

動物用抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE SOCIETY OF ANTIMICROBIALS FOR ANIMALS

No. 29

December, 2007

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
特別寄稿：	
ヒト臨床現場で監視すべき薬剤耐性菌の動向と対策……………荒川宜親……………	2
特 集：畜水産分野における薬剤耐性菌の動向と対策	
1. 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－……………田村 豊……………	11
2. 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 β -lactamases（ESBLs）産生菌，Metallo- β -lactamase（MBL） 産生菌，多剤耐性緑膿菌（MDRP）の分離状況……………大西 守……………	18
3. 水産用医薬品を巡る最近の動向……………大石浩平……………	29
4. α 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 α 溶血性レンサ球菌症由来株の性状解析も含めて－ ……………川西路子……………	35
動物用抗菌剤研究会会則……………	44
動物用抗菌剤研究会報投稿規程……………	46
会務報告……………	48
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）……………	56

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）

最近の動物用抗菌剤をめぐる主な話題は耐性菌と残留である。新薬の開発が含まれていないのはいささか淋しい気がする。新薬の開発研究は営々と継続されているわけだが、今は前2者の問題を克服することが命題であり、それによって新薬開発の新たな展望が開けることを願っている。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」が叫ばれており、これを広く啓蒙し、実行しなければならない。その一端を担っている本研究会の活動は重要と思われる。本年度の特別講演・シンポジウムの課題選定においても検討委員から多様な提案を出して頂き、討論した結果、やはり、耐性菌の問題が採りあげられることになった。今回は人医療分野と畜水産分野という立場から変化の激しい耐性菌の現状を眺め、それぞれの問題点と対策をクローズアップさせてもらうこととした。

そこで、特別講演は「ヒト臨床現場で監視すべき新しい耐性菌の動向と対策」と題して国立感染症研究所の荒川宣親先生にお願いした。シンポジウムは「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、まず、総論的に「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—」と題して酪農学園大学の田村 豊先生にお願いし、続いて「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 β -lactamases (ESBLs) 産生菌, Metallo- β -lactamase (MBL) 産生菌, 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の分離状況」について北海道根室地区 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」について農林水産省水産安全室の大石浩平先生に、さらに、「 α 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 α 溶血性レンサ球菌症由来株の性状解析も含めて—」について農林水産省動物医薬品検査所の川西路子先生にご講演頂いた。

荒川先生には人医療の現場で大きな問題となっている耐性菌について詳細に紹介して頂いた。シンポジウムでは田村先生から食用動物における抗菌剤使用の基本を教示頂いた後、畜産と水産における耐性菌の現状と対策をそれぞれ現場でご活躍の先生方に紹介して頂いた。今回のご講演により、耐性菌の現状について理解を新たにしたわけであるが、これらの知識を大いに利用しなければならないと思う。

ヒト臨床現場で監視すべき薬剤耐性菌の動向と対策

荒川宜親

国立感染症研究所細菌第二部（〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1）

はじめに

病院などの臨床現場では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のみならず、最近では、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、さらに多剤耐性緑膿菌（MDRP）など、様々な薬剤耐性菌が広がり、あるいは、それらによる感染症の患者の発生が現実的な問題となっている。また、国内では、多種類のアミノ配糖体に超高度耐性を獲得した緑膿菌やセラチアなどのグラム陰性桿菌、さらに、プラスミド依存性にシプロフロキサシンやエンロフロキサシンを排出するポンプを獲得した大腸菌なども出現している。一方、北米地域を中心に、シプロフロキサシンのみならず、最近開発されたガチフロキサシンやモキシフロキサシンなどの新キノロン薬に耐性を獲得し、かつ毒素産生量が増加した強毒型の *Clostridium difficile* が広がりを見せており、これらの今後の動向が懸念されている。

薬剤耐性菌とは

MRSA や VRE, MDRP などの薬剤耐性菌は、これらの発生源母地となった黄色ブドウ球菌や腸球菌、緑膿菌といった細菌に対し、元来、有効性が期待できるメチシリンやバンコマイシン、カルバペネムなどの抗菌薬が効かない点において臨床的に問題となっている。つまり、効くはずの抗菌薬が無効となり、感染症を治療する際に困難が生じるという点で問題となっている。逆に言えば、大腸菌や緑膿菌は、生来、バンコマイシンに耐性を

示すため、バンコマイシン耐性大腸菌やバンコマイシン耐性緑膿菌は、临床上は「耐性菌」と呼ばれないし、臨床的にそれらが問題となることもない。同様に、ペニシリンに耐性を示す肺炎桿菌 [1] やセファロチンなどの初期のセファロスポリンに生来耐性を示す緑膿菌やセラチアは「耐性菌」とは呼ばない。

薬剤耐性菌が問題となる背景

近年、薬剤耐性菌が臨床現場で問題となっている背景としては、①癌治療、臓器移植などの高度医療、先端医療の発達で、感染防御能力が低下した患者が多くなっている。②高齢者や糖尿病などの慢性疾患を患うなどにより感染防御能力が低下した人口が多くなっている。③細菌の旺盛な増殖力と環境への適応能力。④新規抗菌薬開発の停滞、など様々な要因が関与している。つまり、抗菌薬は使用する期間も限られ、耐性菌出現の問題もあり、多額の投資をし、年月をかけて開発してもそれに見合う収益が期待できないため、内外の製薬メーカーも新規開発を手控える傾向が強く [2]、その意味では、近年、抗菌薬は「オーファン・ドラッグ」の一種とみなされている。

広域β-ラクタム薬耐性菌

広域セファロスポリンやカルバペネムに耐性を獲得した肺炎桿菌や大腸菌などのグラム陰性桿菌は 1980 年代より出現し、それらは、オキシイミノβ-ラクタム薬（我が国では、第三世代セファロスポリンと呼ばれる事も多い）を分解不活化する

ESBL(基質拡張型β-ラクタマーゼ) [3] やセファマイシン分解する CMY-型と呼ばれる酵素を産生している [4, 5]。さらに、1990年代より亜鉛原子を活性中心に持つメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) も *Serratia* 属などの腸内細菌科 [6]、さらに緑膿菌 [7] や *Acinetobacter* 属 [8] などのブドウ糖非発酵菌から広く検出されるようになって来た。これらの広域β-ラクタマーゼはプラスミド依存性に産生されることが多く、同種、異種菌間で遺伝子が伝達するため、臨床上問題となっている。さらに、これらの遺伝子は、IS 配列やトランスポゾンにより媒介されているが、インテグロン構造により各種の耐性遺伝子の集積と再配列、発現調節が巧妙に行なわれ [9, 10]、病原細菌は必要な耐性遺伝子を至適な状態で発現させる能力と機構を獲得し、多種多様な抗菌薬が多用されている臨床現場に適応しつつ生息、拡散しつつある。例えば、MBLの遺伝子は、クラス1インテグロンと呼ばれる構造に担われていることが多く、アミカシンやゲンタマイシンに耐性を付与する遺伝子である *aac* (6′)-*Ib* などと共存しつつ異なる菌種間に伝播・拡散しつつある [11]。

さらに、MBLの遺伝子としては筆者らが世界で最初に発見し、IMP-1と命名 [6, 12] した酵素の変種やイタリアで最初に発見された VIM-1型酵素 [13] の変種が、既に多くの菌種に拡散し、臨床現場では、大きな懸念事項となっている。さら

に、*Acinetobacter* 属では、MBLを産生しないにもかかわらずイミペネムなどのカルバペネム系抗生物質に耐性を示す株が欧米や中国などで問題となっているが、それらは、OXA-23型のβ-ラクタマーゼを産生しており、それらの一部は、後述する、ArmA型の16S rRNAメチラーゼを産生しており、警戒されている。一方、セフトキサシム (CTX) やセフトリアキソンなどのオキシイミノβ-ラクタム薬を効率良く分解する CTX-M-型β-ラクタマーゼを産生する肺炎桿菌や大腸菌などが国内外の医療現場で広がっており [14]、また、国内と海外の双方で、牛や鶏などの家畜からも同様な酵素産生耐性株が確認 [15-18] されるなど、畜産現場でもこの種の耐性菌の監視が必要となっている。実際に、CTX-M-型β-ラクタマーゼを産生する株は、家畜用のセフトオフルにも同様に耐性 (>32 μg/ml) を示し、畜産現場における CTX-M-型β-ラクタマーゼ産生株の出現を考える上で、興味深い。さらに、セフミノクスなどのセファマイシンに耐性を付与する CMY-2などの CMY-型β-ラクタマーゼも、ヒトの医療環境 [19] のみならず家畜分離菌からも多数報告 [20] されており、CTX-M-型β-ラクタマーゼ産生株と同様に、今後、ヒトの医療環境と畜産環境の両方での拡散が懸念されている。表1に、これまでに発見されている主なプラスミド媒介性の広域β-ラクタマーゼを示す。

表1 広域β-ラクタム薬を分解不活化する主なプラスミド媒介性β-ラクタマーゼ

クラス	酵素型	特 徴	
A	セリン型	TEM-, SHV-由来 ESBL	セフトジジムを効率良く分解するものが多い。
		CTX-M-型	セフトキサシム、セフトリアキソン、セフトオフルを効率良く分解する。 セファマイシンはあまり分解できない。
		GES-型	セフトジジムを効率良く分解する。セファマイシンを分解する変異型も出現。
B	メタロ型	IMP-型、VIM-型 GIM-型 SPM-型、SIM-型	ピペラシリンやモノバクタムを分解する活性はやや弱いですが、ペニシリン系からカルバペネム系まで広範に分解不活化する。
C	セリン型	MOX-型、CMY-型 DHA-型	ペニシリン、セファロスポリン、セファマイシンを分解するが、カルバペネムはあまり分解しない。
D	セリン型	OXA-型	オキサシリンを分解するものが多いが、OXA-23やOXA-58などは、カルバペネムを分解する。

MBL 産生株の危険性

酵素の活性中心にセリン残基を持つ CTX-M-型や CMY-型の β -ラクタマーゼと異なり、メタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) は、活性中心に亜鉛原子を1つないし2つ保持し、それに配位結合した活性型の水分子により、 β -ラクタム環を加水分解する酵素であり、ペニシリンからセファロスポリン、セファマイシン、カルバペネムに至る広範囲の β -ラクタム薬を分解不活化するため、多剤耐性に関与する危険な酵素である。MBL を産生する緑膿菌には、アミカシンやシプロフロキサシンなどにも同時に耐性を獲得している株が多く、多剤耐性緑膿菌 (MDRP) と判定されることも多い。特に MBL を産生する MDRP は、国内で注射薬として認可されている全ての抗菌薬に耐性を示す傾向が強いため、敗血症や肺炎などの起因菌となった場合、死亡率が著しく上昇する傾向があり、我が国の臨床現場では特に警戒されている耐性菌である。MBL 産生株を簡便に検出する方法として、我々はメルカプト酢酸などを利用する試験法を考案 [21] したが、メルカプト酢酸 Na を含有するディスクが(株)栄研化学より市販され広く使われている。

汎アミノ配糖体超高度耐性菌

アミノ配糖体を産生する放線菌などは自ら産生したアミノ配糖体で自殺しないように、その標的部位であるリボゾームの rRNA をメチル化し、自己防衛している。しかし、2003 年まで病原細菌で rRNA のメチル化によるアミノ配糖体耐性は確認されていなかった。我々は、アルベカシンに高度耐性 (MIC ; >512 μ g/ml) を示す緑膿菌から 16S rRNA をメチル化する RmtA を発見した [22] が、類似のメチル化酵素は、欧州では *Citrobacter* 属や *Klebsiella* 属菌からも発見され、それらは RmtA とアミノ酸配列が異なるため、ArmA と命名された [23]。その後、我々は、*Serratia marcescens* から RmtB [24]、*Proteus mirabilis* から RmtC [25] を続けて発見したが、ブラジルでは、SPM-1 型メタ

ロ- β -ラクタマーゼを産生する緑膿菌から RmtD 型のメチル化酵素が新たに発見 [26] されている。RmtA~RmtD と ArmA は、細菌の 16S rRNA の 1405 番目の G をメチル化し、臨床現場で利用されている、ゲンタマイシン系およびカナマイシン系のほぼ全てのアミノ配糖体に超高度耐性 (MIC ; >512 μ g/ml) を付与する。しかし、それらと構造が異なるネオマイシンやストレプトマイシン、家畜用のアプラマイシンなどには耐性を付与しないという特徴を示す。一方、同様に、我が国の臨床分離株より、ヒトには使用しない家畜用のアプラマイシンに高度耐性を示す大腸菌が発見されたため、その耐性機序について詳しく解析した結果、細菌の 16S rRNA の 1408 番目の A をメチル化する新規のメチル化酵素を産生する株であることが確認され、我々はこれらを NpmA と命名した [27]。図 1 にこれまでに発見されている 6 種類のプラスミド媒介性 16S rRNA メチラーゼのメチル化部位と遺伝的系統樹を示す。

ArmA はスペインで豚から分離された大腸菌などで確認 [28] されており、RmtB も中国の豚分離大腸菌から検出 [29] されるなど、畜産現場でのアミノ配糖体の使用が、この種の汎アミノ配糖体超耐性菌の出現の一因になっている可能性も示唆されるため、我が国においても家畜分離株における 16S rRNA メチラーゼの調査とモニタリングを実施する必要があるだろう。

プラスミド依存性キノロン耐性株

ナリジクス酸やその後相次いで開発されたフルオロキノロン (我が国ではニューキノロンと呼ばれることも多い) に対する耐性は、染色体上に存在する DNA ジャイレースの遺伝子 (*gyrA*) やトポイソメラーゼ IV の遺伝子 (*parC*) が変異し、それらの DNA 複製に関与する酵素の QRDR 領域のアミノ酸の置換が発生する事により出現するが、その他、染色体上にコードされている薬剤排出ポンプ (MexAB-OprM) の機能亢進なども関与している。しかし、1990 年代までは、プラスミド依存性のキノロン耐性は知られていなかった。2002 年に Jacoby らは、プラスミドに媒介される

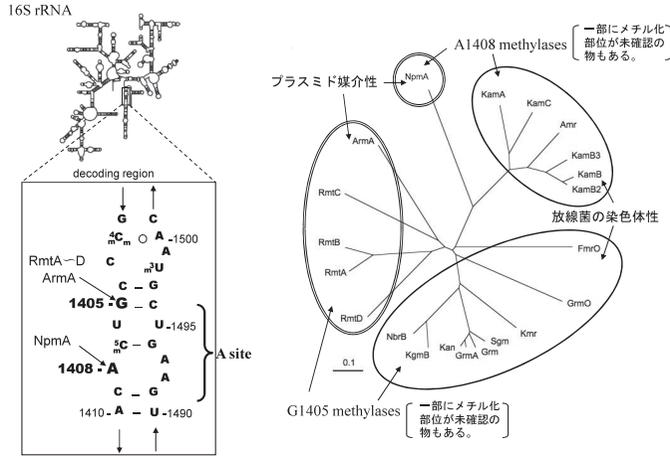


図1 16S rRNA メチラーゼによるメチル化部位と系統樹

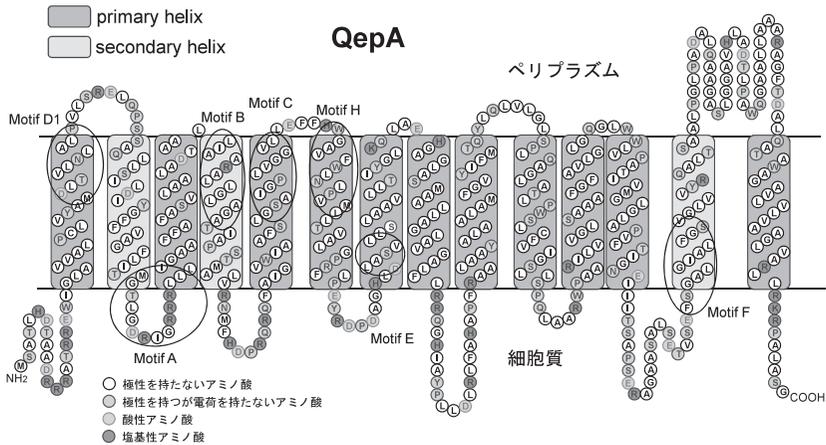


図2 QepAの予想される膜貫通構造

Yamane *et al.*, AAC51:3354-3360, 2007 より

Qnr と命名されたペプチドが、キノロン耐性に関与する事を報告した [30] のが契機となり、その後類似のペプチドとして QnrA, QnrB, QnrS の三グループが報告され、これまでに、それぞれのグループにも QnrA1 や QnrB8 など多くの変種の存在が確認されている。一方、2006 年には、同様に Jacoby らにより、シプロフロキサシンやノルフロキサシンのピペラジニル置換基の N をアセチル化する酵素として AAC(6')-Ib-cr が報告された [31]。この種の酵素は、本来はアミノ配糖体の (6') のアミノ基の N をメチル化する酵素として知られているが、その変種がアミノ配糖体とは

全く構造が異なるフルオロキノロンの N をメチル化し、その抗菌活性を若干ではあるものの、低下させるということで、学術的にも高い関心が持たれている。Qnr ペプチドや AAC(6')-Ib-cr は、欧米やアジア、アフリカなど多くの地域で分離された株からも確認されており、今後の動向が注目されている。

一方、我々も、伝達性のキノロン耐性を研究する過程で、Qnr や AAC(6')-Ib-cr とは別に、QepA と命名した新規の耐性分子を発見した。QepA は、図2に示すように細菌の細胞膜を 14 回貫通するドメインを持つ MFS 型の膜輸送蛋白の一種であり、

これまでに知られている輸送蛋白としては、消毒薬を排出する QacA に機能的に近いが、構造的には、各種の抗菌性物質や毒素等を産生する放線菌がそれらを菌体外に放出する排出ポンプと類似している (図 3)。ノルフロキサシンの排出活性は、細胞膜の H⁺ 濃度勾配を解消する CCCP により実際に阻害されることから、QepA は H⁺ のポテンシャルを利用してキノロンを排出していることが、確認された [32]。興味深い事には、QepA は、ノルフロキサシンやシプロフロキサシンに加え、家畜用のエンロフロキサシンへの耐性を上昇させる特徴を有し、しかも、*qepA* は、中国で豚から多数検出されている 16S rRNA メチラーゼ (RmtB) の遺伝子 *rmtB* と同じトランスポゾン様構造に担われており (図 4)、その由来を考える上で示唆を与える。我が国においても家畜分離株における *qepA* と *rmtB* の保有状況の調査を進める必要がある。

強毒型 *Clostridium difficile*

Clostridium difficile は、抗菌薬の投与後の腸炎や偽膜性大腸炎の起因菌として 1980 年代より認知されてきた菌種であり、主に入院中の患者において問題となって来た。北米地域では、2000 年代に入るとそれ以前と比べ、*C. difficile* による巨大結腸症や腸壊死などの重症例や死亡事例が増加する傾向が報告されはじめたため、詳しい調査や解析が行なわれた。その結果、特定の遺伝子型の株の流行が示唆され、それらの株は、図 5 に示すように、毒素遺伝子の発現を抑制する、*tcdC* と呼ばれる遺伝子に変異を獲得しており、毒素の産生量が、従来の株と比べ数十倍に増加し、その結果、毒性が強化した一因と現時点では考えられている [33]。この遺伝子型の株は *C. difficile* を研究して来た複数のグループにより、北米パルスフィールド電気泳動型が NAP1 型、制限酵素の切断パターンで BI 型、PCR リボタイピングで 027 型などと、

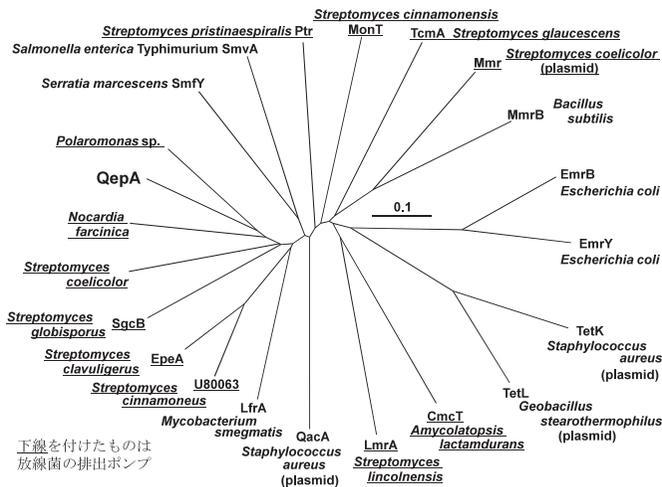
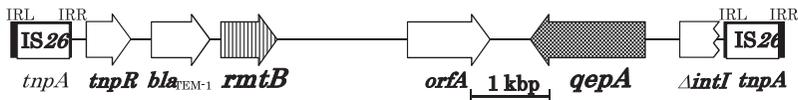
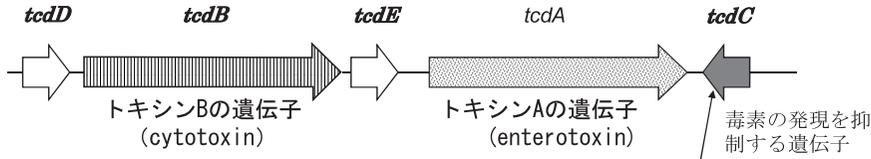


図 3 MFS スーパーファミリーに属する 14 回膜貫通型の薬剤排出ポンプの系統樹 Yamane et al., AAC51:3354-3360, 2007 より



IR1, 5'-GGCACTGTTGCAAAA-3'; IR2, 5'-TTTGCAACAGTGCC-3'.

図 4 *qepA* と *rmtB* を同時に媒介するコンポジット・トランスポゾン Yamane et al., AAC51:3354-3360, 2007 より



北米地域で流行しているBI/NAP1/027株では、*tcdC*遺伝子の塩基配列番号の330-347に18-bpの欠失があり、毒素産生の抑制が効かず、通常株より毒素が多量に産生される。

図5 トキシノタイプ III の pathogenic locus (PaLoc)

表2 主要な抗菌薬に対する主な耐性機序

	染色体性	プラスミド媒介性
カルバペネム	外膜蛋白 OprD (D2 ポーリン) の欠損 (緑膿菌) AmpC の過剰産生	IMP- 型, VIM- 型, SPM- 型などの MBL の産生 OXA-23 などの産生
アミノ配糖体	16S rRNA の変異 (抗酸菌のストマイ耐性等) MexXY-OprM (緑膿菌)	AAC, APH, AAD などの修飾不活化酵素の産生 16S rRNA メチレーズの産生
キノロン フルオロキノロン	DNA ジャイレーズ, トポイソメラーゼ IV などの QRDR 領域のアミノ酸置換 NorA (黄色ブドウ球菌) MexAB-OprM (緑膿菌) などの排出ポンプの機能亢進	QnrA, QnrB, QnrS などの産生 AAC (6')-Ib-cr の産生 QepA の産生

各々独自に命名されて来たが、本質的には同一の遺伝子型のため、現時点では、「epidemic strain」とか「BI/NAP1/027株」と呼ばれている。この「BI/NAP1/027株」は、多くの臨床分離 *C. difficile* 株が獲得しているシプロフロキサシン耐性に加え、モキシフロキサシンやガチフロキサシンなどの新しく開発されたフルオロキノロン薬にも耐性を獲得しており、それらの投与が BI/NAP1/027株の流行やそれによる腸炎、重症感染症の増加の一因となっている可能性が指摘されている。強毒の「BI/NAP1/027株」は、最近、欧州でも検出され、大きな関心事となっている。

一方、*C. difficile* は、畜産領域では、乳飲豚などの腸炎を引き起こす病原菌として古くから知られているが、ヒトや病院環境で分離される *C. difficile* との関連性はこれまであまり検討されて来なかった。しかし、最近のカナダの市販挽肉の調査では、挽肉から *C. difficile* の芽胞が高頻度で分離され、BI/NAP1/027株を含むトキシノタイ

プ III に属する株の芽胞も検出 [34] されており、今後は、*C. difficile* は食品媒介性の病原体としての認識を持つ必要があることが指摘されている。

最後に

各種の抗菌薬に多剤耐性を獲得した多剤耐性菌や新型の耐性機構を獲得した新たな耐性菌が続々と出現しつつある一方で、新しい抗菌薬の開発は著しく滞っている。耐性菌の拡散や蔓延を防止する為には、それらの出現や広がりを監視するモニタリングシステムやサーベイランス体制を整備、充実させる必要があり、医療環境とともに畜産環境における監視体制の強化が、行政的にも重点な課題となっている。

参考文献

1) Arakawa Y, Ohta M, Kido N, Fujii Y, Komatsu T,

- Kato N: Close evolutionary relationship between the chromosomally encoded β -lactamase gene of *Klebsiella pneumoniae* and the TEM β -lactamase gene mediated by R plasmids. FEBS Lett, 207, 69-74 (1986)
- 2) Nathan C: Antibiotics at the crossroads. Nature, 431, 899-902 (2004)
 - 3) Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection. 11, 315-317 (1983)
 - 4) Horii T, Arakawa Y, Ohta M, Ichiyama S, Wacharotayankun R, Kato N: Plasmid-mediated AmpC-type β -lactamase isolated from *Klebsiella pneumoniae* confers resistance to broad-spectrum β -lactams, including moxalactam. Antimicrob Agents Chemother, 37, 984-990 (1993)
 - 5) Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S: Extended broad spectrum β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. Infection. 17, 316-321 (1989)
 - 6) Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, Yoshimura F, Kato N: Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrob Agents Chemother, 38, 71-78 (1994)
 - 7) Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, Ito H, Ichiyama S, Shimokata K, Kato N, Ohta M: Multifocal outbreaks of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum β -lactams, including carbapenems. Antimicrob Agents Chemother, 40, 349-353 (1996)
 - 8) Yum JH, Yi K, Lee H, Yong D, Lee K, Kim JM, Rossolini GM, Chong Y: Molecular characterization of metallo- β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomospecies 3 from Korea: identification of two new integrons carrying the *bla*_{VIM-2} gene cassettes. J Antimicrob Chemother, 49, 837-840 (2002)
 - 9) Hall RM, Stokes HW: The structure of a partial duplication in the integron of plasmid pDGO100. Plasmid, 23, 76-79 (1990)
 - 10) Hall RM, Brookes DE, Stokes HW: Site-specific insertion of genes into integrons: role of the 59-base element and determination of the recombination cross-over point. Mol Microbiol, 5, 1941-1959 (1991)
 - 11) Laraki N, Galleni M, Thamm I, Riccio ML, Amicosante G, Frere JM, Rossolini GM: Structure of In31, a *bla*_{IMP}-containing *Pseudomonas aeruginosa* integron phyletically related to In5, which carries an unusual array of gene cassettes. Antimicrob Agents Chemother, 43, 890-901 (1999)
 - 12) Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, Ito H, Wacharotayankun R, Ohsuka S, Kato N, Ohta M: A novel integron-like element carrying the metallo- β -lactamase gene *bla*_{IMP}. Antimicrob Agents Chemother, 39, 1612-1615 (1995)
 - 13) Lauretti L, Riccio ML, Mazzarioli A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, Rossolini GM: Cloning and characterization of *bla*_{VIM}, a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother, 43, 1584-1590 (1999)
 - 14) Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y: A preliminary survey of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. FEMS Microbiol Lett, 184, 53-56 (2000)
 - 15) Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y: *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β -lactamase in cattle, Japan. Emerg Infect Dis, 10, 69-75 (2004)
 - 16) Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, Tamura Y, Takahashi T, Yamaguchi K: Extended-spectrum- β -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)
 - 17) Liebana E, Batchelor M, Hopkins KL, Clifton-Hadley FA, Teale CJ, Foster A, Barker L, Threlfall

- EJ, Davies RH: Longitudinal farm study of extended-spectrum β -lactamase-mediated resistance. *J Clin Microbiol*, 44, 1630-1634 (2006)
- 18) Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M, Madec JY: CTX-M-1- and CTX-M-15-type β -lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *Int J Antimicrob Agents*, 28, 402-407 (2006)
- 19) Doi Y, Shibata N, Shibayama K, Kamachi K, Kurokawa H, Yokoyama K, Yagi T, Arakawa Y: Characterization of a novel plasmid-mediated cephalosporinase (CMY-9) and its genetic environment in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*, 46, 2427-2434 (2002)
- 20) Winokur PL, Vonstein DL, Hoffman LJ, Uhlenhopp EK, Doern GV: Evidence for transfer of CMY-2 AmpC β -lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 45, 2716-2722 (2001)
- 21) Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K, Kurokawa H, Yagi T, Fujiwara H, Goto M: Convenient test for screening metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. *J Clin Microbiol*, 38, 40-43 (2000)
- 22) Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H, Arakawa Y: Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet*, 362, 1888-1893 (2003)
- 23) Galimand M, Courvalin P, Lambert T: Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation. *Antimicrob Agents Chemother*, 47, 2565-2571 (2003)
- 24) Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y: Plasmid-mediated 16S rRNA methylase in *Serratia marcescens* conferring high-level resistance to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 491-496 (2004)
- 25) Wachino J, Yamane K, Shibayama K, Kurokawa H, Shibata N, Suzuki S, Doi Y, Kimura K, Ike Y, Arakawa Y: Novel plasmid-mediated 16S rRNA methylase, RmtC, found in a proteus mirabilis isolate demonstrating extraordinary high-level resistance against various aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, 50, 178-184 (2006)
- 26) Doi Y, de Oliveira Garcia D, Adams J, Paterson DL: Coproduction of novel 16S rRNA methylase RmtD and metallo- β -lactamase SPM-1 in a panresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate from Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 852-856 (2007)
- 27) Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, Shibata N, Ike Y, Arakawa Y: Plasmid-mediated novel m1A1408 methyltransferase, NpmA, for 16S rRNA found in clinically isolated *Escherichia coli* resistant to structurally diverse aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 4401-4409 (2007)
- 28) González-Zorn B, Catalan A, Escudero JA, Domínguez L, Teshager T, Porrero C, Moreno MA: Genetic basis for dissemination of *armA*. *J Antimicrob Chemother*, 56, 583-585 (2005)
- 29) Chen L, Chen ZL, Liu JH, Zeng ZL, Ma JY, Jiang HX: Emergence of RmtB methylase-producing *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* isolates from pigs in China. *J Antimicrob Chemother*, 59, 880-885 (2007)
- 30) Tran JH, Jacoby GA: Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 5638-5642 (2002)
- 31) Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, Bush K, Hooper DC: Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med*, 12, 83-88 (2006)
- 32) Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y: New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 3354-3360 (2007)

- 33) McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 353, 2433-2441 (2005)
- 34) Rodriguez-Palacios A, Staempfli HR, Duffield T, Weese JS: *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. *Emerg Infect Dis*, 13, 485-487 (2007)

Trend and Control of Antimicrobial Resistant Bacteria Necessary to be Monitored in the Field of Human Clinical Medicine

Yoshichika ARAKAWA

*Department of Bacterial Pathogenesis and Infectious Control, National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjyuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan*

討 論 (座長：澤田拓士 日獣大)

発言 (高橋敏雄, 動薬検)

本日のご講演において、① ESBL 産生能がプラスミド上にコードされた遺伝子によってクレブシエラやセラチアなど腸内細菌科の異菌種間へ伝播され、耐性化が広がっていること、②メタロβラクタマーゼ (MBLs) 産生能もプラスミドを介して緑膿菌、大腸菌およびセラチアなどにその耐性遺伝子が伝播され、特に緑膿菌ではカルバペネム系だけではなく、広範なβラクタム薬、レブフロキサシンおよびアミカシン (MRSA 感染症の第二次選択薬) に対しても耐性となる多剤耐性緑膿菌 (MDRP) が医療上の大きな問題となっていること、③それら主要な耐性遺伝子である armA 又は armB 遺伝子の検出率は国内外で増加傾向

にあり、畜産分野においてもスペインで健康豚の糞便 1 検体からの検出が初めて報告 (JAC, 2005) され、更にその後、中国では同様の遺伝子を有する大腸菌が健康豚の糞便検体の約 32% から分離されたとの報告 (JAC, 2007) があったこと、④プラスミド性 FQ 耐性遺伝子の検出が特に一般大腸菌などで増加していることおよび⑤耐性化した *Clostridium difficile* の感染による致死性の高い集団発生腸炎がカナダ (ケベック州) や米国で報告されていること等々、ヒト医療上、注目すべき事象について、詳細かつ教育的視点から長時間お話しを頂き、我々研究会会員一同、大変に勉強になりました。改めて、感謝申し上げます。

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—

田村 豊

酪農学園大学獣医学部衛生・環境部門獣医公衆衛生学教室（〒069-8501 北海道江別市文京台緑町582）

20世紀のヒト医療あるいは獣医療の革新的な進歩が、抗菌剤（抗生物質や合成抗菌剤）の登場と利用に大きく依存してきたことは疑う余地が無い。また、同時に耐性菌の出現と蔓延という負の遺産を21世紀に引き継いだことも紛れもない事実である。このことは人類より遥かに長く生きてきた微生物の生存本能を過小評価し、人類の知恵が下等な微生物を駆逐するという幻想に陥った結果とも考えられる。今や人類の知恵が微生物の進化に追いつけないのではないかと懸念すら抱かせる。

しかし、抗菌剤は今なおヒト医療や獣医療で重要な医薬品であり、感染症の現状を見ても今後もその必要性が消滅するとは考えにくい。では、耐性菌蔓延時代を迎えて、獣医師としてどんなことに注意して抗菌剤を使用していかなければならないのであろうか。耐性菌出現の最大の原因は、抗菌剤の過剰使用と誤用といわれている。耐性菌の出現を極力抑え、抗菌剤の有効性を最大限に発揮する抗菌剤の慎重使用の重要性が国際的にも指摘されている [1]。

そこで今回は、食用動物における耐性菌抑制の方策のうち、特に慎重使用の原則について改めて考えてみたい。また、ヒト医療で最近進められている耐性菌抑制を目的とした抗菌剤の使用法に関する新たな考え方についても紹介し、食用動物由来耐性菌におけるリスク管理対策を構築する上での一助としたい。

1. 動物用抗菌剤をめぐる最近の国際情勢 [2]

1999年にヒトの治療用抗菌剤と同系統である

との理由で、バージニアマイシン、スピラマイシン、リン酸タイロシン、亜鉛バシトラシンの成長促進目的での使用をEU全域で禁止した。また、2006年には、残りのフラボフォスフォリポール、アピラマイシン、サリノマイシン、モネンシンの成長促進剤（Antimicrobial Growth Promoter；AGP）としての継続使用を支持する根拠がないとの理由で禁止した。したがって、半世紀にわたってEUの畜産を支えてきたAGPの歴史が閉じられることになった。

このようなEUの動きに呼応するように世界保健機関（WHO）は、ヒト医療における耐性菌問題が食用動物における抗菌剤の使用に主な原因があるとの観点から、食用動物における抗菌剤の使用を抑制もしくは禁止しようとする一大キャンペーンを展開している。

最近、WHOは国連食糧農業機関（FAO）および国際獣疫事務局（OIE）と連携の下、「ヒト以外での抗菌剤の使用と薬剤耐性」に関するワークショップを開催した（2003年）。この会議では、純粹に科学に基づいた検討がなされ、菌種は限定されているものの、ヒト以外での抗菌剤（AGPを含む）の使用がヒトの健康に影響している明らかな証拠が蓄積されていると結論づけた。さらに翌2004年に、この会議に引き続いてWHO/FAO/OIEは連携して、「ヒト以外での抗菌剤使用による耐性菌に対するリスク管理オプション」に関するワークショップを開催した。この会議では世界各国が協調して耐性菌を回避するための具体的な方策の検討が活発に進められた。また、2004年から2005年にかけてOIEとWHOは、獣医療上または医療

上の重要性に基づく抗菌剤のランク付け作業が行われ、リスク管理オプションの選択に向けた実質的な動きが加速している。したがって、国際機関では既に食用動物由来耐性菌のヒトの健康への影響が明らかであるとの共通認識に至っており、そのリスクを低減化するためのリスク管理オプションを検討する時代に突入した。

一方、米国食品医薬品局は、米国獣医師会の科学的反論の中、2005年に主な動物用フルオロキノロン系抗菌剤であるエンロフロキサシン（ERFX）の家禽における承認の取り消しを発表し、獣医界に衝撃を与えた。集約的に飼育される家禽はマイコプラズマ症や大腸菌症を起こしやすく、その治療に用いられるのがERFXである。鶏の腸管にフローラ的に生息するカンピロバクターを耐性化させ、食肉を介してヒトに伝播し、カンピロバクター腸炎の治療を困難にさせるという理由からであった。リスク管理オプションの中で最も厳しい米国におけるERFXの規制強化措置の発動は、日本を含む多くの国の規制に少なからず影響を与えた。

2. リスク管理オプションと慎重使用

先に述べたように国際機関では、食用動物由来耐性菌のヒトの健康に対するリスク評価が終了し、リスク管理についての検討が開始されている。では食用動物由来耐性菌のリスクを下げるためのリスク管理オプションにはどのようなものがあるのだろうか。OIEは薬剤耐性に関するリスク分析方法論のガイドラインの中で、リスク管理オプションについて例示しているので紹介したい[3]。①新規の抗菌剤に承認を与えない、あるいは既存承認の取り消し、②動物種や投与経路などの使用制限、③慎重使用のガイドラインの制定、④ラベル表示の見直し、⑤薬剤耐性モニタリングの設立、⑥治療ガイドラインの改訂である。この中で①は過剰使用や誤用を招く余地がないもので耐性菌対策として最も有効である反面、現実的な対応として疑問が残る。つまり、畜産農家の置かれた状況を改善せずに安易に①を選択すると、他系統の代替抗菌剤の過剰使用や誤用につながり、

かえってヒトへのリスクが増大する可能性があることを考慮すべきである。事実、EUではAGP禁止後に、食用動物由来細菌の耐性率が低下したものの、ヒトと同系統の治療用抗菌剤や飼料添加物である酸化亜鉛の使用量が増大し、豚における下痢の増加が報告されている[4]。したがって、リスク管理オプションの選択に当たっては、選択後の様々な影響を多面的に検討し、抗菌剤使用によるリスクとベネフィットのバランスを配慮して決定すべきものとする。

リスク管理オプションには国家が対応しなければならぬもの他、臨床現場における獣医師の対応が求められるものがある。耐性菌抑制との観点からみれば、むしろ現場の獣医師の役割が大きいと考えられる。その中心的なものが抗菌剤の慎重使用の原則の励行である。最近、「抗菌剤の慎重使用」は、家畜衛生分野におけるキーワードとして、盛んに使用されるようになった。従来、化学療法においては「抗菌剤の用法・用量を遵守し、使用上の注意を良く読んで正しく使用する」という意味で、「適正使用」という言葉が汎用されてきた。「慎重使用」とは、使用すべきかどうかの判断を含めて抗菌剤の必要な時に適正使用により最大の治療効果を上げ、耐性菌の出現を最小限に抑えることである。つまり、「適正使用」よりさらに注意して抗菌剤を使用することである。

元来、WHOが提唱して普及した言葉であるが、獣医療における抗菌剤の慎重使用については、各種団体が様々なガイドラインを発出している。それぞれが特徴あるガイドラインであるが、基本的な記載内容は類似している。例えば、OIEのガイドライン[5]では、耐性菌からヒトと動物の健康を保護することを目的として臨床獣医師の責任に言及している。以下にOIEのガイドラインに準拠して内容を詳しく説明したい。

(1) 獣医師は抗菌剤の必要性を最小限にするための良好な飼養管理を促進する責務がある。

抗菌剤は、必要な時にのみ使用することを基本とし、できる限り使用量を減少させることにより、耐性菌の選択圧を下げるのが大切である。我が国では、原則として抗菌剤の効能は細菌感染

症の治療のみを承認しており、予防を効能とする抗菌剤は承認されていない。これは、予防目的での投与は、治療目的での投与に比べ長期間にわたり多数の食用動物に投与することとなることから、それだけ耐性菌を選択する機会が増えることに配慮したものである。また、抗菌剤の承認にあたっては、予防効果を得るための用法・用量およびその場合の安全性に関する資料を求めていることから、予防目的での使用方法の科学的な裏付けはない。

したがって、獣医師は第一に抗菌剤に頼らない細菌感染症の予防や制御するための対策を立て、食用動物の飼育者を指導する責任がある。具体的には飼育環境や飼育管理の改善（初乳の摂取、異常動物の淘汰、ストレスの緩和、プロバイオティクスの応用など）と適切なワクチンの接種プログラムの設定があげられる。

(2) 抗菌剤は獣医師自身が診察している動物のみ処方すべきで、処方直前に自ら診察しなければならない。

感染症は宿主と病原細菌の食うか食われるかの戦いであり、宿主や細菌の状況により刻々と病態が変化するものである。したがって、抗菌剤を使用するに当たっては、処方直前に診察することが求められる。また、抗菌剤の使用は高度の獣医学上の知識を必要とし、獣医師でしか成し得ないものである。

(3) 獣医師は動物の健康状態を把握する個々の動物の臨床記録を保管すべきである。

獣医師は、獣医師法の規定により診療簿への記載義務がある。抗菌剤の使用量を減少させるためには、常日頃の動物の健康状態を把握する必要がある。また、過去の感染症発生記録や抗菌剤の使用歴は、有効な治療薬の選定の基礎的な情報となり得る。

(4) 抗菌剤は、正確な診断に基づき必要なときに適切に使用すべきである。

感染症の診断や治療法の選択は経験的に行うべきでなく、あくまで科学的な根拠をもとに実施す

べきである。これが今医学界において声高に叫ばれている“Evidence-based medicine (EBM)”である。獣医師は、起因菌の分離は勿論のこと、薬剤感受性試験結果をもとに、必要なときに適切な抗菌剤を選択して使用することを励行すべきである。

(5) 抗菌剤を選択する判断は、対象菌種への抗菌力、適切な投与経路、組織分布等に依存する。

抗菌剤の選択は、対象菌種への抗菌力は当然ながら、適切な投与経路や組織分布などの基本的な情報を熟知の上で行う必要がある。薬剤感受性試験は、極めて重要な情報を提供するものであり抗菌剤の選択時に必ず実施する。

なお、抗菌剤の選択に当たっては、抗菌スペクトルの狭い抗菌剤を選択すべきである。抗菌スペクトルの広い抗菌剤は、どのような原因菌にも対応できる万能薬と考えられがちであるが、耐性菌の選択圧を高める。

(6) 医療や獣医療で重要な抗菌剤は、他の治療法がない場合にのみ使用すべきである。

獣医師が重症の感染症に遭遇した場合、文献などで報告された、所謂切れ味の良い抗菌剤を使用したくなるものである。特に、最近認可されたフルオロキノロン系抗菌剤や第3世代セフェム系抗菌剤である。このような抗菌剤は、ヒトの医療のみならず獣医療でも重要な抗菌剤であることから、他に使用する抗菌剤が無い場合にのみ第二次選択薬として使用することとされている。

(7) 抗菌剤の併用は、薬剤耐性菌の選択圧が高まることもあり、残留にも注意を要する。

難治性の細菌感染の場合、既存の抗菌剤の組み合わせによる併用療法が想定される。抗菌剤の併用は、抗菌スペクトルを拡大する効果が期待されるが、反面、広範囲の感受性菌を排除し、薬剤耐性菌の選択圧を高めてしまう可能性がある。また、併用に伴う抗菌剤の残留に関する基礎試験成績が皆無であることから、適切な休薬期間が設定できないおそれがある。したがって、安易な抗菌剤の併用療法は慎むべきである。

(8) 処方せんには、診断名、治療法、用法、投与間隔、治療期間、使用禁止期間および交付する薬剤の量を正確に記載しなければならない。

我が国では処方せん又は指示書には、(ア) 対象となった動物の種類および頭数、(イ) 名前、性、年齢又は特徴、(ウ) 薬剤名、(エ) 用法・用量、(オ) 使用禁止期間、(カ) 発行年月日、(キ) 動物の所有者の氏名、名称および住所、(ク) 発行した診療施設の名称および住所を正確に記載するとともに、獣医師法に規定された診療簿を正確に記載して保存しなければならない。

(9) 抗菌剤の使用にあたっては、承認された用法・用量、効能・効果に準拠しなければならない。

抗菌剤は、感染起因菌を完全に駆逐するものでなく、一定限度に局所の菌数を減少させて宿主の生体防御機構と共同で排除するものである。抗菌剤を過剰投与しても有効性をあげる根拠はなく、過少投与では有効性が損なわれる可能性が高い。また、過剰投与では耐性菌の選択圧が高まるとともに、安全性や残留性にも影響する可能性があり厳に慎むべきである。加えて、投与期間も我が国では最大1週間を基本としており、週余にわたる使用は認めていない。さらに効能・効果では、先にも述べたように細菌感染症の治療目的でしか承認していないことから、予防目的の使用は避けるべきである。

(10) 獣医師は抗菌剤の承認外使用の全責任がある。

獣医師には抗菌剤の特例使用が認められており、承認外使用のみならず人体薬の利用も可能である。しかし、この場合、ほとんどが科学的な根拠がないということを前提に、自らの責任で使用しなければならない。

3. 耐性菌抑制対策の新たな考え方

抗菌剤を使用すれば必ず耐性菌が出現する。そ

れは慎重使用の原則に則っても程度の差はあるが基本的に同じで耐性菌の出現を遅延させるだけである。抗菌剤を使用することを前提に、より積極的な耐性菌抑制対策はないのであろうか。そこでヒト医療で最近考えられている新しい抗菌剤の投与方法について紹介する。

(1) サイクリング療法

臨床材料から原因菌を分離し、薬剤感受性試験を基に抗菌剤を選択しても、連用による耐性菌の出現は避けて通ることができない。そこでヒト医療においては耐性菌抑制対策としてサイクリング療法が注目されている [6]。これは抗菌剤ローテーションとも言われ、異なった作用機序、抗菌スペクトルの抗菌剤をローテーションしながら使用することにより、治療を継続しながら耐性菌の選択圧を下げようとするものである。ヒト医療で様々な応用例が報告されているが、問題点もあることが指摘されている。例えば、耐性菌の伝播能力から考えて適応範囲を診療所単位にするのか地域単位にするのか明らかではない。また、医師の間での意志統一も重要で、個別の判断で実施する医師がいれば効果が半減する。抗菌剤の使用優先順位をどうするか、また使用期間についても成績の集積がない。さらに教育体制や検査体制の構築や経済効果など、実用化に向けての検討課題も多い。獣医療におけるサイクリング療法の応用は全く検討されておらず、これからの課題である。

(2) PK/PD 理論を応用した用法・用量の設定

これまでに承認された動物用抗菌剤の用法・用量は、対象動物の有効性を指標とした用量設定試験から設定されている。一般には2~4倍刻みの用量で3群以上の対象動物に投与し、攻撃試験等で有効性が確実に認められ安全性に問題ないとされる用量で設定される。したがって、不連続な用量設定であるため過剰投与に陥っている可能性は否定できない。より厳密な用法・用量を設定することにより、抗菌剤の全体的な使用量を大幅に下げることが可能である。

最近、ヒト医療において科学的な抗菌剤の使用が課題とされ、PK/PD理論の重要性が指摘され

ている [7]。動物用抗菌剤の用法・用量の設定に応用されてはいないものの、最大の有効性を保持し、できる限り使用量を減らすためには、今後大いに研究する余地があると考えられる。そこで PK/PD 理論について若干の説明を行いたい。

PK/PD とは、抗菌剤の効果を薬物動態 (pharmacokinetics; PK) と薬力学 (pharmacodynamics; PD) の関係から検討するものである。PK とは抗菌剤の用法・用量と生体での濃度推移の関係を明らかにするもので、PD とは生体での濃度と作用の関係を明らかにするものである。したがって、PK/PD 理論により、ある用法・用量で抗菌剤を投与したときに、どのような作用を示すかを予想することができるため、抗菌剤の最大の有効性を引き出し、最小の副作用で、耐性菌の発現も防止する適切な用法・用量の設定が可能となる。

PK/PD パラメーターを、図 1 に示した。%T>MIC (time above MIC) は、24 時間の中で血中濃度が MIC を越えている時間の割合をいい、時間依存性作用を示す β -ラクタム系抗菌剤は有効性と相関する。Cmax/MIC は、Cmax と MIC の比を示し、濃度依存性作用で PAE (post-antibiotics effect) を示すフルオロキノロン系抗菌剤やアミノグリコシド系抗菌剤の有効性と相関する。AUC/MIC は、AUC (area under the curve) と MIC の比を示し、濃度依存性作用で PAE を示すフルオロキノロン系抗菌剤やアミノグリコシド系抗菌剤の有効性と相関する。したがって、%T>MIC を延長させるには、1 回投与量を増やすのではなく 1 日量を分割して投与回数を増やすことが重要となる。AUC/MIC は 1 日の投与量に相関する。1 日 1 回

投与であれば AUC は Cmax と相関するため、1 回の投与量を高くすることにより Cmax/MIC とともに AUC/MIC も高くなる。

最近、耐性菌の出現を防ぐ抗菌剤の使用法を考える上で、抗菌活性の指標として MIC の他に、MPC (mutant prevention concentration) という概念が提唱されて注目されている [8]。一般に、抗菌剤の血中濃度が MIC に到達すると細菌の発育を阻止すると考えるが、低頻度ながら突然変異株 (mutant) が出現する可能性がある。mutant が混入すると、抗菌剤を使用しても mutant だけが生き残ることになる。しかし、抗菌剤の濃度を MIC よりさらに高めていくと、細菌は mutant を含めて死滅することになる。この濃度を MPC と呼んでいる。実際には、mutant も含まれると考えられる被検菌の 10^{10} CFU/spot で MIC と同様の方法で測定する。MPC と MIC の間で mutant が選択されることから耐性菌選択域 (mutant selection window; MSW) という (図 2)。現在、MPC と MSW を PK/PD 理論と組み合わせることにより、Cmax/MPC、AUC/MPC や Time above MPC のパラメーターが考えられている。これまでフルオロキノロン系抗菌剤についての報告がなされており、MPC 以上のレベルになる投与法が検討されている。しかし、 β -ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系抗菌剤に適応できるか不明である。また、本理論は突然変異に適応できるもので、プラスミドやトランスポゾンなどの外来性の耐性遺伝子により耐性化する細菌には応用できない。ただし、フルオロキノロン系抗菌剤ではプラスミド性の耐性機構 [9] が知られているもの

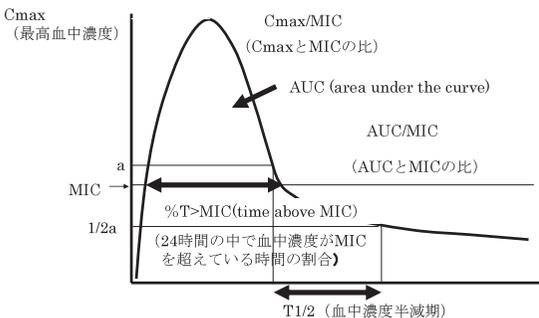


図 1 PK/PD パラメーター

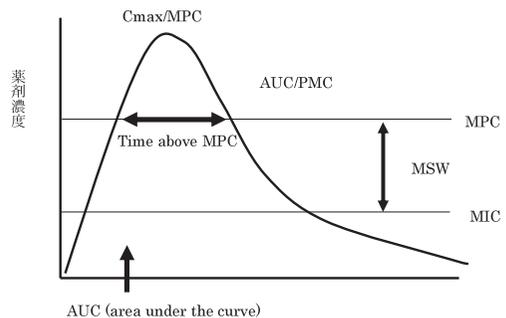


図 2 耐性化に関与すると考えられるパラメーター

の、主たる耐性機構は染色体の変異であり、MSW の考え方を応用できる可能性が高い。今後、さらなる研究により、本理論の有効性が評価されるものと考えられる。

4. おわりに

食用動物に使用される抗菌剤によって耐性菌が選択されることは、多くの調査成績より既に明らかにされている。しかし、動物由来耐性菌や耐性遺伝子の食物連鎖によるヒトの健康への影響については、これまで多くの学術団体による公表論文のレビューにより、可能性が否定できないものの科学的根拠は十分に明らかではないとされてきた [10]。ところが、今回紹介したように菌種は限定されるものの WHO/FAO/OIE 共催による国際会議で食品を介してヒトの健康に影響しているとのリスク評価が行われた。特に、耐性菌問題に関連する国際機関が連携して開催した会議という意味で、非常に影響力のある結論となった。さらに国際機関内では、先リスク評価結果を受け、ヒトの健康へのリスクを低減化するリスク管理を検討する次の段階に移行している。一方、わが国でもフルオロキノロン系抗菌剤を初め、抗菌性飼料添加物の食品媒介性のヒトの健康影響評価が内閣府食品安全委員会で開始されている。

このように国内外で活発に食用動物由来耐性菌のリスク評価がなされており、近々にリスク管理の時代が想定される。先に述べたように食用動物において耐性菌が選択されていることは、紛れもない事実であることから、各分野が協力することにより、できるだけ耐性菌を生み出さない努力が求められる。特に、問題となっている耐性菌のほとんどが多剤耐性菌であり、関連する耐性形質の抗菌剤のどれを使用しても選択圧が高まることが知られている [11]。つまり、種類に関わらず抗菌剤の使用を総体的に減少させることが求められる。効果的に抗菌剤の使用量を減少させるには、臨床現場における獣医師の役割が極めて大きい。抗菌剤の効果を最大限に発揮し、耐性菌の出現を最小化する抗菌剤の慎重使用の原則について、今一度確認する時期に来ていると思われる。今回紹

介した OIE の慎重使用のガイドラインをみても、どれもが獣医師として当たり前の原則である。この当たり前の原則を遵守することにより、既存の抗菌剤をできる限り長く使用し、その恩恵を享受していきたいものである。

なお、今回、耐性菌抑制対策の新たな考え方として、現在、ヒト医療で活発に研究あるいは実践されている方策を紹介した。未だ獣医療での応用は見当たらないものの、抗菌剤の慎重使用の原則を踏まえつつ今後の方向として考慮すべきものと考えている。特に、フルオロキノロン系抗菌剤はヒト医療で重要な抗菌剤といわれ、獣医療でも貴重な抗菌剤である。フルオロキノロン系抗菌剤を今後も使用するためにも、喫緊の研究課題として取り組むことが望まれる。

文 献

- 1) 田村 豊：動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策—特に診療獣医師の果たす役割。日獣会誌, 56, 685-691 (2003)
- 2) 田村 豊：動物用抗菌薬の使用状況と耐性菌の現状—ヒトにいたる耐性菌の伝播経路—。小児科, 48, 437-444 (2007)
- 3) Vose D, Acar J, Anthony F, et al: Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 20, 811-827 (2001)
- 4) 福本一夫：ヨーロッパにおける抗菌性飼料添加物禁止後の影響。動物抗菌会報, 25, 23-32 (2003)
- 5) Anthony F, Acar J, Franklin A, Gupta R, et al: Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 20, 829-839 (2001)
- 6) 賀来満夫編：サイクリング療法の基礎と臨床。医薬ジャーナル社 (2004)
- 7) 戸塚恭一監修：日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD。 (株) ユニオンエース (2006)
- 8) Drlica K: The mutant selection window and antimicrobial resistance. J. Antimicrob. Chemother., 52, 11-17 (2003)

- 9) Tran JH, Jacoby GA: Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. PNAS 99, 5638-5642 (2002)
- 10) 田村 豊：抗菌性飼料添加物に対する世界の規制動向. 動物抗菌会報, 25, 15-22 (2003)
- 11) 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)

Practical Measures to Reduce the Selection of Antimicrobial Resistant Bacteria in Food-producing Animals: Responsible and Prudent Use of Antimicrobial Agents in Veterinary Medicine

Yutaka TAMURA

*Laboratory of Veterinary Public Health, Department of Health and Environmental Science,
School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University,
582 Bunkiyodai-midorimachi, Ebetsu, Hokkaido, 069-8501 Japan*

This paper provides guidance for the responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine, with the aim of protecting both animal and human health. Antimicrobial agents are very important tools for controlling a great number of bacterial diseases in both animals and humans. The continued availability of veterinary medicines, which are essential for animal welfare and health, and consequently for human health, will ultimately depend on the responsible use of these products.

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 β -lactamases (ESBLs) 産生菌, Metallo- β -lactamase (MBL) 産生菌, 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の分離状況

大西 守

根室地区 NOSAI 検査室 (〒 086-1105 北海道標津郡中標津町西 5 条南 11 丁目 5 番地)

近年, 根室地方における乳牛の乳房炎起因菌のうち, 腸球菌や腸内細菌群で薬剤耐性化が進行しつつある。また, 国内のヒトやニワトリ, ウシなどの家畜から, 欧州でのアボパルシンの飼料添加が原因となり鶏由来とされるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) [9, 12] や, 日本, 極東, 欧州, 南米で広まっている CTX-M 型の β -lactamase (BL) を産生する *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* が分離されている [15, 16, 21]。この型の BL は *Kluyvera* 属菌が保有する染色体性クラス A の BL に酷似していて, セフトラジウム (CAZ) よりセフォタキシム (CTX), セフポドキシム (CPDX) を効率よく分解する。

また, 新たな院内感染菌として *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* など, イミペネム (IMP) などのカルバペネム系 (CAPMs) を分解する IMP-1 型の metallo- β -lactamase (MBL) 産生菌 [1, 2] や, CAPMs に加え, アミノグリコシド系 (AGs), フルオロキノロン系 (FQs) の 3 系統の抗菌剤に耐性を示す Multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) が出現し問題化している [2, 6]。これらの多剤耐性菌はプラスミド媒介性に耐性遺伝子を接合伝達すると共に, 動物にも感染する可能性がある。

本稿では乳房炎起因菌のうち多剤耐性傾向がみられる *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *Enterococcus faecium* の 5 菌種

の薬剤耐性と, これらの菌種での MBL 産生菌, MDRP, extended spectrum β -lactamases (ESBLs) 産生菌, VRE の分離状況に関する著者らの研究と, 乳牛における多剤耐性菌の今後の展望を述べる。

1. 供試菌株と細菌検査法

1) 供試菌株

2005 年 9 月～2007 年 8 月に根室支庁全域の乳牛の主に臨床型乳房炎乳汁から分離された *P. aeruginosa* 200 株, *S. marcescens* 64 株, 耐性 *E. coli* (アンピシリン (ABPC), オキシテトラサイクリン (OTC), スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) の 3 剤以上に耐性) 28 株, *K. pneumoniae* 14 株, *Klebsiella ozaenae* 1 株および耐性 *E. faecium* (ベンジルペニシリン (PCG), ABPC の 2 剤以上に耐性) 9 株を供試した。

また, 診療カルテから臨床症状と予後を調査した。

2) 採材と細菌培養

消毒液に浸したタオルとアルコール綿で乳頭, 乳頭口を清拭し, 雑菌が入らないように乳汁を採取した。乳汁 25 μ l を 5% 羊血液加寒天培地 (BBL) の 1/4 区画に, 10 μ l をマンニット食塩培地 (栄研化学) の 1/8 区画に綿棒を用いて塗布

し、 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ で 18 ～ 42 時間、好気培養した。

3) 起因菌の有意菌数

乳汁約 $25 \mu\text{l}$ 中の *P. aeruginosa* と *E. faecium* は菌数が ≥ 30 個なら 2 菌種発育しても有意、 $\geq 10 \sim 30$ 個なら純培養的に発育したものを有意とした。*S. marcescens*, *E. coli* および *K. pneumoniae* は ≥ 10 個で純培養的に発育したものを有意と判定した [19]。

4) 同定法

腸球菌はカタラーゼ陰性、食塩抵抗性 (弱+)、ピロロリドニルアリルアミダーゼ (PYR) 試験 (関東化学) 陽性株から、胆汁エスクリン寒天培地 (BBL) でエスクリン加水分解陽性集落を分離し、ラピッド ID32 ストレップアピ (日本ビオメリー) を用いて同定した。

E. coli は灰色集落、*K. pneumoniae* は灰白粘調性の集落、*S. marcescens* は桃色～赤褐色の集落でオキシダーゼ陰性の株を ID テスト EB20 (日本製薬) を用いて同定した。

P. aeruginosa は β 溶血緑灰色集落でオキシダーゼ陽性株を ID テスト NF18 (日本製薬) を用いて同定した。

5) O 抗原血清型別試験

P. aeruginosa と *S. marcescens* については、それぞれの O 群型別免疫血清 (デンカ生研) を用いて型別した。

6) 薬剤感受性検査

(1) ディスク拡散法 (CLSI 標準法) : McFarland No.0.5 の標準液 (栄研化学) と同じ濁度に生理食塩液を用いて調整した菌液を綿棒に適量採取し、Mueller-Hinton II 寒天培地 (BBL) に 3 重に全面塗布し、SN ディスク (日本製薬) を置き、18 時間培養後に判定した [7]。なお、*E. faecium* には羊血液加 Mueller-Hinton II 寒天培地 (極東製薬) を用いた。グラム陰性の 4 菌種は 19 剤 (表 1, 2, 4, 5), *E. faecium* は 21 剤 (表 3) について検査した。

(2) 微量液体希釈法 (CLSI 標準法) : McFarland No.0.5 (吸光度波長 530nm) : 0.08 ～ 0.1) の濁

度に生理食塩液を用いて調整した菌液 $50 \mu\text{l}$ を 12ml の Mueller-Hinton プロス (極東製薬) に接種・攪拌し、オプトパネル (極東製薬) に $100 \mu\text{l}$ ずつ分注し、20 時間培養後に判定した [7]。*P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *K. ozaenae* には 12 剤 8 濃度で MIC を測定し、*E. faecium* には自家製 MIC パネル (15 剤 12 濃度) を用いた。判定は両方法とも CLSI の動物用 M31-A2 と M100-S16 のブレイクポイントに準拠した。

7) 高度耐性菌のスクリーニング検査・確認検査

(1) MBL:IMP の MIC が $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ をスクリーニング陽性とした。

(2) ダブルディスクシナジーテスト (DDST) : 2 枚の CAZ ディスクを 3cm 以上離して置き、一方のディスクの中心から中心までの間隔が 1.5 ～ 2cm になるように置かれたメルカプト酢酸ナトリウム (SMA) ディスク (栄研化学) とを結ぶ軸と垂直方向に CAZ の阻止円が 5mm 以上拡大したものを IMP-1 型 MBL 陽性と判定した [2, 3]。

(3) MDRP : MIC が IMP $\geq 16 \mu\text{g/ml}$, アミカシン (AMK) $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, シプロフロキサシン (CPFX) $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ の全条件を満たすものを MDRP と判定した [2]。

(4) ESBLs 検査 : *E. coli* および *K. pneumoniae* については、CLSI 基準に従い阻止円直径が CAZ $\leq 22\text{mm}$, CTX $\leq 27\text{mm}$, CPDX $\leq 17\text{mm}$ の場合 ESBLs 産生を疑い、確認検査において CAZ, CTX, CPDX ディスクのいずれかの阻止円直径よりも、クラブラン酸 (CVA) 添加ディスク (栄研化学) の直径が 5mm 以上拡大したものを陽性とした [7, 24]。また、発色性 cephalosporin・HMRZ-86 を基質とするシカ β I テスト (関東化学) で試験紙が黄色から赤褐色に変化した株を ESBLs, MBL, プラスミド性 AmpC β -lactamase (AmpC BL) のいずれかが陽性と判定した [10]。

(5) VRE : PCR 法により Kariyama ら [13] のプライマーを用い、*VanA*, *B*, *C*, *C2/C3* を検査した。

2. *P. aeruginosa* の薬剤耐性

本菌は発熱を伴う（甚）急性乳房炎を起こし、症状はしばしば重症であり、慢性化しやすく、予後は必ずしも良くなかった。発生は散発的であったが、特定の農場で多発した。検査頭数中の0.5%から分離された。

P. aeruginosa の耐性菌の出現率を表1に示した。MICを測定した全株ともIMPが $< 8 \mu\text{g/ml}$ であり、ディスク検査を行った全株もIMPに対し感受性であったことから、全株がスクリーニング検査でMBL陰性と判定された。また、全株がDDSTでMBL陰性であった。

また、AMK, CPM, CFXに対して、MICを測定した全株ともMDRPの基準値以下であり、ディスク検査を行った100株中99株が感受性、1株が中間であり、全株ともMDRPではないと判定された。

P. aeruginosa の薬剤感受性は一定の耐性型を示

していた。PCs, 第一, 第二世代セフェム系(CEPs), グリコペプチド系(GPs)に対する自然耐性である。第一, 第二世代CEPsに対する耐性は、シカ β Iテストを行った200株は全て陰性であり、染色体性の誘導型AmpC BLの産生によるものと考えられた。ESBLs 確認検査では200株中188株でCTXの阻止円直径がCVA添加により9mm以上縮小した。これは、CVAはAmpC BLを誘導しやすく、AmpC BLがCVAなどのBL阻害薬に耐性であるためであることが知られている[24]。またクロラムフェニコール(CP), ST, カナマイ(KM)およびOTCに対しても耐性率が高く、これは能動排出ポンプなどの耐性機構によるものと考えられた[2]。

抗緑膿菌薬剤であるAGs, CAPMs, FQsにおいてゲンタマイシン(GM)耐性が1株みられたのみであり、これらの薬剤に対する獲得耐性化がみられなかった。これは農業共済制度では抗緑膿菌

表1 *Pseudomonas aeruginosa* における耐性菌の出現状況

薬剤	微量液体希釈法		ディスク拡散法	
	供試株数	耐性株数 (%)	供試株数	耐性株数 (%)
ABPC	100	100 (100)	100	100 (100)
CEZ	100	100 (100)	100	100 (100)
CEPR	0		200	200 (100)
CXM	100	100 (100)	100	100 (100)
KM	100	91 (91)	100	99 (99)
OTC	100	88 (88)	100	99 (99)
CP	100	100 (100)	100	98 (98)
ST	100	97 (97)	100	96 (96)
GM	100	1 (1)	100	0
ABK	0		200	1 (0.5)
AMK	100	0	100	0
IMP	100	0	100	0
ERFX	100	4 (4)	0	
CPFX	100	0	100	0
LVFX	0		200	0
VCM	0		200	200 (100)
TEIC	0		200	200 (100)
CAZ	0		200	0
CTX	0		200	11 (5.5)
CPDX	0		200	200 (100)

ABPC: アンピシリン, CEZ: セファゾリン, CEPR: セファピリン, CXM: セフロキシム, KM: カナマイシン, OTC: オキシテトラサイクリン, CP: クロラムフェニコール, ST: スルファメトキサゾール・トリメトプリム, GM: ゲンタマイシン, ABK: アルベカシン, AMK: アミカシン, IMP: イミペネム, ERFX: エンロフロキサシン, CPM: シプロフロキサシン, LVFX: レボフロキサシン, VCM: パンコマイシン, TEIC: テイコプラニン, CAZ: セフトアジジム, CTX: セフトキシム, CPDX: セフトキシム

薬剤として AGs, CAPMs および FQs の使用が認可されておらず, *P. aeruginosa* 性乳房炎で使用されたのは GM の適応外使用だけであることによると考えられる。

O 血清型は 200 株中, OG:77 株 (38.5%), OA:35 株 (17.5%) OB:20 株 (10%), OI:16 株 (8%), OF:9 株 (4.5%), OE:8 株 (4%), OK と OC 各 7 株 (各 3.5%), OD:1 株 (0.5%), OE・OF 複合型:1 株 (0.5%), 型別不能:19 株 (9.5%) であった。このうち後述の 1 農場から OG:51 株, OA と OC 各 5 株, OI:3 株, その他 OB, OK など計 73 株が分離された。1972 年に全国の牛乳房炎乳汁から分離された *P. aeruginosa* 144 株の O 血清型は, Honma の分類の O6 (現在の OF に相当する), O8(OG), O1(OA) が多く, 次いで O10(OI), O4(OD), O5(OE), O2(OB), O3(OC) が多かった [20]。今回の成績では OF が少なかったが, OG, OA が多い点や分離株の O 血清型の種類はほぼ一致していたことから, 牛由来分離株の O 血清型の種類は比較的決まっているものと推測された。ヒトでも OE, OG, OA, OI が多く [18], 牛分離株と似ている。

試験期間中に, 根室地区で初めて *P. aeruginosa* 性乳房炎の集団感染が 1 農場で発生し, 搾乳パーラー内の環境材料, 飲水槽, 治療後の慢性感染牛を搾乳後のミルクカーおよび非臨床型乳房炎乳汁から同じ血清型の *P. aeruginosa* が分離された。この事例は治療後の多数の慢性感染分房が感染源となって牛群内の保菌圧が高まり, ミルカーを介して伝染したもので, 粗飼料の品質の低下による免疫能の低下も宿主側の危険因子となった。米国でも搾乳パーラー内の乳房洗浄用の水, ホース類の *P. aeruginosa* 汚染によるアウトブレイクが起きている [8, 14]。

3. *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecium* の薬剤耐性

S. marcescens による乳房炎は軽症であったが, 慢性化し再発しやすく, 予後は必ずしも良くなかった。発生は散発的で, 本菌の分離率は検査頭数の 0.13% と低率であった。感染源は汚染した水や敷料のオガ屑であるとされている [4]。

S. marcescens の耐性菌の出現率を表 2 に示し

表 2 *Serratia marcescens* における耐性菌の出現状況

薬剤	微量液体希釈法		ディスク拡散法	
	供試株数	耐性株数 (%)	供試株数	耐性株数 (%)
ABPC	50	48 (96)	14	14 (100)
CEZ	50	50 (100)	14	14 (100)
CEP R	0		62	62 (100)
CXM	50	50 (100)	14	10 (71.4)
KM	50	1 (2)	6	0
OTC	50	50 (100)	14	14 (100)
CP	50	5 (10)	14	0
ST	50	0	14	1 (7.1)
GM	50	0	14	0
ABK	0		64	2 (3.1)
AMK	50	0	14	0
IMP	50	0	14	0
ERFX	50	0	0	
CPFX	50	0	14	0
LVFX	0		64	0
VCM	0		59	59 (100)
TEIC	0		59	59 (100)
CAZ	0		64	0
CTX	0		64	0
CPDX	0		64	0

た。MICを測定した50株とディスク検査を行った14株の全64株ともMBL陰性であった。そのうち44株についてDDSTを行ったが、MBL陰性であった。

*S. marcescens*の薬剤感受性は一定の耐性型を示していた。特にセファゾリン(CEZ)に高度耐性であった。第一、第二世代CEPsやABPCに耐性を示したが、第三世代CEPsに耐性を示した株はほとんどなく、シカβ Iテストを行った45株も全て陰性であったことから、染色体性の誘導型AmpC BLの産生によるものと考えられた。ESBLs確認検査では45株中2株でCPDXの阻止円がCVAにより18mm以上縮小した。またCAPMs, AGs, FQs, STに対する耐性化はみられなかった。

O血清型は64株中O6:32株(50.0%), O5:14株(21.9%), 次いでO14:3株(4.7%), O2,

O16, O6・O16複合型が各2株(3.1%), O1, O3, O8, O10が各1株(1.6%), 型別不能:5株(7.8%)であった。乳牛ではO6, O5型が多く、ヒトでは施設間で差があるもののO2, O14が優勢で、O6, O5は少ないことが、疫学的関連性が低いものと考えられるとの報告もある[17]。

耐性*E. faecium*による乳房炎は軽症で予後も良好であった。分離率は0.03%と非常に低率であった。乳房炎症例での腸球菌の分離率は2~3%と推定されている[25]。乳牛における腸球菌はヒトと同じく日和見感染で、組織侵襲性や外毒素は明らかでなく病原性は低いと考えられている[9]。

*E. faecium*の耐性菌の出現率を表3に示した。PCG, ABPC, OTCに耐性株が存在し、PCs耐性*E. faecium*はPC結合蛋白の変化による耐性である[12]。供試した9株のうちPCRを行った6株

表3 *Enterococcus faecium* における耐性菌の出現状況

薬剤	微量液体希釈法		ディスク拡散法	
	供試株数	耐性株数 (%)	供試株数	耐性株数 (%)
PCG	6	5 (83.3)	3	3 (100)
ABPC	6	6 (100)	3	3 (100)
CEZ	6	6 (100)	3	3 (100)
CEPR	6	6 (100)	3	3 (100)
CXM	0		9	9 (100)
NFPC	6	6 (100)	3	3 (100)
MDIPC	6	6 (100)	2	2 (100)
MPIPC	0		9	9 (100)
CFX	0		9	9 (100)
KM	6	5 (83.3)	3	3 (100)
OTC	6	5 (83.3)	3	3 (100)
EM	6	2 (33.3)	3	2 (66.7)
CP	0		9	3 (33.3)
ST	6	2 (33.3)	3	1 (33.3)
GM	0		9	4 (44.4)
ABK	0		9	4 (44.4)
VCM	6	0	3	0
TEIC	0		7	0
TP	6	4 (66.7)	0	
TMS	6	2 (33.3)	0	
OBFX	6	5 (83.3)	0	
NFLX	6	判定不能	0	
CAZ	0		7	7 (100)
CTX	0		7	7 (100)
CPDX	0		6	6 (100)

PCG:ベンジルペニシリン, NFPC:ナフシリン, MDIPC:ジクロキサシリン, MPIPC:オキサシリン, CFX:セフォキシチン, EM:エリスロマイシン, TP:チアンフェニコール, TMS:チルミコシン, OBFX:オルビフロキサシン, NFLX:ノルフロキサシン

は全て *VanA*, *B*, *C*, *C2/C3* 遺伝子を保有せず, また他の 3 株もバンコマイシン (VCM), テイコプラニン (TEIC) に対して感受性であり, 9 株とも VRE ではないと考えられた。

以上の成績は, 国内各地のブタ, ニワトリ, 肥育牛の *E. faecium*, *E. faecalis* やヒトの腸球菌の耐性率と同様の傾向であった [12, 22]。今回の耐性腸球菌は全て *E. faecium* であった。ウシでは *E. faecium* が *E. faecalis* より優勢であるためと考えられた。腸球菌はグラム陽性菌のなかでも最も多剤耐性菌が多く, VCM 耐性遺伝子を含むプラスミドのほか, 数種の高頻度水平伝達性プラスミドが存在する。

4. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* および *Klebsiella ozaenae* の薬剤耐性

耐性 *E. coli* は甚急性の重症乳房炎を起こし, 予後は悪かった。分離率は推定で検査頭数の 0.5 ~ 1% であった。乳房炎症例での *E. coli* の分離率は 5 ~ 10% と推定された。

E. coli の耐性菌の出現率を表 4 に示した。MIC

を測定した 22 株とディスク検査を行った 6 株の全 28 株が MBL 陰性であった。そのうち 24 株について DDST を行なったが, 全て MBL 陰性であり, 27 株について ESBLs 確認検査を行なったが, 全て陰性であった。供試菌株は ABPC, OTC, ST, KM の 4 剤に高度の獲得耐性であった。さらに CP, GM に加え, 一部の株で第一, 二世世代 CEPs に対して耐性であった。*E. coli* は染色体性の構成型 AmpC BL を産生するが, 誘導され難く CEPs に感受性である。今回の CEPs 耐性は, 全株が ESBLs 陰性であり, シカ β I テストを行った 14 株が全て陰性であったことから, 第一, 二世世代 CEPs の選択圧の上昇により, 染色体性 AmpC 遺伝子の過剰発現株が選択されたものと推定された。

米国では子牛の下痢症から第三世代 CEPs, テトラサイクリン (TC), AGs, FQs などに対する多剤耐性 *E. coli* が分離され, この第三世代 CEPs 耐性は染色体性 AmpC BL の過剰発現によるか, TEM 型のクラス A-BL との共働によるもので, 第三世代 CEPs の使用が過剰発現株を選択させたと推測されている [5]。今回, 第三世代 CEPs 耐性 *E. coli* は CPDX にみられた 3 株だけであった。以

表 4 耐性 *Escherichia coli* における耐性菌の出現状況

薬剤	微量液体希釈法		ディスク拡散法	
	供試株数	耐性株数 (%)	供試株数	耐性株数 (%)
ABPC	22	22 (100)	6	6 (100)
CEZ	22	5 (22.7)	6	1 (16.7)
CEPR	0		27	14 (51.9)
CXM	22	2 (9.1)	6	1 (16.7)
KM	22	19 (86.4)	6	2 (33.3)
OTC	22	22 (100)	6	6 (100)
CP	22	11 (50)	6	4 (66.7)
ST	22	22 (100)	6	6 (100)
GM	22	5 (22.7)	6	2 (33.3)
ABK	0		28	0
AMK	22	0	6	0
IMP	22	0	6	0
ERFX	22	0	0	
CPFX	22	0	6	0
LVFX	0		28	0
VCM	0		28	28 (100)
TEIC	0		24	24 (100)
CAZ	0		27	0
CTX	0		27	0
CPDX	0		27	3 (11.1)

上の成績は国内各地の病牛から分離された *E. coli* の耐性化の傾向とほぼ一致したが [11], 今回の成績ではエンロフロキサシン (ERFX) 耐性株は分離されていない。これは ABPC, KM, OTC, ST はウシの臨床で多用され選択圧を高めてきたが, ERFX はサルモネラ症以外では使用頻度が低いためと思われた。

K. pneumoniae は急性乳房炎を起こすが, 全身症状は *E. coli* より軽く, 予後は耐性 *E. coli* ほど悪くなかった。敷料にオガ屑を使用している農場での発生が多かった。分離率は推定で 0.5 ~ 1% であった。

Klebsiella sp. の耐性菌の出現率を表 5 に示した。MIC を測定した 6 株とディスク検査を行った 9 株の計 15 株が MBL 陰性であった。また 15 株は DDST で MBL 陰性であった。ESBLs 確認検査を行なった 14 株は全て陰性であった。

K. pneumoniae の ABPC 耐性率は高かった。これは *K. pneumoniae* が染色体性のクラス A-BL を産生するためである [24]。また一部の株で OTC をはじめ, CP, ST, KM, 第一, 第二世代 CEPs

に耐性化していた。*K. pneumoniae* は染色体性の誘導型 AmpC BL がなく, CEPs に感受性であるが, 一部の株で CEPs 耐性がみられ, うち 1 株は *Klebsiella ozaenae* であった。全株で第三世代 CEPs には耐性がみられず, シカ β I テストは 8 株で陰性であり, *Klebsiella oxytoca* でみられる染色体性クラス A-BL による CEPs 耐性かもしれない。

5. 乳牛の獣医臨床と多剤耐性菌の展望

近年, 国内のと殺牛の糞便中やと体から CTX-M-2 型 (従来の Toho 型-1) の BL 産生性 *E. coli* が分離されている [21]。ヒトでは同型の菌が抗菌剤を未投与の尿路感染症などの外来患者から散発的に分離される傾向にあり, 第三世代広域スペクトラムの CEPs に高度耐性であるため, 健康キャリアーの存在が推測され, ウシ由来説が提唱されている [21]。また, 同型の BL 産生プラスミドは KM, TC にも耐性であり, 同型の BL 産生 *E. coli* は国内の河川の水からも分離されている。英国でも同一農場の子牛下痢と成牛から CTX-M 型

表 5 *Klebsiella pneumoniae* および *Klebsiella ozaenae* における耐性菌の出現状況

薬剤	微量液体希釈法		ディスク拡散法	
	供試株数	耐性株数 (%)	供試株数	耐性株数 (%)
ABPC	6	5 (83.3)	9	9 (100)
CEZ	6	1 (16.7)	9	1 (11.1)
CEPR	0		15	2 (13.3)
CXM	6	1 (16.7)	9	0
KM	6	0	9	1 (11.1)
OTC	6	2 (33.3)	9	1 (11.1)
CP	6	1 (16.7)	9	1 (11.1)
ST	6	1 (16.7)	9	1 (11.1)
GM	6	0	9	0
ABK	0		15	0
AMK	6	0	9	1 (11.1)
IMP	6	0	9	0
ERFX	6	0	0	
CPFX	6	0	9	0
LVFX	0		15	0
VCM	0		15	15 (100)
TEIC	0		10	10 (100)
CAZ	0		15	0
CTX	0		14	0
CPDX	0		14	0

BLを産性し、染色体性 AmpC のプロモーター領域に変異をもつ第三世代 CEPs 耐性の *E. coli* が分離された [16]。また米国では CMY-2 型のプラスミド性 AmpC BL を産生する第三世代 CEPs 耐性 *Salmonella* がウシ、ブタ、ヒトから分離され、CAZ、セフトリアクソンに交差耐性であったと報告されている [26]。国内のプロイラーから CTX-M 型 BL や CMY-2 型 BL の遺伝子を有し、AmpC のプロモーター領域に変異をもつ *E. coli* が分離されたが、広域 CPEs 使用との直接的関係はなく、環境要因との関係が推測されている [15]。米国では獣医領域の抗菌薬の規制が緩やかで、第三世代 CEPs の使用と腸内細菌群の第三世代 CEPs 耐性の関係が疑われながら、CTX-M-2 型 BL は優勢ではない。日本の獣医療における CEPs の年間使用量は約 2,000kg であり、大半が乳牛用である [23]。1990 年代前半にウシで第一、二世世代 CEPs が認可され、大半は乳房注入薬としての使用である。また第三世代 CEPs も 2006 年に認可されているが乳牛での適応は主に趾間腐爛で、現在までの使用量は僅かである。CTX-M 型 BL の生成に最初に選択圧をかけたのは、ヒト医療なのか獣医療なのか不明であるが、国内のウシにすでに浸潤している可能性がある。ウシの腸管内は耐性プラスミドの水平伝達に好適で、多剤耐性 *E. coli* や *Salmonella* の保菌場所であることが指摘されている [16, 21, 26]。

今回報告した、各菌種の薬剤耐性の成績から、乳房炎の抗菌薬治療では、感受性のある抗菌スペクトラムの狭い旧来型抗菌薬を第一選択薬とし、特定の抗菌薬に偏らない使用法を心懸けても十分治療可能であると考えている。今後も乳牛の獣医療においては食品媒介性感染症を予防するうえで、第一、第二、第三世代 CEPs や FQs などの選択圧を高めることにより、多剤耐性菌の起源とならないよう留意したい。農業共済において乳牛では、CAPMs, ERFX 以外の FQs, ストレプトマイシン, KM 以外の AGs, GPs は認められていない。今回の成績においても、これらの抗菌薬に対する耐性菌は出現しておらず、今後 MBL, MDRP, VRE が分離される可能性は低いと思われた。

一方、国内のヒトやイヌ、ウシ、ニワトリから

のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や CTX-M-2 型, CMY-2 型 BL 産生菌の分離状況から、今後これらの監視を強化する必要がある [6, 21]。多剤耐性菌の防除対策としてはサルモネラ症や黄色ブドウ球菌性乳房炎の対策を参考に、農場の早期清浄化と周辺農場への感染蔓延を阻止することに重点を置き対応したい。

謝 辞

終わりに、*P. aeruginosa* に関する貴重なご助言を頂いた国立感染症研究所荒川宜親細菌第二部長、また乳房炎起因菌検査について永年ご助言を頂いた元北海道 NOSAI 家畜臨床講習所長安里章博士に深謝致します。

要 約

2005 年 9 月～2007 年 8 月に根室支庁全域の乳牛の乳房炎乳汁から、*Pseudomonas aeruginosa* 200 株、*Serratia marcescens* 64 株、耐性 *Enterococcus faecium* 9 株、耐性 *Escherichia coli* 28 株、*Klebsiella pneumoniae* 14 株、*Klebsiella ozaenae* 1 株を分離した。それらについて CLSI 標準法の微量液体希釈法と Disk 法により薬剤感受性検査を行い、各菌種の耐性化の状況と、VRE, ESBLs 産生菌、MBL 産生菌、MDRP の分離状況を調査した。

P. aeruginosa では ABPC, CEZ, CXM に全株が耐性で、CP, ST, KM, OTC などで高率に耐性であったが、IMP, アミノグリコシド系 (AGs), フルオロキノロン系 (FQs), CAZ, CTX などでは低率であった。PC 系、第一、二世世代セフェム系 (CEPs) に対する自然耐性と考えられた。全株が MBL (基準; MIC が $\text{IMP} \geq 8 \mu\text{g/ml}$) 陰性、また全株が DDST でも MBL 陰性であった。また全株が MDRP (基準; MIC が $\text{IMP} \geq 16 \mu\text{g/ml}$, $\text{AMK} \geq 32 \mu\text{g/ml}$, $\text{CPFx} \geq 4 \mu\text{g/ml}$) ではなかった。O 抗原血清型は G, A, B, I, F, E 型が多く、ヒトでの分布と近似していた。

S. marcescens 64 株の耐性率は ABPC, CEZ, CXM, OTC で高く、IMP, AGs, FQs, 第三世代 CEPs, ST, CP などで低かった。第一世代 CEPs

に対する自然耐性と考えられた。全株がMBL陰性であった。O血清型は6, 5, 14型が多く、ヒトでの分布と異なっていた。

耐性 *E. faecium* 9株の耐性率はPCG, ABPCや他のβ-ラクタム系, KM, OTCで高く, VCM, TEICで0%であった。PCG, ABPCに獲得耐性と考えられた。PCR検査を行った6株はVanA, B, C, C2/C3を保有しなかった。耐性 *E. coli* はABPC, OTC, ST, KMに高度の獲得耐性と考えられた。IMP, AGs, FQ, 第三世代CEPsで耐性率が低かった。しかし, CP, GM, 第一, 第二世代CEPs, CPDXで耐性化が進みつつあった。全株がESBLs (CLSIの基準; CAZ, CTX, CPDXの阻止円直径がクラブラン酸添加により5mm以上拡大) 陰性で, MBL陰性であった。

K. pneumoniae と *Klebsiella ozaenae* ではABPCの耐性率が高く, IMP, AGs, FQs, 第三世代CEPsで低かった。一部の株でOTCをはじめCP, ST, 第一, 第二世代CEPsに耐性化していた。ESBLs確認検査では14株が陰性で, 全株がMBL陰性であった。

S. marcescens, 耐性 *E. faecium* は分離率が低く, また乳房炎の症状も軽症で, 臨床上大きな問題点は見られなかった。緑膿菌性乳房炎は症状が重症であり, フリーストール牛群での集団発症例が見られた。

今回の供試菌株からVRE, ESBLs産生菌, MBL産生菌およびMDRPの多剤耐性菌は分離されなかったが, 今後も監視を強化したい。

引用文献

- 1) 荒川宜親: 日本臨床微生物学雑誌, 13, 150-159 (2000)
- 2) 荒川宜親: 柴田尚宏: 臨床病理, 特集 111, 100-116 (2000)
- 3) Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K, et al.: J Clin Microbiol, 38, 40-43 (2000)
- 4) Bowman GL, Hueston WD, Boner GJ, et al.: J Am Vet Med Assoc, 189, 913-915 (1986)
- 5) Bradford PA, Petersen PJ, et al.: J Antimicrob Chemother, 44, 607-610 (1999)
- 6) CDC (満田年宏訳): CDC Guideline, Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006, 11-71, 74-87, ヴァンメディカル, 東京 (2006)
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Approved Standard—Second Edition, 13-72 (2002)
- 8) Erskine RJ, Unflat JG, Eberhart RJ, et al.: J Am Vet Med Assoc, 191, 811-816 (1987)
- 9) 藤田直久, 小森敏明: 臨床病理, 特集 111, 132-141 (2000)
- 10) Hanaki H, Kubo R, Nakano T, et al.: J Antimicrob Chemother, 53, 888-889 (2004)
- 11) Harada K, Asai T, Kojima A, et al.: J Vet Med Sci, 67, 999-1002 (2005)
- 12) 池 康嘉: 臨床病理, 特集 111, 26-35 (2000)
- 13) Kariyama R, Mitsuhata R, Chow JW, et al.: J Clin Microbiol, 38, 3092-3095 (2000)
- 14) Kirk JH, Bartlett, P.C.: J Am Vet Med Assoc, 184, 671-671 (1984)
- 15) Kojima A, Ishii Y, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 49, 3533-3537 (2005)
- 16) Leibana E, Batchelor M, Hopkins KL, et al.: J Clin Microbiol, 44, 1630-1634 (2006)
- 17) 丸茂健治, 田口和三: 臨床病理, 45, 787-791 (1997)
- 18) 中埜茂子, 他: 日本化学療法学会雑誌, 43, 525-530 (1995)
- 19) National Mastitis Council: Laboratory and Field Handbook on Bovine Mastitis (1987)
- 20) 清水 健: 家畜衛生週報, 1257, 254-255 (1973)
- 21) Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, et al.: Emerg Infect Dis, 10, 69-75 (2006)
- 22) 高橋敏雄, 他: 感染症学雑誌, 80, 185-195 (2006)
- 23) 田村 豊: 日獣会誌, 56, 685-691 (2003)
- 24) Thomson K S: Emerg Infect Dis, 7, 333-336 (2001)
- 25) Todhunter DA, Smith KL, et al.: J Dairy Sci, 78, 2366-2374 (1995)
- 26) Winokur P. L, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 44, 2777-2783 (2000)

Anitmicrobial Resistance of Bacterial Isolates from Bovine Mastitic Milk and Surveillance for Vancomycin Resistant Enterococci, Extended Spectrum β -Lactamases Producers, Metallo- β -Lactamase Producers and Multiple-Drug -Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Nemuro District, Japan

Mamoru OHNISHI

*Clinical Laboratory, Nemuro District Agricultural Mutual Aid Association,
11-5 Minami, 5-Joh Nishi, Nakashibetsu-cho, Shibetsu-gun, Hokkaido 086-1105, Japan*

The susceptibility of 200 *Pseudomonas aeruginosa* isolates, 67 *Serratia marcescens* isolates, 9 *Enterococcus faecium* isolates, 28 *Escherichia coli* isolates, 14 *Klebsiella pneumoniae* isolates and 1 *Klebsiella ozaenae* isolate from bovine mastitic milk in Nemuro district from September 2005 to August 2007 was determined against over 20 antimicrobials by broth microdilution method and disk diffusion method, and multi-drug-resistant isolates of them were surveyed.

All *P. aeruginosa* isolates were highly resistant to ampicillin (ABPC), ceftazidime (CEZ) and cefuroxime (CXM). The antimicrobial resistance rates of the isolates to chloramphenicol (CP), sulfamethoxazole · trimethoprim (ST), kanamycin (KM) and oxytetracyclin (OTC) were very high, whereas those to imipenem (IMP), aminoglycosides (AGs), fluoroquinolones (FQs), ceftazidime (CAZ) and cefotaxime (CTX) were very low. All the isolates were negative for metallo- β -lactamase (MBL) screening test (criterion MIC for IMP: 8 μ g/ml) and for double disk synergy test (DDST) with CAZ and sodium mercaptoacetate. Moreover, these isolates were not multiple -drug resistant (criterion MIC for IMP: 16 μ g/ml, for amikacin: 32 μ g/ml, for ciprofloxacin: 4 μ g/ml). The serotypes of the 200 isolates were O-G (38.5%), O-A (17.5%), O-B (10%), O-I (8%), O-F (4.5%), O-E (4%) and others.

The resistance rates of 64 *S. marcescens* isolates to ABPC, CEZ, CXM and OTC were very high, but those to IMP, AGs, FQs, 3rd-generation cephalosporins (CEPs), ST and CP were very low. All the isolates were negative for MBL screening. The serotypes of the isolates were O6 (50.0%), O5 (21.9%), O14 (4.7%) and others. The resistance rates of 9 *E. faecium* isolates to benzylpenicillin (PCG), ABPC, the other β -lactam antibiotics, KM and OTC were very high. These isolates were thought to be acquired resistant to PCG and ABPC. However, these isolates were susceptible to glycopeptides. PCR analysis demonstrated that 6 *E. faecium* isolates did not carry *VanA*, *VanB*, *VanC* and *VanC2/C3* genes.

Twenty-eight *E. coli* isolates were highly resistant to ABPC, OTC, ST and KM. The resistance rates of the isolates to IMP, AGs, FQs, 3rd-generation CEPs were low. However, those to CP, gentamicin, 1st- · 2nd-generation CEPs and cefpodoxime (CPDX) have been increasing. All the isolates were negative for extended spectrum β -lactamases (ESBLs) confirmatory tests (5mm increase in a zone diameter for either CAZ, CTX, CPDX by testing in combination with clavulanic acid), and negative for MBL screening. Fifteen *Klebsiella* sp. isolates were negative for MBL screening, and negative for ESBLs confirmatory tests.

The isolation rates of *S. marcescens* and *E. faecium* from bovine mastitic milk were low, and the clinical symptom in mastitis due to those bacteria were mild. Hence there were no major problems clinically. The clinical symptom in *P. aeruginosa* mastitis were severe. The major outbreak of *P. aeruginosa* mastitis occurred in a large free-stall herd. The multi-drug-resistant organisms were not isolated in this study. However, the surveillance of them must be strengthened.

討 論 (座長：阪野哲也 科飼研，青木 宙 東京海洋大)

質問 (大西 守，根室地区 NOSAI)

高度耐性菌の病院内・患者・医療従事者⇔健康人⇔愛玩動物⇔産業動物間の生態，疫学にお詳しい荒川先生にお聞きしたいのですが，今後高度耐性菌が産業動物の間で伝播・定着し，増加してくることはあるのでしょうか。

答 (荒川宣親，国立感染研)

そういうことはあまり考えられない。例えば腸球菌はヒトと動物では型が違い，ヒトの耐性菌が動物に感染し動物体内に定着するとは考えにくい。

質問 (藤倉孝夫)

私が JICA から派遣されたある国では，*Staphylococcus aureus* (SA) 性乳房炎は多剤耐性で困っていた。またデッピングが乳房炎予防上非常に効果であったのですが。

答 (大西 守)

根室地方でも SA 性乳房炎は農場単位で 7～8 割，頭数で 10% 前後感染しており，起因菌のうちで，伝染性，治療抵抗性，清浄化困難性から最も重要である。農家や農協は熱心に防除対策に努力しているが，あまり効果は上がっていない。その大きな要因は潜在性感染牛が非感染牛に混ざり搾乳され，SA がミルクを介して伝播されていくからである。乳房清拭の一頭一布やデッピングは効果が大きい，ミルクを介した SA の伝播にはあまり効果はない。また SA の耐性化は PCG や ABPC に対する β -lactamase による耐性ぐらいであり進んでいない。その一つの要因として，SA 感染牛は 3～4 産ぐらいで淘汰され，長期間牛群にいないこと，抗生剤の種類が制限されていること，治療期間があまり長期にわたらないことなどが考えられる。

質問 (岡野圭介，シェリングプラウアニマルヘルス)

Aspergillus，酵母また *Klebsiella* による乳房炎についてはいかがですか。

答 (大西 守)

Aspergillus はあまり分離した経験がありません。その原因の一つに培養を 18～42 時間しか行っていないことがあるのかも知れません。また牛の粗飼料がサイレージ主体になり，以前のようにあまりかびた乾草を給与しなくなったからではないでしょうか。

酵母性乳房炎はかなり発生率が高く (数%)，*Candida* によるものが主体である。症状は軽く微熱はあるが，食欲はあまり落ちないのが特徴です。大腸菌性乳房炎とともに症状に特徴があり，経験を積んだ獣医師は初診時にほぼ診断可能です。ナイスタチンは副作用が強く，イソジンの静注や乳房内注入，頻回搾乳で治療し，予後は良好です。

最近，*Klebsiella* による乳房炎が 1 農場で多発し，敷料のオガ屑を廃棄し新しいものにしたらその後 1 頭も発生しなくなりました。検査室は感染制御の役割を担っている，診療獣医師と緊密に感染症の情報交換を行っている。平成になり再興・新興感染症が増加しており，産業動物獣医師は感染症に対する力量が問われている。

質問 (大西 守)

以前，乳房炎乳から *S.agalactiae* とは異なった，見慣れない β 溶血性連鎖球菌を純培で分離したことがあります。菌名は忘れたが，同定を依頼した先生によると魚の連鎖球菌であると言われました。どのような菌が考えられますか。35℃ で培養しました。

答 (片岡 康，日獣大)

おそらく，*Streptococcus dysgalactiae* D だと考えられます。

水産用医薬品を巡る最近の動向

大石浩平

農林水産省消費・安全局（〒100-8950 千代田区霞が関1丁目2番1号）

我が国漁業の中で、養殖業は水産物の安定供給を図る上で重要な役割を担っているが、その安定的生産を確保する上で、魚病の診断・予防・治療に使用される水産用医薬品は、欠かすことのできない資材となっている。

一方、「食の安全・安心」への関心が高まる中、消費者の信頼性の確保のために、養殖現場における適正な水産用医薬品の使用は不可欠な課題となっている。

本稿では、水産用医薬品を巡る動向として、養殖業などの現状、魚病の発生状況、その使用状況などを紹介する。

なお、魚病関係の資料、記述については、(独)水産総合研究センター養殖研究所病害防除部飯田部長に御協力いただいた。

1. 養殖業等の現状

(1) 養殖業の現状

海面漁業に占める養殖業の割合は、生産量の約2割、生産金額の約3割を占めているが、水産用医薬品を使用するのは、魚類（ブリ、マダイ、ヒラメなど）とその他（エビ）の養殖である（表1）。また、内水面漁業では、生産量の約4割、生産金額の約5割を占めている（表2）。

海面養殖業では、昭和40年代まではブリ養殖が大部分であったが、40年代半ばより、マダイ養殖が増加し、50年代後半より、ギンザケ、カンパチ、ヒラメ、フグなど養殖対象種が急速に拡大した。最近、マグロ養殖が開始されて話題となっているが、生産量は、近年、横ばいで推移している（図1）。

養殖業に対する施策としては、薬事法を初めとする各種法制度や予算措置により、養殖水産物の安全・安心の確保、養殖漁場環境保全の推進、経営対策の推進、養殖技術の改善などが図られている（図2）。

表1 海面養殖業の位置付け
養殖業の地位（平成17年）

	生産量 (千トン)	生産額 (億円)
海面全体	5,669	14,986
遠洋漁業	548	1,620
沖合漁業	2,444	3,876
沿岸漁業	1,456	5,094
養殖業（計）	1,212	4,392
うち魚類	269	1,918
貝類	425	771
海藻類	508	1,213
その他	11	490
養殖業／総生産	21.4%	29.3%

表2 内水面養殖業の位置付け
養殖業の地位（平成17年）

	生産量 (千トン)	生産額 (億円)
内水面全体	96	1,022
漁業	54	499
養殖業（計）	42	522
うちマス類	12	100
アユ	6	95
コイ	4	20
ウナギ	20	275
その他	—	32
養殖業／総生産	43.6%	51.1%

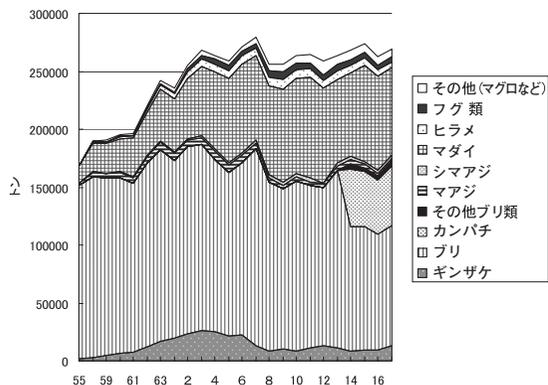


図1 海面養殖魚種別生産量の推移

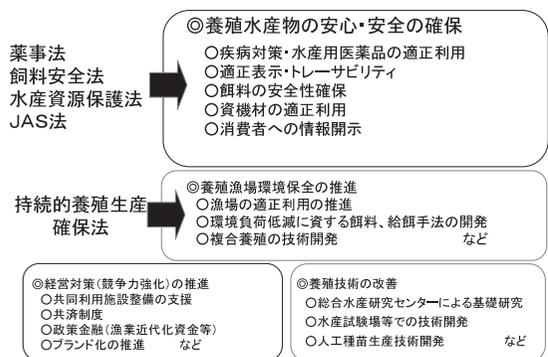


図2 養殖業に対する施策

(2) 種苗放流の現状

養殖業とは別に、天然の水産資源を増大させるため、人工的に種苗生産を行い、種苗を放流する取組みが進められている。

現在、種苗生産および放流の技術開発は約80種の水産動物を対象に実施されているが、このうち10種程度は、大量生産・放流が可能となっている(表3)。

(独)水産総合研究センター(16カ所)、都道府県の栽培漁業センター(54カ所)が技術開発、生産・放流に当たっているが、近年は、遺伝的多様性や生態系への影響にも配慮して事業が実施されている。

種苗生産においても、卵や仔魚の疾病に対して、消毒剤や成魚と共通した水産用医薬品が使用されている。

表3 全国の種苗放流実績

単位:千尾(個)

種類	平成15年度
マダイ	19,761
クロダイ	4,144
ヒラメ	25,438
カレイ類	3,245
トラフグ	1,977
クルマエビ	153,257
ヨシエビ	36,129
ガザミ	35,441
ホタテ貝	3,042,864
アワビ類	26,813
サザエ	4,180
ウニ類	79,557

※都道府県からの報告による

2. 魚病の発生状況

(1) 養殖魚の主な魚病

日本の養殖魚の主要な病気については、表4のとおりである。

平成16年に各魚種で最も被害額が大きかった魚病は、ギンザケではビブリオ病、ニジマスは伝染性増結器壊死症(IHN)、アユは冷水病、コイはコイヘルペスウイルス病(KHVD)、ブリはノカルジア症、マダイはイリドウイルス病、ヒラメはエドワージェラ症であるが、過去に遡ると魚病の種類は大きく変化している。

ブリを例にとると、従来、最も被害の大きかった連鎖球菌(*Lactococcus garvieae*)感染症はワクチン開発により抑えることができるようになった反面、ノカルジア症が改めて猛威をふるいだし、また、最近では、新型連鎖球菌(*Streptococcus dysgalactiae*)を原因とする感染症が増加してきている。

魚病の発生動向は、ワクチンや医薬品の開発による予防・治療技術の進展、外国からの新疾病の侵入などに左右されている。

(2) 魚病対応の難しさ

魚病対応の難しさとしては、まず宿主の問題がある。家畜と違い、養殖魚は一部の魚種を除き「家魚」化しておらず、飼育密度、水温などによ

表4 日本における主要な養殖魚介類の病気

魚 種	ウイルス	細菌	真菌	寄生虫 (原虫を含む)
サケ・マス類	IPN* (伝染性腭臓壊死症) IHN* (伝染性造血器壊死症) EIBS* (赤血球封入体症候群) ヘルペスウイルス病	BKD* (細菌性腎臓病) BGD (細菌性鰓病) せっそう病 細菌性冷水病* ビブリオ病	イクチオホヌス症 ミズカビ病	イクチオボド症
アユ		細菌性冷水病* 細菌性出血性腹水症 ビブリオ病	真菌性肉芽種症	グルゲア症
コイ・キンギョ	KHVD* (コイヘルペスウイルス病) (コイだけ) キンギョ造血管壊死症	穴あき病 カラムナリス病		筋肉ミクソボルス症 腎種大 ダクテロギルス症
ブリ属	ウイルス性腹水症 マダイイリドウイルス病*	ラクトコッカス症 類結節症 ノカルジア症 細菌性溶血性黄疸 連鎖球菌症		筋肉クドア症 ベネデニア症 ネオベネデニア症 ヘテラアキシネ症 血管内吸虫症
マダイ	マダイイリドウイルス病*	エドワージェラ症 滑走細菌症		ビバギナ症
ヒラメ	VHS (ウイルス性出血性敗血症) HIRRVD (ヒラメラブドウイルス病) ウイルス性表皮増生症	エドワージェラ症 β 溶血性連鎖球菌症 滑走細菌症 細菌性腸管白濁症 ノカルジア症 連鎖球菌症		スクーチカ症 ネオヘテロボツリウム症* ネオベネデニア症*
トラフグ	口白症	ビブリオ病 滑走細菌症		ヘテロボツリウム症 ネオベネデニア症*
その他 (甲殻類も含む)	VNN (ウイルス性神経壊死症：海産魚) PAV* (クルマエビ急性ウイルス血症：クルマエビ)	ビブリオ病	フサリウム症 (クルマエビ)	白点病 (海産魚)

*：海外から持ち込まれたと考えられる病気

るストレスを受け、使用している餌も最適かどうかは不明である。また、魚類、貝類、甲殻類と対象種が多く、海水魚と淡水魚、冷水魚と中温水魚など発生する病気は多種多様になる。さらに、同一魚種でもウイルス病、細菌病、寄生虫病など様々な病気に罹患するし、仔稚魚からの飼育では免疫機能が十分に発達していない。

次に、病原体の問題がある。菌の培養では、魚介類が変温動物であるため、季節により培養温度

を変える、様々な培地が必要であるが培地は市販されていない、体表、鰓からの菌分離では雑菌の混入が避けられないなどの問題がある。また、エビ類などでは、ウイルス分離に適した株化細胞がない。

また、魚特有の問題として、水を介して容易に水平感染する(空気感染と同じ)、天然魚に感染拡大すると対策が困難になるなどの問題がある。

(3) 魚病被害の推移

近年の魚病被害額（推定）の推移は表5のとおりである。被害が最も大きかった平成7年には約300億円、被害割合が約8%あったが、近年は、適正な給餌、養殖密度による漁場環境の改善やワクチンによる魚病予防の徹底などにより、魚病被害額、被害割合は減少傾向にある（表5）。

特に、平成9年からの水産用ワクチン（表6）の開発・普及は、ブリ、マダイなどでの魚病被害の低減に大きく貢献している。

(4) 水産防疫の現状

我が国養殖業に重大な被害をもたらすおそれのある伝染性疾病（表7）に対しては、国内防疫は、持続的養殖生産確保法に基づくまん延防止措置が講じられ、輸入防疫は水産資源保護法に基づく農林水産大臣の許可制度がとられている。

防疫制度については、平成15年のコイヘルペスウイルス病の発生を契機に、平成17年度に防

疫対象の拡大（稚魚・幼魚から成魚まで、食用から観賞魚まで）したほか、輸出国で防疫対象疾病が発生している場合などには、我が国で一定期間の隔離飼育を義務づけるなどの強化が図られた。

また、農林水産省本省で書類審査により行ってきた輸入許可業務を本年10月から動物検疫所に移管し、水際での現物検査を実施することで防疫体制を強化する予定である。

3. 水産用医薬品の使用状況等

(1) 水産用医薬品の使用状況

水産用医薬品には、抗菌性物質、駆虫剤、麻酔剤、消毒剤、ビタミン剤、生物学的製剤（ワクチン）があるが、このうち、近年の抗菌・抗生物質製剤とワクチンの使用額の推移は図3のとおりである。

水産用ワクチンの販売額が増加し、魚病の予防が図られたことで、抗菌・抗生物質製剤の使用が

表5 養殖魚における魚病被害額の推移（推定）

年 (平成)	生産量 (千トン)	生産額 (億円)	魚病被害額 (億円)	魚病被害割合 (%)
11	329	3,390	227	6.3
12	321	3,182	130	3.9
13	321	2,862	134	4.5
14	322	2,694	108	3.8
15	326	2,693	147	5.2
16	310	2,714	115	4.3

表6 日本で承認されている魚類ワクチン

病名	対象魚種	投与方法
ピブリオ病	アユ、サケ科魚	浸漬
	ブリ属	注射
α 溶血性レンサ球菌症	ブリ	経口
	ブリ属	注射
β 溶血性レンサ球菌症	ヒラメ	注射
	イリドウイルス	注射
イリドウイルス	ブリ属	注射
	シマアジ	注射

α 溶血性レンサ球菌+ピブリオの2価ワクチン有り
 α 溶血性レンサ球菌+イリドウイルスの2価ワクチン有り
 イリドウイルス+ピブリオ+α 溶血性レンサ球菌の3価ワクチン有り

表7 水産防疫の対象疾病と水産動物

対象疾病	水産動物
コイ春ウイルス血症	コイ科魚類 (コイ, キンギョ, その他のフナ属魚類, ハクレン, コクレン, ソウギョ, アオウオ)
コイヘルペスウイルス病	コイ科魚類 (コイ)
ウイルス性出血性敗血症 流行性造血器壊死症 ピシリケッチア症 レッドマウス病	サケ科魚類 (サケ科魚類の発眼卵および稚魚)
イエローヘッド病 伝染性皮下造血器壊死症 タウラ症候群 バキュロウイルス・ペナエイによる感染症 モノドン型バキュロウイルスによる感染症	クルマエビ類のエビ類 (クルマエビ属のエビ類の稚エビ)

カッコ内は輸入許可が必要な水産動物

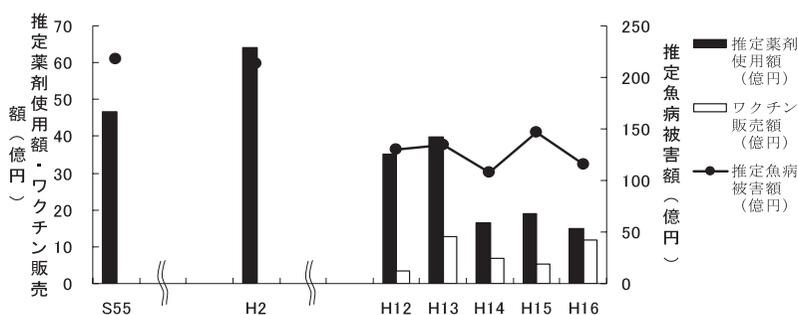


図3 水産用抗菌・抗生物質製剤使用額、水産用ワクチン販売額、魚病被害額の経年変化(推定)

注1: 水産用ワクチン販売額は『動物用医薬品, 医薬部外品及び医療用具生産(輸入)販売高年報』より。なお, 平成16年は集計中のため暫定値。

注2: 推定薬剤使用額, 推定魚病被害額は消費・安全局調査データより作成。

急減している。

このことは、養殖経営コストの改善となり、また、消費者の「養殖魚は薬漬け」という誤ったイメージを払拭するためにも歓迎すべきことであるが、一方で、治療薬の販売減少により、製薬会社はその開発・販売に消極的になるという側面を生じさせている。

(2) 水産用医薬品の開発の難しさ

養殖現場では、養殖魚種の多様化に伴い、新薬開発や既存薬の効能拡大が要望されているが、ワクチンについては開発が進んでいる反面、販売シェアが見込みにくい魚種の医薬品の開発・申請は着手しにくい状況がある。

医薬品の開発自体は、製薬会社が行うことが原則であるが、こうした状況を踏まえ、農林水産省では、「先端技術を活用した農林水産研究高度化事業」などにより、アユ冷水病やまたはウイルス性神経壊死症(VNN)などの水産用ワクチンの基礎研究に取り組んでいるところである。

また、(独)水産総合研究センターを中心に、都道府県水産試験場等関係者が連携して試験データを収集・提供するなどの協力を行い、新薬の開発や既存薬の効能拡大の円滑化が図られている。

例えば、フグ目魚類へのオキシテトラサイクリンの効能拡大については、製薬会社と関係研究機関の協力体制の下に平成15年から開発が進められ、昨年8月に効能拡大が承認された。

要 約

1. 我が国漁業において重要な位置を占める養殖業や天然資源の増大を図るための種苗生産において、水産用医薬品は欠かすことができない資材となっている。
2. 養殖業における魚病の発生動向は、医薬品の開発・普及、新疾病の発生などに左右されて変化しているが、近年は、漁場環境の改善、

ワクチンによる予防などによりその被害は減少傾向にある。

3. ワクチンの開発・普及により、抗菌・抗生物質製剤の使用量が急減したため、製薬会社は治療薬の開発・申請に着手しにくくなっている。そのため、試験研究機関による基礎研究の実施、試験データ提供などを通じ、新薬の開発、既存薬の効能拡大の円滑化が図られている。

Recent Trends in Medicine for Fish and Aquaculture in Japan

Kouhei OHISHI

*Food Safety and Consumer Affairs Bureau, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries,
1-2-1 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8950, Japan*

α 溶血性レンサ球菌症および 類結節症原因菌の薬剤耐性とその疫学 —各種動物由来株の α 溶血性レンサ球菌症原因菌の性状解析も含めて—

川西路子

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

抗菌物質投与による食用動物由来細菌の薬剤耐性の出現については、ヒトへの伝播という危惧感から公衆衛生や家畜衛生関連の国際機関や欧米において、その対策が課題となっており、OIE が作成した「動物および動物由来食品の抗菌剤耐性モニタリング/サーベイランスプログラムを調和させるためのガイドライン」[5]においても、検体を採取する動物種として各種家畜の他に養殖魚が含まれている。

養殖魚においては水産動物由来細菌の薬剤耐性について個々の地域的な研究報告があるものの、ここ 10 年以上組織だって全国的に調査した例はほとんどない。食用の水産動物においても全国的な薬剤耐性の発現状況を把握し、抗菌剤のヒトと水産動物の健康に対するリスク分析の基礎資料を得る必要があるため 2002 年に水産動物（養殖魚）由来の細菌を収集し抗生物質感受性の全国的調査を実施することとした。今回は、魚病細菌用に CLSI (米国臨床検査標準委員会) 寒天平板希釈法の培養温度、NaCl 濃度、培養時間などの至適条件を検討の上、供試薬剤毎の仮の精度管理限界値を設定した試みおよび薬剤感受性調査結果について紹介する。

また、日本で最も養殖生産量が多いブリ属魚類において発生および被害も多い α 溶血性レンサ球菌症の原因菌である *Lactococcus garvieae* は、1996

年に諸外国でヒトの心内膜炎および肝膿瘍、ウシの乳房炎、その他健康なイヌおよびネコなどの哺乳動物からしばしば分離される菌と同菌種であることが明らかにされ、薬剤耐性菌問題と同様、公衆衛生上の観点から、人・獣・魚共通感染症の起原因菌である可能性のある、注意を払うべき菌種と考えられている [7]。しかし、未だに本菌に関する研究報告は少なく、哺乳動物における病原性の有無や、日本のブリ属魚類における感染源および病原因子などについては不明な点が多く残されている。

そこで、今回、ブリ属魚類の α 溶血性レンサ球菌症の原因菌について、分類学的変遷を紹介し話題を提供したい。また、ヨーロッパで分離された各種動物由来株と日本で分離されたブリ由来株について、ブリおよびマウスにおける病原性、その他各種性状を比較して、その疫学的な関連性を精査したので、その概要も紹介する。

2. ブリ属魚類由来 α 溶血性レンサ球菌症および類結節症原因菌培養条件における仮の精度管理値の設定

水生動物由来細菌の精度管理については、現在、Disk 法および Broth 法について薬剤感受性測定法およびその精度管理が定められているが [17]、寒天平板希釈法については未だ定められていない。今回、水生動物由来細菌として、養殖魚の中で最も生産量が多いブリ属魚類（ブリ、カン

パチ、ヒラマサ)で発症の多い α 溶血性レンサ球菌症の原因菌である *L. garvieae* と類結節症の原因菌である *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* (*P. damsela* subsp. *piscicida*) を選択し、各菌の培養条件における精度管理値をヒトおよび動物由来細菌の CLSI の寒天平板希釈法に準拠した方法 [16] により定めることとした。

培養条件は、ブリの生息温度が $25 \pm 2^\circ\text{C}$ であることおよび日本での過去の薬剤感受性報告がこの条件であることなどにより、*L. garvieae* については、培養温度 25°C 、培養時間 24 時間、培地はミューラーヒントン寒天培地とし、*P. damsela* subsp. *piscicida* については 25°C 、48 時間 2% NaCl 添加ミューラーヒントン寒天培地とした。各精度管理株 7 株について各 14 薬剤の MIC 値を *L. garvieae* の条件で 18 回、*P. damsela* subsp. *piscicida* の条件で 13 回測定し、MIC の最頻値 $\pm 1 \log_2$ を仮の精度管理値とした。仮の精度管理値については、本会報「動物由来細菌に対する抗菌性物質の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法」[18] に掲載した。

これらの結果を、現在標準の培養条件ミューラーヒントン寒天培地で 35°C 、16 ~ 20 時間培養で規定されている精度管理値と比較したところ、12 の精度管理株、各薬剤の組み合わせで、CLSI の精度管理値より低い値となるものがあり、これは、今回検討している培養温度が 25°C と標準の培養条件と 10°C も低いことによる影響と考えられた。

また、*P. damsela* subsp. *piscicida* の培養条件下ではアミノグリコシド系の KM、GM と各精度管理株の組み合わせで、CLSI の精度管理値より高い値となり、過去に Campos ら [2] も塩の添加によりアミノグリコシド系の MIC 値が上昇することを報告しているが、培地に塩が添加されていることが原因と考えられた。

つまり、測定した MIC 値にはヒトおよび動物由来細菌の CLSI の寒天平板希釈法で定める精度管理値の範囲に含まれないものもあり、現在 CLSI で定められている標準的な培養条件による精度管理値は、今回の魚病細菌である *L. garvieae* および *P. damsela* subsp. *piscicida* の培養条件で

は適用できないと考えられた。

CLSI の精度管理限界値設定のガイドラインに準拠するには最低 5 試験実施機関における 100 回以上の試験成績に基づき、設定する精度管理値の範囲は 95% 信頼限界を含むことが必要である。そのため、今回の精度管理値は動物医薬品検査所の試験成績に基づき設定した暫定的な参考値である。今後 CLSI により、水産動物由来細菌のための寒天平板希釈法による薬剤感受性測定法の制定が望まれる [9]。

3. ブリ属魚類由来 α 溶血性レンサ球菌症および類結節症原因菌の薬剤耐性

近年の海面養殖魚由来病原細菌における薬剤感受性を調査するため、2002 年 6 月 ~ 11 月に西日本を中心とした広範な地域からブリ属魚類由来の *L. garvieae* 170 株と *P. damsela* subsp. *piscicida* 74 株を収集した。最小発育阻止濃度 (MIC) は、動物由来細菌における CLSI 寒天平板希釈法を対象細菌に適合するよう培養温度、培養時間、培地条件を変更し、2. で紹介した仮の精度管理値を用いて実施した。

供試薬剤は 2 疾病の適用薬剤と耐性株が報告されたことのあるアミノグリコシド系薬剤およびヒトでの薬剤耐性が問題となっているキノロン剤とし、*L. garvieae* には ABPC, DSM, KM, GM, EM, LCM, OTC, FOM, FMQ, ERFX, CP, FF, SMMX, TMP を、*P. piscicida* には ABPC, BCM, DSM, KM, GM, OTC, FOM, OA, FMQ, ERFX, CP, FF, SMMX, TMP の各 14 薬剤を選択した。

L. garvieae では、調査薬剤 14 薬剤中、3 薬剤 (EM, LCM, OTC) の MIC 分布が 2 峰性を示し、耐性パターンは EM, LCM, OTC の 3 剤耐性パターンのみで耐性率は 44.1% であった (表 1)。他の 95 株 (55.9%) は感受性であった。3 剤耐性を示した菌株はいずれの県でも分離されており、分離時期も 2002 年 4 月 11 日から 11 月 8 日と収集時期全般にわたっていた。3 剤耐性を示した 75 株中、EM, LCM, OTC の使用経歴がある養殖場から分離されたのはそれぞれ 24 株、2 株、4 株であり、使用経歴と薬剤耐性には相関が認められな

表1 *Lactococcus garvieae* の薬剤感受性成績

供試 薬剤	MIC (mg/ml)													MIC ₅₀ (mg ml ⁻¹)	MIC ₉₀ (mg ml ⁻¹)	BP* (mg ml ⁻¹)	耐性 株数 (%)		
	≤ 0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512					>512	
ABPC	133	37													0125	0.25			
DSM								3	116	40	11				16	32			
KM					2		142	26							8	16			
GM				3	147	20									2	4			
EM	74	21			5	1	10	1			1	27	25	5	0.25	512	1	75(44.1)	
LCM									50	45		7	44	10	14	32	512	64	75(44.1)
OTC	59	36					10	13	33	19					0.25	32	1	75(44.1)	
FOM											1	130	39		128	256			
FMQ								40	110	20					32	64			
ERFX	25	70	75												0.25	0.5			
CP					71	99									2	2			
FF					95	75									1	2			
SMMX														170	>512	>512			
TMP					17	130	23								4	8			

*BP: ブレークポイント

かった。

Aoki ら [1] による愛媛、鹿児島、熊本、高知、三重、長崎、徳島、和歌山、山口の 9 県で分離された *L. garvieae* の薬剤感受性成績 (1986 ~ 1987 年) においても EM, LCM, OTC の 3 剤耐性株が報告されている。*L. garvieae* の不活化菌液を主剤とする α 溶血性レンサ球菌症に対するワクチンが平成 9 年に承認され、養殖現場で広く使用されており [15]、ワクチンによる疾病予防により抗菌性物質の使用量が低下していると考えられる [12] が、今なお約 10 年前と同じ 3 薬剤について高い耐性株 (44.1%) が認められ、この 3 剤耐性遺伝子が時間を越えて広い地域に伝播している可能性が考えられた。なお青木らの報告 [8] で認められた CP, EM, LC の 3 剤耐性パターンは今回の調査では認められなかった。

一方、*P. damsela* subsp. *piscicida* では調査薬剤 14 剤中、8 剤 (ABPC, KM, OTC, OA, FMQ, CP, SMMX, TMP) の MIC 分布が 2 峰性を示し、耐性率は KM (63.5%), OTC (77.0%), OA (62%), FMQ (77.0%), CP (75.7%), SMMX (97.3%) と高かった (表 2)。耐性パターンは単剤から 7 剤まで 5 パターンみられ、最も多かったのは CP, KM, OA, OTC, SMMX, FMQ の 6 剤耐性型であった。どの薬剤にも感受性を示す株は 74 株中 2 株

(2.7%) のみであった。水産用医薬品として使用されていない TMP, KM にも耐性が認められた。Kim ら [13] による愛媛、鹿児島、長崎、徳島の 4 県で分離された *P. damsela* subsp. *piscicida* の薬剤感受性成績 (1989 ~ 1991 年) と比較すると、耐性が認められた 8 剤中 7 剤は同じであった [10]。

P. damsela subsp. *piscicida* は *L. garvieae* に比較して耐性を示す薬剤が多く、耐性率も高かった。 α 溶血性レンサ球菌症は急性の感染症であるが、類結節症は長期間持続感染する疾病であり、病原細菌が長期間にわたって薬剤に暴露されるため耐性菌が選択されたものと考えられる。したがって慢性感染症である類結節症においては特に薬剤の適正使用が耐性菌の出現を抑制するために重要であると考えられた。平成 2 年に水産用として承認されたクロラムフェニコール系の FF に対しては 2 菌種とも耐性株は認められず、現在、水産現場においても有効であると考えられた。また、近年食用動物におけるキノロン剤使用による人の健康に及ぼす影響が懸念されているが、今回の調査では、フルオロキノロン (ERFX) 耐性株は全く認められなかった。

以上のように、今回の調査では 2 菌種とも約 10 年前の報告と、ほぼ同じ薬剤にのみ耐性が認められ、危惧されるような新たな薬剤に対する耐性お

表 2 *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* の薬剤感受性成績

供試 薬剤	MIC (mg/ml)													MIC ₅₀ (mg ml ⁻¹)	MIC ₉₀ (mg ml ⁻¹)	BP* (mg ml ⁻¹)	耐性菌 株数 (%)		
	>0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512					>512	
ABPC	72			1					1						≤ 0.125	≤ 0.125	0.25	2(2.8)	
BCM					71	3									2	2	—		
DSM					2	38	24			6	3	1			4	32	—		
KM						22	3	2						47	>512	>512	64	47(63.5)	
GM			3	36	33	2									1	2	—		
OTC	17						1	30	13	11	2				8	32	0.5	57(77.0)	
FOM				1	50	22		1							1	2	—		
OA	17	11			3	27	16								2	4	0.5	46(62.0)	
FMQ	2	15			12	13	32								2	4	0.5	57(77.0)	
ERFX	54	20													≤ 0.125	0.25	—		
CP				7	11				1	40	15				32	64	4	56(75.7)	
FF			33	41											0.5	0.5	—		
SMMX								2							>512	>512	32	72(97.3)	
TMP	1	3	24	36							1	4	3	10	54	>512	>512	32	72(97.3)
											1	7	2		1	256	8	10(13.5)	

*BP：ブレイクポイント

および薬剤耐性率の急激な増加は認められなかった。

4. 各種動物由来 α 溶血性レンサ球菌原因菌株の性状解析

ブリ属魚類の α 溶血性レンサ球菌症は、1974 年夏にはじめて西日本の養殖場で発生し、それ以降、毎年各地で発生して甚大な被害を与えてきている疾病である。α 溶血性レンサ球菌症を発症したブリからグラム陽性のレンサ状球菌が分離され、当時は *Streptococcus faecalis* あるいは *Streptococcus faecium* と近似する性状を示すが完全に性状が一致しないために、便宜的に *Streptococcus* sp. とされた。

1991 年に Kusuda ら [14] は、本菌をその生物学的性状 (10℃ ~ 45℃, 6.5%NaCl, pH9.6, および 0.1%メチレンブルーミルクで発育,カタラーゼ陰性) から *Enterococcus* 属の菌種とし、*Enterococcus* 属の既知の菌種との DNA ハイブリダイゼーションで同一性が 25%以下であったことから、新菌種として *Enterococcus seriolicida* を提唱した。

その後、*E. seriolicida* については、1993 年に Domench ら [3] が膜蛋白の SDS-PAGE 像および 16S rRNA 遺伝子の塩基配列から *L. garvieae* と相

同であること、および 1996 年に Eldar ら [4] が全菌体蛋白の SDS-PAGE 像で *L. garvieae* と類似しており、DNA ハイブリダイゼーションで 70%以上の同一性があることを報告した。さらに、1996 年に Teixeira ら [20] は DNA ハイブリダイゼーションで 70%以上相同であり、ハイブリッドの安定度 (Δ Tm) が 1℃ 以内に収まること、また 10℃, 42℃, 45℃ および 6.5%NaCl 存在下で生育することから、*E. seriolicida* は *L. garvieae* と同一菌種であるとした。

ブリ属魚類由来以外の *L. garvieae* については、1981 年にはじめて Garvie ら [6] により乳牛の乳房炎から分離され、新菌種 *Streptococcus garvieae* と命名された。その後 1985 年に *Lactococcus* 属が新たに設定され [19], *S. garvieae* は現在 *L. garvieae* と認知されている。ウシや水牛では、その後も乳房炎、乳汁より分離される細菌として報告があるが、その他の感染症での報告はない。ヒトでは人工弁を装着した患者および老人の心内膜炎、免疫抑制状態の患者の肝膿瘍、骨髄炎から *L. garvieae* が分離されている。その他、健康なイヌ、ウシの扁桃、ネコの顔、カメの結膜からも本菌が分離されている。このように *L. garvieae* は、哺乳動物から病巣を含め広く分離されているが、感染症の原因菌であるのか、二次感染菌であるのか明らかに

されていない。

そこで、日本で分離されたブリ属魚類由来株と他の動物由来株との疫学的関係および *L. garvieae* の哺乳動物への病原性について調べることを目的に、ヨーロッパ（イギリス、イタリア、スペインおよびベルギー）で分離されたウシ（乳房炎：10株）、イヌ（1株）、ネコ（2株）、ウマ（1株）、ブタ（2株）ならびにマス由来株（病魚：3株）および日本で分離されたブリ由来株（病魚：1974年分離2株および2002年分離11株）の合計32株を供試し、ブリおよびマウスにおける病原性、バクテリオファージに対する感受性、パルスフィールド

ドゲル電気泳動（PFGE）パターンを調べた。

その結果、ブリに対してブリ属魚類由来株は強い病原性を、マス由来株は弱病原性を、一方その他の陸生動物由来株は病原性を示さなかった。マウスに対してはいずれの株も病原性を示さなかった。またブリ属魚類由来株はバクテリオファージに対して感受性を示したが、その他動物の由来株は感受性を示さなかった（表3）。PFGE解析では、ブリ属魚類由来は1974年由来株も含め相同性が80%以上と高かったが、由来動物が異なる株間では相同性は低かった（図1）[11]。

以上のことから日本でブリ属魚類に分布してい

表3 各種動物由来 *L. garvieae* のブリおよびマウスにおける病原性とファージ感受性

株名	由来		分離年	死亡率		ファージ感受性			
	動物	国		ブリ	LD ₅₀ (CFU/Fish)	マウス	PLgW-1	PLgY-16	PLgY-30
KG9502	Yellowtail	Japan	1995	10/10	<10 ²	0/10	+	+	+
Lg2	Yellowtail	Japan	2002	10/10	<10 ²	0/10	+	+	+
Lg6	Amberjack	Japan	2002	10/10		1/10	+	+	-
Lg8	Yellowtail	Japan	2002	10/10		0/10	+	-	-
Lg27	Yellowtail	Japan	2002	10/10		0/10	+	+	+
Lg38	Yellowtail	Japan	2002	10/10		1/10	+	+	+
Lg44	Yellowtail	Japan	2002	10/10		1/10	+	+	-
Lg74	Yellowtail	Japan	2002	10/10		0/10	+	+	+
Lg96	Yellowtail	Japan	2002	9/10		0/10	+	+	+
Lg122	Kingfish	Japan	2002	10/10		0/10	+	+	-
Lg147	Yellowtail	Japan	2002	10/10		0/10	+	+	-
ATCC49156 ^T	Yellowtail	Japan	1974	0/10		0/10	+	+	+
ATCC49157	Yellowtail	Japan	1974	2/10		0/10	+	+	+
CP-1	Trout	Spain	1991	8/10	5.3 × 10 ⁷	0/10	-	-	-
01/5664	Trout	Spain	2001	6/10	5.9 × 10 ⁷	0/10	-	-	-
1684	Trout	Italy	1997	2/10		1/10	-	-	-
BCCM8501	Cow	Belgium	1979	0/10		0/10	-	-	-
BCCM9443	Cow	Belgium	1947	0/10		0/10	-	-	-
BCCM9472	Cow	Belgium	1989	0/10		0/10	-	-	-
BCCM14413	Cow	Belgium	1993	0/10		0/10	-	-	-
BCCM14415	Cow	Belgium	1993	0/10		0/10	-	-	-
BCCM14416	Cow	Belgium	1993	0/10		1/10	-	-	-
BCCM14419	Cow	Belgium	1993	0/10		0/10	-	-	-
BCCM14492	Cow	Belgium	1994	0/10		0/10	-	-	-
G-34	Cow	Spain	1994	0/10		0/10	-	-	-
ATCC43921 ^T	Cow	United Kingdom	1984	0/10		0/10	-	-	-
1364/02b	Pig	Spain	2002	0/10		0/10	-	-	-
170/03a	Pig	Spain	2003	0/10		0/10	-	-	-
BCCM13620	Cat	Belgium	1993	0/10		0/10	-	-	-
BCCM13633	Cat	Belgium	1993	0/10		0/10	-	-	-
BCCM12175	Dog	Belgium	1992	0/10		0/10	-	-	-
BCCM14493	Horse	Belgium	1994	1/10		0/10	-	-	-
		Control PBS		0/10		0/10			

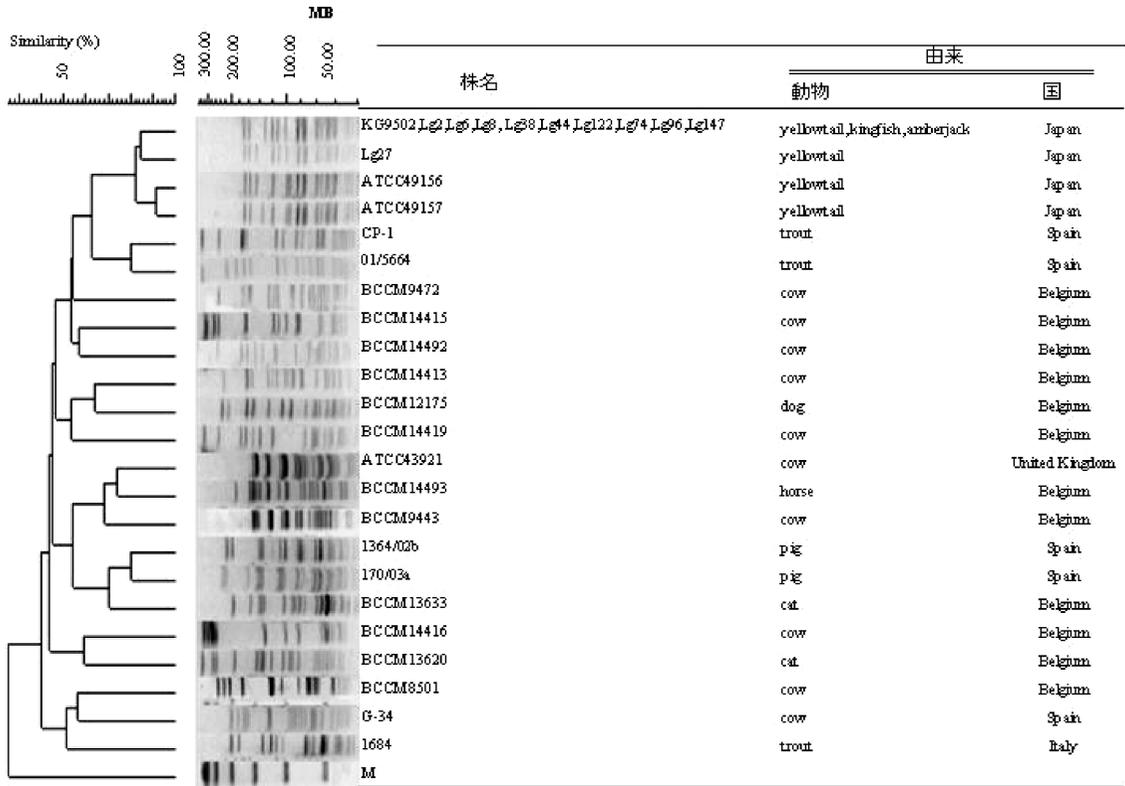


図1 各種動物由来 *L. garvieae* の PFGE パターン

る株は、日本で α 溶血性レンサ球菌症の発生が認められた 1974 年由来の株を含め非常に近似であり、1974 年以降ブリへ病原性を獲得した特定の由来株が日本のブリ属魚類において分布している可能性が示唆された。西日本のような広い地域において、30 年以上の長い期間にわたってほぼ同じ PFGE パターンを示す株が分布しているという現象は、他の家畜由来の病原細菌では認められることはなく非常に興味深い。その原因の解明は困難であるが、養殖業に特徴的な、沖合の「もじゃこ（ブリの稚魚）」を導入し養殖を実施する飼育形式、その「もじゃこ」の流通や、餌なども感染源として考えられる。一方、1997 年にブリ用の不活化ワクチンが日本で承認されて以降、現在まで混合ワクチンを含め 10 種のワクチンが承認されており、これらのワクチンが使用されたことにより本疾病の発生は激減してきている [15]。いずれのワクチンも日本のブリ属魚類由来株を製造用株と

しているが、今回調査した日本で分布している株の近似性からワクチン株と流行株の抗原性が一致していることが推察され、高いワクチン効果に繋がっていると考えられる。

また、今回の調査では、ブリへの病原性をはじめとし、フェージ感受性、PFGE パターンなど、日本のブリ属魚類由来の株は、他の動物由来の株とは非常に異なる特徴があることが示された。

日本では、ブリを生食する文化があるが、ヒトから分離された例はないこと、Vela ら [21] が調べた PFGE パターンと比較するとヒト由来とブリ属魚類由来株はパターンが異なることなどから、ブリ属魚類由来株がヒトへ感染する可能性は極めて低いことが考えられる。日本のブリ属魚類由来株については、今後、分類学上の再整理を視野に、ヒト由来株も含めて調査し、感染源、病原性などを究明する必要がある。

5. おわりに

今回の薬剤感受性調査では *L. garvieae* および *P. damsela* subsp. *piscicida* の2菌種とも約10年前の報告と、ほぼ同じ薬剤にのみ耐性が認められ、危惧されるような新たな薬剤に対する耐性および薬剤耐性率の急激な増加は認められなかった。薬剤耐性菌対策には、薬剤耐性の動向を把握し、抗菌剤の適正使用を指導する必要がある、今後も魚病細菌の薬剤感受性について周期的にモニタリングを実施することが重要である。

また、薬剤感受性が異なる施設および異なる時期に調査した結果を客観的に比較することができるよう、水産動物由来細菌のための寒天平板希釈法による精度管理値および薬剤感受性測定法の制定が望まれる。

一方、ブリ属魚類の α 溶血性レンサ球菌症の原因菌である *L. garvieae* については、ワクチンが市販されて以降発生が減少しているが、今後、異なるタイプの株が分布し、ワクチンブレイクが生じることがないかモニタリングしておく必要がある。また、ヒト、ウシ、魚、環境中での生態、感染経路、病原性など *L. garvieae* については不明な点が多く、今後分類学上の再整理も視野に入れた研究が進むことが望まれる。

6. 謝 辞

薬剤感受性調査の遂行に当たり培養温度などご助言頂きました東京水産大学大学院 青木先生、廣野先生、養殖研究所 飯田先生に深謝致します。

また、魚類防疫業務、研究業務がご多忙の中、菌株の収集にご協力下さいました各県の水産試験場、魚病指導センター、漁業指導所、水産研究所、水産研究部担当者の皆様に心から感謝いたします。

要 約

1. ブリ属魚類由来 α 溶血性レンサ球菌症および類結節症原因菌培養条件における仮の精度管

理値を設定した。

2. 2002年の薬剤感受性調査の成績は、*L. garvieae* (1986～1987年)、*P. damsela* subsp. *piscicida* (1989～1991年)とほぼ同様であり、新たな耐性の出現および耐性率の著しい増加は認められなかった。
3. 日本でブリ属魚類に分布している *L. garvieae* 株は非常に近似であり、他の魚類および動物由来の株と異なる特徴があることが示された。

参考文献

- 1) Aoki T, Takami K, Kitao T: Drug resistance in a non-hemolytic *Streptococcus* sp. Isolated from cultured yellowtail, *seriola quinqueradiata*, a marine fish. *Dis Aquat Org*, 8, 171-177 (1990)
- 2) Campos JM, Gill CJ, Hare RS, et al.: Effect of NaCl supplementation of Mueller-Hinton broth on susceptibility of staphylococci to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, 29, 152-154 (1986)
- 3) Domenech A, Prieta J, Fernandez-Garayzabal JF, et al.: Phenotypic and phylogenetic evidence for a close relationship between *Lactococcus garvieae* and *Enterococcus seriolicida*. *Microbiologia*. 9, 63-68 (1993)
- 4) Eldar A, Ghittino C, Asanta L, et al.: *Enterococcus seriolicida* is a junior synonym of *Lactococcus garvieae*, a causative agent of septicemia and meningoencephalitis in fish. *Curr Microbiol*, 32, 85-88 (1996)
- 5) Franklin A, Acar J, Authony F, et al.: Antimicrobial resistance: harmonization of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and animal-derived food. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*, 20, 859-870 (2001)
- 6) Garvie, E I, Farrow J A E, Phillips B A: A taxonomic study of some strains of streptococci which grow at 10 °C but not at 45 °C including *Streptococcus lactis* and *Streptococcus cremoris*. *Zbl Bakt Hyg. I Abt Orig*. C2, 151-165 (1981)
- 7) Kawanishi M: *Lactococcus garvieae*, the pathogen

- which causes streptococcosis in yellowtail. Japanese J Lactic Acid Bacteria, 14, 2-6 (2003)
- 8) Kawanishi M, Kojima A, Tamura Y, et al.: Drug resistance and pulsed-field gel electrophoresis patterns of *Lactococcus garvieae* isolates from cultured seriola (yellowtail, amberjack and kingfish) in Japan. Lett Appl Microbiol, 40, 322-328 (2005)
 - 9) Kawanishi M, Kojima A, Tamura Y, et al.: Quality control ranges of minimum inhibitory concentrations for *Lactococcus garvieae* and *Photobacterium damsela* subs. *piscicida*. Fish Pathol, 39, 111-114 (2004)
 - 10) Kawanishi M, Kijima M, Tamura Y. et al.: Drug resistance and random amplified polymorphic DNA analysis of *Photobacterium damsela* ssp. *piscicida* isolates from cultured seriola (yellowtail, amberjack and kingfish) in Japan. Lett Appl Microbiol, 42, 648-653 (2006)
 - 11) Kawanishi M, Yoshida T, Suzuki S, et al.: Differences between *Lactococcus garvieae* isolated from the genus *Seriola* in Japan and those isolated from other animals (trout, terrestrial animals from Europe) with regard to pathogenicity, phage susceptibility and genetic characterization. J Appl Microbiol, 101, 496-504 (2006)
 - 12) Kijima M, Tamura Y: International trend for containment of antimicrobial resistance. Proceedings of the Japanese Society of Antimicrobials for animals, 22, 1-8 (2000)
 - 13) Kim E, Aoki T: Drug resistance and broad geographical distribution of identical R plasmids of *Pasteurella piscicida* isolated from cultured yellowtail in Japan. Microbiol Immunol, 37, 103-109 (1993)
 - 14) Kusuda R, Kawai K, Salati F, et al.: *Enterococcus seriolicida* sp. nov., a fish pathogen. Int J Syst Bacteriol, 41, 406-409 (1991)
 - 15) Nakanishi T: Current status of the use and development of fish vaccines in Japan and overseas. Proceeding of Japan Fisheries Resource Conservation Association 9, 7-12 (2003)
 - 16) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. Approved standards M31-A2. 22(6) National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa (2002)
 - 17) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial disk susceptibility testing of bacteria isolated from aquatic animals. Approved report M42-R. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa (2003)
 - 18) Japan Society of Antimicrobials for Animals: Revision of the Determination Method of the MIC of Antimicrobials against Bacteria Isolated from Animals. Proceedings of the Japanese Society of Antimicrobials for Animals, 49-60 (2003)
 - 19) Schleifer KH, Kraus J, Dvorak C, et al: *Streptococcus lactis* and related streptococci to the genus *Lactococcus* gen. nov. Syst Appl Microbiol, 6, 183-95 (1985)
 - 20) Teixeira LM, Merquior VL, Vianni MC, et al.: Phenotypic and genotypic characterization of atypical *Lactococcus garvieae* strains isolated from water buffalos with subclinical mastitis and confirmation of *L. garvieae* as a senior subjective synonym of *Enterococcus seriolicida*. Int J Syst Bacteriol, 46, 664-668 (1996)
 - 21) Vela AI, Vazquez J, Gibello A, et al.: Phenotypic and genetic characterization of *Lactococcus garvieae* isolated in Spain from lactococcosis outbreaks and comparison with isolates of other countries and sources. J Clin Microbiol, 38, 3791-3795 (2000)

Drug Resistance of *Lactococcus garvieae* and *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* Isolates from Cultured *Seriola* (Yellowtail, Amberjack and Kingfish) in Japan
— Differences between *Lactococcus garvieae* Isolated from the Genus *Seriola* in Japan and those Isolated from the Other Animals —

Michiko KAWANISHI

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

1. We measured the MICs of 14 drugs for the 4 strains and 5 quality control strains under culture conditions recommended for *L. garvieae* and *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* and determined tentative quality control ranges from the model MIC $\pm 1 \log_2$ dilution step.
2. Antimicrobial resistance pattern of *L. garvieae* and *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* observed in 2002 is similar to that observed in the latter half of 1990's.
3. *L. garvieae* isolated from the *seriola* in Japan appears to be very different from the isolates obtained from the other animals and the isolates prevalent among the genus *Seriola* in Japan might be homogenous.

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相当と認めた場合。

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。

(役員に任務)

第10条 役員に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. 理事および監事を選出。
2. 臨時総会は理事会が特に必要と認めるときに開催する。

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13年11月24日制定

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

- ①当研究会の事業として検討した課題に関する報告。
- ②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。
- ③新薬等についての学術的総説等で編集委員会から依頼、または投稿されたもの。
- ④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) 「研究論文」については、次の要領で執筆する。

- ①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、正と副（写真・図表はコピー可）の2部とフロッピーディスクを提

出する。

- ②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。
 - ③第1頁目は表紙とし、標題、著者名（全員）、所属機関名及び所在地（郵便番号を含む）、和文で記載する。表題が20字を超える場合は20以内のランニングヘッドを記載する。最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。
 - ④第2頁目は和文要約とし、論文内容を360字以内に要約し明確に述べる。
 - ⑤第3頁目は英文SUMMARYとし、英文の標題、著者名、筆頭著者の所属機関名および所在地（郵便番号を含む）を記載し、次いで論文内容を260語以内の英文SUMMARYを記載する。
 - ⑥第4頁以降は本文とし、緒言、材料および方法、成績、考察、引用文献、謝辞（必要な場合のみ）の順に記載する。図、表、写真はそれぞれ1点ずつ1枚の用紙に作成する。これらについての具体的な要領は「日本産業動物獣医学会誌投稿規程」に従う。
 - ⑦文中の薬剤・抗菌剤名は成分名とし、商品名は使用しない（主成分及びその含有濃度等で記載）。抗菌剤の略語は本会制定に従う。なお、本文中に初出の薬剤名の一般名はフルネームに併せて略語を括弧内に記載し、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載し、脚注に「本会制定の略号」に従った旨を記載する。
 - ⑧上記以外の執筆要領は「日本産業動物獣医学会誌投稿規程」を準用する。
- (3) 「特別寄稿」、「特集」および「参考資料」
- ③の執筆要領は原則として「研究論文」に準ずるが、本文の記載方法等について著者の判断による若干の変更を認める。

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, 構成等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) 本規定の制限ページを超過したとき, 1ペー

ジ当たり 5,000 円。

- (2) 別冊の実費。
- (3) 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

別途指示する編集委員会宛とする。

但し, 「研究論文」の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内
動物用抗菌剤研究会
TEL 0422-31-4151 (内線 253 ~ 255)
FAX 0422-31-4560

1. 平成 19 年度総会次第

平成 19 年度定期総会は平成 19 年 4 月 28 日(土) 午前 10 時から日本獣医生命科学大学 312 講義室にて、後述の第 34 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 18 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 28 号 (64 頁) を発行・配布した。
特集として、「薬剤耐性菌の耐性メカニズムの最近の知見」、「ポジティブリスト制に伴う動物用医薬品暫定使用禁止期間」および「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」を掲載した。
- 2) 平成 18 年度定期総会の開催
平成 18 年 4 月 22 日 (土) に開催した。
- 3) 第 33 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、「家畜等に由来する薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」と題して北里大学医学部の井上松久先生に、「抗菌剤耐性菌を巡る国際情勢」について 日本動物用医薬品協会の大島 慧先生に講演をいただいた。
続いてシンポジウムⅠでは、「薬剤耐性菌の耐性メカニズムの最近の知見」というテーマで東京薬科大学薬学部の野口雅久先生に、シンポジウムⅡでは、「ポジティブリスト制に伴う動物用医薬品暫定使用禁止期間」というテーマで本研究会理事長の小久江栄一先生に講演していただいた。
シンポジウムⅢでは、「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」というテーマ

で、「セファレキシリン」についてビルバック ジャパン (株) の伊東由紀子先生に、「ロメフロキサシン」について千寿製薬 (株) の守先 眞由美先生に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, 廣野, 近藤, 真木, 中澤 (東京海洋大), 畑井各委員)
ブリのレンサ球菌症の原因菌 *Lactococcus garvieae* より得られた MLS, LCM, TC 耐性の伝達性 R プラスミドの構造を明らかにした。R プラスミド pKL0018 の全長は 20,034bp で、20 個の ORF が存在し、それらは薬剤耐性遺伝子、トランスポゾン、プラスミドの複製・伝達に関連する遺伝子および機能未知遺伝子であった。薬剤耐性遺伝子の内、MLS (LCM) 耐性遺伝子は *ermB*, TC 耐性遺伝子は *tetS* にそれぞれ分類された。次いで、TILLING (Targeting Induced Local Lesions in Genomes) を用いて魚病細菌のキノロン耐性株の迅速検出法を開発した。
- 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)
「犬の細菌性膿皮症および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」について、案は既に作成され、臨床現場でその案が基準として使用可能か否かについて、細菌性膿皮症は岩崎委員長が、細菌性尿路感染症は深田委員が検証した。現在その成績をまとめ中で、その内容を検討の上、最終的な基準 (動物用抗菌剤研究会) として完成予定である。
- 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，高橋，内田，廣瀬（明治製菓），加藤（山形NOSAI），杉山（愛媛NOSAI），渡辺（開業養豚），山田（開業大動物），澤田，片岡各委員）

1997年に作成した「動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）」の改訂を検討するために，臨床現場獣医師の意見を聞きながら進めることとした。検討担当は豚の肺炎：渡辺，牛の肺炎：加藤，豚の下痢：渡辺・山田，牛の下痢：山田，乳房炎：杉山とし，上がって来た意見をまとめ，次のステップとして国，関係機関との調整，意見を聞きながら改訂案作成を目指す。臨床現場での評価が無理なくまた客観的に行われる方法へ改訂すると共に，社会的に，また国の機関で十分な評価が得られる基準としたい。

④第3回日本獣医内科学アカデミーにおける教育講演

平成18年8月13日（日）に，「小動物における抗菌剤の使い方」というテーマで，日本大学の鎌田 寛先生，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シンポジウム委員会の開催

委員会（澤田委員長，平山，高橋，桑野，内田，阪野，桜井，片岡各委員）

平成19年1月27日（土）に委員会を開催し，第34回シンポジウムの内容，演者について検討した。

(2) 平成18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19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並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並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19年度の事業計画として，上記の平成18年度事業をほぼ承継・発展させる観点から，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29号の発行・配布

2) 魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討事業

3) 小動物における臨床試験評価基準の検討事業

4) 家畜における臨床試験評価基準改訂の検討事業

5) 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10日（金）～12日（日）に開催予定の第4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19年度定期総会の開催

7) 第34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19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。

2. 第34回シンポジウムの開催

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は「畜水産分野における薬剤耐性菌の動向と対策」というテーマで，「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β-lactamases（ESBLs）産生菌，Metallo-β-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，「α溶血性レンサ球菌症及び類結節

症の薬剤耐性とその疫学—各種 α 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動物医薬品検査所の川西路子先生にそれぞれ講演していただいた。

今回の演題は、人と家畜の双方において注意すべき病原菌の薬剤耐性、乳牛の診療現場における

耐性菌の監視と抗菌剤の慎重使用、わが国の養殖産業における医薬品使用の現状と耐性菌の現状に関するそれぞれ最新の知見・情報で貴重な内容であり、討論も終始活発で大変有意義であった。

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18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	480,000	405,000		75,000	3,000 × 135 名分 10,000 × 42 口分 シンポジウム、抗菌剤マニュアル販売・印税
賛助会費	410,000	420,000	10,000		
繰越金	1,114,578	1,114,578			
雑収入	200,000	150,519		49,511	
合 計	2,204,578	2,090,097		114,481	

[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	260,000	118,236		141,764	印刷代、封筒・コピー代 切手代、はがき代 事務用品 通勤費、都内交通費 プロバイダー料金
事務手当	50,000	29,200		20,800	
印刷費	15,000	44,415	29,415		
通信費	40,000	2,560		37,440	
消耗品費	25,000	746		24,254	
交通費	60,000	3,200		56,800	
HP維持費	60,000	38,115		21,885	
雑費	10,000	0		10,000	
会議費	325,000	42,489		282,511	総会資料印刷代 交通費等
総会費	50,000	9,600		40,400	
役員会議費	75,000	32,889		42,111	
専門部会会議費	200,000	0		200,000	
事業費	1,220,000	497,532		722,468	謝礼、要旨印刷等 編集・印刷費、送料等 文献・資料収集費 印刷費
資料配布費	40,000	0		40,000	
講演会費	300,000	202,136		97,864	
会報発行費	400,000	282,596		117,404	
資料収集費	20,000	9,500		10,500	
調査事業費	450,000	3,300		446,700	
雑費	10,000	0		10,000	
予備費	199,578	0		199,578	
特別事業費等積立金	200,000	200,000			特別事業費等
小 計	1,090,000	858,257		231,743	
次年度繰越	1,114,578	1,231,840	117,262		
合 計	2,204,578	2,090,097		114,481	

繰越金 1,231,840 三菱東京UFJ銀行普通預金 598,917 郵便振替 3,000
郵便貯金 609,612 現金 20,311
特別事業費等積立金 三菱東京UFJ銀行普通預金 800,292

監査の結果、以上の通り相違ありません

平成19年4月14日

監事 佐藤 静夫 ㊟
小久江 栄一 ㊟

(別表2)

平成19年度収支決算書

[収入の部]

(単位：円)

科 目	平成19年度 予 算 額	平成18年度 予 算 額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	474,000	480,000		6,000	3,000 × 158 名分 10,000 × 34 口分 (20 会員 + 7 社理事) シンポジウム (70 + 20 名)
賛助会費	340,000	410,000		70,000	
繰越金	1,231,840	1,114,578	117,262		
雑収入	200,000	200,000			
合 計	2,245,840	2,204,578	41,262		

[支出の部]

(単位：円)

科 目	平成19年度 予 算 額	平成18年度 予 算 額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	295,000	260,000	35,000		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	50,000	15,000	35,000		
通信費	40,000	40,000			
消耗品費	25,000	25,000			
交通費	60,000	60,000			
HP維持費	60,000	60,000			
雑費	10,000	10,000			
会議費	325,000	325,000			総会資料印刷代 会場使用料, 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	200,000	200,000			
事業費	1,220,000	1,220,000			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	450,000	450,000			
雑費	10,000	10,000			
予備費	205,840	199,578	6,262		
特別事業等 積立金支出	200,000	200,000			特別事業費等
合 計	2,245,840	2,204,578	41,262		

動物用抗菌剤研究会 理事・監事名簿

理事長	澤田 拓士	日本獣医生命科学大学	理事	左向 敏紀	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	〃	神保 勝彦	町田予防衛生研究所
事務局担当	片岡 康	日本獣医生命科学大学	〃	田村 豊	酪農学園大学
理事	青木 宙	東京海洋大学	〃	高橋 敏雄	農林水産省動物医薬品検査所
〃	五十君 静信	国立医薬品食品衛生研究所	〃	西沢 耕治	
〃	岩崎 利郎	東京農工大学	〃	中澤 宗生	(独)動物衛生研究所
〃	内田 幸治	ファイザー(株)	〃	中田 勝久	元 千寿製薬(株)
〃	岡野 圭介	シェリングプラウアニマ ルヘルス(株)	〃	中村 政幸	北里大学
〃	加地 祥文	厚生労働省食品安全部 監視安全課	〃	畑井喜司雄	日本獣医生命科学大学
〃	金井 久	群馬県中部家畜保健衛生所	〃	宮尾 陽子	東京都市市場衛生検査所
〃	金子 一幸	麻布大学	〃	福安 嗣昭	麻布大学
〃	鎌田 寛	日本大学	〃	矢ヶ崎忠夫	(社)日本動物用医薬品協会
〃	熊谷 進	東京大学	〃	八木澤守正	国際化学療法学会執行役員
〃	桑野 昭	ハムリ(株)			以上 29名
〃	阪野 哲也	(株)科学飼料研究所	監事	小久江栄一	東京農工大学
〃	桜井 健一	埼玉県中央家畜保健衛生所	〃	佐藤 静夫	全農家畜衛生研究所

(任期 平成 18 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

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

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

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

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

日本イーライリリー株式会社

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

日本全薬工業株式会社

〒 963-0196 福島県郡山市安積町笹川字平ノ上 1-1

ノバルティス アニマルヘルス株式会社 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

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

ファイザー株式会社 農産事業部

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

フォート・ダッジ株式会社

〒 104-0031 東京都中央区京橋 1-10-3
服部ビル 9F

フジタ製薬株式会社 東京研究所臨床センター

〒 193-0942 東京都八王子市柗田町 1211

ベーリンガーインゲルハイム

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

川崎三鷹製薬株式会社

〒 181-0013 三鷹市下連雀 4-16-39

明治製菓株式会社 動薬飼料部開発グループ

〒 104-0031 東京都中央区京橋 2-4-16

全農飼料畜産中央研究所

〒 300-4204 茨城県つくば市作谷 1708-2

全農家畜衛生研究所

〒 285-0043 千葉県佐倉市大蛇町 7

(財)日本抗生物質学術協議会

〒 141-0032 東京都品川区上大崎 2-20-8

(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、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
2005年9月

ANTIBIOTICS (抗生物質)

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

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

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

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

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS (合成抗菌薬)

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

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

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

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

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

D : 動物用抗生物質医薬品基準

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

1' : 1のうち配合剤の成分。

(1) : 現在は承認および指定が取り消されている。

2 : 米国で承認されている動物用薬品、飼料添加物 (FDA)。

3 : 米国で市販されている動物用薬品、飼料添加物。

4 : 獣医・畜産関係等の学会報告、専門誌などに見られるもの。

5 : 国外 (ECなど) において承認されている飼料添加物。

アンダーライン : 動物専用抗生物質 (日本)。

、´ : 飼料添加物、飼料添加物配合成分 (日本)、**、*´ (米国)。

○ : 新規に本表に記載されたもの。

△ : 訂正されたもの

() 内 : 慣用語。

参考資料 : 日本動物薬事協会編 (2002) : 動物用薬品用量要覧

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

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

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

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

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

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

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

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

(編集 : 小野浩臣・八木澤守正)

Antibiotics (alphabetical order)

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

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Framycetin(AGs)		Neomycin-B
Fusidic acid(Etc)	FA	
Gentamicin (AGs)	GM	
Griseofulvin (AFAs)	GRF	
Hetacillin(PCs)	IPABPC	Isopropylidenaminobenzylpenicillin
Hygromycin B(AGs)	HM-B	
Josamycin(MLs)	JM	
Kanamycin(AGs)	KM	
Kitasamycin(MLs)	LM(KT)	Leucomycin
Laidlomycin(Etc)	LDM	
Lasalocid(PEs)	LLC(LS)	
Latamoxef(CEPs)	LMOX	Moxalactam
Lincomycin(LCMs)	LCM	
Lonomycin(PEs)	LNM	
Lysocellin(PEs)	LSC	
Macarbomycin(PTs)	MC(MCB)	
Maduramicin(PEs)	MDRM	
Magnamycin(MLs)		Carbomycin
Mecillinam(PCs)	MPC	
Miconazole(AFAs)	MCZ	
Minocycline(TCs)	MINO	
△Mirosamicin(MLs)	MRM	Miperamicin
Monensin(PEs)	MNS(MN)	
Mycinamicin(MLs)	MNM	
Nafcillin(PCs)	NFPC	Ethoxynaphthylpenicillin
Nanafrocin(AFAs)	NNF	Nanaomycin
Narasin(PEs)	NRS	Methylsalinomycin
Neomycin(AGs)		Fradiomycin
Nisin(Etc)	NS	
Nosiheptide(PTs)	NHT	
Novobiocin(Etc)	NB	
Nystatin(AFAs)	NYS	
Oleandomycin(MLs)	OL(OM)	
Orienticin(PTs)	OET	
Oxacillin(PCs)	MPIPC	Methylphenylisoxazolylpenicillin
Oxytetracycline(TCs)	OTC	
Paromomycin(AGs)	PRM	Aminocidin
Perimycin(AFAs)	PRIM	
Pirlimycin(LCMs)	PLM	
Polymyxin-B(PTs)	PL(PM-B)	Sulfomyxin
Polynactin(Etc)	PNT	
Quebemycin(PTs)	QM	
Rifampicin(Etc)	RFP	Rifampin
Roxithromycin(MLs)	RXM	
Salinomycin(PEs)	SNM(SLM)	
Sedecamycin(MLs)	SCM	
Semduramicin(PEs)	SDRM	
Siccanin(AFAs)	SCN	
Spectinomycin(AGs)	SPCM(SPCT)	
Spiramycin(MLs)	SPM(SP)	
Streptomycin(AGs)	SM	
Streptothricin(Etc)	STR	Nouseothricin
Teicoplanin(PTs)	TEIC	
Terdecamycin(MLs)	TDM	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Tetracycline(TCs)	TC	
Tetronasin(PEs)	TNS	
Thiopeptin(PTs)	TPT	
Thiostrepton(PTs)	TST	
Tiamulin(Etc)	TML	
Ticarcillin(PCs)	TIPC	
Tilmicosin(MLs)	TMS	
△Tobicillin(PCs)	TBPC	
Tobramycin(AGs)	TOB	
Turimycin(MLs)	TUM	
Tylosin(MLs)	TS	
Tyrothricin(PTs)	TTC	
△Valnemulin(Etc)	VML	
Vancomycin(Pts)	VCM	
Virginiamycin(PTs)	VGM	

Synthetic antibacterial agents (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylsulfamethoxazole(SAs)	Ac-SMX	
Amprolium(APAts)	APL	
Arprinocid(APAts)	APC(ARP)	
Baquiloprim(Etc)	BLP	
Beclothiamine(APAts)	BT	
Benofloxacin(PCAs)	BFLX	Vebufloxacin
Binofloxacin(PCAs)	BNFX	
Buparvaquone(APAts)	BPVQ	
Carbadox(Etc)	CDX(CBD)	
Cinoxacin(PCAs)	CINX	
Ciprofloxacin(PCAs)	CPFX	
Clopidol(APAts)	CLP	
Danofloxacin(PCAs)	DNFX	
Decoquinat(APAts)	DEC	
Diclazuril(APAts)	DLZ(DZR)	
△Difloxacin(PCAs)	DFLX	
Difurazon(FDs)	DFZ	Nitrovin, Panazon
Dimetridazole(Etc)	DTZ	
Diminazene(APAts)	DNZ	
Dinitolmide(APAts)	DTM(ZL)	Zoalene
Enoxacin(PCAs)	ENX	
Enrofloxacin(PCAs)	ERFX	
Esafloxacin(PCAs)	ESFX	Apiroxacin
Ethopabate(APAts)	ETB	
Fleroxacin(PCAs)	FLRX	
Florfenicol(Etc)	FFC(FF)	
Flumequine(Etc)	FMQ	
Furaltadone(FDs)	FTZ	
Furazolidone(FDs)	FZ	
Glycarbylamide(APAts)	GCA	
Halquinol(Etc)	HQN	
Halofuginone(APAts)	HFN(HFG)	
Homosulfamine(SAs)	HS	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Ibafloxacin(PCAs)	IBFX	
Imidocarb(APAts)	IDC	
Ipronidazole(Etc)	INZ	
Isometamidium(APAts)	ITD	
Marbofloxacin(PCAs)	MBFX	
Metronidazole(Etc)	MNZ	
Miloxacin(PCAs)	MLX(MXC)	
Nalidixic acid(PCAs)	NA	
Nicarbazin(APAts)	NCZ	
Nifurstyrene(FDs)	NFS	
Nitrofurantoin(FDs)	NFT	Nitrofuracin
Nitrofurazone(FDs)	NFZ	Nitrofurural
Norfloxacin(PCAs)	NFLX	
Obioactin(APAts)	OAT	
Ofloxacin(PCAs)	OFLX	
Olaquinox(Etc)	ODX(OQD)	
Orbifloxacin(PCAs)	OBFX	
Ormetoprim(Etc)	OMP	
Oxolinic acid(PCAs)	OXA(OA)	
Pamaquine(APAts)	PMQ	
Parvaquone(APAts)	PVQ	
Pefloxacin(PCAs)	PFLX	
Pipemidic acid(PCAs)	PPA	
Piromidic acid(PCAs)	PA(PMA)	
Primaquine(APAts)	PRQ	
Pyrimethamine(APAts)	PYR	
Quinapyramine(APAts)	QPM	
Quindoxin(Etc)	QDX	
Robenidine(APAts)	RBD	
Ronidazole(APAts)	RDZ	
Rosoxacin(PCAs)	RSX	
Sarafloxacin(PCAs)	SRFX	
Sparfloxacin(PCAs)	SPFX	
Succinylsulfathiazole(SAs)	Sc-STZ	
Sulfabromomethazine(SAs)	SBM	
Sulfachloropyrazine(SAs)	SCPZ	Sulfaclozine
Sulfachlorpyridazine(SAs)	SCPD	
Sulfadiazine(SAs)	SDZ	Sulfapyrimidine
Sulfadimethoxine(SAs)	SDMX	Sulfadimethoxypyrimidine
Sulfadimidine(SAs)	SDD	Sulfamethazine, Sulfadimethylpyrimidine
Sulfadoxine(SAs)	SDOX	Sulfomethoxine
Sulfaethoxypridazine(SAs)	SEPD	
Sulfafurazole(SAs)	SFRZ	
Sulfamerazine(SAs)	SMR	Sulfamethylpyrimidine
Sulfamethizole(SAs)	SMTZ	Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole
Sulfamethoxazole(SAs)	SMX	Sulfisomezole
Sulfamethoxypridazine(SAs)	SMPD	
Sulfamethylphenazole(SAs)	SMPZ	
Sulfamoildapsone(SAs)	SMD(SDDS)	
Sulfamonomethoxine(SAs)	SMMX	
Sulfamoxole(SAs)	SMOX	Sulfamethyloxazole
Sulfanilamide(SAs)	SA	Sulfamine
Sulfanitran(SAs)	SNT	

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

動物用抗菌剤研究会報 第29号

2007年12月25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

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