

平成 30 年度の動物用医薬品の事故防止・被害対応業務において収集した病性鑑定由来細菌の性状及び薬剤感受性調査の概要

動物用医薬品の使用に伴う事故防止・被害対応業務において、平成 30 年度に収集した病性鑑定由来の大腸菌、パスツレラ・ムルトシダ、アクチノバシラス・プルロニューモニエ及び豚丹毒菌について、動物由来耐性菌モニタリング (JVARM) として薬剤感受性試験成績を取りまとめたので、その概要とアクチノバシラス・プルロニューモニエ及び豚丹毒菌についての血清型別等の調査成績の概要を報告する。

薬剤感受性試験には、臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) に準拠した微量液体希釈法を用い、収集した各種菌株の動物用抗菌性物質の最小発育阻止濃度 (MIC) 値を測定した。供試した抗菌性物質の種類及び略称を表 1 に示した。ブレイクポイント (BP、耐性限界値) として、CLSI のガイドラインまたは微生物学的 BP の値を採用した。なお、パスツレラ・ムルトシダ、アクチノバシラス・プルロニューモニエ及び豚丹毒菌で採用している微生物学的 BP は、平成 28 年度及び平成 29 年度の収集菌株で決定した暫定的 BP を採用した。

アクチノバシラス・プルロニューモニエの血清型別は、菌株の加熱抽出抗原を用いた寒天ゲル内沈降反応により行った。寒天ゲル内沈降反応で型別できなかった株についてはマルチプレックス PCR により型別を行った。また、豚丹毒菌の血清型別は、菌株の加熱抽出抗原を用いた寒天ゲル内沈降反応により行った。

1. 大腸菌

38都道府県から提供された259株（牛由来87株、豚由来121株及び鶏由来51株）の薬剤感受性試験には、表 2 に示した12薬剤を供した。ストレプトマイシン (SM) のみBPがCLSIで規定されていないため、JVARMで採用している微生物学的BPを用いた。供試薬剤に対する耐性状況は、テトラサイクリン (TC、66.8%)、アンピシリン (ABPC、57.1%) 及びSM (54.8%) では50%以上の耐性率が認められたのに対し、シプロフロキサシン (CPFX、20.1%)、ゲンタマイシン (GM、10.0%) 及びセフトキシム (CTX、6.9%) では6.9～20.1%の耐性率であった。

2. パスツレラ・ムルトシダ

27 道府県から提供された 138 株（牛由来 95 株及び豚由来 43 株）の薬剤感受性試験には、表 3 に示した 13 薬剤を供した。BP を設定した薬剤のうち、ABPC 及び TC は CLSI の BP を用い、その他の薬剤については微生物学的 BP を採用した。供試薬剤に対する耐性状況は、ナリジクス酸 (NA ; 39.1%) 及び SM (21.0%) で 20%以上の耐性率が認められ、次いで ABPC (19.6%)、TC (18.8%)、クロラムフェニコール (CP、11.6%)、及びカナマイシン (KM、11.6%) において 11.6～19.6%の耐性率が認められ、セファゾリン (CEZ、8.7%)、コリスチン (CL、4.3%) 及びスルファメトキサゾール／トリメトプリム (ST、2.2%) においては 10%未満と低い耐性率で維持されていた。

3. アクチノバシラス・プルロニューモニエ

17道府県から提供された豚由来30株中29株（1株は発育しなかったため試験不実施）の血清型は、2型が25株（86.2%）と最も多く、次いで6型が2株（6.9%）、7型及び15型が

それぞれ1株（3.5%）であり、1型及び5型は分離されなかった。（表4）。

アクチノバシラス・プルロニューモニエ29株の薬剤感受性試験には、表5に示した13薬剤を供した。BPを設定した薬剤のうち、ABPC及びTCについてはCLSIに規定されたBPを採用し、その他の薬剤については微生物学的BPを採用した。供試薬剤に対する耐性状況は、TC（37.9%）で30%以上の耐性率が認められたが、KMでは13.8%、ABPCでは6.9%であった。またCEZ、CL及びCPでは耐性株は認められず、感受性が維持されていた。

4. 豚丹毒菌

平成30年度に2県から提供された2株の豚丹毒菌の血清型別は、1a型及び2型が1株ずつであった（表6）。

薬剤感受性試験には、表7に示した8薬剤を供した。BPを設定した薬剤のうち、エリスロマイシン（EM）についてはCLSIに規定されたBPを採用し、その他の薬剤については微生物学的BPを採用した。BPが設定された薬剤であるTC、NA、CPFX及びEMについては、2株とも感受性であった。ABPCに対しては、MICは ≤ 0.12 及び $0.25\mu\text{g/mL}$ であり、感受性が維持されていた。なお本年度は供試株が2株と少ないためいずれの値も参考値として示す。

5. まとめ

本調査において、平成30年度に提供された病性鑑定由来の牛、豚及び鶏由来の大腸菌、牛及び豚由来のパスツレラ・ムルトシダ、豚由来のアクチノバシラス・プルロニューモニエ及び豚丹毒菌を調査対象として薬剤感受性を調べた。アクチノバシラス・プルロニューモニエ及び豚丹毒菌については血清型別も実施した。

大腸菌は、供試薬剤のうち、ABPC、SM及びTCでは50%を超える耐性率であったが、CTX及びGMでは10%以下の耐性率であった。

パスツレラ・ムルトシダは、NA及びSMでは20%を超える耐性率であったが、CEZ、CL及びSTでは10%未満の耐性率であった。

アクチノバシラス・プルロニューモニエは、血清型は2型が86.2%と最も多く、次いで6型が6.9%、7型及び15型がそれぞれ3.5%であり、1型及び5型は分離されなかった。薬剤感受性試験ではTCでは30%を超える耐性率であったが、ABPC、CEZ、CL及びCPは全株でMICがBP未満であり、感受性であった。

豚丹毒菌は、提供された株が2株と少なく、血清型別は1a型及び2型が1株ずつであり、これまでの国内分離株における状況と比較するのは困難であった。薬剤感受性試験では株数が少ないため参考値であるが、BPが設定された全ての薬剤についてMICがBP未満であった。またABPCではMICが ≤ 0.12 及び $0.25\mu\text{g/mL}$ であった。

動物用抗菌性物質製剤を家畜の健康を守るための重要な資材として今後も必要な場合に使用できるようにするためには、産学官連携の下に獣医師、家畜保健衛生所、製造販売業者、店舗販売業者及び生産者等の関係者間で動物用抗菌性物質製剤の使用や薬剤感受性の状況について情報を共有し、「動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について」（平成25年12月24日付け畜水産安全管理課長通知）に基づき、①適切な飼養衛生管理により感染症を予防して動物用抗菌性物質製剤の使用機会を減らすこと、②適

切に病性を把握して診断すること、③薬剤感受性試験の結果等を踏まえて、適切な動物用抗菌性物質製剤を選択して使用することが重要である。なお、農林水産省では動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に資する取組みの一つとして、公益社団法人日本動物用医薬品協会及び製造販売業者等関係各所と連携し、動物用の薬剤感受性ディスクの普及を進めている。取組み状況については動物医薬品検査所ホームページの「動物用の薬剤感受性ディスク一覧」(https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p7.html)を参照してください。

表 1 供試薬剤の種類及び略号

略号	薬剤
ABPC	アンピシリン
CEZ	セファゾリン
CL	コリスチン
CTX	セフトキシム
CP	クロラムフェニコール
CPFX	シプロフロキサシン
EM	エリスロマイシン
GM	ゲンタマイシン
KM	カナマイシン
MEPM	メロペネム
NA	ナリジクス酸
SM	ストレプトマイシン
ST	スルファメトキサゾール／トリメトプリム
TC	テトラサイクリン

表2 平成30年度に病性鑑定材料から分離された大腸菌における薬剤耐性菌の分布 (%)

薬剤	BP ($\mu\text{g/mL}$)	H30			総計 n=259	H29	H28
		牛 n=87	豚 n=121	鶏 n=51		総計 n=249	総計 n=225
ABPC*	32	51.7	62.8	52.9	57.1	57.8	55.6
CEZ*	8	17.2	21.5	17.6	19.3	24.5	24.0
CTX**	4	9.2	3.3	11.8	6.9	5.6	5.3
SM*	32	57.5	54.5	51.0	54.8	63.5	62.2
GM*	16	10.3	13.2	2.0	10.0	15.3	15.6
KM*	64	28.7	32.2	27.5	30.1	34.1	36.9
TC**	16	58.6	70.2	72.5	66.8	69.5	74.2
NA**	32	33.3	33.1	35.3	33.6	45.0	39.6
CPFX**	4	21.8	22.3	11.8	20.1	22.1	16.9
CL*	4	11.5	35.5	2.0	20.8	32.9	31.1
CP**	32	31.0	57.0	21.6	41.3	41.4	42.7
ST*,***	76/4	42.5	52.9	19.6	42.9	43.0	41.3

* 牛、豚又は鶏に対して承認がある薬剤

** 牛、豚又は鶏に対して承認がある薬剤と耐性機序が類似の薬剤

*** 平成28年度及び29年度はトリメトプリム（TMP、BP 16）で実施

表3 平成30年度に病性鑑定材料から分離されたパステラ・ムルトシダにおける薬剤耐性菌の分布 (%)

薬剤	BP*** ($\mu\text{g/mL}$)	H30			H29	H28
		牛 n=95	豚 n=43	総計 n=138	総計 n=123	総計 n=133
ABPC*	2	16.8	25.6	19.6	11.4	8.3
CEZ*	8	4.2	18.6	8.7	4.9	4.5
CTX**	—	MIC 範囲 : $\leq 0.12 \sim 16$	MIC 範囲 : $\leq 0.12 \sim 32$	MIC 範囲 : $\leq 0.12 \sim 32$	—	—
		MIC ₅₀ : ≤ 0.12	MIC ₅₀ : ≤ 0.12	MIC ₅₀ : ≤ 0.12		
		MIC ₉₀ : 2	MIC ₉₀ : 16	MIC ₉₀ : 2		
MEPM	—	MIC 範囲 : $\leq 0.12 \sim 8$	MIC 範囲 : $\leq 0.12 \sim 16$	MIC 範囲 : $\leq 0.12 \sim 16$	—	—
		MIC ₅₀ : ≤ 0.12	MIC ₅₀ : ≤ 0.12	MIC ₅₀ : ≤ 0.12		
		MIC ₉₀ : 1	MIC ₉₀ : 2	MIC ₉₀ : 1		
SM*	64	22.1	18.6	21.0	21.1	15.0
GM**	—	MIC 範囲 : $\leq 1 \sim 32$	MIC 範囲 : $\leq 1 \sim 4$	MIC 範囲 : $\leq 1 \sim 32$	—	—
		MIC ₅₀ : 2	MIC ₅₀ : 2	MIC ₅₀ : 2		
		MIC ₉₀ : 4	MIC ₉₀ : 2	MIC ₉₀ : 4		
KM*	64	12.6	9.3	11.6	11.4	12.0
TC**	8	23.2	9.3	18.8	19.5	16.5
NA**	16	51.6	11.6	39.1	25.2	33.8
CPFX**	—	MIC 範囲 : $\leq 0.03 \sim 1$	MIC 範囲 : $\leq 0.03 \sim 0.5$	MIC 範囲 : $\leq 0.03 \sim 1$	—	—
		MIC ₅₀ : 0.12	MIC ₅₀ : ≤ 0.03	MIC ₅₀ : ≤ 0.06		
		MIC ₉₀ : 1	MIC ₉₀ : 0.06	MIC ₉₀ : 1		
CL	16	5.3	2.3	4.3	2.4	6.8
CP**	8	9.5	16.3	11.6	13.0	12.8
ST****	152/8	3.2	0.0	2.2	2.4	16.5

* 牛又は豚に対して承認がある薬剤

** 牛又は豚に対して承認がある薬剤と耐性機序が類似の薬剤

*** BPが設定されていない薬剤 (—) については、MIC範囲、MIC₅₀及びMIC₉₀を記載 (単位は $\mu\text{g/mL}$)

**** 平成28年度はTMP (BP 4) で実施

表4 平成 30 年度に病性鑑定材料から分離されたアクチノバシラス・プルロニューモニエの血清型別

血清型	1	2	5	6	7	15	合計
株数	0	25	0	2	1	1	29
%	0.0	86.2	0.0	6.9	3.5	3.5	100

表5 平成 30 年度に病性鑑定材料から分離されアクチノバシラス・プルロニューモニエにおける薬剤耐性菌の分布 (%)

薬剤	BP** ($\mu\text{g/mL}$)	豚			
		H30 n=29	H29 n=46	H28 n=49	
ABPC*	2	6.9	0.0	4.1	
CEZ	8	0.0	0.0	2.0	
CTX*	—	MIC 範囲 : $\leq 0.12 \sim 0.25$			
		MIC ₅₀ : ≤ 0.12	—	—	
		MIC ₉₀ : ≤ 0.12			
MEPM	—	MIC 範囲 : $\leq 0.12 \sim 0.25$			
		MIC ₅₀ : ≤ 0.12	—	—	
		MIC ₉₀ : ≤ 0.12			
SM	—	MIC 範囲 : $32 \sim > 128$			
		MIC ₅₀ : 64	—	—	
		MIC ₉₀ : > 128			
GM	—	MIC 範囲 : $4 \sim 16$			
		MIC ₅₀ : 8	—	—	
		MIC ₉₀ : 16			
KM	128	13.8	8.7	8.2	
TC*	2	37.9	54.3	38.8	
NA	—	MIC 範囲 : $2 \sim > 128$			
		MIC ₅₀ : 2	—	—	
		MIC ₉₀ : > 128			
CPFX*	—	MIC 範囲 : $\leq 0.03 \sim 0.5$			
		MIC ₅₀ : 0.06	—	—	
		MIC ₉₀ : 0.5			
CL	8	0.0	0.0	8.2	
CP*	16	0.0	19.6	10.2	
ST***	—	MIC 範囲 : $\leq 2.38/0.12 \sim 76/4$			
		MIC ₅₀ : $\leq 2.38/0.12$	—	—	
		MIC ₉₀ : $9.5/0.5$			

* 豚に対して承認がある薬剤と耐性機序が類似の薬剤

** BP が設定されていない薬剤(—)については、MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ を記載(単位は $\mu\text{g/mL}$)

*** 平成 28 年度及び 29 年度は TMP で実施

表 6 平成 30 年度に病性鑑定材料から分離された豚丹毒菌の血清型別

血清型	1a	2	5	判定不能	合計
株数	1	1	0	0	2
%	50.0	50.0	0.0	0.0	100.0

表 7 平成 30 年度に病性鑑定材料から分離された豚丹毒菌における MIC 値

薬剤	BP*** ($\mu\text{g/mL}$)	豚			
		H30 n=2	(参考:耐性率(%)) H29 n=19	H28 n=39	
ABPC*	—	0.25	≤ 0.12	—	—
SM**	—	128	> 128	—	—
GM	—	> 256	> 256	—	—
TC**	8	0.5	1	26.3	7.7
NA	64	32	32	10.5	5.1
CPFX	1	0.06	0.06	5.3	5.1
CP	—	8	8	—	—
EM*	1	≤ 0.12	≤ 0.12	5.3	0.0

* 豚に対して承認がある薬剤

** 豚に対して承認がある薬剤と耐性機序が類似の薬剤

*** BP が設定されていない薬剤(—)については、MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ を記載(単位は $\mu\text{g/mL}$)