

# 動物用抗菌剤をめぐる最近の国際動向と薬剤耐性菌調査

木島まゆみ、田村 豊(農林水産省動物医薬品検査所)

抗菌剤が畜産分野で利用されるようになって約半世紀が過ぎようとしています。この間、動物用抗菌剤は、主として感染症の治療や成長促進を目的として広く畜産に利用され、安全な畜産物の安定供給や畜産の安定経営に多大な貢献をして来ました。反面、動物に抗菌剤を使用することが普及するに伴い、薬剤耐性菌の出現という新たな問題、特に、動物へ抗菌剤を使うことにより薬剤耐性菌が出現し、薬剤耐性菌もしくは耐性遺伝子が食物連鎖を介して人へ伝播する潜在的な危険性に対する問題が提起されています。ここでは、薬剤耐性を巡る国際機関の動向について、特にここ数年の動きを中心に紹介したいと思います。

## 1. 動物用抗菌剤の販売高等の推移

図1および2は、「動物用医薬品(後述)」の販売高<sup>3)</sup>、および「飼料添加物(後述)として使用されている抗生物質」の生産量(実量力価換算量)<sup>2)</sup>

を示したものです。図1から明らかなように、動物用抗菌剤の販売高は、1970年代に急激に増加したものの、1980年代に入って頭打ちとなり、近年ではむしろ減少傾向にあります(1997年に、この項目が増加しているのはフィラリア薬等を含む内寄生虫薬の販売高が増加したことによるもので、狭義の抗菌剤の販売高としては減少傾向にあります)。この減少傾向は、物価指数を勘案するとさらに顕著なものになるかと思えます。また、飼料添加物として使用されている抗生物質の検定合格量は、ここ10年間でほぼ半分には減少しています(この図には合成抗菌剤は含まれていませんが、減少率はさらに顕著です)。これらの使用量減少と今回紹介する薬剤耐性に関する動向との関係は不明ですが、抗菌剤の使用に関して、1980年代の残留問題に次ぎ、ここ数年、薬剤耐性問題が古いけれど新しい問題として提起されていることは確かです。

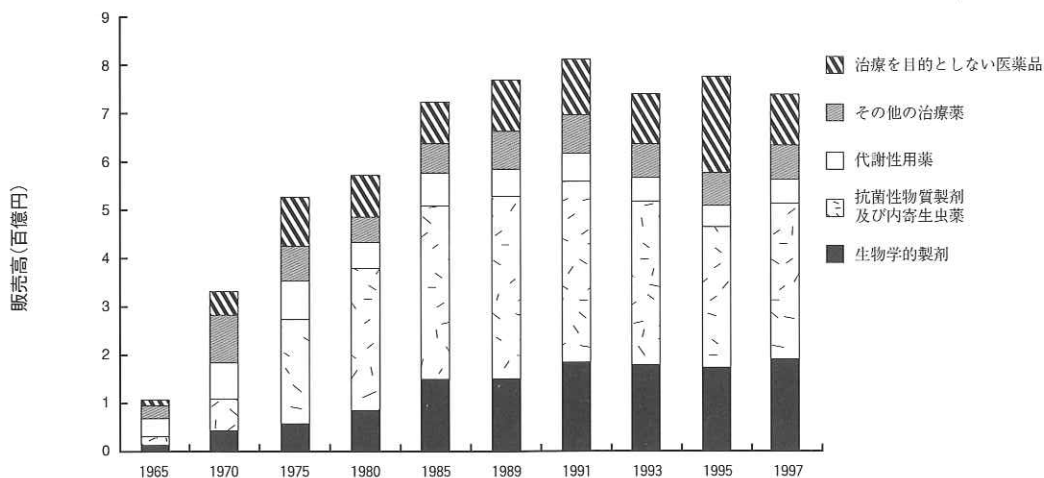


図1 日本における動物用医薬品(医薬部外品)販売高の推移

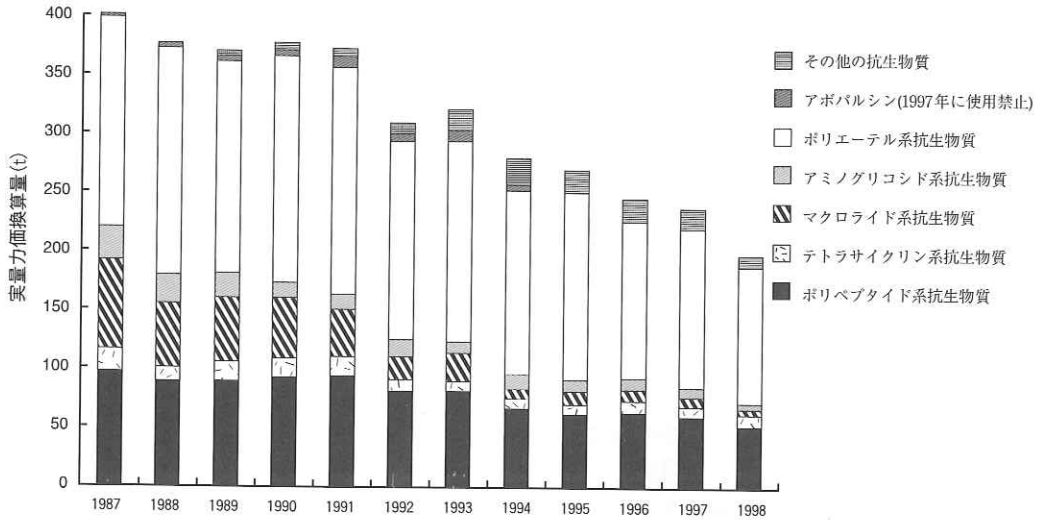


図2 日本における飼料添加物としての抗生物質検定合格数量の推移

## 2. 動物用抗菌剤の区分とこれらに関する国際機関

動物用の抗菌剤は、使用方式から「動物用医薬品」と「飼料添加物」に大別されます。「動物用医薬品」は、動物の治療を目的として使用される「薬」であり、薬事法による規制を受けています。これに対し、「飼料添加物」は、人であれば食品添加物に相当するもので、動物の成長促進等を目的として、家畜の飼料中に予め添加して使用されるものです。添加量は、医薬品に比べて極めて低いものの、比較的長期間にわたっての使用が想定され、飼料安全法(飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律)による規制を受けます。海外ではこの中間的な使用形態もありますが、日本の飼料添加物的使用のものを Antimicrobial Growth Promoter (AGP) とし、医薬品と区別して取り扱っています。

動物用抗菌剤の耐性に関する国際機関としては、世界保健機構(WHO)、国連食糧農業機関(FAO)および国際獣疫事務局(OIE)が挙げられます。WHOは公衆衛生を主眼とすることから、耐性菌を生じさせ、人の医療に悪影響を及ぼす可能性があるという点で、「動物用医薬品」と「飼料添加物」の双方を対象にしています。FAOは、食品の安全性を主眼とすることから、「飼料添加物」

のみを対象とし、OIEは、家畜衛生を主眼とすることから、「動物用医薬品」のみを対象としています。また、これらの国際機関とは別に、日本・米国・欧州間で動物用医薬品承認基準の国際的ハーモナイゼーションを目的とするVICH(International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products)においても、薬剤耐性問題を議題とするワーキンググループが設置されています。

## 3. EUを中心とした飼料添加物禁止の動き

耐性菌問題は、古くは、1969年のスワンレポート<sup>8)</sup>に遡るとされています。「家畜の成長促進目的に使用される飼料添加の抗菌剤は、薬剤耐性菌やRプラスミドの増加を促す原因ともなり、ひいては人およ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」である旨を英国議会に勧告したものです。その後、米国では、動物への成長促進目的での抗菌剤の使用と、人の健康に対する影響について数次にわたる調査が行われたものの、どのようなリスクがあるのかについて結論を出せずにいました。

その後、EUでは、1986年にスウェーデンで成長促進目的の飼料添加物が禁止されたことを皮切りに、デンマーク(1995)とドイツ(1996)が、飼料添

加物であるアボパルシンの使用を、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症の人の治療薬であるバンコマイシンと交差耐性があるという理由で禁止しました。わが国も、1997年にアボパルシンとオリエンチシンの飼料添加物としての指定を取消しました。さらに、デンマークは、MRSAの治療薬であるストレプトグラミン系抗生物質と同系のバージニアマイシンの使用を禁止し、引き続き、EUは、1999年7月に人の治療薬と同系統であるとの理由で、バージニアマイシン、スピラマイシン、リン酸タイロシン、亜鉛バシトラシンの飼料添加物としての使用を禁止しました。このようなEUにおける動物用抗菌剤の使用禁止措置の背景となったのは、「危険性(ハザード)の大きいものについては、科学的根拠が明らかになる前に禁止することが適当な場合もある」と言う“予防の原則”でした<sup>4)</sup>。

#### 4. これまでのWHOの動向

EUの動きに対応するように、人の医療における薬剤耐性菌問題が、家畜における抗菌剤の使用に因るという観点から、これを抑制しようとする

動きがWHOを中心に見られます。まず、1997年にWHOは、「食用動物における抗菌剤の使用が医療に及ぼす影響」についての会議<sup>10)</sup>を召集しました。この会議では、総論として、人の治療に用いられる抗菌剤(交差耐性を示す抗菌剤を含む)を食用動物に対して成長促進目的で使用することを禁止勧告するとともに、食用動物と動物由来食品中の耐性菌のモニタリング、慎重使用の実施勧告等がなされました。さらに、1998年に「キノロン剤の食用動物への使用が人の健康に及ぼす影響」に関する専門家会議<sup>11)</sup>が開催されました。この会議では、医師グループの勧告と獣医師グループの勧告が別個に出され、両者間でやや異なった意見が提示されたものの、概して、「動物から分離された菌株に現時点ではニューキノロン系合成抗菌剤に対する明らかな耐性は認められないが、本剤は人や動物において重要な医薬品であることから、薬剤耐性菌の出現を抑える慎重な使い方をすべきである」との結論になりました。これらの国際会議で指摘されたことは、信頼性が高く、国際的に比較可能な薬剤耐性菌モニタリングの重要性でした。

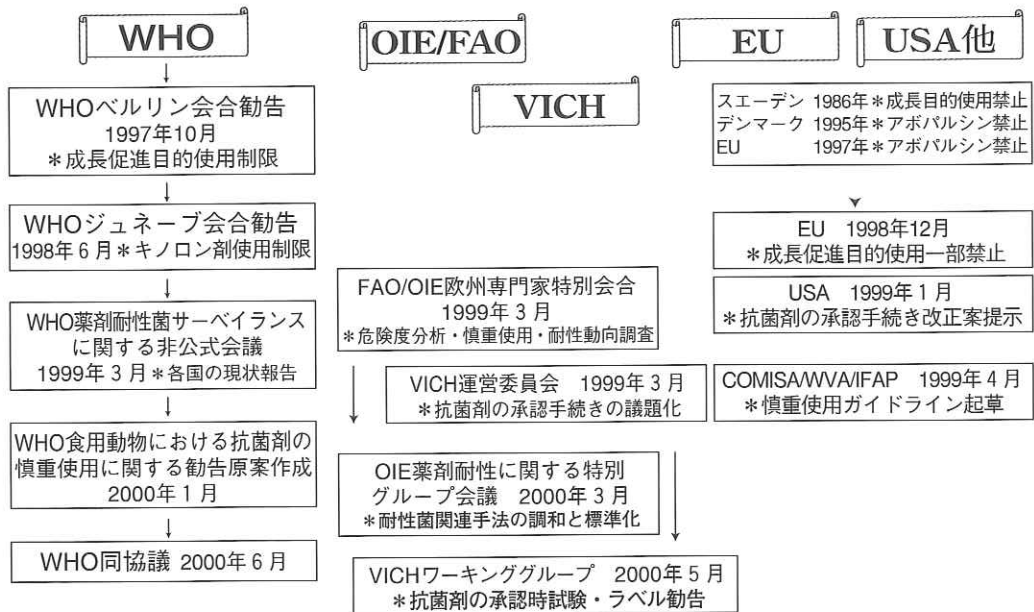


図3 耐菌性をめぐる最近の国際情勢

## 5. 1999年3月のWHO非公式会議

そこで、1999年にWHOは、非公式であったものの、各国で実施される薬剤耐性サーベイランスに関する情報交換と得られた成績の共有化を議題とした会議<sup>12)</sup>を開催しました。この会議には10ヶ国23名の参加があり、各国の食品媒介性病原菌を対象としたサーベイランス体制やMIC測定法等に関する情報交換が行われました。日本からも、当所の職員が参加して日本の現状紹介を行いました。この会議では、①先進各国では既に医療、食品および動物を包含した薬剤耐性サーベイランスが実施されていることが示されるとともに、②家畜衛生および公衆衛生の両サイドの協力が必要であることが強調されました。また、技術的な面では、③耐性菌の伝播経路、耐性メカニズムの解明の必要性、④MIC測定法の差異等が議論になりました。日本においても公衆衛生と家畜衛生の連携したサーベイランス体制作りが必要であることが実感され、その一環として、全国の家畜保健衛生所の協力を得て、健康な家畜の糞便由来の食中毒菌および指標菌を対象とした薬剤耐性菌調査(後述)を実施することとなりました。

## 6. 2000年1月のWHO勧告原案作成会議

さらに、今年の1月にWHOは「食用動物における抗菌剤の慎重な使用に関する勧告—抗菌剤耐性抑制のための世界的戦略」の原案作成会議<sup>13)</sup>を開催しました。これは、家畜における抗菌剤の承認、製造、流通、販売、使用等に関連した国際的原則の原案を作成することを目的としたもので、規制当局、研究者等9カ国12名が参加しました。会議は、WHO・FAOの共同開催であったものの、WHOから提出された当初のドラフトが医療の面から一方的に動物薬に規制をかけるものであったことから、FAOの担当者から抗議のメールが届くという経緯もありました。会議でも、獣医師側から、「FAOとの連携がうまくとられていない」、「動物薬だけをどうして規制するのか。人体薬の規制も同時に行うべきではないのか。どこまでも規制して行けば我々は使う薬がなくなる」といった旨の

コメントが出されました。日本も会議前に関係諸団体から意見の集約をし、①現時点では、食用動物への抗菌剤使用が公衆衛生上の問題を生じるという明確な科学的証拠は示されておらず、WHOは、まずこのリスクアセスメントを行うべきである。②このような段階で各国に具体的規制を行うことは時期尚早で、各規制項目を緩和・修正させる必要がある。③FAO・OIEとの連携をとり、役割分担を行うべきであるといった旨のコメントを行いました。これに対し、WHO・デンマーク側からは、「WHOは“規制機関”ではない。食品媒介性病原体に関しては、動物薬の使用による耐性菌が人体に悪影響を与えることが明らかだ」といった反論が出されたものの、その他の参加者は概ね日本と同じ意見で、これが大勢を占めました。ドラフトの構成は、1)目的、2)承認および許可(許認可当局の責務)、3)承認後の措置、4)品質、5)流通と販売、6)広告および販売促進、7)抗菌剤消費のサーベイランス、8)抗菌剤耐性のサーベイランス、9)農場における抗菌剤の使用(獣医師の責務、生産者の責務、慎重使用ガイドライン、予防的治療)、10)抗菌性成長促進剤(AGP)、11)教育および訓練、および12)研究となっており、目的には、「公衆衛生上の潜在的危険性を最小限にすることと同時に、「動物薬の安全で効果的な供給に寄与する」旨が追加されました。会議では、「途上国にも適応できるような方策とすべきだが、あまりソフトな文言(may, could)ばかりにすると勧告の意味がなくなる」、「各国に任せられることは規定しない」、「動物種毎の抗菌剤の消費量は処方箋の内容を調べて推定する」、「AGPは要指示薬にすることが實際上困難であるので除外する」、「AGPの使用禁止案については、欧米間でさえも評価が分かれている段階なので時期尚早」、「教育訓練は重要であるので義務規定も強めの表現とする」等様々な意見が出されました。最終原案は、4月15日から1ヶ月間、WHOのホームページに提示され、電子討論という手段を用いて広く関係者から意見を聴取しています。6月には、各国および関係諸団体の代表を集めてさらに意見聴取をし、この採択について議論することとなっています。

## 7. OIE/FAOの動向

WHOとは別に、OIE/FAOは、1999年3月に「動物への抗生物質の使用と公衆衛生の保護の保証」と題する欧州専門家会合<sup>5)</sup>を開催しました。欧州29ヶ国280人が出席したこの会合では、動物への抗生物質の使用によって引き起こされる耐性をコントロールする戦略が焦点となり、①抗生物質の使用による耐性菌の発現・伝達ならびに医療への影響に関するリスクアセスメント(危険度評価)、②動物への抗生物質のプラudentユース(慎重使用)、および③耐性のモニタリング(動向調査)に関する勧告が出されました。引き続き、2000年3月には、OIE薬剤耐性菌に関する特別グループ会議<sup>6)</sup>が開催され、耐性菌関連手法の調和と標準化について議論がなされました。この会議には、9カ国11名の専門家が参加し、当所からもこれに参加しました。会議は5つのトピックに分かれており、①危険度分析、②慎重使用に関する規定、③抗菌剤の使用量調査、④耐性菌モニタリングの調和、および⑤実験室検査法の調和と標準化について各々討論がなされました。モニタリングでは、他の会議同様、人畜共通病原体としてサルモネラおよびキャンピロバクターが、指標細菌として大腸菌および腸球菌が選定され、薬剤感受性試験法の調和と、とりわけ国内あるいは地域におけるリファレンス・ラボラトリー設置の必要性が強調されました。

## 8. VICHの動向

VICHは、承認時に添付される資料を相互利用するために、日本・米国・欧州間で試験法等の調和を計ることを目的としたもので、OIEが事務局となっています。1999年12月のVICH運営委員会で、「薬剤耐性抑制の観点から抗菌剤の承認手続きを議題にする」という決定があり、これを受けて2000年5月に、①新薬の承認前試験と②慎重使用に基づいたラベル勧告に関するガイドラインの作成を担当するワーキンググループが開かれました。この会議は、原則として三極の合意がなければ決定できないことから、「魚を除く“主要食用

動物”を適応動物とする“治療用”の抗菌剤」に対象を限定する方向で検討を始めています。承認前試験としては、抗菌スペクトルや交差耐性、耐性機構といった基本的情報と耐性の承認前モニタリングが提起されています。抗菌剤のカテゴリー化とガイドラインへの反映方法も主要な検討事項となっており、現在、座長である欧州が会議の取りまとめと次のステップへむけての討論案を作成中です。今回は、10月に米国で開催される予定になっています。

## 9. 米国、その他諸団体の動向

米国においては、1999年1月に抗菌剤の承認手続き改正案<sup>9)</sup>の提示がなされています。これは、飼料添加物を含む全ての動物用抗菌剤について、まず、①人の医療における重要性を指標として動物薬を3つのカテゴリーに分け、これらをさらに②耐性菌に人が暴露される可能性(動物薬の投与経路、投与期間、投与動物種、薬剤の耐性メカニズム等を要因とする)から高度、中度、低度の3つの小分類に分類するというもので、各々の区分に応じて、耐性閾値、モニタリング閾値および承認前試験の要件が提案されています。米国は、その後も活発に公開会議を開催しており、2000年2月には薬剤耐性とPathogen load(病原菌の負荷)に関する承認前試験に関する公開会議が開催され、10月には閾値に関する会議を開催する予定をしていると聞いております。

民間団体としては、世界動物薬企業連合(COMISA)、世界獣医学協会(WVA)、および国際農業生産者連盟(IFPA)の三者が<sup>8)</sup>、1999年4月に慎重使用に関するガイドライン<sup>14)</sup>を起草しています。また、英国のRUMA同盟(Responsible Use of Medicines in Agriculture Alliance; 構成メンバーは英国の獣医師、農家、製薬会社、販売業者、飼料会社等で1997年に設立された)のように、豚における一般的健康管理・防疫方法まで言及した抗菌剤の適正使用に関するガイドライン<sup>7)</sup>や英国獣医師会(BVA)のように、食用動物以外の動物にも広く応用される一般的ガイドライン(BVA guidelines on the prudent use of antimicrobials<sup>1)</sup>)を独自に設定している例も

見られます。

## 10. 平成11年度薬剤耐性菌全国調査の概要

これらの国際的な動きを受け、昨年から全国の家畜保健衛生所の協力を得て、当所において健康な家畜糞便由来の菌を対象とした薬剤耐性菌調査を実施しています。昨年度は、全国47都道府県から牛178, 豚179およびブロイラー158の合計515検体の新鮮糞便サンプルが送付されました。当所では、これらの糞便から、食中毒菌としてサルモネラおよびキャンピロバクターを、また、指標菌として大腸菌および腸球菌を分離し、各種抗菌剤に対する感受性を寒天平板希釈法で測定しています。これらの結果については、順次公表して行くことを予定しています。また、今年度からは、各都道府県の家畜保健衛生所等との業務連携を強化することとし、都道府県において同様の菌分離を行い、薬剤感受性試験(ディスク法)を実施する予定としております。

## 11. おわりに

以上述べましたように、現在、様々な国際機関、国および民間団体の間で、薬剤耐性菌を抑制するための取り組みがなされています。各機関には、当然それぞれの立場からの主張がありますが、仮にキーワードを3つ挙げるとすれば、それは、①モニタリングシステム(耐性動向調査)、②リスクアセスメント(危険度評価)、および③プレーデントユース(慎重使用)の確立と継続と言えるかもしれません。そして、これらの情報を抗菌剤の使用現場に還元し、その適正使用を実施することが重要かと思えます。

## 文 献

- 1) British Veterinary Association: Guidelines on the prudent use of antimicrobials(2000)
- 2) 農林水産省畜産局: 家畜衛生統計(1990-1998)
- 3) 農林水産省畜産局: 動物用医薬品, 医薬部外品, 生産(輸入)販売高年報

- 4) 大島 慧: E Uが飼料添加抗生物質4種の使用を禁止-科学対政治の新たな展開- J. Vet. Med. (Tokyo), 52, 295-299(1999)
- 5) OIE/FAO: The use of antibiotics in animals - Summary and recommendations from the European scientific conference, Paris(1999)
- 6) OIE: OIE Ad hoc group on antimicrobial resistance - Record of the meeting, Paris(2000)
- 7) Responsible Use of Medicines in Agriculture Alliance, Pig working group: Responsible use of antimicrobials in pig production(1999)
- 8) Swann, M. M.: Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. HM stationary office, London(1969)
- 9) U.S. Food and Drug Administration: A proposed framework for evaluating and assuring the human safety of the microbial effects of antimicrobial new animal drugs intended for use in food-producing animals(1998)
- 10) WHO: The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report of a WHO meeting. Berlin, Germany, Document No. WHO/EMC/ZOO/97.4 (1997)
- 11) WHO: Use of quinolones in food animals and potential impact on human health. Report of a WHO meeting, Geneva, Switzerland, Document No. WHO/EMC/ZDI/98.10(1998)
- 12) WHO: Informal information meeting on antimicrobial resistance surveillance in foodborne pathogens. Report of a WHO meeting, Geneva, Switzerland(1999)
- 13) WHO: WHO global strategy for the containment of antimicrobial resistance - Recommendations on prudent use of antimicrobials in food-producing animals. Draft for a WHO meeting, Geneva, Switzerland(2000)
- 14) WVA/IFAP/COMISA: Prudent use of antibiotics: Global basic principles(1999)

## International Trend for Containment of Antimicrobial Resistance

Mayumi KIJIMA and Yutaka TAMURA

*National Veterinary Assay Laboratory, 1-15-1, Tokura, Kokubunji, Tokyo 185-8511, Japan*

Recent worldwide topics on the antimicrobials for animal use are described:

1. Informal information meeting on antimicrobial resistance surveillance in foodborne pathogens was held by WHO in March, 1999. National surveillance systems and antimicrobial susceptibility testing methods were presented in this meeting, and concluded that the establishment of surveillance system collaborated with the medical, veterinary and agricultural sectors should be encouraged. New surveillance system was then settled up in Japan to monitor the resistance bacteria of healthy animal origin.

2. OIE Ad hoc expert group meeting was held in March and May, 2000. This focused on monitoring and surveillance programmes, development of risk assessment, and standardization and harmonization of laboratory methodologies for detection and measurement of antimicrobial resistance.

3. As part of the development of the WHO global strategy for the containment of antimicrobial resistance, recommendations are being developed relating to the production, licensing, distribution, sale and use of antimicrobials in livestock. Drafting group was held in Jan. 2000, electronic discussion was terminated in May, and these recommendations will be developed and finalized at the WHO Consultation of June.

### 討 論(座長：高橋 勇，日獣畜大)

質問(江口政志，家畜衛試)

①「予防の原則」という考え方に対する日本行政の考え方は。

②日本での使用量は毎年減少しているが，世界・地域別の動向は。

答(木島まゆみ)

①原則として科学的根拠に基づいた対応を取っています。但し，疫学調査等で因果関係を解明するためには非常に多くのデータが必要なこともあり，リスク管理の考え方の中で，耐性菌の脅威が増大した場合には，予防の原則に近い形の対応が取られることも否定はできません。一般論として，非加熱製剤によるエイズ事件の様に「ハザード自身が非常に大きいと判断された場合」には予防の原則が肯定されるかと思いません。

②世界の動向は，私個人としてあまり把握していません。ただ当然のことながらEUでの添加物は急減しています。大手製薬メーカーの中にも，この分野か

ら撤退を考えているところもあると聞いています。

質問(加藤敏英，NOSAI山形)

耐性動向を調査する菌種はスライドのとおり既に決定しているのか。現場では他の菌種も問題となっているが。

答(木島まゆみ)

耐性菌問題には，①人の医療への観点と，②家畜の医療の観点(動物薬の有効性が低下する)の二面があります。国際的な流れとしては①の比重が高くなっている様で，モニタリングの対象として，食中毒菌(サルモネラ，カンピロバクター等)と指標菌(大腸菌，腸球菌等)が挙げられています。ただ，動薬検で実施しているモニタリングの中では，②の観点から野外の臨床由来の菌株(パスツレラ，アクチノバシラス等)も含まれています。

また，これとは別に再審査等で各薬剤の有効菌種に対する耐性動向も調べています。

質問(佐藤静夫，全農家畜衛研)

最近の米国AHIの調査では、抗菌剤の64.5%は人の医療用、29.5%が獣医療用、残りの数%が家畜の発育促進(添加物)である。何故、この数%がWHOなど国際機関での規制のターゲットになっているのか。

答(木島まゆみ)

理由は断定できませんが、「抗菌剤は治療薬として重要なので、家畜の成長目的で長期間、不特定多数の動物に用いるのは好ましくない」という考えがある様に思います。但し、添加物についても、全てをひととくりにして考えるのではなく、人体薬として使われている系統と、それ以外のものを区別して対応する動きもあります。ちなみに、ヨーロッパ動物薬事連盟(FEDESA)の資料によるとEUの抗菌剤市場(1997年)は、人体用が52%、獣医用が33%、成長促進目的が15%とされていますので、米国より多いかもしれません。

発言(藤倉孝夫, 元WHO/CDS/VPH)

薬剤耐性菌によるリスクの事前認識のためのモニタリング(監視体制)および抑制対策については、定期的、組織的かつ国際的に統一された手技で行われなければならない。即ち、①指標とする細菌種の選定、②対象とする抗菌物質の選定、③薬剤感受性試験法、成績の評価法の標準化、④薬剤耐性菌の抑制対策に対する評価系が必要である。これらについては、既にGUIDOLINES FOR SURVEILLANCE AND CONTROL OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE (WHO/DOCUMENT/90.167)が出版されている(1990)。このガイドラインは医療、保健衛生、家畜衛生、環境等全ての分野で共通に使われることを目途として編集された。

答(木島まゆみ)

貴重なご意見有り難うございました。