

わが国における抗菌性物質の使用量の推移

平山紀夫・伊藤文世

(財畜産生物科学安全研究所 (〒 229-1132 相模原市橋本台 3-7-11))

1. はじめに

食用動物における抗菌性物質の使用により出現する薬剤耐性菌が食品を介してヒトの健康に及ぼすリスクが問題となっている。このリスク評価あるいはリスク管理をするためには、抗菌性物質の使用量を把握することが重要である。

わが国では、抗菌性物質（抗生物質および合成抗菌剤）は、獣医療、農産および医療などの分野で、動物用医薬品、飼料添加物、農薬および人体用医薬品として使用されている。これらの抗菌性物質は、薬事法、飼料の安全性の確保および品質の改善に関する法律（飼安法）および農薬取締法で製造、販売、取扱いなどが厳しく規制されているが、使用量の実態を示した資料、特に純末換算量を集計した資料は極めて少ない。そこで今回、わが国における抗菌性物質の使用量の推移を純末換算量で示すための調査を行った。

2. 調査資料

(1) 動物用医薬品

動物用抗生物質製剤については、薬事法に基づき 1995 年 9 月まで国家検定が実施されていた。国家検定対象製剤は、国家検定に合格しなければ販売できないこと、メーカーは在庫量を勘案しながら検定申請をすることなどから、国家検定合格数量がほぼ使用量に相当すると判断される。従って、国家検定合格数量を公表している「動物医薬品検査所年報」など [2, 4] を資料とした。また、2001 年からは、動物用医薬品等取締規則に基づ

き製造（輸入）業者から農林水産大臣に報告された販売高を集計した「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫薬・抗原虫剤の販売高と販売量」[5] が公表されているので、資料とした。

(2) 飼料添加物

飼料添加物のうち抗生物質（特定添加物）については、飼安法に基づき国家検定が実施されている。動物用抗生物質製剤と同様の理由で、国家検定合格数量がほぼ使用量に相当すると判断される。従って、国家検定合格数量を公表している「家畜衛生統計」など [6, 7] を資料とした。

(3) 農薬

農薬には国家検定制度はないが、農薬取締法に基づき販売業者から報告された製造量および出荷量が「農薬要覧」[8] に集計されているので資料とした。出荷量には返品された数量も反映されていることから、出荷量がほぼ使用量に相当すると判断される。

(4) 人体用医薬品

人体用抗生物質製剤については、薬事法に基づき 1981 年度まで国家検定が実施されていた。動物用抗生物質製剤と同様の理由で、国家検定合格数量がほぼ使用量に相当すると判断される。従って、国家検定合格数量を収載している「ペニシリン」, 「Journal of Antibiotics」および「The Japanese Journal of Antibiotics」[9, 10, 11] を資料とした。

集計値については、資料中に対象成分の純末換算量が示されている場合には、その値を用いた。

一方、多くの資料においては、各薬剤の製造量、販売量などを製剤の量として集計されていたので、各資料中に当該製剤の成分含有割合が記載されている場合には、製剤量に成分含有割合を乗じて、純末換算量を求めた。ただし、同一成分で含有割合の異なる製剤が存在する場合には、それらの含有割合の平均値を算出し、製剤量にその平均値を乗じて、純末換算量とした。集計後、単位は、トン（小数点第1位）で表示した。

3. 動物用医薬品の使用量の推移

(1) 抗生物質

動物用抗生物質製剤の純末換算量が公表されている年度は限られているが、その総計の推移を図1に示した。1969年度と1970年度では200トン台であったものが、1977年度には約400トン、1980年度には約550トン、1983年度には約750トン、1986年度には907トンとピークになり、その後減少し、2003年には670トン（ピーク時の74%）となっている。

系統別に1969年度と2003年の使用量を表1に示した。テトラサイクリン系が常に最も多く使用され、その割合は、1969年度では40%、2003年では60%と増加した。マクロライド系およびペニシリン系は約10%台で推移したが、アミノグリコシド系は26%から7%に減少した。

動物種毎の使用量については、2001年より

集計が開始されており、2003年までの量を表2に示した。3年間の平均値では、全抗生物質の55%が豚、18%が魚、13%がブロイラー、5%がレイヤー、3%がそれぞれ乳牛および肉牛で使用されていた。

牛・豚・鶏ではオキシテトラサイクリンおよびクロルテトラサイクリンが最も多く使用されていたが、その他の抗生物質としては、牛ではジヒドロストレプトマイシン、豚ではストレプトマイシン、鶏ではストレプトマイシンとタイロシンが比較的多く使用されていた。魚ではカナマイシン、アンピシリン、オキシテトラサイクリンが多く使用されていた。

表1 動物用抗生物質の系統別使用量

系統	1969年度	2003年
テトラサイクリン	85.0	430.8
マクロライド	38.0	84.1
ペニシリン	22.8	79.8
アミノグリコシド	56.4	47.6
リンコマイシン		17.3
ペプチド	7.1	2.6
セフェム		1.6
抗真菌性		0.1
その他	7.1	8.9
合計	216.4	672.9

(単位：トン)

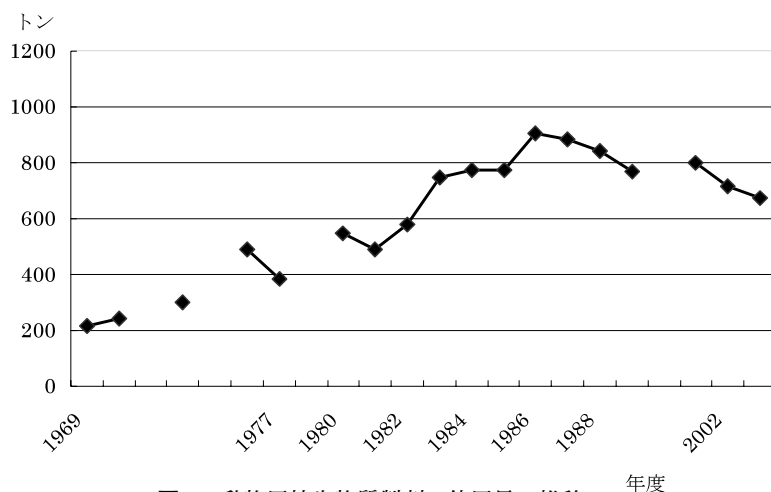


図1 動物用抗生物質製剤の使用量の推移

表 2 動物種別抗生物質の使用量

年\動物種	肉牛	乳牛	馬	豚	ブロイラー	レイヤー	犬・猫	魚	その他	合計
2001 年	31.6	32.0	1.2	412.5	93.6	46.8	2.2	180.6	1.2	799.9
2002 年	16.7	20.5	0.0	370.4	129.9	30.4	7.9	107.5	32.3	716.4
2003 年	18.5	19.7	0.5	415.6	55.7	31.6	17.8	108.4	5.1	672.9
平均	22.3	24.1	0.6	399.5	93.1	36.3	9.3	132.2	12.9	729.7

(単位：トン)

(2) 合成抗菌剤

動物用合成抗菌剤の純末換算量は、2001 年から公表されているので、2001～2003 年の系統別集計を表 3 に示した。3 年間の平均値では、サルファ剤が 72%と最も多くチアンフェニコールが 11%であった。フルオロキノロンは 1992 年度から使用されており、これまでに 7 成分が承認された。その成分毎の使用量の推移を表 4 示したが、エンロフロキサシンが最も多く使用された。

動物種毎の使用量を表 5 に示した。3 年間の平均値では、全合成抗菌剤の 59%が豚、15%が魚、9%がブロイラー、2%がレイヤー、5%がそれぞれ乳牛および肉牛で使用されていた。

表 3 動物用合成抗菌剤の使用量

系統\年	2001	2002	2003
キノロン	3.2	2.4	1.9
サルファ剤	174.6	162.1	129.4
チアンフェニコール	31.9	20.7	18.2
ニトロフラン	6.4	4.9	4.5
フルオロキノロン	6.3	6.5	7.4
その他	34.2	19.2	11.2
合計	256.7	215.8	172.5

(単位：トン)

表 4 フルオロキノロン系抗菌剤の使用量

成分\年度	1992	1993	1994	1995	1996	1997	2001*	2002*	2003*
エンロフロキサシン	0.80	1.80	2.50	2.70	2.50	3.80	2.41	2.90	3.01
オフロキサシン	0.40	0.40	0.30	0.40	0.40	0.40	1.10	1.00	2.31
ダノフロキサシン		0.20	0.10	0.20	0.20	0.30	0.11	0.11	0.08
ベプロフロキサシン		0.02	0.03	0.01	0.04	0.10			
ジフロキサシン					0.20	0.40	0.00	0.00	0.16
オルビフロキサシン			0.20	0.20	0.40	0.50	0.70	0.68	0.67
ノルフロキサシン							1.98	1.83	1.30
合計	1.20	2.42	3.13	3.51	3.74	5.50	6.30	6.51	7.38

(単位：トン) (*：年)

表 5 動物種別合成抗菌剤の使用量

年\動物種	肉牛	乳牛	馬	豚	ブロイラー	レイヤー	犬・猫	魚	その他	合計
2001 年	10.5	11.7	0.7	157.6	23.1	3.3	1.0	48.1	0.7	256.7
2002 年	6.7	4.9	0.5	120.8	21.3	5.8	4.7	22.0	29.1	215.8
2003 年	12.3	13.2	0.0	99.2	12.5	2.8	2.1	26.7	3.9	172.5
平均	9.8	9.9	0.4	125.9	19.0	4.0	2.6	32.3	11.2	215.0

(単位：トン)

系は、5%であった。

4. 飼料添加物の使用量の推移

特定添加物の使用量の推移を図2に示した。1978年度から1993年度までは、300～400トンで推移し、1994年度からは300トンを割り、2000年度以降は170トン（ピーク時の40%）と減少した。抗生物質の系統割合でみると、モネンシン、サリノマイシン、ラサロシドなどのポリエテル系が最も多く使用され、全体の約60%を占めている。次いで亜鉛バシトラシン、硫酸コリスチンなどのペプチド系が約25%を占めている。クロルテトラサイクリンなどのテトラサイクリン

5. 農薬の使用量の推移

農薬のうち抗菌性物質の使用量の推移を図3に示した。1964年度までは、約30トン、1970年代は約200トン、1980年代は約400トン、1982年度からは抗真菌剤であるトリシクラゾールが大量に使用され始め、1993年度には630トンとピークを迎え、その後減少し、2000年代には400トンを割った。抗真菌剤であるアゾール系のように抗菌活性のない成分を除外したものの推移をみると、1969～1970年度が200トンとピークで、そ

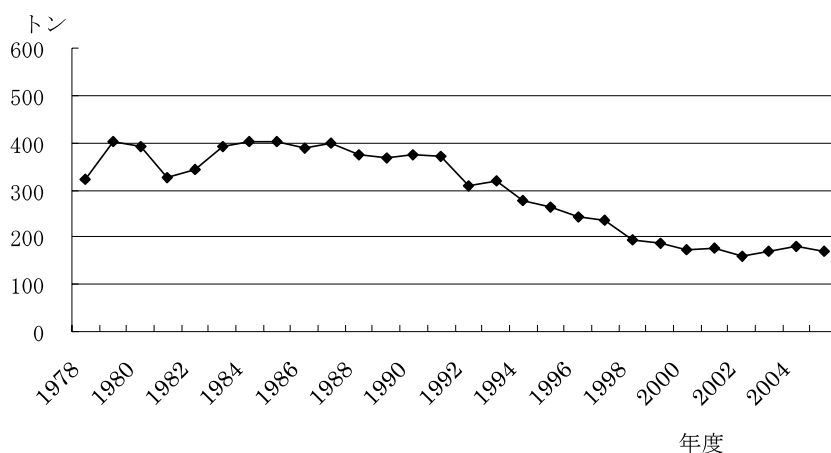


図2 特定添加物の使用量の推移

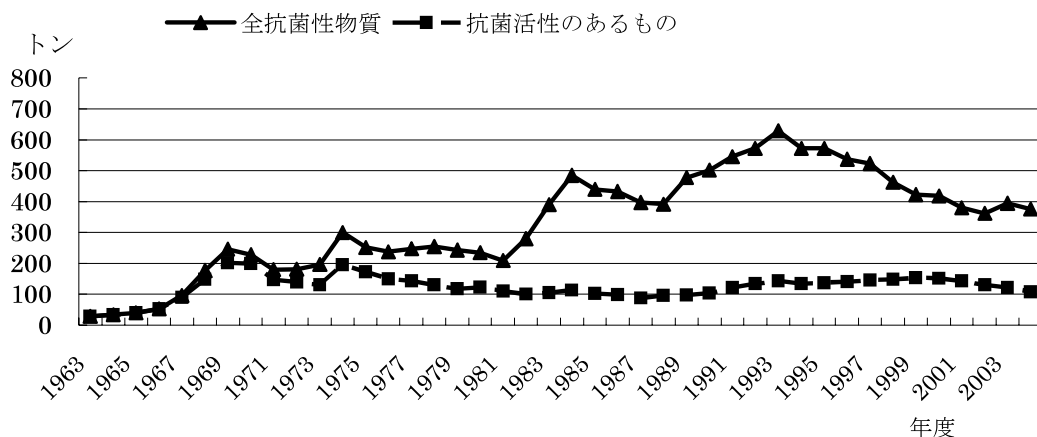


図3 農薬（抗菌性物質）の使用量の推移

の後、100～150トンで推移している。動物用医薬品としても使用されている成分の推移をみると、ストレプトマイシンは1963年度から使用され、毎年50トン使用されてきた。1980年代後半からはオキシテトラサイクリンおよびオキシリニン酸が使用され始め、2000年代にはオキシテトラサイクリンは、5～9トン、オキシリニン酸は50トン使用されている。

6. 人体用医薬品の使用量の推移

(1) 抗生物質

人体用抗生物質の使用量について1946～1978年度までの推移を図4に示した。1951年度まではペニシリンのみが使用され、その量は10トン未満であった。1952年度からはストレプトマイシンが加わり、1954年度には80トンとなり、1958年度からはテトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシンが加わり120トンとなった。その後、順次、抗生物質の種類が増加すると共に合格数量も増大し、1969年度には350トン、1973年度には600トン、1978年度にはピークの870トンとなった。

抗生物質の系統別にみると、ペニシリン系は1970年から増加し、1978年度には300トンとなった。セフェム系は1965年度から使用され、1975年度には全体の20%を占めるようになった。ア

ミノグリコシド系は長期間コンスタントに使用されていた。

国家検定が廃止された以降の使用量を生産高[12]から推定した。1956年度から1978年度までの検定合格数量とその生産高を比較したところ、検定合格数量の増減は、生産高の増減におおむね一致していた。そこで、1977年度および1978年度の抗生物質製剤の検定合格数量と生産高のそれぞれの平均値と、1998年度以降の生産高を比例配分して、1998年度以降における使用量を求めた。その結果、約500トン前後と推定された。なお、厚生労働省が1998年の使用量を520トンと公表しているので、今回の推定値はほぼ近似した値であった。

(2) 合成抗菌剤

合成抗菌剤については、抗生物質のような国家検定制度はなく、また、製造量や使用量の統計、純末換算に関する資料がなかったので、生産高の統計[12]を用い、抗生物質と比較しながら、その使用状況を推測した。

抗生物質と合成抗菌剤の生産高の割合は、1950年代後半で6:4であったものが、抗生物質の増加に伴い、1970年代後半に96:4まで低下した。その後、抗生物質の減少と合成抗菌剤の増加により2000年代では6:4となった。

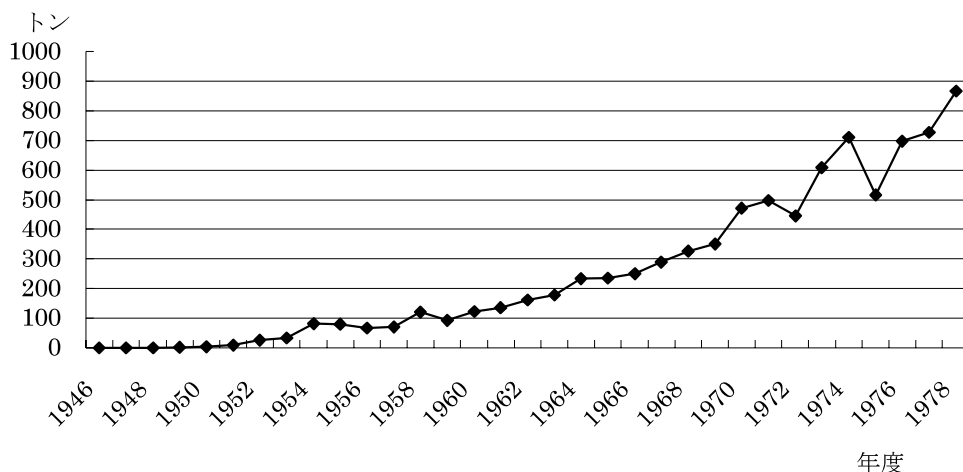


図4 人体用抗生物質の使用量の推移

7. わが国全体の使用量

以上の4種類の抗菌性物質を総計し、わが国での使用量の推移を図5に示した。1970年代前半は900トン、1976・1977年度は1,400トン、2000年代は約2,000トンとなった。1970年代までは人体用医薬品が50%を占めていたが、2000年代に入ると動物用医薬品が半分を占めるようになり、人体用医薬品は25%であった。

8. 抗菌性物質の使用と耐性菌の出現

動物医薬品検査所で実施された耐性菌の全国調査[1, 13, 14, 15]から大腸菌、サルモネラ、腸球菌およびカンピロバクターについて、畜産分野で最も多く使用されているオキシテトラサイクリンと世界的に問題視されているフルオロキノロンに対する耐性率とそれらの使用量の関係を検討した。

動物用医薬品と飼料添加物のテトラサイクリン

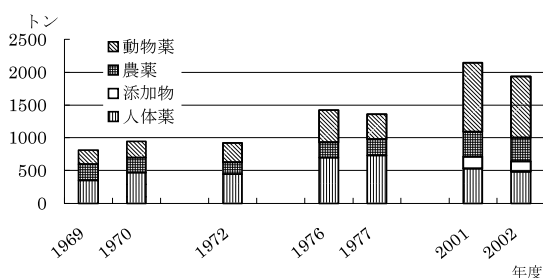


図5 わが国における抗菌性物質の使用量の推移

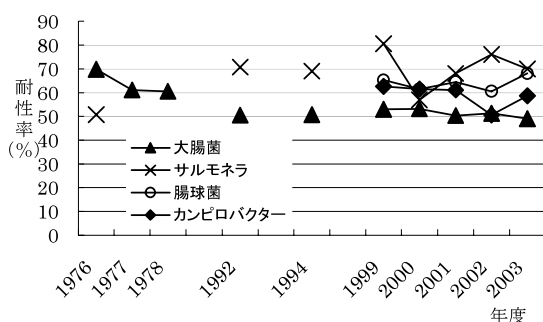


図6 家畜由来各種菌のオキシテトラサイクリン耐性率

系の使用合計は、1970年代前半は100トンであったが、その後、400~600トンで推移していた。各種菌のオキシテトラサイクリン耐性率を図6に示した。1976年度では、既然大腸菌が70%、サルモネラが50%の耐性率で、1992年度以降は大腸菌が50%、サルモネラが70%で推移していた。腸球菌およびカンピロバクターについては1996年度からの調査であるが、同様に50~70%の耐性率であった。

テトラサイクリン系の使用量が100トンから600トンに増加しても大腸菌やサルモネラの耐性率に大きな変化がないことが示された。100トンも使用していれば、耐性率はピークになるとも考えられるが、耐性菌問題を考えるときに興味ある知見である。

フルオロキノロンの使用は、1992年度からであるので、使用状況と耐性率の関係を見るのに適した事例と思われる。フルオロキノロンの使用量は、1992年度で1.2トンであったが、その後徐々に増加し2003年度には7.4トンと6倍に増加した[3, 5]。各種菌のエンロフロキサシン耐性率を図7に示した。サルモネラでは、ほとんど耐性菌が出現しておらず、大腸菌の耐性率は、2~3%で増加傾向はなかった。腸球菌では、2003年度まで耐性菌がみられなかったが、2004年度以降5~8%と増加した。カンピロバクターは、耐性化しやすい菌と思われるが、2005年度までは20%前後の耐性率で、その後36%と増加した。

これらのことから、少なくともある抗菌性物質に対する耐性菌のリスクを考える場合には、幅広

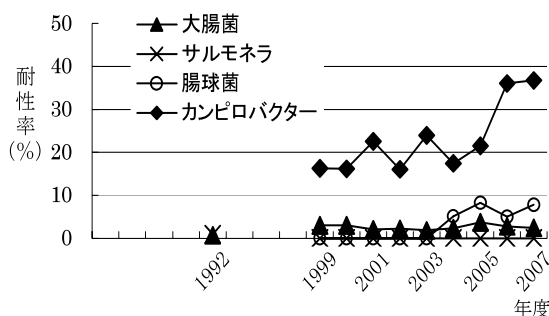


図7 家畜由来各種菌のエンロフロキサシン耐性率

い菌種について調査する必要がある、リスクの対象となる菌種に対して重点的なリスク管理手法の開発研究を進めるべきと思われた。

9. おわりに

耐性菌のリスク評価あるいはリスク管理には、抗菌性物質の使用量を把握することが重要であるが、わが国における抗菌性物質の使用量を純末換算量で公表したデータが極めて少ない。2001 年から公表されている動物用の「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫薬・抗原虫剤の販売高と販売量」は、動物種別での販売量も示されており、貴重なデータとして耐性菌の解析に応用されることから、今後とも継続されることを期待する。一方、人体用抗菌性物質に関するデータは、検定が廃止された以降は全くない。食用動物における抗菌性物質の使用により出現する薬剤耐性菌が食品を介して人の健康に及ぼすリスクが問題とされているが、人での抗菌性物質の使用量を明確にして、人で出現する耐性菌の解析を行わなければ片手落ちと考える。また、耐性菌は、食用動物、伴侶動物、ヒト、環境等の相互で出現伝播していると思われるので、今回調査対象とした 4 分野での使用量の詳細なデータが必須である。関係機関から早急にこれらのデータが公表されることを切に願うものである。

10. 謝 辞

本稿は、平成 16 年度に食品安全委員会から当研究所が請け負った「薬剤耐性菌の出現等に関する文献の収集・整理およびその解析調査」の一部をまとめ直したものである。この調査では、以下に挙げた先生方（当時の所属）からご指導・協力を頂きましたので、深謝いたします。

青木 宙（東京海洋大学教授）、切替照雄（国立国際医療センター研究所部長）、佐藤 剛（（独）肥飼料検査所課長）、高橋敏雄（動物医薬品検査所室長）、寺島 淳（感染症研究所室長）、山口 恵三（東邦大学教授）、大島 慧（（社）日本動物

用医薬品協会参与）、八木澤守正（動物用抗菌剤研究会理事）、米持千里（（社）日本科学飼料協会事務局長）、大野 章（東邦大学助手）、田村 豊（酪農学園大学教授）

要 約

日本では、抗菌性物質（抗生物質および合成抗菌剤）は、獣医療、農産および医療等の分野で、動物用医薬品、飼料添加物、農薬および人体用医薬品として使用されている。それらの使用量の推移を純末換算量で示すための調査を行った。

1. 動物用抗生物質の使用量の推移は、薬事法に基づく国家検定が行われていた 1962～1995 年度の検定合格数量およびメーカーからの届出を集計した 2001 年以降の数量から求めた。1969 年度は 200 台トン、1977 年度は約 400 トン、1980 年度は 550 トン、1986 年度はピークの 907 トン、2003 年は 670 トンであった。
2. 飼料添加物として用いられている抗生物質は、1978 年度より特定添加物として国家検定が行われており、検定合格数量が純末換算量で公表されている。1978～1993 年度は 300～400 トンで推移し、1994 年度からは 300 トンを割り、2000 年度以降は 170 トンと減少した。
3. 農薬としての抗菌性物質は、メーカーからの出荷量が公表されているので、純末換算して使用量の推移を求めた。1963 年度は 30 トン、1970 年代は約 200 トン、1980 年代は約 400 トン、その後増加し、1993 年度はピークの 630 トンに達し、以後減少し、2004 年度は 380 トンであった。
4. 人体用抗生物質の使用量の推移は、薬事法に基づく国家検定が行われていた 1946～1981 年度の検定合格数量から純末換算して求めた。1951 年度まではペニシリンのみが使用され、その量は 10 トン未満であった。その後、順次、抗生物質の種類の増加に伴い、1958 年度は 120 トン、1969 年度は 350 トン、1973 年度は 600 トン、1978 年度はピークの 870 トンであった。

引用文献

- 1) 石丸雅敏, 遠藤裕子, 吉村治郎: 1992～1994年に家畜家禽から分離された大腸菌, サルモネラおよび黄色ブドウ球菌の各種抗菌剤に対する薬剤耐性. 動物医薬品検査所年報, 33, 1-20 (1996)
- 2) 二宮幾代治: 薬剤耐性菌に関するシンポジウム記録(2) 畜産における抗生物質の現況. 獣医畜産新報, 624, 988-992 (1974)
- 3) 吉村治郎: 動物における薬剤耐性菌－医療分野との関わり－. 動物抗菌会報, 21, 6-22 (2000)
- 4) 業務の概要. 動物医薬品検査所年報, 動物医薬品検査所, (1971, 1982-1990)
- 5) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫薬・抗原虫剤の販売高と販売量. (社)日本動物用医薬品協会, (2001-2003)
- 6) 特定添加物検定合格数量. 家畜衛生統計, 農林水産省畜産局, (1978-2002)
- 7) 特定添加物検定合格数量. 動物薬事, (社)日本動物用医薬品協会, (2001-2003)
- 8) 農薬種類別生産出荷数量・金額表, 農薬要覧. (社)日本植物防疫協会, (1958-2004)
- 9) ペニシリンの合格本数. ペニシリン, (1946-1948)
- 10) Production amount of antibiotic preparations certified by the national institute of Japan. Journal of Antibiotics, (1949-1966)
- 11) Production amount of antibiotic preparations certified by the national institute of Japan. The Japanese Journal of Antibiotics, (1967-1978)
- 12) 医薬品の生産状況. 薬事工業生産動態統計実態調査年報. 厚生労働省医政局, (1952-2002)
- 13) 動物用抗菌剤耐性菌調査成績. 農林水産省畜産局, (1979)
- 14) 動物用抗菌剤耐性菌調査事業成績. 農林水産省畜産局, (1979)
- 15) 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査. 動物医薬品検査所ホームページ, <http://www.maff.go.jp/nval/>

Shift in the Amount of Antimicrobials Used in Japan

Norio HIRAYAMA and Fumiyo ITOH

*Research Institute for Animal Science in Biochemistry & Toxicology, 3-7-11, Hashimotodai,
Sagamihara-shi, Kanagawa 229-1132, Japan*

In Japan, antimicrobial substances (antibiotics and synthetic antibacterial agents) are used as veterinary and human pharmaceuticals, feed additives, and agrochemicals in the industries of veterinary medicine, human healthcare, and agriculture. Use of antimicrobials was investigated and expressed as equivalent active ingredient volume to understand changes over time.

- 1) Use of antibiotics in veterinary medicine was calculated in terms of active ingredient use from the amounts passed by the national assay between 1962 and 1995 in accordance with the Pharmaceutical Affairs Law as well as from amounts reported by manufacturers starting in 2001. The estimated amounts of antimicrobials used were 200 tons in 1969, approximately 400 tons in 1977, 550 tons in 1980, 907 tons in 1986 (peak utilization), and 670 tons in 2003.
- 2) In order to be used as feed additives, antibiotics have had to pass the national assay and receive certification as a specified additive since 1978, and the passed amounts are published in terms of the equivalent active ingredient volume. Use trended between 300 and 400 tons from 1978 to 1993, fell below 300 tons after 1994, and further decreased to 170 tons after 2000.
- 3) For the use of antimicrobials as agrochemicals, shipping volumes are disclosed by the manufacturer. Use, calculated in terms of equivalent active ingredient volume using these numbers, was 30 tons in 1963, approximately 200 tons in the 1970s, and approximately 400 tons in the 1980s. Subsequently use continued to increase, peaking at 630 tons in 1993 and then decreasing to 380 tons in 2004.
- 4) Use of antibiotics in human medicine was calculated in terms of equivalent active ingredient volume from the amounts passed by the national assay between 1946 and 1981 in accordance with the Pharmaceutical Affairs Law. Penicillin was the only antibiotic used until 1951, and the amount used was less than 10 tons. Use of antibiotics increased as newer antibiotics were introduced, reaching 120 tons in 1958, 350 tons in 1969, 600 tons in 1973, and the peak value of 870 tons in 1978.