

[20 経営第 6633 号]

家畜共済における  
抗菌性物質の使用指針  
経営局

平成 26 年 1 1 月

農林水産省

## まえがき

本使用指針は、産業動物の診療に携わる獣医師が抗菌性物質を使用する際に必要となる基本的事項を詳しく解説するとともに、各種疾病に対して抗菌性物質を応用する場合の使用法の基準等を示すことにより、抗菌性物質の有効かつ適切な使用を図り、もって適正な病傷給付を確保することを目的としているものである。

昭和47年に「家畜共済における抗生物質の使用基準」として定めて以来、平成3年には抗生物質のみでなく、合成抗菌剤も記述内容に加え、「家畜共済における抗菌性物質の使用指針」として全面改定を行うなど、最新の知見が反映されるよう数次にわたる見直しを行ってきたところである。

今回の改定では、前回（平成13年）改定時と同様に最新の抗菌性物質の開発状況を踏まえるとともに、食品衛生法の改正により平成18年に新たに導入されたポジティブリスト制に伴う休薬期間の変更などの動きに対応して、内容の全面的な見直しを行った。また、抗菌性物質の体内動態等の薬力学、薬剤耐性、薬剤感受性試験の記述について、図表、写真を多く掲載することによって、一層の利便性の向上にも配慮したところである。

第1章から第4章においては、総論として、抗菌性物質の特性、抗菌性物質療法の実施上の留意事項を具体的に示すとともに、臨床上特に重要である薬剤耐性、薬剤感受性試験について詳述した。第5章、第6章においては、各論として、各抗菌性物質の系統ごとの共通的特性としての抗菌作用、生体内動態、副作用等を示し、主要な抗菌性物質ごとにその内容、家畜ごとの臨床現場における実際の症例に対する具体的な対応として抗菌性物質の標準的使用法について記述した。

なお、本使用指針では、その目的から家畜共済の病傷事故で用いられる抗菌性物質を記述の対象とするものであるが、一部現在給付の対象外の抗菌性物質（製剤）及び承認されていない用法についても記述している。これは、

- (1) 基礎的な解説に当たっては、抗菌性物質を全体的に記述する必要があること
- (2) 新たに製剤が開発される都度、本使用指針を改定することは困難であること
- (3) 抗菌性物質は治療のみでなく予防目的でも使用されるが、これらに関する知見は治療とも関連があり、重要であること
- (4) 実際に臨床現場で使用される抗菌性物質は、種々の理由によって給付の対象外のものが用いられることもあり得ること

等の理由によるものであり、本使用指針に記載されている抗菌性物質であっても、「家畜共済の病傷事故給付基準」において給付の制限規定があるものや、予防の目的で使用されたもの及び薬価基準表に不収載の製剤については、給付の対象とならないものがあることに注意されたい。

本使用指針が、抗菌性物質適応症の治療に際して十分に活用され、抗菌性物質の有効かつ適切な使用と給付の適正化に資することを期待する次第である。

最後に、昨今、食の安心・安全に対する国民の関心が高まっているところであり、家畜共済の対象となる牛、馬、豚をはじめとした家畜から生産される乳肉等の畜産物中の抗菌性物質の残留には特に留意しなければならない。

改めて食の安心・安全に対する大きな役割、かつ責任を有する産業動物の診療に携わる獣医師は、各抗菌性物質ごとに定められた用法・用量や、食用として出荷するまでに使用してはならないこととして定められた使用禁止期間が、食品中への抗菌性物質の残留を考慮して定められたものであることを常に意識し、抗菌性物質を使った診療を実施するに当たっては、使用基準を遵守するとともに、使用禁止期間中は食肉として出荷されないよう十分配慮し、常に食の安心・安全に、万全を期すこととされたい。

# 目 次

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 第 1 章 抗菌性物質の特性 .....           | 1  |
| 1 静菌作用と殺菌作用 .....              | 1  |
| (1) 静菌作用を示す抗菌性物質 .....         | 1  |
| (2) 殺菌作用を示す抗菌性物質 .....         | 1  |
| 2 抗菌力と抗菌スペクトル .....            | 2  |
| (1) MIC、MBC、subMIC、PAE .....   | 2  |
| (2) 抗菌スペクトル .....              | 2  |
| 3 薬剤耐性 .....                   | 7  |
| 4 体内動態 .....                   | 8  |
| (1) 体内動態の基礎 .....              | 8  |
| (2) 抗菌性物質の適切な使用と体内動態 .....     | 9  |
| (3) 抗菌性物質の経口吸収、生体内利用率 .....    | 10 |
| (4) 筋注・皮下注後の吸収と生体内利用率 .....    | 10 |
| (5) 抗菌性物質の組織移行 .....           | 10 |
| (6) 消失経路 .....                 | 14 |
| (7) 動態パラメータに基づいた投与計画の立て方 ..... | 15 |
| 5 副作用 .....                    | 18 |
| (1) LD50 と安全係数 .....           | 18 |
| (2) 各抗菌性物質固有の副作用 .....         | 18 |
| (3) 共生微生物への影響 .....            | 18 |
| 6 薬物を扱う上での注意 .....             | 18 |
| (1) 静脈内注射剤 .....               | 18 |
| (2) 筋注・皮下注製剤 .....             | 19 |
| (3) 塩とエステル .....               | 19 |
| (4) 注射剤の混合 .....               | 19 |

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| (5) 注射剤の希釈 .....                 | 19        |
| (6) 飲水添加剤 .....                  | 19        |
| (7) 保存 .....                     | 20        |
| <b>第2章 抗菌性物質療法の実施上の留意点 .....</b> | <b>21</b> |
| 1 病性と原因菌の解明 .....                | 21        |
| 2 薬剤感受性試験 .....                  | 21        |
| 3 抗菌性物質の選択 .....                 | 21        |
| (1) 原因菌の推定 .....                 | 22        |
| (2) 抗菌性物質の選択 .....               | 22        |
| (3) 慢性感染症への対策 .....              | 22        |
| (4) より適切な抗菌性物質への切り替え .....       | 22        |
| 4 投与経路の選択 .....                  | 22        |
| (1) 筋肉内注射 .....                  | 23        |
| (2) 皮下注射 .....                   | 23        |
| (3) 静（動）脈内注射 .....               | 23        |
| (4) 腹（胸）腔内注射 .....               | 23        |
| (5) 経口投与 .....                   | 23        |
| (6) 局所適用 .....                   | 24        |
| 5 用法及び用量の決定 .....                | 24        |
| 6 効果的な使用法 .....                  | 24        |
| (1) 一般的な留意事項 .....               | 24        |
| (2) 投与期間 .....                   | 25        |
| (3) PK/PD パラメータに基づいた投与計画 .....   | 25        |
| (4) フィールドで推奨される投与計画 .....        | 30        |
| 7 薬剤の切り替え .....                  | 30        |
| 8 他の抗菌性物質との併用 .....              | 31        |
| 9 使用上の注意 .....                   | 32        |
| 10 使用禁止期間、休薬期間、出荷制限期間 .....      | 33        |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| (1) 使用禁止期間と休薬期間 .....          | 33        |
| (2) 出荷制限期間の指示 .....            | 34        |
| (3) ポジティブリスト制と MRL の設定 .....   | 34        |
| <b>第 3 章 薬剤耐性 .....</b>        | <b>37</b> |
| 1 薬剤耐性 .....                   | 37        |
| (1) 薬剤耐性と抗菌性物質 .....           | 37        |
| (2) 薬剤耐性機構 .....               | 38        |
| 2 薬剤耐性の現状 .....                | 40        |
| (1) サルモネラ .....                | 41        |
| (2) カンピロバクター .....             | 42        |
| (3) 大腸菌 .....                  | 43        |
| (4) 腸球菌 .....                  | 43        |
| 3 薬剤耐性と適正使用 .....              | 44        |
| (1) 人の医療上重要な抗菌性物質 .....        | 44        |
| (2) リスク管理 .....                | 45        |
| <b>第 4 章 薬剤感受性試験 .....</b>     | <b>49</b> |
| 1 薬剤感受性試験の目的と意義 .....          | 49        |
| 2 薬剤感受性試験法 .....               | 50        |
| (1) 検査法の種類 .....               | 50        |
| (2) ディスク法（拡散法） .....           | 51        |
| (3) 希釈法 .....                  | 54        |
| (4) 特殊検査法 .....                | 57        |
| (5) 特殊微生物の薬剤感受性法 .....         | 57        |
| <b>第 5 章 抗菌性物質の各論 .....</b>    | <b>59</b> |
| 第 1 節 $\beta$ -ラクタム系抗生物質 ..... | 59        |
| 1 共通的特性 .....                  | 59        |
| (1) 抗菌作用 .....                 | 59        |
| (2) 抗菌作用と臨床応用 .....            | 59        |

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| (3) 生体内動態と臨床応用 .....                                                 | 60 |
| (4) 副作用等 .....                                                       | 60 |
| (5) 残留性 .....                                                        | 60 |
| 2 ベンジルペニシリン(PCG) .....                                               | 61 |
| (1) ベンジルペニシリンプロカイン(PCG-プロカイン) .....                                  | 61 |
| (2) ベンジルペニシリンカリウム(PCG-K) .....                                       | 61 |
| (3) ベンジルペニシリンプロカイン(PCG-プロカイン)・ベンジルペニシリンベネタミン<br>(PCG-ベネタミン)配合剤 ..... | 61 |
| 3 クロキサシリン(CX、MCIPC) .....                                            | 61 |
| (1) クロキサシリンナトリウム(CX-Na) .....                                        | 61 |
| (2) クロキサシリンベンザチン(CX-Be) .....                                        | 61 |
| 4 ジクロキサシリン(DCX、MDIPC) .....                                          | 61 |
| 5 ナフシリン(NFPC) .....                                                  | 62 |
| 6 アンピシリン(ABPC、AM、APC) .....                                          | 62 |
| 7 アモキシシリン(AMPC) .....                                                | 62 |
| 8 メシリナム(MPC) .....                                                   | 62 |
| 9 アスポキシシリン(ASPC) .....                                               | 63 |
| 10 セファロニウム(CEL) .....                                                | 63 |
| 11 セファゾリン(CEZ) .....                                                 | 63 |
| 12 セフロキシム(CXM) .....                                                 | 63 |
| 13 セファピリン(CEPR) .....                                                | 63 |
| 14 セフチオフル(CTF) .....                                                 | 64 |
| 15 セフキノム(CQN) .....                                                  | 64 |
| 第2節 アミノグリコシド系抗生物質 .....                                              | 64 |
| 1 共通的特性 .....                                                        | 64 |
| (1) 抗菌作用 .....                                                       | 64 |
| (2) 抗菌作用と臨床応用 .....                                                  | 64 |
| (3) 生体内動態と臨床応用 .....                                                 | 65 |
| (4) 副作用等 .....                                                       | 65 |
| (5) 残留性 .....                                                        | 65 |
| 2 ストレプトマイシン(SM) .....                                                | 65 |
| 3 ジヒドロストレプトマイシン(DSM) .....                                           | 65 |

|                     |                                   |    |
|---------------------|-----------------------------------|----|
| 4                   | カナマイシン(KM)                        | 66 |
| 5                   | フラジオマイシン(FRM、FM)                  | 66 |
| 6                   | ゲンタマイシン(GM)                       | 66 |
| 7                   | スペクチノマイシン(SPCM、SPCT)              | 66 |
| 8                   | アプラマイシン(APM)                      | 66 |
| 第3節 マクロライド系及び類系抗生物質 |                                   | 66 |
| 1                   | 共通的特性                             | 66 |
| (1)                 | 抗菌作用                              | 66 |
| (2)                 | 抗菌作用と臨床応用                         | 67 |
| (3)                 | 生体内動態と臨床応用                        | 67 |
| (4)                 | 副作用等                              | 67 |
| (5)                 | 残留性                               | 67 |
| 2                   | エリスロマイシン(EM)                      | 67 |
| 3                   | キタサマイシン(KT、LM)                    | 68 |
| 4                   | タイロシン(TS)                         | 68 |
| 5                   | 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン (アイブロシン) (AIV-TS) | 68 |
| 6                   | ジョサマイシン(JM)                       | 68 |
| 7                   | チルミコシン(TMS)                       | 68 |
| 8                   | ミロサマイシン(MRM)                      | 68 |
| 9                   | リンコマイシン(LCM)                      | 68 |
| 第4節 テトラサイクリン系抗生物質   |                                   | 69 |
| 1                   | 共通的特性                             | 69 |
| (1)                 | 抗菌作用                              | 69 |
| (2)                 | 抗菌作用と臨床応用                         | 69 |
| (3)                 | 生体内動態と臨床応用                        | 70 |
| (4)                 | 副作用等                              | 70 |
| (5)                 | 残留性                               | 70 |
| 2                   | オキシテトラサイクリン(OTC)                  | 70 |
| 3                   | クロルテトラサイクリン(CTC)                  | 71 |
| 4                   | ドキシサイクリン(DOXY)                    | 71 |
| 5                   | ミノサイクリン(MINO)                     | 71 |

|     |                                  |    |
|-----|----------------------------------|----|
| 第5節 | その他の抗生物質                         | 71 |
| 1   | コリスチン(CL)                        | 71 |
| 2   | ビコザマイシン(BCM、BCZ)                 | 72 |
| 3   | ホスホマイシン(FOM)                     | 72 |
| 4   | ナナフロシン(NNF)                      | 72 |
| 5   | チアムリン(TML)                       | 72 |
| 6   | バルネムリン(VML)                      | 73 |
| 第6節 | 合成抗菌剤                            | 73 |
| 1   | サルファ剤                            | 73 |
| (1) | 共通的特性                            | 73 |
| (2) | スルファジメトキシシン(SDMX)                | 74 |
| (3) | スルファモノメトキシシン(SMMX)               | 74 |
| 2   | サルファ剤と葉酸拮抗剤との配合剤（強化サルファ剤）        | 74 |
| (1) | サルファ剤・TMP 配合剤(ST 合剤)             | 74 |
| (2) | サルファ剤・オルメトプリム(OMP)配合剤            | 75 |
| (3) | スルファジメトキシシン(SDMX)・ピリメタミン(PYR)配合剤 | 75 |
| 3   | キノロン系合成抗菌剤（オールドキノロン系）            | 76 |
| (1) | ナリジクス酸(NA)                       | 76 |
| (2) | オキシリン酸(OA、OXA)                   | 76 |
| 4   | フルオロキノロン系合成抗菌剤（ニューキノロン系）         | 76 |
| (1) | エンロフロキサシン(ERFX)                  | 77 |
| (2) | オルビフロキサシン(OBFX)                  | 77 |
| (3) | ジフロキサシン(DFLX)                    | 77 |
| (4) | ダノフロキサシン(DNFX)                   | 77 |
| (5) | ノルフロキサシン(NFLX)                   | 78 |
| 5   | チアンフェニコール(TP)・フロルフエニコール(FFC、FF)  | 78 |
| (1) | チアンフェニコール(TP)                    | 78 |
| (2) | フロルフエニコール(FF)                    | 78 |
| 6   | スルファモイルダプソン(SMD)                 | 78 |
| 7   | トルトラズリル                          | 78 |
| 第6章 | 主な抗菌性物質適応症における標準的使用法             | 80 |
| 第1節 | 成牛                               | 81 |

|    |                                                                |    |
|----|----------------------------------------------------------------|----|
| 1  | 呼吸器病                                                           | 81 |
|    | (1) 気管支炎、肺炎                                                    | 81 |
|    | (2) 化膿性肺炎（肺膿瘍）                                                 | 81 |
| 2  | 消化器病                                                           | 81 |
|    | (1) 口内炎                                                        | 81 |
|    | (2) 外傷性（創傷性）胃横隔膜炎                                              | 81 |
|    | (3) 腸炎                                                         | 81 |
|    | (4) 腹膜炎                                                        | 82 |
| 3  | 泌尿器病                                                           | 82 |
| 4  | 生殖器病                                                           | 82 |
|    | (1) 包皮炎                                                        | 82 |
|    | (2) 子宮内膜炎                                                      | 83 |
| 5  | 泌乳器病                                                           | 83 |
|    | ① <i>Staphylococcus aureus</i> による乳房炎                          | 84 |
|    | ② Coagulase Negative Staphylococci（CNS）による乳房炎                  | 85 |
|    | ③ <i>Streptococcus agalactiae</i> による乳房炎                       | 85 |
|    | ④ <i>Streptococcus uberis</i> 、 <i>Enterococcus</i> spp.による乳房炎 | 85 |
|    | ⑤ <i>Arcanobacterium pyogenes</i> による乳房炎                       | 85 |
|    | ⑥ 腸内細菌による乳房炎                                                   | 85 |
|    | ⑦ マイコプラズマによる乳房炎                                                | 86 |
|    | ⑧ その他の乳房炎                                                      | 86 |
| 6  | 妊娠分娩期及び産後の疾患                                                   | 86 |
| 7  | 神経系病                                                           | 86 |
| 8  | 感覚器（眼、耳）病                                                      | 87 |
|    | (1) 結膜炎、角膜炎                                                    | 87 |
|    | (2) 中耳炎                                                        | 87 |
| 9  | 運動器病                                                           | 87 |
|    | (1) 関節炎                                                        | 87 |
|    | (2) 関節周囲炎、滑液囊（粘液囊）炎                                            | 88 |
|    | (3) 蹄病                                                         | 88 |
| 10 | 皮膚病                                                            | 89 |
|    | (1) 皮膚炎、皮膚糸状菌症                                                 | 89 |
|    | (2) 膿瘍                                                         | 89 |
|    | (3) フレグモーネ                                                     | 89 |
| 11 | 細菌病                                                            | 90 |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| (1) サルモネラ症 .....                     | 90  |
| (2) アクチノバチルス感染症 .....                | 90  |
| (3) 肝膿瘍 .....                        | 90  |
| (4) クロストリジウム属菌感染症 .....              | 91  |
| (5) 放線菌症 .....                       | 91  |
| (6) 敗血症 .....                        | 91  |
| 12 原虫病（コクシジウム病） .....                | 92  |
| 13 外傷不慮（創傷感染症） .....                 | 92  |
| 第2節 子牛 .....                         | 93  |
| 1 呼吸器病（牛呼吸器病症候群・複合病：BRDS・BRDC） ..... | 93  |
| 2 消化器病 .....                         | 94  |
| (1) 咽頭炎 .....                        | 94  |
| (2) 下痢症 .....                        | 94  |
| 3 新生子異常 .....                        | 95  |
| 4 感覚器（眼、耳）病 .....                    | 96  |
| (1) 中耳炎（内耳炎） .....                   | 96  |
| (2) 結膜炎、角膜炎 .....                    | 96  |
| 第3節 種豚 .....                         | 97  |
| 1 呼吸器病 .....                         | 97  |
| (1) 豚マイコプラズマ肺炎 .....                 | 97  |
| (2) 豚胸膜肺炎 .....                      | 97  |
| 2 消化器病 .....                         | 98  |
| (1) サルモネラ症（届） .....                  | 98  |
| (2) 豚赤痢（届） .....                     | 99  |
| (3) 増殖性出血性腸炎 .....                   | 99  |
| 3 泌尿器病 .....                         | 100 |
| (1) 膀胱炎 .....                        | 100 |
| (2) 腎炎 .....                         | 100 |
| 4 生殖器病 .....                         | 101 |
| (1) レプトスピラ症（届） .....                 | 101 |
| (2) 子宮内膜炎 .....                      | 101 |
| 5 泌乳器病 .....                         | 101 |
| (1) 乳房炎 .....                        | 101 |
| 6 妊娠、分娩及び産後の疾患 .....                 | 102 |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| (1) 産褥熱                       | 102 |
| 7 運動器病                        | 102 |
| (1) 関節炎                       | 102 |
| (2) 裂蹄、蹄冠部、蹄底の膿瘍              | 103 |
| 8 細菌病                         | 103 |
| (1) 豚丹毒（屈）                    | 103 |
| (2) 抗酸菌症                      | 104 |
| (3) アルカノバクテリウム・ピオゲネス感染症       | 104 |
| 9 原虫病、寄生虫病、リケッチア              | 104 |
| (1) トキソプラズマ病（屈）               | 104 |
| (2) コクシジウム病                   | 104 |
| (3) エペリスロゾーン病                 | 105 |
| 第4節 馬                         | 106 |
| 1 呼吸器病                        | 106 |
| (1) 鼻炎、喉頭炎                    | 106 |
| (2) 化膿性鼻洞炎、前頭洞炎（副鼻腔蓄膿症）       | 106 |
| (3) 喉嚢炎（耳管憩室炎）、喉嚢蓄膿症          | 106 |
| (4) 気管炎、気管支炎、肺炎               | 107 |
| (5) 胸膜炎、胸膜肺炎                  | 107 |
| 2 消化器病                        | 108 |
| (1) 歯槽骨膜炎                     | 108 |
| (2) 口内炎、喉頭炎、扁頭炎、唾液腺炎          | 108 |
| (3) 腸炎（白痢を含む）                 | 108 |
| 3 泌尿器病（腎炎、膀胱炎、尿道炎）            | 108 |
| 4 生殖器病                        | 109 |
| (1) 雄生殖器病（精巣炎、精嚢炎、陰嚢炎）        | 109 |
| (2) 雌生殖器病（子宮内膜炎、子宮頸管炎、膣炎）     | 109 |
| 5 泌乳器病（乳房炎）                   | 109 |
| 6 妊娠分娩期及び産後の疾病（胎盤停滞、悪露停滞、産褥熱） | 110 |
| 7 新生児疾患                       | 110 |
| 8 感覚器（眼、耳）病                   | 110 |
| (1) 角膜炎（表層性、深層性、潰瘍性）          | 110 |
| (2) ブドウ膜炎（虹彩毛様体炎）             | 111 |
| (3) 中耳炎                       | 111 |

|     |                        |     |
|-----|------------------------|-----|
| 9   | 運動器病                   | 111 |
| (1) | 骨髓炎、骨炎                 | 111 |
| (2) | 関節炎                    | 112 |
| (3) | 蹄病（裂蹄、挫趾、釘傷、踏創、白線裂、蟻洞） | 112 |
| 10  | 皮膚病                    | 112 |
| (1) | 皮膚炎、皮膚糸状菌症             | 112 |
| (2) | 膿瘍                     | 113 |
| (3) | フレグモーネ（蜂窩織炎）           | 113 |
| 11  | 細菌病                    | 113 |
| (1) | 馬伝染性子宮炎（屈）             | 113 |
| (2) | 腺疫                     | 114 |
| (3) | 破傷風（屈）                 | 114 |
| (4) | 馬パラチフス症（屈）             | 114 |
| (5) | ロドコッカス感染症              | 115 |
| (6) | 敗血症                    | 115 |
| 12  | 外傷不慮                   | 116 |

主な動物用抗菌性物質の系統別品目・略語一覧表

抗生物質

(ペニシリン系抗生物質)

|           |                  |            |
|-----------|------------------|------------|
| アスポキシシリン  | Aspoxicillin     | ASPC       |
| アモキシシリン   | Amoxicillin      | AMPC       |
| アンピシリン    | Ampicillin       | ABPC       |
| クロキサシリン   | Cloxacillin      | CX(MCIPC)  |
| ジクロキサシリン  | Dicloxacillin    | DCX(MDIPC) |
| ナフシリン     | Nafcillin        | NFPC       |
| ベンジルペニシリン | Benzylpenicillin | PCG        |
| メシリナム     | Mecillinam       | MPC        |

(セフェム系抗生物質)

|         |               |      |
|---------|---------------|------|
| セファゾリン  | Cefazolin     | CEZ  |
| セファピリン  | Cephapirin    | CEPR |
| セファロニウム | Cephalonium   | CEL  |
| セファロリジン | Cephaloridine | CER  |
| セフキノム   | Cefquinome    | CQN  |
| セフチオフル  | Ceftiofur     | CTF  |
| セフロキシム  | Cefuroxime    | CXM  |

(アミノグリコシド系抗生物質)

|               |                     |            |
|---------------|---------------------|------------|
| アプラマイシン       | Apramycin           | APM        |
| カナマイシン        | Kanamycin           | KM         |
| ゲンタマイシン       | Gentamicin          | GM         |
| ジヒドロストレプトマイシン | Dihydrostreptomycin | DSM        |
| ストレプトマイシン     | Streptomycin        | SM         |
| スペクチノマイシン     | Spectinomycin       | SPCM(SPCT) |
| フラジオマイシン      | Fradimycin          | FRM(FM)    |

(マクロライド系及び類系抗生物質)

|                 |                         |        |
|-----------------|-------------------------|--------|
| 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン | Acetylisovaleryltylosin | AIV-TS |
| エリスロマイシン        | Erythromycin            | EM     |
| キタサマイシン         | Kitasamycin             | KT(LM) |
| ジョサマイシン         | Josamycin               | JM     |
| タイロシン           | Tylosin                 | TS     |
| チルミコシン          | Tilmicosin              | TMS    |
| ミロサマイシン         | Mirosamicin             | MRM    |
| リンコマイシン         | Lincomycin              | LCM    |

(テトラサイクリン系抗生物質)

|             |                   |      |
|-------------|-------------------|------|
| オキシテトラサイクリン | Oxytetracycline   | OTC  |
| クロルテトラサイクリン | Chlortetracycline | CTC  |
| テトラサイクリン    | Tetracycline      | TC   |
| ドキシサイクリン    | Doxycycline       | DOXY |
| ミノサイクリン     | Minocycline       | MINO |

|                                                                                     |                                                                                                       |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| (その他の抗生物質)<br>(ペプチド系抗生物質)<br>コリスチン                                                  | Colistin                                                                                              | CL                                           |
| (その他の抗細菌性抗生物質)<br>ビコザマイシン<br>ホスホマイシン<br>チアムリン<br>バルネムリン                             | Bicozamycin<br>Fosfomycin<br>Tiamulin<br>Valnemulin                                                   | BCM(BCZ)<br>FOM<br>TML<br>VML                |
| (その他の抗真菌性抗生物質)<br>ナナフロシン                                                            | Nanafrocin                                                                                            | NNF                                          |
| <b>合成抗菌剤</b>                                                                        |                                                                                                       |                                              |
| (サルファ剤)<br>スルファクロルピリダジン<br>スルファジメトキシ<br>スルファメトキサゾール<br>スルファモイルダプソン<br>スルファモノメトキシ    | Sulfachlorpyridazine<br>Sulfadimethoxine<br>Sulfamethoxazole<br>Sulfamoidapsone<br>Sulfamonomethoxine | SCPD<br>SDMX<br>SMX<br>SMD<br>SMMX           |
| (ピリミジン系)<br>オルメトプリム<br>トリメトプリム                                                      | Ormetoprim<br>Trimethoprim                                                                            | OMP<br>TMP                                   |
| (キノロン系)<br>オキシリン酸<br>ナリジクス酸                                                         | Oxolinic acid<br>Nalidixic acid                                                                       | OXA(OA)<br>NA                                |
| (フロオロキノロン系)<br>エンロフロキサシン<br>オフロキサシン<br>オルビフロキサシン<br>ジフロキサシン<br>ダノフロキサシン<br>ノルフロキサシン | Enrofloxacin<br>Ofloxacin<br>Orbifloxacin<br>Difloxacin<br>Danofloxacin<br>Norfloxacin                | ERFX<br>OFLX<br>OBFX<br>DFLX<br>DNFX<br>NFLX |
| (その他の合成抗菌剤)<br>チアンフェニコール<br>フロルフエニコール                                               | Thiamphenicol<br>Florfenicol                                                                          | TP<br>FFC(FF)                                |

主な動物用抗菌性物質の品目・略語一覧表（アルファベット順）

抗生物質

|                 |                         |            |
|-----------------|-------------------------|------------|
| アンピシリン          | Ampicillin              | ABPC       |
| 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン | Acetylisovaleryltylosin | AIV-TS     |
| アモキシシリン         | Amoxicillin             | AMPC       |
| アプラマイシン         | Apramycin               | APM        |
| アスポキシシリン        | Aspoxicillin            | ASPC       |
| ビコザマイシン         | Bicozamycin             | BCM(BCZ)   |
| セファロニウム         | Cephalonium             | CEL        |
| セファピリン          | Cephapirin              | CEPR       |
| セファロリジン         | Cephaloridine           | CER        |
| セファゾリン          | Cefazolin               | CEZ        |
| コリスチン           | Colistin                | CL         |
| セフキノム           | Cefquinome              | CQN        |
| クロルテトラサイクリン     | Chlortetracycline       | CTC        |
| セフトオフル          | Ceftiofur               | CTF        |
| クロキサシリン         | Cloxacillin             | CX(MCIPC)  |
| セフロキシム          | Cefuroxime              | CXM        |
| ジクロキサシリン        | Dicloxacillin           | DCX(MDIPC) |
| ドキシサイクリン        | Doxycycline             | DOXY       |
| ジヒドロストレプトマイシン   | Dihydrostreptomycin     | DSM        |
| エリスロマイシン        | Erythromycin            | EM         |
| ホスホマイシン         | Fosfomycin              | FOM        |
| フラジオマイシン        | Fradiomycin             | FRM(FM)    |
| ゲンタマイシン         | Gentamicin              | GM         |
| ジョサマイシン         | Josamycin               | JM         |
| カナマイシン          | Kanamycin               | KM         |
| キタサマイシン         | Kitasamycin             | KT(LM)     |
| リンコマイシン         | Lincomycin              | LCM        |
| メシリナム           | Mecillinam              | MPC        |
| ミロサマイシン         | Mirosamicin             | MRM        |
| ミノサイクリン         | Minocycline             | MINO       |
| ナフシリン           | Nafcillin               | NFPC       |
| ナナフロシン          | Nanafrocin              | NNF        |
| オキシテトラサイクリン     | Oxytetracycline         | OTC        |
| ベンジルペニシリン       | Benzylpenicillin        | PCG        |
| ストレプトマイシン       | Streptomycin            | SM         |
| スペクチノマイシン       | Spectinomycin           | SPCM(SPCT) |
| テトラサイクリン        | Tetracycline            | TC         |
| チアムリン           | Tiamulin                | TML        |
| チルミコシン          | Tilmicosin              | TMS        |
| タイロシン           | Tylosin                 | TS         |
| バルネムリン          | Valnemulin              | VML        |

## 合成抗菌剤

|              |                      |         |
|--------------|----------------------|---------|
| ジフロキサシン      | Difloxacin           | DFLX    |
| ダノフロキサシン     | Danofloxacin         | DNFX    |
| エンロフロキサシン    | Enrofloxacin         | ERFX    |
| フロルフェニコール    | Florfenicol          | FFC(FF) |
| ナリジクス酸       | Nalidixic acid       | NA      |
| ノルフロキサシン     | Norfloxacin          | NFLX    |
| オキシリン酸       | Oxolinic acid        | OXA(OA) |
| オルビフロキサシン    | Orbifloxacin         | OBFX    |
| オフロキサシン      | Ofloxacin            | OFLX    |
| オルメトプリム      | Ormetoprim           | OMP     |
| スルファクロルピリダジン | Sulfachlorpyridazine | SCPD    |
| スルファジメトキシシン  | Sulfadimethoxine     | SDMX    |
| スルファモイルダプソン  | Sulfamoildapsone     | SMD     |
| スルファモノメトキシシン | Sulfamonomethoxine   | SMMX    |
| スルファメトキサゾール  | Sulfamethoxazole     | SMX     |
| トリメトプリム      | Trimethoprim         | TMP     |
| チアンフェニコール    | Thiamphenicol        | TP      |

主な動物用抗菌性物質の品目・略語一覧表（五十音順）

抗生物質

|                 |            |                         |
|-----------------|------------|-------------------------|
| アスポキシシリン        | ASPC       | Aspoxicillin            |
| アプラマイシン         | APM        | Apramycin               |
| アモキシシリン         | AMPC       | Amoxicillin             |
| アンピシリン          | ABPC       | Ampicillin              |
| エリスロマイシン        | EM         | Erythromycin            |
| オキシテトラサイクリン     | OTC        | Oxytetracycline         |
| カナマイシン          | KM         | Kanamycin               |
| キタサマイシン         | KT(LM)     | Kitasamycin             |
| クロキサシリン         | CX(MCIPC)  | Cloxacillin             |
| クロルテトラサイクリン     | CTC        | Chlortetracycline       |
| ゲンタマイシン         | GM         | Gentamicin              |
| コリスチン           | CL         | Colistin                |
| ジクロキサシリン        | DCX(MDIPC) | Dicloxacillin           |
| ジヒドロストレプトマイシン   | DSM        | Dihydrostreptomycin     |
| 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン | AIV-TS     | Acetylisovaleryltylosin |
| ジョサマイシン         | JM         | Josamycin               |
| ストレプトマイシン       | SM         | Streptomycin            |
| スペクチノマイシン       | SPCM(SPCT) | Spectinomycin           |
| セファゾリン          | CEZ        | Cefazolin               |
| セファピリン          | CEPR       | Cephapirin              |
| セファロニウム         | CEL        | Cephalonium             |
| セファロリジン         | CER        | Cephaloridine           |
| セフキノム           | CQN        | Cefquinome              |
| セフトiofur        | CTF        | Ceftiofur               |
| セフロキシム          | CXM        | Cefuroxime              |
| タイロシン           | TS         | Tylosin                 |
| チアムリン           | TML        | Tiamulin                |
| チルミコシン          | TMS        | Tilmicosin              |
| テトラサイクリン        | TC         | Tetracycline            |
| ドキシサイクリン        | DOXY       | Doxycycline             |
| ナフシリン           | NFPC       | Nafcillin               |
| ナナフロシン          | NNF        | Nanafrocin              |
| バルネムリン          | VML        | Valnemulin              |
| ビコザマイシン         | BCM(BCZ)   | Bicozamycin             |
| フラジオマイシン        | FRM(FM)    | Fradiomycin             |
| ベンジルペニシリン       | PCG        | Benzylpenicillin        |
| ホスホマイシン         | FOM        | Fosfomycin              |
| ミノサイクリン         | MINO       | Minocycline             |
| ミロサマイシン         | MRM        | Mirosamicin             |
| メシリナム           | MPC        | Mecillinam              |
| リンコマイシン         | LCM        | Lincomycin              |

## 合成抗菌剤

|              |         |                      |
|--------------|---------|----------------------|
| エンロフロキサシン    | ERFX    | Enrofloxacin         |
| オキシリン酸       | OXA(OA) | Oxolinic acid        |
| オルビフロキサシン    | OBFX    | Orbifloxacin         |
| オルメトプリム      | OMP     | Ormetoprim           |
| オフロキサシン      | OFLX    | Ofloxacin            |
| ジフロキサシン      | DFLX    | Difloxacin           |
| スルファクロルピリダジン | SCPD    | Sulfachlorpyridazine |
| スルファジメトキシシン  | SDMX    | Sulfadimethoxine     |
| スルファモイルダプソン  | SMD     | Sulfamoildapsone     |
| スルファモノメトキシシン | SMMX    | Sulfamonomethoxine   |
| スルファメトキサゾール  | SMX     | Sulfamethoxazole     |
| ダノフロキサシン     | DNFX    | Danofloxacin         |
| チアンフェニコール    | TP      | Thiamphenicol        |
| トリメトプリム      | TMP     | Trimethoprim         |
| ナリジクス酸       | NA      | Nalidixic acid       |
| ノルフロキサシン     | NFLX    | Norfloxacin          |
| フロルフェニコール    | FFC(FF) | Florfenicol          |

## 第1章 抗菌性物質の特性

抗菌性物質とは、抗生物質と合成抗菌剤の総称である。抗生物質は、ペニシリンのように真菌等によって生産された天然の物質を、合成抗菌剤は、サルファ剤やオキシリン酸のように化学的に合成された物質をいう。抗生物質でもアンピシリンやアモキシシリン等のように、天然のベンジルペニシリンの母核を化学的に修飾することによって生産された半合成ペニシリンもある。ただし、市販されている抗生物質のほとんどは、現在では完全に化学合成されている。

抗生物質も合成抗菌剤も微生物の代謝又は増殖機構の一部に選択的に作用し、微生物の発育・増殖を阻止するか、あるいは微生物を殺滅する。選択毒性が高く生体細胞にはあまり毒性を示さないものが、抗菌性物質として使用されている。

前述のとおり、現在、抗生物質のほとんどが化学合成されていることから、特に両者を区別して記述する必要がある場合を除いて、以下、抗生物質と合成抗菌剤を抗菌性物質と総称して記述する。

本使用指針では、主として家畜共済の対象家畜に用いる各種抗菌性物質を取り上げる。主な動物用抗菌性物質とその投与方法別製剤の有無を表1-1に掲げた。抗菌性物質は、通常、この表のように化学構造や抗菌作用の類似性により分類されている。一般に、同じ系統に属する抗菌性物質は、抗菌作用、抗菌スペクトル、体内動態等が類似する場合が多い。ただし、同じ系統のものであっても、アンピシリンやアモキシシリンのように、母核となったベンジルペニシリンの抗菌スペクトルを拡大し、さらに経口投与ができるように改良されたものもある。

なお、本章では抗菌性物質の総論的な特性及びそれらの臨床応用に関連する留意点について述べ、その各論的な事項については第5章で述べる。

### 1 静菌作用と殺菌作用

抗菌性物質の抗菌作用は、その作用機序によって静菌作用（微生物の発育・増殖を阻止する作用）と、殺菌作用（微生物を殺滅する作用）に大別される。

#### (1) 静菌作用を示す抗菌性物質

マクロライド系、テトラサイクリン系、クロラムフェニコール系、サルファ剤、葉酸代謝拮抗薬、リンコマイシンやチアムリンなどがある。

マクロライド系、クロラムフェニコール系及びリンコマイシンは、細菌のリボソーム 50S 分画に結合し、タンパク合成を阻害することによって静菌作用を示す。テトラサイクリン系は、リボソーム 30S 分画に結合し、タンパク合成を阻害することによって静菌作用を示す。サルファ剤は細菌の葉酸合成を阻害することによって、葉酸代謝拮抗薬は葉酸の活性型への変換を阻害することによってDNAやRNAの合成を阻害し、その結果として静菌作用を示す。

#### (2) 殺菌作用を示す抗菌性物質

$\beta$ -ラクタム（ペニシリン・セフェム）系、アミノグリコシド系、キノロン系、フルオロキノロン系、ホスホマイシン、コリスチン、ビコザマイシンなどがある。

$\beta$ -ラクタム系、ホスホマイシンやビコザマイシンは細菌の細胞壁の合成を阻害することによって殺菌作用を示す。アミノグリコシド系はリボソーム 30S 分画に結合し、異種タンパクを合成させることによって殺菌作用を示す。キノロン系及びフルオロキノロン系は細菌のDNAジャイレース（DNAの切断と結合に関与する酵素）に結合し、その働きを阻害するこ

とによって殺菌作用を示す。コリスチンは細菌の細胞壁の透過性を変えることによって殺菌作用を示す。

## 2 抗菌力と抗菌スペクトル

### (1) MIC、MBC、subMIC、PAE

#### ア MIC

抗菌性物質の細菌に対する静菌作用あるいは殺菌作用の効力を抗菌力という。この抗菌力の程度は、培地上で細菌の発育を阻止する最小濃度で表現し、これを最小発育阻止濃度（**minimum inhibitory concentration : MIC**）という。例えば、ある細菌に対するいくつかの抗菌性物質の MIC を測定したときに、その値が小さいものほど抗菌力が強いということになる。また、同一の抗菌性物質であっても、一般的に MIC の値は対象となる細菌の種類によって異なっている。

#### イ MBC

抗菌性物質が培地上で殺菌する最小濃度を最小殺菌濃度（**minimum bactericidal concentration : MBC**）という。

#### ウ subMIC

培地上で細菌の発育を阻止できないが、発育遅延作用を示す濃度を subMIC という。この濃度範囲でも治療効果が期待できる可能性がある。

#### エ PAE

抗菌性物質の暴露を MIC 以上の濃度で受けた細菌群が、その暴露が無くなってからも増殖を抑制され、あるいは死滅を続けることがある。これは、生体内でも試験管内でも起こるし、ほとんどの抗菌性物質で多かれ少なかれ起こる。この現象を PAE（**post antibiotic effect : PAE**）という。アミノグリコシド系抗生物質は、ほとんどの菌種に PAE を示すが、その他の抗菌性物質は一部の菌種にだけ PAE を示す。

### (2) 抗菌スペクトル

各抗菌性物質がどの細菌に有効であるかの範囲を示したものを抗菌スペクトル（又は抗菌域）という。主な動物用抗菌性物質の抗菌スペクトルを表 1－2 に、適応症を表 1－3 から表 1－7 に示した。

テトラサイクリンのように、グラム陽性菌からクラミジアまでに及ぶ広い抗菌スペクトルを示すものを一般に広域性抗菌性物質と呼び、ベンジルペニシリンのようにグラム陽性菌とごく一部のグラム陰性菌に抗菌スペクトルが限られるものやコリスチンのようにグラム陰性桿菌のみに限られるものを、一般に狭域性抗菌性物質と呼んでいる。

しかし、この名称はあくまで相対的なものであって、例えば、ベンジルペニシリンに対してアンピシリンを広域ペニシリンと呼ぶ場合もある。

なお、抗菌性物質を選択するときに、原因菌が明らかでない場合は別として、原因菌が明らかであれば、表 1－2 を参考にしてその菌種に抗菌力が強いもののうちで、なるべく抗菌スペクトルの狭い薬剤を選択するのがよい。例えば、グラム陽性菌のブドウ球菌やレンサ球菌感染症では、第一次選択剤としてベンジルペニシリンを選択すべきである。それは抗菌スペクトルの広いものを乱用すると、生体内の常在細菌（大腸菌等）の耐性化を促すことになるからである。

表 1－1 主な動物用抗菌性物質とその投与剤の種類

(平成21年2月現在)

| 群別(略号)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    | 抗菌性物質名(略号) | 投与剤の種類 |               |     |       |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------|--------|---------------|-----|-------|--|--|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |            | 注射剤    | 内用剤<br>(経口投与) | 外用剤 | 注・挿入剤 |  |  |  |
| 乳房                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 子宮 | 気管         |        |               |     | 鼻腔    |  |  |  |
| 抗<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>< |    |            |        |               |     |       |  |  |  |

- (注) 1 表中の抗菌性物質名は塩を省略してあるものがある(例、硫酸ストレプトマイシン→ストレプトマイシン)。  
2 ◎印については薬価基準表に記載されているもの(配合剤を含む。)、○印については同表に記載品名はないが、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づき承認された製剤があるものを示す。  
3 投与剤別の欄の数字は月齢を、↓印はそれ以下を示す。  
4 内用薬(経口投与)の欄の(除搾乳)は、搾乳牛への使用を除くことを示す。

(平成13年1月、澤田拓士・高橋勇作成、平成21年2月下田実一部改正)

(注) 1 表中の抗菌性物質名は牛、豚用に承認されている主なものあげたが、塩を省略してあるものがある(例、硫酸ストレプトマイシン→ストレプトマイシン)。  
2 ○印は有効を示すが、○印のないものには未検討の場合も含まれる。また、○印の付いた菌種でもその薬剤に耐性化していることがあるので注意。  
3 菌種は家畜(牛、豚)に関係のある代表的なものをあげた。なお、\*印は以前アクチミセス・ヒオゲネスと呼ばれていたもの、\*\*印は以前セルプリナ・ハイオディセンテリユと呼ばれていたものである。  
4 ナナボリン(NNF)はトリコファートに有効である。  
(上記の他有効菌種)  
カンピロバクター、バラガリナム、アクチノバシラス、ブルロニューモニエ、ウレアウラズマ・ティパーサム、サーブリーナ・ハイオディセンテリー、プロテウス

表 1－3 牛の呼吸器感染症に承認されている抗菌性物質

| 抗菌性物質の系統         | 抗菌性物質          | 適応症                | 投与経路      | 備考                           |
|------------------|----------------|--------------------|-----------|------------------------------|
| β-ラクタム系          | ベンジルペニシリンプロカイン | 肺炎                 | 筋注        | ベンジルペニシリンとジヒドロストレプトマイシンとの配合剤 |
|                  | マイシリン          | 肺炎、気管支炎            | 筋注        |                              |
| アミノグリコシド系        | クロキサシリン        | 肺炎                 | 静注        | アンピシリンとの配合剤                  |
|                  | アンピシリン         | 肺炎                 | 筋注、皮下注    |                              |
|                  | アモキシシリン        | 肺炎、パスツレラ肺炎         | 経口、筋注     |                              |
|                  | メシリナム          | 肺炎                 | 筋注        |                              |
|                  | アスボキシシリン       | 肺炎                 | 静注、筋注     |                              |
|                  | セファゾリン         | 肺炎                 | 静注、筋注     |                              |
|                  | セフトチオフル        | 肺炎                 | 筋注        |                              |
|                  | セフキノム          | 肺炎                 | 筋注        |                              |
|                  | カナマイシン         | 肺炎、気管支炎            | 筋注        |                              |
|                  | エリスロマイシン       | 肺炎、気管支炎、咽喉頭炎       | 筋注        |                              |
| マクロライド系          | タイロシン          | 肺炎                 | 筋注        |                              |
| および類系            | チルミコシン         | マイコプラズマ性肺炎、パスツレラ肺炎 | 皮下注       |                              |
|                  | オキシテトラサイクリン    | 肺炎                 | 筋注        |                              |
| テトラサイクリン系        | クロルテトラサイクリン    | 肺炎                 | 経口        |                              |
| その他の抗生物質         | ホスホマイシン        | パスツレラ肺炎            | 静注        |                              |
|                  | スルファモノメトキシ     | 肺炎                 | 静注、筋注、皮下注 |                              |
| サルファ剤            | スルファモノメトキシ     | パスツレラ肺炎            | 経口        |                              |
| サルファ剤と葉酸拮抗剤との配合剤 | ＋オルメトプリム       |                    |           |                              |
| フルオロキノロン系        | エンロフロキサシン      | 肺炎                 | 筋注、皮下注、経口 |                              |
|                  | オルビフロキサシン      | 肺炎                 | 筋注        |                              |
|                  | ダノフロキサシン       | 肺炎                 | 筋注        |                              |
| その他の合成抗菌剤        | チアンフェニコール      | 肺炎、気管支炎            | 静注、筋注、皮下注 |                              |
|                  | フロルフェニコール      | 肺炎                 | 筋注        |                              |

表 1－4 牛の消化器感染症に承認されている抗菌性物質

| 抗菌性物質の系統         | 抗菌性物質       | 適応症                | 投与経路      | 備考 |
|------------------|-------------|--------------------|-----------|----|
| β-ラクタム系          | アンピシリン      | 細菌性下痢症             | 筋注、皮下注、経口 |    |
|                  | アモキシシリン     | 大腸菌による下痢症          | 経口        |    |
|                  | メシリナム       | 細菌性下痢症             | 筋注        |    |
|                  | セファゾリン      | 細菌性下痢症             | 静注、筋注     |    |
| アミノグリコシド系        | カナマイシン      | 細菌性下痢症             | 筋注        |    |
|                  | フラジオマイシン    | 子牛の細菌性下痢症          | 経口        |    |
|                  | ゲンタマイシン     | 子牛の細菌性下痢症          | 経口        |    |
| テトラサイクリン系        | オキシテトラサイクリン | 細菌性下痢症             | 筋注、経口     |    |
|                  | クロルテトラサイクリン | 細菌性下痢症             | 経口        |    |
| その他の抗生物質         | コリスチン       | 細菌性下痢症             | 経口        |    |
|                  | ホスホマイシン     | 細菌性下痢症             | 経口        |    |
| サルファ剤            | スルファジメトキシ   | コクシジウム病            | 筋注、皮下注    |    |
|                  | スルファモノメトキシ  | 細菌性下痢症             | 静注、筋注、皮下注 |    |
| サルファ剤と葉酸拮抗剤との配合剤 | スルファモノメトキシ  | コクシジウム病            | 経口        |    |
| キノロン系            | ナリジクス酸      | 子牛の大腸菌による下痢症       |           |    |
|                  | オキシリン酸      | 子牛の大腸菌、サルモネラによる下痢症 |           |    |
| フルオロキノロン系        | エンロフロキサシン   | 大腸菌による下痢症          | 筋注、皮下注、経口 |    |
|                  | オルビフロキサシン   | 大腸菌による下痢症          | 筋注        |    |

表 1－5 牛の泌尿・生殖器感染症に承認されている抗菌性物質

| 抗菌性物質の系統  | 抗菌性物質          | 適応症               | 投与経路   | 備考                                                 |
|-----------|----------------|-------------------|--------|----------------------------------------------------|
| β-ラクタム系   | ベンジルペニシリンプロカイン | 乳房炎               | 筋注     | ベンジルペニシリンとジヒドロ<br>streptomycinとの配合剤<br>アンピシリンとの配合剤 |
|           | マイシリン          | 乳房炎、子宮内膜炎         | 筋注、注入  |                                                    |
|           | クロキサシリン        | 急性乳房炎             | 静注     |                                                    |
|           | ジクロキサシリン       | 乳房炎               | 注入     |                                                    |
|           | ナフシリン          | 乳房炎               | 注入     |                                                    |
|           | アンピシリン         | 乳房炎               | 筋注、皮下注 |                                                    |
|           | セファロニウム        | 乳房炎               | 注入     |                                                    |
|           | セファゾリン         | 乳房炎               | 静注、筋注  |                                                    |
|           | セフトキシム         | 乳房炎               | 注入     |                                                    |
|           | セファピリン         | 乳房炎               | 注入     |                                                    |
| アミノグリコシド系 | カナマイシン         | 乳房炎               | 筋注、注入  | 注入剤はベンジルペニシリン<br>との配合剤<br>注入剤はベンジルペニシリン<br>との配合剤   |
|           | フラジオマイシン       | 乳房炎               | 注入     |                                                    |
| マクロライド系   | エリスロマイシン       | 乳房炎               | 注入     | 筋注                                                 |
|           | タイロシン          | 乳房炎、子宮内膜炎         | 筋注     |                                                    |
| テトラサイクリン系 | オキシテトラサイクリン    | 乳房炎               | 筋注、注入  | 膣内投与                                               |
|           | クロルテトラサイクリン    | 子宮内膜炎、膣炎          | 膣内投与   |                                                    |
| サルファ剤     | スルファジメトキシ      | 細菌性腎盂腎炎、子宮内膜炎、乳房炎 | 筋注、皮下注 |                                                    |

表 1－6 豚の呼吸器感染症に承認されている抗菌性物質

| 抗菌性物質の系統          | 抗菌性物質           | 適応症               | 投与経路      | 備考                                  |
|-------------------|-----------------|-------------------|-----------|-------------------------------------|
| β-ラクタム系           | ベンジルペニシリンプロカイン  | 肺炎                | 筋注        | ベンジルペニシリンとジヒドロ<br>streptomycinとの配合剤 |
|                   | マイシリン           | 肺炎                | 筋注        |                                     |
| アミノグリコシド系         | アンピシリン          | 肺炎、気管支炎           | 筋注、皮下注    |                                     |
|                   | アモキシシリン         | 肺炎、胸膜肺炎           | 経口、筋注     |                                     |
|                   | メンリナム           | 肺炎                | 筋注        |                                     |
|                   | アスポキシシリン        | 胸膜肺炎              | 静注、筋注     |                                     |
|                   | セフトチオフル         | 胸膜肺炎              | 筋注        |                                     |
|                   | カナマイシン          | 肺炎                | 筋注        |                                     |
|                   | スペクチノマイシン       | 胸膜肺炎              | 経口        |                                     |
|                   | エリスロマイシン        | 肺炎、気管支炎           | 筋注        |                                     |
|                   | タイロシン           | 肺炎、マイコプラズマ性肺炎     | 筋注、経口     |                                     |
|                   | 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン | マイコプラズマ性肺炎        | 経口        |                                     |
| マクロライド系および<br>類系  | ジョサマイシン         | マイコプラズマ性肺炎        | 経口        |                                     |
|                   | チルミコシン          | 肺炎、マイコプラズマ性肺炎     | 経口        |                                     |
|                   | ミロサマイシン         | マイコプラズマ性肺炎、胸膜肺炎   | 経口        |                                     |
|                   | リンコマイシン         | マイコプラズマ性肺炎        | 筋注、経口     |                                     |
|                   | オキシテトラサイクリン     | 肺炎、喉頭炎            | 筋注、経口     |                                     |
|                   | クロルテトラサイクリン     | 肺炎                | 経口        |                                     |
|                   | ドキシサイクリン        | 胸膜肺炎              | 経口        |                                     |
|                   | バルネムリン          | マイコプラズマ性肺炎        | 経口        |                                     |
|                   | スルファジメトキシ       | トキソプラズマ病          | 筋注、皮下注    |                                     |
|                   | スルファモノメトキシ      | 肺炎、トキソプラズマ病、萎縮性鼻炎 | 静注、筋注、皮下注 |                                     |
| その他の抗生物質<br>サルファ剤 | スルファメトキサゾール     | 胸膜肺炎              | 経口        |                                     |
|                   | ＋トリメブリン         |                   |           |                                     |
|                   | スルファクロルピリダジン    | 胸膜肺炎              | 経口        |                                     |
|                   | ＋トリメブリン         |                   |           |                                     |
|                   | スルファモノメトキシ      | 胸膜肺炎              | 経口        |                                     |
|                   | ＋オルメブリン         |                   |           |                                     |
|                   | スルファドキシ         | トキソプラズマ病          | 経口        |                                     |
|                   | ＋ピリメタミン         |                   |           |                                     |
|                   | オキシリジン          | パスツレラ肺炎の予防        | 経口        |                                     |
|                   | フルオロキノロン系       | 胸膜肺炎              | 筋注、皮下注    |                                     |
| フルオロキノロン系         | オルビフロキサシン       | 胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎   | 筋注        |                                     |
|                   | ジフロキサシン         | 肺炎                | 経口        |                                     |
|                   | ダノフロキサシン        | 肺炎                | 筋注        |                                     |
|                   | ノルフロキサシン        | 胸膜肺炎              | 経口        |                                     |
|                   | チアンフェニコール       | 肺炎、気管支炎           | 静注、筋注、皮下注 |                                     |
|                   |                 |                   | 経口        |                                     |
|                   | フロルフェニコール       | 胸膜肺炎              | 筋注、経口     |                                     |
|                   | スルファモイルダブゾン     | トキソプラズマ病          | 筋注        |                                     |
|                   |                 |                   |           |                                     |
|                   |                 |                   |           |                                     |

表 1－7 豚の消化器感染症に承認されている抗菌性物質

| 抗菌性物質の系統         | 抗菌性物質           | 適応症                | 投与経路      | 備考 |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------|----|
| β-ラクタム系          | マイシリン           | 細菌性下痢症             | 経口        |    |
|                  | アンピシリン          | 細菌性下痢症             | 筋注、皮下注、経口 |    |
|                  | アモキシシリン         | 大腸菌による下痢症          | 経口        |    |
| アミノグリコシド系        | メシリナム           | 細菌性下痢症             | 筋注        |    |
|                  | カナマイシン          | 細菌性下痢症             | 筋注、経口     |    |
|                  | フラジオマイシン        | 子豚の細菌性下痢症          | 経口        |    |
|                  | ゲンタマイシン         | 子豚の細菌性下痢症          | 経口        |    |
|                  | アプラマイシン         | 細菌性下痢症(4ヶ月令以下)     | 経口        |    |
| マクロライド系          | エリスロマイシン        | 細菌性下痢症             | 筋注        |    |
| および類系            | タイロシン           | 細菌性下痢症、豚赤痢、増殖性腸炎   | 筋注、経口     |    |
|                  | 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン | 慢性型増殖性腸炎           | 経口        |    |
|                  | リンコマイシン         | 豚赤痢                | 筋注、経口     |    |
| テトラサイクリン系        | オキシテトラサイクリン     | 細菌性下痢症             | 筋注、経口     |    |
|                  | クロルテトラサイクリン     | 細菌性下痢症             | 経口        |    |
| その他の抗生物質         | コリスチン           | 細菌性下痢症             | 経口        |    |
|                  | チアムリン           | 慢性型増殖性腸炎           | 経口        |    |
|                  | バルネムリン          | 慢性型増殖性腸炎           | 経口        |    |
|                  | スルファジメトキシ       | 細菌性下痢症             | 筋注、皮下注    |    |
| サルファ剤            | スルファモノメトキシ      | 細菌性下痢症、大腸菌による下痢症   | 静注、筋注、皮下注 |    |
|                  |                 |                    | 経口        |    |
| サルファ剤と葉酸拮抗剤との配合剤 | スルファメトキサゾール     | 大腸菌による下痢症          | 経口        |    |
|                  | ＋トリメトプリム        |                    |           |    |
|                  | スルファクロルピリダジン    | 大腸菌による下痢症          | 経口        |    |
|                  | ＋トリメトプリム        |                    |           |    |
| キノロン系            | オキシリジン酸         | 子豚の大腸菌、サルモネラによる下痢症 | 経口        |    |
| フルオロキノロン系        | エンロフロキサシン       | 大腸菌による下痢症          | 筋注、皮下注    |    |
|                  | オルビフロキサシン       | 大腸菌による下痢症          | 筋注        |    |
|                  | ノルフロキサシン        | 細菌性下痢症             | 経口        |    |
| その他の合成抗菌剤        | チアンフェニコール       | 細菌性下痢症             | 静注、筋注、皮下注 |    |

### 3 薬剤耐性

ある抗菌性物質を通常で有効とされている菌種に対して、有効であるはずの量を適正な投与経路で投与しても効果が認められない場合、その菌株は薬剤耐性を獲得したと判定され、これを薬剤耐性菌と呼んでいる。薬剤耐性菌を試験管内で調べるには、ある目的の菌種（1菌種につき 50 株以上が望ましい）と抗菌性物質の希釈液との組み合わせで薬剤感受性試験を行い、それぞれの菌株の MIC を求め、度数分布を求めることによる。

一般的に、原因菌の MIC を示す成績は、MIC<sub>50</sub>（50%の菌株の発育を阻止した MIC）と MIC<sub>90</sub>（90%の菌株の発育を阻止した MIC）で表示される場合が多い。MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> の幅が広いほど、薬剤耐性菌が多いと判断できる。

薬剤耐性の機序は様々であるが、細菌が不活化酵素を産生する（β-ラクタム系、アミノグリコシド系など）、細菌内の作用部位に対する薬剤の親和性が低下する（β-ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系など）、細菌の細胞膜の構造変化が起こって薬剤の細胞膜透過性が低下する（セフェム系、アミノグリコシド系など）等がある（詳細は第 3 章参照）。

## 4 体内動態

投与された薬物は血液中に入り、生体内の各組織に分布し、肝で代謝され、あるいは腎から排泄される。これらの一連の薬物の体内での動きを体内動態という。薬物の体内動態には法則性があるので、投与後の血漿中濃度推移は時間の関数（指数関数）として表すことができる。動物実験で薬物を投与して得られた血漿中濃度と時間との関係を、数式を用いて解析することによって、動態パラメータを得ることができる。これらのパラメータは、臨床において効果的な薬物療法を行う上で極めて有用な情報となっている。

### (1) 体内動態の基礎

薬物の体内動態を速度論的に解析すると、血漿中濃度と投与後の時間の関係は指数関数で表すことができる。例えば、体重 1 kg あたりの投与量を  $D$  とすると、静注後の血漿中濃度  $C(t)$  と投与後の時間との関係は、

$$C(t) = \frac{D}{V} e^{-kel t} \quad 1 \text{ 式}$$

で表される。ここで、 $V$  は分布容積、 $kel$  は消失速度定数と呼ばれる動態パラメータである。濃度の対数を取ると、図 1-1 に示されるように直線で表される。

筋注や経口投与など、全身循環に入る前に吸収の過程が必要な投与経路では、この関係は以下の式で表される。

$$C(t) = \frac{F \cdot D}{V(ka - kel)} (e^{-kel t} - e^{-ka t}) \quad 2 \text{ 式}$$

ここで  $F$  は生体内利用率（吸収率）、 $ka$  は吸収速度定数と呼ばれる動態パラメータである。濃度の対数を取ると、図 1-2 に示されるように、最高濃度（ $C_{max}$ ）に到達した後は、濃度は直線的に減少する。最高濃度到達時間は  $T_{max}$  と呼ばれる。

図 1-1 及び 1-2 の直線部分を消失相と呼ぶ。この相では濃度が半減する時間は、どの時点から測定しても変わらない。このため、この時間を半減期（ $t_{1/2}$ ）と呼び、薬物の体内からの消失速度の指標として用いられる。半減期と消失速度定数の間には以下の関係がある。

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{kel} \quad 3 \text{ 式}$$

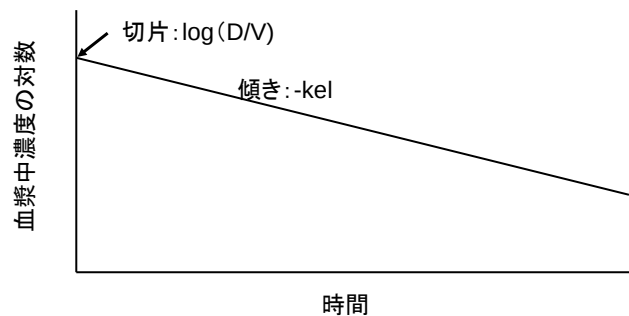


図 1 - 1 静注後の血漿中濃度と時間の関係

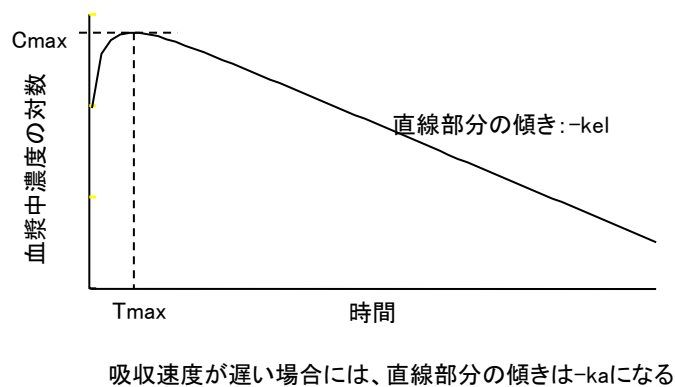


図 1 - 2 筋注や経口投与後の血漿中濃度と時間の関係

## (2) 抗菌性物質の適切な使用と体内動態

抗菌性物質の投与によって確実な治療効果を得るためには、細菌の感染部位における抗菌性物質の濃度を、前述した MIC 以上に保つ必要がある。また、重症例や免疫機能の低下した症例では、抗菌性物質をさらに高濃度に維持する必要がある。

抗菌性物質の体内動態は動物種ごとに異なる。特に反芻動物や馬は、それぞれ第一胃や盲腸に全身の血液量の 3～4 倍に相当する弱酸性液が貯留しているため、塩基性製剤（テトラサイクリン等）が高濃度に分布し、菌交代症を起こすことがある。一方、各抗菌性物質が組織（特に排泄器官である肝や腎）に残留したり、乳汁中に移行したりする程度も、その抗菌性物質の体内動態が関係する。以上のように、抗菌性物質の体内動態はその臨床使用に際して重要な意味を持つ。したがって、体内動態学的性格を把握して適正な投与計画を立てる必要がある（詳細は第 2 章参照）。

### (3) 抗菌性物質の経口吸収、生体内利用率

抗菌性物質によっては、経口投与してもほとんど吸収されないものがある。アミノグリコシド系、コリスチン、ビコザマイシン等がその例である。これらを経口投与すると腸管内濃度が高くなり、腸管感染症の治療には有効であるが、生体内の組織にはほとんど移行しない。このため、腸管以外の病巣には治療効果がない。これに対し、マクロライド系やテトラサイクリン系の抗生物質やサルファ剤は、経口投与後の吸収が中等度ないし高度で、体内各組織への分布もよい。

#### ア 経口投与後の吸収

経口投与剤の吸収は胃内食物残渣の有無により変動する。これは薬物吸収の場が小腸で、胃内食物内容の多少が薬物の小腸への移行に影響するためである。成牛には巨大なルーメンがあるため、薬物を経口投与しても小腸への移行速度が安定せず、薬効が一定しない。また、強制経口投与と飼料添加投与でも吸収性が変わる。強制経口投与では、一般に血漿中濃度が  $C_{max}$  に到達する時間は数時間程度である。これに対し、飼料添加投与では胃内容が多くなるため、小腸への薬物の移行が遅くなって吸収が遅れる。さらに飼料摂取が間欠的に持続するため、低濃度が持続する。飲水添加投与でも飲水や飼料摂取が間欠的に持続するので、低濃度が持続する。

#### イ 生体内利用率

経口投与後の薬物吸収を表すパラメータとして生体内利用率( $F$ )がある。薬理学では、経口投与後、薬物が腸管から門脈に移行し、さらに肝を通り右心室、肺循環を経て左心室まで到達して初めて吸収という。すなわち、経口投与した薬物が生体内で利用できる状態になるまでの過程を吸収と呼び、薬物が左心室に到達する割合が  $F$  である。

### (4) 筋注・皮下注後の吸収と生体内利用率

筋注や皮下注の経路での投与では、一般的には経口投与よりも速やかに最大濃度が得られる。しかし、吸収の速さは投与する剤型によって大きく異なる。

#### ア 筋注・皮下注後の吸収

水溶液の投与では吸収は極めて速く、投与後2～3時間以内に投与量のほとんどが吸収される。しかし、懸濁剤では吸収が遅く、完全に吸収されるまでに長時間を要する。家畜への薬物の頻回投与は、事実上困難である。このため、半減期の短い薬物は、吸収を遅くすることによって長期間の薬効が得られるように製剤を工夫する必要がある。懸濁剤はその例である。しかし、懸濁剤でも最大濃度は、一般には投与後数時間で得られる。

#### イ 筋注・皮下注後の生体内利用率

一般的に、筋注や皮下注後の生体内利用率は極めて高く、投与した薬物はほぼ完全に吸収される。ただし、投与量のごく僅かが吸収されなかったとしても、投与部位周囲の薬物濃度はかなり高くなる。このため、注射部位の残留は他の組織よりもかなり長くなるので、注射部位が使用禁止期間の対象となる。

### (5) 抗菌性物質の組織移行

一般的に、抗菌性物質の血漿中濃度と組織中濃度は、経口投与時に比べて注射時の方が高く安定する。特に静脈内注射では最も高くなり、血漿中濃度が高くなれば組織へも多くの薬物が組織へ分布（移行）する。

抗菌性物質の種類によって各組織への移行性には差が認められる。クロラムフェニコール

系、マクロライド系及びテトラサイクリン系抗生物質は、組織移行性が比較的よいが、水溶性のペニシリン系やアミノグリコシド系抗生物質は、一般的に組織移行性は低い。一方、ほとんどの化学合成された抗菌性物質は比較的脂溶性が高いため、組織移行性はよい。この中でも、フルオロキノロン系の合成抗菌剤は、特に優れた組織移行性を示す。

抗菌性物質の残留については、一般的に肝や腎の組織中濃度が他の組織と比較して高いため、他の組織に比べてかなり長く残留する傾向があり、多くの薬物に対して残留の標的臓器となっている。

投与後における血液中から乳汁中への移行性（分布濃度）は、薬剤の種類によってかなりの差がある。乳汁中の濃度は、マクロライド系抗生物質が最も高く、血漿中濃度の数倍から8倍に達する。これに対し、ペニシリン系では血清中の3分の1ないし5分の1程度とかなり低い。また、アミノグリコシド系やサルファ剤では血漿中濃度の2分の1かそれ以下の低い濃度である。テトラサイクリン系抗生物質は、その種類によって乳汁中への分布濃度が異なり、血症中濃度より低くなるものと若干高くなるものがある。

なお、乳房炎の場合には、一般的に乳汁中の薬物濃度が正常時より高くなる傾向があるが、マクロライド系抗生物質では健康時よりもやや低くなる。これらのことは乳房炎治療時の抗菌性物質の選択や残留性を判断するに当たって考慮する必要がある。

#### [分布容積]

組織移行性を表す薬物動態学的パラメータとして、分布容積がある。分布容積 ( $V_d$ 、 $V_{darea}$ 、 $V_{dext}$  : L/kg) は体内薬物量を血漿中濃度で除した値である。つまり、薬物が血漿中濃度と同一の濃度で各組織に分布していると仮定した場合に得られる分布容積であるため、数学上の概念で架空の数値である。しかし、その数値は組織移行性の指標として実用的な意味を持つ。例えば、分布容積が  $0.25\text{L/kg}$  の薬物の場合には、薬物は組織間質液には分布できるが、細胞内には入れず、また経口投与後では吸収はほとんどされないと予想される。分布容積が  $0.25\sim 0.4\text{L/kg}$  の薬物の場合には、組織移行性をある程度示し、一部細胞内にも分布でき、また、経口投与後の吸収もある程度可能と予想される。分布容積が  $0.4\sim 1\text{L/kg}$  の薬物の場合には、組織移行性に優れ、細胞内濃度もかなり高くなり、また、経口吸収も優れていると予想される。 $1\text{L/kg}$  を超える薬物の場合には、組織移行性や吸収性に優れているだけでなく、体内では薬物のかなりの部分が腸肝循環し、あるいは一部の組織に高濃度で分布していると予想される。

このように分布容積は組織移行性によって決まるが、その支配因子には血漿タンパク結合、薬物の脂溶性や  $pK_a$  が挙げられる。血液から間質液へは、結合していない薬物だけが毛細管から濾過されて移行する (図 1 - 3)。結合していない薬物の濃度は血漿中と間質液中とで等しくなるので、血漿蛋白結合率が非常に高ければ、体内の薬物のかなりの部分が血液に分布することになる (図 1 - 4)。間質液から組織へ移行するためには、細胞膜を透過しなければならない。細胞膜を透過するためには、薬物が脂溶性であることが必要である。多くの薬物は細胞内・外液中ではイオン型と非イオン型で存在する。その比率は  $pH$  と  $pK_a$  によって決まる (Henderson-Hasselbalch 式)。

酸性薬物では、

$$pH = pKa + \log \frac{\text{イオン型濃度}}{\text{非イオン型濃度}} \quad 4 \text{ 式}$$

塩基性薬物では、

$$pH = pKa + \log \frac{\text{非イオン型濃度}}{\text{イオン型濃度}} \quad 5 \text{ 式}$$

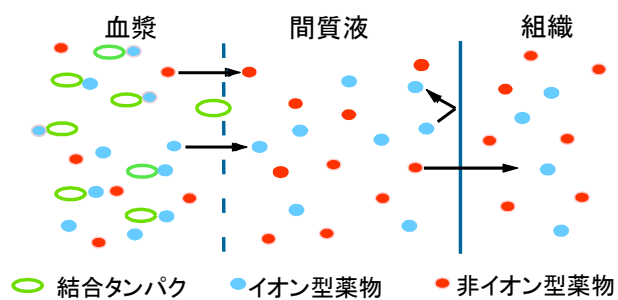
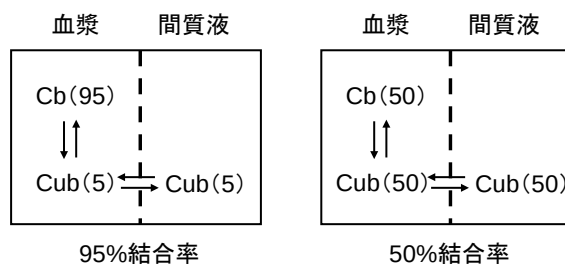


図 1 - 3 薬物の組織移行の模式図



Cbは結合型濃度、Cubは非結合型濃度。血漿中及び  
 間質液中のCubが等しくなるまで非結合型薬物が濾過によって  
 移行する。  
 血漿：間質液の濃度比は、左の例では=20：1、右の例では2：1となる。

図 1 - 4 薬物の間質液移行に対する血漿蛋白結合率の影響

ここで、 $pK_a$  は酸解離指数と呼ばれ、イオン型と非イオン型の比率が 1 : 1 の時の pH に等しい。イオン型の薬物は水溶性が極めて高いため、膜透過できない。したがって、非イオン型の薬物だけが組織に移行できる。アミノグリコシド系のように、非イオン型でも脂溶性が低ければ膜透過は制限されるので、組織への移行性は低くなる。

図 1 - 5 にカナマイシンとエリスロマイシンの乳汁中への移行性を比較した。非イオン型は容易に膜透過できると仮定した場合、間質液と乳汁中の非イオン型濃度は等しくなる。この仮定の下で 5 式を用いると、図中に示されている濃度比が得られるので、カナマイシンの乳汁中濃度は間質液のおよそ 6 倍と算出される。しかし、非イオン型の脂溶性が低いために膜透過が制限されるので、実測すると 0.6 倍 (1/1.5) にしかならない。一方、エリスロマイシンの非イオン型は脂溶性が比較的高く、容易に膜透過できるので、計算値と実測値はともにおよそ 8 倍で、互いによく一致する。

分布容積は、同じ薬物でも動物種によってかなり変わる。各抗菌性物質の牛における分布容積から見た組織移行性の良し悪しを以下にまとめた。

組織移行性が悪い薬物 (分布容 0.25 L/kg 以下)

アミノグリコシド系、コリスチン、ビコザマイシン

組織移行性があまり良くない薬物 (分布容 0.25~0.4 L/kg)

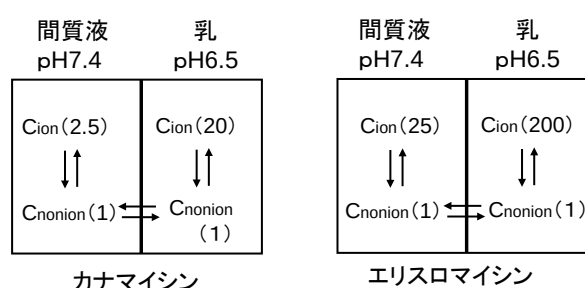
初期のペニシリン系、セフェム系

組織移行性の良い薬物 (分布容 0.4~1 L/kg)

サルファ剤、アンピシリン、アモキシシリン、新  $\beta$ -ラクタム系、  
フロルフェニコール、フルオロキノロン系

組織移行性は良いが、体の一部に局在している可能性のある薬物 (分布容 1 L/kg 以上)

マクロライド系、テトラサイクリン系



Cionはイオン型濃度、Cnonionは非イオン型濃度。  
非イオン型は速やかに膜透過すると仮定すると、両側のCnonionは等しくなる。  
カッコ内の数値は、Cnonionを1とした時、Henderson-Hasselbalch式によって算出される濃度比を示す。  
カナマイシン ( $pK_a=7.8$ ) では乳中濃度は間質液の約6倍と算出されるが、非イオン型の水溶性が高いため、実際には1/1.5になる。  
エリスロマイシン ( $pK_a=8.8$ ) では乳中濃度は間質液の約8倍と算出される。非イオン型は脂溶性であるため、実際でも約8倍になる。

図 1 - 5 薬物の乳中移行に対するイオン化率の影響

## (6) 消失経路

薬物がそのまま体外に排泄されたり、代謝されて化学構造が異なった化学物質に変換されることを消失という。尿中排泄、肝代謝、胆汁を経由した糞中への排泄の三つが代表的な消失経路である。多くの薬物の消失経路は多かれ少なかれ混合している。

ペニシリン系やアミノグリコシド系抗生物質は水溶性が比較的高いため、尿中への排泄が主要な消失経路となる。テトラサイクリン系抗生物質は尿中排泄と胆汁を経由した糞中排泄の両方が主要な消失経路となっている。エンロフロキサシンは胆汁を経由した糞中への排泄が主要な消失経路となっている。他の抗菌性物質の主要な消失経路は代謝である。

腎排泄型の抗菌性物質は尿路感染の治療に有用である。腎障害のある動物には肝代謝型の抗菌性物質を使うのが安全であり、また、肝障害のある動物には腎排泄型の抗菌性物質の方が安全である。表1－8に動物薬として汎用される抗菌性物質の主要消失経路を半減期とともに示した。半減期の短い順に並べたが、尿中に排泄される薬物は半減期が短く、代謝で消失する薬物の半減期は長いといえる。また、胆汁とともに糞中へ排泄される薬物は比較的半減期が長い。これは、胆汁とともに消化管へ出て腸肝循環するためであると考えられる。この例には、オキシテトラサイクリンやドキシサイクリンが挙げられる。

表1－8 抗菌性物質の静注後の消失半減期と主要消失経路（牛の場合）  
（ER：尿排泄、EB：胆汁排泄、M：代謝）

| 薬物                 | 消失半減期（時間） | 消失経路        |
|--------------------|-----------|-------------|
| ベンジルペニシリン(PCG)     | 0.5       | ER          |
| アンピシリン(ABPC)       | 1.2       | ER          |
| リンコマイシン(LCM)       | 2.0       | M           |
| タイロシン(TS)          | 1.6 ～ 3   | ER + EB + M |
| ゲンタマイシン(GM)        | 1.3 ～ 4.0 | ER          |
| エンロフロキサシン(ERFX)    | 2.7       | EB          |
| トリメトプリム(TMP)       | 2 ～ 4     | M + ER      |
| エリスロマイシン(EM)       | 3 ～ 4     | M           |
| スルファモノメトキシシン(SMMX) | 3.5 ～ 5.0 | M + ER      |
| オキシテトラサイクリン(OTC)   | 3 ～ 9     | ER + EB     |
| セフトオフル(CTF)        | 9 ～ 10    | M → ER*     |
| ドキシサイクリン(DOXY)     | 10 ～ 15   | ER + EB     |
| フロルフエニコール(FF)      | 18.2      | ER + M      |

\*代謝され活性物質となり尿中に排泄される

(7) 動態パラメータに基づいた投与計画の立て方

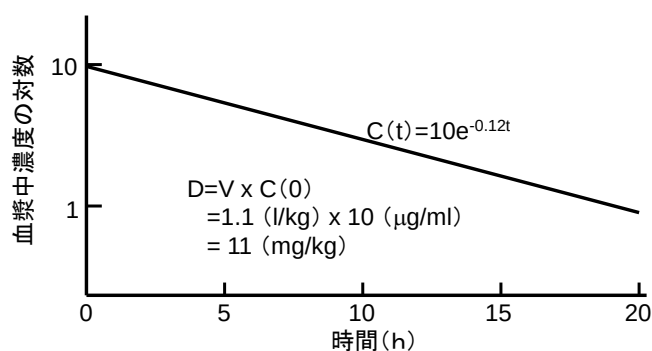
ア パラメータによる静注時の投与量の算出 (図 1-6)

薬物動態実験で動態パラメータが得られ、多くの薬物について報告されている。これらの動態パラメータを用いると、投与後の任意の時間での血漿中濃度が算出できる。例えば、オキシテトラサイクリンの牛における分布容積は 1.1 L/kg、 $k_{el}$  は  $0.12 \text{ h}^{-1}$  と報告されている。静注後の初期に  $10 \mu\text{g/ml}$  という血漿中濃度が必要であれば、1 式にこれらの値と時間  $t$  に 0 を代入することによって、以下のように投与量を計算することができる。

$$10(\mu\text{g} / \text{ml}) = \frac{D(\text{mg} / \text{kg})}{1.1(\text{l} / \text{kg})}$$

$$D(\text{mg} / \text{kg}) = 10(\mu\text{g} / \text{ml}) \times 1.1(\text{l} / \text{kg}) = 11(\text{mg} / \text{kg})$$

したがって、 $11 \text{ mg/kg}$  を静注すれば目的の濃度が得られることになる。



投与量は指定した濃度に分布容積を乗じて算出する

図 1-6 テトラサイクリン静注直後の血漿中濃度を  
10 mg/ml に指定したときの投与量の算出

イ 投与間隔の算出 (図 1-7)

オキシテトラサイクリンの半減期は、3 式から 5.8 時間と算出される。

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.12} = 5.8$$

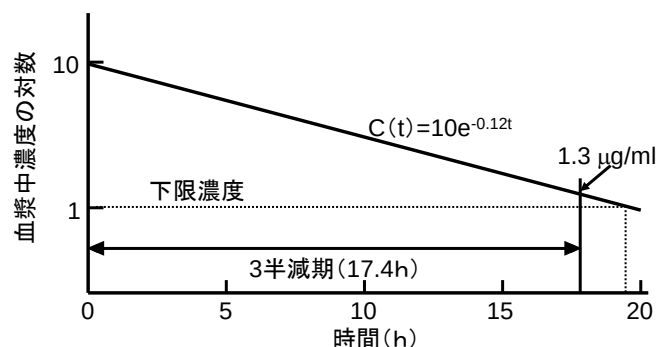


図 1－7 テトラサイクリン 11 mg/kg 静注後、下限濃度を 1 mg/ml と指定したときの次回投与までの時間の算出

仮に、下限の濃度を 1  $\mu\text{g/ml}$  に設定すると、11 mg/kg を静注した場合、およそ 3 半減期後の時間におよその濃度になると概算できる（実際には  $1/2^3=1/8$  なので、この時点では 1.3  $\mu\text{g/ml}$  になる）。したがって、投与間隔をおよそ 18 時間（実際には 5.8 時間  $\times$  3=17.4 時間）に設定すればよい。図 1－7 に示されているように、血漿中濃度  $= 10e^{-0.12t}$  で表されるので、投与後血漿中濃度が 1  $\mu\text{g/ml}$  に達する時間は、実際には 19 時間と算出される。

#### ウ パラメータによる筋注や経口投与時の投与量と投与間隔の算出（図 1－8）

静注時と同様に、2 式を用いれば筋注や経口投与時の投与量を算出できる。しかし、2 式のすべての動態パラメータが報告されていることは稀である。 $t_{1/2}$ （図 1－2 の直線的な減少部分の半減期）、最高濃度（ $C_{\text{max}}$ ）と最高濃度到達時間（ $T_{\text{max}}$ ）とそのときに用いた投与量だけの場合も少なくない。この場合、投与量と  $C_{\text{max}}$  は比例するので、望まれる  $C_{\text{max}}$  と報告されている  $C_{\text{max}}$  との比をとれば、容易に投与量が算出できる。例えば、牛にオキシテトラサイクリンの 11 mg/kg を筋注した後、 $C_{\text{max}}$  は 4  $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 4 時間、 $t_{1/2}$  は 8.8 時間と報告されている。もし、10  $\mu\text{g/ml}$  の  $C_{\text{max}}$  が必要な場合には、報告されている投与量の 2.5 倍（ $C_{\text{max}}$  の比は 2.5）の 27.5 mg/kg を投与すればよい。また、下限の濃度を 1  $\mu\text{g/ml}$  に設定すると、およそ 3 半減期後の時間におよその濃度になると概算できる（実際には  $1/2^3=1/8$  なので、この時点では 1.3  $\mu\text{g/ml}$  になる）。したがって、投与間隔をおよそ 30 時間（実際には 8.8 時間  $\times$  3+4 時間（ $T_{\text{max}}$ ）=30.4 時間）に設定すればよい（概略は 1 日 1 回投与でよい）。

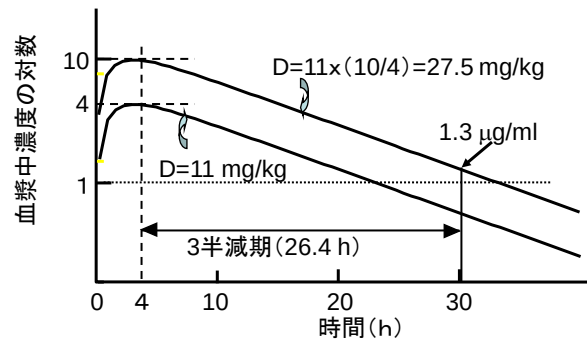


図 1－8 テトラサイクリン筋注時に最高濃度を指定したときの投与量の算出と下限濃度を指定したときの次回投与までの時間の算出

#### エ 定常状態

一定の間隔で繰り返し薬物を投与すると、初期の投与では投与と投与の間の薬物濃度推移は上昇する。しかし、さらに投与を繰り返すと、同じ濃度推移を示すようになる（図 1－9）。この時期の濃度推移を定常状態と呼ぶ。定常状態に移行したと考えられる時間はおよそ 4 半減期以降である。上の例だと  $8.8 \times 4 = 37.2$  時間となり、したがって、オキシテトラサイクリンを 1 日 1 回筋注した場合には、2 日後（3 回目の投与以降）には定常状態に入ると考えられる。

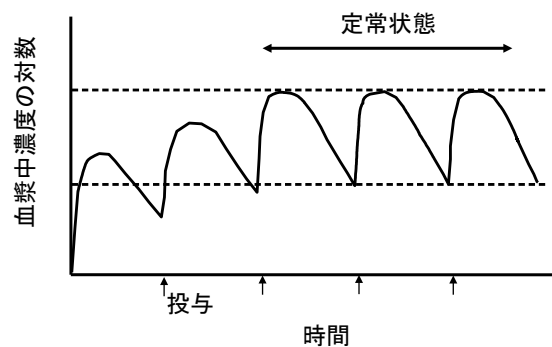


図 1－9 繰り返し筋注時の血漿中濃度の推移

## 5 副作用

### (1) LD<sub>50</sub> と安全係数

LD<sub>50</sub> という薬物の急性毒性の指標があり、これは実験動物に投与した時に投与された集団の 50%が死亡する投与量のことである。抗菌性物質の LD<sub>50</sub> 値は一般的に大きく、中には大きすぎて測定できない薬物もある。また、安全係数という用語があり、これは LD<sub>50</sub> 値と ED<sub>50</sub> 値（投与された集団の 50%に薬効が発現する投与量）の比であるが、抗菌性物質の場合、この安全係数は一般薬に比べて極めて大きい。このことから抗菌性物質は安全性の高い薬物といえる。

### (2) 各抗菌性物質固有の副作用

アミノグリコシド系抗生物質は比較的毒性が高く、腎や聴覚機能に障害を起こす。β-ラクタム系抗生物質はアレルギーショックをごく稀に起こす。サルファ剤のアセチル化代謝物は尿中に排泄されるが、水溶性が低いため、稀に尿中に結石を生じることがある。エリスロマイシンやリンコマイシンは偽膜性大腸炎が主な副作用として知られている。

### (3) 共生微生物への影響

抗菌性物質の共通した副作用として重要なのは、連用による共生微生物の発育抑制である。例えば、反芻動物への経口投与は、第一胃内の微生物を抑制して第一胃の運動停止、下痢、食欲不振等を招くことがあるし、牛・豚・鶏への投与は腸内細菌叢の生態を乱し、病原細菌の消化管内増殖を促すことがある。また、盲腸の大きな馬などに高濃度又は連続投与すると偽膜性大腸炎（出血性大腸炎・菌交代性大腸炎）を発症させる抗菌性物質（エリスロマイシンやリンコマイシンなど）がある。

この共生微生物は環境性細菌であり、偏性及び通性嫌気性菌である。これらの細菌の増殖を抑制する抗菌性物質としてβ-ラクタム系、テトラサイクリン系、マクロライド系、強化サルファ剤などがあり、長期使用には注意が必要である。一方、共生微生物の発育を抑制しない抗菌性物質としては、アミノグリコシド系、比較的抑制の程度が少ない抗菌性物質としては、ポリミキシンやコリスチン、ピコザマイシンがある。

最近、有用性の認識が高まっている生菌剤中の微生物も、環境性細菌の仲間である。生菌剤と抗菌性物質を併用する場合は、薬剤選択に注意しなければならない。

## 6 薬物を扱う上での注意

臨床の現場では薬物の扱いは重要な医療行為である。獣医師は薬物の性格を正しく理解し、正しい扱いをしなければならない。以下に基本的な薬物の性格と扱いについての注意点を記載する。

### (1) 静脈内注射剤

静脈内注射剤は%のオーダーで有効成分が溶けている。溶け難い薬物を%オーダーの水溶液にするため、不安定で沈殿、分解・変性し易い場合が多く、それを防ぐために安定剤、溶剤などが添加されている。製剤によっては刺激性があるものがある。刺激性のある製剤を静注する場合、周囲へ漏らすとその部位が傷害され、その結果、長期にわたる薬物残留の原因となる可能性がある。

注射は脈管系へ直接異物を投与する行為であるから、厳密な滅菌がなされていることが必要であることを忘れてはならない。

## (2) 筋注・皮下注製剤

筋注や皮下注製剤には、溶液と懸濁液がある。溶液の場合、製剤によっては有機溶媒に溶解されているものがあるが、このような製剤は水と接触すると沈殿を生じる場合がある。静注製剤とは異なり、刺激性はない。

大型動物では、大量の薬液の投与が必要であるが、大量の薬液を筋注すると、注射部位の筋肉が傷害される。その結果、注射部位残留が長期にわたる可能性がある。薬液を数箇所に分けて投与することによって、これを防ぐことが可能である。

## (3) 塩とエステル

一般的に、薬物は弱酸か弱塩基であるが、水への溶解性は低い。しかし、これら薬物を塩型にすると、水溶性が高まる。このため、静注製剤では、弱酸の場合はナトリウム塩で、弱塩基の場合には塩酸塩で用いられることが多い。このような製剤の中には、溶液の pH が 7 から比較的大きく外れているものもある。このような製剤には刺激性がある。

薬物によってはエステル化されたものが用いられることがある。エリスロマイシンは塩基としてだけでなく、チオシアン酸とのエステルでも用いられる。一般的に、エステル化されたものは、もともになる薬物と異なった体内動態を示す。このため、使用法が異なる可能性がある。添付文書やメーカーのパフレットの記載に注意する必要がある。

## (4) 注射剤の混合

注射剤の多くは高度の物理化学的工夫がなされているので、1本の注射筒に複数の注射剤を混ぜるのは正しくない。混合してそれぞれの有効成分や溶液の性状が変わらないことは稀であろう。弱酸塩溶液と弱塩基塩溶液を混合すると、pH が変化することによって薬物が沈殿する可能性がある。溶液と懸濁液を混合すると、溶液中の薬物が沈殿する可能性がある。また、懸濁液中の薬物の溶解速度が影響され、吸収速度が変わる可能性がある。

注射用抗菌性物質製剤を点滴バックに注入してリンゲル液などと一緒に投与すると、溶解安定剤や溶解剤の濃度が薄まり、点滴中に有効成分が失活・分解・変性・沈殿することがある。輸液剤の pH が低くてベンジルペニシリンのように分解する抗菌性物質もある。

ブドウ糖入りの点滴剤には注意が必要である。ブドウ糖は還元力が強く、自身は電子を放出して酸化型になって安定する代わりに、薬物を還元・変性することがある。このため、ブドウ糖入りの点滴剤には注意が必要である。

最近では、薬物と輸液成分を長時間接触させない方法（IV-push 法など）も考案されている。

## (5) 注射剤の希釈

抗菌性物質の注射液を希釈するには、注射用の生理食塩液又は注射用蒸留水を用いる。ただし、希釈したらすぐに注射する必要がある。余った分を保存しておいて後で使うようなことはすべきではない。

上記以外の溶媒を使いたい時には、製薬メーカーに問い合わせるべきである。それは製剤ごとに希釈に使える溶媒の種類が異なり、適合性の悪い溶媒を使うと有効成分に変性などが起きる場合があるためである。

## (6) 飲水添加剤

飲水投与剤は効力低下を防ぐため、投与直前に溶解する必要がある。また、溶解する水の成分により効力の低下を起こすことがあるので、水質には十分な注意を要する。酸性又はア

ルカリ性が強いために効力が低下する抗菌性物質、金属イオンと結合する抗菌性物質、塩素に弱い抗菌性物質などがある。これらについては各論で述べる。

#### (7) 保存

抗菌性物質は一般に熱に弱く、抗菌力の低下や変質等を起こすことが多いため、保存時の高温は避け、個々の薬剤の保存については添付文書の指示に従う必要がある。

## 第2章 抗菌性物質療法の実施上の留意点

抗菌性物質療法は、家畜の細菌感染症に対する原因療法であることから、臨床診断により細菌感染が疑われた家畜には、まず原因微生物の種類を明らかにするとともに、その病性を十分に把握して対応することが重要である。治療に際しては、家畜に感染した原因菌に対して有効で、さらに病巣へ移行しやすい抗菌性物質を選択し、その適量を治療のために最も適した投与経路で一定期間継続投与し、原因菌の発育・増殖を阻止し、あるいは、それを殺滅することが必要である。

### 1 病性と原因菌の解明

細菌感染症の病性と原因菌を解明するには、対象家畜の問診による発症時期の聞き取りを行うとともに、一般臨床症状から病性及びその経過を把握し、必要に応じて各種臨床検査（血液、糞、尿、乳汁、膿、その他体腔内浸出物等の検査）を実施する必要がある。また、第2診以降については、前回使用した抗菌性物質の治療効果があったかどうかの判定を加味しながら、細菌感染症の病性を総合的に診断して治療する必要がある。

なお、抗菌性物質を使用する判断のためには、あらかじめ疫学的な情報の収集、例えば、最近における同一畜舎又は隣接する地域で同様の症状を示した患畜に関する臨床病理検査結果（特に細菌学的な情報）、日常的な感染症の発生事例及びその病性の経過、さらに、これまでの抗菌性物質療法の内容と結果などを整理しておくことも必要である。

### 2 薬剤感受性試験

各抗菌性物質製剤の「効能又は効果」欄には、有効菌種と適応症（動物種と疾病名）が記載されており、この有効菌種に起因する適応症に対しては有効性が確認されている。しかし、本来有効（有効菌種又は適応症）であるはずの抗菌性物質製剤を適正な経路で投与しても、耐性菌が感染した症例では症状の改善は望めない。このため、感染部位から原因菌として分離した菌株に対して、薬剤感受性試験を実施することが確実な治療効果を得るためには必要となる。原因菌分離の難易度や薬剤感受性試験実施の必要性は、疾病の種類によって異なるが、概ね以下のように分けられる。

- ① 菌分離が比較的容易で必要性の高い疾病： 尿路感染症、子宮内膜炎、  
敗血症、化膿性疾患、乳房炎
- ② 菌分離が必ずしも容易でないが必要性の高い疾病： 肺炎
- ③ 菌分離が比較的困難な疾病： 下痢

（特に *Escherichia coli* 及びサルモネラによる下痢については耐性菌が多いので、薬剤感受性試験を実施する必要性は高い。）

薬剤感受性試験の結果が判明するまでの間の緊急治療には、疾病及び推定される原因菌に有効とされる抗菌性物質を選択して投与する。なお、原因菌種や薬剤感受性試験の結果が判明したならば、より適切な抗菌性物質に切り替える。

### 3 抗菌性物質の選択

抗菌性物質を選択する際には、次のことを考慮する。

## (1) 原因菌の推定

初診時には、まず、細菌感染症の症状、検査結果等から最も可能性の高い原因菌を推定する。なお、推定菌種の同定を行う場合には、初期治療を行う前に検査材料を採取し、細菌検査を実施する必要がある。抗菌性物質を投与した後では、原因菌が分離されなくなり、原因が不明となる可能性があるからである。検査材料の採取に際しては、患畜の症状から採取部位及び材料を推定する（表2-1）。

表2-1 症状から疑われる畜種別の主な細菌性疾病と検査材料

| 症 状                 | 牛                                       | 豚                                                             | 馬                              | 検 査 材 料                           |
|---------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 発熱、食欲廃絶             | 外傷性胃横隔膜炎、腹膜炎、産褥熱、サルモネラ感染症、敗血症           | 豚丹毒(敗血症型)、肺炎、サルモネラ感染症、敗血症                                     | 胸膜炎、産褥熱、ロドコッカス感染症、サルモネラ感染症、敗血症 | 血液、病変部(鼻汁、糞便、腹水、悪露など)             |
| 鼻汁、咳嗽、くしゃみ<br>口腔の異常 | 気管支炎、肺炎<br>口内炎、アクチノバチルス症、放線菌症           | 肺炎、萎縮性鼻炎                                                      | 気管支炎、肺炎、ロドコッカス感<br>菌槽骨膜炎       | 鼻汁、鼻腔内スワブ、気管還流液<br>口腔内スワブ、膿汁      |
| 皮膚の異常               | 皮膚炎、皮膚糸状菌症、創傷感<br>染症                    | 豚丹毒、滲出性表皮炎、皮膚真<br>菌症、膿疱性皮膚炎                                   | 皮膚炎、皮膚糸状菌症、創傷感<br>染症           | 血液、病変部、膿汁                         |
| 姿勢の異常(神経症状)         | ヘモフィルス・ソムナス感染症、リ<br>ステリア症、破傷風           | レンサ球菌症(髄膜炎型)、グ<br>レーサー病                                       | 破傷風                            | 脳脊髄液、病変部、関節液                      |
| 跛行                  | 関節炎、関節周囲炎、滑液囊<br>炎、蹄疾患                  | アルカノバクテリウム・ピオゲネ<br>ス感染症、レンサ球菌症(関節炎<br>型)、豚丹毒(関節炎型)、グ<br>レーサー病 | 関節炎、蹄疾患、ロドコッカス感<br>染症          | 関節液、膿汁、病変部                        |
| 目やに                 | 牛伝染性角結膜炎                                |                                                               | 角膜炎                            | 目やに、涙、結膜スワブ                       |
| 下痢、血便               | 腸炎、大腸菌性下痢、サルモネ<br>ラ感染症、コクシジウム症、ヨーネ<br>病 | サルモネラ感染症、豚赤痢、増<br>殖性出血性腸炎                                     | 腸炎、サルモネラ感染症、ロド<br>コッカス感染症      | 病変部、糞便、直腸スワブ                      |
| 異常尿                 | 腎炎、膀胱炎、レプトスピラ症                          | 膀胱炎、腎盂腎炎、レプトスピ<br>ラ症                                          | 腎炎、膀胱炎                         | 尿                                 |
| 乳房・乳汁の異常            | 乳房炎                                     | 乳房炎                                                           | 乳房炎                            | 乳汁                                |
| 繁殖障害                | 子宮内膜炎                                   | 子宮内膜炎                                                         | 子宮内膜炎、馬伝染性子宮炎                  | 生殖器分泌液、子宮外ロスワブ、<br>子宮洗浄液、精液、包皮洗浄液 |
| 浮腫、腫瘍、膿瘍            | 膿瘍、フレグモネ、臍帯炎                            | 放線菌症、アルカノバクテリウム・<br>ピオゲネス感染症                                  | 化膿性鼻洞炎、膿瘍、フレグ<br>モネ、腺疫         | 病変部分泌物、膿汁、腫瘍物                     |
| 流産                  | ブルセラ病、牛カンピロバクター<br>症、レプトスピラ症、リステリア症     | 豚丹毒、レプトスピラ症                                                   | 馬パラチフス症                        | 流産胎児、羊水、腔粘液、血液、悪<br>露             |

(注) 1 一部原虫病、真菌病を含む。

2 アルカノバクテリウム・ピオゲネス感染症は、旧名アクチノマイセス・ピオゲネス感染症

## (2) 抗菌性物質の選択

推定した原因菌に感受性を持つ抗菌性物質をいくつか選択し、それらの中から疾病の種類や病性に対して最も適した特性を持つものを限定し、さらに、経済性や残留性すなわち使用禁止期間（出荷日が予定されている動物の場合）なども併せて考慮しながら最終的に投与する抗菌性物質を選択する。

## (3) 慢性感染症への対策

初診時であっても慢性感染症で直ちに治療を要しないもの（原因菌を決定し難いとき）は、細菌検査及び薬剤感受性試験を行い、その結果から(2)の事項を考慮して抗菌性物質の選択を行う。

## (4) より適切な抗菌性物質への切り替え

原因菌の推定により治療を開始しても期待した効果が得られない場合には、薬剤感受性試験の結果によって、より適切な抗菌性物質に切り替える。

## 4 投与経路の選択

抗菌性物質の効果の持続や残留性は、投与方法によってかなり影響を受けるので、その特徴を理解して適切な投与方法を選択する。各投与方法の特徴は次のとおりである。

## (1) 筋肉内注射

この経路による吸収速度は、同一の抗菌性物質でも剤型によって異なる。いずれの剤型でも血漿中濃度は比較的速やかに最高濃度に達するが、その持続期間は剤型によって異なる。一般に、懸濁剤の持続時間は溶剤よりも長い。

筋肉内注射では、注射部位に抗菌性物質が長く残留する。懸濁剤では極めて長期間残留する場合があります、マイシリン（MC）（硫酸ジヒドロストレプトマイシンとベンジルペニシリンプロカインの配合剤）の水性懸濁液では、牛及び豚での使用禁止期間が 90 日である。

同じ溶液でも一箇所注射する容量が多い方が長期間残留する。これは多量の注入に起因する筋肉組織の損傷が主な原因と考えられる。例えば、スルファモノメトキシシン（水溶剤）は牛のほうが豚よりも体重あたりの投与量は少ないが、注入量はかなり多い。これに対応し、豚での使用禁止期間は 14 日であるが、牛ではおよそ 2 倍の 20 日である。

## (2) 皮下注射

皮下注射後の吸収速度の特徴は、筋肉内注射の場合と類似する。すなわち、血漿中濃度は比較的速やかに最高濃度に達するが、その持続期間は剤型によって異なる。同一製剤を筋肉内注射した時と比較すると、皮下注射のほうがやや吸収が遅いと考えられているが、実質的な差はない。筋肉内注射と同様に、注射部位の薬物残留は一般的に長い。

## (3) 静（動）脈内注射

静脈内注射での投与では、抗菌性物質を吸収する過程がないため、即効性が期待できる。さらに、血漿中濃度も他の注射経路に比べてかなり高くなるので、重症例や病巣深部への抗菌性物質の到達を期待する場合には、有効な投与経路となる。また、注射部位残留は問題にはならないので、残留期間は、筋注や皮下注射と比べるとかなり短くなる。ただし、血漿中濃度の持続期間が短いという欠点がある。

牛や豚に対しては比較的少量を注射することになるので、ある程度時間をかけて緩徐に投与する必要がある。アミノグリコシド系及びテトラサイクリン系抗生物質では、急速に注入すると副作用を起こすことがあるので、特に注意して投与する必要がある。

動脈内注射法は甚急性乳房炎で、抗菌性物質を筋肉内・皮下注射や静脈内注射で投与しても効果のみられない場合に用いられることがある。方法としては外陰部動脈内注射法がある。

1 回投与量は、全身投与量の約 10 分の 1 量である。

## (4) 腹（胸）腔内注射

これらの経路での投与はあまり行わないが、腹腔内注射は血管内注射が困難な時や腹膜炎等の場合に有効な投与手段となる。投与後の吸収は比較的速やかであるため、残留性は筋注や皮下注と差は無い。注射部位残留は問題にはならないという利点もある。

## (5) 経口投与

主に成牛以外の産業動物に対して用いる投与経路である。育成豚や鶏に対しては、飼料添加や飲水添加による経口投与が汎用されている。馬や子牛には強制的に経口投与する。成牛では大きな第一胃があるために、抗菌性物質を経口投与しても小腸への移行速度が不安定で薬効が一定しないため、あまり用いられない。

抗菌性物質には、脂溶性で経口投与後の吸収性が良いものと、水溶性で難吸収性のものがある。前者は吸収後の作用を期待して用い、後者は細菌性下痢などの消化管感染の治療に用いる。

強制経口投与では、投与後の吸収は比較的速やかであるが、多くの抗菌性物質では持続時間は比較的短い。また、注射投与と比べると、一般に血漿中濃度は低い。したがって、感染初期や軽症例では治療効果が得られても、病勢がかなり進行している感染症では、十分な効果が得られない可能性がある。

飼料添加や飲水添加による経口投与では、抗菌性薬物が持続的に投与される。このため、時間が経過すれば一定の血漿中濃度が維持される。ただし、この方法は食欲が減退した動物には用いることはできない。

抗菌性物質を経口投与で用いる場合、使用禁止期間は筋肉内注射や皮下注射と比べてかなり短い。

## (6) 局所適用

感染局所に適用する方法は、抗菌性物質がその感染局所全面に行きわたる場合には効果が高い。

### ア 薬剤注入

この方法として、乳房内薬剤注入、子宮内薬剤注入及び膀胱内薬剤注入、また、鼻腔内薬剤噴霧等がある。水溶性が高いために吸収性が低い抗菌性物質（ペニシリン系やアミノグリコシド系抗生物質など）は、これらの適用方法では病巣が深部にある場合には病巣部位で高い濃度が得られないために十分な効果が得られない。

### イ 塗布

この適用としては、化膿巣（関節周囲炎等）周囲、皮膚及び粘膜患部への軟膏の塗布等がある。その他、化膿巣周囲への局所注射等の適用方法がある。投与した薬剤が炎症部位全面に行きわたらず、治療効果が期待できない場合は、筋肉内注射等の吸収性の良い全身投与を選択した方がよい。塗布した部位から全身循環へ移行する薬物の割合はきわめて低いので、適用部位以外の薬物残留の可能性は極めて低い。

## 5 用法及び用量の決定

疾病の種類及びその病性から適切な抗菌性物質と投与経路を選択した後、抗菌性物質の添付文書中の「用法及び用量」欄に記載されている投与量と投与間隔をもとに投与する。通常用量は範囲で記載されているため、その範囲内で投与量を定める。また、注射や強制経口投与では、ほとんどの場合、投与間隔は1日1回（24時間間隔）と記載されている。

抗菌性物質製剤の多くは、塩酸塩、硫酸塩などの塩型となっており、また、賦形剤等が加えられている。このため、抗菌性物質製剤を投与する場合には、それぞれの製剤に含まれている抗菌性物質の力価を考慮して投与量を算定しなければならない。また、抗菌性物質を経口投与する場合に、同じ成分の飼料添加物が加わっている飼料と同時に投与する場合には、当該飼料に含まれている量を差し引いた量を投与する必要がある。

## 6 効果的な使用法

### (1) 一般的な留意事項

感染症の初期段階や症状が進行している時期は、感染病巣における病原菌の分裂増殖が盛んであり、この状態の細菌に対して抗菌性物質は最も効果を発揮する。また、この時期には抗菌性物質の感染病巣中への移行は良好で、しかも生体防御機構も活発に働いている。した

がって、迅速で的確な診断に基づいて速やかに抗菌性物質を投与すれば、高い治療効果が期待できる。特に、初診時において緊急治療が必要と判断した場合には、臨床症状や臨床病理検査の結果から推定される原因菌に対して最も有効と考えられる抗菌性物質を選択し、最も適した方法で投与することが重要である。

重症例や合併症を伴う症例では、生体防御機能の著しい低下のために静菌作用を示す抗菌性物質では原因菌を死滅させることができない。したがって、このような症例には、殺菌作用を示す抗菌性物質の使用がより効果的である。

## (2) 投与期間

一般に、抗菌性物質は投与開始後、疾病が回復するまでは生体内で有効濃度が維持されるよう投与を繰り返す必要がある。静菌作用を示す抗菌性物質の場合には、投与すると原因菌が静菌状態になるが、生体内の抗菌性物質が有効濃度以下になると再増殖を開始して疾病が再発（悪化）する可能性がある。また、耐性菌の発現を助長するおそれがある。このため、一定期間は生体内の抗菌性物質の有効濃度を保持し、その間に生体防御機能（食菌作用、体液中の殺菌性物質や抗体の作用等）により原因菌を死滅させる必要がある。殺菌作用を示す抗菌性物質であっても、1回のみ投与では原因菌を完全に死滅させることはできないことが多く、特に静止期の細菌（ $\beta$ -ラクタム系の薬剤は増殖期の細菌のみに作用）や病巣深部に存在する細菌には作用しにくい。薬剤の作用から免れた細菌は薬剤濃度の低下とともに増殖を開始するので、ある一定期間の連続投与が必要となる。したがって、いずれの抗菌性物質を選択した場合でも、症状から回復した後も、使用した薬剤の PAE を考慮し、1～数日間は投与を継続することもある。抗菌性物質の場合、繰り返し投与による蓄積の可能性は極めて低い。このため、添付文書に示されている投与期間を超えて用いても、休薬期間は変更する必要はない。ただし、注射部位に長期間残留するものは、異なった部位に注射する必要がある。残留試験では同一部位に繰り返し注射する。このために注射部位のダメージが蓄積し、これが注射部位への長期残留の原因となる。

## (3) PK/PD パラメータに基づいた投与計画

抗菌性物質をより効果的に用いるためには、薬力学的パラメータ（PD パラメータ：MIC 値、MBC 値、PAE の有無、効果が濃度に依存するのか、あるいは曝露時間に依存するのかなど）と薬物動態学的パラメータ（PK パラメータ：1回投与後の最高濃度、投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、消失半減期など）に基づいて投与量と投与間隔を決める方法がある。人の医療では、一部の抗菌性物質に対してこの方法が応用されている（図 2－1）。

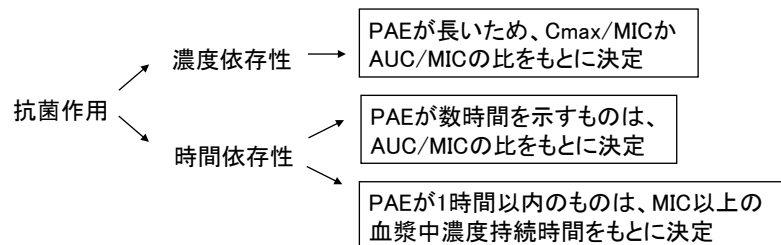


図 2 - 1 PK/PD 解析に基づいた投与量と投与間隔の決め方

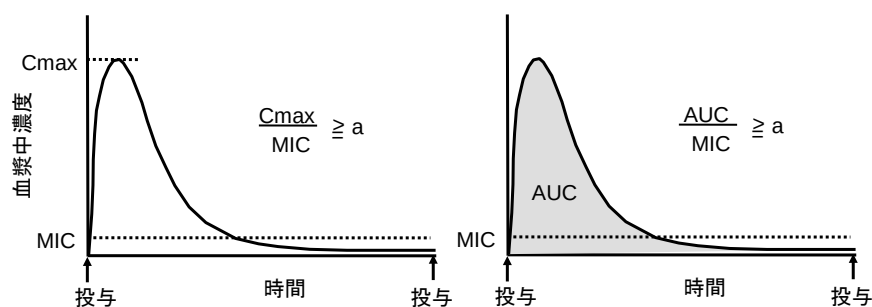
#### ア 投与計画を立てる上での主要な薬力学的な要因

濃度依存性と時間依存性：抗菌性物質は、細菌への曝露濃度が高いほど強い抗菌作用を示す濃度依存性抗菌性物質と、MIC 以上の濃度では、曝露時間が長いほど高い抗菌効果を示す時間依存性抗菌性物質に分けられる。両者での投与計画の立て方は異なる。

PAE：PAE が長い抗菌性物質と短い抗菌性物質では投与計画の立て方が異なる。前者は高濃度での曝露が、後者は MIC 以上に維持される時間が効果を得る上で重要な要因となる。

#### イ 濃度依存性抗菌性物質の投与計画

濃度依存性の抗菌性物質は PAE が長いので、投与間隔中に高い血漿中濃度を得ることが、効果を得る上で重要である。このため、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) と MIC との比 ( $C_{max}/MIC$ ) か、血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area under curve, AUC) と MIC との比 ( $AUC/MIC$ ) がある値以上になるように投与量を決め、1 日 1 回投与する (図 2 - 2)。PAE が長い場合、投与間隔中に MIC を下回る時間がある程度長くても、十分な効果が得られる。対象となる抗菌性物質はアミノグリコシド系抗生物質、フルオロキノロン系抗生物質で、用いられる比の値は表 2 - 2 に示されている。



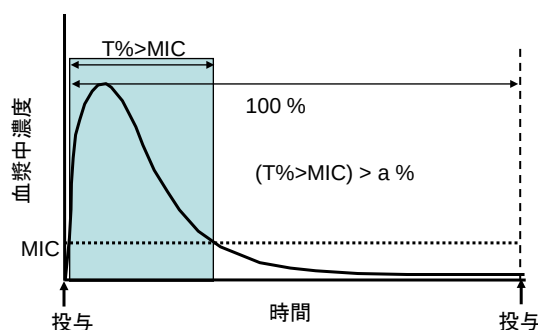
最高濃度とMICの比が血漿中濃度-時間曲線下面積の比がある値(a)を上回るように投与量を決める。投与間隔は24時間を用いる。aの値は薬剤によって異なる

図 2 - 2 濃度依存性抗菌性物質の投与計画

#### ウ 時間依存性抗菌性物質の投与計画

時間依存性抗菌性物質には PAE の短いものと長いものがある。PAE の短いものは MIC 以上の濃度を投与期間中に長く維持することが、効果を得る上で重要である。投与間隔中に MIC を上回る時間を投与間隔に対するパーセントで  $T\% > MIC$  で表現し、この値をある程度以上になるように、投与量を決める(図 2 - 3)。1 日当たりの投与量が同じであれば、投与間隔を短くしたほうが高い効果が得られる(大きな  $T\% > MIC$  が得られる)。対象となる抗菌性物質は、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質で、用いられる  $T\% > MIC$  の値は表 2 - 2 に示されている。

PAE 効果の長い抗菌性物質は AUC と MIC の比がある値以上になるように投与量を決める。対象となる抗生物質はマクロライド系やテトラサイクリン系抗生物質である。用いられる比の値は表 2 - 2 に示されている。



$T\% > MIC$  は MIC を上回る時間の投与期間に対する%を示し、この値がある値(a%)以上になるように投与量を決める。aの値は薬剤によって異なる

図 2 - 3 効果が時間依存性で PAE が短い薬物の投与法

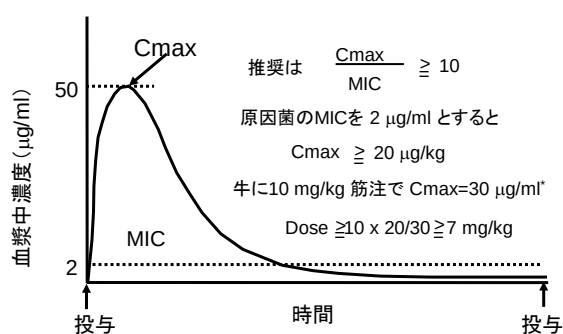
表 2 - 2 各抗菌性物質の PK/PD パラメータ目標値 (ヒト)

| 抗菌性物質     | パラメータ    | 目標値                       |
|-----------|----------|---------------------------|
| β-ラクタム系   | T%>MIC   | 40~50%                    |
| アミノグリコシド系 | Cmax/MIC | 10                        |
| フルオロキノロン系 | AUC/MIC  | 25(グラム陽性菌)<br>100(グラム陰性菌) |
| マクロライド系   | AUC/MIC  | 25                        |
| リンコサミド系   | AUC/MIC  | 25                        |
| テトラサイクリン系 | AUC/MIC  | 25                        |

#### エ PK/PD パラメータに基づいた投与計画例

アミノグリコシド系抗生物質：Cmax/MIC 比が 10 以上となるように投与量を決める。  
カナマイシンを例に PK/PD パラメータに基づいた投与量の算出法を示す (図 2 - 4)。

- ① PK パラメータ：Cmax = 30 μg/ml (牛に 10 mg/kg を筋注した場合の報告値)
- ② Cmax/MIC 比は 10 以上
- ③ MIC を 2 μg/ml と仮定する (この値には、原因菌の MIC 値を用いる)
- ④ ②と③から、Cmax は 20 μg/ml 以上
- ⑤ Cmax は投与量に比例するので (第 1 章参照)、①から投与量は  
20 x 10/30 = 7 mg/kg 以上
- ⑥ 以上から 1 日 1 回 7 mg/kg 筋肉内注射すれば、十分な効果が期待できる



\*G. Andreiniらの報告 (Veterinaria 21, 1972)

図 2 - 4 カナマイシン筋注時の投与量の算出例

フルオロキノロン系抗生物質：この系統の抗菌性物質の抗菌効果は  $C_{max}/MIC$  あるいは  $AUC/MIC$  の比に強く相関する。 $AUC/MIC$  比を用いる場合は、グラム陽性球菌に対しては 25、グラム陰性桿菌に対しては 100 以上となるように投与量を決める。以下にダノフロキサシンを例に投与量の算出方法を示す（図 2－5 参照）。

- ① PK パラメータ： $AUC = 4.4 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ （牛に  $1.25 \text{ mg}/\text{kg}$  筋注した場合の報告値）
- ②  $AUC/MIC$  比は 25 以上
- ③  $MIC$  を  $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  と仮定する（この値には、原因菌の  $MIC$  値を用いる）
- ④ ②と③から  $AUC$  は  $2.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  以上
- ⑤  $AUC$  は投与量に比例するので（第 1 章参照）、①から投与量は  $1.25 \times 2.5/4.4 = 0.7 \text{ mg}/\text{kg}$  以上
- ⑥ 以上から 1 日 1 回  $0.7 \text{ mg}/\text{kg}$  を筋肉内注射すれば、十分な効果が期待できる

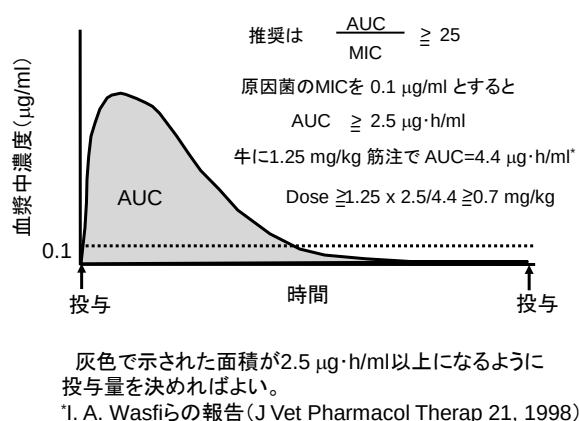


図 2－5 ダノフロキサシン筋注時の投与量の算出例

$\beta$ -ラクタム系抗生物質： $T\%>MIC$  が 40～50 %になるように投与量を決める。以下にアンピシリン（懸濁剤）を例に PK/PD パラメータに基づいた投与量の算出法を示す（図 2－6 を参照）。

- ① PK パラメータ： $C_{max} = 7 \mu\text{g}/\text{ml}$ （1 時間後）、半減期 1.5 時間  
（豚に  $17.6 \text{ mg}/\text{kg}$  を筋注した場合の報告値）
- ②  $T\%>MIC$  は 40～50 %
- ③  $MIC$  を  $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  と仮定する（この値には、原因菌の  $MIC$  値を用いる）
- ④ 1 日 1 回の投与とすると、②から  $C_{max}$  時から 9.6 時間後に  $MIC$  に達すればよい（ $C_{max}$  から  $MIC$  まで減少する時間を投与間隔の 40 %とした）。
- ⑤ この条件を  $C_{max}$  を計算するためには、以下の式を用いる

$$MIC = C_{max} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

（ $C_{max}$  後は、1 指数関数で減少すると仮定、 $t$  は  $C_{max}$  後の時間、

$$k_{el} = 0.693/t_{1/2}、第 1 章参照）$$

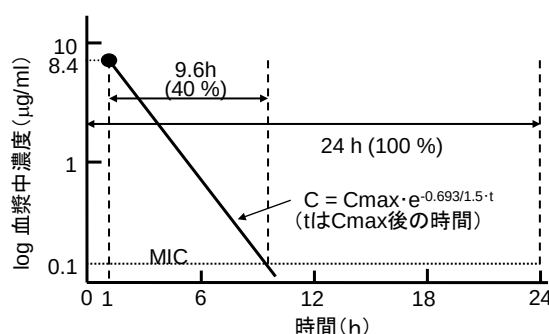
したがって、

$$0.1 = C_{\max} \cdot e^{-(0.693/t_{1/2}) \times 9.6}$$

$$C_{\max} = 0.1/0.0119 = 8.4 \mu\text{g/ml}$$

- ⑥  $C_{\max}$  は投与量に比例するので、投与量 =  $17.6 \times 8.4/7 = 21.1 \text{ mg/kg}$  となる

\* $T\% > \text{MIC}$  が指標となる抗菌性物質では、1日あたりの投与量が同じ場合、より頻回に投与したほうが、より大きな  $T\% > \text{MIC}$  が得られる。したがって、可能であれば、1日2~3回投与が推奨される。



半減期の1.5時間はM. D. Apleyらの報告 (J Vet Pharmacol Therap 30, 2007)  
 上の式のCに0.1(MIC)を、tに9.6を代入すると、 $C_{\max}=8.4$ が得られる。M. D. Apleyらの報告では、投与量17.6 mg/kgで  $C_{\max}=7$ なので、投与量は  $17.6 \times 8.4/7 = 21.1 \text{ mg/kg}$  となる。

図2-6 アンピシリン筋注時の投与量の算出例

#### (4) フィールドで推奨される投与計画

前述したように、個々の抗菌性物質について、PK/PD パラメータに基づいて投与計画を立てることは可能であるが、実際には困難な場合が多い。例えば、MIC 値は測定した値を用いる必要があるが、通常は測定困難である。また、添付文書に示されている以外の投与計画を用いれば、残留が異なる可能性を考慮しなければならない。このため、休薬期間に影響しないように、実際には添付文書に示されている投与計画をもとに以下のように投与計画を立てることが最善と考えられる。

- ① 時間依存性の抗菌性物質では、添付文書に示されている1日量の最高量を分割して複数回投与する。PAEの長いものは1日1回投与も可能である。
- ② 濃度依存性の抗菌性物質では、添付文書に示されている最高用量を1日1回投与する。

#### 7 薬剤の切り替え

感染症に対する抗菌性物質の選択と投与方法が適切であれば、その疾病は治癒する。その治療効果が認められるまでの期間は感染症の種類や病性により異なるが、通常の急性感染症では一般に2~3日間の抗菌性物質投与によって治療効果が現われる。しかし、尿路感染症などの慢性症例の場合には、それ以上の期間の投与を必要とすることが多い。一般的に、同

一薬剤を3～5日間連続投与しても治療効果が認められない場合には、抗菌性物質の切り替えを考慮する必要がある。

薬剤の切り替えが必要な原因として、

- ① 選択した抗菌性物質が、原因菌に対して効果がない。
- ② 選択した抗菌性物質は原因菌に対して抗菌作用を示すが、感染部位で有効濃度に達していない。
- ③ 感染した動物の免疫能が低下しているために、期待した効果が十分に得られない。

が考えられる。診断が適切で、原因菌の予測が正しい場合でも、耐性菌の感染であれば効果は得られない。このような場合、耐性菌に有効な抗菌性物質に切り替える必要がある。

多くの感染症では病巣が細胞外であり、薬剤が病巣まで達するために体内バリアの通過が必要としない。したがって、原因菌に対して抗菌作用があれば、水溶性の抗菌性物質でも十分な効果が得られる。しかし、感染部位に到達するまでにバリア通過が必要な場合、水溶性の抗菌性物質はバリアを通過できないため、感染部位で有効濃度が得られない。このような場合には、組織移行性の高い脂溶性の抗菌性物質に切り替える必要がある。慢性の感染症では、特にこのような可能性が高い。

免疫能が低下した動物では、静菌作用を示す抗菌性物質では効果が不十分な場合がある。このような場合には、殺菌作用を示す抗菌性物質に切り替える必要がある（図2－7）。

抗菌性物質を切り替える場合には、薬剤感受性試験の結果を踏まえ、感染部位で有効濃度が維持できる抗菌性物質を選択する必要がある。

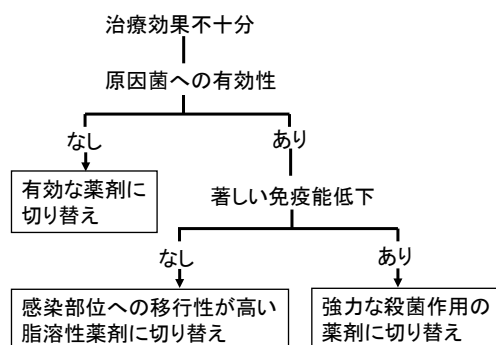


図2－7 抗菌性物質の切り替え

## 8 他の抗菌性物質との併用

2種類以上の抗菌性物質の併用の目的は、抗菌力の増強（相乗作用）と抗菌スペクトルの拡大などである。抗菌力の増強を主な目的とした配合剤には、薬酸代謝拮抗薬とサルファ剤の配合剤（強化サルファ剤）がある。抗菌力の増強及び抗菌スペクトルの拡大の両方を目的とした配合剤には、ベンジルペニシリンとアミノグリコシド系抗生物質との配合剤がある（表2－3）。これらの配合剤の相乗効果は、配合された抗菌性物質が異なる作用機序で作用する

ためと説明されている。また、このような組み合わせで用いると、耐性菌発現も抑制される。

多くの場合、抗菌性物質の併用は相加効果が期待できるが、一部の組み合わせでは、拮抗作用を示す可能性がある。クロラムフェニコールとエリスロマイシンあるいはリンコマイシンとの併用、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質とテトラサイクリン系抗生物質あるいはクロラムフェニコールとの併用は、一部の菌種に対して拮抗作用を示すことが *in vitro* の試験で報告されている。

表2-3 市販の抗菌性物質配合剤

| 組み合わせ                            | 投与経路              | 対象動物 | 適応症                    |
|----------------------------------|-------------------|------|------------------------|
| トリメトプリム＋スルファメトキサゾール              | 飼料添加              | 豚    | 大腸菌による細菌性下痢症、ヘモフィルス感染症 |
| トリメトプリム＋スルファジメトキシ                | 飼料添加              | 豚    | 大腸菌性下痢症                |
| トリメトプリム＋スルファドキシ                  | 筋注                | 豚    | 細菌性下痢症                 |
| トリメトプリム＋スルファクロルピリダジ              | 飼料・飲水添加<br>強制経口投与 | 豚    | 大腸菌性下痢、胸膜性肺炎           |
| ピリメタミン＋スルファジメトキシ                 | 筋注・飼料添加           | 豚    | 細菌性下痢症、トキソプラズマ病        |
| オルメトプリム＋スルファモノメトキシ               | 強制経口投与            | 牛    | パスツレラ性肺炎、コクシジウム病       |
|                                  | 飲水添加              | 豚    | 胸膜肺炎                   |
| ベンジルペニシリンプロカイン<br>＋ストレプトマイシン     | 飼料添加              | 豚    | 細菌性下痢症                 |
| ベンジルペニシリンプロカイン<br>＋ジヒドロストレプトマイシン | 筋注                | 牛    | 肺炎、気管支炎、放線菌症、細菌性関節炎など  |
|                                  |                   | 豚    | 肺炎、豚丹毒                 |
|                                  |                   | 馬    | 細菌性関節炎                 |
|                                  | 乳房注入              | 牛    | 乾乳期乳房炎                 |
|                                  | 子宮注入              | 牛    | 子宮内膜炎                  |
|                                  | 飼料添加              | 豚    | 細菌性下痢症                 |
| ベンジルペニシリンプロカイン<br>＋カナマイシン        | 飼料添加              | 豚    | 細菌性下痢症                 |

## 9 使用上の注意

抗菌性物質の投与に際しては、その製剤の添付文書の「使用上の注意」欄に記載された事項をよく理解した上で投与する。アミノグリコシド系抗生物質のように、抗菌性物質には重篤な副作用を伴う可能性のあるものは、定められた投与期間を厳守する必要がある。副作用に対しては、即座に対応できるよう、常に準備しておくことが必要である。

食用動物では、使用薬剤の効果だけでなく、薬剤の残留に対しても注意を払わなければならない。同じ抗菌性物質でも製剤によって残留性が異なる可能性がある。筋肉内注射製剤では、多くの抗菌性物質の使用禁止期間や休薬期間が注射部位の残留に基づいて決められている。したがって、注射部位に硬結などが認められた場合には、定められた期間よりも長く残留する可能性がある。いずれの投与経路でも、規定された最高用量よりも高い投与量を用い

る場合、残留期間が延長する可能性が高い。

抗菌性物質製剤には長期間経過すると抗菌力の低下等を起こすものがあることから、有効期限が記載されている。このため、この有効期間を過ぎた製剤は使用してはならない。また、抗菌性物質製剤を「用法及び用量」欄に記載された以外の用法及び用量で投与することは、より高い効果が期待でき、危険性が伴わないことが明らかなとき以外は避けるべきである。

医薬品として用いられる抗菌性物質製剤は、ほとんどが要指示医薬品であるから、獣医師が自ら投与するか、あるいは獣医師の指示によって投与しなければならない。さらに、大部分の製剤は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号。以下「使用規制の省令」という。）によって規制を受けているので、この規制に従って使用しなければならない。

## 10 使用禁止期間、休薬期間、出荷制限期間

平成 18 年 5 月 29 日に食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基づくポジティブリスト制が施行され、原則として一律基準（0.01ppm）を超えて動物用医薬品が畜水産食品中に残留してはならないこととされた。また、一部の動物医薬品については畜水産食品中の最大残留濃度（maximum residual level:MRL）を超えてはならないことや、畜水産食品中に含まれてはならないことが定められた。これを受け、投与された薬物が一律基準、MRL 等を下回るまでの期間を残留試験に基づいて算出し、これに基づいて使用禁止期間あるいは休薬期間が各医薬品に設定されている。

### (1) 使用禁止期間と休薬期間

いずれの期間も、食用として出荷するまでに医薬品を使用してはいけない期間を意味する。使用禁止期間は、医薬品医療機器等法の規定に基づいて使用者が遵守すべき基準（使用基準）として定められた期間で、医薬品医療機器等法による遵守義務がある。したがって、これに違反した場合には、使用者に対して罰則が設けられている。これに対し、休薬期間は医薬品の承認事項であり、医薬品医療機器等法による罰則はない。しかし、この期間を守らなければ、食品中に一律基準、MRL 等を上回って残留する可能性があり（図 2－8）、基準値を上回れば食品衛生法に違反することになり、肉や乳などの食品は廃棄処分の対象となり、食品を販売した者に対して罰則が設けられている。

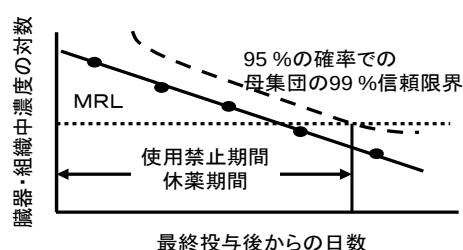


図 2－8 使用禁止・休薬期間の算出

## (2) 出荷制限期間の指示

前述のとおり、使用規制の省令によって規制を受けている医薬品を使用する者は、使用基準に定められた使用方法を遵守して使用する必要がある。ただし、獣医師が疾病等の治療等のためにやむを得ないと判断した場合においては、使用規制の省令に定められている出荷制限期間指示書による獣医師の指示に従って使用することが、例外的に認められている。この場合、獣医師は使用規制の省令の別表第1及び別表第2の使用禁止期間に欄に掲げる期間以上の期間を出荷制限期間として指示することが義務付けられており、畜水産食品中に残留しないように責任を持って指示しなければならない。

なお、獣医師が指示しなかったり、使用者が指示を遵守しなかった場合には罰則が設けられている。

## (3) ポジティブリスト制と MRL の設定

ポジティブリスト制とは、食用に供される動・植物のすべてに対し、基準を定めて残留量を規制する制度で、食品衛生法の第11条3項により「農薬、飼料添加物及び動物用医薬品（人の健康を損なうおそれのないものを除く）が人の健康を損なうおそれのない量（一律基準（0.01ppm）を超えて残留する食品は、製造し、輸入し、加工し、使用し、調理し、保存し、又は販売できない」と規定されている。

内閣府に設置された「食品安全委員会」で、1日摂取許容量(acceptable daily intake:ADI)が毒性試験資料に基づいて定められる。通常は毒性学的なすべての有害な影響を示さなかった最大投与量(無毒性量)の100分の1がADIになる。これを受けて、厚生労働省に設置された「薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会」で、薬物が残留している食品を平均的な量(表2-4参照)で摂取した場合、ADIを超えないように各食品に対してMRLが割り当てられる。具体的には、海外でも使用されている医薬品については、Codexや諸外国のMRLを参考にして定められている(表2-5参照)。日本国内だけで使用されているものについては、製造販売承認の申請時等に行われた残留試験資料を参考にMRLとして割り当てられている。ADIが未設定の動物用医薬品については、申請時の検出限界値が暫定的なMRLとして割り当てられている(表2-6を参照)。ADIが設定されていないものや設定が困難なものは、一律基準(0.01ppm)を適用する場合や食品中に含有されてはならないとされる場合等がある。

表2-4 1日あたりの国民平均畜産物摂取量(g)

| 畜産物                    | 国民平均  | 母親平均  | 小児平均  |
|------------------------|-------|-------|-------|
| 牛・豚・羊・馬・山羊の<br>筋肉および脂肪 | 56.2  | 59.7  | 32.4  |
| その他の内臓                 | 1.3   | 0.8   | 0.5   |
| 乳                      | 142.7 | 183.1 | 197.0 |
| 家禽の肉類                  | 20.2  | 16.2  | 18.5  |
| 家禽の卵類                  | 40.2  | 40.2  | 29.3  |
| 魚貝類                    | 94.1  |       |       |

※平成10年～12年の国民栄養調査の結果より抜粋

表2-5 フェバンテルの MRL

| 臓器・組織 | 基準値(ppm) |       |      |     |
|-------|----------|-------|------|-----|
|       | 日本       | Codex | EU   | 米国  |
| 牛の筋肉  | 0.1      | 0.1   | 0.05 | 0.4 |
| 豚の筋肉  | 0.1      | 0.1   | 0.05 | 2   |
| 牛の肝臓  | 0.5      | 0.5   | 0.5  | 0.8 |
| 豚の肝臓  | 0.5      | 0.5   | 0.5  | 6   |
| 牛の腎臓  | 0.1      | 0.1   | 0.05 |     |
| 豚の腎臓  | 0.1      | 0.1   | 0.05 |     |
| 牛乳    | 0.1      | 0.1   | 0.01 | 0.6 |
| フグ    | 0.05     |       |      |     |

※厚生労働省薬事・食品衛生審議会資料より参照

日本の MRL は CODEX の値を基に設定されている。

フグについては、製薬会社申請時に用いた定量法の検出限界値が MRL に定められている。

表2-6 カナマイシンの暫定 MRL

| 臓器・組織 | 基準値(ppm) |     |
|-------|----------|-----|
|       | 日本       | EU  |
| 牛の筋肉  | 0.04     | 0.1 |
| 豚の筋肉  | 0.1      | 0.1 |
| 牛の肝臓  | 0.04     | 0.6 |
| 豚の肝臓  | 0.1      | 0.6 |
| 牛の腎臓  | 0.04     | 2.5 |
| 豚の腎臓  | 0.1      | 2.5 |
| 牛乳    | 0.4      |     |

※厚生労働省薬事・食品衛生審議会資料より参照

日本の MRL はメーカーが申請した時の検出限界値で設定

### 第3章 薬剤耐性

#### 1 薬剤耐性

##### (1) 薬剤耐性と抗菌性物質

抗菌性物質は、家畜の細菌感染症などに対する重要な治療手段であり、多くの種類の薬剤が使用されており、細菌がこれらの抗菌性物質に対する抵抗性を持つことにより抗菌力が低下することは、家畜の疾病の治療に大きく影響するだけでなく、食品の安全性、人の医療などに重大な影響を与える可能性のある重要な問題であることを認識して、抗菌性物質を使用する必要がある。

##### ア 抗菌性物質の作用機序

作用機序は抗菌性物質により異なるが、次の(ア)から(オ)に分類される。なお、それぞれの抗菌性物質の作用機序については、第5章の各論で説明する。

- (ア)  $\beta$ -ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、セフェム系など）、ホスホマイシン、ビコザマイシンのように、ペニシリンと特異的に結合するペニシリン結合タンパク（**penicillin binding protein : PBP**）と呼ばれる細胞壁合成酵素を阻害することで、細菌の細胞壁を形成するペプチドグリカンの合成を阻害する細菌細胞壁阻害薬
- (イ) テトラサイクリン系抗生物質（オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリンなど）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、スピラマイシンなど）、アミノグリコシド系抗生物質（カナマイシン、ゲンタマイシンなど）、チアンフェニコールのように、リボソーム構成粒子に結合しタンパク合成を阻害するタンパク合成阻害薬
- (ウ) ナリジクス酸、フルオロキノロン系合成抗菌剤のように、DNA 鎖に固有の立体構造を与える DNA ジャイレースの阻害や、リファンピシンのように RNA ポリメラーゼに結合して転写の開始を阻害する核酸合成阻害薬
- (エ) ポリミキシン B やコリスチンのように、細菌の細胞膜に作用して殺菌的に働く細胞膜障害薬
- (オ) サルファ剤のように、代謝経路の前駆物質や中間体などとの構造の類似性から、代謝経路に入り込んで本来の代謝過程を阻害する代謝拮抗薬

##### イ 薬剤感受性と薬剤耐性

抗菌性物質に対する感受性あるいは耐性を評価するには、第4章で説明する薬剤感受性試験を行う必要があり、それによりそれぞれの菌株の最小発育阻止濃度（MIC）を求める。これをヒストグラムなどとするとき、MIC の低いところと高いところにピークがあれば、その谷間の中間点を一般的に耐性限界値（ブレイクポイント）とし、それより高い濃度の MIC を示した菌株を耐性といい薬剤耐性菌であり、低い濃度の MIC を示した菌株を感受性といい薬剤感受性菌である。このような試験管内で実験的に得られた MIC の境界値を、微生物学的ブレイクポイントという（図3-1）。しかし、感受性であればその抗菌性物質がその細菌に有効であるといえるものの、感染症を治癒するだけの治療効果があるとは必ずしもいえない。実際の家畜に投与された抗菌性物質は、吸収、分布、代謝、排泄などにより、血中濃度や組織中濃度、また、その持続時間等が異なることから、これらの抗菌性物質の特性と実際の臨床データなどにに基づき、臨床的有用性の境界点として主に理論的に設定した MIC 値を、臨床的ブレイクポイントと呼んでいる。残念ながら、国内の獣医学領

域ではまだ設定されていない。

また、50%の菌株が発育を阻止する MIC を  $MIC_{50}$ 、90%の菌株が発育を阻止する MIC を  $MIC_{90}$  として示した場合は、その幅が大きい場合や  $MIC_{50}$  が高い値を示した場合は、その抗菌性物質に対する薬剤耐性が進んでいると判断できる。

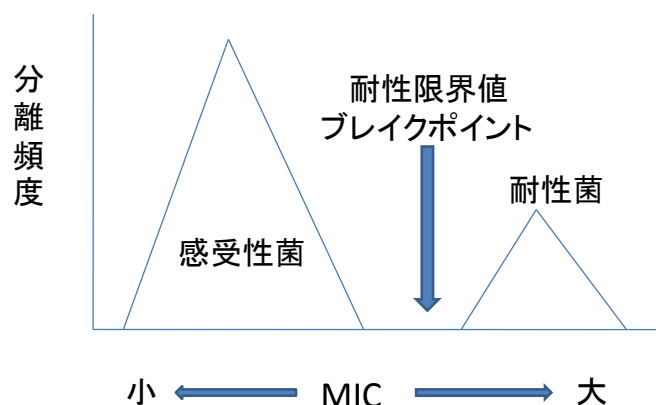


図 3 - 1 薬剤感受性分布

## (2) 薬剤耐性機構

### ア 薬剤耐性の生化学的機構

細菌が抗菌性物質に対して薬剤耐性となるには、細菌からみて2つの方法がある。一つは、細菌自体は特に変化せず、酵素を産生して抗菌性物質を不活化してしまい、抗菌作用を受けないようにする方法である。もう一つは、細菌自身が抗菌性物質の作用を受けないように変化する方法である。なお、薬剤耐性の生化学的機構の多くは遺伝子の変化によるものであり、後述する薬剤耐性の遺伝学的機構により獲得した遺伝子によるものである。

#### (ア) 酵素による薬剤の不活化

細菌が産生する酵素による抗菌性物質の不活化には、分解と修飾がある。

##### ① 不活化酵素による分解

$\beta$ -ラクタム系やマクロライド系抗生物質の環状構造の特定部位を、細菌が産生する酵素によって切断してこれらの抗生物質を分解する。作用は化学構造に特異的である。例えば、細菌がペニシリン分解酵素であるペニシリナーゼを菌体外に分泌して、ペニシリンが菌体に結合する前に加水分解により分解することで、ペニシリンの作用を受けなくする。

##### ② 薬剤の修飾

細菌が産生する酵素により抗菌性物質の化学構造を修飾して不活化する。例えば、酵素によりアセチル基を結合させて抗菌性物質をアセチル化することで不活化する。アデニル化やリン酸化も知られている。クロラムフェニコールではアセチル化、アミノグリコシド系抗生物質ではアセチル化、リン酸化やアデニル化により不活化される。

#### (イ) 細胞質膜の薬剤透過性の低下

抗菌性物質が作用点に到達して効力を発揮するためには、細胞膜を通過する必要がある、

疎水性の高い抗菌性物質ほど細菌の細胞膜を良く通過する。通常、細菌の表面にはリポタイコ酸やリポポリサッカライドなどがあり親水性になっており、その量が増えると疎水性の抗菌性物質は通過し難くなり薬剤耐性となる。さらに、グラム陰性菌では菌体表層に外膜があり、抗菌性物質は外膜の孔形成タンパク質であるポーリンを通して細胞内に入ることから、このポーリンの数の減少や孔が狭まるような構造変化が起こると、抗菌性物質の通過は困難になり細菌は耐性化する。緑膿菌がクロラムフェニコール、カナマイシン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、サルファ剤など多くの抗菌性物質に耐性を示すのは、このポーリン孔がもともと他の細菌より狭いためである。

#### (ウ) 薬剤の一次作用点の構造変化

薬剤の一次作用点である細菌がもつ酵素、リボソームなどの構造が変化し、薬剤との結合が阻害又は低下すると、細菌は機能を維持できることから薬剤耐性となる。 $\beta$ -ラクタム系抗生物質耐性菌では、ペニシリン結合タンパク質の構造変化により、キノロン系合成抗菌剤耐性菌では DNA ジャイレースの変異により、マクロライド系抗生物質耐性菌ではリボソーム RNA の変化により薬剤耐性となる。

#### (エ) 細胞外への薬剤の能動排出（薬剤排出ポンプ）

細菌の細胞内への抗菌性物質の流入を抑制するのではなく、流入した抗菌性物質を能動的に効率よく細胞外へ排出することにより、細胞内の薬剤濃度を低下させることで薬剤耐性を獲得する。感受性株にもある遺伝子の形質発現の亢進によるもので、薬剤排出ポンプと言われる。テトラサイクリン系抗生物質耐性菌やフルオロキノロン系合成抗菌剤耐性菌の一部などでみられ、多剤耐性を獲得する機構でもある。

#### イ 薬剤耐性の遺伝学的機構

細菌のなかには、元々ある範囲の抗菌性物質に抵抗性を示す細菌がいる。緑膿菌は、外膜のポーリン孔がもともと他の細菌より狭いため、多くの抗菌性物質に耐性を示す。このような耐性を自然耐性と言い、後天的に耐性に関与する遺伝子を変異又は獲得して耐性となる獲得耐性と区別される。自然耐性では、染色体上の耐性遺伝子の位置はあらかじめ決まっており、薬剤の有無にかかわらず細菌は薬剤耐性であり、それは染色体性遺伝子支配によるもので、安定的に子孫に引き継がれる。緑膿菌の場合は自然界に広く分布することから、抗菌性物質の使用により他の細菌が死滅すると、自然耐性を持つ緑膿菌だけが有意に増殖し、緑膿菌感染症を引き起こす可能性がある。

临床上重要なのが獲得耐性で、その遺伝学的機構には次のようなものがある。

#### (ア) 突然変異

細菌は、環境の変化などに対応するため、100 万～1000 万分の 1 という低い頻度の確率で偶発的にある遺伝子に突然変異が起こる。抗菌性物質の暴露を受けた場合もこの確率で薬剤耐性菌が出現する可能性がある。しかし、突然変異だけで多剤耐性を獲得することはその低い確率から難しい。

#### (イ) プラスミド

染色体とは別に、染色体 DNA より小さく、かつ自律増殖可能な環状 2 本鎖 DNA が細菌の細胞質中に存在する場合があります、これを一般にプラスミドと呼んでいる。薬剤耐性遺伝子を持っているプラスミドを、特に薬剤耐性 (R) プラスミドと呼んでいて、自己複製能遺伝子 (*rep*) と薬剤耐性遺伝子を基本構造として有している。R プラスミドには、伝達性

のものと非伝達性のものがあり、伝達は細菌と細菌の直接的な接触である接合により行われ、非常に効率の良い耐性の獲得方法である。

#### (ウ) 形質導入

細菌に感染するウイルスであるバクテリオファージの感染によって薬剤耐性遺伝子が伝達することがある。バクテリオファージが細菌の中で周囲の染色体 DNA の一部を取り込んで増殖するとき、薬剤耐性遺伝子を一緒に取り込み、その後感染した細菌でその形質を発現する。

#### (エ) トランスポゾン

細菌の染色体 DNA には DNA 断片の挿入が容易に起こり、この挿入される DNA 断片を挿入配列と呼ぶ。トランスポゾンは、薬剤耐性遺伝子を 2 個の挿入配列が挟むような構造でできている一定の大きさを持つ遺伝子で、染色体やプラスミドに次々と挿入される。それが伝達性プラスミド上にあれば、薬剤耐性の伝達が一層容易になる。

#### (オ) インテグロン

特定の塩基配列の端を有する遺伝子を、容易に出し入れすることができる機構で、遺伝子の挿入場所と挿入に必要な酵素であるインテグラーゼが予め用意されていて、これをインテグロンといい、そこへ薬剤耐性遺伝子が次々に挿入されたり、取り出されたりする。多くの遺伝子を挿入することができ、コレラ菌では 100 種類以上の遺伝子を挿入することが可能であるといい、多剤耐性機構として重要である。食中毒原因菌である *Salmonella* Typhimurium のファージ型 DT104 の、ベンジルペニシリン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、サルファ剤などに対する多剤耐性遺伝子もインテグロンによる。また、多剤耐性菌で染色体上に多くの耐性遺伝子が密接に並んで存在することが多いのも、インテグロンにより同じ位置に次々と挿入されることによる。R プラスミド上やトランスポゾン上にも存在するインテグロンは、多剤耐性の伝搬にも重要である。

## 2 薬剤耐性の現状

細菌感染症に抗菌性物質を用いる場合において、第 4 章で説明する原因菌の分離・同定とその薬剤感受性を確認して、有効な抗菌性物質を用いた治療を行うことで、確実な治療を行うことが基本である。感受性の確認には感受性ディスクを用いるなどのいくつかの方法があるが、臨床現場においてこのようなことを行うには、時間的に難しいことが多いと思われる。このような原因菌に対する感受性試験に基づく有効な抗菌性物質が不明である場合は、個々の家畜、個々の農場で発生した感染症の履歴などからの診断も重要であるが、一般的な情報として、我が国で飼育されている家畜に由来する細菌の薬剤感受性を調べた疫学的調査の成績が、有用な情報の一つとなる。

農林水産省動物医薬品検査所では、全国の都道府県の家畜保健衛生所の協力を得て、平成 11 年度の予備調査を経て、平成 12 年度から健康家畜（牛、豚、産卵鶏及び肉用鶏）由来の食品由来病原細菌であるサルモネラとカンピロバクター並びに指標細菌である大腸菌と腸球菌について、薬剤耐性の発現状況を全国的な薬剤感受性調査として行っている。この調査により主な抗菌性物質に対する耐性菌の発現状況の動向を把握し、リスク分析、リスク管理の資料としている。この調査は、4 年単位で各都道府県が毎年 1 菌種を偏りがないようにロ

一テーションを組んで調査している。この調査成績のうち、平成 16 年度から 19 年度の 4 年間を紹介する。なお、それぞれの年度は異なる地域の成績であるので、抗菌性物質ごとの耐性率の傾向が大切である。

そして、調査成績は毎年少しずつ異なるため、最新の成績が動物医薬品検査所ホームページ ([http:// www.maff.go.jp/nval/](http://www.maff.go.jp/nval/)) などで紹介されているので、国内の薬剤耐性の動向に注意する必要がある。

抗菌性物質の略語については、巻頭の品目・略語一覧表を参照されたい。

# (1) サルモネラ

4 年間の調査で健康家畜から分離した 179 株を対象として薬剤感受性を調べた。サルモネラの菌分離は肉用鶏が最も多かった。耐性率は、図 3-2 に示すとおり。アミノグリコシド系及びテトラサイクリン系抗生物質で、高い耐性率を示している。耐性率のかなり高い TMP は、サルファ剤との合剤として使用されている。微生物学的ブレイクポイントは、OTC では 16 µg(力価)/ml、ABPC、DSM 及び NA では 32 µg(力価)/ml、KM では 64 µg(力価)/ml としている。

また、平成 17 年度の病性鑑定材料由来の家畜由来野外流行株の薬剤耐性率と比較すると、ABPC では 10 倍、OTC や NA では幾分、病性鑑定材料由来株が高い値を示した。

平成 19 年度までに収集された臨床材料由来サルモネラのセフェム系抗生物質及びフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する感受性を見ると、平成 18 年に同一個体から分離された 2 株の *S. Infantis* からセフェム系抗生物質に耐性が認められた以外は、耐性株は認められなかった。

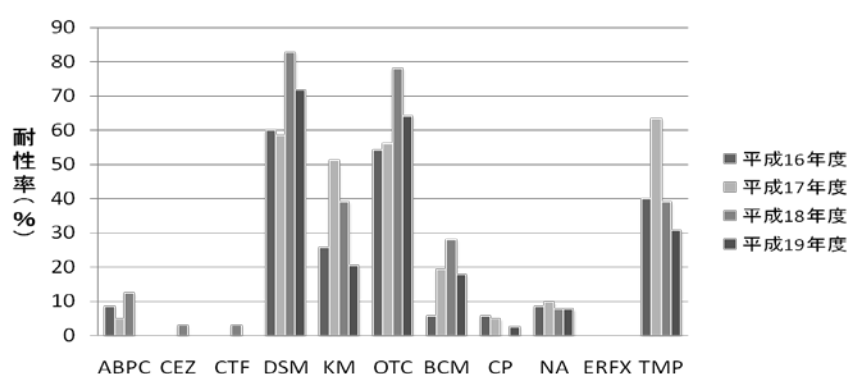


図 3-2 健康家畜由来サルモネラの薬剤感受性状況

## (2) カンピロバクター

4年間の調査で健康家畜から分離した 683 株（*C. jejuni* 395 株、*C. coli* 288 株）を対象として薬剤感受性を調べた。耐性率は、図 3－3 及び 3－4 に示すとおりで、牛及び鶏からは *C. jejuni* が、豚からは *C. coli* が主に分離され、それぞれの感受性がかなり異なることから分けて示した。全体としては、テトラサイクリン系及びアミノグリコシド系抗生物質やキノロン系合成抗菌剤のいずれにも耐性が見られ、サルモネラと同様に OTC の耐性率が高い値であったが、サルモネラでは少なかったフルオロキノロン系合成抗菌剤の耐性株がかなり認められた。また、*C. jejuni* と *C. coli* を比べると、いずれの抗菌性物質についても *C. coli* が高い値を示し、特に、EM は *C. coli* で 30%以上の耐性率であるが、*C. jejuni* ではこの4年間は耐性菌は認められなかった。DSM の耐性率は、*C. jejuni* が 10%以下であるのに、*C. coli* では 40%以上であった。これらは、畜種別の抗菌性物質の使用状況の差によると考えられる。微生物学的ブレイクポイントは、OTC では 16 $\mu$ g(力価)/ml、DSM、EM 及び NA では 32 $\mu$ g(力価)/ml ( $\mu$ g/ml)、ERFX では 2 $\mu$ g/ml としている。

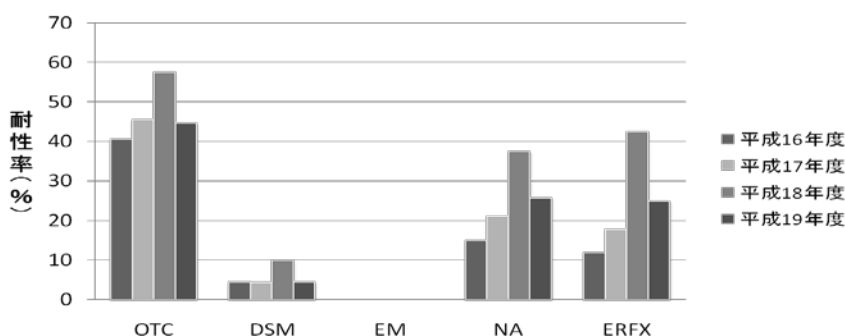


図 3－3 健康家畜由来カンピロバクター（*C. jejuni*）の薬剤感受性状況

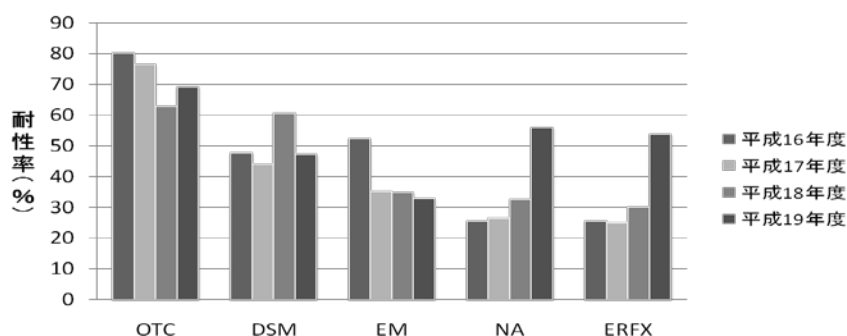


図 3－4 健康家畜由来カンピロバクター（*C. coli*）の薬剤感受性状況

### (3) 大腸菌

4年間の調査で健康家畜から分離した 1979 株を対象として薬剤感受性を調べた。耐性率は、図 3－5 に示すとおり。テトラサイクリン系及びアミノグリコシド系抗生物質での耐性率は、サルモネラや *C. coli* よりは低い、高い耐性率を示している。ABPC で 20%を越える値であるのは他の菌種と異なっている。微生物学的ブレイクポイントは、ABPC、CEZ、DSM、CP、及び NA では 32 $\mu$ g(力価)/ml ( $\mu$ g/ml)、OTC、GM 及び CL では 16  $\mu$ g(力価)/ml、KM では 64 $\mu$ g(力価)/ml、ERFX では 0.2 $\mu$ g/ml としている。

また、平成 18 年度で病性鑑定材料由来の鶏大腸菌症由来大腸菌の薬剤耐性率は、ABPC では 71%、CEZ では 36%、KM では 32%、OTC では 61%、NA では 50%、ERFX では 18%と、健康家畜に比べるとかなり高い値となっていた。

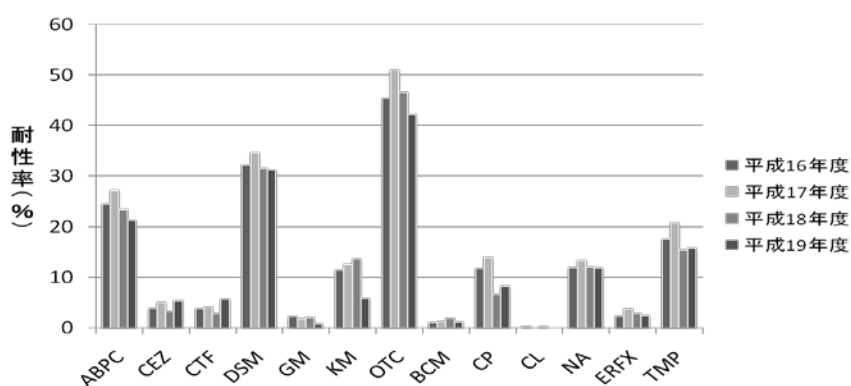


図 3－5 健康家畜由来大腸菌の薬剤感受性状況

### (4) 腸球菌

4年間の調査で健康家畜から分離した一般腸球菌 1920 株を対象として薬剤感受性を調べた。耐性率は、図 3－6 に示すとおり。他の菌種と同様に OTC で耐性率が高く、50%に達する。DSM 及び KM のアミノグリコシド系抗生物質、EM 及び LCM では 20%に達する耐性率であった。微生物学的ブレイクポイントは、EM では 8 $\mu$ g(力価)/ml、ABPC、OTC 及び AVM では 16 $\mu$ g(力価)/ml、GM、CP 及び VCM では 32 $\mu$ g(力価)/ml、DSM 及び LCM では 128 $\mu$ g(力価)/ml、ERFX では 4 $\mu$ g/ml としている。

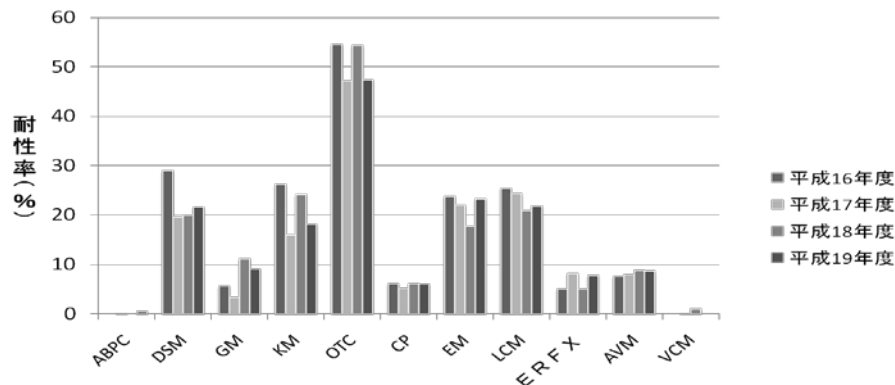


図 3－6 健康家畜由来腸球菌の薬剤感受性状況

### 3 薬剤耐性と適正使用

#### (1) 人の医療上重要な抗菌性物質

家畜の細菌感染症の治療に、抗菌性物質は非常に重要な役割を果たしていることは周知のことである。このことについて、国際獣疫事務局（OIE）は、平成 16 年から 18 年にかけて専門家会議を開いて「獣医療上極めて重要な抗菌性物質のリスト」を作成した。このリストは、食用動物について、加盟国からの回答で 50%以上の国で使用していることと、重篤な家畜の疾病の治療薬で代替する抗菌性物質がないことを基準とし、成長促進目的の抗菌性物質や多くの国で使用が禁止されているクロラムフェニコールを除外するなどして、「極めて重要」、「高度に重要」及び「重要」に分類して作成された。極めて重要な抗菌性物質としては、アミノグリコシド系、セファロスポリン系、マクロライド系、ペニシリン系及びテトラサイクリン系抗生物質、キノロン系合成抗菌剤並びにサルファ剤等がリストに挙げられた。

一方、家畜での抗菌性物質の使用が薬剤耐性菌を出現させる一つの要因であり、それは主に食品を介して人に伝搬することで、人の医療に重大な影響を与える可能性が指摘されている。世界保健機構（WHO）は、10 年ほど前から、動物に用いられる抗菌性物質が薬剤耐性菌を増加させ、食品を介して人の医療に重大な影響を与えると提唱し、平成 10 年に「動物用抗菌性物質の慎重な使用」を提案し、平成 12 年には「家畜における抗菌性物質使用による耐性菌の封じ込めに関する国際的原則」を提案した。これを受けるかたちで OIE は、平成 15 年に動物用抗菌性物質の使用量のサーベイランス、耐性菌のサーベイランス、耐性菌に関するリスク分析及び抗菌性物質の慎重使用に関する国際的ガイドラインを作成した。日本における健康家畜由来耐性菌サーベイランスである JVARM（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）や、後述する食品安全委員会の薬剤耐性菌のリスク評価指針にもその内容は反映されている。その後、前述の OIE でのリストの作成と平行するかたちで、国連食糧農業機関（FAO）/OIE/WHO の合同専門家会議においてヒトへの影響についての検討が行われ、平成 15 年 12 月にジュネーブで開催された会議では、食用動物における抗菌性物質の使用が、人の健康に影響を与える明らかな証拠があると勧告した。

特に、サルモネラやカンピロバクターの食用動物由来耐性菌が、人に健康被害を及ぼしている証拠が揃ってきているとした。人の細菌感染症の治療に重要であると位置付けられる抗菌性物質に耐性菌ができると、治療が困難となる多くの人の感染症があり、動物での抗菌性物質の使用と関連する食用動物から人への感染を起こす細菌としては、大腸菌、サルモネラ、腸球菌及びカンピロバクターの4菌種が重要で、環境を介することを含めると緑膿菌などを考慮する必要があるとした。また、この会議では、サルモネラやその他の腸内細菌の、フルオロキノロンや第3世代セファロスポリンに対する薬剤耐性が話題となった。平成19年11月のローマでのFAO/OIE/WHOの合同専門家会議では、人と動物における抗菌性物質の使用におけるリスクとベネフィットの評価方法や、人と動物のそれぞれで重要な抗菌性物質の有効性を維持するための管理方法についての検討が提案された。

また、FAO/WHO 合同食品規格委員会（コーデックス委員会）においても、平成19年10月から食品生産における薬剤耐性菌の封じ込めを目的とした、安全かつ慎重な抗菌性物質の使用のためのリスク管理のガイダンスを、平成22年までに作成するための作業が行われている。

国内では、平成16年9月に食品安全委員会が「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評価指針」を決定するとともに、平成18年4月には「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」を決定している。ランク付けは、「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬の有無」に主眼を置いて、当該抗菌性物質の治療対象となる病原菌に対する抗菌活性及び抗菌スペクトル、治療対象である病原菌にヒトが感染した場合に引き起こされる健康被害の程度及び当該抗菌性物質に対する細菌の薬剤耐性のメカニズムの4点を考慮して、「きわめて高度に重要」、「高度に重要」及び「重要」の3つに区分された。「きわめて高度に重要」とされた抗菌性物質は、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんどないものである。食用動物に用いる動物用医薬品として現在使用されているものとしては、フルオロキノロン系合成抗菌剤のエンロフロキサシン、オフロキサシン、ダノフロキサシン、ノルフロキサシン及びオルビフロキサシン、そして、セフェム系抗生物質のセフトオフル及びセフキノムがある。これらはOIEで家畜にとって「きわめて重要」としてリストされた成分に含まれる抗菌性物質でもあることがわかる。すなわち、これらはヒトにも家畜にも重要な抗菌性物質であり、その使用方法が適切であることが、人と家畜に共通するベネフィットのために、取り立てて重要であるということが理解できる。したがって、これらの薬剤を家畜の治療に用いる場合には、薬剤耐性について理解をして、適切に使用する必要がある。

## (2) リスク管理

薬剤耐性のリスク管理のために必要な体制については、国際機関においても多くの提案がなされているところであり、国内ではそれらの提案に対応できる体制が整備されている。ここでは、この国内におけるリスク管理のための制度について説明する。しかし、どのようなリスク管理を行うにせよ、最も重要なのは実際に抗菌性物質を診療に使用する獣医師の慎重使用である。なお、抗菌性物質は飼料添加物などとしても用いられているが、ここでは家畜の治療に用いる動物用医薬品について説明する。

### ア リスク管理のための制度

リスク管理は医薬品医療機器等法、獣医師法（昭和 24 年法律第 186 号）などの法令により規定される管理を基本として制度設計され、JVARM のような調査や製造販売承認取得者からの報告などにより、逐次必要な措置を取ることとなる。リスク評価は食品安全委員会が担っている。

#### (ア) 承認・許可の審査制度

すべての動物用抗菌性物質は、医薬品医療機器等法による薬剤耐性を含めた有効性や安全性を確認する審査制度により、世の中に送り出されている。また、市販後にも見直しが逐次行われる制度となっている。

##### ① 動物用医薬品の承認と許可

抗菌性物質製剤が市販されるためには、医薬品医療機器等法による承認を取得する必要がある。そのためにまず、市販して良いか否かの判断のために物理・化学試験、安定性試験、毒性試験、対象動物安全性試験、薬理試験、吸収・代謝・排泄試験、臨床試験、残留試験などの試験成績が提出され、その製剤の品質、有効性や安全性が審査され、安全であり効果が期待できればその製剤が承認される。抗菌性物質の場合は、薬理試験などの試験成績の中で、対象疾病原因菌の野外での薬剤感受性の状況、薬剤耐性のメカニズムや耐性獲得に関する試験などについて審査され、承認の可否を判断する。薬剤耐性に関する試験成績や情報は、承認するにあたって用法及び用量の制限や薬剤耐性に関する使用上の注意などとして、添付文書や容器に具体的に記載される。

また、製造を予定している製造所が、その製造に適しているか、製造販売をする会社が副作用報告などを含めた市販後の管理を適切に行えるかなどを確認して、製造又は製造販売の許可が与えられる。さらに、試験成績が信頼できるか、製造所の施設は製造のために適切な管理がなされているかなどについて確認するための、実地調査する制度も設けられている。このような承認と許可の両方を取得することで、抗菌性物質製剤は市販されることとなる。

##### ② 再審査及び再評価制度

一旦市販された抗菌性物質製剤は、新規の抗菌性物質であれば、市販後 6 年間の有効性や安全性に関する調査が製造販売承認取得者に義務付けられ、その間の調査結果を報告し、承認内容の見直しのための再度の審査を受けなければならない。これが再審査制度である。なお、許可も 5 年ごとに更新が必要である。

また、一定期間ごとに、常に最新の文献情報や科学的知見に基づいて有効性と安全性を見直す作業が行われており、これが再評価制度である。例えば、耐性菌の著しい増加による家畜衛生や公衆衛生上の危惧が、調査報告や文献情報で確認された抗菌性物質があったとき、その内容により用法及び用量や使用上の注意の変更や、最終的には、販売されることがないように、承認を取り消すなどのリスク管理を行うことを可能にしている。

##### ③ 製剤の基準と品質検査

抗菌性物質製剤の適正使用には、製剤が適切な品質を有していることが必要なため、それぞれの製剤には規格や検査方法、有効期間などが定められている。さらに、抗生物質製剤については、医薬品医療機器等法の規定により動物用抗生物質製剤基準が定められ、品質の統一化が成されている。また、製造所や販売店にある製品について、動物医

薬品検査所において品質検査が実施されている。

#### ④ フルオロキノロン系合成抗菌剤や第3世代セフェム系抗生物質

これらの成分などについては、人の医療上重要なことから、抗菌性物質の中でもひときわ厳しい管理が成されている。

動物用として開発するに当たっては、動物専用の場合は人の医療に影響を与えないことが、人ですでに医薬品として用いられている場合は、その再審査が終了していることと、その代替薬が人の医療で利用できることが条件となっている。審査では、耐性の機序、指標菌などの薬剤感受性試験、公衆衛生上の影響に関する詳しいデータの提出を求めて審査を行い、承認内容には、適応症や対象菌種の限定、感受性試験により感受性の確認の推奨、投与期間の限定、第一次選択薬が無効な症例に第二次選択薬としての使用に限定するなどの条件を付して市場に出している。さらに、市販後は、使用した施設の把握及び販売数量と耐性菌発現状況の農林水産大臣への定期報告、使用者への情報提供を義務づけている。

#### (イ) 販売及び使用における制度

畜産に用いるすべての抗菌性物質製剤は、獣医師等の処方箋の交付又は指示を受けた者以外が受け取ることができない、いわゆる要指示医薬品となっている。さらに、抗菌性物質製剤（要指示医薬品）を自ら診察することなく投与や処方をしてはならないと、獣医師法の要診察医薬品制度により規定されている。すなわち、抗菌性物質製剤は、獣医師が自ら診察し、処方箋を交付しなければ使用できないとすることで、抗菌性物質製剤を獣医師により適切に使用していこうとする制度である。

なお、薬局開設者や販売業者は、販売に当たって帳簿に記録すること、獣医師は診療簿に記録すること、使用規制制度により抗菌性物質の基本的な使用方法と使用量が示され、使用者がこれを遵守しなければならないことなども、リスク管理の一環である。

#### (ウ) 薬剤耐性調査

リスク管理を行うためには、リスクの状況をサーベイランスし、評価することが必要であり、JVARMで実施している家畜由来細菌の抗菌性物質製剤感受性調査や、製造販売承認取得者が行う市販後調査などの成績は、国内における薬剤耐性の動向を把握することができる重要な情報である。また、研究機関などに委託して実施している、薬剤耐性菌の発生評価や暴露評価などの成果も、リスク管理に有用な情報となっている。食品安全委員会でのリスク評価にもこれらの情報は利用される。

#### イ 獣医師による慎重使用

ある抗菌性物質に対する耐性菌の出現は、その抗菌性物質を家畜に使用したか否かだけによるものではないが、抗菌性物質を家畜の治療などに使えば使うだけ、耐性菌の選択圧が高まり、耐性菌の出現の可能性は増大する。耐性菌による人の医療や家畜の治療に影響を与えないためには、耐性菌の出現を抑えるために抗菌性物質の慎重使用が重要となる。そのためには、薬剤耐性の発現状況調査、抗菌性物質の使用量の把握及び耐性菌による人の医療や家畜の治療へのリスクの評価を踏まえて、臨床現場で獣医師が責任を持って慎重に抗菌性物質を投与することが重要となる。

勿論、病気に罹り難い飼育環境を作るために、家畜にストレスを与えない飼育環境を作る（畜舎内の気温、換気、飼育密度、畜舎の衛生、基礎疾患の改善など）ことをまず行う

必要がある。

それでも、抗菌性物質による治療が必要となった場合は、自ら診察を行い、診断に基づく適切な抗菌性物質を選択して治療を行う。抗菌性物質製剤の選択には、原因菌の感受性、薬剤の組織中の分布や動態などを考慮して、投与経路、投与量、投与期間などを的確に判断する。妥当であれば、選択圧の高まりや残留を考慮して、抗菌性物質の併用、サイクリング療法などを考慮することも有効である。人の医療上重要な抗菌性物質の家畜への使用は、第一次選択薬が無効な場合の第二次選択薬として用いる。また、獣医師が自ら投与せず、投薬を畜主などに指示する場合は、畜主にわかりやすく正確に指示することが重要である。

このような、獣医師による慎重使用のための基本的な情報は、製品の容器や添付されている文書に記載されている、用法及び用量や使用上の注意の内容などから判断することとなる。

## 第4章 薬剤感受性試験

### 1 薬剤感受性試験の目的と意義

感染症治療において適切な抗菌性物質の選択は、その抗菌活性の特徴や体内動態、原因菌の薬剤感受性、患者の免疫力などを考慮して決定される。したがって、原因菌の薬剤感受性を知ることは抗菌性物質を選択する上で大きな情報となり、薬剤感受性試験の目的は「感染症治療に有効な抗菌性物質の選択」の一言に尽きるだろう。

抗菌性物質が細菌に作用する機序は一定であり、例えばベンジルペニシリンはグラム陽性菌の細胞壁合成を阻害するため、グラム陰性菌ではごく一部の菌種でしか有効でない。このように、ある細菌種がある抗菌性物質に感受性であるかどうかはある程度決まっており、臨床症状から感染症治療に有効な抗菌性物質もある程度予測できる。しかし、抗菌性物質が広範囲に使用されるに伴って、感受性から耐性へと変化した細菌が分離されるようになり（参考：写真4-1）、薬剤感受性試験は感染症治療において重要な鍵となっている。残念ながら、薬剤感受性試験の結果が出るまでに数日を要するため、初期投薬の選択は感染症原因菌を臨床症状や発生状況から推察し、これまでの経験や知識を生かして決定されることが多い。しかし、初期治療と同時に細菌検査により感染症原因菌を検出し、薬剤感受性試験を実施することは、効果が期待できない抗菌性物質の継続投与の回避、薬剤耐性菌出現の抑制、コスト面に優れている抗菌性物質への切り替えなど、その後の治療法を大きく改善する。さらに、ディスポーザブル器材や既製培地が普及し、以前ほど細菌検査が煩雑ではなくなっている今、臨床現場で積極的に薬剤感受性試験を実施することが望まれる。

薬剤感受性試験の目的が「感染症治療に有効な抗菌性物質の選択」ならば、その判定基準は「治療効果が期待できるか否か」に焦点をあてたものが望ましい。In vitro でのある細菌の発育を阻止する最小の抗菌性物質濃度を MIC（最小発育阻止濃度）というが、この考え方を in vivo（臨床）にあてはめると感染症を治せる最小の抗菌性物質濃度がある。この濃度を臨床的ブレイクポイントといい（図4-1）、原因菌の MIC がこの値より低いと治療効果が期待される感性（S）、高いと効果が期待できない耐性（R）と判定される。一方、ブレイクポイントには臨床的ブレイクポイントの他に微生物学的ブレイクポイントがあり、詳細については第3章で述べている。

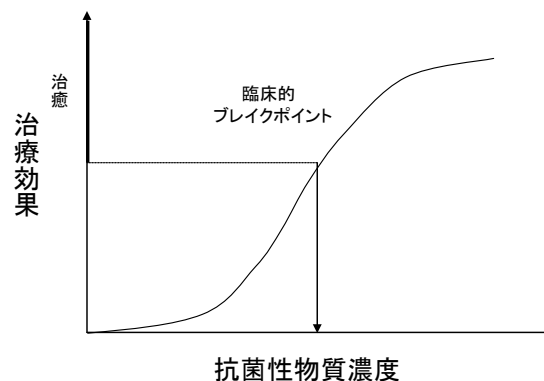


図4-1 臨床的ブレイクポイントの考え方

臨床的ブレイクポイントは抗菌性物質の体内動態や抗菌活性の特性に留意し、蓄積された膨大な臨床試験結果をもとに決定あるいは算出される。近年、臨床的ブレイクポイントは CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute : 旧 NCCLS) に従っている場合が多いが、米国を中心に人の感染症病原菌に対して設定されていること、獣医領域の細菌種の記載が限られていること、わが国で使用されている抗菌性物質の種類と異なることなどの問題点が挙げられる。さらに、感性 (S) の定義を旧 NCCLS では「適正な抗菌性物質の使用により治療効果が期待される」(M100-S12, 2002) としていたが、CLSI は「適正な抗菌性物質の使用により被検菌の発育は抑制される」(M100-S18, 2008) とし、現在では臨床的な効果を直接表すものではないという立場をとっている。

通常、獣医領域では、市販のディスクを用いて薬剤感受性試験を行い、添付されている判定表をもとに「感性」「中間」「耐性」で判定している。この判定表は各ディスクメーカーが CLSI (旧 NCCLS を含む) 及び国内外の文献を引用して作成しているが、いずれにしても人の感染症病原菌に対して設定されている。動物由来菌種に対する判定基準は旧 NCCLS (M31-A2, 2002) に示されているが、現在のところ動物用ディスクは製造販売されていない。しかし、わが国で使用されている抗菌性物質の種類が異なる点やディスク添付判定表が広く使用されていることを考慮すると、ヒト用市販ディスクを用いた検査結果をいかに獣医領域に応用するかが重要である。つまり、ヒト用市販ディスクを用いた薬剤感受性試験の結果が感性 (S) と判定されても、人と適用家畜における抗菌性物質の体内動態の違い、基礎疾患の有無や感染の重症度 (宿主側要因) の違い、あるいは前述の定義から治療効果がないこともあり得る。しかし、感性 (S) を示した菌株は治療上問題となる耐性メカニズムを有していないことは明らかで、最終的にどの抗菌性物質を選択するかは使用経験、抗菌活性の特性、適用家畜における体内動態および組織移行性、さらには残留性を加味して決定する必要がある。

## 2 薬剤感受性試験法

### (1) 検査法の種類

抗菌性物質に対する細菌の感受性の程度を *in vitro* で調べる検査を薬剤感受性試験という。薬剤感受性試験の方法には大別すると拡散法と希釈法がある。拡散法は治療に有効な薬剤の選択を簡便に行う定性的な試験法で、ディスク法に代表される。一方、希釈法は正確に MIC を測定するための定量的な試験法で、寒天培地希釈法と液体培地希釈法 (微量法・試験管法) がある。検査法の選択として、緻密な治療を必要とする場合では、検査精度の高い希釈法による検査が望まれるが、獣医領域、特に臨床現場に近いところでは経済性、迅速性や簡便性に優れるディスク法が応用される。また、直接 MIC が測定できるディスク法の一種、特殊検査法もある。

薬剤感受性試験の種類には直接法と間接法がある。間接法は検査材料から感染症原因菌と考えられる目的の細菌を分離し、これを被検菌として薬剤感受性試験に供する方法で、通常、拡散法や希釈法はこの方法が用いられる。一方、直接法は感染症の原因細菌を含むと思われる材料を直接培地に接種する方法で、迅速性に優れているが、感染症原因菌ではない汚染細菌の感受性試験を行ってしまう危険性があり、間接法と併用することが望ましい。

現在、薬剤感受性試験法は実質的な国際標準法である CLSI (旧 NCCLS を含む) が主に

用いられており、本書でも CLSI 法を中心に記載する。なお、この方法では、ディスク法は阻止円の直径から、希釈法では MIC 値から、抗菌性物質に対する感受性の程度を、感性 (S : Susceptible)、中間 (I : Intermediate)、耐性 (R : Resistant) のカテゴリーで判定する。以下に CLSI (M100-S18, 2008) の定義を示す。

感性 (S) : 推奨される投与量を感染部位に投与した時、抗菌性物質の通常到達する体内濃度によって被検菌の発育が抑制されることを意味する。

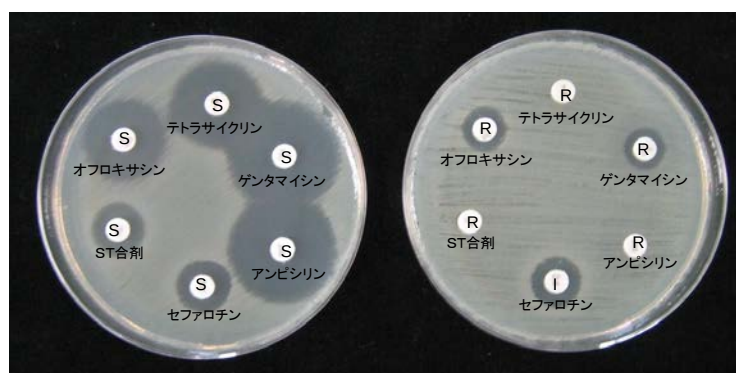
中間 (I) : 抗菌性物質が生理的に濃縮される部位、あるいは通常より多量投与が可能な場合には臨床に応用できることを意味する。また、コントロールできない小さな技術的要因により、その判定の解釈に重大な相違が生じることを防ぐための緩衝ゾーンも含む。

耐性 (R) : 通常の投与スケジュールや通常到達する体内濃度によって被検菌の発育が抑制されないこと、又は特異的な耐性メカニズムを有し、抗菌性物質の治療効果が被検菌に対して期待できないことを意味する。

## (2) ディスク法 (拡散法)

拡散法の一つである。一定濃度の抗菌性物質が含まれるろ紙 (ディスク) を、被検菌が塗布された寒天培地上に置き培養する。ディスクは培地中の水分を吸収し抗菌性物質を拡散させ、一定の濃度勾配をつくる。これにより被検菌はディスク周囲に発育阻止帯 (円) を形成し (写真 4-1)、この阻止円の直径から抗菌性物質に対する感受性の程度を、前述の感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーで判定する。また、判定されたカテゴリーから間接的に MIC の近似値を求めることもできる。

ディスク法は、腸内細菌科、ブドウ球菌やエンテロコッカスなどの特殊な栄養素を必要とせず、好氣的条件下で迅速に発育できる菌種やレンサ球菌などのように特殊な栄養素が必要であるが試験条件が設定されている菌種のように適用できる。また、抗菌性物質ごとに適応菌種が決まっている。



薬剤感受性大腸菌

薬剤耐性大腸菌

S: 感性 I: 中間 R: 耐性

注) 阻止円直径からの判定基準は薬剤ごとに異なるため、  
薬剤が異なれば、阻止円直径が同じでも、判定は異なる。

写真 4-1 ディスク法 (拡散法)

## ア 測定法

実際の検査法を以下に記載する。なお、詳細については専門書、各ディスクメーカーが出しているマニュアルやディスクに添付されている説明書を参照されたい。

### (ア) 接種菌液の調整

選択性のない平板培地上の新鮮培養菌を McFarland No.0.5 の濁度になるようにトリプトソイブイオン培地 (TSB) や生理食塩水で調整したもの (図 4-2 : a)、あるいは TSB などの液体培地で同じ濁度まで培養し、調整したもの (図 4-2 : b) を接種菌液とする。なお、調整法 (図 4-2 : a) はいずれの適用菌種にも使用できる。

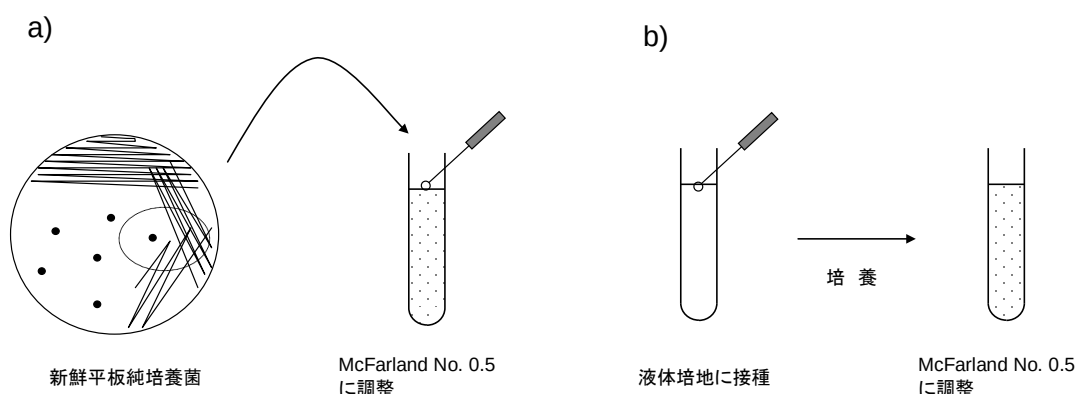


図 4-2 接種菌液の調整

### (イ) 使用培地

通常はミューラーヒントン寒天平板培地を用いるが、菌種によりヒツジ脱繊維素血液や NAD を添加した培地を使用する。

寒天培地は厚さ 4mm の均一な厚さになるように調整し、作製した培地は冷蔵保存で 7 日以内に使用する。

### (ウ) 菌液の接種

(ア) で調整した菌液は寒天平板培地上に滅菌綿棒で均一に画線塗抹する。塗抹方法は培地一面に塗抹した後、培地を 60° 回転させ再度塗抹し、さらに 60° 回転させ塗抹する (図 4-3)。

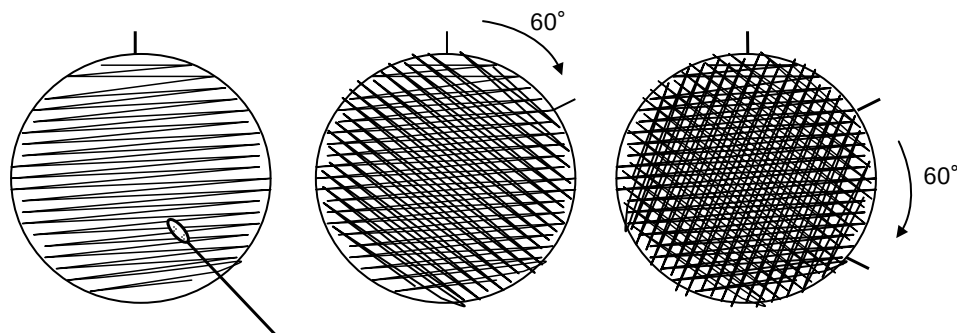


図 4-3 菌液の接種法

(エ) ディスクの配置

菌液を接種した平板培地は3～5分間静置し、15分以内にディスクを配置する。その際、ディスク中心間が24mm以上になるように配置する。ピンセットなどで置いたディスクを軽く押し、培地上に密着させる（図4-4）。

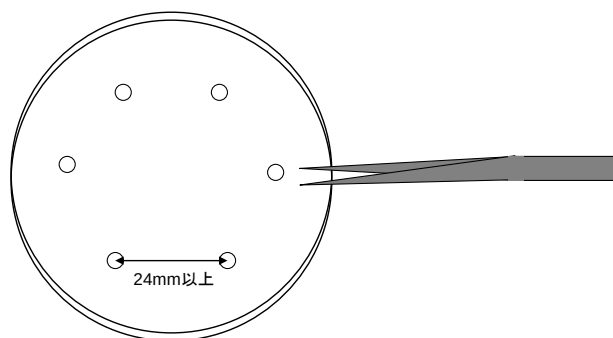


図4-4 ディスクの配置

(オ) 培養

ディスク配置後、15分以内に培地を35-37℃のフラン器に入れ、16-24時間培養する。通常は好気的環境下で、レンサ球菌などは5%CO<sub>2</sub>環境下で培養する。

(カ) 測定

通常は平板培地の裏面から、血液寒天培地は表面から、ノギスや定規を用いて完全阻止円の直径をミリ単位で測定する。

測定上の注意点として、菌膜や遊走は発育とみなさないこと、二重阻止円は内側を計測すること、阻止円内に発育したコロニーは汚染菌や誘導耐性の可能性があることなどが挙げられる（図4-5）。

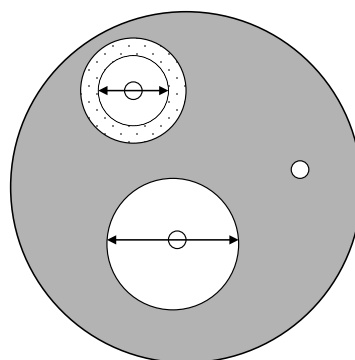


図4-5 阻止円の測定

### (キ) 判定

計測した阻止円の直径を判定基準（ディスク添付）と照合して、感性（S）、中間（I）、耐性（R）で判定する。

前述のとおり、感性（S）は獣医領域における治療効果を直接示す情報ではないことを理解しておく必要がある。しかし、感性（S）を示した菌株は治療上問題となる耐性メカニズムを有していないことは明らかであり、検査結果をもとに、どの抗菌性物質を選択するかは、抗菌活性の特性、適用家畜における体内動態及び組織移行性、さらには残留性を加味して決定する必要がある。

### (ク) 精度管理

ディスク法は簡便な検査であるがゆえに適正な精度管理が必要とされる。特に、培地の厚さや劣化、ディスク中の薬剤含有量の変化、不適切な接種菌量は誤った結果を導き出す原因であり、異常値が出た場合は精度管理が正確に行われているかを確認する必要がある。なお、精度管理の詳細な手順は他の専門書や添付使用説明書を参照されたい。

## (3) 希釈法

希釈法には寒天平板培地希釈法（写真4－2）と液体培地希釈法があり、さらに液体培地希釈法はマイクロプレートを用いる微量法（写真4－3）と試験管を用いる試験管法に分類される。寒天平板培地希釈法は液体培地希釈法より検査精度が高く、しかも多くの菌種を同時に検査でき、判定及び変異菌や汚染菌の発見が容易であるという利点を持つ。一方、液体培地希釈法は、多くの菌種を同時に検査することは難しいが、微量液体培地希釈法において各薬剤濃度が吸着しているマイクロプレート（ドライプレート／フローズンプレート）が市販されており、抗菌性物質が限られており高価ではあるが、簡便に多種類の抗菌性物質や嫌気性菌のMICを測定できる利点がある。

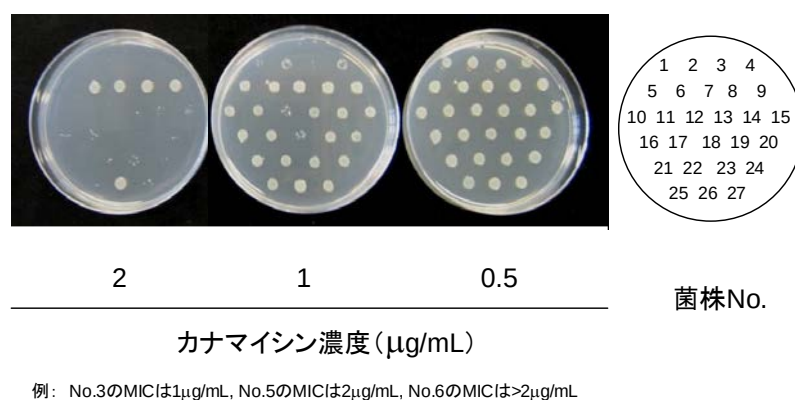


写真 4－2 寒天平板培地希釈法

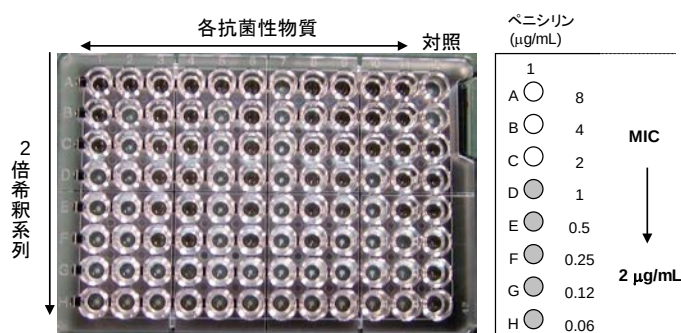


写真 4-3 微量液体培地希釈法

希釈法では正確に MIC 値を求めることができる。MIC は通常  $\mu\text{g/ml}$  の単位で表され、MIC の数字が小さいほど低い濃度で被検菌の発育を阻止することができ、抗菌性物質に対して感受性が高いと表現される。CLSI ではこの MIC 値から、抗菌性物質に対する感受性の程度を、前述の感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーで判定する。

寒天培地希釈法と微量液体培地法の通常の手法を図 4-6 と図 4-7 に示した。いずれの手法も抗菌性物質の 2 倍希釈系列を培地で作製し、これに被検菌を接種する。培地中の抗菌性物質最終濃度は  $1\mu\text{g/ml}$  を中心に  $512\sim 0.06\mu\text{g/ml}$  の範囲で調整されることが多く、その調整範囲は抗菌性物質や細菌種により異なる。被検菌接種培地を培養後、被検菌の発育を阻止した最小発育阻止濃度 (MIC) を測定する。なお、MIC は静菌濃度であり、殺菌され発育できなくなった濃度を MBC という。微量液体培地の簡易法 (ドライプレート) の通常の手法を図 4-8 に示した。この方法では抗菌性物質の希釈系列作製の必要はなく、被検菌の接種のみで MIC の測定が可能である。なお、詳細な術式や判定については他の専門書や添付使用説明書を参照されたい。

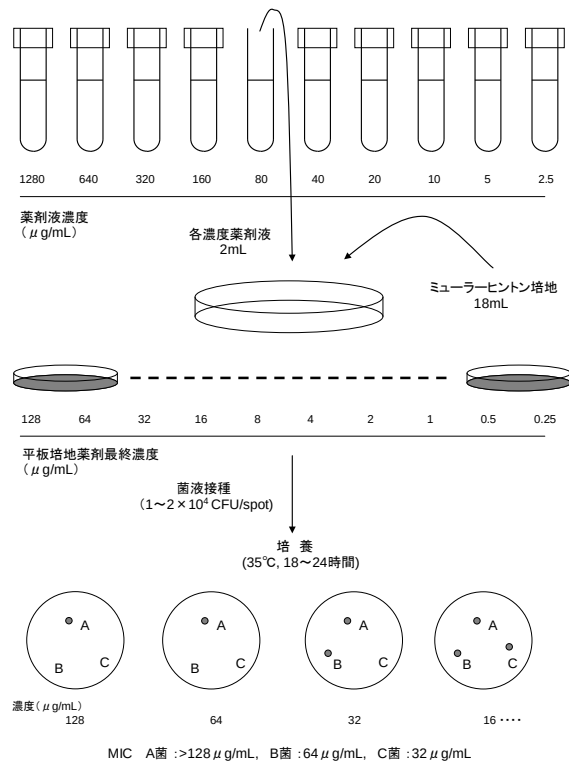
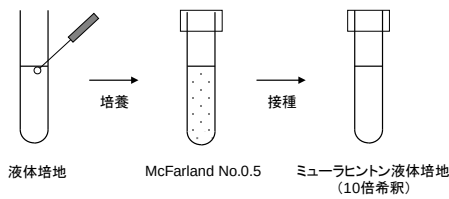
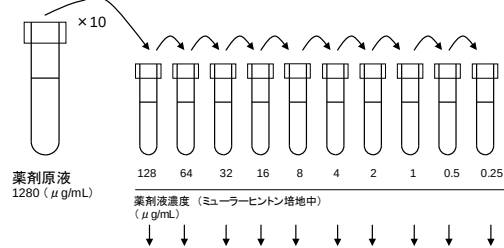


図 4 - 6 寒天平板培地希釈法

a) 接種菌液の調整

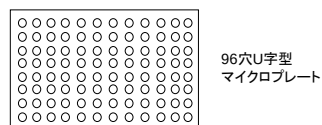


b) 薬剤含有培地の調整



\* 各薬剤含有液体培地を各ウェルに0.1±0.02mL分注

\* 接種菌液を各ウェルに5 μL接種(約5 × 10<sup>4</sup>CFU / ウェル)



培養 (35°C, 16~20時間)

判定

図 4 - 7 微量液体培地希釈法

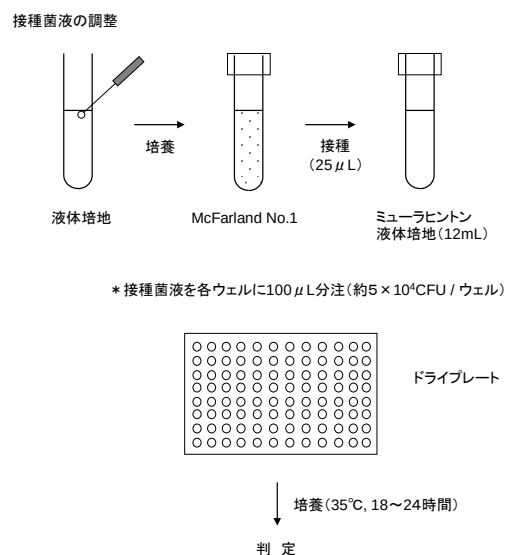


図 4 - 8 簡易法 (ドライプレート)

#### (4) 特殊検査法

拡散法の一つで、簡単に MIC が測定できる E-test が市販されている。濃度勾配のついた抗菌性物質がコーティングされている短冊状ストリップをディスクの代わりとし、ディスク法と同じ手技を用いる。培養後、形成された阻止帯のエンドポイントとストリップが交差する位置の目盛を MIC として判読する (写真 4 - 4)。E-test は直接 MIC を読み取ることができるだけでなく、嫌気性菌や発育の遅い抗酸菌や酵母様真菌などの MIC も測定できる。



写真 4 - 4 特殊検査法

#### (5) 特殊微生物の薬剤感受性法

##### ア 酵母様真菌

CLSI 及び日本医真菌学会から液体培地希釈法による標準法が報告され、現在では、薬剤乾燥固着マイクロプレートを用いた簡易キットが市販されている。

##### イ 嫌気性菌

CLSI により液体培地希釈法による標準法が報告され、E-test や微量液体培地希釈法 (簡

易法)は高価ではあるが嫌気性菌に応用できる。

#### ウ マイコプラズマ

CLSI により液体培地希釈法による標準法が報告されている。マイコプラズマの分離には時間と熟練が必要であるが、微量法を用いて行うことができる。

## 第5章 抗菌性物質の各論

### 第1節 $\beta$ -ラクタム系抗生物質

#### 1 共通的特性

##### (1) 抗菌作用

ペニシリン及びセフェム系抗生物質は共に  $\beta$ -ラクタム環を保有し、理化学的性状や抗菌作用においても共通点を有することから、一括して  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と呼ばれている。その抗菌作用は、ペニシリン結合タンパクと結合することにより、細菌の細胞壁合成の最終段階を阻害する。その結果、細菌の分裂期に最も効果的に作用し、殺菌的に働く（殺菌作用）。その作用機序から、細胞壁を持たないマイコプラズマには無効である。また、細胞内への移行性が低いことから、抗酸菌、レジオネラ属菌のような細胞内寄生性細菌にも無効である。一般的に選択毒性に優れ、副作用は少ない。

##### ペニシリン系抗生物質

ペニシリン系抗生物質は、主にグラム陽性球菌に作用するベンジルペニシリン（PCG）を原型とし、さらに、次のような特性を持ったものが医薬品として開発されている。しかし、動物用としては、開発コスト等の経済的な制約や人に用いられる抗菌性物質に対する耐性菌の出現などの理由から、ごく一部の製剤しか承認されていない。

- ① ペニシリナーゼ産生耐性菌にも有効なもの：クロキサシリン（CX）、ジクロキサシリン（DCX）、ナフシリン（NFPC）
- ② 抗菌スペクトルが広いもの：アンピシリン（ABPC）、アモキシシリン（AMPC）、メシリナム（MPC）
- ③ 抗緑膿菌作用を有するもの：アスポキシシリン（ASPC）

##### セフェム系抗生物質

セフェム系抗生物質は、人体用では最も使用頻度の高い抗生物質の一つであり、幅広い抗菌スペクトルを有している。その開発年次、抗菌スペクトル、 $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性などにより、これまでに第1世代から第4世代まで極めて多種類の製剤が開発されている。

セフェム系抗生物質は人体薬としての重要性が高いことから、人以外での使用には慎重な配慮がなされており、動物用としては第1世代のセファロニウム（CEL）、セファゾリン（CEZ）及びセファピリン（CEPR）、第2世代のセフロキシム（CXM）が乳房内注入剤として承認され、また、初めての第3世代として、セフチオフル（CTF）の注射剤が承認されており、更に最近、セフキノム（CQN）の注射剤が承認された。これらは動物専用薬である。

##### (2) 抗菌作用と臨床応用

$\beta$ -ラクタム系は殺菌的に働くが、PAE が短い、いわゆる時間依存的抗菌性物質で、細菌増殖部位に MBC 又は MIC 以上の濃度を一定期間以上維持しないと薬効を発揮しない。したがって、そのほとんどは時間依存的に薬効を発揮し、濃度依存的に薬効を発揮するアミノグリコシド系やフルオロキノロン系と対照的である。

一方では、その作用機序から非分裂期の細菌には作用しにくい特性を示すため、細菌の分

裂阻止により発育・増殖を抑制する作用を示す静菌的な抗菌性物質（テトラサイクリン系、サルファ剤等）との併用には注意する必要がある。

### (3) 生体内動態と臨床応用

いずれの製剤の場合も、経口投与によって得られる血中濃度は、注射による場合に比べて著しく低いことが多い。特に PCG は、胃液やペニシリナーゼにより破壊されやすいため、経口投与によって治療効果を得ることは困難である。

筋肉内注射では、脳を除く各組織に広く分布し、一般に腎と胆汁には、血中より高濃度に分布する。静脈内注射の場合、速効性は期待できるが、有効濃度の保持時間は短くなる。

乳汁中へ移行する濃度は、健康牛では血中濃度より低い。しかし、乳房炎牛では乳汁の pH が高まって血清の pH と同レベルに達するため、乳汁への移行量も高まる。尿中への排泄が主要な排泄経路であるが、胆汁中への排泄は薬剤によって異なる。

### (4) 副作用等

主な副作用として、薬剤過敏症（ショック、溶血性貧血、蕁麻疹、接触性皮膚炎）、消化器障害などが知られている。

野外での抗菌性物質使用に伴う副作用報告をみると、ベンジルペニシリン及びアンピシリン注射剤による牛、豚、馬のアレルギーショックの発生例が比較的多く報告されている。その症例は、薬剤投与後 2～3 時間で発現し、発熱、呼吸速迫、眼瞼腫脹、後肢麻痺及び全身浮腫等極めて多岐にわたっている（人では、グラム陰性菌感染症に  $\beta$ -ラクタム系抗生物質を使った場合の抗生物質誘導性のエンドトキシン放出が注目されている。具体的には、セフトジジン（人体薬）を投与して細菌の細胞壁が破壊され、放出したエンドトキシンでショックが起こった事例である。今のところ、投与した抗菌性物質が、グラム陰性菌の細胞質膜に存在するペニシリン結合タンパクと結合することにより起こると考えられている。）。また、牛で子宮内注入用アンピシリンの使用により、外陰部の腫大、チアノーゼ及び眼瞼の腫脹等も報告されている。これら副作用を未然に防止するためには、薬剤の使用経歴をあらかじめ把握して、問題がある場合には投与を避ける必要がある。一方、副作用が認められた場合には、直ちに薬剤の使用を中止するとともに、症状に応じた対症療法（症状に応じて、強心剤、気管拡張剤、昇圧剤、抗ヒスタミン剤やコーチゾン等の投与及び輸液、人工呼吸等）を実施する。

### (5) 残留性

残留性は剤形によって異なる。 $\beta$ -ラクタム系抗生物質は人に過敏症（ショック）を起こさせることがある。これは特異体質の人にみられる用量非依存性の副作用で、どんなに微量でもショックが起こる可能性がある。実際に牛乳や豚肉に残留したペニシリンによる人のショック症例が、極めて微量（ペニシリン 0.003～0.08 単位/ml）で報告されている。本来ならこの種の抗生物質は食用動物には使えないはずであるが、副作用がまれで致死的でないこと、動物薬としての  $\beta$ -ラクタム系抗生物質が重要で、適切な代替薬がないことから使用が承認されている。このような事情を十分理解した上で、獣医師として慎重な使用を心掛ける必要がある。

## 2 ベンジルペニシリン(PCG)

PCG を筋肉内注射したときの吸収速度は、塩の型によって著しく異なる。ナトリウム塩は最も早く、カリウム塩がこれに次ぎ、プロカイン塩は遅く、ベネタミン塩はさらに遅い。

水性懸濁剤と油性懸濁剤があり、体内動態が異なることから目的により使い分けられる。使用にあたってはアレルギーショックに注意すること。

### (1) ベンジルペニシリンプロカイン(PCG・プロカイン)

PCG・プロカインは注射部位の残留が長期にわたるため、その休薬期間は長く設定されている。本剤の静脈内注射は避けること。

動物用製剤としては筋肉内注射剤、乳房内及び子宮内注入剤（大部分が硫酸ジヒドロストレプトマイシン(DSM)との配合剤(MC)、その他硫酸カナマイシン(KM)、硫酸フラジオマイシン(FM)との配合剤)が承認されている。MC 製剤については、平成 18 年 5 月の使用基準改正に伴い、使用禁止期間が延長されたものもあるが、臨床においては、現在も用法外使用を含めて広く用いられている。

### (2) ベンジルペニシリンカリウム(PCG-K)

動物用製剤としては静脈内注射剤が承認されているが、生体内動態からみると、重症例等では 1 日 2 回に分けて投与の方が効果的である。

### (3) ベンジルペニシリンプロカイン(PCG・プロカイン)・ベンジルペニシリンベネタミン(PCG・ベネタミン)配合剤

持続性ペニシリンを含有する水性懸濁の筋肉内注射剤で、他のペニシリン製剤に比べて作用時間が長い。使用にあたっては週余にわたる連続投与は避けることとされる。静脈内注射は禁忌である。

## 3 クロキサシリン(CX、MCIPC)

### (1) クロキサシリンナトリウム(CX-Na)

化学的に安定しており、ペニシリンナーゼによっても分解されない。したがって、大部分の PCG 耐性菌に有効である。しかし、抗菌スペクトルは狭く、PCG と同程度である。本製剤は吸収性がよく、乳房内に注入された後、乳房組織内だけでなく生体内各部にも分布する。

動物用製剤としては、乳房内注入剤及び静脈内注射剤（ABPC との配合剤）が承認されている。

### (2) クロキサシリンベンザチン(CX-Be)

安定性と抗菌スペクトルは CX-Na と同様である。CX のベンザチン塩は吸収性が悪く、乳房内に長期にわたって残留する。このため、泌乳期の乳牛や分娩予定前 1 か月以内の牛には使用しないよう規制されている。

動物用製剤としては、牛の乾乳期用乳房内注入剤だけが承認されている。

## 4 ジクロキサシリン(DCX、MDIPC)

安定性や抗菌スペクトルは CX と類似する。本物質の吸収性はよく、乳房内に注入すると乳房組織に吸収された DCX の一部はさらに血中に入り、生体内に長く残留することが知られている。

動物用製剤としては、泌乳期用及び乾乳期用乳房内注入剤としてジクロキサシリンナトリウム（DCX-Na）だけが承認されている。

## 5 ナフシリン(NFPC)

NFPC の抗菌スペクトルは、PCG や CX と同程度で、主としてグラム陽性菌に有効である。化学的に安定しており、ペニシリナーゼによっても分解されない。NFPC は、どの投与経路を用いても吸収性が高く、短時間のうちに血中に吸収されるが、血中濃度は他のペニシリンほど高くない。これは組織への移行性が高いためである。特に肝への移行が高く、血中濃度の数倍にもなり、胆汁中に排泄される。胆汁とともに小腸に出た NFPC の多くは、腸肝循環の形で再吸収され、糞中に排泄される。

動物用製剤としては、泌乳期及び乾乳期用乳房内注入剤（NFPC-Na）が承認されている。

## 6 アンピシリン(ABPC、AM、APC)

半合成ペニシリンで、PCG よりも抗菌スペクトルが広く、主にグラム陽性菌に有効であるが、一部のグラム陰性桿菌にも効果を示す。しかし、ペニシリナーゼによって分解されるので、PCG 耐性菌の多くは本剤にも耐性を示す。筋肉内や皮下に注射すると、1 時間後には血中濃度は最高になる。また、消化液に安定であるため経口投与も可能である。組織内分布では、肝と腎に高濃度に分布する。生体内からの消失速度は比較的速く、主として尿中から排泄される。

動物用製剤としては、筋肉内注射剤、静脈内注射剤、皮下注射剤、経口投与剤及び子宮内注入剤が承認されている。用途により水性懸濁剤と油性懸濁剤がある。

ペニシリン系抗生物質へのアレルギー性過敏症、高用量経口投与による下痢などに注意する。

## 7 アモキシシリン(AMPC)

ABPC と同等の抗菌スペクトルを有し、グラム陰性及び陽性菌の比較的広範囲な細菌に作用する。しかし、耐性ブドウ球菌が産生するペニシリナーゼによって容易に破壊されるため、当該耐性菌による感染症に対しての臨床効果は期待できない。

AMPC は経口投与によって主として小腸上部で吸収され、脳を除く各組織に広く分布する。尿中に排泄される量は、投与量の約 30%で、ABPC に比べて約 3 倍と高い。

動物用製剤として、油性懸濁剤である注射剤（持続型：筋注）と水性懸濁剤である経口投与剤が承認されており、目的により使い分けられている。

ペニシリン系抗生物質へのアレルギー性過敏症、高用量経口投与による下痢などに注意する。

## 8 メシリナム(MPC)

グラム陰性菌に強く作用するが、グラム陽性菌に対する作用は弱く、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては無効である。*Staphylococcus aureus* 等が産生するペニシリナーゼには耐性を示すが、*Escherichia coli* の産生するペニシリナーゼには破壊される。

本物質は、脳を除く各組織に広く分布し、生体内からの消失速度は、PCG に比べて遅い。

尿中への排泄が主要な排泄経路であるが、胆汁中への排泄も PCG 以外のペニシリン系抗生物質に比べて良いのが特徴である。

動物用製剤としては注射剤が承認されており、細菌性下痢症、肺炎に適用がある。

## 9 アスポキシシリン(ASPC)

アミノ酸型合成ペニシリンで、*P. aeruginosa* 感染に効く抗生物質として分類されている。組織浸透性はかなり良く、肺への分布に優れていることから、動物薬としては牛の細菌性肺炎、豚の胸膜性肺炎に適用がある。溶解すると不安定なため、用時溶解注射剤になっている。承認されている有効菌種は、*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*、*Actinobacillus pleuropneumoniae* である。牛には静脈内注射、豚には筋肉内注射が承認された投与経路である。本剤には、ショックやアレルギー症状についての副作用がある。

## 10 セファロニウム(CEL)

セファロリジン (CER) の誘導体で、グラム陽性及び陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対しては CER よりも強い抗菌力を示す。本剤は、静脈内に注射されると速やかに主要組織に分布するが、尿及び胆汁中に急速に排泄されて特定の組織には残留しないとされている。

しかし、乾乳期の牛の乳房に CEL250mg (力価) を注入すると、7 週間後も有効濃度が維持されたという報告もある。

動物用製剤としては、乾乳期用の乳房内注入剤のみが承認されている。

## 11 セファゾリン(CEZ)

我が国における最初のセフェム系抗生物質 (第 1 世代) である。本剤はグラム陽性菌のほか、プロテウスと *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌、トレポネーマ等に殺菌的に作用する。経口的に使用しても腸管から吸収されないため、全身的に応用する必要があるときは非経口的に投与しなければならない。

動物用製剤としては、泌乳期及び乾乳期用の乳房内注入剤、注射剤がそれぞれ承認されている。

## 12 セフロキシム(CXM)

第 2 世代に属するセフェム系抗生物質で非経口的に使用される。抗菌スペクトルは、CEZ に類似しているが、グラム陽性菌に対する抗菌力は概して弱い。しかし、 $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性が第 1 世代より高いため、当該不活化酵素を産生する CEZ 耐性菌にも作用し、臨床的にも効果が得られる。

動物用製剤としては、泌乳期用の乳房内注入剤が承認されている。

## 13 セファピリン(CEPR)

第 1 世代のセフェム系抗生物質は共通したスペクトルを持つが、承認されている有効菌種はブドウ球菌、レンサ球菌、コリネバクテリウムである。動物用製剤としては、泌乳期及び乾乳期用の乳房内注入剤が承認されている。泌乳期用はナトリウム塩でミルクや肉の休薬期

間は短い（それぞれ 72 時間、4 日間）、乾乳期用はベンザチン塩で休薬期間は長い（30 日間）。

#### 14 セフチオフル(CTF)

動物薬として認められた初の第3世代のセフェム系抗生物質で、全身投与薬である。第1、2世代薬に比べてグラム陰性菌への活性は強いが、グラム陽性菌に対しては弱くなっている。緑膿菌には活性を示さない。組織浸透性は良く、血漿中有効濃度が長く維持される。

承認を受けた薬剤の適応症は、牛の肺炎、趾間フレグモーネ（趾間腐爛）及び産褥熱並びに豚の胸膜性肺炎である。抗菌スペクトルは広いが、承認された有効菌種は *M. haemolytica*、*P. multocida*、*A. pleuropneumoniae*、*Fusobacterium necrophorum*、*Porphyromonas asaccharolytica* (*Bacteroides melanogenicus*) である。本薬物の製剤は筋肉内注射剤で、注射部位への刺激性が少ないといわれている。

#### 15 セフキノム(CQN)

最近承認された新しいセフェム系抗生物質（第3世代）であり、牛（搾乳牛を除く。）の肺炎を効能・効果とした注射剤が承認されている。投与経路は筋注、有効菌種は *M. haemolytica*、*P. multocida* である。

### 第2節 アミノグリコシド系抗生物質

#### 1 共通的特性

##### (1) 抗菌作用

アミノグリコシド系抗生物質は、塩基性物質のアミノ糖を主な構成単位とする抗生物質で、人畜を通じ広く使用されている。抗菌性物質の中ではこの系統は毒性が強いことで有名である。しかし、その欠点を補って余りある薬効を持つので、今でも重要な抗菌性物質の地位を確保している。その抗菌スペクトルはグラム陰性菌と一部のグラム陽性菌に及ぶ。また、ストレプトマイシン（SM）類及びカナマイシン（KM）並びにそれらの類系抗生物質は、抗菌菌に対しても強く作用し、さらに緑膿菌に抗菌作用を有するゲンタマイシン（GM）もある。しかし、レンサ球菌や腸球菌、嫌気性菌に対してはほとんど抗菌作用を示さない。

抗菌作用は細菌のリボソームの 30S サブユニットに作用して蛋白合成を阻害し、細胞膜にも障害を与えることにより殺菌的に働く（殺菌作用）が、低濃度では静菌的にも作用する。本塩基性物質は各種の酸と結合するが、動物用製剤は硫酸塩又は塩酸塩の製剤であり、水及びエタノールには溶けるが、その他の溶剤には溶けにくい、ほとんど溶けない。

##### (2) 抗菌作用と臨床応用

ア この系統の抗生物質は、濃度依存性に抗菌作用を示すため、治療に際しては、適当な間隔（通常 1 日 1～2 回）で反復投与を行い、生体内（病巣内）の有効濃度を一定の期間（通常は症状が消失してから 1～2 日後まで）維持させ、殺菌作用を持続させる必要があるとされてきた。しかし、同様に副作用も濃度に依存するため、近年、投与量を増やして 1 日 1 回投与として、その後は PAE に優れることを利用して効果の維持を期待する投薬法も広く用いられている。この投薬法では、高濃度での作用時間の短縮により副作用はむしろ軽

減されると考えられる。

イ 最近、特にグラム陰性桿菌（サルモネラ、*E. coli* 等）においては、R プラスミドによる耐性菌が増加しているので、治療に当たってはこの点に留意し、薬剤感受性試験を行う必要がある。

ウ この系統の抗生物質は、治療域と中毒域が狭いことから、有効血中濃度の維持に注意を要する。

### (3) 生体内動態と臨床応用

この系統の各抗生物質は、次のようなほぼ共通した生体内動態を示す。

ア 経口投与した場合には、各薬剤とも腸管からほとんど吸収されず、糞便とともに排泄される。腸内での不活化はみられない。したがって、経口投与による腸管感染症の治療には有効であるが、それ以外の治療には応用が限定される。

イ 注射は筋肉内に行い、静脈内投与は避ける。筋肉内注射では、腎への分布が著しく高く、24 時間後でもかなり高濃度に認められる。肺への移行性もよいが、肝への分布はやや低い。排泄は大部分が腎から、一部は胆汁から行われる。

ウ 有効濃度維持の点から、かつては1 日量を1 日に2 回以上に分けて投与することになっていた。しかし、この系統の抗菌剤は PAE が長く、薬効が濃度依存性であること、さらに低濃度でも長期間暴露すると毒性を示すことが明らかになったことから、今では、1 日1 回投与が一般的になってきた。

### (4) 副作用等

小動物や人にあっては運動障害、聴力障害及び腎障害が報告されている。運動障害は神経筋遮断作用のためで、麻酔時に呼吸困難を起こさせる場合がある。聴覚障害や腎毒性は、アミノグリコシド系抗生物質がそれぞれの器官を構成する粘膜細胞と尿細管粘膜細胞と非可逆的に結合し、機能を損なうためである。これらの副作用について、大動物でまだ十分な知見がないが、家畜に大量連続投与する場合には、十分な観察が必要である。特に腎障害があるときには、薬剤の体内蓄積に注意する必要がある。

### (5) 残留性

アミノグリコシド系抗生物質は、経口投与の場合にはほとんど吸収されないが、投与量によっては若干量の吸収が認められることもある。さらに、筋肉内注射では腎への分布度が高く、注射部位に長く残留することから、長期の休薬期間が設定されている。

## 2 ストレプトマイシン(SM)

動物用製剤としては、経口投与（粒・散剤）のみが承認されており、細菌性下痢症に有効である。本剤は飲水によく溶解して投与する。なお、SM に耐性を示す細菌は、DSM にも交差耐性を示すので、薬剤選択に当たっては注意を要する。臨床では豚抗酸菌症（飼料添加）にも用いられている。

## 3 ジヒドロストレプトマイシン(DSM)

動物用製剤としては、筋肉内注射剤（単剤と PCG との配合剤）、乳房内注入剤（PCG との配合剤）及び子宮内注入剤（PCG との配合剤）が承認されている。安定性及び使用に当たっての注意事項は SM とほぼ同様である。

#### 4 カナマイシン(KM)

安定性に優れ、水溶液の状態でも1か月以上安定である。筋肉内注射では、デキストラン、アルギン酸ナトリウム等の腎障害を起こすおそれのある血液代用剤との併用は腎障害を増強することがあるので注意を要する。また、本剤にはクラレ様作用（神経筋遮断作用）による呼吸抑制が稀に認められることから、麻酔剤や筋弛緩剤との併用は慎重に行い、静脈内には注射しないこと。

動物用製剤としては、筋肉内注射剤、乳房内注入剤(PCGとの配合剤)及び飼料添加剤(PCGとの配合剤)のほか、特殊な用法として子牛用の気管内投与剤及び豚用の鼻腔内投与剤が承認されている。

#### 5 フラジオマイシン(FRM、FM)

動物用製剤としては、泌乳期用乳房内注入剤(PCGとの配合剤)及び細菌性下痢症に対する経口投与剤（塩酸オキシテトラサイクリン(OTC)との配合剤)が承認されている。

#### 6 ゲンタマイシン(GM)

KMに類似した抗菌スペクトルを有するが、*P. aeruginosa*やプロテウスにも作用し、さらにKMやSM耐性菌にも強く作用する。人の臨床では筋肉内注射が広く応用されている。

動物用製剤としては、牛及び豚の細菌性下痢症の治療用として、経口投与剤が承認されているが、馬の臨床においても用いられている。

#### 7 スペクチノマイシン(SPCM、SPCT)

塩酸塩が飼料添加剤として、豚の胸膜肺炎に適用がある。有効菌種は*A. pleuropneumoniae*である。体内での代謝を受けず、未変化体のまま腎を介して尿中に排泄される。

#### 8 アプラマイシン(APM)

従来のアミノグリコシド系抗生物質不活化酵素に対して安定で、KMやFM耐性菌にも強い抗菌活性を有する。

動物用製剤としては、大腸菌を有効菌種として、豚の細菌性下痢症に対する経口投与剤が承認されている。

### 第3節 マクロライド系及び類系抗生物質

#### 1 共通的特性

##### (1) 抗菌作用

この系統の抗生物質は、動物用医薬品としては、主にマイコプラズマ症の特効薬として重要な意味を持つ。構造的には14員環、15員環、16員環のマクロライドがあり、主として細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合し、ペプチド転移反応を抑制することによりタンパク合成を阻害し、その結果、細菌の分裂及び増殖を阻害する（静菌作用）。抗菌スペクトルは、グラム陽性の球菌・桿菌、マイコプラズマ、リケッチア及びクラミジア（オウム病

病原体等)までに及ぶが、グラム陰性菌に対してはカンピロバクター等以外には原則として無効である。

## (2) 抗菌作用と臨床応用

ア 抗菌作用が静菌的であるため、感染部位における抗生物質の有効濃度を一定期間維持しないと、薬剤濃度低下に伴い、生残した細菌が再び増殖して病気の再発を招くことがある。しかも、その過程で細菌がマクロライド系抗生物質に耐性を獲得する可能性もある。

このようなことを防ぐためには、薬剤を適当な間隔で反復投与し、生体内(病巣内)の有効濃度を一定期間(通常は症状が消失してから1～2日後まで)維持させる必要がある。

また人体薬では、胃酸に対する安定性、血中濃度、半減期、組織移行性などについて改善されたニューマクロライド(クラリスロマイシン、アジスロマイシン等)が既に使用されている。

イ この系統のいずれかの薬剤に耐性を示す細菌は、同系統の他の薬剤にも交差耐性を示すことから、耐性菌による感染と判定されたときは、別系統の感受性を有する抗菌性物質に転換する必要がある。特に最近ではブドウ球菌やマイコプラズマに ML 耐性菌が出現しているので、注意を要する。

## (3) 生体内動態と臨床応用

ア マクロライド系抗生物質は組織移行性に優れており、血中濃度が低い場合にも、組織内濃度が血中の数倍ないし 10 倍以上にも達することがある。なかでも肺、肝への組織移行性が高い。さらに、マクロファージなどの食細胞内移行性にも優れ、細胞外濃度の 10 倍の濃度を示すこともある。排泄は主に胆汁を通して行われ、尿中排泄は比較的少ない。

イ 移行性ととともに臓器内での持続性も良好であり、特にスピラマイシン(SP)及びタイロシン(TS)が優れている。その理由の一つとして、薬剤が胆汁を通じて腸内へ排泄された後、腸管壁から再吸収(腸肝循環)され効果が持続することが挙げられる。

## (4) 副作用等

副作用として、注射時における腫脹と疼痛が認められている。また、投薬後、肝で高濃度となるため、連用時には肝障害に注意を要する。

## (5) 残留性

この系統の抗生物質は一般的に吸収性及び持続性が高いため、残留期間が長くなる傾向がある。このため、各薬剤とも、長期にわたる休薬期間が設定されている。

## 2 エリスロマイシン(EM)

マクロライド系の中でも抗菌力に優れ、感受性を有する菌種に対してはマイコプラズマを含めて今なお第一選択薬である。

動物用製剤としては、牛、豚及び馬用の筋肉内注射剤及び牛の乳房内注入剤(泌乳期乳房炎)が承認されている。いずれの製剤も1日1回投与する。乳房注入剤では吸収後主に尿中に排泄される。牛、馬、豚の呼吸器感染症、豚の豚丹毒、細菌性下痢症に適用がある。なお、肝障害のある対象畜への投薬には注意する。臨床的には子牛の中耳炎の早期治療に有効とされている。

### 3 キタサマイシン(KT、LM)

発見当初ロイコマイシン (LM) と呼ばれたが、世界的に名称を統一するためにキタサマイシン (KT) という名称が与えられた。豚の細菌性下痢症、肺炎に適用がある。経口投与剤(粒・散剤)が承認されている。

### 4 タイロシン(TS)

TS は臓器内での持続性が長いので残留に注意する必要がある。牛及び豚用の筋肉内注射剤のほかに内用剤として牛用の経口投与剤が承認されている。牛の肺炎、乳房炎、子宮内膜炎、豚の肺炎、豚丹毒、細菌性下痢症に適用がある。本剤は起炎性を有し、注射部位に腫脹や疼痛が出ることもある。

その他に豚用としてリン酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤、牛、豚用として酒石酸タイロシンを有効成分とする飲水添加剤が承認されている。

### 5 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン (アイブロシン) (AIV-TS)

タイロシンの誘導体で、経口投与剤が承認されている。豚の流行性肺炎及び慢性型増殖性腸炎に適用があり、有効菌種はマイコプラズマである。

### 6 ジョサマイシン(JM)

抗菌作用や臓器内分布等では他のマクロライド系抗生物質とほとんど同じであるが、特に肺中濃度が血漿中濃度よりも著しく高いという特徴を有する。豚のマイコプラズマ性肺炎に適用がある。経口投与剤が承認されている。腸肝循環の後、糞中に排泄される。

### 7 チルミコシン(TMS)

長期作用型マクロライドで、呼吸器感染症に効果がある。抗菌スペクトルは主にグラム陽性菌であるが、一部のグラム陰性菌と数種のマイコプラズマには活性を示す。牛用皮下注射剤、豚用飼料添加剤があり、有効菌種は *M. hyopneumoniae*、*A. pleuropneumoniae*、*P. multocida* で、肺炎に適用がある。標的器官である肺に高濃度で分布する。腸肝循環の後、主に糞中に排泄される。

また、刺激性があるので、使用者は本剤が目に入らないよう、また、皮膚に付着しないよう注意すること。接種動物では、注射部位の腫脹が出るが一過性である。ただし、ときに心毒性が見られる。牛、豚、馬への静脈内注射(豚、馬では筋注、皮下注でも)は禁忌であり、死亡することもある。

### 8 ミロサマイシン(MRM)

豚の胸膜性肺炎、マイコプラズマ性肺炎の適用がある。有効菌種はマイコプラズマ、*A. pleuropneumoniae*、*H. paragallinarum* である。散剤と液剤がある。主に胆汁と尿を介して排泄され、腸管内では大腸においてその多くが分解される。

### 9 リンコマイシン(LCM)

化学構造上はマクロライドに入らないことから、リンコマイシン系抗生物質として分類さ

れることがある。しかし、抗菌作用及び抗菌スペクトルはマクロライド系抗生物質に極めて類似しており、グラム陽性菌及びグラム陰性球菌に強く作用するが、グラム陰性桿菌、抗酸菌、真菌等には作用しない。特に LCM はペニシリン系抗生物質に耐性のブドウ球菌に作用すること、なかでも嫌気性菌にも抗菌力が大きいこと等により、化学療法効果が高く評価されている。しかし、最近では、マクロライド系耐性ブドウ球菌のあるものは LCM に対しても交差耐性を示すことが報告されているので注意を要する。

動物用製剤としては、塩酸塩が豚赤痢及びマイコプラズマ性肺炎を対象とした経口投与剤及び筋肉内注射剤として承認されている。

筋注では1時間弱で血中濃度がピークに達し、半減期は3時間程度を示す。経口投与では体内蓄積は認められず、投与後標的臓器に高濃度に分布したのち速やかに排泄される。

副作用は稀であるが、馬、反芻動物では重度の腸炎を誘発することがあるので全身性投与は避けること。臨床的には牛の症状趾皮膚炎への患部スプレー、豚増殖性腸炎の治療（筋注、飼料添加）などにも用いられている。

## 第4節 テトラサイクリン系抗生物質

### 1 共通的特性

#### (1) 抗菌作用

テトラサイクリン系抗生物質は主として増殖期の細菌に対して強く作用し、リボソームに結合して蛋白合成を阻害することによって、細菌の分裂及び増殖を阻止する（静菌作用）。静菌作用を受けた細菌は、生体防御機構（食菌作用等）の影響を受けやすくなるため、次第に殺滅される。動物のリボソームの感受性は細菌の100～1000分の1であることから選択毒性に優れる。

抗菌スペクトルは抗生物質中で最も広域であり、グラム陽性球菌・桿菌、グラム陰性球菌・桿菌、レプトスピラ、マイコプラズマ、クラミジア（オウム病病原体等）及びリケッチアにまで及ぶ。ただし、緑膿菌に対しては無効である。

この系統の欠点として、2価金属イオンとのキレート結合がある。細胞外液中に高濃度に存在するCaイオンや、飼料中や消化管内に大量に存在するMgイオンとこの抗生物質が高率に結合すると、①消化管からの吸収が悪くなる、②細菌菌体内への浸透性が悪くなり抗菌活性が低下するなどにより、本抗生物質の薬効を減じている。

#### (2) 抗菌作用と臨床応用

ア 抗菌作用が静菌的であるため、治療に際しては、適当な間隔（通常1日1～2回）で反復投与し、生体内（病巣内）の濃度を一定の期間（通常は症状が消失して1～2日後まで）維持する必要がある。

イ テトラサイクリン系統のいずれかの抗生物質に耐性を示す細菌は、同系統の他の抗生物質にも交差耐性を示すので、原因菌が耐性と判定されたときには、別系統の感受性を有する抗菌性物質に転換する必要がある。

ウ 最近、サルモネラ、*E. coli* 等腸内細菌をはじめ、多くの菌種で耐性化が進行しており、治療の際にはこの点を十分に考慮して、可能な限り投薬前に分離菌について感受性を確認することが望ましい。副作用の件と併せて、人体薬としてはあまり使われなくなっている。

### (3) 生体内動態と臨床応用

ア テトラサイクリン系抗生物質は水溶液中での安定性が悪く、特にアルカリ性物質、金属イオン、塩素等の混在下では極めて不安定である。そのため、テトラサイクリン系抗生物質の溶解に当たっては、金属器具の使用を避けるとともに、鉄、カルシウム等を含む製剤とは混合しない等、注意が必要である。

イ 脂溶性に富むことから、組織移行性、細胞内移行性に優れる。生体内分布はいずれの投与経路によっても良好であることから、通常、経口的に使用されることが多い。経口投与後2～3時間で血中濃度は最高に達し、その半減期はテトラサイクリン（TC）が9時間、オキシテトラサイクリン（OTC）が3～9時間、クロルテトラサイクリン（CTC）が5時間とかなり長い。肝臓において修飾を受けると抗菌力は減弱する。薬剤の排泄は、胆汁を介した腸肝循環の結果、その80～90%が糞便中に排泄される。一方、腎への親和性は低いことから腎障害の頻度は低い。

ウ 家畜への経口投与は、飲水添加や飼料添加で行われているが、指定用量を投与すれば、生体内の有効濃度をほぼ維持できる。ただし、重症例等で飲水欲、食欲が低下しているときには、十分な薬剤量を摂取できないことが多いため、強制経口投与又は注射による投与を行う。

エ 注射経路には、筋肉内、皮下、腹腔内、静脈内等があるが、安全性からみて静脈内注射は緩徐に注入する等、十分な注意が必要である。いずれの経路でも、薬剤は速やかに吸収され、血中濃度は1時間以内に最高値に達する。その値は一般に経口投与で同量を投与した時の値の十数倍に達し、その後も長時間持続する。

オ 全身感染症や病巣が消化管以外の部位にある場合の治療効果は、経口投与よりも注射の方が一般的に高く、また、重症例等で生体内の有効濃度を維持する必要があるときには、1日量を2回に分けて注射するとより効果的である。

### (4) 副作用等

経口投与では嘔吐、軟便、肛門周囲炎、口内炎等消化器障害が、静脈内注射では血管痛、血栓又は静脈炎の発現等が報告されている。また、筋肉内注射では、組織や粘膜を強く刺激して、時には損傷することがある。また、長期間の経口投与は、腸管内の正常細菌叢を抑制し、真菌、緑膿菌等による菌交代症を起こすことがある。

### (5) 残留性

テトラサイクリン系抗生物質は経口投与、注射のいずれの場合でも吸収がよく、各組織への分布も良好であり、また、排泄についても比較的緩やかであることから、かなり長時間にわたり残留が認められる。特に腎に障害のある場合は、残留がさらに長引くので注意する必要がある。

## 2 オキシテトラサイクリン(OTC)

現在オキシテトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリンが承認されている。

その大部分が経口的に、一部は注射剤又は乳房内投与剤として広くかつ大量に使用されてきた。抗菌作用はクロルテトラサイクリンとほぼ同様であるが、局所刺激性が最も少ないため、注射剤としても広く使用されている。

動物用製剤としては、搾乳牛を除く牛及び豚用の経口投与剤をはじめ、牛及び豚用の注射剤、子宮又は腔内挿入剤、泌乳期又は乾乳期用の乳房内注入剤等が承認されている。それぞれ水性懸濁剤、油性懸濁剤など剤型による体内動態の違いを利用して用いられている。なお、注射剤の中で溶媒に2-ピロリドン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール（マクロゴール）を用いた製剤は、持続作用型であり、搾乳牛への使用は承認されていない。

### 3 クロルテトラサイクリン(CTC)

テトラサイクリン系抗生物質の中で最も歴史が古く、広範囲の微生物に対して抗菌活性が確認された最初の抗生物質である。長年にわたって広く大量に使用されてきたことから、耐性菌も比較的高率に出現しているが、テトラサイクリン系抗生物質に感受性を示す細菌に対する抗菌力は CTC が最も優れている。

動物用製剤としては、塩酸塩が牛及び豚用の経口投与剤と牛の子宮内挿入剤が承認されている。投薬時に牛で一過性の食欲減退、下痢が見られることがある。

### 4 ドキシサイクリン(DOXY)

TC 又は OTC から化学的に誘導されたテトラサイクリン系抗生物質として、DOXY が動物用製剤として承認されている。従来のテトラサイクリン系抗生物質よりも脂溶性が高いことから組織浸透性が良く、抗菌活性も強い。さらに従来のテトラサイクリン系抗生物質と異なり2価金属イオンとキレート結合しないので、作用部位に効率よく分布でき、抗菌活性を強める原因になっている。また、キレート結合がないため、離乳飼料に混ぜて飲ませても生体内利用率が高く（約 70%）、使い易い。気管、肺などの呼吸器系器官に高濃度に分布し、*A. pleuropneumoniae* による豚胸膜性肺炎に適用を有する。臨床的にはマイコプラズマ性肺炎にも用いられている。

### 5 ミノサイクリン(MINO)

主に人体用医薬品として用いられ、動物用医薬品としての承認はないが、馬のロドコッカス感染症においては有効な薬剤であることから、臨床的に用いられている。薬剤としては DOXY に類似した性状を有し、同様の特徴を示す。

## 第5節 その他の抗生物質

### 1 コリスチン(CL)

CL は鎖環状ペプチド系抗生物質で、グラム陰性桿菌（プロテウス属を除く）に対し、強い抗菌活性を示すが、グラム陽性菌には無効である。抗菌作用は、細菌細胞質膜の合成阻害である（殺菌作用）。CL は一般に腸管から吸収されにくく、その分布は消化器官及びその内容物に限局して作用が維持される。したがって、大腸菌などのグラム陰性桿菌による消化器感染症に対しては、経口投与が効果的であり、血液及び主要臓器には移行しないことから、可食部位への残留の懸念もない。

牛及び豚の下痢症に適用があり、硫酸コリスチンの経口投与剤が承認されている。有効菌種は大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、緑膿菌である。

腸内細菌叢を形成する微生物に対して抑制作用が比較的弱いという特徴がある。

ポリペプチドであることから胃酸で分解されやすい。飲水投与時には用時調製とし、稀にみられるショック症状に注意すること。

## 2 ビコザマイシン(BCM、BCZ)

BCM は、化学構造上類例のない特殊な抗生物質で、ペプチド系抗生物質に分類されることもある動物専用薬である。BCM は、グラム陰性桿菌の一部にのみ抗菌活性を有し、その抗菌作用は菌体隔壁の合成阻害とされている(殺菌作用)。経口投与により吸収されにくく、毒性も低いいため、細菌性消化器感染症の防除に効果的とされている。

動物用製剤としては、牛及び豚の細菌性下痢及び肺炎を対象とした筋肉内注射剤と経口投与剤が承認されている。腸内細菌叢を形成する微生物に対して抑制作用が比較的弱いので、大腸菌症に対して有用であるとされている。交差耐性を示さず、他の系統の抗菌剤の耐性菌に対しても抗菌活性を有する。

## 3 ホスホマイシン(FOM)

分子量が著しく小さく化学的構造も簡単かつ特徴的で、現存するいずれの抗生物質群にも属さない異色なものとされている。また、その構造から抗原性が低く、アレルギー性の副作用が出にくい。抗菌作用は、細胞壁の合成阻害で殺菌的に働く(殺菌作用)。抗菌スペクトルは比較的広く、グラム陽性菌や陰性菌のみならず、*P. aeruginosa* にも抗菌活性を有し、特に腸内細菌のサルモネラに対しては強い抗菌力を示すことが知られている。さらに、アミノグリコシド系やβ-ラクタム系抗生物質との併用により相乗効果が認められる。組織移行性は良好で、他剤との交差耐性もない。また、FOM は安定性に優れ、毒性及び副作用についても特に問題はないものと考えられている。

動物用製剤としては、カルシウム塩が牛の大腸菌性下痢及びサルモネラの治療用経口投与剤として、ナトリウム塩が牛のパスツレラ性肺炎治療用の静脈内注射剤が承認されている。注射剤では主に尿中に排泄され、糞中への排泄はほとんど見られない。

## 4 ナナフロシン(NNF)

主にグラム陽性菌、マイコプラズマ及び皮膚糸状菌に対して抗菌活性を有する。抗菌作用に関しては、RNA 及び DNA の合成阻害と蛋白合成の抑制等が報告されている(殺菌作用)。

動物用製剤としては、牛の皮膚糸状菌症に対する外用剤が承認されている。

## 5 チアムリン(TML)

抗菌作用等がマクロライド系抗生物質に類似した、フマル酸チアムリンを主剤とする半合成抗生物質である。抗菌作用はリボソームと結合して蛋白合成を阻害し、静菌的に作用する(静菌作用)。TML は豚赤痢の原因菌である *Brachyspira hyodysenteriae* に対して強い抗菌活性を示すほか、マイコプラズマやヘモフィルス感染症にも効果的とされている。しかし、TML をモネンシン、サリノマイシン等、ポリエーテル系抗生物質と同時に投与すると体重の減少等、有害作用の出現が報告されているので、それらとの併用は避ける。

動物用製剤としては、豚に対する筋肉内注射剤及び経口投与剤が承認されている。

粘膜刺激性があり、排泄物との接触で皮膚炎を起こすことがあるので、マスク装着、手洗い励行が望ましい。

## 6 バルネムリン(VML)

本剤は豚専用の抗生物質で、豚赤痢、豚マイコプラズマ性肺炎、慢性型豚増殖性腸炎に適応がある経口投与剤（粒・散剤）として承認されている。動物専用薬であり、類似製剤が少ないことから交差耐性出現の可能性が低いと考えられる。有効菌種は *B. hyodysenteriae*、*M. hyopneumoniae* である。主に糞中に排泄される。

副作用として、本剤使用により、スカンジナビア諸国において、嗜眠、抑うつ、紅斑、浮腫、発熱、運動失調、食欲不振又は疼痛等が報告されている。この副作用は純血のデンマークランドレース及びスウェーデンランドレース種とその交配種に関連して発生している。

また、本剤はポリエーテル系抗生物質との併用により、重篤な副作用が発生する恐れがあるので、併用を避けること。

## 第6節 合成抗菌剤

### 1 サルファ剤

サルファ剤には極めて多くの種類があり、現在、動物用として主に持続性のあるものが使用されている。しかし、近年、多くの菌種で耐性率が極めて高くなっており、用途は限定されている。

#### (1) 共通的特性

##### ア 抗菌作用

サルファ剤は、細菌の代謝に必要な葉酸の前駆体であるパラアミノ安息香酸に競合、拮抗することにより葉酸の合成を阻止し、その結果、細菌の増殖を阻止する（静菌作用）。抗菌スペクトルは比較的広いが、抗菌力は他の有効な抗菌性物質よりもやや低い。トキソプラズマ病、コクシジウム病等にはなお有効である。

##### イ 抗菌作用と臨床応用

(ア) 抗菌作用が静菌的であるため、他の静菌作用を示す抗菌性物質の場合と同様に、治療に際しては、生体内（病巣内）の有効濃度を一定期間維持させる必要がある。

(イ) 耐性菌が出現すると、他のサルファ剤にも交差耐性を示すので、他の系統の抗菌性物質を選択する必要がある。特に最近、サルモネラ、*E. coli* 等の腸内細菌やパストレラ、その他の菌種についてもサルファ剤に対して耐性を有するものが著しく増加しているので注意を要する。

(ウ) サルファ剤は抗菌力に限界があり耐性発現もあるので、現在は単独での使用は、コクシジウム病の時以外は少なくなり、葉酸拮抗剤と併用したいいわゆる強化サルファ剤（ST 合剤等）の使用が主流になっている。

##### ウ 生体内動態と臨床応用

動物用サルファ剤の生体内動態と臨床応用に関する留意点は次のとおりである。

(ア) 注射後における血中濃度の持続性は、一部のものを除き 24 時間以上と長い。また、全般に体内各組織（特に腎）への分布もほぼ良好である。乳汁中への移行も認められ、特に

静脈内注射の場合には、血中濃度の数分の一に達する。排泄は腎を経て行われ、この排泄の速さは動物によって異なり、牛にあっては比較的早い、豚（特に子豚）にあっては緩慢である。

- (イ) 経口投与による吸収は良好であり、その最高血中濃度は、同量を皮下注射した場合のほぼ2分の1程度まで上昇する。

ただし、血中濃度が最高に達する時間は、牛以外の動物では4～6時間後であるのに対して、牛では一般的に遅く、12～20時間後とされていることから、牛の急性感染症の治療にはサルファ剤の経口投与法は適さない。

#### エ 副作用等

現在、家畜に応用されている本系統の薬剤では、副作用は比較的少ないとされているが、高濃度液では急速な静脈内注射により呼吸困難と虚脱を起こすことがある。また、長期間連続投与すると、蓄積により腎障害を起こすおそれがある。その他に血液障害、発疹等を起こすことがある。

#### オ 残留性

この系統の薬剤は一般に体内への吸収と分布度が高く持続性がよいため、特に注射後の残留期間が比較的長くなる。

### (2) スルファジメトキシシン(SDMX)

動物用製剤としては、牛、馬、豚用注射剤と豚用経口投与剤が承認されている。抗コクシジウム剤としては牛でも用いられている。

注射の場合、血中濃度の持続は24時間以上なので、通常1日1回の投与でよく、それ以上投与回数を増やすと副作用を起こすおそれがある。また、2日以降は1日目の半量とする。

主に尿中に排泄される。

### (3) スルファモノメトキシシン(SMMX)

動物用製剤としては、牛、馬、豚用の注射剤と経口投与が承認されている。注射後における血中濃度の持続は24時間以上なので、通常1日1回の投与でよい。主に尿中に排泄される。

## 2 サルファ剤と葉酸拮抗剤との配合剤（強化サルファ剤）

サルファ剤と葉酸拮抗剤、それぞれ異なる作用点において細菌の葉酸代謝を阻害し、相乗的に抗菌力を示す。抗菌スペクトルは広く（緑膿菌、嫌気性菌には無効）、交差耐性も見られない。組織移行性は良く、持続性も高いが、葉酸拮抗剤のトリメトプリム(TMP)は実験動物での催奇形性が知られていることから、使用に当たっては注意を要する。

### (1) サルファ剤・TMP配合剤(ST合剤)

TMPは細菌のジヒドロ葉酸還元酵素を特異的に阻害する作用を持つ。このため、サルファ剤と配合すると、抗菌力が相乗的に増強され、殺菌的作用を発揮する場合も起こる。また、耐性菌が出にくくなる。このため、動物用製剤として以下のような配合剤が開発、承認されている。

#### ア スルファメトキサゾール(SMX)・TMP(5:1)配合剤

経口投与剤が承認されており、豚の大腸菌性下痢、豚の胸膜肺炎に適用がある。

#### イ スルファジメトキシシン(SDMX)・TMP(9:1)配合剤

経口投与剤が承認されており、子豚の大腸菌性下痢症に適用がある。主に尿中に排泄される。

ウ スルファクロルピリダジンナトリウム(SCPD-Na)・TMP (5 : 1) 配合剤

エ スルファドキシン(SDOX)・TMP 配合剤

注射剤（筋注）が承認されており、豚の細菌性下痢症、ヘモフィルス感染症に適用がある。

これらは共通して次のような特徴を示す。

- (ア) 配合されている **SMX**（他のサルファ剤も同じ）は、前述したように細菌の代謝にとって必要な葉酸の前駆体であるパラアミノ安息香酸に拮抗するのに対して、**TMP** の抗菌作用は、同じ代謝系のうちで次の段階に関する葉酸合成酵素に拮抗することにより、細菌の発育を阻止する。そこで、**SMX** と **TMP** とを配合して使用すると、細菌の葉酸合成系を二重に阻止して協力し合うことから、相乗作用を示し、それぞれの単独使用時より抗菌力が著しく増強されるのみでなく、殺菌作用を示すようになる。この **TMP** 配合剤の抗菌スペクトルは、グラム陽性菌からグラム陰性菌の大部分にわたり、かなり強い抗菌力を示す。
- (イ) この配合剤を飼料添加により継続的に投与すると、二つの薬剤の血中濃度はそれぞれ投与 6 時間後に最高となり、それ以後の投与期間中、両薬剤は治療に必要な一定濃度を保持する。体内各組織への分布もほぼ良好である。
- (ウ) 副作用は常用量の 10 倍を 7 日間投与しても認められないが、実験動物では催奇形性が認められている。
- (エ) 残留期間はあまり長くない。なお、**SMX** 以外のサルファ剤と **TMP** 配合剤の性状も上記と大きな違いはないが、残留期間の長いものもある。

## (2) サルファ剤・オルメトプリム(OMP)配合剤

**OMP** もジヒドロ葉酸還元酵素阻害作用を持ち、サルファ剤との配合で相乗的な抗菌作用を発揮する。動物用医薬品としては **SMMX**・**OMP** の配合剤が開発承認されている。

ア **SMMX**・**OMP** (3 : 1) 配合剤

経口投与剤；豚の大腸菌性下痢、萎縮性鼻炎、細菌性肺炎、牛のパスツレラ性肺炎、コクシジウム病

- (ア) **OMP** の拮抗作用は **TMP** と同様で、配合意義も同じである。この配合剤の抗菌スペクトルは、グラム陽性菌のブドウ球菌、グラム陰性菌のヘモフィルス、パスツレラ、*E. coli*、サルモネラ及びボルデテラに有効である。その抗菌力は前記の **SMX**・**TMP** 配合剤と大きな差はない。
  - (イ) この配合剤の強制経口投与後の両剤の血中濃度は 4 ～ 6 時間後に最高となり、**OMP** は 24 時間で消失するが **SMMX** は 48 時間まで持続する。なお、実際に応用する際の投与方法は、飼料添加により行われる。本剤の体内分布も **SMX**・**TMP** 配合剤と大差はない。
  - (ウ) 残留期間はあまり長くない。
- (3) スルファジメトキシン(SDMX)・ピリメタミン(PYR)配合剤

**PYR** は原虫のジヒドロ葉酸還元酵素を阻害する作用により原虫の葉酸代謝を阻害する。サルファ剤との配合により、相乗的な抗原虫作用を発揮する。しかし、**PYR** のジヒドロ葉酸還

元酵素阻害作用の特異性は低く、大量投与すると哺乳動物の葉酸代謝にも影響を与える。特に妊娠母豚での催奇形性は有名である。

SDMX と PYR の配合散剤が、豚のトキソプラズマ病に適用がある。

### 3 キノロン系合成抗菌剤（オールドキノロン系）

この系統の薬剤は、かつてはその基本構造からピリドンカルボン酸系と呼ばれていたが、近年、化学構造が複雑化した薬剤の増加に伴い、最近ではキノロン系と呼ばれることが多い。その作用機序は、DNA の合成を阻害（DNA の複製反応に重要な DNA ジャイレーズの阻害）して、殺菌的に作用する。現在、動物用製剤として用いられているものにはナリジクス酸(NA)とオキシリン酸(OA)がある。NA では強制経口投与剤（子牛の大腸菌性下痢用）、また、OA では経口投与剤（子牛や豚の *E. coli*、サルモネラ等による細菌性下痢、豚のパスツレラ性肺炎等）がある。

#### (1) ナリジクス酸(NA)

1962 年に最初のキノロン系合成抗菌剤として開発された。

抗菌作用は細菌の核酸合成を阻害し、殺菌的である。抗菌スペクトルはグラム陰性菌に限られるが、これらの細菌に対する抗菌力は比較的強い。一方、本剤はグラム陽性菌にはほとんど無効である。

経口投与後の体内吸収性はよく、血中濃度が上昇するが、腎及び肝以外の臓器へは移行しにくい。比較的早く代謝を受けて尿中に排泄される。副作用はほとんど認められない。

#### (2) オキシリン酸(OA、OXA)

上記 NA と類似の化学構造を有する。抗菌作用も同様であるが、抗菌力が NA より強く、ブドウ球菌にもある程度有効である。経口投与後の体内吸収等は NA とほぼ同等である。上記用法に加えて強制経口投与剤ではパスツレラ性肺炎の予防目的での使用の承認を有する。

### 4 フルオロキノロン系合成抗菌剤（ニューキノロン系）

従来のキノロン系合成抗菌剤の構造にフッ素（フルオロ基）を導入し、組織浸透性と抗菌活性を上げた合成抗菌剤で、各種の細菌感染症に広く使用されている。具体的にはノルフロキサシン(1980)以降に開発されたものを指す。抗菌スペクトルがグラム陽性菌からグラム陰性菌、マイコプラズマにわたり、抗菌力は強い。経口吸収性も良好で、あまり代謝されずに尿中に排泄される。また、組織移行性にも優れ、各臓器に広く分布し、有効濃度を比較的長く持続できることなどの優れた特色を備えている。その殺菌作用は用量依存性で、グラム陰性菌に対しても比較的長い PAE を示す。排泄はほとんどが腎排泄型であるが、胆汁に排泄され腸肝循環により効果が持続するものもある。

この系統の合成抗菌剤はいずれも細菌細胞の DNA ジャイレーズ（細胞分裂時に染色体を解き折りたたむための酵素）を阻害することにより殺菌的な作用をもつ。しかし、哺乳動物は DNA ジャイレーズは利用していないので、選択毒性は高い。

一方、フルオロキノロンは人の経口用合成抗菌剤の主流となる重要抗菌剤でもあるため、畜産領域での使用により耐性菌発現により人用のフルオロキノロン製剤の寿命を短くすることと、安定な化合物で、多くが環境中でほとんど分解されないため、環境汚染が懸念されている。これらの理由により、第一次選択薬としての使用は差し控えることが望ましい。

非ステロイド系抗炎症剤との併用で中枢毒性が出るといわれているが、これは限られた薬物同士の組み合わせの場合に起こり、実際に家畜でのこの中毒は稀であろう。

家畜用はほとんどが筋肉内注射剤だが、いずれの製剤も程度の差はあれ注射部位に刺激反応を起こす。また、腎疾患動物への過剰投与で中枢神経性毒性が見られることがある。

現在、日本で牛と豚に適応症が承認されているのはエンロフロキサシン (ERFX)、オルビフロキサシン (OBFX)、ジフロキサシン (DFLX)、ダノフロキサシン (DNFX) 及びノルフフロキサシン (NFLX) である。いずれの有効成分も基本的には大差はないが、製剤によって承認を得た項目にはかなりの差がみられる。これらの注射剤では共通して、副作用として、注射部位の腫脹が認められる。また、一般的にフルオロキノロン剤はオールドキノロン剤耐性菌には有効であるが、他のフルオロキノロン剤耐性菌には交差耐性を示す。当初、耐性菌は出現しにくいと考えられていたが、使用量の急増に伴い多くの菌で耐性菌が出現してきている。

#### (1) エンロフロキサシン(ERFX)

動物専用で、現在も多くの菌種に高い有効性を維持していることから、フルオロキノロン剤の中では最も広く使用されている。牛用及び豚用の注射剤及び牛用の強制経口投与剤が承認されている。また、注射剤には、長期持続型もある。これは従来の注射剤を3倍投与して、ワンショットの投与で治療を全うする目的の製剤である。注射時の局所の痛みや刺激を和らげるため、植物性高分子が配合してある。注射剤の適応症は牛の肺炎と大腸菌性下痢、豚の胸膜肺炎と大腸菌性下痢、強制経口投与剤では牛の肺炎である。有効菌種は *Mycoplasma bovis*, *M. bovirhinis*, *Ureaplasma diversum*, *P. multocida* 及び *E. coli* である。

胆汁中にある程度未変化体のまま排泄されるため、腸肝循環による効果が期待できる。最終的には尿、糞中共に未変化体として排泄される。国外では馬において注射剤(5 mg/kg, iv, または im)又は経口投与剤(5~7.5 mg/kg)が用いられており、筋肉内注射は副作用が少ないとされている。しかし、関節軟骨の障害例があるため、子馬への投与は禁忌。

#### (2) オルビフロキサシン(OBFX)

食用動物で承認されている適応症は、牛の細菌性肺炎、大腸菌性下痢、豚の胸膜性肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢で、投与経路は筋肉内注射である。有効菌種は *P. multocida*, *M. haemolytica*, *A. pleuropneumoniae*, *M. bovirhinis*, *M. hyopneumoniae* 及び *E. coli* である。主要臓器への移行性は良く、最終的にはその多くが尿中に代謝されずに排泄される。馬では国外で経口投与剤(2.5 mg/kg)としての使用例がある。

#### (3) ジフロキサシン(DFLX)

承認されている適応症は豚の細菌性肺炎で、投与経路は飲水である。製剤は塩酸塩が用いられている。有効菌種は *A. pleuropneumoniae* 及び *P. multocida* である。生体内利用率は約70%程度で、その後多くが糞中に排泄される。

#### (4) ダノフロキサシン(DNFX)

承認されているメシル酸塩製剤の適応症は、牛と豚の肺炎で、投与経路は筋肉内注射である。有効菌種は牛の *P. multocida*, *M. haemolytica*, *M. bovis* 及び *M. bovirhinis*, 豚の *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* 及び *Haemophilus parasuis* である。組織移行性(特に呼吸器系組織)への移行性に優れ、しばしば血中濃度の数倍に達する。

## (5) ノルフロキサシン(NFLX)

承認されている適応症は、豚の胸膜性肺炎と細菌性下痢で、飼料添加剤である。有効菌種は *E. coli*、*P. multocida* 及び *A. pleuropneumoniae* である。エンロフロキサシンほど抗菌スペクトルは広くない。近年、薬物動態特性や抗菌スペクトルに優れた他のフルオロキノロン剤の台頭により使用頻度はそれほど高くない。

## 5 チアンフェニコール(TP)・フロルフェニコール(FFC、FF)

### (1) チアンフェニコール(TP)

化学的に合成された抗菌性物質であるが、基本的な化学構造はクロラムフェニコール(CP)と同一で側鎖の一部が異なるだけである。TP の抗菌作用は CP と同様に蛋白合成を阻害し、静菌作用を示す。抗菌スペクトルも CP と同様に、グラム陽性菌からグラム陰性菌までの広範囲にわたる。抗菌力は菌種にもよるが、CP と同等か若干劣る。マイコプラズマに対する抗菌力もあるが、マクロライド系抗生物質よりは劣る。一方、TP の生体内における吸収、分布、血中濃度等は CP より優れているといわれている。現在、注射剤（牛、豚、筋注）と経口投与剤（豚）が承認されている。注射後の血中濃度の持続は 12 時間以内なので、1 日量を 2 回に分けて投与する方がよい(特に重症例の場合)。経口投与による吸収、組織移行性、胆汁への移行性は良く、肝で不活化されにくいことから効果は 12 時間は持続する。各組織への分布は血中濃度と同等か、又はそれ以上となる。排泄は腎から行われる。また、尿中にも活性を維持したまま排泄されるため、尿路感染症に有効である。副作用として、稀に一過性の下痢を起こすことがある。また、長期間の投与により造血機能障害を起こすことがある。残留期間はやや長い。注射剤は牛の細菌性肺炎、豚の胸膜肺炎に承認があり、有効菌種は *P. multocida*、*M. haemolytica*、*A. pleuropneumoniae*、*M. bovis*、*U. diversum* である。経口投与剤は豚の肺炎に承認があり、有効菌種は *Staphylococcus*、*Streptococcus*、*Corynebacterium*、*Pasteurella*、*Haemophilus*、*Mycoplasma* である。

### (2) フロルフェニコール(FF)

CP 誘導体でフッ素を導入した合成抗菌剤である。広域スペクトル、長期作用型で 2 日に 1 度の投薬でよく、呼吸器感染症に有効である。TP よりも組織移行性は良く、TP との間に交差耐性はないことになっている。牛豚用の注射剤及び豚用経口投与剤がある。牛では承認を受けている有効菌種は *P. multocida*、*M. haemolytica*。承認を受けている適応症は細菌性肺炎で、近年、牛の呼吸器疾患の治療に広く用いられている。豚では *A. pleuropneumoniae*、適応症は胸膜性肺炎である。副作用は一過性の下痢と食欲不振で、安全性の確認がないから、妊娠動物には投与しない方がよい。注射部位に軽度の腫脹が起こる。投与後、血中、各臓器に高濃度に分布するが、残留期間は長くなく、多くが尿中に排泄される。

## 6 スルファモイルダブソン(SMD)

豚用の注射剤と経口投与剤がある。承認されている適応症はトキソプラズマ病の治療（注射剤）と予防（経口投与剤）である。注射剤の使用禁止期間は 30 日間と長い。

## 7 トルトラズリル

アイメリア属原虫によるコクシジウム病の発症防止を効能効果とする抗原虫剤で、唯一

*Isospora suis* による哺乳子豚のコクシジウム病の発症防止目的での使用が承認されている。本剤は、トリアジントリオン誘導体の一つで、コクシジウム原虫の宿主細胞内寄生ステージ全般にわたって広く殺滅効果を示すことから、既に欧州等で広く使用されている。国内での用法としては3月齢以下の牛及び7日齢以下の豚に単回、経口投与で有効とされている。

## 第6章 主な抗菌性物質適応症における標準的使用法

本章では、家畜ごとに主要な抗菌性物質適応症における標準的使用法について述べる。原則として現時点で家畜共済薬価基準表に収載された薬剤を、その用法・用量、効能・効果に従って記載した。したがって、ここに記載のない薬剤であっても、当該疾病に対して無効ということではなく、記載された薬剤と同一系類の薬剤は、基本的に効果があると考えてよい。また、各種細菌の薬剤感受性は農場や地域によって異なる可能性も高く、症例の原因菌がここに記載された薬剤に耐性であることが明らかな場合は、感受性を示す他の薬剤を選択すべきである。

抗菌性物質の使用に当たっては、その抗菌スペクトル、吸収、排泄、持続性並びに生体内分布についてよく理解しなければならない（第1及び第5章で記述）。また、ポジティブリスト制を遵守し、畜主に対しては文書などにより家畜及び畜産物の出荷制限期間を明示しなければならない。特に、屠畜場への搬入のほか、市場での売買や牧野への放牧など家畜の移動を伴うことが予想される場合には、その指示が的確に伝達されるよう、一層の配慮が必要である。

抗菌性物質の長期連用は、細菌の薬剤耐性化や菌交代による真菌感染症を引き起こす可能性がある。第3章で述べた慎重使用の観点からも、抗菌性物質は必要な期間で可能な限り短期間、適切な用法と用量で使用する。また、近年開発された第3世代セフェム系やフルオロキノロン系などの新しい薬剤の使用は、耐性菌出現の抑制及び経済性の面から、第一次選択薬が無効な場合、若しくは薬剤感受性試験の結果によって他に有効な薬剤がないことが明らかな場合に限るべきである。

一方、病傷事故の給付は「家畜共済の事務取扱要領及び事務処理要領について」、「家畜共済の病傷事故給付基準」などに基づいて行われるものであり、ここに記載した抗菌性物質の適用のすべてが給付されるものではない。例えば、予防的な使用や潜在性疾患の治療に使用した場合などは給付されない。また、経済性を考慮した薬剤選択が不可欠であり、同等の効果が期待できる場合には安価なものを使用することが望ましい。

また、投与量は特に記載のない場合1日1回のもので、配合剤は合計力価又は製剤としての容量である。抗菌性物質の略号については、巻頭の系統別品目・略語一覧表及び品目・略語一覧表（アルファベット順、五十音順）を参照されたい。

## 第1節 成牛

### 1 呼吸器病

#### (1) 気管支炎、肺炎

一般に、成牛は子牛に比べ各種病原体に対する抵抗力が強いため、気管支炎・肺炎の発生頻度は高くはない。成牛の細菌性（マイコプラズマを含む）気管支炎・肺炎の治療は子牛のそれに準じて行う。成牛で集団発生する場合、その牛群への新しい病原体の侵入が疑われるので、ウイルスも含めた原因の検索を怠ってはならない。特に、大規模肉用牛農場のように導入の機会が多い場合は、病原体侵入の危険性は一段と強まる。このような農場においては、可能な限り原因菌の薬剤感受性試験を実施し、適切な抗菌性物質を選択投与すべきである。

#### (2) 化膿性肺炎（肺膿瘍）

関節炎や乳房炎など他の化膿巣から血行性に肺に転移することにより引き起こされる。また、肉用牛では治療を繰り返した慢性肺炎から移行する例が散見される。成乳牛では免疫能が低下する分娩などを契機として発症することも多い。通常は ABPC などのペニシリン系やセフェム系を投与するが、ほとんどの場合で完治させることは難しい。

### 2 消化器病

#### (1) 口内炎

物理的、化学的刺激あるいは感染が原因で発生する。物理的原因としては、口腔粘膜の機械的刺激（先鋭な異物、粗硬な飼料、乱暴な口腔検査や薬剤などの経口投与等）、温熱的刺激など、化学的原因としては、薬物、変敗飼料、有毒植物などがある。感染性口内炎は、ウイルス、細菌（*Fusobacterium necrophorum*、*Dermatophilus congolensis*、*Actinobacillus lignieresii*）、真菌などによって起こる。

治療は原因の除去を第一とし、次いで口腔内を刺激の少ない消毒薬などで洗浄後、複方ヨードグリセリン溶液や2%ポビドンヨード液を塗布する。また、潰瘍や壊死部はヨードチンキなどを塗布する。深部感染を起こしたり、発熱などの全身症状を呈する重症例には、PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg、ABPC 3～10 mg(力価)/kg などを筋肉内注射(筋注)する。

#### (2) 外傷性（創傷性）胃横隔膜炎

金属性異物などが第二胃壁に刺入した損傷部から種々の細菌が感染して発生する。第一胃切開、胃内金属異物除去器、永久棒磁石投与などにより刺入した異物を除去した後、MC 0.02～0.05(搾乳牛は 0.04) mL/kg の筋注、OTC 2～10mg(力価)/kg の静脈内注射(静注)、筋注、皮下注射(皮下注)又は腹腔内注射、ABPC 3～10mg(力価)/kg の筋注、CEZ 5 mg(力価)/kg の筋注または静注、KM 5～10mg(力価)/kg の筋注などを行う。原因菌の同定と薬剤感受性試験は腹水を材料として行うことができる。

異物の刺入や感染が胸腔に達したり、広範に及んだ場合や、心膜炎、胸膜炎、脾炎、肝炎などを引き起こした場合は予後不良である。

#### (3) 腸炎

成牛の腸炎は、子牛と異なり非感染性の場合が多い。集団発生例を除けば原因を特定する

のは困難なことが多い。発熱がみられたり、止瀉剤や健胃整腸剤等の治療によっても治癒しない場合は、OTC 2～10mg(力価)/kg の静注、筋注又は皮下注、KM 5～10mg(力価)/kg の筋注、ABPC 3～10mg(力価)/kg の筋注、CEZ 5 mg(力価)/kg の静注又は筋注などを行う。

成牛の細菌性腸炎で、近年最も重要なものはサルモネラによるものであるが、これについてはサルモネラ症の項で詳述する。また、牛群で次々と発症する場合にはコロナウイルス感染症が疑われるので、その際には詳細な検査が必要である。

#### (4) 腹膜炎

牛の原発性腹膜炎は極めてまれであり、ほとんどは外傷性胃横隔膜炎や分娩に伴う生殖器からの感染に继发した二次的なものか、開腹手術時の汚染など医原性のものである。原因菌は多岐にわたるため、腹水の細菌学的検査により抗菌性物質を選択することが望ましいが、不明な場合は外傷性胃横隔膜炎に準じて抗菌性物質を投与する。

第四胃変位整復等の開腹手術は牛舎内で行われることが多く、術部（腹腔内を含む）にはグラム陰性菌を含むさまざまな病原菌が落下する危険性が高い。そのため、術後感染症予防を目的として、術直前に広域抗菌スペクトルの PCG-K5,000 単位/kg や ABPC-Na 6～8 mg(力価)/kg、ABPC-CX 配合剤 8～12mg(力価)/kg を静注し、開腹時に抗菌性物質の血中濃度を高い状態にしておく方法も取られている。

### 3 泌尿器病

#### 腎炎、膀胱炎

最も一般的な原因は、牛の尿路コリネバクテリウム (*Corynebacterium renale*, *C. pilosum*, *C. cystitidis*) である。これらの菌は、健康牛の外陰部、膣前庭、包皮腔などからも分離されるが、妊娠、分娩などのストレスにより上行性に感染すると考えられている。*C. renale* と *C. cystitidis* は病原性が強く、*C. pilosum* は病原性が弱いとされている。無菌的に採取した尿沈渣の好気培養により容易に診断できる。この他、*Arcanobacterium pyogenes*、*Escherichia coli*、ブドウ球菌、レンサ球菌などが検出されることもあるが、コリネバクテリウムとの混合感染で病勢を悪化させている場合が少なくない。

コリネバクテリウムによる腎炎では、通常、PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg の筋注、MC 0.02～0.05(搾乳牛は 0.04) mL/kg の筋注、SDMX 20～50mg/kg の静注又は筋注（2回目以降半量）が有効であるが、耐性菌も稀ではないので薬剤感受性試験を実施することが望ましい。根治には早期の確定診断と治療開始が不可欠である。多くの例では3～5日間の抗菌性物質投与により臨床症状は消失するが、症例によっては5～7日間の投与が必要な場合もある。また、再発するものもあるので、2週間目に尿検査を実施して治癒判定を行うべきである。

コリネバクテリウム以外による尿路感染症では、薬剤感受性試験の結果に従い腎排泄型の抗菌性物質を選択するが、アミノグリコシド系など腎毒性がある薬剤は避ける。

### 4 生殖器病

#### (1) 包皮灸

雄（又は去勢）牛の包皮腔内には様々なウイルス、マイコプラズマ、細菌、真菌、原虫が常在しているが、これらが何らかの誘因によって感染して包皮灸あるいは亀頭包皮灸を発症

する。臨床症状を呈する以前の尿石症（結石細粒の付着）や衛生的に劣悪な飼養環境などが有力な誘因となる。

治療は局所の清潔が第一であり、微温湯などで洗浄し必要に応じペニシリン系やテトラサイクリン系を適用する。

## (2) 子宮内膜炎

感染性子宮内膜炎の原因は、*Brucella melitensis* biovar Abortus、*Campylobacter fetus*、*A. pyogenes*、*E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、ブドウ球菌、レンサ球菌などの細菌のほか、カンジダなどの真菌、*Trichomonas foetus*（原虫）である。このうち、*B. melitensis* biovar Abortus、*C. fetus*、*T. foetus*によるものは伝染性であり、法定伝染病あるいは届出伝染病に指定されている。

伝染性以外の細菌による子宮内膜炎には、子宮洗浄後に2%ポビドンヨード液 50mL、PCG 20万～40万単位とDSM 200～400mg（力価）の配合剤、ABPC 500mg（力価）などの子宮内注入が行われるが、無菌的に採取した子宮洗浄液あるいは子宮外口からの漏出物の培養検査により、原因が細菌性であること及びその薬剤感受性を確認し、耐性のない抗菌性物質を選択することが望ましい。

牛の子宮内膜炎は、従来リピートブリーダーの主要な原因と考えられてきたが、現在では胎盤停滞や産褥期の子宮炎を起こしたものの以外、それほど大きな問題ではないともいわれている。したがって、リピートブリーダーの原因が細菌性子宮内膜炎であることを確定診断しないままの、根拠に乏しい抗菌性物質の子宮内注入は無益である。

## 5 泌乳器病

### 乳房炎

乳房炎の主な原因は細菌であり、その他真菌やマイコプラズマ、藻類の感染によるものも稀にみられ、非感染性の乳房炎はほとんどない。

乳房炎の原因菌は主として感染分房内に存在し、それを含む乳汁が付着した器具類、手指などを介して他の分房や牛に感染が移行する伝染性のものと、主として牛を取り巻く環境に存在し乳頭口から侵入する環境性のものとに大別される。また、病原性が比較的強く、乳房内感染により発症しやすい **major pathogen** と、病原性が比較的弱く発症には牛の栄養状態、神経あるいはホルモン支配、体質、乳房や乳頭の損傷など生体側の誘因の関与が一層必要な **minor pathogen** とに分類される。感染菌種によって症状や病性も異なることが多く、これらの関係を表6-1に示した。

このように原因は多岐にわたるため、乳汁の培養検査による原因菌の同定と薬剤感受性試験を必ず行うべきである。しかし、急性あるいは甚急性乳房炎の場合、検査結果を待って治療を開始する時間的余裕はないので、取りあえずその臨床所見あるいは当該農家で過去に発生している乳房炎の原因菌及びその薬剤感受性の動向から、有効と思われる抗菌性物質を推定して投与する。この場合、基本的に同一抗菌性物質の3～5日間投与を1クールとして実施すべきで、早期中止や長期連用は好ましくない。

一方、不適切な搾乳技術（手順）や衛生管理は、原因菌の乳房内感染を容易にすると同時に、治療効果を著しく阻害する。非臨床型（潜在性）乳房炎が蔓延していたり、難治性乳房炎が多い農場などでは、薬剤応用と併せて搾乳衛生の観点からもアプローチする必要がある。

以下に、原因菌別の乳房炎の治療について述べるが、具体的に薬剤名を挙げてある場合であっても、その薬剤が有効であるとは限らないため、常に地域あるいは農家における乳房炎原因菌の薬剤感受性の動向を把握し、適切な薬剤を選択すべきである。特に、過去の抗菌性物質の使用量や臨床効果に関する情報は治療に重要な示唆を与えることから、積極的に活用すべきである。また、乳房炎の治療に承認された抗菌性物質（注射剤及び乳房注入剤）は多岐にわたるため、特別な場合を除き投与量と投与経路は記載しない。これらは、承認された（添付文書に記載された）用法及び用量に従って投与する。

表 6－1 乳房炎の主な原因菌と病性

| 原 因 菌                                                                                                   | 病 性 |    |    |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|----|-----|
|                                                                                                         | 甚急性 | 急性 | 慢性 | 潜在性 |
| 伝染性                                                                                                     |     |    |    |     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> *                                                                          | +   | +  | +  | +   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> *                                                                       | －   | －  | －  | +   |
| マイコプラズマ                                                                                                 | －   | +  | +  | +   |
| <i>Corynebacterium bovis</i>                                                                            | －   | －  | －  | +   |
| 環境性                                                                                                     |     |    |    |     |
| Coagulase Negative Staphylococci                                                                        | －   | +  | +  | +   |
| <i>S. agalactiae</i> 以外の <i>Streptococcus</i> spp.<br>及び <i>Enterococcus</i> spp. *                     | －   | +  | +  | +   |
| <i>Arcanobacterium pyogenes</i> *                                                                       | －   | +  | +  | －   |
| 腸内細菌 *                                                                                                  | +   | +  | +  | －   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                           | +   | +  | +  | －   |
| 真菌 *                                                                                                    | －   | +  | +  | －   |
| * major pathogen                      無印 minor pathogen<br>+ 発生が認められるもの              ー 極めてまれ、または発生がないもの |     |    |    |     |

#### ① *Staphylococcus aureus* による乳房炎

乳房炎から分離される *S. aureus* の約 50% は、ペニシリナーゼを産生するペニシリン耐性菌である。*S. aureus* は伝染性であるため、ペニシリン耐性か否かは牛群によって一定している傾向がある。したがって、*S. aureus* による乳房炎が発生する牛群においては、その牛群の *S. aureus* のペニシリンに対する感受性を把握しておき、ペニシリン感受性牛群では PCG と SM（あるいは KM や FRM）の配合乳房注入剤を、ペニシリン耐性牛群では CX、DCX、NFPC などの乳房注入剤を選択する。

しかし、*S. aureus* は、深部組織に侵入したり、貪食細胞内で生き残ったり、L-form に変異したりするので、感受性のある抗菌性物質でも十分効果を発揮しないことが多い。また、乳房の腫脹や乳汁中凝固物による乳管の閉塞が抗菌性物質の感染部位への拡散を妨げてしまう。このため、抗菌性物質の投与のみに頼ることなく、頻回搾乳（射乳障害がある

場合にはオキシトシンを投与し、1～2分後に搾乳すると効果がある）などが推奨されている。*S. aureus* に起因する慢性あるいは潜在性乳房炎の場合には泌乳期間中は治療効果が小さいので、できる限り早期の乾乳を指導して乾乳時に徹底した治療を行うようにする。乾乳前に耐性のない抗菌性物質の泌乳期用乳房内注入剤を3～5日連用してから乾乳期用乳房注入剤を投与する。乳房内注入のみでは効果がないと判断される場合には、全身投与を併用する。これらの治療を行っても治癒せず再発を繰り返すものは、積極的に淘汰を検討する。感染乳汁は他牛への感染源となることを忘れてはならない。

② Coagulase Negative Staphylococci (CNS) による乳房炎

CNS にはペニシリン耐性菌が多く、薬剤感受性は株により一定しない。したがって、症例ごとの薬剤感受性試験が必須である。潜在性乳房炎では、自然治癒する例も少なくないので積極的な治療は必ずしも必要ではない。

③ *Streptococcus agalactiae* による乳房炎

*S. agalactiae* には、ペニシリン耐性菌がほとんどない。これによる乳房炎は、ほとんど全身症状を伴うこともなく、PCG 配合剤の乳房内注入によく反応する。伝染性の病原体であるため、潜在性乳房炎であっても泌乳期治療の対象となる唯一の菌種である。

④ *Streptococcus uberis*、*Enterococcus* spp. による乳房炎

*S. uberis* と *Enterococcus* spp. には、ペニシリン耐性菌は多くないが、これらに起因する乳房炎は、通常の抗菌性物質の治療では効果がない症例が多く、高単位の抗菌性物質の応用が必要な場合がある。

⑤ *Arcanobacterium pyogenes* による乳房炎

乳房炎から分離される *A. pyogenes* は、ほとんどの抗菌性物質に感受性がある。これによる乳房炎は、ほとんど全身症状を伴わず、感染初期（膿瘍形成前）に PCG 配合剤を乳房内注入すれば治療効果がみられる。しかし、大膿瘍を形成すれば、全く治療効果がないため治療の対象とならない。乳房炎の原因の一つに、自らあるいは隣の牛の蹄で乳頭を踏むことによる乳頭損傷があるが、乳頭損傷後の乳房炎の原因菌は *A. pyogenes* に起因するものがほとんどである。

⑥ 腸内細菌による乳房炎

*E. coli*、*K. pneumoniae* による乳房炎が主である。これらは、耐性菌も多いため、薬剤感受性試験の結果により抗菌性物質を選択する必要があるが、しばしば甚急性乳房炎を引き起こすため、常に農家あるいは地域の薬剤耐性動向を把握しておく必要がある。これも不明な場合は、ABPC、CEL、CEZ、KM、OTC など腸内細菌に抗菌スペクトルが及ぶ薬剤を投与する。通常、発熱や食欲不振などの全身症状を伴わなければ乳房注入を、伴う場合は同一の抗菌性物質の乳房注入と全身投与を併用することが原則である。症状が重篤な症例に対しβ-ラクタム系を使用する場合には、それらの効果が時間依存性であることから1日1回よりも2回投与の方が効果を期待できる。

甚急性乳房炎の病態の主体はエンドトキシンショックであり、これに対する治療が抗菌性物質の選択よりも重要である。一般に循環血液量を確保するための等張輸液剤の大量投与、高張食塩液、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症剤の投与、輸血、ヘパリン療法などが行われる。エンドトキシンはグラム陰性菌の細胞壁が破壊されることによって放出されるが、β-ラクタム系の中で特にセフェム系ではその量がより多いと言われている。そ

のため、特にセフェム系使用時にはエンドトキシンショックを未然に防ぐことを念頭に治療を進める必要がある。

#### ⑦ マイコプラズマによる乳房炎

マイコプラズマ (*Mycoplasma bovis* など) による乳房炎は、膿汁様乳汁であるにもかかわらず、培養では一般細菌分離陰性であり、すぐ他の分房に炎症が転移しほとんど無乳になるのを特徴とし、牛群内での伝染性も強い。治療はテトラサイクリン系、マクロライド系、フルオロキノロン系などマイコプラズマに抗菌スペクトルのある薬剤の応用が必須で、OTC、EM の乳房内注入や OTC、TS などの全身投与が行われるが、耐性菌も少なくないので、可能であればマイコプラズマ分離培地を用いて薬剤感受性試験を実施する。最近、肺炎から続発したと疑われるマイコプラズマ性乳房炎の集団発生例も報告されている。

#### ⑧ その他の乳房炎

*Corynebacterium bovis* による乳房炎は、病原性が低いため通常治療対象にはならない。酵母様真菌による乳房炎では、ヨード剤や抗真菌薬を適用する必要がある。また藻類 (*Prototheca zopfii*) による乳房炎は、現在のところ有効な治療法はない。

### 6 妊娠分娩期及び産後の疾患

産褥熱 (産褥性創傷感染症、産褥性子宮炎)

分娩経過中、子宮や産道の損傷などへの細菌感染が原因となるが、胎子の失位整復、切胎、帝王切開術、胎盤停滞の粗暴な除去など医原性であることも少なくない。原因菌はクロストリジウム、*A. pyogenes*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、ブドウ球菌、レンサ球菌と多様である。

症状は発熱、食欲不振などを呈し、急速に敗血症やエンドトキシン血症等に移行することもある。また、慢性化したものでは子宮蓄膿症や慢性子宮内膜炎への移行もあるため、治療は緊急を要する。治療は、ABPC-Na 6～8 mg(力価)/kg や ABPC-CX 配合剤 8～12mg(力価)/kg の静注、CEZ 5 mg(力価)/kg の静注または筋注などを行う。また、子宮内貯留物の培養検査を行い、より適切な薬剤を選択する。補助療法としては、子宮内貯留物の排除を促進するためにプロスタグランジン F<sub>2α</sub> やオキシトシン等を全身投与し、子宮内にも抗菌性物質を投与する。

### 7 神経系病

脳炎、脳脊髄炎、髄膜炎

種々のウイルス、クラミジア、細菌の感染によって脳炎、脳脊髄炎、髄膜炎が発生するが、*Histophilus somni* によるものと、*Listeria monocytogenes* によるものがしばしばみられる。*H. somni* は肺炎などから血行性に、*L. monocytogenes* は口腔内の微細な傷から感染するといわれる。

菌の分離同定は非常に困難であり、無菌的な大槽あるいは腰仙椎穿刺により採取した脳脊髄液の培養検査と細胞診のほか、最近では脳脊髄液や肺病変部などを材料とした PCR 検査法による遺伝子検出が診断に有用である。

*H. somni*、*L. monocytogenes* ともペニシリン系やテトラサイクリン系などに感受性を示すので、PCG や ABPC、OTC などを用いるが、症状改善は難しい場合が多い。

## 8 感覚器（眼、耳）病

### (1) 結膜炎、角膜炎

牛の眼の感染症としては、牛伝染性角結膜炎（ピンクアイ）が重要である。これは、特に夏から秋にかけて、また放牧牛に発生が多く、牛から牛への直接伝播のほか、ハエなどの昆虫類の関与も大きい。*Moraxella bovis* によるとされているが、実際に病牛の眼脂からは他の細菌やウイルスなども分離され、野外では混合感染が少なくない。

*M. bovis* は多くの抗菌性物質に感受性があり、早期治療にはよく反応する。実際には混合感染の可能性も考慮に入れ、広域抗菌スペクトルの抗菌性物質を局所に適用するが、野外では各種乳房炎注入用軟膏剤が広く応用されている。また、慢性又は進行性の症例では、細菌や局所の炎症細胞により自己融解酵素が産生され、角膜穿孔を併発する可能性があるため、抗コラゲナーゼ療法を併せて行う必要がある。すなわち、20%アセチルシステインを EDTA 血漿あるいは人工涙液で 5～10% に希釈し、これにペニシリン系あるいはテトラサイクリン系を混合し、点眼剤として使用する。この治療法は、随時新鮮な材料を用いた調整が必要であり、5 日間を限度として実施する。現場では、血清と抗菌性物質のみを混合した点眼液の有効性も確認されている。なお、ウイルス感染の拡大を未然に防止するためにも、血漿（血清）は自家血液から抽出するべきである（第 4 節馬の項参照）。

### (2) 中耳炎

成牛では、子牛に比べると発生は極めて稀であるが、症状は子牛と同様に耳翼の下垂と排膿であり、軽度の呼吸器症状を伴う場合もある。原因は、病原体の単独感染よりも各種細菌の混合感染が多いと考えられる。成牛は子牛と異なり耳管が太いので外耳道からの治療が可能であり、一般にペニシリン系あるいはテトラサイクリン系などの乳房炎注入用軟膏剤を耳管に注入する方法が用いられる（第 2 節子牛の項参照）。

## 9 運動器病

### (1) 関節炎

関節炎には感染性のものと非感染性のものがある。成牛の感染性関節炎は、子牛と異なり周囲組織からの感染の波及によるものが多い。代表的なものは、種々の蹄疾患に継発する蹄関節（遠位趾節間関節）炎、関節周囲炎から波及する飛節（足根関節）炎であるが、この他の関節でも周囲組織の感染症や創傷などから関節炎が発症する。

関節炎の原因となる細菌（マイコプラズマを含む）は多岐にわたるが、比較的多くみられるのは、*A. pyogenes*、レンサ球菌、*S. aureus*、*F. necrophorum*、*E. coli*、*Proteus mirabilis* などである。診断には無菌的に採取した関節液の培養検査を実施するが、感染性関節炎であるにもかかわらず細菌が検出されない場合も少なくない。このため、感染を示す他の所見が陽性であれば、感染性関節炎を疑って治療することが一般的である。

感染性関節炎の治療は、

- ① できるだけ早期に治療を開始すること
- ② 無菌的な関節液の吸引又は関節洗浄により、細菌や炎症産物を排除すること
- ③ 徹底的な抗菌性物質の全身投与

の 3 点が柱である。

抗菌性物質としては通常、PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位（PCG-K は 2,000～5,000 単位を静注）/kg や ABPC 3～10mg（力価）/kg の筋注、MC 0.02～0.05（搾乳牛は 0.04）mL/kg の筋注、OTC 2～10mg（力価）/kg の静注、筋注又は皮下注、KM 5～10mg（力価）/kg の筋注などが用いられるが、関節液の培養検査により菌が検出された場合は、耐性のない抗菌性物質を選択する。関節腔内の感染の排除は困難であり、しばしば大量、頻回あるいは長期の投与が必要となる。

感染性関節炎に対する抗菌性物質の投与は全身投与が原則であるが、有効薬剤の全身投与が経済的あるいは安全性の面から不可能な場合には関節腔内に投与する。このとき、高濃度の薬剤が滑膜を化学的に刺激して無菌性炎症を起こさないよう、十分希釈して投与しなければならない。また、支持包帯、非ステロイド系抗炎症剤、罨法などによる補助療法を行うほか、十分な敷料の入った独房などで飼養し、安静、運動制限及び二次的障害の予防に努める。

## (2) 関節周囲炎、滑液囊（粘液囊）炎

牛の関節周囲炎は飛節に多発し、上述したように関節炎の原因となる。ひとたび関節炎となればその治療は大変困難であり、飛節の関節炎対策は、関節周囲炎が発見された時点で、関節炎への移行を未然防止することにある。

飛節外側が軽度に硬く腫脹し、皮膚の肥厚、脱毛などが認められる初期の段階では、一般に感染はないか軽度であり、飼養環境の改善などでそれ以上病変が進行することを防止する。この病変部に感染が成立して、徐々に化膿が進行、拡大する場合は、局所の洗浄、消毒、保護包帯などの保存療法と飼養環境の改善により治療する。このような時期に抗菌性物質を投与しても効果はなく、切開手術はかえって感染部位を拡大させてしまうことがある。感染部位の拡大が止まり、化膿巣が限局すれば、穿刺や切開などの外科処置により排液（排膿）を行う。排液後は、ヨード剤、キトサン製剤などを入れて保護包帯をする。

飛節周囲の感染が急速に周囲組織に拡大する場合のみ、関節炎に準じて抗菌性物質の全身投与を行うが、このような例は多くない。

腕関節（前膝、手根関節）前面にできる腫瘤（膝瘤）は、通常物理的刺激によって発生する無菌性の滑液囊炎である。しかし、ここに創傷などから感染が成立した場合には、飛節の場合に準じて処置を行う。

## (3) 蹄病

蹄葉炎を除く、蹄疾患の多くは、原発的あるいは二次的に細菌感染を伴う。趾間皮膚炎や趾間フレグモーネには *F. necrophorum*、*Bacteroides nodosus*、*B. melaninogenicus* などの関与が指摘されているほか、*A. pyogenes* や腸内細菌などが二次的に感染する。

通常は、適切な局所の外科的処置（削蹄を含む）と、殺菌消毒剤あるいは抗菌性物質の局所適用で十分な治療効果を発揮する。しかし種々の蹄疾患、特に趾間フレグモーネや蹄底の損傷では、感染は容易に深部の軟部組織、骨、関節などに波及し、末節骨や舟状骨（遠位種子骨）の骨膜・骨髓炎、蹄関節炎などを引き起こす。これらの深部感染症の治療は極めて困難である。したがって、発熱などの全身症状を呈する場合はもとより、局所に適切な処置を行っているにもかかわらず疼痛が改善しなかったり、増悪して深部への感染波及が疑われる場合には、早期に抗菌性物質の全身投与を積極的に行うべきである。全身投与には、先ず嫌気性菌にスペクトルを有する PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg の筋注（PCG-K は 2,000～5,000 単位を静注）、OTC 2～10mg（力価）/kg の静注、筋注又は皮下注を行うことと

し、治療効果などから二次感染が疑われる場合は、ABPC 3～10mg(力価)/kg や KM 5～10mg(力価)/kg を筋注する。

疣状趾皮膚炎（趾皮膚炎、Digital dermatitis : DD）は、トレポネーマ様のスピロヘータが原因と考えられている。外科的な処置（病変部の洗浄、消毒、切除）後の患部に抗菌性物質（OTC、CEZ など）を適用すれば、24 時間以内に疼痛は消失する。通常 1 回の処置で治癒するが、数か月後に再発する場合がある。症状が重篤な場合は CTF 1～2 mg(力価)/kg を筋注する。牛群内で多発する場合、予防と治療を兼ねて全頭処置が推奨されている。この場合、0.5～0.6%OTC、0.1～0.3%LCM 溶液を 3 日間患部にスプレーする。

## 10 皮膚病

### (1) 皮膚炎、皮膚糸状菌症

本症は *Trichophyton verrucosum* という真菌が、直接的に皮膚に接触して感染することにより発症する。初期は目の周囲、頸部に限局した円形の脱毛と白く肥厚した病変が特徴的で、後期には感染した真菌が皮膚に侵入して真皮に達するため、痒みが発現して壁や柱に患部をこすりつけるようになる。

治療は、患部へのイオウ含有軟膏剤が適用されるほか、抗菌性物質療法としては 0.01% ナフロシン油性塗布剤を通常 1 回塗布し、重症では 1～2 週間後に再塗布する。

### (2) 膿瘍

外傷や術創等における限局性の化膿性炎であり、*A. pyogenes*、レンサ球菌、ブドウ球菌、*P. aeruginosa*、*E. coli* 等の単独又は混合感染により限局的に発症するが、肉用牛においては硬結部位を形成して枝肉の商品価値を下げることもある。初期は局所の腫脹、硬結、熱感及び疼痛が認められるが、日数経過とともに熱感、疼痛はなくなり、通常局所は軟化して自潰する。

治療は全身症状を呈するものは PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg、又は MC 0.02～0.04mL/kg を筋注する。全身症状を伴わないで、局所の波動を呈するものや自潰したものは外科的処置を行う。表在性の症例の予後は良い。

### (3) フレグモーネ

細菌や化学物質の皮下結合組織（皮下織）への侵入によるものであるが、通常はレンサ球菌、ブドウ球菌等の化膿菌が創傷から感染して皮下織に発症する化膿性炎で全身症状を伴ったものである。初診時に軽症と診断しても難治性であることを念頭におき重症例に準じて治療を行う必要がある。

初期は急性経過をとり、皮下織に炎症が拡大するため熱感、疼痛及び発赤が主症状であり、皮下織の腫脹と硬結を触診すると圧痕を形成する。

治療は抗菌性物質の使用を最優先するが、病巣が皮下織のため抗菌性物質の浸透性に乏しく、症状が好転するまで抗菌性物質を継続使用して再発を防ぐ必要がある。PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg、MC 0.02～0.04mL/kg 又は ABPC 3～10mg(力価)/kg の筋注、OTC 2～10mg(力価)/kg の静注等を少なくとも 3 日間連用すると同時に、局所の罨法を繰り返す必要がある。

## 11 細菌病

### (1) サルモネラ症

サルモネラ症は、グラム陰性桿菌であるサルモネラの感染により発生する急性又は慢性の感染症である。成牛では *Salmonella* Typhimurium が原因となることが多く、次いで牛に特異性の高い *S. Dublin* が多い。このほか、*S. Enteritidis* なども分離されることがある。発病は侵入する菌の量と毒力及び宿主側の抵抗性などに左右され、局所的な腸炎のみで症状も軽度で一過性に保菌牛になる場合が多い。また、この菌は飼槽や牛床などに長く生存するので、清浄化には長期間を要する。肉用牛では、ビタミン A の過度な制限が免疫を低下させ感染や発症を招くことがある。また、血清型により全身性の菌血症または敗血症を起こすものがあり、特に *S. Dublin* は妊娠牛において流産を起こすこともある。

治療は輸液等の対症療法はもちろんであるが、原因療法として抗菌性物質を投与する。ABPC 3～10mg(力価)/kg、OTC 2～10mg(力価)/kg、BCM10～20mg(力価)/kg 等の静注又は筋注、経口投与として FOM30～40mg(力価)/kg 等を使用する。これらの薬剤で効果が認められない場合には、ERFX5mg/kg を皮下注する。

近年、各種血清型のサルモネラで多剤耐性菌が報告されている。したがって、分離した原因菌の薬剤感受性試験成績に基づいた治療を行い、症状が好転しなければ薬剤耐性を獲得したものと判断し、適宜薬剤を変更すべきである。

### (2) アクチノバチルス感染症

口腔内や他の消化器に存在するグラム陰性の短桿菌 *A. lignieresii* が歯槽や傷ついた口腔粘膜から侵入するもので、古くは西日本の肉牛に発生していたが、近年全国の肉用牛・乳用牛にも広く発生している。

通常は、頭頸部の軟部組織やリンパ節を侵すことが多く、他の細菌と混合感染して、び慢性に広範囲の結合組織の増生を伴う小膿瘍の形成が特徴である。

治療法は、可能であれば外科的切除を行うが、抗菌性物質としては DSM 5～25mg(力価)/kg、OTC 2～10mg(力価)/kg、MC0.02～0.05mL/kg、ABPC 3～10mg(力価)/kg 等の 3～5 日間の患部又は筋肉内連続投与が有効である。

### (3) 肝膿瘍

本病は、土壌中や腸管内に認められる壊死桿菌 *Fusobacterium necrophorum* の感染によるが、他の細菌との混合感染も認められる。

感染経路は門脈路を介する感染や胆道を介する上向性感染で、体内感染、外傷からの感染もある。予防策は、肉用牛の育成期における急激な濃厚飼料の多給に起因するルーメンアシドーシス、乳用牛の粗飼料不足と濃厚飼料の多給によるルーメンパラケラトシスの発生を防止することである。

本病は特徴的臨床症状に欠けるが、慢性で進行性の栄養失調、肝の腫大と圧痛等が認められる。屠畜場で肉用牛群での集団発生が確認されることもある。

血液検査により AST (GOT) 及び SDH の著明な増加を呈するものは、原因菌の特定が不可能であれば広域抗菌スペクトルの抗菌性物質を連続投与する。また、集団発生をみる牛群では、6 か月齢までの子牛に対して定期的に OTC を飼料添加 5～20mg(力価)/kg することにより効果が認められている。

#### (4) クロストリジウム属菌感染症

クロストリジウム属菌は、土壌などの自然環境中に分布する嫌気性菌であり、腸管の常在菌のひとつである。何らかの原因により宿主の免疫能が低下したり、菌が異常増殖したときなどに発生することが多い。

##### ア 破傷風

*Clostridium tetani* が創傷感染して起こる急性の伝染病で「届出伝染病」に指定されている。深い刺傷、蹄の創傷、去勢創、臍帯、分娩後の子宮等の汚染した嫌気性状態で感染が成立し、感染部位は局限して移転することはない。菌の感染と増殖及びこれに続く毒素産生は、化膿菌や組織の損傷と壊死及び滲出物の存在等で助長され、神経毒により明瞭な筋肉の痙攣や強直を呈する。牛の場合は他の家畜と比較して、症状が不鮮明で早期診断は比較的困難である。治療は抗破傷風血清（皮下注）と PCG-プロカイン 10,000～15,000 単位/kg（筋注）を 1 日 1 回、4～6 日間の併用が推奨されているが、一般的に治癒率は低い。

##### イ エンテロトキセミア（壊死性腸炎）

*C. perfringens* が腸管内で異常増殖し、腸の壊死性及び出血性病変を起こし急死する疾患である。ほとんどの症例は極めて急性の経過をたどるが、稀に血便などの症状が軽度のものがみられる。この場合、合成ペニシリン系やセフェム系を投与すると効果がみられることがある。

このほかの疾病として、悪性水腫（*C. septicum* など）と気腫疽（*C. chauvoei*）があるが、症状の進行が甚急性であることから通常治療は間に合わない。エンテロトキセミアを含め、これらの発生がみられた農場では嫌気性菌混合ワクチンを接種する必要がある。

#### (5) 放線菌症

口腔内常在細菌叢でグラム陽性多形性長糸桿菌 *Actinomyces bovis* の感染により下顎又は上顎部の骨組織等に慢性進行性の化膿性肉芽腫性炎を起こす疾患である。炎症は骨の海綿質、骨幹を侵し皮下組織まで広がり、最終的には膿瘍や瘻管を形成する。これらの臨床的特徴のほか、組織のグラム染色で陽性を示すことがアクチノバチルス症との類症鑑別点である。

治療は抗菌性物質の投与と外科的療法を併用する。抗菌性物質はβ-ラクタム系が効果的であり、PCG-プロカインや ABPC 3～10mg(力価)/kg、MC0.02～0.05mL/kg 等の 3～5 日間連続患部分注が推奨される。

#### (6) 敗血症

敗血症とは病名ではなく、感染巣から間欠的に細菌等が血中に入ることにより発症する、進行性の重篤な病態を指す。敗血症の診断には血液から原因となる病原体を検出することが重要である。しかし、実際には原因菌が検出されなかったり、検出されたものが真の原因菌か汚染かの判断に苦慮する症例も多い。これは、病原体が持続的に血液中に存在するのではなく、炎症細胞やフィブリン塊などで被覆された病巣の菌が、これらの組織の破壊により流血中へ放出された場合にのみ検出されるためである。

原因菌は通常、レンサ球菌、ブドウ球菌、*E. coli*、コリネバクテリウム等であるが、サル

モネラ、*P. aeruginosa*、クロストリジウムなど多様のものがみられる。

治療は血中から原因菌を分離同定し、原因菌ごとに有効な薬剤を選択して応用することが望ましいが、急性で余裕のない場合には広域性抗菌性物質の全身療法、すなわち PCG-プロカイン 4,000～5,000 (PCG-K は 2,000～5,000 単位) 単位/kg、OTC 2～10mg(力価)/kg、MC0.02～0.05mL/kg のほか、合成ペニシリン系やセフェム系の投与と同時に必要な対症療法を行う。

## 12 原虫病（コクシジウム病）

牛に寄生する *Eimeria* は 15 種類（下痢の原因は主に *Eimeria zuernii*、*Eimeria bovis*）に分類されており、コクシジウム病はこれら原虫が腸粘膜に寄生することにより起こる。18 か月齢を過ぎると感染してもあまり症状は出ないが、肉用牛の肉質を追求するビタミン A 欠乏状態での飼養管理や消化管内寄生虫の混合感染があると、個体または集団で急性腸炎による下痢として発病するケースが多い。さらに、他の細菌との混合感染例も稀ではない。

治療は葉酸合成阻害薬のサルファ剤が有効で、SDMX20～50mg/kg の静注及び 30～60mg/kg の経口投与、SMMX20～30mg/kg の静注及び 30～60mg/kg の経口投与に加え、サルファ剤と葉酸（代謝）拮抗薬（OMP）の配合剤も効果をあげている。サルファ剤で効果が認められない場合は細菌との混合感染の可能性が高く、症例によっては他の抗菌性物質との併用が必要なこともある（第2節子牛の項参照）。肉用牛において血中ビタミン A 濃度が低下している場合には症状改善が遅れることが多いので、治療時にビタミン補給が必要である。生体の抵抗力を増すための生理的最少必要量のビタミン A 量を保持した飼養管理は重要な予防法である。

## 13 外傷不慮（創傷感染症）

屋外や牛舎内で行う外傷や角突等の外科処置、開腹手術時などに創口感染予防の目的で抗菌性物質を用いる場合には、外科処置時に PCG-プロカイン 10～20 万単位/頭を局所に投与する。さらに、继发する感染症を予防する目的で広域性抗生物質の OTC 2～10mg(力価)/kg、MC0.02～0.05mL/kg 等の筋注が有効である（第6章第1節2（4）腹膜炎の項参照）。

## 第2節 子牛

### 1 呼吸器病（牛呼吸器病症候群・複合病：BRDS・BRDC）

#### 気管支炎、肺炎

幼・若齢期の気管支炎、肺炎は、下痢と並んで最も損耗率が高い重要な病気である。また、他の疾患に比べ発生率が著しく高く、慢性肺炎に陥った場合にはほとんどが發育不良となることから、経済的損失も大きい。

原因は、主としてウイルス、マイコプラズマ、*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida*、*Histophilus somni*等の細菌、真菌、寄生虫等の感染であるが、症例の多くはウイルス性の感冒に继发した細菌の混合感染である。そのほか、飼料や異物による非感染性のもの、他の化膿病巣（膣炎、肝膿瘍、心内膜炎等）からの肺への血行性感染により起こる限局性化膿性肺炎がある。

治療は初診から継続的な治療を行い完治させることが重要である。特に肺自体の換気能の回復は一般状態の回復より1～2週間遅れる症例があるため、十分な観察と治療を継続し再発や慢性化はできるだけ防ぐことが肝要である。

通常、PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg、MC0.02～0.05mL/kg、ABPC 3～10mg(力価)/kg、KM 5～10mg(力価)/kg等の筋注、OTC 2～10mg(力価)/kgの筋注、静注、皮下注、ABPC-CX 配合剤 8～12mg(力価)/kgの静注等を行う。死亡例が多発したり症状が重篤であるなど *M. haemolytica* の感染が疑われる場合には、セフェム系が有効であることが多い。一般的に、セフェム系は世代が進めばグラム陰性菌に対する抗菌力が増すとされているので、第1世代のCEZよりも第3世代のCTFやCQNがより効果が高いものと推察される。また、中耳炎（後述）を併発するなどマイコプラズマの感染と診断されたものに対してβ-ラクタム系は無効であり、テトラサイクリン系のほかマクロライド系のTS 4～10mg(力価)/kgの筋注、生後15か月齢までであればTMS10mg(力価)/kgの皮下注が有効である。フェニコール系のTPやFFは、一般細菌に加え、マイコプラズマにもある程度の抗菌力を発揮するので、両者の混合感染例に有効であることが多い。いずれにせよ、農場ごとに優位な病原体と有効な薬剤は異なる場合もあることから、過去の薬剤使用状況や治療効果を十分に考慮して選択しなければならない。重症例では、抗菌性物質の全身投与と併せて消炎剤や気管支拡張剤の投与、酸素吸入などの補助療法を行うほか、症例によっては抗菌性物質の吸入療法や輸液が有効なこともある。

原因菌の薬剤感受性試験は可能な限り実施すべきである。培養材料には、無菌的な経皮穿刺による気管洗浄液や気管支肺胞洗浄（BAL）液が最も適しているが、臨床的には容易に採取できる深部鼻腔スワブを用いた検査結果でも治療方針の決定には有効な場合が多い。また、集団発生例では死亡牛や他牛から採材し検査してもよい。

予防には、子牛市場又は導入直後にウイルス及び細菌のワクチンを接種する。また給付対象ではないが、多発農場ではワクチンに加え持続性抗菌性物質や総合ビタミン剤の投与が効果的な場合もある。

## 2 消化器病

### (1) 咽頭炎

刺激性ガスや塵埃の吸入、ストマックチューブの挿入操作の誤り等の非感染性のものとウイルスや細菌による感染性のものがある。

通常は原因の除去後、収れん剤・消毒剤を咽頭粘膜に塗布するが、原発性で全身症状を伴うときにはPCG-プロカイン 4,000～5,000単位/kg、MC0.02～0.05mL/kg、OTC 2～10mg(力価)/kg、EM 2～4 mg(力価)/kg 等を非経口的に投与する。

### (2) 下痢症

子牛の下痢症（白痢を含む）の原因は多様ではあるが、大別するとウイルスや細菌、寄生虫等による感染性と、食餌性や中毒、ストレス等の環境の悪化による非感染性に分類される。感染性下痢に関与するウイルスは、主として牛ロタウイルス、牛コロナウイルス、牛アデノウイルス及び牛パルボウイルスが知られている。細菌としては生後1週間以内の子牛では *E.coli* やサルモネラ等が多く関与し、このほか真菌やコクシジウム感染などもあり、これらが複雑に絡み合っていることが多い。原因によって、排泄される下痢便の性状は異なることも多いが、症状が進んだときに共通して観察される主な病態は脱水と代謝性アシドーシスである。したがって、治療に際しては原因の究明と症状に適した輸液が必要となる。細菌が原因である場合には、薬剤感受性試験成績に基づいた抗菌性物質を用いて治療することが重要である。

#### ア 大腸菌性下痢

*E. coli* の感染に起因した大腸菌症は、下痢のほか敗血症や関節炎等を起こす。*E. coli* は腸管内に常在する細菌であるが、これらすべてが疾病に関与しているのではなく、病原因子を有する特定の *E. coli* が本病を起こす。特に腸管毒素原性大腸菌（enterotoxigenic *Escherichia coli* : ETEC）は小腸粘膜に定着し、エンテロトキシンを産生して重篤な下痢を起こす。

本症は、生後2週齢までの子牛（多くは3～4日齢）に好発する。酸臭の黄白ないし灰白色の水様又は泥状便が特徴であり、時に血様物を含む。一般症状が悪化して哺乳欲がなくなり、起立不能、脱水等急性の経過をとると死亡することが多い。

治療は輸液等の対症療法と原因療法としての抗菌性物質の投与である。KM 5～10mg(力価)/kg、ABPC 3～10mg(力価)/kg、CEZ 5 mg(力価)/kg、BCM 10～20mg(力価)/kg、OTC 2～10mg(力価)/kg 等の静注又は筋注、FOM10～20mg(力価)/kg、CL 2～5 mg(力価)/kg、NA10mg/kg、OA10～20mg/kg、GM 1 mg(力価)/kg、ERFX2.5～5mg(力価)/kg 等の経口投与が有効である。

このほか、腸管の分泌抑制剤（ベルベリン）、エンテロトキシン吸着を目的にジサリチル酸ビスマスやケイ酸アルミニウムなどを同時に投与すると効果的である。

#### イ サルモネラ症

子牛のサルモネラ症も、成牛と同様に *Salmonella* Enteritidis、*S. Typhimurium* 及び *S. Dublin* によるものが多い。発病や症状は菌の毒力及び量、宿主の感受性及び抵抗性などにより左右されるが、30日齢未満の場合には全身性の菌血症あるいは敗血症を起こすことが多い。また、新規に導入された感染子牛が感染源となり、しばしば子牛群内に流行することがある。

症状は 40～41℃の急激な体温の上昇と初期黄白色ないし灰白色の軟便から透明粘液の混じる腐敗魚貝臭を発して下痢便に転じ、急激に全身症状が悪化する。また、*S. Dublin* では呼吸器症状と下痢を伴う。

治療法は FOM30～40mg(力価)/kg を、生後 3 か月齢までの子牛は BCM 5～10mg(力価)/kg を、50 日齢までは NA10mg/kg、OA10～20mg/kg を経口投与する（注射剤については第 1 節成牛の項参照）。同時に子牛は体力的に弱いことから輸液等の対症療法も積極的に行うべきである。

#### ウ コクシジウム病

*Eimeria* 属の原虫により起こる病気で、病原性は *E. zuernii* と *E. bovis* が強い。本病は舎飼、放牧、月齢を問わず年間を通して発生するが、2～6 か月齢の子牛に多い。症状は腸炎による下痢であるが、症状を示さないで耐過する牛や、初めから突発的に粘血便や腸管の粘膜上皮がはがれて排泄されるものもあり多様である。これは感染原虫の数、他の寄生虫等の混合感染、牛の状態等により症状が異なるため、急性の経過をとる例もあるので注意を要する。

治療法は葉酸合成阻害薬のサルファ剤が有効であるが、特に子牛では大量投与や長期連用による腎障害等の副作用に注意しなければならない。また、細菌が混合感染している症例では、サルファ剤により原虫は駆除できても細菌感染に起因する血便は改善しないことも少なくない。このような症例が多発した場合には、治療法としてサルファ剤と他の抗菌性物質の併用も選択肢のひとつとなる。ただし、できる限りの病原体検索を行い、根拠ある治療を心がけるべきである（第 1 節成牛の項参照）。

適切な栄養管理と牛舎消毒を含む衛生管理、駆虫プログラムの実行が重要な予防策となる。また、すでに欧州で予防を目的に用いられているトリアジン誘導体のトルトラズリル製剤は、わが国においてもその効果が確認され使用が承認された（2008 年）。この薬剤は、単回経口投与で用いる。

### 3 新生子異常

#### 臍帯炎

体外の臍帯は、出生後 1 週間もすると乾燥して脱落するが、これに細菌が感染すると臍帯炎となる。初期には臍の部分に腫脹・硬結や熱感がみられ、これが進行すると悪臭のある浸出液や膿汁を排出する。重度になると、発熱などの全身症状を呈する。

この時期に適切な治療が実施されず慢性化すると、臍の皮下に膿瘍を形成する。この膿瘍は血行性に肺炎や関節炎等の原因となり、致死的な敗血症を起こすこともある。また、感染が尿膜管や静脈から肝に波及して腹腔内に膿瘍を形成することもある。この膿瘍からは、*Arcanobacterium pyogenes* や *E. coli* が分離されることが多い。

初期には PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg、MC0.02～0.05mL/kg の筋注や OTC 2～10mg(力価)/kg の静注、筋注、皮下注又は腹腔内注射が有効であるが、局所症状が重度な場合は、洗浄、消毒などの局所治療も併用する。慢性化して膿瘍を形成した場合、皮下に限局した膿瘍であれば切開手術を行い、腹腔内に通じる膿瘍では摘出手術を実施する。

出生直後の適正な臍帯の消毒や適切な初乳給与、衛生的な飼養環境などにより、予防することが可能である。

#### 4 感覚器（眼、耳）病

##### (1) 中耳炎（内耳炎）

子牛に好発する片側あるいは両側の耳翼の下垂を主徴とする耳管の感染症であり、主に *Mycoplasma bovis* が原因である。気管支炎や肺炎に合併して見られることが多く、早期に治療しない症例では鼓室腔内に膿汁が充満し周囲の神経を圧迫したり、神経組織そのものに炎症が波及することから、眼瞼の弛緩や咀嚼障害、斜頸などを引き起こすことが少なくない。

子牛の耳管は非常に細く、ここからの菌分離は困難であるため鼻腔深部拭い液を用いてマイコプラズマの薬剤感受性を調べるが、通常治療には TS 4～10mg(力価)/kg や OTC 2～10mg(力価)/kg、フルオロキノロン系等を全身投与する。*M. bovis* 単独ではなく、他の細菌との混合感染が疑われる症例に対しては、広域抗菌スペクトルを有する薬剤を投与することも必要である。また、早い時期に生理食塩液などで耳管を洗浄後、TS100～200mg(力価)/頭などマイコプラズマが感受性を示す薬剤を注入すると有効であることが多い（第6章第1節成牛の項参照）。

##### (2) 結膜炎、角膜炎

哺乳～育成期を含め、集団飼育の飼養形態で発生が多い。詳細については第6章第1節成牛の項を参照。

### 第3節 種豚

多頭飼育化が進む養豚では、感染症の拡大スピードが従来よりも速くかつ慢性化する傾向にある。したがって、被害の軽減には迅速な疾病診断と的確な治療が不可欠となる。抗菌性物質を用いて治療を行う際には、疾病ごとの臨床症状に注目した上で正しい診断を行い、原因菌の同定と薬剤感受性の確認に努力しなければならない。

豚は単胃動物であるため、抗菌性物質の飼料添加や飲水添加など、経口的に投与することが可能であるが、そのことが安易な群治療になりやすいため、慎重かつ適切な使用を心がけなければならない。

#### 1 呼吸器病

##### (1) 豚マイコプラズマ肺炎

*Mycoplasma hyopneumoniae*を原因とする肺炎で、主として子豚の発育遅延の一因として経済的損耗の大きな疾病の一つに挙げられる。好発日齢は60～150日齢であるため、成育した種豚よりは育成豚で発生することが多いが、SPF豚など清浄度が高い種豚を一般の農場に導入した場合は成豚でも発症が見られる。臨床症状は頑固な乾性発咳を特徴とする。また、豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）、オーエスキー病、胸膜性肺炎、パストレラ症などと複合して起こる呼吸器複合感染症（PRDC：Porcine Respiratory Disease Complex）の基礎疾病としても注意が必要であり、母豚から子豚への垂直感染源となることを防いでおきたい疾病である。

治療には本菌への薬剤感受性が高く、肺への移行性が比較的良好な抗菌性物質を用いる。第一次選択薬としては、マクロライド系のTSとその類系薬剤であるLCM、TMLを投与する。他の肺炎と混合感染が疑われる場合は、テトラサイクリン系薬剤のOTC、CTC、DOXYや、フルオロキノロン系薬剤を用いる。また、長期作用型マクロライド系のTMSも有効であるが、豚への投与は飼料添加剤のみが認可され、注射剤の投与は禁忌である。

第1次選択薬のマクロライド系と類系薬剤は時間依存性薬剤であるため、一定期間投与を継続し、血中濃度を維持する必要があるので、飼料添加又は飲水添加など経口投与を行う。

TS又はLCMとして44～110g(力価)/t、TMLとして50～300g(力価)/t、OTC又はCTCとして100～400g(力価)/tを7日間飼料添加するか、LCMとして体重1kg当たり5～10mg(力価)を1日1回3日間筋注する。

##### (2) 豚胸膜肺炎

*Actinobacillus pleuropneumoniae*を原因とする本病は、甚急性から慢性まで多様な経過をとる呼吸器病である。種豚では長時間の輸送を経た若齢の導入豚で見られることがある。罹患豚は40℃以上の発熱と湿性の発咳、腹式呼吸、沈鬱、食欲不振、耳翼や下腹部のチアノーゼを呈し、死に至るものがある。本菌は血清型により1型から15型まで分類されるが、国内での発生の大部分は1型、2型、5型である。血清型と病勢には相関が見られ、強い溶血毒をもつ1型及び5型が主因となる場合は、肺の強い出血病変を伴い死亡率も高い。また、本病対策のため同一薬剤を長期間使用している農場で

は耐性菌の出現しているケースが多く、治療に際しては当該農場で分離された菌に対する薬剤感受性を確認することが肝要である。

治療には、第一次選択薬として $\beta$ -ラクタム系薬剤であるPCG、ABPC、AMPCを注射する。PCG、ABPCは1日1回の投与では血中濃度が維持できないので2回以上の投与が必要である。AMPCは持続型の注射剤が有効である。激しい湿性の発咳、腹式呼吸、高熱など症状が重篤な場合は、濃度依存性で肺への組織移行の優れた、フルオロキノロン系薬剤やCTFなどを投与し、速やかに症状を緩和することが必要な場合もある。ABPC、AMPCとして10mg(力価)/kg、原因菌に $\beta$ -ラクタマーゼ産生による耐性が認められる場合は、OTC、CTC、ST合剤の注射や飼料添加、飲水添加を行う。治療効果が見られない場合は、FFやCTF又はOBFX、ERFX、DNFX等のフルオロキノロン系薬剤の筋注を行う。

本病の発症は、寒冷や乾燥、換気不良などが誘因となるため、治療と併せて飼養環境の改善を行うことが大切である。また、抗菌性物質への依存は長期的には問題解決を難しくすることから、発症を繰り返す農場では、ワクチンの活用による症状軽減を併せて行うことが望ましい。

## 2 消化器病

### (1) サルモネラ症（届出伝染病（以下「(届)」という。))

豚のサルモネラ症は、*Salmonella* Typhimurium、*Salmonella* Choleraesuis等の感染によって起こる疾病である。感染源は保菌豚や汚染飼料、ネズミ、飼養環境が考えられる。

*S. Typhimurium*によるサルモネラ症には、急性敗血症型と腸炎型がある。急性敗血症型では、突発的な40℃以上の発熱、食欲廃絶、元気消失、呼吸速迫がみられ、末期になると耳翼、四肢、下腹部にチアノーゼが認められ、時に悪臭下痢便を排泄して数日の経過で急死する。腸炎型では、悪臭ある鮮やかな黄色水様性下痢便が特徴的で、数日で豚房全体に伝播する。下痢便は腸粘膜の剥離片や粘液、血液を混ざることがある。*S. Choleraesuis*によるサルモネラ症は、慢性の敗血症や肺炎が主症状で、全身のリンパ節が腫脹し、著しく消瘦する。PRRSなどの免疫不全に伴って発症することが多いので、抗菌性物質による治療効果は低い。

治療は発生初期に行うことが大切である。サルモネラは一旦感染すると菌の排除が困難で、長期間にわたり排菌が見られるため、急性期、感染初期の注射による治療と慢性期、回復期の経口投与による治療を組み合わせる必要がある。敗血症型の場合は吸収性と全身諸臓器への組織移行に優れた薬剤を選択し、腸炎型の場合は経口投与で吸収されにくく、下部消化管まで濃度を維持できる薬剤を選択する。したがって、敗血症型の場合は、ABPC、AMPC 4～12mg(力価)/kg又はST合剤を筋注する。腸炎型では、CL40～200g(力価)/t、ABPC 4～12mg/kg又はPCとKMを配合したものを7日間飼料添加する。ただし、ペニシリン系薬剤等に耐性を有することがあるので薬剤感受性を確認しておく必要がある。重症例に対してはABPC 6～20mg(力価)/kg 3日間筋注する。また、ERFXは腸肝循環するため、本症腸炎型に対する治療効果が高い。

サルモネラは人の食中毒の主因菌とされていることから、公衆衛生上も関心の高い疾

病である。侵入させないためには、サルモネラ陽性農場から種豚を導入しないこと、ネズミの駆除などを確実に行うことが大切である。

## (2) 豚赤痢（届）

豚赤痢は、主として肥育豚の集団発生で大きな損害を被る疾病として問題となるが、育成豚や成豚でもしばしば発生が見られる。原因菌の*Brachyspira hyodysenteriae*はラセン様の形状を呈するスピロヘータである。下痢及び軟便をスライドグラスに薄く塗抹し、火炎固定後ギムザ染色で濃染し直接鏡検すると、特徴的なラセン様菌体を確認することができる。

症状は、粘液性、出血性の下痢を主徴とするが、血便となるのは症状が進んだ段階であり、初期は軟便、その後灰色泥状便、粘液性出血便へと移行する。種豚などの成豚では粘液性出血便をすることは稀である。その他、貧血、沈鬱、食欲不振などの症状を伴い重症例では死亡することもある。

治療にはLCMの注射が著効を示す。LCMとして5～10mg（力価）/kg、1～3日間筋注する。経口投与剤としてLCM、TML、VML（バルネムリン）が有効であり、結腸での分布は良好なことから、本病での治療効果が期待できる。飼料添加剤としてLCM44～110ppm（力価）又はTML50～300mg（力価）を3～5日間投与する。飲水添加剤として、LCM5～10mg（力価）又はTML45～60ppmを3～5日間投与する。発症豚は食欲不振となる一方で飲水欲が亢進することから、重篤例では抗菌剤を飼料添加するよりも飲水添加の方がより効果的である。この場合、市販の飲水添加器を用いるが、水溶性の製剤が溶解しにくい場合は、微温湯で予備溶解を行い希釈する。飲水添加は特に治療対象豚が多く、頻回注射が困難な場合有効な方法である。

本病は発症豚の糞便を直接又は間接的に摂取することにより感染するので、発症豚の隔離と空豚房の洗浄及び消毒を徹底して行う。また管理者の長靴の洗浄、消毒を励行し、感染拡大の防止に努める。

## (3) 増殖性出血性腸炎

増殖性出血性腸炎の原因は回腸粘膜上皮細胞内で増殖する*Lawsonia intracellularis*とされており、主として育成豚や若齢の種豚で発生を見る。特に清浄度の高いSPF農場などから育成豚を導入した際など発症しやすい。甚急性の経過をとることが多く、罹患豚は突然悪臭のある暗黒色タール便や水様性暗赤色下痢を噴射様に排泄する。食欲不振、貧血により体表が蒼白となり、発症後の経過は短く死亡率も高い。他の細菌性下痢症と異なり、必ずしも隣接豚房への発症拡大ではなく散発的、非連続的に発症することがある。剖検すると貧血による全身臓器の褪色が著明で、回腸末端部のゴムホース様の肥厚が特徴的である。回腸粘膜は趨壁を形成し管腔内には凝固した血液が充満する。また、盲腸、結腸内には大量の黒色泥状物が貯留している。類症鑑別を要する疾病としては、サルモネラ症、豚赤痢、豚鞭虫症、クマリン系殺鼠剤中毒などがある。

治療に用いる抗菌性物質は、組織内移行の良好な製剤、例えばペニシリン系薬剤やマクロライド系薬剤が有効とされている。治療にはABPCを6～20mg（力価）/kg又はLCM5～10mg（力価）/kg筋注する。併せて感染豚群の治療を目的に、同居豚にもペニシリン系薬剤やTS、LCM、VML等を飼料添加する。また、大量の腸管出血を伴うことからトラネキサム酸等の止血剤を併用する。

### 3 泌尿器病

#### (1) 膀胱炎

種豚、特に母豚でしばしば認められる疾病であるが、軽症では顕著な症状を示さないことから見逃されやすい疾病である。発症豚は頻尿となり、尿は混濁する。膿汁や結石の膀胱内貯留がある場合は、排尿の最後にこれらが一気に排出される。さらに、膀胱内に出血がある場合は血尿となり、しばしば凝固した血様物が排出される。

*E. coli*や*Streptococcus* spp.などの腔前庭常在菌が尿道を上行することにより起こると考えられ、発病豚の尿からは*E. coli*が分離されることが多い。また、雄豚の包皮腔内に常在する*Actinobaculum suis*の交配による感染も、雌豚の血尿を主徴とする膀胱炎や腎盂腎炎の原因とされている。通常、尿道を上行する細菌は排尿により機械的に排出されるが、飲水量の不足による排尿量の減少が膀胱炎の主な原因と考えてよい。

現場での簡易診断法としては、自然排尿の後半の混濁尿を採取し、BTB試験紙によりpHを検査するとよい。正常な尿では尿のpHは7.2～7.4を示すが、尿路系に炎症があり尿中に結石や膿汁、血液、細菌を混じる場合、pHは7.5～8.2を示す。また、尿沈渣の直接塗沫標本を作成しグラム染色すると原因菌が*E. coli*であるか*A. suis*もしくは*Streptococcus* spp.であるかの大まかな判別は可能であり抗菌性物質選択の助けとなる。

治療には尿中濃度が高い腎排泄型薬剤を選択する。*E. coli*が原因であると考えられる場合はABPC 3～10mg(力価)/kg、KM10～20mg(力価)/kg、SDMX20～100mg/kg、SMMX40～100mg/kg、ST合剤0.1～0.2mL/kgの筋注が有効である。特にST合剤は腸管からの吸収性にも優れるため、経口投与でも効果的である。*A. suis*が原因である場合はPCG、ABPCなどを筋注する。また、血尿を伴う場合は止血を目的にトラネキサム酸などの注射を併用する。

本病が多発する養豚場では給水施設の不備・不良が認められることが多いので、必ず給水器の目詰まりの有無や設置高、給水圧などを点検する必要がある。また、膀胱結石による粘膜損傷も原因となるので、母豚が飼養されているケージ尻側の床面に石灰様のものが多数見られる場合は注意する。

#### (2) 腎炎

豚には腎盂腎炎やこれに伴う化膿性腎炎が多く、これらは尿道炎や膀胱炎から上行性に起こる。腎盂腎炎や化膿性腎炎は、進行しないと症状が発現しないため、発見が遅れるケースが多い。特に、妊娠末期の腎炎は甚急性の経過をとりやすい。また、暑熱期の熱中症で死亡した母豚では、膀胱炎や腎炎に罹患しているケースが多く、母豚事故の潜在的要因になっていると思われる。したがって、常に畜主に血尿や膿尿等、異常尿のチェックをするよう指導し、膀胱炎の症状を発見したら腎炎に移行する前に治療しなければならない。

原因菌は、*E. coli*、*Streptococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.、*Proteus* spp.など多種類あり、腸内細菌が多く検出される。原因菌には薬剤耐性のものも多いので薬剤感受性試験を行うことが必要である。

治療には膀胱炎同様、腎排泄型の薬剤であるABPC 3～10mg(力価)/kg、MPC2.5

～5.0mg(力価)/kg、SDMX20～100mg/kg、SMMX40～100mg/kg、ST合剤0.1～0.2mL/kgの注射が有効である。既に腎機能障害を伴うことが予想されるのでアミノグリコシド系薬剤の使用は控える。3～5日の投与により発熱、食欲不振等の症状に改善が見られない場合は、抗菌力のより強いフルオロキノロン系薬剤に変更する。

また、飼養管理においては、膀胱炎対策同様、水分摂取を十分行えるよう、給水施設のチェックと改善を必ず行う。

#### 4 生殖器病

##### (1) レプトスピラ症（届）

*Leptospira*の感染により起こる人獣共通感染症である。レプトスピラ菌は運動性のあるスピロヘータで、尿中に排泄された本菌が経口、経粘膜、傷ついた皮膚などを介して感染する。種豚では無症状のことが多いが、軽度の発熱、食欲不振の後、妊娠豚では流産や死産がおこる。

菌の分離培養は困難であることから、診断は死流産胎子の実質臓器を用いたPCR検査法が有効であり、そのほか抗体検査を用いる。

治療にはSM20～100mg(力価)/kgの3～5日間筋注が最も効果的であるが、休薬期間が極めて長いために実際には使用しにくい。その他、ペニシリン系薬剤、テトラサイクリン系薬剤も有効であるが菌の排除は困難である。レプトスピラに起因する流産は、抗菌性物質による治療で顕著な効果が見られ予後は良好であるが、発症を繰り返すことが多いため、状況に応じて年2～3回程度の定期的な抗菌性物質の投与も考慮する必要がある。

##### (2) 子宮内膜炎

*E. coli*、*Streptococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.、*Proteus* spp.などの細菌が子宮内に侵入することにより起こる炎症である。化膿性子宮内膜炎は、外陰部より膿汁を排出することから生前診断できるが、カタル性や潜在性子宮内膜炎の場合は顕著な症状がなく生前診断は困難である。原因としては雄豚からの交配による感染、特に尿溜まりの汚れた雄豚との交配は本病の原因となる。また、床面の不潔な養豚場でも慢性的に発生することがある。その他、産褥期無乳症症候群（MMA）でも見られることがある。

治療には、子宮内膜の再生を促進するためにポビドンヨード2%液の50～100mL子宮内注入を行う。抗菌性物質による治療としてMC 5 mL/kgを生理食塩水100～200mLに溶解して注入するか、牛用の子宮内膜炎治療剤を代用することができる（承認外使用）。また、排膿を促進するためにPGF<sub>2</sub>α製剤を併用する。

子宮内の化膿が慢性化し、膿汁が多量に貯留すると子宮蓄膿症となるが、その場合難治性であり予後不良となることが多い。

#### 5 泌乳器病

##### (1) 乳房炎

豚の乳房は7対14個あるが、これらの一部が炎症を起こす場合と、全体が泌乳停止

に陥る場合がある。分娩後に発生することが多く、触診すると分房によって皮下に硬結した固まりを触知する。産褥期無乳症症候群（MMA）の場合、乳房全体の浮腫と硬結を認め乳汁を貯留しない。また、乳房炎を起こすと、哺乳できず子豚が衰弱するので、母豚だけでなく哺乳子豚の臨床症状にも留意しなければならない。細菌性の乳房炎の原因菌としては *E. coli*、*Streptococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.などが挙げられるが、豚の乳房炎は必ずしも細菌性ではない。

治療には、細菌性乳房炎を想定してペニシリン系、テトラサイクリン系、フルオロキノロン系薬剤を筋注する。その他必要に応じて乳房を流水で冷却し、抗炎症剤の投与など対症療法を行う。

## 6 妊娠、分娩及び産後の疾患

### (1) 産褥熱

分娩時の子宮、産道の損傷から *E. coli*、*Streptococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.、*Klebsiella* spp.などが感染することにより起こるため、難産により用手法の助産を行った母豚で起こりやすい。また、類似の症状を呈し、子宮炎、乳房炎、無乳症を主徴とする急性症として、産褥期無乳症症候群（MMA）がある。MMAの病因は不明であり、泌乳停止の結果、子豚も衰弱する。

産褥熱の治療には第1次選択薬としてはABPC 3～10mg（力価）/kg、OTC 5～10mg（力価）/kgを筋注する。ペニシリン系の抗菌性物質を重症例に用いる場合は1日2回投与する。ただし、産褥熱は治療を開始する時点で予後判断が困難なため、抗菌性物質を使用する場合は、休薬期間ができるだけ短いものを使用する。

産褥熱の予防には分娩豚房の洗浄消毒を徹底するなど細菌感染を予防する。また、用手法で助産を行う際には、産道粘滑剤を必ず使用し、産道を傷つけないよう心がける。多発農場では分娩介助が不衛生に行われている場合があるので、分娩介助者への衛生指導を行う。

## 7 運動器病

### (1) 関節炎

種豚の関節炎には細菌感染を原因とする化膿性関節炎と滑走等による物理的損傷を原因とする漿液性関節炎の2つがある。*Arcanobacterium pyogenes*、*Streptococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.を原因とする関節炎は、関節周囲の外傷や蹄の創傷部位から本菌が侵入し発生する。また、*Erysipelothrix* spp.や *Mycoplasma hyosynoviae*による関節炎は、主として全身感染による多発性関節炎としてあらわれ、全身の諸関節に認められる。罹患豚は食欲不振となり、患部の疼痛のため起立や歩行を嫌うようになり、交配時の雄の負重に耐えられなくなるため淘汰の対象となる。本症は早期治療が予後を決める要因となるので、食欲不振を呈したり、起臥を嫌う種豚は歩様検査を行い早期診断と治療判断を行う。

治療には第1次選択薬としてPCG 4,000～5,000単位/kg又はOTC 3～10mg（力価）/kgを筋注する。化膿性関節炎の治療は長期に及ぶため、AMPC 10mg（力価）/kgの経口投与も有効である。

化膿性関節炎は慢性化すると予後不良となる場合が多いので、抗菌性物質の選択に際しては休薬期間も十分考慮すべきと考えられる。また、罹患豚は狭い母豚用ケージから広い豚房に移し、藁やオガクズなどの敷料を与え、起臥の際の患部への負担を軽減することが大切である。

## (2) 裂蹄、蹄冠部、蹄底の膿瘍

豚舎の床面構造との関係が深いとされる。豚は、体重に比べて肢蹄の負面が小さいため、コンクリート床の表面仕上げが粗いと蹄球の損傷と蹄底の摩擦が起こりやすい。また、スノコ床でも糞切れを良くするためにスノコ穴の縁が鋭角となっていることから、蹄を引っかけることが多くなっている。こうしたことを原因として裂蹄は起こるため、予防には床面構造の改善が不可欠と言える。

治療には局所の処置と併せて抗菌性物質の筋注を行う。PCG 4,000～5,000単位/kg又はABPC 4～12mg(力価)/kgを筋注する。開放創には牛の乳房炎軟膏の注入、塗布が有効である。

## 8 細菌病

### (1) 豚丹毒(届)

一般的に、豚丹毒の原因菌は、豚丹毒菌 *Erysipelothrix rhusiopathiae* であり、同属菌で分類される *Erysipelothrix tonsillarum* 及び *Erysipelothrix inopinata* は、豚に対して非病原性とされている。本病は主に経口的に感染が成立し、豚丹毒菌に汚染された飼料、飲水、器具及び土壌を介して口腔又は消化器粘膜から体内に侵入する。

症状によって4型に分類できる。すなわち、急性経過をたどる敗血症型と蕁麻疹型及び慢性経過をたどる心内膜炎型と関節炎型である。急性敗血症型では突然40～42℃の高熱と食欲廃絶、呼吸速迫、便秘、振戦等を認め、翌日には腹部、内股部、耳翼などに淡紅色斑が出現する。妊娠豚では流産するものが多い。死亡率は20～30%で甚急性では1～2日の経過で急死する。蕁麻疹型では、淡紅色あるいは暗赤色の隆起した菱形の丘疹が見られるが全身症状は軽い。心内膜炎型の生前診断は困難であり、食肉検査所や斃死豚の剖検において確認される。関節炎型は肩、肘、手、股、膝、足関節に多く見られ、関節部の腫脹を伴い歩行を嫌う多発性関節炎を呈する。また、腰萎による起立不能が多発する農場でも豚丹毒の疑いがある。

治療にはいずれの病型に対してもペニシリン系薬剤が著効を示す。PCGを50,000単位/kg又は持続性PCG(PCG-プロカインとPCG-ベネタミンの合剤) 0.1mL/kgを2～3日間筋注する。蕁麻疹型の場合は1/2量を注射する。残存菌による再発を防ぐために、併せてペニシリン系薬剤を飼料添加する。

予防にはワクチン接種により種豚群の免疫レベルを平準化することが大切である。散発的に蕁麻疹型や敗血症型が見られる場合や種豚の関節炎が多い養豚場では、子豚への接種と併せて種豚群への2～3回/年の一斉接種を行うべきである。ただし、生ワクチンを使用する場合は、ワクチンの効果を損なわないよう接種前後1～2週間はワクチン株に対して感受性の高いペニシリン系薬剤等の抗菌性物質の使用を控える。

## (2) 抗酸菌症

*Mycobacterium avium*. subsp. *avium*及び近縁の*M. intracellulare*を原因とする。罹患豚の臨床症状はほとんど見られず、食肉検査において下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節の乾酪結節として摘発される。人の結核との関連は不明であるが、公衆衛生上関心を集める疾病である。保菌母豚は分娩前と分娩後3～4週に排菌する。

結節病巣内の菌を死滅させることは困難であるため、抗菌性物質の効果は十分ではない。ただし、リンパ節病変が石灰化している場合は、母豚からの排菌を抑えるために分娩前後の母豚及び離乳子豚に対してSM100g(力価)/tを飼料添加し、リンパ節病変がチーズ様を呈する場合は、肥育豚に対してSMを同様に飼料添加するとよいという報告もある。豚房の洗浄・消毒を徹底し、敷料としてオガクズを使用している場合は、再利用を止めて全部交換を行う。

## (3) アルカノバクテリウム・ピオゲネス感染症

本病は*A. pyogenes*を原因とし、感染部位により皮下膿瘍、脊椎膿瘍及び肺や肝などの実質臓器膿瘍、化膿性関節炎などの病型に分かれる。皮下膿瘍は外科的に切開排膿し、アクリノールで洗浄後PCG・プロカインを注入するとともに、同剤150～300万単位を筋注する。脊椎膿瘍や慢性の化膿性関節炎など他の病型では治療効果を期待できない。

## 9 原虫病、寄生虫病、リケッチア

### (1) トキソプラズマ病（届）

*Toxoplasma gondii*の感染によって起こり、3～4か月齢の子豚での発病が主となる。体表の限界明瞭な皮下出血と熱発が顕著である。妊娠母豚が感染すると、流産又は早産、死産を起こす。感染経路は感染猫の糞便に排泄されるオーシストであるため、豚舎内への猫の侵入防止とおが粉などに猫が糞をしないよう注意が必要である。

診断は死亡又は殺処分した豚の肺、リンパ節、肝などの押擦標本をメタノール固定後、ギムザ染色し原虫を顕微鏡下で検索する。

治療にはSMD10～20mg/kg又はSMMXを40～60mg/kgを2～4日間筋注する。さらに、SMDを2.5～5.0mg/kg経口投与するかSMMX又はSDMXを700～2,000g/t飼料添加する。

### (2) コクシジウム病

成豚に寄生するコクシジウムは大部分が*Eimeria*であり、カタル性腸炎を主徴とする。種豚での発生は稀であるが、育成豚（種豚候補豚）などをオガクズ豚舎（特にオガクズを反復再利用した場合）で飼養した際に見られることがある。罹患豚は慢性の下痢を排泄し、栄養状態不良となる。糞便検査により多数のコクシジウムオーシストが確認される。

治療として、SMMX又はSDMXを50～60mg/kg筋注するか、同剤を700～2,000g/t3～5日間飼料添加する。豚鞭虫やバランチジウムとの混合感染がしばしば見られ、重篤な下痢を呈する。豚鞭虫との混合感染ではフルベントゾール、クエン酸モランテル等の駆虫薬を、バランチジウムにはテトラサイクリン系薬剤を併用する。また、飼養豚房の洗浄・消毒を徹底し、敷料として使用したオガクズは全部交換する。また、すでに欧

州で予防を目的に用いられているトリアジン誘導体のトルトラズリル製剤は、唯一哺乳子豚の下痢を引き起こす *Isospora suis* によるコクシジウム病の発症防止を目的として使用が承認された。この薬剤は単回経口投与で十分な効果が認められるが、7日齢以下の子豚に使用が限られている。

### (3) エペリスロゾーン病

リケッチアのエペリスロゾーン感染により起こり、貧血と黄疸が顕著である。診断は血液塗抹標本のギムザ染色を用いる。

治療はテトラサイクリン系薬剤が有効で、OTCを10mg（力価）/kg筋注すると治療効果は高く、予後は比較的良好である。

## 第4節 馬

現在、わが国で馬に対して承認されている抗菌性物質は、PCG－プロカイン、DSM、PCG－プロカイン・DSMの混合剤（MC）、EM、SDMX、SMMXの注射剤及びSMMXの内用剤のみである。しかし、馬の感染症も牛や豚と同様、多岐にわたるため、前述した薬剤だけでは満足な治療効果が得られない症例も多く、対象動物として承認されていない薬剤あるいは動物薬以外を使用するのも止むを得ない。この場合、抗菌性物質使用における獣医師の特例使用となるため、病性の正確な把握と薬剤感受性試験に基づき適正使用し、耐性菌の出現や菌交代現象に十分配慮して、慎重に使用すべきである。

馬においてもポジティブリスト制における残留規制は例外ではない。しかし、対象動物として承認されていない薬剤あるいは動物薬以外を使用した場合、明確な使用禁止期間あるいは休薬期間が設定されておらず、使用した獣医師の責任において設定する必要がある。

### 1 呼吸器病

#### (1) 鼻炎、喉頭炎

鼻腔粘膜及び喉頭粘膜の炎症時（寒冷感作、化学物質等による刺激）に、ブドウ球菌、レンサ球菌、*Escherichia coli*などの感染により発症する。また、粘膜の受傷、炎症により継続することもある。

発熱、発咳等の全身症状を伴う場合は、PCG－プロカイン 4,000～5,000 単位/kg、MC0.02～0.05mL/kg、KM 5～10mg（力価）/kgの筋注やABPC 3～10mg（力価）/kgの筋注又は静注を行なう。

混合感染の場合が多いため、可能な限り鼻腔粘液のスワブ等による細菌培養検査をすることが望ましい。一般に予後は良好である。

#### (2) 化膿性鼻洞炎、前頭洞炎（副鼻腔蓄膿症）

上部気道の感染炎症に継続して起こるほか、腺疫、顔面打撲や骨折、歯牙疾患に継続することもある。原因菌は、ブドウ球菌、レンサ球菌、*Escherichia coli*、*Arcanobacterium pyogenes*などである。

蓄膿症まで至らない鼻洞炎、前頭洞炎の時点ではPCG－プロカイン 4,000～5,000 単位/kgの筋注などの加療で効果を認めることもあるが、膿を混じた鼻汁の流出や前頭洞部位の腫脹、圧痛、レントゲン検査による蓄膿の存在が認められた場合は、円鋸術により、外科的に排膿し、生理食塩水又は滅菌水による洗浄の後、感受性のある抗菌性物質の局所注入や2%ポビドンヨード液の注入を実施する。発熱など全身症状を伴う場合は、PCG－プロカイン 4,000～5,000 単位/kgの筋注などを行なう。

歯牙疾患に継続したものを除き、一般的に予後は良好である。

#### (3) 喉嚢炎（耳管憩室炎）、喉嚢蓄膿症

喉嚢（耳管憩室）は馬などの奇蹄類が持つ特有の器官で、中耳と鼻腔を繋ぐ耳官の一部が拡張したものである。咽喉頭部の炎症が喉嚢に波及して喉嚢炎を起こし、炎症産物が貯留することにより喉嚢蓄膿症となる。原因はレンサ球菌などによる細菌性喉嚢炎や、アスペルギルスなどの真菌（特に *Emmericlla nidulans* が最も重要）の感染により発症する真菌性喉嚢炎がある。

細菌性喉嚢炎の初期には、感受性のある抗菌性物質の全身投与が有効であるが、蓄膿症が重度となれば外貌でも顎骨後縁の腫脹が確認でき、このような場合は外科的に喉嚢穿刺あるいは切開術による排膿と洗浄が必要となる。

真菌性喉嚢炎は、鼻出血が主要な臨床症状で、短時間あるいは数週間の間隔で再発し、呼吸困難や嚥下困難が見られ、通常全身的な薬物療法には反応しない。

内視鏡やカテーテルによる喉嚢の洗浄と2%あるいは10%のポビドンヨードや抗真菌剤を局所に反復投与する。

真菌感染は喉嚢壁の深部まで到達することが多く、内頸動脈の破綻による致命的な出血や、舌咽神経の障害による喉頭麻痺、顔面麻痺を引き起こすことがある。外科的には破綻した動脈の血管結紮術や近年はプラチナコイルによる動脈栓塞術が行われている。

確定診断には、内視鏡による喉嚢の観察と病変部の生検等を行い、細菌・真菌培養検査と病理組織学的検査を行なう。

この場合、内視鏡挿入時あるいは生検時に前述した動脈を損傷し、大出血を誘起することがあるため、慎重に行なわなければならない。

#### (4) 気管炎、気管支炎、肺炎

馬における気管炎、気管支炎、肺炎は、若齢馬や老齢馬での発生が多い。原因は種々のウイルス（馬ヘルペスウイルス4型、馬インフルエンザウイルスなど）や、マイコプラズマ、レンサ球菌、ブドウ球菌、*Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*、*Rhodococcus equi*、サルモネラ、*E. coli*、*Pseudomonas aeruginosa*、バチルス、パストレラ、ボルデテラなどの細菌、真菌などが感染症の原因として関与しており、実際には混合感染が少なくない。

また、子馬の肺炎では *R. equi* によるものが多いが、これについてはロドコッカス感染症の項で詳述する。

日本中央競馬会（JRA）競走馬総合研究所の成績では、競走馬の細菌性呼吸器病の90%以上から *S. equi* subsp. *zooepidemicus* が分離され、さらには種々の細菌との混合感染が認められている。

*S. equi* subsp. *zooepidemicus* は、馬の常在菌であるが日和見感染を起こし、ペニシリン系の抗菌物質に感受性が高い。耐性菌もほとんどないため、PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg の筋注や MC0.02～0.05mL/kg の筋注を行なう。

混合感染が疑われる場合は、EM あるいはアミノグリコシド系抗生物質を併用するが、無菌的な経鼻による気管洗浄液の細菌培養、感受性試験により有効な抗菌性物質を選択することが望ましい。

重篤な症例に関しては、消炎剤、気管支拡張剤、抗菌性物質の吸入療法や酸素吸入などが有効なことがある。また、体内電解質補正の意味での補液投与は有効であるが、大量の補液は場合によって重度の肺水腫を招くおそれがあり、慎重に行わなければならない。長期間にわたって抗菌性物質を使用することにより、腸内細菌群の菌交代現象を誘発し、重度の腸炎を併発することがあり、乳酸菌製剤（可能であれば抗菌性物質耐性の乳酸菌製剤）を併用投与し、臨床症状、血液検査成績等の情報を基に加療すべきである。

#### (5) 胸膜炎、胸膜肺炎

長距離輸送後の輸送性肺炎より継発することが多い。原因菌は多くの場合 *S. equi* subsp. *zooepidemicus* が分離され、他の細菌との混合感染も見られる。そのため、胸部聴診時の呼

吸に伴った胸水の貯留音（拍水音等）の確認や超音波画像診断装置の結果により当疾病が疑われた場合、無菌的に採材した胸水の細菌培養を行い、臨床症状の緩和のため胸腔穿刺による排液は必須である。感受性試験の結果が出るまでは、PCGープロカイン 4,000～5,000 単位/kg、DSM 5～25mg（力価）/kg、ABPC 3～10mg（力価）/kg、KM 5～10mg（力価）/kgなどを全身投与する。

また、胸水の貯留量が増加する傾向にある場合は、排液を継続する必要があるが、その場合、水分の欠乏による体内電解質の不均衡等を考慮し、電解質の経口投与等の処置も必要である。

## 2 消化器病

### (1) 歯槽骨膜炎

齦歯、裂歯、歯肉炎などの歯周病に继发する。下顎第三～四前臼歯、第一後臼歯の発生が多い。抜歯などによる原因の除去と併せ、下顎部位の腫脹や咀嚼困難等の急性期には、PCGープロカイン 4,000～5,000 単位/kg の筋注や MC0.02～0.05mL/kg の筋注を行なう。慢性化膿症となり歯瘻を形成したものは、壊死組織や瘻管の搔爬と洗浄を行う。

### (2) 口内炎、喉頭炎、扁桃炎、唾液腺炎

口腔内への受傷、化学物質等による炎症などに細菌が感染して発症する。一般的な臨床症状は流涎を主徴とする。（局）複方ヨードグリセリン溶液の局所塗布をする。

発熱、咀嚼障害等の臨床症状を呈したり、唾液腺炎と診断した場合には PCGープロカイン 4,000～5,000 単位/kg の筋注や MC0.02～0.05mL/kg の筋注を行なう。

### (3) 腸炎（白痢を含む）

馬の腸の感染症には、ロタウィルスなどのウィルス、*E. coli*、サルモネラ、*R. equi*、*Clostridium perfringens*などの細菌、コクシジウムやクリプトスポリジウムなどの原虫や、腸管内寄生虫（円虫、回虫、条虫）と細菌との混合感染などによるものがあり、その多くは幼駒で発症する。

直腸便のスワブや糞便検査により、前述した原因の究明は可能だが、細菌検査成績では一概に特定する事は難しい。しかし、細菌性腸炎と診断されれば抗菌性物質の注射あるいは経口投与を行なう。

馬において細菌性腸炎に承認されている抗菌性物質はないが、注射剤としてはテトラサイクリン系、ABPC、SMX・TMP（5：1）配合剤などや経口剤としては、GM、FOM などが使用されている。

また、治療には整腸を目的とした乳酸菌製剤や胆汁酸分泌促進剤及び補液剤も併せて行なうことが望ましい。

駆虫プログラムによる定期的な衛生管理も重要である。

## 3 泌尿器病（腎炎、膀胱炎、尿道炎）

馬の泌尿器の感染症はそれほど発生は多くない。感染性腎炎は血行性あるいは上行性の細菌あるいはウィルス感染により発生するが、特に幼駒で *S. equi subsp. equi*（腺疫）、*E. coli*、サルモネラなどによる敗血症に继发する。

腎排泄型のアミノグリコシド系抗生物質の注射による全身投与を行うが、初診時に無菌的

に採材した尿の細菌培養及び薬剤感受性試験を行い、よりの確な抗菌性物質を選択する。  
また、抗菌性物質の投与と併せ利尿剤の投与や膀胱、尿道洗浄も有効である。

#### 4 生殖器病

##### (1) 雄生殖器病（精巣炎、精嚢炎、陰嚢炎）

精巣炎、精嚢炎、陰嚢炎は、血行性による感染や打撲・外傷に継発して発生する。

精巣炎は血行性の感染が多いため原因の追求を行い、抗菌性物質の選択をする。

##### (2) 雌生殖器病（子宮内膜炎、子宮頸管炎、膣炎）

馬の子宮頸管は牛と比べ短いため感染性子宮内膜炎を発症しやすい。分娩時あるいは難産時の子宮内膜や産道への損傷、胎盤停滞、気腫、不衛生な交配や生殖器の内診などの原因により発症する。

*S. equi* subsp. *zooepidemicus*、*E. coli*、*Klebsiella pneumoniae* によるものが多い。*P. aeruginosa*、真菌によるものもみられるが、これらは不適切な抗菌性物質の使用による菌交代によると考えられている。培養検査の材料は、無菌的に採取した子宮洗浄液が望ましいが、子宮外口のスワブで代用する場合もある。その場合、結果が異なることもあるので注意が必要である。

治療は、薬剤感受性にに基づき有効な抗菌性物質を選択し行う。馬における子宮注入用としての抗菌性物質の承認はないが、ABPC、OTC、PCG-プロカイン・DSM などの牛用子宮注入用剤が使用される。また、2%ポビドンヨード剤の子宮内注入も行われる。

重症例の場合、抗菌性物質の連日の子宮内投与あるいは抗菌性物質の全身投与も併用される。オキシトシン、PGF<sub>2α</sub>等の投与は子宮貯留物の排除が促進され、治療の効果が期待できる。

子宮蓄膿症における子宮内貯留物の排除を目的とした子宮洗浄は、治療補助効果としての期待はできるが、漫然と洗浄行為を繰り返すことは、子宮が本来持っている自浄作用及び局所免疫機能を阻害するおそれを否定できず、病態的的確な把握をもとに行うべきである。

子宮頸管炎、膣炎の治療は局所への抗菌性物質、あるいは2%ポビドンヨード剤の塗布が一般的である。

*Taylorella equigenitalis* による子宮内膜炎については、馬伝染性子宮炎の項で詳述する。

#### 5 泌乳器病（乳房炎）

馬の乳房炎は離乳時の発生が多い。稀に授乳時期にも発生することがあり、この場合、幼駒の細菌性腸炎の発生の原因となることがあるので十分な注意が必要である。

原因菌はレンサ球菌、*Staphylococcus aureus* によるものが多い。通常急性で、乳房の腫脹により歩行を嫌い、発熱、食欲不振等の臨床症状を呈する。

薬剤感受性試験の結果を待つ余裕がないことが多く、PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg や MC0.02～0.05mL/kg の筋注を行う。乳汁培養検査の結果に従い適切な薬剤を選択する。乳牛と同様に搾乳による排乳と乳房内への抗菌性物質は有効である。

馬の乳房内注入用抗菌性物質の承認はないが、通常は乳牛用乳房炎軟膏の注入を行う。この時、馬の乳頭口は一乳頭に2～3個あるので、その全てに注入する。

## 6 妊娠分娩期及び産後の疾病（胎盤停滞、悪露停滞、産褥熱）

馬の胎盤停滞は、放置すればしばしば悪露停滞、産褥熱を継発する。

馬の胎盤停滞の用手除去は牛におけるそれと比べれば、胎盤の形態上（散在性胎盤）難易度はそれほど高くはないが、粗暴な剥離は子宮炎を引き起こすため、無理な用手除去は行っ  
てはならない。用手除去が不可能な場合は、分娩後 24 時間以内であれば、オキシトシンの  
反復投与又は点滴投与が有効である。オキシトシンの反復投与によっても除去できない場合  
は、2%ポビドンヨードを大量の滅菌温湯又は生理食塩水に溶解し子宮内に投与し、胎盤の  
剥離と子宮の収縮を促す。8～12 時間以上胎盤が停滞する場合は子宮炎の危険性が高くなる  
ため、全身症状を伴う場合は、抗菌性物質の全身又は子宮内投与を行う。

産褥熱は急性又は甚急性であり、敗血症、エンドトキシン血症、あるいは産褥性蹄葉炎を  
容易に継発する。速やかに広域スペクトルの抗菌性物質を全身投与するとともに、大量補液、  
非ステロイド系抗炎症剤（フルニキシンなど）などの補助療法を併用する。胎盤停滞、悪露  
停滞などがあればこれを除去し、子宮内にも抗菌性物質を投与する。必要に応じて子宮洗浄  
を実施するが、粗暴な手技や刺激性の強い薬剤を使用することで症状の悪化を招いたり、慢  
性の子宮内膜炎を引き起こすので慎重を要する。

## 7 新生児疾患

### 臍帯炎

馬の臍帯炎は牛と同様に、出生時の臍帯の汚染が原因である。

原因菌は数種の細菌の混合感染の場合が多いが、特に *E. coli* の臍帯からの侵入は、免疫の  
不備な幼駒に対し致命的な菌血症を招く。感染が起きると幼駒は出生後 1～3 日以内に元氣  
消失、哺乳停止、高・低体温を呈する。広域スペクトルの抗菌性物質を投与し、初乳の強制  
投与、体温の保持、補液、酸素吸入等を行う。

一般的には、臍帯部位の腫脹、圧痛等局所炎症が多く抗菌性物質の投与により改善される  
が、慢性に経過し化膿巣を形成した場合は、切開による排膿・洗浄の処置が必要となること  
もある。

しばしば形成された病巣（化膿巣）を原発とした関節炎が誘発される。

出生時には臍帯部位の消毒処置（2%ポビドンヨード剤などの 3 日間程度の塗布）と環境  
の清浄に努める。

## 8 感覚器（眼、耳）病

### (1) 角膜炎（表層性、深層性、潰瘍性）

異物の侵入や損傷によって生じる外傷性角膜炎が一般的である。角膜の損傷は表層にとど  
まる場合が多いが、ときに深層に達し潰瘍を形成する。これらの損傷に細菌あるいは真菌が  
感染するが、細菌では *P. aeruginosa* が検出される場合が多い。真菌の感染を疑う場合には、  
患部の搔爬材料を鏡検にて特定できることがある。

角膜の損傷や潰瘍の存在を確認するために、眼球のフルオレイン染色の実施が望ましい。

1 日数回 2%ホウ酸水で洗浄し、抗菌性物質を点眼する。疼痛が強い場合は、非ステロイ  
ド系炎症剤（フルニキシンなど）の併用が疼痛を緩和し処置をする上で効果的である。

また、疼痛などで反復処置が出来ない場合には、上眼瞼から眼球側へ装着したシリコンチ

ューブにより投薬をする、眼瞼下点眼システムが有効である。ステロイド剤の点眼は治癒機転を遅らせ潰瘍の進行を促すばかりか、細菌、真菌などの二次感染を誘発するおそれがあり禁忌である。潰瘍が重度の場合、虹彩炎による癒着の継発を予防するため、散瞳剤（1～2%アトロピンなど）の点眼も併用される。

慢性又は進行性では、細菌や真菌または局所の炎症細胞により自己融解酵素が産生され、角膜穿孔を継発する可能性があるため抗コラゲナーゼ療法を併せて行う必要がある。

すなわち、20%アセチルシステインを EDTA 血漿あるいは人工涙液で 5～10%に希釈し、これにペニシリン系あるいはテトラサイクリン系の抗菌性物質を混合し、点眼剤として使用する。

また、子馬の角膜炎の場合は抗コラゲナーゼ剤として、一般的に母馬から無菌的操作にて得られた血清を使用することが推奨される。

これらの処方 は 5 日間を使用限度とし、随時調整する必要がある。

潰瘍が広範囲な場合は、角膜の物理的な保護や血管分布の増大による抗コラゲナーゼの供給を目的とした結膜フラップ処置が有効である。

時に角膜全域の保護が必要な場合、上眼瞼と下眼瞼を縫合し数日間保持する。

羞明予防のため、清潔な眼帯等の装着をする。

## (2) ブドウ膜炎（虹彩毛様体炎）

虹彩炎と毛様体炎は臨床上区別するのが難しく、両者を合わせて虹彩毛様体炎と呼ぶことが多い。さらに虹彩毛様体炎と脈絡膜炎を併発している場合をブドウ膜炎という。外因的には角膜炎（角膜潰瘍）に継発するほか、内因的に馬インフルエンザウィルス、*S. equi* subsp. *equi*（腺疫）、*Leptospira interrogans*（月盲）の感染などに際し発症する。

感染性のものには、局所及び全身的に抗菌性物質を投与し、散瞳剤の点眼により虹彩の癒着防止を図る。*L. interrogans* には、通常 PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg の筋注が有効である。

羞明予防のため、清潔な眼帯等の装着をする。

## (3) 中耳炎

馬では耳の病気は少なく、稀に中耳炎が認められる。

中耳炎の急性期には体温の上昇、食欲不振、元気消沈などの全身症状を示す。一般的に片側性で患側に頸を曲げ、頭部を下垂するなどの症状を示す。

通常、SDMX20～30mg/kg の静注又は PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg や MC0.02～0.05mL/kg の筋注が有効である。

# 9 運動器病

## (1) 骨髓炎、骨炎

骨髓炎は骨と骨髓腔内の感染と炎症であり、外傷や血行性伝播により発生する。骨炎は骨だけの感染である。血行性骨髓炎は、若馬の骨端や軟骨下に発生し、幅広い菌が分離される。骨炎は、打撲、外傷の後の感染が主で皮質骨のみ侵される。

骨髓炎の場合、症状は感染した部位の腫脹、圧痛がみられ、四肢であれば重度跛行及び発熱を主徴とする。確定診断には、血液検査による炎症反応の存在と、レントゲン検査により多くの場合限局した境界不明瞭な骨融解部の存在が認められる。原因菌を特定し、薬剤感受

性試験の結果より薬剤を選択するが、通常 GM 4 mg/kg/day と ABPC10～50mg/kg/day を併用し全身投与する。

また、非ステロイド系抗炎症剤（フルニキシンなど）などの投与も効果的である。早期の加療開始により治癒するが、慢性経過をとる症例の予後は不良のことが多い。

## (2) 関節炎

馬の関節疾患は多様である。すなわち、競走馬や競技馬の球節や手根関節に多く発生する外傷性関節炎、1～2歳馬の肩関節や飛節などに発生する離断性骨軟骨症（炎）などの退行性関節症、幼駒に発生する感染性関節炎などである。

関節腔に達する創傷、あるいは周囲軟部組織の感染から波及するものを除けば、感染性の関節炎の多くは血行性感染で、通常幼駒に見られる。受動免疫不全の幼駒において、しばしば多発性関節炎が見られる。感染源となる病巣は臍帯と推定される場合が多いが、呼吸器や消化器であることもある。*Actinobacillus equuli*、*E. coli*、サルモネラ、クレブシエラなどのグラム陰性菌によるものが多いが、*R. equi*、レンサ球菌、ブドウ球菌、バクテロイデスなどによることもある。また、これらの感染性関節炎は、容易に骨髓炎を继发する。

無菌的に採取した関節液の培養検査を実施するが、細菌が検出されない場合も少なくない。このため、臨床症状（骨髓炎の症状に準じる）や血液検査において、感染を示す所見があれば当疾病を疑って治療する。通常 GM 4 mg/kg/day と ABPC10～50mg/kg/day を併用した全身投与が一般的である。また、関節洗浄による関節内の清浄化は必須で、必要に応じ非ステロイド系抗炎症剤（フルニキシンなど）などの投与が有効である。

関節腔内への抗菌性物質の投与は効果が期待できるが、この場合化学的炎症を回避するための濃度、剤型に注意する。早期の治療開始が肝要である。

## (3) 蹄病（裂蹄、挫趾、釘傷、踏創、白線裂、蟻洞）

外傷等により、蹄壁の損傷から細菌が感染すると化膿性蹄皮炎を発症する。通常は局所の外科的処置と殺菌消毒剤や抗菌性物質（乳房炎用軟膏にて代用）の適用によって治癒するが、発熱、食欲不振や腫脹、疼痛、跛行が重度の場合 PCG－プロカイン 4,000～5,000 単位/kg の筋注や MC0.02～0.05mL/kg の筋注を行う。

# 10 皮膚病

## (1) 皮膚炎、皮膚糸状菌症

皮膚は微生物、光、熱など様々な外的因子にさらされており、いろいろな疾病を起こす。飼料中毒、ある種のアレルギー、光線過敏症、自己免疫病などによる内因性のものシラミ、ダニ（疥癬）、ハエ幼虫などの外部寄生虫による物理的刺激や馬胃虫・糸状虫などの内部寄生虫（皮膚馬胃虫症、顆粒性皮膚炎、夏癬）、種々のウィルス、細菌、真菌の感染による皮膚疾患がある。

細菌性の皮膚炎としては、膿皮症（毛包炎）があり、*S. aureus* などが原因とされる。繫鞅はブドウ球菌の感染が関与する場合が多い。

患部を剃毛、洗浄、消毒の後、抗菌性物質を塗布し、清潔、乾燥を維持する。繫鞅においては、患部皮膚の保湿のためワセリン等の油剤を基材とした抗菌性物質の塗布が望ましい。

*Microsporum equinum*、*Trichophyton equinum* などによる皮膚糸状菌症（禿性匍行疹：Ringworm）は、馬具や接触を介して他馬に伝染する。これらは動物寄生性が強く、人にも

感染する。

病変部を逆性石鹼で洗浄、消毒し、必要に応じ抗真菌剤を塗布するとともに、馬具の消毒を徹底し感染を防ぐ。

## (2) 膿瘍

一般的に各種細菌の感染によって、限局した化膿巣を膿瘍といい、ブドウ球菌、レンサ球菌によるものが多い。

膿汁の培養は嫌気性培養も併用することが望ましい。膿瘍が成熟したら、穿刺や切開による排膿、洗浄と局所への抗菌性物質の適用を行う。膿瘍が成熟する前の外科的処置は、炎症の拡大を助長することがあり行うべきではない。

急性期（膿瘍が急速に拡大するとき）や発熱などの全身症状を伴う場合は、抗菌性物質の全身投与を行なう。

## (3) フレグモーネ（蜂窩織炎）

多くは皮膚の損傷から種々の細菌によって発生し、皮下結合組織の比較的広範囲にわたってみられる急性、亜急性の炎症である。四肢の発生が多いが他の部位にも起こる。極めて微細な傷からも起こるため、細菌の侵入門戸は不明な場合も少なくない。

病変部は限局せず、炎症は急激に周囲に拡大し、その部位は高度な浮腫を伴い四肢などでは短時間に全体が腫脹し、熱感を帯び疼痛を呈する。ほとんどの場合高熱を呈し、経過とともに患部皮膚から漿液が漏出する。慢性化すれば、皮下結合組織の増生が認められ、被毛粗剛又は脱毛し、象皮様肥厚が残る。発症後間もない時期の培養材料の採材は困難であり、検査結果を待つ時間的余裕もないため、速やかに広域スペクトルの抗菌性物質の全身投与を行なう。

JRA 競走馬研究所の成績では、同病と診断され、膿瘍を形成した症例の 90%以上から *S. aureus* が分離され、ほとんどが単独感染であったことから、競走馬の同病の主要な原因菌は *S. aureus* であるとしている。馬の *S. aureus* はペニシリン耐性菌の出現もあるため、注意が必要である。

# 11 細菌病

## (1) 馬伝染性子宮炎（届）

*Taylorella equigenitalis* を原因菌とする伝染力の強い細菌性生殖器感染症である。

牝馬では子宮頸管炎や膣炎を伴う子宮内膜炎を発症し、受精卵が着床できないことから、受胎率が著しく低下する。症状は生殖器に限定され、全身症状はみられない。牡馬には病原性はないが、包皮や尿道（尿道洞）などに保菌し、交配により伝播する。生殖器の検査や治療などに際し人を介して伝播する。症状が消失した雌馬でも陰核窩、陰核洞などに長く保菌し、感染源となることもある。

診断は、一般的に牝馬では子宮頸管、陰核窩、陰核洞スワブ、牡馬では陰茎、尿道洞スワブに細菌培養により行われるが、近年 PCR 検査法により高感度の検査が可能となった。

治療は、*Taylorella equigenitalis* には SM 耐性株が知られているが、その他の抗菌性物質は概ね有効である。また、ほとんどの消毒薬（クロルヘキシジンを推奨）に感受性であり、予防（交配後の陰茎洗浄など）や衛生状況の改善に有効である。感染牝馬では陰核洞からの除菌が困難なため、陰核切除術が推奨される。過去に感染歴のある繁殖牝馬や種雄馬は繁殖

シーズン前後に細菌検査等を実施し、組織的な情報交換と徹底した衛生管理により伝播を防ぐことが重要である。

## (2) 腺疫

*S. equi* subsp. *equi* を原因菌とする馬特有の急性伝染病である。子馬に感染性が強く、鼻粘膜、咽喉頭粘膜など上部気道粘膜の急性カタル性の炎症を呈した後、隣接するリンパ節に腫脹、化膿を起こす。リンパ管を介して転移し、重篤な全身症状に陥ることもある。軽微な症状しか示さない成馬の鼻汁や、治癒後リンパ節に化膿巣が残って保菌馬となったものがその後の感染源となると考えられている。一時期発生は認められなかったが、1992 年北海道の重種馬の発生後、軽種馬も含め散発的に発生している。伝染力が強いので、感染馬の隔離が重要である。

診断には、鼻汁や化膿したリンパ節から採材した膿汁などを材料に培養検査を行う。最近では PCR 検査法も利用できるようになった。

治療には、ペニシリンが最も有効で PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg の筋注を行う。EM、TC、LCM にも感受性はあるが、ペニシリンよりも低い。

## (3) 破傷風（届）

*Clostridium tetani* による感染症である。この菌は、蹄の創傷や分娩後の胎盤停滞、新生子馬の臍帯、去勢後の術創から侵入し、菌の産生する神経毒が中枢神経を侵すことにより、瞬膜の露出、牙関緊急、流涎、開帳姿勢（木馬様姿勢）、歩行異常、強直性痙攣等特有の症状を呈し、致死率は 50～100%といわれている。人畜共通伝染病である。

感染部位の特定ができれば、浸出液の嫌気培養や直接塗抹標本をグラム染色又はギムザ染色し、太鼓のバチ状芽胞菌を確認することができるが、感染部位の発見は困難な場合が多い。

治療には、大量の破傷風血清 330IU 以上/mL、100～200mL/頭を皮下、筋肉内、又は静脈内に反復投与するが、有効なのは初期である。

本菌は土壌中に長期間生息するため、本菌で汚染された地域、牧場での外傷や蹄傷で破傷風の発生が考えられる場合、予防的に破傷風血清 10～40ml/頭か PCG-プロカイン 4,000～5,000 単位/kg の筋注を行う。また、トキソイドワクチンによる予防も実施する。

## (4) 馬パラチフス症（届）

馬においてサルモネラ感染症で最も重要なものは、*Salmonella Abortusequi* による感染症である。本菌による病態は、妊娠馬の流産、種雄馬での精巢炎の他、関節炎、局所の化膿性疾患など個体によって様々である。

わが国においては、かなり清浄化はされているが、地域によっては散発的に発生が見られる。

症状は、妊娠馬では、死、流産に先立ち 39～40℃の一過性の発熱、食欲不振、外陰部及び乳房の腫脹、乳漏を認める。流産は胎子の敗血症死の結果として見られる。

繁殖馬は、死・流産の後、39℃前後の発熱が続き、この間陰部から褐色～白濁色の悪露が排出される。この悪露中には大量の本菌が含まれている。

排菌は悪露中で 2 週間前後、乳汁には 1～10 日間続くため、隔離による衛生的な飼養管理と徹底した消毒が大切である。

幼駒では、39～40℃の発熱が 1 週間～1 ヶ月ほど続き、敗血症死するものが多い。

耐過しても、下痢、便秘等消化器障害などによる成長不良が見られ、四肢の関節炎を発す

るものもいる。(子馬病)

本病の抗菌性物質による積極的な治療法は無いが、死・流産を起こした牝馬には、ABPC 3～10mg (力価) /kg、OTC 2～10mg (力価) /kg の筋注、静注及び子宮内注入やその他フルオロキノロン系を使用する。

最近、多剤耐性菌の分布が広がっており、発症馬の淘汰を第一義とし薬剤の乱用を避け、適切な治療方針のもとに使用すべきである。

#### (5) ロドコッカス感染症

*Rhodococcus equi* の感染による、化膿性肺炎、化膿性腸炎、関節炎を主徴とする疾病で、主に生後3ヵ月までの幼駒に見られる。膿瘍を形成しやすく、肺炎、腸炎から肺膿瘍や腹腔内膿瘍を形成するほか、関節炎、骨髓炎、敗血症、皮膚膿瘍も起こす。

本菌は強毒株と弱毒株に分けられ、強毒株が馬に病原性を示す。土壌など飼養環境に広く存在し、強毒株に汚染された牧場や厩舎で集団発生することがあり、このような環境では、健康な母馬の糞便中にも強毒株が分離される。

早期診断としての経鼻気管洗浄液の細菌培養は信頼性が高い。

ELISAによる血清学的診断も行われるが、この方法は感染している可能性の高い馬を見つけ出すスクリーニング検査法として有効であるが、確定診断とはならない。

早期の治療が有効であるため、汚染牧場では30日～60日齢の子馬を定期的に血清学的診断などにより検診することが望ましい。

治療には、一般的にアミノグリコシド系 (GM6.6mg/kg/day) とペニシリン系 (ABPC 3～10mg (力価) /kg) 筋注、静脈注あるいはアミノグリコシド系 (GM6.6mg/kg/day) とセフェム系 (CEZ 5 mg/kg/day) 筋注、静注の併用などがあり、合成テトラサイクリン (MINO等) で感受性のある薬剤を選択する。

また、人医用抗結核薬 (リファンピシン) や EM の全身療法が効果的であるが、致死的な菌交代性腸炎を起こすことがあるので、症状の観察を充分に行い、抗菌性物質耐性の乳酸菌製剤等を併用するのが望ましい。

しかし、近年前述した抗菌性物質に対する耐性菌の出現の報告もあり、薬剤感受性試験は必須である。

#### (6) 敗血症

幼駒の敗血症は致死率が高く、*E. coli*、*A. equuli*、レンサ球菌、クレブシエラ、*P. aeruginosa*、サルモネラ、*R. equi*、*S. aureus*、*Mannheimia haemolytica* など種々の細菌によって起こる。特に新生子馬での発生が多く、受動免疫不全があるとより重篤となる。元気食欲の消失、四肢関節の腫脹、腹痛、下痢、昏睡などが見られる。原因菌の特定は困難なことが多く、広域スペクトルの抗菌性物質の全身投与を行う。また、補液、保温、栄養補給などの対処療法や細心の看護も重要となる。

受動免疫不全の関与も大きいので、初乳の投与を確実にし、新生子馬血清中のIgG濃度のモニターを実施し、低いものには予防的に血漿投与を行うのも対策の1つである。

成馬の敗血症は幼駒に比べ少ないが、変位疝などに继发して敗血症やエンドトキシン血症を起こすこともある。抗菌性物質の投与と補液などの対処療法を行う。

## 12 外傷不慮

### 創傷による感染症

創傷の治療は局所の洗浄、消毒、衛生管理を第一とするが、臨床症状の把握とそれに対する処置も必要である。すなわち、創傷による患部の腫脹、疼痛、運動障害、発熱、食欲不振など全身症状が認められれば、抗菌性物質、消炎鎮痛剤等の投与を併用して行う。

患部の処置としては、受傷部周囲を剪毛又は剃毛して創面とその周囲をよく生理食塩水で洗浄する。必要に応じ汚染や挫滅壊死組織を搔爬あるいは切除し、感染の予防のため抗菌性物質を塗布する。

馬の皮膚欠損の修復は遅く、贅性肉芽を形成しやすいため、できるだけ縫合を試みるべきだが、汚染が深刻で創面の清浄化が困難な場合、縫合は禁忌である。どちらの場合も無菌的被覆材を使用し包帯をすることが望ましい。縫合時の創面の洗浄には、大量の生理食塩水又は滅菌水を使用する。消毒薬は使用しない。

欠損部位が大きな場合は、過度の分泌物が治癒を遅らせるため、分泌物の貯留を避けるための排液管を装着する。

近年開放性ウェットドレッシング療法（OWT）あるいはラップドレッシング療法などの創面の保湿保持を目的とした外傷療法が見られるが、これは疼痛の軽減などの利点はあるものの、創面の清浄化維持が前提となっており、そのような環境が整わない状況での同療法は、かえって贅性肉芽の形成を促し、感染の憎悪を招く可能性が高い。

可能な限り感染部位の分泌物、膿汁などの培養検査を行い、有効な抗菌性物質の選択をして局所に使用する。

# 索引

## A

*Actinobacillus pleuropneumoniae*  
.....64, 66, 68, 71, 77, 78  
*Actinobacillus lignieresii*.....81  
*Arcanobacterium pyogenes*  
.....82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 95, 102, 104, 106

## B

*Brachyspira hyodysenteriae*.....72, 99

## C

*Campylobacter fetus*.....83  
*C. cystitidis*.....82  
*C. pilosum*.....82  
CLSI.....50, 55, 57, 58  
Coagulase Negative Staphylococci.....84, 85  
Codex .....34, 35  
*Corynebacterium* .....78

## D

*Dermatophilus congolensis*.....81  
DNA ジャイレース .....1, 37, 39, 76

## E

*Escherichia coli*.....65, 69, 73, 75, 76,  
77, 78, 83, 85, 86, 87, 89, 94, 95, 100, 101,  
102, 107, 108, 109, 110, 112, 115  
E-test .....57  
*Eimeria* 属.....95

## F

*Fusobacterium necrophorum* ... 64, 81, 87, 88, 90

## H

*Haemophilus*.....78  
*Haemophilus parasuis* .....77

Henderson-Hasselbalch 式 .....11  
*Histophilus somni*.....86, 93

## I

Isospora suis.....79, 105  
IV-push 法 .....19

## J

JVARM .....44, 46, 47

## K

*Klebsiella pneumoniae*.....83, 85, 86, 109

## L

*Lawsonia intracellularis*.....99  
LD50 .....18  
*Listeria monocytogenes* .....86

## M

*Mycoplasma bovirhinis* .....77  
MBC .....2, 55, 59  
McFarland No.0.5 .....52  
MIC.....  
2, 7, 9, 26, 37, 38, 49, 50, 51, 54, 55, 57, 59  
MIC<sub>50</sub> .....7, 38  
MIC<sub>90</sub> .....7, 38  
*Moraxella bovis*.....87  
MRL .....33, 34, 35, 36  
*Mycoplasma bovis* .....77, 86, 96  
*Mannhemia haemolytica*.....64, 77, 78, 93  
*Mycoplasma hyopneumoniae*.....97

## P

*P. multocida* .....64, 68, 77, 78  
*P. aeruginosa*.....86, 89, 92, 109, 110, 115  
PAE .....2, 59, 64, 65, 76  
*Pasteurella*.....78

PK/PD パラメータ ..... 25, 28, 29, 30  
pKa ..... 11, 13

## R

*Rhodococcus equi* ..... 107, 108, 115  
R プラスミド ..... 39

## S

*S. equi* subsp. *equi* ..... 108, 111, 114  
*Salmonella* Abortusequi ..... 114  
SMMX・OMP (3:1) 配合剤 ..... 75  
*Staphylococcus* ..... 78  
*Staphylococcus aureus* ..... 109  
*Streptococcus* ..... 78  
*Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* .....  
107, 109  
subMIC ..... 2

## T

*Taylorella equigenitalis* ..... 109, 113  
*Toxoplasma gondii* ..... 104  
*Trichophyton verrucosum* ..... 89

## U

*Ureaplasma diversum* ..... 77, 78

## あ

アイメリア属原虫 ..... 78  
アクチノバチルス感染症 ..... 90  
アスポキシシリン (ASPC) ..... 59, 63  
アプラマイシン (APM) ..... 66  
アミノグリコシド (アミノグリコシド系)  
..... 1, 2, 7, 10, 11, 13, 14, 18, 23, 24, 26, 28, 31,  
32, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 59, 64, 65, 66, 72,  
82, 101, 107, 108, 115  
アモキシシリン (AMPC) ..... 1, 13, 59, 62  
アルカノバクテリウム・ピオゲネス感染症 ..... 104  
安全係数 ..... 18  
アンピシリン (ABPC, AM, APC)  
..... 1, 2, 13, 14, 29, 30, 59, 60, 62

## い

1日摂取許容量 (acceptable daily intake: ADI) .. 34  
一律基準 ..... 33, 34  
飲水投与剤 ..... 19  
インテグロン ..... 40  
咽頭炎 ..... 94

## う

牛伝染性角結膜炎 (ピンクアイ) ..... 87  
馬インフルエンザウイルス ..... 107, 111  
馬伝染性子宮炎 ..... 109, 113  
馬ヘルペスウイルス 4 型 ..... 107  
運動器病 ..... 87, 102, 111

## え

液体培地希釈法 ..... 50, 54, 57  
壊死桿菌 ..... 90  
エペリスロゾーン病 ..... 105  
エリスロマイシン (EM)  
..... 13, 14, 18, 19, 32, 37, 67  
エンドトキシンショック ..... 85  
エンロフロキサシン (ERFX) ..... 14, 45, 77, 78

## お

オーエスキー病 ..... 97  
オキシテトラサイクリン (OTC) ..... 70  
オキシリン酸 (OA) ..... 1, 76  
オルビフロキサシン (OBFX) ..... 45, 77  
オルメトプリム (OMP) ..... 32  
悪露停滞 ..... 110

## か

外陰部動脈内注射法 ..... 23  
外傷性 (創傷性) 胃横隔膜炎 ..... 81  
外傷不慮 ..... 92, 116  
拡散法 ..... 50, 51, 57  
獲得耐性 ..... 39  
角膜炎 ..... 87, 96, 110, 111  
陰囊炎 ..... 109

|                  |                                                       |
|------------------|-------------------------------------------------------|
| 滑液囊（粘液囊）炎 .....  | 88                                                    |
| 滑液囊炎 .....       | 88                                                    |
| カナマイシン（KM） ..... | 13, 28, 32, 37, 39, 61, 64, 66                        |
| 化膿性肉芽腫性炎 .....   | 91                                                    |
| 化膿性鼻洞炎 .....     | 106                                                   |
| 感覚器（眼、耳）病 .....  | 87, 96                                                |
| 関節炎 .....        | 81, 87, 88, 94, 95, 102, 103, 104, 110, 112, 114, 115 |
| 関節周囲炎 .....      | 87, 88                                                |
| 肝代謝型 .....       | 14                                                    |
| 寒天平板培地希釈法 .....  | 54                                                    |
| 肝膿瘍 .....        | 90                                                    |
| カンピロバクター .....   | 40, 42, 45, 67, 71                                    |

## き

|                   |                                                                                                |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 気管支炎 .....        | 81, 93, 96, 107                                                                                |
| 気管炎 .....         | 107                                                                                            |
| キタサマイシン（KT） ..... | 68                                                                                             |
| キノロン（キノロン系） ..... | 1, 11, 13, 37, 39, 41, 42, 44, 45, 47, 59, 76, 77, 78, 80, 86, 96, 97, 98, 101, 102, 115       |
| 偽膜性大腸炎 .....      | 18                                                                                             |
| 休薬期間 .....        | 25, 30, 32, 33, 61, 64, 65, 67, 101, 102, 103, 106                                             |
| 吸収 .....          | 8, 10, 11, 19, 23, 24, 37, 46, 51, 61, 62, 63, 65, 67, 69, 70, 71, 72, 74, 76, 78, 80, 98, 100 |
| 吸収速度定数 .....      | 8                                                                                              |
| 狭域性抗菌性物質 .....    | 2                                                                                              |
| 強化サルファ剤 .....     | 18, 31, 73, 74                                                                                 |
| 共生微生物 .....       | 18                                                                                             |
| 胸膜炎 .....         | 81, 107                                                                                        |
| 胸膜性肺炎 .....       | 63, 64, 77, 78, 97                                                                             |
| 胸膜肺炎 .....        | 77, 78, 107                                                                                    |
| 局所適用 .....        | 24, 88                                                                                         |
| 菌交代症 .....        | 9, 70                                                                                          |
| 筋肉内注射 .....       | 23, 24, 28, 29, 32, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 77, 81                     |

## く

|                                   |                               |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| クラミジア .....                       | 2, 66, 69, 86                 |
| クラレ様作用 .....                      | 66                            |
| クレブシエラ .....                      | 112, 115                      |
| クロキサシリン（CX） .....                 | 59, 61, 62                    |
| クロキサシリンナトリウム（CX・Na） .....         | 61                            |
| クロキサシリンベンザチン（CX・Be） .....         | 61                            |
| クロストリジウム .....                    | 86, 91, 92                    |
| クロストリジウム属菌感染症 .....               | 91                            |
| クロラムフェニコール<br>（クロラムフェニコール系） ..... | 1, 11, 32, 38, 39, 40, 44, 78 |
| クロルテトラサイクリン（CTC） .....            | 71                            |

## け

|                                                |                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 経口吸収 .....                                     | 10, 11, 76                                                                                                                                                   |
| 経口投与 .....                                     | 1, 8, 9, 10, 11, 16, 18, 23, 24, 32, 60, 62, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 90, 92, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 108 |
| 形質導入 .....                                     | 40                                                                                                                                                           |
| 血漿中濃度－時間曲線下面積<br>（Area under curve, AUC） ..... | 26                                                                                                                                                           |
| 結膜炎 .....                                      | 87, 96                                                                                                                                                       |
| ゲンタマイシン（GM） .....                              | 14, 37, 64, 66                                                                                                                                               |
| 原虫病 .....                                      | 92, 104                                                                                                                                                      |

## こ

|                |                                                                                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 広域性抗菌性物質 ..... | 2, 92                                                                                               |
| 広域ペニシリン .....  | 2                                                                                                   |
| 抗菌域 .....      | 2, 4                                                                                                |
| 抗菌作用 .....     | 1, 26, 31, 38, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 78                                   |
| 抗菌スペクトル .....  | 1, 2, 4, 31, 45, 59, 61, 62, 63, 64, 66, 68, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 80, 82, 85, 86, 87, 90, 96 |
| 抗菌性物質 .....    | 1                                                                                                   |
| 抗菌性物質療法 .....  | 21, 89                                                                                              |
| 抗菌力 .....      | 2, 20, 31, 33, 37, 63,                                                                              |

|                                                 |                                  |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|
| 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 93, 101 |                                  |
| 虹彩毛様体炎 .....                                    | 111                              |
| 抗酸菌症 .....                                      | 65, 104                          |
| 合成抗菌剤 .....                                     | 1                                |
| 抗生物質 .....                                      | 1                                |
| 口内炎 .....                                       | 70, 81, 108                      |
| 喉嚢炎（耳管憩室炎） .....                                | 106                              |
| 酵母様真菌 .....                                     | 57, 86                           |
| 呼吸器病 .....                                      | 81, 93, 97, 106, 107             |
| 呼吸器複合感染症 .....                                  | 97                               |
| コクシジウム .....                                    | 74, 94, 104, 108                 |
| コクシジウム病 ....                                    | 32, 73, 75, 78, 92, 95, 104, 105 |
| コリスチン（CL） .....                                 | 1, 2, 10, 13, 18, 37, 71         |
| 漿液性関節炎 .....                                    | 102                              |

## さ

|                             |                                                                                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 細菌病 .....                   | 90, 103, 113                                                                                              |
| サイクリング療法 .....              | 48                                                                                                        |
| 最高濃度（Cmax） .....            | 8, 16, 17, 23, 25                                                                                         |
| 最高濃度到達時間（Tmax） .....        | 8, 16                                                                                                     |
| 最小殺菌濃度（MBC） .....           | 2                                                                                                         |
| 最小発育阻止濃度（MIC） .....         | 2, 37, 49, 55                                                                                             |
| 再審査制度 .....                 | 46                                                                                                        |
| 臍帯炎 .....                   | 95, 110                                                                                                   |
| 再評価制度 .....                 | 46                                                                                                        |
| 鎖環状ペプチド系抗生物質 .....          | 71                                                                                                        |
| 殺菌作用 .....                  | 1, 2, 25, 31, 59, 64,<br>71, 72, 75, 76                                                                   |
| サルファ剤 .....                 | 1, 10, 11, 13, 18, 31,<br>37, 39, 40, 41, 44, 60, 73, 74, 75, 92, 95                                      |
| サルファ剤・TMP 配合剤（ST 合剤） .....  | 74                                                                                                        |
| サルファ剤・オルメトプリム(OMP)配合剤 ..... | 75                                                                                                        |
| サルモネラ .....                 | 21, 40, 41, 42, 43, 45,<br>65, 69, 71, 72, 73, 75, 76, 82, 90, 92, 94, 98,<br>99, 107, 108, 112, 114, 115 |
| サルモネラ症 .....                | 82, 94, 98                                                                                                |
| 酸解離指数（pKa） .....            | 13                                                                                                        |
| 産褥期無乳症候群（MMA） .....         | 101, 102                                                                                                  |
| 産褥性子宮炎 .....                | 86                                                                                                        |
| 産褥性創傷感染症 .....              | 86                                                                                                        |

|              |                  |
|--------------|------------------|
| 産褥性蹄葉炎 ..... | 110              |
| 産褥熱 .....    | 64, 86, 102, 110 |

## し

|                                           |                                                                                            |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 時間依存性抗菌性物質 .....                          | 26                                                                                         |
| 子宮頸管炎 .....                               | 109, 113                                                                                   |
| 子宮蓄膿症 .....                               | 86, 101, 109                                                                               |
| 子宮内膜炎 ..                                  | 21, 32, 68, 83, 86, 101, 109, 110, 113                                                     |
| 子宮内薬剤注入 .....                             | 24                                                                                         |
| ジクロキサシリン（DCX） .....                       | 59, 61                                                                                     |
| ジクロキサシリンナトリウム（DCX-Na） .....               | 62                                                                                         |
| 試験管法 .....                                | 50, 54                                                                                     |
| 自然耐性 .....                                | 39                                                                                         |
| 歯槽骨膜炎 .....                               | 108                                                                                        |
| ジヒドロストレプトマイシン（DSM） .....                  | 23, 32, 61, 65                                                                             |
| ジフロキサシン（DFLX） .....                       | 77                                                                                         |
| 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン<br>（アイブロシン）（AIV-TS） ..... | 68                                                                                         |
| 出荷制限期間 .....                              | 33, 34, 80                                                                                 |
| 消化器病 .....                                | 81, 94, 98, 108                                                                            |
| 使用規制の省令 .....                             | 33, 34                                                                                     |
| 使用禁止期間 .....                              | 10, 22, 23, 24, 32, 33,<br>34, 61, 78, 106                                                 |
| 消失 .....                                  | 14                                                                                         |
| 消失経路 .....                                | 14                                                                                         |
| 消失速度定数（ka） .....                          | 8                                                                                          |
| 静脈内注射 .....                               | 10, 18, 23, 60, 61, 62,<br>63, 68, 70, 72, 74, 81                                          |
| 食菌作用 .....                                | 25, 69                                                                                     |
| 食品安全委員会 .....                             | 34, 44, 45, 46, 47                                                                         |
| 食品衛生法 .....                               | 33, 34                                                                                     |
| ジョサマイシン（JM） .....                         | 68                                                                                         |
| 腎炎 .....                                  | 82, 100, 108                                                                               |
| 甚急性乳房炎 .....                              | 23, 83, 85                                                                                 |
| 真菌 .....                                  | 1, 57, 69, 70, 80, 81,<br>82, 83, 84, 86, 89, 93, 94, 106, 107, 109, 110,<br>111, 112, 113 |
| 神経系病 .....                                | 86                                                                                         |

|             |                      |
|-------------|----------------------|
| 新生子異常 ..... | 95                   |
| 新生児疾患 ..... | 110                  |
| 慎重使用 .....  | 44, 45, 47, 48, 80   |
| 腎排泄型 .....  | 14, 76, 82, 100, 108 |

## す

|                                                      |                    |
|------------------------------------------------------|--------------------|
| 髄膜炎 .....                                            | 86                 |
| ストレプトマイシン (SM) .....                                 | 32, 39, 40, 64, 65 |
| スピラマイシン (SP) .....                                   | 37, 67             |
| スペクチノマイシン (SPCM) .....                               | 66                 |
| スルファクロルピリダジン .....                                   | 32                 |
| スルファクロルピリダジンナトリウム<br>(SCPD-Na)・TMP (5 : 1) 配合剤 ..... | 75                 |
| スルファジメトキシシン (SDMX) .....                             | 32, 74, 75         |
| スルファジメトキシシン (SDMX)・TMP (9 : 1)<br>配合剤 .....          | 74                 |
| スルファジメトキシシン (SDMX)・ピリメタミン<br>(PYR) 配合剤 .....         | 75                 |
| スルファドキシシン .....                                      | 32                 |
| スルファドキシシン (SDMX)・TMP 配合剤 .....                       | 75                 |
| スルファメトキサゾール .....                                    | 32                 |
| スルファメトキサゾール (SMX)・TMP<br>(5 : 1) 配合剤 .....           | 74                 |
| スルファモイルダプソン (SMD) .....                              | 78                 |
| スルファモノメトキシシン (SMMX) .....                            | 14, 23, 32, 74     |

## せ

|                     |                                                              |
|---------------------|--------------------------------------------------------------|
| 静菌作用 .....          | 1, 2, 25, 31, 66, 69, 72, 73, 78                             |
| 生殖器病 .....          | 82, 101, 109                                                 |
| 精巣炎 .....           | 109, 114                                                     |
| 生体内動態 (F) .....     | 60, 61, 65, 67, 70, 73                                       |
| 生体内利用率 .....        | 8, 10, 71, 77                                                |
| 精嚢炎 .....           | 109                                                          |
| セファゾリン (CEZ) .....  | 59, 63                                                       |
| セファピリン (CEPR) ..... | 59, 63                                                       |
| セファロニウム (CEL) ..... | 59, 63                                                       |
| セフェム .....          | 1, 7, 13, 37, 41, 45,<br>47, 59, 80, 81, 85, 91, 92, 93, 115 |
| セフキノム (CQN) .....   | 45, 59, 64                                                   |
| セフチオフル (CTF) .....  | 14, 45, 59, 64, 98                                           |

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| セフロキシム (CXM) ..... | 59, 63             |
| 腺疫 .....           | 106, 108, 111, 114 |

## そ

|                |                |
|----------------|----------------|
| 創傷感染症 .....    | 92             |
| 相乗作用 .....     | 31, 75         |
| 増殖性出血性腸炎 ..... | 99             |
| 藻類 .....       | 83, 86         |
| 組織浸透性 .....    | 63, 64, 71, 76 |

## た

|                        |                                                                                                                                      |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 耐性 .....               | 21, 37, 38, 39, 40, 41,<br>42, 43, 46, 47, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 59, 61,<br>62, 63, 65, 66, 67, 69, 72, 80, 83, 85, 88, 98,<br>115 |
| 耐性限界値 (ブレイクポイント) ..... | 37                                                                                                                                   |
| 第一次選択薬 .....           | 47, 48, 76, 80, 97, 98                                                                                                               |
| 大腸菌 .....              | 2, 32, 40, 43, 45, 66, 71, 72, 94                                                                                                    |
| 大腸菌性下痢 .....           | 32, 72, 74, 75, 76, 77, 94                                                                                                           |
| 体内動態 .....             | 1, 8, 9, 19, 49, 50, 54, 61, 71                                                                                                      |
| 胎盤停滞 .....             | 83, 86, 109, 110, 114                                                                                                                |
| タイロシン (TS) .....       | 14, 67, 68                                                                                                                           |
| 多剤耐性 .....             | 39, 40, 90, 115                                                                                                                      |
| ダノフロキサシン (DNFX) .....  | 29, 45, 77                                                                                                                           |
| 多発性関節炎 .....           | 102, 103, 112                                                                                                                        |
| 胆汁排泄 .....             | 14                                                                                                                                   |

## ち

|                      |                                                                        |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------|
| チアムリン (TML) .....    | 1, 72                                                                  |
| チアンフェニコール (TP) ..... | 37, 78                                                                 |
| 膣炎 .....             | 109                                                                    |
| 中間体 .....            | 37, 50, 51, 54, 55                                                     |
| 中耳炎 .....            | 67, 87, 93, 96, 111                                                    |
| 注射剤の希釈 .....         | 19                                                                     |
| 注射剤の混合 .....         | 19                                                                     |
| 腸炎 .....             | 18, 68, 69, 73, 81, 82, 90,<br>91, 92, 95, 98, 104, 107, 108, 109, 115 |
| 腸肝循環 .....           | 11, 14, 62, 67, 68, 70, 76, 77, 98                                     |
| 腸管毒素原性大腸菌 .....      | 94                                                                     |
| 長期作用型マクロライド .....    | 68, 97                                                                 |

|                    |        |
|--------------------|--------|
| 腸内細菌叢 .....        | 18, 72 |
| チルミコシン (TMS) ..... | 68     |

## て

|                                                  |                |
|--------------------------------------------------|----------------|
| 定常状態 .....                                       | 17             |
| ディスク法 .....                                      | 50, 51, 54, 57 |
| 蹄病 .....                                         | 88, 112        |
| 蹄葉炎 .....                                        | 88             |
| テトラサイクリン (テトラサイクリン系)                             |                |
| 1, 2, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 23, 27, |                |
| 28, 32, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 60, 66, 69,  |                |
| 70, 71, 83, 86, 87, 93, 97, 101, 102, 104, 105,  |                |
| 108, 111, 115                                    |                |

## と

|                                   |                     |
|-----------------------------------|---------------------|
| 動態パラメータ .....                     | 8, 15, 16           |
| 動脈内注射 .....                       | 23                  |
| 投与方法 .....                        | 22, 30, 75          |
| 投与方法別製剤 .....                     | 1, 3                |
| ドキシサイクリン (DOXY) .....             | 14, 37, 71          |
| トキソプラズマ病 .....                    | 32, 73, 76, 78, 104 |
| 特殊検査法 .....                       | 50, 57              |
| 突然変異 .....                        | 39                  |
| 塗布 .....                          | 24, 51, 81, 89, 94, |
| 103, 108, 109, 110, 112, 113, 116 |                     |
| トランスポゾン .....                     | 40                  |
| トリメトプリム .....                     | 14, 32, 74          |
| トルトラズリル .....                     | 78, 95              |

## な

|                    |        |
|--------------------|--------|
| ナナフロシン (NNF) ..... | 72, 89 |
| ナフシリン (NFPC) ..... | 59, 62 |
| ナリジクス酸 (NA) .....  | 37, 76 |

## に

|                |        |
|----------------|--------|
| 2 価金属イオン ..... | 69, 71 |
| 乳房炎 .....      | 83     |
| 乳房内薬剤注入 .....  | 24     |
| 尿石症 .....      | 83     |
| 尿排泄 .....      | 14     |

|                    |                |
|--------------------|----------------|
| 尿路感染症 .....        | 21, 30, 78, 82 |
| 妊娠分娩期及び産後の疾患 ..... | 86             |

## の

|                                                   |                |
|---------------------------------------------------|----------------|
| 脳炎 .....                                          | 86             |
| 脳脊髄炎 .....                                        | 86             |
| 濃度依存性抗菌性物質 .....                                  | 26             |
| 膿瘍 81, 85, 89, 90, 91, 93, 95, 103, 104, 113, 115 |                |
| 喉嚢蓄膿症 .....                                       | 106            |
| ノルフロキサシン (NFLX) .....                             | 45, 76, 77, 78 |

## は

|                                                 |                             |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|
| 肺炎 .....                                        | 63, 64, 66, 68, 69, 71,     |
| 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 81, 86, 93, 95, 96, |                             |
| 97, 98, 107, 115                                |                             |
| 敗血症 .....                                       | 86, 90, 91, 94, 95, 98,     |
| 103, 108, 110, 114, 115                         |                             |
| 破傷風 .....                                       | 91, 114                     |
| 破傷風血清 .....                                     | 114                         |
| パスツレラ .....                                     | 32, 72, 73, 75, 76, 97, 107 |
| 発育阻止帯 (円) .....                                 | 51                          |
| バルネムリン (VML) .....                              | 73, 99                      |
| 半減期 ( $t_{1/2}$ ) .....                         | 8, 10, 14, 15, 16, 17,      |
| 25, 29, 67, 69, 70                              |                             |
| 半合成ペニシリン .....                                  | 1, 62                       |

## ひ

|                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| 皮下注射 .....                 | 23, 24, 62, 68, 74, 81  |
| 鼻腔内薬剤噴霧 .....              | 24                      |
| ビコザマイシン (BCM) .....        | 1, 10, 13, 18, 37, 72   |
| 微生物学的ブレイクポイント ....         | 37, 41, 42, 43, 49      |
| 泌乳器病 .....                 | 83, 101, 109            |
| 泌尿器病 .....                 | 82, 100, 108            |
| 皮膚炎 .....                  | 60, 69, 73, 88, 89, 112 |
| 皮膚糸状菌症 .....               | 72, 89, 112             |
| 皮膚病 .....                  | 89, 112                 |
| 標準的使用法 .....               | 80                      |
| ピリメタミン .....               | 32                      |
| 微量液体培地の簡易法 (ドライプレート) ..... | 55                      |
| 微量法 .....                  | 50, 54, 58              |

## ふ

|                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 腹腔内注射 .....                         | 23, 81, 95                                                                           |
| 副作用 .....                           | 18, 23, 32, 46, 59, 60,<br>63, 64, 65, 67, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77,<br>78, 95 |
| 複方ヨードグリセリン溶液 .....                  | 108                                                                                  |
| 腹膜炎 .....                           | 82, 92                                                                               |
| 豚赤痢 .....                           | 69, 72, 73, 99                                                                       |
| 豚丹毒 .....                           | 67, 68, 103                                                                          |
| 豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) .....            | 97                                                                                   |
| ブドウ膜炎 (虹彩毛様体炎) .....                | 111                                                                                  |
| フラジオマイシン (FRM) .....                | 61, 66                                                                               |
| プラスミド .....                         | 39, 40, 65                                                                           |
| フレグモーネ .....                        | 64, 88, 89                                                                           |
| プロスタグランジン F2α .....                 | 86                                                                                   |
| プロテウス .....                         | 63, 66, 71                                                                           |
| フロルフェニコール (FF) .....                | 13, 14, 78                                                                           |
| 分布容積 .....                          | 8, 11, 13, 15                                                                        |
| 分布容積 (Vd、Vdarea、Vdext : L/kg) ..... | 11                                                                                   |

## へ

|                             |                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| β-ラクタマーゼ .....              | 59, 63, 98                                                                                                                                         |
| β-ラクタム系 .....               | 1, 13, 18, 25, 32, 37,<br>38, 39, 59, 60, 72, 85, 91, 93, 98                                                                                       |
| β-ラクタム環 .....               | 59                                                                                                                                                 |
| ペニシリナーゼ .....               | 38, 59, 60, 62, 84                                                                                                                                 |
| ペニシリナーゼ産生耐性菌 .....          | 59                                                                                                                                                 |
| ペニシリン (ペニシリン系) .....        | 1, 11, 13, 14, 24, 37,<br>38, 39, 44, 59, 60, 61, 62, 63, 69, 81, 83, 84,<br>85, 86, 87, 91, 92, 98, 99, 101, 102, 103, 107,<br>111, 113, 114, 115 |
| ペニシリン結合タンパク .....           | 37                                                                                                                                                 |
| ペプチド系抗生物質 .....             | 72                                                                                                                                                 |
| ペプチドグリカン .....              | 37                                                                                                                                                 |
| ヘモフィルス .....                | 32, 72, 75                                                                                                                                         |
| ベンジルペニシリン (PCG) .....       | 1, 2, 14, 19, 23, 31,<br>32, 40, 49, 59, 60, 61                                                                                                    |
| ベンジルペニシリンカリウム (PCG-K) ..... | 61                                                                                                                                                 |
| ベンジルペニシリンプロカイン              |                                                                                                                                                    |

|                   |        |
|-------------------|--------|
| (PCG-プロカイン) ..... | 32, 61 |
|-------------------|--------|

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| ベンジルペニシリンプロカイン (PCG-プロカイ<br>ン)・ベンジルペニシリンベネタミン (PCG-ベ<br>ネタミン) 配合剤 ..... | 61 |
|-------------------------------------------------------------------------|----|

## ほ

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| 膀胱炎 .....           | 82, 100, 101, 108  |
| 膀胱内薬剤注入 .....       | 24                 |
| ホウ酸水 .....          | 110                |
| 放線菌症 .....          | 32, 91             |
| 包皮炎症 .....          | 82                 |
| ポーリン孔 .....         | 39                 |
| ポジティブリスト制 .....     | 33, 34, 80, 106    |
| ホスホマイシン (FOM) ..... | 1, 37, 72          |
| ポビドンヨード .....       | 106, 107, 109, 110 |
| ポリエーテル系抗生物質 .....   | 72, 73             |
| ポリミキシン B .....      | 37                 |
| ボルデテラ .....         | 75, 107            |

## ま

|                        |                                                                                               |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| マイコプラズマ .....          | 58, 59, 66, 67, 68, 69,<br>71, 72, 73, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 86, 87,<br>93, 96, 97, 107 |
| マイシリン (MC) .....       | 23                                                                                            |
| 前頭洞炎 .....             | 106                                                                                           |
| マクロライド (マクロライド系) ..... | 1, 7, 10, 11, 13,<br>18, 27, 28, 37, 38, 39, 44, 66, 67, 68, 69, 72,<br>78, 86, 93, 97, 99    |

## み

|                       |    |
|-----------------------|----|
| ミノサイクリン (MINO) .....  | 71 |
| ミューラーヒントン寒天平板培地 ..... | 52 |
| ミロサマイシン (MRM) .....   | 68 |

## め

|                   |        |
|-------------------|--------|
| メシリナム (MPC) ..... | 59, 62 |
|-------------------|--------|

## や

|               |                                                                        |
|---------------|------------------------------------------------------------------------|
| 薬剤感受性試験 ..... | 7, 21, 31, 37, 47, 49,<br>50, 65, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 90, 93, 100, |
|---------------|------------------------------------------------------------------------|

|                    |                                                            |
|--------------------|------------------------------------------------------------|
| 101, 106, 109, 115 |                                                            |
| 薬剤耐性 .....         | 7, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 80, 85, 90, 100 |
| 薬剤耐性菌 .....        | 7, 37, 39, 44, 45, 47, 49                                  |
| 薬剤注入 .....         | 24                                                         |
| 薬剤排出ポンプ .....      | 39                                                         |
| 薬力学的パラメータ .....    | 25                                                         |

## よ

|                |        |
|----------------|--------|
| 葉酸代謝拮抗薬 .....  | 1      |
| 要指示医薬品 .....   | 33, 47 |
| 要診察医薬品制度 ..... | 47     |

## り

|               |                  |
|---------------|------------------|
| リケッチア .....   | 66, 69, 104, 105 |
| リファンピシン ..... | 37, 115          |

|                        |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| リボソーム .....            | 1, 37, 39, 64, 66, 69, 72      |
| 緑膿菌 .....              | 39, 45, 59, 64, 69, 70, 71, 74 |
| リンコマイシン (LCM,LM) ..... | 1, 14, 18, 32, 68              |
| 臨床的ブレイクポイント .....      | 37, 49, 50                     |

## れ

|               |                                                                         |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 裂蹄 .....      | 103, 112                                                                |
| レプトスピラ .....  | 69, 101                                                                 |
| レプトスピラ症 ..... | 101                                                                     |
| レンサ球菌 .....   | 2, 51, 53, 63, 64, 82, 83, 86, 87, 89, 91, 106, 107, 109, 112, 113, 115 |

## ろ

|                    |              |
|--------------------|--------------|
| ロイコマイシン (LM) ..... | 68           |
| ロドコッカス感染症 .....    | 71, 107, 115 |

# 目 次

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 第 1 章 抗菌性物質の特性 .....           | 1  |
| 1 静菌作用と殺菌作用 .....              | 1  |
| (1) 静菌作用を示す抗菌性物質 .....         | 1  |
| (2) 殺菌作用を示す抗菌性物質 .....         | 1  |
| 2 抗菌力と抗菌スペクトル .....            | 2  |
| (1) MIC、MBC、subMIC、PAE .....   | 2  |
| (2) 抗菌スペクトル .....              | 2  |
| 3 薬剤耐性 .....                   | 7  |
| 4 体内動態 .....                   | 8  |
| (1) 体内動態の基礎 .....              | 8  |
| (2) 抗菌性物質の適切な使用と体内動態 .....     | 9  |
| (3) 抗菌性物質の経口吸収、生体内利用率 .....    | 10 |
| (4) 筋注・皮下注後の吸収と生体内利用率 .....    | 10 |
| (5) 抗菌性物質の組織移行 .....           | 10 |
| (6) 消失経路 .....                 | 14 |
| (7) 動態パラメータに基づいた投与計画の立て方 ..... | 15 |
| 5 副作用 .....                    | 18 |
| (1) LD50 と安全係数 .....           | 18 |
| (2) 各抗菌性物質固有の副作用 .....         | 18 |
| (3) 共生微生物への影響 .....            | 18 |
| 6 薬物を扱う上での注意 .....             | 18 |
| (1) 静脈内注射剤 .....               | 18 |
| (2) 筋注・皮下注製剤 .....             | 19 |
| (3) 塩とエステル .....               | 19 |
| (4) 注射剤の混合 .....               | 19 |
| (5) 注射剤の希釈 .....               | 19 |
| (6) 飲水添加剤 .....                | 19 |
| (7) 保存 .....                   | 20 |
| 第 2 章 抗菌性物質療法の実施上の留意点 .....    | 21 |

|          |                          |    |
|----------|--------------------------|----|
| 1        | 病性と原因菌の解明                | 21 |
| 2        | 薬剤感受性試験                  | 21 |
| 3        | 抗菌性物質の選択                 | 21 |
|          | (1) 原因菌の推定               | 22 |
|          | (2) 抗菌性物質の選択             | 22 |
|          | (3) 慢性感染症への対策            | 22 |
|          | (4) より適切な抗菌性物質への切り替え     | 22 |
| 4        | 投与経路の選択                  | 22 |
|          | (1) 筋肉内注射                | 23 |
|          | (2) 皮下注射                 | 23 |
|          | (3) 静（動）脈内注射             | 23 |
|          | (4) 腹（胸）腔内注射             | 23 |
|          | (5) 経口投与                 | 23 |
|          | (6) 局所適用                 | 24 |
| 5        | 用法及び用量の決定                | 24 |
| 6        | 効果的な使用法                  | 24 |
|          | (1) 一般的な留意事項             | 24 |
|          | (2) 投与期間                 | 25 |
|          | (3) PK/PD パラメータに基づいた投与計画 | 25 |
|          | (4) フィールドで推奨される投与計画      | 30 |
| 7        | 薬剤の切り替え                  | 30 |
| 8        | 他の抗菌性物質との併用              | 31 |
| 9        | 使用上の注意                   | 32 |
| 10       | 使用禁止期間、休薬期間、出荷制限期間       | 33 |
|          | (1) 使用禁止期間と休薬期間          | 33 |
|          | (2) 出荷制限期間の指示            | 34 |
|          | (3) ポジティブリスト制と MRL の設定   | 34 |
| 第3章 薬剤耐性 |                          | 37 |
| 1        | 薬剤耐性                     | 37 |
|          | (1) 薬剤耐性と抗菌性物質           | 37 |
|          | (2) 薬剤耐性機構               | 38 |

|                        |                                                        |    |
|------------------------|--------------------------------------------------------|----|
| 2                      | 薬剤耐性の現状                                                | 40 |
| (1)                    | サルモネラ                                                  | 41 |
| (2)                    | カンピロバクター                                               | 42 |
| (3)                    | 大腸菌                                                    | 43 |
| (4)                    | 腸球菌                                                    | 43 |
| 3                      | 薬剤耐性と適正使用                                              | 44 |
| (1)                    | 人の医療上重要な抗菌性物質                                          | 44 |
| (2)                    | リスク管理                                                  | 45 |
| 第4章 薬剤感受性試験            |                                                        | 49 |
| 1                      | 薬剤感受性試験の目的と意義                                          | 49 |
| 2                      | 薬剤感受性試験法                                               | 50 |
| (1)                    | 検査法の種類                                                 | 50 |
| (2)                    | ディスク法（拡散法）                                             | 51 |
| (3)                    | 希釈法                                                    | 54 |
| (4)                    | 特殊検査法                                                  | 57 |
| (5)                    | 特殊微生物の薬剤感受性法                                           | 57 |
| 第5章 抗菌性物質の各論           |                                                        | 59 |
| 第1節 $\beta$ -ラクタム系抗生物質 |                                                        | 59 |
| 1                      | 共通的特性                                                  | 59 |
| (1)                    | 抗菌作用                                                   | 59 |
| (2)                    | 抗菌作用と臨床応用                                              | 59 |
| (3)                    | 生体内動態と臨床応用                                             | 60 |
| (4)                    | 副作用等                                                   | 60 |
| (5)                    | 残留性                                                    | 60 |
| 2                      | ベンジルペニシリン(PCG)                                         | 61 |
| (1)                    | ベンジルペニシリンプロカイン(PCG・プロカイン)                              | 61 |
| (2)                    | ベンジルペニシリンカリウム(PCG-K)                                   | 61 |
| (3)                    | ベンジルペニシリンプロカイン(PCG・プロカイン)・ベンジルペニシリンベネタミン(PCG・ベネタミン)配合剤 | 61 |
| 3                      | クロキサシリン(CX、MCIPC)                                      | 61 |
| (1)                    | クロキサシリンナトリウム(CX-Na)                                    | 61 |
| (2)                    | クロキサシリンベンザチン(CX-Be)                                    | 61 |
| 4                      | ジクロキサシリン(DCX、MDIPC)                                    | 61 |
| 5                      | ナフシリン(NFPC)                                            | 62 |
| 6                      | アンピシリン(ABPC、AM、APC)                                    | 62 |

|                     |                                   |    |
|---------------------|-----------------------------------|----|
| 7                   | アモキシシリン(AMPC)                     | 62 |
| 8                   | メシリナム(MPC)                        | 62 |
| 9                   | アスポキシシリン(ASPC)                    | 63 |
| 10                  | セファロニウム(CEL)                      | 63 |
| 11                  | セファゾリン(CEZ)                       | 63 |
| 12                  | セフロキシム(CXM)                       | 63 |
| 13                  | セファピリン(CEPR)                      | 63 |
| 14                  | セフチオフル(CTF)                       | 64 |
| 15                  | セフキノム(CQN)                        | 64 |
| 第2節 アミノグリコシド系抗生物質   |                                   | 64 |
| 1                   | 共通的特性                             | 64 |
|                     | (1) 抗菌作用                          | 64 |
|                     | (2) 抗菌作用と臨床応用                     | 64 |
|                     | (3) 生体内動態と臨床応用                    | 65 |
|                     | (4) 副作用等                          | 65 |
|                     | (5) 残留性                           | 65 |
| 2                   | ストレプトマイシン(SM)                     | 65 |
| 3                   | ジヒドロストレプトマイシン(DSM)                | 65 |
| 4                   | カナマイシン(KM)                        | 66 |
| 5                   | フラジオマイシン(FRM、FM)                  | 66 |
| 6                   | ゲンタマイシン(GM)                       | 66 |
| 7                   | スペクチノマイシン(SPCM、SPCT)              | 66 |
| 8                   | アプラマイシン(APM)                      | 66 |
| 第3節 マクロライド系及び類系抗生物質 |                                   | 66 |
| 1                   | 共通的特性                             | 66 |
|                     | (1) 抗菌作用                          | 66 |
|                     | (2) 抗菌作用と臨床応用                     | 67 |
|                     | (3) 生体内動態と臨床応用                    | 67 |
|                     | (4) 副作用等                          | 67 |
|                     | (5) 残留性                           | 67 |
| 2                   | エリスロマイシン(EM)                      | 67 |
| 3                   | キタサマイシン(KT、LM)                    | 68 |
| 4                   | タイロシン(TS)                         | 68 |
| 5                   | 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン (アイブロシン) (AIV-TS) | 68 |
| 6                   | ジョサマイシン(JM)                       | 68 |
| 7                   | チルミコシン(TMS)                       | 68 |
| 8                   | ミロサマイシン(MRM)                      | 68 |
| 9                   | リンコマイシン(LCM)                      | 68 |

|     |                                  |    |
|-----|----------------------------------|----|
| 第4節 | テトラサイクリン系抗生物質                    | 69 |
| 1   | 共通的特性                            | 69 |
| (1) | 抗菌作用                             | 69 |
| (2) | 抗菌作用と臨床応用                        | 69 |
| (3) | 生体内動態と臨床応用                       | 70 |
| (4) | 副作用等                             | 70 |
| (5) | 残留性                              | 70 |
| 2   | オキシテトラサイクリン(OTC)                 | 70 |
| 3   | クロルテトラサイクリン(CTC)                 | 71 |
| 4   | ドキシサイクリン(DOXY)                   | 71 |
| 5   | ミノサイクリン(MINO)                    | 71 |
| 第5節 | その他の抗生物質                         | 71 |
| 1   | コリスチン(CL)                        | 71 |
| 2   | ビコザマイシン(BCM、BCZ)                 | 72 |
| 3   | ホスホマイシン(FOM)                     | 72 |
| 4   | ナナフロシン(NNF)                      | 72 |
| 5   | チアムリン(TML)                       | 72 |
| 6   | バルネムリン(VML)                      | 73 |
| 第6節 | 合成抗菌剤                            | 73 |
| 1   | サルファ剤                            | 73 |
| (1) | 共通的特性                            | 73 |
| (2) | スルファジメトキシシン(SDMX)                | 74 |
| (3) | スルファモノメトキシシン(SMMX)               | 74 |
| 2   | サルファ剤と葉酸拮抗剤との配合剤（強化サルファ剤）        | 74 |
| (1) | サルファ剤・TMP 配合剤(ST 合剤)             | 74 |
| (2) | サルファ剤・オルメトプリム(OMP)配合剤            | 75 |
| (3) | スルファジメトキシシン(SDMX)・ピリメタミン(PYR)配合剤 | 75 |
| 3   | キノロン系合成抗菌剤（オールドキノロン系）            | 76 |
| (1) | ナリジクス酸(NA)                       | 76 |
| (2) | オキシリン酸(OA、OXA)                   | 76 |
| 4   | フルオロキノロン系合成抗菌剤（ニューキノロン系）         | 76 |
| (1) | エンロフロキサシン(ERFX)                  | 77 |
| (2) | オルビフロキサシン(OBFX)                  | 77 |
| (3) | ジフロキサシン(DFLX)                    | 77 |
| (4) | ダノフロキサシン(DNFX)                   | 77 |
| (5) | ノルフロキサシン(NFLX)                   | 78 |
| 5   | チアンフェニコール(TP)・フロルフェニコール(FFC、FF)  | 78 |
| (1) | チアンフェニコール(TP)                    | 78 |

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| (2) フロルフェニコール(FF) .....                                              | 78 |
| 6   スルファモイルダプソン(SMD) .....                                           | 78 |
| 7   トルトラズリル .....                                                    | 78 |
| <br>第6章   主な抗菌性物質適応症における標準的使用法 .....                                 | 80 |
| 第1節   成牛 .....                                                       | 81 |
| 1   呼吸器病 .....                                                       | 81 |
| (1) 気管支炎、肺炎 .....                                                    | 81 |
| (2) 化膿性肺炎（肺膿瘍） .....                                                 | 81 |
| 2   消化器病 .....                                                       | 81 |
| (1) 口内炎 .....                                                        | 81 |
| (2) 外傷性（創傷性）胃横隔膜炎 .....                                              | 81 |
| (3) 腸炎 .....                                                         | 81 |
| (4) 腹膜炎 .....                                                        | 82 |
| 3   泌尿器病 .....                                                       | 82 |
| 4   生殖器病 .....                                                       | 82 |
| (1) 包皮炎 .....                                                        | 82 |
| (2) 子宮内膜炎 .....                                                      | 83 |
| 5   泌乳器病 .....                                                       | 83 |
| ① <i>Staphylococcus aureus</i> による乳房炎 .....                          | 84 |
| ② Coagulase Negative Staphylococci（CNS）による乳房炎 .....                  | 85 |
| ③ <i>Streptococcus agalactiae</i> による乳房炎 .....                       | 85 |
| ④ <i>Streptococcus uberis</i> 、 <i>Enterococcus</i> spp.による乳房炎 ..... | 85 |
| ⑤ <i>Arcanobacterium pyogenes</i> による乳房炎 .....                       | 85 |
| ⑥ 腸内細菌による乳房炎 .....                                                   | 85 |
| ⑦ マイコプラズマによる乳房炎 .....                                                | 86 |
| ⑧ その他の乳房炎 .....                                                      | 86 |
| 6   妊娠分娩期及び産後の疾患 .....                                               | 86 |
| 7   神経系病 .....                                                       | 86 |
| 8   感覚器（眼、耳）病 .....                                                  | 87 |
| (1) 結膜炎、角膜炎 .....                                                    | 87 |
| (2) 中耳炎 .....                                                        | 87 |
| 9   運動器病 .....                                                       | 87 |
| (1) 関節炎 .....                                                        | 87 |
| (2) 関節周囲炎、滑液嚢（粘液嚢）炎 .....                                            | 88 |
| (3) 蹄病 .....                                                         | 88 |
| 10   皮膚病 .....                                                       | 89 |
| (1) 皮膚炎、皮膚糸状菌症 .....                                                 | 89 |
| (2) 膿瘍 .....                                                         | 89 |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| (3) フレグモーネ                     | 89  |
| 11 細菌病                         | 90  |
| (1) サルモネラ症                     | 90  |
| (2) アクチノバチルス感染症                | 90  |
| (3) 肝膿瘍                        | 90  |
| (4) クロストリジウム属菌感染症              | 91  |
| (5) 放線菌症                       | 91  |
| (6) 敗血症                        | 91  |
| 12 原虫病（コクシジウム病）                | 92  |
| 13 外傷不慮（創傷感染症）                 | 92  |
| 第2節 子牛                         | 93  |
| 1 呼吸器病（牛呼吸器病症候群・複合病：BRDS・BRDC） | 93  |
| 2 消化器病                         | 94  |
| (1) 咽頭炎                        | 94  |
| (2) 下痢症                        | 94  |
| 3 新生子異常                        | 95  |
| 4 感覚器（眼、耳）病                    | 96  |
| (1) 中耳炎（内耳炎）                   | 96  |
| (2) 結膜炎、角膜炎                    | 96  |
| 第3節 種豚                         | 97  |
| 1 呼吸器病                         | 97  |
| (1) 豚マイコプラズマ肺炎                 | 97  |
| (2) 豚胸膜肺炎                      | 97  |
| 2 消化器病                         | 98  |
| (1) サルモネラ症（届）                  | 98  |
| (2) 豚赤痢（届）                     | 99  |
| (3) 増殖性出血性腸炎                   | 99  |
| 3 泌尿器病                         | 100 |
| (1) 膀胱炎                        | 100 |
| (2) 腎炎                         | 100 |
| 4 生殖器病                         | 101 |
| (1) レプトスピラ症（届）                 | 101 |
| (2) 子宮内膜炎                      | 101 |
| 5 泌乳器病                         | 101 |
| (1) 乳房炎                        | 101 |
| 6 妊娠、分娩及び産後の疾患                 | 102 |
| (1) 産褥熱                        | 102 |
| 7 運動器病                         | 102 |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| (1) 関節炎                       | 102 |
| (2) 裂蹄、蹄冠部、蹄底の膿瘍              | 103 |
| 8 細菌病                         | 103 |
| (1) 豚丹毒（屈）                    | 103 |
| (2) 抗酸菌症                      | 104 |
| (3) アルカノバクテリウム・ピオゲネス感染症       | 104 |
| 9 原虫病、寄生虫病、リケッチア              | 104 |
| (1) トキソプラズマ病（屈）               | 104 |
| (2) コクシジウム病                   | 104 |
| (3) エペリスロゾーン病                 | 105 |
| 第4節 馬                         | 106 |
| 1 呼吸器病                        | 106 |
| (1) 鼻炎、喉頭炎                    | 106 |
| (2) 化膿性鼻洞炎、前頭洞炎（副鼻腔蓄膿症）       | 106 |
| (3) 喉嚢炎（耳管憩室炎）、喉嚢蓄膿症          | 106 |
| (4) 気管炎、気管支炎、肺炎               | 107 |
| (5) 胸膜炎、胸膜肺炎                  | 107 |
| 2 消化器病                        | 108 |
| (1) 歯槽骨膜炎                     | 108 |
| (2) 口内炎、喉頭炎、扁桃炎、唾液腺炎          | 108 |
| (3) 腸炎（白痢を含む）                 | 108 |
| 3 泌尿器病（腎炎、膀胱炎、尿道炎）            | 108 |
| 4 生殖器病                        | 109 |
| (1) 雄生殖器病（精巣炎、精嚢炎、陰嚢炎）        | 109 |
| (2) 雌生殖器病（子宮内膜炎、子宮頸管炎、膣炎）     | 109 |
| 5 泌乳器病（乳房炎）                   | 109 |
| 6 妊娠分娩期及び産後の疾病（胎盤停滯、悪露停滯、産褥熱） | 110 |
| 7 新生児疾患                       | 110 |
| 8 感覚器（眼、耳）病                   | 110 |
| (1) 角膜炎（表層性、深層性、潰瘍性）          | 110 |
| (2) ブドウ膜炎（虹彩毛様体炎）             | 111 |
| (3) 中耳炎                       | 111 |
| 9 運動器病                        | 111 |
| (1) 骨髓炎、骨炎                    | 111 |
| (2) 関節炎                       | 112 |
| (3) 蹄病（裂蹄、挫趾、釘傷、踏創、白線裂、蟻洞）    | 112 |
| 10 皮膚病                        | 112 |
| (1) 皮膚炎、皮膚糸状菌症                | 112 |
| (2) 膿瘍                        | 113 |

|                        |     |
|------------------------|-----|
| (3) フレグモーネ（蜂窩織炎） ..... | 113 |
| 11 細菌病 .....           | 113 |
| (1) 馬伝染性子宮炎（届） .....   | 113 |
| (2) 腺疫 .....           | 114 |
| (3) 破傷風（届） .....       | 114 |
| (4) 馬パラチフス症（届） .....   | 114 |
| (5) ロドコッカス感染症 .....    | 115 |
| (6) 敗血症 .....          | 115 |
| 12 外傷不慮 .....          | 116 |