食用動物における耐性菌抑制の方策
ー抗菌剤の慎重使用の原則ー

田村　豊

酪農学園大学獣医学部衛生・環境部門獣医公衆衛生学教室（〒 069-8501　北海道江別市文京台緑町 582）

20 世紀のヒト医療あるいは獣医療の革新的な進歩が，抗菌剤（抗生物質や合成抗菌剤）の登場と利用に大きく依存してきたことは疑う余地が無い。また，同時に耐性菌の出現と蔓延という負の遺産を 21 世紀に引き継いだことも紛れもない事実である。このことは人類より遥かに長く生きてきた微生物の生存本能を過小評価し，人類の知恵が下等な微生物を駆逐するという幻想に陥った結果とも考えられる。今や人類の知恵が微生物の進化に追いつけないのではないかとの懸念すら抱かせる。

しかし，抗菌剤は今なおヒト医療や獣医療で重要な医薬品であり，感染症の現状を見ても今後もその必要性が消滅するとは考えにくい。では，耐性菌蔓延時代を迎えて，獣医師としてどんなことに注意して抗菌剤を使用していかなければならないのであろうか。耐性菌出現の最大の原因は，抗菌剤の過剰使用と誤用といわれている。耐性菌の出現を極力抑え，抗菌剤の有効性を最大限に発揮する抗菌剤の慎重使用の重要性が国際的にも指摘されている［1］。

そこで今回は，食用動物における耐性菌抑制の方策のうち，特に慎重使用の原則について改めて考えてみたい。また，ヒト医療で最近進められている耐性菌抑制を目的とした抗菌剤の使用法に関する新たな考え方についても紹介し，食用動物由来耐性菌におけるリスク管理対策を構築する上での一助としたい。

1．動物用抗菌剤をめぐる最近の国際情勢[2]

1999 年にヒトの治療用抗菌剤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成長促進目的での使用を EU 全域で禁止した。また，2006 年には，残りのフラボフォスフォリポール，アビラマイシン，サリノマイシン，モネンシンの成長促進剤（Antimicrobial Growth Promoter；AGP）としての継続使用を支持する根拠がないとの理由で禁止した。したがって，半世紀にわたってEUの畜産を支えてきたAGPの歴史が閉じられることになった。

このような EU の動きに呼応するように世界保健機関（WHO）は，ヒト医療における耐性菌問題が食用動物における抗菌剤の使用に主な原因があるとの観点から，食用動物における抗菌剤の使用を抑制もしくは禁止しようとする一大キャンペーンを展開している。

最近，WHO は国連食糧農業機関（FAO）および国際獣疫事務局（OIE）と連携の下，「ヒト以外での抗菌剤の使用と薬剤耐性」に関するワークショップを開催した（2003 年）。この会議では，純粋に科学に基づいた検討がなされ，菌種は限定されているものの，ヒト以外での抗菌剤（AGP を含む）の使用がヒトの健康に影響している明らかな証拠が蓄積されていると結論づけた。さらに翌 2004 年に，この会議に引き続いて WHO/FAO/OIE は連携して，「ヒト以外での抗菌剤使用による耐性菌に対するリスク管理オプション」に関するワークショップを開催した。この会議では世界各国が協調して耐性菌を回避するための具体的な方策の検討が活発に進められた。また，2004 年から 2005 年にかけて OIE と WHO は，獣医療上または医療

上の重要性に基づく抗菌剤のランク付け作業が行われ，リスク管理オプションの選択に向けた実質的な動きが加速している。したがって，国際機関では既に食用動物由来耐性菌のヒトの健康への影響が明らかであるとの共通認識に至っており，そのリスクを低減化するためのリスク管理オプションを検討する時代に突入した。

一方，米国食品医薬品局は，米国獣医師会の科学的反論の中，2005 年に主な動物用フルオロキノロン系抗菌剤であるエンロフロキサシン（ERFX）の家禽における承認の取り消しを発表し，獣医界に衝撃を与えた。集約的に飼育される家禽はマイコプラズマ症や大腸菌症を起こしやすく，その治療に用いられるのが ERFX である。鶏の腸管にフローラ的に生息するカンピロバクターを耐性化させ，食肉を介してヒトに伝播し，カンピロバクター腸炎の治療を困難にさせるという理由からであった。リスク管理オプションの中で最も厳しい米国における ERFX の規制強化措置の発動は，日本を含む多くの国の規制に少なからず影響を与えた。

2．リスク管理オプションと慎重使用

先に述べたように国際機関では，食用動物由来耐性菌のヒトの健康に対するリスク評価が終了し，リスク管理についての検討が開始されている。では食用動物由来耐性菌のリスクを下げるためのリスク管理オプションにはどのようなものがあるのだろうか。OIE は薬剤耐性に関するリスク分析方法論のガイドラインの中で，リスク管理オプションについて例示しているので紹介したい［3］。①新規の抗菌剤に承認を与えない，あるいは既存承認の取り消し，②動物種や投与経路などの使用制限，③慎重使用のガイドラインの制定，④ラベル表示の見直し，⑤薬剤耐性モニタリングの設立，⑥治療ガイドラインの改訂である。この中で①は過剰使用や誤用を招く余地がないもので耐性菌対策として最も有効である反面，現実的な対応として疑問が残る。つまり，畜産農家の置かれた状況を改善せずに安易に①を選択すると，他系統の代替抗菌剤の過剰使用や誤用につながり，かえってヒトへのリスクが増大する場合があることを考慮すべきである。事実，EU では AGP 禁止後に，食用動物由来細菌の耐性率が低下したものの，ヒトと同系統の治療用抗菌剤や飼料添加物である酸化亜鉛の使用量が増大し，豚における下痢の増加が報告されている［4］。したがって，リスク管理オプションの選択に当たっては，選択後の様々な影響を多面的に検討し，抗菌剤使用によるリスクとベネフィットのバランスを配慮して決定すべきものと考える。

リスク管理オプションには国家が対応しなければならないものの他，臨床現場における獣医師の対応が求められるものがある。耐性菌抑制との観点からみれば，むしろ現場の獣医師の役割が大きいと考えられる。その中心的なものが抗菌剤の慎重使用の原則の励行である。最近,「抗菌剤の慎重使用」は，家畜衛生分野におけるキーワードとして，盛んに使用されるようになった。従来，化学療法においては「抗菌剤の用法・用量を遵守し，使用上の注意を良く読んで正しく使用する」という意味で,「適正使用」という言葉が汎用されてきた。「慎重使用」とは，使用すべきかどうかの判断を含めて抗菌剤の必要な時に適正使用により最大の治療効果を上げ，耐性菌の出現を最小限に抑えることである。つまり,「適正使用」よりさらに注意して抗菌剤を使用することである。

元来，WHO が提唱して普及した言葉であるが，獣医療における抗菌剤の慎重使用については，各種団体が様々なガイドラインを発出している。それぞれが特徴あるガイドラインであるが，基本的な記載内容は類似している。例えば，OIE のガイドライン［5］では，耐性菌からヒトと動物の健康を保護することを目的として臨床獣医師の責任に言及している。以下に OIE のガイドラインに準拠して内容を詳しく説明したい。

（1）獣医師は抗菌剤の必要性を最小限にするための良好な飼養管理を促進する責務がある。

抗菌剤は，必要な時にのみ使用することを基本とし，できる限り使用量を減少させることにより，耐性菌の選択圧を下げることが大切である。我が国では，原則として抗菌剤の効能は細菌感染

症の治療のみを承認しており，予防を効能とする抗菌剤は承認されていない。これは，予防目的での投与は，治療目的での投与に比べ長期間にわたり多数の食用動物に投与することとなることから，それだけ耐性菌を選択する機会が増えることに配慮したものである。また，抗菌剤の承認にあたっては，予防効果を得るための用法・用量およびその場合の安全性に関する資料を求めていないことから，予防目的での使用方法の科学的な裏付けはない。

したがって，獣医師は第一に抗菌剤に頼らない細菌感染症の予防や制御するための対策を立て，食用動物の飼育者を指導する責任がある。具体的には飼育環境や飼育管理の改善（初乳の摂取，異常動物の淘汰，ストレスの緩和，プロバイオティクスの応用など）と適切なワクチンの接種プログラムの設定があげられる。

（2）抗菌剤は獣医師自身が診察している動物にのみ処方すべきで，処方直前に自ら診察しなければならない。

感染症は宿主と病原細菌の食うか食われるかの戦いであり，宿主や細菌の状況により刻々と病態が変化するものである。したがって，抗菌剤を使用するに当たっては，処方直前に診察することが求められる。また，抗菌剤の使用は高度の獣医学上の知識を必要とし，獣医師でしか成し得ないものである。

（3）獣医師は動物の健康状態を把握する個々の動物の臨床記録を保管すべきである。

獣医師は，獣医師法の規定により診療簿への記載義務がある。抗菌剤の使用量を減少させるためには，常日頃の動物の健康状態を把握する必要がある。また，過去の感染症発生記録や抗菌剤の使用歴は，有効な治療薬の選定の基礎的な情報となり得る。

（4）抗菌剤は，正確な診断に基づき必要なときに適切に使用すべきである。

感染症の診断や治療法の選択は経験的に行うべきでなく，あくまで科学的な根拠をもとに実施すべきである。これが今医学界において声高に叫ばれている“Evidence-based medicine（EBM）”である。獣医師は，起因菌の分離は勿論のこと，薬剤感受性試験結果をもとに，必要なときに適切な抗菌剤を選択して使用することを励行すべきである。

（5）抗菌剤を選択する判断は，対象菌種への抗菌力，適切な投与経路，組織分布等に依存する。

抗菌剤の選択は，対象菌種への抗菌力は当然ながら，適切な投与経路や組織分布などの基本的な情報を熟知の上で行う必要がある。薬剤感受性試験は，極めて重要な情報を提供するものであり抗菌剤の選択時に必ず実施する。

なお，抗菌剤の選択に当たっては，抗菌スペクトルの狭い抗菌剤を選択すべきである。抗菌スペクトルの広い抗菌剤は，どのような原因菌にも対応できる万能薬と考えられがちであるが，耐性菌の選択圧を高める。

（6）医療や獣医療で重要な抗菌剤は，他の治療法がない場合にのみ使用すべきである。

獣医師が重症の感染症に遭遇した場合，文献などで報告された，所謂切れ味の良い抗菌剤を使用したくなるものである。特に，最近認可されたフルオロキノロン系抗菌剤や第3世代セフェム系抗菌剤である。このような抗菌剤は，ヒトの医療のみならず獣医療でも重要な抗菌剤であることから，他に使用する抗菌剤が無い場合にのみ第二次選択薬として使用することとされている。

（7）抗菌剤の併用は，薬剤耐性菌の選択圧が高まることがあり，残留にも注意を要する。

難治性の細菌感染の場合，既存の抗菌剤の組み合わせによる併用療法が想定される。抗菌剤の併用は，抗菌スペクトルを拡大する効果が期待されるが，反面，広範囲の感受性菌を排除し，薬剤耐性菌の選択圧を高めてしまう可能性がある。また，併用に伴う抗菌剤の残留に関する基礎試験成績が皆無であることから，適切な休薬期間が設定できないおそれがある。したがって，安易な抗菌剤の併用療法は慎むべきである。

(8) 処方せんには，診断名，治療法，用法，投与間隔，治療期間，使用禁止期間および交付する薬剤の量を正確に記載しなければならない。

我が国では処方せん又は指示書には，(ア) 対象となった動物の種類および頭数，(イ) 名前，性，年齢又は特徴，(ウ) 薬剤名，(エ) 用法・用量，(オ) 使用禁止期間，(カ) 発行年月日，(キ) 動物の所有者の氏名，名称および住所，(ク) 発行した診療施設の名称および住所を正確に記載するとともに，獣医師法に規定された診療簿を正確に記載して保存しなければならない。

(9) 抗菌剤の使用にあたっては，承認された用法・用量，効能・効果に準拠しなければならない。

抗菌剤は，感染起因菌を完全に駆逐するものでなく，一定限度に局所の菌数を減少させて宿主の生体防御機構と共同で排除するものである。抗菌剤を過剰投与しても有効性をあげる根拠はなく，過少投与では有効性が損なわれる可能性が高い。また，過剰投与では耐性菌の選択圧が高まるとともに，安全性や残留性にも影響する可能性があり厳に慎むべきである。加えて，投与期間も我が国では最大１週間を基本としており，週余にわたる使用は認めていない。さらに効能・効果では，先にも述べたように細菌感染症の治療目的でしか承認していないことから，予防目的の使用は避けるべきである。

(10) 獣医師は抗菌剤の承認外使用の全責任がある。

獣医師には抗菌剤の特例使用が認められており，承認外使用のみならず人体薬の利用も可能である。しかし，この場合，ほとんどが科学的な根拠がないということを前提に，自らの責任で使用しなければならない。

3．耐性菌抑制対策の新たな考え方

抗菌剤を使用すれば必ず耐性菌が出現する。それは慎重使用の原則に則っても程度の差はあるが基本的に同じで耐性菌の出現を遅延させるだけである。抗菌剤を使用することを前提に，より積極的な耐性菌抑制対策はないのであろうか。そこでヒト医療で最近考えられている新しい抗菌剤の投与法について紹介する。

(1) サイクリング療法

臨床材料から原因菌を分離し，薬剤感受性試験を基に抗菌剤を選択しても，連用による耐性菌の出現は避けて通ることができない。そこでヒト医療においては耐性菌抑制対策としてサイクリング療法が注目されている [6]。これは抗菌剤ローテーションとも言われ，異なった作用機序，抗菌スペクトルの抗菌剤をローテーションしながら使用することにより，治療を継続しながら耐性菌の選択圧を下げようとするものである。ヒト医療で様々な応用例が報告されているが，問題点もあることが指摘されている。例えば，耐性菌の伝播能力から考えて適応範囲を診療所単位にするのか地域単位にするのか明らかではない。また，医師の間での意志統一も重要で，個別の判断で実施する医師がいれば効果が半減する。抗菌剤の使用優先順位をどうするか，また使用期間についても成績の集積がない。さらに教育体制や検査体制の構築や経済効果など，実用化に向けての検討課題も多い。獣医療におけるサイクリング療法の応用は全く検討されておらず，これからの課題である。

(2) PK/PD 理論を応用した用法・用量の設定

これまでに承認された動物用抗菌剤の用法・用量は，対象動物の有効性を指標とした用量設定試験から設定されている。一般には２～４倍刻みの用量で３群以上の対象動物に投与し，攻撃試験等で有効性が確実に認められ安全性に問題ないとされる用量で設定される。したがって，不連続な用量設定であるため過剰投与に陥っている可能性は否定できない。より厳密な用法・用量を設定することにより，抗菌剤の全体的な使用量を大幅に下げることも可能である。

最近，ヒト医療において科学的な抗菌剤の使用が課題とされ，PK/PD 理論の重要性が指摘され

ている［7］。動物用抗菌剤の用法・用量の設定に応用されてはいないものの，最大の有効性を保持し，できる限り使用量を減らすためには，今後大いに研究する余地があると考えられる。そこでPK/PD理論について若干の説明を行いたい。

PK/PDとは，抗菌剤の効果を薬物動態(pharmacokinetics;PK)と薬力学(pharmacodynamics;PD）の関係から検討するものである。PKとは抗菌剤の用法・用量と生体での濃度推移の関係を明らかにするもので，PDとは生体での濃度と作用の関係を明らかにするものである。したがって，PK/PD理論により，ある用法･用量で抗菌剤を投与したときに，どうような作用を示すかを予想することができるため，抗菌剤の最大の有効性を引き出し，最小の副作用で，耐性菌の発現も防止する適切な用法・用量の設定が可能となる。

PK/PDパラメーターを，図1に示した。%T>MIC（time above MIC）は，24時間の中で血中濃度がMICを越えている時間の割合をいい，時間依存性作用を示すβ－ラクタム系抗菌剤は有効性と相関する。Cmax/MICは，CmaxとMICの比を示し，濃度依存性作用でPAE（post-antibiotics　effect）を示すフルオロキノロン系抗菌剤やアミノグリコシド系抗菌剤の有効性と相関する。AUC/MICは，AUC（area under the curve）とMICの比を示し，濃度依存性作用でPAEを示すフルオロキノロン系抗菌剤やアミノグリコシド系抗菌剤の有効性と相関する。したがって，%T>MICを延長させるには，1回投与量を増やすのではなく1日量を分割して投与回数を増やすことが重要となる。AUC/MICは1日の投与量に相関する。1日1回投与であればAUCはCmaxと相関するため，1回の投与量を高くすることによりCmax/MICとともにAUC/MICも高くなる。

最近，耐性菌の出現を防ぐ抗菌剤の使用法を考える上で，抗菌活性の指標としてMICの他に，MPC（mutant prevention concentration）という概念が提唱されて注目されている［8］。一般に，抗菌剤の血中濃度がMICに到達すると細菌の発育を阻止すると考えるが，低頻度ながら突然変異株（mutant）が出現する可能性がある。mutantが混入すると，抗菌剤を使用してもmutantだけが生き残ることになる。しかし，抗菌剤の濃度をMICよりさらに高めていくと，細菌はmutantを含めて死滅することになる。この濃度をMPCと呼んでいる。実際には，mutantも含まれると考えられる被検菌の10^{10}CFU/spotでMICと同様の方法で測定する。MPCとMICの間でmutantが選択されることから耐性菌選択域（mutant selection window；MSW）という（図2）。現在，MPCとMSWをPK/PD理論と組み合わせることにより，Cmax/MPC，AUC/MPCやTime above MPCのパラメーターが考えられている。これまでフルオロキノロン系抗菌剤についての報告がなされており，MCP以上のレベルになる投与法が検討されている。しかし，β－ラクタム系，アミノグリコシド系，マクロライド系抗菌剤に適応できるか不明である。また，本理論は突然変異に適応できるもので，プラスミドやトランスポゾンなどの外来性の耐性遺伝子により耐性化する細菌には応用できない。ただし，フルオロキノロン系抗菌剤ではプラスミド性の耐性機構［9］が知られているもの

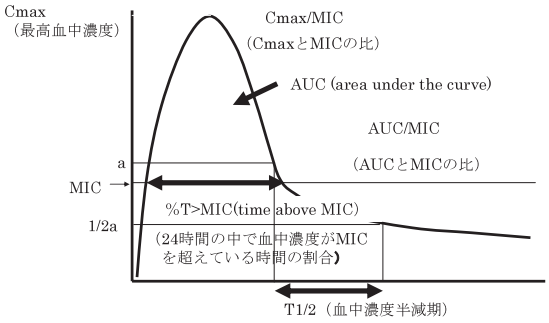

図1　PK/PDパラメーター

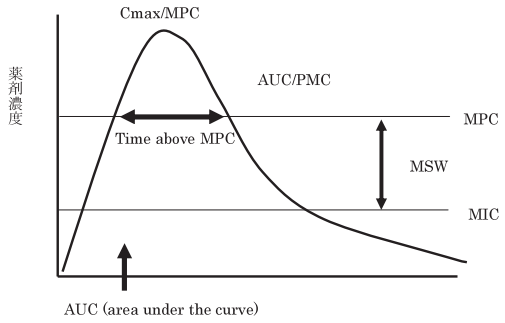

図2　耐性化に関与すると考えられるパラメーター

の，主たる耐性機構は染色体の変異であり，MSWの考え方を応用できる可能性が高い。今後，さらなる研究により，本理論の有効性が評価されるものと考えられる。

4．おわりに

食用動物に使用される抗菌剤によって耐性菌が選択されることは，多くの調査成績より既に明らかにされている。しかし，動物由来耐性菌や耐性遺伝子の食物連鎖によるヒトの健康への影響については，これまで多くの学術団体による公表論文のレビューにより，可能性が否定できないものの科学的根拠は十分に明らかではないとされてきた［10］。ところが，今回紹介したように菌種は限定されるものの WHO/FAO/OIE 共催による国際会議で食品を介してヒトの健康に影響しているとのリスク評価が行われた。特に，耐性菌問題に関連する国際機関が連携して開催した会議という意味で，非常に影響力のある結論となった。さらに国際機関内では，先のリスク評価結果を受け，ヒトの健康へのリスクを低減化するリスク管理を検討する次の段階に移行している。一方，わが国でもフルオロキノロン系抗菌剤を初め，抗菌性飼料添加物の食品媒介性のヒトの健康影響評価が内閣府食品安全委員会で開始されている。

このように国内外で活発に食用動物由来耐性菌のリスク評価がなされており，近々にリスク管理の時代が想定される。先に述べたように食用動物において耐性菌が選択されていることは，紛れもない事実であることから，各分野が協力することにより，できるだけ耐性菌を生み出さない努力が求められる。特に，問題となっている耐性菌のほとんどが多剤耐性菌であり，関連する耐性形質の抗菌剤のどれを使用しても選択圧が高まることが知られている［11］。つまり，種類に関わらず抗菌剤の使用を総体的に減少させることが求められる。効果的に抗菌剤の使用量を減少させるには，臨床現場における獣医師の役割が極めて大きい。抗菌剤の効果を最大限に発揮し，耐性菌の出現を最小化する抗菌剤の慎重使用の原則について，今一度確認する時期に来ていると思われる。今回紹介した OIE の慎重使用のガイドラインをみても，どれもが獣医師として当たり前の原則である。この当たり前の原則を遵守することにより，既存の抗菌剤をできる限り長く使用し，その恩恵を享受していきたいものである。

なお，今回，耐性菌抑制対策の新た考え方として，現在，ヒト医療で活発に研究あるいは実践されている方策を紹介した。未だ獣医療での応用は見当たらないものの，抗菌剤の慎重使用の原則を踏まえつつ今後の方向として考慮すべきものと考えている。特に，フルオロキノロン系抗菌剤はヒト医療で重要な抗菌剤といわれ，獣医療でも貴重な抗菌剤である。フルオロキノロン系抗菌剤を今後も使用するためにも，喫緊の研究課題として取り組むことが望まれる。

文　献

1）田村　豊：動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策－特に診療獣医師の果たす役割．日獣会誌，56，685-691（2003）

2）田村　豊：動物用抗菌薬の使用状況と耐性菌の現状－ヒトにいたる耐性菌の伝播経路－．小児科，48，437-444（2007）

3）Vose D, Acar J, Anthony F, et al: Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 20, 811-827 (2001)

4）福本一夫：ヨーロッパにおける抗菌性飼料添加物禁止後の影響．動物抗菌会報，25，23-32（2003）

5）Anthony F, Acar J, Franklin A, Gupta R, et al: Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 20, 829-839 (2001)

6）賀来満夫編：サイクリング療法の基礎と臨床．医薬ジャーナル社（2004）

7）戸塚恭一監修：日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD．（株）ユニオンエース（2006）

8）Drlica K: The mutant selection window and antimicrobial resistance. J. Antimicrob. Chemother., 52, 11-17 (2003)

9）Tran JH, Jacoby GA: Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. PNAS 99, 5638-5642 (2002)
10）田村　豊：抗菌性飼料添加物に対する世界の規制動向．動物抗菌会報，25，15-22（2003）
11）Harada K, Asai T, Kojima A, et al: Contribution of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. Microbiol. Immunol., 51, 493-499 (2007)

Practical Measures to Reduce the Selection of Antimicrobial Resistant Bacteria in Food-producing Animals: Responsible and Prudent Use of Antimicrobial Agents in Veterinary Medicine

Yutaka TAMURA

Laboratory of Veterinary Public Health, Department of Health and Environmental Science, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582 Bunkyodai-midorimachi, Ebetsu, Hokkaido, 069-8501 Japan

This paper provides guidance for the responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine, with the aim of protecting both animal and human health. Antimicrobial agents are very important tools for controlling a great number of bacterial diseases in both animals and humans. The continued availability of veterinary medicines, which are essential for animal welfare and health, and consequently for human health, will ultimately depend on the responsible use of these products.