

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XVII)—

動物用抗菌剤の各論 (その6)

テトラサイクリン系抗生物質

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
主任研究官)

1 テトラサイクリン系抗生物質とは

1948年に、*Streptomyces aureofaciens* が産生する抗生物質としてクロルテトラサイクリンが発見されたのが最初であり、その後オキシテトラサイクリン、テトラサイクリンが発見された [1]。骨格として炭素の6員環が4つつながった構造を有する。抗菌スペクトルはきわめて広くグラム陽性菌、グラム陰性菌のみならず、スピロヘータ、リケッチア、クラミジア及びマイコプラズマにも有効であり、細菌の70S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静菌的に作用する [2]。消化管からの吸収が良いため経口投与に多く用いられているが、カルシウムや鉄、マグネシウム等の陽イオンとの同時投与はキレートを作り吸収されないの
で注意が必要である [3]。

テトラサイクリン系抗生物質は、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン及びテトラサイクリン等の天然型、テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したドキシサイクリンやミノサイクリン等の半合成型の他、前述のテトラサイクリン系と交差耐性を示しにくいチゲサイクリン等のグリシルサイクリン系に分類され [4]、動物用医薬品としては天然型及び半合成型のテトラサイクリン系抗生物質が承認されている [5]。

2 人医療におけるテトラサイクリン系抗生物質

人医療において、テトラサイクリン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) では、グリシルサイクリン系に属するものはランク I (きわめて高度に重要)、

テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したものは、ランク II (高度に重要)、テトラサイクリ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。

また2017年11月現在、同委員会に設置されている薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおいて、家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について調査審議されているところである (<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meeting/Material/show/kai20171106sol1>)。

3 獣医療におけるテトラサイクリン系抗生物質

動物用医薬品として承認されている主要なテトラサイクリン系抗生物質製剤を表1に示した。農林水産省動物医薬品検査所において動物における抗菌剤使用量(販売量)の調査を開始した2001年以降、最も多く使用され続けているのがテトラサイクリン系抗生物質である。平成27年の原末換算の販売量としてはオキシテトラサイクリンで最も多く年間170t程度、次いでドキシサイクリンが78t程度と続く。テトラサイクリン系抗生物質の約70%が豚用に販売され、次いで約17%が水産用に販売されている [6]。また動物用医薬品だけでなく、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途としてアルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン(オキシテトラサイクリンアルキルトリメチルアンモニウムカルシウム塩)及びクロルテトラサイクリンが飼料添加物の特定添加物として指定されている (http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub3_feedadditives.html)。上記2成分の平成27年度の飼料添加物総数量は実量力価換算量として合計2.6t程度であり、同成分の動物用医薬品の販売量合計と比較すると約3%とわずかである (http://www.famic.go.jp/ffis/feed/obj/sub2_kentei27.pdf)。テトラサイクリン系抗生物質の共

[†] 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テトラサイクリン系抗生物質製剤*

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	魚類			
オキシテトラサイクリン	経口	○ (6カ月齢を超える牛を除く.)	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	牛：子牛の肺炎，子牛の細菌性下痢症 豚：肺炎，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，細菌性下痢症，伝染性関節膜炎	牛（生後6月を超えるものを除く.）：食用に供するためにと殺する前5日間 豚：食用に供するためにと殺する前5日間 鶏（産卵鶏を除く.）：食用に供するためにと殺する前5日間	
	注射	○ (搾乳牛を除く.)	—	○	—	—	—	—	牛：肺炎，細菌性下痢症，趾間腐爛，細菌性関節炎 豚：肺炎，細菌性下痢症，産褥熱，乳房炎	牛（搾乳牛を除く.）：食用に供するためにと殺する前62日間 豚：食用に供するためにと殺する前30日間	
オキシテトラサイクリン塩酸塩	経口	—	—	—	—	—	—	○	すずき目魚類（淡水中で養殖されているもの）：ピブリオ病 にしん目魚類（淡水中で養殖されているもの，ただし，あゆを除く）：せつそう病，ピブリオ病，連鎖球菌症 にしん目魚類（海水中で養殖されているもの）：ピブリオ病 うなぎ目魚類：バラコロ病 かれい目魚類：連鎖球菌症 ふぐ目魚類：ピブリオ病	すずき目魚類：30日間 にしん目魚類（淡水中で養殖されているもの）：30日間 にしん目魚類（海水中で養殖されているもの）：30日間 うなぎ目魚類：30日間 かれい目魚類：40日間 ふぐ目魚類：40日間 ・本剤をうなぎに投与後，食用に供する目的で水揚げする前30日間は，うなぎ池の飼育水を1日40%以上換水すること。ただし，体重100g以下のうなぎに投与した場合を除く。	
	経口	○ (搾乳牛を除く.)	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	—	牛：肺炎，細菌性下痢症 豚：肺炎，細菌性下痢症 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病，細菌性下痢症，ブドウ球菌症，伝染性コリーザ	牛（搾乳牛を除く.）：食用に供するためにと殺する前7日間 豚：食用に供するためにと殺する前7日間 鶏（産卵鶏を除く.）：食用に供するためにと殺する前7日間
	注射	○	—	○	○	—	—	—	—	牛：肺炎，細菌性下痢症，細菌性関節炎，乳房炎 豚：豚丹毒，肺炎，細菌性下痢症，咽喉頭炎，乳房炎 鶏：伝染性コリーザ，呼吸器性マイコプラズマ病	牛：食用に供するためにと殺する前14日間または食用に供するために搾乳する前72時間 豚：食用に供するためにと殺する前17日間 鶏：食用に供するためにと殺する前13日間または食用に供する卵の産卵前15日間
	注入	○	—	—	—	—	—	—	—	牛：急性・慢性・潜在性の乳房炎	牛（泌乳しているものに限る.）：食用に供するためにと殺する前14日間または食用に供するために搾乳する前144時間
オキシテトラサイクリン塩酸塩（フラジオマイシン硫酸塩との配合剤）	経口	○ (生後6月を超えるものを除く.)	—	○ (生後4月を超えるものを除く.)	—	—	—	—	牛：細菌性下痢症 豚：細菌性下痢症	牛（生後6月を超えるものを除く.）：1日量として体重1kg当たり塩酸オキシテトラサイクリンを15mg（力価）以下及び硫酸フラジオマイシンを10.5mg（力価）以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 ：食用に供するためにと殺する前5日間 豚（生後4月を超えるものを除く.）：飼料1t当たり，塩酸オキシテトラサイクリンを250g（力価）以下及び硫酸フラジオマイシンを175g（力価）以下の量を混じて経口投与すること。 ：食用に供するためにと殺する前10日間	
オキシテトラサイクリンアルキルトリメチルアンモニウムカルシウム塩	経口	○ (6月齢を超える牛を除く.)	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	牛：子牛の肺炎，子牛の細菌性下痢症 豚：肺炎，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，細菌性下痢症，伝染性関節膜炎	牛（生後6月を超えるものを除く.）：食用に供するためにと殺する前5日間 豚：食用に供するためにと殺する前5日間 鶏（産卵鶏を除く.）：食用に供するためにと殺する前5日間	
	経口	—	—	—	—	—	—	○	すずき目魚類：連鎖球菌症，ピブリオ病	すずき目魚類：食用に供するために水揚げする前20日間	
	経口	—	—	—	—	—	—	○	すずき目魚類：連鎖球菌症，ピブリオ病 かれい目魚類：連鎖球菌症	すずき目魚類：食用に供するために水揚げする前20日間 かれい目魚類：食用に供するために水揚げする前40日間	

(表1の続き)

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	魚類		
オキシテトラサイクリンアルキルトリメチルアンモニウムカルシウム塩(フラジオマイシン硫酸塩との配合剤)	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：食用に供するためにと殺する前10日間 鶏(産卵鶏を除く.): 食用に供するためにと殺する前5日間
クロルテトラサイクリン塩酸塩	経口	○	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	牛：肺炎, 細菌性下痢症 豚：肺炎, 細菌性下痢症 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病, 伝染性関節膜炎	牛：食用に供するためにと殺する前10日間または食用に供するために搾乳する前132時間 豚：食用に供するためにと殺する前15日間 鶏(産卵鶏を除く.): 食用に供するためにと殺する前7日間
	経口 (搾乳牛を除く.)	○ (搾乳牛を除く.)	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	牛：肺炎, 細菌性下痢症 豚：細菌性下痢症 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病, 細菌性下痢症, 伝染性コリーザ	牛(搾乳牛を除く.): 食用に供するために, と殺する前10日間 豚：食用に供するために, と殺する前15日間 鶏(産卵鶏を除く.): 食用に供するために, と殺する前7日間
クロルテトラサイクリン塩酸塩(スルファジミジンとの配合剤)	経口	—	—	○ (4カ月齢を超える豚を除く.)	—	—	—	—	豚：マイコプラズマ性肺炎, 萎縮性鼻炎	豚(4カ月齢を超える豚を除く.): 食用に供するためにと殺する前15日間
	経口	—	—	○ (4カ月齢を超える豚を除く.)	—	—	—	—	豚(4カ月齢を超える豚を除く.): 流行性肺炎, 萎縮性鼻炎	豚(4カ月齢を超える豚を除く.): 食用に供するためにと殺する前15日間
ドキシサイクリン塩酸塩	経口	—	—	—	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	鶏：呼吸器性マイコプラズマ病	鶏(産卵鶏を除く.): 食用に供するためにと殺する前10日間
	経口	—	—	—	—	—	—	○	すずき目魚類：連鎖球菌症	すずき目魚類：食用に供するために水揚げする前20日間
	経口	—	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	豚：豚胸膜性肺炎 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病	豚：食用に供するためにと殺する前10日間 鶏(産卵鶏を除く.): 食用に供するためにと殺する前10日間

*：同成分であっても、適応症等が異なる場合には別欄で記載。

通する適応症としては細菌性の下痢症や肺炎があげられる。また水産用医薬品の飼料添加剤としても使用されており、ビブリオ病や連鎖球菌症がおもな適応症とされている。使用上の注意として、対象動物に対する重要な基本的注意に実験動物で胎子毒性が認められるとの報告があるので、妊娠している動物には慎重に投与することが記載されている。以下に各薬剤についての概要を記載する。

(1) オキシテトラサイクリン

動物用医薬品として承認されているテトラサイクリン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、注射剤及び乳房注入剤がある。オキシテトラサイクリンアルキルトリメチルアンモニウムカルシウム塩やオキシテトラサイクリン塩酸塩を成分とする製剤はおもに水産用医薬品の飼料添加剤として販売されている。アミノグリコシド系抗生物質のフラジオマイシン硫酸塩との配合剤は飼料添加剤として牛や

豚、鶏の細菌性下痢症の治療に用いられる。

(2) クロルテトラサイクリン

クロルテトラサイクリン塩酸塩が牛、豚及び鶏を対象動物とした経口投与剤として承認されている。牛及び豚では肺炎や細菌性下痢症、鶏では呼吸器性マイコプラズマ病等の治療に用いられる。クロルテトラサイクリン塩酸塩とスルファジミジンとの配合剤は豚(4カ月齢を超える豚を除く.)を対象動物とした飼料添加剤で肺炎や萎縮性鼻炎の治療に用いられる。

(3) ドキシサイクリン

天然型と比較し、脂溶性が高く組織移行性も良好で長時間持続する[2]。飼料添加剤及び飲水添加剤として鶏(産卵鶏を除く.)の呼吸器性マイコプラズマ病及び豚の胸膜性肺炎の治療に用いられている。また飼料添加剤としてブリ、マダイ、マアジ、ティラピアなどのスズキ目

魚類の連鎖球菌症の治療に用いられている。

4 テトラサイクリン系抗生物質に対する耐性機構

テトラサイクリン系抗生物質に対するおもな耐性機構としては、①薬剤排出ポンプによるもの、②リボゾームの保護によるもの、③酵素による薬剤の不活化があり [7]、①及び②が主要な耐性機構となっている。①はテトラサイクリン系抗生物質とマグネシウムイオン等の2価陽イオンとのキレート体を水素イオンと対向輸送することにより細胞外へ排出する。おもな関連遺伝子として *tet(A)* や *tet(B)* 遺伝子があげられ、グラム陰性菌の場合はその多くがプラスミド性の排出ポンプに関連する遺伝子により耐性を獲得している。また発現する排出ポンプにより、排出可能なテトラサイクリン系抗生物質の種類が異なる [3]。②は *tet(M)* や *tet(O)* 遺伝子等が関与し、内在性のリボゾーム保護タンパク (ribosomal protection proteins: RPPs) により、リボゾームのアミノアシル tRNA 結合部位を保護しアミノ酸の受け渡しを阻害することで、タンパク質合成を阻害する [7]。③は *tet(X)* 遺伝子を有する *Bacteroides* 属が産生する酸化還元酵素により、テトラサイクリン系抗生物質が不活化される [8]。グリシルサイクリン系は薬剤排出ポンプや RPPs を有する細菌に対しても抗菌活性を有する [3]。

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)

表2 国内の健康家畜由来細菌のテトラサイクリン系抗生物質に対する耐性率 (%)

畜種	大腸菌		腸球菌		<i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Campylobacter coli</i>	
	耐性率	株数	耐性率	株数	耐性率	株数	耐性率	株数
牛	19.0	216	19.5	220	60.0	45	—	6
豚	55.1	107	73.0	100	—	0	78.9	38
肉用鶏	45.5	110	63.2	114	53.1	49	—	12
採卵鶏	22.3	121	37.7	146	21.0	62	—	12

—: 分離されなかったか、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のテトラサイクリンに対する耐性率 (%)

畜種	大腸菌		サルモネラ		黄色ブドウ球菌		マンヘミア・ヘモリチカ		ヘモフィルス・パラスイス	
	耐性率	株数	耐性率	株数	耐性率	株数	耐性率	株数	耐性率	株数
牛	66.0	47	55.3	76	6.7	75	15.1	53	—	0
豚	75.9	108	61.2	49	—	2	—	0	5.0	20
鶏	70.8	48	—	7	—	6	—	0	—	0

—: 分離されなかったか、または分離株数が少なかったため記載せず。

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2015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] のテトラサイクリン系抗生物質に対する耐性率を表2及び表3に示した。大腸菌ではいづれの畜種においても健康家畜由来株より病畜由来株において耐性率が高い傾向が認められた。また畜種別では耐性率が算出されたいづれの菌種においてもテトラサイクリン系抗生物質の使用量が多い豚において最も高い耐性が認められている。

6 おわりに

テトラサイクリン系抗生物質は、動物用抗菌性物質の原末換算の販売量割合でみた場合、最も多く使用されている [6]。安価できわめて広い抗菌スペクトルを持つ一方、グラム陽性菌及びグラム陰性菌における高い耐性率が問題となっているため、使用する際は病原菌の薬剤感受性を確認する必要がある。またテトラサイクリン系抗生物質耐性に関しては、他の系統の抗生物質に対する耐性を選択する共選択の報告が多いため [11-13]、テトラサイクリン系抗生物質の使用に当たっては他の系統の抗生物質に対する耐性への影響も考慮する必要がある。わが国の薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016-2020) における動物分野の成果指標の一つとして、大腸菌のテトラサイクリン耐性率を2014年の45%から2020年には33%以下とすることとされていることから [14]、獣医師及び生産者の方々と協力し、よりいっそうの適正使用及び慎重使用の啓発を行っていききたい。

参考文献

- [1] Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F: Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature, *Am J Physiol Cell Ph*, 299, 539-548 (2010)
- [2] 細川直登: ST合剤およびテトラサイクリン、メトロニダゾールの使い方, 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, 155-186, 杏林舎, 東京 (2013)
- [3] Chopra I, Roberts M: Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, *Microbiol Mol Biol R*, 65, 232-260 (2001)
- [4] Xu Z, Yan Y, Li Z, Qian L, Gong Z: The antibiotic

- drug tigecycline: A focus on its promising anticancer properties, *Front Pharmacol*, 7, 1-8 (2016)
- [5] 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，インターズー，東京（2013）
- [6] 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）
- [7] Marosevic D, Kaevska M, Jaglic Z : Resistance to the tetracyclines and macrolide-lincosamide-streptogramin group of antibiotics and its genetic linkage – a review, *Ann Agric Environ Med*, 24, 338-344 (2017)
- [8] Yang W, Moore IF, Koteva KP, Bareich DC, Hughes DW, Wright GD : TetX is a flavin-dependent monooxygenase conferring resistance to tetracycline antibiotics, *J Biol Chem*, 279, 52346-52352 (2004)
- [9] 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/h27cyouakekkagaiyou.pdf>）
- [10] 農林水産省動物医薬品検査所：平成27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/h27yagai2_20170307.pdf）
- [11] 原田和記：獣医療分野における抗菌剤の使用と食用動物由来大腸菌の薬剤耐性との関連性に関する研究，*動薬検年報*，第45報，1-11（2008）
- [12] Ozawa M, Makita K, Tamura Y, Asai T : Associations of antimicrobial use with antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* from grow-finish pigs in Japan, *Prev Vet Med*, 106, 295-300 (2012)
- [13] Makita K, Goto M, Ozawa M, Kawanishi M, Koike R, Asai T, Tamura Y : Multivariable analysis of the association between antimicrobial use and antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan, *Microb Drug Resist*, 22, 28-39 (2016)
- [14] 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020，農林水産省HP（オンライン），（http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/yakuzai_honbun.pdf）