

セフメタゾールが犬の基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌感染症の 治療用候補薬になることを報告

概要

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌は、大半の動物用抗菌薬が無効な多剤耐性菌であり、伴侶動物における本菌の感染症は難治性となりやすいことが知られています。さらに、国内外を問わず ESBL 産生菌の流行が深刻化してきている現状です。しかし、獣医療における ESBL 産生菌感染症に対する治療指針やガイドラインは未だ確立されておらず、本感染症に有効な治療用抗菌薬についても十分に検討されておりません。鳥取大学大学院共同獣医学研究科の楠本美月大学院生、鳥取大学農学部共同獣医学科の原田和記准教授、東京大学大学院農学生命科学研究科の茂木朋貴農学共同研究者らの研究グループは、ヒト用の抗菌薬である「セフメタゾール」が犬の ESBL 産生菌感染症に対する治療用候補薬となりうることを報告しました。本研究により、犬の ESBL 産生菌感染症に対するセフメタゾールの使用が推進され、本感染症の治癒率の向上に貢献することが期待されます。本研究成果は 2023 年 9 月 28 日付で「Frontiers in Veterinary Sciences」にオンライン掲載されました。

1. 研究成果のポイント

- セフメタゾールは、ESBL 産生菌に対して *in vitro* における有効性が高いことが知られていましたが、ヒト用の抗菌薬であるため犬に対する投与方法は十分に検証されておりませんでした。
- 本研究では、犬に対してセフメタゾールを投与しその血行動態から本剤の薬理学的パラメータを算出しました。さらに当該パラメータのモンテカルロシミュレーションを用いて、ESBL 産生菌に対する十分な治療に到達する確率を算出しました。
- シミュレーションの結果として、40 mg/kg のセフメタゾールを 6 時間おきに投与することで、ESBL 産生 *Escherichia coli* (大腸菌) と *Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌) の感染症に対し、80%以上の個体において十分な治療濃度が得られることが分かりました。
- 本研究により、犬の ESBL 産生菌感染症に対する Evidence-based Veterinary Medicine (根拠に基づく獣医療) が推進されることが期待されます。

2. 研究背景

薬剤耐性菌は「抗菌薬が効かない細菌」として国際的な脅威となっており、平成 27 年には世界保健機構 (WHO) から世界各国にその対策の必要性について促され、我が国でも関係省庁を中心に各種対策が講じられているなど国家レベルでの重要な課題となっています。また、薬剤耐性菌は医療と獣医療に共通した課題であることから One Health の概念のもと、医療と共に獣医療での対策が必要不可欠とされています。様々な薬剤耐性菌の中でもヒトと動物の両方から分離される基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌は大半の動物用抗菌薬が無効であり、感染動物は難治性かつ致命的となりやすいことが知られています。

こうした ESBL 産生菌感染症に対して、医療分野ではカルバペネム系抗菌薬が第 1 候補薬として使用されていますが、本薬剤は有効性が高い反面、ESBL 産生菌よりもさらに深刻な多剤耐性菌であるカルバペネム耐性菌を発生させるリスクがあります。この耐性菌は大半の人体用抗菌薬に対して耐性を示し、極めて高い致死率 (48-50%) が報告されており、「悪夢の耐性菌」として世界的に警戒されています。この背景から、『獣医療分野においてもカルバペネム系薬の使用は極力避けるべきである』との勧告が国際的になされています。従って、伴侶動物の ESBL 産生菌感染症に対して、カルバペネム系薬に代わる治療用抗菌薬の選定が急務の課題となっています。

3. 研究内容

これまで、研究グループは、ESBL 産生菌の犬猫分離株を大量に収集し、これらに対してどのような抗菌薬が効力を発揮するかを確認するために実験室レベルで薬剤感受性試験を行いました。その結果として、大部分の分離株が現在国内で承認されている動物用抗菌薬に対しては耐性を示したのに対し、一部のヒト用抗菌薬に対しては感受性を示すことを発見しました。今回、着目したセフメタゾールはその抗菌薬の一つでした。

しかしながら、セフメタゾールはヒト用抗菌薬であるがゆえに、犬の ESBL 産生菌感染症に対して推奨される投与方法については未だ検討されておられません。そこで我々は、まず健康な実験犬にセフメタゾール (投与量は体重 1kg 当たり 40mg) を投与し、その血行動態から犬におけるセフメタゾールの薬理学的パラメータを算出しました。ただし、こうした薬理学的パラメータには個体差が生じることが既に知られています。そこで、モンテカルロシミュレーションにより 10000 頭の仮想母集団を作成することで、個体間のばらつきを考慮しました。さらに、ESBL 産生菌分離株の薬剤感受性試験結果から得られた最小発育阻止濃度の分布を踏まえて、セフメタゾールの血中濃度がターゲット値を超える達成確率 (すなわち治療成功率) を算出しました。その結果、菌種を問わず、セフメタゾールの投与間隔を短縮させることで治療成功率が増加すること、さらに、ESBL 産生菌の中でも *E. coli* (大腸菌) 及び *K. pneumoniae* (肺炎桿菌) に対しては 6 時間間隔の投与で 80% 以上の治療成功率が期待できることが明らかとなりました。



図 1. ESBL 産生菌に対するカルバペネム系薬使用のリスク

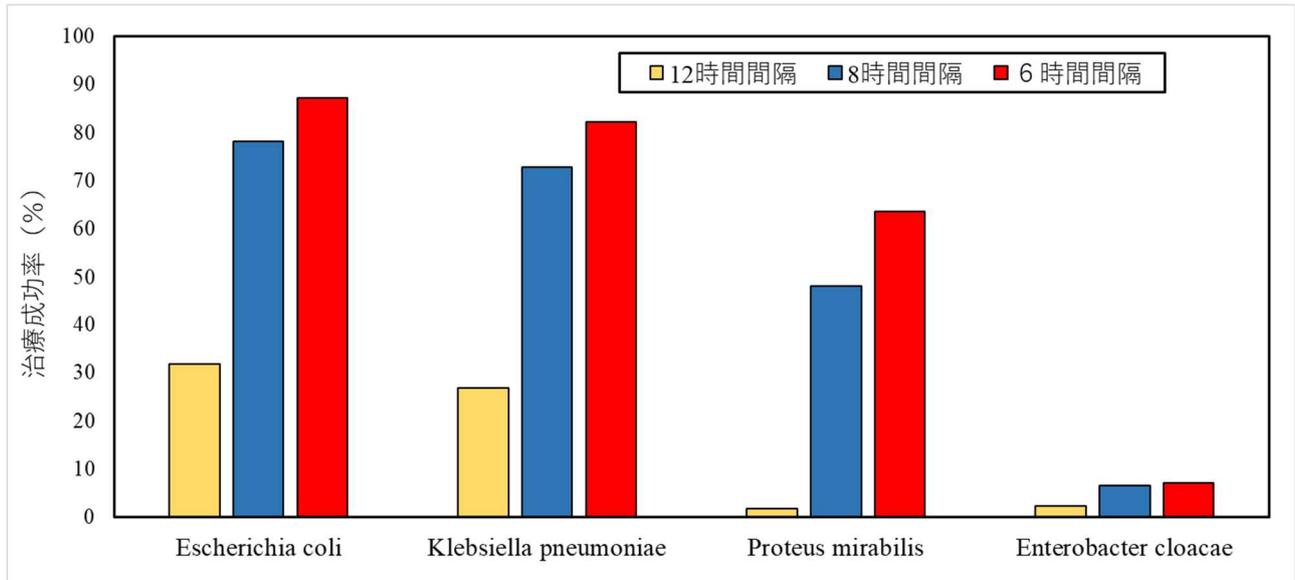


図 2. セフメタゾール (40 mg/kg) の ESBL 産生菌の各菌種に対する治療成功率

4. 今後の展開

セフメタゾールは、ヒト用抗菌薬でありながら、兼ねてより国内の獣医療分野でも使用されてきた抗菌薬の一つですが、本研究により犬の ESBL 産生菌感染症の治療薬という新たな一面が明らかとなりました。このことにより、セフメタゾールが犬の ESBL 産生菌感染症の治療に貢献することが期待されます。

一方で、本研究により、セフメタゾールは ESBL 産生菌の中では比較的分離頻度が低い *Proteus mirabilis* や *Enterobacter cloacae* に対する治療成功率は十分ではないことも判明しました。今後、これらの ESBL 産生菌に対しても高い治療成功率が期待できる候補薬をさらに探求していきたいと思ひます。

5. 掲載論文

著者：Mizuki Kusumoto, Tomoki Motegi, Haruna Uno, Mizuki Yokono, Kazuki Harada (楠本美月、茂木朋貴、宇野晴菜、横野瑞希、原田和記)

論文名：Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of cefmetazole against extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in dogs using Monte Carlo Simulation (モンテカルロシミュレーションを用いた犬の基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌に対するセフメタゾールの薬物動態学-薬力学解析)

掲載誌：Frontiers in Veterinary Sciences (2023) (<https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1270137>)

6. その他

本研究は、「科学研究費助成事業 (課題番号：21K05917)」の支援を受けて実施しました。

【用語解説】

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL)：ペニシリンやセファロsporinといった β -ラクタム系抗菌薬の多くを分解する酵素。これを有する細菌は幅広い薬剤に対して耐性を有する。

セフメタゾール：セファマイシン系抗菌薬の一種であり、ESBL にも分解されにくい性質を有するのが特徴である。

薬物動態学・薬力学解析：薬物動態学とは薬物が体内に投与された後にどのような動態を経て消失していくかに関するデータを調査する研究分野であり、多くは血中濃度に経時的变化により説明される。また、薬力学とは薬物の作用部位における薬物濃度と薬効との関係性を調査する研究分野であり、抗菌薬では感染部位における抗菌活性を意味する。両者を組み合わせた調査研究を薬物動態学・薬力学解析と呼び、抗菌薬を含む幅広い薬剤の投与スケジュールを決定する上で必要不可欠となっている。

モンテカルロシミュレーション：今回の研究における血中薬物濃度のように固有のばらつき（不確実性）を持つ任意の変数について、事前に実施された小規模の試験結果から対応する確率分布を推定することで、実際に起こりうる結果のモデルを構築する。確率モデルのため毎回異なった結果が得られるが、演算を数千回~数万回繰り返すことによって、結果が収束し、より現実に即した予測を行うことができる。

ターゲット値：抗菌薬の臨床的有効性が認められる薬物動態学・薬力学パラメータを意味する。抗菌薬の系統や成分ごとに設定されており、今回はセフメタゾールが含まれるセフェム系薬剤のターゲット値（薬剤濃度が細菌の発育阻止濃度を超える時間割合が40%を超えること）を用いた。

【問い合わせ先】

<研究内容>

鳥取大学農学部共同獣医学科 准教授 原田和記

TEL：0857-31-5342

e-mail：k-harada@tottori-u.ac.jp

<報道担当>

鳥取大学総務企画部総務企画課広報企画室（〒680-8550 鳥取市湖山町南 4-101）

TEL：0857-31-5550 FAX：0857-31-5018

e-mail：ge-kouhou@ml.adm.tottori-u.ac.jp