

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



農林水産省平成29年食の安全・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

目 次

● はじめに	1
● 牛呼吸器病の原因病原体・症状・診断・治療・予防	2
● 抗菌剤の選択における留意事項	4
● 呼吸器病治療における抗菌剤使用の考え方	6
● 牛の細菌感染症が適応症となる動物用抗菌薬の有効菌種 ..	8
● 抗菌薬におけるPK/PDパラメータ	10
● 各種抗菌剤のPK/PDパラメータ	12
● アンピシリン・フロロフェニコール投与シミュレーション.....	14
● 動物用抗菌剤の法的規制	15
● 抗菌剤の慎重使用	17
● 抗菌剤の併用	19
● 単剤使用と併用における肺炎症例の治療効果	20
● 牛呼吸器病の起因菌に対する各薬剤の感受性	21
● 牛呼吸器病に対する薬剤別有効率	22
● 呼吸器病牛から分離された <i>M. haemolytica</i> (n=60)の薬剤 感受性	23
● 呼吸器病牛から分離された <i>P. multocida</i> (n=113)の薬剤 感受性	24
● 抗菌剤によるディスク阻止円とMICとの関係	25
● <i>M. haemolytica</i> のエンロフロキサシンに対するMIC分布と 阻止円の分布	26
● <i>P. multocida</i> のエンロフロキサシンに対するMIC分布と阻止 円の分布	27
● 臨床検査標準協会 (CLSI) が規定している阻止円とMICの 判定基準	28
● 牛の呼吸器病原細菌におけるブレイクポイントMIC及び阻止円・	29
● 突然変異阻止濃度 (Mutant Prevention Concentration: MPC) ...	30
● 牛におけるエンロフロキサシンの血漿中薬物濃度動態.....	31
● 牛呼吸器病由来 <i>M. haemolytica</i> と <i>P. multocida</i> のエンロフロ キサシンに対する薬剤感受性試験	33
● 牛の月齢別標準体重値 (kg)	34
● 黒毛和種雌の月齢別標準体重・体高曲線	35
● 黒毛和種去勢牛の月齢別標準体重・体高曲線	36
● ホルスタイン雌の月齢別標準体重・体高曲線	37
● 薬剤耐性 (AMR) をめぐる情勢.....	38
● 薬剤耐性 (AMR) アクションプラン.....	39
● 参考文献	40
● おわりに	41

はじめに

動物用抗菌剤は、家畜の細菌性疾病を治療する重要な資材である。しかし、動物用抗菌剤を使用することで細菌が薬剤耐性を獲得し、その効果が減弱することがある。さらに、家畜の薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人の治療に悪影響を及ぼすことが懸念されている。このような背景から、「**慎重使用**」(抗菌剤を使用すべきかどうかを十分検討し、抗菌剤の適正使用により最大の治療効果を上げ、薬剤耐性菌の選択を最低限に抑えるように使用すること)が国際的に推奨されている。したがって、科学的根拠に基づき適切な抗菌剤を選択し、適切な用法・用量を選択することが重要である。

本ガイドブックは、畜産分野で発生が多く、かつ被害の大きい牛の呼吸器病を対象に、各種抗菌剤の使用実態、治療効果、分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)、薬物動態パラメータ等に基づき、適切な抗菌剤使用に関する情報を提供する目的で作成した。

牛呼吸器病の原因病原体・症状・診断・治療・予防

牛の呼吸器病 (BRDC: Bovine Respiratory Disease Complex) は、輸送や環境変化等に伴うストレス感作(離乳、群編成、寒暖の変化、換気不良等)や、ウイルス・細菌等の病原微生物による感染が複雑に絡み合って発生する。牛の産業界において経済的損失が大きな疾病であり、発症した場合には早期の治療が重要である。特に、*Mannheimia haemolytica* は主要な原因菌と考えられており、単独感染でも斃死に至る恐れがある。

下記にBRDCにおける主要な病原体、一般症状、診断、治療および予防について概略を示す。

原因病原体

ウイルス:

- Bovine Herpesvirus (BHV-1)
- Parainfluenza 3 Virus (PI3)
- Bovine Respiratory Syncytial Virus (BRSV)
- Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV)

細菌・マイコプラズマ類:

- *Mannheimia haemolytica*
- *Pasteurella multocida*
- *Histophilus somni*
- *Trueperella (Arcanobacterium) pyogenes*
- *Mycoplasma bovis*

症状

初期症状として、発熱(39-42℃)、眼結膜の充血、流涙、軽度の発咳、水様鼻汁、下痢便等がみられ、やがて膿性鼻汁となる。その後、一般症状が悪化し、食欲減退(絶食)、沈うつ、チアノーゼ、喘鳴、腹式呼吸を呈し、呼吸困難で横臥する。急性症状を呈して死に至る場合もある。

診断

- 肺の聴診によるラッセル音、喘鳴、気管支音等の確認
- 鼻汁スワブ採取により細菌学的検査
- レントゲン撮影による肺陰影像の確認

治療・予防

- ワクチン接種による予防
- 畜舎の環境整備(換気の促進、清掃、消毒)
- 子牛の保温
- 導入牛の隔離、観察
- 抗菌剤投与による治療

抗菌剤の選択における留意事項

抗菌剤の使用を検討する場合には、次の点を総合的に考慮して抗菌剤を選ぶ必要がある。

- 病勢
- 薬剤感受性試験の結果
- 原因菌に対する薬剤の有効性
- 投与方法
- 組織移行性
- 適正な使用禁止期間・休薬期間
- 過去の使用経験、周辺の地域における感染症の発生状況

薬剤耐性菌の出現を抑えるため、次の点もあわせて考慮する

- 第一次選択薬は、抗菌スペクトルの狭いものを選ぶ。抗菌スペクトルの広い抗菌剤は、多くの薬剤耐性菌を選択する可能性がある。
- 起因菌としてマイコプラズマ以外の一般細菌が疑われる場合には、第一次選択薬としてペニシリン系薬剤の使用が一般的であるが、過去の使用実績等により耐性菌の発生が疑われる場合には、セフェム系、チアンフェニコール系、テトラサイクリン系等の薬剤を使用する。
- 人の医療で重要な抗菌剤であるフルオロキノロン、第3世代セファロスポリン等は、第一次選択薬が無効の場合に第二次選択薬として使用する。
- 投与経路は、可能な限り抗菌剤の腸内細菌への暴露が少ないものを選ぶ。
- 使用した抗菌剤については記録に残し、その後の治療プログラム作成に役立てる。

呼吸器病治療における抗菌剤使用の考え方

感染症治療では、病原菌の分離培養により薬剤感受性試験を実施する必要がある。しかし、実際の現場では、獣医師が緊急を要すると判断した場合には、動物の病状、発病に至った経緯、農場の過去の治療歴等を十分考慮したうえで経験的に初期治療することもやむを得ない。しかし、その場合も並行して菌分離や薬剤感受性試験を行うことを考慮すべきである。

- 耐性菌の発現を阻止し、有効な臨床効果を得るため、承認されている最大用量を使用する。
- 治療効果が認められない場合は、第一次選択薬と異なる系統の薬剤を第二次選択薬として使用する。
- マイコプラズマ感染が疑われる場合は、マクロライド系（15員環以外）、チアンフェニコール系、第二次選択薬としてフルオロキノロン系薬剤などを使用する。

抗菌剤選択フローチャート例

第1次選択薬

第2次選択薬

βラクタム(ペニシリン系)
アンピシリン
ペニシリン 等

βラクタム系(セフェム系)
セファゾリン(第1世代)

フェニコール系
フロルフェニコール
チアンフェニコール

マクロライド系
タイロシン
チルミコシン 等

フルオロキノロン系
エンロフロキサシン
ダノフロキサシン 等

アミノグリコシド系
カナマイシン
ストレプトマイシン

チアンフェニコール系
フロルフェニコール
チアンフェニコール

フルオロキノロン系
エンロフロキサシン
ダノフロキサシン 等

テトラサイクリン系
オキシテトラサイクリン等

βラクタム(セフェム系)
セフチオフル(第3世代)

チアンフェニコール系
フロルフェニコール
チアンフェニコール

βラクタム(セフェム系)
セフチオフル(第3世代)

フルオロキノロン系
エンロフロキサシン
ダノフロキサシン 等

マクロライド系(15員環以外)
タイロシン 等

フルオロキノロン系
エンロフロキサシン
ダノフロキサシン 等

牛の細菌感染症が適応症となる動物用抗菌剤の有効菌種

抗菌薬		略号	グラム陽性菌					グラム陰性菌							適応症	
			Staphylococcus	Streptococcus	Corynebacterium	Fusobacterium	Propionomonas	大腸菌	サルモネラ	Proteus	Klebsiella	Pseudomonas	Mannheimia	Pasteurella		Mycoplasma
ペニシリン系	アモキシシリン	AMPC	○	○				○					○	○		パスツレラ肺炎、肺炎、大腸菌による下痢症
	アンピシリン	ABPC	○	○	○			○	○	○	○		○	○		肺炎、気管支炎、細菌性下痢症、乳房炎、産褥熱、パスツレラ性肺炎
	ベンジルペニシリン	PCG	○	○	○									○		肺炎、気腫疽、放線菌症、乳房炎、産褥熱、気管支炎、細菌性関節炎
セファロスポリン系 (第1世代)	セファゾリン	CEZ	○	○				○	○		○		○			細菌性肺炎、細菌性下痢症、乳房炎、産褥熱
セファロスポリン系 (第3世代)	セフキノム	CQN											○	○		肺炎
	セフトリオフル	CTF				○	○	○					○	○		肺炎、趾間フレグモネ、産褥熱
アミノグリコシド系	カナマイシン	KM	○		○			○	○	○				○		肺炎、気管支炎、細菌性関節炎、乳房炎
	ゲンタマイシン	GM						○	○							子牛の細菌性下痢症
	ストレプトマイシン	SM	○		○			○	○	○	○			○	○	細菌性下痢症、レプトスピラ病、乳房炎
キノロン系	オキシリン酸	OXA						○	○							細菌性下痢症
フルオロキノロン系	エンロフロキサシン	ERFX						○					○	○		肺炎、大腸菌性下痢症、乳房炎
	オルビフロキサシン	OBFX						○					○	○	○	細菌性肺炎、細菌性下痢症
	ダノフロキサシン	DNFX											○	○	○	肺炎
	マルボフロキサシン	MBFX											○	○	○	細菌性肺炎

抗 菌 薬		略 号	グラム陽性菌					グラム陰性菌							適 応 症	
			Staphylococcus	Streptococcus	Corynebacterium	Fusobacterium	Propionomonas	大腸菌	サルモネラ	Proteus	Klebsiella	Pseudomonas	Mannheimia	Pasteurella		Mycoplasma
フェニコール系	チアンフェニコール	TP											○	○	○	細菌性肺炎
	フロルフェニコール	FFC											○	○		細菌性肺炎
ペプチド系	コリスチン	CL						○	○		○					細菌性下痢症
マクロライド系	エリスロマイシン	EM	○	○	○							○	○	○		肺炎、気管支炎、咽喉頭炎
	ツラスロマイシン	TUL												○		細菌性肺炎（ヒストフィルス ソムニ、ウレア
	ガミスロマイシン	GAM												○		プラズマ ディパーサムも有効菌種）
	タイロシン	TS	○	○										○		細菌性肺炎
	チルミコシン	TMS										○	○	○		肺炎、乳房炎、子宮内膜炎
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	OTC	○	○	○			○	○				○	○		肺炎、細菌性下痢症、趾間フレグモーネ、
	クロルテトラサイクリン	CTC	○	○				○	○				○	○		細菌性関節炎、乳房炎
サルファ剤・薬酸拮抗剤	スルファジメトキシ	SDMX														肺炎、細菌性下痢症
	スルファモノメトキシ	SMMX														細菌性腎盂腎炎、子宮内膜炎、
	スルファモノメトキシ/ オルメトプリム	SMMX/ OMP														コクシジウム病、乳房炎
その他	ピコザマイシン	BCM						○	○							肺炎、細菌性下痢症、コクシジウム病
	ホスホマイシン	FOM	○					○	○	○		○	○			パスツレラ性肺炎、大腸菌性下痢症、サルモネラ症

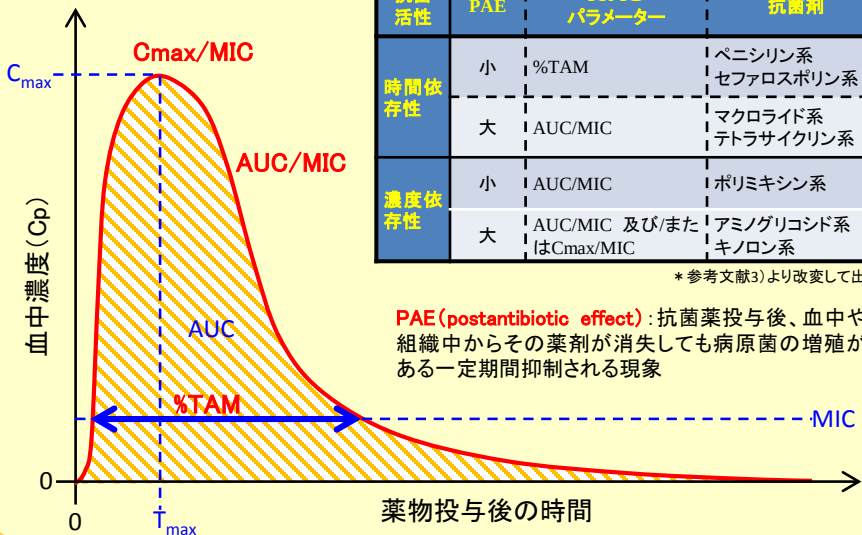
細菌性呼吸器病に使用する抗菌剤を赤で示した。○は有効菌種を示す。出典：1) 及び2) より 平成30年2月現在

抗菌剤におけるPK/PDパラメータ

生体に投与した抗菌剤の有効性は、薬物動態学(Pharmacokinetics: PK)および薬力学(Pharmacodynamics: PD)における各種パラメーターと関連している。これら両者のパラメータを組み合わせたものに以下の**PK/PDパラメータ**がある。

- **C_{max}/MIC**: 最小発育阻止濃度(MIC)に対する最高血中濃度(C_{max})の比率
- **AUC/MIC**: MIC値に対する血中濃度曲線下面積(AUC)の比率
- **%TAM**: MIC値以上の血中濃度を示す時間の割合

臨床効果は、濃度依存性に効果を示す抗菌薬ではC_{max}/MICやAUC/MICに関連し、時間依存性抗菌薬では%TAMに関連する。



* 参考文献3) より改変して出典

PAE (postantibiotic effect): 抗菌薬投与後、血中や組織中からその薬剤が消失しても病原菌の増殖がある一定期間抑制される現象

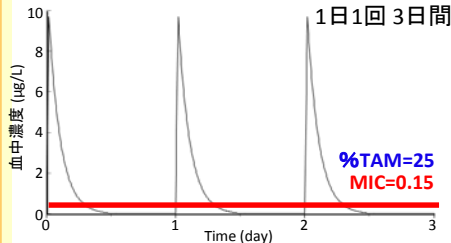
各抗菌剤のPK/PDパラメータ

抗菌薬	作用	抗菌効果	投与量* (mg/kg)	半減期 (h)	Cmax (μ g/mL)	Tmax (h)	AUC (h・ μ g/mL)	備考	出典 (p40 参照)
ベンジル ペニシリン	殺菌	時間依存性 %TAM	4 (p.o.)	1.6	0.056	2.3	0.362		4)
アンピシリン	殺菌	時間依存性 %TAM	10 (i.m.)	1.5	10.8	0.5			5)
アモキシシ リン	殺菌	時間依存性 %TAM	15 (i.m.)	8.4	1.2	0.6	35.2	搾乳牛使用不可	1)
チアンフェニ コール	静菌	時間依存性 %TAM	30 (p.o.)	4.8	3.5	4.5	48.6	搾乳牛使用不可	6)
フロルフェニ コール	静菌	時間依存性 %TAM	10 (i.m.)	19.2	1.2	2.0		搾乳牛使用不可	5)
オキシテトラ サイクリン	静菌	AUC/MIC	20 (i.m.)	22.4	5.2	2.8	168.0		7)
クロルテトラ サイクリン	静菌	AUC/MIC	20 (p.o.)		2.4	4.0			1)
タイロシン	静菌	時間依存性 %TAM	5 (i.m.)		0.7	4.0			1)
チルミコシン	静菌	時間依存性 %TAM	10 (s.c.)	30.8	0.55	4.3	17.3	・生後15ヶ月まで ・i.v.で投与しない ・人に投与しない***	8)

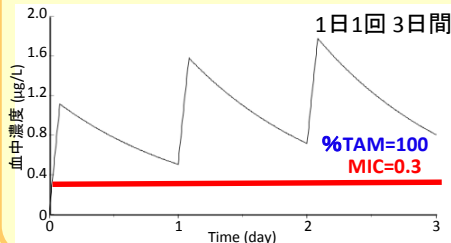
* パラメータを求めた際の薬物投与量; **半減期、CmaxおよびTmaxより算出(出典:14); ***海外において本剤のヒトへの誤注射による死亡が報告されている。

抗菌薬	作用	抗菌効果	投与量* (mg/kg)	半減期(h)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC (h・μg/mL)	備考	出典 (p40参照)
カナマイシン	殺菌	濃度依存性 Cmax/MIC	10 (i.m.)		30.0	1.0			9)
セファゾリン	殺菌	時間依存性 %TAM	5 (i.m.)	0.92	8.5	0.5			5)
セフキノム	殺菌	時間依存性 %TAM	1 (i.m.)	2.5	3.0	2.0	19.0		10)
セフトオフル	殺菌	時間依存性 %TAM	4 (i.m.)		26.0	0.83			1)
エンロフロキサシン	殺菌	濃度依存性 Cmax/MIC AUC/MIC	5 (s.c.)	2.6	0.6	1.4	3.19		11)
オルビフロキサシン	殺菌	濃度依存性 Cmax/MIC AUC/MIC	5 (i.m.)	2.4	2.0	1.0	10.1		12)
マルボフロキサシン	殺菌	濃度依存性 Cmax/MIC AUC/MIC	2 (i.m.)	7.7	1.5	0.79	17.2**		1)
ダノフロキサシン	殺菌	濃度依存性 Cmax/MIC AUC/MIC	1.25 (i.m.)	3.4	0.35	1.0	2.09**		1)
ホスホマイシン	殺菌	時間依存性 %TAM	20 (i.m.)	2.2	10.2	3.0	58.4		13)、23)

アンピシリン投与シミュレーション



フロルフェニコール投与シミュレーション



アンピシリンは、半減期が短く、フロルフェニコールは半減期が長い薬剤である。

1日1回の投与でのアンピシリン%TAM = 25%、フロルフェニコール%TAM = 100%であった。

抗菌剤使用に当たってはPK/PDパラメータ(前ページ参考)にも留意が必要である。

牛の体重: 500 kg

投与量: 10 mg/kg/回としてシミュレーション

(吸収過程はTmaxを2時間となるように固定し、それ以降は1次消失速度モデルに従ってシミュレーションを行った)

赤線: *P. multocida*におけるMIC

※MICは*P. multocida*のMIC₉₀ (出典: 14)とヒトにおけるタンパク結合率(出典: 15、16)を参考に算出し、アンピシリンMIC=0.15 µg/mL、フロルフェニコールMIC=0.3 µg/mLとした。

動物用抗菌剤の法的規制

牛を含む動物用の抗菌剤は、「要指示医薬品」となっている。そのため、飼養者が抗菌剤を入手するには、獣医師の処方箋や指示書が必要である(要指示医薬品制度)。また、獣医師は、指示書を発行するには、対象動物を自ら診察する必要がある(要診察医薬品制度)。さらに、畜産物中に使用した薬剤が残留することを防止するため、動物用抗菌剤が使用できる動物、用法・用量、使用禁止期間などが法令で規制されている(使用規制制度)。なお、クロラムフェニコールのように獣医師であっても食用動物に使用できない抗菌剤等があるので注意が必要である。

要指示医薬品制度または使用規制制度の違反には3年以下の懲役か300万円以下の罰金またはその両方、また、要診察医薬品制度の違反には20万円以下の罰金という罰則が法律で定められていることに注意が必要である。



獣医師

**要診察医薬品制度
(獣医師法)**

診断に基づいた
指示書の発行



**使用規制制度
(医薬品医療機器等法)**

使用基準に従って動物用
抗菌剤を使用



生産者

**要指示医薬品制度
(医薬品医療機器等法)**

動物用医薬品販売業者

獣医師の指示書を受
けて動物用抗菌剤を
発注



獣医師による指示書が
ある場合にのみ動物用
抗菌剤を販売



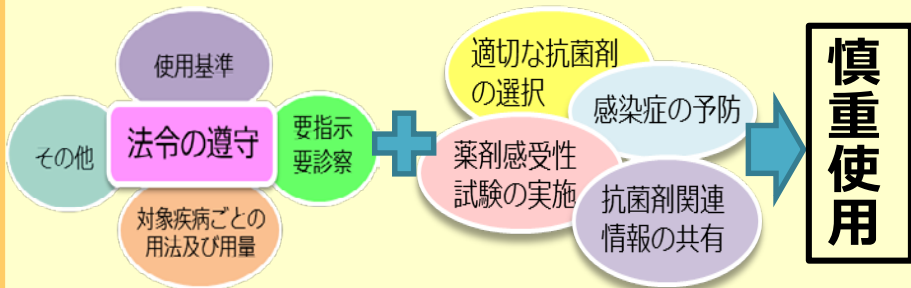
抗菌剤の慎重使用

「慎重使用」とは、抗菌剤を使用すべきかどうかを十分検討した上で、抗菌剤の「適正使用」により最大限の効果を上げ、薬剤耐性菌の選択を最小限に抑えるように使用すること。

慎重使用の目標

- 家畜での薬剤耐性菌の選択及び伝播を極力抑えること
- 家畜から人への薬剤耐性菌又は薬剤耐性決定因子の伝播を抑え、人の医療に使用する抗菌性物質製剤の有効性を維持すること
- 家畜での抗菌剤の有効性を維持すること

適正使用



抗菌剤の併用

抗菌剤の併用は、獣医師の責任で実施できるが、次の注意点を考慮する必要がある。そのため、抗菌剤の併用は、極力避けるべきである。

- 毒性の増強により副作用の出現を助長する
- 有効性を阻害するような薬理学的拮抗をもたらす
- 使用禁止期間・休薬期間に影響を与える

単剤使用と併用における肺炎症例の治療効果

治療日数

区分	症例数	平均治療日数
単剤	161	3.84
併用	59	5.60

有効率

区分	症例数	有効数	有効率(%)
単剤	161	119	73.9
併用	59	37	62.7

出典:14)より

肺炎症例を単剤で治療した治療期間と効果（有効率）は十分認められている。2剤以上の抗菌剤を併用して治療しても改善されていない。

牛呼吸器病の起因菌に対する各薬剤の感受性

以下に示す表は、牛呼吸器病に対して第一次選択薬の抗菌剤を単剤で使用的した場合の有効率を示す。また、呼吸病牛から分離した *Mannheimia haemolytica* および *Pasteurella multocida* に対する各抗菌剤の感受性(MIC値、ブレイクポイント、耐性株の発現率)を調査した結果についても併せて示す。

- MIC範囲は、測定した細菌のMICの最小値と最大値を示す。
 - MICが低値に分布する薬剤は効果が期待でき、高値に分布する薬剤は効果が期待できない。
 - MICが広範囲に分布する薬剤は、耐性菌が存在することが考えられる。
- MIC₅₀およびMIC₉₀は、それぞれ50%および90%の菌株の発育を阻止したMICを示す。
 - MIC₉₀ が低い場合には、大部分の株が感性(一部耐性菌が出現している場合もある)、MIC₅₀ が高い場合には、大部分が耐性化していると判断できる。
 - MIC₉₀ とMIC₅₀ の幅が広い場合には、耐性株が増加、あるいは、耐性化傾向にあると考えられる。

牛呼吸器病に対する薬剤別有効率

系統	成分	症例数	有効症例数	有効率
β-ラクタム(ペニシリン系)	ペニシリン	4	2	50%
	アンピシリン	25	15	60%
β-ラクタム(セファロスポリン系)	セファゾリン	6	5	83%
フェニコール系	フロルフェニコール	64	45	70%
マクロライド系	タイロシン	5	4	80%
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	24	19	79%

抗菌剤投与による治療効果は、動物用抗菌剤研究会による「牛の細菌性肺炎を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準」に基づき判定した。但し、臨床現場での獣医師による治療終了の判断は、抗菌剤研究会基準より低い場合も見られるため、判定基準は、50%以上を「有効」とした。なお、治療に関わる条件等が一定ではないため、抗菌剤の有効性は有効率から単純に比較は出来ないことに留意する必要がある。出典：(14)より

呼吸器病牛から分離された*M. haemolytica* (n=60)の薬剤感受性

薬剤	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	ブレイク ポイント	耐性%
エンロフロキサシン	0.015 – 0.5	0.03	0.5	2*	0
オルビフロキサシン	0.08 – 1	0.03	0.5		
アンピシリン	≤0.06 - >256	0.12	128	8	13.3
セフキノム	≤0.004 - 0.06	0.03	0.06		
セファゾリン	0.12 - 4	0.5	2		
セフトオフル	≤0.004 - 0.25	0.015	0.015	8*	0
フロルフェニコール	0.5 – 32	0.5	2	8*	3.3
チアンフェニコール	1 - >256	2	1	32	3.3
テトラサイクリン	0.5 – 64	0.5	32	8*	16.7
カナマイシン	4 - >256	4	>256	64	16.7
ゲンタマイシン	1 – 2	4	8		
タイロシン	16 – 128	32	128		
エリスロマイシン	2 – 4	4	4		
S/T (ST合剤)	0.3/0.015 - >76/4	1.2/0.06	1.2/0.06	76/4	13.3

* は、臨床検査標準協会(CLSI)に規定されたものを示し、無印は微生物学的に設定した。出典:14)より

呼吸器病牛から分離された*P. multocida*(n=113)の薬剤感受性

薬剤	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	ブレイク ポイント	耐性%
エンロフロキサシン	≤0.004 – 2	0.008	0.03	2*	0.8
オルビフロキサシン	≤0.004 – 2	0.008	0.12		
アンピシリン	≤0.06 – 4	≤0.06	0.12		
セフキノム	≤0.004 - 0.12	0.008	0.03		
セファゾリン	0.06 – 4	0.5	1		
セフトリオフル	≤0.004 - 0.008	≤0.004	≤0.004	8*	0
フロルフェニコール	0.5 – 5	0.12	0.25	8*	0
チアンフェニコール	0.06 – 1	0.25	0.5		
テトラサイクリン	0.03 – 32	0.25	1	8*	6.2
カナマイシン	0.06 – 128	4	16	64	3.5
ゲンタマイシン	0.12 – 8	2	4		
タイロシン	0.05 – 128	8	32		
エリスロマイシン	0.06 – 16	1	4		
S/T (ST合剤)	0.3/0.015 - >76/4	0.6/0.03	2.38/0.12	76/4	0.8

* は、臨床検査標準協会(CLSI)に規定されたものを示し、無印は微生物学的に設定した。出典:14)より

抗菌剤によるディスク阻止円とMICとの関係

薬剤感受性試験には、寒天平板希釈法や微量液体希釈法があり、これらの方法によりMIC値を決定する。一方、臨床現場では労力や経済性から、専らディスク法が実施されている。この方法は、抗菌剤による阻止円径に基づき薬剤の感受性を定性的に判定するものである。

MICと阻止円径には、関連性があることが知られている。下記には、*Mannheimia haemolytica* および *Pasteurella multocida* におけるエンロフロキサシンのMICと阻止円径との関係を示す。

M. haemolytica のエンロフロキサシンに対する
MIC分布と阻止円の分布

		阻止円直径(mm)																																								
		≤6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	計					
MIC (μg/ mL)	16		2	1																																			3			
	8																																									
	4																																									
	2																																									
	1																																									
	0.5													2	3	3	2	1																				11				
	0.25															1	1	1				1																4				
	0.125																				1																	1				
	0.063																		1						2			1										4				
	0.031																		1	1	6	4	6	2		2	2				1							25				
	≤0.015																																									
計		2	1										2	3	4	3	2	2	1	6	6	6	2	2	2	2	1				1							48				

出典:14)より

P. multocida のエンロフロキサシンに対する MIC分布と阻止円の分布

		阻止円直径 (mm)																																																								
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	計														
MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	8																																																									
	4	1																																													1											
	2								1																																						1											
	1																																																									
	0.5																																																									
	0.25														1																																1											
	0.125										1						2									1	1																				5											
	0.063														2				1																												3											
	0.031																																																									
	≤ 0.015																				1	3	4	2	1	1	4	4	4	2	1	3	2	2	1				1					1		37												
計	1								1		1			3		2		1	1	3	4	2	1	2	5	4	4	2	1	3	2	2	1					1					1		48													

出典:14)より

臨床検査標準協会(CLSI)が規定している 阻止円とMICの判定基準

抗菌剤	ディスク 内容	阻止円径(mm)			MICブレイクポイント($\mu\text{g/mL}$)		
		S	I	R	S	I	R
ペニシリンG	—	—	—	—	≤ 0.25	0.5	≥ 1
セフトオフル	30 μg	≥ 21	18-20	≤ 17	≤ 2	4	≥ 8
ダノフロキサシン	5 μg	≥ 22	—	—	≤ 0.25	—	—
エンロフロキサシン	5 μg	≥ 21	17-20	≤ 16	≤ 0.25	0.5-1	≥ 2
ガミスロマイシン	15 μg	≥ 15	12-14	≤ 11	≤ 4	8	≥ 16
ツラスロマイシン	30 μg	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 16	32	≥ 64
チルミコシン	15 μg	≥ 14	11-13	≤ 10	≤ 8	16	≥ 32
フロルフエニコール	30 μg	≥ 19	15-18	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8
テトラサイクリン	—	—	—	—	≤ 2	4	≥ 8

出典: 17) より

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

S: 感性、I: 中間、R: 耐性

各薬剤のブレイクポイントは、*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* を対象としている。ただし、ダノフロキサシンは *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* のみを、チルミコシンは *Mannheimia haemolytica* のみを対象としたブレイクポイントである。

牛の呼吸器病原細菌における ブレイクポイントMIC及び阻止円径

抗菌剤	CLSI* ブレイクポイント MIC (μg/mL)			臨床的ブレイクポイント MIC(μg/mL) **		臨床的ブレイクポイント 阻止円径(mm) ***	
	S	I	R	S	R	S	R
アンピシリン	—	—	—	≤0.12	≥0.25	≥34	≤26
エンロフロキサシン	≤0.25	0.5-1	≥2	≤0.06	≥0.12	≥32	≤23
テトラサイクリン	≤2	4	≥8	≤1	≥2	≥31	≤27
フロルフェニコール	≤2	4	≥8	≤2	≥4	≥31	≤28

表中の臨床的ブレイクポイントは、3菌種 (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*) におけるMIC分布と臨床効果に基づいて設定した。

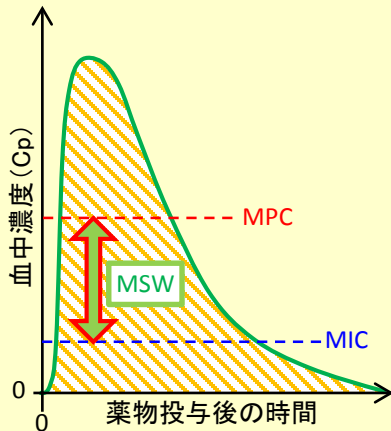
*CLSI (臨床検査標準協会) ガイドラインに規定されたブレイクポイント

** 臨床試験の有効性に基づき設定 (出典: 18より)

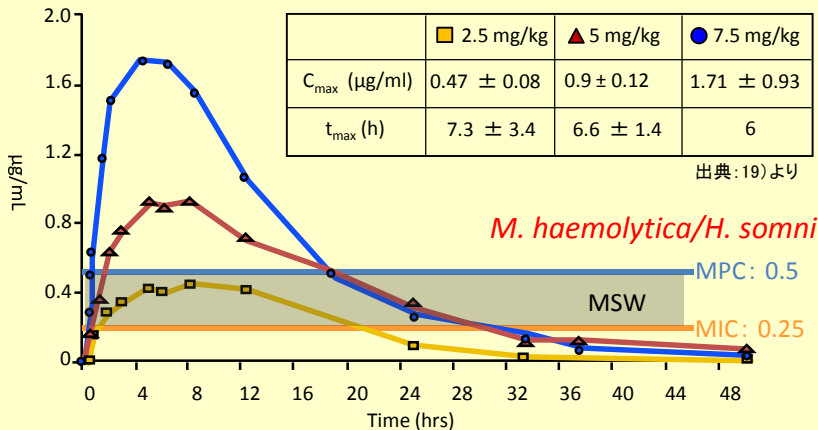
*** 臨床的ブレイクポイントから算出した阻止円径 (出典: 18より)

突然変異株阻止濃度 (Mutant Prevention Concentration: MPC)

耐性菌の選択を防ぐ場合には、MIC以上の濃度でも不十分であり、耐性菌の増殖も抑制する濃度であるMPC以上の血漿中濃度を維持することが重要である。薬物濃度が、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おそれがある。

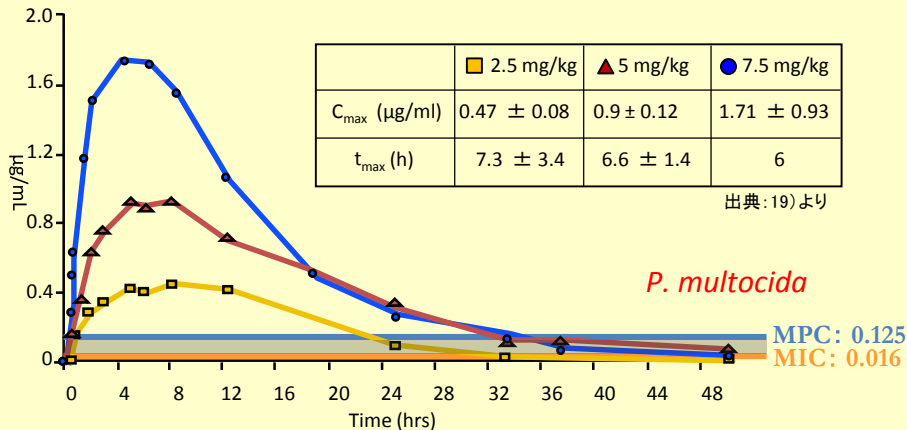


牛におけるエンロフロキサシンの血漿中薬物濃度動態



* エンロフロキサシンは、2.5、5.0、7.5 mg/kgにて皮下投与した。*M. haemolytica* および *H. somni* に対するMPCおよびMICを図中に示した(出典: 19)より)。

牛におけるエンロフロキサシンの血漿中薬物濃度動態



* エンロフロキサシンは、2.5、5.0、7.5 mg/kgにて皮下投与した。*P. multocida* に対する MPC および MIC を図中に示した(出典: 19より)。

牛呼吸器病由来 *M. haemolytica* と *P. multocida* の エンロフロキサシンに対する薬剤感受性試験

抗菌薬	菌種	ブレイク ポイント	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性率(%)
エンロフロキサシン	<i>M. haemolytica</i>	2	<0.06	1	8.0
	<i>P. multocida</i>		<0.06	<0.06	0

* *M. haemolytica* 50株、*P. multocida* 50株を供試。ブレイクポイントは、臨床検査
標準協会(CLSI)に規定されたものを示す。出典:20)より

低用量でエンロフロキサシンを使用した場合

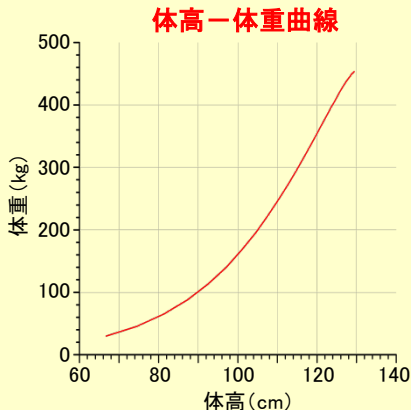
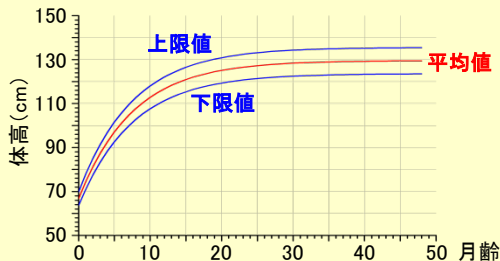
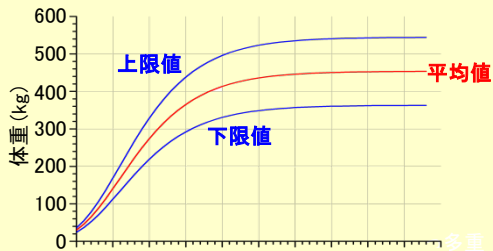
[MPC以下の濃度になる *M. haemolytica*  8%で耐性株
 [MPC以上の濃度になる *P. multocida*  耐性株の分離無し

牛の月齢別標準体重値(kg)

月齢	肥育牛 去勢 (黒毛和種)	肥育牛 雌 (黒毛和種)	乳牛 雌 (ホルスタイン)
生時	—	29.9	40.0
1月	—	45.6	56.3
2月	—	65.1	76.5
3月	—	87.9	98.6
4月	—	113.4	122.2
5月	148.1	140.5	146.9
6月	178.1	168.5	172.4
8月	242.4	223.7	224.6
10月	308.4	273.8	276.9
12月	372.9	316.4	327.5
14月	432.9	350.6	375.1
16月	486.8	377.6	418.8
18月	533.8	398.0	458.0
24月	635.2	428.9	540.3
30月	691.2	446.0	582.1
36月	—	451.0	609.4
42月	—	452.8	—
48月	—	453.5	651.2
60月	—	—	680.0

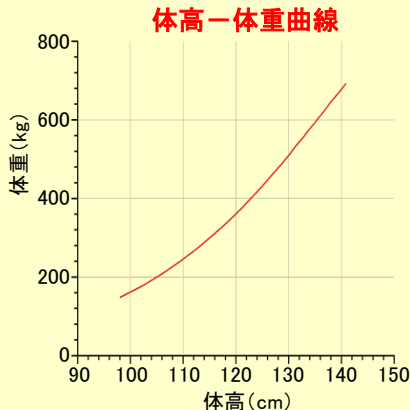
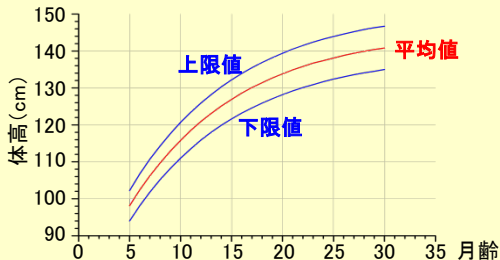
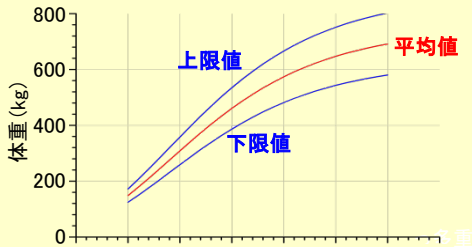
出典：21), 22)より

黒毛和種雌の月齢別標準体重・体高曲線



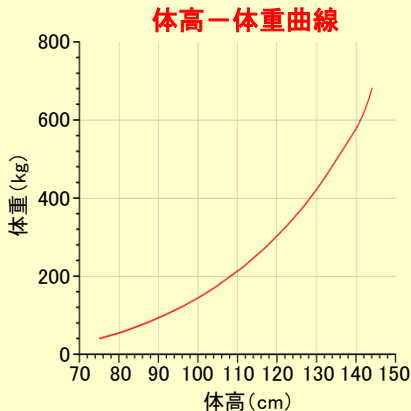
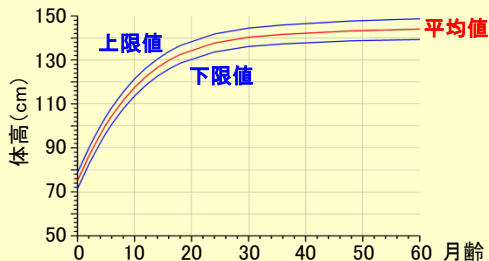
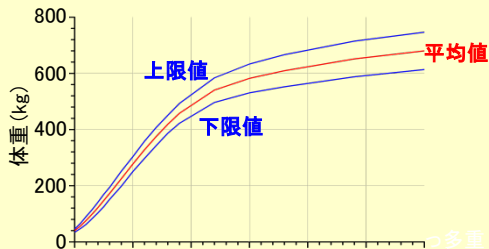
各グラフは日本飼養標準肉用牛（2008年版）のデータに基づき作成した（出典：21）

黒毛和種去勢牛の月齢別標準体重・体高曲線



各グラフは日本飼養標準肉用牛（2008年版）のデータに基づき作成した（出典：21）

ホルスタイン雌の月齢別標準体重・体高曲線



各グラフは日本ホルスタイン登録教会のデータに基づき作成した(出典: 22)

薬剤耐性(AMR)をめぐる情勢

背景

- 抗菌剤が効かない薬剤耐性菌による感染症が世界的に拡大
- 一方で、新規の抗菌剤の開発は近年停滞
⇒ 何も対策を取らない場合、2050年には薬剤耐性感染症により世界で1000万人死亡との推定(OECDレポート)

国際社会の動向

- WHOは、2015年5月のWHO総会で薬剤耐性に対する国際行動計画を採択
- G7は、2016年のエルマウサミットで、薬剤耐性対策を推進することで一致
⇒ 2016年4月のG7新潟農業大臣会合、5月の伊勢志摩サミットにおいても主要議題の一つとしてAMR対策について議論
- 2016年9月の国連総会では、AMRに関するハイレベル会合が開催

わが国の対応

- これまで、人の医療、畜水産、食品安全の各分野において、サーベイランス(耐性菌の監視)、抗菌剤の適正使用等の取組を実施
- 2016年4月の関係閣僚会議で国家行動計画(アクションプラン)を策定。分野横断的な取組(人と動物等の保健衛生の一体的な推進=ワンヘルス・アプローチ)を推進するとともに、国際協力を推進。

薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン

National action plan on antimicrobial resistance

- 2016年に策定した我が国の「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン」では、6つの分野を対策の柱として、5年間(2016年～2020年)に実施すべき取組を記載している。(特に③、④は臨床現場の獣医師の取組が重要)
 - ① 普及啓発・教育
 - ② 動向調査・監視
 - ③ 感染予防・管理 (適切なワクチン接種等により感染症を予防し、抗菌剤の使用機会を削減)
 - ④ 抗微生物剤の適正使用 (抗菌剤の慎重使用を徹底)
 - ⑤ 研究開発・創薬
 - ⑥ 国際協力
- アクションプランでは、動物に関する成果指標を下記のように設定している。

指標菌(大腸菌)の薬剤耐性率(肉用牛、豚及び肉用鶏の平均)		
指 標	2014年	2020年(目標値)
テトラサイクリン耐性率	45%	33%以下
第3世代セファロスポリン耐性率	1.5% (G7各国とほぼ同水準)	2020年における G7各国の数値と同水準
フルオロキノロン耐性率	4.7% (G7各国とほぼ同水準)	2020年における G7各国の数値と同水準

参考文献

- 1) 動物用抗菌剤マニュアル第2版, 動物用抗菌剤研究会編, インターズー, 2013.
- 2) 動物医薬品検査所データベース (http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
- 3) Clin. Microbiol. Rev., 20: 391-408, 2007.
- 4) J. Vet. Pharmacol. Therap., 24: 161-169, 2001.
- 5) 平成29年度抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業報告書.
- 6) 動物用医薬品評価書・フロルフェニコールの食品健康影響評価について, 食品安全委員会, 2007.
- 7) J. Vet. Pharmacol. Therap., 23: 345-352, 2000.
- 8) J. Vet. Pharmacol. Therap., 34: 583-587, 2010.
- 9) 動物用医薬品評価書・カナマイシンの食品健康影響評価について, 食品安全委員会, 2007.
- 10) 動物医薬品評価書セフキノム, 食品安全委員会, 2008.
- 11) Vet. Res. Commun., 32: 275-279, 2008.
- 12) 日獣会誌, 51: 13-18, 1998.
- 13) アンピシリンの食品健康影響評価について(案), 食品安全委員会, 2006.
- 14) 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.
- 15) アンピシリン インタビューフォーム 大塚製薬(2011)
- 16) Varma KJ et. al. Pharmacol. Ther. Aug;17(4):253-8 (1994)
- 17) Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals; Second Informational Supplement. CLSI document VET01-S2. Wayne, PA: Clinical and laboratory Standards Institute; 2013.
- 18) 平成27年度抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業報告書.
- 19) 薬剤耐性菌とMutant Prevention Concentration, バイエル薬品株式会社動物用薬品事業部, 2009.
- 20) 平成23年度抗菌剤物質薬剤耐性菌評価情報整備事業報告書.
- 21) 日本飼養標準肉用牛(2008年版), 社団法人中央畜産会, 2009.
- 22) 日本ホルスタイン登録教会 (<http://hcaj.lin.gr.jp/04/4-5.htm>).
- 23) Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 34: 737-744, 2015

おわりに

本ガイドブックは、農林水産省「抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業（平成25～29年度）」において調査した各種抗菌剤の使用実態、治療効果、分離菌に対するMIC等のデータに基づき、牛の呼吸器病における適切な抗菌剤使用に関する情報を提供する目的で、平成28年3月に第1版を、さらに各種情報を更新、追加して改定第2版を作成した。実際の臨床現場において、本ガイドブックが適切な抗菌剤の選択並びに治療計画の一助となり、抗菌剤の慎重使用が推進されれば幸いである。

平成30年3月

農林水産省

平成27年度食の安全・消費者の信頼確保対策事業

平成29年度生産資材安全確保対策委託事業

抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業

検討委員（50音順・敬称略）

平成27年度食の安全・消費者の信頼確保対策事業

浅井 鉄夫（岐阜大学大学院連合獣医学研究科）

臼井 優（酪農学園大学獣医学群獣医学類）

海野 年弘（岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科）

大林 哲（十勝農業共済組合幕別家畜診療所）

加藤 敏英（酪農学園大学獣医学群獣医学類）

金澤 朋美（宮城県農業共済組合中央家畜診療センター）

田村 豊（酪農学園大学獣医学群獣医学類）

原田 和記（鳥取大学農学部共同獣医学科）

保木 秀一（岐阜県農業共済組合連合会家畜診療センター）

平成29年度生産資材安全確保対策委託事業

浅井 鉄夫（岐阜大学大学院連合獣医学研究科）

臼井 優（酪農学園大学獣医学群獣医学類）

海野 年弘（岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科）

江口 修（JA愛知経済連農畜産物衛生研究所）

大井 宗孝（有限会社豊浦獣医科クリニック）

大場 恵典（岐阜大学応用生命科学部共同獣医学科）

加藤 敏英（酪農学園大学獣医学群獣医学類）

田村 豊（酪農学園大学動物薬教育研究センター）

原田 和記（鳥取大学農学部共同獣医学科）

丹羽 隆（岐阜大学医学部付属病院）

