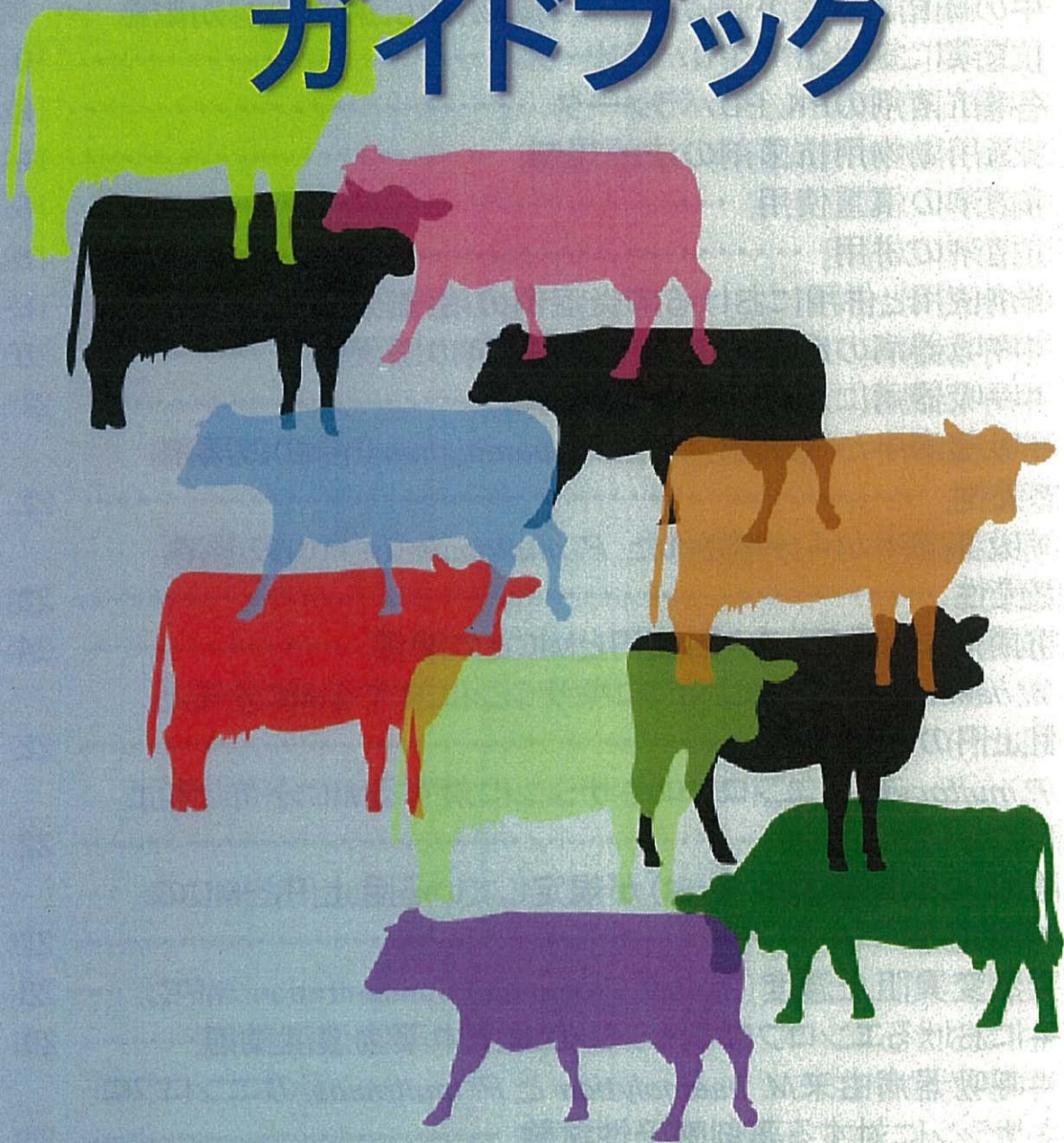


(参考)

牛呼吸器病 (BRDC) における抗菌剤治療 ガイドブック



農林水産省平成27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
● 家畜用動物用抗菌剤の法的規制	14
● 抗菌剤の慎重使用	16
● 抗菌剤の併用	18
● 単剤使用と併用における肺炎症例の治療効果	19
● 牛呼吸器病の起因菌に対する各薬剤の感受性	20
● 牛呼吸器病に対する薬剤別有効率	21
● 呼吸器病牛から分離された <i>M. haemolytica</i> (n=60) の薬剤 感受性	22
● 呼吸器病牛から分離された <i>P. multocida</i> (n=113) の薬剤 感受性	23
● 抗菌剤によるディスク阻止円とMICとの関係	24
● <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	22
● <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	22
● 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	27
● 突然変異阻止濃度 (Mutant Prevention Concentration: MPC) ...	28
● 牛におけるエンロフロキサシンの血漿中薬物濃度動態	29
● 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	31
● 牛の月齢別標準体重値 (kg)	32
● 黒毛和種雌の月齢別標準体重・体高曲線	33
● 黒毛和種去勢牛の月齢別標準体重・体高曲線	34
● ホルスタイン雌の月齢別標準体重・体高曲線	35
● 参考文献	36
● おわりに	37

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°C)、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

抗菌剤の使用に当たっては、次の点を総合的に考慮して抗菌剤を選ぶ必要がある。

- 薬剤感受性試験の結果
- 原因菌に対する薬剤の有効性
- 体内動態
- 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。一般的に抗菌スペクトルの広い抗菌剤は、多くの微生物に対して抗菌活性を示し、より多くの種類の薬剤耐性菌が選択されやすい。
- 起因菌として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、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。
- 時間依存性を示す抗菌剤の使用については、投与時間・投与間隔を一定にする。
- 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、第二次選択薬として、第一次選択薬が無効の場合にのみ選ぶ。
- 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、第一選択薬と異なる系統の薬剤を第二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、フェニコール系、第二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

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)

アミノグリコシド系
カナマイシン
ストレプトマイシン

テトラサイクリン系
オキシテトラサイクリン等

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 等



第2次選択薬

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)

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

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

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

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	Propyromonas	大腸菌	カハギネド	Proteus	Klebsiella	Pseudomonas	Mannheimia	Pasteurella	Mycoplasma	Leptospira										
アモキシシリン	AMPC	○	○																					パツレラ肺炎、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
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、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1世代)	CEZ	○	○																						肺炎
セファロスポリン系 (第3世代)	CQN	○	○																						肺炎、趾間フレグモネ、産褥熱
セフトリオキサール	CTF				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	肺炎、気管支炎、細菌性関節炎、乳房炎
カナマイシン	KM	○	○																						子牛の細菌性下痢症
アミノグリコシド系 ゲンタマイシン	GM																								細菌性下痢症、レプトスピラ病、乳房炎
キノロン系 ストレプトマイシン	SM	○	○																						細菌性下痢症
フルオロキノロン系 オキシリン酸	OXA																								肺炎、大腸菌性下痢症、乳房炎
フルオロキノロン系 エンフロキサシン	ERFX																								細菌性肺炎、細菌性下痢症
フルオロキノロン系 オルビフロキサシン	OBFX																								肺炎
フルオロキノロン系 ダフロキサシン	DNFX																								細菌性肺炎
フルオロキノロン系 マルボフロキサシン	MBFX																								細菌性肺炎

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)より

抗菌薬

略号

グラム陽性菌

グラム陰性菌

Staphylococcus

Streptococcus

Corynebacterium

Fusobacterium

Prophyromonas

大腸菌

カハガネ

Proteus

Klebsiella

Pseudomonas

Mannheimia

Pasteurella

Mycoplasma

Leptospira

適応症

フェニコール系	チアンフェニコール	TP	○ ○ ○	細菌性肺炎
ペプチド系	フロルフエニコール	FFC	○ ○	細菌性肺炎
	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
	タイロシン	TS	○ ○	肺炎、乳房炎、子宮内膜炎
	チルミコシン	TMS	○ ○ ○	肺炎
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、趾間フレグモネ、細菌性関節炎、乳房炎
	クロルテトラサイクリン	CTC	○ ○ ○ ○	肺炎、細菌性下痢症
サルファ剤・葉酸拮抗剤	スルフアジメトキシ	SDMX		細菌性腎盂腎炎、子宮内膜炎、コクシウム病、乳房炎
	スルフアモノメトキシ	SMMX		肺炎、細菌性下痢症、コクシウム病
その他	スルフアモノメトキシ/ オルメトプリム	SMMX/ OMP		パストレラ性肺炎
	ビコザマイシン	BCM	○ ○	細菌性下痢症
	ホスホマイシン	FOM	○ ○ ○ ○ ○ ○	パストレラ性肺炎、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)より

平成28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。

- **Cmax/MIC**: 最小発育阻止濃度 (MIC) に対する最高血中濃度 (Cmax) 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Cmax/MICやAUC/MICに関連し、時間依存性抗菌薬では%TAMに関連する。