

## 2. 呼吸器症状を示す牛・豚由来 *Pasteurella multocida* および *Pasteurella haemolytica* 株の薬剤感受性\*

内 田 幸 治 (ファイザー製薬㈱)

近年、牛・豚の肥育において、飼養の大型規模化に伴う環境の悪化から、呼吸器病が多発し、生産性の低下を招いている。なかでも、*Pasteurella multocida* (Pm) および *Pasteurella haemolytica* (Ph) は一見健康な牛・豚にも見いだされ、飼育環境の急変、密飼い、換気不良、気候の急変、ならびに他の細菌、マイコプラズマあるいはウイルスとの混合感染などが誘因となって、病原性を示すようになることが知られている<sup>7,9)</sup>。これらの呼吸器病多発農場では、生産性向上の目的で、飼育環境の整備とともに予防的な薬剤投与が必要とされ、また、臨床症状が見られたら、可能なかぎり早期の治療が望まれている<sup>7,9)</sup>。

著者らは、全国各地の呼吸器症状を示す牛・豚の鼻腔あるいは肺病巣から分離された Pm および Ph 株の、14 薬剤に対する感受性を検討し、2, 3 の知見が得られたので報告する。

### 材料および方法

#### 1) 供試株

1987~88年に、全国各地の呼吸器症状を示す牛の鼻腔より分離した Pm 20株 (宮城、静岡、鳥取、沖縄県の4県20農場由来)、Ph 8株 (宮城、静岡、沖縄県の3県8農場由来) および豚の肺病巣より分離した Pm 44株、うちわけは莢膜血清型 A: 18株 (秋田、茨城、千葉、静岡、愛媛県の5県16農場由来)、D: 26株 (青森、宮城、栃木、千葉、静岡、新潟、岐阜、鹿児島県の8県23農場由来) である。菌株は1個体より1株とし、1農

場あたり2株以内とした。豚由来 Pm の血清型別は北里研究所に依頼した。表1に各菌種の血清型別供試株数および由来農場数を示す。

#### 2) 供試薬剤

ABPC<sup>\*\*</sup>、SM、KM、FRM、OTC、DOXY、OL、TS、LCM、TML、TP、OXA、PC3908 および OTC+FRM (配合比 10:7) の合剤、計14種に対し行った。このうち PC3908 はキノロン系の新薬剤である。

#### 3) 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

MIC の測定は、家畜抗菌剤研究会法<sup>5)</sup> に準じ、寒天平板希釈法で行った。増菌培地として、トリプトソイブイオン (栄研) を用い、被験菌を 37°C、18時間培養し、それを燐酸緩衝液 (PBS) で約 10<sup>6</sup> 個/ml になるよう希釈したものを接種菌液とした。感受性測定用培地としては、5% 馬血液加ハートインフュージョン寒天培地 (栄研) を用い、多目的タイピングアパレーターで約 0.003 ml 接種した。判定は 37°C、24時間、好気培養後、10個以上のコロニーが認められたものを陽性と判定した。

### 成 績

牛由来 Pm 株は、ABPC、OXA および PC3908 に著しい感受性 (ピーク 0.05~0.1 µg/ml)、DOXY および TP に高い感受性 (ピーク 0.78~1.56 µg/ml) を認めた。続いて、SM、KM、FRM、OTC、TML および OTC+FRM (10:7)

\* 共同研究者: 中村吉成 (ファイザー製薬) 鎌田信一、内田和夫 (日獣畜大)

\*\* 供試薬剤の略号は本会制定の略号表によった。

表 1 供試 *Pasteurella* 株の内訳

| 菌種                             | 畜種 | 分離部位 | 血清型 | 農場(県数) | 株数      |
|--------------------------------|----|------|-----|--------|---------|
| <i>Pasteurella multocida</i>   | 牛  | 鼻腔   | 不明  | 20 (4) | 20      |
|                                | 豚  | 肺    | A   | 16 (5) | 18      |
|                                |    |      | D   | 23 (8) | 26      |
|                                |    |      |     | 計      | 39 (11) |
| <i>Pasteurella haemolytica</i> | 牛  | 鼻腔   | 不明  | 8 (4)  | 8       |

表 2 牛由来 *Pasteurella multocida* 20株の薬剤感受性

| 薬 剤     | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
|---------|--------------------------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
|         | 0.025                    | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| ABPC    |                          | 7    | 10  | 3   |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
| SM      |                          |      |     |     |      |      | 2    | 1    | 12   | 1    | 1  | 3  |     |      |
| KM      |                          |      |     |     |      |      | 2    | 4    | 9    | 1    | 3  | 1  |     |      |
| FRM     |                          |      |     |     |      |      |      | 5    | 8    | 3    | 1  | 2  | 1   |      |
| OTC     |                          |      |     |     |      |      |      | 3    | 13   | 2    | 2  |    |     |      |
| DOXY    |                          |      |     |     |      | 1    | 14   | 3    | 2    |      |    |    |     |      |
| OL      |                          |      |     |     |      |      | 1    | 4    | 6    | 2    | 7  |    |     |      |
| TS      |                          |      |     |     |      |      |      | 2    | 4    | 7    | 5  | 2  |     |      |
| LCM     |                          |      |     |     |      |      |      |      | 5    | 8    | 6  |    |     | 1    |
| TML     |                          |      |     |     |      |      |      | 1    | 5    | 8    | 6  |    |     |      |
| TP      |                          |      |     |     | 9    | 10   | 1    |      |      |      |    |    |     |      |
| OXA     |                          | 3    | 14  | 2   | 1    |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
| PC 3908 | 6                        | 8    | 6   |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
| OTC+FRM |                          |      |     |     |      |      |      | 11   | 8    | 1    |    |    |     |      |

数字は株数を示す。太字はピークを示す。

表 3 豚由来 *Pasteurella multocida* 44株の薬剤感受性

| 薬 剤     | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
|---------|--------------------------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
|         | 0.025                    | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| ABPC    |                          | 4    | 7   | 8   | 2    | 3    | 7    | 5    | 7    | 1    |    |    |     |      |
| SM      |                          |      |     |     |      |      |      |      | 5    | 12   | 15 | 3  | 2   | 7    |
| KM      |                          |      |     |     |      |      |      | 6    | 13   | 15   | 7  | 3  |     |      |
| FRM     |                          |      |     |     |      |      |      | 4    | 8    | 20   | 6  | 6  |     |      |
| OTC     |                          |      |     |     |      | 11   | 9    | 2    | 16   | 2    | 3  |    | 1   |      |
| DOXY    |                          |      |     | 6   | 15   |      | 8    | 10   | 5    |      |    |    |     |      |
| OL      |                          |      |     |     |      |      |      | 2    | 3    | 16   | 14 | 5  | 3   | 1    |
| TS      |                          |      |     |     |      |      |      |      | 2    | 5    | 7  | 14 | 13  | 3    |
| LCM     |                          |      |     |     |      |      |      |      | 5    | 13   | 13 | 6  |     | 7    |
| TML     |                          |      |     |     |      |      |      | 2    | 12   | 15   | 6  | 7  |     | 2    |
| TP      |                          |      |     |     | 6    | 30   | 5    |      | 1    | 1    |    |    | 1   |      |
| OXA     |                          |      | 16  | 26  | 2    |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
| PC 3908 | 12                       | 27   | 5   |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
| OTC+FRM |                          |      |     |     |      |      | 20   | 4    | 13   | 7    |    |    |     |      |

数字は株数を示す 太字はピークを示す

合剤に中程度の感受性 (ピーク 3.13~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を示した。他剤 (OL, TS および LCM) に対しては低感受性であった。LCM に 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の1株を除き、2峰性は認められなかった (表 2)。

豚由来 Pm 株は, PC3908 に著しい感受性 (ピーク 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )。ABPC, DOXY, TP, OXA および OTC+FRM (10:7) 合剤に高い感受性 (ピーク 0.2~1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を認めた。続いて, OTC に中程度の感受性 (ピーク 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を示した。他剤 (SM, KM, FRM, OL, TS, TML および LCM) に対しては低感受性であった。

ABPC, DOXY および TP では, 牛由来株に比べ MIC 分布のバラツキが大きく, 低感受性株が認められた (表 3)。図 1 は ABPC に対する牛・豚の由来畜種別の Pm 株の MIC 分布を示す。豚由来株は 2 峰性を示し, 牛由来株に比べ低感受性株が多く認められた。豚由来株の血清型別の比較では, 両血清型間で大差は認められなかったが, D型株でA型株よりも ABPC, OTC, OL, TS, TML および TP に対する低感受性株が若干多かった。図 2 は, ABPC に対する豚由来 Pm 株の血清型別の MIC の分布を示す。D型株で低感受性株が若干多く認められた。

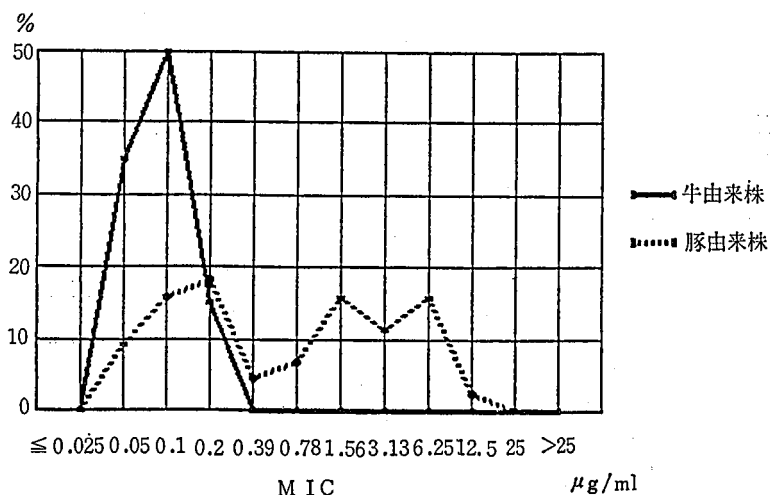


図 1 由来畜種別 Pm 株の MIC 分布 (ABPC)

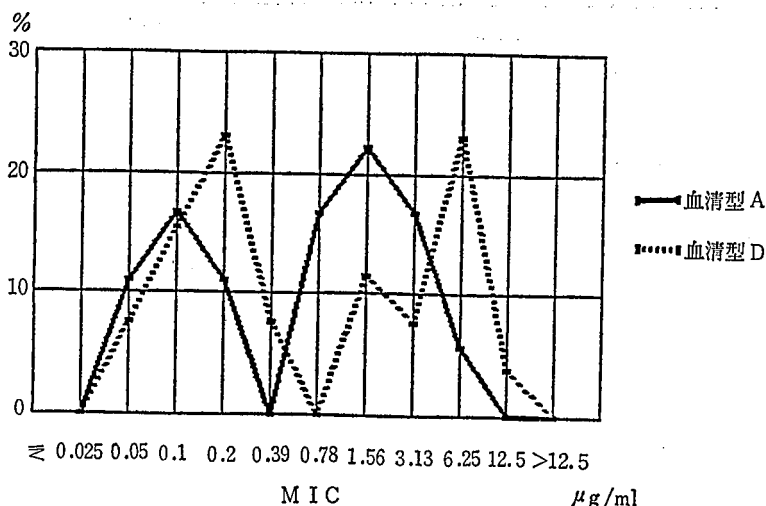


図 2 血清型別豚由来 Pm 株の MIC 分布 (ABPC)

表 4 牛由来 *Pasteurella haemolytica* 8 株の薬剤感受性

| 薬 剤     | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    |           |   |
|---------|--------------------------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----------|---|
|         | 0.025                    | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 >100  |   |
| ABPC    |                          |      | 3   |     |      |      |      |      |      |      |    |    | 5 (>12.5) |   |
| SM      |                          |      |     |     |      |      |      |      |      | 2    | 1  |    |           | 5 |
| KM      |                          |      |     |     |      |      |      |      | 1    | 6    | 1  |    |           |   |
| FRM     |                          |      |     |     |      |      |      |      |      | 6    | 2  |    |           |   |
| OTC     |                          |      |     |     |      |      |      | 1    | 6    |      | 1  |    |           |   |
| DOXY    |                          |      |     |     |      |      | 2    | 5    | 1    |      |    |    |           |   |
| OL      |                          |      |     |     |      |      |      |      |      |      | 3  | 5  |           |   |
| TS      |                          |      |     |     |      |      |      |      |      |      | 1  | 7  |           |   |
| LCM     |                          |      |     |     |      |      |      |      |      |      | 8  |    |           |   |
| TML     |                          |      |     |     |      |      |      |      | 3    | 5    |    |    |           |   |
| TP      |                          |      |     |     |      | 3    | 1    | 4    |      |      |    |    |           |   |
| OXA     |                          |      | 3   | 5   |      |      |      |      |      |      |    |    |           |   |
| PC 3908 |                          |      | 8   |     |      |      |      |      |      |      |    |    |           |   |
| OTC+FRM |                          |      |     |     |      |      |      | 2    | 5    | 1    |    |    |           |   |

数字は株数を示す 太字はピークを示す

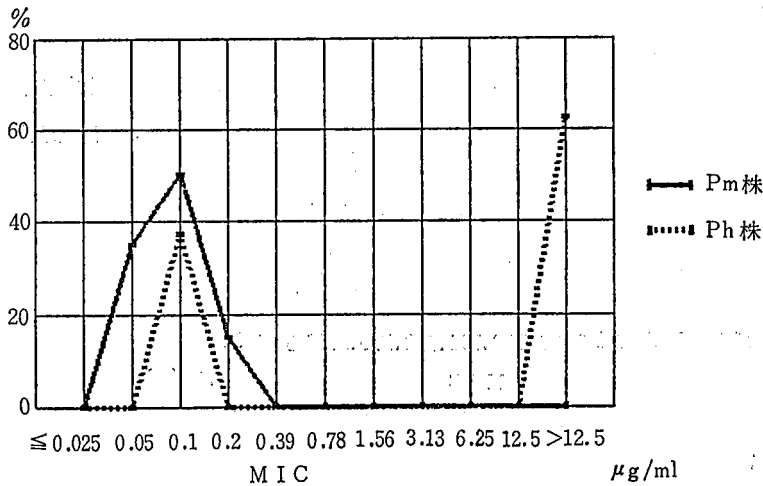


図 3 牛由来 Pm および Ph 株の MIC 分布 (ABPC)

Ph 株は、PC3908 に著しい感受性 (ピーク 0.1  $\mu\text{g/ml}$ ), OXA に高い感受性 (ピーク 0.2  $\mu\text{g/ml}$ ) を認めた。続いて、OTC, DOXY, TP および OTC+FRM (10 : 7) 合剤に中程度の感受性 (ピーク 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) を示した。他剤 (OL, TS および LCM) に対しては低感受性であった。ABPC および SM では 2 峰性が認められ、耐性 5 株 (62.5%) は両剤耐性であった (表 4)。図 3 は ABPC に対する牛由来 Pm および Ph の菌種別の MIC 分布を示す。Ph 株は 2 峰性を示し、Pm 株とは明らかに MIC 分布が異なった。各菌種とも、分離地区別に感受性の差は認めら

れなかった。

### 考 察

牛由来 Pm 株は、諸外国において、PC, ABPC, SM, サルファ剤あるいは TC に対する耐性株が高率に認められている<sup>2,3,4,13)</sup>。わが国でも、鈴木<sup>11)</sup>は千葉県での分離株で PC, ABPC およびサルファ剤の耐性株を認めている。今回の成績では、アミノグリコシド系薬剤の低感受性株および LCM の耐性株が認められたが、他剤における MIC 分布は 1 峰性であり、わが国における耐性

化は進行していないものと考えられる。

豚由来 Pm 株は、諸外国において、豚由来 Pm 株の PC, ABPC, SM, サルファ剤あるいは TC 耐性株の存在が報告されている<sup>1,2,14)</sup>。わが国の分離株でも、これらの薬剤あるいは CP に対する耐性株が多数認められている<sup>10,12,15,16)</sup>。今回の供試株でも、ABPC, SM および OTC に対する低感受性あるいは耐性株が認められ、豚由来耐性 Pm 株が全国的にひろく分布しているものと考えられた。血清型別の比較では、山本ら<sup>15,16)</sup>、高橋ら<sup>12)</sup>は A および D 型株双方に、川添ら<sup>6)</sup>は D 型株で、耐性株を多く認めている。今回の成績では、D 型株で低感受性株が散見されたものの、両血清型間では大差は認められず、感受性の差は型に特異的なものではなく、農場差によるものと考えられた。いずれにせよ、両莢膜血清型とも耐性株の存在が明かなので、薬剤選択には注意が必要である。

牛由来 Ph 株は、諸外国<sup>2,3,4,18)</sup>およびわが国<sup>9)</sup>においても、Pm 株と同様、PC, ABPC, SM あるいは TC 耐性株の存在が報告されている。今回、ABPC および SM に対する耐性株が認められ、彼らの成績とおおむね一致した。

以上、Pm 株および Ph 株のすべてに感受性が高く、耐性株の認められていない薬剤はキノロン系の OXA および PC3908 で、続いて DOXY および OTC+FRM の合剤であった。特に、PC3908 は著しい感受性が認められ、今後、牛・豚の呼吸器病の予防・治療薬として開発が期待された。

分離株の血清型別を実施していただいた北里研究所の久米勝巳博士に深謝いたします。

## 要 約

1987～88年に全国各地の呼吸器症状を示す牛鼻腔から分離された *Pasteurella multocida* (Pm) 20株および *Pasteurella haemolytica* (Ph) 8株、ならびに豚肺から分離された Pm 44株 (莢膜血清型 A : 18株, D : 26) について14薬剤に対する感受性を検討した。牛由来 Pm 株は、ABPC, OXA

および PC3908 に著しい感受性、DOXY および TP に高い感受性、続いて、SM, KM, FRM, OTC, TML および OTC+FRM (10 : 7) 合剤に中程度の感受性を認めた。他剤 (OL, TS および LCM) に対しては低感受性であった。豚由来 Pm 株も牛由来株と同様な感受性を示したが、牛由来株に比べ ABPC, OTC, DOXY および TP で MIC 分布のバラツキが大であった。血清型別の比較では、大差は認められなかった。牛由来 Ph 株は、PC3908 に著しい感受性、OXA に高い感受性を認めた。続いて、OTC, DOXY, TP および OTC+FRM (10 : 7) 合剤に中程度の感受性を示したが、他剤に対しては低感受性であった。ABPC および SM で 2 峰性が認められ、牛由来 Pm 株とは MIC 分布が異なった。

## 引用文献

- 1) Abdulla, P.K. and Sulochana, S. 1971. *In vitro* drug sensitivity of porcine strains of *Pasteurella multocida*. Kerala J. Vet. Sci. 2 : 43-46.
- 2) Chang, W.H. and Carter, G.R. 1976. Multiple drug resistance in *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* from cattle and swine. J. Am. Vet. Med. Assoc. 169 : 710-712.
- 3) Davidson, J.N. and Babish, J.G. 1982. Clinical use of odds ratios selecting antimicrobial therapy for bovine pasteurella pneumonia. Am. J. Vet. Res. 43 : 922-923.
- 4) Fales, W.H. et al. 1982. Antimicrobial resistance among *Pasteurella* spp. recovered from Missouri and Iowa cattle with bovine respiratory disease complex. J. Am. Vet. Med. Assoc. 181 : 477-479.
- 5) 家畜抗菌剤研究会. 1976. 家畜由来の細菌に対する抗生物質等の薬剤の最小発育阻止濃度測定法について. 日獣会誌, 29 : 20-22.
- 6) 川添公伸ら. 1984. 豚由来 *Pasteurella multocida* の薬剤耐性と非伝達性 R プラスミドについて. 第98回日獣学会講演要旨, 154.
- 7) 久米勝巳. 1988. パスツレラ症, 牛病学第2版, 320-321頁, 清水高正ら編, 近代出版社, 東京.
- 8) 尾田 進. 1981. 豚の胸膜肺炎由来の *Haemophilus pleuropneumoniae* および牛の胸膜肺炎

- 由来の *Pasteurella haemolytica* type A の薬剤感受性について, 家畜抗菌会報, 2: 5-10.
- 9) 沢田拓士. 1987. パスツレラ症. 豚病学第3版, 388-394頁, 熊谷哲夫ら編, 近代出版社, 東京.
- 10) Shimizu, M. et al. 1982. Antibiotic susceptibility of *Haemophilus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* isolates from swine. Jpn. J. Vet. Sci. 44: 359-363.
- 11) 鈴木達郎. 1981. 牛および豚由来 *Haemophilus*・*Pasteurella* の薬剤にたいする試験管内感受性, 家畜抗菌会報, 2: 12-19.
- 12) 高橋 勇ら. 1988. 豚由来 *Pasteurella multocida* の新キノロン型合成抗菌剤と既存14薬剤に対する感受性の比較試験, 第105回日獣学会講演要旨, 173.
- 13) Ungureanu, C. et al. 1981. *Pasteurella* infection in respiratory diseases of young cattle. Arch. Exper. Vet. Med. 35: 453-458.
- 14) Verma, N.D. and Saxena, S.C. 1987. An outbreak of swine-pasteurellosis on an organized farm of North-Eastern-Eastern hills region. Ind. J. Anim. Sci. 57: 528-532.
- 15) 山本純也ら. 1984. 豚由来 *Pasteurella multocida* および *Actinobacillus pleuropneumoniae* の薬剤感受性, 第97回日獣学会講演要旨, 155.
- 16) 山本純也ら. 1987. 豚由来 *Pasteurella multocida* の薬剤感受性とプラスミド・プロファイル, 第103回日獣学会講演要旨, 121.

An *in vitro* Drug-Sensitivity of *Pasteurella multocida* and  
*Pasteurella haemolytica* Isolated from Cattle and Swine  
Showing Respiratory Symptoms

Koji UCHIDA

(Pfizer Pharmaceuticals Inc.)

An *in vitro* sensitivity test to 14 drugs was conducted on 64 strains of *Pasteurella multocida* (Pm) consisting of 20 strains isolated from cattle and 44 strains (capsular type A:18, D:26) isolated from swine, and 8 strains of *P. haemolytica* (Ph) isolated from cattle by an agar dilution method. These strains had been isolated from nasal cavities of cattle or lungs of swine showing respiratory symptoms during a period of 1987 through 1988 in Japan.

As the result, most of Pm strains were highly sensitive to ABPC, DOXY, TP, OXA and PC3908 (belonged to quinolone antibiotics), followed by OTC and OTC+FRM combination (10 to 7), but low sensitive or resistant to others (SM, KM, FRM, OL, TS, LCM, TML). However, some strains isolated from swine were low sensitive to ABPC, OTC, DOXY and TP. Ph strains were found similar sensitivity pattern to Pm strains isolated from cattle, besides 5 strains (62.5%) were resistant to ABPC and SM. PC 3908 was highly effective to Pm and Ph strains isolated from cattle and swine.

討 論 (座長 村田昌芳・広島大)

質問 (高橋 勇: 日獣大): PC3908は構造的にどの系列に属するのか。

答: 内田幸治: ピリドンカルボン酸系抗菌剤で構造的には第三期に属します。(命名中)