

動物用抗菌剤をめぐる国際的な動き

大島 慧 (日本動物薬事協会)

飼料に抗生物質を添加すると成長が促進されることが見出されてから 50 年近くになるが、一方でこれがヒトの健康に影響するという懸念を持って、動物に抗菌剤を使うことに反対する活動も絶えない。ヒトの食中毒の多発あるいは米国におけるバンコマイシン耐性腸球菌の院内感染などを背景に、この活動がここ数年盛んになっていることもあるので、以下に動物用抗菌剤をめぐる最近の国際的な動きを紹介する。

1. 世界の動物用抗菌剤市場

業界誌などによれば、世界の動物薬/飼料添加物市場は 174 億ドル (1996 年メーカー販売高) である。種類別の内訳は、医薬品が 49 %、生物学的製剤が 13 %、飼料添加物が 38 % である。地域別に見ると、北米が 29 %、西欧が 24 % で、日本は 6 ~ 7 % である。

抗菌剤の市場は、抗生物質を中心に、30 億ドル、2 万 7 千トン (原体換算) といわれている。その用途を販売高で見ると、成長促進用飼料添加物が 57 %、注射剤が 17 %、飲水投与剤が 12 %、その他の製剤が 14 % である。動物種別では、豚が 60 %、牛と鶏がそれぞれ 15 ~ 20 % を占めている。

販売高ではテトラサイクリン系 (7.8 億ドル)、マクロライド系および β -ラクタム系 (それぞれ 6 億ドル)、イオノフォア系 (5.3 億ドル) の順であり、販売量 (原体換算) ではテトラサイクリン系 (9 千トン) とイオノフォア系 (8 千トン) が多い。

2. スウェーデン方式に対する批判

スウェーデンは 1986 年に成長促進の目的で飼料に抗生物質を添加することを禁止し、抗菌剤の使用を獣医師の指示による治療目的に限るとした。これは集約的/工場的畜産を“自然な”畜産に戻して消費の拡大を狙った措置といわれている。

しかし、禁止後 6 カ月で、子豚の下痢と豚赤痢が増加し、子豚の死亡率が高くなり、離乳後の発育が遅れて、25 ~ 30 kg に達するまでに 7 日余計にかかるようになったという。

1997 年に、ドイツでスウェーデン方式を実施したなら、豚 127 万頭と飼料 97 万トンが余分に必要になるという試算が発表された⁵⁾。EU 全体でこの方式を実施したなら、生産費が 10 % 上がるので、農家と消費者は年間 25 億 ECU を余計に負担させられることになるという批判が出ている⁵⁾。

ヨーロッパ飼料添加物企業連合 (FEFANA) は飼料添加抗生物質のメリットを次の 5 項目にまとめている²⁾。第 1 に飼料効率の改善 (例えば、800 万頭の豚の仕上げ期の飼料が 7 万トン節約されている)、第 2 に吸収促進効果によって、無駄になる栄養素が減ること (フランス、ドイツおよび英国の豚、牛、鶏の飼料から抗生物質を除くと、年間 7 万 8 千トンの窒素と 1 万 5 千トンのリンが環境中に余分に排泄される)、第 3 に産生されるガスが減ること (温室ガスのメタンが 15 %、アンモニアが 33 % 減っている)、第 4 に飲水量が減り、糞尿の量が少なくなること (EU 全体の豚の糞尿が年

本稿は 1998 年 4 月 25 日に開催された本会第 25 回シンポジウムにおける特別講演の要旨である。

に7百万m³-オリンピックの水泳用プール3,500杯分一少なくなっている)および第5に飼料の節約と糞尿の減少に見合う、輸送に必要な石油燃料の節約である。

スウェーデンは、EU全体にこの方式を拡大させようとし、デンマークのように鶏と豚(成長期を除く)への飼料添加抗生物質の使用を生産者が自主的に中止するようにさせた国も出てきたが、他の国は使用を制限しない方向である。

スウェーデンの禁止措置のおかげで、それが当然になっている飼料添加抗生物質のメリットが再認識された感があるが、経済性だけでなく、環境への好影響を考えると、余程の科学的根拠が出てこない限り、抗生物質の飼料添加を止めるわけにはいかないであろう。

3. ヒトのバンコマイシン耐性腸球菌とアボパルシンの使用禁止

1975年に米国の熱傷患者から初めて分離され、いまや世界中で院内感染の最重要問題であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する特效薬のバンコマイシン(VCM)に耐性の腸球菌(VRE)が、特に米国において、入院患者に敗血症などを起こさせて注目されているが、デンマークは、1995年5月に、VREは食用動物にアボパルシン(AVP)を使用していることから発生したとして、AVPの動物への使用を禁止した。その根拠は市販の鶏肉と豚肉からVREが検出され、追跡調査したところ、VCMと同系のAVPが使われていたということであった。

デンマークの使用禁止の後を追って、1996年1月にはドイツがAVPの動物への使用を禁止し、EU全体での使用禁止が検討された。1997年2月に日本はAVPおよび同系のオリエンチシンの飼料添加物としての指定取消しを決定した。

デンマークとドイツが使用を禁止した後、EUのScientific Committee on Animal Nutrition(SCAN)は、AVPの使用を規制する必要はないとする意見書を1996年5月に提出していたが、上部機関である欧州委員会は、科学的データの不足は承知しているが、リスクを確信を持って放置す

ることはできないとして、1996年4月にEU全体のAVP使用禁止を決定した。

ヒトのVRE感染症は主として米国で問題になっているが、米国では動物にAVPを使用することがなく、一方、20年間にわたってAVPを使用してきたヨーロッパでは、ヒトのVRE感染症はほとんど問題になっていない。また、鶏や豚の腸球菌がヒトに感染するという証拠もない。米国では、MRSAに対してVCMを使用している間に、いつの間にかVREが増えて、VRE感染症が発生するようになったという。

はっきりしていることは、動物にAVPを使用していると動物の腸球菌にAVP耐性が発生し、それはVCMに交差耐性があるという点だけである。結局、AVPは確かな科学的証拠もなしに、科学ではなく、政治的に葬り去られたということではないのだろうか。

4. 動物における抗菌剤の使用がヒトの健康に及ぼす影響についてのWHOの2つの専門家会議

WHOは1997年10月にベルリンで「食用動物における抗菌剤の使用が医療に及ぼす影響」を検証する専門家会議を開催した³⁾。この会議はヒトの病気の専門家を集めて行われ、とにかくヒトに耐性菌による感染症が多発するのは動物に抗菌剤を使用しているからであり、特に成長促進の目的で低濃度長期間飼料添加で使用するものの影響が大きいとされた。リスクの例として挙げられたのは、欧米に発生している*S. Typhimurium* DT104、フルオロキノロン耐性*Campylobacter jejuni*、前述のグリコペプチド耐性*Enterococcus*および耐性遺伝子を伝播する大腸菌であった。この会議においても、動物における抗菌剤の使用がヒトの感染症の治療を困難にしていることを立証する決定的な証拠は出されず、証拠が得られないのはこれまでのモニタリングの方法に問題があるのであって、方法論の検討を行って、医学と獣医学が協調して国際的なモニタリングを行う必要があるというのが結論とされた。とはいえ、状況証拠から、ヒトの治療に使用していると同じあるいは

それと交差耐性のあることが知られている抗菌剤を成長促進の目的で動物に使用することは中止すべきであるという勧告が出された。

この WHO ベルリン会議の後、米国およびヨーロッパの 2, 3 の国では、動物薬業界、飼料添加物業界あるいは獣医師会が、対応を討議するシンポジウムやフォーラムを開き、少なくとも先進各国では抗菌剤をさまざまな規制の下に適正に使用して、経済性、動物福祉、感染症の制御あるいは環境保護などの面で大きな恩恵を得ており、確実な証拠もなしに、使用を止めることはできないという主張が大勢を占めた。

ベルリン会議で氣勢を挙げた WHO は、ヒトの細菌感染症に対する最も重要な治療薬である「フルオロキノロンの食用動物への使用がヒトの健康に及ぼす影響」を検証する専門家会議を計画し、1998年2月に開催しようとした。しかし、あまりにも急であるとして、業界団体やいくつかの政府機関が反発し、1998年6月に延期されて、ジュネーブの WHO 本部で行われた⁴⁾。この会議には、ベルリン会議がヒトの感染症の専門家ばかりが集められたことに異議を申し立てた業界団体などの努力で、動物の感染症の専門家もかなり集められ、その結果、かなりバランスのとれた結論が出された。すなわち、各国で動物から分離した細菌からは臨床的にフルオロキノロンが奏効しないような耐性株は検出されていないこと、感受性が低くなっている *Campylobacter* や *Salmonella* が存在するが、これらがヒトの健康に影響を及ぼしているという証拠はほとんどないこと、もっと疫学的証拠を集める必要があり、そのためのモニタリングの方法論を開発すべきこと、治療の恩恵を最大にし、耐性菌の発生を最少限にする適正使用の戦略を策定することなどである。

一方、この会議では、開発途上国の一部では、フルオロキノロンを含む動物用抗菌剤が何の規制もなく使用されている実態も報告され、国際的な協調の難しさが浮き彫りにされた。また、これまでは、動物由来の耐性菌問題といえば食用動物だけが標的にされてきたが、たとえば *Salmonella* はペットもキャリアになることから、飼育動物をすべて対象にすることとされた。

5. 浮かび上ってきた問題と対応

前述の 2 つの WHO 専門家会議が開催された背景には、米国における食中毒の多発があるとみられる。米国疾病対策・予防センター (CDC) は年に 9,000 人が食中毒で死亡していると推定している (最近、データを見直した結果、2,000~3,000 人に訂正したというが、それでも多い)。サルモネラ症について見ると、年間 200~400 万人が感染し、8~16 万人が医師の診療を受け、8,000~1 万 8,000 人が入院し、少なくとも 500 人がこのために死亡しているという⁵⁾。治療の多くはフルオロキノロンの投与によるから、動物にフルオロキノロンを使用して耐性株が生じ、フルオロキノロン耐性サルモネラ感染症がヒトに流行した場合に、治療手段がないという危機感がある。したがって、動物にフルオロキノロンを使うことは禁止すべきであると CDC は主張してきた。これに対して、米国獣医師会の専門家は、動物であれヒトであれ、抗菌剤を使用すれば耐性菌の発生は避けられないが、動物の健康を守り、安全な畜産物を提供するために抗菌剤の使用は不可欠であって、と畜場の検査では肉に付着している細菌数が非常に少ないことから、食中毒多発の原因は、と畜場を出てから消費者の口に入るまでの過程にあり、そこに対策の主眼をおくべきであるという。畜産側としては、病原菌感染の少ない家畜を生産するから、その後は公衆衛生あるいは食品衛生の側で対応して欲しいという考え方であり、これが基本であろうと思われる。

もう一つの問題は、モニタリングの方法である。動物の体内で耐性菌が発生する様相はおそらく個々の抗菌剤、投与期間、菌種あるいは動物種ごとに異なる可能性があるが、これまでのところよく判っていない。動物における耐性菌の発生とヒトの感染症との関連はこれまでの疫学的手法では説明できないとされており、そのために WHO 専門家会議でも新たなモニタリング手法の開発が必要とされたわけであるが、果して満足のいく手法が開発できるか、できたとしても経費面あるいは技術的な面から、実施が可能かが問題である。

一方、状況証拠しかないとはいえ、動物における抗菌剤の使用をヒトの健康に影響するとして問題視している人がいることを考慮して、関連業界団体と国際衛生機関の協力の下に「適正使用」についてのガイドライン作りや教育を始めようという動きがある。この場合に、現在全く規制なしに抗菌剤を使用している国に対して、どうするかが問題になると思われる。

今回の2回のWHO専門家会議を中心とする動きは、もっとデータを集めることが必要という結論で、一応の終息を見そうであるが、動物における抗菌剤使用に反対する人達が今回の結論に納得したわけではなく、しばらくすると、また同じ問題が噴出してくることは必至であろう。現在開始されつつあるHACCPによる管理が成功して、食中毒の発生が減り、動物における耐性菌の発生が目の仇にされなくてすむ日が来ることが望まれる。

文 献

- 1) Angulo, F. J., Tauxe, R. V. and Cohen, M. L.: The origins and consequences of antimicrobials resistant nontyphoidal Salmonella: Implications for use of fluoroquinolones in food animals. Working Paper for WHO Geneva Meeting 20. 11. (1998)
- 2) FEFANA: Fact sheets. Antimicrobials as Feed Additives. June (1997)
- 3) 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)
- 4) 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. (1997)
- 5) Viaene, Ir. J.: The Swedish production system. Could it be applied across the European Union? Univ. of Gent, Faculty of Agricultural Science, January (1997) (Animal Pharm No. 368, March 7, 1997 および文献2から引用)

International Movements of the Antimicrobial Use in Animals

Satoshi OHSHIMA

*Japan Veterinary Pharmaceutical Association
Kanda-Surugadai, Tokyo 101-0062, Japan*

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

1. Worldwide, some 27,000 tons of antimicrobials, with a sales value of \$ 3 billion are used in animals annually. Some 90% of the total is used as growth promoters. Large-selling animal antimicrobials are tetracyclines (9,000 tons) and ionophors (8,000 tons).
2. Since 1986, Sweden has banned on antibiotic use in animals as a growth promotor. The ban have renewed understanding of the benefits of antimicrobials as a growth promotor including improvement of feed efficiency, reduction of nutrient wastes, 'greenhouse' gas and manure, saving of fuel and prevention of diseases.
3. Denmark banned use of avoparcin (AVP) in animals in May, 1995, supposing that AVP use in poultry and pig resulted in vancomycin-resistant enterococci (VRE) in human. Germany, Japan and entire EU banned AVP use in animals in succession. VRE are highly prevalent in the US hospitals in contrast to minimum in Europe. AVP had been used in Europe for 20 years and had not been used in the US. How could this inconsistency be explained?
4. WHO held expert meetings on "the medical impact of the use of antimicrobial in

food animals” in Berlin in October, 1997, and on “Quinolone use in food animals and potential impact on human health” in Geneva in June, 1998, successively. At the Berlin meeting, public health experts discussed the medical impact of the use of antimicrobials in food animals as growth promotor and drafted recommendations including not to use antimicrobials as a growth promotor, if it is used in human therapeutics, or if it is known to select for cross-resistance to antimicrobials used in human medicine, because it is a particular concern that some bacteria such as *Salmonella*, *Campylobacter*, *Enterococci* and *Escherichia coli*, which have become resistant following the use of antimicrobials in animals, may cause serious infection in human.

At the Geneva Meeting, public health experts and the animal health experts recognized that fluoroquinolone is the important therapeutic arm of veterinarians, and concluded that, to date, there has been little documented impact on human health by the fluoroquinolone use in food animals, and called further research and data gathering in the area of resistance mechanism and spread.

討 論 (座長: 高橋 勇, 日獣畜大)

発言 (吉村治郎, 農水省動薬検)

病院における VRE 分離率は欧州においては 1%以下と述べられたが、もっと高いのが現状ではないか。VRE は米国、欧州とも 1980 年代後半に病院から分離された。米国では、分離率の高いところで 40%以上という報告もあるが、8~18%とみられている。欧州の病院での分離率はそれよりもやや低いが、欧州では、食用動物にアポパルシンが用いられたため、食物連鎖を介して病院とは関係ない健康な人でも 2~5%位が VRE を消化管に保菌しているとされ、大きな問題となった(そのため、アポパルシンの使用は禁止となった)。

発言 (藤倉孝夫, 広島大)

「動物体内の耐性菌がヒトに伝播して医療上の問題を提起する」との科学的根拠は未だ十分ではない。risk を

どう評価し、対応するかは立場により異なる。厳正に判断するために、今後益々の科学的貢献が必要であろう。

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

VCM 耐性腸球菌に関して、人由来と鶏由来 (AVP 飼料添加) と両者の耐性遺伝子は同じといわれるが、耐性の強さに差があるのではないか。その感染力を含めて、将来、情報を得たい。

答 (吉村治郎, 農水省動薬検)

VRE は人由来、動物由来とも、遺伝学的にみて多種類のものが検出されており、同一とみなされた例はない。動物由来株が食物連鎖を介して人に感染し、ひいては院内感染起因菌となる可能性が否定できないことから、EU をはじめ、日本においても承認が取り消されたのが経緯である。