

犬猫における臨床分離細菌の多剤耐性化の現状と
抗菌療法に関する研究

嶋田 恵理子

2013年3月

目次

| | |
|---|----|
| 序論 | 1 |
| 第1章 犬猫における臨床材料からのグラム陽性球菌の検出状況と薬剤感受性 | |
| 1.1 要約 | 5 |
| 1.2 SUMMARY | 5 |
| 1.3 諸言 | 6 |
| 1.4 材料と方法 | 6 |
| 1.5 結果 | 7 |
| 1.6 考察 | 8 |
| 1.7 図表 | 12 |
| 第2章 山口県における犬猫からのメチシリン耐性ブドウ球菌の検出状況と薬剤感受性 | |
| 2.1 要約 | 15 |
| 2.2 SUMMARY | 15 |
| 2.3 諸言 | 16 |
| 2.4 材料と方法 | 16 |
| 2.5 結果 | 17 |
| 2.6 考察 | 18 |
| 2.7 図表 | 21 |
| 第3章 大阪における犬猫からのメチシリン耐性ブドウ球菌の検出状況と薬剤感受性 | |
| 3.1 要約 | 24 |
| 3.2 SUMMARY | 24 |
| 3.3 諸言 | 25 |
| 3.4 材料と方法 | 25 |
| 3.5 結果 | 26 |
| 3.6 考察 | 27 |
| 3.7 図表 | 29 |

| | |
|---|----|
| 第4章 犬猫における臨床材料からのグラム陰性菌の検出状況と薬剤感受性 | |
| 4.1 要約 | 33 |
| 4.2 SUMMARY | 33 |
| 4.3 諸言 | 34 |
| 4.4 材料と方法 | 34 |
| 4.5 結果 | 35 |
| 4.6 考察 | 37 |
| 4.7 図表 | 39 |
| 第5章 第三世代セファロスポリン耐性 <i>Escherichia coli</i> が分離された犬の 6 例 | |
| 5.1 要約 | 42 |
| 5.2 SUMMARY | 42 |
| 5.3 諸言 | 43 |
| 5.4 材料と方法 | 44 |
| 5.5 結果 | 45 |
| 5.6 考察 | 46 |
| 5.7 図表 | 49 |
| 第6章 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生 <i>Klebsiella pneumoniae</i> による難治性の膀胱炎を発症した犬の 1 例 | |
| 6.1 要約 | 51 |
| 6.2 SUMMARY | 51 |
| 6.3 諸言 | 52 |
| 6.4 症例 | 52 |
| 6.5 考察 | 53 |
| 6.6 図表 | 56 |
| 第7章 メタロ- β -ラクタマーゼ産生 <i>Acinetobacter lwoffii</i> が分離された犬猫の 4 例 | |
| 7.1 要約 | 59 |
| 7.2 SUMMARY | 59 |
| 7.3 諸言 | 60 |

| | |
|-------------------------------|-----|
| 7.4 材料と方法 | 60 |
| 7.5 結果 | 61 |
| 7.6 考察 | 62 |
| 7.7 図表 | 64 |
| 第8章 犬猫の各種感染症における原因菌とアンチバイオグラム | |
| 8.1 要約 | 66 |
| 8.2 SUMMARY | 66 |
| 8.3 諸言 | 67 |
| 8.4 材料と方法 | 67 |
| 8.5 結果 | 68 |
| 8.6 考察 | 70 |
| 8.7 図表 | 73 |
| 第9章 犬猫からの2011年臨床分離菌の薬剤感受性 | |
| 9.1 要約 | 77 |
| 9.2 SUMMARY | 77 |
| 9.3 諸言 | 78 |
| 9.4 材料と方法 | 78 |
| 9.5 結果 | 80 |
| 9.6 考察 | 81 |
| 9.7 図表 | 84 |
| 総合考察 | 90 |
| 引用文献 | 94 |
| 謝辞 | 106 |

序論

(1) 人医領域における耐性菌

病原細菌に劇的に効く抗生物質の開発により感染症の時代は終わったというのが 20 数年前までの定説となっていた。ところが、1980 年代に入りメチシリン耐性 (MR) *Staphylococcus aureus* (SA) の出現により事態は一変した。さらにさまざまな薬剤耐性菌が新たに出現し、多剤耐性を示す菌も増加傾向にあるため、抗菌薬に全幅の信頼を寄せることは困難になりつつある。

MRSA は人において最も重要な医療関連感染症の起因菌であり、近年、市中感染型 MRSA も注目を集めている。日本では 1980 年代後半から MRSA による院内感染症が増加し、院内由来株での耐性率は全国平均で約 65%と報告されている[83]。さらに、1997 年にバンコマイシン (VCM) 中等度耐性 SA が日本から初めて報告されるようになり、米国では VCM 耐性 SA も報告されるようになってきている[83]。

腸球菌 (主に *Enterococcus faecalis* と *E. faecium*) はグラム陽性菌の中ではブドウ球菌とともに最も多剤耐性菌が存在することがその特徴の一つとして挙げられる。VCM 耐性腸球菌 (VRE) は家畜 (主に養鶏) の飼料中に生育促進剤として添加されていたアボパルシン (VCM と同系統) に対して耐性を獲得した腸球菌 (同時に VCM 耐性を獲得) が人へと伝播されたと推測されている[34]。しかしながら、アボパルシンや類似グリコペプチド系抗菌薬を家畜に使用していなかった米国でほぼ同時期に VRE が急速に蔓延したことから、アボパルシンだけが VRE 蔓延の主因であるかどうかははっきりしていない[34]。VRE は人において尿路系や胆道系の感染症、術後創部感染、カテーテル関連血流感染、好中球減少状態での敗血症、蜂窩織炎などを起こす。欧米や韓国などで VRE の蔓延が急速に進んでいるが、日本での VRE の分離率は 0.1%以下と低い[34]。

β -ラクタム系薬は殺菌的に作用する抗菌薬で、臨床における治療域が広く、副作用が少ないことから最も汎用される抗菌薬である。したがって、 β -ラクタム系薬に耐性を示す病原菌は抗菌薬治療へ大きな影響を与えることになる。近年、 β -ラクタム系薬に耐性を示す病原菌が増えており、この β -ラクタム耐性機序の中で最も重要なのは β -ラクタマーゼの産生である[26, 56, 99]。 β -ラクタマーゼは β -ラクタム系薬に存在する β -ラクタム環のペプチド結合を切断する酵素で、そのアミノ酸一次配列をもとに 4 クラス (A、B、C、D) に分類される (Ambler 分類) [56, 90]。このうち基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) はペニシリナーゼの構造遺伝子の変異を起こし、ペニシリン、第四世代を含む

すべてのセファロスポリン系薬やモノバクタム系薬をも加水分解するクラス A またはクラス D に属する β -ラクタマーゼである[26]。ESBL 産生株は 1990 年代前半に欧州を中心に広がり、我が国では 2000 年ごろから急増しており、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Citrobacter koseri*、*Proteus mirabilis* で多く分離される。2008 年における北部九州・山口地区の人の臨床材料由来 *E. coli* のうち、ESBL 産生株の占める割合は 18% であると報告されている[61]。クラス C に属するセファロスポリナーゼ (AmpC) 型 β -ラクタマーゼ産生菌はセファロスポリン系に加え、クラブラン酸・アモキシシリンとセファマイシン系に耐性であり、プラスミド性 AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生菌は ESBL 産生菌に比べれば分離頻度は少ないが世界各地で分離されている[48]。また、クラス B に属する酵素は活性中心に金属である亜鉛イオンを有することからメタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) と呼ばれ、カルバペネム系薬を分解する酵素である。この MBL 産生株はカルバペネム系薬のみならず、他の β -ラクタム系薬も広域に分解することが特徴である[38]。人の医療機関では MBL 産生菌が 1990 年代以降に分離されており[24, 38, 52, 90]、産生菌は *Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter* spp.、*K. pneumoniae*、*Serratia marcescens*、*Providencia rettgeri*、*Citrobacter freundii*、*Morganella morganii* など、多岐にわたっている[26]。

P. aeruginosa は耐性菌の中でも重要な位置を占める菌であり、我が国ではカルバペネム系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系の薬剤に耐性を示す *P. aeruginosa* を多剤耐性 *P. aeruginosa* (MDRP) と定めている[48]。我が国の医療施設において MDRP は *P. aeruginosa* 全体の 1~数% を占めている[48]。さらに、MDRP に準ずる 2 剤耐性 *P. aeruginosa* を含めると、およそ 1 割が耐性度の高い *P. aeruginosa* になるため注意が必要とされている[48]。

多剤耐性アシネトバクター (MDRA) はアシネトバクター属の菌の中で高い耐性度を示す菌である。MDRA は我が国ではカルバペネム系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系の抗菌薬すべてに耐性を示す株が感染症法の報告基準と定められている[48]。MDRA は 1990 年代から報告されていたが、米国ではイラク戦争時に負傷兵が多く感染し、その後、米国内に広く浸透した事例が有名である[48]。最近、アジア地域においても急激な増加傾向が認められているが、我が国では MDRA はアシネトバクター全体の 0.2~0.3% で、分離頻度は低い[48]。

上記以外の耐性菌として、ペニシリン耐性肺炎球菌、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌、NDM-1 (ニューデリーメタロ- β -ラクタマーゼ-1) 産生菌、KPC

(*K. pneumoniae* カルバペネマーゼ) 産生菌、多剤耐性淋菌及び多剤耐性結核菌などが問題となっている[48]。

(2) 小動物領域における耐性菌と公衆衛生に関連した耐性菌

S. intermedius group (SIG)は犬や猫における外耳炎、膿皮症及び膿瘍を引き起こす主要な原因菌である[30]。*Staphylococcus* 感染に推奨される抗生物質はセファレキシン、アモキシシリン・クラブラン酸などである[50]が、近年、これら抗生物質に耐性を示すブドウ球菌の増加が指摘されてきている[29]。米国においては1999年から2001年に膿皮症の犬から分離された菌株からMRSIGとMRコアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)が検出されたことが報告され[30]、ヨーロッパにおいても犬や猫の皮膚炎、外傷、膿瘍、外耳炎及び膀胱炎からMRSIGが分離されたことが2007年に報告された[46]。日本においては、Sasakiら[74]が獣医教育病院に来院した犬からMRSIGを分離したことを2007年に最初に報告し、我々も小動物においてMRSIGとMRCNSの分離が2007年以降急増していることを報告した[54]。しかしながら、日本全体でMRブドウ球菌が増加しているかどうかは明らかにされていない。さらに、人で問題になっているMRSAの伴侶動物からの分離報告もなされるようになってきている[89]。

腸球菌は犬や猫において尿路感染、手術部位感染、心内膜炎などを引き起こす日和見感染菌であるが、この菌においても多剤耐性菌が増加してきている[5, 84]。また、海外においては、人において院内感染を引き起こすアンピシリン耐性腸球菌やVREの伴侶動物からの分離報告もなされるようになってきた[89]。

グラム陰性菌においても、海外では多剤耐性の腸内細菌科細菌[16, 17]やフルオロキノロン耐性 *P. aeruginosa* [70, 97]が増えてきている。さらに、人の医療で国際的に問題になっているESBL産生 *E. coli*の犬猫からの分離報告もなされるようになってきた[28, 94]。このように伴侶動物においても多剤耐性グラム陰性菌が増加傾向にあるが、日本での多剤耐性グラム陰性菌の発生状況についてはわかっていない。

ブドウ球菌、腸球菌、腸内細菌科細菌、*P. aeruginosa*などの細菌は犬や猫を介して人へ伝播する可能性がある。犬猫は飼い主である人と生活域を共有するなど密接な関係にあり、また、犬猫の細菌感染症の治療のために人体用の抗菌薬が汎用されていることから、耐性菌の出現は直接人の健康に影響を与えることが懸念されている[75, 89]。このため犬猫での耐性菌の出現状況を把握しておくことは犬猫の治療のみならず公衆衛生上も重要なことである。

病原細菌の薬剤感受性を把握し、適切な抗菌薬を選択することは細菌感染症治療の奏功には不可欠である[54]。また、耐性菌の発生・蔓延を防ぐために、最新の薬剤感受性動向と各種耐性菌の出現状況を把握しておくことが重要である。人では多くの臨床分離株を用いたサーベイランスが定期的に報告されている[14, 102]が、犬猫ではそのような報告はほとんどない[65]。また、通常、原因菌が分離・同定され、薬剤感受性結果が判明するまでに 3-4 日はかかってしまうため、この間、原因菌を推定した経験的初期治療を開始する必要がある。ヒトでは、この経験的初期治療を適切に行うため、微生物の薬剤感受性率を表すアンチバイオグラム(抗菌薬感受性率表)が使用されている[49]。しかしながら、獣医領域では多くの感染症症例において細菌同定と感受性検査が行われていないこともあり、アンチバイオグラムはこれまで報告されていない。このため不適切な抗菌薬の投与が行われる可能性もあり、この場合は治療がうまくいかないだけでなく、耐性菌を増やしてしまうおそれもある。このように犬猫においては人の医療と比較すると耐性菌対策は圧倒的に遅れており、このような状況が続くと、小動物臨床における耐性菌の発生・蔓延を助長するとともに、人-動物間で伝播し得る細菌に関しては公衆衛生上の重要な問題となり得る[89]。

(3) 研究目的

そこで、第 1 章では、2002 年から 2010 年の間の、山口市のみやもと動物病院(当院)における犬猫の臨床材料からのグラム陽性球菌の検出状況と薬剤感受性を調べた。第 2 章と第 3 章では、それぞれ山口と大阪における犬猫の臨床材料からのブドウ球菌の検出状況と薬剤感受性を調べた。第 4 章では、2002 年から 2010 年の間の当院における犬猫の臨床材料からのグラム陰性菌の検出状況と薬剤感受性を調べた。第 5 章では第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* の、第 6 章では ESBL 産生 *K. pneumoniae* の、第 7 章では MBL 産生 *Acinetobacter lwoffii* の当院における検出状況と薬剤感受性及び当該動物の臨床経過の観察と治療を行った。第 8 章では、2006 年から 2010 年の間に当院に来院した犬猫の各種感染症における原因菌の分離頻度と薬剤感受性を調べ、アンチバイオグラムを作成した。第 9 章では、2011 年に当院来院した種々の犬猫の臨床材料から分離されたブドウ球菌、腸球菌、腸内細菌科細菌、*P. aeruginosa* に対する各種抗菌薬の最小発育阻止濃度を微量液体希釈法で測定し、抗菌力の比較検討を行った。

第1章 犬猫における臨床材料からのグラム陽性球菌の検出状況と薬剤感受性

1.1 要約

2002年から2010年に細菌感染症で当院に来院した犬猫から *Staphylococcus intermedius* group (SIG) 161株、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) 67株、*S. aureus* (SA) 18株、*Enterococcus faecalis* 39株、*E. faecium* 15株及び *Streptococcus* spp. 50株が分離された。犬からメチシリン耐性 (MR) SIG が 67株、MRCNS が 14株及び MRSA が 1株、猫から MRSIG が 11株、MRCNS が 11株及び MRSA が 2株分離された。MRSIG と MRCNS はドキシサイクリンに、MRSA はクロラムフェニコールに感受性であった。*Streptococcus* spp. は多くの抗菌薬に感受性であったが、腸球菌、とくに *E. faecium* は多くの抗菌薬に耐性であった。

キーワード： 薬剤感受性、腸球菌、グラム陽性球菌、メチシリン耐性、ブドウ球菌

1.2 SUMMARY

One hundred sixty-one strains of *Staphylococcus intermedius* group (SIG), 67 strains of coagulase negative staphylococci (CNS), 18 strains of *S. aureus* (SA), 39 strains of *Enterococcus faecalis*, 15 strains of *E. faecium*, and 50 strains of *Streptococcus* spp. were isolated from the bacteria-infected dogs and cats in one hospital from 2002 to 2010. Sixty-seven strains of methicillin-resistant (MR) SIG, 14 strains of MRCNS, and one strains of MRSA were isolated from dogs, and 11 strains of MRSIG, 11 strains of MRCNS, and 2 strains of MRSA were isolated from cats. MRSIG and MRCNS were sensitive to doxycycline. MRSA was sensitive to chloramphenicol. Although *Streptococcus* spp. were sensitive to many antimicrobial drugs, *Enterococcus* spp., especially *E. faecium*, were resistant to many antimicrobial drugs.

Key words: Antimicrobial drug susceptibility, *Enterococcus*, Gram-positive cocci, Methicillin-resistance, *Staphylococcus*

1.3 諸言

Staphylococcus intermedius group (SIG)は犬や猫における外耳炎、膿皮症及び膿瘍を引き起こす主要な原因菌であり[30]、多くの抗菌薬に耐性を示す SIG が米国では 1999 年以降[29, 30, 55]、ヨーロッパ[7, 46, 71, 72]と日本[32, 54, 74]では 2007 年以降に急増してきている。また、腸球菌は尿路感染、術後創感染、心内膜炎などを引き起こす日和見感染菌であるが、この菌においても多剤耐性菌が増加してきている[5, 84]。また、人で問題になっているメチシリン耐性 (MR) *S. aureus* (SA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の伴侶動物からの分離報告も相次いでなされるようになってきた[89]。このように伴侶動物においても多剤耐性グラム陽性球菌が増加傾向にあり、抗菌薬治療への影響が懸念される。

病原細菌の薬剤感受性を把握し、適切な抗菌薬を選択することは細菌感染症治療の奏功には不可欠である [53, 54]。我々は MRSIG に対して、アルベカシン、テイコプラニン、リネゾリドなどの新しい抗菌薬が有効であることを報告した[53]が、新たな抗菌薬の使用は新たな耐性菌出現につながる可能性がある。そのため従来から用いられている抗菌薬を有効に利用することが重要になってくる。このため、従来から用いられている抗菌薬を中心とした最新の薬剤感受性動向と各種耐性菌の出現状況を把握しておくことが重要となる。人では多くの臨床分離株を用いたサーベイランスが定期的に報告されている[14]ものの、犬猫ではそのような報告はほとんどない[65]。

犬猫は飼い主である人と生活域を共有すると同時に、その治療には人体用の抗菌薬が汎用されていることから、犬猫における耐性菌の出現は公衆衛生上問題となる可能性がある[75, 89]。

第 1 章では、当院における犬猫の臨床材料由来グラム陽性球菌の菌種を同定すると共に薬剤感受性を調査した。

1.4 材料と方法

2002 年から 2010 年の間に細菌感染症で当院に来院した犬 245 頭と猫 54 頭からスワブにて材料を採取した。採取した材料からグラム陽性球菌を分離・同定し、日本医学臨床検査研究所にて薬剤感受性試験を実施した。グラム陽性球菌は、羊血液寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)と BTB 寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)を用いて好気培養により分離された。また、グラム染色と VITEK2 GP 同定カード (bio Mérieux S.A., France) により菌同定を行った。コアグララーゼ陽性ブドウ球菌は、

さらに *S. aureus* ID 寒天培地 (bio Mérieux S.A., France) と MRSA ID 寒天培地 (bio Mérieux S.A., France) を用い検査した。カタラーゼテスト陰性の集落には、SF 培地 ((株) 日研生物医学研究所、京都)、アルギニン培地 ((株) 日研生物医学研究所、京都) 及びエスクリン培地 ((株) 日研生物医学研究所、京都) の確認培地を使用した。ブドウ球菌株は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ドキュメントの基準 (M100-S18) に従い、セフォキシチンディスク法を用いた MR ブドウ球菌の判定が行われた。

収集株は皮膚 137 例から 6 菌種 169 株、皮下膿瘍 37 例から 5 菌種 40 株、眼分泌物 32 例から 4 菌種 39 株、耳垢 24 例から 5 菌種 25 株、尿 37 例から 6 菌種 42 株、膣・子宮分泌物 20 例から 6 菌種 22 株及びその他 (口腔分泌物、鼻汁、肛門囊、気管分泌物及び腹水) 12 例から 5 菌種 13 株となった。また、1 事例から 1 株分離されたものは 253 例、1 事例から 2 株分離されたものは 41 例、1 事例から 3 株分離されたものは 5 例となった。

薬剤感受性試験は、CLSI のドキュメントの基準 (M100-S18) に準拠し、センシディスク ((株) 日本ベクトン・ディッキンソン、東京) を用いたディスク法で実施された。薬剤感受性試験にはクラブラン酸・アモキシシリン (C/AMP)、セファレキシン (CEX)、セフジニル (CFDN)、ゲンタマイシン (GM)、オフロキサシン (OFLX)、ホスホマイシン (FOM)、クロラムフェニコール (CP)、ドキシサイクリン (DOXY) が用いられた。なお、ブドウ球菌と腸球菌はバンコマイシン (VCM) に対する感受性も調べられた。

1.5 結果

研究期間中、グラム陽性球菌が犬 245 頭から 293 株と猫 54 頭から 57 株分離された (表 1-1)。SIG は犬から 149 株 (51%) と猫から 12 株 (21%)、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) は犬から 44 株 (15%) と猫から 23 株 (40%)、SA は犬から 10 株 (3%) と猫から 8 株 (14%) 分離された。*Enterococcus faecalis* は犬から 35 株 (12%) と猫から 4 株 (7%)、*E. faecium* は犬から 6 株 (2%) と猫から 9 株 (16%)、*Streptococcus* spp. は犬から 49 株 (17%) と猫から 1 株 (2%) 分離された。MR ブドウ球菌が犬から 82 株 (28%)、猫から 24 株 (42%) 分離された。内訳は犬では MRSIG が 67 株 (23%)、MRCNS が 14 株 (5%) 及び MRSA が 1 株 (0%) で、猫では MRSIG が 11 株 (19%)、MRCNS が 11 株 (19%) 及び MRSA が 2 株 (4%) であった。SIG 中の MRSIG の占める割合は 48% (161 株中 78 株)、CNS 中の MRCNS の占める割合は 37% (67 株中 25 株) 及び SA

中の MRSA の占める割合は 17% (18 株中 3 株) であった。

SIG が分離された皮膚材料は 53% (90 株) であり、次いで CNS が 25% (43 株) 分離された (表 1-2)。皮下膿瘍からは SIG が 58% (23 株) 分離され、次いで CNS が 18% (7 株) 分離された。眼分泌物からは SIG が 59% (23 株) 分離され、次いで *Streptococcus* spp. が 26% (10 株) 分離された。耳垢と尿からは SIG と *E. faecalis* (32%、24%) が多く分離され、膣・子宮分泌物からは *Streptococcus* spp. (36%) が多く分離され、次いで SIG と *E. faecalis* (23%) が分離された。MRSIG はすべての部位から 8-35% 分離され、MRCNS は眼分泌物と膣・子宮分泌物を除いた部位から 4-23% 分離され、MRSA は皮膚、皮下膿瘍及び尿から 1-3% 分離された。とくに MR ブドウ球菌は皮膚の 35% と皮下膿瘍の 46% から分離された。

今回分離されたメチシリン感受性ブドウ球菌はほとんどの抗菌薬に対して感受性であった (表 1-3)。一方、MRSIG において、80% 以上感受性を示した抗菌薬は DOXY のみで、50-80% 感受性を示した抗菌薬は CP のみであった。MRCNS において、80% 以上感受性を示した抗菌薬は DOXY のみで、50-80% 感受性を示した抗菌薬は CP、GM、OFLX 及び FOM であった。MRSA は CP にすべて感受性であったが、それ以外の抗菌薬に対しては 0-33% の感受性であった。*E. faecalis* は C/AMP に 95% 感受性で、次いで OFLX に 85% 感受性であった。また、CP と FOM にはそれぞれ 67% と 62% 感受性であったが、それ以外の抗菌薬に対しては 0-41% の感受性であった。*E. faecium* は VCM を除いたほとんどの抗菌薬で感受性が低く、最も感受性が高かった DOXY でも 53% の感受性であった。さらに VCM 以外の抗菌薬にすべて耐性を示した *E. faecium* が猫で 1 株分離された。*Streptococcus* spp. は GM の感受性が 4% と低く、また、FOM の感受性が 66% であったが、それ以外の抗菌薬に対しては 90% 以上が感受性であった。

なお、分離されたブドウ球菌と腸球菌のすべては VCM に感受性であった。

1.6 考察

Morris ら[55]は、米国において、SIG 中の MRSIG の占める割合は 17%、CNS 中の MRCNS の占める割合は 40% 及び SA 中の MRSA の占める割合は 35% と報告している。また、Ruscher ら[72]は、ドイツにおいて、SIG の 8% と SA の 11% が MR であり、Lucia ら[7]は、イタリアにおいては SIG の 21% が MR であったと報告している。本研究において、MR ブドウ球菌は犬猫ともに分離され、SIG の 48%、CNS の 37% 及び SA の

17%が MR であった。したがって、本研究における MRSIG の分離率は米国やヨーロッパよりも高いと考えられた。一方、日本において、Sasaki ら[74]は SIG の 68%が、Kawakami ら[32]は 66.5%が MR であったと報告しており、本研究の結果はこれら報告に近かった。日本において、MRSIG の分離率が高い理由についてははっきりわかっていないが、Sasaki ら[74]と Kawakami ら[32]は MRSIG が分離された症例の一部は過去に抗菌薬の投与を受けており、この抗菌薬による選択圧(感受性菌を減少させ、耐性菌を選択的に増加させる力)が関与しているかもしれないと述べている。さらに、Morris ら[55]は MR ブドウ球菌が皮膚、耳道、泌尿器、呼吸器などいろいろな部位から分離されたと報告しているが、本研究においても、MR ブドウ球菌は皮膚のみならずいろいろな部位から分離された。したがって、今後、各種感染症において MR ブドウ球菌に気を付ける必要があると同時に、MR ブドウ球菌を増やさないための適切な抗菌薬の使用が必要であると考えられた。

ブドウ球菌感染症に CEX や C/AMP など多くの抗菌薬が有効であることが報告されている[50]が、本研究においても、メチシリン感受性ブドウ球菌はほとんどの抗菌薬に感受性で、多くの抗菌薬が有効であると考えられた。しかしながら、本研究において、MRSIG と MRCNS は DOXY を除く抗菌薬に、MRSA は CP を除く抗菌薬に耐性化がみられた。Ishihara ら[25]の日本の報告では MRSIG は同じテトラサイクリン(TC)系抗生物質であるミノサイクリンに 100%感受性を示したが、ドイツでは TC の感受性は 32.6%で[71]、米国では TC に 42%の感受性であった[55]。一方、米国では MRSIG の GM に対する感受性は 81%で、CP に対する感受性は 95%であった[55] と報告されているが、本研究では MRSIG の GM に対する感受性は 12%と低く、CP の感受性も 53%であった。また、Cain ら[4]の米国での報告では、MRCNS は CP と TC に 89%の感受性であったが、本研究では MRCNS の CP に対する感受性は 68%で、TC 系抗生物質である DOXY の感受性は 92%であった。さらに、Morris ら[55]の米国での報告では、MRSA は GM に 92%、CP に 90%感受性であったが、本研究では MRSA の GM に対する感受性は 33%と低く、CP の感受性は 100%と同様に高かった。したがって、これまで報告された MR ブドウ球菌は多剤耐性であることは類似しているが、各種抗菌薬の感受性は地域によって異なっている可能性が示唆された。

近年、腸球菌は多剤耐性化が進んできて、病原菌としての重要性が増してきている[5, 84]。 *E. faecalis* の大半はアンピシリンに感受性を示すが、*E. faecium* は *E. faecalis* より多剤耐性であるため、治療が困難な耐性菌である[5]。近年、人において院内感染を

引き起こすアンピシリン耐性 *E. faecium*(ARE) がヨーロッパにおいて増加してきており [40, 92]、犬からの分離例も報告されている[5]。さらに、Damborg ら[5]は、ARE は犬で通常使用されるアンピシリン、C/AMP、第一世代セファロスポリン、強化サルファ剤及びフルオロキノロンなどの抗菌薬に耐性であると報告している。本研究において、*E. faecalis*の95%はC/AMPに感受性を示し、さらにOFLX、FOM及びCPにも62-85%感受性を示した。これは Ossiprandi ら[64]の報告と似ていた。一方、*E. faecium* はC/AMPに対する感受性は7%と低く、また、VCMを除く抗菌薬に対して感受性が低い多剤耐性菌であった。Damborg ら[5]の報告では *E. faecium* の80%がアンピシリンに感受性で、Ossiprandi ら[64]の報告では *E. faecium* の75%がアンピシリンとAMPに感受性であったため、本研究で分離された *E. faecium* はペニシリン系抗生物質にかなり耐性化していると考えられた。また、Damborg ら[5]は *E. faecalis*の98%、*E. faecium* の100%がGMに感受性であったと報告しているが、本研究では、*E. faecalis* の3%、*E. faecium* の0%がGMに感受性であり、GMに耐性化していた。人において、米国ではVREの大規模な院内感染の流行に先立ってAREの発生があり、このAREの治療のためにVCMの使用が増加したためVREの出現が促進されたと報告されている[92]。本研究においても、VCM以外の全ての供試薬剤に耐性であった株も認められ、犬猫においても、VCMを使用せざるを得ない症例があると考えられる。したがって、本研究においてVREは認められなかったが、今後、VREの出現に気を付ける必要があると考える。

Streptococcus spp.は広範な感染症を引き起こす化膿菌である[2]。人において *Streptococcus* spp.における耐性菌として、ペニシリン耐性肺炎球菌、ペニシリン低感受性B群溶血性レンサ球菌及び多剤耐性 *Streptococcus pyogenes*が報告されているが[2, 31, 35]、犬猫においてこのような耐性菌は報告されていない。本研究においても、*Streptococcus* spp.はGMを除く多くの抗菌薬に感受性を示し、人で報告されているような耐性菌は出現していないと考えられた。

これまで伴侶動物における耐性菌出現は、公衆衛生の観点からはあまり注目されず、むしろ増加傾向にある日和見感染症の難治性要因として捉えられてきた。したがって、伴侶動物における耐性菌の出現と人の健康被害との関連性について述べた報告はきわめて少ない[89]。しかしながら、MRSAでは人-猫間の感染環の成立が示唆される報告があり、MRSAのレゼルボアとしての伴侶動物の重要性が指摘されている[21, 85]。さらに、Strommenger ら[87]はブドウ球菌プロテインA(*spa*)タイピングや multilocus sequence typing(MLST)法による遺伝子タイピングにおいて伴侶動物由来MRSAと

人由来 MRSA が似ていることから、伴侶動物と人で MRSA が交差伝播する可能性を報告している。また、MRSIG も人の鼻腔などから分離され、飼い主や獣医師への犬猫からの伝播も報告されている[13, 20, 96]。MRSIG の人に対する病原性は不明な点が多いが、近年、MRSIG による人の感染症例が報告されるようになってきた[33, 86]。MRSIG の分離事例が世界的に急増していることから、MRSIG は今後注目すべき細菌であると考えられる。人では、MRCNS 感染症が増加しており、院内感染の原因菌として問題になってきている[93]。伴侶動物由来 MRCNS の人に対する病原性についても不明な点が多いが、獣医教育病院で、MRCNS が院内の犬から人へ伝播した事例が報告されている[13]。VRE は人で院内感染の原因となる重要な細菌である。ヨーロッパでは 7-23% の犬から VRE が分離され、また、ニュージーランドと米国でも犬から VRE が分離されている[21]。また、アンピシリン耐性は院内感染型 *E. faecium* のマーカーとされ、犬が人の感染に関与した ARE のレゼルボアであることが報告されている[6]。本研究では、犬猫からの VRE は認められなかったものの C/AMP 耐性の多剤耐性 *E. faecium* ならびに MR ブドウ球菌が分離された事例が認められた。これら耐性菌の飼い主への感染拡大には十分に注意が払われるべきであると考えられた。また、今後も伴侶動物由来耐性菌の人に対する病原性については詳しく調べる必要があると考えられる。

今後、動物病院において耐性菌を増やさないため、動物病院における抗菌薬の使用法や使用量を見直すと同時に動物病院における耐性菌の出現動向と抗菌薬感受性をより広域で詳細に監視する必要があるだろう。

表1-1 グラム陽性球菌¹⁾の分離状況

| | 犬 | | 猫 | | 合計 | |
|------------------------------|----------|------------|---------|------------|-----------|------------|
| | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 |
| SIG (MRSIG) | 149 (67) | 51% (23%) | 12 (11) | 21% (19%) | 161 (78) | 46% (22%) |
| CNS (MRCNS) | 44 (14) | 15% (5%) | 23 (11) | 40% (19%) | 67 (25) | 19% (7%) |
| SA (MRSA) | 10 (1) | 3% (0%) | 8 (2) | 14% (4%) | 18 (3) | 5% (1%) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 35 | 12% | 4 | 7% | 39 | 11% |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 6 | 2% | 9 | 16% | 15 | 4% |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 49 | 17% | 1 | 2% | 50 | 14% |
| 全グラム陽性球菌の合計 (MRブドウ球菌の合計) | 293 (82) | 100% (28%) | 57 (24) | 100% (42%) | 350 (106) | 100% (30%) |

1)SIG: *Staphylococcus intermedius* group CNS: コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus*
MR: メチシリン耐性

表1-2 分離されたグラム陽性球菌¹⁾の材料別内訳

| | 皮膚 | | 皮下膿瘍 | | 眼分泌物 | | 耳垢 | | 尿 | | 膣・子宮分泌物 | | その他 | |
|------------------------------|----------|------------|---------|------------|--------|------------|--------|------------|---------|------------|---------|-----------|--------|------------|
| | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 |
| SIG (MRSIG) | 90 (43) | 53% (25%) | 23 (14) | 58% (35%) | 23 (9) | 59% (23%) | 8 (3) | 32% (12%) | 10 (6) | 24% (14%) | 5 (2) | 23% (9%) | 2 (1) | 15% (8%) |
| CNS (MRCNS) | 43 (15) | 25% (9%) | 7 (3) | 18% (8%) | 4 (0) | 10% (0%) | 4 (1) | 16% (4%) | 5 (3) | 12% (7%) | 1 (0) | 5% (0%) | 3 (3) | 23% (23%) |
| SA (MRSA) | 7 (1) | 4% (1%) | 3 (1) | 8% (3%) | 2 (0) | 5% (0%) | 1 (0) | 4% (0%) | 3 (1) | 7% (2%) | 1 (0) | 5% (0%) | 1 (0) | 8% (0%) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 11 | 7% | 3 | 8% | 0 | 0% | 8 | 32% | 10 | 24% | 5 | 23% | 2 | 15% |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 5 | 3% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 8 | 19% | 2 | 9% | 0 | 0% |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 13 | 8% | 4 | 10% | 10 | 26% | 4 | 16% | 6 | 14% | 8 | 36% | 5 | 39% |
| 全グラム陽性球菌の合計 (MRブドウ球菌の合計) | 169 (59) | 100% (35%) | 40 (18) | 100% (46%) | 39 (9) | 100% (23%) | 25 (4) | 100% (16%) | 42 (10) | 100% (23%) | 22 (2) | 100% (9%) | 13 (4) | 100% (31%) |

1)SIG: *Staphylococcus intermedius* group CNS: コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus* MR: メチシリン耐性

表1-3 分離されたグラム陽性球菌¹⁾の抗菌薬感受性率表(%)

| | C/AMP ²⁾ | CEX | CFDN | GM | OFLX | FOM | CP | DOXY |
|-------------------------------------|---------------------|-----|------|----|------|-----|-----|------|
| SIG (n=161) | 49 | 52 | 52 | 43 | 41 | 66 | 71 | 89 |
| MSSIG (n=83) | 95 | 100 | 100 | 73 | 73 | 93 | 88 | 90 |
| MRSIG (n=78) | 0 | 0 | 0 | 12 | 6 | 37 | 53 | 88 |
| CNS (n=67) | 61 | 61 | 61 | 79 | 75 | 60 | 85 | 96 |
| MSCNS (n=42) | 98 | 98 | 98 | 93 | 88 | 64 | 95 | 98 |
| MRCNS (n=25) | 0 | 0 | 0 | 56 | 52 | 52 | 68 | 92 |
| SA (n=18) | 83 | 83 | 83 | 83 | 72 | 78 | 100 | 89 |
| MSSA (n=15) | 100 | 100 | 100 | 93 | 87 | 93 | 100 | 100 |
| MRSA (n=3) | 0 | 0 | 0 | 33 | 0 | 0 | 100 | 33 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (n=39) | 95 | 0 | 0 | 3 | 85 | 62 | 67 | 41 |
| <i>Enterococcus faecium</i> (n=15) | 7 | 0 | 0 | 0 | 7 | 20 | 40 | 53 |
| <i>Streptococcus</i> spp. (n=50) | 100 | 100 | 100 | 4 | 98 | 66 | 100 | 90 |

1) SIG: *Staphylococcus intermedius* group CNS: コアグラールゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus* MS: メチシリン感受性
MR: メチシリン耐性

2) C/AMP: クラブラン酸・アモキシシリン CEX: セファレキシム CFDN: セフジニル GM: ゲンタマイシン OFLX: オフロキサシン
FOM: ホスホマイシン CP: クロラムフェニコール DOXY: ドキシサイクリン

第2章 山口県における犬猫からのメチシリン耐性ブドウ球菌の検出状況と薬剤感受性

2.1 要約

2001年から2010年に細菌感染症で山口県下の8ヶ所の動物病院に来院した犬及び猫から *Staphylococcus intermedius* group (SIG) が389株、コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) が143株及び *S. aureus* (SA) が66株分離された。47%のSIG (183株)、34%のCNS (48株) 及び38%のSA (25株) がメチシリン耐性であった。MRSIGの分離は2007年以降に増加していた。すべてのMRブドウ球菌はアルベカシン、リネゾリド、バンコマイシン、テイコプラニンに感受性であった。さらに、MRSIGとMRCNSはミノサイクリンとアミカシンに、MRSAはクロラムフェニコールとスルファメトキサゾール・トリメトプリムに80%以上の株が感受性であった。

キーワード : 薬剤感受性、メチシリン耐性、ブドウ球菌、*Staphylococcus intermedius* group、山口県

2.2 SUMMARY

Three hundred eighty-nine strains of *Staphylococcus intermedius* group (SIG), 143 strains of coagulase negative staphylococci (CNS), and 66 strains of *S. aureus* (SA) were isolated from the bacteria-infected dogs and cats in 8 animal hospitals of Yamaguchi prefecture from 2001 to 2010. Forty-seven % of SIG (183 strains), 34 % of CNS (48 strains) and 38% of SA (25 strains) were methicillin-resistant (MR). The isolation of MRSIG had been increased from 2007. All MR staphylococci were sensitive to arbekacin, linezolid, vancomycin, and teicoplanin. Furthermore, more than 80 % of MRSIG and MRCNS strains were sensitive to minocycline and amikacin, more than 80 % of MRSA strains were sensitive to chloramphenicol and trimethoprim-sulfamethoxazole, respectively.

Key words : Antimicrobial drug susceptibility, Methicillin - resistance, *Staphylococcus*, *Staphylococcus intermedius* group, Yamaguchi prefecture

2.3 諸言

Staphylococcus intermedius group (SIG)は犬や猫における外耳炎、膿皮症及び膿瘍を引き起こす主要な原因菌である[30]が、近年、多くの抗菌薬に耐性を示すメチシリン耐性(MR)SIG が世界的に増加しており、抗菌薬治療への影響が懸念されている[7, 25, 29, 30, 32, 46, 54, 55, 71, 72, 74, 100, 101, 103]。MRSIG の分離は、米国では1999年以降[29, 30, 55]、ヨーロッパ[7, 46, 71, 72]では2007年以降、さらに隣国である韓国でも2010年以降に報告されている[100, 101, 103]。日本においても、MRSIG が犬猫から分離されたことが2007年以降に報告されている[25, 32, 54, 74]が、これらは主にいくつかの限られた二次診療動物病院における報告であり、日本全体で MRSIG が増加しているのかはまだわかっていない。

そこで、第2章では、山口県における犬及び猫の臨床材料からのブドウ球菌の検出状況と薬剤感受性を調査した。

2.4 材料と方法

2001年から2010年の間に細菌感染症で山口県下の8ヶ所の動物病院(みやもと動物病院、アミカペットクリニック、福田犬猫病院、ファミリー動物病院、山本動物病院、はるる動物病院、グリーン動物病院及び山口大学動物医療センター)に来院した犬と猫からスワブにて膿を採取した。ブドウ球菌は羊血液寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)を用いて分離し、VITEK2 GP 同定カード(bio Merieux S. A.、フランス)とコアグララーゼ試験を用いて同定した。同定されたブドウ球菌株に対して Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)ドキュメントの基準(M100-S18)に従い、セフォキシチンディスク法を用いて MR ブドウ球菌の判定を行った。薬剤感受性試験は、CLSIのドキュメントの基準(M100-S18)に準拠し、センシディスク((株)日本ベクトン・デイツキンソン、東京)を使いディスク法で実施した。薬剤感受性試験の供試薬剤としてベンジルペニシリン(PCG)、アンピシリン(ABPC)、アモキシシリン(AMPC)、ピペラシリン(PIPC)、クラブラン酸・アモキシシリン(C/AMP)、セファゾリン(CEZ)、セフペラゾン(CPZ)、セファレキシシン(CEX)、セファクロル(CCL)、セフポドキシム・プロキセチル(CPDX)、セフジニル(CFDN)、クリンダマイシン(CLDM)、リンコマイシン(LCM)、エリスロマイシン(EM)、クラリスロマイシン(CAM)、テトラサイクリン(TC)、ドキシサイクリン(DOXY)、ミノサイクリン(MINO)、ゲンタマイシン(GM)、アミカシン(AMK)、カナマイシン(KM)、ストレプトマイシン(SM)、アルベカシン(ABK)、クロラムフェニコール(CP)、

ノルフロキサシン(NFLX)、オフロキサシン(OFLX)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)、ホスホマイシン(FOM)、リネゾリド(LZD)、バンコマイシン(VCM)及びテイコプラニン(TEIC)を用いた。

なお、本研究において、得られた各種ブドウ球菌株に占めるMRブドウ球菌株の割合をMR分離率とし、SIGのMR分離率をMRSIG分離率、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)のMR分離率をMRCNS分離率、*S. aureus*(SA)のMR分離率をMRSA分離率とした。

2.5 結果

研究期間中、メチシリン感受性(MS)SIGが206株(犬187株と猫19株)、MSCNSが95株(犬78株と猫17株)及びMSSAが41株(犬31株と猫10株)分離されたのに対し、MRSIGが183株(犬158株と猫25株)、MRCNSが48株(犬36株と猫12株)及びMRSAが25株(犬16株と猫9株)分離された(表2-1)。MRSIG分離率は犬で45.8%(345株中158株)、猫で56.8%(44株中25株)、全体で47.0%(389株中183株)であった。MRCNS分離率は犬で31.6%(114株中36株)、猫で41.4%(29株中12株)、全体で33.6%(143株中48株)であった。MRSA分離率は犬で34.0%(47株中16株)、猫で47.4%(19株中9株)、全体で37.9%(66株中25株)であった。年度別において、MRSIGは2006年に犬から初めて分離され、2007年以降犬と猫ともに分離数が増加していた。また、MSSIGも犬と猫ともに2008年以降に分離数が増加していた。犬において、MRSIGはすべての感染症から分離された(表2-2)。とくに膿皮症から多く分離され、ついで外耳炎、皮下膿瘍、手術部位感染から多く分離された。猫では、生殖器感染を除く各種感染症から分離され、とくに、膀胱炎、皮下膿瘍、膿皮症、手術部位感染から多く分離された。犬において、MRCNSは手術部位感染と鼻炎を除く各種感染症から分離され、とくに膿皮症と皮下膿瘍から多く分離された。猫では、膿皮症、膀胱炎、その他から分離された。犬において、MRSAは角結膜炎と生殖器感染を除く各種感染症から分離され、とくに膿皮症、外耳炎、手術部位感染から多く分離された。猫では、膿皮症、皮下膿瘍、膀胱炎、手術部位感染、角結膜炎から分離された。

今回分離されたMSSIGはC/AMP、CEZ、CPZ、CEX、CCL、CFDN、AMK、ABK、CP、FOM、LZD、VCM及びTEICに対して80%以上の株が感受性であった(表2-3)。一方、MRSIGにおいて、80%以上の株が感受性を示した抗菌薬はMINO、AMK、ABK、LZD、VCM及びTEICで、50-79%の株が感受性を示した抗菌薬はTC、

DOXY 及び CP であった。MSCNS は C/AMP、CEZ、CPZ、CEX、CFDN、DOXY、MINO、AMK、KM、ABK、CP、ST、LZD、VCM 及び TEIC に対して 80%以上の株が感受性であった。一方、MRCNS において、80%以上の株が感受性を示した抗菌薬は MINO、AMK、ABK、LZD、VCM 及び TEIC で、50-79%の株が感受性を示した抗菌薬は DOXY と CP であった。MSSA は C/AMP、CEZ、CPZ、CEX、CCL、CFDN、CLDM、TC、DOXY、MINO、GM、AMK、ABK、CP、OFLX、ST、FOM、LZD、VCM 及び TEIC に対して 80%以上の株が感受性であった。一方、MRSA において、80%以上の株が感受性を示した抗菌薬は ABK、CP、ST、LZD、VCM 及び TEIC で、50-79%の株が感受性を示した抗菌薬は TC、DOXY、MINO 及び GM であった。なお、犬由来と猫由来ブドウ球菌株における薬剤感受性の違いは認められなかった。

2.6 考察

Morris ら[55]は、米国において、犬と猫における MRSIG 分離率、MRCNS 分離率及び MRSA 分離率はそれぞれ 17.0%、40.2%及び 35.1%であったと報告している。また、Ruscher ら[72]は、ドイツにおいて、MRSIG 分離率は犬で 7.4%と猫で 23.1%で、MRSA 分離率は犬で 10.7%と猫で 18.8%と報告している。さらに De Lucia ら[7]は、イタリアにおける犬での MRSIG 分離率は 20.8%であったと報告している。本研究において、MR ブドウ球菌は犬及び猫ともに多く分離され、MRSIG 分離率は犬で 45.8%、猫で 56.8%、全体で 47.0%であり、MRCNS 分離率は犬で 31.6%、猫で 41.4%、全体で 33.6%であり、MRSA 分離率は犬で 34.0%、猫で 47.4%、全体で 37.9%であった。したがって、本研究における犬と猫の MRSIG 分離率は米国やヨーロッパよりも高いと考えられた。一方、日本において、Sasaki ら[74]は犬における MRSIG 分離率は 68.0%で、Kawakami ら[32]は犬における MRSIG 分離率は 66.5%であったと報告しており、本研究における MRSIG 分離率はこれら報告に近かった。また、本研究において、猫はブドウ球菌の分離数は犬と比べて少なかったが、MR 分離率は犬よりも高く、これは Ruscher ら[72]の報告と類似していた。日本において、MRSIG の分離率が高い理由についてははっきりわかっていないが、Sasaki ら[74]と Kawakami ら[32]は MRSIG が分離された症例の一部は過去に抗菌薬の投与を受けており、この抗菌薬による選択圧(感受性菌を減少させ、耐性菌を選択的に増加させる力)が関与しているかもしれないと述べている。MRSIG の分離数は我々の以前の報告[54]と同様に犬と猫ともに 2007 年以降に増加していることがわかった。この時期において、感染症の増加や使用した抗菌薬の変化は確

認できず、この増加の理由についてはわからなかった。また、2008年以降、MSSIGも犬と猫ともに分離数が増加していた。これは2007年以降のMRSIGの増加に伴って通常の抗菌薬治療で改善しない感染症症例が増加し、細菌同定と薬剤感受性試験の実施数が増加したためだと考えられた。Morrisら[55]はMRブドウ球菌が皮膚、耳道、泌尿器、呼吸器などいろいろな部位から分離されたと報告している。本研究においても、MRブドウ球菌はいろいろな感染症から分離され、とくにMRブドウ球菌は犬では膿皮症から、猫では膀胱炎と膿皮症から多く分離されることがわかった。したがって、山口県内でもMRブドウ球菌が多く存在することがわかり、今後、各種感染症においてMRブドウ球菌に注意する必要があると同時に、MRブドウ球菌を増やさないための適切な抗菌薬の使用が必要であると考えられた。

Shimizuら[82]は日本におけるSIGはペニシリン系、セフェム系、フルオロキノロン系に感受性で、TC系に最も耐性であったと報告している。さらに、May[50]はSIGの90%がTC系に耐性であるため動物の細菌性皮膚疾患へのTC系の使用は勧められないとしている。今回分離されたMSブドウ球菌はTC系を含め多くの抗菌薬に感受性であった。ドイツではTCへ感受性を示すMRSIGは32.9%で[71]、米国ではTCに42%の感受性であった[55]と報告されている。本研究において、MRSIGはTCに67%、DOXYに58%、MINOには95%が感受性であった。Ishiharaら[25]の日本の報告において、MRSIGはMINOに対して100%が感受性を示し、我々の結果と類似していた。また、米国ではMRSIGはGMに対して81%が感受性であった[55]と報告されているが、本研究ではGMに感受性を示すMRSIGは8%と低く、AMKに対する感受性の株は80%と高かった。また、米国におけるMRSIGのCPに対する感受性は95%であったと[55]と報告されているが、本研究におけるCPに対する感受性は50%であった。したがって、日本で分離されるMRSIGとヨーロッパや米国で分離されるMRSIGは薬剤感受性が異なると考えられた。また、Cainら[4]は、米国ではMRCNSはTCとCPに89%の株が感受性であったと報告している。本研究において、TCに対して感受性を示すMRCNSの割合は11%と低かったが、TC系抗生物質であるDOXYに64%、MINOに100%が感受性であり、CPには60%が感受性であった。さらに、Morrisら[55]は、米国ではMRSAはGMに92%、CPに90%が感受性であったと報告しているが、本研究ではMRSAはGMに52%の株が感受性であったものの、CPには96%の株が感受性と同様の結果であった。したがって、MRCNSとMRSAの薬剤感受性も地域によって差があると考えられた。なお、本研究において、MRブドウ球菌のすべては、人の抗MRSA薬

である ABK、LZD、VCM、TEIC に感受性であったため、現時点ではこれら抗 MRSA 薬に対する耐性菌は出現していないと考えられた。しかしながら、これらの抗 MRSA 薬の犬及び猫への使用は新たな耐性菌の出現につながる可能性があることから、従来から用いられている抗菌薬を有効に利用することが重要であると考ええる。本研究において、これら抗 MRSA 薬を除いて 80%以上の株が感受性を示した抗菌薬は MRSIG と MRCNS では MINO と AMK であり、MRSA では CP と ST であり、これら抗菌薬が MR ブドウ球菌感染症において第一選択薬になると考えられた。また、50-79%の株が感受性を示した抗菌薬は MRSIG では TC、DOXY 及び CP であり、MRCNS では DOXY と CP であり、MRSA では TC、DOXY、MINO 及び GM であり、これら薬剤も症例によっては有効であると考えられた。

今回、山口県下の動物病院においても、MR ブドウ球菌が多く分離されることがわかった。したがって、日本全体においても、米国やヨーロッパ同様に MR ブドウ球菌が増加している可能性があり、今後、早急に全国的な調査を実施すべきだと考える。さらに動物病院において耐性菌を増やさないため、動物病院における抗菌薬の使用法や使用量を見直すと同時に動物病院における耐性菌の出現動向と抗菌薬感受性をより広域かつ詳細に監視する必要性があろう。

表2-1 分離されたブドウ球菌¹⁾の年度別推移

| | | | 2001-5年 | | 2006年 | | 2007年 | | 2008年 | | 2009年 | | 2010年 | | 合計 | | |
|-----|----|----|---------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-----|--------|-----|
| | | | 株数 | (%) | 株数 | (%) | 株数 | (%) | 株数 | (%) | 株数 | (%) | 株数 | (%) | 株数 | (%) | 株数 |
| SIG | 全体 | MS | 3 | (0.8) | 13 | (3.3) | 17 | (4.4) | 60 | (15.4) | 47 | (12.1) | 66 | (17.0) | 206 | (53.0) | 389 |
| | | MR | 0 | (0) | 2 | (0.5) | 31 | (8.0) | 51 | (13.1) | 51 | (13.1) | 48 | (12.3) | 183 | (47.0) | |
| | 犬 | MS | 3 | (0.9) | 13 | (3.8) | 17 | (4.9) | 48 | (13.9) | 46 | (13.3) | 60 | (17.4) | 187 | (54.2) | 345 |
| | | MR | 0 | (0) | 2 | (0.6) | 27 | (7.8) | 43 | (12.5) | 43 | (12.5) | 43 | (12.5) | 158 | (45.8) | |
| | 猫 | MS | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) | 12 | (27.2) | 1 | (2.3) | 6 | (13.6) | 19 | (43.2) | 44 |
| | | MR | 0 | (0) | 0 | (0) | 4 | (9.0) | 8 | (18.2) | 8 | (18.2) | 5 | (11.4) | 25 | (56.8) | |
| CNS | 全体 | MS | 25 | (17.5) | 10 | (7.0) | 14 | (9.8) | 17 | (11.9) | 9 | (6.3) | 20 | (14.0) | 95 | (66.4) | 143 |
| | | MR | 4 | (2.8) | 9 | (6.3) | 10 | (7.0) | 10 | (7.0) | 8 | (5.6) | 7 | (4.9) | 48 | (33.6) | |
| | 犬 | MS | 20 | (17.5) | 10 | (8.8) | 13 | (11.4) | 14 | (12.3) | 6 | (5.3) | 15 | (13.2) | 78 | (68.4) | 114 |
| | | MR | 3 | (2.6) | 9 | (7.9) | 9 | (7.9) | 7 | (6.1) | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 36 | (31.6) | |
| | 猫 | MS | 5 | (17.2) | 0 | (0) | 1 | (3.4) | 3 | (10.3) | 3 | (10.3) | 5 | (17.2) | 17 | (58.6) | 29 |
| | | MR | 1 | (3.4) | 0 | (0) | 1 | (3.4) | 3 | (10.3) | 4 | (13.8) | 3 | (10.3) | 12 | (41.4) | |
| SA | 全体 | MS | 3 | (4.5) | 3 | (4.5) | 5 | (7.6) | 12 | (18.2) | 11 | (16.7) | 7 | (10.6) | 41 | (62.1) | 66 |
| | | MR | 2 | (3.0) | 2 | (3.0) | 0 | (0) | 5 | (7.6) | 7 | (10.6) | 9 | (13.6) | 25 | (37.9) | |
| | 犬 | MS | 3 | (6.4) | 3 | (6.4) | 4 | (8.5) | 9 | (19.1) | 9 | (19.1) | 3 | (6.4) | 31 | (66.0) | 47 |
| | | MR | 1 | (2.1) | 1 | (2.1) | 0 | (0) | 5 | (10.6) | 3 | (6.4) | 6 | (12.8) | 16 | (34.0) | |
| | 猫 | MS | 0 | (0) | 0 | (0) | 1 | (5.3) | 3 | (15.8) | 2 | (10.5) | 4 | (21.1) | 10 | (52.6) | 19 |
| | | MR | 1 | (5.3) | 1 | (5.3) | 0 | (0) | 0 | (0) | 4 | (21.1) | 3 | (15.8) | 9 | (47.4) | |

1) SIG: *Staphylococcus intermedius* group CNS: コアグラールゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus*

MS: メチシリン感受性 MR: メチシリン耐性

表2-2 分離されたブドウ球菌¹⁾の感染症別内訳

| | | | 膿皮症 | 皮下膿瘍 | 外耳炎 | 膀胱炎 | 手術部位感染 | 角結膜炎 | 鼻炎 | 生殖器感染 | その他 | 合計 | | | |
|-----|----|----|-----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|-----------|----|--|
| | | | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 (%) | 株数 | |
| SIG | 全体 | MS | 61 (15.7) | 25 (6.4) | 25 (6.4) | 26 (6.7) | 13 (3.3) | 20 (5.1) | 15 (3.9) | 12 (3.1) | 9 (2.3) | 206 (53.0) | 389 | | |
| | | MR | 67 (17.2) | 25 (6.4) | 22 (5.7) | 19 (4.9) | 22 (5.7) | 10 (2.6) | 8 (2.1) | 6 (1.5) | 4 (1.0) | 183 (47.0) | | | |
| | 犬 | MS | 60 (17.4) | 25 (7.2) | 23 (6.7) | 16 (4.6) | 10 (2.9) | 20 (5.8) | 13 (3.8) | 12 (3.5) | 8 (2.3) | 187 (54.2) | 345 | | |
| | | MR | 63 (18.3) | 20 (5.8) | 21 (6.1) | 13 (3.8) | 18 (5.2) | 9 (2.6) | 5 (1.4) | 6 (1.7) | 3 (0.9) | 158 (45.8) | | | |
| | 猫 | MS | 1 (2.3) | 0 (0) | 2 (4.5) | 10 (22.7) | 3 (6.8) | 0 (0) | 2 (4.5) | 0 (0) | 1 (2.3) | 19 (43.2) | 44 | | |
| | | MR | 4 (9.1) | 5 (11.4) | 1 (2.3) | 6 (13.6) | 4 (9.1) | 1 (2.3) | 3 (6.8) | 0 (0) | 1 (2.3) | 25 (56.8) | | | |
| CNS | 全体 | MS | 32 (22.4) | 9 (6.3) | 17 (11.9) | 4 (2.8) | 7 (4.9) | 5 (3.5) | 2 (1.4) | 6 (4.2) | 13 (9.1) | 95 (66.4) | 143 | | |
| | | MR | 21 (14.7) | 10 (7.0) | 3 (2.1) | 5 (3.5) | 0 (0) | 1 (0.7) | 0 (0) | 2 (1.4) | 6 (4.2) | 48 (33.6) | | | |
| | 犬 | MS | 24 (21.1) | 8 (7.0) | 16 (14.0) | 2 (1.8) | 7 (6.1) | 3 (2.6) | 2 (1.8) | 6 (5.3) | 10 (8.8) | 78 (68.4) | 114 | | |
| | | MR | 13 (11.4) | 10 (8.8) | 3 (2.6) | 2 (1.8) | 0 (0) | 1 (0.9) | 0 (0) | 2 (1.8) | 5 (4.4) | 36 (31.6) | | | |
| | 猫 | MS | 8 (27.6) | 1 (3.4) | 1 (3.4) | 2 (6.9) | 0 (0) | 2 (6.9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (10.3) | 17 (58.6) | 29 | |
| | | MR | 8 (27.6) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (10.3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3.4) | 12 (41.4) | | |
| SA | 全体 | MS | 12 (18.2) | 4 (6.1) | 5 (7.6) | 4 (6.1) | 2 (3.0) | 4 (6.1) | 7 (10.6) | 1 (1.5) | 2 (3.0) | 41 (62.1) | 66 | | |
| | | MR | 6 (9.1) | 3 (4.5) | 3 (4.5) | 3 (4.5) | 5 (7.6) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0) | 3 (4.5) | 25 (37.9) | | | |
| | 犬 | MS | 6 (12.8) | 2 (4.3) | 5 (10.6) | 4 (8.5) | 2 (4.3) | 3 (6.4) | 6 (12.8) | 1 (2.1) | 2 (4.3) | 31 (66.0) | 47 | | |
| | | MR | 4 (8.5) | 1 (2.1) | 3 (6.4) | 1 (2.1) | 3 (6.4) | 0 (0) | 1 (2.1) | 0 (0) | 3 (6.4) | 16 (34.0) | | | |
| | 猫 | MS | 6 (31.6) | 2 (10.5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (52.6) | 19 | | |
| | | MR | 2 (10.5) | 2 (10.5) | 0 (0) | 2 (10.5) | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (47.4) | | | |

1) SIG: *Staphylococcus intermedius* group CNS: コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus*

MS: メチシリン感受性 MR: メチシリン耐性

表2-3 分離されたブドウ球菌¹⁾のうち抗菌薬へ感受性を示した株の割合(%)

| 一般名 | MSSIG | MRSIG | MSCNS | MRCNS | MSSA | MRSA |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| ベンジルペニシリン (PCG) | 22 | 0 | 24 | 0 | 29 | 0 |
| アンピシリン (ABPC) | 23 | 0 | 47 | 0 | 39 | 0 |
| アモキシシリン (AMPC) | 56 | 0 | 61 | 0 | 61 | 0 |
| ピペラシリン (PIPC) | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| クラブラン酸・アモキシシリン (C/AMP) | 93 | 0 | 92 | 0 | 94 | 0 |
| セファゾリン (CEZ) | 99 | 0 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| セフペラゾン (CPZ) | 99 | 0 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| セファレキシシリン (CEX) | 94 | 0 | 93 | 0 | 100 | 0 |
| セファクロル (CCL) | 89 | 0 | 61 | 0 | 100 | 0 |
| セフボドキシム・プロキセチル (CPDX) | 72 | 0 | 53 | 0 | 72 | 0 |
| セフジニル (CFDN) | 99 | 0 | 96 | 0 | 100 | 0 |
| クリンダマイシン (CLDM) | 45 | 5 | 66 | 15 | 90 | 17 |
| リンコマイシン (LCM) | 17 | 3 | 48 | 10 | 29 | 10 |
| エリスロマイシン (EM) | 46 | 4 | 60 | 23 | 71 | 10 |
| クラリスロマイシン (CAM) | 44 | 2 | 50 | 11 | 71 | 14 |
| テトラサイクリン (TC) | 45 | 67 | 43 | 11 | 100 | 50 |
| ドキシサイクリン (DOXY) | 77 | 58 | 89 | 64 | 95 | 61 |
| ミノサイクリン (MINO) | 61 | 95 | 82 | 100 | 83 | 61 |
| ゲンタマイシン (GM) | 61 | 8 | 77 | 32 | 81 | 52 |
| アミカシン (AMK) | 85 | 80 | 98 | 90 | 96 | 40 |
| カナマイシン (KM) | 37 | 0 | 93 | 7 | 70 | 21 |
| ストレプトマイシン (SM) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アルベカシン (ABK) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| クロラムフェニコール (CP) | 85 | 50 | 92 | 60 | 90 | 96 |
| ノルフロキサシン (NFLX) | 35 | 3 | 51 | 21 | 26 | 0 |
| オフロキサシン (OFLX) | 52 | 3 | 69 | 32 | 85 | 13 |
| スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) | 50 | 5 | 84 | 11 | 91 | 100 |
| ホスホマイシン (FOM) | 89 | 22 | 68 | 40 | 88 | 26 |
| リネゾリド (LZD) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| バンコマイシン (VCM) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| テイコプラニン (TEIC) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

1) MS: メチシリン感受性 MR: メチシリン耐性 SIG: *Staphylococcus intermedius* group
 CNS: コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus*

第3章 大阪における犬猫からのメチシリン耐性ブドウ球菌の検出状況と薬剤感受性

3.1 要約

2009年から2011年に細菌感染症で大阪府立大学獣医臨床センターに来院した犬猫から *Staphylococcus intermedius* group (SIG) が 131 株、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) が 39 株及び *S. aureus* (SA) が 8 株分離された。SIG の 49% (64 株)、CNS の 46% (18 株) 及び SA の 25% (2 株) がメチシリン耐性であった。MRSIG はテトラサイクリン、ドキシサイクリン (DOXY)、ミノサイクリン (MINO) 及びバンコマイシン (VCM) に、MRCNS はクリンダマイシン、MINO、スルフアメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 及び VCM に、MRSA は DOXY、アミカシン、クロラムフェニコール、ST 及び VCM に 80%以上が感受性であった。

キーワード : 薬剤感受性、メチシリン耐性ブドウ球菌、大阪

3.2 SUMMARY

One hundred thirty - one strains of *Staphylococcus intermedius* group (SIG), 39 strains of coagulase negative staphylococci (CNS), and 8 strains of *S. aureus* (SA) were isolated from the bacteria - infected dogs and cats in Osaka Prefecture University, Veterinary Medical Center from 2009 to 2011. Forty - nine % of SIG (64 strains), 46 % of CNS (18 strains) and 25 % of SA (2 strains) were methicillin - resistant (MR). More than 80 % strains of MRSIG were sensitive to tetracycline, doxycycline (DOXY), minocycline (MINO) and vancomycin (VCM), and MRCNS were sensitive to clindamycin, MINO, trimethoprim - sulfamethoxazole (ST) and VCM, and MRSA were sensitive to DOXY, amikacin, chloramphenicol, ST and VCM, respectively.

Key words : Antimicrobial drug susceptibility, Methicillin - resistant staphylococci, Osaka

3.3 諸言

Staphylococcus intermedius group (SIG)は犬や猫における外耳炎、膿皮症及び膿瘍を引き起こす主要な原因菌である[30]が、近年、多くの抗菌薬に耐性を示すメチシリン耐性(MR)SIG が世界的に増加しており、抗菌薬治療への影響が懸念されている[7, 25, 29, 30, 32, 46, 54, 55, 71, 72, 74, 77, 100, 101, 103]。MRSIG の分離は、米国では1999年以降[29, 30, 55]、ヨーロッパでは2007年以降[7, 46, 71, 72]、さらに隣国である韓国でも2010年以降に報告されている[100, 101, 103]。日本においても、MRSIG が犬猫から分離されたことが2007年以降に東京、北海道及び山口で報告されている[25, 32, 54, 74, 77]が、日本全体でMRSIGが増加しているかは明らかにされていない。

そこで、第3章では、大阪における犬猫の臨床材料からのブドウ球菌の検出状況と薬剤感受性を調査した。

3.4 材料と方法

2009年7月から2011年6月の間に細菌感染症で大阪府立大学獣医臨床センターに来院した犬と猫から滅菌綿棒を用いて材料を合計178検体採取した。ブドウ球菌は羊血液寒天培地(日研生物医学研究所、京都)とBTB寒天培地(日研生物医学研究所、京都)を用いて分離し、VITEK2 GP 同定カード(bio Merieux S. A.、フランス)とコアグラージェ試験を用いて同定した。同定されたブドウ球菌株に対して Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)ドキュメントの基準(M100-S18)に従い、セフォキシチンディスク法を用いてMRブドウ球菌の判定を行った。薬剤感受性試験は、CLSIのドキュメントの基準(M100-S18)に準拠し、センシディスク((株)日本ベクトン・ディッキンソン、東京)を使いディスク法で実施した。薬剤感受性試験の供試薬剤として、アンピシリン(ABPC)、アモキシシリン(AMPC)、ピペラシリン(PIPC)、クラブラン酸・アモキシシリン(C/AMP)、セファゾリン(CEZ)、セファレキシシン(CEX)、セフジニル(CFDN)、クリンダマイシン(CLDM)、リンコマイシン(LCM)、エリスロマイシン(EM)、クラリスロマイシン(CAM)、テトラサイクリン(TC)、ドキシサイクリン(DOXY)、ミノサイクリン(MINO)、ゲンタマイシン(GM)、アミカシン(AMK)、クロラムフェニコール(CP)、ノルフロキサシン(NFLX)、オフロキサシン(OFLX)、イミペネム・シラスタチン(IPM/CS)、ファロペネム(FRPM)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)、ホスホマイシン(FOM)及びバンコマイシン(VCM)を用いた。

なお、本研究において、得られた各種ブドウ球菌株に占める MR ブドウ球菌株の割合を MR 分離率とし、SIG の MR 分離率を MRSIG 分離率、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) の MR 分離率を MRCNS 分離率、*S. aureus*(SA) の MR 分離率を MRSA 分離率とした。

3.5 結果

期間中、メチシリン感受性 (MS) SIG が 67 株、MSCNS が 21 株及び MSSA が 6 株分離されたのに対し、MRSIG が 64 株、MRCNS が 18 株及び MRSA が 2 株分離された (表 3-1)。MRSIG 分離率、MRCNS 分離率及び MRSA 分離率は、それぞれ 49%、46% 及び 25% であった。これら MR ブドウ球菌の年度別分離率において大きな増減はなかった。動物種別内訳では、MRSIG 分離率は犬で 47% (59 株)、猫で 83% (5 株) であり、MRCNS 分離率は犬で 47% (18 株) であった (表 3-2)。また、MRSA 分離率は犬で 14% (1 株)、猫で 100% (1 株) であった。疾患別内訳では、MRSIG は各種疾患において 36 - 89% 分離され、とくに手術部位感染での分離率は 89% と高かった (表 3-3)。MRCNS は手術部位感染を除く各種疾患において 33 - 67% 分離された。MRSA は皮下膿瘍と関節炎においてそれぞれ 1 株分離された。

今回分離された MSSIG は C/AMP、CEZ、CEX、CFDN、CAM、MINO、CP、IPM/CS、FRPM、FOM 及び VCM に対して 80% 以上の株が感受性であった (表 3-4)。一方、MRSIG において、80% 以上の株が感受性を示した抗菌薬は TC、DOXY、MINO 及び VCM で、50 - 79% の株が感受性を示した抗菌薬はなかった。MSCNS は C/AMP、CEZ、CEX、CFDN、CLDM、EM、TC、DOXY、MINO、GM、AMK、CP、OFLX、IPM/CS、FRPM、ST、FOM 及び VCM に対して 80% 以上の株が感受性であった。一方、MRCNS において、80% 以上の株が感受性を示した抗菌薬は CLDM、MINO、ST 及び VCM で、50 - 79% の株が感受性を示した抗菌薬は LCM、CAM、TC、DOXY、GM、AMK、CP、NFLX、OFLX 及び FOM であった。MSSA は C/AMP、CEZ、CEX、CFDN、EM、TC、DOXY、MINO、GM、AMK、CP、NFLX、OFLX、IPM/CS、FRPM、ST 及び VCM に対して 80% 以上の株が感受性であった。一方、MRSA において、80% 以上の株が感受性を示した抗菌薬は DOXY、AMK、CP、ST 及び VCM で、50 - 79% の株が感受性を示した抗菌薬は MINO、GM 及び FOM であった。

3.6 考察

Morrisら[55]は、米国において、MRSIG、MRCNS及びMRSAの分離率はそれぞれ17%、40%及び35%であったと報告している。また、Ruscherら[72]は、ドイツにおいて、MRSIGとMRSAの分離率はそれぞれ8%と11%であり、De Luciaら[7]は、イタリアにおいてMRSIGの分離率は21%であったと報告している。一方、以前に我々が調査[77]した山口県では、MRSIG、MRCNS及びMRSAの分離率はそれぞれ47%、34%及び38%であった。また、日本において、Sasakiら[74]はMRSIGの分離率は68%で、Kawakamiら[32]は66.5%であったと報告している。本研究において、MRSIG、MRCNS及びMRSAの分離率はそれぞれ49%、46%及び25%であった。したがって、本研究におけるMRSIGの分離率は過去の日本の報告と同様に米国やヨーロッパよりも高いと考えられた。日本において、MRSIGの分離率が高い理由についての詳細は不明であるが、Sasakiら[74]とKawakamiら[32]はMRSIG分離症例の一部は過去に抗菌薬の投与を受けており、この抗菌薬による選択圧(感受性菌を減少させ、耐性菌を選択的に増加させる力)が関与しているかもしれないと述べている。本研究において、当センターが二次診療施設であるため過去に抗菌薬の投与を受けた症例もあり、これら抗菌薬治療がMRブドウ球菌の分離に関与している可能性も否定できない。さらに、Morrisら[55]や我々[77]はMRブドウ球菌が膿皮症、外耳炎、膀胱炎、手術部位感染などいろいろな感染症から分離されたことを報告しているが、本研究においても、MRブドウ球菌は膿皮症のみならずいろいろな感染症から分離された。とくにMRSIGは手術部位感染から高頻度に分離された。したがって、大阪でもMRブドウ球菌が多く存在することがわかり、今後、各種感染症においてMRブドウ球菌に気を付ける必要があると同時に、これらの菌を増やさないため、薬剤感受性試験に基づいた適切な抗菌薬の使用が必要であると考えられた。

Shimizuら[82]は日本におけるSIGはペニシリン系、セフェム系、フルオロキノロン系に感受性で、TC系に最も耐性であったと報告している。さらに、May[50]はSIGの90%がTC系に耐性であるため動物の細菌性皮膚疾患へのTC系の使用は勧められないとしているが、今回分離されたMSブドウ球菌はTC系を含め多くの抗菌薬に感受性であった。一方、本研究では、MRSIGにおいて80%以上の株が感受性を示した抗菌薬はTC、DOXY、MINO及びVCMで、50-79%の株が感受性を示した抗菌薬はなかった。山口県での報告[77]では、MRSIGにおいて80%以上の株が感受性を示した抗菌薬はMINO、AMK及びVCMで、50-79%の株が感受性を示した抗菌薬はTCとDOXY

であった。したがって、本研究における MRSIG は TC 系と VCM に感受性であることは共通していたが、AMK への感受性が低い点が異なっていた。また、本研究の MRCNS において、80%以上感受性を示した抗菌薬は CLDM、MINO、ST 及び VCM で、50 - 79%感受性を示した抗菌薬は LCM、CAM、TC、DOXY、GM、AMK、CP、NFLX、OFLX 及び FOM であった。山口県における報告[77]では、MRCNS において 80%以上の株が感受性を示した抗菌薬は MINO、AMK 及び VCM で、50 - 79%の株が感受性を示した抗菌薬は DOXY と CP であった。したがって、本研究における MRCNS も TC 系と VCM に感受性であることは共通していたが、CLDM と ST に感受性が高い点と比較的多くの抗菌薬に感受性である点が異なっていた。また、本研究の MRSA は症例数が少なかったが、80%以上の株が感受性を示した抗菌薬は DOXY、AMK、CP、ST 及び VCM で、50 - 79%の株が感受性を示した抗菌薬は MINO、GM 及び FOM であり、山口県での報告[77]と類似していた。したがって、日本で分離される MRSIG と MRCNS の薬剤感受性は地域によって差があると考えられた。

今回、大阪でも MR ブドウ球菌が多く分離されることがわかり、日本全体においても、米国やヨーロッパ同様に MR ブドウ球菌が増加している可能性が強いと考えられた。今後、耐性菌を増やさないため、動物病院における不適切な抗菌薬の使用を改め、薬剤感受性試験に基づいた適切な抗菌薬の使用を行うと同時に動物病院における耐性菌の出現動向と抗菌薬感受性をより広域で詳細に監視する必要がある。

表3-1 分離されたブドウ球菌¹⁾の年度別推移

| | 2009年 | | 2010年 | | 2011年 | | 合計 | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|----|-------|
| | 株数 | 分離率 | 株数 | 分離率 | 株数 | 分離率 | 株数 | 分離率 |
| MSSIG | 10 | (50%) | 38 | (49%) | 19 | (56%) | 67 | (51%) |
| MRSIG | 10 | (50%) | 39 | (51%) | 15 | (44%) | 64 | (49%) |
| MSCNS | 3 | (43%) | 12 | (52%) | 6 | (67%) | 21 | (54%) |
| MRCNS | 4 | (57%) | 11 | (48%) | 3 | (33%) | 18 | (46%) |
| MSSA | 1 | (50%) | 4 | (80%) | 1 | (100%) | 6 | (75%) |
| MRSA | 1 | (50%) | 1 | (20%) | 0 | (0%) | 2 | (25%) |

1) MS: メチシリン感受性 MR: メチシリン耐性 SIG: *Staphylococcus intermedius* group
 CNS: コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus*

表3-2 分離されたブドウ球菌¹⁾の動物種別内訳

| | 犬 | | 猫 | |
|-------|----------|-----|----------|-----|
| | 株数 | 分離率 | 株数 | 分離率 |
| MSSIG | 66 (53%) | | 1 (17%) | |
| MRSIG | 59 (47%) | | 5 (83%) | |
| MSCNS | 20 (53%) | | 1 (100%) | |
| MRCNS | 18 (47%) | | 0 (0%) | |
| MSSA | 6 (86%) | | 0 (0%) | |
| MRSA | 1 (14%) | | 1 (100%) | |

- 1) MS: メチシリン感受性 MR: メチシリン耐性
 SIG: *Staphylococcus intermedius* group
 CNS: コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
 SA: *Staphylococcus aureus*

表3-3 分離されたブドウ球菌¹⁾の疾患別内訳

| | 膿皮症 | | 外耳炎 | | 膀胱炎 | | 手術部位感染 | | 鼻炎 | | その他 | |
|-------|-----|--------|-----|-------|-----|--------|--------|-------|----|-------|-----|--------|
| | 株数 | 分離率 | 株数 | 分離率 | 株数 | 分離率 | 株数 | 分離率 | 株数 | 分離率 | 株数 | 分離率 |
| MSSIG | 35 | (53%) | 14 | (61%) | 5 | (50%) | 1 | (11%) | 7 | (64%) | 5 | (42%) |
| MRSIG | 31 | (47%) | 9 | (39%) | 5 | (50%) | 8 | (89%) | 4 | (36%) | 7 | (58%) |
| MSCNS | 13 | (54%) | 4 | (57%) | 1 | (33%) | 0 | (0%) | 1 | (50%) | 2 | (67%) |
| MRCNS | 11 | (46%) | 3 | (43%) | 2 | (67%) | 0 | (0%) | 1 | (50%) | 1 | (33%) |
| MSSA | 5 | (100%) | 0 | (0%) | 1 | (100%) | 0 | (0%) | 0 | (0%) | 0 | (0%) |
| MRSA | 0 | (0%) | 0 | (0%) | 0 | (0%) | 0 | (0%) | 0 | (0%) | 2 | (100%) |

1) MS: メチシリン感受性 MR: メチシリン耐性 SIG: *Staphylococcus intermedius* group

CNS: コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus*

表3-4 分離されたブドウ球菌¹⁾の抗菌薬感受性率(%)

| 一般名 | MSSIG | MRSIG | MSCNS | MRCNS | MSSA | MRSA |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|------------------|------|
| アンピシリン (ABPC) | 28 | 0 | 75 | 0 | 67 | 0 |
| アモキシシリン (AMPC) | 60 | 0 | 55 | 0 | 67 | 0 |
| ピペラシリン (PIPC) | 33 | 0 | 67 | 0 | 0 | 0 |
| クラブラン酸・アモキシシリン (C/AMP) | 97 | 0 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| セファゾリン (CEZ) | 100 | 0 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| セファレキシン (CEX) | 99 | 0 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| セフジニル (CFDN) | 98 | 0 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| クリンダマイシン (CLDM) | 63 | 11 | 85 | 83 | 75 | 0 |
| リンコマイシン (LCM) | 65 | 10 | 75 | 50 | 50 | NT |
| エリスロマイシン (EM) | 62 | 8 | 88 | 33 | 100 | NT |
| クラリスロマイシン (CAM) | 80 | 14 | 67 | 50 | NT ²⁾ | NT |
| テトラサイクリン (TC) | 75 | 80 | 100 | 75 | 100 | NT |
| ドキシサイクリン (DOXY) | 70 | 92 | 100 | 67 | 100 | 100 |
| ミノサイクリン (MINO) | 80 | 90 | 100 | 82 | 100 | 50 |
| ゲンタマイシン (GM) | 63 | 13 | 94 | 67 | 100 | 50 |
| アミカシン (AMK) | 42 | 17 | 100 | 75 | 100 | 100 |
| クロラムフェニコール (CP) | 85 | 40 | 100 | 67 | 100 | 100 |
| ノルフロキサシン (NFLX) | 65 | 5 | 67 | 55 | 100 | NT |
| オフロキサシン (OFLX) | 71 | 9 | 95 | 63 | 100 | 0 |
| イミペネム・シラスタチン (IPM/CS) | 100 | 0 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| フロロペネム (FRPM) | 95 | 0 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) | 68 | 11 | 95 | 83 | 100 | 100 |
| ホスホマイシン (FOM) | 93 | 18 | 95 | 76 | 80 | 50 |
| バンコマイシン (VCM) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

1) MS: メチシリン感受性 MR: メチシリン耐性 SIG: *Staphylococcus intermedius* group

CNS: コアグラール陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus*

2) NT: 検査せず

第4章 犬猫における臨床材料からのグラム陰性菌の検出状況と薬剤感受性

4.1 要約

2002年から2010年に細菌感染症で当院に来院した犬130例と猫33例から腸内細菌科細菌141株(*Escherichia coli* 85株、*Klebsiella pneumoniae* 20株、*Proteus mirabilis* 19株、*Enterobacter* spp. 11株、*Citrobacter* spp. 6株)、*Pseudomonas aeruginosa* 31株、*Pseudomonas* spp. 16株、*Acinetobacter baumannii* 9株、*A. lwoffii* 12株及び*Pasteurella multocida* 11株が分離された。4系統以上の抗菌薬に耐性を示す多剤耐性腸内細菌科細菌が犬から20株、猫から10株分離され、部位別では、尿から13株、皮膚から8株、皮下膿瘍から5株分離された。*P. aeruginosa* はゲンタマイシンに対して94%が感受性であったが、オフロキサシンに対しては26%が耐性であった。グラム陰性菌の抗菌薬への耐性化の動向に注意が必要であると考えられた。

キーワード：薬剤感受性、腸内細菌科、フルオロキノロン耐性、グラム陰性菌、多剤耐性

4.2 SUMMARY

One hundred forty-one strains of *Enterobacteriaceae* (85 strains of *Escherichia coli*, 20 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 19 strains of *Proteus mirabilis*, 11 strains of *Enterobacter* spp., 6 strains of *Citrobacter* spp.), 31 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 16 strains of *Pseudomonas* spp., 9 strains of *Acinetobacter baumannii*, 12 strains of *A. lwoffii*, and 11 strains of *Pasteurella multocida* were isolated from 130 bacteria-infected dogs and 33 cats in one hospital from 2002 to 2010. Twenty strains and 10 strains of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* (MDRE) that show the resistance to four or more classes of antimicrobial agents were isolated from dogs and cats, respectively. Thirteen strains, 8 strains, and 5 strains of MDRE were isolated from urine, skin and subcutaneous abscess, respectively. Although 94% of *P. aeruginosa* was susceptible to gentamicin, 26% of that was resistant to ofloxacin. It was considered that the attention was necessary for a trend of the

resistance to the antimicrobial agents in the Gram-negative bacteria.

Key words : Antimicrobial drug susceptibility, *Enterobacteriaceae*, Fluoroquinolone-resistance, Gram-negative bacteria, Multidrug-resistance

4.3 諸言

抗菌薬は感染症に対する最も有効な手段である。しかしながら、近年、犬猫においてグラム陽性菌であるメチシリン耐性 *Staphylococcus pseudintermedius* が世界的に急増しており[75]、また、グラム陰性菌においても多剤耐性の腸内細菌科細菌[16, 17]やフルオロキノロン耐性 *Pseudomonas aeruginosa* [70, 97]が増えてきているため、抗菌薬治療への影響が懸念される。さらに、人の医療で国際的にも問題になっている基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生 *Escherichia coli* の犬猫からの分離報告もなされるようになってきた[28, 94]。

細菌感染症の治療には有効である抗菌薬を選択し適切に用いる必要があるが、このために起因菌に対する薬剤感受性試験が非常に重要である[53]。我々はメチシリン耐性 *S. intermedius* group に対して、アルベカシン、テイコプラニン、リネゾリドなどの新しい抗菌薬が有効であることを報告した[53]が、新しい抗菌薬の治療はすべての細菌において新たな耐性菌を生み出す可能性があることから、従来 of 抗菌薬を見直しながらより有効性の高い治療を模索する必要性があると考えられる。このため、最新の薬剤感受性動向と各種耐性菌の出現状況を把握しておくことが重要であるが、人では多くの臨床分離株を用いたサーベイランスが定期的に報告されている[102]ものの、犬猫ではそのような報告はほとんどない[65, 75]。

犬猫は飼い主である人と生活域を共有するなど密接な関係にあり、また、犬猫には人体用の抗菌薬が汎用されていることから、耐性菌の出現は直接人の健康に影響を与えることが懸念されている[75, 89]。このため犬猫での耐性菌の出現状況を把握しておくことは犬猫の治療のみならず公衆衛生上も重要なことである。

そこで、第4章では、当院における犬猫の臨床材料からのグラム陰性菌の検出状況と薬剤感受性を調査した。

4.4 材料と方法

2002年から2010年の間に細菌感染症で当院に来院した犬130例と猫33例の皮

膚(54例)、皮下膿瘍(23例)、耳垢(14例)、尿(33例)、膣・子宮分泌物(41例)、口腔分泌物(6例)、鼻汁(4例)、眼分泌物(3例)、肛門囊(2例)、気管分泌物(1例)、腹水(1例)及び胸水(1例)をスワブにて採取した。採取した材料からのグラム陰性菌の分離・同定及びその薬剤感受性試験は日本医学臨床検査研究所にて実施した。グラム陰性桿菌(腸内細菌、非発酵菌)の検出は、羊血液寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)、BTB寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)の分離培地を用いて好気培養を行った。35℃、20時間培養後、1回目の集落の判定を行い、そのまま室温で24時間後に2回目の集落の判定を行った。同定検査は、分離した集落のグラム染色を行いグラム陰性桿菌であることを確認後、VITEK2 GN同定カード(bio Mérieux S.A., France)で同定を行った。また、同時に、オキシダーゼテストとTSI確認培地((株)日研生物医学研究所、京都)を用いてブドウ糖発酵菌か非発酵菌であるかを確認した。薬剤感受性検査は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)のドキュメントの基準(M100-S18)に従い、センシディスク((株)日本ベクトン・ディッキンソン、東京)を使いディスク法で実施した。薬剤感受性試験の供試薬剤としてクラブラン酸・アモキシシリン(C/AMP)、セファレキシン(CEX)、セフジニル(CFDN)、ゲンタマイシン(GM)、オフロキサシン(OFLX)、ホスホマイシン(FOM)、クロラムフェニコール(CP)及びドキシサイクリン(DOXY)を用いた。なお、*P. aeruginosa*においてはイミペネム(IPM)、シプロフロキサシン(CPFX)の感受性も調べた。*P. aeruginosa*を含む *Pseudomonas* spp.の C/AMP、CEX、CFDN、FOM、CP及びDOXY、*Acinetobacter* spp.の CEX、CFDN、OFLX、FOM及びCP、*Pasteurella multocida* の CEX、CFDN、GM、OFLX及びFOMはCLSIドキュメントに薬剤判定値が存在しないため腸内細菌科細菌の判定基準を使用した。

腸内細菌科細菌において、CEX及びCFDNは、セフェム系としてまとめ、上記7系統の抗菌薬のうち、4系統以上の抗菌薬に対して耐性を示すものを多剤耐性菌とした[17]。

4.5 結果

研究期間中グラム陰性菌が犬130例から179株、猫33例から41株分離された(表4-1)。犬猫から分離されたグラム陰性菌は腸内細菌科細菌141株(*E. coli* 85株、*Klebsiella pneumoniae* 20株、*Citrobacter* spp. 6株、*Proteus mirabilis* 19株、*Enterobacter* spp. 11株)、*P. aeruginosa* 31株、*Pseudomonas* spp. 16株、

Acinetobacter baumannii 9 株、*A. lwoffii* 12 株及び *P. multocida* 11 株であった。最も多く分離されたグラム陰性菌は犬猫ともに *E. coli* であった。多剤耐性腸内細菌科細菌 (MDRE) が犬で 20 株 (犬から分離された全グラム陰性菌の 13%)、猫で 10 株 (猫から分離された全グラム陰性菌の 24%) 分離された。内訳は犬では多剤耐性 *E. coli* が 10 株、多剤耐性 *K. pneumoniae* が 7 株、多剤耐性 *Citrobacter* spp.、多剤耐性 *Proteus mirabilis* 及び多剤耐性 *Enterobacter* spp. がそれぞれ 1 株で、猫では多剤耐性 *E. coli* が 5 株、多剤耐性 *K. pneumoniae* が 3 株、多剤耐性 *Citrobacter* spp. が 2 株であった。

材料別において、最も多く分離されたグラム陰性菌は皮膚で *Pseudomonas* spp.、皮下膿瘍、尿及び膣・子宮分泌物で *E. coli* 及び耳垢で *P. aeruginosa* であった (表 4-2)。MDRE は尿から 13 株、皮膚から 8 株、皮下膿瘍から 5 株、耳垢から 1 株、その他から 3 株分離されたが、膣・子宮分泌物からは分離されなかった。

今回分離された多剤耐性以外の *E. coli* は供試したほとんどの抗菌薬に対して感受性であったが、多剤耐性 *E. coli* は OFLX、CP、C/AMP、DOXY 及び CEX に対して 0-27% が感受性を示した (表 4-3)。多剤耐性以外の *K. pneumoniae* は FOM を除く抗菌薬に感受性を示したが、多剤耐性 *K. pneumoniae* は FOM、CEX、CFDN、OFLX 及び CP にすべて耐性であった。多剤耐性以外の *Citrobacter* spp. は C/AMP と CEX を除く抗菌薬に 67% 以上感受性を示したが、多剤耐性 *Citrobacter* spp. は CFDN を除く抗菌薬に耐性を示した。多剤耐性以外の *P. mirabilis* は DOXY と FOM 以外は感受性であったが、多剤耐性 *P. mirabilis* は C/AMP、CEX、CFDN、FOM 及び DOXY に耐性であった。*Enterobacter* spp. は C/AMP、CEX 及び FOM にすべて耐性で、1 例は DOXY に対しても耐性であった。*P. aeruginosa* は CEX、CFDN、DOXY、CP 及び C/AMP に対して耐性を示し、一方、GM に対して 94% の感受性で、OFLX に対しては 74% の感受性であった。*P. aeruginosa* において IPM 及び CPFYX に耐性を示したものはなかった。

Pseudomonas spp. は GM に対して 100% 感受性で、OFLX に対して 88% の感受性を示したが、これ以外の抗菌薬に対しては 0-69% の感受性であった。*A. baumannii* は CFDN、GM、DOXY 及び OFLX に対して 78% 以上が感受性で、*A. lwoffii* は CFDN、GM、OFLX、DOXY 及び CP に対して 83% 以上が感受性であった。*P. multocida* はすべての抗菌薬に対して感受性を示した。

4.6 考察

本研究から、当院における犬猫のグラム陰性菌感染症の原因菌は *E. coli*、*K. pneumoniae*、*Citrobacter* spp.、*P. mirabilis*、*Enterobacter* spp.、*P. aeruginosa*、*Pseudomonas* spp.、*A. baumannii*、*A. lwoffii* 及び *P. multocida* であることがわかった。部位によって分離されるグラム陰性菌の割合は異なり、皮膚からは *Pseudomonas* spp. が、皮下膿瘍、尿及び膣・子宮分泌物からは *E. coli* が、耳垢からは *P. aeruginosa* が最も多く分離されることがわかった。通常、原因菌が分離・同定されるまでに 3-4 日はかかり、この間、原因菌を推定した初期治療を行う必要があるが、本研究の結果が、原因菌を推定するために有用であると考えられた。

本研究において、MDRE が犬猫ともに分離され、犬では犬から分離された全グラム陰性菌の 13%、猫では猫から分離された全グラム陰性菌の 24% を占めた。MDRE は尿、皮膚、皮下膿瘍、耳垢から分離され、とくに尿では尿から分離された全グラム陰性菌の 32% を占めた。したがって、犬猫においても海外の報告[16, 17]と同様に MDRE が存在することがわかり、今後、MDRE の出現状況に注意する必要があると考えられた。

E. coli は通常多くの抗菌薬に感受性であるが、近年、*E. coli* のフルオロキノロンへの耐性化の傾向が指摘されてきている[15]。本研究においても、フルオロキノロンへの耐性化の傾向が認められ、*E. coli* は OFLX に対して 39% が耐性を示した。さらに、多剤耐性 *E. coli* は FOM を除く抗菌薬に対して耐性化を示した。*K. pneumoniae* も通常多くの抗菌薬に感受性であるが、人では ESBL 産生菌などの多剤耐性菌の増加が問題になってきている[39]。本研究において、多剤耐性 *K. pneumoniae* は CEX、CFDN、OFLX、CP 及び FOM にすべて耐性であった。多剤耐性 *Citrobacter* spp. は C/AMP、CEX、OFLX、FOM、CP 及び DOXY にすべて耐性であった。さらに、多剤耐性 *P. mirabilis* は C/AMP、CEX、CFDN、FOM 及び DOXY に耐性であり、多剤耐性 *Enterobacter* spp. は C/AMP、CEX、FOM 及び DOXY に耐性であった。したがって、MDRE は感受性のある抗菌薬がかなり限られているため、早期に薬剤感受性試験を実施し、感受性のある抗菌薬を選択しないと治療が困難となることが予想された。

P. aeruginosa を含む *Pseudomonas* spp. は元来薬剤感受性が低い菌種として知られている[1, 70]。一方、*P. aeruginosa* は GM 及び OFLX に感受性であることが多いが、近年、フルオロキノロン耐性 *P. aeruginosa* の増加が報告されている[70, 97]。本研究においても、*P. aeruginosa* は GM に対して 94% が感受性であったが、OFLX に対しては 26% が耐性となっていた。したがって、今後、フルオロキノロン系抗菌薬への耐性化の

動向に注意が必要であると考え。近年、人では *P. aeruginosa* に対して本来抗菌力の強いカルバペネム系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬及びアミノ配糖体系抗菌薬のすべてに耐性を示す多剤耐性 *P. aeruginosa* (MDRP) が出現し問題になっているが[37]、本研究において、IPM 及び CFX に耐性を示したものはなく、MDRP は認められなかった。

Acinetobacter spp. はもともと種々の抗菌薬に耐性を示すことから、感染症を起こした場合治療が困難となり[11]、犬猫においても *A. baumannii* による院内感染が報告されている[12]。本研究において、*Acinetobacter* spp. は C/AMP、CEX 及び FOM に耐性で、さらに *A. baumannii* は CP への感受性も低かったため、抗菌薬の選択に注意する必要があると考えられた。

P. multocida はイヌやネコの口腔内に高率に常在しており、ペット咬傷やひっかき傷などからヒトに感染を起こす人畜共通感染症の原因菌である[18]。*P. multocida* の薬剤感受性は犬猫や家畜全体において一般的に良好であるが、豚で多剤耐性菌の報告がある[73]。本研究において、*P. multocida* は供試したすべての抗菌薬に感受性であったため、現時点では耐性菌は出現していないと考えられた。

今回、一診療施設でのグラム陰性菌の検出状況と薬剤感受性を報告した。感染症の初期治療では原因菌と感受性が確定する前に経験的初期治療を開始する必要があるが、本研究のデータを用いることでより適切な初期治療を行うことができると考える。より詳細な薬剤感受性のデータを収集、分析するために、地域的あるいは全国的なサーベイランスを早急に行う必要がある。

表4-1 グラム陰性菌の分離状況

| | 犬 | | 猫 | | 合計 | |
|--|----------|------------|---------|------------|----------|------------|
| | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 |
| <i>Escherichia coli</i> (多剤耐性 ¹⁾ 菌) | 78 (10) | 44% (6%) | 7 (5) | 17% (12%) | 85 (15) | 39% (7%) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (多剤耐性菌) | 16 (7) | 9% (4%) | 4 (3) | 10% (7%) | 20 (10) | 9% (5%) |
| <i>Citrobacter</i> spp. (多剤耐性菌) | 4 (1) | 2% (1%) | 2 (2) | 5% (5%) | 6 (3) | 3% (1%) |
| <i>Proteus mirabilis</i> (多剤耐性菌) | 18 (1) | 10% (1%) | 1 (0) | 2% (0%) | 19 (1) | 9% (1%) |
| <i>Enterobacter</i> spp. (多剤耐性菌) | 7 (1) | 4% (1%) | 4 (0) | 10% (0%) | 11 (1) | 5% (1%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 27 | 15% | 4 | 10% | 31 | 14% |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 11 | 6% | 5 | 12% | 16 | 7% |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 5 | 3% | 4 | 10% | 9 | 4% |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 7 | 4% | 5 | 12% | 12 | 6% |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 6 | 3% | 5 | 12% | 11 | 5% |
| 全グラム陰性菌の合計 (多剤耐性腸内細菌科細菌の合計) | 179 (20) | 100% (13%) | 41 (10) | 100% (24%) | 220 (30) | 100% (15%) |

1) 多剤耐性: 腸内細菌科細菌において7系統の抗菌薬のうち4系統以上の抗菌薬に耐性を示したもの

表4-2 分離されたグラム陰性菌の材料別内訳

| | 皮膚 | | 皮下膿瘍 | | 耳垢 | | 尿 | | 膣・子宮分泌物 | | その他 | |
|--|--------|------------|--------|------------|--------|-----------|---------|------------|---------|-----------|--------|------------|
| | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 | 株数 | 分離頻度 |
| <i>Escherichia coli</i> (多剤耐性 ¹⁾ 菌) | 7 (3) | 10% (5%) | 10 (4) | 36% (14%) | 5 (1) | 25% (5%) | 20 (6) | 49% (15%) | 38 (0) | 86% (0%) | 5 (1) | 25% (5%) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (多剤耐性菌) | 8 (5) | 12% (8%) | 1 (0) | 4% (0%) | 1 (0) | 5% (0%) | 7 (4) | 17% (10%) | 2 (0) | 5% (0%) | 1 (1) | 5% (5%) |
| <i>Citrobacter</i> spp. (多剤耐性菌) | 0 (0) | 0% (0%) | 3 (1) | 11% (4%) | 0 (0) | 0% (0%) | 3 (2) | 7% (5%) | 0 (0) | 0% (0%) | 0 (0) | 0% (0%) |
| <i>Proteus mirabilis</i> (多剤耐性菌) | 7 (0) | 10% (0%) | 0 (0) | 0% (0%) | 4 (0) | 20% (0%) | 4 (1) | 10% (2%) | 1 (0) | 2% (0%) | 3 (0) | 15% (0%) |
| <i>Enterobacter</i> spp. (多剤耐性菌) | 4 (0) | 6% (0%) | 2 (0) | 7% (0%) | 0 (0) | 0% (0%) | 2 (0) | 5% (0%) | 1 (0) | 2% (0%) | 2 (1) | 10% (5%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 9 | 13% | 6 | 22% | 8 | 40% | 3 | 7% | 1 | 2% | 4 | 20% |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 14 | 21% | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 2% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 7 | 10% | 1 | 4% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 | 2% | 0 | 0% |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 10 | 15% | 1 | 4% | 0 | 0% | 1 | 2% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 1 | 2% | 3 | 11% | 2 | 10% | 0 | 0% | 0 | 0% | 5 | 25% |
| 全グラム陰性菌の合計 (多剤耐性腸内細菌科細菌の合計) | 67 (8) | 100% (13%) | 28 (5) | 100% (18%) | 20 (1) | 100% (5%) | 41 (13) | 100% (32%) | 44 (0) | 100% (0%) | 20 (3) | 100% (15%) |

1) 多剤耐性: 腸内細菌科細菌において7系統の抗菌薬のうち4系統以上の抗菌薬に耐性を示したもの

表4-3 分離されたグラム陰性菌の抗菌薬感受性率表(%)

| | C/AMP ²⁾ | CEX | CFDN | GM | OFLX | FOM | CP | DOXY |
|--|---------------------|-----|------|-----|------|-----|-----|------|
| <i>Escherichia coli</i> (n=85) | 78 | 76 | 87 | 91 | 61 | 96 | 81 | 84 |
| 多剤耐性 ¹⁾ <i>E. coli</i> (n=15) | 13 | 27 | 77 | 53 | 0 | 87 | 13 | 20 |
| それ以外の <i>E. coli</i> (n=70) | 90 | 86 | 90 | 97 | 73 | 97 | 94 | 96 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=20) | 65 | 45 | 45 | 95 | 50 | 0 | 45 | 75 |
| 多剤耐性 <i>K. pneumoniae</i> (n=10) | 40 | 0 | 0 | 90 | 0 | 0 | 0 | 70 |
| それ以外の <i>K. pneumoniae</i> (n=10) | 90 | 90 | 90 | 100 | 100 | 0 | 90 | 80 |
| <i>Citrobacter</i> spp. (n=6) | 17 | 17 | 83 | 67 | 33 | 33 | 50 | 50 |
| 多剤耐性 <i>Citrobacter</i> spp. (n=3) | 0 | 0 | 100 | 33 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| それ以外の <i>Citrobacter</i> spp. (n=3) | 33 | 33 | 67 | 100 | 67 | 67 | 100 | 100 |
| <i>Proteus mirabilis</i> (n=19) | 95 | 95 | 95 | 100 | 95 | 53 | 79 | 0 |
| 多剤耐性 <i>P. mirabilis</i> (n=1) | 0 | 0 | 0 | 100 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| それ以外の <i>P. mirabilis</i> (n=18) | 100 | 100 | 100 | 100 | 94 | 56 | 78 | 0 |
| <i>Enterobacter</i> spp. (n=11) | 0 | 0 | 100 | 100 | 100 | 0 | 100 | 91 |
| 多剤耐性 <i>Enterobacter</i> spp. (n=1) | 0 | 0 | 100 | 100 | 100 | 0 | 100 | 0 |
| それ以外の <i>Enterobacter</i> spp. (n=10) | 0 | 0 | 100 | 100 | 100 | 0 | 100 | 100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=31) | 3 | 0 | 0 | 94 | 74 | 32 | 3 | 0 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. (n=16) | 19 | 0 | 50 | 100 | 88 | 25 | 25 | 69 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> (n=9) | 11 | 0 | 100 | 89 | 78 | 0 | 22 | 100 |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> (n=12) | 0 | 0 | 100 | 92 | 92 | 0 | 83 | 100 |
| <i>Pasteurella multocida</i> (n=11) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 91 |

41

1) 多剤耐性: 腸内細菌科細菌において7系統の抗菌薬のうち4系統以上の抗菌薬に耐性を示したもの

2) C/AMP: クラブラン酸・アモキシシリン CEX: セファレキシリン CFDN: セフジニル GM: ゲンタマイシン OFLX: オフロキサシン
FOM: ホスホマイシン CP: クロラムフェニコール DOXY: ドキシサイクリン

第5章 第三世代セファロスポリン耐性 *Escherichia coli* が分離された犬の 6例

5.1 要約

第三世代セファロスポリン系薬 (3rdCEP) に耐性を示した *Escherichia coli* が、2011年3月から12月の間に来院した犬の膿皮症2例、皮下膿瘍1例、手術部位感染1例、肛門嚢炎1例及び膀胱炎1例から分離された。3rdCEP耐性 *E. coli* はペニシリン系、セファロスポリン系及びモノバクタム系抗菌薬に対しても耐性で、ラタモキセフ、メロペネム及びアミカシンに対して感受性であった。3rdCEP耐性 *E. coli* の6株中5株(83%)はホスホマイシン(FOM)に感受性であったが、83%はレボフロキサシンに耐性であった。3rdCEP耐性 *E. coli* 感染症のすべての症例は、感受性を示したFOMなどの経口抗菌薬を投与することにより治癒した。犬における3rdCEP耐性 *E. coli* の認識は公衆衛生上も重要であり、動物病院において3rdCEP耐性 *E. coli* の存在に留意する必要があると考えられる。

キーワード : *Escherichia coli*、薬剤感受性、 β -ラクタマーゼ

5.2 SUMMARY

Escherichia coli that showed resistance to third-generation cephalosporin (3rdCEP) was isolated from 2 dogs with pyoderma, a dog with subcutaneous abscess, a dog with surgical site infection, a dog with anal sac infection, and a dog with cystitis admitted to an animal hospital between March and December, 2011. The 3rdCEP-resistant *E. coli* isolates were also resistant to penicillins, cephalosporins, and monobactams; and susceptible to latamoxef, meropenem, and amikacin. Although five of six (83%) 3rdCEP-resistant *E. coli* strains were susceptible to fosfomycin (FOM), 83% were resistant to levofloxacin. All cases infected with 3rdCEP-resistant *E. coli* were resolved after administration of an oral antimicrobial drug such as FOM that showed efficacy. Recognition of 3rdCEP-resistant *E. coli* in dogs is also important in public health issues, and attention needs to be paid to the existence of 3rdCEP-resistant *E. coli* in the animal hospitals.

Key words: *Escherichia coli*, Antimicrobial drug susceptibility, β -lactamase

5.3 諸言

Escherichia coli は尿路感染症をはじめとする各種感染症の重要な起炎菌である[78]。*E. coli*は通常多くの抗菌薬に感受性であり、最も歴史のあるモニタリング制度であるデンマークの DANMAP の 2006 年度の犬の調査では、第三世代セファロスポリン系薬とフルオロキノロン系薬に対する耐性株は見出されなかったと報告されている (DANMAP 2006-Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark, <http://www.danmap.org>)。一方、人では、*E. coli*において、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌などの分離頻度が増加しつつあり、第三世代セファロスポリン系薬が無効な新たな耐性菌として問題になっている[26, 56, 59, 99]。近年、犬猫においても ESBL 産生 *E. coli* やフルオロキノロン耐性 *E. coli* などの多剤耐性菌が報告されるようになってきており[10, 15, 63, 91]、我々の過去の報告においても、犬猫の臨床材料由来 *E. coli* 株の 13%が第三世代セファロスポリン系薬であるセフジニルに耐性を示した[78]。

β -ラクタム系薬は殺菌的に作用する抗菌薬で、臨床における治療域が広く、副作用が少ないことから小動物臨床において最も汎用される抗菌薬である[41]。したがって、 β -ラクタム系薬に耐性を示す病原菌は抗菌薬治療へ大きな影響を与えることになる。腸内細菌科の β -ラクタム耐性機序の中で最も重要なのは β -ラクタマーゼの産生である[26, 56, 99]。 β -ラクタマーゼは β -ラクタム系薬に存在する β -ラクタム環のペプチド結合を切断する酵素で、そのアミノ酸一次配列をもとに 4 クラス (A、B、C、D) に分類される (Ambler 分類)[56, 90]。このうち第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* から検出される主な β -ラクタマーゼはクラス A に属する ESBL とクラス C に属する染色体性あるいはプラスミド性のセファロスポリナーゼ (AmpC) 型 β -ラクタマーゼである[26]。ESBL はペニシリナーゼの構造遺伝子の変異を起こし、第三世代セファロスポリン系薬やモノバクタム系薬をも加水分解する基質特異性の拡張した β -ラクタマーゼである[99]。ESBL 産生菌はセファマイシン系薬やカルバペネム系薬を除き、ほとんどのペニシリン系薬やセファロスポリン系薬に耐性を示す点で問題となる[99]。ESBL はクラブラン酸 (CVA) のような β -ラクタマーゼ阻害剤によって阻害されるが、クラス C 型は β -ラクタマーゼ阻害剤の影響を受けにくいのが特徴である[26]。海外では、ESBL や AmpC 型 β -ラクタマーゼを産生するような *E. coli* の分離報告が犬猫においてもなされるようになってきている[10, 41, 63, 91]が、国内では食用動物での報告[9]はあるものの犬での分離報告例はほとんどない

[22]。

第5章では、当院に来院した犬の細菌感染症の6例から第三世代セファロスポリン系薬を含む多くのβ-ラクタム系薬に耐性を示した *E. coli* を分離し、その薬剤感受性検査及び当該動物の臨床経過の観察を行った。

5.4 材料と方法

2011年3月から2011年12月の間に細菌感染症で当院に来院した犬180頭から材料を採取した。膀胱炎の症例は尿を無菌的に採取後、尿を遠心し、尿沈渣を滅菌綿棒で採取し、それ以外の症例は膿を滅菌綿棒で拭き取るように採取した。採取した材料からの *E. coli* の分離・同定及びその薬剤感受性検査は日本医学臨床検査研究所にて実施した。*E. coli* の検出は、羊血液寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)、BTB寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)の分離培地を用いて、35°C、24時間好気培養を行った。分離株がグラム陰性桿菌であることを確認後、VITEK2 GN同定カード(bio Mérieux S.A., France)で同定を行った。また、同時に、オキシダーゼテストとTSI確認培地((株)日研生物医学研究所、京都)を用いてブドウ糖発酵菌か非発酵菌であるかを確認した。

薬剤感受性検査は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のドキュメントの基準(M100-S19)に準拠した微量液体希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)をVITEK2 オリジナル感受性カード(AST-N173) (bio Mérieux S.A., France)で測定した。供試薬剤としてアンピシリン(ABPC)、ピペラシリン(PIPC)、クラブラン酸・アモキシシリン(C/AMP)、セファゾリン(CEZ)、セフォチアム(CTM)、セフトジジム(CAZ)、セフトリアキソン(CTRX)、セフェピム(CFPM)、アズトレオナム(AZT)、セフメタゾール(CMZ)、ラタモキセフ(LMOX)、メロペネム(MEPM)、ミノサイクリン(MINO)、ゲンタマイシン(GM)、アミカシン(AMK)、レボフロキサシン(LVFX)、ホスホマイシン(FOM)及びスルファメトキサゾール・トリメプリム(ST)を使用した。

犬の病変材料から検出した *E. coli* のESBLのスクリーニングは、CLSIのドキュメントの基準(M100-S19)に従い、CAZ、CTRX、AZTのうちいずれかひとつ以上の抗菌薬のMICが $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ を示した菌株をESBL確認試験の対象とした。ESBLの確認試験はCLSIに準拠したディスク拡散法により行った。確認試験は、ESBL-セフポドキシム(CPX)/CVA‘栄研’((株)栄研化学、東京)とCPX(センシディスク)((株)日本ベクトン・ディッキンソン、東京)、ESBL-CAZ/CVA‘栄研’とCAZ(センシディスク)、ESBL-セフ

オタキシム(CTX)/CVA‘栄研’とCTX(センシディスク)のディスクを用いて感受性検査を行い、いずれかの薬剤で、クラブラン酸添加により阻止円の直径が5mm以上大きくなった場合、ESBL産生菌と判定した[26]。

なお、CLSIでは、ESBL産生菌と判定された場合、ペニシリン系、第一～第四世代セファロスポリン系及びモノバクタム系の臨床効果は低いので、MIC値の実測値如何にかかわらず、「耐性」と報告するとされているため、今回の研究でもこれに従った。

5.5 結果

研究期間中に *E. coli* が子宮蓄膿症 10 例、膀胱炎 6 例、膿皮症 4 例、皮下膿瘍 1 例、外耳炎 1 例、膣炎 1 例、手術部位感染 1 例、肛門嚢炎 2 例(合計で 26 株)から分離された。このうち、膿皮症 2 例、皮下膿瘍 1 例、手術部位感染 1 例、肛門嚢炎 1 例及び膀胱炎 1 例(合計で 6 株)から分離された *E. coli* は第三世代セファロスポリン系薬に耐性であった(表 5-1, 5-2)。これら 6 株の第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* は CLSI の推奨する ESBL のスクリーニング試験及び確認試験から ESBL 産生菌と判定された。第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が分離された犬の 6 例中 5 例は基礎疾患または合併症を持ち、その治療のため過去 6 ヶ月以内に抗菌薬を投与されていた。1 例は直腸脱整復のため開腹手術を受け、術後入院し、入院 5 日後に第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が分離された。第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が分離された残りの 5 例には、過去 6 ヶ月以内に手術や入院歴はなかった。

今回分離された第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* は ABPC、PIPC、CEZ、CTM、CAZ、CTRX 及び AZT に対して耐性であったが、LMOX、MEPM 及び AMK にはすべての株が感受性であった。また、FOM には 83%の株が、ST には 67%の株が、GM には 50%の株が、C/AMP、CMZ 及び MINO には 33%の株が、LVFX には 17%の株が感受性であった。一方、今回分離された第三世代セファロスポリン感受性 *E. coli* はほとんどの抗菌薬に感受性であり、とくにペニシリン系の抗菌薬以外は感受性率が 85%以上であった。

第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が分離された症例は薬剤感受性試験の結果が得られるまでの期間、セフジニルやオフロキサシンなどの抗菌薬で治療を行ったが、分離された株はこれら抗菌薬に耐性を示し、治療効果が認められなかった。その後、薬剤感受性試験の結果から、治療薬を FOM や GM に変更したところ、すべての症例が治癒した。

5.6 考察

ESBL の検査法としては、クラブラン酸による活性阻害を指標とする表現型を基にする方法と、PCR とシーケンス解析を組み合わせた遺伝子的方法が用いられている[26]。ESBL は CLSI が推奨するスクリーニング試験及び確認試験、ESBL 検出用 Etest または double disk synergy test で検出が可能であるとされている[26]。CLSI 法による ESBL の検出は、感度と特異度は 94%、98%以上と信頼度が高く、現在最も広く利用されている[23, 26, 56, 59]。本研究で分離された 6 株の第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* は CLSI 法による ESBL の表現型の検査から ESBL 産生菌であることが示唆された。しかしながら、ESBL は通常、セファマイシン系、カルバペネム系薬に対しては活性を有さず、CVA などの β -ラクタマーゼ阻害剤により活性が阻害される[59]が、症例 1-4 から分離された第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* は C/AMP に耐性で、セファマイシン系の CMZ に中間または耐性であった。クラス C に属する AmpC 型 β -ラクタマーゼは C/AMP とセファマイシン系に耐性であり、近年、プラスミド性の AmpC 型 β -ラクタマーゼと ESBL 同時産生菌が増加しつつあると報告されている[59, 67]。したがって、症例 1-4 分離株はこれら複数酵素同時産生菌の可能性が考えられたが、今回、AmpC 型 β -ラクタマーゼの確認を行っていないため、本研究では証明することはできなかった。今後、これら第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* の耐性機序の解明のためには、遺伝子検査を含めた他の耐性因子検出法を用いて詳細に検討する必要があると考える。

本研究において、膿皮症、皮下膿瘍、手術部位感染、肛門嚢炎及び膀胱炎の犬から第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が 6 株分離され、分離された *E. coli* のうち、第三世代セファロスポリン耐性株の占める割合は 23% (26 株中 6 株) であった。日本の犬において、分離された *E. coli* のうち、ESBL 産生株の占める割合はこれまで報告されていないが、2008 年における北部九州・山口地区の人の臨床材料由来 *E. coli* のうち、ESBL 産生株の占める割合は 18% であると報告されている[57]。本研究において、第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が分離された 6 例中 5 例は基礎疾患または合併症の治療のために過去に抗菌薬の投与を受けており、抗菌薬の選択圧が第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* の分離に関係していた可能性も考えられた。

ESBL 産生 *E. coli* は人において ICU 患者や長期入院患者から多く分離され、院内感染の原因菌として知られている[99]。本研究において、第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が分離された症例のうち過去 6 ヶ月以内に入院または手術歴があったのは 1 例のみであった。近年、人では、ESBL 産生 *E. coli* は院内感染のみならず、市中感染の

原因菌としても分離されるようになり、院内への持ち込み例も増加していると報告されている[99]。したがって、今後、当院で分離される第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* の感染源や感染経路について詳細に検討する必要があると考えている。

我々[78]は犬猫において *E. coli* のフルオロキノロンへの耐性化傾向を報告しているが、本研究においても、第三世代セファロスポリン感受性 *E. coli* の95%の株がフルオロキノロンに感受性であったのに対し、第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* の83%の株がフルオロキノロンに耐性を示した。医学領域ではフルオロキノロン耐性はESBL産生と同時にみられることが多く、ESBL産生 *E. coli* のフルオロキノロン耐性率は約80%と報告されており[61]、今回の結果と類似していた。したがって、第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が分離された症例の治療にフルオロキノロン系薬は多くの症例で有効ではないと考えられた。一方、本研究において、第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* の83%の株がFOMに感受性を示し、さらに第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が分離された3症例がFOMの投与後に治癒したことから、第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* 感染症の治療にFOMは有効であると考えられた。また、本研究において、第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* はオキサセフェム系薬のLMOX、カルバペネム系薬のMEPM及びアミノグリコシド系薬のAMKにすべてが感受性であったが、これら薬剤は注射薬しかなく、入院が必要でない症例では使いづらいと考えられた。

ESBL産生遺伝子は、その多くが伝達性プラスミド上に存在することが明らかになっており、腸内細菌科を中心としたグラム陰性桿菌の間で拡散・伝播している[99]。したがって、人から分離されるESBL産生菌はおもに *E. coli* と *Klebsiella pneumoniae* の報告が中心であるが、*Serratia marcescens*、*Enterobacter cloacae*、*Proteus mirabilis*、*Citrobacter freundii* など多菌種に拡がってきており、重要な問題になっている[59]。ESBL遺伝子はグラム陰性桿菌であれば菌種を越えて伝達する可能性があるため、その動向を監視し、菌種に限定しない対応が必要であると考えられる。

これまで犬からESBL産生 *E. coli* が分離されたという報告はあまりなく、とくに臨床材料からの分離報告は少ない。しかしながら、我々の以前の報告[78]では臨床材料由来 *E. coli* 株の13%がセフジニル耐性であったことや今回、26株中6株(23%)の *E. coli* がESBL産生(第三世代セファロスポリン耐性)株であったことから、日本の犬の *E. coli* 菌感染症において、ESBL産生株が関与する *E. coli* 感染症が増加している可能性があると考えられた。検出された *E. coli* の感受性がCAZ、CTRX、CPXなどの第三世代セファロスポリン系薬に耐性を示した場合、ESBL産生菌の出現が疑われ、ESBLの確

認試験を行うべきと考えられた。犬は飼い主である人と生活域を共有し、濃厚な接触をするため、犬は人の市中感染を引き起こす ESBL 産生 *E. coli* の感染源となりうると報告されており[88]、犬における ESBL 産生菌の認識は公衆衛生上も重要である。β-ラクタマーゼ産生菌が広がらないように動物病院において β-ラクタマーゼ産生菌を早期に発見し、対策を行う必要があると考えられた。

表5-1 第三世代セファロスポリン耐性 *Escherichia coli* が分離された犬の症例の概要

| | 分離日 | 年齢 | 性別 | 採取材料 | 病名 | 基礎疾患または合併症 | 過去6ヶ月以内の治療歴 | 治療 | 治療経過 |
|-----|--------|------|------|------|--------|------------|------------------------------|----------------------|---------|
| 症例1 | 4月2日 | 1歳齢 | 避妊メス | 尿 | 膀胱炎 | なし | なし | オフロキサシン内服 | 2週間後に治癒 |
| 症例2 | 4月25日 | 3ヶ月齢 | 去勢オス | 皮下 | 手術部位感染 | 下痢、直腸脱 | メロニダゾール内服 | ホスホマイシン内服 | 2週間後に治癒 |
| 症例3 | 7月1日 | 8歳齢 | 去勢オス | 皮下 | 皮下膿瘍 | アトピー性皮膚炎 | セフジニル内服、プレドニゾロン内服、クロルヘキシジン外用 | ホスホマイシン内服 | 2週間後に治癒 |
| 症例4 | 7月26日 | 10歳齢 | メス | 肛門囊 | 肛門囊炎 | アトピー性皮膚炎 | ホスホマイシン内服、プレドニゾロン内服 | ホスホマイシン内服、クロルヘキシジン外用 | 3週間後に治癒 |
| 症例5 | 8月16日 | 8歳齢 | 避妊メス | 皮膚 | 膿皮症 | アトピー性皮膚炎 | セフジニル内服、プレドニゾロン内服 | ドキシサイクリン内服、ゲンタマイシン外用 | 3週間後に治癒 |
| 症例6 | 10月11日 | 4歳齢 | オス | 皮膚 | 膿皮症 | アトピー性皮膚炎 | オフロキサシン内服、プレドニゾロン内服 | ゲンタマイシン外用 | 2週間後に治癒 |

表5-2 犬から分離された *Escherichia coli* の薬剤感受性試験成績

| 系統 | 抗菌薬名 | 第三世代セファロスポリン耐性 | | | | | | 第三世代セファロスポリン感受性 | |
|---------------|--------------------------|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------------|-------------------|
| | | 症例1 | 症例2 | 症例3 | 症例4 | 症例5 | 症例6 | 感受性率(%) (n=6) | 感受性率(%) (n=20) |
| β-ラクタム系 | | | | | | | | | |
| ペニシリン系 | アンピシリン (ABPC) | R ¹⁾ ≥ 32 ²⁾ | R ≥ 32 | R ≥ 32 | R ≥ 32 | R ≥ 32 | R ≥ 32 | 0 | 60 |
| ペニシリン系 | ピペラシリン (PIPC) | R ≥ 128 | R ≥ 128 | R 32 | R 32 | R ≥ 128 | R 16 | 0 | 70 |
| ペニシリン系 | クラブラン酸・アモキシシリン (C/AMP) | R ≥ 32 | R ≥ 32 | R ≥ 32 | R ≥ 32 | S 8 | S 8 | 33 | 75 |
| 第一世代セファロスポリン系 | セファゾリン (CEZ) | R ≥ 64 | R ≥ 64 | R 32 | R ≥ 64 | R ≥ 64 | R ≥ 16 | 0 | 85 |
| 第二世代セファロスポリン系 | セフォチアム (CTM) | R ≥ 64 | R ≥ 64 | R ≤ 8 | R ≥ 64 | R 32 | R ≤ 8 | 0 | 95 |
| 第三世代セファロスポリン系 | セフトジジム (CAZ) | R ≥ 64 | R 16 | R 4 | R 16 | R 4 | R 16 | 0 | 100 |
| 第三世代セファロスポリン系 | セフトリアキソン (CTRX) | R 32 | R ≥ 64 | R ≤ 1 | R 16 | R ≥ 64 | R 2 | 0 | 100 |
| 第四世代セファロスポリン系 | セフェピム (CFPM) | R ≤ 1 | R ≤ 1 | R ≤ 1 | R ≤ 1 | R 4 | R 4 | 0 | 100 |
| モノバクタム系 | アズトレオナム (AZT) | R 16 | R 8 | R 4 | R 16 | R 16 | R 32 | 0 | 100 |
| セファマイシン系 | セフメタゾール (CMZ) | R ≥ 64 | I 32 | I 32 | I 32 | S ≤ 1 | S 4 | 33 | 95 |
| オキサセフェム系 | ラタモキセフ (LMOX) | S ≤ 4 | S ≤ 4 | S ≤ 4 | S ≤ 4 | S ≤ 4 | S ≤ 4 | 100 | 100 |
| カルバペネム系 | メロペネム (MEPM) | S ≤ 0.25 | S ≤ 0.25 | S ≤ 0.25 | S ≤ 0.25 | S ≤ 0.25 | S ≤ 0.25 | 100 | 100 |
| テトラサイクリン系 | ミノサイクリン (MINO) | S 2 | R ≥ 16 | R ≥ 16 | R ≥ 16 | S ≤ 1 | I 8 | 33 | 85 |
| アミノグリコシド系 | ゲンタマイシン (GM) | S ≤ 1 | R ≥ 16 | R ≥ 16 | R ≥ 16 | S ≤ 1 | S 2 | 50 | 95 |
| アミノグリコシド系 | アミカシン (AMK) | S ≤ 2 | S ≤ 2 | S ≤ 2 | S ≤ 2 | S 4 | S 8 | 100 | 100 |
| フルオロキノロン系 | レボフロキサシン (LVFX) | S 1 | R ≥ 8 | R ≥ 8 | R ≥ 8 | R ≥ 8 | R ≥ 8 | 17 | 95 |
| ホスホマイシン系 | ホスホマイシン (FOM) | S ≤ 16 | S ≤ 16 | S ≤ 16 | R ≥ 256 | S ≤ 16 | S ≤ 16 | 83 | 90 |
| ST合剤 | スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) | S ≤ 20 | R ≥ 320 | S ≤ 20 | R ≥ 320 | S ≤ 20 | S ≤ 20 | 67 | 95 |

1) S: 感受性、I: 中間、R: 耐性

2) 最小発育阻止濃度 (MIC) (μg/ml)

第6章 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* による難治性の膀胱炎を発症した犬の1例

6.1 要約

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生 *Klebsiella pneumoniae* は多くのβ-ラクタム系薬が無効な新たな耐性菌として人で問題になっているが、我が国ではこれまで犬において分離報告例がない。今回、10歳齢、去勢雄のシーズーが膀胱結石の摘出手術後にESBL産生 *K. pneumoniae* の感染による難治性の膀胱炎を呈した。本症例はドキシサイクリン、クラブラン酸アモキシシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アミカシンの投与では完治させることができなかったが、ペネム系抗菌薬であるファロペネムの経口投与にて完治させることができた。ESBL産生菌が広がらないように動物病院においてESBL産生菌の存在に留意する必要があると考えられる。

キーワード : 膀胱炎、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ、*Klebsiella pneumoniae*

6.2 SUMMARY

Although extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* causes serious problem in human as new resistant bacteria that showed resistance to many kinds of β-lactams, no canine data are available describing ESBL-producing *K. pneumoniae* in Japan. This case, a ten-year-old, castrated male Shih Tzu dog, had intractable cystitis infected with ESBL-producing *K. pneumoniae* after an extirpation of urinary bladder stone. This patient had not been resolved completely after administration of doxycycline, amoxicillin-clavulanic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and amikacin, but had been resolved completely after oral administration of faropenem that is a penem antibiotic. It is considered that it is necessary to pay attention to the existence of the ESBL-producing bacteria in the animal hospitals so that the ESBL-producing bacteria will not spread in future.

Key words: cystitis, extended-spectrum β-lactamase, *Klebsiella pneumoniae*

6.3 諸言

Klebsiella pneumoniae(肺炎桿菌)は腸内細菌科細菌の一種で、人では日和見感染症や院内感染の原因として問題になることが多く、尿路感染症や肺炎、時に敗血症を引き起こす[66]。獣医領域では、牛の乳房炎、馬の子宮炎、犬の肺炎及び尿路感染症の原因菌として知られている[45, 68]。

*K. pneumoniae*は通常β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬やセファロスポリン系薬などのβ-ラクタム系薬及びフルオロキノロン系薬に感受性で[60, 78]、これら薬剤が一般に治療に用いられている。人では、*K. pneumoniae*において、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌の分離頻度が2000年以降増加しつつあり、多くのβ-ラクタム系薬が無効な新たな耐性菌として問題になっている[26, 56, 59, 99]。ESBLではペニシリナーゼの構造遺伝子の変異し、β-ラクタマーゼは第三世代セファロスポリン系薬やモノバクタム系薬をも加水分解する[99]。ESBL産生菌はセファマイシン系薬やカルバペネム系薬を除き、ほとんどのペニシリン系薬やセファロスポリン系薬に耐性を示す点で問題となる[99]。犬においてはこれまでMaら[47]の中国での分離報告があるが、臨床経過を報告したものはない。

ファロペネム(FRPM)は、日本において新規に作製された経口性ペネム系抗菌薬であり、細菌の細胞壁合成におけるペニシリン結合性蛋白を阻害すると共に、β-ラクタマーゼを阻害する[27]。さらに、ESBLに対しても親和性が高く、人においてESBL産生菌に対しても有効な抗菌活性を示すとされている[27, 36]。

第6章では、ESBL産生*K. pneumoniae*の感染により難治性の膀胱炎を呈した犬の1例において、その薬剤感受性検査及び当該動物の臨床経過の観察を行った。

6.4 症例

症例はシーザー、去勢雄、10歳齢、体重5.8kg。血尿を主訴に来院し、検査にて多数の膀胱結石が認められたため、開腹による膀胱結石(シュウ酸カルシウム)摘出術を行った。術前検査では、軽度のALTの上昇が認められた(表6-1)。術後、セフジニル8.5mg/kg、PO、BID、塩化リゾチーム2.5mg/kg、PO、BID、トラネキサム酸10mg/kg、PO、BIDの投与を行い、体調が良好で尿中に細菌を認めなかったため、術後3日目に退院とした。退院後も同様の投薬を行っていたが、術後18日目の尿中に細菌が認められたため、細菌の分離・同定、薬剤感受性検査及びESBL検査を日本医学臨床検査研究所に依頼した。薬剤感受性検査は、Clinical and Laboratory Standards

Institute (CLSI) のドキュメントの基準 (M100-S19) に準拠した微量液体希釈法により最小発育阻止濃度を VITEK2 オリジナル感受性カード (AST-N173) (bio Mérieux S.A., France) で測定した。ESBL の検出には CLSI が推奨するスクリーニング試験と表現型確認試験 (M100-S19) を行った (表 6-2) [26]。術後 18 日目の尿からメチシリン耐性 *Staphylococcus intermedius* group (MRSIG) と ESBL 産生 *K. pneumoniae* が検出された。分離された ESBL 産生 *K. pneumoniae* の薬剤感受性試験成績を表 6-3 に示した。MRSIG はテトラサイクリン系抗菌薬に感受性を示したため、ドキシサイクリン (DOXY) 10mg/kg、PO、BID の投与を行ったが、投与 1 週間後 (術後 25 日目) に肝酵素値の上昇が認められたため DOXY の投与を中止した。この時点で、尿から MRSIG は認められなくなったが、ESBL 産生 *K. pneumoniae* が検出されたため、クラブラン酸 アモキシシリン (C/AMP) 10mg/kg、PO、BID を 20 日間投与した。投与後、尿から細菌が認められず良好に経過していたが、術後 69 日目に、元気・食欲などの全身状態は良好であったが血尿を再発し、再度尿から ESBL 産生 *K. pneumoniae* が検出された。術後 72 日目からスルファメトキサゾール (SMX: 15mg/kg) ・トリメトプリム (TMP: 4mg/kg)、PO、BID を 21 日間投与した。術後 93 日目の尿培養検査で細菌を認めなかったため休薬とした。術後 112 日目に、全身状態は良好であったが再度血尿となり、尿から ESBL 産生 *K. pneumoniae* が検出された。ESBL 産生 *K. pneumoniae* は SMX/TMP (ST) に耐性であったため、術後 118 日目から通院にてアミカシン (AMK) 10mg/kg、IM、SID を 7 日間投与した。投与後尿から細菌は認められなくなり、尿の状態は良好であったが、術後 136 日目に、再び血尿がみられ、ESBL 産生 *K. pneumoniae* が再度検出された。CLSI のドキュメントの基準 (M100-S18) に準拠したディスク法で FRPM の薬剤感受性検査を行ったところ、感受性であったため、術後 142 日目からファロペネム 5mg/kg、PO、TID を 30 日間投与した。投与中副作用は認められず、術後 162 日目の尿検査にて細菌が認められなくなった。以後、休薬後も再発せず、現在、投薬中止後 8 か月になるがこの間尿から細菌は分離されていない。

6.5 考察

β -ラクタム系薬は殺菌的抗菌薬であることから小動物臨床において最も汎用されている [41]。したがって、 β -ラクタム系薬に耐性を示す ESBL 産生菌は抗菌薬治療において大きな問題となる。ESBL の検査法としては、クラブラン酸による活性阻害を指標とする表現型を基にする方法と、PCR とシーケンス解析を組み合わせた遺伝子的方法が用い

られている[26]。ESBL については CLSI が推奨するスクリーニング試験と確認試験、ESBL 検出用 Etest または double disk synergy test で検出が可能であるとされている[26]。ESBL の CLSI 法による検出では、その感度と特異度は 94%、98%以上と信頼度が高く、現在最も広く利用されている[23, 26, 56, 59]。本症例から分離された *K. pneumoniae* は CLSI 法による表現型の検査から ESBL 産生菌であることが示された。

本分離菌はほとんどのペニシリン系薬やセファロスポリン系薬に耐性で、フルオロキノロン系薬のレボフロキサシンにも耐性を示した。

ESBL 産生菌に対して *in vitro* で感受性となることが多い薬剤は、①β-ラクタム系薬/β-ラクタマーゼ阻害薬、②セファマイシン系薬、③第四世代セファロスポリン系薬、④カルバペネム系薬とされている[98]。しかし、人由来の ESBL 産生菌に対しては、①は有効例の報告は少なく、②は無効となることも多く、③は④に比べ肺炎治療で有効率が劣るとの報告があり、④のカルバペネム系薬が最も信頼のおける有効な薬剤であるとされている[98]。一方、カルバペネム系抗菌薬の過剰使用は、今後さらなる耐性菌の出現を促す可能性があり、注意するべきであるとされ[98]、当院においても、カルバペネム系抗菌薬を使用していない。

本症例において、当初 MRSIG にも感染していたため、まず DOXY を投与したが、肝障害を発症したため、投薬を中止した。その後、C/AMP、ST を投与したが、投与中は改善するものの、投与中止後に再発した。さらに、本症例から分離された ESBL 産生 *K. pneumoniae* はアミノグリコシド系薬に感受性であったため、通院にて AMK の投与を行ったが、投与中は改善するものの投与中止後に再発した。そこで、経口抗菌薬である FRPM を投与した。人では、FRPM は ESBL に対しては安定であるが、腸内細菌科に対する抗菌力は強くないため、使用する際には最大投与量が必要である[56]とされており、本症例も人での投与量を参考に用いた。FRPM は人の複雑性尿路感染症に対する有効率は 90.6%であり、副作用は軽度の下痢が 3.8%の症例でみられたとの報告がある[58]。本症例において、副作用がみられずに難治性の膀胱炎を治癒することができ、FRPM は有効であったと考えられた。しかしながら、FRPM は犬では承認されておらず、また、使用することで新たな耐性菌を生み出す可能性があるため、他の抗菌薬に感受性を示す場合はできるだけ FRPM の使用を避けるべきであると考えられる。

ESBL 産生菌は人において院内感染の原因菌として知られている[99]ことから、本症例においても、手術及び入院後に分離された点に注目した。しかしながら、本症例以外

に、当院でこの 1 年間に ESBL 産生もしくは第三世代セファロスポリン系薬耐性 *K. pneumoniae* が分離された症例はなかった。なお、本症例の飼い主は医療従事者であり、また、本症例において ESBL 産生 *K. pneumoniae* は退院後に分離されたことから、院外での感染も否定できないと考えられた。今後、ESBL 産生菌が分離された場合、その感染源や感染経路について詳細に検討する必要があると考えられる。

ESBL 産生遺伝子は、その多くが伝達性プラスミド上に存在し、腸内細菌科を中心として多種のグラム陰性桿菌の間で拡散・伝播している[99]。日本において、これまで ESBL 産生 *K. pneumoniae* が犬や猫から分離されたという報告はないが、犬や猫においても存在している可能性があり、人への感染も危惧される [47]。分離された *K. pneumoniae* の感受性が第三世代セファロスポリン系薬に耐性を示した場合は ESBL の確認試験を行い、ESBL 産生菌が広がらないように動物病院において対策を行う必要があると考える。

表6-1 症例の血液・尿検査所見の推移

| | 手術前 | 術後3日目 | 術後18日目 | 術後25日目 | 術後69日目 | 術後93日目 | 術後112日目 | 術後125日目 | 術後136日目 | 術後162日目 |
|-------------------------------|-------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|--------------------|---------|--------------------|---------|
| 血液検査 | | | | | | | | | | |
| RBC ($\times 10^6/\mu\ell$) | 7.84 | 6.42 | 7.08 | 6.57 | 7.44 | 7.34 | 7.44 | 7.32 | 6.49 | 6.06 |
| Hb (g/dl) | 18.2 | 14.8 | 16.0 | 14.9 | 17.1 | 16.5 | 17.0 | 16.5 | 14.3 | 13.4 |
| PCV (%) | 51 | 41 | 46 | 42 | 46 | 48 | 45 | 45 | 40 | 38 |
| WBC ($/\mu\ell$) | 7,700 | 12,600 | 21,100 | 13,400 | 12,600 | 8,500 | 9,600 | 8,800 | 12,200 | 7,700 |
| BUN (mg/dl) | 10.7 | 9.1 | 14.7 | 14.7 | 15.2 | 15.0 | 14.7 | 25.0 | 6.1 | 9.3 |
| Cre (mg/dl) | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.6 | 0.9 | 0.5 | 0.7 | 0.5 | 0.7 | 0.7 |
| ALT (U/l) | 107 | 17 | 80 | 263 | 79 | 59 | 38 | 42 | 35 | 27 |
| AST (U/l) | 19 | 26 | 19 | 23 | 24 | 19 | 15 | 24 | 15 | 20 |
| ALP (U/l) | 298 | 435 | 433 | 1170 | 824 | 385 | 291 | 278 | 154 | 193 |
| TBil (mg/dl) | 0.2 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 |
| Glu (mg/dl) | 96 | 99 | 98 | 107 | 88 | 98 | 99 | 94 | 98 | 99 |
| 尿検査 | | | | | | | | | | |
| Bil | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Pro | — | 2+ | ± | — | + | — | + | ± | + | + |
| Ket | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Glu | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| pH | 5 | 5 | 5 | 5 | 7 | 7 | 7 | 6 | 7 | 5 |
| OB | — | 3+ | + | + | 2+ | — | 2+ | — | 2+ | — |
| USG | 1.030 | 1.035 | 1.018 | 1.026 | 1.034 | 1.026 | 1.044 | 1.034 | 1.039 | 1.040 |
| 細菌 | — | — | $\geq 10^5$ CFU/ml | $\geq 10^5$ CFU/ml | $\geq 10^5$ CFU/ml | — | $\geq 10^5$ CFU/ml | — | $\geq 10^5$ CFU/ml | — |

表6-2 本研究で用いた基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)のスクリーニング試験と表現型確認試験

| 試験 | スクリーニング試験 | | 表現型確認試験 |
|------|-----------|---------------------------------|--|
| 試験法 | 微量液体希釈法 | | ディスク拡散法 |
| 結果判定 | セフトアジジム | 最小発育阻止濃度 $\geq 2\mu\text{g/ml}$ | セフトキシム |
| | セフトリアキソン | 最小発育阻止濃度 $\geq 2\mu\text{g/ml}$ | セフトキシム/クラブラン酸 |
| | アズトレオナム | 最小発育阻止濃度 $\geq 2\mu\text{g/ml}$ | セフトアジジム |
| | | | セフトアジジム/クラブラン酸 |
| | | | セフトキシム |
| | | | セフトキシム/クラブラン酸 |
| | | | クラブラン酸配合ディスクの阻止円径が抗菌薬単独のものと比較して、5mm以上拡張が認められればESBL産生株とする |

表6-3 分離された基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* の薬剤感受性試験成績

| 系統 | 抗菌薬名 | 術後18日目 | 術後25日目 | 術後69日目 | 術後112日目 | 術後136日目 |
|---------------|--------------------------|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| ペニシリン系 | アンピシリン (ABPC) | R ¹⁾ ≥ 32 ²⁾ | R ≥ 32 | R ≥ 32 | R ≥ 32 | R ≥ 32 |
| ペニシリン系 | ピペラシリン (PIPC) | R ≥ 128 | R ≥ 128 | R ≥ 128 | R ≥ 128 | R ≥ 128 |
| ペニシリン系 | クラブラン酸・アモキシシリン (C/AMP) | I 16 | I 16 | I 16 | R ≥ 32 | R ≥ 32 |
| 第一世代セファロスポリン系 | セファゾリン (CEZ) | R ≥ 64 | R ≥ 64 | R ≥ 64 | R ≥ 64 | R ≥ 64 |
| 第二世代セファロスポリン系 | セフォチアム (CTM) | R 32 | R 32 | R 32 | R 32 | R 32 |
| 第三世代セファロスポリン系 | セフトラジジム (CAZ) | R 4 | R 4 | R 4 | R 4 | R 4 |
| 第三世代セファロスポリン系 | セフトリアキソン (CTRX) | R ≥ 64 | R ≥ 64 | R ≥ 64 | R ≥ 64 | R ≥ 64 |
| 第四世代セファロスポリン系 | セフェピム (CFPM) | R 2 | R 4 | R 2 | R 2 | R 2 |
| セファマイシン系 | セフメタゾール (CMZ) | S 4 | S ≤ 1 | S ≤ 1 | S ≤ 1 | S ≤ 1 |
| オキサセフェム系 | ラタモキセフ (LMOX) | S ≤ 4 | S ≤ 4 | S ≤ 4 | S ≤ 4 | S ≤ 4 |
| テトラサイクリン系 | ミノサイクリン (MINO) | I 8 | S 4 | I 8 | I 8 | I 8 |
| アミノグリコシド系 | ゲンタマイシン (GM) | S ≤ 1 | S ≤ 1 | S ≤ 1 | S ≤ 1 | S ≤ 1 |
| アミノグリコシド系 | アミカシン (AMK) | S ≤ 2 | S ≤ 2 | S ≤ 2 | S ≤ 2 | S ≤ 2 |
| フルオロキノロン系 | レボフロキサシン (LVFX) | R ≥ 8 | R ≥ 8 | R ≥ 8 | R ≥ 8 | R ≥ 8 |
| ホスホマイシン系 | ホスホマイシン (FOM) | R ≤ 16 | R ≥ 256 | R ≥ 256 | R ≥ 256 | R ≥ 256 |
| ST合剤 | スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) | R 80 | S 40 | S 40 | R 80 | R 80 |
| モノバクタム系 | アズトレオナム (AZT) | R 16 | R 32 | R 16 | R 32 | R 32 |
| カルバペネム系 | メロペネム (MEPM) | S ≤ 0.25 | S ≤ 0.25 | S ≤ 0.25 | S ≤ 0.25 | S ≤ 0.25 |

1) S: 感受性、I: 中間、R: 耐性

2) 最小発育阻止濃度 (MIC) (μg/ml)

第 7 章 メタロ- β -ラクタマーゼ産生 *Acinetobacter lwoffii* が分離された 犬猫の 4 例

7.1 要約

メタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) 産生 *Acinetobacter lwoffii* が、2011 年 5 月から 2011 年 8 月までに来院した膿皮症の犬 2 頭、皮下膿瘍の犬 1 頭及び膀胱炎の猫 1 頭の検査材料から分離された。すべての MBL 産生 *A. lwoffii* 分離株は、アンピシリン、ピペラシリン、クラブラン酸・アモキシシリン、セファゾリン、セフォチアム及びイミペネムに対して耐性で、ミノサイクリン及びアミカシンに対して感受性であった。MBL 産生菌は公衆衛生上も重要であり、動物病院における MBL 産生菌の存在に留意する必要があると考えられる。

キーワード : *Acinetobacter lwoffii*、薬剤感受性、メタロ- β -ラクタマーゼ

7.2 SUMMARY

Metallo- β -lactamase (MBL)-producing *Acinetobacter lwoffii* was isolated from two dogs with pyoderma, a dog with subcutaneous abscess, and a cat with cystitis admitted to an animal hospital between May and August, 2011. All MBL - producing *A. lwoffii* isolates were resistant to ampicillin, piperacillin, amoxicillin-clavulanic acid, cefazolin, cefotiam, and imipenem; and were susceptible to minocycline and amikacin. Because MBL-producing bacteria has been recognized as a public health problem, veterinary staff at animal hospitals should be concerned about possible infections of dogs and cats with MBL-producing bacteria, including *Acinetobacter*.

Key words: *Acinetobacter lwoffii*, Antimicrobial drug susceptibility, Metallo- β -lactamase

7.3 諸言

抗菌薬は様々な細菌感染症の治療に有用である。しかしながら、近年、犬猫においてメチシリン耐性 *Staphylococcus pseudintermedius* が世界的に急増しており[75]、また、多剤耐性の腸内細菌科細菌 [17] やフルオロキノロン耐性 *Pseudomonas aeruginosa* [70]が増えてきているため、抗菌薬治療への影響が懸念される。さらに、人の医療で国際的にも問題になっている基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生 *Escherichia coli* の犬猫からの分離報告もされている[28, 94]。

β -ラクタマーゼは β -ラクタム系薬に存在する β -ラクタム環のペプチド結合を切断する酵素で、そのアミノ酸一次配列をもとに4クラス(A、B、C、D)に分類されている(Ambler分類)[90]。このうちクラス B に属する酵素は活性中心に金属である亜鉛イオンを有することからメタロ- β -ラクタマーゼ(MBL)とも呼ばれ、カルバペネム系薬を分解する酵素である。このMBL産生株はカルバペネム系薬のみならず、他の β -ラクタム系薬も広域に分解することが特徴である[38]。人の医療機関ではMBL産生菌が1990年代以降に分離されている [24, 38, 52, 90]が、犬猫においてはこれまで分離報告例はない。

第7章では、細菌感染症として当院に来院した犬の3例と猫の1例から分離されたMBL産生 *Acinetobacter lwoffii* の薬剤感受性試験及び当該動物の臨床経過の観察を行った。

7.4 材料と方法

2011年5月から2011年9月の間に細菌感染症で当院に来院した犬155頭と猫28頭から以下の通り、各種材料を採取した。膿皮症の症例は皮膚病変を滅菌綿棒で深くこするようにして膿性分泌物を採取し、皮下膿瘍の症例は皮下の膿を滅菌綿棒で採取した。膀胱炎の症例は尿をカテーテルで無菌的に採取後、尿を1500×gで10分間遠心し、尿沈渣を滅菌綿棒で採取した。採取した材料からの *A. lwoffii* の分離・同定及びその薬剤感受性試験は日本医学臨床検査研究所にて実施した。*A. lwoffii* の検出は、羊血液寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)、BTB寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)の分離培地を用いて、35°C、24時間好気培養を行った。羊血液寒天培地で純培養状に発育していた集落から釣菌し、分離株がグラム陰性桿菌であることを確認後、VITEK2 GN同定カード(bio Mérieux S.A., France)で同定を行った。また、同時に、オキシダーゼテストとTSI確認培地((株)日研生物医学研究所、京都)を用いてブドウ糖発酵菌か非発酵菌であるかを確認した。

MBL 産生菌の検出は、Shibata ら[76]によるメルカプト酢酸ナトリウム(SMA)による阻害試験に準じて行った。イミペネム(IPM)もしくはセフトアジジム(CAZ)を含有するディスク周辺に形成された阻止円よりも SMA ディスク((株)栄研化学、東京)に隣接した IPM もしくは CAZ の阻止円が、SMA と IPM もしくは CAZ のディスクの中心を繋いだ軸方向に対して垂直方向に 5mm 以上の拡大を示した場合、その菌株を MBL 産生菌とした。

薬剤感受性検査は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準拠し、センシディスク((株)日本ベクトン・ディッキンソン、東京)を使いディスク法で実施した。薬剤感受性試験の供試薬剤としてアンピシリン(ABPC)、ピペラシリン(PIPC)、クラブラン酸・アモキシシリン(C/AMP)、セファゾリン(CEZ)、セフォチアム(CTM)、ラタモキシセフ(LMOX)、セフトリアキソン(CTRX)、セフェピム(CFPM)、ミノサイクリン(MINO)、アミカシン(AMK)、レボフロキサシン(LVFX)及び IPM を用いた。

7.5 結果

研究期間中に *A. Iwoffii* が犬の 5 例と猫の 2 例から分離された(表 7-1)。このうち、MBL 産生 *A. Iwoffii* は膿皮症の犬(症例 1, 2)の皮膚、皮下膿瘍の犬(症例 3)及び膀胱炎の猫(症例 4)の尿から分離された。これ以外の犬 2 例(症例 5, 6)及び猫 1 例(症例 7)からは MBL 非産生 *A. Iwoffii* が分離された。*A. Iwoffii* が分離された 7 例中 6 例は基礎疾患又は合併症を持っていた。このうち、MBL 産生 *A. Iwoffii* が分離された 3 例はアトピー性皮膚炎を持ち、1 例は尿道閉塞による腎不全を呈していた。また、7 例中 4 例はプレドニゾロンを内服していた。MBL 産生 *A. Iwoffii* が分離された 4 例中 3 例は過去にセフジニルまたはオフロキサシンの投与歴があったが、カルバペネム系薬の投与歴はなかった。

今回分離された *A. Iwoffii* は ABPC、C/AMP、CEZ 及び CTM に対してすべてが耐性で、MINO と AMK にはすべてが感受性であった(表 7-2)。一方、PIPC と IPM には、すべての MBL 非産生 *A. Iwoffii* は感受性であったが、すべての MBL 産生 *A. Iwoffii* は耐性であった。また、犬(症例 1, 2 及び 3)から分離された MBL 産生 *A. Iwoffii* は CTRX、CFPM 及び LMOX に耐性であった。さらに、症例 1 から分離された MBL 産生 *A. Iwoffii* は LVFX に耐性であった。

MBL 産生 *A. Iwoffii* が分離された症例はドキシサイクリン及びオフロキサシンの内服並びに対症療法により 2-4 週間後に治癒した(表 7-1)。MBL 非産生 *A. Iwoffii* が分

離された症例はセフトロキシムプロキセチル、オフロキサシン及びクラリスロマイシンの内服並びに対症療法により 2-4 週間後に治癒した。

7.6 考察

Acinetobacter spp. はナイセリア科に属する細菌であり、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に分類される。自然界の水系・土壌にはほぼ 100% 本菌が存在し、また、人の院内 370 か所における環境調査においても、その 90% 以上から *Acinetobacter* spp. が分離されたことが報告されている[90]。 *Acinetobacter* spp. は、通常は弱毒菌で日和見感染を起こし、人において、肺炎、カテーテル等を介した血流感染、術創感染、髄膜炎や尿路感染の原因菌となり、犬や猫においても *A. baumannii* による院内感染が報告されている[12]。本研究において、*A. Iwoffii* が分離された 7 例中 6 例は基礎疾患又は合併症を持ち、このうち 4 例は治療のためステロイド剤を投与されていた。また、過去に治療歴がなかった症例 7 は免疫システムが不完全な 3 ヶ月齢であった。したがって、本菌の感染に免疫能の低下が関係していた可能性があると考えられた。

Acinetobacter 感染症は抗菌薬による治療が困難である [11]。 *Acinetobacter* spp. の耐性機序として、外膜の透過性が極端に低いこと、薬剤排出ポンプ (efflux pumps) による抗菌薬の菌体外への排出、 β -ラクタマーゼなどの抗菌薬不活化酵素による抗菌薬の失活及び抗菌薬の作用部位への親和性の低下が報告されている[8]。このため一般に、*Acinetobacter* spp. は、ペニシリン系や第一、二世世代セファロスポリン系薬に耐性を示す [59]。さらに菌体外に存在する DNA 断片を取り込んで自己の染色体 DNA などに組み込む機構を持つため、容易に種々の抗菌薬に耐性化し得ると報告されている [59]。本研究で分離された *A. Iwoffii* はテトラサイクリン系の MINO、アミノグリコシド系の AMK 及びフルオロキノロン系の LVFX に感受性が高かったが、これは人由来株の薬剤感受性と似ていた[95]。本研究において、*A. Iwoffii* の分離株が感受性を示した抗菌薬の投与後すべての症例が治癒し、治療が困難となった症例はなかった。

本研究では、医学領域において報告[90]されているカルバペネム、アミノグリコシド及びフルオロキノロン系の 3 系統の抗菌薬に耐性を示す多剤耐性株は分離されなかったが、MBL 産生 *A. Iwoffii* の 1 株がフルオロキノロン系の抗菌薬に耐性であった。犬猫由来 *A. Iwoffii* の薬剤感受性に関する報告は少ないが、我々の過去の報告において、フルオロキノロン系の抗菌薬に耐性の犬猫由来 *A. Iwoffii* は 12 株中 1 株であった[78]。人由来株では、フルオロキノロン系薬耐性には染色体上に存在する DNA ジャイレースや

IV型トポイソメラーゼのキノロン耐性決定領域のアミノ酸残基の置換を引き起こす遺伝子変異や抗菌薬排出機構などが関与するとされている[59]。今後、今回分離された犬猫由来株のフルオロキノロン系薬耐性機構について検討する必要がある。

イミペネム、パニペネム、メロペネムなどのカルバペネム系薬は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して広範囲かつ強力な抗菌活性を示すため、原因病原体が特定できない難治性・重症感染症に対して人においては広く使用されている[90]。人においては、このカルバペネム系薬の使用増加に伴い、欧米を中心にカルバペネム耐性 *Acinetobacter* spp. の増加が問題になっており、特に耐性機序として MBL が注目されている[24, 52, 90]。一方、当院においては、カルバペネム系薬はすべての症例においてこれまで一度も使用したことがないため、当院における MBL 産生 *A. lwoffii* の分離にはカルバペネム系抗菌薬の使用による選択圧は関係していないと考えられた。したがって、当院で分離された MBL 産生 *A. lwoffii* の感染経路は不明である。今後、感染源や感染経路について詳細に検討する必要がある。MBL はカルバペネム系薬を含むほとんどの β -ラクタム系薬を加水分解することができる強力な β -ラクタマーゼであると報告されている[52]が、本研究においても MBL 産生 *A. lwoffii* はカルバペネム系の IPM、ペニシリン系の PIPC、第三世代セファロスポリン系の CTRX、第四世代セファロスポリン系の CFPM 及びオキサセフェム系の LMOX に耐性を示した。

種々の細菌において MBL 産生菌が認められ、MBL 遺伝子が染色体あるいはプラスミド上に存在する場合がある[24, 38]。MBL 遺伝子の伝達性プラスミドによる菌株もしくは菌種間における伝達が *P. aeruginosa*、*Acinetobacter* spp.、腸内細菌科細菌などの種々のグラム陰性桿菌で認められている[24, 38]。当院において、MBL 産生菌はこれまで *A. lwoffii* のみで分離されているが、プラスミド上の MBL 遺伝子はグラム陰性桿菌であれば菌種を越えて伝達する可能性があるため、その動向を監視し、菌種に限定しない対応が必要であると考えられる。

これまで犬猫から MBL 産生菌が分離されたという報告はない。しかしながら、MBL 産生菌は通常の微生物検査では判別ができないために犬猫においても常在しているがこれまで認識されていなかった可能性がある。さらに、今回、MBL 産生 *A. lwoffii* は犬猫の皮膚、皮下膿瘍及び尿から分離されたため、飼い主や獣医療スタッフへ伝播する可能性も考えられた。したがって、MBL 産生菌が広がらないように、動物病院において MBL 産生菌の存在に留意し、MBL 産生菌の出現動向を監視していくことが必要であると考えられた。

表7-1 *Acinetobacter lwoffii*が分離された犬猫の症例の概要

| | メタロー8-ラ クタマーゼ | 分離日 | 動物 | 年齢 | 性別 | 採取材 料 | 病名 | 基礎疾患又は合併 症 | 過去の治療歴 | 治療 | 入院歴 | 治療経過 |
|-----|------------------|-------|----|------|----------|----------|------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|-----|---------|
| 症例1 | 産生 | 7月11日 | 犬 | 1歳齢 | オス | 皮膚 | 膿皮症 | アトピー性皮膚炎 | プレドニゾロン内服 | ドキシサイクリン内服、クロルヘキシジン外用 | 無 | 4週間後に治癒 |
| 症例2 | 産生 | 8月29日 | 犬 | 7歳齢 | オス | 皮膚 | 膿皮症 | アトピー性皮膚炎 | セフジニル内服、プレドニゾロン内服、クロルヘキシジン外用 | ドキシサイクリン内服 | 無 | 2週間後に治癒 |
| 症例3 | 産生 | 7月24日 | 犬 | 9歳齢 | メス | 皮下 | 皮下膿瘍 | アトピー性皮膚炎 | セフジニル内服、プレドニゾロン内服、クロルヘキシジン外用 | オフロキサシン内服 | 無 | 3週間後に治癒 |
| 症例4 | 産生 | 5月20日 | 猫 | 5歳齢 | 去勢オ ス | 尿 | 膀胱炎 | 尿道閉塞、腎後性 腎不全 | オフロキサシン内服 | 輸液、ドキシサイクリン内服 | 有 | 2週間後に治癒 |
| 症例5 | 非産生 | 7月11日 | 犬 | 1歳齢 | オス | 皮膚 | 膿皮症 | なし | セフボドキシムプロキシセチル内服、プレドニゾロン内服 | セフボドキシムプロキシセチル内服、クロルヘキシジン外用 | 無 | 4週間後に治癒 |
| 症例6 | 非産生 | 8月22日 | 犬 | 2歳齢 | メス | 皮下 | 皮下膿瘍 | 根尖膿瘍 | セフジニル内服、メロキシカム内服、クロルヘキシジン外用 | オフロキサシン内服、メロキシカム内服、クロルヘキシジン外用 | 無 | 2週間後に治癒 |
| 症例7 | 非産生 | 7月30日 | 猫 | 3ヶ月齢 | メス | 皮膚 | 膿皮症 | 皮膚糸状菌症 | なし | クラリスロマイシン内服、イトラコナゾール内服 | 無 | 4週間後に治癒 |

表7-2 本研究で分離した*Acinetobacter lwoffii*の薬剤感受性試験成績

| 系統 | 抗菌薬名 | メタロ-β-ラクタマーゼ産生 | | | | メタロ-β-ラクタマーゼ非産生 | | |
|---------------|------------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----------------|-----|-----|
| | | 症例1 | 症例2 | 症例3 | 症例4 | 症例5 | 症例6 | 症例7 |
| β-ラクタム系 | | | | | | | | |
| ペニシリン系 | アンピシリン (ABPC) | R ¹⁾ | R | R | R | R | R | R |
| ペニシリン系 | ピペラシリン (PIPC) | R | R | R | R | S | S | S |
| ペニシリン系 | クラブラン酸・アモキシシリン (C/AMP) | R | R | R | R | R | R | R |
| 第一世代セファロスポリン系 | セファゾリン (CEZ) | R | R | R | R | R | R | R |
| 第二世代セファロスポリン系 | セフォチアム (CTM) | R | R | R | R | R | R | R |
| 第三世代セファロスポリン系 | セフトリアキソン (CTRX) | R | R | R | I | S | S | I |
| 第四世代セファロスポリン系 | セフェピム (CFPM) | R | R | R | S | S | S | S |
| オキサセフェム系 | ラタモキシセフ (LMOX) | R | R | R | I | S | I | I |
| カルバペネム系 | イミペネム (IPM) | R | R | R | R | S | S | S |
| テトラサイクリン系 | ミノサイクリン (MINO) | S | S | S | S | S | S | S |
| アミノグリコシド系 | アミカシン (AMK) | S | S | S | S | S | S | S |
| フルオロキノロン系 | レボフロキサシン (LVFX) | R | S | S | I | S | S | S |

1) S:感受性、I:中間、R:耐性

第 8 章 犬猫の各種感染症における原因菌とアンチバイオグラム

8.1 要約

過去 5 年間に当院に来院した犬と猫における各種感染症の原因菌と薬剤感受性を調べ、アンチバイオグラムを作成した。犬で多い原因菌は *Staphylococcus intermedius* group (SIG) で、猫で多い原因菌はコアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) であった。犬猫ともにメチシリン耐性 (MR) SIG と MRCNS が多く分離された。犬の膀胱炎と犬猫の生殖器感染の最も多い原因菌は *Escherichia coli* で、猫の膀胱炎の最も多い原因菌は *Enterococcus* spp. であった。犬のアンチバイオグラムにおいて、グラム陽性球菌 (GPC) はドキシサイクリン (DOXY)、クロラムフェニコール (CP) に感受性が高く、グラム陰性桿菌 (GNR) ではゲンタマイシン (GM)、オフロキサシン (OFLX) に感受性が高かった。猫において、GPC は DOXY、CP、OFLX に感受性が高く、GNR では GM、OFLX に感受性が高かった。

キーワード : アンチバイオグラム、薬剤感受性、原因菌、経験的初期治療、メチシリン耐性ブドウ球菌

8.2 SUMMARY

Causative bacteria and antimicrobial drug susceptibility in various infectious diseases of dogs and cats that were shown in one hospital were examined during past 5 years and the antibiogram was made. The common causative bacteria were *Staphylococcus intermedius* group (SIG) in dogs and coagulase-negative staphylococci (CNS) in cats. Many methicillin-resistant (MR) SIG and MRCNS were isolated in both dog and cats. Most common causative bacteria in the cystitis of dogs and the genital infections of dogs and cats were *Escherichia coli*. Most common causative bacteria in the cystitis of cats were *Enterococcus* spp. In the antibiogram of dogs, Gram-positive cocci (GPC) and Gram-negative rods (GNR) were highly sensitive to doxycycline (DOXY), chloramphenicol (CP), and gentamicin (GM), ofloxacin (OFLX), respectively. In cats, GPC and GNR were highly sensitive to DOXY, CP, OFLX, and GM, OFLX, respectively.

Key words : Antibiogram, Antimicrobial drug susceptibility, Causative bacteria, Empiric therapy, methicillin-resistant staphylococci

8.3 諸言

抗菌薬は感染症に対する最も有効な手段である。しかしながら、近年、伴侶動物においてメチシリン耐性(MR) *Staphylococcus pseudintermedius* が世界的に急増しており [54, 71, 74]、また、多剤耐性の腸内細菌 [16, 17] やフルオロキノロン耐性 *Pseudomonas aeruginosa* の報告 [70, 97] が増えてきているため、抗菌薬の治療が困難になりつつある。

細菌感染症の治療には、有効である抗菌薬を選択し適切に用いる必要があるが、このために原因菌に対する薬剤感受性試験が非常に重要である [53, 54]。しかしながら、原因菌が分離・同定され、薬剤感受性結果が判明するまでに 3-4 日はかかってしまうため、この間、原因菌を推定した経験的初期治療を開始する必要がある。人医療では、この経験的初期治療を適切に行うため、微生物の薬剤感受性率を表すアンチバイオグラム(抗菌薬感受性率表)が使用されている [49]。しかしながら、獣医領域では多くの感染症症例において細菌同定と感受性検査が行われていないこともあり、アンチバイオグラムはこれまで報告されていない。このため不適切な抗菌薬の投与が行われる可能性もあり、この場合は治療がうまくいかないだけでなく、耐性菌を増やしてしまうおそれもある。さらに、日本においても、近年、MR ブドウ球菌が急増しており [54, 74]、各種感染症における原因菌と薬剤感受性は過去の報告と異なってきていることが予想される。

そこで、第 8 章では、当院に来院した犬猫の各種感染症における原因菌の分離頻度と薬剤感受性を調べ、アンチバイオグラムを作成した。

8.4 材料と方法

2006 年から 2010 年の間に膿皮症、アレルギー付随膿皮症、外耳炎、皮下膿瘍、手術部位感染、角・結膜炎、膀胱炎及び生殖器感染で当院に来院した犬、猫からスワブにて膿を採取した。採取した材料からの細菌の分離・同定及び感受性検査は日本医学臨床検査研究所にて行われた。グラム陽性球菌(GPC)の検出は、羊血液寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)と BTB 寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)の分離培地を用いて好気培養を行った。同定検査は、分離した集落のグラム染色を行い GPC であることを確認後、VITEK2 GP 同定カード(bio Merieux S.A.,

France)で同定を行った。また、同時にカタラーゼテストを行い、コアグラールゼテスト陽性でブドウ球菌を疑う集落には、*S. aureus* ID 寒天培地 (bio Merieux S.A., France) と MRSA ID 寒天培地 (bio Merieux S.A., France) を使用した。カタラーゼテスト陰性の集落には、SF 培地 ((株)日研生物医学研究所、京都)、アルギニン培地 ((株)日研生物医学研究所、京都) 及びエスクリン培地 ((株)日研生物医学研究所、京都) の確認培地を使用した。同定されたブドウ球菌株に対して Clinical and Laboratory Standards Institute ドキュメントの基準 (M100-S18) に従い、セフォキシチンディスク法を用いて MR ブドウ球菌の判定を行った。グラム陰性桿菌 (GNR) の検出は、羊血液寒天培地、BTB 寒天培地の分離培地を用いて好気培養を行った。同定検査は、分離した集落のグラム染色を行い GNR であることを確認後、VITEK2 GN 同定カードで同定を行った。また、同時に、オキシダーゼテストと TSI 確認培地 ((株)日研生物医学研究所、京都) を用いてブドウ糖発酵菌か非発酵菌かを確かめた。薬剤感受性試験は、Clinical and Laboratory Standards Institute のドキュメントの基準 (M100-S18) に従い、センシディスク ((株)日本ベクトン・ディッキンソン、東京) を使いディスク法で実施した。薬剤に判定値が存在しないものについては、代表薬剤の判定を参考とした。薬剤感受性試験の供試薬剤としてクラブラン酸・アモキシシリン (C/AMP)、セファレキシン (CEX)、セフジニル (CFDN)、ゲンタマイシン (GM)、オフロキサシン (OFLX)、ホスホマイシン (FOM)、クロラムフェニコール (CP)、ドキシサイクリン (DOXY) を用いた。

8.5 結果

犬において、膿皮症、アレルギー付随膿皮症、外耳炎、皮下膿瘍、手術部位感染及び角・結膜炎の最も多い原因菌は *S. intermedius* group (SIG) であった (表 8-1)。一方、犬の膀胱炎と生殖器感染の最も多い原因菌は *Escherichia coli* であった。犬の膿皮症とアレルギー付随膿皮症の原因菌の約半数が SIG であり、さらにこの約半数が MRSIG であった。次いで、これら膿皮症の原因菌としてコアグラールゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) が多く、MRCNS も分離された。犬の外耳炎では *Pseudomonas* spp. が SIG と同じ 21% で、次いで *E. coli* が 15% を占めていた。犬の皮下膿瘍の原因菌の 29% は SIG であったが、このうち約 3 分の 1 は MRSIG であった。次いで、犬の皮下膿瘍では *Klebsiella pneumoniae* (14%) が多かった。犬の手術部位感染では SIG が 45% を占め、とくに MRSIG が全体の 36% を占めていた。次いで、犬の手術部位感染では *E. coli* と *Pseudomonas* spp. がそれぞれ 18% と多かった。犬の角・結膜炎の原因菌の 73% は

ブドウ球菌で、SIG が 61%を占めていた。さらに全体の 22%が MRSIG であった。犬の膀胱炎の原因菌として、*E. coli*に次いで、SIG が 16%(MRSIG 8%)と多かった。犬の生殖器感染の原因菌の半数以上は *E. coli*であり、次いで、*Streptococcus spp.* (13%)が多かった。

猫の膿皮症とアレルギー付随膿皮症の原因菌の約 40%が CNS と最も多く、さらにこの約半数が MR であった(表 8-2)。次いで、膿皮症の原因菌として *Acinetobacter spp.* (24%)と *Pseudomonas spp.* (13%)が多く、アレルギー付随膿皮症の原因菌としては SA(25%)と *Pseudomonas spp.* (25%)が多かった。猫では細菌性外耳炎はほとんどなかったが、CNS、*Enterobacter spp.*、*Pasteurella multocida* が分離された。猫の皮下膿瘍では SIG が 29%(MRSIG 7%)を占め、次いで、*Enterobacter spp.* と *Pseudomonas spp.*がそれぞれ 14%と多かった。猫の手術部位感染の原因菌は SIG が 60%を占め、このうち約 3 分の 2 は MRSIG であった。残りは SA であったが、このうち半数は MRSA であった。猫の角・結膜炎の原因菌としては CNS (33%)と *P. multocida* (33%)が多かった。猫の膀胱炎の原因菌の 40%は *Enterococcus spp.*であり、次いで、*K. pneumoniae* が 15%と多かった。猫では生殖器感染はほとんどなかったが、*E. coli* と *Streptococcus spp.*が分離された。

犬の膿皮症、アレルギー付随膿皮症、外耳炎及び皮下膿瘍において、C/AMP と CEX に対する薬剤感受性率は GPC と GNR とともに 22-72%と高くなかった(表 8-3)。さらに手術部位感染では感受性率が 17-20%と低かった。犬の膿皮症において、GPC では DOXY が、GNR では GM、OFLX が 80%以上の高感受性率であった。犬のアレルギー付随膿皮症においては、GPC では DOXY が、GNR では GM の感受性率が高かった。犬の外耳炎においては、GPC では FOM、CP、DOXY が、GNR では GM の感受性率が高く、犬の皮下膿瘍においては、GPC では DOXY が、GNR では GM の感受性率が高かった。犬の手術部位感染では全体的に感受性率が低かったが、GPC では DOXY が、GNR では GM がすべて感受性であった。犬の角・結膜炎の原因菌はすべて GPC であり、GM 以外の抗菌薬の感受性率は 72%以上で比較的高かった。犬の膀胱炎において、GPC では CP、DOXY、OFLX が、GNR では GM の感受性率が高かった。犬の生殖器感染において、GPC では DOXY が、GNR ではすべての抗菌薬の感受性率が高かった。

猫の膿皮症、アレルギー付随膿皮症、皮下膿瘍、手術部位感染、角・結膜炎及び膀胱炎において、C/AMP と CEX に対する感受性率は GPC と GNR とともに高くなく、とく

に膀胱炎において、GPC では感受性率が 8-17%と低かった(表 8-4)。猫の膿皮症において、GPC では CP、DOXY、OFLX が、GNR では GM、OFLX の感受性率が高かった。猫のアレルギー付随膿皮症において、GPC では DOXY、GM、OFLX、CP が、GNR では GM、OFLX の感受性率が高かった。猫の皮下膿瘍において、GPC では DOXY が、GNR では GM の感受性率が高かった。猫の手術部位感染の原因菌はすべて GPC であり、全体的に感受性率が低かったが、DOXY にすべて感受性であった。猫の角・結膜炎では GPC では FOM、CP が、GNR では GM、OFLX、FOM の感受性率が高かった。猫の膀胱炎ではすべての抗菌薬の感受性率が低く、GPC では FOM、CP、DOXY が、GNB では GM の感受性率が 58-62%と比較的高かった。猫の外耳炎と生殖器感染は症例数が少なかったが、多くの抗菌薬に感受性であった。

8.6 考察

これまで犬猫の各種感染症における原因菌と薬剤感受性に関してはいくつか報告されている[3, 42-44, 51, 69, 104]。本研究において、犬猫ともに膿皮症、外耳炎、皮下膿瘍、手術部位感染及び角・結膜炎において、他の報告と同様にブドウ球菌が主要な原因菌であることがわかった。とくに、ブドウ球菌の中でも犬では SIG が、猫では CNS が多く分離された。一方、犬の膀胱炎と生殖器感染の一番の原因菌はこれも他の報告と同様に *E. coli* であった。

近年、世界的に MRSIG が急増していることが報告されており[54, 71, 74]、本研究においても、犬では調べたすべての感染症から MRSIG が分離された。とくに犬の膿皮症、手術部位感染及び角・結膜炎では MRSIG の分離頻度は 22-36%と高率であった。また、犬の膿皮症、外耳炎、皮下膿瘍では MRCNS も 4-7%分離された。猫では、膿皮症と膀胱炎で MRCNS が 10-21%分離され、また、膿皮症、皮下膿瘍、手術部位感染及び角・結膜炎で MRSIG が 3-40%分離された。さらに猫の手術部位感染の 20%は MRSA であった。したがって、犬猫の各種感染症において、MR ブドウ球菌、とくに MRSIG と MRCNS が増えていることがわかった。

SIG は犬の膿皮症、外耳炎及び皮下膿瘍の主要な原因菌であり、SIG 感染に推奨される抗菌薬は CEX や C/AMP などとされてきた[50]。しかしながら、本研究の犬のこれら疾患において、SIG が主要な原因菌であったが、GPC での CEX と C/AMP の感受性率は高くなかった。これは MRSIG の増加に起因するものであった[54]。また、本研究における猫の膿皮症の主要な原因菌は犬と異なり CNS であったが、CNS でも MR が増え

ており、猫の膿皮症での GPC の CEX と C/AMP の感受性率は高くなかった。さらに、犬の膿皮症、外耳炎、皮下膿瘍、手術部位感染及び膀胱炎と猫の膿皮症、外耳炎、皮下膿瘍、角・結膜炎及び膀胱炎における GNR での CEX と C/AMP の感受性率は低く、GNR でもこれら抗菌薬に対する耐性菌が増加していると考えられた。したがって、今後はこれら疾患での抗菌薬の投与には十分気を付ける必要があると考えられる。これまで膿皮症において感受性検査はあまり必要ないとされていたが[19]、MR ブドウ球菌が増加しているため、感受性検査を積極的に行う必要があることが示唆された。

猫の膀胱炎の原因菌は一番が *E. coli* で二番が *Enterococcus spp.* であると報告されている[44]が、本研究においては、*Enterococcus spp.* が猫の膀胱炎の一番の原因菌であった。さらに猫の膀胱炎では抗菌薬感受性率が全体的に低かった。これは多剤耐性の *Enterococcus spp.* が主要な原因菌であること、分離されたブドウ球菌が MR であったこと、さらに分離された腸内細菌である GNR が多剤耐性であったことに起因した。したがって、猫の膀胱炎の抗菌薬の投与にはとくに気を付ける必要があると考えられた。

大毛ら[62]は、人における手術部位感染ではすでに手術の際に予防抗菌薬が投与されているため、予防抗菌薬に対して耐性のものが原因菌の中心となり、さらに周術期管理の交差感染により、MRSA のような外因性の耐性菌が関与しうるため、耐性菌を念頭に置いた抗菌薬選択が必要であると報告している。本研究においても、手術部位感染では、犬の原因菌の 36% が MRSIG で、GNR も多くが抗菌薬に耐性であり、また、猫でも 60% が MR ブドウ球菌であった。したがって、手術部位感染の原因菌の多くが耐性菌であり、犬猫でも耐性菌を念頭に置いた抗菌薬選択が必要であると考えられた。

感染症の初期治療では原因菌と感受性が確定する前に経験的初期治療を開始する必要がある。人医療では施設ごとのアンチバイオグラムを用いて効果が期待できる確率を検討し、一般的には 80% 以上の感受性率を持つ抗菌薬が選択されている[49]。今回、犬の膿皮症において GPC では DOXY が、GNR では GM と OFLX が、犬のアレルギー付随膿皮症、皮下膿瘍及び手術部位感染において GPC では DOXY が、GNR では GM が、犬の外耳炎において GPC では FOM、CP、DOXY が、GNR では GM が、犬の角・結膜炎において DOXY、CP、FOM が、犬の膀胱炎において GPC では CP、DOXY、OFLX が、GNR では GM が、犬の生殖器感染において GPC では DOXY が、GNR ではすべての抗菌薬が 80% 以上の感受性率を示した。また、猫の膿皮症において GPC では CP、DOXY、OFLX が、GNR では GM、OFLX が、猫のアレルギー付随膿皮症において GPC では DOXY、GM、OFLX CP が、GNR では GM、OFLX が、猫

の皮下膿瘍において GPC では DOXY が、GNR では GM が、猫の手術部位感染において DOXY が、猫の角・結膜炎において GPC では FOM、CP が、GNR では GM、OFLX、FOM が 80%以上の感受性率を示した。したがって、本研究におけるアンチバイオグラムは経験的初期治療を開始するにあたり非常に有用であると考えられる。しかしながら、猫の外耳炎と生殖器感染は今回症例数が少なかったため今後症例数を増やして検討する必要がある。今後、当院ではこのアンチバイオグラムで高い感受性率を示した抗菌薬を経験的初期治療に用いていく予定である。また、本研究において、GPC と GNR の薬剤感受性は異なっていた。したがって、経験的初期治療を行うにあたりグラム染色を用いて GPC と GNR に鑑別することが重要であると考えられたが、球菌のすべてがグラム陽性菌で、桿菌の多くがグラム陰性菌であることから、通常の簡易染色でも細菌の形態から GPC か GNR かを概ね鑑別できると考える。

今回、一診療施設での各種感染症の原因菌とアンチバイオグラムを報告したが、より適切な経験的初期治療を行うために、各施設や地域ごとに常に最新のアンチバイオグラムを作成し、これら情報を共有する必要がある。

表8-1 犬の各種感染症における分離菌¹⁾頻度 (%)

| | 膿皮症 n=76 | アレルギー付随 膿皮症 n=104 | 外耳炎 n=33 | 皮下膿瘍 n=42 | 手術部位感染 n=11 | 角・結膜炎 n=36 | 膀胱炎 n=53 | 生殖器感染 n=55 |
|------------------------------|-------------|-------------------------|-------------|--------------|----------------|---------------|-------------|---------------|
| SIG (MRSIG) | 44 (22) | 54 (26) | 21 (9) | 29 (10) | 45 (36) | 61 (22) | 16 (8) | 10 (4) |
| CNS (MRCNS) | 12 (5) | 17 (4) | 12 (4) | 9 (7) | 0 | 6 (0) | 4 (2) | 0 |
| SA (MRSA) | 1 (0) | 0 | 3 (0) | 0 | 0 | 6 (0) | 6 (2) | 2 (0) |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 8 | 8 | 12 | 7 | 0 | 0 | 13 | 11 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 4 | 6 | 6 | 7 | 0 | 28 | 9 | 13 |
| <i>Escherichia coli</i> | 3 | 4 | 15 | 10 | 18 | 0 | 26 | 56 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 0 | 0 | 14 | 9 | 0 | 8 | 4 |
| <i>Citrobacter</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 5 | 9 | 0 | 2 | 0 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 4 | 2 | 9 | 5 | 0 | 0 | 8 | 2 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 0 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 | 4 | 2 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 12 | 7 | 21 | 7 | 18 | 0 | 6 | 2 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 9 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

1) MR:メチシリン耐性 SIG: *Staphylococcus intermedius* group CNS :コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus*

表8-2 猫の各種感染症における分離菌¹⁾頻度 (%)

| | 膿皮症 n=29 | アレルギー付随 膿皮症 n=12 | 外耳炎 n=3 | 皮下膿瘍 n=14 | 手術部位感染 n=5 | 角・結膜炎 n=6 | 膀胱炎 n=20 | 生殖器感染 n=2 |
|------------------------------|-------------|------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-------------|--------------|
| SIG (MRSIG) | 3 (3) | 8 (8) | 0 | 29 (7) | 60 (40) | 17 (17) | 10 (10) | 0 |
| CNS (MRCNS) | 38 (21) | 42 (17) | 33 (0) | 7 (0) | 0 | 33 (0) | 10 (10) | 0 |
| SA (MRSA) | 6 (3) | 25 (0) | 0 | 7 (0) | 40 (20) | 0 | 0 | 0 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 40 | 0 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 50 |
| <i>Escherichia coli</i> | 3 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 10 | 50 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 15 | 0 |
| <i>Citrobacter</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 3 | 0 | 33 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 13 | 25 | 0 | 14 | 0 | 17 | 0 | 0 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 24 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 0 | 0 | 33 | 7 | 0 | 33 | 0 | 0 |

1) MR: メチシリン耐性 SIG: *Staphylococcus intermedius* group CNS : コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 SA: *Staphylococcus aureus*

表8-3 犬の各種感染症における分離菌¹⁾のアンチバイオグラム

| | 膿皮症 | | | アレルギー付随膿皮症 | | | 外耳炎 | | | 皮下膿瘍 | | | 手術部位感染 | | | 角・結膜炎 | | | 膀胱炎 | | | 生殖器感染 | | |
|---------------------|------------------|------|------|------------|------|-------|------|------|------|------|------|------|--------|-----|------|-------|-----|------|------|------|------|-------|------|------|
| | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 |
| | n=53 | n=23 | n=76 | n=87 | n=17 | n=104 | n=18 | n=15 | n=33 | n=22 | n=20 | n=42 | n=5 | n=6 | n=11 | n=36 | n=0 | n=36 | n=25 | n=28 | n=53 | n=19 | n=36 | n=55 |
| C/AMP ²⁾ | 58 ³⁾ | 35 | 51 | 62 | 24 | 56 | 72 | 47 | 61 | 64 | 40 | 52 | 20 | 17 | 18 | 78 | - | 78 | 78 | 64 | 66 | 63 | 92 | 82 |
| CEX | 49 | 22 | 41 | 55 | 24 | 50 | 56 | 47 | 52 | 55 | 35 | 45 | 20 | 17 | 18 | 78 | - | 78 | 48 | 57 | 53 | 47 | 86 | 73 |
| CFDN | 49 | 78 | 58 | 55 | 65 | 57 | 56 | 53 | 55 | 55 | 60 | 57 | 20 | 33 | 27 | 78 | - | 78 | 48 | 71 | 60 | 47 | 89 | 75 |
| GM | 55 | 83 | 63 | 48 | 94 | 56 | 44 | 93 | 67 | 36 | 95 | 64 | 40 | 100 | 73 | 42 | - | 42 | 44 | 93 | 70 | 21 | 100 | 73 |
| OFLX | 75 | 83 | 78 | 60 | 65 | 61 | 67 | 60 | 64 | 55 | 65 | 60 | 0 | 37 | 18 | 72 | - | 72 | 80 | 75 | 77 | 68 | 89 | 82 |
| FOM | 62 | 26 | 51 | 70 | 47 | 66 | 94 | 47 | 73 | 77 | 35 | 57 | 20 | 17 | 18 | 81 | - | 81 | 72 | 64 | 68 | 68 | 83 | 78 |
| CP | 77 | 52 | 70 | 77 | 41 | 71 | 83 | 40 | 64 | 77 | 55 | 67 | 40 | 17 | 27 | 92 | - | 92 | 84 | 79 | 81 | 68 | 94 | 85 |
| DOXY | 84 | 74 | 88 | 95 | 47 | 87 | 83 | 27 | 58 | 91 | 60 | 76 | 100 | 50 | 73 | 97 | - | 97 | 84 | 64 | 74 | 89 | 89 | 89 |

1) GPC: グラム陽性球菌 GNR: グラム陰性桿菌

2) C/AMP: クラブラン酸・アモキシシリン CEX: セファレキシム CFDN: セフジニル GM: ゲンタマイシン OFLX: オフロキサシン FOM: ホスホマイシン

CP: クロラムフェニコール DOXY: ドキシサイクリン

3) 感受性率(%) 感受性率が80%以上の場合は「灰色」で表示

表8-4 猫の各種感染症における分離菌¹⁾のアンチバイオグラム

| | 膿皮症 | | | アレルギー付随膿皮症 | | | 外耳炎 | | | 皮下膿瘍 | | | 手術部位感染 | | | 角・結膜炎 | | | 膀胱炎 | | | 生殖器感染 | | |
|---------------------|------------------|------|------|------------|-----|------|-----|-----|-----|------|-----|------|--------|-----|-----|-------|-----|-----|------|-----|------|-------|-----|-----|
| | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 | GPC | GNR | 全体 |
| | n=16 | n=13 | n=29 | n=9 | n=3 | n=12 | n=1 | n=2 | n=3 | n=6 | n=8 | n=14 | n=5 | n=0 | n=5 | n=3 | n=3 | n=6 | n=12 | n=8 | n=20 | n=1 | n=1 | n=2 |
| C/AMP ²⁾ | 37 ³⁾ | 8 | 24 | 67 | 33 | 58 | 100 | 50 | 67 | 33 | 12 | 21 | 40 | - | 40 | 67 | 67 | 67 | 17 | 25 | 20 | 100 | 100 | 100 |
| CEX | 37 | 46 | 41 | 67 | 0 | 50 | 100 | 100 | 100 | 33 | 50 | 43 | 40 | - | 40 | 67 | 67 | 67 | 8 | 50 | 25 | 100 | 100 | 100 |
| CFDN | 37 | 77 | 55 | 67 | 33 | 68 | 100 | 100 | 100 | 33 | 62 | 50 | 40 | - | 40 | 67 | 67 | 67 | 8 | 50 | 25 | 100 | 100 | 100 |
| GM | 75 | 85 | 79 | 89 | 100 | 92 | 100 | 100 | 100 | 0 | 87 | 50 | 0 | - | 0 | 67 | 100 | 83 | 25 | 62 | 40 | 0 | 100 | 50 |
| OFLX | 81 | 85 | 83 | 89 | 100 | 92 | 100 | 100 | 100 | 67 | 75 | 71 | 0 | - | 0 | 67 | 100 | 83 | 25 | 12 | 20 | 100 | 100 | 100 |
| FOM | 69 | 23 | 48 | 78 | 33 | 67 | 100 | 50 | 67 | 50 | 25 | 36 | 0 | - | 0 | 100 | 100 | 100 | 58 | 25 | 45 | 100 | 100 | 100 |
| CP | 87 | 38 | 66 | 89 | 33 | 75 | 100 | 50 | 67 | 50 | 50 | 50 | 60 | - | 60 | 100 | 67 | 83 | 58 | 12 | 40 | 100 | 100 | 100 |
| DOXY | 87 | 77 | 83 | 100 | 67 | 92 | 100 | 100 | 100 | 100 | 75 | 86 | 100 | - | 100 | 67 | 67 | 67 | 58 | 37 | 50 | 100 | 100 | 100 |

1) GPC:グラム陽性菌 GNR:グラム陰性菌

2) C/AMP:クラブラン酸・アモキシシリン CEX:セファレキシム CFDN:セフジニル GM:ゲンタマイシン OFLX:オフロキサシン FOM:ホスホマイシン

CP:クロラムフェニコール DOXY:ドキシサイクリン

3) 感受性率(%) 感受性率が80%以上の場合は「灰色」で表示

第9章 犬猫からの2011年臨床分離菌の薬剤感受性

9.1 要約

2011年に当院に来院した犬猫からの臨床分離菌に対する各種抗菌薬の最小発育阻止濃度を微量液体希釈法で測定し、抗菌力の比較検討を行った。*Staphylococcus intermedius* group (SIG)株の20%、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌株の10%及び*S. aureus*株の33%がメチシリン耐性(MR)であった。MRブドウ球菌は多くの抗菌薬に耐性であったが、MRSIGはミノサイクリン、アルベカシン、リネゾリド、バンコマイシン及びテイコプラニンに感受性であった。腸球菌、とくに*Enterococcus faecium*は多くの抗菌薬に耐性であった。*Escherichia coli*株の24%と*Klebsiella pneumoniae*株の17%が基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生株であった。*E. coli*株の24%と*Pseudomonas aeruginosa*株の6%がレボフロキサシンに耐性を示した。犬猫から種々の耐性菌が分離され、抗菌薬への耐性化の動向に注意が必要であると考えられた。

キーワード： 薬剤感受性、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ、フルオロキノロン耐性、メチシリン耐性、最少発育阻止濃度

9.2 SUMMARY

Minimum inhibitory concentrations of antibacterial agents were determined using broth-microdilution method and antibacterial activity was assessed in clinical isolates from dogs and cats admitted to an animal hospital in 2011. Twenty % strains of *Staphylococcus intermedius* group (SIG), 10% strains of coagulase negative staphylococci, and 33% strains of *S. aureus* were methicillin-resistant (MR). Although MR staphylococci were resistant to many antimicrobial drugs, MRSIG were sensitive to minocycline, arbekacin, linezolid, vancomycin, and teicoplanin. *Enterococcus* spp., especially *E. faecium*, were often resistant. Twenty-four % strains of *Escherichia coli* and 17% strains of *Klebsiella pneumoniae* were extended-spectrum β-lactamase-positive. Twenty-four % strains of *E. coli* and 6% strains of *Pseudomonas aeruginosa* were resistant to fluoroquinolone. Several kinds of resistant bacteria were isolated from dogs and cats, it was considered that attention

needed to be paid to a trend of resistance to antimicrobial agents.

Key words : antimicrobial susceptibility, extended - spectrum β - lactamase, fluoroquinolone - resistance, methicillin - resistance, minimum inhibitory concentration

9.3 諸言

抗菌薬は感染症に対する最も有効な手段である。しかしながら、近年、犬猫においてグラム陽性菌であるメチシリン耐性 (MR) *Staphylococcus pseudintermedius* が世界的に急増し[7, 25, 29, 30, 32, 46, 54, 55, 71, 72, 74, 100, 101, 103]、また、グラム陰性菌においても基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生 *Escherichia coli*[28, 94] や *Klebsiella pneumoniae* [47]、フルオロキノロン耐性 *Pseudomonas aeruginosa*[70, 97] 及びメタロ- β -ラクタマーゼ産生 *Acinetobacter lwoffii*[80]が報告されようになってきており、抗菌薬治療への影響が懸念される。

病原細菌の薬剤感受性を把握し、適切な抗菌薬を選択することは細菌感染症治療の奏功には不可欠である [54]。また、耐性菌の発生・蔓延を防ぐために、最新の薬剤感受性動向と各種耐性菌の出現状況を把握しておくことが重要である。人では多くの臨床分離株を用いたサーベイランスが定期的に報告されている[14, 102]が、犬猫ではそのような報告はほとんどない[65]。しかも、犬猫における薬剤感受性検査の多くはディスク拡散法によるもので、細菌の発育を阻止するのに必要な抗菌薬の最小濃度である最小発育阻止濃度 (MIC) は調べられていない[78, 79]。犬猫における耐性菌対策は人の医療と比較すると圧倒的に遅れており、このような状況下では小動物臨床における耐性菌の発生・蔓延を助長するとともに、人-動物間で伝播し得る細菌に関しては公衆衛生上の重要な問題となり得る[79 - 81]。

そこで、第 9 章では、2011 年に当院に来院した種々の犬猫の臨床材料から分離されたブドウ球菌、腸球菌、腸内細菌科、*P. aeruginosa* に対する各種抗菌薬の MIC を微量液体希釈法で測定し、抗菌力の比較検討を行った。

9.4 材料と方法

2011 年に細菌感染症で当院に来院した犬 196 頭と猫 36 頭からスワブにて材料を採取した。採取した材料から細菌を分離・同定し、日本医学臨床検査研究所にて薬剤感

受性試験を実施した。細菌は、羊血液寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)と BTB 寒天培地((株)日研生物医学研究所、京都)を用いて好気培養により分離された。また、グラム染色と VITEK2 GP 同定カード(bio Mérieux S.A., France)または VITEK2 GN 同定カード(bio Mérieux S.A., France)により菌同定を行った。コアグラマーゼ陽性ブドウ球菌は、さらに *S. aureus* ID 寒天培地(bio Mérieux S.A., France)と MRSA ID 寒天培地(bio Mérieux S.A., France)を用い検査した。カタラーゼテスト陰性の集落には、SF 培地((株)日研生物医学研究所、京都)、アルギニン培地((株)日研生物医学研究所、京都)及びエスクリン培地((株)日研生物医学研究所、京都)の確認培地を使用した。また、グラム陰性菌は、オキシダーゼテストと TSI 確認培地((株)日研生物医学研究所、京都)を用いてブドウ糖発酵菌か非発酵菌であるかを確認した。MR ブドウ球菌の判定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)ドキュメントの基準(M100-S18)に従い、セフォキシチンディスク法を用いて行った[79]。ESBL の判定は CLSIドキュメントの基準(M100-S19)に従い、スクリーニング試験と確認試験を用いて行った[81]。

薬剤感受性試験は、CLSIドキュメントの基準(M100-S19)に準拠した微量液体希釈法により MIC を VITEK2 オリジナル感受性カード(bio Mérieux S.A., France)で測定した。供試薬剤としてペニシリン系:ベンジルペニシリン(PCG)、アンピシリン(ABPC)、ピペラシリン(PIPC)、クラブラン酸・アモキシシリン(C/AMP)、タゾバクタム・ピペラシリン(T/PIPC)、第一世代セファロスポリン系:セファゾリン(CEZ)、第二世代セファロスポリン系:セフォチアム(CTM)、セフロキシム(CXM)、第三世代セファロスポリン系:セフトアジジム(CAZ)、セフトリアキソン(CTRX)、セフォペラゾン(CPZ)、セフトアジジム(CAZ)、第四世代セファロスポリン系:セフェピム(CFPM)、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合セフェム系:セフォペラゾン・スルバクタム(S/CPZ)、モノバクタム系:アズトレオナム(AZT)、セファマイシン系:セフメタゾール(CMZ)、オキサセフェム系:ラタモキセフ(LMOX)、カルバペネム系:イミペネム(IPM)、メロペネム(MEPM)、マクロライド系:エリスロマイシン(EM)、テトラサイクリン系:ミノサイクリン(MINO)、アミノグリコシド系:ゲンタマイシン(GM)、アミカシン(AMK)、アルベカシン(ABK)、クロラムフェニコール系:クロラムフェニコール(CP)、リンコマイシン系:クリンダマイシン(CLDM)、オキサゾリジノン系:リネゾリド(LZD)、フルオロキノロン系:レボフロキサシン(LVFX)、シプロフロキサシン(CPFX)、ホスホマイシン系:ホスホマイシン(FOM)、グリコペプチド系:バンコマイシン(VCM)、テイコプラニン(TEIC)及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤:STを使用した。

なお、CLSI では、メチシリン耐性菌と判定された場合、 β -ラクタム系の臨床効果は低いので、MIC 値の実測値如何にかかわらず、「耐性」と報告するとされており、また、ESBL 産生菌と判定された場合、ペニシリン系、第一～第四世代セファロスポリン系及びモノバクタム系の臨床効果は低いので、MIC 値の実測値如何にかかわらず、「耐性」と報告するとされているため、今回の研究でもこれに従った。

9.5 結果

メチシリン感受性 (MS) *S. intermedius* group (SIG) が 68 株、MRSIG が 17 株、MS コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) が 26 株、MRCNS が 3 株、MSS *S. aureus* (SA) が 8 株、MRSA が 4 株、*Enterococcus faecalis* が 18 株、*E. faecium* が 3 株、ESBL 非産生 *E. coli* が 32 株、ESBL 産生 *E. coli* が 10 株、*Proteus mirabilis* が 20 株、ESBL 非産生 *K. pneumoniae* が 5 株、ESBL 産生 *K. pneumoniae* が 1 株及び *P. aeruginosa* が 17 株分離された (表 9-1)。

MSSIG において、CEZ、CXM、IPM、MINO、ABK、VCM 及び TEIC は良好な抗菌力を示した (表 9-2)。MSSIG における耐性菌は PCG が 48 株 (71%)、EM が 22 株 (32%)、GM、LVFX、ST が 20 株 (30%)、CLDM が 16 株 (24%)、CP が 10 株 (15%) 及び FOM が 7 株 (10%) であった。MRSIG において、MINO、ABK、LZD、VCM、TEIC は良好な抗菌力を示し、とくに ABK、LZD、VCM 及び TEIC の MIC₉₀ は 2 μ g/ml 以下であった (表 9-3)。その他の抗菌薬は耐性化がみられ、MRSIG における耐性菌は IPM と EM が 17 株 (100%)、LVFX が 16 株 (94%)、CLDM と ST が 15 株 (88%)、GM が 12 株 (71%)、CP が 11 株 (65%) 及び FOM が 10 株 (59%) であった。MSCNS においては PCG と FOM 以外の抗菌薬は良好な抗菌力を示した。MRCNS において、ABK、CLDM、LZD、VCM、TEIC 及び ST では耐性株は認められなかった。MSSA において、PCG 以外の抗菌薬に対する耐性株は認められなかった。MRSA において、ABK、CP、LZD、VCM、TEIC 及び ST では耐性株は認められなかった。

E. faecalis において、IPM、LZD、VCM、TEIC 及び LVFX は良好な抗菌力を示した (表 9-4)。*E. faecalis* における耐性菌は EM と MINO が 7 株 (39%)、PCG が 5 株 (28%)、CP が 4 株 (22%) 及び LVFX が 1 株 (6%) であった。*E. faecium* において、LZD、VCM 及び TEIC では MIC は低く耐性株は認められなかったが、PCG、IPM、EM 及び LVFX ではすべてが耐性株であった。

ESBL 非産生 *E. coli* における耐性菌は ABPC が 10 株 (31%) と PIPC が 8 株 (25%)

であったが、それ以外の抗菌薬は良好な抗菌力を示した(表 9-5)。とくに MEPM の MIC₉₀は 0.25µg/ml と低く、CAZ、CTRX、CFPM、AZT、CMZ、LMOX、GM、LVFX の MIC₉₀も 1µg/ml と低かった。ESBL 産生 *E. coli* 株は、LMOX と MEPM を除く β-ラクタム系、MINO、GM、LVFX 及び ST に耐性化を示した。

P. mirabilis における耐性菌は MINO が 20 株(100%)と FOM が 7 株(35%)であったが、それ以外の抗菌薬は良好な抗菌力を示した。

ESBL 非産生 *K. pneumoniae* における耐性菌は ABPC と FOM が 5 株(100%)及び MINO と GM が 1 株(20%)であったが、それ以外の抗菌薬は良好な抗菌力を示した(表 9-6)。ESBL 産生 *K. pneumoniae* は C/AMP、CMZ、LMOX と MEPM を除く β-ラクタム系、LVFX、FOM 及び ST に耐性を示した。

P. aeruginosa における耐性菌は CTRX が 6 株(35%)、AZT が 3 株(18%)、PIPC、CFPM、CPFVX 及び LVFX が 1 株(6%)であった。

9.6 考察

人医学では抗菌薬の感受性調査が数多く実施され、その調査結果は、感染症治療における適切な抗菌薬を選択するための重要な情報として医療機関で広く活用されている[14、102]。

当院における 2002 年から 2010 年の間に分離された SIG 中の MRSIG の占める割合は 48%(161 株中 78 株)、CNS 中の MRCNS の占める割合は 37%(67 株中 25 株)及び SA 中の MRSA の占める割合は 17%(18 株中 3 株)であった[79]。2011 年分離菌では、SIG 中の MRSIG の占める割合は 20%(85 株中 17 株)、CNS 中の MRCNS の占める割合は 10%(29 株中 3 株)及び SA 中の MRSA の占める割合は 33%(12 株中 4 株)であった。また、2011 年分離菌において、MR ブドウ球菌は人の抗 MRSA 薬である ABK、LZD、VCM 及び TEIC にすべて感受性で、さらに MRSIG は MINO に、MRCNS は CLDM と ST に、MRSA は CP と ST に感受性であった。これらの薬剤感受性結果は我々の過去の報告[79]と類似していた。一方、SIG における耐性菌株は PCG が 77%、EM が 46%、LVFX と ST が 42%、GM が 38%及び CLDM が 36%であり、SIG 感染症においてこれら抗菌薬が無効な症例が増えていると考えられた。

近年、腸球菌は多剤耐性化が進んできており、とくに *E. faecium* は *E. faecalis* より多剤耐性であるため、治療が困難な耐性菌である[5]。本研究においても、腸球菌は耐性菌が多く、とくに *E. faecium* は PCG、IPM、EM 及び LVFX にすべての株が耐性で

あり、多剤耐性であった。一方、人の抗 MRSA 薬である LZD、VCM 及び TEIC にはすべての腸球菌株が感受性であった。

犬猫においても、ESBL 産生 *E. coli* の分離が報告されるようになってきている[28, 94]。本研究において、分離された *E. coli* のうち、ESBL 産生株の占める割合は 24% (42 株中 10 株) であった。ESBL 産生 *E. coli* はセファマイシン系やカルバペネム系を除き、ほとんどの β -ラクタム系薬に耐性を示す点で問題となり[81]、本研究で分離された ESBL 産生 *E. coli* も同様な薬剤感受性結果を示した。一方、ESBL は通常、クラブラン酸などの β -ラクタマーゼ阻害剤により活性が阻害されるが、本研究において C/AMP に耐性の ESBL 産生 *E. coli* が 6 株分離された。クラス C に属するセファロスポリナーゼ (AmpC) 型 β -ラクタマーゼは C/AMP とセファマイシン系に耐性であり、近年、プラスミド性の AmpC 型 β -ラクタマーゼと ESBL 同時産生菌が増加しつつあると報告されている[81]。したがって、これら C/AMP 耐性株はこのような複数酵素同時産生菌の可能性も考えられた。また、近年、*E. coli* のフルオロキノロン系への耐性化傾向が指摘されてきている[15]。さらに、医学領域ではフルオロキノロン耐性は ESBL 産生と同時にみられることが多く、ESBL 産生 *E. coli* のフルオロキノロン耐性率は約 80% と報告されている[61]。本研究においても、*E. coli* は LVFX に対して 24% (42 株中 10 株) が耐性を示し、とくに ESBL 産生 *E. coli* は 80% (10 株中 8 株) が耐性を示した。

当院における 2002 年から 2010 年の間に分離された *P. mirabilis* 19 株において、4 系統以上の抗菌薬に耐性を示した多剤耐性 *P. mirabilis* が 1 株みられた[78]。2011 年に分離された *P. mirabilis* は MINO に 100%、FOM に 35% が耐性であったが、多剤耐性 *P. mirabilis* は分離されなかった。

K. pneumoniae は通常多くの抗菌薬に感受性であるが、人では ESBL 産生菌などの多剤耐性菌の増加が問題になってきている[39]。本研究において、ESBL 産生 *K. pneumoniae* が 1 株分離され、*K. pneumoniae* のうち、ESBL 産生株の占める割合は 17% (6 株中 1 株) であった。ESBL 産生 *E. coli* の 90% の株は FOM に感受性であったが、*K. pneumoniae* のすべての株は FOM に耐性であり、ESBL 産生 *K. pneumoniae* は ESBL 産生 *E. coli* よりもさらに治療が困難になりうると考えられた。

P. aeruginosa は元来薬剤感受性が低い菌種として知られているが、アミノグリコシド系とフルオロキノロン系に感受性であることが多い[78, 97]。近年、フルオロキノロン耐性 *P. aeruginosa* の増加が報告されており [70, 97]、2002 年から 2010 年の間に当院で分離された *P. aeruginosa* もオフロキサシンに対して 26% の株が耐性であった [78]。本

研究において、CPFXとLVFX耐性株は1株(6%)のみであったが、今後、フルオロキノロン系への耐性化の動向には注意が必要であると考ええる。

今回、一診療施設での犬猫からの臨床分離菌の各種抗菌薬に対する感受性を報告した。人医療においては、全国的な臨床分離菌の分離頻度、薬剤感受性サーベイランスが定期的に報告されている(薬剤感受性サーベイランス研究会：<http://www.mic-surveillance.com/>)。小動物臨床においても、耐性菌の発生・蔓延を防ぐために各動物病院における耐性菌の出現動向と薬剤感受性に関する情報を広く収集して解析するシステムを早期に確立する必要があると考ええる。

表9-1 分離菌の動物種・材料別内訳

| | 動物種 | | 材料 | | | | | | | | | 合計 |
|--|-----|----|----|------|------|----|----|---------|-----|-------|-----|----|
| | 犬 | 猫 | 皮膚 | 皮下膿瘍 | 眼分泌物 | 耳垢 | 尿 | 膣・子宮分泌物 | 肛門囊 | 口腔分泌物 | | |
| メチシリン感受性 <i>Staphylococcus intermedius</i> group | 65 | 3 | 38 | 8 | 5 | 10 | 5 | 1 | 0 | 1 | 68 | |
| メチシリン耐性 <i>Staphylococcus intermedius</i> group | 11 | 6 | 4 | 3 | 4 | 0 | 4 | 1 | 0 | 1 | 17 | |
| メチシリン感受性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 | 16 | 10 | 14 | 1 | 2 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 26 | |
| メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| メチシリン感受性 <i>Staphylococcus aureus</i> | 3 | 5 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8 | |
| メチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i> | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 16 | 2 | 3 | 4 | 0 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 18 | |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| ESBL非産生 <i>Escherichia coli</i> | 31 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 10 | 16 | 2 | 0 | 32 | |
| ESBL産生 <i>Escherichia coli</i> | 9 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 10 | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 18 | 2 | 4 | 0 | 0 | 5 | 3 | 2 | 5 | 1 | 20 | |
| ESBL非産生 <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 5 | |
| ESBL産生 <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 15 | 2 | 3 | 0 | 2 | 4 | 4 | 1 | 0 | 3 | 17 | |
| 合計 | 196 | 36 | 81 | 21 | 14 | 31 | 43 | 24 | 11 | 6 | 232 | |

表9-2 メチシリン感受性ブドウ球菌株に対する各抗菌薬の最少発育阻止濃度(MIC)分布、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性菌の株数

| 抗菌薬 | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | 耐性菌株 (%) | | |
|--|-------------|------|------|------|-----|----|----|----|----|----|----|----|-----|------|------|----------|---------|---------|
| | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | >128 | 50% | | 90% | |
| <i>Staphylococcus intermedius</i> group (n=68) | PCG* | 19 | 1 | | 2 | 46 | | | | | | | | | | 0.5 | 0.5 | 48 (71) |
| | CEZ | | | | | | | 68 | | | | | | | | 4 | 4 | 0 (0) |
| | CXM | | | | | | 64 | 3 | 1 | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | IPM | | | | | | 68 | | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | EM | | | | 43 | 3 | | | | 22 | | | | | | 0.25 | 8 | 22 (32) |
| | MINO | | | | | 33 | 4 | 13 | 14 | 4 | | | | | | 1 | 4 | 0 (0) |
| | GM | | | | | 40 | 2 | | | 6 | 20 | | | | | 0.5 | 16 | 20 (30) |
| | ABK | | | | | | 68 | | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | CP | | | | | | | | 14 | 44 | | | 10 | | | 8 | 64 | 10 (15) |
| | CLDM | | | | 52 | | | | | 16 | | | | | | 0.25 | 8 | 16 (24) |
| | VCM | | | | | 22 | 45 | 1 | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | TEIC | | | | | 68 | | | | | | | | | | 0.5 | 0.5 | 0 (0) |
| | LVFX | | | 33 | 10 | 1 | 2 | | 2 | 20 | | | | | | 0.25 | 8 | 20 (29) |
| | FOM | | | | | | | | | 60 | 1 | | | 7 | | 8 | 128 | 7 (10) |
| ST | | | | | | | | | 46 | 2 | | | | 20 | 16 | >128 | 20 (29) | |
| コアグラージェ陰性ブドウ球菌 (n=26) | PCG | 16 | 1 | 3 | 1 | 5 | | | | | | | | | 0.03 | 0.5 | 6 (23) | |
| | CEZ | | | | | | | 26 | | | | | | | | 4 | 4 | 0 (0) |
| | CXM | | | | | | 23 | 1 | 2 | | | | | | | 1 | 2 | 0 (0) |
| | IPM | | | | | | 26 | | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | EM | | | | 22 | | | | | 4 | | | | | | 0.25 | 8 | 4 (15) |
| | MINO | | | | | 26 | | | | | | | | | | 0.5 | 0.5 | 0 (0) |
| | GM | | | | | 24 | | | 2 | | | | | | | 0.5 | 0.5 | 0 (0) |
| | ABK | | | | | | 26 | | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | CP | | | | | | | | 17 | 8 | | | 1 | | | 4 | 8 | 1 (4) |
| | CLDM | | | | 25 | | | | | 1 | | | | | | 0.25 | 0.25 | 1 (4) |
| | VCM | | | | | 8 | 16 | 2 | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | TEIC | | | | | 20 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | | 0.5 | 4 | 0 (0) |
| | LVFX | | | 10 | 3 | 3 | 2 | 4 | 4 | | | | | | | 0.25 | 4 | 0 (0) |
| | FOM | | | | | | | | | 19 | 1 | | | 6 | | 8 | 128 | 6 (23) |
| ST | | | | | | | | | 24 | 2 | | | | | 16 | 16 | 0 (0) | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (n=8) | PCG | | 2 | 2 | 1 | 3 | | | | | | | | | | | | 4 (50) |
| | CEZ | | | | | | | 8 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | CXM | | | | | | 2 | 6 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | IPM | | | | | | 8 | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | EM | | | | 8 | | | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | MINO | | | | | 8 | | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | GM | | | | | 8 | | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | ABK | | | | | | 8 | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | CP | | | | | | | | | 8 | | | | | | | | 0 (0) |
| | CLDM | | | | 8 | | | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | VCM | | | | | 1 | 7 | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | TEIC | | | | | 8 | | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | LVFX | | | 2 | 5 | | | 1 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | FOM | | | | | | | | | 8 | | | | | | | | 0 (0) |
| ST | | | | | | | | | | 8 | | | | | | | 0 (0) | |

*PCG: ベンジルペニシリン CEZ: セファゾリン CXM: セフロキシム IPM: イミペネム EM: エリスロマイシン MINO: ミノサイクリン
 GM: ゲンタマイシン ABK: アルベカシン CP: クロラムフェニコール CLDM: クリンダマイシン VCM: バンコマイシン TEIC: テイコブラニン
 LVFX: レボフロキサシン FOM: ホスホマイシン ST: スルファトキサゾール・トリメプリーム

表9-3 メチシリン耐性ブドウ球菌株に対する各抗菌薬の最少発育阻止濃度(MIC)分布、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性菌の株数

| 抗菌薬 | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | 耐性菌株 (%) | | |
|--|-------------|------|------|------|-----|----|----|---|----|----|----|----|-----|------|-----|----------|-------|----------|
| | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | >128 | 50% | | 90% | |
| <i>Staphylococcus intermedius</i> group (n=17) | IPM* | | | | | 16 | 1 | | | | | | | | | 1 | 1 | 17 (100) |
| | EM | | | | | | | | 17 | | | | | | | 8 | 8 | 17 (100) |
| | MINO | | | | 9 | 4 | 1 | 1 | 2 | | | | | | | 0.5 | 8 | 0 (0) |
| | GM | | | | 1 | | | | 4 | 12 | | | | | | 16 | 16 | 12 (71) |
| | ABK | | | | | | 17 | | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | CP | | | | | | | | | 6 | | | 11 | | | 64 | 64 | 11 (65) |
| | CLDM | | | | 1 | 1 | | | | 15 | | | | | | 8 | 8 | 15 (88) |
| | LZD | | | | | 1 | 11 | 4 | 1 | | | | | | | 1 | 2 | 0 (0) |
| | VCM | | | | | 4 | 13 | | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | TEIC | | | | | 17 | | | | | | | | | | 0.5 | 0.5 | 0 (0) |
| | LVFX | | | | | | | | 1 | 16 | | | | | | 8 | 8 | 16 (94) |
| | FOM | | | | | | | | | 7 | | | | 10 | | 128 | 128 | 10 (59) |
| ST | | | | | | | | | | 2 | | | | | 15 | >128 | >128 | 15 (88) |
| コアグラージェ陰性ブドウ球菌 (n=3) | IPM | | | | | 3 | | | | | | | | | | | | 3 (100) |
| | EM | | | | 1 | | | | 2 | | | | | | | | | 2 (67) |
| | MINO | | | | 2 | | | | | 1 | | | | | | | | 1 (33) |
| | GM | | | | 1 | | | | 1 | 1 | | | | | | | | 1 (33) |
| | ABK | | | | | | 3 | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | CP | | | | | | | | | 2 | | | 1 | | | | | 1 (33) |
| | CLDM | | | | 3 | | | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | LZD | | | | | | | 2 | 1 | | | | | | | | | 0 (0) |
| | VCM | | | | | | 2 | 1 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | TEIC | | | | | 1 | | 1 | 1 | | | | | | | | | 0 (0) |
| | LVFX | | | | 1 | | | | 1 | 1 | | | | | | | | 1 (33) |
| | FOM | | | | | | | | | | | | 1 | 2 | | | | 3 (100) |
| ST | | | | | | | | | | 2 | 1 | | | | | | 0 (0) | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (n=4) | IPM | | | | | 1 | | | | 3 | | | | | | | | 4 (100) |
| | EM | | | 1 | | | | | 3 | | | | | | | | | 3 (75) |
| | MINO | | | | 1 | | | | | 3 | | | | | | | | 3 (75) |
| | GM | | | | 2 | | | | 1 | 1 | | | | | | | | 1 (25) |
| | ABK | | | | | | 4 | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | CP | | | | | | | | 3 | 1 | | | | | | | | 0 (0) |
| | CLDM | | | 1 | | | | | | 3 | | | | | | | | 3 (75) |
| | LZD | | | | | | 2 | 2 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | VCM | | | | | | 1 | 3 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | TEIC | | | | 3 | | 1 | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | LVFX | | | | | | | | 1 | 3 | | | | | | | | 3 (75) |
| | FOM | | | | | | | | | 1 | | | | 3 | | | | 3 (75) |
| ST | | | | | | | | | | 4 | | | | | | | 0 (0) | |

*IPM: イミペネム EM: エリスロマイシン MINO: ミノサイクリン GM: ゲンタマイシン ABK: アルベカシン CP: クロラムフェニコール
 CLDM: クリンダマイシン LZD: リネゾリド VCM: バンコマイシン TEIC: テイコブラニン LVFX: レボフロキサシン FOM: ホスホマイシン
 ST: スルファメキサゾール・トリメプリム

表9-4 腸球菌株に対する各抗菌薬の最少発育阻止濃度(MIC)分布、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性菌の株数

| 抗菌薬 | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | 耐性菌株 (%) | |
|-------------------------------------|-------------|------|------|------|-----|----|----|----|---|----|----|----|-----|------|-----|----------|---------|
| | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | >128 | 50% | 90% | (%) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (n=18) | PCG* | | | | | 1 | 7 | 5 | 5 | | | | | | 4 | 8 | 5 (28) |
| | IPM | | | | | 17 | 1 | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) |
| | EM | | | 3 | 1 | 3 | 4 | | 7 | | | | | | 2 | 8 | 7 (39) |
| | MINO | | | | | 11 | | | | 7 | | | | | 0.5 | 16 | 7 (39) |
| | CP | | | | | | | 6 | 6 | 2 | 1 | 3 | | | 8 | 64 | 4 (22) |
| | LZD | | | | | 1 | 1 | 15 | 1 | | | | | | 2 | 2 | 0 (0) |
| | VCM | | | | | 2 | 14 | 2 | | | | | | | 1 | 2 | 0 (0) |
| | TEIC | | | | | 18 | | | | | | | | | 0.5 | 0.5 | 0 (0) |
| | LVFX | | | | | 6 | 6 | 5 | | 1 | | | | | 1 | 2 | 1 (6) |
| <i>Enterococcus faecium</i> (n=3) | PCG | | | | | | | | | | | | 3 | | — | — | 3 (100) |
| | IPM | | | | | | | | | 3 | | | | | — | — | 3 (100) |
| | EM | | | | | | | | 3 | | | | | | — | — | 3 (100) |
| | MINO | | | | | 1 | | | | | 2 | | | | — | — | 2 (67) |
| | CP | | | | | | | | | 1 | 2 | | | | — | — | 0 (0) |
| | LZD | | | | | | | 3 | | | | | | | — | — | 0 (0) |
| | VCM | | | | | | 1 | 2 | | | | | | | — | — | 0 (0) |
| | TEIC | | | | | 3 | | | | | | | | | — | — | 0 (0) |
| | LVFX | | | | | | | | | 3 | | | | | — | — | 3 (100) |

*PCG: ベンジルペニシリン IPM: イミペネム EM: エリスロマイシン MINO: ミノサイクリン CP: クロラムフェニコール LZD: リネゾリド
VCM: バンコマイシン TEIC: テイコブラニン LVFX: レボフロキサシン

表9-5 *Escherichia coli*と*Proteus mirabilis*株に対する各抗菌薬の最少発育阻止濃度(MIC)分布、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性菌の株数

| 抗菌薬 | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | 耐性菌株 (%) | | | |
|-----------------------------------|-------------|------|------|------|-----|---|----|----|----|----|----|----|-----|------|------|----------|----------|---------|-------|
| | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | >128 | 50% | | | 90% | |
| ESBL非産生 | ABPC* | | | | | | 12 | 4 | 6 | | 9 | | | | 1 | 4 | 32 | 10 (31) | |
| <i>Escherichia coli</i> (n=32) | PIPC | | | | | | | 23 | | 1 | | | 8 | | | 4 | 128 | 8 (25) | |
| | C/AMP | | | | | | 12 | 10 | 5 | 4 | 1 | | | | | 4 | 16 | 1 (3) | |
| | CEZ | | | | | | | 29 | 1 | 1 | 1 | | | | | 4 | 4 | 1 (3) | |
| | CTM | | | | | | | | 32 | | | | | | | 8 | 8 | 0 (0) | |
| | CAZ | | | | | | 31 | | 1 | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) | |
| | CTRX | | | | | | 32 | | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) | |
| | CFPM | | | | | | 32 | | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) | |
| | AZT | | | | | | 31 | | 1 | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) | |
| | CMZ | | | | | | 29 | 2 | | | | | 1 | | | 1 | 1 | 1 (3) | |
| | LMOX | | | | | | | | 32 | | | | | | | | 4 | 4 | 0 (0) |
| | MEPM | | | | 32 | | | | | | | | | | | 0.25 | 0.25 | 0 (0) | |
| | MINO | | | | | | 21 | 3 | 5 | 2 | 1 | | | | | 1 | 4 | 1 (3) | |
| | GM | | | | | | 30 | | | | 2 | | | | | 1 | 1 | 2 (6) | |
| | AMK | | | | | | | 28 | 4 | | | | | | | 2 | 4 | 0 (0) | |
| | LVFX | | | 28 | | | 2 | | | 2 | | | | | | 0.12 | 1 | 2 (6) | |
| FOM | | | | | | | | 1 | | 28 | 1 | | | | 2 | 16 | 16 | 2 (6) | |
| ST | | | | | | | | | | | 30 | | | | 2 | 32 | 32 | 2 (6) | |
| ESBL産生 | ABPC | | | | | | | | | | 10 | | | | 32 | 32 | 10 (100) | | |
| <i>Escherichia coli</i> (n=10) | PIPC | | | | | | | | | 1 | 2 | | 7 | | 128 | 128 | 10 (100) | | |
| | C/AMP | | | | | | | 1 | 3 | | 6 | | | | 32 | 32 | 6 (60) | | |
| | CEZ | | | | | | | | | 1 | 2 | 7 | | | 64 | 64 | 10 (100) | | |
| | CTM | | | | | | | | | 3 | 2 | 5 | | | 32 | 64 | 10 (100) | | |
| | CAZ | | | | | 1 | | 2 | | 5 | | 2 | | | 16 | 64 | 10 (100) | | |
| | CTRX | | | | | 2 | 1 | | 1 | 1 | 3 | 2 | | | 16 | 64 | 10 (100) | | |
| | CFPM | | | | | 7 | 1 | 2 | | | | | | | 1 | 4 | 10 (100) | | |
| | AZT | | | | | | 1 | 2 | 1 | 5 | 1 | | | | 16 | 16 | 10 (100) | | |
| | CMZ | | | | | 3 | | 1 | 1 | | 3 | 2 | | | 8 | 64 | 2 (20) | | |
| | LMOX | | | | | | | | 10 | | | | | | 4 | 4 | 0 (0) | | |
| | MEPM | | | | 10 | | | | | | | | | | 0.25 | 0.25 | 0 (0) | | |
| | MINO | | | | | | 2 | 3 | | 2 | 3 | | | | 2 | 16 | 3 (30) | | |
| | GM | | | | | | 5 | 1 | | | 4 | | | | 1 | 16 | 4 (40) | | |
| | AMK | | | | | | | 7 | 2 | 1 | | | | | 2 | 4 | 0 (0) | | |
| | LVFX | | | | | | 2 | | | 8 | | | | | 8 | 8 | 8 (80) | | |
| FOM | | | | | | | | | | 9 | | | | 1 | 16 | 16 | 1 (10) | | |
| ST | | | | | | | | | | | 6 | | | 4 | 32 | >128 | 4 (40) | | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | ABPC | | | | | | 19 | | | | 1 | | | | 2 | 2 | 1 (5) | | |
| (n=20) | PIPC | | | | | | | 19 | | | | | 1 | | 4 | 4 | 0 (0) | | |
| | C/AMP | | | | | | 14 | 6 | | | | | | | 2 | 4 | 0 (0) | | |
| | CEZ | | | | | | 12 | 1 | 7 | | | | | | 2 | 8 | 0 (0) | | |
| | CTM | | | | | | | | 20 | | | | | | 8 | 8 | 0 (0) | | |
| | CAZ | | | | | | 20 | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) | | |
| | CTRX | | | | | | 20 | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) | | |
| | CFPM | | | | | | 20 | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) | | |
| | AZT | | | | | | 20 | | | | | | | | 1 | 1 | 0 (0) | | |
| | CMZ | | | | | | 8 | 10 | 2 | | | | | | 2 | 4 | 0 (0) | | |
| | LMOX | | | | | | | | 20 | | | | | | 4 | 4 | 0 (0) | | |
| | MEPM | | | | 14 | 5 | | | 1 | | | | | | 0.25 | 0.5 | 0 (0) | | |
| | MINO | | | | | | | | 3 | 5 | 12 | | | | 16 | 16 | 20 (100) | | |
| | GM | | | | | | 19 | | | | 1 | | | | 1 | 1 | 1 (5) | | |
| | AMK | | | | | | | 20 | | | | | | | 2 | 2 | 0 (0) | | |
| | LVFX | | | | 20 | | | | | | | | | | 0.12 | 0.12 | 0 (0) | | |
| FOM | | | | | | | | | | 10 | 3 | 6 | | 1 | 32 | 64 | 7 (35) | | |
| ST | | | | | | | | | | | 20 | | | | 32 | 32 | 0 (0) | | |

*ABPC: アンピシリン PIPC: ピペラシリン C/AMP: クラブラン酸・アモキシシリン CEZ: セファゾリン CTM: セフォチアム CAZ: セフトラジジム
 CTRX: セフトリアキソン CFPM: セフェピム AZT: アズトレオナム CMZ: セフメタゾール LMOX: ラタモキシセフ MEPM: メロベネム
 MINO: ミノサイクリン GM: ゲンタマイシン AMK: アミカシン LVFX: レボフロキサシン FOM: ホスホマイシン
 ST: スルファメトキサゾール・トリメプリーム

表9-6 *Klebsiella pneumoniae*と*Pseudomonas aeruginosa*株に対する各抗菌薬の最少発育阻止濃度(MIC)分布、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性菌の株数

| 抗菌薬 | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | | | | | | 耐性菌株 (%) | |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------|------|------|-----|---|----|---|---|----|----|----|-----|------|------|---------|----------|---------|
| | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | >128 | 50% | 90% | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=5) | ESBL非産生 | ABPC | | | | | | | | | 2 | 3 | | | | | 5 (100) | |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=5) | PIPC | | | | | | | | 1 | 1 | 2 | 1 | | | | | 0 (0) |
| | | C/AMP | | | | | | 4 | | 1 | | | | | | | | 0 (0) |
| | | CEZ | | | | | | | 5 | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | CTM | | | | | | | | 5 | | | | | | | | 0 (0) |
| | | CAZ | | | | | | 5 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | CTRX | | | | | | 5 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | CFPM | | | | | | 5 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | AZT | | | | | | 5 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | CMZ | | | | | | 5 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | LMOX | | | | | | | | 5 | | | | | | | | 0 (0) |
| | | MEPM | | | | 5 | | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | MINO | | | | | | 2 | 1 | 1 | | 1 | | | | | | 1 (20) |
| | | GM | | | | | | 4 | | | | 1 | | | | | | 1 (20) |
| | | AMK | | | | | | | 5 | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | LVFX | | | 4 | | | | | 1 | | | | | | | | 0 (0) |
| | | FOM | | | | | | | | | | 2 | 3 | | | | | 5 (100) |
| ST | | | | | | | | | | | 5 | | | | | 0 (0) | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=1) | ESBL産生 | ABPC | | | | | | | | | 1 | | | | | | 1 (100) | |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=1) | PIPC | | | | | | | | | | | | 1 | | | | 1 (100) |
| | | C/AMP | | | | | | | | | 1 | | | | | | | 0 (0) |
| | | CEZ | | | | | | | | | | | 1 | | | | | 1 (100) |
| | | CTM | | | | | | | | | | 1 | | | | | | 1 (100) |
| | | CAZ | | | | | | | | 1 | | | | | | | | 1 (100) |
| | | CTRX | | | | | | | | | | | | 1 | | | | 1 (100) |
| | | CFPM | | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 (100) |
| | | AZT | | | | | | | | | | 1 | | | | | | 1 (0) |
| | | CMZ | | | | | | | | 1 | | | | | | | | 0 (0) |
| | | LMOX | | | | | | | | 1 | | | | | | | | 0 (0) |
| | | MEPM | | | | 1 | | | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | MINO | | | | | | | | | | 1 | | | | | | 0 (0) |
| | | GM | | | | | | 1 | | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | AMK | | | | | | | 1 | | | | | | | | | 0 (0) |
| | | LVFX | | | | | | | | | | 1 | | | | | | 1 (100) |
| | | FOM | | | | | | | | | | 1 | | | | | | 1 (100) |
| ST | | | | | | | | | | | | | 1 | | | 1 (100) | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=17) | PIPC | | | | | | | 5 | 4 | 3 | 1 | 3 | 1 | | 8 | 64 | 1 (6) | |
| | T/PIPC | | | | | | | 7 | 3 | 5 | 2 | | | | 8 | 32 | 0 (0) | |
| | CPZ | | | | | | | 7 | 2 | 3 | 5 | | | | 8 | 32 | 0 (0) | |
| | CAZ | | | | | | 4 | 8 | 5 | | | | | | 4 | 8 | 0 (0) | |
| | CTRX | | | | | | | | | 8 | 3 | 6 | | | 32 | 64 | 6 (35) | |
| | S/CPZ | | | | | | | | | 7 | 5 | 5 | | | 16 | 32 | 0 (0) | |
| | CFPM | | | | | | 2 | 7 | 4 | 2 | 1 | 1 | | | 2 | 16 | 1 (6) | |
| | AZT | | | | | | | 4 | 4 | 2 | 4 | 2 | 1 | | 8 | 32 | 3 (18) | |
| | IPM | | | | | | 11 | 6 | | | | | | | 1 | 2 | 0 (0) | |
| | MEPM | | | | 5 | 4 | 7 | 1 | | | | | | | 0.5 | 1 | 0 (0) | |
| | GM | | | | | | 6 | 4 | 2 | 5 | | | | | 2 | 8 | 0 (0) | |
| | AMK | | | | | | | 8 | 2 | 4 | 3 | | | | 4 | 16 | 0 (0) | |
| | CPFX | | | | 12 | 1 | 3 | | 1 | | | | | | 0.25 | 1 | 1 (6) | |
| | LVFX | | | | 1 | 2 | 9 | 1 | 3 | 1 | | | | | 1 | 4 | 1 (6) | |

*ABPC: アンピシリン PIPC: ピペラシリン C/AMP: クラブラン酸・アモキシシリン CEZ: セファンリン CTM: セフォチアム CAZ: セフトジジム
 CTRX: セフトリアキソン CFPM: セフェピム AZT: アズトレオナム CMZ: セフメタゾール LMOX: ラタモキセフ MEPM: メロペネム
 MINO: ミノサイクリン GM: ゲンタマイシン AMK: アミカシン LVFX: レボフロキサシン FOM: ホスホマイシン
 ST: スルファメキサゾール・トリメプリーム T/PIPC: タゾバクタム・ピペラシリン S/CPZ: セフォペラゾン・スルバクタム IPM: イミペネム
 CPFX: シプロフロキサシン

総合考察

Morrisら[55]は、米国において、犬と猫におけるMRSIG分離率(分離されたSIG株のうちMR株の占める割合)、MRCNS分離率(分離されたCNS株のうちMR株の占める割合)及びMRSA分離率(分離されたSA株のうちMR株の占める割合)はそれぞれ17.0%、40.2%及び35.1%であったと報告している。Ruscherら[72]は、ドイツにおいて、MRSIG分離率は犬で7.4%と猫23.1%で、MRSA分離率は犬で10.7%と猫で18.8%と報告している。De Luciaら[7]は、イタリアにおける犬でのMRSIG分離率は20.8%であったと報告している。当院における2002年から2010年の間のMRSIG分離率は48%、MRCNS分離率は37%及びMRSA分離率は17%であった。当院における2011年の分離菌では、MRSIG分離率は20%、MRCNS分離率は10%及びMRSA分離率は33%であった。山口県において、MRSIG分離率は47%、MRCNS分離率は34%及びMRSA分離率は38%であり、大阪において、MRSIG分離率は49%、MRCNS分離率は46%及びMRSA分離率は25%であった。さらに、当院と山口県ではMRSIGの分離数は犬と猫ともに2007年以降に増加していた。したがって、日本においても、MRブドウ球菌が多く存在することがわかり、MRブドウ球菌分離率は海外よりも高いことが示唆された。MRブドウ球菌は膿皮症のみならず、外耳炎、皮下膿瘍、膀胱炎などの各種感染症から分離されることがわかり、今後、各種感染症においてMRブドウ球菌に注意する必要があると考えられた。また、本研究において、MRブドウ球菌のすべては、人の抗MRSA薬であるABK、LZD、VCM、TEICに感受性であり、現時点ではこれら抗MRSA薬に対する耐性菌は出現していないと考えられた。さらに、MRSIGではMINOとAMK、MRCNSではMINO、AMK、CLDM及びST、MRSAではCPとSTが高い感受性を示し、これら抗菌薬がMRブドウ球菌感染症において第一選択薬になると考えられた。

腸球菌は多剤耐性化が進んできており、とくに*E. faecium*は*E. faecalis*より多剤耐性であるため、治療が困難な耐性菌である[5]。本研究においても、腸球菌は多剤耐性菌が多く、とくに*E. faecium*はペニシリン系に耐性化を示した。人において、米国ではVREの大規模な院内感染の流行に先立ってAREの発生があり、このAREの治療のためにVCMの使用が増加したためVREの出現が促進されたと報告されている[92]。本研究においても、VCM以外の通常の抗菌薬に耐性であった株も認められ、犬猫においても、VCMを使用せざるを得ない症例があると考えられる。したがって、本研究におい

てVREは認められなかったが、今後、VREの出現に気を付ける必要があると考える。

犬猫においても、多剤耐性 *E. coli* や ESBL 産生 *E. coli* が報告されるようになってきている[28, 94]。当院における2002年から2010年間に分離された *E. coli* のうち、多剤耐性株の占める割合は18%であった。当院における2011年の分離菌では、分離された *E. coli* のうち、ESBL 産生株の占める割合は24%であった。さらに ESBL 産生 *E. coli* において、プラスミド性の AmpC 型 β -ラクタマーゼのような複数酵素同時産生菌が存在する可能性も示唆された。また、近年、*E. coli* のフルオロキノロン系への耐性化傾向が指摘されてきており[15]、医学領域ではフルオロキノロン耐性は ESBL 産生と同時にみられることが多いと報告されている[61]。本研究においても、*E. coli* は LVFX に対して24%が耐性を示し、とくに ESBL 産生 *E. coli* は80%が耐性を示した。したがって、犬猫においても ESBL 産生 *E. coli* やフルオロキノロン耐性 *E. coli* などの多剤耐性 *E. coli* が増加していると考えられた。ESBL 産生 *E. coli* 株は FOM に感受性を示し、多くの ESBL 産生 *E. coli* 感染症の症例の多くが FOM の投与後に治癒したことから、治療に FOM が有効であると考えられた。

犬猫における ESBL 産生 *K. pneumoniae* の分離はこれまで Maら[47]によつてのみ報告されている。当院における2002年から2010年間に分離された *K. pneumoniae* のうち、多剤耐性株の占める割合は50%であった。また、当院における2011年の分離菌において、ESBL 産生 *K. pneumoniae* が1株分離され、分離された *K. pneumoniae* のうち、ESBL 産生株の占める割合は17%であった。*K. pneumoniae* のすべての株は FOM に耐性であり、ESBL 産生 *K. pneumoniae* 感染症は ESBL 産生 *E. coli* 感染症よりもさらに治療が困難になりうると考えられたが、ペネム系抗菌薬であるファロペネムの投与が有効である可能性が示唆された。

当院における2002年から2010年間に分離されたその他の腸内細菌科細菌において、わずかであるが、多剤耐性 *Citrobacter* spp.、多剤耐性 *Proteus mirabilis* 及び多剤耐性 *Enterobacter* spp. が認められた。ESBL 産生遺伝子は、その多くが伝達性プラスミド上に存在することが明らかになっており、腸内細菌科を中心としたグラム陰性桿菌の間で拡散・伝播している[99]。したがって、人から分離される ESBL 産生菌はおもに *E. coli* と *K. pneumoniae* の報告が中心であるが、*Serratia marcescens*、*Enterobacter cloacae*、*P. mirabilis*、*Citrobacter freundii* など多菌種に拡がってきており、重要な問題になっている[59]。ESBL 遺伝子はグラム陰性桿菌であれば菌種を越えて伝達する可能性があるため、本研究では犬猫から分離された ESBL 産生菌は *E.*

*coli*と *K. pneumoniae*のみであったが、今後、ESBL 産生菌の発生動向を監視し、菌種に限定しない対応が必要であると考えられる。

MBLはカルバペネム系薬を含むほとんどのβ-ラクタム系薬を加水分解することができる強力なβ-ラクタマーゼであると報告されている[52]が、世界中において、これまで犬猫での報告はなかった。しかしながら、本研究において、MBL産生 *A. Iwoffii* が4株分離された。MBL遺伝子もグラム陰性桿菌であれば菌種を越えて伝達する可能性があり、犬猫においてもMBL産生菌の存在に留意し、MBL産生菌の出現動向を監視していくことが必要であると考えられた。

P. aeruginosa は元来薬剤感受性が低い菌種として知られているが、アミノグリコシド系とフルオロキノロン系に感受性であることが多い[78, 97]。近年、フルオロキノロン耐性 *P. aeruginosa* の増加が報告されており [70, 97]、2002年から2010年の間に当院で分離された *P. aeruginosa* もオフロキサシンに対して26%の株が耐性であった [78]。当院における2011年の分離菌において、CPFXとLVFX耐性株は1株(6%)のみであったが、今後、フルオロキノロン系への耐性化の動向には注意が必要であると考ええる。

細菌感染症の治療には、有効である抗菌薬を選択し適切に用いる必要があり、不適切な抗菌薬の投与は耐性菌の発生・蔓延を引き起こす可能性がある。しかしながら、原因菌が分離・同定され、薬剤感受性結果が判明するまでに3-4日はかかってしまうため、この間、原因菌を推定した経験的初期治療を開始する必要がある。ヒトでは、この経験的初期治療を適切に行うため、微生物の薬剤感受性率を表すアンチバイオグラムが使用されている[49]が、獣医領域ではこれまでアンチバイオグラムはこれまで報告されていなかった。本研究から、犬の膿皮症においてGPCではDOXYが、GNRではGMとOFLXが、犬のアレルギー付随膿皮症、皮下膿瘍及び手術部位感染においてGPCではDOXYが、GNRではGMが、犬の外耳炎においてGPCではFOM、CP、DOXYが、GNRではGMが、犬の角・結膜炎においてDOXY、CP、FOMが、犬の膀胱炎においてGPCではCP、DOXY、OFLXが、GNRではGMが、犬の生殖器感染においてGPCではDOXYが、GNRではすべての抗菌薬が有効であると考えられた。また、猫の膿皮症においてGPCではCP、DOXY、OFLXが、GNRではGM、OFLXが、猫のアレルギー付随膿皮症においてGPCではDOXY、GM、OFLX CPが、GNRではGM、OFLXが、猫の皮下膿瘍においてGPCではDOXYが、GNRではGMが、猫の手術部位感染においてDOXYが、猫の角・結膜炎においてGPCではFOM、CPが、GNRではGM、OFLX、FOMが有効であると考えられた。さらに、犬において、膿皮症、アレ

アレルギー付随膿皮症、外耳炎、皮下膿瘍、手術部位感染及び角・結膜炎の最も多い原因菌は SIG であり、犬の膀胱炎と生殖器感染の最も多い原因菌は *E. coli* であった。次いで、犬の膿皮症の原因菌として CNS が多く、犬の外耳炎では *Pseudomonas spp.* が、犬の皮下膿瘍では *K. pneumoniae* が、犬の手術部位感染では *E. coli* と *Pseudomonas spp.* が、犬の膀胱炎では SIG が、犬の生殖器感染では *Streptococcus spp.* が多かった。猫の膿皮症とアレルギー付随膿皮症の原因菌は CNS が最も多く、次いで、猫の膿皮症の原因菌として *Acinetobacter spp.* と *Pseudomonas spp.* が多く、猫のアレルギー付随膿皮症の原因菌としては SA と *Pseudomonas spp.* が多かった。猫の皮下膿瘍の原因菌として SIG が最も多く、次いで、*Enterobacter spp.* と *Pseudomonas spp.* が多かった。猫の手術部位感染の原因菌は SIG が 60% を占め、残りは SA であった。猫の角・結膜炎の原因菌としては CNS と *P. multocida* が多かった。猫の膀胱炎の原因菌は *Enterococcus spp.* が多く、次いで、*K. pneumoniae* が多かった。本研究では各菌種ごとのアンチバイオグラムもそれぞれの章で作成しており、各感染症における原因菌をこれら結果から推測することで、本研究で作成したアンチバイオグラムは経験的初期治療を開始するにあたりさらに有用になると考える。

これまで伴侶動物における耐性菌出現は、公衆衛生の観点からはあまり注目されず、むしろ増加傾向にある日和見感染症の難治性要因として捉えられてきた。しかしながら、本研究において、人に感染し得る MR ブドウ球菌、ARE、ESBL 産生 *E. coli*、ESBL 産生 *K. pneumoniae*、MBL 産生 *A. Iwoffii* などが伴侶動物から分離されることがわかった。したがって、今後、これら耐性菌の飼い主への感染拡大には十分に注意が払われるべきであると考えられた。

今回、おもに一診療施設での犬猫からの臨床分離菌の耐性菌発生状況ならびに各種抗菌薬に対する感受性を報告した。人医療においては、全国的な臨床分離細菌の分離頻度、薬剤感受性サーベイランスが定期的に報告されている(薬剤感受性サーベイランス研究会:<http://www.mic-surveillance.com/>)。小動物臨床においても、耐性菌の発生・蔓延を防ぐために各動物病院における耐性菌の出現動向と薬剤感受性に関する情報を広く収集して解析するシステムを早期に確立する必要があると考え、本研究がその足がかりとなれば幸いである。

引用文献

- [1] Aires JR, Köhler T, Nikaido H, Plésiat P: Involvement of an active efflux system in the natural resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides, *Antimicrob Agents Chemother*, 43, 2624-2628 (1999)
- [2] Ardanuy C, Domenech A, Rolo D, Calatayud L, Tubau F, Ayats J, Martín R, Liñares J: Molecular characterization of macrolide - and multidrug - resistant *Streptococcus pyogenes* isolated from adult patients in Barcelona, Spain (1993-2008), *J Antimicrob Chemother*, 65, 634-643 (2010)
- [3] Ball KR, Rubin JE, Chirino - Trejo M, Dowling PM: Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002-2007, *Can Vet J*, 49, 985-990 (2008)
- [4] Cain CL, Morris DO, O'Shea K, Rankin SC: Genotypic relatedness and phenotypic characterization of *Staphylococcus schleiferi* subspecies in clinical samples from dogs, *Am J Vet Res*, 72, 96-102 (2011)
- [5] Damborg P, Sørensen AH, Guardabassi L: Monitoring of antimicrobial resistance in healthy dogs: first report of canine ampicillin - resistant *Enterococcus faecium* clonal complex 17, *Vet Microbiol*, 132, 190-196 (2008)
- [6] Damborg P, Top J, Hendrickx AP, Dawson S, Willems RJ, Guardabassi L: Dogs are a reservoir of ampicillin - resistant *Enterococcus faecium* lineages associated with human infections, *Appl Environ Microbiol*, 75, 2360-2365 (2009)
- [7] De Lucia M, Moodley A, Latronico F, Giordano A, Caldin M, Fondati A, Guardabassi L: Prevalence of canine methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary diagnostic laboratory in Italy, *Res Vet Sci*, 91, 346-348 (2011)
- [8] 遠藤史郎, 平瀉洋一: 耐性ブドウ糖非発酵菌: *A. baumannii*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, 感染症診療の基礎と臨床～耐性菌の制御に向けて～, 飯沼由嗣, 館田一博編, 第1版, 49-55, 医薬ジャーナル社, 大阪 (2010)

- [9] 江寄英剛: 家畜を介した耐性菌汚染-トリ, 臨床と微生物, 37, 649-654 (2010)
- [10] Ewers C, Grobbel M, Stamm I, Kopp PA, Diehl I, Semmler T, Fruth A, Beutlich J, Guerra B, Wieler LH, Guenther S: Emergence of human pandemic O25: H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals, J Antimicrob Chemother, 65, 651-660 (2010)
- [11] Fishbain J, Peleg AY: Treatment of *Acinetobacter* infections, Clin Infect Dis, 51, 79-84 (2010)
- [12] Francey T, Gaschen F, Nicolet J, Burnens AP: The role of *Acinetobacter baumannii* as a nosocomial pathogen for dogs and cats in an intensive care unit, J Vet Intern Med, 14, 177-183 (2000)
- [13] Frank LA, Kania SA, Kirzeder EM, Eberlein LC, Bemis DA: Risk of colonization or gene transfer to owners of dogs with meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*, Vet Dermatol, 20, 496-501 (2009)
- [14] 藤村享滋, 吉田 勇, 伊藤喜久, 橘 峰司, 賀来満夫, 金光敬二, 高橋長一郎, 塩谷讓司, 小野由可, 馬場尚志, 松尾収二, 浅利誠志, 松岡喜美子, 草野展周, 能勢資子, 犀川哲典, 平松和史, 河野 茂, 平瀉洋一, 山根誠久, 仲宇根 勇, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する2004年臨床分離好気性グラム陽性球菌及び嫌気性菌の感受性サーベイランス, 日本化学療法学会雑誌, 56, 543-561 (2008)
- [15] Gibson JS, Cobbold RN, Kyaw - Tanner MT, Heisig P, Trott DJ: Fluoroquinolone resistance mechanisms in multidrug - resistant *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections in dogs, Vet Microbiol, 146, 161-166 (2010)
- [16] Gibson JS, Cobbold RN, Trott DJ: Characterization of multidrug - resistant *Escherichia coli* isolated from extraintestinal clinical infections in animals, J Med Microbiol, 59, 592-598 (2010)
- [17] Gibson JS, Morton JM, Cobbold RN, Sidjabat HE, Filippich LJ, Trott DJ: Multidrug - resistant *Escherichia coli* and *Enterobacter* extraintestinal infection in 37 Dogs, J Vet Intern Med, 22, 844-850 (2008)
- [18] 権田秀雄, 野田康信, 大石尚史, 谷川吉政, 佐藤慎二, 池ノ内紀祐, 山下峻徳, 山口育男: 当科において *Pasteurella multocida* が喀痰から検出された症例の検

- 討, 感染症学雑誌, 75, 780-784 (2001)
- [19] Guaguère E, Prélaud P, Craig M: 細菌性皮膚疾患: 治療的側面, 犬の皮膚科学, 岩崎利郎訳, 61-68, メリアル・ジャパン株式会社, 東京 (2011)
- [20] Guardabassi L, Loeber ME, Jacobson A: Transmission of multiple antimicrobial-resistant *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners, *Vet Microbiol*, 98, 23-27 (2004)
- [21] Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH: Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria, *J Antimicrob Chemother*, 54, 321-332 (2004)
- [22] Harada K, Morimoto E, Kataoka Y, Takahashi T: Clonal spread of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates among pups in two kennels, *Acta Vet Scand*, 53: 11 (2011)
- [23] Ho PL, Chow KH, Yuen KY, Ng WS, Chau PY: Comparison of a novel, inhibitor-potentiated disc-diffusion test with other methods for the detection of extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, *J Antimicrob Chemother*, 42, 49-54 (1998)
- [24] 井田孝志: 緑膿菌におけるメタロ- β -ラクタマーゼの最近の動向, 化学療法の領域, 23, 227-234 (2007)
- [25] Ishihara K, Shimokubo N, Sakagami A, Ueno H, Muramatsu Y, Kadosawa T, Yanagisawa C, Hanaki H, Nakajima C, Suzuki Y, Tamura Y: Occurrence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in an academic veterinary hospital, *Appl Environ Microbiol*, 76, 5165-5174 (2010)
- [26] 石井良和: 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌, AmpC型 β -ラクタマーゼ産生菌, メタロ β -ラクタマーゼ産生菌, 臨床と微生物, 36, 615-622 (2009)
- [27] 石黒正路, 西原達郎, 田中里枝: 新規経口性ペネム β -ラクタム抗菌薬: ファロムの創製, 薬学雑誌, 121, 915-927 (2001)
- [28] Johnson JR, Miller S, Johnston B, Clabots C, Debroy C: Sharing of *Escherichia coli* sequence type ST131 and other multidrug-resistant and

- urovirulent *E. coli* strains among dogs and cats within a household, *J Clin Microbiol*, 47, 3721-3725 (2009)
- [29] Jones RD, Kania SA, Rohrbach BW, Frank LA, Bemis DA: Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs: 1,772 samples (2001-2005), *J Am Vet Med Assoc*, 230, 221-227 (2007)
- [30] Kania SA, Williamson NL, Frank LA, Wilkes RP, Jones RD, Bemis DA: Methicillin resistance of staphylococci isolated from the skin of dogs with pyoderma, *Am J Vet Res*, 65, 1265-1268 (2004)
- [31] 笠原 敬, 三笠桂一: ペニシリン耐性肺炎球菌, *最新医学*, 64, 387-392 (2009)
- [32] Kawakami T, Shibata S, Murayama N, Nagata M, Nishifuji K, Iwasaki T, Fukata T: Antimicrobial susceptibility and methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolated from dogs with pyoderma in Japan, *J Vet Med Sci*, 72, 1615-1619 (2010)
- [33] Kempker R, Mangalat D, Kongphet-Tran T, Eaton M: Beware of the pet dog: a case of *Staphylococcus intermedius* infection, *Am J Med Sci*, 338, 425-427 (2009)
- [34] 菊池 賢: バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE), *臨床と微生物*, 36, 597-602 (2009)
- [35] Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, Nagano N, Kato H, Shibayama K, Arakawa Y: First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility, *Antimicrob Agents Chemother*, 52, 2890-2897 (2008)
- [36] 小林寅詰, 中川直子, 卜部恵理子, 松崎 薫, 佐藤弓枝, 砂川慶介: ファロペネム及び経口抗菌薬の各種臨床分離株に対する抗菌活性の比較, *化学療法の領域*, 23, 75-88 (2007)
- [37] Kouda S, Ohara M, Onodera M, Fujiue Y, Sasaki M, Kohara T, Kashiya S, Hayashida S, Harino T, Tsuji T, Itaha H, Gotoh N, Matsubara A, Usui T, Sugai M: Increased prevalence and clonal dissemination of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with the

- bla*_{IMP-1} gene cassette in Hiroshima, J Antimicrob Chemother, 64, 46-51 (2009)
- [38] 草野展周: メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生菌, 最新医学, 64, 426-430 (2009)
- [39] Lee K, Lee MA, Lee CH, Lee J, Roh KH, Kim S, Kim JJ, Koh E, Yong D, Chong Y; KONSAR Group: Increase of ceftazidime- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae* and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: analysis of KONSAR study data from 2005 and 2007, Yonsei Med J, 51, 901-911 (2010)
- [40] Lester CH, Sandvang D, Olsen SS, Schönheyder HC, Jarløv JO, Bangsborg J, Hansen DS, Jensen TG, Frimodt-Møller N, Hammerum AM; DANRES Study Group: Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals, J Antimicrob Chemother, 62, 1203-1206 (2008)
- [41] Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L: β-lactam resistance and β-lactamases in bacteria of animal origin, Vet Microbiol, 121, 197-214 (2007)
- [42] Lin CT, Petersen-Jones SM: Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from corneal ulcers of dogs in Taiwan, J Small Anim Pract, 48, 271-274 (2007)
- [43] Lin CT, Petersen-Jones SM: Antibiotic susceptibility of bacteria isolated from cats with ulcerative keratitis in Taiwan, J Small Anim Pract, 49, 80-83 (2008)
- [44] Litster A, Thompson M, Moss S, Trott D: Feline bacterial urinary tract infections: an update on an evolving clinical problem, Vet J, 187, 18-22 (2011)
- [45] Locatelli C, Scaccabarozzi L, Pisoni G, Moroni P: CTX-M1 ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* isolated from cases of bovine mastitis, J Clin Microbiol, 48, 3822-3823 (2010)
- [46] Loeffler A, Linek M, Moodley A, Guardabassi L, Sung JM, Winkler M, Weiss R, Lloyd DH: First report of multiresistant, *mecA* - positive

- Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany, *Vet Dermatol*, 18, 412-421 (2007)
- [47] Ma J, Zeng Z, Chen Z, Xu X, Wang X, Deng Y, Lü D, Huang L, Zhang Y, Liu J, Wang M: High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr*, *aac(6')*-*Ib-cr*, and *qepA* among ceftiofur-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from companion and food-producing animals, *Antimicrob Agents Chemother*, 53, 519-524 (2009)
- [48] 松本哲哉: 世界とわが国の多剤耐性菌の現状と問題点, 化学療法の領域, 27, 28-32 (2007)
- [49] 松村康史: Antibiogram と感染初期治療～耐性菌の制御に向けて～, 感染症診療の基礎と臨床, 飯沼由嗣, 舘田一博編, 第 1 版, 160-169, 医薬ジャーナル社, 大阪 (2010)
- [50] May ER: Bacterial skin diseases: current thoughts on pathogenesis and management, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 36, 185-202 (2006)
- [51] Meyers B, Schoeman JP, Goddard A, Picard J: The bacteriology and antimicrobial susceptibility of infected and non-infected dog bite wounds: fifty cases, *Vet Microbiol*, 127, 360-368 (2008)
- [52] 三沢成毅, 小栗豊子, 中村文子, 田部陽子, 近藤成美, 三宅一徳, 三宅紀子, 猪狩 淳, 大坂顕通: 臨床材料からのメタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の検出状況と薬剤感受性, 日本化学療法学会雑誌, 55, 211-219 (2007)
- [53] 宮本 忠, 嶋田恵理子, 本田真理, 石井 遥, 後藤 慈, 鳩谷晋吾: 犬猫由来メチシリン耐性ブドウ球菌の新しい抗菌薬に対する薬剤感受性, 動物臨床医学, 19, 63-66 (2010)
- [54] 宮本 忠, 嶋田恵理子, 脇本美保, 石井 遥, 鳩谷晋吾: メチシリン耐性 *Staphylococcus intermedius* group とコアグラマーゼ陰性 *Staphylococcus* 属の急増と薬剤感受性, 動物臨床医学, 18, 101-104 (2009)
- [55] Morris DO, Rook KA, Shofer FS, Rankin SC: Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-04), *Vet Dermatol*, 17, 332-337 (2006)

- [56] 村谷哲郎: 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌, 最新医学, 64, 416-425 (2009)
- [57] 村谷哲郎: わが国の医療機関における臨床分離細菌の多剤耐性化の現状とその対応(2)北部九州地区における ESBL 産生菌等多剤耐性菌の検出動向とその要因分析, 化学療法の領域, 27, 1602-1608 (2011)
- [58] 村谷哲郎, 飯原清隆, 西村武久, 稲富久人, 藤本直浩, 小林とも子, 山田陽司, 高橋康一, 松本哲朗: 前立腺肥大症または神経因性膀胱を基礎疾患とする尿路感染症患者に対するファロペネム 1 回 300mg, 1 日 3 回, 7 日間投与とレボフロキサシン 1 回 100mg, 1 日 3 回, 7 日間投与との臨床効果に関する比較試験, 感染症学雑誌, 76, 928-938 (2002)
- [59] 長野則之, 長野由紀子: わが国の医療機関における臨床分離細菌の多剤耐性化の現状とその対応(1)多剤耐性アシネトバクターや ESBL 産生菌の検出について, 化学療法の領域, 27, 1592-1601 (2011)
- [60] 中村竜也, 小松 方: Extended spectrum β -lactamase 産生 *Escherichia coli* 及び *Klebsiella pneumoniae* の各種抗菌薬に対する薬剤感受性について, Jpn J Antibiot, 58, 1-10 (2005)
- [61] 野竹重幸, 三井真由美, 近藤寿恵, 玉井清子, 村松紘一, 柳沢英二: わが国の医療機関における臨床分離細菌の多剤耐性化の現状とその対応(3)市中病院における多剤耐性菌の現状-当センターの現状-, 化学療法の領域, 27, 1610-1629 (2011)
- [62] 大毛宏喜: 外科領域感染症における耐性菌, 最新医学, 64, 361-366 (2009)
- [63] O'Keefe A, Hutton TA, Schifferli DM, Rankin SC: First detection of CTX-M and SHV extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* urinary tract isolates from dogs and cats in the United States, Antimicrob Agents Chemother, 54, 3489-3492 (2010)
- [64] Ossiprandi MC, Bottarelli E, Cattabiani F, Bianchi E: Susceptibility to vancomycin and other antibiotics of 165 *Enterococcus* strains isolated from dogs in Italy, Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 31, 1-9 (2008)
- [65] Pedersen K, Pedersen K, Jensen H, Finster K, Jensen VF, Heuer OE: Occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from diagnostic samples from dogs, J Antimicrob Chemother, 60, 775-781 (2007)

- [66] Podschun R, Ullmann U: *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors, Clin Microbiol Rev, 11, 589-603 (1998)
- [67] Robberts FJ, Kohner PC, Patel R: Unreliable extended-spectrum β -lactamase detection in the presence of plasmid-mediated AmpC in *Escherichia coli* clinical isolates, J Clin Microbiol, 47, 358-361 (2009)
- [68] Roberts DE, McClain HM, Hansen DS, Currin P, Howerth EW: An outbreak of *Klebsiella pneumoniae* infection in dogs with severe enteritis and septicemia, J Vet Diagn Invest, 12, 168-173 (2000)
- [69] Roy J, Messier S, Labrecque O, Cox WR: Clinical and *in vitro* efficacy of amoxicillin against bacteria associated with feline skin wounds and abscesses, Can Vet J, 48, 607-611 (2007)
- [70] Rubin J, Walker RD, Blickenstaff K, Bodeis - Jones S, Zhao S: Antimicrobial resistance and genetic characterization of fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine infections, Vet Microbiol, 131, 164-172 (2008)
- [71] Ruscher C, Lübke-Becker A, Semmler T, Wleklinski CG, Paasch A, Soba A, Stamm I, Kopp P, Wieler LH, Walther B: Widespread rapid emergence of a distinct methicillin - and multidrug - resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) genetic lineage in Europe, Vet Microbiol, 144, 340-346 (2010)
- [72] Ruscher C, Lübke-Becker A, Wleklinski CG, Soba A, Wieler LH, Walther B: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae, Vet Microbiol, 136, 197-201 (2009)
- [73] San Millan A, Escudero JA, Gutierrez B, Hidalgo L, Garcia N, Llagostera M, Dominguez L, Gonzalez - Zorn B: Multiresistance in *Pasteurella multocida* is mediated by coexistence of small plasmids, Antimicrob Agents Chemother, 53, 3399-3404 (2009)

- [74] Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, Takahashi N, Kamata S, Hiramatsu K: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital, *J Clin Microbiol*, 45, 1118-1125 (2007)
- [75] Scott Weese J: Antimicrobial resistance in companion animals, *Anim Health Res Rev*, 9, 169-176 (2008)
- [76] Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, Kato H, Kai K, Arakawa Y: PCR typing of genetic determinants for metallo- β -lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron, *J Clin Microbiol*, 41, 5407-5413 (2003)
- [77] 嶋田恵理子, 宮本 忠, 網本昭輝, 福田泰史, 新田直正, 山本幾治郎, 小田さゆみ, 森重正幸, 仲澤 宏, 板本和仁, 谷 健二, 中市統三, 田浦保穂: 山口県における犬猫からのメチシリン耐性ブドウ球菌の検出状況と薬剤感受性, *日獣会誌*, 65, 283-288 (2012)
- [78] 嶋田恵理子, 宮本 忠, 嶋谷晋吾: 犬猫における臨床材料からのグラム陰性菌の検出状況と薬剤感受性, *日獣会誌*, 64, 879-884 (2011)
- [79] 嶋田恵理子, 宮本 忠, 嶋谷晋吾: 犬猫における臨床材料からのグラム陽性球菌の検出状況と薬剤感受性, *日獣会誌*, 65, 131-137 (2012)
- [80] 嶋田恵理子, 宮本 忠, 嶋谷晋吾: メタロ- β -ラクタマーゼ産生 *Acinetobacter lwoffii* が分離された犬猫の 4 例, *日獣会誌*, 65, 365-369 (2012)
- [81] 嶋田恵理子, 宮本 忠, 嶋谷晋吾: 第三世代セファロスポリン耐性大腸菌が分離された犬の 6 例, *日獣会誌*, 65, 449-453 (2012)
- [82] Shimizu A, Wakita Y, Nagase S, Okabe M, Koji T, Hayashi T, Nagase N, Sasaki A, Kawano J, Yamashita K, Takagi M: Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus intermedius* isolated from healthy and diseased dogs, *J Vet Med Sci*, 63, 357-360 (2001)
- [83] 志水太郎, 北村 大, 中前範子, 藤本卓司: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, *最新医学*, 64, 380-386 (2009)
- [84] Simjee S, White DG, McDermott PF, Wagner DD, Zervos MJ, Donabedian SM, English LL, Hayes JR, Walker RD: Characterization of Tn1546 in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from canine urinary

- tract infections: evidence of gene exchange between human and animal enterococci, *J Clin Microbiol*, 40, 4659-4665 (2002)
- [85] Sing A, Tuschak C, Hörmansdorfer S: Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* in a family and its pet cat, *N Engl J Med*, 358, 1200-1201 (2008)
- [86] Stegmann R, Burnens A, Maranta CA, Perreten V: Human infection associated with methicillin - resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71, *J Antimicrob Chemother*, 65, 2047-2048 (2010)
- [87] Strommenger B, Kehrenberg C, Kettlitz C, Cuny C, Verspohl J, Witte W, Schwarz S: Molecular characterization of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and their relationship to human isolates, *J Antimicrob Chemother*, 57, 461-465 (2006)
- [88] Sun Y, Zeng Z, Chen S, Ma J, He L, Liu Y, Deng Y, Lei T, Zhao J, Liu JH: High prevalence of *bla*_{CTX-M} extended-spectrum β -lactamase genes in *Escherichia coli* isolates from pets and emergence of CTX-M-64 in China, *Clin Microbiol Infect*, 16, 1475-1481 (2010)
- [89] 田村 豊: コンパニオンアニマルを介した耐性菌汚染-日本と世界・現状と対策, *臨床と微生物*, 37, 655-660 (2010)
- [90] 館田一博: 最近話題の耐性菌による呼吸器感染症のトピックス, *化学療法の領域*, 27, 601-793 (2011)
- [91] Timofte D, Dandrieux J, Wattret A, Fick J, Williams NJ: Detection of extended-spectrum- β -lactamase-positive *Escherichia coli* in bile isolates from two dogs with bacterial cholangiohepatitis, *J Clin Microbiol*, 49, 3411-3414 (2011)
- [92] Top J, Willems R, van der Velden S, Asbroek M, Bonten M: Emergence of clonal complex 17 *Enterococcus faecium* in the Netherlands, *J Clin Microbiol*, 46, 214-219 (2008)
- [93] von Eiff C, Peters G, Heilmann C: Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci, *Lancet Infect Dis*, 2, 677-685 (2002)
- [94] Warren AL, Townsend KM, King T, Moss S, O'Boyle D, Yates RM, Trott DJ: Multi-drug resistant *Escherichia coli* with extended-spectrum β -

- lactamase activity and fluoroquinolone resistance isolated from clinical infections in dogs, *Aust Vet J*, 79, 621-623 (2001)
- [95] 渡部理恵, 本田孝行, 蜂谷 勤, 佐野健司, 上原 剛: 信州大学医学部附属病院にて検出された *Acinetobacter* 属及び *Stenotrophomonas maltophilia* の薬剤感受性, *信州医学雑誌*, 52, 171-179 (2004)
- [96] Weese JS, van Duijkeren E: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine, *Vet Microbiol*, 140, 418-429 (2010)
- [97] Wildermuth BE, Griffin CE, Rosenkrantz WS, Boord MJ: Susceptibility of *Pseudomonas* isolates from the ears and skin of dogs to enrofloxacin, marbofloxacin, and ciprofloxacin, *J Am Anim Hosp Assoc*, 43, 337-341 (2007)
- [98] 八木哲也: 腸内細菌科, 感染症診療の基礎と臨床～耐性菌の制御に向けて～飯沼由嗣, 舘田一博編, 第1版, 324-327, 医薬ジャーナル社, 大阪 (2010)
- [99] 矢野寿一: わが国の大学(教育)病院における感染症への対応(1)ESBL を中心に, *化学療法の領域*, 27, 1633-1638 (2011)
- [100] Yoo JH, Yoon JW, Lee SY, Park HM: High prevalence of fluoroquinolone - and methicillin - resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine pyoderma and otitis externa in veterinary teaching hospital, *J Microbiol Biotechnol*, 20, 798-802 (2010)
- [101] Yoon JW, Lee KJ, Lee SY, Chae MJ, Park JK, Yoo JH, Park HM: Antibiotic resistance profiles of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine patients in Korea, *J Microbiol Biotechnol*, 20, 1764-1768 (2010)
- [102] 吉田 勇, 藤村享滋, 伊藤喜久, 橘 峰司, 賀来満夫, 金光敬二, 高橋長一郎, 塩谷讓司, 小野由可, 馬場尚志, 松尾収二, 浅利誠志, 松岡喜美子, 草野展周, 能勢資子, 犀川哲典, 平松和史, 河野 茂, 平潟洋一, 山根誠久, 仲宇根 勇, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する2004年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス, *日本化学療法学会雑誌*, 56, 562-579 (2008)
- [103] Youn JH, Hwang SY, Kim SH, Koo HC, Shin S, Lim SK, Park YH: *mecA* gene transferrability and antibiogram of zoonotic *Staphylococcus*

intermedius from animals, staff and the environment in animal hospitals in Korea, J Microbiol Biotechnol, 20, 425-432 (2010)

- [104] Zamankhan Malayeri H, Jamshidi S, Zahraei Salehi T: Identification and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria causing otitis externa in dogs, Vet Res Commun, 34, 435-444 (2010)

謝辞

本研究を遂行するにあたり、このような機会を与えて頂き、終始ご懇篤なご指導とご助言を賜りました、みやもと動物病院、宮本 忠博士に深く感謝の意を捧げます。本論文の作成にあたって、ご指導を賜りました、山口大学共同獣医学部、獣医臨床学講座、田浦保穂教授、中市統三教授、水野拓也教授、山口大学大学院、連合獣医学研究科、度会雅久教授、鳥取大学農学部獣医学科、獣医外科学、南 三郎教授に深く感謝致します。本研究の遂行にあたり、ご助言を賜りました、日本医学臨床検査研究所、古川 弘先生に深謝致します。また、貴重なデータをご提供頂きました、山口大学共同獣医学部、獣医臨床学講座、板本和仁教授、谷 健二準教授、仲澤 宏助教、大阪府立大学大学院、生命環境科学研究科、鳩谷晋吾助教、アミカペットクリニック、網本昭輝博士、福田犬猫病院、福田泰史先生、山本動物病院、山本幾治郎先生、ファミリー動物病院、新田直正先生、グリーン動物病院、森重正幸先生、はるる動物病院、小田さゆみ先生に深謝致します。最後になりましたが、本研究の遂行にご協力頂き、日々支えて頂いたみやもと動物病院の皆様に深謝致します。