# 畜産現場におけるフルオロキノロンの使用状況と臨床効果
## －特に牛呼吸器病に対するエンロフロキサシンの使用と起因菌の薬剤感受性の関係－

**加藤敏英**

山形県農業共済組合連合会（NOSAI 山形）中央家畜診療所北村山出張所
（〒 995-0201　山形県村山市大字長善寺仲田 266-2）

## １．はじめに

牛呼吸器病症候群（Bovine Respiratory Disease Complex；BRDC）は，子牛や育成牛などの若齢牛や輸送直後の肥育素牛に多発する疾病である。わが国の肉牛農場では飼養規模の大型化が急速に進んでおり，BRDC 発生率は地域を問わず増加傾向にある。BRDC は飼養環境の急変や飼育密度の過度な上昇，牛舎内のアンモニアガス，寒冷感作，栄養不足などが誘因となり，ウイルスや各種細菌が気道に感染，増殖し発症する。主な起因菌として，各種細菌やマイコプラズマなどが知られており，治療には各種抗菌性物質が広く用いられている。このような状況の中で，近年，抗菌性物質の使用による薬剤耐性菌の出現が問題視されており，人医療のみならず獣医療においても看過できない状況となっている。特に，人医療で重要とされているフルオロキノロン（FQ）や第 3 世代セフェム系抗菌薬は, 獣医療においても同様に「切り札的役割」を担っており，これらに対する病原菌の薬剤感受性維持が最重要課題と言っても過言ではない。

FQ は 1990 年代初めから動物用医薬品として使用されているが，山形県ではそれに先んじて 1986 年より承認申請に係る臨床試験で牛細菌性呼吸器病および下痢症に用いてきた。したがって，使用量増加による起因菌の薬剤感受性低下が懸念される状況にある。そこで，本稿では山形県で得られた 1986 年から 2008 年までの牛呼吸器病起因菌のエンロフロキサシン（ERFX）に対する薬剤感受性試験成績を中心に，同一農場の感受性の変化について考察する。

## ２．材料および方法

### （1）牛呼吸器病罹患牛から分離された起因菌の ERFX に対する薬剤感受性

山形県において 1986 年度から 2003 年度に臨床症状から呼吸器病と診断された肉用子牛と肥育育成牛（合計 848 頭）について検査した。検査材料は鼻腔深部拭い液とし，以下の手順で採取した。すなわち，検査牛の頭部を保定し，アルコール綿にて鼻腔を可能な限り清拭後，長さ 30 又は 50cm の滅菌綿棒を深部まで挿入して採取した。採取した拭い液は，細菌用とマイコプラズマ用それぞれ専用の輸送培地にて冷蔵状態で検査機関に搬送した。分離対象起因菌は主に *Pasteurella multocida*，*Mannheimia haemolytica*，*Mycoplasma bovis* および *Ureaplasma diversum* とした。なお，検査は日清製粉㈱検査所，㈱京都動物検査センター，日本全薬工業㈱中央研究所などに依頼した。

### （2）健康牛から分離された起因菌の薬剤感受性

2004 年度から 2008 年度に，NOSAI 山形の「薬

剤耐性モニタリング事業」として，県内の呼吸器病多発肉牛農場を中心に延べ 49 農場の非発症牛（健康牛）899 頭について検査した。検査材料の採取方法や検査依頼機関などについては，前述と同様であった。農場での ERFX 使用状況と薬剤感受性について調べるため，2004 年度と 2007 年度（8 農場；A ～ H），2005 年度と 2007 年度（1 農場；I）または 2008 年度（7 農場；J ～ P）の成績を比較した。

さらに，*M. bovis* に対する ERFX の MIC 値の上昇が認められた 2 つの大規模育成農場で FQ 製剤の使用を中止または制限し，感受性の推移を調べた。

### (3) 肉用牛飼養頭数と FQ 製剤購入量

ERFX をはじめ，FQ 製剤のほとんどが肉用牛に用いられることから，県内の家畜共済加入肉用牛頭数（≒飼養頭数）と NOSAI 山形の FQ 製剤の購入量について 1999 年度と 2005 年度および 2008 年度を比較した。

## 3．成　績

### (1) 牛呼吸器病罹患牛から分離された起因菌の ERFX に対する薬剤感受性

起因菌の分離率は年度によりバラつきがみられたが，*P. multocida* が 26.5 ～ 66.7%，*M. haemolytica* が 5.4 ～ 23.1% 分離され，*M. bovis* が 6.8 ～ 79.2%，*U. diversum* が 0 ～ 69.1% 分離された（表 1）。このほか，成績には示さないが，*Mycoplasma bovirhinis*（10.6 ～ 82.4%）および *Histophilus somni*（*Haemophilus somnus*）（0 ～ 5.1%）も分離された。

これら起因菌の ERFX に対する薬剤感受性の推移は年度により若干差はあるものの，$MIC_{90}$ は概ね低い値で推移した（*P. multocida*；0.013 ～ 1.56 mg/L，*M. haemolytica*；0.013 ～ 0.78 mg/L，*M. bovis*；0.20 ～ 1.56 mg/L，*U. diversum*；0.39 ～ 1.56 mg/L）（表 2）。一方，ERFX 以外の薬剤では，例えば *P. multocida*，*M. haemolytica* に対するアンピシリン（ABPC）および *M. bovis*，*U. diversum* に対するタイロシンの MIC 値分布範囲は年代が進むごとに高い方に広がる傾向が認められた。

### (2) 健康牛から分離された起因菌の薬剤感受性

調査年度ごとの起因菌分離成績をみると，*P. multocida* は 67.3 ～ 88.9%，*M. haemolytica* は 8.9 ～ 27.3%，*M. bovis* は 33.5 ～ 57.7%，*U. diversum* は 8.4 ～ 35.1% 分離された。分離率は農場により差異がみられ，*M. haemolytica* や *M. bovis* が分離されない農場もあった（表 3）。

年度ごとに起因菌に対する ERFX の感受性をみると，*P. multocida* および *M. haemolytica* に対する $MIC_{90}$ は 2004 年から 2007 年まで 0.031 ～ 0.25 mg/L と低い値を維持したが，2008 年には 2 mg/L と若干上昇していた。2004 年度と 2007 年度に調査した 8 農場（A ～ H）由来細菌に対する ERFX の感受性は調査年度による差はほとんどなかった。しかし，2005 年度に調査した 8 農場（I ～ P）のうち 2 農場（K および M）では 2008 年度の分離株の多くに対して MIC が 2mg/L とやや高くなっていた（表 4）。

次に，ERFX の *U. diversum* 対する $MIC_{90}$ はほとんど変化なく推移したが，*M. bovis* に対するそれは 2005 年度に 32 mg/L と著しく上昇していた（表 4）。これを農場ごとに分析すると，A ～ H ならびに K ～ P 農場分離株では常に低い値で推移したが，2005 年度に I 農場で分離された 37 株のうち 31 株が 32 mg/L，5 株が 16mg/L と高い MIC を示し，同様に J 農場でも 5 株の MIC が 16 mg/L と高く，明らかな二峰性分布を示した（表 4，5）。

この成績に基づき，I 農場では FQ 製剤の使用を休止し，J 農場では使用頻度を減じた結果，2007 年度あるいは 2008 年度の *M. bovis* に対する MIC が I 農場では 0.25 ～ 8 mg/L，J 農場では 0.39 と 0.78 mg/L に低下した（表 5）。

### (3) 肉用牛飼養頭数と FQ 系抗菌製剤購入量

1999 年度を 100 とした時の肉用牛飼養頭数は，2005 年度が 103，2008 年度が 119 であった。また，同様に FQ 製剤のうち ERFX の購入量は 2005 年度および 2008 年度ともに 183，ダノフロキサシン（DNFX）のそれは 2005 年度が 122，2008 年度が 155 であった（図 1）。

**表 1**　呼吸器病罹患牛における年度ごとの起因菌分離成績

| 菌　種 | ’86~’87 (n=68) | ’88~’90 (n=106) | ’91 (n=37) | ’92~93 (n=63) | ’94~95 (n=55) | ’96~’97 (n=198) | ’98~2000 (n=192) | ’01~’02 (n=39) | ’03 (n=90) | 合　計 (n=848) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *M. haemolytica* | — * | — | 2 ( 5.4) | 12 (19.0) | 9 (16.4) | 22 (11.1) | 12 ( 6.3) | 9 (23.1) | 20 (22.2) | 86 (12.8) |
| *P. multocida* | 18 (26.5) | 56 (52.8) | 14 (37.8) | 27 (42.9) | 25 (45.5) | 81 (40.9) | 114 (59.4) | 23 (59.0) | 60 (66.7) | 418 (49.3) |
| *M. bovis* | 15 (22.1) | 84 (79.2) | 10 (27.0) | 15 (23.8) | 13 (23.6) | 53 (26.8) | 13 ( 6.8) | 14 (35.9) | 42 (46.7) | 259 (30.5) |
| *U. diversum* | 47 (69.1) | 49 (46.2) | 8 (21.6) | 0 | 0 | 24 (12.1) | 19 ( 9.9) | 5 (12.8) | 21 (23.3) | 173 (20.4) |
| 菌分離陽性頭数 | 66 (97.1) | 95 (89.6) | 26 (70.3) | 43 (68.3) | 41 (74.5) | 140 (70.7) | 141 (73.4) | 33 (84.6) | 79 (87.8) | 664 (78.3) |

数字は頭数，（　）は供試牛に対する %，*；検査せず

**表 2**　呼吸器病罹患牛由来株に対する ERFX の MIC

| 菌　種 | ’86~’87 | ’88~’90 | ’91 | ’92~’93 | ’94~’95 | ’96~’97 | ’98~2000 | ’01~’02 | ’03 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *M. haemolytica* | — * | — | — | — | 0.013<br>(0.013) | 0.20<br>(0.013~0.20) | 0.39<br>(0.013~0.39) | 0.78<br>(0.05~0.78) | 0.39<br>(0.05~0.39) |
| *P. multocida* | 0.78<br>(0.05~0.78) | 0.025<br>(0.025) | — | — | 0.013<br>(0.013) | 0.05<br>(0.013~0.20) | 0.025<br>(0.013~0.39) | 0.10<br>(0.013~0.78) | 1.56<br>(0.025~1.56) |
| *M. bovis* | 0.39<br>(0.20~1.56) | 1.56<br>(0.20~1.56) | — | — | 0.39<br>(0.39) | 1.56<br>(0.025~3.13) | 1.56<br>(0.10~1.56) | 0.20<br>(0.10~0.20) | 0.78<br>(0.10~0.78) |
| *U. diversum* | — | 0.39<br>(0.10~0.78) | — | — | — | 0.78<br>(0.10~0.78) | 0.39<br>(0.10~0.39) | — | 1.56<br>(0.10~1.56) |

上段が $MIC_{90}$，下段が MIC の範囲（単位；mg/L），*；検査せず

**表 3**　健康牛における年度ごとの起因菌分離成績

| 菌　種 | 2004 年 (n=202) | 2005 年 (n=194) | 2006 年 (n=191) | 2007 年 (n=190) | 2008 年 (n=112) | 合計 (n=889) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *M. haemolytica* | 54 (26.7) | 53 (27.3) | 52 (27.2) | 40 (21.1) | 10 ( 8.9) | 209 (23.5) |
| *P. multocida* | 136 (67.3) | 145 (74.7) | 146 (76.4) | 169 (88.9) | 79 (70.5) | 675 (75.9) |
| *M. bovis* | 87 (43.1) | 112 (57.7) | 64 (33.5) | 71 (37.4) | 45 (40.2) | 379 (42.6) |
| *U. diversum* | 71 (35.1) | 43 (22.2) | 64 (33.5) | 16 ( 8.4) | 28 (25.0) | 222 (25.0) |
| 菌分離陽性頭数 | 179 (88.6) | 180 (92.8) | 177 (92.7) | 183 (96.3) | 99 (88.4) | 818 (92.0) |

数字は頭数，(　) は供試牛に対する %

**表 4**　健康牛由来株に対する ERFX の MIC

| | 2004 年 | 2005 年 | 2006 年 | 2007 年 | 2008 年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 検査農場 | A~H | I~P | Q~Z | A~H,I | J~P |
| *M. haemolytica* | 0.25 (0.031~0.25) | 0.25 (0.031~0.25) | 0.25 (0.031~0.25) | 0.031 (0.031~0.25) | 2 (0.125~2) |
| *P. multocida* | 0.031 (0.031~1) | 0.031 (0.031) | 0.063 (0.031~1) | 0.031 (0.031~1) | 2 (0.125~2) |
| *M. bovis* | 0.25 (0.063~0.5) | 32 (0.063~32) | 0.5 (0.25~8) | 1 (0.25~8) | 0.78 (0.20~0.78) |
| *U. diversum* | 2 (0.5~4) | 4 (2~4) | — * | — | 1.56 (0.10~1.56) |

上段が $MIC_{90}$，下段が MIC の範囲（単位；mg/L），*；検査せず

**表 5**　I および J 農場における *M. bovis* の ERFX に対する MIC の比較

| I 農場 | MIC | 0.063 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2005 年 | 株数 (n=37) | | | 1 | | | | | | 5 | 31 |
| 2007 年 | 株数 (n= 8) | | | 3 | | | 1 | | 4 | | |
| **J 農場** | **MIC** | **0.063** | **0.125** | **0.25** | **0.5** | **1** | **2** | **4** | **8** | **16** | **32** |
| 2005 年 | 株数 (n=18) | 2 | | 11 | | | | | | 5 | |
| 2008 年 | 株数 (n= 8) | | | | 7 (0.39) | 1 (0.78) | | | | | |

MIC の単位は mg/L，J 農場の 2008 年は MIC 値が 0.39 と 0.78 mg/L

## 4．考　察

山形県内の肉用牛から分離された呼吸器病起因菌に対する ERFX の感受性は，多くの農場で 1986 年から現在までほとんど変わっていない。また，NOSAI 山形の薬剤耐性モニタリング事業として 2004 年度から 5 年間，健康牛由来起因菌の薬剤感受性検査を実施した。その調査対象の大半を占めた小中規模農場由来細菌では全く変化がみられなかったが，大規模育成農場由来細菌では ERFX の感受性低下がみられたものもあった。この要因として，小中規模農場では大規模農場に比べ BRDC 発生率が低く，ERFX の使用量が少ないことに加え，使用基準に準拠することにより使用量がある程度抑制されていることが挙げられる。一方，大規模農場の中でも哺育・育成農場では BRDC の発生率が高く，抗菌性物質使用量が多いことから，ERFX など FQ の使用量も増加することが挙げられる。

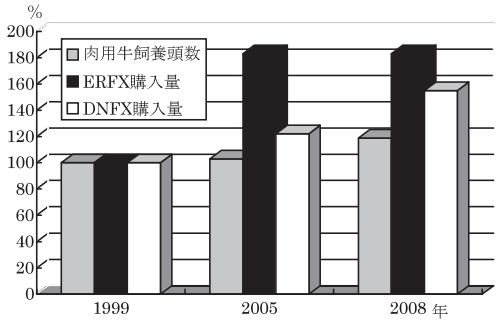


**図 1**　山形県の肉用牛飼養頭数と FQ 製剤購入の推移

今回の調査で 2005 年度に大規模な 2 つの育成農場で ERFX が *M. bovis* に低感受性を示した。これは同年度の検査前に当該農場で BRDC が多発し，二次感染対策として抗菌性物質を投与する機会が多く，結果的に FQ 製剤の使用量が急増していたことが一因であると推察された。そこで，これら農場での FQ 製剤の使用を休止または制限したところ，2 年後あるいは 3 年後には ERFX の *M. bovis* に対する感受性は改善された。

同様の現象が同時期に ABPC でも認められている。すなわち，BRDC 治療に ABPC を長期間第一次選択していた農場では，*P. multocida* に対する ABPC の MIC が上昇し臨床効果が低下したものの，3 年間の使用休止により MIC が再び低値を示した（未発表）。これらの成績は，臨床現場における使用量制限がその抗菌性物質に対する菌の感受性回復を促し，ひいては臨床効果の回復につながることを示唆している。抗菌力が低下したある種の薬剤がそれを回復するまでに要する期間は不明であり，薬剤の種類やそれまでの総使用量などにより農場ごとでも差があるものと推察されるが，使用制限が有効な手段の一つになり得るものと考えられた。

近年，医学および獣医学領域において，ERFX を含む FQ のさまざまな起因菌に対する耐性化に関する報告がみられる［1-6］。畜産現場における FQ 耐性に関する報告の多くは *M. haemolytica* の血清型 6 型に対するもの（二階堂と小原；北獣会誌講演要旨, 52（8）, 2008, 勝田;年次大会要旨集, 2009）であるが，幸い現時点では山形県で分離された *M. haemolytica* 6 型に耐性化は確認されていない（未発表）。しかし，これらの成績は，抗菌性物質の使用量に加え起因菌自体の変化にも留意する必要性をも示唆している。また，山形県における肉用牛飼養頭数は今後も緩やかながら伸び続けることが予想されることから，FQ 製剤使用量もそれに伴って増加する可能性が考えられる。農場ごとの薬剤感受性試験や治療プログラム検証などを通じ，同系抗菌薬をできるだけ長く使用できる環境を整えなければならない。

成績では触れなかったが，呼吸器病多発農場で分離起因菌に対し ERFX が高い感受性を示しているにもかかわらず，臨床効果が認められなかった事例に遭遇した。病性鑑定の結果，主因は牛 RS ウイルスであることが判明し，その後のワクチン接種により呼吸器病発生数が激減した（山形県中央家畜保健衛生所調べ）。この事例から，呼吸器症状と抗菌性物質を短絡的に結ぶことの危険性とともに，疫学的アプローチの重要性を学ぶことができた。すなわち，さまざまな検査成績や情報分析が科学的根拠を生み出し，臨床現場における抗菌性物質の慎重使用を可能にすると考えられた。

## 要　約

1986 年度から 2003 年度に，山形県において呼吸器病罹患牛 848 頭の鼻腔拭い液から分離された起因菌のエンロフロキサシン（ERFX）に対する薬剤感受性（MIC）を調べた。その結果，*Pasteurella multocida*，*Mannheimia haemolytica*，*Mycoplasma bovis* および *Ureaplasma diversum* は概ね高い感受性のまま推移していた。一方，2004 年度から 2008 年度の間に臨床的に健康な肉用牛の鼻腔拭い液から分離された起因菌の薬剤感受性を調べたところ，2005 年度に 2 つの肥育農場から分離された *M. bovis* の一部に FQ 低感受性株が認められた。この 2 農場において ERFX の使用を制限したところ，2 年後または 3 年後には MIC 値が低くなり，二峰性分布はみられなくなった。このことは，使用量と薬剤感受性との密接な関係を示唆している。一方，*P. multocida* と *M. haemolytica* に対する ERFX の $MIC_{90}$ は 2007 年度までは 0.031 ～ 0.25 mg/L と低値で推移したが，

2008 年度には他の 2 農場で分離された菌株の多くが 2 mg/L と 2005 年度に比べやや高くなっていた。本県の FQ 製剤購入量は現在も増加傾向にあることから，今後農場によっては同系製剤の使用頻度を制御する必要性が示唆された。

## 引用文献


1）Deguchi T, Kawamura T, Yasuda M, Nakano M, Fukuda H, Kato N, Okano Y, Kawada Y: *In vivo* selection of *Klebsiella pneumoniae* strains with enhanced quinolone resistance during fluoroquinolone treatment of urinary tract infections. Antimicrob Agents Chemother, 41, 1609-1611 (1997)

2）國東博之，小林　治，河合　伸：ニューキノロン経口抗菌薬の適用と限界．化学療法の領域，18，58-64（2002）

3）鎌田　寛：小動物における薬剤耐性菌の動向．動物抗菌会報，23，26-35（2005）

4）秋庭正人：動物に対するキノロン系抗菌剤の使用と耐性菌選択との関連．動物抗菌会報，30，29-33（2008）

5）高橋敏雄，守岡綾子，石原加奈子，木島まゆみ，小島明美，大園智子，舟橋かおり，田村　豊：国内における家畜由来耐性菌について．動物抗菌会報，23，9-16（2001）

6）小池新平，井上恭一，米山州二，市川　優，田島和彦：栃木県で過去 16 年間に分離された牛呼吸器病原因菌の薬剤感受性調査．日獣会誌，62，533-537（2009）


## Current Use and Clinical Efficacy of Fluoroquinolones in Livestock Field: Use of Enrofloxacin for Bovine Respiratory Disseases and Susceptibility of Causative Bacteria to the Antimicrobials


Toshihide KATOH

*Kitamurayama Branch Station, Central Livestock Clinic, Agricultural Mutual Aid Association of Yamagata Prefecture, 266-2 Nakata, Ooaza Chozenji, Murayama-shi, Yamagata 995-0201, Japan*



In vitro enrofloxacin (ERFX) susceptibility was examined in bovine respiratory disease-causing bacteria (*Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis and Ureaplasma diversum*) that were recovered from nasal swabs of diseased and apparently healthy cattle in Yamagata prefecture between 1986-2003 and 2004-2008, respectively. The minimum inhibitory concentrations (MICs) for ERFX in *P. multocida* and *U. diversum* isolates from diseased cattle and *M. haemolytica* and *P. multocida* isolates from healthy cattle tended to increase. These findings may be associated with the increase of the usage of fluoroquinolones (enrofloxacin and danofloxacin) for cattle increased in the prefecture between 1999 and 2008. On the other hand, when the use of fluoroquinolones on farms where ERFX-resistant *M. bovis* isolates were isolated has been disused or regulated for two or three years, MICs for ERFX were likely to decrease. This result suggests that the regulation of fluoroquinolone usage is effective for decreasing the prevalence of fluroroquinolone-resistant bacteria in cattle.

## 討　論（座長：田村　豊　酪農大，高橋敏雄　動薬検）

**質問**（平山紀夫，畜安研）

第一次選択薬の治療効果が 70％で，第二次選択薬を使うと 100％になったということですか。

**答**（加藤敏英）

その通りです。

**質問**（川崎武志，人と鳥の健康研究所）

過去の経験でブロイラー農場では耐性菌が出現した際，3 カ月使用せずにいると耐性菌が見られなくなったことがある。ブロイラーの飼養期間は約 1.5 カ月ですべての個体が入れ替わる。牛では 2 ～ 3 年使用しないと感受性が戻ってくるとのことだったのだが，その農場において飼養個体が全て入れ替わるのと関係するのか，牛は農場に飼養される期間はどのくらいか。

**答**（加藤敏英）

牛は農場に飼養される期間が 2 年から 3 年であるが，農場単位としてはその間にすべての個体が入れ替わっている訳ではない。したがって，農場単位で全個体が入れ替わることで感受性が回復したということではない。

**質問**（田村　豊，酪農学園大学）

臨床現場でサイクリング療法を行うにあたり，獣医師の意思統一をどのように行うのか。

**答**（加藤敏英）

獣医師全員で会議を重ねることにより，意思統一を図った。化学療法の知識が豊富な獣医師の強いリーダーシップが必要である。

**質問**（松本修治，大日本住友製薬）

①先生の発表の中に「フロルフェニコール（第一次選択）→ FQ（第二次選択）と，アンピシリン→ FQ」の二つのパターンが示されていますが，第一次選択薬を FF にするか，ABPC にするかはどこで分けていますか。

② ABPC は普通の製剤とロングアクティングで「ロングアクティングの方が良かった」という経験はお持ちですか。

**答**（加藤敏英）

①簡単に言うと *Mycoplasma* が混合感染しているかどうか，している場合にはフロルフェニコール，していない，あるいは *Mycoplasma* 関与の可能性が低ければアンピシリンと，大雑把だがそういう風に分けている。関与の有無については農場の過去の治療成績から推測しているが，それでうまくいかない症例については，また新たに考えることにしている。

② ABPC の濃度をあげる必要はないと思う。したがって，ロングアクティングのものをあえて使おうという選択はしない。むしろ，ABPC 系であれば，基準量の投薬を二回に分けて行った方が効果が上がっているという実例はある。