

産業動物用抗菌薬特に抗生物質の発展の歴史と規制問題

小野浩臣（日本獣医畜産大学，獣医衛生学）

近年，獣医畜産領域における産業動物（または畜産）用抗菌薬の進展は，目覚しく，かつ応用領域が，動物の感染症の治療に限定されることなく，特に産業動物においては，その防除とともに飼料効率および育成率の向上にも役立てられ，集約畜産に不可欠な存在となっている。

医療用では最新型抗菌薬の使用が可能であるが，一方，獣医師の責任において，生涯にわたり投薬の機会を持つ愛玩動物と人との関係において，相互における耐性菌問題が表ざたになっていないにもかかわらず，産業動物に関しては，その畜産物中の抗菌薬の残留および関連する耐性菌の対人安全性について厳しい批判が多いのは何故であろうか。

それは省力的管理体制の確立から，合理的かつ経済的に使用し得る抗菌薬の飼料添加が，省力的にも活用できる上，寿命（耐用年数）の短い産業動物における法的にも決められた一定期間に限ってはいるが，投与することができる利便があるため，集約畜産とともに量的にはかつては医薬用をしのぐ生産量を示すに至っている。

その成果は育成率が悪く，また育成期間が長いために，放牧を除く舎内・半舎内（フィードロット）における大群飼育を可能とし，今日，高品質・低廉な畜産物供給の飼養体系に組み込まれている。しかも抗生物質の飼料添加が開始されて半世

紀以上経っているが，今だかつて，庶民に公衆衛生上の危害が発生した事実は，少なくともわが国において実証されたことはない。

掲題の如く，産業動物用または畜産用抗菌薬としたのは，抗生物質にしろ合成抗菌剤にしろ，薬事法および飼料安全法にまたがって取締られ（表1参照），それぞれ，中でも飼料添加用が需要の大部分を占め，結果的には畜産物の生産性向上に役立っているのである。

しかも，基本的には，何れも獣医師の直接または間接な監督・指示を受け，前者の動物用抗菌薬は，薬事法による要指示薬として使用範囲と休薬期間が設定され，畜産物中の残留防止のため，畜産業者に対する罰則付きの「使用の規制」があり，また，別途に食品衛生法による残留許容基準が示されて万全を期されている。

一方，飼料安全法により指定された，飼料添加物用抗菌薬は，発育促進と特定の感染症防止による生産性の低下防止のため，一定期間に決められた対象飼料への添加量の指定と，出荷前の休薬が義務づけられている。しかもこれらの畜産用抗菌薬（産業動物用抗菌薬を表1のように一括呼称することとした）の選定には，特に飼料添加用には，基本的に医薬用と競合しないか，その需要が極めて少なくなったものから選定され，とくに抗生物質では動物専用のものが主体となっている。

表1 産業動物用抗菌薬の区分と関連の法規

畜産用抗菌薬* （抗生物質） （合成抗菌剤）	・ 動物用医薬品……注射・経口・外用（注・挿入剤）・飼料添加剤 （薬事法による承認）
	・ 飼料添加物 （飼料の安全性確保と品質改善に関する法律による指定，以下飼料安全法と略）
畜産物中の残留物質の検査：食品衛生法による残留許容基準値（MRL）の設定 （*産業動物の飼料には動物用医薬品（飼料添加剤）と飼料添加物として，それぞれ抗菌薬が用いられているので，文中には併せて畜産用抗菌薬（同抗生物質，同抗菌剤）と総称した）	

にもかかわらず、畜産用抗菌薬のなかでも、とくに飼料添加用の抗生物質に限って、公衆衛生上危惧されるのはなぜであろうか。

本論の概歴と規制問題に入る前に、若干の事情を簡単に以下に列挙する。

1) 乱用と誤解される畜産用抗生物質の生産量

医薬用抗生物質の生産量(純末換算)を有意に越える、畜産用抗生物質の記録が確かな1984年の統計資料を、一応の最盛期として両者を対比するとき、動物用と飼料添加物用の合計が1,147tと記録されている(表2)。対する同年の医薬用の年間生産量は898.7tと2割強も少ないことがわかる。

しかも、飼料安全法の実施(1975年)後にもかかわらず、畜産用の大半が飼料添加用で、その合計も981.6tとなり、抗生物質の系統とか、その付加価値や産業動物1頭(羽)当りの薬価や使用量を分析するまでもなく、観念的に如何にも大量に何の制約もなく、飼料に安易に添加されているとの印象を持たれることは、常識的な判断と解さざるを得ない。

さらに10年後の1994年には、飼料添加用が3割も減少をみたのは、畜産物の輸入自由化による飼料費の節減によるものと想定され、一方、動物用抗生物質製剤の販売高には変動がみられないところから、疾病対策としてのいわゆる準治療的な飼料添加方式は、依然として、集約畜産における衛生管理上欠かせない存在となっている。

その内容を系統別にみると、図1に示すよう

に、医薬用はセフェム系(CEPs)およびペニシリン系(PCs)が中心で、若干のマクロライド系(MLs)が使われ、当時飼料添加用の主力であったテトラサイクリン系(TCs)は、ホスホマイシン(FOM)とともに極少量という記録に対して、飼料添加用はTCsが特に多くMLsがこれに次ぎ(現在は両者の生産量が逆転している)、続くポリエーテル系(PEs, 抗コクシジウム、牛の第一胃発酵調整用)、アミノグリコシド系(AGs, 駆虫用)ならびにポリペプチド系(PTs, 発育促進用)と、その殆どが動物専用である。

このように医療用とは殆ど競合しない抗生物質が使用されながら、その生産総量の比較のみで、恰も乱用と解されている節がある。

なお、合成抗菌剤の飼料添加についても抗生物質に劣らず、かなりの使用量に達するために同様に耐性菌・残留問題ともに論議されないことは不自然にもとれる。

2) 抗生物質の飼料添加方式と対人安全性

逃れられない問題点として、飼料添加用の抗菌薬が発育促進用、治療用の何れの方式にしろ、腸内細菌の耐性化が兎にも角にも必然的に起こるのである。

かつてスワン報告として、治療用抗生物質の低濃度飼料添加が誘因となって、R因子(プラスミドによる接合伝達性耐性遺伝子)による多剤耐性サルモネラの増加と人体への波及防止を主体とする報告が出され、英国では禁止措置(1971)が早々

表2 最盛期と10年後における動物用および飼料添加物用抗生物質の年間生産量(純末)・販売高の対比
(1984年:1994年)

畜産用抗生物質関連項目	1984年	1994年
・動物用薬品年間販売高	705.94億円	754.33億円
・動物用抗生物質製剤年間販売高	238.78億円	228.85億円
・畜産用抗生物質年間純末生産量(***)	1,147.1t	—
動物用抗生物質純末年間生産量*	774.9t ^{a)}	—
動物用飼料添加剤純末年間生産量	579.4t	—
飼料添加物用抗生物質純末年間生産量**	402.2t ^{b)}	278.8t ^{b)}
・医薬用抗生物質純末(結晶)年間年間生産量	898.7t ^{c)}	—
配合飼料年間生産量	2,347.9万t(1985年度)	2,424.9万t(2001年度)
牛豚鶏肉年間生産量	329.7万t	347.8万t
牛豚鶏肉年間輸入量	58.7万t	148.5万t

参考資料: a), b) 大前憲一(1987), c) 藤井良知(1987)

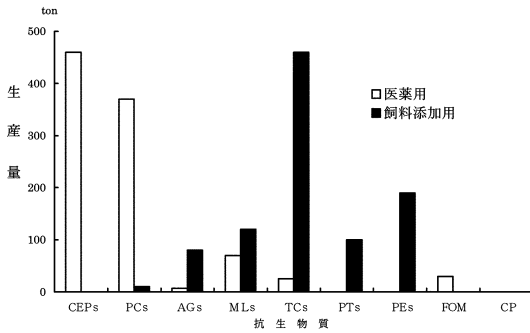


図1 医薬用および飼料添加用抗生物質の系統別年間生産量（1984年）の対比

（小野，高橋：1989 [1]）

に採られたが，動物由来のR因子保有の耐性大腸菌について，その人体消化管内での定着性および耐性の伝達性を否定証明した，Smith(1969) [2]の実験（後述）や，米国（FDA）での規制採用の実証が得られず，少なくとも1980年代は，わが国とほぼ同様に，発育促進と治療用の飼料添加が主体で，現在に及んでいる。

表3は先のわが国の最盛期と同時期における米国における抗生物質の飼料添加の実状を示したもので，1983年の全米における抗生物質の年間使用量14,483tに対して，畜産用の抗生物質のそれは，1985年には8,316tを示している。

そして，その主力は準治療用でわが国では治療を目的として，例えばクロルテトラサイクリン

（CTC）では，豚および鶏（産卵鶏除外）の飼料に100～440g/Kg（ppm）の添加を，オキシテトラサイクリン（OTC）では100～400ppmの飼料添加が認められているが，米国では，準治療的添加（CTC，OTCともに鶏では55～220ppm，豚では55～110ppm）と，治療的飼料添加（それぞれ440，550 [7～14日間] ppm）が明確に区別され，今日に至っている。この内，5,258t（63.3%）を占め，最近までその趨勢は変わっていない。

その間，米国（FDA）においては，スワン報告による治療的抗生物質（PC，TC系）の低濃度飼料添加禁止を受けて立つべく，早速NAS（国立科学アカデミー）に諮問したが，動物由来の耐性サルモネラ問題を含む対人安全性に立脚する科学的理由が見いだされず，現状維持となっている。

ちなみに，獣医畜産領域におけるR因子に関連の外国文献数を，Vet. Bull. 誌を中心に拾ってみると，最盛期の1980年の耐性菌関連61件中29件（47.5%，遺伝子学的研究および対人有害・無害論を含む）あったものが，2000年には42件中僅かに1件と殆ど関心が失われ，今日まで対人安全性に何らの見解もなしに済まされていることは心外である。

なお，発育促進用の抗生物質の全面禁止を，EC（欧州連合）に先掛けて実施したデンマークでは，準治療的飼料添加も併せて禁止したため，詳細は後述するように，治療用抗生物質（経口用）が

表3 米国における畜産用の抗生物質年間（1985年）使用量（t）
（Anim. Pharm. No.175, p17, 1989）

	牛	豚	鶏	計
治療用（TCs）*	458 (50)*	250 (30)	304 (187)	1,012 (267)
準治療用（〃）	1,100 (589)	3,578 (950)	580 (33)	5,258 (1,572)
発育促進（〃）	340 (130)	1,391 (701)	315	2,046 (831)
合計（〃）	1,898 (769)	5,219 (1,651)	1,199 (220)	8,316 (2,640)

飼料添加用抗菌剤 乳用子牛 75%，肉用牛 60%，豚 75%，鶏 80%に適用

（1951年 畜産用 16%，1970年代 42～60%）

（1979年 全米 PCs・TCs 55～60%）

（1983年 全米 14,483t 中 PCs・TCs 58%）

（1999年 飼料用 11,168.4t，60億ドル；この内70%が発育促進・疾病予防用）

2000年には62%、2001年には20%と急増し、離乳子豚における発病への影響が大きいと報じている (Muirhead, 2002) [3]。

しかしながら、相前後するが、PTs 抗生物質の低濃度飼料添加 (発育促進) による、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の鶏および豚における保菌・排出が、実害証明のないままに人の医療面に及ぼす影響が懸念され、EU (欧州連合) における発育促進用抗生物質の全面禁止に至った事情は後述 (表5) する。

3) 低濃度投与による抗生物質の新作用

効率的な経済生産の上に、大群の飼養を余儀なくされる畜産には、わが国に限らず世界中の何れの国においても、必要不可欠となっている抗生物質、しかも地道に医療に悪影響を及ぼすことなく、半世紀以上にわたって人畜ともに実害を起こした事例も見られない抗生物質であっても、常に疑いの目で見られてきたのは何故だろうか。

それは、本来人の感染症の重要な治療薬として発見され、画期的な成果を挙げてきたPCの登場以来、数え切れない程に臨床に供されてきた抗生物質が、MRSA (メチシリン耐性ブドウ球菌) を始め次々と発現してくる耐性菌のために治療不能となり、最新のCEPs 抗生物質でさえも反応に陰りがみられるまでになってきている。

これに対して、主として規制の対象となっている飼料添加用の抗生物質であるPTsに属するアバパルシン (AVP) やバシトラシン (BC) とは別に、医薬用としては現在は殆ど使われなくなったTCs 抗生物質も耐性菌 (R因子) や残留を問題にされながらも、低～高濃度飼料に今もって使われて実益をもたらしているのである。

それは、対象となる産業動物の育成期や、早期離乳時、あるいは移動・輸送直後や汚染環境下の多種のストレス条件などにおいて、所定の期間に集中的に投与されるが、いずれの場合でも常に厳しい経済的制約下におかれている。

結果的には、集約畜産における実利的成果が取り入れられ、いわゆる準治療的な投与方式を省力性から、その飼料添加に重点がおかれるようになったのである。

近年、低用量特に準治療的投与形式について、

Roura et al. (1992) [4] は、サイトカインの生産過剰による免疫ストレスの正常化を証明しているところから、畜産現場における衛生プログラムに組み込まれた、ワクチン接種前後の数日間における抗生物質の飼料添加の有意義を理解することができる。

この低用量持続的な抗生物質の投与方式は、近年医療分野でも注目され、本来の抗菌活性以外の新作用として、とくに14員環の構造をもつ抗生物質 (エリスロマイシン (EM) および誘導体) に注目され、慢性・難治性感染症 (慢性気管支炎、副鼻腔炎、中耳炎、子宮蓄膿症など) の治療に役立てられているが、本来の治療量との対比における耐性菌との関連はどうであろうか。それゆえ、獣医薬理学的にも積極的な実施検討と拡大応用に期待が持たれるところである。

なお、ECを中心に、政治的判断による「予防の原則」から、全面的に禁止となった、低濃度飼料添加の抗生物質による発育促進効果も、かつては腸管における有害細菌に対する抗菌性、腸管の希薄正常化による栄養物の吸収促進など諸説がみられてきたが、近年になって疑問視されることなく、その作用 (飼料添加濃度が高くなってきているが) が認められるところから、Gaskins et al. (2000) [5] は豚の腸管上皮における微生物との免疫反応から、発育促進効果との相関において、分子生態学的究明の必要性を説いている。

以上の経緯からみて、長期間にわたる獣医畜産領域において、人畜共に有害な影響をおよぼすことなく、むしろ、安全・高品質な畜産物を安直に量産する体系造りに役立ってきた、畜産用の抗菌薬は、野放図に使われてきたわけではなく、人畜に対する安全性確保と厳重な管理の下に、「要指示薬」として獣医師の指導下におかれるとともに、「使用の規制」も受けている。

したがって、従来から発癌性などの有害性を認められたものは (例：フラゾリドン, FZ), 即刻市販を停止されていることが以下の概歴と規制事情からも伺い知ることができる。なお、取材の都合上、合成抗菌剤の記述は簡略に、また、水産用抗菌薬および配合薬は省略することとした。

1. 動物用合成抗菌剤の概歴と規制問題

表4および5に示されたように、薬事法の公布とともに施行された「動物用医薬品等取締規則」により、従来、獣医用医薬品として医薬品に付属していた抗菌薬が、改めて動物用医薬品として取扱われるようになったのが、1948年で、PC, SM, ジヒドロストレプトマイシン(DSM), カナマイシン(KM), およびEMの各注射剤が一斉に承認されている。したがって、1948年を境に、抗生物質製剤の時代に入る動機づけとはなったが、それまではアゾ色素から誘導されたアクリフラビン(AFV), アクリノール(ACN)(各注射剤)や、初期のサルファ剤として、スルファミン(SA, 注射剤)やスルファグアニジン(SGD, 経口剤)から、スルファチアゾール(ST), スルファジアジン(SDZ), スルファピリジン(SPD), スルファイソキサゾール(SIX), スルファイソミジン(SID), スルファジミジン(SDD, スルファメサジン), スルファメラジン(SMR)とそれぞれ経口・注射剤が市販され、産業動物の炎症性グラム陽性菌感染症の治療に向けられたが、経口剤の主力は、鶏のコクシジウム症の治療と感染初期の発症防止に向けられていた。

なお、鶏のコクシジウム症予防用飼料添加剤として、かつては繁用されていたアンプロール(APL)の市販まで、ナイトロフエナイド(NFN)やフラン誘導体の走りとなったニトロフラゾン(NFZ)などが登場している。

ついで、1950年代に入って抗生物質飼料添加方式が、発育促進剤として普及するにつれて、サルファ剤、ニトロフラン系、キノキサリン系の合成抗菌薬が、また、抗トキソプラズマ薬も1970年代前期には動物用に供されている。

また、大腸菌による感染症を主体に、産業動物の幼若期長期間投与が、効果と経済的見地から、かつては隆盛を極めたフラン誘導体(代表的なものとしてFZ)が、登場したのも1950年代後期であった。

1990年代に入ってから、慢性疾患の代表とみられるマイコプラズマや大腸菌などを含めた、広範囲の抗菌活性をもつ、新型の合成抗菌薬に興味

が移ってきている。すなわち、経口的治療効果を発揮する、ピリドンカルボン酸系合成抗菌薬(PCAs)は、グラム陰性桿菌により効果的で、すでに合成されていたナリジクシン酸(NA)に始まる一連の誘導体で、1990年代前期に登場以来10種近くの市販をみているが、ノルフロキサチン(NFLX)およびエンロフロキサチン(ERFX)以降のものはニューキノロン系として抗菌活性がより強く区別されている。

また、一方では、クロラムフェニコール(CP)の誘導体で、すでにサルファ剤の開発と併行して、1970年代の後期から、チアンフェニコール(TP)に始まり、現代ではフロロフェニコール(FFC)に至っている。このFFCは、CP耐性菌にも効果的で、グラム陰性桿菌、特にパステラおよびヘモフィルスに抗菌活性が強い特徴をもっている。

これらの合成抗菌薬はその流れの中に、現在も手堅く繁用されているものとして、次の4群に大別されるものと思われる(Adams(2001)[5]を参照)。

1) サルファ剤(Sulfa Drugs, SAs)

動物用抗菌薬の中で最も古い抗菌性化合物群の一つで、獣医臨床領域に最初に用いられ、その発見は、アゾ色素の一つであるプロントジルから誘導された。

50年以上、広範囲に用いられ、幅広い細菌および原虫類を対象にされてきたが、その拡大した耐性(染色体性およびプラスミド介在性)が発現し、その上、最近の概念では、実験動物における発症の可能性のあるものもみられている。

したがって、産業動物における広範な応用には批判の眼を向けられる可能性がある。また、畜産物における残留陽性が、わが国における定例検査でも検出件数は少ないが問題になっている。

2) フラン誘導体(Furan Derivatives, FDs)

抗菌活性の中心骨格である5-ニトロフランより誘導された合成化合物で、一連のニトロフラン類とFZはグラム陰・陽性菌と若干のプロトゾアを含む静菌的抗菌活性を持つが、特にグラム陰性

表4 化学療法の進歩と主な畜産用抗菌薬の歴史

化学療法(抗菌薬の開発)の進展	西暦 (年号)	畜 産 用 抗 菌 薬			
		抗 生 物 質		合 成 抗 菌 剤	
		動物用 ^{c)}	飼料添加用 ^{d)}	動 物 用 ^{c)}	飼料添加用 ^{d)}
ペニシリン(PC)の発見	1928			・アクリフラビン(AFV), アクリノール(ACN)(注)	・ニトロフラントイン (NFN),ニトロフラゾン (NFZ),フラゾリドン (FZ)
プロトジル(アゾ色素)	1930				
スルファミン(SAs:サルファ剤)	1935			・スルファミン(SA)(注), スルファグアニジン (SGD)(口);スルファチ アゾール(STZ),スル ファダイアジン(SDZ),ス ルファピリジン(SPD), スルファイソキサゾール (SIX),スルフィソミジン (AID),スルファジミジン (SDD),スルファメラジ ン(SMR)(口,注)	・アンプロリウム(APL),ペ クロチアミン(BT),クロ ピドール(CLP),デコキ ネート(DEC),ゾーリン (DTM),ジミナジン (DNZ),ハロフギノン (HFN),ナイクラジン (NCZ),パマキン(PMQ), プリマキン(PRQ),ローベ ニジン(RBD)
ストレプトマイシン(SM)	1942				
ニトロフラゾン(NFZ)	1944				
バシトラシン(BC)	1945				
クロラムフェニコール(CP)	1947				
コリスチン(CL)					
1948 薬事法公布 (動物用医薬品取締規則)					
クロルテトラサイクリン(CTC)	1948	・PC;SM,DSM,KM(注) ^{a)}		・アセトスルファミン (ASA)(注),スルファキノ キサリン(SQ)(口);	
ストレプトマイシン(SM)	1950 (S25)				
ラサロシッド(LLC) ^{b)}	1951	・PC・G(注)	・PC・SM(飼添剤)		
チアムリン(TML) ^{b)}					
エリスロマイシン(EM)	1852		・BC;CTC,OTC(飼添剤)		
キタサマイシン(KT,LM)	1953	・CTC(乳入) ^{c)}			
ハイグロマイシン-B(HM-B) ^{b)}					
スピラマイシン(SP)	1954				
バージニアマイシン(VRM) ^{b)}	1955				
	1956	・CTC(子入,口) ^{c)}			
カナマイシン(KM)	1957			・スルファジアジン(SDD) (口),スルファイソメ ゾール(SIM)(口,注),ホ モスルファミン(HS) (口,注)	・NFZ(飼添剤),NFN(口)
モネンシン(MNS) ^{b)}	1958	・EM(口,注),TC(口,注), CL(口,注),CP((口),			
アピラマイシン(AVM) ^{b)}	1960 (S35)	・FM(乳入)		・スルファジメトキシ (SDMX),スルファモノ メトキシ(SMMX),スル ファフェナゾール (SPHZ),スルファメト キシピリダジン(SMPD), スルファメチルフェナ ゾール(SMPZ),スルファ モイダブソン(SMD),ス ルファメラジン(SMR), スルイソゾール(SIZ)	
アンピシリン(ABPC)	1961	・SM,CL(口)	・HM-B,KT(飼添剤) ^{d)}	・SDMX,SID,SMMX, SPHZ(口,注);SMX(注); アンプロール(AMP)(口)	
スペクチノマイシン(SPCM)				・オキソリン酸(OXA),カ ルバドックス(CDX),オ ラキンドックス(ODX), ナリジクス酸(NA),ピロ ミジン酸(PA), チアンフェニコール (TP),フロルフエニコー ル(FFC)	・AMP,フラゾリドン(FZ), ジメチアリウム(DTM) (飼添剤) ^{d)}
クロキサリリン(MCIPC)	1962	・OTC(注),KM・CP(乳入)			
リンコマイシン(LCM)	1963				
セファピリン(CEPR)					
ゲンタマイシン(GM)					
タイロシン(TS) ^{b)}	1964		・SP(飼添剤) ^{d)}		
ジクロキサリリン(MDIPC)	1965	・SP,CP(口,注)			
デストマイシン-A(DM-A) ^{b)}					
第一世代セフェム系薬の登場					
セファロニウム(CEL) ^{b)}	1966				
ドキシサイクリン(DOXY)					
アブラマイシン(APM)					
ジョサマイシン(JM)	1967	・APM(口)	・KM,FM,APM(飼添剤)		
ポリナクチン(PNT) ^{b)}					
アボバルシン(AVP) ^{b)}	1968	・FM(口)	・DM-A,TS(飼添剤)		
エンラマイシン(ER) ^{b)}					
セファゾリン(CEZ)	1969				

チオペブチン(TPT) ^{b)} アモキシシリン(AMPC)	1970 (S45)		・ CL, VRM (飼添剤)		
酢酸イソ吉草酸タイロシン (AVI-TS) ^{b)}	1971				
ピゴザマイシン(BCM) ^{b)} サリノマイシン(SNM) ^{b)}	1972	・ LM(KT), TPT (口)	・ FV(飼添剤)	・ SMPD, SMPZ, SMD(注), SMR(注, 口)SIMZ(口); BTM, DTM(口), GFC(口); PMM, NTZ(口), PMQ(注), フリートミン(注, 口)	・ TP; BT, DEC, PYR, NCZ (飼添剤)
	1974	・ ABPC, MCIPC (乳入)	・ MNS, ER(飼添剤)		
1975 飼料の安全性および品質改善に関する法律 (飼料安全法) の公布; 飼料添加物の指定					
第二世代セフェム系薬の登場					
セフロキシム(CXM)	1975	・ EM(注)		・ OXA, CDX, NA, PA, FFC (口)	
エフロマイシン(EFM) ^{b)} メシリナム(MPC) ^{b)} フラボフォスフォリポール (FV) ^{b)}	1976	・ LCM (注); ABPC(注)	・ KM, FM, HM-B, DM-A; KT, オレアンドマイシン (OM), SP, TS; CTC, OTC; BC, ER, VRM, TPT, マカルボマイシン(MC), FV, ケベマイシン(QV), CL; MNS, SNN (飼添物) ^{d)}		・ CLP, DEC, DTM, NCZ, HFN; CDX, ODX, SQ (飼添物)
セフトキシム(CTX) ミロサマイシン(MRM) ^{b)} ナラシン(NRS) ^{b)} アスピキシリン(ASPC) ノルフロキサシン(NFLX)	1977 1978 1979 1980	・ ABPC; SPCT (口)			
第三世代セフェム系薬の登場 セフトオフル(CTF) ^{b)} センジュラマイシン(SDRM) ^{b)} フロルフェニコール(FFC)	(S55) 1981 1983	・ DOXY, チアムリン(TAM, 口)	・ BCM (飼添物)		
セデカマイシン(SCM) ^{b)} オリエンテシン(OET)	1985	・ MPC(口), NNF(外用)	・ LLC (飼添物), LCM(飼添 剤) ・ JM(飼添剤), SCM, AVM, AVP (飼添物)		
エンロフロキサシン(ERFX) ノシヘブタイド(NHT) ^{b)}	1986 1987 1989 1990 (S65)	・ GM, MRM, FOM(口) ・ CEL, CEZ (乳入); AMPC (注) ・ AIV-TS(口)	・ NHT (飼添物) ・ AIV-TS(飼添剤) ・ PNT (飼添物)		
テルデカマイシン(TDM) ^{b)}	1991 1992 1993	・ CXM (乳入) ・ SPCM(注); TDM(注) ・ ASPC(注);	・ EFM (飼添物) ・ TDM (飼添剤)	・ ERFX, オフロキサシン (OFLX), ダノフロキサ シン(DNFX), ペブフロキサ シン(VFLX) (口) ・ OFLX (口)	
チルミコシン(TMS) ^{b)} ナナフロシン(NNF) ^{b)} セフキノム(CQN) ^{b)}	1994 1996 1998 2000 (H2) 2002 2003	・ CTF(注) ・ CEPR(乳入) ・ CQN(注)	・ TMS(飼添剤); SDRM(飼 添物)	・ サラフロキサシン (SRFX), ノルフロキサ シン(NFLX) (口)	・ (2003 現在)合成抗菌剤: SQ, AMP, エトバベート (ETB), DEC, HFN, NCZ, Morantel(駆虫) (飼添物)

a) 獣医用を動物用に転用。b) わが国では動物専用, c) 動物用製剤: (注) 注射剤, (口) 経口剤, (乳入, 子入) 乳房内注入剤, 子宮注
入剤, d) 飼添剤, 飼添物 (飼料添加剤, 飼料添加物; 1975 年以降法的区分を受けた)

注) 1. 配合剤, 水産用は省略。

2. 各抗生物質および合成抗菌剤の群別分類と概説は本文参照のこと。

3. 「化学療法の進展」欄の年号は日本動物薬事協会「動物用医薬品用要覧」(1958 ~ 2002) および Merck Index 9th (1976), Merck
Vet. Manual 6th (1986) などを参考にした。従って各抗菌薬製剤の承認・市販年と若干相異あり。

4. 参考資料: 日本抗生物質学術協議会編「最新抗菌薬一覧」(2003)

(小野, 2003)

表5 畜産用抗生物質製剤の発展の歴史と内外の規制事情

年	抗生物質製剤 ^{a)}	薬事・規則関係	備考 (外国における規則など)
1948 (S23)		・薬事法公布 (厚生省)	
1950 (S25)		・動物医薬品の取締開始 (同取締規則の施行) (農林省)	・日本動物薬協会 (現, 日本動物薬事協会) 設立 ・CTC の発育促進効果の発見 (Stockstad & Jukes)
1951	・PC, SM 飼添剤 ^{b)}		
	・PC-G 注		・日本輸入科学飼料協会 (現, 日本科学飼料協会) 設立
1952	・CTC, OTC, BC 飼添剤輸入		
1953	・CTC 乳房炎用軟膏 (輸入)	・飼料の品質改善法 ^{c)} (農林省)	・農林省畜産局薬事課分室設置
1954		・動物用抗生物質製剤の国家検査開始 (農林省)	
1955	・SM 注 (PC 合剤も同時市販)		
1956	・CTC 子宮注入剤, OTC 乳房注入剤, CTC 経口剤 (鶏用)		・農林省動物医薬品検査所 (動薬検) 設置
1958	・OTC 経口剤, OTC 子宮挿入剤		
1960 (S35)	・FM 注入剤 (CP, SM, CTC などとの合剤)	・薬事法第 50 条による要指示薬品 44 品目の指定 (動薬等取締規則別表 5) ^{d)} (農林省)	・WHO 食品添加物専門委員会第 1 次勧告 (抗生物質残留問題)
1961	・TC, SM, CL 経口剤		
	・HM-B, KT 飼添剤		
1962	・OTC 注, KM 注入剤 (PC 合剤)		
1963	・CP, CL・BC 注入剤		
1964	・OM, SP, MKM 飼添剤; TS 経口剤・注		
1965	・CL, SP, CP 経口; CP, SP 注		
1967	・PC; DSM, KM; TS, SP; OTC; CP; CL; 注 ・SM, KM; EM, TS; TC, CTC, OTC; NB; CP; CL: 経口剤 ・FM, HM-B; SP, OM; CTC, OTC; ミカマイシン (MKM): 飼添剤 ・CTC; OTC; CP; CL: 外・注入		
1968	・DMA, TS: 飼添剤 ・CL, VRM, TPT: 飼添剤		・FAO/WHO 勧告 (飼添用抗生物質の残留)
1969			・スワン委員会の勧告 (英国)
1970 (S45)		・食品衛生法 (食品・食品添加物規格) 修正…抗生物質含有 (残留) 規制	
1971	・マカルボマイシン (MC): 飼添剤		・飼料添加物の規制 (治療用抗生物質の削除) (英国)
1972		・要指示薬の指定増 (55 品目) (家禽専用を除外削除)	・治療用抗生物質の低濃度飼料添加禁止提案 (米国 FDA)
1973			・同上規制延期
1974	・MNS; ER; ケベマイシン (QM): 飼添剤 ・ABPC: 注, MCIPC: 注入剤	・要指示薬の指定増 (85 品目)	
1975	・動物用飼料添加剤と飼料添加物に法的区分 ・ロリテトラサイクリン (RTC): 注	・飼料安全法 ^{e)} の公布 ・動物用医薬品の再評価の実施	
1976	・LCM: 注 ・飼料添加物の品目指定: HM-B, DMA-A; KT, ER, TS; CTC, OTC; BC, CL, TPT, VRM, FV	・飼料安全法の実施	
1977	・SNM: 飼添物	・動物用抗生物質製剤休業期間の表示 (農林省) ・畜産物中の残留物質検査法の制定 (厚生省)	・FDA: PC, TC 系飼添物の削除提案, 規制 1 年延期 ・EU: TC; PC; SM, FM 飼添物除外 TS, SP; MNS; BC, FM, VGM, AVP 他 2 品目追加削除. OM, EM (人畜共用): LCM (豚軟便) 削除
1979	・ABPC; SPCT: 経口	・薬事法の一部改正 (動物用医薬品の使用の規制) ・食品衛生法 (食品添加物規格) 一部改正 (厚生省)	・FDA: NAS (米国立科学アカデミー) に飼添用抗生物質の危害性究明委託
1980 (S55)		・動物用医薬品等取締規則の一部改正 (使用の規制)	・FDA: NAS の証明不定, 要追討のため, 規制延期
1981	・DOXY, TML: 経口	・同上規制 (使用の規制) の施行	
1983	・BCM, LLC: 飼添物	・飼添物取消 (OTC・Hcl, KSM・QM, KM)	・動薬検の検定件数: 飼添 4,960 件, 注 789 件, 注入 359 件, 挿入 45 件
1985	・MPC: 経口, SCM, APM, JM: 飼添剤 NNF: 外用, AVP: 飼添物, MNS, SLM: 牛用	・飼添物取消 (MC, Mn-BC)	

1986	・ ABPC : GM : MRM, FOM : 経口, ABPC : 飼 添剤		
1987	・ CEL, CEZ : 注入, NHT : 飼添物		・ 飼料添加剤用抗生物質の検査廃止
1988	・ MRM : 飼添物		
1989	・ AIV-TS : 経口・飼添剤		
1990 (H2)	・ PNT : 飼添物		
1991	・ CXM : 注入, EFM : 飼添物		
1992	・ TDM : 注・飼添剤, AVM : 飼添物		
1993	・ ASPC : 注, SCM : 飼添物		
1994	・ TMS : 飼添剤, SDRM, OET : 飼添物		・ OTC の MRL (最大残留基準) の設定
1995			・ デンマーク : AVP 禁止
1996	・ CERP : 注入	・ 飼添物取消 (AVP, OET)	・ EU : AVP 禁止
1997			・ WHO : 専門家会議 (畜産用抗菌剤 : 医療に及ぼ す影響)
			・ デンマーク : VRM 禁止
			・ 欧州委員会動物栄養科学委員会 : VRM 対人危害 なし
			・ EU : コペンハーゲン会議, 微生物の脅威
1998	・ CTF : 注		・ EU 消費者政策・同健康保護総局 : "予防の原 則" ¹⁾ 適用
1999			・ EU 農相会議 : 発育促進用 BC, VRM, SP, TS 禁止 (1999 年 7 月実施)
2000	・ CQN : 注		
2002 (H14)	・ NRS : 飼添物		

- a) 配合剤は省略；注：注射剤，経口：経口剤，飼添剤：飼料添加剤，外・注入剤：外用・乳房子宮注入・挿入剤，飼添物：飼料添加物。
b) PC, SM 飼料添加剤はその微量を含む発酵粕。
c) 飼料の品質改善に関する法律。
d) 家きん専用の抗生物質製剤は除外。
e) 「飼料の安全性確保と品質改善に関する法律」c) の改正。
f) 科学的に不明確な状況下で，重大であるかも知れないリスクに対して科学的探究の結果を待たずに対応する必要を考慮して適応されるリス
ク・マネージメントの方法と定義されている。[消費者政策：EU 消費者健康保護総局 大島慧：鶏病研報，35 (3)，164-167 (1999)]
(小野，2003)

菌に対しても殆ど有効である。

FZ は飼料添加で経口吸収され，身体全体へ低濃度ながら広く分布し，その約 50% が活性のまま排泄される。米国ではマウスへの生涯添加による発癌性から，食品生産動物への応用を禁じられているが，わが国でも飼料添加物としての応用は認められず，その指定はすでに削除されている。ただし，週余にわたらない動物用（飼料添加）薬品は認められている。

3) クロラムフェニコール誘導体 (Chloramphenicol Derivatives, CPDs)

CP の人における致命的な副作用 (再生不良性貧血) を排除し，その広範囲スペクトルを保持すべく合成された TP および FFC は，ともに合成抗菌剤として取扱われている。

TP は 1972 年の「動物用医薬品用具要覧」に収載，FFC は 1975 年の同要覧に収載され今日に至っている。

4) ピリドンカルボン酸 (キノロン・ニューキノロン系) 抗菌薬 (Pyridone Carboxylic Acid, PCAs)

獣医領域における PCAs の応用は，世界的にも最近 10 年間のすさまじい増加をみ，広範囲の動物について研究が行われている。

わが国では，1992 年に，ERFX，オフロキサシン (OFLX)，ダノフロキサシン (DNFX)，およびベブフロキサシン (ベノフロキサシン) (VBFX または BNFX) が米国に先掛けて動物用に，注射，経口および飼料添加剤へと承認が拡大されていった。

1998 年の動物用医薬品要覧には，さらにオルビフロキサシン (OBFX)，ジフロキサシン (DFLX)，サラフロキサシン (SRFX) およびノルフロキサシン (NFLX) が，追加掲載され，これらニューキノロン系の母体は，NA で DFLX に至るキノロン系より改良され，医薬用を追うように，一連の動物用 PCAs 製剤が上市された。OFLX および NFLX のほかは動物専用で作られている。しかし，医療面ではその多用による PCAs 耐性の MRSA

(メチシリン耐性ブドウ球菌)の増加がみられているし、獣医領域ではカンピロバクターの耐性がみられ、とくに EU (欧州連合) では人体への波及が危惧されている。

わが国では、動物用 PCAs 製剤の適用に当たっては、第一次選択薬が無効の症例にのみ使用することが、使用上の注意事項となっている。

2. 畜産用抗生物質とその規制の歴史

動物用として初めて本格的に市販された抗生物質製剤は、薬事法の公布 3 年後に出品された注射用 PC-G (結晶、用時水溶化) である。しかし、当初は人の場合と同様に薬価に左右されない、小動物および競走馬を対象とされ、さらに数年後 SM 単味、および PC との配合剤 (マイシリン) の登場となった。この配合剤は、医薬の分野では一般に用時に配合することとなり、全面的に禁止になったが、動物用マイシリン (注射剤) は、経済性と省力性を重視され現在も市販を認められている。

PC, SM に続く、動物用抗生物質製剤の抗菌活性の広域化に向かうのは、医薬用と同傾向ではあるが、衛生費の制約の厳しい獣医畜産領域においては、常に後じんを拝するさだめで、おのずから薬価には限界がある。

広範囲抗生物質が本格的に産業動物の治療剤として導入されたのは、牛の乳房炎治療用の CTC 乳房内注入剤が、1953 年に輸入販売されその卓効に注目を浴びたのである。それは、1 分房当りの用量が 500mg 足らずの少量で、経済的にも容易に受け入れられた事情があった。そして続く子宮注入用もほぼ同様に普及していった。

続く中範囲～広範囲抗生物質の経口剤および注射剤が、1950 年後半より 1960 年前半に普及をみ、茲後動物専用の抗生物質の多用化もみられるに至った。

なお、医薬においてはブドウ球菌を始めとして、臨床治療上の障害が支障となり、PC 以来耐性菌対策のための新抗生物質の開発に迫られてきたが、獣医畜産領域においては、どちらかというと、慢性的な不顕性感染による細菌性疾患の防御対策に重点がおかれるため、併せて産業動物の耐

用年数 (寿命) が短く、かつ幼若期における対応に重点が置かれ、医薬用とはおのずから異なっていることもあって、古いタイプの抗生物質による疾病防御のために、経済的・省力的な飼料添加方式に重点がおかれて現在も高生産性の維持とともに有用性が認められている。

臨床的にはすでに合成 PC 製剤が導入されながらも、耐性菌を作り易いブドウ球菌を始めとして、急・慢性症状を示す乳牛の乳房炎に対する局所応用には、漸く CEPs が 1980 年後半から用いられ、さらに 10 年後からは動物用の第三世代セフェム系の製剤化がみられるようになった。

1) 動物用抗生物質製剤 (注射・経口剤) と規制の歴史

本来、抗生物質の応用は医薬用に始まり、その余力が貴重な愛玩動物や競走馬にも適用され、使いつくされるとともに価格も低廉化してはじめて、産業動物に使用されるのである。

(1) ペニシリン系 (Penicillin Antibiotics, PCs)

1950 年代に、中範囲～広範囲抗菌活性をもつ MLs ～ TCs 抗生物質製剤 (経口・注射剤) が、一応市販されるに至り、その対抗手段としての SM との配合注射剤 (マイシリン) ならびに合成 PC として、1970 年前半にはアンピシリン (ABPC) (注入剤)、クロキサシリン (MCIPC) (注入剤) から、後半に入って ABPC (注射剤、経口剤) が開発され、1987 年にはアモキシシリン (AMPC) (注射剤)、さらに、1993 年にアスポキシシリン (ASPC) (注射剤) へと、グラム陽性菌と同陰性球菌に限定され PC の及ばなかったグラム陰性桿菌に拡大され、アクチノバシラス (豚胸膜肺炎、気管支肺炎) への適用が可能となっている。

(2) セフェム系抗生物質 (Cephem Antibiotics, CEPs)

合成 PC がその母核である 6-アミノペニシラン酸 (6-APA) の発見 (1953) が、その動機となったのに対して CEPs は 7-アミノセファロスポラン酸 (7-ACA) が出発点となっている。

PCs に比べて、CEPs のすぐれた性質は、①低毒性、②低抗原性、③ペニシリナーゼに安定

などの利点が多い。しかしながら、獣医臨床分野では、医療用のCEPsは極力避けるよう、官民の協力下で、1987年に乳房炎注入剤として漸くセファロニューム(CEL)、セファゾリン(CEZ)が承認され、セフロキシム(CXM)が加えられ、その後は1996年に乳用泌乳牛への注射剤として、僅かに動物専用の第三世代CEPsであるセフチオフル(CTF)およびセフキノム(CQN)が認められている。

(3) アミノグリコシド系抗生物質(Aminoglycoside Antibiotics, AGs)

1948年に早々とPCとともにSM、DSMおよびKMの注射剤が承認されたが、産業動物にはPC・SM配合注射剤へと進展していった。しかし、この配合剤は1950年代前期に、乳用牛の乳房内および子宮内注入剤としても、広範囲抗生物質(TCs)に対抗して簡便に利用されるに至っている。

SMのほかに、グラム陰・陽性菌に有効なフラジオマイシン(FM)やKM注入剤が、1960年代前期に登場し、後期にはFM経口剤が、さらに1979年にはスペクチノマイシン(SPCT)経口剤が市販されている。

(4) マクロライド系抗生物質(Macrolide Antibiotics, MLs)

巨大ラクトン環(当初のEMは14員環構造)を持ち、主にグラム陽性菌に静菌的に働き、PCsやAGs抗生物質の作用の弱いマイコプラズマ感染症に有用である。

集約的畜産が発展してきた1970～80年代の産業動物における不顕性感染と、漸減する生産性の低下にマイコプラズマの関与が多いことが証明されるとともに、とりあえずの対応には、次項のTCs系の経口投与が採用されたが、1962～65年にはMLsの第一陣となったスピラマイシン(SP)の飼料添加・経口剤に続いてタイロシン(TS)が開発された。

1980年後半にはTS製剤の需要増大に伴い、ミロサマイシン(MRM)および酒石酸酢酸イソ吉草酸TS(AIV-TS)の経口剤の上市をみるが、後者はその血中濃度がTS単独より高いのが特長としてともに国産化されている。

なお、1992年にはテルデカマイシン(TDM)の経口投与(600ppm14日間の飼料添加)による卵中移行がないため休薬期間が2日間と残留性の短い抗生物質として、また、その後は逆に91日間の休薬を必要とするが、薬効の優れたチルミコシン(TMS)注射液(肥育用素牛導入時)の登場をみている。

(5) リンコマイシン系抗生物質(Lincosaminid Antibiotics, LCMs)

MLsに似た抗菌活性と、肺移行性が良好なところから、1976年に注射剤から続いて経口剤が市販されている。

(6) ペプチド系抗生物質(Peptide Antibiotics, PTs)

経口的に吸収されないもので、腸管感染症、例えば牛・豚の細菌性下痢症の治療用に、早く(1958)から注射・経口剤が実用化されている。鶏も含めて産業動物に広く適用され、現在に至っている。

(7) テトラサイクリン系抗生物質(Tetracycline Antibiotics, TCs)

CPとともに、初期広範囲抗生物質の代表的存在である。TCsの製剤としては、生産原価の安い飼料添加剤に次いで、CTCの乳房炎用軟膏が、1953年に輸入販売され、続いて1956年にCTCの子宮挿入剤、1958年にTCの経口・注入剤、そして1962年にOTC注射剤の登場によって、TCs製剤は1970年代に全盛を極め、1981年に入ってドキシサイクリン(DOXY)経口剤が開発されるとともに、次項の飼料添加剤としてのCTC、OTC製剤は、その有用性から2,000年代も世界的に大きな貢献とともに存続している。

(8) その他の抗生物質

前述のCPの他に、1981年には経口・豚用のチアムリン(TML)および1986年に同じくホスホマイシン(FOM)が牛用に市販され、その後それらの注射剤も発売され今日に至っている。

前者は動物専用のジテルペン系プリューロムチリン誘導体で、PCs、AGs、MLsおよびTCsとの交叉耐性が殆ど認められず、豚における重要な感染症である豚赤痢、マイコプラズマ性ならびにヘモフィルス感染症に有効とされるが、

投与後の休薬期間が飲水投与後 5 日および注射後 21 日となっている。一方、後者の FOM は、元来放線菌産生物であるが、構造が簡単のため化学合成されているので、化学的に安定で、臓器移行が良好で、腸管感染症に有効な特長から、経口的には牛のパスツレラ肺炎に有効で、殺菌的に作用する。残留性より、産卵鶏、搾乳牛に使用しないことになっている。

2) 動物用抗生物質製剤（注射・経口剤）の規制事情

表 5 の冒頭に示す通り、1948 年における薬事法の一環としての、動物用医薬品取締規則の実施に続く、1961 年の要指示薬品品目指定（ただし家きん専用は 1972 年まで除外）以来、すべての抗生物質が獣医師の監督下に行われるようになった。

そしてその間、1954 年より国家検定が開始されるとともに、有効期限の表示と品質保持が実施された。同時に休薬期間の厳守が義務づけられていたが、さらには満を持して畜産管理者にも、経口（飲水）投与剤など、畜産物における残留防止徹底のため、1981 年より「使用の規制」（罰則つき）が施行されている。

したがって、動物用抗生物質注射・経口剤はともに適正使用されるため、畜産物における残留防止*と耐性菌対策の処置が十分測られ得るものと思われる（過去数年の抜取検査で皆無に等しい）。

3) 動物用抗生物質製剤（飼料添加剤）と規制の歴史

本来、治療用抗生物質は PC, SM 以来、研究に多大の投資と設備を要するために、動物用として製剤化の前に、特に飼料添加用発酵製品は未精製のままで開発されるという経過を取るものが多い。発酵粕を中心とした PC や SM 飼料添加剤には、当初発育促進効果がみられたが、やがて（1952 年）輸入された CTC, OTC および BC には及ばず、それらの低濃度飼料添加（5～10ppm）により確実な効果が、特に鶏雛にはその高い飼料効率と育成率を示すことが確認された。その成果は、当時ぼつ興しつつあった配合飼料にいち早く採用されることとなり、関連産業の振興のため、

日本科学飼料協会（旧日本輸入科学飼料協会）設立の動機にもなった。

約 10 年後には、AGs 系のハイグロマイシン-B (HB-B) の飼料添加で鶏・豚の腸内寄生虫を産卵不能を伴う完全駆虫効果を発揮する、純然たる動物専用の抗生物質の出現（輸入）をみ、間もなく配合飼料にも添加されている。さらに 7 年後には、同系同目的のデストマイシン-A (DM-A) が国産化されている（1990 年に入って合成された動物用イベルメクチンが、内外寄生虫駆除にとって代ったが、その発見母体は MLs 抗生物質であった）。

また、1960 年中頃に開発された MLs 抗生物質飼料添加剤 SP および TS は、マイコプラズマによる生産性低下と発症防止に特異な効果を発揮している。

これらの飼料添加用抗生物質の多くは、生産性の低下防止のために、後述の飼料添加物として、飼料安全法（「飼料の安全性確保と品質改善に関する法律」）の施行とともに、新めて指定をされることとなった。

しかしながら、治療目的にも飼料添加ができる TCs や MLs および PTs 抗生物質は、米国 (FDA) では産業動物の慢性呼吸器病、細菌性腸炎、豚赤痢、萎縮性鼻炎に対して準治療的・治療的な飼料添加が承認されている（表 3 参照）。

一方、わが国ではこれらの細菌・マイコプラズマ感染症に対して、各抗生物質飼料添加剤ごとに、有効菌種と適応症に対して、飼料への 44～550ppm の治療的添加量の承認をうけている。それは基本的には不顕性動物ではしばしば食欲喪失があるため、なるべく食欲の低下しない早期に飼料で投与することが経済的でもある。

これらの飼料添加の範囲における一般的な 100ppm 前後の低濃度による発症防止効果は、本来の有効血中濃度の到達・維持により発揮されるものと判断できない。従って抗菌作用以外の機序が考えられねばならない。

1990 年に入って、Roura et al. (1992) [4] の環境（清浄、汚染）条件下の、鶏雛の増体重および飼料効率に及ぼす、抗生物質の準治療的な飼料添加（PC + SM 各 100ppm または TC110 ppm）効果と、清浄環境下では差異がみられないことか

ら、汚染環境下では何れにも添加による有意性を認め、血漿中のインターロイキン-1 (IL-1, 免疫調整サイトカイン) の過剰産生を清浄下なみに抑制することを証明している。Klausing et al. (1991) [6] により、免疫ストレス時に誘導されたサイトカイン類 (IL-1, IL-6 および腫瘍壊死因子 (TNF)) の放出反応との関連証明において、これら抗生物質の低濃度飼料添加による抗ストレス作用の一面と解されている。

この抗生物質の新作用は、医療分野で 14 員環 MLs による、その低濃度長期投与における慢性呼吸器病への改善効果が人体の防御機能を介するとの展開に対して新しく興味深い情報であると、八木澤 (1997) [7] が記述している。また、水島 (2001) [8] も、EM (14 員環 MLs) の少量 (600mg/日) 長期投与が、びまん性汎細気管支炎 (慢性難治性) の呼吸機能改善によるその非特異的な防御機構の亢進などによるとされている。

表 5 から、外国 (WHO, 英国, 米国 (FDA), EU など) における規制事情を通覧するとき、その始まりは畜産物における抗生物質の残留問題 (1962 年) であり、続く英国スワン委員会の勧告 (1969 年) は治療用抗生物質の低濃度飼料添加の禁止へと進展していった。

その基本は、医学臨床におけるサルファ剤汎用からの腸内細菌の多剤耐性化に端を発し、わが国で立証されたプラスミドによる耐性獲得遺伝子 (R 因子) の接合伝達が、大腸菌からサルモネラへ認められて以来である。英国では、当時治療用 (医薬) として重宝されていた PC および TCs が、飼料に低濃度添加 (発育促進など) されていたので、その全面的な禁止を世界に先掛けて行った。しかし、その結果時を経ずして治療用抗生物質の全面的な急増を示し、米国 (FDA) でも同様趣旨で翌年およびその後繰返し提案されたが、科学的根拠なしとして今日まで規則には至っていない。

Smith, H. W. (1969) [2] の実験では、鶏・豚・牛由来 R 因子保有大腸菌の人体 (志願者) への経口投与試験の結果、人の腸管内での耐性の伝達の頻度も僅かで、定着性のないことを証明するとともに、人由来株は別として、動物由来の R 因子耐性の伝達が体内で発現することはほとんどないと

している。

1990 年代に入っても、世界的に低濃度～準治療的な飼料添加が主体となっている TCs 抗生物質に代るものが開発されていないのは、その産業的貢献度が高く、その代替抗生物質の開発に困難を示す反面、半世紀以上にわたって普及してきたが人体への実害もなくその安全性の実証ともなっている。

もっとも発育促進としては、英国、EU を中心に取消されているが、TC の飼料添加を全面的に禁止はされていない。

CTC, OTC を中心とする TCs 飼料添加剤の市販から、その最盛期の 1980～1990 年代以降での新規開発については表 4 に示すように、呼吸器・消化器感染症の防除を中心とした、MLs や LCM, TML の飼料添加が実用に供されている。

3. 飼料添加物用抗生物質とその規制の歴史

飼料添加物用抗生物質の端緒は、PC, SM の発酵粕ではあるが、その主体は僅かに残存の抗生物質自身であり、直接的には CTC の微量飼料添加による鶏雛の発育促進効果が、その後 Stockstard & Jukes (1950) [9] によって、わが国においても森本 (1953) [10] によって報告されている。

その後、大型の集約畜産の時代に入っても、また、環境不良化にあっても現在もなおその効果は認められてきている。

鶏雛に限らず、離乳前後の子豚・子牛にも適用されるが、その作用機序については今なお関心をもち、従来の腸管内における有害細菌の抑制および栄養吸収の健全化などに加えて、最近においても Gaskins et al. (2000) [11] は、豚の腸管上皮表面から分離される腸管微生物と、その二次的に上皮における免疫反応からみて、微生物と発育有効性との相関から、分子生態学的技術による究明の必要性を記述している。このように、生体防御機構に関与するかのような、抗生物質の微量 (低濃度) 飼料添加による発育促進効果も、前項にのべた抗生物質の新作用との関連を考慮されるべきであろう。

かつては、この発育促進用抗生物質飼料添加剤

も、当初は家禽専用として除外され、次いで動物用薬品（要指示薬の指定）として取扱われる1972年以後、飼料添加物として別途指定後間もなく、1976年の「飼料安全法」による規制が行われるに至った。

一方、スワン報告による英国の規制に続いて、EU（欧州連合）によるPC, SM, FMおよびTCの飼料添加物削除による影響からも、わが国においても、1983年～85年には、マンガンBCを始めOTCを含む主として治療用の抗生物質の指定取消しが行われた。しかしながら、これらの規制への流れにあっても、常に医薬品との競合を避け、発育促進用にはできるだけ経口吸収がなく、腸内細菌になるべく耐性を示さないもの、あるいは産業動物への被害の多い原虫（コクシジウム）や腸内寄生虫を限定対象とした、いわゆる動物専用の抗生物質の開発も進められてきた。

わが国における、「飼料安全法」施行までに、すでに輸入あるいは国産化の駆虫性抗生物質HM-B（1967年）、DM-A（1968年）は、当時としては鶏は勿論のこと腸管寄生虫フリーの養豚も可能となり、画期的なものであった。

また、鶏雛のコクシジウムの予防用に開発されたモネンシン（MNS, 1974）は、PEsの純然たる動物専用抗生物質で、その後サリノマイシン（SNM, 1977年）、ラサロシド（LLC, 1983年）に続きセンジュラマイシン（SDRM, 1994年）およびナラシン（NRS, 2002年）と続々と、世界的に展開されてきている。しかも、PEsには、成牛の第一胃内の繊維分解菌を助長し、メタンガスを抑止する、発酵調整作用が発見され、わが国では幼齢～肥育期の牛の配合飼料への添加指定を1985年に受けている。

ところが、1995年デンマークにおけるPTs系であるアボパルシン（AVP）の飼料添加による鶏や豚の糞便中からのVRE（バンコマイシン耐性腸球菌）の検出率の上昇から、世界的にも院内感染による入院患者の治療上の困難と、高い致死を問題視されていた人由来のVREとの相関性によるリスク（宿主特異性のあること（Willema et al. 2000）[12]や動物由来菌の人体における定着性と発症の証明はなく、院内感染源であるVREには、

健康人や鶏由来VREにない感染病原性の変異遺伝子（enterococcus surface protein, *esp* gene）を高率に保有するとの報告（Willema et al. 2000）[13]もみられる）から、その禁止に端を発し、続くEU新加盟国の同様提案により、実害証明のないままに、同様な疑いの許に、他のPTs系のBC、バージニアマイシン（VRM）ならびにMLs系のTS, SPの全面禁止（1999年）の実施に至ったのである。

その実施に当っては、「予防の原則」（表5の欄外参照）による消費者政策として、可能性のみられる重大なリスクに対応できる仕組みとなっている。なお、実施前におけるEUの専門委員会（動物栄養科学委員会）の反論は、全く無視されているとのことである。さらに、EUでは追討ちを掛けるように、PEs系のMNS, SNMなどの禁止が、提案中とのことである。

このEUの政治的な、飼料添加物用抗生物質の規制強化に対して、米国（FDA）では科学的根拠のないことから、全く反対の姿勢を採り、むしろEUが禁止したバージニアマイシン（VRM）とVREとの関連を真向から否定しているし、MNSについては問答無用との対応である。

わが国においては、AVPなどの指定取消しを行ったが、VRMについては指定継続のままであるのは、米国の対応次第という意向ととれる。

4. 所 感

かの有名なスワン報告の根拠となった、治療用抗生物質の低濃度飼料添加による動物由来腸内細菌における、R因子保有耐性菌に関する対人危害性は、前述のSmith（1969）[2]による否定以来、今日に至るも反論および実害もなく、その普及以来半世紀以上を経過している。

21世紀に入ってからR因子関連の獣医領域における研究は退縮の道をたどり、例えば最近のVet. Bull. 誌をみても皆無に等しく、その対人安全性については何の結論もないままに消失の浮目となってきている。

なお、スワン報告における食用動物への抗生物質の飼料添加が、動物より人へのその耐性を伝達し得ることを示す信頼すべき証拠のないこと

表6 発育促進用抗生物質の全面禁止前後のデンマークにおける豚用治療用抗生物質の急増
(Hayes & Jensen, 2003 表1から抜粋)¹⁵⁾

抗生物質群	1996 年	1998 年	1999 年	2000 年	2001 年
TCs	12,900 Kg	12,100 Kg	16,200 Kg	24,000 Kg	27,900 Kg
PCs + 狭域性抗生物質	7,200	14,300	14,700	14,800	17,100
PCs + 広域性抗生物質	5,800	6,700	6,600	7,600	9,300
SA + トリメトプリム	4,800	7,700	6,800	7,000	7,400
SAs	2,100	1,000	1,000	1,000	800
MLs + LCMs	7,600	7,100	8,700	11,100	14,300
AGs	7,100	7,800	7,500	10,400	11,900
その他	600	650	350	4,500	5,200
合 計	48,000	57,300	61,900	80,600	94,200

も認められ、サルモネラ症の発生がこれ以外の理由によって起こるとの暗示を示したしている (Gersema & Helling, 1986) [14]。そして英国を始め EU におけるそれぞれの規制以後における、産業動物における発病多発、生産性の低下と治療用抗生物質の需要の急増は表6 [15] のとおりで、例えばデンマークにおける発育促進用抗生物質の全面禁止 (1997 年) 前後の治療用抗生物質の需要増を示している。その結果は当然、臨床分離株の耐性菌の増大と治療後の出荷などによる残留問題が伝えられ、その対応も如何かと案じられる。

なお、「薬剤耐性菌モニタリング体制」については、その進展がわが国の畜産の現状における耐性菌の実情と、人畜に対する実害を含めた安全性の証明まで拡大されることを大いに期待するところであるが、その中で江口 (2003) [16] は、人畜由来の抗菌性物質耐性菌両者の因果関係を、現在までに直接科学的に証明するものはないと記述しているが、今後の関連研究において、特に VRE については是非実証を願うとともに、産業動物への抗菌薬の適正应用の上動物福祉のためにもその早急な実現を願うものである。

また、同時に抗生物質の低濃度および治療的な飼料添加において発現する腸内耐性菌 (とくに VRE) の耐性の尺度が、治療的投薬の繰返し (医学臨床) における場合と同じ機序とも考えられないし、また、発現した VRE の耐性遺伝子座や感染能力への影響について対比観察される機会を心待ちしている次第である。

本来、抗菌薬を使用するとき、生体におけるそ

の耐性菌の発現は宿命で、その代替ができない限り、正しい使用法を順守することは人畜を問わず必要なことは論を待たない。

参考文献

- 1) 小野浩臣, 高橋 勇: 感染症, 19(5), 188-192 (1989)
- 2) Smith HW: Lancet, 7607, 1174-1176 (1969)
- 3) Muirhead S: Feedstuffs, 74(31), 1, 5(2002)
- 4) Roura E et al.: J Nutr, 120, 2383-2390 (1992)
- 5) Adams HR: Vet Pharmacol & Theraps. 8th Ed. 796-917 (2001)
- 6) Klaising KC et al.: Recent Advance in Anim Nutr. (Harisign & Cole eds), 135-146 (1991)
- 7) 八木澤守正: 臨床と微生物, 24 巻増刊号, 755-794 (1997)
- 8) 水島 裕編著: 今日の治療薬, 解説と便覧, 抗菌薬, 1-84, 南江堂 (2001)
- 9) Stockstard ELR, Jukes TH: Poult Sci, 29, 611 (1950)
- 10) 森本 宏: 獣医界, 30, 13-15 (1953)
- 11) Gaskins HR, Collier CT, Andersen DB: Anim Biotechnol 13 (1), 29-42 (2000)
- 12) Willema RJL et al.: J Infect Dis, 182, 816-823 (2000)
- 13) Willema RJL et al.: Lancet, 357, 852-855 (2000)
- 14) Gersema LM, Helling DK: Drug Intell Clin Pharm, 20 (3), 214-218 (1986)
- 15) Hayes DJ, Jensen HH: Feedstuffs, 75 (37), 1, 17-18 (2003)
- 16) 江口正志: 獣医畜産新報, 56(10), 842-845(2003)