

平成 26 年度管理獣医師等育成支援事業
(衛生管理獣医療技術普及推進事業)

豚マイコプラズマ肺炎の 薬剤投与手引書

— 薬剤耐性菌の抑制と効果的な対策 —

平成 27 年 2 月

家畜衛生対策推進協議会

まえがき

安全で良質な畜産物を安定的に生産し供給することは極めて重要なことであり、国民にとって大きな関心事です。平成 25 年秋以降豚流行性下痢（PED）の発生が全国的に認められ、また高病原性鳥インフルエンザが今シーズン、各地で発生するなど家畜の伝染病が度々発生している状況下において、食品の安全性の向上や畜産の振興を図るため、獣医師による適切な衛生管理指導や獣医療の提供に対する社会的なニーズはますます高まっています。

近年、動物用抗菌性物質製剤（以下「抗菌剤」という。）の家畜への使用により、薬剤耐性を持つ微生物（以下「薬剤耐性菌」という。）が選択され、獣医療現場における治療効果の低下や薬剤耐性菌が食品等を介して人体内に伝達し、人の感染症治療を困難にしているとの指摘があります。

このため、薬剤耐性菌をコントロールするための適正な抗菌剤の使用など、養豚農場が直面している家畜の衛生管理上の問題改善につながる獣医療技術の普及促進を図るため、平成 23 年度より農林水産省の補助事業である管理獣医師等育成支援事業（衛生管理獣医療技術普及推進事業）に取り組んできました。

本年度は豚マイコプラズマ肺炎を対象として、養豚農場における豚の抗菌剤投与事例を収集し、分離された菌株の薬剤耐性の動向等を調査、その結果について本事業推進検討委員会での検討を踏まえ、本手引書を作成しました。

本手引書は、豚マイコプラズマ肺炎に対する薬剤耐性菌の抑制と効果的な対策を図るため、臨床現場での抗菌剤の適正使用の参考となるよう編纂しました。

また、本手引書においては平成 23 年から 26 年度にかけて取り組んだ事業内容を総括し、提言もいたしました。

本手引書の作成に携われた関係者各位に対し、改めて深く感謝申し上げるとともに、本手引書が産業動物獣医師の皆様方等の診療・衛生指導業務の一助となることを切に願っています。

平成 27 年 2 月

家畜衛生対策推進協議会
会 長 柏 崎 守

目 次

まえがき

| | | |
|-----|----------------------------------|----|
| 第1章 | 豚マイコプラズマ肺炎について | 1 |
| 第2章 | 豚マイコプラズマ肺炎における抗菌剤投与の考え方 | 11 |
| 第3章 | 豚マイコプラズマ肺炎の薬剤耐性動向調査及び分析成績 | 17 |
| 第4章 | 豚マイコプラズマ肺炎の対策事例 | 27 |
| 第5章 | 豚マイコプラズマ肺炎対策事例の総括 | 39 |
| 第6章 | 管理獣医師等育成支援事業（衛生管理獣医療技術普及推進事業）の総括 | 45 |
| | （執筆者一覧） | 51 |

第1章 豚マイコプラズマ肺炎について

第1章 豚マイコプラズマ肺炎について

1. はじめに

本病は19世紀末から知られていたが、病原体が確立されたのはちょうど半世紀前の1965年で、アメリカの Maré & Switzer と英国の Goodwin らが病原体の分離と動物接種試験に成功した。それまで本病は豚ウイルス性肺炎 (Virus pneumonia of pig) と呼ばれていた。わが国では1965年農林省家畜衛生試験場 (現: 独立行政法人 農研機構 動物衛生研究所) で病理学的に本病を確認し、1968年に尾形ら、藤倉らによって初めて病原体となる mycoplasma が分離されたのを機に、本病に対する関心が高まり、豚の流行性肺炎 (Swine enzootic pneumonia: SEP あるいは Enzootic pneumonia of pig: EPP) として鶏のマイコプラズマ呼吸器病と共にわが国における著明なマイコプラズマ病として知られるようになった。当時、SEP の原因病原体マイコプラズマの名称は *M. suipneumoniae* とされた。これら「SEP」と「suipneumoniae」の単語は死語であり、*M. suipneumoniae* は *M. hyopneumoniae* に、SEP は MPS (Mycoplasma pneumonia of swine) にそれぞれ改称された。

2. 病因と感染

(1) *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mhyop*)

豚マイコプラズマ肺炎 (MPS) の起因菌である。*Mhyop* はあらゆるマイコプラズマの中で最も分離培養の困難な菌種であり、PPLO 培地や Hayflick 培地のような一般的なマイコプラズマ培養基では増殖できない。豚以上に鋭敏で定量培養も可能な培地が開発されているが、固形培地における初代分離は依然として不可能であり、また培地成分のロットによって発育支持能に著しい差があるなど、今なお十分なものとはいえない。初代分離は、液体培地で4~8週間を要するが、累代継代を重ねることにより増殖は次第に早くなり、5~6代目には、5~10%炭酸ガス存在下で培養すれば、固形培地における集落形成も可能となる (写真1)。この際、集落形成は、寒天の種類と濃度により大きな影響を受ける。固形培地にはアガロスを0.9~1.0%の割合で用いるのがよい。なお、*Mhyop* にはグルコース分解性が無いが、増殖とともに培地を酸性化し pH の低下を起こす。このことはグルコースを除いても認められることから裏付けられる。pH 低下はフェノールレッドの色調変化に反映されるため *Mhyop* 発育の指標となる。

Mhyop の感染は発症豚との直接接触による経気道あるいは経口により起こる。感染の拡がりには暴露される菌量と頻度に比例する。すなわち、通常3か月齢以上でないこと確認されない MPS 病変も、ほ乳期から大量の菌を頻回にわたり暴露された子豚では2か月齢でも病変を形成する。また、飛沫感染 (菌を含む痰や唾液等がミストとして飛散する) も近隣の豚に成立するが、これも暴露菌量と頻度に影響する。マイコプラズマは風に乗って数キロ離れた農場にまで飛散するという説もあるが、極めて希なケースと考えられる。一般的に、病原体が別の豚房 (あるいは農場) に拡がるのは、罹患

動物の呼吸器排泄物（かっ痰や鼻汁等）で汚染された衣類、靴、飼料、水あるいは畜舎の床壁が、作業員や車両を介して運ばれるからである。

Mhyop が豚の上部気道を経て気管支上皮細胞表層の微絨毛先端に到達した後、微絨毛根部に定着、増殖することで感染が成立する。微絨毛根部で増殖した菌は絨毛運動の低下、喪失を起し細胞損傷を誘発するので他の病原体の感染を容易にする。微絨毛根部で増殖した菌は細胞損傷を起すと、組織内に浸入し樹状細胞に探知される。樹状細胞は T 細胞を活性化させ、マクロファージを活性化させる。これらの免疫細胞は *Mhyop* の自己増殖に必要なタンパク酵素（乳酸脱水素酵素など）や細胞外膜構成成分のタンパク質などをスーパー抗原として認識してしまう。マクロファージや樹状細胞のスーパー抗原に対する過剰認識は、通常の細菌感染ではみられない特殊なシグナル物質（IL6 や TNF など）の放出へと繋がる。これらのシグナル物質を受けた T 細胞も同じシグナル物質を放出し、周囲から T 細胞を呼び集めるため、リンパ球の集まることが起こり、時にリンパ濾胞が形成され無気肺となり、肉眼的には肝片化病変として観察される（写真 2）。このように肺におけるリンパ球の大量消費が免疫ネットワークを不全化し、動物は易感染宿主となり、二次侵入性病原体の感染を誘導する。このような機序で複数の病原体が絡む疾病をマイコプラズマ誘導性複合感染症と呼んでいる。

MPS の肉眼的肺病変の特徴は、無気肺状の病変が前葉及び中葉に形成されることが多い点である（写真 3）。初期の小さな病変は、右中葉及び前葉によくみられるが、多くの例では左右対称に病変が形成される。このように肺の前葉、中葉の腹面部に病変が形成されることの多い原因として、これらの部位の換気率が後葉に比べて低く、吸入された病原体が沈着しやすいためと考えられている。病変部と健康部との境界は明瞭であり、色調は暗赤色から灰白色などさまざまである。断面は肉様、弾力性を示し、気管支内にはカタル性滲出液の貯留がみられる。パスツレラ、アクチノバチラス、ヘモフィルスなどの細菌が多重感染している場合には、線維素性肺炎、心嚢炎、ときには腹膜炎がみられることがある。しかし、*Mhyop* の単独感染の場合には、病変は肺にのみ限局しており、内臓諸臓器及び中枢神経系には認められない。組織学的には、上述したように、気管及び気管支上皮細胞の退行性変化と気管支及び血管周囲組織におけるリンパ球の著しい浸潤、また、これらの部位におけるリンパ濾胞の過形成が観察される。さらに、気管支表面の杯細胞は肥大し、気管支粘液分泌腺の肥大、活性化が認められる。また、PRRS ウイルスとの混合感染の場合、MPS 病変の拡大化には影響しないが、病変部はより重篤化し難治状態になるといわれている。

MPS 対策には的確な農場診断が必要である。*Mhyop* が蔓延する農場は多いが、本菌感染が経済損失に関与しているかどうかは農場単位で診断する。と畜検査成績が参考になることはいうまでもない。最近では MPS 病変の大きさに応じてスコア化された成績を出すと畜場もあり、有病個体の割合とスコアの成績から農場診断が可能である。

また、と畜場成績はワクチンや抗菌剤処置等の対策効果を測る判定基準ともなる。米の企業養豚では農場診断を横断的な抗体検査により行っている。具体的には農場当たり、肥育中期 16 週齢と出荷間近の 22 週齢の豚各 10 頭について ELISA 抗体の有

無を調べ、それぞれの陽性率で *Mhyop* 浸潤状況を 3 つのタイプに分けて対策が図られている。

(2) *Mycoplasma hyorhinis* (*Mhyor*)

一般的なマイコプラズマ培地で増殖するが、菌株によってはムチンを添加した培地でのみ良好な発育が得られる。特に培養細胞汚染菌株の 60%は、一般的な培地では培養できないとされている。ムチン添加培地において、5%炭酸ガス加好気培養あるいは微好気培養すると、豚由来株では 48 時間で直径 0.2~0.3mm の小さなニップルを呈する集落を形成するが(写真 4)、嫌気培養では集落を形成しない。豚生体材料からの初代分離培養ではニップルが観察されない場合も多い。なお、培養細胞由来株は増殖が遅く、96 時間以上の培養を要する。

Mhyor は健康豚の鼻腔内に 30~60%の割合で存在する。山本らの成績によれば、鼻腔内に存在する割合は月齢により明らかな有意差が認められ、12 か月齢未満の豚では約 80%であったのに対し、12 か月齢以上のものでは約 30%に過ぎなかったとされている。このように幼若豚の鼻腔にはきわめて高率に *Mhyor* が存在する。*Mhyor* の感染は新生時点ですでに起こり得る。保菌豚との接触、飛沫、エサや飲水を介して感染し、扁桃や鼻腔等の上部呼吸器に定着、増殖する。増殖の過程で呼吸器粘膜上皮の微絨毛の運動を阻害し、呼吸器深部に侵入したり、他の病原微生物の呼吸器内侵入を容易にさせたりする。呼吸器深部に到達した菌は血液あるいはリンパ流を介し全身に移行する。咽喉頭部から耳管経由で中耳炎や内耳炎を惹起することもある。自然感染例で最も典型的な病状は、2 週齢~2 か月齢の幼若豚にみられる関節炎や多発性漿膜炎である。これは感染試験からも、6 週齢以下の豚の静脈あるいは腹腔内に接種すると自然例の再現が観察され、*Mhyor* の一次病原性を確認できる。

また、感染試験から多発性漿膜炎及び関節炎を惹起するが、漿膜面のすべてに病変を形成する株、心膜炎あるいは関節炎のみを惹起する株など、菌株間に病原性の差異が認められている。肺炎起病性については菌株間の病原性の差異が大きく、大半の株は肺炎起病性が無いが、一部の菌株は SPF 豚に典型的なマイコプラズマ肺炎像を形成する。特に若齢期における PRRS ウイルスとの多重感染では大葉性の肺炎となり、腹式呼吸(いわゆるへこへこ症状)を呈し高い事故率となる。*Mhyor* による関節炎や多発性漿膜炎(写真 5)は幼若豚にのみ認められる疾病であるが、急性期には、被毛が粗剛となり動作は緩慢で不活発、軽度の発熱、食欲の低下といった一般的な臨床症状を認め、その後、跛行、関節の腫脹などが認められるようになる。また腹膜炎や胸膜炎のある場合は、歩行時に腹部を伸展させるような動作をしたり、呼吸が荒くなったりする。このような急性期の症状の程度や期間は、病変の程度によって異なるが、通常 10~14 日で跛行、関節の腫脹のみを残して消失する。跛行や関節の腫脹は、2~3 か月で軽減、治癒する。病変は急性例では、漿液線維素性及び化膿性線維素性の心膜炎や胸膜炎、ときには腹膜炎を示し、関節炎も認められる。心嚢は乳白色の液を含み、心外膜は線維素が付着してざらざらした外観を呈する。肺、肝、腸管の漿膜面にはしばしば黄白色の線維素が絹目状に認められる(写真 5)。関節は、飛節、後膝関節、股関節が侵されることが多く、滑膜の肥厚と充血が認められ、また関節腔液は血液を

混じて増量する。慢性経過例においても病巣は急性例と同じように分布するが、乾燥し、癒着性である。関節では滑膜面の絨毛が肥大し、リンパ球の浸潤が認められる。

一方、発症前における著者らの調査では、若齢豚における *Mhyor* の全身移行期間は数日間にもおよび、血中の菌数も 10^8 CFU/ml を超えることもしばしば確認された。しかしながら、このような全身移行期にあっても、動物は無症状か、わずかな発熱を示す程度であった。この時期以外も血液中に多少の潜菌が確認されており、豚血清はもちろん、豚血清からの非加熱製品には *Mhyor* の生菌混入も起こり得る。筆者らは Sigma 社のプロトンピン乾燥標品から *Mhyor* を分離した経験がある。上述したが *Mhyor* は細胞汚染マイコプラズマのひとつであり、北米での培養細胞汚染マイコプラズマ調査において、最も高率に検出された菌種として報告されている。

3. 薬剤感受性と治療

マイコプラズマは粘膜感染するので抗菌剤による感染予防は困難である。感染の進行によりマイコプラズマが器官に浸潤したり、血中に入ったりすれば抗菌剤も効果を示す。すなわち、抗菌剤は病変の拡大を抑制することは可能だが感染防除はできない。In vitro での薬剤感受性試験成績と農場での感染防除との関連性が合致しないことのひとつの理由である。逆に In vitro では効果が期待されない薬剤であっても、in vivo ではそれなりの効果を示す場合もある。臓器・器官や細胞における薬剤分布容が異なること、薬剤の微生物に対する一次作用以外の免疫賦活に関与する因子としての効果などである。例えば、マクロライド系薬剤の一部は食細胞で特異的に吸収されるため細胞内薬剤濃度が著しく増加するので、食菌による菌の溶解とともに相乗効果が期待できる。

In vitro におけるマイコプラズマの薬剤感受性状は菌種による相違はほとんど無い。細胞壁を保有しないので、細胞壁を溶解させたり、合成阻害したりする β ラクタム系やセフェム系は効果がない。アミノグリコシド系、クロラムフェニコール・チアンフェニコール系には中等度の感受性を示すが現場での効果はほとんど期待できない。効果が期待できる抗菌剤としてはマクロライド系（エリスロマイシンやオレアンドマイシン等の 14 員環マクロライドを除く）、テトラサイクリン系、リンコマイシン系、フルオロキノロン系、チアムリン、バルネムリン等がある。これらの有効薬剤のうち、チアムリンとバルネムリンを除いて薬剤耐性菌が検出されている。

マイコプラズマはストップコドン「UGA」をトリプトファンのそれとして認識する特殊な生物であるため、仮に外来の耐性遺伝子を獲得しても遺伝子の正常発現ができない。つまり、外来遺伝子を受け入れることができないので薬剤耐性化は他の細菌よりも乏しい。マイコプラズマでの薬剤耐性化は薬剤作用点（親和部位）の遺伝子あるいは蛋白質のコード遺伝子が突然変異して起こる。この突然変異は全ての細菌で同等の確率で起きているが、薬剤の多用でそれら変異株のみを選択する結果となった場合、耐性菌の割合が増加する。薬剤の作用点について、マクロライド系、テトラサイクリン系あるいはリンコマイシン系といった蛋白合成阻害作用のものは 23S や 16S リボソーム RNA、あるいはリボソームの 30S や 50S サブユニット蛋白であり、フルオロキノロンのそれは DNA ジャイレースあるいはトポイソメラーゼという酵素蛋白質であ

る。

なお、DNA ジャイレースとは細胞分裂時に編み込まれた染色体を解き、そして新たな編み込みを行う酵素で、細菌の DNA 複製には欠かせない酵素で、トポイソメラーゼとは、2 本鎖 DNA の一方または両方を切断し、再結合する酵素の総称で、I 型と II 型があり、サブユニットとしてトポイソメラーゼ I、II、III、IV が知られている。

抗菌剤による対マイコプラズマ治療は子豚の多くが呼吸器症状を呈する、あるいは若齢豚で関節炎が集団発生したときくらいかもしれない。マイコプラズマ肺炎対策にはワクチンの使用を第一に挙げる獣医師あるいは農場担当者が多いが、ワクチン対策しても効果が上がらない場合、あるいは他の呼吸器細菌との関係で抗菌剤が使用されることが多い。特に最終選択薬であるフルオロキノロン系が多用される傾向があり、マイコプラズマのフルオロキノロン耐性が増加する傾向にある。マイコプラズマのフルオロキノロン耐性は東南アジア、特にタイでは顕著で使用量と耐性化に関係があると考察されている。

一方、1980 年代に多く確認されたテトラサイクリン系薬剤の耐性は現在ほとんど確認されない。また、同様に 1990 年代に増加したマクロライド耐性も現在では減少化傾向にある。いずれも化学療法剤として現場であまり使用されなくなったからかもしれない。

4. 予防

MPS の予防は農場内に *Mhyop* を侵入させないことである。*Mhyop* 陰性農場に *Mhyop* が侵入した場合、通常の衛生管理で完全に駆除することは困難である。オールインオールアウト以外に有効な手段は見あたらない。

一方、*Mhyop* の完全駆除は不可能であっても MPS による経済損失を限りなくゼロにすることは可能である。出荷豚の MPS 病変の肺に占める割合が表面積比で 2~3% 程度までなら飼料効率に影響はないといわれている。この観点から、先にも述べたように、MPS 対策には的確な農場診断が必要である。と畜検査成績を参考とし、MPS 病変を有する個体数とスコア成績から農場を診断する。出荷豚の病歴に呼吸器症状が認められず、と畜検査でわずかに MPS 病変が認められている程度であれば MPS に対する特段の衛生対策は必要ない。このような農場は、動物の *Mhyop* 排菌がほとんどみられないので適切な衛生管理の下、徐々に *Mhyop* が低減されると考えられる。

また、北米の企業養豚では *Mhyop* の抗体検査により本菌浸潤状況を 3 つのタイプに分けて対策が計られていることを述べた。これらのタイプとは①早発型、②通常型、③遅延型の 3 つであり、遅延型には臨床症状は認められず、と畜検査成績で一部の出荷豚に小さな MPS 病変があるものである。このタイプでは一切のマイコプラズマ対策を講じない。通常型はワクチンと抗菌剤の併用、早発型は摘発淘汰と抗菌剤が中心の処置となる。すなわち、発症 (MPS 病変形成) 日齢の早遅で区分されるわけであるが、早発型→通常型→遅延型 (ゴール) となるように発症時期が遅れるような対策がとられる。逆に衛生対策に問題があると逆の流れになる。

ワクチンは MPS 病変の拡大を抑えるもので感染は防除しない。従って *Mhyop* 陰性農場での使用は意味がない。早発型の農場ではワクチン効果を期待する前に発症時期

が来る可能性が大きい。従って、ワクチンは通常型の農場で用いるのが適切であるが、農場に潜む他の病原体（特に **PRRS** ウイルス）の感染時期を十分に考慮して接種のタイミングを図る必要がある。ワクチン接種は子豚に大きなストレスを与える。ワクチンがテイクしなかった場合、**MPS** の予防どころか、反って病気を助長し、他の病原体の感染を容易にすることになる。現在、数種類の **MPS** 対策ワクチンが国内承認を受けているが、一部のワクチンは豚に接種しても血中抗体価は上昇しない。このようなワクチンは血中抗体価を指標としたワクチンテイクの判断ができないが、野外株による自然感染を知ることができる。なお、血中抗体を上げるワクチンもそうでないものも効果に差異はないとされている。

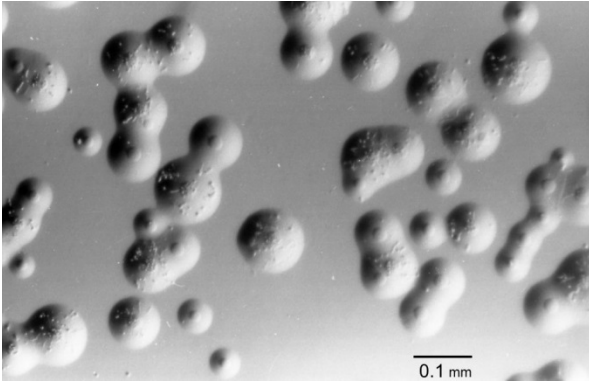


写真1 BHL寒天培地における *M. hyopneumoniae* のコロニー
 BHL液体培地で約10継代した後、37°C、5%CO₂ 好気条件下で5日間培養。

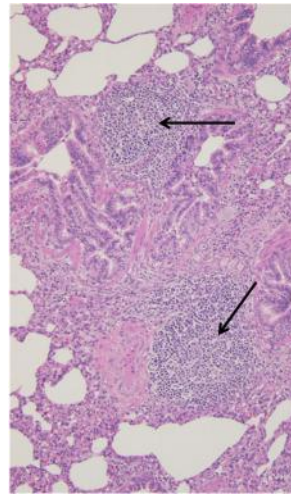


写真2 ブタマイコプラズマ肺炎組織像(HE染色)
 リンパ球が集ぞくし、リンパ濾胞(矢印)の形成がみられる。

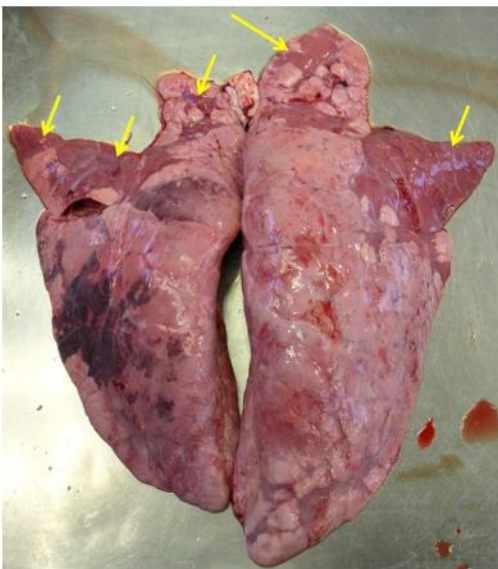


写真3 ブタマイコプラズマ肺炎(5か月齢)
 健常部と明瞭に区別可能な肝片化した無気肺病変(矢印)が形成。

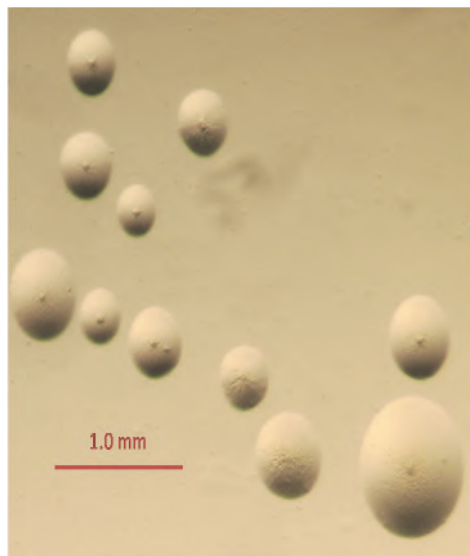


写真4 *M. hyorhinis* のコロニー
 ムチンPPLO寒天培地において、37°C、5%CO₂ 好気条件下で52時間培養。

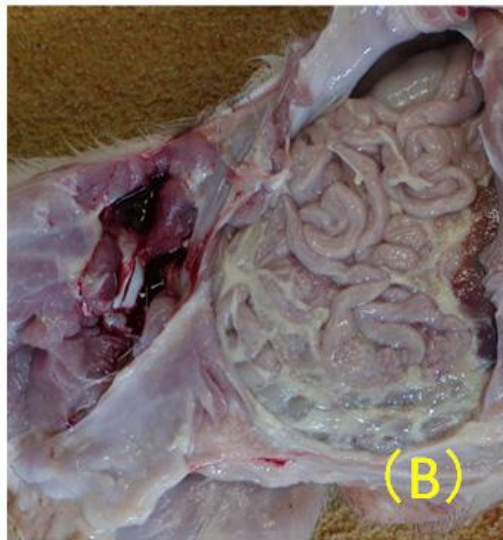
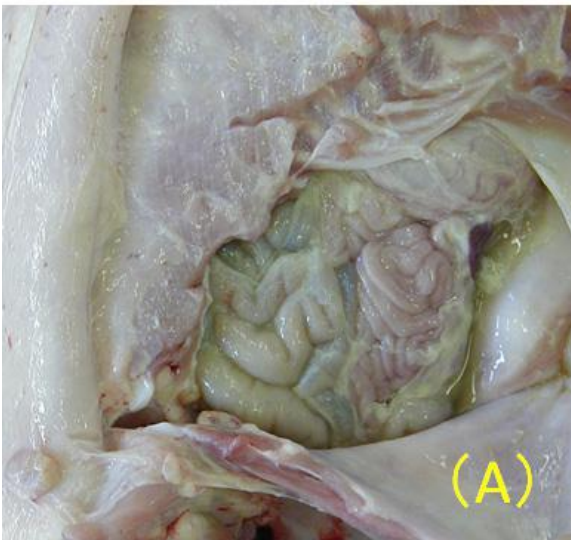


写真5 子ブタの多発性漿膜炎
 腹水貯留が著明な初期病状(A)と腹水が吸収されフィブリンの蓄積が明瞭な回復期(B)いずれの子ブタも55日齢。

第2章 豚マイコプラズマ肺炎における抗菌剤投与の考え方

第2章 豚マイコプラズマ肺炎における抗菌剤投与の考え方

豚マイコプラズマ肺炎は、わが国の養豚産業で最も一般的にみられる呼吸器病の一つであり、豚呼吸器複合感染症（PRDC）の基礎疾患の一つで、呼吸器の免疫機能を低下させ、易感染化を引き起こすが、単独感染ではほとんど臨床症状を呈さない。一般に、マクロライド系抗菌剤やリンコサミド系抗菌剤などが治療薬として利用される。

不活化ワクチンが販売される以前には、動物用抗菌性物質製剤（以下「抗菌剤」という。）を利用した投薬プログラムによる予防対策が図られていたが、現在ではマイコプラズマ肺炎対策の中心は、不活化ワクチンによる予防である。抗菌剤による予防対策は、抗菌剤の継続使用により、薬剤耐性菌が選択されるため、適切な使用方法ではない。

1. 豚マイコプラズマ肺炎は、病理組織学的診断、分離検査、遺伝子検査によりの確に診断する。

わが国の養豚場の96%が、豚マイコプラズマ肺炎の起病因菌である *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mhyop*) に対する抗体を保有している[1]。このように、多くの養豚場で *Mhyop* 抗体保有豚を飼育しており、不活化ワクチンによる予防が広く実施されている現状においては、*Mhyop* 感染が発育不良や混合感染の基礎疾患として経済損失に実際どの程度関与しているかを農場単位での確に診断し、投薬を判断する必要がある。と畜場への出荷豚における肺病変の程度は重要な判断基準である。しかし、*Mhyop* 汚染が認められない農場から出荷した豚で無気肺病変が認められる場合には[2]、抗菌剤治療は無効である。したがって、有効な治療をするためには正確な診断が必要となるが、肉眼所見だけでは不十分であるため、病理組織学的診断や分離検査、遺伝子検査による確定診断が必要である。個々の方法については、成書を参考にされたい。

2. 豚マイコプラズマ肺炎を治療する場合の第一次選択薬に、マクロライド系やリンコサミド系抗菌剤などが推奨される。

マイコプラズマは細胞壁がないため、細胞壁の合成に作用する種類のペニシリン系やセフェム系などの抗菌剤は治療効果がない。

そのため、豚マイコプラズマ肺炎の治療には、主にマクロライド系やリンコサミド系抗菌剤が使用される。また、チアムリン、テトラサイクリン系やフルオロキノロン系抗菌剤も使用される。フルオロキノロン系抗菌剤の使用上の注意には、第一次選択薬が無効な症例に限り使用する第二次選択薬であること、定められた用法・用量を厳守すること、効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること等が規定されており、適正かつ慎重に使用しなければならない。*Mhyop* の分離には数週間を要するため、起病因菌の薬剤感受性試験を実施して治療薬を選定することは現実的ではない。そのため、既存の国内分離株の薬剤感受性試験の成績を参考に抗菌剤を選定せざるを得ないが、近年の国内分離株を対象とした薬剤感受性試験の成績はない[3, 4]。

よって本事業で得られた成績が参考となると考えられる。

マクロライド系やフルオロキノロン系抗菌剤に対する耐性マイコプラズマの報告もあり[4]、治療後の臨床観察は必ず実施する必要がある。

3. 混合感染を治療する場合には、広域スペクトルのマクロライド系、チアムリン、テトラサイクリン系などが推奨される。

混合感染した症例では、混合感染している細菌に対しても有効な薬剤を選択する必要がある。そのため、混合感染菌を分離し、薬剤感受性試験の結果に基づき、的確な薬剤を選択しなければならない。広域スペクトルのマクロライド系抗菌剤（ツラスロマイシン）、チアムリン、テトラサイクリン系抗菌剤などが使用される。

なお、ツラスロマイシンは、フルオロキノロン系抗菌剤と同様、第一次選択薬が無効な症例に限り使用する第二次選択薬である。

複数の薬剤の併用は、新たな副作用の発現、それぞれの副作用の増強、使用禁止期間／休薬期間に影響を及ぼすおそれがある。また、組み合わせによっては有効性を阻害する薬理的拮抗をもたらす場合がある。このため、抗菌剤の併用は、極力避けるべきである。

4. 投薬した抗菌剤の効果は、投与後 2～3 日以内の臨床症状を指標に評価する。

治療に用いた抗菌剤が有効でなく、明らかに死亡率、罹患率の増加が認められる、あるいは疾病が重症化する場合には、より広い抗菌スペクトルの抗菌剤に変更する。フルオロキノロン系抗菌剤等の第二次選択薬を使用する場合は、薬剤感受性試験を実施し有効性を確認してから使用する必要がある。

5. 抗菌剤の投与量と投与経路は、それぞれの薬剤の用法用量に従い適正に使用する。

6. 抗菌剤の投与期間は、それぞれの薬剤で規定されている期間を遵守する。

不適切な抗菌剤の使用は、薬剤耐性菌の選択や畜産物中の抗菌剤の残留につながるため、厳に慎まなければならない。適正かつ慎重な抗菌剤の使用は、獣医師の責務である。

7. 引用文献

1. 岡田宗典, 林 洋一, 浅井鉄夫, 柴田 勲, 平井秀敏, 阪野哲也, 佐藤静夫: わが国の豚における *Mycoplasma hyopneumoniae* の抗体調査. 日獣会誌. **53**, 441-445, 2000.
2. 坂野文俊, 河原崎達雄, 知久幹夫, 堀内 篤, 曾根 勝, 柴田昌利, 溝口 徹, 岡田宗典, 坂野哲也, 佐藤静夫. SPF豚にみられた豚マイコプラズマ性肺炎類似所見の検討. All About Swine. 6, 2-7, 1994.
3. Inamoto T, Takahashi H, Yamamoto K, Nakai Y, Ogimoto K. Antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolated from swine. J Vet Med Sci. **56**, 393-394, 1994.
4. 小林秀樹 と畜場出荷豚における肺炎病変部由来病原細菌の現状. All About Swine. **27**, 13-17, 2005.

(参考) 豚由来マイコプラズマの薬剤感受性[4]

Mycoplasma hyorhinis 薬剤感受性及び耐性菌の割合

| 抗菌剤 | 離乳豚由来株 (n=71) | | | 出荷豚由来株 (n=80) | | |
|-------------|---------------|-----|----|---------------|-----|----|
| | 感受性 | 中等度 | 耐性 | 感受性 | 中等度 | 耐性 |
| リンコマイシン | 43 | 0 | 28 | 77 | 0 | 3 |
| タイロシン | 43 | 0 | 28 | 77 | 0 | 3 |
| ジョサマイシン | 43 | 2 | 26 | 77 | 0 | 3 |
| キタサマイシン | 43 | 4 | 24 | 77 | 0 | 3 |
| スピラマイシン | 43 | 0 | 28 | 77 | 0 | 3 |
| チアムリン | 71 | 0 | 0 | 80 | 0 | 0 |
| エンロフロキサシン | 71 | 0 | 0 | 80 | 0 | 0 |
| オキシテトラサイクリン | 71 | 0 | 0 | 80 | 0 | 0 |
| カナマイシン | 30 | 36 | 5 | 35 | 42 | 3 |
| チアンフェニコール | 12 | 59 | 0 | 16 | 64 | 0 |

感受性：MIC ~ 1.56 µg/ml, 中等度：MIC 1.56 ~ 12.5 µg/ml, 耐性：MIC 25 µg/ml 以上

Mycoplasma hyopneumoniae の薬剤感受性 (出荷豚由来)

| | 最少発育阻止濃度 (µg/ml) (28株) | | | | | | | | |
|-----|------------------------|-----|-----|---|----|----|----|----|-----|
| | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | >64 |
| MRM | | | | 2 | 14 | 7* | 1 | 2 | 2 |
| TS | 21* | 2 | 3 | | | | | 2 | |
| LCM | 1 | 5 | 20* | | | | | | 2 |

| | 最少発育阻止濃度 (µg/ml) (42株) | | | |
|------|------------------------|-------|------|-----|
| | 0.06 | 0.125 | 0.25 | 0.5 |
| ERFX | 23* | 16 | | 4 |

*: *M. hyopneumoniae* 基準株 (J株) の最少発育阻止濃度

第3章 豚マイコプラズマ肺炎の 薬剤耐性動向調査及び分析成績

第3章 豚マイコプラズマ肺炎の

薬剤耐性動向調査及び分析成績

1. 本調査の概要

(1) 目的

豚マイコプラズマ肺炎が疑われた豚の材料から分離した *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mhyop*) の薬剤感受性試験結果を示すことにより、臨床獣医師が薬剤投与方法を検討する際の参考とする。

(2) 調査方法

調査は全国 37 農場 146 検体について実施した。そのうち 30 農場はと畜場出荷豚について、7 農場は農場で死亡した豚について、担当獣医師がマイコプラズマ肺炎を疑った肺材料を 1 農場当たり 3~4 検体採取し、*Mhyop* を分離・同定した。

分離した *Mhyop* は、各検体 1 株宛を微量液体希釈法により 8 種類の抗菌剤について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

また、分離率の参考とするため、分離検査用の肺乳剤を用いて *Mhyop* 及び *Mycoplasma hyorhinis* (*Mhyor*) 遺伝子確認のための PCR を実施した。

○ 供試した抗菌剤の略称

TS : タイロシン

TMS : チルミコシン

TTM : ツラスロマイシン

LCM : リンコマイシン

TML : チアムリン

CTC : クロルテトラサイクリン

DOXY : ドキシサイクリン

ERFX : エンロフロキサシン

(3) 農場飼養形態や衛生関連情報の記録

調査を実施した農場の飼養形態や、マイコプラズマ発生状況、ワクチンの接種状況及び治療薬剤などの衛生関連情報を記載し、分離成績や薬剤感受性試験結果との関連を分析した。

2. 分離成績、薬剤感受性試験成績及び分析結果

(1) 分離成績

供試した 37 農場 146 検体のうち、25 農場（農場陽性率 67.6%）58 検体（検体陽性率 39.7%）から *Mhyop* が分離された（表 1）。

Mhyop が分離された、ちば NOSAI 連、有限会社豊浦獣医科クリニック、藤原動物病院が採取した検体は、と畜検査材料であった。それに対し、農場剖検材料であったおかむらアニマルクリニックが採取した検体からは *Mhyop* が分離されなかった。

(2) 薬剤感受性試験成績及び分析

表 2 に、MIC の分布及び MIC₅₀、MIC₉₀、耐性率を、図 1 に MIC の分布を示した。なお、耐性限界値（BP）は、MIC 分布から微生物学的に設定した。

マクロライド系薬剤である TS、TMS、TTM 及び作用機序が類似している LCM の 4 薬剤は、MIC 分布が 2 峰性を示し、それぞれ 7 株（12.1%）に耐性が認められた。

一方、TML、テトラサイクリン系薬剤である DOXY の 2 薬剤は、MIC 分布が 1 峰性を示し、TML、DOXY は全て感受性株であった。CTC においては、MIC 分布が 32 μ g/ml 以上の高濃度で 1 峰性を示したため、BP を設定しなかった。

ERFX の MIC 分布は 3 峰性を示したため、MIC が $\leq 0.063 \mu$ g/ml と低値であった 22 株（37.9%）を感受性株、それ以上の 36 株（62.1%）を耐性株と判断した。

分離株 58 株中 36 株（62.1%）においては何れかの薬剤に耐性が認められ、ERFX のみへ耐性を示した株が 29 株（50%）、TS、TMS、TTM、LCM、ERFX へ耐性を示した多剤耐性株が 7 株（12.1%）認められた（表 3）。

Mhyop が分離された 25 農場のうち、感受性パターンが同一であった農場は 21 農場であった。一方、3 農場で 2 種類、1 農場で 3 種類の感受性パターンの菌株が分離され、同一農場内に複数の株が存在していることが分かった（表 4）。

(3) 農場調査票からの分析

1) 農場の飼養規模

全 37 農場中、一貫農場は 33 農場、肥育農場は 4 農場であった。*Mhyop* 分離率には差は認められなかった（表 5）。

一貫農場における母豚の飼養規模別に *Mhyop* 分離率を比較してみると、500 頭未満の 26 農場では 103 検体中 44 検体（42.7%）から分離され、500～999 頭規模の 6 農場では 24 検体中 7 検体（29.2%）から分離され、1000 頭以上の 1 農場では分離されなかった。このように、母豚飼養規模が小さいほど分離率が高い傾向が認められた。しかし、と畜検査材料のみで比較してみると、500 頭未満の 22 農場では 88 検体中 44 検体（50.0%）、500～999 頭規模の 4 農場では 16 検体中 7 検体（43.8%）となり、差はほとんど認められなかった（表 6）。

2) 呼吸器病ワクチン使用状況

子豚への *Mhyop* ワクチン接種は、全 37 農場中 29 農場 (78.4%) であり、マイコプラズマワクチンの普及が確認された (表 7)。ワクチンの種類について記載のあった 21 農場について、ワクチン別に *Mhyop* 分離率を比較したところ、差は認められなかった (表 8)。

3) 農場での薬剤使用履歴と薬剤耐性の関連

耐性株が 36 株と多かった ERFX では、治療にニューキノロン系薬剤を使用していた 3 農場のうち 2 農場 4 検体で *Mhyop* が分離され、全て耐性株であった。

一方、ニューキノロン系薬剤の使用が報告されていない 34 農場中 23 農場から分離された 54 株においても、32 株 (59.2%) で耐性が認められた (表 9)。

耐性株が 7 株認められたマクロライド系薬剤及び LCM については、予防及び治療に使用していた 15 農場のうち 11 農場 24 検体から *Mhyop* が分離されたがいずれも感受性株であり、耐性株は薬剤未使用農場から分離された (表 10)。

今回の調査においては、薬剤使用履歴は過去 1 年間が対象となっており、それ以前の使用履歴までは調査対象となっていないため詳細は不明であるが、薬剤使用履歴と薬剤耐性の明らかな因果関係は認められなかった。

(4) 肺乳剤における *Mhyop* 及び *Mhyor* 遺伝子の確認

供試した 37 農場 146 検体のうち、*Mhyop* 遺伝子は、35 農場 (農場陽性率 94.6%) 122 検体 (83.6%) で確認された (表 11)。一方、*Mhyor* 遺伝子は 13 農場 (農場陽性率 35.1%) 28 検体 (19.2%) で確認された (表 12)。

表 1 肺乳剤からの *M.hyopneumoniae* 分離成績

| 担当 | 農場数 | 検体数 | 検査結果 | | | |
|----------------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|
| | | | 分離農場数 | 分離率 | 分離検体数 | 分離率 |
| ちばNOSAI連 | 10 | 40 | 9 | 90.0% | 25 | 62.5% |
| 有限会社豊浦獣医科クリニック | 10 | 40 | 9 | 90.0% | 15 | 37.5% |
| 藤原動物病院 | 10 | 40 | 7 | 70.0% | 18 | 45.0% |
| おかむらアニマルクリニック | 7 | 26 | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% |
| 計 | 37 | 146 | 25 | 67.6% | 58 | 39.7% |

表 2 分離された *M.hyopneumoniae* 58 株の各薬剤に対する感受性

| 薬剤 | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$) | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) | BP ($\mu\text{g/ml}$) | 耐性 菌株数 | 耐性率 (%) |
|------|--------------------------|-------|-------|-------|------|------|-----|----|----|-----|----|-----|---|---|----------------------------|-----------|------------|
| | ≤ 0.016 | 0.032 | 0.063 | 0.13 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | >16 | | | | | |
| TS | 1 | 2 | *31 | *14 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 | 0.063 | >16 | 2 | 7 | 12.1 |
| TMS | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | *24 | *20 | *5 | 0 | 0 | 0 | 7 | 1 | >16 | 8 | 7 | 12.1 |
| TTM | *45 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | ≤ 0.016 | >16 | 0.13 | 7 | 12.1 |
| LCM | 0 | 0 | 1 | 8 | *36 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0.25 | >16 | 2 | 7 | 12.1 |
| DOXY | 0 | 0 | 1 | 1 | *4 | 25 | 23 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 1 | 8 | 0 | 0.0 |
| | ≤ 0.008 | 0.016 | 0.032 | 0.063 | 0.13 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | >8 | | | | | |
| TML | 0 | 1 | *13 | *33 | 8 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.063 | 0.13 | 1 | 0 | 0.0 |
| | ≤ 0.063 | 0.13 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | >64 | | | | | |
| CTC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | *12 | 33 | 12 | 64 | >64 | -※1 | - | - |
| | ≤ 0.032 | 0.063 | 0.13 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | >32 | | | | | |
| ERFX | *21 | 1 | 5 | 19 | 1 | 4 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.25 | 2 | 0.13 | 36 | 62.1 |

*: *Mhyop* J 株の MIC
 ※1: CTC の PB は設定せず

表 3 分離された *M.hyopneumoniae* 58 株の感受性パターン

| 耐性 薬剤数 | | TS | TMS | TTM | LCM | TML | CTC | DOXY | ERFX | 株数 (%) |
|-----------|--------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|----------|
| 0 | 感受性 | | | | | | | | | 22 37.9% |
| 1 | ERFX耐性 | | | | | | | ● | | 29 50.0% |
| 5 | 多剤耐性 | ● | ● | ● | ● | | | ● | | 7 12.1% |
| | | ●: 耐性 | | | | | | | | |

表 4 同一農場から分離された感受性パターンの種類

| 感受性パターンの種類 | 内訳 | 農場数 | 計 |
|------------|--------------------|-----|----|
| 1種類 | 感受性株のみ | 11 | 21 |
| | ERFX耐性株のみ | 9 | |
| | 多剤耐性株のみ | 1 | |
| 2種類 | 感受性株、ERFX耐性株 | 1 | 3 |
| | ERFX耐性株、多剤耐性株 | 2 | |
| 3種類 | 感受性株、ERFX耐性株、多剤耐性株 | 1 | 1 |
| | 総計 | | 25 |

表 5 農場形態別 *M.hyopneumoniae* 分離成績

| 担当 | 一貫 | | 肥育 | |
|----------------|-----|-----------------------------|-----|--------------|
| | 農場数 | 分離率 | 農場数 | 分離率 |
| ちばNOSAI連 | 9 | 66.7% (24/36 [※]) | 1 | 25% (1/4) |
| 有限会社豊浦獣医科クリニック | 10 | 37.5% (15/40) | 0 | |
| 藤原動物病院 | 8 | 37.5% (12/32) | 2 | 75% (6/8) |
| おかむらアニマルクリニック | 6 | 0% (0/23) | 1 | 0% (0/3) |
| と畜検査材料計 | 27 | 47.2% (51/108) | 3 | 58.3% (7/12) |
| 総計 | 33 | 38.9% (51/131) | 4 | 46.7% (7/15) |
| ※分離検体数/検体数 | | | | |

表 6 一貫農場 (33 農場) における母豚飼養規模別の *M.hyopneumoniae* 分離成績

| 担当 | 500頭未満 | | 500~999頭 | | 1,000頭以上 | |
|----------------|--------|-----------------------------|----------|--------------|----------|----------|
| | 農場数 | 分離率 | 農場数 | 分離率 | 農場数 | 分離率 |
| ちばNOSAI連 | 8 | 65.6% (21/32 [※]) | 1 | 75% (3/4) | 0 | |
| 有限会社豊浦獣医科クリニック | 8 | 43.8% (14/32) | 2 | 12.5% (1/8) | 0 | |
| 藤原動物病院 | 6 | 37.5% (9/24) | 1 | 75% (3/4) | 1 | 0% (0/4) |
| おかむらアニマルクリニック | 4 | 0% (0/15) | 2 | 0% (0/8) | 0 | |
| と畜検査材料計 | 22 | 50.0% (44/88) | 4 | 43.8% (7/16) | 1 | 0% (0/4) |
| 総計 | 26 | 42.7% (44/103) | 6 | 29.2% (7/24) | 1 | 0% (0/4) |
| ※分離検体数/検体数 | | | | | | |

表 7 子豚への *M.hyopneumoniae* ワクチン接種の有無と *M.hyopneumoniae* 分離成績

| 担当 | 接種 | | 非接種 | |
|----------------|-----|-----------------------------|-----|--------------|
| | 農場数 | 分離率 | 農場数 | 分離率 |
| ちばNOSAI連 | 10 | 62.5% (25/40 [※]) | 0 | |
| 有限会社豊浦獣医科クリニック | 8 | 40.6% (13/32) | 2 | 25.0% (2/8) |
| 藤原動物病院 | 10 | 45.0% (18/40) | 0 | |
| おかむらアニマルクリニック | 1 | 0% (0/22) | 6 | 0% (0/4) |
| と畜検査材料計 | 28 | 50.0% (56/112) | 2 | 25.0% (2/8) |
| 総計 | 29 | 41.8% (56/134) | 8 | 16.7% (2/12) |
| ※分離検体数/検体数 | | | | |

表 8 *M.hyopneumoniae* ワクチンの種類と *M.hyopneumoniae* 分離成績

| 担当 | マイコフレックス、コンボ | | レスピシューワン | | レスピフェンド | |
|---------------|--------------|-----------------------------|----------|---------------|---------|-------------|
| | 農場数 | 分離率 | 農場数 | 分離率 | 農場数 | 分離率 |
| ちばNOSAI連 | 6 | 75.0% (18/24 [※]) | 3 | 41.7% (5/12) | 1 | 50.0% (2/4) |
| 藤原動物病院 | 2 | 50.0% (4/8) | 8 | 43.8% (14/32) | 0 | |
| おかむらアニマルクリニック | 1 | 0% (0/4) | 0 | | 0 | |
| と畜検査材料計 | 8 | 68.8% (22/32) | 11 | 43.1% (19/44) | 1 | 50.0% (2/4) |
| 総計 | 9 | 61.1% (22/36) | 11 | 43.1% (19/44) | 1 | 50.0% (2/4) |
| ※分離検体数/検体数 | | | | | | |

表 9 ニューキノロン系薬剤の使用と分離株のエンドプロキシサシン耐性化率

| 担当 | 使用 | | | 未使用 | | |
|----------------|-----------|-----------|--------------------------|-----------|-----------|---------------|
| | 検査 農場数 | 陽性 農場数 | 耐性化率 | 検査 農場数 | 陽性 農場数 | 耐性化率 |
| ちばNOSAI連 | 0 | 0 | | 10 | 9 | 80.0% (20/25) |
| 有限会社豊浦獣医科クリニック | 2 | 2 | 100% (4/4 [※]) | 8 | 7 | 36.4% (4/11) |
| 藤原動物病院 | 1 | 0 | | 9 | 7 | 44.4% (8/18) |
| おかむらアニマルクリニック | 0 | 0 | | 7 | 0 | |
| 計 | 3 | 2 | 100% (4/4) | 34 | 23 | 59.2% (32/54) |

※耐性化していた株数／分離された株数

表 10 マクロライド系薬剤及びリンコマイシンの使用とこれらの薬剤に対する分離株の耐性化率

| マクロライド系薬剤およびリンコマイシンの使用と分離株のチルミコシン耐性化率 | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------|-----------|--------------|
| 担当 | 使用 | | | 未使用 | | |
| | 検査 農場数 | 陽性 農場数 | 耐性化率 | 検査 農場数 | 陽性 農場数 | 耐性化率 |
| ちばNOSAI連 | 4 | 3 | 0% (0/8 [※]) | 6 | 6 | 29.4% (5/17) |
| 有限会社豊浦獣医科クリニック | 7 | 6 | 0% (0/10) | 3 | 3 | 0% (0/5) |
| 藤原動物病院 | 3 | 2 | 0% (0/6) | 7 | 5 | 16.7% (2/12) |
| おかむらアニマルクリニック | 1 | 0 | | 6 | 0 | |
| 計 | 15 | 11 | 0% (0/24) | 22 | 14 | 20.6% (7/34) |

※: 耐性化していた株数／分離された株数

表 11 肺乳剤からの *M.hypopneumoniae* PCR 成績

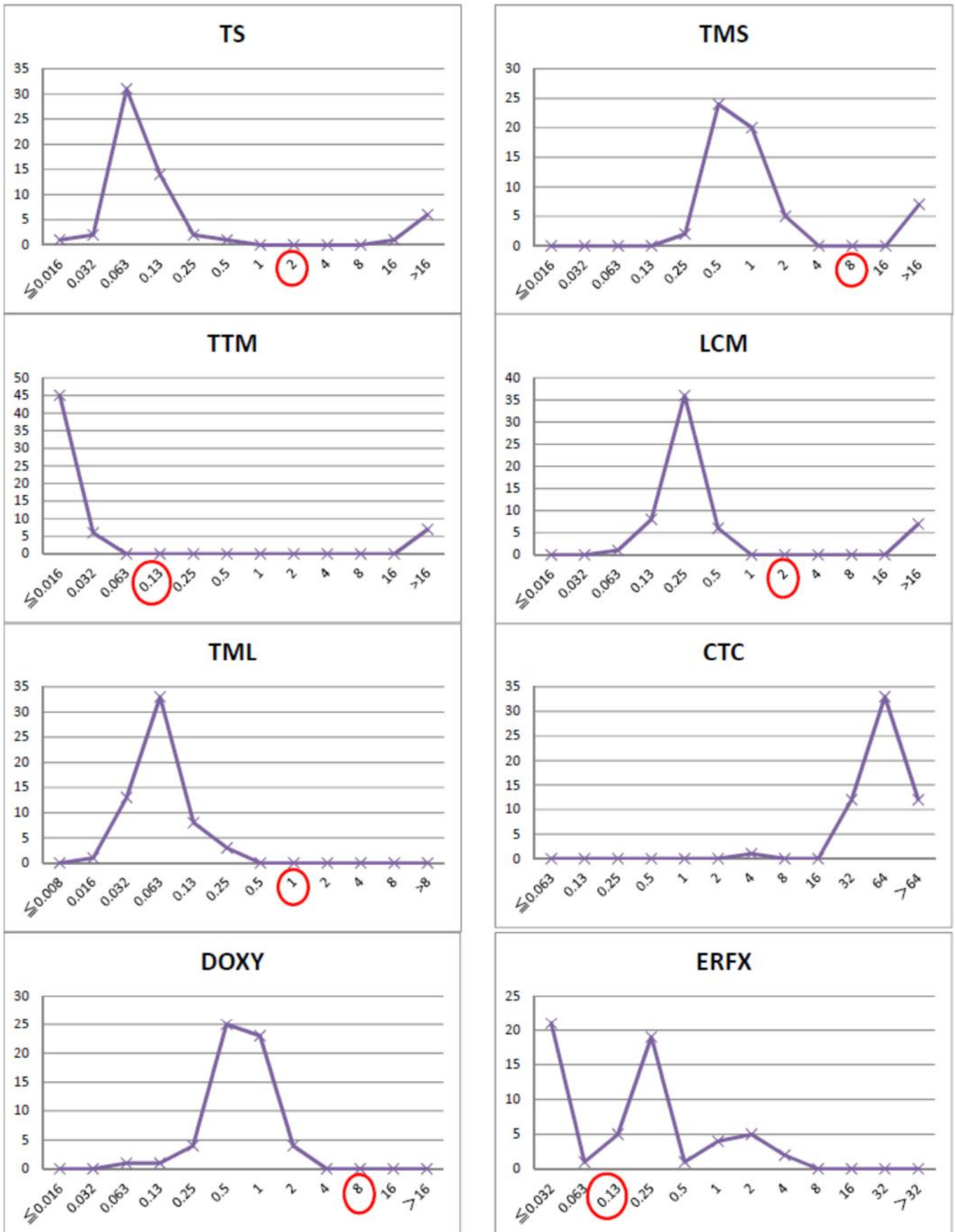
| 担当 | 農場数 | 検体数 | PCR結果 | | | |
|----------------|-----|-----|-------|--------|-------|-------|
| | | | 陽性農場数 | 陽性率 | 陽性検体数 | 陽性率 |
| ちばNOSAI連 | 10 | 40 | 10 | 100.0% | 38 | 95.0% |
| 有限会社豊浦獣医科クリニック | 10 | 40 | 10 | 100.0% | 36 | 90.0% |
| 藤原動物病院 | 10 | 40 | 10 | 100.0% | 32 | 80.0% |
| おかむらアニマルクリニック | 7 | 26 | 5 | 71.4% | 16 | 61.5% |
| 計 | 37 | 146 | 35 | 94.6% | 122 | 83.6% |

表 12 肺乳剤からの *M.hyorhinis* PCR 成績

| 担当 | 農場数 | 検体数 | PCR結果 | | | |
|----------------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|
| | | | 陽性農場数 | 陽性率 | 陽性検体数 | 陽性率 |
| ちばNOSAI連 | 10 | 40 | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% |
| 有限会社豊浦獣医科クリニック | 10 | 40 | 5 | 50.0% | 11 | 27.5% |
| 藤原動物病院 | 10 | 40 | 2 | 20.0% | 2 | 5.0% |
| おかむらアニマルクリニック | 7 | 26 | 6 | 85.7% | 15 | 57.7% |
| 計 | 37 | 146 | 13 | 35.1% | 28 | 19.2% |

図1 分離された *M. hyopneumoniae* の各薬剤に対するMICの分布(全農場 58株)

縦軸:株数 横軸:MIC値($\mu\text{g/ml}$) ○:耐性限界値



第4章 豚マイコプラズマ肺炎の対策事例

第4章 豚マイコプラズマ肺炎の対策事例

本稿は、当事業の事業推進検討委員である4名の臨床獣医師が計37農場について対応した豚マイコプラズマ肺炎が疑われた症例の診断、予防・治療等の記録から各検討委員の総括所見を取りまとめたものである。

1. 豚マイコプラズマ肺炎の調査結果と考察（大井委員）

（1）農場の概要

今回調査した農場は10農場で、全てが一貫生産農場である。飼育形態は9農場が1サイトで繁殖から肥育まで同一敷地内で飼育している。No8の農場のみが繁殖・離乳のサイトと肥育サイトに分かれる2サイト農場である。繁殖豚の素豚は9農場がLWまたはWLを自家産しており、1農場（No8）が外部から繁殖素豚を導入している。

（2）各農場の疾病の発生状況と対策

1）調査農場における疾病の発生状況

オーエスキー病（AD）に関しては全ての調査農場が陰性農場であった。豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）に関してはNo2、No7、No8の3農場が陰性農場であり、残り7農場は陽性農場であった。なお、No8の農場では繁殖サイトのみ清浄化を達成していた。

豚サーコウイルス感染症（PCV）に関しては、PCVワクチンを未使用の農場が1農場（No5）、母豚のみ使用が1農場（No1）残り7農場で子豚にワクチンを使用していたが、全ての調査農場が陽性農場であった。

2）豚マイコプラズマ肺炎ワクチンの使用状況

No2、No5の2農場が未使用で、その他8農場ではワクチンを使用していた。

3）豚マイコプラズマ肺炎の診断

全ての農場が年2回の定期モニタリングによる抗体検査を実施している。

（3）まとめと考察

基本的な考え方として、豚マイコプラズマ肺炎は疾病の特性から治療対象の疾病ではなく予防対象の疾病である。予防策を構築するに当たって重要なことは感染時を特定することである。感染時期がある程度特定されたら、感染時期からさかのぼってワクチンや抗菌剤を投与することになる。

しかし、ここで認識しておくことはマイコプラズマ肺炎を完全にコントロールできる方法は未だに存在せず、病変形成を完全に阻止できるワクチンや抗菌剤は現状では存在しないことである。したがって、マイコプラズマ肺炎をコントロールするにはこの2つの方法の他に、飼育環境や他の呼吸器病のコントロールが重要である。

このことを踏まえて、今回の調査の結果と考察を以下の項目についてまとめた。

1) オールイン・オールアウト

今回の調査で *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mhyop*) が分離されなかった農場は分娩舎がウインドレスでオールイン・オールアウトを実施している農場であった。

2) 繁殖豚の清浄度による違い

今回の調査では9農場が自家育成の繁殖豚であるが、自家育成のための純粋種は外部から定期的に導入する必要がある、その際の導入方法が生体として導入している農場と精液 (AI) として導入している農場で、繁殖豚の清浄度や *Mhyop* の病変に違いがあるように推察された。

繁殖豚の閉鎖群での自家育成は他の疾病の対策でも採用されているが、*Mhyop* に関しても AI による外部導入が有効で、繁殖豚の清浄度はオールイン・オールアウトができない農場では特に重要だと考えられた。

3) 豚マイコプラズマ肺炎 (MPS) ワクチンによる違い

今回の調査では、MPS ワクチンを複数回接種している農場からは、マイコプラズマの分離率が低い傾向にあり、各メーカーの違いによる肺からのマイコプラズマ分離率に差はないことが推察された。

このため、基本的には複数回接種を推奨すべきと考えられるが、現在 MPS ワクチンは数社から発売されており、製造している各メーカーによって接種日齢や接種回数等に違いがあり、さらに農場によっては用量・用法どおりの使用がでないケースもある点に留意する必要がある。また、子豚には接種するワクチンが多いため、接種機会を減らす目的で発売されているマイコプラズマと他のワクチンを組み合わせたコンビネーションワクチンの採用も含め、自農場のそれぞれの疾病に関して感染日齢などを十分考慮した上でワクチン接種をするべきであると考えられる。

4) PRRS 及び PCV 2 の影響による違い

PRRS 陰性農場ではマイコプラズマの分離率が低い傾向にあった。2 サイト農場では PRRS が肥育農場へ移動後に水平感染し、これに伴いマイコプラズマの水平感染が起きていることが推察された。

5) 感染時期の特定

対策を立てる上で、ある程度感染時期を特定することは重要である。筆者らは抗体検査と口腔液からの PCR 用いて感染時期を推定して、予防対策の一助としている。

2. 豚マイコプラズマ肺炎の対策事例（岡村委員）

（1）調査の概要

今回、数農場から斃死豚の肺を採取し *Mycoplasma hyopneumoniae*(*Mhyop*) の分離を試みたが、材料が新鮮でないこと、*Mycoplasma hyorhinis* の増殖が見られたことなどにより *Mhyop* の分離ができなかったため、通常農場で実施している〈豚マイコプラズマ肺炎（MPS）対策における考え方〉について以下に記述する。

これまで農場を訪問・巡回して MPS の汚染状況について確認してきたが、汚染の無い農場は今までで1農場も無く、MPS の「影響の大きい農場」と「影響の小さい農場」があるのみである。生産性への影響で考えてみると、出荷日齢の長短が一つの目安になるが、品種や飼養方法も影響をするので、出荷日齢の幅で影響を比較してみると、私見ではあるが出荷予定日の±2週間ではほとんどの豚が出荷されているような場合にはMPSの影響は小さく、これ以上のバラつきが見られる場合には影響が大きいと見ている。

また、MPS の特徴として「慢性肺炎」の症状を示すことから、MPS 単独で死亡することはほとんどなく、症状のみで MPS の影響を判断することは難しいことから、出荷時の病変検査結果が重要である。多くの処理場では 1+~3+の識別をして、その結果を農場に還元しているため、この識別結果を入手して MPS の汚染状況を判断している。

また、対策を変更した場合の効果を判定する場合にも出荷時の病変検査の結果をもとに判定していることが多い。以下に事例を挙げて実際に実施した対策方法を紹介する。

（2）対策事例

1) 農場 A

出荷時の病変検査で 2+~3+が多く認められ、出荷日齢のバラつきも大きかったため試験的に MPS ワクチンを 1 週齢又は 3 週齢で接種した。しかし、肥育後期にローソニアによると考えられる下痢が多発したため、効果があるとされる「リンコマイシン」を子豚期に 88ppm、肥育前期に 44ppm で飼料に添加した。その結果、下痢は減少し、さらに MPS の発症状況も改善した（図 1）。現在はワクチン・添加剤とも使用していないが、出荷日齢のバラつきも少なく良好な状況を保っている。

2) 農場 B

1 回接種タイプの MPS ワクチンを 3 週齢で接種したが、余り効果が認められず病変の保有比率が高いままであった。出荷のバラつきからは MPS の影響は少ないと考えていたが、「病変の保有比率を下げたい」との農場からの要請により、2 回接種タイプの MPS ワクチン接種に切り替えた。その結果、MPS 保有率は低下し、出荷時の病変保有率も低下した（図 2）。現在も 2 回接種タイプのワクチンを継続して使用している。

3) 農場 C

農場 C は冬期に離乳舎で事故が急増し、その後も肥育舎で急性肺炎が増加しており、MPS 対策として 1 回接種タイプのワクチンを離乳時に接種している農場であった。乳舎の最大の問題は床下からの上昇風であり、豚房内の温度が安定していなかった。豚 繁

殖・呼吸障害症候群（以下 PRRS とする。）の ELISA 値から離乳舎で PRRS ウイルスの感染が拡大している可能性が考えられた。そこでワクチンを肺炎発生に影響を及ぼしている可能性の高い PCV2 ウイルスとの混合タイプに変更し、さらに離乳舎内に保温箱を設置し、隙間風による離乳豚の寒冷ストレスを低減した。その結果、離乳舎における事故の発生数は激減し、肥育舎での急性肺炎の発生も減少傾向を示した。最近調査した抗体検査では、PRRS の ELISA 値は肥育舎で変動が見られるものの影響の大きいと考えられる離乳舎では変動が認められなくなっている（図 3）。この農場では現在でも離乳舎における保温箱の利用を継続している。

（3）まとめ

農場 A・B はともに MPS が単独で影響を及ぼしていた事例であるが、農場 C は明らかに他の呼吸器疾病との混合感染を疑われる豚呼吸器病症候群（Porcine Respiratory Disease Complex、PRDC）の発生事例であった。

MPS 対策においては「農場の生産成績を把握すること」「出荷時の病変保有状況を把握すること」の 2 点が重要である。もし問題が認められれば、「ワクチンの使用」「添加剤による予防」等の対策が必要となる。特に離乳～子豚期における対策が重要である。慢性肺炎ということを考慮すると幼少期に受ける影響がその後の生産性に大きく影響するため、肥育後期に MPS の感染が拡大する場合には胸膜肺炎などの急性肺炎との関連を考えなければならない。この場合、感受性のある注射剤での治療が重要になってくるが、MPS 対策の実施により急性肺炎の発症が減少することも少なくないので一考を要する。

また、MPS 対策はワクチンや抗菌剤の添加による対策とともに飼養衛生管理の徹底も重要である。*Mhyop* は主に分娩直後に母豚から感染するため、劣悪な環境下での MPS 感染防御は困難である。重篤化に最も関与していると考えられる要因は様々なストレスである。特に、寒冷感作によるストレスは呼吸器障害の発生に及ぼす影響が大きいと考えられる。ワクチンや添加剤による予防の効果は、いかにストレスを低減できるかで大きく変わってくる。MPS の影響が大きいと考えられる場合にはワクチンや添加剤による予防を考えると同時にストレス軽減策を考慮することが重要となる。筆者は近年、ストレス低減を中心として対策を実施しており、ワクチンや添加剤による予防は補助的なものと考えている。

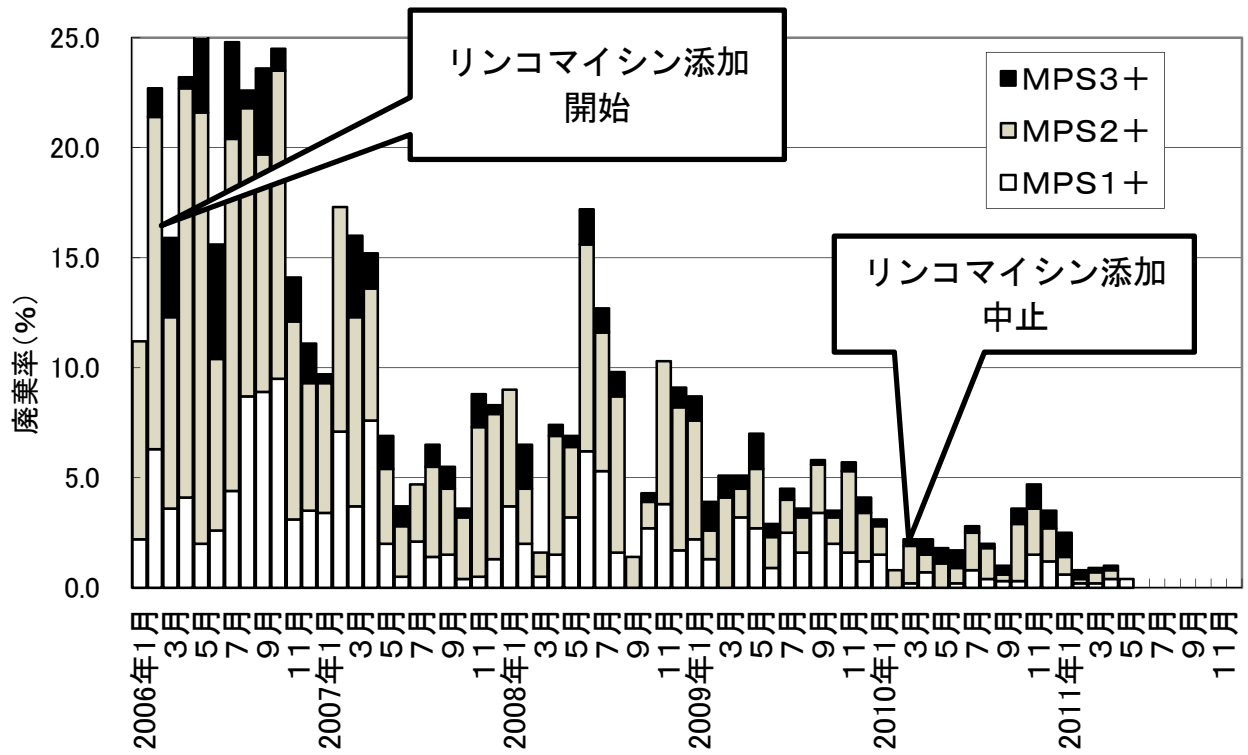


図1. A農場のMPS病変比率の推移

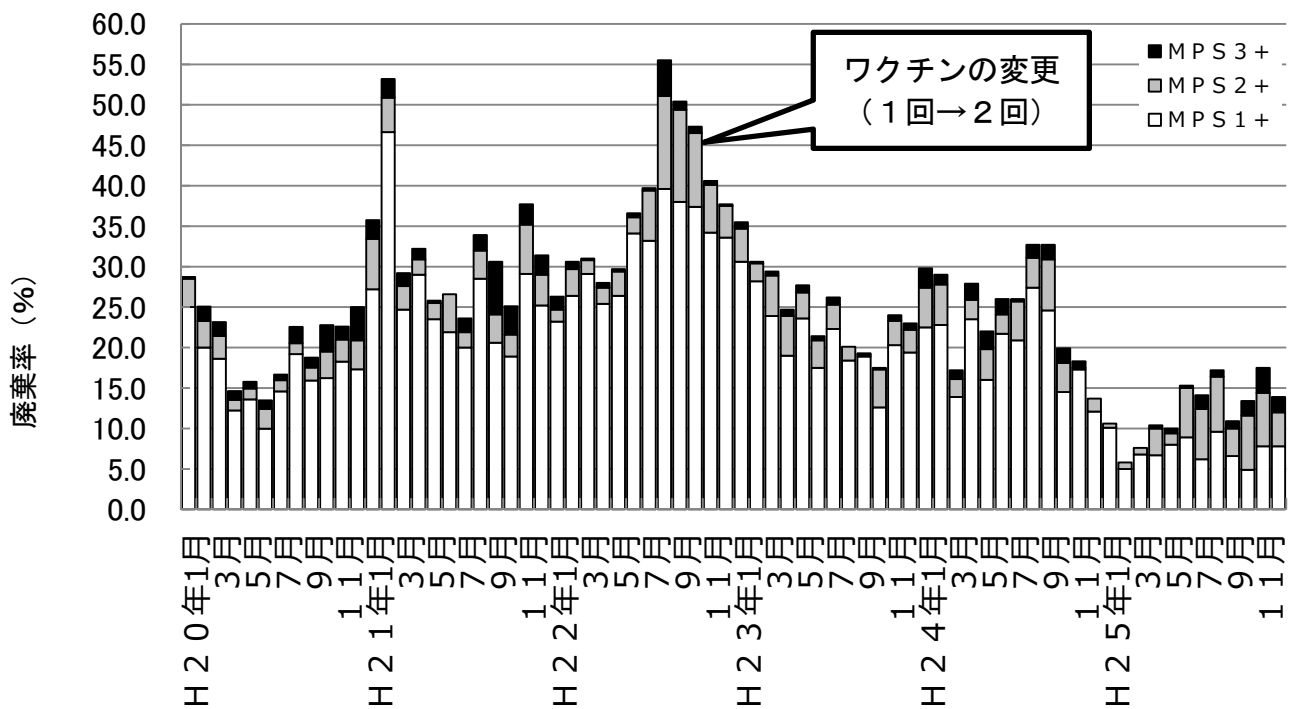


図2. B農場のMPS病変比率の推移

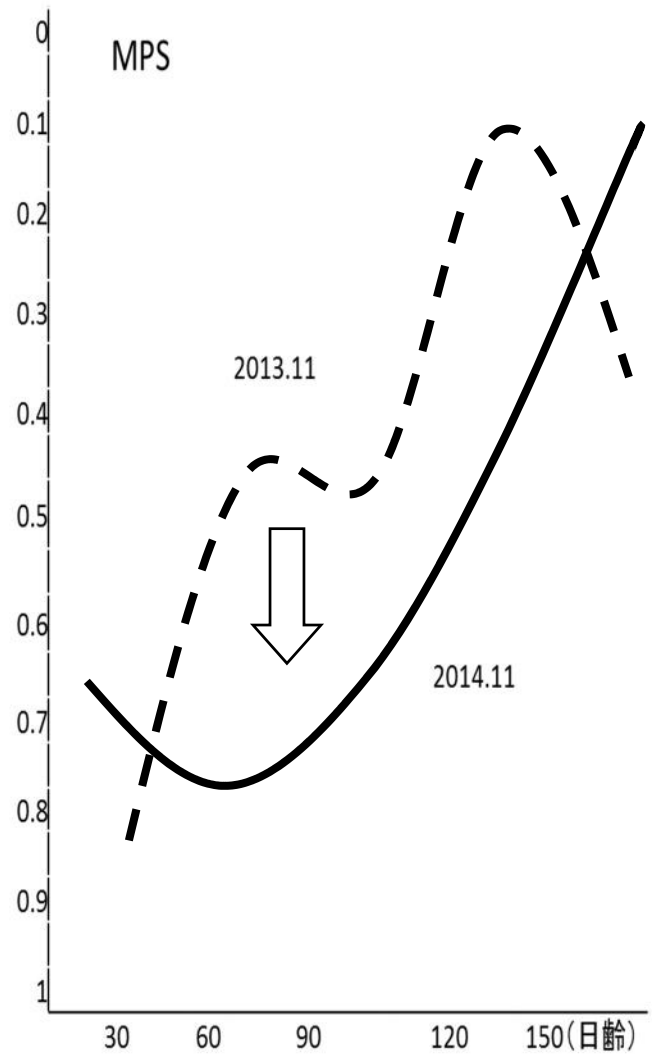
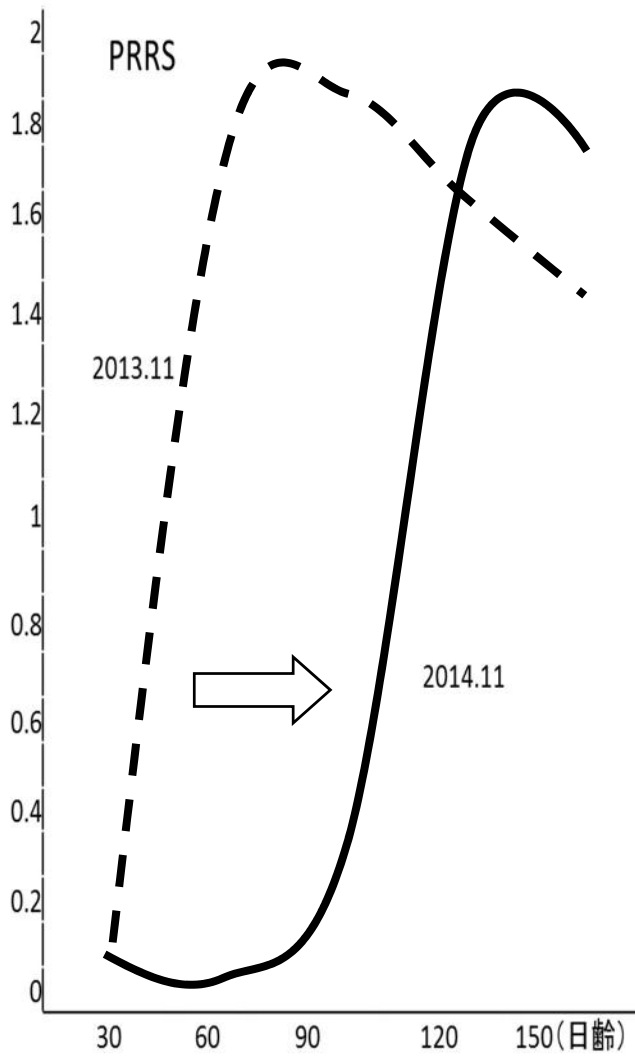


図3. C農場のPRRS、MPSのELISA値の推移

3. 豚マイコプラズマ肺炎の対策事例（島田委員）

（1）農場の概要

今回の調査では、千葉県内 10 農場の豚マイコプラズマ肺炎が疑われたと畜検査材料について、各農場 4 検体合計 40 検体を採材した。10 農場中 9 農場で豚マイコプラズマが分離されたが、PCR による遺伝子の検出では 10 農場全て陽性であった。このことから、今回調査対象とした 10 農場は全て豚マイコプラズマ陽性であると考えられた。各農場の飼養形態は、9 農場が一貫生産、1 農場が肥育導入農場であった。肥育豚舎は全ての農場がカーテン豚舎であるが、肥育導入農場を除く 9 農場中 3 農場の分娩舎・離乳舎がウインドレス豚舎であり、その他の農場はカーテン豚舎であった。

（2）発生状況

今回調査対象の 10 農場では、過去に実施した ELISA 検査では、離乳後期及び肥育前期で豚マイコプラズマ肺炎の感染が確認されていたが、今回の検査実施前の農場検査では、乾性の発咳を伴う豚マイコプラズマ肺炎の臨床症状は確認できなかった。

各農場のワクチン接種状況は、10 農場全てで 21 日齢から 30 日齢の子豚に豚マイコプラズマ肺炎のワクチンを接種していた。また、肥育導入農場を除く 9 農場で繁殖導入豚にワクチンを導入 3 か月以内に 1 回または 2 回接種していた。一般的に豚マイコプラズマ肺炎のワクチンは細胞性免疫を付与するものが推奨されており、10 農場全てで細胞性免疫を付与するとされるワクチンを使用していた。

各農場の薬剤投与及び状況は、10 農場中 6 農場で抗生剤を投与しており、薬剤投与時期は、5 農場で離乳舎移動時から離乳中期の 60 日齢まで投与していた。また、1 農場は離乳期後期の 60 日齢から肥育舎移動時期の 80 日齢まで投与していた。投与薬剤の選定状況は、4 農場でマクロライド系（酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン酸、チアムリン）とテトラサイクリン系（ドキシサイクリン）薬剤の併用、2 農場でマクロライド系、テトラサイクリン系薬剤を投与していた。

（3）薬剤感受性試験の結果

豚マイコプラズマが分離された 9 農場のうち 8 農場でエンロフロキサシン耐性株がみられ、薬剤の使用状況は下痢治療を目的に投与しており、肺炎治療目的の使用はなかった。3 農場でマクロライド系薬剤であるタイロシン、チルミコシン、ツラスロマイシン及びリンコマイシンに耐性がみられ、分離された 4 株のうち 1 株のみが耐性であった 2 農場では、発症時のみこれらの薬剤が投与されていた。分離された 4 株全てで耐性の見られた 1 農場は、豚マイコプラズマ肺炎と豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) が発症し、酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン酸 (アイブロシン) とドキシサイクリンの飼料添加、ツラスロマイシンの投与を実施していたが、事故率の低下はみられなかった。一方で、PRRS ワクチンの接種、チアムリンとドキシサイクリンの飼料添加により事故率の低下がみられた。

(4) まとめ

今回、検査前の農場検査では10農場全てでマイコプラズマ肺炎の臨床症状は確認されなかったが、発症時のみ薬剤を使用していた2農場、PRRSとの混合感染により発症を認めた1農場でマクロライド系薬剤及びリンコマイシンに耐性がみられた。

また、8農場で肺炎の治療には使用していなかったエンロフロキサシシに耐性がみられた。薬剤の使用に当たっては、適正な使用濃度・期間の厳守とPRRSなどのウイルス性疾病のコントロールが重要であると考ええる。

4. 豚マイコプラズマ肺炎の対策事例（藤原委員）

（1）農場の概要

今回、担当した九州地区の全 10 農場は、鹿児島県 4 農場、宮崎県 2 農場、熊本県 2 農場、長崎県 2 農場であり、1 農場 4 検体ずつ計 40 検体採材し、豚マイコプラズマ肺炎(MPS)の起因菌である *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mhyop*) の分離とその分離株について 8 薬剤に対する感受性試験を行った。検体は全てと畜場へ出荷した豚のと畜検査材料から採取したものである。

（2）発生状況

九州地区の *Mhyop* 分離率は 10 農場（一貫及び肥育形態総合）中 7 農場（70%）、40 検体中 18 検体（45%）であり、今回の調査全体のと畜検査材料では 30 農場中 25 農場（83%）、120 検体中 58 検体（48%）分離された。

MPS による影響としては、MPS 単独では死亡に至ることは少ないが、他の呼吸器疾患と混合感染することでその症状を重篤化させ、飼料効率を悪化させ経済的損失につながるものが特に重大といわれている。したがって、MPS のみを対象とした投薬などの治療を行うことは少なく、ワクチンによる予防が主な MPS 対策となっており、九州地区では、子豚への *Mhyop* ワクチンの接種採用率は農場数ベースで 100%となっている。

治療のための抗菌剤として、主にマクロライド系薬剤が挙げられるが、農場調査票集計表の飼料添加による予防欄のマクロライド系薬剤は、主に腸管疾病の対策を目的に選択されていることが多いと思われる。

九州地域での一貫農場における母豚飼養頭数規模別の *Mhyop* 分離率は、500 頭～1,000 頭規模農場が 75%と高い値を示したが、1,000 頭以上の農場でも分離されない場合があり、500 頭未満の規模においても農場ごとに分離率の差が認められた。このことから、農場の飼養規模による影響よりも飼養母豚の清浄度やピッグフロー等の農場システムの差が *Mhyop* 分離率に大きく影響していることが推察される。

また、*Mhyop* 分離率と実際各農場出荷豚全体のと畜場における肺の肉眼的所見と MPS 病変面積は必ずしも比例していないと考える。

（3）薬剤感受性試験の結果

九州地区農場ではニューキノロン系薬剤が治療薬として選択されている農場はわずかに 1 農場であるが、該当農場では *Mhyop* が分離されず、現在同剤未使用である農場のうち 3 農場から耐性株 8 株が検出され、分離 *Mhyop* 18 株中の 44.4%を占めている。

また、と畜場採取検体からその他の多剤耐性との重複も含めニューキノロン耐性が 36 株分離され、分離 58 株中の 62%、ニューキノロン未使用農場のみでも 59.2%と高い分離率を示した。

マクロライド系薬剤及びリンコマイシンは、九州地区農場において治療選択薬としていた農場は 3 農場であり、その中の 2 農場において *Mhyop* が 6 株分離されたが、耐

性株は分離されなかった。未選択農場の7農場中5農場において *Mhyop* が12株分離され、そのうち2耐性株が16.7%を占めた。

また、と畜場採取検体全体では耐性株が7株分離され、総分離数である58株に対して12.1%と低い分離率であった。

このと畜場で採取した検体全体における、マクロライド系薬剤及びリンコマイシンに対する分離耐性株は、選択治療薬として使用している農場からは分離されず、未使用農場から7株分離された。

(4) まとめ

豚マイコプラズマ肺炎の治療及び予防にはマクロライド系薬剤及びリンコマイシンは多く選択されてきた。しかしながら、耐性株は検出されたものの、耐性率は低く抑えられているため現在でも有効であると考えられるが、耐性率の増加を防ぐためには、過度の長期使用などは避けるべきである。

長く将来にわたり選択肢を数多く保持するためには、農場で現在使用していない場合にも、過去の使用履歴などを調査し、効果のある治療薬を選択するだけでなく、飼養衛生環境及びピッグフローなどのシステムを改善することにより、発症数の減少、すなわち治療の機会を減らしていくシステムも併せて構築していくことが重要である。特に豚マイコプラズマ肺炎に関しては、母子感染の源となる母豚群の清浄性を確保することが重要であると考えられる。

第5章 豚マイコプラズマ肺炎対策事例の総括

第5章 豚マイコプラズマ肺炎対策事例の総括

マイコプラズマの培養は、一般に他の細菌よりも長期間を要し、また培地組成も複雑で特殊な技術が要求されるが、中でも豚マイコプラズマ肺炎の起原因菌である *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mhyop*) は、分離培養が最も困難である。そのため、本菌を分離培養してその薬剤感受性を調べることのできる大学・研究・検査機関は限られていることから、本菌の薬剤感受性に関する報告はわが国では最近 20 数年ほとんどなされていない。本事業では、*Mhyop* の分離培養技術を有する検査機関の協力を得て、現在野外に分布している *Mhyop* の薬剤感受性を明らかにし、豚マイコプラズマ肺炎対策に資することを目的とした。以下、得られた成績について総括する。

1. 対策事例における *Mhyop* の分離状況

調査対象となった農場は 37 であり、そのうち 30 農場はと畜場出荷豚 120 頭(検体)、7 農場は農場死亡豚 26 頭(検体)について肺材料が採取された。まず、と畜場出荷豚の 120 頭についてみると、PCR により *Mhyop* が陽性であったのは 106 検体(88.3%)、分離陽性は 58 検体(48.3%) であり、PCR に比べて分離率は大幅に低かった。その理由は、初代分離の培養日数が 2 週間と短かったことによるものと考えられる。2 週間の初代培養で陰性であったものについては、最低希釈倍率の培養液を盲継代しているが、本菌の初代培養は、成書[3]の記載どおり最低 4 週間は実施すべきであった。過去の筆者の経験では、培養陽性検体の約半数は培養開始 2~4 週後に陽性となっていた。一方、*M. hyorhinis* (*Mhyor*) の混在により、*Mhyop* の増殖が妨げられた可能性も考えられるが、と畜場出荷豚 120 検体のうち、PCR により *Mhyor* が陽性であったのは 13 検体(10.8%)に過ぎなかったことから、その可能性は否定できる。このように検体からの分離率は予想よりも低率であったが、農場分離率は 25/30 (83.3%) と高率であったことから、得られた菌株は現在わが国の農場に分布する *Mhyop* 菌株を代表しているものと考えてよいと判断された。

7 農場における死亡豚 26 検体から、*Mhyop* は全く分離されなかった。農場死亡豚では、PCR による農場陽性率が 5/7 (71.4%)、検体陽性率が 16/26 (61.5%) であったのに対して、と畜場出荷豚の農場陽性率は 30/30 (100%)、検体陽性率は 106/120 (88.3%) であった。このように農場死亡豚の PCR による *Mhyop* の陽性率が低率であったことから、採取された検体には豚マイコプラズマ肺炎ではないものが含まれていたのではないかと推察される。

一方、PCR で *Mhyop* が陽性であった 16 検体からも *Mhyop* が全く分離されなかったのは、*Mhyor* の過剰増殖により *Mhyop* の増殖が妨げられ分離できなかったからであろうと推察される。なぜなら、*Mhyor* 及び *Mhyop* の PCR による検出率がそれぞれ 15/26 (57.7%) 及び 16/26 (61.5%) であったことから、この 16 検体のほとんどで *Mhyor* も共存していたと考えられるからである。このような検体では、*Mhyor* に対す

る抗血清とカナマイシン[5]あるいはサイクロセリン[1]を培地に添加して *Mhyop* のみを選択的に分離する方法があることを付言しておきたい。

2. 薬剤感受性と耐性菌の分離状況

供試した 8 薬剤中、チアムリン(TML)とドキシサイクリン(DOXY)に対して耐性と考えられる菌株はなかったが、マクロライド系薬剤に対しては 7/58 (12.1%)、エンロフロキサシン(ERFX)に対しては 36/58 (62.1%)が耐性であった。わが国でマクロライド系薬剤に対して耐性を示す *Mhyop* が見出されたのは 2008~2009 年に分離された菌株が初めてであり[4]、それ以前の分離株には存在しなかった[2, 6]。すなわち、2008~09 年分離株では、59 株中 3 株(5.1%)がタイロシン(TS)に対して耐性(最小有効阻止濃度; MIC: 8~64 µg/ml)であったのに対して残りの 56 株は 1 µg/ml 以下であった。また、この TS に耐性を示した 3 株の内 2 株はリンコマイシン(LCM)に対しても耐性であったが、1 株は感受性であった。

一方、本事業で 2014 年に分離された 58 株中 7 株(12.1%)が TS に耐性を示し、耐性率が倍増するとともに TS 耐性株は TS 以外のマクロライド系薬剤(チルミコシン及びツラスロマイシン)及び LCM にも耐性であった。

ERFX に対する耐性株も 2008~09 年分離株で初めて見出された[4]。すなわち、1990 年代に分離された *Mhyop* 28 株の MIC は、0.063~0.25 µg/ml であったのに対して、2008~09 年分離株 59 株では 0.063~4.0 µg/ml に分布し、0.13 µg/ml を底とする 2 峰性を示し耐性と考えられる 0.25 µg/ml 以上の MIC を示した菌株は 39/59 (66.1%)であった。本事業で分離された菌株の ERFX に対する耐性率は 2008~09 年分離株とほぼ同様 60%を超えていた。

調査票による農場における抗菌剤の使用履歴と耐性株の分離状況には相関関係は全く見られなかった。その理由としては、調査票に記載された過去 1 年間の使用履歴が現時点におけるマイコプラズマの耐性化とどのように関連するか全く不明であること、マイコプラズマ肺炎対策としてではなく、下痢等の治療に使用された薬剤でもその時点で *Mhyop* が感染していれば当該薬剤に晒されることより耐性化する可能性があること、導入豚等により耐性菌が農場内に侵入する可能性、等が考えられる。

TS や LCM は豚疾病の治療薬として 50 年以上にわたって使用されてきたが、*Mhyop* に対する耐性株が出現したのは比較的最近でありその割合もまだ高くない。

一方、ERFX の使用履歴は TS や LCM の半分にも満たないにもかかわらず、既に 60%以上の *Mhyop* 菌株が耐性化していることは注目に値する。本調査のみではその原因を特定することはできないが、フルオロキノロンは豚マイコプラズマ肺炎のみならず下痢症においても第二次選択薬としてのみ使用すべき薬剤であるにもかかわらず、各種感染症の第一次選択薬として安易に使用されているのではないかと危惧される。TML や DOXY は、TS に次いで長く使用されてきているにもかかわらず、現時点では本調査においても耐性菌株は見いだされなかった。また、前述のように TS 等のマクロライド系薬剤は、耐性菌株が増加しているとはいえ、まだ耐性率は低い。したがって、豚マイコプラズマ肺炎の対策には、これらの薬剤のうちのある系統の抗菌剤を用

いてその効果を確認し、もし効果が認められない場合には他系統の抗菌剤に切り替えて効果を確認するということを繰り返し、万策尽きたとき初めてフルオロキノロンを用いるようにすべきである。本事業においてもこのような方法で奏功した対策事例が、ちば NOSAI 連から報告されている。

3. 結語

本事業の調査により得られた「現在わが国の養豚場で蔓延している *Mhyop* 菌株の 60%以上が ERFX に耐性であった」という成績は真に憂慮すべきであると言わざるを得ない。昨年の本事業では豚胸膜肺炎の起因菌である *Actinobacillus pleuropneumoniae* (*App*) を対象としたが、ERFX 耐性株は全く分離されなかった。このことは、*Mhyop* は *App* よりも ERFX に対する耐性を獲得しやすいことを示唆している。豚マイコプラズマ肺炎は典型的な慢性感染症であり、起因菌の *Mhyop* は体内に長く存在する。したがって、何らかの感染症対策としてフルオロキノロンが投与されるとその影響（選択圧）を受けざるを得ないことから、フルオロキノロンの使用はどのような感染症であれ第二次選択薬としての使用にとどめることを厳格に遵守しなければならない。

本事業の調査から導かれる結論として、TML や DOXY に対する耐性菌は見いだされず、また TS 等のマクロライド系薬剤耐性菌株もその割合は多くないことから、抗菌剤による豚マイコプラズマ肺炎対策としてはこれらの薬剤による治療を第一義とすべきことを強く訴えたい。

また、*Mhyop* は分離培養から薬剤感受性データを得るまでに長期間を要する作業ではあるが、適切な抗菌剤の使用を推進する上で必須であることを本事業の成績は示している。今後様々な機関で実施可能になることを期待してやまない。

4. 引用文献

- [1] Friis (1971) : Acta Vet. Scand. 12, 454-456.
- [2] Inamoto et al. (1994) : J. Vet. Med. Sci. 56(2), 393-394.
- [3] 尾形 学監修(1988) : マイコプラズマとその実験法、343-344.
- [4] 小瀬ら(2009) : 家畜衛生学雑誌、35(3)、134-135、2009
- [5] Yamamoto et al. (1971) : Natl. Inst. Anim. Health Q, 11, 168-169.
- [6] Yamamoto et al. (1985) : Jpn. J. Vet. Sci. 48(1), 1-5.

第6章 管理獣医師等育成支援事業
(衛生管理獣医療技術普及推進事業) の総括

第6章 管理獣医師等育成支援事業

(衛生管理獣医療技術普及推進事業) の総括

近年、抗菌性物質の家畜への使用による薬剤耐性菌の選択により、獣医療の現場において抗菌剤による治療効果の低下が懸念されるとともに、耐性菌が食品を介して人に伝播し、人の健康に悪影響を与えるとの指摘がなされている。耐性菌の選択の要因として特に重要視されているのが、抗菌剤の誤用と過剰使用である。したがって、抗菌剤の効果を最大限に引き出し、耐性菌の選択をできる限り抑える抗菌剤の慎重使用が世界的に叫ばれている。

わが国では家畜に純末換算量で年間約 1,000 トンの抗菌剤が使用されており、その半分が豚に使用されている。特に、テトラサイクリン系抗菌剤 (TC) が成長促進目的や治療目的で汎用されている。抗菌剤の誤用や過剰使用は、対象とする耐性菌を選択するばかりでなく、共耐性 (co-resistance) を示す多剤耐性菌を選択することから厳に慎まなければならない。

このような背景から、豚に由来する耐性菌の選択を抑制するために、養豚農場が直面する飼養衛生管理上の問題の改善につながる獣医療技術の導入を図ることを目的として本事業が実施された。この目的を達成するため平成 23 年度から 26 年度にかけて、重要な豚の感染症を対象に効果的な治療法を提示・普及するため、疫学調査の実施や手引書の作成、さらに手引書を用いて全国各地で研修会を開催してきた。

そこで、本総括では各年度の取組状況について手引書を基に簡単に紹介し、その後、事業全体の総括を行い、事業から得られた成果をもとに提言を行いたい。

1. 各年度の事業内容

各年度に作成した手引書から各年度の事業内容を簡単に以下にまとめた。

(1) 平成 23 年度

1) 抗菌性物質の概要

事業の初年度であることから手引書では、抗菌性物質の特性、薬剤耐性、食用動物における抗菌剤の慎重使用と MPC (耐性変異菌出現阻止濃度) 理論などを解説した。また、抗菌剤の使用量を減らす方策についても言及した。

2) 抗菌剤投与の実際

実際に豚の診療を行っている臨床獣医師から、下痢症 (大腸菌症、クロストリジウム症、サルモネラ症、増殖性腸炎、豚赤痢) と、呼吸器病 (豚マイコプラズマ肺炎、豚胸膜肺炎、パスツレラ肺炎、委縮性鼻炎、豚繁殖・呼吸障害症候群、離乳豚多臓器不全症候群、豚インフルエンザ) について、症状や病気の概要を述べ、その後、実際的な治療法や予防法を示した。さらに、慎重使用の基本は分離菌の薬剤感受性を調べることであることから薬剤感受性試験法の概要についても述べた。

3) 疾病予防のための飼養衛生管理ポイント

疾病予防のために飼養密度、空調等の飼養環境の改善や、畜舎消毒等のバイオセキュリティとして各種消毒薬の特徴を述べた。また、ワクチン接種として、ワクチンの基本的な事項からワクチンプログラムの事例も紹介した。最後に疾病のモニタリングとして、実際的な方法を解説した。

(2) 平成 24 年度

平成 24 年度から豚の主要な感染症を一つ選定して、感染症の概要と治療事例、それに耐性菌動向調査を実施している。平成 24 年度は豚の大腸菌下痢が対象となった。

1) 豚の大腸菌性下痢

豚の大腸菌性下痢の概要を述べ、離乳後大腸菌予防のための飼養衛生管理の重要性を示した。

2) 豚に用いられる抗菌剤の概要と基本的な使い方

特に、使用頻度が高いと思われるフルオロキノロン系抗菌剤の概要と前年度に引き続き MPC 理論を概説した。また、豚における抗菌剤の基本的な使い方の概要を解説した。

3) 豚離乳後大腸菌下痢が疑われた豚の治療事例と薬剤耐性動向調査

本調査は、離乳後大腸菌下痢が疑われた豚の治療歴とその転帰と治療評価を事例として収集するとともに、分離菌の薬剤感受性試験結果を示すことにより、薬剤投与方法の参考とすることを目的とした。

豚の診療をしている獣医師の協力を得て、日常業務の中で離乳後大腸菌下痢と診断された個体について、糞便材料を採取するとともに、詳細な記録や情報を提供してもらい、それらを基に豚の離乳後大腸菌下痢の適切な抗菌剤を用いた治療法を検討した。

分離菌が腸管毒素原性大腸菌 (ETEC) であったか否かは不明であるものの、極めて有益な情報が得られた。30 症例のうち第一次選択薬としてアンピシリン (ABPC) やアモキシシリン (AMPC) を単独で使用した 20 症例は回復した。第二次選択薬 (CTF かフルオロキノロン系) の使用に至った 8 例のうち、5 例は回復した。第一次選択薬で回復した症例から分離された大腸菌の ABPC に対する耐性率は低く、第二次選択薬の使用に至った症例に由来する大腸菌の ABPC に対する耐性率は著しく高かった。このように全体的に第一次選択薬として用いられた ABPC に対する耐性大腸菌の割合が低い場合には、高い治療効果が得られることが裏づけられた。

医療で重要視されるフルオロキノロン系の CPMX に対して耐性率が 20.5%、第三代セファロスポリン系である CTX に対して 1.7%が耐性を示した。CPMX に対しては、家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング制度 (JVARM) の健康豚からの調査成績より高率であることが分かった。

農場における過去 6 か月の抗菌剤の使用歴と耐性率をみると、TC、ストレプトマイシン (SM)、ABPC では、使用歴と耐性率は無関係であり、一般に耐性率が高か

った。しかし、コリスチン（CL）、セファゾリン（CEZ）、セファタキシム（CTX）及びシプロフロキサシン（CPFX）では、使用農場の方が非使用農場よりも耐性率が高く、使用歴が耐性率の上昇に関与していることを示した。

以上の成績は、薬剤感受性試験に基づいて抗菌剤を投与することにより、治療効果を向上させ、また耐性菌の増加を抑制することを強く示唆した。

4) 参考としてデンマークにおける薬剤耐性菌の選択抑制取組の実態調査と最近のアフリカ豚コレラの状況について掲載した。

（3）平成 25 年度

平成 25 年度は豚胸膜肺炎を対象として、感染症の概要と治療事例、それに耐性動向調査を実施した。

1) 豚胸膜肺炎と環境コントロール

豚胸膜肺炎の概要と、豚の飼育管理衛生と呼吸器病について概説した。後者については、豚の診療業務に携わっている獣医師の経験を踏まえて飼養衛生管理上の重要性を述べており、現場の声として参考になることが多く記載されている。

2) 豚に用いられる抗菌剤の概要とワクチンの基本的な使い方

豚における動物用抗菌剤の使用状況を概観し、呼吸器病に対する抗菌剤の使用法の基礎を詳しく述べた。また、豚呼吸器病ワクチンとして、ワクチンの総論を述べるとともに、代表的な豚呼吸器病ワクチンの概要を述べた。現在、耐性菌の選択が問題視されており、感染症を予防するワクチンへの期待が高まっている。さらに、豚呼吸器病のモニタリングの概要について方法論を含めて述べた。豚の呼吸器病をモニタリングすることは、農場で起きている疾病を調査・分析し、講じた対策を監視していくことにもつながり、衛生管理手法として重要である。

3) 豚胸膜肺炎が疑われた豚の治療事例と薬剤耐性動向調査

本調査では、胸膜肺炎が疑われた豚の治療履歴、その転帰及び治療評価の事例を収集するとともに、分離した *Actinobacillus pleuropneumoniae* (*App*) と *Pasteurella multocida* (*Pm*) の薬剤感受性を調べることで適切な治療方法を検討することを目的とした。本事業で対象とした疾病である豚胸膜肺炎は起因菌は *App* であるが、時として *Pm* が二次感染することから *Pm* が分離された場合には、その薬剤感受性試験も併せて調査した。

今回、臨床的に胸膜肺炎と診断された豚からは *App* が高率に分離されており、*App* が分離されていない豚にあっても *App* による胸膜肺炎と考えられる病変がみられた。このことは経験ある臨床獣医師の臨床診断の精度が高いことを示している。また、現在流行する *App* の血清型は圧倒的にⅡ型に偏っていることも特徴的であった。治療に汎用されるペニシリン系に対しては、ほとんどの農家で耐性株は認められなかった。

TC 系に対しては、抗菌剤によって耐性率が異なることが示され、特に OTC に

に対する耐性率が高く抗菌剤の選択に注意を要することが示唆された。また、分離頻度は低いながらⅡ型以外の血清型に耐性株が多いことも特徴的である。チアンフェニコール（TP）に対して耐性を示す App も認められたが、これらの TP 耐性株もフランフェニコール（FFC）に対して感受性を示しており、これも抗菌剤の選択の重要性を示している。エンフロキサシン（ERFX）とセフトオフル（CTF）に対する耐性株は見いだされなかったが、ERFX に対する感受性の低下株が認められることから、なお一層の適正使用が望まれる。

4) 参考として、飼養衛生管理基準の変更に伴う臨床獣医師の新たな役割に関する情報が提供された。

（４）平成 26 年度

平成 26 年度は豚マイコプラズマ肺炎を対象として、感染症の概要と治療事例、それに薬剤耐性菌動向調査を実施している。（１）～（３）の詳細内容は本手引書を参考にする。

1) 豚マイコプラズマ肺炎について

2) 豚マイコプラズマ肺炎における抗菌剤投与の考え方

3) 豚マイコプラズマ肺炎の対策事例

豚マイコプラズマ肺炎の起病菌である *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mhyop*) は培養が極めて難しい微生物の一つと認識されている。今回、37 農場を対象に調査を行ったところ、30 農場からと畜場に出荷された豚 120 頭の内、88.3%が PCR 陽性となり、48.3%から *Mhyop* が分離された。分離株の 12.1%がマクロライド系抗菌剤に耐性を示した。タイロシン（TS）耐性株は TS 以外のマクロライド系であるチルミコシン（TMS）やツラスロマイシン（TTM）にも耐性を示した。また、分離株の ERFX に対する耐性率は 60%を越えており、多くの *Mhyop* がフルオロキノロン系に耐性を示すことが懸念された。なお、抗菌剤の使用歴と耐性菌の分離状況には関連がみられなかった。

2. 総括

本事業は、最も抗菌剤が使用される豚における耐性菌の選択を抑制することを目的に実施されたものである。事業では、豚に使用される抗菌剤の概要、抗菌剤の使い方の基本、ワクチンを含む疾病予防のための飼養衛生管理法などを網羅的に手引書に記載し、それに基づいて全国各地で開催された研修会で広く豚の臨床に携わる獣医師に情報を提供した。

事業の中で最もユニークな取組は、わが国の養豚農場で発生している重要な感染症に注目して、経験豊富な臨床獣医師が臨床現場で通常行われる臨床診断を行い、それに基づいた経験的な治療を実施すると同時に材料を採取して、後日遡って治療の評価を行ったことである。これまで病変部からの分離菌を用いた薬剤感受性の成績がある

ものの、実際の治療との関連は不明であった。また、臨床現場における抗菌化学療法の報告の中には、起因菌の情報が不足していることが多かった。その意味では、起因菌と確定するには検査が不十分であるものの、臨床と基礎の両方の要素を含む今回の試みは高く評価できる。

特に、第一次選択薬で効果を示した症例では起因菌の耐性率が低いことや、耐性率が高い場合は第二次選択薬まで必要であることを臨床現場で実証したことは意義がある。また、同じ抗菌剤の系統でも種類によって耐性率が異なることは、抗菌剤の選択の重要性を示しており、起因菌の分離や薬剤感受性試験の実施の必要性を示している。臨床現場では往々にして経験的な治療を余儀なくされている場合が多いものの、抗菌剤の有効性を最大限に発揮し、耐性菌の選択を抑制するためにも細菌学的検査は重要なステップとなることを示した。

さらに、対象疾病として豚マイコプラズマ肺炎を取り上げたことは特筆に値する。なぜなら、培養が困難であることから最近 20 数年の間に本菌の薬剤感受性に関する報告はほとんどなく、重要な感染症であるにもかかわらず本菌の耐性状況は不明の部分が多くあった。本事業の調査成績はマクロライド系及びフルオロキノロン系に対する耐性率が上昇していることを示す貴重な報告となった。

一方、豚に使用する抗菌剤のうち、フルオロキノロン系と第三世代セファロsporin系は、人の医療において最も重要な抗菌剤とされている。そのためこれらの抗菌剤の家畜に対する不適切な使用は、人の健康への影響が懸念されている。今回の調査でも病豚由来大腸菌や *Mhyop* でフルオロキノロン系に対して高率に耐性株が分離されており、第二次選択薬として使用することの徹底が求められる。

今回の調査成績を概観して、菌種にかかわらず TC に対する耐性が極めて高いことが示された。これは健康家畜を用いた調査でも他の豚由来細菌でも指摘されているところである。その理由は、耐性菌の選択要因として前述した TC の誤用と過剰使用に他ならない。TC の投与は治療効果に反映されないばかりか、耐性菌の選択する場と考えられる腸管における多剤耐性菌の選択圧にもなりうるものである。TC の使用にあつては、薬剤感受性試験成績に基づく慎重な使用を望みたい。

3. 提言

家畜に対する抗菌剤の使用の基本は、家畜における耐性菌の選択と伝播を極力抑えること、家畜から人へ耐性菌や耐性遺伝子の伝播を抑え医療における抗菌剤の有効性を維持すること、さらに家畜での抗菌剤の有効性を維持することである。このためには抗菌剤の慎重使用を励行することが重要である。慎重使用とは、抗菌剤を使用すべきかどうかを十分に検討し、抗菌剤の適正使用により最大限の効果を上げ、耐性菌の選択を最小限に抑えられるように使用することをいう。今回の事業の成績を見ても豚由来の大腸菌や *Mhyop* のフルオロキノロン系に対する高い耐性率が示されており、抗菌剤のさらなる慎重使用が求められる。2013 年 12 月には農林水産省が「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方*」を提示している。以下に要点を記載し、本事業の提言としたい。

(1) 適切な使用衛生管理による感染症の予防

家畜伝染病予防法の規定に基づく飼養衛生管理基準の遵守を徹底するとともに、飼養環境の改善や、ワクチン接種、適切な飼料の給与及び栄養管理に積極的に取り組み、感染症を予防する。

(2) 適切な病性の把握及び診断

獣医師は、原因病原体や感染状況等の病性を的確に把握し、治療方針を決定する。その際、農家や周辺地域における感染症の発生動向や治療経過などの疫学情報も考慮する。また、できる限り原因菌の検索を行い、薬剤感受性試験を実施する。

(3) 抗菌剤の選択及び使用

獣医師は、抗菌剤を使用する治療が必要と判断した場合は、感染症の病性、薬剤感受性試験の結果、投与方法、適正な使用禁止期間・休薬期間等を総合的に考慮して抗菌剤を選択し、適正に使用する。特に、以下の注意事項を留意する必要がある。

- 1) 抗菌剤は対象家畜の治療に必要な最小限の投与期間とする。
- 2) 耐性菌の選択を抑えるためにできる限り抗菌スペクトルの狭いものを選ぶ。
- 3) フルオロキノロン系や第三世代セファロsporin等の第二次選択薬は、第一次選択薬が無効な症例に第二次選択薬として使用する。
- 4) 投与経路は可能な限り腸内細菌の暴露が少ない抗菌剤を選ぶ。
- 5) 未承認薬の使用や適応外使用は原則として行わない。
- 6) 感染症が常在している又は一部の家畜に感染症が認められた等の理由から、感染のおそれがある健康家畜に対して、あらかじめ投与することは極力避ける。
- 7) 副作用の助長や休薬期間等への影響などを考慮して抗菌剤の併用は極力避ける。
- 8) 家畜の抵抗性を高めるために、対症療法（補液等）の併用を考慮する。
- 9) 治療効果を見極め抗菌剤の継続・変更を判断する。

(4) 関係者間の情報の共有

慎重使用を徹底するため、関係者が抗菌剤の使用に関する情報を共有することが重要である。

*http://www.maff.go.jp/j/shouan/tikusui/yakuzi/pdf/pprudent_use.pdf

(執筆者一覧)

(五十音順)

| 氏名 | 所属等 | 執筆箇所 |
|-------|---|---------|
| 浅井 鉄夫 | 岐阜大学 大学院 連合獣医学研究科 教授 | 第2章 |
| 大井 宗孝 | 有限会社豊浦獣医科クリニック 代表取締役 | 第4章 (1) |
| 岡村 雄司 | おかむらアニマルクリニック 院長 | 第4章 (2) |
| 小林 秀樹 | 独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 動物疾病対策センター 生物学的製剤映像グループ長 | 第1章 |
| 島田 隆男 | 千葉県農業共済組合連合会 北部家畜診療所 次長 | 第4章 (3) |
| 田村 豊 | 酪農学園大学 獣医学群 学群長 | 第6章 |
| 並松 孝憲 | 全農家畜衛生研究所 クリニックセンター 副審査役 | 第3章 |
| 藤原 孝彦 | 藤原動物病院 院長 | 第4章 (4) |
| 山本 孝史 | 前東京農業大学 農学部 畜産学科 嘱託教授 | 第5章 |

