

総 合 討 論

(座長 春田三佐夫) 耐性菌の出現は人間のまいた種で、もし自然界に耐性菌がなければ、感受性菌は永久に感受性菌であるはずだが、抗菌剤が広く用いられるようになり、微生物の生態系に乱れを生じ、環境を汚染する一つとなった。今までも化学物質による環境汚染が議論されているが、われわれ衛生獣医学の立場にある者が、この問題を考えるときに次の4つの立脚点があると思う。

すなわち、第1は耐性菌の実態を正確に把握することで、この点に関しては、これまでの本会のシンポジウム等で多数あげられている。第2はそれが何に起因するのかという点であるが、これは抗生剤の使用法など種々の原因によるものであろう。第3にそれが家畜の疾病の治療、予防にどれだけ影響しているのか、さらにそのことが人にどのような影響しているのかという公衆衛生的問題がある。第4は、これに対してわれわれはどう対処したらよいのかという問題で、この点は本会の最終目的であろうが、その対応にはかなりの時間がかかるとと思われる。今後の本研究会では以上4点に立脚した論議が行われるべきであろう。

本日の各演者の講演内容を要約すると次の諸点が指摘できよう。すなわち、まず家畜における耐性大腸菌の分布の実態がかなり明らかにされてきた。例えば耐性大腸菌による環境汚染とか、鶏、豚により若干差異があるとか、健康な家畜、野性動物、ペット、人間の耐性菌などに加え、動物以外に水などの環境における汚染の問題に関連し生体外でのRプラスミドの伝達を示唆する成績も示された。次に先の緒方氏講演にもあった通り、抗生剤の人への影響を抑制するために、法律や規制ができたわけである。しかしこれらは必ずしも耐性菌を意識してできたものではなく、今後薬剤の使用と耐性菌の関係

がかなり問題となってくるであろう。以上の点を中心にご討議を願いたい。

(発言：金城俊夫) 先述の通り、飼料安全法の施行の効果に関して、この法律の主旨は主に残留の防止であり、耐性菌に対する効果判定はむずかしいが、耐性菌は若干減少したといえる。特に飼料添加物の給与が禁止されている月齢のすすんだ鶏や豚で耐性菌が低率となっている。しかしRプラスミドは逆にむしろ増加の傾向があり、さらに長い間観察を続ける必要がある。また環境対策等を含めて考えるべきである。欧米諸国では、抗菌剤の使用規制が行われて10年近くたってもなおTC等の耐性菌が高率に分離される例が報告されており、本邦でも同様のことが考えられ、しかも発育期には一部抗生物質の飼料添加が認められている現状なので、耐性菌は今後も引続き検出されるものと思われる。したがって耐性菌をなくする方向より、むしろRプラスミドをもった耐性菌をおさえる必要がある、この対策が今後の大きな課題となろう。

(座長：佐藤静夫) 金城氏の成績中で問題点は幼獣にくらべて、成長したものでは耐性菌がへる一方でR⁺菌はふえてくるという点で、Rプラスミド対策が重要だといわれたが、私は耐性菌が減少すればR⁺菌もへるのではないかと考えていた。事実は逆のようであり、その点は金城氏の見解はどうか。

(答) 文献的にR⁺菌はそうでない菌よりも腸管内に定着しにくいという報告もあるが、逆に私の成績のようにR⁺菌が定着しているようなこともあり、一概にいけない。

(意見：佐藤儀平) 私は大腸菌のRプラスミドの遺伝性状を詳しくはみていないが、サルモネラではドミナントなタイプしかない。大腸菌は似た少数のタイプであるが、環境に存在するものでは(タイプが)非常に多い。菌がR⁺

ラスミドをもっている、生体内に入って病気を起こすとか、糞便中にまで出てくるとかいう過程に関しては、病原性とか、先に中村氏がいったコロナジグする性質とかがかなり関係するのではないかと。R⁺だとかR⁻だとかいうことだけで意義づけはできず、他に若干病原性的なものが関与するのではないだろうか。つまりR⁺菌の中でも定着するものとしらないものがあると思う。これは推測だが、以上のような条件がそろった少数のものが薬剤投与や感染力などによって選択されて生体内に残り優性になる、ということではないか。しかし菌が一たん生体外へでると、逆に生体内では抑制されて少数であったものが適当な環境をえて増加してゆくためにバラエティにとんだものになるのであろう。また、一方からいうと環境を汚染しているものが、生体内に入っても、必ずしもあばれだすということにはならないだろうと思う。

(追加：高橋勇) われわれの成績(未発表)で、ヒナに飼料添加剤を全く与えない群及びチオペプチンなどRプラスミドに直接関係のない3種の添加剤をそれぞれ与えた群について、初生時から8週までの投与期間中の耐性大腸菌の消長をしらべたところ、1~2週齢ですでにTC, SM, SA等の耐性大腸菌の検出率が100%近くに達した。しかし各群の全体的傾向として4週齢頃に耐性菌の検出率が低下するのが認められた。先の中村氏の成績でも似たような現象があったと思うが、ヒナの発育過程において腸内の大腸菌に入れかわりがあるのではないかとと思われる。またその場合、初生時に3剤耐性菌が認められたにもかかわらず、その後には1~2剤耐性菌が大部分となったという事実もあった。

(発言：中村政幸) 発育に伴ってR⁺菌が増加することについては、よく理解できない。薬剤を投与している場合ならば、R⁺菌にとって有利な条件だといえようが、薬剤無投与の場

合には、Rプラスミド保有菌は、長い間にはむしろ菌にとって負担になるのではないかと。抗菌剤を投与しなければ、長い間には菌はメディアにはなれないと思う。LINTONらの成績で、薬剤の投与時には腸内で耐性菌はメディアとなるが、投与中止後はそれぞれの血清型に応じた消長をとるといっている。血清型の関係でかなりわかることがあるのではないかと。

(座長：佐藤静夫) 今のご意見では、菌側の抗原的な因子が重要で、薬剤投与がない条件下では、R⁺菌はむしろ腸管から脱落してゆくであろう、ということであろうと思う。他にご意見は。

(発言：佐藤儀平) R⁺菌とR⁻菌の血清抵抗性(試験管内における健康血清の増殖阻止作用に対する菌の抵抗性)を少数例だがしらべたことがあるが、あまり両者間に差がなかった。この点寺門氏のご意見はどうか。

(発言：寺門誠致) 血清抵抗性は、大腸菌の病原性の一つとして医学領域で最近注目されている。ごく一般的なRプラスミドの保有菌で血清抵抗性があり、そのプラスミドに抵抗性遺伝子がみつかっている。その例ではRプラスミドを持つことにより、定着性云々とは別の意味で病原性が高まるということである。

(座長：佐藤静夫) 先の講演中にあった症例由来株の場合には、そのような血清抵抗性をもつことにより、有利になるであろうが、一般の菌ではその性質をもって定着性が平行するかどうかはわからないといえよう。中村氏の話は菌の定着性からきているということであったが、菌の血清抵抗性については今後の問題だと思ふ。

(意見：高橋勇) 特別講演で吉川先生が示した図の中に、戦後の日本における赤痢の発生数の消長グラフがあったが、発生数は最初のうち増加していたが、新しい薬剤が使われると減少を示し、菌が多剤耐性化するとともに発生は

再び増加傾向を示すようになる、しかしある時期以後は発生がほとんどなくなってしまふという事実を示された。この点、以前の細菌学会でも議論され、耐性をもつと菌の抵抗性がよくなるのではないか、という意見もでたが、今の論議と考え合せて興味のある点である。

(発言：金城俊夫) 先に若干ふれた通り、抗生剤と無関係の野性日本カモシカについて、捕獲時と牧場へ入れてからの大腸菌の耐性をしらべているが、最初は全く耐性菌が検出されないのに、牧場に入ると、 $10^4 \sim 10^5$ に1個ぐらいの割合で耐性菌が検出されるようになる。この例は抗生剤無添加飼料を与えているが、1年8カ月飼育後でもなお同程度に耐性菌が認められ、しかもR⁺であった。このR⁺菌はそれ以外のものと同様に長期間腸内に定住するのも知れないし、あるいは消失した後、環境からの再汚染があるのかも知れないが、どちらかといえば細々ながらも滞留し、簡単に排除されるものではないように思われる。

(座長 佐藤静夫) 今の話の解析として、2つの考えのうちでいずれかはわからないけれども、R⁺菌は必ずしも排除されやすいものではないということになる。現時点では腸内に滞留するか否かは断定困難で、今後の研究に期待したい。

次の問題として、高橋氏の成績で、健康例由来株と病由来株とを比較して耐性に大差がないようなので、家畜と野外動物及び人との関係、特に家畜から人への耐性大腸菌の伝播という観点からみて、3.の齊田氏の成績で、屠場勤務者が一般人より耐性菌が高率であったのは、常時家畜の耐性大腸菌に接触しているためなのか、別の理由によるのか、滞留の問題もからむと思うがどうか。また金井氏の成績で人の幼児においては耐性大腸菌は低率だが、齊田氏の成績では成人の耐性菌は60%ぐらいであったとのことであった。これらの点を討議願いたい。

(発言：中村政幸) 菌の耐性型というよりむしろ血清型が主体の成績であるが、家畜から人に大腸菌が伝播したという成績は、LINTONその他の報告があり、(家畜や食肉から)それらの大腸菌が伝播したのではないかという成績を示している。この場合、家畜と人の大腸菌の間に血清学的な型の重複があるので、家畜から人への伝播があるだろうと考えられる。

(座長：佐藤静夫) 今の話で、文献的にも家畜との接触の機会が多い人には当然耐性菌の伝播もあるだろうということになる。人の耐性大腸菌は幼児では低率だが、成人が数十%も耐性菌を保有しているということはわれわれを含めて一般的なのか？

(答：金井久) 本日話したのは幼児に関してだが、今回の(第91回)の獣医学会(演題V-9)で発表した、一般の健康成人の耐性大腸菌は、39%で幼児の41%とでは大差ないが、R⁺菌は成人19%、幼児9.6%と若干の開きがある。以上述べた以外に老人についてもしらべているが、老人は健康成人よりも耐性大腸菌で20%、R⁺菌で10%それぞれ多いという結果を得ている。

(座長 佐藤静夫) つまり人の場合にも年齢がすすむにつれてR⁺大腸菌が増加する傾向にあるといえよう。

(発言：金城俊夫) 私も人の耐性大腸菌について、大学職員と畜産科の学生を対象にしらべたが、耐性が31%、R⁺菌21%の成績で、今の金井氏の結果とほぼ同様である。

(座長：佐藤静夫) 汚水を含めて畜舎の耐性菌の意義について、人への汚染という観点から、(佐藤儀平氏に)追加すべき点があれば伺いたい。

(答：佐藤儀平) 日本では汚水に関するデータは盲点であり、私の知る範囲で一つしかない。特に都市汚水などのデータがないので、データを重ねる必要がある。また人の方では大腸

菌のRプラスミドの不和合群については、手間がかかるからか、しらべていないので、(家畜との)つながりがつかないため、この点は獣医学の方でやらなければならないと思う。

(座長：佐藤静夫) 以上3点について、再度詳しくお話しいただいたが、最後のしめくくりとして、先に春田先生がいわれた点がある。實際上、家畜の耐性菌の場合に問題となるのは次のことであろう。すなわち今の日本では行政措置がいろいろとられているが、一方では人の治療の面で(家畜の耐性菌による影響で)それほど困っていることはないようである。これは医学の場合、家畜由来の菌が耐性になっている抗生剤以外のものが自由に使える、ということによるものであらうと思われ、いま我々獣医学関係者が深刻に考えているようなことを、医学関係者が考えているのだろうかという考えが一つある。

しかし野性カモシカの場合のように(薬剤に接触していなければ)耐性菌がないという例もあり、家畜への抗生剤の使用を控えれば、Rプラスミドの問題は残るにしても、耐性菌が若干は減少傾向を示すという成績もあったので、今回は耐性菌対策としての具体的な話はでなかったが、獣医学としてのこの問題に対応できれば好ましいことなので、将来この点に関するシンポジウムを開く機会をもちたいと思う。

本日は有意義な会となったことに対し、演者各位と皆様にお礼を申し上げたい。

(以上)

(おことわり) 以上の記事のうちで質疑、応答、討論等における発言内容については、当日の録音テープから事務局の責任において集録した。

この集録にあたり、各人の発言の内容は、紙面の関係上、若干要約したが、その主旨はできる限り正確に読者に伝わるよう努力を払った。

特に話し言葉をそのまま文章にするとかえって意味が読者に伝わり難い場合もあったので、事務局の判断で適当な語句をカッコ内に入れ、補足した場合などもある。しかし録音がよく聞きとれなかったり、意味をとりちがえたりした場合もないとはいえない。もしその場合には、あしからずご寛容の上、ご遠慮なくお申出いただき、後日訂正することとしたい。

なお薬剤名の略号に関しては、一応本会で定めたものを原則としたが、特に文章中に著者のことわり書きがある場合には、印刷の都合上、原稿のままとした例もある。

(事務局：高橋 勇)