

動物における薬剤耐性菌

—医療分野との関わり—

吉村 治郎 (農林水産省動物医薬品検査所)

畜産分野における抗菌剤の使用は、抗生物質発酵残渣を飼料と共に給与した家畜において発育促進効果の認められたことに始まる。抗生物質の生産は最初発酵法によって行われていたが、化学構造の解明により化学合成が一部可能となり、微生物に由来しない合成抗菌剤を含めて多くの化学療法剤が開発されてきた。現在のところ、動物用医薬品として抗生物質だけで 50 数種類が承認されており、その他にサルファ剤、キノロン剤等の合成抗菌剤が感染症の治療に用いられている。また、治療目的とは別に、発育促進を目的とした 20 数種類の抗菌剤が飼料添加物として用いられている。畜産分野での耐性菌出現に関わる公衆衛生上の問題は、人のサルモネラ症から分離された耐性菌が子牛に投与した抗生物質に原因したことに端を発する⁵⁾。動物に出現した耐性菌は、食物連鎖を介して人に伝播することが示唆され、人の健康に関わる問題として論議されてきた¹²⁾。この問題に初めて取り組み、まとめられたのがスワンレポート (1969 年) であるが、動物の耐性菌に関わる公衆衛生上の論争は未だに終局をみていない。

院内感染起因菌の一つであるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) が、ヨーロッパにおいて健康な人や環境からも分離され、このことが畜産分野において用いられてきた同系のグリコペプチド系抗生物質アポバルシンに起因することが示唆されたことから、動物の耐性菌が院内感染に関わっているかもしれないという、従来とは異なった視点から耐性菌問題が取り沙汰されることとなっ

た^{4,32,33,35,60,63)}。その後、人から分離されるサルモネラとキャンピロバクターにおけるキノロン系抗菌剤耐性株の出現率上昇についても、畜産分野におけるこれらの抗菌剤の承認時期との関係から、動物での使用が医療分野に影響を及ぼす問題として提起され、1998 年に WHO 会議でとりあげられた⁶¹⁾。ここでは、VRE とキノロン系抗菌剤耐性という二つの薬剤耐性菌問題について、理解を深めて頂けるようにまとめてみた。

1. VRE

腸球菌は動物や人における腸管常在菌でいくつかの菌種から成り立っている²⁴⁾。人では *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* が主要菌種になっている。人では、細菌性心内膜炎、敗血症の原因菌となり、泌尿器感染、新生児感染、中枢神経系感染を起こすこともある³⁶⁾。米国においては腸球菌は大腸菌、ブドウ球菌に次いで、院内感染起因菌として高頻度で分離されており、院内感染起因菌の 10% を占めている¹⁸⁾。VRE はヨーロッパにおいては 1986 年、米国においては 1987 年に初めて分離された¹⁴⁾。VRE は、すでにペニシリン系やアミノグリコシド系抗生物質に耐性であることが多く、VRE 感染は治療が困難なことから院内感染における深刻な問題となってきた。他の菌種として、*E. hirae* と *E. durans* が、動物ほど高い頻度ではないが人から分離される。*E. casseliflavus*, *E. gallinarum* は人と動物から少数例ながら分離

される。これらの菌種の中で、動物の感染症からの分離報告例の多いのは *E. hirae* と *E. durans* で、雛やブロイラーの心内膜炎、脳脊髄炎、敗血症例から分離されている^{16,31)}。

腸球菌のバンコマイシン耐性は、いずれの菌種においても起こりうる^{34,41,43)}。バンコマイシンとテイコプラニンの双方に高度耐性の vanA クラス耐性、バンコマイシンには中程度耐性であるが、テイコプラニンには感受性の vanB クラス耐性、バンコマイシンに低度耐性で、テイコプラニンには感受性の vanC クラス耐性に大別される。vanA と vanB クラス耐性は *E. faecium*, *E. faecalis* によくみられる。vanA 耐性遺伝子は接合伝達性プラスミド上に存在し、接合により菌から菌に耐性プラスミドが伝達することがある。vanB 耐性遺伝子は染色体またはプラスミド上に存在する。vanC 遺伝子保有株は *E. gallinarum* と *E. casseliflavus* から分離されるが、株本来の有する自然耐性と考えられている²⁶⁾。

a) 米国における VRE 出現率

米国では、病院から VRE が検出される頻度は高く、疾病対策予防センター (CDC) の調査によれば、1989 年には院内感染起因菌の 0.3 % にすぎなかった出現率が、1993 年には 7.9 % にまで上昇している。特に、集中治療施設において占める割合が高く、1989 年の 0.4 % に比べ 1993 年には 13.6 % にまで上昇している³⁷⁾。VRE の病院内汚染は著しく、Quale ら⁴⁰⁾によれば、半数近くの入院患者の糞便から VRE が分離された。Boyce ら⁹⁾は、vanB タイプの *E. faecium* による院内感染を報告しており、restriction endonuclease analysis で調べたところ、分離された株はいずれも単一クローンに由来したと述べられている。また、シンシナティー市の複数の病院から分離された vanB タイプの *E. faecium* も単一クローンの株から広がったものであった³⁸⁾。米国の病院には、単一株または複数の株の vanA タイプが広がっている。12 か所の医学センターから収集した多剤耐性 vanA 株を pulse-field gel-electrophoresis (PFGE) によって調べた Sader ら⁴⁵⁾は、広がっている株がセンターによって同一の株に由来するところもある

ば、複数の株によるところもあったと記載している。

米国においては、健康な人から VRE が分離される例は少ない。Coque ら¹⁴⁾が分離したボランティア由来 104 株のうち、1 株は vanB 遺伝子を有する *E. faecium* であったが、この株は病院との接触があったボランティアに由来したものであった。

b) ヨーロッパにおける VRE 出現率

一方、ヨーロッパにおいても VRE は入院患者から分離されるが、VRE 汚染の状況は米国におけるそれとは異なり、外来患者 (地域社会に居住している人) からも分離されている。入院患者における VRE の消化管内定着率は、一般にヨーロッパにおいては米国よりも低い。英国において 354 人の糞便を調べた Jordens ら³⁰⁾によれば、ある病院の腎疾患患者からの VRE 分離率は 15 % (11/73)、他の病院の患者からの分離率は 5 % (5/97) であり、外来患者の 2 % (3/184) からも分離された。ベルギーでは、VRE が過去に蔓延したことの無い病院において、患者 636 人の糞便が調べられたが、22 人 (3.5 %) から VRE が分離された²³⁾。分離された *E. faecium* と *E. faecalis* は vanA 遺伝子保有株であったことから、VRE 感染のみならなかった病院内では患者の消化管内容物が VRE の供給源になりうると結論されている。Van der Auwera ら⁵⁹⁾は、癌患者 33 人とバンコマイシンを投与されたことのない健康なボランティア 40 人の糞便を調べた。前者の 4 人 (12 %) と後者の 11 人 (28 %) から VRE が分離された。菌株は遺伝学的に多様性に富むことから、地域社会に居住している人が VRE の主要な供給源になっているらしいと述べられている。オランダでは、9 か所の病院の集中治療室または血液癌病棟の入院患者 624 人と、地域社会に居住している外来患者 200 人の糞便から VRE の分離が試みられた²⁰⁾。入院患者からは 12 人 (2 %)、外来患者からは 4 人 (2 %) から VRE が分離され、PFGE により株をタイプングしたところ、遺伝学的に多様性に富むことが明らかにされた。このことは、特定の VRE 株が病院内に伝播したのではなく、入院患者の保菌する

VRE は社会環境のどこかから侵入したことを示唆している²⁰⁾。ドイツでは、地域住民 100 人の糞便が調べられ、12 人から VRE が分離された^{33,62)}。フランスでは、ある病院の小児科病棟において 17 か月にわたって糞便から VRE が分離された⁷⁾。DNA の restriction fragment length polymorphism (RFLP) を解析したところ、菌株間に遺伝学的関連性のみられないことから、病棟内または病棟間での患者から患者へ伝播したものではないと考えられた。ヨーロッパにおいても、単一クローンによる VRE の院内感染は報告されているが、多くの場合、他のいくつかの抗菌剤にまだ感受性を示すという点で米国の株とはやや異なる⁶⁾。

c) 動物からの VRE 分離

ヨーロッパにおいては、VRE は人だけでなく、動物と環境から分離されたため一躍注目を浴びるところとなった。このことを最初に発見したのは英国の Bates ら⁴⁾で、1992 年に実施した調査において、下水のような環境由来材料、並びに豚、鶏の糞便、食肉から VRE を分離した。リポタイピングを行った結果、多様性に富んだ株であったことが示された。デンマークでは、アボパルシンを使

用しなかった産卵鶏飼育農家とアボパルシンを使用したブロイラー飼育農家の鶏糞が調べられた。前者では、8 農家のいずれからも VRE は分離されなかったのに対し、後者では 8 農家のうち 5 農家から VRE が分離された¹⁾。また、1994 年 9 月から 1995 年 4 月までの間に、アボパルシンが使用されたブロイラー飼育 12 農家のいずれからも VRE が分離されたのに対し、この期間にアボパルシンが使用されなかった 12 農家では、VRE が分離されたのは 2 農家にすぎず、両者間に有意差のあったことから、アボパルシン使用と VRE 出現との関連が示唆された²⁾。ドイツにおいても、アボパルシンを使用した農場のブロイラーと豚の糞便から VRE が分離された³²⁾。ベルギーでは、食用動物のほか、ペット動物の糞便が調べられた¹⁷⁾。豚では 85 頭中 5 頭 (5.9%)、鶏では 80 羽中 8 羽 (10%)、馬では 83 頭中 8 頭 (9.6%)、兎では 33 羽中 1 羽 (3.3%)、犬では 49 頭中 4 頭 (8.2%)、猫では 21 頭中 1 頭 (4.8%) から VRE が検出されている。なお、牛、羊、鳩、小鳥からは分離されなかった。オランダにおいても、犬 23 頭中 11 頭、猫 24 頭中 4 頭の糞便から VRE が分離され、公衆衛生上の問題として提起された⁵⁵⁾。

我が国においては、1996 年末に過去 1 年間にア

表 1 鶏の糞便から分離された腸球菌のアボパルシン、オリエンチシンおよびバンコマイシンに対する感受性成績*

由来 ^{a)} (供試菌株数)	供試抗生物質	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			耐性株数 (%)
		幅	50%	90%	
アボパルシンを使用したことのある ブロイラー-鶏飼育農家 (263)	アボパルシン	0.78~>100	1.56	3.12	8 (3.0)
	オリエンチシン	0.05~ \geq 50	0.2	0.78	8 (3.0)
	バンコマイシン	0.39~>100	0.39	3.12	8 (3.0)
アボパルシンを使用したことのない ブロイラー-鶏飼育農家 (81)	アボパルシン	0.78~3.12	1.56	1.56	0
	オリエンチシン	0.05~1.56	0.2	0.78	0
	バンコマイシン	0.39~3.12	0.78	3.12	0
産卵鶏飼育農家 (241)	アボパルシン	0.78~3.12	1.56	1.56	0
	オリエンチシン	0.05~1.56	0.2	0.78	0
	バンコマイシン	0.39~3.12	0.78	1.56	0

^{a)} 1995年12月から1996年11月までの間にアボパルシンが使用されたか否かを示す。

* Yoshimura ら (1998)⁶⁵⁾。

ボパルシンが投与されたことのある養鶏農家と投与されたことのない養鶏農家の鶏の糞便から腸球菌を分離し、比較された⁶⁵⁾。アポパルシンを投与されたことのあるブロイラー飼育農家 35 農家中 3 農家 (8.6%) から、菌株数にして 263 株中 8 株 (3.0%) から VRE が分離された (表 1)。

グリコペプチド系抗生物質を動物における発育促進剤として承認していなかった米国においては、van A 遺伝子を有するような高度耐性株が動物から分離されたという報告はない^{14,51)}。

d) 食肉からの VRE 分離

VRE はスーパーマーケットや小売店で市販されている食肉からも分離されており、英国で調査を行った Chadwick ら¹⁹⁾によれば、鶏肉 10 検体中 9 検体 (90%)、豚肉 12 検体中 4 検体 (33.3%)、牛肉 11 検体中 4 検体 (36.4%) から VRE が検出された。これらの食肉中における VRE の数は g 当たり 100 個前後のようである。ドイツで小売店の豚肉を調べたところ、13 店のうち 5 店から Van A タイプの *E. faecium* が分離された³³⁾。デンマークでは、市販鶏肉 160 検体中 26 検体 (16.2%)、豚肉 26 検体中 4 検体 (15.4%) から VRE が分離された⁵⁸⁾。

e) 環境からの VRE 分離

Bates ら⁴⁾の報告以来、スペイン、ドイツでも下水処理場や汚水から検出されている^{32,54)}。食鳥処理場とその周辺からも分離されている⁵⁷⁾。

f) 動物から人への伝播

米国では入院患者からの VRE 分離率は高く、分離株を遺伝学的に解析したところ、ヨーロッパの株に比べれば、同一株に由来することが多い。また米国の健康な市民の消化管内から VRE が検出される率は、ヨーロッパに比べればはるかに低い¹⁴⁾。ヨーロッパにおいては、VRE は入院患者と社会環境で生活している健康な人との双方の糞便からほぼ同じ頻度で分離されている^{20,23,33,56)}。菌株に遺伝学的多様性がみられることは、患者が入院する前から消化管内にすでに VRE を保菌していたことを示唆している^{20,23,56)}。VRE はヨーロッパ

において市販の食肉からも高い割合で分離されてきたが^{13,33,41,58)}、食物連鎖により VRE が人に伝播していることは、肉食を常とする者と菜食主義者由来株間で VRE 分離率を比較し、前者の 62 人中 6 人 (9.7%) から VRE が分離されたのに対し、後者では 42 人の誰からも分離されなかったとする Schouten ら⁴⁷⁾の報告においても示唆されている。アポパルシンを用いたある七面鳥飼育農場において、七面鳥由来 VRE と遺伝学的に区別のできない株が飼育者から分離されたことから、VRE の七面鳥から人への伝播が想定されている⁵⁷⁾。ヨーロッパのいくつかの国においては、アポパルシンが家畜の発育促進を目的に使用されてきたため、家畜の消化管内でこの抗生物質に選択された腸球菌が、直接または間接的に人の社会環境に侵入し、人の消化管内に定着(または一時的に滞留)したと疫学的に考えられている^{35,63)}。

g) グリコペプチド系抗生物質の使用量

一般に、耐性菌の出現は使用した抗生物質の量

表 2 米国およびヨーロッパ諸国における動物と人用グリコペプチド系抗生物質の年間使用量*

年度	グリコペプチド系抗生物質の年間使用量 (純末換算としての kg)		
	医療用バンコマイシン (経口投与および注射)		畜産用アポパルシン (経口投与)
	米国	ヨーロッパ ^{a)}	デンマーク ^{b)}
1984	2,000	303	NA ^{c)}
1985	2,600	413	NA
1986	3,700	461	NA
1987	5,000	579	NA
1988	6,000	756	NA
1989	7,600	1,251	13,644
1990	8,299	1,257	13,718
1991	9,794	1,515	23,153
1992	10,690	1,666	17,210
1993	11,364	1,954	19,572
1994	11,460	2,256	24,117
1995	11,279	2,528	5,690 ^{d)}
1996	11,200	2,858	0

^{a)} フランス、ドイツ、イタリア、英国、オランダ 5 か国の合計。

^{b)} 豚、ブロイラー、七面鳥の発育促進に使用。

^{c)} NA, データなし。

^{d)} 1995年 5月に禁止。

* Wegener (1998)⁵⁹⁾ から引用。

に相関する。米国およびヨーロッパ諸国において、人と動物でどれだけの量（純末換算）のグリコペプチド系抗生物質が使用されてきたかをあらわしたのが、表 2 である⁵⁹⁾。米国で医療用に用いられたバンコマイシンの量は 1984 年には 2,000 kg であったが、それ以降着実に増加し、1994 年の使用量は 11,460 kg にも及んだ。ヨーロッパでは、フランス、ドイツ、イタリア、英国、オランダの 5 か国を合わせても、1984 年の使用量は 303 kg、1994 年の使用量は 2,256 kg であり、このことからみても、米国ではいかに大量のバンコマイシンが医療分野で用いられてきたかをうかがい知ることができる。米国ではバンコマイシンがヨーロッパに比べて安価なこともあり、臓器移植、心臓外科手術等において予防的にバンコマイシンが比較的安易に使われてきたようで、このことが病院における広範な VRE の蔓延につながったらしい。一方、デンマークでは、アポパルシンは 1974 年に承認されており、アポパルシンの使用量に関しては 1989 年以降の成績しか示されていないが、1989 年は 13,644 kg、1994 年は 24,117 kg であった。この量はヨーロッパ 5 か国で医療用に使用されたバンコマイシンの量の約 10 倍に相当する。デンマークで 1994 年に使用されたバンコマイシンの量はわずか 24 kg にすぎず²⁾、人の治療に用いられたバンコマイシンの約 1,000 倍の量のアポパルシンがデンマーク国内で家畜に投与されていたことになる。

2. キノロン耐性

土壌微生物から分離される抗生物質の開発は無限の世界と考えられてきたが、抗菌剤の開発には限りが見られ、1980 年代後半以降、フルオロキノロン（ニューキノロン）系抗菌剤を除けば全く新しい構造の抗菌剤というものは出ていない。キノロン系抗菌剤は他の系の抗菌剤とは交差耐性を示さないため、従来の多くの系の抗菌剤に対し耐性を獲得した起因菌がフルオロキノロン系にまで耐性を獲得してしまえば、それに有効な抗菌活性を発揮する新しい構造の抗菌剤というものは、今のところないことになる。キノロン系抗菌剤は、人の治療用と同様、表 3 に示すように畜産分野にお

いても世界的に用いられている。表 4 は、動物用として承認されたフルオロキノロン系抗菌剤の効能・効果をあらわしている。近年、医療分野で分離されるサルモネラとキャンピロバクターにおいて、フルオロキノロン系抗菌剤耐性出現率が最近増加の傾向にあるといういくつかの報告がみられる^{19,21,39,46,50,52,53)}。その原因は、畜産分野に導入したフルオロキノロン系抗菌剤にあり、動物に出現した耐性株が食物連鎖を介して人に伝播しており、このことが人におけるこれらの細菌感染症の治療の妨げになっているという論議が生じた。そのため、WHO は「キノロン系抗菌剤の食用動物への使用が医療分野に及ぼす影響」と題する会議を 1998 年にジュネーブで開催した⁶¹⁾。

a) サルモネラ

サルモネラ症は米国の医療分野では深刻な感染症になっている。米国では、毎年 200 万から 400 万人がサルモネラ症に罹患している²⁵⁾。人由来サルモネラにおいてフルオロキノロン系抗菌剤耐性株の出現率が上昇したのは、動物用に承認されたフルオロキノロン系抗菌剤のためであると提唱したのは CDC の F. Angulo であり、英国の例を引き合いに出している。英国では、1993 年以前に分離された人由来 *Salmonella* Typhimurium からはフルオロキノロン系抗菌剤に低感受性の株はほとんど分離されていない。ところが、1994 年には低感受性株出現率は 1%、1995 年の分離株では 7%、1996 年の分離株では 14% にまで上昇した⁵²⁾。サルモネラ症が人から人に伝播するのは発展途上国における現象であり、先進国では人から人に伝播するようなことはない。このように、英国において低感受性株出現率が上昇したのは、1993 年に動物用として承認されたエンロフロキサシンに原因しており、フルオロキノロン系抗菌剤を畜産分野で使用したために生じた耐性菌が食物連鎖を介して人に伝播し、人サルモネラ症の治療を困難なものにしていると主張している⁶¹⁾。

それでは現実には、どれだけの国において、最近の動物由来サルモネラから耐性株が分離されているであろうか。ジュネーブ会議のワーキングペーパー⁶¹⁾を中心に、食用動物では家禽にしか承認し

表 3 世界で動物用として承認されているキノロン系抗菌剤*

地域	家畜	家禽	ペット	魚類
ヨーロッパ	エンロフロキサシン フルメキン マルボフロキサシン ダノフロキサシン	エンロフロキサシン ジフロキサシン フルメキン オキシリン酸	エンロフロキサシン ジフロキサシン マルボフロキサシン	サラフロキサシン (オキシリン酸) ^c
米国	エンロフロキサシン ^a	エンロフロキサシン サラフロキサシン	エンロフロキサシン ジフロキサシン オルビフロキサシン	なし
日本	エンロフロキサシン ダノフロキサシン オルビフロキサシン ジフロキサシン オキシリン酸	エンロフロキサシン ダノフロキサシン オフロキサシン ベブフロキサシン ^b ノルフロキサシン オキシリン酸	エンロフロキサシン オルビフロキサシン	オキシリン酸 フルメキン
アジア	エンロフロキサシン ダノフロキサシン シプロフロキサシン	エンロフロキサシン シプロフロキサシン ダノフロキサシン オフロキサシン フルメキン ノルフロキサシン オキシリン酸 (サラフロキサシン)	エンロフロキサシン	オキシリン酸 エンロフロキサシン フルメキン
ラテンアメリカ	エンロフロキサシン シプロフロキサシン ダノフロキサシン ノルフロキサシン (フルメキン)	エンロフロキサシン シプロフロキサシン ダノフロキサシン ノルフロキサシン (フルメキン, オキシリン酸)	エンロフロキサシン	オキシリン酸
カナダ		エンロフロキサシン ^b	エンロフロキサシン	
オーストラリア	なし	なし	エンロフロキサシン	なし
南アメリカ	ダノフロキサシン	ダノフロキサシン ノルフロキサシン		

^a 1998年に牛で承認。

^b 1998年に市場から自主的取下げ。

^c () 内の薬剤は限定して使用。

* WHO 会議レポート (1998)⁶¹⁾ を一部修正して作成。

ていなかった米国からの報告をまず記載する。

米国では、フルオロキノロン系抗菌剤が1995年に鶏用として、1996年に七面鳥用として承認された。牛、豚、鶏、七面鳥、馬由来株の耐性出現率が調べられたが、いずれの動物種においても、1996年分離株からはシプロフロキサシン耐性株のみならずナリジクス酸耐性株も分離されなかった。しかし、1997年分離株では、シプロフロキサシン耐性株はいずれの動物種においても出現していなかったが、七面鳥由来株の8.4%がナリジクス酸耐

性を示した。観察期間が短いため結論までは出せず、引き続き調査が必要とされた⁶¹⁾。

ドイツでは、牛由来 *S. Typhimurium* においての耐性出現率が1986年から1997年までの分離株で調査されてきた。エンロフロキサシンとナリジクス酸耐性出現率の著しい上昇が1990年分離株で認められ、ドイツにおいて前年の1989年に承認されたエンロフロキサシンによる影響が疑われた。1990年に、ドイツ国内において特定ファージ株による流行があったが、この株の消滅により

表 4 世界で動物の治療に用いられているキノロン系抗菌剤の用法と剤型*

動物種	承認された用途	主要対象菌種	剤 型
牛	呼吸器系, 腸管系	<i>Pasteurella spp.</i> , <i>Haemophilus somnus</i> ,	注射剤, 丸薬
豚	呼吸器系, 腸管系 乳房炎/子宮炎	<i>Pasteurella spp.</i> <i>Actinobacillus</i> <i>pleuropneumoniae</i> <i>Mycoplasma</i> <i>E. coli</i>	注射剤, 経口投与剤, 飼料添加剤
プロイラー	呼吸器系, 腸管系	<i>E. coli</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Pasteurella</i> <i>Salmonella</i>	経口投与剤 (水溶剤)
七面鳥	呼吸器系, 腸管系	<i>E. coli</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Pasteurella</i> <i>Salmonella</i>	経口投与剤 (水溶剤)
魚類	全身性疾患 (敗血症), 体表/潰瘍	<i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Vibrio spp.</i>	経口投与剤 (飼料添加) 薬浴
犬	皮膚/外傷, 泌尿器, 呼吸器系	<i>S. intermedius</i> <i>E. coli, Pasteurella</i>	錠剤, 注射剤
猫	皮膚/外傷, 泌尿器, 呼吸器系	<i>S. intermedius</i> <i>E. coli, Pasteurella</i>	錠剤, 注射剤

* WHO 会議レポート (1998)⁶¹⁾ による。

表 5 我が国における動物用フルオロキノロン系抗菌剤の販売量 (純末換算量, kg)*

	年 度					
	1992	1993	1994	1995	1996	1997
エンロフロキサシン	827 (755)	1,784 (1,350)	2,490 (1,965)	2,676 (2,031)	2,534 (1,804)	3,818 (2,965)
ダノフロキサシン	— (—)	155 (128)	143 (101)	220 (78)	243 (103)	344 (205)
オルビフロキサシン	— (—)	— (—)	175 (—)	213 (—)	387 (—)	489 (—)
オフロキサシン	395 (395)	363 (363)	313 (313)	409 (409)	424 (424)	412 (412)
ベプフロキサシン	— (—)	15 (15)	26 (26)	12 (12)	37 (37)	129 (129)
ジフロキサシン	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	239 (—)	390 (—)
計	1,222 (1,150)	2,317 (1,856)	3,147 (2,405)	3,530 (2,530)	3,864 (2,368)	5,582 (3,711)

() 内は鶏に使用された量を示す。

* Yoshimura, WHO 会議 (1998) 発表資料から。

1991年には耐性出現率は低下し、以降、耐性出現率の上昇をみていない。このことから、ドイツの例は、フルオロキノロン系抗菌剤の牛への導入が

耐性菌の出現につながったことを説明できるモデルとはならなかった⁶¹⁾。

オーストラリアではキノロン系抗菌剤は承認さ

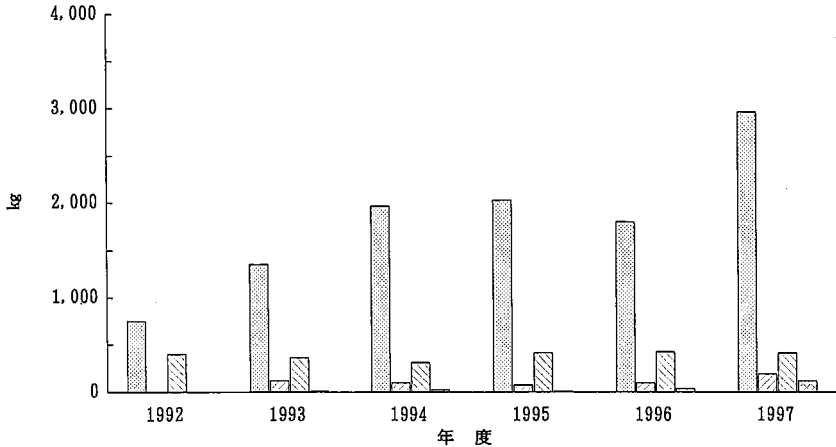


図 1 1992年から1997年までに販売された鶏用フルオロキノロン系抗菌剤の量（純未換算，kg）
（各年度毎，棒グラフの左から右にエンロフロキサシン，ダノフロキサシン，オフロキサシン，ペフロキサシンを示す）。
Yoshimura, WHO 会議（1998）発表資料から。

れていない。1994年から1998年までに収集した計14,051株の人由来株を調査したところ，そのうちの68株（0.5%）はシプロフロキサシン低感受性であった。その由来を調べてみると，30株（44%）は海外旅行者が搬入したものであった。人以外に由来する6,734株のうち，1株はシプロフロキサシン低感受性，4株はナリジクス酸耐性であった。前者は工場排水，後者は豚肉に由来した。これらの例は，キノロン系抗菌剤を使用していなくても，耐性菌は出現（侵入）しうることを示している⁶¹⁾。

デンマークは1993年にエンロフロキサシンを承認しているが，1997年の成績では動物および食品由来 *S. Typhimurium* に明らかな耐性出現はみられていない⁶¹⁾。

我が国においては，1991年以来，7種類のフルオロキノロン系抗菌剤が動物用として承認されている（表3）。我が国における動物用フルオロキノロン系抗菌剤の販売量は表5に示すとおりであり，動物用製剤の6割以上は鶏に用いられている。図1は，年度別に示した鶏用として販売されたフルオロキノロン系抗菌剤の量であるが，エンロフロキサシンが同系統の他のいずれの抗菌剤よりも消費量が多かったことがうかがえる。1992年，1993年および1994年に分離された鶏由来サルモ

ネラと大腸菌を前年度の株，1995年に分離されたサルモネラと1996年に分離された大腸菌を後年度の株として，MICを比較したのが表6である。いずれの抗菌剤に対しても，耐性出現率はサルモネラにおいても大腸菌においても比較した前年度と後年度間で変わらず，このことからフルオロキノロン系抗菌剤の導入による耐性出現は増加していないと思われる。しかし，大腸菌においては低感受性株出現率が上昇の傾向にあり，後年度において高くなっている。サルモネラには，低感受性株出現率上昇の傾向は今のところみられていない⁶¹⁾。

b) キャンピロバクター

キャンピロバクターは人の胃腸炎，食中毒の原因菌であり，鶏の保菌が高いと考えられている。人由来キャンピロバクターにおいてフルオロキノロン系抗菌剤耐性株出現率が増加したことに對し，鶏に承認された同系の抗菌剤が関係していると推察した最初の報告者は Endtz ら¹⁹⁾であった。人由来と鶏由来株の耐性出現率が1982年には0%であったのが，1987～88年に分離された双方由来の株から増加し始め，1989年にはそれぞれ11%と14%に達した。オランダでは，シプロフロキサシンが1988年10月，ペフロキサシンが1989年

表 6 鶏由来サルモネラと大腸菌のフルオロキノロン系抗菌剤に対する低感受性株と耐性株出現率*

鶏由来菌	供試薬剤	菌株 分離年度	菌株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		出現率 (%)	
				50%	90%	低感受性株	耐性株
サルモネラ	エンロフロキサシン	1992	132	<0.1	0.2	3.0	0
		1995	32	0.05	0.2	3.1	0
	オフロキサシン	1993	113	0.2	0.2	3.5	0.9
		1995	32	0.1	0.1	6.3	0
	ベプロフロキサシン	1994	55	0.4	0.8	12.5	0
		1995	32	0.39	0.78	6.3	3.1
大腸菌	エンロフロキサシン	1992	732	<0.1	0.2	7.9	0.1
		1996	37	0.05	0.39	24.3	0
	オフロキサシン	1993	942	0.1	0.4	8.8	2.8
		1996	37	0.1	0.78	24.3	0
	ベプロフロキサシン	1994	403	0.2	0.8	9.2	3.9
		1996	37	0.2	1.56	21.6	0

低感受性株：エンロフロキサシン, 0.39-0.78 $\mu\text{g/ml}$ ；オフロキサシン, 0.39-0.78 $\mu\text{g/ml}$ ；ベプロフロキサシン, 0.39-0.78 $\mu\text{g/ml}$ 。

耐性株：エンロフロキサシン, $\geq 1.56\mu\text{g/ml}$ ；オフロキサシン, $\geq 1.56\mu\text{g/ml}$ ；ベプロフロキサシン, $\geq 6.25\mu\text{g/ml}$ 。

* Yoshimura, WHO 会議 (1998) 発表資料から。

4月, オフロキサシンが1989年11月に医療用として承認されたが, 人由来株に耐性菌出現率が上昇した後に導入された抗菌剤であるため, 原因物質とはなりえなかった。医療用としてノフロキサシンが1985年に導入されていたが, 使用範囲は泌尿器感染領域に限られた。そこで, 原因物質として, 1987年から動物用として承認され, 鶏の大腸菌下痢, マイコプラズマ感染症の治療に広範に使用されてきたエンロフロキサシンが推定された。エンロフロキサシンの使用量は, 販売高であらわしたところ600万ギルダであり, 医療用に使われたフルオロキノロン系抗菌剤の総販売高1,100万ギルダの約半分の額に及んでいた。このことから, 動物用として承認されたフルオロキノロン系抗菌剤が大量に用いられたことが, 人由来株における耐性出現率の上昇につながったと Endtz らは推測している。オランダにおける鶏からのフルオロキノロン系耐性株の分離率は, 1993年には29%となっている²⁷⁾。

スペインでは, 1988年には人由来株からは全く検出されていなかったシプロフロキサシン耐性が1990年には8.6%の株から検出され, 1991年には50.7%にまで上昇している⁴⁶⁾。

オーストリアでは, シプロフロキサシン耐性は1991年までの分離株には生じていなかったが, 1992年には16.9%, 1993年には22.1%の株から分離されている²¹⁾。

英国では, エンロフロキサシンが承認される前の1993年に分離された株を用いて, 市販鶏肉と輸入鶏肉からシプロフロキサシン耐性株分離率が比較された。市販鶏肉では64検体中1検体(1.5%)から, 輸入鶏肉では50検体中7検体(14%)から耐性株が分離され, 輸入鶏肉を介した耐性株の侵入を示唆した成績が示された^{22,61)}。しかし, エンロフロキサシンが承認された1993年11月以降には, 国内と外国の鶏肉生産業者別に調べたところ, 前者では12業者中2業者, 後者では5業者中3業者の鶏肉から耐性株が分離されたという1997年に実施した成績があるだけで, 他に詳細な調査成績はでていない⁶¹⁾。

我が国では, 1989年から1994年までに分離された人由来キャンピロバクターの感受性を只野らが調べている⁵⁰⁾。1993年以後に分離された株にフルオロキノロン系抗菌剤に対する感受性低下が認められたことから, 鶏に使用された製剤による可能性が指摘されている。

3. WHO 勧告

1997年10月に「食用動物における抗菌剤の使用が医療分野に及ぼす影響」に関する会議をベルリンで、1998年6月に「キノロン剤の食用動物への使用が医療分野に及ぼす影響」に関する会議をジュネーブで、WHOは開催した。何人かの専門家は2回の会議を通して出席しており、2回目のジュネーブ会議でも、1回目のベルリン会議とほぼ同じ比率で獣医学関係者が参加した。

ベルリン会議は、アボパルシンを動物の発育促進目的に使用したことにより生じたVRE問題から波及して開催された会議である⁶⁰⁾。この会議でWHOは、医療分野で使われる抗菌剤およびそれらと交差耐性を示すことが分かっている抗菌剤を、動物の発育促進を目的に用いることは終えるべきであると勧告している。この勧告内容は、1969年に出されたスワンレポートのそれと基本的には変わっていない。この会議でさらにWHOは、行政当局によって評価もされていない抗菌剤を食用動物に投与しないことと、公衆衛生に影響を及ぼすかもしれない耐性菌出現を含めたリスクアセスメント、並びに市販後モニタリング調査についての評価を求めており、耐性出現が認められた場合には、問題となった抗菌剤の取り消しをも含めた適切な対応をとるよう勧告している。

2回目のジュネーブ会議では、動物におけるフルオロキノロン系抗菌剤の使用が、人由来サルモネラとキャンピロバクターの同系抗菌剤に対する感受性低下、並びにこれらの感染症治療に影響を及ぼしているとする主張に対して、多くの疑問点が指摘された。疑問点を解明するため、いくつかの研究の必要性が勧告された。フルオロキノロン系抗菌剤に低感受性株が、本当に感染した人を治療するにあたって妨げになっているのだろうか？キノロン耐性の菌種間での伝播、耐性株の動物から人への伝播の証明、キノロン耐性や低感受性株を出現しにくくする投与方法、感染予防のための抗菌剤に替わるワクチンや生菌剤の開発等、今後解明しなければならぬいくつかの課題があげられた⁶¹⁾。

キノロン剤の動物における使用目的は治療に限定して、慎重に投与されるべきであり、慎重な使用とは、治療効果を最大限にして、耐性出現を最小限にすることと、WHOはとりまとめの中で定義している⁶¹⁾。

2回のWHO会議を通して共通して出された勧告は、耐性レベルのモニタリング調査と抗菌剤の使用量の把握である。使用量は耐性菌の出現率に反映することから、行政当局には抗菌剤使用量の把握が要求されている^{60,61)}。

感受性試験方法の統一化、耐性限界値の設定、情報の交換等も今後の課題となっている⁶¹⁾。

4. おわりに

VREは医療分野で深刻な問題となっている院内感染起因菌であるが、ヨーロッパにおいては、病院だけでなく人の生活環境にまでVREが侵入してしまったような事態になっている。医療用のバンコマイシンよりもはるかに多量のアボパルシンが動物の発育促進を目的に投与されてきた結果、食用動物の消化管内に出現したVREが直接的、または畜舎排水や食物連鎖を介して間接的に人の社会環境に入り込んだためと考えられている^{4,13,32,33,35,47,63)}。米国においてもVREは検出されるが、VREが分離されるのはほとんど病院に限定されるということから、ヨーロッパにおけるVRE汚染の状況とは事情が異なる。米国におけるVREは病院内でのバンコマイシンの使用量過多、ヨーロッパにおけるVREは動物の発育促進に用いたアボパルシンが大きく関与してきたと結論される。ヨーロッパにおいては、健康な人の数%が消化管内にVREを保菌しているとされている^{20,23,33,56,62)}。動物由来のVREが院内感染起因菌となったという確実な証拠はないが、消化管内にVREを保菌する健康な人が入院したり、VRE汚染食肉が病院へ搬入された場合、そのことが院内感染の原因となる可能性が全く否定できないことから、デンマークは1995年5月に、ドイツは1996年1月にアボパルシンの動物における使用を禁止した。EU全域においては1997年4月1日から禁止された。日本においても、1997年3月18日にグ

リコペプチド系抗生物質の飼料添加物としての使用は取り消された。米国は、食用動物におけるグリコペプチド系抗生物質の適用外使用さえも認めないこととした。

動物および人由来バンコマイシン耐性 *E. faecium* を用いた最近の研究によれば、菌株によってトランスポゾン Tn 1546 に存在する Van X 遺伝子の塩基対に違いがみられ、鶏由来株はいずれも G タイプ、豚由来株はほとんどが T タイプに属することが判明した²⁸⁾。人からは両タイプの株が分離されていることからみれば、動物の株の人への伝播はありえなくはないと述べられている²⁸⁾。最近、デンマークにおいて、過去にバンコマイシンの投与を受けたことのない患者から 6 株の VRE が分離されているが、そのうちの 1 株の由来として豚が疑われている²⁹⁾。

腸球菌は乾燥、熱に耐え、過酷な条件下でも生存する²⁴⁾。ヨーロッパではアポパルシンが使用されなくなって久しいが、鶏や豚の糞便、食肉からまだ VRE は消失はしていない^{3,10,41)}。このことから考慮すれば、わが国においては、輸入肉を含めた食肉の監視が今後とも必要と考えられる。

人由来株のキノロン耐性に関して、英国においては *S. Typhimurium* に耐性出現率の上昇が報告されてきたが⁵²⁾、*S. Virchow* と *S. Hardar* のような他の血清型にも耐性出現率の上昇が報告されている⁵³⁾。*S. Hardar* は、家禽のなかでも特に七面鳥からしばしば分離される血清型であり、1994 年に分離された人由来株の 40 %、1996 年には 60 % の株がキノロン耐性であった。耐性株上昇の可能性として、Threlfall ら⁵³⁾ は英国において七面鳥に汎用されてきたエンロフロキサシンを指摘している。最近の報告によれば、サルモネラにおいてキノロン耐性出現率が高かったのは、動物の中でも特に七面鳥であった¹⁵⁾。サルモネラにおけるキノロン耐性出現率が人と動物由来株間で関連していたことを示唆する成績は、今のところ英国以外の国々においてはみられてないようであるが、今後、その動向には注意をはらう必要がある。

腸炎の治療にフルオロキノロン系抗菌剤を用いた場合、カンピロバクターに耐性株の出現することは 1980 年代後半に認められてはいたが、フル

オロキノロン系抗菌剤の投与を受けたことがないにもかかわらず、耐性株が多くのカンピロバクター腸炎患者から分離されている³⁹⁾。人由来カンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌剤耐性株の出現率上昇に関しては、医療分野におけるフルオロキノロン系抗菌剤の使用量の増大を指摘する意見がある^{42,46)}。一方、耐性の出現率上昇時期からみて、動物へのフルオロキノロン系抗菌剤の導入との関連が示唆されてきた^{19,21,39)}。表 4 に示すように、いずれの国においてもカンピロバクターは、フルオロキノロン系抗菌剤の鶏の細菌性疾患の対象菌種にはなっていない。しかし、畜産分野で承認された効能・効果にしたがってフルオロキノロン系抗菌剤を用いてきたところ、鶏のカンピロバクターに耐性が出現し、人に伝播しているのではないかと考えられている。カンピロバクターを感染させた鶏に、常用量のエンロフロキサシン (50 ppm) を 4 日間飲水投与させただけで、耐性株が出現したという報告があることからみれば²⁷⁾、カンピロバクターはサルモネラに比べればフルオロキノロン系抗菌剤に耐性を獲得し易いのかも知れない。

耐性菌の伝播ルートを考えて場合、食物連鎖を介した食用動物から人への伝播^{4,13,32,33,35,47,63)}の他にもいくつかのルートが知られている。牧場への訪問や動物飼育によって、動物から人に直接感染する場合がある^{11,57)}。人から人への感染例としては、患者から患者に直接、または医療器具を介して間接的に伝播する院内感染があげられ^{9,37,38,40,45)}、Shekar ら⁴⁹⁾ は VRE の家族内伝播の例を報告した。海外旅行者が耐性菌を搬入することもある^{8,25,39)}。耐性菌が人から動物に伝播する場合もある^{44,48)}。

このように、畜産分野においてフルオロキノロン系抗菌剤が使用されてきたが、耐性菌の出現、適切な使用法に関する検討、耐性菌の伝播経路など、WHO 会議においても指摘されたように、今後、解明しなければならぬ疑問点は数多く残されている。フルオロキノロン系抗菌剤は多くの起因菌に著効を示す最新薬であり、人医学領域と同様、動物の感染症の治療に今や欠かせないものになっている。畜産分野で使用されるフルオロキノ

ロン系抗菌剤が、医療分野におけるサルモネラとキャンピロバクターの耐性株蔓延にどこまで影響を及ぼしているかは、早急に究明しなければならない課題として残されているが、現実の問題として、フルオロキノロン系抗菌剤は二次選択薬であるにもかかわらず安易に用いられてきたという傾向はないだろうか。フルオロキノロン系抗菌剤を最後の切札として使える抗菌剤として残すには、耐性菌の出現をできるだけ抑制する必要がある、そのためにはフルオロキノロン系抗菌剤が不適切に使用されないよう、慎重な使用の徹底が必要と考えられる。

食用動物由来の各種起因菌における薬剤感受性の動向をみるため、モニタリング調査が全国家畜保健衛生所の協力を得て、平成7年度から動物医薬品検査所にて実施されてきたところであるが、平成11年度からは、キャンピロバクター、大腸菌、腸球菌のような公衆衛生分野に反映する指標菌がモニタリング調査の対象に加わることになっている。

引用文献

- 1) Aarestrup, F. M.: Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological poultry farms. *Microb. Drug Resist.*, 3, 255-257 (1995)
- 2) Bager, F., Madsen, M., Christensen, J., et al.: Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev. Vet. Med.*, 31, 95-112 (1997)
- 3) Bager, F., Aarestrup, F. M., Madsen, M., et al.: Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. *Microb. Drug Resist.*, 5, 53-56 (1999)
- 4) Bates, J., Jordens, J. Z., and Griffiths, D. T.: Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J. Antimicrob. Chemother.*, 34, 507-516 (1994)
- 5) Beam, T. R.: Fluoroquinolones in animal feeds. *ASM News*, 60, 348-349 (1994)
- 6) Biavasco, F., Miele, A., Vignaroli, C., et al.: Genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vanA *Enterococcus faecalis*. *Microb. Drug Resist.*, 2, 231-237 (1996)
- 7) Bingen, E. H., Denamur, E., Lambert-Zechovsky, N. Y., et al.: Evidence for the genetic unrelatedness of nosocomial vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains in a pediatric hospital. *J. Clin. Microbiol.*, 29, 1888-1892 (1991)
- 8) Bowler, I., and Day, D.: Emerging quinolone resistance in campylobacters. *Lancet*, 340, 245 (1992)
- 9) Boyce, J. M., Opal, S. M., Chow, J. W., et al.: Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. *J. Clin. Microbiol.*, 32, 1148-1153 (1994)
- 10) Butaye, P., Devriese, L. A., Groossens, H., et al.: Enterococci with acquired vancomycin resistance in pigs and chickens of different age groups. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 43, 365-366 (1999)
- 11) Calvert, N., Stewart, W. C., and Reilly, W. J.: *Salmonella typhimurium* DT104 infection in people and animals in Scotland: a collaborative epidemiological study 1993-96. *Vet. Rec.*, 143, 351-354 (1998)
- 12) Cohen, M. L., and Tauxe, R. V.: Drug-resistant *Salmonella* in the United States: an epidemiologic perspective. *Science*, 234, 964-969 (1986)
- 13) Chadwick, P. R., Woodford, N., Kaczmarek, E. B., et al.: Glycopeptide-resistant enterococci isolated from uncooked meat. *J. Antimicrob. Chemother.*, 38, 908-909 (1996)
- 14) Coque, T. M., Tomayko, J. F., Ricke, S. C., et al.: Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 40, 2605-2609 (1996)
- 15) Davies, R. H., Teale, C. J., Wray, C., et al.: Nalidixic acid resistance in salmonellae isolated from turkeys and other livestock in Great Britain. *Vet. Rec.*, 144, 320-322 (1999)
- 16) Devriese, L. A., Ducatelle, R., Uytendaele, E., et al.: *Enterococcus hirae* infection and focal necrosis of the brain of chicks. *Vet. Rec.*, 129, 136 (1991)
- 17) Devriese, L. A., Ieven, M., Goossens, H., et al.: Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 40, 2285-2287 (1996)
- 18) Emori, T. G., and Gaynes, R. P.: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin. Microbiol. Rev.*, 6, 428-442 (1993)
- 19) Endtz, H. Ph., Ruijs, G. J., van Klingeren, B., et al.: Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction

- of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 27, 199-208 (1991)
- 20) Endtz, H. P., van den Braak, N., van Belkum, A., et al.: Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Netherlands. *J. Clin. Microbiol.*, 35, 3026-3031 (1997)
 - 21) Feierl, G., Pschaid, A., Sixl, B., et al.: Increase of ciprofloxacin resistance in *Campylobacter* species in Styria, Austria. *Zbl. Bakt.*, 281, 471-474 (1994)
 - 22) Gaunt, P. N., and Piddock, L. J. V.: Ciprofloxacin resistant *Campylobacter* spp. in humans: an epidemiological and laboratory study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 37, 747-757 (1996)
 - 23) Gordts, B., van Landuyt, H., Ieven, M., et al.: Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J. Clin. Microbiol.*, 33, 2842-2846 (1995)
 - 24) Hardie J. M., and Whitley, R. A.: Classification and overview of the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. *J. Appl. Microbiol.*, 83, 1S-11S (1997)
 - 25) Herikstad, H., Hayes, P., Mokhtar, M., et al.: Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States. *Emerg. Infect. Dis.*, 3, 371-372 (1997)
 - 26) 池 康嘉, バンコマイシン耐性腸球菌感染症. 最新医学, 54, 785-802 (1999)
 - 27) Jacobs-Reitsma, W. F., Kan, C. A., and Bolder, N. M.: The induction of quinolone resistance in *Campylobacter* bacteria in broilers by quinolone treatment. *Lett. Appl. Microbiol.* 19, 228-231 (1994)
 - 28) Jensen, L. B.: Differences in the occurrence of two base pair variants of Tn1546 from vancomycin-resistant enterococci from humans, pigs, and poultry. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 42, 2463-2464 (1998)
 - 29) Jensen, L. B., Hammerum, A. M., and Poulsen, R. L.: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains with highly similar pulsed-field gel electrophoresis patterns containing similar Tn1564-like elements isolated from a hospitalized patients and pigs in Denmark. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 43, 724-725 (1999)
 - 30) Jordens, J. Z., Bates, J., and Griffiths, D. T.: Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 34, 515-528 (1994)
 - 31) 加納正敏, 小林一雄, *Enterococcus durans* が分離されたプロイラーの疣状心内膜炎. 鶏病研報, 26, 37-44 (1990)
 - 32) Klare, I., Heier, H., Claus, H., et al.: vanA-mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry. *FEMS Microb. Lett.*, 125, 165-172 (1995)
 - 33) Klare, I., Heier, H., Claus, H., et al.: *Enterococcus faecium* strains with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal foodstuffs and fecal samples of humans in the community. *Microb. Drug Resist.*, 1, 265-272 (1995)
 - 34) Leclercq, R., Derlot, E., Weber, M., et al.: Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 33, 10-15 (1989)
 - 35) McDonald, L. C., Kuehnert, M. J., Tenover, F. C., et al.: Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care settings: prevalence, sources, and public health implications. *Emerg. Infect. Dis.*, 3, 311-317 (1997)
 - 36) Murray, B. E.: The life and times of the enterococcus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 3, 46-65 (1990)
 - 37) National Nosocomial Infection Surveillance: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin - United States, 1989-1993. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 42, 597-599 (1993)
 - 38) Perlada, D. E., Smulian, A. G., and Cushion, M. T.: Molecular epidemiology and antibiotic susceptibility of enterococci in Cincinnati, Ohio: a prospective citywide survey. *J. Clin. Microbiol.*, 35, 2342-2347 (1997)
 - 39) Piddock, L. J. V.: Quinolone resistance and *Campylobacter* spp. *J. Antimicrob. Chemother.*, 36, 891-898 (1995)
 - 40) Quale, J., Landman, D., Saurina, G., et al.: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.*, 23, 1020-1025 (1996)
 - 41) Quednau, M., Ahrné, S., Petersson, A. C., et al.: Antibiotic-resistant strains of *Enterococcus* isolated from Swedish and Danish retailed chicken and pork. *J. Appl. Microbiol.*, 84, 1163-1170 (1998)
 - 42) Reina, J., and Alomar, P.: Fluoroquinolone-resistance in thermophilic *Campylobacter* spp. isolated from stools of Spanish patients. *Lancet*, 336, 186 (1990)
 - 43) Robredo, B., Singh, K. V., Baquero, F., et al.: From *vanA* *Enterococcus hirae* to *vanA* *Enterococcus faecium*: a study of feed supplementation with avoparcin and tylosin in young chickens. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 43, 1137-1143 (1999)
 - 44) Rolland, R. M., Hausfater, G., Marshall, B., et al.: Antibiotic-resistant bacteria in wild primates:

- increased prevalence in baboons feeding on human refuse. *Appl. Environ. Microbiol.*, 49, 791-794 (1985)
- 45) Sader, H. S., Pfaller, M. A., Tenover, F. C., et al.: Evaluation and characterization of multiresistant *Enterococcus faecium* from 12 U.S. medical centers. *J. Clin. Microbiol.*, 32, 2840-2842 (1994)
- 46) Sánchez, R., Fernández-Baca, V., Díaz, M. D., et al.: Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 38, 1879-1882 (1994)
- 47) Schouten, M. A., Voss, A., and Hoogkamp-Korstanje, J. A. A.: VRE and meat. *Lancet*, 349, 1258 (1997)
- 48) Seguin, J. C., Walker, R. D., Caron, J. P., et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission. *J. Clin. Microbiol.*, 37, 1459-1463 (1999)
- 49) Shekar, R., Chico, G., Bass, S. N., et al.: Household transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin. Infect. Dis.*, 21, 1511-1512 (1995)
- 50) 只野敬子, 新垣正夫, 斉藤香彦ほか: 下痢患者由来 *Campylobacter jejuni* のニューキノロン薬に対する薬剤感受性の年次別推移. *感染症誌*, 70, 1227-1233 (1996)
- 51) Thal, L. A., Chow, J. W., Mahayni, R., et al.: Characterization of antimicrobial resistance in enterococci of animal origin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 39, 2112-2115 (1995)
- 52) Threlfall, E. J., Ward, L. R., and Rowe, B.: Increasing incidence of resistance to trimethoprim and ciprofloxacin in epidemic *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. *Eurosurveillance*, 2, 81-84 (1997)
- 53) Threlfall, E. J., Ward, L. R., Skinner, J. A., et al.: Increase in multiple antibiotic resistance in nontyphoidal salmonellas from humans in England and Wales: a comparison of data for 1994 and 1996. *Microb. Drug Resist.*, 3, 263-266 (1997)
- 54) Torres, C., Reguera, J. A., Sanmartin, M. J., et al.: vanA-Mediated vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. in sewage. *J. Antimicrob. Chemother.*, 33, 553-561 (1994)
- 55) Van Belkum, A., van den Braak, N., Thomassen, R., et al.: Vancomycin-resistant enterococci in cats and dogs. *Lancet*, 348, 1038-1039 (1996)
- 56) Van der Auwera, P., Pensart, N., Korten, V., et al.: Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J. Infect. Dis.*, 173, 1129-1136 (1996)
- 57) Van den Bogaard, A. E., Jensen, L. B., and Stobberingh, E. E.: Vancomycin-resistant enterococci in turkeys and farmers. *New Engl. J. Med.*, 337, 1558-1559 (1997)
- 58) Wegener, H. C., Madsen, M., Nielsen, N., et al.: Isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from food. *Intern. J. Food Microbiol.*, 35, 57-66 (1997)
- 59) Wegener, H. C.: Historical yearly usage of glycopeptides for animals and humans: the American-European paradox revisited. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 42, 3049 (1998)
- 60) WHO: The medical impact of the use of antimicrobials in food animals: Report of a WHO meeting, 13-17 October 1997, Berlin, Germany, WHO/EMC/ZOO/97.4 (1997)
- 61) WHO: Use of quinolones in food animals and potential impact on human health: Report of a WHO meeting, 2-5 June 1998, Geneva, Switzerland, WHO/EMC/ZDI/98.12 (1998)
- 62) Witte, W., and Klare, I.: Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outside hospitals: a commentary. *Microb. Drug Resist.* 1, 259-263 (1995)
- 63) Witte, W.: Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science*, 279, 996-997 (1998)
- 65) Yoshimura, H., Ishimaru, M., Endoh, Y. S., et al.: Isolation of glycopeptide-resistant enterococci from chickens in Japan. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 42, 3333 (1998)

Antibiotic-Resistant Bacteria in Food-Producing Animals,
with Reference to a Threat to Nosocomial Infections:
A Review

Haruo YOSHIMURA

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

Since the introduction of antimicrobials in food-producing animals, food-born pathogens with antibiotic resistance have been a subject for public health concern.

The outbreaks of nosocomial infections with vancomycin-resistant enterococci (VRE) have been becoming an increasingly serious problem world-wide. Reports from several European countries have shown the occurrence of VRE in food-producing animals and in humans, which was closely associated with the use of avoparcin (a glycopeptide antibiotic structurally related to vancomycin) as a growth promoter for animals. The detection of VRE in meat suggests that humans have been exposed to VRE by consumption of meat. Indeed, VRE have been detected from the gut of healthy humans outside the hospital settings at similar frequencies as hospitalized patients. In the USA where the use of avoparcin has not been allowed in animals, on the other hand, VRE have been detected at higher frequencies in hospitalized patients than in Europe, but not in healthy humans and animals. In Europe, the amount of avoparcin consumed by food-producing animals was much higher than the amount of vancomycin for human therapy; in Denmark, the amount of avoparcin consumed was as high as 1000 times that of vancomycin in the 1991-94 period. In addition, VRE in European humans are considered heterogeneous. Taking these observations into consideration, the most likely explanation for the occurrence of VRE in humans is the food chain transmission of VRE from animals after the use of avoparcin as a growth promotant. In the USA, the spread of VRE in hospitals is presumably due to the wide scale use of vancomycin in medical field. Clonal difference of VRE also supports this hypothesis. In Europe, VRE found in humans have been polyclonal as in animals. In contrast to findings in Europe, VRE in hospitals are rather monoclonal than polyclonal in the USA. In Japan, VRE were isolated from the feces of chickens in a nationwide survey conducted in December 1996, leading to the ban of avoparcin in food-producing animals on 18 March 1997. Considering the human medical concern over the use of antimicrobials in animal husbandry, the World Health Organization (WHO) held a meeting named "The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals" in Berlin, 13-17 October 1997, and announced recommendations that the use of any antimicrobial agent for growth promotion in animals should be terminated if it is used in human therapeutics, or known to select for cross-resistance to antimicrobials used in human medicine.

The WHO again held a meeting named "Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health" in Geneva, 2-5 June 1998, taking into consideration the increase of quinolone resistance in human clinical isolates. Increase of fluoroquinolone

resistance in food-born pathogens, mainly *Salmonella* and *Campylobacter*, isolated from humans was supposed to have been associated with the introduction of fluoroquinolones in food-producing animals, as is the case with VRE. Although data were presented on the occurrence of quinolone-resistance in human and animal salmonellas in association with the approval of fluoroquinolones for food-producing animals in some countries, no definite association has been proved up to the present. In Japan, enrofloxacin was the first fluoroquinolone for animal use that was approved in 1991 and since 1992 five fluoroquinolones have been marketed for use in chickens, with increasing amounts year by year. Data on chicken isolates showed that no resistance to fluoroquinolones took place in salmonellas and *Escherichia coli*, but there seemed an increase in the frequency of reduced susceptibility to fluoroquinolones in *E. coli* with advancing years. For campylobacters, the association was more plausible as the frequency of resistance in human isolates seemed to have increased soon after the approval of fluoroquinolones for animal use in some countries, but was not definite. As the result, the WHO announced the following recommendations: 1) research needs 2) data gathering needs 3) prudent use of antimicrobials in livestock.

Surveys on the occurrence of antibiotic resistance in food-born pathogens are facing toward international cooperation.

討 論 (座長: 高橋 勇, 日獣畜大)

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

1) VCM 耐性腸球菌の人由来 (特に病院) 及び動物由来株の特性 (腸管定着性, 感染力・病原性など) あるいは相違点は?

2) 動物由来の VRE による人の発症・治療例の記録があるかどうか?

答 (吉村治郎)

1) 人由来と動物由来 VRE の分子生物学的性状は解明される方向にあるが, 今のところ異なっていたという報告はない。

2) 動物由来 VRE が人の発症につながったという確実な証拠はない。科学的に証拠のないことは十分承知の上で, 院内感染源としての可能性が全く否定できないことから, EU, 日本ともアポパルシン使用禁止に踏み切った。

質問 (小久江栄一, 東京農工大)

ペット動物の耐性菌と人の耐性菌発現に関する疫学的調査はどの程度行われているのか。

答 (吉村治郎, 農水省動薬検)

VRE に関しては, ペットから人に伝播したという症例は今のところみられない。キノロン耐性に関しては, ペットの役割も今後の調査課題になっている。

質問 (鈴木 昭, 元北里大)

輸入食肉によって持ち込まれるサルモネラ, 腸球菌など, 病原菌の耐性株の検出は運び屋としての意義は理解できるが, 耐性菌の出現は治療等による積極的使用との関係によるものではないか。

答 (吉村治郎)

耐性菌は発育促進を目的としての投与のように, 低濃度で長期間投与した方が, 出現しやすいと思う。

質問 (八木澤守正, 抗生物質学協)

VRE は食物連鎖で, 食肉→人という感染経路を辿るという説があるが, VRE が問題になっている米国では, それ程までに畜肉を生食しているのだろうか?

答 (吉村治郎)

食物連鎖で VRE に感染するという点では, 米国よりも欧州においてはるかに大きな問題になっている。ただ, スペインあたりからの輸入肉を介して米国でも感染の可能性はあるが, 生食というより, 調理過程などで汚染があるかも知れない。

答 (大島 慧, 動薬協)

動物由来の VRE が食物連鎖で人に定着して発症したという, 科学的に明確な証拠はない。

質問 (千田英一, 神奈川県獣医師会)

耐性菌,特に VRE について,厚生省では今後モニタリングを行い,同時に食肉を摂食する場合は,例えば,70°C,1分以上の加熱をするようにコメントしているが,今後,家畜衛生分野における対策等のご意見を。

答 (吉村治郎)

ブロイラー鶏飼育において,オールイン・オールアウトの徹底と鶏舎消毒が必要と考えられる(デンマークでは,アポパルシンを中止しても,鶏舎よりも豚舎で VRE の消失が遅いという報告がある。豚では,オールイン・オールアウトを採用できないことが原因らしい)。

質問 (中村明雄,中村獣医科)

VRE に関して輸入肉の検査はどうなっているのか。

答 (三木 朗,厚生省乳肉衛生課)

食品の VRE に関しては,厚生省では院内感染防止対策の一環として,「食肉中の VRE 汚染実態調査」を実施している。平成 9 年度の調査では,輸入肉の一部から vanA VRE が検出された。群馬大の池教授は最近の研究で,日本の臨床例由来 VRE 株と輸入鶏肉由来 VRE 株の遺伝子パターンが一致したことから,これらのオリジンは同一であると報告している。