日本家畜臨感染症研究会シンポジウム要旨

牛呼吸器病主要原因菌 *Mannheimia haemolytica* の薬剤感受性について

農研機構・動物衛生研究所　ウイルス・疫学研究領域（東北支所）
勝田　賢

【はじめに】

家畜の集約的飼育形態は、鶏、豚を経て、近年は牛においても確立されてきている。わが国においては、1970 年代に始まった乳用雄牛の集団飼育を嚆矢として、最近では乳用・肉用牛ともに多頭飼育が進展している。1960 年代と比較すると１戸あたりの飼養頭数が６倍以上になり、飼育規模が 1000 頭を超える農場も認められる。多頭飼育下において、呼吸器病は生産性を阻害する大きな要因となっており、家畜共済統計によれば呼吸器病による死廃事故・病傷事故頭数は、ここ数年増加傾向にあり、毎年１万数千等の牛が呼吸器病で死亡している。死廃事故による直接的な被害に、発育遅延・飼料効率の低下、肉質の低下、繁殖適用遅延等の間接的被害を加えると莫大な被害額になると考えられる。牛の呼吸器病は、ウイルス、マイコプラズマ、細菌など様々な病原体に加え、輸送等飼育環境から受ける環境ストレスや牛の免疫状態など多様な要因が関与する。このため、牛呼吸器病症候群や牛呼吸器複合病（Bovine Respiratory Disease Complex: BRDC）とも呼ばれ、的確な予防・治療対策の確立は容易ではない。今回は、牛呼吸器病の主要原因菌である *Mannheimia haemolytica* の薬剤感受性について概説したい。

【薬剤感受性】

牛の呼吸器病の多くには細菌やマイコプラズマが関与していることから、ほとんどの症例において抗菌剤の投与が行われている。抗菌剤は感染症の治療に欠かすことが出来ない重要なものであるが、不適切な抗菌剤の使用は、耐性菌を選択し、耐性菌出現による感染症治療をより困難なものにしている。近年、薬剤耐性菌の問題は広く社会的な注目を集めており、医療現場における耐性菌の出現と獣医療における耐性菌との関連性について様々な議論がなされている。このため獣医領域における抗菌剤使用についても、適正使用からさらに踏み込んで慎重使用の実践が求められている。抗菌剤の使用量を低減することは薬剤耐性菌出現の観点からも重要であり、原因菌の薬剤感受性を経時的に調査することは抗菌剤の効率的な使用や耐性菌発現抑制の観点から重要である。牛呼吸器病原因菌の薬剤感受性については、我々が *M. haemolytica* について行った調査結果を基に報告したい。

薬剤感受性試験には、1984 年から 2009 年に呼吸器病罹患牛から分離された *M. haemolytica* 369 株の最小発育阻止濃度を CLSI ガイドライン（M31-A3）に基づき寒天平板希釈法により測定した。

OTC には 80 株（21.7%）、DOXY には 69 株（18.7%）、TP には 67 株（18.2%）、CP には 62 株（16.8%）、SM には 153 株（41.5%）、KM には 65 株（17.6%）、ABPC には 93 株（25.2%）、AMPC には 73 株（19.8%）、NA には、132 株（35.8%）、ENFX と DNFX にはそれぞれ 38 株（10.3%）の薬剤耐性株が認められた。

一方、FF には 1 株（0.3%）、CL とセフェム系薬剤（CEZ、CTF、CQN）には耐性株は認められず、高い感受性が認められた。

次に OTC、KM、TP、AMPC および ENFX の耐性株数の割合を年代別に比較した。いずれの薬剤においても 2001 年以降の分離株は、それ以前の分離株と比較して薬剤耐性株の出現頻度が増加しており、特に、KM や OTC では 1991-2000 年には 5％程度であった耐性株数が、2006-2010 年では 25％以上に増加している。また、ENFX は 1991-2000 年には耐性株が認められなかったが、その後直線的に増加し、2006-2010 年では約 17% の株が ENFX に耐性を示している。海外でも本菌の耐性化が問題となっており、1990 年と 1996 年に分離された株を比較するとペニシリンに感受性を示す株が 89% から 45%、テトラサイクリンが 91% から 67%、ストレプトマイシンが 62% から 21%、ゲンタマイシンが 81% から 49% と感受性の低下が認められている。

系統別薬剤感受性パターンを分離年毎に比較すると（**図 1**）、2000 年までに分離された 84 株は、約 40% の株が供試した全ての薬剤に感受性を示し、約 30% の株が単剤耐性を示し、2 系統以上の薬剤に耐性を示す株は 30% 程度であった。2001-2005 年に分離された 114 株においても、約 40% の株が供試した全ての薬剤に感受性を示したが、単剤耐性を示す株の割合が減少し、2 系統以上の薬剤に耐性を示す株が 35％程度認められた。2006-2010 分離株では、全ての薬剤に感受性を示す株の割合が 25% に減少し、40% の株が 2 系統以上の薬剤に耐性を示した。また、2001 年以降の分離株では、6 系統の薬剤に耐性を示す株が 10% 以上認められるようになっており、本菌の多剤耐性化が懸念される。

【薬剤感受性と血清型】

血清型 1 型の 161 株中 69 株（42.9%）は供試薬剤全てに感受性であり、47 株（29.2%）は単剤耐性であった。血清型 2 型 55 株についても 45 株（81.8%）が感受性もしくは単剤耐性であり、多剤耐性を示す株の割合は少なかった。一方、血清型 6 型 122 株では、供試薬剤全てに感受性を示した株は 9 株（7.4%）、単剤耐性株は 41 株（33.6%）であり、残り 72 株（59.0%）が 2 系統以上の薬剤に耐性を示し、内、51 株（41.8%）が 4 系統以上の薬剤に耐性を示し、血清型 6 型に分類される菌については、他の血清型に比較して薬剤耐性菌の分離割合が高く、また、多剤耐性を示す株の割合も高い傾向にあることが明らかとなった（**図 2**）。抗菌剤別に解析すると、フルオロキノロン（ERFX、DNFX）以外の薬剤では、血清型に関係なく耐性株が認められたが、フルオロキノロン耐性を示す 38 株は全て血清型 6 型に分類された。また、フルオロキノロンに耐性を示す菌株は、FF を除くクロラムフェニコール系（CP、TP）、アミノグルコシド系（KM、SM）、テトラサイクリン系（OTC、DOXY）薬剤にも耐性を示し、ペニシリン系（ABPC、AMPC）に耐性を示す株も認められた。わが国で 2000 年以降に血清型 6 型の分離割合が増加しているが、薬剤の選択圧によって多剤耐性の割合が高い血清型 6 型が生存し、分離割合が増加してきたと推察される。

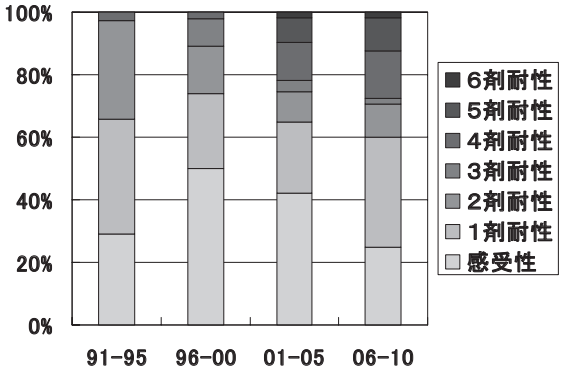

図 1．系統別薬剤感受性と分離年

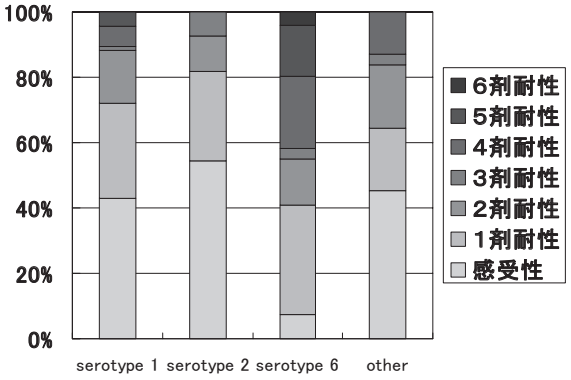

図２．血清型と系統別薬剤感受性

【おわりに】

牛の呼吸器病は、牛呼吸器病症候群や牛呼吸器複合病（Bovine Respiratory Disease Complex: BRDC）とも呼ばれ、ウイルス、マイコプラズマ、細菌など様々な病原体に加え、輸送等飼育環境から受ける環境ストレスや牛の免疫状態など多様な要因が関与し、宿主の抵抗性と各種病原因子とのバランスが崩れた時に発生する。発症牛に対して感受性のある抗菌剤による治療を行うことは、牛群における呼吸器病の被害を最小限に食い止めるうえで有効な手段と考えられる。しかし、呼吸器病に罹患歴のある牛では、増体率や肉質の低下が認められる。このため、呼吸器病対策に於いては予防を第一に考えることが重要である。呼吸器病の防除にあたっては、飼育環境の改善や牛の生理などを考慮し、また、ワクチンにより個々の病原因子をコントロールするなど総合的な対策が必要である。