哺乳豚の新生期下痢に対する注射用ニューキノロン系 抗菌剤オルビフロキサシン (AT-4526) の治療効果

浜名盛浩* 関根文雄 宮原雅教

群馬県農業共済組合連合会 中央家畜診療所

要 約 群馬県赤城村の3養豚場においてLWD系哺乳豚(6~18日齢)に発生した新生期下痢症を対象に、注射用ニューキノロン系抗菌剤オルビフロキサシン(OBFX)の治療効果を検討した。

OBFXは下痢発症豚27頭に対し、2.5mg/kg/日(7頭)あるいは5mg/kg/日(20頭)を1日1回、2~5日間筋肉内投与することにより、3~5日目以内に正常便に回復することが全例で認められた。直腸便中の大腸菌数の消長を指標とした細菌学的効果は、2.5および5mg/kg/日投与で、それぞれ100%(7頭/7頭)および90.0%(18頭/20頭)の有効率であった。OBFXの臨床効果はロタウイルスおよびTGEウイルスの存在に関係なく、腸管内の大腸菌を顕著に抑制することによるものと考えられた。また、本剤の投与によると思われる副作用は全く認められなかった。

一方、分離大腸菌231株はOBFXに最も高い感受性(MIC: 0.05-0.78 µg/ml)を示し、oxolinic acidおよびbicozamycinと同様に耐性を示す菌株は全く認められなかったが、大部分の菌株はoxytetracycline, kanamycinおよびampicillinに耐性を示す多剤耐性菌であった。

以上のことから、抗生物質耐性菌に有効なOBFXは哺乳豚に発症する新生期下痢に対する治療剤として有用な抗菌剤と考えられた。——キーワード: orbifloxacin, AT-4526、注射用ニューキノロン、新生期下痢、哺乳豚

東北家畜臨床研誌 17 (1): 8-16, 1994

ABSTRACT The therapeutic efficacy of orbifloxacin (AT-4526), a new injectable quinolone, on neonatal diarrhea in piglets.

Morihiro Hamana*, F. Sekine and M. Miyahara (Central Veterinary Clinical Center, Gunma Prefecture Federation of Agricultural Mutual Aid Association)

The therapeutic efficacy of orbifloxacin (OBFX), a new injectable quinolone, on neonatal diarrhea in piglets aged 6 to 18 days was clinically evaluated (stool normalization) and bacteriologically (change of cell number of *Escherichia coli* in rectal feces).

Intramuscularly administered OBFX at a dose of 2.5 or 5 mg/kg/B.W. for 2-5 days showed a clinical cure rate of 100% in 27 piglets with diarrhea and a bacteriological efficacy rate of 92.6%. The efficacy of OBFX seemed to be unaffected by the co-existence of a rotavirus and/or a transmissible gastroenteritis (TGE) virus, which were detected in the rectal stool of 19 and 11 animals, respectively, by predosing examinations. The susceptibility test of the *E. coli*, which was isolated in this study (231 strains), revealed that no strain was resistant to OBFX (MIC range: 0.05-0.78 µg/ml) and what of the strains were resistant (MIC: > 100 µg/ml) to oxytetracycline, kanamycin and ampicillin. No further clinical side effects were observed.

These results indicated that OBFX is useful antibacterial agent for controlling neonatal diarrhea in piglets.——Key Words: orbifloxacin, AT-4526, injectable quinolone, neonatal diarrhea, piglets

Tohoku J. Vet. Clin. 17 (1): 8-16, 1994

緒 言

豚の哺乳期に多発する下痢は、死亡あるいは発育遅延などをもたらし、養豚家に与える経済的損耗も大きく、当診療所においても重要な疾病の一つである。下痢発症豚の治療に際しては、的確な診断が必要とされるが、現場では発症状況、下痢便性状などの臨床症状により診断を行い、治療は、輸液などによる対症療法を併用して、主に抗生物質などの抗菌剤を投与するのが現状である。

一方では、下痢由来の大腸菌には、抗菌剤の使用によると考えられる薬剤耐性株が高頻度で分離されることから、治療に際しては選択する薬剤が問題となっている[2]。

Orbifloxacin (化合物番号: AT-4526、以下OBFXと略す)はニューキノロン系抗菌剤に属し(図1)、動物専用の注射剤として大日本製薬株式会社が開発中の薬剤である[6]。本剤はグラム陰性菌、グラム陽性菌およびマイコプラズマに対し広い抗菌スペクトルと強い抗

Received: 6 December 1993/Accepted: 12 May 1994

*Correspondence to: M. Hamana, Gunma Prefectural Federation of Agricultural Mutual Aid Association Otomo 1-3-12, Maebashi 371. (〒371 前橋市大友町1-3-12 TEL: 0272-53-5631)

菌力を有し、抗生物質と交差耐性を示さず、マウスの実験的全身感染症に対しては筋肉内投与で優れた感染防御効果を示すことが明らかにされている〔5、9〕。

今回、群馬県赤城村地区管内で下痢を発症している哺乳豚30頭（5母豚）に対して、OBFXの筋肉内投与による治療効果を検討したので、同時に実施した直腸便の微生物学的検査の結果と併せて報告する。

材料および方法

1. 供試動物

1991年1月から7月にかけて、群馬県赤城地区管内の3養豚場で母豚5頭（1母豚を1発症群として計5発症群）の哺乳豚50頭（LWD系、体重：1.4～1.6kg、6～18日齢）のうち、軟便、粘稠便あるいは水様便を呈する下痢症状が見られた30頭を供試した（表1）。そのうち、発症群Ⅲ、ⅣおよびⅤから各1頭を任意に抽出し、投薬は実施せず鑑定殺豚として剖検に供した。供試動物の下痢以外の臨床症状としては、30頭中5頭ではやや元気消失していたが、著しい嘔吐や激しい脱水症状などは観察されず、同腹豚内で死亡例も認められなかった。

2. 使用薬剤

使用薬剤は、溶液1ml中にOBFXを50mg含有する筋注用製剤〔商品名ピクタス注射液5%：大日本製薬〕

図1. Orbifloxacin(OBFX)の化学構造式

表1. 供試豚の便性状および投与群の設定

発症群 (1母豚)	発症頭数	投与開始時の便性状				供試頭数	投 与 群
		軟 便	粘稠便	水様便			
I	3	2	2	1			
II	3	2	2	1			
III	5	0	1(1)	3	20	5mg/kg投与群	
IV	9	3	3(1)	2			
V	8	6	2(1)	0	7	2.5mg/kg投与群	
合 計	30	13	10(3)	7	27		

() 鑑定殺に供試した頭数

を用いた。なお、輸液および他の抗生物質などの併用は行わなかった。

3. 用法・用量および投与群の設定

OBFXは、1日1回、2.5mg/kgおよび5mg/kgの2用量を設定した。発症群Ⅰ～Ⅳ（20頭）は5mg/kg投与群とし、発症群Ⅴ（7頭）は2.5mg/kg投与群とした（表1）。投薬開始はいずれも下痢便の排泄が認められた日とし、直腸便を採取後とした。投薬期間は臨床症状に応じて2～5日間とし、臀部あるいは頸部筋肉内に反復投与した。なお、OBFXの投与量の決定は、関根ら〔10〕が報告した豚の呼吸器感染症に対する有効投与量に基づいて行った。

4. 供試豚における微生物学的検査

OBFX投与を実施した供試豚（27頭）については、投薬開始前に直腸便の細菌検査、ウイルス検査および寄生虫検査を実施し、投薬終了後翌日には再度細菌検査を行った。鑑定殺豚については、剖検時に腸管内容物を採取し細菌検査を実施した。

(1) 細菌検査

1) 直腸便の細菌検査

直腸便はスワブ（滅菌綿棒）で採取し、1mlのPBSに浸して直腸ぬぐい液とした。直腸ぬぐい液をPBSで適宜希釈し、DHL寒天培地およびカナマイシン（KM）加CW寒天培地にコンラージ棒で塗布した。DHL寒天培地は、37℃で24時間好気的に、KM加CW寒天はガスパック嫌気システム（BBL）で2～3日間、37℃で嫌気的に培養した。培養後、*Clostridium perfringens*はKM加CW寒天培地上のレシチナーゼ陽性コロニーを、大腸菌および*Salmonella* sp. はDHL寒天培地のコロニーを性状別に計測し、前述の方法に従って固定を行い、スワブ当たりの菌数を算出した。なお、大腸菌は1症例当たり、5コロニーずつ分離した。

2) 鑑定殺豚における腸管内容物の細菌検査

小腸上部（十二指腸あるいは空腸）および結腸の内容物約1gを採取し、採取した内容物をリン酸緩衝塩溶液（PBS）で適宜希釈を行い、DHL寒天培地にコンラージ棒で塗布し、37℃、24時間好気的に培養した。培養後、大腸菌および*Salmonella* sp.を対象に、コロニー性状別に計測し、CowanとSteelらの方法〔1〕に従って同定を行い、腸管内容物1g当たり菌数を算出した。なお、各試料当たり大腸菌を5コロニーずつ

分離した。

3) 分離大腸菌の線毛抗原および毒素産生能の検査

分離した大腸菌の線毛抗原 (K88、K99、987P) およびエンテロトキシンは、1 症例当たり 5 コロニーずつ調べた。線毛抗原は抗線毛抗原家兎血清 (デンカ生研) による凝集反応で行い、易熱性エンテロトキシン (LT) は逆受身ラテックス凝集反応、耐熱性エンテロトキシン (ST) は合成エンテロトキシンを固相化した大腸菌耐熱性エンテロトキシン検出用キット (デンカ生研) を用いた ELISA 法によって調べた。

4) 糞便中の *Treponema* sp. の検査

糞便を直接顕微鏡で鏡検し、*Treponema* sp. の有無を観察した。

(2) 糞便中のウイルス検査

糞便を約 0.5 g を採取し、ロタウイルスはロタレックス (第一化学) および豚伝染性胃腸炎 (TGE) ウイルスはモノクロナール抗体を用いたドットブロッキングアッセイにより糞便中のウイルス抗原を調べた。

(3) 糞便中の寄生虫検査

コクシジウムはウィスコンシン変法により糞便 1 g 中のオーシスト数を測定した。

5. 臨床症状の観察

臨床症状は糞便性状を主体に、投薬開始日を 0 日目として 6 日目までの 7 日間観察した。また、本剤の投与によると思われる副作用の有無についても観察を行った。

6. 効果判定

(1) 臨床効果の判定基準

臨床効果は、下痢症状の回復した日数により、下記の如く判定し、有効率 (%) は「(著効頭数 + 有効頭数) / 供試頭数」×100 により算出した。

著効：投薬開始後 3 日目以内に正常便に回復した場合

有効：投薬開始後 5 日目以内に正常便に回復した場合

無効：投薬開始後 5 日目までに正常便に回復しなかった場合

(2) 細菌学的評価の判定基準

投薬前および投薬終了後 1 日目の直腸便中の大腸菌数の変動を指標に、下記の如く判定した。細菌学的有効率 (%) は「(消失頭数 + 減少頭数) / 供試頭数」×100 により算出した。

消失：投薬終了後に大腸菌が検出されなかった場合 (検出限界：<1.0 log of CFU / スワブ)

減少：投薬終了後に大腸菌数が投薬前より 1 オーダー以上減少した場合

不変：投薬終了後の大腸菌数が投薬前と同等あるいは増加した場合

7. 薬剤感受性試験

分離大腸菌の薬剤感受性は日本化学療法学会の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 [8] に準じて寒天希釈法で行った。薬剤として、OBFX は大日本製薬で合成された原末を用い、その他 oxolinic acid (OA, Sigma) および oxytetracycline (OTC, Sigma)、kanamycin (KM, 明治製菓)、ampicillin (AB PC, 明治製菓)、bicozamycin (BCM, 藤沢薬品) の市販品を用いた。

結 果

1. 供試豚における微生物学的検査

(1) 鑑定殺豚における微生物学的検査

投薬開始前に実施した発症群Ⅲ、ⅣおよびⅤの鑑定殺豚における腸管内容物の微生物学的検査結果を表 2 に示した。

発症群ⅢおよびⅣでは小腸上部 (十二指腸あるいは空腸) の大腸菌数はそれぞれ 5.47 および 6.91 log CFU / g で、小腸上部で大腸菌の異常増殖が認められ、し

表 2. 投与開始前の鑑定殺豚における微生物学的検査

試験農場	発症群	母豚番号	日齢	便性状	大腸菌数(毒素原性因子)			<i>Salmonella</i> sp.	<i>Treponema</i> sp.	ロタウイルス	TGEウイルス
					十二指腸	空腸	結腸				
S	Ⅲ	235	10	粘稠便	5.47 ¹⁾	6.11	8.12 (K88)	—	—	+	—
H	Ⅳ	LWT44	6	粘稠便	6.91 (K88)	4.69 (K88)	7.88 (K88)	—	—	+	—
	Ⅴ	LWT5	6	粘稠便	NT	3.08	7.92	—	—	+	+

1) 1 g 当たり的大腸菌数 (log CFU / g)

—: 陰性, +: 陽性, K88: 線毛抗原, NT: 検査せず

かも、K88を保有する毒素原性大腸菌であった。また、*Salmonella* sp., *Treponema* sp.およびTGEウイルスは検出されなかったが、ロタウイルスが検出された。発症群Vでは空腸で大腸菌が3.08 logCFU/gの菌数で検出され、その他ではロタウイルスおよびTGEウイルスが検出された。いずれの鑑定殺豚においても、小腸上部の腸管内で大腸菌が異常増殖する傾向であったが、同時にロタウイルスおよびTGEウイルスが検出され、大腸菌性下痢症と特定できなかった。なお、発症群IおよびIIでは鑑定殺を実施しなかった。

(2) 直腸便における微生物学的検査

投薬開始前の各投与群の供試豚の直腸便における個体別微生物学的検査の成績を表3に示し、投与群別に集計した結果を表4に示した。

大腸菌は全例で検出され、その菌数は平均6.32 log CFU/gであり、27頭中6頭(22.2%)からST産生する毒素原性大腸菌(発症群II：同腹豚5頭中全例、発症群V：7頭中1頭)が分離された。

*C. perfringens*が17頭(63.0%、菌数：平均4.14 log CFU/g)、ロタウイルスが19頭(70.4%)、TGEウイルスが11頭(40.7%)およびコクシジウム・

表3. 投与開始前の直腸便における微生物学的検査の個体別成績表

試験 農場	母豚 発症群 番号	子豚 番号	日 数	便性状	検 出 微 生 物						
					大腸菌	<i>Salmonella</i> sp.	<i>C.perfringens</i>	<i>Treponema</i> sp.	ロタウイルス	TGEウイルス	コクシジウム
O	I*	LW62	GOH001	10 粘稠便	2.48 ¹⁾	—	5.05 ¹⁾	—	—	+	NT
			GOH002	10 水様便	7.25	—	—	—	—	+	NT
			GOH003	10 粘稠便	7.13	—	4.66	—	—	+	NT
S	II*	146	GSH001	18 水様便	4.90ST	—	—	—	+	—	NT
			GSH002	18 軟 便	5.54ST	—	4.30	—	+	—	NT
			GSH003	18 粘稠便	7.14ST	—	—	—	+	—	NT
			GSH004	18 粘稠便	6.20ST	—	—	—	—	—	NT
			GSH005	18 軟 便	7.54ST	—	—	—	+	—	NT
	III*	235	GSH021	10 水様便	6.85	—	5.80	—	+	+	NT
			GSH022	10 水様便	6.79	—	4.75	—	+	—	NT
			GSH023	10 水様便	6.61	—	5.70	—	+	—	NT
			GSH024	10 粘稠便	5.45	—	5.65	—	+	—	NT
	IV*	LWT44	GHH001	6 軟 便	6.49	—	—	—	—	—	NT
			GHH002	6 水様便	6.57	—	—	—	—	—	0.0 ¹⁾
			GHH003	6 粘稠便	7.52	—	2.40	—	+	—	0.0
			GHH004	6 粘稠便	7.55	—	4.43	—	+	+	0.0
			GHH005	6 粘稠便	7.55	—	5.00	—	+	+	0.0
			GHH007	6 水様便	6.08	—	3.60	—	+	—	0.0
			GHH008	6 軟 便	7.33	—	—	—	+	—	0.0
			GHH009	6 軟 便	5.85	—	—	—	+	+	0.0
H	V**	LWT5	GHH011	6 軟 便	5.90	—	5.16	—	+	—	2.8
			GHH012	6 軟 便	6.71ST	—	2.92	—	+	+	0.0
			GHH013	6 粘稠便	5.00	—	—	—	—	+	0.0
			GHH014	6 軟 便	5.95	—	3.02	—	+	+	0.5
			GHH015	6 軟 便	5.26	—	2.61	—	+	—	NT
			GHH016	6 軟 便	6.43	—	2.04	—	—	+	0.0
			GHH017	6 軟 便	5.56	—	3.30	—	+	—	NT

1) スワブ当たりのコロニー数(対数値), 2) 1g当たりのオーシスト数(OPG), TGEウイルス: 豚伝染性胃炎ウイルス, NT: 検査せず, ST: 耐熱性エンテロトキシン, —: 検出限界以下(log1.0/スワブ以下)あるいは陰性, +: 陽性, *: 5mg/kg投与群, **: 2.5mg/kg投与群

オーシストが2頭（7.4％）に認められたが、*Salmonella* sp. および*Treponema* sp.は分離されなかった。発症群Ⅳで鑑定殺豚の腸管内からK88保有大腸菌が分離されたが、同腹豚（8頭）の直腸便からはK88を有する大腸菌は一例も検出されなかった。発症群Ⅰの3頭はTGE生ワクチンを投与されていたが、検出されたウイルスが投与されたウイルスかどうかを特定できなかったことから、本試験ではTGEウイルス陽性例とした。

本試験で観察された下痢症は、殆どが複数の微生物が関与したものであり、大腸菌が単独で検出された症例は3頭のみであった。しかし、直腸便中の微生物が単数あるいは複数に関わらず、下痢便の性状には特に差異がみられなかった（表3）。また、両投与群間における検出微生物も類似していた（表4）。

2. 臨床効果

(1) 個体別臨床効果

便性状の回復を指標とした臨床効果ならびに大腸菌の消長を指標とした細菌学的効果を個体別に表5に示した。

OBFXの2.5mg/kg/日（7頭）および5mg/kg/日（20頭）を3～5日間筋肉内投与することにより、いずれの供試豚も2～5日目以内に正常便に回復した。投与後3日目以内に回復した著効例は、2.5mg/kg投与群では71％（5頭/7頭）および5mg/kg投与群では85％（17頭/20頭）で、高投与量の方が著効率が高かった。水様便を呈する症例でやや回復日数が遅れる傾向にあったが、便性状の違いによるOBFXの臨床効果には顕著な差は見られなかった。

た。

一方、直腸便中の大腸菌消長を指標とする細菌学的効果は、5mg/kg投与群では消失14頭、減少4頭、不変2頭で、2.5mg/kg投与群では消失4頭、減少3頭であり、直腸便中における大腸菌の消失率も高投与量の方が高かった。

(2) 検出微生物別臨床効果

直腸便から検出された微生物別に臨床効果および細菌学的効果を表6に示した。

OBFXの臨床効果および細菌学的効果の有効率は、5mg/kg投与群では、それぞれ100％および90.0％を示し、2.5mg/kg投与群ではいずれも100％であった。OBFXの臨床効果は細菌学的効果の有効率とよく一致することが認められ、毒素原性因子の有無、ロタウイルスおよびTGEウイルスなどの影響もほとんど見られなかった。

なお、OBFXの筋肉内投与によると思われる副作用の発現は、全く観察されなかった。

3. 分離大腸菌の薬剤感受性

(1) 個体別薬剤感受性

下痢豚から分離した大腸菌の薬剤感受性を個体別（1頭当たり5株）に表7に示した。

各薬剤に対する大腸菌の耐性値（Break point）は、感受性菌のMIC値の16倍（BCMは除く）とし、OBFX：1.56μg/ml、OA：3.13μg/ml、OTC：50μg/ml、KM：25μg/ml、ABPC：50μg/mlおよびBCM：100μg/ml以上に設定した。

その結果、OBFXでは全例（135株）で、耐性菌は全く認められなかった。また、OAおよびBCM

表4. 投薬開始前の供試豚の直腸便における微生物学的検査

直腸便中の微生物	検 出 頭 数 (%)			菌数 ¹⁾ あるいは オーシスト数 ²⁾
	5mg/kg投与群 (20頭)	2.5mg/kg投与群 (7頭)	小 計	
大腸菌	20	7	27 (100)	6.32±1.10 ³⁾
毒素原性大腸菌 ST	5	1	6 (22.2)	
<i>Salmonella</i> sp.	0	0	0	
<i>Clostridium perfringens</i>	11	6	17 (63.0)	4.14±1.23 ³⁾
<i>Treponema</i> sp.	0	0	0	
豚伝染性胃腸炎(TGE)ウイルス	14	5	19 (70.4)	
コクシジウム(検査頭数:12)	7	4	11 (40.7)	
	0	2	2 (7.4)	0.5～2.80 ⁴⁾

1) スワブ当たりの菌数(対数値), 2) 1g当たりのオーシスト数(OPG), 3) 平均値±標準偏差, 4) 実測地, ST:耐熱性エンテロトキシン

表 5. 個体別臨床効果および細菌学的効果

発症群	子豚 番号	投与量 (mg/kg/日×日数)	便性状の観察(日)						便性状 の 回復日数 ¹⁾	臨床効果	直腸便中の大腸菌数		細菌学的 効 果	
			0	1	2	3	4	5			6	投薬開始前		投薬後 ²⁾
I	GOH001	5×2	++	+	-	-	-	-	-	2	著 効	2.48 ³⁾	2.32	不 変
	GOH002	5×5	+++	++	++	++	+	-	-	5	有 効	7.25	ND	消 滅
	GOH003	5×3	++	+	+	-	-	-	-	3	著 効	7.13	3.17	減 少
II	GSH001	5×3	+++	++	+	-	-	-	-	3	著 効	4.90ST	ND	消 失
	GSH002	5×3	+	-	-	-	-	-	-	1	著 効	5.54ST	ND	消 失
	GSH003	5×3	++	+	-	-	-	-	-	2	著 効	7.14ST	2.32	減 少
	GSH004	5×3	++	+	-	-	-	-	-	2	著 効	6.20ST	ND	消 失
	GSH005	5×3	+	+	+	-	-	-	-	3	著 効	7.54ST	ND	消 失
III	GSH021	5×3	+++	++	+	-	-	-	-	3	著 効	6.85	2.11	減 少
	GSH022	5×3	+++	+	+	-	-	-	-	3	著 効	6.79	ND	消 失
	GSH023	5×2	+++	+	-	-	-	-	-	2	著 効	6.61	4.04	減 少
	GSH024	5×2	++	+	-	-	-	-	-	2	著 効	5.45	4.46	不 変
IV	GHH001	5×3	+	+	+	-	-	-	-	3	著 効	6.49	ND	消 失
	GHH002	5×4	+++	++	++	+	-	-	-	4	有 効	6.57	1.00	減 少
	GHH003	5×4	++	+	+	+	-	-	-	4	有 効	7.52	ND	消 失
	GHH004	5×3	++	+++	+	-	-	-	-	3	著 効	7.55	ND	消 失
	GHH005	5×3	++	+	+	-	-	-	-	3	著 効	7.55	ND	消 失
	GHH007	5×2	+++	+	-	-	-	-	-	2	著 効	6.08	ND	消 失
	GHH008	5×2	+	+	-	-	-	-	-	2	著 効	7.33	ND	消 失
	GHH009	5×2	+	+	-	-	-	-	-	2	著 効	5.85	ND	消 失
	GHH011	2.5×5	+	+	+	+	+	-	-	5	有 効	5.90	1.00	減 少
V	GHH012	2.5×3	+	+	-	-	-	-	-	2	著 効	6.71ST	ND	消 失
	GHH013	2.5×5	++	++	+	+	+	-	-	5	有 効	5.00	ND	消 失
	GHH014	2.5×3	+	+	-	-	-	-	-	2	著 効	5.95	ND	消 失
	GHH015	2.5×3	+	+	-	-	-	-	-	2	著 効	5.26	ND	消 失
	GHH016	2.5×3	+	+	-	-	-	-	-	2	著 効	6.43	1.43	減 少
	GHH017	2.5×3	+	+	-	-	-	-	-	2	著 効	6.56	1.78	減 少

1) 正常便に回復するに要する日数, 2) 最終投与後24時間, 3) スワブ当たり的大腸菌数(代数値), ND:検出限界以下(log 1.0以下)

-: 正常便, +: 軟便, ++: 粘便, +++: 水様便

表 6. 検出微生物臨床効果および細菌学的効果

投与群	症例数	直腸便中の検出微生物			臨床効果			有効率 (%)	直腸便中の大腸菌数の消長			細菌学的 有効率 (%)
		大腸菌	ロタウイルス	TGEウイルス	著効	有効	無効		消失	減少	不変	
5 mg/kg	4	+	+	+	4	0	0	100	3	1	0	100
	10	+(4)	+	-	9(4)	1	0	100	8(3)	1(1)	1	90
	3	+	-	+	2	1	0	100	1	1	1	66.7
	3	+(1)	-	-	2(1)	1	0	100	2(1)	1	0	100
小 計	20	20(5)	14	7	17(5)	3	0	100	14(4)	4(1)	2	90.0
2.5mg/kg	2	+(1)	+	+	2(1)	0	0	100	2(1)	0	0	100
	3	+	-	-	2	1	0	100	1	2	0	100
	2	+	-	+	1	1	0	100	1	1	0	100
小 計	7	7(1)	5	4	5(1)	2	0	100	4(1)	3	0	100

1) 陽 性, 2) 陰 性, ()毒素原性大腸菌の検出症例数

表7. 分離大腸菌の個体別薬剤感受性

試験 農場	発症群	母 豚 番 号	子豚番号	耐性菌 ¹⁾ の分離頻度 (耐性株数／試験株数 ²⁾)						
				OBFX	OA	OTC	KM	ABPC	BCM	
O	I	LW62	GOH001	0／5	0／5	5／5	5／5	0／5	0／5	
			GOH002	0／5	0／5	5／5	5／5	5／5	0／5	
			GOH003	0／5	0／5	5／5	5／5	4／5	0／5	
S	II	146	GSH001	0／5	0／5	5／5	5／5	4／5	0／5	
			GSH002	0／5	0／5	5／5	5／5	0／5	0／5	
			GSH003	0／5	0／5	5／5	4／5	3／5	0／5	
			GSH004	0／5	0／5	5／5	4／5	3／5	0／5	
			GSH005	0／5	0／5	5／5	4／5	1／5	0／5	
	III	235	GSH021	0／5	0／5	1／5	4／5	1／5	0／5	
			GSH022	0／5	0／5	5／5	5／5	2／5	0／5	
			GSH023	0／5	0／5	1／5	3／5	0／5	0／5	
			GSH024	0／5	0／5	3／5	4／5	0／5	0／5	
	H	IV	LWT44	GHH001	0／5	0／5	5／5	5／5	5／5	0／5
				GHH002	0／5	0／5	5／5	5／5	4／5	0／5
				GHH003	0／5	0／5	5／5	5／5	4／5	0／5
				GHH004	0／5	0／5	4／5	4／5	4／5	0／5
GHH005				0／5	0／5	5／5	5／5	5／5	0／5	
GHH007				0／5	0／5	5／5	5／5	5／5	0／5	
GHH008				0／5	0／5	5／5	5／5	5／5	0／5	
GHH009				0／5	0／5	5／5	5／5	5／5	0／5	
GHH011				0／5	0／5	5／5	3／5	3／5	0／5	
V		LWT5	GHH012	0／5	0／5	5／5	2／5	3／5	0／5	
			GHH013	0／5	0／5	5／5	4／5	3／5	0／5	
			GHH014	0／5	0／5	5／5	5／5	5／5	0／5	
			GHH015	0／5	0／5	5／5	3／5	2／5	0／5	
			GHH016	0／5	0／5	4／5	1／5	1／5	0／5	
			GHH017	0／5	0／5	5／5	5／5	4／5	0／5	
			耐性頻度	0／135	0／135	123／135	115／135	81／135	0／135	
合 計			%	0	0	91.1	85.2	60.0	0	

1) MICの耐性値: OBFX1.56 μ g/ml, OA 3.13 μ g/ml, OTC 50 μ g/ml, KM 25 μ g/ml,ABPC 50 μ g/ml, BCM >100 μ g/ml,

2) 1個体あたり5コロニーを供試

にも耐性菌は認められなかった。OTC, KMおよびABPCでは、それぞれ91.1、85.2、60.0%の高頻度で耐性菌が認められた。しかしながら、個体によっては、感受性菌と耐性菌が混在していたり、同腹豚の間で感受性に違いが認められた。また、特にABPC耐性の分離頻度は試験農場により若干差が見られた。

(2) 分離大腸菌の薬剤感受性

前期の135株および鑑定殺豚より分離した大腸菌96株を加えた計231株に対する各種薬剤のMIC値の累積分離率を図2に示した。

OBFXのMIC値は0.05~0.78 μ g/mlで、他の薬剤と比べて低い値を示し、MICピークの0.2 μ g/mlの濃度で約98%の菌株の増殖が阻止され(MIC₉₀値)、耐性を示す菌株は全く認められなかった。OAおよ

図2. 分離大腸菌231株の薬剤感受性

びBCMではそれぞれ0.39および50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に一峰性のMICピークが見られ、OBFXと同様、両薬剤に耐性を示す菌株は認められなかった。一方、OTC、KMおよびABPCは、いずれも二峰性のMICピークを示し、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のMIC値を示す耐性株はそれぞれ87.4、85.3および46.8%であった。分離した大腸菌の大部分は耐性を示し、しかも多剤耐性菌であった。

考 察

哺乳期の豚に発症する下痢の約半数は小腸上部で異常増殖する大腸菌に起因し[3、4、11]、通常、新生期下痢と呼ばれているが、ロタウイルス、TGEウイルスおよび寄生虫などの混合感染例も増加の傾向にあり[7]、混合感染例では主因を特定することが困難であることから、いわゆる不定型下痢として分類される傾向にある[3]。

今回、生後6～18日哺乳豚30頭で発生した下痢症を対象に、小腸および直腸便の微生物学的検査を行った結果、*Salmonella* sp.および*Treponema* sp.はいずれも検出されず、*C. perfringens*が約半数の症例から検出されたが、本菌は正常菌叢と考えられた。また、コクジウムの寄生例は少なく、検出された2頭も少ないオースト数(OPG 10^3 以下)であることから、下痢症の主因とは考えにくかった。鑑定殺豚3頭ではいずれも小腸上部で大腸菌の異常増殖が認められ、また、直腸便から毒素原性因子STを産生する大腸菌が分離されたが、同時に

ロタウイルスおよびTGEウイルスも検出され、本症の主因となる病原微生物を特定できなかった。従って、本下痢症は“いわゆる不定型下痢症”に属する新生期下痢と診断される症例であった。

哺乳豚の新生期下痢症に対し、OBFXは2.5あるいは5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を2～5日間筋肉内投与することにより、投与後2ないし5日目以内に下痢便性状を正常に回復させた。なお本剤の臨床効果は、直腸便中の大腸菌の消長を指標とした細菌学的効果とよく相関していた。また、OBFXの臨床効果は水様便、粘稠便および軟便などの下痢症状の違い、毒素原性大腸菌の有無、ロタウイルスおよびTGEウイルスなどの場合感染に関係なく認められることから、本剤は腸管内(小腸上部)で異常を増殖した大腸を抑制することによりその効果を發揮しているものと推察される。

本試験において分離された大腸菌は、OBFXに最も感受性が高く、0.05～0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のMIC値を示し、耐性を示す菌株はOAおよびBCMと同様に認められなかったが、OTC、KMおよびABPCに耐性を示す菌株が高い頻度で認められ、しかも、多剤耐性であった。豚由来の大腸菌の耐性パターンは、金井らの成績[2]とほぼ一致しており、汎用されている市販の抗菌剤の中には、治療効果が期待できない可能性があると考えられた。OBFXはこれら抗生物質耐性の大腸菌が関与した下痢症に対して有効であることが明らかにされた。

Kouno et al (1992)の報告[5]によると、豚にOBFXを5 mg/kg 、1回筋肉内投与した場合に、投与3

時間後の小腸組織およびその内容物中濃度はそれぞれ2.20および8.95 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。この濃度は大腸菌に対するMIC₉₀値(試験菌株の90%以上の菌株を阻止する濃度: 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を1オーダー上回る濃度であり、このOBFXの腸管に対するすみやかな移行性が、高い治療効果をもたらす主因の1つであると考えられた。

本剤によると思われる副作用は、全く認められなかったことから2.5~5 mg/mg/日の投与量において安全性は特に問題はないものと思われた。

以上のことから、OBFXは哺乳豚で発症したいわゆる不定型下痢症に属するような新生期下痢に対して治療薬として有効な薬剤であることが明らかになった。また、抗生物質耐性菌に抗菌活性を有する本剤は臨床上で有用性が高いものと判断される。

本下痢症の予防対策として、豚舎内の清掃、消毒などの衛生管理に留意するとともに、飼育環境を改善して発病誘因を除去することが最も重要である。また、治療対策として、抗生物質耐性菌に抗菌活性を有するニューキノロン系抗菌剤OBFXは期待される薬剤の一つと考えられるが、本系統薬剤の使用に際しては、長期投与あるいは過剰投与などの乱用は避け、抗生物質投与で無効な症例に限定するなどして、キノロン耐性菌の増加を抑制することも重要な課題と考えられた。

稿を終わるに当たり、本試験に際し種々有益な御助言を頂いた群馬県家畜衛生研究所長鈴木 要博士(現群馬県立農林大学校教授)、群馬大学医学部付属薬剤耐性菌実験施設井上松久助教授(現北里大学医学部教授)に深謝致します。微生物学的検査に際し、御協力して頂きました群馬県家畜衛生研究所宮前千史先生、小見邦雄先生、ならびに薬剤感受性試験を担当して頂きました群馬大学医学部付属薬剤耐性菌実験施設大久保豊司先生に深く感謝いたします。また、薬剤を提供して頂いた大日本製薬株式会社に深謝いたします。

文 献

1. Cowan, S. T. (1974). Cowan and Steel's Manual for the identification of medical bacteria (second edition), Cambridge University Press.
2. Kanai, H. (1992). Drug resistance and Conjugative R plasmids in *Escherichia coli* strains isolated from growing piglets. J. Tokyo Vet. Anim. Sci. 38: 1-8.
3. 柏崎 守 (1987). 大腸菌症: 豚病学 3 版 (熊谷哲夫, 東 量三, 柏崎 守, 河田啓一郎, 清水悠紀臣, 浪岡茂郎, 吉本 正, 渡辺昭三編), 395-401, 近代出版, 東京.
4. 菊池善彦, 高橋寛和夫 (1987). 毒素原性大腸菌による新生豚の下痢症, 臨床獣医. 5: 49-51.
5. Kouno, K., Sakaguchi, Y., Nakai, M., Yoshida, M., Matsumoto, S., Kitajima, M., Kawamura, T., Hatano, N., Katae, H., Hattori, H. and Nakamura, S. (1992). AT-4526, A New Quinolone Derivative: Its pharmacokinetics in cats, dogs, pigs and calves. XVII World Buiatrics Congress, abstract: No. 3 posters, 178-184, St. Paul, Minnesota, Aug. 31- Sept. 4.
6. Miyamoto, H., Matsumoto, J., Chiba, K., Egawa, H., Shibamori, K., Minamida, A., Nishimura, Y., Okada, H., Kataoka, M., Fujita, M., Hirose, T. and Nakano, J. (1990). Synthesis and structureactivity relationship of 5-substituted 6, 8-difluoroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. J. Med. Chem. 33: 1645-1656.
7. Morin, M. (1983). Neonatal diarrhea of pigs in quebec: infectious causes of significant outbreaks. Can. J. Comp. Med., 47: 11-17.
8. 日本化学療法学会 (1981). 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について, Chemotherapy., 29: 76-79.
9. Sakaguchi, Y., Kouno, K., Nakai, M., Matsumoto, S., Katae, H., Hattori, H. and Nakamura, S. (1992). AT-4526, a new quinolone derivative: its in vitro and in vivo antibacterial activity as a veterinary medicine. XVII World Buiatrics Congress, Abstract: No. 3 posters, 192-198, St. Paul, Minnesota, Aug. 31- Sept. 4.
10. 関根文雄, 浜名盛治, 宮原雅教 (1992). 豚の呼吸器感染症に対する新キノロン系抗菌剤AT-4526の治療効果, 家畜診療. 384: 13-19.
11. Svendsen, J., Bill, N., Nielsen, N., Larsen, J. and Riising, H. J. (1975). Prewaning mortality in pigs. 4. Diseases of the gastrointestinal tract in pigs. Nord. Vet-Med. 27: 85-101.