

総説

食用動物由来耐性菌の現状とリスク管理

田村 豊 (酪農学園大学獣医学群食品衛生学)

Tamura, Y. (2016). Present situations and control measures of drug resistant bacteria originated from food-producing animals in Japan
Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 68, 5-11.

キーワード：食用動物由来耐性菌、耐性菌対策、抗菌薬の慎重使用

フレミングによりペニシリンが発見されて以来、抗菌薬はヒトの感染症の治療薬としてなくてはならないものとなっている。一方、抗菌薬は医学のみならず獣医学分野でも盛んに利用されており、特に安価で安全な畜産物の安定的な生産に大きく貢献している。しかし、抗菌薬が畜産分野で汎用されるに伴い、薬剤耐性菌が選択・増加したことも事実である。近年、食用動物に使用される抗菌薬により選択された耐性菌が、食物連鎖を介してヒトの健康に影響することが懸念され、その封じ込め対策を検討する多くの国際会議が開催された。

最近、医療における耐性菌の蔓延が憂慮する事態に陥っており、WHO（世界保健機関）は抗菌薬が効かない耐性菌が世界中で拡大しており、このままでは人類が壊滅的な被害を受けるとの警鐘を鳴らした (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1)。このような事態を受け WHO は2015年に開催された総会において、耐性菌と闘うための各国における行動計画の枠組みである「薬剤耐性に関する国際行動計画 (WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance)」を提案し採択された (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1)。この基本的な考え方が One Health Approach であった。WHO の活動は G7 サミットでも支持され、耐性菌対策はかつてないほど注目されている。このような国際的な動きを受け、わが国でも「薬剤耐性対策アクション・プラン (2016-2020)」が策定された (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/000120769.pdf>)。これまでも家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング制度の発足、動物用抗菌薬や抗菌性

飼料添加物のヒトの健康への影響に対するリスク評価の実施、そのリスクを低減するリスク管理対策の実施などの様々な耐性菌対策が実施されている。

そこで今回は、最近の耐性菌対策に関する国内外の動向とともに食用動物由来耐性菌に対するわが国の対応状況を紹介する。また、合わせて主な食用動物由来耐性菌の検出状況を紹介し、抗菌薬の慎重使用 (prudent use) の重要性を指摘したい。

I. 薬剤耐性をめぐる最近の国際動向

先にも述べたとおり2015年5月のWHO総会において薬剤耐性に関する国際行動計画を提示し採択された。この基本的な考えが One Health Approach であり、その一角を担う獣医領域も無関心ではいられない状況となっている。また戦略的目標として、①普及啓発・教育、②サーベイランス・モニタリング、③感染予防・管理、④抗微生物薬適正使用、⑤研究開発・創薬の各項目が掲げられている。WHOの行動計画により今後2年以内に加盟各国は国際行動計画に沿った行動計画を策定することが求められた。また6月に開催されたG7エルマウ(ドイツ)サミットでもWHOの方針が支持され首脳宣言の附属書に「薬剤耐性(AMR)と闘う共同の努力」が記載されている。首脳宣言の中でAMRに関する記載は初めてのことに思われ、いまやAMRは世界経済や国際紛争に匹敵する課題ということであろう。附属書の中には首脳宣言としては非常に具体的な記載が羅列されており、中には「リスク分析がない場合は成長促進のための抗生物質の使用を段階的に廃止する」など我々にとって厳しい文言がある。2016年5月に開催されたG7伊勢志摩サミットでも耐性菌対策は重要な課題とされ、国際保健のためのG7伊勢志摩ビジョンの中でAMR対策の強化が示されている。

WHOの国際行動計画の採択に伴って、わが国も独

自の行動計画の策定が急がれた。そこで厚生労働省を中心に取りまとめ作業が行われ、2016年4月に「薬剤耐性対策アクション・プラン（2016-2020）」が首相官邸から発出された。内容は国際行動計画に記載された5項目に関する具体的な内容が記載されるとともに、わが国独自に⑥として国際協力が記載された。AMR対策に対して日本はアジアのリーダーシップを取るとの強い意志を示したことになる。また、通常の行動計画は努力目標を示す傾向が強いものの、今回設定した行動計画には数値による成果指標についても記載されており、毎年の評価とともに2020年までの達成が国際約束されることになる。具体的には動物に対しては、最も使用量が多く耐性菌も多い大腸菌のテトラサイクリン耐性率を33%以下に低下することと、医療に対する影響が大きいと考える大腸菌の第3世代セファロスポリンおよびフルオロキノロン耐性率をG7各国の数値と同程度とすることである。したがって、今後、使用量の削減や使用法の制限のための方策など規制強化は免れないと思われる。

II. わが国の食用動物由来耐性菌に対する対応

食用動物由来耐性菌のヒトの健康に対する影響が次第に明らかになるにつれ、国際機関で耐性菌の封じ込め対策が盛んに議論されるようになった。しかし、食用動物由来耐性菌のヒトの健康への影響が必ずしも明確に解明したわけではなく、WHO（1998）は耐性菌対策として以下の4点を勧告した（[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66401/1/WHO EMC_ZDI_98.12_\(p1-p130\).pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66401/1/WHO EMC_ZDI_98.12_(p1-p130).pdf)）。つまり、①研究の推進、②薬剤耐性モニタリングの実施、③リスク評価の実施、④抗菌薬の慎重使用の励行である。そこで農林水産省は、WHOの勧告に従って全ての項目について対応している。以下に簡単に農林水産省の各項目に対する対応状況について説明したい。

1. 家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制（JVARM）の設立

農林水産省は1999年の予備調査から動物医薬品検査所を中心に全国の家畜保健衛生所とネットワークを構築し、家畜衛生分野における全国的な薬剤耐性モニタリングを開始した。本モニタリング体制は、開始から15年を経過し、国内外にJVARM（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program）として広く認知されている（<http://www.maff.go.jp/>

[nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/index.html](http://www.maff.go.jp/tyosa_kenkyu/taiseiki/index.html)）。JVARMでは、大きく3つのモニタリングを実施している。まず、食用動物における抗菌薬の使用量の調査として、毎年、実際の使用量ではないものの有効成分の純末換算量による製造量または輸入量を明らかにし、動物種ごとの推定販売割合について調査し公表している。また、野外流行株の調査として、全国の家畜保健衛生所で伝染病を診断するための病性鑑定材料から分離した病原細菌を対象とした耐性菌調査を実施している。さらに、健康動物由来食品媒介性病原細菌（サルモネラとカンピロバクター）及び指標細菌（大腸菌と腸球菌）に関する耐性菌調査を実施している。最近、従来の農場でのモニタリングに加え、と畜場および食鳥処理場における調査を実施し、さらに利便性と精度の高いモニタリング方法を模索している。

先に述べたわが国の「薬剤耐性対策アクション・プラン（2016-2020）」では、今後の方針として伴侶動物や水産分野における耐性菌もモニタリングすることが述べてあり、JVARMがさらに強化されることになる。

2. 食品媒介性健康影響評価の実施

現在、内閣府の食品安全委員会において、農林水産省から諮問されている飼料添加物として指定されている抗菌薬およびそれと同系統の動物用医薬品の使用により選択される耐性菌と、新規の抗菌薬である動物用医薬品の承認又は再審査に際しての食品媒介性健康影響評価が実施されている。これは、いわゆるリスク評価といわれるもので、食品を介してヒトに対し危害因子となる食用動物由来耐性菌をハザードとして特定し、それについて農場での発生評価、ヒトへの曝露評価、それに影響評価を行って、ヒトの健康に対するリスクを推定している。これまでモネンシナトリウムなどの抗菌性飼料添加物26成分と抗菌性の動物用医薬品5成分の評価が終了している。動物用医薬品では、医療上最も重要な医薬品としてランク付けされている牛・豚・鶏用のフルオロキノロン薬の評価が終了し、「リスクの程度は中程度」とされた（<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20071024051>）。現在、フルオロキノロン薬と同じく最も重要な医薬品とされる牛・豚用の第三世代セファロスポリン薬であるセフチオフルのリスク評価が行われている。

3. リスク管理措置の設定

食品安全委員会によるリスク評価が終了すれば、農

林水産省によりリスクの低減対策が実施されることになる。食用動物に使用されるフルオロキノロン薬のリスク評価が終了したことを受け、農林水産省は「動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針」を発売した (<http://www.maff.go.jp/nval/risk/title.html>)。その目的は、畜産動物に対する有効性と安全性の確保と、科学的知見に基づくリスク管理措置を策定することとされている。特に、ヒトの健康に対する悪影響を低減することを最優先とすることである。このリスク管理策定指針に基づいて、牛・豚用フルオロキノロン薬のリスク管理措置について公表されている。具体的には、第二次選択薬として使用を徹底すること、投与後一定期間内（3日程度）に効果判定を実施し効果が無い時は抗菌薬を変更すること、国および製造販売業者が実施する薬剤耐性モニタリングを充実することとされている。

4. 慎重使用のガイドラインの制定

薬剤耐性菌の出現要因として最も重要なことは、抗菌薬の過剰使用と誤用にあるとされている。したがって、抗菌薬の使用に関しては、国際獣疫事務局 (OIE) や国際食品規格委員会 (CODEX) などの国際機関や多くの国で指針が作成されている。OIE では、「獣医療における動物用抗菌薬の責任ある慎重使用²⁾」を定めている。また CODEX では、責任ある慎重使用を推進するため、ガイダンス「抗菌薬耐性の最小化及び抑制のための実施規範」を定めている。ここでいう慎重使用とは、抗菌薬を使用すべきかどうかを十分に検討した上で、抗菌薬の適正使用により最大限の治療効果を上げ、耐性菌の選択を最小限に抑えるように使用することである。つまり、従来の適正使用より、さらに注意して抗菌薬を使うことを意味する。農林水産省は、2013年に畜産分野において抗菌薬を使用する際の獣医師及び生産者を中心とした責任ある慎重使用ガイドラインに相当する「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」を発売した (http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf)。これによると、適切な飼養衛生管理による感染症予防、適切な病性の把握及び診断、抗菌剤の選択及び使用、関係者間の情報の共有を基本とすることが示されている。

Ⅲ. わが国における抗菌薬の使用量と食用動物由来耐性菌の現状

JVARM が開始されることによって、食用動物における耐性菌の検出状況が次第に明らかになってきた (http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/index.html)。そこで今回、抗菌薬の使用量とともに、健康動物由来大腸菌について、特に医療上最も重要とされる第三世代セファロスポリン薬の耐性状況について紹介し、耐性菌の急激な増加に対して積極的に対応する「介入 (intervention)」により耐性菌が激減した事例を紹介したい。また、最近、我々が報告したフルオロキノロン薬と第三世代セファロスポリン薬を対象動物に投与した時の耐性菌出現状況に関する研究成果を紹介する。

1. 抗菌性物質の使用量

純末換算量として人体用抗菌薬は509トン使用されているのに対し、動物では医薬品として994トン、成長促進を目的とした抗菌性飼料添加物が168トン、農薬として371トンが使用されている (図1)。つまり、人体用の2倍量強の抗菌薬が動物に使用されていることになり、耐性菌を選択する温床とされた。動物種別に使用量を見ると、医薬品としての抗菌薬の約500トンが豚に使用され、ついで養殖魚、ブロイラーが続いている。したがって、動物に使用される抗菌薬の約50%が豚に使用されていることになり、その必要性について再検討する必要がある。さらに動物種別に各種抗菌薬の使用量と耐性大腸菌の出現率を調べてみると、動物種に係らず有意な正の相関関係があることが認められる³⁾。このことは国レベルで見ると抗菌薬の使用量が増せば

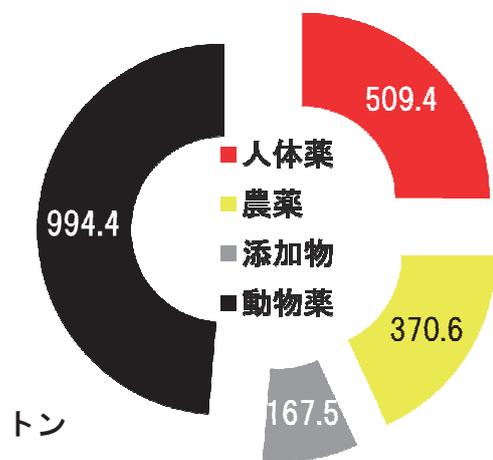


図1. 抗菌薬の販売数量(2001と2002年の平均値)

耐性菌の出現率も高まることを示しており、必要最小限度の使用を心がける必要のあることを表している。

2. 健康家畜由来大腸菌の第三世代セファロスポリンに対する耐性率の推移

腸管に常在する大腸菌は、常に抗菌薬に曝露されており、薬剤耐性の指標となるとされている。そこで牛、豚、産卵鳥（レイヤー）、肉用鶏（ブロイラー）の糞便から分離した大腸菌の第三世代セファロスポリン薬に対する薬剤感受性を調べた（図2）。牛、豚、産卵鳥（レイヤー）では年度により若干の変動があるものの5%以下の耐性率で推移した。一方、ブロイラー由来株のセファゾリンやセフトキシムに対する耐性率は、2002年ころから急激に増加し2011年には約20%に達している。この傾向は牛、レイヤーや豚由来大腸菌に比べて極めて特異的な傾向にあり特別な原因の存在が窺えた。鶏に用いるセファロスポリン薬は承認されておらず、一般的に高価であることから経済性からも使用は考えにくい。そこで耐性菌増加の原因を調査したところ、諸外国と同様に利便性と効率性から汎用されているワクチンの卵内自動接種システムにおいて、ワクチンに動物用第三世代セファロスポリン薬であるセフトオフルを混入する実態が明らかにされた。卵内自動接種システムとは、発育鶏卵中の胎児はすでに免疫

応答するとの報告から開発されたもので、発育鶏卵中の胎児に連続的にワクチンを接種するものである。そこで2012年3月に農林水産省の指導により養鶏団体が自主的にセファロスポリン薬の使用を制限した。その結果、2013年にはベースラインである約5%まで耐性率が低下している⁴⁾。この事例は、抗菌薬の過剰使用・誤用が如何に耐性菌の選択・増加に影響しているかを明らかにするとともに、責任ある慎重使用の重要性を示した。なお、この傾向はカナダにおいても同様であることが報告されている。

今回の事例はJVARMの重要性を如実に示すこととなった。つまり、同じ採材方法と同じ検査方法で薬剤感受性を長期間にわたって耐性菌の監視を続けたことにより異常値をいち早く検出し、解決策を実行することにより耐性率をベースラインまで下げることができたことである。薬剤耐性モニタリング制度において、今回のような異常値に対する「介入」は重要な機能の一つと考えられている。

3. 食用動物における抗菌薬使用による耐性菌の選択と伝播

抗菌薬を承認された用法用量で使用した場合、対象動物における耐性菌の出現状況はどのようなものであろうか。また、耐性菌はどのように動物間を伝播する

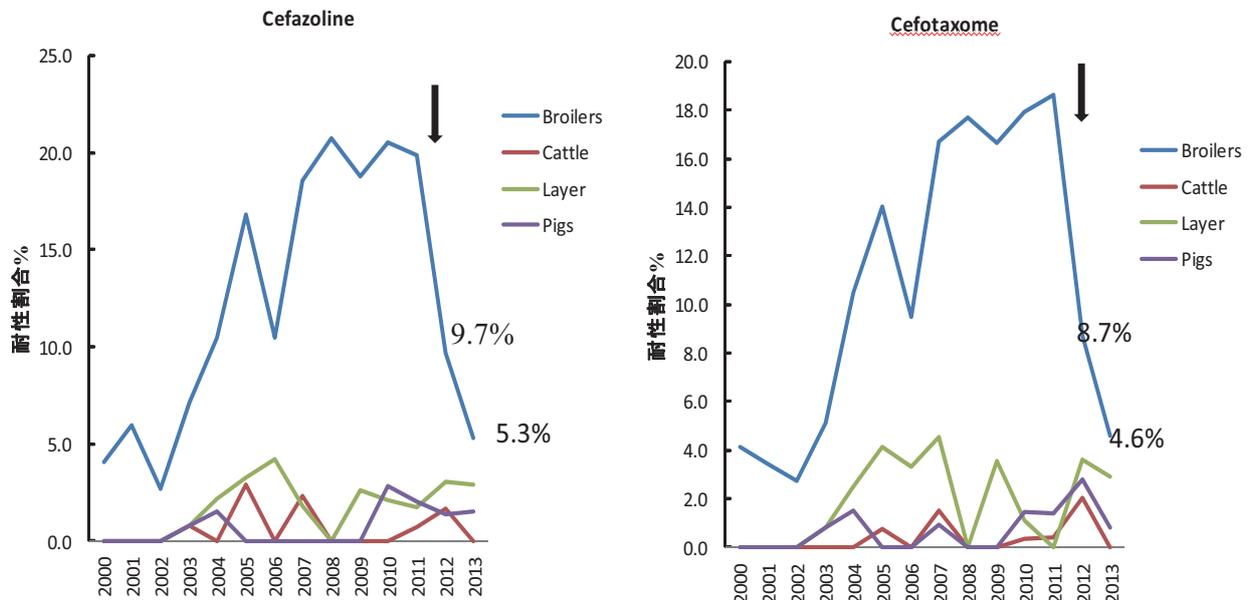


図2. 食用動物由来大腸菌のセファロスポリン耐性の推移

↓ ; 2012年3月 養鶏団体が自主規制

のであろうか。この問題を明らかにするため、我々は医療上重要なフルオロキノロン薬あるいは第三世代セファロスポリン薬を対象動物に用法用量に準拠して投与する動物実験を実施したので紹介したい。

まず、SPF 鶏に *C.jejuni* を経口感染させ、エンロフロキサシン (ERFX) を用法用量に準拠して連続投与したところ、投薬終了直後から *gryA* 遺伝子の点変異を伴った ERFX 耐性 *C.jejuni* が急速かつ高頻度を選択した⁵⁾。このことは ERFX の承認された用法用量であっても、鶏における *C.jejuni* 耐性株の選択は避けられないことを示している。次に豚に ERFX を筋肉内、あるいはノルフロキサシンを経口投与をしたところ、フルオロキノロン感受性カンピロバクターを保有する豚から投与直後にフルオロキノロン耐性カンピロバクターが分離され、少なくとも投与26日後まで持続した⁶⁾ (図3 B)。一方、フルオロキノロン感受性カンピロバクターはフルオロキノロン薬の投与により一過性に減少したが、投与終了後には投与前の菌数に復帰していた

(図3 A)。つまり、復帰したカンピロバクターのほとんどがフルオロキノロン耐性菌に置き換わっていたことを示している。その後、群飼育がフルオロキノロン耐性カンピロバクターの伝播に及ぼす影響を明らかにするため、無処置対照豚にフルオロキノロン耐性カンピロバクター保有豚を同居させたところ、同居直後に全ての豚からフルオロキノロン耐性菌が分離された⁶⁾ (図4)。加えて豚舎環境からもフルオロキノロン耐性カンピロバクターが分離された。このことは、豚にフルオロキノロン薬を用法用量に準じて投与しても、フルオロキノロン耐性カンピロバクターを選択し、群飼育により豚舎環境を介して群内に急速に拡散することを示した。

一方、牛にセフトオフルを投与し、セファロスポリン耐性菌の発生状況を調べた。セフトオフル投与歴のない難治性肺炎や産褥熱の牛20頭にセフトオフルを3日間投与したところ、2頭からセフトオフル耐性大腸菌が検出された⁷⁾。このことはセフトオフルの用法用

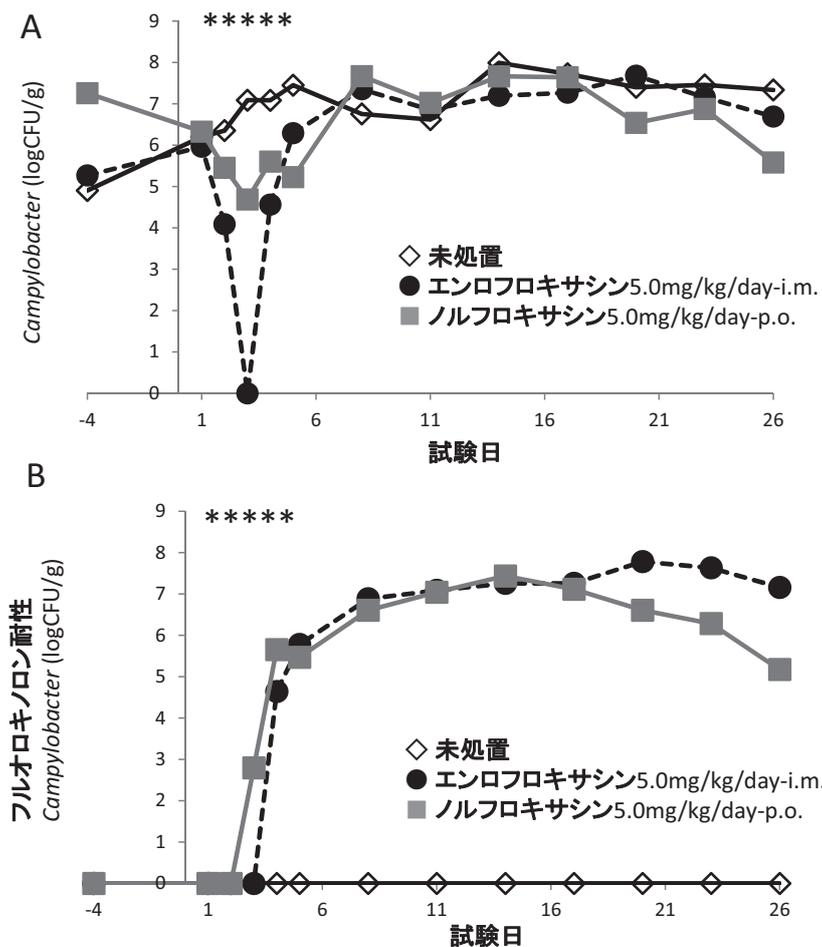


図3. フルオロキノロン投与豚における耐性カンピロバクターの推移
 一群5頭の豚を使用。* : フルオロキノロン薬の投与

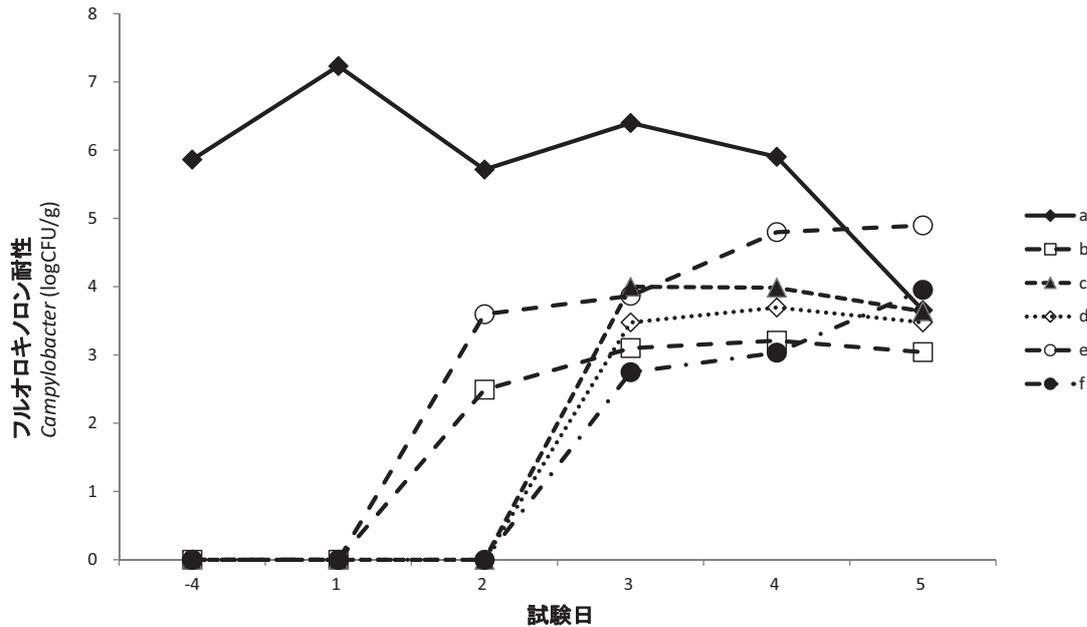


図4. フルオロキノロン耐性カンピロバクター保有豚による耐性菌の伝播
フルオロキノロン耐性菌保有豚 (a) と無処置対照豚 (b,c,d,e,f) を同居

量に準拠した使用でもセファロスポリン耐性菌を選択する可能性を示した。

おわりに

これまで農林水産省は、WHOの耐性菌対策による勧告に対して真摯に対応し、耐性菌を制御するためのあらゆる方策を講じてきた。今回紹介したように、先進国から遅れたものの、JVARMを設立し畜産現場における耐性菌の出現動向を監視するシステムを確立している。また、食品安全委員会では、抗菌性飼料添加物や抗菌性医薬品の食品媒介性リスク評価を順次進めている。特に最近、フルオロキノロン薬のリスク評価を終了し、リスクの程度は「中程度」とされたことは特筆に値することである。このリスク評価結果を基に農林水産省で実施されるリスク管理方策についても紹介した。幸いに使用制限がかかることなく今後も使用できることは、獣医療にとって抗菌化学療法への“最後の砦”を残せた意義は大きい。

一方、今回、フルオロキノロン薬や第三世代セファロスポリン薬を用法用量に準拠して投与した食用動物における耐性菌の出現状況を調べた我々の成績を紹介した。いずれの抗菌薬も適正使用したにも関わらず耐性菌を選択しており、また耐性菌保有豚が速やかに同居豚へ耐性菌を伝播する実態も明らかにした。したがって、臨床獣医師はどのような抗菌薬であっても、

使用すれば必ず耐性菌を選択することを念頭に、抗菌薬の治療効果を最大限にし、耐性菌の出現を最小化する投与を考えるべきである。その意味で、農林水産省が抗菌薬の責任ある慎重使用の考え方を提示したことは適時を得た対応であり、新規の抗菌薬が開発されにくい現在において、既存抗菌薬を末長く使用するためにも、全ての臨床獣医師が抗菌薬の使用に当たってこの考え方を順守することをお願いしたい。

以上のように農林水産省ではWHOの勧告に従ってさまざまなリスク管理対策を実施しており、このリスク管理対策の有用性を適時に評価していくことも重要と思われる。そこでJVARMの成績から俯瞰すれば、2001年度に医薬品としての抗菌薬の販売量が純末換算量で約1000トンであったものが、2011年には750トンと25%低下している。また大腸菌の耐性率で見ても先のブロイラー由来株の第三世代セファロスポリン耐性を除いて、動物種や抗菌薬の種類に係らず明らかに低下傾向を示している。したがって、結論として現行のリスク管理対策は有効に機能しているものと判断された。しかし、耐性菌は依然として高いレベルを維持していることから、現状に満足することなくさらなるリスク管理対策の推進・強化が必要と思われる。

文献

- 1) 浅井鉄夫 (2010) 家畜を介した耐性菌対策 - 日本と世界・現状と対策. 臨床と微生物. 37:635-639.
- 2) OIE (2003) OIE International standards on antimicrobial resistance.p.17-27.
- 3) Asai T, et al. (2005) Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from feces of food-producing animals in Japan. Jpn J Infect Dis. 58:369-372.
- 4) Hiki M, et al. (2015) Decreased resistance to broad-spectrum cephalosporin in *Escherichia coli* from healthy broilers at farms in Japan after voluntary withdrawal of ceftiofur. Foodborne Pathog Dis. 12:639-643.
- 5) Takahashi T, et al. (2005) Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* in chickens exposed to enrofloxacin treatment at the inherent dosage licensed in Japan. J Vet Med B. 52:460-464.
- 6) Usui M, et al. (2014) Effects of fluoroquinolone treatment and group housing of pigs on the selection and spread of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter*. Vet Microbiol. 170:448-441.
- 7) Sato T, et al. (2014) Association of veterinary third-generation cephalosporin use with risk of emergence of extended-spectrum-cephalosporin resistance in *Escherichia coli* from dairy cattle in Japan. PLoS ONE 9:e96101.