

食用動物に由来する薬剤耐性菌の現状と対策

田村 豊

Present Status and Control Measures of Antimicrobial-resistant Bacteria Originated from Food-animals in Japan

Yutaka TAMURA

Center for Veterinary Drug Development, Rakuno Gakuen University

(2017年8月9日受付・2017年8月17日受理)

要 旨

Swann Report が公表されて以来、食用動物由来耐性菌のヒトの健康への影響が指摘されるようになった。農林水産省では、家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング制度を設立し、抗菌薬の使用量と耐性菌の出現状況を監視している。内閣府食品安全委員会では科学的資料により抗菌性飼料添加物と治療用抗菌薬により出現する耐性菌の食品媒介性のヒトの健康影響評価を実施している。次いで農林水産省はその評価結果に基づき、リスクの低減化対策を実施している。最近、海外で問題となっている ST398 の家畜関連メチシリン耐性黄色ブドウ球菌は現時点で食用動物から分離されたとの報告はない。また、プラスミド性コリスチン耐性遺伝子である *mcr-1* を保有する大腸菌は病豚から高頻度に分離されているが、まだヒト由来株では検出されていない。今後は薬剤耐性アクション・プランに従って One Health に基づいた耐性菌対策を医療と獣医療の連携のもとに強化する必要がある。

Key words : 薬剤耐性菌, 食用動物, 低減化対策, MRSA, コリスチン耐性大腸菌

はじめに

人類初の抗生物質であるペニシリンが広くヒトの感染症に应用されたのと時を同じくして、抗菌薬を微量に飼料に混和すると鶏に成長促進効果があることが報告された¹⁾。これは効率的に食肉を生産することから、畜産にとって極めて有用な手法であり、瞬く間に世界各国で実用化された。その後、感染症の治療用として利用される抗菌薬と相まって、食用動物における抗菌薬の使用は急速に拡大した。このような食用動物における抗菌薬の利用は、国内産の安全で安価な畜産物の安定的な生産に多大な貢献をしてきた。しかし、食用動物における抗菌薬の使用が増加するに伴い、耐性菌の増加が報告されるようになった。

当初、畜産分野における耐性菌の増加は、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。つまり、畜産分野における限定的な負の

要因としか考えなかったのである。ところが1969年に英国議会に提出された「畜産および獣医療における抗生物質使用に関する共同委員会」の報告書²⁾、いわゆる“Swann Report”により食用動物由来耐性菌のヒトの健康に対する影響が公的に指摘されたことから、食用動物由来耐性菌はヒト医療における重要な危害要因と認識されるようになった。その後、医療における耐性菌の蔓延が問題視されるようになるのと並行して、この問題の議論が本格化し、1990年代に入り世界保健機関 (World Health Organization : WHO)、国連食料農業機関 (Food and Agriculture Organization : FAO)、国際獣疫事務局 (World Organization for Animal Health : 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いる。

最近、WHO は抗菌薬が効かない耐性菌が世界中で拡大しており、このままでは人類が壊滅的な被害を受けるとの警鐘を鳴らした³⁾。また、2016年に英国政府の委託を受けた専門委員会は、耐性菌に対する有効な対策を取

らなければ2050年までに耐性菌が原因とする死亡者が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た⁴⁾。このような事態を受けWHOは2015年に開催された第68回総会において、耐性菌と闘うための各国における行動計画の枠組みである「Global Action Plan on Antimicrobial resistance」(国際行動計画)を提案し採択された⁵⁾。この基本的な考え方がOne Health approachであった。One Healthとは、ヒト、動物、環境の健康を維持していくには、どの一つの健康も欠くことができないとの認識に立ち、それぞれの健康を担う関係者が緊密な協力関係を構築することにより、これらの3者の健康を維持・推進していこうとする考えである。したがって、動物側にいる我われも医療における耐性菌問題に深く係り、協力することが求められている。しかし、医療サイドにおける動物由来耐性菌に係る各種情報が不足している。

そこで本稿では、最近の食用動物由来耐性菌に関する国内外の動向を紹介するとともに、食用動物由来耐性菌の現状とわが国の低減化対策を紹介したい。

I. 薬剤耐性をめぐる最近の国際動向

1990年代の国際機関での議論では、食用動物由来耐性菌がヒトの健康に影響する可能性があるものの明確な科学的根拠がないとされていた。ところが2004年にFAO/OIE/WHOとの連携の下に開催された、「ヒト以外での抗菌薬の使用と薬剤耐性」に関するワークショップで、科学的データに基づいた検討がなされ、菌種は限定されるもののヒト以外の抗菌薬の使用がヒトの健康に影響する明らかな証拠があると結論づけられた⁶⁾。その後、国際機関ではリスク評価からヒト医療に対するリスクを軽減する方策(リスク管理)に関する議論へと移行した。

先に述べたように2015年5月のWHO総会において薬剤耐性に関する国際行動計画を提示し採択された⁵⁾。この基本的な考えがOne Health approachであり、戦略的目標として、①普及啓発・教育、②サーベイランス・モニタリング、③感染予防・管理、④抗微生物薬適正使用、⑤研究開発・創薬の各項目が掲げられている。また国際行動計画が確固たるものに位置づけられたのは、2015年6月に開催されたG7エルマウ(ドイツ)サミットでWHOの方針が支持され、首脳宣言の附属書に「薬剤耐性(AMR)と闘う共同の努力」が記載されたことである。首脳宣言の中でAMRに関する記載は初めてのことと思われ、今やAMRは世界経済や国際紛争に匹敵する課題ということであろう。2016年5月に開催されたG7伊勢志摩サミットでも耐性菌対策は重要な課題とされ、国際保健のためのG7伊勢志摩ビジョンの中でAMR対策の強化が示されている。

WHOの国際行動計画の採択にしたがって、2016年4月に「薬剤耐性対策アクション・プラン(2016-2020)」が内閣府から発出された⁷⁾。内容は国際行動計画に記載された5項目に関する具体的な内容が記載されるとともに、わが国独自に⑥として国際協力が明記された。AMR対策に対して日本はアジアのリーダーシップを取るとの強い意志を示したことになる。また、今回設定したアクション・プランには数値による成果指標についても記載されており、毎年の評価とともに2020年までの達成が国際約束されることになる。具体的には食用動物に最も使用され耐性菌の出現率も最も高いテトラサイクリンに対する大腸菌の耐性率を33%以下にすることと、ヒト医療で重要視される第3世代セファロsporin薬とフルオロキノロン薬に対する大腸菌の耐性率をG7各国と同レベルにすることである。したがって、今後、食用動物における抗菌薬の使用量の削減や使用法の制限のための方策など規制強化は免れないと思われる。

耐性菌に関する問題はG7加盟国だけの問題でないことは明らかである。そこで2016年9月の第71回国連総会に合わせて薬剤耐性に関するHigh-Level会議が開催され、耐性菌対策に関するWHOの役割とともに加盟国政府の役割と責任が確認された。このことによりOne Healthに基づく耐性菌対策が地球規模で展開されることになった。

II. わが国の食用動物由来耐性菌に対する対応

わが国では先に述べたSwann report²⁾以来、動物用抗菌薬の承認審査段階、流通段階、使用段階において耐性菌対策に係る様々な対応が図られている⁸⁾。今回は誌面の関係から使用段階に限定した対応状況を解説したい。

1. 家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制の設立

農林水産省は1999年の予備調査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を開始した。本モニタリング体制は、開始から18年を経過し、国内外にJVARM(Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)として広く認知されている⁹⁾。JVARMでは、大きく3つのモニタリングを実施している。まず、食用動物における抗菌薬の使用量の調査として、毎年、実際の使用量ではないものの有効成分の純末換算量による販売量を明らかにし、動物種ごとの推定販売割合について調査し公表している。また、野外流行株の調査として、全国の家畜保健衛生所で家畜伝染病を診断するための病性鑑定材料から分離した病原細菌を対象とした耐性菌調査を実施している。さらに、健康動物由来食品媒介性病原細菌(サルモネラとカンピロバクター)及び指標細菌(大腸菌と腸球菌)に

関する耐性菌調査を実施している。

先に述べたわが国の「薬剤耐性対策アクション・プラン（2016-2020）」では、今後の方針として伴侶動物や水産分野における耐性菌もモニタリングすることが述べてあり、JVARMがさらに強化されることになる。伴侶動物由来耐性菌のモニタリングは、犬と猫の臨床由来株を対象として実施するので、耐性状況のベースラインデータを得るために、数年ごとに健康動物由来株に対しても調査することとしている¹⁰⁾。

2. 食品媒介性健康影響評価の実施

現在、内閣府の食品安全委員会において、農林水産省から諮問されている飼料添加物として指定されている抗菌薬およびそれと同系統の動物用医薬品の使用により選択される耐性菌と、新規の抗菌薬である動物用医薬品の承認又は再審査に際しての食品媒介性健康影響評価が実施されている¹¹⁾。これは、いわゆるリスク評価といわれるもので、食品を介してヒトに対し危害因子となる食用動物由来耐性菌をハザードとして特定し、それについて農場での発生評価、ヒトへの曝露評価、それに影響評価を行って、ヒトの健康に対するリスクを推定している。リスク評価は医学および獣医学における耐性菌の専門家により、公表あるいは未公表の最新データを基に実施されている。動物用医薬品では、医療上最も重要な医薬品としてランク付けされている牛・豚・鶏用のフルオロキノロン薬の評価が終了し、「リスクの程度は中程度」とされた。また、飼料添加物として使用されているストレプトグラミン系のバージニアマイシンとポリペプチド系の硫酸コリスチンも「リスクの程度は中程度」とされた。

3. リスク管理措置の設定

食品安全委員会によるリスク評価が終了すれば、農林水産省によりリスクの低減化対策（リスク管理）が実施されることになる。食用動物に使用されるフルオロキノロン薬のリスク評価が終了したことを受け、農林水産省は「動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置策定指針」¹²⁾を発出した。このリスク管理策定指針に基づいて、牛・豚用フルオロキノロン薬のリスク管理措置について公表されている。具体的には、第二次選択薬としての使用を徹底すること、投与後一定期間内（3日程度）に効果判定を実施し効果が無い時は抗菌薬を変更すること、国および製造販売業者が実施する薬剤耐性モニタリングを充実することとされている。一方、抗菌性飼料添加物に関してはリスクが低度でも確認されたら禁止措置を取ることになっており、先にリスク評価で中程度とされたバージニアマイシンと硫酸コリスチンは2018年7月に農家での添加飼料の使用が中止になる予定である。

4. 慎重使用（prudent use）のガイドラインの制定

薬剤耐性菌の出現要因として最も重要なことは、抗菌薬の過剰使用と誤用にあるとされている。OIEでは、「獣

医療における動物用抗菌薬の責任ある慎重使用」を定めている¹³⁾。ここでいう慎重使用とは、抗菌薬を使用すべきかどうかを十分に検討した上で、抗菌薬の適正使用により最大限の治療効果を上げ、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。すなわち、従来の適正使用よりさらに注意して抗菌薬を使用することである。農林水産省は、2013年に畜産分野において抗菌薬を使用する際の獣医師及び生産者を中心とした慎重使用ガイドラインに相当する「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」を発出した¹⁴⁾。これによると、適切な飼養衛生管理による感染症予防、適切な病性の把握及び診断、抗菌剤の選択及び使用、関係者間の情報の共有を基本とすることが示されている。

III. わが国における動物用抗菌薬の使用量と食用動物由来耐性菌の現状

JVARMが開始されて18年間の経過し、食用動物における耐性菌の検出状況が次第に明らかになってきた。そこで今回、動物用抗菌薬の使用量とともに、健康動物由来大腸菌について、特に医療上最も重要とされるフルオロキノロン薬および第3世代セファロスポリン薬に対する耐性状況について紹介し、介入により耐性菌が激減した事例を紹介したい。また、最近、食用動物から人への伝播が国際的にも懸念されているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*；MRSA）とコリスチン耐性大腸菌に関する国内での分離状況を紹介したい。

1. 動物用抗菌薬の使用量

2002年の成績ながら純末換算量として人体用抗菌薬は517トン販売されているに対し、食用動物では902トン、養殖魚では182トンが販売されている（図1）。伴侶動物では非常に少なく7トン程度である。これは犬と猫に対して承認された抗菌薬の販売量であり、実際は人体薬が適応外使用され、薬剤耐性モニタリング制度の対象でないため、使用量は不明である。結局、人体用の2倍量強の抗菌薬が食用動物に使用されていることになる。抗菌薬の系統別販売量を見ると、350～400トンがテトラサイクリンであり、次ぐサルファ剤が120トン前後、マクロライド薬が70トン前後である（図2）。医療で重要視されるフルオロキノロン薬とセファロスポリン薬はいずれも10トン以下であり極めて限定的な使用といえる。動物種別に使用量を見ると、医薬品としての抗菌薬の約500トンが豚に使用され、ついで養殖魚、プロイラーが続いている。したがって、動物に使用される治療用の抗菌薬の約50%が豚に対して主にテトラサイクリンが使用されていることになり、その必要性について再検討する必要がある。さらに動物種別に各種抗菌薬の使用量

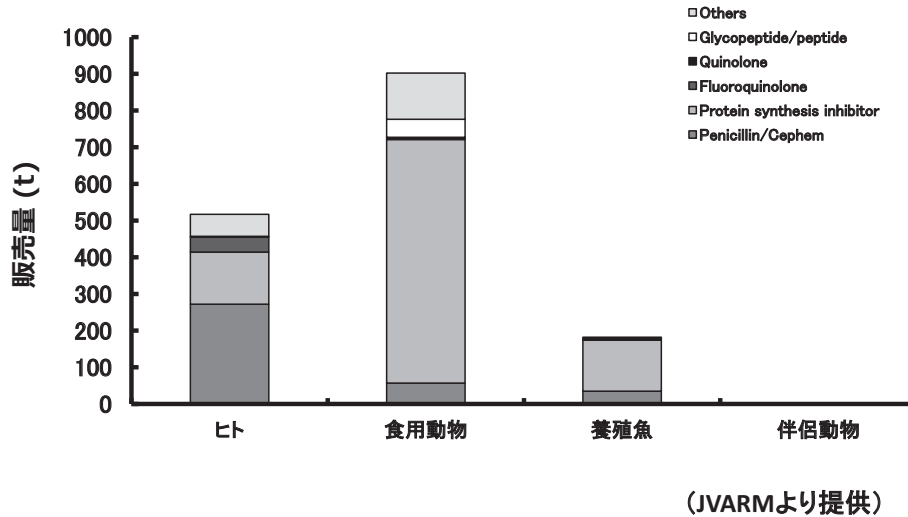


図1 日本における抗菌薬の販売量 (2002年)

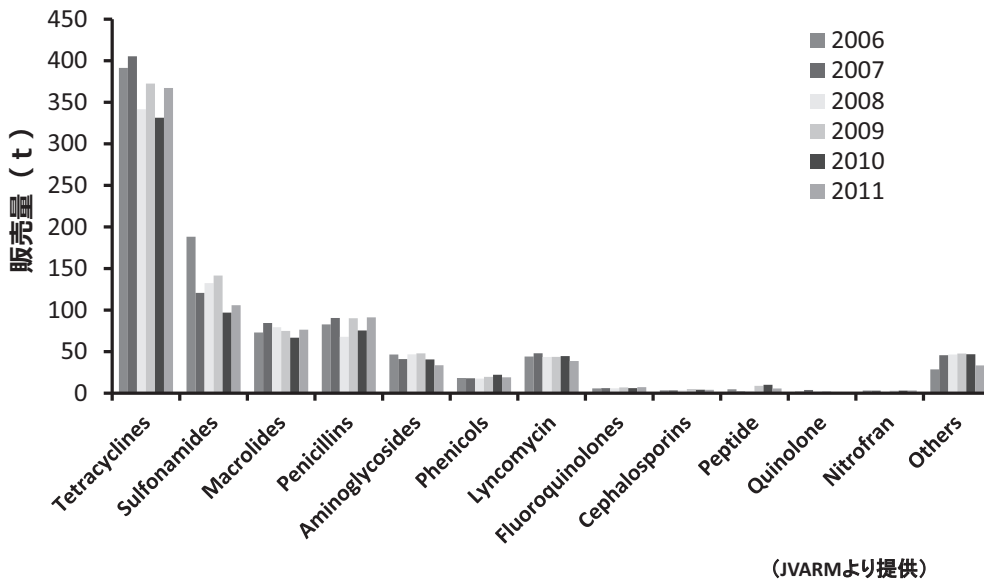


図2 動物用抗菌薬の系統別販売量

と耐性大腸菌の出現率を調べてみると、動物種に係らず有意な正の相関関係があることが認められる¹⁵⁾。このことは国レベルで見ると抗菌薬の使用量が増せば耐性菌の出現率も高まることを示しており、使用量をできる限り下げる必要のあることを表している。

2. 健康食用動物由来大腸菌のフルオロキノロン薬および第3世代セファロsporin薬に対する耐性率の推移

腸管に常在する大腸菌は、常に抗菌薬に曝露されており、薬剤耐性の指標となるとされている。そこで牛、豚、産卵鳥（レイヤー）、肉用鶏（ブロイラー）の糞便から分離した大腸菌のフルオロキノロン薬（エンロフロキサシン）と第3世代セファロsporin薬（セフトキシム）

に対する薬剤感受性の推移を示した。エンロフロキサシンに対する耐性率は、牛由来株で最も低く、ブロイラー由来株で高かった（図3）。しかし、牛、豚、レイヤー由来株で2~3%であり、ブロイラーでも5~6%と使用量が反映され低値に抑えられている。一般に牛由来株の耐性率が低い理由は、豚、レイヤー、ブロイラーが群治療であるのに対し、牛は個別治療が主体であるためである。

一方、セフトキシムに対する耐性は、牛、豚、レイヤーでは年度により若干の変動があるものの5%以下の耐性率で推移した（図4）。しかし、ブロイラー由来株の耐性率は、2002年ころから急激に増加し2011年には約20%に達している。この傾向は牛、レイヤーや豚由

来大腸菌に比べても極めて特異的な傾向にあり特別な原因が窺えた。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、ワクチンに動物用第3世代セファロスポリン薬であるセフチオフルを感染予防のため混入する実態が明らかにされた¹⁶⁾。そこで2012年3月に養鶏団体が自主的にセファロスポリン薬の使用を制限した。その結果、2013年にはベースラインである約5%まで耐性率が低下している。この事例は、抗菌薬の過剰使用・誤用が如何に耐性菌の選択・増加に影響しているかを示すとともに、抗菌薬の慎重使用の重要性を示した。なお、国内の食用動物由来セフトキシム耐性大腸菌は、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生株に比べて、CMY-2 β-ラクタマーゼ産生株が優勢であることが明らかにされている¹⁷⁾。

3. 家畜関連 MRSA の検出状況

MRSA はヒトの院内感染の原因菌として重要視されている。近年、病院由来の MRSA (hospital-acquired MRSA : HA-MRSA) と性状が異なる健康人あるいは市中感染で見られる MRSA (community-acquired

MRSA : CA-MRSA) の拡散が問題となっている。最近、オランダの養豚従業者の家族である4歳の少女から従来とは異なる家畜関連 MRSA (livestock-associated MRSA : LA-MRSA) が分離され注目された¹⁸⁾。LA-MRSA の明確な定義はなされていないが、家畜に関連し、HA-MRSA 及び CA-MRSA の遺伝子型と区別される MRSA である (表 1)。LA-MRSA は短期間に全ヨーロッパの牛や家禽の農場に拡散しヒトにも伝播した¹⁹⁾。したがって、LA-MRSA は従来の MRSA とともに公衆衛生上も注目すべき細菌と考えられる。MRSA ST398 のヨーロッパや北アメリカで飼育される豚の保菌率は、24.9 から 85.7% と報告され、豚の飼育者で 9.3 から 64% が陽性であり、本菌が広く養豚農場に浸潤していることが明らかとなった¹⁸⁻²²⁾。ほとんどの分離株はテトラサイクリンに高度耐性を示す。また高頻度にテトラサイクリンとβ-ラクタム系抗菌薬に加えて、フルオロキノロン系抗菌薬や、アミノグリコシド系、マクロライド系に対して多剤耐性を示す。

わが国では2010年に豚の鼻腔スワブから MRSA (0.9%) が分離され、SCCmec 型別はできなかったが ST

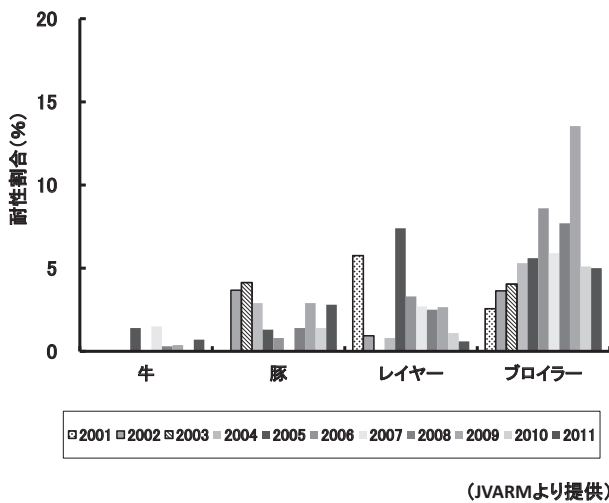


図3 動物由来別大腸菌のエンロフロキサシンに対する耐性率

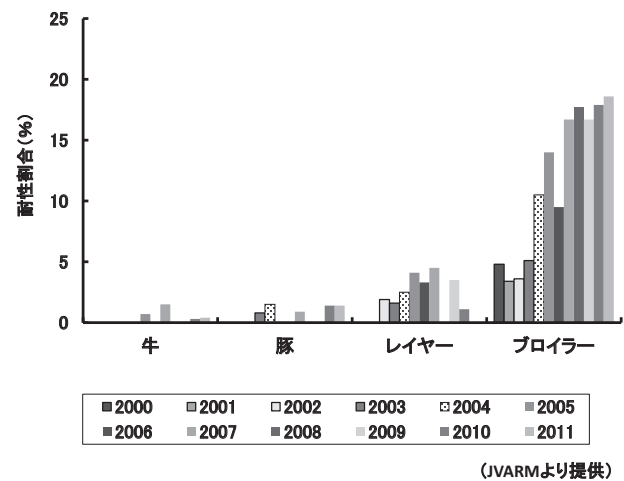


図4 動物由来別大腸菌のセフトキシムに対する耐性率

表 1 各種 MRSA の主な性状

性状	HA-MRSA	CA-MRSA	LA-MRSA
由来	医療施設	不明	家畜
薬剤感受性	多剤耐性	多くの抗菌薬に感受性	多剤耐性
毒素	種々の毒素	PVL *1) (日本では少ない)	PVL (株による)
感染部位	各種臓器	皮膚, 軟部組織	各種臓器 *2)
SCCmec 型	I, II, III 型	IV, V 型	IVa, V 型
spa 型	t002	t018, t019, t021	t011 or t034
MLST 型	ST5	ST30	ST398

*1) PVL : Pantone-Valentine Leukocidin : 白血球溶解毒素

*2) 家畜では主に鼻腔粘膜

221で *spa* 型は t002 であり、アンピシリン、メチシリン、ストレプトマイシンに耐性を示した²³。その後の調査で養豚地帯の豚の鼻腔スワブから MRSA (8%) が分離された²⁴。分離された MRSA は ST97/*spa* t1236/SCC*mec* V と ST5/*spa* t002/非定型 SCC*mec* であり、アンピシリン、オキサシリン、テトラサイクリンに耐性を示した。したがって、現時点でヨーロッパを席巻している MRSA ST398 を確認したとの文献報告はないが、豚から分離されたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌の 40% が ST398/*spa* t034 である²⁵。*mec* 遺伝子の水平伝播や豚がヨーロッパから輸入されている状況を考えれば MRSA ST398 のわが国への侵入は時間の問題であろう。

4. コリスチン耐性大腸菌の検出状況

コリスチンはポリペプチド系抗生物質でグラム陰性菌に対して優れた抗菌作用を示すものの、腎機能障害や神経毒性などの副作用を示すため、2004年に人体用注射剤の承認が取り消された。その後、日本では少ないものの世界的にヒトの多剤耐性緑膿菌感染症や多剤耐性アシネトバクター感染症、さらにはカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の急増を背景に、治療の切り札として2015年に希少疾病用医薬品として再承認された。また、硫酸コリスチンは食用動物に治療用抗菌薬あるいは飼料添加物として半世紀にわたって使用されている。2014年の成績を見ると、豚に治療用として10トン、飼料添加物として豚に12トン、鶏に3トン、牛に2トンと非常に多くの硫酸コリスチンが使用されている。しかし、健康動物から分離される大腸菌のコリスチンに対する耐性率は変動なく低く抑えられていた²⁶。

ところが2015年に中国でプラスミド性コリスチン耐性遺伝子である *mcr-1* が検出され、分離率から豚から食肉を介してヒトに伝播されるとの報告²⁷ がなされ、にわかにコリスチン耐性菌の出現が問題視されるようになった。その後、瞬間に世界各国から食用動物、食肉、ヒトからの分離報告が相次いだ。一方、日本では2016年に薬剤耐性菌遺伝子データベースを検索することにより、病畜である牛由来の大腸菌と豚由来サルモネラから2.7%の頻度で *mcr-1* が検出された²⁸。また、健康な豚から分離した大腸菌の0.02%に *mcr-1* が検出され、低頻度ながらわが国にも侵入していることが明らかにされた²⁸。また、病気（浮腫病や下痢）の豚から分離された大腸菌の13.2%と健康豚に比べて高い保菌率であった²⁹。なお、ヒト由来株から *mcr-1* が検出されたとの正式な論文報告は現時点で見当たらない。

おわりに

Swann Report² が公表されて以来、食用動物に由来する耐性菌がヒトに伝播し、健康上の危害要因になるとの認識が広く知られるようになった。しかし、これを証

明する科学的データが不足しており、ヒトと動物を包含した耐性菌対策を構築するまでには至らなかった。この状況を大きく変える切掛けになったのは、2015年のWHO国際行動計画³であった。また、時を置かずに開催されたG7エルマウ・サミットで耐性菌問題が主要課題として取り上げられ、WHOの活動を各国首脳に支持されたことが、この流れを決定づけたものと思われる。ここで初めてOne Health approachによる各種の対策により、耐性菌と闘う医療と獣医療の協調体制が確立された。加えてWHO国際行動計画に引き続き策定された、わが国の「薬剤耐性対策アクション・プラン(2016-2020)」により、広く国民をも巻き込んだ耐性菌を低減化する大きなうねりへと進展している。

これまで農林水産省は、耐性菌問題に真摯に対応し、食用動物由来耐性菌を制御するためのあらゆる方策を講じてきた。今回紹介したように、先進国から遅れたものの、JVARMを設立し畜産現場における耐性菌の出現動向を監視するシステムを確立した。また、食品安全委員会では、食用動物に使用される抗菌性飼料添加物や治療用医薬品の食品媒介性リスク評価を順次進めている。このリスク評価結果を基に農林水産省で実施されるリスク管理についても紹介した。幸いなことに抗菌薬の使用量は、この約10年間で約25%減少し、食用動物由来大腸菌の各種抗菌薬に対する耐性菌の出現率は減少傾向を示しており、さまざまなリスク管理措置が有効に機能していることを実感している⁹。しかし、今だ動物種や抗菌薬の種類によっては高い耐性率を維持しており、さらなる対策の強化が求められている。特に今回述べたように第3世代セファロスポリン薬の鶏に対する適応外使用が急激な耐性率の上昇を招き、使用禁止措置により速やかにベースラインに戻ったことを考えれば、抗菌薬の慎重使用が如何に重要であるかを知らしめてくれた¹⁶。また、今回の事例はJVARMにより同じ方法で毎年耐性菌調査を実施することにより、耐性率の異常値を早期に発見し対策を講じることができたもので、耐性菌の動向監視の重要性を示す結果となった。

最近、医療サイドが最も警戒する食用動物由来耐性菌であるMRSAとコリスチン耐性大腸菌の現状についても紹介した。特にLA-MRSAは欧州の豚で高頻度に分離されており^{18~22}、感染する豚の多い地域の病院におけるMRSAの分離率が高いと言われている³⁰。幸いに現時点で欧州を席巻するMRSA ST398の国内での分離報告はないものの、今後も動向を注視する必要がある。なお、これまでMRSAはJVARMの対象でなかったが、今後は国として動向を監視することになっている。一方、コリスチン耐性大腸菌は、今のところ病豚に由来する大腸菌に *mcr-1* を保有する株が多いとされている²⁹。ただし、幸いに現時点でヒトから *mcr-1* を保有する細菌が

分離されたとの公表論文は見当たらないが、今後も動向を監視する必要がある。コリスチンは半世紀に渡って食用動物に対し成長促進用の飼料添加物や治療用医薬品として使用され日本の畜産を支えており、健康動物由来大腸菌のコリスチン耐性率も低く抑えられてきた。しかし、突如中国で報告された *mcr-1* は短期間に世界各国で検出されており、近々に半世紀に亘り日本の畜産を支えた抗菌性飼料添加物としてのコリスチンは禁止されることになった。耐性菌は急速に世界規模で拡散することから、耐性菌対策が国内にとどまらず地球規模で実施することの重要性を示している。

最後に、今回の One Health approach にはヒトと動物に加えて環境も含まれている。環境には多くの細菌が生息していることや、病院あるいは畜産農場から抗菌薬が放出しており、水圏環境が耐性菌進化の場と認識されている。しかし、現在の耐性菌対策には環境を意識したものとなっていない。耐性菌対策を完全に実施するには環境をも包含した One Health 体制を構築する必要があると考える。ただ、医療や獣医療に比べてヒトの健康を意識した環境における耐性菌に関する科学的データが絶対的に不足していることも事実である。本学会の主体となっているのは病院感染の制御であるものの、環境感染を標榜する唯一の学会として、広い意味での環境感染をも対象とすることを願いたい。

謝 辞：本稿を作成するにあたり、JVARM の資料を提供していただいた農林水産省動物医薬品検査所の関係者の皆さんにお礼を申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Jukes TH, Williams WL: Nutritional effects of antibiotics. *Pharmacological Reviews* 1953; 5: 381-420.
- 2) Swann Report; Joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Report: HMSO, London, Presented to Parliament in November 1969.
- 3) WHO Antimicrobial resistance; global report on surveillance 2014: www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/ (2017/10/13 アクセス日)
- 4) Antimicrobial Resistance; Tackling a crisis for health and wealth of nations, The O'Neill Commission, UK, December 2014. Review on Antimicrobial Resistance, May 2016.
- 5) WHO Global action plan on antimicrobial resistance: www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/ (2017/10/13 アクセス日)
- 6) Second joint FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: management options: www.who.int/foodsafety/publications/amr-management/en/ (2017/10/13 アクセス日)
- 7) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性 (AMR) 対策アクション・プラン 2016-2020 : www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-10900000-Kenkoukyo-ku/0000120769.pdf (2017/10/13 アクセス日)
- 8) 田村 豊：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 2001; 47: 1-8.
- 9) 動物医薬品検査所：薬剤耐性菌のモニタリング：www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (2017/10/13 アクセス日)
- 10) 木島まゆみ：伴侶動物における薬剤耐性モニタリング。日本獣医師会誌 2017; 70: 412-6.
- 11) 大倉尚子：薬剤耐性菌の食品健康影響評価。日本獣医師会誌 2017; 70: 84-8.
- 12) 動物医薬品検査所：動物用抗菌性物質製剤のリスク管理措置：www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p4.html (2017/10/13 アクセス日)
- 13) OIE: OIE International standards on antimicrobial resistance: 2003. p. 17-22.
- 14) 農林水産省：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：www.maff.go.jp/j/shouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf (2017/10/13 アクセス日)
- 15) Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, Tamura T: Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobial and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 369-72.
- 16) Hiki M, Kawanishi M, Abo H, Kojima A, Koike R, Hamamoto S, *et al.*: Decreased resistance to broad-spectrum cephalosporin in *Escherichia coli* from healthy broilers at farms in Japan after voluntary withdrawal of ceftiofur. *Foodborne Pathogens and Diseases* 2015; 12: 639-43.
- 17) Hiki M, Usui M, Kojima A, Ozawa M, Ishii Y, Asai T: Diversity of plasmid replicons encoding the *bla_{CMY2}* gene in broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from livestock animals in Japan. *Foodborne Pathog Dis* 2013; 10: 243-9.
- 18) De Neeling AJ, van den Broek MJM, Spalburg EC, van Santen-Verheuvél MG, Dam-Deisz WD, Boshuizen HC: High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol* 2007; 122: 3660-72.
- 19) Lewis HC, Moelbak K, Reese C, Aarestrup FM, Selchau M, Soerum M: Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2008; 9: 1383-9.
- 20) Khana T, Friendship R, Dewey C, Weese JS: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol* 2008; 128: 298-303.
- 21) Smith TC, Male MJ, Harper AL, Kroeger JS, Tinkler GP, Moritz ED, *et al.*: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in Midwestern U. S. swine and swine workers. *PLoS One* 2009; 4: e4258.
- 22) Morcillo A, Castro B, Rodriguez-Alvarez C, Gonzalez JC, Sierra A, Montesinos MI, *et al.*: Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and pig workers in Tenerife, Spain. *Foodborn Pathog Dis* 2012; 9: 207-10.
- 23) Baba K, Ishihara K, Ozawa M, Tamura Y, Asai T: Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swaine in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 352-4.
- 24) Sato T, Usui M, Motoya T, Sugiyama T, Tamura Y: Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST97 and ST5 isolated from pigs in Japan. *J Global Antimicrob Resistance* 2015; 3: 283-5.
- 25) Asai T, Hiki M, Baba K, Usui M, Ishihara K, Tamura Y: Presence of *Staphylococcus aureus* ST398 and ST5 in swine in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 551-2.
- 26) Kawanishi M, Abo H, Ozawa M, Uchiyama M, Shirakawa

- T, Suzuki S, *et al.*: Prevalence of colistin resistance gene *mcr-1* and absence of *mcr-2* in *Escherichia coli* isolated from healthy food-producing animals in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e02057-16.
- 27) Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, *et al.*: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2015; 16: 161-8.
- 28) Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M: Investigation of a plasmid genome database for colistin-resistance gene *mcr-1*. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(3): 284-5.
- 29) Kusumoto M, Ogura Y, Gotoh Y, Iwata T, Hayashi T, Akiba M: Colistin-resistant *mcr-1*-positive pathogenic *Escherichia coli* in swine, Japan, 2007-2014. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1315-7.
- 30) Van Rejen MM, van Keulen PH, Kluytmans JA: Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 261-3.
- 〔連絡先 : 〒069-8501 北海道江別市文京台緑町 582
酪農学園大学動物薬教育研究センター 田村 豊
E-mail: tamuray@rakuno.ac.jp〕

Present Status and Control Measures of Antimicrobial-resistant Bacteria Originated from Food-animals in Japan

Yutaka TAMURA

Center for Veterinary Drug Development, Rakuno Gakuen University

Abstract

Since Swann Report was publicized, it has been pointed out that the antimicrobial resistant bacteria originated from food-producing animals (FPA). Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System was established to monitor antimicrobial usage and emergence of antimicrobial resistant bacteria in FPA in 1999 by the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (MAFF). Food Safety Commission of Japan assesses risks to human health posed by antimicrobial resistant bacteria contained in food, on the basis of the scientific evidence. After risk assessment of antimicrobials for FPA, MAFF carries out risk management actions to reduce antimicrobial resistant bacteria in FPA in Japan. At present, livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 which was the bacteria of the topic in Europe do not isolated from FPA in Japan. And *Escherichia coli* with plasmids carrying colistin resistant gene, *mcr-1* was often isolated from diseased swine, but not from humans. According to a Japanese action plan on antimicrobial resistance, it will strengthen cooperation between medical and veterinary systems on control measure based on One Health concept.

Key words: antimicrobial resistant bacteria, food-producing animal, control measure, MRSA, colistin resistant