

## 酪農・豆知識 第 114 号

## 畜産における薬剤耐性菌を考える②

## 1.はじめに

薬剤耐性菌をめぐる動向については前号に掲載しましたので、本号では話題となっています硫酸コリスチンを例に挙げながら、薬剤耐性について考えてみたいと思います。

## 2.硫酸コリスチン

硫酸コリスチンは国内の家畜（ウシ、ブタ、ニワトリ）に対して 1950 年代から使用されているポリペプチド系抗生物質です。グラム陰性菌の外膜（LPS）に結合し、カルシウムとマグネシウムの安定的な架橋構造を崩壊させ、コリスチンは外膜より菌体内部に入り込み、細胞の内容を漏出させて細胞死をもたらします。副作用として腎機能障害や神経毒性があるため、人体用医薬品としては 2004 年に承認が取り消されました。しかしながら、フルオロキノロン系抗生物質などに対して耐性を示すグラム陰性桿菌感染症の対策として、2015 年希少疾病用医薬品として再承認された経緯があります。新規な抗生物質が開発されていない現状では、この硫酸コリスチンは最後の砦ともいえます。そのため、家畜の治療薬あるいは飼料添加物として使用され続けられている本剤耐性菌の出現に関しては、何としても食い止める必然性があると言われてしています。

3.硫酸コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* について

グラム陰性菌のコリスチンに対する耐性機構としては、これまで染色体上の遺伝子が関与することが知られていましたが、2015 年にプラスミド上にコリスチン耐性に関与する遺伝子 *mcr-1* を保有する大腸菌が報告されました。この *mcr-1* 遺伝子は世界中に拡散していますが、我が国においては、GenEpid-j の調査によりますとヒトと環境からは不検出でしたが、病畜からは 5/184 株（2.7%）が検出され、ウシ 4 株、ブタ 1 株となっています。また JVARМ の検査結果によりますと、健康家畜からは 2/9308 株（0.02%）でした。しかし病豚での浮腫病と下痢からは 90/684 株（13.2%）と高い検出率となっています。2016 年には海外産の豚肉と鶏肉から *mcr-1* 保有肉が販売され、“最終治療薬効かぬ耐性菌の医療現場への拡大を警戒”なる報道もなされ、2017 年にはヒト患者からも検出される事態となりました。

## 4.飼料添加物に関する規制

硫酸コリスチンは、飼料安全法の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途として、1976 年に飼料添加物に指定されました。添加物としての添加量は動物種や使用時期ごとに規制されており、対象以外の家畜などには使用できません。また、食用を目的として、と殺する前の 7 日間には使用してはならないと規定されています。

抗菌性飼料添加物は四つの区分（欄）に分類されており、同一欄内の二つ以上の飼料添加物は、同一飼料に使用してはならないとされています。そのため、第 4 欄に属する硫酸コリスチンはアルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ビコザマイシンとの同一飼料への併用添加はできません。

硫酸コリスチンを有効成分とする動物医薬品においては、約 10 トンすべてがブタに使用されています。2015 年には、飼料添加物としてウシ 2.8 トン、ブタ 19.4 トン、ニワトリ 5.6 トンがそれぞれに使用されています。

## 5. 海外との比較

米国では、家畜に対しては使用されていないと報告されています。EU では家畜の成長目的での使用は禁止されていますが、動物医薬品として使用は認められています。ブタおよび子牛の飼養で使用される抗菌性物質の 30%および 15%が硫酸コリスチンで占めています。

2013 年の EU において動物医薬品としての硫酸コリスチンは 495 トンであり、ほぼすべてが経口投与剤として使用されています。コリスチンの使用量は加盟国により大きく異なっており、平準化した単位で比較しますと 1 mg/CPU 未満のデンマーク、イギリスなどがある一方、20~25 mg/CPU のイタリア、スペインがあります。日本では 8.7 mg/CPU となっています。年間の気候変動が、家畜の健康に影響していることが示唆されます。

## 6. 日本での規制強化

我が国では 2003 年に農水大臣が薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について、食品安全委員会に諮問したのが始まりです。その後、幾度かの審議を重ね、2017 年に評価結果が公表されました。そのリスクの評価として①家畜に使用された場合の薬剤耐性大腸菌が選択される可能性は中程度、②ヒトが畜産食品を介して薬剤耐性菌に暴露を受ける可能性は低い、③ヒト医療における重要性の影響評価は高い。これらのリスク評点をかんがみ、管理措置の強化が必要との報告でした。これを受けて農水省では硫酸コリスチンの管理方針を定め、動物医薬品としては第二次選択薬とする。有効菌種から緑膿菌を除外し、モニタリングを強化することとしました。また飼料添加物としては、2018 年 4 月 1 日から飼料工場などにおける硫酸コリスチン添加の飼料製造の中止、7 月 1 日からは農家での硫酸コリスチン添加飼料の使用中止が計画されています。また、日本化学療法学会においては、ヒト医療に関して、コリスチンの適正使用に関する指針を公表しています。

さらには、硫酸コリスチンの使用規制が、飼料添加物の同一区分に属するテトラサイクリン系飼料添加物の増加につながらないように留意することが必要です。また、腸内細菌叢の改善による免疫系強化法などの、新しい技術革新が求められているといえます。

日産合成工業株式会社 学術・開発部

