

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XX)—

動物用抗菌剤の各論 (その9)

サルファ剤

川西路子[†] (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 サルファ剤とは

サルファ剤とは、アミノベンゼンスルホンアミド (スルファニルアミド) 骨格を有する合成抗菌剤の総称であり、その作用機序は微生物の葉酸合成系を阻害することによる DNA 合成阻害である。アミノベンゼンスルホンアミドがパラアミノ安息香酸 (PABA) に類似した構造を持ち、PABA との拮抗により葉酸合成を阻害してプリン合成を抑制する。微生物は葉酸を生合成して用いているので、葉酸合成が阻害されると生育できない。サルファ剤は細菌のみならず真菌や原虫にも効果を示すが、動物細胞はもともと葉酸合成系がないことから微生物に対してのみ選択毒性を有する [1-3]。

サルファ剤は 1932 年にドイツの Gerhard Domagk が“プロントジル”という赤い色素がネズミのレンサ球菌感染症に対し抗菌作用をもつことを発見したことに始まり、プロントジルは生体内で変換されて 4-アミノベンゼンスルホンアミドとなり作用していることが確認された [1]。

細菌ではサルファ剤への耐性菌が比較的出現しやすいので、葉酸代謝経路の他の経路を阻害するピリミジン系のトリメトプリムやオルメトプリム、ピリメタミンと配合することにより、同一生合成系を二重に阻害して、相加的な抗菌力を得ると共に耐性菌の出現を抑制する配合剤として用いられていることも多い [2]。

2 人医療におけるサルファ剤

注射及び経口投与のサルファ剤として、スルファジメトキシシ、スルファモノメトキシシが、外用としてスルファジアジン、スルフイソキサゾールが、注射用及び経口用としてスルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤が人用医薬品として上市されており [4]、その中で、

おもにスルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤が使用されているが、耐性の問題と副作用の問題により、 β -ラクタム系抗菌性物質製剤が使用できるような状況では第 1 次選択薬となる状況は少ない。しかし、ステノトロフォモナス・マルフィリア、パークホルデリア・セバシア、ノカルジア・アステロイデス、エロモナス・ハイドロフィラには第 1 次選択薬として考えられる [1]。

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、スルファメトキサゾール／トリメトプリムは、ランク II (高度に重要) とされている。

3 動物用サルファ剤

動物用医薬品として承認されている主要なサルファ剤及び複合製剤を表 1 に示した。このうち販売量が多いのは、スルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤、単剤のスルファモノメトキシシ、単剤のスルフイソゾールナトリウムで、2016 年度のサルファ剤としての原末換算量は、年間、53t、27t、及び 8t 程度とされている [5]。以下に、おもな薬剤の概要を記載する。

(1) スルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤

スルファメトキサゾールとトリメトプリム配合剤は、飼料添加剤として、豚の大腸菌による細菌性下痢症、豚胸膜肺炎、ヘモフィルス感染症、鶏のкокシジウム病及び大腸菌症の治療に使用されている。なお、「有効成分であるスルファメトキサゾールは、実験動物で骨髄細胞の増殖阻害を起こすという文献があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は使用を中止すること。」

[†] 連絡責任者：川西路子 (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 : michiko_kawanishi700@maff.go.jp

表1 国内で承認のある主要なサルファ剤（配合剤を含む）

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		
スルファジメトキシ	経口			○	○ (産卵鶏を除く.)				豚：トキソプラズマ病 鶏：コクシジウム病、伝染性コリーザ、ロイコチトゾーン病	[飼料添加剤] 豚：14日間 鶏（産卵鶏を除く.）：14日間 [飲水添加剤] 豚：10日間 鶏（産卵鶏を除く.）：14日間
	注射	○	○	○		○			牛：細菌性腎盂腎炎、子宮内膜炎、コクシジウム病、乳房炎 馬：腺疫 豚：細菌性下痢症、トキソプラズマ病 犬：術後感染症の予防	牛：14日間 (食用に供するために搾乳する前) 120時間 馬：7日間 豚：14日間
スルファモノメトキシ	経口	○	○	○	○ (産卵鶏を除く.)			○	牛：コクシジウム病、肺炎、細菌性下痢症 馬：肺炎、フレグモーネ 豚：細菌性下痢症、トキソプラズマ病、肺炎、萎縮性鼻炎 (AR) 鶏：伝染性コリーザ、コクシジウム病、ロイコチトゾーン病 犬：細菌性下痢症 うなぎ目魚類：ひれ赤病 淡水中で飼育するにしん目魚類：ピブリオ病、せつそう病	牛（搾乳牛を除く.）：7日間 馬：7日間 豚：7日間 鶏（産卵鶏を除く.）：7日間 うなぎ目魚類：15日間 うなぎ目魚類：30日間 にしん目魚類（淡水中で養殖されているもの、ただし、あゆを除く.）：30日間 あゆ：15日間
	注射	○	○	○					牛：肺炎、細菌性下痢症 馬：肺炎、フレグモーネ 豚：肺炎、細菌性下痢症、トキソプラズマ病	牛：28日間 (食用に供するために搾乳する前) 72時間 馬：10日間 豚：14日間
	薬浴							○	あゆを除く淡水中で飼育するにしん目魚類：ピブリオ病、せつそう病	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.）：15日間
スルフイソゾールナトリウム	経口							○	ぶり：ピブリオ病、類結節症、ノカルジア症 にじます：ピブリオ病、冷水病 こい：カラムナリス病 あゆ：ピブリオ病、冷水病	ぶり：10日間 にじます：15日間 こい：10日間 あゆ：15日間
スルファモノメトキシ	経口	○		○	○ (産卵鶏を除く.)			○	牛：パスツレラ性肺炎、コクシジウム病 豚：大腸菌性下痢症、萎縮性鼻炎、細菌性肺炎、胸膜肺炎 鶏：コクシジウム病、伝染性コリーザ、ロイコチトゾーン病の予防 アユ：ピブリオ病 ウナギ目魚類：バラコロ病	牛（搾乳牛を除く.）：7日間 豚：5日間 (飲水：7日間) 鶏（産卵鶏を除く.）：5日間 うなぎ目魚類：37日間 あゆ：15日間
オルメトプリム										
スルファドキシ	注射			○					豚：細菌性下痢症、ヘモフィルス感染症	豚（生後4月を越えるものを除く.）：10日間
トリメトプリム										
スルファメトキサゾール	経口			○	○ (産卵鶏を除く.)				豚（4カ月齢を超える豚を除く.）： 大腸菌による細菌性下痢症、豚胸膜肺炎、ヘモフィルス感染症 鶏（産卵鶏を除く.）：コクシジウム病、大腸菌症	豚（生後4月を越えるものを除く.）：7日間 鶏（産卵鶏を除く.）：5日間
トリメトプリム										
スルファジアジン	注射							○	犬：気管支肺炎、細菌性下痢症 猫：気管支肺炎、膀胱炎	
トリメトプリム										
スルファクロルピリダジンナトリウム	経口			○	○ (産卵鶏を除く.)				豚の大腸菌性下痢、胸膜肺炎	豚：7日間
トリメトプリム										
スルファジメトキシ	経口			○	○ (産卵鶏を除く.)				豚：トキソプラズマ病 鶏：ロイコチトゾーン病	豚：7日間 鶏（産卵鶏を除く.）：7日間
ピリメタミン										
スルファジメトキシ	経口								小鳥（愛玩用）：気管支炎、細菌性下痢、消化整腸	
スルファメラジンナトリウム										

表2 国内のと畜場及び食鳥処理場由来大腸菌におけるスルファメトキサゾール／トリメトプリムの耐性率 (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	2.9	341	5.3	263	2.9	274
豚	26.8	127	34.4	93	30.2	96
鶏	31.9	166	30.2	172	28.3	184

*ブレイクポイント：(スルファメトキサゾール／トリメトプリム 76/4 μ g/ml)

及び「有効成分であるトリメトプリムは、実験動物で催奇形性が認められている。」という使用上の注意が記載されている。

(2) スルファモノメトキシシ／オルメトプリム配合剤

スルファモノメトキシシ／オルメトプリム配合剤はおもに飼料添加剤として、牛のパスツレラ性肺炎及びコクシジウム病、豚の大腸菌性下痢症、萎縮性鼻炎、細菌性肺炎及び胸膜肺炎、鶏のコクシジウム病、伝染性コリーザ及びロイコチトゾーン病、あゆのビブリオ病、うなぎ目魚類のパラコロ病の治療に用いられる。

(3) スルファモノメトキシシ

スルファモノメトキシシは、飼料添加剤及び注射剤として、牛のコクシジウム病、肺炎、細菌性下痢症、馬の肺炎、フレグモーネ、豚の細菌性下痢症、トキソプラズマ病、肺炎、萎縮性鼻炎、鶏の伝染性コリーザ、コクシジウム病、ロイコチトゾーン病、犬の細菌性下痢症、すずき目魚類のビブリオ病、ノカルジア病、うなぎ目魚類のひれ赤病、淡水中で飼育するにしん目魚類のビブリオ病、せっそう病の治療に用いられる。また薬浴剤としてはあゆを除く淡水中で飼育するにしん目魚類にビブリオ病及びせっそう病の治療に用いられる。魚類用の製剤には「本剤の投与によって魚に体色変化や摂餌欲の減退が生じる可能性がある。」、「本剤の投与によって魚に肝臓及び腎臓等の障害を起こす可能性がある。」、「摂餌行動が顕著に不活発になった場合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。また、注射剤においては「本剤は初生豚に投与すると、まれに食欲不振、貧血を起こすことがある。」と使用上の注意が記載されている。

(4) スルフィソゾールナトリウム

スルフィソゾールナトリウムは、魚類のみに飼料添加剤として使用されており、適応症はぶりのビブリオ病、類結節症及びノカルジア症、にじますのビブリオ病及び冷水病、こいのカラムナリス病、あゆのビブリオ病及び

表3 国内のと畜場及び食鳥処理場由来サルモネラにおけるスルファメトキサゾール／トリメトプリムの耐性率 (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
鶏	48.3	118	51.6	128	57.7	123

*ブレイクポイント：(スルファメトキサゾール／トリメトプリム 76/4 μ g/ml)

冷水病である。「本剤を大型のぶりで使用した場合、食欲低下が認められることがある。」という使用上の注意が記載されている。

(5) スルファジメトキシシ

スルファジメトキシシは、飼料添加剤及び注射剤として、牛の細菌性腎盂腎炎、子宮内膜炎、コクシジウム病、乳房炎、馬の腺疫、豚の細菌性下痢症、トキソプラズマ病、鶏のコクシジウム病、伝染性コリーザ、ロイコチトゾーン病の治療に用いられる。「本剤を馬に投与するとまれに食欲不振が現れることがある。」、「本剤を犬に投与するとまれに嘔吐することがある。」「本剤は初生豚に投与するとまれに食欲不振、貧血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。

4 サルファ剤に対する耐性機構

サルファ剤に対する耐性機構は、葉酸合成過程におけるジヒドロプロテイン酸合成酵素 (DHPS) のサルファ剤への親和性の低下が報告されている [3]。親和性の低下は、染色体にコードされた DHPS 合成遺伝子 (*folP*) の変異、DHPS と類似のタンパクを合成する遺伝子 (*sul1*, *sul2*, *sul3*) の獲得から生じることが報告されている [6-9]。 *sul1* は、通常、クラス 1 インテグロン中の他の薬剤耐性遺伝子と共に検出され、 *sul2* 及び *sul3* は伝達性プラスミド上に確認されている [7]。なお、細菌がこれらの耐性により一種類のサルファ剤に対して耐性を獲得すると、他のサルファ剤に対しても耐性を示すようになる交差耐性を示す [3]。

また、配合剤として配合されるピリミジン系のトリメトプリムの耐性機構としては、サルファ剤と同様作用点を変化した薬剤親和性の低いジヒドロ葉酸還元酵素の産生が報告されている。プラスミド、インテグロン、トランスポゾンなどによって伝達される *dfxA* 遺伝子の獲得等によって耐性が生じる [10]。

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 [11] に対するスルファメトキサゾール／トリメトプリムの耐性率を表2から表3に示した。健康家畜由来の大腸菌においては、スルファメトキサゾール／トリメトプリムの耐性率は牛で2.9～5.3%，豚で26.8～34.4%，鶏で28.3～31.9%，サルモネラにおける耐性率は鶏で48.3～57.7%，いずれの菌種及び動物種においても大きな増減は認められなかった。

6 おわりに

サルファ剤及びその配合剤は、その作用機序からも副作用が少ない薬剤であり、抗菌作用だけでなく抗コクシジウム作用を期待し、家畜において古くから用いられてきた有用な薬剤である。一方細菌は本剤に対しての耐性を獲得しやすく、一つのサルファ剤に耐性を示すと他のサルファ剤にも交差耐性を示す。本剤を有効な生産資材として長く活用するために、その使用においては、薬剤感受性を確認し、慎重に使用することが必要であると考えられる。

参考文献

- [1] 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）
- [2] 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，第2版，11-12，インターズー，東京（2013）
- [3] 下田 実：化学療法薬，新 獣医薬理学，第2版，176-179，近代出版，東京（2001）
- [4] 日本感染症学会，日本化学療法学会：抗菌薬一覧，抗菌薬使用のガイドライン，第11刷，250-260，協和企画，東京（2011）
- [5] 農林水産省動物医薬品検査所：平成28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/pdf/h28hanbaikoukin20180205.pdf>）
- [6] Wise EM Jr, Abou-Donia MM : Sulfonamide resistance mechanism in *Escherichia coli*: R plasmids can determine sulfonamide-resistant dihydropteroate synthases, Proc Nat Acad Sci USA, 72, 2621-2625 (1975)
- [7] Antunes P, Machado J, Sousa JC, Peixe L : Dissemination of sulfonamide resistance Genes (*sul1*, *sul2*, and *sul3*) in Portuguese *Salmonella enterica* strains and relation with integrons, Antimicrob Agents Ch, 49, 836-839 (2005)
- [8] Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Sköld O : Minireview trimethoprim and sulfonamide resistance, Antimicrob Agents Ch, 39, 279-289 (1995)
- [9] Perreten V, Boerlin P : A new sulfonamide resistance gene (*sul3*) in *Escherichia coli* is widespread in the pig population of Switzerland, Antimicrob Agents Ch, 47, 1169-1172 (2003)
- [10] Wei Q, Jiang X, Yang Z, Chen N, Chen X, Li G, Lu Y : *dfrA27*, a new integron-associated trimethoprim resistance gene from *Escherichia coli*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 63, 405-406 (2009)
- [11] 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>）