

トピック

JVARM（動物由来薬剤耐性菌モニタリング）の取り組み

川 西 路 子（農林水産省動物医薬品検査所）

Kawanishi, M. (2016). Outline of Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 68, 12-18.

キーワード：薬剤耐性、モニタリング、動物、JVARM

1. はじめに

動物用抗菌性物質製剤（動物用抗菌剤）は動物の健康を守り、また、安全な食品の安定した生産を確保する上で重要な資材であるが、その使用により選択される薬剤耐性菌に係るリスクも常に存在する。家畜における薬剤耐性菌は、家畜の医療での有効性の低下のみならず、畜産物を介してヒトに伝達され、ヒトの医療における抗菌剤による治療を困難にするというリスクが懸念されている。家畜に使用する抗菌性物質のヒトの健康と獣医療に対するリスク評価及びリスク管理の基礎資料を得るため動物由来薬剤耐性菌モニタリング（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System: JVARM）が構築された。

また、薬剤耐性菌のヒトへの影響について、近年カルバペネム耐性緑膿菌の出現など多剤耐性菌の問題がヒト医療において深刻化した背景から、昨年5月に、WHO 総会において「薬剤耐性（AMR）に関するグローバル・アクション・プラン」http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf⁶が採択され、WHOからの要請に基づき今年4月に我が国の「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>⁵が策定された。

今回、JVARMの概要、これまでの調査結果等を紹介するとともにAMR対策アクションプランに基づくJVARMの強化についても紹介する。

2. JVARMの概要

JVARMは、1999年に農林水産省動物医薬品検査所と全国の家畜保健衛生所、肥飼料検査所がネットワークを構築し開始した。JVARMは大きく分けて以下の3つの調査から成り立っている。

(1) 食用動物における動物用抗菌剤販売高の調査

「動物用医薬品等取締規則」（昭和36年2月1日農林省令第3号）第71条の2の規定に基づき、製造販売業者から報告された動物用医薬品の販売量を集計し、有効成分、投与経路及び剤型毎の販売量（原末換算量）並びに動物種毎の推定販売量を取りまとめて報告している。

(2) 食品媒介性病原細菌・指標細菌の薬剤耐性調査

健康動物由来の食品媒介性病原細菌と指標細菌を対象とするものである。対象菌種は、食品媒介性病原菌としてサルモネラ及びカンピロバクター、指標細菌として大腸菌及び腸球菌である。サルモネラについては2008年以降分離率が低いことから健康家畜での調査から、後述(3)の病畜での調査に切り替えている。

また、モニタリング体制の強化のため、2012年度からと畜場及び食鳥処理場における調査を開始した。

(3) 野外流行株の薬剤耐性調査

動物用医薬品の使用に伴う事故防止・被害対応業務の一環として、1995年度から実施しているもので、各家畜保健衛生所で病性鑑定材料から分離した家畜病原細菌を対象とした薬剤耐性調査である。対象菌種は、サルモネラ、黄色ブドウ球菌、パストレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ、大腸菌等であり、年末に動物医薬品検査所から当該年度の対象菌種を指定している。

3. 調査結果の概要

(1) 動物用抗菌剤の販売高

動物用抗菌剤の販売量は、原末換算で、2001年の1,059tから2013年には796tまで減少しており、JVARM設立以降の抗菌性物質の慎重使用の周知や飼養衛生管理の向上、ワクチンによる予防推進等の結果が反映されていると考えられる。

薬剤系統毎の販売高を比較すると、テトラサイクリン系抗生物質は他の薬剤と比較して群を抜いて高く、

次にサルファ剤が続く状況である(図1)。一方「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」において、ヒトの医療上きわめて高度に重要とされている第3世代セファロスポリン及びフルオロキノロンの販売高は低いまま推移している。また、畜種毎の推定販売高を比

較すると豚での販売高は、肉牛の約10倍及び肉用鶏の約5倍と高い(図2)。さらに、販売高の合計だけでなく、と畜場及び食鳥処理施設でと殺された頭羽数より計算した「食肉1kgあたり」の動物用抗菌剤の販売高においても他の畜種が40~60mg/kg biomass であるのに対し、豚はおおよそ400mg/kg biomass と8倍~10

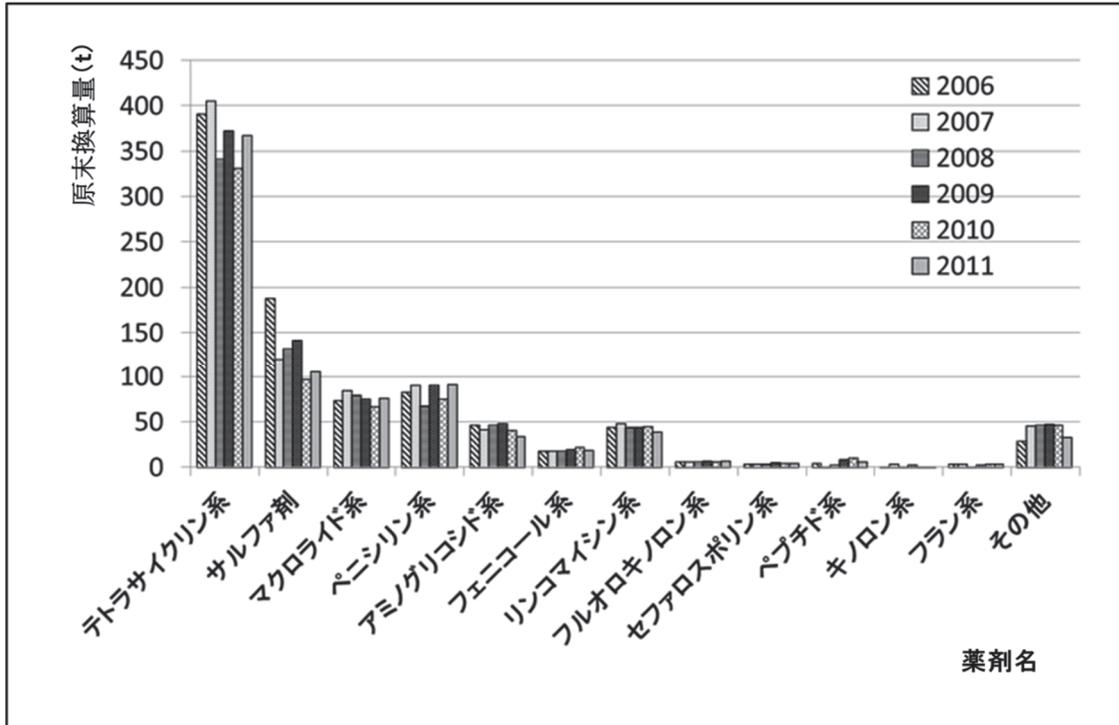


図1 薬剤毎の動物用抗菌剤の販売高

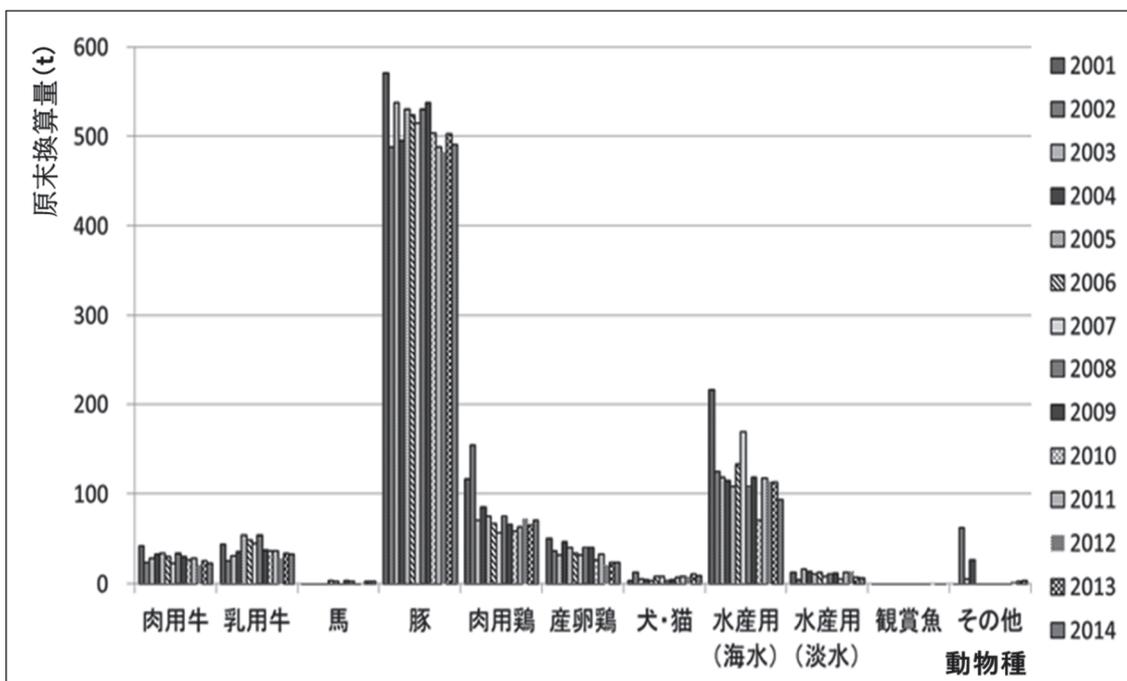


図2 動物種毎の動物用抗菌剤の販売高

程度高く、豚は最も多くの抗菌性物質が使用されている家畜であると言える⁴⁾。個体診療が実施される牛と比較して豚では群単位での投与が実施されることが一要因と考えられるが、今後、慎重使用を推進し、使用量を削減するためには、農家毎の飼養衛生管理、抗菌性物質の使用方法などについて要因解析し、使用量の多い要因について調査し、解明していく必要があると考えられる。

なお、Grave ら¹⁾ 及び細井ら³⁾ の報告より、食肉 1 kg あたりの動物用抗菌剤の販売高を2007年の EU (10 カ国のみ) と比較すると、日本の食肉 1 kg あたりの販売高は、約140mg/kg biomass であり、オランダ、フランスに続いて高い販売高であった。ただし、オランダにおいては2007年以降に、使用量を農家毎に調査し、使用量の高い農場を公表するベンチマークシステムを導入、フランスにおいても2012年にアクションプランの作成等の政策を進めることにより使用量を大幅に削減していることから、日本の現在の販売高は、同 EU10 カ国と比較し最も高いことが推定される。

(2) 抗菌剤に対する耐性率の推移

国内では販売高の多いテトラサイクリン系抗生物質に対する耐性率が最も高く、次いでジヒドロストレプトマイシン、カナマイシン、アンピシリンなど国内で

使用量の多い系統の抗菌性物質に対する耐性率が高い状況にある。一方、ヒトの医療分野において重要な薬剤とされる第3世代セファロスポリン及びフルオロキノロンに対する耐性率は低いまま推移している(図3)。また、図3に示すように、指標細菌である糞便由来大腸菌の耐性率は全体として減少傾向が認められている。なお、畜種毎の耐性率は、動物用抗菌剤の販売高の多い豚及びブロイラーで高く、牛や採卵鶏由来株で低い傾向が認められている。

また、調査対象動物や調査方法が異なるため単純な比較はできないが、薬剤耐性菌の出現率の国際比較(図4)をみると、薬剤耐性の指標細菌である大腸菌において、使用量の多いテトラサイクリン並びにヒトの医療上きわめて高度に重要とされている第3世代セファロスポリン及びフルオロキノロンに対する大腸菌の耐性率は、欧米諸国とほぼ同水準であった。

なお、AMR 対策アクションプランの成果指標として耐性率が用いられ、行動計画を実行することにより、2020年に大腸菌のテトラサイクリン耐性率33%以下とすることを旨とする旨とされている。また、第3世代セファロスポリン及びフルオロキノロンに対する耐性率は、G7 各国の数値と同水準に維持することとされている(表1)。

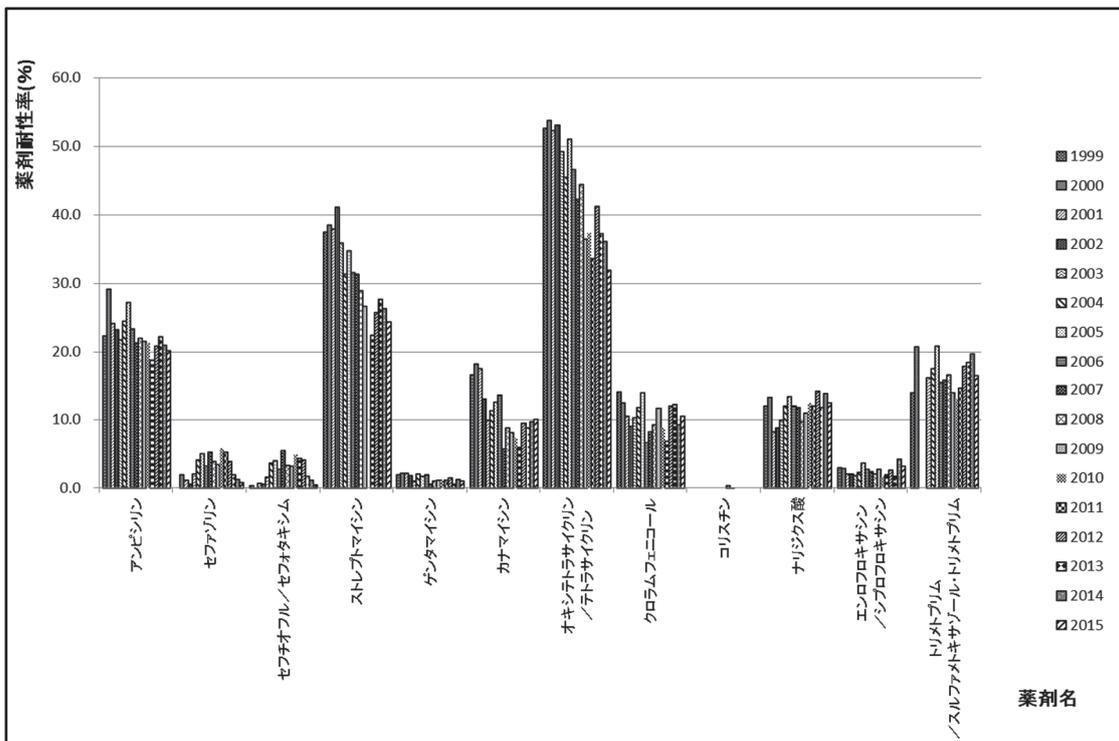
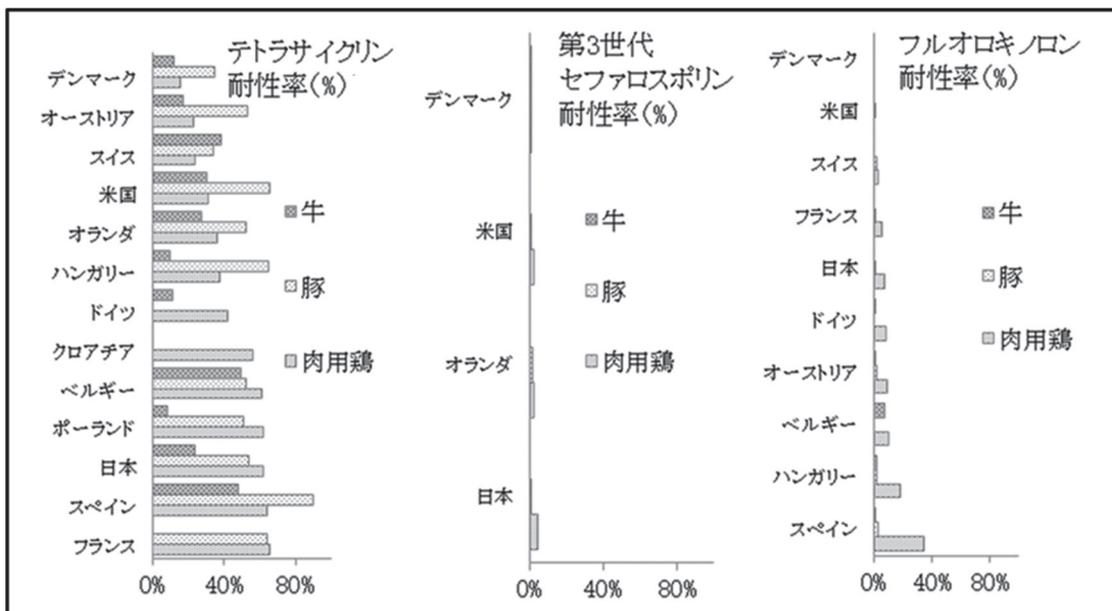


図3 健康家畜由来大腸菌の薬剤耐性状況



「文献 5) 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランより抜粋」

図 4 家畜由来大腸菌の薬剤耐性率の国際比較 (2013 年)

表 1 アクションプランにおける動物分野の成果指標

主な微生物の耐性率(牛、豚及び肉用鶏の平均)		
指標	2014年	2020年(目標値)
大腸菌のテトラサイクリン耐性率	45%	33%以下
大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率	1.5% (G7各国とほぼ同水準)	2020年における G7各国の数値と同水準
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	4.7% (G7各国とほぼ同水準)	2020年における G7各国の数値と同水準

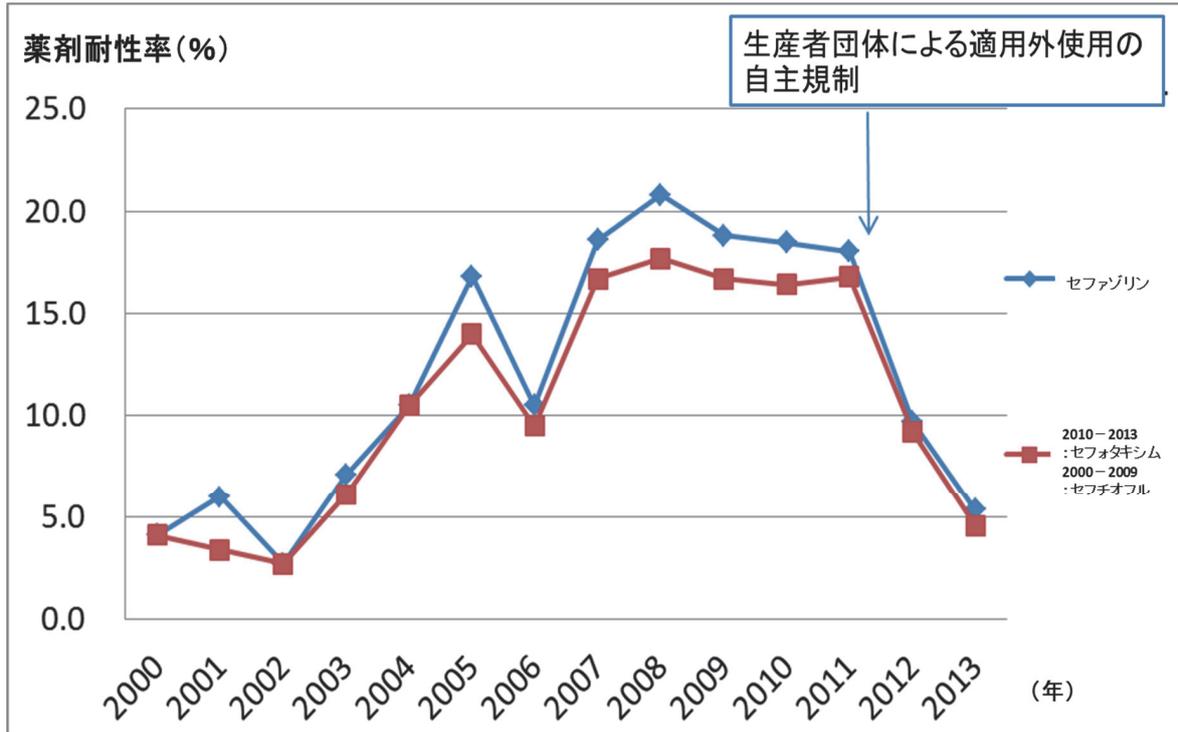
4. JVARM の調査結果に基づくリスク管理の事例

前項の(2)において、家畜由来大腸菌の各種動物用抗菌剤に対する耐性率が全体として減少していると記載したが、例外として家畜用第3世代セファロスポリンであるセフトロフルに対する肉用鶏由来大腸菌の耐性率は、2003年頃から急激に上昇し、2008年には約20%を示した。同様の耐性率の上昇は、カナダ及びオランダでも認められており、生産者団体がワクチンにセフトロフルを混合して肉用鶏の卵内及び初生雛へ接種することを自主的に規制することで耐性率が減少した。日本では、セフトロフルは豚及び牛への使用は認められているが、肉用鶏への使用は認められておらず、同様の適応外使用が考えられた。そこで、JVARM の調

査結果を養鶏の生産団体に示すことで、2012年年3月に生産団体がセフトロフルの適応外使用を自主規制する通知を発出し、2013年にはセフトロフルの耐性率が5%まで低下した(図5)²⁾。JVARM での薬剤感受性調査の結果を踏まえてリスク管理措置が行われ、その効果が確認された事例の一つである。

5. JVARM と JANIS の連携

WHO は One-Health の理念の元、動物、食品及びヒト由来細菌の統合された薬剤耐性の状況サーベイランスの構築が必要であると提唱している。我が国では、厚生労働省が2000年からヒトの院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infections Surveillance : JANIS) を実施している。JANIS と JVARM は



「文献 2) から引用改編」

図5 ブロイラー由来大腸菌のセファロスポリン耐性

それぞれ独自に結果を公表してきたが、統合したサーベイランスを構築するための試みとして、同じデータ形式に変換し両者の薬剤耐性状況を比較した。

2003～2013年にJVARMで収集した健康家畜由来大腸菌計6,798株のデータをJANISのデータと比較可能な形式に変換した。JANISのデータは基本的に同期間の検査部門公開情報年報の薬剤耐性率を用い、同じ抗菌剤(アンピシリン、セファゾリン及びクロラムフェニコール)及び同系統の抗菌剤(フルオロキノロン、第3世代セファロスポリン及びテトラサイクリン系)におけるJVARMとJANISの耐性率の推移を比較した。

テトラサイクリン系やクロラムフェニコールについては豚及び肉用鶏由来株で、ヒト由来株よりも高い耐性率を示したが、両者の耐性率に明確な増減は認められなかった。フルオロキノロンに対する耐性率は、ヒト臨床分離株では継続的な耐性率の上昇(10年で約20%)が認められたが、家畜由来株においては全期間ほぼ10%以下であり継続的な上昇は認められなかった。第3世代セファロスポリンに対しても、ヒト臨床分離株では継続的な耐性率の上昇(10年で約15%)が認められたが、家畜由来株においては2003年～2012年に肉用鶏において一時的上昇が認められものの、全期間に

渡る継続的な上昇はいずれの家畜においても認められなかった。このように大腸菌においては、ヒト臨床分離株と家畜由来株の耐性率の推移に明らかな関連は認められなかった(図6及び動物医薬品検査所ホームページ:家畜分野とヒト医療現場での薬剤耐性菌の関連性参照 http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/kai20150824ff1_310.pdf)。

今後は、AMR対策アクションプランに基づき、耐性遺伝子の比較も含め、より統合的なOne-Healthの考えに基づいた動向調査を実施していく予定である。

6. AMR対策アクションプランに基づくJVARMモニタリングの強化

薬剤耐性(AMR)対策を推進するため、AMR対策アクションプランでは、①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力の6つの分野に関する目標が設定され、②の動向調査・監視の戦略として、「戦略2.3 畜水産、獣医療等における動向調査・監視の強化」及び「戦略2.5 ヒト、動物、食品、環境等に関する統合的なワンヘルス動向調査の実施」が策定された。

戦略2.3及び2.5の取組として、1) JVARM体制強

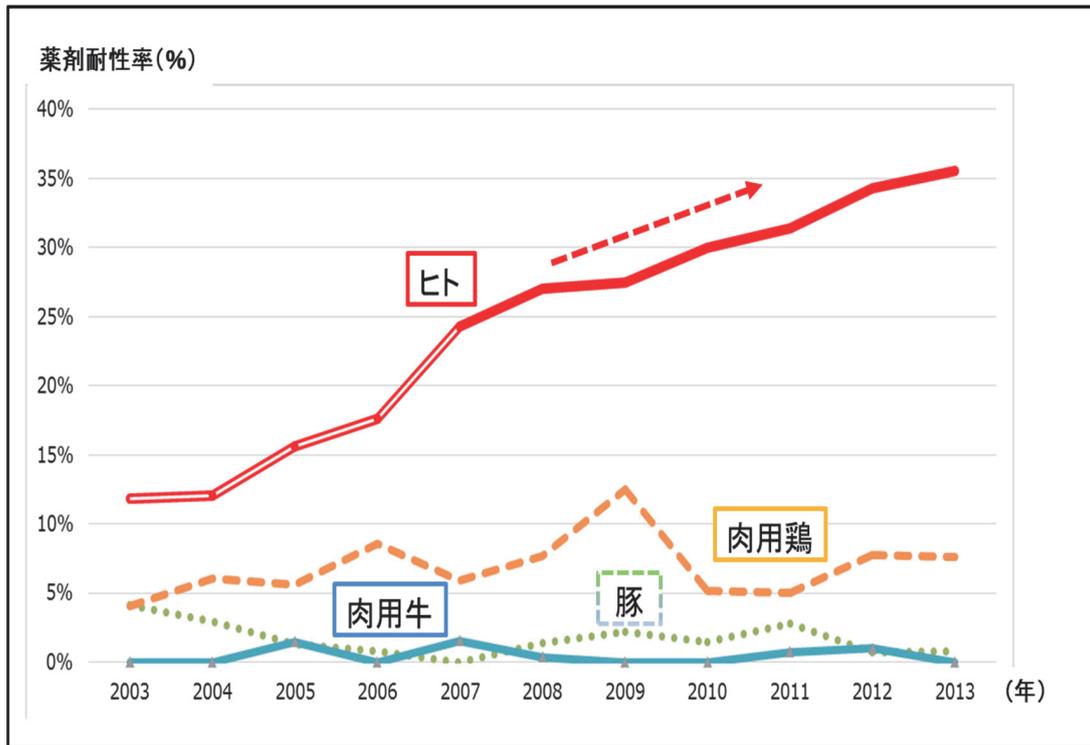


図6 大腸菌のフルオロキノロン耐性率の推移

化により家畜、養殖水産動物の薬剤耐性に関する動向調査・監視の充実、2) 愛玩動物における薬剤耐性に関する動向調査・監視体制の確立、3) JANIS との連携強化等により、統合的な動向調査・監視に参画、4) 畜水産分野における統一的な比較・評価が可能となる薬剤感受性試験マニュアル等の整備及びそれらを統合する動物医薬品検査所の基幹検査機関としての機能・体制の強化、5) 協力検査機関の精度管理、統一的な手法に基づくデータの収集等が掲げられている。

当該戦略に基づき、動物医薬品検査所は基幹検査機関としてJVARMの体制強化により家畜、養殖水産動物の薬剤耐性に関する動向調査・監視の充実を図り、これまで実施していなかった愛玩動物についてもモニタリングを開始することとなる。

7. おわりに

2016年4月に、我が国の「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が策定され、One-Health の概念のもと、動物用抗菌剤の使用により選択される薬剤耐性菌が及ぼすヒト医療への影響について、業界関係者だけでなく、マスコミ、消費者から関心が高まる状況にある。このような状況において、予防の原則でなく科学的な根拠に基づく動物用抗菌剤のリスク評価及びリスク管理を実施していくためには、薬剤耐性菌の動向の

把握は必須であり、これまで継続的に実施してきたJVARMの調査に加え、AMR アクションプランに基づく、家畜、養殖水産動物の薬剤耐性に関する動向調査、監視の強化・充実を図り、その結果を公衆衛生分野との連携、領域横断的な調査研究により評価していく必要がある。

また、AMR アクションプランでの成果指標は耐性率であるが、前述のように豚での動物用抗菌剤の販売高、耐性率は他の家畜に比較し高いことから、その成果指標を達成し、動物用抗菌剤を重要な生産資材として活用し続けるために、今後養豚産業におけるより一層の動物用抗菌剤の慎重使用の推進が不可欠であると考えられる。

なお、動物用医薬品検査所のホームページでは、「薬剤耐性菌への対応コーナー」<http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/index.html>において、JVARMでの調査結果をはじめ動物医薬品検査所の薬剤耐性菌の取組について幅広く紹介している。是非とも参考にしていただきたい。

引用文献

1) Grave K, et al. (2010) Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. J Antimicrob Chemother, 65:

2037-2040.

- 2) 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, 12:639-43.
- 3) Hosoi Y, et al. (2013) Use of veterinary antimicrobial agents from 2005 to 2010 in Japan. Int J Antimicrob Agents, 41:489-90.
- 4) Hosoi Y, et al. (2014) Sales of veterinary antimicrobial agents for therapeutic use in food-producing animal species in Japan between 2005 and 2010. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz, 33:1007-1015.
- 5) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議 (2016) 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン.
- 6) World Health Organization (2015) Global action plan on antimicrobial resistance.