

## —動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XIV)—

## 動物用抗菌剤の各論 (その3)

## アミノグリコシド系抗生物質

内山万利子<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 アミノグリコシド系抗生物質とは

アミノ糖を含む配糖体抗生物質の総称であり、1944年に、結核の治療を目的として放線菌の一種である *Streptomyces griseus* が産生する抗生物質としてストレプトマイシンが発見されたのが最初である。アルカリ性環境下で効力を発揮し、細菌のリボゾームの30Sサブユニットに作用しタンパク合成を阻害することで殺菌的に作用する。グラム陰性菌及び一部のグラム陽性菌に抗菌スペクトルを示し、レンサ球菌や嫌気性菌に対する抗菌力は弱い。水溶性が高く腸管から吸収されにくい性状を有し、経口投与による細菌性下痢症の治療に多く用いられている。おもな副作用として、高い血中濃度が長時間持続すると内耳神経や腎臓に対する毒性が生じることがある [1, 2]。

アミノグリコシド系抗生物質は濃度依存性抗生物質であり、血中濃度が高いほど殺菌作用が強くなることから1回の投与量を高くすることで強い抗菌作用が得られる。また血中濃度が下がった後も一定期間効果が持続する (Post Antibiotic Effect) ため、通常は1日1回投与での治療を行う [3]。

## 2 人医療におけるアミノグリコシド系抗生物質

人医療において、アミノグリコシド系抗生物質は外用剤、経口剤及び注射剤として用いられている。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、抗MRSA薬として有用であるカナマイシン系のアルベカシンはランクI (きわめて高度に重要) とされているが動物用医薬品としては承認されていない。カナマイシン系の耐性菌抵抗

性を改良したもの (アルベカシンを除く.)、ゲンタマイシン・シソマイシン系及びストレプトマイシン系に属するものは、ランクII (高度に重要)、アストロマイシン系、フラジオマイシン系及びカナマイシン系の天然型に属するものはランクIII (重要) とされている。

## 3 動物用アミノグリコシド系抗生物質

動物用医薬品として承認されている主要なアミノグリコシド系抗生物質を表1に示した。この中で原末換算の販売量が多いのは、平成27年ではジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンで合わせて年間26,000kg程度、ついでカナマイシンが7,300kg程度と続く [4]。注射剤として承認されている製剤には、「クラレ様作用 (神経筋接合部遮断作用) による呼吸抑制を起こすことがあるので麻酔剤、筋弛緩剤との併用は慎重に行うこと。」「デキストラン、アルギン酸ナトリウム等腎障害を起こすおそれのある血液代用剤との併用は腎毒性を増強することがある。」「フロセミド等の利尿剤との併用により腎毒性及び聴器毒性が増強されるおそれがあるので、これらの利尿剤との併用は避けること。」等の相互作用に関する使用上の注意が記載されている。以下に各薬剤についての概要を記載する。

## (1) ストレプトマイシン及びジヒドロストレプトマイシン

動物用医薬品として承認されているアミノグリコシド系抗生物質の中で最も多く使用されており、動物用医薬品として経口投与剤、筋肉内注射剤、子宮内投与剤、乳房注入剤がある。ラセン菌であるスピロヘータ科の病原菌に優れた抗菌力を示し、牛及び豚のレプトスピラ症の治療に用いられる。ジヒドロストレプトマイシンとベンジルペニシリンプロカインとの配合剤は注射剤として牛

<sup>†</sup> 連絡責任者：内山万利子 (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: mariko\_uchiyama800@maff.go.jp

表1 国内で承認のある主要なアミノグリコシド系抗生物質製剤

主成分	投与経路	対象動物						適応症	使用禁止期間
		牛	馬	豚	鶏	犬	猫		
アブラマイシン硫酸塩	経口	—	—	○	—	—	—	豚：細菌性下痢症	豚(4カ月齢を超える豚を除く.)：14日間
硫酸カナマイシン	注射	○	—	○	○	—	—	牛：肺炎、気管支炎、細菌性下痢症、細菌性関節炎、乳房炎 豚：肺炎、細菌性下痢症 鶏：大腸菌症	牛：30日間、牛乳：36時間 豚：30日間 鶏：14日間、卵：10日間
	注射	○	—	○	○	○	—	牛：肺炎、気管支炎、細菌性下痢症、細菌性関節炎、乳房炎 豚：肺炎、細菌性下痢症 鶏：大腸菌症 犬：肺炎、気管支炎、術後感染症の予防	牛：30日間、牛乳：36時間 豚：30日間 鶏：14日間、卵：10日間
	噴(散)霧	—	—	○	—	—	—	豚：萎縮性鼻炎	豚(2カ月齢未満)：3日間
硫酸カナマイシン (ベンジルペニシリンプロカインとの配合剤)	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	豚：14日間 鶏(産卵鶏を除く.)：12日間
	注入・挿入	○	—	—	—	—	—	牛：泌乳期の乳房炎	牛(泌乳しているものに限る.)：50日間、牛乳：96時間
ゲンタマイシン	注射	—	—	—	—	○	—	犬：細菌性泌尿器感染症	—
	経口	○	—	○	—	—	—	牛(生後3月を超えるものを除く.)：細菌性下痢症 豚(生後4月を超えるものを除く.)：細菌性下痢症	牛：30日間 豚：17日間
ゲンタマイシン硫酸塩	強制経口	—	—	○	—	—	—	豚(10日齢を超えるものを除く.)：細菌性下痢症	豚：14日間
ゲンタマイシン (ベタメタゾン吉草酸エステル及びクロトリマゾールとの配合剤)	滴下	—	—	—	—	○	—	犬：感染性外耳炎	—
ゲンタマイシン (ヒドロコルチゾンアセポ酸エステル及びミノナゾールとの配合剤)	滴下	—	—	—	—	○	—	犬：感染性外耳炎	—
ゲンタマイシン (モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物及びクロトリマゾールとの配合剤)	滴下	—	—	—	—	○	—	犬：感染性外耳炎	—
硫酸ストレプトマイシン	経口	○	—	○	—	—	—	牛：細菌性下痢症 豚：細菌性下痢症	牛：4日間、牛乳：72時間 豚：4日間
硫酸ジヒドロストレプトマイシン	注射	○	○	○	○	○	—	牛：レプトスピラ病、乳房炎、術後感染症の予防 馬：細菌性関節炎 豚：レプトスピラ病、肺炎 鶏：伝染性コリーザ 犬：レプトスピラ病、術後感染症の予防	牛：90日間、牛乳：72時間 馬：60日間 豚：90日間 鶏(産卵鶏を除く.)：29日間
硫酸ジヒドロストレプトマイシン (ベンジルペニシリンプロカインとの配合剤)	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	牛：90日間、牛乳：96時間 馬：28日間 豚：90日間
	注入	○	—	—	—	—	—	牛：乾乳期の乳房炎	牛(泌乳しているものを除く.)：50日間
	注入	○	—	—	—	—	—	牛：泌乳期の乳房炎	牛(泌乳しているものに限る.)：11日間、牛乳：96時間
	注入	○	—	—	—	—	—	牛：子宮内膜炎	牛：7日間、牛乳：24時間
ストレプトマイシン硫酸塩 (ベンジルペニシリンプロカインとの配合剤)	経口	—	—	○	(産卵鶏を除く.)	—	—	豚：細菌性下痢症 鶏：ブドウ球菌症	豚：14日間 鶏(産卵鶏を除く.)：12日間
フラジオマイシン硫酸塩 (オキシテトラサイクリンとの配合剤)	経口	—	—	○	(産卵鶏を除く.)	—	—	豚：肺炎、細菌性下痢症 鶏：細菌性下痢症	豚：10日間 鶏(産卵鶏を除く.)：5日間
	経口	○	—	○	—	—	—	牛(生後6月を超えるものを除く.)：細菌性下痢症 豚(生後4月を超えるものを除く.)：細菌性下痢症	牛(生後6月を超えるものを除く.)：5日間 豚(生後4月を超えるものを除く.)：10日間
硫酸フラジオマイシン (ベンジルペニシリンプロカインとの配合剤)	注入	○	—	—	—	—	—	牛：泌乳期の乳房炎	牛：7日間、牛乳：108時間
フラジオマイシン硫酸塩 (ヒドロコルチゾン酢酸エステル、リドカイン及びイソプロピルメチルフェノールとの配合剤)	経皮	—	—	—	—	○	○	犬：外耳炎、アレルギー性皮膚炎、急性・慢性湿疹、趾間炎及びその他の細菌性皮膚炎 猫：外耳炎、アレルギー性皮膚炎、急性・慢性湿疹、趾間炎及びその他の細菌性皮膚炎	—
フラジオマイシン硫酸塩 (チオストレプトン、ナイスタテン及びトリアムシノロンアセトニドとの配合剤)	経皮	—	—	—	—	○	○	犬：急性・慢性湿疹、外耳炎、細菌性・真菌性皮膚炎 猫：急性・慢性湿疹、外耳炎、細菌性・真菌性皮膚炎	—

表2 国内の健康家畜由来細菌に対するアミノグリコシド系の耐性率 (%)

薬剤	畜種	大腸菌	腸球菌	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter coli</i>
ストレプトマイシン (ジヒドロストレプトマイシン)	牛	16.7	(26.8)	4.4	—
	豚	37.4	(37.0)	—	71.1
	肉用鶏	33.6	(51.8)	0	—
	採卵鶏	18.2	(25.3)	0	—
ゲンタマイシン	牛	1.4	5.0	/	/
	豚	1.9	3.0	/	/
	肉用鶏	0.9	9.6	/	/
	採卵鶏	0	2.7	/	/
カナマイシン	牛	1.4	9.1	NT	NT
	豚	11.2	19.0	NT	NT
	肉用鶏	29.1	43.9	NT	NT
	採卵鶏	7.4	17.8	NT	NT

—：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

NT：実施せず

斜線：ブレイクポイントの設定無し

の乳房炎，術後感染症の予防，肺炎，気管支炎，放線菌症，細菌性関節炎，豚の肺炎，豚丹毒，馬の細菌性関節炎，犬の術後感染症の予防に用いられており，また子宮内・陰内投与剤や乳房注入剤として，牛の子宮内膜炎や乳房炎の治療に用いられている．ストレプトマイシンとベンジルペニシリンプロカインとの配合剤は飼料添加剤として，豚の細菌性下痢症と鶏（産卵鶏を除く．）のブドウ球菌症に用いられている．

### (2) カナマイシン

パスツレラと本剤感性のブドウ球菌，コリネバクテリウム，大腸菌，サルモネラ及びプロテウスを有効菌種とする筋肉内注射剤が牛，豚，鶏及び犬で承認されている．ベンジルペニシリンプロカインとの配合剤としては，乳房注入剤及び飼料添加剤が泌乳期の乳房炎及び豚の細菌性下痢症と鶏（産卵鶏を除く．）のブドウ球菌症に用いられている．

### (3) ゲンタマイシン

飲水添加剤・飼料添加剤として牛（生後3月を超えるものを除く．）及び豚（生後4月を超えるものを除く．）の細菌性下痢症に，強制経口投与剤として10日齢以内の子豚の細菌性下痢症に用いられている．その他の注射剤及び液剤はすべて犬を対象動物とし，前者は細菌性泌尿器感染症に，後者は感染性外耳炎に使用されている．

### (4) フラジオマイシン

乳房注入剤，液剤，軟膏剤及び飼料添加剤があり，乳房注入剤はベンジルペニシリンプロカイン，液剤はヒド

表3 国内の病畜由来細菌に対するアミノグリコシド系の耐性率 (%)

薬剤	畜種	大腸菌	サルモネラ	黄色ブドウ球菌	マンヘミア
ストレプトマイシン	牛	78.7	/	2.7	28.3
	豚	66.7	/	—	/
	鶏	60.4	/	—	/
ゲンタマイシン	牛	12.8	7.9	1.3	/
	豚	19.4	8.2	—	/
	鶏	2.1	—	—	/
カナマイシン	牛	29.8	21.1	NT	13.2
	豚	31.5	6.1	NT	/
	鶏	39.6	—	NT	/

—：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

NT：実施せず

斜線：ブレイクポイントの設定無し

ロコルチゾン酢酸エステル，リドカイン，イソプロピルメチルフェノール，軟膏剤はチオストレプトン，ナイスタチン，トリアムシノロンアセトニド，飼料添加剤はオキシテトラサイクリンとの配合剤となっており相乗効果を狙った種々の組み合わせで使用されている．

## 4 アミノグリコシド系抗生物質に対する耐性機構

アミノグリコシド系抗生物質に対するおもな耐性機構としては，酵素による薬剤の不活化，リボゾーム 30S サブユニットの変異，薬剤の透過性の低下及び排出ポンプによる薬剤の排出によるものがある．上記のうち，酵素による薬剤の不活化はアミノグリコシド修飾酵素である各種転移酵素（リン酸転移酵素，アデニル転移酵素，アセチル転移酵素等）による薬剤の不活化によって耐性を獲得する．また近年，人及び海外の家畜において16S リボゾーマル RNA メチルトランスフェラーゼ（16S-RMTase）による16S rRNA のメチル化によって細菌のリボゾーム構造を変化させることで耐性を獲得する機構についても報告されている [5-8]．

## 5 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2017年分離健康家畜由来細菌 [9] 及び2015年分離病畜由来細菌 [10] に対するアミノグリコシド系抗生物質の耐性率を表2及び表3に示した．同一菌種においてもストレプトマイシン，カナマイシン及びゲンタマイシンに対する感受性は多様であり，販売量の多いジヒドロストレプトマイシンと同系統のストレプトマイシンに対する健康家畜由来及び病畜由来大腸菌の耐性率は16.7～37.4%及び60.4～78.7%であった．

## 6 おわりに

アミノグリコシド系抗生物質は、動物用抗菌性物質の販売量のうち4.5%を占める程度であり、販売量の割合としては多くはないが、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬との配合剤として活用されている。内耳神経や腎臓に対する毒性がある反面、通常1回/日の投与である薬剤が多いため、現場での利便性も高く菌種によって使い分けられることが多い抗菌剤である。

近年、海外では家畜における16S-RMTaseの出現も報告されていることから、今後も耐性状況及び耐性菌の遺伝子学的性状等の動向を注視する必要がある。

## 参考文献

- [1] 満田年宏：アミノグリコシド系抗菌薬の使い方，抗菌薬適正使用生涯教育テキスト（改訂版），日本化学療法学会編，129-140，杏林舎，東京（2013）
- [2] Begg EJ, Barclay ML : Aminoglycosides-50 years on, Br J clin Pharmac, 39, 597-603 (1995)
- [3] 動物用抗菌剤研究会：最新データ 動物用抗菌剤マニュアル，動物用抗菌剤研究会編，第2版，104-113，(株)インターズー，東京（2013）
- [4] 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，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))
- [5] Doi Y, Wachino J, Arakawa Y : Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases, Infect Dis Clin North Am, 30, 523-537 (2016)
- [6] Du XD, Wu CM, Liu HB, Li XS, Beier RC, Xiao F, Qin SS, Huang SY, Shen JZ : Plasmid-mediated ArmA and RmtB 16S rRNA methylases in *Escherichia coli* isolated from chickens, J Antimicrob Chemother, 64, 1328-1330 (2009)
- [7] González-Zorn B, Catalan A, Escudero JA, Domínguez L, Teshager T, Porrero C, Moreno MA : Genetic basis for dissemination of *armA*, J Antimicrob Chemother, 56, 583-585 (2005)
- [8] Chen L, Chen ZL, Liu JH, Zeng ZL, Ma JY, Jiang HX : Emergence of RmtB methylase-producing *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* isolates from pigs in China, J Antimicrob Chemother, 59, 880-885 (2007)
- [9] 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，動物医薬品検査所HP（オンライン），(<http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/h27cyousakekkagaiyou.pdf>)
- [10] 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，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))