

薬剤耐性菌についての Q&A

農林水産省
動物医薬品検査所
検査第二部抗生物質製剤検査室

平成 21 年 11 月

目 次

I. 抗菌性物質	3
1. 抗菌性物質とは？	
2. 家畜における抗菌性物質の使用目的は？	
3. 動物用医薬品として使われている抗菌性物質の種類を教えてください	
II. 薬剤耐性(一般)	4
1. 薬剤耐性菌とは？	
2. 耐性限界値はどうやって決めるの？	
3. 薬剤耐性遺伝子の伝達	
4. 薬剤耐性菌の問題とは？	
5. 薬剤耐性菌問題に関する海外の動向	
6. 薬剤耐性菌はどうして出現するのですか	
III. 薬剤耐性(モニタリング)	6
1. 耐性菌の調査でどんなことが解ったのですか？	
2. 薬剤耐性菌の分布に影響する要素としてはどのようなものがあるのでしょうか？	
3. どうして動物種によって耐性菌の分布に違いが見られるのですか？	
4. 使っていない薬の薬剤耐性菌は見つかりますか？	
5. どうして使ってもいない薬の耐性菌がいるのですか？	
6. 動物における耐性菌のコントロールの方法は？	

IV. 付録1 :用語集

8

1. 薬剤感受性指標細菌
2. 多剤耐性
3. 交差耐性
4. 共耐性
5. MIC と MBC ？
6. MIC50 と MIC90 ？
7. 適正使用と慎重使用の違いは何ですか？

V. 付録2 ： 抗菌剤の主な成分と特徴

10

1. アミノグリコシド系抗生物質
2. ペニシリン系抗生物質
3. セファロスポリン系抗生物質
4. テトラサイクリン系抗生物質
5. キノロン剤とフルオロキノロン剤
6. マクロライド系抗生物質
7. リンコマイシン系抗生物質

I 抗菌性物質

1. 抗菌性物質とは？

- ・ 抗菌性物質とは、細菌の発育を抑えたり、殺したりする物質の総称で、それには次のような抗生物質と合成抗菌薬があります。
 - － 抗生物質は、1942 年に Waksman により「微生物の産生する物質で、他の微生物(特に病原微生物)の発育を阻止する能力を有する化学物質」と定義されています。
 - － 合成抗菌薬は、微生物の産生する物質とは異なるもので、化学的に合成された抗菌性物質です。なお、現在、多くの抗生物質が、微生物の産生する物質を出発点に化学的に合成(半合成)されていますが、これは、抗生物質に分類されています。

2. 家畜における抗菌性物質の使用目的は？

- ・ 家畜では、次のような2通りの目的で使われています。
 - － 疾病の治療を目的とした動物用抗菌剤(医薬品)
 - － 食用動物における「発育促進」や「飼料効率の改善」を目的に、低濃度で長期間に亘って飼料に添加される抗菌性飼料添加物(医薬品ではなく抗菌性発育促進物質)

3. 動物用医薬品として使われている抗菌性物質の種類を教えてください。

- ・ 主な系統として、次のようなものがあります。
 - － 抗生物質: ペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、リンコマイシン系、ペプチド系、テトラサイクリン系など
 - － 合成抗菌剤: サルファ剤、ニューキノロン(フルオロキノロン)系、キノロン系など

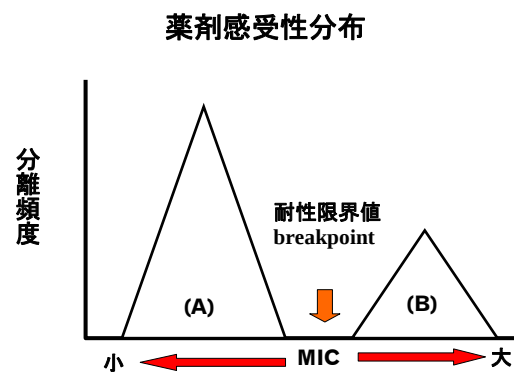
II 薬剤耐性(一般)

1. 薬剤耐性菌とは ?

- ・ 薬剤耐性菌というのは、抗菌性物質に抵抗性を示す細菌のことです。
- ・ 薬剤耐性には、元々その薬剤の作用部位を持たない自然耐性と、後天的に作用部位の変異や耐性遺伝子の獲得によって耐性となる場合があります。
- ・ 細菌や薬剤の種類に基づいて、耐性限界値(ブレイクポイント)が設定され、ブレイクポイントの MIC 以上を耐性菌としています。

2. 耐性限界値はどうやって決めるの ?

- ・ 耐性限界値(ブレイクポイント)の設定方法は、MIC 分布の状況に基づいて微生物学的に決める方法と体内動態や体内分布に基づいて臨床学的に決める方法があります。
- ・ 微生物学的ブレイクポイント:細菌の MIC が正規分布するため、2峰性以上の分布をした場合に、各ピーク値の中間値をブレイクポイントとします。



3. 薬剤耐性遺伝子の伝達

- ・ 耐性遺伝子には、耐性菌から感受性菌へと伝達するものと伝達しないものがあります。
- ・ プラスミドやトランスポゾンなどの遺伝子を利用して耐性が伝達して、感受性菌から耐性菌となる場合があります。

4. 薬剤耐性菌の問題とは?

- ・ 動物が薬剤耐性菌に感染して病気になると、治療のために抗菌性物質を使っても、治らなかったり、治りが悪かったりします。
- ・ 家畜が保有する食中毒菌などの細菌が薬剤耐性を獲得すると、人に発病した時、同様の問題が起こる危険性があります。
- ・ 家畜に分布する薬剤耐性菌は、家畜衛生及び公衆衛生上の問題となります。

5. 薬剤耐性菌問題に関する海外の動向

- ・ 1990 年代に「動物に抗菌性物質を使用すると人の耐性菌の増加を引き起し、人の病気の治療が難しくなる」という危険性が指摘されました。
- ・ 世界保健機関(WHO)は、この問題を検討する専門家による会議(1997 年:ベルリン、1998 年:ジュネーブ)を開催しました。
- ・ その会議の中で、薬剤耐性菌が動物と人との間でどの程度分布し、広がっているかという状況を把握するためのモニタリング(耐性菌の動向調査と情報収集)の重要性が指摘されています。

6. 薬剤耐性菌はどうして出現するのですか

- ・ 病気を治療するために抗菌性物質を使います。その時、一部の細菌が耐性を獲得し、抗菌性物質により感受性の細菌が殺され、耐性菌だけが生き延びていきます。
- ・ 細菌が耐性を獲得する方法は、細菌が増殖するときに突然変異したり、他の細菌が持っている耐性遺伝子をもらったりすることなどがあげられます。

III 薬剤耐性(モニタリング)

1. 耐性菌の調査でどんなことが解ったのですか？

- ・ 国内の家畜(牛、豚、採卵鶏及びブロイラー)における薬剤耐性菌の分布の実態が明らかとなりました。
- ・ 耐性菌の分布は、菌種や動物種により違いが見られています。
- ・ 現在、実施している大腸菌、腸球菌、サルモネラ、カンピロバクターにおける耐性菌の分布状況で共通している点は、豚やブロイラー由来株で耐性率が高く、牛や採卵鶏で低いことや、OTC 耐性や DSM 耐性が高率に分布していることなどがあげられます。

2. 薬剤耐性菌の分布に影響する要素としてはどのようなものがあるのでしょうか？

- ・ 菌種:カンピロバクターや腸球菌では、菌種により耐性保有状況が異なります。
- ・ 血清型:サルモネラでは、血清型により特徴的な耐性を示します。TyphimuriumDT104 は、ペニシリン・ストレプトマイシン・テトラサイクリン・クロラムフェニコール・サルファ剤に対する5剤耐性を示します。Infantis は、ストレプトマイシン・テトラサイクリンに対する耐性株が多く見られます。
- ・ 動物種:豚やブロイラーから分離された株は、牛や採卵鶏から分離された株に比べ耐性株が多く見られます。

3. どうして動物種によって耐性菌の分布に違いが見られるのですか？

- ・ 抗菌剤の使用方法が影響している可能性が考えられます。
- ・ 豚やブロイラーの治療は、群単位で投薬されます。
- ・ 牛では、個体治療が多く、採卵鶏では、産卵中は抗菌剤が使えません。そのため、抗菌剤の使用量が豚やブロイラーに比べて少ない傾向が見られます。

4. 使っていない薬の薬剤耐性菌は見つかりますか？

- ・ 全国調査で、現在流通していない薬剤耐性菌が見つかっています。
- ・ クロラムフェニコールは 1998 年から使用されていませんが、10 年経過しても健康家畜の大腸菌では 10%程度分布し続けています。
- ・ セファロスポリン系の抗生物質は、鶏では使用されていません。しかし、ブロイラー由来の大腸菌やサルモネラで、セファロスポリン耐性菌が見つかっています。

5. どうして使ってもいない薬の耐性菌がいるのですか？

- ・ 次のようないろいろな原因が考えられますが、明らかにされていません。
 - － 交差耐性: 同系統あるいは共通の作用機序を持つ薬剤に対する耐性機構によるもの。
 - － 共耐性: 耐性型に含まれる成分の使用が選択圧として働くもの。
 - － 定着性: 過去に使用した薬剤に耐性を獲得した菌が、農場内に定着し続けているもの。
 - － 侵入: 外部から耐性菌として侵入したもの。

6. 動物における耐性菌のコントロールの方法は？

- ・ 動物用の抗菌性物質の使用を禁止したり、制限したりする方法が考えられます。
- ・ しかし、抗菌性物質は、安全な畜産物を安定的に生産する重要な道具となっています。また、抗菌性物質がなければ、病気で苦しんでいる動物を治療することができなくなります。
- ・ このため、抗菌性物質を使う場合、獣医師の診断や検査結果などの根拠に基づいて「有効な薬剤」の使用を「最小限」に抑えていく、「慎重使用」に心がけていくことが大切となります。

付録 1 : 用語集

1. 薬剤感受性指標細菌

- ・ 薬剤耐性菌のモニタリングでは、動物の腸管内に広く分布する大腸菌と腸球菌を薬剤感受性の指標細菌としています。家畜が保有する全ての細菌を対象に薬剤感受性の動向をモニタリングすることは現実的ではないためです。
- ・ グラム陰性菌(大腸菌)とグラム陽性菌(腸球菌)では、薬剤の種類によって感受性が大きく異なります。大腸菌は飼料添加物で使われる大部分の抗生物質に対して感受性がないため、腸球菌を用いて動向を把握しています。
- ・ 大腸菌や腸球菌は、いわゆる“病原細菌”ではないため、リスク評価の“ハザード”ではありませんが、それらの薬剤感受性の動向は、食品安全委員会のリスク評価では発生評価に用いられています。

2. 多剤耐性

- ・ 多剤耐性(multi-resistance)とは、複数(系統の異なる2種類以上)の薬剤に耐性を示すことで、そのような耐性を持つ細菌は多剤耐性菌と呼ばれています。耐性を示した薬剤の種類やその耐性獲得機構などによって、交差耐性や共耐性に分けられます。多剤耐性は、複数耐性遺伝子をもつプラスミドやインテグロンによって伝達するものも知られています。

3. 交差耐性

- ・ 交差耐性(cross-resistance)は、同系統の薬剤や同一の薬理作用を持つ薬物に対して耐性を示すことで、テトラサイクリン耐性やキノロン耐性菌などでは、同系列の薬剤に対してMICが上昇します。

4. 共耐性

- ・ 共耐性(co-resistance)は、複数の異なる系統の抗菌剤などに耐性を示すことで、共耐性の場合には、耐性菌が異なる系統の薬剤によって選択(co-selection)されます。このため、異なる系統の薬剤を使用することでも、耐性菌の出現につながります。
- ・ 異なる耐性遺伝子が、プラスミドやトランスポゾンに存在して、一連の多剤耐性因子が伝達(co-transfer)するものも知られています。
- ・ 使用歴のない薬剤に対する耐性がみられた場合には、異なる系統の薬剤によって選択された

可能性も疑う必要があります。また、特定の薬剤に対する耐性菌をコントロールする場合、その薬剤だけではなく、共耐性を示す薬剤の使用にも注意する必要があります。

5. MIC と MBC ？

- ・ MIC(最小発育阻止濃度):細菌の発育が認められなかった濃度の最小値で、抗生物質によって細菌が死滅しているとは限りません。
- ・ MBC(最小殺菌濃度):細菌が死滅した濃度の最小値です。
- ・ MIC と MBC は、抗菌性物質を希釈して薬剤感受性試験を行うことによって決めることができます。
- ・ 一般に、MIC と MBC の差が少ないと殺菌的、MIC と MBC の差が大きいと静菌的抗菌性物質に分類されます。

6. MIC50 と MIC90 ？

- ・ 薬剤耐性菌の調査では、成績を大まかに把握したり、臨床現場等で応用したりするため、MIC50(50%の菌株の発育を阻止した MIC)と MIC90(90%の菌株の発育を阻止した MIC)を示しています。
- ・ MIC90 が低い場合には、大部分の株が感受性(一部耐性菌が出現している場合もある)、MIC50 が高い場合には、大部分が耐性化していると判断できます。
- ・ また、MIC90 と MIC50 の幅が広い場合には、耐性株が増加、あるいは、耐性化傾向にあると考えられます。

7. 適正使用と慎重使用の違いは何ですか？

- ・ 適正使用は、「抗菌剤の用法・用量を遵守し、使用上の注意をよく読んで正しく使用する。」という意味で使われています。
- ・ 慎重使用は、「使用すべきかどうかの判断を含めて抗菌剤を必要な時に適正使用により最大の治療効果を上げ、薬剤耐性菌の出現を最小限に抑えること」を意味します。
- ・ 慎重使用は、適正使用よりさらに注意して抗菌剤を使用することです。

付録 2 : 抗菌剤の主な成分と特徴

1. アミノグリコシド系抗生物質

- ・ 作用機序は、細菌のリボソーム 30S に結合してタンパク質合成を阻害することで、殺菌的に働きます。本来は、抗菌スペクトルが広く、グラム陽性・陰性菌に強い抗菌活性を示しました。しかし、テトラサイクリン系抗生物質と同様に、各種細菌で薬剤耐性菌の出現が報告されています。
- ・ 主な薬剤耐性機構は、細菌の不活化酵素の産生とリボゾームの変異です。不活化酵素の種類によって、不活化できる種類が異なるため、アミノグリコシド系抗生物質の間で必ずしも交差耐性を示すわけではありません。

2. ペニシリン系抗生物質

- ・ ブドウ球菌を培養した寒天平板上に青カビが混入して、青カビの周辺のブドウ球菌の発育が阻害されていることから発見された最初の抗生物質です。作用機序は、細菌の細胞壁の形成阻害で、主に殺菌的に働き、比較的安全な抗生物質である。副作用としては、まれに、アナフィラキシーショック(即時型アレルギー)が引き起こされます。
- ・ ペニシリン耐性菌で最も重要な耐性機構は、ペニシリナーゼを産生してペニシリンを加水分解するものです。ペニシリン耐性のグラム陰性菌で多く見られます。その他、ブドウ球菌やレンサ球菌などのグラム陽性菌の耐性機構は、ペニシリン結合蛋白(PBP)の変異で、メチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)は β ラクタムに親和性の低いペニシリン結合タンパク PBP2'を産生します。

3. セファロスポリン系抗生物質

- ・ ペニシリン系抗生物質の構造に類似し、作用機序も同じ細菌の細胞壁の形成障害です。抗菌活性は極めて広く、グラム陽性菌及び陰性菌にわたって有効で、また、ペニシリナーゼ(ペニシリン分解酵素)を産生する細菌に対しても有効です。抗菌活性に基づいて、第一～第三(四)世代に分けられ、世代数が増えるに従って、抗菌活性が広がります。第 3 世代セファロスポリン製剤は、フルオロキノロン剤とともに、医療のみならず獣医療でも重要な抗菌剤であることから、他に使用する抗菌剤がない場合にのみ第二次選択薬として使用することとされています。
- ・ 近年、大腸菌やサルモネラなどで拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)や拡張型セファロスポリナー

ぜ(ESCs)産生株が報告されている。このような株では、ペニシリン系抗生物質及びセファロス
ポリン系抗生物質に対して耐性を示します。

4. テトラサイクリン系抗生物質

- ・ 作用機序は、タンパク質の合成阻害で、主に静菌的に働きます。比較的安全な抗生物質ですが、歯牙の着色や投与局所の刺激性(注射部位の疼痛・腫脹など)が知られています。テトラサイクリン系抗生物質は、乾燥状態では安定ですが、日光や熱には不安定です。飲水投与を行う場合、水溶液では安定性が低下するので、溶解後は速やかに投与する必要があります。pH や塩素イオンによる影響も強く受け、地下水や塩素消毒した水を使用する場合には注意が必要です。
- ・ テトラサイクリン系抗生物質は、比較的安価で、広い抗菌スペクトルを有していたため、各種疾病に利用されてきました。製剤の有効菌種は、承認された内容が医薬品の添付文書等に広く記載されていますが、多くの菌種で耐性菌が報告されています。耐性機構は、主要なものとして薬剤排出ポンプ(efflux)と薬剤の標的部位であるリボゾームの保護(ribosomal protection)が知られています。

5. キノロン剤とフルオロキノロン剤

- ・ キノロン剤は、ナリジクス酸から始まる一連の合成抗菌剤で、菌体内で DNA 合成阻害により殺菌性に作用します。キノロン剤は、オールドキノロン剤(ナリジクス酸、オキシリン酸など)とフルオロキノロン剤(ニューキノロン剤)に大きく分けられます。フルオロキノロン剤は、キノロンの構造の中にフッ素が導入されたことにより抗菌スペクトルが拡大されました。また、 β -ラクタム系(ペニシリン系とセファロスポリン系)あるいはテトラサイクリン系抗菌剤などとは全く異なる作用機序であるため、これらに耐性を示す細菌にも治療効果が期待できます。
- ・ 最も主要なフルオロキノロン耐性機構は、薬剤の標的部位(DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV)の変異です。サルモネラや大腸菌では、標的部位の 1 か所の変異でキノロン剤に耐性化しますが、フルオロキノロンに耐性化するためには 2 か所以上の遺伝子の変異が必要です。しかし、カンピロバクターでは、標的部位に複数の変異が起ころなくとも、1 か所の変異でフルオロキノロン剤に耐性を示します。このことは、カンピロバクターが、サルモネラや大腸菌に比べて、容易にフルオロキノロン耐性を獲得する原因の一つと考えられています。

6. マクロライド系抗生物質

- ・ マクロライド系抗生物質は、巨大な(マクロ)環状構造(ライド)を保有し、環状構造の数で14員環、15員環、16員環マクロライドに分類され、動物用としては16員環マクロライドが最も利用されています。マクロライドは細菌の50Sリボソームに結合し、蛋白合成を阻害し、一般的には静菌的に働きます。経口剤(飲水投与)の場合、溶解後速やかに投与してください。
- ・ マクロライドの耐性メカニズムは、薬剤の標的部位の変化、菌体内のマクロライドを不活化する酵素を産生すること、菌体外にマクロライドを排出する機能によります。特に、薬剤の標的部位が変化した場合は、14員環、15員環、16員環マクロライド及びリンコマイシンに全てに交差耐性を獲得します。耐性の獲得機構は、菌種によって異なりますが、外来遺伝子を獲得する場合と遺伝子に変異する場合があります。遺伝子に変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤と接触して出現します。

7. リンコマイシン系抗生物質

- ・ マクロライドの耐性メカニズムは、マクロライド系抗生物質と類似していますが、嫌気性菌に対する有効性が高くなっています。その構造は、マクロライドとは異なりますが、薬剤の作用部位が類似しているため、それぞれ交差耐性を示すので注意してください。
- ・ マクロライドの耐性メカニズムは、薬剤の標的部位の変化、菌体内のマクロライドを不活化する酵素を産生すること、菌体外にマクロライドを排出する機能によります。特に、薬剤の標的部位が変化した場合は、14員環、15員環、16員環マクロライド及びリンコマイシンに全てに交差耐性を獲得します。耐性の獲得機構は、菌種によって異なりますが、外来遺伝子を獲得する場合と遺伝子に変異する場合があります。遺伝子に変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤と接触して出現します。