

(案)

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  
(第2版)

2020年12月

食品安全委員会  
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿.....	5
○要約.....	6
I. 評価の経緯及び範囲等.....	8
1. はじめに.....	8
2. 経緯.....	8
3. 評価の範囲.....	9
4. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	9
II. ハザードの特定に関する知見.....	10
1. 名称及び化学構造.....	10
(1) 一般名.....	10
(2) 化学名.....	10
(3) 化学構造.....	10
(4) 有効成分の系統.....	11
2. 硫酸コリスチンに関する使用方法、規制、使用状況.....	12
(1) 硫酸コリスチンの使用方法.....	12
(2) 動物用医薬品に関する規制等.....	12
(3) 飼料添加物に関する規制等.....	13
(4) 硫酸コリスチンの使用状況.....	13
3. コリスチンの海外における評価状況等.....	15
(1) 米国.....	15
(2) 欧州連合 (EU).....	15
4. 対象家畜における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態.....	17
5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	18
6. 抗菌スペクトル及び感受性分布.....	18
(1) 抗菌スペクトル.....	18
(2) 家畜の病原菌のコリスチンに対する薬剤感受性.....	19
(3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布.....	26
7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について.....	30
(1) グラム陰性菌の二成分調節系によるコリスチン耐性.....	30
(2) プラスミド上の抗菌性ペプチド (コリスチン) 耐性遺伝子.....	32
8. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性.....	33
(1) 交差耐性.....	33
(2) 医療分野における重要性.....	34

9. ハザードの特定に係る検討 .....	35
(1) 病原菌（ヒト腸管非常在性細菌）について .....	35
(2) 常在菌（ヒト腸管常在性細菌）について .....	37
10. ハザードの特定 .....	39
III. 発生評価に関する知見 .....	40
1. 畜産現場におけるコリスチン耐性の状況 .....	41
(1) 使用農場における耐性の状況 .....	41
(2) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況 .....	42
(3) 家畜分野におけるコリスチン耐性に関するその他の知見 .....	47
2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性 .....	49
(1) 投与又は使用による薬剤耐性菌の出現に関する調査 .....	49
(2) 突然変異による薬剤耐性の獲得 .....	50
(3) 薬剤耐性決定因子に関する情報 .....	50
3. 多剤耐性等に関する知見 .....	62
4. 使用量 .....	65
IV. ばく露評価に関する知見 .....	65
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量 .....	65
2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性 .....	66
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力と分布の状況 .....	66
(2) 牛、豚及び鶏由来の大腸菌及びサルモネラがヒトに定着する可能性等（ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性） .....	68
(3) ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性 .....	69
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路 .....	69
4. 牛及び豚由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性及び汚染状況 .....	73
(1) 牛及び豚由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性 .....	73
(2) ハザードとなりうる細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況 .....	73
V. 影響評価に関する知見 .....	78
1. ハザードとなりうる細菌のばく露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病 .....	78
(1) 大腸菌感染症 .....	78
(2) サルモネラ感染症 .....	80
2. ハザードのばく露によるヒトの疾病に対するコリスチンによる治療 .....	81
3. ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌の状況等 .....	82
(1) ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌等の検出状況 .....	82
(2) コリスチン耐性菌がヒトの健康に与える影響 .....	84

VI. 食品健康影響評価 .....	86
1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方 .....	86
2. 発生評価について .....	87
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等） .....	87
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布 .....	88
(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等） .....	88
(4) 発生評価の結果 .....	89
3. ばく露評価について .....	89
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性 .....	89
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況 .....	90
(3) ばく露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等） .....	90
(4) ばく露評価の結果 .....	90
4. 影響評価について .....	91
(1) 当該疾病治療における重要度 .....	91
(2) 当該疾病の重篤性 .....	91
(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等） .....	91
(4) 影響評価の結果 .....	92
5. リスクの推定について .....	92
(1) リスクの推定の考え方 .....	92
(2) リスクの推定の結果 .....	93
6. 食品健康影響評価について .....	94
VII. その他の考察 .....	95
1. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて .....	95
2. リスク管理措置の徹底について .....	96
<別紙 検査値等略称> .....	97
【別紙参考資料：グラム陰性菌におけるペプチド系抗生物質に対する耐性機構】 .....	98
1. グラム陰性菌の外膜の構造 .....	98
2. 細菌の宿主生体への感染と宿主の抗菌性ペプチドによる自然感染防御機構 .....	98
(1) 誘導による可逆的抗菌性ペプチド（コリスチン）耐性発現 .....	99
(2) 二成分調節系の突然変異による恒常的抗菌性ペプチド耐性 .....	101
<参照> .....	104

## <審議の経緯>

第1版関係：食品安全基本法第24条第3項に基づく食品健康影響評価

2003年	12月	8日	農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請
2003年	12月	11日	第23回食品安全委員会（要請事項説明）
2004年	9月	30日	「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」決定
2006年	4月	13日	「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」決定
2014年	3月	31日	「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」改正
2016年	6月	18日	関係資料の接受
2016年	7月	15日	第5回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2016年	9月	5日	第6回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2016年	10月	14日	第7回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2016年	11月	22日	第630回食品安全委員会（報告）
2016年	11月	24日	から12月23日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年	1月	11日	薬剤耐性菌に関するワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017年	1月	17日	第635回食品安全委員会（報告） （同日付け農林水産大臣に通知）

第2版関係：食品安全基本法第23条第1項第2号に基づく食品健康影響評価

2019年	10月	28日	第23回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2020年	2月	4日	第772回食品安全委員会（報告）
2020年	2月	17日	第25回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2020年	6月	26日	第26回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2020年	7月	20日	第27回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2020年	12月	15日	第800回食品安全委員会（報告）

## <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から (2017年1月6日まで)	* : 2011年1月13日から (2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理)
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本 茂貴	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

**<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>**

(2017年9月30日まで)	(2019年10月1日から)
吉川 泰弘 (座長)	田村 豊 (座長)
田村 豊 (座長代理)	荒川 宜親 (座長代理)
浅井 鉄夫	佐々木一昭
荒川 宜親	菅井 基行
今田 千秋	砂川 富正
植田富貴子	戸塚 恭一
甲斐 明美	豊福 肇
	浅井 鉄夫
	菅井 基行
	今田 千秋
	岡村 雅史
	甲斐 明美
	佐々木一昭
	菅井 基行
	豊福 肇
	早川佳代子
	早山 陽子
	山岸 拓也

**<第5回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

**<第6回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

**<第7回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

**<第25回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)  
佐藤 豊孝 (北海道公立大学法人札幌医科大学医学部微生物学講座助教)

**<第26回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

**<第27回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>**

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

## 要 約

抗菌性物質である硫酸コリスチンが、動物用医薬品として牛及び豚に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16年9月30日食品安全委員会決定）に基づき、まず、ハザードの特定を行った。

硫酸コリスチンは、国内の家畜（牛、豚及び鶏）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ある。ただし、2018年7月に飼料添加物としての指定が取り消されたため、2020年7月現在は飼料添加物としては使用されておらず、動物用医薬品として牛及び豚の細菌感染症の治療に使用される。

一方、ヒト医療においては、腎機能障害等の発現頻度の高さや他の抗菌薬の開発等により、注射剤は発売が中止されていたが、近年、多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が臨床的な問題となったことを背景に注射用コリスチンメタンスルホン酸製剤が2015年に再発売された。

グラム陰性菌のコリスチンに対する耐性機構としては、従来、染色体上の遺伝子が関与する二成分調節系による耐性機構が知られていたが、2015年に中国において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、現在のところ、*mcr-10*までコリスチン耐性遺伝子ファミリーが知られている。国内の家畜から分離された大腸菌及びサルモネラについては、2000～2017年のモニタリング結果から、コリスチンに対する感受性は概ね維持されていると考えられた。一方で、これらの細菌から*mcr-1*、*mcr-3*及び*mcr-5*遺伝子保有株が検出された。

硫酸コリスチンを牛及び豚に使用することにより選択される薬剤耐性菌であり、ヒトが牛及び豚由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性のある感染症の原因菌として、大腸菌及びサルモネラについてリスク評価を行った。

牛及び豚に硫酸コリスチンが使用された場合に、薬剤耐性大腸菌及びサルモネラが選択される可能性及びその程度（発生評価）は、低度と考えた。これは、*mcr*遺伝子が大腸菌間又は他の腸内細菌科細菌との間で伝達することが示されているものの、2015年に国内で健康家畜より分離された大腸菌及び病畜より分離されたサルモネラの*mcr*遺伝子保有率が2.0%以下と低かったこと、*mcr*遺伝子保有プラスミドを獲得することによる適応負担が確認されたこと、そして、2018年にコリスチンの飼料添加物としての使用禁止及び動物用医薬品の第二次選択薬としての位置付けが行われたことから、今後コリスチンの使用量が増加しない限りにおいては、家畜由来大腸菌及びサルモネラにおけるコリスチン耐性率が上昇する可能性が低いと考えられたことを考慮した結果である。

ヒトが牛及び豚由来の畜産食品を介して薬剤耐性菌のばく露を受ける可能性及びその程度（ばく露評価）は、大腸菌及びサルモネラは食肉で生存が可能であることからヒトが食品を介して薬剤耐性大腸菌又はサルモネラにばく露される可能性はあるものの、牛及び豚由来食品から分離された大腸菌及びサルモネラからコリスチン耐性株はほとんど分離されず、また、これらの食品が適切に加熱調理される限りにおいて、その程度は低度と考えた。

ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度（影響評価）は、大腸菌及びサルモネラ共に中等度と考えた。コリスチンは、大腸菌等を起因菌とするカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症等の多剤耐性グラム陰性桿菌感染症の推奨薬とされており、重要度は高いものの、国内のヒト臨床分野における CRE 感染症等の多剤耐性グラム陰性桿菌感染症の報告は現時点で限定的である。さらに、国内の家畜由来大腸菌においてカルバペネム耐性株はこれまで見つかっておらず、現時点でコリスチン及びカルバペネム両方に耐性を示す大腸菌が家畜から食品を介してヒトに伝播する可能性は考えにくい。また、大腸菌又はサルモネラが *mcr* 遺伝子を他の細菌に伝達する可能性があり、CRE 等の多剤耐性グラム陰性桿菌が *mcr* 遺伝子等によりコリスチン耐性を獲得した場合には代替薬がほとんど無くなる可能性が考えられるが、特にヒトの臨床においてコリスチンが使用されることの多い多剤耐性緑膿菌（MDRP）感染症については、*mcr* 遺伝子保有大腸菌をドナーとした接合伝達試験では、MDRP への *mcr* 遺伝子の伝達は確認されなかった。サルモネラ腸炎においては、一般的に抗菌性物質による治療は推奨されておらず、また、抗菌性物質が使用される全身感染症等の重症例においても、コリスチンの使用は推奨されていない。

以上のことから、硫酸コリスチンが、動物用医薬品として牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトがハザードにばく露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、総合的にリスクを推定した結果、リスクの程度は低度であると考えた。

なお、本評価は 2018 年に農林水産省によって講じられたリスク管理措置を前提に実施したものである。引き続き国内外における新たな科学的知見・情報の収取が必要である。



## I. 評価の経緯及び範囲等

### 1. はじめに

本評価は、動物用医薬品として牛及び豚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について、「当該飼料添加物及び動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき行うものである。（参照 1）

### 2. 経緯

2003 年 12 月 8 日に、農林水産省から、①飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号。以下「飼料安全法」という。）第 2 条第 3 項の規定に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質が、飼料添加物として飼料に添加され家畜等に給与された場合、及び②医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律<sup>1</sup>（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条第 1 項の規定に基づき承認されている動物用医薬品の主成分のうち、飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が、医薬品医療機器等法及び獣医師法（昭和 24 年法律第 186 号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請がなされた。このうち、家畜に飼料添加物及び動物用医薬品として使用される硫酸コリスチンについて、2017 年 1 月に食品安全委員会から農林水産省に食品健康影響評価の結果<sup>2</sup>を通知した。当該評価においては、引き続き新たな科学的知見・情報等の収集を行い、必要に応じて再度評価を実施することが重要であるとしていた。当該評価結果の通知を受けて、農林水産省によって、動物用医薬品については 2018 年 4 月から第二次選択薬に位置付けられるとともに、2018 年 7 月には飼料添加物としての指定が取り消された。

2019 年 10 月、当該評価結果の通知後に食品安全委員会で収集した国内外の新たな科学的知見・情報等を踏まえ、薬剤耐性菌ワーキンググループにおいて評価の見直しの必要性について検討し、2020 年 2 月、再度評価を実施することが適当であると食品安全委員会が判断した。

---

<sup>1</sup> 薬事法は平成 26 年 11 月 25 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に改正された。

<sup>2</sup> ハザードとして大腸菌を特定し、リスクの程度は中等度とした。

### 3. 評価の範囲

本評価書は、硫酸コリスチンを動物用医薬品として牛及び豚に使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度について評価を行ったものである。

評価対象抗菌性物質は、2020年7月現在、動物用医薬品として牛及び豚の細菌感染症の治療に使用されることから、評価の対象を牛及び豚由来の畜産食品が介在する場合のものとしたが、2018年7月に牛、豚及び鶏に使用される飼料添加物としての指定が取り消されるまでは鶏にも使用可能であったことから、一部の項目では鶏についての情報も参考として記載した。

なお、水等の環境を介した薬剤耐性菌に関する評価については、様々な要因が複雑に絡み合う難しい問題であり、現時点で詳細な情報及び知見の集積がされているとは言い難いことから、評価の対象としなかった。

### 4. ハザード<sup>3</sup>である薬剤耐性菌の考え方

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。対象菌が薬剤に対して発育できるかどうかを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が、「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合は、その薬剤に対して耐性であると判断される。

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異なる考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なっている場合がある。

したがって、本評価書においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されていないため、薬剤低感受性については、現時点での評価は困難であり、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

#### ○ CLSI のブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されている。

しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法・用量を基準として設定さ

<sup>3</sup> ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品を牛及び豚に投与した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

れたものであるため、日本における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80%以上の有効率で期待できる MIC として感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、敗血症及び尿路感染症のブレイクポイントが提案されている。

○ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

## II. ハザードの特定に関する知見

### 1. 名称及び化学構造

#### (1) 一般名

和名：硫酸コリスチン

英名：Colistin sulfate

(参照 2)

#### (2) 化学名

CAS 番号：1264-72-8

(参照 2)

#### (3) 化学構造

硫酸コリスチン A

化学式：C<sub>53</sub>H<sub>100</sub>N<sub>16</sub>O<sub>13</sub> · 2.5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

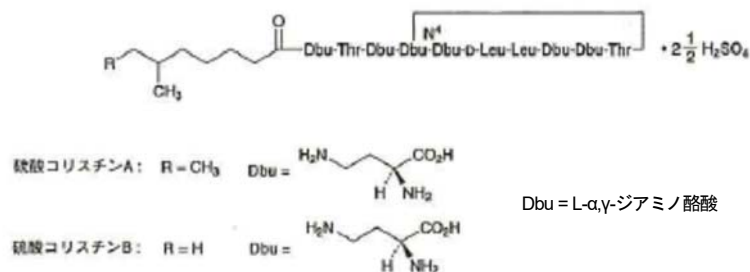
分子量：1414.66

構造式：

硫酸コリスチン B

化学式：C<sub>53</sub>H<sub>98</sub>N<sub>16</sub>O<sub>13</sub> · 2.5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：1400.63



硫酸コリスチンA C<sub>53</sub>H<sub>100</sub>N<sub>16</sub>O<sub>13</sub> · 2½H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 1414.66

硫酸コリスチンB C<sub>52</sub>H<sub>98</sub>N<sub>16</sub>O<sub>13</sub> · 2½H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 1400.63

(参照 2)

#### (4) 有効成分の系統

コリスチン<sup>4</sup>は、*Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の培養により得られた抗菌活性を有するポリペプチド系化合物であり、コリスチン A とコリスチン B を主成分とする混合物の硫酸塩である。コリスチンは別名としてポリミキシン E とも記述される。

1950 年に日本でその抗菌活性について報告された。(参照 3)

国内においては、動物用医薬品として硫酸塩である硫酸コリスチンを有効成分とする牛及び豚の経口剤が承認されている。(参照 192)

飼料添加物としては、飼料安全法第 2 条第 3 項の規定に基づき 1976 年に指定されたが、2017 年 1 月の評価結果を受けて、2018 年 7 月に農林水産省によって指定が取り消された。

現在、製造販売元又は販売元としてコリスチン製剤を流通させているメーカーは後発メーカーであり、本製剤の国内での最初の販売開始時期を特定することができない。なお、コリスチン製剤は 1958 年から家畜に使用されたとの文献がある。(参照 4)

国内で飼料添加物として指定されているポリペプチド系抗菌性物質には、亜鉛バシトラシン、エンラマイシン及びノシヘプタイドがあり、動物用医薬品としては、牛及び豚用の硫酸コリスチン並びに犬及び猫用のチオストレプトンがある。動物用医薬品の硫酸コリスチン製剤の使用に当たっては、月齢制限（豚：4 か月齢以下、牛：6 か月齢以下）が定められている（参照 192）。

ヒト用のポリペプチド系抗菌性物質としては、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシン B、ダプトマイシン並びに注射用及び経口用コリスチンメタンスルホン酸がある。ダプトマイシンは、抗 MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*））薬として主に静脈内投与により菌血症に適応されている。バシトラシン、コリスチン及びポリミキシン B は腸管からの吸収性が乏しく、また、注射用コリスチンメタンスルホン酸は腎機能障害や神経毒性の発現頻度が高いこと、代替薬があったこと等から 1970 年代以降は国内では使用されなくなり、コリスチンは主に軟膏剤、顆粒剤、散剤等の剤形で外用薬又は局所や腸管内の抗菌薬として承認されてきた。しかし、近年増加傾向がみられる多剤耐性を獲得したグラム陰性桿菌による感染症の治療薬として、2015 年 3 月 26 日、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの製造販売が再承認された。注射用コリスチンメタンスルホン酸はコリスチンの誘導体であり、生体内でコリスチンに代謝されて抗菌活性を発揮する。その適応は、コリスチンに感性を示し、かつ、β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系の 3 系統の抗菌薬に耐性を示す大腸菌（*Escherichia coli*）、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）及びアシネトバクターによる各種感染症である。(参照 5～9、193～196)

海外のヒト用医薬品として、硫酸コリスチン及びコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの散剤、点眼剤、注射剤及び吸入剤が使用されており、これらの製剤の抗菌活性の有効成分はコリスチンである。米国では、2007 年 6 月にコリスチンメタンスル

<sup>4</sup> 本評価書では、動物用医薬品及び飼料添加物の成分を示す場合には「硫酸コリスチン」、抗菌性物質としてのコリスチンを示す場合には「コリスチン」を用いることとした。

ホン酸ナトリウムの注射剤と吸入剤について嚢胞性線維症（cystic fibrosis）の患者への適応が承認されている。また、コリスチン及びコリスチン塩がヒト用医薬品としてドイツ、フランス等の欧州諸国、エジプト等のアラブ諸国、韓国、カナダ等で発売されている。（参照 9、78～80）

## 2. 硫酸コリスチンに関する使用方法、規制、使用状況

### (1) 硫酸コリスチンの使用方法

評価対象となる硫酸コリスチンの使用方法等の詳細は、表 1 のとおりである。（参照 192）

表 1 硫酸コリスチンの使用方法等

対象家畜	牛 (6 月齢以下)	豚 (4 月齢以下)	豚 (4 月齢以下)
種別	動物用医薬品		
投与経路	飲水添加	飲水添加	飼料添加
有効菌種	大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター		
適応症	第一次選択薬が無効の場合の細菌性下痢症		
用法・用量/ 添加量	2～5 mg/kg 体重/ 日	4～10 mg/kg 体重 /日	40～200 g/t
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 3 日間		

### (2) 動物用医薬品に関する規制等

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。

硫酸コリスチン製剤については、2017 年 1 月に食品安全委員会が通知した評価結果を受け、農林水産省によって、2018 年 4 月から承認事項である適応症が「第一次選択薬が無効の場合の細菌性下痢症」に変更され、第二次選択薬に位置付けられている（参照 197）。また、抗菌性物質製剤の添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」のうち、硫酸コリスチン製剤の添付文書に記載がある事項は以下のとおりである（参照 192、198）。

#### 【一般的注意】

- ① 本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん・指示により使用すること
- ② 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること
- ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること
- ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めることとし、

週余にわたる連続投与は行わないこと

- ⑤ 本剤は、「使用基準」の定めるところにより使用すること

【重要な基本的注意】

- ① 本剤は第一次選択薬が無効である症例に限り使用すること  
② 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の投与に止めること

また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省から 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」が公表されている。（参照 10）

### （3）飼料添加物に関する規制等

2017 年 1 月に食品安全委員会が通知した評価結果を受け、農林水産省によって、2018 年 7 月、硫酸コリスチンの飼料添加物としての指定が取り消された。

### （4）硫酸コリスチンの使用状況

#### ① 動物用医薬品販売量

硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品の推定販売量を表 2 に示す。（参照 11）

動物用医薬品においては、ほぼ全てが豚に対して使用されている。

表 2 硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品の推定販売量（原末換算）（kg（力価））

畜種	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
牛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
豚	3,459	4,676	2,110	2,669	8,824	10,086	5,688	8,538	11,769	9,971
鶏	81	57	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	3,540	4,738	2,110	2,669	8,824	10,086	5,688	8,538	11,769	9,971
畜種	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年						
牛	0	0	0	0						
豚	14,538	14,012	19,980	11,829						
鶏	0	0	0	*						
合計	14,538	14,012	19,980	12,335						

\*：動物用医薬品としての承認はないが、参照 11 によると 506kg とされている。

## ② 飼料添加物使用量

硫酸コリスチンの飼料添加物としての指定は 2018 年 7 月に取り消されたが、過去のコリスチン全体の使用量の参考として、特定添加物検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による特定添加物の製造数量について、畜種別の推計を表 3 に示す。(参照 199、200)

農林水産省からの報告によると、硫酸コリスチンは、推計として豚に 70%、鶏に 20%、牛に 10%程度使用されていた。

表 3 硫酸コリスチンの特定添加物検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による特定添加物の製造数量 (kg (力価))

畜種	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	3,134	2,454	2,009	1,973	2,111	2,238	2,218	2,432	2,223	1,606	2,257
豚	22,519	17,631	14,434	14,172	15,169	16,080	15,935	17,469	15,971	11,539	16,213
鶏	5,991	4,690	3,840	3,770	4,035	4,278	4,239	4,647	4,249	3,069	4,313
合計	31,644	24,774	20,283	19,914	21,316	22,596	22,392	24,548	22,442	16,214	22,782
畜種	2016	2017	2018								
牛	2,187	613	0								
豚	15,713	4,407	0								
鶏	4,180	1,172	0								
合計	22,080	6,192	0								

注：畜種別数量は、各年の合計数量に 2015～2016 年の畜種別推定割合を当てはめて算出。

## ③ 対象家畜への使用量

海外と比較するために、農林水産省において、①及び②の使用量並びに欧州で使用されている畜種別に設定された生体重又はと畜時体重等を用いて算出した個体数調整単位 (PCU : population correction unit)<sup>5</sup> (表 4) から推計した、硫酸コリスチンの使用量を表 5 に示す。

<sup>5</sup> 個体数調整単位 (population correction unit) : ある動物集団の大きさを表すため、各畜種の飼養頭数と 1 頭当たり重量の積を合計したもの。各加盟国の動物集団の大きさを飼養頭数等 (量) で補正することにより、加盟国間で動物用医薬品の使用量を比較するために EMA が開発した指標。(参照 189)

表4 畜種別PCU値(1,000t)

畜種	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
肉用牛	520	515	511	523	519	515	497	507	502	490
乳用牛	703	695	677	652	638	631	623	616	605	593
豚	1,271	1,271	1,277	1,271	1,328	1,282	1,282	1,306	1,317	1,266
肉用鶏	607	622	623	630	635	634	617	650	654	661
合計	3,101	3,103	3,088	3,076	3,120	3,062	3,019	3,079	3,078	3,010
畜種	2015	2016	2017	2018						
肉用牛	469	445	443	448						
乳用牛	583	572	562	564						
豚	1,250	1,268	1,263	1,266						
肉用鶏	667	677	685	701						
合計	2,968	2,962	2,953	2,978						

注1：豚は繁殖用雌豚を含む。注2：2005、2010及び2015年は母豚のデータがないことから、2005年は2006年、2010年は2011年、2015年は2016年のデータを代入。

表5 硫酸コリスチンの使用量(mg/PCU(t))

2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
11.3	9.5	7.3	7.3	9.7	10.7	9.3	10.7	11.1	8.7	12.6	12.2	8.9	4.1 (9.6)*

\*：2018年のかっこ内は、豚のPCUを用いて推計した値。

### 3. コリスチンの海外における評価状況等

#### (1) 米国

米国では、家畜に対してポリミキシンBが使用されているが、コリスチン製剤は使用されていない。(参照201)

なお、米国食品医薬品庁(FDA)は、2013年に、ポリミキシンBを含む飼料添加又は飲水添加によって食料生産動物に投与されるヒトの医療において重要な抗菌性物質について、処方箋無しでの使用から、獣医師の監督下での使用に切り替えるとともに、生産目的(家畜の成長促進又は飼料利用効率の改善)での使用を不適切とする見解を示している。FDAは、移行期間の混乱を避けるため、動物用医薬品業界に対して、既存承認抗菌性物質の生産目的での使用を自主的に取り下げるよう推奨し、2017年1月に取下げ手続きが完了した。(参照13、202)

#### (2) 欧州連合(EU)

EUでは、飼料添加物に関する改正法令(EC)No1831/2003の導入により、2006年から抗菌性飼料添加物の区分が廃止されたことを受けて、家畜の成長促進目的での使用が禁止されている。(参照14、15)

EUにおいて硫酸コリスチンは、牛、豚、鶏等の群の消化器疾患の治療と予防のた



めの経口投与剤及び消化器疾患の治療のための飲水投与剤が承認販売されている。(参照 16)

欧州医薬品庁 (EMA) では、2013 年に動物に抗菌性物質を使用することの公衆衛生及び動物衛生への影響について欧州委員会からの評価要請を受け、コリスチンについての評価を行った(参照 17、18)。その後、2015 年にプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子を保有するコリスチン耐性菌が中国において報告されたことから、2016 年に再評価を行った。その概要は以下のとおり(参照 12)。

EU において、コリスチンは動物に対して 1950 年代から使用されており、近年の報告によると、豚に使用される抗菌性物質の 30%、子牛に使用される抗菌性物質の 15%をコリスチンが占めている。2013 年の EU における動物用医薬品の販売量報告によると、コリスチンの販売量は 495 トンで、テトラサイクリン、ペニシリン、スルフォンアミド及びマクロライドに次いでいる。販売されるコリスチンの 99.7%は経口投与剤である。また、いくつかの加盟国においてはコリスチンと他の抗菌性物質の配合剤も承認されているが、その販売量はコリスチンの全販売量の 10%未満である。

EU においては、2014 年から動物 (鶏及び七面鳥) におけるサルモネラと指標細菌としての大腸菌の義務的なモニタリングが行われており、このデータが今後のベースラインとなる。サルモネラ及び大腸菌における「微生物学的」耐性の判定を、MIC > 2 mg/L とすると、肉用鶏由来の大腸菌の耐性率は 0.9%、サルモネラの耐性率は 8.3%、七面鳥由来大腸菌の耐性率は 7.4%、サルモネラの耐性率は 2%であった。

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、1 mg/PCU 未満の国 (デンマーク、英国等) がある一方で、20~25 mg/PCU の国 (イタリア及びスペイン) がある。ヒト医療分野における重篤な患者の治療手段としてのコリスチンの重要性が急速に増していることを考慮し、全ての加盟国が可能な限りコリスチンを含むポリミキシン類の使用を減らす方向に進むべきである。動物用コリスチンの販売を最小限に抑え、動物における使用を最後の手段としての治療のみにまで低減し、より厳格な国家目標、理想的には 5 mg/PCU より低い、例えば望ましいレベルとして 1 mg/PCU 以下にすべきである。コリスチンの使用の低減を、他のタイプの抗菌性物質の使用増加によって補うべきではない。代わりに、飼育環境、生産サイクル間におけるバイオセキュリティ及びワクチン接種の改善等の他の措置によってコリスチン使用を低減すべきである。

更に、コリスチンを再分類し、抗菌性物質アドバイズ専門家グループ (AMEG) 分類システムのカテゴリー 2 に加えるべきである。当該カテゴリーには、有効な代替薬が存在しない動物の感染症を治療するために確保される医薬品等が含まれ、世界保健機関 (WHO) がヒトの健康にとって非常に重要と記載している特定のクラスの抗菌性物質が含まれる。

#### 4. 対象家畜における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態

コリスチンについては、2008年に食品安全委員会において残留基準の設定に係る食品健康影響評価が行われているほか、EMA、JECFAにおいて主に硫酸コリスチンの試験データから評価が行われている。それらの報告によると、硫酸コリスチン製剤を使用対象動物である牛及び豚に定められた投与経路である経口投与を行ったとき、消化管から非常に吸収されにくく、生体内に蓄積されることなく、短時間で速やかに体内から消失すると判断される。(参照 19)

このため本評価書では、過去の評価等の中から経口投与における消化管内へのコリスチンの分布等に関する試験を抜粋して記載した。

##### ○豚

- ① 子豚 (Landrace×Large Yorkshire 1代雑種、4週齢、体重4.8~7.6 kg、8頭) に、蒸留水で溶解した硫酸コリスチン 25 又は 50 mg (力価) /kg 体重を食道内に注入投与し、2、4、8 及び 16 時間後に採取した消化器内容物を、オートバイオグラフィーを用いて分析した。

胃、十二指腸及び空腸の内容物では投与 2 時間後に最高濃度を示し、時間の経過とともに減少し、16 時間後には検出限界未満となった。盲腸、結腸及び直腸の下部に移行するにしたがって、内容物中の濃度は時間の経過とともに増加し、16 時間後に両投与群とも最高値 (25 mg 投与群 (盲腸) : 26 µg (力価) /g、50 mg 投与群 (直腸) : 45 µg (力価) /g) を示した。(参照 20)

- ② 子豚 (Landrace×Large Yorkshire 1代雑種、8週齢、体重11~22.5 kg、6頭/投与群) を硫酸コリスチン添加 (0.7、2 又は 6 µg (力価) /g) 飼料で飼育し、添加飼料による飼育開始 1、2、4、6、10 及び 16 週間後に採取した消化器内容物を、オートバイオグラフィーを用いて分析した。

0.7、2 又は 6 µg (力価) /g の各投与群の胃内容物から、それぞれ痕跡~1.4 µg (力価) /g、1.9~3.5 µg (力価) /g、6.7~9.3 µg (力価) /g の硫酸コリスチンが検出されたが、その他の消化管内容物からの検出量は 1.2 µg (力価) /g 以下であった。(参照 20)

- ③ ノトバイオオート子豚 (平均体重 2.5 kg、7頭) に硫酸コリスチン添加 (40 mg (力価) <sup>6</sup>) ミルクを 1 回給与後、経時的に消化管内容物を採取した。

腸内容物中での最高濃度は、胃及び十二指腸で投与 2 時間後 (925 µg/g、312.5 µg/g)、盲腸、結腸及び直腸で 16 時間後 (193.8 µg/g、162.5 µg/g、181.3 µg/g) であった。検出持続時間は上部消化管では 2~6 時間まで、下部消化管では 6~48 時間以上観察された。(参照 21)

<sup>6</sup> 40 g/t (力価) のことと思われる。

## 5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ

2015年に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訂委員会によって公表された「コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—」において、コリスチンの作用機序が整理されている。その概要は以下のとおり。(参照9)

コリスチンは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。コリスチンは、濃度依存性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。また、ポリミキシン B はコリスチンとはアミノ酸が1分子異なることと側鎖の炭素数が1つ異なるだけであり、基本的にその作用機序は同じと考えられている。

## 6. 抗菌スペクトル及び感受性分布

### (1) 抗菌スペクトル

表6に示すように、コリスチンは、大腸菌、サルモネラ、*Bordetella bronchiseptica*、緑膿菌等のグラム陰性菌に強い抗菌力を示す。カンピロバクターに対しては、幅広いMIC値(0.38~8及び25~>100 µg/mL)が報告されている。また、サルモネラでは、その外膜表面のリポ多糖(lipopolysacchhalide : LPS)に共通のO抗原を有する*S. Dublin*、*S. Enteritidis*等のO9群に含まれる血清型に対するMIC値が高い傾向を示す(参照203~205)。この機構について詳細は明らかになっていないが、O9群のO抗原物質関連遺伝子の欠損株ではコリスチン感受性が増すことから、O抗原の構造が影響することが推測されている(参照205)。

なお、同じグラム陰性菌であるプロテウス、ブルセラ及びセラチアに対する抗菌力はない。(参照9)

グラム陽性菌、スピロヘータ、マイコプラズマ及び真菌に対してはほとんど効果を示さない。

表6 標準株及び代表株に対するコリスチンの薬剤感受性試験

菌種	株名	MIC (mg/L)	参照文献
グラム陰性菌			
<i>Escherichia coli</i>	ATTC23564	0.2	(参照 22)
	ATTC25922	0.5~2	(参照 23)
	NIHJJC-2	1.56	(参照 24)
<i>Salmonella</i> spp.	因子血清作製用 標準株 95 株	0.1~1.6	(参照 25)
<i>S. Typhimurium</i>	SL1344	0.85	(参照 205)
<i>S. Dublin</i>	CT_02021853	6	
<i>S. Dublin</i>	L00668-14	5.5	
<i>S. Enteritidis</i>	NCTC 13349	5.5	
<i>S. Enteritidis</i>	S02454-14	5.5	
<i>S. Enteritidis</i>	S02576-14	5.5	
<i>S. Enteritidis</i>	S02703-14	0.75	
<i>Campylobacter jejuni</i>	臨床分離 24 株	0.38~8	(参照206)
<i>Campylobacter coli</i>	臨床分離 6 株	1~4	
<i>C. jejuni</i>	臨床分離 151 株	25~>100	(参照207)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ブタ扁桃由来 38 株及びヒト糞便 由来 36 株	2	(参照208)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATTC 4617	0.5	(参照 26)
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe 5	1.6	(参照 27)
<i>Brucella suis</i>	ATCC 23444T	17.5*	(参照 28)
<i>Serratia marcescens</i>	臨床分離 102 株	1~>128	(参照 29)
<i>Proteus mirabilis</i>	臨床分離 78 株	16~>128	(参照 29)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	0.5~2	(参照 23)
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29213	64~128	(参照 23)
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	≥256	(参照 23)

\* : ポリミキシン B の MIC

## (2) 家畜の病原菌のコリスチンに対する薬剤感受性

硫酸コリスチン製剤の適応症は牛又は豚の第一次選択薬が無効の場合の細菌性下痢症であり、有効菌種はサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌である。(参照 192)

病原性を有する大腸菌による疾病として、牛では乳房炎や子牛の下痢、豚では大腸菌性下痢症(新生期下痢症、離乳後下痢)、大腸菌性腸管毒血症(浮腫病、脳脊髄血管症)、大腸菌性敗血症などがある。

JVARM では、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)におい

て、動物用医薬品の事故防止・被害対応業務において収集した病性鑑定由来細菌の薬剤感受性を調査している。

### ① 牛由来病原菌に対するコリスチンの MIC

国内における病牛由来の病原菌（有効菌種）に対するコリスチンの MIC は表 7 のとおりである。

2008～2017 年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラ及び 2013～2017 年に病性鑑定由来材料から分離された大腸菌に対するコリスチンの MIC 範囲、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> に大きな変動は認められていない。

表 7 国内における病牛から分離された有効菌種に対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	参考文献
<i>E. coli</i>	2001～2004	57	大腸菌症	>16 (12.1%)	1	8	(参照 31)
	2006	106	乳房炎	0.5～4	1	2	(参照 32)
	2013	57	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim >16$	0.5	4	(参照 33)
	2014	45	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim >16$	0.5	4	(参照 33)
	2015	47	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim >8$	0.25	4	(参照 33)
	2016	77	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim >16$	0.25	4	(参照 33)
	2017	90	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim >4$	0.25	4	(参照 33)
<i>E. coli</i> O157:H7(H-)	— <sup>1)</sup>	102	— <sup>1),2)</sup>	0.39～1.56	0.39	— <sup>1)</sup>	(参照 34)
<i>E. coli</i> (VTEC <sup>3)</sup> )	1994～1997	35 <sup>4)</sup>	罹患子牛・健康子牛	$\leq 0.2 \sim 0.39$	0.39	0.39	(参照 35)
<i>E. coli</i> O157:H7 (VTEC <sup>3)</sup> )	2001～2003	100	乳牛 <sup>2)</sup>	0.25～16	0.5	0.5	(参照 36)
<i>S. Typhimurium</i>	— <sup>1)</sup>	120	— <sup>1),5)</sup>	0.39～12.5	0.78	— <sup>1)</sup>	(参照 34)
<i>S. Enteritidis</i>	— <sup>1)</sup>	100	— <sup>1),5)</sup>	0.20～12.5	0.78	— <sup>1)</sup>	(参照 34)
<i>Salmonella</i> spp.	2001～2002	82	病畜・健康家畜	0.5～64	1	2	(参照 37)
	2008	73	病性鑑定	1～8	1	2	(参照 33)
	2009	84	病性鑑定	1～8	2	2	
	2010	94	病性鑑定	0.25～4	0.5	1	
	2011	50	病性鑑定	0.25～4	0.5	1	
	2012	82	病性鑑定	0.25～1	0.5	1	
	2013	56	病性鑑定	0.25～4	0.5	1	
	2014	63	病性鑑定	0.25～2	0.25	1	
	2015	76	病性鑑定	0.25～4	0.5	2	

	2016	70	病性鑑定	0.25~4	0.5	1	
	2017	59	病性鑑定	0.25~4	0.25	1	

- 1) 記載なし
- 2) 病牛由来かどうか不明。
- 3) Vero 毒素産生性大腸菌
- 4) 健康な子牛由来の2株を含む。
- 5) 畜種不明

国内における病牛由来の有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンの MIC は表 8 のとおりである。

乳房炎由来のクレブシエラでは MIC が 32 µg/mL を示す株が、肺炎等の原因菌である *Mannheimia haemolytica* 及び *Pasteurella multocida* では MIC が 16 µg/mL より大きい株が、それぞれ検出されているが、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> からコリスチンに対する感受性は概ね維持されていると考えられる。

表 8 国内における病牛から分離された有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	参考文献
<i>Klebsiella</i> spp.	2006	34	乳房炎	0.5~32	2	4	(参照 32)
	2015	10	病性鑑定	≤0.125~8	0.25	0.5	(参照 33)
<i>M. haemolytica</i>	2001~2002	27	肺炎	0.25~1	0.25	0.5	(参照 38)
	2010	53	病性鑑定	≤0.125~>16	0.25	1	(参照 33)
	2011	65	病性鑑定	≤0.125~8	0.25	0.5	
	2014	66	病性鑑定	≤0.125~>16	≤0.125	0.25	
	2015	53	病性鑑定	≤0.125~>16	0.25	0.5	
<i>P. multocida</i>	2016	102	病性鑑定	≤0.125~16	4	8	(参照 33)
	2017	79	病性鑑定	0.25~16	2	8	

## ② 豚由来病原菌に対するコリスチンの MIC

国内における病豚由来の病原菌（有効菌種）に対するコリスチンの MIC は表 9 のとおりである。

2008～2017 年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラに対するコリスチンの MIC 範囲、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> に大きな変動は認められていない。病性鑑定由来材料から分離された大腸菌では、牛及び鶏と比較して MIC<sub>50</sub> が高い傾向がみられる。

(参照 33)

近年、浮腫病に罹患した豚から原因菌として分離された志賀毒素産生性大腸菌（STEC）の一部において、MIC が 4 µg/mL 以上を示す株がみられたとの報告がある（参照 22、31、39、40）。また、1991～2014 年に収集された浮腫病等に罹患した豚から分離された大腸菌では、MIC が 4 µg/mL 以上を示す株の割合は年により異なることが報告されている（参照 41）。

表9 国内における病豚から分離された有効菌種に対するコリスチンのMIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	参照文献
<i>E. coli</i>	1974~ 1980	29	大腸菌性 下痢	1.56~6.25	3.13	3.13	(参照 24)
	1989~ 1998	79	下痢症・ 子豚	$\leq 0.2 \sim 6.25$	0.39	0.78	(参照 39)
	2001~ 2004	118	大腸菌症	>16	1	8	(参照 31)
	2013	158	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim$ >16	2	8	(参照 33)
	2014	115	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim 8$	2	8	
	2015	108	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim$ >16	4	8	
	2016	102	病性鑑定	0.25~>16	4	8	
	2017	123	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim$ 16	4	8	
<i>E. coli</i> (STEC <sup>1)</sup> )	1997~ 2001	57	浮腫病	$\leq 0.05 \sim 50$	0.39	25	(参照 22)
<i>E. coli</i> (VTEC <sup>2)</sup> )	1996~ 1998	200	— <sup>3)</sup>	0.2~25	0.39	0.39	(参照 40)
<i>Salmonella</i> spp.	2008	92	病性鑑定	0.5~8	1	2	(参照 33)
	2009	22	病性鑑定	1~2	1	2	
	2010	59	病性鑑定	0.25~4	0.5	0.5	
	2011	63	病性鑑定	0.25~4	0.5	1	
	2012	83	病性鑑定	0.25~4	0.5	1	
	2013	60	病性鑑定	0.25~32	0.5	1	
	2014	58	病性鑑定	0.125~2	0.25	1	
	2015	49	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim 2$	0.5	0.5	
	2016	56	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim 4$	0.5	1	
	2017	44	病性鑑定	0.25~8	0.25	1	

1) 志賀毒素産生性大腸菌。

2) Vero 毒素産生性大腸菌。

3) 記載なし。病豚かどうか不明。

国内における病豚由来の有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンのMICは表10のとおりである。

MICが4  $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す株が認められている。



表 10 国内における病豚から分離された有効菌種以外の病原菌に対するコリスチンの  
MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	参考文献
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1979	24	豚の肺 <sup>1)</sup>	<0.2~ >100	— <sup>2)</sup>	— <sup>2)</sup>	(参照 42)
	1981 ~ 1982	130	胸膜肺炎 病巣	$\leq 0.2 \sim 1.6$	$\leq 0.2$	0.4	(参照 43)
	1986 ~ 1987	190	胸膜肺炎 病巣	0.78~12.5	3.13	3.13	(参照 44)
	1987	104	肺炎	0.78~3.12	3.12	3.12	(参照 44)
	1988 ~ 1989	276	胸膜肺炎	0.09~3.12	0.78	1.56	(参照 45)
	1989 ~ 1991	595	胸膜肺炎	$\leq 0.09 \sim$ 3.12	0.78	1.56	(参照 46)
	1999 ~ 2000	125	病性 鑑定	0.39~100	0.78	1.56	(参照 47)
	2016	49	病性鑑定	0.25~>16	1	2	(参照 33)
	2017	46	病性鑑定	0.25~2	0.5	2	
<i>B. bronchiseptica</i>	1970	39	伝染性萎 縮性鼻炎	12.5 <sup>3)</sup>	12.5 <sup>3)</sup>	12.5 <sup>3)</sup>	(参照 26)
	1988	20	伝染性萎 縮性鼻炎	12.5 <sup>3)</sup>	12.5 <sup>3)</sup>	12.5 <sup>3)</sup>	(参照 48)
<i>Haemophilus parasuis</i>	1987 ~ 1989	174	グレーサ ー病発 症、健 康、輸 入 豚	0.2~ $\geq 200$	3.13	6.25	(参照 49)
	2015	20	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim$ >16	0.125	0.125	(参照 33)
<i>Klebsiella</i> spp.	2015	1	病性鑑定	0.25	0.25	0.25	(参照 33)

<i>P. multocida</i>	1979	45	肺 <sup>1)</sup>	0.4~12.5	1.56	6.25	(参照 42)
	1982 ~ 1985	163	肺炎豚の 肺	1.6~25	6.25	25	(参照 27)
	1987 ~ 1989	117	肺及び 鼻腔	0.4~12.5	1.6	6.3	(参照 50)
	2016	26	病性鑑定	0.5~4	2	2	(参照 33)
	2017	41	病性鑑定	0.5~>16	1	2	

1) 病豚かどうか不明。

2) 記載なし

3) Unit/mL

### ③ 鶏由来病原菌に対するコリスチンの MIC

鶏については、動物用医薬品の承認がないため、有効菌種は存在しないが、参考として記載した。

国内における病鶏由来の大腸菌、サルモネラ等に対するコリスチンの MIC は表 11 のとおりである。

2008~2015 年に病性鑑定由来材料から分離されたサルモネラ及び 2012~2017 年に大腸菌症又は病性鑑定由来材料から分離された大腸菌に対するコリスチンの MIC 範囲、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> に大きな変動は認められていない。

表 11 国内における病鶏から分離された病原菌に対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	菌株数	由来	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	参考文献
<i>E. coli</i>	2012	82	大腸菌症	$\leq 0.125 \sim >16$	0.25	1	(参照 33)
	2013	96	大腸菌症	$\leq 0.125 \sim >16$	0.25	0.5	
	2015	48	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim 4$	0.25	0.5	
	2016	46	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim 4$	0.25	2	
	2017	36	病性鑑定	$\leq 0.125 \sim 0.5$	0.25	0.5	
<i>Klebsiella</i> spp.	2015	2	病性鑑定	0.25	0.25	0.25	
<i>Salmonella</i> spp.	2008	57	病性鑑定	1~8	1	2	
	2009	36	病性鑑定	1~16	2	4	
	2010	33	病性鑑定	0.25~4	0.5	4	
	2011	25	病性鑑定	0.25~4	0.5	2	
	2012	32	病性鑑定	0.25~32	0.5	1	

	2013	50	病性鑑定	0.25～32	0.5	1	
	2014	51	病性鑑定	0.25～4	1	1	
	2015	7	病性鑑定	1～4	4	4	
<i>P. multocida</i>	2016	5	病性鑑定	0.5～8	2	8	
	2017	3	病性鑑定	0.5～8	0.5	8	

### (3) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布

硫酸コリスチンを使用できる家畜は、牛及び豚であり、それらに由来する主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、サルモネラ等がある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種はグラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

#### ① 国内における健康家畜由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

JVARM では、2000 年から農場における健康家畜由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性実態調査を全国的に実施しており<sup>7</sup>、健康家畜の糞便由来の大腸菌及びサルモネラについての調査結果をそれぞれ表 12 及び表 14 に示した(参照 51～54、209、210)。サルモネラについては、2008 年以降は病性鑑定材料由来株について調査されており、その結果は表 7、表 9 及び表 11 に記載した。

また、2012 年から農林水産省において、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングが開始されており、家畜由来の大腸菌及びサルモネラについての調査結果をそれぞれ表 13 及び表 15 に示した。(参照 55)

JVARM 以外の公表文献から、健康豚の糞便由来サルモネラに対するコリスチンの MIC を表 16 に整理した。

なお、2017 年までは飼料添加物として牛、豚及び鶏に硫酸コリスチンを使用していたことから、鶏についても薬剤感受性試験の結果を記載した。

[II. 3. (2)]に記載した EMA の評価書において、大腸菌に対するコリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上のものを耐性としていることを参考にすると、JVARM における 2000～2015 年の農場での健康家畜由来株並びに 2016～2017 年のと畜場及び食鳥処理場での家畜由来株において、大腸菌に対するコリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示す株は 1.1～4.6% (牛 72/3,860、豚 107/2,332、鶏 52/4,659) であった (表 21)。また、MIC 範囲、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> に大きな変動はなく、コリスチンに対する感受性は概ね維持されていると考えられる (表 12、表 13)。

JVARM では、牛、豚及び鶏から分離された、多様な血清型のサルモネラについて

<sup>7</sup> JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999 年度は全国で、2000 年度から 2007 年度までは 4 ブロックに分けて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年間で全国を調査するという体制 (2000～2003 年度：第 1 クール、2004～2007 年度：第 2 クール) で、2008 年度からは、2 ブロックに分けて 2 年間で全国を調査する体制 (2008～2009 年度：第 3 クール、2010～2011 年度：第 4 クール、2012～2013 年度：第 5 クール、2014～2015 年度：第 6 クール) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。なお、2016 年からは、と畜場又は食鳥処理場において分離した細菌の薬剤感受性調査に移行した。(参照 51～53、209～210)

調査されている。MIC が 4 µg/mL 以上を示す株数は、2000～2007 年の農場での健康家畜由来株において 0～16.0% (牛 4/25、豚 0/69、鶏 28/268) であり、2012～2017 年の食鳥処理場での肉用鶏由来株において 2.2% (15/679) であった (表 24)。MIC 範囲、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> に大きな変動はなく、コリスチンに対する感受性は概ね維持されていると考えられる (表 14、表 15)。

表 12 農場における健康家畜由来大腸菌に対するコリスチンの MIC

分離年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
牛	菌株数	166	172	179	133	124	138	149	130
	MIC 範囲	0.39～12.5	0.5～4	0.25～4	0.5～4	0.25～8	0.5～4	0.5～8	0.5～4
	MIC <sub>50</sub>	0.78	1	1	1	1	1	1	1
	MIC <sub>90</sub>	0.78	1	1	1	2	2	2	2
豚	菌株数	147	152	136	121	136	152	126	106
	MIC 範囲	0.39～12.5	0.5～8	0.5～8	0.25～8	0.5～8	0.25～8	0.25～8	0.25～8
	MIC <sub>50</sub>	0.78	1	1	1	1	1	1	1
	MIC <sub>90</sub>	0.78	1	2	1	2	2	2	2
鶏	菌株数	307	256	216	220	251	228	225	214
	MIC 範囲	0.39～6.25	0.5～4	0.5～4	0.25～2	0.5～4	0.25～4	0.5～4	0.25～4
	MIC <sub>50</sub>	0.39	1	1	1	1	1	1	1
	MIC <sub>90</sub>	0.78	1	1	2	2	2	2	2
分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
牛	菌株数	289	265	293	273	299	240	284	216
	MIC 範囲	0.5～16	0.5～16	0.125～4	0.125～4	0.125～4	0.125～2	0.125～4	0.125～4
	MIC <sub>50</sub>	1	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	MIC <sub>90</sub>	2	2	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5
豚	菌株数	144	138	140	145	143	132	134	107
	MIC 範囲	0.25～32	0.25～8	0.125～4	0.125～2	0.125～4	0.125～8	0.125～4	0.125～4
	MIC <sub>50</sub>	1	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	MIC <sub>90</sub>	1	4	2	0.5	0.5	1	0.5	2
鶏	菌株数	250	209	383	332	401	267	361	231
	MIC 範囲	0.5～8	0.25～4	0.125～4	0.125～4	0.125～4	0.125～4	0.125～4	0.125～4
	MIC <sub>50</sub>	1	1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	MIC <sub>90</sub>	1	1	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5

注 1 : MIC の単位は µg/mL

注 2 : 鶏は肉用鶏及び採卵鶏

表 13 と畜場及び食鳥処理場における家畜由来大腸菌に対するコリスチンの MIC

分離年	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252
	MIC 範囲	≦0.12~2	≦0.12~4	≦0.12~>16	≦0.12~4	≦0.12~>16	≦0.12~>16
	MIC <sub>50</sub>	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	≦0.12
	MIC <sub>90</sub>	0.5	1	1	1	0.5	0.25
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83
	MIC 範囲	≦0.12~4	≦0.12~2	≦0.12~8	≦0.12~2	≦0.12~>16	≦0.12~4
	MIC <sub>50</sub>	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	≦0.12
	MIC <sub>90</sub>	0.5	0.5	0.5	1	1	0.25
鶏	菌株数	133	166	172	184	158	150
	MIC 範囲	≦0.12~>16	≦0.12~>16	≦0.12~8	≦0.12~>16	≦0.12~>16	≦0.12~4
	MIC <sub>50</sub>	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25
	MIC <sub>90</sub>	0.5	1	0.5	1	0.5	0.25

注：MIC の単位は µg/mL

表 14 農場における健康家畜由来のサルモネラに対するコリスチンの MIC

分離年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
牛	菌株数	19	4	2	0	0	0	0	
	MIC 範囲	0.5~8	0.5	0.5					
	MIC <sub>50</sub>	1	0.5	0.5					
	MIC <sub>90</sub>	8	0.5	0.5					
豚	菌株数	29	4	2	4	8	6	9	7
	MIC 範囲	0.5~2	1~2	0.5~1	0.5~1	1	0.5~2	0.5~1	0.25~0.5
	MIC <sub>50</sub>	1	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5
	MIC <sub>90</sub>	1	2	1	1	1	2	1	0.5
鶏	菌株数	43	14	46	16	27	35	55	32
	MIC 範囲	0.5~64	1	0.5~1	0.5~1	0.5~4	0.5~4	0.5~8	0.25~4
	MIC <sub>50</sub>	1	1	1	1	1	1	1	0.5
	MIC <sub>90</sub>	1	1	1	1	1	4	4	4

注 1：MIC の単位は µg/mL

注 2：鶏は肉用鶏及び採卵鶏

表 15 食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラに対するコリスチンの MIC

分離年	2012	2013	2014	2015	2016	2017
菌株数	94	118	128	123	104	158
MIC 範囲	≦0.12~2	0.25~4	0.25~4	0.25~1	0.25~2	0.25~2
MIC <sub>50</sub>	0.5	1	2	0.5	1	1
MIC <sub>90</sub>	1	2	2	0.5	2	2

注：MIC の単位は  $\mu\text{g/mL}$

表 16 国内における健康家畜由来のサルモネラに対するコリスチンの MIC

由来	菌株数	分離年	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	参考文献
豚の糞便	77	1998～2000	0.39～1.56	0.78	0.78	(参照 56)
豚の糞便	67	1998～1999	0.5～2	1	1	(参照 57、58)
豚の糞便	126	2004～2005	1	1	1	(参照 57、58)

## ② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

海外において報告された大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンの MIC を表 17 に整理した。

また、[II. 3. (2)]に記載した EMA の評価書では、コリスチンの MIC が  $4 \mu\text{g/mL}$  以上の株を耐性とした場合、2014 年以降の肉用鶏由来の大腸菌の耐性率は 0.9%、サルモネラの耐性率は 8.3%、七面鳥由来の大腸菌の耐性率は 7.4%、サルモネラの耐性率は 2%であったことが報告されている。(参照 12)

表 17 海外における家畜由来の大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンの MIC

菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	参考文献
<i>E. coli</i>	2013	スウェーデン	牛小腸	197	0.5～2	1	2	(参照 59)
	2015			101	1	1	1	
<i>E. coli</i>	2013	デンマーク	牛	103	1	1	1	(参照 60)
	2014			136	1～2	1	1	(参照 61)
	2015			144	1	1	1	(参照 211)
	2016			121	1	1	1	
	2017			181	1	1	1	
	2018			99	1	1	1	
<i>E. coli</i>	2011	スウェーデン	豚小腸	167	>2 (0%)	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>	(参照 59)
	2015			200	1～16	1	1	
	2017			140	1～2	1	1	
<i>E. coli</i>	2013	デンマーク	豚	146	1～2	1	1	(参照 60)
	2014			209	1～2	1	1	(参照 61)
	2015			174	1～8	1	1	(参照 211)
	2016			145	1	1	1	
	2017			172	1	1	1	
	2018			149	1	1	1	

<i>E. coli</i>	2012	スウェーデン	肉用鶏・採卵鶏小腸	265	>2 (0%)	— <sup>1)</sup>	— <sup>1)</sup>	(参照 59)
	2014		肉用鶏小腸	197	1~2	1	1	
	2016			175	1	1	1	
	2018			178	1~2	1	1	
<i>E. coli</i>	2013	デンマーク	鶏	125	1~8	1	1	(参照 60)
	2014			191	1~2	1	1	(参照 60)
	2015			95	1	1	1	(参照 211)
	2016			186	1	1	1	
	2017			115	1	1	1	
	2018			186	1~2	1	1	
<i>E. coli</i>	2013	スウェーデン	七面鳥小腸	55	0.5~2	1	1	(参照 59)
	2014			59	1	1	1	
	2016			85	1	1	1	
	2018			66	1	1	1	
<i>Salmonella</i> spp.	2013	スウェーデン	家畜・愛玩動物・野生動物 <sup>2)</sup>	86	0.5~4	1	2	(参照 59)
	2014			77	0.5~8	1	2	
	2015			54	0.5~8	1	2	
	2016			77	0.5~4	1	2	
	2017			63	0.5~2	1	2	
	2018			92	1~4	1	4	
<i>Salmonella</i> Typhimurium	2013	デンマーク	豚	512	1~2	1	1	(参照 60)
	2014			173	1~8	1	2	(参照 61)
	2015			139	1~2	1	1	(参照 211)
<i>Salmonella</i> Derby	2016	デンマーク	豚	56	1~2	1	1	
	2017			21	1	1	1	
	2018			28	1~2	1	1	
<i>Salmonella</i> Derby	2016			63	1~2	1	1	
	2017			21	1	1	1	
	2018			43	1~2	1	1	

1) 記載なし

2) 牛、豚、鶏、馬、イヌ、ネコ、野鳥及び野生動物由来株を含む。

## 7. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

### (1) グラム陰性菌の二成分調節系によるコリスチン耐性

生体が生産する各種抗菌性ペプチド<sup>8)</sup>のグラム陰性菌に対する標的は、外膜のリポ多糖 (lipopolysacchhalide : LPS) であり、LPS は陰性に荷電している。細菌の通常の生育状態では、LPS の陰性荷電部位に 2 価の陽イオン ( $Mg^{2+}$ ) が電気的に結合し、電気的に中和するとともに LPS の構造を安定化している(参照 62~64)。一方で、抗菌性ペプチドは陽性荷電物質である。このため、LPS の  $Mg^{2+}$  を置換することにより LPS に結合し、その抗菌作用を発現する。LPS の陰性荷電部位への抗菌性ペプチドの親和性は、 $Mg^{2+}$  のその 1,000 倍とされている(参照 65)。

<sup>8)</sup> defensin NP-1、magainin-2、cecropin P1、melitin、mastoparan、neutrophil granule 等

これに対し、細菌は陽性荷電の抗菌性ペプチドが LPS に結合できないようにするため、細菌遺伝学的に二成分調節系 (two-component regulatory system)<sup>9</sup>により外的な物理的・化学的環境に反応し、LPS の陰性荷電部位を共有結合により修飾するための物質を生産する機構を進化させ、抗菌性ペプチドに対する抵抗性 (耐性) を獲得してきている。これらの機構は、コリスチンを含む抗菌性ペプチドに対するグラム陰性菌の耐性機構の基本である。(参照 63、65~68)

二成分調節系による、センサーキナーゼタンパク及び調節タンパク並びにそれらの調節遺伝子の発現による抗菌性ペプチドに対する耐性発現は、物理的・化学的な外的環境により誘導される可逆的な機構である。しかしながら、センサーキナーゼタンパク又は調節タンパクのいずれかで突然変異が起こると、恒常的に調節タンパクが活性化され、それに対応する制御遺伝子の恒常的な発現 (転写亢進) と LPS の修飾によりコリスチンを含む抗菌性ペプチドに対する恒常的な耐性が発現する (図 1)。(参照 66、69)

これらの耐性機構の詳細については、【別紙参考資料】に記載した。

[II. 7. (2)]に記載するプラスミド性のコリスチン耐性遺伝子である *mcr* 遺伝子を保有しないヒト臨床由来のコリスチン耐性大腸菌 5 株 (2008~2018 年)<sup>10</sup>、*Klebsiella pneumoniae* 1 株 (2017 年) 及びエンテロバクター42 株 (2017 年) について染色体性コリスチン耐性機構の解析が行われた結果、大腸菌では PmrAB のアミノ酸置換又は欠損が関与していることが明らかとなった。また、*K. pneumoniae* では PhoQ におけるアミノ酸置換が、エンテロバクターではヘテロ耐性<sup>11</sup>が、それぞれのコリスチン耐性機構に関与していることが示唆されている。(参照212)

コリスチンに対するヘテロ耐性はヒト臨床由来の *Acinetobacter baumannii*、緑膿菌、*K. pneumoniae*、*Enterobacter cloacae* 及び大腸菌に認められている(参照213、214)。ヘテロ耐性を示す株では、薬剤耐性に関与する遺伝子の縦列反復の結果、耐性の上昇が生じている場合が多いことが知られており(参照215)、サルモネラでは *pmrD* 遺伝子の縦列反復によってコリスチンに対するヘテロ耐性を示すことが確認されている(参照216)。

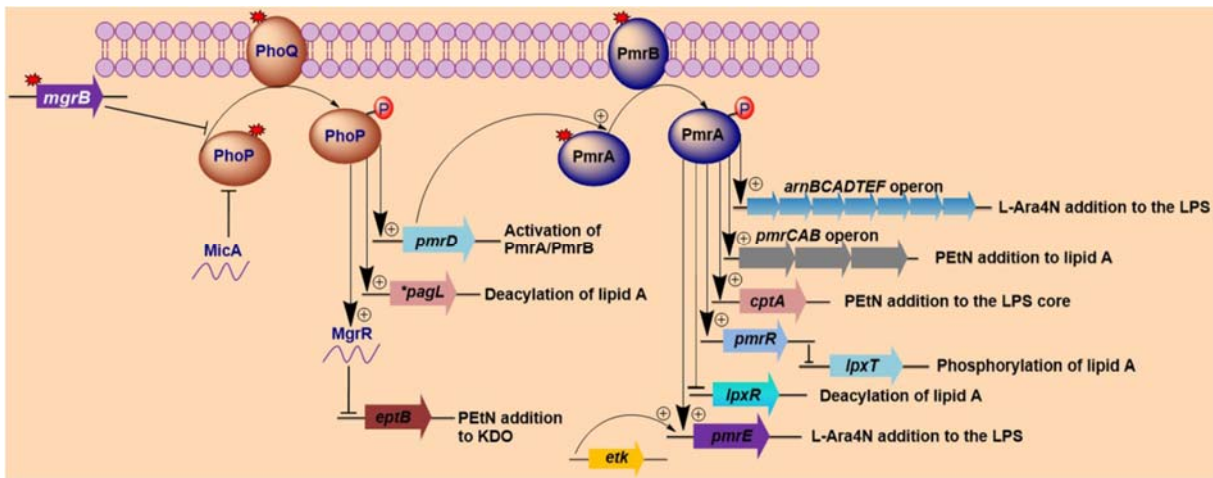
<sup>9</sup> 細菌における情報伝達機構 (signal transduction) の一つである。二つ (A、B) のタンパク間で可逆的なリン酸化機構を用いて制御遺伝子 C に情報伝達を行うものである。B タンパクは自己リン酸化機構 (autokinase)、リン酸基伝達機構 (phosphotransfer) 及びリン酸化機構 (phosphatase、一般的には sensor/kinase 機構) を持ち、A タンパクは B タンパクにより活性化される調節 (regulator) タンパクである。A-B により制御される制御遺伝子 C に対して制御機構を持つ。センサーキナーゼ (sensor/kinase) の B タンパクは一般的に膜タンパクとして細菌細胞膜に組み込まれており、特異的な外的環境の物理的・化学的情報を感知、反応し B タンパク自らがリン酸化される (自己リン酸化機構)。次に B タンパクのリン酸化機構 (リン酸基伝達機構、リン酸化機構) により対応する A タンパクをリン酸化する。A タンパクはリン酸化により DNA への親和性が調整され高くなる (活性化される)。リン酸化により活性化された A タンパクは A タンパクが制御する当該遺伝子 C のプロモーター領域の特異的な部位に作用 (結合) し、当該遺伝子 C の RNA ポリメラーゼによる転写を亢進させる。そして最終的に当該遺伝子 C の最終産物 (タンパク) が生産され形質が発現する。細菌にはそれぞれの菌種で多くの二成分調節系 (two-component regulatory system) が存在し、それぞれは特異的な情報に対応し特異的な当該の制御遺伝子 C (又は遺伝子群 (operon)) の発現を調節している。

<sup>10</sup> 2008~2015 年で 4 株、2017~2018 年で 1 株

<sup>11</sup> 一つの菌株集団にコリスチン耐性の菌株集団が高頻度 (約  $10^{-1}$ ~ $10^{-6}$ ) に存在する現象



図1 グラム陰性菌 (*S. Typhimurium*, *E. coli*) のコリスチンを含む抗菌性ペプチド耐性に関する LPS 修飾物質生産遺伝子の活性化機構



(参照 66)を引用

PhoQ/PhoP、PmrB/PmrA はそれぞれ二成分調節系のタンパク。PhoQ 及び PmrB はセンサーキナーゼタンパク、PhoP 及び PmrA は調節タンパク。PhoQ は低酸性 (pH4.8) 及び低  $Mg^{2+}$ 、PmrB は弱酸性 (pH5.8) 及び高  $Fe^{3+}$  に反応し自らリン酸化され、続いてそれぞれ PhoP、PmrA をリン酸化 (活性化) する。活性化された PhoP、PmrA はそれぞれのタンパクが制御している制御遺伝子 (群) の最初の遺伝子のプロモーター領域に結合し転写を促進させる。それぞれの制御遺伝子は最終的に修飾物質を生産し、LPS に共有結合させる。*S. Typhimurium* においては PhoQ/PhoP により感知された情報は、PmrD により PmrA に伝達される。最も一般的な LPS 修飾物質は L-Ara4N (4-amino-4-deoxy-L-arabinose (又は 4-amino arabinose))、次いで PEtN (phosphoethanolamine) である。

- ・赤星印の遺伝子の突然変異によりこれらのタンパクが恒常的に活性化され、抗菌性ペプチド耐性が恒常的に発現する。
- ・ *arnBCADTEF* 遺伝子群 ; L-Ara4N 生産による LPS 修飾遺伝子
- ・ *pmrCAB* 遺伝子群 ; PEtN による LPS 修飾遺伝子
- ・ *cptA* 遺伝子 ; PEtN による LPS 修飾遺伝子
- ・ *eptB* 遺伝子 ; 大腸菌に存在する遺伝子。PhoQ/PhoP により抑制的に制御されている。EptB は PEtN により LPS の KDO<sub>2</sub> を修飾するタンパク
- ・ *mgrB* 遺伝子 ; *K. pneumoniae* に存在する遺伝子。PhoP に負の調節 (抑制的) 機能を持つ。

## (2) プラスミド上の抗菌性ペプチド (コリスチン) 耐性遺伝子

2015 年に中国において、LPS を修飾する酵素をコードするプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子の家畜、食肉及びヒト由来の大腸菌からの分離が初めて報告され、その後、国内や世界各地においても大腸菌及びサルモネラ等から *mcr-1* 遺伝子の分離が報告された(参照 70~72)。家畜から分離されたコリスチン耐性大腸菌 SHP45 株では、コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* が接合伝達性プラスミド (64.1 kbp) に存在し、グラム陰性菌である腸内細菌科細菌に対するコリスチンの MIC が、*mcr-1* 遺伝子により 0.5  $\mu\text{g/mL}$  から 4 又は 8  $\mu\text{g/mL}$  へと上昇したと報告されている (参照 70)。*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 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た。なお、*mcr-1* 遺伝子は、*Paenibacillus* より *Moraxella catarrhalis* の PEtN トランスフェラーゼ遺伝子に近いことが報告されている(参照 73)。

*mcr-1* 遺伝子にコードされる酵素 MCR-1 には、PEtN トランスフェラーゼの 1 種

である *Neisseria* の Neisserial lipooligosaccharide PEA transferase A との構造・配列の類似性が認められる。MCR-1 は細菌の内膜に局在し、PEtN のリポド A への結合を触媒することで、LPS の陰性荷電が減少するため、コリスチンの菌体表面への親和性が低下する。(参照217、218)

また、ベルギーの病牛及び病豚由来大腸菌からプラスミド媒介性の *mcr-2* 遺伝子が分離されたことが 2016 年 7 月に報告され、現在までに、*mcr-1* 及び *mcr-2* 遺伝子それぞれにわずかな変異が生じたバリエーション (*mcr-1* ファミリー及び *mcr-2* ファミリー) が認められるとともに、*mcr-3* から *mcr-10* までのプラスミド媒介性コリスチン耐性遺伝子ファミリーが報告されている (参照 218~220)。なお、MCR-1 と *mcr-2*~*mcr-9* 遺伝子にコードされる各酵素のアミノ酸相同性は、MCR-2 で 81.3%、MCR-3 で 34.2%、MCR-4 で 32.7%、MCR-5 で 35.5%、MCR-6 で 82.8%、MCR-7 で 34.1%、MCR-8 で 32.5%、MCR-9 で 35.8%と報告されている (参照221)。

## 8. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性

### (1) 交差耐性

コリスチンと化学構造が類似し交差耐性を生じる可能性のある抗菌性物質について、名称及び化学構造式を表 18 にまとめた。(参照 2、5、6、74)

コリスチンは、同じ鎖環状ペプチド抗菌性物質で物理化学的及び生物学的性状が類似しているポリミキシン B と交差耐性を示す。ポリミキシン B は、コリスチンと構造的に類似し、抗菌スペクトル及び作用機序もほぼ同様である。現時点ではそれ以外の抗菌剤との交差耐性の報告はされていない。(参照 75~77)

なお、実験的には、*mcr-1* 遺伝子を導入した大腸菌で各種ペプチド抗菌性物質への感受性を調査した結果、バシトラシンの MIC が僅かに上昇 (2 倍) したことが報告されている。(参照222)

国内においては、ヒト用医薬品としてポリミキシン B 硫酸塩が承認されており、白血病治療時の腸管内殺菌を適応症とした経口薬及び外傷等の二次感染等を適応症とした軟膏剤が承認されている。

表 18 コリスチンと化学構造が類似し交差耐性を生じる可能性のある抗菌性物質の名称及び化学構造式

コリスチン		
<p>硫酸コリスチンA: R = CH<sub>3</sub>    Dbu = </p> <p>硫酸コリスチンB: R = H    Dbu = </p> <p>Dbu = L-α,γ-ジアミノ酪酸</p> <p>硫酸コリスチンA C<sub>63</sub>H<sub>100</sub>N<sub>16</sub>O<sub>13</sub> · 2½H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 1414.66</p> <p>硫酸コリスチンB C<sub>62</sub>H<sub>98</sub>N<sub>16</sub>O<sub>13</sub> · 2½H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 1400.63</p>		
主成分名	コリスチンメタンスルホン酸	ポリミキシシン B
構造式	<p>コリスチン A メタンスルホン酸ナトリウム: R=6-メチルオクタン酸 Dbu=L-α,γ-ジアミノ酪酸 R'=SO<sub>3</sub>Na</p> <p>コリスチン B メタンスルホン酸ナトリウム: R=6-メチルヘプタン酸 Dbu=L-α,γ-ジアミノ酪酸 R'=SO<sub>3</sub>Na</p>	<p>ポリミキシシンB<sub>1</sub>: R=6-メチルオクタン酸 Dbu=L-α,γ-ジアミノ酪酸</p> <p>ポリミキシシンB<sub>2</sub>: R=6-メチルヘプタン酸 Dbu=L-α,γ-ジアミノ酪酸</p>
一般名	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム	ポリミキシシン B 硫酸塩
適応菌種	(経口投与) コリスチンに感性の大腸菌、赤痢菌 (注射薬) コリスチンに感性かつ他の抗菌薬に耐性を示す大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属	ポリミキシシン B に感性の大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター属、緑膿菌
適応症	(経口投与) 感染性腸炎 (局所投与) 外傷等の二次感染、眼瞼炎、結膜炎等 (注射薬) 上記の菌株による各種感染症	(局所投与) 外傷等の二次感染、骨髄炎、関節炎等 (経口投与) 白血病治療時の腸管内殺菌

## (2) 医療分野における重要性

日本において、注射用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムは、1960年代から1970年代にかけてグラム陰性桿菌感染症の治療薬として臨床使用されていたが、腎機能障害や神経毒性の発現頻度が高いことから、β-ラクタム系やアミノ配糖体系等の各種抗菌薬の開発とともに使用頻度が減少し発売が中止されていた。しかしながら、種々の多剤耐性グラム陰性菌による感染症が近年臨床的な問題となり、効果的な治療薬がないことが大きな懸案事項となったことを背景に、2015年3月にコリスチン注射薬が承認され、再発売されることとなった。(参照 8、9)

コリスチン注射薬については、適正な使用方法についての情報不足、耐性化あるいは安全性の保証等の問題が危惧されたことから、日本化学療法学会において「コリスチンの適正使用に関する指針」が作成、公表されている。同指針において、コリスチ

ンの適応症は、「各種感染症」（血流、呼吸器、尿路、皮膚・軟部組織、腹腔内、中枢神経系）、適応菌種は、「コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属。ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る。」とされている。当該製剤の添付文書には、耐性菌の発現を防ぐため使用上の注意を熟読し、適正使用に努めることを求める旨の警告が記載され、β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用すること、コリスチン及びこれらの抗菌薬に対する感受性を確認した上で使用すること等が記載されている。（参照 8、9、81）

また、日本感染症学会及び日本化学療法学会が作成した「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019」において、多剤耐性緑膿菌（MDRP）感染症、多剤耐性アシネトバクター（MDRA）感染症及びカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症の治療薬として、コリスチンが推奨されている。なお、コリスチンを使用する場合は、他系統の抗菌薬による併用療法を積極的に検討することとされている。（参照 82）

食品安全委員会は、「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」（以下「重要度ランク付け」という。）を2006年に作成した。その後、上述のヒト臨床分野における耐性菌の出現やWHOにおける重要な抗菌性物質のリストの改訂等国内外の状況の変化を踏まえ、2014年に見直しを行った。見直しに当たり、ポリペプチド系に属するもののうちコリスチン及びポリミキシンBについては、重要度ランクⅢの定義である「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの」から外れるとして、「Ⅲ：重要」から「Ⅰ：きわめて高度に重要<sup>12</sup>」とされた。（参照 83）

## 9. ハザードの特定に係る検討

### （1）病原菌（ヒト腸管非常在性細菌）について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。）において定義される一類感染症から五類感染症及び国立感染症研究所ウェブサイトにおいて主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として掲載される感染症のうち、病原体が細菌であり、コリスチンが第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症は、MDRA、MDRP 及び CRE 感染症である。

MDRA 及び MDRP は、「広域β-ラクタム剤、アミノ配糖体、フルオロキノロンの3系統の薬剤に対して耐性を示す」アシネトバクター及び緑膿菌と定義されている。（参照 84、85）

また、CRE は、「メロペネムなどのカルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対して耐性を示す腸内細菌科細菌」と定義され、「*Klebsiella pneumoniae* 及び *E. coli* が主流。他に、*K. oxytoca*、*Serratia* 属菌、*Enterobacter* 属菌、*Citrobacter* 属菌」とされている。（参照 82、86）

MDRA、MDRP 及び CRE 感染症は、常在菌的な性格の強い細菌を発生母体とする

<sup>12</sup> 「ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの」

多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症であることから、(2)において検討する。

カルバペネム系薬剤に対して耐性を示す腸内細菌科細菌について、ヒト腸管非常在性の病原菌として、赤痢菌、サルモネラ、エルシニア等による感染症が想定される。

家畜由来サルモネラにおけるコリスチン耐性については、[Ⅱ. 6. (2)]及び[Ⅱ. 6. (3)]に記載したとおり、疾病に罹患した家畜及び健康家畜由来サルモネラにおける薬剤感受性が報告されている。このうち、健康家畜由来サルモネラにおけるコリスチンに対する薬剤感受性は、概ね維持されていると考えられる。海外においては、カルバペネマーゼを産生するサルモネラの出現が、ヒトのみならず家畜やペットからも報告されている(参照 87~91、223~228)。なお、サルモネラについては、カルバペネムとコリスチンに同時に耐性を示す株はこれまでのところみられないが、プラスミド媒介性の *mcr-1*、*mcr-3*、又は *mcr-5* 遺伝子を保有する国内の牛又は豚由来株が報告されており、海外においては *mcr-1*~*-5* 及び *mcr-9* 遺伝子を保有する豚、鶏又はヒト由来株が欧州、中国、米国等から報告されている(参照 92~96、229、230)。

また、プラスミド性コリスチン耐性サルモネラのなかには、同一プラスミド上又は別のプラスミド上にフルオロキノロン耐性、セファロスポリンを含むβ-ラクタム耐性及びアジスロマイシン耐性遺伝子を保有する多剤耐性菌がみられる。(参照231~238)

赤痢菌については、ベトナムで2008年のヒト由来 *Shigella sonnei* 1株が *mcr-1* 遺伝子を保有していたことが報告された(参照97)。その後、2003~2015年に中国で分離されたヒト臨床由来 *S. sonnei* 1650株中6株において *mcr-1* 遺伝子が検出されており、キノロン耐性及びアジスロマイシン耐性を示す株が含まれていた(参照239)。また、2004~2015年に中国で分離された多剤耐性を示す豚糞便由来 *S. flexneri* 1株において *mcr-1* 遺伝子が検出されている(参照240)。一方で、ヒトの細菌性赤痢の主な感染源はヒトであって、家畜由来の赤痢菌によって汚染された食品によるものではないとされている(参照241)。

エルシニアについては、*Yersinia pseudotuberculosis* のヒト臨床及び野生いのしし由来株でコリスチン耐性が報告されているが、耐性機構は明らかにされておらず、*mcr* 遺伝子に関する報告は見当たらない(参照242~244)。また、カルバペネム系及びβ-ラクタム系薬剤に耐性を示す株の報告は見当たらない。

こうした状況から、*mcr* 遺伝子を保有するサルモネラ及び赤痢菌については、食品を介して CRE 感染症の患者に伝達することにより、*mcr* 遺伝子陽性の CRE の出現を促し、治療に影響を与える可能性について考慮する必要性が生じつつある。一方で、サルモネラでは、フルオロキノロン耐性株は増加傾向にあるが、現時点で比較的稀であり、コリスチンが最終選択薬になる可能性は現状では低いと考えられる。

また、日本感染症学会及び日本化学療法学会が作成した「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015—腸管感染症—」においては、腸管感染症に対してコリスチンの使用は推奨されていない(参照98)。非チフス性サルモネラ感染症においては、成人では第一選択としてフルオロキノロン系薬(LVFX又はCPFX)、第二選択としてCTRX又はAZM、小児ではAMPC、FOM又はNFLX、重症例ではCTRXを投与することとされている(参照82)。赤痢においては、成人・小児ともに第一選択としてLVFX、第二選択としてAZM又はFOM、小児の重症又は内服困難例ではCTRXを投与することとされ

ているが、キノロン系耐性菌が報告されているため、薬剤耐性試験結果に基づいて抗菌薬を選択することと付記されている（参照 82）。

牛及び豚由来食品を介して発症する可能性がある感染症として、腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、エルシニア等による腸管感染症が考慮されるが、上述のとおり、日本感染症学会及び日本化学療法学会が作成した「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015—腸管感染症—」においては、腸管感染症に対してコリスチンの使用は推奨されていない。（参照 98）

カンピロバクターについては、*C. coli* 及び *C. jejuni* のブタと体から分離された株で、コリスチン耐性率が 77.2%であったことがネパールにおいて報告されているが、耐性機構は明らかにされておらず、*mcr* 遺伝子保有に関する報告は見当たらない。（参照 245）

## （2）常在菌（ヒト腸管常在性細菌）について

家畜の腸管に常在している大腸菌、腸球菌等についても、家畜に対してコリスチンを使用した結果として耐性菌が選択される可能性があるが、一般的にそれらの菌の健康なヒトに対する病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられるが、ヒトの腸管内に定着し、医療環境を汚染又は尿路感染症に関与する可能性が考えられる。また、疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、大腸菌、腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。特にヒトの医療分野においては、近年多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が臨床的な問題となり、その治療薬としてコリスチンが使用されることから、コリスチンに対する耐性菌の出現が問題となっている。また、2015 年に初めて見いだされたプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子は、家畜、食肉及びヒトから検出され、食品を通じた拡散が懸念されている。（参照 9、70）

大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌等のヒトの腸管にも常在し、ヒトにおいて日和見感染症の原因となる種々の細菌が、家畜の腸管からも分離される。このうち、これまでに家畜及びヒトにおいて同一の又は同系統の抗菌性物質に対する薬剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常在菌については、ハザードの特定において検討する必要がある。

また、コリスチンによる治療が必要となりうる感染症であって、常在菌的な性格の強い細菌を発生源とする多剤耐性グラム陰性桿菌によるヒトの感染症として、上述の MDRA、MDRP 及び CRE 感染症がある。これらの感染症の起原菌である薬剤耐性菌は、感染防御機能の低下した患者や抗菌薬を長期使用中の患者に日和見感染し、院内感染の原因となることから、これまでは、家畜由来食品を介してこれらの薬剤耐性菌に起因する感染症を発症する可能性を考慮すべき病原菌ではないと考えられてきた（参照 86、99）。しかし、MDRP の元となる緑膿菌は牛の乳房炎の起原菌の一つであり、また、CRE の元となる大腸菌は牛、豚及び鶏に対する病原性を示すものもある。さらに、これらの菌種は家畜の腸管にも常在する細菌である。したがって、家畜にコリスチンを使用することにより、これらの菌種においてコリスチン耐性遺伝子を保有する

株が選択され、食品を介してヒトに伝播し、ヒトの感染症の起原菌であるこれらの多剤耐性グラム陰性桿菌にコリスチン耐性遺伝子を伝達してコリスチン耐性株を出現させる可能性も考慮すべき段階にある。なお、中国のヒト臨床由来大腸菌では、*mcr-1* 遺伝子を保有する CRE (大腸菌) が報告されている。(参照 100、246)

家畜由来大腸菌におけるコリスチン耐性については、[II. 6. (2)]及び[II. 6. (3)]に記載したとおり、疾病に罹患した家畜及び健康家畜由来大腸菌における薬剤感受性が報告されている。このうち、健康家畜由来大腸菌におけるコリスチンに対する薬剤感受性は、概ね維持されていると考えられる。一方で、病性鑑定由来材料においてコリスチンに対する感受性が低下した株が認められている。また、国内では、[II. 6. (2)]に記載したとおり、1991～2014年に収集された浮腫病等に罹患した豚から分離された大腸菌において、*mcr-1* 遺伝子が最初に検出された2007年以降、*mcr-1* 遺伝子の検出率が上昇していることが報告されており(参照 41)、乳房炎に罹患した牛から分離された大腸菌及びJVARMにおいて収集された健康牛、豚及び鶏由来大腸菌から *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子が検出されている(参照 70、212)。このほか、欧州等の世界各地で家畜、食品又はヒト由来の大腸菌から *mcr-1*～*5*、*mcr-9* 及び *mcr-10* 遺伝子が検出されたことが報告されている(参照 72、101～104、218～220)。

なお、家畜由来大腸菌におけるカルバペネム耐性については、国内の家畜では、2013～2015年にJVARMで収集された健康家畜(牛、豚、肉用鶏及び採卵鶏)由来大腸菌1,972株のうち、セファゾリンのMICが32 µg/mL以上を示した28株について、カルバペネム系薬剤であるメロペネム及びイミペネムに対して耐性を示す株はみられていない(参照 212)。また、国内において家畜用カルバペネム系薬剤は承認又は指定されていない。

なお、海外では、ドイツ、米国、中国等の世界各国において、家畜、家畜飼育環境等からの大腸菌を含むCREの分離が報告されている(参照 87、105、106、247、248)。ドイツ及び米国の報告では、CREが分離される農場は限定的であり、分離されたCREに対するカルバペネムのMICが比較的低く(8 µg/mL以下)、他系統の薬剤に対してはテトラサイクリン、クロラムフェニコール及びカナマイシン耐性を示した(参照 87、105、106、247、249、250)。米国の家畜飼育環境由来のCREが保有していた *bla<sub>IMP-21</sub>* 遺伝子は、米国のヒト臨床由来株での報告が少なく(2例)、家畜特有のCREが分離されていると推測される(参照 247)。一方、ヒト医療環境でCREが拡がっていると考えられている中国では、複数地域の家畜(牛、豚又は鶏)糞便等からCREが分離されており、CREの分離率(豚:61.0%(64/105株)、鶏:47.4%(37/78株))並びにカルバペネム耐性遺伝子(*bla<sub>NDM</sub>*)及び*mcr*遺伝子を同時に保有する割合(豚:61.0%(64/105株)、鶏:26.9%(21/78株))が高いことから、家畜においてもCREが拡散していると推測されている(参照 248、251～253)。中国で分離されているCREは、カルバペネム並びにその他のβ-ラクタム系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ゲンタマイシン及びフルオロキノロンに高度耐性を示すことが報告されており(参照 251～253)、上述のドイツ及び米国で分離されたCREとは性質が異なると考えられる。さらに、豪州では、野生のギンカモメから、高頻度にCREが分離されたとの報告もある(参照 107)。



したがって、引き続き家畜等からの CRE の分離動向を監視しつつ、状況に応じて検討対象への追加を考慮する必要がある。

また、最近の中国における調査によると、チゲサイクリン耐性遺伝子 *tet(X4)* と *mcr-1* 遺伝子を、異なるプラスミド上又は染色体上に同時に保有する多剤耐性大腸菌が豚、農場環境、と畜場環境から分離されている(参照254～256)。最終治療薬として使用されるコリスチン及びチゲサイクリンに同時耐性を示す大腸菌の出現については今後も注視していく必要がある。

クレブシエラ、エンテロバクター及び緑膿菌におけるコリスチン耐性について、国内の乳房炎罹患牛由来クレブシエラ<sup>13</sup>において、コリスチンに対する感受性が低下した株が1株あったことが報告されているが(参照32)、報告は限られている。海外においては、中国及びポルトガルで家畜由来 *K. pneumoniae* 又はエンテロバクターから *mcr* 遺伝子が検出されており、中国ではカルバペネム耐性遺伝子及び *mcr* 遺伝子を保有する家畜由来 *K. pneumoniae* の報告もある(参照257～260)。なお、ヒト由来菌株については、中国、フランス等で *K. pneumoniae*、エンテロバクター又は緑膿菌から *mcr* 遺伝子の検出が報告されている(参照70、72、261～264)。

腸球菌等のグラム陽性菌に対しては、[Ⅱ. 6. (1)]に記載したとおり、コリスチンは抗菌活性を示さない。

## 10. ハザードの特定

ハザードとして特定される細菌は、硫酸コリスチンを動物用医薬品として牛及び豚に使用することにより選択される薬剤耐性菌であり、ヒトが牛及び豚由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

牛及び豚の腸内細菌叢からは、大腸菌等のヒトの腸内細菌叢と共通する腸内細菌科細菌が分離される。評価対象の硫酸コリスチンは、大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターによる細菌性下痢症の治療を目的として子牛及び子豚の飼料又は飲水添加剤として使用されることから、これらの家畜の腸内細菌叢構成細菌や病原菌においてコリスチンに対する薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられる。

病原菌としては、サルモネラについて、国内の健康家畜及び病畜由来株のコリスチン感受性は概ね維持されている。家畜由来サルモネラからの *mcr* 遺伝子の分離が国内外で報告されているが、カルバペネマーゼ産生株の報告は限られている。国内の家畜においては、硫酸コリスチンが1950年代から使用されているが、JVARMにおいて2000年から健康家畜由来サルモネラの薬剤感受性が調査されており、コリスチンに対する薬剤感受性は概ね維持されていると考えられる。一方で、牛及び豚由来サルモネラから *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子が検出されている。*mcr* 遺伝子を保有するサルモネラは、食品を介して CRE 感染症の患者の細菌に *mcr* 遺伝子を伝達することにより、*mcr* 遺伝子陽性の CRE の出現を促し、治療に影響を与える可能性があると考えられた。赤痢菌については、中国で豚糞便由来1株から *mcr-1* 遺伝子が検出されている。エルシニア及びカ

<sup>13</sup> *K. pneumoniae* 32株、*K. oxytoca* 2株



ンピロバクターについては、家畜由来細菌からの *mcr* 遺伝子の分離報告はない。また、これらの腸内細菌科細菌による感染症においてコリスチンが最終選択薬になる可能性は現状では低いこと等が考えられた。

常在菌については、MDRA、MDRP 及び CRE の発生源となるアシネトバクター、緑膿菌、大腸菌、クレブシエラ及びエンテロバクターが検討対象とされた。これらの菌は、一般的に病原性が非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられるが、ヒトの腸管内に定着し、医療環境を汚染又は尿路感染症に関与する可能性が考えられる。近年多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が臨床的な問題となり、その治療薬としてコリスチンが使用されることから、コリスチンに対する耐性菌の出現が問題となっている。特に、2015 年に初めて見いだされたプラスミド媒介性の *mcr* 遺伝子は、その後世界各地で家畜、食肉及びヒト由来の大腸菌等から検出され、食品を通じた拡散が懸念されている。

CRE は、カルバペネム系以外の各種  $\beta$ -ラクタム系薬剤耐性を賦与し、その他の系統の抗菌薬にも広範な耐性を獲得していることが多いため、カルバペネム系以外の抗菌薬の家畜等への投与が CRE の選択圧になる可能性も考慮する必要がある。海外では、家畜からの CRE の分離が報告されており、*mcr* 遺伝子を保有する CRE の報告もある。そのため、引き続き家畜等からの CRE の分離動向を監視しつつ、状況に応じて検討対象への追加を考慮する必要がある。

JVARM において 2000 年から健康家畜由来大腸菌の薬剤感受性が調査されており、コリスチンに対する薬剤感受性は概ね維持されていると考えられる。一方で、牛、豚及び鶏由来大腸菌から *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子が検出されている。コリスチンは多剤耐性グラム陰性桿菌を起因菌とする感染症、すなわち、広域  $\beta$ -ラクタム剤やフルオロキノロン等に対する耐性菌を起因菌とする感染症の治療に有効な数少ない抗菌剤であることから、コリスチン耐性大腸菌の増加は治療効果を減弱させる可能性があると考えられた。

クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌及びアシネトバクターについては、海外の家畜又はヒト由来株におけるコリスチン耐性及び *mcr* 遺伝子の保有について報告されているが、国内において家畜におけるコリスチン耐性及び *mcr* 遺伝子の保有に関する報告は限られている。

以上のことから、ハザードとして特定する細菌は、大腸菌及びサルモネラである。このうち大腸菌については、国内の家畜由来株の薬剤感受性及び *mcr* 遺伝子の保有率についての知見に加え、*mcr* 遺伝子の細菌間での伝達等についての知見が蓄積してきている。また、サルモネラについては、国内の家畜由来株の薬剤感受性及び *mcr* 遺伝子の保有率について報告されている。ヒトにおけるコリスチンの重要性を踏まえると、現時点で得られている知見を整理して評価を行うことが適当と考える。

したがって、評価に当たっては、大腸菌及びサルモネラについてリスク評価を行うこととする。

### Ⅲ. 発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 1 に基づき、硫酸コリスチンが動物用医薬品と

して牛及び豚に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。また、発生評価の範囲は、硫酸コリスチンを牛及び豚に使用した時点から、当該家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷される時点までとする。

なお、2017年までは飼料添加物として牛、豚及び鶏に硫酸コリスチンを使用していたことから、鶏についても過去の硫酸コリスチンの使用量、感受性試験の結果等の情報を記載した。

## 1. 畜産現場におけるコリスチン耐性の状況

### (1) 使用農場における耐性の状況

硫酸コリスチンを動物用医薬品として使用した農場において、硫酸コリスチンの使用と薬剤耐性の状況の関連を調査したデータは限られていた。そのため、飼料添加物としての硫酸コリスチンの使用と薬剤耐性の状況を調査した結果についても、参考まで以下に記載する。

2003～2004年に国内の牛、豚及び鶏を飼養する27農場（9農場/畜種）において、各農場における抗菌性飼料添加物の使用状況を調査するとともに、家畜糞便由来大腸菌の薬剤感受性試験を実施し、コリスチンの飼料添加使用と家畜糞便由来大腸菌に対するコリスチンのMICを比較検討した。コリスチン添加量は、牛に対して20g（力価）/t、豚に対して20又は40g（力価）/t、鶏に対して5g（力価）/tであった。表19に示すように、コリスチンを飼料添加使用した農場から分離された大腸菌のうちコリスチンのMICが8µg/mL以上を示したものの割合は52.4%であり、コリスチン不使用の農場由来のもの（5.1%）に比べ大きかったことから、コリスチンの飼料添加使用とコリスチンのMICが8µg/mL以上を示す家畜由来大腸菌の割合との間に関連性があると考えられたと報告されている。（参照108）

表 19 国内のコリスチン飼料添加使用又は不使用農場で分離した家畜由来大腸菌に対するコリスチンのMIC

農場	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	MIC 8 µg/mL 以上を示した菌株 数 [割合] (牛、豚、鶏由来菌株数の内 訳)
コリスチン 使用	416	1～32	8	8	218 [52.4%] (121, 96, 1)
コリスチン 不使用	323	1～8	2	2	17 [5.1%] (0, 17, 0)

2012年に国内40農場の豚離乳期下痢症から分離された大腸菌120株のコリスチン耐性率は60.8%、2013年に3農場の健康豚から分離された大腸菌42株のコリスチン耐性率は9.8%であり、国内では豚下痢症に対して通常コリスチンが投与されていたことから、コリスチン投与による高い選択圧が病豚での高いコリスチン耐性の原因と考察されている。（参照265）

## (2) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

[II. 6. (2)]及び[II. 6. (3)]に記載したとおり、JVARMにおいて病畜及び健康家畜由来大腸菌及びサルモネラの抗菌性物質感受性調査が実施されている(表7、表9及び表11～表15)。**[II. 3. (2)]**に記載したEMAの評価書において、大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンのMICが4 µg/mL以上のものを耐性としていることを参考とし、表20～表22及び表24に、MICが4 µg/mL以上を示す株の割合を示した。また、サルモネラについては、JVARMにおいて分離された病畜及び健康家畜由来株のうちコリスチンのMICが4 µg/mL以上を示した株の血清型内訳を表23及び表25に示した。

大腸菌については、コリスチンのMICが4 µg/mL以上を示す病畜由来株の割合を畜種別にみると、2013～2017年(鶏では2012、2013年及び2015～2017年)は、豚(42.4～62%)が高く、次いで牛(10.4～22.3%)、鶏(0～8.7%)の順であった(表20)。健康家畜由来株では、2000～2017年において、1.1～4.6%(牛72/3,860、豚107/2,332、鶏52/4,659)(表21)であった。国内の健康家畜由来株で*mcr*遺伝子の検出が確認された2007年前後で、健康家畜由来株のコリスチン感受性に変動はみられない。(参照33、51～53、209、210)

サルモネラについては、コリスチンのMICが4 µg/mL以上を示す病畜由来株の割合を畜種別にみると、2008～2017年は、株数にばらつきがあるものの、鶏(0～57.1%)において、牛(0～9.2%)及び豚(0～5.4%)と比較して高かった(表22)。健康家畜では、2000～2007年の農場における健康家畜由来株で0～16%(牛4/25、豚0/69、鶏28/268)、2012～2017年の食鳥処理場における肉用鶏由来株で2.2%(15/679)(表24)であった。(参照33、51～53、209、210)

以上のことから、病畜由来大腸菌及びサルモネラではコリスチンのMICが4 µg/mL以上を示す株の割合が健康畜由来株に比べて高いものの、[II. 6. (2)]及び[II. 6. (3)]に記載したとおりMIC範囲、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>に大きな変動はなく、コリスチンに対する感受性は概ね維持されていると考えられた。(参照51～54)

表 20 JVARM においてコリスチンの MIC が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示した病畜由来大腸菌の  
菌株数及びその割合 (畜種別)

分離年	2012	2013	2014	2015	2016	2017	計
全 分離菌株数	82	311	160	203	225	249	1230
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株数	2	87	59	78	70	82	378
(%)	2.4	28.0	36.9	38.4	31.1	32.9	30.7
牛 分離菌株数	—	57	45	47	77	90	316
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株数	—	18	8	8	8	18	60
(%)	—	22.3	17.8	17.0	10.4	20.0	19.0
豚 分離菌株数	—	158	115	108	102	123	606
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株数	—	67	51	67	58	64	307
(%)	—	42.4	44.3	62.0	56.9	52.0	50.7
鶏 分離菌株数	82	96	—	48	46	36	308
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株数	2	2	—	3	4	0	11
(%)	2.4	2.1	—	6.3	8.7	0	3.6

表 21 農場における健康家畜由来並びにと畜場及び食鳥処理場における家畜由来大腸菌のうちコロリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した菌株数及びその割合

分離年		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
全	分離菌株数	620	580	531	474	511	518	500	450	683	
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	14	13	12	6	16	24	16	16	14	
	(%)	2.3	2.2	2.3	1.3	3.1	4.6	3.2	3.6	2.0	
牛	分離菌株数	166	172	179	133	124	138	149	130	289	
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	9	2	3	2	8	6	8	5	3	
	(%)	5.4	1.2	1.7	1.5	6.5	4.3	5.4	3.8	1.0	
豚	分離菌株数	147	152	136	121	136	152	126	106	144	
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	4	7	7	4	6	14	2	9	9	
	(%)	2.7	4.6	5.1	3.3	4.4	9.2	1.6	8.5	6.3	
鶏	分離菌株数	307	256	216	220	251	228	225	214	250	
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	1	4	2	0	2	4	6	2	2	
	(%)	0.3	1.6	0.9	0	0.8	1.8	2.7	0.9	0.8	
分離年		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	計
全	分離菌株数	612	816	750	843	639	779	554	506	485	10,851
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	26	6	5	11	6	13	14	9	10	231
	(%)	4.2	0.7	0.7	1.3	0.9	1.7	2.5	1.8	2.1	2.1
牛	分離菌株数	265	293	273	299	240	284	216	258	252	3,860
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	10	1	3	4	0	2	2	1	3	72
	(%)	3.8	0.3	1.1	1.3	0	0.7	0.9	0.4	1.2	1.9
豚	分離菌株数	138	140	145	143	132	134	107	90	83	2,332
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	15	4	0	3	4	4	9	4	2	107
	(%)	10.9	2.9	0	2.1	3.0	3.0	8.4	4.4	2.4	4.6
鶏	分離菌株数	209	383	332	401	267	361	231	158	150	4,659
	MIC 4 µg/mL 以上の株数	1	1	2	4	2	7	3	4	5	52
	(%)	0.5	0.3	0.6	1.0	0.7	1.9	1.3	2.5	3.3	1.1

注 1 : 2016 年以降はと畜場及び食鳥処理場由来。

注 2 : 鶏は肉用鶏及び採卵鶏。ただし、2016 年以降は肉用鶏のみ。

表 22 JVARM において分離された病畜由来サルモネラのうちコリスチンの MIC が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示した菌株数及びその割合 (畜種別)

分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	計
全 分離菌株数	222	142	186	138	197	166	172	132	126	103	1584
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 株数	10	13	8	4	3	5	3	11	3	5	65
(%)	4.5	9.2	4.3	2.9	1.5	3.0	1.7	8.3	2.4	4.9	4.1
牛 分離菌株数	73	84	94	50	82	56	63	76	70	59	707
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 株数	1	3	2	1	0	1	0	7	1	3	19
(%)	1.4	3.6	2.1	2.0	0	1.8	0	9.2	1.4	5.1	2.7
豚 分離菌株数	92	22	59	63	83	60	58	49	56	44	586
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 株数	5	0	1	1	2	2	1	0	2	2	16
(%)	5.4	0	1.7	1.6	2.4	3.3	1.7	0	3.6	4.5	2.7
鶏 分離菌株数	57	36	33	25	32	50	51	7	0	0	291
MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 株数	4	10	5	2	1	2	2	4	0	0	30
(%)	7.0	27.8	15.2	8.0	3.1	4.0	3.9	57.1	0	0	10.3

表 23 JVARM において分離された病畜由来サルモネラのうちコリスチンの MIC が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示した株の血清型内訳

牛	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Abony (O4)	—	1(1)*	—	—	—	—	—	—	—	—
Dublin (O9)	—	—	—	—	—	1(2)	—	4(5)	—	0(2)
Enteritidis (O9)	—	2(2)	2(9)	—	0(1)	—	—	—	0(1)	1(1)
Infantis (O7)	0(1)	0(1)	0(3)	0(1)	—	—	0(1)	—	0(10)	0(5)
Newport (O8)	1(3)	0(1)	0(3)	0(5)	0(1)	0(2)	0(3)	0(2)	—	0(2)
O4:i:- (O4)	0(4)	0(3)	0(7)	0(1)	0(14)	0(15)	0(20)	3(30)	1(15)	1(21)
Typhimurium (O4)	0(32)	0(35)	0(54)	0(13)	0(33)	0(25)	0(23)	0(18)	0(28)	1(5)
豚	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Choleraesuis (O7)	0(36)	0(8)	0(28)	0(17)	0(26)	0(18)	0(6)	0(8)	0(7)	0(5)
Grumpensis (O13)	2(2)	—	—	—	—	—	—	—	0(1)	0(2)
Infantis (O7)	0(1)	0(1)	0(2)	0(3)	0(2)	—	—	0(1)	0(3)	—
Livingstone (O7)	1(1)	—	0(2)	—	—	—	—	—	—	—
O4:i:- (O4)	—	—	1(3)	0(2)	1(3)	0(8)	0(8)	0(18)	0(14)	0(9)
Typhimurium (O4)	2(44)	0(7)	0(19)	1(37)	1(35)	2(23)	0(25)	0(10)	2(22)	2(24)

鶏	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Enteritidis (O9)	1(2)	3(3)	4(6)	2(2)	—	1(2)	2(2)	4(4)	na	na
Infantis (O7)	0(13)	0(9)	0(8)	0(5)	1(10)	0(7)	0(8)	—	na	na
Nagoya (O8)	0(1)	3(3)	—	—	—	—	—	—	na	na
O4:i:- (O4)	—	—	—	—	—	—	—	—	na	na
O6,8::1,5 (O6)	—	1(1)	—	—	—	—	—	—	na	na
O9:z10:- (O9)	—	—	1(1)	—	—	—	—	—	na	na
Schwarzengrund (O4)	3(4)	3(4)	0(1)	0(5)	0(2)	0(6)	0(11)	0(3)	na	na
Typhimurium (O4)	0(1)	0(1)	0(1)	—	0(1)	0(1)	0(1)	—	na	na

\* : かつこ内は、分離株数

— : 当該年に分離されなかったことを示す。 na : 調査されていないことを示す。

表 24 農場における健康家畜由来及び食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラのうち  
コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した菌株数及びその割合

分離年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2000~2007 計
全 分離菌株数	91	22	50	20	35	41	64	39	362
MIC 4 µg/mL 以上の 株数	7	0	0	0	2	8	10	5	32
(%)	7.7	0	0	0	5.7	19.5	15.6	12.8	8.8
牛 分離菌株数	19	4	2	0	0	0	0	0	25
MIC 4 µg/mL 以上の 株数	4	0	0	0	0	0	0	0	4
(%)	21.1	0	0	0	0	0	0	0	16.0
豚 分離菌株数	29	4	2	4	8	6	9	7	69
MIC 4 µg/mL 以上の 株数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鶏 分離菌株数	43	14	46	16	27	35	55	32	268
MIC 4 µg/mL 以上の 株数	3	0	0	0	2	8	10	5	28
(%)	7.0	0	0	0	7.4	22.9	18.2	15.6	10.4
分離年	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2012~2017 計		
肉 分離菌株数	94	118	128	123	104	158	679		
用 MIC 4 µg/mL 以上の 株数	0	6	9	0	0	0	15		
鶏 (%)	0	5.1	7.0	0	0	0	2.2		

注 1 : 2000~2007 年は健康家畜由来、2012 年~2017 年は食鳥処理場由来。

注 2 : 鶏は肉用鶏及び採卵鶏。ただし、2012 年以降は肉用鶏のみ。

表 25 農場における健康家畜由来及び食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラのうち  
コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した株の血清型内訳

牛	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Dublin (O9)	4(4)*	—	—	—	—	—	—	—
豚	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Typhimurium (O4)	0(2)	0(9)	0(2)	0(4)	0(4)	0(2)	0(2)	0(5)
鶏	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Bareilly (O7)	1(2)	—	—	—	0(1)	—	—	—
Enteritidis (O9)	2(2)	0(3)	—	—	2(2)	—	2(2)	—
Infantis (O7)	0(20)	0(6)	0(31)	0(10)	0(14)	0(21)	0(32)	0(17)
Manhattan (O8)	—	—	—	—	—	—	—	2(2)
Schwarzengrund (O4)	—	—	—	—	—	8(8)	8(14)	3(7)
肉用鶏	2012	2013	2014	2015	2016	2017		
Infantis (O7)	0(47)	0(56)	0(23)	0(38)	0(16)	0(21)		
Manhattan (O8)	0(12)	3(12)	2(17)	0(7)	0(3)	—		
Schwarzengrund (O4)	0(12)	3(25)	6(55)	0(60)	0(69)	0(80)		
Typhimurium (O4)	0(18)	0(15)	1(12)	0(11)	0(10)	0(8)		

\* : かつこ内は、分離株数

— : 当該年に分離されなかったことを示す。

### (3) 家畜分野におけるコリスチン耐性に関するその他の知見

デンマークにおける 2013 及び 2014 年の牛、豚及び鶏由来の大腸菌に対するコリスチンの MIC は表 17 のとおりである(参照 60、61)。なお、2013 年のデンマークにおける馬を含む家畜用コリスチン及びポリミキシン B を合わせた原体使用量は、家畜用抗菌性物質の全使用量 108.7 t に対して 0.6 t であった(参照 109)。

海外の農場またはと畜場・食鳥処理場で分離された健康家畜由来大腸菌・サルモネラのコリスチン耐性率 (MIC が 4 µg/mL 以上のものの割合) を表 26 に示した。EU 諸国では大腸菌の耐性率は 0~3.2%、サルモネラの耐性率は 0~10%未満であり、大腸菌と比較するとサルモネラでやや高い耐性率を示した(参照 189)。一方、中国では健康家畜由来大腸菌、特に豚由来株では 2015 年に 56.0%と高いコリスチン耐性率が認められている(参照266)。

中国では 2017 年 4 月以降コリスチンの飼料添加物としての使用が禁止されており、最近の中国国内の広範囲を対象とした調査では、コリスチンの生産量の減少 (2015 年: 27,710 トン→2018 年: 2,497 トン) とともに、使用禁止前後で豚及び鶏糞便からのコリスチン耐性大腸菌検出頻度 (豚: 34.0%→5.1%、鶏: 18.1%→5.0%) 及び糞便中の *mcr* 遺伝子の相対含量の有意な低下が認められている(参照267)。また、スペインで 2012~2017 年に実施された調査では、豚糞便からのコリスチン耐性腸内細菌科細菌の分離頻度及び *mcr-1* 遺伝子の検出頻度とコリスチンの販売量との間に相関がみられたことが報告されている。スペインでは、2016 年 9 月に国内の養豚企業による豚へ



のコリスチン使用量低減のための自主的な取組が開始しており、コリスチンの使用量の減少（2015年：約 35 mg/ PCU→2016年：約 22 mg/ PCU）とともに、コリスチン耐性菌が検出される豚糞便検体の割合が低下（2015年：60%→2017年 35%）していた(参照268)。以上の知見を踏まえると、日本でも、2018年にコリスチンの飼料添加物としての使用禁止及び動物用医薬品の第二次選択薬としての位置付けが行われたことから、今後コリスチンの使用量が増加しない限りにおいては、家畜由来大腸菌及びサルモネラにおけるコリスチン耐性率が上昇する可能性は低いと考えられる。

また、英国で豚離乳期下痢症の制御を目的にコリスチンを飼料に添加していた農場において、コリスチンの使用を中止した2015年9月以降に採材した豚糞便の *mcr-1* 遺伝子保有状況を調査した結果が報告されている。コリスチン投与中止後1、2、4ヶ月の調査では、31.8% (21/66)～97.1% (67/59)の検体から *mcr-1* 遺伝子が検出されたが、コリスチン投与中止後20ヶ月の調査では *mcr-1* 遺伝子は検出されなかった。このことから、コリスチンの使用中止により、農場が *mcr* 遺伝子保有細菌に汚染され、その汚染が継続するリスクの低減が可能と考察されている。(参照269)

表 26 海外の健康家畜由来大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンの MIC

国	菌種	由来	分離年	菌株数	耐性率 (%)	調査参加国数・血清型ごとの耐性率	参考文献
EU	<i>E. coli</i>	牛	2014	292	0	1 か国	(参照 189)
			2015	1734	0.9	10 か国	
		牛 (1歳以下)	2017	1893	0.8	10 か国	
			豚	2014	474	0	
		2015		4268	0.4	27 か国	
		2017		4205	0.3	28 か国	
		肉用鶏	2014	4037	0.9	27 か国	
			2016	4729	1.9	27 か国	
			2018	4165	0.7	28 か国	
		<i>S. enterica</i>	牛	2015	45	2.2	
	2017			110	14.5	7 か国 S. Dublin: 100% (16/16 株)	
	牛 (1歳以下)		2017	82	3.7	7 か国	
	豚		2014	71	7.0	2 か国	
			2015	424	0	6 か国	
			2017	474	1.9	8 か国	
	肉用鶏		2014	1656	8.3	22 か国	
			2016	1717	2.2	22 か国	
			2018	2091	2.2	25 か国 S. Enteritidis 15.4% (25/162 株)	
	採卵鶏		2014	792	10.5	15 か国	
		2016	1216	5.8	22 か国		
2018		1185	8.3 (98 株)	24 か国 S. Enteritidis 23.8% (86/361 株)			

中国	<i>E. coli</i>	豚	2008	779	12.8	(参照 266)
			2009	887	23.7	
			2010	869	25.9	
			2011	1091	44.0	
			2012	1154	50.6	
			2013	933	25.7	
			2014	931	36.7	
			2015	928	56.0	
			2015-2016	3396	34.0	
		2017-2018	2781	5.1		
		鶏	2008	1026	10.8	(参照 266)
			2009	1004	8.7	
			2010	861	6.6	
			2011	1176	18.5	
			2012	1144	17.9	
			2013	1134	14.7	
			2014	680	14.0	
			2015	543	22.8	
			2015-2016	2614	18.1	
2017-2018	2887	5.0				
韓国	<i>E. coli</i>	牛	2005-2015	2242	1.8	(参照270)
		豚		2346	1.8	
		鶏		1687	1.2	
		牛・豚・鶏	2014-2017	639	1.4	(参照271)
ベトナム	<i>E. coli</i>	豚	2013-2014	90	24.4	(参照272)
		肉用鶏		90	22.2	

## 2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性

### (1) 投与又は使用による薬剤耐性菌の出現に関する調査

無菌豚を用いた実験感染試験及びコリスチン飼料添加による薬剤耐性大腸菌出現調査において、コリスチンの投与又は使用による薬剤耐性菌の出現の有無に関して報告されている。いずれも、コリスチンに耐性を示す株は出現しなかったと報告されている。これらの試験において薬剤耐性決定因子についての調査は行われていなかった。

#### ① 無菌豚での実験感染試験

無菌的に摘出し育成した同腹豚（Yorkshire 母豚、2頭/群）に、あらかじめ大腸菌 8 菌種（豚由来 5 種、ヒト由来 3 種）及びクレブシエラ 1 菌種（ヒト由来）を定着させた後、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムを 4 mg/kg/日<sup>14</sup>で 14 日間連日経口投与し、毎日採材した糞便中のコリスチン耐性株をコリスチンメタンサルホン酸ナトリウム（3.2 µg/mL）含有寒天平板で選択した。その結果、コリスチンを含まない平板では定着した菌が全試料から検出されたが、コリスチン存在下ではコリスチンに耐性を示す菌株は 14 日間を通して出現しなかった。（参照 110）

<sup>14</sup> 4 mg/kg 体重/日と推測される。

## ② 野外におけるコリスチン硫酸塩添加人工乳と薬剤耐性大腸菌出現についての調査

2002年に国内の23農場において、硫酸コリスチン添加人工乳給与前の豚(330頭)の糞便から大腸菌650株、硫酸コリスチン40ppmを人工乳給与中の豚(435頭)の糞便から大腸菌357株、給与終了後1~2週間経過した豚(229頭)の糞便から大腸菌598株をそれぞれ分離し、コリスチンのMICを比較検討した。表27に示すように、給与中では給与前よりも感受性が若干低下したが、給与後には給与前と同様のMIC分布となった。

また、被験した3群の大腸菌に対してカナマイシン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン及びクロラムフェニコールのMICを測定し、コリスチンの耐性の変動と各抗菌性物質との共耐性<sup>15</sup>の可能性を検討した。その結果、MICの分布の最高値に変動はないことから、他の抗菌性物質との共耐性の可能性は認められなかった。(参照111)

表27 硫酸コリスチン40ppm添加人工乳給与前後における豚糞便由来の大腸菌に対するコリスチンのMIC

実験条件	菌株数	MICの分布 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
硫酸コリスチン 給与前	650	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.78	0.78
硫酸コリスチン 給与中	357	0.20~12	0.78	6.25
硫酸コリスチン 給与終了後	598	0.20~12	0.78	0.78

### (2) 突然変異による薬剤耐性の獲得

*in vitro*において、コリスチンを含有する液体培養(濃度不明)で大腸菌を12代継代培養したが、耐性を得るには至らなかった。(参照3)

また、*in vitro*において、各種感受性細菌に対するコリスチン耐性の上昇は認められず、もし耐性を獲得したかに見えた場合でも、コリスチンへのばく露を中止すれば、感受性を回復する一過性のものであるとされている。(参照112)

[II. 7]に記載した、グラム陰性菌のコリスチン耐性機構を踏まえると、大腸菌において二成分調節系の突然変異により恒常的な耐性が発現した株が出てくる可能性があると考えられる。

### (3) 薬剤耐性決定因子に関する情報

[II. 7]に記載したとおり、コリスチンを含むポリミキシン類に対する大腸菌の耐性機構は、従来、染色体上の遺伝子が関与する二成分調節系等の変化によるLPSの構

<sup>15</sup> 複数の異なる系統の薬剤に耐性を示すこと。

造変化が知られていた。

一方、2015年に中国において、LPSを修飾する酵素をコードするプラスミド媒介性の *mcr-1* 遺伝子有家畜、食肉及びヒト由来の大腸菌からの分離が初めて報告され、その後、国内や世界各地においても大腸菌及びサルモネラ等から同遺伝子の分離が報告され、現在のところ *mcr-10* 遺伝子までコリスチン耐性遺伝子ファミリーが報告されている。(参照 70～72、218～220)

サルモネラでは *S. Typhimurium* 及びその単相変異型の O4:i: を中心に種々の血清型から *mcr-1*～*mcr-5* 及び *mcr-9* のコリスチン耐性遺伝子ファミリーが検出されている。(参照 230、233、273～276)

### ① *mcr* 遺伝子の検出状況

JVARM において 2005～2017 年に収集された健康家畜由来大腸菌のうち、コリスチン耐性とされる MIC が 4 µg/mL 以上の分離株に加え、感性とされる MIC が 2 µg/mL の分離株も含めて、*mcr-1*～*mcr-5* 遺伝子の保有状況が調べられた (2008 年までは *mcr-1* 遺伝子のみ実施)。2007 年までは *mcr-1* 遺伝子を保有する株はなかった。2008 年以降の *mcr* 遺伝子の検出状況を表 28 に示した。(参照 212)

2008 年に分離された豚由来大腸菌が *mcr-1* 遺伝子を、2009 年に分離された豚由来大腸菌が *mcr-3* 遺伝子を、2009 年に分離された豚由来大腸菌及び牛由来大腸菌が *mcr-5* 遺伝子を保有していた。その後変動はあるが、2015 年までに、全家畜由来株の 0～2.0% (11/554) が *mcr-1* 遺伝子を、0～0.4% (2/554) が *mcr-3* 遺伝子を、0.5% (4/779) ～2.1% (13/612) が *mcr-5* 遺伝子を保有していた。*mcr-2* 及び *mcr-4* 遺伝子はいずれの畜種からも検出されず、採卵鶏由来株からはいずれの遺伝子も検出されなかった。(参照 51～53、209、210、212)

表 28 国内の健康家畜由来大腸菌における *mcr* 遺伝子検出状況

畜種	分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
全畜種	分離株数	683	612	816	750	843	639	779	554	506	485	
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	69	69	23	39	25	29	23	21	13	13	
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	1	0	4	1	9	6	18	11	6	9	
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0.1	0	0.5	0.1	1.1	0.9	2.3	2.0	1.2	1.9	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	—	2	0	0	0	0	0	2	—	—	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	—	0.3	0	0	0	0	0	0.4	—	—	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	—	13	9	12	14	3	4	5	—	—	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	—	2.1	1.1	1.6	1.7	0.5	0.5	0.9	—	—	
	牛	分離株数	289	265	293	273	299	240	284	216	258	252
		MIC 2 µg/mL 以上の株数	33	39	6	17	6	10	5	6	4	3
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 <sup>1)</sup>		0	0	0	1	2	1	1	0	1	1	
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>		0	0	0	0.4	0.7	0.4	0.4	0	0.4	0.4	
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>		—	0	0	0	0	0	0	1	—	—	
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>		—	0	0	0	0	0	0	0.5	—	—	
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>		—	8	2	6	6	1	4	2	—	—	
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>		—	3.0	0.7	2.2	2.0	0.4	1.4	0.9	—	—	
豚		分離株数	144	138	140	145	143	132	134	107	90	83
		MIC 2 µg/mL 以上の株数	14	16	15	6	7	9	7	11	4	3
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 <sup>1)</sup>	1	0	4	0	5	3	7	8	3	3	
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0.7	0	2.9	0	3.5	2.3	5.2	7.5	3.3	3.6	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	—	2	0	0	0	0	0	0	—	—	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	—	1.4	0	0	0	0	0	0	—	—	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	—	5	6	2	2	0	0	3	—	—	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	—	3.6	4.3	1.4	1.4	0	0	2.8	—	—	
	肉用鶏	分離株数	130	96	195	160	206	131	182	110	158	150
		MIC 2 µg/mL 以上の株数	12	2	2	8	11	8	11	3	5	7
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 <sup>1)</sup>		0	0	0	0	2	2	10	3	2	5	
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>		0	0	0	0	1	1.5	5.5	2.7	1.3	3.3	
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>		—	0	0	0	0	0	0	1	—	—	
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>		—	0	0	0	0	0	0	0.9	—	—	
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>		—	0	1	4	6	2	0	0	—	—	
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>		—	0	0.5	2.5	3.1	1.5	0	0	—	—	
採卵鶏		分離株数	120	113	188	172	195	136	179	121	—	—
		MIC 2 µg/mL 以上の株数	10	12	0	8	1	2	0	1	—	—
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	—	0	0	0	0	0	0	0	—	—	
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	—	0	0	0	0	0	0	0	—	—	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	—	0	0	0	0	0	0	0	—	—	
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	—	0	0	0	0	0	0	0	—	—	

1) *mcr* 遺伝子保有株数は、コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の株の内数。

2) *mcr* 遺伝子保有率は、全畜種及び畜種別のそれぞれの大腸菌分離株数に対する割合。

注：2007 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。

－：実施せず

また、国内の病畜由来大腸菌における *mcr-1* 遺伝子の検出状況については、1991～2014 年に収集された浮腫病等に罹患した豚由来大腸菌において、*mcr-1* 遺伝子が最初に検出された 2007 年以降、分離株における *mcr-1* 遺伝子の検出率が上昇し、2014 年は分離株の 51% (23/45) が *mcr-1* 遺伝子を保有していたと報告されている。(参照 41)

病豚から分離された大腸菌については、2010 年以降、同年前より多くの県 (2007～2009 年：2 県→2010～2014 年：16 県) で *mcr-1* 遺伝子陽性株が分離される傾向があるが、これらの県において、*mcr-1* 遺伝子陽性株が選択的に増加又は拡散している傾向はみられなかった(参照 41)。また、JVARM において健康豚から分離された大腸菌については、一部の県で継続的に分離される傾向があるようにみられたが、健康豚由来株の *mcr-1* 遺伝子陽性率 (2015 年：7.5%) は病豚由来株 (2014 年：51%) と比べて少なく、また、広い地域で分離されるといった傾向もみられなかった。

2012 年に国内 40 農場での豚離乳後下痢症から分離された大腸菌 120 株における *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 陽性株数 (陽性率) はそれぞれ 36 株 (30.0%)、10 株 (8.3%) 及び 34 株 (28.3%) であり、4 株は *mcr-1* 及び *mcr-5* の両遺伝子を保有していた。(参照 265)

このほか、欧州等の世界各地で家畜、食品又はヒト由来の大腸菌から *mcr* 遺伝子が検出されたことが報告されている。報告ごとに畜種や検出対象に違いがあることから比較することは難しいが、欧州等で実施されているサーベイランス等を対象とした *mcr* 遺伝子の検出状況を表 29 に整理した。(参照 72、101～104)

2010～2015 年にドイツで分離された健康家畜由来コリスチン耐性 (MIC 4 µg/mL 以上の株) 大腸菌の *mcr-1* 遺伝子保有率が調査されている。*mcr-1* 遺伝子保有率は全体 (2010～2015 年、全畜種) で 3.8% (402/10,609) であり、七面鳥と肉用鶏の *mcr-1* 遺伝子保有率が高かった (最高で 2011 年の 17.9% (33/184)) と報告されている。(参照 114)

表 29 各国における家畜、食品又はヒト由来大腸菌における主な *mcr* 遺伝子検出状況

国	調査対象菌株 の分離年	家畜*	食品	ヒト	備考
中国	2011～2014	20.6 (166/804) (豚)	14.9 (78/523) (豚鶏肉)	1.4 (13/902) (入院患者)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 70)
	2016～2017	15.7 (32/204) (豚)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 277)
		45.1 (46/102) (病豚)	na	na	

	2015～2016	19.5 8/42 (牛)	na	na	<i>mcr-2</i> 陽性株/コリスチン耐性株 (参照278)
		46.8 206/440 (豚)	na	na	
		14.9 66/443 (鶏)	na	na	
韓国	2014～2017	0.5 3/636 (牛 341, 豚 265, 鶏 30)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 271) <i>mcr-1</i> 陽性株は全て豚由来
		0.3 2/636 (牛 341, 豚 265, 鶏 30)	na	na	<i>mcr-3</i> 陽性株/調査株 (参照 271) <i>mcr-3</i> 陽性株は全て豚由来
日本	2000～2014	2.2 (4/184)	na	0 (0/431)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 71)
デンマーク	2012～2014	na	1.3 (5/380) (鶏肉)	0.2 (1/534) (血流感染症)	<i>mcr-1</i> 陽性株/ESBL 産生株 (参照 101)
フランス	2005～2014	20.5 (106/517) (肉用子牛・下痢症)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/ESBL 産生株 (参照 102)
	2006～2016	15.0 210/1398 (肉用子牛・下痢症)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/ESBL 産生株 (参照279)
		2.6 36/1398 (肉用子牛・下痢症)	na	na	<i>mcr-3</i> 陽性株/ESBL 産生株 (参照 279)
フランス	2013～2014	2.6 (22/855) (豚鶏七面鳥)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/コリスチン耐性株/調査株 (参照 102)
ドイツ	2009～	2.3 (3/129)	na	0.4 (1/223)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 103)
ドイツ	2010～2015	3.8 (402/10,609)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/コリスチン耐性株 (参照 114)
ベルギー	2011～2012	12.4 (13/105)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/コリスチン耐性株 (参照 104)
		1.9 1/52 (牛下痢症)	na	na	<i>mcr-2</i> 陽性株/コリスチン耐性株 (参照280)
オランダ	2009～2014	na	1.6 (3/187)	0 (0/1,543) (鶏肉)	<i>mcr-1</i> 陽性株/ESBL 産生株 (参照 116)
スペイン	2006～2017	19.9 37/186 (病豚(主に浮腫病)糞便)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照281)

		54.8 102/186 (病豚(主に浮腫病)糞便)	na	na	<i>mcr-4</i> 陽性株/調査株 (参照 281)
		2.7 5/186 (病豚(主に浮腫病)糞便)	na	na	<i>mcr-5</i> 陽性株/調査株 (参照 281)

\* : 上段に割合 (%)、中段に株数、下段に調査対象を記載。

na : 調査されていないことを示す。

JVARM において 2005～2015 年に収集された病畜由来サルモネラのうち、コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上である株について、*mcr-1*～*mcr-5* 遺伝子の保有状況が調べられた。それぞれの遺伝子の検出状況を表 30 に示した。(参照 212)

2012 年に分離された豚由来サルモネラが *mcr-1* 遺伝子を、2008 年に分離された豚由来サルモネラが *mcr-3* 遺伝子を、2005 年に分離された牛及び豚由来サルモネラが *mcr-5* 遺伝子を保有していた。その後変動はあるが、2015 年までに、全家畜由来株の 0～0.8% (1/132) が *mcr-1* 遺伝子を、0～1.5% (2/132) が *mcr-3* 遺伝子を、0～5.6% (7/126) が *mcr-5* 遺伝子を保有していた。*mcr-2* 及び *mcr-4* 遺伝子はいずれの畜種からも検出されず、鶏由来株からはいずれの遺伝子も検出されなかった。(参照 212)

なお、*mcr* 遺伝子の保有が確認された 26 株中 17 株が *S. Typhimurium*、5 株が *S. Typhimurium* 単相変異株であった。(参照 212)



表 30 国内の病畜由来サルモネラにおける *mcr* 遺伝子検出状況

畜種	分離年	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
全畜種	分離株数	126	111	169	222	142	186	138	197	166	172	132
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	19	8	11	85	104	18	11	3	7	8	17
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0.6	0.6	0.8
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0.6	1.5
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	7	0	2	5	0	0	1	0	1	1	1
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	5.6	0	1.2	2.3	0	0	0.7	0	0.6	0.6	0.8
牛	分離株数	60	35	62	73	84	94	50	82	56	63	76
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	10	1	4	34	65	6	3	0	3	2	8
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.3
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.6	2.6
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	5	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	8.3	0	3.2	1.4	0	0	0	0	1.8	0	0
豚	分離株数	37	25	48	92	22	59	63	83	60	58	49
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	6	0	2	24	8	2	2	2	2	3	3
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1.2	1.7	1.7	0
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	1.1	0	0	0	0	0	0	0
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	2	0	0	4	0	0	1	0	0	1	1
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	5.4	0	0	4.3	0	0	1.6	0	0	1.7	2.0
鶏	分離株数	29	51	59	57	36	33	25	32	50	51	7
	MIC 2 µg/mL 以上の株数	3	7	5	27	31	10	6	1	2	3	6
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数 <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>mcr-1</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>mcr-3</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株の数 <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>mcr-5</i> 遺伝子保有率 (%) <sup>2)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1) *mcr* 遺伝子保有株数は、コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の株の内数

2) *mcr* 遺伝子保有率は、全畜種及び畜種別のそれぞれの大腸菌分離株数に対する割合

注：2007 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。

－：実施せず

このほか、欧州、中国、米国等ではプラスミド媒介性の *mcr-1*～*-5* 及び *mcr-9* 遺伝子を保有する豚、鶏又はヒト由来サルモネラが報告されている(参照 92～96、229、230)。報告ごとに畜種や検出対象に違いがあることから比較することは難しいが、中国、欧州等で実施されているサーベイランス等を対象とした *mcr* 遺伝子の検出状況を表 31 に整理した。

中国の豚及び家禽由来株の *mcr-1* 遺伝子保有株では、*S. Typhimurium* (ST34) の割合が高く、イタリアの豚、豚肉及びヒト由来の *mcr-1* 遺伝子保有株では *S. Typhimurium* 単相変異株の割合が高いことが報告されている(参照282～284)。また、*mcr-1*、*mcr-3* 又は *mcr-5* 遺伝子を保有する *S. Typhimurium* 単相変異株 (ST34) に関する報告が世界の各地でみられている(参照285)。

表 31 各国における家畜、食品又はヒト由来 *Salmonella enterica* subsp. *enterica* における主な *mcr* 遺伝子検出状況

国	調査対象菌株の分離年	家畜*	食品	ヒト	備考
中国	2015～2016	18.5 (5/27) (豚) 8.3 (2/24) (鶏)	13.2 (5/38) (豚) 13.9 (5/36) (鶏)	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 238)
	2007～2015	10.0 3/30 豚(病豚含む) 0.8 2/246 鶏・アヒル (病禽含む)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 282)  <i>mcr-1</i> 陽性 5 株は全て Typhimurium ST34
	2012～2015	3.5 26/743 豚 0 0/569 鶏	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照286)
	2013～2015	14.8 21/142 豚	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 283) <i>mcr-1</i> 陽性 21 株中 19 株は Typhimurium ST34
イタリア	2012～2015	0 (0/30) (牛) 4.1 (9/222) (豚) 0.8 (2/243) (鶏)	0 (0/7) (牛肉) 1.8 (4/223) (豚肉) 0 (0/93) (鶏肉)	0.3 (10/3294) (地域サーベイ)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 284)  <i>mcr-1</i> 陽性 25 株中 17 株は Typhimurium 単 相変異株であり、豚、 豚肉及びヒトからの分 離株
欧州 11 か国	2002～2014	0.1 (2/1774) (牛・豚・鶏)	na	na	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照287)
ポルトガル	2002～2015	0 (0/54) (豚)	2.4 (7/296) (豚肉)	0.8 (4/522) (国内サーベイ)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 陽性株 (参照288)

\* : 上段に割合 (%)、中段に株数、下段に調査対象を記載。

na : 調査されていないことを示す。

## ② 薬剤耐性決定因子 (*mcr* 遺伝子) の細菌間での伝達の可能性

*in vitro* において、大腸菌間、サルモネラ間、サルモネラと大腸菌の間又は赤痢菌と大腸菌の間で *mcr-1* 遺伝子を保有するプラスミドの接合伝達試験が実施され、それぞ

れの組合せで水平伝達した事例及びしなかった事例が報告されている。水平伝達した事例における伝達効率は  $10^{-1}$ ~ $10^{-9}$ /cell であり、接合伝達試験に供した *mcr-1* 遺伝子を保有するプラスミドは、IncHI2 型や IncX4 型に属していた。また、大腸菌及びサルモネラの *mcr* 遺伝子保有プラスミドとしては、IncHI2、IncI2、IncX4 型等が主であり、腸内細菌科細菌間で接合伝達されることが知られている(参照 70、73、92、94~97、100、113、117、251、280、282、286、289~294)。

2012 年に国内の下痢症の豚から分離されたプラスミド媒介性 *mcr-1* 遺伝子保有大腸菌 3 株をドナーとして、*K. pneumoniae* 5 株及び *E. cloacae* 5 株をレシピエントとして用いたブロスメイティング法による接合伝達試験では、30 の組合せのうち 3 組 (10%) でプラスミドの伝達が認められ、コリスチンの MIC が上昇した。一方、ヒト臨床由来 MDRP 10 株及び MDRA 2 株をレシピエントとした接合伝達試験では、ブロスメイティング法とフィルターメイティング法のいずれにおいても接合伝達体が確認されなかった。(参照 212)

また、プラスミド性コリスチン耐性遺伝子保有大腸菌 (*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5*、*mcr-1*、*-5* 及び *mcr-1*、*-3*、*-5*) をドナーとし、レシピエント菌株として実験室系統大腸菌株を用いた接合伝達試験(ブロスメイティング法又はフィルターメイティング法)では、実験室系統大腸菌へ *mcr* 保有プラスミド (*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5* 及び *mcr-1*、*-5*) の伝達が認められた (42.7%)。(参照 212)

2008~2013 年に国内の家畜(下痢症豚並びに健康牛及び豚)及び畜舎周辺で捕獲したハエから分離された *mcr* 遺伝子保有大腸菌 52 株について、MLST 型の決定と PFGE による型別を行った結果、医療現場から分離される ST101 や ST10 を含む 26 の ST 型に分類され、このうち 11 の ST 型はそれまで報告がないものであった。PFGE 解析の結果、同一農場内で一部の *mcr* 遺伝子保有株がクローナルに広がっていたが、農場間伝播などは起こっておらず、*mcr* 遺伝子がプラスミドとして拡散していることが示唆されている。(参照 212)

海外では、フランスの肉用子牛における *mcr-3.2* 保有 ESBL 産生大腸菌の特定クローンの拡散を示唆する報告や(参照 279)、中国の豚及びアヒル由来の *mcr-1* 遺伝子保有サルモネラ 5 株中 4 株は同一の PFGE パターンを示すクローンであることから、クローンの拡散と *mcr-1* 遺伝子保有プラスミドの水平伝播がともに *mcr-1* 遺伝子の拡散に寄与するとの報告がある(参照 282)。

なお、プラスミド性の *mcr* 遺伝子に比べて検出頻度は低いが、2015 年に臨床分離されたコリスチン耐性を含む多剤耐性大腸菌、2015~2016 年に病豚から分離されたコリスチン耐性大腸菌及び 2011~2017 年に食肉から分離されたコリスチン耐性 *S. Typhimurium* (ST34) 単相変異株等において、*mcr* 遺伝子を組み込んだ可動性遺伝因子が染色体に挿入されたと推測する報告がある。(参照 100、295、296)

また、豚由来大腸菌から検出された *tet(X4)* 遺伝子保有プラスミドは可動性であるが、自己伝達性はなく、*mcr-1* 遺伝子保有プラスミドをヘルパープラスミドとして伝達することが報告されている。(参照 254)

### ③ 大腸菌及びサルモネラにおけるプラスミド上の *mcr* 遺伝子が MIC に与える影響

JVARM において 2000～2017 年に収集された健康家畜由来大腸菌では、株数が少なく年により変動はあるものの、コリスチンの MIC が 2 µg/mL を示し感性とされる株においても、*mcr-1* 又は *mcr-5* 遺伝子を保有する株があった（表 32）。また、同健康家畜由来大腸菌における、*mcr* 遺伝子保有株と非保有株の MIC 分布を表 33 に整理した。

JVARM において 2008～2015 年に収集された病畜由来サルモネラでは、株数が少なく年により変動はあるものの、コリスチンの MIC が 2 µg/mL を示し感性とされる株においても、*mcr-3* 又は *mcr-5* 遺伝子を保有する株があった（表 34）。また、同病畜由来サルモネラにおける、*mcr* 遺伝子保有株と非保有株の MIC 分布を表 35 に整理した。

表 32 コリスチンの MIC が 2 µg/mL 及び 4 µg/mL 以上を示す健康家畜由来大腸菌株における *mcr* 遺伝子の保有状況（全畜種）

分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
MIC が 2 µg/mL を示す株数	55	43	17	34	14	23	10	6	4	3
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	0	0	3	0	2	1	6	1	2	2
(%)	0	0	17.7	0	14.3	4.4	60	16.7	50	66.7
うち、 <i>mcr-3</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—
(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—
うち、 <i>mcr-5</i> 遺伝子保有株数	6	1	7	9	11	3	3	4	—	—
(%)	10.9	2.3	41.2	26.5	78.6	31.0	30	66.7	—	—
MIC が 4 µg/mL 以上を示す株数	14	26	6	5	11	6	13	15	9	10
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	1	0	1	1	7	5	12	10	4	7
(%)	7.1	0	16.7	20.0	63.6	83.3	92.3	66.7	44.4	70
うち、 <i>mcr-3</i> 遺伝子保有株数	0	2	0	0	0	0	0	2	—	—
(%)	0	7.7	0	0	0	0	0	13.3	—	—
うち、 <i>mcr-5</i> 遺伝子保有株数	10	13	2	4	5	0	1	1	—	—
(%)	71.4	50	33.3	80	45.5	0	7.7	6.7	—	—

注：2007 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。

—：調査が実施されていない

表 33 健康家畜由来大腸菌の *mcr* 遺伝子非保有及び保有株のコリスチンに対する薬剤感受性 (2000~2017 年\*)

	菌株数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>mcr-1</i> 遺伝子非保有株	10,786	0.13~32	0.5	1
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株	65	2~8	4	4
<i>mcr-3</i> 遺伝子非保有株	9,856	0.13~32	0.5	1
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株	4	4~8	8	8
<i>mcr-5</i> 遺伝子非保有株	9,682	0.13~16	0.5	1
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株	178	2~32	4	8

\* : *mcr-3* 及び *mcr-5* は 2000~2015 年のデータ

表 34 コリスチンの MIC が 2  $\mu\text{g/mL}$  及び 4  $\mu\text{g/mL}$  以上を示す病畜由来サルモネラ株における *mcr* 遺伝子の保有状況 (全畜種)

分離年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
MIC が 2 $\mu\text{g/mL}$ を示す株数	75	91	10	7	0	2	5	6
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	0	0	0	0
(%)	0	0	0	0	0	0	0	0
うち、 <i>mcr-3</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	0	0	1	0
(%)	0	0	0	0	0	0	20	0
うち、 <i>mcr-5</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	0	1	1	1
(%)	0	0	0	0	0	50	20	16.7
MIC が 4 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す株数	10	13	8	4	3	5	3	11
うち、 <i>mcr-1</i> 遺伝子保有株数	0	0	0	0	1	1	1	1
(%)	0	0	0	0	33.3	20	33.3	9.1
うち、 <i>mcr-3</i> 遺伝子保有株数	1	0	0	0	0	0	0	2
(%)	10	0	0	0	0	0	0	18.2
うち、 <i>mcr-5</i> 遺伝子保有株数	5	0	0	1	0	0	0	0
(%)	50	0	0	25	0	0	0	0

注 : 2011 年以前は *mcr-1* 遺伝子が分離されていない。

表 35 病畜由来サルモネラの *mcr* 遺伝子非保有及び保有株のコリスチンに対する薬剤感受性 (2005~2015 年)

	菌株数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>mcr-1</i> 遺伝子非保有株	1,757	0.13~256	0.5	2
<i>mcr-1</i> 遺伝子保有株	4	4	4	4
<i>mcr-3</i> 遺伝子非保有株	1,757	0.13~256	0.5	2
<i>mcr-3</i> 遺伝子保有株	4	2~8	4	8
<i>mcr-5</i> 遺伝子非保有株	1,743	0.13~256	0.5	2
<i>mcr-5</i> 遺伝子保有株	18	2~8	8	8

[Ⅱ. 6. (2)]に記載した、国内で1991～2014年に収集された浮腫病等に罹患した豚由来大腸菌について、*mcr-1* 遺伝子の保有と MIC の関連が比較検討された。分離された大腸菌のうち選択された4血清型684株のうち、MICが4 µg/mLを示していた309株(45%)について、*mcr-1* 遺伝子保有株と非保有株の MIC<sub>50</sub> (16 µg/mL) 及び MIC<sub>90</sub> (32 µg/mL) が同じであったことから、プラスミド媒介性 *mcr-1* 遺伝子に依存性の耐性の程度と、*mcr-1* 遺伝子によらない耐性の程度が同様であったと考察している。(参照 41)

プラスミド性コリスチン耐性遺伝子保有大腸菌 (*mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-5*, *mcr-1*, *-5* 及び *mcr-1*, *-3*, *-5*) をドナーとし、レシピエントとして実験室系統大腸菌株並びにヒト臨床由来大腸菌及びその染色体性コリスチン耐性株を用いた接合伝達試験では、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子に比べて、*mcr-1* 遺伝子は実験室系統大腸菌株のコリスチンの感受性を低下させた。また、*mcr-1* 遺伝子が伝達されたヒト由来染色体性コリスチン耐性大腸菌株は親株と比較してコリスチンの MIC が上昇し、染色体性耐性機構とプラスミド性耐性機構の相乗又は相加効果が認められた。(参照 212)

PmrB 変異を有するコリスチン低感受性又は耐性株への *mcr-1* 保有プラスミドの接合伝達により、コリスチン MIC の上昇 (MIC<sub>2</sub> 又は 8 µg/mL→8 又は 32 µg/mL) が報告されている。(参照297)

以上のように、コリスチンに対する耐性機構として、従来知られていた染色体上の遺伝子が関与する二成分調節系等の変化による LPS の構造変化に加え、LPS を修飾する酵素をコードするプラスミド媒介性の *mcr* 遺伝子が報告されている。国内では、2000年以降コリスチン耐性に関与するプラスミド媒介性の薬剤耐性遺伝子が、牛、豚及び鶏由来の大腸菌及びサルモネラから分離されており、下痢症の豚由来大腸菌から *K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* への *mcr-1* 遺伝子の伝達など、大腸菌及びサルモネラの同種間又は腸内細菌科細菌の異種間において伝達することが確認されている(参照 212)。また、国内の家畜等から分離された *mcr* 遺伝子保有大腸菌の PFGE 解析の結果から、*mcr* 遺伝子のプラスミドとしての拡散が示唆されている。

国内の大腸菌の *mcr-1* 遺伝子保有率については、病豚由来株(2014年:51%)と比べて少ないものの、健康豚由来株では上昇傾向にあった(2007年以前:0%→2015年:7.5%、2017年:3.6%)。*mcr-5* 遺伝子については、牛由来大腸菌での検出が多く、2008～2015年に全畜種から検出された保有株数が最も多かった(60株)が、保有率の上昇傾向はみられなかった(2009年:2.1%→2015年:0.9%)。また、*mcr-3* 遺伝子は、*mcr-1* 遺伝子及び *mcr-5* 遺伝子と比較して、保有する株が少なかった(2008～2015年で4株)。2015年に健康家畜から分離された大腸菌においてコリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した株の割合は 2.7% (15/554) であり、これらの株における *mcr-1* 遺伝子保有率は 66.7% (10/15)、*mcr-3* 遺伝子保有率は 13.3% (2/15)、*mcr-5* 遺伝子保有率は 6.7% (1/15) であった。

一方、国内では健康家畜由来大腸菌の *mcr* 遺伝子保有率は豚でやや高いもののいずれの動物種においても 10%未満であるのに対し、海外では、家畜に対するコリスチンの使用状況は国内とは異なる場合もあると考えられるが、一部の国で健康家畜由来株

の *mcr-1* 遺伝子保有率が 10%以上である動物種が報告されている(参照 70, 114, 277)。また、海外においても病畜由来大腸菌では *mcr* 遺伝子保有率は高い傾向がみられ、中国の病豚由来株の *mcr-1* 遺伝子保有率が 45.1% (参照 277)、スペインの病豚由来株の *mcr-1* 遺伝子保有率が 19.9%、*mcr-4* 遺伝子保有率が 54.8%、*mcr-5* 遺伝子保有率が 2.7%と報告されている(参照298)。

国内のサルモネラの *mcr* 遺伝子保有率については、いずれの動物種においても 10%未満であり、保有率の上昇傾向はみられなかった。2015年に病畜から分離されたサルモネラにおいてコリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示した株の割合は 8.3% (11/132) であり、これらの株における *mcr-1* 遺伝子保有率は 9.1% (1/11)、*mcr-3* 遺伝子保有率は 18.2% (2/11)、*mcr-5* 遺伝子保有率は 0% (0/11) であった。血清型に関しては、*mcr* 遺伝子保有株に占める *S. Typhimurium* 及び *S. Typhimurium* 単相変異株の割合が高かった (22/26 株) が (参照 212)、海外でも同様に *S. Typhimurium* 又は *S. Typhimurium* 単相変異株の割合が高いことが報告されている(参照 282~284)。

国内の健康家畜由来大腸菌及び病畜由来サルモネラから分離された *mcr* 遺伝子保有株におけるコリスチンの MIC は 2~32 µg/mL を示し、コリスチン感性とされる、MIC が 2 µg/mL を示す株でも *mcr* 遺伝子を保有する株があった。なお、コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以下を示す *mcr-1* 遺伝子保有大腸菌については、中国のヒト臨床由来株でも報告されており、耐性株との感受性の違いは、*mcr-1* 遺伝子発現の違いによるものではないこと、*mcr-1* 発現プラスミドの形質転換によってもコリスチンの MIC が上昇しないこと等が報告されている(参照299、300)。また、コリスチン耐性とされる MIC が 4 µg/mL 以上を示す *mcr* 遺伝子非保有株が存在したことから、*mcr* 遺伝子のみがコリスチンに対する耐性を付与するものではないと考えられる。なお、染色体性及びプラスミド性のコリスチン耐性機構には相乗又は相加効果が認められている (参照 212)。

### 3. 多剤耐性等に関する知見

JVARM において 2000~2017 年に収集された健康家畜由来大腸菌のうち、コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上の健康家畜由来大腸菌における多剤耐性割合が報告されている(表 36)。コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上の株のうち、フルオロキノロン(15/222)又は第三世代セファロスポリン(6/222)に耐性を示す株が認められたが、両剤に耐性を示す株はなかった。フルオロキノロン又は第三世代セファロスポリンに耐性を示す株は、4 剤以上に耐性を示す株だった。また、1~3 剤耐性株のうち、テトラサイクリン系に耐性を示す株が 89% (126/141)、ペニシリン系に耐性を示す株が 52% (73/141)、アミノ配糖体系に耐性を示す株が 24% (34/141) であった。

なお、カルバペネム耐性については、JVARM において 2013~2015 年に収集された健康家畜(牛、豚、肉用鶏及び採卵鶏)由来大腸菌 1,972 株のうち、セファゾリンの MIC が 32 µg/mL 以上を示した 28 株について、カルバペネム系薬剤であるメロペネム及びイミペネムに対して耐性を示す株はみられなかった。(参照 212)

また、プラスミド性コリスチン耐性遺伝子保有大腸菌から実験室系統大腸菌株への接合伝達試験では、*mcr-1* 及び *mcr-5* 遺伝子単一保有プラスミドが伝達した 29 の接合伝

達体では、コリスチン耐性のみが伝達した。*mcr-1*、*-5* 遺伝子保有及び *mcr-1*、*-3*、*-5* 遺伝子保有株をドナーとした接合伝達体では、*mcr-1* 及び *mcr-5* の両遺伝子の伝達が認められ (*mcr-3* は伝達せず)、4 接合伝達体でコリスチン耐性のみが伝達し、1 接合伝達体ではコリスチン耐性のほかに 4 剤の耐性が伝達した。*mcr-3* 保有プラスミドが伝達した 1 接合伝達株ではコリスチン耐性のほかに 5 剤の耐性が伝達した。(参照 212)

表 36 コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上の健康家畜由来大腸菌における多剤耐性割合 (2000~2017 年)

全分離株	コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上の株	0 剤	1 剤	2 剤	3 剤	4 剤	5 剤	6 剤	7 剤
10,851	222	43	45	59	37	18	11	8	2
100%	2.0%	19.4%	20.3%	26.6%	16.7%	8.6%	5.0%	3.6%	0.9%

注：供試薬剤（ブレイクポイント (µg/mL)）は、ABPC (32)、CEZ (32)、CTF (8(2000-2009)) 若しくは CTX (4(2010-2014))、GM (16)、KM (64)、OTC (16(2000-2009)) 若しくは TC (16(2000-2009))、NA (32)、ERFX (2(2000-2009)) 若しくは CPFX (4(2000-2009))、及び CP (32) の 9 剤 (( ) は代替薬剤の使用年度)。

JVARM において 2005~2015 年に収集された病畜由来サルモネラのうち、コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上で *mcr* 遺伝子を保有する 26 株における多剤耐性割合が報告されている (表 37)。コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の株のうち、フルオロキノロンに耐性を示した 1 株は、その他にもテトラサイクリン系、ペニシリン系等 6 剤に耐性を示す株であった。一方、第三世代セファロスポリンに耐性を示す株が認められなかった。1~3 剤耐性株のうち、テトラサイクリン系に耐性を示す株が 83% (15/18)、ペニシリン系に耐性を示す株が 94% (17/18)、アミノ配糖体系に耐性を示す株が 33% (6/18) であった。(参照 212)

表 37 コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の *mcr* 遺伝子保有病畜由来サルモネラにおける多剤耐性割合 (2005~2015 年)

全分離株	コリスチンの MIC が 2 µg/mL 以上の <i>mcr</i> 遺伝子保有株	0 剤	1 剤	2 剤	3 剤	4 剤	5 剤	6 剤
2,221	26	2	3	4	11	3	1	2
100%	1.2%	7.7%	11.5%	15.4%	42.3%	11.5%	3.8%	7.7%

注：供試薬剤（ブレイクポイント (µg/mL)）は、ABPC (32)、CEZ (32)、CTF (8(2005)) 若しくは CTX (8(2010), 4(2011-2015))、DSM(32(2005-2009))、GM (16)、KM (64)、OTC (16(2005-2009)) 若しくは TC (16(2010-2015))、BCM(128(2005-2008))、NA (32)、ERFX (2(2005-2009)) 若しくは CPFX (4(2010-2015))、TMP(16(2005-2009, 2012-2015))、ST(スルファメトキサゾール/トリメトプリム) (>152/8(2010-2011))及び CP (32) の 13 剤 (( ) は代替薬剤の使用年度)

国内で分離されたコリスチン耐性を示す病畜由来サルモネラ、食肉由来大腸菌及びエ



ロモナス並びに家畜、ハエ及びヒト由来大腸菌について、プラスミドの全長解析を行った結果、*mcr-1*、*3*、*5*が検出された。そのうち、*mcr-1* 保有細菌について、他の薬剤に対しても耐性を示す株は存在したが、*mcr-1* 保有プラスミドと同一のプラスミド上に他の耐性遺伝子を保有するものは認められず、共選択による多剤耐性の可能性が低いことが示唆された。一方で、*mcr-3* および *mcr-5* 保有プラスミドは同一のプラスミド上に、*bla<sub>TEM-1B</sub>*をはじめとする他の耐性遺伝子が存在しており、*mcr-3* 及び *mcr-5* 保有プラスミドの保有により多剤耐性を示す可能性が示唆された。(参照 212)

欧州（英国、フランス及びドイツ）において、下痢症等に罹患した牛又は豚由来大腸菌でコリスチン及びこれ以外の抗菌性物質（セファロsporin、テトラサイクリン、スルホンアミド等）に耐性を示す多剤耐性株が数株報告されている(参照 93、94、118)。このうち、英国の報告では、複数の系統の抗菌性物質の投与歴が報告されていることから、コリスチン以外の抗菌性物質の使用によりコリスチン耐性が選択される、又はコリスチンの使用によりコリスチン以外の抗菌性物質に対する耐性が選択される可能性が示唆される。一方で、これらの多剤耐性株の薬剤耐性遺伝子の分析では、コリスチンの耐性因子として染色体性及び *mcr-1* 遺伝子の双方が報告されている。

また、世界各国で家畜から、同一又は別のプラスミド上に *mcr* 遺伝子と、ESBL 産生遺伝子、カルバペネム耐性遺伝子等の他の薬剤耐性遺伝子を保有する多剤耐性大腸菌の検出が報告されている(参照 102、252、294、301～303)。フランスにおける、2005～2014年の肉用子牛下痢症由来 ESBL 産生大腸菌 517 株の調査では、20.5% (106/517) が *mcr-1* 遺伝子を保有しており、このうち 7 株で *mcr-1* 遺伝子、*bla<sub>CTX-M-1</sub>* 遺伝子及びテトラサイクリン・スルホンアミド耐性遺伝子が接合伝達性 *IncHI2* プラスミドにコードされていた(参照 102)。また、ESBL 産生大腸菌の *mcr-1* 遺伝子陽性率は 2006 年から 2014 年にかけて上昇 (4.8%→21.3%) していたが、コリスチンの使用量は 2005 年から 2013 年にかけて 52.4%減少していたことから、同期間で使用量の変動がみられないセファロsporinの使用が *mcr-1* 遺伝子の拡散に影響していると考察されている(参照 301)。

中国における、2015年に病鶏下痢便から分離された大腸菌 78 株の調査では、78 株全てがセファロsporin耐性、73.1% (57/78) がコリスチン耐性、47.4% (37/78) がメロペネム耐性であった。コリスチン及びメロペネムに耐性を示した 28 株中 21 株が *mcr-1* 遺伝子及び *bla<sub>NDM</sub>* 遺伝子を保有しており、多くの株では両遺伝子は別のプラスミド上にコードされていたが、1 株で同一プラスミド (*IncHI2*) 上に *mcr-1*、*bla<sub>NDM-4</sub>*、*bla<sub>CTX-M-14</sub>* 及び *fosA3* がコードされていたことが報告されている。(参照 252)

また、最近の中国における調査によると、チゲサイクリン耐性遺伝子 *tet(X4)* と *mcr-1* 遺伝子を同時に保有する多剤耐性大腸菌が豚、農場環境、と畜場環境から分離されているが、これらの耐性株では、*mcr-1* 遺伝子は *tet(X4)* 遺伝子保有プラスミドとは異なるプラスミド上又は染色体上に検出されている。(参照 254～256)

サルモネラについても、家畜から、同一又は別のプラスミド上に *mcr* 遺伝子と、ESBL 産生遺伝子、フルオロキノロン耐性遺伝子、マクロライド耐性遺伝子等の他の薬剤耐性遺伝子を保有する多剤耐性サルモネラの検出が報告されている。(参照 232、234、237、238、274、276、282、283、286、296、304)

## 4. 使用量

牛及び豚の細菌性下痢症の治療等を目的に使用される、硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品の2018年の使用量（推定原体販売量）は、12,335 kg（力価）で、豚用が95.9%、鶏用が4.1%であった（表2）。各年で変動はあるものの、2005年の3,459 kg（力価）から増加しており、2017年には最高量の19,980 kg（力価）となったが、2018年に第二次選択薬に位置付けられ、使用量は12,335（力価）に減少した。一部期間については、養豚生産現場における浮腫病<sup>16</sup>の増加が報告されており、コリスチン使用量の増加と関連がある可能性も指摘されている。（参照119、120）

なお、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的に使用される抗菌性飼料添加物硫酸コリスチンの使用量（特定添加物検定合格数量及び特定飼料等製造業者による特定添加物の製造数量）は、2015年において最高量の27,782 kg（力価）で、畜種別の推定割合は豚用が70%、鶏用が20%、牛用が10%と報告された（表3）。飼料添加物としての使用量は2005年の31,644 kg（力価）から減少しており、指定が2018年7月に取り消される前年の2017年では6,192 kg（力価）となっている。また、飼料添加物と動物用医薬品の合計値では、2017年から2018年にかけて約53%減少している（26,172 kg（力価）→12,335 kg（力価））。

また、海外と比較するために、農林水産省において、国内の動物用医薬品及び飼料添加物の使用量並びに欧州で使用されている畜種別に設定された生体重又はと畜時体重等を用いて算出したPCU（表4）から推計した、硫酸コリスチンの使用量を表5に整理した。2018年の使用量は4.1 mg/PCUであった。欧州におけるコリスチン使用量は加盟国によって大きく異なっており、2017年の使用量と比較すると、1 mg/PCU未滿の国（デンマーク、オランダ、英国等）やフランス（2.2 mg/PCU）等では日本よりも少ない一方で、スペイン（4.4 mg/PCU）、イタリア（5.2 mg/PCU）、ドイツ（8.5 mg/PCU）、ポルトガル（10.9 mg/PCU）、ハンガリー（14.9 mg/PCU）等では日本と同程度かそれ以上の使用がみられた（参照305）。

## IV. ばく露評価に関する知見

ばく露評価では、評価指針の第2章第2の2に基づき、ヒトがハザードにばく露されうる経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産食品を介してハザードのばく露を受ける可能性及びその程度を評価する。ばく露評価の範囲は、牛及び豚又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷された時点から、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取する時点までとする。

### 1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量

牛、豚及び鶏由来畜産食品の需給の推移は表38のとおりである（参照121）。1人当たり消費量は、ほぼ横ばいで推移している。

<sup>16</sup> 4～12週齢の幼豚で散発する疾病。O139やO141などに属するSTECが小腸内に定着し、産生された志賀毒素が吸収されて発病する。（参照191）

表 38 牛、豚及び鶏由来食品の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）

品目	年	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
牛肉	消費量 (kg)	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0	5.9	5.8	6.0	6.3	6.5
	自給率 (%)	43	42	40	42	41	42	40	38	36	36
牛乳 乳製 品	消費量 (kg)	84.5	86.4	88.6	89.4	88.9	89.5	91.1	91.3	93.4	95.7
	自給率 (%)	71	67	65	65	64	63	62	62	60	59
豚肉	消費量 (kg)	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.8	12.2	12.4	12.8	12.9
	自給率 (%)	55	53	52	53	54	51	51	50	49	48
鶏肉	消費量 (kg)	11.0	11.3	11.4	12.0	12.0	12.2	12.6	13.0	13.4	13.8
	自給率 (%)	70	68	66	66	66	67	66	65	64	64
鶏卵	消費量 (kg)	16.5	16.5	16.7	16.6	16.8	16.7	16.9	16.9	17.4	17.5
	自給率 (%)	96	96	95	95	95	95	96	97	96	96

## 2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定したコリスチン耐性大腸菌及びサルモネラについて、一般的な生物学的特性及び当該感性菌と生物学的特性が異なること等を示す知見を中心に整理した。

### (1) 抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力と分布の状況

#### ① 大腸菌

本菌は通常の実環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」(VBNC : Viable but Non-Culturable) な状態で長く存在できる。(参照 129)

大腸菌の熱に対する抵抗性については、リン酸緩衝液中における D 値<sup>17</sup>は 62.8℃で 24 秒、牛ひき肉中 (脂肪 20%) における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であった。(参照 122)(参照 123) なお、多剤耐性を示す O157:H7 の牛ひき肉中における D 値は、55℃で 1.71 分であったとの報告がある。(参照 124)

酸に対する抵抗性については、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であるが、pH2 の条件で 24 時間保存すると本菌は陰性となる。(参照 125)

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存 (-20℃で 9 か月間) した試験において、食肉中の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳中の菌数

<sup>17</sup> 最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる (つまり 90%を死滅させる) のに要する加熱時間 (D-value : Decimal reduction time)。

は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉（ミノ、大腸及びレバー）を冷凍保存（-30℃）した試験では、食肉の種類に関係なく、3か月後には1/10～1/100の菌数となった。（参照126、127）

乾燥に対する抵抗性については、水分活性0.34～0.68、塩分濃度0.5～3.0%の条件下で、5℃に保存した牛肉粉中の本菌は8週間後まで生存が確認されている。（参照128）

増殖性については、発育温度領域は8～46℃、発育塩分濃度領域は0～6.5%、発育pH領域は4.4～9.0、発育水分活性域は0.95以上とされており、特に、培養温度25～43.5℃、塩分濃度0.5～6.0%、pH5.5～7.0で活発に増殖すると報告されている。（参照129、130）

コリスチン耐性を獲得することによる適応負担（fitness cost）<sup>18</sup>について、染色体性及びプラスミド性のコリスチン耐性（*mcr-1*、*mcr-3*及び*mcr-5*）を導入したヒト臨床由来大腸菌を用いて*in vitro*における増殖性が調査された結果、単独培養時には染色体性の変異株及びプラスミド媒介性*mcr-5*遺伝子保有株では増殖性の変化は認められなかった。プラスミド媒介性*mcr-1*又は*mcr-3*遺伝子保有大腸菌では増殖性の低下がみられた。この増殖性の低下は*mcr-1*又は*mcr-3*遺伝子自体の獲得によるものではなく、*mcr-1*又は*mcr-3*遺伝子保有プラスミドの獲得による影響であると考えられた。また、感性大腸菌との競合培養時には、染色体性の*pmrA*変異株では感性大腸菌に対して劣勢になったが、染色体性の*pmrB*変異株及びプラスミド性の変異株は、いずれも感性大腸菌と同程度の増殖性を示した。（参照212）

また、*mcr-1*～*mcr-5*遺伝子が大腸菌で高発現させ、液体培地中で単独培養した際の増殖性及び生菌割合の低下や、*mcr-1*遺伝子が大腸菌で高発現させ、非発現株との競合試験を行った際の相対適応度の有意な低下が報告されている（参照306～309）。一方、鶏糞便由来大腸菌又はヒト臨床由来*K. pneumoniae*からの*mcr-1*遺伝子保有プラスミドによる接合伝達株（大腸菌又は*K. pneumoniae*）とレシピエント株で、単独培養又は競合試験での増殖性に差がみられないとする報告もある（参照310、311）。

なお、病院汚水由来大腸菌の*mcr-1*遺伝子保有プラスミドによる接合伝達大腸菌において、栄養富裕培養条件下で880世代、栄養制限培養条件下で220世代継代後もプラスミドは安定して保持され、同接合伝達株とレシピエント株の競合試験において、初代培養菌と比較して14日継代培養菌では適応負荷の減少が認められた。（参照312）

## ② サルモネラ

サルモネラは、感染動物の体内のみならずその排泄物を介して広く自然環境に分布している（参照313）。

サルモネラの加熱抵抗性は、菌株や含まれる食品などの条件によって必ずしも同一ではないが、ほとんどのサルモネラは60℃で15分の加熱で殺菌される。（参照313）

酸に対する抵抗性では、本菌はpH4.5～9.0の範囲で発育が可能であるとされてい

<sup>18</sup> 適応負担（fitness cost）：生物が、新しい環境に適応するため、特定の形質（薬剤耐性など）やそれを付与する新しい機構（遺伝子やタンパク等）を獲得した結果、それが負荷（負担）となり、その生物集団中の生残性に影響が出る現象の程度。

る。(参照314) 発育可能最低 pH は 4.05~4.25 である。有機酸の種類によっても発育可能 pH が影響を受ける。塩酸では pH4.01 でも発育できるが、酢酸やプロピオン酸ではサルモネラの発育が強く抑制され、pH5.40~5.50 でなければサルモネラは発育しない。(参照315)

凍結における生残性に関しては、鶏のと体を-37°Cで急速冷凍した後に-21°Cで保存した場合でも、本菌が 13 か月間生存していたという報告がある。(参照 314)

乾燥に対する抵抗性では、本菌は、肉粉、骨粉、乾燥卵白等の水分が 10~12%以下の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。(参照 314)

増殖性については、食肉中(牛肉及び鶏肉)では、好気(又は微好気)条件下の 20°C 及び 32°Cで顕著な菌数の増加がみられたが、4°Cでは増加が認められなかった(参照 316)。サルモネラの発育可能最低温度は 5.2~6.8°Cであるが、食品中では通常 10°C以上であり、発育は食品の pH、食塩濃度、包装条件等により異なる(参照 315)。本菌の発育が可能な条件は 8~45°C、水分活性 0.94 以上、pH4.5~9.0 とされており、増殖に至適な温度は 35~37°C、pH 領域は 6.5~7.5 である(参照 314)。

## (2) 牛、豚及び鶏由来の大腸菌及びサルモネラがヒトに定着する可能性等(ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性)

鶏肉由来薬剤耐性大腸菌が、ボランティア 5 人のうち 1 人の腸内細菌叢に 10 日間定着したという報告がある(参照 131)。また、株の由来は不明であるが、滅菌した食事を摂取したボランティア 6 名全員で、通常の食事をした場合と比較して糞中の薬剤耐性大腸菌が減少することが報告されている(参照 132)。

一方、鶏糞便由来大腸菌と鶏肉由来大腸菌の血清型は類似しているが、健康ヒト糞便由来大腸菌と鶏糞便由来大腸菌の血清型は異なっていたという英国の報告もある(参照 133)。更に、一般的に遺伝子の変異によって耐性を獲得した株は、選択圧のない状態では感受性株より生存性が低下するため、耐性株は感受性株より腸内に定着しにくい可能性が示唆されている。(参照 134、135)

食品を介してヒトに伝達された大腸菌が、ヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境を汚染したという直接的な知見は現在までのところ得られていない。しかし、由来は不明であるが、ブラジルにおいて経腸栄養剤を扱うヒトから分離された大腸菌と、経腸栄養剤から分離された大腸菌の生物型が一致したという報告がある。(参照 136) 大腸菌によって医療環境が汚染された場合、それらの菌は患者の腸管内に定着し、感染症の原因になる可能性がある。入院患者の腸管内に定着した大腸菌は、腸管外への排泄を余儀なくされることから、水平感染の大きなリスクファクターとなり、医療環境への菌の定着に結びつくことが多い。(参照 137)

生体内でのコリスチン耐性株の増殖性及び定着性について、マウス全身感染モデルを用いた調査が行われている。染色体性コリスチン耐性変異株及びプラスミド性コリスチン耐性遺伝子導入株を用いて、マウスの腹腔内に単独接種又はヒト臨床由来コリスチン感受性大腸菌との競合試験を実施した結果、染色体性コリスチン耐性変異株及び *mcr-5* 遺伝子導入株では増殖性に影響はみられず、競合試験では感受性菌と同程度の定着性であった。一方、*mcr-1* 遺伝子及び *mcr-3* 遺伝子導入株では、単独培養時の生菌

数が低下し、競合試験時には感性菌に対して劣勢となったことから、*mcr-1* 遺伝子及び *mcr-3* 遺伝子保有プラスミドの獲得が生体内での菌の増殖に大きな影響を与え、細菌の定着性を低下させることが示唆された。(参照 212)

海外では、ベトナムにおいて、豚由来コリスチン耐性大腸菌及び及び鶏由来 *mcr-1* 保有大腸菌の家畜飼養者への伝播を示唆する調査成績が報告されている(参照317、318)。また、家畜とヒトの間で *mcr-1* 保有大腸菌自体が伝播する可能性及び *mcr-1* 保有プラスミドの伝達が起こる可能性の両方を示唆する報告がある(参照、319~322)。

### (3) ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

[Ⅲ. 2. (3) ②]に記載したとおり、*mcr-1* 遺伝子については、*in vitro* において大腸菌間、サルモネラ間、サルモネラと大腸菌の間又は赤痢菌と大腸菌の間の接合伝達試験が実施され、それぞれの組合せで水平伝達した事例及び水平伝達しなかった事例が報告されている。

国内の下痢症の豚から分離された *mcr-1* 遺伝子保有大腸菌をドナーとした試験では、*K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* への伝達が認められ、コリスチンに対する MIC の上昇が確認された。一方で、ヒト臨床由来 MDRP 及び MDRA をレシピエントとした試験では、伝達を確認されなかった。*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5*、*mcr-1, -5* 及び *mcr-1, -3, -5* 遺伝子保有大腸菌をドナーとした試験では、実験室系統大腸菌への *mcr* 保有プラスミド (*mcr-1*、*mcr-3*、*mcr-5* 及び *mcr-1, -5*) の伝達が認められた (42.7%)。(参照 212)。

国内の家畜及び畜舎周辺で捕獲したハエから分離された *mcr* 遺伝子保有大腸菌 52 株の MLST 型を解析した結果、医療現場から分離される ST101 や ST10 を含む 26 の ST 型に分類された。また、国内で分離されたコリスチン耐性を示す病畜由来サルモネラ、食肉由来大腸菌及びエロモナス並びに家畜、ハエ及びヒト由来大腸菌について、プラスミドの全長解析を行った結果、食肉由来大腸菌 2 株を除き全ての *mcr-1* 保有プラスミドが約 60 kbp のレプリコン型 IncI2 であり、世界的に拡散している *mcr-1* 保有プラスミドと同様の性質を持つものが日本国内でも広がっていることが示された。一方、*mcr-3* 及び *mcr-5* 保有プラスミドは複数の Inc 型及びプラスミド長を示した。(参照 212)

## 3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

牛及び豚由来食品が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 39、と殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 40 のとおりである。

農場では、家畜伝染病予防法(昭和 26 年法律第 166 号)に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」(2002 年)や「畜産農場における飼養衛生管理向上の取組認証基準(農場 HACCP 認証基準)」(2009 年)により、汚染防止対策が講じられている。(参照 138)

と畜場ではと畜場法施行規則(昭和 28 年厚生省令第 44 号)において、HACCP の考え方が導入されたと畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、食肉処理

段階における微生物汚染防止が図られている。

また、2014年4月に改正されたと畜場法施行規則において、と畜業者等の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たにHACCPを用いて衛生管理を行う基準が規定された(参照139)。さらに、2018年6月に食品衛生法等の一部を改正する法律が公布、2020年6月に施行され、原則としてと畜業者を含む食品等事業者全てに対して、HACCPに沿った衛生管理を実施することが規定された。

生食用牛肉については、2011年10月に、食品衛生法に基づく食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)が改正され、生食用食肉(生食用として販売される牛の食肉(内臓を除く。))の規格基準が策定された。肉塊の表面から深さ1cm以上の部分までを60℃で2分間以上加熱する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。更に、同規格基準の改正により、2012年7月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された(参照140、141)。豚の食肉については、2015年6月に同規格基準の改正により、飲食店等において生食用としての提供が禁止された(参照142)。

表 39 牛及び豚由来食品が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）

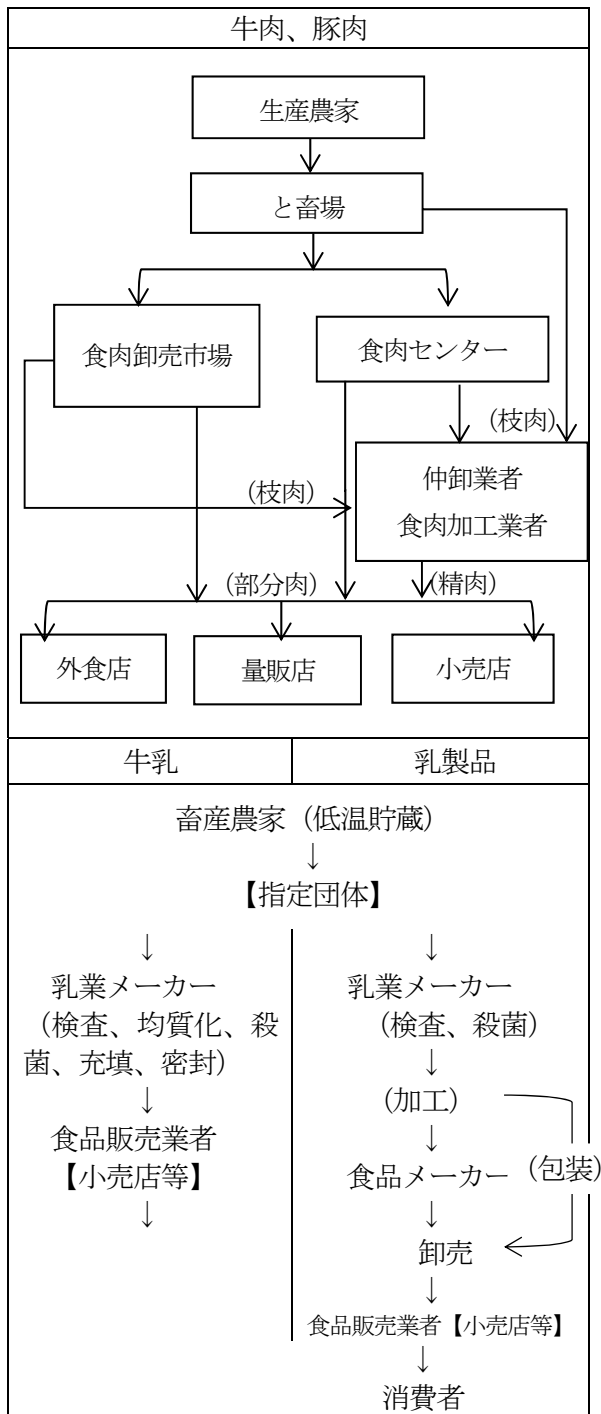
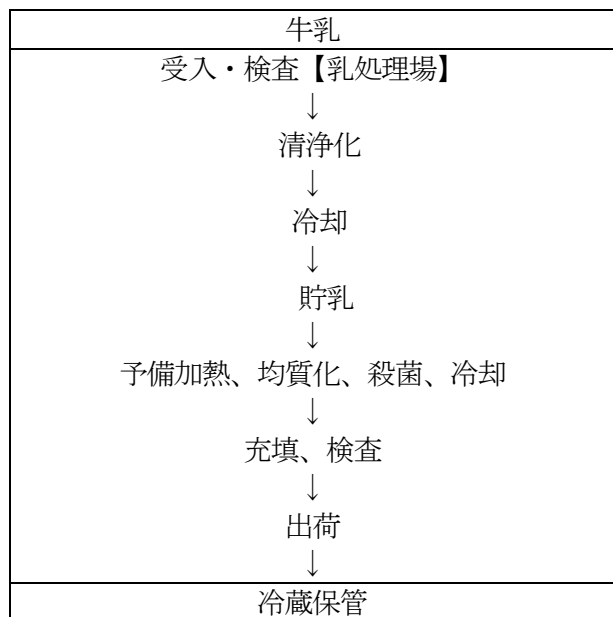




表 40 牛及び豚における主な処理過程（一例）

処理過程	牛	豚
と殺・加工	受付・係留【と畜場】 ↓ 生体検査 ↓ と殺（スタンニング、放血） ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ 枝肉洗浄等 ↓	受付・搬入【と畜場】 ↓ 生体検査 ↓ と殺（電殺、放血、前処理） ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ トリミング、枝肉洗浄 ↓
保管	冷蔵保管	冷蔵保管



#### 4. 牛及び豚由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性及び汚染状況

##### (1) 牛及び豚由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性

大腸菌及びサルモネラによる食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階での腸管内容物等によるばく露が考えられる。食肉を汚染した大腸菌及びサルモネラは、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能性が生じる。しかし、いずれの菌も一般的に熱に弱く、加熱により速やかに死滅するため、調理の際に十分加熱することによりハザードは排除されるものと考えられる。

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和26年厚生省令第52号）に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で30分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌（国内では120～135℃で1～3秒での加熱処理が主流））により排除されるものと考えられる。

更に、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をされたものを製造・加工に用いており、ハザードは排除されるものと考えられる。

##### (2) ハザードとなりうる細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況

厚生労働省が実施している市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査において調査された、牛、豚及び鶏ひき肉における大腸菌及びサルモネラの検出状況は表41のとおりである。（参照143）

2014及び2015年の牛ひき肉の陽性率が0%と報告されているが、これは検体数がそれぞれ4及び2と少ないためと考えられる。

表 41 国内各地の食肉販売店の牛、豚及び鶏ひき肉における大腸菌及びサルモネラの検出状況

調査年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
大腸菌													
牛 検体数	127	146	137	114	115	102	99	10	4	2	-	-	-
ひき肉 陽性検体数	74	94	88	70	70	67	58	7	0	0	-	-	-
ひき肉 陽性率 (%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0	0	0	-	-	-
豚 検体数	167	190	177	165	174	144	136	15	4	7	-	-	-
ひき肉 陽性検体数	123	120	139	116	124	99	94	10	1	5	-	-	-
ひき肉 陽性率 (%)	73.7	63.2	78.5	70.3	71.3	68.8	69.1	66.7	25.0	71.4	-	-	-
鶏 検体数	96	129	196	216	198	159	217	19	3	-	-	-	-
ひき肉 陽性検体数	78	48	166	191	170	127	177	9	2	-	-	-	-
ひき肉 陽性率 (%)	81.3	37.2	84.7	88.4	85.9	79.9	81.6	47.4	66.7	-	-	-	-
サルモネラ													
牛 検体数	127	146	137	114	115	102	99	55	41	32	11	10	8
ひき肉 陽性検体数	2	2	3	1	0	3	1	1	1	0	0	1	1
ひき肉 陽性率 (%)	1.6	1.4	2.2	0.9	0	3	1.0	1.8	2.4	0	0	10.0	12.5
豚 検体数	167	190	177	165	174	144	136	119	102	94	-	54	47
ひき肉 陽性検体数	4	9	7	5	3	2	4	5	5	4	-	3	1
ひき肉 陽性率 (%)	2.4	4.7	4.0	3.0	1.7	1.4	2.9	4.2	4.9	4.3	-	5.6	2.1
鶏 検体数	96	129	196	216	198	159	217	31	33	35	-	28	43
ひき肉 陽性検体数	35	38	84	105	106	88	104	15	18	22	-	14	21
ひき肉 陽性率 (%)	36.5	29.5	42.9	48.6	53.5	55.3	47.9	48.4	54.5	62.9	-	50.0	48.8

- : 調査されていないことを示す。

2006～2008、2014 及び 2015 年に実施された、食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、国産の加熱調理等がされていないパック詰めされた牛、豚及び鶏肉から大腸菌及びサルモネラを分離し薬剤感受性試験を行った結果は表 42 のとおりである(参照 23、144～148)。牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌及びサルモネラにおけるコリスチン耐性菌の割合は少なく、MIC が 16 µg/mL 以上を示す株は、2006 年の牛肉由来大腸菌 2 株及び 2008 年の豚肉由来大腸菌 1 株のみであった。

表 42 国内で小売されている国産の牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌のコリスチンに対する薬剤感受性

年	検体	試験菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	耐性菌株数	耐性率 (%)
大腸菌							
2006	牛肉	6	0.25~>512	0.5	>512	2	33.3
	豚肉	13	0.5	0.5	0.5	0	0
	鶏肉	100	<0.125~512	0.5	0.5	2	2
2007	牛肉	59	0.5~1	0.5	0.5	0	0
	豚肉	19	0.5	0.5	0.5	0	0
2008	牛肉	36	0.5~1	0.5	0.5	0	0
	豚肉	71	0.25~16	0.5	0.5	1	1.4
2014	牛ひき肉	52	≤0.12~2	0.5	1	0	0
	豚ひき肉	73	≤0.12~1	0.5	1	0	0
2015	市販鶏肉	106	≤0.12~4	0.5	1	0	0
	食鳥処理場鶏肉	60	0.25~2	0.5	1	0	0
サルモネラ							
2006	鶏肉	100	0.5~>512	1	1	1	1.0
2014	牛ひき肉	50	≤0.12~<2	0.5	1	0	0
	豚ひき肉	65	≤0.12~<1	0.5	1	0	0
2015*	鶏肉	18	≤0.12~1	0.5	0.5	0	0
		49	0.25~2	0.5	1	0	0

注：ブレイクポイントは 16 µg/mL

※：2015 年は、上段が *S. Infantis*、下段が *S. Schwarzengrund*

2017~2018 年に国産の市販食肉 310 検体（牛肉 104 検体、豚肉 103 検体及び鶏肉 103 検体）から大腸菌、サルモネラ等の腸内細菌科細菌を分離し、コリスチンに対する薬剤感受性試験及びコリスチン耐性株を対象とした *mcr-1*~*mcr-5* の検索を実施した。調査対象の 310 検体から、コリスチン (0.1µg/mL) 添加 DHL 培地で発育した 39 株の大腸菌に対するコリスチンの MIC の範囲は<0.5~>8 µg/mL、MIC<sub>50</sub> は 4 µg/mL、MIC<sub>90</sub> は>8 µg/mL であり、16 検体（牛肉 1/104 検体、豚肉 2/103 検体、鶏肉 13/103 検体）から分離された 23 株がコリスチン耐性（MIC が 4 µg/mL 以上）大腸菌であった。このうち、鶏肉 9 検体由来のコリスチン耐性大腸菌（MIC は 4~>8 µg/mL）14 株が *mcr-1* を保有していた。一方、サルモネラは当該調査では分離されなかった。（参照 212）

2015 年に東京都内で流通した国産又は輸入食肉から分離された大腸菌において、コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示す株があったこと（牛肉 1/46 株、豚肉 1/55 株、鶏肉 11/159 株）、このうち国産及び輸入鶏肉由来の 9 株並びに輸入豚肉由来の 1 株から *mcr-1* 遺伝子が検出されたことが報告されている（参照 323）。また、2015~2016

年に東京都内で流通した豚肉及び鶏肉（いずれも国産又は輸入）から分離された大腸菌において、コリスチンの MIC が 4 µg/mL 以上を示す株があったこと（豚肉 2/117 株、鶏肉 22/310 株）が報告されており、*mcr-1* 遺伝子保有株も一部の検体から分離されている（国産豚肉 1/55 検体、輸入豚肉 1/71 検体、国産鶏肉 11/88 検体、輸入鶏肉 5/27 検体）（参照324）。さらに、2015～2016年に長野県内で流通した鶏肉から分離された ESBL 産生大腸菌 70 株中 1 株でも *mcr-1* 遺伝子を保有するコリスチン耐性株（MIC は 8 µg/mL）が報告されている（参照325）。このほか、2016年に広島県内で流通した国産鶏肉から、*bla<sub>VIM-1</sub>*、*bla<sub>NDM-1</sub>* 及び *mcr-9* を保有するコリスチン感性カルバペネム耐性 *K. pneumoniae* の分離報告があるが、当該菌は米国等のヒト臨床由来株でみられる ST30 であったことから、食肉取扱い者に由来すると考察されている（参照 326）。

海外における情報として、デンマークにおいて分離された食肉由来大腸菌のコリスチンに対する薬剤感受性を表 43 に整理した（参照 60、61）。また、表 29 及び表 31 に、欧州等の世界各地で食品由来の大腸菌及びサルモネラから検出された *mcr* 遺伝子の報告を記載した。大腸菌については、中国では、豚及び鶏肉由来株における *mcr-1* 遺伝子の検出率は 14.9%（78/253）であり、欧州（オランダ及びデンマーク）では、鶏肉由来 ESBL 産生株における *mcr-1* 遺伝子の検出率は 2%未満だったと報告されている（参照 70、101、116）。サルモネラについては、中国では、*mcr-1* 遺伝子の検出率は、豚肉由来株で 13.2%（5/38）、鶏肉由来株で 13.9%（5/36）であり、欧州（イタリア及びポルトガル）では、牛肉、豚肉及び鶏肉由来株における *mcr-1* 遺伝子の検出率は 3%未満だったと報告されている（参照 238、284、288）。

表 43 デンマークの食肉から分離された大腸菌及びサルモネラに対するコリスチンの  
MIC

菌種	分離年	由来	菌株数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
大腸菌	2013	国産牛肉	24	1~2	1	1
		輸入牛肉	35	1	1	1
		国産豚肉	93	1	1	1
		輸入豚肉	50	1~4	1	1
		国産鶏肉	116	1	1	1
		輸入鶏肉	136	1~4	1	1
	2014	国産牛肉	46	1~2	1	1
		輸入牛肉	32	1~2	1	2
		国産豚肉	73	1~2	1	1
		輸入豚肉	44	1	1	1
		国産鶏肉	135	1~2	1	1
		輸入鶏肉	160	1~4	1	1
	2015	国産牛肉	55	1~2	1	1
		輸入牛肉	36	1	1	1
		国産豚肉	57	1	1	1
		輸入豚肉	15	1	1	1
		国産鶏肉	214	1	1	1
		輸入鶏肉	148	1~4	1	1
ESBL/AmpC 産生大腸菌	2016	国産鶏肉	52	1~2	1	1
		輸入鶏肉	37	1	1	1
	2017	国産牛肉	7	1	1	1
		輸入牛肉	3	1	1	1
		国産豚肉	3	1	1	1
		輸入豚肉	4	1	1	1
	2018	国産鶏肉	36	1	1	1
輸入鶏肉		82	1~4	1	1	
<i>Salmonella</i> spp.	2013	国産豚肉	148	1~2	1	1
	2014	国産豚肉	60	1~4	1	2
	2015	国産豚肉	36	1~8	1	2

S. Typhimurium.	2013	国産豚肉	68	1~2	1	1
		輸入豚肉	21	1	1	1
	2014	国産豚肉	26	1~2	1	2
	2015	国産豚肉	36	1~2	1	2
	2016	国産豚肉	51	1~2	1	1
	2017	国産豚肉	43	1~2	1	1
	2018	国産豚肉	40	1~2	1	1
S. Derby	2016	国産豚肉	34	1~2	1	2
	2017	国産豚肉	22	1~2	1	2
	2018	国産豚肉	41	1	1	1

## V. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第2章第2の3に基づき、本評価書で検討しているハザードにばく露されることにより起こりうるヒトの健康上の影響及びコリスチンのヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価する。

### 1. ハザードとなりうる細菌のばく露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

#### (1) 大腸菌感染症

##### ① 発生原因及び発生状況

食品を介してヒトに伝播した大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となったという直接的な知見は、現在までのところ得られていない。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検査材料別分離菌数割合では、大腸菌は、血液検体から分離されることが多い菌として報告されている (表 44)。(参照 150)

表 44 JANIS 検査部門における血液検体分離菌の割合

年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
血液検体 分離菌	98,788	137,814	140,134	154,890	173,355	195,963	224,411
血液検体 上位 3 菌 種	<i>S. aureus</i> 15.5%	<i>S. aureus</i> 12.9%	<i>S. aureus</i> 13.3%	<i>S. aureus</i> 15.3%	<i>S. aureus</i> 14.7%	<i>E. coli</i> 14.4%	<i>E. coli</i> 15.0%
	<i>S. epidermidis</i> 10.9%	<i>S. epidermidis</i> 9.7%	<i>E. coli</i> 10.3%	<i>E. coli</i> 12.3%	<i>E. coli</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 14.1%	<i>S. aureus</i> 13.7%
	<i>E. coli</i> 10.5%	<i>E. coli</i> 9.0%	<i>S. epidermidis</i> 10.0%	<i>S. epidermidis</i> 12.1%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%
年	2015	2016	2017	2018	2019		
血液検体 分離菌	336,575	365,231	385,048	406,112	419,773		
血液検体 上位 3 菌 種	<i>E. coli</i> 15.8%	<i>E. coli</i> 16.5%	<i>E. coli</i> 17.0%	<i>E. coli</i> 17.6%	<i>E. coli</i> 17.8%		
	<i>S. aureus</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 13.4%	<i>S. aureus</i> 13.5%	<i>S. aureus</i> 14.3%		
	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.0%	<i>S. epidermidis</i> 10.8%	<i>S. epidermidis</i> 10.7%	<i>S. epidermidis</i> 10.5%		

大腸菌による感染症は、尿路感染症、創傷・手術創感染、肺炎、敗血症等多岐にわたる。尿路感染症は主として細菌の上行性感染による。原因菌の大半は腸管由来の細菌であり、全体として外尿道口の汚染を受けやすい女性の頻度が高い。尿路感染症の起因菌のうち、最も頻度が高いのが大腸菌である(参照 151、152)。なお、ヒトの尿路感染症や新生児髄膜炎の原因となる腸管外病原性大腸菌 (ExPEC) は、トリ病原性大腸菌 (APEC) と類似した血清型や ST 型 (遺伝型) に属することが多いことが知られている(参照 153~155)。

欧州の報告では、高齢者の人工呼吸関連肺炎では、大腸菌や *K. pneumoniae* が多く分離されたと報告されている。(参照 156)

## ② 重篤度

大腸菌による日和見感染症や院内感染症の重篤度についての報告は少ない。

多剤耐性菌による血流感染症患者は、重度の免疫不全状態にあることが多い。抗菌薬の効果が不十分であると直ちに重篤な転帰に至るため、コリスチンが最も必要とされる疾患の一つとされている。感染症法に基づく感染症発生動向調査で 2017 年に届出のあった CRE 感染症 1,660 例のうち、届出時点での死亡例が 61 例 (4%) であったことが報告されている。分離された菌種については、*K. aerogenes* (34%)、エンテ



ロバクター (29%)、*K. pneumoniae* (10%) 及び大腸菌 (8%) が上位菌種であったと報告されている。(参照327)

染色体性及びプラスミド性のコリスチン耐性を獲得することによる病原性への影響について、*in vivo* (マウス全身感染モデルを用いた腹腔内接種) における調査結果が報告されている。染色体性の *pmrA* 変異大腸菌並びに *mcr-1* 及び *mcr-3* 遺伝子保有プラスミド獲得大腸菌を接種したマウスでは、コリスチン感性大腸菌を接種したマウスと比較して優位に生存率が上昇したことから、これらの染色体性及びプラスミド性の耐性獲得が病原性を減弱させることが示唆された。なお、プラスミド性コリスチン耐性大腸菌における病原性の低下は *mcr-1* 又は *mcr-3* 遺伝子自体の獲得によるものではなく、*mcr-1* 及び *mcr-3* 遺伝子保有プラスミドの獲得により大腸菌の増殖性が低下した結果であると考えられた。また、*in vitro* における染色体性及びプラスミド性コリスチン耐性大腸菌の血清感受性を調べたところ、一部のコリスチン耐性機構 (PmrB の G206D 置換、*mcr-1* 又は *mcr-3* 遺伝子保有プラスミドの獲得) は血清感受性を増強<sup>19</sup>することが明らかとなり、宿主に感染した際に侵襲性の低下をもたらすことが示唆された。(参照 212)

## (2) サルモネラ感染症

### ① 発生原因及び発生状況

本症の発生は、かつて、牛や豚等の家畜の腸内に生息する *S. Typhimurium* の食品汚染によるものとされていたが、1980年代後半からは、*S. Enteritidis* による鶏卵及び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。

本症の発生には、一般に 10 万～数 100 万個が必要と考えられてきたが、サルモネラ食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数はチョコレートの原因とした事例の 4.3 MPN<sup>20</sup>/100g であるなど、*S. Enteritidis* を含む数種における感染菌数は極めて少ないことが分かってきており、感染菌数について腸管出血性大腸菌との大きな違いはないとされている。(参照 313)

原因食品が特定された事例 (1987～1999 年) では、鶏卵の使用頻度が全体の 75.2% と高く、卵納豆、自家製マヨネーズ、ミルクセーキ等の鶏卵を使用した「非加熱調理食品」であった。(参照328、329)

食品安全委員会は 2011 年 8 月に「生食用食肉 (牛肉) における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌」において、サルモネラ属菌食中毒の原因と特徴についての知見を整理している。その概要は次のとおり。厚生労働省から提出されたデータによると、2000～2009 年の 10 年間に発生したサルモネラ属菌による食中毒について、原因食品別の発生状況は、原因食品の判明したものでは、「卵類及びその加工品」が 2.5%、「肉

<sup>19</sup> *in vitro* における血清存在下での培養時に菌の増殖が抑制された。

<sup>20</sup> 一般的に菌数が少ないと思われる検体中の菌数を確率論的に推計する方法で、最確数 (Most Probable Number の略) という。検体の階段希釈液を 3 本または 5 本ずつの培地に接種して「陽性」の出現率から菌数を推計する。

類及びその加工品」が 2.2%となっている<sup>21</sup>。このうち食肉の種類を分析すると、当該 10 年間の合計では、鶏肉が 34.5%と最も多く、次いで牛肉（14.5%）、豚肉（9.1%）となっている。（参照 313）

本菌は熱に弱く、また 8℃以下の冷蔵保存により効果的に増殖を抑制できるため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、感染の予防が可能であると考えられる。（参照330、331）また、生食用食肉（牛肉）については、[IV. 3.]で述べたとおり規格基準が策定された。（参照332）

食中毒統計におけるサルモネラ属菌による食中毒は、2010～2019年の10年間で患者数は約12,400名、死者数は3名と報告されている。発生件数、患者数ともに2000年以降減少傾向にあり、2019年にはそれぞれ2000年の約4%、約6.9%という状況にある。（参照333）

また、2008～2017年の間に、人口動態統計において死因がサルモネラによる腸管感染症となっている死亡者数<sup>22</sup>は38名と報告されている。（参照334）

## ② 重篤度

本症は、汚染された食品を摂取してから12～48時間の潜伏期間を経て発症する。臨床症状は主として急性胃腸炎であり、下痢、腹痛、嘔吐、発熱等を主徴とする。下痢は軟便、水様便が多いが、重症例では粘血便がみられることもある。また、健康な成人では胃腸炎にとどまることが多いが、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、高齢者では急性脱水症状及び菌血症を起こす等重症化し、死に至る場合もある。（参照335、336）

## 2. ハザードのばく露によるヒトの疾病に対するコリスチンによる治療

コリスチン注射薬は、MDRP 感染症、MDRA 感染症及び CRE 感染症を適応症として、既存の抗菌薬では効果が期待できない場合の最終選択薬の位置付けとされているが、実際の適応例としては、MDRP 感染症に対して使用されることが多い。日本化学療法学会は、その安全で効果的な使用に資するためとして、コリスチン注射薬の発売に合わせて、2015年に「コリスチンの適正使用に関する指針」の改訂版を作成した。現在、多剤耐性のグラム陰性桿菌に対して国内で使用される抗菌性物質はチゲサイクリンのみであり、多剤耐性菌感染症に対する治療薬の選択肢は極めて限られていると報告されている（参照 158）。なお、海外では、2019年米国において MDRP, MDRA, CRE 及び *S. maltophilia* 等の多剤耐性グラム陰性菌に抗菌活性のある新薬シデロフォア・セファロスポリン（Siderophore cephalosporin）が多剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬として承

<sup>21</sup> 2000～2009年の合計2,478件の内訳（件(%)）は、複合調理食品193(7.8)、卵類及びその加工品165(6.7)、菓子類61(2.5)、肉類及びその加工品61(2.2)、野菜及びその加工品26(1.0)、穀類及びその加工品20(0.8)、魚介類及びその加工品19(0.8)、乳類及びその加工品5(0.2)、その他・食品特定38(1.5)、その他・食事特定509(20.5)、不明1,387(56.0)。

<sup>22</sup> 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類が「A02 その他のサルモネラ感染症」となっているもの。当該分類には、細分類として「A02.0 サルモネラ腸炎」、「A02.1 サルモネラ敗血症」、「A02.2 局所的サルモネラ感染症」、「A02.8 その他明示されたサルモネラ感染症」及び「A02.9 サルモネラ感染症、詳細不明」が含まれる。

認されている。

コリスチン注射薬は、販売開始後の全症例を対象とした使用成績調査の実施といった承認条件が課されている。また、「 $\beta$ -ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用する」といった使用上の注意が付されるなど適正使用のための措置が図られている。

非チフス性サルモネラ感染症については、サルモネラ腸炎においては一般的に抗菌性物質による治療は推奨されていない。全身感染症等の重症例では抗菌性物質が使われるが、第一選択としてフルオロキノロン系薬等が推奨されており、コリスチンの使用は推奨されていない。(参照 82)

染色体性及びプラスミド性コリスチン耐性大腸菌の感染におけるコリスチンの治療効果については、マウス全身感染モデル（腹腔内接種）を用いた調査結果が報告されている。染色体性コリスチン耐性変異株を感染させたマウスについては、ほぼ全てのマウスがコリスチン投与下でも死亡した。*mcr-5* 遺伝子保有プラスミド導入株では 33% (2/6 匹) の感染マウスはコリスチン投与により生存したが、*mcr-5* 遺伝子保有プラスミド導入株から *mcr-5* 遺伝子のみを欠損させた株では 67% (4/6 匹) の感染マウスがコリスチン投与下で生存した。以上の結果から、染色体性の変異及び *mcr-5* 遺伝子保有プラスミドの獲得は感染宿主におけるコリスチンの治療効果を減弱すること、特に染色体性コリスチン耐性機構はプラスミド性コリスチン耐性機構と比べてコリスチンの治療効果の減弱に大きな影響を与えることが明らかとなった。(参照 212)

### 3. ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌の状況等

#### (1) ヒト臨床分野におけるコリスチン耐性菌等の検出状況

医療分野におけるコリスチン耐性菌の出現が問題になり、国内外でコリスチン耐性菌を分離したとの報告がなされている。これらの報告の多くは、緑膿菌、アシネトバクター及び *K. pneumoniae* で、大腸菌及びサルモネラにおけるコリスチン耐性菌の報告は限られている(参照 9、158)。2008～2015年に北海道で分離されたヒト臨床由来大腸菌 514 株並びに 2017～2018年に北海道で分離されたヒト臨床由来大腸菌 375 株、サルモネラ 2 株及びその他の腸内細菌科細菌 786 株のうち、2008～2015年に分離された大腸菌で 0.8% (4 株<sup>23</sup>、MIC 4～16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、2017～2018年に分離された大腸菌で 0.3% (1 株、MIC >4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、エンテロバクターで 23.2% (41 株、MIC >4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、*Raoultella ornithinolytica* group では 3.9% (2 株、MIC >4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) でコリスチンに耐性を示した。コリスチンの MIC が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の株を対象に、*mcr-1*～*mcr-5* 遺伝子の保有の有無を確認したところ、2017～2018年に分離された大腸菌 1 株 (MIC 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) でのみ *mcr-1* 遺伝子が検出された。MLST 解析の結果、当該大腸菌株はこれまでに *mcr* 遺伝子保有株では報告されていない phylogroupA-ST23 であり、*mcr-1* 遺伝子は約 60kb の Inc2 プラスミドに存在していた。(参照 212)

国内において、2017年以降ヒト臨床由来大腸菌から *mcr-1* 遺伝子及び *mcr-1.5* 遺伝子が検出されている(参照337～339)。また、*mcr-1* とカルバペネム耐性遺伝子

<sup>23</sup> 4 株中 3 株の血清型はヒトで多く分離される O25b:H4-ST131 であった(参照 159)。

*bla*<sub>NDM-5</sub>を同時に保有する大腸菌についても報告がある(参照340、341)。

海外におけるヒト臨床由来大腸菌及びサルモネラにおける *mcr* 遺伝子検出状況を表 45 及び表 46 に示した。大腸菌では *mcr* 遺伝子陽性率は2%以下とする報告が多数であるが、ベトナムの健康なヒトの糞便由来株及びタイの臨床由来株では高率に検出されている。サルモネラの *mcr* 遺伝子陽性率はいずれの報告でも2%以下であった。一部の報告では、*mcr*陽性株は *S. Typhimurium* もしくは単相変異株 ST34 で多い傾向がみられた。(参照 282、284、342)

表 45 各国におけるヒト由来大腸菌における主な *mcr* 遺伝子検出状況

国	調査対象菌株の分離年	調査対象	耐性率*	参照文献・備考
中国	2013～ 2014	血流感染	1.3 20/1495	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照343) <i>mcr-1</i> 陽性株中 1 株は <i>bla</i> <sub>NDM-5</sub> 陽性
	2007～ 2016	臨床由来	0.9 34/3854	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照344)
台湾	2010～ 2014		0.3 14/4589	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照345)
韓国	2010～ 2015	臨床由来	0.03 3/9396	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (腸内細菌科細菌) (参照346) <i>mcr-1</i> 陽性株は <i>E. coli</i> 2 株, <i>E. aerogenes</i> 1 株
ベトナム	2017～ 2018	健康なヒトの糞便	58.2 57/98	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査サンプル (参照347) <i>mcr-1</i> 陽性株 57 株中 21 株で染色体上に <i>mcr-1</i> が局在
タイ	2014～ 2017	臨床由来	29.7 11/37	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照348)
ドイツ	2009～		0.4 (1/223)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 103)
イタリア	2015～ 2017	血液培養由来	0.8 2/263	<i>mcr</i> 陽性株/調査株 (参照349) <i>mcr-1</i> 陽性 2 株は同一患者から 2 か月間隔で分離
カナダ	2008～ 2015		0.04 2/5571	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照350)
オーストラリア	2007～ 2016	臨床由来	0.04 2/4555	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株(腸内細菌科細菌) (参照351) <i>mcr-1</i> 陽性株は <i>E. coli</i>

\*: 上段に割合 (%)、中段に株数、下段に調査対象を記載

表 46 各国におけるヒト由来サルモネラにおける主な *mcr* 遺伝子検出状況

国	調査対象菌株の分離年	調査対象	耐性率*	参考文献・備考
中国	2012～2015	全国からの臨床由来	1.4 (28/2034)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照352)
中国	2006～2016	下痢症由来	0.3 37/12053	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 282) <i>mcr-1</i> 陽性株 37 株中 35 株が S. Typhimurium、34 株が ST34
台湾	2014～2015	臨床由来	2.0 10/493	<i>mcr-1</i> 陽性株/PCR 供試株 (参照353)
イタリア	2012～2015	地域サーベイ	0.3 (10/3294)	<i>mcr-1</i> 陽性株/調査株 (参照 284) <i>mcr-1</i> 陽性 25 株中 17 株は Typhimurium 単相 変異株であり、豚、豚肉及びヒトからの分離株
デンマーク	2009～2017	臨床由来	約 0.4% 10/約 2500	<i>mcr-1</i> 陽性株/WGS 供試株 (参照 233)
英国	2012～2015	臨床由来	0.07 12/17684	<i>mcr-1</i> 陽性株/WGS 供試株 (参照354)
米国	2014～2016	臨床由来	1.0 1/100	<i>mcr-3</i> 陽性株/調査株 (参照355)
オーストラリア	2016～2017		1.9 1/54	<i>mcr-1</i> 陽性株/WGS 供試株 (参照 342) <i>mcr-1</i> 陽性株は ST34 単相変異株

\*：上段に割合（%）、中段に株数、下段に調査対象を記載

## (2) コリスチン耐性菌がヒトの健康に与える影響

現時点でヒト臨床において、コリスチン耐性菌に感染した場合に、当該感染が治療期間の遅延や死亡事例の原因となったとの報告は極めて稀である。しかしながら、海外においては、カルバペネム耐性 *K. pneumoniae* の染色体性コリスチン耐性株の感染による死亡率はコリスチン感性株の感染に比べて有意に上昇することが報告されている(参照356、357)。また、台湾で 2017 年に行われた全国調査において *mcr-1* 保有腸内細菌科細菌による敗血症患者の死亡率は 40%（10 名中 4 名）であり、菌種別では大腸菌性敗血症患者 6 名中 1 名、サルモネラ性敗血症患者 1 名及び *K. pneumoniae* による敗血症患者 3 名中 2 名（2 名ともカルバペネム耐性株による敗血症）が死亡したことが報告されている(参照358)。このように、ヒト医療分野では、コリスチンは既存の抗菌薬では効果が期待できない場合の最終選択薬として位置付けられていることから、コリスチン耐性菌のヒトにおける治療効果への影響が懸念されている。

大腸菌を発生母体とした多剤耐性菌による感染症として、CRE 感染症がある。現時点で、コリスチンの適応症の起因菌である、CRE を始めとした多剤耐性グラム陰性桿菌の検出機会は少なく、国内では 2018 年に検体が提出された患者 2,891,652 人のうち、MDRP は 0.04%、MDRA は 0.003%、CRE は 0.3%（腸内細菌科細菌分離患者数を分母とした場合は、1.3%）で検出されている。なお、CRE は 2017 年までは減少傾向であったが、2018 年は増加した。(参照359)

一方で、ESBL 産生腸内細菌科細菌は市中感染により感染が拡大し、また、JANIS ではセフトキシム耐性大腸菌の発生頻度が近年非常に高くなってきたと報告されている。(参照 160)

CRE 感染症については、2014 年 9 月 19 日から感染症法に基づく感染症発生動向調査における五類全数把握疾患となっている。2017 年は計 1,660 例の届出があり、男性が 1,024 例 (62%) であった。そのうち、大腸菌は 141 例 (8%) であったことが報告されている。(参照 327)

ヒト臨床において、コリスチンは CRE 感染症よりも MDRP 感染症に対して使用されることが多いため、ヒトの腸管内で、MDRP が *mcr* 遺伝子等を家畜由来コリスチン耐性大腸菌等から受け取るによりコリスチン耐性を獲得した場合には、代替薬がほとんどなくなり、治療への影響が大きいと考えられる。しかしながら、[IV.2.(3)] で述べたとおり、*mcr* 遺伝子保有大腸菌をドナーとした接合伝達試験では、MDRP 及び MDRA への伝達は確認されなかった。また、一般的に緑膿菌やアシネトバクターは自然界に存在する好気性菌であり、腸管内に存在する嫌気性菌である大腸菌及びサルモネラ等の腸内細菌科細菌とは生存領域等の性質が異なることから、腸内細菌科細菌から緑膿菌やアシネトバクターに *mcr* 遺伝子が伝達される頻度は、腸内細菌科細菌間での伝達と比較して低いと考えられる。さらに、[III.2.(3)] で述べたとおり、*mcr* 遺伝子を保有する細菌に対するコリスチンの MIC は 2~32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、*mcr* 遺伝子が伝達した場合に獲得するコリスチン耐性は、 $\beta$ -ラクタム系等の耐性遺伝子で報告されているような高度耐性ではないと考えられる。

サルモネラについては、非チフス性サルモネラ感染症のうち、サルモネラ腸炎においては一般的に抗菌性物質による治療は推奨されていない。全身感染症等の重症例では抗菌性物質が使われるが、現時点においてコリスチンは治療に用いられておらず、コリスチン耐性そのものは臨床上的影響をもたらさない。一方で、サルモネラが *mcr* 遺伝子を保有することによってヒトにおいて他の常在菌又は病原菌に耐性遺伝子を伝達する可能性及び *mcr* 遺伝子を保有するプラスミド等の可動性遺伝子上の他の薬剤耐性遺伝子が共存することによって治療効果を妨げる可能性があることからコリスチン耐性化への注意が必要である。(参照 229)

コリスチンはヒト医療において多剤耐性グラム陰性桿菌感染症の治療薬である。多剤耐性グラム陰性桿菌は、多種類の抗菌薬に耐性を示すためヒト医療分野での影響は大きい。近年、国内でも多剤耐性グラム陰性桿菌の増加やアウトブレイクが報告されるようになったことを背景に、2012 年に日本環境感染症学会において「多剤耐性グラム陰性桿菌感染制御のためのポジションペーパー」がまとめられるなど、国内でも多剤耐性グラム陰性桿菌は警戒されている。(参照 161)

## VI. 食品健康影響評価

### 1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方

評価指針に基づき、発生評価、ばく露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、特定したハザードの定性的な評価を実施した。

各評価に当たっては、原則として、表 47 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

表 47 発生評価、ばく露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生評価	① ハザードの出現に係る情報（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）が懸念されるか	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」：ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
ばく露評価	① ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードのばく露を受ける可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」：ハザードのばく露を受ける可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（食肉処理工程、流通経路等）が懸念されるか	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」：ハザードのばく露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードのばく露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	① 対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けが I（きわめて高度に重要）」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。

② ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）が懸念されるか ③ その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか  ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」1項目 又は「中」2項目以上	「中程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
	「大」0項目 かつ「中」1項目	「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

## 2. 発生評価について

### (1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

大腸菌等のグラム陰性桿菌におけるコリスチンを含むポリミキシン類への耐性獲得機構としては、従来、染色体上の遺伝子が関与する二成分調整系等の変化による LPS の構造変化が知られていたが、2015 年に中国においてプラスミド等の可動性遺伝因子上に存在するコリスチン耐性に関与する *mcr-1* 遺伝子が新たに報告され、現在のところ、*mcr-10* までコリスチン耐性遺伝子ファミリーが知られている。国内では、牛、豚及び鶏由来の大腸菌及びサルモネラから *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子が検出されているが、2015 年に分離された健康家畜由来大腸菌及び病畜由来サルモネラの *mcr* 遺伝子保有率はいずれも 2.0% 以下であった。

*mcr* 遺伝子は、大腸菌及びサルモネラの同種間又は腸内細菌科細菌の異種間において伝達することが確認されており、国内の家畜における *mcr* 遺伝子のプラスミドとしての拡散が示唆されている。一方で、細菌が一部の *mcr* 遺伝子保有プラスミドを獲得することによる、増殖性の低下、血清感受性の増強等の適応負担が確認されている。さらに、英国では離乳期下痢症対策としての豚へのコリスチンの使用を中止した結果、20 ヶ月後には同農場の豚糞便から *mcr* 遺伝子が検出されなくなったとの報告もあることから、今後、*mcr* 遺伝子の保有率はコリスチンの使用量の変化に伴い変動する可能性があると考えられた。

*mcr* 遺伝子のコリスチンに対する感受性に及ぼす影響については、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子に比べて *mcr-1* 遺伝子は実験室系統大腸菌株のコリスチンの感受性を低下させること、染色体性及びプラスミド性のコリスチン耐性機構には相乗又は相加効果がみられることが報告されている。国内の健康家畜由来大腸菌及び病畜由来サルモネラから分離された *mcr* 遺伝子保有株に対するコリスチンの MIC は 2～32 µg/mL を示し、コリスチンに対して感性和判定された株でも *mcr* 遺伝子を保有する株がみられた。（大腸菌及びサルモネラ：懸念は中程度）。



## (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

JVARM 等においてコリスチンの販売量、家畜由来細菌のコリスチンに対する感受性等が 1999 年以降調査されている。

大腸菌については、2000～2017 年の健康家畜由来株のコリスチンに対する感受性に大きな変動はなく、MIC が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示す耐性株の割合は 1.1～4.6%程度と概ね維持されている。また、同由来株において、コリスチンに加え、ヒト医療で重要なフルオロキノロン及び第三世代セファロスポリン系抗生物質全てに耐性を示す株並びにカルバペネム耐性を示す株は、現時点で確認されていない。

サルモネラについては、2000～2017 年の健康家畜由来株のコリスチンに対する感受性に大きな変動はなく、MIC が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示す耐性株の割合は、農場由来株（2000～2007 年）で 0～16%、食鳥処理場における肉用鶏由来株（2012～2017 年）で 2.2%程度と概ね維持されている。

なお、大腸菌、サルモネラともに病畜由来株ではコリスチンの MIC が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上となる株の割合が高い傾向にあった。

コリスチンは国内の家畜に対して 50 年以上使用されているが、上述のとおり健康家畜由来細菌でのコリスチン耐性率は概ね低く維持されており、コリスチンに対する耐性は、比較的発生しにくいタイプのものであることが考えられる。

また、中国及びスペインでは、コリスチンの使用量が減少するとともに、家畜由来コリスチン耐性菌の検出頻度の低下が認められている。日本でも、2018 年にコリスチンの飼料添加物としての使用禁止及び動物用医薬品の第二次選択薬としての位置付けが行われたことから、今後コリスチンの使用量が増加しない限りにおいては、家畜由来大腸菌及びサルモネラにおけるコリスチン耐性率が上昇する可能性は低いと考えられる。

なお、コリスチンの MIC が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上となる株の中に *mcr* 遺伝子を保有する株が多いという現象はみられるものの、*mcr* 遺伝子を保有しなくても、コリスチンの MIC が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上となる株も少なからず存在する点にも留意する必要がある（大腸菌及びサルモネラ：懸念は小さい）。

## (3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

硫酸コリスチン製剤を使用対象動物である牛及び豚に定められた投与ルート経路である経口投与を行ったとき、消化管から非常に吸収されにくく、生体内に蓄積されることなく、短時間に速やかに体内から消失する。

硫酸コリスチンは家畜に対して 50 年以上使用されている。動物用医薬品としては、要指示医薬品として獣医師の処方せん又は指示により使用される。有効菌種は、大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターで、子牛及び子豚の第一次選択薬が無効の場合の細菌性下痢症の治療に使用されている。畜種別ではほぼ全てが豚に対するもので、使用量は 2005 年から 2017 年にかけて増加（3,459 kg（力価）→19,980kg（力価））していたが、一部期間で浮腫病の増加が報告されており、コリスチン使用量の増加と関連している可能性も考えられている。

なお、飼料添加物としての硫酸コリスチンは、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的として牛、豚及び鶏に対して使用されていたが、2018年7月に飼料添加物としての指定が取り消され、現在は使用されていない。飼料添加物と動物用医薬品の合計値では、2017年から2018年にかけて約53%減少している（26,172 kg（力価）→12,335 kg（力価））。

2008～2017年のJVARMの調査においては、飼料添加物の使用量が多かった豚及び肉用鶏（豚：約70%、鶏：約20%）に由来する大腸菌は、*mcr-1* 遺伝子保有株の割合が牛に比べて高い傾向にあった（2017年では、牛：0.4%、豚：3.6%、肉用鶏：3.3%）。今後、飼料添加物の使用が無くなること等による使用量の変化に伴い、農場におけるコリスチン耐性菌及びコリスチン耐性に関与する遺伝子等の発生動向が変化する可能性がある（大腸菌及びサルモネラ：懸念は小さい）。

#### （4）発生評価の結果

発生評価の結果を表48に示した。

表48 発生評価の内容

区分	評価項目	大腸菌	サルモネラ
発生評価	評価結果	低度	低度
	各項目の評価		
	① ハザードの出現に係る懸念	中程度	中程度
	② ハザードの感受性に係る懸念	小さい	小さい
	③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい

### 3. ばく露評価について

#### （1）ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

大腸菌及びサルモネラは牛及び豚の腸内に存在し、かつ食肉中で生存が可能であることから、ハザードが食品を介してヒトへばく露する可能性がある。

コリスチン耐性大腸菌及びサルモネラがヒトの腸内細菌叢として定着する可能性の高低について、マウス全身感染モデルを用いた調査が行われており、*mcr-1* 遺伝子及び *mcr-3* 遺伝子保有プラスミドの獲得が生体内での菌の増殖に大きな影響を与え、感性菌と競合する際の定着性を低下させることが示唆されている。

コリスチン耐性が細菌間で伝達される可能性については、プラスミド上の *mcr-1*、*mcr-3* 及び *mcr-5* 遺伝子が、大腸菌間やサルモネラと大腸菌の間等の組合せで水平伝達した事例が報告されている。国内家畜由来 *mcr-1* 遺伝子保有大腸菌をドナーとした試験では、*K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* への伝達を確認されたが、ヒト臨床由来 MDRP 及び MDRA への伝達は認められなかった。また、国内で分離された家畜、食肉及びヒト由来コリスチン耐性大腸菌及びサルモネラの間で、世界的に拡散している約60kbpのレプリコン型 IncI2 の *mcr-1* 保有プラスミドが広がっており、大腸菌、サルモネラ等のヒトが保有する細菌に *mcr* 遺伝子が伝達する可能性が示されている。

（大腸菌及びサルモネラ：懸念は中程度）。

## (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

牛及び豚由来食品（ひき肉）の大腸菌の陽性率は多くの年で60～70%と高いが、国産の市販食肉由来大腸菌を対象とした調査では、牛肉及び豚肉からはコリスチン耐性株はほとんど検出されていない（牛肉 1/104 検体、豚肉 2/103 検体）。同調査において鶏肉検体（103 検体中 9 検体）由来株では *mcr-1* 遺伝子の保有が報告されているが、牛肉及び豚肉由来コリスチン耐性株からは検出されなかった。なお、その他の調査では、国産鶏肉（11/88 検体）と比較すると分離率は低い、国産豚肉（1/55 検体）からも *mcr-1* 遺伝子保有株が分離されている。

牛及び豚由来食品（ひき肉）のサルモネラの陽性率は多くの年で10%以下と大腸菌よりも低い。国産の市販食肉由来サルモネラを対象とした調査では、2006年に鶏肉由来株でコリスチン耐性株（1/100 株）が検出されているが、牛肉及び豚肉由来のコリスチン耐性株及び *mcr* 遺伝子保有株は検出されていない（大腸菌及びサルモネラ：懸念は小さい）。

## (3) ばく露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）

牛及び豚由来食品の大腸菌の陽性率は高いものの、これらの畜産食品の摂取が直接的に感染症を引き起こすのではなく、感染症の原因となる可能性としては、コリスチン耐性菌がヒト腸内細菌叢として定着し、医療環境等を汚染することが挙げられる。一方、これらの食品が、食品衛生法の規格基準に基づき食品等事業者により適切に（生食用牛肉の規格基準の遵守、牛肝臓及び豚の食肉の生食用としての販売・提供の禁止）取り扱われ、喫食時には、中心部まで十分に加熱調理する等適切に消費される限りにおいて、その程度は低いと考えられる。

サルモネラについては、牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えた。

また、薬剤耐性の大腸菌及びサルモネラが原因となる食中毒については、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により感染が予防できるものと考えた（大腸菌及びサルモネラ：懸念は小さい）。

## (4) ばく露評価の結果

ばく露評価の結果を表 49 に示した。

表 49 ばく露評価の内容

区分	評価項目	大腸菌	サルモネラ
ばく露評価	評価結果	低度	低度
	各項目の評価		
	① 生物学的特性に係る懸念	中程度	中程度
	② 食品の汚染状況に係る懸念	小さい	小さい
	③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい

## 4. 影響評価について

### (1) 当該疾病治療における重要度

「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、コリスチンは「ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの」として、「ランク I：きわめて高度に重要」とされている。注射用コリスチンメタンスルホン酸は、ヒト医療において 1960～1970 年代に使用されていたが、腎機能障害等の発現頻度が高く、他の抗菌薬の開発とともに使用頻度が減少し発売が中止されていた。しかしながら、近年多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が臨床的な問題となったことを背景に、国内では 2015 年にヒト用コリスチン注射薬が承認・再発売された。承認に当たっては、グラム陰性菌に対し有効性が期待される他の 3 系統の抗菌薬に耐性を示す場合にのみ使用することといった使用上の注意が付されている。また、コリスチン注射薬は MDRP、MDRA 及び CRE 感染症の推奨薬とされている（大腸菌：ランク I かつ推奨薬(CRE 感染症)、どちらも該当し、懸念は大きい）。

一方、非チフス性サルモネラ感染症については、サルモネラ腸炎においては一般的に抗菌性物質による治療は推奨されていない。全身感染症等の重症例では抗菌性物質が使われるが、第一選択としてフルオロキノロン系薬等が推奨されており、コリスチンの使用は推奨されていない（サルモネラ：ランク I だが推奨薬ではなく、懸念は中程度）。

### (2) 当該疾病の重篤性

コリスチンの使用が推奨される CRE 感染症の起病因菌である CRE は、大腸菌等の常在菌的な性格の強い細菌を発生母体としている。常在菌としての大腸菌による、食品を介した感染症の明確な発生件数は不明である。また、現時点では国内においてコリスチン耐性の大腸菌による死亡事例の報告は極めて稀である。しかしながら、CRE 感染症等の多剤耐性グラム陰性桿菌感染症は、臨床上の影響が大きく、これらの細菌が *mcr* 遺伝子等によりコリスチン耐性を獲得し院内感染の起病因菌となった場合には、治療の難渋化が予想される（懸念は中程度）。

サルモネラ感染症については、症状が重篤化する可能性は否定できないと考えた（サルモネラ：懸念は大きい）。

### (3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）

多剤耐性ではない大腸菌による感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質やセファロsporin系抗生物質等の、コリスチンとは系統の異なる抗菌性物質が推奨薬とされている。

大腸菌を起病因菌とする CRE 感染症に対してはコリスチンの使用が推奨されるが、現時点で、国内のヒト臨床分野における MDRP、MDRA、CRE 等の多剤耐性グラム陰性桿菌感染症の報告は限られており、コリスチンの使用頻度は低いと考えられる。さらに、国内の家畜由来大腸菌においてカルバペネム耐性株はこれまで見つかっておらず、現時点でコリスチン及びカルバペネム両方に耐性を示す大腸菌が家畜から食品を介してヒトに伝播する可能性は考えにくい。

しかしながら、国内のヒト臨床由来大腸菌において、*mcr* 遺伝子が極めて少ない事例ではあるが検出されており、カルバペネム耐性遺伝子を同時に保有する株も分離されている。大腸菌又はサルモネラが耐性遺伝子を他の常在菌又はヒトの病原菌に伝達する可能性があり、MDRP、MDRA、CRE 等の多剤耐性グラム陰性桿菌が *mcr* 遺伝子等によりコリスチン耐性を獲得した場合には代替薬がほとんどなくなる可能性が考えられることから、コリスチン耐性化への注意が必要である。特に、現在のヒト臨床においてコリスチンが適応されることが多い MDRP が *mcr* 遺伝子によりコリスチン耐性を獲得することによる治療への影響は大きいと考えられるが、*mcr* 遺伝子保有大腸菌をドナーとした接合伝達試験では、MDRP 及び MDRA への *mcr* 遺伝子の伝達は確認されなかった。また、緑膿菌やアシネトバクターは腸内細菌科細菌とは生存領域等の性質が異なることから、*mcr* 遺伝子が伝達される可能性は小さいと考えられる。CRE については、同じ腸内細菌科細菌に属する大腸菌又はサルモネラから *mcr* 遺伝子が伝達される可能性はあるものの、ヒト臨床分野における CRE の報告は限られている。さらに、家畜由来の *mcr* 遺伝子保有細菌に対するコリスチンの MIC は 2～32 µg/mL であったことから、これらの多剤耐性グラム陰性桿菌に *mcr* 遺伝子が伝達した場合においても、獲得するコリスチン耐性は高度なものではないと考えられる。(大腸菌：懸念は中程度、サルモネラ：懸念は小さい)。

#### (4) 影響評価の結果

影響評価の結果を表 50 に示した。

表 50 影響評価の内容

区分	評価項目	大腸菌	サルモネラ	
影響評価	評価結果	中等度	中等度	
	各項目の 評価	① 重要度ランク I かつ推奨薬	大きい	中程度
		② 当該疾病の重篤性に係る懸念	中程度	大きい
		③ その他要因に係る懸念	中程度	小さい

### 5. リスクの推定について

#### (1) リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、ばく露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、ハザードのリスクを推定した。

リスクの推定に当たっては、原則として、表 51 に示した考え方に基づき、発生評価、ばく露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 51 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であると考えられる。

表 51 リスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定の区分
① 発生評価	② ばく露評価	③ 影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度：ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度：ハザードによるリスクは中程度である。
・スコア合計 2～4			低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1			無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。

**(2) リスクの推定の結果**

[VI. 2～4]の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを評価した結果、ハザードによるリスクは低度と判断した。

表 52 リスクの推定の内容

区分	評価項目	大腸菌	サルモネラ	
リスクの推定	評価結果	低度	低度	
	各項目の 評価	① 発生評価 (スコア)	低度(1)	低度(1)
		② ばく露評価 (スコア)	低度(1)	低度(1)
		③ 影響評価 (スコア)	中等度(2)	中等度(2)
		(スコア合計)	(4)	(4)

## 6. 食品健康影響評価について

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での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は、以下のとおりと考えた。

- (1) 硫酸コリスチンが、動物用医薬品として牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトがハザードにばく露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は低度であると考えた。
- (2) なお、本評価は2018年に農林水産省によって講じられたリスク管理措置を前提に実施したものである。しかしながら、評価に利用した国内の販売量、耐性率等のデータは2020年7月時点で入手可能であった2018年までのものであり、リスク管理措置を講じた後の変化を十分反映していない。リスク管理措置を講じた後の変化を確認することは非常に重要であるため、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用の推進やモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。
- (3) 薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、リスク評価の手法についても最新の知見を踏まえた見直しを随時行うことが重要と考えるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

## VII. その他の考察

### 1. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

家畜における全国的な薬剤耐性菌のモニタリングとして、1999年からJVARMが実施されている。2008年からは大腸菌及びカンピロバクターについては、国内の都道府県を2ブロックに分けて、2年で全国を調査する体制、サルモネラについては、ブロック分けをせず、国内の病性鑑定材料から分離した菌の調査が行われている。また、病畜由来細菌のモニタリングにおいて、病性鑑定材料由来細菌の薬剤感受性を調査している。なお、2016年からは健康家畜については、と畜場又は食鳥処理場において分離した細菌の薬剤感受性調査に移行した。

JVARMにおけるデータから、2000～2017年の健康家畜由来大腸菌及びサルモネラのコリスチンに対する感受性に大きな変動はなく、MICが4 µg/mL以上を示す耐性株の割合は、大腸菌で1.1～4.6%、農場由来サルモネラ（2000～2007年）で0～16%、食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラ（2012～2017年）で2.2%程度と概ね維持されている。牛、豚及び鶏由来の大腸菌及びサルモネラからプラスミド媒介性の*mcr-1*、*mcr-3*及び*mcr-5*遺伝子が検出されているが、2015年に分離された健康家畜由来大腸菌及び病畜由来サルモネラの*mcr*遺伝子保有率はいずれも2.0%以下であった。*mcr*遺伝子は大腸菌及びサルモネラの同種間又は腸内細菌科細菌の異種間において伝達することが確認されており、国内の家畜における*mcr*遺伝子のプラスミドとしての拡散が示唆されている。ただし、細菌が*mcr*遺伝子保有プラスミドを保有することによる適応負担が確認されており、英国ではコリスチンの使用中止に伴い豚糞便中の*mcr*遺伝子が検出されなくなったとの報告もあることから、今後、同遺伝子の保有率がコリスチンの使用量の変化に伴い変動する可能性があると考えられた。なお、硫酸コリスチンの有効菌種であるカンピロバクターのコリスチンに対する感受性については、現時点で調査されていない。

薬剤耐性菌のモニタリングについては、2016年4月に策定された「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」において、ヒト、動物等の垣根を越えた統合的なワンヘルス動向調査体制を確立・強化することとされている。特に、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の評価の実施に当たっては、家畜－食品－ヒトという一連の過程の中で薬剤耐性菌の動向を把握することが重要である。このため、家畜分野においては、引き続き、コリスチン耐性及び*mcr*遺伝子を含む薬剤耐性菌の発生状況を的確にモニタリングすること、また、最新の科学的知見・情報を踏まえた上で、分離された薬剤耐性菌の遺伝子解析等による薬剤耐性決定因子の保有状況等の詳細な情報を収集することが必要である。食品分野においては、薬剤耐性菌の動向調査・監視体制の確立に向けた調査研究を実施することが重要である。

抗菌性物質の使用量のモニタリングも、リスク分析の全ての段階で有用である。動物用医薬品及び飼料添加物について動物種ごとの販売量等を引き続き集計すること、また、諸外国の方法等を参考として、動物種ごとの抗菌性物質使用量の評価方法を検討し把握することが必要である。



## 2. リスク管理措置の徹底について

家畜に使用する硫酸コリスチンは、牛及び豚の細菌性下痢症の治療を目的に使用される硫酸コリスチンを有効成分とする動物用医薬品並びに飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的に使用される抗菌性飼料添加物として、国内の家畜に対して50年以上使用されてきた。2017年1月に食品安全委員会が通知した評価結果を受け、農林水産省は動物用医薬品について2018年4月から第二次選択薬に位置付けた。また、2018年7月には飼料添加物としての指定を取り消し、現在、硫酸コリスチンは飼料添加物としては使用されていない。飼料添加物と動物用医薬品の合計値では、2017年から2018年にかけて約53%減少している(26,172 kg(力価)→12,335 kg(力価))。

しかしながら、コリスチンがヒト医療における多剤耐性グラム陰性桿菌に対する最終選択薬であることを考慮すれば、家畜に対する硫酸コリスチンの使用方法は引き続き注意深く検討されるべきである。また、リスク管理措置の強化によって、フルオロキノロン系抗菌性物質やセファロスポリン系抗生物質等の既に二次選択薬として家畜に使用されている、ヒト医療において重要な抗菌性物質がコリスチンの代替として使用されないよう十分留意する必要がある。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant enterobacteriaceae)
DANMAP	デンマーク抗菌薬耐性調査研究プログラム (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
ESBL	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase)
EU	欧州連合 (European Union)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JVARM	我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LPS	リポ多糖 (Lipopolysaccharide)
L-Ara4N	4 アミノアラビノース (4-amino-4-deoxy-L-arabinose (又は 4-amino arabinose))
MDRA	多剤耐性アシネトバクター菌 (multi-drug resistant <i>Acinetobacter</i> spp.)
MDRP	多剤耐性緑膿菌 (multi-drug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )
MIC	最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration)
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin - resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )
PCU	個体数調整単位 (population correction unit)
PEtN	ホスホエタノールアミン (phosphoethanolamine)
STEC	志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> )
VTEC	Vero 毒素産生性大腸菌 (Vero toxin-producing <i>Escherichia coli</i> )

## 【別紙参考資料：グラム陰性菌におけるペプチド系抗生物質に対する耐性機構】

### 1. グラム陰性菌の外膜の構造

グラム陰性菌の細胞膜は内膜—細胞壁—外膜から構成される。外膜は、外側の LPS と内側のリン脂質の 2 重層で構成されている(参照 63、64、66)。LPS は外膜側 (内側) から外側に向かってリピド A (lipid A) —KDO<sub>2</sub> (ketodeoxyoctanoic acid) —コア多糖 (core polysacchhalide) —O 抗原多糖で構成されている。

- ・ O 抗原多糖領域は菌属、菌種において多様性がある。
- ・ コア多糖領域は細菌の菌属、菌種において大きな違いはない。内部コア (inner core) と外部コア (outer core) に分けられる。内部コアはリン酸塩 (phosphate) 及び 2-keto-3-deoxy-octulosonic acid (KDO) 等を含んでいる。
- ・ リピド A は 2 分子のグルコサミンに脂質が結合し外膜に埋め込まれている。2 分子のグルコサミンの 1 位と 4 位の C にリン酸基がエステル結合をしている。KDO<sub>2</sub>—リピド A は細菌の膜構造を維持し細菌の生育に必須の物質である。
- ・ コア多糖とリピド A にはリン酸基等が結合し、全体として陰性に荷電している。これらの部位には Mg<sup>2+</sup>等の 2 価の陽イオン原子が電氣的に結合し、外膜構造を保つ役割をしている。細菌において Mg<sup>2+</sup>は細胞膜やリボソームを安定化させる役割を担っている。また、ATP が要求 (必要) される反応に必須の原子である。細菌の Mg<sup>2+</sup>の 3 分の 1 は LPS に存在し、LPS は細菌の Mg<sup>2+</sup>の貯蔵庫と考えられている。(参照 62)

### 2. 細菌の宿主生体への感染と宿主の抗菌性ペプチドによる自然感染防御機構

細菌が宿主生体に感染症を発症させるためには宿主組織に定着、増殖しなければならない。しかしながら、感染後宿主組織に侵入した細菌は、宿主の自然感染防御機構に遭遇する。それらは各々の組織に存在する各種抗菌性ペプチドによる抗菌作用や、好中球やマクロファージ等の免疫細胞による食菌作用等がある。

マクロファージは、食菌後、細胞内の抗菌性ペプチドにより殺菌する。抗菌性ペプチドは生体の自然免疫において重要な物質で、各種の食細胞や臓器組織において各種の抗菌性ペプチドが生産される。これらの抗菌性ペプチドは、陽性荷電、両親媒性 (amphipathic) で広域殺菌作用を有し、細菌の細胞膜に対する小孔 (pore forming) 活性により細菌細胞膜を破壊する。抗菌性ペプチドは、細菌の LPS のコア多糖及びリピド A のリン酸基等の陰性荷電物質に電氣的に結合し、細菌細胞膜を破壊し殺菌する。一方、細菌はこれらの抗菌性ペプチドに対して抵抗する機構を進化の過程で獲得している。

これらの機構はグラム陰性菌においてほぼ同様の機構が存在するが、歴史的に *S. Typhimurium* において詳しく研究されている。(参照 63、65~68)

## (1) 誘導による可逆的抗菌性ペプチド（コリスチン）耐性発現

*S. Typhimurium* においては、抗菌性ペプチドに対する耐性機構の発現調節機構として PhoP/PhoQ 及び PmrA/PmrB の 2 種類の二成分調節系が報告されている。

PhoQ 及び PmrB はセンサーキナーゼ (sensor / kinase) タンパク、PhoP 及び PmrA は調節 (regulator) タンパクである。PhoQ 及び PmrB は、それぞれのセンサーに特異的な外的環境の物理的・化学的情報を感知し<sup>24</sup>、自らがリン酸化され<sup>25</sup>、次に PhoP、PmrA をそれぞれリン酸化<sup>26</sup>することにより活性化する。活性化された PhoP 又は PmrA は、それぞれのタンパクに対応する制御遺伝子 C の特異的なプロモーター領域に結合し、それらの遺伝子の mRNA の合成を促進させる<sup>27</sup>。

PmrA による制御遺伝子は 6 種類報告されている。この中で、LPS を修飾する物質を生産する最も一般的な遺伝子は、7 個の遺伝子で構成される *arnBCADTEF* 遺伝子群、3 個の遺伝子で構成される *pmrCAB* 遺伝子群及び *cptA* 遺伝子である。最終産物として前者は L-Ara4N (4-amino-4-deoxy-L-arabinose)、後者の 2 種類の遺伝子 (群) は PEtN (phosphoethanolamine) を生産する。これらはいずれも陽性荷電物質で L-Ara4N はリポド A のグルコサミンの 4'位の C のリン酸基に結合 (置換) する。そしてリポド A の陰性荷電が 0 となる。PEtN は 1 位 C のリン酸基に結合 (置換) する。これによりリポド A の陰性荷電が -1.5 から -1 となり、陽性荷電抗菌性ペプチドのリポド A への結合が阻害される。(参照 62、63、65、66、162~171)

---

<sup>24</sup> 低 Mg<sup>2+</sup>、低 pH 環境における PhoP/PhoQ 機構発現の意義：

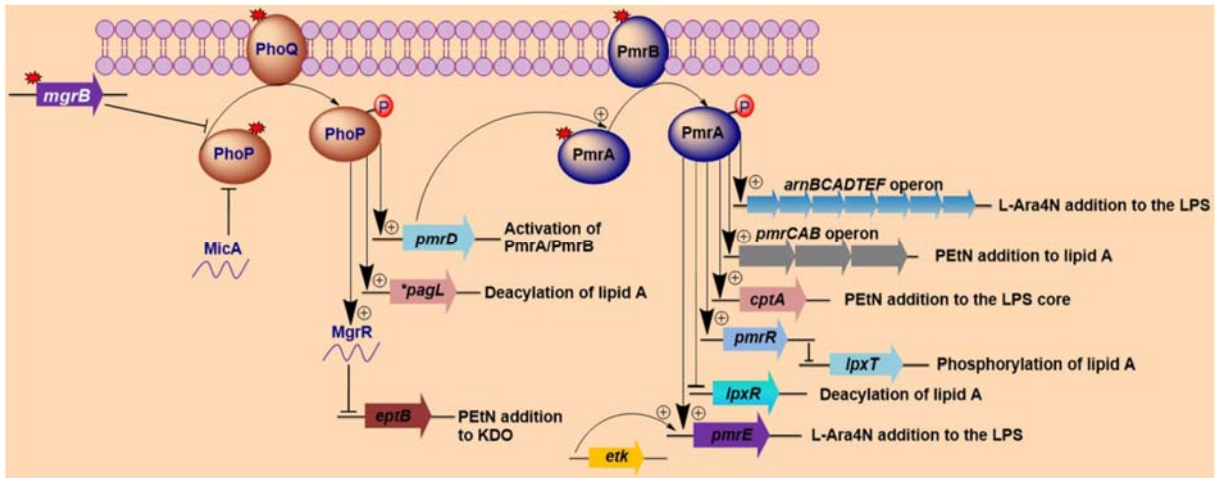
生体のマクロファージ細胞内は低 Mg<sup>2+</sup>濃度、低 pH 値の環境にある。マクロファージに食菌された *S. Typhimurium* は低 Mg<sup>2+</sup>環境に適応するため、Mg<sup>2+</sup>取込み機構により細菌細胞内への Mg<sup>2+</sup>取込みが促進される。低 Mg<sup>2+</sup>環境における細菌の Mg<sup>2+</sup>の供給源は細菌自らの LPS に結合している Mg<sup>2+</sup>と考えられている。LPS の Mg<sup>2+</sup>の細菌細胞内への移行により、LPS は Mg<sup>2+</sup>が減少し陰性荷電状態となる。これを中和するため低 Mg<sup>2+</sup>環境に反応し PhoQ/PhoP 機構が働き最終的に LPS を L-Ara4N 又は PEtN による共有結合で修飾し中和すると考えられている。(参照 62)

<sup>25</sup> 自己リン酸化機構

<sup>26</sup> PhoQ 及び PmrB のリン酸伝達機構及びリン酸化機構

<sup>27</sup> PhoQ は低 Mg<sup>2+</sup>及び低酸性 (～pH4.9) 情報に反応し、PhoQ 自らがリン酸化され、次に PhoQ のリン酸基を PhoP に伝達し活性化する。PmrB は高濃度 Fe<sup>3+</sup>及び弱酸性 (～pH5.8) に反応し、自らがリン酸化され次に PmrB のリン酸基は PmrA に伝達され、PmrA が活性化される。活性化された PmrA は対応する各種制御遺伝子 C のプロモーター領域に結合し転写を促進する。PhoQ の制御遺伝子には *pmrD*、*pagL* 及び *mgrR* 遺伝子等が報告されている。*pmrD* 遺伝子は活性化された PhoP により転写が促進され、生産された PmrD により PmrA が活性化される。この機構は、PhoP/PhoQ の調節機構による情報伝達が PmrD を介して PmrA/PmrB に連結する機構である。この PmrA/PmrB 機構は、*S. Typhimurium* に存在するが大腸菌では存在せず、退化したと考えられている。

図 グラム陰性菌 (*S. Typhimurium*, *E. coli*) のコリスチンを含む抗菌性ペプチド耐性  
に關与する LPS 修飾物質生産遺伝子の活性化機構



(参照 66)を引用

PhoQ/PhoP, PmrB/PmrA はそれぞれ二成分調節系のタンパク。PhoQ 及び PmrB はセンサーキナーゼタンパク、PhoP、PmrA は調節タンパク。PhoQ は低酸性 (pH4.8)、低  $Mg^{2+}$ 、PmrB は弱酸性 (pH5.8)、高  $Fe^{3+}$  に反応し自らリン酸化され、続いてそれぞれ PhoP、PmrA をリン酸化 (活性化) する。活性化された PhoP、PmrA はそれぞれのタンパクが制御している制御遺伝子 (群) の最初の遺伝子のプロモーター領域に結合し転写を促進させる。それぞれの制御遺伝子は最終的に修飾物質を生産し、LPS に共有結合させる。*S. Typhimurium* においては PhoQ/PhoP により感知された情報は、PmrD により PmrA に伝達される。最も一般的な LPS 修飾物質は L-Ara4N (4-amino-4-deoxy-L-arabinose (又は 4-amino arabinose))、次いで PETn (phosphoethanolamine) である。

- ・赤星印の遺伝子の突然変異によりこれらのタンパクの恒常的活性化状態となり抗菌性ペプチド耐性が恒常的に発現する。
- ・ *arnBCADTEF* 遺伝子群; L-Ara4N 生産による LPS 修飾遺伝子。 *arnA* 遺伝子による基質の UDP-グルクロン酸の酸化脱カルボキシル化から始まり、それぞれの遺伝子により生産される酵素の働きにより最終的に L-Ara4N が生産される。 L-Ara4N は *arnBCADTEF* 遺伝子群の ArnT (4-amino arabinose transferase) により LPS のリポド A の 4' のリン酸基を L-Ara4N により修飾する (共有結合)。リポド A のグルコサミンに結合する脂質は野性株では 6 個の脂肪酸が結合している。またコリスチン耐性菌では 7 個の脂肪酸が結合している。これらの構造は L-Ara4N の付加修飾に必須であるとされている。これは PhoP/PhoQ により *pagP* (acyl transferase; 脂肪酸伝達酵素) が活性化されグルコサミンの 1 位の C の脂肪酸の-OH 基に 1 分子の脂肪酸が付加結合することによる。(参照 176)
- ・ *pmrCAB* 遺伝子群; PETn による LPS 修飾遺伝子。 PmrC はリン脂質に最も多く存在するホスファチジルエタノールアミンから PETn を分離し、PETn を LPS のリポド A の 1 位のリン酸基に共有結合させる酵素 (ホスフォエタノールアミントランスフェラーゼ)。
- ・ *cptA* 遺伝子; CptA はホスファチジルエタノールアミンから分離した PETn により LPS のコア部位のリン酸基を修飾する酵素。
- ・ *eptB* 遺伝子; 大腸菌に存在する遺伝子。 PhoQ/PhoP により抑制的に制御されている遺伝子である。 EptB は PETn により LPS の KDO<sub>2</sub> を修飾するタンパクでホスフォエタノールアミントランスフェラーゼ活性を持つ。
- ・ *mgrB* 遺伝子; *K. pneumoniae* に存在する遺伝子。 PhoP に負の調節 (抑制的) 機能を持つ。
- ・ *pmrE* 遺伝子; PmrE (Ugd) は UDP-glucose dehydrogenase である。 UDP-glucose を酸化し UDP-glucuronic acid を生産する。 UDP-glucuronic acid は L-Ara4N 合成のための最初の化合物で、以後は *arnBCADTEF* 遺伝子群の各酵素により L-Ara4N が合成される。 PmrE は PmrA/PmrB により正に制御されているが、大腸菌においては Etk (tyrosin kinase) により正に制御されている。リン酸化された Etk 蛋白により PmrE はリン酸化 (活性化) され、UDP-glucose dehydrogenase 活性が亢進する。 *etk* 遺伝子の欠損変異により大腸菌はポリミキシン B への耐性が減弱する。また *etk* 遺伝子の発現は PmrA/PmrB により正に調節されている可能性が推測されている。
- ・ *pagL* 遺伝子; リポド A には通常 6 個の脂肪酸が結合している。これは L-Ara4N によるリポド A の修飾に必須の構造とされている。 *pagL* (lipase) 遺伝子は L-Ara4N 又は PETn によりリポド A が修飾される通常の状態では発現されない。 L-Ara4N や PETn が欠損した状態では PagL が生産されリポド A の C3 の脂肪酸を除去 (deacylation) する。この状態で細菌はポリミキシン耐性を発現することができる。

## ① L-Ara4N と PEtN による LPS の修飾によるコリスチン（ポリミキシン）感受性

前述のとおり、抗菌性ペプチド耐性を賦与する細菌の主な LPS 修飾機構には L-Ara4N によるリポド A の 2 分子糖の C4'リン酸基の修飾及び PEtN によるリポド A の 2 分子糖の C1 位のリン酸基修飾がある。このうち、以下の報告から、抗菌性ペプチド耐性と生体の感染防御機構に対する抵抗性においては、L-Ara4N による修飾が最も重要で、PEtN による修飾は L-Ara4N による修飾と比べて小さいとされている。(参照 171、175)

*S. Typhimurium* の二成分調節系の恒常的発現変異株である *S. Typhimurium* (*pmrA*<sup>C28</sup>/*pmrB*) 株を親株とした、*pmrCAB* 遺伝子群の *pmrC* 遺伝子又は *cptA* 遺伝子の欠損変異株 (*S. Typhimurium* (*pmrA*<sup>C</sup>, *pmrC*<sup>d29</sup>) 又は (*pmrA*<sup>C</sup>, *cptA*<sup>d</sup>))<sup>30</sup> のコリスチン感受性は、親株 *S. Typhimurium* (*pmrA*<sup>C</sup>/*pmrB*) より 2 倍低下 (8 µg/mL → 4 µg/mL) した。*S. Typhimurium* (*arnBCADTEF*<sup>d</sup> 変異株)<sup>31</sup> のコリスチン (ポリミキシン) 感受性は親株 *S. Typhimurium* (*pmrA*<sup>C</sup>/*pmrB*) から約 300 倍 (8 µg/mL → 0.03 µg/mL) 低下した。また、同変異株で *pmrC* 又は *cptA* 遺伝子のいずれか一方の変異を同時に持つ株も同程度にポリミキシン耐性が低下した。(参照 171、175)

## (2) 二成分調節系の突然変異による恒常的抗菌性ペプチド耐性

二成分調節系による、センサーキナーゼタンパク及び調節タンパク並びにそれらの調節遺伝子の発現による抗菌性ペプチドに対する耐性発現は、物理的・化学的な外的環境により誘導される可逆的な機構である。しかしながらセンサーキナーゼタンパク又は調節タンパクいずれかの突然変異により、恒常的に調節タンパクが活性化され、それに対応する制御遺伝子の恒常的な発現 (転写亢進) と LPS の修飾によりコリスチンを含む抗菌性ペプチドに対する耐性が生ずる。(参照 66、69)

コリスチン耐性 (MIC が上昇) を示した臨床分離菌における二成分調節系の主なセンサーキナーゼ又は調節タンパクの変異部位を表に整理した。

<sup>28</sup> C : constitutive

<sup>29</sup> d : defective (欠損変異)

<sup>30</sup> PEtN 非産生株

<sup>31</sup> L-Ara4N 非産生株

表 二成分系調節系の主なセンサーキナーゼ又は調節タンパクの変異部位

細菌	遺伝子	アミノ酸変異部位	細菌	遺伝子	アミノ酸変異部位
<i>Salmonella enterica</i>	<i>pmrA</i>	R81H, R81C	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>pmrA</i> <i>pmrB</i>	L157Q
		G15R			M292T
		G53E, G53R			L243Q
	<i>pmrB</i>	L14S, L14F (等全 24 種)			A248V (等全 27 種)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>pmrA</i>	G53C	<i>K. pneumoniae</i>	<i>phoP</i>  <i>phoQ</i>	G385S
	<i>pmrB</i>	L82R			L26Q
		T157P			L96P
		S85R			L348Q
		T140P (等全 9 種)			S174N
<i>Enterobacter aerogenes</i>		G53C	<i>P. aeruginosa</i>	<i>phoQ</i>	V260G
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>pmrA</i>	M121			H223R
		S119T			V152 trunc.
		E8D			A143V
	<i>pmrB</i>	P102H			K123Q (等全 20 種)
		T13N			
		A227V (等全 45 種)	<i>E. coli</i>	<i>pmrB</i> <i>pmrA</i>	V161G
					39SI
					81RS

(参照 66)を一部改変

## ① その他のグラム陰性菌におけるポリミキシン耐性機構

### a. 腸内細菌科細菌

*K. pneumoniae* には、大腸菌やサルモネラと同様の機構が存在する。コリスチン耐性菌のリピド A は感受性菌のリピド A の 5 倍の L-Ara4N を含んでおり、これが LPS の陰性荷電を減少させる役割をしている。*K. pneumoniae* の PhoP/PhoQ 機構は *mgrB* 遺伝子の MgrB タンパクにより負の制御を受けている<sup>32</sup>。

大腸菌における *mgrR* 遺伝子は 98 塩基の RNA で調節機能を持つ small RNA (sRNA) である。活性化 PhoP は *mgrR* 遺伝子のプロモーター領域に結合し MgrR (RNA) の合成 (転写) を促進する。MgrR (RNA) は対応する制御遺伝子 *eptB* 遺伝子の mRNA の 5' 領域に相補的に結合し *eptB* 遺伝子のタンパクの合成を抑制的に制御する。*eptB* 遺伝子は LPS の KDO のリン酸基を PEtN により付加、修飾する酵素である。MgrR (RNA) は *eptB* 遺伝子の発現を抑制する働きをしているが、大腸菌において *mgrR* 遺伝子欠損突然変異株はコリスチン耐性が上昇する。(参照 177~181)

### b. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

*A. baumannii* は L-Ara4N を合成する遺伝学的な機構を保持していない。しかしながら、大腸菌やサルモネラ等の腸内細菌科細菌と同様に、リピド A を修飾する PEtN を生産する *pmrCAB* 遺伝子群に相当する遺伝子が存在する。PmrCAB は、腸内細菌科細菌と同様に、PmrA/PmrB の二成分調節系により制御されており、

<sup>32</sup> *mgrB* 遺伝子は、141 塩基で MgrB は 47-amino acid の膜タンパクである。PhoP に作用し、PhoP の機能を抑制する。*mgrB* 遺伝子の欠損変異株では PhoP による制御遺伝子発現が亢進する。(参照 66)

*pmrA* 又は *pmrB* 遺伝子の変異により *pmrCAB* 遺伝子群が恒常的に発現される。*pmrCAB* 遺伝子群の誘導又は恒常的発現により生産された PEtN によりリポド A の C1 及び C4' のリン酸基が修飾される<sup>33</sup>。(参照 182、183) コリスチン耐性を示した *A. baumannii* のリポド A の C4' のリン酸基の PEtN による修飾とリポド A の C1 のリン酸基のガラクトサミンによる修飾が報告<sup>34</sup>されているが、この遺伝的機構はわかっていない。(参照 184)

緑膿菌における耐性機構はサルモネラや大腸菌とほぼ同じで、PmrA/PmrB 及び PhoP/PhoQ の二成分調節系を持つ。(参照 185、186) 緑膿菌ではコリスチン耐性発現に PmrA/PmrB 及び PhoP/PhoQ 以外の二成分調節系である ColR/ColS 及び CprR/CprS 制御機構が存在することが特徴である。*phoQ* 遺伝子の変異株 (恒常的発現株) においてこれら ColR/ColS 及び CprR/CprS 機構の変異株はコリスチン高度耐性になる。これらの機構は、PhoQ/PhoP を通して制御している可能性と、これらの制御機構により制御されている未解明の修飾物質生産遺伝子が存在する可能性が推測されている。(参照 187) また、CprR/CprS 及び他の制御機構である ParR/ParS は抗菌性ペプチド (コリスチン) の緑膿菌に対する subinhibitory concentration<sup>35</sup>により誘導活性化され *arnBCADTEF* 遺伝子群の発現を亢進させるとの報告もあった。(参照 188)

---

<sup>33</sup> 薄層クロマトグラフィー及び質量分析によるリポド A の解析で PmrA/PmrB における *pmrB* 変異によるポリミキシン耐性株 (MIC 8 µg/ml) はリポド A のグルコサミンの C1、C4' のリン酸基がそれぞれ PEtN で修飾される。*pmrCAB* の *pmrC* 欠損変異株 (PEtN 非生産株) ではコリスチンの MIC が低下 (8 µg/mL → 0.25 µg/mL) に低下し、リポド A の PEtN による修飾も欠失する。

<sup>34</sup> *A. baumannii* の野生株から分離されたコリスチン耐性変異株のリポド A の質量分析による解析で、リポド A のグルコサミンの C1 リン酸基がガラクトサミンで、C4' のリン酸基が PEtN でそれぞれ修飾されていた。ガラクトサミンによる修飾は腸内細菌科細菌のコリスチン耐性菌におけるリポド A の L-Ara4N の修飾に相当するとされている。臨床分離コリスチン耐性株において、リポド A が PEtN とガラクトサミンの両物質で修飾されている株が存在し、この株に対するコリスチンの MIC が上昇 (1.5 µg/mL → 48 µg/mL) していた。

<sup>35</sup> MIC より低い濃度。



## <参照>

1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004年9月.
2. 日本薬局方17. コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、コリスチン硫酸塩. 2016: 778-80.
3. 小山康夫, 黒沢秋雄, 土屋厚, 高久田金助. 土壌有芽胞細菌の生産する1新抗菌性物質Colistinに就いて. *J Antibiotics*. 1950;3(7):457-8.
4. 小野浩臣. 特別寄稿 産業動物用抗菌薬特に抗生物質の発展の歴史と規制問題. 動物用抗菌剤研究会報. 2004;25(増刊):7-21.
5. ファイザー株式会社. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシンB散. 2013.
6. ファイザー株式会社. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシンB錠. 2013.
7. MSD株式会社. 医薬品インタビューフォーム キュビシン静注用350mg. 2015.
8. グラクソ・スミスクライン株式会社. 医薬品インタビューフォーム オルドレブ点滴静注用150mg. 2015.
9. 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.
10. 農林水産省. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について. 2013. Available from:  
[http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent\\_use.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf)
11. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報（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. 2005～2018.
12. EMA. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. 2016;EMA/CVMP/C.
13. FDA/CVM. Guidance for Industry #213. New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or Drinking Water of Food-Producing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209. 2013.
14. European Commission. Scientific Steering Committee. Opinion of the Scientific Steering Committee on Antimicrobial Resistance 28 May 1999. 1999.
15. European Commission. Scientific Steering Committee. 2nd Opinion on Antimicrobial Resistance. Adopted on 10-11 MAY 2001. 2001.
16. EMA. Colistin oral [Internet]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referentials/Colistin\\_oral/vet\\_referral\\_000104.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referentials/Colistin_oral/vet_referral_000104.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)
17. European Commission. Request for advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2012;SANCO/MN/sl/ddg1.d.6(2012)8317.
18. EMA. Use of colistin products in animals within the European Union:

- development of resistance and possible impact on human and animal health. 2013;EMA/755938.
19. 食品安全委員会. 動物用医薬品・飼料添加物評価書 コリスチン. 2008.
  20. 佐藤弘幸, 大内勝, 小海淳一. 硫酸コリスチンの体内分布に関する研究経口投与による鶏および豚体内分布と消長について. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 1972;25(4):239–45.
  21. 寺門嗣昭, 畦地速見, 大前憲一, 小山敬之, 二宮幾代治, 柏崎守. 3 経口投与による硫酸コリスチンの豚体内分布と腸管内大腸菌数の経時的推移について (第73回日本獣医学会微生物学分科会). *日本獣医学会記事*. 1972;34:2.
  22. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, Nagatomo H. Antimicrobial susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with edema disease in Japan. *Microbiol Immunol*. 2003;47(1):57–61.
  23. 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成19年度食品安全確保総合調査). 2008.
  24. 木下尚洋, 平井順, 片江宏巳. 子豚の大腸菌性下痢のピロミド酸による治療ならびに大腸菌の薬剤感受性試験. *日本獣医師会雑誌*. 1983;36(5):256–62.
  25. 高橋勇. わが国における家畜および鶏由来サルモネラの薬剤耐性について. *モダンメディア*. 1976;22(6):248–59.
  26. 畦地速見, 小山敬之, 寺門誠致. 豚由来 *Bordetella bronchiseptica* の化学療法剤に対する感受性. *日本獣医師会雑誌*. 1973;26(2):75–9.
  27. Yamamoto J, Sakano T, Shimizu M. Drug resistance and R plasmids in *Pasteurella multocida* isolates from swine. *Microbiol Immunol*. 1990;34(9):715–21.
  28. Martin FA, Posadas DM, Carrica MC, Cravero SL, O'Callaghan D, Zorreguieta A. Interplay between Two RND Systems Mediating Antimicrobial Resistance in *Brucella suis*. *J Bacteriol*. 2009;191(8):2530–40.
  29. Jean S-S, Lee W-S, Yu K-W, Liao C-H, Hsu C-W, Chang F-Y, et al. Rates of susceptibility of carbapenems, ceftobiprole, and colistin against clinically important bacteria collected from intensive care units in 2007: Results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART). *J Microbiol Immunol Infect*. 2015, in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2014.12.008> (accessed 2016-08-30).
  30. 動物用抗菌剤研究会編. 一般名: 硫酸コリスチン. In: 動物用抗菌剤マニュアル. インターズー. 東京. 2004;123.
  31. 原田和記. 獣医療分野における抗菌剤の使用と食用動物由来大腸菌の薬剤耐性との関連性に関する研究. *動薬検年報*. 2008;45:1–11.
  32. 酒見蓉子, 御園雅昭, 篠田浩二郎, 村松康和, 上野弘志, 田村豊. 北海道石狩地域における牛乳房炎由来 *Escherichia coli* および *Klebsiella* 属菌の薬剤感受性. *日本獣医師会雑誌*. 2010;63(3):215–8.
  33. 農林水産省動物医薬品検査所. 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(平成20~29年)。
34. 動物衛生研究所. 家畜由来腸管出血性大腸菌O157及びサルモネラの各種抗菌薬剤に対する感受性 [Internet]. 1998. Available from: <https://www.naro.affrc.go.jp/project/results/laboratory/niah/1998/niah98-16.html>
  35. 又吉正直, 大城守, 安富祖誠, 国場保. 子牛由来Vero毒素産生性大腸菌の細菌学的性状, 薬剤感受性とプラスミドプロファイル. 日本獣医師会雑誌. 2000;53(5):279-84.
  36. 福山正文, 大仲賢二, 古畑勝則, 原元宣, 中澤宗生. ヒト下痢症および健康牛から分離したVero毒素産生性大腸菌O157: H7 (VTECO157: H7) における薬剤感受性. 感染症学雑誌. 2005;79(7):451-6.
  37. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al. Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and poultry (2001-2002): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. J Antimicrob Chemother. 2004;53(2):266-70.
  38. Esaki H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Morioka A, Tamura Y, et al. Antimicrobial Susceptibility of *Mannheimia haemolytica* Isolates from Cattle in Japan from 2001 to 2002. J Vet Med Sci. 2005;67(1):75-7.
  39. 又吉正直, 中澤宗生. 子豚由来腸管毒素原性大腸菌の薬剤耐性,  $\beta$ -lactamase産生性, 耐性遺伝子, Rプラスミドおよびプラスミドプロファイル. 日本獣医師会雑誌. 2001;54(12):913-9.
  40. 大谷利之. 5. 豚由来毒素産生性大腸菌の薬剤耐性. 動物抗菌会報. 2000;49-53.
  41. 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. 2016;22(7):1315-17.
  42. Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, Terashima T. Antibiotic Susceptibility of *Haemophilus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* Isolates from Swine. The Japanese Journal of Veterinary Science. 1982;44(2):359-63.
  43. 阪野哲也. 豚由来*Haemophilus pleuropneumoniae*の薬剤感受性と肺炎に対するオキシテトラサイクリンの効果. 家畜抗菌会報. 1989;21-6.
  44. Suzuki S, Ohmae K, Ohishi K, Muramatsu M, Takahashi T. Antimicrobial Susceptibility of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* Isolated from Pigs with Pleuropneumonia. The Japanese Journal of Veterinary Science. 1989;51(2):450-2.
  45. 福安嗣昭, SAKPUARAM T, 斎藤慶子, 芦田浄美. 豚肺炎由来*Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*の血清型と薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. 1991;44(1):11-6.
  46. 福安嗣昭. 1. 1989年~91年に分離された*Actinobacillus pleuropneumoniae*の血清型と薬剤感受性. 動物抗菌会報. 1993;7-12.
  47. 守岡綾子, 浅井鉄夫, 高橋敏雄. 1999~2000年に国内で分離された*Actinobacillus pleuropneumoniae*の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. 2006;59(12):815-9.

48. 樋口良平, 河合透, 種子野章, 寺門誠致. 1988年度に豚から分離された *Bordetella bronchiseptica* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌. 1991;44(2):112–4.
49. 森腰俊亨. 3. *Haemophilus parasuis* の薬剤感受性とプラスミドについて. 動物抗菌会報. 1993;18–22.
50. Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O, et al. Drug-susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine from 1987 to 1989. The Japanese Journal of Veterinary Science. 1990;52(2):399–402.
51. 農林水産省動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System -2000 to 2007.
52. 農林水産省動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System -2008 to 2011.
53. 農林水産省動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System -2012 to 2013.
54. 農林水産省動物医薬品検査所. 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 (平成26年) .
55. 農林水産省動物医薬品検査所. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果 (平成24～29年) .
56. 大藪一雄, 山本美佳, 二川慶子, 福安嗣昭. 健康な繁殖母豚のふん便由来サルモネラの薬剤感受性試験. 家畜衛生研究会報. 2001;27(1):7–14.
57. 福安嗣昭, 二川慶子. 健康な豚からのサルモネラ分離と薬剤感受性. 豚病会報. 2007;51:9–15.
58. Futagawa-Saito K, Hiratsuka S, Kamibeppu M, Hirotsawa T, Oyabu K, Fukuyasu T. *Salmonella* in healthy pigs: prevalence, serotype diversity and antimicrobial resistance observed during 1998-1999 and 2004-2005 in Japan. Epidemiol Infect. 2008;136(8):1118–23.
59. Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine (SWEDRES) and Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (SVARM). SWEDRES-SVARM 2013～2018. Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden.
60. Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute. DANMAP 2013. Web Annex. 2013.
61. Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute. DANMAP 2014. Web Annex 2014.
62. Groisman EA, Kayser J, Soncini FC. Regulation of polymyxin resistance and adaptation to low-Mg<sup>2+</sup> environments. J Bacteriol. 1997;179(22):7040–5.
63. Raetz CRH, Reynolds CM, Trent MS, Bishop RE. Lipid A modification systems in gram-negative bacteria. Annu Rev Biochem. 2007;76:295–329.
64. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. Microbiol Mol Biol Re. 2003;67(4):593–656.
65. Hancock RE. Peptide antibiotics. Lancet. 1997;349(9049):418–22.

66. Olaitan AO, Morand S, Rolain J-M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol.* 2014;5:643.
67. Fields PI, Groisman EA, Heffron F. A *Salmonella* Locus That Controls Resistance to Microbicidal Proteins from Phagocytic Cells. *Science.* 1985;7247(4894 Pt 1):1059–62.
68. Alpuche Aranda CM, Swanson JA, Loomis WP, Miller SI. *Salmonella typhimurium* activates virulence gene transcription within acidified macrophage phagosomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(21):10079–83.
69. Quesada A, Concepción Porrero M, Téllez S, Palomo G, García M, Domínguez L. Polymorphism of genes encoding PmrAB in colistin-resistant strains of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):71–4.
70. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. 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.* 2015;16(2):161–8.
71. Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M. Investigation of a plasmid genome database for colistin-resistance gene *mcr-1*. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):284–5.
72. Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill.* 2016;21(9):30155.
73. Xavier BB, Lammens C, Ruhul R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(27):30280.
74. 日本薬局方17. ポリミキシンB硫酸塩. 2016:1541.
75. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第46章 タンパク質合成阻害薬及びその他の抗菌薬. ポリミキシン系抗菌薬. In: グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第11版. 廣川書店, 東京. 2013:1991–2.
76. Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(2):255–60.
77. 二宮幾代治. A. コリスチン. In: 動物の抗生物質. 養賢堂, 東京, 1987:343–8.
78. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):377–91.
79. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res.* 2006;4(2):138–46.
80. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(9):589–601.

81. グラクソ・スミソクライン株式会社. オルドレブ点滴静注用150mg添付文書. 2015.
82. 日本感染症学会/日本化学療法学会 編. JAID/JSC感染症治療ガイド2019. ライフサイエンス出版, 東京, 2019.
83. 食品安全委員会. 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 (第2版) . 2006 (2014年3月改訂) .
84. 厚生労働省. 22 薬剤耐性アシネトバクター感染症 [Internet]. 感染症に基づく医師及び獣医師の届出について. Available from:  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html>
85. 厚生労働省. 48 薬剤耐性緑膿菌感染症 [Internet]. 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について. Available from:  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html>
86. 厚生労働省. 3 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症 [Internet]. 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について. Available from:  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html>
87. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Vet Microbiol.* 2014;171(3-4):290–7.
88. Savard P, Gopinath R, Zhu W, Kitchel B, Rasheed JK, Tekle T, et al. First NDM-positive *Salmonella* sp. strain identified in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5957–8.
89. Cabanes F, Lemant J, Picot S, Simac C, Cousty J, Jalin L, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella* metallo-beta-lactamase (NDM-1) producers on reunion island. *J Clin Microbiol.* 2012;50:3812.
90. Fischer J, Schmoger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B. NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2954–6.
91. Sarkar A, Pazhani GP, Chowdhury G, Ghosh A, Ramamurthy T. Attributes of carbapenemase encoding conjugative plasmid pNDM-SAL from an extensively drug-resistant *Salmonella enterica* Serovar Senftenberg. *Front Microbiol.* 2015;6:969.
92. Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias MR, Porrero MC, Martinez R, Florez-Cuadrado D, et al. Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in Spain. *Res Vet Sci.* 2016;105:134–5.
93. Doumith M, Godbole G, Ashton P, Larkin L, Dallman T, Day M, et al. Detection of the plasmid-mediated *mcr-1* gene conferring colistin resistance in human and food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales.

- J Antimicrob Chemother. 2016;71(8):2300-5.
94. Anjum MF, Duggett NA, AbuOun M, Randall L, Nunez-Garcia J, Ellis RJ, et al. Colistin resistance in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates from a pig farm in Great Britain. J Antimicrob Chemother. 2016;71(8):2306-13.
  95. Figueiredo R, Card RM, Nunez J, Pomba C, Mendonca N, Anjum MF, et al. Detection of an *mcr-1*-encoding plasmid mediating colistin resistance in *Salmonella enterica* from retail meat in Portugal. J Antimicrob Chemother. 2016;71(8):2338-40.
  96. Yang Y-Q, Zhang A-Y, Ma S-Z, Kong L-H, Li Y-X, Liu J-X, et al. Co-occurrence of *mcr-1* and ESBL on a single plasmid in *Salmonella enterica*. J Antimicrob Chemother. 2016;71(8):2336-8.
  97. Pham Thanh D, Thanh Tuyen H, Nguyen Thi Nguyen T, Chung The H, Wick RR, Thwaites GE, et al. Inducible colistin resistance via a disrupted plasmid-borne *mcr-1* gene in a 2008 Vietnamese *Shigella sonnei* isolate. J Antimicrob Chemother. 2016;71(8):2314-7.
  98. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. JAID/JSC感染症治療ガイドライン2015—腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64(1):31-65.
  99. 吉田眞一, 柳雄介編. その他の腸内細菌科の細菌. In: 戸田新細菌学第32版. 南山堂, 東京, 2002;569-74, 500-6.
  100. Yu H, Qu F, Shan B, Huang B, Jia W, Chen C, et al. Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from different hospitals in China. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(8):5033-5.
  101. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, Hendriksen RS, Olesen B, Agerso Y, et al. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. Euro Surveill. 2015;20(49):2-6.
  102. Haenni M, Poirel L, Kieffer N, Chatre P, Saras E, Metayer V, et al. Co-occurrence of extended spectrum  $\beta$  lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):281-2.
  103. Falgenhauer L, Waezsada S-E, Yao Y, Imirzalioglu C, Kasbohrer A, Roesler U, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):282-3.
  104. Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, Lammens C, Hoang HTT, Pham NT, et al. Colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* isolated from food animals in Hanoi, Vietnam. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):286-7.
  105. Fischer J, San Jose M, Roschanski N, Schmogger S, Baumann B, Irrgang A, et al. Spread and persistence of VIM-1 Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in three German swine farms in 2011 and 2012. Vet Microbiol. 2016, in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.04.026> (accessed 2016-07-06).

106. Roschanski N, Friese A, von Salviati-Claudius C, Hering J, Kaesbohrer A, Kreienbrock L, et al. Prevalence of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* isolated from German pig-fattening farms during the years 2011-2013. *Vet Microbiol.* 2015, in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.11.030> (accessed 2016-07-06).
107. Dolejska M, Masarikova M, Dobiasova H, Jamborova I, Karpiskova R, Havlicek M, et al. High prevalence of *Salmonella* and IMP-4-producing *Enterobacteriaceae* in the silver gull on Five Islands, Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):63–70.
108. Katsunuma Y, Hanazumi M, Fujisaki H, Minato H, Hashimoto Y, Yonemochi C. Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* and enterococci in the feces of livestock and livestock farmers in Japan. *J Gen Appl Microbiol.* 2007;53(5):273–9.
109. EMA. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. 2015 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013'. (EMA/387934/2015).
110. 鈴木要. 無菌豚による耐性菌およびR因子の発生機序(第1報)に関する研究. *北関東医学.* 1971;21(6):387–97.
111. 福安嗣昭. 硫酸コリスチン添加人工乳給与豚由来大腸菌の薬剤感受性. 2002. (未公表) .
112. 二宮幾代治. コリスチン. In: *家畜の抗生物質と化学療法.* 養賢堂, 東京, 1976:130–4.
113. Di Pilato V, Arena F, Tascini C, Cannatelli A, Henrici De Angelis L, Fortunato S, et al. *mcr-1.2* a New *mcr* variant carried on a transferable plasmid from a colistin-resistant KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 512. *Antimicrob Agents Chemother.* Accepted manuscript posted online 11 July 2016, doi:10.1128/AAC.01075-16.
114. Irrgang A, Roschanski N, Tenhagen B-A, Grobbel M, Skladnikiewicz-Ziemer T, Thomas K, et al. Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from Livestock and Food in Germany, 2010-2015. *PloS ONE.* 2016;11(7):e0159863.
115. Perrin-Guyomard A, Bruneau M, Houée P, Deleurme K, Legrandois P, Poirier C, et al. Prevalence of *mcr-1* in commensal *Escherichia coli* from French livestock, 2007 to 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(6):pii=30135.
116. Kluytmans-van den Bergh MF, Huizinga P, Bonten MJ, Bos M, De Bruyne K, Friedrich AW, et al. Presence of *mcr-1*-positive *Enterobacteriaceae* in retail chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. *Euro Surveill.* 2016;21(9):pii=30149.
117. Campos J, Cristino L, Peixe L, Antunes P. MCR-1 in multidrug-resistant and copper-tolerant clinically relevant *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- and *S. Rissen* clones



- in Portugal, 2011 to 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(26):pii=30270.
118. Brennan E, Martins M, McCusker MP, Wang J, Alves BM, Hurley D, et al. Multidrug-Resistant *Escherichia coli* in Bovine Animals, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(9):1650–2.
  119. 川本恵子, 刈屋晴子, 澤田和敏, 瀧田英司, 松井健史, 加藤晃, et al. 粘膜ワクチンによる豚浮腫病予防法の開発に向けて. *日本豚病研究会報.* 2009;(55):21–3.
  120. 志賀明. 下痢対策と浮腫病克服への道のり. *ピッグジャーナル.* 2006;41-44.
  121. 農林水産省. 食糧需給表 (2005～2014) .
  122. Ahmed NM, Conner D, Dale HL. Heat-Resistance of *Escherichia Coli* O157:H7 in Meat and Poultry as Affected by Product Composition. *Journal of Food Science.* 1995;60(3):606–10.
  123. Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated with hemorrhagic colitis. *Appl Environ Microbiol.* 1984;48(4):855–6.
  124. Duffy G, Walsh C, Blair IS, McDowell DA. Survival of antibiotic resistant and antibiotic sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. *Int J Food Microbiol.* 2006;109(3):179-86.
  125. Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JTM, Beumer RR, de Boer E. Occurrence and Survival of Verocytotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 in Meats Obtained from Retail Outlets in The Netherlands. *Journal of Food Protection.* 1999;62(10):1115-22.
  126. 金井美恵子, 大城稚子, 宮澤文雅, 竹田多恵. 種々の食品を-20℃に冷凍保存した際の腸管出血性大腸菌O157:H7の挙動. *日本食品保蔵科学会誌.* 2000;26(3):131–7.
  127. 和田洋之, 田辺英子, 平山裕子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, et al. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. *食品衛生研究.* 2002;52(7):73–80.
  128. 伊藤武, 中川弘. 腸管出血性大腸菌O157感染症の疫学. *日本食品微生物学会雑誌.* 2000;17(2):87–96.
  129. 小川博美. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御—動物における分布と食品・各種環境下での消長—. 広島県保健環境センター研究報告. 2003;11:1–20.
  130. 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山真人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌O157に関する疫学調査. *静岡県環境衛生科学研究所報告.* 1999;42:41–8.
  131. Linton AH, Howe K, Bennett PM, Richmond MH, Whiteside EJ. The colonization of the human gut by antibiotic resistant *Escherichia coli* from chickens. *J Appl Bacteriol.* 1977;43(3):465–9.
  132. Corpet DE. Antibiotic resistance from food. *N Eng J Med.* 1988;318(18):1206–7.
  133. Bettelheim KA, Bushrod FM, Chandler ME, Cooke EM, O'Farrell S, Shooter RA. *Escherichia coli* serotype distribution in man and animals. *J Hyg Camb.* 1974;73(3):467–71.
  134. Schrag SJ, Perrot V, Levin BR. Adaptation to the fitness costs of antibiotic resistance in *Escherichia coli*. *Proc Biol Sci.* 1997;264(1386):1287–91.
  135. Cooke EM. *Escherichia coli* - an overview. *J Hyg Camb.* 1985;95(3):523–30.

136. Borges LJ, Campos MRH, Cardoso JL, Andre MCDPB, Serafini AB. Molecular epidemiology of microorganisms isolated from food workers and enteral feeding of public hospitals. *Journal of Food Science*. 2010;75(7):M449–54.
137. 金森政人, 遠藤英子. 院内感染起因腸内細菌に拡散・伝播するCTX-M型ESBL遺伝子. *杏林医学会雑誌*. 2004;35(3):205–14.
138. 農林水産省. 家畜の生産段階における飼養衛生管理の向上について (農場HACCP等) [Internet]. Available from: [http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku\\_yobo/k\\_haccp/index.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html)
139. 厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則の一部を改正する省令の公布等について (食安発0512第3号平成26年5月12日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知) .
140. 厚生労働省. 生食用食肉 (牛肉) の規格基準設定に関するQ&Aについて. 2011.
141. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関するQ&Aについて. 2012.
142. 厚生労働省. 豚の食肉の基準に関するQ&Aについて. 2015.
143. 厚生労働省. 食品中の食中毒菌汚染実態調査の結果 (2006-2015) .
144. 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成18年度食品安全確保総合調査) . 2007.
145. 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成20年度食品安全確保総合調査) . 2009.
146. 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成25年度食品安全確保総合調査) . 2014.
147. 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成26年度食品安全確保総合調査) . 2015.
148. 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成27年度食品安全確保総合調査) . 2016.
149. 西野由香里, 下島優香子, 井田美樹, 福井理恵, 黒田寿美代, 上原さとみ, et al. 東京都で流通する食肉からのコリスチン耐性大腸菌の検出. 第37回日本食品微生物学会学術総会抄録. 2016.
150. 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス (JANIS) 公開情報 検査部門 [Internet]. Available from: <http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>
151. 日本化学療法学会. JAID/JSC感染症治療ガイドライン2015—尿路感染症・男性性器感染症—. *日本化学療法学会雑誌*. 2016;64(1):1–30.
152. Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, et al. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother*. 2011;17(1):126–38.
153. Ewers C, Li G, Wilking H, Kiehlung S, Alt K, Antão EM, et al. Avian pathogenic, uropathogenic, and newborn meningitis-causing *Escherichia coli*: How closely related are they? *Int J Med Microbiol*. 2007;297(3):163–76.
154. Mora A, Viso S, López C, Alonso MP, García-Garrote F, Dabhi G, et al. Poultry

- as reservoir for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* O45:K1:H7-B2-ST95 in humans. *Vet Microbiol.* 2013;167(3-4):506–12.
155. Johnson TJ, Wannemuehler Y, Kariyawasam S, Johnson JR, Logue CM, Nolana LK. Prevalence of Avian-Pathogenic *Escherichia coli* Strain O1 Genomic Islands among Extraintestinal and Commensal *E. coli* Isolates. *J Bacteriol.* 2012;194(11):2846–53.
  156. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Published online: 10 June 2016; doi:10.1007/s10096-016-2703-z
  157. 国立感染症研究所感染症情報センター. 病原微生物検出情報 (2016年1月) . 2016;37(1):15–6. Available from: <http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/37/431j160303.pdf>.
  158. 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 審議結果報告書 (販売名 : オルドレブ点滴静注用150mg) . 2015.
  159. Sato T, Fukuda A, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Sinagawa M, et al. Pathogenic lineage of *mcr*-negative colistin-resistant *Escherichia coli*, Japan, 2008–2015. *Emerg Infect Dis.* 2016, in press, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2212.161117> (accessed 2016-11-16).
  160. 山本剛. 日常の微生物検査データを利用した施設内耐性菌監視. *臨床と微生物.* 2015;42(増刊号):115 (595).
  161. 日本環境感染学会. 多剤耐性アシネトバクター・バウマニ (multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii*) 等を中心とした多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第1版. *日本環境感染学会誌.* 2011;26(Suppl.).
  162. Winfield MD, Groisman E a. Phenotypic differences between *Salmonella* and *Escherichia coli* resulting from the disparate regulation of homologous genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(49):17162–7.
  163. Guo L, Lim KB, Gunn JS, Bainbridge B, Darveau RP, Hackett M, et al. Regulation of lipid A modifications by *Salmonella typhimurium* virulence genes *phoP-phoQ*. *Science.* 1997;276(5310):250–3.
  164. Soncini FC, Vescovi EG, Solomon F, Groisman EA. Molecular basis of the magnesium deprivation response in *Salmonella typhimurium*: Identification of PhoP-regulated genes. *J Bacteriol.* 1996;178(17):5092–9.
  165. García Vescovi E, Soncini FC, Groisman EA. Mg<sup>2+</sup> as an extracellular signal: Environmental regulation of *Salmonella* virulence. *Cell.* 1996;84(1):165–74.
  166. Bearson BL, Wilson L, Foster JW. A low pH-inducible, PhoPQ-dependent acid tolerance response protects *Salmonella typhimurium* against inorganic acid stress. *J Bacteriol.* 1998;180(9):2409–17.
  167. Kox LF, Wösten MM, Groisman EA. A small protein that mediates the activation of a two-component system by another two-component system. *EMBO J.* 2000;19(8):1861–72.

168. Groisman EA. The pleiotropic two-component regulatory system PhoP-PhoQ. *J Bacteriol.* 2001;183(6):1835–42.
169. Miller SI, Kukral AM, Mekalanos JJ. A two-component regulatory system (*phoP phoQ*) controls *Salmonella typhimurium* virulence. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(13):5054–8.
170. Wösten MM, Kox LF, Chamnongpol S, Soncini FC, Groisman EA. A signal transduction system that responds to extracellular iron. *Cell.* 2000;103(1):113–25.
171. Tamayo R, Choudhury B, Septer A, Merighi M, Carlson R, Gunn JS. Identification of *cptA*, a PmrA-regulated locus required for phosphoethanolamine modification of the *Salmonella enterica* serovar typhimurium lipopolysaccharide core. *J Bacteriol.* 2005;187(10):3391–9.
172. Trent MS, Ribeiro AA, Lin S, Cotter RJ, Raetz CRH. An inner membrane enzyme in *Salmonella* and *Escherichia coli* that transfers 4-amino-4-deoxy-L-arabinose to lipid A: Induction in polymyxin-resistant mutants and role of a novel lipid-linked donor. *J Biol Chem.* 2001;276(46):43122–31.
173. Wösten MMSM, Groisman EA. Molecular characterization of the PmrA regulon. *J Biol Chem.* 1999;274(38):27185–90.
174. Gunn JS, Miller SI. PhoP-PhoQ activates transcription of *pmrAB*, encoding a two-component regulatory system involved in *Salmonella typhimurium* antimicrobial peptide resistance. *J Bacteriol.* 1996;178(23):6857–64.
175. Lee H, Hsu FF, Turk J, Groisman EA. The PmrA-regulated *pmrC* gene mediates phosphoethanolamine modification of lipid A and polymyxin resistance in *Salmonella enterica*. *J Bacteriol.* 2004;186(13):4124–33.
176. Tran AX, Lester ME, Stead CM, Raetz CRH, Maskell DJ, McGrath SC, et al. Resistance to the Antimicrobial Peptide Polymyxin Requires Myristoylation of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* Lipid A. *J Biol Chem.* 2001;276(12):9083–92.
177. Moon K, Gottesman S. A PhoQ/P-regulated small RNA regulates sensitivity of *Escherichia coli* to antimicrobial peptides. *Mol Microbiol.* 2009;74(6):1314–30.
178. Gottesman S. The Small RNA Regulators of *Escherichia coli*: Roles and Mechanisms. *Annu Rev Microbiol.* 2004;58(1):303–28.
179. Gottesman S, McCullen CA, Guillier M, Vanderpool CK, Majdalani N, Benhammou J, et al. Small RNA regulators and the bacterial response to stress. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2006;71:1–11.
180. Valentin-Hansen P, Eriksen M, Udesen C. The bacterial Sm-like protein Hfq: A key player in RNA transactions. *Mol Microbiol.* 2004;51(6):1525–33.
181. Vogel J, Sharma CM. How to find small non-coding RNAs in bacteria. *Biol Chem.* 2005;386(12):1219–38.
182. Beceiro A, Llobet E, Aranda J, Bengoechea JA, Doumith M, Hornsey M, et al.

- Phosphoethanolamine Modification of Lipid A in Colistin-Resistant Variants of *Acinetobacter baumannii* Mediated by the pmrAB Two-Component Regulatory System. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3370–9.
183. Arroyo LA, Herrera CM, Fernandez L, Hankins JV, Trent MS, Hancock REW. The *pmrCAB* operon mediates polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 and clinical isolates through phosphoethanolamine modification of lipid A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(8):3743–51.
  184. Pelletier MR, Casella LG, Jones JW, Adams MD, Zurawski DV, Hazlett KRO, et al. Unique Structural Modifications Are Present in the Lipopolysaccharide from Colistin-Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):4831–40.
  185. McPhee JB, Lewenza S, Hancock REW. Cationic antimicrobial peptides activate a two-component regulatory system, PmrA-PmrB, that regulates resistance to polymyxin B and cationic antimicrobial peptides in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol.* 2003;50(1):205–17.
  186. Macfarlane ELA, Kwasnicka A, Ochs MM, Hancock REW. PhoP-PhoQ homologues in *Pseudomonas aeruginosa* regulate expression of the outer-membrane protein OprH and polymyxin B resistance. *Mol Microbiol.* 1999;34(2):305–16.
  187. Gutu AD, Sgambati N, Strasbourger P, Brannon MK, Jacobs MA, Haugen E, et al. Polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* *phoQ* mutants is dependent on additional two-component regulatory systems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2204–15.
  188. Fernández L, Álvarez-Ortega C, Wiegand I, Olivares J, Kocíncová D, Lam JS, et al. Characterization of the polymyxin B resistome of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):110–9.
  189. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014~2018. *EFSA Journal.*
  190. 動物用抗菌剤研究会編. 8. 薬剤耐性. In: 動物用抗菌剤マニュアル第2版. インターズー, 東京, 2013;56–67.
  191. 見上彪. 豚の大腸菌症. In: 獣医感染症カラーアトラス第2版. 文英堂, 東京, 2006;7–8.
  192. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. <https://www.vmnval.go.jp/> (accessed 2020-11-11).
  193. サンファーマ株式会社. 医薬品インタビューフォーム. 抗生物質製剤コリマイシン® 散 200 万単位 /g. 2020.
  194. サンファーマ株式会社. 医薬品インタビューフォーム. 抗生物質製剤メタコリマイシ

- ン®カプセル 300 万単位、メタコリマイシン®顆粒 200 万単位 /g. 2020.
195. 東洋製薬化成株式会社. 医薬品インタビューフォーム.バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩軟膏バラマイシン®軟膏. 2017.
  196. 株式会社陽進堂. 医薬品インタビューフォーム.複合抗生物質製剤テラマイシン®軟膏. 2018.
  197. 農林水産省. 消費・安全局. 畜水産安全管理課. 家畜に使用するコリスチン製剤（動物用医薬品）の第二次選択薬への位置づけについて. 2018. [https://www.maff.go.jp/nval/hourei\\_tuuti/pdf/29\\_syoon\\_6703.pdf](https://www.maff.go.jp/nval/hourei_tuuti/pdf/29_syoon_6703.pdf) (accessed 2020-11-11)
  198. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品の使用上の注意の記載例について. 2009. [http://www.maff.go.jp/nval/hourei\\_tuuti/pdf/211216\\_1.pdf](http://www.maff.go.jp/nval/hourei_tuuti/pdf/211216_1.pdf) (accessed 2020-11-11)
  199. 農林水産省. 追加提出資料. 動物用医薬品及び飼料添加物の使用量推計(硫酸コリスチン). 2020.
  200. 独立行政法人 農林水産消費安全技術センター. 特定添加物検定結果（2005～2018年度）. [http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4\\_kentei.html](http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html) (accessed 2020-11-11).
  201. FDA. 2018 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. 2019. <https://www.fda.gov/media/133411/download> (accessed 2020-11-11).
  202. FDA. CVM updates. FDA Announces Implementation of GFI #213, Outlines Continuing Efforts to Address Antimicrobial Resistance. 2017. <https://wayback.archive-it.org/7993/20190423131636/https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm535154.htm>. (accessed 2020-11-11).
  203. Agerso Y, Torpdahl M, Zachariasen C, Seyfarth A, Hammerum AM, Nielsen EM.: Tentative colistin epidemiological cut-off value for *Salmonella* spp.. Foodborne Pathog Dis. 2012; 9(4): 367-9.
  204. Kempf I, Jouy E, Chauvin C: Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals. Int J Antimicrob Agents. 2016; 48(6): 598-606
  205. Ricci V, Zhang D, Teale C, Piddock LJV: The O-Antigen Epitope Governs Susceptibility to Colistin in *Salmonella enterica*. mBio. 2020; 11(1): e02831-19.
  206. Sorlózano-Puerto A, Carrillo-Ávila JA, Gutiérrez-Soto M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J: Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to colistin. New Microbiol. 2018; 41(3): 235-237.
  207. 深見トシエ, 鴻巣晶子, 彦坂恵子, 柏真知子, 右田琢生, 西川慶繁, et al. 散发性下痢症を対象とした *Campylobacter* 属菌の検出状況と *Campylobacter jejuni* にたいする 37 薬剤の抗菌力について. 感染症学雑誌. 1984; 58(7): 613-27.
  208. Schneeberger M, Brodard I, Overesch G: Virulence-associated gene pattern of porcine and human *Yersinia enterocolitica* biotype 4 isolates. Int J Food Microbiol. 2015; 198: 70-4.
  209. 農林水産省動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial

- Resistance Monitoring System -2014 to 2015.
210. 農林水産省動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System -2016 to 2017.
  211. Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute. DANMAP 2015~2018. Web Annex.
  212. 田村豊, et al. 平成 29-30 年度食品健康影響評価技術研究「コリスチン耐性菌の出現状況と特性解析に関する研究」. <http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920181703>.
  213. Band VI, Weiss DS. Heteroresistance: A cause of unexplained antibiotic treatment failure? PLoS Pathog. 2019; 15(6): e1007726.
  214. Lee JY, Choi MJ, Choi HJ, Ko KS. Preservation of Acquired Colistin Resistance in Gram-Negative Bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; 60(1): 609-12.
  215. Nicoloff H, Hjort K, Levin BR, Andersson DI. The high prevalence of antibiotic heteroresistance in pathogenic bacteria is mainly caused by gene amplification. Nat Microbiol. 2019; 4(3): 504-514.
  216. Hjort K, Nicoloff H, Andersson DI. Unstable tandem gene amplification generates heteroresistance (variation in resistance within a population) to colistin in *Salmonella enterica*. Mol Microbiol. 2016 Oct;102(2):274-289.
  217. Sun J, Zhang H, Liu Y H, and Feng Y: Towards Understanding MCR-like Colistin Resistance. Trends Microbiol 2018; 26: 794-808
  218. Kai J and Wang S: Recent progress on elucidating the molecular mechanism of plasmid-mediated colistin resistance and drug design. Int Microbiol 2019
  219. Partridge S R, Di Pilato V, Doi Y, Feldgarden M, Haft D H, Klimke W et al.: Proposal for assignment of allele numbers for mobile colistin resistance (*mcr*) genes. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 2625-30
  220. Wang C, Feng Y, Liu L, Wei L, Kang M, Zong Z. Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*. Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1): 508-516.
  221. Ling Z, Yin W, Shen Z, Wang Y, Shen J, Walsh TR. Epidemiology of mobile colistin resistance genes *mcr-1* to *mcr-9*. J Antimicrob Chemother. 2020; 75(11): 3087-3095.
  222. Xu F, Zeng X, Hinenoya A, and Lin J: MCR-1 Confers Cross-Resistance to Bacitracin, a Widely Used In-Feed Antibiotic. mSphere 2018; 3
  223. Fischer J, San Jose M, Roschanski N, Schmoger S, Baumann B, Irrgang A et al.: Spread and persistence of VIM-1 Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in three German swine farms in 2011 and 2012. Vet Microbiol 2017; 200: 118-23.
  224. Borowiak M, Szabo I, Baumann B, Junker E, Hammerl J A, Kaesbohrer A et al.: VIM-1-producing *Salmonella* *Infantis* isolated from swine and minced pork meat in Germany. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 2131-33.
  225. Wang W, Baloch Z, Peng Z, Hu Y, Xu J, Fanning S et al.: Genomic characterization of a large plasmid containing a bla NDM-1 gene carried on *Salmonella enterica*

- serovar Indiana C629 isolate from China. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 479.
226. Abraham S, O'Dea M, Trott D J, Abraham R J, Hughes D, Pang S et al.: Isolation and plasmid characterization of carbapenemase (IMP-4) producing *Salmonella enterica* Typhimurium from cats. *Sci Rep* 2016; 6: 35527.
  227. Li X, Jiang Y, Wu K, Zhou Y, Liu R, Cao Y et al.: Whole-genome sequencing identification of a multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strain carrying bla<sub>NDM-5</sub> from Guangdong, China. *Infect Genet Evol* 2017; 55: 195-98.
  228. Yang L, Hu X, Xu X, Yang C, Xie J, Hao R et al.: *Salmonella enterica* serovar Typhimurium ST34 co-expressing bla<sub>NDM-5</sub> and bla<sub>CTX-M-55</sub> isolated in China. *Emerg Microbes Infect* 2017; 6: e61.
  229. Lima T, Domingues S, Da Silva GJ. Plasmid-Mediated Colistin Resistance in *Salmonella enterica*: A Review. *Microorganisms*. 2019 Feb 19;7(2):55.
  230. Carroll L M, Gaballa A, Guldemann C, Sullivan G, Henderson L O, and Wiedmann M: Identification of Novel Mobilized Colistin Resistance Gene mcr-9 in a Multidrug-Resistant, Colistin-Susceptible *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium Isolate. *MBio* 2019; 10.
  231. Figueiredo R, Card R M, Nunez J, Pomba C, Mendonca N, Anjum M F et al.: Detection of an mcr-1-encoding plasmid mediating colistin resistance in *Salmonella enterica* from retail meat in Portugal. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2338-40.
  232. Yang Y Q, Zhang A Y, Ma S Z, Kong L H, Li Y X, Liu J X et al.: Co-occurrence of mcr-1 and ESBL on a single plasmid in *Salmonella enterica*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2336-8.
  233. Litrup E, Kiil K, Hammerum A M, Roer L, Nielsen E M, and Torpdahl M: Plasmid-borne colistin resistance gene mcr-3 in *Salmonella* isolates from human infections, Denmark, 2009-17. *Euro Surveill* 2017; 22.
  234. Carfora V, Alba P, Leekitcharoenphon P, Ballaro D, Cordaro G, Di Matteo P et al.: Colistin Resistance Mediated by mcr-1 in ESBL-Producing, Multidrug Resistant *Salmonella* Infantis in Broiler Chicken Industry, Italy (2016-2017). *Front Microbiol* 2018; 9: 1880.
  235. Saavedra S Y, Diaz L, Wiesner M, Correa A, Arevalo S A, Reyes J et al.: Genomic and Molecular Characterization of Clinical Isolates of Enterobacteriaceae Harboring mcr-1 in Colombia, 2002 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61.
  236. Lu J, Quan J, Zhao D, Wang Y, Yu Y, and Zhu J: Prevalence and molecular characteristics of mcr-1 gene in *Salmonella typhimurium* in a tertiary hospital of Zhejiang Province. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 105-10.
  237. Wang J, Li X, Li J, Hurley D, Bai X, Yu Z et al.: Complete genetic analysis of a *Salmonella enterica* serovar Indiana isolate accompanying four plasmids



- carrying *mcr-1*, ESBL and other resistance genes in China. *Vet Microbiol* 2017; 210: 142-46.
238. Ma S, Lei C, Kong L, Jiang W, Liu B, Men S et al.: Prevalence, Antimicrobial Resistance, and Relatedness of Salmonella Isolated from Chickens and Pigs on Farms, Abattoirs, and Markets in Sichuan Province, China. *Foodborne Pathog Dis* 2017; 14: 667-77.
239. Ma Q, Huang Y, Wang J, Xu X, Hawkey J, Yang C et al.: Multidrug-resistant *Shigella sonnei* carrying the plasmid-mediated *mcr-1* gene in China. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 14-21.
240. Liang B, Roberts A P, Xu X, Yang C, Yang X, Wang J et al.: Transferable Plasmid-Borne *mcr-1* in a Colistin-Resistant *Shigella flexneri* Isolate. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84.
241. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 感染症の話, 細菌性赤痢. 2002; 8: 8-9. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/406-dysentery-intro.html>.
242. Oberhofer T R and Podgore J K: *Yersinia pseudotuberculosis*: use of cold-temperature enrichment for isolation. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 106-8.
243. Lai C H, Lin J N, Chen Y H, Chang L L, Huang W Y, Ku H P et al.: The first imported human case of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype O1 septicemia presents with acute appendicitis-like syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2014; 113: 656-9.
244. Reinhardt M, Hammerl J A, Kunz K, Barac A, Nockler K, and Hertwig S: *Yersinia pseudotuberculosis* Prevalence and Diversity in Wild Boars in Northeast Germany. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84.
245. Ghimire L, Singh DK, Basnet HB, Bhattarai RK, Dhakal S, Sharma B. Prevalence, antibiogram and risk factors of thermophilic *campylobacter* spp. in dressed porcine carcass of Chitwan, Nepal. *BMC Microbiol*. 2014; 14: 85.
246. Chen CW, Tang HJ, Chen CC, Lu YC, Chen HJ, Su BA, Weng TC, Chuang YC, Lai CC. The Microbiological Characteristics of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Carrying the *mcr-1* Gene. *J Clin Med*. 2019 Feb 19;8(2):261.
247. Mollenkopf DF, Stull JW, Mathys DA, Bowman AS, Feicht SM, Grooters SV, Daniels JB, Wittum TE. Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Recovered from the Environment of a Swine Farrow-to-Finish Operation in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(2): e01298-16.
248. Köck R, Daniels-Haardt I, Becker K, Mellmann A, Friedrich AW, Mevius D, Schwarz S, Jurke A. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(12): 1241-1250.
249. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(7): 1793-5.

250. Fischer J, Schmogger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B. NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2954–6.
251. Kong L H, Lei C W, Ma S Z, Jiang W, Liu B H, Wang Y X et al.: Various Sequence Types of *Escherichia coli* Isolates Coharboring bla<sub>NDM-5</sub> and mcr-1 Genes from a Commercial Swine Farm in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61.
252. Liu B T, Song F J, Zou M, Zhang Q D, and Shan H: High Incidence of *Escherichia coli* Strains Coharboring mcr-1 and bla<sub>NDM</sub> from Chickens. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61
253. He T, Wang Y, Sun L, Pang M, Zhang L, Wang R. Occurrence and characterization of bla<sub>NDM-5</sub>-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates from dairy cows in Jiangsu, China. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(1): 90-94.
254. He T, Wei R, Li R, Zhang L, Sun L, Bao H et al.: Co-existence of tet(X4) and mcr-1 in two porcine *Escherichia coli* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(3): 764-766.
255. Sun J, Chen C, Cui C Y, Zhang Y, Liu X, Cui Z H et al.: Plasmid-encoded tet(X) genes that confer high-level tigecycline resistance in *Escherichia coli*. *Nat Microbiol* 2019; 4: 1457-64.
256. Sun C, Cui M, Zhang S, Wang H, Song L, Zhang C et al.: Plasmid-mediated tigecycline-resistant gene tet(X4) in *Escherichia coli* from food-producing animals, China, 2008-2018. *Emerg Microbes Infect* 2019; 8: 1524-27.
257. Kieffer N, Aires-de-Sousa M, Nordmann P, and Poirel L: High Rate of MCR-1-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among Pigs, Portugal. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 2023-29.
258. Yang YQ, Li YX, Lei CW, Zhang AY, Wang HN. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-7.1 in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(7): 1791-1795.
259. Wang X, Wang Y, Wang Y, Zhang S, Shen Z, Wang S. Emergence of the colistin resistance gene mcr-1 and its variant in several uncommon species of Enterobacteriaceae from commercial poultry farm surrounding environments. *Vet Microbiol.* 2018; 219: 161-164.
260. Wang X, Wang Y, Zhou Y, Li J, Yin W, Wang S, et al. Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, mcr-8, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7(1): 122.
261. Baron S, Bardet L, Dubourg G, Fichaux M, Rolain JM. mcr-1 plasmid-mediated colistin resistance gene detection in an *Enterobacter cloacae* clinical isolate in France. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017; 10: 35-36.
262. Chavda KD, Westblade LF, Satlin MJ, Hemmert AC, Castanheira M, Jenkins SG, et al. First Report of bla<sub>VIM-4</sub> and mcr-9 Coharboring *Enterobacter* Species Isolated from a Pediatric Patient. *mSphere.* 2019; 4(5): e00629-19.

263. Hameed F, Khan M A, Muhammad H, Sarwar T, Bilal H, and Rehman T U: Plasmid-mediated *mcr-1* gene in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: first report from Pakistan. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019; 52: e20190237.
264. Snestrud E, Maybank R, Kwak Y I, Jones A R, Hinkle M K, and McGann P: Chromosomally Encoded *mcr-5* in Colistin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62.
265. Fukuda A, Sato T, Shinagawa M, Takahashi S, Asai T, Yokota S I et al.: High prevalence of *mcr-1*, *mcr-3* and *mcr-5* in *Escherichia coli* derived from diseased pigs in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 163-64.
266. Zhang P, Shen Z, Zhang C, Song L, Wang B, Shang J, et al. Surveillance of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* from chicken and swine, China, 2008–2015. *Vet Microbiol.* 2017; 203: 49-55.
267. Wang Y, Xu C, Zhang R, Chen Y, Shen Y, Hu F, et al. Changes in colistin resistance and *mcr-1* abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(10): 1161-1171.
268. Miguela-Villoldo P, Hernández M, Moreno MA, Rodríguez-Lázaro D, Quesada A, Domínguez L, Ugarte-Ruiz M. National colistin sales versus colistin resistance in Spanish pig production. *Res Vet Sci.* 2019; 123: 141-143.
269. Duggett N A, Sayers E, AbuOun M, Ellis R J, Nunez-Garcia J, Randall L et al.: Occurrence and characterization of *mcr-1*-harbouring *Escherichia coli* isolated from pigs in Great Britain from 2013 to 2015. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 691-95.
270. Lim S K, Kang H Y, Lee K, Moon D C, Lee H S, and Jung S C: First Detection of the *mcr-1* Gene in *Escherichia coli* Isolated from Livestock between 2013 and 2015 in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 6991-93.
271. Belaynehe K M, Shin S W, Park K Y, Jang J Y, Won H G, Yoon I J et al.: Emergence of *mcr-1* and *mcr-3* variants coding for plasmid-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* isolates from food-producing animals in South Korea. *Int J Infect Dis* 2018; 72: 22-24.
272. Nguyen N T, Nguyen H M, Nguyen C V, Nguyen T V, Nguyen M T, Thai H Q et al.: Use of Colistin and Other Critical Antimicrobials on Pig and Chicken Farms in Southern Vietnam and Its Association with Resistance in Commensal *Escherichia coli* Bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82: 3727-35.
273. Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias M R, Porrero M C, Martinez R, Florez-Cuadrado D et al.: Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in Spain. *Res Vet Sci* 2016; 105: 134-5.
274. 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 Chemother.* 2017; 72(12): 3317-3324.
275. Garcia-Graells C, De Keersmaecker S C J, Vanneste K, Pochet B, Vermeersch K, Roosens N et al.: Detection of Plasmid-Mediated Colistin Resistance, *mcr-1* and *mcr-2* Genes, in *Salmonella* spp. Isolated from Food at Retail in Belgium from 2012 to 2015. *Foodborne Pathog Dis* 2018; 15: 114-17.
276. Carattoli A, Villa L, Feudi C, Curcio L, Orsini S, Luppi A et al.: Novel plasmid-mediated colistin resistance *mcr-4* gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. *Euro Surveill* 2017; 22.
277. Li X S, Liu B G, Dong P, Li F L, Yuan L, and Hu G Z: The prevalence of *mcr-1* and resistance characteristics of *Escherichia coli* isolates from diseased and healthy pigs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 91: 63-65.
278. Zhang X, Zhang B, Guo Y, Wang J, Zhao P, Liu J, et al. Colistin resistance prevalence in *Escherichia coli* from domestic animals in intensive breeding farms of Jiangsu Province. *Int J Food Microbiol.* 2019; 291: 87-90.
279. Haenni M, Beyrouthy R, Lupu A, Chatre P, Madec J Y, and Bonnet R: Epidemic spread of *Escherichia coli* ST744 isolates carrying *mcr-3* and *bla<sub>CTX-M-55</sub>* in cattle in France. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 533-36.
280. Xavier B B, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H et al.: Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21(27).
281. Garcia V, Garcia-Menino I, Mora A, Flament-Simon S C, Diaz-Jimenez D, Blanco J E et al.: Co-occurrence of *mcr-1*, *mcr-4* and *mcr-5* genes in multidrug-resistant ST10 Enterotoxigenic and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Spain (2006-2017). *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 104-08.
282. Li X P, Fang L X, Song J Q, Xia J, Huo W, Fang J T et al.: Clonal spread of *mcr-1* in PMQR-carrying ST34 *Salmonella* isolates from animals in China. *Sci Rep* 2016; 6: 38511.
283. Yi L, Wang J, Gao Y, Liu Y, Doi Y, Wu R et al.: *mcr-1*-Harboring *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Sequence Type 34 in Pigs, China. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 291-95.
284. Carnevali C, Morganti M, Scaltriti E, Bolzoni L, Pongolini S, and Casadei G: Occurrence of *mcr-1* in Colistin-Resistant *Salmonella enterica* Isolates Recovered from Humans and Animals in Italy, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 7532-34.
285. Biswas S, Li Y, Elbediwi M, Yue M. Emergence and Dissemination of *mcr* Carrying Clinically Relevant *Salmonella* Typhimurium Monophasic Clone ST34. *Microorganisms.* 2019; 7(9): 298.

286. Cui M, Zhang J, Zhang C, Li R, Wai-Chi Chan E, Wu C et al.: Distinct mechanisms of acquisition of *mcr-1* -bearing plasmid by *Salmonella* strains recovered from animals and food samples. *Sci Rep* 2017; 7: 13199.
287. El Garch F, de Jong A, Bertrand X, Hocquet D, and Sauget M: *mcr-1*-like detection in commensal *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. from food-producing animals at slaughter in Europe. *Vet Microbiol* 2018; 213: 42-46.
288. Campos J, Cristino L, Peixe L, and Antunes P: MCR-1 in multidrug-resistant and copper-tolerant clinically relevant *Salmonella* 1,4,[5],12:i:- and S. Rissen clones in Portugal, 2011 to 2015. *Euro Surveill* 2016; 21.
289. Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, Yi L X, Zhang R, Spencer J et al.: 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* 2016; 16: 161-8.
290. Zhi C, Lv L, Yu L F, Doi Y, and Liu J H: Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 292-3.
291. Yin W, Li H, Shen Y, Liu Z, Wang S, Shen Z et al.: Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. *MBio* 2017; 8.
292. Mulvey M R, Bharat A, Boyd D A, Irwin R J, and Wylie J: Characterization of a colistin-resistant *Salmonella enterica* 4,[5],12:i:- harbouring *mcr-3.2* on a variant IncHI-2 plasmid identified in Canada. *J Med Microbiol* 2018; 67: 1673-75.
293. Borjesson S, Greko C, Myrenas M, Landen A, Nilsson O, and Pedersen K: A link between the newly described colistin resistance gene *mcr-9* and clinical *Enterobacteriaceae* isolates carrying *bla<sub>SHV-12</sub>* from horses in Sweden. *J Glob Antimicrob Resist* 2019.
294. Kieffer N, Nordmann P, Moreno A M, Zanolli Moreno L, Chaby R, Breton A et al.: Genetic and Functional Characterization of an MCR-3-Like Enzyme-Producing *Escherichia coli* Isolate Recovered from Swine in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62.
295. Magistrali C F, Curcio L, Luppi A, Pezzotti G, Orsini S, Tofani S et al.: Mobile colistin resistance genes in *Escherichia coli* from pigs affected by colibacillosis. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 744-46.
296. Borowiak M, Hammerl J A, Deneke C, Fischer J, Szabo I, and Malorny B: Characterization of *mcr-5* Harboring *Salmonella enterica* subsp. enterica Serovar Typhimurium Isolates from Animal and Food Origin in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63.
297. Jayol A, Nordmann P, André C, Dubois V, Poirel L. Increased colistin resistance upon acquisition of the plasmid-mediated *mcr-1* gene in *Escherichia coli* isolates with chromosomally encoded reduced susceptibility to polymyxins. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50(3): 503-504.
298. Garcia V, Garcia-Menino I, Mora A, Flament-Simon S C, Diaz-Jimenez D, Blanco

- J E et al.: Co-occurrence of *mcr-1*, *mcr-4* and *mcr-5* genes in multidrug-resistant ST10 Enterotoxigenic and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Spain (2006-2017). *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 104-08.
299. Chew KL, La MV, Lin RTP, Teo JWP. Colistin and Polymyxin B Susceptibility Testing for Carbapenem-Resistant and *mcr*-Positive *Enterobacteriaceae*: Comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with Broth Microdilution. *J Clin Microbiol.* 2017; 55(9): 2609-2616.
300. Li Q, Wang H, Xu Y, Bai X, Wang J, Zhang Z, et al. Multidrug-Resistant *Escherichia albertii*: Co-occurrence of  $\beta$ -Lactamase and MCR-1 Encoding Genes. *Front Microbiol.* 2018; 9: 258.
301. Haenni M, Métayer V, Gay E, Madec JY. Increasing Trends in *mcr-1* Prevalence among Extended-Spectrum-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates from French Calves despite Decreasing Exposure to Colistin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(10): 6433-4.
302. Haenni M, Beyrouthy R, Lupo A, Chatre P, Madec J Y, and Bonnet R: Epidemic spread of *Escherichia coli* ST744 isolates carrying *mcr-3* and *bla<sub>CTX-M-55</sub>* in cattle in France. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 533-36.
303. Wang X, Zhai W, Li J, Liu D, Zhang Q, Shen Z et al.: Presence of an *mcr-3* Variant in *Aeromonas caviae*, *Proteus mirabilis*, and *Escherichia coli* from One Domestic Duck. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62.
304. Alba P, Leekitcharoenphon P, Franco A, Feltrin F, Ianzano A, Caprioli A et al.: Molecular Epidemiology of *mcr*-Encoded Colistin Resistance in *Enterobacteriaceae* From Food-Producing Animals in Italy Revealed Through the EU Harmonized Antimicrobial Resistance Monitoring. *Front Microbiol* 2018; 9: 1217.
305. EMA. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017'. 2019. (EMA/294674/2019)
306. Xu Y, Zhong LL, Srinivas S, Sun J, Huang M, Paterson DL, et al. Spread of MCR-3 Colistin Resistance in China: An Epidemiological, Genomic and Mechanistic Study. *EBioMedicine.* 2018; 34: 139-157.
307. Zhang H, Hou M, Xu Y, Srinivas S, Huang M, Liu L, et al. Action and mechanism of the colistin resistance enzyme MCR-4. *Commun Biol.* 2019; 2: 36.
308. Zhang H, Zong Z, Lei S, Srinivas S, Sun J, Feng Y, et al. A Genomic, Evolutionary, and Mechanistic Study of MCR-5 Action Suggests Functional Unification across the MCR Family of Colistin Resistance. *Adv Sci (Weinh).* 2019; 6(11): 1900034.
309. Yang Q, Li M, Spiller OB, Andrey DO, Hinchliffe P, Li H, et al. Balancing *mcr-1* expression and bacterial survival is a delicate equilibrium between essential cellular defence mechanisms. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 2054.
310. Wang R, Liu Y, Zhang Q, Jin L, Wang Q, Zhang Y et al.: The prevalence of colistin

- resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from food animals in China: coexistence of *mcr-1* and *bla<sub>NDM</sub>* with low fitness cost. Int J Antimicrob Agents 2018; 51: 739-44.
311. Tietgen M, Semmler T, Riedel-Christ S, Kempf VAJ, Molinaro A, Ewers C, et al. Impact of the colistin resistance gene *mcr-1* on bacterial fitness. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51(4): 554-561.
312. Ma K, Feng Y, Zong Z. Fitness cost of a *mcr-1*-carrying IncHI2 plasmid. PLoS One. 2018; 13(12): e0209706.
313. 食品安全委員会. 生食用食肉(牛肉)における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌. 2011.
314. 鶏病研究会編. 鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書. 安全な鶏卵・鶏肉の生産・流通のためのサルモネラ対策. (株)日本畜産振興会. p. 18-22.
315. 伊藤武. 第 1 節 サルモネラ. 細貝祐太郎, 松本晶雄監修. 食品安全セミナー1 食中毒. 中央法規. 2001; 46-48.
316. 品川邦汎, 重茂克彦, 斎藤志保子. 凍結・解凍回数及び保存温度による食肉中のカンピロバクターとサルモネラの菌数の変動. 平成 15 年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書. 2003.
317. Olaitan AO, Thongmalayvong B, Akkhavong K, Somphavong S, Paboriboune P, Khounsy S, et al. Clonal transmission of a colistinresistant *Escherichia coli* from a domesticated pig to a human in Laos. J Antimicrob Chemother. 2015; 70(12): 3402-4.
318. Trung N V, Matamoros S, Carrique-Mas J J, Nghia N H, Nhung N T, Chieu T T et al.: Zoonotic Transmission of *mcr-1* Colistin Resistance Gene from Small-Scale Poultry Farms, Vietnam. Emerg Infect Dis 2017; 23: 529-32.
319. Zhong LL, Phan HTT, Shen C, Vihta KD, Sheppard AE, Huang X, et al. High Rates of Human Fecal Carriage of *mcr-1*-Positive Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Emerge in China in Association With Successful Plasmid Families. Clin Infect Dis. 2018; 66(5): 676-685.
320. Zurfluh K, Nuesch-Inderbinen M, Klumpp J, Poirel L, Nordmann P, and Stephan R: Key features of *mcr-1*-bearing plasmids from *Escherichia coli* isolated from humans and food. Antimicrob Resist Infect Control 2017; 6: 91.
321. Wu C, Wang Y, Shi X, Wang S, Ren H, Shen Z, et al. Rapid rise of the ESBL and *mcr-1* genes in *Escherichia coli* of chicken origin in China, 2008–2014. Emerg Microbes Infect. 2018; 7(1): 30.
322. García-Meniño I, García V, Mora A, Díaz-Jiménez D, Flament-Simon SC, Alonso MP, et al. Swine Enteric Colibacillosis in Spain: Pathogenic Potential of *mcr-1* ST10 and ST131 *E. coli* Isolates. Front Microbiol. 2018; 9: 2659.
323. Nishino Y, Shimojima Y, Suzuki Y, Ida M, Fukui R, Kuroda S et al.: Detection of the *mcr-1* gene in colistin-resistant *Escherichia coli* from retail meat in Japan. Microbiol Immunol 2017; 61: 554-57.

324. 小西典子, et al. 厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）. 平成 29 年度 分担研究報告書. 食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究. 分担課題 ヒトおよび食品由来腸内細菌の薬剤耐性の疫学的研究. 2018.
325. Ohsaki Y, Hayashi W, Saito S, Osaka S, Taniguchi Y, Koide S et al.: First Detection of an *Escherichia coli* Strain Harboring the *mcr-1* Gene in Retail Domestic Chicken Meat in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2017; 70: 590-92.
326. Khalifa HO, Soliman AM, Saito T, Kayama S, Yu L, Hisatsune J, et al. First report of *bla<sub>VIM-1</sub>*, *bla<sub>NDM-1</sub>*, and *mcr-9* co-harboring foodborne *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64(9): e00882-20.
327. 国立感染症研究所. 感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出状況、2017 年. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/8837-cre-190523.html> (accessed 2020-11-12).
328. 小沼博隆. 食品環境の微生物. *食品と技術*. 2004; 3: 1-13.
329. 阿部和男. 食材及び調理方法から解析したサルモネラ食中毒の発生要因の研究. 宮城県保健環境センター年報. 2006; 23: 35-39.
330. 金井美恵子. 鶏卵中での *Salmonella* Enteritidis の増殖性. *相模女子大学紀要*. 2002; 65B: 1-6.
331. 相川勝弘, 村上裕之, 猪俣恭子, 丸山務, 藤澤倫彦, 高橋孝則, 他. 卵の保存及び調理と関連する条件が *Salmonella* Enteritidis の増殖、侵入及び生残に与える影響. *食品衛生学雑誌*. 2002; 43: 178-184.
332. 厚生労働省. 生食用食肉（牛肉）の規格基準設定に関する Q&A について（平成 23 年 9 月 28 日付）.
333. 厚生労働省. 食中毒に関する情報, 4 食中毒統計資料, (2)過去の食中毒発生状況.
334. 厚生労働省. 人口動態統計. 下巻 1-2: 死亡数, 性・死因(死因基本分類)別. 平成 20～29 年.
335. 国立感染症研究所感染症情報センター: IDWR(感染症発生動向調査), 感染症の話.
336. 食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル. ～鶏肉中のサルモネラ属菌～. (改訂版) 2012.
337. Tada T, Nhung PH, Shimada K, Tsuchiya M, Phuong DM, Anh NQ, et al. Emergence of colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolates harboring *mcr-1* in Vietnam. *Int J Infect Dis*. 2017; 63: 72-73.
338. Tada T, Uechi K, Nakasone I, Nakamatsu M, Satou K, Hirano T, et al. Emergence of IncX4 plasmids encoding *mcr-1* in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* in Japan. *Int J Infect Dis*. 2018; 75: 98-100.
339. Ishii Y, Aoki K, Endo S, Kiyota H, Aoyagi T, Kaku M, et al. Spread of *mcr-1.5* in the community: an emerging threat. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 51(1): 161-162.
340. Uchida H, Tada T, Sugahara Y, Kato A, Miyairi I, Kirikae T. A clinical isolate of *Escherichia coli* co-harboring *mcr-1* and *bla<sub>NDM-5</sub>* in Japan. *J Med Microbiol*. 2018; 67(8): 1047-1049.



341. Nukui Y, Ayibieke A, Taniguchi M, Aiso Y, Shibuya Y, Sonobe K, et al. Whole-genome analysis of EC129, an NDM-5-, CTX-M-14-, OXA-10- and MCR-1-coproducing *Escherichia coli* ST167 strain isolated from Japan. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Sep;18:148-150.
342. Arnott A, Wang Q, Bachmann N, Sadsad R, Biswas C, Sotomayor C et al.: Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* 4,[5],12:i:- Sequence Type 34, New South Wales, Australia, 2016-2017. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 751-53.
343. Quan J, Li X, Chen Y, Jiang Y, Zhou Z, Zhang H, et al. Prevalence of *mcr-1* in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* recovered from bloodstream infections in China: a multicentre longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(4): 400-410.
344. Liu X, Wang Y, Cui L, Li Y, Xue F, Liu J, et al. A retrospective study on *mcr-1* in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in China from 2007 to 2016. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(7): 1786-1790.
345. Kuo SC, Huang WC, Wang HY, Shiau YR, Cheng MF, Lauderdale TL. Colistin resistance gene *mcr-1* in *Escherichia coli* isolates from humans and retail meats, Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(8): 2327-9.
346. Yoon EJ, Hong JS, Yang JW, Lee KJ, Lee H, Jeong SH. Detection of *mcr-1* Plasmids in *Enterobacteriaceae* Isolates From Human Specimens: Comparison With Those in *Escherichia coli* Isolates From Livestock in Korea. *Ann Lab Med*. 2018; 38(6): 555-562.
347. Yamaguchi T, Kawahara R, Hamamoto K, Hirai I, Khong DT, Nguyen TN, et al. High Prevalence of Colistin-Resistant *Escherichia coli* with Chromosomally Carried *mcr-1* in Healthy Residents in Vietnam. *mSphere*. 2020; 5(2): e00117-20.
348. Eiamphungporn W, Yainoy S, Junderm C, Tan-Arsuwongkul R, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Prevalence of the colistin resistance gene *mcr-1* in colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from humans in Thailand. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018; 15: 32-35.
349. Simoni S, Morroni G, Brenciani A, Vincenzi C, Cirioni O, Castelletti S, et al. Spread of colistin resistance gene *mcr-1* in Italy: characterization of the *mcr-1.2* allelic variant in a colistin-resistant blood isolate of *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 91(1): 66-68.
350. Walkty A, Karlowsky JA, Adam HJ, Lagacé-Wiens P, Baxter M, Mulvey MR, et al. Frequency of MCR-1-mediated colistin resistance among *Escherichia coli* clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals (CANWARD 2008–2015). *CMAJ Open*. 2016; 4(4): E641-E645.
351. Ellem JA, Ginn AN, Chen SC, Ferguson J, Partridge SR, Iredell JR. Locally Acquired *mcr-1* in *Escherichia coli*, Australia, 2011 and 2013. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23(7): 1160-1163.
352. Cui M, Zhang J, Gu Z, Li R, Chan E W, Yan M et al.: Prevalence and Molecular

- Characterization of *mcr-1*-Positive Salmonella Strains Recovered from Clinical Specimens in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61.
353. Chiou C S, Chen Y T, Wang Y W, Liu Y Y, Kuo H C, Tu Y H et al.: Dissemination of *mcr-1*-Carrying Plasmids among Colistin-Resistant *Salmonella* Strains from Humans and Food-Producing Animals in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61.
354. Doumith M, Godbole G, Ashton P, Larkin L, Dallman T, Day M et al.: Detection of the plasmid-mediated *mcr-1* gene conferring colistin resistance in human and food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2300-5.
355. Monte D F, Nelson V, Cerdeira L, Keelara S, Greene S, Griffin D et al.: Multidrug- and colistin-resistant *Salmonella enterica* 4,[5],12:i:- sequence type 34 carrying the *mcr-3.1* gene on the IncHI2 plasmid recovered from a human. *J Med Microbiol* 2019; 68: 986-90.
356. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(1): E23-E30.
357. Rojas LJ, Salim M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, et al. Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Laboratory Detection and Impact on Mortality. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(6): 711-718.
358. Lai C C, Lin Y T, Lin Y T, Lu M C, Shi Z Y, Chen Y S et al.: Clinical characteristics of patients with bacteraemia due to the emergence of *mcr-1*-harbouring *Enterobacteriaceae* in humans and pigs in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 651-57.
359. 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業. 公開情報 2018年1月~12月年報 (全集計対象医療機関) 院内感染対策サーベイランス検査部門. [https://janis.mhlw.go.jp/report/open\\_report/2018/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_201800.pdf](https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2018/3/1/ken_Open_Report_201800.pdf) (accessed 2020-11-12).