

動物用抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE SOCIETY OF ANTIMICROBIALS FOR ANIMALS

No. 32

November, 2010

動物用抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials
for Animals

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

目 次

今回の特別講演, シンポジウム開催にあたって	澤田拓士	1
------------------------	------	---

特別寄稿:

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	関谷辰朗	2
人獣共通細菌データベースの必要性	藤本修平	12

特 集:

1. 家畜における薬剤耐性菌の現状

1. 牛・豚由来マイコプラズマのマクロライド耐性機構と耐性株の現状	小林秀樹	25
2. 鶏由来大腸菌における薬剤耐性の疫学	村瀬敏之	32
3. 同一農場から分離された複数の薬剤耐性パターンを示す <i>Salmonella</i> Typhimurium の解析	菅原 克	43

2. 新効能動物用抗菌性物質製剤

1. 豚増殖性腸炎 (PPE) とリン酸タイロシンについて (効能追加)	福本一夫	50
2. オキシテトラサイクリン (効能追加)	豊田雅典	57

資 料:

犬および猫における薬剤耐性菌の現状	原田和記	63
抗菌薬の基本的選択方法	片岡 康	67

動物用抗菌剤研究会会則		71
-------------	--	----

動物用抗菌剤研究会報投稿規程		73
----------------	--	----

会務報告		75
------	--	----

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)		83
-----------------------------------	--	----

今回の特別講演・シンポジウム開催にあたって

澤田拓士（動物用抗菌剤研究会 理事長）

家畜の生産性阻害因子である細菌感染症の治療において抗菌薬は多大な貢献をしてきたが、同時に耐性菌の選択的増加をもたらすこととなった。その結果、耐性菌にも有効な新薬の開発とともに、既存の抗菌薬をより適切に、慎重に使用することによって耐性菌の増加を抑制し、有効な薬剤をより永く使用可能にする努力が払われている。究極の抗菌薬ニューキノロンとして登場したフルオロキノロン系抗菌薬は、これまで多大な効果を発揮してきた。しかしながら、最近では、家畜由来細菌の耐性化傾向が報告され、本耐性菌による人への健康被害が心配されるようになった。前回のシンポジウムにおいては、臨床現場における抗菌薬の慎重使用の実践と普及をさらに促進させるために、獣医療においても極めて重要な本抗菌薬に関する実態を知ることが目的として「家畜におけるフルオロキノロン剤の使用と耐性発現について」をテーマにして企画した。

今回の特別講演はこのことをふまえ、内閣府食品安全委員会で検討されてきた「家畜由来薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」に関して、本年3月に評価結果が出された「牛および豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」を中心に食品安全委員会事務局の関谷辰朗先生にご講演をお願いした。また、人医療現場において院内感染は久しい問題であるが、特に最近では多剤耐性菌による感染がクローズアップされている。これらの感染起因菌のデータベース化による人における感染

症対策の高精度化、高効率化に取り組んでおられる東海大学医学部の藤本修平先生に「人獣共通細菌データベースの必要性」についてご講演をお願いした。獣医療における感染症対策に対して示唆に富む内容と思われた。

シンポジウムIでは、「家畜における薬剤耐性菌の現状」を知るべく、特に耐性菌の疫学に焦点を当て、牛・豚由来マイコプラズマについては動物衛生研究所の小林秀樹先生に、鶏由来大腸菌については鳥取大学の村瀬敏之先生に、牛由来ネズミチフス菌については福島県会津家畜保健衛生所の菅原 克先生にご講演をお願いした。

さらに、シンポジウムIIでは、「新効能動物用抗菌性物質製剤」のテーマで、日本イーライリリー(株)の福本一夫先生に「リン酸タイロシン」について、「バルネムリン」および「チアムリン」についてノバルティスファーマ(株)の石井宏治先生に、「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ご講演をお願いした。

フルオロキノロン系抗菌性物質のリスクの程度が「中等度」であるとの評価結果にはやや安堵を覚えるが、評価の過程での多くの指摘事項をふまえて「適正使用」「慎重使用」の実践と普及へ継続的な努力が必要と思われる。今回も盛り沢山の企画であったが、何れのご講演も広範で豊富な内容を解りやすく纏めて話して頂いた。また、討論も活発でテーマの重要さが伺えた。演者の先生方に改めてお礼を申し上げたい。

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

関谷辰朗

内閣府食品安全委員会事務局評価課（〒107-6122 東京都港区赤坂5-2-20 赤坂パークビル 22F）

1. はじめに

国民の食生活が豊かになる一方、食生活を取り巻く環境は近年大きく変化し、国民の食に対する関心も高まってきた。また、どんな食品にもリスクがあるという前提で、科学的に評価し、適切な管理をすべきとの考え方（リスク分析手法）が一般化してきた。その情勢の変化に的確に対応するため、食品安全基本法が制定され、これに基づいて新たな食品安全行政を展開していくこととなり、平成15年7月に食品安全委員会が食品の安全に関するリスク評価（食品健康影響評価）を行う機関として内閣府に設置された。

食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導などのリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正にリスク評価を行う機関と位置付けられている。

食品安全委員会は、7名の委員から構成され、その下に添加物、農薬、微生物・ウイルス、動物用医薬品、肥料・飼料等といった危害要因ごとに専門調査会が設置されており、200名以上の各分野の専門家による審議が行われている。

さまざまな危害要因の中で、家畜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は、肥料・飼料等専門調査会および微生物・ウイルス専門調査会の合同専門調査会として「薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」を設置し、審議を行っている。

今回は、食品安全委員会における薬剤耐性菌に

関する食品健康影響評価のこれまでの取り組み、実際の評価結果の事例などについて紹介する。

2. 家畜等に使用される抗菌性物質と薬剤耐性菌に関するリスク評価

家畜等に使用される抗菌性物質としては、疾病の治療等を目的として「薬事法」（昭和35年法律第145号）に基づき農林水産大臣が承認する動物用医薬品および家畜等の飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進、いわゆる成長促進を目的として「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」（昭和28年法律第35号。以下「飼料安全法」という）に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物がある。

これらの抗菌性物質が使用されることにより、薬剤耐性菌が選択され、食品の摂取を通じて人に感染し医療に影響を及ぼす可能性について国内外の関心が高まる中、飼料添加物として指定されている抗菌性物質およびそれと同系統の動物用医薬品の使用により選択される薬剤耐性菌について、平成15年に農林水産省から食品安全委員会に対して食品健康影響評価（リスク評価）が要請されている。また、動物用医薬品の個別の製剤の承認や再審査に伴う農林水産省からの評価要請に基づいて、薬剤耐性菌に関する評価が行われる。

これらの評価要請に対して、食品安全委員会では、まず、家畜等に使用される抗菌性物質の薬剤耐性菌の評価指針を策定し、次に、人の医療で使用される抗菌性物質の重要度のランク付けを定めた上で、関連の科学的情報を用いて順次評価を実

施しているところである。

これまでに、飼料添加物として使用されているモネンシナトリウムの薬剤耐性菌に関する評価、動物用医薬品として使用されている牛および豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関する評価を行った。

3. 薬剤耐性菌の評価指針

食品安全委員会では、動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌が、食品を介して人に健康上の影響を与える可能性およびその程度について評価するための指針として、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」[1]（以下「評価指針」という）を定め、評価の進め方や評価に当たって必要となる科学的情報などについて示している。

評価指針における評価の流れは、以下に示すとおりである（図1）。

(1) ハザードの特定

まず、抗菌性物質と細菌の多くの組み合わせの

中に存在し、家畜等に動物用抗菌性物質を使用した結果として選択され、食品を介して人に対して健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌（食品由来の病原細菌など）を「ハザード」として特定する。

特定したハザードについて、以下の各ステップにより評価を行う。

(2) 発生評価

動物用抗菌性物質が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性およびその程度を評価する。発生評価の範囲は、動物用抗菌性物質を家畜等に使用した時点から、当該家畜等又は当該家畜等から生産された畜水産食品が農場又は養殖場を出るまでとする。

(3) 暴露評価

人が畜産物を摂取して、ハザードにさらされる可能性およびその程度を評価する。暴露評価の範囲は、家畜等および畜水産食品が農場又は養殖場から出荷され、輸送、と殺および加工などされ、人がこれら畜水産食品を入手し、摂取するまでとする。

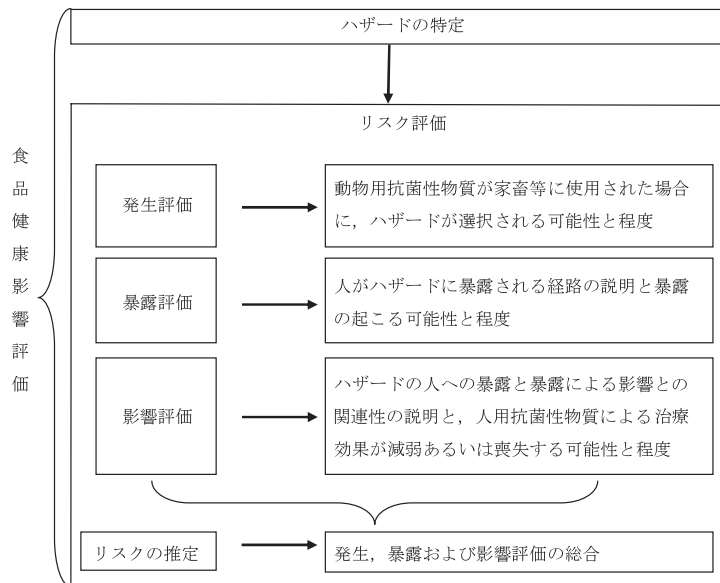


図1 「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」に基づく食品健康影響評価の進め方

人がハザードに暴露されうる経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱を推定し、畜水産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性およびその程度を推定する。

(4) 影響評価

影響評価では、人のハザードによる暴露およびその結果生じる現象との間の関連性を明らかにする。ハザードに暴露されることにより起こり得る人の健康上の結果および人用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、治療効果が減弱あるいは喪失する可能性およびその程度を推定する。

(5) リスクの推定

リスクの推定では、特定したハザードによるリスクを発生、暴露および影響評価の結果をもとに、総合的に推定する。家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人が当該耐性菌に起因する感染症を発生した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性およびその程度を推定する。

評価指針では、原則として、リスク評価結果が、「高度」、「中等度」、「低度」又は「無視できる程度」といった定性的用語で表現される定性的リスク評価を行うこととしている。

(6) その他の考察

食品安全委員会は、得られた食品健康影響評価結果から、対応すべきであると判断したリスク管理措置について、必要に応じて考察を行う。

4. 抗菌性物質の重要度ランク付け

評価の各ステップの中で、影響評価は人が「ハザード」として特定された薬剤耐性菌に暴露された結果、生じる可能性がある疾病と当該疾病の治療に用いられている人用抗菌性物質の医療上の重要性を考慮して行われる。そこで、食品安全委員会では、人用抗菌性物質の医療分野における重要度のランク付けを行い、「食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度

のランク付けについて」[2]（以下「重要度ランク付け」という）を定めている。

ランク付けを行うに当たって、少なくとも次の4点を考慮する必要があると判断された。

- ・当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬の有無
- ・当該抗菌性物質の治療対象となる病原菌に対する抗菌活性および抗菌スペクトル
- ・治療対象である病原菌に人が感染した場合に、引き起こされる健康被害の程度
- ・当該抗菌性物質に対する細菌の薬剤耐性化のメカニズム

これらのうち、「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬の有無」に主眼をおき、他の3点についても総合的に考慮した上で、食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度として、抗菌性物質の系統を中心に、「Ⅰ：極めて高度に重要」、「Ⅱ：高度に重要」、「Ⅲ：重要」の各ランク付けを行った（図2）。

フルオロキノロン系抗菌性物質、第3世代および第4世代セフェム系抗菌性物質などは、「ある特定の人の疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの」であるとして、「Ⅰ：極めて高度に重要」にランク付けした。

薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、この重要度ランク付けを考慮して、評価指針および評価指針で求めた関連の科学的情報に基づいて総合的に行う。

5. 家畜等に給与するモネンシナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について

(1) モネンシナトリウムについて

モネンシナトリウムは、飼料安全法に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途として昭和51年に飼料添加物に指定されたポリエーテル系抗生物質である。抗菌性物質の飼料添加物については、添加することができる飼料の種類や使用方法などが飼料安全法に基づき規定されており、モネンシナトリウムは鶏、牛お

I：極めて高度に重要

ある特定の人の疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの

14員環および15員環構造を有するマクロライド系（エリスロマイシンを除く）、カナマイシン系のアルベカシン、カルバペネム系に属するもの、グリコペプチド系に属するもの、第3世代（オキサ型を含む）および第4世代セフェム系に属するもの、フルオロキノロン系に属するものなど

II：高度に重要

当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がIIIにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合

β-ラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの、カナマイシン系の耐性菌抵抗性を改良したもの（アルベカシンを除く）、ゲンタマイシン・シノマイシン系およびストレプトマイシン系に属するもの、第2世代セフェム系（オキサ型を含む）に属するもの、テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したものなど

III：重要

当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの。

16員環構造を有するマクロライド系、アストロマイシン系、スペクチノマイシン系、フラジオマイシン系およびカナマイシン系の天然型に属するもの、オールドキノロン系に属するもの、クロラムフェニコール系に属するものなど

図2 食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付け（抜粋）

よびうずら（産卵中のものは除く）の飼料に使用される。これら以外の家畜等の飼料に添加することはできない。

(2) 評価結果について

モネンシンナトリウムについては、農林水産省からの評価要請に基づき、薬剤耐性菌に関するワーキンググループで2回審議が行われ、評価結果を平成18年9月に農林水産大臣あて通知した[3]。

モネンシンナトリウムは、これまで人の医療では使用されておらず、化学構造が類似した人用抗菌性物質および交差耐性を示す物質はないことが確認されている。

したがって、食品健康影響評価としては、モネンシンナトリウムの家畜等への給与によりモネンシン耐性菌が選択される可能性は否定できないが、現時点において、モネンシンおよび類似の抗菌性物質が人で使用されていないこと、モネンシ

ンが人で使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという報告がないことから、「モネンシン耐性菌が食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる」と結論した。

なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報については、必ずしも現時点で十分とは言えないことから、リスク管理機関である農林水産省において、引き続き情報の収集に努めるべきとされた（図3）。

6. 牛および豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について

(1) フルオロキノロン系抗菌性物質の評価の経緯など

フルオロキノロン系抗菌性物質は、動物用医薬品として疾病の治療に使用されるものであり、今回の評価は、農林水産省から評価要請のあった薬事法に基づく動物用医薬品製剤の承認や再審査

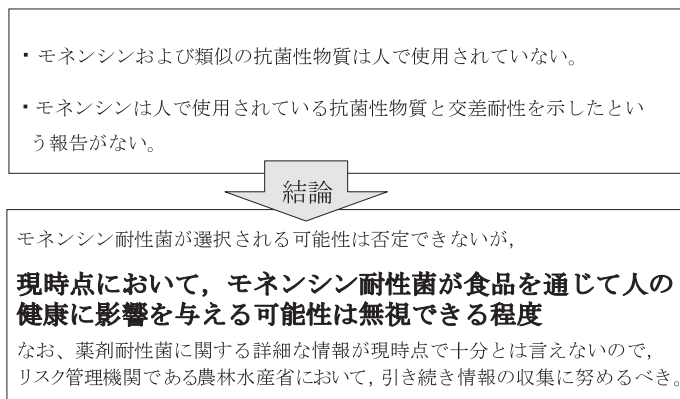


図3 家畜等に給与するモネンシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

に伴う食品健康影響評価のうち、薬剤耐性菌を介した影響についての評価として、牛および豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤について、評価指針および重要度ランク付けを踏まえて評価を行った。

薬剤耐性菌に関するワーキンググループで計4回にわたって審議が行われ、本年3月に食品安全委員会委員長から農林水産大臣あてに評価結果を通知した [4]。

なお、鶏を使用対象動物としたフルオロキノロン系抗菌性物質製剤についても農林水産省から評価要請がされているが、鶏については、飼養形態や食肉の加工工程、動物用医薬品の使用方法や状況などが異なり、牛および豚とはリスク評価も異なると考えられることから、今回は、牛および豚に限定した評価を行うこととし、鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質については、別途、評価することとした。

今回、評価要請があったフルオロキノロン系抗菌性物質製剤は、エンロフロキサシン (ERFX)、オルビフロキサシン (OBFX)、塩酸ジフロキサシン (DFLX)、ノルフロキサシン (NFLX)、マルボフロキサシン (MBFX) を有効成分とし、牛の肺炎、牛の大腸菌性下痢症、豚の胸膜肺炎、豚の大腸菌性下痢症などの治療を効能・効果とした製剤である。

(2) ハザードの特定

フルオロキノロン系抗菌性物質は、全く同一成分、又は構造が非常に類似している成分が動物用および人用に使用されている場合がある。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、成分が異なっても構造や作用機序は類似していることから、成分によって交差耐性の程度が若干異なる可能性はあるものの、同系統内で相互に交差耐性を示すと考えられる。

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(平成10年法律第114号)に基づく一類から五類までの感染症および国立感染症研究所により主要な腸管感染症(食中毒を含む)として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出した。なお、カンピロバクター感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬として推奨されていないが、国内における食中毒の発生動向を踏まえてハザードの特定に係る検討対象とした。

これらの感染症のうち、その感染経路、発生状況などから国内の牛および豚由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、腸管出血性大腸菌症、サルモネラ感染症(チフス菌 (*Salmonella* Typhi) およびパラチフス菌 (*S. Paratyphi* A) によるものを除く。以下同じ) およびカンピロバクター感染症であると考えられた。

また、腸管出血性大腸菌およびサルモネラ（チフス菌およびパラチフス菌を除くサルモネラ属菌。以下同じ）は、フルオロキノロン系抗菌性物質が人医療分野で対象としている腸管感染症の病原菌とされている。このほかに、フルオロキノロン系抗菌性物質は、原因菌が特定されていない段階での腸管感染症の治療薬としても使用されており、カンピロバクター感染症に対しても投与されている場合があるものと考えられる。

したがって、これらの感染症については、原因菌がフルオロキノロン耐性菌であった場合、人の治療に対して悪影響を及ぼすという可能性は否定できないと考えられた。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛および豚に対してフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することにより薬剤耐性が選択された腸管出血性大腸菌、サルモネラおよびカンピロバクターを特定した。

(3) 発生、暴露、影響の各評価とリスクの推定

特定されたハザードごとに、発生、暴露および影響の各ステップの評価を行い、それらの結果から総合的にリスクを推定した。

ア. 腸管出血性大腸菌

いずれのハザードについても、フルオロキノロン耐性に大きく影響するのは染色体上の遺伝子であるが、プラスミド上に存在するキノロン耐性遺伝子も見出されており、それらが細菌間で伝達される可能性があると考えられた。

腸管出血性大腸菌については、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛および豚に使用されることに

よりハザードが選択される可能性があり、牛および豚由来大腸菌ではフルオロキノロン耐性菌が認められている。しかしながら、耐性率や MIC 分布に大きな変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断された。

また、暴露評価においては、ハザードが食品を介して人へ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できることなどから、牛および豚由来食品が適切に管理および消費されている限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられ、暴露評価は「低度」と判断された。

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が重要度ランク付けにおいて「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされていること、また、ホスホマイシンおよびカナマイシンといった系統の異なる代替薬は存在するものの腸管出血性大腸菌感染症に対する推奨薬とされていること、さらに、当該感染症が重篤化する可能性は否定できないことから、影響評価は「高度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、腸管出血性大腸菌のハザードによるリスクは「中等度」と判断された（表 1）。

イ. サルモネラ

サルモネラについては、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛および豚に使用されることによりハザードが選択される可能性があり、牛および豚由来サルモネラでは、高度なフルオロキノロン耐性菌も報告されているが、全体的には MIC 分布

表 1 牛および豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価とリスクの推定

評価項目	ハザード		
	腸管出血性大腸菌	サルモネラ	カンピロバクター
発生評価	低度	低度	中等度
暴露評価	低度	低度	低度
影響評価	高度	高度	中等度
リスクの推定結果	中等度	中等度	中等度

に大きな変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断された。

また、暴露評価においては、ハザードが食品を介して人へ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できることなどから、牛および豚由来食品が適切に管理および消費されている限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられ、暴露評価は「低度」と判断された。

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が重要度ランク付けにおいて「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされていること、また、ホスホマイシンおよびアンピシリンといった系統の異なる代替薬は存在するもののサルモネラ感染症に対する推奨薬とされていること、さらに、当該感染症の重篤性から、影響評価は「高度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、サルモネラのハザードによるリスクは「中等度」と判断された（表 1）。

ウ. カンピロバクター

カンピロバクターについては、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛および豚に使用されることによりハザードが選択される可能性があり、家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (JVARM) による健康家畜由来菌の抗菌性物質感受性調査において、豚由来 *Campylobacter coli* の耐性率が、調査初年度である 1999 年と 2007 年のデータ間に統計学的に有意な差が認められていることなどから、現段階における発生評価としては「中等度」と判断された。ただし、この豚由来 *C. coli* の耐性率に関しては、現時点で得られている調査データからのみでは、最終的な結論付けを行うことは困難であり、豚由来カンピロバクターについては、引き続き薬剤耐性菌の発生動向を注意深く監視するとともに、より詳細な関連情報や科学的知見を収集していく必要があると考えられる。

暴露評価においては、ハザードが食品を介して人へ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な

食中毒対策により感染が予防できることなどから、「低度」と判断された。

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が重要度ランク付けにおいて「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされているが、カンピロバクター感染症に対しては、原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される可能性はあるものの、マクロライド系抗菌性物質およびホスホマイシンが推奨薬とされていること、また、ギラン・バレー症候群との関連性も指摘されているが、症状が重篤化する可能性が大きいとは言い切れないことなどから、影響評価は「中等度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、カンピロバクターのハザードによるリスクは「中等度」と判断された（表 1）。

(4) 食品健康影響評価結果

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での評価としては、評価対象動物用医薬品であるフルオロキノロン系抗菌性物質が、牛および豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛および豚由来食品を介して人がハザードに暴露され、人用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は「中等度」と考えられた。

なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況などを含め新たな科学的知見・情報の収集が必要であるとされた。

(5) その他の考察

フルオロキノロン系抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、現在次のような適正使用などのためのリスク管理措置が講じられている。

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、薬事法に基づき要指示医薬品に指定されているため、獣医師などの処方せん又は指示を受けた者以外には

販売してはならないとされている。また、獣医師法（昭和24年法律第186号）により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。

さらに、フルオロキノロン系抗菌性物質は、人用医薬品としてもその重要性が高いことから、動物用医薬品としての承認は、薬剤耐性菌の発現や選択などを防止する観点から、用法・用量において投与期間を最長で5日以内に限定するとともに、薬事法に基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第二次選択薬として使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすることなどが規定されている。

動物用医薬品としての承認取得後には、製造販売業者に対して、販売数量、当該医薬品を使用した施設における耐性菌発現状況調査結果（対象動物から分離された有効菌種および公衆衛生に係る菌種（サルモネラ、カンピロバクター、大腸菌および腸球菌）などの定期報告および使用者への適正使用の確保のための情報提供の義務付けなどが措置されている。

牛および豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、今回の評価結果を踏まえ、これらの適正使用確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集などのリスク管理措置などの徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠であるとされた。

また、薬剤耐性菌のモニタリングについては、家畜－食品－人という一連の過程の中で、薬剤耐性菌の動態をモニタリングすることが有効であり、今後、関係リスク管理機関が連携の上、疫学的評価・検証に耐える包括的な薬剤耐性菌モニタリング体制を構築し、薬剤耐性獲得状況について継続的に調査・監視することが望まれる。

評価対象動物用医薬品の承認および再審査に当たっては、承認および再審査後のリスク管理状況

やモニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報などの収集、検証を行った上で、国際機関などにおける検討状況なども踏まえ、必要に応じて薬事法に基づく再審査や再評価などにより、改めて評価を実施することが必要であるとされた。

7. おわりに

今回、食品安全委員会における家畜などに使用される抗菌性物質の薬剤耐性菌に関する取り組みを紹介したが、国際機関や諸外国などにおいても、これまでに抗菌剤耐性に関するガイドラインの策定など、様々な取り組みがなされてきている。現在、Codexの抗菌剤耐性に関する特別部会において、食品由来の抗菌剤耐性菌に係るリスク分析に関するガイドラインの検討も行われているところである。

食品安全委員会では、国際的な動向や薬剤耐性菌に関する科学的知見などを踏まえて、農林水産省から評価要請されている動物用抗菌性物質について、引き続き薬剤耐性菌に関するリスク評価を行っていくこととしている。

（本論文は関係法規、評価指針、答申通知を基に解説したものであることから、それらで使用されている用語を用いた）

引用文献

- 1) 食品安全委員会決定（平成16年9月30日）：家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針 http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryou/taiseikin_hyoukasisin.pdf (2004)
- 2) 食品安全委員会決定（平成18年4月13日）：食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryou/taiseikin_rank.pdf (2006)
- 3) 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（平成18年9月21日付け 府食第744号）家畜等に給与するモネンシナトリウム

による薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について http://www.fsc.go.jp/fsciiis/attachedFile/download?retrievalId=kya20070419050&fileId=06_001_001 (2006)

- 4) 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 3 月 25 日付け 府食第

240 号）牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について http://www.fsc.go.jp/fsciiis/attachedFile/download?retrievalId=kya20071024051&fileId=06_001_003 (2010)

Risk Assessment Regarding Antimicrobial-Resistant Bacteria Selected by Antimicrobial Use in Food Animals

Tatsuro SEKIYA

*Secretariat for the Food Safety Commission, Cabinet Office, Government of Japan,
Akasaka Park Building 22F, 5-2-20 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-6122, Japan*

The Food Safety Commission (FSC) has been conducting risk assessments of antimicrobial-resistant bacteria selected by antimicrobial use in food animals as feed additives and veterinary medicinal products, requested by the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. FSC has developed “Assessment Guideline for the Effect of Food on Human Health Regarding Antimicrobial-Resistant Bacteria Selected by Antimicrobial Use in Food Animals” to provide information on the policy and procedure of risk assessment, and has also released “Ranking of the Importance of Antimicrobials against Bacteria which Affect Human Health through Food Commodities” as a basic material to perform a risk assessment. FSC has carried out the following risk assessments and submitted its opinion to the risk management body.

-Antimicrobial resistant bacteria selected by use of monensin sodium as feed additives.

-Antimicrobial resistant bacteria selected by use of fluoroquinolones in bovine and swine as veterinary medicinal products.

討 論（座長：澤田拓士，日獣大）

質問（浅井鉄夫，動薬検）

- ①牛・豚用のフルオロキノロン系薬剤の評価，飼養形態と使用方法と処理・加工工程の話があったが，鶏用とを分けた理由は，処理・加工工程での違いが大きな要因ですか。
- ②ハザードを特定するときに 3 種類の評価があったが，鶏で行う場合のハザードはどういうものが挙げられますか。
- ③食品由来細菌の耐性率などが上がったときにまた評価をするとあったが，どういうシナリオで再評価するのですか。全体を処理し直して再評価する

のですか。

- ④モネンシンと同種のもの評価について意見をお聞かせ下さい。
- ⑤今後の予定について決まっていればお聞かせ下さい。

答（関谷辰朗）

- ①牛・豚と鶏では処理・加工工程に差があるほか，抗菌性物質の使用状況や飼育形態も異なる。そのため，鶏用は評価に必要な資料が整い次第，別途評価を行うこととした。
- ②ハザードとして何が特定されるのかは評価の中で

検討されるものであり、現時点では分からないが、3つに固定されたわけではない。新たに必要なものがあれば特定する。それは牛、豚であっても同様である。

- ③今回は全体を見てリスクは中等度ということだったが、例えば新しい知見が得られた部分だけ再評価する形も考えられる。内容が大きく変われば、全体的に評価し直さなければならない。
- ④モネンシンと同種のものについては同じような評価になると思われる。纏めて評価するのが適切かどうかはケースバイケースで判断される。
- ⑤鶏用のフルオロキノロンや新しい承認関係の案件などがあるが、評価に必要な資料がそろったものから始める。

発言 (中村政幸, 畜安研)

食品安全委員会の食品健康影響評価を実施する場合、データが不足し情報不足となることがある。研究者の研究目的とは多少異なる部分もあることが要因と思われる。また、データの開示による影響が大きく、利用できないことも要因である。

質問 (高橋敏雄, 日獣大)

- ①現在、EUにおいてはAGP(モネンシンなどの抗

コクシジウム剤を除く)の全面使用禁止がなされている。しかし、今後1~2年でこの予防の原則に基づくリスク管理措置を根本的に見直し(解禁も含めて)が行われる予定である。このEUの対応に関しての情報収集およびその反映については、食安委は今後、どのようなコンセプトに基づき対応していく予定ですか。

- ②微生物学的安全性(マイクロバイオリジカルセーフティー)に基づくADIに関して、食安委の取り組みを簡潔に説明していただきたい。

答 (関谷辰朗)

- ①EUでは2006年に成長促進目的の抗菌性物の使用禁止がなされているが、抗コクシジウム剤は使われている。食品安全委員会では、国際的な動向についての情報収集を行っており、それらも含めて、科学的知見に基づいて評価を行っていききたい。
- ②微生物学的ADIは、人が残留した抗菌性物質を摂取したときの腸内細菌への影響の観点で一日摂取許容量を算出するものである。通常、毒性学的ADIと比較して小さい値をその物質の最終的なADIとしている。

人獣共通細菌データベースの必要性

藤本修平

東海大学医学部基礎医学系生体防御学 (〒 259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143)

1. はじめに

医学の進歩によって 20 年ほど前には治療が困難であった様々な重症疾患の治療が可能になりそれらの疾患の予後は著しく改善した。これを可能にした高度先進医療では、呼吸、循環、血液浄化、水・電解質・栄養管理などのために様々な人工物の挿入が行われ、このことが、免疫抑制作用のある薬剤の使用、高齢者の増加とともに易感染患者を増加させた。易感染患者は非病原菌によって日和見感染症を発症する。日和見感染菌は常在菌や環境菌であり、抗菌薬が多用されている病院環境に長時間存在するため、これらの菌のうち感性菌は淘汰され耐性菌、中でも多剤耐性菌、高度耐性菌が選択される。このため、今日の日和見感染症は多剤耐性菌、高度耐性菌による難治感染症となる。もう一方で、新規抗菌薬の開発は著しく不調で、有効な治療薬の枯渇が目前に迫っている。筆者らはこの問題に、感染対策の高精度化、高効率化によって対峙することを考えた。具体的には、電子化による高精度化によって、①院内感染症の抑制、②耐性菌の拡散抑制を効率的に行うことを計画し、その実現のために、①標準化、②電算化手法（アルゴリズム）の開発を進め、複数のシステムを開発してきた。耐性菌の拡散の問題は、人由来菌だけの問題ではなく、広く地球環境に関わるもので、中でも人を含む動物の腸管などに存在する常在細菌の耐性化は大きな問題である。したがって、これらを一元的に扱うことができるデータベースの構築は重要な課題である。本稿では、最初に人の日和見感染症、耐性菌の選択、抗菌薬

開発の状況などの問題について概説する。次に、これに対して筆者らが行ってきた感染対策の高精度化・電子化について述べ、高精度化・電子化によって得られる効果について理解頂けるようにする。

2. 日和見感染症とは何か

病原体は、気道、便などの常在細菌叢、感染病巣、保菌者、環境などの感染源 (reservoir) から排泄門戸 (portal of exit)、感染経路 (mode of transmission) を介して侵入門戸 (portal of entry) に至り、生体は侵入門戸で病原体に暴露される。病原体は付着、侵入、定着、増殖、細胞内侵入、毒素生産などの病原性を発揮して (顕性) 感染症や不顕性感染をおこす。このような病原体の病原性と表裏一体をなしているのが生体側 (宿主側) の生体防御能である (図 1)。

生体防御能のうち、侵入門戸での防御は最初の大きな防護壁となる。健常な皮膚や粘膜の存在は物理的障壁となり、さらにそれらの持つ生理的機能、常在細菌叢の存在が病原菌から生体を防御する。液性、細胞性、貪食細胞などのいわゆる免疫機能も一部は S (M) ALT (skin (mucosa) associated lymphoid tissue) あるいは分泌型 IgA などによって侵入門戸においても生体防御能を発揮するが、これらのいわゆる免疫機能は侵入門戸が破られた後に生体防御の主役となる。

侵入門戸での生体防御能の基本は皮膚や粘膜が健常であることである。皮膚は外傷や熱傷によっても破られるが、血管カテーテル、ドレインの挿入などは皮膚を破り、物理的障壁としての機能

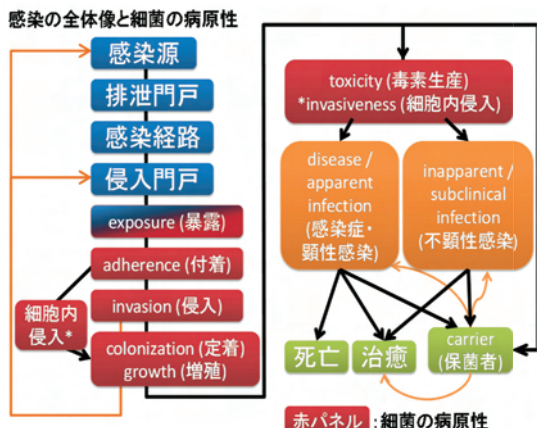


図1 感染の全体像と細菌の病原性

病原体は感染源から排泄門戸，感染経路を介し，侵入門戸で生体に暴露する。さらに，赤パネルで示した様々な病原性によって感染症，不顕性感染を引き起こす。病原性と表裏一体をなして生体を感染症から守る仕組みを生体防御能と呼ぶ。

を損なう。目においては瞬きや，流涙が異物の侵入を防いでおり，これらの機能の損失は防御能の損失となる。気道では粘液，繊毛運動が異物の侵入を防いでいるが，気管内への挿管は気道粘膜の内側に行われ，挿管チューブの内面には粘液分泌細胞も繊毛もないため，これらの防御機能は働かない。常在細菌叢や小腸において速い蠕動運動によって内容が小腸を短時間に通過することも防御機能を担う。腸管の手術後など蠕動運動が不十分な状態で抗菌薬が長期間投与されると常在細菌叢が破壊され，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が選択的に増殖し，さらに蠕動が不十分なため腸炎を発生させるのに十分な毒素を生産する時間が与えられるため，MRSA腸炎が発生する。これは，蠕動運動の障害(イレウス状態)と常在細菌叢の破壊(菌交代現象)が重なって起こる現象である。泌尿生殖器系では膣の常在細菌叢(乳酸桿菌)，膀胱の flushing action，尿道括約筋によるバリアーなどが知られる。神経性疾患による膀胱機能の障害(残尿の増加)，尿道カテーテルの挿入はこれらの防御機能を損なう。

侵入門戸が破られた後，生体防御の主役はいわゆる免疫機能に移る。生体防御能を損なうあらゆる行為が易感染性を生む。健康な人の全ての生体

- 皮膚を貫通するカテーテル
 - 粘膜の機能を損なうカテーテル(気管内チューブなど)
 - 瞬き，繊毛運動，腸管運動，膀胱機能など物理的防御機構の障害
 - 常在細菌叢の破壊
 - 細胞性・液性免疫，貪食細胞の障害
 - その他
- 生体防御機構を傷害する全ての行為が易感染性を生む。

図2 易感染性を生む行為

1. 生体防御能に対抗する菌側の仕組みを「病原性」と呼ぶ。(細菌の病原性に対抗する生体側の仕組みを「生体防御能」と呼ぶ。)
2. 健康な人の生体防御能に打ち勝って感染症を起こす菌を「病原菌・強毒菌」と呼ぶ。
3. 生体防御能に欠陥のある個体を「易感染患者」という。
4. 生体防御能に欠陥があるために「病原菌」でない菌が起こす感染症を「日和見感染症」と呼び，その菌を「日和見感染菌」と呼ぶ。

図3 日和見感染症の定義

防御能に打ち勝って感染症を発症させる菌を「病原菌」・「強毒菌」と呼ぶ。生体防御能に欠陥がある状態を易感染性と呼び，生体防御能に欠陥がある患者(易感染性のある患者)を易感染患者と呼ぶ。このような患者は病原菌で無い菌，「非病原菌」・「弱毒菌」によっても感染症を発症する。そのような感染症を「日和見感染症」と呼び，その原因となる菌を「日和見感染菌」と呼ぶ(図2)(図3)。我々の周りにもっともふんだんに存在する非病原菌(弱毒菌)は常在細菌で，次に多く接するのは環境菌である。このため，日和見感染菌は常在菌と環境菌にほぼ限定される。

3. 多剤耐性菌による難治院内感染症の増加は不可避

病院内では抗菌薬が多用されており，患者の体内に常在する常在菌のうち抗菌薬が有効な感性菌は淘汰され耐性菌が選択的に残るようになる。また，抗菌薬は尿や便にも排泄され，環境菌においても耐性菌の選択が生ずる可能性がある。

一般に耐性菌は感性菌に比べて発育が悪く，感

性菌と耐性菌が共存する環境では耐性菌は細菌叢から脱落するかあるいは、絶対的少数となって残る。このような状態で起因菌に関する治療が行われた場合、感性菌がほとんどであるので抗菌薬によってその数が十分に少なくなれば患者は治癒に向かうことが多い。さらに、その後耐性菌が増殖して病勢が復活することがあったとしても患者が治癒するか不幸な転機をとるまで治療が行われるため、起因菌において耐性菌の選択が個体レベルで発生することは少ない。しかし、常在菌や環境菌に対しては生体防御機能が機能しないためごく少数の耐性菌も選択され耐性菌が感性菌に置き換わると言うことが起こる。耐性菌の選択は、常在細菌叢、あるいは、環境菌で起こる現象なのである。

病院内では日和見感染症の原因となる常在細菌、環境菌のうち抗菌薬の有効な感性菌は淘汰され、耐性菌、中でも多剤耐性菌、高度耐性菌は選択を受けやすく病院内に残りやすい。多剤耐性菌、高度耐性菌が蔓延するのはこのような理由による。今日、臨床分離される多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の多く、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の一部は現存する全ての抗菌薬に耐性を示す。これらの菌による院内感染症が発生すると抗菌薬による治療は困難になる。

今日、院内感染症を取り巻く状況は多剤耐性菌による難治感染症の問題に加えて、人口構成の高齢化が生んだ有病者の増大と医療費負担人口の減少による医療福祉経済の破綻、さらに、過剰な株式経済の圧力による新規抗菌薬の開発抑制に伴う有効な抗菌薬の枯渇という問題を抱えており事態は深刻である (図4)。

4. 有効な抗菌薬の枯渇

これまで各種抗菌薬が発売されてきたがいずれの抗菌薬に対しても耐性菌が見いだされ、臨床上的の問題になってきた [1,2]。耐性菌が出現し問題になるとそれを克服する新規抗菌薬が開発されて耐性菌に対する対策として用いられてきた [1,2]。現在、新規抗菌薬の開発は著しく低調である。日本における新規抗菌薬の発見の報告と発売を5年ごとにまとめた (図5)。新規抗菌薬の発見の報

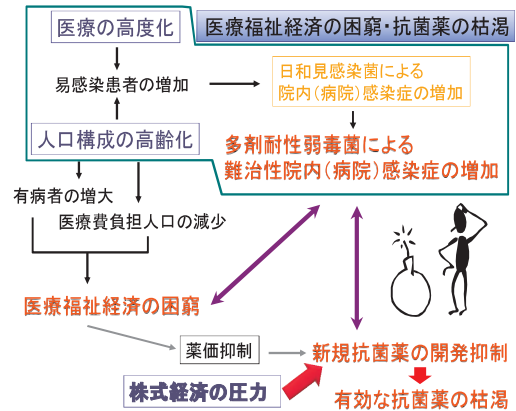


図4 院内感染症を取り巻く諸問題
医療の高度化、人口構成の高齢化により多剤耐性菌による難治院内感染症は不可避の問題となった。同時に人口構成の高齢化は医療福祉経済を破綻に追い込み、さらに、株式経済の圧力によって有効な抗菌薬が枯渇している。

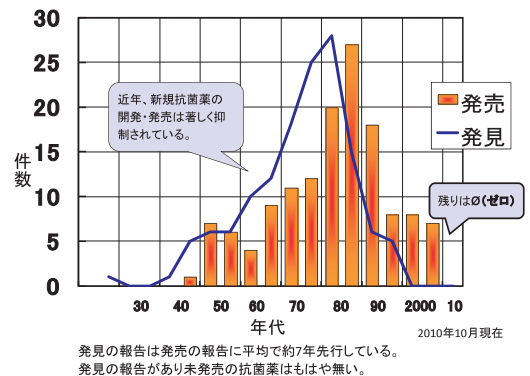


図5 新規抗菌薬の発見の報告・発売 (日本)
日本における新規抗菌薬の発見の報告、発売を5年ごとにまとめた。新規抗菌薬の発売は1980年代にピークがありその後減少傾向である。2000年代に入ってから発売に結びつく発見の報告は一件もない。発見の報告は発売に平均約7年先行している。現在発見の報告があっても発売待ちの新規抗菌薬は一件もなくなっている。

告から発売までの平均が約7年であること、2000年代に入って発売に結びつく新規抗菌薬発見の報告が一件もないことから、これから平均で7年程度は新規抗菌薬の発売が期待できない。これは、日本国内だけでなく、米国でも [3]、全世界的にも [4] 同様である。さらに、製薬会社は1980年代末より新規抗菌薬開発に消極的で一方で1990年代には米国で製薬会社の数が1/3程度まで減少

する合併が進み、2000年代に入ってから、残った製薬会社がさらに開発から離脱する状況となっている [5]。細菌感染症はすべての人が罹患する可能性のある疾患であるにもかかわらずその治療薬である抗菌薬が orphan drug 化しつつあり深刻な状況である。

5. 感染対策の高精度化

このような状況の中で国民の安全を確保するためには、抗菌薬への依存を軽減した感染対策が必要である。私はこれを、①院内感染症そのものを抑制する、②耐性菌の拡散を抑制することによって実現できると考えた。これらは科学的方法によるべきでそのためには科学的データの収集が不可欠である。感染症に関わる科学的データは感染症、感染症の原因となる病原体の経時的な観察であるサーベイランスによって行われる。従来の人手によるサーベイランスには膨大な労力が必要であり、米国のサーベイランスの標準とされていた NNIS [6] も病院全体、年間通しての SENIC project [7] の教訓からユニット、感染症を限定し、さらに、サンプル期間のみのサーベイランスであったため施設間比較は出来たが異常の検出は出来なかった。

医療福祉経済が破綻をきたしていることを考え、効率的に科学的データを収集、解析することが必要であると考えた。

コンピューターは様々な産業を効率化してきた実績があり、感染対策にかかる科学的データの収集、解析の効率化にも有用であることは容易に予測できた。しかし、コンピューターによる処理にはコンピューターにデータを入力すること、入力したデータを利用するための手続き（アルゴリズム）をコンピューターに入力することが必要である。前者にはデータの標準化が必要で、後者にはアルゴリズムの開発が必要である。さらに、異なった施設間でデータを交換するためにはネットワーク上での安全なデータ交換が必要となる。

電子化（コンピューター化）によって感染対策の科学的データの効率的収集と解析を行うために、①標準化、②アルゴリズム（データ処理のための

感染対策の高精度化：

精度の高い科学的データによって、例えば、日常の細菌検査の結果を詳細に調べることで、感染対策の問題点を明らかにし、感染対策を適正化し、感染症による健康被害を最小化すること。

科学的データに基づいて、

- 1) 院内感染症を抑制する
- 2) 耐性菌の拡散を抑制する

①科学的データの効率的収集：電子化・標準化

②科学的データの効率的解析：電子化手法(アルゴリズム)の開発

図6 感染対策の高精度化の方法と実現のための要件

電算化手法) 開発を行い、これによって、日常の臨床細菌検査の結果として出力される分離菌情報を詳細に調べることで感染対策を適正化し、感染症による健康被害を最小化することを、感染対策の高精度化(図6)と呼び実現を目指した。

(1) 標準化

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS; <http://www.nih-janis.jp/>)は、平成12年(2000年)から厚生労働省が実施している統計調査法に基づく調査である。JANISには検査部門、全入院患者部門、SSI部門、ICU部門およびNICU部門がある。参加施設は原則200床以上の大病院であるが一部中小規模の施設も含まれている。このうちで検査部門(JANIS Clinical Laboratory Subdivision; JCLS)には現在600施設が参加している。200床以上の施設(病院)の20%、500床以上では実に40%の施設が参加する大規模サーベイランスである。

JCLSではJANIS検査部門標準フォーマット(JCLSフォーマット)とJANISコードが用いられており、参加施設は毎月、培養陰性を含む全細菌検査データを安全を確保した方法でインターネットを介して厚生労働省に送信する。厚生労働省では48時間以内、実際には数時間以内にデータの自動集計を行いpdfファイル、csvファイルで集計データを還元する。現在国内で販売されているほとんどすべての細菌検査装置、それらに接続されたデータ管理装置はJCLSフォーマットでデータを出力する機能を持っており、参加施設は

日常の細菌検査を行うだけでサーベイランスデータを作成することが出来る。

病院情報機器の多くがインターネットに接続されていないため、参加施設ではJCLSフォーマットに変換されたデータをUSBメモリーなどに移しインターネットに接続されたパソコンからデータを送信している。ネットワークの安全性が高まり、コンセンサスが得られれば将来的にはこのような操作は不要になり、また、リアルタイムでのサーベイランスも現在の技術レベルで実現できる状態である。JCLSは参加施設数、全データ送信、自動化、標準化のいずれをとっても国の内外に類を見ない大規模、高精度、自動化サーベイランスとなった。

JANISサーベイランスは厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究」(主任研究者 荒川宜親,平成9年～)によって準備され、JCLSフォーマットや各種コード表もこの中で開発された。サーベイランスの目的、データ収集の目的が、院内感染症のモニタリングであるべきか、同時に感染症診断治療に役立つデータの収集であるべきか議論があったが、電算機技術の進歩を鑑みてあえて1つに絞らず汎用性を持たせてフォーマットを決定した。このため、現在、JANISサーベイランスで必須とされている項目以外にも多くの項目が含まれている。フォーマットの他に、菌コード、薬剤コード、検査材料コード、検査法コード、診療科コードなど様々なコードが使用されているが、これらは、JANIS事務局、国立感染症研究所によって管理されており、JANISの運営を支援する厚生労働省科学研究費補助金による研究班が管理を支援している。さらに、これらのフォーマットやコードを他の標準でも利用できるように全世界で唯一のコード(OID)をフォーマットやコードに与えた(<http://www.nih-janis.jp/material/oid.html>)。OIDも同じ研究班によって維持されている。

JCLSフォーマットには、病棟、主治医などの患者背景情報が含まれるため、全国サーベイランスだけでなく施設(病院)内での感染対策にも同じデータセットで対応できると考えた。

国立大学共通ソフト「感染症管理システム」(National University Infection Control System; NU-ICS) [8] はJCLSフォーマットを拡張したデータセット(NUICSフォーマット)をさらに医療保健情報交換の標準であるHL7 V 2.3で定義したメッセージを用いて病院システム(HIS)からデータの収集を行った。

中小規模病院感染症監視システム(SHIPL; 開発当初はSmall and medium-size Hospital Infection Primary Lookout 現在はStandardized Hospital Infection Primary Lookout)は、厚生労働省科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)「院内感染の防止のための監視体制の整備、細菌検査室の機能向上に関する研究」(主任研究者 山口恵三,平成15年～)によって、外注検査会社に細菌検査を頼っている中小規模病院(病床数200未満)を対象に開発を行った。国立大学共通ソフト「感染症管理システム」で開発したNUICSフォーマットをさらに改良したSHIPLフォーマットを採用した。SHIPLフォーマットはJCLSフォーマットを包含し、JCLSフォーマットにある項目についてはJCLSフォーマットに準拠している。SHIPLでは施設と外注検査会社の間で行われる検体、伝票の輸送、検査結果の報告の流れに注目し、報告情報の標準化、安全な通信の確保(ネットワーク環境の整備)を行ない、検査室を病院内に持ちさらに病院システムを持つ大病院と同等の細菌検査データ収集の自動化を実現した。現在、SHIPLは大病院の検査システム、病院システムとも接続可能になり汎用の感染症監視システムになっている。

このようなシステム稼働によって、JCLSフォーマットはde factoスタンダード化している。さらに、SHIPLのフォーマットもJCLSフォーマットに準拠し、少数項目を拡張したものであるために、検査機器、データ管理装置からの自動出力が容易である。国内の主な検査会社はデータの送信に対応しており、院内感染対策に関わるデータの標準となっている。

標準化が進むと、①他の機器で用いたデータがそのまま利用できるようになり入力効率化が実現する、②変換に伴う誤差、誤りが減り精度向上

に結びつく、③システムの汎用性が高まり、効率の開発、運用が可能になる、④複数の施設間でデータの比較が出来るようになる、⑤大規模のデータ比較が可能になり精度の向上に役立つ、⑥過去のデータに対しても n 対 m の変換を n 対 1 の変換に減らすことが出来、過去データの利用も進む、などの利点がある。さらに、細菌検査のデータの標準化を人、動物共通で進めれば、地球規模、全環境での状況の把握が可能になり、科学的にも、人、動物、環境の安全確保の上でも大きな役割を果たすことが期待できる。

(2) アルゴリズムの開発（電子化による高精度化がもたらすもの）

効率的なデータ収集が可能になると、膨大なデータが集積される。膨大なデータに有用なものが多く含まれていることは容易に推測出来るが、データ量が膨大になると人の目と手で有用な情報を取り出すことは困難になる。電算機を用いてデータを処理するためには適切な電算手法つまりアルゴリズムの開発が必要である。これまでに開発、実装を行った①菌の異常集積の自動検出、②警告スコア累積、②アンチバイオグラムの自動分類と2次元キャリアマップの3つの技術について述べる。

日和見感染菌の起因菌は、常在菌、環境菌である。これらは、常に分離される可能性の有る菌で分離されたからといってそれだけでは問題にはならない。①検出されてはならない材料からの分離、②菌の院内拡散、③特殊な耐性を持った菌の分離が問題となる。検出されてはならない材料からの分離とは、例えば本来無菌的である髄液などの材料からこれらの菌が培養された場合で、分離されただけでほぼ感染症の成立を示唆する。

②の菌の院内拡散とは一人の患者から別の患者に菌が運ばれて広がることを指す。感染源は常在細菌叢あるいは病巣であり、感染先も常在細菌叢あるいは生体防御能の破綻した部位である。院内感染症が患者自身の常在菌によって発生した場合を内因性 (endogenic)、それ以外の場合を外因性 (exogenic) と呼ぶ。常在細菌叢から生体防御能の破綻した部位に菌が感染し、感染症を発症した

場合は外因性院内感染症の発生となり、それだけで問題となる。一方、菌の院内拡散では耐性菌も拡散の対象となる。病院内では抗菌薬が多用されているため、感性菌は拡散した先で淘汰される可能性があるが耐性菌は選択的に維持される可能性が高い。このようにして院内で拡散した耐性菌によって内因性院内感染症が発生した場合、これも医療によってもたらされた難治感染症と考えなくてはならない。同時に、特殊な耐性菌の拡散定着も同様にして発生する。常在菌の院内拡散は、院内感染症において重要な役割を果たしている。

常在菌の院内拡散は、もう一方で、例えば、もっとも大きな常在細菌叢である便中の菌が、別の患者に感染するというような現象の存在を意味する。不適切な感染対策あるいは衛生管理を意味しており、outbreak の温床となり得る状態を反映する。菌の院内拡散を的確に検出し、評価することが院内感染の減少に重要な役割を果たすと考えた。

ア. 菌の異常集積の自動検出

菌の異常集積の自動検出 [9] は、二項分布を用いた帰無仮説による偏りの証明である。その菌が散在的 (sporadic) に分離される頻度 (baseline rate) と検査対象となった人数、その菌が陽性に出た人数がわかると、そのような分離が全く偶然だけに支配された場合、そのような分離 (事象) が発生する確率は二項分布 (binomial distribution) によって求められる。二項分布は non-parametric test で特定の分布によらず、少数サンプルでも確実に確率を求めることが出来る。ただしこれを実用的に行うためには、毎日、おのおのユニットについて、それぞれすべての菌種について、複数の異なった集計期間で集計を行い確率を計算することが必要である。細菌検査の結果が自動的に入力され、それを毎日計算することの出来るシステムが必要となるが、実現すれば、人為的な集積を感度よく検出することが出来る (図7)。

イ. 警告スコア累積

菌の異常集積の自動検出が、菌の院内拡散を感度よく検出することが出来ることから、outbreak を発生前に予測できる可能性があると考えた。

MRSA院内拡散検出例の疫学・分子疫学的解析

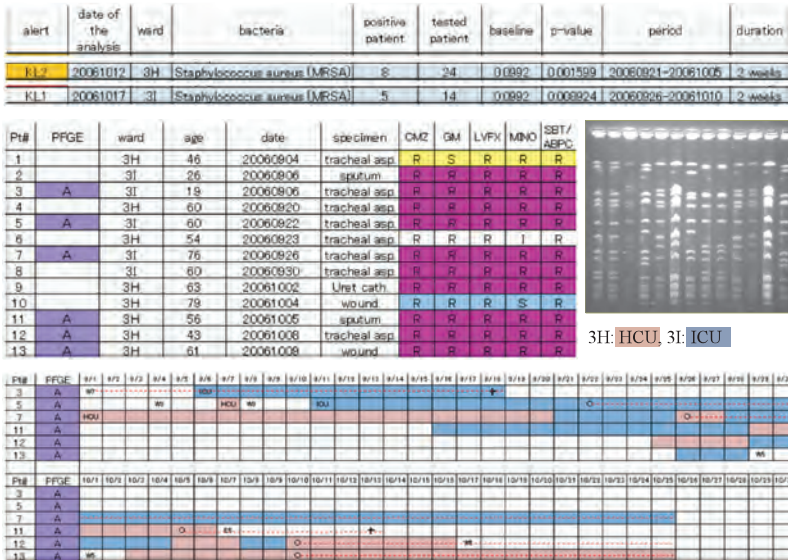


図7 菌の異常集積の自動検出によって outbreak が検出された例
 ICUとHCUでMRSAの異常集積が検出された。13株のMRSAのうち10株が同じ薬剤感受性パターンを示し、その10株のうち、6株は、パルスフィールド電気泳動で、同一株と同定された。これら同一株の感染者はICU、HCUの滞在期間が重複し、患者動線上も outbreak が裏付けられた。

5名の患者死亡を伴う *Serratia marcescens* による outbreak を経験した施設の過去6年間の全検査データ6万件をシステムに移植し、この施設に outbreak の6年前からシステムが導入されていた状態を模擬再現してデータを得た。菌の異常集積の自動検出は、異常を検出すると警告を出す。警告レベル3を sporadic である確率が1/1,000未満、レベル2は1/500未満、レベル1は1/100未満としてこれらの警告レベル値を月ごとに合計(累積)したものを警告スコア累積として指標化し、棒グラフにプロットした。

当該施設では outbreak の発生する以前から半年ないし一年に一度 *Serratia marcescens* の院内拡散を繰り返していたことがわかった。当該施設のMRSA、緑膿菌についても同様の解析を行ったところ、同施設では当該時期に院内感染対策において注目すべきとされていたこれらの菌種については1995年頃までは院内拡散が見られるものの、その後は、大きな院内拡散がなく、感染対策が行き届いていたことがわかる。この施設は問題に気

づけば的確な対応が出来る状態にあったと判断した(図8)。

Serratia marcescens の院内拡散時には警告スコア累積が100程度まで上昇している。これは、もっともレベルの高いレベル3に換算しても月に30回以上の警告が出ることを意味しており、一方、警告のないときには、数ヶ月以上まったく警告が出ない状態が続いていることから、この施設が菌の異常集積の自動検出を利用可能な状態であった場合、*Serratia marcescens* の院内拡散にあらかじめ気づき適切な対策が行われ、outbreak は未然に防止できたと考えた。被害者となった5名の命も失われずにすんだと考えた。

さらにこの施設の各種細菌の院内拡散状況を同様の方法で調べたところこの施設では近年便からよく分離される細菌が院内拡散を繰り返していることがわかった(図9)。この方法で感染対策上の問題点を明らかに出来ることが示唆された。

現在、院内拡散を繰り返す菌を警告スコア累積を利用して拾い出し、それらに共通する因子を取

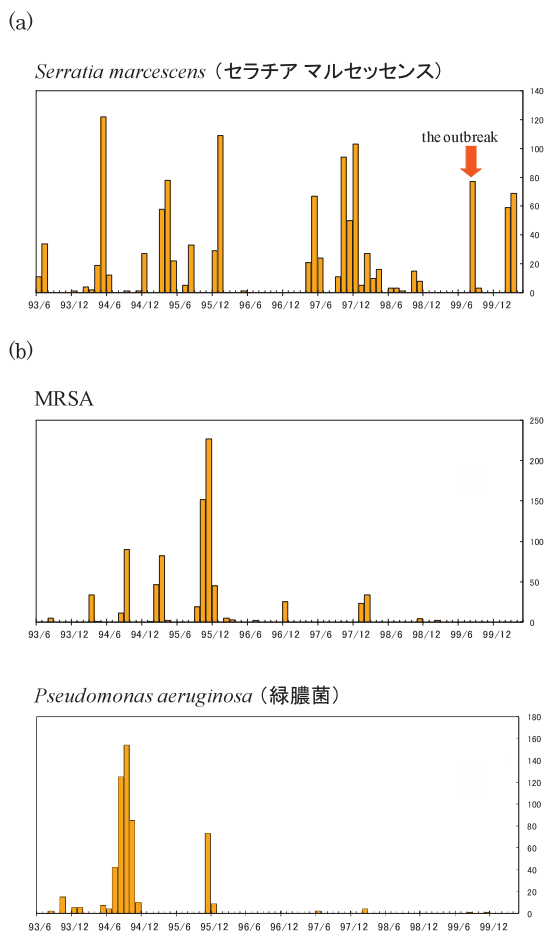


図8 セラチアによる outbreak の遡上の検討 (retrospective study)

Serratia marcescens による outbreak を経験した施設の過去6年間の全検査データ60,591件をシステムに移植した。菌の異常集積自動検出の警告スコアを月ごとに集計した指標(警告スコア累積)を棒グラフにプロットした。

(a) セラチアのプロット, (b) 同施設, 同時期のMRSA, 緑膿菌のプロット。

り出すことによって, 自動的に感染対策に対する具体的な助言を与えるシステムを開発している。

ウ. アンチバイオグラムの自動分類と2次元キャリアマップ

細菌は月単位と言った比較的短い期間に大きな変異を起こすことはなく, 薬剤感受性などの形質はこの範囲では安定している。一方, 長期間で見ると, 突然変異, 接合伝達などによって様々な形質を生じる。これを利用したアンチバイオグラム

(antibiogram) の分類は表現系による同一菌株同定の基本的方法とされている [10]。同一菌株が病院内で拡散すると同一の薬剤感受性の菌株が検出されるが, 市中からの持ち込みの場合は, 様々な薬剤感受性の菌株が検出されることが多い。もともとなるデータは日常臨床検査で行われているものでよく, 疫学調査のために余分な経費がかからない利点がある。一方で, 結果が安定しない, 分類に労力がかかるなどの問題も指摘されている [11]。問題の一つは, CLSI の SIR 判定基準で S と I, I と R の差は MIC 値で2倍であり MIC 測定の誤差範囲内であることである [12,13]。I を独立したカテゴリーとして扱うと結果は不安定になり, 一方, I を S でもあるかもしれないし R であるかもしれないとすると分類が非常に困難になる (図10)。

検査が行われていない薬剤も I と判定された薬剤同様 S であるかもしれないし R であるかもしれないため, I の問題と同様にグループ分けを複雑にする。

日常の臨床検査では20近い薬剤が検査されており, これを論理的に分類することは, 実際にはほとんど不可能に近い。一般的には数薬剤を選んで判定をするようなことが行われてきた。

電算機を用いて論理的にかつ効率的に分類を行うアルゴリズムを開発し, さらに, これを2次元のマップとして表現するアルゴリズムと組み合わせる方法を開発した (図11)。これを用いると, 患者動線による解析と菌の院内拡散の状態把握が同時に出来る。また, 感染源の推定 (図12) や感染経路の推定, 感染対策の評価にも利用できることが明らかになった。

このようなアルゴリズムは, すでに, SHIPL などのシステムに実装され [14], 高精度の感染対策を実現することが可能となっているが, このようなシステムを導入する施設は必ずしも多くはない。これは, 高精度の感染対策を行うことで病院内で発生している問題が明らかになり, 院内感染症のリスクも正しく評価することが出来るようになり, 院内感染対策, 感染対策の高精度化に適正な投資が行われる良循環が考えられる一方で

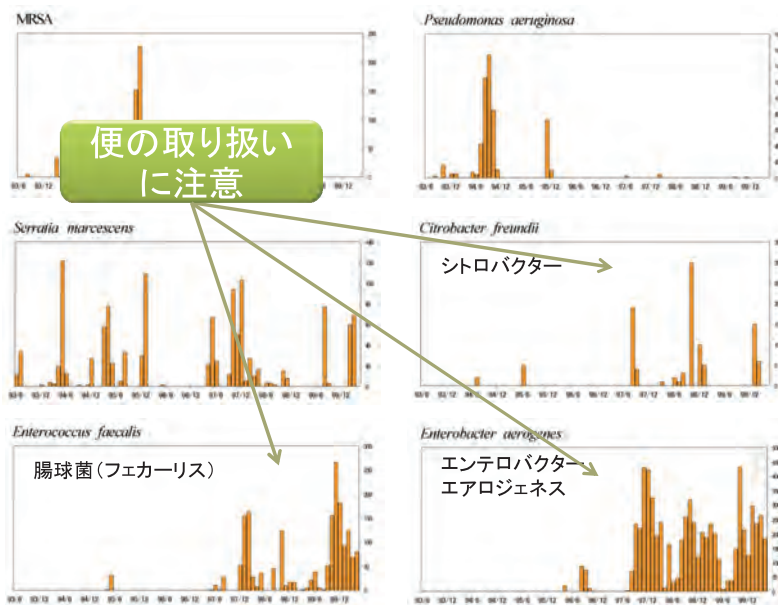


図 9 各種細菌の院内拡散状況

警告スコア累積を各種細菌について調べることによって感染対策上の問題点を知ることが出来る。

菌株	PIPC	GM	CPFX
1	R	I	I
2	S	S	I
3	S	I	R
4	S	R	R
5	S	S	S

①
②④
②③
③
④

注) 一般に、SとI、IとRのブレイクポイントのMICの違いはx2であり、測定誤差範囲である。従って、分類の基準に使うべきでない(IはSでもRでもある)。

図 10 antibiogram の整理においてグループ分けが一意に決まらない例

- i. 菌株 1 は、PIPC に R で他の菌株は S なので、他のどの株とも別の株であると言って良い。
 - ii. 菌株 2 は、GM に S であるので、GM に R の菌株 4 とは別の株と言って良い。
菌株 3 とは、S と R の不一致がないので同じ株であるかもしれない。
菌株 5 とは、S と R の不一致がないので同じ株であるかもしれない。
 - iii. 菌株 4 は GM に R であるので菌株 5 とは別の株と言って良い。
菌株 3 とは、S と R の不一致がないので同じ株であるかもしれない。
- 従って、菌株 2 は②グループの菌株 3 と同じ菌株かもしれないが、同時に④グループの菌株 5 と同じ株であるかもしれない。菌株 3 は同時に、③グループの菌株 4 と同じグループであるかもしれない。

高精度の感染対策を行わない限り、院内感染症のリスクを正しく評価できないばかりか、院内感染症であるかどうかの判定も不十分となることによる。高精度の感染対策を行わない限り、高精度の院内感染が必要であることが理解しにくいという問題の存在が感染対策の高精度化の障壁となっていると考えた。

この問題を解決して高精度の院内感染対策を普及させるために施設を良循環に引き込む必要があると考えた。これには、適切なインセンティブとともにリスクを正しく認知できるように高精度の感染対策を無償で導入することが適切と考え、先の 2DCM を web アプリケーション化して JANIS 参加機関に無償で提供することを計画した。

現在、JANIS 検査部門参加機関のうち参加を公表している 560 施設に対して web アプリケーション化したシステム (2DCM-web) を公開して運用試験を行っている。このような方法による情報還元は海外からのアクセスにも対応できるもので、将来的に国際的なサーベイランスへの応用も期待できる。

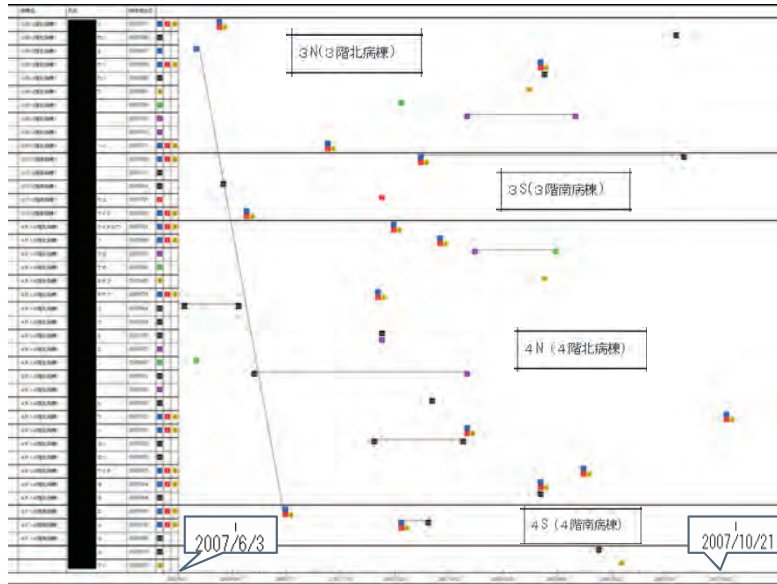


図 11 アンチバイグラムの自動分類と 2 次元カラーコードマップ (2DCM)

(a) 横軸は時間，縦軸は病院内の場所や診療科などのユニットを示す。互いに接した小さな四角の集合はひとつの分離菌を示し，それぞれの四角の色はその株が属するアンチバイグラムのグループのカラーコードである。同一患者からの分離菌は線で結んである。同じユニット内の同一患者からの分離菌は水平に配置し水平線で結合される。患者が別のユニットに移った場合はユニットの仕切りを越えて斜めの線で結合される。

短期間(5 週) (MRSA)

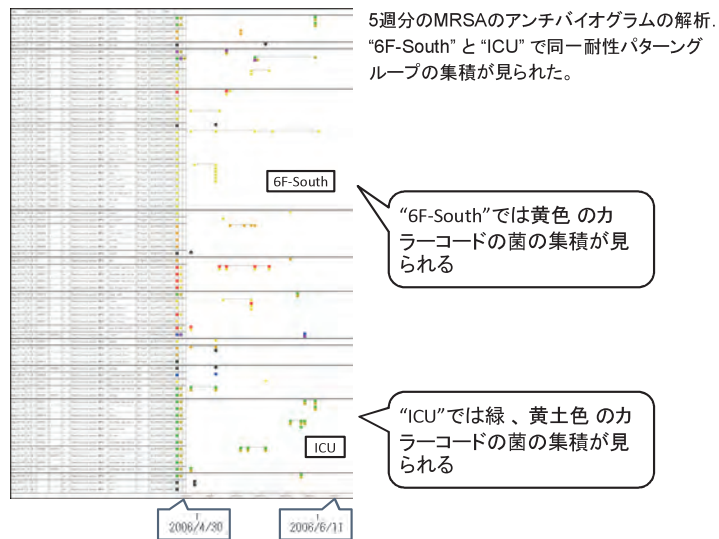


図 12 2DCM 解析例

6 F-South, ICU 以外の病棟では様々なカラーコードで示されるアンチバイグラムのグループに属する MRSA が分離されているが，6 F-South, ICU ではそれぞれ黄色，緑黄土色のカラーコードで示されるアンチバイグラムのグループに属する MRSA が複数の患者から分離されている。さらに，ICU では一定期間ごとに監視培養が行われているため，同じ株が出続けていれば継続的に検出されるはずであるが間隔が開いて検出されていることから，職員，環境などに感染源があることが示唆される。

6. まとめ

今日、感染対策が抱える問題、その対策の一つとして進めている電子化による感染対策の高精度化について述べた。日和見感染症の原因は、人の腸管などに定着している常在菌や環境菌であり、これらの菌の病原性、耐性の動向が日和見感染症の治療、予後に大きな影響を及ぼす。常在菌、環境菌は環境と自由な交通を持っており、家畜などの動物の常在菌、飼育環境を含む全地球環境と密接な関連があると考えられる [2,4,15,16]。

本稿では電子化によって施設（病院）内での菌の集積、拡散を高精度で観察できることを示した。同じ方法で、動物環境を含めた環境全体の細菌の動態を観察することが可能である。

感染対策の高精度化の中で、院内感染症の抑止とともに科学的データによって耐性菌の拡散を抑止することを目標に挙げた。耐性菌の拡散抑止は抗菌薬の適正使用によって実現できることが、病院環境、社会全体、あるいは、動物環境で明らかになってきている [17-20]。JANIS において耐性菌分離率の全国動向、施設間差、施設内動向を明らかにして、抗菌薬適正使用の指標とすることが行われているが、動物環境を含めた環境での耐性菌の動向についても同様に把握することが必要である。

今後、動物の細菌検査についても標準化、電子化を進め効率的なデータの収集、解析が行えるようにすることは、獣医科学分野における安全管理の上で重要であると考えられる。一方、動物環境を含めた全地球環境での細菌、特に耐性菌の分離状況、拡散状況の把握は、人、地球環境の安全上重要である。人においては JANIS (JCLS) を中心とする報告方法の標準化が進み、これによって収集されたデータの解析法も確立されている。これらを鑑みると、人獣共通の細菌検査データ報告の標準化を行い、人獣共通細菌データベースを構築することがもっとも現実的である。

今後の課題として、動物由来菌に関する菌コードの拡張、動物薬に対応した抗菌薬コードの拡張、検査材料などを含めた菌の背景情報の拡張などの

作業が考えられる。動物検査も人と同じ外注検査会社が人と同じ検査機器を用いて行うことが多くなっており、外注検査会社も標準化には積極的である。報告フォーマットの拡張が必要になるであろうが、現在の JCLS の固定長による報告は適当な時期に XML など置き換えられるべきであり、HL7 による CDA 化等を機会に人獣共通として行くことが適当であると考えられる。時機を逸さないように早期からの準備が必要である。

(本稿は厚生労働省科学研究費補助金「H21- 新興- 一般-008」, 科学研究費補助金基盤研究 (C) 21590553 によって実施した成果を含む。)

引用文献

- 1) Karen B: Why it is important to continue anti-bacterial drug discovery. ASM News, 70, 282-287 (2004)
- 2) Palumbi SR: Humans as the world's greatest evolutionary force. Science, 293, 1786-1790 (2001)
- 3) Taubes G: The bacteria fight back. Science, 321, 356-361 (2008)
- 4) Nathan C: Antibiotics at the crossroads. Nature, 431, 899-902 (2004)
- 5) David MS, Steven JP, John EE Jr: Antibiotic discovery; state of the state. ASM News, 70, 275-281 (2004)
- 6) Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, Banerjee S, Edwards JR, Martone WJ, Gaynes RP, et al.: National nosocomial infections surveillance system (NNIS); description of surveillance methods. Am J Infect Control, 19, 19-35 (1991)
- 7) Haley RW, Quade D, Freeman HE, Bennett JV: The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. Am J Epidemiol, 111, 472-485 (1980)
- 8) 藤本修平, 池 康嘉, 酒巻哲夫, 森下靖雄, 村上啓雄 他: 国立大学医学部附属病院共通ソフト「感染症管理システム」の開発 (Universal

- Infection Control Computer System for National University Hospitals.). 医療情報学, 22: 546-547 (2002)
- 9) 藤本修平: 院内感染を防ぐ細菌院内拡散自動検出法. Medical Technology, 36, 682-683 (2008)
- 10) Hospital Infection (4th. ed): Bennet JV, Brachman PS ed., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA. (1988)
- 11) Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd ed.: C Glen Myahall ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. (2004)
- 12) Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition: Clinical and Laboratory Standards Institute, (2007)
- 13) Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Ninth Edition: Clinical and Laboratory Standards Institute, (2007)
- 14) 八束真一, 高橋正樹, 阿久澤まさ子, 藤本修平: 感染管理に役立つ基礎知識 今すぐできる検査室の貢献; 外注検査を感染対策に効率的に取り入れる方法. Medical Technology, 37, 362-366 (2009)
- 15) Gilliver MA, Bennett M, Begon M, Hazel SM, Hart CA: Antibiotic resistance found in wild rodents. Nature, 401, 233-234 (1999)
- 16) Martinez JL: Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. Science, 321, 365-367 (2008)
- 17) 里村秀行, 尾高郁子: 当センターにおける耐性菌の動向と特定抗菌薬使用届の運用体制の確立. 第19回日本臨床微生物学会総会抄録集, 122 (2007)
- 18) Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE: Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 53, 1983-1986 (2009)
- 19) Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med, 337, 441-446 (1997)
- 20) Boerlin P, Wissing A, Aarestrup, FM, Frey J, Nicolet J: Antimicrobial growth promoter ban and resistance to macrolides and vancomycin in enterococci from pigs. J Clin Microbiol, 39, 4193-4195 (2001)

Need for a Human-Animal Bacterial Database

Shuhei FUJIMOTO

Tokai University School of Medicine, 143 Shimokasuya, Isehara-shi, Kanagawa, 259-1193

討 論 (座長: 澤田拓士, 日獣大)

質問 (浅井鉄夫, 動薬検)

- ①セラチアの過去に遡ってデータを入れたとき, リスクが上がったり下がったりということが挙がっていたが, その要因はどういうものか。
- ②プロテウスの症例。尿にしか出てこない人と, 全身性に出てくる人とがいたが, 尿にしか出なかつ

た人はどのような状態か。

答 (藤本修平)

- ①セラチアに関しては, 医療側の人員または患者さんの入れ替わりによって起こるケースが多くあげられる。
- ②膀胱に機能障害, カテーテルが入るなどが考えら

れる。全身性疾患の患者は血管にカテーテルを侵入門戸として院内感染を起こす。

質問 (佐藤静夫, 科飼研)

最近では、コンプライアンスの考え方が普及し、医療関係のデータ開示患者の同意が必要とされるようになったが、今回、紹介頂いた調査関係のデータの募集によって、この問題はどのように処理されるのか。

答 (藤本修平)

厚生省にデータは集まる。データ提供者の個人情報 は暗号化し、匿名化している。倫理に関するガイドラインが厚生労働省、文部科学省で規定されているので、これに基づき、データを出したい人は施設庁の許可を得なくてもデータを出せる。データを渡す場合は匿名化して渡す形をとっている。このシステムに関する規定は今後変わっていくと思われる。依頼した所からデータを渡すことをして、匿名化して渡している。

質問 (江口正志, 畜安研)

臨床検査センターで動物由来菌の同定等の検査を実施している。これらの成績は、発表になったシステムの中に蓄積されているのか。

答 (藤本修平)

動物由来のものは蓄積していない。データは検査会社が保持している可能性があるため、人間の医療のように既に動いているシステムに持ち込めば、あまり手間をかけなくても、動物由来のデータを蓄積できると考えられる。

質問 (秋庭正人, 動衛研)

食中毒菌に関する情報は地方衛研から厚労省および感染研に集められているが、今後これらの情報がJANISに取り入れられる要素はあるのか。

答 (藤本修平)

食中毒菌の情報をJANISに取り入れる予定はないが、将来的に取り込むことは可能である。

牛・豚由来マイコプラズマのマクロライド耐性機構と耐性株の現状

小林秀樹

(独)農業・生物系特定産業技術研究機構動物衛生研究所 (〒 305-0856 茨城県つくば市観音台 3-1-5)

1. はじめに

マイコプラズマは単純な細胞構成で複雑な代謝経路をもたないため、有効薬剤が限定的である反面、薬剤耐性株も出現しにくいと考えられていた。外来の薬剤耐性に関与する遺伝子もマイコプラズマでは発現しないこともその理由のひとつである。しかしながら、マイコプラズマの薬剤耐性株は人の異型肺炎の病原体である *Mycoplasma pneumoniae* で初めて見出された。安全性と治療効果の高いマクロライド系 (MLs) のエリスロマイシン (EM) 耐性であった。この EM 耐性株は 1970～1980 年代半ばまで、国内外で散発的に報告されていたが [1-3]、その耐性機構が解明されたのは 1995 年のことである [4]。その後、人のマイコプラズマ耐性株の分離報告は少なくなったが、2000 年に日本と韓国で MLs とリンコマイシン (LCM) に交差耐性を示す *M. pneumoniae* が報告された [5]。2000 年以降この耐性を示す株の臨床分離割合は増加する傾向にあり、2005 年には 15% にも達している。これは日韓とも同様の傾向が伺われるという [5]。なお、1999 年までの国内分離保存株について再検査されたが、MLs 交差耐性株は検出されなかった。

動物由来のマイコプラズマ薬剤耐性株については日本からの報告が多い。1986 年には内田らが CM 鶏由来の *M. gallisepticum* にタイロシン耐性株を報告 [6]、Kobayashi らは 1989～1992 年に離乳豚や肥育豚から分離される *M. hyorhinis* や *M. hyosynoviae* 株、2004 年に出荷豚の MPS 病変から分離される *M. hyopneumoniae* 株が供試した全

ての MLs (14～16 員環マクロライド) と LCM に交差耐性を示すことを報告している [7-10]。牛の *M. bovis* も国内外の報告から 2000 年以降に MLs 耐性株が増加していることが明らかである。一方、MLs 以外の耐性株として、Yamamoto らがテトラサイクリン系 (TCs) 薬剤に交差耐性を示す出荷豚由来 *M. hyopneumoniae* 株 (1979～1981 年分離) について報告している [11]。また、2000 年以降、各家畜由来マイコプラズマでフルオロキノロン系薬剤に耐性を示す株が報告され、耐性株の割合と MIC が上昇する傾向にある。その他、耐性機構は明らかにされていないが、アミノグリコシド系 (AGs) のカナマイシン (KM) やストレプトマイシン (SM) などに対する耐性菌株も見出されている。例えば 30 年ほど以前に、初代ウイルス分離に供試される SM を高濃度に添加した細胞培養液からマイコプラズマが分離されたこともある。

2. MLs などの薬理作用とマイコプラズマの薬剤耐性機構

菌体蛋白質の基となるポリペプチドは細胞内小器官であるリボソームで合成される。リボソームは 50S と 30S サブユニットが重ね餅状に結合したものであり、20 以上の蛋白と rRNA で構成される。50S サブユニットには 23S と 5S rRNA が、30S には 16S rRNA が結合している。DNA から翻訳された mRNA の遺伝情報は 30S サブユニットで読み込まれ、50S サブユニットで tRNA で搬送されたアミノ酸を繋ぎポリペプチドを合成する。この合成の要となる部位が 23S rRNA の「ドメイ

ンV」にあたる部位で、MLsやLCMはこの部分に結合してペプチド合成を阻害し静菌作用を発揮する。TCsは30Sサブユニットに結合し、mRNAからの読み込みを阻害することで最終的にペプチド合成を阻害し静菌作用を発揮する。AGsのKMは50Sと30Sサブユニットの両方に、SMは30Sのみに結合してペプチド合成を阻害し静菌作用を発揮するが、結合部位はMLsのそれとは異なる。フルオロキノロン系の薬剤作用と耐性機構については本会報31号で詳しく紹介している。なお余談になるが、真核生物(動物)もリボソームで蛋白を合成しているが、これらの抗菌剤の影響をほとんど受けない。動物のリボソームは60Sと40Sサブユニットからなり、構造的には細菌のそれと酷似しているが構造の僅かな違いが抗菌剤の結合を困難にしている。MLsやTCsの動物と原核生物のリボソームへの結合比率は1:100~1:10,000といわれる。これを選択毒性という。

マイコプラズマの薬剤耐性はこれらの薬理作用が起こらないことによって生じる。すなわち、薬剤が標的部位に結合できないということである。細菌の細胞内に薬剤が移行しない(細胞膜透過しない)、細胞内に移行してもすぐに分解されてしまう、あるいは排出されてしまう。このようなケースでは細胞内薬剤濃度が細胞外のそれより明らかに低い。細胞内濃度は高いが薬理作用が認められないケースは、薬剤分子が何らかの理由で標的部位に結合できないということである。これは標的部位の構造が変化しているためで、既に多くの細菌で解明されている。それらの機序として、rRNA(特にドメインV領域)の突然変異やメチル化、リボソーム蛋白(特にL4、L22とよばれる部位)の変異によることが知られている。このうちマイコプラズマのMLs耐性機構は23SリボソームRNAのドメインV領域の突然変異のみが、LCM耐性機構はMLs同様ドメインVに加え、ドメインII領域の突然変異も関与していることが明らかとなっている。AGs薬剤耐性は薬剤分子に修飾を加える酵素(AGリン酸転移酵素:水酸基をリン酸化してリン酸エステルにする, AGアデニル転移酵素:水酸基のアデニル化, AGアセチル転移酵素:アミノ基をアセチル化)で薬剤

を不活化することが知られるが、マイコプラズマでは実証されていない。

3. 牛・豚由来マイコプラズマの薬剤感受性の推移

(1) 豚由来 *M. hyorhinis* の薬剤感受性の変化

1991~1994年および2002~2003年に主として離乳豚の肺炎病巣部から分離した *M. hyorhinis* 株の薬剤感受性試験成績の比較を表1に示した。MLs(タイロシン, ジョサマイシンおよびキタサマイシン)とLCMに交差耐性を示す株は91~94年分離株において既に10%程度存在していた。同様の耐性株は2002~04年分離株では40%に増加していた。KMはどちらも分布は一峰性であるが、2002~04年分離株のMICは右方移動していた。KMとは対照的にオキシテトラサイクリン(OTC)は2002~04年分離株のMIC分布が91~94年分離株のそれと比して左方移動しており、OTCに対する感受性が高くなっていった。

MLsとLCMに耐性を示した全ての株は23SリボソームRNAのドメインV領域の点突然変異(A2059G)が確認されている。

(2) 豚由来 *M. hyosynoviae* の薬剤感受性の変化

1980~1984年および1994~1995年に出荷豚の肺炎病巣部から分離した *M. hyosynoviae* 株の薬剤感受性試験成績の比較を表2に示した。1980~1984年分離株にMLやLCMに耐性を示す株はなかったが、1994~1995年分離株ではこれらの薬剤に交差耐性を示す株が10%程度確認された。*M. hyorhinis*同様、MLsとLCMに交差耐性を示した株は23SリボソームRNAのドメインV領域の点突然変異が確認されている。OTCに対する感受性は1980~1984年分離株の方が1994~1995年分離株よりも高かった。KMを含むその他の薬剤感受性に変化はなかった。

(3) 豚由来 *M. hyopneumoniae* の薬剤感受性の変化

1979~1981年(OTCのみ1970年分離株の成績を追加)および2004~2005年に出荷豚の肺

表1 *M. hyorhinis* 1991～1994年分離株 (n=108) と2002～2003年分離株 (n=72) の薬剤感受性比較

薬剤	分離年	最小発育阻止濃度 (mg/L) -寒天平板希釈法-											MIC ₅₀	MIC ₉₀	
		0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
タイロシン	1991-94			10 ^a	<u>81</u> ^b	6			8	2	1			0.8	12.5
	2002-03				<u>36</u>	9	1						26	1.56	>100
ジョサマイシン	1991-94		8	26	<u>38</u>	25					10	1		0.8	50
	2002-03		1	17	<u>24</u>	4		2	10	14				0.8	50
キササマイシン	1991-94			<u>29</u>	60	8					9	2		1.56	50
	2002-03	1	5	5	<u>33</u>	2		4	7	15				1.56	50
リンコマイシン	1991-94				<u>65</u>	<u>32</u>					11			0.8	50
	2002-03				11	<u>32</u>	1						28	1.56	>100
エンロフロキサシン	1991-94			44	<u>64</u>									0.8	0.8
	2002-03		2	45	<u>24</u>	1								0.4	0.8
チアムリン	1991-94		57	<u>44</u>	7									0.2	0.4
	2002-03		7	23	<u>21</u>	21								0.8	1.56
チアンフェニコール	1991-94				5	18	<u>76</u>	9						3.13	3.13
	2002-03					5	<u>36</u>	25	6					3.13	6.25
オキシテトラサイクリン	1991-94		19	<u>10</u>	15	25	25	14						1.56	6.25
	2002-03	17	26	<u>29</u>										0.2	0.4
カナマイシン	1991-94			1	<u>40</u>	53	11	3						1.56	6.25
	2002-03				<u>1</u>	2	10	33	15	6	5			3.13	25

^a 菌株数

^b アンダーライン：基準株 BTS7 の最小発育阻止濃度

表2 *M. hyosynoviae* 1980～84年分離株 (n=28) と1994～1995年分離株 (n=27) の薬剤感受性比較

薬剤	分離年	最小発育阻止濃度 (mg/L) -寒天平板希釈法-												
		0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50
タイロシン	1980-84			2	<u>14</u>	6	3	3						
	1994-95			2	7	7	5	4					2	
ジョサマイシン	1980-84					<u>15</u>	13							
	1994-95					<u>16</u>	9				1	1		
キササマイシン	1980-84					19	9							
	1994-95					<u>15</u>	10						2	
リンコマイシン	1980-84					<u>16</u>	12							
	1994-95				1	18	6						2	
エンロフロキサシン	1980-84					14	<u>14</u>							
	1994-95					9	18							
チアムリン	1980-84	1	8	<u>18</u>	1									
	1994-95	1	12	<u>14</u>										
チアンフェニコール	1980-84							<u>8</u>	20					
	1994-95							7	19	1				
オキシテトラサイクリン	1980-84				1	2	<u>19</u>	6						
	1994-95							5	19	2	1			
カナマイシン	1980-84								1	4	<u>6</u>	11	6	
	1994-95								3	7	12	5		

^a 菌株数

^b アンダーラインは基準株 S16 株の最小発育阻止濃度

表 3 *M. hyopneumoniae* 1979～1981年分離株 (n=55) と 2004～2005年分離株 (n=90) の薬剤感受性比較

分離年	最小発育阻止濃度 (mg/L) : 液体培地希釈法														
	0.015	0.03	0.06	0.135	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	
TS	1979-81		3	31	20	1									
	2004-05			47	30	5	1				1	4		2	
JM	1979-81				29	25									
	2004-05				30	40	12	1			1	3		3	
LCM	1979-81		3	26	26										
	2004-05				16	54	13							7	
EM	1979-81								1	25	26	3			
	2004-05									3	45	27	7		
TML	1979-81		27	28											
	2004-05		10	44	36										
VNL	2004-05	0.002-0.004													
KM	1979-81				4		10	26	15						
	2004-05					4	12	42	23	7	2				
OTC	1970		6	4	1	2									
	1979-81				2	16	3	6	4	10					
	2004-05					10	15	39	19	7					
ERFX	2004-05			39	45	1	2	3							

1979～1981年分離株と OTC の 1970 年分離株成績は Yamamoto ら [11] の報告を編集して組み入れた。

炎病巣部から分離した *M. hyopneumoniae* 株の薬剤感受性試験成績の比較を表 3 に示した。79～81 年分離株に ML や LCM に耐性を示す株はなかったが、2004～2005 年分離株ではこれらの薬剤に交差耐性を示す株が 8% 程度確認された。*Mycoplasma hyorhinis* や *M. hyosynoviae* 同様、MLs と LCM に交差耐性を示した株は 23S リボソーム RNA のドメイン V 領域の点突然変異が確認された。点突然変異はドメイン V のループ領域で A2058G と A2062C の 2 ヲ所で、耐性株は全て A2058G の変異を認め (図 1)、2 ヲ所同時に変異が確認された 2 株は TS に対しより高度の耐性を示した。OTC に対する感受性は 79～81 年分離株と 2004～2005 年分離株では MIC 分布に差異はなかったが、1970 年分離株のそれと比較すると明らかな右方移動が確認された。

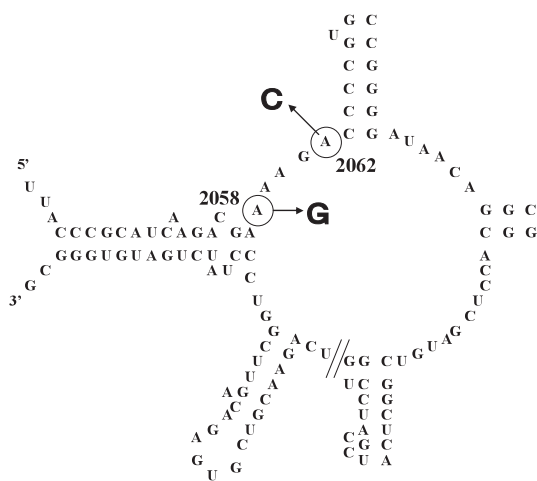


図 1 MLs 耐性 *M. hyopneumoniae* 野外分離株の 23S rRNA ドメイン V ループ領域における点突然変異と変異部位

(4) 肉用子牛由来 *M. bovis* の薬剤感受性

近年、呼吸器症状を示した肉用子牛の上部気道より分離した 64 株の *M. bovis* の薬剤感受性試験の成績について表 4 に示した。MLs の TS とチルミコシン (TMS) に対し野外分離株のほぼ全てが耐性であった。特に TMS の耐性化が著しく、MIC₅₀ で 50 mg/L、MIC₇₀ で >100 mg/L であった。

上述の豚由来 MLs 耐性マイコプラズマと異なるのは、MLs 耐性 *M. bovis* 株のほとんどが LCM に感受性であることである。MLs 耐性 *M. bovis* のうち 2 株は LCM にも耐性であったが、そのうちの 1 株については豚由来の MLs 耐性マイコプラズマと同様に 23S リボソーム RNA のドメイン V のループ領域に 1 ヲ所の点変異を確認した。一

表4 肉用子牛からの *M. bovis* 分離株 (～2010年 n=64) の薬剤感受性試験成績

	MIC, mg/L: 液体培地希釈法												
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
TS	1		PG45			1	2	6	17	26	8		3
TMS	1		PG45				2	2	5	6	7	5	24
LCM	1		1	8	40	7	5						2
OTC				PG45				1	4	31	29		
KM							3	2	18	24	4		1
TP							1	10	40	1			
FF							3	22	26	1			
TML	24	7	27	4	2								
ERFX			1	15	29	14			1	2	2		

アンダーラインは基準株 PG45 株の MIC を示す。

薬剤別菌株数の合計は検査に供試していない菌株があるため n=64 にならないものもある。

データ, 菌株協力
栃木県, 兵庫県
石川県

方, フルオロキノロン系のエンロフロキサシン (ERFX) に対しても 8% 程度の割合で耐性株が検出された。チアムリン (TML) は供試された薬剤の中で最も感受性が高い成績であった。しかしながら, 検査株数が少ないため表 4 に示していないが, バルネムリンに対する MIC は基準株も分離株も <0.1 mg/L であった。

4. まとめ

In vitro での薬剤感受性試験において, 豚由来マイコプラズマ (*M. hyopneumoniae*, *M. hyosynoviae* および *M. hyorhinis*) は MLs と LCM に交差耐性を示す株が検出されている。耐性株の割合は菌種にもよるが約 10%～40% と推察される。これらの耐性株の割合は年々上昇する傾向がある。いずれの菌種においても耐性株の耐性機構は同一で, 23S リボソーム RNA ドメイン V のループ領域の点突然変異であった。一方, 近年子牛から分離される *M. bovis* はほぼ全ての株が MLs 耐性であることが明らかとなった。一部の株は MLs のほか LCM にも交差耐性を示し, 耐性機構も豚由来の耐性株と同様であることを確認した。しかしながら, 多くの株が MLs に耐性を示すにも拘わらず LCM に対して感受性であったこと, 23S リボソーム RNA ドメイン V のループ領域には変異がないことが豚由来の MLs 耐性マイコプラズマと異なる点である。マイコプラズマの MLs 耐性

機構は 23S リボソーム RNA ドメイン V の点変異のみが報告されており, 今後 LCM と交差を示さない MLs 耐性株の機構を解明する必要がある。フルオロキノロン耐性に関しては, *M. bovis* 株の 10% 近くが高度耐性を示した。これらの耐性株は薬剤の選択圧でより高度化し, またそれら耐性株の割合も増加すると考えられる。みだりに高度耐性株を増加させないためにも事前の薬剤感受性スクリーニングの重要性が増している。

引用文献

- 1) Niitu Y, Hasegawa S, Suetake T, Kubota H, Komatsu S, Horikawa M: Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* to erythromycin and other antibiotics. *J Pediatr*, 76, 438-44 (1970)
- 2) Stopler T, Richter CB, Branski D: Antibiotic-resistant mutants of *Mycoplasma pneumoniae*. *Isr J Med Sci*, 16, 169-173 (1980)
- 3) Taylor-Robinson D, Webster ADB, Furr PM, Asherson GL: Prolonged persistence of *Mycoplasma pneumoniae* in a patient with hypogammaglobulinaemia. *J Infect*, 2, 171-175 (1980)
- 4) Lucier TC, Heitzman K, Shi-Kau, Liu, Hu PC: Transition mutations in the 23S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 39, 2770-2773 (1995)
- 5) 成田光生: 薬剤耐性マイコプラズマの現状と今

- 後の展望. モダンメディア, 53: 297-306 (2007)
- 6) 内田幸次, 高山公一, 原田良昭: コマーシャルのプロイラーおよび採卵鶏由来 *Mycoplasma gallisepticum* および *Mycoplasma synoviae* 株の各種薬剤に対する感受性, 日獣会誌, 39, 644-647 (1986) .
 - 7) Kobayashi H, Morozumi T, Munthali G, Mitani K, Itho I, Yamamoto K: Macrolide susceptibility of *Mycoplasma hyorhinis* isolated from piglets. Antimicrob Agents Chemother, 40, 1030-1032 (1996)
 - 8) Kobayashi H, Nakajima H, Shimizu Y, Eguchi M, Hata E, Yamamoto K: Macrolides and lincomycin susceptibility of *Mycoplasma hyorhinis* and variable mutation of domain II and V in 23S ribosomal RNA. J Vet Med Sci, 67, 795-800 (2005)
 - 9) Kobayashi H, Sinmez N, Morozumi T, Mitani K, Ito N, Shiono H, Yamamoto K: *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyosynoviae* and *M. hyorhinis* to antimicrobial agents. J Vet Med Sci, 58, 1107-1111 (1996)
 - 10) 小林秀樹, 金崎未香, 秦 英司, 西森 敬, 江口正志: *Mycoplasma hyopneumoniae* の薬剤感受性試験ならびにマクロライド耐性簡易スクリーニング法の開発, 動衛研研究報告, 114: 1-7 (2008)
 - 11) Yamamoto K, Koshimizu K, Ogata M: *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. Jpn J Vet Sci, 48: 1-5 (1986)

Current Status and Mechanisms of Drug-resistant *Mycoplasma* strains from Pigs and Calves

Hideki KOBAYASHI

Group of Biological Products, Center for Animal Diseases Control and Prevention, National Institute of Animal Health, 3-1-5, Kannondai, Tsukuba, Ibaraki 305-0856

The prevalence of the macrolides (MLs)- and lincomycin (LCM)- cross resistant porcine mycoplasmas have been increasing. Especially, *Mycoplasma hyorhinis* strains in weaned pigs from Japanese herds has approximately quadrupled (10 to 40%) in the past 10 years. Other porcine mycoplasmas, such as *M. hyosynoviae* and *M. hyopneumoniae*, nearly 10% of isolates showed the same resistant patterns with that of *M. hyorhinis*. All three porcine mycoplasmas showed cross resistance to MLs and LCM, showed a transition of A to G or A to C at domain V region in 23S rRNA. On the other hand, almost all *M. bovis* strains isolated from beef calves with respiratory syndrome showed resistance to MLs. A few *M. bovis* strains had a point mutation in the same region with those of porcine mycoplasma strains and showed resistance also to LCM. However, the remaining MLs- resistant strains were susceptible to LCM. No differences were detected in the domain V region between MLs-resistant and PG45 (type strain, susceptible to MLs and LCM) strains.

討 論 (座長: 江口正志, 畜安研)

質問 (藤倉孝夫, 元家畜衛生試験場)

- ①マイコプラズマ肺炎はどのように治療予防しているか。
- ②テトラサイクリンは今でも有効なのか。

答 (小林秀樹)

- ①一番大切なのは環境衛生である。またワクチンが効果的であり、薬剤も使用している。薬剤の種類は他にどのような微生物が蔓延しているかにもよ

るが、マクロライド系、リンコマイシンあるいは、フルオロキノロン、チアムリンを使っているところもある。

- ②非常に難しい問題である。豚に対してはテトラサイクリンを治療薬として使用するのであれば有効なのかもしれないが、現在の結果を見る限りでは牛では難しいと考えられる。しかし、豚においても使用すれば耐性化が進む。30年くらい前というのは突然変異を含めてテトラサイクリンに対する耐性がまだなかったもので、その状態でテトラサイクリンに耐性を持った最初の個体が増やしていかなければ有効であるが、現在はMICの値が下がっていてもテトラサイクリンを使用すると分解する遺伝子が残っているので、すぐに選択圧がかかって耐性化が進むと思われる。

質問 (藤倉孝夫, 元家畜衛生試験場)

薬剤を使用した養豚から SPF 豚への変換はなされていないのか。

答 (浅井鉄夫, 動薬検)

数字自体は極端には増えていない。割合が増えすぎると商品価値が下がる。SPF 化という形だけではなく病気が非常に少ない種豚をも流通させている。現在は多くの種豚場で衛生状態がかなりよくなってきているので、以前と比較しても病気がないものが流通していると考えられる。

質問 (藤倉孝夫, 元家畜衛生試験場)

- ① *M. hyopneumoniae* を検出するのは容易であるのか。
② *M. hyorhinis* が混在の場合はどのように分離するのか。

答 (小林秀樹)

- ① 遺伝子レベルで検出するのは PCR を用いれば容

易である。分離に関しては昔と変わりはなく、非常に時間と手間がかかるだけで難しいわけではない。

- ② *M. hyorhinis* との混在の場合、基本的にはどのくらいの比率で混在しているかが重要である。*M. hyopneumoniae* : *M. hyorhinis* が 1000 : 1 などの場合は希釈倍率を調整すれば *M. hyopneumoniae* だけを分離できるが、10 : 1 などの場合、分離は行わない。

発言 (佐藤静夫, 科飼研)

わが国での鶏の *M. gallisepticum* (MG) の最初の分離は、鶏腎細胞培養を介して行われたので、細胞培養中に含まれるストレプトマイシン 100ppm に耐性化した MG が分離されてきた。また、養豚界では、呼吸器病対策にストレプトマイシン注射が常用されましたので、耐性株の選択が進んだものと思われます。

質問 (江口正志, 畜安研)

今日は耐性の獲得、耐性状況についてお話頂いたが、抗生物質の使用についてはどのような方法が望ましいとお考えですか。

答 (小林秀樹)

ひとつの農場に蔓延している株はそれほど多くはなく 1~2 種類である。まず薬剤を投与する前にマクロライドならばマクロライドに対する感受性があるかをどのような形でもよいので調べるべきである。自然に突然変異などで耐性が出現してしまうのは仕方がないので、まずは感受性の有無を確認してから、投薬することが望ましい。つまり、投薬しようと考えている薬剤のスクリーニングが大切である。

鶏由来大腸菌における薬剤耐性の疫学

村瀬敏之

鳥取大学農学部獣医学科獣医微生物学教育研究分野（〒 680-8553 鳥取市湖山町南 4-101）

1. はじめに

食用動物における抗菌性物質の使用は、各種細菌に薬剤耐性菌株の選択および増加をもたらす要因である。このことは治療効果を低下させる原因となるのみならず、耐性菌が食物連鎖を介して人に伝播する可能性をも示唆することから、公衆衛生学分野の関心が高まっている。したがって、食用動物における抗菌性物質の使用が薬剤耐性菌の出現にどの程度かかわっているのか、また食用動物から分離される耐性菌が人の健康に対しどの程度のリスクとなっているのかを議論するために、食用動物から分離される菌における薬剤耐性動向をモニタリングすることが重要である。わが国においては、家畜衛生分野における抗菌性物質耐性調査の体制として Japanes Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) が 1999 年より開始された [17]。

大腸菌 (*Escherichia coli*) は、家禽の腸内菌叢を形成する菌種と考えられるので、長期間にわたり本菌における薬剤耐性の調査が可能であるほか [18]、本菌の調査により病原菌における薬剤耐性を予見できる可能性がある [1]。これまでもブロイラーにおける抗菌性物質の使用が、糞便中の薬剤耐性大腸菌の分離頻度に及ぼす影響が検討されている [4, 5, 15]。一方で、発育段階に応じて調製された配合成分の異なる飼料が順次給与されるほか、疾病対策のために抗菌性物質が使用される場合がある。そこで、ブロイラーの各発育段階における耐性遺伝子のリザーバーとしての大腸菌耐性菌の分布、一頭中その耐性菌の構

成、同一農場内の個体差の把握を目的として、抗菌性物質を使用した農場と過去 1 年以上使用していない農場において飼養期間中に複数回糞便を採取し、1 羽の糞便より分離された 10 菌株を薬剤感受性試験およびパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法による型別に供した。

2. 材料および方法

(1) 検体採取

調査対象 4 農場のうち、2 農場（農場 1 および 2）では、飼養期間を通じ飼料添加物および動物用医薬品としての抗菌薬を使用していなかった。また、過去 1 年以上使用歴がない。農場 3 では 14 日齢以降 7 日間にわたり動物用医薬品として、200 ppm のオキシテトラサイクリン (OTC)、500 ppm のスルファジメトキシシン (SDMX) および 300 ppm のタイロシンを添加した飼料が給与された。農場 4 では 20 日齢以降 3 日間にわたり動物用医薬品として、500 ppm の SDMX を添加した飼料が給与された。農場 1、2 および 4 では開放鶏舎、農場 3 ではウインドウレス（無窓）鶏舎においてブロイラー鶏が飼養された。

糞便検体は、2 から 3 日齢（若齢期）、14 から 17 日齢（成長期）（農場 3 および 4 では、抗菌性物質を使用する前）および 47 から 50 日齢（出荷前）に採取した。排出されて間もない糞便を 10 検体採取し、キャリアブレイア培地を用いて 4°C で輸送した。

(2) 大腸菌の分離

各糞便検体を DHL 培地に塗布し培養した。大

腸菌を疑うコロニーを釣菌し、API20E を用いて同定した、1 検体当たり 10 菌株を以降の実験に供した。

(3) 薬剤感受性試験

Clinical Laboratory Standards Institute [2] に準拠し、平板希釈法により行った。ブレイクポイントは既報 [10] に基づき、アンピシリン (ABPC) : 32mg/L, セファゾリン (CEZ) : 32 mg/L, セフトオフル (CTF) : 8 mg/L, ジヒドロストレプトマイシン (DSM) : 32mg/L, ゲンタマイシン (GM) : 16 mg/L, カナマイシン (KM) : 64 mg/L, OTC : 16 mg/L, クロラムフェニコール (CP) : 32 mg/L, ナリジクス酸 (NA) : 32 mg/L, エンロフロキサシン (ERFX) : 2 mg/L, トリメトプ

リム (TMP) : 16 mg/L とした。SDMX のブレイクポイントは設定がない。

(4) PFGE

既報 [16] に基づき試料を調製し、*XbaI* あるいは *SpeI* 切断パターンの比較を行った。菌株間の遺伝的近縁性を評価した [12, 13]。

3. 結果

分離株における各薬剤の MIC 値の分布ならびに耐性菌株数および耐性菌を保有していた鶏の羽数を表 1 に示した。

ABPC の MIC が 512 mg/L 以上である菌株がすべての農場において分離された。農場毎の、全

表 1 分離菌株に対する各薬剤の MIC 分布ならびに耐性菌株数および耐性株を保有していた鶏の羽数

農場	採材時期	ABPC	CEZ	CTF	DSM	KM	GM	OTC	CP	NA	ERFX	TMP
1	若齢期	0.5->512 ^a 19 (6) ^b	0.5->512 8 (4)	<0.13-16 8 (4)	2-512 6 (3)	1->512 1 (1)	0.5-64 3 (2)	1-512 38 (8)	4-256 4 (2)	1->512 1 (1)	<0.13-16 1 (1)	<0.13->512 6 (4)
	成長期	1->512 46 (9)	1->512 22 (9)	<0.13-256 15 (7)	2->512 41 (10)	2->512 10 (4)	1-128 22 (9)	1-512 57 (10)	2-256 6 (2)	1-512 25 (9)	<0.13-1 0 (0)	<0.13->512 4 (3)
	出荷前	0.5->512 49 (7)	0.5->512 19 (7)	<0.13-16 15 (6)	2->512 25 (8)	2->512 2 (1)	0.5-32 1 (1)	1-256 45 (10)	2-8 0 (0)	1->512 8 (4)	<0.13-16 3 (2)	<0.13->512 13 (6)
2	若齢期	0.5->512 54 (8)	0.5->512 42 (8)	<0.13-512 39 (7)	1->512 27 (7)	1->512 15 (6)	0.25-128 10 (3)	1-512 53 (9)	2-256 10 (3)	2->512 16 (6)	<0.13-8 11 (4)	0.25-2 0 (0)
	成長期	1->512 40 (9)	1->512 1 (1)	<0.13-16 1 (1)	4->512 21 (8)	2->512 18 (7)	0.5-2 0 (0)	1-512 29 (8)	2-512 18 (8)	0.5->512 17 (7)	<0.13-128 16 (7)	<0.13->512 23 (7)
	出荷前	1-512 72 (10)	1->512 55 (9)	<0.13-8 55 (9)	4->512 30 (7)	1-512 10 (5)	0.5-1 0 (0)	0.5-512 78 (10)	2-128 3 (3)	1->512 10 (5)	<0.13-16 7 (4)	<0.13->512 19 (5)
3	若齢期	1-512 68 (8)	1-4 0 (0)	<0.13-0.5 0 (0)	32->512 100 (10)	1->512 51 (6)	0.25-2 0 (0)	64-512 100 (10)	2-512 9 (4)	1-256 3 (1)	<0.13-0.5 0 (0)	0.25->512 16 (3)
	成長期	0.25->512 26 (7)	<0.13->512 2 (2)	<0.13-16 2 (2)	64->512 100 (10)	1->512 16 (4)	0.5-4 0 (0)	64-512 100 (10)	2-512 5 (5)	1-128 35 (9)	<0.13-0.5 0 (0)	<0.13->512 11 (3)
	出荷前	0.25->512 44 (9)	<0.13-512 1 (1)	<0.13-8 1 (1)	16->512 74 (10)	2->512 3 (1)	1-2 0 (0)	128-512 100 (10)	4-64 37 (8)	2->512 58 (10)	<0.13-2 1 (1)	<0.13->512 17 (7)
4	若齢期	2->512 95 (10)	<0.13-16 0 (0)	<0.13-0.5 0 (0)	4->512 90 (10)	1-4 0 (0)	0.5-1 0 (0)	1->512 67 (10)	1-32 1 (1)	1->512 10 (1)	<0.13-16 10 (10)	0.5->512 47 (9)
	成長期	1->512 47 (7)	0.5-512 1 (1)	<0.13-8 1 (1)	4->512 59 (9)	1->512 4 (3)	0.5-2 0 (0)	1-256 49 (8)	2-64 10 (1)	2->512 11 (5)	<0.13-16 8 (2)	<0.13->512 2 (1)
	出荷前	1->512 72 (10)	1-256 2 (2)	<0.13-8 2 (2)	4->512 60 (9)	2->512 20 (7)	1->512 1 (1)	1-512 70 (9)	4-128 20 (8)	2->512 34 (9)	<0.13-16 15 (7)	<0.13->512 12 (4)

a MIC (mg/L) の範囲

b 耐性菌株数および括弧内に耐性株を保有していた鶏の羽数を示す

調査期間において分離された菌株に占める ABPC 耐性株の割合は 38% から 71% であった。農場 1 および 2 において分離された ABPC 耐性菌株の半数以上は、ABPC に加え CEZ および CTF にも耐性を示した。一方、農場 3 および 4 において分離された菌株の大多数は CEZ および CTF に感受性であった。農場 1 および 2 で分離された CTF 耐性株においてみられたもっとも高い MIC は 256 あるいは 512 mg/L と、農場 3 および 4 由来株における値 (8 あるいは 16 mg/L) の 32 倍であった。

農場 3 および 4 において分離された菌株のうち半数以上が DSM 耐性株で、農場 1 および 2 に比べ多数分離された。DSM と同じくアミノグリコシド系薬である KM に耐性を示す株は、すべての農場で分離された (4.3% から 23.3%)。一方、もうひとつのアミノグリコシド系薬である GM に耐性を示す株の分離頻度は農場 1 で 8.7% であったのに対し、農場 2 (3.1%) および農場 4 (0.3%) では低く、農場 3 では分離されなかった。

OTC 耐性株は農場 1, 2 および 4 で分離された菌株の 46% から 62% を占めていた。農場 3 で分離された菌株のすべてが OTC に耐性を示した。

CP, NA 又は TMP に耐性を示した菌株はすべての農場で分離され、その頻度は 3.3% から 20.3% とばらついた。農場 2 および 4 において分離された菌株の、それぞれ 10% 以上が ERFX に耐性を示したが、農場 1 および 3 由来株においては数菌株に過ぎなかった。

農場 1 および 2 において分離された各発育段階において分離された菌株の 40 から 100% において、SDMX の MIC が 512 mg/L より高かった。このような高い MIC を示す菌株に加え、成長期および出荷前に分離された菌株における MIC の分布は、128 あるいは 256 mg/L にピークを認めた。農場 3 および 4 において分離された菌株では、1 株を除き SDMX の MIC が 128 mg/L 以上であった。また、発育段階ごとに 74% から 100% の菌株において MIC が 512 mg/L より高かった。

2 薬剤から 7 薬剤に対し耐性の、多剤耐性株がすべての農場で分離された (表 2 ~ 5)。農場 2 では、8 薬剤から 10 薬剤に耐性である菌株が分

離された。また、農場 3 で分離された株のすべてが多剤耐性であった。農場 1 および 2 で飼養された鶏より分離された菌株において、日齢とともに多剤耐性株が多数分離される傾向にあった。今回分離されたすべての多剤耐性株は、ABPC, DSM あるいは OTC のいずれかに耐性であった。

2 剤耐性株では、総計 10 の耐性パターン (耐性を示す薬剤の組み合わせ) が認められた。そのうち 9 つのパターンが農場 1 由来株、また、5 つが農場 2 由来株で認められた。一方、農場 3 で分離された 2 剤耐性株のすべてが DSM および OTC 耐性、また、農場 4 で分離された 2 剤耐性株の大多数 (13/16) が DSM および CP 耐性株であった。3 剤耐性株のうち、ABPC, CEZ および CTF に耐性のものは農場 1 および 2 のみで認められた。これに対し、農場 3 および 4 において認められた 3 剤耐性株の耐性パターンは、ABPC, DSM および他の 1 剤あるいは DSM, OTC および他の 1 剤であった。すべての農場で分離された ERFX あるいは TMP 耐性株の大多数は、他の 2 剤以上に同時に耐性を示した。

発育段階を通じて分離され、同じ耐性パターンを示し遺伝的に近縁である菌株が認められた。農場 1 で若齢期、成長期および出荷前のそれぞれの時期に分離された ABPC および OTC の 2 剤耐性株に、PFGE パターンが同一であることを認めた (図 1)。しかし、当該農場で異なる発育段階で分離された、DSM および OTC 耐性株には PFGE パターンが同一であることを認めなかった。

農場 4 において分離された菌株のうち、ABPC, DSM, OTC, NA および ERFX の 5 剤耐性株、ABPC, DSM, OTC, NA, ERFX および CP の 6 剤あるいは ABPC, DSM, OTC, NA, ERFX および TMP の 6 剤に耐性の株の PFGE パターン解析の結果、これらは遺伝的に近縁であった。5 剤耐性株が CP および TMP 耐性遺伝子を獲得したものと思われた (図 2)。したがって、これらの菌株は、3 剤耐性株が DSM および OTC 耐性遺伝子を獲得した可能性が示唆された。同様の成績は、農場 2 において分離された菌株でも認められた。すなわち、ABPC, CEZ および CTF の 3 剤に耐性である菌株、ABPC, CEZ, CTF および

表2 農場1より分離された大腸菌株における薬剤耐性パターン

耐性 薬剤数	耐性パターン	採材時期		
		若齢期	成長期	出荷前
1 剤	ABPC	4	4	5
	OTC	20	3	14
2 剤	ABPC-CEZ		5	1
	ABPC-DSM			7
	ABPC-OTC	4	19	6
	DSM-KM		7	
	DSM-OTC	1	1	3
	GM-OTC	3		
	OTC-CP	1		
	OTC-TMP		1	
	OTC-NA			1
3 剤	ABPC-CEZ-CTF	2	10	14
	ABPC-CEZ-OTC		1	1
	ABPC-DSM-OTC		1	
	ABPC-OTC-TMP	3		
	DSM-OTC-TMP	2		
	DSM-OTC-CP		1	
	OTC-NA-ERFX			2
4 剤	ABPC-CEZ-CTF-OTC	1		
	ABPC-CEZ-CTF-DSM		1	
	DSM-GM-OTC-NA		22	
	DSM-KM-OTC-NA		3	
	ABPC-CEZ-OTC-NA			2
	ABPC-DSM-OTC-TMP			12
	DSM-KM-OTC-TMP			2
	DSM-GM-OTC-TMP			1
5 剤	ABPC-CEZ-CTF-CP-TMP	1		
	ABPC-CEZ-CTF-DSM-CP	1		
	ABPC-CEZ-DSM-OTC-CP		1	
6 剤	ABPC-CEZ-CTF-DSM-OTC-CP	1	1	
	ABPC-CEZ-CTF-DSM-OTC-KM	1		
	ABPC-CEZ-CTF-OTC-NA-ERFX	1		1
7 剤	ABPC-CEZ-CTF-DSM-OTC-CP-TMP		3	

表 3 農場 2 より分離された大腸菌株における薬剤耐性パターン

耐性 薬剤数	耐性パターン	採材時期		
		若齢期	成長期	出荷前
1 剤	ABPC		15	
	OTC	3		10
	DSM			1
2 剤	ABPC-CEZ	2		
	ABPC-OTC	11	1	6
	DSM-OTC		2	
	GM-OTC	1		
	OTC-NA		1	
3 剤	ABPC-CEZ-CTF	8		15
	ABPC-CEZ-OTC	1		1
	ABPC-DSM-OTC			1
	ABPC-OTC-TMP		5	2
	ABPC-DSM-TMP			1
	DSM-KM-OTC		1	9
4 剤	ABPC-CEZ-CTF-OTC	10	1	29
	DSM-KM-OTC-NA	5		
	ABPC-DSM-OTC-TMP			6
	DSM-OTC-NA-ERFX			6
5 剤	ABPC-CEZ-CTF-DSM-OTC	11		1
	ABPC-DSM-OTC-NA-ERFX	1		
	ABPC-CEZ-CTF-CP-TMP			3
	ABPC-CEZ-CTF-OTC-TMP			3
	ABPC-DSM-OTC-CP-TMP		1	
6 剤	ABPC-DSM-KM-OTC-CP-TMP		1	
	ABPC-DSM-OTC-NA-ERFX-TMP			1
	ABPC-CEZ-CTF-DSM-KM-OTC			1
7 剤	ABPC-CEZ-CTF-DSM-OTC-NA-TMP			3
8 剤	ABPC-DSM-KM-OTC-CP-NA-ERFX-TMP		16	
9 剤	ABPC-CEZ-CTF-DSM-KM-OTC-NA-ERFX	1		
10 剤	ABPC-CEZ-CTF-DSM-GM-KM-OTC-NA-ERFX	9		

表4 農場3より分離された大腸菌株における薬剤耐性パターン

耐性 薬剤数	耐性パターン	採材時期		
		若齢期	成長期	出荷前
2剤	DSM-OTC	32	39	8
3剤	ABPC-DSM-OTC		16	18
	DSM-KM-OTC		8	2
	DSM-OTC-NA		12	16
	OTC-CP-NA			26
	DSM-OTC-TMP			2
4剤	ABPC-DSM-KM-OTC	51	2	1
	ABPC-DSM-OTC-CP	1		2
	ABPC-DSM-OTC-NA		1	
	ABPC-DSM-OTC-TMP	5		8
	DSM-OTC-CP-NA		3	1
	DSM-KM-OTC-NA		6	
	DSM-OTC-NA-TMP		6	
	DSM-OTC-NA-ERFX			1
5剤	ABPC-DSM-OTC-CP-TMP	8		
	ABPC-DSM-OTC-NA-TMP	3	5	6
	ABPC-DSM-OTC-CP-NA			8
6剤	ABPC-CEZ-CTF-DSM-OTC-TMP			1
7剤	ABPC-CEZ-CTF-DSM-OTC-CP-NA		2	

表5 農場4より分離された大腸菌株における薬剤耐性パターン

耐性 薬剤数	耐性パターン	採材時期		
		若齢期	成長期	出荷前
1剤	ABPC			16
	OTC			8
2剤	DSM-CP	3	10	
	DSM-OTC			1
	ABPC-OTC			2
3剤	ABPC-DSM-OTC	38	36	15
	ABPC-DSM-TMP	28		
	ABPC-OTC-TMP	8		
	ABPC-DSM-KM		1	
	DSM-KM-OTC			2
4剤	ABPC-DSM-OTC-TMP	11	2	
	ABPC-DSM-GM-OTC			1
	ABPC-DSM-OTC-CP			6
	DSM-KM-OTC-NA		3	2
	DSM-OTC-NA-TMP			1
5剤	ABPC-DSM-OTC-NA-ERFX		7	3
	ABPC-DSM-CP-NA-ERFX	10		
	ABPC-DSM-KM-OTC-NA			7
	ABPC-DSM-OTC-CP-TMP			1
6剤	ABPC-CEZ-CTF-OTC-NA-ERFX		1	
	ABPC-DSM-OTC-CP-NA-ERFX			4
	ABPC-DSM-OTC-NA-ERFX-TMP			8
	ABPC-DSM-KM-OTC-CP-NA			7
9剤	ABPC-CEZ-CTF-DSM-KM-OTC-CP-NA-TMP	2		

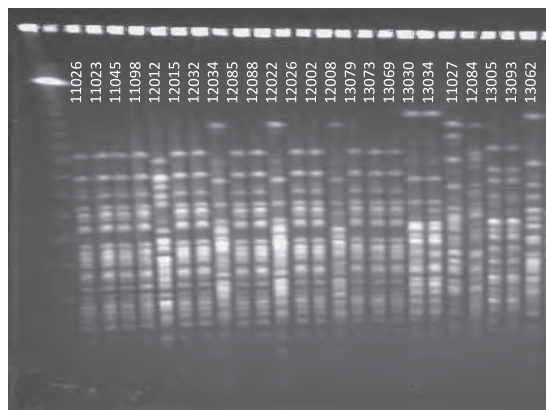


図1 農場1由来大腸菌のPFGEパターン

11000, 12000 および 13000 番台は、それぞれ若齢期、成長期および出荷前に採材した糞便より分離された菌株。レーン左より 11026 から 13034 は、ABPC および OTC の 2 剤耐性株。11027 から 13062 は、DSM および OTC の 2 剤耐性株。

OTC の 4 剤に耐性である菌株、また、ABPC、CEZ、CTF、OTC および DSM の 5 剤に耐性である菌株の PFGE パターン解析の結果、これらは互いに遺伝的に近縁であった (PFGE データ省略)。

1 検体 (1 羽) から分離された 10 株すべてが耐性株であるとは限らない。たとえば、農場 1 において若齢期の 10 羽から分離された 100 株のうち 19 株が ABPC に耐性であったが、ABPC 耐性株を分離した糞便は 6 検体 (6 羽) である。そこで、1 検体由来の 10 菌株における耐性パターン数を算出した。同時期に採取した検体であっても、10 株がすべて同じ耐性パターンである場合と 8 つの耐性パターンを認めた場合もあった。発育段階毎に 10 菌株における耐性パターン数の平均値を比較したところ、加齢とともに耐性パターン数の平均値が増加した (図 3)。

4. 考察

コマーシャル・ブロイラー鶏の腸管内に薬剤耐性大腸菌が存在することが明らかとなった。とくに、抗菌性物質を使用していない鶏群において

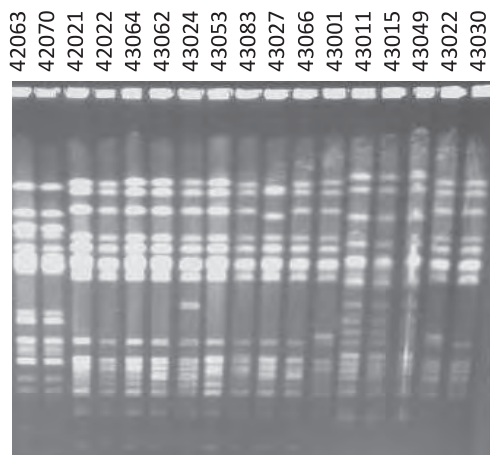


図2 農場4由来大腸菌のPFGEパターン

42000 および 43000 番台は、それぞれ成長期および出荷前に採材した糞便より分離された菌株。レーン左より 42063 から 43062 は、ABPC、DSM、OTC、NA および ERFX の 5 剤耐性株。43024 から 43066 は、ABPC、DSM、OTC、NA、ERFX および CP の 6 剤耐性株。43001 から 43030 は、ABPC、DSM、OTC、NA、ERFX および TMP の 6 剤耐性株。

も、飼養期間を通じて遺伝的に近縁な耐性菌株が存在し続けた。このような菌株は鶏の腸管内に比較的長い期間定着していたか環境中で生存していた可能性が示唆された。実際に、耐性株が農場環境に生存し続け、新しい鶏群に感染したことを示す成績が報告されている [6, 7]。抗菌性物質を使用していない、選択圧のない環境中で耐性菌が存続する要因のひとつとして、鶏に順応し同時に耐性遺伝子を保有する菌株の存在が考えられている [14]。

抗菌性物質の使用の有無に関わらず、鶏の腸管に棲息する大腸菌間における耐性遺伝子の水平伝達の可能性が示唆された。今回の調査で同一農場から分離された、ある耐性パターンを示す菌株と、その菌株が耐性を示す薬剤に加え他の薬剤、すなわち DSM、OTC、CP および TMP、にも耐性である菌株の PFGE パターンが一致した。これらの薬剤に耐性を付与する遺伝子はしばしば、R プラスミド、トランスポゾン、インテグロンなどの可動性因子とともに存在することが知られている [3, 9, 15]。今回の菌株については耐性遺伝子の特定、当該遺伝子の伝達およびそのメカニズムの解明が必要である。

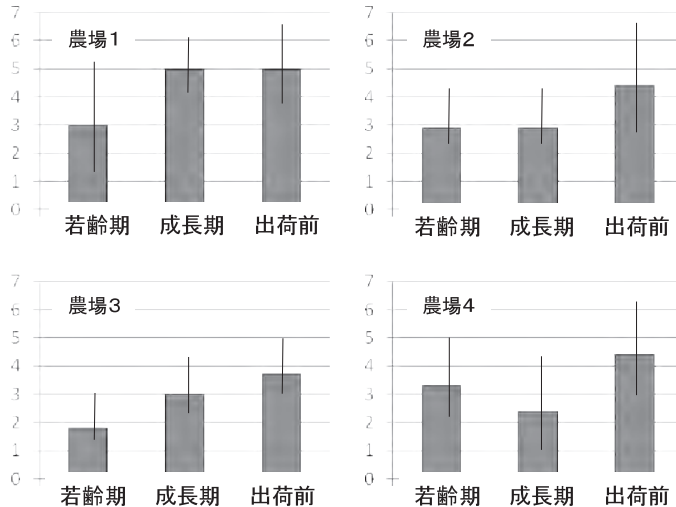


図3 各農場において分離された菌株における耐性パターン数の変化
横軸の1, 2および3は、それぞれ若齢期, 成長期および出荷前を示す。データは、採材時ごとの1羽由来10株に見られた耐性パターン数の10羽あたりの平均値±標準偏差で示した。

鶏の加齢に伴い、分離菌株における耐性パターン数が増加する、すなわち多様な耐性株を腸管内に保有する可能性が示唆された。とくに農場1および3で使用された鶏においては、14日齢において、すでに多様な耐性株を保有していると思われる。Luら [11] が回腸内および盲腸内の細菌叢が14日齢までの間に変化することを報告している点は興味深い。菌叢の変化が、多様な耐性菌株を腸管内に保有する一要因となっている可能性がある。すなわち、それまで鶏の腸管内に存在しない耐性パターンを示す菌株や耐性遺伝子を保有する菌株を取り込んだ可能性が考えられる。とくに農場3で使用された鶏は、14日齢における採材の後に抗菌性物質を与えられたことから、薬剤の使用が耐性パターンの多様化には直接関与しなかったと思われる。一方、抗菌性物質を与えられなかったブロイラー鶏から分離された菌株における耐性の発現が顕著ではないという報告もある [5]。農場4では20日齢からSDMXが飼養され、この農場の17日齢と47日齢の鶏から分離した大腸菌を比較すると、後者で耐性パターン数が増加している。SDMXとの共耐性がこの現象の要因であった可能性が考えられる [4, 8]。

農場3において分離された菌株のすべてが、とくに、2日齢のヒナから分離した菌においてもOTCに耐性であった。当該農場では調査した鶏群のみならず、1年以上にわたりOTCを使用していること、また、ウインドウレス鶏舎で飼養していることが、OTC耐性菌株の選択および増加あるいは鶏群内における拡散に關与した可能性が示唆された。実験的にOTCを投与した鶏では、投与5週から7週後にOTC耐性大腸菌株の分離頻度が非投与群に比べ高かったという [15]。

今回、1検体(1羽)から分離した10菌株における耐性を検討したところ、同じ鶏群の10羽のあいだにおいても、多様な耐性パターンが認められ、耐性株の網羅的な把握が可能と思われた。一方、鶏群における耐性株の多様性を把握する際は、同一のPFGEパターンを示す同一個体由来株の重複を避ける必要がある。

5. まとめ

飼養期間中に抗菌性物質を使用したブロイラー鶏群および使用していない鶏群について、若齢期, 成長期および出荷前の糞便より大腸菌を分離し薬

剤感受性を検討した。すべての農場の鶏群由来大腸菌において、ABPCあるいはOTCに対する耐性菌の分離頻度が高かった。抗菌性物質を使用していない鶏群から、ABPCおよびOTCの2剤に耐性でPFGEにより遺伝的に近縁と判断される菌株が発育段階を通じて分離された。抗菌性物質を使用した1農場では、遺伝的に近縁で薬剤耐性パターンが異なる菌株が分離されたが、Rプラスミドのような可動性の因子が耐性パターンの差異に起因した可能性が示唆された。同様の成績は使用していない1農場において分離された菌株においても認められた。同一鶏群より分離された菌株における薬剤耐性パターンは鶏の加齢とともに多様化する傾向にあった。以上の成績より、ブロイラーの飼養期間における抗菌性物質の使用に関わらず、薬剤耐性株が使用期間中鶏群に存在すること、また、Rプラスミドのような可動性の因子が薬剤耐性パターンの多様化にかかわっている可能性が示唆された。

6. 謝 辞

本研究は、農林水産省の「平成19年度抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備委託事業」において行われた。

引用文献

- 1) Aarestrup FM, Bager F, Jensen NE, Madsen M, Meyling A, Wegener HC: Resistance to antimicrobial agents used for animal therapy in pathogenic, zoonotic- and indicator bacteria isolated from different food animals in Denmark: a baseline study for the Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring Programme (DANMAP). *APMIS*, 106, 745-770 (1998)
- 2) Clinical Laboratory Standards Institute. 2006. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A7. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- 3) Cloeckaert A, Baucheron S, Flaujac G, Schwarz S, Kehrenberg C, Martel JL, Chaslus-Dancla E: Plasmid-mediated florfenicol resistance encoded by the *floR* gene in *Escherichia coli* isolated from cattle. *Antimicrob Agents Chemother*, 44, 2858-2860 (2000)
- 4) da Costa PM, Belo A, Gonçalves J, Bernardo F: Field trial evaluating changes in prevalence and patterns of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. isolated from growing broilers medicated with enrofloxacin, apramycin and amoxicillin. *Vet Microbiol*, 139, 284-292 (2009)
- 5) da Costa PM, Bica A, Vaz-Pires P, Bernardo F: Effects of antimicrobial treatment on selection of resistant *Escherichia coli* in broiler fecal flora. *Microb Drug Resist*, 14, 299-306 (2008)
- 6) Diarra MS, Silversides FG, Diarrassouba F, Pritchard J, Masson L, Brousseau R, Bonnet C, Delaquis P, Bach S, Skura BJ, Topp E: Impact of feed supplementation with antimicrobial agents on growth performance of broiler chickens, *Clostridium perfringens* and enterococcus counts, and antibiotic resistance phenotypes and distribution of antimicrobial resistance determinants in *Escherichia coli* isolates. *Appl Environ Microbiol*, 73, 6566-6576 (2007)
- 7) Diarrassouba F, Diarra MS, Bach S, Delaquis P, Pritchard J, Topp E, Skura BJ: Antibiotic resistance and virulence genes in commensal *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from commercial broiler chicken farms. *J Food Prot*, 70, 1316-1327 (2007)
- 8) Harada K, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Takahashi T: Role of coresistance in the development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs. *Am J Vet Res*, 67, 230-235 (2006)
- 9) Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Sköld O: Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 39, 279-289 (1995)
- 10) Kojima A, Asai T, Ishihara K, Morioka A, Akimoto K, Sugimoto Y, Sato T, Tamura Y, Takahashi T: National monitoring for antimicrobial resistance

- among indicator bacteria isolated from food-producing animals in Japan. *J Vet Med Sci*, 71, 1301-1308 (2009)
- 11) Lu J, Idris U, Harmon B, Hofacre C, Maurer JJ, Lee MD: Diversity and succession of the intestinal bacterial community of the maturing broiler chicken. *Appl Environ Microbiol*, 69, 6816-6824 (2003)
 - 12) Nei M, Li WH: Mathematical model for studying genetic variation in terms of restriction endonucleases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76, 5269-5273 (1979)
 - 13) Nguyen L, Levy D, Ferroni A, Gehanno P, Berche P: Molecular epidemiology of *Streptococcus pyogenes* in an area where acute pharyngotonsillitis is endemic. *J Clin Microbiol*, 35, 2111-2114 (1997)
 - 14) Pleydell EJ, Brown PE, Woodward MJ, Davies RH, French NP: Sources of variation in the ampicillin-resistant *Escherichia coli* concentration in the feces of organic broiler chickens. *Appl Environ Microbiol*, 73, 203-210 (2007)
 - 15) Smith JL, Drum DJ, Dai Y, Kim JM, Sanchez S, Maurer JJ, Hofacre CL, Lee MD: Impact of antimicrobial usage on antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* strains colonizing broiler chickens. *Appl Environ Microbiol*, 73, 1404-1414 (2007)
 - 16) Someya A, Otsuki K, Murase T: Characterization of *Escherichia coli* strains obtained from layer chickens affected with colibacillosis in a commercial egg-producing farm. *J Vet Med Sci*, 69, 1009-1014 (2007)
 - 17) 高橋敏雄, 浅井鉄夫, 小島明美, 原田和記, 石原加奈子, 守岡綾子, 木島まゆみ, 田村 豊: 家畜衛生分野における耐性菌の現状と今後の対応. *感染症誌* 80, 185-195 (2006)
 - 18) van den Bogaard AEJM, London N, Stobberingh EE: Antimicrobial resistance in pig faecal samples from The Netherlands (five abattoirs) and Sweden. *J Antimicrob Chemother*, 45, 663-671 (2000)

Antimicrobial Susceptibilities in *Escherichia coli* Isolates Obtained from Broiler Chickens

Toshiyuki MURASE

Laboratory of Veterinary Microbiology, Faculty of Agriculture, Tottori University, 4-101 Koyama, 680-8553 Tottori

The use of antimicrobial agents in food-producing animals has increasingly become a public concern. *Escherichia coli* isolates obtained from commercial broiler chickens reared on farms with or without use of antimicrobials during maturation were screened for antimicrobial resistance. Ten *E. coli* isolates were recovered from each of the fecal samples collected from 10 birds on the farms at the ages of 2 to 3 days, 14 to 17 days, and 47 to 50 days. High prevalence of resistance to antimicrobials including ampicillin (ABPC) (19 to 95% by sampling time) and OTC (29 to 100%) was detected on all of the farms. Isolates resistant to both ABPC and OTC that were obtained from an untreated flock at different sampling times were closely related each other by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) patterns of *Xba*I-digested chromosomal DNA. In *E. coli* isolates from farms with or without use of antimicrobials, identical PFGE patterns were found among isolates with certain resistance phenotypes and other isolates that were resistant to additional drugs, including DSM, OTC, CP, and TMP. The numbers of resistance phenotypes observed among isolates from the birds increased with the growth of the chickens. The present results suggest that commensal *E. coli* strains with defined resistance phenotypes may persist in the absence of selective pressure of antimicrobials. It is also implied that horizontal transmission of mobile elements such as R-plasmids result in the emergence of different resistance phenotypes even in the absence of antimicrobial administration.

討 論 (座長：江口正志, 畜安研)

質問 (藤本修平, 東海大)

腸管内での耐性菌は人だと $10^{-5} \sim 10^{-10}$ という報告文があるので, 便をそのまま選択培地に接種して, 耐性菌の有無を調べるのも興味深いといえます。

- ①ヒヨコの入手源は農場によって異なるか。(チップはどこからきているのか。)
- ②飼育の様態はどういうものか。(ケージか部屋タイプか, どうやって飼っているか。)
- ③糞口感染がある状態か。(餌は糞に汚染されたものを食べているのか。)

答 (村瀬敏之)

- ①孵化場のデータは持っておらず, 今回明らかにしていないが, 3農場は地理的には遠隔であった。雛の入手源は限られている。
- ②プロイラーなので, 1つのフロアーで多数の個体が放し飼いになっている。
- ③餌は餌桶の中に入っているという飼育の様態であり, 餌だけでなく糞も食べていると思われる。農場3はウィンドレス (窓なし) で環境をコントロールされており, これが農場間の違いに関与している可能性はある。

質問 (藤本修平, 東海大)

人間ではごく少ない population が耐性を持っている。そのため, 全体を見るのであれば, 便自体を抗菌性物質含有培地にまいて, 発育してきた菌の同定をする。

答 (村瀬敏之)

調査目的に応じた採材の方法が必要と思います。今回は一個体に由来する複数株における耐性パターンのバラエティーを検討するため10株分離しました。特定の耐性遺伝子をもった菌を見つけない場合, ご指摘のような方法が必要と思います。

質問 (秋庭正人, 動衛研)

薬剤を使用していない農場にも, もともと耐性菌が出ているということだったが, 雛の導入元がそれら耐性菌の供給元となっている可能性は考えられますか。

答 (村瀬敏之)

その可能性は否定できないし, そのような報告は文献にもある。今回はそこまでは遡った調査はできていない。

同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

菅原 克

福島県会津家畜保健衛生所 (〒 965-0077 福島県会津若松市高野町上高野字村前 90)

1. はじめに

牛における *Salmonella* Typhimurium 感染症は子牛のみならず搾乳牛においても、発熱、下痢などの症状を示し、重篤例では死に至る場合もある伝染性疾患である。また、*S. Typhimurium* は、サルモネラ属菌の中で代表的な人獣共通感染症原因菌として認識されており、さらに本菌の多剤耐性化が近年公衆衛生上問題視されている。*S. Typhimurium* の多剤耐性菌として代表的なものは、1990年代に流行した5薬剤（アンピシリン (ABPC)、ストレプトマイシン (SM)、テトラサイクリン (TC)、クロラムフェニコール (CP)、サルファ剤に耐性を示すファージ型 DT104) があり [7]、近年には医療上重要薬剤なセフェム系薬剤に対する耐性増加が欧米諸国で報告されている [3]。

2007年11月、福島県において交雑種約300頭の牛を飼養する農場で発熱、下痢を主徴とする *S. Typhimurium* 感染症が発生した。その後、約3ヵ月にわたって同農場の発症牛および環境材料から分離した *S. Typhimurium* を用い一濃度ディスク法による薬剤感受性試験を実施した結果、5つの薬剤耐性パターンに分類され、そのうち3パターンは公衆衛生上重要なセフェム系薬剤についても耐性であった。薬剤感受性試験は、有効薬剤の選択に使用されるだけでなく、簡易に表現型を識別する方法として認識されている [1]。また、分離株を型別することは、農場内のサルモネラ浸潤状況、新たなサルモネラの農場内への侵入の確認、発生農場のサルモネラ清浄化などの防疫対策を実

施するうえで非常に重要である。

過去の福島県牛由来 *S. Typhimurium* 分離株の調査では、1農場につき一つの薬剤耐性パターンしか示さず、本事例のように同一農場で複数の耐性パターンを示す事例は皆無であった [12]。本稿の目的は、同一農場から分離された異なる薬剤耐性パターンを示す株を材料に、①農場内に複数株存在するのか、あるいは単一株から派生したものなのか、②単一株由来ならばどのように派生したのかを検証するため解析を実施した。

2. 材料と方法

使用菌株は、2007年11月から2008年2月に1農場から分離された異なる薬剤耐性パターンを示す *S. Typhimurium* 5株を用いた (表1)。

ファージ型別は、国立感染症研究所に依頼し、MIC測定による薬剤感受性試験はCLSI法に準拠した寒天平板希釈法 [10] によりABPC、セファゾリン (CEZ)、セフトオフル (CTF)、SM、カナマイシン (KM)、ゲンタマイシン (GM)、TC、CP、トリメトプリム (TMP)、ナリジクス酸 (NA)、エンロフロキサシン (ERFX) の11薬剤について実施した。なお、各薬剤のブレイクポイントは以下の文献などの値を参考にした [6, 8, 11]。

プラスミドプロファイルおよびPFGEは常法により実施した。プラスミドサザンハイブリダイゼーションは各株のプラスミドDNAを抽出し、アガロースゲルにて電気泳動後、Roche社のマニュアル [5] に基づき実施した。

プラスミド伝達試験は、NA耐性である大腸菌

表 1 *S. Typhimurium* 分離株およびそのトランスコンジュガントのファージ型と薬剤耐性パターン

分離株 / トランスコンジュガント	ファージ型別	薬剤耐性パターン
19-1820	DT104	ABPC, SM, TC
19-1821	Untypable	ABPC, SM, KM, TC, CP,
19-1822	Untypable	ABPC, CEZ, CTF, SM, GM, TC, CP,
19-1823	Untypable	ABPC, CEZ, CTF, SM, KM, GM, TC, CP,
19-1824	Untypable	ABPC, CEZ, CTF, SM, KM, GM, TC, CP, TMP
ML/19-1822 ^{a)}	NT ^{b)}	ABPC, CEZ, SM, GM, TC, CP, NA
ML/19-1823 ^{a)}	NT	ABPC, CEZ, SM, KM, GM, TC, CP, NA
ML/19-1824 ^{a)}	NT	SM, TMP, NA
ML1410 ^{c)}	NT	NA

a) トランスコンジュガントの株名は, ML/ 親株とした

b) NT: 実施せず

c) レシピエント

ML1410 株をレシピエントとして用い, Akiba ら [2] の方法を基に実施した。なお, 得られたトランスコンジュガントの株名はドナー株名の頭に ML/ を付けることとした (表 1)。

分離株およびトランスコンジュガントの PCR によるプラスミド型別, β ラクタマーゼ型別および IncA/C プラスミド backbone 解析は, それぞれ Carattoli ら [4], Kojima ら [9] および Welch ら [13] の方法に従い実施した。

3. 結果

S. Typhimurium のファージ型別では 19-1820 株のみ DT104 と型別され, その他の 4 株はファージ型別不能 (untypable) であった (表 1)。

MIC 測定による薬剤感受性試験では, 3~9 薬剤に耐性が認められ, 5 株すべて異なる耐性パターンを示した (表 1)。また, 19-1822 株, 19-1823 株および 19-1824 株の 3 株では, 第 3 世代セフェムである CTF についても耐性を示した。

プラスミドプロファイルにおいても 5 株すべてで異なるプロファイル像を示し, 19-1820 株以外の株については, 165kbp 以上の巨大プラスミドを含む 2 つ以上のプラスミドの保有が確認された (図 1)。

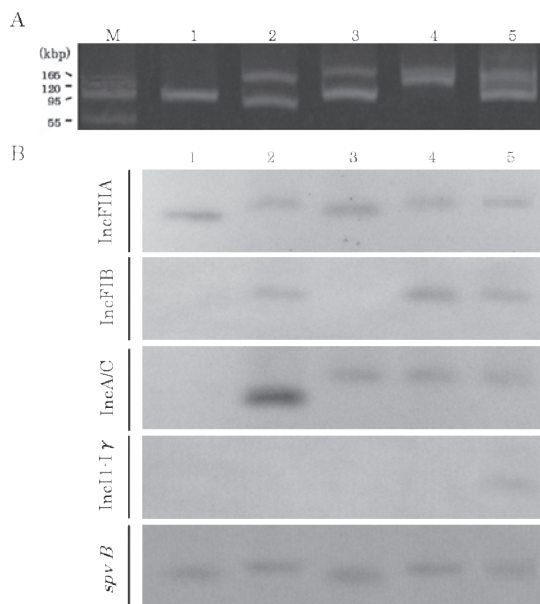


図 1 *S. Typhimurium* のプラスミド解析

A: プラスミドプロファイル, B: 図の横に示されている特異遺伝子プローブを用いたプラスミドサザンハイブリダイゼーション

M: BAC-Tracker Supercoiled DNA ladder, 1: 19-1820, 2: 19-1821, 3: 19-1822, 4: 19-1823, 5: 19-1824.

PFGE では *Xba*I, *Bln*I の両切断像において、19-1820 株以外の 4 株は非常に類似度の高い泳動像を示していた (図 2)。

分離株の β ラクタマーゼ型別では 19-1820 株、

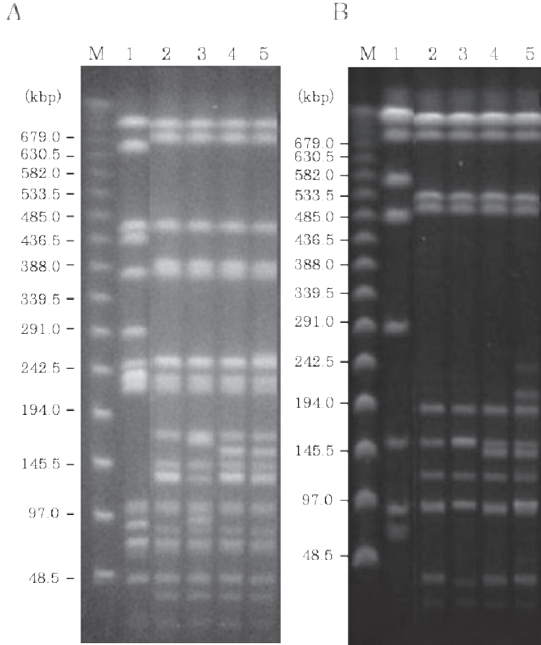


図 2 *S. Typhimurium* の制限酵素 *Xba*I (A) および *Bln*I (B) を用いた PFGE

M : DNA size marker, 1 : 19-1820, 2 : 19-1821, 3 : 19-1822, 4 : 19-1823, 5 : 19-1824.

19-1821 株および 19-1822 株でそれぞれ異なった遺伝子 *pse-1*, *tem-1* および *cmy-2* が PCR にて検出され、19-1823 株および 19-1824 株では *tem-1* と *cmy-2* の 2 つの遺伝子が検出された (表 2)。プラスミド型別では、IncFIIA がすべての株、IncA/C が 19-1820 株を除く 4 株、IncFIB が 19-1821 株、19-1823 株および 19-1824 株の 3 株、IncI-I γ が 19-1824 株のみで検出された (表 2)。また、IncA/C プラスミドを保有する 4 株で IncA/C backbone PCR を実施した結果、19-1821 株のみ 4 ~ 9 のプライマーセットで陰性を示し、その他の 4 株では 12 プライマーセットすべてで増幅産物が確認された (表 2)。

特異的遺伝子プローブを用いたプラスミドサザンハイブリダイゼーションを実施した結果、図 1 および表 3 に示したように、IncFIIA および *spvB* が 95kbp または 165kbp、IncA/C が 80kbp または 165kbp 以上、IncFIB が 165kbp、IncI-I γ が 95kbp プラスミドで特異的なシグナルが得られた。

大腸菌 ML1410 株をレシピエントとして用いたプラスミド伝達性試験では、19-1822 株、19-1823 株および 19-1824 株の 3 株でトランスコンジュガントが得られ、19-1820 株および 19-1821 株では得られなかった。得られたトランスコンジュガントを解析した結果、表 1 および表 2 のようになった。

表 2 *S. Typhimurium* 分離株およびそのトランスコンジュガントの β ラクタマーゼ型別、プラスミド型別および IncA/C backbone PCR

分離株 / トランスコンジュガント	β ラクタマーゼ 型別	プラスミド型別	IncA/C プラスミド backbone PCR ^{c)}														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
19-1820	<i>pse-1</i>	FIIA	NT ^{d)}														
19-1821	<i>tem-1</i>	FIB, FIIA, A/C	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+		
19-1822	<i>cmy-2</i>	FIIA, A/C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
19-1823	<i>cmy-2, tem-1</i>	FIB, FIIA, A/C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
19-1824	<i>cmy-2, tem-1</i>	FIB, FIIA, A/C, I1-I γ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
ML/19-1822 ^{a)}	<i>cmy-2</i>	A/C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
ML/19-1823 ^{a)}	<i>cmy-2, tem-1</i>	FIB, A/C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
ML/19-1824 ^{a)}	ND ^{b)}	I1-I γ	NT														
ML1410 ^{e)}	ND	ND	NT														

a) トランスコンジュガントの株名は、ML/ 親株とした

b) ND: 検出されず

c) IncA/C backbone PCR は Welch らの 12 のプライマーセットを用いた方法に従い実施した [12]

d) NT : 実施せず

e) レシピエント

表 3 S. Typhimurium 分離株のプラスミドサザンハイブリダイゼーション結果

分離株	プラスミドサイズ (Kbp)	プラスミド型別	<i>spvB</i>
19-1820	95	FIIA	+
19-1821	80	A/C	-
	165	FIB, FIIA	+
19-1822	95	FIIA	+
	165<	A/C	-
19-1823	165	FIB, FIIA	+
	165<	A/C	-
19-1824	95	I1-I γ	-
	165	FIB, FIIA	+
	165<	A/C	-

ML/19-1822 株では, β ラクタマーゼが *cmv-2*, プラスミドが *incA/C* と型別され, 薬剤耐性パターンは ABPC, CEZ, SM, GE, TC, CP, NA であり, ML/19-1823 株では, ML/19-1822 株の結果に β ラクタマーゼ, プラスミド型別, 薬剤耐性パターンがそれぞれ, *tem-1*, *incFIB*, KM 耐性が追加された結果となった。ML/19-1824 株では β ラクタマーゼが検出されず, プラスミド型別が *IncI1-I γ* , 薬剤耐性パターンは SM, TMP, NA となった。*IncA/C* プラスミドを持つ ML/19-1822 株および ML/19-1823 株の *IncA/C* backbone PCR では, 12 プライマーセットすべてで遺伝子の増幅が確認された (表 2)。なお, 19-1823 株および 19-1824 株をドナーとして用いた伝達性試験においても, ML/19-1822 株と同様の性状を示すトランスコンジュガントが分離された。

4. 考 察

今回解析した薬剤耐性パターンが異なる S. Typhimurium 5 株は, プラスミドプロファイルにおいてもすべて異なるパターンに型別された。一方, ファージ型別および PFGE 結果では 2 つのグループに分類され, 1 つはファージ型 DT104 が 1 株, もう一つはファージ型 untypable が 4 株であり, 後者の 4 株は PFGE では株間で非常に遺伝子的類似度が高い関係であることが示唆された。

ファージ型 untypable の 4 株は *IncA/C* プラス

ミドの保有が確認されたが, 19-1821 株の *incA/C* プラスミドのみ 80kbp であった。また, 19-1821 株の *IncA/C* プラスミドのみ自己伝達能がなく, *IncA/C* backbone PCR では, 一部のプライマーセットで増幅産物が確認されなかった。一方, 他の 3 株の *IncA/C* プラスミドは自己伝達能をもつ 165kbp 以上であり, *IncA/C* プラスミドのみ保有するトランスコンジュガントとともに, *IncA/C* backbone PCR のすべてのプライマーセットで増幅産物を認めた。また 165kbp 以上の *IncA/C* プラスミドにはセフェム系薬剤耐性に関与する *cmv-2* 遺伝子が規定され, 多くの薬剤に耐性を示していた。以上の結果から, サイズの異なる *IncA/C* プラスミドは何らかの原因により, *cmv-2* や自己伝達能に関する遺伝子などが脱落し, 80kbp となったことが示唆された。また, 今回解析した *IncA/C* プラスミドは Welch ら [13] が解析した *Salmonella* Newport 由来 *IncA/C* プラスミドと近縁であり, セフェム系を含む多くの薬剤耐性に関与する自己伝達性プラスミドであるが, 一部の遺伝子が脱落したと示唆された株も検出されたことから, 遺伝子的に不安定なプラスミドであることが推察された。

19-1822 株が他のファージ型 untypable の 3 株と異なる点は, KM 感受性であること, *tem-1* および *IncFIB* プラスミドが検出されなかったことであった。また, *IncA/C* および *IncFIB* プラスミドを保有する ML/19-1823 株は, *IncA/C* プラス

ミドのみ保有する ML/19-1822 株と比べて *tem-1* と KM 耐性が追加されていた。以上の結果から、IncFIB プラスミドは *tem-1* および KM 耐性に関する遺伝子が規定されていると推察された。

19-1824 株では、他のファージ型 untypable の 3 株で検出されなかった 95kbp の IncI1-I γ プラスミドを保有しており、このプラスミドは、伝達性試験によって、TMP 耐性に関する自己伝達性プラスミドであることが示唆された。

以上の結果から、分離株が得られた農場には、ファージ型 DT104 と untypable の 2 つの株が流行していたことが示された。また、ファージ型 untypable の 4 株は① IncA/C プラスミド、② IncFIB プラスミド、③ IncI1-I γ の 3 つのプラスミドの獲得もしくは脱落という変化により、薬剤耐性やプラスミドプロファイルがそれぞれ 4 つに型別されたことが示唆された。多剤耐性に関する自己伝達性プラスミドやセフェム系薬剤耐性遺伝子の流布は、公衆衛生上非常に重要であり、今後ともこれらの動向をモニタリングなどで注意深く見守る必要がある。

5. 謝 辞

ファージ型別を実施して頂いた国立感染症研究所の泉谷秀昌先生ならびに多大な御助言、技術指導を賜りました(独)農業・生物系特定産業技術研究機構動物衛生研究所の秋庭正人先生に深謝します。

要 約

福島県の一肉牛農場において、*Salmonella* Typhimurium 感染症が発生した。薬剤感受性試験の結果、*S. Typhimurium* 分離株は異なる 5 つの薬剤耐性パターンを示した。これらの分離株の疫学的関連性を明らかとするために、それぞれの耐性パターンを示す代表的な 5 株について、表現型別および遺伝学的手法により解析した。ファージ型別の結果、1 株は DT104 であり、残り 4 株は型別不能であった。また、後者の 4 株は、IncA/C、IncFIB、IncI1-I γ プラスミドの多様なプ

ロファイルを持っており、このことが異なる耐性パターンを示す理由であるかもしれない。

引用文献

- 1) Adaska JM, Silva JA, Berge ACB, Sischo WM: Genetic and phenotypic variability among *Salmonella enteric* serovar Typhimurium isolates from California dairy cattle and humans. *Appl Environ Microbiol*, 72, 6632-6637 (2006)
- 2) Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, Ishioka Y, Sameshima T, Yoshii N, Nakazawa M, Uchida I, Terakado N: Changes in antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. *J Antimicrob Chemother*, 60, 1235-1242 (2007)
- 3) Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR, White DG: *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes Infect*, 8, 1945-1954 (2006)
- 4) 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)
- 5) DIG アプリケーションマニュアル For Filter Hybridization, Roche
- 6) Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, Takahashi T: Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and poultry (2001-2002): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. *J Antimicrob Chemother*, 53, 266-270 (2004)
- 7) Helms M, Ethelberg S, Mølbak K, DT104 Study Group: International *Salmonella* Typhimurium DT104 infections, 1992-2001. *Emerg Infect Dis*, 11, 859-867 (2005)
- 8) Ishihara K, Takahashi T, Morioka A, Kojima A, Kijima M, Asai T, Tamura Y: National surveillance of *Salmonella enterica* in food-producing animals in Japan. *Acta Vet Scand*, 51: 35, 1-5 (2009)

- 9) Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, Tamura Y, Takahashi T, Yamaguchi K: Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 3533-3537 (2005)
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility test for bacteria isolated from animals-second edition: Approved Standard M31-A2, Wayne, PA, USA. (2001)
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Thirteen Informational Supplement M100-S13, Wayne, PA, USA. Natio (2003)
- 12) 菅原 克, 千葉 正, 荻野 隆明, 伊藤 等, 今田由美子: 福島県で分離された牛由来 *Salmonella* Typhimurium の分子疫学的解析. *日獣会誌*, 59, 820-825 (2006)
- 13) Welch TJ, Fricke WF, McDermott PF, White DG, Rosso ML, Rasko DA, Mammel MK, Eppinger M, Rosovitz MJ, Wagner D, Rahalison L, Leclerc JE, Hinshaw JM, Lindler LE, Cebula TA, Carniel E, Ravel J: Multiple antimicrobial resistance in plague: an emerging public health risk, *PLoS ONE*, 2, e309 (2007)

Analysis of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium with Different Antimicrobial Resistance Patterns Isolated from a Farm

Masaru SUGAWARA

*Fukushima Prefecture Aizu Livestock Hygiene Service Center,
90 Muramae, Kamikoya, Koyamachi, Aizuwakamatsu, Fukushima 965-0077, Japan*

An outbreak of *Salmonella* Typhimurium infection occurred on a beef cattle farm in Fukushima prefecture. By antimicrobial susceptibility testing, the *S. Typhimurium* isolates exhibited five different resistance patterns. To clarify epidemiological relatedness among the isolates, five representatives from isolates with each resistance pattern were further analyzed by phenotypic and genetic techniques. Phage typing revealed that one strain was DT104, whereas the remaining four strains were untypable. In addition, the four untypable strains had varied profiles of IncA/C, IncFIB and IncI1-I γ plasmids, which may be reason of different resistance patterns among these strains.

討 論 (座長: 江口正志, 畜安研)

質問 (江口正志, 畜安研)

セフェム耐性 *S. Typhimurium* が分離された同一農場から, 5種類の薬剤感受性パターンが見つかったが, それらのパターンを示す株の分離時期は。

答 (菅原 克)

19-1821, 19-1822, 19-1823 の3株と同様の薬剤耐性パターンを示す株は, 初発時の牛サルモネラ症発症牛6頭程度の材料 (糞便, 消化管内容物, 臓器)

から分離された。

質問 (藤倉孝夫, 動物衛生研究所 OB)

① *S. Typhimurium* は人獣共通感染症の菌の1つだが, 人に異常はでなかったか。

② *S. Typhimurium* で人に変な下痢を引き起こしたことがあったと聞いている。遺伝子型を比較すると人から分離されたものと, 牛から分離されたものが別だという話で, 感染源が違うのではとのこ

とだった。先生の成績だとどうか。

答 (菅原 克)

- ①人に異常があったとは聞いていない。
- ②当時の遺伝子型解析の方法がよく分からないので何ともいえない。感染源が違う可能性はある。

質問 (藤本修平, 東海大)

FIIA, FIB プラスミドのマップ上に、コ・インテグレイトを作り易いようなものはありますか。

答 (菅原 克)

そこまでは調べていません。A/C プラスミドはコ・インテグレイトされていない。

質問 (藤本修平, 東海大)

コインテグレイトはよくあることですか。

答 (菅原 克)

もともと S, Typhimurium の 95kbp 病原性プラスミドは FIIA と FIB がコ・インテグレイトされているプラスミドだが、今回報告した FIB プラスミドは検査結果から異なったタイプの薬剤耐性遺伝子が規定されている R プラスミドであると考えます。

質問 (藤本修平, 東海大)

報告はありますか。

答 (菅原 克)

私が調べた限りは同様のプラスミドの報告はない。

質問 (藤本修平, 東海大)

IncFIB と IncFIIA が同時に検出された 165kb プラスミドは、2つのプラスミドが融合したもののか。そのプラスミド上には IS などの動く遺伝子は存在するのか。

発言 (秋庭正人, 動衛研)

S, Typhimurium の病原性プラスミド (95b) には、

IncFIB と IncFIIA が存在することが知られている。

165kb プラスミドが IncFIB プラスミドと IncF II A プラスミドの融合したものであるかは不明である。IncA/C プラスミド pSN254 にはトランスポゾン (IS26) が 4 コピー存在することが知られており、本研究における IncA/C プラスミドのサイズ低下が IS26 を介した一部領域の脱落に基づく可能性は考えられる。

発言 (菅原 克)

病原性プラスミドにのっている FIB は PCR では検出されないが、報告した 165kbp プラスミドは FIIA とともに FIB についても PCR とサザンハイブリで検出された。病原性プラスミドに存在する FIB プラスミドとは異なる FIB・R プラスミドが、コ・インテグレイトされたのではないか。

質問 (江寄英剛, 畜安研)

- ① ST が分離された農場において、過去に第 3 世代セフェム系抗菌剤の使用歴はあったか。
- ②最近、第 3 世代セフェムに対する耐性の増加傾向を指摘していたが、CTF に関して、最近、趾間ふらんにも使用できるようになったと思うが、その点との関連性についての意見を聞きたい。

答 (菅原 克)

- ①今回の農場では第 3 世代セフェムは使っていない。診断以前に第 2 世代セフェムは使っていた。診断を受けてからの治療は、薬剤感受性試験の結果に基づいて投薬したので、セフェムは使っていない。
- ②関連性は不明である。

豚増殖性腸炎（PPE）とリン酸タイロシン（効能追加）

福本一夫

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（〒651-0086 兵庫県神戸市中央区磯上通7-1-5 三宮プラザビル）

1. はじめに

養豚生産現場では様々な疾病が生産性悪化に関与しているが、近年その中心は強病原性病原体の単独感染から、PCVAD（豚サーコウイルス関連疾病）やPRRS（豚繁殖・呼吸障害症候群）のように、豚の免疫系を阻害する感染症がベースとなり、比較的病原性の弱い病原体がそれに加わることで顕性化する複合感染症に移行しつつある。そのような中、へい死などの形で目に見える損耗以外に、明らかな臨床症状は示さないものの増体重の低下や飼料要求率の悪化といった形で養豚経営を圧迫する疾病として、豚増殖性腸炎（PPE：Porcine Proliferative Enteropathy、以下「PPE」という）が注目されてきた。本稿ではPPEについて概説するとともに、この感染症の治療薬として世界的に使用されているリン酸タイロシン製剤の有効性について紹介する。

2. PPEの原因菌と臨床疾病

本感染症は従前から豚の慢性下痢性疾病や出血性腸炎として知られていたが、その病原体が何であるか特定されてこなかった。しかし、1993年にMcOristらの研究グループにより、罹患豚の回腸粘膜上皮細胞内に生息する湾曲桿菌が発見され、発見グループの研究者の1人Lawsonの名前を取って、*Lawsonia intracellularis*と命名された。しかし、本菌は回腸などの腸管粘膜上皮細胞内でのみ増殖するという特殊な性質を持つため、未だにルーチン検査での菌分離や感受性測定は困難な

状況にある。

本病は大きく急性型と慢性型の二つの臨床型に区分される。急性型では一部の個体が急性に発症し、出血性下痢を主徴として死亡する。一方、慢性型では豚群中の多くの個体が罹患し、軟便などわずかな症状～全く症状を示さないにもかかわらず、生産性が悪化する [1]（表1）。すなわち、慢性型は明らかな症状を示さず生産者や獣医師が十分認識できない状況で、大きな経済被害をもたらす疾病と言える。

L. intracellularis は離乳豚（6～7週齢以後）から成豚に至るどのステージの豚にも感染するが、急性型は肥育の末期や繁殖豚群組み入れ前の候補豚の段階で発症することが多く、慢性型はそれよりやや若い段階の肥育豚に広範に存在する [1]。また、PRRSやPCVADなどの免疫系を侵す基礎疾患により、より若齢での発生もみられるようである。

3. PPEの発生機序と疫学

本病に罹患した豚では、回腸粘膜上皮細胞の過剰増殖が起こる。これは、*L. intracellularis* の感染により腸陰窩からせりあがった回腸粘膜上皮細胞の正常な成熟が阻害され、未熟な状態で粘膜上皮として留まることで引き起こされる。このような未熟な細胞が集積することで栄養成分の吸収が阻害され、さらに粘膜表面の物理的なバリアが弱まり他の病原体の感染が起こりやすくなる [1]。こうして *L. intracellularis* の感染により生産性の悪化が起こるが、その程度は増殖性病変に侵された腸管の長さや、病変の持続時間によって大きく

表1 PPEの病型と臨床症状

病 型	症 状
慢性・不顕性型	<ul style="list-style-type: none"> ● 離乳後、6週齢～4ヵ月齢程度までの肉豚 ● 軟便～下痢便の排泄（10～50%の豚） ● 未消化物を含む、血液を認めない軟便 ● 症状の発現は一過性 ● 生産性の低下：出荷体重の低下・飼料効率悪化，発育不良豚の出現，斉一性の低下
急性型	<ul style="list-style-type: none"> ● 4ヵ月齢以後の肥育豚，繁殖候補豚 ● 一部の豚の急性発症 ● 発症個体は高い斃死率 ● 耐過した豚は速やかに回復 ● 血液を含む，黒色，タール様便

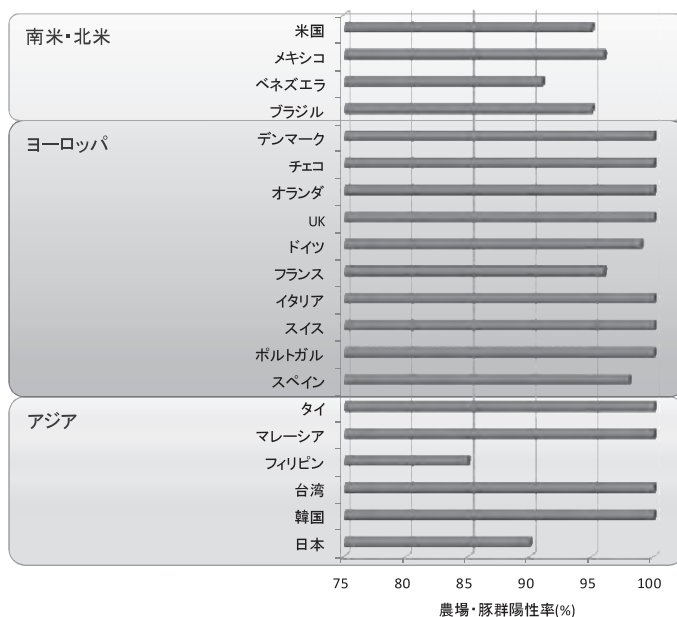


図1 PPEの農場単位の陽性率 (社内資料および [2])

異なる [1]。また、感染した回腸粘膜上皮細胞が剥がれ落ち、糞便中に排泄されたものが感染源となり同居豚で感染が広がるため、連続生産の農場では感染の遮断が困難で、同一豚舎・豚房に収容される次のロットの子豚へと感染が引き継がれていく。

L. intracellularis は豚に感染するほか、マウス、ラット、ウサギ、その他さまざまな哺乳類に感染することが知られている [1]。豚に関する調査

では世界各国で高い感染状況が報告されている [2] (図1)。日本の状況をもみても、検査したほぼ100%の農場に存在が認められているが [3]，感染ステージや感染割合は農場の衛生状態，その他の要因で大きく異なる。しかし，多くの場合，母豚の感染率が高く，子豚では3～4ヵ月齢で豚群全体に感染が広がるというパターンである [3] (図2)。

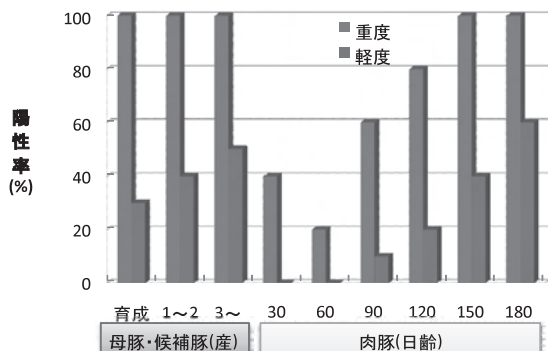


図2 日本におけるステージ毎の陽性率調査 (重度および軽度汚染農場での比較) (社内資料)

4. 診断

本病の診断は、急性型以外は特徴的な所見を示さず、菌分離も困難なため、これまで比較的困難であった。しかし、最近では腸管病変の確認とともにPCR法や間接蛍光抗体(IFA)法、酵素標識抗体(ELISA)法により比較的簡便に診断ができるようになってきた[1,4]。

また諸外国では、ポリクローナル抗体を用いた直接糞便中の菌を捕捉する迅速診断法(ELISA法)も確立され、農場検査で感染ステージを特定し適

切な対策につなげるといった形での使用が可能になってきている[5]。表2にPPEの各種診断法とその特徴ならびに欠点を示した。

豚群の感染状態を知るためには血清診断法が最善であるが、感染から抗体陽転までのタイムラグの存在が一つのネックであった。その点でみると新規に開発されたELISA法による排菌確認は、簡便かつリアルタイムで豚群診断を行うツールとして、今後の活用が進むものと期待される。

5. PPEの対策

上述のとおり、PPEの病原体である*L. intracellularis*は養豚生産現場に普遍的に存在し、それを完全に排除することは相当に困難である。一方で、臨床観察で本疾病の発生時期を特定し、最善のタイミングでの投薬により本疾病を制御するというのも難しい。そのため、総合的な衛生対策を講ずるとともに、各種診断手法を用いて、その農場の発生パターンを特定し、その農場にあった適切な投薬を考えることが重要である[1]。

まず、飼養管理面では、オールイン・オールアウト(AOAI)の励行、オールアウト後の完全な洗浄による糞便の除去とその後の消毒、すのこ床にすることによる床面の糞便排除、導入候補豚に

表2 PPEの診断法

診断法	特徴	欠点	
病理診断	肉眼検査	典型的病変で診断容易 実験感染で極期病変と生産性への影響相関	典型的病変は必ずしもみられない と場サーベイには向かない
	組織検査	肉眼検査と併用で確定診断 肉眼病変なくとも病変確認	生前診断不可 手間の割に情報少ない
糞便検査	PCR法	生前診断可能 糞便・腸切片とも使用可能 菌を直接捉え特異性高い	間欠排菌と低感度のため見過ごすことあり 比較的高価
	ELISA法	糞便での生前診断 排菌をリアルタイムで捕捉 投薬戦略策定に最適 比較的安価	PCRよりも高い感度 多量の処理は若干手間
血清診断	IFA法又はELISA法	生前診断可能 検出感度高く、特異性も十分 比較的安価 豚群診断、投薬戦略策定に向く	典型的病変で診断容易 極期病変と生産性への影響相関

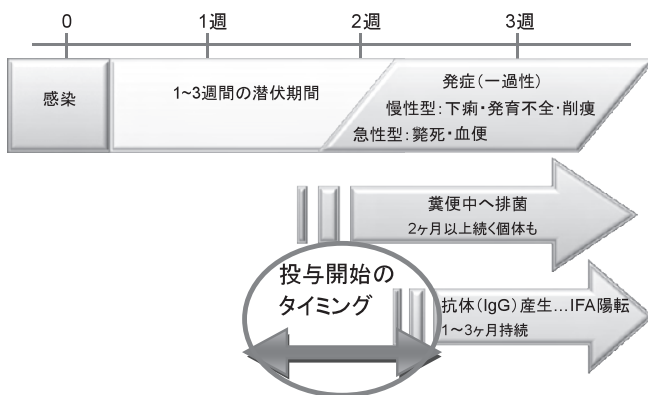


図3 PPEの発症、排菌、抗体産生の関係と投薬開始のタイミング

対する感染状況の確認と、それに合わせた馴致の実施、さらには、気温の急変や蜜飼いなどのストレス要因の軽減などを行う必要がある。

また、抗菌薬の投与については発症を抑える一方で、適切な免疫獲得をさせることが必要で、それを達成するための投薬開始タイミングの特定や適正薬剤の選択と投与量、投与期間の設定などを総合的に考えることが重要である。図3にPPEの発症、排菌、抗体産生の関係を示したが、投薬は生産性悪化と感染拡大を抑える一方で、免疫獲得を促す目的で感染成立後、臨床発症と排菌の起こる前に開始することが重要である。これは通常、血中抗体が陽転する3週間前程度を目安に投薬を開始することで達成される。

6. リン酸タイロシンのPPEに対する効果

リン酸タイロシンのPPE 効能取得に関する作業は1990年代前半から開始されたが、そのきっかけは、米国における養豚生産現場での経験的使用からのフィードバックによる。野外での経験に基づく効果を、データを持って裏付ける作業が米国を中心に進められ、その後、世界各国で承認に向けた開発が行われた。

効果を確認するために実験感染試験や臨床試験などが行われたが、通常の抗菌薬開発に必須ともいえる薬剤感受性に関しては、野外からの菌分離が非常に困難という理由から、現在までの情報では数株のMICしか得られていない [6]。

この限られた情報からみると、MICやMBCといった点では、*L. intracellularis* はマクロライド系、リンコサミド系、プレウロムチリン系、その他に成長促進剤として用いられるいくつかの系統の物質に比較的高い感受性を示す。一方、臨床効果に影響する要因には、薬剤感受性の他に、腸管内への薬剤到達濃度や腸管上皮細胞内への移行性などの薬物動態特性があげられる。

この点では、タイロシンをはじめとするマクロライド系薬剤は最も優れた細胞内移行性を有し、かつ、腸管循環などにより回腸への到達が比較的良好である。図4には細胞内移行性について、マクロファージを用いた試験結果を示したが [社内資料, 7], タイロシンは細胞外に比べ細胞内の濃度が20倍も高くなっている。また、図5には

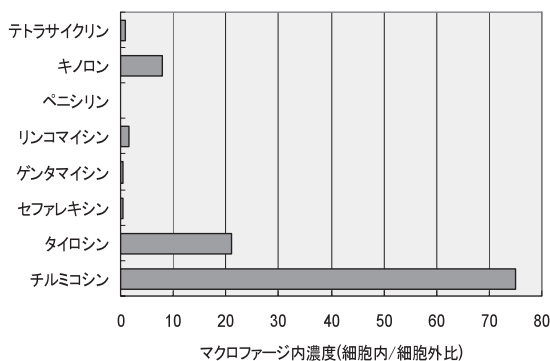


図4 タイロシンその他の薬剤の細胞内移行性（マクロファージを用いた比較）
〔7〕 および社内資料

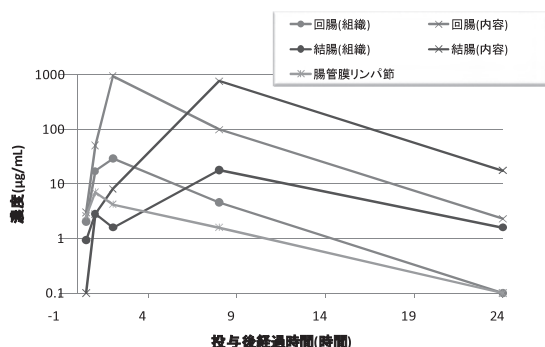


図5 リン酸タイロシン 50mg/kg 単回投与後の回腸・結腸中濃度 [8]

タイロシン投与後の回腸組織内濃度を示したが [8], 50mg/kg 単回投与では, 投与2時間後には最高濃度 (Cmax) 29 $\mu\text{g/g}$ に到達した後, 徐々に減衰している。この情報から, 本剤の飼料添加濃度 110ppm で換算した場合の回腸粘膜内の濃度を推定すると, 朝夕の飼料添加投与後には 1 ~ 2 $\mu\text{g/g}$ 程度の濃度に達し, 細胞内濃度はこれ以上に達するものと推察され, これが臨床効果につながると思われる。

日本では承認取得に際し, 複数回の臨床試験が行われたが, 連続投与又は間欠投与で臨床所見や増体重, 飼料要求率といった部分で有意な改善効果が認められている。また, 投与量としては 110ppm が治療的には最適な用量であることが判明している [社内資料]。

日本では承認取得後の薬剤について, 広範な野外使用によるデータを集積して再審査申請をすることが求められている。タイロシンの場合, 承認前の臨床試験と再審査における野外試験でともにほぼ同等の効果が得られ, 7日間の投与終了後には無投薬対照と比べて症状は有意に軽減し, その1週間後でも再発傾向はみられなかった [社内資料]。

実際の投薬は, 各豚群での流行に合わせ早めに開始することで, 早期の回復と免疫付与を両立することが可能である。そのためには, 適切な診断と投与タイミングの特定, それに必要な十分な用量で必要期間投薬するプログラムの策定が重要になると考える。

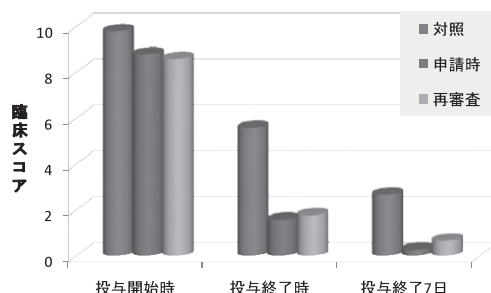


図6 リン酸タイロシン 110ppm 飼料添加投与による臨床効果

前述のとおり, *L. intracellularis* に対する感受性測定は, 薬剤選択のルーチン試験として実施するには至っていないため, 感受性を確認せずに投薬を決断しなくてはならない。しかし, 他の菌と比較して細胞内寄生菌という特性上, マクロライド系薬剤やテトラサイクリン系薬剤などに対し, 遺伝子学的にみても耐性獲得性は低いとの見解がある [9]。さらに, タイロシンを用いて検討した耐性獲得試験では, 10代継代後でも MIC に何らの変化もみられない [社内資料] という点から, タイロシンは感受性測定なしに比較的安心して選択できる薬剤と考えられる。

7. 最後に

PPE は古くから知られているものの, 衛生管理の進んだ近代的養豚農場においても生産性を圧迫する重要疾病と捉えられており, ワクチンの応用も含めて様々な取り組みがなされている。しかし, これまでのところ各種の衛生対策と, 関連する基礎疾患や二次感染症対策を考慮したうえで, 適切な投薬プログラムを策定し, 総合的な対応を行うという形が一般的で, 一手段に頼った簡単な解決は困難ということを念頭におき, 取り組むべき疾病と考える。

本稿の内容が今後の取り組みの一助となれば幸いである。

8. 参考

以下に, 参考としてリン酸タイロシン製剤の承

Efficacy of Tylosin Phosphate against Porcine Proliferative Enteropathy

Kazuo Fukumoto

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

討 論 (座長：片岡 康，日獣大)

質問 (藤本修平，東海大)

日本の養豚場では100%の抗体保有率であり，実際に免疫による菌の排除が難しいということの様であるが，それであれば日本の豚のほとんどが慢性感染をしているということになるか。

答 (福本一夫)

そうである。一般的な農場では慢性経過をとっていると聞いている。

質問 (藤本修平，東海大)

そうだとすれば，投薬の目的は生産性の向上のためということになるか。

答 (福本一夫)

生産性の向上というより，生産性の正常化である。

質問 (藤本修平，東海大)

今症状が悪い状態かどうかという判断が必要であり，特に悪い豚を探してそれを治療するということか。

答 (福本一夫)

感染して，発症する時期があるので，この時期の症状を投薬により抑えるということが重要である。

質問 (藤本修平，東海大)

完全な清浄化は困難とのことだが，未来永劫にわたって投薬を行うということか。

答 (福本一夫)

諸外国でいうと，オールインオールアウトを徹底し，母豚を清浄化すればある程度感染を防げ，急性型が起こる可能性はあるが，肥育豚の正常化がある程度までできる。

質問 (藤本修平，東海大)

ワクチン開発は進んでいるか。

答 (福本一夫)

進んでいるということである。

質問 (高橋敏雄，日獣大)

演者からも，本病は免疫獲得が困難であるとの説明があった。本病の起因菌は細胞内寄生菌であることから，弱毒生ワクチンの有用性が期待され，欧米では既に実用化されている。これらの事態を勘案すると，当該ワクチンの有効性は低いと理解して良いのか。

答 (福本一夫)

生ワクチンは生きた菌なので，その菌が野外株と置き換わることによってコントロールすると捉えている。

ワクチンではない野外株の場合には，投薬すると一瞬は効き，感染をしてある程度その感染の抗体ができるが，1～2ヵ月しかもたないという状況であり，そのため，肥育の最初に一回投薬して，肥育の末期に再び投薬する。

オキシテトラサイクリン（効能追加）

豊田雅典¹⁾・久保埜和成²⁾・渡辺直久³⁾・岡村由紀子⁴⁾・沼田厚子⁵⁾・元木弘昭⁶⁾

¹⁾ 株式会社インターベット（〒300-0134 茨城県かすみがうら市深谷 1103）

²⁾ 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）

³⁾ 川崎製薬株式会社（現共立製薬株式会社）（〒210-0818 神奈川県川崎市川崎区中瀬 3-19-11）

⁴⁾ コーキン化学株式会社（〒579-8014 大阪府東大阪市石切町 3 丁目 7 番 49 号）

⁵⁾ 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）

⁶⁾ 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 年に人用医薬品およ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ビブリオ病、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 年および 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、すずき目、にしん目（ただし、あゆを除く）、うなぎ目およびかれい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。

そのような状況下で、当時、規制対象外であっ

たふぐ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が、当時はふぐの細菌感染症に対する有効な抗生物質又は合成抗菌剤は国内で承認されていなかったことから、主要生産県からの塩酸オキシテトラサイクリン製剤の本魚種への効能追加を要望する強い声がかかるに至った。

ふぐ目魚類の養殖では寄生虫性疾病による被害が最も大きい、ビブリオ病による被害は細菌性疾病の中では最も被害の大きい疾病である。ビブリオ病は、取扱いによるストレスや擦れ、寄生虫の寄生、栄養障害などが起きたときに発生する傾向があり、*Vibrio anguillarum* は多くの海産魚にとって条件性病原体であるとされている。また、トラフグの *V. anguillarum* に対する感受性はそれ程高くなく、本菌の感染には何らかの要因が作用する必要があることが示唆されていることから、統計上ビブリオ病とされていない魚病被害の中にも、二次的な疾病又は合併症として本病が影響している可能性もあり、その潜在的被害はもっと大きいものであるかもしれない。このようなことから、ふぐ目魚類のビブリオ病対策に使用できる医薬品の開発は養殖業者の強い要望となっていた [1]。

社団法人 日本動物用医薬品協会の協力の下、塩酸オキシテトラサイクリン製剤の製造又は販売会社が参加し、「トラフグのビブリオ病に対する

水産用オキシテトラサイクリン製剤の適応拡大承認申請に関する共同開発」を実施した。すなわち、2003年から2005年にかけて、各県の水産試験場、独立行政法人水産総合研究センターの協力の下、各種試験を実施した。その結果、塩酸オキシテトラサイクリン製剤のトラフグに対する安全性、ビブリオ病による死亡率低下に対する有効性が確認され、またその組織内での残留性が明らかとなったことから、ふぐ目魚類への効能拡大の申請をすするに至った。その後、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。

2. 試験成績

(1) トラフグに対する安全性

臨床適用量 (OTCとして50mg (力価) /kg) の2倍量、5倍量および10倍量を1日1回、7日間連続投与し、その後、8日間の観察期間を設けて、平均体重13.6gのトラフグに対する安全性を1群当たり30尾で確認した。飼育期間中の水温は24.0～25.0℃で、飼育中はEP飼料を給餌した。

その結果、10倍量で投与した場合であっても、成長抑制の可能性が示唆された以外は、一般状態、摂餌量、死亡数に違いは認められなかった。

(2) トラフグのビブリオ病に対する有効性

ア. 薬剤感受性

1999年～2004年に長崎県、香川県、愛媛県で養殖トラフグから分離された *V. anguillarum* 5株

とブリ又はカンパチ由来の *V. anguillarum* 13株について、生化学的検査および参照株のアユ由来株で作製した *V. anguillarum* J-O-3型抗血清によるスライド凝集反応を行い、それら菌株に対するOTCの最小発育阻止濃度 (MIC) を「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)」に準じて測定した。

ブリおよびカンパチ由来の *V. anguillarum* とトラフグ由来の *V. anguillarum* との生化学的性状および血清学的性状の比較では両者の間の生物学的同等性が示され、OTCのふぐ目魚類のビブリオ病に対する有効性が示唆された。また、トラフグ由来株は、ブリおよびカンパチ由来株と同様にOTCに対して高い感受性を示し (表1)、ふぐ目魚類のビブリオ病に対するOTCの有効性が裏付けられた。

イ. 吸収などの試験

トラフグにおける吸収などを調べるため、OTCとして50mg (力価) /kg魚体重を配合飼料および水とともに練り合わせ、平均体重350gのトラフグ30尾に1回強制経口投与した。投与後0, 1, 3, 6, 24, 48および72時間にそれぞれ3個体を取り上げ、血漿、筋肉、肝臓および腎臓を採取し、HPLC法 [中央法規「食品安全性セミナー4動物用医薬品・飼料添加物」、抗生物質:オキシテトラサイクリン (OTC)、クロルテトラサイクリン (CTC) およびテトラサイクリン (TC) 試験法] により各臓器におけるOTCの組織内濃度を測定

表1 *V. anguillarum* に対するオキシテトラサイクリンの最小発育阻止濃度 (MIC:mg/L)

由来魚種	分離場所	分離年度	菌株数	MIC (mg/L)
トラフグ	香川	1999年	1	1
	長崎	2003年	2	1
	愛媛, 香川	2004年	2	1
ブリ	愛媛	2003年	4	1
カンパチ	鹿児島	1993年	3	1
	香川	1999年	1	1
	香川	2002年	2	1
	愛媛	2003年	3	1
アユ*	長崎	1974年	1	1

* J-O-3型血清作製用日本原株

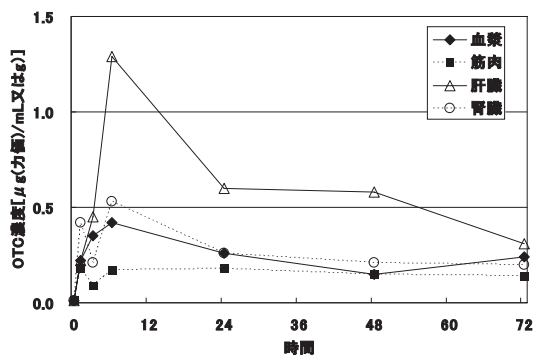


図1 吸収等試験における OTC のトラフグ組織内濃度

した。試験期間中の水温は22.0～23.0℃であった。

試験の結果、トラフグに投与された OTC は、筋肉、肝臓および腎臓に残留すること、筋肉では残留した薬剤の排泄が他の臓器よりも遅いこと、肝臓および腎臓では投与後数時間で最高濃度に達し、その後低下すること、ならびに筋肉よりも肝臓および腎臓の方が高い濃度で残留し、最も高く残留するのは肝臓であることが示唆された。

ウ. 臨床試験

トラフグ養殖現場における OTC 製剤の安全性およびビブリオ病による死亡率低下に対する有効性を評価した。主要生産地の養殖場 2 ヲ所の海面生簀において、ビブリオ病自然発生群に OTC 製剤の 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。そして、投与期間中の 7 日間および投薬終了後の 8 日間の計 15 日間にわたり、一般状態、死亡数より安全性を、また、無投与対照群と投薬群の死亡率を統計学的に比較することにより有効性を評価した。

ビブリオ病の確認は、試験を実施する前の死亡魚の一部について、寒天培地を用いて腎臓又は肝

臓からの菌分離を行い、コロニーを形成した分離菌について抗 *V. anguillarum* J-O-3 型血清によるスライド凝集反応で陽性を示し、他に原因が認められない場合に *V. anguillarum* 感染によるビブリオ病と診断した。

安全性の評価：死亡魚の外観は体表の擦れを中心に、ビブリオ病の主症状である尾鱗の欠損が観察された。剖検では、ほとんどの個体にこれらの貧血症状が観察される一方、死亡原因がビブリオ病であることを裏付ける肝臓の発赤が散見された。これらの症状は、投薬群のみならず無投与対照群の死亡魚にも共通して認められていることから OTC による特異的な反応でないと考えられた。また、両群の摂餌状態、遊泳状態および体色変化にも差が認められなかったことから、OTC のトラフグに対する安全性が確認された。

有効性の評価：いずれの施設においても、無投与対照群と投薬群の死亡率には統計学的な有意差が認められたことから、ビブリオ病によるトラフグの死亡率の低下に対する OTC 製剤の有効性が確認された (表 2)。

(3) トラフグに対する残留性

トラフグに対する OTC 製剤の残留性を明らかにし、休薬期間を設定するため、国内 2 ヲ所において、トラフグ臨床適用量の 2 倍である 100mg (力価) /kg 体重の製剤を 1 日 1 回、7 日間経口投与した後、9、18、27、36 および 45 日目に筋肉および肝臓の OTC 濃度を HPLC 分析法により測定した。

試験の結果、飼料の種類や水温の違いによって OTC の組織内濃度が異なり、施設 3 は 36 日まで残留が認められたが、施設 4 では 18 日までしか認められなかった。より長い残留が認められた施

表 2 トラフグのビブリオ病に対する OTC の臨床試験

施設	試験群	平均体重 (g)	供試尾数 (尾)	水温	累積死亡数	死亡率 (%)
施設 1	無投薬対照	8	1,100	22.1 ~	34	3.1
	投薬		1,100	23.2℃	9	0.8*
施設 2	無投薬対照	5	1,000	22.2 ~	189	18.9
	投薬		1,000	23.4℃	131	13.1*

* 無投薬対照群との間に p<0.01 で有意差あり (カイ二乗検定)

表 3 残留試験におけるオキシテトラサイクリンの組織内濃度 (μg (力価) /g, 5尾/時点)

施設	飼料	平均体重 (g)	供試尾数 (尾)	水温	臓器・ 組織	投薬後日数				
						9	18	27	36	45
施設 3	EP	93	50	21.4 ~ 22.5°C	筋肉	0.29 ~ 0.62	0.05 ~ 0.17	<0.01 ~ 0.04	<0.01 ~ 0.05	<0.01
					肝臓	0.49 ~ 0.93	0.12 ~ 0.28	0.01 ~ 0.05	<0.01 ~ 0.06	<0.01
施設 4	モイスト	238	50	22.2 ~ 24.6°C	筋肉	0.04 ~ 0.07	0.01 ~ 0.05	<0.01	<0.01	<0.01
					肝臓	0.05 ~ 0.08	<0.01 ~ 0.03	<0.01	<0.01	<0.01

施設 3 での投与後 9, 18, 36 日の肝臓での各個体濃度より, 統計学的解析の結果, OTC の残留基準値 (0.2ppm) を考慮した日数は 35 日と算出されたが, 他の魚類での休薬期間 (30 日又は 40 日) を考慮し, ふぐ目魚類の休薬期間を 40 日間と設定した。

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, 福井県, 愛媛県, 長崎県および熊本県の各水産試験場, 独立行政法人水産総合研究センター, 社団法人日本動物用医薬品協会の関係各位の皆様へ感謝の意を表します。

4. 参 考

OTC の各社製剤名と承認事項および使用上の注意は表 4 の通りである。

表 4 製剤名と承認事項および使用上の注意

剤名	水産用 OTC20% 「あすか」	水産用 OTC 散 10% 「KSK」 水産用 OTC 散 20% 「KSK」 水産用 OTC 散 50% 「KSK」	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	川崎製薬株式会社	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	川崎製薬株式会社	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 ~ 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 *1	（特に今回の追加適応症に関係して重要な項目のみ記載する。） 【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、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。 <table border="1" data-bbox="310 523 1146 803"> <thead> <tr> <th>対象魚種</th> <th>対象疾病</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>すずき目魚類</td> <td>ビブリオ病</td> </tr> <tr> <td>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。）</td> <td>ビブリオ病, セッコウ病, 連鎖球菌症</td> </tr> <tr> <td>にしん目魚類（海水中で養殖されているもの）</td> <td>ビブリオ病</td> </tr> <tr> <td>うなぎ目魚類</td> <td>パラコロ病</td> </tr> <tr> <td>かれい目魚類</td> <td>連鎖球菌症</td> </tr> <tr> <td>ふぐ目魚類</td> <td>ビブリオ病</td> </tr> </tbody> </table> 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。	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
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														
その他	注意：本剤は薬事法第83条の4の規定に基づき使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品であるため、次の使用禁止期間を遵守すること。 本剤投与後、下記の期間は食用に供する目的で水揚げを行わないこと。 すずき目魚類 : 30日間 にしん目魚類（淡水中で養殖されているもの。但し、あゆを除く。） : 30日間 にしん目魚類（海水中で養殖されているもの） : 30日間 うなぎ目魚類 : 30日間 かれい目魚類 : 40日間 ふぐ目魚類 : 40日間 うなぎ目魚類（うなぎにあっては、体重100g以下のもの及び食用に供するために水揚げする前30日間は飼育水の交換率が1日平均40%以上の条件におかれる体重100gを超えるもの）														
包装	10kg (1kg × 10)														
貯法	室温保存														

*1 使用上の注意については各社異なる部分があるため、代表として本申請の幹事役であった株式会社インターベット（製造販売元：セラケム株式会社）の内容を記載した。

要 約

オキシテトラサイクリンは、現在、動物用医薬品として多くの動物種で承認・販売されているテトラサイクリン系の抗生物質である。ふぐ目魚類

ではこれまで細菌感染症に対する有効な薬剤の承認が国内でなかったが、2006年に新たにビブリオ病に対する効能が追加された。

申請の際に実施された試験結果のうち、まず、トラフグに対する安全性では、臨床適用量（50mg（力価）/kg）の2倍、5倍および10倍のオキシ

テトラサイクリン量を1日1回, 7日間連続投与し, その後, 8日間の観察を行った。その結果, 成長抑制の可能性が示唆された以外は, 一般状態, 摂餌量, 死亡数に違いは認められなかった。次に, トラフグを含むビブリオ病罹患の各魚種から分離された *Vibrio anguillarum* 18株に対する薬剤感受性を調べた結果, いずれの菌株も最小発育阻止濃度(MIC)は1 μ g/mLであった。吸収等試験では, 臨床適用量を1回, トラフグに経口投与したとき, 肝臓中で最も高い濃度が確認され, 6時間後で1.29 μ g(力価)/gが検出された。野外2ヵ所の臨床試験では, いずれの施設での投薬群も, 無投薬対照群と比較してビブリオ病による死亡率を有意に低下させた。魚体内の残留は, 投与後36

日でも肝臓において0.06 μ g(力価)/gの残留が認められ, 統計学的解析の結果も考慮し休薬期間を40日に設定した。

以上, ビブリオ病に罹患したトラフグに, 魚体重1kgあたり1日量オキシテトラサイクリンとして50mg(力価)を投与するときの安全性および有効性が確認された。

引用文献

- 1) 室賀清邦, Varin Tanasomwang, 桃山和夫: トラフグ稚魚に発生した *Vibrio anguillarum* 感染症, 魚病研究, 22, 29-30 (1987)

Oxytetracycline

Masanori TOYOTA¹⁾, Kazushige KUBONO²⁾, Naohisa WATANABE³⁾,
Yukiko OKAMURA⁴⁾, Atsuko NUMATA⁵⁾ and Hiroaki MOTOKI⁶⁾

¹⁾ Intervet K.K. 1103 Fukaya, kasumigaura-shi, Ibaraki 300-0134, Japan

²⁾ ASKA Pharmaceutical Co., Ltd., 4-1-1, Tenjin, Chuo-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 810-0001, Japan

³⁾ Kawasaki Seiyaku K.K., 3-19-11, Nakaze, Kawasaki-ku, Kawasaki kanagawa 210-0818, Japan

⁴⁾ Kohjin Chemical Co., Ltd., 7-49, 3chome, Nakaishikiricho, higashiosaka-shi, Osaka 579-8014, Japan

⁵⁾ TOYO R&D Co., Ltd., 883 Shimookudomi, Sayama-shi, Saitama 350-1332, Japan

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

Oxytetracycline (OTC) is an antibiotic of the tetracyclines, that is currently approved and marketed as a veterinary pharmaceutical for use in many species. For the Fugu (tetradontiformes) puffer fish order, no drugs efficacious against bacterial infections were approved before a new claim for OTC against vibriosis in Fugu was approved in 2006.

Among the studies in the submission dossier, 2 times, 5 times and 10 times the recommended dose of OTC were administered orally once a day for 7 consecutive days in a safety study on Tora Fugu, and fish was observed for 8 days. Except for the possibility of delayed growth, no differences in general condition, feed consumption and death between the different groups were observed. The MICs of OTC were 1mg/mL for 18 strains of *Vibrio anguillarum* isolated from several fish species including Tora Fugu. Absorption studies on OTC in Tora Fugu showed that the highest tissue concentration - 1.29 mcg (titer)/kg, was detected in the liver 6 hours after the clinical dose had been administered. In the residue study, 0.06 μ g (titer)/g was detected in the liver 36 days after administration. The withdrawal period was therefore established as 40 days in consideration of the results of statistical analysis.

In conclusion, safety and efficacy were confirmed for the administration of OTC, 50 mg (titer)/kg/day against vibriosis in Tora Fugu.

犬および猫における薬剤耐性菌の現状

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いては、畜産分野と異なり抗菌薬の使用に関する法的規制が少ないことから、獣医師の裁量に委ねられて抗菌薬が使用されることが多い。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。

伴侶動物における薬剤耐性菌の発生および分布は、単にそれらの細菌性感染症の治療に影響を及ぼすのみではなく、直接的又は間接的にヒトへ伝播して人に悪影響を及ぼす可能性が指摘されている。このような背景から、伴侶動物における薬剤耐性菌の分布状況を把握し、その発生をできる限り抑制することが望まれる。しかしながら、伴侶動物の薬剤耐性菌の分布状況については、国内では断片的な報告しかないのが現状である。

当教室では、従前から本学動物医療センターおよび近隣の動物病院に来院した患畜の病変部位から採取された検体の収集を行っている。収集された検体については、原因菌の検索に加え、それらの薬剤感受性について調査している。

本稿では、平成 15 年度から平成 21 年度までに当教室で収集された検体のうち、犬および猫からの病原菌の分離状況およびその薬剤感受性の結果について紹介する。

2. 当教室における菌分離・同定と薬剤感受性試験の概要について

当教室では、各病院から病変部位もしくは採取サンプルに塗抹したシードスワブまたは採取サンプル自体が検体として送付されている。得られた検体については、非選択性の血液寒天培地、ブドウ球菌選択用のマンニット食塩培地および腸内細菌科細菌選択用の DHL 寒天培地を用いて、好気培養（必要に応じて嫌気培養）を実施している。その後発育の認められた集落については純培養を行った後、一般的な生化学的性状検査による菌種の簡易同定および KB ディスクを用いたディスク法による薬剤感受性試験を行っている。なお、薬剤感受性試験の調査対象薬剤は、主としてペニシリン系薬、セフェム系薬、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬、アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬、バンコマイシン、ST 合剤などである。

3. 分離部位ごとの原因菌の分離状況について

これまで犬および猫に関する細菌検査依頼があった検体は、主として (1) 尿路, (2) 耳, (3) 皮膚, (4) 呼吸器, (5) 生殖器, (6) 眼に由来するものである。それぞれの分離部位ごとの主要な菌種については表 1 のとおりである。

概して、分離部位ごとに主要な菌種は異なって

表 1 病変部位ごとの分離頻度の高い菌種

	第 1 位	第 2 位	第 3 位	第 4 位
尿路 (n=466) ^{a)}	大腸菌 (28.5) ^{b)}	ブドウ球菌 (25.1)	レンサ球菌 (8.2)	プロテウス (6.2)
耳 (n=371)	ブドウ球菌 (47.2)	緑膿菌 (10.8)	プロテウス (7.5)	大腸菌 (5.1)
皮膚 (n=336)	ブドウ球菌 (51.5)	緑膿菌 (9.5)	レンサ球菌 (7.4)	大腸菌 (6.0)
呼吸器 (n=183)	ブドウ球菌 (36.1)	パストツレラ (11.5)	大腸菌 (10.4)	緑膿菌 (3.8)
生殖器 (n=92)	大腸菌 (47.8)	ブドウ球菌 (12.0)	レンサ球菌 (8.7)	プロテウス (5.4)
眼 (n=85)	ブドウ球菌 (54.1)	レンサ球菌 (10.6)	緑膿菌 (5.9)	

a) 総株数 b) %

おり、体表に近い部位（耳、皮膚および眼）に由来する検体については、ブドウ球菌の分離頻度が高い傾向にあり、また、尿路および生殖器からは大腸菌の分離頻度が高いことが特徴としてあげられる。また、両菌種は主要な病変部位のいずれからも分離されており、犬および猫の細菌感染症の原因菌として重要であると考えられる。

また、本表には示されていないが、単一の検体から複数菌種が分離される事例も少なくなく、現場で細菌性感染症に遭遇した場合には混合感染の

可能性も念頭におかなければならない。

4. 菌種ごとの薬剤感受性について

検体からの主要な分離菌種として、ブドウ球菌 (607 株) が最も多く、以下大腸菌 (255 株)、レンサ球菌 (一部腸球菌を含む。) (121 株)、緑膿菌 (112 株)、プロテウス (82 株) と続いている。これら主要菌種ごとの薬剤耐性率については表 2 のとおりである。

表 2 分離細菌の菌種ごとの薬剤耐性率 (%)

薬剤名 ^{a)}	ブドウ球菌	大腸菌	レンサ球菌	緑膿菌	プロテウス
ABPC	64.5	59.8	45.5	— ^{b)}	32.1
PIP	—	53.3	—	14.8	8.2
CEX	40.6	40.3	41.0	—	20.8
CXM	31.8	26.2	30.3	—	19.2
CDZ	—	29.4	—	71.7	8.6
CAM	50.1	—	44.0	—	—
TC	48.3	44.3	60.3	—	90.7
KM	53.9	20.0	61.2	—	6.9
GM	35.8	27.6	40.7	16.5	3.6
NFLX	44.0	43.2	—	27.5	12.2
VCM	18.1	—	22.7	—	—
FOM	18.0	14.5	9.1	54.2	47.7
ST 合剤	37.8	34.1	32.4	—	26.0

a) ABPC: アンピシリン, PIP: ピペラシリン, CEX: セファレキシン, CXM: セフロキシム, CDZ: セフォジジム, CAM: クラリスロマイシン, TC: テトラサイクリン, KM: カナマイシン, GM: ゲンタマイシン, NFLX: ノルフロキサシン, VCM: バンコマイシン, FOM: ホスホマイシン, ST 合剤: スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤

b) KB ディスクによる判定基準が設けられていない薬剤

グラム陽性球菌であるブドウ球菌とレンサ球菌では全体的に類似した傾向であり、調査対象薬剤に対して低度から中程度の耐性率を示し、人医療上も重要視されているバンコマイシンに対する耐性も、両菌種ともに20%程度の株で認められた。一方で、グラム陰性桿菌である大腸菌、緑膿菌、プロテウスでは菌種ごとに耐性率が異なる傾向が認められ、特に第3世代セフェム系薬剤であるセフォジジムに対する耐性率では、緑膿菌で高い一方プロテウスで低く、フルオロキノロン系薬剤であるノルフロキサシンに対する耐性率では、大腸菌で比較的高い一方プロテウスで低い傾向が認められた。

以上のように、菌種ごとの薬剤耐性率の差異は、抗菌薬の抗菌スペクトルと共に考慮されるべきである。

5. 分離部位ごとの薬剤感受性について

次に、検体の分離部位ごとに薬剤耐性率を集計したものを表3に示す。なお、当該表に示されている耐性率は、便宜上、主要な菌種である大腸菌、ブドウ球菌、レンサ球菌およびプロテウスに限定されており、分離された全ての菌種を対象に集計されたものではない。また、対象薬剤もこれらの

菌種に共通して判定基準が設けられているものに限定している。

総じて、尿路および皮膚由来株では高い耐性傾向にあり、耳や呼吸器由来株では中程度の耐性傾向、生殖器や眼由来株では比較的低い耐性傾向にあることが示された。上記のとおり分離部位により優位な菌種が異なっているため、本結果が一概に分離部位ごとの特徴のみを示している訳ではないと考えられる。しかしながら、皮膚と耳では共にブドウ球菌が優位な菌種であるにもかかわらず皮膚由来株の耐性率が高い傾向にあり、また一方で尿路と生殖器では共に大腸菌が優位な菌種であるにもかかわらず尿路由来株の耐性率が高い傾向にあった。これらの結果は、主要な菌種が類似していても分離部位により耐性傾向が異なっている可能性を示唆している。その要因の解明にはさらなる調査が必要と考えられるが、一つにはそれぞれの感染部位に対する抗菌薬の使用状況の違いが反映されていることが想定される。

6. おわりに

今回の調査結果から、犬および猫の分離部位ごとに優位な菌種が異なること、また、形態上類似した菌種であっても耐性率に違いがあることが明

表3 分離細菌の部位ごとの薬剤耐性率 (%)

薬剤名 ^{a)}	尿路 (n=317/466) ^{b)}	耳 (n=246/371)	皮膚 (n=227/336)	呼吸器 (n=93/183)	生殖器 (n=68/92)	眼 (n=63/85)
ABPC	65.5	43.1	71.7	70.7	32.1	57.4
CEX	46.5	25.5	50.9	44.6	23.5	12.5
CXM	34.3	15.1	43.1	28.8	10.3	21.6
TC	59.4	45.0	60.8	39.3	32.8	31.1
KM	40.8	40.5	66.7	38.0	20.8	8.3
GM	41.5	22.9	43.6	24.7	12.2	8.9
NFLX	49.5	30.3	55.1	44.6	19.6	17.1
FOM	19.3	19.5	18.7	23.2	7.8	17.6
ST合剤	38.7	26.8	46.9	36.2	20.0	25.6

a) ABPC: アンピシリン, CEX: セファレキシン, CXM: セフロキシム, TC: テトラサイクリン, KM: カナマイシン, GM: ゲンタマイシン, NFLX: ノルフロキサシン, FOM: ホスホマイシン, ST合剤: スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤

b) (供試株数/総株数)

らかとなった。一般に、抗菌薬の投与にあたってはあらかじめグラム染色により細菌の存在およびその形態等を確認した上で病原菌の菌種などを推定し、それを抗菌スペクトルに含む抗菌薬を選択することが推奨される。しかし、今回の結果から、状況によっては、さらに薬剤感受性試験を実施し、感受性の認められる抗菌薬を適切に選択する必要があることが伺える。特に、抗菌薬の一次投与で改善が認められない場合には、原因菌の再検索および薬剤感受性試験の実施は必須であると考えられる。

また、感染部位によって薬剤耐性傾向が異なる点についても、抗菌薬の投与時に十分注意すべき点といえる。今回紹介した細菌の分離部位は、いずれも小動物臨床では細菌性感染症を引き起こしやすい部位であり、抗菌薬治療の対象になる機会

が多い。その中で、抗菌薬の選択にあたって、その抗菌スペクトルや体内での移行性などを考慮するのはもとより、感染部位ごとの耐性傾向の違いについても考慮する必要があるだろう。

さらに、人医療上も重要視されているフルオロキノロン剤、第3世代セフェム系剤、バンコマイシンの薬剤に対する耐性が、今回紹介した菌種で低度から中等度に認められていることは、特筆すべきであろう。これらの耐性菌については、獣医療上のみならず公衆衛生上も注視されるべきであり、小動物臨床におけるこれらの薬剤の慎重な使用が望まれる。

なお、今回の結果については、犬および猫における細菌性感染症に対する抗菌薬治療の参考にしていただければ幸いである。

抗菌薬の基本的選択方法

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

現在抗菌薬は数多くの種類が販売されており、さらに新しい薬剤が年々追加され大変複雑になっている。そのため、多くの臨床獣医師が抗菌薬の数や種類が多すぎて、治療に際しどの抗菌薬を選択すべきかと悩む場合が非常に多いと思う。そこで、ここでは抗菌薬の基本的選択法として、抗菌薬の系統と抗菌スペクトルを理解することから始め、細菌感染症の原因菌に効果的な抗菌薬選択方法について述べる。

2. STEP1 感染症の原因となる細菌を大まかに分類する

抗菌薬を選択するためには、まず感染症の原因菌を確認することが重要である。原因菌の種類を把握するためには、基本となるのがグラム染色である。病変部の塗抹標本をグラム染色して、グラム染色性と細菌の形態（球菌、桿菌など）を把握することが重要である。

すべての細菌は、グラム陽性菌と陰性菌に大別される。臨床的に重要なものは、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌で、グラム陽性球菌はブドウの房状の形態をとるブドウ球菌グループとレンサ状の形態をとるレンサ球菌・腸球菌グループに分かれる。また、グラム陽性球菌よりも3～5倍大きく娘細胞や仮性菌糸が観察される多形性球菌の場合は、酵母グループとする。グラム陰性菌は、形

態学的には区別することが難しいが、短い桿菌の場合は大腸菌・緑膿菌グループ、長い桿菌の場合はそれ以外のグループとして分類する（表1）。

3. STEP2 抗菌薬の系統別の表を作る

抗菌薬は、その化学構造によっていくつかの系統に分けられている。この系統別に分類したものを表にし、必ず抗菌薬が細菌に対してどのように抗菌作用を発揮するのかを理解することが必要である。これは抗菌薬を系統別に理解し、細菌に対する作用点を一緒に理解すれば、抗菌薬を使用するときにもし効果がなかった場合に抗菌薬の系統を変えるだけでなく、細菌に対する作用点を変えることも可能になるからである。

4. STEP3 抗菌薬の抗菌スペクトルを理解する

次に各抗菌薬がどの細菌グループに抗菌スペクトルを持つのかを理解する。

実際に抗菌薬を選択する際には、抗菌スペクトルの狭い抗菌薬を選択するのが原則で、抗菌スペクトルの広い抗菌薬を選択するときほど、その症例に対してこの抗菌薬が本当に必要かどうかを考えながら注意して選択してほしい。また、あくまでも「抗菌スペクトルが広い＝抗菌力が強い」ではないので、勘違いをしないように使用してほしい。

また、抗菌薬を上手に選択し使用するために

表 1 抗菌薬の抗菌スペクトルを理解するための細菌の分類

グラム染色性	グループ	細菌
グラム陽性	A	ブドウ球菌
	B	レンサ球菌・腸球菌
	C	グラム陽性桿菌
	D	酵母
グラム陰性	E	大腸菌・緑膿菌
	F	グラム陰性大桿菌・らせん菌
	G	スピロヘータ

表 2 抗菌薬の系統別分類表

細菌に対する作用点	抗菌薬の系統	代表的抗菌薬	
細胞壁合成阻害	ペニシリン系	ベンジルペニシリン アンピシリン アモキシシリン	
	セフェム系	第一世代	セファレキシン
		第二世代	セフポドキシム
		第三世代	セフォベジン
		第四世代	セフェピム
カルバペネム系	イミペネム		
ホスホマイシン系	ホスホマイシン		
タンパク合成阻害	アミノグリコシド系	ストレプトマイシン ゲンタマイシン	
	テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	
	マクロライド系	エリスロマイシン	
	クロラムフェニコール系	クロラムフェニコール	
	リンコマイシン系	リンコマイシン	
核酸合成阻害	フルオロキノロン系	エンロフロキサシン オフロキサシン オルビフロキサシン マルボフロキサシン	
補酵素阻害	サルファ剤	スルファジメトキシ	
	その他	トリメトプリム	
細胞膜阻害	ペプチド系	コリスチン	

は、自分の病院における原因菌別の感受性パターンを把握しておくことも抗菌薬を選択する上での判断材料となる。定期的に原因菌別の感受性パターンをサーベイランスすることも重要である。

5. STEP4 系統別抗菌薬の特性を理解する

各系統別抗菌薬は、それぞれ目的とした（感受性を示す）原因菌がある。すなわち、グラム陽性

菌に対して強い抗菌スペクトルを持つもの、グラム陰性菌に対して強い抗菌スペクトルを示すもの、というように系統別抗菌薬の特性を理解しておくことで選択の幅が狭くなるので、是非覚えてほしい。

6. STEP5 殺菌性抗菌薬と静菌性抗菌薬を理解する

抗菌薬には、原因菌に対して殺菌的に働くものと静菌的に働く抗菌薬がある。基本的にはどちらも抗菌作用は変わらないが、患者の状態により、どちらを選択すべきかを考えてほしい。例えば、免疫機能が異常な患者には静菌性抗菌薬よりも殺菌性抗菌薬の方が効果的であるし、グラム陰性菌の敗血症患者には殺菌的に働く抗菌薬を投与するとエンドトキシンショックを誘発する場合がありますので、静菌性抗菌薬を選択する方が効果的

表3 殺菌性抗菌薬と静菌性抗菌薬

殺菌性抗菌薬	静菌性抗菌薬
<u>時間依存性</u>	マクロライド系
ペニシリン系	テトラサイクリン系
セフェム系	リンコマイシン系
カルバペネム系	クロラムフェニコール系
ホスホマイシン系	サルファ剤
ペプチド系	葉酸拮抗薬配合剤
<u>濃度依存性</u>	ノビピオシン
アミノグリコシド系	
フルオロキノロン系	

である。

7. STEP6 PK/PD パラメーターを理解する

PK/PD パラメーターを理解することにより、抗菌薬の最大効果を得るための適切な用法・用量の設定が可能となる。さらに抗菌薬の薬物動態から見て Cmax/MIC タイプ、AUC/MIC タイプ、Time above MIC タイプにそれぞれ分けることができるので、抗菌薬の効果的な投与方法について理解してほしい。

Cmax/MIC タイプの抗菌薬は、血中濃度が高ければ高いほど効果が高い抗菌薬で、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系抗菌薬があり、これらの抗菌薬の最大効果を期待する投与方法として1回投与量を増大させる必要がある。

AUC/MIC タイプの抗菌薬は、MIC を超える薬物暴露量が多ければ多いほど効果が高い抗菌薬で、フルオロキノロン系、テトラサイクリン系、グリコペプチド系抗菌薬があり、これらの抗菌薬では1回投与量を増大させるとともに投与総量を増大させる投与方法が最も効果的である。

Time above MIC タイプの抗菌薬は、MIC を超える血中濃度をできるだけ長くすると効果が高い抗菌薬で、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、マクロライド系、グリコペプチド系抗菌薬があり、これらの抗菌薬は投与間隔を短くすることで最も効果が得られることになる。

表4 PK/PD パラメーターによる抗菌薬の分類

PK/PD パラメーター	抗菌効果	抗菌薬
Cmax/MIC タイプ	濃度依存性作用と長い持続効果	フルオロキノロン系 アミノグリコシド系
AUC/MIC タイプ	時間依存性作用と長い持続効果	テトラサイクリン系 マクロライド系 アミノグリコシド系
Time above MIC タイプ	時間依存性作用と少ない持続効果	ペニシリン系 セフェム系 カルバペネム系 モノバクタム系

8. 終わりに

以上のように、単に細菌感染症の原因菌に対する感受性だけで抗菌薬を投与するのではなく、STEP 1 から STEP 6 までを良く理解し、さらに投与方法や体内分布、抗菌薬の代謝、あるいは患者の状態等を総合的に判断して抗菌薬を処方するよう努力してほしい。

細菌感染症の治療には抗菌薬は欠かせないアイテムである。したがって、間違った使い方、抗菌薬が不必要な症例への処方などを続けていくことは、薬剤耐性菌を単に選択しているだけであることを理解してほしい。現状では難治性細菌感染症

以外に、薬剤耐性菌による感染症はほとんど問題になっていないであろう。しかし、薬剤耐性菌による難治性細菌感染症の治療の難しさを経験すれば、近未来には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ことが理解できると思う。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」のことを是非考え、抗菌薬の適正使用ということを一人一人の獣医師が考えてほしい。抗菌薬を「経験に基づいて湯水のように使用していく」ことは、細菌感染症に対する治療薬がなくなることにつながるため、「科学的根拠に基づいた抗菌薬の適正使用」を是非目指してほしい。

動物用抗菌剤研究会会則

第1章 総 則

(名 称)

第1条 本会は「動物用抗菌剤研究会」と称する。

(目 的)

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

(事 業)

第3条 本会は前条の目的を達成するため次号の事業を行う。

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

第2章 会 員

(会 員)

第4条 本会会員は次の者で構成する。

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

(入 会)

第5条 本会に入会しようとする者は入会申込書によって申し込むものとする。

(会 費)

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

(会員の資格の喪失)

第7条 会員は次の事項に該当するときは会員の資格を失うものとする。

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

第3章 役 員

(役 員)

第8条 本会に次の役員をおく。

理 事 長 1名

副理事長 1名
理事 30名以内
監事 2名
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、副理事長は理事の互選により決定する。
2. 理事、監事は会員の中から選出する。

(役員を任務)

第10条 役員を任務は次の各号による。

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

第4章 会の運営

(総会)

第11条 総会は通常総会および臨時総会とする。

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

きに開催する。

3. 総会の議決は出席者の過半数できめる。

(組織)

第12条 本会に理事会、専門部会、事務局をおく。

1. (理事会)

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

2. (専門部会)

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

3. (事務局)

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

第5章 経理

(経費)

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

(会計年度)

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

附則

(附則)

本会則は平成4年4月1日より実施する。

平成20年9月13日改定

1. 投稿区分

(1) 解説・総説

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

(2) 研究論文

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

(3) 特別寄稿

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

(4) 特集

当該年度のシンポジウム内容について記述された論文。

(5) 参考資料

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

2. 執筆要領

(1) 著者

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

(2) 原稿は可能な限り次の要領で執筆する。

ア. 原稿は原則としてワードプロセッサで作

成し、A4版に印刷し、1部とフロッピーディスクなどを提出する。

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

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

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

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

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

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

オ) タイトル番号は、1. (1) ア. ア) の順とする。

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

キ) 抗菌剤は可能な限り抗菌薬と記述する。

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

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

コ) MICの単位は可能な限りmg/Lを用いる。

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

(3) その他

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

3. 審査等

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

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

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

(3) 動物の取扱いに倫理上の問題がある場合は採用しない。

4. 費用負担

原則として無料とするが、下記のものについては著者負担とする。

(1) 別冊の実費。但し、50部以下の場合は無料とする。

(2) カラー印刷など、印刷に高額な費用を要するものについてはその実費。

5. 原稿の送付先

投稿先は本会事務局とする。

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

☎ 0422-31-4151 (内線253~255)

FAX 0422-31-4560

1. 平成22年度総会次第

平成22年度定期総会は平成22年4月24日（土）午前10時から日本獣医生命科学大学D棟D-211講義室にて、後述の第37回シンポジウムに先立って行われた。

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

(1) 平成21年度事業報告

年度内に次の事業が実施されたことが報告された。

ア. 会報第31号（104頁）を発行・配布した。

会報第31号には、特別寄稿として「牛と豚由来病原大腸菌の薬剤感受性と毒素産生性について」と「サルファ剤による *Bordetella bronchiseptica* の莢膜合成阻害作用」を、特集として「家畜におけるフルオロキノロンの使用と耐性発現について」と「新効能動物用抗菌物質性製剤」を掲載した。

イ. 平成21年度定期総会の開催

平成21年4月25日（土）に開催した。

ウ. 第36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. 牛と豚由来病原大腸菌の薬剤感受性と毒素産生性について」の演題で宮崎大学の末吉益雄先生に、「2. サルファ剤による *Bordetella bronchiseptica* の莢膜合成阻害作用」の演題でハムリ(株)の桑野昭先生にそれぞれ講演をいただいた。

続いてシンポジウムⅠでは、「家畜におけるフルオロキノロンの使用と耐性発現について」というテーマで「家畜におけるフルオロキノロン剤の使用と耐性菌の疫学」の演題で農林水産省動物医薬品検査所の浅井鉄夫先生に、「畜産現場におけるフルオロキノロン剤

の使用状況と耐性発現」の演題でNOSAI山形の加藤敏英先生に、「*in vivo*におけるフルオロキノロンの耐性獲得試験」の演題で(財)畜産生物科学安全研究所の江崎剛先生に、「家畜由来細菌のフルオロキノロン耐性機構」の演題で農林水産省動物医薬品検査所の小澤真名緒先生に、「抗菌薬の慎重使用」の演題で(財)畜産生物科学安全研究所の平山紀夫先生にそれぞれ講演いただいた。

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「セフトロム」についてファイザー(株)の岩隈昭裕先生に、「オルピフロキサシン」について大日本住友製薬(株)の北代典幸先生に、「ゲンタマイシン」について日本全薬工業(株)の鈴田靖幸先生にそれぞれ講演いただいた。

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）
魚類病原菌 *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* の薬剤耐性株から検出されたRプラスミドの構造解析を行い、Rプラスミドがコードする遺伝子の構造を既報のものと比較した。その結果、検出されたRプラスミドは全長55,851bpで、コードしていたアンピシリン耐性遺伝子はClassAタイプに、テトラサイクリン耐性遺伝子はtetDおよびゲンタマイシン耐性遺伝子はcatⅡタイプにそれぞれ型別された。伝達遺伝子領域はIncompatibility（不和合性）グループP-1に属するRプラスミドのものと類似構造を示し、既報の *P. damsela* subsp. *piscicida* 由来のRプラスミドとは遺伝子構造が大きく異なった。

養殖エビ場からエビに病原性がある *Vibrio* sp. を分離し、各耐性株から伝達性 Rプラスミドを検出した。これらの Rプラスミドがコードする薬剤耐性遺伝子について薬剤耐性遺伝子検出用マイクロアレイを用いてその構造を比較した。検出された伝達性 Rプラスミドの薬剤耐性マーカーは、アンピシリン、ストレプトマイシン、キノロン、テトラサイクリン、サルファ剤およびトリメトプリム耐性の1剤から5剤の組み合わせであった。これらの Rプラスミドがコードするアンピシリン耐性遺伝子は bla_{ROB-1}、ampC タイプに、サルファ剤耐性遺伝子は sul2 タイプに、クロラムフェニコール耐性遺伝子は flor タイプに型別できた。マイクロアレイを用いることにより、これらの薬剤耐性遺伝子を迅速に検出することができた。

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, 廣瀬, 岡野, 加藤, 板垣, 杉山, 渡辺, 山田, 小澤, 澤田, 片岡各委員)

今年度予定していた臨床試験評価基準改定(案)の妥当性を検討するための試験的な臨床評価が大幅に遅れたので、来年度も継続する。

早急に臨床スコアの妥当性を確認し、会報に掲載する予定である。

ウ) 有効性評価のための重要項目設定検討委員会

委員会(江口委員長, 澤田, 浅井, 関口, 内田, 福安, 平山, 廣瀬, 原田, 片岡各委員)

平成21年7月30日(木)と平成22年3月10日(水)に検討委員会を開催した。

・既に本研究会で臨床試験実施基準が作成されている疾病以外の疾病については、今後、承認後一定期間経過した時点で、臨床試験実施時に設定された有効性に関するパラメーターを承認保有業者に会報への掲載を依頼することとした。

・承認後長期間経過している製剤についても、臨床試験実施時に設定された有効性に関するパラメーターについて承認保有業者に自主的に研究会への報告を依頼することとした。

・製剤数などが膨大であることから、優先順位を決めて実施することとした。

エ) 日本獣医内科学アカデミー2010年大会における教育講演

平成22年2月14日(土)に、「抗菌剤は どうやって使うべきか～抗菌薬選択の基本的考え方と薬剤耐性菌～」というテーマで、日本獣医生命科学大学の片岡康先生と原田和記先生に教育講演をしていただいた。

オ) 平成20年度理事会

平成20年度理事会が平成22年4月10日(土)に日本獣医生命科学大学本館第一会議室で開催され、平成21年度事業報告、平成21年度収支決算書、平成22年度事業報告(案)、平成22年度収支決算書(案)および一部理事の改選(案)について審議した。

カ) その他

・平成21年9月5日(土)に編集委員会(阪野委員長, 金子, 金井, 高橋, 片岡各委員および澤田査読委員)を開催し、動物用抗菌剤研究会会報 No. 31の編集作業を行った。

・平成22年1月23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, 金井各委員および事務局)を開催し、第37回シンポジウムの内容および演者について検討し、草案を作成した。

(2) 平成21年度決算報告

別表1のとおり決算報告があり、引き続き監査報告が行われた。

以上2議案が一括審議され、可決・承認された。

(3) 平成22年度事業計画

基本方針として、動物(魚類を含む)における化学療法の基礎および応用面に関する問題点ならびに動物の耐性菌に関する問題点を取り上

げることが目的とし、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が提案された。

平成22年度の事業計画として、上記の平成21年度事業をほぼ承継・発展させ、また新規事業にも取り組む観点から、下記の事項が提案された。

ア. 抗菌性物質および耐性菌に対する技術・知識の普及

会報第32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

ウ. 家畜における臨床試験評価基準改訂の検討事業

臨床試験評価基準改定(案)を用いた試験的臨床評価を早急に行い、最終取りまとめを行い、会報に掲載する予定である。

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

適応症について優先順位を付け、臨床試験実施時に設定された有効性に関するパラメーターについて承認保有業者に会報への掲載を依頼する。

オ. 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年に開催予定の日本獣医内科学アカデミーにおいての教育講演を予定する。

カ. 平成22年度定期総会の開催

平成22年4月24日(土)に開催予定である。

キ. 第37回シンポジウムの開催

定期総会と同日に開催し、特別講演として、「1. 家畜など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」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く予定である。

シンポジウムIでは、「家畜における薬剤耐性菌の現状」というテーマで、小林秀樹先生(動物衛生研究所)、村瀬敏之先生(鳥取

大学)、菅原 克先生(福島県中央家畜保健衛生所)の講演を予定している。

シンポジウムIIでは、「新効能動物用抗菌性物質製剤」とのテーマで、福本一夫先生(日本イーライリリー(株))、石井宏治先生(ノバルティスファーマ(株))、豊田雅典先生(株インターベット)の講演を予定している。

ク. 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則の改定

平成4年4月1日の研究会名称の変更(旧名称:家畜抗菌剤研究会)に伴い会則を改正してから18年が経過しているため、会則内容について見直しをする。

イ) その他

(4) 平成22年度予算

別表2の予算案が執行部から提案され、補足説明が行われた。

以上2議案が一括審議され、可決・承認された。

(5) その他

理事のうち、金子誠二先生、中澤宗生先生、畑井喜司雄先生および宮尾陽子先生の勤務先退職などによる退任と、後任として浅井鉄夫先生、仲真晶子先生、江口正志先生および鮫島俊哉先生が推薦され、可決・承認された。

2. 第37回シンポジウムの開催

特別講演として、「1. 家畜など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」との演題で内閣府食品安全委員会における最近の評価結果などを同委員会事務局の関谷辰朗先生に講演いただいた。また、「2. 人獣共通細菌データベースの必要性」との演題で厚生労働省院内感染対策サーベランスシステムを例に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いただいた。

シンポジウムIでは、「家畜における薬剤耐性菌の現状」というテーマの下に、「牛・豚由来マイコプラズマにおける薬剤耐性株の疫学」との演題で動物衛生研究所の小林秀樹先生に、「鶏由来大腸菌における薬剤耐性の疫学」との演題で鳥取大学の村瀬敏之先生に、「1 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」との演題で福島県中央家畜保健衛生所の菅原 克先生にそれぞれ講演いただいた。これらはいずれも、わが国の家畜・家禽の病原菌における耐性菌出現に係わる最近の情報であり、討論も終始活発で大変有意義であった。

シンポジウムⅡでは、「新効能動物用抗菌性物質製剤」とのテーマで、「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、「バルネムリン」と「チアムリン」についてノバルティスファーマ(株)の石井宏治先生に、「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講演いただいた。

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。

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

つあります。

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

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

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

(別表1) 平成21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	475,000	40,000		3,000 × 159 名分 10,000 × 33 口分
賛助会費	300,000	330,000	30,000		
繰越金繰越金	654,206	654,206	0		シンポジウム, 抗菌剤マニュアル販売・印税
雑収入雑収入	200,000	153,432		46,568	
合 計	1,589,206	1,612,638		90,095	

[支出の部]

(単位：円)

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	186,000	121,773		64,227	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	14,400		35,600	
印刷費	30,000	0		30,000	
通信費	10,000	25,130	15,130		
消耗品費	15,000	10,428		4,572	
交通費	30,000	33,700	3,700		
HP維持費	50,000	38,115		11,885	
雑費	1,000	0		1,000	
会議費	180,000	93,171		86,829	総会資料印刷代 交通費等
総会費	30,000	10,200		19,800	
役員会議費	50,000	82,971	32,971		
専門部会会議費	100,000	0		100,000	
事業費	1,021,000	502,005		518,995	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	0		10,000	
講演会費	300,000	256,635		43,365	
会報発行費	400,000	235,370		164,630	
資料収集費	10,000	10,000	0		
調査事業費	300,000	0		300,000	
雑費	1,000	0		1,000	
予備費	2,206	0		2,206	
特別事業費等積立金	200,000	200,000	0		特別事業費等
小 計		916,949			
次年度繰越		695,689			
合 計	1,589,206	1,612,638	23,432		

繰越金 695,689 三菱東京 UFJ 銀行普通預金 198,096 郵便振替 0
郵便貯金 451,052 現金 46,541

特別事業費等積立金 三菱東京 UFJ 銀行普通預金 1,403,182

監査の結果, 以上の通り相違ありません

平成22年4月10日

監事 佐藤 静夫 ㊟
監事 小久江 栄一 ㊟

(別表 2) 平成 22 年度 予算 (案)

[収入の部]

(単位:円)

科 目	平成22年度 予 算 額	平成21年度 予 算 額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	435,000	435,000	41,483		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			
繰越金繰越金	695,689	654,206			
雑収入雑収入	200,000	200,000			
合計	1,630,689	1,589,206			

[支出の部]

(単位:円)

科 目	平成22年度 予 算 額	平成21年度 予 算 額	比較増減		備 考			
			増	減				
事務費	226,000	186,000	40,000		印刷代, コピー代 切手代, はがき代 事務用品, 印鑑 通勤費, 都内交通費 プロバイダー料金			
事務手当	50,000	50,000						
印刷費	30,000	30,000						
通信費	30,000	10,000						
消耗品費	15,000	15,000						
交通費	50,000	30,000						
HP維持費	50,000	50,000						
雑費	1,000	1,000						
会議費	180,000	180,000						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	30,000	30,000						
役員会議費	50,000	50,000						
専門部会会議費	100,000	100,000						
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	3,689	2,206	1,483					
特別事業等 積立金支出	200,000	200,000			特別事業費等			

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	(財)畜産生物科学安全研究所
事務局担当理事	片岡 康	日本獣医生命科学大学
理事	青木 宙	東京海洋大学
〃	※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	千葉県中央家畜保健衛生所
〃	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	元 全農家畜衛生研究所
〃	左向 敏紀	日本獣医生命科学大学
〃	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	大日本住友製薬(株)
〃	※鮫島 俊哉	(独)動物衛生研究所
〃	※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	明治製菓(株)
〃	福本 一夫	日本イーライリリー(株)
〃	福安 嗣昭	麻布大学
〃	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	(株)科学飼料研究所

※：新任理事

(所属は平成22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

川崎製薬株式会社

〒210-0818 川崎市川崎区中瀬3-19-11

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

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

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

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

明治製菓株式会社 動薬飼料部開発グループ

〒104-0031 東京都中央区京橋2-4-16

千寿製薬株式会社事業開発部

〒541-0046 大阪府中央区平野町2-4-9

全農飼料畜産中央研究所

〒300-4204 茨城県つくば市作谷1708-2

D S ファーマアニマルヘルス株式会社

〒553-0001 大阪府福島区海老江1-5-51

全農家畜衛生研究所

〒285-0043 千葉県佐倉市大蛇町 7

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

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

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

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

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
2010年9月11日

ANTIBIOTICS (抗生物質)

GENERIC NAME	OTHER NAME	ABBREVIATION	
PENICILLIN ANTIBIOTICS (PCs) : 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	
Tobicillin		TBPC	動物薬
CEPHEM ANTIBIOTICS (CEPs) : 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	
AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS (AGs) : アミノグリコシド系抗生物質			
Amikacin		AMK	
Apramycin		APM	動医薬

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

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS (合成抗菌薬)

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

GENERIC NAME	OTHER NAME	ABBREVIATION	
Enoxacin Esafloracin Fleroxacin Ibafloxacin Lomefloxacin Marbofloxacin Miloxacin Nalidixic acid Norfloxacin Ofloxacin Orbifloxacin Oxolinic acid Pefloxacin Pipemidic acid Piromidic acid Rosoxacin Sarafloxacin Sparfloxacin Tosufloxacin	<i>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
ANTIPROTOZOAN AGENTS 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
OTHERS (Etc) : 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	
Fradimycin(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)	MPIP	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	
Benofloxacin(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	
Sulfamoidapsone(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32号

2010年11月19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
郵便振替 00140-0-145535

発行者 澤田拓士
編集委員 阪野哲也, 高橋敏雄, 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