



2019年12月9日放送

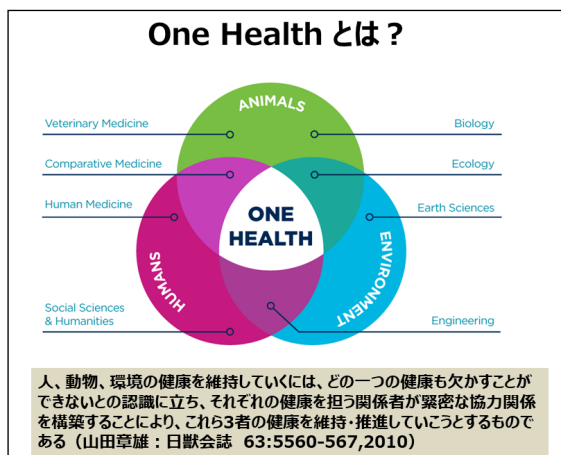
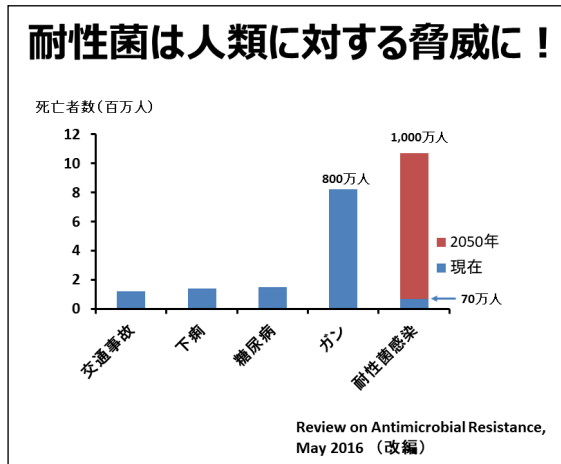
## 「薬剤耐性（AMR）の現状～動物の視点から～」

酪農学園大学動物薬教育研究センター教授 田村 豊

### One Health

医療における耐性菌問題は、世界的に極めて深刻な事態となっています。このまま何ら対策が取られなければ、2020年に耐性菌感染症による死者が世界中で1000万人となり、現在の死因の第一位であるがんの800万人を越えるとの予測がされています。このような事態を受け世界保健機関（WHO）は、2015年に抗菌薬耐性グローバルアクションプランを採択しました。この中で5つの戦略的目標を掲げ、それを実行するにあたっての基本的な考えを One Health approach としました。One Health とは、ヒトと動物と環境の健康は密接な関連があり、それぞれの健康を維持推進するためには、それぞれの担当者がお互いに協力していかなければならないという考え方になります。

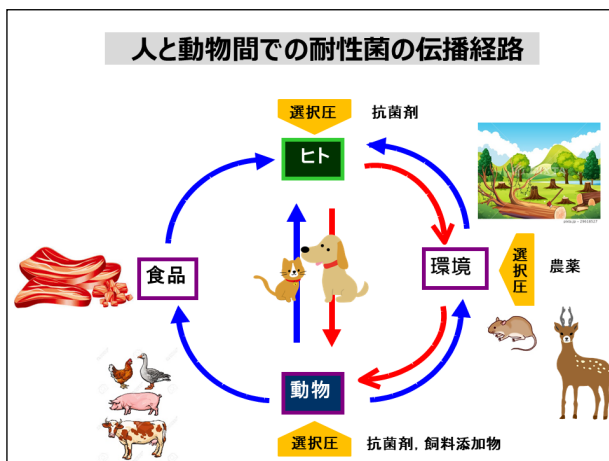
ヒトと動物間の耐性菌の伝播経路をみると、双方向に直接的な伝播経路が存在します。これは今家庭内に深く入り込んでいるイヌやネコなどのペットを考えると容易に想像できるかと思います。また、家畜に抗菌薬を使用することにより選択された耐性菌が食肉を介してヒトに伝播する経路も考えられます。したがって、One Health の視点で耐性菌対策を実施することは重要であ



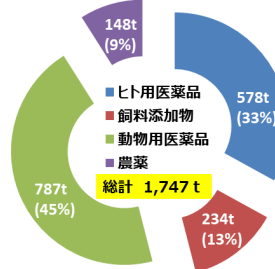
り、世界的にこの問題に対して医師と獣医師の連携を強化しています。

### 抗菌薬の誤用と過剰使用

耐性菌の出現要因として重要なのが、抗菌薬の誤用と過剰使用であるとされています。したがって、耐性菌対策を考える上で抗菌薬の使用量を把握することが重要になります。家畜に使用する抗菌薬にはヒトと同じように治療用とともに微量に飼料に混ぜて投与する成長促進用の抗菌薬があります。治療用の動物医薬品としての抗菌薬は近年減少傾向にあり、2011年度で787トンでした。また成長促進目的での飼料添加物は234トンでしたので、合計すると人用の抗菌薬の2倍弱になります。一方、販売される抗菌薬の種類を見るとテトラサイクリン系薬が最も多く約350トンで、次いでサルファ剤が100トン程度、マクロライド系薬、ペニシリン系薬が80トン程度となり、ヒトで使用される抗菌薬の種類と全く異なることが分かります。また、医療上重要であるフルオロキノロン系薬やセファロスポリン系薬は非常に少なく2トン程度です。

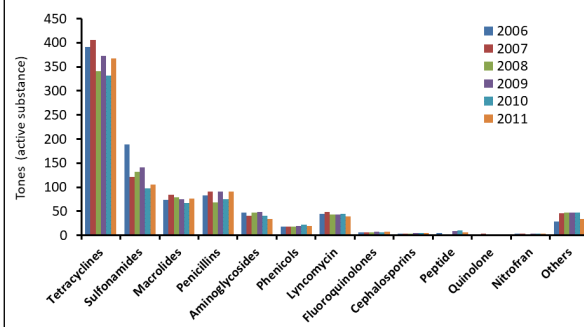


### 抗菌薬の販売量(2011年)



感染症学雑誌 91(6):918, 2017.を改編

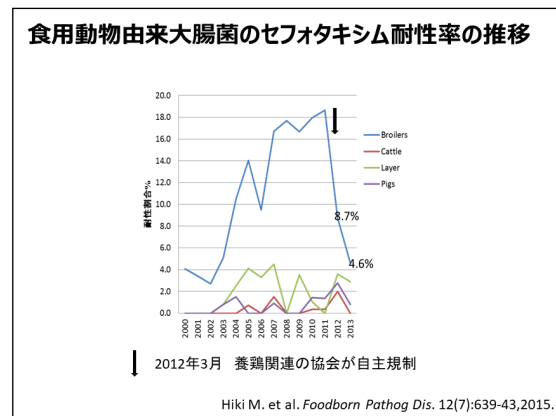
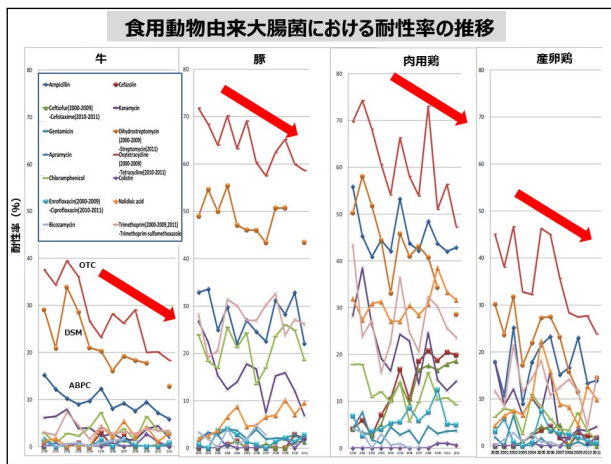
### 動物用抗菌薬の系統別販売量



### 食用動物由来大腸菌における耐性率

一方、家畜の腸管に常在する大腸菌での各種の抗菌薬の耐性率は、牛、豚、肉用鶏、産卵鶏で減少傾向が認められ、使用量を反映したものとなっています。特にフルオロキノロン系薬の耐性率は肉用鶏でやや高いものの5%を若干超える程度であり、それ以外の家畜は全て5%以下の耐性率です。ところが第3世代セファロスポリン系薬であるセフォタキシムの耐性率は、牛、豚、産卵鶏に比べて肉用鶏由来株で2002年頃から急に増加傾向にあり、耐性率が18%にも到達するものでした。これは明らかに異常値でしたことから、その原因を調べたところ、自動卵内ワクチン接種システムにあることが明らかになりました。つまり、ヒナの細菌感染

症を予防するために動物用第 3 世代セファロスポリン系薬であるセフトオフルをワクチン液に混入して接種していたのです。2012 年 3 月にこの事態を憂慮した養鶏関連の協会が自主規制によりセフトオフルの適応外使用を止めたところ、2013 年にはベースラインに戻っています。このことは抗菌薬の適正使用が極めて重要性であることを示しました。第 3 世代セファロスポリン耐性菌には医療上重要な基質特異性拡張型  $\beta$  ラクターマーゼ (ESBL) 産生菌も含まれていることから、今後も監視体制を強化する必要があると考えています。



### コリスチン耐性大腸菌

ESBL 産生菌以外でも、医療上重要な耐性菌にコリスチン耐性大腸菌があります。コリスチンをご承知のようにカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などの多剤耐性グラム陰性菌感染症において最終治療薬とも言われるものであり、医療上極めて重要な抗菌薬になります。家畜には半世紀も前から治療用あるいは成長促進用として使用されてきました。しかし、その耐性率は低く、耐性菌機構も染色体の突然変異によるものであり、良く管理された抗菌薬と考えられていました。ところが 2015 年に中国で伝達性のあるプラスミド性コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* が報告され、世界各国から家畜や食肉、それにヒトからの分離報告が相次いだことから、状況は一変しました。日本でも 2016 年に保存された薬剤耐性遺伝子データベースを検索したところ、病気の牛由来大腸菌と豚由来のサルモネラ属菌から *mcr-1* が検出されたことが報告されました。同時に健康な家畜から分離された大腸菌の 0.02% からも検出されました。また、下痢などの病気の豚から分離された大腸菌から高頻度に *mcr-1* が検出され

#### 日本における *mcr-1* 保有菌の報告

▼ GenEpid-J (感染症研究所; 薬剤耐性遺伝子データベース)

ヒト(入院患者)	0/431株(0%)
家畜(病畜)	5/184株(2.7%) 牛4株 ( <i>E. coli</i> ; 2012-2013), 豚1株 ( <i>Salmonella</i> ; 2013)
環境	0/56株(0%)

・ *mcr-1* は IncI2 type プラスミド (約 60 kbp) 上に存在  
 ・ 他の耐性遺伝子は同一プラスミド上に存在しない  
 ⇒ 初報の中国のプラスミドと類似 (世界的な拡散プラスミド)

▼ JVARM (農林水産省; 食用動物由来薬剤耐性菌モニタリングシステム)

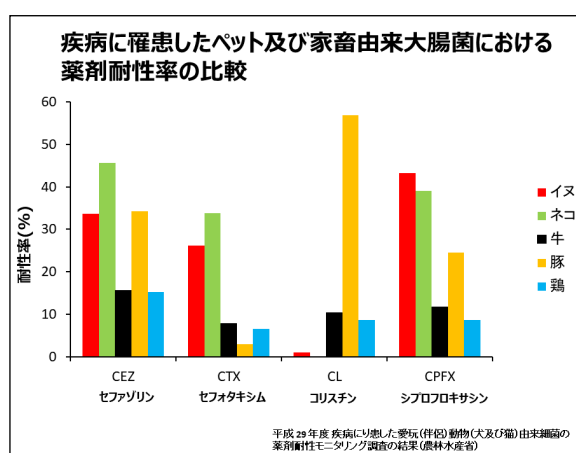
家畜(健康)	2/9308株 (0.02%) 豚 ( <i>E. coli</i> ; 2008, 2010)
--------	---

Suzuki et al., Lancet Inf Dis 16(3):284-285, 2016.)

ることも報告されました。*mcr-1*が検出された後も健康家畜由来大腸菌のコリスチン耐性率に大きな変動がないことから、差し迫ってヒトの健康に対する影響は少ないものと考えています。しかし、最近、国産や外国産の食肉から、あるいは病気のヒトからも*mcr-1*保有大腸菌が分離される事態となっており、監視体制を強化する必要があると考えています。加えて、欧米の家畜や農家の方や獣医師から高頻度に従来のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）と異なる家畜関連型（LA）MRSAが報告されています。日本でも動物検疫所において輸入豚の鼻腔から欧米で流行するST398のLA-MRSAが分離されていますことから、この菌についても動向監視を強化しています。

### ペット由来大腸菌における耐性率

一方、ペットについても人との距離が近い動物として、最近、農林水産省による薬剤耐性モニタリング調査が開始されています。病気のイヌとネコから分離された大腸菌のセフトキシムに対する耐性率は、イヌで約25%、ネコで約33%でした。これは病気の牛や豚、ニワトリ由来大腸菌の耐性率に比べて非常に高いものでした。イヌ由来ESBL産生大腸菌にはヒト由来のESBL関連遺伝子型と同じものも多いことが報告されています。また、大腸菌



に対するフルオロキノロン系薬の耐性率もイヌやネコで高い傾向が認められています。さらに飼い犬と飼い主の糞便由来大腸菌を調べたところ、遺伝型が区別できない大腸菌が双方から検出されたことが報告されています。イヌの糞便に耐性菌が含まれていることを考えると、イヌから糞便を介してヒトに伝播した可能性が高く、糞便処理に当たって注意を払う必要があると思われました。2019年に農林水産省はペット用の動物病院に販売した抗菌薬の販売量調査成績を公表しました。総量は14トンで、主な系統は第1および第2世代セファロスポリン系薬が6トンで最も多く、ついでペニシリン系薬の3.5トン、フルオロキノロン系薬が1トンと続きました。この内、人体用の抗菌薬が45%を占めていることが明らかになりました。このことから、獣医師が人用抗菌薬を適応外使用する場合には、さらなる適正使用が求められました。

### おわりに

以上、動物に由来する医療上重要な耐性菌の現状をお話ししました。現時点で分離率は低いものの、動物からも医療上重要な耐性菌が分離される状況にあります。One Healthの視点から今後も耐性菌の動向監視体制を強化するとともに、獣医師による抗菌薬の適正使用を推進するなど耐性菌対策を強化しようと考えています。