
			ABPC	SM	KM	GM	OTC	CP	ST	ERFX
8	2	5	○	○	○	○	○	○	○	○
7	1	3	○	○	○	○	○		○	○
6	1	2	○	○	○		○	○	○	
	1	1	○	○	○	○	○		○	
5	1	5		○	○		○	○	○	
	1	3	○	○			○	○	○	
4	1	3		○			○	○	○	○
	6	37		○			○	○	○	
3	1	2					○	○	○	
	1	5		○			○	○		
	1	2	○				○	○		
2	1	2				○	○		○	
	1	1	○	○			○			
1	1	1					○			
0	2	2						○		

備考 表中○は当該薬剤に耐性あり

表2 O群血清型別検査成績

O群型別	株数	(割合)
O147	59	(73.7%)
O116	9	(11.2%)
O149	4	(5.0%)
O141	3	(3.8%)
O146	1	(1.3%)
型別不能	4	(5.0%)

表3 病原因子検査成績

病原因子パターン	株数	(割合)
F18・LT	59	(73.7%)
F18・LT・ST・Stx2e	13	(16.2%)
F4・LT・ST	4	(5.0%)
F18・LT・Stx2e	2	(2.5%)
F18・ST	1	(1.3%)
F18・ST・Stx2e	1	(1.3%)

### (3) 病原因子検査成績

病原因子パターンは6種類であり、F18・LTが最も多く59株(73.7%)、F18・LT・ST・Stx2eが13株(16.2%)、F4・LT・STが4株(5.0%)、F18・LT・Stx2eが2株(2.5%)、F18・ST、F18・ST・Stx2eが各1株(1.3%)であった(表3)。

以上、(1)～(3)までの各性状の関係をみると、最も検出率の高かったO147の病原因子はいずれもF18・LT、耐性薬剤数は1～6剤とバラツキはあるものの、SM・OTC・CP・STに対しては90%以上が耐性であった(図2)。O116はいずれもF18・LT・ST・Stx2eを有し、6～8剤耐性で、ABPC・SM・KM・GM・OTC・STには全株耐性で、ERFX耐性もあった。O149およびO141も若干の違いはあるものの、血清型によりほぼ同様な組み合わせとなった。

### (4) 農場別薬剤耐性パターン

農場別に薬剤耐性パターンを整理したものを表4に示した。最も分離株数の多いO147は8農場から分離され、中でもSM・OTC・CP・STの4剤耐性株が5農場から分離された。また、7剤以上の多剤耐性を示すO116が3農場から分離された。各農場由来株の薬剤耐性パターンと抗菌薬使用状況には高い関連性を認めることができなかった。また、使用頻度が比較的高いCLには全く耐性株が認められなかった。一方、テトラサイクリン系抗菌薬を使用している農場のうち、KM耐性が4農場で、ST耐性が5農場で認められた。

PWDの継続発生を確認している4農場における薬剤耐性パターンの変化を表5に示した。これらのうち3農場で事例を重ねるにつれ新たな薬剤耐性化が認められた。しかし、使用抗菌薬との明確な関連性は認められなかった。

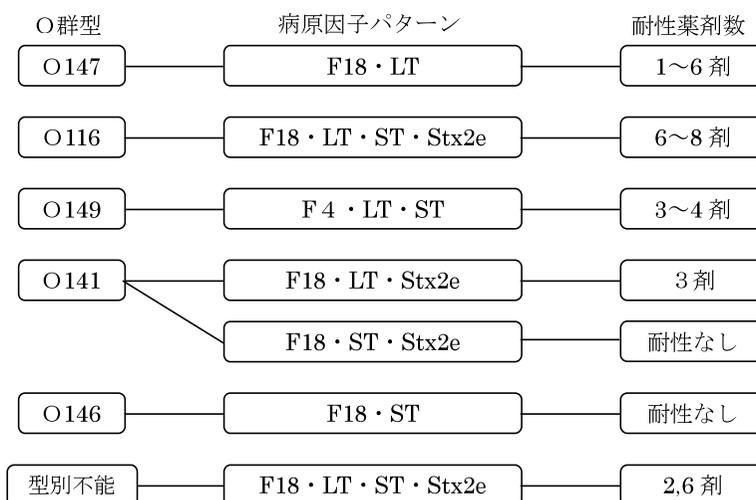


図2 血清型、病原因子パターン、耐性薬剤数との関係

表4 分離菌の薬剤耐性パターン（農場別）

農場	O型	耐性 薬剤数	耐性パターン							使用抗菌薬
			ABPC	SM	KM	GM	OTC	CP	ST	
A	147	6	○	○	○		○	○	○	CTC, SM, LCM, CL
B	147	5		○	○		○	○	○	OTC, ST, PCG, ABPC, BCM
C	147	5		○			○	○	○	ERFX
D	147	4		○			○	○	○	FF, ST
E	147	4		○			○	○	○	FRM, ERFX, PCG, KM, ST, TS
F	147	4		○			○	○	○	不明
G	147	4		○			○	○	○	CTC, CL
H	147	4		○			○	○	○	AVM, CL, ST, TS, ABPC
	149	4	○				○	○	○	
I	116	8	○	○	○	○	○	○	○	AVM, CL, OTC, ABPC
	UT	2	○				○			
J	116	7	○	○	○	○		○	○	PCG
K	UT	6		○	○		○	○	○	CL
L	116	8	○	○	○	○	○	○	○	CTC, PCG
	146	0	○				○			
M	141	3				○	○		○	不明
	141	0								

備考 UT：型別不能

各農場とも直近の耐性パターンを示す。

使用抗菌薬は農場としての使用抗菌薬を示す（使用対象には拘らない）。

表中塗り潰しは当該農場での使用抗菌薬（各系統として）を示す。

表5 PWD継続発生農家における薬剤耐性パターンの変化

農場	分離 年月	O型	耐性パターン							使用抗菌薬
			ABPC	SM	KM	OTC	CP	ST	ERFX	
A	H19.6	147		○		○	○	○		CTC, SM, LCM, CL
	H19.10	147	◎	○		○	○	○		
	H19.11	147	○	○	◎	○	○	○		
D	H18.3	147		○		○	○	○		FF, ST
	H18.6	147		○		○	○	○		
	H18.9	147		○		○	○	○		
E	H15.9	147				○		○		FRM, ERFX, PCG, KM, ST, TS
	H15.9	147				○	○	○		
	H19.5	147		◎		○	○	○		
	H19.6	147		○		○	○	○		
H	H15.5	149	○			○	○	○		AVM, CL, ST, TS, ABPC
	H15.10	149	○			○	○	○		
	H16.3	147		○		○	○	○		
	H16.3	147		○		○	○	○		
	H17.10	147		○		○	○	◎		
	H17.11	147		○		○	○	○		
	H17.12	147		○		○	○	○		
	H18.3	147		○		○	○	○		
	H18.6	147		○		○	○	○		
	H18.10	147		○		○	○	○		

備考 使用抗菌薬は農場としての使用抗菌薬を示す（使用対象には拘らない）。

表中塗り潰しは当該農場での使用抗菌薬（各系統として）を示す。

表中◎は新たに耐性化が認められたもの。

#### 4. 健康豚糞便由来大腸菌の薬剤感受性試験

健康肥育豚および母豚糞便由来大腸菌を対象とした薬剤感受性試験を以前に実施したので、その成績を PWD 由来大腸菌のものと比較した。ただし、肥育豚由来大腸菌では ST の代わりにトリメトプリム (TMP) について実施した。

##### (1) 健康肥育豚由来大腸菌

平成 14 年度および 16 年度に県独自の調査および動物用医薬品危機管理対策事業により実施した。県内全域を対象とし、農場数、分離株数などは表 6 に示した。耐性株の割合、多剤耐性率ともに PWD 由来大腸菌に比べ低かった。また、各薬剤の耐性率も総じて PWD 由来大腸菌より低い傾

向にあった (図 3)。

##### (2) 健康母豚由来大腸菌

平成 19 年度に県独自の調査により実施した。対象地域は県内 A 地域であり、当該地域は平成 19 年度に入り、PWD の発生を 3 農場 6 件確認している。農場数・分離株数などを表 6 に示した。耐性株の割合、多剤耐性率ともに PWD 由来大腸菌に比べ低く、また、各薬剤の耐性率も総じて PWD 由来大腸菌より低い傾向にあった (図 3)。なお、耐性パターンも PWD 由来大腸菌とは異なっていた。

(1)・(2)ともに PWD 由来大腸菌と同じく CEZ および CL には 100% 感受性であった。また、使用抗菌薬との明確な関連性は PWD 由来大腸菌と同じく認められなかった。

表6 健康豚糞便由来大腸菌薬剤感受性試験成績

調査対象	県内全域 (健康肥育豚)		県内 A 地域 (健康母豚)
年度	平成 14 年度	平成 16 年度	平成 19 年度
農場数	15	9	12
検体数	30	9	25
分離農場数	12	9	12
分離株数	12	18	50
耐性株数	8 (66.7%)	14 (77.8%)	38 (76.0%)
耐性薬剤数	1～8 剤	1～5 剤	1～5 剤
多剤耐性株数	2	5	8

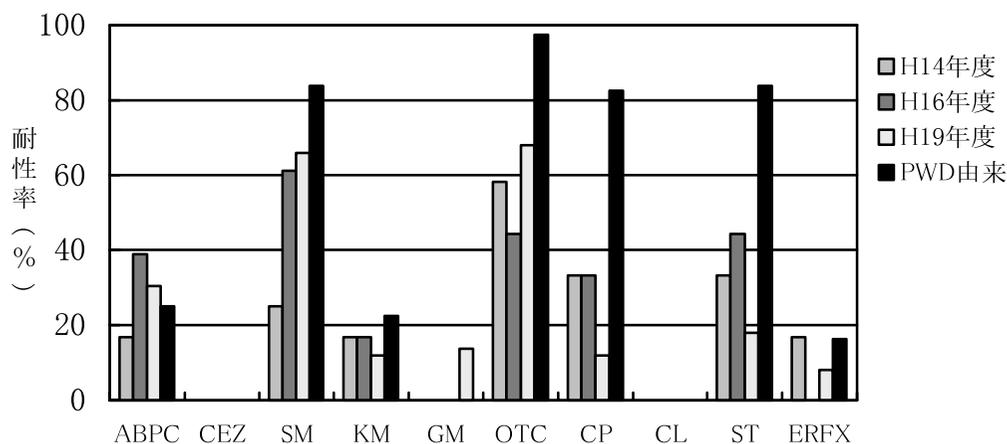


図3 PWDおよび健康豚由来大腸菌の薬剤耐性率

## 5. まとめと考察

県内で分離された PWD 由来大腸菌について薬剤感受性を調査した結果、OTC, SM, ST および CP で耐性率が高く、また、多剤耐性の傾向があった。薬剤耐性、O 群血清型別および病原因子パターンには相関性が認められた。特に、O116 は分離された全ての株が多剤耐性、さらに 9 株中 8 株が ERFX 耐性であり、今後、注意が必要と考えられた。テトラサイクリン系抗菌薬使用農場で KM および ST の耐性が認められたことは、原田らの報告 [4] で示されたように、テトラサイクリン系抗菌薬の使用が KM や ST (TMP) の耐性を選択した可能性が考えられた。

耐性パターンは農場により異なっており、各農場での抗菌薬使用状況を反映しているものと推測されたが、使用が認められない抗菌薬に耐性を示しているなど、明確な関連性を認めることができなかった。これは PWD 継続発生農場での薬剤耐性化においても同様である。また、農場での使用頻度が比較的高い CL に対して耐性を示す株が全く存在していなかったことは興味深い。PWD 継続発生農場では、発生が重なるにつれ新たな耐性化が認められた。使用抗菌薬との関連は不明ではあるが、継続発生農場での抗菌薬の使用にあたってはより慎重に行う必要があると考えられた。

健康豚由来大腸菌は PWD 由来大腸菌に比較して各薬剤に対する耐性率は低い傾向にあり、多剤耐性率も低いものであった。これらの結果が非病原性 / 病原性大腸菌の特性によるものなのか、今回分離された血清型 (O147 や O116 など) の特性によるものなのか、またはそれら以外の理由によるものなのかは現段階では不明である。今後も追加調査・追跡調査を実施していきたい。

養豚農家では疾病の予防・治療に抗菌薬を使用する傾向が他畜種に比較して高い。今回の調査では薬剤耐性と使用抗菌薬との明確な関連性は認められなかったが、安易な抗菌薬の使用はこれら大腸菌の更なる耐性化を招くばかりか、他病原菌にも耐性化を招く可能性があることを考慮しなければならない。今後も薬剤耐性の動向を監視・把握

し、抗菌薬の適切な使用について指導すると共に、同時に、抗菌薬に頼らない飼養管理の指導にも努めていきたい。

## 6. 謝 辞

本稿を終えるにあたり、O 群血清型別を実施いただきました独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所 中澤宗生先生に深謝します。

## 要 約

- 1 平成 15～19 年度に県内で発生した豚離乳後下痢症 (PWD) 由来大腸菌 80 株 (13 農場 33 事例 68 頭) を用い、薬剤感受性試験、O 群血清型別、病原因子検査および農場での抗菌薬使用状況調査を実施した。さらに健康豚由来大腸菌の薬剤感受性との比較を行った。
- 2 80 株中 78 株で薬剤耐性が認められた。OTC, SM, ST, CP の順に耐性率が高く、一方、CEZ, CL には耐性株が認められなかった。多剤耐性株は 63 株認められ、特に 5 株は ERFX 耐性を含む 8 剤耐性であった。薬剤耐性・病原因子・O 群血清型別にはある程度の相関性が認められた。
- 3 耐性パターンと使用抗菌薬との明確な関連性は認められなかった。PWD 継続発生農場の一部では新たな耐性化が認められた。
- 4 健康豚由来大腸菌の薬剤耐性率は PWD 由来大腸菌に比べ低いものであった。

## 引用文献

- 1) 中澤宗生：豚の大腸菌性下痢。最新ブタの病気，農林水産省家畜衛生試験場監修，128～131，家の光協会，東京（2000）
- 2) Imberechts H, De Greve H, Schlicker C, et al. : Characterization of F107 fimbriae of *Escherichia coli* 107/86, which causes edema disease in pigs, and nucleotide sequence of the F107 major fimbrial subunit gene, fedA. *Infect Immun*, 60, 1963-1971 (1992)

- 3) Johnson WM, Pollard DR, Lior H, et al. : Differentiation of genes coding of *Escherichia coli* verotoxin 2 and the verotoxin associated with porcine edema disease (Vte) by the polymerase chain reaction. J Clin Microbil, 28, 2351-2353 (1990)
- 4) Harada K, Asai T, Kojima A, et al. : Contribution of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. Microbiol Immunol, 51, 493-499 (2007)

Drug Resistance of Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) Isolated from Porcine Postweaning Diarrhea (PWD) in Saitama Prefecture

Rie ARAI

*Saitama Prefectural Chuo Livestock Health Station, 107-1 Bessyo-cho, Kita-ku, Saitama, 331-0821, Japan*

Eighty isolates of ETEC isolated from 68 postweaning diarrheal piglets reared on 13 farms (63 cases) in Saitama prefecture between 2003 and 2007 were investigated for drug resistance (10 drugs), serotypes, virulence factors (F4, F18, LT, ST, Stx2e). And their drug resistances were done for the relationship with antibiotics using on each farms.

Seventy-eight isolates of them were resistant to one to 8 drugs. The resistance rate of isolates to OTC (97.5%), SM (83. 8%), ST (83. 8%), CP (82. 5%) was very high, whereas all isolates were sensitive to CEZ and CL. Of 80 isolates, the number of strain resistant to 4 drugs was most prevalent, for 39 isolates, and 3 or 5 drugs were each for 11 isolates. Five isolates were resistant to 8 drugs including ERFX. Sixty-three isolates were multiple drug resistant. Drug resistances were more or less correlative with serotypes and virulence factors. Fifty-nine isolates were serotyped as O147 with F18, LT, resistant to 1 to 6 drugs, especially the resistance rates to SM, OTC, CP and ST were over 90%. O116s had F18, LT, ST, Stx2e as virulence factor, were resistant to 6 to 8 drugs, especially completely to ABPC, SM, KM, GM, OTC and ST. In addition most of them were resistant to ERFX. According to farms the drug resistance patterns were different. Although we assumed that the drug resistance patterns reflected the antibiotics using on each farms, these relationships were not clarified in this study. The number of resistant drug increased in a part of farms the occurrences of PWD lasting in.

Previously we investigated the drug resistance of *E. coli* isolates from healthy pigs in Saitama prefecture. As a result those were resistant to ABPC, SM, KM, GM, OTC, CP and TMP, etc. The resistance rates to each drug were 20 to 50%, which were lower than the rates of ETEC associated with PWD.

# 注射用セフォベシンナトリウム

香川尚徳・高津暁志

ファイザー株式会社 アニマルヘルス事業部 (〒151-8589 東京都渋谷区代々木3丁目22-7)

## 1. 開発の経緯

セフォベシンナトリウム (cefovecin; CFV) は、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定で、広い抗菌スペクトルを有する第3世代のセファロスポリン系の抗菌薬である。CFVを有効成分とする凍結乾燥製剤である注射剤は、国内では2007年5月に犬、猫の細菌性皮膚感染症の治療薬として承認され、同年8月よりコンベニア®注の商標で販売されている。用法・用量は、注射用水で溶解し、犬、猫とも体重1 kg 当たり CFVとして8 mg (力価) を皮下に1回投与する。

## 2. 物理化学的性状

CFVは、分子式  $C_{17}H_{18}N_5NaO_6S_2$  および分子量 475.47 で  $\beta$ -ラクタム環に隣接した7-アミノセファロスポリン酸の基本化学構造を有している (図1)。

### (1) 性状

有効成分の性状は、白色から微黄色の粉末であり、水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノールには極めて溶けにくい。また、製剤溶解時 (注射液) の性状は、淡黄色から赤褐色の液体であり pH は 6.2 ~ 7.5 である。

### (2) 安定性

溶解前の製剤における 5 °C、60% RH で 24 ヶ月間の安定性ならびに上記条件で 24 ヶ月間保存

された製剤を注射用水 10 mL で溶解し、4 週間冷蔵庫に保存したときの安定性が確認されている。これにより、本製剤 (溶解前) は、冷蔵条件に保存するとき、24 ヶ月間の品質を、また、本製剤を注射用水 10 mL で溶解した液を冷蔵保存し、通常の手扱いをするとき、4 週間の品質を保証できると考えられた。なお、製剤は冷蔵条件下で、4 週間保存された場合でも帯赤褐色となるが、これはセフェム系抗菌剤が有する特性であり、有効性ならびに安全性の確認がなされている。

## 3. 製品概要

### (1) 成分・分量

1 バイアル中に CFV 852 mg (力価) を含有する (10 mL の注射用水で溶解した時 80mg/mL とする)。

### (2) 効能・効果

[有効菌種]

*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus simulans*, *Proteus mirabilis*, *Pasteurella multocida*

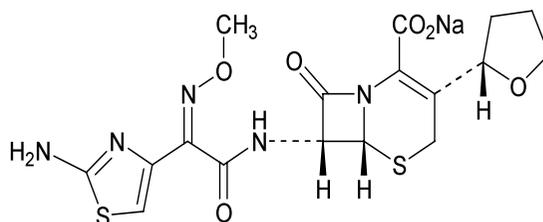


図1 CFVの化学構造式

## [適応症]

犬，猫：細菌性皮膚感染症

## (3) 用法・用量

本剤は、表示力価に従い1 mL当たり80 mg（力価）となるように注射用水で溶解して用いる。体重1 kg当たりセフォベシンとして下記のとおり皮下に1回注射する。

犬：8 mg（力価）

猫：8 mg（力価）

## (4) 使用上の注意

主な使用上の注意は以下のとおりである（使用上の注意抜粋）。

- ・本剤は、第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- ・本剤は、効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- ・ペニシリン系およびセファロスポリン系薬剤に過敏反応を示したことがある人は、皮膚炎などのアレルギー症状を起こすことがあるため、皮膚に付着した場合は直ちに洗い流すこと。
- ・ペニシリン系およびセファロスポリン系薬剤に過敏反応を示したことがある犬および猫に

は投与しないこと。

- ・8週齢未満の犬および猫には、安全性が確認されていないため、投与しないこと。
- ・本剤の繁殖に及ぼす影響は確認されていないため、妊娠中および授乳中の動物には投与しないこと。
- ・ペニシリン系およびセファロスポリン系薬剤では、まれに過敏反応を起こすことが知られているので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- ・本剤は1回皮下投与により感受性菌に対して有効な血中・組織内濃度が約14日間持続するため、本剤投与後14日間は再投与する必要はない。
- ・本剤は1容器当たり10 mLの注射用水で溶解（80 mg（力価）/mL）して用いること。
- ・本剤の溶解後はバイアルの入っていた箱に戻し、しゃ光して2～8℃で保存し、4週間以内に使用すること。また、バイアルおよび箱の所定の場所に溶解日を記載すること。
- ・本剤の溶解液は時間の経過と共に、帯黄色～帯赤色に変化する。

なお、国内におけるCFV製剤の承認事項および使用上の注意については、表1を参照されたい。

表1 CFV製剤の承認事項および使用上の注意について

製剤名	コンベニア®注
製造販売（輸入）	ファイザー株式会社
成分・分量	コンベニア注は、白色～淡黄色の粉末または塊で、注射用水で溶解して用いる。1バイアル（20 mL容器）中にセフォベシンナトリウム852mg（力価）を含有する。
用法・用量	本剤は、表示力価に従い1 mL当たり80 mg（力価）となるように注射用水で溶解して用いる。体重1 kg当たりセフォベシンとして下記のとおり皮下に1回注射する。 犬：8 mg（力価） 猫：8 mg（力価）
効能効果	[有効菌種] スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・インターメディウス、スタフィロコッカス・シムランシ、プロテウス・ミラビリス、パスツレラ・ムルトシダ [適応症] 犬，猫：細菌性皮膚感染症
使用上の注意	[一般的注意] (1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。 (2) 本剤は、第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。 (3) 本剤は、効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。 (4) 本剤は定められた用法・用量を厳守し、反復投与は避けること。 (5) 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し適応症の治療上必要な場合のみ投与すること。
	[使用者に対する注意] (1) 誤って人に注射した場合には、直ちに医師の診察を受けること。 (2) ペニシリン系及びセファロスポリン系薬剤に過敏反応を示したことがある人は、皮膚炎等のアレルギー症状を起こすことがあるため、皮膚に付着した場合は直ちに洗い流すこと。

## [犬及び猫に対する注意]

## 1. 制限事項

- (1) 犬及び猫以外の動物には投与しないこと。
- (2) 本剤の投与前には健康状態について検査し、異常を認めた場合は投与しないこと。
- (3) ペニシリン系及びセファロスポリン系薬剤に過敏反応を示したことの犬及び猫には投与しないこと。
- (4) 8週齢未満の犬及び猫には、安全性が確認されていないため、投与しないこと。
- (5) 本剤の繁殖に及ぼす影響は確認されていないため、妊娠中及び授乳中の動物には投与しないこと。

## 2. 副作用

ペニシリン系及びセファロスポリン系薬剤では、まれに過敏反応を起こすことが知られているので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

## 3. 相互作用

本剤は血漿蛋白結合能が高く、他の蛋白結合能の高い薬物を併用すると血漿蛋白との結合において競合し、他の薬物の血漿中遊離体の濃度が変化して単独投与の場合より高くあるいは低くなる可能性がある。したがって、他の薬物の有効性及び安全性に変化が起きる可能性があるため、他の蛋白結合能の高い薬物との併用には十分注意すること。

## 4. 適用上の注意

- (1) 注射器具は滅菌されたものを使用すること。
- (2) 本剤は1回皮下投与により感受性菌に対して有効な血中・組織内濃度が約14日間持続するため、本剤投与後14日間は再投与する必要はない。

使用上の注意

## [取り扱い上の注意]

- (1) 本剤は1容器当たり10 mLの注射用水で溶解(80 mg(力価)/mL)して用いること。
- (2) 本剤の溶解後はバイアルの入っていた箱に戻し、しゃ光して2～8℃で保存し、4週間以内に使用すること。また、バイアルおよび箱の所定の場所に溶解日を記載すること。
- (3) 本剤を複数回使用する場合は、汚染菌の混入を防止するよう細心の注意を払うこと。
- (4) 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- (5) 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- (6) 使用済みの注射針は、針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器の廃棄は、産業廃棄物収集運搬業及び産業廃棄物処分業の許可を有した業者に委託すること。

## [保管上の注意]

- (1) 小児の手の届かないところに保管すること。
- (2) 2～8℃に保存すること。

## [その他の注意]

- (1) 本剤の溶解液は時間の経過と共に、帯黄色～帯赤色に変化する。
- (2) 本剤を、室温・散光条件下で4週間保存した場合に、力価は溶解時に比べ約20%低下し、また、*in vitro*の試験系において細胞毒性がみられたという成績がある。

注意—獣医師等の処方せん・指示により使用すること

## 4. 吸収・分布・代謝・排泄

犬(雄雌各6頭)にCFVを8 mg/kg単回皮下もしくは静脈内投与し、薬物動態学ならびに薬力学的特性を調査した。その結果、単回皮下投与における平均最大血漿中濃度到達時間( $T_{max}$ )は、6.2 ± 3.0時間、平均最大血漿中濃度( $C_{max}$ )は、121 ± 51 $\mu$ g/mL、平均血中薬物濃度—時間曲線下面

積(AUC)は10,400 ± 1,900 $\mu$ g · h/mL(第I相)、平均消失半減期( $t_{1/2}$ )は133 ± 16h(約5.5日)であった[1](表2)。また、CFVの生物学的利用率は約99%、血漿タンパク結合率は96.0%から98.7%で、約70%が腎臓から排泄された[1]。

図2は犬に8 mg/kg単回皮下投与した時のCFVの血漿中濃度の推移を示す。血漿中濃度は、14日間、CFVの*Staphylococcus intermedius*に対するMIC<sub>90</sub>の0.125 mg/L(表2)を上回る血漿

表2 CFVの薬物動態パラメータ

対象動物	投与経路	投与量(mg/kg)	例数(n)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/kg)	AUC/第1相( $\mu$ g · h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
犬	皮下	8	12	6.2 ± 3.0	121 ± 51	10400 ± 1900	133 ± 16
猫	皮下	8	12	2.0 ± 2.0	141 ± 12	22700 ± 3450	166 ± 18

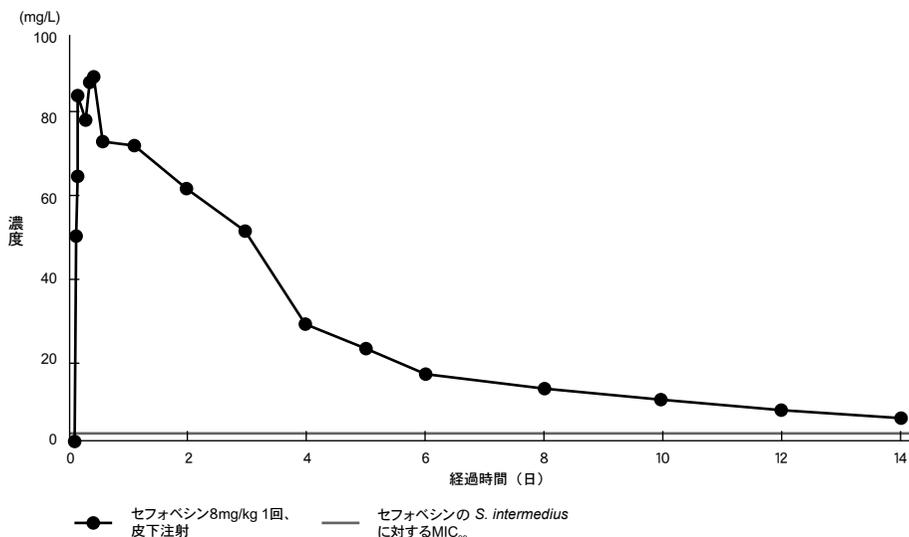


図2 CFV 8mg/kg を犬に単回皮下投与時の血漿中濃度の推移

中濃度で推移し、比較的治療経過の長い犬の細菌性皮膚感染症の治療薬に適した動態を示した。このように CFV の血漿中濃度が長期持続する主な理由としては、CFV の高い血漿タンパク結合率が挙げられ、その他に尿細管での活発な再吸収についても考えられている [1]。また、組織ケージを用いた試験において活性型である遊離 CFV の濃度が濾出液ならびに滲出液において、14 日間、CFV の *S. intermedius* に対する MIC<sub>90</sub> の 0.125mg/L を上回ることも確認されている [1] (図 3)。

一方、猫 (雄雌各 6 頭) においても犬と同様に CFV を 8 mg/kg 単回皮下もしくは静脈内投与し、薬物動態学ならびに薬力学特性を調査した。猫の単回皮下投与における平均最大血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) は 2.0 ± 2.0 時間、平均最大血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) は 141 ± 12 μg/mL、平均血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は 22700 ± 3450 μg · h/mL (第 I 相)、平均消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) は 166 ± 18h (約 6.9 日) であった [2] (表 2)。CFV の猫での生物学的利用率は約 99%、血漿タンパク結合率は 99.5% から 99.8% で約 50% が腎臓から排泄された [2]。また、血漿中ならびに濾出液中の遊離 CFV の濃度が、14 日間、CFV の *Pasteurella multocida* に対する MIC<sub>90</sub> の 0.125mg/L (表 3) を上回る濃度で推移することが確認さ

れている [2]。

犬ならびに猫における CFV の体内分布については、[<sup>14</sup>C]-CFV の 8 mg/kg を単回皮下投与後、臓器・組織内放射能濃度を液体シンチレーションカウンタ (LSC) を用いて測定した。犬、猫ともに CFV は、投与後 6 時間で各臓器ならびに組織に速やかに分布し、336 時間 (14 日) 後、測定したすべての臓器・組織において、犬では *S. intermedius* の MIC<sub>90</sub> (0.125mg/L) を、猫では *P. multocida* の MIC<sub>90</sub> (0.125mg/L) をそれぞれ上回る CFV 濃度が確認された (図 4, 図 5)。

## 5. 抗菌活性

### (1) 犬猫由来野外分離株に対する抗菌力

1994 年から 1997 年にかけて犬および猫から分離された好気性菌に対する CFV の MIC<sub>90</sub> は *S. intermedius* 113 株で 0.125mg/L, *P. multocida* 29 株で 0.125mg/L, *Staphylococcus aureus* 25 株で 1mg/L, *Escherichia coli* 100 株で 1mg/L, *Streptococcus* spp. 11 株で 0.12mg/L, *Staphylococcus* spp. 30 株で 0.5mg/L であった (表 2)。一方、嫌気性菌では、*Prophyromonas* spp. 28 株で 0.06mg/L, *Fusobacterium* spp. 13 株で 0.5mg/L, *Bacteroides* spp. 17 株で 1mg/L, *Prevotella* spp. 64 株で 1mg/L,

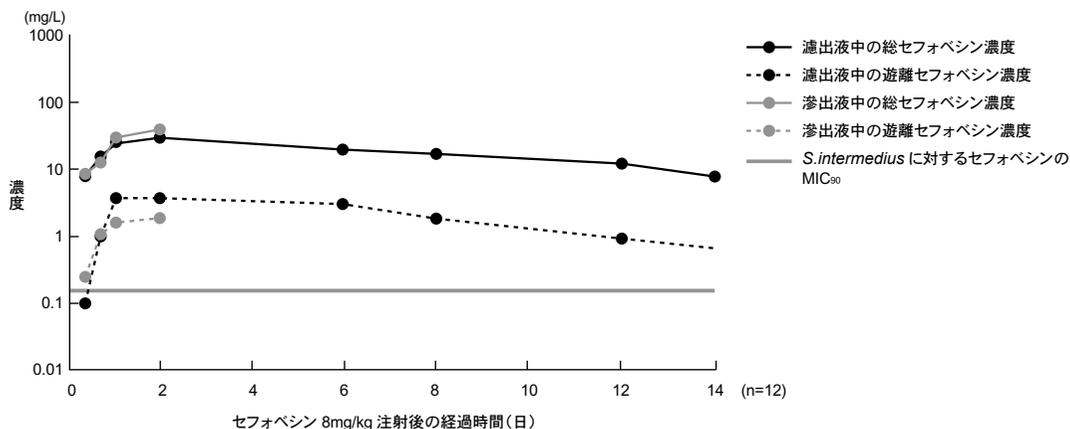


図3 組織ケージを用いた試験における犬の濾出液ならびに滲出液中のCFV濃度(8mg/kg単回皮下投与)

表3 犬および猫の野外分離株に対するCFVの最小発育阻止濃度

	菌種	株数	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)
好気性菌	<i>Pasteurella multocida</i>	29	0.03	0.125
	<i>Staphylococcus aureus</i>	25	0.5	1
	<i>Staphylococcus intermedii</i>	113	<0.06	0.125
	<i>Escherichia coli</i>	100	0.5	1
	<i>Streptococcus</i> spp.	11	0.12	0.12
	<i>Staphylococcus</i> spp.	30	0.25	0.5
	嫌気性菌	<i>Bacteroides</i> spp.	17	0.06
<i>Fusobacterium</i> spp.		13	0.12	0.5
<i>Porphyromonas</i> spp.		28	<0.015	0.06
<i>Prevotella</i> spp.		64	0.12	1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		15	1	1
<i>Clostridium</i> spp. <sup>1)</sup>		5	1.0 ~ 2.0	

1) : 分離株数が少ないためMIC<sub>50, 90</sub>は算出せず、範囲を示した

注) 申請資料：1994～1997年に実施した探索試験

*Peptostreptococcus* spp. 15株で1mg/L, *Clostridium* spp. 5株で1mg/Lから2mg/Lであった(表3)。

## (2) 米国およびヨーロッパでの犬猫臨床分離菌に対する抗菌力

1999年から2003年にかけて、米国ならびにヨーロッパで、犬ならびに猫の皮膚および尿路から分離された各種病原体に対するCFVのMIC<sub>90</sub>は、*S. intermedii*の米国での231株ならびにヨーロッパでの270株で0.25mg/L, *S. aureus*のヨー

ロッパでの36株で2mg/L, Coagulase-negative *Staphylococcus* spp. の米国での89株で2mg/Lおよびヨーロッパでの21株で4mg/L, Coagulase-positive *Staphylococcus* spp. のヨーロッパでの24株で0.5mg/L,  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus* spp. の米国での22株で $\leq$ 0.06mg/Lおよびヨーロッパでの86株で0.12mg/L, *Streptococcus canis*の米国での66株で $\leq$ 0.06mg/L, *Streptococcus* spp. の米国での27株で0.5mg/L, *Enterococcus* spp. の米国での45株およびヨーロッパでの31株で

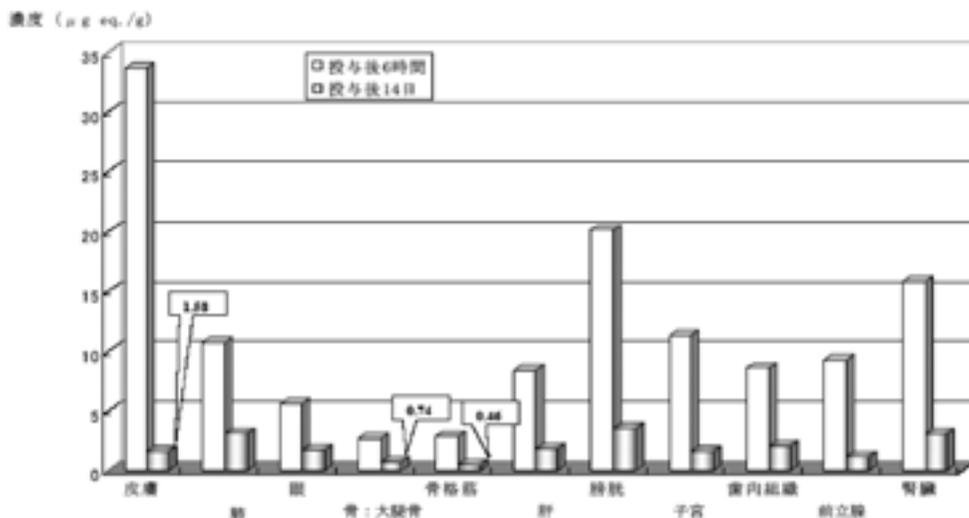


図4  $[^{14}\text{C}]$ -CFV 8 mg/kg の単回皮下投与後の犬における臓器・組織中濃度 (平均値:  $\mu\text{g eq./g}$ )  
 注) 申請資料: 雌雄の犬に  $[^{14}\text{C}]$ -CFV の 8 mg/kg を単回皮下投与後, 臓器・組織内放射能濃度を液体シンチレーションカウンタ (LSC) を用いて測定した

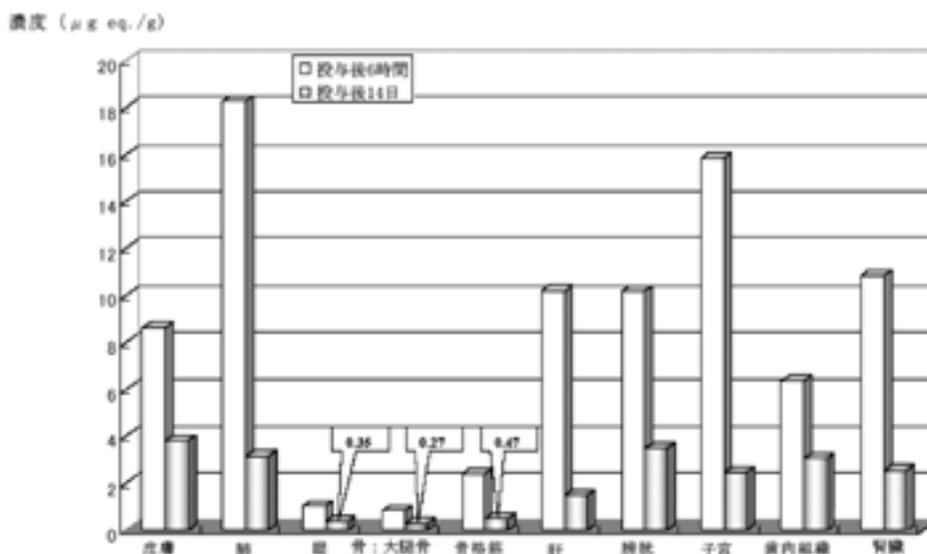


図5  $[^{14}\text{C}]$ -CFV 8 mg/kg の単回皮下投与後の猫における臓器・組織中濃度 (平均値:  $\mu\text{g eq./g}$ )  
 注) 申請資料: 雌雄の猫に  $[^{14}\text{C}]$ -CFV の 8 mg/kg を単回皮下投与後, 臓器・組織内放射能濃度を液体シンチレーションカウンタ (LSC) を用いて測定した

> 32mg/L, *P. multocida* の米国での 188 株で  $\leq$  0.06mg/L およびヨーロッパでの 193 株で 0.12mg/L, *E. coli* の米国での 223 株およびヨーロッパでの 260 株で 1mg/L, *Proteus mirabilis* の米国での 110 株で 0.5mg/L, *Proteus spp.* のヨーロッパでの

71 株で 0.25mg/L, *Klebsiella pneumoniae* の米国での 16 株および *Klebsiella spp.* のヨーロッパでの 11 株で 1mg/L, *Enterobacter cloacae* の米国での 20 株で 2mg/L, *Enterobacter spp.* のヨーロッパでの 39 株で 32mg/L, *Pantoea agglomerans* の

米国での23株で1mg/L, *Prevotella* spp. の米国での11株で4mg/Lおよびヨーロッパでの75株で1mg/L, *Acinetobacter baumannii* の米国での16株で32mg/L, *Fusobacterium* spp. の米国での66株で $\leq 0.06$ mg/mLおよびヨーロッパでの26株で1mg/L, *Bacteroides* spp. のヨーロッパでの32株で2mg/mL, *Clostridium* spp. のヨーロッパでの15株で16mg/L, *Porphyromonas* spp. の米国での29株で $\leq 0.06$ mg/L, *Peptostreptococcus* spp. のヨーロッパでの21株で1mg/L, *Corynebacterium* spp. の米国での11株で4mg/Lであった[3](表4)。

### (3) 国内での犬猫臨床分離株に対する抗菌力

2002年9月から2003年2月にかけて国内の25施設で実施された犬の皮膚感染症を対象としたCFVの臨床試験において分離された*S. intermedius* 25株に対するCFVのMIC<sub>90</sub>は0.12mg/L(範囲: 0.06 - 0.25mg/L), *S. aureus* 19株で1mg/L(範囲: 0.06 - 2mg/L), *P. mirabilis* 11株では0.5mg/L(範囲: 0.12 - 0.5mg/L)であった[4](表4)。同様に猫の臨床試験で分離された*Staphy-*

*lococcus simulans* 20株に対するCFVのMIC<sub>90</sub>は2mg/L(範囲: 0.06 - 2mg/L), *P. multocida* 24株で0.06mg/L(範囲: 0.015 - 0.06mg/L), *P. mirabilis* 6株では0.12 - 0.25mg/Lの範囲であった(表5)。

### (4) セファレキシンならびにセファドロキシルとの抗菌力の比較

CFVと第1世代セフェム薬のセファレキシン(以下cephalexin)ならびにセファドロキシル(以下cefadroxil)とをMIC<sub>90</sub>を基に比較したとき, CFVの抗菌力はおおよそ, *S. intermedius*に対して8倍, *S. aureus*に対して4倍, Coagulase-negative *Staphylococcus* spp. に対して2~4倍,  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus* spp. に対して8~17倍, *Streptococcus* spp. に対して4~8倍, *P. multocida* に対して17~67倍, *E. coli* に対して16倍, *P. mirabilis* に対して32倍, *Prevotella* spp. に対して1~8倍, *Fusobacterium* spp. に対して1~17倍, *Bacteroides* spp. に対して8倍, *Porphyromonas* spp. に対して17倍であった[3](表6)。

表4 米国およびヨーロッパの犬ならびに猫の皮膚および尿路から分離された各種病原体に対するCFVの最小発育阻止濃度

米国の犬ならびに猫の皮膚および尿路から分離された各種病原体(株数)	MIC (mg/L)		ヨーロッパの犬ならびに猫の皮膚および尿路から分離された各種病原体(株数)	MIC (mg/L)	
	50%	90%		50%	90%
<i>S. intermedius</i> (231)	0.12	0.25	<i>S. intermedius</i> (270)	0.12	0.25
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp. (89)	0.12	2	<i>S. aureus</i> (36)	1	2
$\beta$ -Hemolytic <i>Streptococcus</i> spp. (22)	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp. (21)	0.25	4
<i>S. canis</i> (66)	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	Coagulase-positive <i>Staphylococcus</i> spp. (24)	0.25	0.5
<i>Streptococcus</i> spp. (27)	$\leq 0.06$	0.5	$\beta$ -Hemolytic <i>Streptococcus</i> spp. (86)	$\leq 0.06$	0.12
<i>Enterococcus</i> spp. (45)	> 32	> 32	<i>Enterococcus</i> spp. (31)	> 32	> 32
<i>P. multocida</i> (188)	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	<i>P. multocida</i> (193)	$\leq 0.06$	0.12
<i>E. coli</i> (223)	0.5	1	<i>E. coli</i> (260)	0.5	1
<i>Proteus mirabilis</i> (110)	0.25	0.5	<i>Proteus</i> spp. (71)	0.25	0.25
<i>K. pneumoniae</i> (16)	0.5	1	<i>Klebsiella</i> spp. (11)	0.5	1
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	1	2	<i>Enterobacter</i> spp. (39)	1	32
<i>Pantoea agglomerans</i> (23)	0.25	1	<i>Prevotella</i> spp. (75)	0.25	1
<i>Acinetobacter baumannii</i> (16)	16	32	<i>Fusobacterium</i> spp. (26)	0.12	1
<i>Prevotella</i> spp. (11)	0.25	4	<i>Bacteroides</i> spp. (32)	0.25	2
<i>Fusobacterium</i> spp. (66)	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	<i>Clostridium</i> spp. (15)	0.5	16
<i>Porphyromonas</i> spp. (29)	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (21)	0.5	1
<i>Corynebacterium</i> spp. (11)	1	4			

表5 犬および猫の国内臨床外分離株に対するCFVの最小発育阻止濃度

	菌種	株数	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)	範囲 (mg/L)
犬	<i>S. intermedius</i>	25	0.12	0.12	0.06 - 0.25
	<i>S. aureus</i>	19	0.12	1	0.06 - 2
	<i>P. mirabilis</i>	11	0.25	0.5	0.12 - 0.5
猫 <sup>1)</sup>	<i>Staphylococcus simulans</i>	20	0.25	2	0.06 - 2
	<i>P. multocida</i>	24	0.03	0.06	0.015 - 0.06
	<i>P. mirabilis</i> <sup>2)</sup>	6		0.12 - 0.25	

<sup>1)</sup> : 猫については、申請資料

<sup>2)</sup> : 分離株数が少ないためMIC<sub>50, 90</sub>は算出せず、範囲を示した

## 6. 安全性

### (1) 犬における安全性

#### ア. 安全性試験

ビーグル犬、雄雌各3頭(約7ヵ月齢、体重6.05～13.25kg、計6頭)に常用量の22.5倍量(CFVとして180mg/kg)を単回皮下投与した試験において、注射局所で浮腫が観察されたが、疼痛ならびに熱感が伴わない物理的な腫脹と考えられ、薬物に関連する所見は認められなかった。よって本試験における無影響量は常用量の22.5倍量であった。また、ビーグル犬3群雄雌各4頭(約4ヵ月

齢、体重4.25～7.55kg、計24頭)に常用量の1.5, 4.5, 7.5倍量(それぞれCFVとして12, 36, 60mg/kg)を皮下に7日間隔で5回投与(試験0, 7, 14, 21, 28日)した試験においても、剖検および病理組織学的検査を含め、薬物に関連する所見は認められず、本試験における無影響量は常用量の7.5倍量であった。さらに、ビーグル犬3群雄雌各4頭(約8週齢、体重2.2～4.4kg、計24頭)に常用量の1, 3, 5倍量(それぞれCFVとして8, 24, 40mg/kg)を皮下に14日間隔で8回投与した試験においても、薬物に関連する所見は認められず、セフォベシンは犬での使用において広い安全域を有していることが確認された(表7)。

表6 CephalixinならびにcefadroxilとCFVの最小発育阻止濃度の比較

	MIC <sub>90</sub> (mg/L)	(n)	cephalexin	cefadroxil	CFV
<i>S. intermedius</i> (US <sup>1)</sup> / EU <sup>2)</sup> )		501	2	2	0.25
<i>S. aureus</i> (EU)		36	8	8	2
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp. (EU)		21	8	16	4
$\beta$ -Hemolytic <i>Streptococcus</i> spp. (EU)		86	2	1	0.12
<i>Streptococcus</i> spp. (US)		27	4	2	0.5
<i>P. multocida</i> (US)		188	2	4	0.06
<i>P. multocida</i> (EU)		193	2	4	0.12
<i>E. coli</i> (EU/US)		483	16	16	1
<i>P. mirabilis</i> (US)		110	16	16	0.5
<i>Prevotella</i> spp. (EU)		75	8	1	1
<i>Fusobacterium</i> spp. (US)		66	1	1	0.06
<i>Fusobacterium</i> spp. (EU)		26	1	1	1
<i>Bacteroides</i> spp. (EU)		32	16	16	2
<i>Porphyromonas</i> spp. (US)		29	1	1	0.06

<sup>1)</sup> US: 米国での分離株 <sup>2)</sup> EU: ヨーロッパでの分離株

## イ. 臨床下での安全性 (国内)

2002年9月から2003年2月にかけて国内の25施設で実施された犬の皮膚感染症を対象としたCFVの臨床試験において、CFVを投与された59頭に有害事象は観察されず、注射部位にも異常所見は認められなかった [4]。

## ウ. 臨床下での安全性 (国外)

ヨーロッパ4カ国(フランス, ドイツ, スペイン, 英国)で実施された, 犬の皮膚感染症を対象としたCFVの臨床試験において, CFVを投与(8mg/kgを2週間間隔で最高4回まで皮下投与)された242頭中, 注射部位の異常が2例(0.83%), 下痢・軟便が5例(2.06%), 食欲不振・食欲減退が5例(2.06%), 沈うつが4例(1.65%), 嘔吐が3例(1.24%)に有害事象が認められたが,

対照のアモキシシリン・クラブラン酸(amoxicillin / clavulanic acid)投与群112頭(10mg/kg amoxicillin / 2.5mg/kg clavulanic acidで1日2回, 2週間連続投与を1クールとして最高4クールまで経口投与)と比べて, すべての項目で発生頻度が少なく, 重篤な有害事象および, CFV投与による副反応と疑われる有害事象は認められなかった。CFVの治療に際し, いくつかの麻酔薬, 鎮痛薬, 駆虫薬, 制吐薬, 抗ヒスタミン薬, 利尿薬, ACE阻害薬, 外部寄生虫薬, 抗真菌薬, 電解質液, ホルモン薬, 抗炎症薬, ワクチンが併用されたが, 相互作用は認められなかった [5] (表8)。

## (2) 猫における安全性

## ア. 安全性試験

猫1群雄雌各3頭約7ヵ月齢, 体重2.45～

表7 CFV注射剤の犬および猫の各種安全性試験成績

安全性試験	対象動物	投与方法	用量	結果
高用量投与試験 <sup>1)</sup>	犬6頭	単回皮下投与	常用の22.5倍量	cefovecinに 関連する所見 は認められず
犬 週1回での 反復投与試験 <sup>1)</sup>	犬24頭	7日毎に計5回 皮下投与	常用の 1.5・4.5・7.5倍量	
2週間間隔での 長期反復投与試験 <sup>2)</sup>	犬24頭	14日毎に計8回 皮下投与	常用の1・3・5 倍量	
高用量投与試験 <sup>1)</sup>	猫6頭	単回皮下投与	常用の22.5倍量	cefovecinに 関連する所見 は認められず
猫 週1回での 反復投与試験 <sup>1)</sup>	猫24頭	7日毎に計5回 皮下投与	常用の 1.5・4.5・7.5倍量	
2週間間隔での 長期反復投与試験 <sup>2)</sup>	猫24頭	14日毎に計8回 皮下投与	常用の1・3・5 倍量	

<sup>1)</sup>: 申請資料

<sup>2)</sup>: 社内資料

表8 ヨーロッパで実施された, 犬の皮膚感染症を対象とした臨床試験におけるCFVならびに amoxicillin / clavulanic acid 投与による有害事象の発生数

有害事象 <sup>1)</sup>	CFV投与群 (n=242)		amoxicillin / clavulanic acid 投与群 (n=112)	
	発生数	発生頻度 (%)	発生数	発生頻度 (%)
注射部位の異常	2	0.83	1 <sup>2)</sup>	0.98
下痢 / 軟便	5	2.06	3	2.68
食欲不振 / 食欲減退	5	2.06	4	3.57
沈うつ	4	1.65	3	2.68
嘔吐	3	1.24	12	10.71

1) 何頭かは複数の有害事象を示した

2) プラセボの注射による

6.45kg, 計6頭)に常用量の22.5倍量(CFVとして180mg/kg)を単回皮下投与した試験において、注射局所で浮腫が観察されたが、疼痛ならびに熱感が伴わない物理的な腫脹と考えられ、薬物に関連する所見は認められなかった。よって本試験における無影響量は常用量の22.5倍量であった。また、猫3群雄雌各4頭(実験用猫;約4~5ヵ月齢,体重1.35~3.00kg,計24頭)に常用量の1.5, 4.5, 7.5倍量(それぞれCFVとして12, 36, 60mg/kg)を皮下に7日間隔で5回投与(試験0, 7, 14, 21, 28日)した試験においても、剖検および病理組織学的検査を含め、薬物に関連する所見は認められず、本試験における無影響量は常用量の7.5倍量であった。さらに、猫3群雄雌各4頭(実験用猫;約8週齢,体重2.2~4.4kg,計24頭)に常用量の1, 3, 5倍量(それぞれCFVとして8, 24, 40mg/kg)を皮下に14日間隔で8回投与した試験においても、薬物に関連する所見は認められず、セフォベシンは猫での使用において広い安全域を有していることが確認された。(表7)

#### イ. 臨床下での安全性 (国内)

2002年9月から2003年2月にかけて国内の25施設で実施された猫の皮膚感染症を対象としたCFVの臨床試験において、CFVを投与された60頭中1例に食欲不振が認められたが、CFV投与との関連性は否定された。その他注射部位を含め有害事象は観察されなかった。

#### ウ. 臨床下での安全性 (国外)

ヨーロッパ4ヵ国(フランス, ドイツ, スペイン, 英国)で実施された、猫の皮膚感染症を対

象としたCFVの臨床試験において、CFVを投与(8mg/kgを2週間間隔で最高4回まで皮下投与)された144頭中、注射部位の異常は認められず、下痢・軟便が3例(2.08%),食欲不振・食欲減退が2例(1.39%),沈うつが3例(2.08%),嘔吐が1例(0.69%)に有害事象が認められたが、対照のamoxicillin / clavulanic acid投与群73頭(10mg/kg amoxicillin / 2.5mg/kg clavulanic acidで1日2回,2週間連続投与を1クールとして最高4クールまで経口投与)と比べて、すべての項目で発生頻度が少なく、重篤な有害事象および、CFV投与による副反応と疑われる有害事象は認められなかった。また、CFVの治療に際し、いくつかの麻酔薬,鎮痛薬,鎮静薬,駆虫薬,制吐薬,抗ヒスタミン薬,利尿薬,ACE阻害薬,外部寄生虫薬,抗真菌薬,電解質液,ホルモン薬,抗炎症薬,ワクチンが併用されたが、相互作用は認められなかった[6](表9)。

## 7. 有効性

### (1) 犬における有効性

#### ア. 臨床試験における有効性 (国内)

2002年9月から2003年2月にかけて国内の25施設で犬の細菌性皮膚感染症を対象としたCFVの臨床試験を実施した。動物病院の来院犬のうち、臨床的に皮膚感染症の臨床症状(紅斑,滲出物,膿疱または腫脹)が1つ以上認められた3ヵ月齢から19歳齢までの雄雌56頭を供し、CFV8mg/kgを単回皮下投与して、投与7日後および14日後に臨床評価を実施した。有効性評価は、紅斑,

表9 ヨーロッパで実施された、猫の皮膚感染症を対象とした臨床試験におけるCFVならびにamoxicillin / clavulanic acid投与による有害事象の発生数

有害事象 <sup>1)</sup>	CFV投与群 (n=144)		amoxicillin / clavulanic acid投与群 (n=73)	
	発生数	発生頻度 (%)	発生数	発生頻度 (%)
注射部位の異常	0	0	1 <sup>2)</sup>	1.37
下痢 / 軟便	3	2.08	6	8.22
食欲不振 / 食欲減退	2	1.39	6	8.22
沈うつ	3	2.08	5	6.85
嘔吐	1	0.69	6	8.22

1) 何頭かは複数の有害事象を示した

滲出物, 膿疱および腫脹の臨床スコア (無症状 :0, 軽度 :1, 中等度 :2, 重度 :3) (表 10) の合計 (総合臨床スコア) に基づき, 著効 (総合臨床スコア改善率が 85% 以上の場合), 有効 (総合臨床スコア改善率が 70% 以上 85% 未満の場合) あるいは無効 (総合臨床スコア改善率が 70% 未満の場合) の判定を行った (表 12)。その結果, CFV 投与

14 日後の著効例数と有効例数を合算した有効率は, 87.5% (49/56) であり, CFV8mg/kg の単回皮下投による有効性が確認された [4]。

イ. 臨床試験における有効性 (国外)

ヨーロッパ 4 カ国 (フランス, ドイツ, スペイン, 英国) において, 細菌性皮膚感染症の犬に CFV (8mg/kg・皮下投与) および対照薬として,

表 10 犬の細菌性皮膚感染症の臨床症状の定義および臨床スコアの評価基準

症状	定義	臨床スコアの評価基準
滲出物	膿瘍を指で押さえる, あるいは外科的に切開時に, 皮膚表面に自然にみられる炎症性の液体 / 分泌物	0: 無症状 = 分泌物は観察されない 1: 軽度 = 少量の分泌物が観察される 2: 中等度 = 中等度の分泌物が観察される 3: 重度 = 多量の分泌物が観察される
腫脹	細胞増殖によらない, 皮膚あるいは皮下組織の異常な増大あるいは肥厚	0: 無症状 = 腫脹は観察されない 1: 軽度 = わずかに視診できる腫脹 2: 中等度 = 明瞭な腫脹 3: 重度 = 著しい腫脹
紅斑	皮膚の発赤	0: 無症状 = 異常は観察されない。 1: 軽度 = 異常の程度は低く, 動物の体表の極わずかな部位に観察される 2: 中等度 = 異常の程度は高いが動物の体表の極わずかな部位, あるいは, 異常の程度は低い動物の体表の広範囲な部位に観察される 3: 重度 = 異常の程度は高く, かつ, 動物の体表の広範囲な部位に観察される
膿疱	膿を含む病変を囲む皮膚の小隆起	

表 11 猫の細菌性皮膚感染症の臨床症状の定義および臨床スコアの評価基準

症状	定義	臨床スコアの評価基準
滲出物	膿瘍を指で押さえる, あるいは外科的に切開時に, 皮膚表面に自然にみられる炎症性の液体 / 分泌物	0: 無症状 = 分泌物は観察されない 1: 軽度 = 少量の分泌物が観察される 2: 中等度 = 中等度の分泌物が観察される 3: 重度 = 多量の分泌物が観察される
腫脹	細胞増殖によらない, 皮膚あるいは皮下組織の異常な増大あるいは肥厚	0: 無症状 = 腫脹は観察されない 1: 軽度 = わずかに視診できる腫脹 2: 中等度 = 明瞭な腫脹 3: 重度 = 著しい腫脹
紅斑	皮膚の発赤	0: 無症状 = 異常は観察されない 1: 軽度 = 異常の程度は低く, 動物の体表の極わずかな部位に観察される 2: 中等度 = 異常の程度は高いが動物の体表の極わずかな部位, あるいは, 異常の程度は低い動物の体表の広範囲な部位に観察される 3: 重度 = 異常の程度は高く, かつ, 動物の体表の広範囲な部位に観察される

表12 犬および猫の細菌性皮膚感染症の臨床症状の定義および臨床スコアの評価基準

著効：臨床スコア改善率が85%以上となった場合  
 有効：臨床スコア改善率が85%未満、70%以上となった場合  
 無効：臨床スコア改善率が70%未満となった場合

$$\text{臨床スコア改善率 (\%)} = \frac{\text{投薬前スコア合計点} - \text{投薬後スコア合計点}}{\text{投薬前スコア合計点}} \times 100$$

$$\text{被験投与群の有効率 (\%)} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数}}{\text{判定可能な例数}} \times 100$$

amoxicillin / clavulanic acid (10mg/kg amoxicillin / 2.5mg/kg clavulanic acid · 1日2回 · 連続経口投与)を処方した。皮膚感染症の臨床兆候(丘疹, 小膿疱, 小結節, 癬, 紅斑, 糜爛または潰瘍, 排膿および腫脹など)が軽度もしくは無症状に改善した症例を臨床的治癒として有効性を評価した。その結果, CFV投与群の有効率は, 96.9% (158/163), amoxicillin / clavulanic acid投与群では, 92.5% (62/68)であった[5]。

また, 尿路感染症の犬を対象とした臨床試験(対照薬としてcephalexinを用いた2重盲検)では, CFV投与群(8mg/kgの単回皮下投与)の有効率は, 82.4% (56/68), cephalixin投与群(15mg/kgを1日2回, 14日間連続経口投与)では, 70.0% (42/60)であった[7]。

## (2) 猫における有効性

### ア. 臨床試験における有効性 (国内)

犬同様に2002年9月から2003年2月にかけて国内の25施設で猫の細菌性皮膚感染症を対象としたCFVの臨床試験を実施した。動物病院の来院猫のうち, 臨床的に有意な皮膚感染症の臨床症状(紅斑, 滲出物または腫脹)が1つ以上認められた約6ヵ月齢から19歳齢までの57頭を供し, CFV8mg/kgを単回皮下投与して, 投与7日後および14日後に臨床評価を実施した。有効性評価は, 臨床評価結果を用い, 紅斑, 滲出物および腫脹の臨床スコア(無症状:0, 軽度:1, 中等度:2, 重度:3)(表11)の合計(総合臨床スコア)に基づき, 犬の臨床試験と同様(表12)に有効性を評価した。その結果, CFV投与14日後の著効例数と有効例数を合算した有効率は, 87.7%

(50/57)であり, CFV8mg/kgの単回皮下投による有効性が確認された。

### イ. 臨床試験における有効性 (国外)

ヨーロッパ4カ国(フランス, ドイツ, スペイン, 英国)において, 細菌性皮膚感染症の猫にCFV(8mg/kg · 皮下投与)およびamoxicillin / clavulanic acid (10mg/kg amoxicillin and 2.5mg/kg clavulanic acid · 1日2回 · 連続経口投与)を処方した。皮膚感染症の臨床兆候(排膿, 小結節, 癬, 紅斑, 腫脹など)が軽度もしくは無症状に改善した症例を臨床的治癒として有効性を評価した。その結果, CFV投与群の有効率は, 100% (117/117), amoxicillin / clavulanic acid投与群でも, 100% (53/53)であった[6]。

また, 尿路感染症を対象とした臨床試験(対照薬としてcephalexinを用いた2重盲検)では, CFV投与群(8mg/kgの単回皮下投与)の有効率は, 76.9% (41/54), cephalixin投与群(15mg/kgを1日2回, 14日間連続経口投与)では, 75.0% (21/28例)であった[8]。

## 8. コンプライアンス(投薬遵守)について

セフェム系抗菌剤は, 人の医療分野のみならず, 小動物医療分野においても汎用されている抗菌剤の1つである。TAM (Time above MIC)は, 時間依存型抗菌剤であるセフェム系抗菌剤の有効性の指標となるが, 従来のセフェム系経口抗菌剤では, 有効なTAMを確実に確保する投薬は, コンプライアンスの問題とも関連し, 非常に困難であった。CFVは, 単回皮下投与後14日間は, 継続的に感受性菌に対するMICを上回る血中・組

織内濃度が持続する(図2, 図3, 図4, 図5)。このため, CFV 製剤は, 比較的治療経過の長い犬および猫の細菌性皮膚感染症に関して, 1回の注射で, 飼い主による薬剤投与の状況に影響されない14日間の治療を提供することができる。コンプライアンス不良は, 単に飲ませることができない犬や猫についての問題だけでなく, 飼い主の投薬のし忘れや自己判断による投薬中止など獣医師のコントロールが困難な問題も少なくない。このため, 抗菌剤選択の際, 今まで着目されていた抗菌剤の感受性, 薬物動態, 剤型等だけでなく, コンプライアンスの面から, CFV の選択が考慮されれば幸いである。

## 要 約

セフォベシナトリウム (cefovecin ; CFV) は,  $\beta$ -ラクタマーゼに安定で, 広い抗菌スペクトルを有する第3世代のセファロsporin系の抗菌薬である。CFV を有効成分とする注射剤は, 国内では2007年5月に犬, 猫の細菌性皮膚感染症の治療薬として承認され, 同年8月よりコンベニア®注の商標で販売されている。CFV は, 注射用水で溶解後, 犬, 猫とも体重1 kg 当たりとして8 mg (力価) を皮下に1回投与する。CFV 8mg/kg 単回皮下投与時の  $T_{max}$  は犬で  $6.2 \pm 3.0$  時間, 猫で  $2.0 \pm 2.0$  時間,  $C_{max}$  は犬で  $121 \pm 51 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 猫で  $141 \pm 12 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $t_{1/2}$  は犬で約5.5日, 猫で約6.9日であった。国内臨床試験において分離された *S. intermedius* 25株に対するCFVの  $MIC_{90}$  は  $0.12\text{mg}/\text{L}$ , *P. multocida* 24株で  $0.06\text{mg}/\text{L}$ であった。 $MIC_{90}$  を基にした cephalexin ならびに cefadroxil との抗菌力の比較では, CFV の抗菌力はおおよそ *S. intermedius* に対して8倍, *S. aureus* に対して4倍, *P. multocida* に対して17~67倍, *E. coli* に対して16倍, *P. mirabilis* に対して32倍であった。安全性試験により, CFV の常用量の22.5倍量の単回投与, 7.5倍量までの7日間隔5回皮下投与および5倍量までの14日間隔8回皮下投与における安全性が犬および猫で確認された。国内臨床試験における犬および猫の細菌性皮膚感染症を対象としたCFVの有効率は, 犬

で87.5%, 猫では87.7%であった。CFV 製剤は, 1回皮下投与により感受性菌に対して有効な血中・組織内濃度が約14日間持続するため, 本剤投与後14日間は再投薬の必要はなく, 獣医師は, 飼い主による薬剤投与の状況に左右されずに14日間の犬および猫の抗菌剤治療を1回の注射で完了できる。

## 文 献

- 1) Stegemann MR, Sherington J, Blanchflower S. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of CFV in dogs. J Vet Pharmacol Therap, 29, 501-511 (2006)
- 2) Stegemann MR, Sherington J, Coati N, et al. : Pharmacokinetics of CFV in cats. J Vet Pharmacol Therap, 29, 1-12 (2006)
- 3) Stegemann MR, Passmore CA, Sherington J, et al. : Antimicrobial activity spectrum of CFV, a new extended spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. Antimicrob Agents Chemother, 2286-2292 (2006)
- 4) Fujii T, Takatsu S, Stegemann MR, et al. : Clinical efficacy and safety of an injectable formulation of CFV in the treatment of bacterial skin infections of dogs. Jpn J Vet Dermatol, 13, 81-88 (2007)
- 5) Stegemann MR, Sherington J, Coati N, et al. : Clinical efficacy and safety of CFV in the treatment of canine pyoderma and wound. J Small Anim Practice, 48, 378-386 (2007)
- 6) Stegemann MR, Sherington J, Passmore C. : The efficacy and safety of CFV in the treatment of feline abscesses and infected wounds. J Small Anim Practice, 48, 683-689 (2007)
- 7) Passmore C, Sherington J, Stegemann MR. : Efficacy and safety of CFV (Convenia™) for the treatment of urinary tract infections in dogs. J Small Anim Practice Mar, 48, 139-144 (2007)
- 8) Passmore C, Sherington J, Stegemann MR. : Efficacy and safety of CFV for the treatment of urinary tract infections in cats. J Small Anim Practice, 14, 1-7 (2008)

Clinical Applications and Basic Study of Newly Developed Antibacterial Agents  
for Companion Animal CFV for Injection

Takanori KAGAWA and Satoshi TAKATSU

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

Cefovecin sodium (cefovecin; CFV) is a  $\beta$ -lactamase-resistant third generation cephalosporin antibiotic with wide antibacterial spectrum. An injection product whose active ingredient is CFV was approved as a medication for bacterial skin infections in dogs and cats in Japan in May 2007, and put on the market as Convenia® in August of the year. CFV is reconstituted with water for injection, and once subcutaneously injected both in dogs and cats at a dose of 8 mg (potency)/kg. The pharmacokinetic parameters for CFV at a single dose of 8 mg/kg were as follows;  $T_{max}$ ,  $6.2 \pm 3.0$  hrs for dogs and  $2.0 \pm 2.0$  hrs for cats;  $C_{max}$ ,  $121 \pm 51$   $\mu$ g/mL for dogs and  $141 \pm 12$   $\mu$ g/mL for cats; and  $t_{1/2}$ , 5.5 days for dogs and 6.9 days for cats. The  $MIC_{90}$  of CFV was 0.12 mg/L for 25 strains of *S. intermedius* isolated in clinical studies in Japan and 0.06 mg/L for 24 strains of *P. multocida*. In the antibacterial activity compared with cephalexin and cefadroxil by the  $MIC_{90}$ , CFV was 8, 4, 17 to 67, 16 and 32 times effective against *S. intermedius*, *S. aureus*, *P. multocida*, *E. coli*, and *P. mirabilis*, respectively. In the safety study results in dogs and cats, CFV was confirmed to be safe when once administered at doses up to 22.5 times as more as the usual dose, subcutaneously administered 5 times at intervals of 7 days at doses up to 7.5 times as more as the usual dose, and subcutaneously administered 8 times at intervals of 14 days at doses up to 5 times as more as the usual dose. The efficacy of CFV against bacterial skin infections in clinical studies in Japan was 87.5% in dogs and 87.7% in cats. The blood and tissue concentrations of CFV attained by single subcutaneous dose are maintained to be effective against susceptible bacteria for 14 days. Therefore, animals with bacterial skin infection are not necessary to be retreated with this drug during a period of 14 days following previous administration, and veterinarians can accomplish the 14-day treatment with single dose of this drug in dogs and cats, without being influenced by animal guardian's medication (quality of treatment compliance).

# 抗菌薬を理解するために

小久江栄一

東京農工大学名誉教授 (〒 185-0022 東京都国分寺市東元町 1-14-8)

## 1. 薬についての復習

### (1) 薬の総論

- ア. 薬は生体組織や病原細菌と物理／化学的な相互作用を起こす。その結果として薬理作用が発揮される。
- イ. 薬の分子量は数百、有機弱電解質である。水には溶け難い。溶け難いから体に留まれ薬効を発揮する。薬を水に溶け易い形に変えて排泄を促進する作業が代謝である。
- ウ. 薬が作用する場所は細胞膜表面である。そこには受容体があり、細菌がそこで増殖する。細胞膜は組織間質液に潤されているから、薬は間質液に分布しなければならない。
- エ. 細胞膜は脂質流動体なので、脂溶性物質だけが細胞膜にアクセスでき薬効を発揮する。
- オ. 体液中で薬は分子型とイオン型として溶けている。分子型は脂溶性でイオン型は水様性なので、分子型だけが薬効をもつ。脂溶性で細胞膜と接触できるためである。
- カ. 体液中の分子型比率を決めるのが pKa である。酸性薬は酸性環境、塩基性薬は塩基性環境におくと分子型比率が高まり効率よく薬効を発揮する。

### (2) 薬剤投与方法について

- ア. 経口投与は最も安全な投与経路であるが、厳密な血中濃度のコントロールはできない。経口薬の吸収場所は小腸である。吸収速度は胃排出

の速さにより決まる。投与後に腸管や肝臓でかなりの代謝を受ける薬もある。

- イ. 静脈内投与は確実に全身循環に薬を送達できる。厳密な血中濃度のコントロールが可能であるが、安全な投与経路ではない。急速な静脈注射は危険である。
- ウ. 筋注製剤はほとんどが水に溶けない。筋注剤の静注は危険である。静注剤の筋注は組織を傷めることがある。
- エ. 混合注射は基本的には間違いだが、どうしても混注しなければならない時には、事前に混ぜて濁りがいいことを確かめて直ちに注射する。混合液剤の接触時間を短くすることは重要である。
- オ. 経皮投与剤（スポットオン剤）は投与が容易だが吸収率は低い。吸収が遅いため作用が長く続く。吸収の程度は動物種による差が大きいことを留意しておく必要がある。

## 2. 抗菌薬の使い方

### (1) 抗菌薬の正しい選択

- ア. 感染初期か慢性化した感染症かにより選択する抗菌薬が違う。感染初期には炎症部に血管が造成されるので、血中に入れば薬は細菌増殖部位に分布する。この場合は、第一世代のペニシリン系やセフェム系、アミノ配糖体系などの組織浸透性の低い抗菌薬が効率よく働く。  
感染が慢性化すると細菌増殖部が血管から遠く離れるので、浸透性の良い抗菌薬を使わな

ればならない。アモキシシリン，強化サルファ剤，セフトオフル，マクロライド系，フルオロキノロン系などが有用である。

- イ. 免疫能が健全なら静菌性抗菌薬と殺菌性抗菌薬の薬効に差はない。生体防御能が低下している場合は $\beta$ ラクタム系，アミノ配糖体系，フルオロキノロン系などの殺菌性抗菌薬を使わざるをえない。
- ウ. 抗菌薬の併用はスペクトルが拡張し基本的には相加作用を発揮する。教科書によっては「殺菌性同士は相乗／静菌性同士は相加／殺菌性と静菌性は拮抗」とあるが，これは試験管内薬理学の結論で，臨床薬理的な証明は乏しい。相乗作用が臨床的に確認されているのはサルファ剤／トリメトプリム（ST合剤）だけである。
- エ. 抗菌薬の副作用には，クロラムフェニコールの非可逆的造血臓器毒性，アミノ配糖体系の腎毒性，マクロライド系の心毒性， $\beta$ ラクタム系の過敏症，フルオロキノロンの軟骨形成阻害などの直接的なもの，腸内細菌叢抑制による間接的なものがある。腸内細菌が抑制されると，栄養不良／消化管腔環境悪化／腸管免疫能低下などが起る。グラム陽性菌に抗菌活性を持つ抗菌薬の経口投与は盲腸の大きな動物では特に危険である。

## (2) 抗菌薬の投与方法

- ア. 1980年代に抗菌薬投与方法の革命が起った。それまでの薬理学書には「抗菌薬は絶えずMIC値の倍以上の血中濃度を確保するように投与しなさい」と書かれていた。しかし，アミノ配糖体系抗生物質は血中濃度を絶えずMIC以上に保つより，高用量を一度に投与する方が確実に薬効が高まることが判明し，濃度依存性抗菌薬と呼称されるようになった。その後の検討でフルオロキノロン系も同様であることが分った。これに対して $\beta$ ラクタム系などその他多くの抗菌薬は時間依存性抗菌薬である。
- イ. 抗菌薬の投与方法についての検討がさらに進み，PK/PD薬効指標が確立された。ここでPDは薬力学でPKは薬物動態学のこと，この指標は試験管内での薬効と実際の臨床効果を

結び付けるもので，臨床薬理的意義が高い。

濃度依存性抗菌薬（アミノ配糖体系とフルオロキノロン系）は $C_{max}$ （血漿中最高濃度）／MICが体内増殖菌の殺滅効果と相関する。その後の研究で，フルオロキノロン系はAUC／MICの方がさらに相関度が高いことが分かった。AUCは全身循環に吸収された薬物量の比例定数である。これに対して， $\beta$ ラクタム系などの時間依存性抗菌薬は，投与と投与の間で血中薬物濃度がMIC以上になっている時間の割合が細菌除去効果と相関する。

## (3) 耐性菌発現を防ぐ

耐性菌が社会問題として取り上げられ，抗菌剤療法成功の定義に「感染症からの解放」に加えて「耐性菌を出さないこと」が加わった。抗菌薬を使えば必ず耐性菌ができる。ペットには人体用抗菌薬を使うし，ペットとヒトとの居住環境が密接になっていることから，小動物臨床は社会的耐性菌問題の渦中にあるといえる。

ア. 感受性を低濃度まで調べる。最近の臨床薬理学書には，病原菌の抗菌薬感受性は耐性濃度周辺だけではなく低濃度範囲も十分に測定し，より感受性の高い抗菌薬を選択できる情報を提供すべきことが繰り返し述べられている。米国臨床検査標準委員会の指針では，測定する濃度範囲は0.0312～512mg/L，2倍希釈15段階での感受性試験を検査機関に要求している。多種抗菌薬の低濃度範囲の感受性が分かると，病原菌に対して最も感受性の高い抗菌薬を選択できる。感受性の高い抗菌薬を使うことが適正使用の第一ということである。抗菌薬感受性試験の役割が一層重要になった。

イ. 変異種選抜ウインドウ（MSW）。これまではMIC濃度を目標に抗菌薬を投与してきた。MICは病原菌の感受性／抗菌薬濃度分布の中央値である。その菌群に感受性が極端に鈍い耐性変異種が出現すると，MIC濃度の投与では変異種が生き残り，それを繰り返すと高度耐性菌が発現する。そこでMICの代わりに耐性変異種を殺滅出来る濃度（MPC）を治療目標にしてはどうか，という新しい提案がでた。MIC

から MPC までの濃度範囲を「MSW」という。病原菌に対する MSW が狭いほど耐性菌が出難いから、将来的には MSW の広狭は個々の病原菌に対する MSW が抗菌薬選択の指針になるかもしれない。

### 3. まとめ

抗菌剤に限らないが、薬物投与に当っては適切な薬剤を、薬効を発揮しやすい形で、効率よく体の作用部位に送達させることが重要である。薬剤開発の過程ではその種のことは科学的に検討されており、薬剤添付書にはそれらが凝縮した形で記載されている。薬剤添付書を正確に読み、適正に抗菌薬を使用して欲しい。

# 抗菌薬の臨床応用

片岡 康

日本獣医生命科学大学獣医微生物学教室 (〒 180-8602 東京都武蔵野市境南町 1-7-1)

## 1. はじめに

細菌感染症に抗菌薬を応用することは、日常診療の中で行われる最も多い治療行為であると考えられる。しかしながら、抗菌薬を治療目的以外に使用する、例えば予防的投与など、あるいは原因細菌に対して感受性がないにも関わらず抗菌薬投与を行うことなど、臨床の現場では比較的頻繁に行われているのが現実である。ここでは、細菌感染症をいかに的確に診断し、感受性のある抗菌薬を投与できるか、ということを中心に考えてみたい。

## 2. 細菌感染症の診断基準

細菌感染症を的確に診断するためには、臨床症状に加えて基本的な血液検査、病変部の塗抹標本による顕微鏡検査など、総合的に判断しなくてはならない。

臨床症状として発熱の有無、炎症反応の有無、血液検査所見における白血球数の上昇、核の左方移動など、さらに病変部の塗抹標本では同一の形態を呈する細菌が多数観察されるなど、少なくとも最低限の検査項目の確認を怠ってはいけな。特に病変部の塗抹標本を用いた顕微鏡検査は、抗菌薬を選択する上で重要な情報を与えてくれるので是非実践して欲しい。

グラム染色は、原因細菌のグラム染色性を判定するものである。グラム陽性菌か陰性菌かにより、

当然選択すべき抗菌薬は異なってくる。原因細菌がグラム陽性菌であれば、グラム陽性菌が高い感受性を示すペニシリン系、セフェム系などの $\beta$ -ラクタム薬を第一選択薬として使用することが早期完治へつながらるであろう。また、感染部位を考慮して原因菌を推定することで、よりの確な抗菌薬が選択できると考えられる。

さらに、グラム染色は第一選択薬を選択するだけの方法ではなく、抗菌薬投与の効果を判定する方法でもある。抗菌薬投与後、病変部のサンプリングを定期的に行うことにより、原因細菌の消長、菌交代現象など、いち早く教えてくれる方法でもある。ここでは、臨床的にグラム染色の応用方法を解説したい。

## 3. 症例から見た抗菌薬の使い方

次に、実際に抗菌薬の臨床応用について症例を紹介しながら説明する。

### (1) ゴールデンハムスターの右大腿部周辺に発生した膿瘍の一例

ハムスターにおける膿瘍は比較的多く遭遇する症例である。症例はゴールデンハムスター、雌、1歳で既往歴はなく、原因不明の巨大な膿瘍を右大腿部周辺に発生したため、来院。レントゲン、超音波による画像診断と細胞診を行い、腫瘍内容物は好中球を主体とした膿瘍であることが判明。病変部膿瘍から多数の $\alpha$ 溶血性レンサ球菌が分離され、外科的処置（麻酔下で切開・排膿処置、洗浄

後炭酸ガスレーザーで照射)を行い、感染予防のためエンロフロキサシンを投与。薬剤感受性試験の結果では、原因菌である $\alpha$ 溶血性レンサ球菌は、ペニシリン系、セフェム系、フルオロキノロン系、カルバペネム系に対して感受性を示し、テトラサイクリン系、マクロライド系、アミノグリコシド系などに対しては耐性を示したため、感受性を有する初期治療に用いたエンロフロキサシンで治療を継続した。本症例のように膿瘍形成部位における細菌培養を行うときには、排膿した膿から直接原因菌を分離するのではなく、排膿後、膿瘍壁に付着している細菌を分離することによって再発防止のための感受性を有する抗菌薬を容易に選択することが可能である。

#### (2) ゴールデンハムスターにおける子宮蓄膿症の内科的療法にて改善した一例

ハムスターにおける生殖器系疾患、特に子宮蓄膿症は多く遭遇する疾患である。犬猫も含め、子宮蓄膿症の治療は外科的治療が第一選択であり、抗菌剤のみの内科療法で反応しない場合は、敗血症などの全身感染症のリスクを伴う危険性がある。しかし、本症例は飼い主の希望により外科的処置を希望せず内科的治療のみで治療を行い、良好な結果が得られた。腹部マッサージを行い排膿を促し、細菌培養と薬剤感受性試験を行ったところ、 $\alpha$ 溶血性レンサ球菌、*Corynebacterium* spp., *Staphylococcus aureus* の3菌種が分離された。膿瘍から分離された3菌種すべてに感受性を示したのは、カルバペネム系、フルオロキノロン系およびクロラムフェニコールのみであった。治療にはエンロフロキサシンを使用し、4週後には子宮からの排膿も見られず、完治した。

#### (3) アナウサギの咬合不全と根尖部膿瘍の一例

不正咬合はウサギの臨床で比較的多く遭遇する症例であり、臨床症状が認められたときは症状が進行しており、予後不良となる場合が多い。咬合不全から左側根尖部膿瘍が認められたアナウサギに、外科的処置により膿瘍切除と歯科処置を行い良好となったが、その後、咬合不全を再発させた症例の抗菌薬治療について紹介する。

症例は、アナウサギ、雄、5歳。左眼窩に膿瘍を形成し来院し、外科的処置により膿瘍切除後、術後感染予防としてエンロフロキサシンを投与した。培養検査と感受性試験の結果、*Pasteurella multocida* が分離され、アミノグリコシド系以外のすべての抗菌薬に対して高感受性を示した。牧草とペレットを中心とした食事を与えるように指示したが、食生活は変わらずバナナなど柔らかい食事のみであったため、半年後に再発。再びエンロフロキサシン投与により完治した。

#### (4) アレルギー性皮膚炎から膿皮症を発症し、単純性膀胱炎を併発した犬の一例

犬のアトピー性皮膚炎は、花粉やカビ、ダニ、あるいはハウスダストのような一般的な環境生物や物質に対して、過剰なIgE抗体を産生する疾病として定義されている。今回の症例は、最初の診察時は単なる膿皮症と考えられ治療を行ったが、ある程度の症状の改善しか認められず完治しなかったため、アレルギー検査を行いアトピー性皮膚炎と診断した症例の治療経過について紹介する。初診時の診察により膿皮症を疑い、さらに軽度の膀胱炎を併発していたため、広域スペクトルを持つエンロフロキサシンによる治療を行った。2週後來院した時点では、膀胱炎は完治していたが膿皮症は薬がなくなると再発したため、細菌培養と感受性試験を行ったところ、*Staphylococcus intermedius* が分離され、セフェム系、テトラサイクリン系、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系に対して高感受性を示したため、エンロフロキサシンによる治療を継続した。1ヶ月後に再度来院したときも、皮膚炎は完治しておらず、アレルギー検査を行ったところ、マラセチアや大豆、コーン、米などの食物繊維に対して高いアレルギー反応が認められた。そのため、抗菌薬投与を中止し、シクロスポリン投与とアレルギー疾患用フードに変更して治療を続けたところ完治した。

#### (5) 真菌と細菌の混合感染による犬の慢性膿皮症の一例

犬の膿皮症は、日常診療でも特に良く遭遇する

疾患であり、細菌、真菌、あるいはダニなどの寄生虫感染などによって引き起こされる皮膚の化膿性病変である。軽度なものは自然に治癒する場合もあるが、ほとんどの症例では掻痒感を伴い、発赤、湿疹、膿瘍形成や脱毛などが観察される。今回は、真菌と細菌が混合感染し、さらに抗菌薬治療により耐性化した細菌の治療経過について報告する。

症例は、柴犬、雄、11歳。腹部から大腿部に及ぶ広範囲の脱毛と掻痒により来院。皮膚の掻皮検査により、ニキビダニ陰性、疥癬陰性、多数のグラム陽性球菌と酵母様菌が観察されたため、細菌と真菌による膿皮症と診断し、セファレキシンと抗真菌薬（ケトコナゾール）による治療を行った。2週後には発毛も認められ症状の改善を見たが、投薬を中止すると再発し、同様の内服2週間を約2ヶ月間実施した。しかしながら、症状の改善が認められないため、細菌培養検査と感受性試験を行ったところ、*Staphylococcus* spp. が分離さ

れ、ペニシリン系、セフェム系、マクロライド系など多剤耐性化していた。唯一フルオロキノロン系抗菌薬に対してのみ感受性を示したため、エンロフロキサシンによる治療を行ったところ完治した。本症例のように、比較的長期間の抗菌薬治療が必要な場合は、必ず培養検査と感受性試験を行うことにより、原因菌の薬剤耐性化を防ぐことが可能である。

#### 4. おわりに

小動物臨床においても「薬剤耐性菌問題」は避けて通ることができない大きな社会問題となる日が必ず来る。抗菌薬は有効な細菌感染症治療薬である。その唯一の特効薬が使えなくならないためにも、「薬剤耐性菌」のことを是非考え、抗菌薬の適正使用ということを一人一人の獣医師が目指してほしい。

# 動物用抗菌剤研究会会則

## 第1章 総 則

### (名 称)

第1条 本会は「動物用抗菌剤研究会」と称する。

### (目 的)

第2条 本会は動物用抗菌剤（抗菌性物質）の基礎面と応用面並びに薬剤耐性菌（以下耐性菌と略称）に関する研究調査、知識および技術の普及を行い、動物の衛生ならびに公衆衛生上の問題点を検討し、もって薬剤使用の適正化をはかり、畜・水産振興に寄与することを目的とする。

### (事 業)

第3条 本会は前条の目的を達成するため次号の事業を行う。

1. 動物の抗菌剤の基礎的並びに応用上の問題点に関する検討および文献、情報の収集。
2. 家畜・家禽・魚類等の耐性菌の実態調査ならびに耐性菌出現機序およびその防止策の検討。
3. 細菌の薬剤感受性および耐性菌に関する文献、情報および菌株の収集。
4. 細菌の薬剤感受性および耐性菌に関する検査技術基準の作成。
5. 抗菌剤の畜・水産物への残留に関する文献、情報の収集。
6. 関連学会および専門家との交流。
7. 上記各号における事業の成果については講演会、研究発表会の開催および参考資料の配布等を行い、その知識技術の普及をはかる。
8. その他本会の目的を達成するために必要な事業。

## 第2章 会 員

### (会 員)

第4条 本会会員は次の者で構成する。

1. 個人会員  
家畜衛生、臨床、魚病、畜・水産、飼料および動物医薬品等に関する技術者その他本会の趣旨に賛同する者。
2. 賛助会員  
法人もしくは団体であって、本会の趣旨に賛同する者。
3. 名誉会員  
本会の発展に顕著な功績があった者は総会において名誉会員に推挙することができる。

### (入 会)

第5条 本会に入会しようとする者は入会申込書によって申し込むものとする。

### (会 費)

第6条 個人会員および賛助会員は総会で定められた個人会費あるいは賛助会費を納入しなければならない。但し名誉会員は会費を免除する。

### (会員の資格の喪失)

第7条 会員は次の事項に該当するときは会員の資格を失うものとする。

1. 会員の意思による退会。
2. 会員の死亡または解散。
3. 会費未納の場合。
4. 理事会が会員として不適当と認めた場合。

## 第3章 役 員

### (役 員)

第8条 本会に次の役員をおく。

理 事 長 1名

副理事長 1名  
理事 30名以内  
監事 2名

**(役員を選出)**

第9条 役員を選任は次の各号による。

1. 理事長、副理事長は理事の互選により決定する。
2. 理事、監事は会員の中から選出する。

**(役員を任務)**

第10条 役員を任務は次の各号による。

1. 理事長は本会を代表し、会務を統合する。
2. 副理事長は理事長を補佐し、事故あるときはその職務を代行する。
3. 理事は理事会を組織して会務を審議する。
4. 監事は本会の会計監査にあたる。

## 第4章 会の運営

**(総会)**

第11条 総会は通常総会および臨時総会とする。

1. 通常総会は年1回開催し、次の次項について議決する。
  - ア. 事業計画および収支予算の決定。
  - イ. 事業報告および収支決算の承認。
  - ウ. 会費および賛助会費等の経費の決定。
  - エ. 会則の変更。
  - オ. 理事および監事の選出。
2. 臨時総会は理事会が特に必要と認めたときに開催する。

3. 総会の議決は出席者の過半数できめる。

**(組織)**

第12条 本会に理事会、専門部会、事務局をおく。

1. (理事会)

理事会は理事長が招集し、本会の目的達成のために必要な運営方針の決定、事業計画の立案およびその実施にあたる。

2. (専門部会)

専門部会は理事長が委嘱する研究者およびこれに準ずる者若干名で構成し、専門事項に関し、理事会に意見を具申し、理事会の指示にもとづき、調査研究をおこなう。

3. (事務局)

事務局は理事会の指定する場所におき、理事会の指示にもとづき本会の庶務を担当する。

## 第5章 経理

**(経費)**

第13条 本会の経費は会費、賛助会費、補助金およびその他の収入をもってあてる。

**(会計年度)**

第14条 本会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日をもって終わるものとする。

## 附 則

**(附 則)**

本会則は平成4年4月1日より実施する。

平成20年9月13日改定

## 1. 投稿区分

### (1) 解説・総説

すでに認められた業績・技術あるいは情報などについての解説・総説で、編集委員会が依頼したもの。

### (2) 研究論文

当研究会の趣旨に沿った内容で他の学術誌に未発表な知見を含む学術論文として投稿された原著論文。

### (3) 特別寄稿

当該年度のシンポジウムに合わせて実施した特別講演内容について記述された論文。

### (4) 特集

当該年度のシンポジウム内容について記述された論文。

### (5) 参考資料

- ア. 当研究会の事業として検討した課題に関する報告。
- イ. 当研究会の趣旨に沿う、学術情報、技術資料、調査資料、統計資料、通達などで理事会又は編集委員会において掲載が望ましいと判断されたもの。
- ウ. 新薬などについての学術的総説などで編集委員会から依頼、又は投稿されたもの。
- エ. 編集委員会において掲載が望ましいと判断された解説など。

## 2. 執筆要領

### (1) 著者

「特別寄稿」および「特集」の著者は原則として特別講演・シンポジウムでの演者とするが、必要により若干の共著者を加えることができる。

### (2) 原稿は可能な限り次の要領で執筆する。

ア. 原稿は原則としてワードプロセッサで作

成し、A4版に印刷し、1部とフロッピーディスクなどを提出する。

イ. 記述要領は原則として「日本産業動物獣医学会誌投稿規程」に従うが、下記については本規定による。

ア) 原稿は本文、図表等を含め原則として刷り上がり10頁以内とする。10頁を超えた場合、超過分の印刷費などを著者負担とする場合がある。

イ) 第1頁目は表紙とし、標題、著者名(全員)、所属機関名および所在地(郵便番号を含む)を和文で記述する。

下段に連絡責任者の電話、FAX、Eメールアドレスを記載する。なお、表題が20字を超える場合は20字以内のランニングヘッドを記載する。

ウ) 第2頁目以降は本文とし、はじめに、材料および方法、成績、考察、謝辞(必要な場合のみ)、和文要約、引用文献、英文SUMMARY(英文の標題、著者名、所属機関名および所在地を含む)の順に記述する。その後、図、表、写真などを添付する。

エ) 図、写真などは可能な限り白黒とする。カラーでの印刷の場合は下記の費用負担に従う。

オ) タイトル番号は、1. (1) ア. ア) の順とする。

カ) ヒト、動物種名は可能な限り「漢字」で記述する。ただし、難解な漢字はカタカナとし、ひらがなは使用しない。

キ) 抗菌剤は可能な限り抗菌薬と記述する。

ク) 抗菌薬名は成分名とし、商品名は使用しない(主成分およびその含有濃度などで記載)。

ケ) 抗菌剤名および系統名およびその略語は本会制定に従う。なお、本文中に初出の名称はフルネームに併せて略語を括弧内に記述し、以降、略語で記述する。図表のみに記述される抗菌剤名は略語のみを記述し、脚注に「本会制定の略号」に従った旨を記述してもよい。

コ) MICの単位は可能な限りmg/Lを用いる。

サ) 「ペット」の用語は可能な限り使用せず、「伴侶動物」「コンパニオンアニマル」とする。

(3) その他

新規承認薬剤の紹介において、使用上の注意事項のうち、特に注意すべき事項については、表などのみではなく本文中にも分かりやすく記述する。

### 3. 審査等

(1) 「特別寄稿」, 「特集」, 「解説・総説」, 「参考資料」については編集委員会および編集委員会

が委嘱した査読委員により確認し、用語、構成などで不都合な事項について修正を求める。

(2) 「研究論文」については編集委員を含む2名以上が審査し、編集委員長が採否を決定する。

(3) 動物の取扱いに倫理上の問題がある場合は採用しない。

### 4. 費用負担

原則として無料とするが、下記のものについては著者負担とする。

(1) 別冊の実費。但し、50部以下の場合は無料とする。

(2) カラー印刷など、印刷に高額な費用を要するものについてはその実費。

### 5. 原稿の送付先

投稿先は本会事務局とする。

〒180-8602 東京都武蔵野市境南町1-7-1  
日本獣医生命科学大学獣医微生物学教室  
動物用抗菌剤研究会

☎ 0422-31-4151 (内線253~255)

FAX 0422-31-4560

### 1. 平成20年度総会次第

平成20年度定期総会は平成20年4月26日（土）午前10時から日本獣医生命科学大学動物医療センターC-501講義室にて、後述の第35回シンポジウムに先立って行われた。

最初に澤田理事長から挨拶の後、恒例に従って同氏が議長となり、執行部から提案された以下の議案について審議が行われた。

#### (1) 平成19年度事業報告

年度内に次の事業が実施されたことが報告された。

1) 会報第29号（67頁）および会報29号別冊（13頁）を発行・配布した。

会報第29号には、特別寄稿として、「ヒト臨床現場で監視すべき薬剤耐性菌の動向と対策」を、特集として、「畜水産分野における薬剤耐性菌の動向と対策」を掲載した。

会報第29号別冊には、「犬の細菌性膿皮症を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準」および「犬の細菌性尿路感染症を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準」を掲載した。

2) 平成19年度定期総会の開催

平成19年4月28日（土）に開催した。

3) 第34回シンポジウムの開催（上記定期総会に引き続き開催）

特別講演として、「ヒト臨床現場で監視すべき薬剤耐性菌の動向と対策」という演題で国立感染症研究所の荒川宜親先生に講演をいただいた。

続いてシンポジウムIでは、「畜水産分野における薬剤耐性菌の動向と対策」をテーマとして、「食用動物における耐性菌抑制の方策—抗菌剤の慎重使用の原則」という演題で酪農学園大学の田村 豊先生に、「乳房炎起

因菌の薬剤耐性化の現状とバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、基質拡張型 $\beta$ -lactamases（ESBLs）産生菌、Metallo- $\beta$ -lactamase（MBL）産生菌、多剤耐性緑膿菌（MDRP）の分離状況」という演題で北海道根室地区NOSAI検査室の大西 守先生に、「水産用医薬品を巡る最近の動向」という演題で農林水産省水産安全室の大石浩平先生に、「 $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症および類結節症の薬剤耐性とその疫学—各種 $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症由来株の性状解析も含めて—」という演題で農林水産省畜水産安全管理課の川西路子先生にそれぞれ講演していただいた。

#### 4) 事業報告

①魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討事業委員会（青木委員長、畑井、廣野各委員）

既報（DNAデータバンク）の153種類の薬剤耐性遺伝子の塩基配列を基に70merのオリゴをデザインし、特異的オリゴDNAを1枚のスライドガラスにスポットし、薬剤耐性遺伝子オリゴDNAマイクロアレイを作製した。ヒトおよび家畜より分離された細菌より検出されたIncompatibilityグループの異なる種々のRプラスミドがコードする薬剤耐性遺伝子についてマイクロアレイを用いて分類を行ったところ、ほとんどの薬剤耐性遺伝子は、迅速に検出でき、さらに、クラス分けすることができた。

魚類病原菌の*Lactococcus garvieae*由来のRプラスミドがコードする耐性遺伝子；エリスロマイシン耐性遺伝子は*ermB*に、テトラサイクリン耐性遺伝子は*tetS*に、リンコマイシン耐性遺伝子は*lmrB*に分類できた。

*Photobacterium damsela* 由来の R プラスミドがコードする薬剤耐性遺伝子；アミノグリコシド耐性遺伝子は *aph I*, クロラムフェニコール耐性遺伝子は *cat I* および *PP-cat* に、サルファ剤耐性遺伝子は *sul II* に、テトラサイクリン耐性遺伝子は *tetDI* に属した。

#### ②小動物における臨床試験評価基準の検討事業

委員会（岩崎委員長，深田，浅井，澤田，桑野，内田，中田，片岡各委員）

検討を重ねてきた「犬の細菌性膿皮症および細菌性尿路感染症を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準」の最終まとめを行い，本研究会会報 No.29 別冊に掲載した。

#### ③家畜における臨床試験評価基準の検討事業

委員会（左向委員長，内田，米竹，廣瀬，岡野，加藤，板垣，杉山，渡辺，山田，小澤，澤田，片岡各委員）

平成19年9月21日（金）に第1回委員会を開催し，現時点の試案を修正し完成させることを目標とし，臨床・企業・国すべてを含む現場の意見を吸い上げて改訂作業を行うことに決定した。

平成19年11月30日（金）に第2回委員会を開催し，各委員担当の振り分けに従い，臨床スコア，再発の有無，症例数，群の設定，併用薬剤の制限など，詳細なレビューを行った。

平成20年2月29日（金）に第3回委員会を開催し，各担当者の修正した草案についてレビューを行い，各担当者が修正した草案を修正履歴が分かる形で次回委員会までに再度作成することにした。

#### ④第4回日本獣医内科学アカデミーにおける教育講演

平成19年8月12日（日）に，「小動物における抗菌剤の使い方」というテーマで，本会前理事長の小久江栄一先生，日本獣医生命科学大学の片岡康先生に教育講演をしていただいた。

#### ⑤平成19年度日本獣医師会学会年次大会（香川）における教育講演

平成20年2月10日（日）に，「小動物：抗菌薬の選択とその使用」というテーマで，本会前理事長の小久江栄一先生，日本獣医生命科学大学の片岡康先生に教育講演をしていただいた。

#### ⑥その他

- ・平成19年8月25日（土）に編集委員会（阪野委員長，鎌田，金子，桜井，高橋各委員，澤田および事務局）を開催し，動物用抗菌剤研究会会報 No.29 の編集作業を行った。
- ・平成20年1月26日（土）にシンポジウム委員会（澤田委員長，平山，鎌田，金子，内田，佐藤，阪野，桜井，桑野各委員および事務局）を開催し，第35回シンポジウムの内容，演者について検討し，草案を作成した。

#### (2) 平成19年度決算報告

別表1のとおり決算報告があり，引き続き監査報告が行われた。

以上2議案が一括審議され，可決・承認された。

#### (3) 平成20年度事業計画

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

平成20年度の事業計画として，上記の平成19年度事業をほぼ承継・発展させ，また新規事業にも取り組む観点から，下記の事項が提案された。

- 1) 抗菌性物質および耐性菌に対する技術・知識の普及
  - ・会報第30号の発行・配布
- 2) 魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討事業
- 3) 家畜における臨床試験評価基準改訂の検討事業

本年度は，臨床試験評価基準改訂（案）を作成し，これを用いた試験的臨床評価を計画

している。その結果により、臨床試験評価基準改訂（案）を取りまとめる。

#### 4) 新規事業

新規事業検討委員会で、耐性菌評価方法、抗菌薬の適正使用のためのガイドライン、抗菌薬の副作用など、本会の将来的構想を含めて検討する。

#### 5) 第5回日本獣医内科学アカデミーにおける教育講演

平成21年2月13日（金）～15日（日）に開催予定の第5回日本獣医内科学アカデミーにおいて、「小動物における抗菌薬の基礎と臨床応用」をテーマに2コマの教育講演を予定。

#### 6) 平成20年度定期総会の開催

#### 7) 第35回シンポジウムの開催

#### 8) その他本会の目的達成に必要な事項の検討

### (4) 平成20年度予算

別表2の予算案が執行部から提案され、補足説明が行われた。

以上2議案が一括審議され、可決・承認された。

### (5) その他

理事のうち、神保勝彦先生、中田勝久先生および西沢耕治先生の勤務先退職などによる退任と、後任として金子誠二先生、中井正博先生および廣瀬和彦先生が推薦され、可決・承認された。

## 2. 第35回シンポジウムの開催

特別講演として、「欧米における飼料添加剤・添加物規制後の比較」という演題で日本イーライリリー（株）の福本一夫先生に講演をいただいた。

続いてシンポジウムⅠでは、「抗菌性物質の使用と耐性発現」をテーマに、「わが国における抗菌性物質の使用量の推移」という演題で（財）畜産生物科学安全研究所の平山紀夫先生に、「抗菌剤使用による家畜由来大腸菌の交差耐性および共耐性の農場レベルでの影響について」という演題で農林水産省動物医薬品検査所の原田和記先生に、「動物におけるキノロン系抗菌薬の使用と耐性菌選択との関連」という演題で（独）動物衛生研究所の秋庭正人先生に、「埼玉県内で分離された豚離乳後下痢症由来大腸菌の薬剤感受性」という演題で埼玉県中央家畜保健衛生所の荒井理恵先生にそれぞれ講演していただいた。これらはいずれも、耐性菌の出現を抑制するための抗菌剤の適正使用に係わる貴重な内容であり、討論も終始活発で大変有意義であった。

続いてシンポジウムⅡでは、「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と臨床」をテーマに、「セフォキシメトナトリウム」についての情報・知見をファイザー（株）の香川尚徳先生に講演いただいた。

シンポジウムの内容は本号に特集として掲載されている。

## (別表1)

## 平成19年度収支決算書

[収入の部]

(単位：円)

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費		435,000		39,000	3,000 × 145 名分
賛助会費	340,000	330,000		10,000	10,000 × 33 口分
繰越金	1,231,840	1,231,840			
雑収入	200,000	158,905		41,095	シンポジウム, 抗菌剤マニュアル販売・印税
合 計	2,245,840	2,155,745		90,095	

[支出の部]

(単位：円)

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	295,000	86,072		208,928	
事務手当	50,000	24,400		25,600	
印刷費	50,000	0		50,000	
通信費	40,000	4,310		35,690	切手代, はがき代
消耗品費	25,000	16,847		8,153	事務用品
交通費	60,000	2,400		57,600	通勤費, 都内交通費
HP維持費	60,000	38,115		21,885	プロバイダー料金
雑費	10,000	0		10,000	
会議費	325,000	72,190		252,810	
総会費	50,000	9,600		40,400	総会資料印刷代
役員会議費	75,000	62,590		12,410	交通費等
専門部会会議費	200,000	0		200,000	
事業費	1,220,000	949,334		270,666	
資料配布費	40,000	5,426		34,574	
講演会費	300,000	289,060		10,940	謝礼, 要旨印刷等
会報発行費	400,000	293,010		106,990	編集・印刷費, 送料等
資料収集費	20,000	11,890		8,110	文献・資料収集費
調査事業費	450,000	349,948		100,052	印刷費
雑費	10,000	0		10,000	
予備費	205,840	0		205,840	
特別事業費等積立金	200,000	200,000			特別事業費等
小 計		1,307,596			
次年度繰越		848,149			
合 計	2,245,840	2,155,745			

繰越金 848,149 三菱東京UFJ銀行普通預金 347,619 郵便振替 0  
 郵便貯金 480,735 現金 19,795  
 特別事業費等積立金 三菱東京UFJ銀行普通預金 1,001,516  
 監査の結果, 以上の通り相違ありません

平成20年4月5日

監事 佐藤 静 夫 ㊟  
 監事 小久江 栄 一 ㊟

## (別表2)

## 平成20年度予算(案)

[収入の部]

(単位:円)

科 目	平成20年度 予算額	平成19年度 予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	435,000	474,000		39,000	3,000×145名分 10,000×30口分(18会員+6社理事) シンポジウム(会員70名+非会員 20名)
賛助会費	300,000	340,000		40,000	
繰越金	848,149	1,231,840		383,691	
雑収入	200,000	200,000			
合 計	1,783,149	2,245,840		462,691	

[支出の部]

(単位:円)

科 目	平成20年度 予算額	平成19年度 予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	235,000	295,000		60,000	印刷代, コピー代 切手代, はがき代 事務用品, 印鑑 通勤費, 都内交通費 プロバイダー料金
事務手当	50,000	50,000			
印刷費	30,000	50,000		20,000	
通信費	10,000	40,000		30,000	
消耗品費	25,000	25,000			
交通費	60,000	60,000			
HP維持費	50,000	60,000			
雑費	10,000	10,000		10,000	
会議費	225,000	325,000		100,000	総会資料印刷代 会場使用料, 交通費等 会場使用料, 交通費等
総会費	50,000	50,000			
役員会議費	75,000	75,000			
専門部会会議費	100,000	200,000		100,000	
事業費	1,120,000	1,220,000		100,000	封筒印刷代, タックシール代 謝礼, 要旨印刷等 編集・印刷費, 送料等 文献・資料収集費 事業費等
資料配布費	40,000	40,000			
講演会費	300,000	300,000			
会報発行費	400,000	400,000			
資料収集費	20,000	20,000			
調査事業費	350,000	450,000		100,000	
雑費	10,000	10,000			
予備費	3,149	205,840		202,691	
特別事業等 積立金支出	200,000	200,000			特別事業費等
合 計	1,783,149	2,245,840		462,691	

役員および所属（平成18年4月～平成21年3月）

顧問	柴田 重孝	麻布大学名誉教授
顧問	高橋 勇	日本獣医生命科学大学名誉教授
顧問	鈴木 昭	元北里大学
理事長	澤田 拓士	日本獣医生命科学大学
副理事長	平山 紀夫	(財) 畜産生物科学安全研究所
事務局担当理事	片岡 康	日本獣医生命科学大学
理事	青木 宙	東京海洋大学
理事	五十君 静信	国立医薬品食品衛生研究所
理事	岩崎 利郎	東京農工大学
理事	内田 幸治	ファイザー (株)
理事	岡野 圭介	シェリングプラウ・アニマルヘルス (株)
理事	加地 祥文	厚生労働省食品安全部監視安全課
理事	金井 久	群馬県中部家畜保健衛生所
理事	金子 一幸	麻布大学
理事	鎌田 寛	日本大学
理事	熊谷 進	東京大学
理事	桑野 昭	ハムリー (株)
理事	阪野 哲也	(株) 科学飼料研究所
理事	桜井 健一	元埼玉県中央家畜保健衛生所
理事	左向 敏紀	日本獣医生命科学大学
理事	※金子 誠二	東京都健康安全研究センター
理事	田村 豊	酪農学園大学
理事	高橋 敏雄	農林水産省動物医薬品検査所
理事	※廣瀬 和彦	明治製菓 (株)
理事	中澤 宗生	(独) 動物衛生研究所
理事	※中井 正博	大日本住友製薬 (株)
理事	中村 政幸	北里大学
理事	畑井喜司雄	日本獣医生命科学大学
理事	宮尾 陽子	東京都市場衛生検査所
理事	福安 嗣昭	麻布大学
理事	矢ヶ崎忠夫	(社) 日本動物用医薬品協会
理事	八木澤守正	国際化学療法学会
監事	小久江栄一	東京農工大学名誉教授
監事	佐藤 静夫	(株) 科学飼料研究所

※：新任理事（任期 平成20年4月～平成21年3月）

## 賛助会員

株式会社科学飼料研究所

〒101-0047 東京都千代田区内神田2-1-2  
第5中央ビル

ファイザー製薬株式会社 農産開発部

〒160-0490 東京都新宿区西新宿2-1-1  
新宿三井ビル私書箱226

共立製薬株式会社 信頼性保証本部

〒102-0073 東京都千代田区九段北1-12-4  
徳海屋ビル1F

フォート・ダッジ株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋1-10-3  
服部ビル9F

コーキン化学株式会社 開発部

〒579-8014 大阪府東大阪市中石切町3-7-49

フジタ製薬株式会社 東京研究所臨床センター

〒193-0942 東京都八王子市栲田町1211

シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社

事業企画本部マーケティング部  
〒163-1033 東京都新宿区西新宿3-7-1  
パークタワーS棟33階

ベーリンガーインゲルハイム

ベトメディカジャパン株式会社 開発事業部  
〒666-0193 兵庫県川西市矢間3-10-1

千寿製薬株式会社事業開発部

〒541-0046 大阪府中央区平野町2-4-9

川崎三鷹製薬株式会社

〒181-0013 三鷹市下連雀4-16-39

日本イーライリリー株式会社

エランコアニマルヘルス事業部  
〒651-0086 兵庫県神戸市中央区磯上通7-1-5  
三宮プラザビル

明治製菓株式会社 動薬飼料部開発グループ

〒104-0031 東京都中央区京橋2-4-16

日本全薬工業株式会社

〒963-0196 福島県郡山市安積町笹川字平ノ上1-1

全農飼料畜産中央研究所

〒300-4204 茨城県つくば市作谷1708-2

ノバルティス アニマルヘルス株式会社 薬事部

〒106-0031 東京都港区西麻布4-12-24  
興和西麻布ビル7階

全農家畜衛生研究所

〒285-0043 千葉県佐倉市大蛇町7

バイエル・メディカル株式会社

〒100-8263 東京都千代田区丸の内1-6-5

(財)日本抗生物質学術協議会

〒141-0032 東京都品川区上大崎2-20-8

(財)日本動物用医薬品協会

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-6-10  
サトービル6F

## 会員の拡充・投稿論文募集のお願い

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

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

りつつあります。

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

また、会報のさらなる充実を図るため、本研究会の主旨に合致した研究論文の投稿を広く受け付けております。投稿規定を本号および本研究会ホームページ (<http://www.jantianim.jp/>) に掲載しておりますので、積極的な投稿をお願い致します。

入会希望者は、本研究会ホームページ (<http://www.jantianim.jp/>) の入会フォームまたは葉書に住所（会報等の送付先）、氏名、年齢、勤務先を明記し、本研究会事務局に連絡して下さい（年会費3,000円）。

動物用抗生物質・合成抗菌剤略語表  
(飼料添加物を含む)

動物用抗菌剤研究会  
2008年9月13日

## ANTIBIOTICS (抗生物質)

GENERIC NAME	OTHER NAME	ABBREVIATION	
<b>PENICILLIN ANTIBIOTICS (PCs) :</b> ペニシリン系抗生物質			
Amoxicillin		AMPC	動医薬
Ampicillin	<i>Aminobenzylpenicillin</i>	ABPC	動医薬
Aspoxicillin		ASPC	動医薬
Benzylpenicillin	<i>Penicillin G</i>	PCG	動医薬
Cloxacillin	<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	MCIPC	動医薬
Dicloxacillin	<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	MDIPC	動医薬
Hetacillin	<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	IPABPC	
Mecillinam		MPC	動医薬
Nafcillin	<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	NFPC	動医薬
Oxacillin	<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	MPIPC	
Ticarcillin		TIPC	
Tobcillin		TBPC	動物薬
<b>CEPHEM ANTIBIOTICS (CEPs) :</b> セフェム系抗生物質			
Cefaclor		CCL	
Cefadroxil		CDX	
Cefixime		CFIX	
Cefotaxime		CTX	
Ceftiofur		CTF	動医薬
Cefivitril		CEVR	
Cefotetan		CTT	
Cefoxitin		CFX	
Cefuroxime		CXM	動医薬
Cefovecin		CFV	動医薬
Cefquinome		CQN	動医薬
Cefazolin		CEZ	動医薬
Cephacetrile	<i>Cefacetrile</i>	CEC	
Cephalexin	<i>Cefalexin</i>	CEX	動医薬
Cephalonium		CEL	動医薬
Cephaloridine	<i>Cefaloridine</i>	CER	
Cephalothin		CET	
Cephapirin	<i>Cefapirin</i>	CEPR	動医薬
Cephoxazole		CXZ	
Cephradine		CED	
Clavulanic acid		CVA	
Latamoxef	<i>Moxalactam</i>	LMOX	
<b>AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS (AGs) :</b> アミノグリコシド系抗生物質			
Amikacin		AMK	
Apramycin		APM	

GENERIC NAME	OTHER NAME	ABBREVIATION	
Destomycin A Dihydrostreptomycin Fradiomycin Gentamicin Hygromycin B Kanamycin Paromomycin Spectinomycin Streptomycin Tobramycin	<i>Neomycin, Framycetin</i>  <i>Aminocidin</i>	DM-A DSM FRM GM HM-B KM PRM SPCM SM TOB	飼添物 動医薬 動医薬 動医薬  動医薬  動医薬 動医薬
<b>MACROLIDE ANTIBIOTICS (MLs) :</b> マクロライド系抗生物質 Acetylisovaleryltylosin Azithromycin Carbomycin Clarithromycin Erythromycin Josamycin Kitasamycin Mirosamicin Oleandomycin Roxithromycin Sedecamycin Spiramycin Terdecamycin Tilmicosin Turimycin Tylosin	<i>Magnamycin</i>  <i>Leucomycin</i> <i>Miporamycin, Mycinamicin</i>	AIV-TS AZM CRM CAM EM JM LM MRM OL RXM SCM SPM TDM TMS TUM TS	動医薬   動医薬  動医薬  飼添物  動医薬 飼添物, 動医薬
<b>LINCOSAMINID ANTIBIOTICS (LCMs) :</b> リンコマイシン系抗生物質 Clindamycin Lincomycin Pirlimycin		CLDM LCM PLM	動医薬 動医薬
<b>PEPTIDE ANTIBIOTICS (PTs) :</b> ペプチド系抗生物質 Aibellin Avoparcin Bacitracin Colistin Enramycin Flavophospholipol Macarbomycin Nosiheptide Orienticin Polymyxin-B Quebemycin Teicoplanin Thiopeptin Thiostrepton Vancomycin Virginiamycin	<i>Bambermycin, Flavomycin</i>  <i>Sulfomyxin</i>	ABL AVP BC CL ER FV MC NHT OET PL-B QM TEIC TPT TST VCM VGM	飼添物 飼添物, 動医薬 飼添物 飼添物  飼添物  動医薬 飼添物

GENERIC NAME	OTHER NAME	ABBREVIATION	
<b>POLYETHER ANTIBIOTICS (PEs) :</b> ポリエーテル系抗生物質 Laidlomycin Lasalocid Lonomycin Lysocellin Maduramicin Monensin Narasin Salinomycin Semduramicin Tetronasin	<i>Methylsalinomycin</i>	LDM LLC LNM LSC MDRM MNS NRS SNM SDRM TNS	飼添物  飼添物 飼添物 飼添物 飼添物
<b>TETRACYCLINE ANTIBIOTICS (TCs) :</b> テトラサイクリン系抗生物質 Chlortetracycline Doxycycline Minocycline Oxytetracycline Tetracycline		CTC DOXY MINO OTC TC	飼添物, 動医薬 動医薬  飼添物, 動医薬
<b>ANTIFUNGAL ANTIBIOTICS (AFAs) :</b> 抗真菌性抗生物質 Amphotericin-B Griseofulvin Miconazole Nanafrocin Nystatin Perimycin Pimaricin Siccamin		AMPH-B GRF MCZ NNF NYS PRIM PMR SCN	   動医薬 動医薬  動医薬
<b>OTHER ANTIBIOTICS (Etc) :</b> その他の抗生物質 Ardacin Avilamycin Bicozamycin Chloramphenicol Efrotomycin Fosfomycin Fusidic acid Nisin Novobiocin Polynaetin Rifampicin Streptothricin Tiamulin Valnemulin	<i>Bicyclomycin</i>         <i>Rifampin</i> <i>Nourseothricin</i>	ADC AVM BCM CP EFM FOM FA NS NB PNT RFP STR TML VML	   飼添物 飼添物, 動医薬 動医薬 飼添物 動医薬         動医薬 動医薬

## SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS (合成抗菌薬)

GENERIC NAME	OTHER NAME	ABBREVIATION	
<b>SULFA DRUGS (SAs) :</b> サルファ剤 Acetylsulfamethoxazole Homosulfamine Succinylsulfathiazole Sulfabromomethazine Sulfachloropyrazine Sulfachlorpyridazine Sulfadiazine Sulfadimethoxine Sulfadimidine Sulfadoxine Sulfaethoxypyridazine Sulf(a)isomidine Sulf(a)isoxazole Sulfisozole Sulfamerazine Sulfamethizole Sulfamethoxazole Sulfamethoxyipyridazine Sulfamethylphenazole Sulfamoildapsone Sulfamonomethoxine Sulfamoxole Sulfanilamide Sulfanitran Sulfaphenazole Sulfapyrazole Sulfapyridine Sulfaquinoxaline Sulfasalazine Sulfathiazole Sulfomyxin	<i>Sulfaclozine</i>  <i>Sulfapyrimidine</i> <i>Sulfadimethoxyipyrimidine</i> <i>Sulfamethazine, Sulfadimethylpyrimidine</i> <i>Sulfomethoxine</i>  <i>Sulfafurazole</i>  <i>Sulfamethylpyrimidine</i> <i>Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole</i> <i>Sulfisomezole</i>  <i>Sulfamethyloxazole</i> <i>Sulfamine</i>  <i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	Ac-SMX HS Sc-STZ SBM SCPZ SCPD SDZ SDMX SDD SDOX SEPD SID SIX SIZ SMR SMTZ SMX SMPD SMPZ SMD(SDDS) SMMX SMOX SA SNT SPHZ SPZ SPD SQ SSZ STZ SFMX	動医薬    動医薬 動医薬 動医薬 動医薬     動医薬 動医薬           動医薬 動医薬           動医薬、飼添物
<b>FURAN DERIVATIVES (FDs) :</b> フラン誘導体 Difurazon Furaldone Furazolidone Nitrofurantoin Nitrofurazone Nifurstyrene	<i>Nitrovin, Panazon</i>   <i>Nitrofuracin</i> <i>Nitrofurval</i>	DFZ FTZ FZ NFT NFZ NFS	動医薬 動医薬
<b>PYRIDONECARBOXYLIC ACID (PCAs) :</b> ピリドンカルボン酸系 (ニューキノロン系) Benofloxacin Binfloxacin Cinoxacin Ciprofloxacin Danofloxacin Difloxacin Enrofloxacin	<i>Vebufloxacin</i>	BFLX BNFX CINC CPFX DNFX DFLX ERFX	動医薬 動医薬 動医薬

GENERIC NAME	OTHER NAME	ABBREVIATION	
Enoxacin Esafloracin Fleroxacin Ibafloxacin Lomefloxacin Marbofloxacin Miloxacin Nalidixic acid Norfloxacin Ofloxacin Orbifloxacin Oxolinic acid Pefloxacin Pipemidic acid Piromidic acid Rosoxacin Sarafloxacin Sparfloxacin Tosufloxacin	<i>Apixoxacin</i>	ENX ESFX FLRX IBFX LFLX MBFX MLX(MXC) NA NFLX OFLX OBFX OXA PFLX PPA PA RSX SRFX SPFX TFLX	動医薬 動医薬 動医薬 動医薬 動医薬 動医薬
<b>ANTIPROTOZOAN AGENTS</b> Amprolium Arprinocid Beclorhiamine Buparvaquone Clopidol Decoquinat Diclazuril Diminazene Dinitolmide Ethopabate Glycarbylamide Halofuginone Imidocarb Isometamidium Nicarbazin Obioactin Pamaquine Parvaquone Primaquine Pyrimethamine Quinapyramine Robenidine Ronidazole Toltrazuril	<i>Zoalene</i>	APL APC BT BPVQ CLP DEC DLZ DNZ DTM ETB GCA HFN IDC ITD NCZ OAT PMQ PVQ PRQ PYR QPM RBD RDZ TTZ	飼添物  飼添物 動医薬 飼添物 飼添物 飼添物 飼添物、動医薬  動医薬
<b>OTHERS (Etc) :</b> その他の合成抗菌薬 Baquiloprim Carbadox Dimetridazole Florfenicol Flumequine Halquinol Iprnidazole		BLP CDX DTZ FFC FMQ HQN INZ	動医薬

GENERIC NAME	OTHER NAME	ABBREVIATION	
Metronidazole		MNZ	
Morantel		MRT	飼添物
Olaquinox		ODX	
Ormetoprim		OMP	動医薬
Quindoxin		QDX	
Thiamphenicol		TP	動医薬
Trimethoprim		TMP	動医薬

飼添物：わが国において飼料添加物（飼料添加物配合成分）として指定されているもの。

動医薬：わが国において動物用医薬品（単剤・合剤）として販売されているもの（動物用医薬品医療機器要覧 2008 年版に掲載）。

### Antibiotics (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylisovaleryltylosin(MLs)	AIV-TS	
Aibellin(PTs)	ABL	
Amikacin(AGs)	AMK	
Amoxicillin(PCs)	AMPC	
Amphotericin-B(AFAs)	AMPH	
Ampicillin(PCs)	ABPC	Aminobenzylpenicillin
Apramycin(AGs)	APM	
Ardacin(Etc)	ADC	
Aspoxicillin(PCs)	ASPC	
Avilamycin(Etc)	AVM	
Avoparcin(PTs)	AVP	
Azithromycin(MLs)	AZM	
Bacitracin(PTs)	BC	
Benzylpenicillin(PCs)	PCG	Penicillin G
Bicozamycin(Etc)	BCM	Bicyclomycin
Carbomycin(MLs)	CRM	Magnamycin
Cefaclor(CEPs)	CCL	
Cefadroxil(CEPs)	CDX	
Cefazolin(CEPs)	CEZ	
Cefivitril(CEPs)	CEVR	
Cefixime(CEPs)	CFIX	
Cefotaxime(CEPs)	CTX	
Cefotetan(CEPs)	CTT	
Cefovecn(CEPs)	CFV	
Cefoxitin(CEPs)	CFX	
Cefquinome(CEPs)	CQN	
Cefuroxime(CEPs)	CXM	
Ceftiofur(CEPs)	CTF	
Cephacetrile(CEPs)	CEC	Cefacetrile
Cephalexin(CEPs)	CEX	Cefalexin
Cephalonium(CEPs)	CEL	
Cephalothin(CEPs)	CET	
Cephaloridine(CEPs)	CER	Cefaloridine
Cephapirin(CEPs)	CEPR	Cefapirin

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Cephoxazole(CEPs)	CXZ	
Cephadrine(CEPs)	CED	
Chloramphenicol(Etc)	CP	
Chlortetracycline(TCs)	CTC	
Clarithromycin(MLs)	CAM	
Clavulanic acid(PCs)	CVA	
Clindamycin(LCMs)	CLDM	
Cloxacillin(PCs)	MCIPC	Methylchlorophenylisoxazolympenicillin
Colistin(PTs)	CL	
Destomycin A(AGs)	DM-A	
Dicloxacillin(PCs)	MDIPC	Methyldichlorophenylisoxazolympenicillin
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	Neomycin, Framycetin, Moenomycin Neomycin-B
Framycetin(AGs)		
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	Leucomycin
Laidlomycin(PEs)	LDM	
Lasalocid(PEs)	LLC	
Latamoxef(CEPs)	LMOX	Moxalactam
Lincomycin(LCMs)	LCM	
Lonomycin(PEs)	LMN	
Lysocellin(PEs)	LSC	
Macarbomycin(PTs)	MC	
Maduramicin(PEs)	MDRM	
Mecillinam(PCs)	MPC	
Miconazole(AFAs)	MCZ	
Minocycline(TCs)	MINO	
Mirosamicin(MLs)	MRM	Miporamycin, Mycinamicin
Monensin(PEs)	MNS	
Nafcillin(PCs)	NFPC	Ethoxynaphthylpenicillin
Nanafrocin(AFAs)	NNF	Nanaomycin
Narasin(PEs)	NRS	Methylsalinomycin
Nisin(Etc)	NS	
Nosiheptide(PTs)	NHT	
Novobiocin(Etc)	NB	
Nystatin(AFAs)	NYS	
Oleandomycin(MLs)	OL	
Orienticin(PTs)	OET	
Oxacillin(PCs)	MPIPC	Methylphenylisoxazolympenicillin
Oxytetracycline(TCs)	OTC	
Paromomycin(AGs)	PRM	Aminocidin
Perimycin(AFAs)	PRIM	
Pimaricin	PMR	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME		
Pirlimycin(LCMs)	PLM	Sulfomyxin		
Polymyxin-B(PTs)	PL-B			
Polynactin(Etc)	PNT			
Quebemycin(PTs)	QM			
Rifampicin(Etc)	RFP		Rifampin	
Roxithromycin(MLs)	RXM			
Salinomycin(PEs)	SNM			
Sedecamycin(MLs)	SCM			
Semduramicin(PEs)	SDRM			
Siccanin(AFAs)	SCN			
Spectinomycin(AGs)	SPCM			
Spiramycin(MLs)	SPM			
Streptomycin(AGs)	SM			Nouseothricin
Streptothricin(Etc)	STR			
Teicoplanin(PTs)	TEIC			
Terdecamycin(MLs)	TDM			
Tetracycline(TCs)	TC			
Tetronasin(PEs)	TNS			
Thiopeptin(PTs)	TPT			
Thiostrepton(PTs)	TST			
Tiamulin(Etc)	TML			
Ticarcillin(PCs)	TIPC			
Tilmicosin(MLs)	TMS			
Tobicillin(PCs)	TBPC			
Tobramycin(AGs)	TOB			
Turimycin(MLs)	TUM			
Tylosin(MLs)	TS			
Valnemulin(Etc)	VML			
Vancomycin(Pts)	VCM			
Virginiamycin(PTs)	VGM			

## Synthetic antibacterial agents (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylsulfamethoxazole(SAs)	Ac-SMX	Vebufloxacin
Amprolium(APAts)	APL	
Arprinocid(APAts)	APC	
Baquiloprim(Etc)	BLP	
Beclothiamine(APAts)	BT	
Benfloxacin(PCAs)	BFLX	
Binfloxacin(PCAs)	BNFX	
Buparvaquone(APAts)	BPVQ	
Carbadox(Etc)	CDX(CBD)	
Cinoxacin(PCAs)	CINX	
Ciprofloxacin(PCAs)	CPFX	
Clopidol(APAts)	CLP	
Danofloxacin(PCAs)	DNFX	
Decoquinatate(APAts)	DEC	
Diclazuril(APAts)	DLZ	
Difloxacin(PCAs)	DFLX	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Difurazon(FDs)	DFZ	Nitrovin, Panazon
Dimetridazole(Etc)	DTZ	
Diminazene(APAts)	DNZ	
Dinitolmide(APAts)	DTM	Zoalene
Enoxacin(PCAs)	ENX	
Enrofloxacin(PCAs)	ERFX	
Esafloxacin(PCAs)	ESFX	Apiroxacin
Ethopabate(APAts)	ETB	
Fleroxacin(PCAs)	FLRX	
Florfenicol(Etc)	FFC	
Flumequine(Etc)	FMQ	
Furaltadone(FDs)	FTZ	
Furazolidone(FDs)	FZ	
Glycarbylamide(APAts)	GCA	
Halquinol(Etc)	HQN	
Halofuginone(APAts)	HFN	
Homosulfamine(SAs)	HS	
Ibafloxacin(PCAs)	IBFX	
Imidocarb(APAts)	IDC	
Ipronidazole(Etc)	INZ	
Isometamidium(APAts)	ITD	
Lomefloxacin(PCAs)	LFLX	
Marbofloxacin(PCAs)	MBFX	
Metronidazole(Etc)	MNZ	
Miloxacin(PCAs)	MLX	
Morantel(Etc)	MRT	
Nalidixic acid(PCAs)	NA	
Nicarbazin(APAts)	NCZ	
Nifurstyrene(FDs)	NFS	
Nitrofurantoin(FDs)	NFT	Nitrofuracin
Nitrofurazone(FDs)	NFZ	Nitrofuracil
Norfloxacin(PCAs)	NFLX	
Obioactin(APAts)	OAT	
Ofloxacin(PCAs)	OFLX	
Olaquinox(Etc)	ODX	
Orbifloxacin(PCAs)	OBFX	
Ormetoprim(Etc)	OMP	
Oxolinic acid(PCAs)	OXA	
Pamaquine(APAts)	PMQ	
Parvaquone(APAts)	PVQ	
Pefloxacin(PCAs)	PFLX	
Pipemidic acid(PCAs)	PPA	
Piromidic acid(PCAs)	PA	
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	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Sulfachloropyrazine(SAs)	SCPZ	Sulfaclozine
Sulfachlorpyridazine(SAs)	SCPD	
Sulfadiazine(SAs)	SDZ	Sulfapyrimidine
Sulfadimethoxine(SAs)	SDMX	Sulfadimethoxypyrimidine
Sulfadimidine(SAs)	SDD	Sulfamethazine, Sulfadimethylpyrimidine
Sulfadoxine(SAs)	SDOX	Sulformethoxine
Sulfaethoxyypyridazine(SAs)	SEPD	
Sulfamerazine(SAs)	SMR	Sulfamethylpyrimidine
Sulfamethizole(SAs)	SMTZ	Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole
Sulfamethoxazole(SAs)	SMX	Sulfisomezole
Sulfamethoxyypyridazine(SAs)	SMPD	
Sulfamethylphenazole(SAs)	SMPZ	
Sulfamoiddapsone(SAs)	SMD	
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	
Sulfasalazine(SAs)	SSZ	
Sulfathiazole(SAs)	STZ	
Sulfisomidine, Sulf(a)isomidine(SAs)	SID	
Sulfisoxazole, Sulf(a)isoxazole(SAs)	SIX	Sulfafurazole
Sulfisozole(SAs)	SIZ	
Sulfomyxin(SAs)	SFMX	
Thiamphenicol(Etc)	TP	
Toltrazuril(APAts)	TTZ	
Tosufloxacin(PCAs)	TFLX	
Trimethoprim(Etc)	TMP	

動物用抗菌剤研究会報 第30号

2008年12月16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

日本獣医生命科学大学獣医微生物教室

電話 0422-31-4151 (内線253~255)

FAX 0422-31-4560

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

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

振替 00140-0-145535

発行者 澤田拓士

編集委員 阪野哲也, 桜井健一, 高橋敏雄, 鎌田 寛, 金子一幸

査読委員 澤田拓士, 片岡 康

製作 佐藤印刷(株) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮4-4-21