

薬剤選択の重要性

2012/9/10

株式会社食環境衛生研究所 内藤 雅也

藤原 功

<はじめに>

養豚現場では多くに疾病に悩まされ、呼吸器病や腸管感染症などにより、死亡率の増加や増体重の低下を引き起こし、生産性が大きく阻害されているケースが増加しています。発症予防としてワクチンが多く使われるようになってきていますが、実際に発生した時には治療が必要となり、治療薬として抗菌剤が主に使用されています。抗菌剤の投与方法(飼料添加、飲水投与および注射)を病勢と飼養環境、発症豚のステージによって選択し、薬剤感受性のある抗菌剤を早期に投与することが重要です。

今回は薬剤選択の重要性をテーマに臨床試験の結果を踏まえて説明します。

<抗菌剤の分類>

抗菌剤はまず、抗生物質および合成抗菌剤の2つに大別されます。前者は微生物により産生される天然の物質(ペニシリンなど)で、後者は化学的に合成された物質(サルファ剤など)のことで、す。ただし、抗生物質であっても半合成や完全合成のものもあります。

抗菌剤は主にその化学構造により分類され、動物用医薬品としてよく用いられる抗菌剤の概要(作用様式、作用機序、抗菌スペクトル、生体内動態)を別表1に示しました。

作用様式による分類では、有効濃度において原因菌を殺滅する殺菌性抗菌剤(ペニシリン系、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系など)と、細菌の発育・増殖を阻止する静菌性抗菌剤(マクロライド系、テトラサイクリン系、サルファ剤など)に分けられます。また、抗菌剤が作用する細菌の部位により分類することもできます。同じ作用様式で異なった部位に作用する抗菌剤を併用すると相乗効果が得られ、また、耐性化しにくくなります。ペニシリン系とアミノグリコシド系、サルファ剤と葉酸拮抗剤の配合剤などが使用されています。臨床使用に際しては、抗菌剤は作用部位に到達しなければ細菌に対して作用を発揮できないため、薬剤の体内動態(吸収・排泄・体内分布・臨床薬理学的性質)の理解も必要になります。

<抗菌剤選択の重要性>

静菌性抗菌剤の作用部位における有効濃度の維持は、殺菌性抗菌剤とは違い、とても重要です。有効濃度に満たない濃度であれば、原因菌が増殖し、感染症の増悪あるいは再発を起こし、ときには耐性菌の出現を引き起こします。生体内における原因菌の殺滅には抗菌剤による直接作用だけではなく、動物が本来持っているマクロファージなどの生体防御機構も重要で、重症で生体防御能が著しく低下した状態では殺菌性抗菌剤がより効果的です。しかしながら、殺菌性抗菌剤でも単回の投与で完全に病原体を殺滅させることは難しく、薬剤濃度の低下によって死滅を免れた原因菌が再び増殖することもあるため、一定期間の投与が必要です。また、症状の消失後も病

変部に病原体が生残していることもあるので、症状が消失した後もさらに 1～数日間は投与を続けるほうがよいです。

抗菌剤の投与間隔や期間の決定は、原因菌に対して効果を発揮するために必要な有効濃度以上の濃度に暴露されている時間や半減期などに影響されます。用量依存型のアミノグリコシド系やフルオロキノロン系の抗菌剤は比較的短い暴露時間でも効果を発揮されますが、時間依存型のペニシリン系などの抗菌剤では長い暴露時間が必要とされます。

< 抗菌剤が効かない要因 >

抗菌剤の分類をもとに性質の違いについて説明してきましたが、実際に肺炎や下痢が多発する養豚場において、薬剤の使用説明書に記載されている対象菌に対して効果が認められている抗菌剤による治療を行っても疾病が治まらないことがよくあります。これには以下のような要因が考えられます。

- ① 薬剤耐性菌の出現
- ② 豚インフルエンザや PRRS などのウイルス感染と細菌の二次感染
- ③ 病原微生物の急増と持続性感染
- ④ 不適切な抗菌剤の使用や投与量の不足

このような原因により、抗菌剤を含めた適切な治療が遅れると、事故率は常に高くなり、増体重も低下し、薬剤費の負担は大きくなります。

< 治療効果を評価する試験の実施 >

今までの説明のように、抗菌剤の種類、原因菌の薬剤耐性や感染状況により、治療効果は影響されますが、それを検証するため、豚胸膜肺炎発症豚に対してセフトフル(セフェム系)およびアンピシリン(ペニシリン系)を注射し、その治療効果および生産性を評価する試験を実施しました。試験概要は、表 1 のとおり、*Actinobacillus pleuropneumoniae* 2 型 (App2 型) の野外分離株を 9 週齢の豚に人工的に感染させ、肺炎症状を呈した豚、各 5 頭にセフトフル(3mg/kg)またはアンピシリン(10mg/kg)を 1 日 1 回、3 日間、頸部筋肉内注射し、7、14 および 21 日目に体重を測定しました。使用した野外分離株の薬剤感受性試験の結果、セフトフルの MIC 値は $\leq 0.125 \mu\text{g/mL}$ 、アンピシリンの MIC 値は $0.25 \mu\text{g/mL}$ で、アンピシリンにやや耐性がみられました。評価項目は、臨床症状スコア(表 2)、改善率、体温、体重、期間一日増体重および肺病変スコア(表 3)とし、改善率は、下記に示した計算式を用い、算出しました。

$$\text{改善率(\%)} = \frac{\text{投与前の臨床スコア合計} - \text{投与後の臨床スコア合計}}{\text{投与前の臨床スコア合計}} \times 100$$

その結果、治療効果に関しては、合計臨床症状スコア(7日目)、改善率(7日目、14日目)、体温(3日目、7日目)でセフトフル群のほうが治療効果は高くなりました。また、生産性に関しては、体重では、群間に差はみられませんでした。期間一日増体重(0-14日目)は、セフトフル群で1.007kg、アンピシリン群で0.486kgとなり、セフトフル群が有意に高い値でありました。結節形成スコアおよび胸膜癒着スコアの比較では、いずれも有意差は認められませんでした。

以上のことから、発症がみられる高い菌量の App2 型に感染すると1日で肺病変を形成しますが、今回のように野外分離株の豚胸膜肺炎発症豚に対して薬剤感受性が良好で半減期が長いセフトフルを早期投与することにより、肺炎症状に対する治療効果および増体重低下の抑制に有用である結果が得られました。

表 1 試験日程

	試験日(日) ¹⁾												
	-7	...	-1	0	1	2	3	...	7	...	14	...	21
導入	○												
人工感染			○										
投薬				○	○	○							
体重測定				○ ²⁾					○		○		○
臨床観察				○ ²⁾	←————→							○	
体温測定				○ ²⁾	○	○	○		○		○		○
剖検													○

¹⁾:薬剤投与日を0日目とした。²⁾:薬剤投与前に実施した。

表 2 一般臨床症状のスコア基準¹⁾

観察項目	0	1	2	3
呼吸状態	正常	やや速拍	速拍	困難
発咳	なし	散発	頻発	・
活力	正常	減退	消失	・
食欲	正常	やや不振	不振	廃絶
体温	38.0～ 39.5℃未満	39.5℃～ 40.5℃未満	37.0～38.0℃未満 又は、40.5℃～41.5℃未満	37.0℃未満又は 41.5℃以上

¹⁾:動物用抗菌剤の臨床試験実施基準に準拠した。

表 3 肺病変スコア基準

観察項目	0	1	2
結節形成	なし	軽度 ¹⁾	重度
胸膜癒着	なし	軽度 ¹⁾	重度

¹⁾:軽度とは小結節が少数、癒着が部分的なものとする。

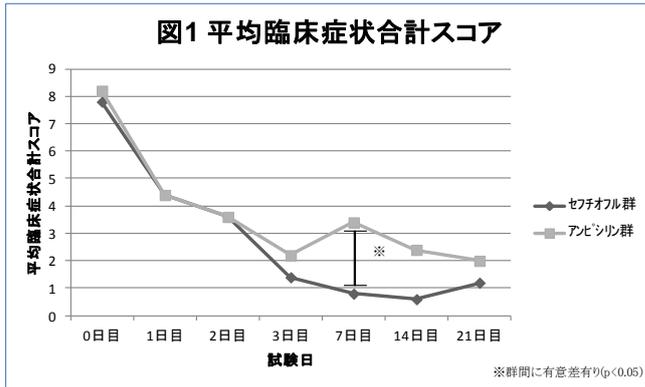


図 1 平均臨床症状合計スコア

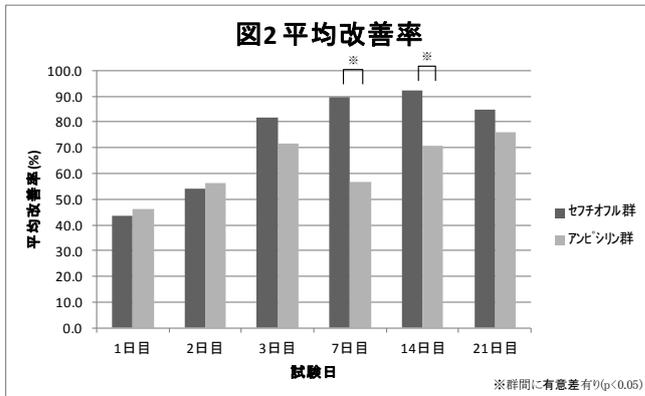


図 2 平均改善率

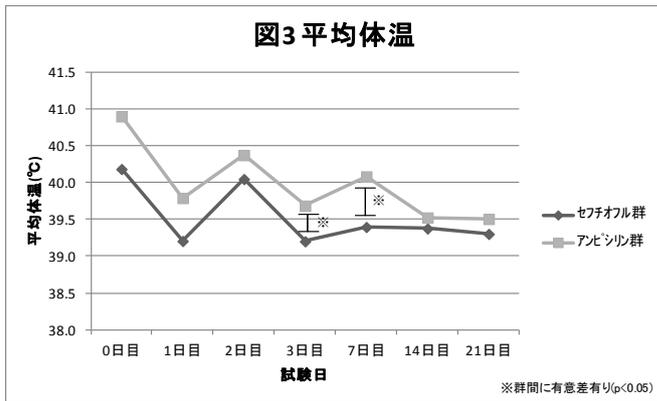


図3 平均体温

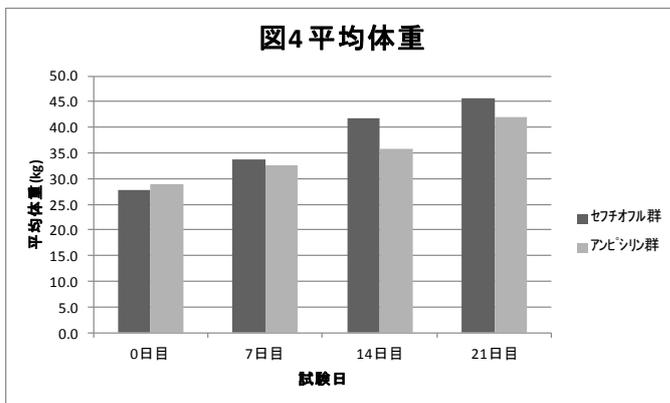


図4 平均体重

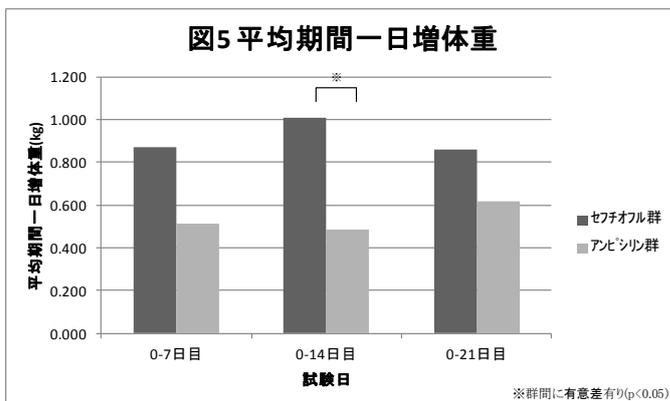


図5 平均期間一日増体重

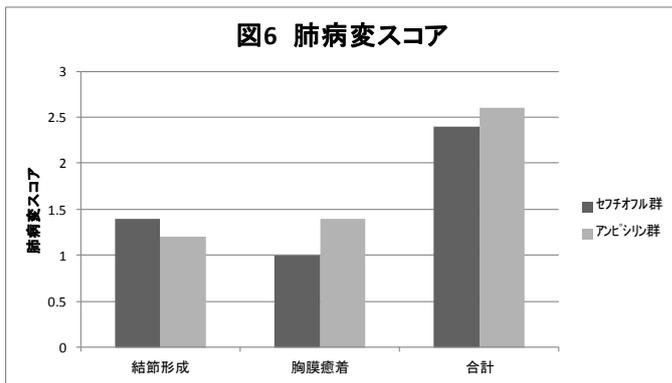


図6 肺病変スコア

<おわりに>

今ある貴重な抗菌剤の有効性を長く維持して、必要な時に抗菌剤が十分な治療効果を発揮できるようにするためには、抗菌剤の性質や使用目的を理解して的確な薬剤を選択し、できるだけ短い期間の使用により、薬剤耐性菌を増やさないようにする努力が必要となります。より安価で最適な薬剤で、治療効果が上がれば、疾病による事故率や増体重の低下が最低限に抑えられ、生産性もさらに上がることでしょう。

別表1 主な動物用抗菌剤の概要

抗生物質の分類	主な一般薬剤名	作用様式	作用機序	主な抗菌スペクトル	生体内動態
β-ラクタム系 ペニシリン系	ベンジルペニシリン アンピシリン アモキシシリン	殺菌的 作用時間依存性	細胞壁合成阻害	グラム陽性菌	注射後、速やかに吸収され、脳以外の各組織に分布する。
β-ラクタム系 セフェム系	セフトオフル	殺菌的 作用時間依存性	細胞壁合成阻害	グラム陽性菌 グラム陰性菌	ペニシリン系に比べ、細胞内移行性は高く、半減期は長い。
アミノグリコシド系	カナマイシン ストレプトマイシン	殺菌的 用量依存性	細胞質蛋白合成阻害	グラム陰性菌 グラム陽性菌の一部	腸管からはほとんど吸収されない。筋注では体内残留期間が長い。
マクロライド系	タイロシン チルミコシン	静菌的、殺菌的 作用時間依存性	細胞質蛋白合成阻害	グラム陽性菌 マイコプラズマ	肺への分布が高い。体内残留期間が長い。腸肝循環する。
リンコマイシン系	リンコマイシン	静菌的 作用時間依存性	細胞質蛋白合成阻害	グラム陽性菌 マイコプラズマ	腸肝循環率が高い。
テトラサイクリン系	OTC、CTC ドキシサイクリン	静菌的 作用時間依存性	細胞質蛋白合成阻害	グラム陽性菌 グラム陰性菌 マイコプラズマ	吸収・組織への分布は良い。体内残留期間が長い。
合成抗菌剤の分類	一般名	作用様式	作用機序	抗菌スペクトル	生体内動態
ST 合剤 (サルファ剤) (葉酸代謝拮抗薬)	スルファメトキサゾール トリメトプリム	静菌的、殺菌的 作用時間依存性	葉酸合成阻害 葉酸代謝阻害	グラム陽性菌 グラム陰性菌 原虫	腸管からの吸収は良い。体内残留期間が長い。
チアンフェニコール系	チアンフェニコール フロルフェニコール	静菌的、殺菌的 用量依存性	細胞質蛋白合成阻害	グラム陽性菌 グラム陰性菌	腸管からの吸収は良い。各組織への移行は良い。
フルオロキノロン系	エンロフロキサシン ダノフロキサシン	殺菌的 用量依存性	DNAジャイレース阻害	グラム陽性菌 グラム陰性菌 マイコプラズマ	腸管からの吸収は良い。細胞内浸透性が高い。