

数理モデルに基づく薬剤耐性菌に対するリスク管理の検討

濱本修一

独立行政法人肥飼料検査所大阪事務所 (〒 540-0008 大阪市中央区大手前 4-1-67)

1. 緒 言

動物用医薬品および飼料添加物として家畜に使用される抗菌剤に起因する薬剤耐性菌が家畜疾病の治療を困難にするとともに、食品を通じて人に伝達し医療に影響を及ぼすことが懸念されている。現在、薬剤耐性菌に対するリスク管理のために、OIE 抗菌剤耐性ガイドラインが示されており [1]、これを踏まえてわが国においても家畜由来細菌の抗菌剤感受性実態調査（以下：実態調査）や家畜などに使用される抗菌剤の量の調査が実施されている [2, 3]。さらに、内閣府食品安全委員会において、薬剤耐性菌に対するリスク評価が進められているところである [4]。

一方で、薬剤耐性菌に対するリスク管理方法を評価する手法が開発されていないため、具体的にどのようなリスク管理を行うべきか、検討が必要となっている。

医療分野においては、薬剤耐性菌のリスク管理の方法として、院内感染対策が進められており [5]、動態解析に基づき、医療施設などにおける薬剤耐性菌の消長を予測する数理モデルが開発されている [6, 7]。しかしながら、実態調査に対応する、全国レベルでの薬剤耐性菌のリスク管理に資する数理モデルは見られない。

今般、薬剤耐性菌の出現を再現する数理モデルを用いて、全国レベルでの薬剤耐性菌に対するリスク管理方法の検討を行ったので報告する。

2. 数理モデル

薬剤感受性菌の MIC 分布を正規分布とし、また、動物用抗菌剤が使用された場合、細菌の存在環境における抗菌剤の濃度にばらつきがあることを踏まえて [8]、抗菌剤の選択圧を累積正規分布とし、これらに乗じて、MIC 分布の変化を求める (1) の数式を作成した。なお、この際、選択圧を決定する変数として、選択圧の最大値を最大選択圧 L とし、選択圧の変曲点にあたる MIC を選択 MIC B とし、選択圧のかたむきを選択精度 D とした。さらに、MIC 分布における細菌数を比率で評価するため (2) の数式を作成し、抗菌剤の使用に伴う選択圧の負荷による薬剤耐性菌の出現を評価する数理モデルとして用いた。なお、数理モデルにおいて、MIC および選択 MIC は、すべて 2 を底とする対数としたものを用いた。

$$T(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sigma} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \times \left[(1-L) + L \int_{-\infty}^x \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(t-B)^2}{2}} dt \right]^n \quad \dots (1)$$

(MIC 分布) (選択圧)

(EXCEL 形式)

$$T(x) = \text{NORMDIST}(x, 0, \sigma, \text{FALSE}) * (\text{NORMSDIST}(D * (x - B)) * L + (1 - L))^n$$

$$y = T(x) / \int_0^{\infty} T(x) \quad \dots (2)$$

y : 細菌数 (総菌数を 1 とした場合の比率)

表1 変数の定義

変数	名称	変数の定義	変数を構成する要因
L	最大選択圧	抗菌剤に暴露される細菌の比率	抗菌剤が投与された家畜の比率 抗菌剤が投与された期間など
B	選択 MIC	最大選択圧の半分が作用する細菌の MIC	抗菌剤の平均使用濃度など
D	選択精度	細菌の MIC に対する選択圧の変化の程度	抗菌剤の使用濃度のばらつき 抗菌剤の濃度分布のばらつき 抗菌作用の用量反応曲線など
n	選択回数	抗菌剤が細菌に作用する回数	抗菌剤の使用期間など

x : MIC

σ : MIC 分布の標準偏差

D : 選択精度

B : 選択 MIC

L : 最大選択圧

n : 選択回数

なお、数理モデルの対象を畜産分野の特定の細菌とした場合、変数の定義などは表1のとおりである。

3. 数理モデルと実態調査結果との比較

数理モデルと実態調査の結果を比較するため、実態調査の対象となる細菌の存在環境における抗菌剤濃度が抗菌剤の投与量と最も近似できる抗菌剤と細菌の組み合わせとして、腸管からの吸収性が低く [8]、そのほとんどが実態調査の対象家畜の飼料に添加して使用されるストレプトマイシン (SM) と大腸菌の組み合わせを選択した。

平成 12 年家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績の概要 (以下:モニタリング結果) [10] に基づき、SM に感受性の $E. coli$ の MIC を 2 を底とする対数に変換し標準偏差を求め、MIC 分布の標準偏差 $\sigma = 1$ とし、平均を 0 とした。さらに、家畜に使用される抗菌剤の量の調査 [3] に基づく SM の年間販売量 40t、SM の飼料への添加量の中央値 90g (力価) /t から SM 添加飼料の総量を 44 万 t を求め、飼料の年間総給与量約 3000 万 t [9] で除して最大選択圧 $L=0.015$ とした。また、SM の飼料への添加量の中央値 90g (力価) /t を大腸菌の存在環境における平均 SM 濃度として用い、SM 感受性大腸菌の MIC 分布平均 $6.7 \mu\text{g} \text{ (力価) } /\text{mL}$

で除した値を底を 2 とする対数に変換し選択 MIC

$B=3.7$ とした。さらに、SM の用量に基づく飼料への添加量 30 ~ 270g (力価) /t の濃度範囲が選択圧のシグモイド曲線部分に含まれるように、選択精度 $D=1$ とした (図 1)。

選択回数 $n=830$ とした場合、数理モデルによる MIC 分布の予測は、モニタリング結果における大腸菌の SM に対する MIC 分布とよく近似した (図 2, 3)。

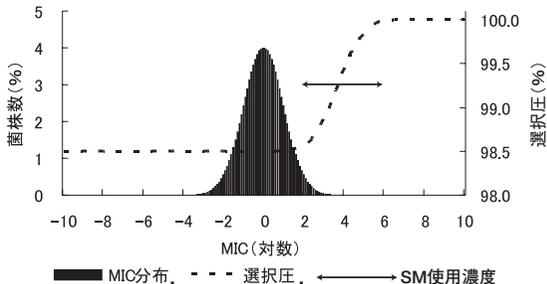


図1 MIC 分布 (対数正規化) と選択圧

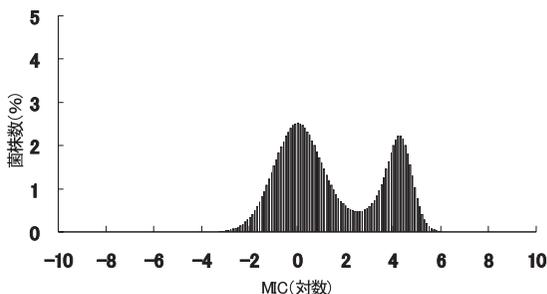


図2 選択圧負荷後の MIC 分布の予測 (選択回数 ; 830)

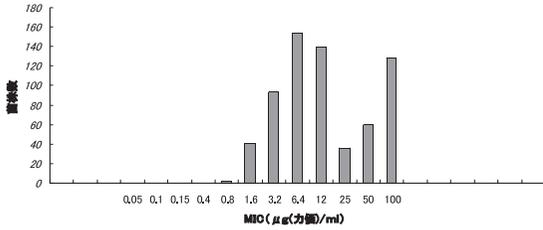


図3 大腸菌のSMに対するMIC分布 [10]

4. 薬剤耐性菌のリスク管理方法の検討

薬剤耐性菌のリスク管理方法を検討するに当たって、薬剤耐性菌の比率が薬剤感受性菌の比率を上回るまでの選択回数（以下「耐性化時間」）を指標とし、各変数の影響を検討した。なお、数式の変数は $\sigma = 1$, $D=1$, $B=4$, $L=0.01$ を基準として検討を行った。

1) 抗菌剤の最大選択圧と耐性化時間

最大選択圧を0.1から0.0001まで減少させると、耐性化時間は、ほぼ反比例して増加した（図4）。

2) 抗菌剤の選択MICと耐性化時間

選択MICを3から7まで増加させると、耐性化時間はほぼ比例して増加した（図5）。なお、この際、薬剤耐性菌のMIC分布平均は選択MICにほぼ比例して増加した。また、2以下の選択MICでは、二峰性のMIC分布は認められなかった。

3) MIC分布の標準偏差と耐性化時間

MIC分布の標準偏差を1.4から0.6まで減少させると、耐性化時間が顕著に増加した（図6）。

4) 抗菌剤の選択精度と耐性化時間

選択精度を1.4から0.6まで減少させても、耐性化時間はほとんど変化しなかった（図7）。なお、0.5以下の選択精度では、二峰性のMIC分布は認

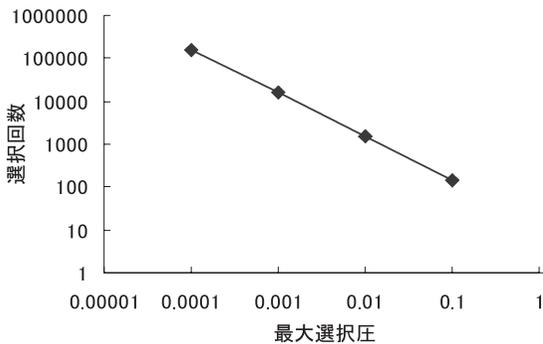


図4 最大選択圧と耐性化時間

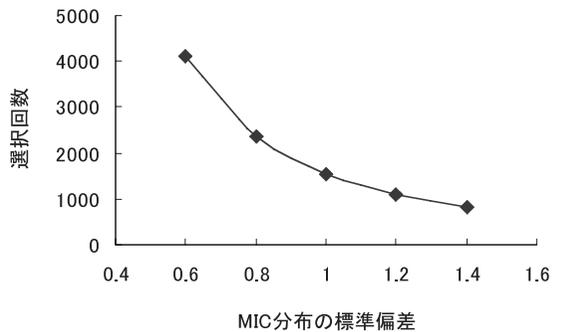


図6 MIC分布の標準偏差と耐性化時間

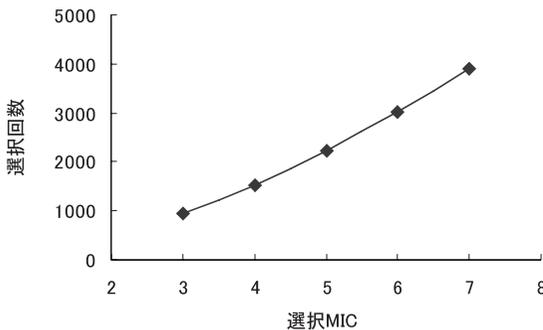


図5 選択MICと耐性化時間

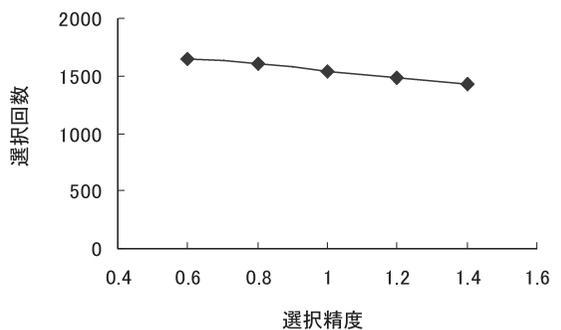


図7 選択精度と耐性化時間

められなかった。

5) 細菌の MIC 分布の低下

数式の変数を $\sigma = 1$, $D=-1$, $B=-4$, $L= 0.01$ として MIC 分布を含む高濃度側に選択圧を負荷し、選択回数を0から2000まで増加させた場合、元の MIC 分布より低濃度側に新たな MIC 分布が出現し、選択回数の増加に伴い、元の MIC 分布が減少し、低濃度側の MIC 分布が増加することが認められた (図 8, 9)。

5. 考 察

薬剤耐性菌に対するリスク管理のための具体的方法として、抗菌性飼料添加物の見直しや動物用医薬品の適正使用の推進が図られているが、具体的にどのようなリスク管理を行うべきか数理モデルを用いて検討を行った。

数理モデルに基づけば、薬剤耐性菌の出現を遅延させる方法として、最大選択圧を低下させることが最も効果的であった。最大選択圧は、抗菌剤に暴露される細菌の比率であり、具体的には、抗

菌剤の使用頻度に該当し、これを減らすことが、薬剤耐性菌の出現を遅らせるのに最も効果的であることを示している。

また、選択 MIC を高く設定することにより薬剤耐性菌の出現が遅延することが示された。選択 MIC は抗菌剤の使用濃度に関連することから、抗菌剤を高濃度で使用することにより薬剤耐性菌の出現を遅らせることができることが示された。ただし、この場合、使用濃度に応じた高度耐性菌が出現することに留意する必要がある。

さらに、細菌の MIC 分布の標準偏差が小さい場合は、薬剤耐性菌の出現が遅延することが期待できる。MIC 分布の標準偏差は、抗菌剤とその対象となる細菌に起因することから、抗菌剤の開発段階で MIC 分布の標準偏差が小さいものを選択することにより、薬剤耐性菌の出現に時間を要するものを開発することができると考えられる。

薬剤耐性菌の出現を遅延させるためのリスク管理として、①抗菌剤の開発段階で対象となる細菌の MIC 分布がより狭い抗菌剤を選択し、さらに②使用時にその頻度を管理することが有効であることが示された。

実態調査においては、多くの抗菌剤に対して既に薬剤耐性菌の出現が認められており [2]、薬剤耐性菌に対するリスク管理として、これらの減少を図ることが求められている。医療施設のように、他の集団との細菌の出入りがある場合は、動態解析に基づく数理モデルが作成されており、抗菌剤の使用中止による薬剤耐性菌の減少が理論付けられている [6, 7]。今回用いた数理モデルは、細菌の出入りに基づく動態が考慮されておらず、抗菌剤の使用を中止しても薬剤耐性菌の減少は見られない。現実には獣医療現場において、抗菌剤の使用中止による薬剤耐性菌の減少が報告されており [11, 12]、医療施設などの限定された集団を取り扱う数理モデルの適用を検討する余地がある。一方で、今回の数理モデルに基づけば、MIC 分布を含む高濃度側に選択圧を負荷することにより、新たに低濃度側に MIC 分布が出現し高濃度側から低濃度側に分布が移動することが見られたが、この選択圧は、細菌の有する薬剤耐性そのものが菌の生存に不利となる条件を負荷することを

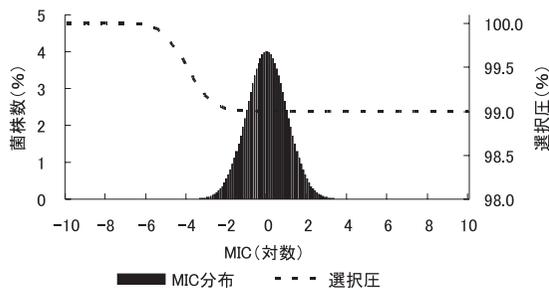


図 8 MIC 分布と高濃度側に負荷した選択圧

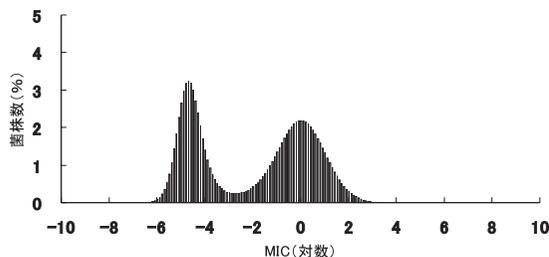


図 9 高濃度側に選択圧を負荷した場合の MIC 分布の予測 (選択回数; 1500)

意味しており、このような条件が負荷されているとすれば、抗菌剤の使用中止による獣医療現場での薬剤耐性菌の減少を本数理モデルで説明できる可能性があると考えられる。

さらに、薬剤耐性そのものが菌の生存に不利となる条件を負荷するものとして、負相関交差耐性を有する農業用殺菌剤があり、これを使用することによる薬剤耐性菌の減少が報告されている[13,14]。薬剤耐性菌にのみ選択圧を負荷する抗菌剤を開発することにより薬剤耐性菌のリスク管理を行えることが示唆された。

最後に、今回の数理モデルでは、①他の集団との細菌の出入りがない、②細菌は抗菌剤の選択圧の影響のみを受けるなどの前提があり、これらから大きく逸脱する場合には、数理モデルの適用に十分な注意が必要である。

また、本数理モデルは、現実の時間との関係が不明であるほか、薬剤耐性菌の出現後に抗菌剤の使用を継続した場合、薬剤感受性菌が速やかに消失することを予測し、実態調査との乖離があると考えられ、今後の検討が必要である。

要 約

薬剤耐性菌に対するリスク管理手法について、数理モデルを用いて検討を行った。薬剤耐性菌の出現を遅延させるためには、抗菌剤の使用頻度を少なくすることが最も効果的な方法と考えられた。また、抗菌剤の開発段階で、対象となる細菌のMIC分布が狭いものを商品化することも有効と考えられた。また、薬剤耐性菌にのみ選択圧を負荷することにより、その減少を図ることが示された。

参考文献

- 1) Anthony F, Acar J, Franklin A, et al.: Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine, *Rev sci tech Off int Epiz*, 20, 829-839 (2001)
- 2) 高橋敏雄, 浅井鉄夫, 田村 豊, 他: 家畜由来細菌の抗菌剤感受性実態調査. *動薬検年報*, 1, 63-67 (2004)
- 3) 田村 豊: 動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策—特に臨床獣医師の果たす役割について—, *日獣会誌*, 56, 685-691 (2003)
- 4) 農林水産省: 食品健康影響評価について(平成15年12月8日, 15消安第3979号), http://www.maff.go.jp/www/press/cont/20031208press_3b1.pdf
- 5) 厚生労働省: 医療施設における院内感染の防止について(平成17年2月1日, 医政指発第0201004号), <http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/02/tp0202-1.html>
- 6) Lipsitch M, Bergstorm C, Levin BR: The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance, *Proc Natl Acad Sci*, 96, 1152-1156 (1999)
- 7) D'Agenta EC, Webb G, Horn M: A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci, *J Infec Dis*, 192, 2004-2011 (2005)
- 8) 米沢昭一, 中村 久, 畦地速見ら: 抗生物質の体内分布に関する研究, *動薬検年報*, 7, 65-71 (1970)
- 9) 農林統計協会: 流通飼料便覧, (2002)
- 10) 動物医薬品検査所: 平成12年度動物用医薬品危機管理対策に係る薬剤耐性菌の発現状況検査結果について <http://nval.go.jp/taisei/12taisei/12seiseki.htm>
- 11) 浅井鉄夫: JVARMにおける抗菌剤の使用と耐性との関係解析について, *動物用抗菌剤研究会報*, 27, 10-16 (2005)
- 12) Danish Institute for Food and Veterinary Research, et al.: DANMAP 2005 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. (2005)
- 13) 藤村 真: ベンズイミダゾール耐性菌に対する「負相関交差耐性剤」の創製, *植物防疫*, 47, 222-225 (1993)
- 14) 矢野和孝, 倉田宗良, 古谷真二, 他: ベンズイミダゾール系薬剤耐性菌が負相関交差耐性を示す薬剤によるナス灰色カビ病の防除効果, *高知県農林技術研究所研究報告*, 19, 9-18 (1987)

Investigation on Risk Management of Antimicrobial Resistant by Mathematical Model

Shuichi HAMAMOTO

*Incorporated Administrative Agency Fertilizer and Feed Inspection Services Osaka
Office, 4-1-67, Otemae, Chuo-ku, Osaka-shi, 540-0008, Japan*

Risk management of antimicrobial resistant was investigated by mathematical model. It was shown that reducing the frequency of antimicrobial usage is most effective to delay the appearance of antimicrobial resistant. And it was also effective to delay the appearance of antimicrobial resistant that to develop antimicrobials which has narrow bacterial MIC distribution. In addition, possibility to decrease antimicrobial resistant was indicated to burden selective pressure only to antimicrobial resistant.