

## —動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (I)—

## 薬剤耐性に関する国際動向の紹介

木島まゆみ<sup>†</sup> (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部免疫・病理学的検査領域  
総括上席研究官)

## 1 はじめに

2015年5月に世界保健機関(WHO)の総会でGlobal action plan on antimicrobial resistance (薬剤耐性に関するグローバルアクションプラン)が採択された[1]. このアクションプラン(行動計画)は、薬剤耐性と戦うための各国における行動計画の枠組みを示したもので、これに基づき、日本においても、2016年4月に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランが取りまとめられた[2, 3].

WHOのグローバルアクションプランの根底には、「2013年の薬剤耐性に起因する死亡者数は、低く見積もって70万人で、何も対応を取らない場合には、2050年にはガンの死亡者を超過して1,000万人に達する」というU.K.及びウェルカムトラスト(後述)の報告書[4]や、その後の経済協力開発機構(OECD)の報告書[5]に代表されるような人の医療上の危機感がある。また、同時に、薬剤耐性菌は、獣医療上の脅威でもある。そして、薬剤耐性菌の封じ込めには、人医療のみならず、獣医療、環境分野等の関連分野における協調した対応が必要であることから、人医療及び獣医療分野に加え、農業、環境、財政、消費者をも含めた「ワンヘルス・アプローチ」の重要性が唱えられている[1].

近年、このWHOのグローバルアクションプランをはじめ、薬剤耐性対策に関して国内外での大きな動きがみられることから、国際機関、諸外国の動向及び各国の薬剤耐性モニタリング制度についていくつか紹介したい。

## 2 FAO/OIE/WHO Tripartite Collaboration

国際食料農業機関(FAO)、国際獣疫事務局(OIE)及びWHOは、従来から、薬剤耐性対策の分野における密接な連携を図っている。2004年のFAO/OIE/WHO合同ワークショップにおいて、WHO及びOIEが人医療及び獣医療に重要な抗菌薬のリストをおのおの作

成することとされ[6]、OIEでは、代替薬の有無のほかに、人医療における重要性を考慮した抗菌薬のリスト(後述)を作成している[7]。また、2010年には、FAO/OIE/WHOによるTripartite Concept Note[8]が出され、薬剤耐性対策は、3機関が連携して行うべき重点トピックの一つとされた[9]。3機関の合同会議は、その後も毎年開催され、WHOグローバルアクションプラン策定の際のOIE及びFAOとの密接な連携の土台となった[1, 9].

## 3 WHO

## (1) 世界保健デー及び薬剤耐性グローバルアクションプラン

WHOは、2011年の世界保健デーのテーマとして薬剤耐性を選び、「Combat Drug Resistance — No action today, no cure tomorrow (薬剤耐性の脅威—今動かなければ明日は手遅れに)」を標語とし、ワンヘルス・アプローチに基づく取組みを推進する必要性を国際社会に訴えた[10].

その後、2013年9月にWHO事務局長へのアドバイス機関として設置されたSTAG-AMR(The Strategic and Technical Advisory Group on AMR)が中心となって薬剤耐性対策についての検討が開始され、2015年の総会で薬剤耐性グローバルアクションプランが採択された[1]. この中には、以下の5つの戦略的目標が示されている。

- ①コミュニケーション、教育、研修を通じて薬剤耐性に関する知識や理解を深める。
- ②継続的な動向調査及び研究を通じて、より多くの薬剤耐性に関する知識と科学的な知見を得る。
- ③衛生設備、衛生状態の改善、ワクチン等による感染予防により、感染症の発生を低減する。
- ④医療、獣医療における抗微生物剤の適正使用を図る。
- ⑤新規抗菌薬、診断薬、ワクチンの開発等を実現する

<sup>†</sup> 連絡責任者：木島まゆみ (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部免疫・病理学的検査領域)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1

☎042-321-1841 FAX 042-321-1769

E-mail: mayumi\_kijima420@maff.go.jp

ための持続的な財政支援を構築する。

また、加盟各国に、薬剤耐性グローバルアクションプランに準拠した自国の国内行動計画を、2年以内に策定することを求めた。これに応じて各国で国内行動計画が作成され、WHOのホームページ [11] で、2016年7月現在、日本を含めて25カ国の国内行動計画を確認することができる。

## (2) AGISARの活動

AGISAR (Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance) は、「食用動物に使用した抗菌薬による薬剤耐性が公衆衛生に及ぼす影響を最小限に留めること」を目的として2008年に設立された専門家グループである。ワンヘルス・アプローチを通じた食用動物における抗菌薬使用のコントロール支援、薬剤耐性の動向調査の国際調和、医療上重要な抗菌薬リスト (CIA リスト) の更新等の活動を行っている [12, 13]。

AGISARにより2011年に作成されたCIAリスト第3版では、第2版の①フルオロキノロン、②第3及び第4世代のセファロスポリン、③マクロライドに加え、④バンコマイシン等のグリコペプチド系薬剤についても、重篤な腸球菌感染症の治療に使うことから、「きわめて重要な薬剤の中でもさらに優先順位の高いランク」とされた [14]。

また、AGISARは、グローバルアクションプランにおいて「薬剤耐性サーベイランスの統合強化」の重要性が示されたことを受けて、2015年6月にソウルで第6回の会合を開催し、2019年までの5年間の戦略的骨格として5つのテーマを示した。この中には、人及び動物における抗菌薬の使用量と薬剤耐性に関するデータ収集手法の統合やデータベース化、動物に対する治療の際のCIAリストに則した第1～第3次選択薬の選定方法に関するガイダンスの作成、獣医師への抗菌薬適正使用管理の強化といった内容が含まれている。なお、会議で示されたプレゼンテーションの中には、食用動物における耐性菌、特に基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の耐性遺伝子が人由来株と同じであった事例が強調されたものもあり [12]、獣医療にとって厳しい内容に感じられた。

## 4 OIE

OIEは、WTO・SPS協定上の国際基準として、OIEコード (OIE Terrestrial Animal Health Code) を策定している。薬剤耐性関連の陸生動物コードとしては、薬剤耐性の制御のための勧告の序論 (第6.6章)、各国の薬剤耐性サーベイランス及びモニタリング手法の調和 (同6.7章)、食用動物に使用する抗菌薬の使用量及び使

用パターンのモニタリング (同6.8章)、獣医療における抗菌薬の責任ある慎重な使用 (同6.9章)、動物における抗菌薬使用によるリスク評価 (同6.10章) が設定されており、定期的に見直しが行われている。また、陸生動物マニュアルとして、第3.1章：細菌の薬剤感受性試験方法に関するガイドラインが設定されている [15]。

OIEは、2007年5月の総会で獣医療上重要な抗菌薬のリスト (OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance) を採択した後、人医療における重要性を考慮して、2012年にこのリストを見直した。このリストでは、動物に使用する抗菌薬が、①加盟国における抗菌薬の重要性と、②対象疾病の重篤度及び代替薬の有無から、「極めて重要 (VCIA: Veterinary Critically Important Antimicrobial Agents)」, 「高度に重要 (VHIA: 同 Highly Important)」及び「重要 (VIA: 同 Important)」の3種類に分類されている。また、これらの抗菌薬を使用する場合には、OIEコード6.9章に規定された「責任ある慎重使用」に従って使用し、人医療、獣医療のいずれにもきわめて重要な「第3及び第4世代のセファロスポリンまたはフルオロキノロン」についてはさらに、①臨床症状が認められない動物に予防的な投与を行わないこと、②正当な理由がない限り第一次選択薬として使用しないこととし、第二次選択薬として使用する場合にも感受性試験に基づいて適切に使用すること、③適応外使用は代替方法がまったくない場合等であって、法的に許容される場合に限ることといった使用制限がつけられている [7]。

現在、OIEでは、動物における抗菌薬の使用状況に関するデータベースを作成するための作業を行っている [9, 15]。また、2016年5月の総会において、抗菌薬の慎重使用の徹底とともに、疾病予防のための衛生管理やワクチンによる抗菌薬使用の低減を推進すること、抗菌薬使用の代替に関するガイダンスを提供すること、加盟国がOIE戦略と自国の行動計画を実行できるようにOIEが支援していくこと等の勧告が出された [9, 16]。

## 5 米 国

米国においては、2014年9月に、薬剤耐性対策に関する大統領令 “Combating Antibiotic-Resistant Bacteria” が発出された [17]。この中で、米国保健福祉省食品医薬品局 (FDA) と米国農務省 (USDA) は、医療上重要な抗菌薬の食用動物における成長促進目的での使用の排除を進めること、FDA、USDA及び米国環境保護庁 (EPA) は、抗菌薬の使用と耐性パターンのサーベイランス等の分野において協働を進めること等が示されている。また、この大統領令に従って、2015年3月に米国の国内行動計画 (National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria) が策定された [18]。

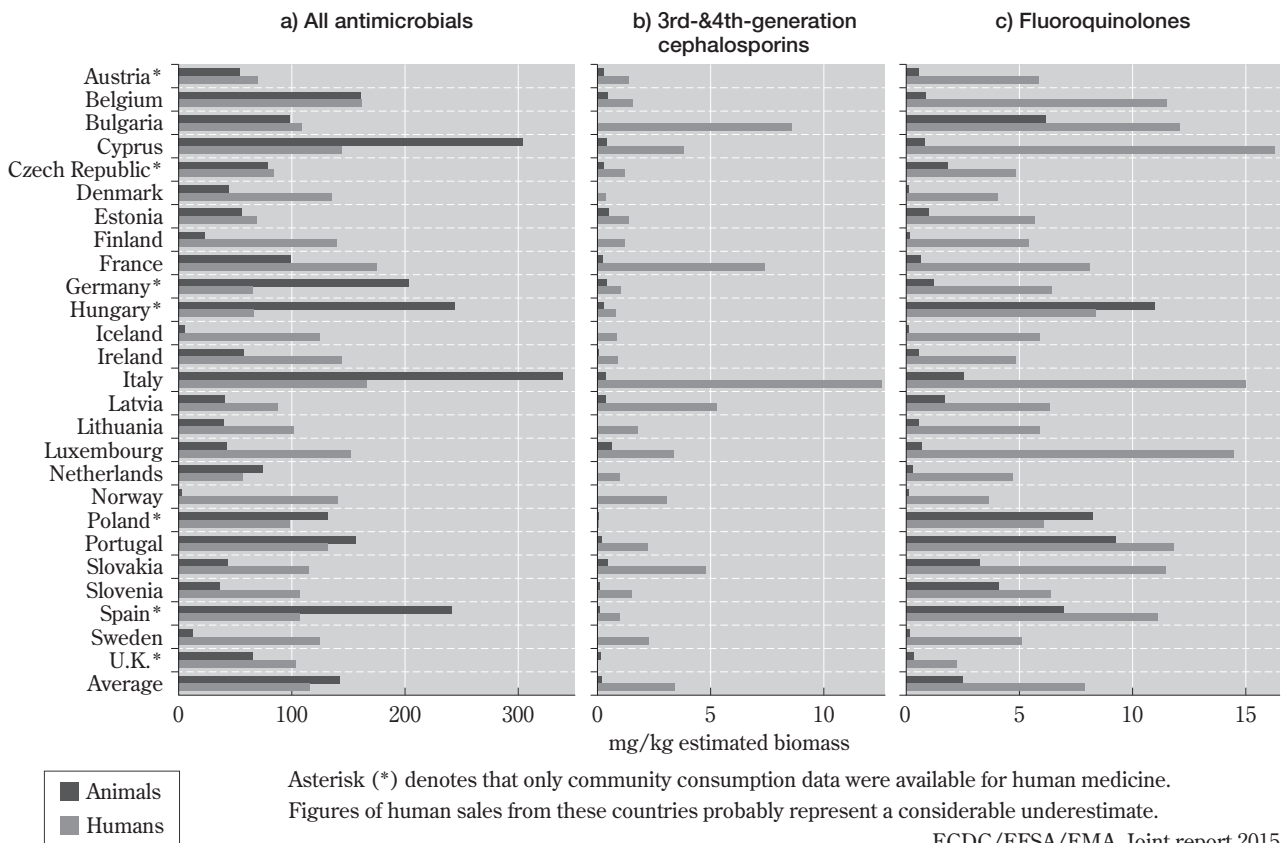


図1 Comparison of biomass-corrected consumption of antimicrobials (mg/kg estimated biomass) in humans and food-producing animals by country in 26 EU/EEA countries in 2012

この計画では、感染症ごとの脅威が緊急度別に分類され、2020年までに人医療における *Clostridium difficile* 感染症を50%、カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) 感染症を60%減少させるといった具体的な数値目標が示されている。また、課題ごとに1年、3年、5年目の目標が設定されており、「食用動物における医療上重要な抗菌薬の成長促進目的での使用の排除」については、3年後に関連ガイダンス (#213) [19] の最終評価を行うこととされている。また、人の医療における抗菌薬の管理の強化、新規抗菌薬・診断薬・ワクチンの開発促進等に関しても、規制の見直しを含めた強い対応が要求されており、この国内行動計画の実行のために、従来の2倍の12億ドル以上の予算が確保された [20]。

## 6 諸外国の薬剤耐性モニタリング

### (1) ECDC/EFSA/EMA first joint report

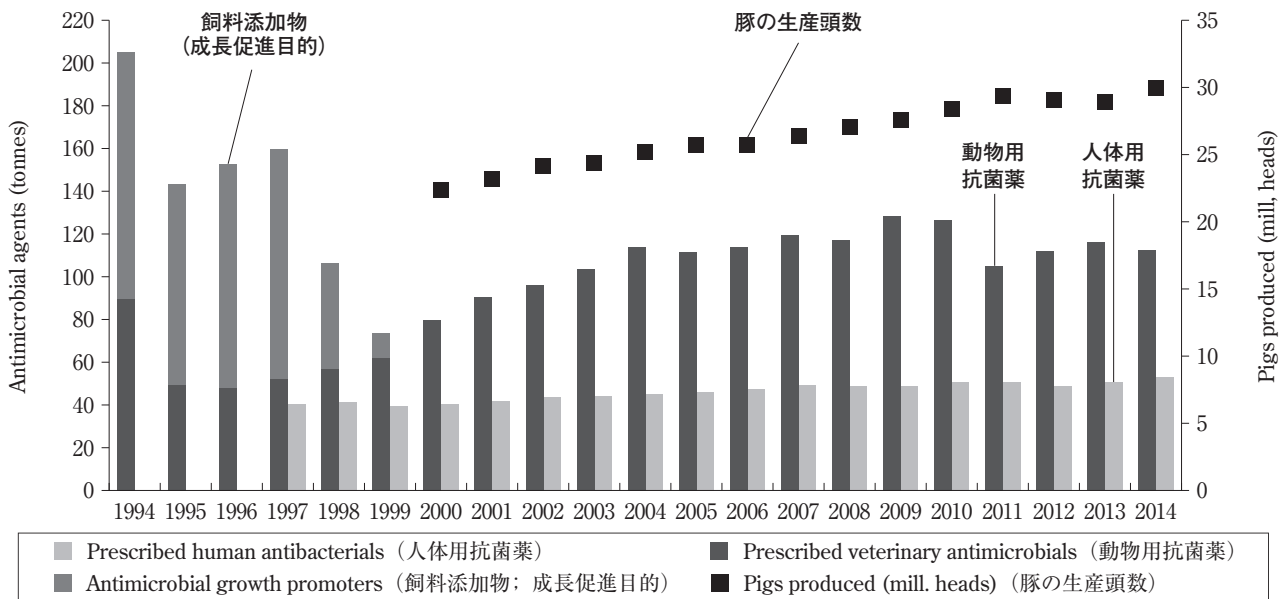
欧州疾病予防管理センター (ECDC)、欧州食品安全庁 (EFSA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) は、2015年1月に、人と食用動物における抗菌薬の使用量と耐性菌の出現率を総合的に解析した初めてのレポートを作成した [21]。これによると、2012年の欧州26カ国における人と食用動物の抗菌薬の総販売量は、おおよそ3,400及び7,982tで、これをバイオマス (体重) 換算した場合、平

均使用量は、人で116.4mg/kg、食用動物で144.0mg/kgとなり、国によって状況は異なるものの、動物における使用量の方が多いという結果が示されている (図1-a)。一方で、動物で使用されている抗菌薬は、テトラサイクリン系、ペニシリン系、サルファ剤系が多く、人の医療上重要とされている第3及び第4世代のセファロスポリンまたはフルオロキノロンの使用量は、いずれも動物の方が低かった (図1-b, c)。

「抗菌薬の使用量」と「耐性率」の間には、人、動物のいずれにおいても、おおむね相関が認められ、「動物における使用量」と「人由来菌の耐性率」との間にも関連性がみられる事例があった。一方、サルモネラ属菌における特定のクローンの伝播のように、抗菌薬の使用だけでは説明できない事例もあり、さまざまな要因の影響も考慮する必要があることが述べられている。このレポートは非常に先進的なもので、データの収集方法や解析方法に検討を要する部分も多いとされているものの、今後、国際機関によるデータ統合のガイドライン等の参考となるものと考えられる。

### (2) 各国のモニタリング制度

欧米を中心として、①国全体の抗菌薬の使用量 (販売量) 及び②耐性菌の動向を継続的に調査して公表するモ



Sources : Human therapeutics: The Danish Medicines Agency. Veterinary consumption: Until 2001, data are based on reports from the pharmaceutical industry of total annual sales from the Federation of Danish pig producers and slaughterhouses (1994-1995) and Danish Medicines Agency and Danish Plant Directorate (1996-2000). Data from 2001-2014 originate from VetStat. DANMAP 2014 より

図2 デンマークにおける人及び動物用抗菌薬の使用量推移

表 諸外国の薬剤耐性モニタリングシステム

国名	モニタリングシステム	国名	モニタリングシステム
デンマーク	DANMAP	アメリカ	NARMS
イギリス	UK-VARSS	カナダ	CIPARS
フランス	RESAPATH	オランダ	MARAN
ノルウェー	NORM/ NORM-VET	イタリア	ITAVARM
スウェーデン	SVARM	ドイツ	GERM-Vet

\* 日本：JVARM（動物薬）1999年～  
JANIS（人体薬）2000年～

モニタリング制度がある（表）。この中には、UK-VARSS (UK Veterinary Antibiotic Resistance and Sales Surveillance Report) のように獣医領域におけるモニタリング成績をまとめたものや、DANMAP (The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme) のように人と動物の成績を統合して公表しているものがある。このうち、いくつかの事例を紹介する。なお、日本においても、1999年から、動物医薬品検査所が中心となってJVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) を取りまとめており、今後、本シリーズで紹介する予定である。

#### ①デンマークのモニタリング：DANMAP

図2は、デンマークにおける人及び動物用抗菌薬の使用量の推移を示したものである（DANMAP：2014

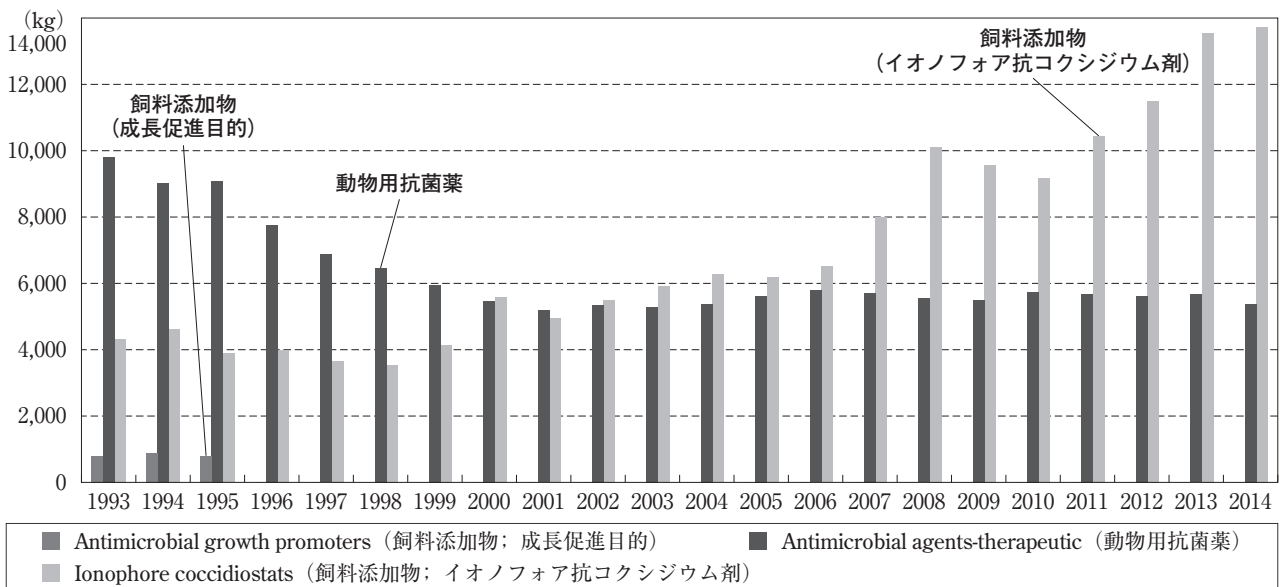
年）[22]。動物用抗菌薬の使用量については、2001年以降は、農場ごとの使用量を集計したデータベース（VetStat）の値が用いられている。デンマークでは、動物用抗菌薬の約3/4が豚で使用されており、豚の飼育数が増加していることを考慮するために、図には豚の生産頭数が記載されている。

デンマークにおいては、2010年に“Yellow Card Initiative”という制度が導入された。これは、抗菌薬の使用量が多い農家に対して、イエローカードといわれる指導書を出し、規制値以下に下がるまで「第三者の獣医師のアドバイス」と「規制当局の無通告の査察」を受けるというもので、査察及び獣医師のアドバイス料は農家が負担することとされている[23]。この規制により、2010年から2011年にかけて抗菌薬の使用量が低下した。さらに、2013年には、動物薬の区分ごとに異なる消費税が導入された。人の医療上重要な抗菌薬は10.8%、一般的な抗菌薬は5.5%とする一方、ペニシリン等の単純で狭域な抗菌薬は0.8%、ワクチンは無課税とされ、政府の方針がそのまま反映された形となっている。なお、VetStatにはワクチン接種量も集計されており、DANMAPの中に、豚におけるワクチンの接種率が過去10年間に顕著に増加したことも示されている。

耐性率の成績としては、食中毒菌としてサルモネラ及びキャンピロバクター、指標菌として大腸菌及び腸球菌の耐性率の推移と考察が示されている。たとえば、大腸菌では、プロイラー、国産鶏肉、輸入鶏肉、豚、国産豚肉、輸入豚肉由来株の耐性率がグラフで比

Total sales, in kilograms of active substance, of coccidiostats as feed additives in Norway 2004-2014.  
Data were obtained through annual reports from the Norwegian Food Safety Authority.

Active substance	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Lasalocid	173	37	13	17	16	63	0	0	0	0	0
Monensin	817	852	889	919	897	885	805	1,060	1,080	1,174	1,313
Salinomycin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Narasin	5,270	5,318	5,615	7,065	9,212	8,621	9,080	9,394	10,378	12,345	12,409
Total ionophore coccidiostats	6,260	6,207	6,517	8,001	10,125	9,569	9,885	10,454	11,458	13,519	13,722
Amprolium/etopabat	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total others	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Sales, in kg active substance, of antimicrobial veterinary medicinal products (VMPs) for food producing animals (terrestrial), antimicrobial growth promoters, and ionophore coccidiostats in Norway during 1993-2014. NORM-Vet 2014 より

図3 ノルウェーにおける抗菌性飼料添加物と動物薬の推移

較されており、関連性の有無を推測することができる。また、いずれの菌においても、「輸入肉」由来の耐性率が高いことが示されている。

## ②ノルウェーのモニタリング：NORM/NORM-VET

ノルウェーは、食用動物に対する抗菌薬の使用量が非常に少ない国で、羊の方が牛や豚よりも多いという違いを考慮する必要はあるものの、2007年における「食肉1kgあたりの抗菌薬の使用量」は、おおむね日本の1/10とされている[24]。NORM/NORM-VET (Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway) には、飼料添加物としての抗菌薬の使用量の推移が記載されている。飼料添加物とは、飼料成分の有効な利用を促進する等の目的で飼料の中にあらかじめ添加されているもので、治療用の医薬品とは区別される。EUにおいては、抗菌薬を成長促進目的で飼料に添加すること

は、2006年に完全に禁止されたが、抗コクシジウム剤としての使用は認められている[25]。ノルウェーはEUには該当しないものの、図3に記載された Ionophore Coccidiostats は、いずれもEUでも認められた薬剤である。NORM-VET (2014年)[26]では、図3のように治療用の抗菌薬の使用量は低下しているが、抗コクシジウム剤の使用量は1995年と比較して2倍に増加している。ただし、これは、鶏の生産量に連動したものと考察されている。

## 7 おわりに

英国政府は2015年に、医学研究支援等を目的とする公益信託団体ウェルカムトラストの支援を受け、3億7,500万ドルの基金をもつFleming Fundを設立し[27]、低・中所得国における耐性菌サーベイランスの支援等を開始している。また、英国と中国によるUK-China AMR Partnership Initiativeが2015年12月に開始されたこ

とも報道されており [28], 今後, 世界中で薬剤耐性関連の研究・開発が加速することが予想される.

薬剤耐性の対策には, グローバルアクションプランに記載されているように, 人医療と獣医療の連携, 欧州とアジアといった地域の連携が必要である. また, ワクチンや飼養衛生管理等を含めた代替手段の確立や, 抗菌剤を選択するための原因菌の分離と感受性試験の実施が必要とされる. そして, 最終的に, 薬剤の使用者がこれらを理解して実践することなしには, 耐性菌の発生が減ることはない.

抗菌薬がなかった時代に戻ることはないように, 今後, 関係者の方々とともに, ワンヘルスの連携の一翼を担っていきたいと考える.

### 参 考 文 献

- [1] WHO : Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, Geneva (2015)
- [2] 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議 : 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (National Action Plan on Antimicrobial Resistance), 2016-2020 (2016)
- [3] 山本 実 : 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン, 日獣会誌, 69, 300-302 (2016)
- [4] HM Government and Wellcome Trust, London : Reviews on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations (2014)
- [5] Cecchini M, Langer J, Slawomirski L, OECD : Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action (2015)
- [6] Second Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance : Management options, 15-18, March, Oslo, Norway (2004)
- [7] OIE : OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance. (2015), (online), ([http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/Eng\\_OIE\\_List\\_antimicrobials\\_May2015.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/Eng_OIE_List_antimicrobials_May2015.pdf))
- [8] FAO/OIE/WHO : The FAO-OIE-WHO Collaboration, Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces, A Tripartite Concept Note (2010)
- [9] OIE : OIE Final Report of the 84th General Session, 22-27, May, Paris (2016)
- [10] Leung E et al., WHO : Bulletin of the World Health Organization, The WHO policy package to combat antimicrobial resistance (2011)
- [11] Library of national action plans, WHO Hp, (online), (<http://www.who.int/drugresistance/action-plans/library/en/>)
- [12] WHO : WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), Report of the 6th Meeting, 10-12, June, Seoul (2015)
- [13] 泉谷秀昌 : WHO-AGISAR について, 動物抗菌会報, 34, 13-17 (2012)
- [14] WHO : Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 3rd Revision (2011)
- [15] 釘田博文 : 薬剤耐性菌問題に対する国際機関 (FAO/OIE/WHO) の取り組み, J. Vet. Epidemiol, 19, 96-99 (2015)
- [16] 農林水産省消費・安全局 畜水産安全管理課, 動物衛生課 : 第 84 回国際獣疫事務局 (OIE) 総会概要, 家畜衛生週報, 3409, 1-5 (2016)
- [17] Obama B : Executive Order-Combating Antibiotic-Resistant Bacteria, Sep. 18th, U.S.A. (2014)
- [18] U.S.A. : National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria, March (2015)
- [19] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine : Guidance for Industry, 213, Dec (2013)
- [20] The White House, Office of the Press Secretary : FACT SHEET: Obama Administration Releases National Action Plan to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria, March, 27 (2015)
- [21] ECDC/EFSA/EMA : ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report, Jan, 30th (2015)
- [22] Statens Serum Institut et al : DANMAP 2014 (The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme) - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark, ISSN, 1600-2032 (2015)
- [23] Danish Veterinary and Food Administration : Special provisions for the reduction of the consumption of antibiotics in pig holdings (the yellow card initiative) (2010)
- [24] Hosoi Y, Asai T, Koike R, Tsuyuki M, Sugiura K : Use of veterinary antimicrobial agents from 2005 to 2010 in Japan, J Antimicrob Agents, 41, 489-490 (2013)
- [25] EU : Register of Feed Additives. Pursuant to Regulation (EC) No1831/2003, Edition 238, Released 27th Sep (2016)
- [26] NORM/NORM-VET 2014, Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway, ISSN, 1890-9965 (electronic) (2015)
- [27] HM Government and Wellcome Trust, London : Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, May (2016)
- [28] Medical Research Council UK : UK-China AMR Partnership Initiative, 14th Dec (2015), (online), (<https://www.mrc.ac.uk/funding/browse/uk-china-amr-partnership-initiative/>)