

4 養豚場における抗菌性物質の使用実態と豚呼吸器病原菌

の薬剤感受性調査

県央家畜保健衛生所

湯澤 裕史、小池 新平¹⁾、齋藤 俊哉

1) 県北家畜保健衛生所

はじめに

抗菌性物質は、畜産分野において動物の健康を守るとともに、安全な食品の安定生産を確保する上で重要な役割を果たしている。しかし、その使用に際しては、常に薬剤耐性菌の問題が存在し続けている。家畜における薬剤耐性菌は、獣医療における問題だけでなく、畜産物を介して人に伝達され、人の医療における抗菌性物質治療を困難にするというリスクが懸念されている。そのため、家畜における病原体の薬剤耐性の動向を常に把握し、抗菌性物質を適正に使用することが求められる。

栃木県内における詳細な家畜の薬剤耐性菌の発現状況調査としては、平成19年に小池ら³⁾が、牛呼吸器病原菌に関して報告しているが、豚での実態は把握されていない。そこで今回、豚の細菌性の呼吸器病の主な原因菌である *Pasteurella multocida* (以下、*P. multocida*) 及び *Actinobacillus pleuropneumoniae* (以下、*A. pleuropneumoniae*) について薬剤感受性試験を行うとともに、養豚場における抗菌性物質の使用実態を調査することで薬剤耐性傾向との関連性について検証したので、その概要を報告する。

材料及び方法

1 薬剤感受性試験

平成17～22年度にかけて、病性鑑定した豚及びと畜場出荷豚の肺病変から分離された *P. multocida* 64株と *A. pleuropneumoniae* 36株を供試し、CLSI (臨床検査標準協会) の提唱する寒天平板希釈法により、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。使用した薬剤は、アンピシリン(ABPC)、セファゾリン(CEZ)、セフトロファン(CTF)、ジヒドロストレプトマイシン(DSM)、カナマイシン(KM)、オキシテトラサイクリン(OTC)、ナリジクス酸(NA)、エンロフロキサシン(ERFX)、タイロシン(TS)、チルミコシン(TMS)及びチアンフェニコール(TP)の11薬剤を使用した。なお、耐性限界値(ブレイクポイント:BP)は、CLSIが定めたものについてはその値とし、それ以外は二峰性を示すMIC分布の中間値とした。

2 抗菌性物質の使用実態調査

平成20～22年度の3年間において、当所管内の養豚場54戸から提出された指示書について、抗菌性物質の使用量を年度別、薬剤系統別及び農場別に集計した。さらに、対象菌株が分離された10農場については、使用量と耐性状況の関連性を薬剤系統別に調査した。なお、すべての抗菌性物質使用量はg力価に換算したが、ペニシリンは単位表記であることから、100万単位を0.6g力価に換算した。最終的に使用量を各農場の年間出

荷頭数で除し、1頭当たり使用量を求めた。

結果

1 薬剤感受性試験成績

(1) *P. multocida*

64株中、14株がDSMに耐性を示し、耐性率が21.5%と最も高く、次いで、TPに10株(15.4%)、OTCに7株(10.8%)及びKMに6株(9.2%)の耐性がみられた(表1)。

多剤耐性パターンは、4株が3薬剤、9株が2薬剤に耐性であった(表3)。

(2) *A. pleuropneumoniae*

KMの耐性率が30.6%と最も高く、次いで、OTC(27.8%)、DSMとTMS(25.0%)、TP(22.2%)、CEZ(19.4%)、NA(8.3%)及びERFX(2.8%)に耐性がみられた(表2)。

多剤耐性パターンは、1株が6薬剤、4株が4薬剤、8株が3薬剤、3株が2薬剤に耐性であった。(表3)。

表1 *P. multocida* 64株の薬剤感受性試験成績

	MIC (µg/ml)														BP	耐性株数	耐性率 (%)
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	512<			
ABPC	62	2	1												-	0	0.0
CEZ		14	33	17	1										-	0	0.0
CTF	65														8*	0	0.0
DSM						4	35	10	1	1				14	128	14	21.5
KM					1	38	18	1	1				1	5	64*	6	9.2
OTC		12	17	15	14	1		1	5						4	7	10.8
NA			13	46	6										-	0	0.0
ERFX	65														-	0	0.0
TS					1	1	16	35	11	1					-	0	0.0
TMS		1	2	13	35	8	6								32*	0	0.0
TP		6	44	5					6	3	1				4	10	15.4

* : CLSI に規定されたブレイクポイント

表2 *A. pleuropneumoniae* 36株の薬剤感受性試験成績

	MIC (µg/ml)														BP	耐性株数	耐性率 (%)
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	512<			
ABPC	22	5	9												-	0	0.0
CEZ		1	3	16	4	4	1		2		5				16	7	19.4
CTF	30	4	2												8*	0	0.0
DSM							2	6	8	6	5	2	3	4	256	9	25.0
KM						3	1	4	8	7	2		5	6	256	11	30.6
OTC				1	6	11	7	1	1	4	4	1			32	10	27.8
NA			4	4	8	9	3	2	3				1	2	64	3	8.3
ERFX	34		1			1									1	1	2.8
TS								2	16	12	6				-	0	0.0
TMS							9	18	4	5					32*	9	25.0
TP			4	11	6	7			1	2	1	4			16	8	22.2

* : CLSI に規定されたブレイクポイント

表3 多剤耐性パターン

<i>P. multocida</i>	
3 薬剤	4 株 DSM+KM+OTC
2 薬剤	9 株 DSM+TP (6 株) DSM+KM (1 株) DSM+OTC (1 株) KM+TP (1 株)
<i>A. pleuropneumoniae</i>	
6 薬剤	1 株 DMS+KM+OTC+NA+ERFX+TP
4 薬剤	4 株 CEZ+DMS+KM+TMS
3 薬剤	8 株 KM+OTC+TP (3 株) CEZ+KM+TMS (2 株) CEZ+OTC+TP (1 株) DMS+KM+OTC (1 株) DMS+OTC+TP (1 株)
2 薬剤	3 株 DMS+TMS (1 株) OTC+NA (1 株) OTC+TP (1 株)

2 抗菌性物質の使用実態調査

(1) 使用量

抗菌性物質の年度別総使用量は、平成 20 年度から平成 22 年度にかけて減少傾向であった(図 1)。系統別使用量では、テトラサイクリン系が最も多く、次いでサルファ剤、マクロライド系、リンコマイシン系、アミノグリコシド系及びペニシリン系で使用量の多い傾向にあった(図 2)。農場別使用量では、飼養規模に関わらず農場間で差がみられ(図 3) 飼養規模と農場別使用量の間に一定の傾向は確認されなかった。

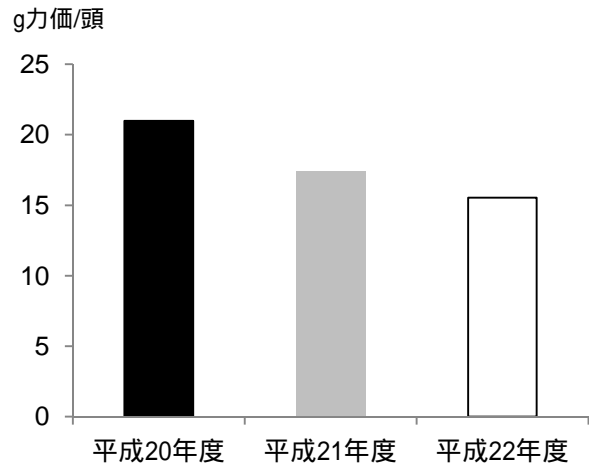


図 1 年度別使用量

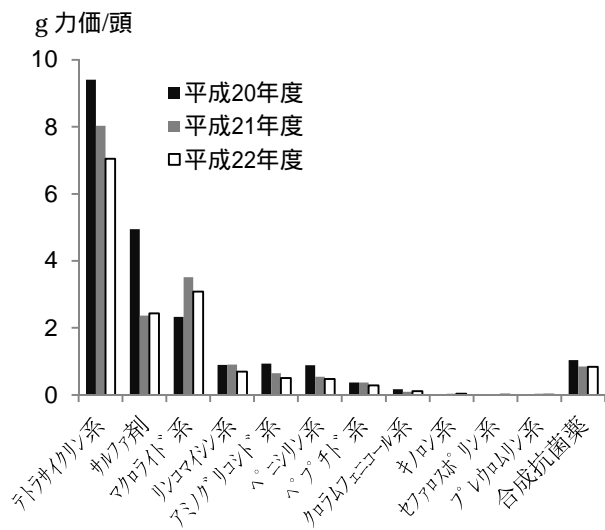


図 2 系統別使用量

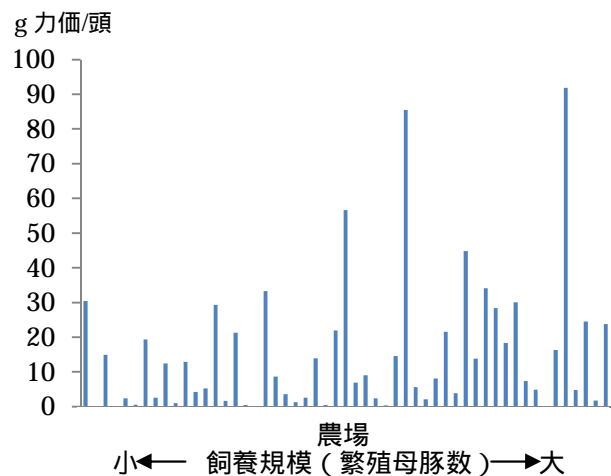


図 3 農場別使用量

(2) 使用量と耐性状況の関連性

対象菌株が分離された 10 農場では、飼養規模や使用量に関わらず、様々な耐性パターンがみられた (表 5)。

表 5 10 農場の使用量と耐性状況

農場	飼養規模	使用量	薬剤耐性パターン	
			Pm	App
A	33	2.4	無	KM+TMS+CEZ
B	37	12.5	無	DSM+KM+TMS+CEZ
C	110	14.6	DSM+TP	ND
D	110	85.1	OTC+KM+DSM	無
E	130	2.1	TP	KM+TMS+CEZ
F	150	13.8	無	DSM+KM+TMS+CEZ
G	150	44.8	無	OTC+DSM+KM
H	170	28.4	DSM	OTC+KM+TP
I	230	4.8	DSM+TP	無
J	270	24.5	DSM+TP	OTC

飼養規模：母豚数
ND:未検出
使用量：g 力価/ml

テトラサイクリン系薬剤：10 農場のうち 4 農場の分離株で OTC に耐性が認められた。テトラサイクリン系薬剤は、使用量の多い 4 農場で耐性菌が確認された (図 4)。

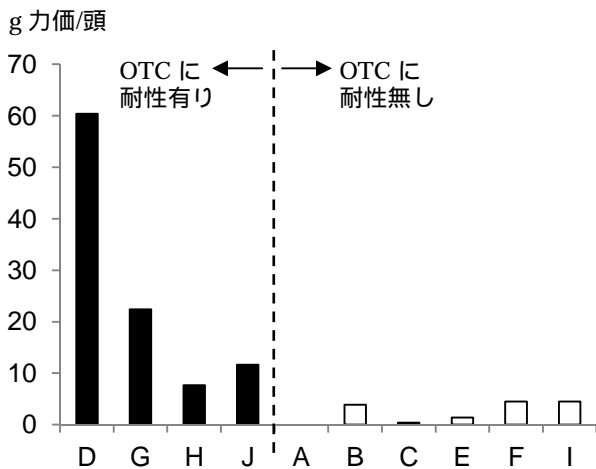


図 4 テトラサイクリン系薬剤の使用量と薬剤耐性菌の発現状況の関連性

マクロライド系薬剤：10 農場のうち 4 農場で TMS に耐性菌が認められた。使用量と耐性状況には関連性はみられなかった (図 5)。

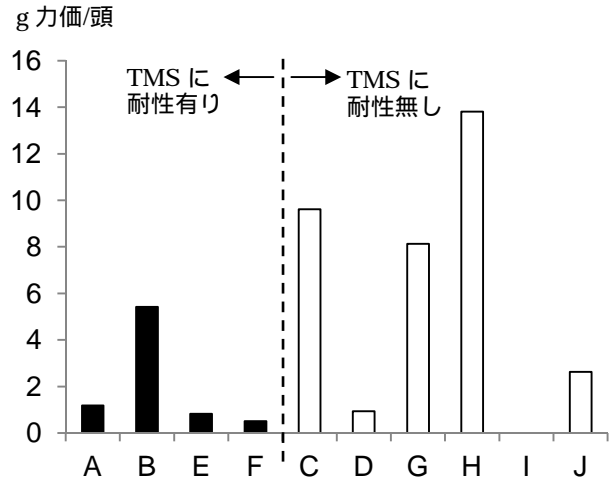


図 5 マクロライド系薬剤の使用量と薬剤耐性菌の発現状況の関連性

アミノグリコシド系:全 10 農場の分離株に DSM と KM の 両方或いは一方で耐性が認められ、全ての農場でアミノグリコシド系薬剤の使用がみられた (図 6)。

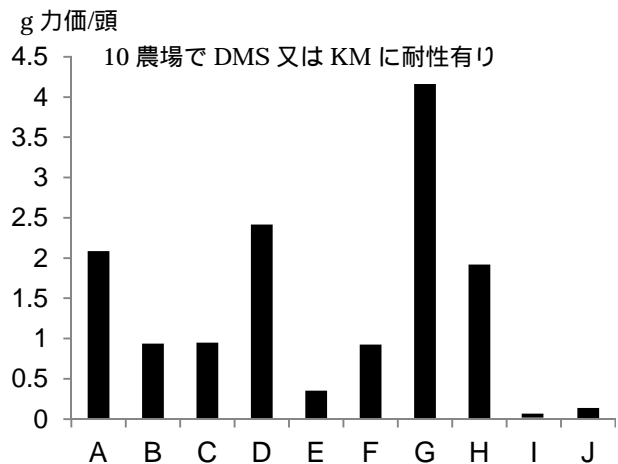


図 6 アミノグリコシド系薬剤の使用量と薬剤耐性菌の発現状況の関連性

クロラムフェニコール系及びセファロスポリン系薬剤：両薬剤は使用が少ない或いはないにもかかわらず、TP や CEZ に耐性をもつ菌が確認される農場がみられた（表 6）。

表 6 クロラムフェニコール系薬剤とセファロスポリン系薬剤の使用状況

農場	TP 耐性	CPs 使用量	CEZ 耐性	SEPs 使用量
A		0.13		0.13
B		なし		0.01
C		0.15		なし
D		0.12		0.16
E		0.26		0.02
F		0.05		0.02
G		0.04		なし
H		なし		なし
I		なし		なし
J		0.51		なし

：耐性有 ：耐性無
使用量：g 力価/頭

考察及び今後の取り組み

今回の薬剤感受性試験の成績では、*P. multocida* と *A. pleuropneumoniae* とともに DSM、KM、OTC 及び TP に耐性が確認された。そのため、豚の呼吸器病の予防や治療において、これらの薬剤は可能な限り使用を避け、他の系統の薬剤等を選択することが望ましいことが推測された。特に、*A. pleuropneumoniae* は、*P. multocida* と比較し耐性を示した薬剤が多い傾向にあり、本菌を起因とする疾病を疑う際に、抗菌性物質を用いた治療には、より細心の注意が必要であり、ワクチン接種等による予防法がより効果的なものと考えられた。

Ishii らにより、1987～1989 年にかけて、と畜場出荷豚から分離された *P. multocida* について、薬剤感受性試験を行い、アミノグリコシド系、-ラクタム系及びクロラムフェニコール系の薬剤耐性が報告されているが⁴⁾、今回の薬剤感受性試

験の成績に比べ、その耐性率は低く、多剤耐性株も少なかった。このことから、*P. multocida* の耐性株が増加傾向にあると推測された。*A. pleuropneumoniae* については、Asawa らが、1992～1994 年の分離株について、ペニシリン系、テトラサイクリン系及びクロラムフェニコール系薬剤に耐性株が確認されたものの、フルオロキノロン系薬剤の ERFX に耐性の株はみられなかったと報告している⁵⁾。また、守岡ら⁶⁾が 1986～1987 年と 1999～2000 年に分離された株について、薬剤感受性の比較を行ったところ、ペニシリン系、テトラサイクリン系及びクロラムフェニコール系薬剤への耐性率の増加と、新たにフルオロキノロン系薬剤への耐性菌の出現を指摘している。今回の調査結果は、守岡らが 1999 年～2000 年の分離株で報告している薬剤感受性と同様の傾向を示したが、マクロライド系薬剤では耐性率の上昇が認められた。以上のことから、近年、豚の呼吸器病の原因となるこれら 2 菌種における薬剤耐性は増加傾向にあると考えられ、今まで耐性の認められなかった薬剤にも、新たに耐性を示す可能性がある。

管内の養豚場における抗菌性物質の使用量は、3 年間で減少傾向にあったが、飼養規模に関わらず農場ごとの使用量は差が大きいことが明らかとなった。本県の渡邊らが行った養豚農家の意識調査では⁷⁾、薬剤感受性等を確認せず、同じ抗菌剤を漫然と継続して使用している農場もあると指摘しており、今回の調査で判明した薬剤使用量の多い農場においても耐性菌が増加することが危惧された。

平成 12 年度及び平成 13 年度の動物用抗菌剤の販売量は、テトラサイクリン系が最も多く、次いで、スルホンサンアミド系、マクロライド系、ペニシリン系及びアミノグリコシド系であり^{1, 2)}、今回調査した系統別使用量でも、概ねこれらの薬

剤が多く使用されていることが判明した。しかし、今回の調査では、販売量の少ないリンコマイシン系薬剤が、ペニシリン系やアミノグリコシド系薬剤よりも多く使用される傾向にあり、農場ごとの指示書を調査することで、薬剤の使用実態について、より詳細に把握することができた。

抗菌性物質の使用量と耐性傾向の関連性を検討したところ、テトラサイクリン系薬剤では、とりわけ使用量が多い農場で耐性傾向が認められた。一方、他の薬剤では使用量と耐性状況の関連性は不明であった。この原因については、農場の投薬プログラムや管理獣医師の診療による投薬など、指示書に示されない薬剤使用もあり、今回の調査だけでは完全な使用実態を把握できていないことが考えられた。さらに、細菌の耐性獲得能は、薬剤による選択(抗菌性物質により感受性の細菌が殺され、耐性を獲得した細菌だけが生き残る)だけでなく、他の細菌が持つ耐性遺伝子を受け取ることも可能であること⁸⁾、また、豚の導入時に耐性菌も導入してしまうことや、人・物の移動及び野生動物による伝播等の可能性も考えられ、様々な要因で耐性菌が出現したことが推測された。

以上のように、薬剤耐性菌の増加が危惧されるなか、薬剤感受性試験や使用実態調査を続け、県内の耐性状況や抗菌性物質の使用量をモニタリングしていくことは重要である。一方で、耐性菌のリスクを低減させ、安全な食品の安定生産を確保するために、今回の調査で判明したような耐性率の高い農場や使用量の多い農場には巡回調査を行い、飼養管理形態や疾病の発生状況、抗菌性物質の使用方法等を把握する必要がある。今後も本調査を継続して実施することで、養豚場への飼養衛生管理の改善や効果的なワクチン接種などの指導に役立て、抗菌性物質の使用を抑えた養豚経営を更に推進していきたい。

稿を終えるにあたり、と畜場での肺炎材料収集に協力していただいた宇都宮市食肉衛生検査所の関係各位に深謝します。

参考文献

- 1) 高橋敏雄ら.2006年.感染症誌.80:185~195
- 2) 田村豊.2006.臨床獣医.24(3):47-52
- 3) 小池新平ら.第49回栃木県家畜保健衛生業績発表会集録:33-38
- 4) Ishii,H.et al.1990.Jpn.J.Vet.Sci.52(2):399-402
- 5) Asawa,T.et al.1995.J.Vet.Med.Sci.57(4):757-759
- 6) 守岡綾子ら.2006.日獣会誌.59:815-819
- 7) 渡邊絵里子ら.2008.第50回栃木県家畜保健衛生業績発表会集録:26-31
- 8) Cote.S.et al.1991.Am.J.Vet.Res.52(10):1653-7