

耐性菌と抗生物質による治療

勝田 賢

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）
（〒039-2586 青森県上北郡七戸町字海内31番地）

【はじめに】

日本の畜産における大規模化・集約化はこの半世紀で急速に進展し、一戸当たりの飼養頭数は乳用牛で既にEUの平均頭数を超え、養豚においては世界有数の大規模化に至ったと言われています。経済の国際化が推し進められる昨今において規模拡大は今後も更に進行すると考えられます。一方、畜産の規模拡大に伴って感染症発生に必要な3要素である感染源、感染経路および感受性個体が揃う可能性は必然的に高くなり、農場での微生物蓄積やストレス増加に伴って多様な疾病が常在化し、規模拡大が生産性向上に結びついていない農場が多数認められていると考えられます。このような農場においては、下痢や呼吸器病が発生しやすく、これら感染症の制御のために抗生物質が重要な資材として使用されています。しかし、抗生物質の使用は常に薬剤耐性菌問題をはらんでいます。また、獣医療における耐性菌の出現は、抗生物質の有効性の低下による生産効率の低下のみならず、畜産物を介して人への伝播が医療における耐性菌出現に与えるリスクがあると懸念されています。このため、獣医領域においても抗生物質の適正使用・慎重使用が強く求められています。今回は、抗生物質の作用機序、薬剤耐性菌の現状、耐性菌の出現を抑制する抗菌薬の使用方法など、これからの産業動物獣医師に求められる抗生物質使用に関する知見について概説したいと思います。

【抗菌薬の定義】

抗菌薬とは抗生物質と合成抗菌薬の総称で、微生物の代謝あるいは増殖機構の一部に選択的に作用して微生物の発育・増殖を阻止するか、あるいは微生物を殺滅する物質のことです。抗生物質は、ペニシリンやストレプトマイシンのように微生物により産生される天然物質であり、合成抗菌薬は、その名の通り化学的に合成されたサルファ剤やフルオロキノロン系のような物質のことを指しています。しかし、現在市販されている抗菌薬のほとんどが化学合成されていることから、特に両者を区別しないで抗生物質と呼ぶことが多くあります。ちなみに抗菌剤とは臨床現場で使用できるように製剤化された抗生物質のことを言います。

【抗生物質の作用機序】

抗生物質はその種類により、それぞれ異なる作用機序で病原微生物を殺滅（殺菌性抗菌薬）またはその増殖を阻害（静菌性抗菌薬）します。殺菌性抗生物質には、ペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系、コリスチン、ピコザマイシン、ホスホマイシン、フルオロキノロン系などが含まれ、静菌性抗生物質にはマクロライド系、リンコマイシン系、テトラサイクリン系、サルファ剤系、ノボビオシン、葉酸代謝拮抗薬などが含まれます。各種抗生物質の作用機序を理解しておくことは、抗菌剤の選択や抗菌薬の併用治療時に有効な知見となり重要な事です。抗生物質の作用部位は、細胞壁、細胞膜、リボソーム、細胞代謝、核酸の5カ所に分けられます。主要な抗生物質の作用を図1に記載し

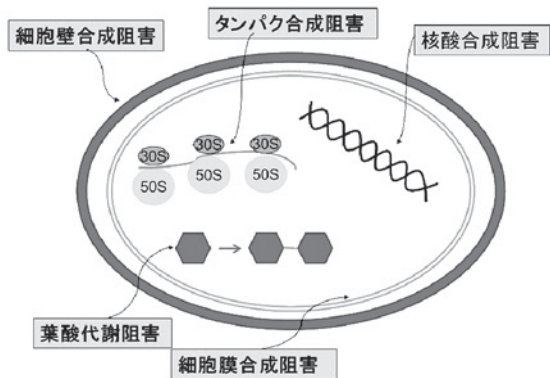


図1 抗生物質の作用部位

ました。

1) 細胞壁合成阻害

細胞壁の合成を阻害する抗生物質には、 β -ラクタム系、ホスホマイシン、ピコザマイシン、バンコマイシン、バシトラシンなどが含まれます。細菌の細胞骨格を形成するペプチドグリカンの合成を阻害することにより、多くの場合、殺菌的な作用を發揮します。

2) 細胞膜合成阻害

細胞膜の合成を阻害する抗生物質には、ポリミキシンやコリスチンが含まれます。これらの抗生物質はグラム陰性菌には強い抗菌活性を發揮しますが、グラム陽性菌には無効です。細胞膜に含まれる脂質を分解して細胞膜のイオン透過性を障害することで抗菌力を發揮します。細胞膜に作用する抗生物質は選択毒性が低く、細菌に特異的に作用するのではなく宿主細胞にも影響を与え、腎毒性や神経毒性などの副作用が認められます。このため、あまり使用されることがなかったのですが、近年、種々の多剤耐性菌の出現により、その使用が見直されてきている薬剤です。

3) 葉酸代謝阻害

葉酸の代謝を阻害する抗生物質には、サルファ剤や葉酸拮抗薬のトリメトプリムなどが含まれます。サルファ剤とトリメトプリムは葉酸代謝経路での作用部位が異なることから両者の合剤は高い抗菌活性を保有します。一般に細菌は葉酸合成経路を保有していて、*para*-amino benzoic acid (PABA) から葉酸を合成できます。しかし、菌体外に存在する葉酸やその前駆物質を菌体内に取り込んで利用することが出来ません。このため葉酸合成経路が阻害されると菌体

の葉酸が涸渇します。一方、動物細胞は葉酸合成経路を持たないので、細胞外の葉酸を利用することが出来ます。このため葉酸代謝を阻害する抗生物質は高い選択毒性を持っています。

4) 核酸合成阻害

核酸の合成を阻害する抗生物質にはフルオロキノロン系やリファンピシリンなどが含まれます。キノロン系の抗生物質はDNA ジヤイレースやトポイソメラーゼIVに作用して細菌のDNA複製を阻害します。本剤の作用部位は動物細胞には認められないことから高い選択毒性を有しています。フルオロキノロン系抗生物質は、ヒト用医薬品としてもその重要性が高いことから家畜における使用には、第3世代セフェム系同様に細心の注意が必要です。

5) タンパク質合成阻害

タンパク質の合成を阻害する抗生物質には、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系、クロラムフェニコール系、マクロライド系などが含まれる。これらの抗生物質は細菌のリボゾムサブユニットと結合し、タンパク合成を阻害します。アミノグリコシド系(ストレプトマイシンやカナマイシン)は30Sリボゾムに結合してmRNAがタンパク合成を開始するポイントの抑制や、mRNAの読み間違いをさせ、タンパク質合成を阻害します。また、本抗生物質には細胞膜の透過性を亢進させる働きもあります。テトラサイクリン系は広域抗生物質で、アミノアシル-tRNAが30S ribosomal subunitに結合するのを抑制し、タンパク質合成を途中で停止させます。クロラムフェニコール系は50S ribosomal subunitに結合し、ペプチド転移酵素の酵素活性を阻害し、新たなアミノ酸の結合を阻害してタンパク質合成を途中で停止させます。マクロライド系薬剤は50S ribosomal subunitに結合し、ペプチド転移酵素を抑制し、ペプチド伸長を阻害します。

[薬剤耐性]

動物用抗菌剤マニュアルによれば、薬剤耐性とはある一定濃度の抗生物質に対して、試験管内で細菌の発育を阻止できない現象を薬剤耐性といい、薬剤存在下で発育する細菌を薬剤耐性菌と呼び、細菌や抗生物質の種類に基づいて耐性限界値(ブレイクポイント)が設定され、ブ

ブレイクポイントの MIC 以上を耐性菌と定義されています。耐性限界値ブレイクポイントは、MIC 分布の状況に基づいて微生物学的に決める方法と体内動態や体内分布に基づいて臨床学的に決める方法があります。微生物学的ブレイクポイントは細菌の MIC が 2 峰性以上の分布をした場合に、各ピーク値の中間値をブレイクポイントとし、MIC がブレイクポイント以上の菌を耐性菌と定義します (図 2)。

1) 薬剤耐性菌の発生要因

(1) 外来性の耐性遺伝子

感受性菌が外来性の耐性遺伝子を受け入れ耐性化する耐性機構で、外来性の耐性遺伝子にはプラスミドの接合伝達、形質導入、トランスポゾンなどがあります。*Mannheimia haemolytica* のテトラサイクリン耐性に関与するプラスミド pMHT1 のように一つのプラスミドに 1 種類の耐性遺伝子が存在する場合もあれば、*Pasteurella multocida* の pVM111 プラスミドのようにテトラサイクリン耐性、スルホンアミド耐性、ストレプトマイシン耐存在する場合もあります。

(2) 突然変異

細菌は 1/100 万～1/1000 万で突然変異するので、理論的には 1 回の培養で 1 個以上の突然変異が生じることになります。突然変異により耐性遺伝子が発生し、発生した耐性変異株が薬剤の選択圧で増加します。突然変異による耐性の獲得はキノロン耐性 (DNA ジャイレース変異) が挙げられます。例えば、*M. haemolytica* のフルオロキノロン系薬剤に対する耐性はトポイソメラーゼ遺伝子のキノロン耐性決定領域の塩基置換により生じることが知られています。著者らの調査でもナリジクス酸耐性株ではキノロン耐性決定領域の塩基置換が 1～2 箇所認め

られ、フルオロキノロン系薬剤耐性株は、更に 1 箇所増えてアミノ酸置換が 3 箇所認められました。キノロン耐性株はフルオロキノロン耐性を獲得する可能性が高いのでキノロン系薬剤 (ナリジクス酸) 耐性を確認した症例ではフルオロキノロン系薬剤の使用を慎重に行うべきと考えられます。

(3) 既存の耐性遺伝子の変異

第 3 世代セフェムを分解する β -ラクタマーゼ生産グラム菌に認められる耐性機構で、既存の耐性遺伝子の変異により、高度な耐性菌に変化します。これらの耐性菌では β -ラクタム系抗菌薬に暴露された結果、少しずつ変異して本来このタイプのペニシリナーゼには安定なはずの第 3 世代セファロsporin 系抗菌薬を分解できるようになったと考えられます。

(4) 自然耐性

抗菌剤に元から耐性を示す事を言います。例えば、緑膿菌はクロラムフェニコール、カナマイシン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、サルファ剤に自然耐性を示し、*Klebsiella pneumoniae* はアンピシリンに自然耐性を示します。

2) 薬剤耐性機構

細菌の薬剤耐性機構には 1) 酵素による薬剤の不活化、2) 細胞膜の薬剤透過性の低下、3) 薬剤の作用部位の変化、4) 細胞外への薬剤の能動排出などに分類されます。酵素による薬剤の不活化は抗生物質を加水分解や修飾することにより不活化し、抗菌作用を無効に方法です。細胞膜の薬剤透過性の低下は細胞外膜透過孔の減少や変異により、菌体内への薬剤の侵入を阻止して、抗生物質の作用を受けないようにする方法です。薬剤の作用部位の変化は β -ラクタム系耐性に認められるペニシリン結合蛋白の構造変化やキノロン系耐性に認められる DNA ジャイレースの変化など抗生物質の作用部位を変化させることにより抗生物質が作用点に結合することが阻害され耐性となります。細胞外への薬剤の能動排出は、薬剤排出ポンプにより抗菌剤を細胞外へ排出する方法で、テトラサイクリン排出ポンプ、マクロライド排出ポンプ、キノロン排出ポンプなどが挙げられます。また、緑膿菌では多剤排出ポンプが認められます。

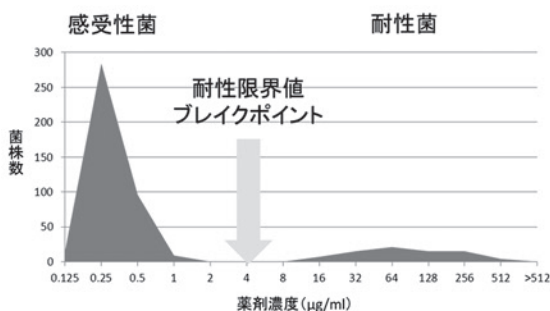


図 2 微生物学的ブレイクポイント

【我が国の家畜由来細菌の薬剤耐性の状況】

1) *Mannheimia haemolytica*

牛の呼吸器病の主要原因菌である *M. haemolytica* は *Pasteurella multocida* や *Histophilus somni* に比較して薬剤耐性菌の出現率が高い傾向にあり、抗菌剤治療への反応が顕著でない症例も認められます。1991年から2010年に呼吸器病罹患牛から分離された480株の薬剤感受性結果を表1に示しました。

アンピシリンには105株(21.9%)、アモキシシリンには77株(16.0%)、ストレプトマイシンには187株(39.0%)、カナマイシンには90株(18.8%)、オキシテトラサイクリンには100株(20.8%)、ドキシサイクリンには91株(19.0%)、クロラムフェニコールには78株(16.3%)、チアンフェニコールには93株(19.4%)、ナリジクスサンには182株(37.9%)、エンロフロキサシンとダノフロキサシンにはそれぞれ67(14.0%)の薬剤耐性株が認められました。一方、フロルフェニコールには1株(0.3%)、コリスチンとセフェム系薬剤(セファゾリン、セフトオフル、フェブキノム)には耐性株は認められず、*in vitro*において高い感受性が認められました。

系統別薬剤感受性パターンを分離年毎に比較すると、2001年以降感受性株や単剤耐性株の割合が減少し、2系統以上の薬剤に耐性を示す株の割合が増加しています。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5.5%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ます。*M. haemolytica* の薬剤感受性と血清型との関係では、血清型6

型に分類される菌株は、他の血清型に比較して薬剤耐性を示す菌株の分離割合が高く、また、多剤耐性を示す菌株の割合も高い傾向にあることが明らかとなりました。

2) *Mycoplasma bovis*

M. bovis は、牛呼吸器病の他に、乳房炎、関節炎、中耳炎などの原因にもなり畜産農家に経済的被害をもたらします。また、我が国においては本菌を対象にしたワクチンが市販されていないため、対策は抗生物質による治療が主と考えられます。

小池らは牛から分離された *M. bovis* 52株の薬剤感受性を調査し、タイロシンに5.8%、リンコマイシンに3.8%、カナマイシンに1.9%、エンロフロキサシンに3.8%の株が耐性を示し、また、チルミコシンでは46.2%の株が100 µg/ml以上のたかいMICを示し、オキシテトラサイクリンに対しては、MIC分布は1峰性であったが、50.0%の株が50 µg/mlと比較的高いMIC値を示したことを報告しています。松倉らは、鼻腔スワブから分離された *M. bovis* の薬剤感受性を調査し、*M. bovis* のMIC₉₀は、タイロシンでは100 µg/ml以上、フロルフェニコールでは12.5 µg/ml、クロルテトラサイクリンでは100 µg/ml、オキシテトラサイクリンでは50 µg/ml、エンロフロキサシンでは3.1 µg/mlであり、感受性の良好な薬剤が少なく、コントロールが最も困難な病原体になっていることを指摘しています。

近年、牛から分離されるマイコプラズマの各種抗生物質に対する耐性化が進んでいると言われています。

3) サルモネラ

小澤らは病畜由来のサルモネラ482株の薬剤耐性の割合を、SM(55.0%~77.3%)、OTC(45.9%~68.6%)、ABPC(26.1%~43.0%)、KM(19.2%~32.4%)、NA(7.6%~18.0%)、CEZ(1.6%~8.2%)であった事を報告しています。呼吸器由来の *M. haemolytica* に比較すると全体的に耐性菌の出現割合が高い傾向にあり、*M. haemolytica* では認められなかったセフェム系薬剤に対しても耐性を示す株が認められています。

表1. *Mannheimia haemolytica* の薬剤感受性について

薬剤名	MIC range (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	耐性株数 (%)
アンピシリン	0.25->512	2	256	105 (21.9)
アモキシシリン	≤0.125-256.0	0.25	64.0	77 (16.0)
ストレプトマイシン	2.0->512.0	16.0	>512.0	187 (39.0)
カナマイシン	8.0-256.0	8.0	>512.0	90 (18.8)
コリスチン	≤0.125-2.0	0.25	0.5	0 (0.0)
オキシテトラサイクリン	0.25-256.0	1.0	32.0	100 (20.8)
ドキシサイクリン	0.125-32.0	1.0	4.0	91 (19.0)
クロラムフェニコール	0.5-64.0	1.0	64.0	78 (16.3)
チアンフェニコール	0.5-512.0	2.0	256.0	93 (19.4)
フロルフェニコール	0.25-32.0	1.0	2.0	1 (0.2)
セファゾリン	0.125-16.0	1.0	4.0	0 (0.0)
セフトオフル	0.125-0.25	≤0.125	≤0.125	0 (0.0)
セブキノム	0.125-0.25	≤0.125	≤0.125	0 (0.0)
ナリジクス酸	0.5-256.0	4.0	256.0	182 (37.9)
エンロフロキサシン	≤0.125-16.0	≤0.125	8.0	67 (14.0)
ダノフロキサシン	≤0.125-16.0	≤0.125	16	67 (14.0)

[抗生物質使用の考えかた]

抗生物質の使用は細菌感染症の治療手段として非常に有効です。抗菌薬の使用により人の肺炎死亡率は1/20に激減したとも言われています。しかし、近年、原因細菌の薬剤耐性化や多剤耐性菌の出現により、治療効果の低下が懸念されています。また、畜産における抗生物質の使用は、食品の安全性や医療とも関係する重要な問題であるので、抗生物質の使用にあたっては、より慎重な選択が必要と考えられます。抗生物質の選択は、原因菌、感染部位、原因菌の薬剤感受性などを考慮して考え、適切な薬剤の候補を選択する必要があります。また、投与量、投与期間、投与方法により効果が異なることもあります。ここでは、耐性菌の出現を出来るだけ抑制し、感染症を効率的に治療する抗生物質の使用方法に関して、PK/PDパラメーター理論と Mutant Selection Window 理論の2つの理論について説明します。

1) PK/PDパラメーター理論

MICは試験管内での微生物に対する抗菌作用(PD: Pharmacodynamics)のパラメーターであり、実際の感染症における治療を考えた場合、感染部位、感染部位の菌量、感染ステージなど様々な要因を考慮する必要があります。特に、抗生物質を投与される宿主における体内動態(Pharmacokinetics: PK)は、治療効果を考える上で重要な要因となります。

PK/PDパラメーター理論は、従来の薬剤感受性を中心とした考え方に加え、体内動態と薬剤特性を考慮した投与方法で、抗生物質の効果や副作用を予測しようとする考え方です。要するにPDは微生物と抗生物質の関係、PKは宿

主と抗生物質の関係、PK/PDは微生物・宿主・抗生物質の関係を表すパラメーターと考えて頂ければ理解しやすいと思います(図3)。PK/PDパラメーター理論を考える上で重要となるのは、抗生物質の臨床薬理学的な性質です。抗生物質の臨床薬理学的な性質には、アミノ配糖体薬、キノロン薬などのように濃度依存的な作用の認められるもの(濃度依存型抗生物質)と、 β -ラクタム薬のように菌と作用する時間を延ばしたほうが、より大きい効果の認められるものと(時間依存型抗生物質)があります。PK/PDパラメーター理論では、濃度依存型抗生物質はCmax/MICまたはAUC/MICと言うパラメーターで、時間依存型抗生物質はT > MICと言うパラメーターで表されます。Cmaxは血漿中最高濃度、AUCは血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、T > MICはTime above MICのことで薬物の血漿中濃度が対象病原体に対するMIC以上である時間帯のことです(図4)。これまでに感染試験や臨床試験を対象に膨大なデータが蓄積されています。これらの成績からアミノ配糖体薬やキノロン薬の薬物効果はCmax/MICとの相関が、キノロン薬では、AUC/MICとの相関がよく、 β -ラクタム薬はT > MICと薬効との間に相関のあることが明らかとなっています。しかし、抗生物質と対象病原体の組み合わせにより本パラメーターの値は異なってきます。このため個々のデータを現場での治療に当てはめていくことは、非常に面倒な作業となります。獣医領域においては、臨床効果が期待できる値としてAUC/MICは125以上、Cmax/MICは10以上、T > MICは40%~100%が動物用抗菌剤のPK/PDパラメーター値として報告されています。また、AUC/MICが適応される抗菌剤の使用に当たっては、グラム陽性菌では30~50、グラム陰性菌では125以上であれば耐性菌の選択が生じないとの報告もあります。では、抗生物質の治療効果を上げようとした場合、どのような投与方法をとればよいのでしょうか。Cmax/MICないしAUC/MICと相関のあった薬物、つまり、濃度依存型抗生物質では、Cmax・AUCを増大させる投与方法を取ることが重要になります。濃度依存型抗生物質を薄めて投与したり、分割投与したりすると高い血漿中濃度を期待できな

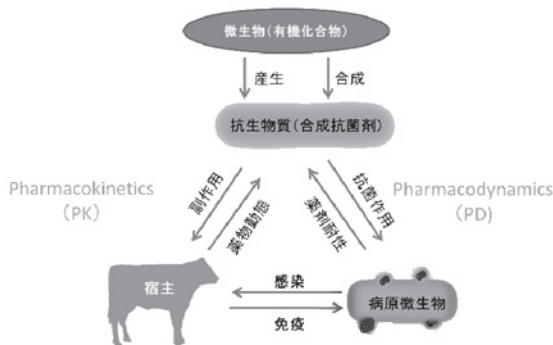


図3 抗生物質・微生物・宿主の関係

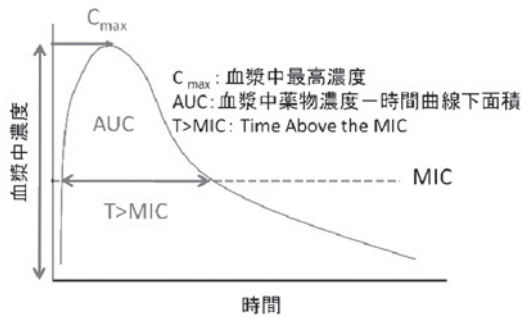


図4 主要なPK/PDパラメーター

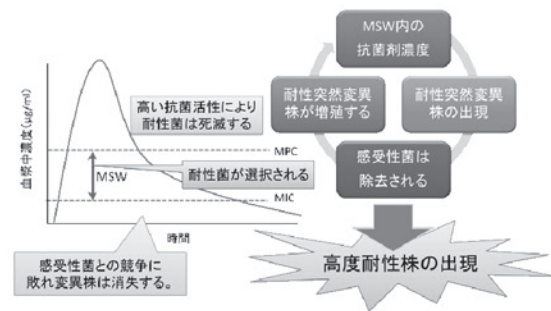


図5 MSW理論

くなり、せっかくの治療が無駄になります。一方、 β -ラクタム薬のように時間依存型抗生物質では、1回投与量を増やすのではなく、投与間隔を調整して $T > MIC$ を増やすようにすることが肝要です。時間依存型抗生物質を複数回に分けて投与することは大変ですが、PK/PDパラメーター理論に基づき、一回投与で長期間抗生物質の血漿中濃度を MIC 以上に保つことが出来る製剤も開発されています。

使用する抗菌剤が1回投与量を増やせばよいグループに分類されているか、投与回数を増やせばよいグループに分類されるか抗生物質の使用に当たっては抗生物質の特性を把握し、投与方法（投与量・投与間隔）を決める必要があります。

2) MSW理論

Mutant Selection Window (MSW) は MIC (最小発育阻止濃度) と MPC (Mutant Preventive Concentration; 変異株抑制濃度) の間の薬剤濃度のこと突然変異選択窓や (耐性) 突然変異選抜域と訳されています。薬剤濃度を横軸に細菌の減菌曲線を描くと、MIC レベルの薬剤の暴露により細菌数は急速に減少します (感受性菌の死滅)。更に薬剤濃度が上昇し、MPC レベルに達すると再度菌数が急激に減少し、菌が全く検出されなくなります (耐性菌の死滅)。MIC と MPC の間の薬剤濃度で減菌曲線がフラットになるプラトー部分が MSW になります。要するに MSW 濃度の薬剤では、感受性菌が死滅し、耐性菌が選択される可能性のある中途半端な濃度と言うことになります。獣医領域に関係する細菌では、大腸菌、黄色ブドウ球菌、*M. haemolytica* などで MPC が報告されています。各種細菌に対する MPC、MIC、MSW の値については、臨床獣医、29 (8)、2011 に詳

しく記載されているので参考にして頂きたい。MSW理論では MSW が 0 (MIC と MPC が同一値) の抗生物質が理想となります。

現実にはこのような特性を持つ抗生物質は存在しませんので、抗生物質の使用に当たっては、MIC が低く MSW が狭い抗生物質を選択することが、耐性菌の出現を押さえることに繋がると考えられます。また、MSW理論では作用部位での抗生物質濃度が MPC 以上である必要があります。投与量と作用部位での薬剤濃度には相関が認められることから、投与量が多ければ多いほど、耐性菌の選択が生じないこととなります。しかし、家畜治療を対象にしている獣医療においては、副作用に加え残留の問題も考えなければならないので、本理論に基づけば承認容量の上限を投与すべきということになります。

【抗生物質を無駄遣いしない】

抗生物質に期待できる薬効は基本的には抗菌作用です。抗生物質には解熱作用、止瀉作用、抗ウイルス作用、抗原虫作用は期待できません。細菌が関与していない症例に抗菌剤を投与することは、薬効を期待できないだけでは無く、耐性菌を出現させる可能性があります。特に子牛の下痢は細菌が関与していない症例が多いので抗菌剤の使用には注意が必要です。子牛の下痢には大腸菌やサルモネラなどの細菌が関与し、重篤な症状を呈することもあります。しかし、我々の調査では細菌の関与が確認された子牛の下痢はわずか 6.0% で、残り 94.0% はウイルス・原虫など細菌以外の感染か下痢に関与する病原体が検出されない症例でした (図6)。

このように子牛の下痢は細菌が原因となっている割合が非常に低いので、むやみに抗生物質

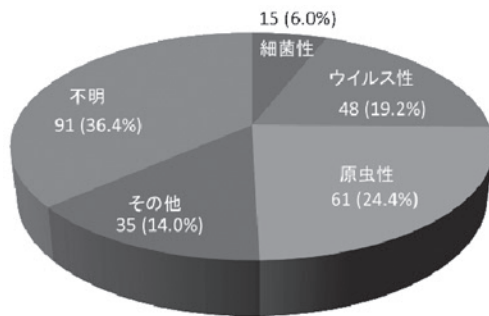


図6 牛の下痢便検査結果

を使用しても症状の改善が認められないだけでなく、耐性菌の出現を助長することになるので慎重な対応が必要です。NOSAI えひめ南予基幹家畜診療所の園部らは下痢を発症している個体の糞便を直接塗抹し、一視野で同一染色性・形態を示す細菌が6～7割以上を占める個体を異常群、数種類のグラム陽性菌・陰性菌が見られる個体を正常群とし、抗生物質による治癒率を比較したところ、異常群では87.5%、正常群では41.9%であったことを報告しています。グラム染色は非常に安価で簡単な操作で実施可能な染色方法です。糞便の直接塗抹であれば10分程度で実施する事が可能ですので、子牛の下痢では、抗生物質を使用する前に是非実施して頂きたい方法です。小久江は、抗菌薬を無駄遣いしないためには、1) 抗菌薬に期待できる効果は抗菌作用だけなので細菌感染症以外に使用しない、特に下痢への使用は注意が必要、2) 濃度依存性の抗生物質を薄めて使用しない、3) 経口投与（飲水・飼料添加）する場合は、絶水・絶食後の投与が望ましい、4) 発症個体は餌食いが悪いので飼料添加は望ましい方法ではない、5) 飼養管理とワクチン接種などにより感染症を起こさない努力が重要なことだと報告しています。

[治療薬としての抗生物質の選択・変更]

農場単位や獣医師の担当農場単位で薬剤感受性を考えれば、薬剤感受性は農場での薬剤の使用状況にある程度反映していると考えられます。このため定期的な薬剤感受性検査を実施して、薬剤感受性状況をモニタリングしておくことが、疾病発生時の抗生物質選択に役立つと考えられます。特に、呼吸器原因菌は健康牛の上部気道に存在していることが多く、鼻腔スワブ

検査により比較的容易に分離できることから、定期的な採材による起因菌の薬剤感受性試験を実施することが、発生時の薬剤選択に役立つと考えられます。また、農場の治癒率と抗菌薬使用歴などのデータと合わせて活用することで、より効果的な選択が可能になると考えられます。例えば、同一系統の抗生物質を長年（10年前後）使用していて、治癒率が低下している場合には、モニタリングデータの感受性試験結果に基づき第1選択薬の変更を実施すべきと考えられます。このようなモニタリングデータに基づく抗生物質の選択・変更は、NOSAI 山形の加藤らによりすでに実施されています。加藤らは呼吸器病の治癒率が、他農場に比較して極端に低い農場の第1選択薬をモニタリングデータに基づき変更した結果、農場の治癒率が47.9%から89.0%に上昇したことを報告しています。対象農場では同一系統の第1選択薬を8年近く使用しており、モニタリングで分離された呼吸器病原菌の本薬剤に対するMICも非常に高い値を示していました。このため原因菌に対して高い感受性が認められた抗生物質への変更が効果を上げたものと考えられます。

牛の呼吸器病では、マイコプラズマが関与しているか否かで、使用する抗生物質を選択・変更する必要があります。ご存知のようにマイコプラズマは細胞壁を欠くため、ペニシリン系やセフェム系などのβ-ラクタム系抗生物質が効果を示しません。このためマイコプラズマの関与が疑われる呼吸器病ではフェニコール系やマクロライド系の抗生物質が第1選択薬の候補に挙げられます。近年、牛から分離されるマイコプラズマの各種抗生物質に対する耐性化が進んでいると言われていています。マイコプラズマが関与する感染症においても、抗生物質の慎重な選択と使用が必要です。

[おわりに]

抗生物質が世に出た頃は、魔法の弾丸と呼ばれ、抗生物質で細菌感染症を克服できるとも言われ、これまでに多くの種類の抗生物質が生み出されてきましたが、現実には薬剤耐性菌の出現により、抗生物質で克服された細菌感染症はありません。しかし、抗生物質は細菌感染症に対する重要な治療手段であることには変わりな

いと考えられます。限られた種類の抗生物質をいつまでも使うためには、耐性菌の出現を抑え、抗菌薬を無駄遣いしない工夫が求められています。

[参考文献]

1. 動物用抗菌剤マニュアル. 動物用抗菌剤研究会編 橋本 一, 井上松久. 病原菌の薬剤耐性 機構の解明とその対策. 学会出版センター.
2. 井上松久, 岡本了一. 細菌の化学療法. 細菌学. 竹田美文. 林英生編. 朝倉書店, pp129-142.
3. 加藤敏英. 2001. 薬剤感受性モニタリング成績からみる牛呼吸器病治療. 臨床獣医 29 : 22-26.
4. 小池新平, 宇佐見佳秀. 2011. *Mycoplasma bovis* の薬剤感受性とマクロライド耐性株の 23S リボゾーム RNA ドメイン V 領域の解析. 日獣会誌. 64 : 45-49.
5. 小久江栄一. 2001. 耐性菌を出さない抗菌剤使用の理論. 臨床獣医 29 : 17-21.
6. 松倉 奨, 植田祐二. 2011. 牛呼吸器複合病 (BRDC) 起因微生物の検査結果について. 北獣会誌. 55 : 426.
7. 農林水産省経営局. 2009. 家畜共済における抗生物質の使用指針.
8. 小澤真名緒. 2001. 日本の畜産における薬剤耐性菌の現状. 臨床獣医. 29 : 10-16.
9. Schwarz, S. 2008. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Pasteurellaceae Kuhnert, P. & Christensen H. Ed. Caister Academic Press. 197-226.
10. 園部隆久. 2008. 糞便直接塗抹染色検査法による子牛下痢症の診断と臨床徴候の検討. 家畜診療. 531 : 553-557.

Antibiotic-resistant bacteria and antibiotic therapy

Ken Katsuda

Tohoku Research Station, Viral Disease and Epidemiology Research Division,
National Institute of Animal Health, NARO