

第 29 回学術集会の一般講演応募について

1. 演題：ウマに関するものであれば、分野を問いません。原則として先着順に受付けます。
2. 演者：1 人 1 題。ただし会員に限りです。
3. 発表時間：1 題につき発表 7 分、質疑応答 3 分、合計 10 分とします。(7 分で講演が終了するように準備し、3 分の質疑時間を確保できるようにお願いします。)

*学術集会での円滑な進行には、時間厳守の発表が要求されます。十分な準備をお願いします。

4. 発表：液晶プロジェクター 1 台を用意します (PowerPoint 2010, Windows 7)。また、万全を期すため、メールに添付 (8 Mb 程度まで添付可能)、インターネットによる大容量ファイルの無料送付サービスの利用、または発表スライドを保存した CD を 11 月 18 日 (金) までに事務局 石田信繁 (noishida@equinst.go.jp) 宛に送付願います。
5. 申込方法：メール添付または郵送にてお申し込みください。
 - ・メールによる申込方法：下の作成要領に従って MS Word で作成した講演要旨を添えて、日本ウマ科学会学術担当の石田のメールアドレス (noishida@equinst.go.jp) 宛に送付してください。
 - ・郵送による申込方法：下の作成要領に従って作成した講演要旨を添えて、下記宛にお申し込みください。

〒 392-0412 栃木県下野市柴 1400-4

JRA 競走馬総合研究所内・日本ウマ科学会事務局 石田信繁

Tel : 0285-39-7398 Fax : 0285-44-5676

6. 応募締切：2016 年 9 月 30 日 (金) (消印有効)

7. 講演要旨作成要領

- A4 版の用紙 1 枚に印刷してください。
 - MS 明朝体でお願いします。
 - 演者名の頭に○印を付けてください。
 - 図表は、要旨の中に含みます。
 - そのままオフセット印刷いたしますので、以下の点にご留意ください。
 - a. 原寸大印刷となりますので、あまり小さな活字は 使用しない (例：タイトル 13P, 発表者 12P, 所属 11P, 本文 12P)。
 - b. 天地左右に、各 2 cm の余白を設ける。
 - c. 送付時には、原稿保護のため厚紙の台紙を添える。
- *氏名と、連絡先の住所、電話番号、メールアドレスを明記してください。**

8. 優秀発表賞への応募

一般講演の中から、講演要旨により優秀発表賞候補講演を選抜し、最優秀発表賞ならびに優秀発表賞を審査して表彰します。応募を希望する方は、申込用紙に必要事項を記載し、講演要旨と一緒に提出してください。なお、優秀発表賞候補講演は、学術集会 2 日目 (11 月 29 日) の午前 10 : 00 から 11 : 00 の時間帯に行われる予定ですので、この時間帯に発表できることが応募の条件となります。ご不明な点がございましたら、学術担当石田 (TEL : 0285-39-7398) までお問い合わせください。(申込用紙は、HP よりダウンロードしてください。)

9. 第 29 回日本ウマ科学会学術集会について

会期：2016 年 11 月 28 日 (月) ~ 11 月 29 日 (火)

会場：東京大学農学部 3 号館教授会室、弥生講堂

*** 詳細は決まり次第、HP (JSES.equinst.go.jp) に掲載致します。**

表 題	
発表者名	
所 属	
本文	 (行数・文字数・行間は記載容量 に応じて適宜調節して下さい)
写真・グラフ など	

日本ウマ科学会第 28 回学術集会 臨床委員会企画シンポジウム 「ウマ獣医療における抗菌薬療法」

The 28th Annual Meeting of Japanese Society
of Equine Science: Equine Veterinarians Working
Group's Symposium
“Antimicrobial Therapy in Equine Veterinary Medicine”



日時：2015 年 12 月 1 日 (火) 13:30 ～ 15:30

会場：東京大学農学部弥生講堂一条ホール

座長：帆保誠二（鹿児島大学）

帆保 誠二（ほぼ せいじ）

1964 年生まれ。1989 年鹿児島大学大学院農学研究科獣医学専攻修士課程を修了し、同年 4 月日本中央競馬会入会。同年以降、競走馬の診療とともに呼吸器病学および臨床細菌学の研究に従事。2012 年より鹿児島大学共同獣医学部の教授に就任し、学部生や大学院生の教育および研究に従事する。

【帆保】本日は臨床委員会のシンポジウムとして、「ウマ獣医療における抗菌薬療法」が企画されています。

まず私から、今回のシンポジウムのねらいと流れに関して簡単にご説明させていただきます。

今回は「ウマ獣医療における抗菌薬療法」のタイトルで、臨床の現場で抗菌薬の使用法などで困ったりされることもある抗菌薬療法について様々な角度からご講演いただくとともに、それらに関する討論を実施することを目的としてシンポジウムを開催させていただきます。

現在、ウマの細菌感染症の診断と治療は過去の知見や臨床経験を主体として実施されています。その背景としては、地理的要因、患馬の要因、感染症の発生頻度等、いろいろな要因がこれに関与していると思います。その臨床診断の中では、臨床所見、血液生化学所見、画像診断等を用いられて、抗菌薬による治療を実施することが一般的だと思います。その中で重症化した症例を中心に採材をし、微生物学的検査を行い、そしてそれがフィードバックされることにより治療が実施されていると思います。しかし、一般的には経験に基づく治療法が最も多いものと推察されます（図 1）。

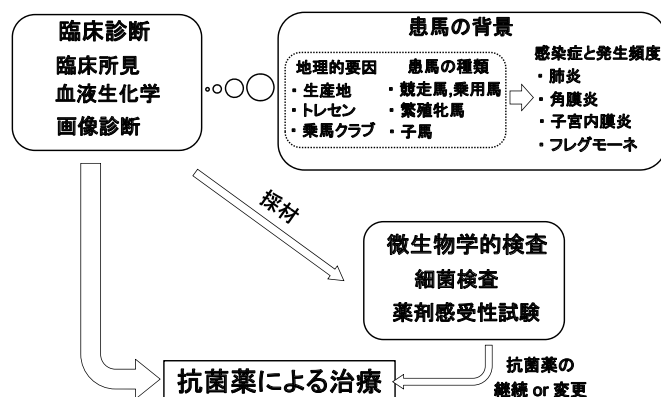
わが国における抗菌薬医療は、臨床獣医師の臨床経験と先人からの経験則による治療として実施されており、抗菌薬医療に関する知見は十分ではないと思われます。これはおそらく国内だけではなく、海外でも同じだと思います。また、細菌検査や薬剤感受性試験が実施される機会が非常に少ないという事実もございま

す。さらに、細菌感染症の発症状況や腸内フローラが国内と海外とでは違うのではないかということが言われています。

そこで、多くのウマ臨床獣医師が抗菌薬の選択に悩みながら使用しているというのが現状だと思います。

また、様々な抗菌薬が近年のウマ医療には登場してきています。βラクタム系、アミノグリコシド系、ニューキノロン系、マクロライド系等々です。これらの抗菌薬の選択のためには科学的に体系化された指針がないという状況がございます。その結果、安易な抗菌薬の使用により薬剤耐性菌が出現したり、抗菌薬が誘発するような腸炎が増加したりすることが懸念されているところです。

ウマの細菌感染症の診断と治療



本日のプログラム

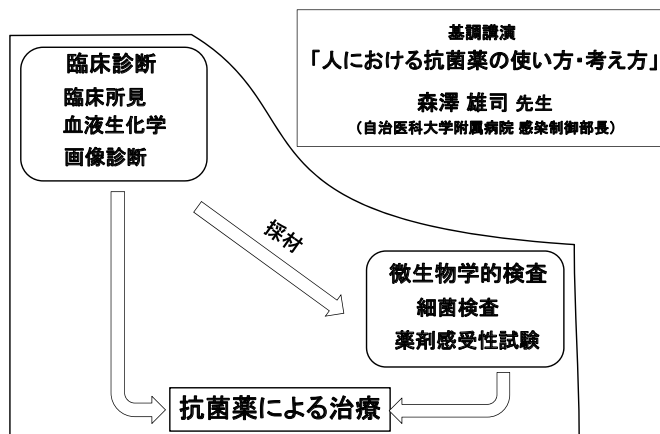


図 2

本日のご講演では、まず「人における抗菌薬の使い方・考え方」としまして、自治医科大学の森澤先生に基調講演をお願いしております。そして、馬における抗菌薬に関する情報を5人のパネリストをお願いしております（図2）。

プログラムとしては、木下先生からは「ウマの細菌感染症の主な原因菌と薬剤感受性」、黒田先生からは「JRAにおける競走馬の抗菌薬療法について」、石原先生から「米国におけるウマの抗菌薬療法の実際」、井上先生からは「生産地におけるウマの抗菌薬療法の実態と課題」というタイトルでご講演いただき、最後に「競走馬の腸内フローラと抗菌薬」について丹羽先生にご講演を賜ります。その後、森澤先生と5名のパネリストによる公開討論会を開催したいと思います（図3）。

まずは森澤先生の基調講演をお願いしたいと思います。

森澤先生のプロフィールを、非常に簡単ではありま

本日のプログラム

パネリストの発表

1. ウマの細菌感染症の主な原因菌と薬剤感受性
木下優太 先生(JRA競走馬総合研究所 栃木支所 微生物研究室)
2. JRAにおける競走馬の抗菌薬治療について
黒田泰輔 先生(JRA競走馬総合研究所 臨床医学研究室)
3. 米国におけるウマの抗菌薬療法の実際
石原章和 先生(麻布大学 獣医学部 講師) ----- 質疑
4. 生産地における抗菌薬療法の実態と課題
井上裕士 先生(井上ホースクリニック 獣医師)
5. 競走馬の腸内フローラと抗菌薬
丹羽秀和 先生(JRA競走馬総合研究所 微生物研究室) ----- 質疑

公開討論(20分)

図 3

すが、ご紹介させていただきます。

森澤雄司先生は、現在、自治医科大学付属病院感染制御部長を担当されています。ご略歴ですが、1991年に東京大学医学部医学科を卒業され、同大学の医学部附属病院等々を歴任されまして、2004年4月から自治医科大学付属病院の感染制御部長をご担当されています。そのほか、自治医科大学で感染症科長や手術部中央材料室室長補佐、総合診療内科副科長等をご兼任されています。

学会活動としては、日本環境感染症学会国際委員会委員、評議委員等々、数多くの委員をご担当されています。また、社会活動としまして、そのほんの一部を紹介させていただきますが、栃木県新型インフルエンザ対策専門委員等、こちらもまた非常に数多くのご担当をされています。森澤先生は日本の感染症の第一人者ですので、きょうの講演は非常に楽しみです。

それでは、森澤先生、よろしくお願い致します。

基調講演

人における抗菌薬の使い方・考え方

森澤雄司

Antimicrobial Drug Use for Humans:
Methods and Concepts

Yuji MORISAWA



森澤雄司（もりさわ ゆうじ）

1966 年 ニューヨーク生まれ。1991 年 東京大学医学部医学科を卒業、東京大学医学部附属病院、NTT 東日本関東病院などを経て、1997 年から東京大学医学部附属病院・感染制御部・助手、2004 年に自治医科大学附属病院・感染制御部長・准教授に就任した。2009 年から感染症科・科長を兼任する。栃木地域感染制御コンソーシアム TRIC'K 代表世話人。

【森澤】 皆さん、こんにちは。帆保先生、ご丁寧な紹介をいただきまして、どうもありがとうございました。

また、この機会をいただきました関係者の皆様にお礼を申し上げたいと思います。

私はウマの診療をしたことがないものですから、少し緊張しています。あくまでヒトのということで、お話をさせていただきます。

私がいる自治医科大学というのは、競走馬総合研究所栃木支所のそばにありまして、今日は丹羽先生からお声掛けをいただいて（ウマの学会にもかかわらず）来たわけですね。ヒトのほうの抗菌薬あるいは耐性菌の事情についてまず少しご説明をさせていただきます、皆さんのウマの診療に関してご参考になればと思うところです。

ちなみに、いまご紹介をいただきましたが、私は感染制御部長という職にあります。これは医療安全と同じようなところでして、病院の中で感染症が広がらないようにするというのが主な仕事です。これからの時期ですと、医療従事者、看護師さんなどがインフルエンザになってしまうとその病棟での業務が成り立たなくなるということがあるので、そういうことを起こさないようにするのが主な仕事です。

しかし、併せて感染症科というのを作っていただいて、そちらの科長も兼任させていただいています。今回、そういったことでお声掛けいただいたと思っています。

ヒトの診療に関しても、やはり専門分科が進んでいます。例えば肺炎という病気。これは細菌が肺炎を起こす病気ですが、一般的には呼吸器内科が診るのが普通ですし、また、腎盂腎炎、腎臓の感染症ですが、これは泌尿器科が診るのが普通ですし、胆嚢炎ですとこれは消化器内科あるいは消化器外科が診

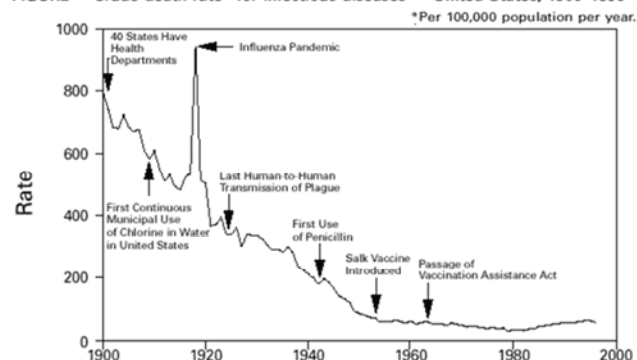
るというのが普通になっています。

ただ、そのようになりますと、これからお話しする抗菌薬の基本的な考え方を統一的に考えていただくことは難しいということがありまして、昨今は耐性菌も出てくるということもあるものですから、やはり感染症に特化した診療を総合診療的に、臓器横断的に行ったほうがいいのではないかとことがあって、最近、日本国内でも少しずつ大学病院の中に感染症科というのが置かれている状況です。

皆さん、抗菌薬にどういうイメージをお持ちでしょうか。抗菌薬さえあれば感染症は克服できると思われることが結構多いのです。これはアメリカのデータですが、アメリカは公衆衛生がかなり進んだ国なので、20 世紀に入ってから死亡診断書に死亡原因がきちんとすべて書かれており、こういった病気でどのくらいの死亡率があるかという 20 世紀の間のデータがあります（図 1）。

これを見ると、人口 10 万人あたりでどのくらいの人が感染症で死んだかという粗死亡率ですが、ものす

FIGURE Crude death rate* for infectious diseases — United States, 1900–1996



Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW.
JAMA 1999; 281: 61-6

図 1

ごい勢いで減ってきています。「これは 20 世紀に抗菌薬が開発されたからだ」とおっしゃる方がときどきいらっしゃるのですが、よく考えていただくと、もともと最初の抗菌薬、いろいろなものがありますが、フレミングがペニシリンを発見・発明したのは 1928 年でして、昔は工業化するのに時間がかかったので、ヒトに初めてペニシリンが使われたのが 1940 年ごろということになります。

しかし、その前にものすごい勢いで感染症による総死亡率が減っているのです。感染症は実は抗菌薬で克服されたのではなくて、公衆衛生的なこと、上下水道の完備、食品の管理といったところがうまくいったことによって、ざっくり言うと急性胃腸炎で死んでいたような人が死ななくなったということがまず第一です。残念ながら、いまでも発展途上国に行くと乳幼児は急性下痢症で亡くなることがあるのですが、そういうことがなくなって感染症による死亡率が減少したわけでは

ではそのあとどうなったかと言うと、ペニシリンと抗菌薬が出てきたおかげで、これもざっくりと言うと、おそらく肺炎などが治るようになったということです。それによって死亡率がさらに減少しました。

ただし、よく見ていただくと、このあと少し増えてきます。これは 1 つにはアメリカのデータベースで見ると 1980 年くらいから HIV の感染症（AIDS）が増えてきたということもありますし、また、併せて多剤耐性菌、抗菌薬が効かないようなものも出てきました。そういうこともあって、実は感染症の粗死亡率はかえって上がっているということが背景としてあります。

いま肺炎と申し上げたので、肺炎のことを中心にお話ししたいと思います。

我々が診るときには、健康なウマを診るということではなくて、大体基礎疾患がある患者さんが病院に通っておられて、その人が感染症になるということが多いのです。

この方は 76 歳の男性で、経過観察中ということでしたが、何か病気がある。1 週間前にインフルエンザになって、一旦よくなったが、また熱が出始めた。こういうときに我々はレントゲン写真を撮るわけですが、そうすると微妙にここに肺炎があると判るわけです。そこで、この方は肺炎の診療をこれからしましょうということになります（図 2）。

76 歳男性、特発性マクログロブリン血症のため経過観察されていた。約 1 週間前のインフルエンザ A から一旦は軽快する傾向であったが、受診前日になって発熱と湿性咳嗽が出現した。



肺炎

図 2

ヒトの場合はここです、単に肺炎ということだけではなくて、さらにどういう背景で生じた肺炎なのかを考えます。

まず、この人の場合はおそらく市中で起きた肺炎ということです。病院には定期的に通っておられましたが、医療行為を受けていたわけはありません。院内肺炎、病院の中で起こった肺炎、あるいは医療に関連して起こった肺炎、特に人工呼吸器管理をしていて肺炎が起きたということになると、普通の肺炎とは起こす菌が違うということがあります。こういったところを勘案し、まず病名として、単に肺炎ではなくて、市中肺炎あるいは医療関連肺炎という分け方をするということでもあります（図 3）。

特に最近では日本呼吸器学会が、市中肺炎に相対する考え方として、NHCAP（医療・介護関連肺炎）を提唱しています。最近は高齢化が進んできて、介護施設に入っておられるような方もいらっしゃるということがあつて、そういった方々だと市中肺炎とは少し違うような臨床像を呈するのではないかとということがあつて、NHCAP という概念も提唱しています。この概念を提唱している理由は、やはり起因菌が違うからなのです。つまり、起こす病気の疫学情報が違うということです。この 76 歳の男性の場合は市中肺炎ということで考えていくわけです。

さらに、これは細かくなりますが、一般的には私たちは患者さんを入院させるか、あるいは外来で診られるのか、あるいはどのくらいの重症度なのかということの判定を行います。男性の場合は 70 歳以上、女性は 75 歳以上ということを 1 つの指標とし、脱水があるか、酸素が体の中に十分に入っていない状況がないか、意識障害があるか、血圧が下がっていないかといったス

市中肺炎 community-acquired pneumonia

院内肺炎 nosocomial pneumonia, HAP, HOP
医療関連肺炎 HCAP 人工呼吸器関連肺炎 VAP

NHCAP 医療・介護関連肺炎

- ✓ 長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している（精神科病棟を含む）
- ✓ 90 日以内に病院を退院した
- ✓ 介護を必要とする（PS 3 以上）高齢者・身体障害者
- ✓ 通院により継続的に血管内治療（透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬、などによる治療）を受けている

日本呼吸器学会

図 3

コアづけをして、これが全くなければ外来で治療してもいいでしょうと判断します。1 項目もしくは 2 項目が該当するようであれば外来または入院のどちらかということになりますし、3 項目あったら入院していただいたほうがいいですし、4 項目、5 項目が合致する場合は集中治療室に入っていただいたほうがいいとなります。このような分類をまずして、どこで治療するかということを決めます（図 4）。

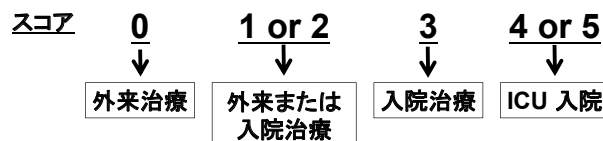
そうしないと、点滴で抗菌薬を使うのか、飲み薬で使うのかかなり大きな部分となるので、まずこの点についてを決めることが必要となります。

成人で市中肺炎を起こしたということになると、私たちは疫学的に代表的な起因菌は圧倒的に肺炎球菌と考えます。そのほかにインフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）やモラキセラ・カタラーリス（*Mcat*），あるいはマイコプラズマなどです。クラミドフィラは単独で肺炎を起こすことは少なく、混合感染であることが多いかと思います。その他はレジオネラです。このようなものを俗にビッグ 6 と言います。研修医の人にも必ず市中肺炎を診たらこの 6 つの菌を頭に置いて、そして肺炎の治療を考えましょうと申し上げます（図 5）。

ちなみに、少々余計ですが、これからインフルエンザのシーズンになってきますが、ご高齢の方を中心にインフルエンザは何が怖いかというと、そのあと肺炎を起こしてしまう可能性があることです。教科書を見ると、インフルエンザに続発する肺炎は黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）というものが起こすと書かれていますが、これは実は我々に臨床微生物学的な常

成人市中肺炎の重症度分類 (A-DROP)

- ✓ 男性 70 歳以上、女性 75 歳以上
- ✓ SUN 21 mg/dL 以上 または 脱水あり
- ✓ SpO₂ 90% 以下 (PaO₂ 60 Torr 以下)
- ✓ 意識障害あり
- ✓ 収縮期血圧 90 mm Hg 以下



日本呼吸器学会 成人市中肺炎診療ガイドライン 2007

図 4

成人市中肺炎における代表的な起因菌

- ・ 肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae*
- ・ * インフルエンザ続発性肺炎
S. pneumoniae 黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus*
- ・ インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae*
- ・ モラキセラ・カタラーリス *Moraxella catarrhalis*
- ・ マイコプラズマ・ニューモニエ *Mycoplasma pneumoniae*
- ・ クラミドフィラ・ニューモニエ *Chlamydia pneumoniae*
- ・ レジオネラ *Legionella* sp.

Big 6

図 5

識があるからこういうことを強調するわけで、本当はインフルエンザに続発する肺炎でも起因菌として多いのはむしろ肺炎球菌のほうなのです。一般に黄色ブドウ球菌というのは皮膚軟部組織の感染症を起こしたり、あるいは外科手術の部位の感染症を起こしたり、あるいはカテーテルが入っていたりする際に、そのカテーテルに沿って体の中に入ってしまった菌血症になってしまうことがあります。それでも黄色ブドウ球菌が肺炎を起こすことがあります。市中肺炎であれば、インフルエンザに続発したものと黄色ブドウ球菌も起こすことがあるので注意が必要です。そういったことでかえって強調されるということがあります。

ちなみに、あとでも出てきますが、医療関連肺炎はまた別です。特に気管内挿管をされて人工呼吸器管理をされていると、これは黄色ブドウ球菌で肺炎を起こ

喀痰の肉眼的・顕微鏡的評価法

Miller&Jonesの分類	
M1	唾液, 完全な粘性痰
M2	粘性痰の中に膿性痰が少量含まれる
P1	膿性痰で, 膿性部分が1/3 以下
P2	膿性痰で, 膿性部分が1/3~2/3
P3	膿性痰で, 膿性部分が2/3 以上

Gecklerの分類 (100倍)		
グループ	細胞数/1視野	
	扁平上皮細胞	白血球
6	<25	<25
5	<10	>25
4	10-25	>25
3	>25	>25
2	>25	10-25
1	>25	<10

図 6

すということも起きてきます。

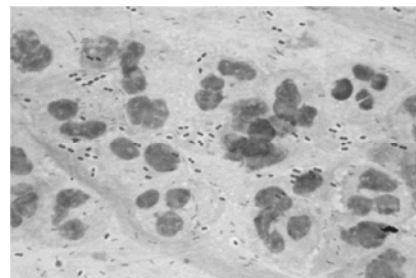
次に、ヒトでは、基本的に抗菌薬の適正使用を考える際には、必ず喀痰の検査をします。やはり患者さんにゲボツと採ってもらうものですから、いい喀痰かどうかを見分けることも、研修医の先生にきちんと身に着けていただく基本的な手技です。

Miller & Jones 分類や Geckler 分類というものがありますが、Geckler の分類でいうと、例えば喀痰を見て扁平上皮細胞がたくさんで白血球はほとんどいないと、これは唾液だということです。口の中の唾液が普通に出てきたということになります。それに対して、扁平上皮細胞が少なく白血球が多いというのは、かなり膿に近いようなものなので、これはいい喀痰が採れて、この喀痰は検査するに十分値します。そのようなことをまず評価して、その上でこの喀痰を見ていきます (図 6)。

検査として一般的に行うのはグラム染色です。グラム染色を行うと、これは白血球がちょこちょこ見えていますが、ところどころ紫色に染まった小さい丸いものが、多くの場合は2つずつセットでいます。これはグラム陽性の双球菌なので、これを見ると肺炎球菌でしょうねという当たりがつきます。そういう当たりをつけて、抗菌薬を選んでいきます (図 7)。

抗菌薬は非常にたくさん種類があります。日常診療で使うものでも、普通のペニシリンがあり、さらにアミノ系のペニシリン、ウレイド系のペニシリン、それにβラクタマーゼ阻害薬が追加されたもの、そして第一世代セフェム、第二世代セフェム、第三世代セフェムで抗緑膿菌活性がないもの、抗緑膿菌活性があるものの、第四世代セフェム、モノバクタム、カルバペネム、

Gram's stain



Sputum smear

Gram-positive diplococci

→ *Streptococcus pneumoniae*

図 7

Antibiotics: Who is who?

PCG = penicillin G	GM = gentamicin	TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole
MCIPC = cloxacillin	TOB = tobramycin	
ABPC = ampicillin	ABK = arbekacin	
PIPC = piperacillin	EM = erythromycin	CAM = clarithromycin
AMPC/CLA = amoxicillin/clavulanate		AZM = azithromycin
ABPC/SBT = ampicillin/sulbactam		
PIPC/TAZ = piperacillin/tazobactam		CPFX = ciprofloxacin
CEZ = cefazolin	CLDM = clindamycin	LVFX = levofloxacin
CMZ = cefmetazole	DOXY = doxycycline	MFLX = moxifloxacin
CCL = cefaclor	MINO = minocycline	PZFX = pazufloxacin
CTRX = ceftriaxone	CP = chloramphenicol	
CAZ = ceftazidime	VCM = vancomycin	LZD = linezolid
CFPM = cefepime	TEIC = teicoplanin	DAP = daptomycin
AZT = aztreonam	FOM = fosfomycin	MNZ = metronidazole
IPM = imipenem		
MEPM = meropenem		

図 8

アミノグリコシド、マクロライド、クリンダマイシン、テトラサイクリン系、そしてキノロン系です。いま言っただけでもかなりありますが、これらが日常的に使われています。これらを使い分けるといことをヒトの臨床では行っています (図 8)。

ただ、使い分けるといっても、同じクラスの中でこちらのほうがいい、あちらのほうがいいというのは個人の好みですが、疾患によっては多少差があったりします。どのクラスに属しているか、いま申しました第一世代セフェム、第二世代セフェム、第三世代セフェムで抗緑膿菌活性のありなし、第四世代、そのような分類の中から抗菌薬を決めていくということになります。

抗菌薬は大きく分けて2つあります。図に描きましたが、これは MIC といって、この濃度よりも高い濃度であれば菌は増殖できない、最少発育阻止濃度というものです。この MIC がこのくらいの線なのに対して、

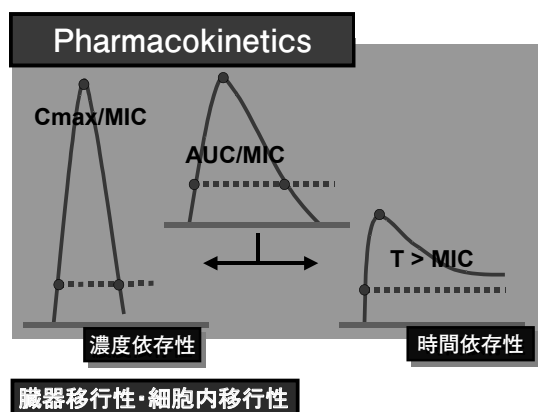


図 9

薬を投与すると普通は少しピークがあって、そのあと下がっていくという形を取るわけですが、この中で濃度依存性と時間依存性に分かれます。1つはこのMICに対してどれだけ高いところまで濃度が行くかということで効きが決まる濃度依存性というものです。もう1つは、このMICよりも高いところの濃度にどれだけの時間いられるかということで決まる、時間依存性という抗菌薬があります(図9)。

少々余計ですが、さらにその薬によってはその臓器に行くか行かないか、あるいは菌によっては細胞内寄生するものもあるので、細胞の中に入っていくかどうか、こういったことでも分けています。

もう1度まとめると、時間依存性というのは、ペニシリンやセフェム、カルバペネムといったものは、ほとんどの場合は血中半減期が短いので、1日数回投与、3回とか4回の投与ということになります。

一方、キノロン系とかアミノグリコシド系といったものは濃度が高くなるということで効くので、1日1回投与でもいいと。ただ、繰り返し投与すると今度は副作用の問題が出てくるので、どのくらいの量を使うかということを見ていくことになります(図10)。

以上を踏まえて、呼吸器学会のガイドラインでは、ペニシリン系にマクロライドを被せてもいいかもしれない。キノロンを使うのがいいかもしれない。あるいはセフトリアクソンという第三代セフェム、あるいはレボフロキサシンを使ってもいいかもしれないということを言っています(図11)。

キノロンはマイコプラズマなどもやっつけてくれるのですが、βラクタム系は基本的にマイコプラズマを

抗菌薬の時間依存性 vs. 濃度依存性

時間依存性

有効血中濃度 time above MIC を
長時間にわたり維持すべき薬剤

ペニシリンやセフェム・カルバペネムなどのβラクタム系
薬剤の血中半減期が1-2時間程度と短い場合、
投与間隔が問題で1日3-6回の投与が必要。

濃度依存性

最高血中濃度を可及的高くする
ことで有効となる薬剤

キノロン系、アミノグリコシド系

図 10

成人市中肺炎に対するエンピリックセラピー

例 1. AMPC/CLA 500/125 mg PO qid

+/- CAM 200 mg PO bid
AZM-ER 2 g PO once
MINO 100 mg PO bid

例 2. LVFX 500 mg PO qd

例 3. MFLX 400 mg PO qd

例 4. CTRX 2 g IV q24 h (+/- AZM 500 mg IV q24 h)

例 5. LVFX 500 mg IV q24 h

Modified from

日本呼吸器学会 成人市中肺炎診療ガイドライン 2007

図 11

やっつけないので、それに関してはマクロライドを足しましょうということになります。

重症例に関しては、日本の呼吸器学会は我々と少し考え方が違って、かなり使いすぎなのではないかと思っています。1群で第四世代とグリンドマイシンあるいはカルバペネムというような薬を使い、2群でマクロライド系、あるいはキノロン、あるいはテトラサイクリン系を使い、これを併用しようというような、かなり過剰な感じになっています。重症例であればこのくらい使ったほうがいいですよというのが日本の呼吸器学会では推奨ということになります(図12)。

話を進める前に、先ほど申しました医療関連肺炎の話をしたいと思います。

このように、私たちが医療を行っているとき、中心静脈カテーテルのように肩のところから心臓のところまで管が入っていると、気管内挿管しているということは日常的にあるものですから、こういったところか

成人市中肺炎に対するエンピリックセラピー

重症例の場合

1 群 + 2 群 による併用療法

- 1 群 CFPM 2 g IV q12 h + CLDM 600 mg IV q8 h
CTR 2 g IV q24 h + CLDM 600 mg IV q8 h
MEPM 1 g IV q 8h
- 2 群 EM 500 mg IV q8 h
MINO 100 mg IV q12 h
PZFX 500 mg IV q12 h



Modified from

日本呼吸器学会 成人市中肺炎診療ガイドライン 2007

図 12

ら菌が入ってしまうことが起こります。

このような人工呼吸器関連肺炎となると、早期かつ多剤耐性のリスクがない場合では、市中肺炎を起こしてもいいようなグループとそれに追加して大腸菌みたいなものを考えます。そしてさらに期間が長くなってくると緑膿菌やアシネトバクターのような多剤耐性菌のリスクも考えて治療します (図 13)。

これはアメリカの呼吸器学会のガイドラインですが、これもやはり強烈で、かなりの種類の抗菌薬を併用して使いましょうとなっており、量も非常に多いです。

私たちの領域では一般的に、特に重症例であれば最初は empiric に強めにガンと行って抗菌薬を外さないようにしましょう、ただし、事前に細菌検体、培養検体を採って置いて、起病菌がわかったらそれにターゲットを絞った治療に変えましょうというのが基本的な考え方です。これを de-escalation と言います (図 14)。

MIC はご説明するまでもないかもしれませんが、どのくらいの濃度まで菌が増えるかということを見て、この MIC がいくつかということになります。こちらもあとでお話があるようですが、MIC が高いか低いだけではちょっと判断ができません。薬によって体の中で達成される濃度というのは違いがありますので。しかし、菌と抗菌薬でこれよりも低い MIC であれば S、これよりも高い MIC であれば R というようなブレイクポイント、判断基準を決めることで感受性あり、感受性なしというような形にするのが普通です。

例えば自治医大で患者さんから肺炎球菌が出てきた場合、幸いなことに自治医大ではペニシリン G が 100% 効きます。ですから肺炎球菌だというのが確定で

VAP の原因菌

早期型かつ多剤耐性菌のリスクがない場合

市中肺炎起病菌グループ

肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae*
インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae*
メチシリン感受性ブドウ球菌 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

グラム陰性桿菌

大腸菌 *Escherichia coli*、肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae*、
エンテロバクター属 *Enterobacter species*、プロテウス属 *Proteus species*、
セラチア属 *Serratia marcescens* など

晩期型または多剤耐性菌のリスクを認める場合

早期型の原因菌に加えて

緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa*

アシネトバクター属 *Acinetobacter species*

* 医療関連感染症の原因菌として “SPACE”、ESBL 産生菌、MRSA

(レジオネラ・ニューモフィラ

Legionella pneumophila)

図 13

医療関連肺炎に対する経験的初期治療

抗緑膿菌活性セファロスポリン

・セフェピム 8~12 時間毎に 1~2 g
・セフトジウム 8 時間毎に 2 g

カルバペネム

・イミベネム 6 時間毎に 500 mg
・メロベネム 8 時間毎に 1 g

β-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害薬

・ピペラシリン/タゾバクタム 6 時間毎に 3.375 g

抗緑膿菌活性フルオロキノロン

・レボフロキサシン 24 時間毎に 750 mg
・シプロフロキサシン 8 時間毎に 400 mg

アミノグリコシド系

・ゲンタマイシン 24 時間毎に 7 mg/kg
・トブラマイシン 24 時間毎に 7 mg/kg
・アミカシン 24 時間毎に 20 mg/kg

ORSAI に対応

・バンコマイシン 12 時間毎に 15 mg/kg
・リネゾリド 12 時間毎に 600 mg



ATS/IDSA Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416

図 14

きれば、ペニシリン G で治療することができる。第四世代も第三世代も大丈夫ということです (図 15)。

わが国の特殊事情なのですが、マクロライドに関しては日本では人間に対する治療が非常に多くあり、特に慢性副鼻腔炎に対して長期投与することがあるため、世界の中ではかなり特殊で、日本だけマクロライドが肺炎球菌に効かないという状況ができています。海外では逆に肺炎球菌にマクロライドが効くので、肺炎の第一選択はマクロライドというようにできるのですが、わが国では肺炎球菌には効かないということがあり、先ほど示したようなちょっと複雑な選択肢で考えざるを得ないということがあります。

ちなみに、MIC によって抗菌薬を決めるというのは非常に例外的で、肺炎球菌で髄膜炎を起こしたとなると、さすがに脳脊髄液の中に抗菌薬はなかなか行かないものですから、こちらについては MIC が低ければ

Antibiogram, Jichi Medical University Hospital, Jan. – Jun., 2015

<u>Susceptibility (%)</u>	PCG	CTRX	IPM	EM	TC	CP	VCM	TMP/SMX	LVFX
<i>S. pneumoniae</i> (106)	100	100	99	13	18	79	100	80	97

Pneumococcal meningitis

PCG MIC <0.1 µg/mL	PCG 4 MU IV q4 h or ABPC 2 g IV q4 h CTRX 2 g IV q12 h or CP 1 g IV q6 h
PCG MIC 0.1-1 µg/mL	CTRX 2 g IV q12 h or CTX 2 g IV q4-6 h CFPM 2 g IV q8 h or MEPM 2 g IV q8 h
PCG MIC 2 or more µg/mL	VCM 15 mg/Kg IV q8 h + (CTRX or CTX) (MFLX 400 mg IV q24 h (+/- RFP 600 mg PO qd))
CTRX MIC 1 or more µg/mL	

図 15

ニシリン G を使用してもいいかもしれません。しかし、ある程度高くなると心もとないので第三世代のセフェムにしましょう。そのように、MIC によって治療方針が決まっているものも若干例外としてありますが、これはあくまでも例外です。

そろそろまとめたいと思います。

基本的には臨床診断を、患者背景、基礎疾患も併せて、ざっくりと反映ということではなく、こういったことで生じた市中肺炎とか、そのようなところまで詰めると起因菌が推定できるので、この段階で empiric therapy を行います。ヒトの場合は、学会で推奨しているガイドラインなどで、この empiric therapy のレジメンが書かれているというのが普通です。しかし、それによって検査結果がわかってくるので、治療している間に検査結果がわかれば、それに標的を定める de-escalation を行います (図 16)。場合によっては起因菌がわかるのを待つ場合もあります。これはちょっと例外ですが、いくつかあります。

さらに、治療していると治療効果を判定していかなければいけないですし、血中濃度を薬によっては測ることもあります。副作用の問題もありますし、ウマでも問題になると伺っていますが、抗菌薬に関連した消化管感染症、特にヒトでは *Clostridium difficile* ですが、このようなものも問題になってきます。

余談ですが、菌というのは、我々はすぐに下等な生き物だというように思いがちなのですが、決してそういうわけではなくて、彼らは 20 分や 30 分経つと細胞分裂するので、そうすると実は次の世代にもう行ってしまうのです。しかも、そのときに突然変異を我々よりも 1,000 ~ 10,000 倍くらい起こしやすく、環

感染症診療の基本的な流れ

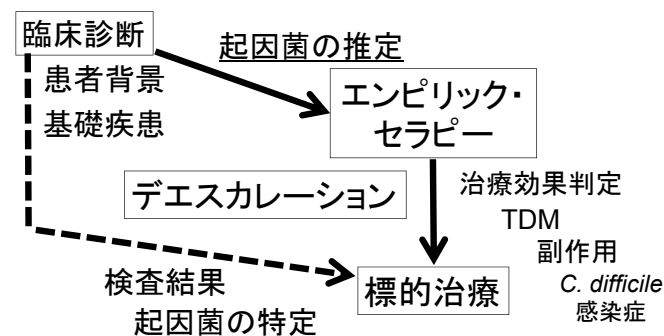


図 16

境適応能力が非常に高いです。

私たちが突然変異で感染症に強くなるというのは非常に例外的にいくつかあります。例えば鎌状赤血球症というヘモグロビン異常症がマラリアにかかりにくいとか、そういったものがわずかにあります。しかし、ヒトは 30 年かけても違いを起こしにくいですが、菌は 30 分でどんどん読み違いを起こしてしまうことがあり、耐性菌を作りやすいということがあります。また、耐性菌の耐性機構をプラスミドやトランスポゾンという形でほかの菌にあげることもできるので、耐性はどんどん広がる傾向があります。

そして、体の中というのは決して無菌状態にはならないので、体の中に少し耐性菌がいたという状況で間違えて抗菌薬を使ってしまう。わかりやすく言うと、風邪をひいてウイルス性感染症なのに抗菌薬を使ってしまうと、常在細菌が減ってしまうので、体に耐性菌が付きやすくなる。ですから、やはり適正に抗菌薬を使っていただかないと、こういった耐性菌の問題が出てきてしまうということをお考えいただきたいです。

本当に最後のまとめですが、抗菌薬というのはテクノロジーだと思います。そのテクノロジーはどのような考え方、コンセプトで使うかということが大事だと思っています。もちろん世の中を進める上で“ハイテク・ハイコンセプト”非常に優れた技術をすごく頭を使って使いこなすことが最も望ましいことだと思いますが、ともするとテクノロジーに頼ってしまい、ヒトで言うと、例えばこの肺炎でどういう菌が多いからという、いま申し上げたことを考えるよりも、CRP が高いから重症かもしれないと言った具合にバイオマーカーで評価してしまい、とりあえず重症だからカルバ

ペネムにしておこうとか、軽いから第一世代セフェムにしておこうと…。そういったテクノロジーに引っ張られてしまうということがよくあるところです。

やはりそれは我々としては避けたいところで、医療費の問題というのはかなりシビアなので、安い医療をどのように賢く使いこなすかという、いわゆる“ローテク・ハイコンセプト”ということを考えていかなければいけないというのが私たちに求められているところです（図 17）。

そうなってくると、最初に申しましたように、抗菌薬を各診療科が「縦割りで使っているのではなくて、横向きに使うことが必要である」ということが言われてくる訳です。感染症科があるところでは感染症科が中心的な役割を果たしますが、そうではないところでも、病院全体で抗菌薬の stewardship と言いまして、例えば届け出制とか、マニュアルの整備とか、そのようなことで抗菌薬をきちんと使うことが必要になります。

抗菌薬を使うとどうしても耐性菌が出てきます。これは WHO が最近よく言っているのですが、ヒトだけとかウマだけとか家畜だけとかそういうのではなくて、やはり抗菌薬全体でどのように使うかと。“One Health”という考え方で、抗菌薬をどのように社会全体でうまく使っていくかということが、今後耐性菌を広げないためにとても大事だということです。その点をよくお考えいただき、参考になれば幸いです。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

【帆保】 森澤先生、大変有益なご講演を賜りありがとうございました。

ここで、ご質問がありましたらお受けしたいと思います。

ローテク技術 — 賢い使い方
Low-Tech — High-Concept

Antimicrobial Stewardship Program

図 17

【質問】 わかりやすい講演をありがとうございました。

抗生物質の種類の体内動態のことで聞きたいことがあるのですが、抗生物質の種類の分布量によってその薬が体のどこに届くかというのはわかるのですが、組織への移行性の違いというのは抗生物質の種類によって何で決まるのか、知りたいと思っています。

【森澤】 ありがとうございます。

科学的なところまではきちんとご説明できませんが、臨床的にはいくつかありまして、その化学物質の構造によってその細胞から排出されるメカニズムや、体から排出されるメカニズムが違うということがあるようです。

あるいは、例えばいちばん有名なのは血液脳関門（Blood-brain Barrier）ですが、中枢神経では異物が入らないように血管系がかなりタイトに作られていますので、この部分を越える抗菌薬と越えない抗菌薬というのは臨床的に知られていて、また、研究でもそちらに移行するかどうかというのは見られています。

ペニシリン系、あるいは第三世代、第四世代のセフェムは血液脳関門を越えるということは知られていますが、第一世代セフェムは全く越えないということがわかっています。例えば髄膜炎を起こしたときにセファゾリンという第一世代セフェムが効くような菌が髄膜炎を起こしていたとしても第一世代セフェムは使えないということになります。

あと、細かいところですが、ダプトマイシンという薬が肺のほうに移行しないとか、バンコマイシンというのは面白くて、点滴すると腸の中に移行しないのですが、飲んでもらうと腸からは吸収されない。そのような薬ごとの特性がありまして、おそらくその辺は化学構造によるものだと思いますが、すみません、ちょっと理由のほうは説明できません。ただ、臨床的にはそういうことで我々は使い分けています。

【質問】 わかりました。ありがとうございます。

【帆保】 私から1点、抗菌薬をやめるタイミングを簡単にご説明いただければと思います。

【森澤】 ありがとうございます。

やめるタイミングというのは実は研究が非常に少なく、はっきり言うと、割といい加減です。

局所の感染症で、そこだけ治せばいいというようなものであれば、おそらくそこを判断して、よくなって48～72時間で終了ということによろしいかと思い

ます。

ただ、ヒトの臨床では、そこで大事なのは血液培養を採ってそれが陽性になっているかいないかというところで、血液培養が陽性になっていると、局所の治療だけをしても、ほかにいるかもしれないということがあるものですから、やはり治療期間は10日くらいになることが多くなります。

さらに菌の種類によっても決まってきました、中心静脈カテーテルに関連した感染では黄色ブドウ球菌やカンジダですね。この2つが感染症を起こしている場合には、血液培養が陰性になるのを連日採って確認をして、陰性になってから最低2週間というようなやり方をしないと再発することがわかっています。

そのようにはっきりわかっている菌の位置づけといえますか、治療期間を増やすというのは例外的で、わりといい加減です。たぶん血液培養陽性であれば10日から2週間くらいで、そうでなければ局所の様子を見ながら、治まって48～72時間というくらいの感覚だと思います。

【帆保】ありがとうございました。

学会から森澤先生に感謝状がありますので、代読させていただきます。(省略)



——拍手——

【森澤】大変ありがとうございます。

【帆保】森澤先生には後ほど公開討論にも加わっていただく予定ですので、そのときにご質問していただければと思います。

パネリストによる発表 1

ウマの細菌感染症の主な原因菌と 薬剤感受性

木下優太

Bacterial Infections in Horses: Main Causative
Bacteria and its Antimicrobial Susceptibility

Yuta KINOSHITA



木下優太 (きのした ゆうた)

1984年生まれ。2009年帯広畜産大学畜産学部獣医学科を卒業し、同年JRA美浦トレーニング・センター競走馬診療所に勤務する。2011年以降、競走馬総合研究所において、競走馬の細菌感染症に関する研究に従事し、2016年山口大学大学院連合獣医学研究科にて博士(獣医学)の学位を取得。

【帆保】まず「ウマの細菌感染症の主な原因菌と薬剤感受性」ということで、JRA競走馬総合研究所栃木支所の木下先生、お願い致します。

【木下】JRA競走馬総合研究所栃木支所の木下と申します。よろしくお願いします。

栃木支所では、主にトレーニングセンターからの依頼により病性鑑定を行っています。そこで今回はその病勢鑑定の結果と、国内外の報告を踏まえ、「ウマの細菌感染症の主な原因菌と薬剤感受性」について考察していきたいと考えています。

ウマには様々な感染症が起こりますが、本日は我々が扱うことの多い競走用馬のなかで、特に競走能力等に与える影響が多い眼疾患と呼吸器疾患について説明させていただきます。

まず感染性の眼疾患から説明します。我々は、2009～2015年の間に55頭71検体の感染性眼疾患の病性鑑定を行いました。そのうち、細菌だけが分離されたもの

のが34検体、真菌だけが分離されたものが4検体、細菌と真菌共に分離されたのが9検体で、その他からは何も分離されませんでした。

スライドは細菌が分離された34検体と9検体の菌株を示したのですが、このように84株の細菌が重複なく採れており、その内訳は *Staphylococcus* 属が35.7%、*Streptococcus* 属が15.5%、*Pseudomonas* 属が8.3%で、この主要な3つで全体の6割程度を占めていました(図1)。

この結果を国内と国外の報告と比べてみましても、それぞれの報告で分離される頻度には多少の差はありますが、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Pseudomonas* 属の3つが全体の50～70%を占めていて、我々の病性鑑定の結果と概ね一致しています。

これは病性鑑定での分離菌数で、青がその平均値、赤が中央値です(図2)。縦軸は指数で表していますので、○で囲んだこのいちばん上は 1.0×10^7 CFU/スワブの細菌が分離されたことを示しています。

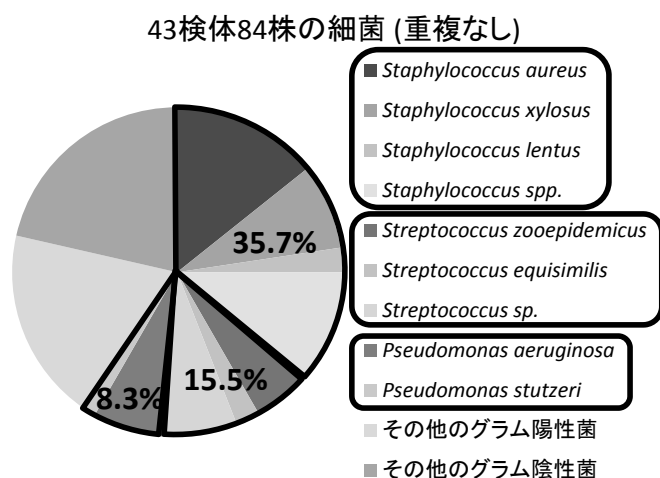


図 1

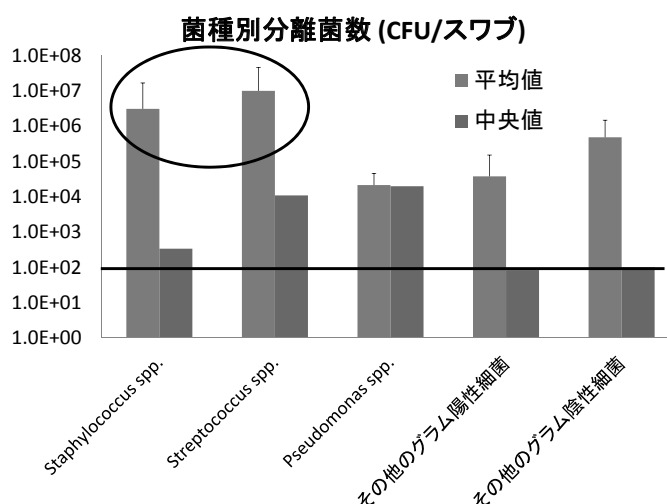


図 2

眼疾患分離細菌 (1997-2015年) の
各抗菌薬に対する感受性率 (%)

	CET	CP	OFX	TOB	GM	EM	CL
1997-2005	45 (n=20)	50 (n=14)	100 (n=5)	89 (n=9)	75 (n=20)	43 (n=14)	43 (n=14)
2006-2010	46 (n=13)	56 (n=16)	56 (n=16)	44 (n=16)	40 (n=15)	31 (n=16)	50 (n=16)
2011-2015	50 (n=44)	66 (n=44)	55 (n=44)	52 (n=44)	52 (n=44)	67 (n=3)	39 (n=38)
ALL isolates (1997-2015)	48 (n=77)	61 (n=74)	58 (n=65)	55 (n=69)	56 (n=79)	39 (n=33)	43 (n=68)

CET: セファロチン, CP: クロラムフェニコール, OFX: オフロキサシン, TOB: トブラシン, GM: ゲンタマイシン, EM: エリスロマイシン, CL: コリスチン

図 3

平均値で見ると *Staphylococcus* と *Streptococcus* 属がほかの細菌に比べて 10 ～ 100 倍程度多い菌数が分離されています。また、中央値で見ても、*Staphylococcus* 属と *Streptococcus* 属、*Pseudomonas* 属がほかの細菌に比べて 10 ～ 100 倍程度多い分離菌数となりました。

このように分離頻度や分離菌数という面でも、成馬から採れる感染性の眼疾患においては、この *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Pseudomonas* 属が主な分離菌であるということがわかります。

こちらは、1997 年から 2015 年の分離株のそれぞれの抗菌薬に対して感受性であった割合です (図 3)。青で囲ってある部分が全体の頻度を表しています。約 5 年ごとに分けて見ていきますと、例えば第一世代セフェムであるセファロチンについては、2005 年以前は 45% が感受性で、2006 ～ 2010 年が 46%、2011 ～ 2015 年が 50% と、感受性であった割合はほぼ変わっていないように見受けられます。

一方で、点眼薬としてよく使われる、ニューキノロン系であるオフロキサシンについては、n が少ないという点は考慮すべきとは思いますが、2006 年以降、感受性の割合が低下していることがわかります。また、アミノグリコシドも、2005 年以前が 75% や 89% であったものが、それ以降は 50% 程度まで低下していることもわかります。

もう少し詳細に見ていきます。こちらは *Staphylococcus* 属を感受性の違いによって 3 つに大きく分けたものですが、上から MRSA、中段が黄色ブドウ球菌ではないメチシリン耐性の *Staphylococcus* 属、

薬剤感受性 (%)

	CET	CP	OFX	TOB	GM	EM	CL
MRSA	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=5	n=8
感受性	13	88	0	0	0	0	0
中間	0	0	0	0	0	0	0
耐性	88	13	100	100	100	100	100
MRCNS	n=4	n=3	n=3	n=4	n=4	n=1	n=2
感受性	0	67	100	75	75	100	0
中間	0	0	0	0	0	0	0
耐性	100	33	0	25	25	0	100
<i>Staphylococcus</i> spp.	n=12	n=12	n=10	n=10	n=12	n=7	n=12
感受性	92	83	90	80	75	71	25
中間	8	0	0	0	8	0	8
耐性	0	17	10	20	17	29	67

CET: セファロチン, CP: クロラムフェニコール, OFX: オフロキサシン, TOB: トブラシン, GM: ゲンタマイシン, EM: エリスロマイシン, CL: コリスチン

図 4

いちばん下がメチシリン感受性の *Staphylococcus* です (図 4)。

MRSA は、2009 年以降に我々の施設で分離されるようになっており、近年注目している細菌です。我々の施設で分離された MRSA はクロラムフェニコールに対しては多くの株が感受性でしたが、その他の抗菌薬についてはほぼすべてが耐性でした。MRCNS は、第一世代セフェムであるセファロチンに対しては耐性でしたが、ほかの抗菌薬については概ね感受性でした。メチシリン感受性の *Staphylococcus* 属はほぼ、どの抗菌薬にも感受性を保っていました。

こちらが *Streptococcus* 属と *Pseudomonas* 属菌の感受性であった割合です (図 5)。*Streptococcus* 属菌は第一世代セフェムのセファロチンやクロラムフェニコール、マクロライドのエリスロマイシンに対しては多くの株が感受性でしたが、ニューキノロンであるオフロキサシンに関しては感受性であった株と中間であった株が約半々ずつで、さらにその内訳を見ていくと、2009 年以前はすべてが感受性でしたが、それ以降は 6 株中 1 株が感受性で 5 株は中間と、感受性であった株の割合が減少していました。また、ゲンタマイシンについても、2005 年以前は感受性と中間が 2 株ずつでしたが、それ以降はすべてが耐性株でした。

Pseudomonas 属菌については、アミノグリコシドに対して多くの株が感受性でした。また、ニューキノロンも感受性の株が多かったのですが、昨年からニューキノロン耐性の *Pseudomonas* 属菌が眼の症例から分離されるようになりました。

薬剤感受性 (%)

	CET	CP	OFX	TOB	GM	EM	CL
<i>Streptococcus</i> spp. n=12	n=11	n=9	n=9	n=12	n=5	n=11	
感受性	92	91	44	11	17	100	0
中間	0	9	56	0	17	0	0
耐性	8	0	0	89	67	0	100
<i>Pseudomonas</i> spp. n=14	n=16	n=12	n=12	n=15	n=9	n=15	
感受性	7	6	75	92	94	0	87
中間	0	0	0	0	0	0	7
耐性	93	94	25	8	6	100	7

CET: セファロチン, CP: クロラムフェニコール, OFX: オフロキサシン, TOB: トブラシン, GM: ゲンタマイシン, EM: エリスロマイシン, CL: コリスチン

図 5

眼疾患のまとめ

主要3属で50～70%

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Pseudomonas spp.

セフェム系

ニューキノロン系

アミノグリコシド系

クロラムフェニコール

マクロライド系

← 感受性株が多い

← 感受性株が少ない、あるいは近年感受性率が低下

細菌同定・薬剤感受性が重要

図 6

では、細菌による感染性の眼疾患のまとめです (図 6)。

Staphylococcus 属, *Streptococcus* 属, *Pseudomonas* 属がウマの感染性の眼疾患の主な原因菌となり、この3属で全体の50～70%を占めています。

抗菌薬については、*Staphylococcus* 属はセフェム系やニューキノロンに多くの株が感受性でした。*Streptococcus* 属はセフェムやクロラムフェニコール、マクロライド、*Pseudomonas* 属はアミノグリコシドが多くの株で感受性でした。しかし、近年ではMRSAのような多くの抗菌薬に対する耐性を持つ株が分離されるようになり、クロラムフェニコールは感受性でしたが、ほかの抗菌薬には多くが耐性でした。また、ニュー

呼吸器感染症

Streptococcus equi subsp. *zooepidemicus*
有症状馬全頭から分離



Streptococcus equi subsp. *zooepidemicus* 有症状馬全頭から分離

引用: <http://www.tomica1970.com/tomica/alacarte/alacartebrn/2012/0426.html>
<http://www.horses-and-horse-information.com/articles/0196stran.shtml>

図 7

キノロンへの感受性を低下させた *Streptococcus* や、ニューキノロン耐性の *Pseudomonas*、また、アミノグリコシド耐性の *Streptococcus* などが近年分離されています。

また、先ほどはお話ししていませんが、*Acinetobacter* や *Stenotrophomonas maltophilia* といった多くの抗菌薬に対して耐性である分離株も分離されていますので、基本的には先ほど言った主要な3つを念頭に置きながら、ほかの菌も考慮しつつ、実際には細菌同定と薬剤感受性をその都度行っていくのがいちばん望ましいと考えられます。

次に呼吸器感染症に移ります。

こちらのスライドは、ウマを輸送させると熱が出る、というウマ関係者にとっては非常にポピュラーなテーマを扱った論文のポイントを図で示したものです。この論文では有意義な報告がされています (図 7)。それは、症状が出た全てのウマから *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* が分離されたということです。すなわち、輸送性肺炎と言われるイベントにおいては、*Streptococcus zooepidemicus* が主な原因菌になるということです。

では、実際の病性鑑定の結果を見ていきましょう。

こちらは2011年から今年までで我々が受け付けた病性鑑定の成績です (図 8)。分離株の中でいちばん多かったのは偏性嫌気性菌で、その次が *Streptococcus zooepidemicus* でした。先ほどは *Streptococcus zooepidemicus* がおそらくウマの一番の原因菌になると言いましたが、なぜ偏性嫌気性菌が多かったかという

呼吸器感染症

- ・2012年7月～2015年9月
- ・35頭44検体66株 (重複なし)
- ・BALF、TBA、胸水など

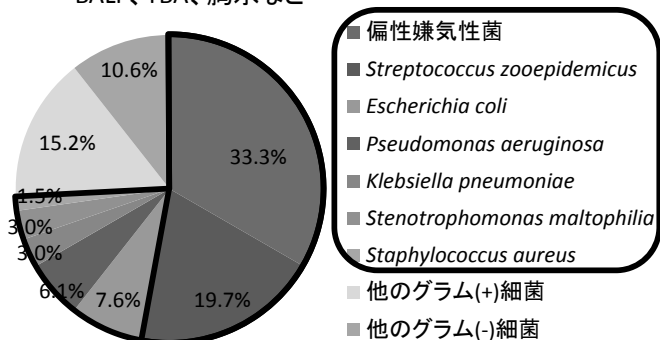
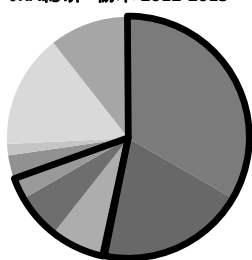


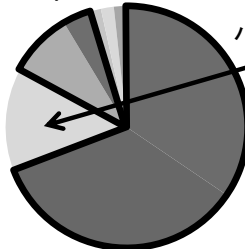
図 8

JRA総研 栃木 2012-2015



- 偏性嫌気性菌
- Streptococcus 属
- Escherichia coli
- Pseudomonas aeruginosa
- Klebsiella pneumoniae
- Stenotrophomonas maltophilia
- Staphylococcus aureus
- 他のグラム(+)細菌
- 他のグラム(-)細菌

Racklyeft et al., 2000, AVJ



Sweeney et al., 1991, JAVMA

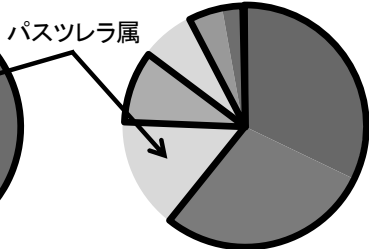


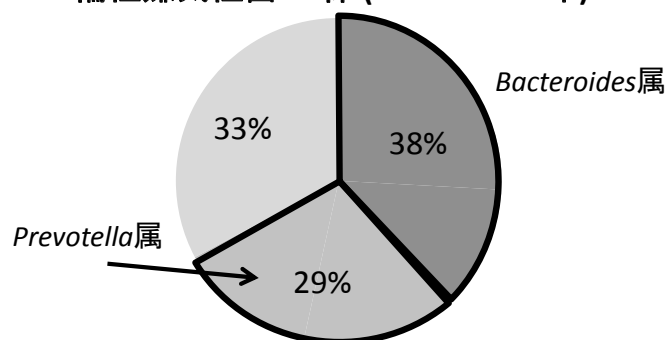
図 9

と、これらの病勢鑑定には、ある程度病態が進行したものが多く、抗菌薬の投与による菌交代現象が起きているものが含まれているからだと考えています。

また、主要な2種に加え、大腸菌や緑膿菌、*Klebsiella*などを合わせて、分離頻度としては主な7菌属で全体の75%程度を占めていました。

こちらは海外の報告と分離細菌を比較したものです(図9)。同じ菌種は同じ色で塗ってあります。我々の施設からよく分離された偏性嫌気性菌や *Streptococcus* 属は、海外の過去の報告においても、計50%以上で分離されていました。また、大腸菌や緑膿菌、*Klebsiella*

偏性嫌気性菌 58株 (2001～2010年)



**Bacteroides属 or Prevotella属菌が
93.5% (29/31) の検体から分離**

Dominant Obligate Anaerobes Revealed in Lower Respiratory
Tract Infection in Horses by 16S rRNA Gene Sequencing
Kinoshita et al. 2013, JVMS

図 10

pneumoniae も海外の報告において分離されていました。したがって、場所や年代をあまり問わずに、成馬における呼吸器疾患からはこのような細菌がよく分離されるということが示唆されます。また、我々の病性鑑定では分離されませんでした。海外ではパスツレラも分離されているようです。

さて、偏性嫌気性菌と先ほどから言っていますが、その中身は何でしょうか。こちらは過去10年間で分離された偏性嫌気性菌を詳細に同定した結果です(図10)。38%が *Bacteroides fragilis* を主とする *Bacteroides* 属で、29%は *Prevotella heparinolytica* を主とする *Prevotella* 属でした。この2つで全体の70%程度を占めていました。また、その偏性嫌気性菌が分離された31頭のうち、29頭はこの *Bacteroides* か *Prevotella* のどちらか、あるいはこれらが同時に分離されていたということから、主な偏性嫌気性菌は *Bacteroides* と *Prevotella* であると我々は考えています。

最後に、呼吸器から採れた細菌の薬剤感受性についてお話しします。

まず *Streptococcus zooepidemicus* ですが、こちらはβラクタムやニューキノロン、ST合剤、マクロライドのアジスロマイシンにはほぼすべての株が感受性でした。一方で、ゲンタマイシンにはすべてが耐性でした。テトラサイクリン系については、分離年度により5年ごとに分けると、近5年で耐性株が増加しているため、*Streptococcus zooepidemicus* に対してテトラサイクリン

薬剤感受性

菌種	抗菌薬	感受性 (%)	中間 (%)	耐性 (%)
<i>Streptococcus zooepidemicus</i> (n=66, 2000-2014)	ペニシリン	100	0	0
	セファロチン	100	0	0
	セフトリオキサシム	100	0	0
	レボフロキサシム	100	0	0
	ST合剤	100	0	0
	アジスロマイシン	98.5	0	1.5
	テトラサイクリン	39.4	30.3	30.3
	ミノサイクリン	74.2	9.1	16.7
	ゲンタマイシン	0	0	100

図 11

薬剤感受性

菌種	抗菌薬	感受性 (%)	中間 (%)	耐性 (%)
<i>Bacteroides</i> spp. (n = 25, 2001-2013)	ペニシリン	8	0	92
	セファロチン	12	0	88
	セフトリオキサシム	8	12	80
	メトロニダゾール	100	0	0
	ミノサイクリン	100	0	0
	エンロフロキサシム	16	72	12
	モキシフロキサシム	100	0	0
<i>Prevotella</i> spp. (n = 27, 2001-2014)	ペニシリン	74.1	7.4	18.5
	セファロチン	81.5	3.7	14.8
	セフトリオキサシム	88.9	7.4	3.7
	メトロニダゾール	100	0	0
	ミノサイクリン	85.2	14.8	0
	エンロフロキサシム	7.4	63	29.6
	モキシフロキサシム	96.3	3.7	0

図 12

系を使うときには、可能な限り感受性試験を行ってから投与すべきであると考えています（図 11）。

こちらは偏性嫌気性菌の結果です（図 12）。主な偏性嫌気性菌である *Bacteroides* と *Prevotella* を表していますが、この 2 つの属で最も違う点が、*Bacteroides* が β ラクタマーゼを産生するために β ラクタム系に耐性であるということです。一方で一致するのは、メトロニダゾールに対してはすべてが感受性であったということです。ミノサイクリンについても、それぞれで感受性株が多く分離されています。

しかし、ミノサイクリンについては実際の症例馬の予後を見ていくと興味深い関連が明らかとなっています。

こちらのグラフの縦軸は頭数で、横軸は分離された偏性嫌気性菌のミノサイクリンに対する MIC を表しています（図 13）。白棒は予後が良かったウマを、黒棒

頭数

ミノサイクリン MIC と予後

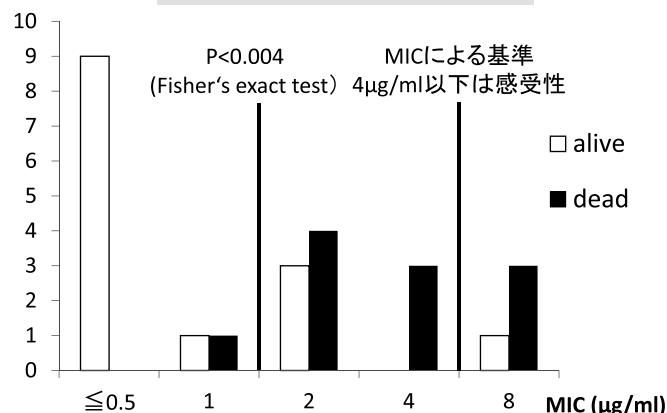


図 13

は予後が悪かったウマを示しています。分離株が感受性かどうかという判断は、CLSI で決められている基準が $4 \mu\text{g/ml}$ 以下かどうかということで、この紫の線より左側にあるものはすべて薬剤感受性の上では感受性というように判断します。しかし、実際には黒棒で示しているように、予後不良であったウマも含まれています。

このことは、臨床的なブレイクポイントと MIC による感受性かどうかの基準に差異があることを表しています。では実際にどの程度の MIC によって予後に違いが出てくるのかという境目ですが、統計上は $1 \mu\text{g/ml}$ を境にして予後と臨床的なブレイクポイントとの間に非常に高い相関が認められています。したがって、薬剤感受性試験の結果からは、偏性嫌気性菌はミノサイクリンに対して非常に良い感受性を示しているように思われるのですが、感受性株であっても臨床的なブレイクポイントより低い株なのか高い株なのかはわかりませんので、臨床でミノサイクリンを使用する時には現在投与される一般的な用量や用法よりも、もう少し投与量を増加させるなどの工夫が必要かと思います。この点については、次演者の黒田先生が PK/PD 理論と合わせて考察されると伺っていますので詳細はそちらに譲ります。

大腸菌については、第三世代セファロスポリンやニューキノロンやゲンタマイシン、ホスホマイシンが多くの株で感受性となり、緑膿菌についてはレボフロキサシムとアミカシンがすべての株で感受性でした（図 14）。

薬剤感受性

菌種	抗菌薬	感受性 (%)	中間 (%)	耐性 (%)
<i>Escherichia coli</i> (n=24, 1985-2013)	セファロチン	54.2	29.2	16.7
	セフトリアキソン	100	0	0
	レボフロキサシン	95.8	0	4.2
	ST合剤	75	0	25
	テトラサイクリン	62.5	0	37.5
	ミノサイクリン	66.7	12.5	20.8
	ゲンタマイシン	91.7	4.2	4.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=29, 1993-2013)	ホスホマイシン	100	0	0
	セファロチン	0	0	100
	レボフロキサシン	100	0	0
	テトラサイクリン	0	0	100
	ミノサイクリン	0	3.4	96.6
	トブラマイシン	75.9	0.0	24.1
	アミカシン	100	0	0
	ゲンタマイシン	58.6	10.3	31.0
	クロラムフェニコール	0	0	100

図 14

以上をまとめます (図 15)。

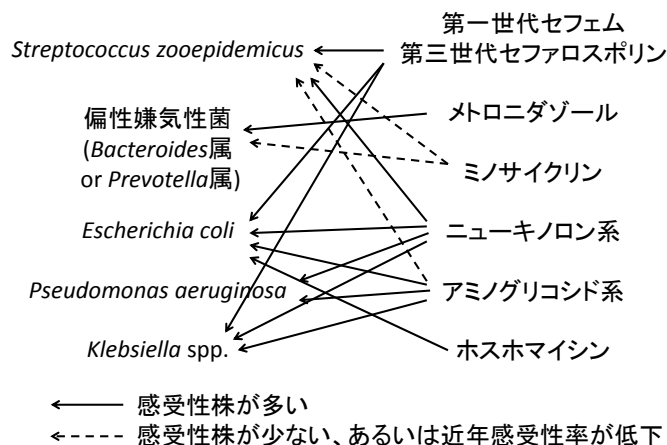
成馬における呼吸器疾患においては、主に *Streptococcus zooepidemicus* が一次感染の原因菌になると考えています。病態が不幸にも進行してしまった際には、偏性嫌気性菌、大腸菌、緑膿菌、*Klebsiella* などが分離されることがあります。

抗菌薬はここに載せていないものを含めて様々ありますが、例えば *Streptococcus zooepidemicus* であれば第一世代のセフェムやニューキノロン、ここには載せていませんが、ST 合剤やマクロライドなども感受性の株が多くありました。一方でミノサイクリンについては近年、耐性株が増えており、アミノグリコシドも我々の施設における分離株はすべてが耐性でした。

偏性嫌気性菌で、特に *Bacteroides* と *Prevotella* については、メトロニダゾールがすべての株で感受性でした。一方でミノサイクリンは臨床的なブレイクポイントと薬剤感受性の結果が異なることがあるので、使用する際には注意が必要かと思います。

大腸菌は、ヒトで問題になっているような耐性遺伝子を保有する株が幸いにもウマ医療ではほとんど分離

成馬における呼吸器疾患のまとめ



細菌同定・薬剤感受性が重要

図 15

されていないので、我々の施設ではこのように多くの株が多く、多くの抗菌薬に感受性となりました。

緑膿菌もニューキノロンやアミノグリコシドがよく感受性である株が多く分離されました。

Klebsiella は、第三世代セファロスポリンやニューキノロン、アミノグリコシドなどに対して多くの株が感受性となりました。

まとめますと、このように複雑になりますので、眼疾患と同様になってしまいましたが、その病態がどの細菌に感染しているのかを診断して、その細菌に適切な抗菌薬を選択することが重要だろとう思います。

以上です、ありがとうございました。

【帆保】木下先生、ご発表ありがとうございました。

1点のみフォローしますと、肺炎時の分離細菌で偏性嫌気性菌が最も多くなっていたのは、セファロチンで治療を実施している中で気管支肺胞洗浄液を採って検査しているというのが背景にあるかと思います。

パネリストによる発表 2

JRA における競走馬の 抗菌薬治療について

黒田泰輔

Antimicrobial Therapy for Racehorses in JRA

Taisuke KURODA



黒田泰輔（くろだ たいすけ）

1980年生まれ。2005年東京農工大学農学部獣医学科を卒業し、同年日本中央競馬会（JRA）に入会。美浦および栗東トレーニング・センター競走馬診療所勤務を経て、2014年より競走馬総合研究所臨床医学研究室勤務。現在まで、競走馬の薬物治療、感染症治療を中心に研究を行う。

【帆保】 続きまして「JRA における競走馬の抗菌薬治療について」、JRA 競走馬総合研究所の黒田先生、お願い致します。

【黒田】 JRA 総研の黒田と申します。このような機会をいただきましてありがとうございます。

それでは、よろしくお願いします。

抗菌薬の選択には、抗菌薬そのものの因子、また患者においても様々な因子がありまして、それ以外にもコストや診療体制といった複数の因子の下で、皆さんはそれぞれ適した抗菌薬治療を選ばれていると思います（図1）。

先ほど木下先生から感受性のお話をさせていただきましたので、今回は主に組織の移行性や安全性、感受性も含めまして抗菌薬の話等をさせていただきたいと思えます。対象患者におきましては、今回の発表は木下先生に続いてすべてサラブレッドの競走馬ということになります。

抗菌薬の選択

・感受性 スペクトル

・組織の移行性

・安全性 副反応

・対象患者(種,年齢,用途)

・対象疾患

・重症度

・コスト(薬品コストと人的コスト)

・診療体制(往診や入院)

・法律

・乱用の防止 ヒト医療への影響

状況により様々な抗菌薬治療が行われている

図 1

JRA ではトレーニングセンターで競走馬を集中的に飼育しており、また、JRA 所属の競走馬に対しては独自の医療補助金制度を設けており、感染症を扱う競走馬総合研究所の栃木支所という独自の機関がありますので、特に重患馬に対しては微生物学的検査に基づき、やや高価な注射薬を用いて、入院馬房や往診車などを用いて1日複数回投薬をする体制を取っております。本発表では、薬物動態の報告や臨床データを用い、このような環境である JRA において行われている競走馬の抗菌薬治療をご紹介します。

まずはβラクタム系抗菌薬です（図2）。皆様ご存じで幅広く使用されていると思います。ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系に分かれますが、カルバペネム系はヒトで重要な抗菌薬であり、近年その耐性菌は世界的に問題になっており獣医医療での使用はあまり推奨されておりません。我々が使用している3つの抗菌薬はベンジルペニシリン、セファロチン、セフ

β ラクタム系抗菌薬

作用機序	細胞壁ペプチドグリカン合成阻害
溶性	水溶性
スペクトル	グラム陽性菌に対し高い活性 近年広域性に
PK/PD	時間依存性 (TAM)
副反応	下痢症、アナフィラキシーなど
販売	動物用医薬品有 ・ 経口・静注

ベンジルペニシリン

投与量:5,000~1,0000unit/kg
筋肉内投与

投与回数:1日2回

1回薬品代:約400円

セファロチン

投与量:20mg/kg
静脈内投与

投与回数:1日2~3回

1回薬品代:約2,000円

セフトリオ

投与量:2mg/kg
筋肉内,静脈内投与

投与回数:1日1~2回

1回薬品代:約2,000円

図 2

セファロチン

ウマ分離病原菌株の感受性率(%)

	ベンジル ペニシリン	アンピシリン	セファゾリン	セファロチン	セフチオフル
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
黄色ブドウ球菌	35.9	20.5	100.0	100.0	83.3
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸菌	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0
緑膿菌	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	70.0	80.0	100.0	100.0	ND
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.0	8.7	100.0	69.6	100.0

(CLSI基準) (鹿児島大学 帆保先生、JRA 木下先生より)

図 3

チオフルになり、特に、第一世代セフェム系のセファロチンを使用しております。ペニシリンはプロカインペニシリンが多く、プロカインは競馬法により禁止薬物ですので、現役の競走馬を扱う JRA ではあまり使用しておりません。

こちらはウマから分離された病原菌 7 種のセファロチンに対する CLSI 基準による感受性を示した株の割合を示します (図 3)。連鎖球菌に対しては β ラクタムすべてで感受性でしたが、黄色ブドウ球菌となると、ペニシリン、また第三世代セフェム系のセフチオフルでも感受性の割合が減少しております。一方、JRA で使用している第一世代のセファロチンと第三世代のセフチオフルを比較すると、セフチオフルは大腸菌などにも効果が期待でき、スペクトルが広がっていることがわかります。

最少発育阻止濃度を比較してみると、グラム陽性球菌、レンサ球菌や黄色ブドウ球菌に対する MIC に関しては、50%抑える濃度 (MIC_{50})、90%抑える濃度 (MIC_{90}) はいずれもセファロチンのほうが低くなっております (図 4)。これは先ほど森澤先生が MIC だけでは比べられず、薬物動態を勘案しなければいけないということをおっしゃっていらっしゃいましたが、その比較に関しては次のスライドでご報告いたします。一応我々は第一世代のセファロチンを、スペクトルは狭いのですが、特にグラム陽性球菌では効果が高いのではないかと考えております。

我々はこのスペクトルは狭いですがグラム陽性球菌

セファロチン

ウマ分離菌 MIC (最少発育阻止濃度)

	MIC_{50} (μ g/ml)		MIC_{90} (μ g/ml)	
	セファロチン	セフチオフル	セファロチン	セフチオフル
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	0.12	0.25	0.12	0.25
黄色ブドウ球菌	0.5	1.0	1.0	4.0

(JRA木下先生より)

第1世代 セファロチン
スペクトルは狭いがグラム陽性球菌に高い効果

輸送性発熱(輸送熱)、下肢部感染症の第1選択薬

図 4

セファロチン

投与量: 20mg/kg (10g/head) 静脈内投与

投与回数: 軽度感染症 1日2回 重度感染症 1日3回以上

1回薬品代: 約2,000円

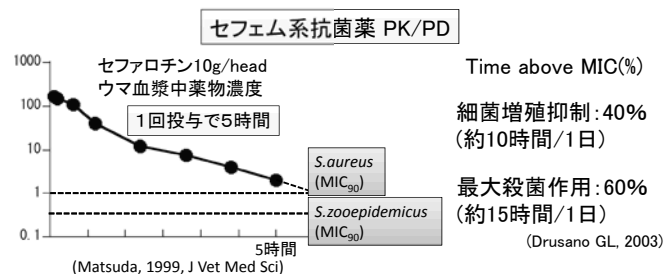


図 5

に効果が高い第一世代のセファロチンを *Streptococcus zooepidemicus* が関与している輸送性の発熱、以下輸送熱とブドウ球菌群が関与していると考えられている下肢部感染症の第一選択薬として使用しております。

セファロチンの投与量は 20 mg/kg で投与回数は軽度の感染症で 1 日 2 回、重度で 3 回以上投与しております (図 5)。セフェム系は時間依存性抗菌薬で、実験動物の報告から MIC を超えている時間 Time above MIC が 1 日の 40% を超えていると細菌の増殖抑制効果を、60% を超えると最大殺菌となり、ヒト医療では軽度感染症は 40% を、重度では 60% を当てはめて計算されていきます。これらがそのままウマに適応できるかはわかりませんが、ウマのセファロチンの薬物動態を見てみ

セファロチン・臨床データ

JRA施設内 2010～2014年

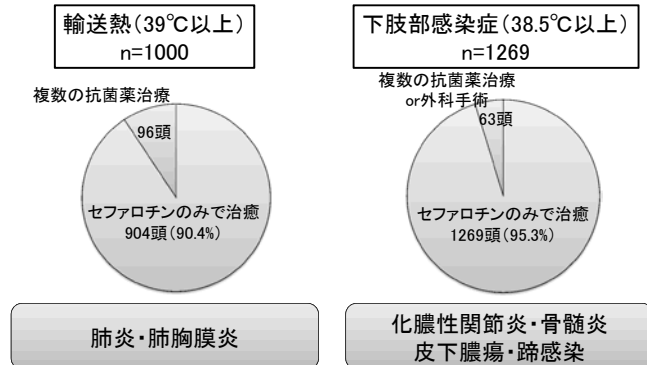


図 6

ますと、1回の投与で5時間はターゲットにしている黄色ブドウ球菌や連鎖球菌のMIC（国内のウマ分離菌）を超えておりますので、1日2回で40%，3回で60％を超えてきます。我々の使用感覚とも一致しており、この投与方法でいいのではないかと感じております。

過去5年のJRAにおける臨床データ（図6）を見ても、レンサ球菌感染が多いと考えられている、輸送熱（ここでは39℃以上としました）では90%，また、ブドウ球菌群が多く関与していると考えられている下部感染症、これも体温38.5℃以上の発熱を伴う症例にしましたが、95%の症例が抗菌薬としてはセファロチンのみで治癒しております。ペニシリンなどの他の抗菌薬との比較はできませんので、この薬の効果が有意に高いかどうかはわかりませんが、まずまずの成績かと考えております。それでは治癒できなかった症例はどのようなものかと見ますと、輸送熱ではやはり重篤な肺炎や肺胸膜炎、下部では化膿性関節炎や骨、蹄の感染などが多く認められました。

第一選択薬として使用している薬ですので、もちろん頭数も多いですので、安全性、副作用の問題は重要です。先ほどのスライドのウマたち、輸送熱と下部感染症を合わせて約2千頭の馬の副作用の発症率を見ますと、1頭重篤なアナフィラキシーで死亡しております。しかし、過去10年、すべてのセファロチン投与馬約1万6千頭を含めても、死亡に至った症例はこの1例ですので、発症率としては極めて低いと考えております。JRAでも乗用馬ではベンジルペニシリン使っ

テトラサイクリン系

作用機序	タンパク質合成阻害
溶性	脂溶性
スペクトル	広域性
PK/PD	AUC/MIC
副反応	下痢症など
販売	動物用医薬品:オキシテトラサイクリン・経口・静注

ミノサイクリン	オキシテトラサイクリン	ドキシサイクリン (ウマには静脈内投与禁忌)
投与量: 2.2mg/kg 静脈内投与	投与量: 7mg/kg 静脈内投与	投与量: 10mg/kg 経口投与
投与回数: 1日2回	投与回数: 1日2回	投与回数: 1日2回
1回薬品代: 約2,000円	1回薬品代: 約500円	1回薬品代: 約1,000円

図 7

ているのですが、重篤なショックという点ではセファロチンの方が少ないと感じております。その他、不穏、発疹も発生しておりますがそれほど多くありません。セファロチン投与後に発症した抗菌薬関連下痢症はこの2千頭では2頭のみで、いずれも輸送後発症であり、輸送も下痢症の一つのリスクファクターと考えられておりますので、抗菌薬のみによる重篤な下痢症は少ないと考えております。

以上、第一選択薬のセファロチンを説明いたしましたがここから先の抗菌薬は、主に重篤な感染症に使用している抗菌薬ですので、基本的には薬剤感受性試験に基づき選択する抗菌薬になります。もちろん、下部の感染症などで検査できない症例もありますので、盲目的な使用も全くないわけではありません。

テトラサイクリン系抗菌薬は、広域スペクトルで脂溶性の高い抗菌薬です。以下に示す3つが国内で販売されている代表的な抗菌薬となりますが、ドキシサイクリンの静脈内投与はウマでは重篤な副作用のため禁忌です。JRAではオキシテトラサイクリンも使用してはおりますが、ミノサイクリンを最も使用しております（図7）。

ミノサイクリンは広域性ではありますが、特に目立つのは偏性嫌気性菌であるバクテロイデス属をカバーする点です。偏性嫌気性菌はウマの肺炎や肺胸膜炎において病原性が強く、致死率が高いことが報告されておりますがJRAデータでもこのバクテロイデス属菌が分離される肺炎は有意に致死率が上昇し、50%の致死

ミノサイクリン

ウマ分離菌 感受性率(%)	セファロチン	ミノサイクリン	ホスホマイシン	ゲンタマイシン	アミカシン
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	100.0	85.4	66.7	39.6	4.2
黄色ブドウ球菌	100.0	94.9	87.2	28.2	53.8
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0
大腸菌	26.0	58.0	84.0	64.0	80.0
緑膿菌	0.0	10.0	22.0	48.0	94.0
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	100.0	80.0	90.0	80.0	70.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	69.6	39.1	13.0	82.6	78.3

*Bacteroides*属菌分離肺炎(肺胸膜炎)の致死率は有意に高い

JRA細菌性肺炎症例 (2002～2014年)	治療	死亡	致死率	P<0.01 Fisher Exact * test (JRA data)
<i>Bacteroides</i> 属分離	10	11	52.3%	
<i>Bacteroides</i> 属非分離	38	9	19.1%	

図 8

ミノサイクリン

テトラサイクリン系抗菌薬 PK/PD
AUC(24時間)/MIC ratio が25以上で臨床効果が期待される
(Christianson J, 2001, Clin. Infect. Dis)

ミノサイクリン濃度(ウマ)
(2.2mg/kg, 1日2回)
AUC(24時間)

29.0 ug*hr/ml

MIC(μ g/ml) ratio

0.5 = 58

1.0 = 29

2.0 = 14.5

PK/PDブレイクポイント
MIC 1 μ g/ml以下

II

臨床ブレイクポイント
MIC 1 μ g/ml以下

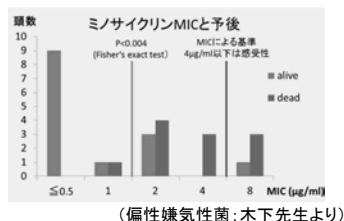


図 9

率になりますので、これらをコントロールするために我々はこのミノサイクリンを輸送熱の第二選択薬もしくは肺炎の治療薬として使用しております(図8)。

こちらは競走馬理化学研究所の永田先生の報告ですが、ウマのミノサイクリン、我々が臨床で使用している投与量の24時間、1日2回投与した場合のAUCは29になりまして、MICを見ていくと、MICがおそらくこれだと1 μ g/ml以下ではないと25を超えないので、2 μ g/ml以上というのは臨床的に効果が期待できないこととなります。このラインがPK/PDブレイクポイント(感受性と耐性の線引き)はここになってくるのかなと思います(図9)。

ミノサイクリン

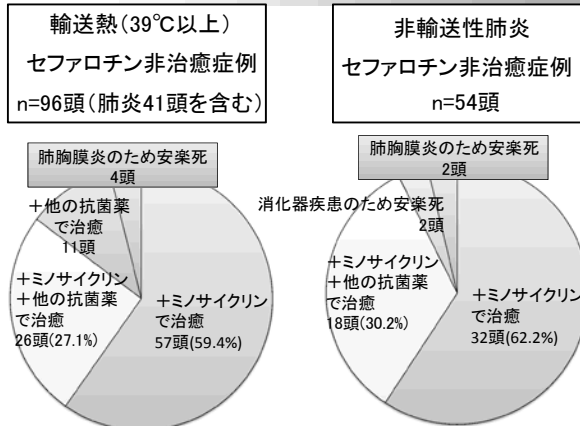


図 10

しかし、非常に興味深いことに、先ほど木下先生が発表してくださったミノサイクリンのMICと予後というところで、臨床的には1 μ g/ml以下で治療し、それ以上では治療しない症例が出てきております。CLSIの基準ではやはり4 μ g/ml以下を感受性としなさいとなっていますが、木下先生の臨床データでも、この薬物動態のデータでも、やはり1 μ g/ml以下を感受性にするべきとなります。これはヒトで使われているCLSIブレイクポイントをそのままウマに使うことはできないことを意味しております。すなわち、先ほど感受性100%と書いてあったものが、そのうちいくつかは耐性と判断しなければならない。すなわちミノサイクリンはすべての馬のバクテロイデスをコントロールできるわけではないということです。培地の上では菌を抑制できても、臨床において全く同じように効果を発揮するわけではないのです。

しかし、臨床データでは割と良い結果が出ておりまして、先ほどのセファロチンで治療できなかった輸送熱96症例のうちの6割はミノサイクリンの追加や変更により治療しております。非輸送性の肺炎を見ましても、セファロチンからミノサイクリンの流れで同様に6割は治療しております(図10)。

肺炎と診断されたウマには内視鏡を用いた気管支肺胞洗浄を実施しております。気管支肺胞洗浄は物理的な洗浄と、感受性検査の基づく抗菌薬選択に寄与し、競走馬の肺炎の治療率を高めることが報告されておりますので、肺炎と診断されたウマに関してはこの肺胞

細菌性胸膜炎



エコー所見: 胸水貯留 剖検写真: フィブリン貯留 胸水から分離された細菌

ミノサイクリン2.2mg/kg投与後サラブレッド組織濃度

部位	投与後30分	投与後3時間
肺(後葉前部)	10.7 μ g/ml	4.6 μ g/ml
胸水	0.8 μ g/ml	0.8 μ g/ml

(Nagata, 2010, Am J Vet Res)

細菌性胸膜炎に対しては偏性嫌気性菌に効果があり
かつ胸水へ移行する抗菌薬が必要

図 11

洗浄が実施され治癒は抗菌薬のみの結果とは言えませんが、これに関してもまずまずの成績かと考えております。

一方で、図 10 を注目していただくと、治癒できない症例の多くが肺胸膜炎という病態になっていることがわかります。

肺胸膜炎は肺炎と細菌性胸膜炎を併発する疾患で、こちらのエコーや剖検写真のように、胸腔に大量の胸水の貯留とフィブリンの貯留を引き起こします(図 11)。ウマにおいては肺の大半が感染によりダメージを受け、呼吸困難となる症例は少ないのですが、この胸膜炎により高熱が続き、治癒困難と診断し安楽死する症例が多くなっております。

細菌性胸膜炎からは先ほど問題にした偏性嫌気性菌が多く分離されております。偏性嫌気性菌のほとんどはミノサイクリン感受性ですが、胸膜炎では感染をコントロールできていません。

その原因として、この表はウマのミノサイクリンの組織濃度の報告ですが、ミノサイクリンは脂溶性が高いためウマの肺実質への移行性は高いものの、胸水中濃度が非常に低い傾向にあります(図 11)。

以上のことから、ミノサイクリンがバクテロイデスを抑制できない原因は、抗菌薬の移行性が乏しい部位に感染が発生しているためと考え、細菌性胸膜炎を併発する肺炎では偏性嫌気性菌に効果があり、かつ胸水に移行する抗菌薬が必要と考えました。

メトロニダゾールはかつて原虫の治療薬として使用されてきましたが、偏性嫌気性菌に効果があるという

メトロニダゾール

作用機序	DNA切断
溶性	水溶性
動態	経口で高い生体内利用率(ウマ:74%) (Steinman A, 2000, J Vet Phar Ther)
スペクトル	偏性嫌気性菌に効果
PK/PD	濃度依存性(AUC/MIC)
副反応	高用量時の食欲不振など
販売	動物用医薬品: 無 ・ 経口・静注



投与量: 15mg/kg 経口投与

投与回数: 1日2回

1回薬品代: 約1,000円

図 12

メトロニダゾール

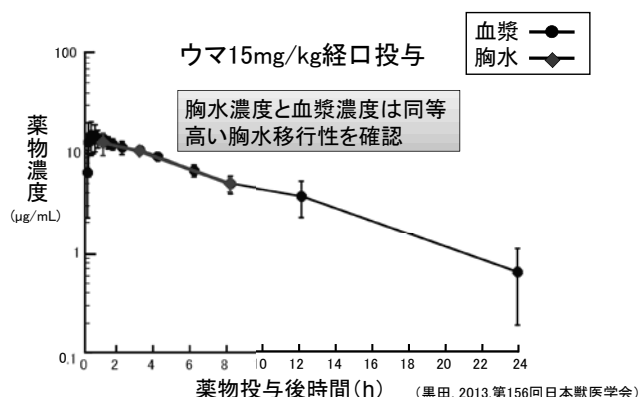


図 13

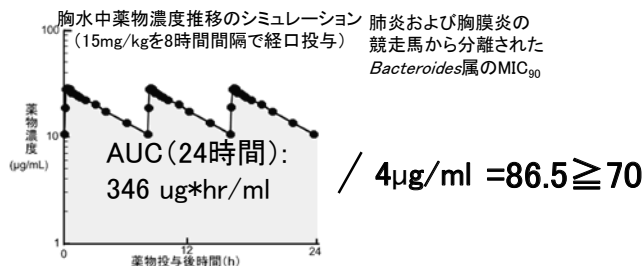
ことで、ヒトおよびウマで抗菌薬として使われています(図 12)。もともと偏性嫌気性菌感染症に対してゴールドスタンダードと呼ばれていますので、新しい話ではないですが、JRA では近年導入いたしました。経口薬と静注薬がありますが、静注薬は非常に高価だということと、ウマにおいても経口でも生体内利用率が74%と非常に高いので、経口を使用しています。

これは私の研究ですが、メトロニダゾールの胸水中濃度と血漿中濃度は同じような推移をたどりまして、非常に胸水移行性が高いことが証明されました(図 13)。

PK/PD 投与シミュレーションしますと、AUC と MIC の比が70 以上で臨床効果が得られるということなので、15 mg/kg を1日3回、8時間間隔で投与した場合

メトロニダゾール

PK/PD: AUC(24時間)/MIC ratio が70以上で臨床効果が期待される
(Sprandel K.A. 2006, Diagn Microbiol Infect Dis)



1日3回15mg/kg経口投与でウマの細菌性胸膜炎に効果が期待される

図 14

には AUC は 346 になります。先ほどの木下先生たちが調べてくれた *Bacteroides* 属の MIC₉₀ は 4 μg/ml なので、この 15 mg/kg の 1 日 3 回でいいのではないかということを使い始めています (図 14)。

また、メトロニダゾールは、偏性嫌気性菌である *Clostridium difficile* によって引き起こされる腸炎や下痢症である *Clostridium difficile* 感染症 (以下、CDI) への効果が期待されています。ヒトでも重篤な下痢症を引き起こすことで有名ですが、ウマでも非常に重篤です。海外でも報告はありますが、JRA の報告でもメトロニダゾールはウマの CDI 致死率を有意に減少させるということが報告されています。メトロニダゾールを使用しなかった症例はすべて死亡しましたが、投与した症例は半分程度治癒しております (図 15)。

これだけ使い物になりそうなメトロニダゾールなのですが、現在、食用動物では投与が残留毒性の観点から原則禁止となっています。海外ではそうではありませんが、日本ではウマも食用動物のカテゴリーに入りますので原則使用できません。しかし、出荷禁止の措置を取れば投与することは可能です。投与した場合は畜主さんに食用の出荷禁止の指示書を出していただきますようにお願いします。

続いてはホスホマイシンです。動物用医薬品として販売されて、少し高価な抗菌薬になります (図 16)。

大腸菌の肺炎などに使用しています (図 17)。また、*Pasteurella* も抑えていますので、この辺のグラム陰性菌感染症に使用しております。主に肺炎になります。

メトロニダゾール

Clostridium difficile 感染症 (CDI)

Clostridium difficile によって引き起こされる急性腸炎および下痢症

メトロニダゾールは食用動物への投与が原則禁止となっており

ウマにおいても投与後は畜主に出荷禁止の指示書を渡す必要

メトロニダゾールはウマ CDI の致死率を有意に減少

治療法	治癒	死亡	致死率
対症療法のみ	0	9	100.0%
メトロニダゾール投与	4	3	42.9%

(黒田, 2014, 第157回日本獣医学会)

P<0.05
*Fisher
Exact
test

図 15

ホスホマイシン

作用機序	細胞壁合成阻害
溶性	水溶性
スペクトル	比較的広域(グラム陽性菌、大腸菌など)
PK/PD	時間依存性 (Time above MIC)
副反応	比較的少ない
薬品	動物用医薬品有



投与量: 20mg/kg 静脈内投与

投与回数: 1日2回

1回薬品代: 約4,000円

図 16

ホスホマイシン

	セファロゲン	ミノサイクリン	ホスホマイシン	ゲンタマイシン	アミカシン
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	100.0	85.4	66.7	39.6	4.2
黄色ブドウ球菌	100.0	94.9	87.2	28.2	53.8
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0
大腸菌	26.0	58.0	84.0	64.0	80.0
緑膿菌	0.0	10.0	22.0	48.0	94.0
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	100.0	80.0	90.0	80.0	70.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	69.6	39.1	13.0	82.6	78.3

大腸菌などグラム陰性菌による肺炎に使用

図 17

アミノグリコシド系

作用機序	タンパク質合成阻害
溶性	水溶性
スペクトル	グラム陰性菌群
PK/PD	濃度依存性 (C _{max} /MIC)・PAE
副反応	比較的腸内細菌への影響が少ない・腎障害
薬品	動物用医薬品:カナマイシン,ストレプトマイシン(合剤)・静注,筋注

カナマイシン

投与量:10mg/kg
筋肉内投与
投与回数:1日1回
1回薬品代:約700円

ゲンタマイシン

投与量:6.6mg/kg
静脈内投与
投与回数:1日1回
1回薬品代:約5,000円

アミカシン

投与量:10mg/kg
静脈内投与
投与回数:1日1回
1回薬品代:約15,000円

図 18

投与量の考察については、ウマの報告が少なかったの
で、今回はできませんでした。

続いてアミノグリコシド系です(図 18)。古くから
使われているグラム陰性菌感染症で、よく使用されて
います。先ほど森澤先生がおっしゃったとおり、濃度
依存性ということで、大体1日1回でいいという抗菌
薬になります。

大体ここからセファロチン以外の抗菌薬は感受性試
験の結果を持って選択していると言ったのですが、ア
ミノグリコシドは副作用が比較的少ないと考えられて
いますので、しばしば JRA でも盲目的に使用する症例
もあります。

本会で使用している抗菌薬は主に3つになりますが、
右に行くほど薬品代が高くなります。

感受性をこの3つで比べますと、やはり金額が高く
なるにつれ感受性の率は上がるという、非常に残酷な
結果にはなっています(図 19)。セファロチン、ミノ
サイクリン、メトロニダゾール、ホスホマイシンでグ
ラム陽性球菌、偏性嫌気性菌、大腸菌をカバーしてき
ましたが、特にアミノグリコシドには緑膿菌以下のグ
ラム陰性菌の感染症に対して効果を期待しております。

現在まで主に感受性試験の結果を受けてゲンタマイ
シンをグラム陰性菌の肺炎に使用しておりました。し
かし、ゲンタマイシンは海外でも報告されていますが
本会でも緑膿菌で耐性菌が増加しております。アミカ
シンは非常に高額ですので、まだ全身投与としての実
績は少ないのですが、今後は必要になってくるかもし

アミノグリコシド系

	カナマイシン	ゲンタマイシン	アミカシン
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	0	39.6	4.2
黄色ブドウ球菌	23.1	28.2	53.8
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.0	0.0	0.0
大腸菌	46.0	64.0	80.0
緑膿菌	0	48.0	94.0
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	80.0	80.0	70.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	52.0	82.6	78.3

グラム陰性菌による感染症に使用

図 19

アミノグリコシド系

Intravenous Regional Limb Perfusion

駆血帯を用いて、下肢部に薬物を集中して投与する治療法

- ・投与量減少(コスト、副反応減少)
- ・骨、関節液、蹄などで高い濃度



投与量	関節液濃度	骨濃度	蹄底濃度
アミカシン1g	445µg/ml	ND	ND
ゲンタマイシン1g	120µg/ml	32µg/ml	26µg/ml

(Errico, 2008, Am J Vet Res; Hyde, 2013, Can Vet J; 吉原, 2010, JRA発表会)

PK/PD: C_{max} (最高濃度)/MIC ratio ≥10
(Kashuba, 1998, Agents Chem)

- ・血管の確保、駆血帯の保持時間が必要
- ・グラム陽性球菌群や偏性嫌気性菌の多くの株は耐性

図 20

れません。

こちらは、ウマで近年多く用いられている、駆血
帯を用い、下肢部に薬物を集中して投与する regional
limb perfusion です(図 20)。いくつかの抗菌薬で報告
されていますが、特に一時的に高い濃度を与えること
で効果が得られる濃度依存性抗菌薬であるアミノグリ
コシドで相性がいいということで報告が多いです。全
身投与と比較し、投与量は少なくいいので、コスト
減少、副作用のリスク減少が期待できます。アミカシ
ン、ゲンタマイシンでこのような関節液や骨での濃度
が得られ、PK/PD では最高血中濃度と MIC の比が10
倍以上と報告されていますので、十分効果が期待でき
る濃度かと思います。しかし、limitation としては回数

フルオロキノロン系

作用機序	DNA合成阻害
溶性	脂溶性
動態	経口で高い生体内利用率(ウマ:60~70%) (Haines, 2000, Can Vet J)
スペクトル	広域性
PK/PD	濃度依存性 (AUC/MIC)
副反応	下痢症,興奮,不穏など
薬品	動物用医薬品有・静注,経口

エンロフロキサシン

投与量: 5mg/kg
 静脈内or経口投与
 投与回数: 1日1回
 1回薬品代: 約3,000円
 静脈内投与・強アルカリ性

マルボフロキサシン

投与量: 2mg/kg
 静脈内投与
 投与回数: 1日1回
 1回薬品代: 約2,000円

図 21

を重ねると血管を確保することが難しくなる点、投与に時間もかかります。また、感受性としては、グラム陽性球菌群や偏性嫌気性菌の多くの株が耐性でスペクトルが狭いので、それらの感染症で効果を示すかは不明です。

最後になりますが、フルオロキノロン系の抗菌薬です(図21)。広域スペクトラムの抗菌薬で、動物用医薬品が販売されています。経口でも生体内利用率が非常に高いので、経口でも期待できるかなと思います。ウマ用の動物用医薬品として有名なのはエンロフロキサシン、マルボフロキサシンという抗菌薬があります。エンロフロキサシンは非常に強アルカリで、静脈内投与で少し漏れてしまうと非常に腫れてしまいますので、近年はやはりマルボフロキサシンをよく使用しているのかなと思います。

スペクトラムを見ますと、キノロンはさすがに広域スペクトラムなだけあって非常に幅広く感受性がある、いつもこれを見て培地の上での優等生と呼んでいます。グラム陽性球菌、偏性嫌気性菌、そして嫌気性菌も培地の上では幅広くカバーしております(図22)。

しかし、私個人の意見として、使用する実感としては効果がもの足りないと感じておりました。PK/PDの点からすると、各菌の臨床効果が期待される値はAUC/MIC比でこのようになります(図23, 24)。しかし、エンロフロキサシンでウマの薬物動態とウマ分離菌を比較しても、目標値には達していません。マルボフロキサシンでも同様に達していません。比較している

フルオロキノロン系

	ホスホマイシン	ゲンタマイシン	アミカシン	エンロフロキサシン	マルボフロキサシン
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	66.7	39.6	4.2	47.9	74.2
黄色ブドウ球菌	87.2	28.2	53.8	94.9	100.0
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.0	0.0	0.0	100.0	ND
大腸菌	84.0	64.0	80.0	96.0	95.8
緑膿菌	22.0	48.0	94.0	46.0	96.6
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	90.0	80.0	70.0	80.0	ND
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13.0	82.6	78.3	100.0	100.0

図 22

フルオロキノロン系

PK/PD : AUC/MIC ratio >30 (連鎖球菌)
 : AUC/MIC ratio >7.5 (*Bacteroides*属)
 : AUC/MIC ratio >125 (グラム陰性菌)
 (Forrest, 1993, J Antimicrob Chemo)(Noel, 2005, Antimicrob Agents Chemo)

エンロフロキサシン 5mg/kg iv

ウマAUC (24h)	ウマ分離株MIC ₉₀ (JRA data)	AUC/MIC ratio	PK/PD
13.9 (μg* h/ml) (競走馬理化学研究所 永田先生より)	<i>Streptococcus zooepidemicus</i> 1μg/ml	13.9	30
	<i>Bacteroides fragilis</i> 2μg/ml	6.9	7.5
	大腸菌 0.5μg/ml以下	27.8以上	125
	緑膿菌 2μg/ml	6.9	125

図 23

フルオロキノロン系

PK/PD : AUC/MIC ratio >30 (連鎖球菌)
 : AUC/MIC ratio >7.5 (*Bacteroides*属)
 : AUC/MIC ratio >125 (グラム陰性菌)
 (Forrest, 1993, J Antimicrob Chemo)(Noel, 2005, Antimicrob Agents Chemo)

マルボフロキサシン 2mg/kg iv

ウマAUC (24h)	ウマ分離株MIC ₉₀ (JRA data)	AUC/MIC ratio	PK/PD
11.3 (μg* h/ml) (Carrtero, 2002 Equine Vet J)	<i>Streptococcus zooepidemicus</i> 2μg/ml	5.6	30
	<i>Bacteroides fragilis</i> 1μg/ml	11.3	7.5
	大腸菌 0.5μg/ml以下	22.6以上	125
	緑膿菌 1μg/ml	11.3	125

図 24

まとめ

抗菌薬	1回投与量	投与方法	1日投与回数	対象菌	対象疾患
セファロチン	20mg/kg	静脈内	2回~3回	グラム陽性菌	下肢部感染症 輸送熱など
ミノサイクリン	2.2mg/kg	静脈内	2回	偏性嫌気性菌	肺炎など
メトロニダゾール	15mg/kg	経口	3回	偏性嫌気性菌	胸膜炎 CDI
ホスホマイシン	20mg/kg	静脈内	2回	グラム陽性菌 大腸菌	肺炎
ゲンタマイシン	6.6mg/kg	静脈内	1回	グラム陰性菌	肺炎など
アミカシン	1g/head	Regional Limb Perfusion	1回	グラム陰性菌	下肢部感染症
マルボフロキサシン	2mg/kg	静脈内	1回	グラム陰性菌	下肢部感染症 肺炎

図 25

のが MIC90 なので、9 割の株を抑える濃度というのはかなり高い濃度なので、もちろん MIC が低い株には十分に効果があると思いますし、臨床的に全く効いていないということはないのですが、重度の肺炎に使用してもなかなか効果が得られないというような実感があります。

組織移行性が高く、感受性も広く、すごくいい抗菌薬だと思っておりますので馬に対する治療法、投与量、対象疾患についてさらなる検討をして使っていきたいと考えております。

まとめはこちらになります (図 25)。

これらが JRA で使用している抗菌薬になります。仔馬を診察される方と異なるのは、ロドコッカスやローソニアといった細胞内寄生菌感染症は成馬ではあまりないので、マクロライドは JRA では使っておりません。

以上駆け足で使用抗菌薬を述べましたが、ウマにおいて抗菌薬関連下痢症 (AAD) の話は避けることができません (図 26)。JRA でも 5 年で 40 頭おりますが、術後や輸送後発症が多く、手術も下痢症の発症因子の一つですので抗菌薬のみの投与後発症は 5 頭と、1 年 1 頭となりそれほど多くないです。しかし、死亡率は高く、非常に問題となっている病気です。原因抗菌薬は様々あります。すべての抗菌薬はこのリスクを持っていると考えられておりますので、現状のデータだけでは各薬のリスクは不明です。こちらについては後述の丹羽先生のご報告に委ねます。

しかし、まだまだ難治性感染症は残されております。

抗菌薬関連下痢症

AAD(antibiotic associated diarrhea)

JRA治療馬 2010~2014年
n=40頭 (22頭死亡)

セファロチン	マイシリン	エンロフロキサシン (静脈内・経口)
セファゾリン	ミノサイクリン (静脈内・経口)	マルボフロキサシン
セファレキシン (経口)	カナマイシン	

ウマにおける各抗菌薬のリスクは不明

図 26

それらに対し、海外の教科書やレポートを参考に治療を組み立ててはおりますが、治療薬も国内で手に入るものと海外は異なり、一筋縄ではいきません。抗菌薬の感受性や薬物動態の報告も組織濃度などを含めて少なく、結果、盲目的な治療、経験的治療に頼らざるを得ない現状にあります。

これらに対し、盲目的、あてずっぽうでたくさんの抗菌薬を使えば下痢症のリスクは増加しますし、乱用による多剤耐性化は問題になります。

なかなか日本では大学病院でウマを扱う病院も少なく、2 次診療施設も限られ、このような感染症の研究や臨床データが集まらないという問題があります。

今こそ議論を深め、スタンダードな治療を確立していければと思います。私としては、今後この薬物動態や感受性の観点から、治療法を検討する研究を進めていきたいと考えております。

【帆保】黒田先生、ありがとうございました。

ここで黒田先生と木下先生に対しまして 1, 2 個ご質問、これはというのがありましたらお願い致します。

【質問】大変勉強になるご講演、ありがとうございました。

胸膜肺炎についてメトロニダゾールを使って 70 日間で治癒したというお話だったと思います。それに反対ではなくて、ほかの薬なども使って治療にあたられたと思いますが、実際に 70 日間というかなり長い時間ですが、こういったタイミングでどの薬を投与している

のかということをお願いしたいと思います。

【黒田】すみません。ちょっと簡単にするために言っていないのですが、おっしゃるとおり、複数の抗菌薬と外科的な洗浄も実施しております。最初の1ヵ月くらいは複数の抗菌薬をやって、最後の1ヵ月はメトロニダゾールのみの治療にしております。

概ね最初の1ヵ月経過した段階で高熱は無くなりましたが、微熱が続いておりました。その段階でもやはり胸腔にフィブリンが大量に溜まっていまして、胸水はフィブリンに囲まれる形で一部残っておりましたが、カテーテルでの除去は不可能な状態でした。多くの場合はフィブリンの残存と微熱の継続で諦めていたのですが、この症例では閉胸してメトロニダゾールだけの治療を行ってみようということで挑戦したところ、フィブリンも消失し体温も平熱に復したという症例です。

【帆保】黒田先生、1点だけご回答をお願いします。カナマイシンの黄色ブドウ球菌に対する感受性が23%と

いうことでしたが、未だに感染予防という意味でカナマイシンを外傷などに使われていると思います。その点についてはどのようにお考えでしょうか。

【黒田】そこは非常に難しい問題なので、今回はあくまで治療薬としての抗菌薬の話をしたのですが、やはり厩舎のニーズとして感染していないウマに対して予防的な抗菌薬をして欲しいという希望が常にあります。それに対して我々は必要なときは抗菌薬を投与しますし、これは必要がないのではないかというときは断ることもあります。畜主の希望と乱用防止という難しい問題であり、答えが出ていないような状況です。

【帆保】データにもありましたように、カナマイシンは黄色ブドウ球菌に対する感受性は23%しかありませんので、そのことをご理解のうえ、予防的投与を考えていただければと思います。黒田先生、ありがとうございました。

パネリストによる発表 3

米国におけるウマの抗菌薬療法の実際 石原章和

Antimicrobial Therapy for Horses in the USA
Akikazu ISHIHARA



石原章和（いしはら あきかず）
広島県広島市出身。1999年に麻布大学獣医学部獣医学科を卒業した後、オハイオ州立大学 およびルイジアナ州立大学にて、大動物の研修獣医師として臨床技術を学ぶ。その後、オハイオ州立大学獣医学部にて博士号を修得して、2013年より麻布大学獣医学部獣医学科の外科学第二研究室の教員となり現在に至る。専門は大動物の整形外科および運動器疾患の再生療法で、これらの分野における基礎的研究のほか、先端医療の臨床応用にも積極的に取り組んでいる。

【帆保】続きまして「米国におけるウマの抗菌薬療法の実際」ということで、麻布大学の石原先生、お願い致します。

【石原】帆保先生、ご紹介ありがとうございます。このような場を設けていただいたウマ学会関係者の方に、心より感謝申し上げたいと思います。

今日は「米国におけるウマの抗菌薬療法の実際」ということで、私は微生物は専門ではありませんので、この場で本当に話していいのかなという気持ちはあるのですが、アメリカでウマ臨床としてかかわっていた年数はありますので、どんなことをアメリカではされているのか、逆にどんなことがされていないのかという知見を共有できる場になればいいと思っています。

抗菌薬の使い方の違いというのは、ウマの飼い方の違いに影響されています。アメリカでは日本と違い、乗用馬と愛玩馬が全体の7割を占めており、競走馬は1割強にとどまるということで、これがウマ治療のやり方に大きくかかわってきます。特に往診診療が主体となる、なかなか培養できにくい、そして感染が悪化してから初診になる症例が多かったり、コンパニオンアニマルとして高額先端医療が選択肢となり得るという違いがあります。これが使う薬のタイプ、使い方に影響してくるということになります（図1）。

具体的に言いますと、往診主体なので細菌培養は感受性試験ができない場合が多いので、広域抗菌薬が用いられる場合も多くなりますし、こじれてから来た症例の場合はやはり高濃度・長期間にわたる薬剤使用を要する場合も出てきます。そして愛玩飼養できる動物に対しては高額なヒト用の薬剤を転用する場合がありますし、積極的な外科療法によって例えば関節の周りを毎日洗ってあげて、できるだけ使う薬の量を抑えて

あげるという方針が取られる場合もあるということになります（図2）。

細菌の働きを抑えるためには、細菌がどうやって働いているのかという基本的なところも押さえておきたいと思います。細菌はもちろん細胞膜だけの場合や、細胞壁を持っている場合もあります。DNAからRNAを作って、それをリボゾームで、アミノ酸、蛋白質へと変換してきますので、この細胞壁をねらった薬、リボゾームをねらった薬というのが当然出てくるということになります。これで作られた蛋白が細胞の構成もしくは運動にかかわる蛋白に影響しているということになります。

もちろんGram positiveとnegativeの細菌の違いがありますので、それに応じて使う薬が変わってくるといことになります。

最も基本的なのはペニシリン系抗菌薬（図3）です。

日本との違い

- 米国の馬飼養：
 - 乗用馬と愛玩馬が全体の七割
 - 競走馬は一割強
- 米国の馬診療：
 - 往診診療が主体となる
 - 感染が悪化してから初診になる症例も多い
 - コンパニオンアニマルとして高額先端医療が選択肢となりうる

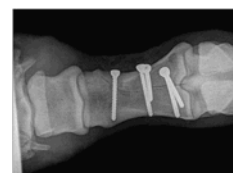


図1

日本との違い

- 米国での馬の抗菌薬療法：
 - 往診→ 細菌培養や感受性試験をせず広域抗菌薬が用いられる場合も多い
 - 重症感染→ 高濃度・長期間にわたる薬剤使用を要する場合も多い
 - 愛玩飼養→ 高価なヒト用薬剤を転用したり、積極的な外科療法による抗菌薬用量を抑えられる



図 2

ペニシリン系抗菌薬

- 細胞壁合成阻害
- グラム陽性菌 (例: *Streptococcus spp.*)
- 嫌気性菌 (*Bacteroides spp.*を除く)
- Penicillin G:
 - Na⁺, K⁺, procaine
- Ampicillins:
 - Bacampicillin
 - Pivampicillin (\$)



図 3

これはもちろん細胞壁合成阻害、グラム陽性菌、*Streptococcus* に非常にいい効能を示し、嫌気性菌に対しても *Bacteroides* を除くものに対しては非常にいい効能を示しています。アメリカでは procaine Penicillin がまだ非常に多く使われています。昔ながらの白い懸濁液、こんな古臭い薬と私は思っていたのですが、現場ではたくさん使われている薬になります。妊娠の季節では静脈投与できる K ペンと呼ばれるものがよく使われています。アンピシリン系も使われることもありますが、費用の問題から使用頻度はどちらかといえば少ない印象を持っています。

それに併用されるのが、グラム陰性菌に効くアミノグリコシド系です (図 4)。

アミノグリコシド系抗菌薬

- 蛋白合成阻害
 - リボソーム 30s 結合
- グラム陰性菌
- Gentamicin
 - Penicillin との併用
 - 局所投与
- Amikacin
 - 局所投与
- Neomycin
 - 肝性脳症の危険？



図 4

リボソーム 30S を阻害し、ゲンタマイシンとアミカシンの 2 つが最も多く使われていました。グラム陽性菌、陰性菌の両方カバーするために、ペニシリンとこのゲンタマイシンを併用するというパターンがいちばん多かったと記憶しています。そのほかに、ゲンタマイシンやアミカシンは局所投与が行われることもあります。ネオマイシンに関しては肝性脳症の危険性もあるということで、ウマへの投与は少ないという印象を持っています。

それに加えて併用されるのがニトロイミダゾール系の抗菌薬 (図 5) です。

これは DNA 複製・修復の阻害ということで、特に *Clostridium* 大腸炎や筋炎も起こることがありますが、特にペニシリン系は *Bacteroides* に対して効能がありませんので、これと併用することによって効果的に治療が行える場合もある訳です。メトロニダゾール (*metronidazole*) の経口投与の薬が最もよく使われていました。

したがって、一般にウマに使われる抗菌薬の組み合わせは、このパターンになります (図 6)。

私がアメリカに行っていちばん最初に覚えた方式は、K ペンとゲンタマイシン、それにメトロニダゾールを使う場合と使わない場合があるということです。ほとんどの場合は最初の 2 つですね。ペニシリンは、K ペンと PPC (procaine penicillin) の場合があるのですが、それにゲンタマイシンを使うことで、全症例の半分かっちは効いていたと思います。

ニトロイミダゾール系抗菌薬

- DNA複製・修復の阻害
- 嫌気性菌
 - クロストリジウム大腸炎
 - クロストリジウム筋炎
- Metronidazole

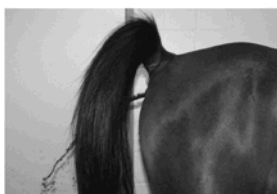


図 5

米国での馬の抗菌薬

- 最も頻繁に選択される馬の抗菌薬：
 1. Penicillin & Gentamicin
 2. Penicillin & Gentamicin & Metronidazole
 3. Penicillin alone
 4. Penicillin & Gentamicin (3days) → SMZ-TMP



図 6

特に嫌気性菌への抗菌性を要する場合にはメトロニダゾールが併用される場合がありますし、場合によってはペニシリン単独のこともあります。手術なども、すぐに退院できる病態の場合には3日間だけこのP（ペニシリン）とG（ゲンタマイシン）の混合を使ったあと、経口投薬に移行するという場合もあります。これが最もオーソドックスに使われているウマの抗菌薬ということになります。

それ以外の使われ方としては、アミノグリコシド系抗菌薬、ゲンタマイシン、アミカシンを用いた、局所灌流が盛んに行われるようになってきました（図7）。局所灌流は組織濃度が静脈投与に比べて数百倍になる

米国での馬の抗菌薬

- アミノグリコシド系抗菌薬の局所投与
 - 局所肢灌流療法： Gentamicin, Amikacin
 - 関節・腱鞘・滑液嚢内投与： Amikacin
 - 徐放性抗菌薬療法： Gentamicin, Amikacin



図 7

とされていますので、特に運動器もしくは蹄の疾患に非常に盛んに用いられています。しかし、鎮静でする処置なので、これは局麻を入れてもなかなか30分じっとしてくれないことも多く、駆血帯を巻いておくのは15～20分が限界かなという場合も結構ありました。また、静脈系へのリスクもありますので、なかなか毎日やるのが難しいということで、仔馬で1日おき、成馬の場合は3日に1回などの処置というように行っていた印象を持っています。

そのほかに、アミカシンは非常に高価ですが、必要用量の薬量、ボリュームが少なくて済むことから、例えば関節内、腱鞘の中、もしくはトウ囊などの滑液のところに投与する場合はアミカシンが積極的に用いられていました。

そのほかでは、例えば整形外科部位もしくは感染が起きた場合のPMMA（ポリメチルクリレート）を応用したアミカシンかゲンタマイシンの投与です。

この場合、ゲンタマイシンのほうがなぜか多かったのですが、それを染み込ませたものを埋め込んでおくことによって、徐放性に抗生物質投与が行える。つまり全身投与の副作用、そして費用を抑えながらも、局所へ高濃度の薬物を作用させるという治療法も積極的に行われていました。

セファロスポリン系抗菌薬は、細胞壁合成阻害により、非常に広域に効く薬もあるのですが、場合によってはグラム陰性菌にだけ効くものもあります（図8）。

アメリカで見たのは第一世代ではなくて、むしろ第三世代のほうでした。セフチオフル（Naxcel）とかセ

セファロスポリン系抗菌薬

- 細胞壁合成阻害
- 広域性は薬剤によって様々
 - Ceftriaxone: G+, G-, 嫌気性菌
 - Cefotaxime: 主にG-



図 8

- 第一世代:
 - Cefadroxil (Duricef®)
 - Cefalexin (Keflex®)
- 第二世代:
 - Cefuroxime (Ceftil®)
 - Cefaclor (Ceclor®)
- 第三世代:
 - Ceftriaxone (Rocephin®)
 - Cefotaxime (Claforan®)
 - Cefazidime (Fortaz®)
 - Ceftriaxone (Rocephin®)
- 第四世代:
 - Cefepime (Maxipime®)

米国での馬の抗菌薬

- Ceftriaxoneは子馬に頻用:
 - 臍帯感染、肺炎、細菌性関節炎
 - グラム陰性菌への作用を強化したい場合にはアミノグリコシド系抗菌薬と併用

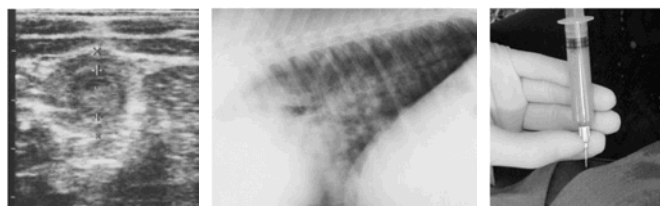


図 9

フォタキシムの2つが多く用いられていたと記憶しています。

ペニシリン、ゲンタマイシンの組み合わせとどう変わるのかというのは難しいところではありますが、仔馬の症例に対しては第一選択薬でセフトリオフルが使われていた症例が多かったと思います（図9）。特に臍帯感染や肺炎、細菌性感染に対しては頻用されていました。ただ、この場合にもグラム陰性菌への作用を強化したい場合もかなりありますので、この場合はセフトリオフルにアミノグリコシド、ゲンタマイシンなどが併用される場合もありました。

そしてもう1つ使われていた抗生物質として、Polymyxin B というものがありまして、これはエンドトキシンと結合するという特徴があります（図10）。

ポリミキシン系抗菌薬

- Polymyxin B:
 - エンドトキシンと結合
 - 腎毒性を有する
 - 眼軟膏としても使用
 - (S)

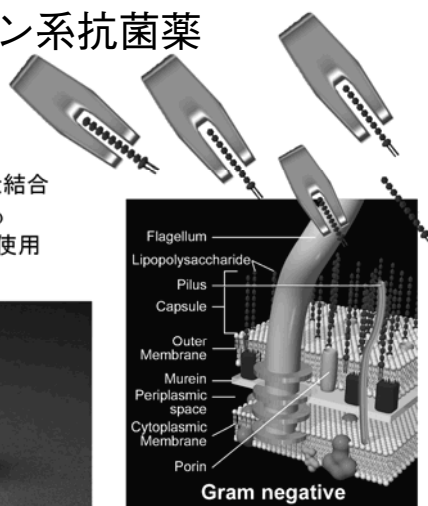


図 10

米国での馬の抗菌薬

- 内毒素血症 (e.g., 全身性炎症反応症候群) に対する Polymyxin-B 投与
 - 結腸捻転
 - 腸管切除
 - 胎盤停滞
 - 胸膜肺炎



図 11

グラム陰性菌から遊離される LPS（リポ多糖）に結合して、それを抑えるという作用があるということで、その効果を期待した使用がされていたこともあります。ただ、腎毒性を有するので、脱水が進んだ痙攣症例でなかなか扱いにくい面もありますが、副作用よりも効能のほうに着目して使われる場合がありました。

頻用されていたのは結腸捻転や腸管切除などで、痙攣の中でも内毒素血症、特に全身性の炎症反応症候群（Systemic inflammatory response syndrome: SIRS）の危険性が非常に高いと思われる症例に対しては、この Polymyxin B 投与が行われていました（図11）。そのほかにも、例えば胎盤停滞や胸膜肺炎、消化器系以外であっても全身的な内毒素の危険性が高い場合にはこの薬が使われていました。ただ、非常に高価な薬ですの

マクロライド系抗菌薬

- 蛋白合成阻害
 - リボゾーム50s結合
- 主に静菌作用
- Erythromycin:
- Azythromycin (\$)
- Clarithromycin (\$)
- Tylosin (Tylan®)
- Tilmicosin (Micotil®)
- Lincomycin



図 12

米国での馬の抗菌薬

- ロドコッカスエクイ肺炎の治療に頻用:
 - Erythromycin & Rifampin
 - Azythromycin & Rifampin
- 大結腸炎の副作用:
 - Tylosin (Tylan®)
 - Tilmicosin (Micotil®)
 - Lincomycin

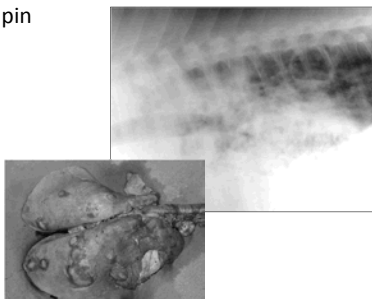


図 13

で、馬主さんの経済的状況によっては使えない場合もありますが、これを使い始めてからやはり内毒素に起因する蹄葉炎などの発症率は下がったという報告がなされています。

しかし、胸膜肺炎などはなかなか抗生物質が届きにくい病態でもありますので、この写真のように病気の元である胸水を抜いたり、胎盤停滞などでは、その毒素の元を取り除く。そうして、内毒素の出所をしっかりと押さえたうえで、補助的な目的で Polymyxin B を使うという方針が大切であると考えています。

そのほかには、マクロライド系抗菌薬（図 12）があります。

これはリボゾーム 50S 結合を阻害するというので、

フェニコール系抗菌薬

- 蛋白合成阻害
- 主に静菌作用
- 高い組織浸潤性
 - 慢性感染、胸膜肺炎、脳炎、腹膜炎、膿瘍
 - 施用者への毒性
- Chloramphenicol
- Florfenicol (\$)



図 14

殺菌よりも主に静菌作用が期待でき、昔はエリスロマイシンがよく使われていました。しかし、最近では、少し高価ではありますが効能が高いということでアジスロマイシンのほうに切り替えられてきています。

アジスロマイシンは副作用が大きいのでなかなか使にくい薬ですが、ロドコッカスエクイの第一選択薬として使われています（図 13）。

私がアメリカに渡ったころはエリスロマイシンとリファンピシンのコンビネーションもまだ多かったのですが、今ではほとんどすべてアジスロマイシンに切り替わっており、アジスロマイシンとリファンピシンのコンビネーションが使われるようになってきました。

ロドコッカスかどうかという確定がなかなか難しい場合もありますが、レントゲンを撮って特徴的な肺炎が認められた場合には、細菌培養の結果を待たずにアジスロマイシンに切り替えるという場合もありました。

そのほかにも、タイロシンとかリンコマイシンなど、その他の薬もありますが、やはりこれは大腸炎の副作用が大きいということで、ウマへの投与は非常に稀だったというように記憶しています。

次に、フェニコール系の抗菌薬です（図 14）。

この薬を使う機会はそれほど多くはありませんでしたが、蛋白合成阻害、静菌作用が主となっており、高い組織浸潤性があるとされています。よって、なかなか通常の抗生物質で作用を示さなかった慢性感染や胸膜肺炎、脳炎、腹膜炎、膿瘍に対してはフェニコール系、特にクロラムフェニコールを使う場合がありました。ただ、これは組織浸潤性が高く、施用者への毒性

テトラサイクリン系抗菌薬

- 蛋白合成阻害
- 主に静菌作用
 - 抗MMP作用、抗線維化作用、抗コラゲナーゼ作用
- Oxytetracycline
- Doxycycline (\$)
- 適応:
 - アナプラズマ
 - ライム病
 - リケッチア
- クラブフット (Oxytetracycline)
- 蹄葉炎 (Doxycycline)



図 15

フルオロキノロン系抗菌薬

- DNA複製・修復の阻害
- Enrofloxacin (Baytril®)
 - サルモネラ下痢症の治療に頻用
- Ciprofloxacin (Cipro®)
 - Enrofloxacinの代謝産物
- Marbofloxacin (Zeniquin®)
 - G+, G-



図 16

の心配もあります。したがって、経口投与するためにペレットを砕く際には、必ずグラブとマスクを着けなくてはならない。その毒性という意味で使う機会は限られてはいたのですが、使い方によっては有効な抗菌作用が期待できると考えています。

テトラサイクリン系抗菌薬も、第一選択薬となることは非常に少ないですが、蛋白合成作用、静菌作用のほかにも、抗MMP作用や抗線維化作用、抗コラゲナーゼ作用、様々な効能が期待できますので、場合によっては応用されていましたし、感受性試験でこのようなものが有効と判断される場合もありました (図 15)。

効能として、非常に稀ではありますが、アナプラズマやライム病、リケッチアなどの感染症に応用されていたこともありますし、その他の使い道もあります。

スルホンアミド系抗菌薬 ジアミノピリミジン系抗菌薬

- スルホンアミド系
 - Sulfamethoxazole
 - Sulfadiazine
- ジアミノピリミジン系
 - Trimethoprim
 - Pyrimethamine
- Sulfamethoxazole + Trimethoprim (SMZ-TMP)
- 増強作用を誘導
- 菌代謝抑制



図 17

例えばクラブフットに対するオキシテトラサイクリン、蹄葉炎に対してドキシサイクリン。抗MMP作用を期待して使われることもありました。

そしてフルオロキノロン系の抗菌薬ですが、これも第一選択薬となることは少ないですが、特にサルモネラ下痢症が疑われるとき、これは院内感染により非常に重篤な症状を示しますが、エンロフロキサシンが用いられる場合もありました。マルボフロキサシンはアメリカではなぜか見る機会が少なかったのですが、グラム陽性菌、陰性菌への効能がかなり期待できるということで、それが非常に有効である場合もあると考えています (図 16)。

ただ、サルモネラに関しては、なかなか確定診断をすることが難しい場合があります。症状から明らかな下痢症が疑われているときにもなかなかサルモネラ菌そのものが出てこない場合もありますし、症例によって抗生物質を使うことによって、実はエンドトキシン血症を悪化してしまう場合もあるため、サルモネラが疑われる場合にもこの薬を使うタイミングの判断は実は非常に難しいこともありました。ですから、全身症状が比較的落ち着いている場合には、あえて抗生物質は選択せず、隔離病棟に置きながら保存的療法を施す治療法に切り替えて、できるだけ抗生物質治療は延期することが多かったように記憶しています。

それ以外にもスルホンアミド、ジアミノピリミジン (図 17) があります。

これはコンビネーションで使われる薬になるのです

米国での馬の抗菌薬

• 馬主が経口投与できる抗菌薬としてのSMZ-TMPの頻用

- 炎症性気道疾患
- 外傷
- フレグモーネ
- 蹄病
- 歯科疾患

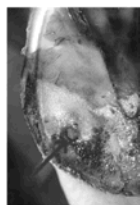


図 18

トリアジン系抗菌薬

- Diclazuril (Clinacox®)
 - 鶏と七面鳥への使用認可
- Toltrazuril (Baycox®)
 - 鶏と豚への使用認可
- Ponazuril (Marquis®)
 - Toltrazurilの代謝産物
 - 馬への使用認可



図 19

が、経口投与ができるというのが大きな利点になります。乗用馬、愛玩用のウマに対して獣医さんが仕事する場合には、往診では時間がかかるので、こういうものを馬主さん自身に投与してもらう必要がある場合もあります。いちばん多いコンビネーションはスルホンアミドとしてスルファメトキサゾール、そしてジアミノピリミジンとしてトリメトプリム、この2つのコンビネーション、SMZ-TMPと私たちは略して言っていました。800 mgと160 mgで、大体1個1 gですが、この2つを組み合わせることによって抗菌作用が増強されるということがわかっています。

繰り返しになりますが、実際に現場で治療する場合に、馬主さん自身が経口投与できる抗菌薬として SMZ-

米国での馬の抗菌薬

• 馬原虫性脊髄脳炎 (Equine protozoal myeloencephalitis: EPM) の治療:

- Ponazuril (Marquis®)
- SMZ-TMP
- 投与中止後に症状再発
- 胎子への毒性の危惧

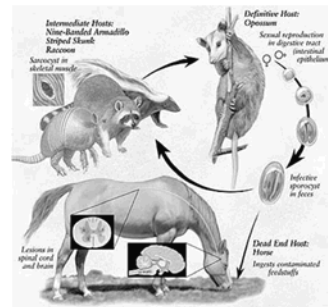


図 20

TMP は非常に頻用されていました (図 18)。

具体的には、炎症性気道疾患もそうですし、外傷であったり、フレグモーネ、蹄病、もしくは歯を抜いたあとなど、その持続的な治療は、獣医師さんがこの薬を渡しておいてクライアント自身に治療してもらうという方法もとられていました。馬主さん自身は手間がかかりますが、やはり静脈投与しなくていいというのは非常に大きな利点ですので、実は第一選択薬として、特に二次診療ではなくて、一次診療の場では非常に使う機会が多かったのを記憶しています。

そしてアメリカで特異的によく見た薬としては、このトリアジン系抗菌薬 (図 19) です。

これは原虫の薬なのですが、鶏用に認可されている Clinacox とか Baycox が使われる場合もあります。また、最近ウマへの使用ができるようになった Marquis という、アメリカで流行した薬ですが、これも日本ではあまり見ない薬ですが、向こうでは使われていました。

その理由は、ウマ原虫性脊髄脳炎という病気の原因です (図 20)。日本では病理的な症例が1件あるのみで、幸いにも日本にはまだない病気ですが、通常の抗生物質では効きにくい。Marquis が入る前は SMZ-TMP も一応使われてはいたのですが、なかなか十分な抗菌作用が出にくかったのです。1回治ったように見えても投与を中止すると症状が再発してくる。つまり原虫の子虫は完全には死滅できなかったというパターンが報告されています。

それ以外にも、症例数としては少ないですが、これは Marquis ではなくて SMZ-TMP に関して胎児への毒

投与経路・用量・頻度

薬品名	商品名	投与経路	用量 (mg/kg)	投与頻度
Penicillin	PPG	IM	20-30	BID
Ceftiofur	Naxcel	IM/IV	2-5	BID
Rifampin	Rifampin	PO	5	BID
Azythromycin	Zithromax	PO	10	SID
Oxytetracycline	Oxycure	IV	7.5	BID
Gentamicin	Gentacin	IV	6-9	SID
Metronidazole	Metronidazole	PO/IV	25/15	QID
Enrofloxacin	Baytril	PO/IV	7.5/5	SID
SMZ-TMP	SMZ-TMP	PO/IV	30	BID

図 21

第一選択薬

- ・外傷 → SMZ-TMP
- ・感染性関節 → Penicillin & Gentamicin
- ・フレグモーネ → SMZ-TMP
- ・腺疫 → Penicillin
- ・炎症性気道疾患 → SMZ-TMP
- ・胸膜肺炎 → Penicillin & Gentamicin
- ・ロドコックス肺炎 → Azithromycin & Rifampin
- ・菌根膿瘍 → SMZ-TMP
- ・クロストリジウム大腸炎 → Metronidazole
- ・サルモネラ大腸炎 → Enrofloxacin
- ・腹膜炎 → Penicillin & Gentamicin
- ・膀胱炎 → SMZ-TMP
- ・手術時の予防投与 → Penicillin & Gentamicin

図 22

性の報告もなされていますので、なかなかこの EPM の治療が難しかった時期が長かったのです。おそらく 5～6 年前だと思うのですが、Marquis が使われるようになり、EPM の治療は飛躍的に向上したという歴史があります。

日本にはまだない病気ですので、ぜひ日本の獣医さんがこういう病気を治療しなければいけないという時代がこなればいいなというように思っています。

こちらは一応投与経路・用量・頻度を治療の目安のためにお示ししたものです（図 21）。

用量としては日本で用いられているものとほとんど変わりませんが、1つ、ユニークな点としては、ゲンタマイシン。通常は 6.6 mg/kg で使われますが、痙痛



Page 1 of 1

Equine Gram Negative Susceptibility Results for Years: 1996 to 2000

5/23/2001

	AN	AM	XNL	CF	AMC	D	ENO	GM	TIC	SXT	TE	CAZ	FOX
EQ													
Escherichia coli													
Tested	210	211	211	211	210	210	139	210	210	210	70	104	1
Susceptible	199	88	193	90	138	119	132	157	135	128	30	95	1
	95%	42%	91%	43%	66%	57%	95%	75%	64%	61%	43%	91%	100%
EQ													
Escherichia coli - mucoid													
Tested	15	15	15	15	15	15	11	15	15	15	9	10	0
Susceptible	14	4	11	6	6	4	11	8	5	6	1	7	0
	93%	27%	73%	40%	40%	27%	100%	53%	33%	40%	11%	70%	?
EQ													
Escherichia coli - hemolytic													
Tested	11	11	11	11	11	11	8	11	11	11	2	5	1
Susceptible	11	8	11	7	9	9	8	10	10	9	1	5	1
	100%	73%	100%	64%	82%	82%	100%	91%	91%	82%	50%	100%	100%
EQ													
Salmonella													
Tested	90	92	92	92	91	92	61	92	91	92	18	45	1
Susceptible	89	63	84	67	66	52	61	70	63	71	8	37	1
	99%	68%	91%	73%	73%	57%	100%	76%	69%	77%	44%	82%	100%
EQ													
Pseudomonas aeruginosa													
Tested	58	65	60	64	64	59	46	65	59	65	13	41	0
Susceptible	53	0	1	0	0	3	27	49	37	3	0	40	0
	91%	0%	2%	0%	0%	5%	59%	75%	63%	5%	0%	98%	?

AN = Amikacin
AMC = Clavamox
TIC = Ticarcillin
FOX = Cefoxitin

AM = Ampicillin
D = Doxycycline
SXT = Trimethoprim

XNL = Ceftiofur
ENO = Enrofloxacin
TE = Tetracycline

CF = Cephalothin
GM = Gentamicin
CAZ = Ceftazidime

図 23

症例に対して非常に高濃度で使う場合が多かったと記憶しています。9 mg/kg というのは非常に高い濃度ですが、痙痛で脱水していて腎毒性が怖い病気ではありますが、やはり短期間、ショットでその感染を抑えたいということで、ペニシリンと併用して非常に高濃度のゲンタマイシンが頻繁に使われていたというように記憶しています。

これは、いろいろな病気の第一選択薬を挙げさせてもらったものですが、ほとんどの場合、ペニシリンとゲンタマイシンのコンビネーションで治療できていることになっています（図 22）。現場で経口投与だけで治療したい場合には SMZ-TMP を使用してもらおうということ。それ以外に特異的な病原体が疑われる場合にはロドコックスにアジスロマイシン、サルモネラにはエンロフロキサシンなどのこういう薬が使われています。

こういう第一選択薬を単純に選択することで、おそらく 90～95% を治療できると思います。病原体を細菌培養して、そして感受性試験というのがどのくらい必要なのかというのは非常に意見の分かれるところであると思います。ただ、その使う薬に対してもショットで使ったり、3 日から 5 日に抑えてこじれる症例を出さないということ、こじれるものに対してはきちんと培養して効く薬を用いる。その見分け方がウマの診療においては大切ではないかと考えています。

少し資料が古いですが、これは細菌に対する効能を示したものです（図 23）。ほとんどの症例においてア

Page 1 of 2

Equine Gram Positive Susceptibility Results for Years: 1996 to 2000

5/23/2001

	AN	AM	XNL	CF	C	AMC	D	ENO	E	GM	CC	DP	P	FB	SXT	TE
EQ Streptococcus equi																
Tested	42	42	39	42	42	42	42	24	42	42	41	0	42	0	42	9
Susceptible	2	41	39	42	42	42	42	19	41	3	38	0	42	0	42	8
	5%	98%	100%	100%	100%	100%	100%	79%	98%	7%	93%	?	100%	?	100%	89%
EQ Streptococcus equisimilis																
Tested	64	65	54	65	65	64	64	29	64	65	64	0	65	1	65	10
Susceptible	0	62	54	65	64	64	60	18	56	0	64	0	64	0	60	3
	0%	95%	96%	100%	98%	100%	94%	62%	88%	0%	88%	?	98%	0%	100%	50%
EQ Streptococcus zooepidemicus																
Tested	473	486	394	484	485	485	474	281	470	486	473	3	482	15	486	125
Susceptible	5	481	388	484	484	485	408	244	464	9	238	3	480	5	477	74
	1%	99%	98%	100%	100%	100%	86%	87%	99%	2%	50%	100%	100%	33%	98%	59%
EQ Staphylococcus aureus/inter.																
Tested	108	116	91	116	116	116	108	80	109	114	110	116	116	40	116	23
Susceptible	1	31	43	52	107	54	75	77	62	42	107	51	33	4	53	7
	0%	27%	47%	45%	92%	47%	69%	96%	57%	37%	97%	44%	29%	10%	46%	30%
EQ Rhodococcus equi																
Tested	16	16	12	16	16	16	16	11	15	16	15	0	16	0	16	4
Susceptible	0	0	0	0	13	2	13	11	15	16	0	0	0	0	12	1
	100%	0%	0%	0%	81%	13%	81%	100%	100%	100%	0%	?	0%	?	75%	25%
EQ Actinobacillus equuli																
Tested	84	86	61	86	86	86	85	54	84	86	84	0	86	1	86	16
Susceptible	79	68	62	85	86	86	85	54	55	86	7	0	64	1	81	16
	94%	79%	98%	100%	100%	100%	100%	65%	100%	100%	8%	?	74%	100%	94%	100%

AN = Amikacin
AMC = Clavamox
TIC = Ticarcillin
FOX = Cefoxitin

AM = Ampicillin
D = Doxycycline
SXT = Trimethoprim

XNL = Cefixime
ENO = Enrofloxacin

CF = Cephalothin
GM = Gentamicin
CAZ = Ceftazidime

図 24

ミカシンは非常に高い効能を示していますが、なかなか全身投与が難しいということで、それ以外の薬が使われることが多かったです。サルモネラに対してはエンロフロキサシンがやはり高い効能が示されています。

それ以外に対してペニシリン。昔から使われている薬なのですが、非常によく効く場合があるということで。そしてロドコッカスに対してはやはり効能がないということで、それ以外はアジスロマイシンをしっかりと使っていく必要があるということになります（図 24）。

このようなエビデンスに基づくデータベースは、必ずしもすべての症例に対して正確に当てはまるわけではないのかもしれませんが、やはり現場では感受性試験に基づいた薬剤選択が難しい場合もありますので、こういった最近の知見を応用しながら、その症例に応じて最も効くと予測される薬を選ぶ方がよいと思います。ただ単に、広域抗菌薬を使って、という投与方法だけではなく、こういう知見に基づいた薬剤選択、そしてそのタイプと使用期間を選択していくのが大事だと考えています。

こちらは森澤先生に指摘されたポイントなのですが、近年の獣医学雑誌でもこの“Antibiotic Stewardship”，つまり抗菌薬の管理義務ということがアメリカでも盛んに叫ばれています（図 25）。これは正しい薬剤使用を徹底して耐性菌の発現を防ぐ。これはウマのためだけではなく、抗菌薬の効能を維持するという長期的利益がヒトの福祉を守るという獣医師の使命であるということが認知されつつあります。

抗菌薬の管理業務

- “Antibiotic Stewardship”：
 - 正しい薬剤使用を徹底して耐性菌の発現を防ぐ
 - 抗菌薬の効能を維持するという長期的利益
 - ヒトの福祉を守るという獣医師の使命



It was on a short-cut through the hospital kitchen that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

- “ポスト抗菌薬時代”：
 - WHOからの警鐘

図 25

正しい抗菌薬使用

- 抗菌薬が必要な患畜のみに投与：
 - 適切な確定診断と経過観察
- 効能がある抗菌薬のみ投与：
 - 細菌培養、感受性試験、疫学的エビデンス
- ヒト用抗菌薬を使用するリスク：
 - WHO基準：重要な薬剤はヒトのみに使用
- 局所投与経路を有効活用：
 - 関節内投与、局所灌流法、徐放性投与法



図 26

世界保健機構（WHO）ではポスト抗菌薬時代という用語が使われるようになり、抗生物質によって感染症が致死的な病態ではなくなった時代というのは実はまだ 100 年も経っていないということになります。ですから、いまこの薬に頼って耐性菌をたくさん生み出すことによって、単純な感染症がヒトの致死的な病態につながっていたその時代に戻ってしまうかもしれないという警鐘が鳴らされています。それは獣医師もしっかりと肝に銘じておく必要があると考えています。

正しい抗菌薬の使用（図 26）ですが、もちろん必要に応じて適切な確定診断を行うということ。感染症ではないものに抗生物質は使わないということですし、経過観察ですね。先ほど帆保先生も言われましたよう

に、一度始めた抗菌薬療法をどこでやめるかというのは非常に難しいポイントになります。これに対する答えはもちろん成書には書いてありませんので、ウマ自身の反応によってその正しいタイミングを見つけるしかないと考えています。

もちろん効能がある抗菌薬のみ投与すること。これは現場ではなかなか難しい面もありますが、培養、感受性試験、できない場合でも疫学的なエビデンスに基づいて、効く可能性の高い薬を選択していくことが大切だということになっています。

ヒト用抗菌薬をウマに使うこともあります。そのリスクというのを理解する必要があると思います。アメリカでは社会全体で使われている薬の約8割は家畜に使われていて、それによって耐性菌が発現し、ヒトの医療に大きな影響を及ぼすことが懸念されています。ですから、世界保健機構の基準として、医療に対して重要で有意な薬剤という用語を使っていますが、それはヒトのみに使用して、ウマを含めた動物への使用は控えるということが大切であると思います。

そして獣医さん自身ができることとしては、できるだけ局所投与経路を有効に活用する。例えば局所管理をして全身投与で使う薬の量であったり、その期間を短くするという、徐放性の投与方法、骨セメントに抗生物質を充填させてそれを作用させるという方法もありますので、それによって使う薬の総量を減らしていくということが、獣医師にとって大切な使命ではないでしょうか。

以上で発表を終わりたいと思います。ご清聴ありが

とうございました。

【帆保】石原先生、ご経験に基づくご講演ありがとうございました。

それでは、1点のみご質問を受け付けたいと思います。

【質問】SMZ-TMPのときに胎児毒性があるとおっしゃっていましたが、生産地では割と胎盤炎を疑ったときに使ってしまったのですが、どんな毒性があるのですか。

【石原】これは新生仔馬において神経疾患が認められたということで、その薬剤の毒性が疑われたという症例で、確定はされていません。それほど頻繁に起こるものでもありませんので、なかなか薬剤との相関性を証明することは難しいところではあるのです。ですから、それを心配してこの薬剤を控えるということではないのかもしれない。

ただ、EPMに関してほかのいい薬が出てきましたので、先ほどの症例報告は、EPMは治療のために非常に長い期間、感染症局所の膿瘍などが治まる期間ということではなくて、神経症状が治まるのに非常に長い期間投与された例になりますので、通常の胎盤炎であれば問題ないのかなと思っています。しかし、EPMの治療は非常に長期間に及びますので、その危険性がわずかでもあるSMZ-TMPよりもMarquisのほうに転換されているというのがアメリカの事情になります。

【質問】わかりました。

【帆保】それでは、石原先生、ありがとうございました。

パネリストによる発表 4

生産地における抗菌薬療法の実態と課題 井上裕士

Antimicrobial Therapy for Horses in Breeding Areas and Related Issues

Yuji INOUE



井上裕士 (いのうえ ゆうじ)

1963年生まれ。1990年帯広畜産大学大学院獣医学専攻修士課程を修了し、有限会社シンボリ牧場に4年間、日高軽種馬農業協同組合エクワインメディカルセンターに10年間勤務した後、オーストラリアのGoulburn Valley Equine Hospitalにて1年間インターンシップに就労。帰国後、有限会社イノウエ・ホース・クリニックを設立し現在に至る。

【帆保】続きまして「生産地における抗菌薬療法の実態と課題」としまして、イノウエ・ホース・クリニックの井上先生、お願いします。

【井上】帆保先生、ご紹介ありがとうございます。そして、最初にこのような講演の場を与えていただいた関係者各位にこの場で感謝申し上げます。

スライドには、日常遭遇する生産地特有の疾患が並べてあります(図1)。新生児であれば免疫不全による敗血症、細菌性関節炎などがあり、少し大きくなった当歳馬であればウイルス感染から继发する細菌性咽頭炎、下痢を主訴とする腸炎、また最近散見されるローソニアによる増殖性腸症、ロドコッカスによる肺炎などが挙げられ、繁殖牝馬であれば交配の前後に発症するような子宮内膜炎、それから離乳後の乳房炎、それから妊娠中の胎盤炎などが挙げられます。

今回のテーマは生産地における抗菌薬療法の実態と課題ということですが、まず抗菌薬が生産地においてどのように使われているのかを説明したいと思います(図2)。

抗菌薬使用の原則として、第一に感染性疾患を的確に診断し、次に感染部位から採材することにより原因

となる細菌を分離培養する、そしてその原因菌の感受性を検査し抗菌薬を選択するというプロセスが挙げられます。

これを実施することにより、最小限の抗菌薬使用で最大の効果が期待でき、耐性菌の出現を抑制し、副作用の可能性を最小限にすることができます。

しかし、その一方で疾患そのものの診断に時間を要する場合があったり、原因菌の薬剤感受性を検査するには数日間の時間を要することや、検査自体が患馬に対し侵襲的である場合があることや、検査を実施するのに費用がかさむことなどが挙げられ、畜主や獣医師、そしておそらく馬自体も最短時間で最小の治療回数を望んでいると思われることから、しばしばこのプロセスが省略されることがあります。

そこで、私たちはほとんどの場合、経験則から抗菌薬を選択しております(図3)。

これを経験的治療といいます。まず患馬の稟告、症状、臨床的な検査や過去の成功体験から、こういった症状の時にはこの抗菌薬が効果があったな、などと経験的に、また、自身の経験がない場合にはほかの経

生産地特有の抗菌薬を必要とする主な細菌感染性疾患

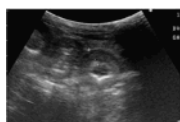
新生子:

敗血症
腸炎
関節炎
臍炎



当歳馬:

咽頭炎
腸炎
増殖性腸症
肺炎
関節炎
骨髓炎
臍炎



繁殖牝馬:

子宮内膜炎
乳房炎
胎盤炎



図1

抗菌薬使用の原則

原因限定治療 definitive therapy

1. 感染性疾患を的確に診断。
2. 感染部位から採材することにより原因菌を分離培養。
3. 感受性を検査し、抗菌薬を選択。

最少限の抗菌薬使用で最大の効果。

✓ 耐性菌の出現を抑制する。

✓ 副作用の可能性を最小限にする。

- ✓ 疾患そのものの診断に時間を要する場合がある。
- ✓ 原因菌の薬剤感受性の検査には時間を要する。
- ✓ 患馬への侵襲性
- ✓ コスト

畜主(獣医師、馬)は最短時間で最少回数の治療を望む!

➡ しばしばこのプロセスが省略される。

図2

抗菌薬使用の現状

1. 経験則による抗菌薬の選択（経験的治療 empiric therapy）

- ✓ 患馬の稟告、症状、臨床的な検査から原因菌を予測。
- ✓ 過去の成功体験から抗菌薬を選択。
- ✓ 他の経験ある獣医師に相談する。
- ✓ 文献を検索する。

図 3

抗菌薬使用の現状

2. 人為的な要因

- ✓ 一次診療に携わる多くの獣医師は地理的に広範囲をカバーしている。



- 一日に実施可能な診療回数に制限がある。
- 理想的な間隔で抗菌薬を投与できない。



- 長時間作用する抗菌薬を選択しがちになる。

図 4

験ある先生に相談したり、文献を検索して同様な症状の疾患を見つけ、抗菌薬を選択しています。

抗菌薬の選択には、人為的な要因も加わります（図4）。

生産地の多くの先生方は一次診療に従事していて、往診車でそれぞれの牧場を訪問するため、地理的に広範囲をカバーしています。そのため、一日に実施できる診療回数に制限があり、理想的な間隔で抗菌薬を投与できないことが多くあります。したがって、例えばゼファロスポリン系であれば、1日3～4回投与が必要なセファロチンやセファゾリンよりも1～2回で済むセフトオフルの使用が好まれる傾向があるのかもしれませんが。

他の人為的な要因として、治療が長期に及ぶ場合には、毎回注射するという患馬への侵襲性、畜主の診療費の経済的な負担、獣医師が治療するたびに患馬を保定しなければならないという使用者の労力を考慮し、これらをできるだけ避けるために経口薬が適用されています。また、農業共済組合等に参加している患馬には、その診療保険が適用となる抗菌薬が優先して使用されます（図5）。

抗菌薬の副作用についても、当然考慮され、例えば

抗菌薬使用の現状

2. 人為的な要因

- ✓ 治療が長期間にわたる場合には、なるべく経口薬が適用される。



- 患馬への侵襲性。
- 診療費の経済的負担。
- 飼養者の労力。

- ✓ 農業共済組合等に参加している患馬は、診療保険適用の抗菌薬が優先される。

図 5

抗菌薬使用の現状

3. 抗菌薬の副作用

- ✓ 医原性腸炎やショックを誘発しやすいものは使用を避けられている。
 - i.e. EM の経口投与、抗真菌薬の静注など。
- ✓ 使用未経験のものはなかなか手を出せない。



選択できる抗菌薬は限定的。

図 6

海外では当歳馬のロドコッカス肺炎に推奨されているエリスロマイシンや、先輩方からのアドバイスで抗真菌薬の静注などは、医原性腸炎やショックを誘発しやすいとされているので、使用を避けられています。また、教科書には使用例が記載されていても使用未経験なものはなかなか手を出ることができないので、選択できる抗菌薬は限定的であるといえます（図6）。

以上、生産地における抗菌薬の使用状況について説明しました。次に、その中での課題をみつけていきたいと思います。

まず、抗菌薬を選択する際に考慮すべきことを再確認しますと、ターゲットとなる病原体の種類を同定、少なくとも推察します。そして、その病原体の薬物の感受性を考慮し、使用する抗菌薬のそれぞれの臓器移行性、また細胞内移行性、それが静菌的あるいは殺菌的に作用するのか、副作用の頻度はどれくらいあるのか、さらにその薬品を使用した場合に治療にどれくらいの費用がかかるのかを考慮しなければなりません（図7）。

これらのことを踏まえて、一つの例として当歳馬の肺炎における診断と治療のプロセスを検証していきます

抗菌薬を選択する際に考慮すべきこと

- A) 病原体の種類を同定、あるいは推察する。
- B) 薬剤感受性
- C) 臓器移行性
- D) 細胞内移行性
- E) 静菌作用と殺菌作用
- F) 副作用頻度
- G) コスト

図 7

検証例：当歳馬の肺炎

1. 診断と治療のプロセス

- ✓ 免疫力が低下する1～2か月齢に多発。
- ✓ 発熱(39.0～40.0℃)、呼吸速迫、発咳、肺雑音、etc.

◆ 抗菌薬の第一選択：

- ペニシリン系：PCG, ABPC
- セファロスポリン系：CET, CEZ, CTF + • アミノ配糖体系：GM, KM
- テトラサイクリン系：MINO

図 8

す(図8)。

当歳馬の肺炎は、稟告として、免疫力が低下する1～2ヵ月齢に多く見られ、症状としては発熱、呼吸速迫、発咳や肺雑音が挙げられます。

このような症状を呈する仔馬に遭遇した場合、私たちは感染性の肺炎を疑い、第一選択薬としてペニシリン系、セファロスポリン系、テトラサイクリン系、アミノ配糖体系の抗菌薬を選択し、単一もしくはこれらとアミノ配糖体を合わせて使用しています。

当歳馬の肺炎の中でも、肺に膿瘍を形成するロドコッカス肺炎では使用する抗菌薬が違ってくるので、通常さらに検査を進め、血液検査で高い白血球数、炎症のインディケーターであるSAAやフィブリノーゲンの上昇、またELIZA検査でのOD値の上昇等を参考にし、かつ超音波検査や胸部レントゲン検査で肺膿瘍を認めた場合にはロドコッカス感染症と推察し、第二の抗菌薬を選択しています。したがって、初診時もしくはこの時点で実施すべきである気管洗浄や肺穿刺による採材は多くの場合、実施されていません(図9)。

検証例：当歳馬の肺炎

1. 診断と治療のプロセス

- ✓ 血液検査：WBC↑(15,000～20,000)、SAA↑、fib↑、血清学的診断(OD値)。
- ✓ 胸部超音波検査 + (胸部レントゲン検査)：肺膿瘍の形成



ロドコッカス肺炎と推測

➢ 多くの場合、気管洗浄または肺穿刺による採材は実施されていない！

- 時間
- コスト
- 患馬への侵襲性

図 9

検証例：当歳馬の肺炎

1. 診断と治療のプロセス

◆ 抗菌薬の第二選択：

- マクロライド系 + 抗結核薬：

CAM 7.5mg/kg, q 12 hrs

or

AZM 10mg/kg, q 24hrs for 5 days → q 48hrs

+

RFP 3-5 mg/kg, q 12hrs

➢ 利点：

- ✓ 肺への組織移行性が高い。
- ✓ 細胞内浸透性が高い。Giguere et al. (2004)
- ✓ 経口が主な投与ルート。

➢ 欠点：

- ✓ 医原性腸炎を誘発しやすい。



課題の検証へ

図 10

これは前述したように、検査に時間がかかる、コストがかかる、患馬への侵襲性がある、といったことが主な理由として挙げられます。

第二の抗菌薬の選択としては、マクロライド系であるクラリスロマイシンまたはアジスロマイシンに加え、抗結核薬であるリファンピシンのコンビネーションが多くの場合に用いられています(図10)。

これは、マクロライド系の抗菌薬の利点として、肺への組織移行性が高いこと、細胞内浸透性が高いことに加え、ロドコッカス感染症の治療には時間がかかることから経口が主な投与ルートとして使えることが大きなメリットとして挙げられます。

しかし、その一方でマクロライド系の抗菌薬は医原性腸炎を誘発しやすい側面があり、私たちはそのリスクを背負って治療しています。

当歳馬の肺炎の症例には、大まかに以上のようなプロセスを踏んで抗菌薬を使用していますが、では実際にそのような過程に課題はないか検証していこうと思います。

2. 課題の検証 気管洗浄液より分離された細菌 (2014)

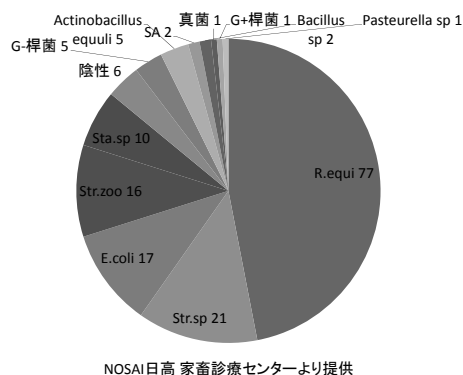


図 11

検証例：当歳馬の肺炎

2. 課題の検証

◆抗菌薬の第一選択:

- 初期には広域に作用する抗菌薬を使用すべき！
 - ✓ 第一世代セファロスポリン、ペニシリン系、アミノ配糖体系の単一使用は避ける。
- 臓器移行性を考慮する。
 - ✓ PCGやABPCは肺への組織分布が乏しい。
 - ✓ テトラサイクリン系は肺炎に罹患した肺組織中に蓄積される。

Ames TR (1985)

図 12

スライドのグラフは、NOSAI 日高家畜診療センターより提供されたもので、昨年度に気管洗浄液から分離された細菌の割合を示したものです (図 11)。

このデータは経鼻的なアプローチより得られたもので、ロドコッカス以外のものはコンタミネーションの可能性もありますが、*E. coli*, *Streptococcus zooepidemicus*, *Actinobacillus* など肺炎の原因菌となる細菌が多く割合で含まれていて、実際にそれが肺炎を誘発していた可能性もあります。

この結果から、抗菌薬の第一選択について検証すると、初期にはセオリー通り広域に作用する抗菌薬を選択すべきであることがわかります (図 12)。

したがって、第一世代のセファロスポリン、ペニシリン系、アミノ配糖体系の単一使用は抗菌スペクトルが偏っているので、避けるべきであると考えられます。特にペニシリンやアンピシリンは肺への組織移行性が乏しく、効果があまり期待できないと思われます。これとは逆に、ミノサイクリンやドキシサイクリンなど

検証例：当歳馬の肺炎

2. 課題の検証

➤ *R. equi* のみが肺膿瘍の原因菌？

- “6か月齢未満の仔馬の肺膿瘍から分離される主な細菌は *R. equi* と *S. equi* subs. *zooepidemicus* である。”

Equine Internal Medicine 3rd ed. (2010)*S. equi* subs. *zooepidemicus* : 59% (24/34頭)*R. equi* : 38% (13/34頭)

Lasvoie JP, et al. (1994)

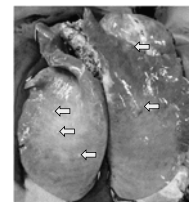
➤ *R. equi* には CAM or AZM + RFP が有効？

図 13

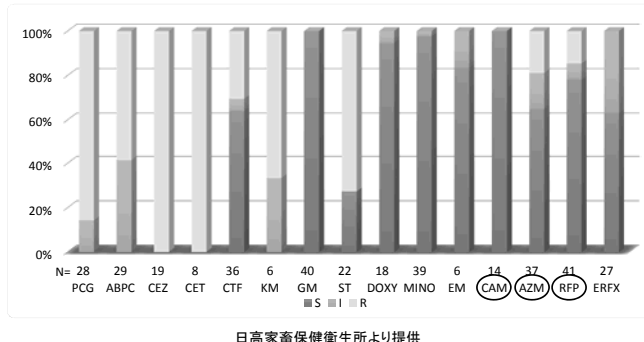
2. 課題の検証 *R. equi* 薬剤感受性 (2013 - 15)

図 14

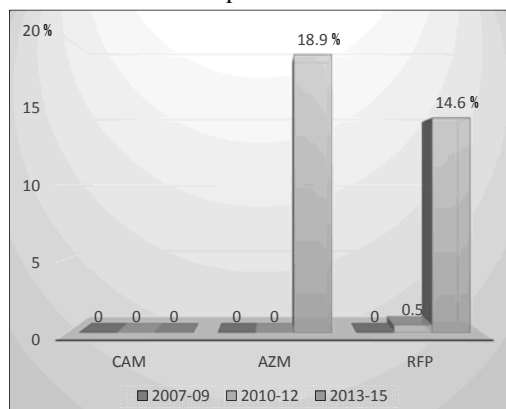
のテトラサイクリン系は、肺炎に罹患した肺組織中によく蓄積されることが知られているので、感受性が合えば有効であるといえるかもしれません。

私たちは、肺に膿瘍があればロドコッカス感染症であると診断しがちですが、実際にはそうではないようです (図 13)。教科書的にも6ヵ月齢未満の仔馬の肺膿瘍から分離される主な菌は、*R. equi* と *S. zooepidemicus* であると記載されていますし、カナダの報告では59%が *S. zooepidemicus*, 38%が *R. equi* であったとされています。

地域性があるため、このデータをそのまま適用することにはなりません。私自身もスライドの写真のように肺膿瘍が形成されていましたが、そこからは *R. equi* ではなく *S. zooepidemicus* と *E. coli* が検出された症例を経験しています。

仮に肺膿瘍の原因がロドコッカスであったとしても、安易にマクロライド系とリファンピシンのコンビネーションを使用すべきではないのかもしれません。

2. 課題の検証 R. equi 薬剤耐性率の推移



第38 & 41回 生産地における軽種馬の疾病に関するシンポジウム

図 15

スライドのグラフは、日高家畜保健衛生所から提供されたデータで、2013年から15年の3年間の気管洗浄液または肺膿瘍から分離されたロドコッカスの薬剤感受性を示しています。色が濃いほうが感受性が高く、薄いほうが耐性を示しています（図14）。

ペニシリン系や第一世代のセファロスポリン系にはほとんど感受性がなく、セフトオフルで60%，ゲンタマイシンやテトラサイクリン系は感受性が高いことが示されています。マクロライド系では、クラリスロマイシンが100%であるのに対し、アジスロマイシンでは60%強、リファンピシンでは約75%であることがわかります。

このグラフは、過去にJRAの総研の先生方が報告したデータと今回のデータを合わせたもので、ロドコッカスの薬剤耐性の3年ごとの推移を示したものです（図15）。クラリスロマイシンは2007年から今年に至るまで耐性菌の出現は見られていませんが、アジスロマイシンとリファンピシンはこの3年間で耐性菌が急増していることがわかります。

この3年間で、アジスロマイシンが耐性でリファンピシンが中間であったものは8.3%，その逆のアジスロマイシンが中間でリファンピシンが耐性であったものは2.8%という結果となりました（図16）。

相乗効果などを加味しなければならないのですが、単純に考えると、この両者を合わせると10%以上のものがこの2つの薬剤のコンビネーションによく反応しないことがわかります。

マクロライド系の抗菌薬やリファンピシンは医原性

2. 課題の検証

R. equi 薬剤感受性 (2013 - 15)

- AZM および RFP の感受性を検査したもの36頭中:

AZM	RFP	
Resistant (耐性)	Intermediate (中間)	3頭 (8.3%)
Intermediate (中間)	Resistant (耐性)	1頭 (2.8%)

- ✓ マクロライド系やRFPは医原性腸炎を誘発しやすい。

当歳馬の肺炎、特にロドコッカス感染症の治療は、原因菌の同定と感受性を検査してから実施するべき！

図 16

まとめ

経験的治療は常に必要とされるが・・・。

- ✓ 症状は酷似しているが、原因菌が異なる。
- ✓ 長期間にわたる同一抗菌薬の使用による耐性菌の出現。
- ✓ 以前にみられなかった感染性疾患の出現 (i.e. 増殖性腸症)。



➤ 抗菌薬使用にあたって

- ✓ 常に慎重に基本に立ち回り、ターゲットの細菌を絞り込む。
- ✓ それぞれの抗菌薬の特性を理解しておく。

図 17

腸炎を誘発しやすい薬剤です。そのリスクと今回の調査結果を合わせて考えると、当歳馬の肺炎、特にロドコッカス感染症の治療は、原因菌の同定と感受性を検査してから実施するべきであると考えられます。

以上、当歳馬の肺炎を例にとり説明しましたが、そのことから生産地での抗菌薬使用の課題をまとめますと、私たち臨床家にとって経験的治療は常に必要とされますが、症状は酷似しているが原因菌が異なる、長期間にわたる同一抗菌薬の使用による耐性菌の出現に加え、最近よく見かける増殖性腸症などの以前には見られなかった感染性疾患の出現等の理由から、抗菌薬の使用にあたっては常に慎重に基本に立ち回り、ターゲットとなる細菌を絞り込むことが必要であり、また常日頃からそれぞれの抗菌薬の特性を理解しておくことが重要であると考えられました（図17）。

【帆保】井上先生、ご講演ありがとうございました。

それでは、井上先生、石原先生のご発表に対しまして、ご質問があれば挙手願います。



【質問】あまり経口の抗生物質を使ったことがないのですが、注射薬と経口の抗生物質と何が違うというか、例えば腸炎などはいかがでしょうか。井上先生、よろしくお願いします。

【井上】ご指名ありがとうございます（笑）。

経口投与の薬というのは、私たちもすごく神経質になっています。もちろん腸炎の発症ということなのですが。その中で使える抗菌薬というのは限られるのですが、例えばST合剤、あるいはドキシサイクリンやミノサイクリンは比較的安全に使えるのではないかと印象を持っています。

【質問】わかりました。ありがとうございました。

【帆保】石原先生、米国ではST合剤が治療の主流ということなのですね。

【石原】経口投与の薬剤としてはそうですね。非常に頻繁に用いられています。

【帆保】ちょっと気になったのは、牧場に頻繁に行くことができないというのは米国も日本の生産地も一緒だと思いますが、そういう場合に餌に混ぜて与えてもらう薬としては、米国ではST合剤がほとんどという考えでよろしいですか。

【石原】そうですね。よほど嫌気性菌を疑う場合にはメトロニダゾール、これも経口投与なので、それを使う場合もありますが、SMZ-TMP（ST合剤）のほうが割合的に圧倒的に多いです。

【帆保】井上先生の場合はいかがでしょう。

【井上】よく使うということに関しては、もしかしたらST合剤のほうが多いかもしれません。というのは、例

えばよく言われるのが鼻を出しているウマに「風邪薬をくれ」ということですね。そういったときに何かいい飲み薬はないかというときは「まずST合剤をちょっと試してください」と言うことはあります。

【帆保】ありがとうございます。

【質問】石原先生にお伺いしたいのですが、Polymyxin Bのお話があり、大変興味があるのですが、結腸捻転やエンドトキシンのような例が対象になると思いますが、腹膜炎などにはどうなのでしょう。使われているのでしょうか。

【石原】エンドトキシンに対する効能は強いので、臨床症状から判断して疑われる場合には積極的に用いています。抗エンドトキシン血漿とかのほうは副作用は少ないと思うのですが、いかんせん、Polymyxin Bよりかなり高くなってしまいます。使われる場合もあるのですが、先ほども言いましたように、腹膜炎の場合はやはり空間のところになかなかPolymyxin Bも行きにくいところがあるのかなと思いますので、腹腔の洗浄ですね。あれもどのくらい効いているのかはわかりませんが、5～10 lくらいの生食を入れて調馬索してそれを抜くというのを1日1回で、それに平行して薬も使っていくと。そういう方針も行われていました。

【質問】血中のエンドトキシンを下げるという効果は期待できるわけですか。

【石原】そうですね。それもそうなのですが、エンドトキシンの出所が残っていたらそれはもちろんできませんので、毒素を取り除きながら結合する薬も併用していくということが大事だと思います。

【質問】実際にそのエンドトキシンを測ってPolymyxin Bを打って下がったというデータとかはあるのですか。

【石原】いまはつきりとは覚えていないのですが、それは調べられているとは思いますが。ただ、ウマは非常に敏感なので、測れなくなったから、ではSIRSがとまるかということ、そういうわけにもなかなかないと思います。もちろんPolymyxin Bでエンドトキシンを下げるという知見はあると思います。

【帆保】お二人の先生、ありがとうございました。

パネリストによる発表 5

競走馬の腸内フローラと抗菌薬 丹羽秀和

Intestinal Flora of Racehorses and
Antimicrobial Drugs
Hidekazu NIWA



丹羽秀和（にわ ひでかず）

1973年生まれ。鹿児島大学農学部獣医学科、東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程を終了し、2003年から現在まで競走馬総合研究所栃木支所（現競走馬総合研究所）に勤務する。また、2007～2008年に米国疾病管理センター（CDC）において客員研究員として研究に従事。競走馬総合研究所では、一貫して馬の細菌感染症の研究に従事している。

【帆保】 それでは最後のパネリストになります。「競走馬の腸内フローラと抗菌薬」として JRA 競走馬総合研究所栃木支所の丹羽先生お願いいたします。

【丹羽】 ご紹介ありがとうございます。総研栃木支所の丹羽と申します。

ここまでは実際に病原体に対する抗菌薬の作用を先生方にご紹介いただきましたが、私は少し毛色が違ひまして、抗菌薬が標的の菌以外に及ぼす作用、特に腸内フローラとの関連について少しお話をさせていただきたいと思っています。

ウマは、後腸発酵動物です。生体の維持に必要なエネルギー、また競走馬の場合は運動に必要なエネルギーも小腸だけでなく、後腸（盲腸や結腸）から吸収しています。そのエネルギー量は、ウマによっても違うと思いますが、文献的には全エネルギーの65%を後腸から吸収していると報告されています。

ウマの消化管の中でどこからどういう栄養が吸収されているかというのをスライドに示しましたが、小腸では炭水化物や蛋白質、脂質などが吸収されます。盲腸、後腸についてはウマの主食である草の繊維質が分解されたものである揮発性脂肪酸、小腸で吸収しきれなかった炭水化物、ビタミンなどを後腸で吸収しています。

栄養素の中で繊維質の分解、ビタミンBやビタミンKの産生というのは、腸内細菌の関与が必須です。また、腸内フローラのその他の働きとしては、サルモネラなどの病原体の競合排除、免疫機能の活性化ということで、健全な腸内フローラを持つということはウマの健康にとって不可欠なことです（図1）。

ウマの腸内フローラに影響を与える要因としては、古くから知られていますが、抗菌薬の投与、炭水化物の多給、そのほかにも様々なストレス、例えば競走馬

であれば調教や輸送、それ以外にサルモネラなどの腸管感染症、妊娠なども言われています。

本日は抗菌薬のお話ということなので、抗菌薬との関連の話を中心にご紹介をしていきます。

抗菌薬に関連する腸炎、抗菌薬関連下痢症ともいいますが、抗菌薬の投与によって誘発される腸炎または下痢症のことを申します。これは抗菌薬による腸内フローラの攪乱が原因とされています。

ウマでどのような報告があるかと言いますと、海外では、リンコマイシンの投与によって腸炎が起きたというような報告や、飼料添加物としてテトラサイクリン系抗菌薬を含んだ sweet feed によって牧場で腸炎が集団発生してしまったというような報告もあります。日本ではこういった報告は多くはありませんが、かなり以前から競走馬に発症した急性下痢症が抗菌薬の投与によって起こっているのではないかとといった報告もあります。実際、フロアの先生方は普段の診療の中で抗菌薬下痢症をご経験されていることと思います。

馬の消化管

馬は後腸発酵動物！

・生体の維持および運動に必要なエネルギーを後腸（盲腸や結腸）からも吸収

→ 全エネルギーの65% (Jassim et al., 2009)

消化管の容積と主な栄養素の吸収

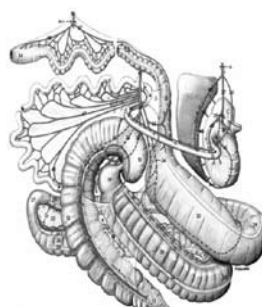
部位	容積	主な栄養素
胃	18.3 L	—
小腸	64.9 L	炭水化物、タンパク質、脂質
盲腸	34.1 L	揮発性脂肪酸(繊維質)、 炭水化物、ビタミンB、ビタミンK
大結腸	82.6 L	
小結腸～直腸	15.0 L	—

新・馬の科学, 2012より

・繊維質の分解、ビタミンBやビタミンKの産生には腸内フローラの働きが必須

・腸内フローラのその他の働き

〔病原体の競合排除〕
〔免疫機能の活性化〕



馬の消化管の模式図
Anatomy of the horse, 2000より

健全な腸内フローラは馬の健康にとって不可欠！

図1

抗菌薬の副作用はいろいろとありますが、ウマでは抗菌薬関連性腸炎というのが最も重要な抗菌薬の副作用です。

ウマにおける抗菌薬の投与と腸内フローラの変化に関する報告はあまり多くはありません。経口投与薬として代表的な薬である ST 合剤は、経口でも筋肉内投与でも腸内フローラに対して特に影響はなかったという報告がある一方、腸内フローラが変化し、腸管感染症の原因菌であるサルモネラと *Clostridium difficile* が増加していたという報告もあります。

また、最新の論文では、ペニシリンやセフトロフルの筋肉内投与、ST 合剤の経口投与では、腸内フローラには何らかの影響があつて、経口投与である ST 合剤、スペクトルの広い第三世代のセフェム、ペニシリンの順で影響が強かったという報告があります。

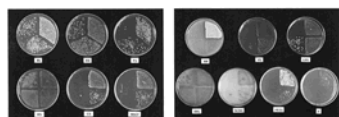
このように数は少ないながらも馬においても報告はあるのですが、報告によっては影響があつたりなかったりということで、実際には本当のところはどうかというのはいわからないところです。

腸内フローラはどうやって解析をするかというのを少しご紹介したいと思います。大きく分けて2つ方法があります(図2)。

まず従来から用いられている培養による方法です。この方法は、多くの種類の培地を使って糞便を培養し、それぞれに生えてくる菌を数えていくという方法です。データの特徴としては、糞便中に生きている各菌種がどのくらいいるのかというのを知ることができます。

腸内フローラの解析法

・細菌培養法による解析(従来～)



腸内菌の世界(農文社,1980)

- ・実施に多大な労力を必要
- ・細菌の取扱に熟練

分離した菌を様々な用途に活用できる

・次世代シーケンサーによる解析



Ion PGM (Life Technology社)

- ・高額な機器が必要
- ・バイオインフォマティクスに関する知識

データの特徴

- ・全細菌がもつ16S rDNAを標的
- ・培養不能菌を検出
- ・腸内細菌同士のバランス
- ・死んだ菌の存在も反映
- ・菌数は測定できない

解析法の主流になりつつある



データの限界も考慮し、必要に応じて培養法を組み合わせる必要がある

図2

しかし、腸内フローラはいろいろな菌がいますので、培養ができない菌もいるかもしれないということ。また、菌の同定はグラム染色に頼るところが多いということで、完全には菌が同定できないという問題点もあります。また、非常に労力が必要となります。さらに、嫌気性菌などは嫌気グローブボックスなどの特殊な器材が必要となりますので、かなり細菌の取り扱いに熟練していないと実施ができないことから、どの研究室でもできるという方法ではありません。

近年、使用され始めている方法としては、次世代シーケンサーを使って16S rDNAという遺伝子の塩基配列を解析する方法です。16S rDNA遺伝子はあらゆる菌が持っていますので、培養不能であった菌も検出することができ、腸内の細菌同士のバランス全体をかなり正確に見ることができる方法です。しかし、バランスを見られるということとも相反するのですが、死んでしまった菌もDNAを持っているので、それらの菌の存在も反映してしまう方法です。また、バランスはわかるのですが、実際にどのくらいの菌がいたのかというのは菌数としては出てこないというところがあります。さらに、高額な機械が必要であること、解析自体にはバイオインフォマティクスを使った解析が必要なので、そういった知識が必要となっています。

ただ、最近はいった機器は大学などにかかなり導入されてきています。それから、いま工学系の先生方がバイオインフォマティクスの分野に参入されているということで、近年の解析法の主流になりつつあります。しかし、データの限界もありますので、必要に応じて培養法を組み合わせる必要があると思います。

もう1つ、培養法は生きた菌を調べることができます。したがって分離した細菌をプロバイオティクスや各種実験に活用できるということで、実際には次世代シーケンサーによる解析が主流になりつつありますが、どちらもできるといえば理想的だと思っています。

これからは少し我々のデータをご紹介したいと思います(図3)。

近年、我々は腸炎の増加に直面しています。ここ10年の胃腸炎の発症数の推移になりますが、特に2009年頃から増加して現在も高どまりの状態にあります。その中には抗菌薬の投与で起きたものや、輸送後の投与

近年に競走馬における腸炎の増加

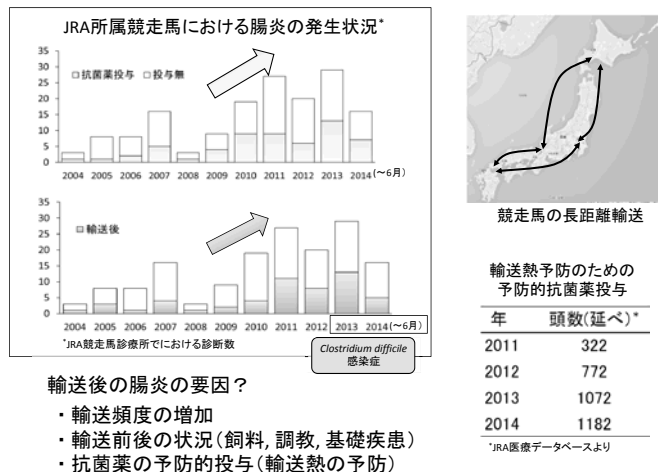


図 3

で起きたものがありますが、どちらも腸炎の発症数に合せて増加しているように見受けられます。特に輸送後の腸炎の増加というのは顕著であり、この腸炎の増加はどのような理由によって起こっているのかというところがあります。

競走馬はご存知のように長距離の移動をします。トレーニングセンターから競馬場や生産地、逆に生産地から競馬場やトレーニングセンターというように移動しますが、こういった輸送後の腸炎の要因としては、輸送頻度が増加したのか、それとも輸送前後の状況として飼料の急な変化があったとか、調教の強度が強くなったとか、もともと基礎疾患があるものを輸送しているかもしれないというところがあります。それから、近年、こういった輸送後のものの中にはヒトで抗菌薬下痢症の代表的な菌である *C. difficile* が出てきていますので、輸送熱予防で投与される抗菌薬の予防的投与の影響があるかどうかということがあります。

特に近年は、輸送熱予防のための抗菌薬の投与が、我々が把握するだけでも増加していますので、この要因について検討することとしました（図4）。

調査の対象馬は育成馬の4頭で、いずれも2歳。牡が3頭、雌が1頭です。輸送距離は直線距離で約770 km になりますが、日高育成牧場から陸路、フェリー、陸路で中山競馬場まで運びまして、約25時間の輸送時間となります。採材した材料としては、直腸便の採取を、時間（午後）を決めて行いまして、正常な状態を把握するために輸送前に3ポイント、その後、

競走馬の長距離輸送に伴う抗菌薬の予防的投与が腸内フローラに与える影響

調査対象馬：JRA育成馬 4頭（2歳：牡3頭，牝1頭）

輸送距離および輸送時間：770km（直線距離）、約25時間



図 4

輸送後の状況を把握するために2ポイントで採材を行いました。また、血液については輸送前と輸送後で採取をしています。

この4頭はいずれも輸送直前に抗菌薬、マルボフロキサシンの静脈注射ですが、1ショット輸送前に打たれています。糞便については先ほどご紹介した培養と次世代シーケンサー（NGS）による解析を、血液については全血算や血清酵素、エンドトキシン、凝固系などを調べています。

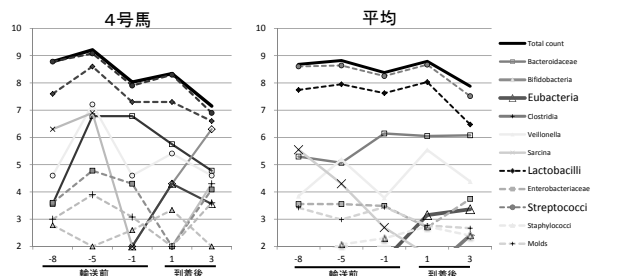
まず腸内細菌叢の推移を培養法で見たところのデータをお示しします（図5）。

図には4頭のうち1頭をお示ししていますが、輸送前は多少ふれがありますが、輸送到着後のほうが顕著に腸内細菌の構成が変わっているように見受けられます。4頭を平均しても、特にレンサ球菌や乳酸桿菌などが低下していることがわかります。また、到着後にはグラム陽性嫌気性菌、*Eubacteria* が増加しているようでした。いずれの馬も到着後、変化の内容には若干違いがありますが、腸内細菌叢の変化が見られています。

もう1つの別の解析法である次世代シーケンサーで解析した結果がこちらになります（図6）。

腸内細菌叢、分類でいうと2番目の大まかな分類、綱レベルで分類したのですが、2号馬については実はあまり変化がなかったのですが、残りの1号、3号、4号馬については到着後、特に赤で示した *Bacilli* 綱、これには培養法で減少が認められたレンサ球菌、乳酸桿菌が含まれますが、こういったものが比率として極

腸内細菌叢の推移(細菌培養法)



- ・レンサ球菌 (Streptococci), 乳酸桿菌 (Lactobacilli) が到着3日後に減少
- ・Eubacteria (グラム陽性嫌気性菌) が到着1日後以降に増加

いずれの馬も到着後に腸内細菌叢に何らかの変化

図 5

端に減っているということがわかりました。また、4号馬については Bacteroidia, これは *Bacteroides* と他のグラム陰性偏性嫌気性菌が入るところですが、こういったものが大きく増加しているという傾向が認められました。

この変化が本当に大きな変化かどうかというのを系統樹で調べてみますと、変化が見られなかった2号馬の腸内細菌叢は輸送前の腸内フローラと同じ系統に入りますが、他の馬の輸送後のものはそれぞれが独立した系統になっており、やはり変わっているということが示されています。

4頭中、この2号馬を除けば3頭で腸内細菌が変化する傾向が見られています。このように今回の調査では多くのウマは到着後に腸内細菌の変化は認められていますが、臨床症状や血液性状に異常は認められませんでした。

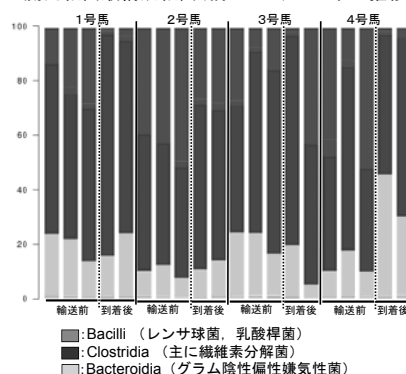
以上の結果について少しまとめたいと思います。

今回、腸内フローラを調べた結果、到着後に腸内フローラの変化は認められました。今回の対象は長距離輸送と抗菌薬投与の両方を行っており、どちらの影響がどのくらいあるか、それを切り分けて議論することは困難ですが、この2つが組み合わされたストレスは腸内フローラに影響を与える要因であるということは明確かと思っています。また、臨床的な変化は認められなかったということで、腸内フローラの変化が必ずしも腸炎の発症に直結する要因ではないということもわかりました。

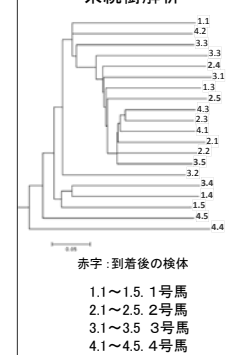
今後の課題としては、腸内フローラの変化が示す意

腸内細菌叢の推移(次世代シーケンス解析)

腸内細菌叢構成細菌(網レベル)の比率の推移



系統樹解析



4頭中3頭で到着後に腸内細菌叢が変化する傾向

臨床症状や血液性状の異常は認められなかった

図 6

味がどのくらいあるかというのは明らかにする必要があります。今回はたまたま腸炎の発症までは至りませんでした、どのような変化が本当に発症のリスクとなるのか、他の要因が組み合わさったときに本当に病因となり得ないのかなど、今後も検討する必要があります。

また、腸炎の発症に関与する細菌、原因菌となる菌もありますし、原因菌の増殖をサポートするような菌もいるかもしれません。それも明らかにしていかなければなりません。

それから、そもそも正常な腸内フローラとはということもあります。競走馬の中でも繁殖、それから当歳、様々なライフステージがあります。それぞれのライフステージに合わせた指標ができるかどうかはわかりませんが、こういったものがあればいいなと思っています。

また、次世代シーケンサー等の解析で出るデータは非常に膨大なので、こういったデータをうまく活用していく方法も考えていかなければなりません。例えば、これはウマの世界にとって新しいということです、新しい抗菌薬を導入するたびに安全性を評価する1つの手段として活用できないかとか、プロバイオティクスによってできるだけ抗菌薬の影響、負担を軽減するような製剤ができないかなど開発やその評価というような活用方法もあるかと思っています(図7)。

私の発表は以上です。ご清聴ありがとうございました。

今後の課題

腸内フローラの変化が示す意味

- ・どのような変化が腸炎の発症リスクとなるのか？
- ・腸炎の発症に関与する細菌は？
 - 原因菌, 原因菌の増殖をサポートする菌
- ・馬の正常な腸内フローラとは？
 - 馬のライフステージに合わせた指標の構築

腸内フローラ解析データの活用

- ・馬における新規抗菌薬の安全性の評価手段
- ・プロ(プレ)バイオティクスの開発・評価

図 7

【帆保】丹羽先生，ありがとうございました。最先端の情報をご発表いただきました。

それでは，丹羽先生のご講演に対しまして質疑があ

りましたら 1 点のみお受けさせていただきます。

【質問】我々は多数の手術をしますので，術後に腸炎が起きるというのは競馬場で多いと聞くのですが，我々のところではほとんどないのですね。ですから術前後で腸内フローラが変わるのかどうかをぜひ見ていただいたら面白いかなと思うのです。

【丹羽】そうですね。大変興味があります。

過去に実は同様な解析を少ししたデータがあるのですが，そのときは落ちていた新鮮便をということだったので，フローラの構成が大きく変わりすぎてしまっていたり，個体差が大きく，よくわからないまま終わってしまったので，今後は条件を揃えてきちんと検証していきたいと思います。

【質問】材料はいくらでも採取できますので。

【丹羽】ありがとうございます。

【帆保】ありがとうございました。丹羽先生ありがとうございました。

公開討論

座長：帆保誠二（鹿児島大学）

【帆保】 まず基調講演をお願い致しました森澤先生より、簡単に結構ですので、全体的なコメントをいただければと思います。

【森澤】 大変勉強になりました。ありがとうございました。

拝見していて、例えば肺胸膜炎というのは恐らく私たちが言う膿胸だと思うのですね。それはドレナージしないと治らないというのがヒトの診療では原則で、石原先生がおっしゃったように腹膜炎の洗浄などは、基本的にソースコントロールしなければいけないところなのですが、そういうところがなかなかウマだとうまくいかないのだろうなということを勉強させていただきました。非常にたくさんのことを学ばせていただきました。どうもありがとうございます。

【帆保】 ありがとうございます。

それでは、5名のパネリストの先生方にディスカッションしていただきたいこと、もしくは何かご提案、ご質問がありましたらお願い致します。

【質問】 森澤先生にお聞きしたいのですが。

今日は肺炎を例にとりていただいたのですが、私たちはウマの外科を行っています、8割くらい整形外科の手術なのです。整形外科分野の感染症に対する抗菌薬の使用について、考え方とか特別な配慮みたいなものはありますかでしょうか。

【森澤】 ありがとうございます。

おそらくヒトの整形外科領域とウマでいちばん大きく違うのは、liability problem といいますか、訴訟になる、ならないという問題があります。ヒトの場合、人工関節を入れたりして感染症となると訴訟の問題がかなり大きいところがあるものですから、先ほどお話ししていた徐放というか、抗菌薬ビーズなどでセメント療法をするというようなことを1回行うことが結構多いかと思えます。

ただ、原則論からしますと、基本的に整形外科の手術というのは我々の領域からいうと清潔手術で、皮膚以外には常在菌がない手術なので、予防抗菌薬もそれほど重大なものは必要ないはずだと思っています。



しかし、ヒトの領域では MRSA 等は病院によってはまだかなりいるというような状況があり、予防抗菌薬に関しても第一世代セフェムで済む、あるいはバンコマイシンやテイコプラニンのようなグリコペプチド系を使ったり、それも施設によってかなり違うという現状があります。

また、実際に感染症を起こした場合には、関節の感染症は基本的には外科治療が必要であるというのはヒトの診療のほうでは常識なので、その辺は我々は整形外科の先生と一緒にやっていただくということになります。

【質問】 インプラントを入れた症例の場合には、少々先制的というか。積極的に抗生剤を使われるという概念でよろしいでしょうか。

【森澤】 そうですね。ヒトの場合は prosthetic joint infections というのは別の概念になりまして、人工関節に関する治療のガイドラインというのは別に出ています。先ほど申しました、特に黄色ブドウ球菌なんかがいちばん悪さをすることがありますので、その起因菌が何かということと、あと治療方針として定期的に置換できるのか、あるいは一旦セメントで固めておいてから時期をみて置換し直すのかといったことに関しても、一応ガイドライン上で推奨が出ています。

【帆保】 ありがとうございます。そのほか、いかがでしょうか。

【黒田】 森澤先生にお聞きしたいのですが。

empiric 治療を組み立てるときに、いろいろな分離菌のデータがたくさん出てくるとは思います。先生はビック 6 をおっしゃられていたと思うのですが、分離

菌の分布データに含まれる菌種をどこまでの範囲で抑えるべきなのかというのはすごく議論があるところで、病原性とかその他もあると思うのですが、先生の考え方としてどういう範囲で選んでいくのか。例えば6菌が9割くらい超えていればそれを全部抑えたいと思うのですが、7割か6割などに抑えていなければ、当然まだ抑えきれない菌、非常に少ない菌でも絶対に出てくるので、どこまで抑えなければいけないのか。その empiric を組み立てるときに、いままで出てきたデータというのをどのように活用されているのかという点。

また、二次診療施設になると、一次診療施設で何かしらの抗菌薬を受けて二次診療にくることが多いと思うのですが、町のお医者さんで受けた治療の影響を二次診療施設で受けてしまい、出てくる菌のパターンが変わってしまい、起因菌ではない菌が出てきてしまっているのかと。JRA でも、一次診療も二次診療も行っていますので、ほかのところで治療を受けたウマが来ますが、そういった影響があるのかなのかということも教えていただければと思います。

【森澤】ありがとうございます。2つご質問いただいています。簡単なほうから。

後者は簡単で、先行抗菌薬というのは非常に重要なので、私たちは、感染症診療を大学病院で行っていますから、研修医の方に病歴の確認といったところからお話するわけですが、先行抗菌薬がどのタイミングでどのくらい入っていたかというのはすごく大事で、まず培養検査に絶対に影響を与えるのです。先行抗菌薬が入っていると、そのあと出てきた菌が本当に起因菌かどうかということになってきますので、それは考えなければいけません。

また、我々の領域ですと投与量や投与方法が結構間違っていることがヒトの場合はまだ多く、1日2回投与が主流ということもあり、投与量が足りないから効かないのかということもあります。その辺りも確認しなければいけません。

前者のご質問に関しては大変難しいところなのですが、一般論で申しますと、おそらく軽症のものであれば7割、8割であれば大丈夫ということになりますし、重篤なものであればガンと行かなければいけないというところがあると思います。

先ほどお示した例でいうと、医療関連肺炎だとこ

れは外すと非常に危ないため、かなり膨大に使ってしまっていて、そのあと起因菌がわかってから狭めるという方法になります。お示ししませんでした。例えば皮膚軟部組織感染症ですと、ほとんどが最初におっしゃった眼疾患とよく似ていますが、レンサ球菌とブドウ球菌がほとんどですので、そうしたらセフェムを使えば経口でもいいでしょうというような感じになります。そういった中で重症化してくるもの、あるいは治りが悪いものに関してさらに考えるというような考え方になろうかと思います。

ヒトの領域ではそういった様々なガイドラインが出ています。わりと研修医向けではありますが、アンチョコの本で、例えば Jay P Sanford, 亡くなった方ですが、彼がまとめたサンフォードガイドや、あるいはジョンスホプキンス大学の John G Bartlett が作っているバートレットガイドや、また、国内でも国立国際医療研究センターの大曲先生がまとめられているガイドラインは、他のガイドラインのいいところどりをしたような本で、そのようなガイドラインが普及してきて、empiric とは言っても、かなりどの病態にも当てはまるので、その菌でこの抗菌薬といった考え方が普及しつつあるかなというところ。です。

【帆保】ありがとうございます。時間がなくなってきましたが、もう1件いかがでしょうか。

【質問】先ほど治療のやめどきという点で少し補足の質問なのですが、empiric な治療で複数抗菌薬を投与して、原因菌が特定されて、感受性抗菌薬が決まったあとに関してなのですが、そのあと感受性を示していない抗菌薬を急に切っているのかというのは臨床に携わる者にとっては多少不安という。急激に切ってもしそれが効いていたらどうしようかなという不安があって、徐々に回数を落としていく。その結果、中途半端な抗菌薬濃度にさらされることがあるのですが、これについて森澤先生をはじめ、ご意見があればよろしく願います。

【森澤】では、私がマイクを持っていますので、ヒトの話を中心にさせていただきます。

ヒトではそこで臨床微生物学的な知識を応用するというのが非常に大事だと考えています。要するに、検査結果で菌が同定されたとして、それが起因菌なのかどうかということ。を臨床微生物学的に判断するということが必要になります。

例えば抗菌薬の先行投与があつて、肺炎で喀痰からカンジダが出てきた、真菌が出てきたというときに、臨床微生物学的な常識からしてカンジダが肺炎を起こすことはないので、それをカバーするということはありませんですね。ですから検査ではわからないものが起こしていたのではないかと。

あるいは、腹膜炎なんかでも虫垂炎の穿孔で消化管が破れて、腹水の培養をしたら大腸菌が出てきましたというときに、ではその大腸菌だけを狙うかというそれは絶対にだめで、嫌気性菌等もカバーするということがあります。ですから、その菌とその病態を対応させていかどうかということですね。このところを考えることが非常に大事になります。

de-escalation と簡単には言いますが、実際にはどんなにいい施設でも 50% 以上 de-escalation できていることはなく、しかもここは感染症診療の専門トレーニングがどれだけきちんとできているかということによって変わってきますので、一概に簡単にできるものではないというのがヒトのほうで感じているところではあります。

【帆保】黒田先生お願いします。

【黒田】森澤先生のおっしゃるとおり、抗菌薬投与下での分離になってくるので、もうすでに抗菌薬が効いているおかげでそれが採れていないという可能性も十分

にあるということは頭に入れておかなければいけないなと思います。

ウマに関しまして、肺炎は *Streptococcus* が多いということがまずわかっているんで、おそらく *Streptococcus* が最初にあったから、肺炎の時点で *Streptococcus* が採れなくても *Streptococcus* はおそらくあったものだろうと考えて、一応 *Streptococcus* は抑えておこうかなという治療が私どもの中では主流になっています。プラスアルファで偏性嫌気性菌だったり、大腸菌だったりということも合わされているような治療が、私どものスタンダードになっているのかなというように感じます。

【帆保】まだまだご質問、ディスカッションが尽きないところでしょうが、時間も過ぎていきますので、これにて今回の「ウマ獣医療における抗菌薬療法」のシンポジウムは終了させていただきます。本シンポジウムが最後というわけではありませんので、またこれを機に次年度以降も機会がありましたら様々な角度からご検討いただければと思います。

最後に、講演いただきました森澤先生、木下先生、黒田先生、石原先生、井上先生、丹羽先生に、感謝の意を込めて大きな拍手を送りたいと思います。どうもありがとうございました。

特別記事

日本ウマ科学会

2015 年臨床委員会講演会・セミナー・実習について

間 弘子 佐藤正人 佐々木直樹

The Clinical Committee's 2015 Invited
Lecture, Case Discussion and Wet Lab.
Hiroko AIDA, Masato SATO, Naoki SASAKI



間 弘子 (あいだ ひろこ)

北里大学獣医学部卒。JRA 競走馬総合研究所の嘱託を経て、1991 年 JRA 職員に採用。総研 (世田谷)、日高育成牧場、美浦トレーニング・センターを経て現在は競走馬総合研究所次長。麻酔の研究で博士号を取得。

これまで日本ウマ科学会「臨床委員会」は、眼科の Brooks 先生、整形外科の Richardson 先生、繁殖の LeBlanc 先生、跛行診断の Dyson 先生、消化器の White 先生、装蹄の Scott 先生など馬臨床において国際的に著名な専門家を招聘して、招待講演、症例検討会、ラボなどを開催してきました。2015 年は、第 12 回世界獣医麻酔会議 (World Congress of Veterinary Anaesthesiology: WCVA, 2015 年 9 月 1～4 日、京都国際会議場) と共催で麻酔専門の先生による講習会および実習 (軽種馬生産技術総合研修センター、JRA 美浦トレーニング・センター競走馬診療所) を開催しました。また、11 月 30 日 (月)、12 月 1 日 (火) に東京大学弥生講堂において日本ウマ科学会第 28 回学術集会シンポジウムとして「ウマ獣医療における抗菌薬療法」を開催しております。ここでは、9 月 6 日および 8 日に行いました麻酔関連の講演会およびセミナー (症例検討会)・実習について、その概要をご紹介します。

招聘講師紹介

2015 年 9 月、日本において世界獣医麻酔会議 (WCVA) が京都国際会議場を会場に開かれました。この会議は、世界各地から動物の麻酔や疼痛管理を専門とする獣医師、研究者、動物看護師などが一同に介する学会で、今回で 12 回目を迎えます。3 年に 1 回世界各地で開催されてきましたが、アジアでの開催は今回が初めてでした。

Dr. Mama は WCVA において役員を務める主要な人物であり、とても忙しい業務の中、WCVA 終了後に日本に残っていただき、日本ウマ科学会の行事への参加を快く引き受けてくださいました。彼女は様々な麻酔

薬を使用した静脈麻酔について多くの研究を積み重ね、いろいろな動物種における安全な麻酔方法について追求しています。JRA でも起立や倒馬のスコア化を計る際に、Dr. Mama の論文を頻繁に引用したものです。現在はコロラド州立大学の獣医大学院大学において臨床獣医学の教授をしています。

Dr. Steffey は吸入麻酔のスペシャリストで、多くの麻酔教科書を執筆している世界的に有名な麻酔獣医師です。皆様も名前だけは良くご存知の先生とは思いますが、すでに、一線を退いていますが、米国の University of California, Davis (UC Davis) 校の名誉教授として、年数回、学生の指導にあたっておられます。現在はコロラド州に居住し、奥様である Dr. Mama とともに、常に新しいことに挑戦しているチャレンジャーです。専門は呼吸生理で、UC Davis ではドラム缶を使ってお手製の麻酔器を作り、実験を精力的にしていたのを印象的に覚えております。吸入麻酔薬に関する知見は膨大なものがあると思います。

今回の麻酔研修では Dr. Mama には静脈内麻酔法、Dr. Steffey には周術期の疼痛管理法をテーマにお話いただきました。

JRA 美浦トレーニング・センターにおけるウマの麻酔管理講習会

9 月 8 日 (火曜日)、美浦トレーニング・センターの競走馬診療所において馬の麻酔講習会を行いました。現場に役立つことを主眼に要望等を集め、講義は「静脈内麻酔法」および「周術期疼痛管理」をお願いしました。実習はスリングを用いた起立方法を実施しました。参加者は開業獣医師をはじめ JRA 以外の方 30 名



図1. JRA 美浦トレーニング・センター競走馬診療所における Dr. Steffy による講習会



図2. JRA 美浦トレーニング・センター競走馬診療所における麻酔実習
スリングを使った起立に向けて馬の状態に合わせた麻酔薬の追注のタイミングを窺う Dr. Mama

に参加いただきました。講義の開始時間が遅れるハプニングがあり、両先生には少し駆け足しでの講義となってしまいましたが、基礎から応用まで内容の濃い講義に、実践的な質問が多く出されて活発な討論となりました(図1)。その後に行われた実習は、プロポフォルを用いた倒馬、スリングを用いた起立を Dr. Mama の指導の元に JRA 職員を中心に実施しました(図2)。用意された馬はおとなしく、素直に実習に参加してくれたこともあり、スムーズに起立まで至りました。私にとってはプロポフォルとケタミンを混注する倒



図3. 美浦診療所で行われた懇親会において Drs と熱心にディスカッションする馬獣医師たち

馬やスリングを使用した起立は始めてでしたので、とても良い経験になりました。各種薬物を投与するタイミング、なぜそのタイミングで使用するのか、ウマの反応はどうやってチェックするのか、どの反応が大事なのかなど、様々な点で、今までルーチンでやってきたことの中身を再確認するまたとない機会でした。今回の実習で使用した方法を実際にトライしながら、自分たちの施設に合うように改良して確立していくことに繋がれば、今回先生方呼んで講演、実習を組んだ甲斐があります。その後行われた懇親会でも、先生に積極的に問いかけ、熱心に議論する姿が見受けられ良かったと思います(図3)。(間 弘子)

静内における【生産地獣医師講習会】ウマの麻酔セミナー

9月6日(日)13時からJBBA 日本軽種馬協会軽種馬生産技術総合研修センター研修所講義室にて「ウマの麻酔セミナー」と称し Dr. Mama による「最新の静脈麻酔法」の講演を2時間拝聴しました。その後15時から症例検討会として3名の先生方から「開腹手術における危機的状況の対処法について」(NOSAI 日高 後藤忠広先生)「覚醒時の吊起帯使用の改善点」(日高軽種馬農業協同組合 前田昌也先生)「循環器疾患を有する馬に対する麻酔法の検討」(社台ホースクリニック 鈴木吏先生)という演題で発表をしていただきました。症例検討会では各先生方から Dr. Mama, Dr. Steffy 両先生への質問に答えていただきました。

Dr. Mama は鎮静剤の選択、投与量、投与方法など基本的な部分から完全静脈麻酔(TIVA)について、これ



図4. 静内における【生産地獣医師講習会】の麻酔セミナー
静脈麻酔法について講義中の Dr. Mama

も詳細な投与量、投与速度を示していただきながらの講演でした（図4）。筆者も日常診療で麻酔を担当することが多く、再認識させられる内容で大変勉強になりました。

実は今回の研修のテーマが「麻酔」なので、参加者が少ないのではないかと、質疑応答がほとんどないのではないかと、といった心配をしていました。幸いその心配は杞憂に終わり、参加者は講師含め47名、質疑応答では時間超過する盛況ぶりでした。症例検討会については裏話があり、前日の打ち合わせで、Dr. Mamaから「先生方からの質問を受けるに当たり、適当な答えはできないので、使用薬剤の濃度など先に確認しなければならないことがあるので逆に質問させて欲しい」と言われました。ご高名な先生であるにも拘らず、片手間ではなくこの研修に真摯に向き合っていただいているのを感じました。

しかし、話が盛り上がれば盛り上がるほど「時間」に追われることとなります。さらに追い打ちをかけるちょっとしたハプニングが！

1人目の後藤先生の発表後、今回、アドバイザーと称し列席いただいた Dr. Steffey に火が付きまして。「麻酔と呼吸生理」について小講演が始まってしまったのです（図5）。1時間近くに渡り話をしていただいたのですが、壇上で呆然と佇む後藤先生、Dr. Steffey に「早く終わって席に帰ってこい！」と手招きする奥様である Dr. Mama、JRA 間先生、通訳の今井先生。承知の上でどんどんテンションが上がる Dr. Steffey。参加者が



図5. 静内における【生産地獣医師講習会】の麻酔セミナー
症例検討会の様子 NOSAI 日高の後藤先生の報告に対してホワイトボードを使って熱のこもった解説を始めた Dr. Steffey



図6. 静内における【生産地獣医師講習会】ウマの麻酔セミナー
症例検討会で講演する日高軽種馬農協の前田先生

らは苦笑も…。

結果、その後の前田先生（図6）、鈴木先生の発表は駆け足になってしまいましたが、JBBAのご厚意により1時間延長させていただいたので無事終了することができました。

1次診療現場ではあまりすることのない麻酔についてでしたが、参加者の方からは「良かった」「面白かった」「もう少し聞きたかった」と言っていただきました。夜の宴会も盛り上がり、大変有意義な1日となりました。

Dr. Mama, Dr. Steffey はもちろん、ご尽力いただい

た間先生、今井先生、快く発表を受けていただいた3名の先生方、JBBAの仙波先生、参加していただいた先生方にこの場をお借りして深謝いたしたいと思います。(佐藤正人)

企業展示

今年度も昨年同様、弥生講堂ならびにANEXを利用させていただき、プラチナ・スポンサーのEBMトレーディングジャパン株式会社をはじめとする国内14社の協賛による企業展示が行われました。今年も、スタンブラリーを企画させていただき、企業ブース6ゾーンでのサインを集めると、豪華賞品の当たる抽選会を開催いたしました。協賛いただきました企業関係者に衷心より感謝申し上げます(図7)。(佐々木直樹)



図7. 企業展示会場
国内14社の協賛による企業展示が行われました。

結語

日本の馬の麻酔技術は世界水準であろうと思います。しかし、馬の周術期における致死率は高く、麻酔の偶発事故も多数発生します。加えて、新しい鎮静薬や導入薬の開発も年々進んでいます。よって、それらを応用しながら、事故の少ないより良い方法を確立する努力を惜しむわけにはいきません。麻酔はルーチンに行われることが多いとは思われますが、その方法を日々改良・進歩させていくことが、今までもそうであったようにこれからも我々の課題であります。今回のような麻酔の講演会や実習を通じて基礎を振り返り新しい知識を組み入れること、次の麻酔の担い手にその技術・成果を繋いでいくこと等に、今回の実習が貢献できれば幸いです。最後に、今回の実習等の実施に際して、多大なる尽力をいただいた関係者にこの場を借りて深謝いたします。また、全行程を通じて通訳を担当くださいました、今井彩子先生(フリーランス麻酔医: 素敵な肩書きです)に感謝します。

なお、JRA 美浦トレーニング・センター競走馬診療所での講習会の模様をDVDとしてライブラリー化しました。DVD販売の申し込み方法については、日本ウマ科学会ホームページなどにてご案内させていただいております。また、2016年の臨床委員会では、コーネル大学よりDr. Norm Ducharm(上気道専門; 外科医)を招聘して軽種馬生産技術総合研修センターならびにJRA 美浦トレーニング・センター競走馬診療所での講習会・ラボを予定しております会員の皆様のご参加をお待ち申し上げております。(間 弘子)

Journal of Equine Science

Vol. 27, No. 2, June 2016

和 文 要 約

総 説

日本における馬運動生理学研究 (1930 ~ 1970 年代): 運動中の呼吸と心拍数および運動が血液性状におよぼす影響——平賀 敦¹, 菅野 茂² (¹ 日本中央競馬会日高育成牧場, ² 東京大学名誉教授)…………… 37

1933 年, 東京大学の松葉と島村により報告された『競走馬の運動生理並にその能力検定に関する研究』は, 我が国の馬運動生理学研究の嚆矢となった最も重要な研究であり, この研究が発表されてから, 様々な生理学的指標を用いた馬運動生理学に関する研究が発表されるようになった。1944 年, 東京大学の岡部と杉山は馬の鼻孔付近に装着した小型マイクロフォンを増幅器と拡声器につないだ装置を用いて呼吸音を記録することで, 運動中の呼吸数を連続的に測定することに成功した。実験では, 常歩でスタートした後, 速歩を 30 分間, 駈歩を 3 分間, その後常歩を 9 分間行い, 常歩・速歩・駈歩中の呼吸数変化を測定した。そして, 駈歩中の呼吸数はストライド数に一致すること, 前肢の踏着負重期に呼吸が起こることなど興味ある所見を報告した。また, 運動直後の呼吸数はその直前の運動中の呼吸数とはまったく異なることを示した。1960 年, 東京大学の野村と富永は馬用トレッドミル上で 5 種類の牽引負荷で常歩運動する馬の心拍数を記録し, 心拍数は運動開始とともに増加し軽負荷では直ちに定常状態になること, 重負荷でも 3 分以内に定常状態となること, 長時間運動では 10 分頃から 2 回目の心拍数増加現象が起こることなどを示した。1964 年, 東京大学の野村は日本中央競馬会・競走馬保健研究所との共同研究により, 運動中の心電図を記録するためのテレメトリーを利用した心電図記録システムを構築し, 角馬場における馬場運動および低障害飛越, 1,000 m 馬場における短距離全力疾走中の心拍数変化を記録した。その結果, 馬場運動では, 心拍数は運動前の心拍数約 45 拍/分から伸長駈歩時の約 150 拍/分まで増加した。また, 100 m の全力疾走では, ほとんどの馬で心拍数

は 200 拍/分以上となり, 安静時の 6 ~ 7 倍まで増加した。1934 年, 陸軍の安田は軍馬の行軍前・行軍直後・30 分後・1 時間後の血中乳酸濃度の測定を行ったが, 行軍が低強度の長時間運動であったため, 血中乳酸濃度の増加は観察されなかった。1937 年, 東京大学の四條は動脈血および静脈血の血中酸素濃度, 動脈血および静脈血の血漿二酸化炭素濃度を測定するとともに, 血中酸素濃度と赤血球数との間に相関があることを示した。山形県農水産課 (後に山梨県農務課) の菊池は, 1938 年から 1941 年にかけて, 健康馬における赤血球沈降速度, 妊娠馬および産褥馬における赤血球沈降速度, 各種疾患における赤血球沈降速度, 赤血球沈降速度に影響をおよぼす条件について報告した。宇都宮大学の大井は, 1964 年から 1965 年にかけて 馬・豚・犬・牛・羊・山羊における赤血球沈降反応の種属的特異性に関する研究の一環として, 赤沈曲線の形, 測定温度と赤沈値の関係, 測定温度の影響度, 沈降管傾斜と赤沈値の関係, 沈降管傾斜の影響度などに関する詳細な検討を行った。1941 年以来, 日本競馬会 (後の日本中央競馬会) の桜井は競走馬の赤血球沈降速度に関する研究を継続的に行い, それらの研究の中でトレーニングを行っている競走馬の赤血球沈降速度と体重の変化を同時に観察した。その結果, トレーニングが順調に進展し, コンディションが良好な馬では, 赤血球沈降速度は減少し, 体重も減少した。一方, 過度の運動により疲労し, 体重が著しく減少した場合には, 赤血球沈降速度は増加することを報告した。桜井は, 一連の研究の成績から, 赤血球沈降速度 (赤沈) と体重を測定するいわゆる「赤沈-体重法」は, 調教効果の判定に対するスクリーニングテストとして有効であると結論した。

原 著

活性炭投与が馬の後腸に及ぼす影響に関するインビトロ分析—— J.L. Edmunds¹, H.J. Worgan¹, K. Dougal¹, S.E. Girdwood¹, J.-L. Douglas¹, N.R. McEwan¹ (Institute of Biological Environmental and Rural Sciences, Aberystwyth University) …………… 49

本研究はインビトロ分析により、活性炭投与が馬の後腸における微生物叢ならびにそれらが産生する代謝産物に及ぼす影響を調べるために実施された。培養は 50 ml 培養ボトルを使用し、エネルギー源として高エネルギー飼料、低エネルギー飼料ならびに何も加えない 3 水準、活性炭添加量は培養ボトル当たり 0, 10, 25, 50, 100 mg の 5 水準とし、微生物接種源として糞サンプルを供した。本方法により、揮発性脂肪酸とアンモニア濃度ならびに pH 値を測定したところ、エネルギー源の違いによる変化は認めたと活性炭による差異 ($P>0.05$) は認めなかった。活性炭の効果として有毒物質の制御が知られており、それは動物の前中部消化管において最大となるが、後腸におけるその影響は限られていたと考えられた。本研究で得られた成績から、活性炭の一部が馬の後腸に達したとしても微生物叢やそれらが産生する代謝産物に影響を与えることはなく、したがって馬の主要な発酵部位における有害な影響を与えるものではないと考えられた。

ウマ脱分化脂肪細胞の培養とその性質——村田大紀¹, 山崎淳史¹, 松崎翔大¹, 須永隆文¹, 藤木 誠¹, 徳永 暁¹, 三角一浩¹ (鹿児島大学共同獣医学部) …………… 57

近年、脱分化した脂肪細胞は自己増殖能があり、さらに多分化能を持つことから、間葉系幹細胞に類似した性質の細胞であることが知られてきている。そこで本研究では、ウマの脂肪細胞を脱分化させる方法を確立させ、その細胞が自己増殖能と多分化能の両方の性質を有する細胞であるかを解析した。ウマの尾根部から採取した脂肪細胞を天井培養し、培養 7 日目までに脱分化させた。1 ml の脂肪細胞から得られた脱分化脂肪 (DFAT) 細胞は、培養後 38 日目までに 1.0×10^7 個以上の細胞数へと増殖した。DFAT 細胞の表面抗原を分類するためにフローサイトメトリーを行ったところ、CD44, CD90, および MHC class I で 90% 程度の陽性反応が認められ、CD11a/18, CD105, および MHC class II で 80% 程度の陽性反応が認められた一方、CD34 と CD45 では陰性であった。また、未分化マーカー遺伝子の発現を確認するために RT-PCR を行ったところ、Sex determining region Y-box 2 の発現が認めら

れた。さらに、3 分化系統への誘導を行ったところ、骨、軟骨、および脂肪細胞への分化がそれぞれ確認され、多分化能を有することが認められた。以上より、ウマの脂肪細胞を脱分化させることは十分可能であり、得られた DFAT 細胞が自己増殖能と多分化能の両方の性質を有する細胞であることが確認された。体脂肪率が低く、限られた量の脂肪組織しか存在しない競走馬において、少ない量の脂肪細胞から効率よく得られる多能性細胞として、今後ウマの再生医療の貴重な細胞源として重用されることが期待された。

日本のサラブレッド 2 歳馬のトレーニングセールにおけるレポジトリ X 線画像の異常所見についての回顧的調査——宮越大輔¹, 仙波裕之², 敷地光盛¹, 前田昌也¹, 柴田 良¹, 三角一浩³ (日本軽種馬農業協同組合,² 日本軽種馬協会静内種馬場,³ 鹿児島大学共同獣医学部) …………… 67

本研究の目的は日本国内のトレーニングセールに上場されたサラブレッド種 2 歳馬のセール提出 X 線画像に認められる異常所見が 2 および 3 歳時の出走有無に与える影響について明らかにすることである。2007 年から 2010 年の間に開催されたトレーニングセールに提出されたサラブレッド 850 頭を調査対象とした。レポジトリ提出された X 線セットに認められた 26 項目の異常 X 線所見について調査・解析を行った。43 頭 (5.1%, 43/850) は 2 ~ 3 歳時に出走することができなかった。この期間においてすべての X 線検査所見が不出走との有意な関連が認められなかった。2 歳時の成績では、198 頭 (23.3 %, 198/850) が出走することが出来なかった。2 歳時の成績では、近位種子骨の拡大所見が前肢 (9/19) および後肢 (5/9) に認められた馬ではそれぞれ認められない馬に比較し有意に出走率が低いことが示された (前肢, $P=0.021$; 後肢, $P=0.030$)。本研究結果から、トレーニングセールのレポジトリに提出される X 線画像に置いて認められた異常所見の中でも、前後肢の近位種子骨の拡大は、統計的に 2 歳時の出走を妨げる可能性があるが、3 歳までに非出走のまま競走を引退する原因には必ずしも至らないことが示唆された。

ウマにおける全身吸入麻酔下で去勢手術後の酸化ストレスマーカー——都築 直¹，佐々木直樹²，草野寛一³，遠藤祥郎⁴，鳥巢至道⁵（¹ 宮崎大学獣医外科学研究室，² 帯広畜産大学大動物外科学研究室，³ 日本中央競馬会美浦トレーニング・センター，⁴ 日本中央競馬会宮崎育成牧場，⁵ 宮崎大学附属動物病院）…………… 77

手術中に発生する酸化ストレスは免疫の低下，創傷治癒の遅延，腎臓等の臓器障害を引き起こすとされているため，術中酸化ストレスを低減させることは今後の良化のために重要である。しかしながら，ウマの手術に関連した酸化ストレスに関する報告は少なく，その実態は不明なことが多い。そこで手術侵襲による馬の酸化ストレスの評価を目的に，活性酸素産生の指標である d-ROMs，抗酸化物質の指標である BAP を測定し，酸化ストレスの指標となる OSI（計算式 = d-ROMs/BAP × 100）を算出した。本研究には全身吸入麻酔下で去勢手術を実施した，健康なサラブレッド牡馬 5 頭を用いた。d-ROMs は手術前後に有意な差はみられなかった。BAP は術後に有意に低下，OSI は術後に有意に上昇した（ $P=0.02$ ）。本研究では，d-ROMs に有意な変化はみられなかったが，術後に BAP の有意な低下，OSI の有意な上昇が確認された。この結果から，吸入麻酔下での去勢手術は，抗酸化物質の消耗が発生し，酸化ストレスが発生すると考えられた。

学会記事

平成 28 年第 1 回「Hippophile」編集委員会議事録要旨

日 時：平成 28 年 3 月 10 日（木）

場 所：(株)アイベック 会議室

出席者：楠瀬 良（編集委員長），石田信繁，末崎真澄，関 正喜，沼田恭子，三浦暁子，守谷 久，山口洋史（8 名，以上委員）太田 稔（事務局）

欠席者：相川貴志，近藤誠司，杉本篤信，永井富美子，山野浩一（敬称略）

議事

1. 平成 27 年度の編集について

楠瀬編集委員長より，60 巻（2015 年 3 月号）～ 64 巻（2016 年 3 月号）までの掲載記事一覧が示され，内容が確認された。

続いて，事務局の太田氏より学会の会計状況が説明され，Hippophile としては，質を落とさずに経費を抑える目的で，62 号より著者の顔写真をモノクロに変更したことが説明された。

2. 平成 28 年度の編集について

- 1) スケジュールに沿って 4 冊の発行を行う。
- 2) 64 号（3 月発行）は，編集作業中であり，3 月末～ 4 月頭頃に会員に配布する見込みである。
- 3) 65 号（6 月発行予定）は昨年度開催された第 28 回学術集会の臨床委員会企画シンポジウム「ウマ獣医療における抗菌薬療法」の特集号，66 号（9 月号）は同学術集会の海外特別講演（カン ミンス先生）の記事を掲載する予定（石田委員担当）。
- 4) 続いて，67 号以降の原稿について，各編集委員より執筆者，テーマが提案され，各委員にて今後も編集委員長と確認のうえ，執筆依頼などを行うこととした。

以上

お知らせ

第 8 回臨床委員会 DVD 販売のお知らせ

・招待講演

1. 最新の静脈麻酔法 (Dr. Mama)
2. 周術期の疼痛管理 (Dr. Steffey)

・麻酔実習

通常の静脈麻酔とスリングを応用した起立法 (Dr. Mama & Dr. Steffey)

日本ウマ科学会臨床委員会では、昨年 (平成 27 年) 9 月 8 日に開催された麻酔講習会において、Dr. Khursheed R. Mama (Professor of Anesthesiology at Colorado State University) ならびに Dr. Eugene P. Steffey (UC Davis 名誉教授) を招待いたしました。

Dr. Mama は様々な麻酔薬を使用した静脈麻酔について多くの研究を積み重ね、いろいろな動物種における安全な麻酔方法について追求されています。また、Dr. Steffey は吸入麻酔のスペシャリストで多くの麻酔教科書を執筆している世界的に有名な麻酔獣医師として知られています。

平成 27 年 9 月 8 日に JRA 美浦トレーニングセンター競走馬診療所での招待講演ならびに麻酔実習の模様を DVD としてライブラリー化することができました。つきましては、日本ウマ科学会会員の希望者に 1 セット 3,000 円 (消費税込み・別途送料着払い) で販売致します。

ご希望の方は、以下の申込み用紙に必要事項をご記入の上、日本ウマ科学会事務局まで FAX, e-mail 又は郵送にてお申込み下さい。

また、Dr. Brooks (眼科実習)、Dr. Richardson (LCP 固定術の講演・実習)、Dr. LeBlanc (繁殖診断実習)、Dr. Sue Dyson (跛行診断の講演・実習)、Dr. White (開腹手術の講演・実習)、Dr. Scott (装蹄講義・実習) の DVD も、お申込みいただけます。なお、DVD 到着後の返品はご容赦下さい。

----- キリトリセン -----

申込用紙

ご希望の DVD と枚数	第 28 回学術集会	Dr. Mama & Dr. Steffey	DVD 2 枚組	() セット
	第 27 回学術集会	Dr. Scott	DVD 2 枚組	() セット
	第 26 回学術集会	Dr. White	DVD 2 枚組	() セット
	第 25 回学術集会	Dr. Sue Dyson	DVD 2 枚組	() セット
	第 24 回学術集会	Dr. LeBlanc	DVD 1 枚組	() セット
	第 23 回学術集会	Dr. Richardson	DVD 2 枚組	() セット
	第 22 回学術集会	Dr. Brooks	DVD 1 枚組	() セット
フリガナ お名前				
フリガナ ご送付先住所	〒 -			
ご所属				
電話番号				
メールアドレス	@			
お支払い方法 (ご希望の方法に○)	() 銀行振込 ・ () 現金書留			

連 絡 先： 日本ウマ科学会事務局

FAX： 0285-44-5676

e-mail： e-office@equinst.go.jp

住所： 〒 329-0412 栃木県下野市柴 1400-4 JRA 競走馬総合研究所内

協賛団体名

団 体 名	〒	住 所
日本中央競馬会	106-8401	東京都港区六本木 6-11-1 六本木ヒルズゲートタワー
地方競馬全国協会	106-8639	東京都港区麻布台 2-2-1 麻布台ビル

賛助会員名簿

(五十音順)

会 員 名	〒	住 所
(株)アイベック	170-0002	東京都豊島区巣鴨 1-24-12 アーバンポイント巣鴨 4F
公益財団法人 軽種馬育成調教センター	183-0024	東京都府中市日吉町 1-1 東京競馬場内
公益財団法人 ジャパン・スタッド ブック・インターナショナル	105-0004	東京都港区新橋 4-5-4 日本中央競馬会新橋分館 6F
筑波家田化学(株) 栃木営業所	323-0022	栃木県小山市駅東通り 2-29-10 大都産業本社ビル 2F
DS ファーマアニマルヘルス(株)	541-0053	大阪府大阪市中央区本町二丁目 5-7 大阪丸紅ビル 10 階
一般社団法人 日本競走馬協会	106-0041	東京都港区麻布台 2-2-1 麻布台ビル
公益社団法人 日本軽種馬協会	105-0004	東京都港区新橋 4-5-4 日本中央競馬会新橋分館 3F
一般財団法人 日本生物科学研究所	198-0024	東京都青梅市新町 9-2221-1
公益社団法人 日本装削蹄協会	111-0051	東京都台東区蔵前 4-5-9 O.T ビル 4F
公益社団法人 日本馬事協会	104-0033	東京都中央区新川 2-6-16 馬事畜産会館 7F
一般財団法人 馬事畜産会館	104-0033	東京都中央区新川 2-6-16
文永堂出版(株)	113-0033	東京都文京区本郷 2-27-18
(株)ペティエンスメディカル	194-0022	東京都町田市森野 1-27-14 サカヤビル 2F

Hippophile 投稿に関する基準

(2013 年 4 月 1 日一部改定)

- ① 本誌の投稿は、Hippophile 投稿規程（以下「規程」という。）に基づくことを基本とする。
- ② この基準は、投稿者が投稿しやすいよう投稿分野ごとに細目を定めたものである。
- ③ 原稿を本誌の目的に沿ったものにするため、1～3名の審査員により審査を行い、事務局（株）アイベック）を通じて投稿者と調整を行う。審査員の指摘を受けた投稿者は速やかに事務局に回答するものとする。その目的は、多種多様な本学会会員に対し、解りやすく美しい文章で、かつ投稿者の真意が正確に伝わる記事にすることにある。
編集委員（長）および審査員は、掲載の可否にあたっては、内容が特に営利目的でないもの、あるいは偏った個人批判、地域批判、団体批判を含まないものであることに留意する。
- ④ 本誌は、図表のカラー化を取り入れていることから、良好なプリントや色彩を求める。
- ⑤ 本誌は、各号のページ数を刷上り約 40 ページとするため、投稿ページ数に制限を設ける。ただし、やむを得ない場合は、投稿者と協議のうえ、編集委員長がページ数を決定する。
- ⑥ 図は、写真を含めて図と称し、番号を付け、タイトルと説明文を付記することとする。その大きさは縦 6.0 cm × 横 8.5 cm とするが、説明文のスペースの関係から図 1 枚につき縦約 7 cm 取ることにする。ページ数の調整の関係で編集委員（長）の一任により図のサイズを決定することがある。
- ⑦ 投稿者は顔写真（カラー）と略歴（150 字程度）を添付することとする。
- ⑧ 刷上り最大 24 字 × 42 行 × 2 段 = 2,016 字の字数が 1 ページに印刷可能であり、これを目安に投稿することとする。
- ⑨ 図 1 枚の占めるスペースの字数は約 168 字となる。
- ⑩ 表にはタイトルと説明文のほか、必要に応じて注釈・解説文を添付することとし、表の大きさは、ページ数を考慮し、審査員と編集委員（長）が協議のうえ決定する。
- ⑪ 投稿者に原稿料（1 ページにつき 3 千円）を支払う。ただし、原則として研究論文や施設紹介には支払わない。原稿料は、刷上りのページ数により算出し、ページ半分に満たない部分は切捨てとする。ただし、5 ページ相当の原稿料（1 万 5 千円）を上限とする。
- ⑫ 投稿者は、原稿内容により、以下の各コーナーの分類について要望又は指定することができる。

総説：

【ウマの科学的分野における研究の総括と展望】

- ① 文献展望を主体とし、刷上りは図表を含めて 10 ページ以内程度とする。

科学論文・一般学術論文：

【ウマ科学に貢献する未発表・他の学術誌に未掲載の和文論文】

- ① オリジナリティーの高いもの。
- ② 科学論文は、研究目的、材料・方法、成績・結果、考察、纏めが適切に記述されている自然科学の論文とする。
- ③ 一般学術論文は、自然科学に準ずるが、馬の文化、経済学、芸術、歴史などの人文科学の論文とする。
- ④ 刷上りのページ数は図表を含めて 10～12 ページ以内程度とする。
- ⑤ 引用文献の書き方は JES の投稿規程に準ずる。本文中のナンバリングは上付きとし、引用文献順に掲載する。但し、著者名の記載は 1 名あるいは 2 名までとし、3 名以上の場合は代表者 1 名を記載し「その他、あるいは et al.」として記載する。

馬事往来：

【馬との関わりについての提言、レポート、エッセイなど】

- ① 馬の文化や科学の実態を会員が相互に理解しておく必要性のあるもの。
- ② 刷上りのページ数は図表を含めて 3 ページ程度とする。

馬事資料：

【馬に関連する資料の掲載】

- ① 日本の馬事資料として保存しておく必要性のある内容のものを掲載。
- ② 刷上りのページ数は図表を含めて 3 ページ程度とする。

特別記事：

【馬に関連する競技会やイベント、利用実態などの記事】

- ① 馬に関係する各種催し物や活動状況などを紹介。
- ② 刷上りのページ数は図表を含めて 3 ページ以内とする。

馬事施設紹介：

【馬の文化・科学に関わる施設の紹介】

- ① 日本の馬事文化、研究、教育、乗馬等に関わりのある施設などの紹介記事。
- ② 刷上りのページ数は図表を含めて 3 ページ以内とする。

学術集会記事：

【馬に関する学術集会における講演内容等の掲載】

- ① 本学会の学術集会等を主体に掲載。
- ② 刷上りのページ数は図表を含めて 3 ページ程度とする。

関連研究会記事、その他：

- ① 規程に準じて取り扱う。
- ② 刷上りのページ数は 1～2 ページとする。
- ③ いずれのコーナーにも該当しないものにあつては、編集委員長が新たにコーナーを設けることができる。

編集後記

他の学会の話で恐縮ですが、去る3月5日、6日に東京大学の弥生講堂で「ヒトと動物の関係学会」が開催されました。この学会は動物と人にかかわる様々な事象を研究対象にしている人たちで運営されており、対象動物はコンパニオンアニマル、家畜、動物園で飼育されている動物、野生動物など多岐にわたります。今回の学術大会では「競走馬と人—競馬の魅力—」と題したシンポジウムが開催されました。テーマがあまりにもベタ過ぎて、我が日本ウマ科学会では、かえって取り上げにくいものといえます。

コーディネーターは京都大学の伊谷原一氏、講演者とタイトルは次の通りでした。光田達矢（慶應大学）「近代ヨーロッパにおける競走馬中心性の台頭と騎士中心性の衰退」、楠瀬良（日本装蹄協会）「競走馬から見た競馬」、野元賢一（日経新聞）「名馬の出現と競馬の社会的受容」、片山真（ライター）「なぜ人は競馬にのめり込むのか」。それぞれ独自の切り口で競馬の魅力を語っていて、なかなか楽しいシンポジウムでした。

このうち野元氏の講演のさわりを。氏の講演は、かつて日陰者の感さえあった競馬が、時代と共に市民権を得ていく過程で、おりおりの名馬の出現が、その推進役を果たしたことを実証的に示すというものでした。たとえば今秋から海外の競馬で日本馬が出走する場合は、国内で馬券が買えるようになりました。きわめて画期的なできごとですが、法改正には名馬ディーブインパクトの果たした役割が大きいといえます。ディーブインパクトが凱旋門賞に出走したときには多くの日本人がフランスまで応援にかけつけました。フランスまでは行けないけれど、せめて馬券を買って応援したかったというファンの声が社会を、そして政治を動かしたといえるでしょう。

さて本号のヒポファイルは昨年（2015年）の第28回日本ウマ科学会学術集会における臨床委員会企画シンポジウム「ウマ獣医療における抗菌薬療法」の講演録が主なものとなっています。

企画コーディネイトは鹿児島大学の帆保誠二氏。シンポジウムでは基調講演として自治医科大学の森澤雄司氏に、人の医療における抗菌剤の使い方やその理由について紹介していただきました。多岐にわたる情報を大変わかりやすく提示していただいていますので、目を開かれる思いの会員も多いのではないかと思います。また馬について JRA 診療所の木下優太氏、JRA 総研の黒田泰輔氏、麻布大学の石原章和氏、開業獣医師の井上裕士氏、JRA 総研の丹羽秀和氏に講演をいただきました。

馬の病気で細菌感染症が疑われた場合、獣医師は抗菌剤による化学療法を試みますが、うまくいく場合もある一方、重症化してしまうこともあります。また安易な抗菌剤の使用は、薬剤耐性菌の出現につながりかねません。抗菌剤療法の現状、配慮すべき点など、教科書には書かれていない最新の知見も披露されています。臨床に従事している会員には本号を常に手元に置き、座右の知恵袋として活用していただきたいと思います。

最後は恒例の英訳に耐えるオリジナルジョーク。

張り切りすぎて頸椎を損傷したキツツキ。自分の舌を噛んでしまってあせっている毒ヘビ。

（編集委員長 楠瀬 良）

入会申し込み方法

下記宛にお申し込み下さい。年会費は5,000円（国内）です。

日本ウマ科学会事務局

〒329-0412 栃木県下野市柴 1400-4

JRA 競走馬総合研究所内

電話 0285-39-7398 FAX 0285-44-5676

E-mail : e-office@equinst.go.jp

Hippophile, No. 65, 2016

2016年6月発行

<http://jses.equinst.go.jp/>

編集委員長：楠瀬 良

発行者：青木 修

〒329-0412 栃木県下野市柴 1400-4

JRA 競走馬総合研究所内

電話 0285-39-7398 FAX 0285-44-5676

郵便振替口座番号 00130-3-539393

加入者名 日本ウマ科学会

印刷者：株式会社 アイベック

〒170-0002 豊島区巣鴨 1-24-12

電話 03-5978-4067