

## 我国における動物用抗菌性薬物の新薬と開発の動向\*

吐 山 豊 秋 (財・畜産生物科学安全研究所)

### I. 新薬の動向

#### 1. 成長促進・飼料効率改善用飼料添加物

①グラム陽性菌だけに静菌作用だけを示し, ②消化管から吸収されず, ③Rプラスミド性の耐性を生じさせず, ④人体用, 動物用の医薬品として使用されてない薬物が適切である。

鶏・豚の飼料効率を1%改善するために, 飼料1トンに添加する添加物の価格で競争する。従って, 純度10%程度の飼料級 (feed grade) の開発が盛んであった。

#### 2. コクシジウム予防薬

①有効性がより高く, ②安全性がより高く, ③耐性が生じにくい薬物が選択され, 開発が試みられている。我国では原体が毒物である薬物の開発は困難である。

#### 3. 疾病治療薬

最近の動物医薬品の承認条件は世界的に極めて厳しくなっている。このために, 新規開発品は多発疾病の治療薬に集中している。乳牛の乳房炎, 子牛の下痢と肺炎, 豚の大腸菌下痢, 赤痢, 子豚肺炎, 胸膜肺炎, 鶏のマイコプラズマ病, 大腸菌症の治療薬が多い。

#### 4. 治療薬開発の留意点

第一に, 対象になる病原菌に対する抗菌力が強いことが重要であるが, 抗菌性薬は菌が分裂する段階にだけ作用して静菌または殺菌作用を示すので, 対象菌が体内の細胞外で増殖するか, 細胞内で増殖するかを考慮する。

第二に, ①感染部位になるべく高い濃度に分布すること, ②感染部位の環境で有効性を発揮できるか否かを考慮する。以上の二点と, 高い有効性を求める投与計画の立て方について述べる。

表 1 飼料添加物に用いる抗生物質 (飼料添加物指定品目)

系 統	添 加 物 名	腸管吸収	効 菌 力	応 用
ペプチド	バシトラシン (bacitracin)	非吸収性	グラム陽性菌だけに 静菌作用	鶏, 豚, 子牛
	バージニアマイシン (virginiamycin)	"	"	鶏, 豚
	エンラマイシン (enramycin)	"	"	鶏, 豚
	チオペプチン (thiopeptin)	"	"	鶏, 豚
リン多糖類 糖ペプチド チアゾール	バンバマイシン (bambermycin)	"	"	鶏, 豚 (子牛)
	アボパルシン (avoparcin)	"	"	鶏, 豚 (子牛)
	ノシヘプタイド (nosiheptide)	"	"	鶏, 豚
ピラノイド	アビラマイシン (avilamycin)	"	"	鶏, 豚
	エフロトマイシン (efrotomycin)	低吸収性	"	豚

バンバマイシンの国内一般名はフラボフォスフォリポール。(子牛)は国外で使用

\* 本稿は1994年4月5日に開催された本会の第21回シンポジウムにおける特別講演の要旨である。

表 2 主な細菌の性格と薬剤感受性

細菌名	酸素要求	増殖部位	強化サルファ剤	フルオロキノロン	狭域性ベニシリン	拡張域性ベニシリン	セファロスポリン	アミノ配糖体	テトラサイクリン	クロラムフェニコール	マクロライド	リンコサミド
グラム陽性球菌 ブドウ球菌 レンサ球菌	通性嫌気性 通性嫌気性	好細胞内 細胞外側	2 3 2 1		(3) (3) 3 3	(3) (3) 3 3	(2) 1	(2) 2	2 2 2 2	3 3 3 3	3 3 3 3	
グラム陽性桿菌 コリネバクテリウム アクチノミセス 豚丹毒菌 リステリア菌	通性嫌気性 通性嫌気性 通性嫌気性 通性嫌気性	好細胞内 細胞外側 好細胞内	2 3 2		(3) (3) 3 3 (3) (3)	(3) (3) 3 3 (3) (3)	1 2 2 (3)	2 2 2 2 (3) 3	2 2 2 2 3 3	3 3 3 3 3 3	3 3 3 3 3 3	3 3 3 3 3 3
グラム陽性嫌気性菌 クロストリジウム	嫌気性	細胞外側			3 3 3	3 3 3		2 2				
グラム陰性桿菌 ボルデテラ ブルセラ カンピロバクター モラクセラ 緑膿菌 (通性嫌気性菌) アクチノバチルス ヘモフィルス パスツレラ (腸内細菌科) 大腸菌 エンテロバクター クレブシエラ プロテウス サルモネラ	好気性 微好気性 微好気性 好気性 好気性 微好気性 微好気性 通性嫌気性 通性嫌気性 通性嫌気性 通性嫌気性 通性嫌気性 通性嫌気性	細胞外側 細胞内 細胞外側 細胞外側 細胞外側 細胞外側 細胞外側 細胞外側 細胞外側 細胞外側 細胞外側 細胞内	2 3 3 3 3 3 3 2 3 2 3 2 3 2 3 2 3 2 3 (2) 3		1 1 (2) (2) 2 2 2 2 1 1 2 2 2 2 2 2 3 3 1 3 1 2 2 2 (2) (2)	1 1 (2) (2) 2 2 2 2 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 3 3 2 2 2 2 2 2 (2) (2)	2 (2)	2 2 1 2 2 2 2 2 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 (3) 3	2 2 1 2 2 2 2 2 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 (3) 3			
グラム陰性嫌気性菌 バクテロイデス フソバクテリウム	嫌気性 嫌気性	細胞外側 細胞外側	2 3 3		3 3 3	3 3 3		2 2 2 2	2 2 2 2	3 3 3 3	3 3 3 3	
抗酸菌・マイコプラズマ 結核菌 マイコプラズマ	好気性 好気・嫌気	好細胞内 細胞膜付着	3 3				3	3			3 3 3 3	
スピロヘータ (グラム弱陽性) レプトスピラ トレポネマ	好気性 嫌気性	細胞外側 細胞外側			2 2 2 2	2 2 2 2	3	2 2 2 2	2 2 2 2	2 3	2 3	
その他 アナプラズマ クラミジア ノカルジア	— — 好気性	細胞内 細胞内 好細胞内	2 3					2 3		2 2		

3: 強い, 2: 弱い, 1: 一部の薬物が有効, または一部の菌種に無効. ( ): 生体内での有効性が低い, または有効性を期待し難い事を示す. 微好気性: 培養に炭酸ガス 5~10% の混合が必要. (注) 増殖部位が好細胞内の菌は間質でも増殖する事がある. 東京農業大学 東 量三教授の助力を得て作製.

## II. 感染症と薬物体内動態

薬物による感染症の治療では, 薬物が感染経路

や感染部位に有効な濃度に分布し, その状態が治癒するまで維持される事が必要である. 抗菌性薬の全てが酸か塩基であり, その体内動態は pKa や分配係数などによって支配される. 表 3 に代表

表 3 抗菌性薬物の物理化学的性状と抗菌活性

	酸・塩基	pKa	分配係数	細胞膜透過性	消化管吸収性	抗菌スペクトル	抗菌性	細胞内抗菌活性
サルファ剤	酸	6—7	5	良	優	G+, G-, 原虫	静菌	弱い
葉酸拮抗剤	塩基	7—8	10	優	優	G+, G-, 原虫	静菌	弱い
フルオロキノロン	酸	4	10	良	良	G-, (G+), マイコ	殺菌	中程度
ペニシリン	酸	4	0.5—2	可	良	G+, G-	殺菌	弱い
セファロスポリン	酸	4—5	1	悪い	可	G+, G-	殺菌	期待できない
アミノ配糖体	塩基	8—9	0.0	悪い	悪い	G-, (G+)	殺菌	無い
クロラムフェニコール	塩基		3	優	優	G+, G-	静菌	強い
テトラサイクリン	塩基	8	1	良	良	G+, G-, マイコ	静菌	期待できない
マクロライド	塩基	9	50	優	優	G+, マイコ	静菌	強い
リンコサミド	塩基	9	5	可	良	G+	静菌	強い
リファンピシン	塩基	7.9	5	優	良	G+, G-	殺菌	強い
ホスホマイシン	酸		1	可	可	G+, G-	殺菌	弱い

的抗菌性薬物群の動態学的特色を示した。

### 1. 感染部位への薬物移行

#### 上皮性組織

図は上皮性バリアであるが、細菌感染の起り易い部位でもある。細菌は体外から侵入すると先ず上皮性細胞の表面に付着・増殖して病変を起こす場合が多い。従って薬物は①感染部位に局所適用されるか、②全身性に投与・吸収されてから、上皮性バリアを通過して上皮細胞表面に分布することが有効性の条件になる。

消化管：細菌に侵され易い部位は回腸以下の粘膜上皮である。アミノ配糖体のような非吸収性の薬物は経口投与でだけ有効である。組織移行性の高い薬物を経口投与すると全量が上部小腸で吸収されるが、腸管壁を通じて管内にも分布するから経口投与でも注射でも同じ効果を示す。

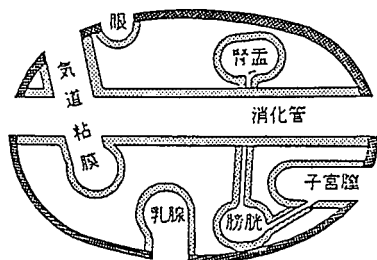


図 細菌感染が起り易い上皮バリア

胆汁移行性の高い薬物でも吸収性の高い薬物は上部小腸で再吸収される。吸収性が中程度で胆汁移行性の高い薬物は消化管の全体にわたって濃度が高く保たれるので有効性が高い。

乳房・子宮：この部位の感染症は大動物に多い。一般には吸収性薬物の局所適用がよい。

気道：気管支のバリアはルーズで、バリア通過性が特に悪いアミノ配糖体でも気管支分泌液中の濃度が血漿中濃度の 1/3 程度になる。従って多くの薬物で高い気道内分布性が期待できる。

尿路：細菌に侵され易い部位は膀胱や腎盂である。尿路は特異な部位で、腎盂以下の粘膜バリアは極めて強固で、小型イオンでさえ殆ど通過させない。従って尿路の腔内に薬物が入るためには腎で血漿中から濾過とか能動分泌によって入る経路しかない。つまり蛋白結合率が低くて濾過率が高い薬物とか、近位尿細管で能動分泌される薬物では近位尿細管内の濃度が高くなるので、さらに再吸収率が低ければ感染部位の濃度が高くなる。

皮膚：健康な表皮は細菌感染に抵抗性であり、創傷部位とか毛包・皮脂腺から感染が始まる。外皮には毒性の強い薬物でも局所適用が可能であり、四級アンモニウムやヨードホルムなどの低刺激性消毒薬が用いられる。しかし一般には感染部位の全域に薬物を分布させるには全身性投与が優れており、局所適用では表面的にしか作用しない。

#### 4 動物抗菌会報 (1995)

つまり局所適用では組織浸透性がないと有効性が低いし、浸透性が高い薬物は病巣に入るより毛細管から吸収される方が速いからである。

##### 体腔内感染

**脳脊髄:** 神経系の細菌感染症の殆どは髄膜内面の炎症であるから、脳脊髄液に移行しない薬物は有効性を発揮できない。原因菌の多くはペニシリンに高感受性であるが、髄膜炎ではペニシリンの脳脊髄液中濃度が血漿中の10%程度になるのでペニシリンの高用量投与方法が第一に選択される。

##### 細胞内増殖

感染性炎症が進行すると多数の好中球(ミクロファージ)が現れて細菌と闘う。好中球の細胞内に入って抗菌力を発揮できるような薬物は好中球の菌殺滅作用を助ける。またサルモネラとかブドウ球菌などは宿主の細胞内で増殖する。全ての抗菌性薬は細菌の分裂時だけに働くので、この種の菌に対しては細胞内抗菌性を持つ薬物だけが有効である。細胞内抗菌性を持つ薬物としてキノロン、クロラムフェニコール、マクロライド、リンコサミド、リファンピシンなどが挙げられる。

##### 慢性感染症

犬のブルセラ症のような一部の慢性感染症では菌がマクロファージやミクロファージ内に入って共生関係になる。分裂が極めて遅いので静菌作用の抗菌性薬物だけでは有効でない。従って細胞内に移行して殺菌作用を現す薬物としてリファンピシンの長期投与が治療に用いられている。

## 2. 体内における抗菌活性

感染菌に対する抗菌性薬物の活性は *in vitro* で測定されるが、体内における活性は必ずしも *in vitro* 活性とは平行しない。実験治療学の領域ではマウス・ラット・ウサギやそれらの白血球減少動物に細菌を局所や全身に感染させて抗菌性薬の有効性を調べた研究が多い。

PAE (post-antibiotic effect, 抗菌活性後の低濃度有効性)

生体に投与した抗菌性薬の組織濃度が時間と共に低下し、MIC以下の濃度になっても暫くの間は菌が増殖し始めない事があり、PAEと呼ばれている。アミノ配糖体は殆ど全ての菌種にPAEを

示すが、 $\beta$ -ラクタムなどその他の抗菌性薬では一部の菌種に対してだけにPAEを示す。PAEが観察される場合には連続投与の投与間隔をそれだけ延長する事ができる。このPAEと *in vitro* で観察される subMIC との関係は明確ではない。

##### 治療中に発生する耐性菌

同一の抗菌性薬で治療を続けて慢性化した場合には、体内の感染菌の耐性率が高くなる。この種の耐性菌は耐性発現のためのエネルギーを消費しており、病原性は低いし、体外に出ると耐性を失う。この種の耐性発現に対しては薬物を替える事によって容易に対応できる。感染菌のL型菌形成も抗菌性薬が無効になる原因であるが、L型菌に有効な薬物はない。

##### 蛋白結合

薬物は血清蛋白に結合すると濾過されないで、蛋白結合率はその薬物の動態係数に大きな影響を与える。抗菌性薬物の抗菌活性を *in vitro* で調べると蛋白結合型は無効で、遊離型だけが有効である。しかし *in vivo* での抗菌活性は血漿中濃度に比例し、結合型が無効である事を示す証拠は得られないとの報告が多い。

## 3. 投与計画

化学療法では感染部位の薬物濃度が原因菌に対応するMIC以上になっていることが必要である。

##### 体内濃度と抗菌活性

抗菌性薬の作用部位は主として間質液内である。間質液内での抗菌活性は薬物の血漿中濃度がMIC以上であれば有効である。キノロンなど細胞内に分布して抗菌活性を示す薬物でも、血漿中濃度を作用部位濃度と考えても大きな誤りにはならない(脳脊髄などは例外)。

全身性投与の化学療法薬では静菌的に作用することが多いので、血漿中濃度をMIC以上に維持すれば、その間に生体の防御反応による細菌の除去が期待できる。従って薬剤の種類、投与方法、対象動物の種類に応じて、血中濃度となるべく長い期間にわたってMIC以上になるような投与計画を立てることが必要である。殺菌作用が期待できる薬物ではMBC以上に維持する計画を立てる。

### 原因菌の同定と MIC の推定

感染症の合理的な治療法では病巣から原因菌を分離することが必要である。臨床症状から原因菌を推定できることもあるが、一般には同定が必要である。

薬物の選択には感受性ディスクの試験結果を利用する。この結果から MIC を推定し、さらに感染部位を考慮して使用すべき薬物を選択する。

### 投与量と投与間隔

選択薬物の対象動物における分布容 ( $V_d$ ) と半減期 ( $t_{1/2}$ ) を文献から求める。この関係から投与

量と初濃度との関係を求めることができる。

抗菌性薬物では一般に MIC の 100 倍程度の最高濃度を用いる事ができるので、この濃度を初濃度にしてできる投与量を選べば半減期の 6 倍を投与間隔として設定できる。半減期が 4 時間を越すような薬物 (サルファ剤, テトラサイクリン) でも 1 日 1 回の投与になるような計画を立てる。

毒性発現濃度が低く、MIC が高いような場合 (例えば緑膿菌に対するゲンタマイシン・カルベニシリン同時投与による治療) には個体ごとに動態係数を求めて投与計画を立てる必要がある。

## 討 論 (座長: 高橋 勇)

### 質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

1. わが国における畜産用抗菌剤の開発に将来はあるか。
3. 従来より汎用の準治療用抗生物質 (TC 系) 及び治療中心のニューキノロン剤は今後共存して行くか。
3. 畜産用抗生物質の応用面における問題点に関する見解について、畜安研が中心になってたたき台を作り、当研究会に提供してほしい。

### 答 (吐山豊秋)

1. 世界を視野に入れれば将来は明るいと思う。人体用ではわが国は抗菌薬開発で強い国である。
2. 当分は共存すると思う。安い薬は容易に消えない。
3. 耐性菌問題は家畜由来の耐性サルモネラによる食中毒に絞られてきた。むしろ、食品中の残留抗菌剤のヒト腸管細菌叢への問題 (microbiological end point) が取り上げられている。