

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XVIII)—

動物用抗菌剤の各論 (その7)

そ の 他 の 抗 生 物 質

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
主任研究官)

1 その他の抗生物質とは

国内で承認されている抗生物質製剤のうち、いずれの系統にも属さないものがいくつかある。そのうち、ピコザマイシン、ホスホマイシン、チアムリン及びバルネムリンを主成分とする各製剤を表にまとめた。このうち販売量が多いのはチアムリンで、2015年度の原末換算量は、約32tである。その他の製剤の年間販売量は、それぞれピコザマイシンが120kg程度、ホスホマイシンが300kg程度、バルネムリンが390kg程度である。

2 ピコザマイシン

ピコザマイシンは、放線菌である *Streptococcus saprotonensis* の培養によって得られる抗生物質で、化学構造上、既存の抗生物質のいずれのグループにも属しないとされている。ピコザマイシンは、大腸菌、クレブシエラ、サルモネラ、シゲラ等のグラム陰性菌に対し、菌体の表層に作用して細胞壁の合成を阻害することによって、殺菌的な作用を示す [2]。

ピコザマイシンは動物専用の抗生物質で、経口投与により吸収されにくく、毒性も低いため、おもに細菌性消化器感染症の治療薬として用いられている。動物用医薬品としてピコザマイシンが子牛及び豚の細菌性下痢症に、強制経口投与剤、飼料添加剤または飲水添加剤として用いられている。有効菌種は大腸菌及びサルモネラである。また、安息香酸ピコザマイシンが豚の細菌性肺炎の治療に飲水添加剤として、すずき目魚類の類結節症の治療に飼料添加剤として用いられていたが、現在承認されている製剤はない。ピコザマイシンは、鶏及び豚を対象として、飼料添加物としても用いられている。

3 ホスホマイシン

ホスホマイシンは、*Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* 及び *S. wedmorensis* 等の放線菌により産生され、または合成により製造される抗生物質で [3]、その分子量は138と小さく、構造は単純で類似構造の抗生物質がいまだに現れていないユニークな薬剤である。ホスホマイシンは、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌や、大腸菌、シゲラ等の腸内細菌科の菌や緑膿菌等の多くのグラム陰性菌に有効な広域抗生物質である。作用機構としては、細胞壁の合成過程の初期段階を阻害し、阻害段階が他の抗生物質と異なるため交差耐性を示さないとされている [4]。人医療においては、ホスホマイシンカルシウムの錠剤、ホスホマイシンナトリウムの注射剤が使用されている。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、ホスホマイシンはランク II (高度に重要) とされている。

動物用医薬品としては、ホスホマイシンカルシウムが牛の大腸菌性下痢症及びサルモネラ症に、飼料添加剤または飲水添加剤として用いられているほか、すずき目魚類の類結節症及びエドワジェラ症に飼料添加剤として用いられている。有効菌種は牛については大腸菌、サルモネラ、プロテウス及びブドウ球菌である。また、ホスホマイシンナトリウムが牛のパスツレラ性肺炎に注射剤として用いられている。有効菌種はパスツレラ・マルトシダ及びマンヘミア・ヘモリチカである。ホスホマイシンナトリウム製剤については、「心不全、腎不全等の患者に投与する場合は慎重に投与の可否を判断すること。」、「肝機能異常が現れることがあるので、異常が認められ

[†] 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

表 国内で承認のあるピコザマイシン，ホスホマイシン，チアムリン，バルネムリン製剤

主成分	投与経路	対象動物				適応症	使用禁止期間
		牛	豚	鶏	魚		
ピコザマイシン	経口	○	○	—	—	子牛：細菌性下痢症 豚：細菌性下痢症	牛：3日（生後3月を超えるものを除く。） 豚：3日（生後5月を超えるものを除く。）
ホスホマイシンカルシウム	経口	○ （搾乳牛を除く。）	—	—	○	牛：大腸菌性下痢，サルモネラ症 すずき目魚類：類結節症，エドワジェラ症	牛（搾乳牛を除く.）：7日間 すずき目魚類：15日間
ホスホマイシンナトリウム	注射	○	—	—	—	牛：パスツレラ性肺炎	牛：5日間，牛乳：48時間
チアムリン	注射	—	○	—	—	豚：豚赤痢	豚：21日間
チアムリンフマル酸塩	経口 （飼料添加）	—	○	—	—	豚：豚赤痢，豚マイコプラズマ肺炎，グレーサー病，豚胸膜性肺炎，慢性型豚増殖性腸炎	豚：7日間
		—	○	—	—	豚：豚赤痢，マイコプラズマ性肺炎，豚ヘモフィルス感染症	
	経口 （飲水添加）	—	○	—	—	豚：豚赤痢，慢性型豚増殖性腸炎	豚：5日間
	注射	—	○	—	—	豚：豚赤痢	豚：21日間
バルネムリン塩酸塩	経口	—	○	—	—	豚：豚赤痢，豚マイコプラズマ肺炎，慢性型豚増殖性腸炎	豚：2日間

た場合には投与を中止し，安静にして十分な栄養，水分を補給すること.」，「まれに過敏症反応を起こすことがあるため，変化があらわれた場合には投与を中止すること.」という使用上の注意が記載されている。

ホスホマイシンに対するおもな耐性機構としては，①薬剤の不活化，②膜透過障害及び③作用点の変異がある [4]。薬剤の不活化では，ホスホマイシンを細胞内で構造変化させ，抗菌活性を失活させる。ホスホマイシンは主として2つの能動輸送系によって菌体膜を通過することが報告されているが，それらの輸送系に關与する遺伝子を欠失した変異株では，ホスホマイシンが菌体内に入れなくなり耐性化する。作用点の変異では，ホスホマイシンの標的酵素であるUDP-N-アセチルグルコサミンエノールピルビルトランスフェラーゼの変異により耐性化する。

4 チアムリン

チアムリンは，担子菌の一種である *Pleurotus mutilus* の培養によって得られるプレウロムチリンの化学構造を持つ半合成誘導体である。動物専用の抗生物質で，グラム陽性菌，一部のグラム陰性菌，マイコプラズマ等に抗菌活性を示す。作用機構としては，リボソームに結合してタンパク合成を阻害し，静菌的に作用する。

動物用医薬品としては，チアムリンが豚赤痢に注射剤として，チアムリンフマル酸塩が豚の豚赤痢，豚マイコプラズマ肺炎，グレーサー病，胸膜性肺炎，慢性型豚増殖性腸炎等に飼料添加剤または飲水添加剤として，豚赤

痢に注射剤として使用されている。有効菌種はブラキスピラ・ハイオディセンテリー，マイコプラズマ・ハイオニューモニエ，ヘモフィルス・パラスイス，アクチノバシラス・プルロニューモニエ，ローソニア・イントラセルラーリスである。チアムリン製剤については，「ポリエーテル系の抗生物質（モネンシン，サリノマイシン等）との併用は避けること.」という使用上の注意が記載されている。これは，チアムリン製剤とポリエーテル系抗生物質を併用すると，体重減少等の有害事象が報告されているためである。

チアムリンを含むプレウロムチリンに対する耐性機構としては，23S rRNAの変異とリボソームタンパクL3の変異が報告されている [6, 7]。また，交差耐性について，マイコプラズマにおいてタイロシン耐性株ではチアムリンの耐性度が若干上昇するだけであるのに対し，チアムリン耐性株では完全にタイロシンにも耐性になるという報告がある [8]。別の報告では，人為的に作出したマイコプラズマの23S rRNA変異株で，2503位の1カ所のみの変異ではチアムリンには耐性とならないが，リンコマイシン，クロラムフェニコール，フロルフエニコールに耐性となる。さらに，他の部位にもう1カ所以上の変異が起るとチアムリンにも耐性となる [7, 9]。

5 バルネムリン

バルネムリンはチアムリンと同様にプレウロムチリンに属する動物専用の抗生物質で，その化学構造はチアムリンに類似している。抗菌活性，作用機序もチアムリン

と同様である [8].

動物用医薬品としては、バルネムリン塩酸塩が豚赤痢、豚マイコプラズマ肺炎、慢性型豚増殖性腸炎に飼料添加剤として使用されている。有効菌種は、プラキスピラ・ハイオディセンテリー、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ、ローソニア・イントラセルラーリスである。

バルネムリン製剤については、「ポリエーテル系抗生物質との併用により重篤な副作用が発現する恐れがあるので、併用を避けること.」, 「本剤使用により、スカンジナビア諸国において、嗜眠、抑うつ、紅斑、浮腫、発熱、運動失調、食欲不振または疼痛等の副作用の発生が報告されている。この副作用は純血のデンマークランドレース及びスウェーデンランドレース種とその交配種に関連して発生している。」という使用上の注意が記載されている。

耐性機構についてもチアムリンと同様と考えられているが、マイコプラズマの人為的に作出したチアムリン耐性 23S rRNA 変異株において、2カ所の変異があってもバルネムリンには感受性の株があったことが報告されている [9].

6 お わ り に

今回紹介したビコザマイシン、ホスホマイシン、チアムリン及びバルネムリンを主成分とする各製剤は、チアムリン塩酸塩の製剤を除いては販売量が少なく、耐性に関する知見もあまりない。しかし、これらの抗生物質は作用機序が異なるため他の系統の抗生物質と耐性が交差しないとされており、よく使われている抗生物質に耐性になってしまった場合でも有効性が期待できる場合が多いと考えられる。最初に投与した抗菌剤で効果が認められないときの次の選択肢として、これらの製剤の使用を検討していただきたい。

参 考 文 献

- [1] 農林水産動物医薬品検査所：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)
- [2] Miyoshi T, Miyairi N, Aoki H, Kohsaka M, Sakai H, Imanaka H : Bicyclomicin, a new antibiotic. I. Taxonomy, isolation and characterization, *Jpn J Antibiot*, 25, 569-575 (1972)
- [3] Glamkowski EJ, Gal G, Purick R, Davidson AJ, Slettinger M : New synthesis of the antibiotic phosphonomycin, *J Org Chem*, 35, 3510-3512 (1970)
- [4] 小原康治, 橋本 一 : 臨床分離株を中心としたホスホマイシンの耐性機構, *Jpn J Antibiot*, 49, 533-543 (1996)
- [5] Egger H, Reinshagen H : New pleuromutilin derivatives with enhanced antimicrobial activity. II. Structure-activity correlations, *Jpn J Antibiot*, 29, 923-927 (1976)
- [6] Bosling J, Poulsen SM, Vester B, Long KS : Resistance to the peptidyl transferase inhibitor tiamulin caused by mutation of ribosomal protein I3, *Antimicrob Agents Ch*, 47, 2892-2896 (2003)
- [7] Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B : The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics, *Antimicrob Agents Ch*, 50, 2500-2505 (2006)
- [8] Giguere S : Lincosamides, Pleuromutilins, and Streptogramins, *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, Giguere S, Prescott JF, and Dowling PM eds, Wiley-Blackwell, 199-210 (2013)
- [9] Li BB, Shen JZ, Cao XY, Wang Y, Dai L, Huang SY, Wu CM : Mutations in 23S rRNA gene associated with decreased susceptibility to tiamulin and valnemulin in *Mycoplasma gallisepticum*, *FEMS Microbiol Lett*, 308, 144-149 (2010)