

## —動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XV)—

## 動物用抗菌剤の各論 (その4)

## ペ プ チ ド 系 抗 生 物 質

川西路子<sup>†</sup> (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 ペプチド系抗生物質とは

ペプチド系抗菌性物質とは、構造がおもにペプチド結合からなる抗生物質であり、コリスチン、ポリミキシン B、エンビオマイシン、バシトラシン、チオストレプトン等がある。作用機序は各抗生物質で異なるが、コリスチンとポリミキシン B はアミノ酸 1 分子が異なるのみであり、基本的にその作用機序は同じと考えられている。動物用医薬品として現在承認されているペプチド系抗生物質はコリスチンとチオストレプトンであるが、販売量の 99% 以上はコリスチンであることから、本稿ではコリスチンを中心に紹介する。

コリスチンは、*Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の培養によって得られ、強い陽性荷電と疎水性を示す抗生物質である。濃度依存的かつ強力な短時間殺菌作用が特徴であり、緑膿菌、アシネトバクター属菌、大腸菌等一部のグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有する。

コリスチンの作用機序は、まずコリスチンが、カルシウムとマグネシウムの架橋により安定化されている脂質二重膜から成る外膜及び内膜を有するグラム陰性菌に接近し、コリスチンのポリカチオン性ペプチド環が菌に結合し、カルシウムとマグネシウムの架橋構造を崩壊させる。その後コリスチンの側鎖脂肪酸も菌の外膜のリポ多糖体と相互作用し、外膜内部に入り込み、細胞膜の透過性を上昇させることにより細胞の内容物を漏洩させ、細胞死をもたらす [1]。

人医療におけるコリスチン注射薬は、強い副作用が報告されており、おもな副作用は腎不全等の腎障害と呼吸窮迫及び無呼吸等の神経障害である。腎障害は用量依存的に発現頻度が高まると考えられている。その障害は可逆的で治療中断により回復するが、本剤による副作用の発現機序は不明である [1]。

獣医療においては、コリスチンは細菌性下痢症に対する治療薬として飲水添加剤及び飼料添加剤として、長期にわたり使用されてきた製剤である。腸管からの吸収性が乏しいことから、人医療における注射剤と異なり副作用は少ない。

## 2 人医療におけるペプチド系抗生物質

人では、1960 年代から 1970 年代にかけてコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム注射剤 (コリスチン注射剤) がグラム陰性桿菌感染症の治療に用いられていたが、前述のとおり腎機能障害、神経毒性などの副作用が強いこと及び他の安全性が高く有効な抗菌薬の開発等により使用が減少した。1997 年 3 月には薬価が削除され、2004 年 6 月に承認整理が行われ注射剤は市場から一度は姿を消した。しかし、近年多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター・パウマニーなど多剤耐性グラム陰性桿菌感染症による感染症が増加したことにより注射剤の使用の要望が高まり、2015 年 3 月に承認を得て、販売が再開された。

ポリペプチド系抗生物質としてコリスチンの他、白血病治療時の腸管内殺菌を適応症とする経口剤のポリミキシン B 硫酸塩、肺結核及びその他の結核症を適応症とする注射剤のエンビオマイシン硫酸塩、表在性皮膚感染症等を適応症とする軟膏剤のバシトラシン等が販売されている。

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」([https://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin\\_rank\\_20140331.pdf](https://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin_rank_20140331.pdf)) (2014 年) では、「ポリペプチド系のコリスチン及びポリミキシン B」はランク I (きわめて高度に重要)、「ポリペプチド系に属するもの (コリスチン及びポリミキシン B を除く.)」は

<sup>†</sup> 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 国内で承認のある動物用ペプチド系抗生物質製剤

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		
硫酸コリスチン	経口 (飼料添加)	—	—	○	—	—	—	豚：細菌性下痢症	豚（生後4月を超えるものを除く.）：3日間
	経口 (飲水添加)	○	—	○	—	—	—	牛：細菌性下痢症 豚：細菌性下痢症	牛（生後6月を超えるものを除く.）：3日間 豚（生後4月を超えるものを除く.）：3日間
チオストレプトン*	経皮	—	—	—	—	○	○	犬, 猫：急性・慢性湿疹, 外耳炎, 細菌性・真菌性皮膚炎	—

\*ナイスタチン, 硫酸フラジオマイシン, トリアムシノロシアセトニドとの配合剤

ランクⅢ（重要）とされている。

### 3 動物用ペプチド系抗生物質

動物用医薬品として承認されているペプチド系抗生物質は、1項に記載のとおりコリスチンとチオストレプトンのみである。コリスチンは1950年代以降、牛（6月齢以下）に飲水添加剤、豚（4月齢以下）に飲水添加剤及び飼料添加剤として「細菌性下痢症」を適応症として治療に使用されている（表1）。養豚生産現場においてコリスチンは大腸菌を原因とする下痢症及び浮腫病に有効な抗菌剤として使用されている。2007年以降は豚のみに販売実績があり、平成27年の販売量は原末換算で約14,500kgである[2]

また、チオストレプトンはフラジオマイシン、ナイスタチンとの配合の軟膏剤として、犬及び猫用の急性・慢性湿疹、外耳炎、細菌性・真菌性皮膚炎を効能効果として承認されている。平成27年のチオストレプトンの原末換算の販売量は、年間6kg程度である[2]。

なお、硫酸コリスチンは飼料添加物としても、牛（ほ乳期）、豚（ほ乳期及び子豚期）及び鶏（ブロイラーを除く幼すう及び中すう、前期と後期のブロイラー）に使用されており、使用量は動物用医薬品の倍程度で、豚での使用が最も多い[3]。

### 4 コリスチンに対する耐性機構

コリスチンに対する耐性メカニズムは、コリスチンの作用点である外膜やLPSの変異が重要であり、特にLPSのリン脂質構造の修飾とコリスチン耐性の関係が報告されている。緑膿菌、アシネトバクター属菌、大腸菌、サルモネラ属菌、肺炎桿菌などでは、そのLPSのLipid A構造の修飾による陰性荷電の減少により強い陽性荷電のコリスチンの結合が妨げられコリスチンに耐性化すると考えられている[1]。これまではコリスチンの耐性機構として染色体性のもののみが報告されていたが、2015年11月に中国において、プラスミド上のコリスチン耐性遺伝子である *mcr-1* を有する大腸菌が人、

表2 国内の健康家畜由来細菌に対するコリスチンの耐性率

畜種	大腸菌					
	2013年		2014年		2015年	
	耐性率* (%)	株数	耐性率* (%)	株数	耐性率* (%)	株数
牛	0	240	0.7	284	0.9	216
豚	3	132	3.0	134	8.4	107
肉用鶏	1.5	131	3.8	182	1.8	110
採卵鶏	0	136	0.0	179	0.8	121

\*EUCASTのブレイクポイント (4 $\mu$ g/ml)

と畜場豚、豚肉及び鶏肉で確認された[4]。伝達性プラスミド上の *mcr-1* 遺伝子が検出されたことより、WHO薬剤耐性戦略技術諮問会議において当該コリスチン耐性遺伝子が菌種を超えて急速に伝播する懸念が指摘された。

*mcr-1* 遺伝子のDNA塩基配列の解析から、*mcr-1* 遺伝子は、ポリミキシン産生菌である *Paenibacillus* が保有するホスホエタノールアミン (PEtN) トランスフェラーゼ遺伝子と相同性があり、*mcr-1* 遺伝子はプラスミド上で恒常的に発現するPEtN付加遺伝子であることが推測されているが、*mcr-1* 遺伝子によるPEtNのLPS修飾等の詳細についてはわかっていない。

また、2016年に *mcr-1* 遺伝子にコードされる酵素MCR-1とアミノ酸相同性が80.65%のMCR-2をコードする *mcr-2* 遺伝子がベルギーの病牛及び病豚由来大腸菌から検出された[5]。その後 *mcr-2* 遺伝子と同様コリスチン耐性に関与する伝達性プラスミド上の耐性遺伝子 *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5* 遺伝子[6]が報告されている。

### 5 動物における感受性調査

わが国の動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) における全国の家畜保健衛生所によって農場で2013年から2015年に分離された健康家畜由来細菌及び病畜由来細菌に対するコリスチンの耐性率を表2[7]及び表3

表3 国内の病畜由来細菌に対するコリスチンの耐性率

畜種	大腸菌						サルモネラ					
	2013年		2014年		2015年		2013年		2014年		2015年	
	耐性率* (%)	株数	耐性率* (%)	株数	耐性率* (%)	株数	耐性率* (%)	株数	耐性率* (%)	株数	耐性率* (%)	株数
牛	27.7	47	17.8	45	17.0	47	1.8	56	0.0	63	9.2	76
豚	42.4	158	44.3	115	62.0	108	3.3	60	1.7	58	0	49
鶏	2.1	96	—	—	6.3	48	4.0	50	3.9	51	57.1	7

\*EUCASTのブレイクポイント (4 $\mu$ g/ml)

[8] に示した。大腸菌では健康家畜由来株より病畜由来株において耐性率が高い傾向が認められ、動物用医薬品として治療にコリスチンが使用されている豚において最も高い耐性が認められている。

また、JVARMで収集した国内の健康家畜（牛、豚及び鶏）の糞便由来大腸菌9,306株（2000～2014年収集）のうち、最小発育阻止濃度が2 $\mu$ g/ml以上の838株について*mcr-1*及び*mcr-2*の有無を調査したところ、2008年以降の分離株39株で*mcr-1*が検出され、*mcr-1*の保有率は、2008年が0.15%、2013年が0.94%、2014年が2.31%であったが、*mcr-2*についてはいずれの株からも検出されなかった。なお、JVARMの結果から、*mcr-1*保有株が確認された2008年以降、健康家畜（牛、豚及び鶏）由来大腸菌におけるコリスチンの耐性率の増加傾向は認められていない [9]。

一方、農研機構動物衛生研究部門の楠本らが、1991年から2014年に分離された豚由来の病原性大腸菌の主要な4種類の血清型（O139、O149、O116及びOSB9）に属する684株について調査した結果、309株（45%）がEuropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) が提唱したブレイクポイントである4 $\mu$ g/ml以上であることが確認され、2007年以降に分離された90株（13%）から*mcr-1*が検出された [10]。

以上のように健康家畜由来大腸菌でのコリスチン感受性は維持されているが、病畜由来株での薬剤耐性株がある程度の割合で認められている。

## 6 リスク評価及びリスク管理措置

2017年1月に食品安全委員会による「家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」[3] が公表され、リスクの程度は「中等度」とであると評価された。当該リスク評価を受けて、農林水産省では動物用医薬品としては、これまでに食品安全委員会が「中等度」と評価した人医療上重要度の高いフルオロキノロン製剤等と同様、「動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針」のリスクの推定区分に対応するリスク管理措置の考え方にに基づき、コリスチンを第二次

選択薬として位置づけることとした（家畜に使用するコリスチン製剤（動物用医薬品）のリスク管理措置（平成29年9月20日付29消安第3385号農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課長通知）[http://www.maff.go.jp/nval/hourei\\_tuuti/pdf/29\\_shoan\\_3385.pdf](http://www.maff.go.jp/nval/hourei_tuuti/pdf/29_shoan_3385.pdf)）。

また、飼料添加物としては「抗菌性飼料添加物のリスク管理措置策定指針」のリスクの推定区分に対応するリスク管理措置の考え方に準拠して指定を取り消す予定である。

## 7 おわりに

近年、人医療において多剤耐性菌のまん延等によりその重要性が再認識されたことにより、家畜に使用されるコリスチンにより選択される薬剤耐性菌の人医療への影響について非常に注目されている。今後もコリスチンを重要な生産資材として長期間活用できるよう、リスク管理措置について遵守いただき、食品の安全性及び動物用抗菌剤の畜水産動物に対する有効性の確保にご協力いただきたい。

## 参考文献

- [1] 公益社団法人 日本化学療法学会コリスチンの適正使用に関する指針改定委員会：コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—（2015）
- [2] 農林水産省動物医薬品検査所：平成27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/attach/pdf/h27-koukinzai\\_re.pdf](http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-koukinzai_re.pdf))
- [3] 内閣府食品安全委員会：家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価、食品安全委員会HP（オンライン）、(<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya03120816918>)
- [4] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism Mcr-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study, *Lancet Infect Dis*, 16, 161-168 (2016)

- [5] Xavier BB, Lammens C, Ruhai R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, Malhotra-Kumar S : Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016, Eurosurveillance, 21 (2016)
- [6] Borowiak M, Fischer J, Hammerl JA, Hendriksen RS, Szabo I, Malorny B : Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B, J Antimicrob Chemoth (2017)
- [7] 農林水産省動物医薬品検査所：薬剤耐性菌のモニタリング，農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/yakuzai\\_p3-3.html](http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html))
- [8] 農林水産省動物医薬品検査所：薬剤耐性菌のモニタリング，野外流行株の薬剤耐性調査（病畜由来細菌のモニタリング）の結果，動物医薬品検査所 HP（オンライン），([http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p3-3.html](http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html))
- [9] Kawanishi M, Abo H, Ozawa M, Uchiyama M, Shirakawa T, Suzuki S, Shima A, Yamashita A, Sekizuka T, Kato K, Kuroda M, Koike R, Kijima M : Prevalence of colistin resistance gene *mcr-1* and absence of *mcr-2* in *Escherichia coli* isolated from healthy food-producing animals in Japan, Antimicrob Agents Ch, 61 (2016)
- [10] Kusumoto M, Ogura Y, Gotoh Y, Iwata T, Hayashi T, Akiba M : Colistin-resistant *mcr-1*-positive pathogenic *Escherichia coli* in swine, Japan, 2007-2014, Emerg Infect, Dis, 22, 1315-1317 (2016)