

【報文】

家畜に由来する薬剤耐性菌問題への取り組みと課題

An Approach and Correspondence to the Issue of Antimicrobial-Resistant Bacteria
in Food-Producing Animals

浅井 鉄夫

岐阜大学大学院連合獣医学研究科

Tetsuo ASAI

The United Graduate School of Veterinary Science, Gifu University

要旨：抗菌性物質は家畜衛生や動物福祉を維持する重要な資材である。しかし、家畜に抗菌性物質を使用することで出現し分布する耐性菌は、畜産食品を介して家畜から人に伝播する可能性があることから、大きな問題となっている。薬剤耐性菌の問題に対して、食品の安全に係る行政機関がリスク分析に基づき取り組みを開始した。その結果、行政機関は取り組みの効果を検証することが重要となっている。今後、統合的なモニタリング体制の構築、海外の耐性菌の侵入と家畜への拡散防止、環境への薬剤耐性菌の拡散防止などの取り組みが必要となる。

キーワード：抗菌性物質、薬剤耐性、薬剤耐性菌、食用動物、リスク分析

Abstract : Antimicrobial agents are essential for the maintenance of the health and welfare of the animals. However, emergence and prevalence of antimicrobial-resistant bacteria resulting from antimicrobial use in food-producing animals is a great concern as the resistant bacteria can be transferred from food-producing animals to humans via food chain. The regulation authorities relevant to the food-safety begin approaches to controlling antimicrobial-resistant bacteria based on risk analysis of antimicrobial resistance. Consequently, it is essential for the authorities to evaluate the efficacy of the approaches. The further approaches to establish the integrated antimicrobial resistance monitoring system, to prevent the intrusion of antimicrobial-resistant bacteria from the foreign countries and its dissemination to food-producing animals, and to control the release of antimicrobial-resistant bacteria to natural environment are needed.

Keywords : Antimicrobial Agents, Antimicrobial Resistance, Antimicrobial Resistant Bacteria, Food-producing Animals, Risk Analysis

1. はじめに

私たちの身の回りには多くの動物が生活している。飼育されている動物や野生動物である。家畜や伴侶動物などの飼育動物が細菌感染症に罹った時には、獣医師により抗菌性物質が含まれる動物薬（動物用抗菌剤）で治療される。しかし、抗菌性物質の使用が薬剤耐性菌の選択圧となって、薬剤耐性菌の出現や分布に影響を与えることは歴史的にも明らかである(紺野, 2004)。このように、薬剤耐性菌は、人類が抗菌性物質による化学療法を開始して以来、直面し続けてきた問題といえる。

2. 薬剤耐性菌問題への取り組み

(1) 耐性菌問題の始まり

1969年に英国議会に提出された報告書、いわゆる「スワン・レポート」(Swann et al., 1969)において、「家畜の成長促進目的に飼料に添加する抗菌性物質は、薬剤耐性菌や R プラスミドの増加を促す原因ともなり、ひいてはヒト及び家畜の健康を損なう恐れがあるので、十分な規制措置が必要」と勧告された。この報告書は、国家レベルで最初に指摘したもので、この報告書を契機に世界各国で家畜に使用する抗菌性物質の規制措置が講じられてきた。1970年代に入り、ヨーロッパにおいて動物用医薬品と飼料添加物が明確に区分された。我が国においても1978年に動物へ使用する抗菌性物質は、①疾病の治療を目的とした動物用抗菌剤(医薬品)と、②食用動物における「飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進」を目的に低濃度で長期間に亘って飼料に添加される抗菌性飼料添加物に区分されるようになった。これらの区分は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」という2つの異なる法律により規制されている(表1)。

表1 抗菌性飼料添加物と動物用抗菌剤

項目	抗菌性飼料添加物	動物用抗菌剤
法律	飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律
投与期間	長期連続使用	原則最大7日
投与量	低用量	高用量
使用形態	工場で飼料に混合したものを使用	獣医師の管理下で使用 (要指示医薬品制度)
使用目的	飼料効率の改善	治療

(2) 国際機関の動向

1990年代に「動物に抗菌性物質を使用すると人の耐性菌の増加を引き起し、人の病気の治療が難しくなる」という危険性が指摘され、世界保健機関(WHO)はこの問題を検討する専門家による会議を1997年にベルリンで1998年にはジュネーブで開催した。この国際会議の中で、薬剤耐性菌が動物と人との間でどの程度分布し、広がっているかという状況を把握するためのモニタリング(耐性菌の動向調査と情報収集)の重要性が指摘されている。その後、2000年になって国際獣疫事務局(OIE)は、各国で実施している薬剤耐性菌の動向や抗菌性物質の使用

量についての調査方法を調和させるとともに、抗菌性物質の慎重使用を励行していくため薬剤耐性関連の各種ガイドラインを策定し、2003年5月に制定した(OIE, 2014a; 2014b; 2014c; 2014d)。

その後、2003年に開催された「人以外への抗菌性物質の使用と薬剤耐性に関するFAO/OIE/WHO 合同専門家会議」におけるリスク評価で、食用動物における抗菌性物質の使用が人の健康に影響する明らかな証拠があると結論づけられ(WHO, 2004a)、約30年にわたる議論に終止符を打つと同時に、翌2004年に開催された同専門家会議で食用動物における薬剤耐性菌の問題のリスク管理の方向性が示された(2004b)。同会議の結果を受けて、2005年2月にはWHOが「人の医療上極めて重要な抗菌性物質リストを作成する会議」を開催し(WHO, 2005)、2005年1月以降OIEが獣医療上極めて重要な抗菌性物質のリスト作成を開始し、2007年5月に最終的に総会で採択された(OIE, 2014)。2007年には、WHOとOIEの作成した2つの重要な抗菌性物質リストを使ったFAO/OIE/WHO 合同会議が開催され(WHO, 2007)、また、Codex (FAO/WHO 合同食品規格) 委員会の専門委員会において2007~2011年に、薬剤耐性菌のリスク分析についてのガイドライン作成が行われた。前述のFAO/OIE/WHO 合同専門家会議の開催で中心的な役割を果たしたWHOは、2008年からAdvisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR)を組織し、薬剤耐性菌問題に関する議論を続けている。

(3) 薬剤耐性菌のモニタリング

国際機関により薬剤耐性菌の問題が活発に議論される中、デンマーク、スウェーデン、オランダ、ノルウェーなどのヨーロッパ各国および米国で薬剤耐性菌のモニタリングが行われるようになった。近年、EU圏内では、統一したモニタリング制度が開始され、各国の耐性動向の共有やデータの比較が行われている。

これらのモニタリングで得られた成績は、主に薬剤耐性菌のリスク評価に利用されている。投与量、投与方法、投与目的などの抗菌性物質の使用状況や疾病の発生状況などは、それぞれの国で異なっているため、耐性菌の発現状況に関する情報は国や地域ごとに収集しなければ、適切なリスク評価をすることはできない。日本国内においても1999年に家畜における薬剤耐性の継続的なモニタリング体制(Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System: JVARM)が構築されている(田村, 2001)。これまで、農場で採取した家畜の糞便由来細菌の薬剤耐性を調査してきたが、今後はと畜場へ出荷された動物から採材して調査が継続される予定である。ヨーロッパや米国のモニタリングは、食用動物、食肉、人を対象にフードチェーン全体を調査しているが、残念ながら我が国では、食用動物についてはJVARM、食肉については食品安全委員会と厚生労働省による調査研究、患者については厚生労働省による院内感染対策サーベイランス(JANIS)と個別に取り組まれているため、統合的なモニタリング体制の構築が望まれている。

(4) 抗菌性物質の規制と対応

現在では薬剤耐性菌の対策のために、科学的な知見に基づく戦略の構築が実施されている。抗菌性物質の規制にあたって、リスク評価、リスクコミュニケーション及びリスク管理といった一連のリスク分析が実施されている。しかし規制当局は、「予防の原則(precautionary principle)」に基づき、十分な科学的な根拠がないまま抗菌性物質の規制に取り組む場合もある。この例としてヨーロッパにおける成長促進を目的とする抗菌性飼料添加物の使用禁止があげられる。ヨーロッパでは、1999年に成長促進を目的とした抗菌性物質4成分(バージニアマイシン、スピラマイシン、タイロシン、バシトラシン)の使用を禁止し、2006年には家畜の原虫病(コクシジウム症)の予防として使用する成分を除いて抗菌性飼料添加物を全面的に禁

止した。

国内では、食品に関するリスク評価は食品衛生基本法に基づき設置された食品安全委員会により実施され、そのリスク管理は厚生労働省、農林水産省及び消費者庁で実施され、リスク評価と管理が独立した機関により担当されている。そのような体制に基づき、2003年から薬剤耐性菌の食品を介した人への影響に関するリスク評価が食品安全委員会により行われている。2004年に「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」が策定され(食品安全委員会, 2004)、2006年に「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」として医療上重要な抗菌剤リストが作られている(食品安全委員会, 2006)。その後、2010年に動物用抗菌剤として最初のリスク評価が牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関して行われ、そのリスクは中等度と評価された(食品安全委員会, 2010)。

従来から動物用抗菌剤は薬事法等に基づいて農林水産省により規制されてきたが、食品安全委員会によるリスク評価結果等を踏まえたリスク管理措置を検討するため、農林水産省が「動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針」(農林水産省, 2012a)を作成した。また、同指針に基づき「牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について」(農林水産省, 2012b)を公表した。その後、2013年に「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」(農林水産省, 2013)が策定され、獣医師や生産者による慎重使用の徹底が図られようとしている。

3. 薬剤耐性菌の制御に向けた課題

(1) 抗菌性物質の使用による影響

我が国ではテトラサイクリンが、家畜で最も多く使用され、JVARM で調査されている薬剤に対する耐性菌の中でテトラサイクリン耐性が最も高率に分布している。抗菌性物質の使用量と薬剤耐性大腸菌の分布を比べると、国内で使用量の多い系統の抗菌剤に対する耐性菌が高頻度に出現する傾向が認められる(浅井, 2008)。最近のヨーロッパのモニタリング成績を利用した研究(Chantziaras et al., 2014)で、使用量の増加が耐性菌の増加に関係することが各種の抗菌剤で示された。このことは、国レベルでの抗菌剤の使用量を制限することで薬剤耐性菌の制御につながる可能性を伺わせる。

ヨーロッパや日本では、鶏と豚用の飼料添加物としてアボパルシン(バンコマイシンと同じグリコペプチド系の抗生物質)が使用されていた。ヨーロッパでは、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の割合が増加した原因として家畜へのアボパルシンの使用があげられた。しかし家畜へのアボパルシンの使用を禁止した結果、家畜に分布するVREの割合は急激に減少した(図1)。日本においても、家畜へのアボパルシンの使用を止めた後、家畜からVREはほとんど検出されなくなった。一方、家畜に使用しなかった米国やオーストラリアでは、VREは家畜から検出されていない。このように、家畜への抗菌性物質の使用状況が耐性菌の分布に大きく関与している場合がある。

2005年9月に米国では、カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性の増加とカンピロバクターのフルオロキノロンに対する易耐性化および主要な原因食材が鶏肉であることから、家禽用フルオロキノロン剤の承認が取り消された(FDA, 2005)。しかしながらその後の米国の調査成績では、ブロイラー由来カンピロバクターと大腸菌におけるフルオロキノロン耐性は顕著に減少していない(図2)。前段のように一般的には、抗菌性物質を使うと耐性菌が増加し、抗菌性物質の使用を止めると耐性菌が減少するが、この事例のように抗菌性物質の使用を禁止しても、耐性菌が減少しない場合もある。このように、耐性菌の分布には、抗菌性物質の使用以外に生存性や定着性などの細菌側の要因が複雑に関係している。薬剤耐性菌を効果的に

制御する上で、薬剤耐性菌の性状、抗菌性物質の使用や禁止による影響などに関する知見を蓄積しながら、耐性菌対策を構築していく必要がある。

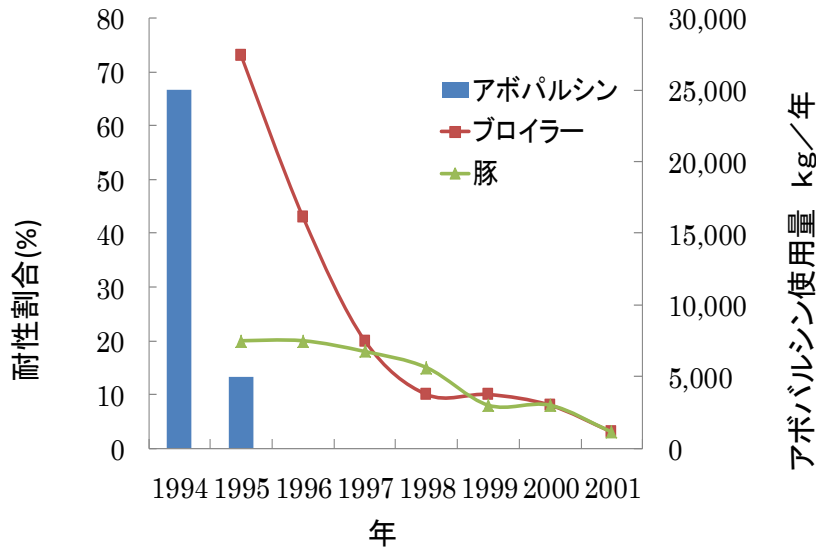


図1 デンマークにおけるアボパルシンの使用量とブロイラー由来 *Enterococcus faecium* のバンコマイシン耐性割合の推移 (DANMAP 2001)

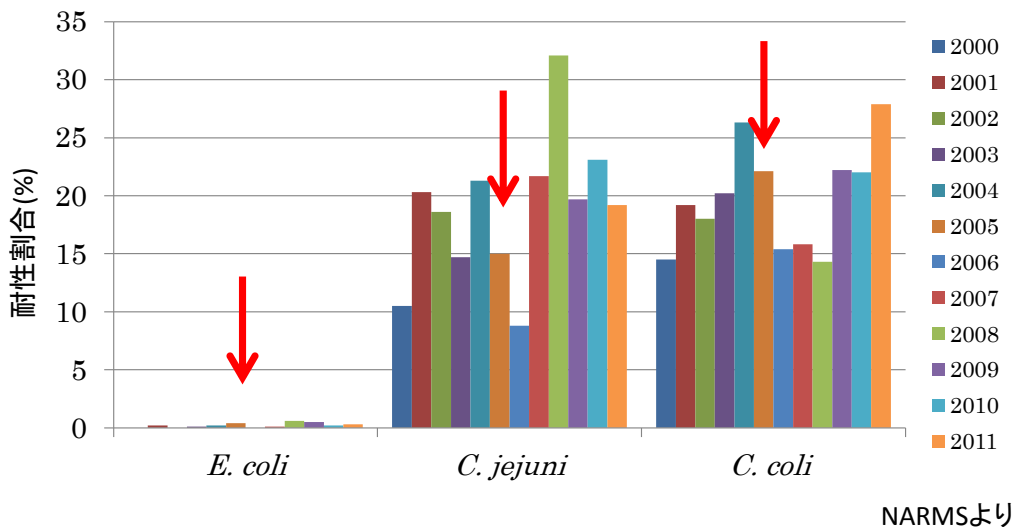


図2 USAでブロイラーから分離された大腸菌とカンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性の推移

(2) 海外からの耐性菌の侵入と定着

交通網の発達や気候変動などにより新興・再興感染症が問題となっている。わが国では動物検疫制度により、外国から輸入される動物・畜産物は動物検疫所等で一定期間係留して様々な検査を実施して、家畜の伝染性疾病が国内に侵入することを防いでいる。しかし、牛や豚の口蹄疫、豚の流行性下痢症などの海外から侵入した感染症による被害が新聞やテレビで取り上げられ社会問題となった。薬剤耐性菌についても、国内の家畜に侵入し定着したものとして、多剤耐性サルモネラ・ティフィムリウム DT104 (アンピシリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、およびサルファ剤に耐性を持つ) があげられる。DT104は、

1980年代から90年代にかけて世界各地の家畜から検出されるようになったが、日本では1980年代の後半には牛の間に広がっていたことが明らかにされている (Sameshima et al., 2000)。

家畜関連メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Livestock-associated MRSA: LA-MRSA)CC398は、2004年にオランダで養豚農家の家族や飼育する豚で感染が報告され、2008年にはEUによる大規模な調査が実施され、ヨーロッパの多くの国の豚に分布することが明らかとなった。アジアにおいてもCC398は、2005年にシンガポールで実験用豚から、また、2008~2009年に韓国の豚から検出され、アジア諸国への本菌の拡散や豚群への汚染が懸念されている(浅井、2012)。厚生労働省による調査システム (JANIS) において、医療現場でのMRSAの動向については継続的に調査が行われているが、家畜における耐性菌のサーベイランスの対象菌種となっていないため動向は不明である。

海外からの病原体の侵入に関して、家畜や人に極めて深刻な問題を引き起こす疾病については動物検疫制度の対象としているが、動物へ拡散する薬剤耐性菌を十分に制御できるものではない。そのため、海外から国内への薬剤耐性菌の侵入を防ぐ仕組みや、侵入した薬剤耐性菌を迅速に摘発して拡散を防止するための耐性菌の動向調査が必要となっている。

(3) 環境への薬剤耐性菌の拡散

患者や罹患動物の治療に抗菌性物質が使用されることで、薬剤耐性菌が出現することは明らかであるが、その耐性菌が人や動物の排泄物を介して環境中に放出され続けている。実際、自然界に存在しない医療上重要な薬剤 (第3世代セファロsporin) に対する耐性菌が、国内の河川水から検出されている(Ahmed et al., 2004)。近年、クマ、シカやイノシシなどの野生動物が増加し、人への危害だけではなく農業、林業や観光業への経済的な危害を引き起こしていることが話題となっている(鈴木、2014)。生活の場から自然環境へ放出された薬剤耐性菌が食物連鎖により野生動物に取り込まれて、腸管内で蓄積・維持され、排便により環境中へ放出されて、自然界で耐性菌の感染環を形成する危険性は増加し続けている。自然環境や野生動物の薬剤耐性菌の耐性機構を人や動物から検出されたものと比較解析することで、自然界への薬剤耐性の拡散ルートやそのリスクを評価するための情報を蓄積していくことも必要となっている。

4. 最後に

近年、人、動物及びそれを取り巻く環境を包括的に捉えて、それらに関係する分野が協力して課題解決に当たる必要があるとした「One Health」の理念が提唱されている。その中でも、薬剤耐性菌は、人類の健康を脅かす深刻な問題の1つとして挙げられている。国内外の薬剤耐性菌問題への取り組みを本稿の2~3の項目で紹介してきたように、薬剤耐性菌の人への伝播経路として食品、特に畜産物に注目して、家畜に使用する抗菌性物質を規制することによって薬剤耐性菌の制御が取り組まれている。家畜への抗菌性物質の使用に対する規制は、生産から加工に至るまで時間を要するため迅速な耐性菌の制御につながるものではない。家畜、食肉、人を対象にした統合的なモニタリング体制を構築して情報を集約することにより、対象菌種と薬剤の追加や変更といった調査項目の見直し、各段階での耐性菌対策の有効性の評価に適切に対応していくことが可能となる。また、海外の薬剤耐性菌の動向について継続的に情報を収集して、海外からの薬剤耐性菌の侵入防止体制及び国内での拡散防止にむけたモニタリング体制の整備と充実は重要な課題である。今後は、これまで取り組みの効果を検証しながら、より効果的な耐性菌の制御を実施していく必要がある。

獣医師は、家畜だけではなく伴侶動物に対しても抗菌剤による治療を行っている。これまでも、飼い主と飼育動物との間で薬剤耐性菌がやり取りされていることを示唆する報告があり(Harada et al., 2012)、身近な動物から耐性菌を受け取る危険がある。これらの問題を議論するため伴侶動物での薬剤使用や耐性菌の動向についても調査していく必要がある。

参考文献

1. Ahmed AM, Nakano H, Shimamoto T. (2004) The first characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing Salmonella in Japan. *J Antimicrob Chemother.* 54:283-284.
2. 浅井鉄夫 (2008), 家畜における薬剤耐性菌のモニタリングと調査成績. *獣医疫学会誌.* 12: 93-98.
3. 浅井鉄夫 (2012), 畜産分野におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA). *宮城県獣医師会報.* 64: 166-170.
4. Chantziaras I, Boyen F, Callens B, Dewulf J. (2014), Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *J Antimicrob Chemother.* 69:827-834.
5. FDA (2005), Withdrawal of Enrofloxacin for Poultry. [<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/RecallsWithdrawals/ucm042004.htm>] (参照 : 2015年3月5日)
6. Harada K, Okada E, Shimizu T, Kataoka Y, Sawada T, Takahashi T. (2012), Antimicrobial resistance, virulence profiles, and phylogenetic groups of fecal *Escherichia coli* isolates: a comparative analysis between dogs and their owners in Japan. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 35:139-144.
7. 紺野昌俊 (2004), 抗菌薬の開発と薬剤耐性菌の歴史 *日本臨床微生物学会雑誌* 14: 1-23.
8. 農林水産省 (2012a), 動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針 [http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/240411.pdf] (参照 : 2015年3月5日)
9. 農林水産省 (2012b), 牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について [http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/240629.pdf] (参照 : 2015年3月5日)
10. 農林水産省 (2013), 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 [http://www.maff.go.jp/j/syuan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf] (参照 : 2015年3月5日)
11. OIE, Terrestrial Animal Health Code - Version 7 (2014a), Chapter 6. 7. Harmonisation of national antimicrobial resistance surveillance and monitoring programmes. [http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_antibio_harmonisation.htm] (参照 : 2015年3月5日)
12. OIE, Terrestrial Animal Health Code - Version 7 (2014b), Chapter 6.8. Monitoring of the quantities and usage patterns of antimicrobial agents used in food-producing animals. [http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_antibio_monitoring.htm] (参照 : 2015年3月5日)
13. OIE, Terrestrial Animal Health Code - Version 7 (2014c), Chapter 6.9. Responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. [http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_antibio_use.htm] (参照 : 2015年3月5日)
14. OIE, Terrestrial Animal Health Code - Version 7 (2014d), Chapter 6.10. Risk analysis for antimicrobial resistance arising from the use of antimicrobials in animals. [http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_antibio_risk_ass.htm] (参照 : 2015年3月5日)

15. OIE, (2014) OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance.
[http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/OIE_list_antimicrobials.pdf] (参照 : 2015 年 3 月 5 日)
16. Sameshima T, Akiba M, Izumiya H, Terajima J, Tamura K, Watanabe H, Nakazawa M. (2000), Salmonella typhimurium DT104 from livestock in Japan. Jpn J Infect Dis. 53:15-16.
17. 鈴木正嗣 (2014), 鳥獣保護法の大改正 : 「鳥獣保護法」から「鳥獣保護管理法」へ 獣医畜産新報 67:647-655.
18. 食品安全委員会 (2004), 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針.
[http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/taiseikin_hyoukasisin.pdf] (参照 : 2015 年 3 月 5 日)
19. 食品安全委員会 (2006), 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.
[http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/taiseikin_rank.pdf] (参照 : 2015 年 3 月 5 日)
20. 食品安全委員会 (2010), 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.
[<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20071024051>] (参照 : 2015 年 3 月 5 日)
21. Swann MM. Joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Her Majesty Stationary Office, London, 1969.
22. 田村 豊 (2001), 動物用抗菌性物質と薬剤耐性菌－最近の国際動向と我が国の対応－。モダンメディア, 47:219-226.
23. WHO (2004a), Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific assessment.
[http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.7.pdf] (参照 : 2015 年 3 月 5 日)
24. WHO (2004b), Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management options.
[http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.8.pdf] (参照 : 2015 年 3 月 5 日)
25. WHO (2005), Critically Important Antibacterial Agents for Human Medicine for Risk Management Strategies of Non-Human Use.
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43330/1/9241593601_eng.pdf?ua=1&ua=1] (参照 : 2015 年 3 月 5 日)
26. WHO (2007), Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Organisation for Animal Health (OIE)/WHO expert meeting on critically important antimicrobials.
[<http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials/en/>] (参照 : 2015 年 3 月 5 日)