

家畜におけるフルオロキノロン耐性菌の疫学

浅井鉄夫

農林水産省動物医薬品検査所（〒 185-8511 東京都国分寺市戸倉 1-15-1）

1. はじめに

現在、フルオロキノロンを含む抗菌性物質を食用動物で使用する事によって食中毒菌などが薬剤耐性化し、食品や畜産物を介して人の健康に及ぼすリスクに関する食品健康影響評価が、内閣府食品安全委員会により実施されている [17]。

わが国では、半世紀以上にわたり、畜産現場において法的規制の下で抗菌性物質が使用され、安全な畜産物の安定した供給に貢献してきた。しかし、薬剤耐性菌の出現によって、医療や獣医療の現場で「抗菌薬が効かない・効きが悪い」といった問題が生じている。食用動物用のフルオロキノロンは、1991年に日本でも承認されて以来、家畜の細菌感染症の治療に使用されてきた。本稿では、わが国の食用動物におけるフルオロキノロン耐性菌の現状を概説する。

2. フルオロキノロン

キノロンはナリジクス酸から始まる一連の合成抗菌薬で、大きくオールドキノロン（ナリジクス

酸、オキシリン酸など）とフルオロキノロンに分けられている。フルオロキノロンは、キノロンの構造の中にフッ素が導入されたもので、緑膿菌を含むグラム陰性菌からグラム陽性菌に及ぶ広い抗菌スペクトルを有し、良好な経口吸収性と組織移行性から、全身性細菌感性症の治療に使用されている。

わが国では、フルオロキノロンは、1991年11月に鶏および牛用のエンロフロキサシン製剤が承認されて以来、動物の細菌感染症の治療に使用されている。現在までに動物用フルオロキノロンとして、エンロフロキサシン、オフロキサシン、オルビフロキサシン、ジフロキサシン、ダノフロキサシンおよびノルフロキサシンの計6成分が動物の細菌感染症の治療に使用されている（表1）。牛では肺炎および大腸菌性下痢を適応症とした強制経口投与薬および注射薬が、豚では細菌性下痢、マイコプラズマ肺炎および胸膜肺炎を適応症とした飲水添加薬および注射薬が、鶏では大腸菌症および呼吸器性マイコプラズマ病を適応症とした飲水添加薬が流通している。動物におけるフルオロキノロン剤の使用量は、2000～2003年で全抗菌薬の使用量の1%未満（純末換算で6.3~7.4

表1 食用動物で使用されるフルオロキノロン製剤

	成分名	剤形	対象動物	承認年月
I	エンロフロキサシン (ERFX)	液剤, 注射剤	牛, 豚, 鶏	1991年11月
II	オフロキサシン (OFLX)	液剤	鶏	1992年7月
III	メシル酸ダノフロキサシン (DNFX)	散剤, 注射剤	牛, 豚, 鶏	1992年7月
IV	オルビフロキサシン (OBFX)	注射剤	牛, 豚	1993年11月
V	塩酸ジフロキサシン (DFLX)	散剤	豚	1996年2月
VI	ノルフロキサシン (NFLX)	散剤, 液剤	豚, 鶏	1998年4月

トン) と極めて少ない [7]。

3. 作用機序と耐性機構

キノロン剤のターゲットは、DNA ジャイレース (DNA gyrase) とトポイソメラーゼ IV である。これらは、DNA の複製に要するスーパーコイル構造の形成 (DNA ジャイレース) と複製終了後の DNA 鎖の分離 (トポイソメラーゼ IV) に作用する。主なキノロン耐性化機構は、ターゲット (DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV) の変異と薬剤のターゲットへの到着阻止 (外膜透過の障害と排出の亢進) が知られている。詳細については、本誌の小澤の報告を参考にされたい。

4. 国内におけるフルオロキノロン耐性菌の分布

(1) 有効菌種における耐性菌の発現

国内で飼育されている家畜・家禽由来細菌の薬剤感受性が調査され、耐性菌の分布が明らかにされてきた。前述したようにフルオロキノロンは、家畜の呼吸器病と大腸菌性下痢の治療薬として使われている。フルオロキノロン耐性は、鶏の大腸菌症由来株では高率に認められるが、その他の有効菌種において現状では比較的低率である。

家畜の大腸菌症由来株では、フルオロキノロン耐性は 2001 ～ 2004 年には牛由来株で 10.3%、豚由来株で 11.9% [6]、2001 ～ 2006 年には鶏由来株で 21.7% [15] に認められている。しかし、健康な家畜から分離された大腸菌では、フルオロキノロン耐性は、低率である。Japanese Veterinary

Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) による 2000 ～ 2003 年度の成績では、フルオロキノロン耐性は、ブロイラー由来株で 4.5% と最も高率であるが、牛由来株で 0.3%、豚由来株で 2.0% および採卵鶏由来株で 2.6% であった [12]。また、2004 ～ 2007 年度においても同様である [3]。

牛や豚の呼吸器病の起因菌である *Mannheimia haemolytica* や *Actinobacillus pleuropneumoniae* においてフルオロキノロン耐性が報告されている [10, 13, 14]。また、*Pasteurella multocida* や *Mycoplasma bovis* においてもフルオロキノロンに対して感受性の低下した株が認められている [16]。

このように、有効菌種におけるフルオロキノロン耐性の発現および増加は、避けられない問題である。また、フルオロキノロン耐性の発現状況は、菌種により異なっていることから、治療薬剤の選定は慎重に実施する必要がある。家畜の臨床現場での薬剤の使用状況および効果、抗菌薬の慎重使用の考え方については、本誌の加藤および平山の報告を参考にされたい。

(2) 食中毒菌における耐性菌の発現

健康な家畜から分離されたサルモネラでは、フルオロキノロン耐性株は認められていない。しかし、2001 年に豚から分離された *Salmonella Choleraesuis* [4]、2001 年および 2005 年に牛から分離された *S. Typhimurium* DT12 [9,11] において、DNA ジャイレースとトポイソメラーゼ IV に変異があるフルオロキノロン耐性株が認められている。近年、島本らの研究グループにより牛由来 *S. Typhimurium* 2 株と鶏由来 *S. Thompson* でプラスミド性キノロン耐性遺伝子

表 2 フルオロキノロン製剤の有効菌種における耐性菌の出現状況

菌 種	耐性率 (耐性株数/供試株数)	調査年度	引用文献
大腸菌	牛: 10.3% (6/57)	2001-2004	[6]
	豚: 11.9% (14/118)	2001-2004	[6]
	鶏: 21.7% (18/83)	2001-2006	[15]
<i>A. pleuropneumoniae</i>	豚: 1.6% (2/125)	1999-2000	[13]
<i>M. haemolytica</i>	牛: 10.5% (11/105)	2002-2006	[10]

(*qnr*) が報告され、Typhimurium DT104 が含まれていた [1]。*qnr* 保有株ではフルオロキノロンに対する高度耐性株の出現につながる可能性も示唆されていることから、*qnr* の動向については継続的なモニタリングが必要である。

カンピロバクターは、DNA ジャイレースにおける1か所の変異で、フルオロキノロン耐性を獲得する。カンピロバクターは、サルモネラや大腸菌に比べて、容易にフルオロキノロン耐性を獲得するため、健康動物由来にもかかわらず、カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性は他の細菌に比べて高率である。カンピロバクター保菌動物へのフルオロキノロン投薬による耐性獲得試験の成績については、本誌の江崎の報告を参考にされたい。

家畜由来カンピロバクターでは、1999～2003年度に行われた全国調査では牛由来 *C. jejuni* で8.8~25.0%、ブロイラー由来 *C. jejuni* で5.7~40.5%、採卵鶏由来 *C. jejuni* で2.6~4.2%および豚由来 *C. coli* で21.3~34.9%であった [18]。2004～2007年度の調査では、牛由来 *C. jejuni* で0~27.3%、ブロイラー由来 *C. jejuni* で10.8~62.5%、採卵鶏由来 *C. jejuni* で0~18.9%および豚由来 *C. coli* で27.0~56.3%であり [3]、調査年度により若干の違いが認められるが、ブロイラー由来 *C. jejuni* と豚由来 *C. coli* で耐性率の増加が懸念される。

農場レベルで使用状況とフルオロキノロン耐性株の分布を解析すると、必ずしも一致しないことがある。農場内の薬剤耐性カンピロバクターの動向を明らかにするため、フルオロキノロン耐性 *C. jejuni* が分離された2農場で経時的な調査が行われた [8]。一方の農場ではフルオロキノロンが使用されていないにも関わらず、1年半後にも同一の薬剤耐性型および遺伝子型の *C. jejuni* が分離され、他方の農場では、フルオロキノロン耐性株を含め多様な株の侵入が繰り返された。また、フルオロキノロン耐性カンピロバクターが分離された農場での、現状のフルオロキノロンの使用率はきわめて低い [2]。このように、フルオロキノロン耐性カンピロバクターの分布は、様々な要因が関与している可能性が示唆されている。

5. 食用動物由来薬剤耐性菌のリスク管理の現状および課題

これまで述べてきたように、フルオロキノロンは、医療および獣医療上極めて重要な抗菌薬であり、第一次選択薬が無効な症例への使用（第二次選択薬）、薬剤感受性試験を行った上での使用および必要最小限の使用にとどめるなどの内容が添付文書の使用上の注意に記載されている。その他、動物用医薬品製造販売業者への製造販売後の販売量や耐性菌の発現状況の詳細な調査が義務付けられている。通常、全ての動物用の抗菌薬は、薬剤耐性の発現に留意した承認審査、製造販売後調査における安全性の評価、薬事法および獣医師法に基づいた薬を含む動物用医薬品の適正使用の徹底などが図られている。

6. おわりに

フルオロキノロンが家畜の細菌性疾病の治療に使用されるようになって18年が経過した。その間、多くの動物の生命が救われ、国際的にも獣医療上極めて重要な薬剤の一つに挙げられている [5]。獣医師は、細菌感染症に対する“特効薬”の一つであるフルオロキノロンの有効性を維持していく上で、抗菌薬の慎重使用に努めていかなければならない。

7. 謝 辞

家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査は、全国の家畜保健衛生所、(独)農林水産消費安全技術センターと動物医薬品検査所との共同研究によって行われたものである。また、本調査に協力いただいた畜産関係各位に深謝いたします。

要 約

食用動物のフルオロキノロン剤は、1991年に日本でも承認されて以来、家畜の細菌感染症の治療に広く使用されてきた。家畜の適応症の起因菌におけるフルオロキノロンに対する耐性の出現

は、家畜衛生上の問題に繋がり、家畜に分布する食中毒菌におけるフルオロキノロン耐性の出現は、公衆衛生上の問題となる。獣医師は、フルオロキノロン耐性薬の出現を防止するため、獣医療上極めて重要な抗菌薬の一つであるフルオロキノロンの慎重使用に努めていかなければならない。

引用文献

- 1) Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T: Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. J Appl Microbiol, 106, 402-409 (2009)
- 2) Asai T, Harada K, Ishihara K, Kojima A, Sameshima T, Tamura Y, Takahashi T: Association of antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from food-producing animals with antimicrobial use on farms. Jpn J Infect Dis, 60, 290-294 (2007)
- 3) 浅井鉄夫, 小池良治, 小島明美, 小澤真名緒, 原田和記, 鮫島俊哉, 石川 整, 高橋敏雄: 家畜衛生分野における薬剤耐性に関する実態調査及び疫学的研究. 動薬検年報 (印刷中)
- 4) Esaki H, Chiu CH, Kojima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, Takahashi T: Comparison of fluoroquinolone resistance genes of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis isolates in Japan and Taiwan. Jpn J Infect Dis, 57, 287-288 (2004)
- 5) FAO/WHO/OIE: [http://www.who.int/foodborne_disease/resources/Report % 20joint % 20CIA % 20Meeting.pdf](http://www.who.int/foodborne_disease/resources/Report%20joint%20CIA%20Meeting.pdf) Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of the FAO/WHO/OIE Expert Meeting. Rome, Italy, 26-30 November 2007
- 6) Harada K, Asai T, Kojima A, Oda C, Ishihara K, Takahashi T: Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from the sick cattle and pigs in Japan. J Vet Med Sci, 67: 999-1003 (2005)
- 7) 平山紀夫, 伊藤文世: わが国における抗菌性物質の使用量の推移. 動物抗菌会報, 30, 10-18 (2008)
- 8) Ishihara K, Yano S, Nishimura M, Asai T, Kojima A, Takahashi T, Tamura Y: The dynamics of antimicrobial-resistant *Campylobacter jejuni* on Japanese broiler farms. J Vet Med Sci, 68: 515-518 (2006)
- 9) Izumiya H, Mori K, Kurazono T, Yamaguchi M, Higashide M, Konishi N, Kai A, Morita K, Terajima J, Watanabe H: Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. J Clin Microbiol, 43, 5074-5079 (2005)
- 10) 勝田 賢: *Mannheimia haemolytica* の血清型動向と薬剤感受性. 臨床獣医, 26, 61-64 (2008)
- 11) Kawagoe K, Mine, H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Harada K, Izumiya H, Terajima J, Watanabe H, Honda E, Tamura Y, Takahashi T, Sameshima T: Changes of multi-drug resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. J Vet Med Sci, 69, 1211-1213 (2007)
- 12) Kojima A, Asai T, Ishihara K, Morioka A, Akimoto K, Sugimoto Y, Sato T, Tamura Y, Takahashi T: National monitoring for antimicrobial resistance among indicator bacteria isolated from food-producing animals in Japan. J Vet Med Sci, 71, 1301-1308 (2009)
- 13) 守岡綾子, 浅井鉄夫, 高橋敏雄: 1999 ~ 2000 年に国内で分離された *Actinobacillus pleuropneumoniae* の薬剤感受性. 日獣会誌, 59, 815-819 (2006)
- 14) Ozawa M, Asai T, Sameshima T: Mutations in GyrA and ParC in fluoroquinolone-resistant *Mannheimia haemolytica* isolates from cattle in Japan. J Vet Med Sci, 71, 493-494 (2009)
- 15) Ozawa M, Harada K, Kojima A, Asai T, Sameshima T: Antimicrobial susceptibilities, serogroups and molecular characterization of avian pathogenic *Escherichia coli* isolates in Japan. Avian Dis, 52, 392-396 (2008)
- 16) 笹村晋平: 日本におけるエンロフロキサシン (ERFX) 薬剤感受性モニタリング成績. 臨床獣医, 26, 65-67 (2008)
- 17) 食品安全委員会: http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/taiseikin_hyokasisin.pdf 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. (2004)

- 18) 高橋敏雄, 浅井鉄夫, 小島明美, 石原加奈子, 41, 63-67 (2004)
木島まゆみ, 守岡綾子, 江寄英剛, 田村 豊:
家畜由来薬剤耐性菌の実態調査. 動薬検年報,

Epidemiology of Fluoroquinolone-resistant Bacteria in Food-producing Animals in Japan

Tetsuo ASAI

*National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries,
1-15-1 Tokura, Kokubunji, Tokyo 185-8511, Japan*

In Japan, since the first approval of fluoroquinolones of food-producing animals in 1991, fluoroquinolones have been used for treatment of bacterial diseases in the animals. Emergence of fluoroquinolone resistance in pathogenic bacteria, for which fluoroquinolones is indicated to be used, leads to animal health concerns. In addition, emergence of fluoroquinolone resistance in foodborne bacteria can lead to a public health issue. Veterinarians should prudently use fluoroquinolones, a critically important antimicrobial, to prevent emergence of the antimicrobial resistance in food-producing animals.

討 論 (座長: 田村 豊 酪農大, 高橋敏雄 動薬検)

質問 (佐藤静夫, 科飼研)

キノロン耐性菌の発現が, 農場における同薬剤の使用歴と関係ない場合がある。大腸菌における耐性菌移行経路として孵化場を指摘した論文がありますので, 耐性菌の垂直伝播も検討を要するのでは。(牛,

豚での導入も含めて)

答 (浅井鉄夫, 動薬検)

検討すべき課題と考えています。あとの発表者の方が専門的でわかると思います。