

豚由来Bordetella bronchisepticaの化学療法剤に対する感受性

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者	畦地, 速見 小山, 敬之 寺門, 誠致
巻/号	26巻2号
掲載ページ	p. 75-79
発行年月	1973年2月

判定された。

終わりにサルモネラ菌の同定、豚コレラ、豚伝染性胃腸炎の中和抗体価の測定にご協力いただいた農林省家畜衛生試験場の担当の方々に深謝します。

文 献

1) 青山 巖：腸内細菌の簡単な検査法，pp. 62～64，日水製薬，東京（1969）． 2) 別所元茂，岡崎秀信，佐藤一次，内宮隆祐：日獣会誌，23，13～16（1970）． 3) BRUNER, D.W. (板崎利一訳)：メヂヤサークル，14，236～240（1969）． 4) 深沢 平，増田敏三：メヂヤサークル，14，333～339（1969）． 5) 浜田輔一：獣医畜産新報，No. 551，69～71（1970）． 6) 橋本秀夫：メヂヤサークル，14，346～351（1969）． 7) JUBB, K.V.F and KENNEDY, P.C.: *Pathology of Domestic Animals*, Vol. 1, pp. 203～205, Academic Press. New York(1970)． 8) 木村 憲，中村 勇：全国家畜保健衛生所業績抄録 Vol. 6, p. 30, 動物用生物学的製剤協会，東京（1969）． 9) 郡 信高，堂田勲臣：日獣会誌，23，431～433（1970）．

10) 郡 信高，堂田勲臣，山成秀治，左古康男：日獣会誌，22，373～375（1969）．

11) 中谷林太郎，坂崎利一(共訳)：腸内細菌同定法，pp. 101～194，一成堂，東京（1964）． 12) 波岡茂郎：家畜伝染病の診断，pp. 413，文永堂，東京（1967）． 13) 信藤謙蔵：Clence Report Vol. 8，東洋科学産業株式会社（1965）． 14) 大谷 明：微生物検査必携，pp. 458～465，日本公衆衛生協会，東京（1967）． 15) 佐藤 隆，百瀬寛，藤井 弘，橋本和典：日本獣医学会講演要旨，13（1971）． 16) DORENSEN, D.K.: *Diseases of Swine, third Ed.*, p499～506, The Iowa state Univ. press, Iowa(1970)． 17) 竹内 久，神田 功：全国家畜保健衛生所業績抄録，Vol. 2, p.32, 動物用生物学的製剤協会，東京（1968）． 18) 谷 友次：医学微生物学，pp. 458～465 南山堂，東京（1954）． 19) 殿村勝人，野呂 正：全国家畜保健衛生所業績抄録 Vol. 6, p.30, 動物用生物学的製剤協会，東京（1969）． 20) 屋木敏郁，林 正夫：全国家畜保健衛生所業績抄録 Vol. 6, p.30, 動物用生物学的製剤協会，東京（1969）．

豚由来 *Bordetella bronchiseptica* の化学療法剤に対する感受性

畦地速見* 小山敬之* 寺門誠致*

(昭和 47 年 7 月 13 日受付)

Sensitivity *in vitro* to Antibacterial Drugs of *Bordetella bronchiseptica* Isolated from Swine

HAYAMI AZECHI, N. KOYAMA and N. TERAKADO

(National Veterinary Assay Laboratory, Kokubunji, Tokyo 185)

SUMMARY

A total of 61 strains (including 1 strain of stock culture ATCC 4617) of *Bordetella bronchiseptica* isolated from swine were examined for sensitivity to 52 antibacterial drugs by means of a plate dilution method. Of them, 39 strains were derived from 35 pigs presenting clinical signs of atrophic rhinitis and 21 strains from apparently healthy pigs.

The results obtained are summarized as follows. Many strains were highly sensitive to sulfa drugs, tetracyclines, colistin, polymyxin-B, and gentamicin.

Most of them were 'relatively sensitive' to fradio-

mycin, erthromycin, kanamycin, chloramphenicol, novobiocin, and oxolinic acid.

Most of the strains tested were inclined to be decreasingly sensitive to aminobenzyl penicillin, oleandomycin, thiophenicol, bacitracin, streptomycin, macarbomycin, virginiamycin, spiramycin, tylosin, and mikamycin in the order listed. On the other hand, 11.5% of the strains tested were resistant to sulfa drugs and manifested a cross-resistance to aminobenzyl penicillin and streptomycin.

はじめに

伝染性萎縮性鼻炎 (Infectious Atrophic Rhinitis of Swine: AR) は、ブタの主要な慢性呼吸器性疾患のひとつに数えられ、流行性肺炎とならびわが国の養豚経営に大きな被害を与えている。

その病因に関しては、種々の変せんを経た今日、*Bordetella bronchiseptica* が原因菌として有力視されるにいた

っている^{3,6)}。

いっぽう、各種化学療法剤を応用して本病を防圧しようという試みは 1950 年代以降各国で広く行なわれるようになった。わが国においても主としてサルファ剤や 2～3 の抗生物質による浄化試験が種々野外で試みられている。しかし、これらの投薬はその病勢をある程度抑える効果よりなく、いまだ決定的な治療法は確立されていないのが現状といえよう。

われわれは、本疾病に対する最も効果的な化学療法確立の手がかりをうるため、最近の野外分離 *Bordetella br-*

* 農林省動物医薬品検査所 (東京都国分寺市戸倉 1-15-1)

豚由来 *Bordetella bronchiseptica* の化学療法剤に対する感受性

表1 供試化学療法剤

薬 剤 名	略符号
ベンジールペニシリン	: PC-G
フェノキノエチルペニシリン	: PE
メチルクロロフェニール イソキサゾリールペニシリン	: MCI
アソベンジールペニシリン	: AB
セフアロリジン	: CER
オレアンドマイシン	: OM
エリスロマイシン	: EM
ロイコマイシン	: LM
スピラマイシン	: SP
タイロシン	: TS
ジヨサマイシン	: JM
ノボピオン	: NB
クロルテトラサイクリン	: CTC
オキシテトラサイクリン	: OTC
テトラサイクリン	: TC
メタサイクリン	: MTC
ドキシサイクリン	: DOTC
パントラシン	: BC
ポリミキシン-B	: PM-B
コリスチン	: CL
ミカマイシン	: MK
パージニアマイシン	: VM
チオペプチン	: TP
サイオストレプトン	: TH
マカルボマイシン	: MC
ストレプトマイシン	: SM
ジヒドロストレプトマイシン	: DSM
フラジオマイシン	: FM
カナマイシン	: KM
ハイグロマイシン	: HM
デストマイシン-A	: DM-A
ゲンタマイシン	: GM
カスガマイシン	: KSM
ナイスタチン	: NS
クロラムフェニコール	: CP
チオフェニコール	: TPh
スルfoisソミジン	: SIM
スルファジメトキシ	: SDM
スルファモノメトキシ	: SMM
スルファメトキシピリダジン	: SMP
スルファクロルピラジン	: SCP
スルファサイチン	: SCT
スルファメチルフェナゾール	: SMF
スルファドキシ	: SD
フラトリジン	: FT
フラゾリドン	: FZ
パナゾン	: PZ
ニトロフラントイン	: NFI
ナリジキシン酸	: NA
カルバドックス	: CD
オキソリニン酸	: OA
トリメトプリ	: TM

onchiseptica の各種化学療法剤に対する感受性の実態を調べたのでその概要を報告する。

材料および方法

供試菌株: 1970年4月から10月の間に、北海道、新潟、茨城、神奈川、愛知および長崎の各県下でARの症状を示した病豚(35頭)ならびに一見健康な豚群(17頭)から分離(主として鼻腔内からスワブ法による)された *Bordetella bronchiseptica* (それぞれ39株および21株)と実験室保存株の ATCC 4617, 計61株である。

供試薬剤: 現在家畜に應用されている抗生物質を中心に表1に示した合計52種類の化学療法剤を選択して用いた。抗生物質については常用標準品の純末か、それに準ずる製剤を、また、その他の薬剤はすべて純末精製品を用いた。

感受性試験法: 感受性の測定は日本化学療法学会標準法¹⁾に準拠し、寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。

供試菌は、Trypticase soy broth (B.B.L.) 培地に37°C, 20時間培養して用いた。なお、サルファ剤に対する感受性は接種菌数により大きく影響されるため、上記培養菌液を滅菌生理食塩水にて100倍に希釈(菌数約10⁶/ml)して用いた。寒天培地は、Heart infusion agar (Difco) およびサルファ剤では Mueller hinton medium (Difco) を用い、判定は菌接種後37°Cで培養し、24時間後に実施した。

試験成績

供試した *Bordetella bronchiseptica* に対する各種化学療法剤の MIC は、表2および表3に示すとおりである。すなわち、供試菌の大部分はCTC, OTC, TC, DOTC, などのテトラサイクリン系抗生物質(MIC 0.78~6.25 mcg/ml), CL, PM-B などのポリペプチド系 (MIC 6.25~12.5u/ml), およびアミノグリコシッド系抗生物質の GM (MIC 1.56~3.13 mcg/ml) などに高い感受性を示した。次いで FM (MIC 3.13~6.25 mcg/ml), EM, KM, CP, NB および OA (MIC 6.25~12.5 mcg/ml) と続き、これら以外の抗生物質に対しては感受性が低かった。

同一の抗生物質に対する供試菌株間の感受性差では、AB (13.1%), TC 系薬剤 (1.6%), CP (1.6%) および SM (11.5%) などに耐性化の傾向を示す菌株が少数認められた。

いっぽう、サルファ剤に対しては、薬剤の種類により供試菌株の感受性の幅に多少の差異が認められたが、供試菌の約80%はMIC 0.39~3.13 mcg/mlにあり、いずれにも高い感受性を示した。しかし、11.5%の菌株はいずれのサルファ剤に対しても高度の耐性を示した。

その他の合成薬剤に対しては、供試菌の大部分はサル

表2 *Bordetella bronchiseptica* に対する各種化学療法剤の最小発育阻止濃度 (MIC)

薬 剤	MIC mcg·unit/ml										計
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0	100.0	200.0	>200.0	
PC-G*	3.3	32.8	63.9	100.0
PE*	100.0	//
MCI	100.0	//
AB	.	.	.	4.9	34.4	41.0	6.6	3.3	9.8	.	//
CER	83.6	13.1	3.3	//
OM	31.2	67.2	1.6	.	.	.	//
EM	.	.	.	72.1	23.0	4.9	//
LM	9.8	90.2	//
SP	88.5	11.5	.	//
TS	32.8	67.2	.	//
JM	24.6	55.3	19.7	//
NB	96.8	1.6	1.6	.	.	.	//
CTC	11.5	86.9	1.6	.	.	//
OTC	.	31.2	67.2	.	.	1.6	//
TC	.	29.5	68.9	.	.	.	1.6	.	.	.	//
MTC	.	.	19.7	78.7	1.6	//
DOTC	16.4	57.4	24.6	1.6	//
BC*	18.0	23.0	41.0	18.0	.	//
PM-B*	.	.	3.3	96.7	//
CL*	100.0	//
MK	3.3	83.6	13.1	.	//
VM	75.4	24.6	.	.	//
TP	100.0	//
TH*	100.0	.	.	//
MC	16.4	67.2	16.4	.	.	//
SM	8.2	80.3	.	11.5	//
DSM	88.5	11.5	//
FM	.	.	3.3	96.7	//
KM	.	.	.	4.9	95.1	//
HM*	4.9	95.1	.	//
DM-A	11.5	88.5	.	//
GM	.	18.0	82.0	//
KSM	59.0	41.0	//
NS*	3.3	96.7	.	.	//
CP	.	.	.	9.9	88.5	.	1.6	.	.	.	//
TPh	37.7	60.7	1.6	.	.	//

注) *: unit/ml, その他は mcg 力価/ml 表示. 供試株数: 61株. 表中の数字は%を示す.

ファ剤に比べ感受性が低かった.

表4にサルファ剤耐性および感受性株の一部薬剤に対するMIC値を示した. 本表から明らかなように, サルファ剤耐性株は, いずれも800mcg/ml以上の高度耐性であった. また, ABとの間に交差耐性が認められ, さらにSMに対しても同様の傾向がうかがわれた. しかし, TC系抗生物質, EM, CL, PM-B, GMその他の薬剤に対しては, サルファ剤感受性株と同様, そのMIC値に差は認められなかった. なお上記サルファ剤耐性株はAR発症豚から分離された菌株に多かった.

さきにも述べたようにTC系抗生物質に対して, MIC

値が25~100mcg/mlという耐性化の傾向の認められる菌株は, CP, TPh, OAおよびNAなどの薬剤に対しても同様の傾向を示した.

今回供試した菌株中, ARの症状を示したブタから分離された菌株と無症状豚から分離された菌株との間に, サルファ剤耐性株を除き, 感受性の差はとくに認められなかった.

考察ならびに結論

*Bordetella bronchiseptica*の薬剤感受性については, すでに興水ら⁴⁾, ROSENら⁵⁾, SWITZER⁹⁾, 徳久ら¹¹⁾, その

豚由来 *Bordetella bronchiseptica* の化学療法剤に対する感受性

表3 *Bordetella bronchiseptica* に対する各種化学療法剤の最小発育阻止濃度 (MIC)

薬 剤	MIC mcg/ml													計
	0.098	0.195	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0	100.0	200.0	>200.0	
SIM	.	.	3.3	13.1	39.4	31.1	.	1.6	11.5	100.0
SDM	.	.	.	11.5	31.1	42.6	3.3	11.5	//
SMM	.	4.9	27.9	42.6	13.1	11.5	//
SCP	3.3	8.2	27.9	41.0	6.5	1.6	11.5	//
SCP	.	3.3	14.8	42.6	23.0	1.6	1.6	1.6	11.5	//
SCT	.	3.2	8.2	32.8	41.0	3.3	11.5	//
SMF	.	.	1.6	6.6	16.5	31.1	31.1	1.6	11.5	//
SD	.	.	6.6	4.9	14.8	54.0	6.6	1.6	11.5	//
FT	6.6	29.5	36.0	27.9	//
PZ	8.2	91.8	.	.	.	//
FZ	1.6	98.4	//
NFI	100.0	//
OA	21.3	77.1	1.6	//
TM	19.7	60.7	16.4	3.2	.	.	//
NA	1.6	96.8	.	1.6	.	.	//
CD	9.8	90.2	.	//

注) 供試株数: 61 株. 表中の数字は%を示す.

表4 サルファ剤耐性および感受性 *Bordetella bronchiseptica* の化学療法剤最小発育阻止濃度

供試菌	供 試 薬 剤														
	SMP	SDM	AB	EM	CTC	OTC	CL*	PM-B*	SM	FM	KM	GM	CP	OA	NA
O-16	>800	>800	100	6.25	1.56	1.56	12.50	6.25	>800	6.25	12.50	3.13	12.50	6.25	25.00
NA-28	>800	>800	200	6.25	1.56	1.56	12.50	6.25	>800	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.50
NA-29	>800	>800	200	6.25	1.56	3.13	12.50	6.25	>800	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
I-53	>800	>800	200	12.50	1.56	3.13	12.50	6.25	>800	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
I-56	>800	>800	200	25.00	1.56	3.13	12.50	3.13	>800	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
A-59	>800	>800	200	12.50	1.56	3.13	12.50	6.25	>800	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
A-60	>800	>800	200	12.50	1.56	3.13	12.50	6.25	>800	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
N-3	0.39	1.56	25.00	6.25	1.56	3.13	12.50	6.25	50	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
N-8	0.78	3.13	25.00	6.25	1.56	3.13	12.50	6.25	100	6.25	12.50	1.56	12.50	12.50	25.00
K-23	0.39	3.13	12.50	6.25	1.56	1.56	12.50	6.25	100	6.25	12.50	3.13	12.50	6.25	25.00
I-32	0.39	0.78	25.00	6.25	1.56	1.56	12.50	6.25	100	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
I-35	0.78	1.56	12.50	6.25	0.78	3.13	12.50	6.25	100	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
I-37	0.39	0.78	12.50	6.25	1.56	1.56	12.50	6.25	100	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
I-43	0.78	3.13	25.00	6.25	1.56	3.13	12.50	6.25	100	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
I-47	0.78	0.78	6.25	6.25	1.56	1.56	12.50	6.25	100	6.25	12.50	3.13	12.50	12.50	25.00
I-50	0.78	0.78	12.50	12.50	1.56	3.13	12.50	6.25	100	6.25	12.50	1.56	12.50	6.25	25.00
I-52	0.78	1.56	12.50	12.50	1.56	3.13	12.50	6.25	100	6.25	12.50	1.56	12.50	12.50	25.00
ATCC 4617	1.56	3.13	25.00	12.50	1.56	3.13	12.50	6.25	100	6.25	12.50	3.13	6.25	12.50	12.50

注) *: Unit/ml 表示, その他は mcg/ml 表示.

他の研究者により多数の報告がなされている. しかし, 家畜に現用されている多数の化学療法剤に対する本菌の感受性を同時に調べた報告は少なく, その全般的な把握には不十分であった.

今回実施した, 52種類の化学療法剤に対する感受性試験の成績は, 供試菌が高い感受性を示した薬剤ということについては, 先人によって示された成績とほぼ一致す

るものであった. しかし, 薬剤の適用方法の工夫によっては有用と考えられるものも2~3確認された. すなわち, 供試菌の大部分は TC系抗生物質, サルファ剤などに最も高い感受性を示したが, GM, CL, PM-Bなどの抗生物質に対してもほぼ同様の感受性を示し, これらは一応臨床効果を期待する上において第一次に選択されるべき薬剤群であると考えられた. さらに EM, OM,

NB, FM, KM, CP, FT および OA なども前者に次いで有効的に用いられうる薬剤群と思われた。

また, SP, TS, JM および LM などに対しては, 供試株はいずれも同じマクロライド系抗生物質に属する前述の EM や OM に比べ, その感受性において約 10 倍の差 (低感受性) が認められたが, このことは薬剤の適用上注意を要することと思われる。

今回の試験で, サルファ剤に高度耐性 (>800 mcg/ml) の菌株が約 11% 見出され, これらは AB および SM に対しても交差を示したことは注目される。なお, これらの菌株は, 分離時なんらかの AR の症状を表わしていたブタに由来したものがほとんどで, 薬剤の投与歴と関係があるのではないかと推測された。

しかしながら, 個々のブタについての薬剤使用歴の詳細については今回は不明な点が多いため, 薬剤使用と耐性菌出現との関連性は今後の検討を待ちたい。

しかしいずれにせよ, これらの耐性菌株が, 北海道, 茨城, 愛知, 長崎といった広範囲な地区から分離されていることは, 薬剤の選択にあたって, 常に耐性菌への配慮が必要であることを示しているものといえよう。

ところで, 感受性試験の成績から, 原因菌に対して有効と思われる薬剤が選択されても, その成績だけをもってブタ生体内においても同様に有効であろうとただちに推測することは早計な場合がある。すなわち, *in vitro* で有効な薬剤でも生体内ではその効果を期待できない例, また, 逆の例なども知られている。これら成績の不一致が生ずる原因のひとつには, 感受性菌に耐性菌が混在する場合の測定値および薬剤別による生体内分布の差が考えられる。このような点を考慮した場合, 合理的かつ効

果的な投薬方法の設定には, *in vitro* の感受性試験の測定値を参考にして, その上で薬剤のブタ体内, とくに本菌の好発増殖部位の鼻腔粘膜局所における分布を知るとともに, 薬剤の特性を理解し, 投与ルート別 (飼料添加, 飲水投与筋肉内注射あるいは局所噴霧など) にも検討することがきわめて重要であろうと思われる。

稿を終るにあたり, 菌株の提供にご便宜を賜った関係者各位に謝意を表します。

また, ご校閲を戴いた農林省動物医薬品検査所小華和忠博士に深謝いたします。

なお, 本研究の要旨は第 71 回日本獣医学会にて発表した。

文 献

- 1) 石山, 上田, 桑原, 小酒井, 古屋, 紺野, 藤井: *Chemotherapy*, 16, 98~99 (1968).
- 2) 中島, 明石, 岩沢, 北島: 家保業績発表会集録, 60~64 (1971).
- 3) 尾形, 興水, 康, 跡部, 山本, 木野津, 池田: *日獣学誌*, 32, 185~199 (1970).
- 4) 興水, 康, 尾形: *日獣学誌*, 30, 187, 学会号 (1968).
- 5) ROSEN, S., HUNT, H.R. and BENARDE, M.A.: *J.A.V.M.A.*, 124, 300 (1954).
- 6) SHIMIZU, T., NAKAGAWA, M., SHIBATA, S. and SUZUKI, K.: *Cornell Vet.*, 61, 696~705 (1971).
- 7) 須原, 東, 河野, 中村: *日獣会誌*, 23, 754~760 (1970).
- 8) SWITZER, W. P.: *Am. J. Vet. Res.*, 17, 478~484 (1956).
- 9) SWITZER, W. P.: *Vet. Med.*, 58, 571~574 (1963).
- 10) SWITZER, W. P.: *Disease of Swine, 2nd Ed.*, pp. 675~694, Iowa State University Press, Iowa (1964).
- 11) TOKUHISA, S., KITA, E. and MAEDA, M.: *Bull. Nat. Inst. Anim. Hlth*, No.64, 22~30 (1972).
- 12) 浦山, 林, 若尾, 屋木, 太田, 石川: 家保業績発表会集録 93~96 (1970).

日 本 獣 医 師 会 の 図 書

肝蛭学の唯一の専門書
小野 豊博士 編集

家 畜 ・ 人 の 肝 蛭 症

神戸大教授 小野 豊博士 信州大教授(医学部) 大島智夫博士 共著 定価 2,200 円
神戸大助教授 木村 重博士 日獣大教授 磯田政恵博士 送料 200 円

B5版上製 180頁 函入
カラー写真, ほかに写真, 図, 表多数

家畜, とくに反芻動物の肝蛭の被害は依然として大きく, 畜産振興上の大きな問題である。また肝蛭は牛ばかりでなく, 人肝蛭症の発生もみられ, 医学上においても注目されるところであり, 肝蛭に関する問題は多いがこれに関する専門書は極めて少ない。本書は長年家畜寄生虫学, とくに肝蛭の研究に多くの業績を築かれた神戸大小野教授の退官を記念して医学, 獣医学の斯界の権威者が共同執筆されたもので, 獣医学はもちろん, 農学, 医学, 生物学の関係にも, とくに臨床家, 家畜衛生, 公衆衛生に携わる専門家に最適な類書の少ない参考手引書

内容項目: 序論 I. 疫学—発生状況 年齢関係 家畜種属関係 牛品種との関係 被害状況 II. 肝蛭生物学—分類 種類 日本の分布 發育環 生態 III. 家畜肝蛭症の臨床—感染と発病 臨床経過 臨床 IV. 臨床病理学—貧血 黄疸 血液 V. 病理学—病理発生 感染比較 小腸病変 肝病変 胆管病変 肝門リンパ病変 VI. 人肝蛭症—発生状況 症状と病理 診断 治療と予防 VII. 診断—臨床診断 虫卵検査 免疫とアレルギー—反応 VIII. 治療—駆除剤と成績 効果比較 投薬適期 虫卵と投薬 IX. 予防と絶滅—予防の必要性 予防の諸問題 予防対策の基礎 (各項文献収載)