

2016/03/20 人と動物の一つの衛生を目指すシンポジウム (東京)

# 食用動物由来耐性菌の現状とリスク管理



酪農学園大学獣医学群獣医学類

衛生・環境学分野 食品衛生学

田村 豊



Joint Collaborating  
Center for Food Safety

## 家畜の飼育状況(2012)

動物種	総頭羽数 (千)	1戸当たりの頭羽数
乳用牛	1,449	72.1
肉用牛	2,723	41.8
豚	9,735	1,667
採卵鶏	177,600	61,500
ブロイラー	107,100	44,600

<背景> ・畜産物の輸入自由化  
・生産コストの高騰

## 採卵雞農場

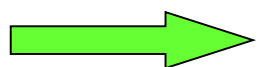


## 養豚農場

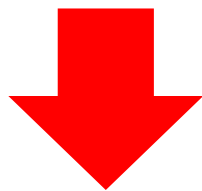


# 食用動物の飼育概況

- 家畜の飼育頭羽数は横ばいかやや減少
- 家畜の飼養農家数は減少傾向
- 一戸当たりの頭羽数が増加

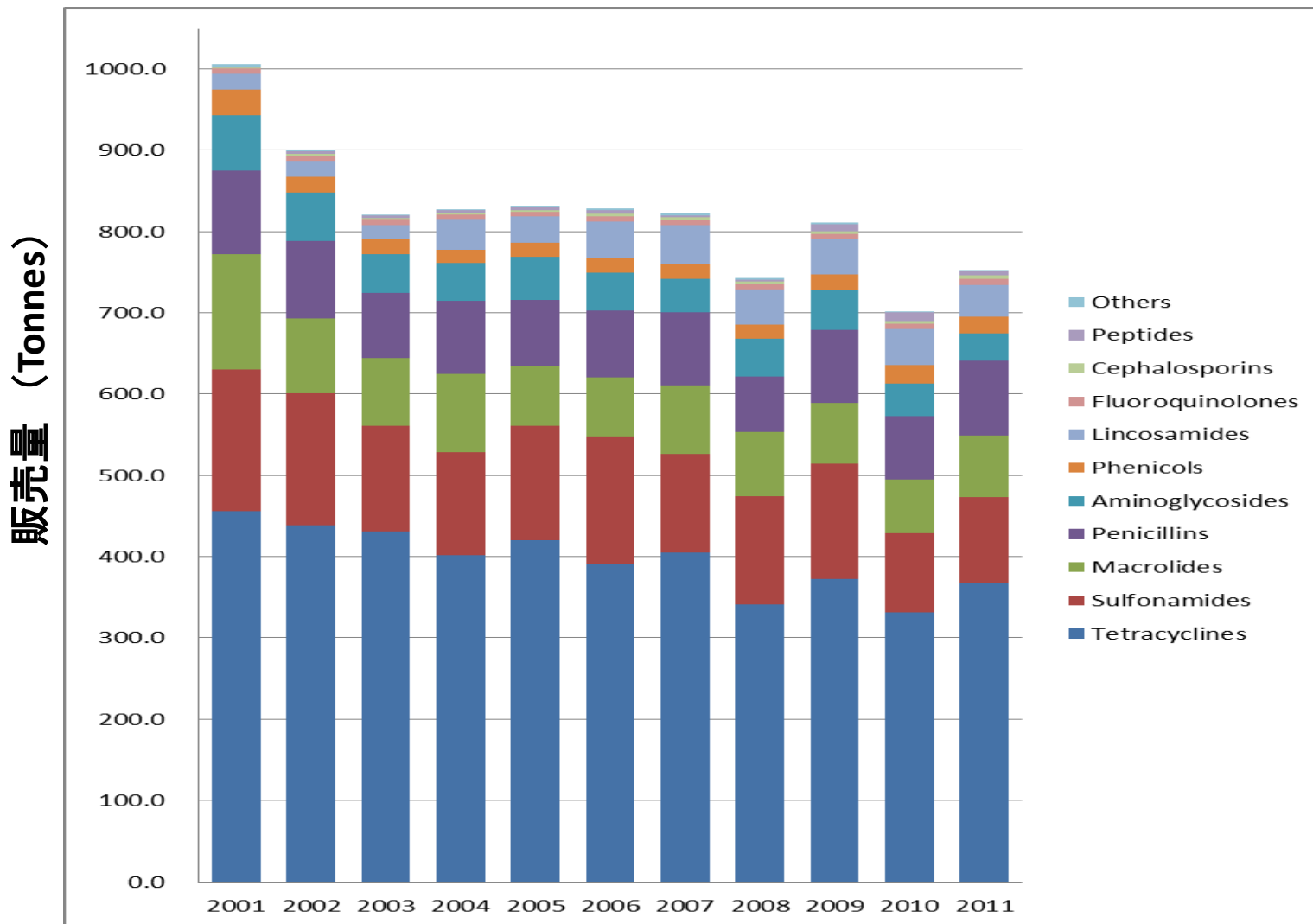


密飼による感染症の増加

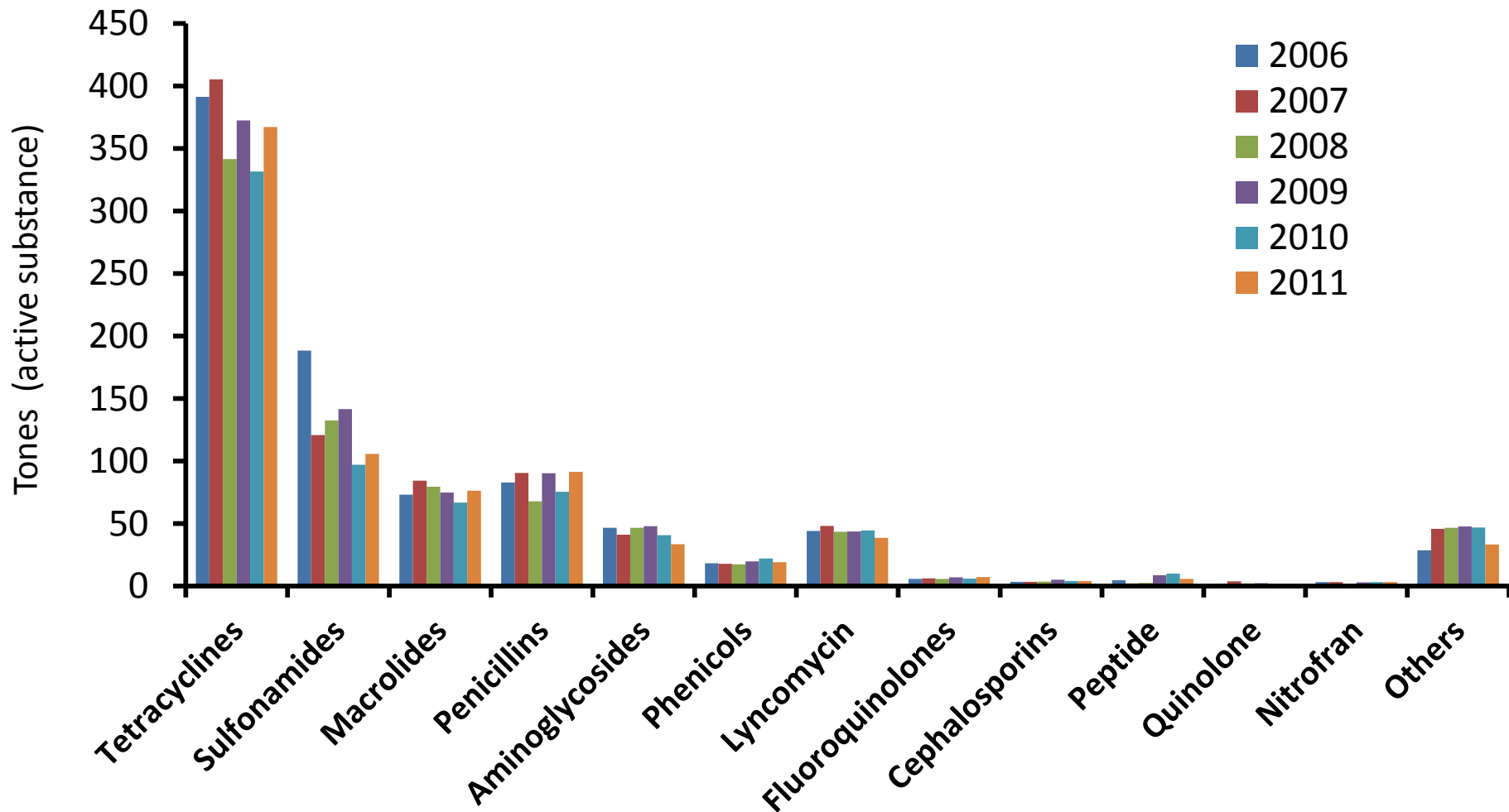


感染症の制御が重要

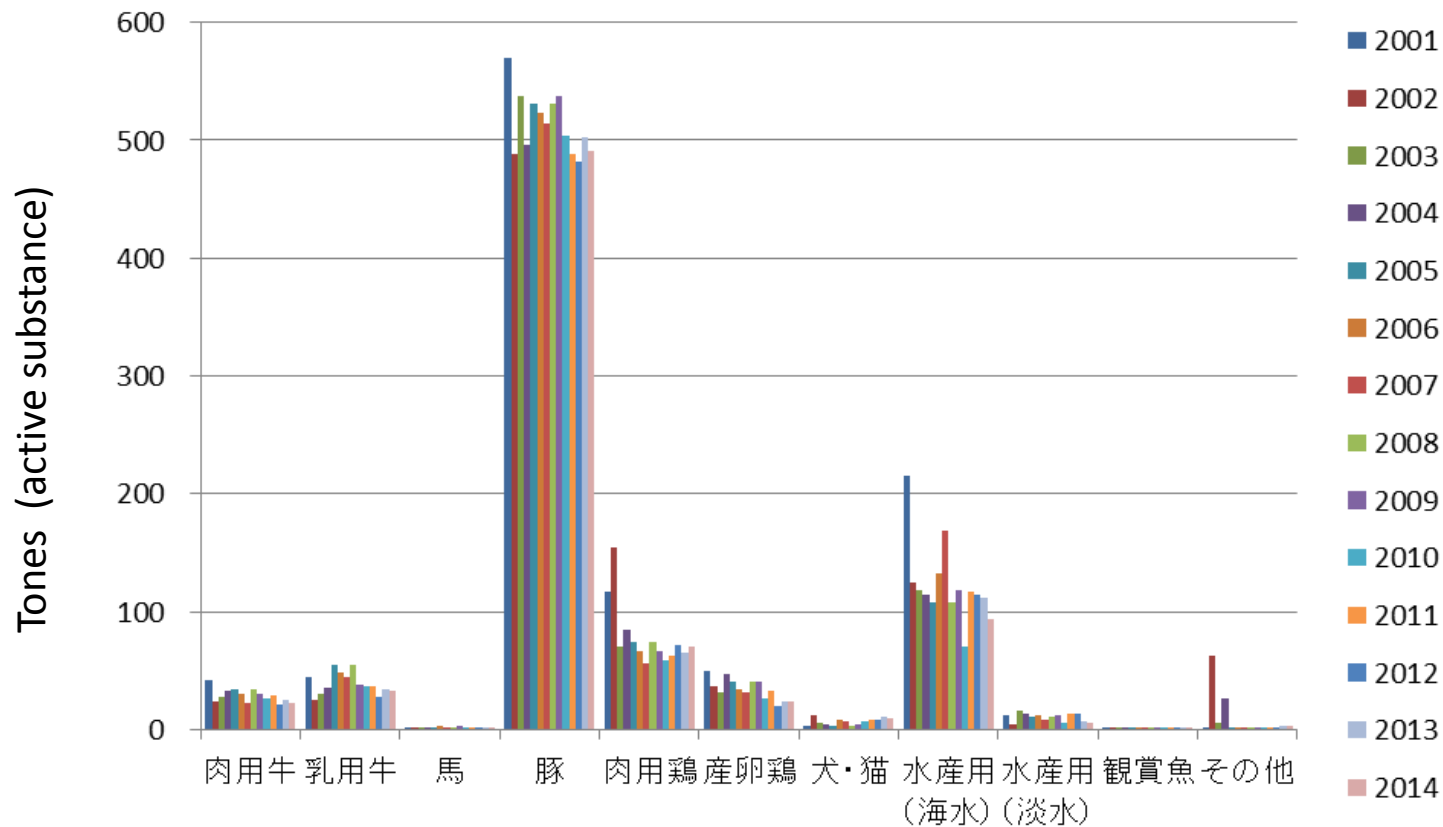
# 動物用抗菌性物質製剤の販売量（純末換算量）



# 動物用抗菌薬の系統別販売量



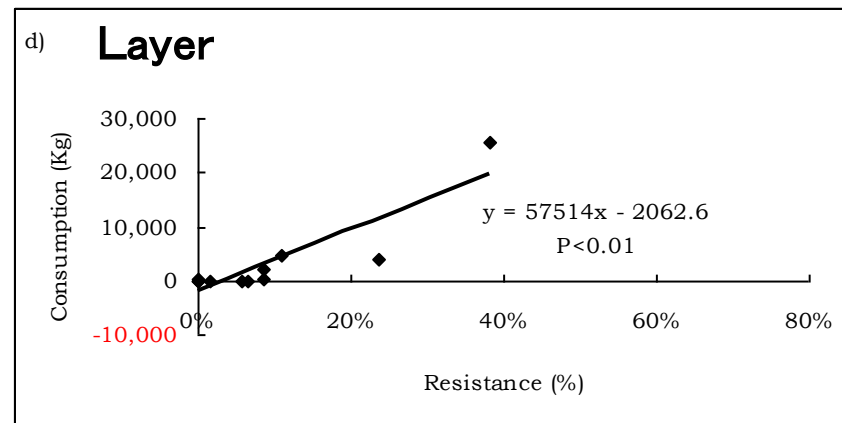
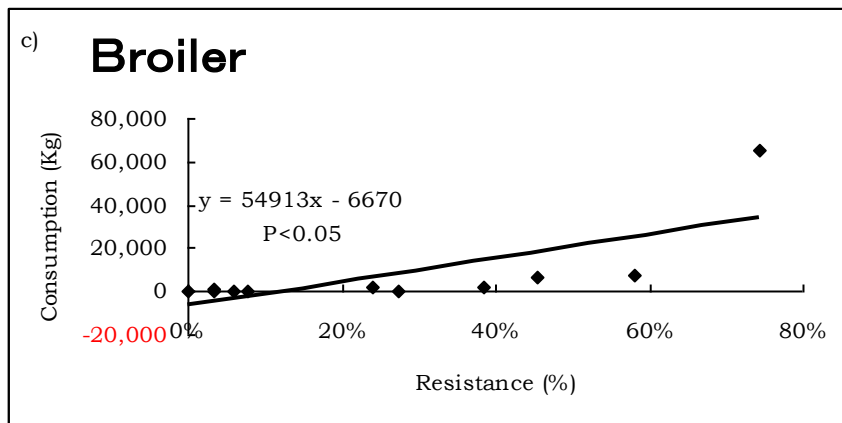
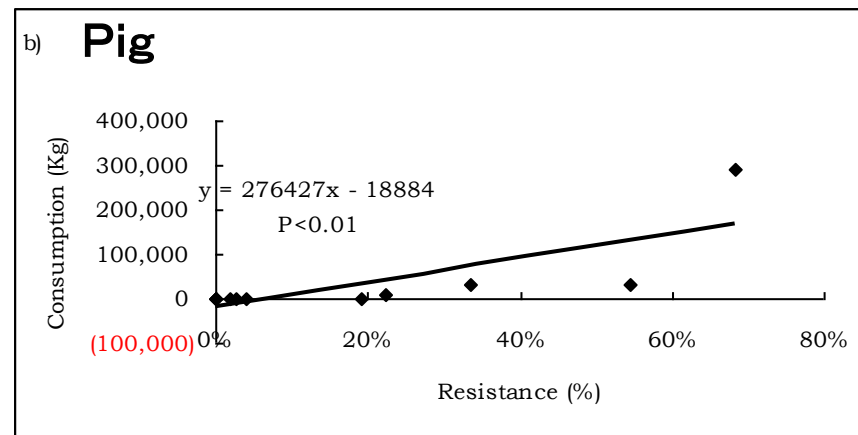
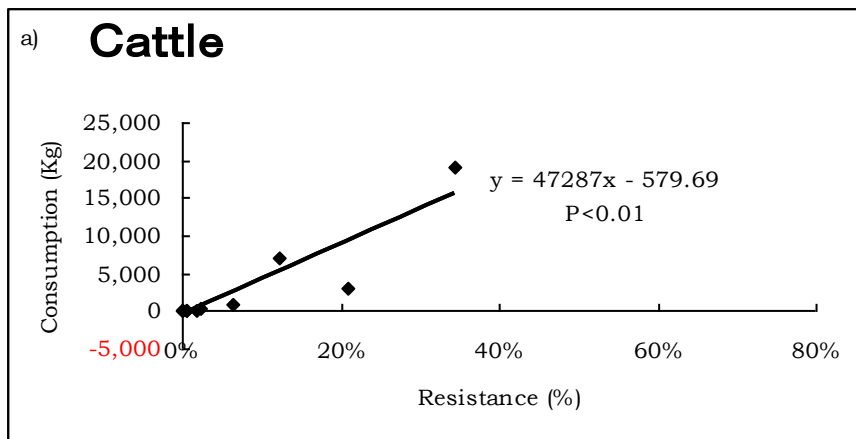
# 動物種別抗菌薬の推定販売数量



「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」農林水産省より



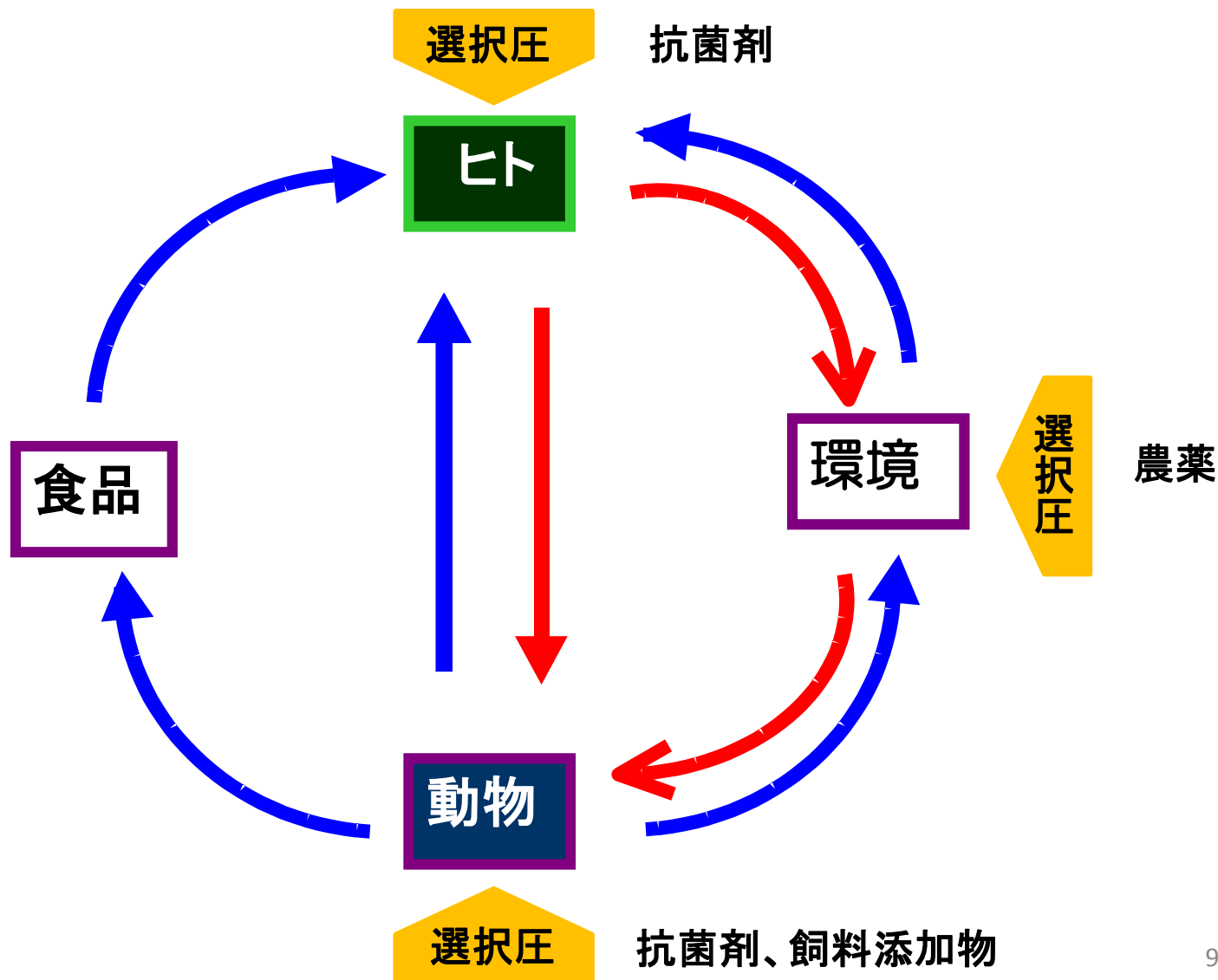
# 抗菌剤使用量と薬剤耐性大腸菌の出現率の関係



\* 調査した抗菌剤ごとに使用量と耐性率をプロットした。

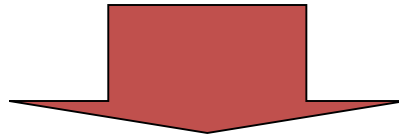


# 薬剤耐性菌（遺伝子）の伝播経路



# Swann 報告(英国)

- 1968年 Swann委員長  
畜産および獣医学における抗生物質使用に関する共同委員会
- 1969年 報告書を英国議会に提出  
家畜の成長目的で使用される飼料添加の抗菌剤は、薬剤耐性菌やRプラスミドの増加を促す原因ともなり、ひいては人および家畜の健康を損なう恐れがあるので、十分な規制措置が必要

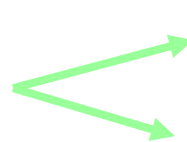


1976年 「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」改正

飼料添加の抗菌剤

動物用医薬品(飼料添加剤)

飼料添加物



# 動物用医薬品 vs 飼料添加物

動物用医薬品

飼料添加剤

動物の**治療目的**に使用  
(**薬機法\***)

VS

飼料添加物

動物の**成長促進・飼料効率の改善・生産性向上目的**に使用  
(**飼料安全法\*\***)

\* 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

\*\* 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律

# 抗菌薬の利用状況

\*イソニコチン酸ヒドラジド及びリファンピシン

## 人用医薬品（薬機法 厚労省）

アルベカシン、カルバペネム系  
セファロスポリン系  
グリコペプチド系  
オキサゾリジノン系  
ケトライド系  
抗結核薬\*  
ムピロシン

ストレプトグラミン系

イオノフォア

アミノグリコシド系  
14-15員環 マクロライド系  
第3世代セファロスポリン系  
フルオロキノロン系

テトラサイクリン  
16員環マクロライド

ピコザマイシンなど

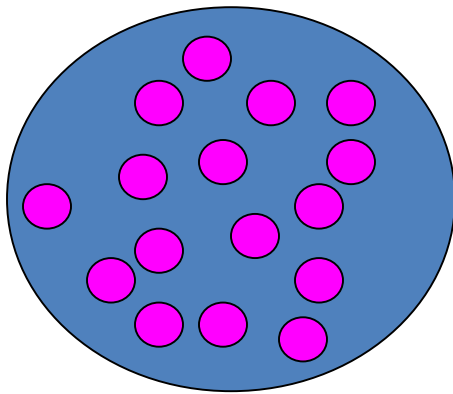
## 動物用医薬品 （薬機法 農水省）

チアムリンなど

## 飼料添加物（飼料安全法 農水省）

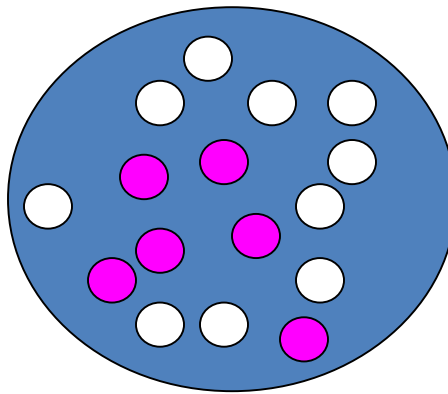
# 動物に対する抗菌薬の使用法

**Therapy**  
**Therapeutic use**



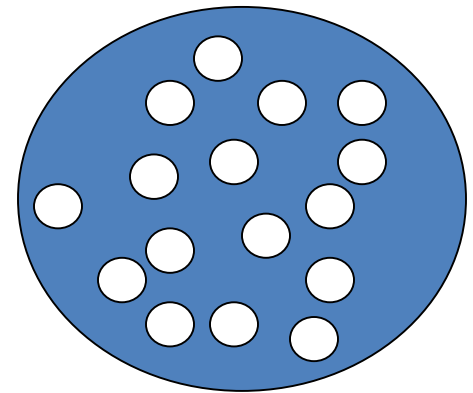
**治療**

**Metaphylaxis**



**予防的治療**

**Prophylaxis**  
**Prophylactic use**



**予防**

herd/flock

● : 病気の動物

○ : 外見上健康な動物

NCCLS (M31-A2)(2002)

# 日本の食用動物由来耐性菌対策

## ■ 薬剤耐性菌に留意した承認審査

- ・ 治療目的に限定
- ・ 適応症と対象菌種を限定
- ・ 投与期間を限定（1週間以内）
- ・ 耐性獲得試験等のデータの提出
- ・ 再審査時に耐性菌の調査データを提出
- ・ フルオロキノロン、第3世代セファロスポリン  
人体薬の再審査後に承認申請受付  
公衆衛生上の資料の提出

## ■適正使用

- ・使用に当たっての獣医師の関与  
（要指示医薬品、要診察医薬品）
- ・残留させないように使用基準の設定
- ・使用上の注意の充実

フルオロキノロン、第3世代セファロスポリン

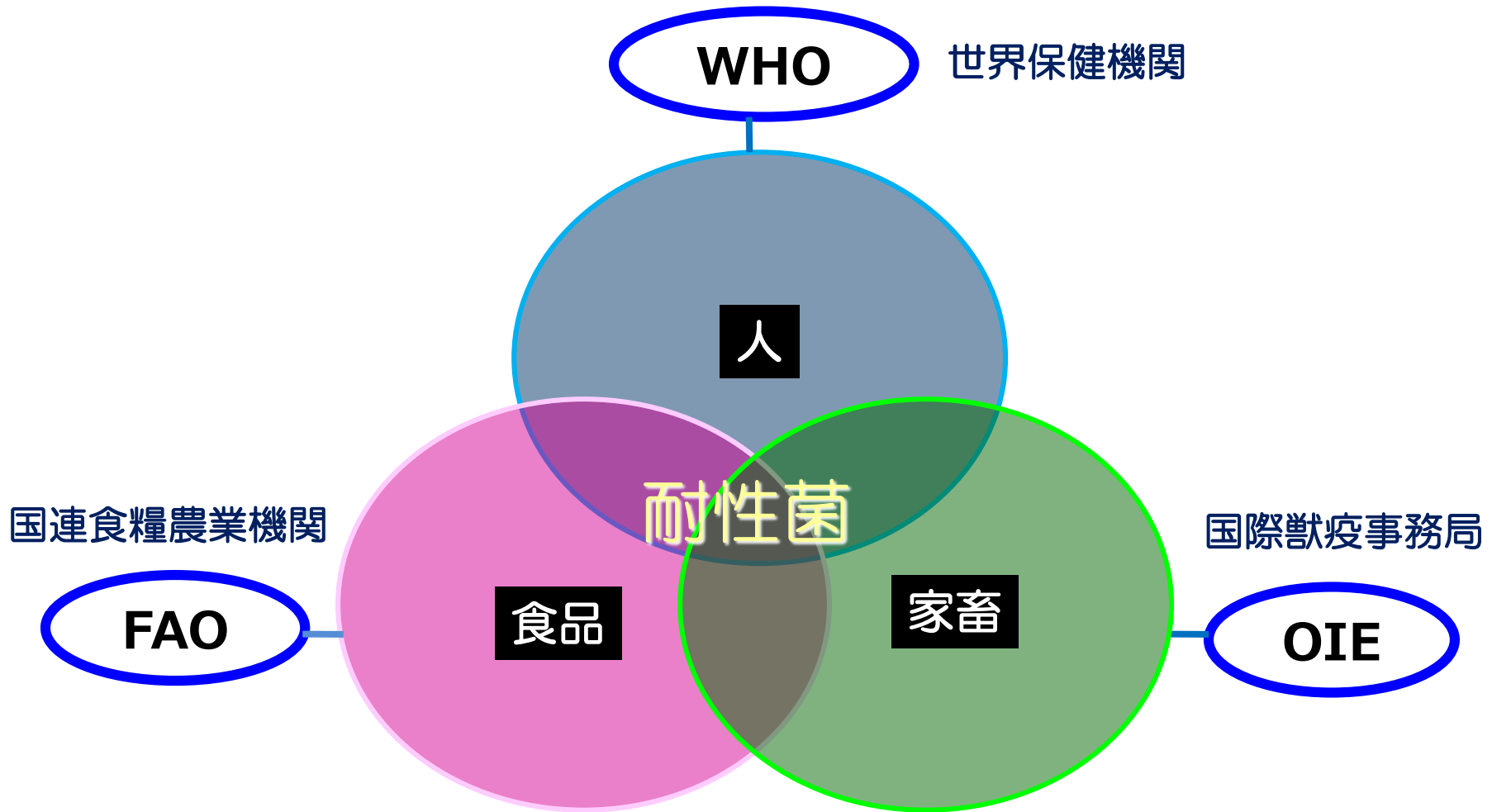
: 用法・用量の厳守

第二次選択薬

感受性試験



# 耐性菌をめぐる国際情勢





# 薬剤耐性菌対策に関するWHOの勧告

- 研究の推進
- 薬剤耐性モニタリングの実施
- 抗菌剤の慎重使用
- リスク評価の実施

WHO (1997) : Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health, Report of a WHO Meeting, Geneva, 2-5 June.

# 家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制 (JVARM ; Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring)

## 1. 目的

- ・薬剤耐性をモニタリング
- ・リスク評価の基礎資料
- ・慎重使用に反映

## 2. 設立: 2000年(1999年予備調査)

## 3. 実施体制

- ・農林水産省動物医薬品検査所
- ・全国の家畜保健衛生所とネットワーク

## 4. 薬剤耐性菌調査

- ・抗菌剤使用量の調査
- ・指標細菌(大腸菌, 腸球菌)
- ・食品媒介性病原細菌(サルモネラ, カンピロバクター)

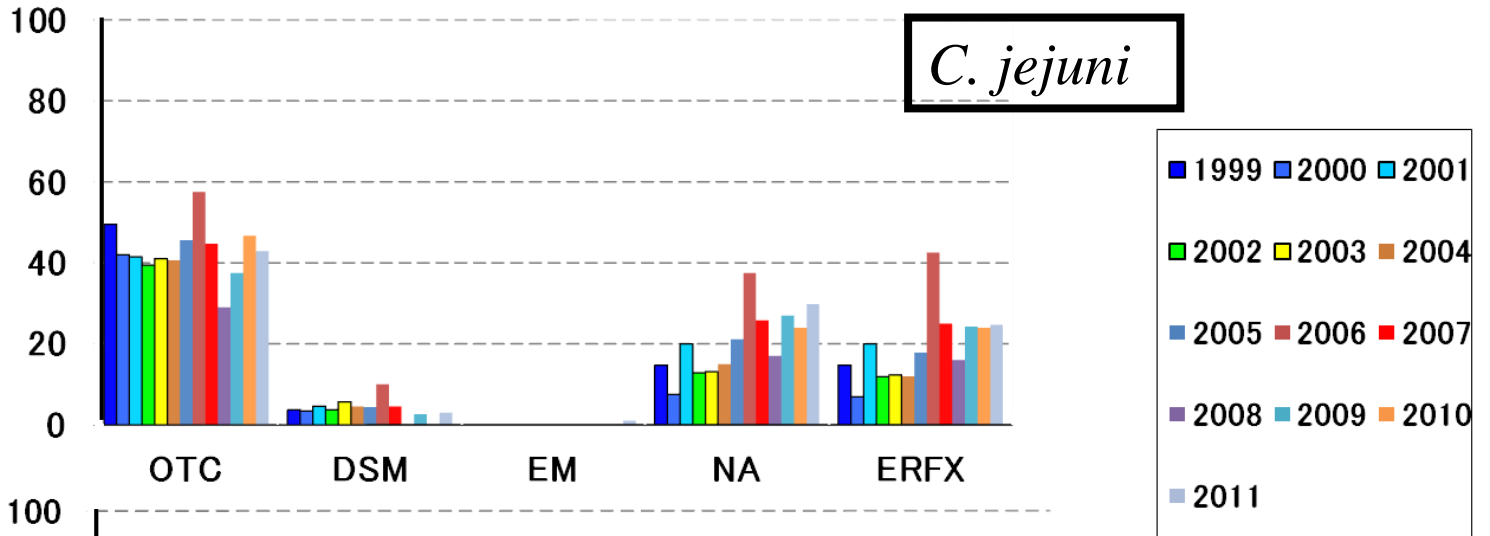
## 5. 成績の公表

- ・家畜衛生週報, 学会・専門誌

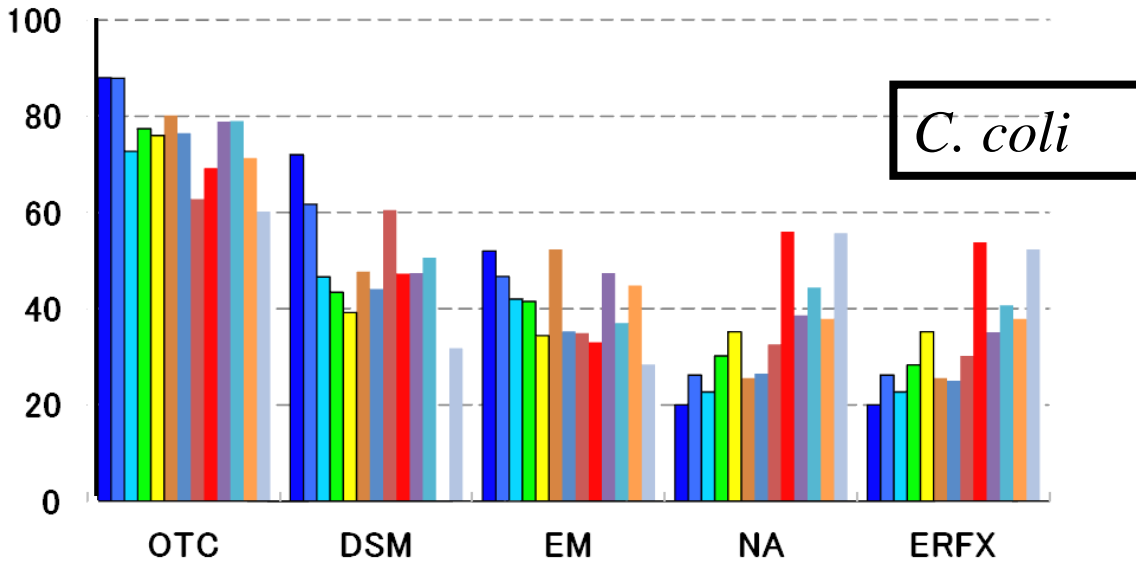


# 健康家畜由来カンピロバクターの薬剤耐性状況

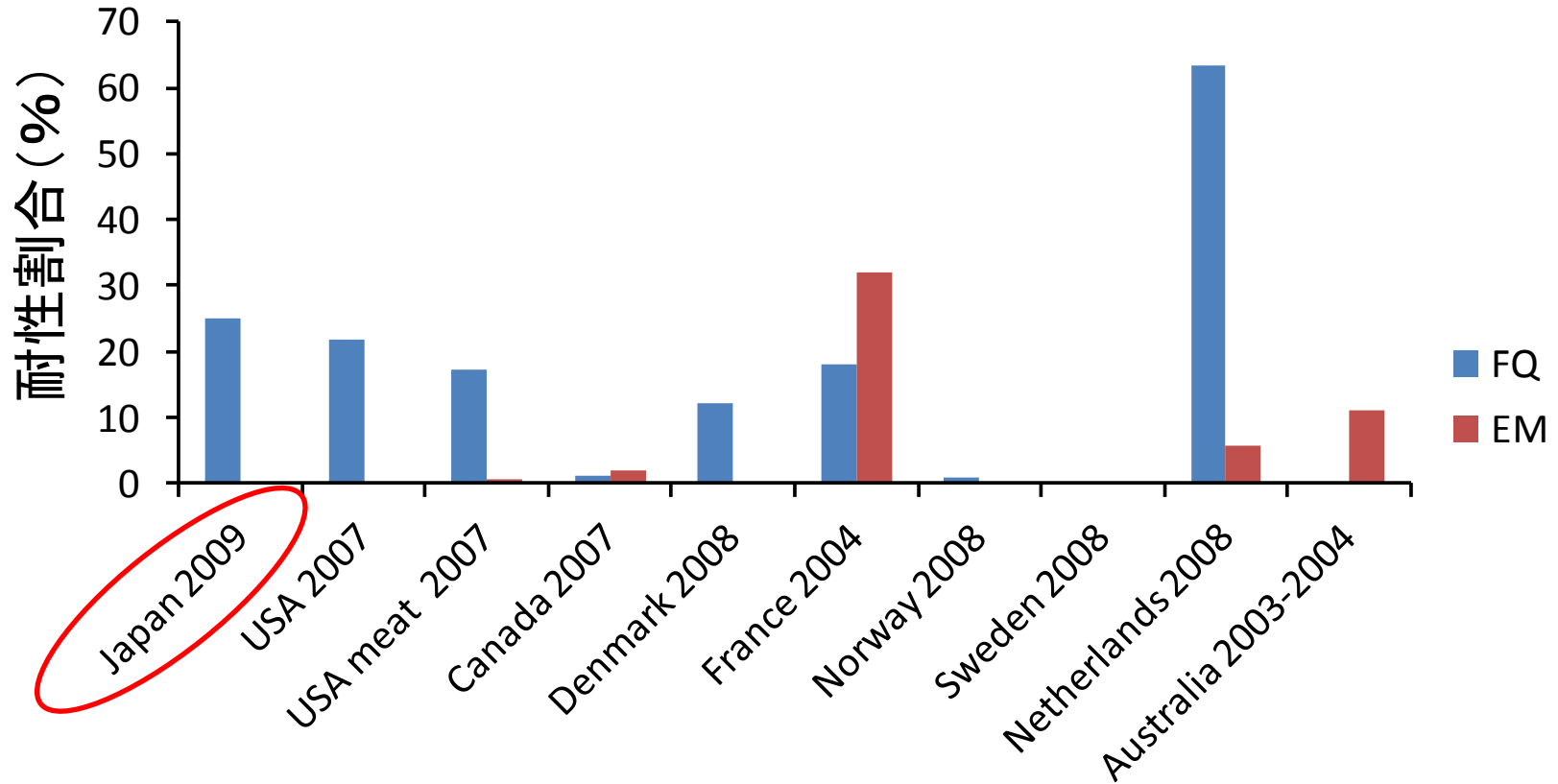
耐性割合 (%)



耐性割合 (%)

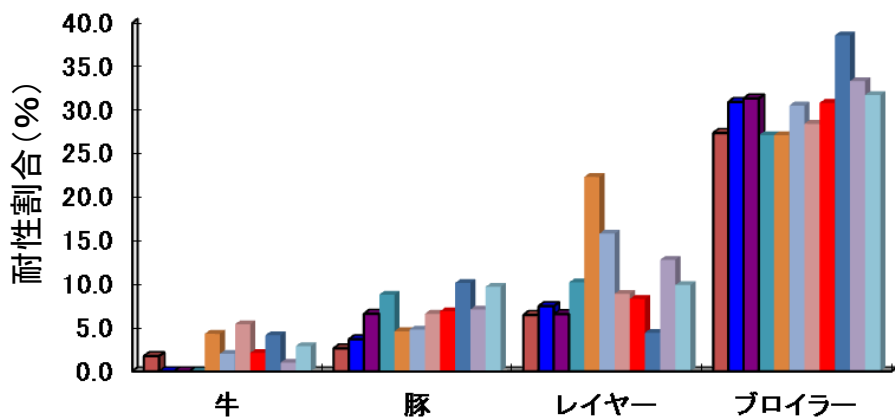


# 各国の健康鶏由来*Campylobacter jejuni* におけるフルオロキノロン及びエリスロマイシン耐性の分布



# キノロン剤に対する由来動物種別大腸菌の耐性率

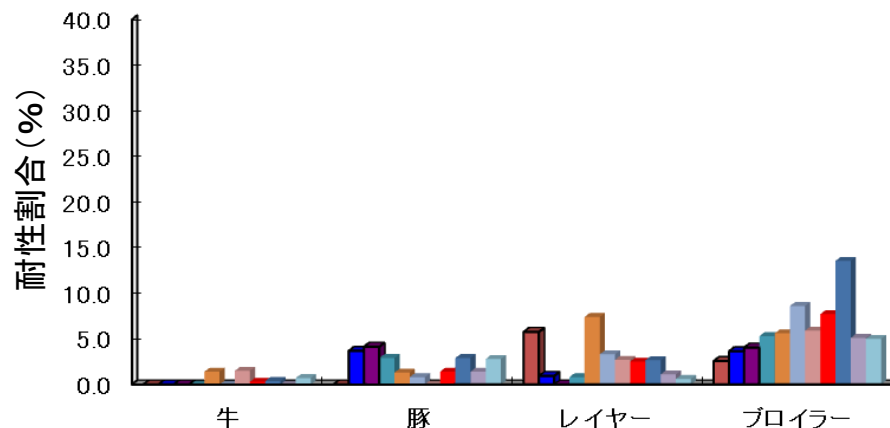
## Nalidixic acid



■2001 ■2002 ■2003 ■2004 ■2005 ■2006 ■2007 ■2008 ■2009 ■2010 ■2011

## Fluoroquinolone

(Enrofloxacin:2001~2009,  
Ciprofloxacin:2010~)

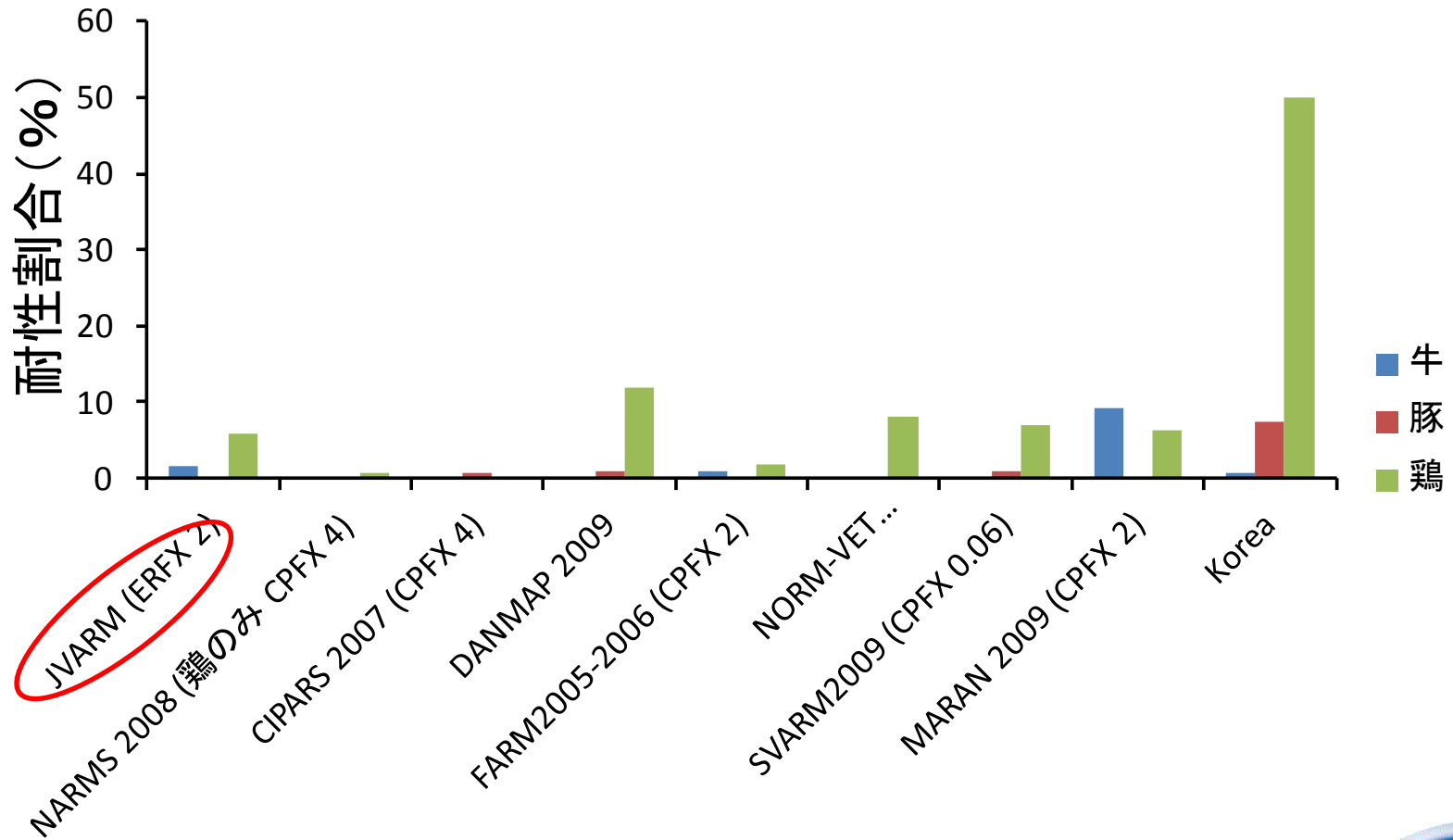


■2001 ■2002 ■2003 ■2004 ■2005 ■2006 ■2007 ■2008 ■2009 ■2010 ■2011

キノロン耐性は、鶏由来及び豚由来株に多く認められた。フルオロキノロン耐性は、鶏由来及び豚由来株で数%に認められた。



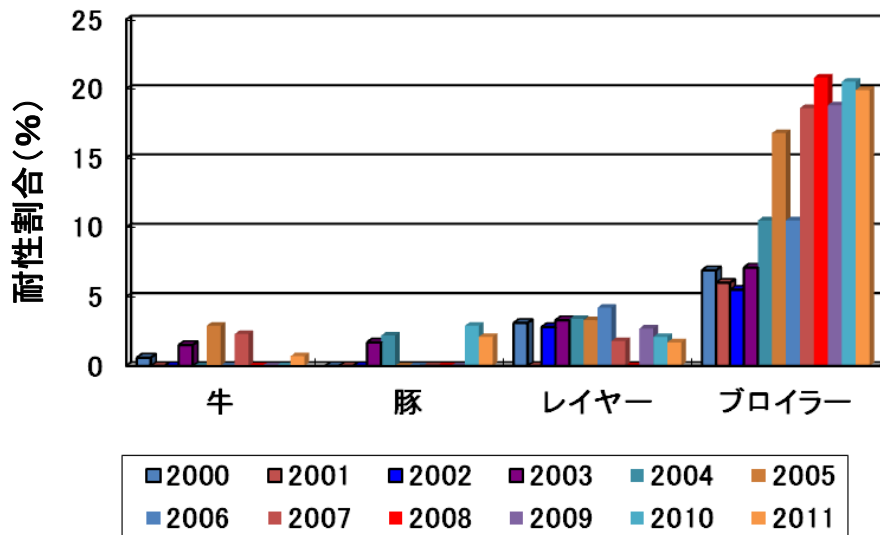
# 各国の健康家畜由来大腸菌におけるフルオロキノロン耐性の分布



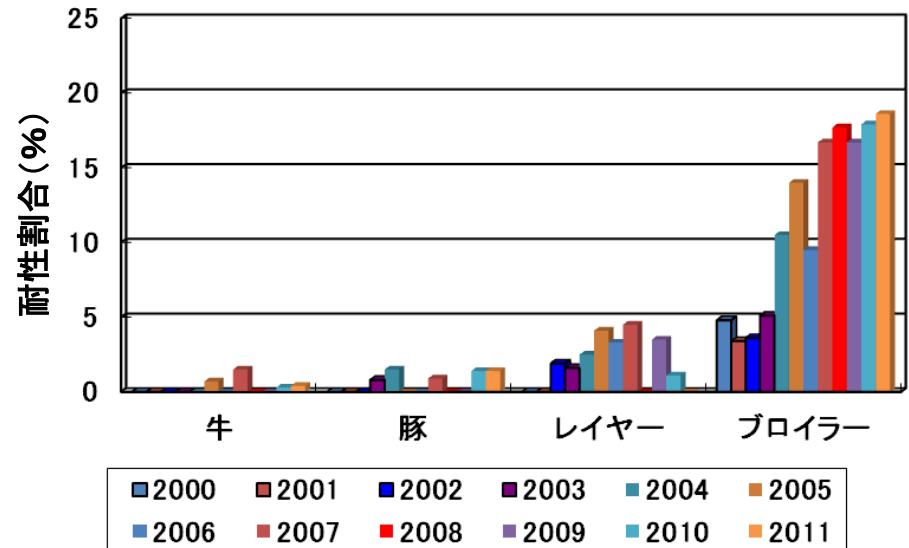
# 大腸菌におけるセファロスポリンに対する耐性

セファロスポリン製剤の適用が認められている牛、豚よりも、適用が認められていない(使用されていない)鶏由来株で耐性率が高い。

## Cefazolin



## Ceftiofur : 2000~2009, Cefotaxime: 2010~2011

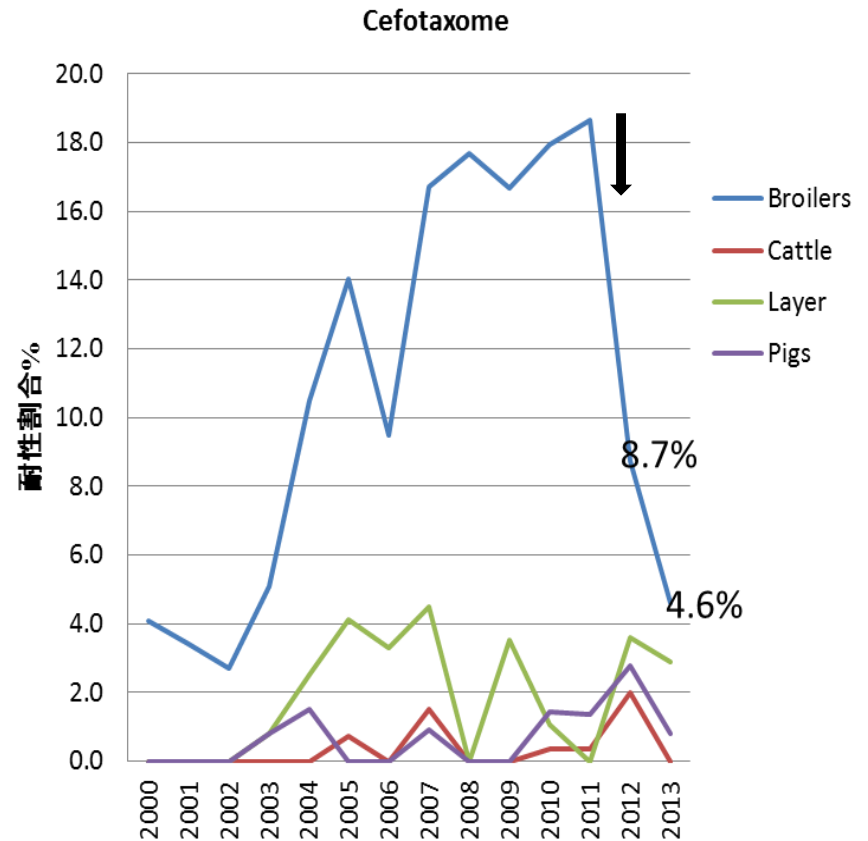
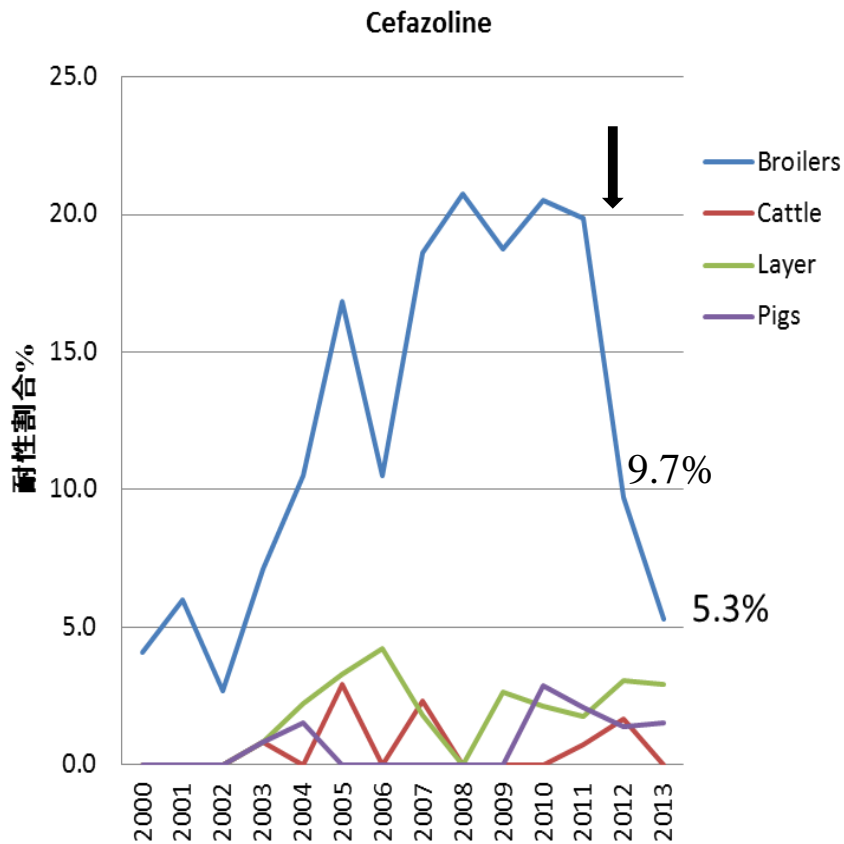


# 自動卵内接種システム





# 食用動物由来大腸菌のセファロスポリン耐性の推移



↓ 2012年3月 団体で自主規制

# 動物に使用する抗菌薬の規制の概要

## 薬剤耐性モニタリング体制

＜耐性菌/耐性遺伝子＞

JVARMによる監視

2000年から



## リスク評価/リスク管理体制

＜抗菌剤/飼料添加物＞

農林水産省から評価要請

抗菌剤  
飼料添加物



食品健康影響評価  
(食品安全委員会)

成分ごとの評価  
・発生評価  
・暴露評価  
・影響評価

2003年



リスク管理措置  
(農林水産省)

慎重使用の励行  
使用制限  
添付文章の改正

# 食品安全委員会

評価を実施するための指針を策定



「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される  
薬剤耐性菌の食品健康影響に関する**評価指針**」  
(平成16年9月30日食品安全委員会決定)

## 食品健康影響評価

ハザードの特定

抗菌薬使用により出現した  
薬剤耐性菌

発生評価  
暴露評価  
影響評価

リスクの推定

発生、暴露、影響  
評価の総合

# 健康影響評価終了品目

## ●飼料添加物(13成分)

モネンシンナトリウム, ノシヘプタイド, センジュラマイシンナトリウム, ラサロシドナトリウム, サリノマイシンナトリウム, ナラシン, アンプロリウム  
エトバベート, クエン酸モランテル, フラボフォスフォリポール, アビラマイシン  
エンラマイシン, ナイカルバジン

## ●動物用医薬品(7成分)

フルオロキノロン, ツラスロマイシン, ピルリマイシン, ナイカルバジン,  
ガミスロマイシン, セフチオフル, フロルフェニコール

## 動物用フルオロキノロンの健康影響評価結果

### ●2010年3月25日答申

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤

評価結果: ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度

### ●2013年11月25日答申

鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤

評価結果: ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度

# 牛・豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について

(平成24年6月25日公表)

第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬として使用することを徹底する。

投与後一定期間内（3日程度）に効果判定を実施し、効果がみられない場合には獣医師の判断によって薬剤を変更する。

農林水産省が実施する農場及びと畜場等におけるモニタリング（調査規模、調査頻度等）を充実する。

製造販売業者が実施するフルオロキノロン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌種のモニタリングを充実する。

<http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/flu.pdf>

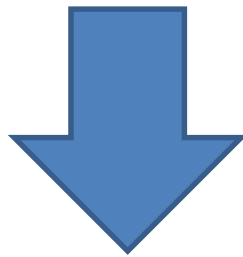
[http://www.maff.go.jp/nval/tyosa\\_kenkyu/taiseiki/pdf/240629.pdf](http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/240629.pdf)



# 耐性菌の出現要因と対策

## 耐性菌の出現要因

- 抗菌薬の過剰使用 (overuse)
- 抗菌薬の誤用 (misuse)

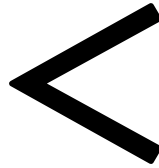


## 慎重使用 (prudent use) の啓蒙

獣医師、畜産従事者、漁業従事者、農業従事者

# 適正使用と慎重使用

適正使用  
Appropriate use



慎重使用  
Prudent use

法令、用法・用量を遵守し、使用上の注意を守り正しく使用

使用すべきかどうかの判断を含め、抗菌剤の必要な時に適正使用により、

**最大限の効果を上げ、**

**耐性菌の出現を最小限に抑えるように使用**

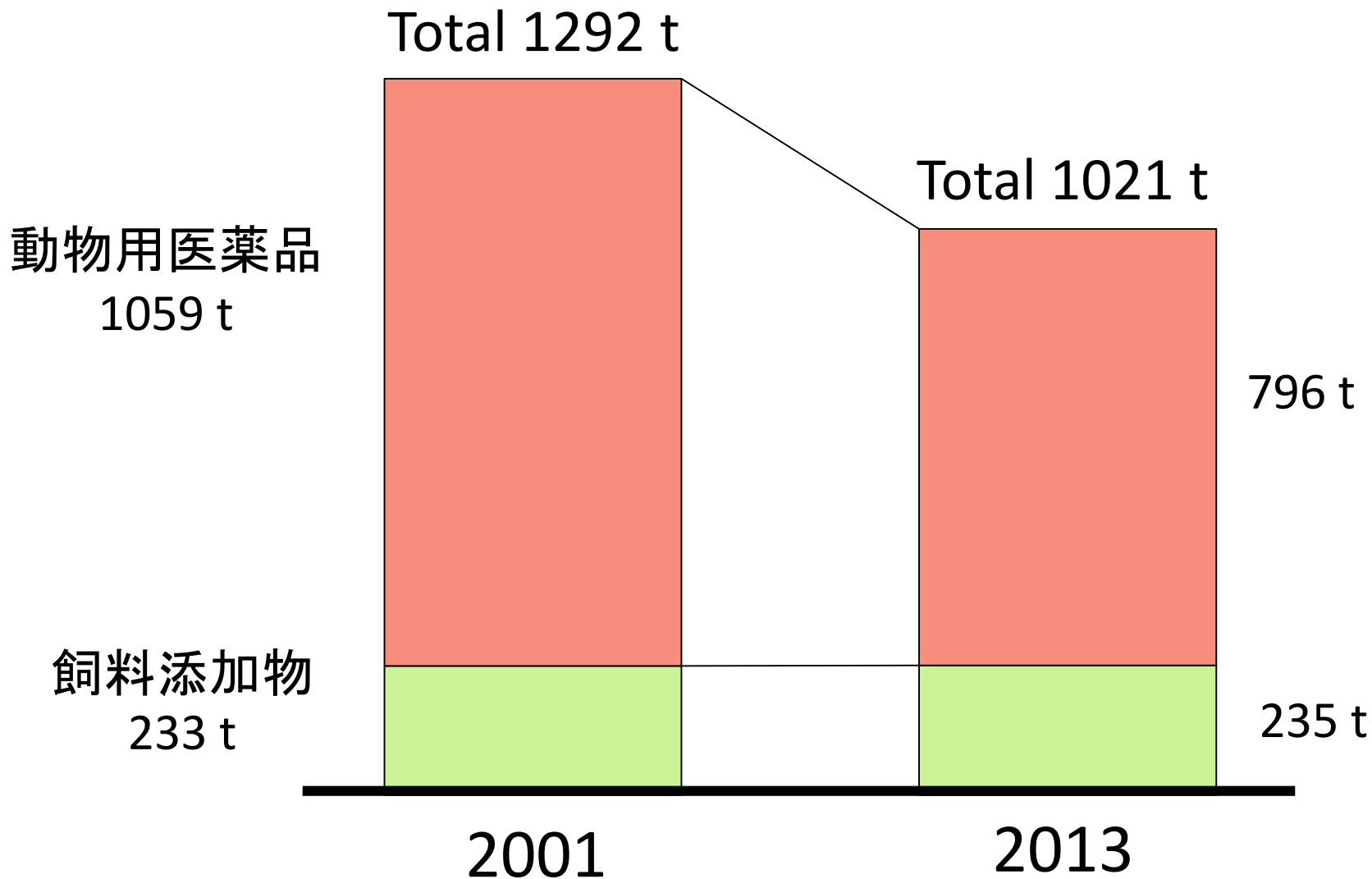


# 動物用抗菌薬の慎重使用ガイドライン

(2013年12月 農林水産省)

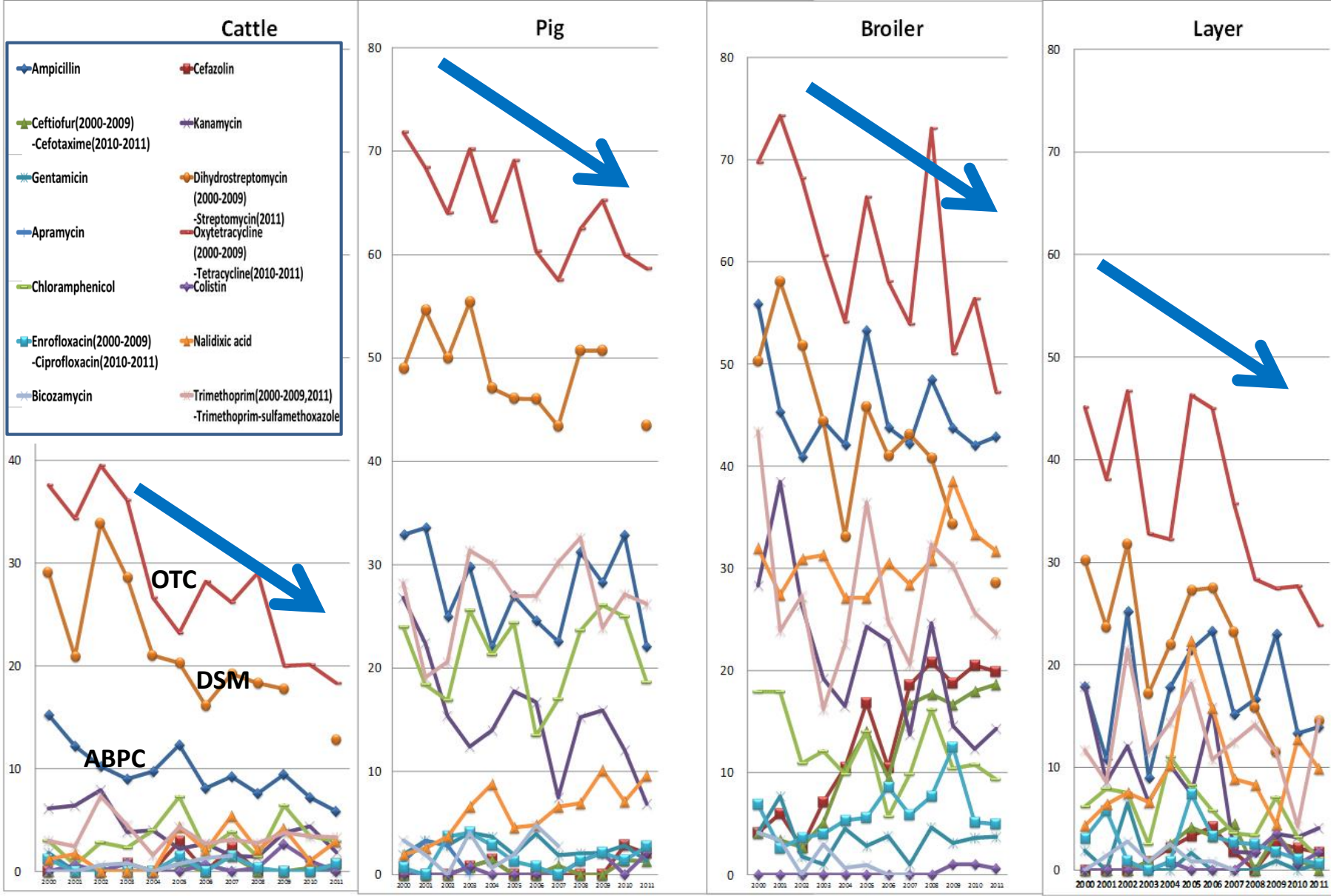
- 飼養衛生管理基準の指導
- 対象家畜を診察すること
- 抗菌剤選択時の留意事項
- 必要最小限の使用
- 適応外使用は、行わないことが望ましい
- 抗菌剤の予防的投与は厳格に適用
- 抗菌剤の群治療は最小限の範囲
- 薬剤感受性試験を行うこと
- 抗菌薬に関する情報を共有すること

# 我国の家畜における抗菌性物質の使用状況

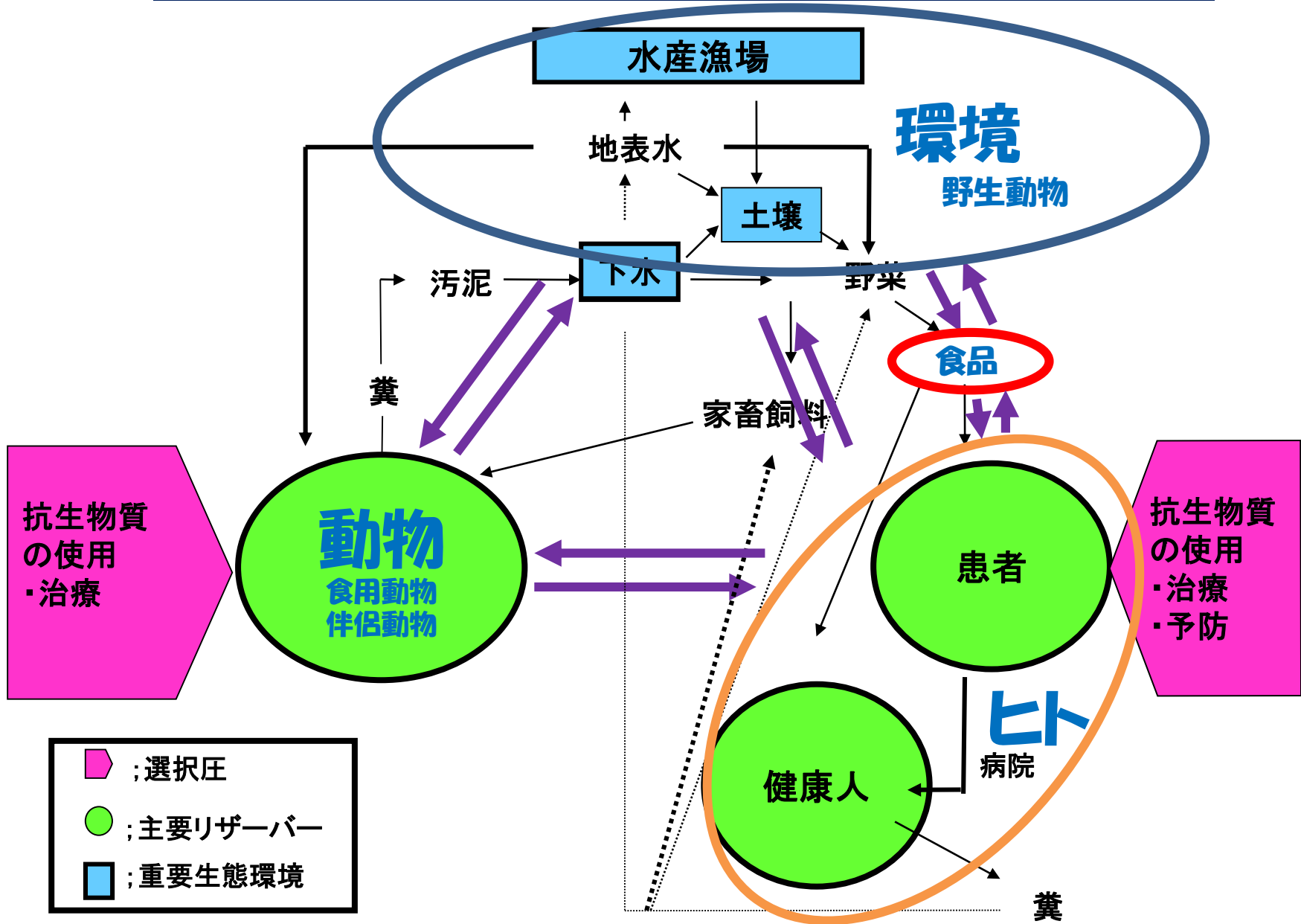


# 大腸菌における薬剤耐性率の推移 (2000-2011年)

耐性率 (%)



# 薬剤耐性菌と耐性遺伝子の伝播経路



# 今後の課題

- **包括的な耐性菌モニタリング体制の構築**
  - ・医療分野、食品分野との連携強化
  - ・環境における抗菌薬と耐性菌のモニタリング
  - ・伴侶動物における耐性菌のモニタリング
- **慎重使用の推進**
  - ・抗菌薬使用者(獣医師/農家等)の啓蒙・教育
- **感染症治療の新戦略開発**
  - ・新たな発想による抗菌薬の開発

**ご清聴ありがとうございました。**

