項目

- ・ 薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
- ・ 耐性菌の基礎知識
- ・ 薬剤耐性モニタリング(JVARM)の成績
- コリスチン耐性について
- ・ 薬剤耐性菌のリスク分析
- ・ 動物用医薬品の慎重使用について



ヒトの医療で問題となっている耐性菌の事例 カルバペネム耐性腸内細菌(CRE; NDM-1型)

	UK (n=37) 英国株		Chennai (n=44) 南小 株		Haryana (n=26) 北イント*株	
	MIC _{so} ; MIC _{so} (mg/L)	Proportion susceptible*	MIC _{se} ; MIC _{se} (mg/L)	Proportion susceptible*	MIC _{so} ; MIC _{so} (mg/L)	Proportion susceptible*
Imipenem	32; 128	0% 感受性	64; 128	0%	32; 128	0%
Meropenem	32; 32	3% の割合	32; >32	3%	>32;>32	3%
Piperacillin-tazobactam	>64;>64	0%	>64; >64	0%	>64;>64	0%
Cefotaxime	>256;>256	0%	>256; >256	0%	>256; >256	0%
Ceftazidime	>256;>256	0%	>256; >256	0%	>256;>256	0%
Cefpirome	>64;>64	0%	>64;>64	0%	>64;>64	0%
Aztreonam	>64;>64	11%	>64; >64	0%	>64; >64	8%
Ciprofloxacin	>8;>8	8%	>8; >8	8%	>8;>8	8%
Gentamicin	>32;>32	3%	>32; >32	3%	>32;>32	3%
Tobramycin	>32;>32	0%	>32; >32	0%	>32;>32	0%
Amikacin	>64;>64	0%	>64;>64	0%	>64;>64	0%
Minocycline	16;>32	0%	32; >32	0%	8; 16	0%
Tigecycline 有効な	1; 4	64%	4; 8	56%	1; 2	67%
Colistin 薬剤	0.5; 8	89%†	1; 32	94%†	1; 2	100%†

MIC=minimum inhibitory concentration. *Susceptibility defined by British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoints; doxycycline breakpoints were used for minocycline. †Colistin-resistant UK isolates were one isolate of Morganella morganii and one Providencia sp (both intrinsically-resistant species), also one Klebsiella pneumoniae and one Enterobacter sp.

Table: Antibiotic susceptibilities for NDM-1-positive Enterobacteriaceae isolated in the UK and north (Chennai) and south India (Haryana)



ヒトの医療で問題となっている耐性菌の例 カルバペネマーゼ産生腸内細菌(CPE; NDM-1)

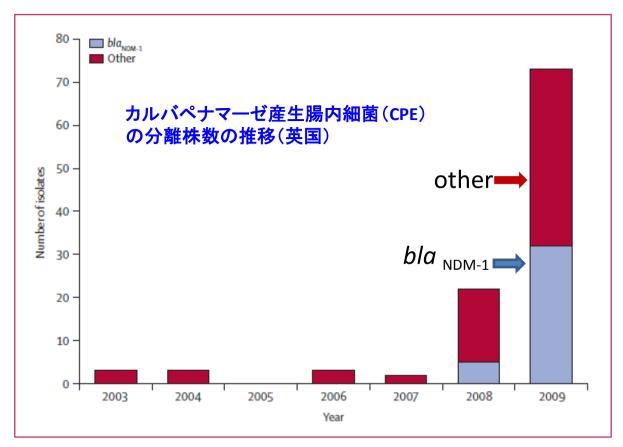


Figure 1: Numbers of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae referred from UK laboratories to the UK Health Protection Agency's national reference laboratory from 2003 to 2009

The predominant gene is bla_{NDM-y} which was first identified in 2008. The other group includes diverse producers of KPC, OXA-48, IMP, and VIM enzymes.

- *日本では、2014年9月に感染症施行規則が改正され、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」は感染症 法五類(全数把握疾患)に指定された。
- * なお、日本では、CPEの分離率は低く*、また、カルバペネマーゼの種類もIMP型(IMP-1, IMP-6他)が主流で、有効な代替薬もある(イミペネム、アミカシン、ゲンタマイシン他)**

*2014年のJANIS成績; 腸内細菌科 属菌のカルバペネム系抗菌薬に対 する耐性率; イミペネム(IPM) 0.2%、メロペネム(MEPM); 0.1%。 **鹿山鎮男ら 薬剤耐性菌の基礎 知識「ESBLおよびカルバペネマーゼ 産生菌」より



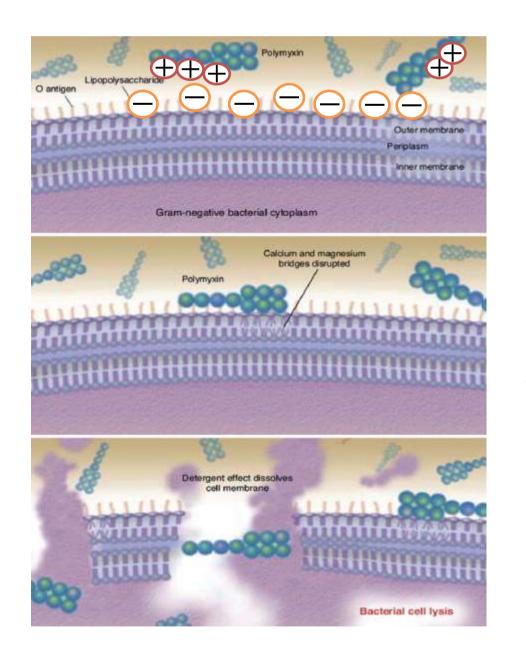
コリスチンとは

- コリスチンは、Bacillus polymyxa var. colistinus の 培養によって得られるポリペプチド系の抗菌薬である。
 コリスチンA及びコリスチン Bを主成分とする。
- Dbu-Thr-Dbu-Dbu-Dbu-Dbu-Dbu-Dbu-Dbu-Thr- CH_3 $H_2N \longrightarrow CO_2H$ $NH_2 \quad Thr= k \, \nu \, d = \nu \, d$

作用機序

- ・強い陽性荷電と疎水性を示す抗菌薬であり、細菌の外膜に強く結合 し、膜に存在するカルシウム・マグネシウムを置換することにより抗菌活 性を発揮する。
- ・濃度依存的かつ強力な短時間殺菌作用が特徴であり、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



「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 膜から成る外膜および内膜を有す るグラム陰性菌」に、コリスチンが接 近する。

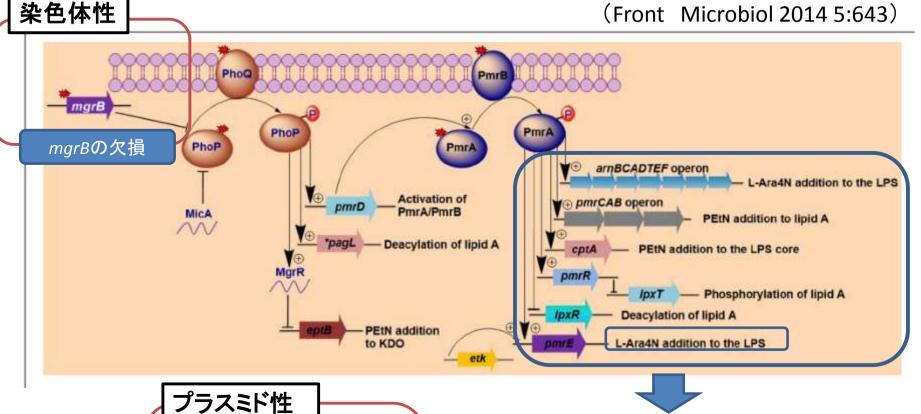
コリスチンのポリカチオン性ペプチド環が菌に結合し、カルシウムとマグネシウムの架橋構造を崩壊させる。コリスチンの側鎖脂肪酸も菌の外膜のリポ多糖体と相互作用する。

コリスチンは外膜内部に入り込 み,細胞膜の透過性を上昇させ, 細胞の内容物を漏洩させ,細胞死 をもたらす。

(日本化学療法学会雑誌JULY2012)

コリスチンの薬剤耐性機構

(Front Microbiol 2014 5:643)



mcr-

作用点であるLPSのLipid Aの 修飾により、Lipid Aの負の電 荷が減少しコリスチンが結合 しにくくなる。

→コリスチンの耐性化

中国で初めて報告(2015 Lancet Infectious Disease)



人医療分野におけるコリスチン

1950年代 開発

1960年代 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) 使用

1970年代~ 腎機能障害、神経毒性などの副作用が強く、また、他の安全性が高く有効な抗菌薬の搭乗により使用の減少

1997年 コリスチン注射剤 薬価削除

2004年 コリスチン注射剤承認取り消し

2012年 多剤耐性菌グラム陰性菌の蔓延にもかかわらず、新規抗菌薬の開発が滞っていることを受け、WHOがコリスチンをヒト臨床における 重要な抗菌薬として位置づける。

学会などからコリスチン注射剤の要望が出される。

2015年5月 日本においてコリスチン注射剤が再承認(GSK社)

有効な抗菌薬が極めて少なく治療が困難な薬剤耐性菌<u>「カルバペネム耐性</u> <u>腸内細菌科細菌」</u>に有効な数少ない最後の切り札となる抗菌薬の1つ



コリスチンとは

家畜分野におけるコリスチン

◎ 動物用医薬品(飼料添加・飲水添加(牛は飲水添加のみ))

・有効菌種: 大腸菌、サルモネラ、キャンピロバクター、緑膿菌

・適応症: 豚(4月齢以下)及び牛(6月齢以下)の細菌性下痢症

○ 飼料添加物

対象飼料	鶏 (ブロイラ	ブロイラー	豚用		牛用
	ーを除く)用	用			
	幼すう・中すう用	前期・後期用	ほ乳期用	子豚期用	ほ乳期用
硫酸コリスチン (g 力価/ ^ト _{>})	ふ化後おおむね 10 週以内	と畜前7日以内	おおむね 30kg 以内	おおむね 30kg 超 7 0kg 以内	おおむね生後 3月以内
(g / J	2-20	2-20	2-40	2-20	20

人医療分野におけるコリスチン

◎ 人では副作用が強いためあまり使用されなくなっていたが、近年、有効な抗菌薬が極めて少なく治療が困難な薬剤耐性菌「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌」に有効な数少ない最後の切り札となる抗菌薬の1つとされ、WHOでも極めて重要な抗菌薬とされた。(わが国でも2015年に他の抗菌薬に耐性を示す菌による感染症の治療薬として人用の注射剤が承認)

飼料添加物としての指定を受けている硫酸コリスチン

対象飼料	鶏(ブロイラ	ブロイラー	豚用		牛用
	ーを除く)用	用			
	幼すう・中すう用	前期・後期用	ほ乳期用	子豚期用	ほ乳期用
硫酸コリスチン (g 力価/トչ)	ふ化後おおむね 10 週以内	と畜前7日以内	おおむね 30kg 以内	おおむね 30kg 超 70kg 以内	おおむね生後 3月以内
(S / J / J	2-20	2-20	2-40	2-20	20

動物用医薬品及び飼料添加物のコリスチンの販売高

動物用医薬品(飼料又は飲水添加剤) 9.9 t力価(2014年)

豚:9.9 t力価(2014年)

牛:承認されているが販売使用されている実績はない(2014年)

飼料添加物* 27.7 t力価(2015年; 検定合格数量)

*飼料添加については家畜別のデータはない。

参照:動物医薬品販売高:動物医薬品検査所HP

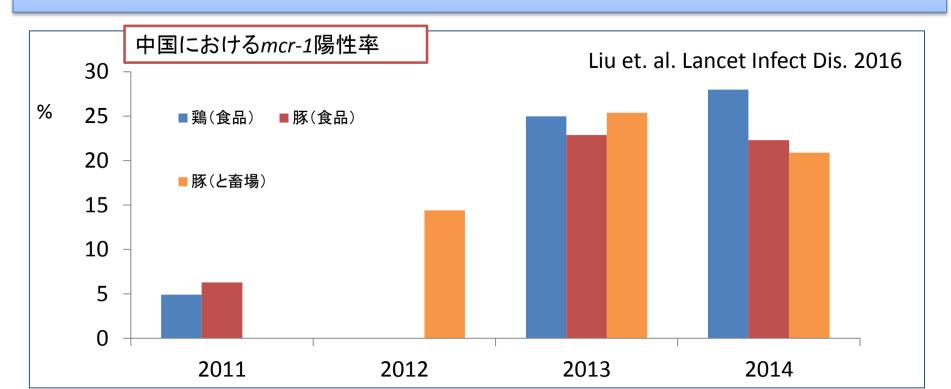
http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html

特定添加物検定結果等について(独立行政法人農林水産消費安全技術センター) http://www.famic.go.jp/ffis/feed/obj/sub2_kentei26.pdf



2015年に初めて中国で確認されたコリスチン耐性遺伝子mcr-1

mcr-1遺伝子は、他の細菌に薬剤耐性を伝達する「プラスミド」上に存在
⇒ 急速に伝達・拡大する恐れが指摘(2015年11月 WHO薬剤耐性戦略技術諮問会議)



中国では患者13/902(1.4%, 2014年)人で検出、豚、鶏からは20-30%(2013-2014) 検出 ⇒ゲノム解析から動物からヒトへ伝達した可能性

その後、中国の他、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、デンマーク等世界各国で報告

日本においてもコリスチン耐性遺伝子mcr-1存在を確認



文字サイズの変更 標準 大 特大 キーワートを入力 後杰

機構の紹介

事業の案内

調達情報

採用情報

情報公開

お問い合わせ

ホーム > お知らせ > WHOが極めて重要な抗菌薬と位居付ける「コリスチン」に耐性となる遺伝子mcr-1が日本にも存在することを確認

お知らせ

- り お知らせトップ
- 事業に関するお知らせ
- 15X1 0
- 0 ブレスリリース
- 0 研究開発成果
- 6) 募集案内
- 0 調達情報



お知らせ

2016年1月8日

ナルスリリース

WHOが極めて重要な抗菌薬と位置付ける「コリスチン」に耐性となる遺伝子mcr-1が日本にも存在することを確認

ポイント

- 国立感染症研究所の鈴木室長、黒田センター長らは、グラム陰性桿菌に対する重要な抗菌薬として位置づけられる抗生物質「コリスチン」に耐性となる遺伝子mcr-1が日本にも存在することを、薬剤耐性菌のゲノムデータベース「GenEpid-1」を探索することにより突き止めました。
- 薬剤耐性菌問題は、公衆衛生学上の重要な課題として世界的な取り組みが推進されています。今年5月に開催されるG7伊勢志摩サミットにおいても主要議題として取り上げられる予定です。
- 今回、コリスチン耐性遺伝子mcr-1の日本国内における分布が迅速に確認されたことは、今後の感染症研究

病畜由来

5/184株 (2.7%)

mcr-1陽性 5株 牛由来4株 (2012-3) 豚由来1株 (2013)

入院患者由来

0/431株 (0%)

日本におけるコリスチン耐性遺伝子mcr-1の保有状況(病豚由来株)

Colistin-Resistant mcr-1-Positive Pathogenic Escherichia coli in Swine, Japan, 2007–2014

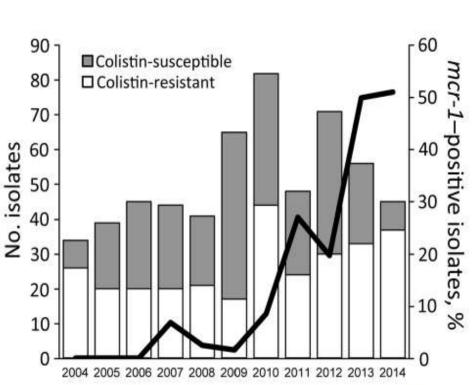
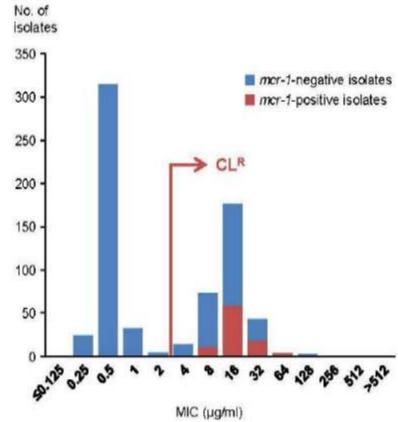


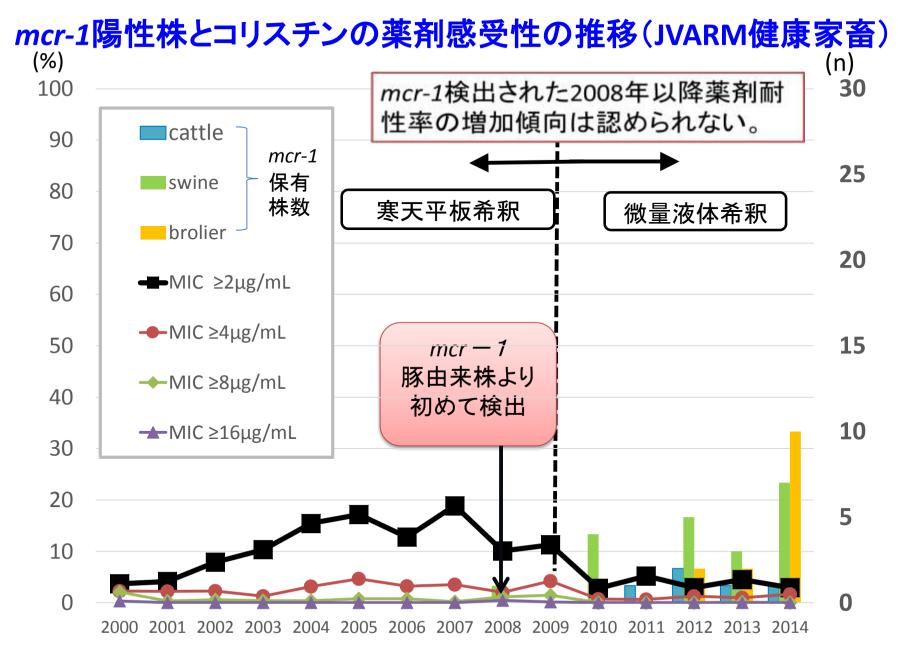
Figure. Changes in the numbers of colistin-susceptible and colistin-resistant *Escherichia coli* isolated from swine with diarrhea or edema disease, Japan, 2004–2014. The line shows the changes in proportion of *mcr-1*–positive isolates among the total isolates for each year.



国内の病豚由来の大腸菌 O139,O149,O116 and OSB9:684株中 mcr-1陽性:90株(13%)



Kusumoto et. al. (2016) Emerging Infectious Diseases . 22:1315–1317.



Kawanishi et. al. (2016) Antimicrob Agents Chemother. 61: e02057-16.