

亜鉛バシトラシン

抗生物質の名称		亜鉛バシトラシン					
種類			ペプチド系バシトラシン類		化学式 C <sub>66</sub> H <sub>103</sub> N <sub>17</sub> O <sub>16</sub> S (バシトラシンA)		
同一系統の人体用抗生物質 (全て記載) バシトラシン、バシトラシントローチ							
区分 第3欄				規制区分 劇物に該当しない			
構造式							
由来 <i>Bacillus licheniformis</i>				作用機序 タンパク及び細胞壁合成阻害作用			
抗菌スペクトル グラム陽性菌・・・クロストリジウム、連鎖球菌、ブドウ球菌							
対象飼料および添加量						万単位/トン	
レイヤー		ブロイラー		豚		牛	
幼中すう	前期	後期	哺乳期	子豚期	哺乳期	幼齢期	肥育期
16.8-168	16.8-168	16.8-168	42-420	16.8-168	42-420	16.8-168	
交差耐性に関する情報							
<p>1) 40年以上飼料添加物として使用されているにもかかわらず、数多くの <i>in vivo</i> 試験で <i>Clostridium perfringens</i>、<i>Staphylococci</i> および <i>Streptococci</i> のバシトラシンに対する耐性の増加はみられない。</p> <p>2) <i>Clostridium perfringens</i> で MIC が高い場合も、それは不安定で、バシトラシンを外した2世代後には感受性が回復する。</p> <p>3) 耐性メカニズムとして生産菌 <i>Bacillus licheniformis</i> の染色体上に ABC トランスポーター (エフラックスポンプ) が確認されているが (Podlesek et al, 1995, Podlesek et al, 1997)、他の細菌からは分離されていない。<i>Enterococci</i> の耐性は細胞表面のリポテイコ酸に関連しており、獲得するものではなく、本来有する性質と報告されている (Krogstad &amp; Parquette, 1980)。</p> <p>4) 過去に実施された多くの試験においても、最近 <i>Enterococci</i> で実施されたフルオロキノロン、シプロフロキサシン、新マクロライド (アジスロマイシン、クラリスロマイシン) および第二、三代</p>							

のセファロスポリン（セフロキシム、セフトリアキソン）の試験においても交差耐性はみられない（Khan & Mahnin, 1998）。

- 5) バシトラシン耐性は変異バクテリオファージで媒介伝達されるという古い報告があるが(Stuart & Feretti, 1978, Sanchis-Bayarri et al, 1981)、再現性も低く、その後そのような報告はない。むしろプラスミドや他の転移可能な遺伝子で伝達されないという報告があり(Threlfall, 1985)、*Clostridium perfringens* においても伝達されないということが確認されている。

#### 人体用医薬品での使用状況

- 1) バシトラシンは抗菌スペクトラムが狭く、全身的に使用すると神経毒性を示すので局所的使用に限られ、ヒトの主たる治療薬ではない。
- 2) 日本では軟膏（硫酸フラジオマイシンとの複合製剤）がほとんどで、一部トローチで使用されているが、年間総使用量は約150kg力価（1単位=23.8μg力価）で、使用場面も異なり、しかも飼料添加物使用量（2001年の検定数量：8,000kg力価）のわずか2%程度であり、交差耐性のリスクは極めて少ない。

バラマイシン軟膏：140kg力価

バラマイシンE外用散：極小

バシトラシン・トローチ：10kg力価

諸外国においても同様の使用状況で、飼料添加物使用量のわずか1%にすぎない。

今後の輸入の意思                      あり

#### その他情報

- 1) 人から分離された腸球菌のバシトラシン MIC 分布

バシトラシンが動物用として使用されている国の健康な人由来の腸球菌と動物由来の腸球菌に対するバシトラシンの MIC プロファイルを比較したが、バシトラシンの感受性に差は見られなかった。

- 2) 亜鉛バシトラシンの VRE に対する効果

VRE 感染患者に亜鉛バシトラシン 50,000U を 10 日間 6 時間間隔で経口投与試験をしたが、プラシボコントロールと差がなく VRE に対するバシトラシン投薬の効果は認められなかった。

抗生物質の名称		硫酸コリスチン					
種類			化学式				
ペプチド系 コリスチン類			硫酸コリスチン A : $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13} \cdot 2.5 H_2SO_4$				
			硫酸コリスチン B : $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13} \cdot 2.5 H_2SO_4$				
同一系統の人体用抗生物質 (全て記載)							
硫酸コリスチン、コリスチンメタスルホン酸ナトリウム、硫酸ポリミキシン B							
区分 第 4 欄				規制区分 劇物に該当しない			
構造式							
<p style="text-align: center;">R : 6-メチルピペリドン酸 (コリスチン A)、6-メチルヘプタン酸 (コリスチン B)    DAB : <math>\alpha, \gamma</math>-ジアラミノ酪酸</p>							
由来 <i>Bacillus polymyxa</i> var. <i>colistinus</i>				作用機序 細胞膜合成阻害			
抗菌スペクトル							
グラム陰性菌 (大腸菌、サルモネラ、緑膿菌、赤痢菌)							
対象飼料および添加量							g 力価/トン
レイヤー	ブロイラー		豚		牛		
幼中すう	前期	後期	哺乳期	子豚期	哺乳期	幼齢期	肥育期
2 - 20	2 - 20	2 - 20	2 - 40	2 - 20	20		
交差耐性に関する情報							
医療用硫酸コリスチンの使用実態							
<p>医療分野で使用されている硫酸コリスチン製剤は一品目のみで、硫酸フラジオマイシンとの配合剤が販売されている。本剤は外用剤（エアゾール剤）で、適用は皮膚の感染症諸症とされており、主に各種皮膚疾患の表在性二次的感染症に用いられている。本剤の使用量は硫酸コリスチンとして年間約 3kg 力価であり飼料添加物として使用されている年間約 15t 力価（過去 10 年間の平均）と比較すると非常に少ない。医療用としての硫酸コリスチンは、皮膚用に限定されており飼料添加物とは適応場面が全く異なっており、動物用と医療用の間で交差耐性の問題を引き起こす危険性はない考える。</p> <p>硫酸コリスチンと同系統のコリスチンメタスルホン酸ナトリウムも医療分野で使用されている。その使用量は約 310kg 力価であり、これも飼料添加物と比較すると非常に少</p>							

ない。そのうちわずか約 12kg 力価が内服用として使用されているが、その大部分である約 298kg 力価は点眼剤として使用されており、適応場面が異なり交差耐性の問題を引き起こす可能性はないと考える。

医療場面では、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共に第一次選択薬とはされず、他のより有効性の高い薬剤が多く使用されているのが実態であり年々減少傾向にある。

又コリスチンと同系統の硫酸ポリミキシンBも医療用の経口、局所投与及び外用（軟膏）として年間約 190kg 力価（内服薬は約 60kg 力価）使用されているが、やはりこれも第一次選択薬とはされず、他のより有効性の高い薬剤が多く使用されており年々減少傾向にある。

#### 文献検索情報

医療領域での硫酸コリスチンの耐性菌増加傾向の有無について、NCBI の PubMed 及び医学中央雑誌での文献検索、及びインターネット上での検索を行った。また、国立感染症研究所、WHO、FDA 等の主要機関のホームページ内での検索も行った。

検索に用いたキーワードは、colistin, polymixin, Esherichia, coli, Shigella, pseudomonas, resistant, mechanisms, bacteria, surveillance 等で、これらを適宜組み合わせで行った。その結果、硫酸コリスチン或いは硫酸ポリミキシンBの耐性菌株が増加している文献はなかった。本剤が医薬として適応を取得している大腸菌、赤痢菌に対する耐性菌の報告もなかった。むしろ、近年でも良好な感受性を示すという報告がなされていた。

さらに、上記以外にコリスチン、ポリミキシン、交差耐性のキーワードで、科学文献のデータベースを 1907 年から 2002 年まで調査した。その結果、131 件が検出され、硫酸コリスチンとの交差耐性については硫酸ポリミキシンBに関するもの（計 4 件）以外に、硫酸コリスチンの耐性が他の抗菌性薬剤に対し交差耐性を引き起こした報告はなかった。

#### 米国 FDA での動物用抗菌性物質の評価現状

現在、「食物生産用動物への使用を目的とする新動物用抗菌薬の及ぼす微生物作用のヒトへの安全性を評価し、確保するための枠組み案」として審議されているが、その中でコリスチンは「医療分野では事実上使用されず、他の抗菌性物質が使用されている」ものであり、「動物から人へ耐性が移行する危険性が最も低い」とされる Category III に分類されている。

#### 動物用としての海外における使用実態

硫酸コリスチン原末は、欧州を主たる市場として中国及び東南アジアにも販売され、いずれの地域でも畜産分野において鶏・豚を中心に長年にわたり幅広く使用されている。

使用量の多いタイで 2001 年に子豚及びブロイラーより分離された大腸菌野外分離株（各々 83 株、88 株）の薬剤感受性調査を行い全ての分離株でコリスチンに感受性を示し、供試薬剤 9 薬剤の中でももっとも良好であった。フランスで 1989～2001 年の 10 年間に豚より分離された大腸菌野外株（各年代 25 株）の薬剤感受性調査を行ったが、経年変化も認められずに豚由来大腸菌株のコリスチン耐性化は全く認められなかった。

つまり近年実施された海外での大腸菌野外分離株でも硫酸コリスチンの薬剤感受性は特に優れていた。また海外においても硫酸コリスチンの交差耐性に関する報告はない。

#### 飼料添加物としての国内における使用実態

大腸菌を用いた *in vitro* での耐性獲得試験では、硫酸コリスチンを 12 代継代しても耐性を獲得するに至らなかった。コリスチンメタンスルホン酸を 14 日間経口投与した無菌豚でも *E. coli*（豚由来と人由来）と *Klebsiella*（人由来）を用いても耐性獲得は全く認められていない。また、ストレプトマイシン・クロラムフェニコール・テトラサイクリン・サルファ剤に対する多剤耐性大腸菌及び赤痢菌に対しても硫酸コリスチンは感受性を示しているとの報告もある。飼料安全法の制定以降、硫酸コリスチンは安全で耐性化の少ない物質として鶏（ブロイラーを除く）、ブロイラー、豚、牛用に広く用いられ、その使用実績は過去 10 年で約 150 t 力価である。にもかかわらず、平成 11 年度の国内家畜由来大腸菌及びサルモネラ野外分離株に対する抗菌剤感受性調査においても他剤の耐性化が認められる中、硫酸コリスチンの感受性の低下は認められなかったと報告されている。

また、1994～2002 年の 9 年間に国内の豚及び鶏より分離された大腸菌野外株各々 7150 株、1607 株のコリスチンに対する感受性調査を実施し、豚および鶏の畜種関係無しに耐性株の割合は数%に留まり、その割合の大きな変動も認められず、経年変化による感受性の変化は認められなかった。また 1995～1999 年の 5 年間に国内の豚より分離されたサルモネラ野外株 61 株のコリスチンに対する感受性動向を調査し、前記の過去 9 年間にわたる継続調査と同様もしくはそれ以上にサルモネラのコリスチンに対する感受性は高く、耐性菌は全く認められなかった。また野外の豚から分離されたサルモネラに対する感受性推移調査においても感受性の低下は認められていない。

また、MEDLINE、JICST にて文献調査を行ったが、硫酸コリスチンは国内で幅広く使用されている抗菌性飼料添加物の一つであるにも拘わらず、国内における家畜由来の大腸菌、サルモネラ野外分離株の薬剤感受性調査において感受性の低下は見られず、硫酸コリスチンに交差耐性があるという報告もなされていなかった。

硫酸コリスチン含有する豚用人工乳を使用している野外農場での硫酸コリスチン投与における大腸菌の薬剤感受性の変化について 2002 年 10 月に全国 8 県 23 農場より採取した豚糞便 994 検体から分離した大腸菌 1605 株を供試菌株として用い実施した。その結果、硫酸コリスチンに対する感受性は人工乳給与中に若干の低下が認められたが、給与後には成書にあるように速やかな回復が認められた。また、硫酸コリスチンの MIC は