

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XVI)—

動物用抗菌剤の各論 (その5)

マクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質

木島まゆみ[†] (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
総括上席研究官)

1 マクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質とは

マクロライド系抗生物質は、多員環ラクトンと糖を持つ抗生物質の総称で、ラクトン環の構造により14員環、15員環及び16員環に大別される。1952年にフィリピンの土壌から分離された放線菌 *Saccharopolyspora erythraea* (旧 *Streptomyces erythraeus*) 由来のエリスロマイシンが最も古いとされる [1]。細菌の50Sリボゾームサブユニットの23S rRNAにあるドメインVのアデニン塩基付近 (大腸菌の場合、2,058位及び2,059位) に可逆的に結合し、ペプチド鎖の伸長を阻害することで抗菌作用を発揮する [1-3]。グラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジアの他、ヘモフィルス、カンピロバクター等の一部のグラム陰性菌に抗菌スペクトルを示す [1, 4, 5]。宿主の細胞内への浸透性が高く、細胞内寄生病原体にも高い抗菌活性を示す。また、組織への高い移行性を持ち、肺への移行も大きいことから [5-7]、マイコプラズマをはじめとする肺炎治療にも多く用いられている。ペニシリン系等でみられる過敏反応等はまれで、ヒトでの副作用も少なく、下痢、悪心 (吐き気)、嘔吐などの消化器症状が主とされている [6, 7]。

リンコマイシン系抗生物質は、マクロライド系抗生物質と化学的構造はまったく異なるものの、作用部位及び作用機序はマクロライド系と同様で、リボゾームの50Sサブユニットの23S rRNAに結合してペプチド鎖の伸長を阻害する [2, 8]。このため、マクロライド系との交差耐性や作用部位の競合が認められ、作用部位が同じストレプトグラミン系薬と合わせて、Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B class (MLS) とも称される [2, 4]。

2 人医療におけるマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質

マクロライド系としては、14員環のエリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、15員環のアジスロマイシン及び16員環の酢酸ミデカマイシン、ロキタマイシン、ジョサマイシンなどが [1, 9]、リンコマイシン系としては、リンコマイシン及びクリンダマイシンが [9] 人用医薬品として上市されている。

人の医療において、マクロライド系抗生物質は重要な抗菌薬の一つであり、市中肺炎、レジオネラ症、百日咳を含む呼吸器感染症等の治療に広く使用されている。また、カンピロバクター腸炎に対しては、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている [10]。このため、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」 (http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin_rank_20140331.pdf) では、14員環及び15員環構造を有するマクロライド系に属するもの (エリスロマイシンを除く) はランクI (きわめて高度に重要)、エリスロマイシン及びリンコマイシン系に属するものはランクII (高度に重要)、16員環構造を有するマクロライド系に属するものはランクIII (重要) とされている。

3 動物用マクロライド系抗生物質

動物用医薬品として承認されている主要なマクロライド系、及びリンコマイシン系抗生物質を表1及び表2に示した。このうち販売量が多いのは、リンコマイシン、タイロシン、エリスロマイシン及びチルミコシンで、2015年度の原末換算量は、年間、54t、41t、38t及び12t程度とされている [11]。以下に、おもな薬剤の概

[†] 連絡責任者：木島まゆみ (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: mayumi_kijima420@maff.go.jp

表1 国内で承認のある主要なマクロライド系抗生物質製剤

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	魚			蜜蜂	
14員環 エリスロマイシン	経口	—	—	—	—	—	—	○	—	すぎき目魚類：連鎖球菌症	すぎき目魚類：30日間	
	注射	○	○	○	○ (産卵鶏を除く.)	○	○	—	—	牛：肺炎，気管支炎，咽喉頭炎 馬：肺炎，気管支炎，咽喉頭炎 豚：肺炎，気管支炎，豚丹毒，細菌性下痢症， 鶏：伝染性コリーザ，呼吸器性マイコプラズマ病 犬・猫：肺炎，気管支炎，外耳炎，化膿性皮膚炎，術後感染症の予防	牛(生後6月を超えるものを除く.)：42日間 馬(生後12月を超えるものを除く.)：42日間 豚：15日間 鶏(産卵鶏を除く.)：12日間	
	乳房注入	○	—	—	—	—	—	—	—	牛：泌乳期の乳房炎	牛(泌乳しているものに限る.)：5日間，牛乳：72時間	
チオシアン酸エリスロマイシン	経口	—	—	—	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	—	鶏：伝染性コリーザ，ブドウ球菌症，呼吸器性マイコプラズマ病	鶏(産卵鶏を除く.)：5日間	
15員環 ツラスロマイシン	注射	○	—	○	—	—	—	—	—	牛(生後13月を超える雌の乳牛(食用に供するための搾乳がされなかったものを除く.)を除く.)：細菌性肺炎 豚：細菌性肺炎	牛(生後13月を超える雌の乳牛(食用に供するための搾乳がされなかったものを除く.)を除く.)：53日間 豚：28日間	
16員環 エンボン酸スピラマイシン	経口	—	—	—	—	—	—	○	—	すぎき目魚類：連鎖球菌症	すぎき目魚類：30日間	
	タイロシン	注射	○	—	○	—	○	○	—	牛：肺炎，乳房炎，子宮内膜炎 豚：豚丹毒，肺炎，細菌性下痢症，細菌性関節炎 犬・猫：気管支炎，肺炎，子宮内膜炎，外耳炎，術後感染症の予防	牛：28日間，牛乳：96時間 豚：28日間	
	酒石酸タイロシン	経口 (みつばちは散布もあり)	○	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	○	牛：マイコプラズマ性肺炎 豚：豚マイコプラズマ性肺炎 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病 みつばち：アメリカ腐蝕病の予防	牛(生後3月を超えるものを除く.)：14日間 豚(生後1月を超えるものを除く.)：3日間 鶏(産卵鶏を除く.)：3日間 みつばち：28日間
		経口	—	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	—	豚：流行性肺炎 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病	豚(1カ月齢を超える豚を除く.)：3日間 鶏(産卵鶏を除く.)：3日間
	リン酸タイロシン	経口	—	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	豚：肺炎，細菌性下痢症，または，マイコプラズマ性肺炎，豚赤痢，増殖性腸炎 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病	豚：3日間 鶏(産卵鶏を除く.)：3日間	
	酒石酸チルパロシン(旧名：酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン)	経口	—	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	豚：流行性肺炎，慢性型増殖性腸炎 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病	豚：3日間 鶏(産卵鶏を除く.)：5日間	
	チルミコシン	注射	○	—	—	—	—	—	—	牛：肺炎	牛(生後15月を超えるものを除く.)：76日間	
	リン酸チルミコシン	経口	○	—	○	—	—	—	—	牛：肺炎 豚：肺炎	牛(生後3月を超えるものを除く.)：47日間 豚：4日間	
ミロサマイシン	経口	—	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	○	豚：豚マイコプラズマ性肺炎，豚胸膜肺炎 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病，伝染性コリーザ みつばち：アメリカ腐蝕病の予防	豚：7日間 鶏(産卵鶏を除く.)：5日間(飼料添加)，7日間(飲水添加) みつばち：14日間	
	注射	—	—	○	—	—	—	—	—	豚(生後4月を超えるものを除く.)：豚マイコプラズマ肺炎	豚(生後4月を超えるものを除く.)：25日間	

要を記載する。

(1) エリスロマイシン

エリスロマイシンは、古くから動物用及び人体用医薬品として広く使われており、動物用医薬品としては、経

口投与、注射及び乳房注入剤が承認されている。販売量が多いのは経口投与剤で、ブリ、カンパチ、マダイ等のすぎき目魚類の連鎖球菌症の治療に用いられている。また、注射剤は油剤であり、「注射部位で腫脹、疼痛を起こすことがある。」という使用上の注意が記載されている。

表2 国内で承認のある主要なリンコマイシン系抗生物質製剤

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	魚	蜜蜂		
塩酸クリンダマイシン	経口	—	—	—	—	○	—	—	—	犬：歯周病	
塩酸ピルリマイシン	乳房注入	○	—	—	—	—	—	—	—	牛：泌乳期の乳房炎	牛（泌乳しているものに限る.）： 20日間，牛乳：60時間
塩酸リンコマイシン	経口	—	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	○	—	豚：豚マイコプラズマ性肺炎，豚赤痢 鶏：壊死性腸炎 すずき目魚類：連鎖球菌症	豚：4日間 鶏（産卵鶏を除く.）：3日間 すずき目魚類：10日間
	注射	—	—	○	—	○	○	—	—	豚：豚赤痢，豚マイコプラズマ肺炎 犬・猫：呼吸器感染症，消化器感染症，膿瘍，蜂窩織炎，外耳炎，術後感染防止	豚：4日間

(2) タイロシン

酒石酸タイロシンは、飲水添加剤として、おもに鶏のマイコプラズマ病に使用されており、2017年9月に、みつばちのアメリカ腐蛆病の効能が追加された。リン酸タイロシンは、飼料添加剤としておもに豚の肺炎、細菌性下痢症、増殖性腸炎等の治療に使用されている。また、牛・豚・犬・猫用の筋肉注射剤もあり、「注射部位に腫脹や硬結、疼痛を起こすことがある。」といった使用上の注意が記載されている。

(3) チルミコシン

リン酸チルミコシンは、飼料添加剤として、おもに豚の肺炎治療に使用されている。また、チルミコシンが皮下投与の注射剤として牛の肺炎治療に承認されている。注射剤には、心臓血管系への毒性に関する注意の他、「豚、馬、山羊、霊長類の投与、及び静脈内の投与により、致死的な作用を示すことがある。」「海外において本剤の人への誤注意による死亡が報告されている。」といった使用上の注意がある。動物医薬品検査所の副作用情報データベース (http://www.nval.go.jp/asp/se_search.asp) においても、2004～2011年の間に、死亡例を含む12件の牛の副作用が報告されており、取扱い及び投与方法に関して特段の注意が必要な薬剤と考えられる。

(4) ツラスロマイシン

15員環のツラスロマイシンは、2012年に承認された現在再審査期間中の製剤で、牛及び豚の細菌性肺炎の効能を有している。販売量は、2015年の集計では豚が多い [11]。前述の食安委のランク I（きわめて高度に重要）に該当することから、第二次選択薬として承認されており、「本剤は、第一次選択薬が無効である症例に限り使用すること。」「本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の投与に止めること。」という使用上の注意がつけられており、より慎重な投与が必要な

薬剤である。

(5) リンコマイシン

リンコマイシンは、豚、鶏及びすずき目魚類に経口投与剤が、豚、犬及び猫に注射剤が承認されている。最も推定販売量が多い動物は豚で、マイコプラズマ性肺炎及び豚赤痢に使用されており、次にすずき目魚類の連鎖球菌症への使用が多い。

(6) クリンダマイシン

犬の歯周病を効能として、アンプル及び錠剤が承認されている。有効菌種は、ブドウ球菌、ペプトストレプトコッカス、フソバクテリウム及びバクテロイデスで、「幼若及び病中、回復期の犬、妊娠中並びに産前・産後の犬に投与しないこと。」「食欲不振、嘔吐、軟便、下痢及び発疹を認めることがある。」といった使用上の注意がある。

(7) ピルリマイシン

2013年に乳房注入剤が牛の泌乳期乳房炎を対象に承認された。対象菌種は、本剤感受性のブドウ球菌及びブレンサ球菌であり、現在、再審査期間中である。ピルリマイシンは、人医療では使用されていないものの、化学構造がリンコマイシン及びクリンダマイシンと類似しており、抗菌スペクトルもほぼ同じであるため、これらと交差耐性を示すことが推測されている。他のリンコマイシン系薬剤と同様に、慎重な使用が求められている。

4 マクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質に対する耐性機構

マクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質に対するおもな耐性機構としては、①標的部位の修飾、②酵素による薬剤の不活化、及び③排出ポンプによる薬剤の排出が知られている。

標的部位の修飾は、おもに、23S rRNA の特定の塩

表3 国内の健康家畜由来細菌におけるマクロライド系及びリンコマイシンの耐性率（2015年度のJVARMと畜場/食鳥処理場由来株の成績）

薬剤	畜種	耐性率 (%)*		
		腸球菌	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter coli</i>
エリスロマイシン	牛	1.5	1.3	2.5
	豚	30.2	—**	26.2
	鶏	42.5	0.0	—
タイロシン	牛	0.7	NT***	NT
	豚	19.8	NT	NT
	鶏	35.9	NT	NT
リンコマイシン	牛	0.7	NT	NT
	豚	34.4	NT	NT
	鶏	43.1	NT	NT

* 腸球菌のブレイクポイント：エリスロマイシン 8 µg/ml, タイロシン 64µg/ml, リンコマイシン 128µg/ml

Campylobacter のブレイクポイント：エリスロマイシン 32µg/ml

** —：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

基をメチル化するリボゾームメチラーゼ（メチルトランスフェラーゼ）をコードした *erm* 遺伝子等を可動性遺伝子から獲得することによって生じる [2-4, 12, 13]. また、頻度は多くないものの、23S rRNA 結合部位の突然変異によっても生じる [4, 12]. これらの場合、標的部位が同じマクロライド系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン系間で交差耐性が認められる [2-4, 12, 13]. また、*erm* 遺伝子は、広範囲の細菌で報告されていることから [2, 12], 注意を要する耐性機構と考えられる。

薬剤の不活性化は、マクロライド系では、アミノ糖の2'-ヒドロキシ基をリン酸化するマクロライド・2'-ホスホトランスフェラーゼ (Mph) [4, 12, 14] 及びラクトン環内のエステル結合を加水分解するエリスロマイシン・エステラーゼ (Ere) [4, 12] が知られており、リンコマイシン系では、リンコマイシン・ヌクレオチルトランスフェラーゼ (Lnu) [12, 13] が知られている。薬剤の不活性化による耐性化は、β-ラクタム系やアミノグリコシド系とは異なり、マクロライド系においては、現時点ではそれほど主要な耐性機構とはされていない [12]. また、両者の化学構造的相違もあり、これらの酵素については、マクロライド系とリンコマイシン系での交差耐性は認められない [4, 13].

細菌の薬剤排出ポンプは、一般に、基質特異性、エネルギー源及び系統学的観点からいくつかに分類されているが [12], このうち、ATP binding cassette (ABC) トランスポーターに属するものとしては、14及び15員

表4 国内の病畜由来黄色ブドウ球菌におけるエリスロマイシンの耐性率（2013～2015年度のJVARM農場由来株の成績）

畜種	2013年		2014年		2015年	
	耐性率 (%)*	株数	耐性率 (%)*	株数	耐性率 (%)*	株数
牛	5.5	109	0.0	90	6.7	75
鶏	0.0	24	15.4	13	16.7	6

*ブレイクポイント (8µg/ml)

環マクロライドを排出する Msr [4, 13] とリンコマイシン系及びストレプトグラミン A を排出する Lsa [15, 16] が、Major Facilitator Superfamily (MFS) に属するものとしては、14及び15員環マクロライドを排出する Mef [13, 16] が知られている。

また、これらの複数の耐性機構に関与する遺伝子がトランスポゾン等の一つの可動性遺伝子に存在する事例も報告されている [4, 14].

5 動物における薬剤感受性調査

動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) において、全国のと畜場・食鳥処理場で分離された健康家畜由来細菌 [17], 及び病畜由来の黄色ブドウ球菌 [18] に対するマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質の耐性率を表3及び表4に示した。健康家畜由来の腸球菌においては、エリスロマイシン、タイロシン、リンコマイシンのいずれにおいても、耐性率は鶏が最も高く (35.9～43.1%), 豚 (19.8～34.4%), 牛 (0.7～1.5%) の順であった。また、人のカンピロバクター感染症のおもな原因とされる *Campylobacter jejuni* において、エリスロマイシンの耐性率は、0～1.3%と低かった。病畜由来の黄色ブドウ球菌におけるエリスロマイシンの耐性率は、牛 (おもに乳房炎由来) で0～6.7%, 鶏で0～16.7%で、収集株数が多い牛由来株においては、大きな増減は認められなかった。

6 おわりに

マクロライド系抗生物質は、グラム陽性菌やマイコプラズマに有効で、組織の移行性もよく、ペニシリン等で見られる重篤なアレルギー反応も少ないという優れた性質を持つ。また、人医療分野では、14員環及び15員環のマクロライド系抗生物質が、びまん性汎細気管支炎、インフルエンザウイルス感染症などの疾患において、抗炎症作用等の薬理活性を持つという報告もあり [1], 新たな活用も期待されている。動物分野においても慎重使用が必要な薬と考えられる。

参 考 文 献

- [1] 明石 敏：治療薬シリーズ (19) マクロライド系抗菌薬を中心に, 日薬理誌, 130, 294-298 (2007)
- [2] Weisblum B : Erythromycin resistance by ribosome modification, *Antimicrob Agents Ch*, 39, 577-585 (1995)
- [3] 成田光生：薬剤耐性マイコプラズマの現状と今後の展望, *モダンメディア*, 53, 297-306 (2007)
- [4] 小原康治：今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向, *日本化学療法学会雑誌*, 48, 169-190 (2000)
- [5] 動物用抗菌剤研究会：動物用抗菌剤マニュアル第2版, インターズー, 東京 (2013)
- [6] JECFA : Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO, Food Additives Series 57, Erythromycin, 31-66 (2006)
- [7] 松森浩士：マクロライド系抗菌薬の現状と展望, *菌薬療法*, 20, 69-77 (2001)
- [8] Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M : The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome, *J Mol Biol*, 330, 1005-1014 (2003)
- [9] 日本感染症学会, 日本化学療法学会：抗菌薬使用のガイドライン, 第11刷, 協和企画, 東京 (2011)
- [10] 一般社団法人 日本感染症学会, 公益社団法人 日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 尿路感染症・男性性器感染症ワーキンググループ：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 —腸管感染症—, *日本化学療法学会雑誌*, 64, 31-65 (2016)
- [11] 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, 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)
- [12] Guardabassi L, Courvalin P : Chapter 1, Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. *Antimicrobial resistance in Bacteria of Animal Origin*, American Society for Microbiology, Aarestrup F ed, ASM Press, Washington (2006)
- [13] Leclercq R : Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications, *Clin Infect Dis*, 34, 482-492 (2002)
- [14] Noguchi N, Takada K, Katayama J, Emura A, Sasatsu M : Regulation of transcription of the *mph* (A) gene for macrolide 2'-phosphotransferase I in *Escherichia coli*: characterization of the regulatory gene *mphR* (A), *J Bacteriol*, 182, 5052-5058 (2000)
- [15] Singh KV, Weinstock GM, Murray BE : An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (*Lsa*) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin, *Antimicrob Agents Ch*, 46, 1845-1850 (2002)
- [16] Malbrun B, Werno AM, Murdoch DR, Leclercq R, Cattoir V : Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A, and pleuromutilins due to the *Lsa* (C) gene in *Streptococcus agalactiae* UCN70, *Antimicrob Agents Ch*, 55, 1470-1474 (2011)
- [17] 農林水産省動物医薬品検査所：平成27年度 と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果, 動物医薬品検査所 HP, (オンライン), (<http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/h27kouhyou170926.pdf>)
- [18] 農林水産省動物医薬品検査所：野外流行株の薬剤耐性調査 (病畜由来細菌のモニタリング) の結果 (平成25年度～平成27年度), 動物医薬品検査所 HP, (オンライン), (http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html)