

学 術

獣医臨床における薬剤耐性菌問題とその対策

加 藤 敏 英

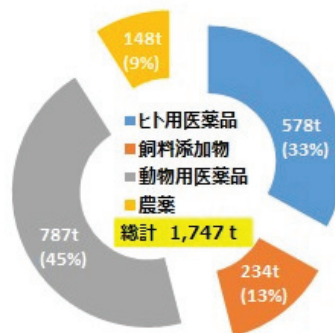
酪農学園大学獣医学類生産動物医療分野

1. はじめに

抗菌性物質製剤（以下、抗菌剤）は、人を含む動物の細菌感染症治療の核になる薬剤であるが、Fleming¹⁾により最初の抗生物質であるペニシリンが発見されたのは1928年であり、その臨床効果が確認されてからは、わずか80年ほどしか経っていない。1945年（昭和20年）、Flemingは、ペニシリンの精製に成功したFlorey & Chainとともにノーベル賞医学生理学賞を受賞したが、受賞講演の中で、「ペニシリンが商店で誰でも買うことができる時代が来るかもしれない。そのとき、無知な人が必要量以下の用量で内服して、体内の微生物に非致死量の薬剤を暴露させることで、薬剤耐性菌を生み出してしまう恐れがある」と述べた。ここで述べられた危惧こそ、現在の薬剤耐性問題そのものにほかならず、彼はペニシリンが細菌感染症治療に絶大な効果を発揮した時点で、数十年先の薬剤耐性菌の蔓延を予言していたことになる（酪農学園大学<https://cvdd.rakuno.ac.jp/archives/2004.html>）。

薬剤耐性菌とは、抗菌剤に抵抗性を示す細菌のことである。人医療では、院内感染菌としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*）²⁾やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE : vancomycin-resistant *Enterococci*）（国立感染症研究所<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/469-vre.html>）などが広く知られるようになった。近年は、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生菌（酪農学園大学<https://cvdd.rakuno.ac.jp/archives/3931.html>）やコリスチン耐性大腸菌³⁾の拡散が世界的に注目を集めている。耐性菌の中には、元々特定の薬剤に抵抗性（自然耐性）を有する菌種もあるが、抗菌剤の誤用や長期間投与（過剰投与）が細菌の耐性獲得の最も大きな要因であると言われている。抗菌剤が感受性菌を死滅させ、結果的に耐性菌だけが選択的に生き残ることにより、菌の耐性化が進行する。これを「抗菌剤の選択圧」と言う。したがって、抗菌剤を投与する側の「不適切な選択圧を避ける工夫」、すなわち、必要な症例に必要な抗菌剤を必要な期間投与する、という適正使用の重要性が強調されている⁴⁾。

一方、薬剤耐性菌問題は獣医領域においても例外ではない。近年の国内における抗菌剤販売量は、実量として動物用が人用を大きく上回っている（図1）（酪農学園大学<https://cvdd.rakuno.ac.jp/archives/2535.html>）。特に、畜産分野においては農場の大規模化に伴う群飼育方式が一般化し、鶏や豚のみならず牛



感染症学雑誌 91(6): 918, 2017を改変

図1 国内の抗菌薬販売量（2011年）
（出典：<https://cvdd.rakuno.ac.jp/archives/2535.html>）

飼育農場においても、生産性向上の名のもとに感染症が多発しやすい環境が形成されている。事実、細菌性の牛乳房炎や牛呼吸器病などの発生率は依然として高く⁵⁾、それらは難治化している傾向が顕在化しているが、その背景には薬剤耐性菌問題があることは想像に難くない。動物の体内で生まれた薬剤耐性菌が人に伝播し、人の細菌感染症治療が困難になる可能性が懸念されている⁶⁾なかで、獣医臨床における抗菌剤治療にも客観的な科学的根拠が求められるようになってきた。

以上のことを踏まえ、本稿では産業動物獣医療のなかでも、特に抗菌剤を投与する機会が多い牛呼吸器病症候群（あるいは牛呼吸器複合病、以下BRDC ; Bovine respiratory disease complex）に焦点を当て、臨床における薬剤耐性菌問題とその対策について述べる。

2. BRDC原因菌の薬剤感受性

BRDCはウイルスや細菌、マイコプラズマなどの各種病原体が直接的な原因となって発生する。一般に、各種病原体は単独ではなく混合感染することが多く、細菌およびマイコプラズマが関与した症例が抗菌剤治療の対象となる。BRDC治療に用いられる抗菌剤は、 β -ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、フェニコール系およびフルオロキノロン系と多様である。また、BRDCの原因菌（以下、細菌とマイコプラズマを指す）の各種抗菌剤に対する薬剤感受性に関する報告は、先人らにより国内外で数多く報告されている⁷⁻¹⁶⁾。それらの調査期間は任意の1期間から複数年にわたるものまで様々であり、検査に供した薬剤の種類も一様ではない。薬剤感受性試験は、同一の地域や農場で定期的に行われた場合、その推移を知り得る重要な情報が提示される。

薬剤感受性検査の主要な対象菌種は、細菌では *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* および *Histophilus somni*, マイコプラズマ科では *Mycoplasma bovis*, *M. dispar* および *Ureaplasma diversum* などである。これら原因菌の各系統十数種類の薬剤に対する感受性について、de Jong Aら⁷⁾ およびEl Garch F

ら⁸⁾はVetPath（欧州地域の家畜に関する抗生物質感受性モニタリングプログラム）の成績として、それぞれ2002～2006年と2009～2012年のデータを公表した。de Jong Aら⁷⁾は、米国臨床・検査標準協会（Clinical & Laboratory Standards Institute; CLSI）が定めた基準と照らし合わせ、*M. haemolytica*（138株）は第3世代セファロスポリン系のセフトオフル（CTF）やフルロフェニコール（FF）に対する最小発育阻止濃度（MIC）が低く、すべてを感受性と評価した。一方、テトラサイクリン（TC）感受性株の割合は84.2%、フルオロキノロン系のエンロフロキサシン（ERFX）およびダノフロキサシン（DNFX）に対する感受性株の割合は、それぞれ97.1%と96.4%であった。また、*P. multocida*（230株）のTC感受性株の割合は57.0%であり、他の薬剤に比べ低かった。この報告に続き、2009～2012年に行われたEl Garch Fら⁸⁾の調査では、*M. haemolytica*（149株）のCTFおよびFFに対する感受性株の割合は、それぞれ100.0%および99.3%であり、ERFXとDNFXに対してはどちらも91.9%、TCに対しては87.2%であった。また、*P. multocida*（134株）のTC感受性株の割合は88.1%であった。これら2つの報告を比べると、感受性の推移を時系列で知ることができる。すなわち、欧州では *M. haemolytica* のCTF、FFおよびTC感受性はこの期間ほとんど変化していないこと、フルオロキノロン系に対しては感受性がやや低下したこと、*P. multocida* のTC感受性は30ポイント以上高まったことなどである。このように数年間、継続的に調査したという報告は、1970年代から増え始めている。ChangとCarter⁹⁾は、1971～1974年に北米の牛と豚由来の *P. multocida*（262株）と *M. haemolytica*（当時は *Pasteurella haemolytica*）（141株）のストレプトマイシン（SM）、ペニシリン（PC）、TCおよびクロラムフェニコールに対する感受性を調べ、*P. multocida* 分離株の約10%がSMとPCおよびSMとTCの組み合わせで耐性（多剤耐性）を示したことを報告し、野外株の薬剤感受性試験の必要性を強調した。Wattsら¹⁰⁾は、同じく北米において1988年から1992年の4年間で、*M. haemolytica* (*P. haemolytica*)、*P. multocida* および *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) 合計880株について、7薬剤に対する感受

性試験を行ったところ、CTFに対しては3菌種とも感受性株割合が100%で変わらなかったが、アンピシリン (ABPC) やチルミコシン (TMS) などに対しては、3菌種とも感受性株の割合が年々変化していたと報告した。

このような継続的検査成績は、国内でも報告されている¹⁷⁻²¹⁾。著者ら¹⁸⁾は、1986～1995年に山形県でBRDC罹患牛の上部気道から分離された原因菌を対象に薬剤感受性試験を実施した。その結果、*M. bovis* (137株) はタイロシン (TS) やERFXに対しては低いMIC値を維持していたが、オキシテトラサイクリン (OTC) に対してはMIC値が広範囲に及んでいた。また、*P. multocida* (140株) はABPCやERFXには低いMIC値を維持したが、OTC、チアンフェニコール (TP) およびカナマイシン (KM) に対しては、年度によってはMIC値が広範囲に及んでいた。その後、2004～2012年に健康肥育牛を対象として、上部気道由来の*M. haemolytica* (224株)、*P. multocida* (830株)、*M. bovis* (367株) および*Ureaplasma diversum* (72株) の薬剤感受性を調査した。それによると、*M. haemolytica* と *P. multocida* のOTCとKMに対するMIC値はすべての年度で著しく広範囲に及び、*M. bovis* のTSおよびTMSに対するMIC値も同様であった。特に、年度によってはMIC₉₀がTSで50μg/ml、TMSで128μg/ml以上を示すなど、その前の報告に比べ大幅に上昇していた¹⁹⁾。また、Uemuraら²¹⁾は、2008と2009年に九州地方で分離された*M. bovis* や *Mycoplasma bovirhinis* などの各種薬剤に対するMIC値が広範囲に及んでおり、これらの薬剤耐性化が以前に比べ高まっていると報告した。一般に、CLSI

が定めたブレイクポイントを上回るMIC値は耐性と評価されるが、すべての菌種および薬剤に設定されているわけではなく、正確な評価が難しいことが多い^{22,23)}。しかしながら、MIC値の広範囲分布は、一部の菌株が耐性化していることを強く示唆するものであり、菌株が低MICと高MICの2つの領域に分かれる場合 (二峰性分布) (表1)、その可能性が高いと考えられている。

Katsudaら²⁰⁾は、1984～2006年に国内の肺炎牛から分離された*M. haemolytica* (229株) の14薬剤に対する感受性を調べ、114株 (49.8%) は1つ以上の薬剤に耐性を示し、フルオロキノロン系のERFXとDNFXに対しても4.8%の耐性率だったことと併せ、これらの耐性株は血清型6型だったと報告した。さらに、Katsudaら²⁴⁾は、2009年に東北地方でパストレラ症により死亡した牛から、FF耐性*M. haemolytica*を分離し、pMH1405プラスミドがFF耐性遺伝子であることを初めて報告した。

3. 抗菌剤投与と薬剤感受性

先に述べた通り、BRDCのうち、細菌およびマイコプラズマが関与した症例が抗菌剤治療の対象となる。人医療では、上部気道感染症のほとんどはウイルス性であり、抗菌剤治療対象ではないことが多いとされており、「呼吸器感染症に関するガイドライン」²⁵⁾においても積極的な抗菌剤治療は推奨されおらず、血液検査やX線検査などによって、下部気道に炎症が及んでいると診断された場合に適切な抗菌剤治療が必要とされている。しかし、人医療に比

表1 JおよびD農場における*P. multocida*のABPC感受性

(二峰性分布；文献54より引用、一部改変)

農 場	MIC (mg/L)												MIC ₉₀
	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128≤	
J	(n=17)	1	4							2	7	3	128≤
	(n=20)	16	4										0.125
D	(n= 8)	2	4	2									0.25
	(n=16)	2	5	6		1					1	1	64

数字は株数、上段；2004年度、下段；2007年度

注) 菌株の二峰性分布；J農場の上段、D農場の下段。ペニシリン系抗菌剤の使用をJ農場では3年間休止、D農場では継続した。

べ、病勢の診断基準が明確ではない牛医療では、臨床的にウイルス単独感染症である確証を得ることや病変部位の特定がほぼ不可能であることから、実際には上部気道感染症であっても、ほとんどの症例に対し経験的治療として抗菌剤が投与されている。 β -ラクタム系は *M. haemolytica* などの細菌に対し効果を発揮するが、作用点である細胞壁を有さないマイコプラズマ科には無効である。そのため、治療時（特に初診時）の薬剤選択は極めて重要であり、この作業は発症に関与している病原体を推定することから始まる。つまり、細菌かマイコプラズマ科か、あるいは両者かの推定である。

一方、北米などを中心にフィードロットの未発症牛に対する抗菌剤の「予防的投与」が行われている²⁶⁻³⁰⁾。この投与法は、わが国では一部の農場において「獣医師の裁量」という形で行われているが、原則的に認められていない。高濃度のFF^{26,27)}、結晶性遊離酸で油性懸濁注射剤のCTF^{28,29)}、OTC²⁸⁾などを有効成分とする、単回投与長時間作用型の製剤が多く用いられている。国内では比較的新しい抗菌剤でも、国外ではかなり前から使用されているものもあり、主要菌の薬剤感受性成績とその薬剤の治療あるいは予防効果を併せた報告は数多い。例えば、CTFには *M. haemolytica* や *P. multocida*, *H. somni* が高い感受性を示し、北米を中心にフィードロット導入牛における発症予防効果が報告されている^{28,29)}。また、15員環マクロライド系のツラスロマイシン (TUL) およびガミスロマイシン (GAM) についても感受性成績、治療ならびに予防効果が数多く報告されている³¹⁻³⁴⁾。

冒頭で述べたように、薬剤耐性菌は抗菌剤による選択圧によって出現するので、目的が治療か予防かを問わず、抗菌剤の過去の使用状況の影響を受ける。人医療では、Albrichら³⁵⁾が、3大陸20か国の1994～2000年における抗菌剤総使用量とペニシリン非感受性肺炎球菌の割合に関する数多くの研究を体系的に調べたところ、両者の間にはすべての国で有意な相関を認めたと報告している。獣医療においては、Magstadtら³⁶⁾が2013～2015年に米国アイオワ州において、BRDC罹患牛の下部気道から分離された *M. haemolytica*, *P. multocida* および *H. somni*, 合計1,251

株の薬剤感受性を調べたところ、抗菌剤治療を受けていない個体では *M. haemolytica* 分離株がERFXやTMS, TULなどに耐性を示した割合は10%以下だったが、3種類以上の抗菌剤治療を受けた個体では75%だったことを報告した。BRDC以外でも、Sainiら³⁷⁾がカナダの89酪農場を対象に、群レベルでの抗菌剤使用状況と乳房炎由来グラム陰性菌の耐性状況を調べたが、薬剤によってはその使用と大腸菌の耐性状況との間に関連性があつたと報告している。国内でも、Asaiら³⁸⁾は見かけ上健康な牛などの糞便から分離された大腸菌を材料として、11種の抗菌剤に対する耐性割合を調べたところ、動物への抗菌剤使用量と有意に相関していたと報告した。また、Hikiら³⁹⁾は、2010～2013年に健康なブロイラーの糞便由来大腸菌693株のセファゾリン (CEZ) 耐性率を調べ、2010年および2011年の耐性率が16%以上と高かった原因は、同じ系統であるCTFの卵内接種等の適用外使用だったと報告した。

著者らは、BRDC原因菌に関する抗菌剤使用と薬剤耐性との関係について、以下の成績を報告した。まず、細菌とマイコプラズマの混合感染対策として、それぞれに抗菌力が期待される2つの薬剤 (TPとTS) の併用効果 (相乗または相加効果) を *in vitro* で確認し⁴⁰⁾、次にこの併用治療プログラムを1994年から臨床例に応用し、*in vivo*で効果を確認した⁴¹⁾。臨床例における治癒率は、プログラム開始当初の1994～1995年は87.5%だったが、これを継続した結果、2001年には51.6%に有意に低下した ($P<0.0001$)⁴²⁾。加えて、併用に用いたTSに対する罹患牛上部気道由来の *M. bovis* の感受性 (MIC_{90}) は、 $0.78\mu\text{g}/\text{ml}$ (範囲; $0.20\sim0.78$) から $25\mu\text{g}/\text{ml}$ (範囲; $12.5\sim25$) に上昇し、同様にTPに対する *P. multocida* の MIC_{90} は $0.78\mu\text{g}/\text{ml}$ (範囲; $0.39\sim0.78$) から $50\mu\text{g}/\text{ml}$ (範囲; $0.20\sim100$) に上昇していた (図2)⁴²⁾。このことから、抗菌剤使用量増加と感受性ならびに治癒率の低下は密接に関係していることが強く示唆された。

国外では、前述したように、抗菌剤の予防的投与がBRDCに対して有効だとする一方で、原因菌の耐性率上昇を招いたとする報告も多い⁴³⁻⁴⁶⁾。Snyderら⁴³⁾は、導入時にTULを予防的投与された牛を対象に、その10～14日後に鼻腔スワブを用いてマクロラ

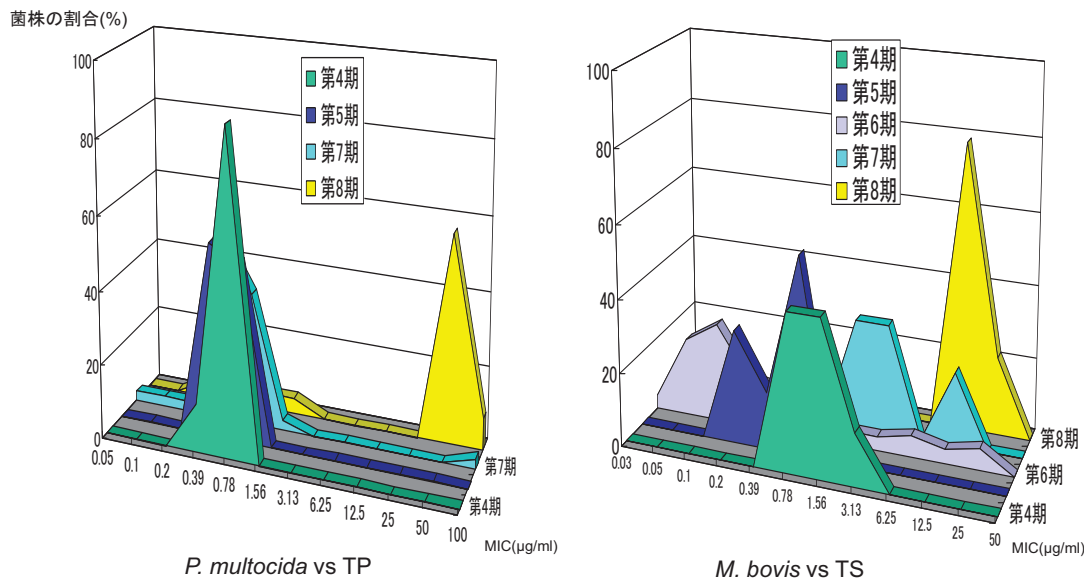


図2 *P. multocida* vs TP, *M. bovis* vs TS におけるMIC分布と菌株の割合

イド系 (TMS, GAM, TUL) やCTF, ERFX, FFに対する *M. haemolytica* の薬剤感受性を調べ、導入時に比べCTF以外の薬剤感受性が大幅に低下していたことを報告した。このことに関して、投与されたマクロライド系のみならず、ERFX耐性がそれらと同等にみられたことは極めて興味深い。この原因として Integrative conjugative elements (ICE) と呼ばれる、水平伝播する遺伝因子の関与が指摘されている^{44,45)}。さらに、Coetzeeら⁴⁶⁾は、抗菌剤を抗菌作用により静菌剤と殺菌剤に分けたとき、*M. haemolytica* が各種抗菌剤に耐性を示す菌株の分離率が高いのは、最初の治療あるいは予防で静菌剤を使用し、そのあと（間隔は未確認だが）に殺菌剤を使用したケースであったと報告し、耐性菌出現抑止のためには抗菌剤の投与歴を確認する必要性を示唆した。

ところで、秋吉ら⁴⁷⁾の報告によると、成乳牛の肺炎が多発した牛群からCEZ低感受性 *M. haemolytica* が分離された。この要因を調査したところ、乳房炎が多発し乳房内にCEZの注入剤のほか注射剤を適用外使用していたことが明らかとなった（未発表）。詳細についての記述は避けるが、抗菌薬成分が低濃度で血液を循環することも含め、何らかの理由で気道に常在する同菌の薬剤感受性に影響した可能性がある。

一方で、抗菌剤投与だけが耐性菌出現の要因ではないことを示唆する報告もみられる。Rajala-Schultz

ら⁴⁸⁾は、初産牛と経産牛の乳汁から分離したコアグラゼ陰性ブドウ球菌139株の薬剤感受性を比較したところ、多くの薬剤に対する耐性率にほとんど差はみられず、TCに対するMIC₉₀の値（8 µg/ml vs 2 µg/ml）と耐性率（13.2% vs 8.9%）は（抗菌剤投与経験が少ないはずの）初産牛の方が高かったと報告した。また、Sainiら⁴⁹⁾はカナダの4地域89農場を対象として、乳房炎原因菌の薬剤耐性状況と抗菌剤使用状況を調査し、共耐性（使用した薬剤とは異なる系統に耐性を示す）も含め、耐性状況の違いは抗菌剤使用だけでは説明がつかないと述べている。

4. 抗菌剤の使用制限と薬剤感受性

前項とは逆に、抗菌剤の使用制限は薬剤感受性にどのような影響をもたらすのだろうか。前述したHikiらの報告³⁹⁾では、2011年にCTFの適応外使用（卵内接種）を中止したことにより、その後のブロイラー由来大腸菌のCEZ耐性率が有意に低下した（2012年が9.2%、2013年が4.6%であり、それぞれ2010年との比較でP=0.024および0.001）ことも明らかにされた。大腸菌を指標菌とした薬剤使用中止後の耐性状況の変化に関しては、特に豚では以前から報告があり、Langloisら⁵⁰⁾は休薬後126か月にわたり豚の糞便由来大腸菌群のABPC, SM, TCおよびサルファ剤耐性を調べ、SMとTC耐性率は減少したもの

の、ABPCとサルファ剤耐性は減少しなかったことを報告している。また、126カ月間休薬した豚を対象として、20カ月間糞便由来大腸菌の薬剤耐性状況を調べたところ、最初の13カ月間に比べ20カ月間の分離株の耐性率が有意に低かった⁵¹⁾。

臨床における抗菌剤使用制限に関する報告は少ない。著者ら⁵²⁾は、健康肥育牛を対象としたBRDC原因菌薬剤耐性モニタリングを2004～2012年に実施したが、このなかで、長期にわたりBRDC治療の第1次選択薬をABPCにしていた農場からABPC耐性 *P. multocida* が高率に分離され、同剤の治癒率が50%にも満たないことが判明した⁵³⁾。その対策として、ペニシリン系抗菌剤を3年間使用休止とし、対策前後の *P. multocida* (それぞれ17株と20株) のABPC薬剤感受性を比較した。その結果、対策前のMIC₉₀が128 μ g/ml (範囲; 0.125～128 μ g/ml) だったのに対し、対策後は0.125 μ g/ml (範囲; 0.063～0.125) に低下していた。そして、その後のBRDCに対するABPCの治癒率は82.4%まで有意に上昇していた (表2)⁵⁴⁾。ABPCの使用制限による耐性の消失については、*Haemophilus influenza* に β -ラクタマーゼ遺伝子の載ったプラスミドを実験的に導入させると、選択圧がない状態ではFitness costが上がるために、導入前に比べると生存力が弱まったという報告⁵⁵⁾がある。著者らの報告⁵⁴⁾は、*P. multocida* との関係においても同様のことが起こった可能性とともに、薬剤使用休止が薬剤感受性の回復を導き、臨床効果改善にも役立つ可能性を示唆した。感受性変化に要する期間は、菌種ごとあるいは薬剤ごとに異なる可能性が高いが、一定期間の抗菌剤使用休止という対応

は、何よりも臨床獣医師のみができ得るものであることから、客観的なデータを基に農場側の理解と協力を結び付ける必要がある。

ところで、Guillemotら⁵⁶⁾はフランスの3～6歳の子供を対象とした調査で、 β -ラクタム系抗菌剤を低用量で長期間投与された場合、ペニシリン耐性肺炎球菌保菌率が上昇すると報告している。家畜においても、Gellinら⁵⁷⁾は治療用量以下の抗菌剤に持続的に暴露された豚から分離されたグラム陰性腸内細菌は、154カ月間抗菌剤に曝露されていない群や必要に応じ治療用量を投与された群に比べると、薬剤によっては耐性株の割合が高かったと報告している。したがって、抗菌剤選択圧の低減は投与用量を減らすことではなく、使用を中止すること、あるいは使用頭数をできる限り減らすことであると考えられる。

5. まとめ

本稿では、牛呼吸器感染症を中心に薬剤耐性について概説したが、日常業務で最も使用頻度が高い薬剤の一つである抗菌剤は、これから先もその効果が期待される大切な薬剤である。抗菌剤の効果を守るためには、長期間継続使用しないことはもちろんだが、菌の突然変異を阻止する血中濃度の考え方⁵⁸⁻⁶¹⁾など、薬剤の抗菌作用および抗菌活性の特性を考慮して投与する必要がある (図3)。 β -ラクタム系のアモキシシリンの高用量短期間投与が有効だとする報告⁶²⁾があるように、時間依存性であっても濃度依存性と同等に投与量を設定することが必要かもしれない。また、薬剤感受性と臨床効果は、必ずしも

表2 JおよびD農場における調査前後の呼吸器病に対するABPCの治癒率

(文献54より引用、一部改変)

農 場	2004年度	2008年度
J	47.9 (23/48) ^a	82.4 (14/17) ^{1) a}
D	80.2 (385/480) ^b	66.9 (321/480) ^b

数字は治癒率(%), 1)2009年度の成績, a-a: $P<0.05$, b-b: $P<0.01$

注) J農場; ペニシリン系抗菌剤を3年間使用休止
D農場; " を継続使用

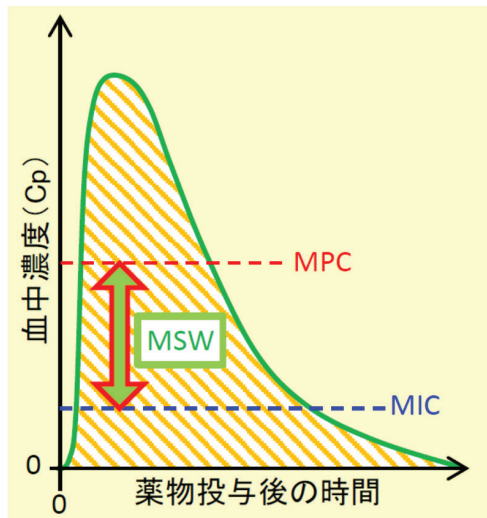


図3. 突然変異株阻止濃度 (MPC) 理論の概念
(出典；牛呼吸器病BRDCにおける抗菌剤治療ガイドブック，改訂第2版，農水省，2018年)

耐性菌の選択を防ぐには，薬物濃度がMIC以上でも不十分であり，突然変異による耐性菌の増殖も抑制する濃度 (MPC) 以上の血中濃度を維持することが重要である。MIC以上，MPC未満の濃度域 (変異株選択領域；Mutant Selection Window：MSW) で推移すると，耐性菌が選択される恐れがある。この考え方に基づけば，濃度依存性抗菌剤は最大基準量を投与し，最大血中濃度 (Cmax) を高くするのが望ましい。

一致するものではないと言われている。例えば，BRDC由来マイコプラズマのマクロライド系に対する感受性が低下しているという報告^{63, 64)}は少なくないが，臨床効果とは無関係だとする報告^{65, 66)}もみられる。しかしながら，薬剤感受性データが信頼できる客観的データの一つであることは明らかであり，今後，検査の重要性は増々高まるものと考えられる。検査方法は，MICを測定する定量的検査だけではなく，比較的容易で安価な感受性ディスクを用いた定性的検査でも有用な情報が得られる。ディスク法は，牛乳房炎ではほとんどの診療施設でルーチンワークとして実施されており，今後，BRDCでの活用も望まれる。

ここ数年来，よく耳にするようになった「One World—One Health」という言葉は，人と動物の健康と環境保全は切り離して考えるものではなく，関連する一つの世界として捉えるべきという意味で用

いられる (日本獣医師会<http://nichiju.lin.gr.jp/mag/07101/a6.pdf>, AMR 臨床リファレンスセンター<https://amr.ncgm.go.jp/general/1-7.html>, <http://amr.ncgm.go.jp/medics/2-6.html>)。ともすれば，臨床獣医師は症例の治療効果に目を奪われがちだが，国際機関の専門家会議において，食用動物への抗菌性物質の使用が人の健康に影響する⁶⁷⁾と結論付けられたことから，公衆衛生に関わる立場でもあることを認識し，責務を果たしていききたいものである。

6. 引用文献

- 1) Fleming A.: On the antibacterial action of culture of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. Influenzae*, Brit Jour Expt Path, 10, 226-236 (1929)
- 2) MRSA感染症の治療ガイドライン改訂版2019：MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会編，日本化学療法学会・日本感染症学会http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/guideline_mrsa_2019.pdf (2021年4月24日参照)
- 3) Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study, Lancet Infect Dis, 16, 161-168 (2016), doi:10.1016/S1473-3099(15)00424-7
- 4) 抗菌薬適正使用プログラムの実施：米国感染症学会および米国医療疫学会によるガイドライン2016年 (日本語版) http://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/IDSA_ASP_Guidelines_2016.pdf (2021年4月30日参照)
- 5) 農林水産省：平成30年度農業災害補償制度家畜共済統計表 https://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/katiku_kyosai/ (2021年4月24日参照)
- 6) 平山紀夫：動物用医薬品の安全性と獣医師の責務，日獣会誌，56，341-343 (2003)
- 7) deJong A, Thomas V, Simjee S, Moyaert H, ElGarch F, Maher K, Morrissey I, Butty P, Klein U, Marion H, Rigaut D, Vallé M: Antimicrobial susceptibility monitoring of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe: The VetPath study, Vet Microbiol, 172, 202-215 (2014), doi:10.1016/j.vetmic.2014.04.008
- 8) El Garch F, de Jong A, Simjee S, Moyaert H, Klein U, Ludwig C, Marion H, Haag-Diergarten S, Richard-Mazet A, Thomas V, Siegwart E: Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009-2012: VetPath results, Vet Microbiol, 194, 11-22 (2016), doi:10.1016/j.vetmic.2016.04.009
- 9) Chang WH, Carter GR: Multiple drug resistance in *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* from cattle and swine, J Am Vet Med Assoc, 169, 710-712 (1976)
- 10) Watts JL, Yancey RJ Jr, Salmon SA, Case CA: A 4-year

- survey of antimicrobial susceptibility trends for isolates from cattle with bovine respiratory disease in North America, J Clin Microbiol, 32, 725-731 (1994)
- 11) Fales WH, Selby LA, Webber JJ, Hoffman LJ, Kintner LD, Nelson SL, Miller RB, Thorne JG, McGinity JT, Smith DK : Antimicrobial resistance among *Pasteurella* spp recovered from Missouri and Iowa cattle with bovine respiratory disease complex, J Am Vet Med Assoc, 181, 477-479 (1982)
 - 12) Allan EM, Wiseman A, Gibbs HA, Selman IE : *Pasteurella* species isolated from the bovine respiratory tract and their antimicrobial sensitivity patterns, Vet Rec, 117, 629-631 (1985), doi:10.1136/vr.117.24.629
 - 13) Post KW, Cole NA, Raleigh RH : In vitro antimicrobial susceptibility of *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida* recovered from cattle with bovine respiratory disease complex, J Vet Diagn Invest, 3, 124-126 (1991)
 - 14) Schwarz S, Kehrenberg C, Salmon SA, Watts JL : *in vitro* activities of spectinomycin and comparator agents against *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica* from respiratory tract infections of cattle, J Antimicrob Chemother, 53, 379-382 (2004)
 - 15) Welsh RD, Dye LB, Payton ME, Confer AW : Isolation and antimicrobial susceptibilities of bacteria pathogens from bovine pneumonia:1994-2002, J Vet Diagn Invest, 16, 426-431 (2004)
 - 16) Portis E, Lindeman C, Johansen L, Stoltman G : A ten-year (2000-2009) study of antimicrobial of bacteria that cause bovine respiratory disease complex — *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* — in the United States and Canada, J Vet Diagn Invest, 24, 932-944 (2012)
 - 17) Esaki H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Morioka A, Tamura Y and Takahashi T : Antimicrobial Susceptibility of *Mannheimia haemolytica* Isolates from Cattle in Japan from 2001 to 2002, J Vet Med Sci, 67, 75-77 (2005)
 - 18) 加藤敏英, 小屋正人, 渡辺栄次, 酒井淳一, 小形芳美, 曳沼 徹 : 肺炎罹患牛の鼻汁由来細菌およびマイコプラズマの薬剤感受性, 日獣会誌, 49, 81-84 (1996)
 - 19) 加藤敏英, 遠藤 洋, 酒井淳一 : 健康肥育牛の鼻汁から分離された *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum* の薬剤感受性, 日獣会誌, 66, 852-858 (2013)
 - 20) Katsuda K, Kohmoto M, Mikami O, Uchida I : Antimicrobial resistance and genetic characterization of fluoroquinolone-resistant *Mannheimia haemolytica* isolates from cattle with bovine pneumonia, Vet Microbiol, 139, 74-79 (2009)
 - 21) Uemura R, Sueyoshi M and Nagatomo H : Antimicrobial Susceptibilities of Four Species of *Mycoplasma* Isolated in 2008 and 2009 from Cattle in Japan, J Vet Med Sci, 72, 1661-1663 (2010)
 - 22) 猪川和朗 : 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, 187-193 (2010)
 - 23) 石井良和 : 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, 454-459 (2011)
 - 24) Katsuda K, Kohmoto M, Mikami O, Tamamura Y, Uchida I : Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Mannheimia haemolytica* isolated from cattle, Vet Microbiol, 155, 444-447 (2012)
 - 25) 成人気道感染症治療の基本的考え方 : 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編, 日本呼吸器学会, 東京 (2003)
 - 26) Catry B, Duchateau L, Van de Ven J, Laevens H, Opsomer G, Haesebrouck F, Kruif AD : Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease, J Vet Pharmacol Ther, 31, 479-87 (2008)
 - 27) Thiry J, Rubion S, Sarasola P, Bonnier M, Hartmann M, de Haas V : Efficacy and safety of a new 450 mg/ml florfenicol formulation administered intramuscularly in the treatment of bacterial bovine respiratory disease, Vet Rec, 169, 526 (2011), doi:10.1136/vr.d5498
 - 28) Nickell JS and White BJ : Metaphylactic antimicrobial therapy for bovine respiratory disease in stocker and feedlot cattle, Vet Clin North Am Food Anim Pract, 26, 285-301 (2010)
 - 29) Booker CW, Schunicht OC, Guichon PT, Jim GK, Wildman BK, Pittman TJ, Perrett T : An evaluation of the metaphylactic effect of ceftiofur crystalline free acid in feedlot calves, Vet Therap, 7, 257-274 (2006)
 - 30) Tennant TC, Ives SE, Harper LB, Renter DG, Lawrence TE : Comparison of tulathromycin and tilmicosin on the prevalence and severity of bovine respiratory disease in feedlot cattle in association with feedlot performance, carcass characteristics, and economic factors, J Anim Sci, 92, 5203-5213 (2014)
 - 31) Kato T, Ishida M, Ito M, Shibano K : Clinical efficacy of injectable gamithromycin solution for bacterial bovine respiratory disease and drug susceptibility of isolates, 家畜衛生誌, 45, 147-154 (2020)
 - 32) Linhart RD and Brumbaugh GW : Control of bovine respiratory disease, with and without co-morbidity by otitis media, in dairy heifers comparing gamithromycin, tulathromycin, or no medication at a commercial development facility, J Dairy Sci, 201, 5501-5510 (2019)
 - 33) Torres S, Thomson DU, Bello NM, Nosky BJ, Reinhardt CD : Field study of the comparative efficacy of gamithromycin and tulathromycin for the treatment of undifferentiated bovine respiratory disease complex in beef feedlot calves, Am J Vet Res, 74, 847-853 (2013)
 - 34) Heins BD, Nydam DV, Woolums AR, Berghaus RD, Overton MW : Comparative efficacy of enrofloxacin and tulathromycin for treatment of preweaning respiratory disease in dairy heifers, J Dairy Sci, 97, 372-382 (2014)
 - 35) Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S : Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*, Emerg Infect Dis, 10, 514-517 (2004)
 - 36) Magstadt DR, Schuler AM, Coetzee JF, Krull AC, O' Connor AM, Cooper VL, J. Engelken TJ : Treatment history and antimicrobial susceptibility results for *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* isolates from bovine respiratory disease cases submitted to the Iowa State University Veterinary Diagnostic Laboratory from 2013 to 2015, J Vet Diagn Invest, 30, 99-104 (2018), doi:10.1177/1040638717737589
 - 37) Saini V, McClure JT, Scholl DT, DeVries TJ, Barkema HW :

- Herd-level relationship between antimicrobial use and presence or absence of antimicrobial resistance in gram-negative bovine mastitis pathogens on Canadian dairy farms, *J Dairy Sci*, 96, 4965-4976 (2013)
- 38) Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, Tamura Y : Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan, *Jpn J Infect Dis*, 58, 369-372 (2005)
- 39) Hiki M, Kawanishi M, Abo H, Kojima A, Koike R, Hamamoto S, Asai T : Decreased resistance to broad-spectrum cephalosporin in *Escherichia coli* from healthy broilers at farms in Japan after voluntary withdrawal of ceftiofur, *Foodborne Pathog Dis*, 12, 639-643 (2015), doi:10.1089/fpd.2015.1960
- 40) Katoh T, Sakai J, Itagaki M, Watanabe E, Watanabe D, Ogata Y : 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 (1996)
- 41) Katoh T, Sakai J, Ogata Y, Urushiyama Y : Effect of a combination of antimicrobial agents for the treatment of respiratory disease in cattle, *J Vet Med Sci*, 58, 783-785 (1996)
- 42) 加藤敏英, 斎藤雅一, 石橋 愛, 庄司和明, 渡辺栄次, 安孫子茂樹, 安藤健弥 : 牛呼吸器感染症起因菌の薬剤耐性の推移と治療対策, *家畜診療*, 51, 221-228 (2004)
- 43) Snyder E, Credille B, Berghaus R, Giguère S : Prevalence of multi drug antimicrobial resistance in *Mannheimia haemolytica* isolated from high-risk stocker cattle at arrival and two weeks after processing, *J Anim Sci*, 95, 1124-1131 (2017)
- 44) Snyder ER, Alvarez-Narvaez S, Credille BC : Genetic characterization of susceptible and multi-drug resistant *Mannheimia haemolytica* isolated from high-risk stocker calves prior to and after antimicrobial metaphylaxis, *Vet Microbiol*, 235, 110-117 (2019)
- 45) Klima CL, Zaheer R, Cook SR, Booker CW, Hendrick S, Alexander TW, McAllister TA : Pathogens of bovine respiratory disease in north american feedlots conferring multi-drug resistance via integrative conjugative elements, *J Clin Microbiol*, 52, 438-448 (2014), doi:10.1128/JCM.02485-13
- 46) Coetzee JF, Magstadt DR, Sidhu PK, Follett L, Schuler AM, Adam C, Krull AC, Cooper VL, Engelken TJ, Michael D, Kleinhenz MD, O' Connor AM : Association between antimicrobial drug class for treatment and retreatment of bovine respiratory disease (BRD) and frequency of resistant BRD pathogen isolation from veterinary diagnostic laboratory samples, *PLoS ONE*, 14(12), e0219104 (Open Access), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219104>
- 47) 秋吉珠早, 久保田高慶, 佐藤綾乃, 村田 亮, 松田一哉, 加藤敏英 : 繋ぎ方式の 1 酪農場における *Mannheimia haemolytica* と牛RS ウイルスによる成牛の呼吸器病多発事例, *産業動物臨床医誌*, 10, 60-67 (2019)
- 48) Rajala-Schultz PJ, Smith KL, Hogan JS, Love BC : Antimicrobial susceptibility of mastitis pathogens from first lactation and older cows, *Vet Microbiol*, 102, 33-42 (2004), doi:10.1016/j.vetmic.2004.04.010
- 49) Saini V, McClure JT, Scholl DT, DeVries TJ, Barkema HW : Herd-level association between antimicrobial use and antimicrobial resistance in bovine mastitis *Staphylococcus aureus* isolates on Canadian dairy farms, *J Dairy Sci*, 95, 1921-1929 (2012)
- 50) Langlois BE, Cromwell GL, Stahly TS, Dawson KA, Hays VW : Antibiotic resistance of fecal coliforms after long-term withdrawal of therapeutic and subtherapeutic antibiotic use in a swine herd, *Appl Environ Microbiol*, 49, 1433-1434 (1983)
- 51) Langlois BE, Dawson KA, Leak I, Aaron DK : Antimicrobial resistance of fecal coliforms from pigs in a herd not exposed to antimicrobial agents for 126 months, *Vet Microbiol*, 18, 147-153 (1988), doi:10.1016/0378-1135(88)90060-0
- 52) 加藤敏英, 遠藤 洋, 酒井淳一 : 健康肥育牛の鼻汁から分離された *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum* の薬剤感受性, *日獣会誌*, 66, 852-858 (2013)
- 53) 加藤敏英, 山本高根, 小形芳美, 荻野祥樹, 齋藤博水 : 薬剤感受性に基づいた牛呼吸器感染症治療プログラムの臨床効果, *日獣会誌*, 61, 294-298 (2008)
- 54) 加藤敏英, 遠藤 洋, 相田 清, 荻野祥樹 : 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, *動物抗菌会報*, 35, 33-40 (2013)
- 55) Millan AS, Garcia-Cobos S, Escudero JA, Hidalgo L, Gutierrez B, Carrilero L, Campos J, Gonzalez-Zorn B : *Haemophilus influenzae* clinical isolates with plasmid pB1000 bearing *bla_{ROB-1}* : fitness cost and interspecies dissemination, *Antimicrob Agent Chemother*, 54, 1506-1511 (2010), doi:10.1128/AAC.01489-09
- 56) Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroëdan F, Bouvenot G, Eschwège E : Low dosage and long treatment duration of β -lactam ; risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *J Am Med Assoc*, 279, 365-370 (1998), doi:10.1001/jama.279.5.365
- 57) Gellin G, Langlois BE, Dawson KA, Aaron DK : Antibiotic resistance of gram-negative enteric bacteria from pigs in three herds with different histories of antibiotic exposure, *Appl Environ Microbiol*, 55, 2287-2292 (1989)
- 58) 小澤真名緒 : 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 (2017)
- 59) Drlica K : The mutant selection window and antimicrobial resistance, *J Antimicrob Chemother*, 52, 11-17 (2003)
- 60) Blondeau JM, Borsos S, Blondeau LD, Blondeau BJJ, Hesje CK : 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 (2012)
- 61) Blondeau JM, Shebelski SD, Hesje CK : 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 (2015)
- 62) Schrag SJ, Peña C, Fernández J, Sánchez J, Gómez V, Pérez E, Feris JM, Besser RE : Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage ; a randomized trial, *J Am Med Assoc*, 286, 49-56 (2001),

doi:10.1001/jama.286.1.49

- 63) Gautier-Bouchardon AV, Ferré S, Le Grand D, Paoli A, Gay E, Poumarat F : Overall decrease in the susceptibility of *Mycoplasma bovis* to antimicrobials over the past 30 years in France, PLoS One, 9(2), e87672 (2014), doi:10.1371/journal.pone.0087672
- 64) Sulyok KM, Kreizinger Z, Fekete L, Hrivnák V, Magyar T, Jánosi S, Schweitzer N, Turcsányi I, Makrai L, Erdélyi K, Gyuranecz M : Antibiotic susceptibility profiles of *Mycoplasma bovis* strains isolated from cattle in Hungary, Central Europe, BMC Vet Res, 10, 256 (2014). doi: 10.1186/s12917-014-0256-x
- 65) McClary DG, Loneragan GH, Shryock TR, Carter BL, Guthrie CA, Corbin MJ, Mechor GD : Relationship of *in vitro* minimum inhibitory concentrations of tilmicosin against *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* and *in vivo* tilmicosin treatment outcome among calves with signs of bovine respiratory disease, J Am Vet Med Assoc, 239, 129-135 (2011)
- 66) Kohno S, Tateda K, Kadota J, Fujita J, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M : Contradiction between *in vitro* and clinical outcome: intravenous followed by oral azithromycin therapy demonstrated clinical efficacy in macrolide-resistant pneumococcal pneumonia, J Infect Chemother, 20, 199-207 (2014)
- 67) FAO/WHO/OIE : Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance : Scientific assessment Geneva, December 1-5, 2003 <http://www.fao.org/3/bq500e/bq500e.pdf> (2021年4月30日参照)

プロフィール

加藤 敏英

山形市出身

1981年

酪農学園大学卒業後、NOSAI山形へ

2017年3月まで

中央家畜診療所、置賜家畜診療所および家畜診療研究所に勤務。

2017年4月

酪農学園大学獣医学類教授に着任し、現在に至る。

生物動物外科学ユニット担当、附属動物医療センター長