

—ワンヘルスの実践と今後の可能性 ～動物・人・自然環境(Ⅲ)—

ワンヘルスアプローチに基づく薬剤耐性問題への対応

～家畜衛生分野における研究開発の立場から～

小林創太[†] (国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門
人獣共通感染症研究領域腸管病原菌グループ グループ長補佐)



1 薬剤耐性問題を取り巻く状況

抗菌剤(抗生物質)の不適切な使用によって出現する薬剤耐性菌は、人医療分野はもちろんのこと、動物(特に家畜)衛生分野においても長く問題として認識されてきた。本誌の記録を紐解くと、1950年代に「化学療法」や「抗生剤使用法」といったタイトルが散見されはじめ[1, 2]、1960年代に入り「薬剤耐性菌」というキーワードが登場する[3]。その後も、獣医療・獣医学分野においては調査・研究・開発、またそれに基づく監視体制の整備や対策が連綿と続けられてきたところである。

一方、2014年に公表されたいわゆる「オニールレポート」[4]は、薬剤耐性菌を社会問題として顕在化させた。ご承知の読者も多いと思うが、その要旨は「2013年現在の薬剤耐性に起因する世界の死亡者数は少なくとも70万人であり、適切な対策をとらない場合、2050年には死亡者数は1,000万人に到達し、その大半はアジアとアフリカで発生する」というものである。これに対し、「薬剤耐性問題に関するグローバル・アクションプラン」が2015年にWHO総会で採択され[5]、2019年にWHOが公表した「Ten threats to global health in 2019」[6]の中にも薬剤耐性(以下「AMR」という。)が含まれた。

WHOの動きに呼応し、我が国においても2016年に「薬剤耐性(AMR)アクションプラン」が策定された[7]。このアクションプランは、①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬及び⑥国際協力の分野で構成され、これまで政府を挙げたAMR対策が実施されてきた。その共通した要諦は、人・動物・環境のそれぞれの領域が連携したワンヘルスアプローチで取り組むことにあり、農林水産分野については農林水産省がその概要を

本年3月に公表している(表)。

周知の通り、抗菌剤は人医療現場のみならず、動物や農業生産を含む環境で広く使用される。我が国においては抗菌剤の70%弱が農林水産業(飼料添加物含む動物と農業)向けに販売され、その半分以上は畜産に仕向けられている。さらに畜産だけで見ると豚が75%程度となっており(図1)、これらの傾向は近年概ね変化がない[8]。そのため、我が国の家畜・畜産物生産あるいは家畜衛生を推進していく上で、AMRにかかる諸問題への対応に関しては、農林水産分野で用いられる抗菌剤やその使用の結果出現した薬剤耐性菌、あるいは耐性遺伝子が環境あるいは公衆衛生上のリスクになる可能性を認識しつつ、より一層の他分野あるいはそれぞれの境界領域での連携が求められている。

その中で、筆者が身を置く農研機構動物衛生研究部門(以下「動衛研」という。)が中核となって実施した農林水産省「安全な農畜水産物安定供給のための包括的レギュラトリーサイエンス研究推進委託事業」における「薬剤耐性問題に対応した家畜疾病防除技術の開発」(JPJ008617.17935699, 研究総括: 秋庭正人(平成29～30年度, 2022年4月より酪農学園大学教授)及び筆者(令和元～3年度), 以下「本事業」という。)が先般終了した。そこで本稿では、本事業で得られた成果のうち、養豚分野に関連したものの一部を紹介しながら、AMR問題に関するワンヘルスアプローチのあり方を考察したい。

2 正確な抗菌剤使用量の把握とその活用

前記の通り、家畜由来の薬剤耐性菌の出現リスクを低減させるためには、公衆衛生、食品安全、また環境衛生の観点からも、家畜生産現場での抗菌剤の慎重使用を推進していくことが重要である。そして使用状況の把握のためには抗菌剤使用量を正確に測定するための基盤が欠かせない。

[†] 連絡責任者: 小林創太(国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門人獣共通感染症研究領域腸管病原菌グループ)
〒305-0856 つくば市観音台3-1-5 ☎029-838-7753 E-mail: sotaco@affrc.go.jp

表 我が国の AMR アクションプランの内容と農林水産分野が関連するこれまでの取組概要

分野	目標	農林水産分野が関連する取組
①普及啓発・教育	薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進	薬剤耐性対策普及啓発・優良事例動画の作成／関係者向けリーフレットの作成／薬剤耐性対策国民啓発会議／AMR 対策普及啓発活動への表彰
②動向調査・監視	薬剤耐性及び抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を適確に把握	薬剤耐性モニタリング (JVARM)／動物用抗菌剤の販売高の年報公表／薬剤耐性ワンヘルス動向年次調査報告書の作成
③感染予防・管理	適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を阻止	飼養衛生管理基準の改訂／抗菌剤に頼らない畜水産物の生産体制の推進／動物用医薬品対策事業の実施／飼養衛生管理情報通信整備事業の実施
④抗微生物剤の適正使用	医療、畜水産等の分野における抗微生物剤の適正な使用を推進	リスク管理措置の概要の公表／慎重使用に関するパンフレット作製／家畜における抗菌性物質のリスク管理策定指針の策定／動物に使用する抗菌性物質のリスク管理
⑤研究開発・創薬	薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進	各種ガイドブックの作成
⑥国際協力	国際的視野で多分野と協働し、薬剤耐性対策を推進	動物医薬品検査所 (OIE コラボレーティング・センター) における技術研修等の実施／OIE・WHO 等における各種取組への協力／EU の新たな動物用医薬品規則への対応

農林水産省ホームページ (<https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/torikumi.html#tekisei>) 等を参考に筆者作成

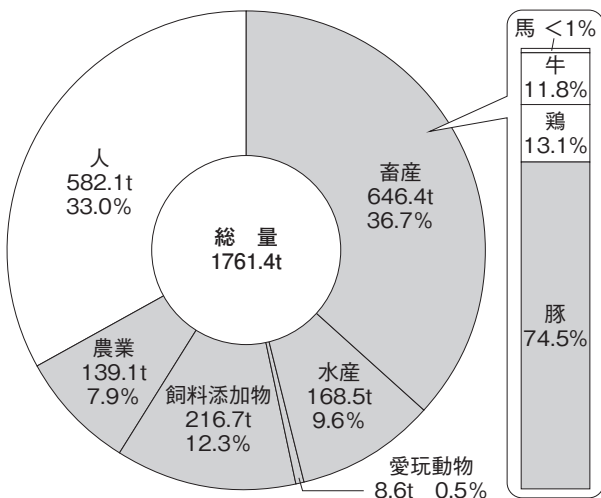


図1 我が国で販売された抗菌剤の仕向け先別原末換算量及び畜産分野における畜種別割合 (2018年実績)
薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2020 (薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会 令和3年1月公表) よりデータを得て作成

先に抗菌剤の国内販売量について触れたが、これは各抗菌剤の有効成分重量に基づくものであり、家畜のバイオマス重量で補正することによって、国間・年次間・畜種間等の評価が比較的簡易・迅速に実施できる。しかしながら、この手法では抗菌剤ごとの用量の違いや投与期間は考慮できず、農場レベルでの使用の実情を把握することが難しい。そこで本事業では、医薬品の主な適応症に対する成人の仮想平均維持日量 (defined daily dose: DDD) の動物版を、国内で市販されているすべての抗菌剤について整理し [9]、公表した [10]。この我が国の動物版 DDD は、欧州で先行開発されたものとの比較により、その有用性が確認されている [11]。動

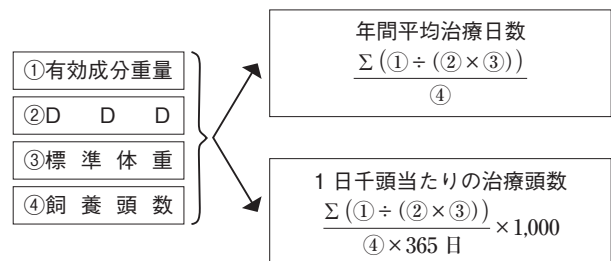


図2 抗菌剤使用の実情をより反映した使用量算出の考え方

物版 DDD を整備したことによって、農場で使用された各剤の有効成分重量、家畜の標準体重 (繁殖母豚 240kg, 離乳以降豚 65kg)、飼養頭数のデータと合わせて、農場ごとの抗菌剤の使用の実情をより反映した「年間平均治療日数」や「1日1,000頭当たりの平均治療頭数」といった使用量の指標を算出することが可能となった (図2)。

DDD に基づく抗菌剤使用量の指標の活用は国際的な趨勢であるため、今回開発した指標に基づく国内使用量のモニタリングと、その結果を我が国の国際的な立ち位置の把握に活用していくことが期待される。

また、これらの指標を活用した農場レベルでの抗菌剤使用量を経時的に評価するベンチマーキングシステム「PigINFO Bio」を開発した [12]。このシステムに参加した養豚場の抗菌剤の総使用量と農場の生産性データを分析したところ、年間の抗菌剤使用量と生産性は一定量まで正の相関を示したが、その閾値を超えるとこの相関は認められなかった。また複数農場でテトラサイクリン系抗菌剤 (以下「TC系」という。) の使用を中止したところ、いずれの農場においても使用中止に伴う生産性の悪化は認められなかった [13]。

個別農場における実際の抗菌剤の使用状況や、飼養衛

生管理手法等を考慮した詳細な分析の余地は残されているものの、これらの事例は抗菌剤をその効果を考慮せずに感覚的に使用している農場が存在する可能性を示唆しており、そういった農場への重点的な対策を展開していくことが、抗菌剤の慎重使用の実現という目標の達成に向けて重要であると思われる。

3 養豚場での薬剤耐性状況の分析と抗菌剤使用中止の効果

畜産における抗菌剤の使用は、豚で圧倒的に多いことを先に述べた。したがって、養豚業における薬剤耐性状況を理解することは、我が国のワンヘルスアプローチに基づくAMR対策を検討していく上で不可欠となる。そこで国内10戸の養豚場において、前項のDDDに基づく指標を活用して各種抗菌剤の使用量とそれに対する豚糞便由来大腸菌の薬剤耐性状況との関係を分析した。その結果、TC系の使用量とテトラサイクリンに対する耐性率には正の相関が認められた。一方、その中でTC系の使用量が比較的高く、耐性率が100%近かった1戸において、TC系の使用を中止したところ、耐性率が有意な低下を示すまで1年を要し(図3)、その要因として共耐性の存在が確認された[14]。

一般論として使用量と耐性率の正の相関は想定されていたものの、実際にそのデータを示して使用量削減による耐性率の低減が示唆されたことは大きな成果であった。同時に、使用中止後に耐性率が有意に低減するまでに1年を要したこと、また2年以上経過しても十分に低下したとは言い難いという事実は、個々の農場における任意の抗菌剤への耐性の成立・維持には当該系統の抗菌剤の使用以外の様々な関連要因の存在を示唆している。したがって、AMR対策の観点からは、細菌学的な耐性機序の解明に取り組みつつ、臨床獣医師とも強く連携して農場ごとの個別詳細な分析に基づいた検証を継続していくことが求められる。

4 養豚場で使用された抗菌剤の動態

農場において日々生じる排せつ物には、薬剤耐性菌あるいは抗菌剤そのものを含んでおり、その処理物は環境

への重要なインターフェイスである。図4に我が国の養豚場における典型的な排せつ物処理のフローを示す。本事業では前項の10戸の養豚場それぞれにおける排せつ物処理過程における抗菌剤成分及び大腸菌等の動態を分析し、それらの農場外への排出制御に関する重要管理点を検討した。分析の結果、污水处理において抗菌剤は処理前の污水に数 $\mu\text{g/l}$ ~数 mg/l で残存しており、主に購入実績のある成分が検出された。これらの残留抗菌剤の分解は主に活性汚泥中の微生物によるものであり、曝気条件、特に活性汚泥率や水温、曝気速度等が影響していることが明らかになった。また排水中の細菌数については汚泥及び活性汚泥除去時に減少し、特に膜分離法を採用している農場では、放流水中の残存細菌数が極めて少なかった[15]。一方、たい肥化過程における抗菌剤濃度は不検出(数十 $\mu\text{g/kg dry wt.}$)~15 mg/kg dry wt. で、抗菌剤の系統間で大きな差が認められた。これは個々の抗菌剤の使用量に加えて、排せつ物の固液分離時に固相(たい肥原料)への分布しやすさも影響している可能性が考えられた。また残留抗菌剤の分解には、糞便鮮度や含水率、発酵温度等が影響していることが明らかになった[16]。なお、正常なたい肥化がなされる限

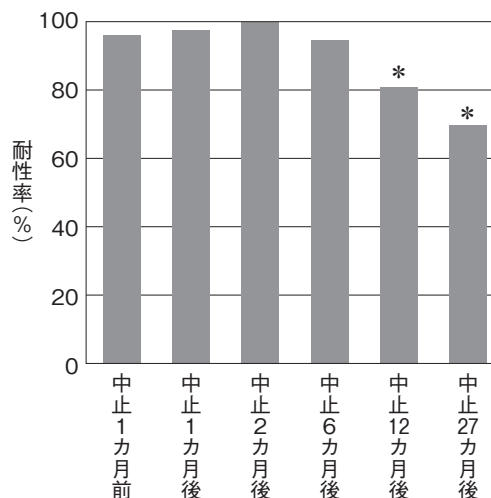


図3 TC系使用中止前後の豚糞便由来大腸菌のテトラサイクリンに対する耐性率の推移
*：中止前に比べて有意に低減

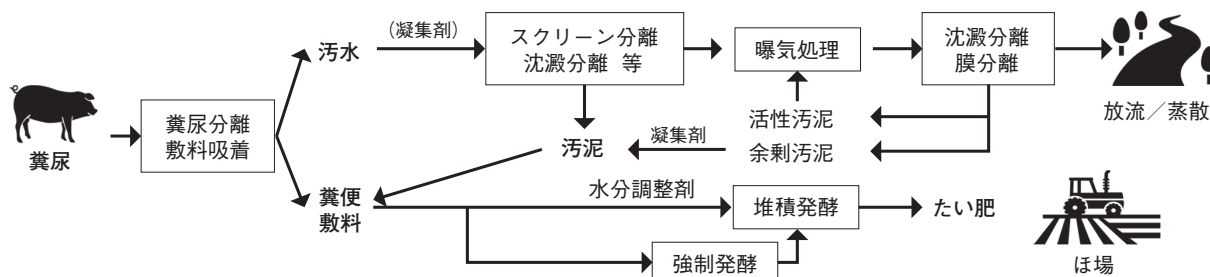


図4 養豚場における排せつ物処理のフロー

り、大腸菌は発酵熱によって大幅に死滅し、たい肥からほとんど分離されないことも確認された。

以上の評価は、生産農場のモニタリング調査に加え、ラボスケールの模擬実験に基づいている。実際のリスク管理を検討する際には、施設構造やその運転条件の最適化、規制項目の基準達成等の観点から、ベンチスケール以上で引き続き実証していく必要がある。

5 抗菌剤使用量の低減に向けた技術開発

疾病の発生に際し、有効な抗菌剤を迅速に決定することは、不要な抗菌剤の使用を低減させ、結果として抗菌剤の慎重使用の推進にもつながる。そこで動衛研で過去に収集してきた約1,700株の豚の病原性大腸菌について、血清型、遺伝子型、病原因子、薬剤感受性等の特性を網羅的に解析した。これらのうち、分離地域、分離年、遺伝子型が異なる約300株のフルゲノム解析の結果から、多剤耐性の株が有意に保有する遺伝子に加え、農場で注視すべき血清型・遺伝子型や下痢病原性大腸菌の病原因子に関連する遺伝子を特定した後、それらを増幅するためのプライマーを設計し [17]、マルチプレックスPCRによる迅速診断法を開発した (図5)。プライマーの配布及び検査手順については、準備が整い次第提供していくこととしている。

一方、細菌には複数の薬剤耐性遺伝子を同時に伝達することができる様々な可動性遺伝因子が存在し、新たな薬剤耐性菌の出現や多剤耐性の急速な拡散に関与することが知られている。したがって、疾病に対して有効な抗菌剤を的確に選択し、薬剤耐性菌のまん延を防ぐためには、本事業で開発した診断法を活用しつつ、さらに多剤耐性拡散の主な要因となる可動性遺伝因子の分布状況や、その拡散リスクを把握するための手法の開発も望まれる。

6 ワンヘルスアプローチに基づく AMR 問題に対応した今後の研究開発のあり方

2021年5月に農林水産省が公表した「みどりの食料システム戦略」[18]では、イノベーション等による持続的生産体制の構築のため、迅速かつ的確な診断手法の開発等に基づく畜産技術やワクチン開発・普及の加速化の推進等が謳われている。本稿ではここまで養豚における研究成果を紹介しながらAMR問題にかかるワンヘルスアプローチについて考察したが、他畜種における技術開発の強化が重要なのは言うまでもない。例えば、フルオロキノロン系抗菌剤は人医療上も重要であるが、動物医薬品検査所が公表している大腸菌の薬剤耐性モニタリング結果 [19] では、肉用鶏において当該抗菌剤に対する耐性率が高い年が散見される。養豚では当該抗菌剤の耐性の拡散には「使用による耐性菌の選択」に加え、「耐性大腸菌の農場への侵入」も重要 [20] と考えられ

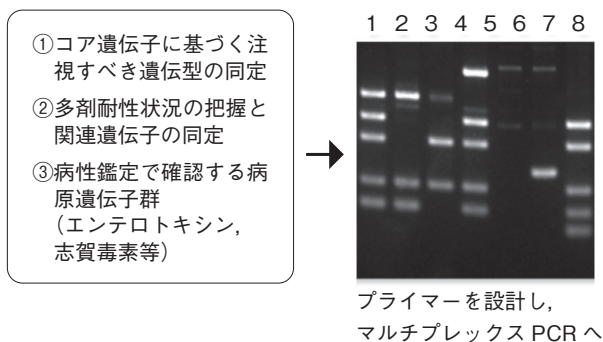


図5 豚で近年注視すべき病原性大腸菌の迅速検出技術の開発

ているが、養鶏に関しては不明な点が多く、知見の蓄積と当該リスク管理技術の開発が求められている。

また、抗菌剤に頼らないAMR対策という観点からは、飼養衛生管理の向上による疾病に強い農場環境作りに取り組むことも重要である。ただし、3で示した事例からも示唆された通り、AMR問題の質や程度は農場ごとに異なる。そこで抗菌剤の慎重使用といった大方針は念頭に置きつつ、臨床獣医師とも協働した成功、あるいは失敗も含めた事例を丁寧に検証していくことが大切である。さらにワクチン等の防疫資材を整備する必要もある。本稿では割愛したが、本事業では複数のワクチンシーズが得られており、実用化に向けたさらなる研究を推進していくこととしている。

一方、農林水産業における異分野連携として、環境、特に農業分野におけるAMRに関する研究の進展にも注目したい。生産性向上のために用いられる農薬としての抗菌剤は、細菌が原因となる植物病害に対する防除対策に用いられ、またほ場には畜産からの副産物としてのたい肥が投入されている。これらによって、土壌や植物体に存在する微生物の耐性化、生食用野菜の消費を通じた耐性菌 (あるいは遺伝子) の人への移行や増加に繋がるなどの指摘もあるが、その機序等に係る科学的知見は十分ではない。したがって、ワンヘルスアプローチの一環として、農畜産分野が連携した研究開発も今後重要性を増していくものと考えられる。

最後に、異分野間での情報共有と相互活用の重要性を指摘しておく。ワンヘルスアプローチに基づく連携とは、直接的な協働のみを指すものではない。それぞれの分野において得られた知見をタイムリーにお互いに共有して参考にしていくことも、連携のあり方の一つである。上記の成果については、関連シンポジウム [21] 等でも情報提供に努めてきたところである。

7 おわりに

本年1月には薬剤耐性菌を原因とする2019年の死亡者数が127万人 (関連死も含めると495万人) に達し

たとという推定値が報告され [22], AMR 問題の解決への道は決して平坦ではない。ワンヘルスアプローチはあくまで考え方あるいは手段であって目的ではないことに留意し、人・動物・環境いずれの分野においても、それぞれの取り組み方は状況に応じて使い分ける柔軟性をもって、今後も AMR 問題に対峙していくことが重要と思われる。

末筆ながら、本事業推進にあたりご支援を賜った農林水産省をはじめとする関係各位に感謝申し上げます。本稿で紹介できなかった研究成果も含む本事業の最終報告書は、農林水産省ホームページ [23] でも公表される予定なので、興味のある方はそちらも参照いただければ幸いです。

参 考 文 献

- [1] 吉田信行, 天野 毅, 桐沢 統: 乳房炎の化学療法 Ⅲ. *Streptococcus agalactiae* 以外の連鎖状球菌性乳房炎の治療, 日獣会誌, 6, 155-158 (1953)
- [2] Uvarov O, 渡辺守松: 抗生剤使用法の最近の傾向, 日獣会誌, 8, 242-248 (1955)
- [3] 加藤久弥: 乳房内薬剤耐性菌の簡易検出法について, 日獣会誌, 14, 238-241 (1961)
- [4] O'Neill J: Review on antimicrobial resistance, Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations (2014), (<https://amr-review.org/Publications.html>), (accessed 2022-5-26)
- [5] World Health Organization: GLocal action plan on antimicrobial resistance (2015), (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>), (accessed 2022-5-26)
- [6] World Health Organization: Ten threats to global health in 2019 (2019), (<https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>), (accessed 2022-5-26)
- [7] 国民的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 2016-2020 (2016), (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>), (参照 2022-5-26)
- [8] 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会: 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2020 (Nippon AMR One Health Report (NAOR) 2020) (2021), (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>), (参照 2022-5-26)
- [9] 高木弘子, 雷 志皓, 山根逸郎, 山崎尚則, 呉 克昌, 杉浦勝明: 養豚場における抗菌剤使用量の測定のための豚用抗菌剤 DDD 値設定の試み, 日本獣医師会雑誌, 73, 352-355 (2020)
- [10] 東京大学大学院農学生命科学研究科「持続可能な自然再生科学」講座ホームページ, (<https://aksugiur.wixsite.com/es-sd/publications>), (参照 2022-5-26)
- [11] Fujimoto K, Kawasaki M, Endo Y, Yokoyama T, Yamane I, Yamazaki H, Kure K, Haga T, Sugiura K: Antimicrobial use on 74 Japanese pig farms in 2019: A comparison of Japanese and European defined daily doses in the field, PLOS One, 16, e0255632 (2021), (accessed 2022-5-26)
- [12] 山根逸郎, 山崎尚則: 養豚農場の抗菌剤使用量評価システム (PigINFO Bio) の紹介, 家畜診療, 67, 5-12 (2020)
- [13] 山根逸郎: 養豚場を対象とした抗菌剤使用量の評価システム PigINFO Bio と動物用要指示薬の電子指示書システムの構築, 第 48 回動物用抗菌剤研究会シンポジウム講演要旨集, 4-5 (2022)
- [14] 玉村雪乃, 小林創太, 山根逸郎, 小倉 舜, 渡部真文, グルゲ・キールティ・シリ, 岩田剛敏, 渡部綾子, 新井暢夫, 楠本正博: 抗菌剤の使用及び使用中止が豚由来大腸菌の耐性率へ与える影響の解明, 第 164 回日本獣医学学会学術集会プログラム集, 53 (2021)
- [15] 渡部真文, グルゲ・キールティ・シリ: 養豚場の汚水処理過程における抗菌剤や薬剤耐性菌の残存実態と動態について, 第 48 回動物用抗菌剤研究会シンポジウム講演要旨集, 6-7 (2022)
- [16] 渡部真文, グルゲ・キールティ・シリ, 山根逸郎, 小林創太, 秋庭正人: 豚ふん堆肥における抗菌剤の残留実態, 環境化学物質 3 学会合同大会講演要旨集, p137 (2022)
- [17] 楠本正博: 「多剤耐性細菌検出方法及びプライマーマーク」特許出願, 2022-42264 (2022)
- [18] 農林水産省ホームページ みどりの食料システム戦略, (<https://www.maff.go.jp/j/kanbo/kankyos/seisaku/midori/>), (参照 2022-5-26)
- [19] 動物医薬品検査所ホームページ 薬剤耐性菌のモニタリング, (https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html), (参照 2022-5-26)
- [20] 藤井勇紀, 田邊ひとみ, 西野弘人, 大谷芳子, 都筑智子, 大内義尚, 秋庭正人, 楠本正博: 茨城県における豚由来病原性大腸菌の比較解析: 主要血清型 O116 の解析, 日獣会誌, 70, 643-649 (2017)
- [21] 小林創太: 養豚場における抗菌剤の慎重使用推進に資する研究, 第 14 回日本医師会・日本獣医師会による連携シンポジウム, 講演要旨 (2021)
- [22] Antimicrobial Resistance Collaborators: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis, The Lancet, 399, 629-655 (2022)
- [23] 農林水産省ホームページ レギュラトリーサイエンスに属する研究, (https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/regulatory_science/), (参照 2022-5-26)