



## コリスチン（ポリミキシン E）耐性菌 MCR-1 遺伝子

<https://l-hospitalier.github.io>

2016.10

### 感染対策の基礎知識

#62

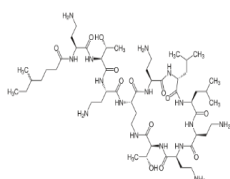
2002~2005 年にバンコマイシン耐性の **MRSA**、vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* : **VRSA** がアメリカで発見された。アボパルシンというバンコマイシン類似グリコペプチドが家畜に大量投与された経緯がある。VRSA は生物学的に不安定？でその後報告はない。■ **コリスチン（ポリミキシン E）** は 1950 年代に日本で発見された<sup>\*1</sup> サイクリックポリペプチド系抗菌薬。グラム陰性桿菌に使用されたが腎機能障害、神経毒性、また安全有効な  $\beta$  ラクタム環とアミノグリコシドの開発・使用により日本では注射製剤は使用されなくなり経口のみ臨床使用されていた<sup>\*2</sup>。■最近、欧米で多剤耐性菌への使用が推奨され<sup>\*3</sup> 日本では 2010 年希少疾病用医薬品に指定、日本の健康成人男性を対象とした第 1 相臨床試験で安全性が確認された。2015 年 3 月 **コリスチンメタシスルホン酸ナトリウム**（オールドレブ 150mg、コリスチン A、B 混合物）が承認。適応は**多剤耐性を有するグラム陰性菌でコリスチンに感性的のグラム陰性桿菌**（大腸菌、シトロボクター属、クレブシエラ属、エンテロボクター属、緑膿菌、アシネトバクター属 etc.）で、 $\beta$  ラクタム、フルオロキノロンおよびアミノ配糖体の 3 系統の抗菌薬に耐性の各種感染症に対し、1 回 1.25~2.5mg/kg を 1 日 2 回、**30 分以上**かけて点滴静注。**塩基性の陽イオン性界面活性剤であり、細胞質膜を傷害することにより殺菌的に作用する。**

グラム陰性菌に対して優れた抗菌作用を示し、緑膿菌感染症や細菌性赤痢、クレブシエラ、アシネトバクター・バウマニに対し有効、セラチア、プロテウスに無効。腎毒性神経毒性が強い。多剤耐性グラム陰性桿菌に対する最終手段とされた。■2015 年中国で**コリスチン耐性大腸菌**を発見。獣医学領域のコリスチン大量生産会社はインド、デンマーク、残りの 8 社は中国企業。中国は最もコリスチンを使用する国で、中国に牽引され農業用コリスチンの世界の使用量は 2015 年末までに年間 11942 トンに達すると予測。■2015 年 5 月 CDC は、すべての抗生物質が無効の多剤耐性菌感染例をペンシルベニア州で発見。この尿路感染症の女性（49）は、最後の手段としてコリスチンを投与されたがまったく効かなかった。

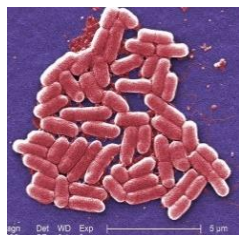
その後 Walter Reed 陸軍病院が遺伝子検査を行い **MCR-1 と呼ぶプラスミド由来のコリスチン耐性遺伝子**を持つ多剤耐性菌を米国内で初めて

検出。2015 年 11 月、中国で発見された MCR-1 は、欧州、アジア、アフリカのほか多剤耐性菌のゲノムデータベース GenEpid-J によれば日本でも見つかった。

MCR-1 はプラスミド性 (J. Lederberg<sup>\*4</sup> が発見した小型の環状 DNA で他の細菌に F (稔性) 因子を介して R (耐性) 因子を注入する)。CDC は「**MCR-1** は、抗生物質が無効。院内感染の予想死亡率は 50%。多剤耐性菌が頻出する前兆かも？」



と警告<sup>\*5</sup>。■コリスチンの作用機序：7 つのアミノ酸からなる環状ペプチド系抗生物質。嫌気性菌には無効。LPS<sup>\*6</sup> に結合して  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  を置換し細胞膜を破壊。メタロ  $\beta$  ラクタマーゼに有効。細胞膜機能阻害剤<sup>\*7</sup>



<sup>\*1</sup> 小山康夫、黒沢秋雄。 <sup>\*2</sup> 卒後すぐ尿路感染に経口のコリマイ S を使用、吸収が悪いせいか、あまり効かなかった。ポリミキ洗なんてものもあった。 <sup>\*3</sup> 2015 の Katzung Trever の教科書には皮膚科外用薬としてのみ記載。 <sup>\*4</sup> 1958 年ノーベル賞 <sup>\*5</sup> CDC は「nightmare superbug、悪夢の細菌」と、えらく感情的表現。何か裏でも？ <sup>\*6</sup> グラム陰性菌のリポ多糖質（内毒素）。 <sup>\*7</sup> ダプトマイシン類似。  $\beta$  ラクタム環は細胞膜合成阻害剤。