

総説

獣医療や環境における薬剤耐性問題の実態とその対策

臼井 優

酪農学園大学 獣医学群 衛生・環境教育群 食品衛生学ユニット

〒069-8501 北海道江別市文教台緑町 582

連絡責任者：臼井 優

E-mail address: usuima@rakuno.ac.jp

Tel. 011-388-4723

【要約】

食用動物における抗菌薬の使用量は、ヒトで使用される量の約2倍と多いものの、日本においては近年、減少傾向が認められている。食用動物由来耐性菌は減少傾向にあるが、医療で重要視される耐性菌がしばしば検出されている。抗菌薬の使用と薬剤耐性菌の出現・拡散は明確な関連があり、公衆衛生上および動物に対する抗菌薬の有効性の確保のため、獣医師が抗菌薬を慎重使用することは重要である。そのための一助として、我々は抗菌薬の使用に関する獣医師向けのガイドブックを作成している。また、薬剤耐性菌は、環境を介して生態系で循環していることが示唆される。そのため、2016年に公表された薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに基づいた One Health による耐性菌対策を推進することが重要である。また、多くの動物における細菌感染症と薬剤耐性は関連していることから、獣医師は、動物の細菌感染症を知るだけでなく、薬剤耐性についての理解を深めることが抗菌薬の慎重使用のために重要となる。今後、薬剤耐性に関する課題に対して、より有効な対策が求められる。

キーワード：抗菌薬、動物由来細菌、ワンヘルス

近年、薬剤耐性菌が世界中で蔓延しており、このままでは人類が壊滅的な被害を受けるとの警鐘を世界保健機構（WHO）は鳴らした [25]。2016年には、英国政府の委託を受けた O'Neill 委員会は、耐性菌に対する有効ななんらかの対策を取らなければ、2050年までに薬剤耐性を原因とする死亡者数が1,000万人となり、現在の死因の第一位であるガンを超えるとの試算を公表しており、耐性菌への対応は国際的な喫緊の課題である [5]。WHO の第 68 回総会において、「Global Action Plan on Antimicrobial Resistance」(国際行動計画)が採択された [26]。また、日本では WHO 国際行動計画を踏まえ、2016年に「薬剤耐性（AMR）対策アクション

プラン（2016-2020）」を制定し公表された [7]。

食用動物における薬剤耐性の問題は、食用動物に使用する抗菌薬の効果を減弱させる現象としか捉えられていなかったが、1969年に英国議会上に提出された“Swann Report” [18]により食用動物由来薬剤耐性菌のヒトの健康に対する影響が初めて公的に指摘された。以後、食用動物における耐性菌とヒトの健康に関する問題の議論が本格化し、1990年代に入り WHO、国連食料農業機関（FAO）、国際獣疫事務局（OIE）などの国際機関が食用動物由来耐性菌対策に関する会議を度々開催しており、日本を含む各国の畜産分野では、調査や研究が行われてきた。

一方、ヒトおよび動物における薬剤耐性問題と関わるものが推定される環境に関しては、耐

受理：2019年8月26日

性菌に関する研究や調査が極めて不十分であり、その実態は明らかにされていない。このような事態を受け2011年には、ヒト、動物、環境を包含した地球規模での取り組み（One Health Approach）がWHOにより提言され、その対応が求められている。

このような背景から、我々は日本の動物における薬剤耐性菌の実態解明、加えて、ヒトや環境を含めたOne Health Approachを行ってきた。今回、日本の動物における薬剤耐性菌の現状、薬剤耐性菌伝播における環境の役割、新たな薬剤耐性菌対策について、我々の成績を交えて紹介する。

I. 抗菌薬の使用量

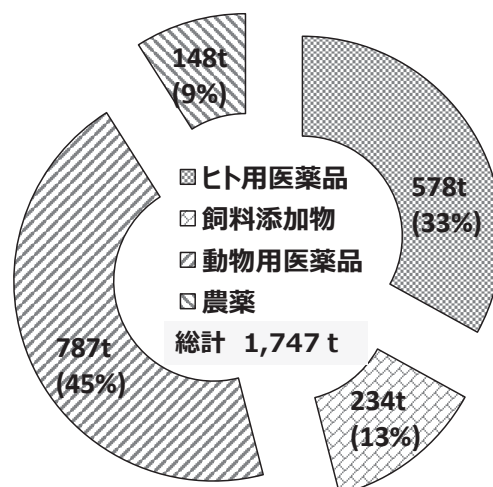
国レベルの抗菌薬の使用量と耐性菌の出現率には、正の相関関係があることが明らかにされている [27]。そのため、抗菌薬の使用量を減らすことは、耐性菌対策につながるため、抗菌薬の使用量を減らす必要がある。そのためには、まず抗菌薬の使用量を正確に把握することが重要である。2011年の日本における抗菌薬の販売量を見ると、動物には人体用の約2倍の抗菌薬が使われていることになる [17]（図1）。ただし、動物用医薬品については農林水産省を中心とした耐性菌対策の推進により2001年から2013年にかけて使用量が約25%削減されている。

抗菌薬の系統別販売量を見ると、動物ではテ

トラサイクリン系薬が最も多く使用されており、次いでサルファ薬、マクロライド系薬が使用されている [21]。テトラサイクリン系薬については、日本のアクションプランの中で、家畜における大腸菌の耐性率を2014年の45%から2020年には33%以下に提言するという指標も設定されており、使用量の低減が強く求められている [17]。医療で重要視されるフルオロキノロン系薬とセファロスポリン系薬は、動物では限定的な使用量であった。一方、医療において最も使用量が多い経口抗菌薬は、マクロライド系薬とセファロスポリン系薬でありフルオロキノロン系薬が続いており、動物における使用実態と全く異なっている [10]。2018年には、医療での重要性から飼料添加物としてのコリスチンが禁止され、治療用については二次選択薬とされた。アクションプランを受けた抗菌薬の使用量を低減させるためのヒト医療分野の取り組みとして、小児抗菌薬適正使用支援加算等の具体的な対策が取られており、獣医療分野でもより具体的な対策が求められる。

II. 動物由来耐性菌の現状

農林水産省は1999年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調査を開始した。本モニタリング体制は、国内外にJVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance



平成28年度感染症危機管理研修会資料を改変

図1 我が国における抗菌薬の販売量（2011年）

Monitoring System) として広く認知されている [12]。JVARM が継続的に実施されていることによって、食用動物における耐性菌の検出状況とその変遷が明らかになっている。また、2018 年より伴侶動物における薬剤耐性モニタリングも開始された。モニタリング成績の詳細は web 上で公表されているので参考にさせていただきたい [12]。

1. 食用動物由来大腸菌に対するフルオロキノロン系薬および第3世代セファロスポリン系薬の耐性状況

牛、豚、産卵鶏、肉用鶏の糞便から分離した大腸菌に対する動物用フルオロキノロン系薬（エンロフロキサシン）の耐性率は、牛、豚、レイヤー由来株で3～5%であり、ブロイラーでも5～7%と使用量が反映され低値に抑えられている [21]。一方、最初に動物由来大腸菌で基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase; ESBL) 産生大腸菌が検出されたのは1999年から2002年に健康なブロイラーの糞便からの分離株であった [6]。鶏用セファロスポリン系薬は承認されておらず、ブロイラーからセファロスポリン耐性大腸菌が分離された理由は明らかでなかった。しかし、ブロイラー由来大腸菌における第3世代セファロスポリン系薬に対する耐性率は、2002年より急激に増加し2011年には約20%に達していた [4]。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、ヒナの大腸菌感染症を予防する目的でワクチン液にセフトオフルを混入している実態が明らかにされた [4, 19]。そこで2012年3月に養鶏団体が自主的にセフトオフルの使用を制限したところ、2013年には4.6%まで耐性率が低下し [4]、2015年度では2.7%まで低下した [12]。これは、モニタリングデータを活かした、対応の一例である。

2. 抗菌薬使用による耐性菌の出現と伝播

抗菌薬を使用することにより耐性菌を選択することは知識として理解されているものの、科学的に証明されたデータは多くない。そこで抗菌薬を日本で承認された用法用量で使用した場

合の、耐性菌の出現状況を明らかにした動物での試験成績を紹介したい。

SPF 鶏の18日齢と23日齢時に *Campylobacter jejuni* の 10^7 及び 10^8 CFU/ml を2回経口接種させ、32日齢時にエンロフロキサシンを用法用量に準拠して餌に50ppm 混和し3日間連続投与したところ、投薬終了直後から *gyrA* 遺伝子の Asp-90-Asn の点変異を伴ったエンロフロキサシン耐性 *C. jejuni* が急速かつ高頻度に出現した [20]。

次にフルオロキノロン感受性 *Campylobacter* 属菌を保菌する18日齢の豚にフルオロキノロン剤を用法用量に従い投与したところ、フルオロキノロン耐性 *Campylobacter* 属菌は、投与3～4日後に検出され、観察を続けた投与終了26日後まで検出され続けた [23] (図2)。

一方、牛に動物用第3世代セファロスポリン系薬のセフトオフルを投与し、セファロスポリン耐性菌の分離状況を調べた。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 *bla*_{CTX-M-2} または *bla*_{CTX-M-14} を保有するセフトオフル耐性大腸菌が検出された [16]。

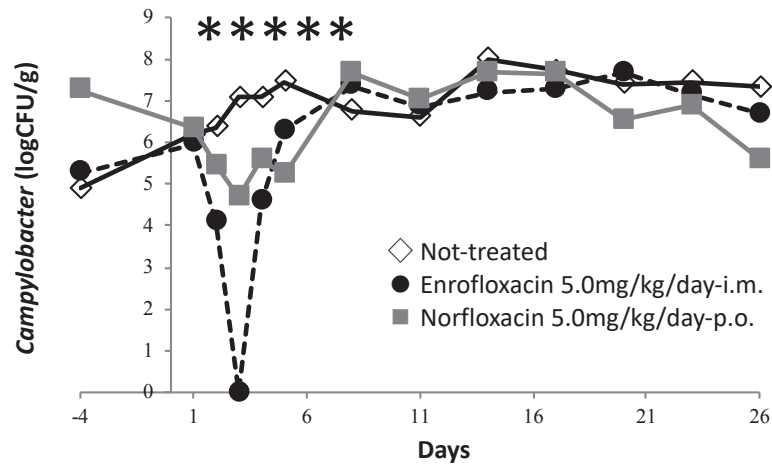
以上の結果は、用法用量に従ったフルオロキノロン系薬や第3世代セファロスポリン系薬の投与でも、早期に耐性菌を選択していることを示し、抗菌薬の使用は薬剤耐性菌の出現・拡散と明確に関連することが実証された。そのため、薬剤耐性菌の出現・拡散を防ぐためには、獣医師が抗菌薬を慎重使用する必要がある。そこで、我々は、抗菌薬の慎重使用のための一助とするため、抗菌剤治療ガイドブック（牛呼吸器病、牛乳房炎、豚呼吸器病）を作成し公開している [13] [図3]。

Ⅲ. 環境における耐性菌の現況

1. 環境における抗菌薬と耐性菌

環境に生息する細菌が産生する抗生物質に対する耐性遺伝子は、自らを守るために備わった抗生物質産生菌の染色体由来とされている。環境の変化などによって抗生物質産生菌から放出された耐性遺伝子は、近隣の環境細菌に導入・維持され、抗菌薬の選択圧により病原細菌への伝達が促進する。このような耐性遺伝子の重要な環境中のリザーバーを Antibiotic

カンピロバクターの菌数



フルオロキノロン耐性カンピロバクターの菌数

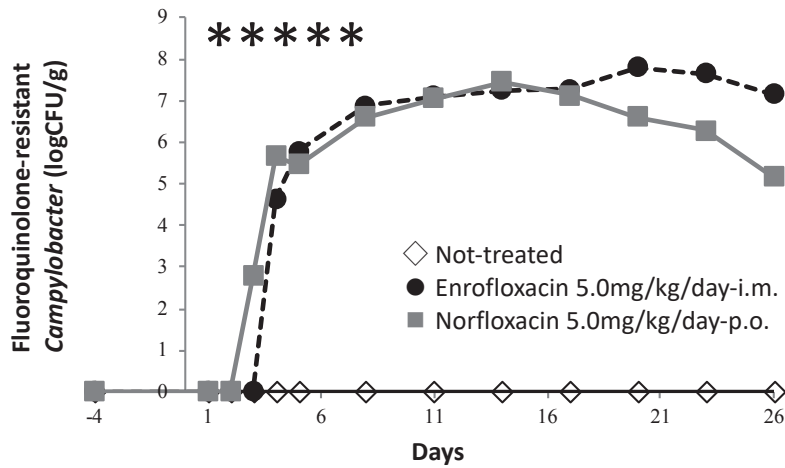


図2 豚糞便由来カンピロバクターにおけるフルオロキノロンの投与と耐性出現の推移.

*:フルオロキノロン投与.Usui et al, Vet Microbiol, 170:438-441, 2014を改変

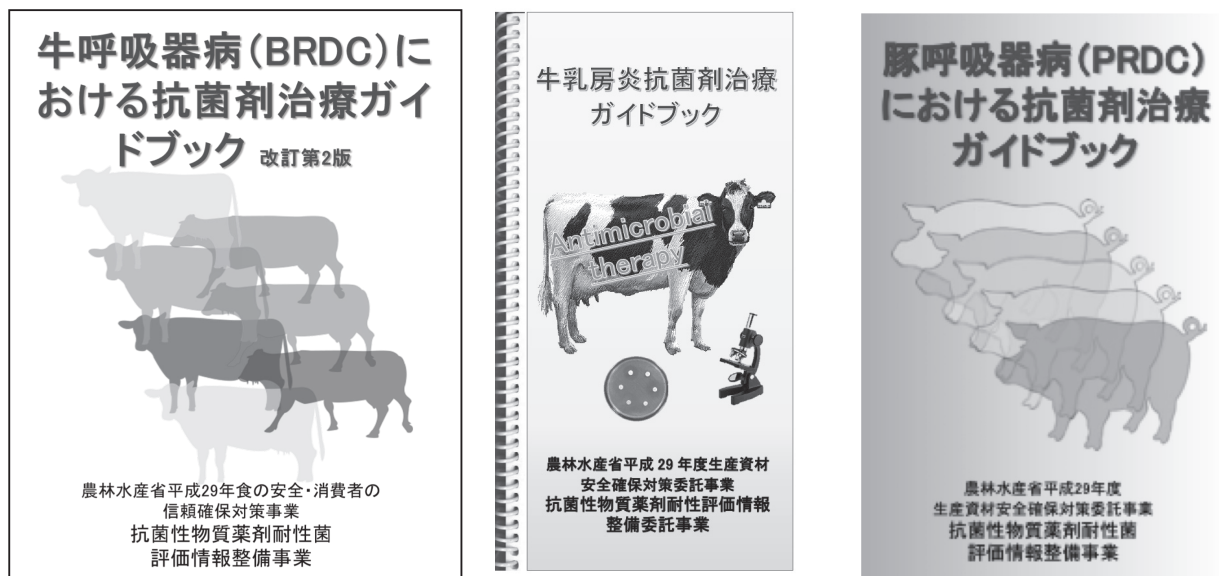


図3 抗菌剤治療ガイドブック (農林水産省HPで公開)

resistome と呼んでいる [15]。実際にヒトの病原細菌と同一の耐性遺伝子が環境細菌からも検出されている [1]。

ヒトや動物に使用される抗菌薬の一部は、環境へ放出している。事実、環境材料からも低濃度ながら抗菌薬成分が検出されている [11]。都市部ではマクロライド薬が優勢で、郊外ではサルファ薬が優勢であったことから、都市部では病院からの排水が、郊外では農場排水が影響したものと考えられた。また、排水のテトラサイクリン濃度と *Aeromonas* 属菌のテトラサイクリン耐性率は正の相関関係があり、環境の低濃度の抗菌薬が選択圧として作用することを示唆した [24]。さらに医療上重要な ESBL 産生大腸菌が下水処理水 [14] や野生動物 [3] から検出されており、環境中に広く耐性菌が拡散していることが示されている。家畜飼育環境を考えると、堆肥や畜産排水も薬剤耐性菌 / 耐性遺伝子のレゼルボアになっている可能性がある。

2. ハエによる耐性菌の拡散

環境、特に農場で飼育される食用動物に由来する耐性菌の多くは糞便から排出されている。このような耐性菌が、どのようなルートでヒトに到達するのかは、耐性菌対策を策定する上で

重要である。ハエは畜舎環境で多数飛翔しており、風などの条件が整えば十キロ以上も移動することが知られている。我々の結果より、農場で飼育される牛の糞便と飛翔するイエバエから *bla*_{CTX-M-15} を保有する ESBL 産生大腸菌が分離された [22]。また、実験的にイエバエの腸管内で *bla*_{CTX-M-15} が大腸菌間で接合伝達され、同時にハエの腸内常在細菌にも伝達された [2]。以上のことから農場に生息するハエは体表に付着した耐性菌を運ぶ機械的ベクター（運び屋）であるばかりでなく、腸管内で耐性遺伝子の水平伝達により新たな耐性菌を生み出すなどのハエ体内で増殖する生物学的ベクターであることを示唆した（図 4）。したがって、耐性菌対策として農場等においてハエを制御することにより薬剤耐性菌の伝播経路を遮断することが重要であることが示唆された。

IV. 家畜における細菌感染症と薬剤耐性の関連と新たな対策

1. 家畜における細菌感染症と薬剤耐性

家畜の細菌感染症の多くも薬剤耐性が関わっている。特に牛における乳房炎や呼吸器感染症は抗菌薬が効かないことも多く、問題となっている。細菌感染症の治療の際に、獣医師は薬剤感受性試験の結果をもとに抗菌剤を選択するこ

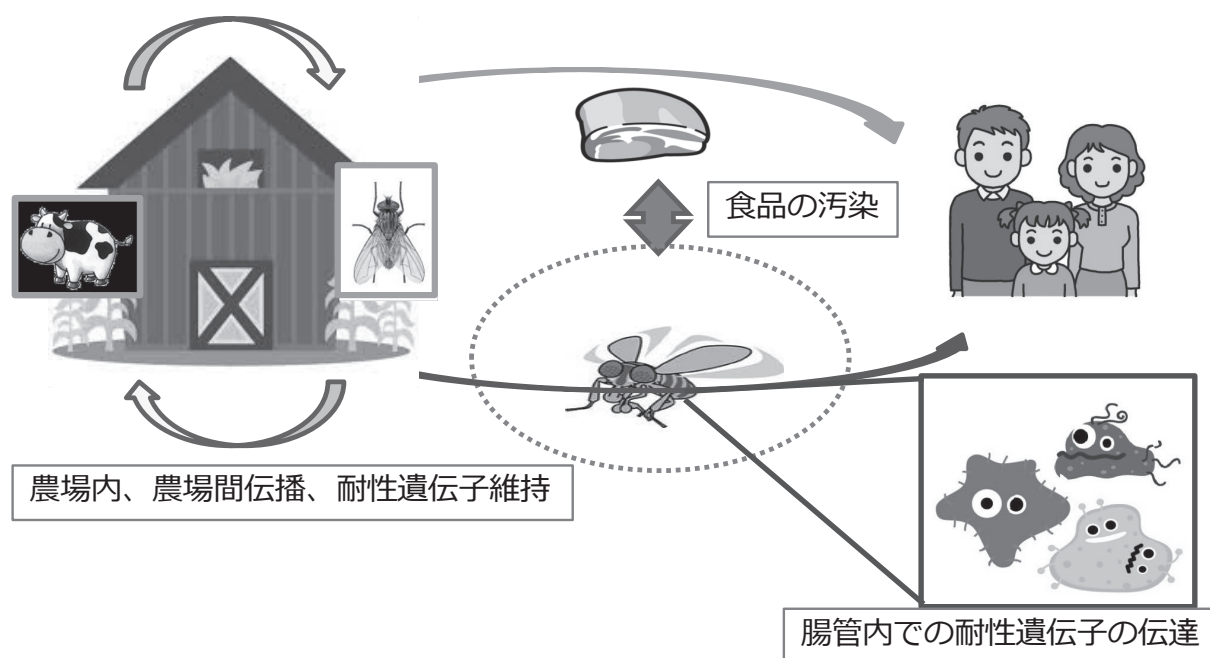


図4 薬剤耐性菌伝播におけるハエの役割

とは臨床的有用性が高い。しかし、薬剤感受性と臨床効果は必ずしも一致しない。これは、宿主側の要因も考えられるが、細菌が作るバイオフィームが影響している可能性も示唆されている。ヒトの細菌感染症の80%程度でバイオフィームが関係していることが示唆されていることから [9]、細菌感染症を制御するためにはバイオフィームに対する対策も必要である。

2. 新たな耐性菌対策

近年、新規抗菌薬の開発は停滞しており、特に動物分野においては、新規抗菌薬の使用が難しい状況となっている。そのため、抗菌薬に頼らない新たな耐性菌対策が求められている。新たな対策としては、ファージ療法、バクテリオシンによる対策、プロバイオティクス、各種阻害物質 [8]、迅速診断法が主に提唱されている。我々もファージ療法や接合伝達阻害物質、迅速診断法等についての開発・研究を進めている。

おわりに

今回、抗菌薬の使用に伴い耐性菌が選択されることを示し、抗菌薬の慎重使用 (prudent use) が如何に重要であることを示した。慎重使

用とは、抗菌薬を使用すべきかを十分に検討した上で、適正使用により最大の治療効果を上げ、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。現在の耐性菌の検出状況から動物における抗菌薬の使用者である獣医師や農家を含めた動物の飼い主に対して、抗菌薬の慎重使用の励行をさらに普及・啓発する必要がある。また今回、One Healthの一角を占める環境における抗菌薬の存在や耐性菌の出現状況にも言及した。実際、我々のデータなどを解析すると、ヒト-動物-環境の間で薬剤耐性遺伝子は循環していることが示唆される [図5]。しかし、環境を対象とした薬剤耐性モニタリングに関しては国際的にもサンプルの種類や指標菌に関する見解が統一していない。今後、環境を対象としたAMR動向調査を実施するに当たり方法論を確立していく必要がある。加えて、家畜における細菌感染症と薬剤耐性をよく理解し、薬剤耐性問題に対して新たな対策を打ち出し、実践していく必要がある。

引用文献

- [1] Forsberg, KJ., Reyes, A., Wang, B., Selleck, EM., Sommer, MOA. and Dantas, G. 2012. The shared

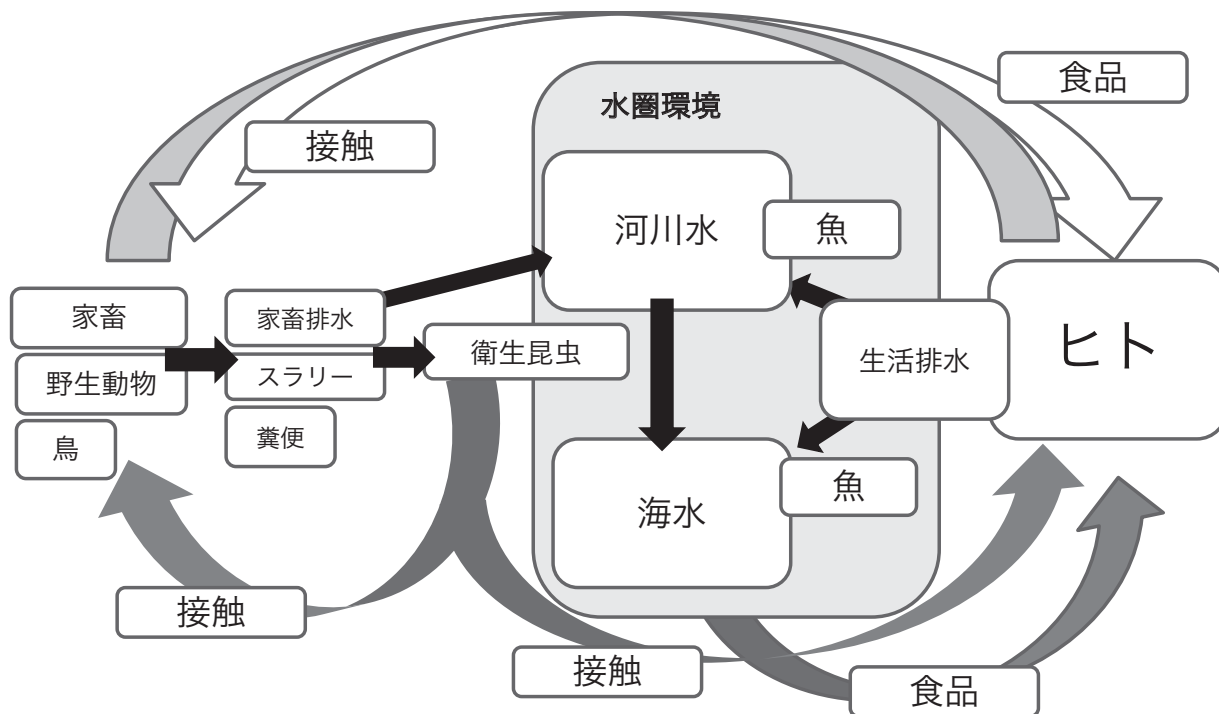


図5 ヒト-動物-環境での薬剤耐性菌/耐性遺伝子の循環

- antibiotic resistance of soil bacteria and human pathogens. *Science*. 337: 1107-1111.
- [2] Fukuda, A., Usui, M., Okubo, T. and Tamura, Y. 2016. Horizontal transfer of plasmid-mediated cephalosporin resistance genes in the intestine of houseflies. *Microb. Drug Res.* 22: 336-341.
- [3] Guenther, S., Grobbel, M., Beutlich, J., Bethe, A., Friedrich, ND., Goedecke, A., Lubke-Becker, A., Guerra, B., Wieler, HL. and Ewers, C. 2010. CTX-M-15-type extended-spectrum beta lactamases-producing *Escherichia coli* from wild birds in Germany. *Environ. Microbiol. Rep.* 2: 641-645.
- [4] Hiki, M., Kawanishi, M., Abo, H., Kojima, A., Koike, R., Hamamoto, S. and Asai, T. 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] Jim O. 2014. Antimicrobial resistance; tackling a crisis for health and wealth of nations, Review on Antimicrobial Resistance chaired by Jim, UK, December, May 2016.
- [6] Kojima, A., Ishii, Y., Ishihara, K., Esaki, H., Asai, T., Oda, C., Tamura, Y., Takahashi, T. and Yamaguchi, K. 2005. Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: Report from the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring program. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 3533-3537.
- [7] 厚生労働省：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020：www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000/0000120769.pdf
- [8] Kudo, H., Usui, M., Nagafuji, W., Oka, K., Takahashi, M., Yamaguchi, H. and Tamura, Y. 2019. Inhibition effect of flavophospholipol on conjugative transfer of the extended-spectrum beta-lactamase and *vanA* genes. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 72: 79-85.
- [9] Lebeaux, D., Ghigo, JM. and Beloin, C. 2014. Biofilm-related infections: Bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 78: 510-543.
- [10] Muraki, Y., Yagi, T., Tsuji, Y., Nishimura, N., Tanabe, M., Niwa, T., Watanabe, T., Fujimoto, S., Takayama, K., Murakami, N. and Okuda, M. 2016. Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). *J. Glob. Antimicrob. Resis.* 7: 19-23.
- [11] Murata, A., Takada, H., Mutoh, K., Hosoda, H., Harada, A. and Nakade, N. 2011. Nationwide monitoring of selected antibiotics: Distribution and sources of sulfonamides, trimethoprim, and macrolides in Japanese rivers. *Sci. Total Environ.* 409: 5305-5312.
- [12] 農林水産省動物医薬品検査所：www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html
- [13] 農林水産省：抗菌剤治療ガイドブック <http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzai/koukinzai.html#guidebook>
- [14] Ojer-Usoz, E., Gonzalez, D. and Vitas, AI. 2017. Clonal diversity of ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from environmental, human and food samples. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 14: 676.
- [15] Riesenfeld, CS., Goodman, RM. and Handelsman, J. 2004. Uncultured soil bacteria are a reservoir of new antibiotic resistance genes. *Environ. Microbiol.* 6: 981-989.
- [16] Sato, T., Okubo, T., Usui, M., Yokota, S. and Tamura, Y. 2014. Association of veterinary third-generation cephalosporin use with the risk of emergence of extended -spectrum-cephalosporin resistance in *Escherichia coli* from dairy cattle in Japan. *PLOS ONE*. 9: e96101.
- [17] 塩崎恭介 . 2017. 薬剤耐性（AMR）問題に対する日本の取り組み。 *感染症誌* . 91: 915-923.
- [18] Swann Report; Joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Report. HMSO, London. Presented to Parliament in November 1969.
- [19] 白川崇大 . 2017. セファロスポロリン系抗生物質 . *日獣会誌* . 70: 562-565.
- [20] Takahashi, T., Ishihara, K., Kojima, A., Asai, T., Harada, K. and Tamura, Y. 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.
- [21] 田村 豊 . 2017. 食用動物に由来する薬剤耐性菌の現状と低減化対策。 *環境感染学会誌* . 32: 322-329.
- [22] Usui, M., Iwasa, T., Fukuda, A., Sato, T., Okubo, T. and Tamura, Y. 2013. The role of flies in spreading the extended-spectrum β -lactamase gene from cattle. *Microb. Drug Resist.* 19: 415-420.
- [23] Usui, M., Sakemi, Y., Uchida, I. and Tamura, Y. 2014. Effects of fluoroquinolone treatment and group housing of pigs on the selection and spread of fluoroquinolone resistant *Campylobacter*. *Vet. Microbiol.* 170: 483-441.
- [24] Usui, M., Tagaki, C., Fukuda, A., Okubo, T., Boanla, C., Suzuki, S., Seki, K., Hideshige, T. and Tamura,

- Y. 2016. Use of *Aeromonas* spp as general indicators of antimicrobial susceptibility among bacteria in aquatic environments in Thailand. *Front. Microbiol.* 7: 710.
- [25] WHO Antimicrobial resistance; Global report on surveillance 2014; www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/
- [26] WHO Global action plan on antimicrobial resistance; www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/
- [27] Witte, W., Tschäpe, H., Klare, I. and Werner, G. 2000. Antibiotics in animal feed. *Acta. Vet. Scand. Suppl.* 93: 37-44.

Trends and countermeasures of antimicrobial resistant bacteria in domestic animals and environments

Masaru Usui

Laboratory of Food Microbiology and Food Safety,
Department of Health and Environmental Sciences,
School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University,
582 Midorimachi, Bunkyo-dai, Ebetsu, Hokkaido 069-8501, Japan.

[Abstract]

Although the usage amounts of antimicrobials in livestock is about twice as high as those in humans, a decreasing trend has recently been observed in Japan. Although the resistance rate of antimicrobials in bacteria derived from livestock are decreased, some of important antimicrobial-resistant bacteria in human medicine are often detected in livestock. There is a clear link between the usage of antimicrobials and the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacteria. It is important for veterinarians to use antimicrobials carefully to ensure public health and the effectiveness of antimicrobials for livestock. To support using antimicrobials carefully, we have published some guidebooks for veterinarians about how to use antimicrobials. It is also suggested that antimicrobial-resistant bacteria are circulating in the ecosystem through the environment. Therefore, it is important to promote countermeasures against antimicrobial-resistant bacteria by One Health Approach. In the future, more effective countermeasures are required for solve the problem of antimicrobial resistance.

Keywords: antibiotics, antibiotic-resistant bacteria, one health