

トピック

豚における薬剤耐性菌の動向—国内及び海外における取り組み—

木 島 まゆみ（農林水産省動物医薬品検査所）

Kijima, M. (2018). Trends in antimicrobial resistance in pig -Japanese and other countries tackles-

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 71, 4-9.

キーワード：アクションプラン、コリスチン、JVARM、
DANMAP

1. はじめに

2016年4月に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020」が取りまとめられ⁹⁾、動物分野では、2020年に向けて、大腸菌に対するテトラサイクリンの耐性率を33%以下に低下させることその他、いくつかの成果指標が設定された。現在、これらの目標に向けた取り組みが進められているが、国内の豚由来細菌における耐性率の推移とともに、諸外国の薬剤耐性対策について、豚の輸出国であるデンマークとオランダにおける取り組みを中心に紹介する。

2. 薬剤耐性（AMR）対策アクションプランにおける取り組み目標と国際機関の動向

(1) 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン

2015年5月に世界保健機関（WHO）の総会で Global action plan on antimicrobial resistance（薬剤耐性に関するグローバルアクションプラン）が採択された¹⁴⁾。WHO のアクションプランは、薬剤耐性対策のための各国における行動計画の枠組みを示したもので、これに基づいて、日本においても、2016年4月に冒頭の「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が取りまとめられた。

日本のアクションプランには、1）普及啓発・教育、2）動向調査・監視、3）感染予防・管理、4）抗菌剤の適正使用、5）研究開発・創薬、6）国際協力という6つの分野の目標と戦略が示されている。また、「ヒト」及び「動物」の各々の分野における成果指標が設定されており、動物に関しては、1）大腸菌のテトラサイクリン耐性率を、2014年当時の45%から、2020年に33%以下に低下させる。2）大腸菌の第3世代セファロスポリン及び3）大腸菌のフルオロキノロン耐性率を、いずれも2020年におけるG7各国の数値と同

水準の低値に維持するという3つの指標が設定されている。さらに、戦略毎の評価指標も設定されており、例えば、「戦略2.3の畜水産、獣医療等における動向調査・監視の強化」では、「動向調査・監視の報告」及び「収集した菌株数」が評価指標とされており、関係閣僚会議の枠組みの下で、毎年、評価が行われることとなっている。初年度の取り組みは、「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2017」として2017年10月に取りまとめられた。

(2) 国際機関の動向

薬剤耐性菌に関する国際機関の取り組みとしては、ヒトの健康の観点からWHOが、動物衛生の観点から国際獣疫事務局（OIE）が、食品の国際規格等の観点からコーデックス委員会（Codex）が、各々の特徴を出した薬剤耐性関連ガイドラインの策定・見直し等を行っている。OIEは、現在、抗菌剤使用量の調査方法の統一化の他に、「獣医療上問題となる細菌性疾病」のモニタリング方法の記載充実を図っている¹¹⁾。また、Codexは、フードチェーン全体を視野に入れた慎重使用のガイドラインの見直しや耐性菌モニタリングガイドラインの原案を作成しており、いずれも、活発な動きをみせている⁴⁾。

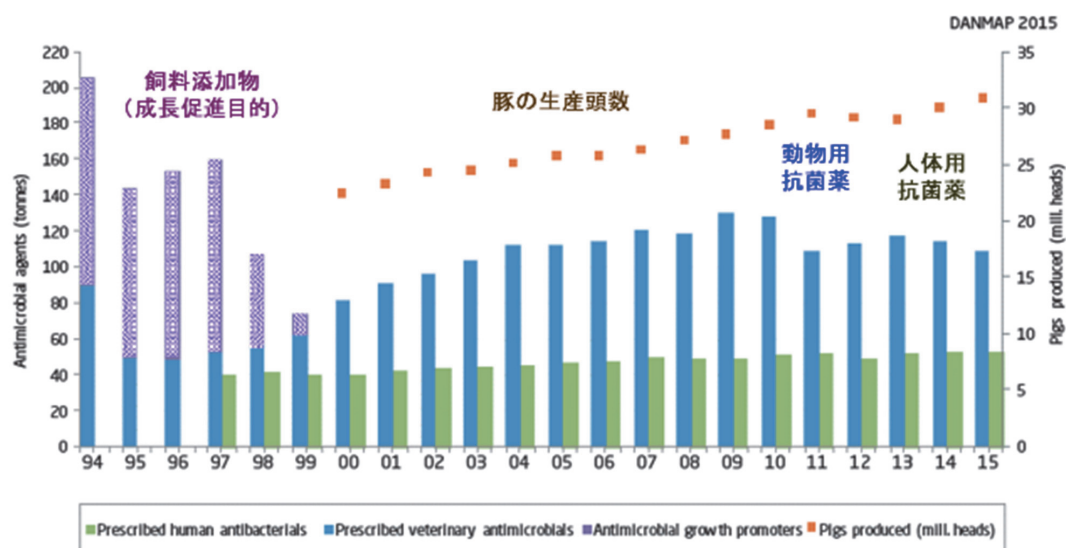
3. 欧州における薬剤耐性対策の紹介

(1) デンマークの取組（DANMAP）

デンマークは、九州とほぼ同じ面積の国で、2015年の豚の飼育頭数は、約3,000万頭である。このうち、輸出用の豚（15-50kgの生体子豚）は1,231万頭で、2004年の171万頭に比べると約7倍、2014年と比較しても17%増加している¹³⁾。

デンマークには、DANMAP (The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme) という抗菌剤の使用量と耐性動向をモニタリングする制度がある。図1は、DANMAP

Figure 4.1. Prescribed antimicrobial agents for humans, and for all animal species, including the number of pigs produced, Denmark



Sources: Human therapeutics: The Danish Medicines Agency. Antimicrobials for animals: Until 2001, data are based on reports from the pharmaceutical industry of total annual sales from the Federation of Danish pig producers and slaughterhouses (1994-1995) and Danish Medicines Agency and Danish Plant Directorate (1996-2000). Data from 2004-2015 are based on data extracted from VetStat.

図1 デンマークにおけるヒト及び動物用抗菌薬の使用量推移

(2015年)におけるヒト及び動物用抗菌剤の使用量の推移を示したものである¹³⁾。デンマークでは、2010年に‘Yellow Card Initiative’¹⁾という制度が導入された。これは、農場毎の抗菌剤の使用量が豚の育成ステージ毎に設定された閾値を超えた農家に対して、イエローカードと言われる指導書を出し、規制値以下に下がるまで「第三者の獣医師のアドバイス」と「規制当局の無通告の査察」を受けるというものである(図2)。この際の査察及び獣医師のアドバイス料は農家が負担することとされている。この制度の導入により、2011年には、動物用抗菌剤の使用量が低下した。さらに、

2013年には、動物薬の区分毎に異なる消費税が導入され、ヒトの医療上重要な抗菌剤は10.8%、一般的な抗菌剤は5.5%とする一方、ペニシリン等単純で狭域な抗菌剤は0.8%、ワクチンは無課税とされた。また、DANMAP; 2014¹²⁾には、過去10年間の豚におけるワクチン接種量の推移がワクチンの区分毎に示されており、いずれの区分も増加していることが窺える。このうち、最も顕著に増加しているのは、サーコウイルス2型(PCV2)を含む全身性ウイルスワクチンで、2004年の140万ドーズから2014年には1,620万(内、PCV2が1,460万)ドーズにまで増加している。また、呼吸器病

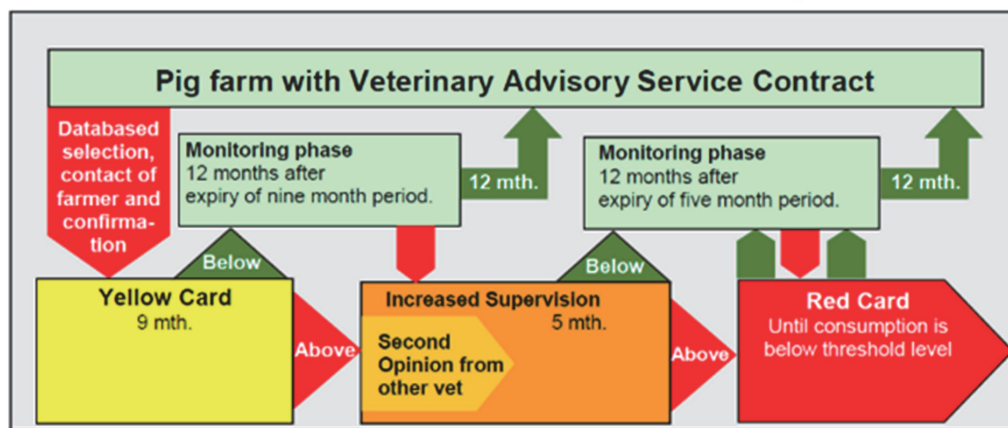
The Yellow Card Initiative in detail (Government Order No. 1085; Nov. 29th 2011)

図2 デンマークにおけるイエローカード制度の概要

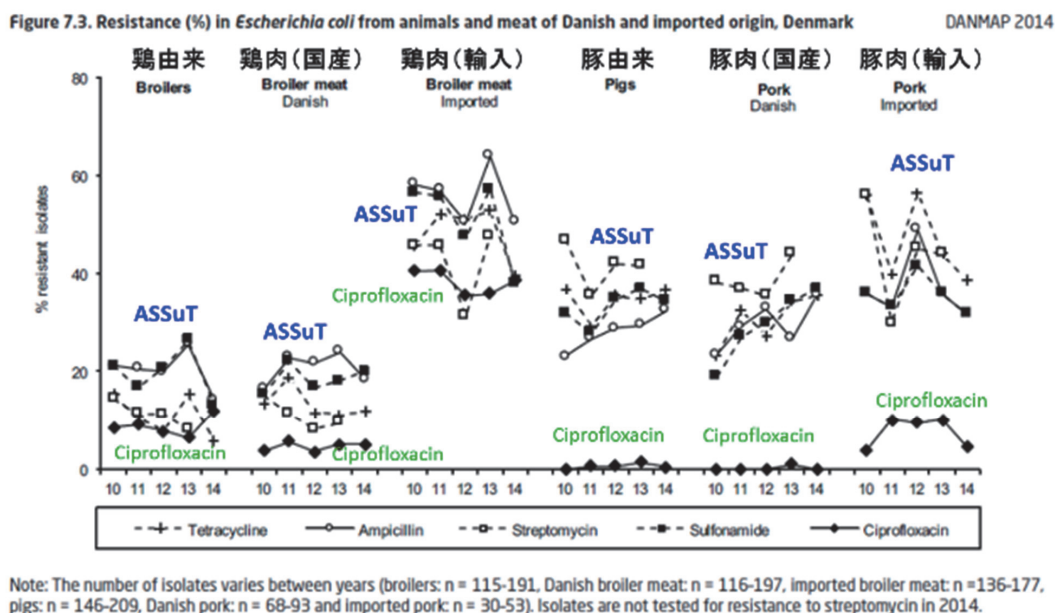


図3 デンマークにおける健康動物及び食肉由来大腸菌の薬剤耐性率の推移

ワクチンも1,370万ドーズから2,130万ドーズに増加しており、その中でもマイコプラズマ用ワクチンが1,500万ドーズと多く、40%の増加となっている。抗菌剤治療の対象となる大腸菌や*Clostridium perfringens* ワクチンの接種量は、この間、増加していないものの、全体として、ワクチン接種の増加も抗菌剤の使用量減少に寄与していると考えられている。

DANMAP には、食中毒菌としてサルモネラ及びカンピロバクター、指標菌として大腸菌及び腸球菌の耐性率のモニタリング成績が示されており、「豚と豚肉」、「国産肉と輸入肉」といった由来間の耐性率の比較も行われている。2014年の大腸菌の耐性率の比較においては、デンマーク産豚肉と輸入豚肉は概ね同等であったものの、デンマークの鶏と鶏肉は、輸入鶏肉と比べて、フルオロキノロンを含めた耐性率がかなり低いことが示されており、デンマーク産肉のアピールにもなっている（図3）。

(2) オランダにおける動物用抗菌剤の使用量の推移

オランダは、デンマークと同様に輸出用の生体子豚の多い国であるが、ヨーロッパ医薬品局（European Medicines Agency; EMA）のGraveらが実施した2007年のヨーロッパ10カ国の動物用抗菌剤の使用量比較において、抗菌剤の使用量が最も多いとされた³⁾。オランダの薬剤耐性モニタリングシステムであるMARAN（Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands;

2015)¹⁰⁾には、1999年から2014年までの動物用抗菌剤の販売量の推移が示されているが、抗菌剤の使用量は、調査のあった2007年をピークとして急激に減少しており、2014年の使用量は、2007年の半分以下の200トンとなっている（図4）。特に減少量が多いのはテトラサイクリン系抗生物質で、2007年の321トンから、2014年には69トンと、1/5近くまで減少させている。また、サルファ剤とトリメトプリムの合剤やマクロライド系の使用量も半減している。なお、豚の飼育頭数は、2007年の1,367万頭から2014年には1,207万頭と、若干の減少がみられるものの、母豚と20kg以下の子豚の数はむしろ増加しており、全体として、抗菌剤を使用しない飼育方法に切り替えられていることが窺える。

4. JVARMの成績

日本では、動物由来薬剤耐性モニタリング（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring; JVARM）を1999年から実施しており、1）動物用抗菌剤の販売高、2）健康動物及び3）病気動物由来細菌の薬剤感受性状況を毎年取りまとめている^{7,15)}。動物用抗菌剤の中で最も販売量が多い薬剤はテトラサイクリン系で、動物種別に見ると豚における使用が最も多い。図5に、JVARMの成績の中から、豚由来大腸菌、カンピロバクター・コリ及びサルモネラ属菌の耐性率の推移を示した。今後、豚におけるテトラサイクリン系の使用量を減らすことができれば、テトラサイクリン耐性率が低下する可能性は大きいと考えられ

Figure ABUse01 Antimicrobial veterinary medicinal product sales from 1999-2014 in kg (thousands).

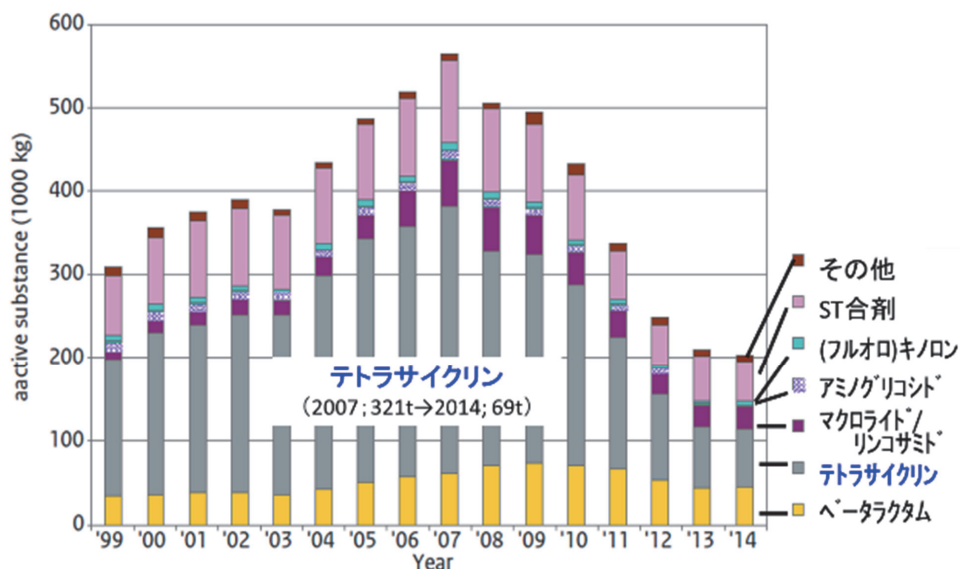
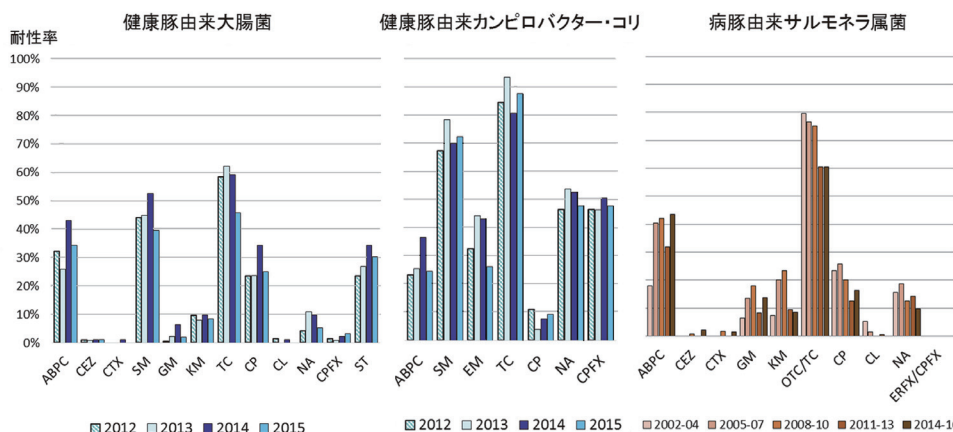


図4 オランダにおける動物用抗菌薬の販売量の推移



*大腸菌及びカンピロバクター・コリは、と畜場由来株の2012～2015年の耐性率。サルモネラ属菌は、病畜由来の2002～2016年（3年毎の平均）の耐性率。

図5 日本における豚由来株の耐性率の推移 (JVARM)

る。

5. コリスチンのリスク管理措置

硫酸コリスチンは、古くから使用されているポリペプチド系抗生物質で、国内では、動物用医薬品及び飼料添加物として、それぞれ承認・指定されている。コリスチンの2015年における推定販売量（純末換算）は、豚（4ヵ月齢以下）の細菌性下痢症の治療薬として14.5トン（力価）、飼料添加物として27.8トン（力価）（内7割が豚用）が販売されている。

コリスチンは、ヒト医療においては、腎機能障害等

の副作用や他の抗菌剤の開発等により、2006年に注射剤の承認が取り消されたが、カルバペネム系を含む多剤耐性菌の報告等を背景に2015年に再承認された経緯がある⁶⁾。また、食品安全委員会（食安委）による「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」においても、2014年に、「Ⅲ：重要」から「Ⅰ：きわめて高度に重要」にランクが変更されている。

2017年1月に食安委による「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」が出され、コリスチンのリスクの程度は「中等度」

とされた⁶⁾。この評価を受けて、農林水産省では2017年9月に、「コリスチン製剤（動物用医薬品）のリスク管理措置」に関する通知⁵⁾を出し、食安委のリスク評価が「中程度」とされた製剤に対する従来の対応を踏襲してコリスチンを第二次選択薬とした。また、有効菌種から緑膿菌を削除するとともに、薬剤耐性動向調査の強化を行うこととした。また、飼料添加物については「抗菌性飼料添加物のリスク管理措置策定指針⁸⁾」に従い、今後、経過期間を考慮しつつ、コリスチンの指定を取り消す予定である。

6. おわりに

EMA は、2014年に、欧州委員会（European Commission; EC）からの求めに応じて「動物に使用された抗菌剤による公衆衛生及び動物健康に与える影響」に関する科学的助言を行っている²⁾。このなかで、欧州でこれまでに実施された抗菌剤のリスク管理措置に関する評価が行われており、全体的には、ヒトの医療上極めて重要とされている抗菌剤の使用を減らすことにより、これらの薬剤に対する耐性率が低下することは明らかとされている。一方、抗菌剤の使用制限の際に、下痢症等の疾病の増加も報告されていることから、飼養管理状況の注意深い観察や対応が必要とされている。

平成29年度の農林水産省関係予算においては、ワクチンや抗菌剤の代替薬の開発・実用化の促進、薬剤耐性対策に対応した飼養管理技術確立支援事業も組まれており、今後の成果が期待されるところである。

抗菌剤は、言うまでもなく、細菌性感染症に非常に有効な、重要な動物用医薬品であり、その有効性を保つことは、獣医療上にも必要なことである。今後も、これまで以上に「大事に使う」ことが要求されていると思う。

利益相反

著者は開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Danish Veterinary and Food Administration (2010) Special provisions for the reduction of the consumption of antibiotics in pig holdings (the yellow card initiative) <https://www.foedevarestyrelsen.dk/english/SiteCollectionDocuments/Dyrevelfaerd%20og%20veterinaermedicin/Veterin%C3%A6rmedicin/Yellow%20Card,%20English%20version,%20180517.pdf>
- 2) European Medicines Agency Veterinary Medicines Division. (2014) Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. EMA/381884/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf
- 3) Grave K, et al. (2010) Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. J Antimicrob Chemother, 65: 2037-2040.
- 4) Joint FAO/WHO Food Standards Programme Codex Alimentarius Commission 40th Session CICG, Geneva, Switzerland 17 - 22 July (2017) http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-701-40%252FWD%252Fcac40_12_Add2e.pdf
- 5) 家畜に使用するコリスチン製剤（動物用医薬品）のリスク管理措置（平成29年9月20日付29消安第3385号農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課長通知）http://www.maff.go.jp/nval/hourei_tuuti/pdf/29_shoan_3385.pdf
- 6) 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（2017）、食品安全委員会 HP (<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluation/Document/show/kya03120816918>)
- 7) 川西路子（2016）JVARM（動物由来薬剤耐性菌モニタリング）の取り組み. 豚病会報, 68:12-18.
- 8) 抗菌性飼料添加物のリスク管理措置策定指針：農林水産省 HP (<http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/koukinzai.html>)
- 9) 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（National Action Plan on Antimicrobial Resistance）2016-2020. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>
- 10) Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2014 (MARAN 2015) <http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/4F5A0D8E6F0DD139C1257E6>

- E0051833A/\$FILE/NethmapMaran2015%20_web
versie.pdf
- 11) Report of the Meeting of the OIE Terrestrial Animal Health Standards Commission, Paris, 13-24 February (2017) <http://www.oie.int/en/international-standard-setting/specialists-commissions-groups/code-commission-reports/meetings-reports/>
 - 12) Statens Serum Institut *et al.* (2015) DANMAP 2014 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. https://www.danmap.org/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%202014/Danmap_2014.ashx
 - 13) Statens Serum Institut *et al.* (2016) DANMAP 2015 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. <https://www.danmap.org/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%20%202015/DANMAP%202015.ashx>
 - 14) WHO: Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, Geneva (2015) http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf
 - 15) 薬剤耐性菌のモニタリング;動物医薬品検査所 HP (http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html)