

総説

## 牛呼吸器病（BRDC）における抗菌剤治療の実際 ～抗菌剤治療ガイドブックを読み解く～

加藤敏英

酪農学園大学獣医学群獣医学類

〒069-8501 北海道江別市文京台緑町 582 番地

Tel: 011-388-4786, Fax: 011-388-4169,

Email: ktoshi@rakuno.ac.jp

### 【要約】

牛呼吸器病（BRDC）は若齢期に多発する疾患であり、その多くが細菌あるいはマイコプラズマ感染によるため、治療には抗菌剤が汎用されている。そのなかで、近年は薬剤耐性菌増加が問題視されていることから、BRDC 治療に対しても抗菌剤の慎重使用が求められている。これは、獣医療だけでなく、広く公衆衛生上の問題として考えなければならないことを意味する。農水省では、臨床獣医師の適正で効率的および効果的な BRDC 治療をサポートすることを目的に、ガイドブックを作成した（第2版、2018年）。内容は、主に抗菌剤選択時の留意事項と薬剤耐性菌を抑制するための使用法であり、それらの根拠となる薬剤感受性や PK/PD 理論について簡潔にまとめられている。加えて、各種抗菌剤の抗菌スペクトルや PK/PD パラメータも記載されていることから、臨床獣医師の薬剤選択に役立つことが期待される。抗菌剤治療は、原因菌の薬剤感受性に基づくことが基本だが、症例によっては empiric therapy（経験的治療）を行わざるを得ない。フィールドでデータを集積することは極めて困難だが、効率的で効果的な抗菌剤治療のためには、治療履歴や薬剤効果、農場の原因菌の傾向など、様々な情報を整理することが重要である。それが、薬剤耐性菌出現抑制および慎重使用につながるものと考えられる。

**キーワード：**抗菌剤、牛呼吸器病、薬剤耐性、ガイドブック、慎重使用

薬剤耐性菌に対する世界的な注目が集まる中、2015（平成 27）年 5 月に世界保健機関（WHO）の総会において Global action plan on antimicrobial resistance（薬剤耐性に関するグローバルアクションプラン）が採択された [14] が、これにより各国における薬剤耐性に対応するための行動計画の枠組みが示された。この WHO 総会では、医療や獣医療等の関連部門の一体的な取り組み（ワンヘルス・アプローチ）の重要性が示され、各国は 2 年以内にナショナル・アクションプランを策定することを求め

られた。これを受け、我が国においても 2016（平成 28）年 4 月に、厚生労働省を中心とした関係省庁により、全 71 頁にわたる薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが取りまとめられた [11, 15]（ガイドブック 38～39 頁）。これにより、2020 年までの目標と戦略が明示されたが、この作戦も間もなく仕上げの段階に入ろうとしている。社会の目は、以前にも増して、薬剤耐性の監視や抗菌剤適正使用の推進などの強化に注がれている。

ところで、生産動物臨床獣医師にとって、抗菌剤は家畜の細菌感染症治療薬としてなくてはならないものであるが、抗菌剤を『上手に使う』

受理：2019年9月13日

ことは、薬剤耐性と対峙する意味において重要なことである。このような状況の中で、平成28年3月、農林水産省は『平成27年度食の安全・消費者の信頼確保対策事業、抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業』の一環として、『牛呼吸器病(BRDC)における抗菌剤治療ガイドブック』を作成した。内容は牛呼吸器病を中心に、抗菌剤治療に必要かつ重要な内容が解かりやすくコンパクトにまとめられている。また、小さくて薄い、いわゆる手のひらサイズなので、文字通り、臨床獣医師が現場に携帯できるものとなっている。2年後には、15員環マクロライド系薬剤やPK/PDに関する情報等を追加した改訂版 ([http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/pdf/BRDC\\_2nd.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/pdf/BRDC_2nd.pdf)) が出されたが、本稿では、この改訂版について、臨床獣医師の方々の方が効率的で適正な抗菌剤治療(一次診療)を行うためのヒントを交えながら、内容に沿って臨床的な観点から読み解いてみたい。

## 1. 抗菌剤の選択における留意事項(4~5頁)

考慮すべき点として、以下の7項目を挙げている。

### (1) 病勢

緊急性の有無や抗菌剤が真に必要なか否かも含め、呼吸器のみならず全身症状を診て総合的に診断すること。併用薬の必要性や同居牛の様子などにも留意することが大切である。

### (2) 薬剤感受性試験の結果

薬剤に対し原因菌が感受性を示すか否か、あるいはその程度を検査することは、薬剤選択に重要な情報を提供する。この試験には、MIC (Minimum inhibitory concentration: 最小発育阻止濃度) を調べる方法(定量的試験)のほか感受性ディスクを用いる方法(定性的試験)があり、後者が簡易検査として一般的である。現在は主に人用のディスクが用いられているため、阻止円直径の評価が難しいという欠点はあるが、得られた成績は臨床的に十分活用できる検査法である。一次診療では、第一次選択薬剤は推測あるいは経験的に決定されるが、できる限り原因菌を特定し、薬剤感受性試験を実施したうえで決定することが推奨される。MICの

簡単な読み方は21頁に記載したが、要は数値の大小と菌株の分布域を見ることである。菌株が広範囲に分布したとき、特に低値域と高値域に分かれて分布した場合にこれを二峰性分布と呼び、菌の耐性化が進行していると理解する。検査株数が数十~100を超えるのであれば、MIC<sub>50</sub>やMIC<sub>90</sub>を参考にする。MIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>の値が離れているとき、感受性が低下した株が存在すると判断する。MICに関して、23~24頁に平成26年度に農林水産省の事業として実施した薬剤感受性試験成績[4]が、25~27頁にディスク検査成績とMICの関係が掲載されている。23~24頁の表に示されたブレイクポイント(BP)は、感受性と耐性の境界であり、例えば、23頁のアンピシリンであれば、MIC(μg/ml)の範囲が $\leq 0.06 \sim 256 <$ 、BPが8なので、供試菌株のうち13.3%が8よりも大きいMICだった(耐性率13.3%)、ということである。一方、28頁には米国の臨床検査標準協会(CLSI)が策定したBPと阻止円径の対照表が掲載されているが、29頁の表で分かるように、CLSIが策定した(微生物学的な)BPは臨床的BPと一致しないことが多い。現在は、医学領域ではCLSIのデータが広く用いられている[5, 6]が、対象菌種や使用薬剤が異なることから獣医療で使えるBPの策定が望まれる。

薬剤感受性試験成績は、あくまでも*in vitro*のものであることから、必ずしも生体内での効果を保証するものではない。また、低いMICほど、阻止円が大きいほど効果が高いというわけでもない。ただ、これを押さえておくことは臨床的意義としてかなり大きいことに間違いはない。

### (3) 原因菌に対する薬剤の有効性

前述の(2)が菌側の問題とすれば、これは薬剤側の問題ということができる。抗菌剤はそれぞれに抗菌スペクトル(有効範囲)を有している。したがって、薬剤選択において原因菌を推察することは極めて重要である。初診時に症状や発生状況から、細菌感染か否か、マイコプラズマ感染か否か、あるいはウイルスが主因なのかなど、病原体の種類はもちろんのこと、細菌であればグラム陽性菌か陰性菌かなどの判断

を迅速に下す必要がある。そして、抗菌剤治療の適応症であると診断された場合には、病原体に有効な抗菌剤を第一次選択薬として使用しなければならない。例えば、一般的に $\beta$ -ラクタム系は、呼吸器病などの原因菌となるマンヘミアやパスツレラには有効であるが、構造体に細胞壁を持たないマイコプラズマには無効である。同じ系統の抗菌剤であっても、セファロスポリン系のように世代により抗菌スペクトルが異なるものもある。

ある種の菌に有効な薬剤であっても、総使用量が増すにつれ薬剤選択圧は上昇し、耐性菌出現を助長することは周知の事実である。見方を変えれば薬剤の選択圧がない状況を意図的に作る、すなわち抗菌力が低下した薬剤の使用を一定期間休止することは、感受性をコントロール（耐性を緩和）するひとつの方策となる可能性がある [10]。そして、それは臨床獣医師だけが成し得る戦略である。したがって、農場の過去の抗菌剤使用歴や治療効果を調べるとともに、分離菌の薬剤感受性を定期的に検査するなどの対策は、今後ますます重要になってくる。

なお、8～9頁には各種抗菌剤の標準的な有効菌種一覧が掲載されている。

#### (4) 投与方法および (5) 組織移行性

前述したとおり、生体における抗菌剤の有効性は、菌の薬剤感受性だけで決定されるものではない。実際には、薬物動態学(Pharmacokinetics:PK、薬剤が体内で吸収されてから代謝されるまでの動きに関する学問)と薬力学(Pharmacodynamics:PD、薬理作用や作用部位、機序など薬物の生物活性に関する学問)を併せた理論、即ち10～14頁に記載したPK/PD理論で説明されることが多い [12]。抗菌剤の有効性をPK/PDパラメータで評価すると、抗菌剤は時間依存性(薬剤効果が投与後の経過時間に依存する)と濃度依存性(薬剤の血中濃度に依存する)の2つに大きく分けられる。選択した薬剤がどちらに依存するかによって、投与回数や投与量を決定しなければならない。一般に、 $\beta$ -ラクタム系(ペニシリン系とセファロスポリン系)は時間依存性であり、フルオロキノロン系(FQ)やアミノグリコシド系は濃度依存性である。

時間依存性抗菌剤は濃度を高くしても時間の

経過とともに効果が低下するので、複数回投与によりMICよりも高い濃度をできるだけ長い時間維持した方が効果的である。14頁のグラフに示した通り、アンピシリン投与シミュレーションでも、必要な血中濃度を上回る時間は投与後数時間であり、24時間維持するためには1日数回の投与が必要ということになる。現在のところ、時間依存性抗菌剤であっても、獣医療領域において基準として定められている投与回数は1日1回であるが、PK/PD理論からすれば動物でも1回量を半量ずつ2回の方が効果的かもしれない。一方、同じく時間依存性に分類されるフロルフェニコールだが、グラフのように10mg/kg(基準量)を1回投与すれば生体内で必要濃度は24時間維持されると考えられる。これは、アンピシリンと比べて半減期が長いためである。半減期は薬剤により差があり、例えばマクロライド系とテトラサイクリン系も長く、最大基準量を用いれば回数を増やす必要はない。これは、PAE(Post antibiotic effect:血中濃度がMICよりも低くなった後も抗菌剤の作用が持続する効果)が大きく、効果持続時間が長いことと関連する。

逆に濃度依存性抗菌剤は最高血中濃度を高くする、すなわち1回で十分量投与するのが効果的とされている。今世紀に入り、FQ系に属するエンロフロキサシンでは、MPC(Mutant Prevention Concentration:耐性変異株出現阻止濃度)とMSW(Mutant Selection Window:耐性変異株選択濃度域)というパラメータが提唱されてきた [3] が、近年ではこの考え方がフロルフェニコールやツラスロマイシンなどにおいても当てはまることが報告された [1, 2]。MSWはMICとMPCに挟まれた領域であり、最高血中濃度(Cmax)がこの領域に入ると、耐性菌だけが選択的に生き残るので、それを防ぐためにCmaxがMPCを超えるように投与量を設定すべきと考えられている(30～33頁)。この考え方に基づけば、FQ系のみならず、時間依存性のいくつかの薬剤も、最大投与基準量を1日1回確実に投与するのが適切とすることができる。

#### (6) 適正な使用禁止期間・休薬期間

抗菌剤に限らず、生産動物はFood animalで

あるという観点において、出荷時に薬剤成分が体内あるいは生産物に残留することが無いように、家畜用医薬品には使用禁止期間（休薬期間）が設定されている。同種または同一薬物であっても、使用禁止期間が異なる場合があるので注意が必要である。例えば、同じサルファ剤でも、スルファジメトキシシン製剤は牛で14日間であるのに対し、スルファモノメトキシシン製剤は28日間と大きな差がある。したがって、製品添付書をよく読んで確認することが大切である。数種類の薬剤が投与されている場合には、それぞれの使用禁止期間が明ける日が最も遅い日を基準にすることは言うまでもない。平成18年に施行された『ポジティブリスト制度』は、家畜にどの薬剤を投与したかを証明する制度だが、薬剤投与後、規定の期間を経過したことを確認するためのものでもある。また、15～16頁には家畜用抗菌剤に関する法的規制について掲載された。生産動物臨床獣医師は、畜産生産物の安全な流通を側面から支える役割も担っていることを忘れてはならない。

#### (7) 過去の使用経験、周辺の地域における感染症の発生状況

これを薬剤選択に活かすことは、empiric therapy（経験的治療）の核心とも言える。自身の治療経験のみならず、複数の獣医師が関わっている場合にはそれぞれの経験が薬剤選択を助けてくれる。組織であれば情報共有は必須であり、統一性のある抗菌剤治療、すなわち「チーム獣医療」の鍵と言っても過言ではない。過去の使用経験は、抗菌剤の効果を記録しておくことで活きる。記録ノートは、症例の薬剤使用歴や再発の有無なども同時に確認できるように記入すべきであり、大規模農場でなくても備えるべきと考えられる。また、農場や周辺地域の発生状況調査は、いわゆる疫学的調査のひとつとして非常に重要な情報を提供する。

以上のほか、5頁には薬剤耐性菌の出現を抑えるための注意点として、第一次選択が制限されている薬剤について記載されている（このことは6～7頁とも関連する）。人医療で重要な抗菌剤は原則的に第一次選択で使用してはならない、という規定がある。この薬剤にはFQ系、

第3世代セファロスポリン系や15員環マクロライド系が含まれる。これらは、第一次選択薬が無効の場合に限り、第二次選択以降で使用しなければならない。この規定は、獣医領域でこれらの使用量が著しく増大して耐性菌が出現し、人に感染した場合、人の治療を困難にする危険性がある、という理由からである。したがって、この制約は公衆衛生上の問題として考えるべきことであり、臨床獣医師であっても単に症例が治癒すれば良いというような問題ではないことを認識する必要がある。もちろん、この規定から外れる例もあるだろうが、その場合は例外とするハードルを低くしてはならない。

#### 2. 呼吸器病治療における抗菌剤治療の考え方 (6～7頁)

一次診療で呼吸器病を治療するにあたり、実際の薬剤選択順序の具体例を示した。症例の主因菌を推定し第一次選択薬を選択投与し、それで治癒しなければ第二、三次選択薬を投与することになる。その場合、効果がみられなかった理由を考えなければならない。細菌性呼吸器病は、通常、マンヘミアなどの一般細菌とマイコプラズマ、どちらか一方または両方を標的として抗菌剤を投与するが、①標的とした菌が原因菌ではなかった、②原因菌を標的としたものの、投与した抗菌剤に感受性がなかった（低かった）、③混合感染を想定しなかった、④薬剤が肺に到達しなかった、⑤免疫が極端に低下していた、などが理由として挙げられる。このうち④については、肺に分布しやすい薬剤かどうかということだけでなく、脱水により循環血漿量が低下している可能性もある。また、①～③の問題を解決するための、いくつかの薬剤選択パターンが7頁に示したフローチャートである。ここに示したもの以外の選択パターンもあるだろうが、多くの臨床獣医師はいくつかの治療プログラムで対応可能であることを経験的に知っている。仮にそうだとした場合、時折、薬剤感受性試験を実施することにより、治療プログラムの有効性の裏付けを取ることができ、耐性菌出現の前兆を察知できれば、使用を休止することも可能となる。科学的根拠に基づいた抗菌剤治療を目指し、5頁の内容を踏まえたなかで、農場における薬剤選択パターンを構築するため

にも地道な検査が必要だろう。

### 3. 抗菌剤の併用 (19～20頁)

基本的に、生産動物獣医療では認められていない [13]。農水省の調査 [4] においても、治療日数ならびに有効率ともに単剤治療に比べ勝ってはいなかった。医療分野では、抗菌剤併用の目的として、抗菌力の増強や抗菌スペクトルの拡大に加え、耐性菌出現防止などが挙げられている。併用する薬剤の組み合わせもさまざまであり、臨床医のための呼吸器感染症治療ガイドライン [7] においては、いろいろな疾病に対して併用療法が推奨されている(もちろん、検査成績に基づいての併用であり、empiric therapy でのことではない)。これに対して、家畜診療領域で認められない最大の要因は、食の安全を守る観点から、併用した場合の休薬期間が設定できないことであると推察される。また、併用療法の有効性を科学的に明らかにした報告はほとんどない。著者ら [8, 9] は 1996 年、ある種の 2 剤併用が *in vitro* で抗菌力増強と抗菌スペクトル拡大を可能にし、*in vivo* で高い臨床効果を示すことを報告した。ただし、それ以後も休薬期間の問題は解決できておらず、一般的な治療法とはなっていない。休薬期間だけではなく、どのような併用が医療分野で掲げられた目的を真に果たすことができるのか、一方の薬剤の有効性を阻害しないのか、なぜ併用が必要か等について、獣医学領域で科学的に解明されない限り、わが国では推奨される治療法にはならないと考えられる。

### 4. 牛の月齢別標準体重 (34～37頁)

薬剤投与量は、体重によって決められることが多い。たとえ推定尺だとしても、症例ごとに毎回体重を測定するわけにはいかないので、通常は目視で体重を推定する。月齢ごとの標準体重は十分参考にしたい。

### 5. 抗菌剤の慎重使用 (17～18頁)

最後に、慎重使用 (Prudent use) について触れる。抗菌剤については、以前は『適正使用』が提言・推進されていたが、平成 25 年にそれよりも一歩踏み込んだ形で『慎重使用に関する基本的な考え方』が農林水産省から発出された。

これは、『抗菌剤が本当に必要かどうかを十分に検討したうえで、本当に必要と判断されたとき、必要最小限の薬剤で最大の効果を上げる』使い方を意味する。これが目標とする事柄については、ガイドブックを参照願いたい。この頁の意味付けは、慎重使用を『獣医学領域と公衆衛生学領域の双方に共通する責任の重いテーマ』と捉えたことにある。

### 6. おわりに

ガイドブックとは別に、家畜に対する抗菌剤治療指針としては、『家畜共済における抗菌性物質の使用指針』(農林水産省経営局、平成 26 年)が出されており、ホームページ上で閲覧できる。併せて参考にさせていただきたい。

### 参考文献および資料

- [1] Blondeau, JM., Borsos, S., Blondeau, LD., Blondeau, BJ. and Hesje, CE. 2012. Comparative minimum inhibitory and mutant prevention drug concentrations of enrofloxacin, ceftiofur, florfenicol, tilmicosin and tulathromycin against bovine clinical isolates of *Mannheimia haemolytica*. Vet. Microbiol. 160: 85-90
- [2] Blondeau, JM., Shebelski, SD. and Hesje, CK. 2015. Bactericidal effects of various concentrations of enrofloxacin, florfenicol, tilmicosin phosphate, and tulathromycin on clinical isolates of *Mannheimia haemolytica*. Am. J. Vet. Res. 76: 860-868
- [3] Drlica, K. 2003. The mutant selection window and antimicrobial resistance. J. Antimicrob. Chemother. 52: 11-17
- [4] 平成 26 年度抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業報告書
- [5] 猪川和朗. 2010. 抗菌薬の薬物動態 - 薬力学にもとづく MIC ブレイクポイント (PK-PD ブレイクポイント): 概念と意義. モダンメディア. 56 (8): 187-193
- [6] 石井良和. 2011. 薬剤感受性試験とブレイクポイント, その問題点と今後の展望. 日化療会誌. 59 (5): 454-459
- [7] JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会, 呼吸器感染症ワーキンググループ. 2015. 呼吸器感染症治療ガイドライン. 第 2 版第 2 刷. (一社) 日本感染症学会・(公社) 日本化学療法学会. 東京
- [8] Katoh, T., Sakai, J., Itagaki, M., Watanabe, E., Watanabe, D. and Ogata, Y. 1996. The fractional inhibitory concentration index of antimicrobial agents for

- bacteria and Mycoplasma isolated from the nasal swabs of cattle with respiratory diseases. *J.Vet.Med. Sci.*58:781-782
- [9] Katoh, T., Sakai, J., Ogata, Y. and Urushiyama, Y. 1996. Effect of a combination of antimicrobial agents for the treatment of respiratory disease in cattle. *J.Vet.Med. Sci.*58:783-785
- [10] 加藤敏英, 遠藤 洋, 相田 清ら, 萩野祥樹. 2013. 薬剤感受性に基づいた牛呼吸器病治療プログラムの臨床効果. *動物用抗菌会報*. 35:33-39
- [11] 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 2016. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (National Action Plan on Antimicrobial Resistance). 2016-2020.
- [12] 小澤真名緒. 2017. 動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (Ⅷ) ~抗菌剤の効果的な使い方. *日獣会誌*. 70:198-201
- [13] 田村 豊. 2003. 動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策~特に診療獣医師の果たす役割について. *日獣会誌*. 56:685-691
- [14] WHO. 2015. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, Geneva
- [15] 山本 実. 2016. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン. *日獣会誌*. 69:300-302

## Actual antimicrobial treatment for bovine respiratory disease complex (BRDC) - Reading the Antimicrobial Treatment Guidebook -

Toshihide Kato

School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University  
582-1 Bunkyo-daimidorimachi, Ebetsu, Hokkaido 069-8501, Japan  
Tel:011-388-4786, Fax:011-388-4169,  
E-mail:ktoshi@rakuno.ac.jp

### **[Abstract]**

Bovine respiratory disease (BRDC) is a disease that occurs frequently in young age, many of which due to bacterial or mycoplasma infection, antimicrobial agent treatment is performed. Current drug-resistant bacteria increase is a problem, prudent use of antimicrobial agents are required for BRDC treatment. This means that it should be considered not only as a veterinary medicine but also as a public health problem widely. The Ministry of Agriculture and Fisheries has created a guidebook to support proper, efficient and effective BRDC treatment for clinical veterinarians in the second edition, 2018. The content is mainly a usage for suppressing the attention and drug-resistant bacteria during antimicrobial agent selection, it is summarized briefly for drug sensitivity and PK / PD theory to be their basis. In addition, since the antimicrobial spectrum and PK / PD parameters of various antimicrobial agents are also described, it is expected to facilitate the drug selection of clinical veterinarians. Antimicrobial treatment is basically based on the drug sensitivity of the causative bacteria, but in some cases it is forced to perform empiric therapy. Although it is extremely difficult to accumulate data in the field, for efficient and effective antimicrobial treatment, it is important to organize a variety of information, such as treatment history, drug effects, and trends in farm-causing bacteria. It is believed that it leads to drug-resistant bacteria appearance inhibition and prudent use.

**Keywords:** antimicrobial agent, BRDC, drug resistance, guidebook, prudent use