

子牛の下痢治療における抗菌剤の使用法を考える

山田 裕

日本獣医生命科学大学

(〒180-8602 東京都武蔵野市境南町1-7-1)

[要約]

子牛の下痢において抗菌剤の投与が一般的な治療法として受け入れられている。しかし、子牛下痢の原因は特定されないことが多く、必ずしも全てが抗菌剤治療の対象とは言いがたい。また、抗菌剤の投与効果は健康子牛に投与した結果、かえって下痢の発生率が高くなり、増体も低下したという報告や、下痢の治療においても有効、無効と評価が分かれている。また、抗菌剤投与による耐性菌の出現などの問題点も指摘されている。子牛の下痢治療に漢方薬、生菌製剤および消化酵素剤を投与したところ、抗菌剤を投与するより治療期間が短縮した。しかし、グラム陰性菌による菌血症や小腸などでの大腸菌の増殖に対しては抗菌剤治療が必要である。したがって、抗菌剤は適応症であるか否かを見極めて適切に投与しなければならない。抗菌剤投与は、下痢であっても元気食欲がある症例ではなく、元気食欲消失、発熱および脱水など全身症状を呈する症例を対象とするべきであろう。

キーワード：子牛の下痢、抗菌剤、原因、臨床症状、漢方薬

[はじめに]

現在、子牛の下痢治療において抗菌剤の投与が一般的な治療法として広く行われ、半ば習慣的に用いられているように思われる [10]。しかし、はたして全部の下痢が抗菌剤治療の対象であろうか。数多くある子牛下痢の原因の中で抗菌剤治療の対象となるのは細菌性下痢である。下痢は、各種のウイルス、細菌および寄生虫などの感染による感染性下痢、母乳の異常、飼料給与失宜、不適切な使用管理および劣悪な飼育環境などによる非感染性下痢など多種多様である。これらの状況から、子牛の下痢治療における抗菌剤の使用法について改めて検討する必要があると考える。

1. いつから／なぜ抗菌剤が子牛の下痢治療に使われるようになったのか？

子牛の下痢治療において抗菌剤が手軽に／安易に／日常的に使われる要因の一つに、経口抗菌剤の普及があると考えられる。全身投与の抗菌剤は注射剤か経口剤である。注射剤は一般農家が投与するには抵抗があり、獣医師の診療が求められる。それに対し、経口抗菌剤は代用乳に混ぜる、あるいは水に溶かして容易に投与できるという利点がある。さらに、それらの製品の効果を裏付ける臨床試験成績が紹介され [5,9,11]、抗菌剤が子牛の下痢治療の切り札のような印象さえ植え付けたように思われる。つまり、畜主自身で手軽に投与できる経口抗菌剤の登場が、子牛の下痢治療における抗菌剤多様の一因となったと考えられる。さらに、経口抗菌剤が登場する以前の子牛の下痢治療は、よほどの重症でなければ診療を依頼することもなかったのではないだろうか。治療においても比較的高価な抗菌剤は用いず止瀉剤や消化機能改善薬など

で済ませていたと思われる。ところが、経口投与のできる抗菌剤が市販されると、農家に渡せば事足りることになり手軽に用いられるようになった。現在市販されている経口抗菌剤製品とその販売開始時期を表1に示した。

2. 抗菌剤治療の目的

子牛の下痢治療に抗菌剤を投与する目的は何であろうか。抗菌剤を投与する第一の根拠は、下痢の原因を細菌感染と考えているからと思われる。最初に投与した抗菌剤によって症状が好転しないと多くの場合別の抗菌剤を選択していることがそれを裏付けている。最初に投与した抗菌剤が無効な理由を細菌性の下痢ではないため、と判断したのであればさらに抗菌剤を投与するという選択肢はありえない。

では、原因が何であるかが診断できるか否かは別として、下痢の原因療法以外の補助的な下痢治療の目的は、①グラム陰性菌による敗血症の治療と予防、②第四胃および十二指腸など消化管上部の大腸菌群の菌数を減少させる、③非特異的抵抗力の増強、④腸管損傷修復を促進させ、負のエネルギーバランスに陥らないための栄養補給および⑤疼痛を和らげ子牛のストレスを減少させることである [4]。

抗菌剤は、これらの①および②において有効である。特に、グラム陰性菌による敗血症に陥っていたり陥る危険性がかなり高い場合や、消化管上部への細菌の移動が進んでいる場合には抗菌剤の投与が必要とされる。

3. 抗菌剤以外の下痢の補助療法

前述したとおり下痢の補助療法の①および②に関して、抗菌剤が有効と考えられた。しかし、消化管内におけるグラム陰性菌の増殖が軽度であれば、probiotics や prebiotics の投与によってそれらの増殖を阻止させたり正常菌叢を維持させることで、それ以上の悪化を防げるのではないだろうか。次に、その他の③、④および⑤に関連して用いられる薬剤として、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs)、経口あるいは非経口的な輸液による栄養補給、輸液などがあげられる [4、8、10]。

4. 下痢の原因

抗菌剤の投与が下痢の原因が細菌感染であることを前提としている可能性が高いことはすでに述べた。しかし、下痢には感染性の下痢と非感染性の下痢がある。筆者が1997年4月から12月に行った、4週齢以下の子牛の下痢の初診時における糞便検査成績を表2に示した。病原体として検査対象は毒素原性大腸菌およびロタウイルスである。延べ142検体中毒素原性大腸菌の検出されたのは9検体 (6.3%)、ロタウイルスが検出されたのは24検体 (16.9%)であった。これらの病原体が検出されたのは合わせても全体で23.2%、最も検出率の高かった1週齢以下でも31.7%に過ぎない。このことから、特定の病原体が関与している割合は低い、言い換えると原因が特定されない下痢が非常に多いと考えられる [8]。また、岩松ら [5] の7~240日齢の牛の下痢便の原因検索成績は、54.2%からコクシジウムオーシストを検出しているが、幼牛の下痢と関連する毒素原性大腸菌とロタウイルスの検出率はそれぞれ5.1%および22.0%とほぼ同様であった。

他方、大腸菌数については10の6乗未満が3.0%、6乗から7乗未満が8.9%、7乗から8乗未満が27.4%、8乗から9乗未満が46.7%および9乗以上が14.1%と大腸菌数の多い症例の割合が高かった。しかし、健康時の大腸菌数が不明であるから、初診時の下痢便中の大腸菌数を評価することは難しいし、大腸菌数の増数が原因なのか結果なのかの判断も難しい。仮に、大腸菌の増殖が下痢の原因だったとしても、増殖した原因を特定することは困難であろう。

これらのことから、少なくとも抗菌剤の治療が有効な病原体によって発症している下痢は少ないと考えられる。牛の呼吸器疾患においてはBRDC (Bovine Respiratory Disease Complex: 牛呼吸器病症候群) [6] という概念が定着しつつある。下痢においてもAUND (Acute Undifferentiated Neonatal Diarrhea: 急性原因病原体識別不能子牛下痢) [7] という概念があるが、まだ一般的ではない。しかし、上記の検査成績から病原体が特定されない下痢が多いことが明らかであり、BRDC同様にUACDというとらえ方が必要と考えられる。

表1 国内において子牛下痢の治療薬として承認されている抗菌剤の販売状況

成分名	販売開始時期	成分名	販売開始時期
カナマイシン	昭和46年	メシリナム	昭和60年
ゲンタマイシン	昭和55年頃	ピコザマイシン	昭和52年
アブラマイシン(豚)	平成21年	クロルテトラサイクリン	昭和57年
コリスチン	平成13年	オキシリン酸	昭和60年頃
ホスホマイシン	昭和61年	オキシテトラサイクリン	昭和50年初め?
アンピシリン	昭和48年	フルオロキノロン系	経口剤、平成16年
アモキシシリン	平成12年?	アンダーラインは注射剤のみ子牛が適用となっている製品	

表2 4週齢以下の子牛下痢便における毒素原性大腸菌およびロタウイルスの検出率

週齢	検体数	毒素原性大腸菌	ロタウイルス	合計
1	41	8 (19.5)*	5 (12.2)	13 (31.7)
2	57	0 (0.0)	9 (15.8)	9 (15.8)
3	28	1 (3.6)	6 (21.4)	7 (25.0)
4	16	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (25.0)
合計	142	9 (6.3)	24 (16.9)	33 (23.2)

*: 括弧内は%

5. 抗菌剤の効果

抗菌剤の健康子牛への投与の安全性について、代用乳への添加によって無添加子牛に比べて下痢の発生率が高く下痢の期間も延長し増体も低下したなど、悪影響を及ぼす報告がある[3]。また、治療に際して実施される糞便を用いた薬剤感受性試験については、細菌感染の主たる部位である小腸の細菌叢が反映されているとは考えにくく、評価には疑問が残る[3、8]。

下痢子牛の治療については野外例に対しても、感染モデルに対してもその効果がある、非投与と効果は変わらない、あるいは効果がないなど様々な成績が報告されている[2、3、10]。

抗菌剤を投与することのメリットとしては、病原体が感受性のある細菌であれば直接排除できることがあげられる。デメリットとしては、耐性菌を生み出す危険性があること、常在菌叢を攪乱する危険性があることなどがあげられる[10]。

6. 抗菌剤を用いない下痢治療の試み

では、実際に抗菌剤を用いない治療法でどの程度の治療効果があるのか、筆者が一牧場において実施した治療成績を紹介する。

【材料および方法】

供試子牛は、一牧場の哺育牛舎に飼育されている、2011年1月から2012年7月の間に生まれたホルスタイン雌子牛100頭を用いた。

供試薬は漢方薬(新中森獣医散Z:中森製薬)、生菌製剤(サルトーゼ:共立製薬)、消化酵素剤(ビオペア:東亜薬品工業)およびプロカイペンシリン(PC)、硫酸カナマイシン(KM)、トラネキサム酸製剤(バソラミン:Meiji Seikaファルマ)を用いた。

試験方法は、初診時に漢方薬15g、生菌製剤約10gおよび消化酵素剤10gを微温湯に懸濁し経口投与する(漢方ミックス)方法と、初診時にPCとKMおよびトラネキサム酸製剤を同時に筋肉注射する(抗生剤ミックス)方法を実施した。いずれ方法でも症状が悪化しない限り最初の3日間は治療法を変更せず、その後の治療法は糞便の状況を見て継続するか変更するかを判断した。転帰は、現場担当者から診療依頼が無くなった時点で治癒とした。また、試験群で一般症状が悪化するなどの場合は、抗生物質治療に変更した。一部はクリプトスポリジウムオーシスト(Cry)を飽和ショ糖液による浮遊法で検査した。

最終的に、治療法から漢方ミックスのみを投与した漢方群(42頭)、漢方ミックスを3日間投与後抗生剤ミックスに変更した漢方抗生群(21頭)、抗生ミックスのみで治療した抗生群(25頭:ただし症状によって抗生物質を変更)および抗生ミックスを3日間投与した後漢方ミックスに変更した抗生漢方群(3頭)に分け検討した。なお、これらの4群の治療法に該当しない9頭を除外し、最終的な供試頭数は91頭であった。

表3 初診時の平均日齢および平均治療回数

区分	頭数	平均日齢	平均治療回数
漢方群	42	12.0±5.4	3.5 ^a ±1.7
抗生群	25	10.2±5.9	5.4 ^a ±2.1
漢方抗生群	21	8.6±1.8	6.0±1.3
抗生漢方群	3	7.3±3.1	5.3±2.5
合計	91	10.5±5.1	4.7±2.0

同文字間に有意差有り (p<0.05)

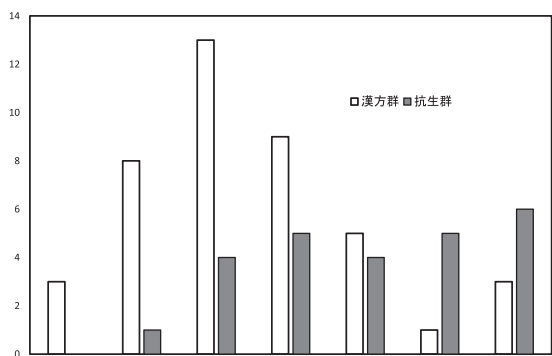


図1 治療回数の分布

【成績】

各群の初診時平均日齢および平均治療回数を表3に示した。初診時の平均日齢は、7.3日から12.0日で有意差はなかった。平均治療回数は漢方群3.5回、漢方抗生群6.0回、抗生群5.4回および抗生漢方群5.3回で、漢方群と抗生群の間に有意差 (p<0.05) が認められた。治療回数の分布を図1に示した。治療回数は、抗生群は3回までが60%、4回までが80%であったが、抗生群の治療回数は3回までが20%、4回までが40%であった。また、Cr検査では陽性69頭、陰性7頭および実施せずが15頭で(表4)、Cr陽性牛初診時日齢は漢方群10.6日、抗生群10.1日と差がなかったが治療回数は、漢方群3.9回抗生群5.7回と漢方群の治療回数が少なかった(表5、p<0.05)。

【考察】

子牛の下痢に対して抗生物質を用いず、漢方薬、生菌製剤および消化酵素剤を混合投与したところ抗生物質を主体とした治療法より、治療回数が有意に減少した。これは、この漢方薬の主たる効能効果が消化器疾患であること、併用した生菌製剤は培養液中でCrのオーシストを融解させること、消化酵素剤による消化機能改善の総合的な結果と推察された。また、Crの感染率が高かったことも抗生物質による治療が

表4 クリプトスポリジウム検査成績

	クリプトスポリジウムオーシスト			合計
	陽性	陰性	検査せず	
漢方群	27 (90.0%)	3 (10.0%)	12	42
抗生群	21 (91.3%)	2 (8.7%)	2	25
漢方抗生群	19 (95.0%)	1 (5.0%)	1	21
抗生漢方群	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3

表5 クリプトスポリジウム陽性牛の治療成績

	初診時の平均日齢	平均治療回数
漢方群	10.6±3.4	3.9±1.4 ^a
抗生群	10.1±3.6	5.7±1.7 ^a

同文字間に有意差有り (p<0.05)

長引いた一因と考えられる。更に、この漢方薬は牛の皮膚真菌症とイヌのマラセチア感染症にも有効であり、腸内細菌叢に対して何らかの影響を及ぼした可能性も考えられた。以上のことから、漢方薬を主体とし、抗生物質を用いない下痢治療法は効果が期待できると考えられた。

7. 抗菌剤治療の対象となる病態

記述の通り抗菌剤治療の対象は、グラム陰性菌による菌血症の危険性があるときと、消化管上部における大腸菌の増数が見られるときが適応状態と考えられる [4]。したがって、抗菌剤治療の対象となるのは、元気消失、食欲減退、発熱、脱水など全身症状および血便が認められる症例である。下痢を呈してはいても、元気で食欲もあり平熱で脱水も認めらず、肺炎や細静脈炎などの感染症が認められなければ抗菌剤を用いるべきでない。

いずれにしても、抗菌剤を使用するときは、動物と人の健康に対して悪影響を及ぼさないように細心の注意を払わなければならない。

【参考文献】

1. Berge ACB, Moore DA, Beser TE, Sicho WM. 2009. Targeting therapy to minimize antimicrobial use in preweaned calves: Effects on health, growth, and treatment Costs. J Dairy Sci. 92, 4707-4714.
2. Buntain BJ, Selman JE. 1980. Controlled studies of various treatment for neonatal calf diarrhea in calves of known immunoglobulin levels. Vet Rec. 107, 245-248.

3. Constable PD. 2004. Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. *J Vet Intern Med.* 18, 8-17
4. Constable PD. 2009. Treatment of calf diarrhea: Antimicrobial and ancillary treatments. *Vet Clin Food Anim.* 25, 101-120.
5. 岩松 茂, 向原要一, 高本一義, 清松邦章 1991. 黒毛和種子牛における下痢症の発生状況および病原検索 *日獣会誌* 44, 1000-1004.
6. 勝田 賢. 2013. ウシ呼吸器病症候群: 牛病学〈第三版〉(明石博臣, 江口正志, 神尾次彦, 加茂前秀夫, 酒井豊, 芳賀猛, 眞鍋昇 編). 近大出版, 東京, pp300-303
7. 小岩政照. 2011. 子牛の下痢: 獣医内科学 (改訂版) 大動物編 (辻本元 監修代表). 文永堂出版, 東京, pp73-77
8. Lewis LD, Phyllips RW. 1979. Treatment of the calf with diarrhea. *Vet Clin North Am: Large Anim Prac.* 1(2), 395-409
9. 中根淑夫, 中山洋一, 西形勝雄, 岸本 進, 寺内光司 1945. アンピシリン (経口剤) による子牛下痢の治療 *日獣会誌* 28, 623-627
10. Roussel Jr. AJ, Brumbaugh GW. 1991. Treatment of neonatal calves. *Vet Clin North Am: Food Anim Prac.* 7(3), 713-728.
11. 更科孝夫, 一条 茂, 納敏, 瀬能 登, 細川一昭, 渡辺卓俊, 吉田節男, 赤島 章, 佐々木滋 1985. 子牛の下痢に対するゲンタマイシンの治療効果 *日獣会誌* 38, 235-238

What is the effectual antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea

Yutaka Yamada

Nippon Veterinary and Life Science University
(1-7-1 Kyonan-cho, Musashino-city, Tokyo, 180-8062, Japan)