

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XIII)—

動物用抗菌剤の各論 (その2)

セファロスポリン系抗生物質

白川崇大[†] (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)

1 セファロスポリン系抗生物質とは

ペニシリンの発見から約20年後の1945年に、イタリア人のジュゼッペ・プロッツがサルジニア島の下水の中からカビの一種である *Cephalosporium acremonium* を分離した。その後、1953年に本菌の培養産物中からセファロスポリン系抗生物質の原型となるセファロスポリンCが発見された [1]。

セファロスポリンCは、毒性も少ないほか、グラム陽性菌に対する抗菌力が強く、ペニシリン耐性の要因であるペニシリナーゼに不活化されない特徴を持っていることがわかった [1]。

その後、多くのグラム陰性菌に対して効果を発揮させるために抗菌スペクトルが拡大され、さまざまなセファロスポリン系抗生物質が開発された。現在では、セファロスポリン系抗生物質は、第一世代、第二世代、第三世代及び第四世代に分類されている。一般的に、世代が上がるにつれて、グラム陽性菌に対する作用が弱くなる一方、グラム陰性菌に対する抗菌スペクトルが広がっている。ただし、第四世代はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く抗菌活性を示す。

セファロスポリン系抗生物質はペニシリン系抗生物質と同様に、 β -ラクタム環を保有しているため、 β -ラクタム系抗生物質と呼ばれており、細菌の細胞壁合成を阻害することにより、殺菌的な抗菌作用を示す。

2 セファロスポリン系抗生物質の種類とその特徴

(1) 第一世代セファロスポリン

グラム陽性菌及び一部のグラム陰性菌 (大腸菌, クレブシエラ, プロテウス等) に抗菌力を示すが, シュードモナス属, セラチア属, ヘモフィルス属, シトロバクター属, エンテロバクター属, インドール陽性プロテウス属等には無効である。また, β -ラクタマーゼに分解

されやすい特徴を持つ。代表的なものとして, セファゾリンやセファレキシンがある。

(2) 第二世代セファロスポリン

第二世代は, 第一世代に比べてグラム陰性菌 (インフルエンザ菌等) に対する抗菌力は増大しているが, グラム陽性菌に対しての抗菌力は低下している。また, シュードモナス属に対する抗菌力は弱い。代表的なものとして, セフロキシムがある。

(3) 第三世代セファロスポリン

第三世代は, 第一世代や第二世代に比べて抗菌スペクトルが広がっており, グラム陰性菌 (マンヘミア・ヘモリテカ, パスツレラ・マルトシダ等) に対しても抗菌力が増しているが, グラム陽性菌に対する抗菌力は減少している。代表的なものとして, セフポドキシムやセフトオフルがある。

(4) 第四世代セファロスポリン

第四世代は, 第三世代に比べてグラム陽性菌に対する抗菌力を増強したものである。グラム陰性菌についてはシュードモナス属, セラチア属, シトロバクター属, エンテロバクター属, プロテウス属等にも有効である。代表的なものとして, 人体薬のセフェピムやセフピロムがある。

3 人医療におけるセファロスポリン系抗生物質

セファロスポリン系抗生物質は, 人医療において非常によく使用されている抗菌薬の一つであり, 経口剤, 注射剤, 坐剤, 点眼剤, 点耳剤として用いられている。ヒト用医薬品として承認されているセファロスポリン系抗生物質は, セファレキシン, セフォチアム, セフォタキシムナトリウム, セフトリアキソンナトリウム, セフタ

[†] 連絡責任者: 白川崇大 (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: takahiro_shirakaw140@maff.go.jp

表1 国内で製造販売承認のある主要なセファロスポ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	
セファゾリン	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	牛：泌乳期または乾乳期の乳房炎
セファゾリンナトリウム	注射	○	—	—	—	—	—	牛：細菌性肺炎，細菌性下痢症，乳房炎，産褥熱
セファピリンナトリウム	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	牛：泌乳期の乳房炎
セファピリンベンザチン	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	牛：乾乳期の乳房炎
セファロニウム	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	牛：乾乳期の乳房炎
セファレキシン	経口	—	—	—	—	○	—	犬：細菌性皮膚感染症
セフロキシムナトリウム	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	牛：泌乳期乳房炎
セフォベシンナトリウム	注射	—	—	—	—	○	○	犬：細菌性皮膚感染症，細菌性尿路感染症，菌周病 猫：細菌性皮膚感染症
セフチオフル	注射	○	—	○	—	—	—	牛：細菌性肺炎 豚：細菌性肺炎
セフチオフルナトリウム	注射	○	—	○	—	—	—	牛：肺炎，趾間フレグモーネ，産褥熱 豚：胸膜肺炎
セフチオフル塩酸塩	注射	○	—	○	—	—	—	牛：細菌性肺炎 豚：細菌性肺炎
セフボドキシムプロキセチル	経口	—	—	—	—	○	—	犬：細菌性皮膚感染症
セフキノム硫酸塩	注射	○	—	—	—	—	—	牛：肺炎

ジジム，セフェピム，セフピロム等がある。WHO の人医療における極めて重要な抗菌剤リスト (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf?ua=1>) では，第一世代及び第二世代は「高度に重要」，第三世代及び第四世代は第一世代及び第二世代よりも重要度が高い「極めて重要」とされている。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ランク付けについて」(https://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin_rank_20140331.pdf) では，第一世代はランクⅢ（重要），第二世代はランクⅡ（高度に重要），第三世代及び第四世代はランクⅠ（極めて高度に重要）とされている。

4 動物用セファロスポリン系抗生物質

動物用医薬品として承認されているセファロスポリン系抗生物質を表1に示した。第一世代ではセファゾリン，セファゾリンナトリウム，セファピリンナトリウム，セファピリンベンザチン，セファロニウム，セファレキシン，第二世代ではセフロキシムナトリウム，第三世代以降ではセフォベシンナトリウム，セフチオフル，セフチオフルナトリウム，セフチオフル塩酸塩，セフボドキシムプロキセチル及びセフキノム硫酸塩が承認されている。平成27年度において，セファロスポリン系抗生物質の原末換算の販売量は，年間5894.9kg（動物用抗菌性物質製剤全体の約0.75%）である。その中で原末換算の販売量が最も多いセファロスポリン系抗生物質は，

第一世代のセファレキシンで年間約2,460kgである。次に多いのが第一世代のセファゾリン（セファゾリンナトリウムを含む）で年間約2,252kgである [2]。この2成分でセファロスポリン系抗生物質の約79.9%を占める。動物用医薬品として承認されているセファロスポリン系抗生物質のうち代表的なものについて以下に記す。

(1) セファゾリン

セファゾリンは，泌乳期や乾乳期の牛の乳房炎治療に乳房注入剤として用いられ，ブドウ球菌，レンサ球菌，コリネバクテリウム，大腸菌，クレブシエラに有効である。セファゾリンナトリウムは，牛の細菌性肺炎，細菌性下痢，乳房炎及び産褥熱の治療に注射剤として用いられ，ブドウ球菌，連鎖球菌，パストレラ，大腸菌，サルモネラ，クレブシエラに有効である。

(2) セファロニウム

セファロニウムは，乾乳期の牛の乳房炎治療に乳房注入剤として用いられ，ブドウ球菌，レンサ球菌，コリネバクテリウム，大腸菌，クレブシエラに有効である。

(3) セファレキシン

セファレキシンは，セファロスポリン系抗生物質の中で販売量が最も多い抗生物質であり，食用動物では承認されていない。犬の細菌性皮膚感染症の治療に経口剤（錠剤）として用いられ，ブドウ球菌に有効である。

表2 国内の健康家畜由来大腸菌のセフトキシム（第三世代）に対する耐性率（%）

	2011	2012	2013	2014	2015
牛	0.4	2.0	0	1.1	0
豚	1.4	2.8	0.8	0	0
ブロイラー	18.6	8.8	4.6	3.3	2.7
採卵鶏	0	3.6	2.9	0	0

表3 国内の病畜由来大腸菌のセフトキシム（第三世代）に対する耐性率（%）

	2011	2012	2013	2014	2015
牛	—	—	10.5	6.7	8.5
豚	—	—	2.5	0	3.7
鶏	—	31.7	—	—	10.4

—：実施していないもの

(4) セフトチオフル

セフトチオフル、セフトチオフルナトリウム及びセフトチオフル塩酸塩が牛及び豚の細菌性肺炎の治療等に注射剤として用いられ、パストツレラ・マルトシダやマンヘミア・ヘモリティカ等の肺炎を引き起こす細菌に対して有効である。

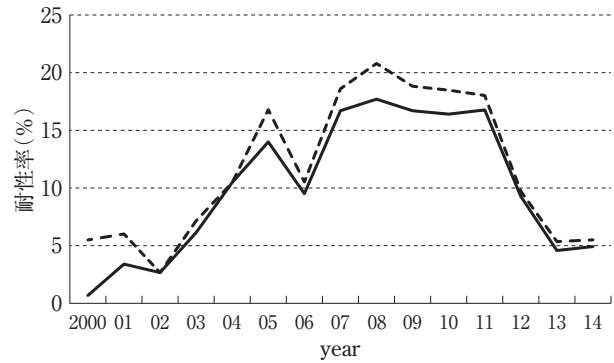
(5) セフトドキシム

セフトドキシムプロキセチルが犬の細菌性皮膚感染症の治療に経口剤として用いられており、ブドウ球菌、大腸菌、レンサ球菌、プロテウス属に対して有効である。

5 セファロスポリン系抗生物質に対する耐性機構

セファロスポリン系抗生物質に対する耐性機構としては、①β-ラクタマーゼによる薬剤の不活化、②外膜に存在するポーリン孔の変化または消失による薬剤の透過性の低下、③排出ポンプによる薬剤の排出がある。

3つの機構のうち人医療及び獣医療で特に問題となっているのが①β-ラクタマーゼによる薬剤の不活化である。β-ラクタマーゼは、セファロスポリン系抗生物質を含むβ-ラクタム系抗生物質のβ-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。β-ラクタマーゼはアミノ酸配列をもとにした Ambler の分類により A から D までの4つのクラスに分類される。クラス A, C, D に属するβ-ラクタマーゼは活性中心にセリン残基を有していることからセリン型β-ラクタマーゼ、クラス B に属するβ-ラクタマーゼは1分子あるいは2分子の亜鉛イオンを有することからメタルβ-ラクタマーゼと呼ばれている。代表的な耐性遺伝子型として、クラス A には TEM 型, SHV 型, CTX-M 型, KPC 型, クラス B には NDM 型, IMP 型, VIM 型, クラス C には CMY 型, AmpC 型, クラス D には OXA 型がある [3]。



--- セファゾリン 2000～2009：セフトチオフル
 — セフトキシム 2010～2013：セフトキシム

図 2000～2014年のJVARMにおける健康家畜ブロイラー由来大腸菌のセファロスポリン耐性率

セファロスポリン系抗生物質は、クラス A から C のβ-ラクタマーゼの作用を受けて不活化される。ただし、第四世代はクラス C のβ-ラクタマーゼによる分解を受けない。

クラス A に分類される TEM 型及び SHV 型には、ペニシリンのみを分解するペニシリナーゼ、ペニシリン及びセファロスポリンを分解するセファロスポリナーゼがある。前者には TEM-1 や SHV-1 があるが、これらの遺伝子に数カ所の変異が起こり、元々ペニシリンしか分解できなかったのが、セファロスポリン系抗生物質まで分解できるようになったβ-ラクタマーゼのことを基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (Extended Spectrum β-Lactamase: ESBL) と呼ぶ。クラス A に属する TEM 型 ESBL, SHV 型 ESBL 及び CTX-M 型 ESBL は第一世代から第四世代のセファロスポリンを分解する。セファロスポリン系抗生物質の使用頻度が高い人医療では、特に CTX-M 型が流行しており [4, 5]、重要な問題となっている。一方、家畜分野では、ESBL 産生菌の分離も数多く報告されているが [6]、家畜から分離されるセファロスポリン耐性菌が産生するβ-ラクタマーゼは、クラス C に属する CMY-2 が優勢である [7-9]。β-ラクタマーゼ遺伝子には染色体性とプラスミド性があるが、特に問題とされているβ-ラクタマーゼ遺伝子は後者である。CTX-M 型及び CMY-2 型は伝達性のあるプラスミド上に存在することが知られており [10, 11]、動物とヒトとの間で伝播することが懸念されている。

6 家畜分野におけるセファロスポリン耐性状況

わが国の動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) において、全国の農場より得られたサンプルから分離した健康家畜由来大腸菌及び病畜由来大腸菌の第三世代セファロスポリンに対する耐性率を表2及び表3に示した

(2011～2015年分離株). 牛, 豚及び採卵鶏における第三世代セファロスポリン耐性率は低率に維持されている. しかし, 図に示すようにブロイラー由来大腸菌におけるセファロスポリン耐性率が2002年以降急激に増加した [12]. 鶏ではセファロスポリン系抗生物質は承認されていないにも関わらず, 家畜の中で最も高率にセファロスポリン耐性が認められている. これは, 孵卵場にてヒナの大腸菌症の予防等のために, ワクチン接種時に第三世代セファロスポリン系抗生物質であるセフチオフルを混合して卵内接種していたことに起因していたと考えられる [6, 13]. そこで, 2012年3月に国内の養鶏団体が, セフチオフルの適応外使用を自主的に規制したことにより第三世代セファロスポリンに対する耐性率が減少した [12].

7 おわりに

セファロスポリン系抗生物質は, 人医療で「高度に重要」あるいは「極めて重要」な抗菌剤として位置づけられており, 最も多く使用されている抗菌剤の一つである. しかし, ESBL産生菌等の出現により, 感染症の治療がかなり困難な状況にある. 一方, 国内における家畜においても, 第三世代セファロスポリンを使用しているため, 数多くのESBL産生菌の分離報告がある. このことから食品を介して動物から人への薬剤耐性菌の伝播が懸念されている. 動物から人への伝播経路は, 明らかになっていない部分が多いが, まずは適切に抗菌剤を使用することを心掛け, 薬剤耐性菌が家畜から環境あるいは人へ拡散することを防止する取組みが必要である.

参考文献

- [1] 二宮幾代治: 第4章 β -ラクタム抗生物質, 動物の抗生物質, 137-138, 養賢堂, 東京 (1987)
- [2] 農林水産省動物医薬品検査所: 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, 平成27年動物用医薬品, 医薬部外品及び医療機器製造販売高年報 (別冊), 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)
- [3] 荒川宜親: 広域 β -ラクタム薬耐性に関与する β -ラクタマーゼの特徴と遺伝的相関, 日本臨床微生物学雑誌, 13, 150-161 (2003)
- [4] Okubo T, Sato T, Yokota S, Usui M, Tamura Y: Comparison of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolated from dogs and humans in Hokkaido, Japan, J Infect Chemother, 20, 243-249 (2014)
- [5] 吉川晃司, 森武 潤, 鈴木 鑑, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩, 堀 誠治: 尿路由来基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討, 日本化学療法学会雑誌, 62, 198-203 (2014)
- [6] 原田和紀, 浅井鉄夫: 動物に由来する CTX-M 型基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌, 日本化学療法学会雑誌, 63, 181-186 (2015)
- [7] Hiki M, Usui M, Kojima A, Ozawa M, Ishii Y, Asai T: Diversity of plasmid replicons encoding the *bla*_{CMY-2} gene in broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from livestock animals in Japan, Foodborne Pathog Dis, 10, 243-249 (2015)
- [8] Kojima A, Asai T, Ishihara K, Morioka A, Akimoto K, Sugimoto Y, Sato T, Tamura Y, Takahashi T: National Monitoring for Antimicrobial Resistance among Indicator Bacteria Isolated from Food-Producing Animals in Japan, The J Vet Med Sci, 71, 1301-1308 (2009)
- [9] Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, Tamura Y, Takahashi T, Yamaguchi K: Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Farm Animals from 1999 to 2002: Report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program, Antimicrob Agents Ch, 49, 3533-3537 (2005)
- [10] Bonnet R: Growing Group of Extended-Spectrum β -Lactamases, the CTX-M Enzymes, Antimicrob Agents Ch, 48, 1-14 (2004)
- [11] Winokur PL, Vonstein DL, Hoffman LJ, Uhlenhopp EK, Doern GV: Evidence for Transfer of CMY-2 AmpC β -Lactamase Plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* Isolates from Food Animals and Humans, Antimicrob Agents Ch, 45, 2716-2722 (2001)
- [12] Hiki M, Kawanishi M, Abo H, Kojima A, Koike R, Hamamoto S, Asai T: Decreased resistance to broad-spectrum cephalosporin in *Escherichia coli* from healthy broilers at farms in Japan after voluntary withdrawal of ceftiofur, Foodborne Pathog Dis, 12, 639-643 (2015)
- [13] Dutil L, Irwin RJ, Finley R, Ng LK, Avery BP, Boerlin P, Bourgault A, Cole L, Daignault D, Desruisseau A, Demczuk W, Hoang L, Horsman GB, Ismail J, Jamieson FB, Maki A, Pacagnella A, Dylan R, Pillai DR: Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada, Emerg Infect Dis, 16, 48-54 (2010)