

# 動物用抗菌剤研究会報

## PROCEEDINGS OF THE JAPANESE SOCIETY OF ANTIMICROBIALS FOR ANIMALS

No. 33

December, 2011

動物用抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials  
for Animals

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

# 目 次

本会顧問・元理事長 高橋 勇先生を偲んで	佐藤静夫	1	
今回の特別講演・シンポジウム開催について	澤田拓士	3	
<b>特別寄稿：</b>			
抗菌薬感受性ブレイクポイントの有用性と問題点	石井良和	4	
<b>特 集：</b>			
<b>1. 大腸菌を指標とした動物の薬剤耐性</b>			
1. 馬糞便由来大腸菌の薬剤感受性調査	江崎英剛	13	
2. 野生動物由来大腸菌の薬剤耐性	小川恵子	19	
3. 犬及び猫由来の大腸菌の薬剤耐性	原田和記	28	
<b>2. 新効能動物用抗菌性物質製剤</b>			
1. マルボフロキサシン（効能追加）	坂下満明・廣瀬和彦	36	
2. セフォベジン（効能追加）	野谷あずさ	47	
3. オキシテトラサイクリン（効能追加）	渡辺直久・岡村由紀子・久保埜和成・豊田雅典・沼田厚子・元木弘昭	55	
4. スルフィソゾール（効能追加）	豊田雅典	60	
<b>原 著：</b>			
リキッド型エコフィードに添加された抗菌薬の濃度変化	五十嵐優・坂本倫子・佐竹敦子・信平和代・中村裕子・ 工藤百合香・荒木久美子・青木葉一・江口正志	67	
<b>資 料：</b>			
獣医療におけるディスク法の現状と課題	原田和記	71	
やってみよう，薬剤感受性試験	一臨床現場でできる薬剤感受性試験方法—	片岡 康	73
<b>参考資料：</b>			
動物用抗菌剤の承認申請に係る臨床試験における有効性評価項目		76	
動物用抗菌剤研究会会則		80	
動物用抗菌剤研究会報投稿規程		82	
会務報告		85	
動物用抗生物質・合成抗菌薬略語表（系統別およびアルファベット別）		97	



## 本会顧問・元理事長 高橋 勇先生を偲んで

佐藤静夫（動物用抗菌剤研究会 監事）

本会顧問・元理事長高橋 勇先生は、平成 23 年 10 月 13 日夜に急性心不全のため逝去された。先生は、20 歳代から晩年まで登山の愛好家で、健康には自信を持たれていた。平成 14 年 3 月に軽い脳梗塞に見舞われたが、幸いにも日常生活には問題なく過ごされていた。奥様によれば、最近では体調も良く、毎朝、ご自宅周辺の散歩を日課とされていたとのことで、ご家族は勿論、本会の会員にとっても突然の悲報でした。病むことなく逝かれた先生の最後の面影は、常と変わらず安らかでした。葬儀は同月 17 日に営まれ教え子を始め関係者多数が、故人を偲び、ご冥福をお祈りした。

先生は、本会の設立に奔走され、昭和 48 年の創立以来、理事として 18 年間も事務局を担当し、さらに平成 3 年から 12 年まで 10 年間は理事長として、その後は顧問として、本会の産みの親、育ての親としての役割を果たされた。顧問在任中も、本会の理事会、総会、シンポジウムなどの行事には、積極的に参加されて、文字通り本会の黒柱としての存在であった先生の急逝は大変残念なことである。

以下、先生の生前を偲びつつ、そのご経歴、我が国獣医畜産領域における薬剤耐性菌研究の先駆者としての先生のご業績等について筆者の回想も交えて紹介したい。

先生は、昭和 2 年 10 月 31 日旧満州国で誕生された。ご父君は終戦時に関東軍獣医總監の任にあり、不幸にもソ連抑留中に逝去された高橋隆篤中将である。先生は、昭和 19 年 4 月に日本獣医畜産専門学校に入学、同 22 年 3 月に卒業され、同年 5 月農林省畜産局衛生課に雇員として勤務、家畜衛生行政を担当された。昭和 24 年 7 月に農林省家畜衛生試験場製造部第二課に助手として転属、同 25 年 11 月 30 日付けで農林技官となられ、

昭和 27 年 9 月に調査第一部病理課へ転属され、さらに同 30 年 6 月には新設された馬伝染性貧血研究部（通称：伝貧部）病原病理研究室の病理研究員となられた。その後、昭和 39 年 1 月に日本獣医畜産大学の助教授に就任、家畜微生物学を担当され、同時に大学院獣医学研究科家畜微生物学を兼任された。また、この間に日本衛生技術専門学校講師も兼任されている。昭和 52 年 4 月同大学教授に昇任し、同 55 年付属図書館長を併任された。平成 5 年 3 月同大学を定年退職され、同年 4 月に名誉教授の称号を授与された。

この間、先生は、昭和 49 年 4 月から、同 59 年 10 月まで厚生省中央薬事審議会臨時委員を委嘱され、動物用抗生物質製剤調査会その他 3 調査会の調査員として活躍された。また、農林水産省の家畜共済における抗生物質の使用基準委員会委員（昭和 53 年 9 月～58 年 6 月、平成 2 年 7 月～3 年 3 月）、その他、同省の獣医師免許審議会調査員、農業保険審査会専門委員などを歴任され、また、全国農業協同組合連合会家畜衛生専門委員も委嘱され、産官学の分野にわたり広く貢献された。

先生が勤務された家畜衛生試験場製造部第二課は細菌感染症の免疫血清やワクチンなどの製造開発部門で、筆者も 23 年に採用され同課に在任し、免疫血清を担当していたが、先生は豚丹毒生ワクチンの担当となられた。このワクチンは、戦前に同場の近藤、杉村両先生によって開発され、色素剤イスラピンに耐性化した弱毒豚丹毒菌で製造され、免疫効果が優れていた。しかし、高橋先生が担当された頃は、免疫効果の低下が問題となっていた。先生は、その原因を追究するため持ち前の根気強さで、研究を続けられ、継代の進んだ製造用菌株の免疫原性の低下を明らかにされ、本ワクチンの改善に貢献された。伝貧部での先生は、馬

伝染性貧血ウイルスの感染試験用実験動物の開発に取り組みれていたが、その研究成果のひとつ、「レントゲン線照射によるマウスの造血組織の変化に関する研究」が、人の放射線障害の研究分野からも注目され、昭和36年5月に順天堂大学から医学博士の学位を授与された。

その後、先生が日本獣医畜産大学へ着任された昭和39年当時の畜産界では、多頭羽飼育が主流となりつつあった。その飼養環境下で各種の感染症が多発し、予防治療に抗菌剤が多用され、それに伴う病原菌の薬剤耐性化が人畜の医療分野で大きな問題となっていた。先生は、この問題に着目し家畜・家禽病原菌の薬剤耐性に関する研究に着手された。研究課題は家畜・家禽の病原菌の薬剤感受性と薬剤耐性、薬剤耐性の機構と伝播、薬剤の併用効果など広範にわたり、我が国獣医領域における薬剤耐性研究の先駆けともいえる。これらの研究成果は、我が国における薬剤の有効かつ適正な使用、新たな抗菌剤の開発に広く利用された。

一方、先生は、研究を進める過程で、薬剤耐性菌の問題は、人と家畜における広範な抗菌剤の応用に係わる研究課題であり、獣医畜産あるいは公衆衛生分野の研究者を組織し、広く知識・技術を集め討議する場が必要であるとの見解をもたれた。そのため先生は、関係分野の識者と相談しつつ研究会の設立に奔走された。その意向は、広く獣医畜産ならびに公衆衛生分野からの賛同を得て研究会の設立に至った。本会は当初「家畜の耐性菌研究会」として発足し、設立総会は、昭和48年4月16日午後、東京都交通会館で約50名の参会者（設立時会員182名、賛助会員18社）を得て開催された。初代理事長には、発起人として参加された川島秀雄動物医薬品検査所長。同じく副理事長には森本 宏科学飼料協会専務理事が就任された。しかし、残念にも川島理事長は程なく病で急逝され、同年8月の臨時総会で、日本大学農獣医学部長の小堀 進教授が理事長に就任された。

その後、抗菌剤を巡る情勢の推移に伴って、本会は、「家畜抗菌剤研究会」「動物用抗菌剤研究会」と名称を改め、耐性菌問題に留まらず、家畜への抗菌剤の適正使用や水産分野、小動物医療分野の

問題など、名実共にわが国における動物用抗菌剤問題の検討の場となっている。これは、先生が創立から今日に至るまで、たゆまず会の発展に努力された証でもある。

筆者は先生と同じ研究室に在任した昭和24年以来、登山に飲み会にと親しくお付き合い頂き、耐性菌研究会の設立後は、毎年、正月休みに先生のご自宅に招かれ、家畜衛生試験場細菌第1研究室の清水 健先生と共に、その年の研究会のシンポジウム演題についてご相談に預かった。その際、容易周到な先生は、資料として獣医学会や細菌学会関係の報告から関連演題を収集し、テーマや講演者の選定に気を配られていたので、大変、勉強になった。なお、先生は大変まじめな性格で、普段はおだやかであるが、不法な行動には厳格で、駅や電車の中でも秩序を乱す行為に対しては、断固糾弾されるので、同行者は、しばしば、肝を冷やす場面も少なからずであった。聞くところによると教室での先生は学生に対しても厳しい仕付けをされていたとのことである。一面、ベレー帽の似合う先生は、お酒を愛し、バラの育成に情熱を傾けるロマンチストであり、学生には面倒見の良い先生として、多くの学生に慕われ、教え子からの仲人の依頼が絶えなかったようである。また、行きつけの飲み屋さんでは、幅広い職業の常連仲間との絆から登山グループ「バッカス会」も結成され、正月に参上すると、新婚のカップルや登山グループの方々が集い、大賑わいであった。この時の先生は大変上機嫌で、好きなお酒も一段と進むようであった。因みに若かりし頃は下戸であった筆者は、先生のお供で、中央線沿線を歩いているうちに、お付き合いが出来るようになった。また、試験場では山登りのグループで、度々、同行したが、一度だけ先生と2人だけで上高地から常念岳、大天井、槍ヶ岳を縦走し、北アルプスの絶景を楽しんだ山行は、忘れがたい思い出となっている。今年は酷暑でお会いする機会を失し、60年余に及ぶ先生との交流が断ち切られたことは痛恨の極みである。

ここに、あらためて永年に亘る先生のご厚誼と本会に対するご貢献に感謝し、心からご冥福をお祈りする次第である。

## 今回の特別講演・シンポジウムについて

澤田拓士（動物用抗菌剤研究会 理事長）

まず、本年3月11日に発生した東日本大震災により亡くなられた方々のご冥福をお祈りするとともに被災された方々に心からお見舞いを申し上げます。

本研究会シンポジウムも、大震災の影響で会場の安全性を確保できないことから外部への貸し出しが禁止され、当初予定した4月23日（土）開催は不可能となり、やむなく11月19日（土）に延期とさせて頂いた。演者の先生方を初め会員の皆様には大変ご迷惑をおかけしたことをお詫び致します。

さて、今回の特別講演については、抗菌薬の有効性を判断する基準値であり、永年私どもを迷わせているブレイクポイントについてメスを入れ、疑問を解消したいと考え、東邦大学医学部の石井良和先生にお願いしてブレイクポイントのすべてを語って頂くこととした。石井先生の講演は、「ブレイクポイントとは」に始まり、CLSI、EUCAST、日本化学療法学会のブレイクポイントの違い、変更の必要性と可能性、それに伴う問題点、先生たちの取り組み、さらに動物用抗菌薬のブレイクポイントに関する提言にまで及ぶ内容を解りやすく解説して頂いた。

シンポジウムIでは動物由来細菌の最近の薬剤

耐性について大腸菌を指標としてとりあげた。黒毛和牛、馬、野生動物、犬及び猫から分離された本菌の薬剤耐性について天使大学の山本詩織先生、畜安研の江寄英剛先生、岐阜大学の小川恵子先生、日獣大の原田和記先生にそれぞれ紹介して頂き、認識を深めるとともに、各種動物間における異同や伝播の可能性、また伝播の抑制などについて議論して頂くこととした。動物種が異なることで薬剤耐性率、耐性遺伝子性状や人との関わりに影響があることが伺えた。

シンポジウムIIでは、「新効能動物用抗菌性物質製剤」としてマルボフロキサシン、セフォペンシン、オキシテトラサイクリン、スルフィゾールについてそれぞれMeiji Seika ファルマ(株)の坂下満明先生、ファイザー(株)の野谷あずさ先生、あすか製薬(株)の久保埜和成先生、(株)インターベットの豊田雅典先生に紹介して頂いた。

日程が変更になり都合がつかなくなった会員も多かったと思われ、参加者は例年より少なかったが、演者の熱意と出席者からの活発な質問で盛り上がりのあるシンポジウムとなった。演者の先生方、出席者の皆さん並びに事務局の皆さんに感謝申し上げます。

# 抗菌薬感受性ブレイクポイントの有用性と問題点

石井良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座 (〒143-8540 東京都大田区大森西 5-21-16)

## 1. はじめに

薬剤感受性試験によって得られる最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) は、抗菌薬療法を行う上で重要な抗菌薬選択の指標の一つであると考えられている。MIC を如何に解釈し、抗菌薬を選択しそしてその投与設計をするのかによって感染症治療の成否が大きく違ってくことは言うまでもない。感染症の原因微生物に対して小さな MIC を示す抗菌薬の治療効果が優れると考える医療従事者が少なくないのも事実である。

MIC をはじめとする薬剤感受性試験成績を誰でも簡単に解釈するために考案されたのがブレイクポイントである。すなわち、ブレイクポイントは、*in vitro* の薬剤感受性検査結果から、抗菌薬の治療効果を予測するために使用する基準値である。ブレイクポイントには日本化学療法学会が提唱している呼吸器感染症、敗血症および尿路感染症に対する抗菌薬ブレイクポイント [1-4]、アメリカの Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) あるいはヨーロッパの European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) が提唱しているブレイクポイントがそれぞれ存在する [5, 6]。何れのブレイクポイントにも優れた点はあるが、日本では CLSI のブレイクポイントが多く施設で使われているのが現状である。

本稿では MIC 測定およびブレイクポイント改訂の意義や問題点について焦点を当てて概説する。

## 2. 薬剤感受性試験における精度管理の重要性

MIC は、抗菌薬の抗菌力を表す指標の一つである。具体的には、抗菌薬の 2 倍希釈系列を作成した培地中に一定量の供試菌株を接種して一晚培養後、菌の発育を肉眼で観察して、菌の発育を認めない最小の抗菌薬濃度を MIC と定義している (Table 1) [7]。日常検査で MIC を求める場合は多くの場合微量液体希釈法が用いられている。正しく薬剤試験成績が得られていることを担保するために精度管理 (Quality control: QC) を実施することが重要である [5]。

しかし、細菌検査の現場で QC を適切に実施することは不可能である。通常、薬剤感受性試験を実施する場合、なるべく多くの抗菌薬の感染情報を提供するために、後述のブレイクポイント付近の抗菌薬濃度を中心に測定しているのが現状である。多くの場合、QC 株の MIC はブレイクポイントとして設定されているレンジと比較して低い値であり、実際の MIC プレートに作成されている希釈レンジにないからである。すなわち、CLSI のガイドラインに記載されている QC 株で QC を実施しても正しく MIC が報告されていることを担保できない現状がある。

## 3. 自動菌種同定・感受性測定システム

世界的に汎用されている自動菌種同定・薬剤感受性測定システムである Vitek 2 (Sysmex,

神戸), WalkAway (Siemens, 東京) あるいは Phoenix (日本 BD, 東京) のうち, 微量液体希釈法で MIC を算出しているのは WalkAway だけである。Vitek や Phoenix は薬剤感受性試験成績を報告するが, 正確にはこれらは MIC ではない。Bulik らは 46 株のカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌を対象に, CLSI のガイドラインに従った微量液体希釈法による MIC と Sensititer, Vitek 2 および WalkAway などの自動機器で報告された感受性試験成績を比較している [8]。その結果, 微量液体希釈法による MIC と Vitek 2 および Sensititer による感受性試験成績は大きく異なり, それぞれ 26.1% (12 株 / 46 株) および 8.7% (4 株 / 46 株) に上る very major error が発生したと述べている。同じ自動機器でも CLSI のガイドラインに従った方法で MIC を測定する WalkAway では 2.2% (1 株 / 46 株) が very major error となった。すなわち, 同じ単位の値が報告される薬剤感受性試験であっても自動機器の場合, その特性をよく理解する必要がある。

#### 4. MIC 変動の要因

接種菌量の差は MIC に大きな影響を与えることは良く知られている。抗菌薬分解酵素や修飾酵素を産生する菌株において, inoculum effect と呼ばれる接種菌量が多いと MIC が高くなる現象がその一例として挙げられる。特に KPC- 型カルバ

ペネマーゼ産生肺炎桿菌において接種菌量の僅かな差が MIC に大きな影響を与えたことは良く知られている [9]。他にもスキップ現象や僅かな沈殿が認められる場合など, MIC の判定が困難な局面と遭遇することは決して少なくない。

#### 5. ブレイクポイントとは

報告された MIC は, 抗菌薬の治療効果を推定 (判断) する基準の一つであるブレイクポイントに照らし合わせて抗菌薬が選択される。決して MIC が小さいという理由から抗菌薬が選択されることはない。日本で使うことができる主要なブレイクポイントとして CLSI, EUCAST, 日本化学療法学会が挙げられる (Table 2)。このうち, 多くの施設で使われているブレイクポイントは CLSI のものである。CLSI は, 菌種 (属) 毎にブレイクポイントを設定しており, 単純で使いやすいこと, その値を疫学調査に使いやすいこと, さらに世界的に使われていることなどが日本でも汎用される理由であろう。

ブレイクポイントは, 治療効果を判断するための基準の一つであり, 疫学的カットオフとは異なる。疫学的カットオフは野生型と非野生型を分ける基準であるのに対して, ブレイクポイントは, 薬剤感受性試験成績を基に感性 (sensitive : S), 中間 (intermediate : I) および耐性 (resistant : R) に分類するものが多い [5, 6]。

Table 1. Methods and reporting values of antimicrobial susceptibility testing and their interpretations

Method	Report	Interpretation
<u>Difusion method</u>		
Disk method	Sensitive (S), Intermediate (I), Resistant (R)	According to Clinical and Laboratory Standards Institute
Etest	MICvalue (mg/L)	Reading of MIC value using axis of inhibition zone and Etest strip
<u>Dilution method</u>		
Agar dilution methods	MICvalue (mg/L)	According to Clinical and Laboratory Standards Institute
Microbroth dilution methods	MICvalue (mg/L)	According to Clinical and Laboratory Standards Institute

Table 2. Comparison between breakpoints of the Clinical and Laboratory Standards Institute, European Committee on Antimicrobial

Antibiotics	Clinical and Laboratory Standards Institute (5)				European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (6)				Japanese Society of Chemotherapy (1-4)				Daily dosing			
	S	I	R	R	S	R	S	R	Sepsis	Respiratory tract infection (pneumonia)	Respiratory tract infection (chronic airway infection)	Complicated urinary tract infection (cystitis)	Complicated urinary tract infection (pyelonephritis)	United States of America	United Kingdom	Japan
Piperacillin	≤64	NA	≥128	≤16	>16	>16	>16	>16	1	2	2	16	8	12-24g	NA	2-8g
Tazobactam/ Piperacillin	≤64/4	NA	≥128/4	≤16	>16	>16	>16	1	2	2	2	16	8	13.5-18g	9-18g	9-18g
Ceftazidime	≤8	16	≥32	≤8	>8	>8	>8	2	4	4	4	32	16	2-6g	1-6g	1-4g
Cefepime	≤8	16	≥32	≤8	>8	>8	>8	2	4	4	4	32	16	2-4g	NA	1-4g
Cefozopran	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	4	4	4	32	16	2-12g	NA	1-4g
Ceftizoxime	≤8	16-32	≥64	NA	NA	NA	NA	2	4	4	4	NA	NA	2-12g	NA	1-4g
Aztreonam	≤8	16	≥32	≤1	>16	>16	>16	2	4	4	4	NA	NA	3-8g	1-8g	1-4g
Imipenem	≤4	8	≥16	≤4	>8	>8	>8	1	2	2	2	16	8	2-4g	1-4g	1-2g
Meropenem	≤4	8	≥16	≤2	>8	>8	>8	1	2	2	2	32	4	1.5-6g	1.5-6g	0.5-3g
Dpripenem	NA	NA	NA	≤1	>4	>4	>4	0.5	1	1	1	16	1	0.25g-1.5g	1.5g	0.5-1.5g
Gentamicin	≤4	8	≥16	≤4	>4	>4	>4	NA	2	2	2	NA	NA	420mg	9-20mg/kg	80-120mg
Amikacin	≤16	32	≥64	≤8	>16	>16	>16	NA	4	4	4	8	4	900mg	15-1.5g	200-400mg
Tobramycin	≤4	8	≥16	≤4	>4	>4	>4	NA	2	2	2	NA	NA	420mg	3-5mg/kg	120-180mg
Ciprofloxacin	≤1	2	≥4	≤0.5	>1	>1	>1	NA	4	4	4	4	2	400-1200mg	400-1200mg	600mg
Levofloxacin	≤2	4	≥8	≤1	>2	>2	>2	NA	2	2	2	4	2	250-750mg	250-500mg	500mg

NA: not available

## 6. 日本化学療法学会の臨床的ブレイクポイント

日本化学療法学会の臨床的ブレイクポイントは、呼吸器感染症、敗血症および尿路感染症に対して定められている。そして、呼吸器感染症は肺炎および慢性気道感染症のブレイクポイントが、尿路感染症は複雑性膀胱炎および複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントがそれぞれ定められている (Table 2)。日本化学療法学会のブレイクポイントは Table 3 に示した計算式から求められている。このブレイクポイントについての評価は十分になされているとは言えず、今後の評価が望まれる。

**Table 3.** Equation of the theoretical breakpoint in Japanese Society of Chemotherapy

Equation: Breakpoint MIC = Cm x T x Rtr X A			
Cm: Constants are defined from the maximum blood concentration (Cmax)			
32	:	Cmax	> 400 ( $\mu\text{g/mL}$ )
16	:	200 < Cmax	< 400
8	:	30 < Cmax	< 200
4	:	10 < Cmax	< 50
2	:	1 < Cmax	< 10
1	:	Cmax	< 1
T: Constants are defined from the half-life (T1/2)			
1	:	3 < T1/2	< 18
0.5	:	1 < T1/2	< 3
0.25	:	T1/2	< 1
Rtr: Tissue penetration (Constants are defined from the ratio of maximum tissue concentration/maximum blood concentration (R))			
4	:	R	> 10
2	:	1.2 < R	< 10
1	:	0.12 < R	< 1.2
0.5	:	0.012 < R	< 0.12
0.25	:	R	< 0.012
A: Characteristics of antibiotic action (post antibiotic effect, bactericidal activity, bacteriostatic activity etc.)			
2	:	Aminoglycosides	
1	:	beta-lactams, fluoroquinolones	
0.5	:	tetracycline, macrolides, lincosamides	

## 7. 肺炎球菌におけるペニシリンGのブレイクポイント

ブレイクポイントは正当な理由があれば変更される。その理由として、投与量の変更、投与方法の変更、耐性菌に対する知見の蓄積、臨床効果に対する知見の蓄積などが挙げられる。CLSI は頻繁にブレイクポイントの変更を行っており、2008年の肺炎球菌に対するペニシリンGのブレイクポイントが変更されたのは記憶に新しい [10]。髄膜炎以外の感染症に対する非経口ペニシリンのブレイクポイントが  $8\mu\text{g/mL}$  以上に変更された。これは、米国のペニシリン系薬の投与量を基準に設定されたもので、日本の実情には合わない基準であると考えられる。しかし、髄膜炎以外の感染症に対する経口ペニシリンのブレイクポイントおよび髄膜炎に対する非経口ペニシリンのブレイクポイントは従来のものである。一方、ペニシリン耐性肺炎球菌のブレイクポイントは、厚生労働省の院内感染対策サーベイランスの耐性菌判定基準 (Ver. 2.0) では  $0.13\mu\text{g/mL}$  以上と定義されている ([http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard\\_ver2.0\\_20101203.pdf](http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver2.0_20101203.pdf))。

## 8. 腸内細菌科におけるセファロスポリン薬のブレイクポイント

2010年にCLSIのドキュメントは、薬物の作用を薬物動態学 (Pharmacokinetics, PK) と薬力学 (Pharmacodynamics, PD: PK-PD) 理論を導入してセファロスポリン薬のブレイクポイントを大幅に改訂した [11]。CLSIの新しいブレイクポイントは、旧ブレイクポイントと比較してセファロスポリン薬の臨床効果をより高い精度で推定することが可能になったと考えられる。しかし、このブレイクポイントは、血中の抗菌薬濃度をもとに設定されており、感染病巣の抗菌薬濃度は考慮されていない。したがって、感染臓器によっては抗菌薬の選択をこのブレイクポイントのみから行うことはできない。

改訂されたセファロスポリン薬のブレイクポイントには抗菌薬毎にその投与量が定められてい

る。例えばセファゾリンのブレイクポイントは、Sが $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、Iが $4 \mu\text{g/mL}$ 、Rが $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ と定められている。但しコメントとして、このクライテリアはセファゾリンを2g、8時間間隔で投与した場合に適応されると記載されている [11]。本邦におけるセファゾリンの1日最大投与量は5gであることから、日本の投与量に従う限りこのブレイクポイントを使用するのは困難である。

また、新しいブレイクポイントを採用すれば、基質特異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼなどの耐性因子の確認試験をしなくてもブレイクポイントをもとに抗菌薬の選択が可能であるとしている [11]。しかし、そのブレイクポイントを用いた場合にどの程度の耐性菌をRとして判定しているのかなどの検証は十分なされていない。各国、各医療施設間で検出される耐性菌の種類が異なるため、本邦において細菌学のおよび臨床的な検証を実施することは必須であると考えている。

他にも同じような投与量で同様の体内動態をする抗菌薬に対して異なるブレイクポイントが設定されているものがある。反対に同じような投与量で明らかに体内動態が異なる抗菌薬に同じブレイクポイントが設定されているものもある。さらに、セファマイシン薬に対するブレイクポイントは全く見直されていない [5]。これらの問題点に関しては今後の検討課題となると考えている。

## 9. 腸内細菌科におけるフルオロキノロン薬のブレイクポイント

2011年にCLSIは腸内細菌科菌のフルオロキノロン薬に対するブレイクポイントの変更を予定していた。腸管以外の感染部位から分離されたサルモネラ属菌に対してナリジクス酸スクリーニング試験が実施されていたが [5]、これを削除する目的で検討されてきた。ナリジクス酸スクリーニングは、フルオロキノロン薬に感性を示すチフス菌による感染症の治療に同系統の薬剤を用いても治療無効例があったことが報告された [12]。このような菌株のスクリーニングにナリジクス酸が有用である。このスクリーニング試験によりフルオロキノロン薬に感性を示す菌株のうち、キノロン

薬の作用標的に突然変異のある菌株を検出することが可能である。本年、その変更は見送られたが、近い将来CLSIはフルオロキノロン薬のブレイクポイントを引き下げ、ナリジクス酸スクリーニング試験を削除する報告で検討されると思われる。

## 10. カルバペネム薬のブレイクポイント

2010年6月にドキュメントのアップデートがなされ、腸内細菌科菌のカルバペネム薬のブレイクポイントの変更とドリペネムのブレイクポイントの追加記載がなされた [13]。カルバペネム薬のブレイクポイントが変更された背景には、KPC-型カルバペネマーゼの中に比較的低いMICを示す菌株が散見されたことがある [9]。そのため、イミペネム、メロペネムのブレイクポイントを引き下げた。ドリペネムのブレイクポイントはイミペネムやメロペネムのブレイクポイントと同一とされている。しかし、メロペネムやドリペネムの投与量はイミペネムのものと比較して多いことから、筆者はこれらのブレイクポイント設定に疑問を持っている。また、CLSIは2012年にアシネトバクター属菌や緑膿菌のカルバペネム薬に対するブレイクポイントの変更を予定しており、2~3管引下げられる可能性が高い。

## 11. 各種薬剤耐性菌判定基準

厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌判定基準 (Table 4: [http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard\\_ver2.0\\_20101203.pdf](http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver2.0_20101203.pdf)) は、基本的にCLSIのドキュメントの数値を参考に設定されたと思われる。しかし、厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌判定基準は、臨床的に効果が期待される抗菌薬を選択するための基準ではなく、厳密な意味での疫学的カットオフとも異なる。CLSIのブレイクポイントは科学的根拠に基づいて改定が繰り返される。今後、CLSIの耐性ブレイクポイントと厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌判定基準が異なる菌種と抗菌薬の組み合わせが問題になることが予想される。医療現場で

はいくつもの基準が使われることは好ましいことではない。今後、本邦でも独自のブレイクポイントを設定することを考慮すべきかもしれない。

さらに、本邦では感染症法の報告基準が定められている (Table 5 : [http://www.kenkou.pref.mie.jp/kijyun\\_new/T-Kijyun/kijun\\_all.pdf](http://www.kenkou.pref.mie.jp/kijyun_new/T-Kijyun/kijun_all.pdf))。この基準は法律に基づく数値であるため、簡単に変更することができない。現時点において厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌判定基準と感染症法の報告基準の間に大きな矛盾はない。しかし、今後 CLSI のブレイクポイントが変更された場合、厚生労働省院内感染対策サーベイランスの薬剤耐性菌判定基準は国際的データと比較するために変更される可能性が否定できないと考えている。

## 12. ブレイクポイントと取り巻く問題

耐性菌サーベイランスを実施するためには菌

種毎に耐性あるいは感性のカットオフが必要である。その目的に日本化学療法学会のブレイクポイントは適さないため、CLSI のブレイクポイントが長年使われてきた経緯がある。最近になって、アメリカと比較してヨーロッパにおける抗菌薬の投与量が本邦のものに近いことから、EUCAST のブレイクポイント [6] が注目されている。確かに、いくつかの例外を除けば EUCAST のブレイクポイントは CLSI のものと比較して低く設定されている (Table 2) [5, 6]。しかし、最近の CLSI のブレイクポイントの変更によって、CLSI のブレイクポイントが EUCAST のものに近づいているように感じられる。これからも毎年 CLSI や EUCAST のブレイクポイントは改正されるが、日本でも菌種 (属) 毎のブレイクポイントを作成する必要があると考えている。その理由として、抗菌薬の投与量が欧米と比較して日本では少ないものが多く、CLSI や EUCAST のブレイクポイントはそのまま用いることができないからである。

Table 4. Criteria for defining drug resistant bacteria in the Japan nosocomial infection surveillance program by the Ministry of Health, Labour and Welfare

Organisms	Criteria
MRSA (methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )	Microbroth dilution method *: $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ for cloxacillin Disk difusion method **: $\leq 10 \text{ mm}$ for cloxacillin or $\leq 21 \text{ mm}$ for ceftiofloxacin
VRSA (Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )	Microbroth dilution method: $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin Disk difusion method: $\leq 14 \text{ mm}$ for vancomycin
VRE (Vancomycin resistant <i>Enterococci</i> )	Microbroth dilution method: $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin Disk difusion method: $\leq 14 \text{ mm}$ for vancomycin
PRSP (Penicillin resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	Microbroth dilution method: $\geq 0.13 \mu\text{g/mL}$ for penicillin G Disk difusion method: $\leq 19 \text{ mm}$ for cloxacillin or exception of sensitive for penicillin G
MDRP (Multidrug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Microbroth dilution method: resistance for carbapenems, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for amikacin and resistance for fluoroquinolones Disk difusion method: carbapenem resistance, $\leq 14 \text{ mm}$ for amikacin and fluoroquinolone resistant
MDRA (Multidrug resistant <i>Acinetobacter</i> spp.)	Microbroth dilution method: resistance for carbapenems, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for amikacin and resistance for fluoroquinolones Disk difusion method: carbapenem resistance, $\leq 14 \text{ mm}$ for amikacin and fluoroquinolone resistant

[http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard\\_ver2.0\\_20101203.pdf](http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver2.0_20101203.pdf)

\*: MIC value

\*\* : diameter of inhibition zone using Kirby-Bauer (KB) disk

Table 5. Reporting criteria for drug resistant bacteria in the act on prevention of infectious diseases and medical care for patients suffering infectious diseases

Organisms	Criteria
MRSA (methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )	Microbroth dilution method*: $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ for oxacillin Disk diffusion method**: $\leq 10 \text{ mm}$ for oxacillin
VRSA (Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )	Microbroth dilution method: $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin
VRE (Vancomycin resistant <i>Enterococci</i> )	Microbroth dilution method: $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ for vancomycin
PRSP (Penicillin resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	Microbroth dilution method: $\geq 0.125 \mu\text{g/mL}$ for penicillin G Disk diffusion method: $\leq 19 \text{ mm}$ for oxacillin
MDRP (Multidrug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Microbroth dilution method: resistance for carbapenems, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for amikacin and $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ for ciprofloxacin Disk diffusion method: carbapenem resistance, $\leq 14 \text{ mm}$ for amikacin and $\leq 14 \text{ mm}$ for ciprofloxacin
MDRA (Multidrug resistant <i>Acinetobacter</i> spp.)	Microbroth dilution method: resistance for carbapenems, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ for amikacin and $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ for ciprofloxacin Disk diffusion method: carbapenem resistance, $\leq 14 \text{ mm}$ for amikacin and $\leq 14 \text{ mm}$ for ciprofloxacin

\*: MIC value

\*\*: diameter of inhibition zone using Kirby-Bauer (KB) disk

さらに、ブレイクポイントが変更されても自動機器のデータベースに組み込まれるには時間を要する。その理由として、感受性試験で用いられる感受性パネルの抗菌薬濃度を変更しなければならないため、新規パネルの開発が必要となる。さらに、それに伴う S, I, R のクライテリア判定用プログラムの作成など、自動機器に新たなブレイクポイントを導入するには多くの段階を踏まなければならない。確かにこれらの作業は煩雑で時間のかかるものであるが、自動機器を販売している各社には迅速な対応を期待したい。

### 13. おわりに

ブレイクポイントは、専門的な知識がなくても抗菌薬感受性試験成績をもとに臨床的に有用性が高い抗菌薬を選択できるように定められた判定基準の一つである。そして、この基準は様々な知見をもとに改定されている。したがって、最新のものを使用することが患者の利益に繋がると考えら

れる。しかし、ブレイクポイントを使うことで治療効果を挙げるためには、適切な薬剤感受性試験が行われ [14]、正しい検査結果が得られていることが最も重要である。薬剤感受性試験で用いられている QC 株の問題を含めてその試験法をもう一度検討し直すことが必要である。さらに、日本独自の菌種 (属) 別ブレイクポイントを作るために、CLSI や EUCAST のブレイクポイントの検証が必要であると考えている。

### 要 旨

薬剤感受性試験結果は感染症治療に有用な抗菌薬の選択において有用な情報を提供する。投与される抗菌薬は単に最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) をもとに選択されるのではなく、感染部位における抗菌薬濃度も加味して選択されなければならない。微量液体希釈法と WalkAway や Phoenix, Vitek 2 などの自動機器によってもたらされる感受性試験結果が異

なることがある。それに加えて、正しい薬剤感受性試験成績を得るために重要なことは精度管理を厳密に行うことである。Clinical and Laboratory Standards Institute や European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing のブレイクポイントは科学的根拠や臨床的根拠を基に毎年変更されている。本稿では MIC 測定とブレイクポイント改訂の意義および問題点について概説する。

## 文 献

- 1) Saito A: Clinical Breakpoints for Antimicrobial Agents in Pulmonary Infections and Sepsis; Report of the Committee for Japanese Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing for Bacteria. *J Infect Chemother*, 1, 83-88 (1995)
- 2) Saito A, Inamatsu T, Okada J, Oqri T, Kanno H, Kusano N, Kumon H, Ymaguchi K, Watanabe A, Watanabe K: Clinical breakpoints in pulmonary infections and sepsis; new antimicrobial agents and supplemental information for some agents already released. *J Infect Chemother*, 5:223-226 (1999)
- 3) 日本化学療法学会抗菌薬ブレイクポイント委員会: 呼吸器感染症, 敗血症および尿路感染症におけるブレイクポイント; 新規抗菌薬の追加 (2009年). *日本化学療法学会雑誌*, 57, 343-345 (2009)
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会: 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント; 新規抗菌薬の追加 (2005年). *日本化学療法学会雑誌*, 53, 557-559 (2005)
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. Vol. 31. Wayne, Pennsylvania, USA; CLSI, M100-S21 (2011)
- 6) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3. Munich and Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. (2011)
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Eighth Edition. Vol. 29. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M7-A8 (2009)
- 8) Bulik CC, Fauntleroy KA, Jenkins SG, Abuali M, LaBombardi VJ, Nicolau DP, Kuti JL: Comparison of meropenem MICs and susceptibilities for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates by various testing methods. *J Clin Microbiol*, 48, 2402-2406 (2010)
- 9) Bratu S, Landman D, Alam M, Tolentino E, Quale J: Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. *Antimicrob Agents Chemother*. 49:776-8 (2005)
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. Vol. 28. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M100-S18 (2008)
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. Vol. 30. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M100-S20 (2010)
- 12) Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ: Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella* Enterica serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae. *Clin Infect Dis*, 37, 75-81 (2003)
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement (June 2010 Update). Vol. 30. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M100-S20-U (2010)
- 14) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Tenth Edition. Vol. 26. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, M2-A10 (2009)

## Antibiotic susceptibility testing and breakpoint-their problems and future prospects

Yoshikazu ISHII

*Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine,  
5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8540, Japan*

The results of drug susceptibility testing provide useful information for selecting effective antibiotics for patients. The choice of antibiotic to administer should take into consideration not only the minimum inhibitory concentration (MIC) value but also the concentration of antibiotic at the site of infection. Sometimes different methods of antibiotic susceptibility testing such as microbroth dilution method and automated systems including WalkAway, Phoenix or Vitek 2, will show different results. In addition, an important consideration for antibiotic susceptibility testing is reliable quality control. Breakpoints are changed by the Clinical and Laboratory Standards Institute or European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing every year based on scientific and clinical evidence. This review focuses on the reasons for determining MIC values and changing breakpoints.

### 討 論 (座長：小久江栄一，前理事長)

**質問** (浅井鉄夫，動物医薬品検査所)

市販後調査の株の情報を集めるとき MIC の情報以外にどのような情報が得られますか。

**答** (石井良和，東邦大学)

地域，参加施設名，患者の年齢・性別，材料（尿，血液など），診療科（内科，外科），患者の原疾患などが分かる。これらは，外には出しません。

このサーベイランス時は各病院で倫理委員会を通してもらい，参加の意思などを含めて同意を得ており，法的な問題はなく，完全に患者を特定できないようにすることになっています。

**質問** (浅井鉄夫，動物医薬品検査所)

それ以外に患者への薬の量だとかその後の治療成績などは付いておりますか。

**答** (石井良和，東邦大学)

治療成績は付いておりません。それが付いていれば臨床的な治療の有用性が分かるかもしれません。

**質問** (小久江栄一，前理事長)

臨床効果を正しく組み込むのは大変ですか？

**答** (石井良和，東邦大学)

日本で臨床効果を正しく評価したものはほぼ皆無であり，海外 CLSI でもやっているといいながら数例（3～5例）にすぎません。不要なところは500～1,000と多く収集されています。肝心なところが少ない。いらないところばかりが多くて大事なところが集まっていません。そうならざるを得ないのかもしれませんが，日本でもぜひ実施したいと思います。

# 馬糞便由来大腸菌の薬剤感受性調査

江崎英剛

(財)畜産生物科学安全研究所 (〒 252-0132 相模原市橋本台 3-7-11)

## 1. 目的

馬は他の家畜と異なり、食肉用ではなく農用、荷用、軍用など、いわゆる役用家畜として使用されてきた。近年、先進国では機械化が進むにつれて、その用途は競争用、愛玩用、乗用へと変化している。これらの用途で飼育されている馬は人と直接接触する機会を有することから、馬と人との間で薬剤耐性菌が伝播する可能性が考えられる。実際、日本国外においては、そのような事例も報告されている [1, 2]。

馬において成長促進目的で抗菌性物質が飼料添加されることはなく、馬に対して使用される抗菌性物質のほとんどは、感染症の治療もしくは予防目的である。後腸発酵動物である馬は、ある種の抗菌薬の投与によって盲腸や結腸の腸内細菌叢が攪乱され、重篤な腸炎を起しやすいたことが知られている [3]。そのため、馬に対して使用される抗菌薬の種類は限られており、その投与も慎重に行われている [4]。これらのことから、馬は抗菌薬の慎重使用が徹底された動物とも考えられる。そこで、日本国内で飼育されている馬における薬剤耐性菌に関する知見を得ることを目的に、日本中央競馬会（以下、競馬会）関連施設で飼育されている馬を調査対象として、馬糞便より分離された大腸菌の薬剤感受性調査を実施した。

## 2. 材料と方法

### (1) 馬糞便の採材

競馬会関連 5 施設を調査対象として、2009 年 11 月から 2010 年 4 月にかけて各施設より健康な馬 10 頭から糞便を採材した。採材した糞便は滅菌バッグに入れ、冷蔵状態で(財)畜産生物科学安全研究所へと輸送し、採材後 3 日以内に検査に供した。また、各馬個体に対する抗菌薬投与歴について、集計・調査した。

### (2) 馬糞便からの大腸菌の分離

馬糞便からの大腸菌の分離・同定は JVARM の方法に従った [5]。糞便を DHL 寒天培地に直接接種し、37℃で一晩培養した。大腸菌と思われるコロニーを各検体 12 株ずつニュートリエントアガー培地に分離・培養し、Api 20 E を用いて同定した。糞便 1 検体につき 10 株の大腸菌(計 500 株)を分離・同定し、薬剤感受性試験に供するまでスキムミルク培地に懸濁し、-80℃で保存した。

### (3) 薬剤感受性試験

大腸菌分離株 500 株について、アンピシリン、セファゾリン、セフトチオフル、ジヒドロストレプトマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、コリスチン、ナリジクス酸、オフロキサシン及び ST 合

---

共同研究者：中島隆二（畜産生物科学安全研究所）、丹羽秀和（日本中央競馬会 競走馬総合研究所）、奥河寿臣（日本中央競馬会 競走馬総合研究所）

本稿は平成 23 年 11 月 19 日に開催された第 38 回動物用抗菌剤研究会シンポジウムにおける講演の概要である。

剤（スルファメトキサゾール／トリメトプリム）の計 12 薬剤に対する MIC を、CLSI 微量液体希釈法により測定した。基本的には CLSI の定めるブレイクポイントに従って耐性の判定を行ったが、CLSI がブレイクポイントを定めていないジヒドロストレプトマイシン及びコリスチンについては、JVARM の定めるブレイクポイントを採用した。

#### (4) セフトオフル耐性大腸菌の解析

セフトオフル耐性大腸菌 4 株に対して、シカベータテスト（関東化学）により  $\beta$  ラクタマーゼのクラスを調べた後、マルチプレックス PCR により CTX-M  $\beta$  ラクタマーゼ遺伝子型別を実施した [6]。プラスミド接合伝達試験はフィルターメイティング法により行い [7]、レシピエント株にはリファンピシン耐性大腸菌 ML4903 株を供した。プラスミド型別は、PCR レプリコン型別法により行った [8]。PCR の増幅確認には、D-QUICK（カネカ）を用いた。

### 3. 結果

競馬会関連 5 施設の馬 50 頭から 500 株の大腸菌を分離した。これらの大腸菌分離株の 12 薬剤に対する MIC を表 2 に示した。ジヒドロストレプトマイシン及び ST 合剤に対する耐性が特に高く、次いでテトラサイクリン、アンピシリン耐性が高かった。セファゾリン、セフトオフル、カナ

マイシン、ゲンタマイシン及びクロラムフェニコール耐性は 1% 未満であり、コリスチン、ナリジクス酸及びオフロキサシンには全て感受性であった。

大腸菌分離株の薬剤耐性プロファイルについて、おおよそ 70% が供試 12 薬剤全てに感受性を示し、多剤耐性株（3 剤以上に耐性）の割合は 10% 未満であった（表 3）。調査対象馬についてみると、70%（35/50）の馬は薬剤耐性大腸菌を保有しており、抗菌薬投与歴の有無で区別すると、投与歴が有る馬の 81% が、無い馬では 53% がそれぞれ耐性菌を保有していた。

セフトオフル耐性大腸菌は施設 D の 2 頭から 4 株分離された。これらについて  $\beta$  ラクタマーゼ形別及びプラスミド試験を実施したところ、いずれも CTX-M グループ 9 の  $\beta$  ラクタマーゼを、IncN 型の接合伝達性プラスミド上に保有しているものと思われた。

### 4. 考察

馬において、感染症治療に用いられる抗菌薬の種類は限られており、ジヒドロストレプトマイシン-ペニシリン合剤、もしくはセファロチンが第一選択薬としてよく用いられる。他にもゲンタマイシン、ミノサイクリン、ホスホマイシンなども用いられ、これらの抗菌薬の効果が認められない場合に、エンロフロキサシンが選択される。また、通常、抗菌性飼料添加物は用いられない。以上の

表 1 調査対象施設及び馬の情報

調査対象施設		調査対象馬		
調査対象施設	年齢			抗菌薬投与歴 <sup>a, b)</sup>
A	研究所	1-20	3/10	CET (1), SM/PCG (2)
B	馬事公苑	5-17	7/10 <sup>c)</sup>	CET (3), MINO (1), SM/PCG (4), SMMX (1)
C	競馬学校	3-18	5/10	GM (1), SM/PCG (4)
D	トレーニングセンター	3-16	10/10	CET (6), KM (2), SM/PCG (2)
E	トレーニングセンター	7-19	2/10	KM (1), SM/PCG (1)

a) 数字は抗菌剤投与馬 / 調査対象馬を示す。薬剤名及び括弧内の数字はそれぞれ投与した抗菌剤及び頭数を示す。

b) セファロチン；CET, GM；ゲンタマイシン, KM；カナマイシン, MINO；ミノサイクリン, SMMX；スルファモノトキシム, SM/PCG；SM/PCG

c) 本施設では抗菌剤投与された馬のうち 2 頭が 2 種類の抗菌剤を投与されており、1 頭は SMMX 及び CET を、他の 2 頭は SM/PCG 及び SMMX を投与されている。

表2 日本国内で飼育されている馬50頭から分離された大腸菌500株のMIC分布

抗菌剤	MIC (mg/ml)											耐性		
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	菌数	(%)
				(2.38/0.125)	(4.75/0.25)	(9.5/0.5)	(19/1)	(38/2)	(76/4)	(152/8)	(>152/8)			
ABPC				20	114	228	120	8				10	10	(2.0)
CEZ				198	281	17						4	4	(0.8)
CTF			496								4		4	(0.8)
DSM				1	61	282	36	2	6	4	108		118	(23.6)
KM				5	218	242	34					1	1	(0.2)
GM			432	62	5				1				1	(0.2)
CL		16	141	212	125	6							0	(0.0)
CP					10	79	362	48			1		1	(0.2)
TC				61	335	77	9	10			8		18	(3.6)
NA				7	69	343	81						0	(0.0)
OFLX	498	1	1										0	(0.0)
SMX/TMP					379	23	37	6	3	1		51	52	(10.4)

括弧内の数字はスルファメトキサゾール/トリメトプリムに対するMICを示す。縦の1本線及び2本線はそれぞれ CLSI 及びJVARMによるブレイクポイントを示す。白色の領域は各薬剤において供試した希釈段階を示す。  
 ABPC; アンピシリン, CEZ; セファゾリン, CTF; セフチオフル, DSM; ジヒドロストレプトマイシン, KM; カナマイシン, GM; ゲンタマイシン, CL; コリスチン, CP; クロラムフェニコール, TC; テトラサイクリン, NA; ナリジクス酸, OFLX; オフロキサシン, SMX/TMP; スルファメトキサゾール/トリメトプリム

表3 馬由来大腸菌の薬剤耐性プロファイル

耐性薬剤数 <sup>a)</sup>	薬剤耐性プロファイル <sup>b)</sup>	菌株数					Total	(%)
		A	B	C	D	E		
0	感受性	65	78	83	46	76	348	(69.6)
	DSM	25	10	10	18	14	77	(15.4)
1	TC		3	1	18		22	(4.4)
	SMX/TMP				11		11	(2.2)
	ABPC-DSM	4					4	(0.8)
2	DSM-KM				1		1	(0.2)
	DSM-TC	1			1		2	(0.4)
	DSM- SMX/TMP	4	8	3		10	25	(5.0)
	ABPC-TC-SXT				1		1	(0.2)
3	DSM-CP-TC	1					1	(0.2)
	DSM-TC- SMX/TMP			3			3	(0.6)
4	ABPC-CEZ-CTF-DSM					4	4	(0.8)
	ABPC-DSM-GM- SMX/TMP		1				1	(0.2)

a) 供試12薬剤に対する耐性薬剤数

b) 抗菌薬の略語は表2参照

ことから、本試験での調査対象馬は、抗菌薬の慎重使用が徹底された動物と見なすことができる。この観点から、2009年度のJVARM調査結果 [9] をもとに馬とそれ以外の畜産動物由来大腸菌との薬剤感受性の比較を行った。ジヒドロストレプトマイシン以外の薬剤では、馬由来大腸菌は他の畜産動物由来大腸菌よりも低い耐性率を示した (表4)。一般的に、馬以外の畜産動物では抗菌性飼料添加物を摂取するため、また、鶏や豚においては抗菌薬が群投与されることが多いため、馬よりも多くの抗菌薬を摂取するものと考えられる。また、今回調査対象とした馬は個別に独房で飼育されていた。これらの要因により、調査対象馬における耐性菌の出現・選択の機会は低く、さらに個体間での耐性菌が伝播する可能性も低かった可能性が考察される。

馬由来大腸菌において、ジヒドロストレプトマイシン耐性が比較的高かった理由については不明である。本調査において、ジヒドロストレプトマイシンはもっとも多くの馬に使用された抗菌薬であったが (調査対象馬 50 頭のうち 13 頭に使用)、いずれのケースにおいても、ジヒドロストレプトマイシン-ペニシリン合剤として投与されており、ペニシリンと同系統の抗菌薬であるアンピシリンに対する耐性はさほど高くはなかった。さらに、ジヒドロストレプトマイシン耐性大腸菌は、本剤を投与した馬の 53.5% (7/13) から分離されているのに対して、非投与馬からは 62.7% (23/37) の割合で分離された。このため、馬由来大腸菌のジヒドロストレプトマイシン耐性は、本薬剤の投

与以外にも高い影響を受ける要因を有するものと考えられた。一つの可能性として、本薬剤の耐性遺伝子がインテグロンに存在することが挙げられる。Kadlec らは、抗菌薬の選択圧がかからない条件下においても、インテグロン性の薬剤耐性は長く留まることを報告している [10]。

人間や畜産動物において、ESBL 産生大腸菌の出現は重要な問題となっている。本調査においても、施設 D で飼育する 2 頭の馬から、セフトオフル耐性大腸菌が 4 株分離された。諸外国において報告はあるものの [1, 11]、日本国内で飼育される馬からの初めての ESBL 産生大腸菌の分離事例となる。これらの 2 頭の馬は、採材日の 2 ヶ月以内に第一世代セファロスポリン系抗菌薬であるセファロチンと投与されていたことが確認されたが、セフトオフルの投与は確認できなかった。これら 4 株はいずれも CTX-M グループ 9 の  $\beta$  ラクターマーゼを IncN 型インテグロンに持つことが確認された。

結論として、日本国内で飼育される馬から分離された大腸菌は他の畜産動物から分離された大腸菌と比較して、ジヒドロストレプトマイシン以外の抗菌薬に対しては耐性率は低かった。慎重使用の徹底が影響した可能性が考えられる。しかし、馬において、安全性が確認された限られた抗菌薬しか使用できないという状況は、同様の抗菌薬を繰り返し使用する可能性が高く、長期的な視点で考えると、特定の抗菌薬に対する耐性菌が出現・蔓延する可能性も危惧される。

馬の治療に当たる獣医師においては、このよう

表 4 馬及び他の家畜由来大腸菌の薬剤耐性率の比較

抗菌薬 <sup>a)</sup>	耐性率 (%)				
	馬	牛 <sup>b)</sup>	豚 <sup>b)</sup>	採卵鶏 <sup>b)</sup>	肉用鶏 <sup>b)</sup>
ABPC	2.0	9.4	28.3	23.0	43.8
DSM	23.6	17.7	50.7	11.5	34.4
TC <sup>c)</sup>	3.6	20.0	65.2	51.0	27.4
NA	0.0	4.2	10.1	4.4	38.5
OFLX <sup>c)</sup>	0.0	0.4	2.9	2.7	13.5

a) 抗菌薬の略語は表 2 参照。

b) JVARM 2009 年度調査結果 [9]。

c) JVARM 調査においては、TC 及び OFLX の代わりに、それぞれオキシテトラサイクリン及びエンロフロキサシンを供試している。

なりリスクを理解し、適切な抗菌薬を選択し、使用するよう心がけることが重要と思われる。

## 引用文献

- 1) Dolejska M, Duskova E, Rybarikova J, Janoszowska D, Roubalova E, Dibdakova K, Maceckova G, Kohoutova L, Literak I, Smola J, Cizek A: Plasmids carrying blaCTX-M-1 and qnr genes in *Escherichia coli* isolates from an equine clinic and a horseback riding centre. J Antimicrob Chemother, 66, 757-764 (2011)
- 2) Dunowska M, Morley PS, Traub-Dargatz JL, Hyatt DR, Dargatz DA: Impact of hospitalization and antimicrobial drug administration on antimicrobial susceptibility patterns of commensal *Escherichia coli* isolated from the feces of horses. J Am Vet Med Assoc, 228, 1909-1917 (2006)
- 3) AlJassim RAM, Andrews FM: The bacterial communicat of the horse gastrointestinal tract and its relation to fermentative acidosis, laminitis, colic, and stomach ulcers. Vet Clin Equine, 25, 199-215 (2009)
- 4) Haggett EF, Wilson WD: Overview of the use of antimicrobials for the treatment of bacterial infections in horses. Equine Vet Educ, 20, 433-448 (2008)
- 5) Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K, Takahashi T, Tamura Y: A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. 51, 447-451 (2003)
- 6) Xu L, Ensor V, Gossain S, Nye K, Hawkey P: Rapid and simple detection of blaCTX-M genes by multiplex PCR assay. J Med Microbiol, 54, 1183-1187 (2005)
- 7) Komatsu M, Aihara M, Shimakawa K, Yamanaka T, Matsuo S: Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing Enterobacteriaceae in feces [in Japanese]. Kansenshogaku Zasshi 74, 250-258 (2000)
- 8) Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins KL, Threlfall EJ: Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. J Microbiol Methods, 63, 219-228 (2005)
- 9) National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan, 1999-2009. Information on the results of JVARM study. (in Japanese) [http://www.maff.go.jp/nval/tyosa\\_kenkyu/taiseiki/](http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/)
- 10) Kadlec K, Schwarz S: Analysis and distribution of class 1 and class 2 integrons and associated gene cassettes among *Escherichia coli* isolates from swine, horses, cats and dogs collected in the BfT-GermVet monitoring study. J Antimicrob Chemother, 62, 469-473 (2008)
- 11) Maddox TW, Williams NJ, Clegg PD, O'Donnell AJ, Dawson S, Pinchbeck GL: Longitudinal study of antimicrobial-resistant commensal *Escherichia coli* in the faeces of horses in an equine hospital. Prev Vet Med 100, 134-145 (2011)

Antimicrobial susceptibility of fecal *Escherichia coli* from horses in Japan

Hidetake ESAKI

*Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology,  
3-7-11, Hashimotodai, Midori-ku, Sagami-hara, 252-0132 Kanagawa*

The resistance to antimicrobial agents in animals is an emerging problem worldwide. In this study, we examined MICs of 12 antimicrobial drugs against 500 *Escherichia coli* isolates from 50 horses in 5 Japan Racing Association associated facilities. Equine *E. coli* isolates showed relatively lower resistance than other domestic animals except for dihydrostreptomycin. The prudent use of antimicrobials for horses may account for it. The ceftiofur resistances were detected in the isolates from 2 horses in one facility. This is the first report of the ceftiofur resistant *E. coli* of horse origin in Japan.

討 論 (座長：澤田拓土 理事長, 金井久 群馬県家畜衛生研究所)

質問 (藤本修平, 東海大学)

畜産全体で考えたとき, 競走馬はどのくらいいるのでしょうか?

答 (江寄英剛)

19年度, 国内の馬は83,000頭で半分が競走馬である。ちなみに牛は450万頭, 鶏は一億羽いる。

質問 (浅井鉄夫, 動物医薬品検査所)

薬の使用について, 投与からの期間などについては調べていますか。

答 (江寄英剛)

投与からの期間については別にデータあります。

質問 (浅井鉄夫, 動物医薬品検査所)

CTX-MのプラスミドはDSM耐性をもっていたか。

答 (江寄英剛)

DSM耐性については確認していない。接合伝達試験に反応したのはβラクタム系のみでした。

質問 (金井久, 群馬県家畜衛生研究所)

各施設で共通して例えばマイシリン, カナマイシンを使用していたが, 馬ではこれらの薬剤を優先的に使うのですか。

答 (江寄英剛)

今回は競走馬だから用いている程度の知識しかありません。理由はわかりません。

# 野生動物由来大腸菌の薬剤耐性

小川恵子

岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 (〒 501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1-1)

## 1. はじめに

近年、一般の人々のアウトドア活動の増加に伴い、野生動物の活動域と人・家畜の利用域が重複する機会が増加している。野生動物による農林業被害報告も多数見られる。このような人と野生動物の活動域の重複が、人・家畜・野生動物間の関係性にもたらす変化として、病原体の伝播動態の変化が予想される。これまで、野生動物における薬剤耐性菌の拡散は、人間活動との直接的・間接的接触によると考えられてきた [16]。

これまでに、様々な環境にある野生動物の薬剤耐性菌保有状況に関する研究が行われている。多くの研究は人 [2]、家畜 [12]、あるいは人や家畜の排泄物 [1] と隣接して生息する野生動物からの耐性菌の分離を報告している。しかし、我々が青森県下北半島の野生ニホンザル（以下サル）に対して行った先行研究では、農業被害や住居付近を通過するなどの人との間接的接触があるにもかかわらず、薬剤耐性 *Escherichia coli* 保有率は低いという結果が得られている [15]。人間活動の影響が最も少ないと考えられる極地に生息する鳥類から、多剤耐性 *E. coli* が分離されたという報告もある [18]。これらの報告から、野生動物における薬剤耐性菌の拡散メカニズムは、従来考えられていたように人間活動の影響だけでなく、様々な要因に影響される複雑なものだと思われる。

そこで、本研究では、野生動物における薬剤耐性菌の拡散に重要な要因の推定を目的とし、その基礎データとして、日本各地の野生動物の薬剤耐性 *E. coli* 保有状況とその伝播動態を調べた。

## 2. 材料及び方法

### (1) 調査地概要及び採材

2008年から2009年にかけて、北海道知床半島南部、青森県下北半島西部、岐阜県、鹿児島県屋久島西部の4地域で野生動物の糞便350検体を採取した(表1)。これらの調査地は国有林、公有林・民有林、一般道、林道・登山道、集落、市街地を含み、国有林以外の地域では一般人の利用がある。路上や林内の落下糞便を採取し、糞便の外見から動物種を推定した。落下糞便の他、岐阜大学応用生物科学部野生動物医学研究室、青森県下北郡佐井村役場から、狩猟もしくは有害鳥獣駆除で捕獲された個体の直腸便の提供を受けた。また、岐阜大学人獣共通感染症学研究室で凍結保存されていたイノシシ捕獲個体の糞便懸濁液の上清の提供を受けた。凍結保存されていた糞便懸濁液上清を除く糞便検体は、細菌分離に供するまで常温もしくは4°Cで保存した。

#### ア. *E. coli* の分離・同定

糞便を滅菌リン酸緩衝液(PBS)で懸濁した10%及び1%希釈液をDHL寒天培地に塗布し37°Cで16-24時間培養した。一部の糞便検体は

共同研究者：大屋賢司，福士秀人

連絡責任者：福士秀人（岐阜大学大学院 連合獣医学研究科，〒 501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1-1）

本稿は平成23年11月19日に開催された第38回動物用抗菌剤研究会シンポジウムにおける講演の概要である。

表 1 各調査地で採取した糞便検体数及びおよび *E. coli* 菌株数

調査地	動物種	検体数	大腸菌陽性 (分離率)	菌株数
知 床	シカ	45	29 (64.4%)	139
下 北	哺乳類 (サル, カモシカ, タヌキなど 8 種 <sup>a</sup> )	142	69 (48.6%)	253
	ヤマドリ	3	1 (33.3%)	4
	計	145	70 (48.3%)	257
岐 阜	哺乳類 (サル, シカ, イノシシなど 14 種 <sup>a</sup> )	108	73 (67.6%)	373
	鳥類 (サギなど 4 種 <sup>a</sup> )	7	5 (71.4%)	20
	計	115	78 (67.8%)	393
屋久島	サル	30	29 (96.7%)	109
	シカ	13	12 (92.3%)	48
	タヌキ	2	1 (50.0%)	3
	計	45	42 (93.3%)	160
合 計		350	219 (62.6%)	949

<sup>a</sup> 糞便の外見から動物種を推定できなかった落下糞便は、不明哺乳類または不明鳥類とした。不明哺乳類・鳥類の糞便のうち、外見が類似しているものは 1 種として扱った。

調査地で直接 DHL 寒天培地に塗布し、常温で最大 2 週間培養した。細菌の増殖が見られない場合は、Luria-Bertani (LB) ブロスでの増菌培養及び DHL 寒天培地と普通寒天培地の混合培地での培養を試みた。1 検体あたり最大 20 コロニーの乳糖分解菌または優勢な細菌を釣菌し、DHL 寒天培地に 2~3 回継代後、単コロニーを普通寒天培地で培養した。オキシダーゼ試験、TSI 培地及び LIM 培地での培養による生化学性状試験後、*E. coli* と生化学性状が一致する分離株に対して、ID テスト EB-9 (日水、東京) 及び EB-20 (日水) を用いて菌種を同定した。ID テストにより *E. coli* と同定された 949 株 (表 1) を凍結保存し、以下の実験に供した。

#### イ. 薬剤感受性試験

全分離株に対し、ディスク拡散法もしくは抗菌剤含有ミュラーヒントン寒天培地での培養によるスクリーニングを行った。ディスク拡散法は SN ディスク (日水) を使用し、*E. coli* ATCC 25922 及び *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 により精度管理を行った。抗菌剤含有ミュラーヒントン寒天培地での培養によるスクリーニングは次のように行った。大腸菌株を抗菌剤含有培地及び非含有培地に接種し、37

°C で 16-24 時間培養した。抗菌剤含有培地上で増殖した菌株を耐性とした。

上記のいずれかの方法により耐性と判定された菌株と、一部の感受性株に対して、微量液体希釈法 (動物用抗菌剤研究会 2003 年改定標準法) を実施し [8]、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。薬剤耐性は臨床検査標準協会 (CLSI) の基準に従い判定した [6]。それぞれの薬剤感受性試験で検査した抗菌剤を表 2 に示した。

#### ウ. 薬剤耐性遺伝子の検査

OTC 耐性株及び同一地域で採取された感受性株の一部に対して、5 種類のテトラサイクリン耐性 (*tet*) 遺伝子 (*tet* (A), *tet* (B), *tet* (C), *tet* (D), *tet* (M)) の PCR を実施した [14]。菌体を 1xTris-EDTA (TE) バッファーに懸濁し、加熱した上清を DNA 鋳型として用いた (以下同様)。また、ABPC 耐性株及び同一地域で採取された感受性株の一部に対して、4 種類のβ-ラクタマーゼ (*bla*) 遺伝子 (*bla*<sub>PSE</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>) の PCR を実施した [3, 7]。

キノロン系抗菌剤耐性株及び耐性株と同一地域で採取された感受性株の一部に対して、*gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE* のキノロン耐性決定

表2 薬剤感受性試験で検査した抗菌剤

試験方法	抗菌剤 <sup>a)</sup> (含有量・濃度)
ディスク拡散法	ABPC (10 $\mu$ g), CEZ (30 $\mu$ g), CTX (30 $\mu$ g), CAZ (30 $\mu$ g), SM (10 $\mu$ g), KM (30 $\mu$ g), GM (10 $\mu$ g), OTC (30 $\mu$ g), NA (30 $\mu$ g), NFLX (10 $\mu$ g), OFLX (5 $\mu$ g), CP (30 $\mu$ g), ST (23.75/1.25 $\mu$ g)
抗菌剤含有培地によるスクリーニング	ABPC (32 $\mu$ g/mL), CEZ (32 $\mu$ g/mL), SM (32 $\mu$ g/mL), OTC (16 $\mu$ g/mL), NA (32 $\mu$ g/mL), ERFX (4 $\mu$ g/mL), CP (32 $\mu$ g/mL), TMP (16 $\mu$ g/mL)
微量液体希釈法	ABPC, CEZ, DSM, OTC, NA, ERFX, CP, TMP (0.0625-128 $\mu$ g/ml)

a) ABPC: アンピシリン, CEZ: セファゾリン, CTX: セフトキシム, CAZ: セフトジジム, SM: ストレプトマイシン, KM: カナマイシン, GM: ゲンタマイシン, OTC: オキシテトラサイクリン, NA: ナリジクス酸, NFLX: ノルフロキサシン, OFLX: オフロキサシン, 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, ERFX: エンロフロキサシン, TMP: トリメトプリム, DSM: ジヒドロストレプトマイシン

領域 (QRDR) の塩基配列解読を実施した [9, 19]。塩基配列解読はタカラバイオ株式会社(三重)に委託した。得られた塩基配列は既報の *gyrA* (GenBank accession no. X06373), *gyrB* (X04341), *parC* (M58408 及び L22025 の修正), *parE* (M58409 及び M37833 の修正) の塩基配列と比較した。

#### エ. 血清型別

全菌株に対して、病原大腸菌免疫血清「生研」(デンカ生研, 東京)を用いた O 群別試験を実施した。

#### オ. 系統グループ分類

全菌株に対して、マルチプレックス PCR による 4 系統グループ (グループ A, B1, B2, D) への分類を実施した [5]。

#### カ. ランダム増幅遺伝子多型 (RAPD) 解析

耐性株及び耐性株と同一地域で採取された感受性株の一部に対して RAPD 解析を実施した [11, 20]。PCR には GoTaq® Green Master Mix, 2x (Promega, Wisconsin, USA) を用い、PCR 反応液中の DNA 鋳型濃度は 4 ng/ $\mu$ l に統一した。PCR は M13 及び DAF4 の 2 種類のプライマーそれぞれについて 2 回ずつ実施し、2 回とも増幅された再現性のあるバンドを用いて無荷重平均距離法 (UPGMA 法) により系統樹を作成した。

#### キ. 統計解析

野生動物の薬剤耐性 *E. coli* 保有率を、フィッシャーの直接確率検定により地域間で比較した。P<0.05 を統計的に有意とした。

## 3. 結果

### (1) 野生動物由来 *E. coli* の薬剤耐性

知床半島のニホンジカ (以下シカ) 糞便 1 検体から OTC 耐性株を 1 株分離した。また、下北半島のタヌキ糞便 1 検体から ABPC, NA, ERFX の 3 剤耐性株を 4 株分離した。狩猟個体, 有害鳥獣駆除個体からは耐性株は分離されなかった。*E. coli* 陽性検体あたりの薬剤耐性菌保有率は、4 地域合計で 0.91% (2/219) だった。各地域の薬剤耐性菌保有率はそれぞれ知床で 3.45% (1/29), 下北で 1.43% (1/70), 岐阜と屋久島で 0% だった。地域間で薬剤耐性菌保有率に有意差はなかった (フィッシャーの直接確率検定, P = 0.19, n = 219)。

耐性株及び同一検体・同種動物から分離された感受性株の性状を表 3 に示した。シカ由来 OTC 耐性株からは *tet* (B) 遺伝子が検出された。タヌキ由来 3 剤耐性株からは *bla*<sub>TEM</sub> 遺伝子が検出された。また, QRDR の塩基配列には, *gyrA* に 2 カ所 (S83L, D87N), *parC* に 2 カ所 (S80I, E84V), 計 4 カ所のアミノ酸置換が認められた。*gyrB* 及び *parE* には変異は認められなかった。感受性株からは *tet* 遺伝子, *bla* 遺伝子は検出されず, QRDR の変異も認められなかった。

### (2) 知床及び下北半島の野生動物由来 *E. coli* の伝播動態

知床由来株 48 株及び下北由来株 83 株に対して

表 3 野生動物由来耐性株と同一検体・同種動物由来感受性株の性状

菌株 No.	検体 No.	動物種	耐性 パターン <sup>a)</sup>	系統 グループ	<i>tet</i>	<i>bla</i>	QRDR 変異 <sup>o)</sup>	
							<i>gyrA</i>	<i>parC</i>
HOK-92	北-22	シカ	OTC	B1	<i>tet</i> (B)	NT <sup>b)</sup>	NT	NT
HOK-90				A				
HOK-91	北-22	シカ	感受性	D	—	NT	NT	NT
HOK-93				B2				
SHIM-166 ~ 169	下-77	タヌキ	ABPC, NA, ERFX	B2	NT	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	S83L, D87N	S80I, E84V
SHIM-274				B1				
SHIM-278	下-117	タヌキ	感受性	D	NT	—	wt	wt
SHIM-282				B2				

a) OTC: オキシテトラサイクリン, ABPC: アンピシリン, NA: ナリジクス酸, ERFX: エンロフロキサシン

b) NT: 未実施

c) QRDR: キノロン耐性決定領域, S: セリン, L: ロイシン, D: アスパラギン酸, N: アスパラギン, I: イソロイシン, E: グルタミン酸, V: バリン, wt: 野生型

RAPD 解析を実施した。知床由来株では、M13 プライマーを用いた RAPD 解析（以下、M13-RAPD 解析）により、42 タイプの RAPD 型が認められた。DAF4 プライマーを用いた RAPD 解析（以下、DAF4-RAPD 解析）により、30 タイプの RAPD 型が認められた。下北由来株では、25 タイプの M13-RAPD 型、及び 23 タイプの DAF4-RAPD 型が認められた。より多くの RAPD 型に識別することができた M13-RAPD 解析に基づいて作成した下北由来株の系統樹を、図 1 に示した。

知床のシカ由来 OTC 耐性株 (HOK-92) と、同一検体から分離された感受性株 (HOK-90, 91, 93) とは系統グループが異なった (表 3)。同様に、これら 4 株の M13-RAPD 型、DAF4-RAPD 型は異なった。

下北のタヌキ由来 3 剤耐性株 (SHIM-166 ~ 169) は M13-RAPD 解析により感受性株とは識別された (図 1)。DAF4-RAPD 解析でも同様の結果が得られた。下北由来株は M13-RAPD 解析により 4 つのクラスター (クラスター I ~ IV) に分類された (図 1-A)。サル以外の野生動物由来株は主にクラスター I と II に、サル由来株は主にクラスター III と IV に分類された。異なる動物種から分離された菌株間で M13-RAPD 型、DAF4-RAPD 型、系統グループ、血清型がすべて一致する例は

認められなかった (図 1-B)。サル由来株では、異なる検体由来にもかかわらず、今回実施した遺伝子型別及び血清型別で互いに識別できない菌株が多数認められた (図 1-B)。一方、サル以外の動物由来株では、いずれかの型別方法で異なる検体由来株を識別することができた (図 1-B)。また、知床由来株と同様、同一検体由来の菌株間で遺伝子型及び血清型に多様性がある例が認められた。

#### 4. 考 察

本研究の調査地のうち、国有林以外の地域は一般人の利用があるにもかかわらず、野生動物の薬剤耐性菌保有率は 4 地域のいずれも低かった。また、頻繁に人里に出没する有害鳥獣駆除個体から耐性菌は検出されなかった。したがって、野生動物における耐性菌拡散には、人間活動の有無よりも重要な影響要因が存在する可能性が示唆された。

OTC 耐性株が知床のシカから分離された。テトラサイクリン系抗菌剤 (TC<sub>s</sub>) は獣医領域で最も広く使用されている抗菌剤であり [10]、TC<sub>s</sub> 耐性は日本の食用動物で最も多く検出される耐性である [10]。本研究の調査地に大規模な畜産地帯は含まれていないものの、知床半島では野生の

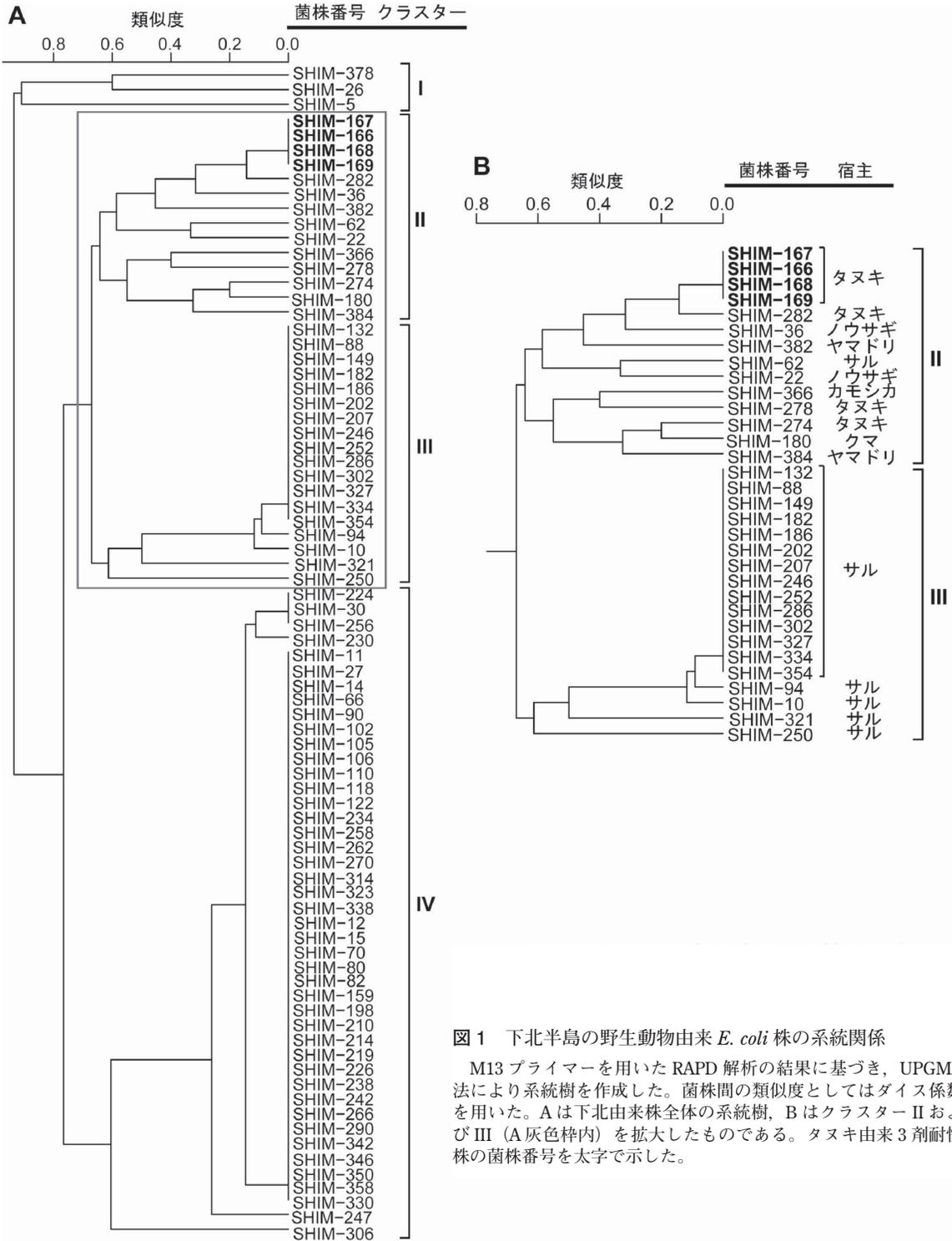


図1 下北半島の野生動物由来 *E. coli* 株の系統関係

M13プライマーを用いたRAPD解析の結果に基づき、UPGMA法により系統樹を作成した。菌株間の類似度としてはダイス係数を用いた。Aは下北由来株全体の系統樹、BはクラスターIIおよびIII(A灰色枠内)を拡大したものである。タヌキ由来3剤耐性株の菌株番号を太字で示した。

シカによる牧草の食害が発生している。したがって、ウシ由来の TC<sub>S</sub> 耐性株もしくは環境中のウシ由来の TC<sub>S</sub> 残留物に野生のシカが曝露されている可能性が考えられる。しかし、OTC は土壤細菌が産生する天然由来の抗菌剤であるため [4]、野生動物由来 *E. coli* において、獣医領域での使用とは無関係に OTC 耐性が存在する可能性も考えられる。野生動物由来株における OTC 耐性の起源を解明するには、今後、畜産農家付近に生息する野生動物についても同様の疫学調査を行う必要がある。

下北半島のタヌキから、ABPC、NA、ERFX の 3 剤耐性株が分離され、*bla*<sub>TEM</sub> 遺伝子が検出された。*bla*<sub>TEM</sub> を保有する ABPC 耐性は人間活動の影響の少ない自然地域の野生哺乳類でも報告されているため [12]、農村部に生息するタヌキから検出されたことは驚くべきことではない。一方、ERFX は合成抗菌剤であるフルオロキノロン (FQ) の一種である。本研究で分離された耐性株では、*gyrA* 及び *parC* の QRDR に高度の変異 (4 カ所のアミノ酸置換) が認められており、ERFX もしくは他の FQ による選択圧のない状況下で、偶発的な点突然変異により耐性が出現したとは考え難い。したがって、タヌキ由来株の ERFX 耐性は、医療・獣医領域における FQ 使用と関連があると考えられる。日本のタヌキの行動範囲は 10-600 ha と言われている [17]。今回耐性株が検出されたタヌキ糞便の採材地点から 5 km 以内に 3 つの集落が位置していることから、これらの集落内で FQ の投薬治療を受けた人もしくは家畜からタヌキに耐性株が伝播した可能性が考えられる。また、キノロン系抗菌剤は人では主に尿中に [21]、動物では尿中または糞便中に排泄される [13]。したがって、もう一つの可能性として、タヌキの生息範囲内の環境が、投薬治療を受けた人・家畜から排泄された FQ によって汚染されていた可能性が考えられる。

RAPD 解析により、耐性株だけでなく感受性株も、異なる動物種由来の菌株間では遺伝的近縁性が低いことが明らかになった (図 1)。この結果から、野生動物の腸内で優勢な *E. coli* には宿主特異性があり、異なる動物種間の伝播はまれであ

ることが示唆された。同種の動物由来株間の遺伝的近縁性は、他の動物種に比べサル由来株間で比較的高かった (図 1-B)。この結果から、*E. coli* の種内伝播の可能性は動物種によって異なると考えられる。サルは、同一の群れに属する個体間でグルーミングなど直接的な接触を頻繁に行う。このような動物の習性が *E. coli* の種内伝播に影響に及ぼす可能性が考えられる。したがって、耐性菌のモニタリングを行う際の対象動物の選定、及び耐性菌伝播リスクの推定には動物の習性を十分に考慮する必要があると思われる。

RAPD 解析と系統グループ分類により、同一検体由来の菌株間に遺伝的多様性があることも明らかになった (表 3)。この結果は、今回耐性株が分離されなかった検体にも耐性株が潜在している可能性を示唆している。今後は、細菌分離の際に抗菌剤による選択を行う等、腸内細菌叢の優勢株だけでなく劣勢株も含めて野生動物の保有する薬剤耐性菌について詳細に調査する必要がある。

本研究では、日本の農村部及び山間部では、人間活動が行われていても野生動物から薬剤耐性 *E. coli* はほとんど検出されず、野生動物間で耐性菌が伝播する危険性も低いことが明らかになった。また、耐性菌に限らず、野生動物における *E. coli* の伝播動態・宿主との共生関係は複雑であることが示唆された。その一方で、合成抗菌剤である ERFX に対する高度耐性が認められたことから、医療・獣医領域における抗菌剤使用が野生動物の耐性菌保有の影響要因の一つであることは明らかである。これらの結果は、野生動物における薬剤耐性菌の拡散メカニズムの複雑さを示唆しており、今後、人間活動の有無だけでなく、その種類や頻度、あるいは対象動物の習性など様々な人為的・生態的要因との関連性について検討する必要があると考えられる。

## 引用文献

- 1) Blanco G, Lemus JA, Grande J: Microbial pollution in wildlife : Linking agricultural manuring and bacterial antibiotic resistance in Red-billed Choughs. *Environ Res*, 109, 405-412 (2009)

- 2) Bonnedahl J, Drobni M, Gauthier-Clerc M, Hernandez J, Granholm S, Kayser Y, Melhus Å, Kahlmeter G, Waldenström J, Johansson A, Olsen B : Dissemination of *Escherichia coli* with CTX-M type ESBL between humans and yellow-legged gulls in the south of France. PLoS One, 4, e 5958 (2009)
- 3) Carlson SA, Bolton LF, Briggs CE, Hurd HS, Sharma VK, Fedorka-Cray PJ, Jones BD : Detection of multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104 using multiplex and fluorogenic PCR. Mol Cell Probes, 13, 213-222 (1999)
- 4) Chopra I, Roberts M : Tetracycline antibiotics : Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev, 65, 232-260 (2001)
- 5) Clermont O, Bonacorsi S , Bingen E : Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. Appl Environ Microbiol, 66, 4555-4558 (2000)
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement, M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa (2007)
- 7) Colom K, Pérez J, Alonso R, Fernández-Aranguiz A, Lariño E, Cisterna R : Simple and reliable multiplex PCR assay for detection of *bla*TEM, *bla*SHV and *bla*OXA-1 genes in Enterobacteriaceae. FEMS Microbiol Lett, 223, 147-151 (2003)
- 8) 動物用抗菌剤研究会, 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 (動物用抗菌剤研究会 2003 年改定標準法), 動物抗菌剤研究会報, 25, 52-63, (2004)
- 9) Everett MJ, Jin YF, Ricci V, Piddock LJV : Contributions of individual mechanisms to fluoroquinolone resistance in 36 *Escherichia coli* strains isolated from humans and animals, Antimicrob Agents Chemother, 40, 2380-2386 (1996)
- 10) Harada K, Asai T : Role of antimicrobial selective pressure and secondary factors on antimicrobial resistance prevalence in *Escherichia coli* from food-producing animals in Japan. J Biomed Biotechnol, 2010, 180682 (2010)
- 11) Jonas D, Spitzmüller B, Weist K, Rüdén H, Daschner FD : Comparison of PCR-based methods for typing *Escherichia coli*. Clin Microbiol Infect, 9, 823-831 (2003)
- 12) Kozak GK, Boerlin P, Janecko N, Reid-Smith RJ, Jardine C : Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from swine and wild small mammals in the proximity of swine farms and in natural environments in Ontario, Canada. Appl Environ Microbiol, 75, 559-566 (2009)
- 13) Martinez M, Mcdermott P, Walker R : Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. Vet J, 172, 10-28 (2006)
- 14) Ng LK, Martin I, Alfa M, Mulvey M : Multiplex PCR for the detection of tetracycline resistant genes. Mol Cell Probes, 15, 209-215 (2001)
- 15) Ogawa K, Yamaguchi K, Suzuki M, Tsubota T, Ohya K, Fukushi H : Genetic characteristics and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* from Japanese macaques (*Macaca fuscata*) in rural Japan. J Wildl Dis, 47, 261-270 (2011)
- 16) Österblad M, Norrdahl K, Korpimäki E, Huovinen P : Antibiotic resistance. How wild are wild mammals?, Nature, 409, 37-38 (2001)
- 17) Saeki M : *Nyctereustes procynoides* (Gray, 1834), The Wild Mammals of Japan. Ohdachi SD, et al. eds, 1st ed, 216-217, SHOUKADOH Book Sellers, Japan (2009)
- 18) Sjölund M, Bonnedahl J, Hernandez J, Bengtsson S, Cederbrant G, Pinhassi J, Kahlmeter G, Olsen B : Dissemination of multidrug-resistant bacteria into the Arctic. Emerg Infect Dis, 14, 70-72 (2008)
- 19) Vila J, Ruiz J, Marco F, Barcelo A, Goñi P, Giralte E, Jimenez de Anta T : Association between double mutation in *gyrA* gene of ciprofloxacin-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* and MICs. Antimicrob Agents Chemother, 38, 2477-2479 (1994)
- 20) Vogel L, van Oorschot E, Maas HME, Minderhoud

B, Dijkshoorn L : Epidemiologic typing of *Escherichia coli* using RAPD analysis, ribotyping and serotyping. Clin Microbiol Infect, 6, 82-87 (2000)

21) Vree TB, Wijnands WJA, Guelen PJM, Baars AM, Hekster YA : Pharmacokinetics: metabolism and renal excretion of quinolones in man. Pharm Weekbl Sci, 8, 29-34 (1986)

### Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* from wildlife

Keiko OGAWA

The United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University,  
1-1 Yanagido, Gifu, Gifu 501-1193, Japan

We compared the antimicrobial resistance, serotypes and genotypes of *Escherichia coli* from wildlife among four areas (Shiretoko, Shimokita, Gifu and Yakushima) to estimate factors affecting the spread of resistant bacteria in wildlife. We collected 350 fecal samples in 2008 and 2009, and obtained 949 isolates of *E. coli*. All isolates were screened for antimicrobial resistance. Resistant *E. coli* isolates and a subset of susceptible ones were examined by PCR for tetracycline-resistant (*tet*) genes and beta-lactamase (*bla*) genes and the sequencing of quinolone resistance-determining region (QRDR). They were also characterized by random amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis, serotyping, and phylogenetic grouping to investigate their transmission. The prevalence of resistant *E. coli* isolates in Shiretoko, Shimokita, Gifu and Yakushima were 3.45% (1/29), 1.43% (1/70), 0% (0/78) and 0% (0/42), respectively. One resistant *E. coli* isolate from a deer in Shiretoko was resistant to oxytetracycline, carrying *tet* (B) gene. Four resistant *E. coli* isolates from a raccoon dog in Shimokita were resistant to ampicillin, nalidixic acid and enrofloxacin (ERFX), carrying *bla*<sub>TEM</sub> gene. Two amino acid substitutions were observed in the QRDR of *gyrA* (S83L, D87N) and *parC* (S80I, E84V), respectively. Resistant *E. coli* isolates were distinguished from susceptible ones by RAPD analysis. No isolates have identical genotypes with those from different host species. These results suggest that resistant *E. coli* rarely transmits among different host species. However, the detection of ERFX-resistance implies that the use of antimicrobials in medical or veterinary fields is associated with the resistance in *E. coli* from wildlife.

### 討 論 (座長：澤田拓士 理事長，金井 久 群馬県家畜衛生研究所)

質問 (浅井鉄夫，動物医薬品検査所)

フルオロキノロンなどの合成抗菌薬だけでなく，*tet* (B)， $\beta$ ラクタマーゼも本来大腸菌が持っているので耐性遺伝子ではないのでは。自然界の中に，天然のもので人為的に移ってきたのではと考えてよいのではないか。

答 (小川恵子)

比較対照がない。おそらく人為的な影響はあると思っている。

質問 (金井 久，群馬県家畜衛生研究所)

フルオロキノロン耐性の話で，系統分類をするとB2が多いという以前の発表がありましたが，B2耐性株はあの系統図のどこに入りますか。人からは分離されるが，野生動物からどのように系統図で分類されるのか。MLSTもやってみたらいいのではないか。

答 (小川恵子)

キノロン耐性株はスライドで囲ったところに示してあります。人との関連性があるのではと考えてい

る。MLSTでヒト由来株と比較したい。

**質問**（金井 久，群馬県家畜衛生研究所）

群の中での共通性といわれたが，逆に遺伝子により群を識別，区別することができますか？

**答**（小川恵子）

群としての接触がないようなサルの子孫からも遺伝子が一致した場合もあるので，RAPD法では完全に識別できないかもしれないので，PFGEの方がいいと思うので試してみたいと思います。しかし，過去にはこのPFGE法で群レベルの比較が可能でした。

**発言**（江寄英剛，畜産生物科学安全研究所）

まとめに示してあった畑作関連，環境影響についてですが，一見動物薬の使用と関連がなさそうに見える畑作地帯においても，薬が糞便などに残留し，堆肥化して畑にまかれるなど，動物薬が関与する可能性もあります。糞便が堆肥化処理された後も，薬剤によっては高い割合で力価を有していることもあります。抗菌薬は安定性が高いと畑にまかれても残留するのでそういうのを考えても面白いのではと思います。

# 犬及び猫由来の大腸菌の薬剤耐性

原田和記

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

## 1. はじめに

獣医療分野では、人医療と同様に、細菌性感染症の治療を目的とした抗菌薬の投与が日常的に行われている。特に小動物臨床における抗菌薬の使用は、畜産分野のそれと比較して法的規制が少ないことから、獣医師の裁量に委ねられる部分が多い。このことが、伴侶動物における薬剤耐性菌の発生リスクを高めているとの批判もある。また、近年、伴侶動物の飼育頭数の増加に加え、「家族の一員」としての伴侶動物に対する意識の変化などに伴い伴侶動物と飼い主の間により緊密な関係が構築されるようになっており、人への耐性菌の伝播リスクが高まっているとの指摘がなされている [5]。このような背景から、現在、伴侶動物における薬剤耐性菌の分布状況を把握することが求められている。

大腸菌は、人や動物の健康個体の腸内細菌を構成する代表的な菌種である。一方で、病原性を有する大腸菌（病原性大腸菌）は、人や各種動物に対して様々な疾病を引き起こす。特に犬及び猫においては、腸管病原性大腸菌のほか、泌尿生殖器感染症などを引き起こす腸管外病原性大腸菌が主要な病原菌として知られており、本菌は人由来の腸管外病原性大腸菌と共通性状を示すことが知られている [2]。さらに、犬由来腸管外病原性大腸菌は、人の尿路感染症などの起因菌になりうるとの見解がなされている [11]。このような背景から、伴侶動物における大腸菌は、獣医療上のみな

らず、公衆衛生上も注視すべき菌種であると考えられる。

今回、犬及び猫に由来する大腸菌の薬剤感受性及びそれに影響する各種因子について、当教室で実施した疫学調査結果に基づいて紹介する。

## 2. ブリーダー犬における糞便由来大腸菌の薬剤感受性とその疫学的関連性

犬は、通常、各家庭で少数にて飼育されていることから、集団飼育下における薬剤耐性菌の疫学についてはほとんど知られていない。今回、ブリーダーにて集団飼育されている子犬の糞便由来大腸菌を対象に、薬剤感受性及びその疫学的関連性を調査した [7]。

供試株として、2ヵ所のブリーダー（A及びB）に由来する計43頭の2ヵ月例未満の子犬（それぞれ25頭及び18頭）の糞便由来大腸菌を1頭あたり2株ずつ釣菌し、用いた（計86株）。薬剤感受性試験は、アンピシリン（ABPC）、セファゾリン（CEZ）、セフトロファン（CTF）、ジヒドロストレプトマイシン（DSM）、ゲンタマイシン（GM）、カナマイシン（KM）、オキシテトラサイクリン（OTC）、クロラムフェニコール（CP）、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤（SXT）、ナリジクス酸（NA）及びエンロフロキサシン（ERFX）の計11薬剤について、CLSI標準法に準拠した寒天平板希釈法により実施した。また、全ての株を対象にPulseNet [3]のプロトコールに準じたパルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）

を行い、その関連性について調査した。

結果として、76%の株が1薬剤以上に対して耐性を示す結果となった。特にDSMに対する耐性が66.3%と最も高く、次いでABPC(60.5%)、SXT(41.9%)、OTC(26.7%)及びCP(26.7%)で高率に耐性が認められた(表1)。また、多剤耐性(2系統以上の薬剤に対する耐性)は60.5%に認められた。従って、ブリーダー犬は生後間もない時期に既に高率に多剤耐性菌を含む耐性大腸菌を獲得していることが示唆された。また、7薬剤に対する耐性率は両ブリーダー間で異なっていたことから、子犬由来大腸菌の薬剤耐性分布はブリーダーごとに考慮される必要があると考えられた。

全ての株を対象にPFGE解析を実施した結果、43頭中17頭はPFGEプロファイルの異なる2株を保有していたことから、生後まもなく複数の大腸菌クローンが定着していることが示唆された。また、ブリーダーAでは25頭中16頭が、また、ブリーダーBでは18頭中16頭が他の兄弟犬と少なくとも1株の薬剤耐性または感受性を示す大腸菌クローンを共有しており、高頻度で大腸菌クローンの垂直伝播や水平伝播が生じていることが

示唆された。さらに、計24頭の子犬は、別に飼育されている非兄弟犬と大腸菌クローンを共有していることが明らかとなり、ブリーダー内における環境や人などを介した伝播が生じていることが示唆された。また、この共有率はブリーダー間で異なっており、大腸菌クローン共有率はブリーダーの飼育環境によって影響を受けることが考えられた。

### 3. 飼い犬及び飼い主の糞便由来大腸菌の薬剤感受性及びその他の性状比較

犬の糞便は、従来から人に対する腸管外病原性大腸菌のリザーバーとなりうるとの見解がなされているが[11]、薬剤耐性大腸菌のリザーバーとしての意義は未だ明確とされていない。また、飼い犬と飼い主の大腸菌の伝播リスクについては海外で調査されているものの、国内では未だ評価がなされていない。今回、国内の飼い犬及びその飼い主の糞便由来大腸菌を対象に、薬剤感受性を含む性状の比較を行った[9]。

供試株として、34世帯の飼い犬—飼い主及び26人の犬を飼っていない人(非飼い主)の糞便

表1 ブリーダー子犬の糞便由来大腸菌における薬剤耐性分布

薬剤 <sup>a)</sup>	MIC 範囲 (mg/L)	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	ブレイク ポイント (mg/L) <sup>b)</sup>	耐性株数(%)/耐性株を保有する個体数(%)		
					全体 (n = 86/43)	ブリーダー A (n = 50/25)	ブリーダー B (n = 36/18)
ABPC	2->512	>512	>512	≥32	52(60.5)/30(69.8)	29(58.0)/17(68.0)	23(63.9)/13(72.2)
CEZ	8-128	4	8	≥32	5(5.8)/3(7.0)	0(0)/0(0)	5(13.9)*/3(16.7)
CTF	≤0.125-32	0.5	1	≥8	5(5.8)/3(7.0)	0(0)/0(0)	5(13.9)*/3(16.7)
DSM	2->512	512	>512	≥32	57(66.3)/32(74.4)	35(70.0)/19(76.0)	22(61.1)/13(72.2)
GM	0.5-256	1	128	≥16	16(18.6)/12(27.9)	16(32.0)*/12(48.0)*	0(0)/0(0)
KM	2->512	4	16	≥64	3(3.5)/2(4.7)	3(6.0)/2(8.0)	0(0)/0(0)
OTC	1-512	2	512	≥16	23(26.7)/17(39.5)	18(36.0)*/14(56.0)*	5(13.9)/3(16.7)
CP	4->512	8	512	≥32	23(26.7)/17(39.5)	18(36.0)*/14(56.0)*	5(13.9)/3(16.7)
NA	2->512	4	16	≥32	7(8.1)/5(11.6)	2(4.0)/2(8.0)	5(13.9)/3(16.7)
ERFX	≤0.03-256	0.06	1	≥4	5(5.8)/3(7.0)	0(0)/0(0)	5(13.9)*/3(16.7)
SXT	≤0.25/4.75->64/1216	1/19	>64/1216	≥16/304	36(41.9)/21(48.8)	27(54.0)*/16(64.0)*	9(25.0)/5(27.8)

<sup>a)</sup> 動物用抗菌剤研究会制定の略号に従った。

<sup>b)</sup> CLSIによって設定されたブレイクポイント。ただし、DSMについては既報[1]に従った。

\* 両ブリーダー間で有意差が認められていることを示す(P < 0.05)。

から分離された大腸菌計 188 株 (2 株 / 個体) を供試した。なお、いずれの個体についても検体採取前には、6 ヶ月間抗菌薬の投薬が行われていないことを確認している。薬剤感受性試験は、ABPC, DSM, KM, OTC, TMP 及び ERFX の計 6 薬剤に対して CLSI 標準法に準拠した寒天平板希釈法により実施した。また、全ての株を対象に、既報の multiplex-PCR により、病原遺伝子 (*pap* [腎盂腎炎関連線毛], *sfa* [S 線毛], *hly* [溶血素], *aer* [アエロバクチン], *afa* [非線毛性接着因子] 及び *cnf* [細胞壊死因子]) の検出 [16] 及び系統発生群別 [4] を行った。さらに、飼い犬及び飼い主の株を対象に PulseNet のプロトコール [3] に準じたパルスフィールドゲル電気泳動を行い、両者の関連性について調査した。

調査した 6 薬剤のうち 3 薬剤 (DSM, OTC 及び TMP) に対する耐性率は、非飼い主に比べて、飼い犬で有意に低い傾向が認められ、一方で飼い犬及び飼い主間では耐性率に有意差は認められなかった (表 2)。従って、国内の飼い犬の糞便は薬剤耐性大腸菌のリザーバーとしての意義は少ないことが示唆された。また、飼い主と非飼い主の耐性率を比較した結果、飼い主に有意に低い耐性率が認められた。同様の傾向は、海外の同様の調

査においても確認されていないが [14], 本結果から、糞便を介して飼い犬から飼い主へ薬剤感受性大腸菌が伝播されている可能性が考えられた。

また、病原遺伝子検出の結果、飼い犬由来株の *sfa*, *hly* 及び *cnf* 遺伝子の保有率は、非飼い主由来株のそれよりも有意に高かった。この傾向は、海外の同様の調査よりも顕著であり [15], 国内の飼い犬の糞便は、腸管外病原性大腸菌のリザーバーとして重要視される必要がある。一方で、飼い主と非飼い主間で病原性遺伝子の保有率に有意差は認められなかったものの、飼い犬と非飼い主間の病原遺伝子の保有率の差と比較して、飼い犬と飼い主間の保有率の差は小さく有意差は認められなかった。このことは、糞便を介して飼い犬から飼い主へ病原性大腸菌が伝播されることが少なからず起きていることを示唆するものであるかもしれない。これを明らかとするためには、今後、さらなる調査が必要となるだろう。

さらに PFGE 解析の結果、34 世帯の飼い犬及び飼い主のうち、3 組の糞便から、同一または非常に近似した (95% 以上の類似性) PFGE プロファイルを有する株が飼い犬と飼い主の双方で検出された (図 1)。これらのクローンは、同一の系統発生群、病原遺伝子及び薬剤耐性プロファイルを

表 2 飼い犬, 飼い主及び非飼い主の糞便由来大腸菌の薬剤耐性及び病原因子の分布

カテゴリー	項目	株数 (%) / 個体数 (%)		
		飼い犬 (n = 68/34)	飼い主 (n = 68/34)	非飼い主 (n = 52/26)
薬剤耐性	ABPC <sup>a)</sup>	15 (22.1) / 8 (23.5)	17 (25.0) / 10 (29.4)	14 (26.9) / 7 (26.9)
	DSM <sup>a)</sup>	9 (13.2) <sup>a)</sup> / 5 (14.7)	6 (8.8) <sup>a)</sup> / 3 (8.8) <sup>a)</sup>	17 (32.7) <sup>b)</sup> / 9 (34.6) <sup>b)</sup>
	KM <sup>a)</sup>	2 (2.9) / 1 (2.9)	2 (2.9) / 2 (5.9)	4 (7.7) / 2 (7.7)
	OTC <sup>a)</sup>	7 (10.3) <sup>a)</sup> / 4 (11.8)	5 (7.4) <sup>a)</sup> / 3 (8.8)	14 (26.9) <sup>b)</sup> / 7 (26.9)
	TMP <sup>a)</sup>	2 (2.9) <sup>a)</sup> / 1 (2.9) <sup>a)</sup>	5 (7.4) <sup>a)</sup> / 3 (8.8) <sup>a)</sup>	17 (32.7) <sup>b)</sup> / 9 (34.6) <sup>b)</sup>
	ERFX <sup>a)</sup>	0 (0) / 0 (0)	8 (11.8) / 4 (11.8)	6 (11.5) / 3 (11.5)
病原因子	<i>pap</i>	17 (25.0) / 9 (26.5)	15 (22.1) / 8 (23.5)	11 (21.2) / 6 (23.1)
	<i>sfa</i>	20 (29.4) <sup>b)</sup> / 11 (32.4) <sup>b)</sup>	10 (14.7) / 5 (14.7)	3 (5.8) <sup>a)</sup> / 2 (7.7) <sup>a)</sup>
	<i>afa</i>	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
	<i>hly</i>	17 (25.0) <sup>b)</sup> / 9 (26.5)	10 (14.7) / 5 (14.7)	3 (5.8) <sup>a)</sup> / 2 (7.7)
	<i>aer</i>	7 (10.3) <sup>a)</sup> / 4 (11.8) <sup>a)</sup>	19 (27.9) <sup>b,c)</sup> / 10 (29.4)	25 (48.1) <sup>b,d)</sup> / 13 (50.0) <sup>b)</sup>
	<i>cnf</i>	17 (25.0) <sup>b)</sup> / 9 (26.5)	8 (11.8) / 4 (11.8)	3 (5.8) <sup>a)</sup> / 2 (7.7)

<sup>a)</sup> 動物用抗菌剤研究会制定の略号に従った。

<sup>a-d)</sup> 同列間でそれぞれ有意に高い値と低い値を示す (b > a 及び d > c, P < 0.05)。

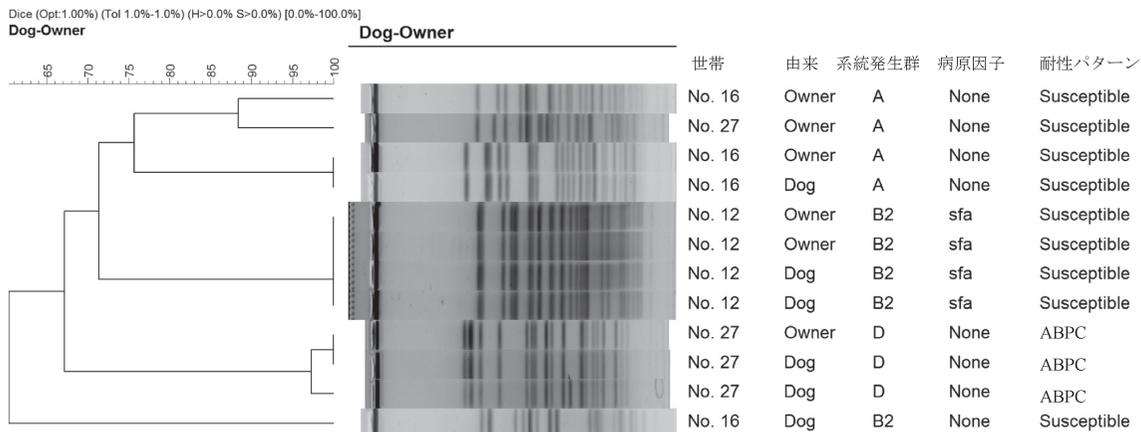


図1 飼い犬と飼い主間で大腸菌クローン（近縁性95%以上）が認められた3世帯におけるPFGEプロファイル

有し、また、薬剤耐性や病原遺伝子を有するものも含まれていた。このことから、国内の犬の飼育形態においても、糞便を介した飼い主と飼い犬の薬剤耐性大腸菌や腸管外病原性大腸菌の共有化が生じることが明らかとなった。

#### 4. 犬及び猫の泌尿生殖器由来大腸菌の薬剤耐性分布

腸管外病原性大腸菌は、犬や猫の泌尿生殖器感染症の主要な原因菌であり、しばしば抗菌薬治療の対象とされている。今回、泌尿生殖器感染症の犬や猫から分離された大腸菌について、薬剤感受性ととともに、それと病原遺伝子や系統発生群との関連性について調査した [8]。

供試株として、本学動物病院及び近隣の動物病院にて泌尿生殖器感染と診断された犬及び猫由来の検体から分離された計104株（犬85株及び猫19株、1株/個体。）を用いた。薬剤感受性試験は、ABPC、CEZ、CTF、DSM、KM、OTC、CP、ERFX及びSXTの計9薬剤に対して、CLSI標準法に準拠した寒天平板希釈法により実施した。また、全ての株を対象に、3.の調査と同様に病原遺伝子の検出と系統発生群分類を行った。

結果として、63%の株が1薬剤以上に対して耐性を示す結果となった。特にABPCに対する耐性が52.9%と最も高く、次いでERFX（46.2%）、

OTC（41.3%）、DSM（37.5%）及びCEZ（31.7%）で高率に耐性が認められ（表3）、多剤耐性（2系統以上の薬剤に対する耐性）は43.3%に認められた。これらの耐性率は、3.の飼い犬の糞便由来大腸菌の結果と比較して、全般的に高い傾向であった。また、これらの結果をデンマーク [13]、スウェーデン [6] 及びアメリカ [12] における調査報告と比較すると、今回の結果、特に、βラクタム系剤とフルオロキノロン系剤の耐性率はいずれも高い傾向にあることが明らかとなった。これらの薬剤は、わが国において当該大腸菌感染症にも頻繁に使用される抗菌剤であり、その結果、高度の耐性発現につながったものと考えられる。

系統発生群別の結果、B2グループが主体であり（61.5%）、次いでD（21.2%）、B1（12.5%）及びAグループ（4.8%）に分類された。これらのグループ別に薬剤耐性率を比較したところ、B2グループでは調査した9薬剤全てにおいて、B1もしくはDまたはそれらの両グループよりも有意に低い耐性率を示す結果となった。従って、系統発生群別と薬剤耐性分布には関連性があることが示唆された（表3）。

また、病原遺伝子について調査したところ、*pap*、*sfa*、*hly*、*aer*及び*cnf*がそれぞれ、34.6%、54.8%、27.9%、51.9%及び51.0%と比較的高頻度に検出された。これら病原遺伝子と薬剤耐性とのオッズ比を測定したところ、*pap*、*sfa*、*hly*及

表 3 泌尿生殖器感染症の犬 (n = 86) 及び猫 (n = 19) 由来大腸菌の薬剤耐性分布

薬剤 <sup>a)</sup>	全体 (n = 104)	系統発生群			
		A (n = 5)	B1 (n = 13)	B2 (n = 64)	D (n = 22)
ABPC	55 (52.9)	5 (100) †	8 (61.5)	24 (37.5) ‡	18 (81.8) †
CEZ	33 (31.7)	3 (60)	5 (38.5)	12 (18.8) ‡	13 (59.1) †
CTF	28 (26.9)	3 (60)	3 (23.1)	7 (10.9) ‡	13 (59.1) †
DSM	39 (37.5)	4 (80)	5 (38.5)	15 (23.4) ‡	15 (68.2) †
KM	9 (8.7)	1 (20)	2 (15.4) †	0 (0) ‡	6 (27.3) †
OTC	43 (41.3)	5 (100) †	6 (46.2)	15 (23.4) ‡	17 (77.3) †
CP	21 (20.2)	2 (40)	4 (30.8)	6 (9.4) ‡	9 (40.9) †
ERFX	48 (46.2)	5 (100) †	8 (61.5) †	17 (26.6) ‡	18 (81.8) †
SXT	26 (25.0)	1 (20)	4 (30.8)	10 (15.6) ‡	11 (50) †

<sup>a)</sup> 動物用抗菌剤研究会制定の略号に従った。  
<sup>†, ‡</sup> 同列間でそれぞれ有意に高い値と低い値を示す († > ‡, P < 0.05)。

表 4 泌尿生殖器感染症の犬及び猫由来大腸菌の薬剤耐性分布と病原因子の関連性 (オッズ比)

薬剤 <sup>a)</sup>	病原因子 <sup>b)</sup>					
	<i>pap</i>	<i>sfa</i>	<i>afa</i>	<i>hly</i>	<i>aer</i>	<i>cnf</i>
ABPC	0.35 (0.15-0.81)	0.44 (0.20-0.98)	-	0.23 (0.09-0.58)	9.96 (4.05-24.51)	0.39 (0.18-0.86)
CEZ	0.30 (0.11-0.83)	-	-	0.17 (0.05-0.62)	7.33 (2.68-20.06)	-
CTF	0.26 (0.08-0.83)	-	-	0.07 (0.01-0.56)	7.91 (2.49-25.14)	-
DSM	-	-	-	-	3.17 (1.37-7.34)	-
KM	-	-	-	-	8.52 (1.03-70.82)	-
OTC	-	-	-	-	3.56 (1.55-8.15)	-
CP	-	-	-	-	-	-
ERFX	0.12 (0.05-0.34)	0.31 (0.14-0.70)	-	0.05 (0.01-0.21)	11.84 (4.65-30.19)	0.22 (0.09-0.49)
SXT	-	-	-	0.26 (0.07-0.95)	7.91 (2.49-25.14)	-

<sup>a)</sup> 動物用抗菌剤研究会制定の略号に従った。  
<sup>b)</sup> 括弧内は 95% 信頼区間を示す。- : 統計学的に有意な関連性が認められない。

び *cnf* 遺伝子においては 1 薬剤以上の耐性と負の関連性が認められた。一方で *aer* 遺伝子では多くの薬剤の耐性と正の相関性が認められた。以上のことから、腸管外病原性大腸菌の属する系統発生群及びそれが有する病原遺伝子は、薬剤耐性の分布に影響を及ぼすことが示唆された。

### 5. おわりに

大腸菌は、動物種を問わず幅広い感染宿主を有する。それだけに、人に最も身近な動物である犬、猫などの伴侶動物における薬剤耐性大腸菌や腸管

外病原性大腸菌の分布は、獣医療上のみならず公衆衛生上も重要視される必要がある。

犬や猫の薬剤耐性大腸菌の人に対するリザーバーとしての意義については、国際的にも様々な議論がなされている。今回の結果から、少なくとも国内においては、犬の糞便については薬剤耐性大腸菌のリザーバーの意義は少ないと考えられる。

一方で、犬や猫の泌尿生殖器由来大腸菌においては、それよりも全般的に高い耐性率が認められており、これらのリザーバーの意義については、今後も注視していく必要があるだろう。さらに、これ

らの耐性率は、部分的に病原因子や系統発生群別と関連していた。従って、薬剤耐性大腸菌の発生において、病原遺伝子や系統発生群は抗菌薬の選択圧と共に考慮される必要があると考えられる。

また、今回の調査の結果、犬-犬間及び飼い犬-飼い主間において、薬剤耐性または感受性を示す糞便由来大腸菌クローンの共有が生じていることが明らかとなった。これらが個体間の直接的な伝播であるか、または共通の汚染源から伝播されたものかは本研究からは明らかとできなかったが、いずれにしても、大腸菌の伝播リスクを低減することを目的として、ブリーダーや家庭内における日常的な衛生管理が強く推奨される。

伴侶動物には、大腸菌や一般に知られるブドウ球菌属 [10] の他にも様々な人獣共通感染症の原因となりうる病原菌が分布している [5]。国内における伴侶動物の薬剤耐性菌や人獣共通感染症原因菌のリザーバーとしての意義をさらに明確にするために、今後、さらなる調査が必要になると考えられる。

## 6. 謝 辞

本研究は、日本獣医生命科学大学 澤田拓士名誉教授、故・高橋敏雄教授、片岡康准教授、新名彩加、森本英里可、中井悠華及び岡田絵梨香との共同研究により実施されたものである。

また、本研究は、科学研究費補助金（課題番号：21880043）の助成を受けたものである。

## 要 約

今回、犬や猫に由来する大腸菌の薬剤感受性調査及びそれに関連する各種疫学調査を行った。

集団飼育されているブリーダー子犬の糞便由来大腸菌について調査したところ、76%の株が1薬剤以上に対して耐性を示し、それらの分布はブリーダー間で異なっていた。また、同一 PFGE プロファイルを有する薬剤耐性または感受性の大腸菌クローンが複数の子犬に認められたことから、ブリーダー内における大腸菌クローンの犬-犬間の共有化が生じていることが示唆された。

さらに、飼い犬とその飼い主、さらに非飼い主の由来株の耐性率の比較の結果、非飼い主より飼い犬及び飼い主で低い耐性率が認められたことから、国内の犬の糞便由来大腸菌は薬剤耐性のリザーバーとしての意義は低いことが示唆された。また、PFGE 解析の結果、調査した 34 世帯中 3 世帯 (8.8%) の飼い主-飼い犬間で同一の大腸菌クローンが共有されていることが明らかとなった。従って、国内の家庭内においても飼い犬-飼い主間で糞便由来大腸菌の伝播が生じることが示唆された。

犬及び猫の泌尿生殖器由来大腸菌では、飼い犬の糞便由来大腸菌よりも全般的に高い耐性率を示した。遺伝学的調査の結果、これらの薬剤耐性率は、病原遺伝子や系統発生群と関連している傾向が認められ、これらの因子は耐性分布に影響していることが示唆された。

## 参考文献

- 1) Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, Tamura Y : Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. *Jpn J Infect Dis*, 58, 369-372 (2005)
- 2) Beutin L : *Escherichia coli* as a pathogen in dogs and cats. *Vet Res*, 30, 285-298 (1999)
- 3) Centers for Disease Control and Prevention : One-day (24-48 h) standardization laboratory protocol for molecular sub-typing of *Escherichia coli* O157:H7, non-typhoidal *Salmonella* serotypes, and *Shigella sonnei* by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). *PulseNet PFGE manual*. National Center for Infectious Diseases, Atlanta, GA (2004)
- 4) Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E : Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*, 66, 4555-4558 (2000)
- 5) Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH : Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother*, 54, 321-332 (2004)

- 6) Hagman R, Greko C : Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from bitches with pyometra and from urine samples from other dogs. *Vet Rec*, 157, 193-196 (2005)
- 7) Harada K, Morimoto E, Kataoka Y, Takahashi T : Clonal spread of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates among pups in two kennels. *Acta Vet Scand*, 53, 11 (2011)
- 8) Harada K, Niina A, Nakai Y, Kataoka Y, Takahashi T : Prevalence of antimicrobial resistance in relation to virulence genes and phylogenetic origins among urogenital *Escherichia coli* isolates from dogs and cats in Japan. *Am J Vet Res* (in press).
- 9) Harada K, Okada E, Shimizu T, Kataoka Y, Sawada T, Takahashi T : Antimicrobial resistance, virulence profiles, and phylogenetic groups of fecal *Escherichia coli* isolates: A comparative analysis between dogs and their owners in Japan. *Comp Immunol Infect Dis*, (in press)
- 10) Ishihara K, Shimokubo N, Sakagami A, Ueno H, Muramatsu Y, Kadosawa T, Yanagisawa C, Hanaki H, Nakajima C, Suzuki Y, Tamura Y : Occurrence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in an academic veterinary hospital. *Appl Environ Microbiol*, 76, 5165-5174 (2010)
- 11) Johnson JR, Stell AL, Delavari P : Canine feces as a reservoir of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*, 69, 1306-1314 (2001)
- 12) Oluoch AO, Kim CH, Weisiger RM, Koo HY, Siegel AM, Campbell KL, Burke TJ, McKiernan BC, Kakoma I : Nonenteric *Escherichia coli* isolates from dogs: 674 cases (1990-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 218, 381-384 (2001)
- 13) Pedersen K, Pedersen K, Jensen H, Finster K, Jensen VF, Heuer OE : Occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from diagnostic samples from dogs. *J Antimicrob Chemother*, 60, 775-781 (2007)
- 14) Stenske KA, Bemis DA, Gillespie BE, D'Souza DH, Oliver SP, Draughon FA, Matteson KJ, Bartges JW : Comparison of clonal relatedness and antimicrobial susceptibility of fecal *Escherichia coli* from healthy dogs and their owners. *Am J Vet Res*, 70, 1108-1116 (2009)
- 15) Stenske KA, Bemis DA, Gillespie BE, Oliver SP, Draughon FA, Matteson KJ, Bartges JW : Prevalence of urovirulence genes *cnf*, *hlyD*, *sfa/foc*, and *papGIII* in fecal *Escherichia coli* from healthy dogs and their owners. *Am J Vet Res*, 70, 1401-1406 (2009)
- 16) Yamamoto S, Terai A, Yuri K, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O : Detection of urovirulence factors in *Escherichia coli* by multiplex polymerase chain reaction. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 12, 85-90 (1995)

Prevalence of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* isolates from dogs and cats

Kazuki HARADA

Laboratory of Veterinary Microbiology, Nippon Veterinary and Life Science University,  
1-7-1 Kyonan-cho, Musashino, Tokyo 180-8602, Japan

In this study, we carried out epidemiological investigation on antimicrobial resistance and the related factors in *Escherichia coli* isolates from domestic dogs and cats.

In fecal *E. coli* isolates from kennel pups under group rearing, 76% exhibited resistance to one or more antimicrobials, and the resistance prevalence were different between kennels. In addition, antimicrobial-resistant or -susceptible *E. coli* clones with identical PFGE profiles were found in multiple pups, suggesting that the clone sharing among pups can occur in a kennel.

When comparing prevalence of antimicrobial resistance between fecal isolates from dogs, their owners, and non-owners, canine and owner isolates were more susceptible than non-owner isolates. Thus, domestic canine feces are unlikely to be a significant reservoir of antimicrobial-resistant *E. coli* for owners. PFGE analysis revealed that resistant or susceptible *E. coli* clone are shared by dog-owner pairs in 3 of 34 (8.8%) households investigated, suggesting that fecal *E. coli* can be shared between dogs and owners within Japanese household.

Urogenital *E. coli* isolates from dogs and cats were likely to be more resistant than fecal isolates from owned dogs. By genetic analysis, the prevalence of resistance in urogenital isolates was related to virulence factors and phylogenetic groups, which may be confounding factors in the resistance prevalence.

## 討 論 (座長：澤田拓士 理事長, 金井 久 群馬県家畜衛生研究所)

**発言** (藤本修平, 東海大学)

1 個体 2 株という限界はあるが、レゼルボアとしてのリスクはヒトと同程度だということは理解できました。選択圧のかかった動物での検討に入る前に糞を直接選択培地に接種するなどの方法で、少数の耐性菌の保有について調べておくのがよいと思います。

**質問** (浅井鉄夫, 動物医薬品検査所)

人の病原因子で犬に対する病原性や、いろいろな病態との関連は調べられたか。

**答** (原田和記, 日獣大)

このような病原因子については、感染実験などを行ったわけではないがすでに報告がある、一般的な犬猫の調査の対象となっている因子である。

**質問** (金井久, 群馬県家畜衛生研究所)

家畜では B2 が少ないが、犬では B2 が多いのはなぜですか？

MSLT での B2 が多いのは人からのではないか？

**答** (原田和記, 日獣大)

犬からヒトとかヒトから犬の方向性の決定は難しい。今後長期間定点観測的に行う必要があると考えている。

**質問** (澤田拓士, 理事長)

猫で病原因子 (hly) が多いのですか？

**答** (原田和記, 日獣大)

あまり調べても原因がわからず、検体数も少ない。但し病原性に関与がある可能性もある。

# マルボフロキサシン（効能追加）

坂下満明・廣瀬和彦

Meiji Seika ファルマ株式会社（〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号）

## 1. 開発の経緯

マルボフロキサシン（Marbofloxacin, 以下 MBFX）は動物専用が開発されたピリドンカルボン酸（キノロン）系の合成抗菌薬で、我が国では犬・猫の細菌性皮膚感染症治療薬として2004年に承認・販売されている。

牛・豚の細菌性肺炎治療薬としては、1997年以降、欧州を皮切りに世界各国で承認・販売されており、我が国ではMeiji Seika ファルマ㈱が「マルボシル<sup>®</sup>」の製品名で2010年に承認取得し市販を開始した。本剤は、牛の細菌性肺炎及び豚の胸膜肺炎を適応症とした注射液である。牛・豚ともに、1日1回、体重1kg当たりMBFXとして2mgを3～5日間、牛では静脈内又は筋肉内、豚では筋肉内に投与する。

## 2. 物理化学的性状

本剤の名称、化学構造、性状及び安定性等を表1に示した。

## 3. 安全性

本剤の対象動物である牛及び豚における安全性を表2に示した。

牛・豚ともに、臨床適用経路で供試した投与量・投与期間の条件下で、いずれも一般状態に対して投与に起因する著変は認められなかった。また、

投与に起因する関節障害等も認められなかった。筋肉内投与の場合に、投与部位にて軽微な局所反応を認めたがこの反応は速やかに治癒に転じた。

## 4. 吸収・分布・代謝・排泄

牛及び豚における薬物動態パラメータを表3に示した。本剤は、牛・豚ともに筋肉内投与後1時間以内に血漿中最高濃度に到達し、バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）は100%であった。

また、牛及び豚における組織分布を表4に示した。本剤は、牛・豚ともに臨床常用量を筋肉内投与後、血漿中最高濃度到達時間を経過しても適応症の標的臓器である肺において血漿を上回る濃度を維持し、良好な組織分布を示すことが確認された。

## 5. 抗菌活性

### (1) 適応症の対象菌野外分離菌株に対する抗菌活性

牛細菌性肺炎由来菌については、2003年8月～2004年12月に国内5道県（延べ90農場）より採取した肺炎罹患牛由来鼻汁267検体について分離・同定し、分離菌株のMBFX感受性を調査した。その結果、MBFXは*Pasteurella multocida* 136株、*Mannheimia haemolytica* 89株に対して最小発育阻止濃度（以下MIC）範囲はいずれも<0.06-0.5mg/Lと狭く一峰性に分布し、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>はいずれも<0.06 mg/Lであった。ま

本稿は平成23年11月19日に開催された第38回動物用抗菌剤研究会シンポジウムにおける講演の概要である。

た、*Mycoplasma bovis* 33 株に対しては、MIC 範囲、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> がそれぞれ 0.5-8, 1 及び 2 mg/L で一峰性に分布した。

豚胸膜肺炎由来菌については、2003 年 6 月～2003 年 12 月に国内 11 県（延べ 128 農場）より採取した肺炎罹患豚由来肺 183 検体につい

て分離・同定し、分離菌株の MBFX 感受性を調査した。その結果、MBFX は *Actinobacillus pleuropneumoniae* 75 株、*P. multocida* 54 株に対して MIC 範囲はそれぞれ < 0.06～1, < 0.06～0.12 mg/L と狭く一峰性に分布し、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はいずれも < 0.06 mg/L であった（以上、表 5）。

表 1 物理化学的性状

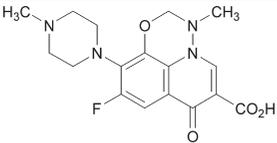
一般名	マルボフロキサシン, Marbofloxacin
化学名	9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキシ-7H-ピリド-(3,2,1-ij)(4,1,2)-ベンゾキサジアジン-6-カルボン酸 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid
CAS No.	115550-35-1
構造式	
分子式	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
分子量	362.36
性状	原薬は微黄色～微黄褐色の結晶性の粉末。水に溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくい。
安定性	原薬は 25℃ /60% RH で 36 ヶ月間、40℃ /75%RH で 6 ヶ月間安定である。

表 2 牛及び豚における安全性

対象動物	投与経路	週齢・月齢	投与量	投与期間	結果
牛	静脈内	2～3 週	臨床常用量 (2 mg/kg/ 日)	3 日	一般状態に著変なし 関節障害等なし
		11～20 ヶ月	臨床常用量 3 倍量 5 倍量	5 日	一般状態、血液学的及び血液生化学検査に著変なし
	筋肉内	1～2 ヶ月	臨床常用量	5 日	一般状態に著変なし
		14～20 ヶ月	臨床常用量 3 倍量	4 日 12 日	一般状態に著変なし 血液生化学検査で筋障害の指標値 (CK, AST) に有意差あり 投与部位に軽微な局所反応あり 関節障害等なし
豚	筋肉内	5 週	臨床常用量 (2 mg/kg/ 日)	5 日	一般状態に著変なし
		2 ヶ月	臨床常用量 3 倍量 5 倍量	10 日	一般状態に著変なし 血液生化学検査で筋障害の指標値 (CK, AST, ALT) に有意差あり 投与部位に軽微な局所反応あり 関節障害等なし

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 3 牛及び豚における薬物動態パラメータ

対象動物	牛				豚
	子牛 <sup>a)</sup>	牛 <sup>b)</sup>	子牛	牛	
用法用量	静脈内 2 mg/kg		筋肉内 2 mg/kg		筋肉内 2 mg/kg
C <sub>max</sub> (µg/mL)	ND	ND	1.56 ± 0.29	1.47 ± 0.35	1.43 ± 0.35
T <sub>max</sub> (時間)	ND	ND	0.71 ± 0.19	0.79 ± 0.26	0.8 ± 0.62
AUC (µg·h/mL)	15.70 ± 6.36	6.97 ± 1.60	15.32 ± 5.08	7.73 ± 1.67	13.45 ± 1.65
F (%)	ND	ND	102.7 ± 25.07	112.85 ± 21.68	115 ± 11.4
Vd (L/kg)	1.52 ± 0.12	2.63 ± 0.92	ND	ND	ND
T <sub>1/2</sub> (h)	7.84 ± 2.65	5.72 ± 1.17	9.12 ± 1.78	7.73 ± 1.46	9.48 ± 1.25
Cl (L/h·kg)	0.15 ± 0.05	0.31 ± 0.06	ND	ND	ND

C<sub>max</sub>: 血漿中最高濃度 T<sub>max</sub>: 最高濃度到達時間

AUC: 無限大にまで外挿した場合の曲線下面積 F: バイオアベイラビリティ (AUC 比)

Vd: 分布容積 T<sub>1/2</sub>: 消失半減期 Cl: 血漿クリアランス

a) 反芻機能の開始前 b) 反芻機能の開始後

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 4 牛及び豚における組織分布

対象動物	牛		豚
	筋肉内, 2 mg/kg, 単回		筋肉内, 2 mg/kg, 5 日間
最終投与から採材までの時間	2 時間		4 時間
臓器・組織	組織内濃度* (組織/血漿比)		
血漿	1.34		0.67
肝臓	2.79 (2.1)		1.27 (1.9)
腎臓	5.99 (4.5)		2.55 (3.8)
肺	1.77 (1.3)		1.20 (1.8)
筋肉	1.78 (1.3)		1.12 (1.7)
最終投与部位筋肉	93.99 (70.1)		1.04 (1.6)
腎脂肪	ND		0.73 (1.1)
大網脂肪	ND		0.48 (0.7)
皮膚	ND		0.65 (1.0)
脂肪	1.59 (1.2)		ND
胆汁	2.52 (1.9)		4.77 (7.1)

\*: 単位 牛; 血漿 µg/mL, 他の臓器・組織 µg/g 豚; 血漿 µg 当量/mL, 他の臓器・組織 µg 当量/g ([<sup>14</sup>C] 標識体)

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 5 適応症の対象菌種野外分離菌株に対する MBFX の薬剤感受性

対象動物	菌種	供試検体数	分離検体数	分離菌株数	MIC (mg/L)		
					MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
牛	<i>P. multocida</i>	267	136	136	< 0.06 ~ 0.5	< 0.06	< 0.06
	<i>M. haemolytica</i>	267	89	89	< 0.06 ~ 0.5	< 0.06	< 0.06
	<i>M. bovis</i>	267	33	33	0.5 ~ 8	1	2
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	183	44	75	< 0.06 ~ 1	< 0.06	< 0.06
	<i>P. multocida</i>	183	38	54	< 0.06 ~ 0.12	< 0.06	< 0.06

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

## (2) 公衆衛生上重要な食品媒介性病原菌及び薬剤感受性指標細菌野外分離菌株に対する抗菌活性

牛及び豚由来の食品媒介性病原菌及び薬剤感受性指標細菌に対する MBFX の薬剤感受性を調査するため、*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. 及び *Enterococcus* spp. を野外より分離して薬剤感受性試験を実施した（表 6）。

牛由来細菌については、2003 年 8 月～2004 年 12 月に国内 5 道県（延べ 90 農場）より採取した牛糞便 285 検体について分離・同定し、分離した *E. coli*, *Campylobacter* spp. 及び *Enterococcus* spp. の薬剤感受性を調査したところ、*E. coli* では MIC<sub>90</sub> が低く、*Enterococcus* spp. では MIC 範囲は狭く、両菌種とも感受性の低下は認められなかった。しかし、*Campylobacter* spp. では MIC 範囲は広く感受性の低下が示唆された。

豚由来細菌については、2003 年 6 月～2003 年 12 月に国内 11 県（延べ 128 農場）より採取した豚糞便 489 検体について分離・同定し、分離した *E. coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. 及び *Enterococcus* spp. の薬剤感受性を調査したところ、*E. coli* 及び *Salmonella* spp. では MIC<sub>90</sub> が低く、*Enterococcus* spp. では MIC 範囲は広がったがおおむね一峰性の分布を示し、いずれの菌種とも感受性の低下は認められなかった。しかし、*Campylobacter* spp. では MIC 範囲は広く感受性の低下が示唆された。

## 6. 臨床試験

### (1) 有効性及び安全性

本剤の適応症に対する有効性を対照薬（オルビフロキサシン注射液、以下 OBFX）と比較・調査した。牛の臨床試験は 2004 年 3 月～2004 年 10 月にかけて国内 6 道県下 337 農場で、豚の臨床試験は 2004 年 4 月～2004 年 12 月にかけて 9 県下の 19 農場で実施した。有効性の対象菌種は、牛では *P. multocida*, *M. haemolytica* 及び *M. bovis*, 豚では *A. pleuropneumoniae* 及び *P. multocida* とした。なお、有効性評価は、「動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）」[1] に準拠して実施した。

牛の試験では、MBFX の筋肉内投与群及び静脈内投与群の有効率はそれぞれ 94.2% 及び 95.5% で、いずれも OBFX の筋肉内投与群（対照群）との間に有意差はなかった（表 7）。分離菌種別では、MBFX の筋肉内投与群及び静脈内投与群における *P. multocida*, *M. haemolytica* 及び *M. bovis* に対する有効率はいずれも対照群と有意差はなかった（表 8）。他の有効性指標（臨床スコアの推移、投与回数及び再発率）においても有意差はなかった（表 9～11）。

以上より、MBFX の筋肉内投与及び静脈内投与は、牛細菌性肺炎に対して OBFX と同等の効果を有するものと考えられた。

豚の試験では、MBFX の筋肉内投与群の有効率は 82.7% で、OBFX の筋肉内投与群（対照群）

表 6 食品媒介性病原菌及び薬剤感受性指標細菌の野外分離菌株に対する MBFX の薬剤感受性

由来動物	菌種	供試検体数	分離検体数	分離菌株数	MIC (mg/L)		
					MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
牛	<i>Escherichia coli</i>	285	117	117	< 0.06 ~ 8	< 0.06	<0.06
	<i>Campylobacter</i> spp.	285	60	60	< 0.06 ~ 32	< 0.06	8
	<i>Enterococcus</i> spp.	285	6	6	1 ~ 4	1	4
豚	<i>Escherichia coli</i>	489	481	481	< 0.06 ~ 16	< 0.06	0.25
	<i>Salmonella</i> spp.	489	6	6	< 0.06 ~ 0.5	< 0.06	0.5
	<i>Campylobacter</i> spp.	489	452	452	< 0.06 ~ >128	4	8
	<i>Enterococcus</i> spp.	489	132	132	0.5 ~ 64	1	4

(Meiji Seika ファルマ株式会社内資料)

表 7 最終投与後の有効率

動物		筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 <sup>a)</sup>	P 値 <sup>b)</sup>
牛	有効性評価 対象頭数	69	133	67	-
	有効率	94.2% (65/69)	95.5% (127/133)	97.0% (65/67)	0.681, 0.721
豚	有効性評価 対象頭数	191	-	183	-
	有効率	82.7% (158/191)	-	82.5% (151/183)	1.000

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対する P 値 (Mann-Whitney の U 検定)。MBFX 筋肉内投与群，静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 8 分離菌種別の有効率

動物	菌種	供試菌株の由来			P 値 <sup>b)</sup>
		筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 <sup>a)</sup>	
牛	<i>P. multocida</i>	94.0% (63/67)	95.4% (124/130)	96.9% (63/65)	0.680, 0.721
	<i>M. haemolytica</i>	93.8% (60/64)	94.9% (111/117)	96.6% (57/59)	0.681, 0.720
	<i>M. bovis</i>	93.3% (56/60)	94.9% (112/118)	96.6% (56/58)	0.680, 1.000
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	88.4% (38/43)	-	88.4% (38/43)	1.000
	<i>P. multocida</i>	84.1% (127/151)	-	84.1% (122/145)	1.000

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対する P 値 (Fisher の直接確率法)。MBFX 筋肉内投与群，静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 9 臨床スコアの推移 (スコア：平均値±標準偏差 括弧内は評価対象頭数)

動物		筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 <sup>a)</sup>	P 値 <sup>b)</sup>
牛	投与開始時	9.2 ± 1.7 (69)	9.6 ± 1.9 (133)	9.3 ± 1.7 (67)	0.715, 0.234
	3日間投与翌日	1.5 ± 2.6 (69)	1.8 ± 2.9 (133)	1.2 ± 2.3 (67)	0.728, 0.239
	最終投与翌日	0.9 ± 2.2 (69)	0.8 ± 1.5 (133)	0.7 ± 1.2 (67)	0.764, 0.889
豚	投与開始時	7.7 ± 2.2 (191)	-	7.7 ± 2.0 (183)	0.791
	3日間投与翌日	1.8 ± 1.6 (191)	-	2.1 ± 2.6 (183)	0.223
	最終投与翌日	1.3 ± 2.2 (191)	-	1.4 ± 2.0 (183)	0.455

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対する P 値 (Mann-Whitney の U 検定)。MBFX 筋肉内投与群，静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 10 投与回数

動物	筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 <sup>a)</sup>	P 値 <sup>b)</sup>
牛	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.2 ± 0.6	0.221, 0.085
豚	3.7 ± 1.0	-	3.8 ± 1.0	0.698

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対する P 値 (Mann-Whitney の U 検定)。MBFX 筋肉内投与群，静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

との間に有意差はなかった（表7）。分離菌種別では、*A. pleuropneumoniae* 及び *P. multocida* に対する有効率は対照群と有意差はなかった（表8）。他の有効性指標（臨床スコアの推移、投与回数及び再発率）においても有意差はなかった（表9～11）。

以上より、MBFXの筋肉内投与は、豚胸膜肺炎に対してOBFXと同等の効果を有するものと考えられた。

安全性については、牛・豚ともにMBFX投与に起因する有害事象は認められなかった。なお、MBFX及びOBFXの筋肉内投与により、稀に投与部位の腫脹又は硬結が認められたが、その程度はいずれも軽微であった。

したがって、本剤は牛細菌性肺炎及び豚胸膜肺炎に対して有効であり、その安全性に問題はないと考えられた。

## (2) 臨床分離菌株に対する抗菌活性

牛・豚ともに、いずれの対象菌種においても投

与開始時と最終投与翌日ではMIC範囲は大きく変わらず一峰性の分布を示し、感受性の低下は認められなかった（表12）。

## (3) 二次選択薬としての有用性

二次選択薬としての有用性を考察するため、一次選択薬として汎用される薬剤のMICのブレイクポイントを表13のとおり引用及び算出した。ブレイクポイントは臨床・検査標準協会（CLSI）の設定値を用い、CLSI値を採用できないアンピシリン（*M. haemolytica*）、チアンフェニコール（*P. multocida*, *M. haemolytica*）、スルファドキシシン＋トリメトプリム（*P. multocida*）は、本試験で得られたMIC分布の谷間の値とした。

その結果、ブレイクポイント以上を示した菌株が分離された症例における有効率は、牛・豚ともに対照群と有意差が認められなかったことから、一次選択薬耐性菌分離症例に対するMBFXの有効性は、二次選択薬として既に承認された対照薬と同等と考えられた（表14）。

表11 再発率

動物	筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 <sup>a)</sup>	P値 <sup>b)</sup>
牛	4.3% (3/69)	1.5% (2/133)	4.5% (3/67)	1.000, 0.337
豚	4.2% (8/191)	-	3.3% (6/183)	0.787

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対するP値（Fisherの直接確率法）。MBFX 筋肉内投与群、静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表12 臨床分離菌株に対するMBFXの薬剤感受性

(単位：mg/L)

動物	菌種	採材日	株数	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC範囲
牛	<i>P. multocida</i>	投与開始時	120	≤ 0.063	0.25	≤ 0.063 ~ 1
		最終投与翌日	58	≤ 0.063	1	≤ 0.063 ~ 4
	<i>M. haemolytica</i>	投与開始時	51	≤ 0.063	4	≤ 0.063 ~ 4
		最終投与翌日	31	4	4	≤ 0.063 ~ 4
	<i>M. bovis</i>	投与開始時	72	0.5	8	0.125 ~ 32
		最終投与翌日	65	0.5	4	0.25 ~ 32
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	投与開始時	8	≤ 0.063	0.125	≤ 0.063 ~ 0.125
		最終投与翌日	1	ND	ND	≤ 0.063
	<i>P. multocida</i>	投与開始時	71	≤ 0.063	0.125	≤ 0.063 ~ 0.25
		最終投与翌日	2	ND	ND	≤ 0.063, 0.5

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 13 一次選択薬の MIC ブレイクポイント<sup>a)</sup>

(単位: mg/L)

動物	菌種	ABPC	KM	TP	TMS	ST	OTC	TS
牛	<i>P. multocida</i>	8	64	32 <sup>b)</sup>	32	16 <sup>b)</sup>	ND	ND
	<i>M. haemolytica</i>	8 <sup>b)</sup>	64	32 <sup>b)</sup>	32	10	ND	ND
	<i>M. bovis</i>	ND	64	8	32	ND	16	64
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	8	64	8	32	10	ND	ND
	<i>P. multocida</i>	8	64	64 <sup>b)</sup>	32	10 <sup>b)</sup>	ND	ND

ABPC: アンピシリン, KM: カナマイシン, TP: チアンフェニコール, TMS: チルミコシン  
 ST: スルファドキシシン+トリメトプリム, OTC: オキシテトラサイクリン, TS: タイロシン  
 ND: なし

a) CLSI の設定値 (b) を除く)

b) CLSI 値を採用できないため MIC 分布の谷間の値とした。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 14 一次選択薬耐性菌分離症例における有効率

動物	分離菌種	試験群	評価対象頭数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 %	P 値 <sup>b)</sup>
牛	<i>P. multocida</i>	筋肉内投与群	12	11	0	0	1	91.7	0.68
		静脈内投与群	20	17	2	0	1	95.0	0.81
		対照群 <sup>a)</sup>	16	14	1	1	0	93.8	-
	<i>M. haemolytica</i>	筋肉内投与群	4	2	1	0	1	75.0	0.44
		静脈内投与群	5	5	0	0	0	100	1.00
		対照群 <sup>a)</sup>	5	5	0	0	0	100	-
	<i>M. bovis</i>	筋肉内投与群	13	9	2	0	2	84.6	0.57
		静脈内投与群	34	26	7	0	1	97.1	0.94
		対照群 <sup>a)</sup>	11	8	2	0	1	90.9	-
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> , <i>P. multocida</i>	筋肉内投与群	6	5	0	1	0	83.3	0.82
		対照群 <sup>a)</sup>	5	1	3	1	0	80.0	-

a) 対照群: OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群 (OBFX 筋肉内投与群) に対する P 値 (Fisher の直接確率法)

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

## 7. 残 留

吸収・分布・代謝・排泄に示したとおり、MBFX は牛・豚ともに投与後速やかに吸収され、臓器・組織において長期に残留することなく迅速に代謝・排泄されると考えられた。また、残留試験の結果、許容一日摂取量 (ADI) 及び残留基準値 (MRL) の設定に基づいて、MBFX の休薬期間は牛 4 日、牛乳 48 時間及び豚 4 日と設定された。表 15 に MBFX の ADI, MRL 及び使用禁止期間 (休薬期間) を示した。

## 8. 参 考

我が国における本剤の製造販売承認事項は表 16 のとおりである。なお、本剤は「使用基準」が定められた製剤であることから同表に「使用基準」を加えた。

## 要 約

マルボフロキサシン (MBFX) は動物専用が開発されたピリドンカルボン酸 (キノロン) 系の合

表 15 MBFX の ADI, MRL 及び使用禁止期間

ADI (mg/kg 体重 / 日)	動物	臓器・組織	MRL (ppm)	使用禁止期間
0.0032	牛	筋 肉	0.1	4 日
		肝	0.1	
		腎	0.15	
		脂 肪	0.05	
		食用部分	0.05	
	牛 乳	0.075	48 時間	
	豚	筋 肉	0.05	4 日
		肝	0.05	
		腎	0.1	
		脂 肪	0.05	
食用部分		0.05		

成抗菌薬である。牛・豚の細菌性肺炎治療薬としては、1997 年以降、欧州を皮切りに世界各国で承認・販売されているが、我が国では「マルボシル<sup>®</sup>」の製品名で 2010 年に承認され販売が開始された。本剤は、牛の細菌性肺炎及び豚の胸膜肺炎を適応症とした注射液で、牛では静脈内投与及び筋肉内投与、豚では筋肉内投与が可能である。また、使用禁止期間が牛 4 日、牛乳 48 時間、豚 4 日と「使用基準」が定められた製剤である。

本剤の対象動物における安全性は、牛・豚ともに臨床常用量の最大 5 倍量まで確認された。吸収・分布・代謝・排泄試験では、牛・豚ともに筋肉内投与後 1 時間以内に血漿中最高濃度に到達し、吸収が速やかで標的臓器に良好な分布を示すことが確認された。適応症の対象菌野外分離株に対する抗菌活性は、牛由来 *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* 及び *Mycoplasma bovis*, 豚由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* 及び *P. multocida* に対していずれも薬剤感受性は良好であった。牛及び豚由来の食品媒介性病原菌及び薬剤感受性指標細菌に対する抗菌活性は、牛由来 *Escherichia coli* 及び *Enterococcus spp.* では感

受性の低下は認められず、*Campylobacter spp.* では感受性の低下が示唆された。豚由来 *E. coli*, *Salmonella spp.* 及び *Enterococcus spp.* では感受性の低下は認められず、*Campylobacter spp.* では感受性の低下が示唆された。

本剤の臨床試験では、牛・豚ともに MBFX の有効率は対照薬としたオルビフロキサシン (OBFX) との間に有意差はなく、他の有効性指標 (臨床スコアの推移、投与回数及び再発率) においても有意差はなかった。また、牛・豚ともに MBFX 投与に起因する有害事象は認められなかった。したがって、本剤は牛細菌性肺炎及び豚胸膜肺炎に対して有効であり、その安全性に問題はないと考えられた。さらに、本剤は一次選択薬耐性菌分離症例に対する有効性が確認され、二次選択薬として有用であることが示唆された。

## 文 献

- 1) 動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会：動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案），動物抗菌会報，18，42-55（1997）

表 16 マルボフロキサシン注射液の承認事項

製 剤 名	マルボシル 2%, マルボシル 10%
製造販売元	Meiji Seika ファルマ株式会社
成分・分量	マルボシル 2% : 本剤 1 mL 中にマルボフロキサシン 20 mg を含有する。 マルボシル 10% : 本剤 1 mL 中にマルボフロキサシン 100 mg を含有する。
効能・効果	有効菌種: 牛; パスツレラ・マルトシダ, マンヘミア・ヘモリチカ, マイコプラズマ・ボビス 豚; パスツレラ・マルトシダ, アクチノバチルス・ブルロニューモニエ 適 応 症: 牛; 細菌性肺炎 豚; 胸膜肺炎
用法・用量	1 日 1 回, 体重 1 kg 当たりマルボフロキサシンとして下記の量を 3 ~ 5 日投与する。 牛: 静脈内投与, 筋肉内投与 2 mg 豚: 筋肉内投与 2 mg
使用上の注意	<p>【一般的注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。</li> <li>(2) 本剤は第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。</li> <li>(3) 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療のみに使用すること。</li> <li>(4) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお, 用法・用量に定められた期間以内の投与であってもそれを反復する投与は避けること。</li> <li>(5) 本剤の使用に当たっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 適応症の治療上必要な最小限の投与に止めること。</li> <li>(6) 本剤は, 「使用基準」の定めるところにより使用すること。</li> </ol> <p>【使用者に対する注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 誤って注射された者は, 直ちに医師の診察を受けること。</li> </ol> <p>【対象動物に対する注意】</p> <p>1 副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 副作用が認められた場合には, 速やかに獣医師の診察を受けること。</li> <li>(2) 本剤は筋肉内注射により注射部位で腫脹・硬結を起こすことがある。</li> </ol> <p>2 相互作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の類似化合物で非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により, まれに痙攣が発現するとの報告がある。</li> </ol> <p>3 適用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 注射器具は滅菌又は煮沸消毒されたものを使用すること。薬剤により消毒をした器具又は他の薬剤に使用した器具は使用しないこと (ガス滅菌によるものを除く)。なお, 乾熱, 高圧蒸気滅菌又は煮沸消毒等を行った場合は, 室温まで冷えたものを使用すること。</li> <li>(2) 本剤の使用にあたっては対象動物の状態を良く観察して慎重に投与すること。</li> <li>(3) 筋肉内注射にあたっては, 下記の点に配慮すること。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 神経走行部位を避けるように注意して注射すること。</li> <li>2) 注射針を刺入したとき, 激痛を訴えたり, 血液の逆流をみた場合には直ちに針を抜き, 部位を変えて注射すること。</li> <li>3) 本剤は一回の投与量が多い場合又は連続投与する場合は注射部位を変えること。</li> </ol> </li> </ol> <p>【取扱い上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤を分割投与する場合は, 速やかに使用すること。</li> <li>(2) 使用済みの容器は, 地方公共団体条例等に従い処分すること。</li> <li>(3) 本剤を廃棄する際は, 環境や水系を汚染しないように注意し, 地方公共団体条例等に従い処分すること。</li> <li>(4) 使用済みの注射針は, 針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器の廃棄は, 産業廃棄物収集運搬業及び産業廃棄物処分業の許可を有した業者に委託すること。</li> </ol> <p>【保管上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 小児の手の届かないところに保管すること。</li> </ol>

使用基準	注意：本剤は薬事法第83条の4の規定に基づき上記の用法及び用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品ですので、牛、豚について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守して下さい。 牛：食用に供するためにと殺する前4日間 又は、食用に供するために搾乳する前48時間 豚：食用に供するためにと殺する前4日間
包装	マルボシル 2% : 100 mL バイアル マルボシル 10% : 50 mL バイアル
貯法	室温保存

## Marbofloxacin Injection

Mitsuaki SAKASHITA and Kazuhiko HIROSE

*Meiji Seika Pharma, Co., Ltd., 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan*

Marbofloxacin (MBFX) is a pyridone carboxylic acid (quinolone) antibacterial drug developed exclusively for veterinary use. MBFX was approved and marketed in Europe and subsequently world wide from 1997. In Japan, MBFX was approved and marketed under the trade name of Marbocyl® in 2010. MBFX injection is an injection solution with indications of bovine bacterial pneumonia and porcine pleuropneumonia, which can be administered intravenously and intramuscularly in cattle and intramuscularly in pigs. Its “Standard for Use” specifies that cattle should not be used for food for 4 days after the administration, cow milk for 48 hours and pigs for 4 days.

Safety of MBFX injection in the target animals has been confirmed at doses up to 5-fold of the usual clinical dose both in cattle and pigs. In the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) study, the peak serum concentration was reached within an hour after an intramuscular administration both in cattle and pigs, confirming rapid absorption and good distribution in the target organs. For antibacterial activity against the target field isolates of the pathogens of the indicated diseases, drug sensitivity was all favorable in bovine *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* and *Mycoplasma bovis* and porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *P. multocida*. For antibacterial activity against food-transmitted pathogens and the bacteria used as drug sensitivity indicators isolated in cattle or pigs, no decrease in sensitivity was found in bovine *Escherichia coli* and *Enterococcus* sp., but suggested in *Campylobacter* sp. No decrease in sensitivity was found in porcine *E. coli*, *Salmonella* sp. and *Enterococcus* spp., but suggested in *Campylobacter* spp.

In the clinical trial of MBFX injection, no significant difference was found in efficacy rate, as well as other efficacy indices (changes in clinical score, number of administration and relapse rate), against the control drug orbifloxacin either in cattle and pigs. No adverse event attributable to MBFX was found either in cattle and pigs. Therefore, MBFX is effective for bovine bacterial pneumonia and porcine pleuropneumonia without any safety problem. Furthermore, MBFX was found to have efficacy in cases with isolates resistant to the first-choice drug, suggesting its usefulness as a second-choice drug.

討 論 (座長：片岡 康, 日本獣医生命科学大学)

質問 (藤本修平, 東海大学)

*M. bovis* の MIC は高めであったが 2mg/kg, 1日1回投与で十分な血中濃度が得られるのか。

答 (坂下満明)

おおむね血中濃度が MIC を上回っている。

質問 (米竹和歌子, ファイザー株式会社)

治療のための投与回数を3回としていたが、それは臨床現場に任せたのかそれとも基準があったのか。

投与期間の基準は？

答 (坂下満明)

3回3日までは必ず投与し、症状が改善すれば終了、改善しなければ5日間投与した。

質問 (片岡康, 日獣大)

投与した薬剤の体内残留時間は？

答 (坂下満明)

牛豚ともに4日です。

# セフォベシン（効能追加）

野谷あずさ

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

## 1. 開発の経緯

セフォベシンナトリウム（以下、セフォベシン；CFV）は、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定で、広い抗菌スペクトルを有する動物専用セフェム系抗生物質である。CFVを主成分とするコンベニア注は、2007年5月18日付で、適応症として「犬、猫：細菌性皮膚感染症」、有効菌種として *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus simulans*, *Proteus mirabilis*, *Pasteurella multocida* について日本において承認を取得、同年8月より販売されている。

本稿では、2009年7月7日付で新たに追加承認された「犬：細菌性尿路感染症」の適応症についての成績を紹介する。

## 2. 追加適応症の概要

細菌性尿路感染症（UTI）は、細菌の尿中あるいは尿路組織中への侵入・増殖に起因して起こる尿路系の炎症であり、臨床症状としては頻尿、血尿もしくは不適切な排尿がみられ、排尿痛が認められることもある [1, 4, 9, 10]。原因菌として、犬では *Escherichia coli*, *Staphylococcus* 属, *Proteus* 属, *Klebsiella* 属及び *Streptococcus* 属があげられ、中でも最も高い頻度で分離されるのは *Escherichia coli* であるとされている [1, 9, 10]。また、カリフォルニア大学デイビス校付属動物病院において1969年から1995年にかけてUTIと診断された8,354頭のイヌ

についての調査 [8] では、尿から分離された微生物の割合は主要7菌種で約90% (*Escherichia coli* 44.1%, *Staphylococcus* 属 11.6%, *Proteus* 属 9.3%, *Klebsiella* 属 9.1%, 腸球菌属 8.0%, *Streptococcus* 属 5.4%, *Pseudomonas* 属 3.0%) を占めていた。

犬ではその一生の間におよそ14%がUTIに罹患すると推定されている [2, 6-7]。犬のUTIにおける抗菌性物質を用いた治療期間は急性、慢性あるいは再発等により異なるが、一般に初発の場合は10～14日間、慢性の場合は少なくとも4～6週間、それぞれ治療を続けることが推奨されている [1, 5, 9, 10]。

## 3. 抗菌活性

### (1) 欧州での犬猫由来臨床分離株に対する抗菌活性

イギリス、フランス及びドイツの犬・猫のUTI症例からの分離株について、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 現 CLSI) ガイドライン [11] の微量液体希釈法に準拠し、CFVの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

その結果、最も高頻度で分離された原因菌は *Escherichia coli* であり、この133株に対するCFVのMIC<sub>90</sub>は1 mg/Lであった (表1)。その他の細菌に対するMIC<sub>90</sub>は、*Staphylococcus intermedius* 29株に対しては8 mg/L, *Proteus* 属 24株に対しては0.5 mg/L, コアグララーゼ陽性ブドウ球菌10株に対しては0.5 mg/Lであった。*S. intermedius*

に対するMIC<sub>90</sub>は8 mg/Lとやや高かったものの、MIC 値の分布は0.12 mg/Lが16株、0.25 mg/Lが8株、1 mg/Lが1株、8 mg/Lが4株であり、最頻値は0.12 mg/Lであった。また、10株未満の分離菌において、溶血性レンサ球菌9株での最頻値は0.06 mg/L (8株)、*Klebsiella* 属5株においては0.25 mg/L (3株)と低く、どちらの菌種も全ての株で1 mg/L以下を示した (表1)。

(2) 国内での犬由来臨床分離株に対する抗菌活性

国内におけるUTIの臨床試験 (後述) で犬83症例から分離されたUTI原因菌143株 (1検体から各菌種1株) について、動物用抗菌剤研究会報「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」の寒天平板希釈法 [3] に準拠し、CFVのMICを測定し、10株以上分離されたものについてはMIC<sub>90</sub>を求めた。またMICが二峰性を示した場合、感受性菌と耐性菌のピークの間値を微生物学的耐性限界値として設定した。

この結果を表2に示す。最も高頻度に分離された原因菌は*Escherichia coli*であり、この46株に対するCFVのMIC<sub>90</sub>は2 mg/Lであった。その他の菌に対するMIC<sub>90</sub>は、*Staphylococcus* 属28株

に対して2 mg/L、レンサ球菌属18株に対しては1 mg/L、*Proteus mirabilis*12株に対しては0.25 mg/L、腸球菌属16株及び*S. intermedius*15株に対しては>512 mg/Lであった。*S. intermedius*では耐性菌と考えられる3株を除いた12株のMIC値の分布は≤0.125 mg/Lが2株、0.25 mg/Lが6株、0.5 mg/L、1 mg/Lが1株、4 mg/Lが2株で、最頻値は0.25 mg/L (6株)と低かった。また、10株未満の分離菌において、シュードモナス属8株の最頻値は>512 mg/L (4株)と高かった。耐性率は*S. intermedius*では20%、レンサ球菌で6%、またシュードモナス属では75%であった。

4. 用量設定

CFVとして8 mg/kg (製品名は表7参照) を皮下投与したときの犬の尿中CFV濃度を液体クロマトグラフ / タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS, 定量限界値0.05 mg/L) を用いて測定した結果、尿中のCFV濃度は投与後2日で最大 (32.6 mg/L) に達し、徐々に減少するものの、投与後14日の時点でも2.88 mg/Lであった (表3)。

また、[<sup>14</sup>C]-CFVの8 mg/kgを単回皮下投与

表1 欧州野外分離株に対するCFVの発育阻止濃度 (MIC)

菌種	株数	MIC (mg/L)										MIC <sub>90</sub> <sup>1)</sup>	
		≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		>32
<i>Escherichia coli</i>	133		1	17	68	39	3	1	1	1	1	1	1
<i>Staphylococcus intermedius</i>	29		16	8		1			4				8
<i>Proteus</i> 属 <sup>2)</sup>	24		11	9	2	1			1				0.5
腸球菌属 <sup>3)</sup>	23	1	1		1	2		1	2	2		13	>32
コアグラーゼ陽性ブドウ球菌 <sup>4)</sup>	10		1	7	1							1	0.5
溶血性レンサ球菌 <sup>5)</sup>	9	8	1										NC
非溶血性レンサ球菌 <sup>6)</sup>	6	2										4	NC
<i>Klebsiella</i> 属 <sup>7)</sup>	5			3	1	1							NC

1) MIC<sub>90</sub>は10株未満の菌については算出しなかった (NC)。  
 2) *Proteus mirabilis* (22株) 及び *Proteus* spp. (2株)  
 3) 菌種名まで同定せず。  
 4) *Staphylococcus simulans* (5株)、*S. xylosus* (3株) 及び *Staphylococcus* spp. (2株)  
 5) α-溶血性レンサ球菌 (1株) 及びβ-溶血性レンサ球菌 (8株)  
 6) 菌種名まで同定せず。  
 7) *Klebsiella pneumoniae*, (3株) 及び *Klebsiella* spp. (2株)

表2 国内野外分離株に対するCFVの発育阻止濃度（MIC）

菌種	株数	MIC (mg/L)											MIC <sub>90</sub> <sup>1)</sup>	耐性 限界値	耐性率 (%)			
		≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128				256	512	>512
<i>Escherichia coli</i>	46		3	26	12	3	1	1								2	-	-
<i>Staphylococcus intermedius</i>	15	2	6	1	1		2								3	> 512	32	20
<i>Proteus mirabilis</i>	12	3	9													0.25	-	-
<i>Staphylococcus</i> 属 <sup>2)</sup>	28	3	7	5	7	4	1	1								2	-	-
<i>Streptococcus</i> 属 <sup>3)</sup>	18	12	2	1	2		1									1	2	6
腸球菌属 <sup>4)</sup>	16											1	1	14		> 512	-	-
<i>Pseudomonas</i> 属 <sup>5)</sup>	8	1			1							1		1	4	NC	8	75

1) MIC<sub>90</sub>は10株未満の菌については算出しなかった（NC）。

2) *Staphylococcus xylosus*（8株）、*S. sciuri*（6株）、*S. simulans*（6株）、*S. choromogenes*（4株）、*S. epidermidis*（2株）及び *S. warneri*（2株）

3) *Streptococcus canis*（14株）、*S. mitis*（3株）及び *S. bovis*（1株）

4) *Enterococcus faecalis*（12株）及び *E. faecium*（4株）

5) *Pseudomonas aeruginosa*（5株）、*P. fluorescens*（2株）及び *P. luteola*（1株）

（ファイザー社 社内成績（2008））

表3 CFV 8 mg/kg を単回皮下投与後のイヌにおけるセフォペシンの尿中濃度

投与後日数	尿中濃度 <sup>a)</sup>		
投与前	0.05 <sup>b)</sup>	±	0
1日	19.7	±	13.4
2日	32.6	±	14.3
3日	25.3	±	20.1
4日	24.8	±	14.5
5日	21.1	±	9.42
10日	2.70	±	5.02
14日	2.88	±	1.55
22日	0.818	±	0.992
32日	0.247	±	0.361
46日	0.0678	±	0.107
60日	0.05 <sup>b)</sup>	±	0
74日	0.05 <sup>b)</sup>	±	0

a) 尿中濃度：幾何平均±SD, mg/L

b) 定量限界値未満, SD：標準偏差

（ファイザー社 社内成績（2002））

したときの犬の臓器・組織内放射能濃度を、液体シンチレーションカウンタを用いて測定したところ、<sup>[14C]</sup>-CFVは全身に広く分布していたが、膀胱で3.52 μg eq./g、腎臓皮質で3.29 μg eq./g、髄質でも2.81 μg eq./gと高い濃度を示し、CFVは尿路組織への移行が高い傾向を示した（表4）。

表4 <sup>[14C]</sup>-CFVの8 mg/kgを単回皮下投与後の犬における臓器・組織中濃度（μg eq./g）

臓器・組織	投与後6時間の 平均値	投与後14日の 平均値
血漿	48.93	8.58
膀胱	20.11	3.52
腎臓：髄質	15.89	2.81
：皮質	15.76	3.29
皮膚	33.62	1.58
胆汁	16.73	0.81
肺：気管	7.54	1.22
：肺胞	10.71	3.11
眼：右	5.27	1.71
：左	5.93	1.79
骨：大腿骨	2.65	0.74
脳	2.41	0.11
骨格筋	2.87	0.46
心臓	6.35	1.32
肝臓	8.37	1.82
唾液腺	53.57	19.25
子宮	11.28	1.61
歯肉組織	8.57	2.08
前立腺	9.20	1.18
空腸	7.63	1.55

（ファイザー社 社内成績（2004））

一方、表2で示したように、国内でUTIと診断された犬由来原因菌に対するCFVのMIC<sub>90</sub>は、*Escherichia coli*及び*Staphylococcus*属で2 mg/L、*Streptococcus*属では1 mg/Lであり、投与後14日における尿中CFV濃度はこれらを上回る値を示した。*S. intermedius*についても耐性菌と考えられる3株(> 512 mg/L)を除く12株に対するMICはほとんどが尿中CFV濃度を下回っていた。また、*P. mirabilis*の全株に対してCFVのMICは0.25 mg/L以下であった。

したがって、CFVとして8 mg/kgの用量は犬でのUTIの治療に有効であると考えられ、臨床試験ではこの用量を選択した。

## 5. 有効性

2007年11月から2008年6月にかけて国内22の動物病院において犬でのUTIを対象としたCFVの臨床試験を実施した。本試験は、動物用抗菌剤研究会作成の「イヌの細菌性尿路感染症を適応とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準 [4]」に準拠し、動物病院への来院犬のうち

臨床症状として頻尿、血尿もしくは不適切な排尿があり、尿検査で膿尿が認められ、かつ尿の細菌培養検査で一定数(10<sup>3</sup> CFU/mL)以上の細菌が検出された症例83頭を供試した。供試症例はCFV群及び対照群に無作為に割り付け、CFV群には試験0日にCFV 8 mg/kg(製品名は表7参照)を単回皮下投与し、対照群には試験0日にオルピフロキサシン(OBFX) 5.0 mg/kgを単回皮下投与した後、1日1回6日間経口投与して、試験0、7、14及び21日に臨床評価を、また試験0及び14日に尿試料を採取し、膿尿スコア評価を、それぞれ実施した(表5)。有効性の評価は、各個体についてスコア改善率(臨床スコア及び膿尿スコアの合計スコア)を求め、著効例数と有効例数の合算である有効率について、CFV群で70%以上であって、かつCFV群が対照群に比べ同等以上である場合は有効と判定した(表6)。

その結果、有効性評価可能であった78頭(CFV群50頭、対照群28頭)における薬剤の有効率は、試験14日でCFV群80.0%、対照群60.7%であり、試験21日はCFV群93.8%、対照群81.5%、とCFV群の有効率は70%以上かつ対照群と同等

表5 臨床及び膿尿スコア

項目	スコア				
	0	1	2	3	4
頻尿(1日当たり)	3回未満	3回	4~6回	7~9回	10回以上
不適切な排尿*	なし	あり			
排尿痛	なし	あり			
血尿	検査紙	陰性	±~+	++	+++
	肉眼	陰性	陰性	陰性	薄ピンク色
膿尿(WBCs/hpf)	0~2	3~4	5~9	10~15	≥16

\*: 通常トイレとして使用している場所以外の不適切な場所での排尿

表6 有効性評価基準

$$\text{スコア改善率(\%)} = \frac{\text{開始時の合計スコア} - \text{終了時の合計スコア}}{\text{開始時の合計スコア}} \times 100$$

スコア改善率が85%以上となった場合を「著効」、85%未満70%以上となった場合を「有効」、70%未満となった場合を「無効」とした。

$$\text{有効率(\%)} = (\text{著効例数} + \text{有効例数}) / (\text{判定可能な例数}) \times 100$$

以上であった。したがって、犬のUTIに対するCFV 8 mg/kgの投与は有効であると判定された。

## 6. 要約

CFVはグラム陽性菌・陰性菌に対して強い抗菌力を有し、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定な動物用のセフェム系抗生物質であり、犬及び猫用の注射剤として日本、欧州及び米国で使用されている。

わが国では、これまで犬・猫の細菌性皮膚感染症の適応症について2007年5月18日付で承認を取得していたが、2009年7月7日付で犬の細菌性尿路感染症（UTI）について追加承認された。

国内で分離されたUTI原因菌である*Escherichia coli*及び*Staphylococcus*属に対するCFVのMIC<sub>90</sub>は2 mg/L、*Streptococcus*属では1 mg/Lであったが、CFV 8 mg/kg（表7参照）投与後14日における尿中CFV濃度はこれを上回る値を示した。

国内臨床試験におけるCFV 8 mg/kg（製品名は表7参照）投与の有効率は試験14日で80.0%、試験21日で93.8%といずれも70%以上で、また対照群（それぞれ60.7%、81.5%）と比較して同等以上であり、CFVの有効性が認められた。

## 7. 参考

CFVの製剤名と承認事項等は表7の通りである。

## 参考文献

- 1) Barsanti JA: Genitourinary infections. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat, Greene CE (ed), 626-646, WB Saunders, Philadelphia (1998)
- 2) Bartges JW: Diagnosis of urinary tract infections. *Vet Clin Small Anim*, 34, 923-933 (2004)

- 3) 動物用抗菌剤研究会 MIC 測定法標準化委員会：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. *動物抗菌剤会報*, 26, 52-61 (2004)
- 4) 動物用抗菌剤研究会：犬の細菌性尿路感染症を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準. *動物抗菌剤会報*, 29 (増刊号), 9-13 (2008)
- 5) Dunning M, Stonehewer J: Urinary tract infections in small animals: pathophysiology and diagnosis. *In Practice*, 24, 418-432 (2002)
- 6) Dunning M, Stonehewer J: Urinary tract infections in small animals: therapeutic options and management of problem cases. *In Practice*, 24, 518-527 (2002)
- 7) Ling GV: Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. *J Am Vet Med Assoc.*, 185, 1162-1164 (1984)
- 8) Ling GV, Norris CR, Franti CE, Franti CE, Eisele PH, Johnson DL, Ruby AL, Jang SS: Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969-1995). *J Vet Intern Med*, 15, 341-347 (2001)
- 9) Lulich JP, Osborne CA: Bacterial infections of the urinary tract. In: *Textbook of veterinary internal medicine*, Ettinger SJ, Feldman EC (ed), the 4th edition, 1775-1788, WB Saunders, Philadelphia (1999)
- 10) 武藤 眞, 渡辺俊文, 小林吉幸訳：尿路感染症. *小動物の腎・泌尿器疾患マニュアル* 第1版, 129-153, 文永堂出版, 東京 (1994)
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; Approved standard. Document M31-A, (2002)

表7 CFVの製剤名と承認事項及び使用上の注意

製剤名：コンベニア注

製造所名：ファイザー株式会社

成分分量：1バイアル（20 mL 容器）中にセフォベシナトリウム 852.0 mg（力価）を含有する。

効能効果：

適応症：犬：細菌性皮膚感染症，細菌性尿路感染症  
猫：細菌性皮膚感染症

有効菌種：スタフィロコッカス・アウレウス，スタフィロコッカス・インターメディウス，スタフィロコッカス・シムランス，プロテウス・ミラビリス，パストツレラ・ムルトシダ，大腸菌，本剤感受性のその他のブドウ球菌属およびレンサ球菌属

用法用量：本剤は，表示力価に従い1 mL 当たり 80 mg（力価）となるように注射用水で溶解して用いる。  
体重 1 kg 当たりセフォベシンとして下記のとおり皮下に 1 回注射する。  
犬：8 mg（力価）  
猫：8 mg（力価）

使用上の注意：

【一般的注意】

- (1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- (2) 本剤は，第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- (3) 本剤は，効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- (4) 本剤は定められた用法・用量を厳守し，反復投与は避けること。
- (5) 本剤の使用に当たっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，適応症の治療上必要な場合のみ投与すること。

【使用者に対する注意】

- (1) 誤って注射された者は，直ちに医師の診察を受けること。
- (2) ペニシリン系及びセファロスポリン系薬剤に過敏反応を示したことがある人は，皮膚炎等のアレルギー症状を起こすことがあるため，皮膚に付着した場合は直ちに洗い流すこと。

【犬及び猫に対する注意】

1. 制限事項

- (1) 犬及び猫以外の動物には投与しないこと。
- (2) ペニシリン系及びセファロスポリン系薬剤に過敏反応を示したことがある犬及び猫には投与しないこと。
- (3) 8 週齢未満の犬及び猫には，安全性が確認されていないため，投与しないこと。
- (4) 本剤の繁殖に及ぼす影響は確認されていないため，妊娠中及び授乳中の動物には投与しないこと。

2. 副作用

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

3. 相互作用

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

## 4. 適用上の注意

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

## 【取扱い上の注意】

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

## 【保管上の注意】

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

## 【その他の注意】

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

## Cefovecin

Azusa NOTANI

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

Cefovecin (CFV) is cephalosporin antibiotic, which has broad spectrum with resistance to  $\beta$ -lactamase. CFV is registered as an injectable solution for dogs and cats in Japan, Europe and United States.

In Japan, this drug was approved for the treatment of skin infections in dogs and cats on May 18<sup>th</sup>, 2007 and for the treatment of urinary tract infections in dogs on July 7<sup>th</sup>, 2009.

The MIC<sub>90</sub> for *E. coli* and Staphylococci isolated from dogs enrolled in a Japanese clinical study were 2 mg/L both, and the MIC<sub>90</sub> for Streptococci was 1 mg/L. Compared to these MIC<sub>90</sub>, the concentration of CFV in urine at 14 days after the treatment of CFV, the dose of 8 mg/kg, showed higher value.

In the clinical study, dogs were administered with CFV at the dose of 8 mg/kg as a single subcutaneous injection. The efficacy rates of this drug were over 70% (80.0% at 14 days after the treatment and 93.8% at 21 days after the treatment, respectively). Compared to the efficacy rates in positive control group (60.7% and 81.5%, respectively), administered with OBFX at the dose of 5.0 mg/kg for seven days, the efficacy was not inferior. In conclusion, CFV is an efficacious antibiotic for the treatment of urinary tract infections in dogs.

討 論 (座長：片岡 康, 日本獣医生命科学大学)

質問 (藤本修平, 東海大学)

示されたデータを見るとグラム陽性, 陰性菌でも腸内細菌科, ブドウ糖非発酵菌など非常にスペクトラムが広いので, 環境に対する影響が心配されるがどうなのか。

また, 実際にスペクトラムは広いのか, 他の菌種についてはどうか。

答 (野谷あずさ)

動物用医薬品として発売後の調査で耐性菌が増え

ているということはない。また, 他の菌種については調べていない。

質問 (浅井鉄夫, 動物医薬品検査所)

*S. intermedius* の陰性化率が良くなかった理由は?

答 (野谷あずさ)

*S. intermedius* の検体数が少なく, MIC が高いものがあり, その影響が疑える。

また, 再同定したところ 95%以上が *S. pseudointermedius* に該当するものでした。

# オキシテトラサイクリン（効能追加）

渡辺直久<sup>1)</sup>・岡村由紀子<sup>2)</sup>・久保瑩和成<sup>3)</sup>・豊田雅典<sup>4)</sup>・沼田厚子<sup>5)</sup>・元木弘昭<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> 共立製薬株式会社（〒102-0074 東京都千代田区九段南1-5-10）

<sup>2)</sup> コーキン化学株式会社（〒579-8014 大阪府東大阪市中石切町3丁目7番49号）

<sup>3)</sup> あすか製薬株式会社（〒810-0001 福岡県福岡市中央区天神4-1-1）

<sup>4)</sup> 株式会社インターベツト（〒300-0134 茨城県かすみがうら市深谷1103）

<sup>5)</sup> 株式会社 トーヨー技術研究所（〒350-1332 埼玉県狭山市下奥富883）

<sup>6)</sup> バイオ科学株式会社（〒779-1292 徳島県阿南市那賀川町工地246-1）

## 1. はじめに

オキシテトラサイクリン（OTC）は1950年に発見され、*Streptomyces rimosus* の培養液から分離された抗生物質である。米国では1951年に人用医薬品及び動物用医薬品として発売されている。

日本では1961年に動物用医薬品の飼料添加剤として承認され、その後、1981年に再評価が終了した。水産用医薬品としては、1971年にブリなどの数種類を対象魚として承認されている。1984年の再評価の終了後、8社共同開発によるギンザケのピブリオ病、9社によるヒラメの連鎖球菌症に対する適用拡大が行われ、それぞれ1988年及び1992年に承認が取得されている。

また、2003年の薬事法改正に伴い使用基準の一部が改正され、使用対象動物に関する規定が「種」から「目」単位に変更されたことにより、その当時、スズキ目、ニシン目（ただしアユを除く）、ウナギ目及びカレイ目がその使用対象魚種となった。また、同時に動物用医薬品等取締規則も一部改正になり、それまで代表的な養殖魚のみが薬事法の規制対象であったものが、食用に供す

るために養殖されているすべての水産動物へと拡大された。

当時、規制対象外であったフグ目魚類についても薬事法に基づく規制対象に含まれることとなったことから、フグ目魚類への効能拡大の申請を行い、2006年に承認が取得され、2年後の2008年に再審査期間が終了した。次に、ニジマス連鎖球菌症に対する効能追加の検討を行った。

養殖サケ科魚類の連鎖球菌症は *Streptococcus iniae* (*S. iniae*) を原因菌とし、1978年に鹿児島県で発病が確認されてから1993年までは数県で散発的に発生する程度で産業上重視すべき疾病ではなかった。しかしながら、1994年の長野県での流行以降、発病が確認された都道府県は10県にのぼり、発病件数も急増したため、養鱒業界にとって対策を要する重要な疾病となった。

このような状況において、ニジマスの連鎖球菌症に対して効能を持つ薬剤がなかったことから、全国養鱒技術協議会より水産用 OTC 製剤の本疾病に対する効能追加の要請があり、(社)日本動物用医薬品協会が窓口となって、水産用 OTC 製剤の製造販売会社6社が協議し、「ニジマスの連鎖球菌症に対する水産用 OTC 製剤の適応拡大承認申請に関する共同開発」を決定して開発を開始し、2009年に承認が取得された。

本稿は平成23年11月19日に開催された第38回動物用抗菌剤研究会シンポジウムにおける講演の概要である。

## 2. 試験成績

### (1) 抗菌活性

2003年から2005年に全国の水産試験研究機関により分離された *S. iniae* 50株に対する OTC の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定結果を表1及び表2に示した。OTC の MIC は  $\leq 0.125 \sim 0.5\text{mg/L}$  の範囲 (MIC<sub>50</sub>;  $\leq 0.125\text{ mg/L}$  MIC<sub>90</sub>;  $0.25\text{ mg/L}$ ) に分布し、50株中48株が  $\leq 0.25\text{ mg/L}$  を示した。

### (2) 臨床試験

ニジマス養殖場における連鎖球菌症自然発病群を用い、ニジマス (平均体重: 約 100g) を投薬区には 20,000尾、無投薬対照区には 10,000尾を収容した。投薬区には水産用 OTC 製剤を OTC として 50mg (力価) /kg・魚体重を、飼料添加により 1日1回、7日間連続投与した。なお、魚類病原体として  $\beta$  溶血連鎖球菌と IHN ウイルスを検出したが、外観症状や剖検の結果、死亡の主因は連鎖球菌症と診断した。

投薬区の試験期間中の累積死亡率は 11.8%、対照区のそれは 19.0%と、投薬区の方が有意に低い ( $\chi^2$ 検定  $p < 0.05$ ) 死亡率となった (表3)。なお、日間死亡率の推移を図1に示した。

この結果を基に投薬区、無投薬対照区の日間死亡率の推移を1次式で回帰すると、それぞれの回帰式は以下のように示された。

$$\text{投薬区: } Y = -0.0687X + 1.3832 \quad R^2 = 0.5791$$

$$\text{無投薬対照区: } Y = -0.0097X + 1.4737$$

$$R^2 = 0.0229$$

Y: 日間死亡率 (%)

X: 試験開始日を起点としたときの経過日数 (日)

それぞれの回帰直線について有意性を分散分析法により検討したところ、投薬区、無投薬対照区それぞれの有意水準 5% における分散比は 8.06, 0.49 となり、投薬区における回帰直線は有意であったが、無投薬対照区では有意ではなかった。すなわち、無投薬対照区の日間死亡率の変動には有意性はないが、投薬区における日間死亡率の減少は有意であることが示されたことから、OTC 製剤の有効性が確認された。

表1 各地で分離された *S. iniae* に対する OTC の MIC 分布

供試株数	MIC (mg/L)											MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
	$\leq 0.125$	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			$\geq 256$
50	29	19	2										$\leq 0.125$	0.25

表2 *S. iniae* に対する OTC の分離場所別 MIC

分離場所	分離年度	菌株数	MIC (mg/L)
静岡県	2004年	5	$\leq 0.125$ (5) *
	2005年	14	$\leq 0.125$ (7) · 0.25 (5) · 0.5 (2)
愛知県	2003年	2	$\leq 0.125$ (1) · 0.25 (1)
	2004年	7	$\leq 0.125$ (6) · 0.25 (1)
栃木県	2003年	3	$\leq 0.125$ (3)
	2004年	3	$\leq 0.125$ (2) · 0.25 (1)
滋賀県	2004年	1	0.25 (1)
鹿児島県	2004年	2	$\leq 0.125$ (1) · 0.25 (1)
長野県	2004年	5	$\leq 0.125$ (1) · 0.25 (4)
大分県	2004年	8	$\leq 0.125$ (3) · 0.25 (5)

\* ( ) 内は菌株数

表3 ニジマスの連鎖球菌症に対する OTC の臨床試験

区分	供試尾数		OTC 投薬期間 (7日間)	投薬後観察期間 (8日間)	全期間 (15日間)
投薬区	20,000	死亡数 (尾)	1,592	769	2361
		死亡率 (%)	8.0	4.2	11.8
無投薬区	10,000	死亡数 (尾)	977	925	1902
		死亡率 (%)	9.77	10.3	19.0

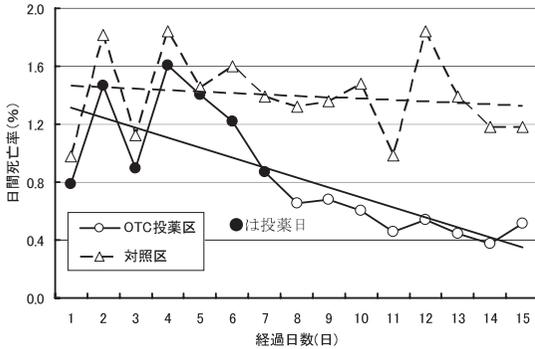


図1 臨床試験における日間死亡率の推移

なお、投薬区において、眼球突出などの明らかな連鎖球菌症の症状を呈しているものを除けば、全期間を通して、遊泳状態や行動、あるいは、体色や摂餌行動についての異常はみられず、対照区との相違はみられなかった。すなわち、全試験期間である15日間において、投薬に起因すると思われる副作用はみられず、安全性が確認された。

### 3. 謝辞

本試験を実施するにあたり多大なご協力を頂きました。岐阜県、静岡県、愛知県、栃木県、長野県、滋賀県、鹿児島県及び大分県の水産試験場、社団法人 日本動物用医薬品協会の関係各位の皆様に感謝の意を表します。

### 4. 参考

OTC の各社製剤名と承認事項及び使用上の注意は表4の通りである。

### 要約

養殖サケ科魚類の連鎖球菌症は *Streptococcus iniae* を原因菌とし、1994年の長野県での流行以降、発病が確認された都道府県は10県にのぼり、発病件数も急増したため、養鱒業界にとって対策を要する重要な疾病となった。このような状況において、ニジマスの連鎖球菌症に対して効果を持つ薬剤がなかったことから、水産用オキシテトラサイクリン製剤の製造販売業者6社にて適応拡大承認申請に関する共同開発をすることとなった。

試験は2004年から2006年にかけて実施し、にじます養殖が行われている岐阜県、静岡県、愛知県、栃木県、長野県、滋賀県、大分県及び鹿児島県の水産試験場の協力の下で、臨床試験並びに効力を裏付ける試験として薬剤感受性試験を実施した。

その結果、水産用オキシテトラサイクリン製剤に、ニジマスの連鎖球菌症による死亡率を低下させる有効性が確認され、また、原因菌に対しても低いMICを示し、耐性菌が認められなかったことから、ニシン目魚類（淡水中で養殖されているもの。ただし、アユを除く。）の連鎖球菌症に対する適応拡大の承認申請を行い、承認を取得した。

表 4 製剤名と承認事項及び使用上の注意

剤名	水産用 OTC20% 「あすか」	水産用 OTC 散 10% [KS] 水産用 OTC 散 20% [KS] 水産用 OTC 散 50% [KS]	水産用 OTC 散「コーキン」 水産用 OTC 散「コーキン」 200 水産用 OTC 散 100W 水産用 OTC 散 200W 水産用テラマイシン散 水産用テラマイシン散-200	水産用 OTC 散 20% [SP]	水産用 OTC 散 [TG] 10% 水産用 OTC 散 [TG] 20% 水産用 OTC 散 [TG] 40%	水産用 OTC20% 「バイオ」NC
製造販売元	あすか製薬株式会社	共立製薬株式会社	コーキン化学株式会社	セラケム株式会社	株式会社 トーヨー技術研究所	バイオ科学株式会社
販売	あすか製薬株式会社	共立製薬株式会社	コーキン化学株式会社	株式会社 インターベット	株式会社 トーヨー技術研究所	バイオ科学株式会社
成分・分量	本剤 1g 中、塩酸オキシテトラサイクリン 100, 200, 400 又は 500mg (力価) を含有する。					
用法・用量	魚体重 1kg 当たり 1 日量オキシテトラサイクリンとして下記の量を飼料に添加し投与する。 すずき目魚類 : 50mg (力価) にしん目魚類 (淡水中で養殖されているもの。ただし、あゆを除く。) : 50mg (力価) にしん目魚類 (海水中で養殖されているもの) : 50mg (力価) うなぎ目魚類 : 50mg (力価) かれい目魚類 : 50mg (力価) ふぐ目魚類 : 50mg (力価)					
効能・効果	オキシテトラサイクリン感受性菌に起因する下記疾病魚類の死亡率の低下 すずき目魚類 : ビブリオ病 にしん目魚類 (淡水中で養殖されているもの。ただし、あゆを除く。) : セッコウ病, ビブリオ病, 連鎖球菌症 にしん目魚類 (海水中で養殖されているもの) : ビブリオ病 うなぎ目魚類 : パラコロ病 かれい目魚類 : 連鎖球菌症 ふぐ目魚類 : ビブリオ病					
使用上の注意	(特に今回の追加適応症に関して重要な項目のみ記載する。) 【一般的な注意】 (1) 本剤は下表に掲げる対象魚種の対象魚種を治療するために使用し、下表に掲げる対象魚種以外の魚又は動物には使用しないこと。	対象魚種	対象疾病			
	すずき目魚類	ビブリオ病				
	にしん目魚類 (淡水中で養殖されているもの。ただし、あゆを除く。)	ビブリオ病, セッコウ病, 連鎖球菌症				
	にしん目魚類 (海水中で養殖されているもの)	ビブリオ病				
	うなぎ目魚類	パラコロ病				
	かれい目魚類	連鎖球菌症				
	ふぐ目魚類	ビブリオ病				

## Oxytetracycline

Naohisa WATANABE<sup>1)</sup>, Yukiko OKAMURA<sup>2)</sup>, Kazushige KUBONO<sup>3)</sup>,  
Masanori TOYOTA<sup>4)</sup>, Atsuko NUMATA<sup>5)</sup> and Hiroaki MOTOKI<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> *Kyoritsu Seiyaku Corporation, 1-5-10, Kudanminami, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0074, Japan*

<sup>2)</sup> *Kohkin Chemical Co., Ltd., 7-49, 3 chome, Nakaishikiricho, Higashiosaka-shi, Osaka 579-8014, Japan*

<sup>3)</sup> *ASKA Pharmaceutical Co., Ltd., 4-1-1, Tenjin, Chuo-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 810-0001, Japan*

<sup>4)</sup> *Intervet K.K., 1103 Fukaya, Kasumigaura-shi, Ibaraki 300-0134, Japan*

<sup>5)</sup> *TOYO R&D INC., 883 Shimookutomi, Sayama-shi, Saitama 350-1332, Japan*

<sup>6)</sup> *BIO SCIENCE Co., Ltd., 246-1, Takumuji, Nakagawa-cho, Anan-shi, Tokushima 779-1292, Japan*

Outbreak of streptococcal disease in cultured salmonid, with *Streptococcus iniae* as the pathogen, has been confirmed in 10 prefectures since an epidemic in Nagano prefecture in 1994. With rapid increase in incidence, the disease was recognized as an important one requiring measures for the trout farming industry. As there were no agents effective on streptococcal disease in rainbow trout in this situation, 6 manufacturers dealing an oxytetracycline formulation for fishery decided to initiate a cooperative development for the purpose of application for indication expansion.

Studies including clinical studies and a drug sensitivity study as primary pharmacodynamic were performed from 2004 to 2006, with cooperation of fisheries experimental stations in Gifu prefecture, Shizuoka prefecture, Aichi prefecture, Tochigi prefecture, Nagano prefecture, Shiga prefecture, Ohita prefecture and Kagoshima prefecture, in which culture of rainbow trout was ongoing.

As the result, the oxytetracycline formulation for fishery demonstrated efficacy in reduction of mortality due to streptococcal disease in rainbow trout, with low MIC against the causal bacteria, and no resistant bacteria were observed. Therefore, we applied the drug for indication expansion against streptococcal disease in fish of Clupeiformes (those cultured in fresh water, excluding ayu), and as the result, succeeded in acquisition of approval.

### 討 論 (座長：片岡 康，日本獣医生命科学大学)

質問 (藤本修平，東海大学)

死亡した魚の死因は連鎖球菌感染症と考えてよいのですか？

答 (久保埜和成)

連鎖球菌感染症だけを数えた。

質問 (藤本修平，東海大学)

試験Ⅰの投与群で投薬開始3日間の日間死亡率が非投薬群に比べて高いのは副作用と考えなくて良いのですか。

答 (久保埜和成)

生簀単位で群分けするため，試験開始時の病勢が

投薬群の方が強かったための現象で副作用ではない。

質問 (片岡 康，日獣大)

魚類用の抗菌薬の効能は日間死亡率の低下で見ますが，臨床試験での有効スコアには反映しないのか。

答 (久保埜和成)

効能が死亡率の低下のため，臨床試験でも有効判定は死亡率が反映されます。但し，細菌疾病の中には，抗菌薬投与が有効（死亡減少）でも，疾病による外部症状が残ったため商品価値がない場合がある。今後，その魚を効果判定にどのように反映させるか検討する必要があるかもしれません。

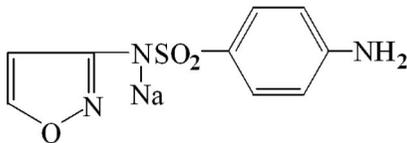
# スルフィソゾール（効能追加）

豊田雅典

株式会社インターベット 開発本部（〒300-0134 茨城県かすみがうら市深谷 1103）

## 1. はじめに

スルフィソゾール（Sulfisozole, SIZ）は合成のサルファ剤で、そのナトリウム塩であるスルフィソゾールナトリウム（下図の構造式）が水産用医薬品として開発され、昭和47年にイスランソダの製品名で発売された。



分子式：C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S

分子量：261.24

その後、スルフィソゾールナトリウムは動物用医薬品再評価（昭和59年3月31日）を経て、現在では、ブリ：ビブリオ病，類結節症，ノカルジア症，ニジマス：ビブリオ病，冷水病，コイ：カラムナリス病，アユ：ビブリオ病，冷水病に対して効能を有し、使用されている。

本稿では特に、ニジマスの冷水病の効能を追加した際の、背景及び試験成績について述べる。

さて、2003年の薬事法改正では、動物用医薬品等取締規則も一部改正になり、これまで代表的な養殖魚のみが薬事法の規制対象であったが、食用に供するために養殖されているすべての水産動物へと規制対象が拡大された。

このように動物用医薬品の使用規制が整備される中、ニジマスの冷水病に対して効能を持つ許可された薬剤がないことから、全国養鱒技術協議会よりスルフィソゾールの同疾病に対する効能追加申請の要請があり、(社)日本動物薬事協会（現日本動物用医薬品協会）同席の下、本作業を進めることとなった。そこで、平成11年のアユ冷水病を対象とした効能追加の取得に続いて、原因菌を同じくする、ニジマスの同疾病に対する効能追加を、全国養鱒技術協議会を始めとする関係各県の協力の下に実施した。

細菌性冷水病（Bacterial coldwater disease）は、1940年代の米国のニジマス罹病が最初で、北米のサケ・マス孵化場においてよく発生する病気の一つとして知られていた。その後、1984～85年の冬にドイツとフランスのニジマス養殖場で発生して以来、ヨーロッパ諸国で流行して大きな被害を出すようになった。日本では1987年に徳島県の琵琶湖産アユ稚魚から初めて冷水病原因菌が分離された。また、1990年に東北地方のギンザケ孵化場において本病が確認されたが、同症状の病魚は1985年頃から散見されていた [1]。その後、本病は、ニジマス、ヤマメ、イワナなどのマス類にも発生し、現在まで毎年、これらの養殖魚に被害を与えている疾病である。

サケ科魚類における発病の特徴は、稚魚では尾柄部のびらん、潰瘍形成、欠損などが特徴的であるが、体色の黒化と貧血だけを示す場合もある。育成魚では鰓や内臓諸器官の貧血を示すことが多い。鰭の先端の鰭条が裂け擦り切れてゆくのは稚

魚と育成魚に共通する症状である [2]。

本病は、米国の孵化場において10℃以下の水温時に最も流行することから低温病又は冷水病と呼ばれ、あるいは、もう一つの病名の尾柄病とも呼ばれていたが、細菌性冷水病に統一された。なお、本病の原因菌はグラム陰性桿菌の *Flavobacterium psychrophilum* とされている [1]。

本病の対策としては、スルフィゾールがアユの冷水病原因菌に対して優れた抗菌活性を示したことから、まず、アユの冷水病に対する効能が取得された。

ニジマスの冷水病についても同様に、ニジマス野外株での抗菌活性、臨床効果を調べ、その有効性が確認できたことから、本病への効能追加を申請するに至った。

## 2. 試験成績

### (1) 薬剤感受性

2004年から2007年に全国（宮城県、栃木県、群馬県、東京都、山梨県、静岡県、長野県、岐阜県、愛知県及び兵庫県）の冷水病罹患ニジマスから分離された、*F. psychrophilum* 50株に対するスルフィゾールナトリウムの最小発育阻止濃度 (MIC) を、寒天平板希釈法 [3] に従って測定した。

結果を表1及び表2に示したが、スルフィゾールナトリウムの MIC は 0.25～64mg/L の範囲 (MIC<sub>50</sub>:2mg/L, MIC<sub>90</sub>:16mg/L) に分布した。このうち、MIC が 8mg/L 以上の株は 7株 (14%) あった。これらの菌株に分離地域・年度に偏りは

表1 ニジマス由来 *F. psychrophilum* に対するスルフィゾールナトリウムの MIC 分布 (都道府県別)

分離場所	(MIC : mg/L)											計
	≤ 0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	
宮城県				4	1							5
栃木県				3	2	1	1					7
群馬県		1										1
東京都				3	1							4
山梨県				9	2	3		1		3		18
静岡県						1						1
長野県				1	6							7
岐阜県									1			1
愛知県				2								2
兵庫県					3				1			4
計		1		22	15	5	1	1	2	3		50

表2 ニジマス由来 *F. psychrophilum* に対するスルフィゾールナトリウムの MIC 分布 (年度別)

分離年度	(MIC : mg/L)											計
	≤ 0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	
2004		1		12	2	3		1	1	1		21
2005				2	2	1						5
2006				4	7					2		13
2007				4	4	1	1		1			11
計		1		22	15	5	1	1	2	3		50

見られなかった。

以上のことから、野外の *F. psychrophilum* はスルフィソゾールナトリウムに概ね高い感受性を有するものと判定されたが、すでにアユの冷水病への使用が認められていることが原因しているためか、やや低感受性の株も散見された。

(2) 血中濃度

血中濃度については、過去に実施された試験成績について参考のため記載する。

体重約 340g のニジマスに、ナトリウム塩ではないスルフィソゾールを 200mg/kg 魚体重、配合飼料に混合後、給餌した。投与後 3, 6, 9, 12, 24, 30, 36, 48 及び 72 時間に各 10 尾から採血し、血中のスルフィソゾール量を Bratton-Marshall の変法で測定した。なお、飼育期間中の水温は 4 ~ 6.8℃であった。

結果を表 3 に示したが、スルフィソゾールの血中濃度は、時間の経過とともに増加する傾向が見られ、48 時間で最高血中濃度を示した。すなわち、投与後 3, 6, 9, 12, 24, 30, 36, 48 及び 72 時間において、それぞれ 4.1, 7.2, 24.7, 23.7, 76.9, 66.3, 71.8, 97.9 及び 63.2 μg/mL を示した。

また、体重約 70g のニジマスに、スルフィソゾールナトリウムを 200mg/kg 魚体重、配合飼料に混

合後、単回強制経口投与した。投与後 1, 2, 4, 6, 9, 12 及び 24 時間に各 4 ~ 10 尾を採血し、血中のスルフィソゾール量を Bratton-Marshall の変法で測定した。なお、飼育期間中の水温は 18 ~ 20℃であった。

結果を表 4 に示したが、スルフィソゾールナトリウムの血中濃度は、時間の経過とともに増加する傾向が見られ、投与後 1, 2, 4, 6, 9, 12 及び 24 時間において、それぞれ 10.2, 50.8, 75.8, 116.0, 166.7, 210.5 及び 241.8 μg/mL を示した。

なお、上記の試験結果と比較して血中濃度が高い傾向を示したが、これは水温が比較的高いことにより代謝が高まるためであると考えられた。

参考まで、スルフィソゾールと、その塩であるスルフィソゾールナトリウムは、ニジマスにおいて同等性が確認されている。

(3) 臨床試験

ニジマスの冷水病に対するスルフィソゾールナトリウムの有効性を検討するため、国内 2 ヶ所で臨床試験を実施した。

すなわち、死亡した魚から PCR [4, 5] の検査により *F. psychrophilum* が検出された群について、体重 1kg 当たり 100mg 及び 200mg のスルフィソ

表 3 ニジマスのスルフィソゾール血中濃度の推移

投与後 (時間)	採材数 (尾)	平均血中濃度 (μg/mL)
3	10	4.1
6	10	7.2
9	10	24.7
12	10	23.7
24	10	76.9
30	10	66.3
36	10	71.8
48	10	97.9
72	10	63.2

\* 体重約 340g, スルフィソゾールを 200mg/kg 魚体重で飼料に混合後、投与。  
水温 4 ~ 6.8℃

(原 和夫, 志野利一, 福井晴朗, 社内資料, 1969)

表 4 ニジマスのスルフィソゾールナトリウム血中濃度の推移

投与後 (時間)	採材数 (尾)	平均血中濃度 ± 標準偏差 (μg/mL)
1	10	10.2 ± 14.7
2	10	50.8 ± 15.8
4	10	75.8 ± 19.6
6	10	116.0 ± 36.7
9	10	166.7 ± 42.8
12	5	210.5 ± 34.1
24	4	241.8 ± 20.2

\* 体重約 70g, スルフィソゾールナトリウムを 200mg/kg 魚体重で単回強制経口投与。水温 18 ~ 20℃  
(内藤謙一, 板垣 明, 加納照正, 社内資料, 1981)

ゾールナトリウムを各1日1回、7日間連続で投与し、投与終了後8日間の観察を行った。試験期間中、魚の遊泳・摂餌状態及び体色の変化等の一般状態について毎日観察するとともに、死亡数を調べて累積死亡率を算出した。

有効性の判定は、試験群と対照群の日間死亡率に差がない場合、累積死亡率を $\chi^2$ 検定で有意差を調べ、 $p < 0.05$ を有効と判断した。

安全性の判定は、一般状態の観察で、スルフィソゾールナトリウムの投与による異常が観察されないとき安全と判断した。

試験結果を表5に示した。いずれの施設においても、投薬群のニジマスは無投薬対照群と比較して、有意に累積死亡率を減少させたことから、有効と判断された。また、一般状態については、試験期間中にいずれの施設においてもスルフィソ

ゾールナトリウムによる異常は認められなかったことから、ニジマスに対する安全性が確認された。

### 3. 謝辞

本試験を実施するにあたり多大なご協力を頂きました。全国養鱒技術協議会、社団法人日本動物用医薬品協会、岐阜県、山梨県、長野県の各水産試験場の関係各位の皆様にご感謝の意を表す。

### 4. 参考

スルフィソゾールナトリウムの製剤名と承認事項および使用上の注意は表6のとおりである。

表5 ニジマスの冷水病に対するスルフィソゾールナトリウムの臨床試験

施設	試験群	平均体重 (g)	供試尾数 (尾)	水温 (°C)	累積死亡数	累積死亡率 (%)
施設1	無投薬対照	5.1	48,900	11.0 ~ 11.5	1,619	3.3
	100mg/kg 投薬	4.8	51,800	11.0 ~ 11.3	1,407	2.7 *
施設2	無投薬対照		7,000		542	7.7
	100mg/kg 投薬	1.27	7,000	12.5 ~ 12.8	296	4.2 *
	200mg/kg 投薬		7,000		290	4.1 *

\*無投薬対照群との間に  $p < 0.05$  で有意差あり ( $\chi^2$  検定)

表6 製剤名と承認事項および使用上の注意

製剤名	イスランソーダ
製造販売元	セラケム株式会社
販売	株式会社インターベツト
成分・分量	スルフィソゾールナトリウム原末
用法・用量	魚体重1kg 当たり1日量スルフィソゾールナトリウムとして下記の量を飼料に添加し投与する。 ぶり：100 ~ 200mg (ビブリオ病, 類結節症) 25 ~ 50mg (ノカルジア症) にじます：100 ~ 200mg こい：100 ~ 200mg あゆ：100 ~ 200mg
効能・効果	スルフィソゾール感受性菌に起因する下記疾病魚類の死亡率の低下 ぶり：ビブリオ病, 類結節症, ノカルジア症 にじます：ビブリオ病, 冷水病 こい：カラムナリス病 あゆ：ビブリオ病, 冷水病

**【一般的注意】**

- (1) 本剤は、下表に掲げる対象魚種の対象疾病を治療するために使用し、同表に掲げる対象魚種以外の魚又は動物には使用しないこと。

対象魚種	対象疾病
ぶ り	ビブリオ病, 類結節症, ノカルジア症
にじます	ビブリオ病, 冷水病
こ い	カラムナリス病
あ ゆ	ビブリオ病, 冷水病

- (2) 本剤は、適切な量で使用しないと期待される治療効果が得られず、これを超えて使用した場合には、思わぬ副作用が発生するおそれがあることから、本使用説明書の<用法及び用量>に従って正しく使用すること。
- (3) 本剤は、病気の治療に必要な最小限の期間の使用に止めることとし、病気が治まった後は使用しないこと。また、治療の効果の有無にかかわらず、8日間以上の連続投与は避け、繰り返し使用しないこと。
- (4) 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。
- (5) 本剤を放流用のアユに使用する場合には、放流河川の鮎釣り解禁前15日間は使用しないこと。放流河川の鮎釣り解禁後に放流する場合には本剤使用後15日間は放流しないこと。
- (6) 本剤は指導機関（家畜保健衛生所、魚病診断総合センター、水産試験場等）に相談の上使用すること。

**【使用者に対する注意】**

使用上の注意

- (1) 誤って本剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。
- (2) 餌等に混合する際は、マスク等を着用し、粉じん等を吸い込まないように注意すること。
- (3) 本剤が眼に入った場合には、直ちに水でよく洗い流し、医師の診察を受けること。
- (4) 本剤の取扱い時には、防護メガネ、マスク、手袋、作業着等を着用すること。

**【魚に対する注意】**

1. 副作用

本剤を大型のぶりで使用した場合、食欲低下が認められることがある。そのような場合には投薬を中止すること。

**【取扱い上の注意】**

- (1) 本剤は、よく振り混ぜてから使用すること。
- (2) ペレット飼料等に吸着して投与する場合は、あらかじめ少量の水に溶解すること。
- (3) 本剤には吸湿性があるので、開封後は湿気を避けて保存すること。
- (4) 使用期限を過ぎたものは使用しないこと。
- (5) 使用済みの空容器等は地方公共団体の条例等に従い適切に処分し、他に流用又は転用しないこと。
- (6) 本剤を数回に分けて使用する場合には、すみやかに使用すること。
- (7) 本剤の色に異常が認められた場合には使用しないこと。
- (8) 本剤を廃棄する場合には、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体の条例等に従い適切に処分すること。

**【保管上の注意】**

- (1) 本剤は、小児の手の届かないところに保管すること。
- (2) 本剤は、直射日光、高温及び多湿を避けて保管すること。
- (3) 誤用を避け、品質を保持するため、本剤を他の容器に入れかえないこと。

包装 5kg (1kg × 5 分包)

## 要 約

スルフィソゾールナトリウム (SIZ) は水産用医薬品として承認・販売されている合成サルファ剤である。ニジマスの細菌性冷水病（冷水病）には、これまで有効な薬剤が承認されていなかったが、SIZに新たに効能が追加され、ニジマスの冷水病に対する初めての治療薬として承認された。

冷水病は1940年代の米国のニジマス罹病が最初で、北米のサケ・マス孵化場においてよく発生する病気の一つとして知られていた。日本では1987年に琵琶湖産アユ稚魚から初めて発生が確認され、現在ではサケ科魚類やアユにおける重要な疾病の一つとされている。冷水病の原因菌は、グラム陰性桿菌の *Flavobacterium psychrophilum* であり、ニジマスでは、尾柄部のびらん・潰瘍形成・欠損、体色の黒化、鰓や内臓諸器官の貧血などの症状が観察されている。

2004～2007年に全国の冷水病の罹患ニジマスから分離された *F. psychrophilum* 50株に対するSIZの最小発育阻止濃度（MIC）を測定したところ、0.25～64 $\mu$ g/mLに分布し、50株中43株（86%）のMICは0.25～4 $\mu$ g/mLを示し、SIZに対して感受性が認められた。

また、野外での有効性を確認するため、国内2ヵ所において臨床試験を実施した。すなわち、冷水病罹患ニジマスに対し魚体重1kgあたりSIZを100～200mg、連続7日間投与してその治療効果

を調べた。その結果、いずれの施設での投薬群においても、無投薬対照群と比較して冷水病による死亡率を有意に低下させた。

以上の試験結果より、冷水病に罹患したニジマスに、魚体重1kgあたりSIZとして100～200mg/日を投与するときの有効性が示された。

## 引用文献

- 1) 若林久嗣：10. 細菌性冷水病（Bacterial cold-water disease）. 魚介類の感染症・寄生虫病，江草周三監修，若林久嗣・室賀清邦編集，177-183，恒星社厚生閣（2004）
- 2) 山本淳：サケ科魚 細菌性冷水病（BCWD）. 新魚病図鑑，畑井喜司雄・小川和夫監修，25，緑書房（2006）
- 3) 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（動物用抗菌剤研究会2003年改定標準法）. 動物抗菌会報，26，52-61（2004）
- 4) Toyama T, Kita-Tsukamoto K and Wakabayashi H : Identification of *Cytophaga psychrophila* by PCR targeted 16S ribosomal RNA. Fish Pathol, 29, 271-275 (1994)
- 5) Izumi S and Wakabayashi H : Sequencing of *gyrB* and their application in the identification of *Flavobacterium psychrophilum* by PCR. Fish pathol, 35, 93-94 (2000)

Sulfisozole

Masanori TOYOTA

*Intervet K.K., 1103 Fukaya, Kasumigaura-shi, Ibaraki 300-0134, Japan*

Sulfisozole sodium (SIZ) is a synthetic sulpham drug, which is currently registered and marketed as a pharmaceutical for fish. No drugs efficacious for bacterial coldwater disease of rainbow trout had been registered until a new claim for sulfisozole against the infection in rainbow trout was approved.

Coldwater disease was first identified in the US in the 1940s and was known to occur frequently. In Japan, this disease was confirmed in Ayu juveniles from Lake Biwa in 1987 and is currently considered to be one of the most important diseases of salmonids and Ayu. The bacterial species causing coldwater disease is a gram-negative rod, *Flavobacterium psychrophilum*, which induces symptoms of erosion, ulcer formation, deficit of tails, a blackened body, anemia of the gills or internal organs, etc.

The MICs of SIZ ranged from 0.25 to 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for 50 strains of *Flavobacterium psychrophilum* isolated from prefectures around Japan. Forty-three of the 50 strains (86%) indicated MICs of 0.25 to 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and susceptibility to SIZ.

Clinical studies were conducted at two domestic sites to confirm the efficacy of SIZ in the field. SIZ, 100mg to 200mg/kg bodyweight was administered orally once a day for 7 consecutive days to rainbow trout with symptoms of coldwater disease and the effect of treatment was evaluated. As a result, the treated groups at both sites showed a significantly reduced mortality compared to the respective control untreated groups.

In conclusion, efficacy was confirmed for the administration of SIZ, 100 to 200mg/kg/day against coldwater disease in rainbow trout.

討 論 (座長：片岡 康，日本獣医生命科学大学)

質問 (浅井鉄夫，動物医薬品検査所)

フラボバクテリウムは常在菌ですか，温度低下と発病に関係はありますか？貧血症状，体表の糜爛・潰瘍との関係は？

答 (片岡 康，日獣大)

水温が 18℃以上で発育抑制，20℃以上で発育しない。稚魚の低水温期に発病しやすい。

細菌学的な検査の時も 16℃で長期間培養する。

質問 (片岡 康，日獣大)

ニジマスで承認時に MIC が高いものが見られたが，市販後調査はしていますか？

答 (豊田雅典)

実施している。ただし，1999 年のアユの冷水病，

アユ効能追加で市販後調査を行い，ニジマスでは実施していない。

質問 (原田和記，日獣大)

*Flavobacterium* の MIC 測定はどのように実施しましたか？

答 (豊田雅典)

抗菌剤研究会ガイドラインに準じて実施した。

質問 (坂下満明，Meiji Seika ファルマ)

病魚の診断が PCR であるのは，菌分離が難しいからですか？

質問 (片岡 康，日獣大)

菌分離だと培養に 5 日間以上かかり同定に時間がかかるが，PCR なら 1 日でできるからです。

# リキッド型エコフィードに添加された抗菌薬の濃度変化

五十嵐優・坂本倫子・佐竹敦子・信平和代・工藤百合香・  
中村裕子・荒木久美子・青木葉一・江口正志

財団法人 畜産生物科学安全研究所 (〒 252-0132 神奈川県相模原市緑区橋本台 3-7-11)

## 1. はじめに

リキッド型エコフィードは加工屑の食品製造副産物や売れ残りなど、いわゆる食品廃棄物のうち有用な食品循環資源を原料にして加工処理されたリサイクル飼料である[1]。平成 21 年よりリキッド型エコフィードを含むエコフィード認証制度が開始されており [1]、更なる食品循環資源の飼料化の促進と、安心かつ安定的な利用が期待されている。

食品循環資源を原料とするリキッド型エコフィードは様々な食材を含む。リキッド型エコフィードには感染症治療を目的として動物用抗菌薬が添加される可能性があるが、その場合に添加された抗菌薬がどのような影響を受けるのかということに関する情報はほとんど無い。そこで、抗菌薬を製造時期及び成分組成の異なる 3 種のリキッド型エコフィードに添加し、リキッド型エコフィードが抗菌薬の安定性に及ぼす影響を検証した。

## 2. 材料及び方法

### (1) 試験材料

家畜が直接摂取する 3 種類のリキッド型エコフィードを試験に供した。リキッド型エコフィード A (以下、エコフィード A と略す) は米、小麦などの炭水化物を多く含む食品残渣、リキッド型エコフィード B (以下、エコフィード B と略す) はタンパク質を多く含む食品残渣から作成されたものであり、リキッド型エコフィード C (以

下、エコフィード C と略す) は焼酎粕に市販配合飼料を加えたものである。また、リキッド型エコフィードの原材料の違いによる影響も検証するため、エコフィード A、B 及び C それぞれについて製造時期が 3 週間以上異なり、原材料も異なる 3 時点 (時期 I、時期 II 及び時期 III) で製造されたリキッド型エコフィードを試験に供した。なお、リキッド型エコフィードは分析に供するまで  $-18^{\circ}\text{C}$  以下で保存した。

試験には予備試験 (データ未発表) により安定性への影響が想定された 5 種類の抗菌薬、即ち酒石酸タイロシン (TS)、アモキシシリン三水和物 (AMPC)、ミロサマイシン (MRM)、ノルフロキサシン (NLFX) 及びコリスチン硫酸塩 (CL) を供試した。

### (2) 試験方法

時期 I、時期 II 及び時期 III で製造されたエコフィード A、B 及び C に抗菌薬を添加して、添加直後 (0 時間目) 及び 20 ~ 25 $^{\circ}\text{C}$  で 24 時間保存後の抗菌薬の濃度を測定した。抗菌薬の添加濃度は TS が 400  $\mu\text{g/g}$ 、AMPC は 400  $\mu\text{g/g}$ 、MRM は 100  $\mu\text{g/g}$ 、NLFX は 40  $\mu\text{g/g}$  及び CL は 200  $\mu\text{g/g}$  とした。0 時間目及び 24 時間保存後の測定濃度から抗菌薬の残存率 (表 1 の脚注参照) を算出し、各リキッド型エコフィードが抗菌薬に及ぼす影響を解析した。

### (3) 抗菌薬の定量方法

抗菌薬濃度の測定は予め添加回収率 70 ~ 120%、変動係数 15% 以内であることを確認した

表1 リキッド型エコフィードの抗菌薬への影響

抗菌薬	時期	保存時間 (hr)	エコフィード A		エコフィード B		エコフィード C	
			濃度 <sup>a)</sup>	残存率 <sup>b)</sup>	濃度 <sup>a)</sup>	残存率 <sup>b)</sup>	濃度 <sup>a)</sup>	残存率 <sup>b)</sup>
			( $\mu\text{g/g}$ )	(%)	( $\mu\text{g/g}$ )	(%)	( $\mu\text{g/g}$ )	(%)
TS	I	0	375	100	390	100	360	100
		24	295	79	301	77	255	71
	II	0	374	100	382	100	400	100
		24	312	83	335	88	274	69
	III	0	371	100	339	100	331	100
		24	343	92	329	97	240	73
AMPC	I	0	382	100	414	100	387	100
		24	312	82	418	101	362	94
	II	0	489	100	477	100	549	100
		24	412	84	450	94	472	86
	III	0	316	100	314	100	329	100
		24	270	85	254	81	272	83
MRM	I	0	123	100	104	100	104	100
		24	72	58	88	85	69	66
	II	0	98	100	98	100	91	100
		24	96	98	96	98	97	107
	III	0	81	100	81	100	83	100
		24	82	101	82	101	82	99
NFLX	I	0	42	100	46	100	42	100
		24	39	93	43	93	33	79
	II	0	37	100	39	100	35	100
		24	36	97	39	100	31	89
	III	0	40	100	39	100	44	100
		24	40	100	42	108	43	75
CL	I	0	223	100	239	100	180	100
		24	219	98	207	87	121	67
	II	0	245	100	239	100	201	100
		24	228	93	233	97	169	84
	III	0	232	100	252	100	155	100
		24	192	83	239	95	126	81

a) : n = 3 の平均値, b) : 残存率 = (24 時間保存後の測定濃度 / 0 時間目の測定濃度) × 100

以下の分析条件で実施した(データ未発表)。なお、抗菌薬の定量は、TS、AMPC、MRM 及び CL については飼料分析基準 [2] を参考にした平板法により、NFLX については食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法 [3] を参考にした高速液体クロマトグラフ法により行った。

TS : 試験試料 5 g を採取し、飼料分析基準 4 号緩衝液-メタノール (9/1, v/v) 20 mL を加えて 30 分間振とうした後、冷却遠心分離 (5°C, 2,900

rpm, 5 min) し、上清を得た。これを綿栓ろ過した後、ろ液を飼料分析基準 4 号緩衝液-メタノール (9/1, v/v) で 25 mL の定容とした。これを 0.5% Tween 含有 4 号緩衝液-メタノール (9/1, v/v) で 100 倍希釈し、検液とした。定量は微生物学的手法で実施し、試験菌には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 及び培地には Antibiotic Medium 4 を用いた。

AMPC : 試験試料 5 g を採取し、80% アセトン 20 mL を加えて 30 分間振とうした後、冷却遠心

分離 (5°C, 2,900 rpm, 10 min) し、上清を得た。残渣に 80% アセトン 20 mL を加えて 15 分間振とうした後、冷却遠心分離 (5°C, 2,900 rpm, 10 min) し、上清を得た。先の上清と併せ、綿栓ろ過した後、n-プロパノール 15 mL を加えて減圧乾固し、飼料分析基準 3 号緩衝液 5 mL に溶解した。これを飼料分析基準 3 号緩衝液で 10,000 倍希釈し、検液とした。定量は微生物学的手法で実施し、試験菌には *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 及び培地には Standard Methods Agar を用いた。

MRM：試験試料 5 g を採取し、0.1 mol/L リン酸緩衝液 (pH9.5) -メタノール-n-プロパノール (4/5/1, v/v) 10 mL 及びクロロホルム 10 mL を加えて 10 分間振とうした後、冷却遠心分離 (5°C, 2,900 rpm, 10 min) し、下層を得た。残渣にクロロホルム 10 mL を加えて 10 分間振とうした後、冷却遠心分離 (5°C, 2,900 rpm, 10 min) し、下層を得た。先の下層と併せ、減圧乾固し、0.01% Tween80 含有 0.1mol/L リン酸緩衝液 (pH9.5) 5 mL に溶解した。これを 0.01% Tween80 含有 0.1mol/L リン酸緩衝液 (pH9.5) で 1,000 倍希釈し、検液とした。定量は微生物学的手法で実施し、試験菌には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 及び培地には Antibiotic Medium 5 を用いた。

NLFX：試験試料 5 g を採取し、アセトニトリル-0.2%メタリン酸溶液 (2/3, v/v) 30 mL を加えてホモジナイズ後、シャフトをアセトニトリル-0.2%メタリン酸溶液 (2/3, v/v) 20 mL で洗浄した。均質化した試料及びシャフト洗浄液をハイフラスーパーセルを敷いたろ紙を用いて吸引ろ過した。ろ紙上の残留物にアセトニトリル-0.2%メタリン酸溶液 (2/3, v/v) 10 mL を加え、吸引ろ過し、先のろ液と合わせた。ろ液にアセトニトリル 10 mL 及び n-プロパノール 10 mL を加えて減圧乾固し、0.05 mol/L クエン酸水溶液-アセトニトリル (91/9, v/v) 5 mL で溶解した。これを 0.05 mol/L クエン酸水溶液-アセトニトリル (91/9, v/v) で 1,000 倍希釈し、検液とした。定量は高速液体グラフ法で実施し、カラムは XBridge C18 (4.6 mm i. d. × 250 mm) を用いた。移動相は A 液に 0.05 mol/L クエン酸水溶液、B 液にアセト

ニトリルを用い、A と B の混合比を 91/9 としたイソクラティック条件とした。検出器には蛍光検出器を用い、励起波長 290 nm, 蛍光波長 455 nm の条件で定量を行った。

CL：試験試料 5 g を採取し、飼料分析基準 5 号緩衝液 20 mL を加えて 30 分間振とうしたのち、冷却遠心分離 (10°C, 2,800 rpm, 5min) し、上清を得た。これを綿栓ろ過した後、ろ液を飼料分析基準 5 号緩衝液で 25 mL の定容とした。これを飼料分析基準 5 号緩衝液で 50 倍に希釈し、検液とした。定量は微生物学的手法で実施し、試験菌には *Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617 及び培地には飼料分析基準 F-9 号培地を用いた。

### 3. 結果及び考察

0 時間目及び 24 時間保存後の抗菌薬の測定濃度及び残存率を表 1 に示す。

TS：エコフィード A は時期 I 及び II において残存率が低下したが、時期 III では影響は小さかった。エコフィード B では時期 I において残存率が低下し、時期 II においてもやや残存率が低下したが時期 III ではほとんど影響はなかった。エコフィード C では全ての時期において残存率が低下した。以上より、TS はエコフィード A 及び B では製造時期の違いによっては残存率が低下し、エコフィード C では製造時期の違いによらず残存率が低下することが示唆された。

AMPC：エコフィード A の全ての時期において残存率が低下した。エコフィード B では時期 III において残存率が低下した。エコフィード C では時期 III において残存率が低下し、時期 II においてもやや低下した。時期 I における影響は小さかった。以上より、AMPC はエコフィード A では製造時期によらず残存率が低下し、エコフィード B 及び C では製造時期の違いによっては残存率が低下することが示唆された。

MRM：全ての試料種において時期 I では残存率が低下したが、それ以外の時期においての影響は小さかった。以上より、MRM はエコフィード A, B 及び C 共に、製造時期が残存率に影響することが示唆された。

NLFX: エコフィード A 及び B では製造時期によらず影響は小さかった。エコフィード C では時期 I 及び III において残存率が低下し、時期 II においてもやや低下した。以上より、NLFX はエコフィード A 及び B では製造時期が残存率に影響することはない、一方エコフィード C では製造時期によらず残存率が低下することが示唆された。

CL: エコフィード A では時期 III において残存率が低下し、それ以外の時期では影響は小さかった。エコフィード B では時期 I においてやや残存率が低下したが、それ以外の時期では影響は小さかった。エコフィード C では全ての時期において残存率が低下した。以上より、CL はエコフィード A 及び B では製造時期の違いによっては残存率が低下し、エコフィード C では製造時期によらず残存率が低下することが示唆された。

リキッド型エコフィードは一部の抗菌薬の 24 時間後の残存率に影響を与える可能性があり、その影響の程度はリキッド型エコフィードの種類、製造時期によって一定ではないことが明らかになった。なお、継時的な減衰については不明であり、今後詳細な検討が必要であると考えられる。リキッド型エコフィードの原材料として製造業者毎に異なる様々な食品循環資源が使われ、また、製造時期によって使われる原材料の種類、割合も

異なることが予想されることから、それぞれのリキッド型エコフィードの抗菌薬への影響を事前に確定することは必ずしも容易ではないと考えられた。以上のことから、リキッド型エコフィードへ抗菌薬を添加する場合、可能な限り給与直前に添加し、添加飼料は速やかに使い切るなどの注意が必要であると考えられた。

#### 4. 謝辞

本研究の成果は、(社)日本動物用医薬品協会を実施主体とする JRA 助成事業「エコフィード利用安全推進事業」において得られたものである。

#### 引用文献

- 1) Sugiura K, Yamatani S, Watahara M, Onodera T: Ecofeed, animal feed produced from recycled food waste. *Vet Ital*, 45, 397-404 (2009)
- 2) 平成 20 年 4 月 1 日付け 19 消安第 14729 号農林水産省消費・安全局長通知, 飼料分析基準
- 3) 平成 17 年 1 月 24 日付け食安発第 0124001 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知, 食品に残留する農薬, 飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法

#### Remaining Activities of Some Antibiotics Added in Liquid Ecofeed

Yu IGARASHI, Noriko SAKAMOTO, Atsuko SATAKE, Kazuyo NOBUHIRA, Yurika KUDOU,  
Hiroko NAKAMURA, Kumiko ARAKI, Youichi AOKI and Masashi EGUCHI

*Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology,  
3-7-11, Hashimotodai, Midori-ku, Sagami-hara-shi, Kanagawa, 252-0132, Japan*

Though veterinary antibiotics might be added in liquid animal ecofeed processed from recycled food waste for the treatment of infectious diseases, there are few reports about influence of the liquid ecofeed on antibiotics added. We examined the influence of three kinds of liquid ecofeed processed at three differing time points on several antibiotics. The examined liquid ecofeed affected the remaining activities of antibiotics added at various degrees. These results indicate that the some kind of liquid ecofeed affect remaining activities of some antibiotics at various degrees and those degrees of influence are not constant at different processing time, if antibiotics were added.

# 獣医療におけるディスク法の現状と課題

原田和記

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

獣医臨床現場で実施される薬剤感受性試験には、効率性及び迅速性が求められる。この観点から、ディスク法が臨床現場における薬剤感受性試験の主流となっている。

ディスク法では、ディスク周囲に形成される被検菌の発育阻止円を計測し、設定されている基準と比較することにより、当該菌の感受性の判定を行う。この判定に用いられる基準は、一般にブレイクポイントと呼ばれており、ディスク法の結果の解釈はブレイクポイントに依存しているといっても過言ではなく、本試験の最も重要な要素ともいえる。しかし、ブレイクポイントは医療分野を中心に検討されている一方、獣医療分野では未だ検討が十分でないと感じられている。

今回は、ブレイクポイントの定義、その設定方法などについて改めて振り返るとともに、動物専用ディスクの現状と課題について概説する。

## 1. ブレイクポイントの意義について

ブレイクポイントの意義は、それを設定している機関によって異なることがあるが、国際的なスタンダードである米国臨床・検査標準協会 (CLSI) のガイドラインにおいては、ブレイクポイントに基づき、通常、以下のカテゴリーに分類することとしている。

- ・感性 (S) : 被検菌は、推奨される量の抗菌剤を投与したときの、感染部位における抗菌剤の到達濃度により発育が抑制される。

- ・中間 (I) : 被検菌には、投与薬剤が生理的に高濃度になる部位や通常より高用量で使用される場合には臨床的に効果がある。また、このカテゴリーは、手技上の要因による判定ミスを防ぐための緩衝帯としての意味も持つ。
- ・耐性 (R) : 被検菌は、通常の投与スケジュールに基づく到達濃度によって抑制されない。

なお、後述の通り、ブレイクポイントの値は設定根拠や設定機関によって様々ではない。従って、ディスク法の阻止円の直径が同等であっても、用いるブレイクポイントの種類によって結果の解釈 (カテゴリー) が異なる場合がある点には、十分に注意が必要である。

## 2. ブレイクポイントの種類について

ブレイクポイントは、元来、対象菌の最小発育阻止濃度 (MIC) に基づいて設定されており、その値を基に、ディスク法における発育阻止円のブレイクポイントが設定されている。

また、ブレイクポイントは、設定理論及び方法から以下の2種類に大別される。

### (1) 臨床的ブレイクポイント

感染症の患者・患者に通常投与量の抗菌薬を投与して臨床的に有効かどうかを判定するための MIC の値と定義される。すなわち、対象菌の

MIC がこのブレイクポイント以下であれば臨床的に治療効果が期待できるとみなされ、それ以上であれば効果が期待できない。このブレイクポイントは、海外では CLSI や欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会 (EUCAST) などで検討されている。国内では、日本化学療法学会が、国内の実状を反映して呼吸器感染症、敗血症及び尿路感染症の3疾病について設定している。なお、上記はいずれも医療分野を中心に検討されているのが現状であり、獣医療分野では CLSI において家畜、犬及び猫の数疾病について検討されているのみである。

## (2) 細菌学的ブレイクポイント (疫学的カットオフ値)

同一の菌属もしくは菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が感性側と耐性側の二峰性を示した場合のその中間値と定義される。このブレイクポイントは、臨床的ブレイクポイントと異なり、由来動物種よりも菌種の特性に依存していることから、医療分野と獣医療分野で共通した値となるのが一般的である。現在、CLSI などの機関で医療及び獣医療の双方の分野で検討されている他、国内では動物医薬品検査所が家畜由来細菌を対象とした全国モニタリング結果に基づいて、菌種及び薬剤ごとに設定し、耐性又は感受性の判定をしている。また、このブレイクポイントは臨床データに基づいていないことから、結果がそのまま抗菌剤治療の可否と解釈できないことに注意が必要である。

## 3. 獣医療におけるディスク法の現状と課題について

理想的には、臨床現場で実施されるディスク法により、抗菌剤治療の可否を予測できることが求

められる。そのためには、動物に対する実際の抗菌剤投与量に基づく臨床効果成績、血中濃度、組織移行性を考慮したブレイクポイント (すなわち臨床的ブレイクポイント) を勘案した動物専用のディスクを用いる必要がある。しかし、各種動物におけるこれらのパラメータは、ヒトに比べると十分に調査されていない。また、上述のとおり、CLSI において動物専用の臨床的ブレイクポイントが設定されているが、これらはあくまで米国での投与方法に基づいていることから、国内の実状を反映しているとは言い難い。以上の背景などから、我が国では動物専用のディスクは現在のところ開発されていない。従って、我が国では獣医療分野においても、医療分野のディスクを用いて医療分野のブレイクポイント又は両分野に共通する細菌学的ブレイクポイントを用いざるを得ないのが現状である。

## 4. おわりに

ディスク法は、迅速かつ簡便に分離菌の薬剤感受性を調べることができるという利点から、臨床現場では必須な技術となっている。しかし、その判定結果が、抗菌剤治療の可否を必ずしも反映していないということを十分に認識する必要がある。

一方で、動物専用のディスクの開発は、獣医療分野で科学的根拠に基づく抗菌剤治療を実施する上で切望される。しかし、その開発には、上述の通り未だ多くの課題が残されている。中でも、獣医臨床に即したデータの収集が最も大きな課題であり、そのためには臨床獣医師の協力が必要不可欠である。今後ともご協力いただければ幸いです。

# やってみよう，薬剤感受性試験

## —臨床現場でできる薬剤感受性試験方法—

片岡 康

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

### 1. はじめに

細菌感染症の治療において適切な抗菌薬を選択するためには，原因菌に対する薬剤感受性を知ることが重要である。実際には，治療に用いる抗菌薬の選択は薬剤感受性の試験結果以外に，抗菌活性の特徴や体内動態，患者の免疫力などを考慮して決定するが，臨床現場における薬剤感受性試験の意義は，「細菌感染症の治療に有効な抗菌薬を選択するための方法」という一言に尽きるであろう。残念ながら，薬剤感受性試験は結果が出るまでに数日間を要するため，初期治療の投薬は，感染症の原因菌を臨床症状や発生状況，あるいは塗抹標本のグラム染色などから推察し，経験的に抗菌薬を選択することになる。しかしながら，初期治療と同時に細菌検査により原因菌を検出し薬剤感受性試験を実施することは，効果のない抗菌薬の継続投与の回避，薬剤耐性菌の出現抑制など，その後の治療法を大きく改善するため，是非薬剤感受性試験を実施してほしい。

ここでは，臨床現場でできる簡便な薬剤感受性試験の方法について解説する。

### 2. 初期治療における抗菌薬の選択

細菌感染症であることを診断するために最も重要なことは，臨床症状や血液検査所見，あるいは

画像診断などではなく，病変部に原因となる細菌が存在するか否かを確認することである。このためには，病変部の塗抹標本を作成してグラム染色を行い，顕微鏡で観察するだけで感染症の原因となる細菌を推定でき，さらには原因菌のグラム染色性や形態から適確な抗菌薬を初期治療から選択することができる（表1，表2）。

培養検査と薬剤感受性試験の結果が出るまでの間，「とりあえず抗菌薬を投与する」という従来からの非科学的で安易な診療行為が，病変部塗抹標本のグラム染色を行うだけで科学的根拠に基づいた診断・治療を行っていることにつながる。

### 3. 薬剤感受性試験に用いるもの

薬剤感受性試験に必要な器具・消耗品は，すべて市販品が存在する。

器具として必要なものは，細菌を培養するためのインキュベーターである。大型のものから個人用のパーソナルインキュベーターまで多くの種類が市販されているので，用途に合わせて1台購入しておくといよい。

消耗品として必要なものは，培地，ディスク，滅菌綿棒などである。細菌を培養するための培地は，滅菌されたものが10枚単位で購入できる。薬剤感受性試験に用いる培地は，ミューラーヒントン培地あるいは感受性用培地で，さらに細菌分離用培地に血液寒天培地などを購入しておけば，

表 1 塗抹検査による臨床的意義

塗抹標本の処理	細菌の存在	感染の有無	原因菌の推定	抗菌薬の選択
無染色標本	ある程度判断可能	判断できず	判断できず	判断できず
単染色標本	判断可能	判断可能	判断できず	判断できず
グラム染色標本	判断可能	判断可能	判断可能	判断可能

表 2 塗抹標本の作成方法

検 体	塗抹方法
分泌液	さらりとした分泌液はそのまま薄く塗抹する。 粘稠性のある分泌液は生理食塩液で希釈して薄く塗抹する。
尿	尿は低速遠心分離 (500 ~ 1,500rpm, 5 分) し、尿沈渣と尿の境目付近を少量採取し、薄く塗抹する。 菌数を概算的に算出する場合は、そのまま尿を塗抹する。
糞便	生理食塩液で 5 ~ 10 倍に希釈した後、スライドガラスに薄く広げて塗抹する。
血液 髄液	そのまま薄く広げて塗抹する。
皮膚	そのまま薄く広げて塗抹する。

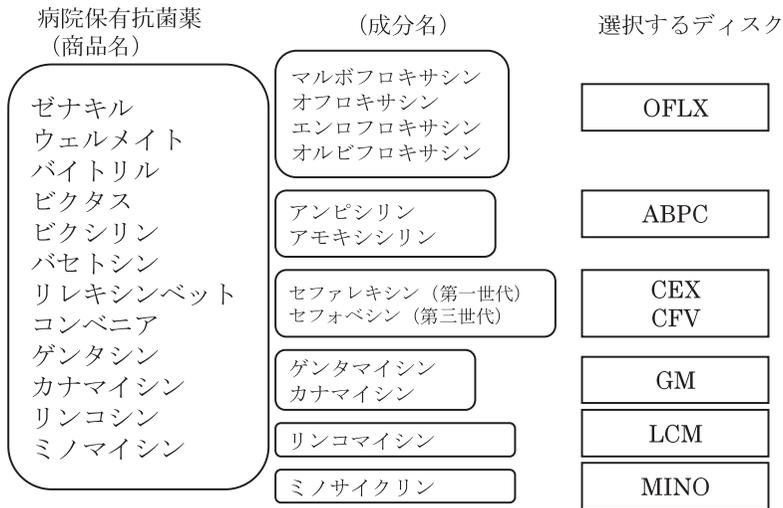


図 1 感受性ディスクの選び方

原因菌を分離することもできる。

感受性ディスクは、100 枚単位で市販されている。ディスクの購入目安は、病院に常備されている抗菌薬の種類に応じて準備すれば良い。ただし、系統が同じ抗菌薬、例えばアンピシリン (ABPC) とアモキシシリン (AMPC) は同じペニシリン系の抗菌薬であるため、感受性の結果がいずれも同じように出てくる。そのため、どちらか一方の

ディスクを購入しておけばよい。また、動物用に開発された抗菌薬はディスクが市販されていないため、例えば動物用フルオロキノロン系抗菌薬に対する感受性を調べたい場合、人体薬として市販されているオフロキサシン (OFLX) やノルフロキサシン (NFLX) のディスクで代用が可能である (図 1)。

#### 4. 薬剤感受性試験方法

薬剤感受性試験は，基本的には分離された原因菌の純培養した菌株を使用しなければ正確な感受性の成績を得ることはできない。しかしながら，病変部から原因菌を分離して純培養できるほど病院内の設備・消耗品は整っていない。そこで，ここでは「迅速に感受性のある抗菌薬を選択する方法」としてのディスク法の簡便なやり方を紹介する。

患者の感染部位が無菌的な部位（血液中，体腔内臓器の感染，尿路感染など）の場合は，無菌的に採取した材料をダイレクトにミュラーヒントン培地（あるいは感受性用培地）に接種して，ディスクを置き，培養する。発育が早い原因菌の場合は，6～8時間後ぐらいから阻止円を確認できるため，緊急の場合はこの方法で原因菌に対する感受性のある抗菌薬の選択が可能である。

患者の感染部位が常在菌の存在する部位（皮膚，耳，眼，外陰部，口腔内，気道内など）の場合，必ず原因菌を分離し，純培養した原因菌に対して感受性試験を行わないと正確な感受性の結果を得ることができない。しかし，どうしても緊急に感受性試験の結果を得たい場合は，材料採取時に消毒を行う，あるいは感染材料を100～1,000倍に希釈するなど，工夫が必要である。例えば，皮膚感染の場合は感染部位には必ず常在菌が存在するため，感染部位の皮膚を十分に消毒してから材料を採取すれば，原因菌を多く採取することができ常在菌の混入が少なくなり，原因菌に対する感受性の結果により近づくことができる。また，下痢など糞便を材料とする場合は，糞便を100～1,000倍に希釈すれば，常在菌の混入が少なくなり，原因菌に対する感受性の結果に近づくことができる（図2）。

この場合の感受性結果の解釈は，①必ずしも

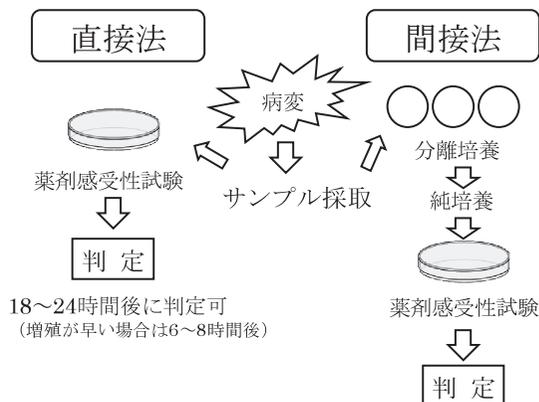


図2 薬剤感受性試験法

正しい感受性結果ではないことを理解すること，②常在菌を含めた感受性結果であることを理解する，③常在菌の免疫バリアーを破壊する可能性が高いこと，などを考慮し抗菌薬の選択を行わなければならない。このため，常在菌が存在する部位における直接法による感受性試験を行う場合は，必ず別途培養検査と純培養菌に対する感受性試験を行うことが必要となる。

#### 5. おわりに

小動物臨床における抗菌薬の使用は，ヒトの医療や食用動物に対する抗菌薬の使用と同様に，「科学的根拠に基づいた抗菌薬の処方」が望まれる。その大きな理由として，薬剤耐性菌の問題がある。今後，小動物臨床現場においてもヒトの医療と同様に薬剤耐性菌の問題が大きな社会問題となる可能性が高い。抗菌薬は，有効な細菌感染症の治療薬である。その唯一の特効薬が使えなくならないためにも，「薬剤耐性菌」のことを念頭におき，抗菌薬の適正使用を一人一人の臨床獣医師が心掛けてほしい。

# 動物用抗菌剤の承認申請に係る臨床試験における有効性評価項目

2011年8月5日

## 動物用抗菌剤研究会

有効性評価のための重要項目設定検討委員会

委員長 江口正志 (財団法人畜産生物科学安全研究所)

委員 浅井鉄夫 (農林水産省動物医薬品検査所)

内田幸治 (元 ファイザー株式会社)

江口 郁 (農林水産省動物医薬品検査所)

片岡 康 (日本獣医生命科学大学)

澤田拓士 (元 日本獣医生命科学大学)

関口秀人 (農林水産省動物医薬品検査所)

原田和記 (日本獣医生命科学大学)

平山紀夫 (麻布大学)

廣瀬和彦 (Meiji Seika ファルマ株式会社)

福安嗣昭 (元 麻布大学)

## 1. はじめに

動物用抗菌剤は、動物の細菌感染症を治療し、動物の健康と福祉を護る上で必要不可欠な資材である。動物用抗菌剤を市販するに当たっては、薬事法に基づく製造販売承認を得なければならない。特に、新規性の高い抗菌剤の場合には、製造販売承認申請の後、事務局審査を経て薬事・食品衛生審議会における審議を受けることとなり、「臨床試験の試験成績に関する資料」の提出が必須となっている。本研究会では、これまで当該資料の作成に当たって参考となる臨床試験実施基準を一部の細菌性疾病（牛及び豚の細菌性肺炎・大腸菌性下痢症、豚マイコプラズマ肺炎、牛の細菌性乳房炎、犬の細菌性膿皮症・細菌性尿路感染症）に対して作成し [1-3]、動物用抗菌剤の有効性評価に貢献してきている。一方で、これら以外の疾病においては、臨床試験実施時に当該製剤の有効性を評価する項目（以下、「有効性評価項目」とする。）について統一的な基準などが設けられていないのが現状である。

そこで、今般、有効性評価項目の平準化に向けた検討を目的として、本研究会に「有効性評価のための重要項目設定検討委員会」を設置し、対象疾病を選定し、それらに対する有効性評価項目のうち臨床症状に係る項目について検討することとした。

## 2. 検討内容

### (1) 対象疾病の選定

- ア. 対象疾病の選定基準は、以下のとおりとした。
  - ア) 临床上重要な疾病で、新たに製剤の開発が見込まれるもの
  - イ) 本研究会において臨床試験実施基準が設けられた疾病以外のもの
  - ウ) 近年承認された適応症で、かつ本研究会会報などに承認申請時の資料が掲載され、比較的資料が充実しているもの
- イ. アの選定基準に基づき、牛の趾間フレグモーネ（趾間腐爛）・産褥熱、豚赤痢、豚の増殖性腸炎、犬の外耳炎・菌周病・細菌性結膜炎・

角膜炎・眼瞼炎・麦粒腫、猫の外耳炎を選定した。

(2) 情報提供の依頼

- ア. 選定した対象疾病の有効性評価項目を検討するため、該当する承認保有業者(計14業者)に対して資料の提供を依頼した。
- イ. 提供を依頼した具体的資料は、承認保有者が実際に当該製剤の承認申請時に用いた①診断基準(臨床スコアなどを含む。), ②評価基準(臨床スコアに基づいた総合評価等を含む。)及び③①及び②の項目を設定する際の参考文献などであった。

(3) 結果の集約

6業者から情報提供があった。これらの情報に基づく対象疾病ごとの臨床症状に係る有効性評価項目の一覧については、表1~4のとおりである。

表の作成に当たっては、スコア化等により効果判定に用いた項目を主項目とし、効果判定には用いなかった項目を副次的項目として整理した。

なお、実際の臨床試験の計画に当たっては、今回の有効性評価項目一覧を参考にし、さらに申請製剤の特性を考慮して、適切な評価項目を検討することが望ましい。

表1 牛用抗菌剤の臨床症状に基づく有効性評価項目一覧

疾病名	全身徴候に関する項目			皮膚に関する項目		四肢に関する項目	生殖器に関する項目		提供情報に係る参考文献など
	活力	体温	食欲	腫脹	亀裂・壊死	跛行	悪露	子宮状態	
趾間フレグモーネ(趾間腐爛)		○		◎	◎	◎			[5, 10]
産褥熱	◎	◎	◎				◎	◎	[5]

◎: 主項目 (スコア化等により効果判定に用いた項目)  
○: 副次的項目 (効果判定には用いなかった項目)

表2 豚用抗菌剤の臨床症状に基づく有効性評価項目一覧

疾病名	全身徴候に関する項目					消化器に関する項目				提供情報に係る参考文献など
	活力	栄養状態	被毛	体重	食欲	(色調を含まない) 糞便性状	(色調を含む) 糞便性状	糞便色調	潜血反応	
増殖性腸炎※	◎	◎	◎	○	○	◎				
	◎	◎	◎	○	◎	◎		◎		
豚赤痢※	◎			○	◎		◎		◎	[4, 11]
				◎	◎		◎			

◎: 主項目 (スコア化等により効果判定に用いた項目)  
○: 副次的項目 (効果判定には用いなかった項目)  
※複数社からの回答を列挙している。



## 参考文献

- 1) 動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会：動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）．動物抗菌会報，18，42-55（1997）
- 2) 動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会：動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）(II)．動物抗菌会報，19，42-46（1998）
- 3) 動物用抗菌剤研究会臨床評価（小動物）検討委員会：犬の細菌性膿皮症および細菌性尿路感染症を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準の設定について．動物抗菌会報，29増刊号，1-13（2008）
- 4) 浜名克己，吉田 均，津田知幸，南正覚耕平，田浦安穂：リンコマイシンによる豚赤痢の予防治療試験．獣医畜産新報，692，151-153（1979）
- 5) 岩隈昭裕，野谷あずさ，森 研一：セフトオフル（効能追加）．動物抗菌会報，31，61-69（2009）
- 6) 北代典幸，中井正博：オルビフロキサシン（効能追加）．動物抗菌会報，31，70-73（2009）
- 7) 松村浩明：オフロキサシン（外耳炎用点耳薬について）．動物抗菌会報，27，45-51（2005）
- 8) 守先眞由美，牛尾和道：ロメフロキサシン．動物抗菌会報，28，28-33（2006）
- 9) 中出哲也，横山 滋，網本昭輝，幅田 功，藤田桂一，安田英巳，花澤豊次，松尾直樹，山崎剛，山下時明，立花 徹，前谷茂樹，井関敦公，川名友巳，小林なぎさ，中台共美，高井光一，奥村 融，和田直子，三高 正，藤井 武：犬における歯周病に対する塩酸クリンダマイシン経口投与剤の臨床的効果．動物抗菌会報，26，45-51（2004）
- 10) 佐野公洋，田口 清，丸山賀子，野谷あずさ，藤井 武：牛の趾間フレグモーネに対するセフトオフル筋肉内投与の有効性．獣医畜産新報，60，203-208（2007）
- 11) 関口雅夫，三谷節夫，石川一成，内野富弥，本好茂一，柏崎 守：豚赤痢の予防治療に関する研究 1 リンコマイシンによる予防治療試験．獣医畜産新報，709，457-461（1980）

# 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、知識及び技術の普及を行い、動物の衛生並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、動物の健康の維持・向上並びに畜・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及び情報の収集。
2. 動物の耐性菌の実態調査並びに耐性菌出現機序及びその防止策に関わる情報の収集。
3. 動物用抗菌剤の臨床評価基準などの作成。
4. 細菌の薬剤感受性及び耐性菌に関する検査技術基準の作成。
5. 動物用抗菌剤の畜・水産物への残留に関する情報の提供。
6. わが国で動物用に新規に承認された抗菌薬の略語の制定。
7. 関連学会及び専門家との交流。
8. 上記各号における事業の成果については講演会、研究発表会の開催及び会報の発行などを行い、その知識技術の普及をはかる。
9. 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  
抗菌薬及びその関連領域の業務や研究に関心を有する者及びその他本会の趣旨に賛同する者。
2. 賛助会員  
法人又は団体であって、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を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 個人会員及び賛助会員は総会で定められた個人会費又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. 会員の死亡又は解散。
3. 会費未納の場合。
4. 理事会が会員として不適当と認めた場合。

## 第3章 役 員

### (役 員)

第8条 本会に次の役員をおく。

理事長 1名  
副理事長 1名  
理事 30名以内  
監事 2名  
任期は3年とし、再任を妨げない。  
なお、若干名の顧問をおくことができる。

#### (役員を選出)

第9条 役員を選任は次の各号による。

1. 理事長及び副理事長は理事の互選により決定する。
2. 理事及び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、会務を総括する。
2. 副理事長は理事長を補佐し、理事長に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 総会は通常総会及び臨時総会とする。

1. 通常総会は年1回開催し、次の事項について議決する。
  - ア. 事業計画及び収支予算の決定。
  - イ. 事業報告及び収支決算の承認。
  - ウ. 会費の決定。
  - エ. 会則の変更。
  - オ. 理事及び監事の承認。
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決める。

#### (組織)

第12条 本会に理事会、専門委員会、編集委員会、

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、事業計画の立案及びその実施にあたる。

#### 2. (専門委員会)

専門委員会は事業計画に基づき、目的別に理事長が委嘱する委員で構成し、専門事項に関し検討を行う。

#### 3. (編集委員会)

理事長が委嘱する委員で構成し、主として会報の編集を行う。

#### 4. (事務局)

事務局は下記におき、理事会の指示に基づき本会の庶務を担当する。

事務局所在地

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  
室内

## 第5章 経理

#### (経費)

第13条 本会の経費は会費及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)

1. 本会則は平成4年4月1日より実施する。
2. 本会則は平成23年4月1日に改定し、同日より実施する。

平成20年9月13日改定

平成23年10月1日改定

## 1. 投稿区分

### (1) 解説・総説

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

### (2) 研究論文

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

### (3) 特別寄稿

当該年度のシンポジウムに合わせて実施した特別講演内容についてその概要を記述したもの。

### (4) 特集

当該年度のシンポジウムでの講演内容についてその概要を記述したもの。

### (5) 参考資料

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

## 2. 執筆要領

### (1) 著者

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

### (2) 原稿は可能な限り次の要領で執筆する。

- ア. 原稿は本文、図表等を含め原則として刷り上がり10頁以内とする。10頁を超えた場合、超過分の印刷費などは下記の費用負担に従う。
- イ. 原稿A4版用紙を用い、1頁に40字用、36行とし、フォントサイズ10.5で、漢字・かな・カタカナはMS明朝体で、英字はCenturyで入力する。図表も可能な限り同様とする。
- ウ. 第1頁目は表紙とし、標題、著者名（全員）、所属機関名および所在地（郵便番号を含む）を和文で記述する。  
下段に連絡責任者の電話・FAX・Eメールアドレスを記載する。  
表題が20字を超える場合は20字以内のランニングヘッドを記載する。
- エ. 第2頁目以降は本文とし、はじめに、材料および方法、成績、考察、謝辞（必要な場合のみ）、和文要約、引用文献、英文SUMMARY（英文の標題、著者名、所属機関名および所在地を含む）の順に記述する。その後に図、表、写真などを添付する。
- オ. 図、写真などは可能な限り白黒とする。カラーでの印刷の場合は下記の費用負担に従う。
- カ. タイトル番号は、1. (1) ア. ア) の順とする。
- キ. 人、動物種、名魚類の名称は漢字での記述を原則とし、難解な漢字などはカタカナを用いてもよいが、ひらがなは使用しない。ただし、新規承認及び効能追加された抗菌薬を解説・紹介する原稿においては、承認内容を整理・列記した表においてのみ承認内容の記述に従う。

ク. 菌種名は学名（英字）を用い、イタリック体とする。ただし、大腸菌、サルモネラ、緑膿菌など一般的に用いられている菌名はこの限りでない。

初出の菌名は属（Genus）名を全字書き、それ以降は頭文字のみに略記する。

例えば、*Mycoplasma gallisepticum* は、初出では全てを記述するが、以降は *M. gallisepticum* と記述する。M. g, M. G と略記はしない。

ただし、新規承認及び効能追加された抗菌薬を解説・紹介する原稿においては、承認内容を整理・列記した表においてのみ承認内容の記述に従う。

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

コ. 抗菌剤は可能な限り抗菌薬と記述する。「ペット」は可能な限り使用せず、「伴侶動物」「コンパニオンアニマル」と記述する。

サ. 抗菌薬名は成分名（主成分およびその含有濃度など）を用い、商品・製剤名は記述しない。ただし、新規承認及び効能追加された抗菌薬を解説・紹介する原稿では、承認内容を整理・列記した表の所定の欄にのみ商品名（製剤名）を記述する。

シ. 単位のうち、MIC の単位は可能な限り mg/L を、容量の単位は L, mL,  $\mu$ L を用いる。

ス. 代名詞、副詞、接続詞、助動詞、助詞、その他の漢字、仮名書きについては、標準校正必携第8版（日本エディタースクール出版部）に準拠する。下記の例示を参照されたい。

漢字で記述：大いに、概して、必ず、全て、直ちに、初めて、我が国、又は、及び、並びに、最も、僅か

仮名で記述：あらかじめ、いろいろ、いち

いち、いわゆる、おいて、くらい、・・・かぎり、・・・しれない、・・・など、ただし、また、なお、ほか、ゆえに、わかる

セ. 引用文献は密接に関係するもののみとする。引用文献は文中に最初に引用された順に本文中の引用箇所 [1, 2-4] のように記述する。引用文献の記述は、全著者名：論文タイトル. 誌名（当該誌の指定に従って略記）、巻、頁（発行年）とする。また、単行本の場合は、著者名：タイトル. 書名、訳者名、編集者名、版、頁、発行者、発行地（発行年）とする。

具体例

- 1) 中野一郎, 三鷹太郎, 立川花子, 高尾 登: 浮腫病子豚に対する抗菌薬の効果について. 動物抗菌会報, 30, 25-30 (2008)
- 2) Mito U, Utsunomiya G, Chiba R, Omiya S: Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from pigs with edema disease. J Vet Med Sci, 66, 100-115 (2004)
- 3) 青梅 緑: 抗生物質と細菌の戦い. 科学の歴史, 大月徹士編, 第3版, 99-105, 多摩出版, 東京 (2011)

(3) その他

新規承認薬、効能追加薬などの紹介において、製剤名、製造販売元、販売、成分・分量、用法・用量、使用上の注意、包装、貯法などの承認内容を表として整理・記載する。なお、使用上の注意事項のうち、特に注意すべき事項については本文中にも分かりやすく記述する。

なお、新規承認薬とは、我が国で動物用医薬品として新規に承認された抗菌薬とする。ただし、既に承認されている抗菌薬と同一の有効成分であり、かつ、対象家畜、効能・効果、投与方法、有効成分の配合などが異なるが、新規に承認された抗菌薬については新規承認薬として取り扱わず、効能追加、新配合などとして紹介する。

### 3. 審査等

- (1) 「特別寄稿」, 「特集」, 「解説・総説」, 「参考資料」については編集委員会および編集委員会が委嘱した査読委員により確認し, 用語, 構成などで不都合な事項について修正を求める。
- (2) 「研究論文」については編集委員を含む2名以上が審査し, 編集委員長が採否を決定する。
- (3) 動物の取扱いに倫理上の問題がある場合は採用しない。

### 4. 費用負担

原則として無料とするが, 下記のものについては著者負担とする。

- (1) 別冊の実費。但し, 50部以下の場合は無料とする。
- (2) カラー印刷など印刷に高額な費用を要するも

のについてはその実費を著者負担とするが, 特別な理由がある場合は編集委員会と事務局で協議し判断する。

### 5. 原稿の送付先

- (1) 投稿先は本会事務局とする。なお, 事務局から提出先を別途指示された場合はそれに従う。  
〒 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  
☎ 0422-31-4151 (内線 253 ~ 255)  
FAX 0422-31-4560
- (2) 提出期限は事務局の指示に従うこと。
- (3) 提出原稿  
プリントアウトした原稿1部とデジタルデータ。

### 1. 平成23年度総会次第

平成23年度定期総会を平成23年4月23日（土）に日本獣医生命科学大学にて開催の予定であったが、4月2日の理事会において、3月11日に発生した東日本大震災の影響をふまえ開催を中止し、総会資料を全会員に送付して承認事項については葉書もしくはメールにて賛否を回答していただくこととした。また、第38回シンポジウムは平成23年11月19日（土）に変更し、開催することとした。

#### (1) 平成22年度事業報告

年度内に次の事業が実施された。

##### ア. 会報第32号（92頁）を発行

会報第32号には、特集として「家畜における薬剤耐性菌の現状」と「新効能動物用抗菌性物質製剤」を掲載した。

##### イ. 平成21年度定期総会の開催

平成22年4月24日（土）に開催した。

##### ウ. 第37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、「1. 家畜等に使用される抗菌性物質の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」を内閣府食品安全委員会事務局の関谷辰朗先生に、「2. 人獣共通細菌データベースの必要性について」を東海大学医学部基礎医学系生体防御学の藤本修平先生に講演していただいた。

続いて、シンポジウムⅠでは「家畜における薬剤耐性菌の現状」というテーマの下で「1. 牛・豚由来マイコプラズマにおける薬剤耐性株の疫学」を動物衛生研究所の小林秀樹先生に、「2. 鶏由来大腸菌における薬剤耐性の疫学」を鳥取大学の村瀬敏之先生に、「3. 一農場から分離された複数の薬剤耐性パターンを示す *Salmonella* Typhimurium の解析」を福島県会津家畜保健衛生所の菅原

克先生にそれぞれ講演していただいた。

シンポジウムⅡでは、「新効能動物用抗菌性物質製剤」というテーマで「1. 豚増殖性腸炎 (PPE) とリン酸タイロシン」について日本イーライリリー(株)の福本一夫先生に、「2. チアムリン」と「3. バルネムリン」についてノバルティスファーマ(株)の石井宏治先生に、「4. オキシテトラサイクリン」について(株)インターベットの豊田雅典先生にそれぞれ講演していただいた。

#### エ. 事業報告

##### ア) 魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討事業

委員会（青木委員長、畑井、廣野各委員）

人、家畜などの食用動物及び魚介類の病原細菌、食用動物の飼育施設（養殖場）に生息する細菌、食品の生産・流通段階における汚染菌（大腸菌、サルモネラ、腸球菌、カンピロバクター及び魚介類の病原細菌由来の薬剤耐性株がコードする耐性遺伝子の型別を行い、細菌間における薬剤耐性菌／薬剤耐性遺伝子の伝播経路を明らかにすることを目的としている。200種類の薬剤耐性遺伝子（アンピシリン、バンコマイシン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、フロルフェニコール、ホスホマイシン、カナマイシン、リンコマイシン、メチシリン、キノロン、サルファ剤、ストレプトマイシン、テトラサイクリン及びトリメトプリム耐性遺伝子）について各耐性遺伝子がコードする特異的な塩基配列を参考にオリゴDNAマイクロアレイを作製した。このオリゴDNAマイクロアレイを用いて得られた菌種がコードする薬剤耐性遺伝子の構造を比較した。

人、家畜などの食用動物及び魚介類の病原細菌、食用動物の飼育施設（養殖場）に生息する細菌、食品の生産・流通段階における汚染菌（大腸菌、サルモネラ、腸球菌、カンピロバクター及び魚介類の病原菌ビブリオ由来の薬剤耐性株がコードする耐性遺伝子を分類することができた。同一菌種から、同一の遺伝子構造を有する薬剤耐性遺伝子が多く検出されたが、菌種別に比較するとコードしている薬剤耐性遺伝子の構造が異なった。菌種間の薬剤耐性遺伝子の伝播経路の解明には、由来（分離地域、分離年、分離動物）の異なる菌株を多く集め、各菌株がコードする薬剤耐性遺伝子の構造を比較することが必要である。

イ) 家畜における臨床試験評価基準の検討事業

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

牛の肺炎の臨床試験を評価するための臨床シートを作成し、NOSAI山形で調査を行い、次いで牛の下痢、豚の肺炎・下痢及び牛乳房炎の臨床試験を評価するための臨床シートを順次作成している。今後、臨床現場での臨床評価を行い、その内容を会報へ掲載することを目標としている。

ウ) 有効性評価のための重要項目設定検討委員会

委員会（江口（正）委員長、澤田、浅井、関口、福安、内田、江口（郁）、鎌田、平山、広瀬、原田、片岡各委員）

平成22年5月21日（金）に第3回会議、平成22年11月4日（木）に打合会、平成23年3月4日（金）に第4回会議を開催し、以下のことを決定・実施し、その内容を本年度会報（33号）に掲載することとした。

- ・承認保有メーカーに臨床試験に関わる評価基準等のアンケートを実施した。
- ・優先的調査すべき疾病は、牛（趾間フレグモーネ、産褥熱）、豚（豚赤痢、増殖性腸炎）、犬猫（外耳炎、菌周病）とした。

- ・会報に掲載された製剤の有効性評価項目について併せて表記する。

エ) 日本獣医内科学アカデミー2011年大会における教育講演

平成23年3月12日（土）にパシフィコ横浜で開催された日本獣医内科学アカデミー2011年大会において、「やってみよう、薬剤感受性試験」をテーマとして、「1. 臨床現場でできる薬剤感受性試験方法」という演題で日本獣医生命科学大学の片岡康先生に、「2. 獣医療におけるディスク法の現状と課題」という演題で日本獣医生命科学大学の原田和記先生にそれぞれ講演していただいた。

オ) 平成22年度理事会

平成23年4月2日（土）に平成22年度理事会を開催し（出席：澤田理事長、平山副理事長、片岡、内田、江口、金井、金子、鎌田、阪野、高橋、広瀬、福安各理事及び佐藤監事）、平成22年度事業報告、平成22年度収支決算書、平成23年度事業計画（案）、平成23年度予算（案）、平成23年度総会、第38回シンポジウムの開催並びに会則改定について審議を行った。なお、3月11日に発生した東日本大震災の影響をふまえ、上記のとおり平成23年度定期総会開催の中止と、第38回シンポジウムの開催日の変更を決めた。

カ) その他

- ・平成22年9月11日（土）に編集委員会（阪野委員長、金子、金井、高橋、片岡各委員及び澤田、原田査読委員）を開催し、動物用抗菌剤研究会会報 No. 32の編集作業を行った。
- ・平成23年1月29日（土）にシンポジウム委員会（澤田委員長、平山、高橋、鎌田、金子、内田、佐藤、阪野、廣瀬、金井各委員及び事務局）を開催し、第38回シンポジウムの内容及び演者について検討し、草案を作成した。
- ・平成23年1月29日（土）に会則検討委員会（澤田理事長、平山副理事長、高橋、

鎌田，金子，内田，佐藤，阪野，廣瀬，金井各理事及び事務局) を開催し，動物用抗菌剤研究会会則の改正案について検討した。

## (2) 平成22年度決算報告

別表1のとおりで，監事により内容に相違がないことも確認されている。

## (3) 平成23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及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取り上げることを目的とし，本年度は，魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討，家畜における臨床試験評価基準の検討，適応症ごとの有効性評価のための重要項目の設定を検討するとともに，会の事業拡大と会員の増加を図ることを基本方針とする。

平成23年度の事業計画として，上記の平成22年度事業をほぼ承継・発展させ，また新規事業にも取組む観点から，下記の事項が提案された。

### ア．抗菌性物質及び耐性菌に対する技術・知識の普及

会報第33号の発行・配布を行う。

### イ．魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討事業

人，家畜などの食用動物及び魚介類の病原細菌，食用動物の飼育施設（養殖場）に生息する細菌，食品の生産・流通段階における汚染菌（大腸菌，サルモネラ，腸球菌，カンピロバクター）及び魚介類の病原細菌由来の薬剤耐性株がコードする耐性遺伝子の型別及び構造比較を行い，細菌間における薬剤耐性菌／薬剤耐性遺伝子の伝播経路を解明する。

### ウ．家畜における臨床試験評価基準改訂の検討事業

本年度中に現場における評価基準が妥当であるかを確認し，会報第33号への掲載を予定する。

### エ．適応症ごとの有効性評価のための重要項目設定検討委員会

優先的調査すべき疾病及び現在までに会報に掲載された製剤の有効性評価項目について，会報第33号に掲載を予定する。

### オ．日本獣医内科学アカデミー2012年大会における教育講演

平成24年に開催予定の日本獣医内科学アカデミーにおいて，教育講演を予定している。

### カ．平成23年度定期総会の開催

平成23年4月23日に開催予定であったが，上記のとおり理事会において，東日本大震災の影響を考慮し，開催を中止とした。そして，総会資料を全会員に配布し承認事項については葉書もしくはメールにて賛否を回答いただくこととした。

### キ．第38回シンポジウムの開催

開催日を平成23年11月19日（土）に変更し開催した。

特別講演として，「抗菌薬のブレイクポイントの種類とその考え方—国際的に用いられているブレイクポイントと日本のブレイクポイントとの違い—」との演題で，東邦大学医学部微生物・感染症学講座の石井良和先生に講演していただいた。続いてシンポジウムⅠでは，「大腸菌を指標とした動物の薬剤耐性」というテーマで，「1. 黒毛和牛における薬剤耐性大腸菌の分布状況と分離株の分子疫学的解析について」という演題で天使大学の山本詩織先生に，「2. 馬糞便由来大腸菌の薬剤感受性調査」という演題で畜産生物科学安全研究所の江寄英剛先生に，「3. 野生動物由来大腸菌の薬剤耐性」という演題で岐阜大学の小川恵子先生に，「4. 犬及び猫に由来する大腸菌の薬剤耐性」という演題で日本獣医生命科学大学の原田和記先生にそれぞれ講演していただいた。

続いてシンポジウムⅡでは，「新効能動物用抗菌性物質製剤」というテーマで，「1. マルボフロキサシン」について Meiji Seika ファルマ(株)坂下満明先生に，「2. セフォベジン」についてファイザー(株)の野谷あずさ先生に，「3. オキシテトラサイクリン」について共立製薬(株)の渡辺直久先生に，「4. スルフィソゾール」について(株)インターベットの豊田雅典先生にそれぞれ講演していただいた。

(4) 平成23年度予算

別表 2 のとおり提案した。

(5) その他本会の目的達成に必要な事項の検討

ア. 動物用抗菌剤研究会会報のバックナンバーの pdf ファイル化を行い、将来的にホームページ上での公開を予定する。

イ. 理事会において、会員のシンポジウム参加費の無料化を決定し、平成23年度第38回シンポジウムから実施する。なお、非会員の参加費は、従来通り3,000円とする。

(6) 会則の改定について

従来の会則は平成 4 年 4 月に制定されたものであることから、現状などをふまえ改定案が別添 1 のとおり提案された。

2. 承認事項についての回答結果

今年度は、総会において承認を得るべき事項について、葉書又はメールにて回答いただいた。その結果、いずれの項目においても賛成多数で、承認された。

提案事項	回答数	賛成	反対	結果
平成22年度事業報告及び平成22年度決算報告	59	59	0	承認
平成23年度事業計画及び平成23年度予算 (案)	59	59	0	承認
会則の改定について	59	59	0	承認

3. 第38回シンポジウムの開催

特別講演として、「抗菌薬のブレイクポイントの種類とその考え方—国際的に用いられているブレイクポイントと日本のブレイクポイントとの違い—」との演題で、東邦大学医学部微生物・感染症学講座の石井良和先生に講演していただいた。

シンポジウム I では、「大腸菌を指標とした動物の薬剤耐性」というテーマで、「1. 黒毛和牛における薬剤耐性大腸菌の分布状況と分離株の分子疫学的解析について」という演題で天使大学の山本詩織先生に、「2. 馬糞由来大腸菌の薬剤感受性調査」という演題で畜産生物科学安全研究所の江寄英剛先生に、「3. 野生動物由来大腸菌の薬剤耐性」という演題で岐阜大学の小川恵子先生に、「4. 犬及び猫に由来する大腸菌の薬剤耐性」という演題で日本獣医生命科学大学の原田和記先生にそれぞれ講演していただいた。これらはいずれも最新の調査成績であり、抗菌剤の慎重使用のためにも有意義な内容で、討論も活発になされた。

シンポジウム II では、「新効能動物用抗菌性物質製剤」というテーマで、「1. マルボフロキサシン」について Meiji Seika ファルマ(株)坂下満明先生に、「2. セフォベジン」についてファイザー(株)の野谷あずさ先生に、「3. オキシテトラサイクリン」についてあすか製薬(株)の久保埜和成先生に、「4. スルフィソゾール」について(株)インターベットの豊田雅典先生にそれぞれ講演していただいた。

これら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22年度収支決算書

[収入の部]

(単位：円)

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	435,000	426,000	60,000	9,000	3,000 × 142名分 10,000 × 36口分 (19会員＋7社理事) シンポジウム, 抗菌剤マニュアル販売・印税
賛助会費	300,000	360,000			
繰越金	695,689	695,689			
雑収入	200,000	148,233		51,767	
合 計	1,630,689	1,629,922		767	

[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	226,000	114,192		111,808	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	15,980		34,020	
印刷費	30,000	9,000		21,000	
通信費	30,000	26,450		3,550	
消耗品費	15,000	4,647		10,353	
交通費	50,000	20,000		30,000	
HP維持費	50,000	38,115		11,885	
雑費	1,000	0		1,000	
会議費	180,000	79,680		100,320	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	30,000	16,380		13,620	
役員会議費	50,000	11,000		39,000	
専門部会会議費	100,000	52,300		47,700	
事業費	1,021,000	613,889		407,111	資料送付代 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	10,000	850		9,150	
講演会費	300,000	244,568		55,432	
会報発行費	400,000	310,380		89,620	
資料収集費	10,000	0		10,000	
調査事業費	300,000	58,091		241,909	
雑費	1,000	0		1,000	
予備費	3,689	0		3,689	
特別事業費等積立金	200,000	200,000	0		特別事業費等
小 計		1,007,761			
次年度繰越		622,161			
合 計	1,630,689	1,629,922		767	

繰越金 622,1619 三菱東京UFJ銀行普通預金 244,367 郵便振替 0  
郵便貯金 342,231 現金 35,563

特別事業費等積立金 三菱東京UFJ銀行普通預金 1,6033,519

監査の結果, 以上の通り相違ありません

平成23年4月2日

監事 佐藤 静夫 ㊟  
監事 小久江 栄一 ㊟

(別表2) 平成23年度予算(案)

[収入の部]

(単位:円)

科 目	平成23年度 予算額	平成22年度 予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	435,000	435,000			3,000 × 145 名分 10,000 × 30 口分(18 会員 + 6 社理事) シンポジウム(会員 70 名 + 非会員 20 名)
賛助会費	300,000	300,000			
繰越金	622,161	695,689			
雑収入	50,000	200,000			
合計	1,630,689	1,630,689			

[支出の部]

(単位:円)

科 目	平成23年度 予算額	平成22年度 予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	241,000	226,000	15,000		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	40,000	50,000		10,000	
印刷費	25,000	30,000		5,000	
通信費	80,000	30,000	50,000		
消耗品費	15,000	15,000			
交通費	30,000	50,000		20,000	
HP維持費	50,000	50,000			
雑費	1,000	1,000			
会議費	140,000	180,000		40,000	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	20,000	30,000		10,000	
役員会議費	40,000	50,000		10,000	
専門部会会議費	80,000	100,000		20,000	
事業費	1,021,000	1,021,000			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	10,000	10,000			
講演会費	300,000	300,000			
会報発行費	400,000	400,000			
資料収集費	10,000	10,000			
調査事業費	300,000	300,000			
雑費	1,000	1,000			
予備費	5,161	3,689	1,472		
特別事業等 積立金支出	0	200,000		200,000	今年度は特別事業費を中止
合計	1,407,161	1,630,689		41,483	

(別添1)

## 動物用抗菌剤研究会会則・改定案

現 行	改 訂 案
<p><b>第1章 総 則</b> (名 称) 第1条 本会は「動物用抗菌剤研究会」と称する。</p>	<p><b>第1章 総 則</b> (名 称) 第1条 本会は「動物用抗菌剤研究会」と称する。</p>
<p>(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、知識及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。</p>	<p>(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、知識及び技術の普及を行い、動物の衛生並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、<u>動物の健康の維持・向上並びに</u>畜・水産振興に寄与することを目的とする。</p>
<p>(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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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<u>検討及び文献</u>情報の収集。</li> <li>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及びその防止策の<u>検討</u>。</li> <li>3. <u>細菌の薬剤感受性及び耐性菌に関する文献</u>、<u>情報及び菌株</u>の収集。</li> <li>4. 細菌の薬剤感受性及び耐性菌に関する検査技術基準の作成。</li> <li>5. 抗菌剤の畜・水産物への残留に関する<u>文献</u>、<u>情報</u>の収集。</li> <li>6. 関連学会及び専門家との交流。</li> <li>7. 上記各号における事業の成果については講演会、研究発表会の開催及び<u>参考資料の配布等</u>を行い、その知識技術の普及をはかる。</li> <li>8. その他本会の目的を達成するために必要な事業。</li> </ol>	<p>(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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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及び情報の収集。</li> <li>2. 動物の耐性菌の実態調査<u>並びに耐性菌出現機序及びその防止策に関わる情報の収集</u>。</li> <li>3. <u>動物用抗菌剤の臨床評価基準</u>などの作成。</li> <li>4. 細菌の薬剤感受性及び耐性菌に関する検査技術基準の作成。</li> <li>5. <u>動物用抗菌剤の畜・水産物への残留に関する情報の提供</u>。</li> <li>6. <u>わが国で動物用に新規に承認された抗菌薬の略語の制定</u>。</li> <li>7. 関連学会及び専門家との交流。</li> <li>8. 上記各号における事業の成果については講演会、研究発表会の開催及び<u>会報の発行など</u>を行い、その知識技術の普及をはかる。</li> <li>9. その他本会の目的を達成するために必要な事業。</li> </ol>
<p><b>第2章 会 員</b> (会 員) 第4条 本会会員は次の者で構成する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 個人会員 <u>家畜衛生、臨床、魚病、畜・水産、飼料及び動物医薬品等に関する技術者</u>その他本会の趣旨に賛同する者。</li> </ol>	<p><b>第2章 会 員</b> (会 員) 第4条 本会会員は次の者で構成する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 個人会員 <u>抗菌薬及びその関連領域の業務や研究に関心を有する者及びその他本会の趣旨に賛同する者</u>。</li> </ol>

<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>2. 賛助会員 法人又は団体であって、本会の趣旨に賛同する者。</p> <p>3. 名誉会員 本会の発展に顕著な功績があった者を総会において名誉会員に推挙することができる。</p>
<p>(入 会)</p> <p>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。</p>	<p>(入 会)</p> <p>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。</p>
<p>(会 費)</p> <p>第6条 個人会員及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。</p>	<p>(会 費)</p> <p>第6条 個人会員及び賛助会員は総会で定められた個人会費又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。</p>
<p>(会員の資格の喪失)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 会員の意思による退会。</li> <li>2. 会員の死亡または解散。</li> <li>3. 会費未納の場合。</li> <li>4. 理事会が会員として不適当と認めた場合。</li> </ol>	<p>(会員の資格の喪失)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 会員の意思による退会。</li> <li>2. 会員の死亡又は解散。</li> <li>3. 会費未納の場合。</li> <li>4. 理事会が会員として不適当と認めた場合。</li> </ol>
<p>第3章 役 員 (役 員)</p> <p>第8条 本会に次の役員をおく。</p> <p>理 事 長 1名 副理事長 1名 理 事 30名以内 監 事 2名 任期は3年とし、再任を妨げない。 なお、若干名の顧問をおくことができる。</p>	<p>第3章 役 員 (役 員)</p> <p>第8条 本会に次の役員をおく。</p> <p>理 事 長 1名 副理事長 1名 理 事 30名以内 監 事 2名 任期は3年とし、再任を妨げない。 なお、若干名の顧問をおくことができる。</p>
<p>(役員を選出)</p> <p>第9条 役員を選任は次の各号による。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 理事長、副理事長は理事の互選により決定する。</li> <li>2. 理事、監事は会員の中から選出する。</li> </ol>	<p>役員を選出)</p> <p>第9条 役員を選任は次の各号による。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 理事長及び副理事長は理事の互選により決定する。</li> <li>2. 理事、監事及び会員の中から選出する。</li> </ol>
<p>(役員の仕事)</p> <p>第10条 役員の仕事は次の各号による。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 理事長は本会を代表し、会務を統合する。</li> <li>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。</li> <li>3. 理事は理事会を組織して会務を審議する。</li> <li>4. 監事は本会の会計監査にあたる。</li> </ol>	<p>(役員の仕事)</p> <p>第10条 役員の仕事は次の各号による。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 理事長は本会を代表し、会務を統括する。</li> <li>2. 副理事長は理事長を補佐し、理事長に事故あるときはその職務を代行する。</li> <li>3. 理事は理事会を組織して会務を審議する。</li> <li>4. 監事は本会の会計監査にあたる。</li> </ol>

<p><b>第4章 会の運営</b> (総会)</p> <p>第11条 総会は通常総会及び臨時総会とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通常総会は年1回開催し、次の次項について議決する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>ア. 事業計画及び収支予算の決定。</li> <li>イ. 事業報告及び収支決算の承認。</li> <li>ウ. 会費及び賛助会費等の経費の決定。</li> <li>エ. 会則の変更。</li> <li>オ. 理事及び監事の選出。</li> </ol> </li> <li>2. 臨時総会は理事会が特に必要と認めたとときに開催する。</li> <li>3. 総会の議決は出席者の過半数できめる。</li> </ol>	<p><b>第4章 会の運営</b> (総会)</p> <p>第11条 総会は通常総会及び臨時総会とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通常総会は年1回開催し、次の事項について議決する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>ア. 事業計画及び収支予算の決定。</li> <li>イ. 事業報告及び収支決算の承認。</li> <li>ウ. 会費の決定。</li> <li>エ. 会則の変更。</li> <li>オ. 理事及び監事の承認。</li> </ol> </li> <li>2. 臨時総会は理事会が特に必要と認めたとときに開催する。</li> <li>3. 総会の議決は出席者の過半数で決める。</li> </ol>
<p>(組織)</p> <p>第12条 本会に理事会、<u>専門部会</u>、事務局をおく。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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、事業計画の立案及びその実施にあたる。</li> <li>2. (専門部会) <u>専門部会は理事長が委嘱する研究者及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、理事会の指示のもとづき、調査研究を行う。</u></li> <li>3. (事務局) 事務局は理事会の指定する場所におき、理事会の指示のもとづき本会の庶務を担当する。</li> </ol>	<p>(組織)</p> <p>第12条 本会に理事会、<u>専門委員会</u>、<u>編集委員会</u>、事務局をおく。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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、事業計画の立案及びその実施にあたる。</li> <li>2. (専門委員会) <u>専門委員会は事業計画に基づき、目的別に理事長が委嘱する委員で構成し、専門事項に関し検討を行う。</u></li> <li>3. (編集委員会) <u>理事長が委嘱する委員で構成し、主として会報の編集を行う。</u></li> <li>4. (事務局) 事務局は<u>下記</u>におき、理事会の指示に基づき本会の庶務を担当する。 <u>事務局所在地 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</u></li> </ol>
<p><b>第5章 経理</b> (経費)</p> <p>第13条 本会の経費は会費、<u>賛助会費</u>、<u>補助金</u>及びその他の収入をもってあてる。</p>	<p><b>第5章 経理</b> (経費)</p> <p>第13条 本会の経費は会費及びその他の収入をもってあてる。</p>
<p>(会計年度)</p> <p>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。</p>	<p>(会計年度)</p> <p>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。</p>
<p><b>附則</b> (附則)</p> <p>本会則は平成4年4月1日より実施する。</p>	<p><b>附則</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本会則は平成4年4月1日より実施する。</li> <li>2. <u>本会則は平成23年4月1日に改定し、同日より実施する。</u></li> </ol>

## 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もあります。これまでのところ本研究会々員の内訳をみると、家畜衛生や公衆衛生関係の官公庁、製薬や飼料会社などの勤務獣医師が大半で、臨床関係者や水産関係者はあまり多くありません。

近年、本研究会では薬剤耐性菌問題や抗菌薬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薬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薬の使用、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。投稿規定を本号及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)。

## 役員および所属 (平成21年4月～平成24年3月)

顧問	柴田 重孝	麻布大学 (名誉教授)
顧問	高橋 勇	日本獣医生命科学大学 (名誉教授)
顧問	鈴木 昭	元北里大学
理事長	澤田 拓士	日本獣医生命科学大学 (名誉教授)
副理事長	平山 紀夫	麻布大学 (客員教授)
事務局担当理事	片岡 康	日本獣医生命科学大学
理事	青木 宙	東京海洋大学
〃	浅井 鉄夫	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
〃	稲毛 幹夫	千葉県東部家畜保健衛生所
〃	岩崎 利郎	東京農工大学
〃	内田 幸治	ファイザー(株)
〃	江口 正志	(財)畜産生物科学安全研究所
〃	岡野 圭介	(株)インターベット
〃	加地 祥文	厚生労働省食品安全全部監視安全課
〃	金井 久	群馬県家畜衛生研究所
〃	金子 一幸	麻布大学
〃	鎌田 寛	日本大学
〃	熊谷 進	東京大学
〃	阪野 哲也	(社)日本動物用医薬品協会
〃	左向 敏紀	日本獣医生命科学大学
〃	鮫島 俊哉	(独)動物衛生研究所
〃	田村 豊	酪農学園大学
〃	高橋 敏雄	日本獣医生命科学大学
〃	中井 正博	DS ファーマアニマルヘルス(株)
〃	仲真 晶子	東京都健康安全研究センター
〃	中村 政幸	(財)畜産生物科学安全研究所
〃	廣瀬 和彦	Meiji Seika ファルマ(株)
〃	福本 一夫	日本イーライリリー(株)
〃	福安 嗣昭	麻布大学 (名誉教授)
〃	矢ヶ崎 忠夫	(社)日本動物用医薬品協会
〃	八木澤 守正	慶応義塾大学薬学部・大学院薬学研究科
監事	小久江 栄一	東京農工大学 (名誉教授)
監事	佐藤 静夫	元(株)科学飼料研究所

(所属は平成23年4月1日時点)

賛 助 会 員

株式会社インターベット キャトル&スワイン事業部  
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12  
北の丸スクエア 8F

バイエル薬品株式会社  
〒100-8265 東京都千代田区丸の内1-6-5  
丸の内北口ビル

株式会社科学飼料研究所  
〒104-0045 東京都中央区築地1-12-6  
築地えとビル 6階

ファイザー株式会社 アニマルヘルス事業部  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
新宿文化クイントビル

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 1階

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

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

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 臨床開発部  
〒141-6017 東京都品川区大崎2-1-1  
ThinkPark Tower 16階

千寿製薬株式会社事業開発部  
〒541-0046 大阪市中央区平野町2-4-9

Meiji Seika ファルマ株式会社  
動薬飼料部開発グループ  
〒104-0031 東京都中央区京橋2-4-16

D S ファーマアニマルヘルス株式会社  
〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

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

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

全農家畜衛生研究所  
〒285-0043 千葉県佐倉市大蛇町 7

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

財団法人 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

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

社団法人 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 6階

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  
2011年10月1日

## ANTIBIOTICS (抗生物質)

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







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

GENERIC NAME	OTHER NAME	ABBREVIATION	
Ketoconazole		KCZ	動医薬
Halquinol		HQN	
Iprnidazole		INZ	
Metronidazole		MNZ	
Morantel		MRT	飼添物
Olaquinox		ODX	
Ormetoprim		OMP	動医薬
Quindoxin		QDX	
Thiamphenicol		TP	動医薬
Trimethoprim		TMP	動医薬

飼添物：わが国において飼料添加物として指定されているもの。

動医薬：わが国において動物用医薬品として販売されているもの（動物用医薬品医療機器要覧 2010 年版に掲載）。

### Antibiotics (alphabetical order)

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

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Cephalothin(CEPs)	CET	
Cephaloridine(CEPs)	CER	Cefaloridine
Cephapirin(CEPs)	CEPR	Cefapirin
Cephoxazole(CEPs)	CXZ	
Cephradine(CEPs)	CED	
Chloramphenicol(Etc)	CP	
Chlortetracycline(TCs)	CTC	
Clarithromycin(MLs)	CAM	
Clavulanic acid(PCs)	CVA	
Clindamycin(LCMs)	CLDM	
Cloxacillin(PCs)	MCIPC	Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin
Colistin(PTs)	CL	
Destomycin A(AGs)	DM-A	
Dicloxacillin(PCs)	MDIPC	Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin
Dihydrostreptomycin (AGs)	DSM	
Doxycycline(TCs)	DOXY	
Efrotomycin(Etc)	EFM	
Enramycin(PTs)	ER	
Erythromycin(MLs)	EM	
Flavophospholipol(PTs)	FV	Bambermycin, Flavomycin, Moenomycin
Fosfomycin(Etc)	FOM	
Fradiomycin(AGs)	FRM	Neomycin, Framycetin, Moenomycin
Framycetin(AGs)		Neomycin-B
Fusidic acid(Etc)	FA	
Gentamicin (AGs)	GM	
Griseofulvin (AFAs)	GRF	
Hetacillin(PCs)	IPABPC	Isopropylidenaminobenzylpenicillin
Hygromycin B(AGs)	HM-B	
Josamycin(MLs)	JM	
Kanamycin(AGs)	KM	
Kitasamycin(MLs)	LM	Leucomycin
Laidlomycin(PEs)	LDM	
Lasalocid(PEs)	LLC	
Latomoxef(CEPs)	LMOX	Moxalactam
Lincomycin(LCMs)	LCM	
Lonomycin(PEs)	LNM	
Lysocellin(PEs)	LSC	
Macarbomycin(PTs)	MC	
Maduramicin(PEs)	MDRM	
Mecillinam(PCs)	MPC	
Miconazole(AFAs)	MCZ	
Minocycline(TCs)	MINO	
Mirosamicin(MLs)	MRM	Miporamycin, Mycinamicin
Monensin(PEs)	MNS	
Nafcillin(PCs)	NFPC	Ethoxynaphthylpenicillin
Nanafrocin(AFAs)	NNF	Nanaomycin
Narasin(PEs)	NRS	Methylsalinomycin
Nisin(Etc)	NS	
Nosiheptide(PTs)	NHT	
Novobiocin(Etc)	NB	
Nystatin(AFAs)	NYS	
Oleandomycin(MLs)	OL	
Orienticin(PTs)	OET	
Oxacillin(PCs)	MPIPC	Methylphenylisoxazolylpenicillin
Oxytetracycline(TCs)	OTC	

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

## Synthetic antibacterial agents (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylsulfamethoxazole(SAs)	Ac-SMX	
Amprolium(APAts)	APL	
Arprinocid(APAts)	APC	
Baquiloprim(Etc)	BLP	
Beclothiamine(APAts)	BT	
Benfloxacin(PCAs)	BFLX	Vebufloxacin
Binfloxacin(PCAs)	BNFX	
Buparvaquone(APAts)	BPVQ	
Carbadox(Etc)	CDX(CBD)	
Cinoxacin(PCAs)	CINX	
Ciprofloxacin(PCAs)	CPFX	
Clopidol(APAts)	CLP	
Clotrimazole	CLZ	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Danofloxacin(PCAs)	DNFX	
Decoquinatate(APAts)	DEC	
Diaveridine	DVD	
Diclazuril(APAts)	DLZ	
Difloxacin(PCAs)	DFLX	
Difurazon(FDs)	DFZ	Nitrovin, Panazon
Dimetridazole(Etc)	DTZ	
Diminazene(APAts)	DNZ	
Dinitolmide(APAts)	DTM	Zoalene
Enoxacin(PCAs)	ENX	
Enrofloxacin(PCAs)	ERFX	
Esafoxacin(PCAs)	ESFX	Apiroxacin
Ethopabate(APAts)	ETB	
Fleroxacin(PCAs)	FLRX	
Florfenicol(Etc)	FFC	
Flumequine(Etc)	FMQ	
Furaltadone(FDs)	FTZ	
Furazolidone(FDs)	FZ	
Glycalpylamide(APAts)	GCA	
Halquinol(Etc)	HQN	
Halofuginone(APAts)	HFN	
Homosulfamine(SAs)	HS	
Ibafloxacin(PCAs)	IBFX	
Imidocarb(APAts)	IDC	
Ipronidazole(Etc)	INZ	
Isometamidium(APAts)	ITD	
Ketoconazole	KCZ	
Lomefloxacin(PCAs)	LFLX	
Marbofloxacin(PCAs)	MBFX	
Metronidazole(Etc)	MNZ	
Miloxacin(PCAs)	MLX	
Morantel(Etc)	MRT	
Nalidixic acid(PCAs)	NA	
Nicarbazin(APAts)	NCZ	
Nifurstyrene(FDs)	NFS	
Nitrofurantoin(FDs)	NFT	Nitrofuracin
Nitrofurazone(FDs)	NFZ	Nitrofurural
Norfloxacin(PCAs)	NFLX	
Obioactin(APAts)	OAT	
Ofloxacin(PCAs)	OFLX	
Olaquinox(Etc)	ODX	
Orbifloxacin(PCAs)	OBFX	
Ormetoprim(Etc)	OMP	
Oxolinic acid(PCAs)	OXA	
Pamaquine(APAts)	PMQ	
Parvaquone(APAts)	PVQ	
Pefloxacin(PCAs)	PFLX	
Pipemidic acid(PCAs)	PPA	
Piromidic acid(PCAs)	PA	
Primaquine(APAts)	PRQ	
Pyrimethamine(APAts)	PYR	
Quinapyramine(APAts)	QPM	
Quindoxin(Etc)	QDX	
Robenidine(APAts)	RBD	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
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
Sulfaethoxyypyridazine(SAs)	SEPD	
Sulfamerazine(SAs)	SMR	Sulfamethylpyrimidine
Sulfamethizole(SAs)	SMTZ	Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole
Sulfamethoxazole(SAs)	SMX	Sulfisomezole
Sulfamethoxyypyridazine(SAs)	SMPD	
Sulfamethylphenazole(SAs)	SMPZ	
Sulfamoiddapsone(SAs)	SMD	
Sulfamonomethoxine(SAs)	SMMX	
Sulfamoxole(SAs)	SMOX	Sulfamethyloxazole
Sulfanilamide(SAs)	SA	Sulfamine
Sulfantran(SAs)	SNT	
Sulfaphenazole(SAs)	SPHZ	
Sulfapyrazole(SAs)	SPZ	Sulfamethylphenylpyrazole
Sulfapyridine(SAs)	SPD	
Sulfaquinoxaline(SAs)	SQ	
Sulfasalazine(SAs)	SSZ	
Sulfathiazole(SAs)	STZ	
Sulfisomidine, Sulf(a)isomidine(SAs)	SID	
Sulfisoxazole, Sulf(a)isoxazole(SAs)	SIX	Sulfafurazole
Sulfisozole(SAs)	SIZ	
Sulfomyxin(SAs)	SFMX	
Thiamphenicol(Etc)	TP	
Toltrazuril(APAts)	TTZ	
Tosufloxacin(PCAs)	TFLX	
Trimethoprim(Etc)	TMP	

動物用抗菌剤研究会報 第33号

2011年12月27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学教室

電話 0422-31-4151 (内線253~255)

FAX 0422-31-4560

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

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

郵便振替 00140-0-145535

発行者 澤田拓士

編集委員 阪野哲也, 金子一幸, 金井 久, 片岡 康

査読委員 澤田拓士, 原田和記

製作 佐藤印刷(株) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮4-4-21