

## —動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XII)—

動物用抗菌剤の各論 (その1)  
ペニシリン系抗生物質小澤真名緒<sup>†</sup> (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部安全性検査第一領域  
主任研究官)

## 1 はじめに

2015年に、世界保健機関(WHO)の総会では薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プランが採択され、それに対応してわが国でも2016年に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランが策定された([http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/yakuzai\\_honbun.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/yakuzai_honbun.pdf))。これらのアクションプランの背景には、今後何も対策を取らなかった場合に、抗菌性物質が効かない薬剤耐性感染症が世界的に拡大するという人医療及び獣医療上の危機感がある。動物で使用される治療用の抗菌剤の多くは、人の治療で使用される抗菌剤と同じまたは同系統のものであることから、動物での使用による耐性菌の出現が、人医療に与える影響が懸念されており、今後動物においてもいっそうの慎重使用の推進が必要となっている。

慎重するには抗菌性物質の基本的な性質の理解が基礎となることから、これから動物用抗菌剤の各論として、それぞれの抗菌剤について複数回にわたって紹介したい。本稿では、最も歴史のある抗生物質であるペニシリン系抗生物質について紹介する。

## 2 ペニシリン系抗生物質とは

1928年に、アレクサンダー・フレミングがブドウ球菌を培養中に、そこに落ちたカビの胞子から発育したカビの周囲のブドウ球菌が溶解していることから、このカビが細菌の発育を阻止する物質を産生していることに気づいた。この物質は1929年に、アオカビの属名である *Penicillium* にちなんでペニシリン (penicillin) と名付けられた。1940年にはフローレイとチェインがペニシリンの抽出に成功し、1943年には大量生産が可能となった。その後、ペニシリンは急速に普及し、感染症の

治療に大きな効果をあげたが、グラム陽性菌には優れた効果を発揮する反面、グラム陰性桿菌には殺菌力がないという欠点があった。また、ペニシリンを分解するペニシリナーゼを産生する耐性菌の出現から、新たなペニシリンの開発が進められ、1960年代にはグラム陰性桿菌にも効果を示す、アンピシリン等の合成ペニシリンが登場した。また、同じく1960年代には、クロキサシリンやジクロキサシリン等の、ペニシリナーゼに抵抗性を示すペニシリンも登場した。これ以降もさまざまなペニシリン系抗生物質が開発されている。ペニシリン系及びセファロsporin系の抗生物質は、共通して $\beta$ -ラクタム環を持っており、理化学的及び生物学的性状に共通点が多いことから、一括して $\beta$ -ラクタム系抗生物質と呼ばれている。

ペニシリン系抗生物質は細菌に対して、細胞壁の合成阻害により殺菌的に作用する。天然ペニシリンであるベンジルペニシリンの抗菌スペクトルは、グラム陽性菌の多くと、ナイセリア等のグラム陰性球菌である。その後登場したアンピシリン、アモキシシリン等は広域ペニシリンとも呼ばれ、その抗菌スペクトルはグラム陽性菌、グラム陰性球菌だけでなく、インフルエンザ菌、大腸菌等、一部のグラム陰性桿菌にまで及ぶ。マイコプラズマは細胞壁を持たないため、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質は抗菌作用を示さない。ペニシリン系抗生物質は時間依存型の抗生物質であるので、最小発育阻止濃度(MIC)を上回る血中濃度を長時間維持するために、1日の投与量は変えずに、1回ではなく分割して投与したほうが高い効果が期待できる。ペニシリン系抗生物質のおもな副作用として、アナフィラキシーショックがある。野外で、ベンジルペニシリンまたはアンピシリン注射剤による牛、豚、馬のアナフィラキシーショックが多く報告されている。

<sup>†</sup> 連絡責任者：小澤真名緒 (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部安全性検査第一領域)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1 ☎042-321-1841 FAX 042-321-1769  
E-mail: manao\_ozawa500@maff.go.jp

### 3 人医療におけるペニシリン系抗生物質

人医療において、ペニシリン系抗生物質は経口剤及び注射剤として用いられている。また、動物用医薬品としては承認されていない、ペニシリン系抗生物質とクラブラン酸等の $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の配合剤も用いられている。食品安全委員会の「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」([https://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin\\_rank\\_20140331.pdf](https://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin_rank_20140331.pdf))では、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤との配合剤を含んだペニシリン系抗生物質は、ランクⅡ（高度に重要）とされている。

### 4 動物用ペニシリン系抗生物質

動物用医薬品として承認されている主要なペニシリン系抗生物質を表1に示した。この中で原末換算の販売量が多いのは、天然ペニシリンではベンジルペニシリンプロカインで年間16,000kg程度、ペニシリナーゼ抵抗性ペニシリンではクロキサシリン及びジクロキサシリンで合計年間300kg程度、広域ペニシリンではアンピシリンとアモキシシリンで、それぞれ年間30,000kg程度である[1]。

#### (1) ベンジルペニシリン

ベンジルペニシリンプロカインが最も使用されており、動物用医薬品として飼料添加剤、経口投与剤、筋肉内注射剤、静脈内注射剤、子宮内投与剤、乳房注入剤がある。大部分が硫酸ジヒドロストレプトマイシンとの配合剤で、その他、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシンとの配合剤が承認されている。硫酸ジヒドロストレプトマイシンとの配合剤の注射剤は「マイシリン」として広く用いられているが、そのおもな効能は、牛の肺炎及び乳房炎、馬の細菌性関節炎、豚の肺炎及び豚丹毒、犬の術後感染症の予防等である。硫酸ストレプトマイシンとの配合剤は飼料添加で用いられ、その効能は豚の細菌性下痢症と鶏（産卵鶏を除く）のブドウ球菌症である。

#### (2) クロキサシリン及びジクロキサシリン

おもに泌乳期及び乾乳期の乳房注入剤として使用されている。クロキサシリンはアンピシリンとの配合剤が静脈内注射で用いられ、その効能は牛の肺炎、急性乳房炎、産褥熱となっている。クロキサシリン及びジクロキサシリンは化学的に安定しており、ペニシリナーゼによっても分解されにくくなっている。したがって、多くのペニシリン耐性菌にも有効である。

#### (3) アンピシリン

おもに豚及び鶏に使用され、飼料添加剤、強制経口投与剤、筋肉内注射剤、皮下注射剤、静脈内注射剤、子宮内投与剤がある。おもな適応症は、牛・豚の肺炎及び細菌性下痢症、牛の乳房炎、豚丹毒、鶏のブドウ球菌症等である。アンピシリンは、産卵鶏に使用できる数少ない抗生物質の一つである。また、アンピシリンはスズキ目魚類の類結節症の治療にも用いられる。

#### (4) アモキシシリン

おもに豚及び肉用鶏に使用され、飼料添加剤、飲水添加剤、強制経口投与剤、筋肉内注射剤がある。おもな適応症は牛・豚の肺炎及び大腸菌による下痢症、鶏の大腸菌症等である。アモキシシリンは、犬・猫の細菌性皮膚感染症の治療にも用いられる。アモキシシリンは経口投与により吸収されやすく、アンピシリンよりも高い血中濃度が得られるのが特徴である。

### 5 ペニシリン系抗生物質に対する耐性機構

ペニシリン系抗生物質に対する耐性機構としては、ペニシリナーゼ等の $\beta$ -ラクタマーゼによる薬剤の不活化、薬剤の標的となる細胞壁のペニシリン結合タンパク(PBP)の変異による薬剤の親和性の低下、薬剤の透過性の低下がある。

$\beta$ -ラクタマーゼは、ペニシリンを含む $\beta$ -ラクタム系抗生物質の $\beta$ -ラクタム環のペプチド結合を加水分解することによって不活化する。 $\beta$ -ラクタマーゼはA～Dの4つのクラスに分類されるが、ペニシリン系抗生物質はこの4種類の $\beta$ -ラクタマーゼの作用を受け不活化される。クラスAの $\beta$ -ラクタマーゼはペニシリナーゼ型と呼ばれ、本来ペニシリンしか分解できなかったが、遺伝子の突然変異により第1世代～第4世代のセファロスポリンまで分解できるようになった $\beta$ -ラクタマーゼは基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ(ESBL)と呼ばれている。このESBLを産生する菌は、ほとんどのペニシリン系及びセファロスポリン系抗生物質に耐性を示すため、特に人医療で臨床及び感染対策上大きな問題となっている。

通常、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質はPBPと強い親和性を示し、PBPと結合することによって細胞壁合成を阻害する。しかし、PBPが変異すると $\beta$ -ラクタム系抗生物質が結合できなくなり、菌は耐性となる。人医療での院内感染起因菌等として重要なメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質と親和性の低いPBP<sup>2'</sup>を保有しているため、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質に耐性を示す。

表1 国内で承認のある主要なペニシリン系抗生物質製剤

主成分	投与経路	対象動物						適応症	
		牛	馬	豚	鶏	犬	猫		スズキ目魚類
ベンジルペニシリンプロカイン	注射	○	—	○	—	—	—	—	牛：肺炎，気腫疽，放線菌症，乳房炎，術後感染症の予防 豚：肺炎，豚丹毒，創傷感染
	注射	○	○	○	—	—	—	—	牛：肺炎，気腫疽，放線菌症，乳房炎，術後感染症の予防 馬：腺疫，精のう炎，骨膜骨髓炎 豚：肺炎，豚丹毒，創傷感染
ベンジルペニシリンプロカイン (硫酸カナマイシンとの配合剤)	経口	—	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	豚：細菌性下痢症 鶏（産卵鶏を除く.）：ブドウ球菌症
	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	—	牛：泌乳期の乳房炎
ベンジルペニシリンプロカイン (硫酸ジヒドロストレプトマイシンとの配合剤)	注射	○	○	○	—	○	—	—	牛：乳房炎，術後感染症の予防，肺炎，気管支炎，放線菌症，細菌性関節炎 馬：細菌性関節炎 豚：肺炎，豚丹毒 犬：術後感染症の予防
	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	—	牛：泌乳期または乾乳期の乳房炎
		○	—	—	—	—	—	—	牛：子宮内膜炎
ベンジルペニシリンプロカイン (硫酸ストレプトマイシンとの配合剤)	経口	—	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	豚：細菌性下痢症 鶏（産卵鶏を除く.）：ブドウ球菌症
ベンジルペニシリンプロカイン (硫酸フラジオマイシンとの配合剤)	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	—	牛：泌乳期の乳房炎
ベンジルペニシリンカリウム	注射	○	—	—	—	—	—	—	牛：乳房炎，肺炎，産褥熱
アモキシシリン	経口	—	—	—	—	○	○	—	犬：細菌性皮膚感染症 猫：細菌性皮膚感染症
		○	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	牛（生後5月を超えるものを除く.）：肺炎，大腸菌による下痢症 豚：肺炎，大腸菌による下痢症 鶏（産卵鶏を除く.）：大腸菌症
	注射	○ (搾乳牛を除く.)	—	○	—	—	—	—	牛（搾乳牛を除く.）：パスツレラ肺炎 豚：胸膜肺炎
アンピシリン	経口	○	—	○	○	—	—	—	牛（生後6月を超えるものを除く.）：細菌性下痢症 豚：細菌性下痢症 鶏：ブドウ球菌症，壊死性腸炎，大腸菌症
		—	—	—	—	—	—	○	スズキ目魚類：類結節症
	注射	—	—	○	—	—	—	—	豚：肺炎，気管支炎，細菌性下痢症，産褥熱，豚丹毒
		○	—	○	—	—	—	—	牛：肺炎，気管支炎，細菌性下痢症，乳房炎 豚：肺炎，気管支炎，細菌性下痢症，産褥熱，豚丹毒
注入・挿入	○	—	—	—	—	—	—	牛：子宮内膜炎	
アンピシリンナトリウム	注射	○	—	—	—	—	—	—	静脈内注射：牛：肺炎，乳房炎，産褥熱 筋肉内注射：牛：パスツレラ性肺炎
		—	—	—	—	○	—	—	犬：細菌性皮膚感染症
アンピシリンナトリウムとクロキサシリンナトリウムの配合剤	注射	○	—	—	—	—	—	—	牛：肺炎，急性の乳房炎，産褥熱
ジクロキサシリンナトリウム	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	—	牛：泌乳期または乾乳期の乳房炎
メシリナム	注射	○	—	○	—	—	—	—	牛：細菌性下痢症，肺炎 豚：細菌性下痢症，肺炎
ナフシリンナトリウム	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	—	牛：乾乳期の乳房炎

表2 国内の健康家畜由来細菌に対するアンピシリンの耐性率 (%)

	大腸菌	腸球菌	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter coli</i>
牛	4.2	0	4.4	—
豚	30.8	0	—	7.9
肉用鶏	41.8	0	26.5	—
採卵鶏	19.8	0	41.9	—

—：分離されなかった，または分離株数が少なかったため記載せず。

表3 国内の病畜由来細菌に対するアンピシリンの耐性率 (%)

	大腸菌	サルモネラ	黄色ブドウ球菌	マンヘミア
牛	63.8	56.6	21.3	22.6
豚	57.4	46.9	—	—
鶏	60.4	14.3	—	—

—：分離されなかった，または分離株数が少なかったため記載せず。

## 6 動物における感受性調査

わが国の動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) における，全国の家畜保健衛生所によって農場で分離された健康家畜由来細菌及び病畜由来細菌に対するアンピシリンの耐性率は表2及び表3のとおりである (2015年分離株) [2]。また，2013年に病豚から分離された豚丹毒菌 (47株) 及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ (72株) はアンピシリンに高い感受性を示し，耐性率はそれぞれ0%及び1.4%であった [3]。JVARMの調査において，肉用鶏からESBL産生大腸菌が，豚からMRSAが分離されたという報告がある [4, 5]。

## 7 おわりに

ペニシリン系抗生物質は最も歴史のある抗生物質であり，動物においても古くから使われてきている。それにもかかわらず，いまだに豚丹毒の治療の第一次選択薬であり，また，乳房注入剤としてもセファロスポリン系に次いで多く使われている重要な抗菌剤である。

今後も耐性菌の出現を抑え，抗菌性物質の有効性を長期にわたって確保するために，抗菌剤の使用に当たってはそれぞれの特性に応じて適切な薬剤を選択し，十分な量を投薬することが必要となる。本稿がその際の一助となれば幸いである。

## 参 考 文 献

- [1] 農林水産省動物医薬品検査所：平成27年動物用医薬品，医薬部外品及び医療機器販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量，農林水産省動物医薬品検査所HP，(オンライン)，([http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-koukinzai\\_re.pdf](http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-koukinzai_re.pdf))
- [2] 農林水産省動物医薬品検査所：平成27年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果，農林水産省動物医薬品検査所HP，(オンライン)，(<http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/h27cyousakekkagaiyou.pdf>)
- [3] 農林水産省動物医薬品検査所：平成25年度動物用医薬品の事故防止・被害対応業務における病性鑑定由来細菌の性状調査成績概要，農林水産省動物医薬品検査所HP，(オンライン)，([http://www.maff.go.jp/nval/tyosa\\_kenkyu/yagai/pdf/h25yagai1\\_20160314.pdf](http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/yagai/pdf/h25yagai1_20160314.pdf))
- [4] Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, Tamura Y, Takahashi T, Yamaguchi K: Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: Report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program, *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 3533-3537 (2005)
- [5] Baba K, Ishihara K, Ozawa M, Tamura Y, Asai T: Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swine in Japan, *Int J Antimicrob Agents*, 36, 352-354 (2010)