

## 我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制

田村 豊 (農林水産省動物医薬品検査所: 〒185-8511 東京都国分寺市戸倉 1-15-1 E-mail:tamura@nval.go.jp)  
 Tamura, Y (2003) An outline of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM).  
*Proc. Jpn. Pig Vet. Soc.*, 44, 10-13.

## 1. はじめに

家畜衛生分野における最初の全国的な薬剤耐性調査は、昭和51年度及び昭和52年度に農林水産省畜産局が実施した野外実態調査<sup>7)</sup>に遡ることができる。当時、食用動物由来薬剤耐性菌の公衆衛生への影響が盛んに議論されており、抗菌性物質の畜産物への残留や薬剤耐性菌の増加による公衆衛生への影響を配慮して「飼料の品質の改善に関する法律」が改正され、「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」(昭和51年7月施行)が施行された時期でもあった。そこで、同法に基づく規制前後の薬剤耐性菌の実態を把握することを目的として、薬剤耐性調査が実施されたものであった。その後、数次にわたり全国的な調査が行われたが、いずれも単発的<sup>5,13)</sup>であり継続的な調査は実施されていなかった。

最近、世界保健機関 (WHO) は、ヒト医療における薬剤耐性菌問題の原因が食用動物に抗菌性物質を使用することにあるのではないかとこの観点から、食用動物における抗菌性物質の使用を禁止若しくは制限しようとする国際会議を開催している<sup>11)</sup>。しかし、これらの会議では、ヒト由来薬剤耐性菌の出現と食用動物への抗菌性物質の使用との因果関係の実証に至らず、その一因として食品媒介性病原菌の薬剤耐性に関する科学的なモニタリング情報の欠如が挙げられた<sup>15)</sup>。一方、家畜衛生の専門国際機関である国際獣疫事務局 (OIE) は、家畜衛生及び公衆衛生上問題となる薬剤耐性菌を制御するための戦略の一つとして、国際的に比較可能な薬剤耐性モニタリングの重要性を指摘した<sup>2,14)</sup>。

そこで、このような薬剤耐性菌をめぐる国際動向を背景として、我が国では、平成7年度から製造物責任法対応として実施していた家畜病原細菌の薬剤耐性調査に加え、平成11年度から健康動物由来食品媒介性病原細菌及び指標細菌の全国的な薬剤耐性調査を開始した。さらに、平成12年度からは、畜産振興総合対策事業に基づき全国の家畜保健衛生所の全面的な支援を受け、全国的な薬剤耐性ネットワークを構築することができた。そこで今回は、我が国の家畜衛生分野にお

ける薬剤耐性モニタリング体制の概要について紹介する。

なお、本モニタリング体制は、対外的にJVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) と呼称している。

## 2. JVARM の目的

JVARM の目的としては、以下の項目が挙げられる。

- (1) 食用動物由来細菌における薬剤耐性をモニタリングすること。従来、とすれば家畜衛生分野の薬剤耐性調査は、動物病原細菌のみを対象とする場合が多かったが、JVARMでは動物病原細菌に加え、健康動物に由来する指標細菌や食品媒介性病原細菌も対象としている。
- (2) 動物用抗菌剤の有効性を確認すること。JVARM発足の契機となったのが薬剤耐性菌の公衆衛生上の問題であったが、本調査はあくまで家畜衛生サイドで実施するものであることから、動物に使用する治療用抗菌剤の有効性を検証することも目的としている。
- (3) 動物用抗菌剤の使用量をモニタリングすること。抗菌剤の有効成分が直接的に突然変異菌の誘発、すなわち薬剤耐性菌の出現に関与するものでないが、抗菌剤の使用量が増加するに伴い薬剤耐性菌の選択圧が相対的に高まることから、間接的に薬剤耐性菌の増加に関連する。したがって、薬剤耐性菌対策としては、薬剤耐性菌の調査とともに抗菌剤の使用量と使用実態を把握することが重要とされている<sup>4)</sup>。
- (4) 薬剤耐性に関するリスク分析の基礎資料を提供すること。科学的な検証が十分に行われていない家畜衛生及び公衆衛生の重要事項における方針決定を助ける道具として、リスク分析の重要性が増している。薬剤耐性菌についても、米国食品医薬品局 (FDA) が家禽のフルオロキノロン剤を禁止する提案<sup>9)</sup>を行った根拠にリスク分析結果を挙げている。したがって、科学的に実施されたモニタリング成績は、正確なリスク分析を実施するための基礎資料を提供するものである。

(5) モニタリングで得られた成績を、動物用抗菌剤の「慎重使用」に反映させること。抗菌剤の使用は、多かれ少なかれ薬剤耐性菌の出現に影響するものであるが、「治療効果を最大化し、薬剤耐性菌の出現を最小化する」抗菌剤の慎重使用 (prudent use) が重要とされている<sup>12)</sup>。したがって、モニタリングにより得られた薬剤耐性菌の実態を慎重使用の原則に反映させることにより、薬剤耐性菌の増加を抑制したいと考えている。

### 3. JVARM の概要

JVARM 実施内容の概要を図 1 に示した。図に示されているとおり、JVARM は大きく分けて 3 つの調査から成り立っている。

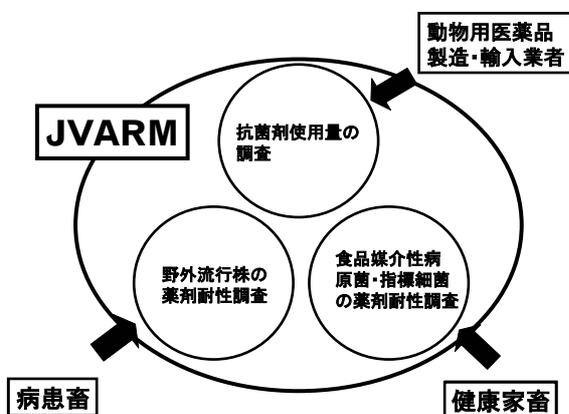


図 1 JVARM の概要

#### (1) 食用動物における抗菌剤使用量の調査

従来から、「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18条の規定に基づき動物用医薬品の取扱数量の報告を実施していたところであるが、その集計が販売高(金額)を中心としたものであった。OIE 抗菌剤使用量のモニタリングに関するガイドライン<sup>4)</sup>でも述べられているように、世界各国の使用量を把握し比較するためには、動物種ごとの有効成分の使用量についての成績が求められている。そこで、平成12年から実際の使用量ではないものの有効成分、系統ごとの原末換算量(kg)による製造量又は輸入量、またその動物種ごとの推定販売割合に関する調査を開始した。

なお、抗菌性飼料添加物の使用量については、毎年家畜衛生統計(農林水産省消費・安全局衛生管理課編集)に検定に合格した抗生物質の実量力価換算量が掲載されており参考になる。

#### (2) 野外流行株の薬剤耐性調査

これは平成7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。対象菌種としては、サルモネラ、*Pasteurella multocida*、大腸菌、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、*Klebsiella* spp.、*Arcanobacterium pyogenes* 等であり、年度当初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) 食品媒介性病原細菌・指標細菌の薬剤耐性調査

これは平成11年度から新たに開始したもので、これまで家畜衛生分野で殆ど実施されていなかった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。対象菌種としては、食品媒介性病原細菌としてサルモネラとカンピロバクター、指標細菌として大腸菌と腸球菌である。なお、動物からの感染経路が議論されている志賀毒素産生性大腸菌(STEC)と、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)についても対象菌種として調査している。

特に、カンピロバクターは、培養が困難であることに加え食用動物には殆ど病原性を示さない。このため、これまで家畜衛生分野の調査対象菌種とされておらず、JVARM が唯一の全国調査となっている。

### 4. 薬剤耐性調査内容

薬剤耐性調査内容の概要を表 1 に示した。まず、野外流行株の調査であるが、毎年、病性鑑定材料から分離・同定した菌株を寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定している。一方、食品媒介性病原細菌と指標細菌の調査では、47都道府県を偏りが生じないように4群に区分けし、各都道府県とも肉牛、豚、肉用鶏、採卵鶏の各6経営体(飼料添加物についても実施する場合は8経営体)から、1経営体1サンプルの糞便を採取し、指定された菌種を2株分離する。この時、指示された全国一律の方法に準拠して対象菌種

表 1. 薬剤耐性菌対策業務の概要

1. 野外流行株の薬剤感受性調査(PL対応)
  - ・平成7年度から
  - ・由来: 病性鑑定材料(家保で分離)
  - ・対象: *Salmonella*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Arcanobacterium pyogenes*
2. 食品媒介性病原細菌の薬剤耐性モニタリング
  - ・平成11年度から(平成12年度一部改正)
  - ・由来: 健康動物(肉牛、豚、肉用鶏、産卵鶏)
  - 47都道府県で飼育される各動物種の糞便
  - ・対象: *Salmonella*, *Escherichia coli* (O157含む), *Enterococcus* (VRE含む), *Campylobacter*

を分離し、同定する。サルモネラ、STEC 及びカンピロバクターについては、血清型も調べることにしている。採材に当たっては、本モニタリングの目的がリスク分析の基礎資料を提供することも含まれているため、サンプルの由来農場、規模、採材日、治療用抗菌剤及び抗菌性飼料添加物の使用状況等の疫学調査も併せて実施することになっている。分離された菌株については、当初、操作性、経済性等を勘案して一濃度ディスク拡散法により推定 MIC を求めていたが、平成15年度より国際的に汎用される米国臨床検査標準委員会 (NCCLS) の寒天平板希釈法<sup>6)</sup>を採用している。

### 5. JVARM 実施体制と役割分担

JVARM 実施体制と役割分担を、抗菌剤使用量の調査と薬剤耐性菌調査に分けて説明する。

抗菌剤使用量の調査の実施体制は、図2のとおりである。まず、農林水産省消費・安全局衛生管理課薬事・飼料安全室より各製造及び輸入業者あてに報告書の指示が発出される。報告対象期間は、毎年1月1日から12月31日である。業者は、所定の報告書を翌年の2月末までに薬事・飼料安全室に提出し、報告内容について農林水産省動物医薬品検査所で集計・分析される。最終的に、消費・安全局から正式な報告書「動物用医薬品、医薬部外品、生産（輸入）販売高年報」として毎年出版される。

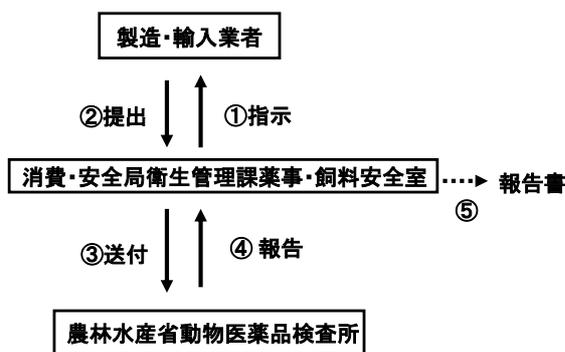


図2 抗菌剤使用量調査の実施体制

次に、薬剤耐性調査の実施体制について述べたい。全国には約180ヶ所の家畜保健衛生所があり、各都道府県当たり平均4ヶ所あることになる。このような家畜保健衛生所の絶大な協力により、全国隈無く張り巡らされた JVARM ネットワークが構築された。まず、野外流行株であるが、これは家畜保健衛生所が分離・同定したものを、毎年指定された菌種を動物医薬品検査所に送付する。動物医薬品検査所では、MIC を測定

し、その他の性状検査等を実施する他、分離菌株の保存も行っている。一方、食品媒介性病原細菌と指標細菌については、家畜保健衛生所で対象家畜から糞便を採取し、菌分離・同定を行う（図3）。分離菌については、原則的に家畜保健衛生所で MIC を測定し、疫学情報と共に MIC 成績を動物医薬品検査所に送付する。動物医薬品検査所では、送付された成績を集計、分析し、薬剤耐性株を地域ごと、年度ごとに保存している。また、薬剤耐性菌株については、分子疫学的調査を実施するため遺伝学的性状の解析、薬剤耐性機構の解明等を実施する。さらに、試験法の確立、ブレイクポイントの設定、MIC の精度管理用参照株の配布、研修会の開催等を行っている。したがって、動物医薬品検査所は JVARM の中央ラボラトリー若しくはリファレンスラボラトリーの機能を有している。なお、抗菌性飼料添加物については、独立行政法人 肥飼料検査所で分析等を実施している。得られた成績は、薬事・飼料安全室に報告され、必要な場合は何らかの行政措置を講じる場合もある。

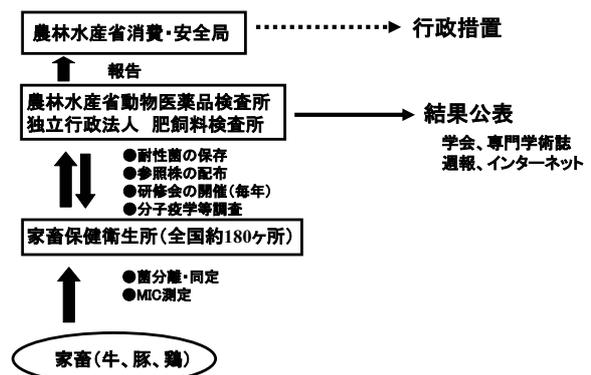


図3 食品媒介性病原細菌と指標細菌の薬剤耐性調査実施体制

### 6. JVARM 品質保証システム

JVARM では、全国の多くの家畜保健衛生所が実施施設として参加している。したがって、それぞれの技術力の差が成績の精度に反映されるため、試験技術の平準化を行うことが、システムの信頼性の確保に最も重要である。そこで、JVARM の品質保証システムとしては、分離株の MIC 測定に当たっては、同時に複数の MIC 精度管理参照株について実施することを要求しており、参照株が指定された規格値の範囲内にある場合のみ、分離株の MIC 測定が可能としている。また、各家畜保健衛生所の試験技術の熟達度を確認するため、MIC 値を伏せた菌株を配布し、その成績も求めている（熟達度確認試験）。既定の MIC の範囲から逸脱して

いる場合は、技術上に何らかの問題点があると判断される。

また、対象菌種の分離・同定法や MIC 測定法の平準化や最新の薬剤耐性菌情報の交換を目的とした研修会を年1回動物医薬品検査所で開催し、モニタリング実施上の問題点を解決している。

## 7. 成績の公表

モニタリング成績の内容次第では、早急な対策を講じる必要もあることから、成績がまとまればできるだけ早い時期に公表することを心がけている。公表の方法としては、速報的に衛生管理課発行の“家畜衛生週報”に関心の高い食品媒介性病原細菌と指標細菌の調査概要を報告し<sup>8)</sup>、野外流行株は“動薬検ニュース”<sup>3)</sup>に掲載している。また、動物医薬品検査所のホームページ (<http://www.nval.go.jp/>) でも広く薬剤耐性菌に関する情報を公開している。さらに詳細の成績及び解析結果は、獣医学会を始め関連の学術集会、学術誌<sup>9,10)</sup>にも積極的に公表し、国内外の研究者、政府機関、臨床獣医師及び製造（輸入）業者等に情報を提供している。

## 8. おわりに

平成11年から始まったわが国の家畜衛生分野での薬剤耐性モニタリング調査の概要を紹介した。本調査体制は、OIEの薬剤耐性モニタリング体制に関するガイドライン<sup>2)</sup>にほぼ準拠するものである。当初、試行錯誤の連続であったが、曲がりなりにも5年目を迎え、JVARMは国内的にも国際的にも広く認知されるようになった。本調査は全国の家畜保健衛生所の協力なしでは成り立たないものであり、日頃の業務を抱え多忙の中でモニタリングの意義と重要性を理解し、骨身を削って協力してくれている家畜保健衛生所の職員各位に改めて感謝と敬意を表したい。

一方、薬剤耐性菌の由来は多種多様であり、人、動物（魚類を含む）及び環境という大きな生態系の中で膨大な薬剤耐性菌の循環や遺伝子の交換が行われている。このことは、薬剤耐性菌問題を考える場合、家畜衛生とか公衆衛生といった狭い領域での対応よりはむしろ生態系という大きな視野での取り組みの必要性を示している。したがって、近い将来、人・食品・動物を包含した総合的な薬剤耐性モニタリング体制の構築が望まれる。

## 参考文献

- 1) CVM update: Federal Register, 26 October (2000)
- 2) Franklin A, Acar J, Anthony F, Gupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, van Vuuren M, White DG, Wegener HC, Costarrica ML: Rev.Sci.Tech.Off.Int.Epiz.,20,859-870(2001)
- 3) 守岡綾子：動薬検ニュース, 244,4-5(2001)
- 4) Nicholls T, Acar J, Anthony F, Franklin A, Gupta R, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, van Vuuren M, White DG, Wegener HC, Costarrica ML: Rev.Sci.Tech.Off.Int.Epiz.,20,841-847(2001)
- 5) 中村政幸、大前憲一、吉村治郎、小枝鉄雄：動薬検年報, 16,31-37(1979)
- 6) NCCLS:NCCLS M31-A2 (2002)
- 7) 農林水産省畜産局：動物用抗菌性剤耐性菌調査成績 (1979)
- 8) 農林水産省生産局畜産部衛生課：家畜衛生週報, 2735,10-13 (2003)
- 9) Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K, Takahashi T, Tamura Y: J. Antimicrob. Chemother., 51, 447-451 (2003)
- 10) 高橋敏雄、守岡綾子、石原加奈子、木島まゆみ、大藪智子、船橋かおり、田村 豊：獣医畜産新報, 54,733-738(2001)
- 11) 田村 豊：動薬検年報, 39,1-13(2003)
- 12) 田村 豊：日獣会誌, 55,430-434(2002)
- 13) Terakado N, Ohya T, Ueda H, Isayama Y, Ohmae K: Jpn. J. Vet. Sci., 42, 543-550(1980)
- 14) White DG, Acar J, Anthony F, Franklin A, Gupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, van Vuuren M, Wegener HC, Costarrica ML:Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 20, 849-858(2001)
- 15) WHO:The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report of a WHO meeting, Berlin, Germany 13-17 October (1997)