資 料

欧米で実施されている薬剤耐性菌モニタリングシステムの現状

大倉正稔¹・佐藤真澄^{2*}・能田 健³¹ (独) 農研機構動物衛生研究所 細菌・寄生虫研究領域² (独) 農研機構動物衛生研究所 動物疾病対策センター³ 農林水産省消費・安全局 畜水産安全管理課Overview of National Antimicrobial Resistance Monitoring System
in Europe and the United StatesMasatoshi OKURA¹, Masumi SATO^{2*} and Ken NODA³¹ Bacterial and Parasitic Disease Research Division, National Institute of Animal Health² Center for Animal Disease Control and Prevention, National Institute of Animal Health³ Animal Products Safety Division, Food Safety and Consumer Affairs Bureau,
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

Summary

National Antimicrobial Resistance Monitoring ; NARMS, USA), Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme ; DANMAP, Denmark) and Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring ; SVARM, Sweden) were investigated.

NARMS is a collaboration among the U. S. Food and Drug Administration (FDA), the U. S. Center for Disease Control and Prevention (CDC), U. S. Department of Agriculture (USDA). It monitors retail meat, human and food-producing animals. DANMAP is also an integrated system involving animals, retail meat and humans. Same as the National Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System in Japan (JVARM), all systems monitor *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp.. In these systems, different from JVARM, they collect the animal samples in the slaughterhouse. In European countries, they emphasize to monitor the consumption of antimicrobials for food animals. In order to construct the better monitoring system, they often review the methods by themselves.

はじめに

薬剤耐性菌の出現はヒトの医療現場のみならず獣医学領域においても重大な問題となっている。一方、動物由来、ヒト由来、環境由来細菌は直接あるいは間接的に多様な経路で相関しているため、動物やヒトにおける薬剤耐性菌の問題はそれぞれに関連した特定領域だけではなく、その問題解決には「ヒト」、「動物」及び「環境」の全てを考慮す

る必要がある。食品は、ヒトと動物（食用）間の細菌の伝達経路の一つである。食肉供給のための食用動物においても、治療や成長促進のため抗菌性物質が使用されている。世界保健機関（WHO）は、ヒトの医療における薬剤耐性菌問題と食用動物への抗菌性物質使用との間の因果関係が否定できないことから、食用動物における抗菌性物質の禁止や制限について提言している¹⁾。しかし、両者の因果関係の有無を明らかにするためには、食品媒介性細菌の薬剤耐性に関する科学的なモニタリング情報が必要であり、国際獣疫事務局（OIE）は、家畜衛生及び公衆衛生上問題となる薬剤耐性菌を制御するための戦略の一つとして、国際的に比較可能な薬剤耐性モニタリングの重要性を指摘している²⁾。

連絡先：佐藤真澄*

(独) 農研機構動物衛生研究所 動物疾病対策センター
〒305-0856 茨城県つくば市観音台 3-1-5
Tel : 029-838-7804 ; Fax : 029-838-7804
E-mail : masumi@affrc.go.jp

我が国では、家畜衛生分野における抗菌性物質耐性菌の調査体制として Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) が 1999 年度より実施されている³⁾。JVARM では、①食用動物由来細菌における薬剤耐性の発現状況をモニタリングすること②動物用抗菌剤の有効性を確認すること③動物用抗菌剤等の使用量をモニタリングすること④薬剤耐性菌に関するリスク分析の基礎資料を提供すること⑤モニタリングで得られた成績を動物用抗菌剤等の“慎重使用”に反映させることを目的に、農林水産省動物医薬品検査所をリファレンスラボとして、全国都道府県の家畜保健衛生所（約 170 カ所）とのネットワークが構築されており、動物用抗菌剤等の使用実態調査及び農場レベルでの耐性菌動向の把握・解析を主眼においた調査が行われている。今回、我々は今後の我が国の耐性菌モニタリングシステムの改善に資するために米国、デンマーク及びスウェーデンの担当機関を訪問し各国における耐性菌モニタリングシステムの現状について、聞き取り調査を行った。本稿ではサンプリングや調査方法を中心にその概要を報告する。

1. 米国の薬剤耐性菌モニタリングシステム

1-1. 概要

米国が行っている薬剤耐性菌モニタリングシステム (National Antimicrobial Resistance Monitoring System ; NARMS) ではヒト、精肉、動物由来の食品媒介細菌における抗菌剤耐性の動向を監視すること、抗菌剤耐性に関する情報をタイムリーに発信し、抗菌剤耐性の減少を促すこと、抗菌剤耐性の出現・持続・拡大について理解を深めるための研究を行うこと、安全かつ効果的な動物用抗菌薬承認に関連する FDA の決定に役立てることを目的としている⁴⁾。米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention ; CDC) がヒト、食品医薬品局獣医学センター (Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration, FDA/CVM) が精肉、農業研究局細菌疫学・薬剤耐性菌ユニット (Bacterial Epidemiology and Antimicrobial Resistance Research Unit, Agricultural Research Service ; ARS/BEAR) が家畜の調査におけるリファレンスラボとしてそれぞれ機能している。本システムでは保健社会福祉省の機関 (CDC, FDA) と農務省の機関 (BEAR) の省庁を超えた連携がなされている。

抗菌剤の消費量については販売ベースのデータは把握しているが、本システム内には含まれていない。

1-2. 調査菌種および方法、体制について

1-2-1. 家畜

調査対象菌種は、*Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Campylobacter* spp. である。

サンプリングは別の事業を通じて、連邦政府の検閲済みのと畜場及び処理プラントで行われ、と体洗浄液 (鶏肉)、と体拭い液 (七面鳥、牛、豚)、挽肉サンプル (七面鳥、鶏、牛) を使用している。分離菌数は各菌種 500-2000 株である。

菌の分離、同定は、全国 3 ヶ所の Food Safety and Inspection Service (FSIS) Regulatory Field Services Laboratory または BEAR で行われ、薬剤感受性試験は一括して BEAR で実施されている。

1-2-2. 精肉

調査対象菌種は、*Salmonella* spp., *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Campylobacter* spp. である。*Salmonella* と *Campylobacter* については 11 州で、*E. coli* と *Enterococcus* spp. については現在 3 州で採材されている。サンプルは鶏胸肉、七面鳥挽肉、牛挽肉、豚骨付き肉で、スーパーマーケットや小売店を毎月 10 店舗ランダムに選択し、採材している。毎年 5000 検体以上のサンプルが集まり、各菌種 1000-5000 株ずつ分離されている。菌の分離までは州の公衆衛生ラボで行われているが、同定、血清型別及び薬剤感受性試験は FDA/CVM で一括して行われている。

1-2-3. ヒト

調査対象菌種は、*Salmonella* spp. (Non-typhoidal, Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B, Paratyphi C), *E. coli* O157, *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. であり、2010 年以降は *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Vibrio* spp. についても調査が開始されている。別のサーベイランス事業と組み合わせることで、サンプリングの効率化を図っている。およそその分離株数を設定し (500-2000 株)、菌種によっては全分離株を使用せず、全分離株の 1/10 を使用する等、調査に使用する分離株を選択している。

菌の分離、同定および血清型別までは州の公衆衛生研究所で行われ、薬剤感受性試験は CDC で一括して行われている。

1-3. 今後の動向

家畜については、農場での採材やと畜場の立ち入り採材が必要かについて検討しており、これらの施設内での採材を試験的に開始している。また、公衆衛生上問題となる、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や *Clostridium difficile* 等の菌種の追加、ヒト、食品、家畜間での菌株レベルでの識別を行うシステムの拡充 (パルスフィールド電気泳動パターンを利用) やデータベースの一元化などの改善を継続している。

2. デンマークの薬剤耐性菌モニタリングシステム

2-1. 概要

デンマークが行っている薬剤耐性菌モニタリングシステ

ム (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme ; DANMAP) は、食用動物及びヒトにおける抗菌剤の消費量を監視すること、食用動物・動物由来食品・ヒトから分離される細菌の抗菌剤耐性を監視すること、抗菌剤消費と耐性の間の関連性について研究すること、耐性伝達経路やさらなる調査研究が必要な地域を同定することを目的としており、統合的で世界的にも最も洗練されたシステムである⁵⁾。薬剤の使用量については、Danish Medical Association (DMA) 及び Danish Register of Veterinary Medicines (VetStat) がそれぞれヒト用及び動物用について、消費を監視する法的義務があり、月毎に処方及び売上データを集約している。また、デンマークでは、全農場及び全獣医師が ID コードで識別されており、抗菌剤の使用についてもそれぞれ報告することが法律で義務づけられている。耐性菌の動向監視のための調査については、動物及び精肉は National Food Institute (NFI) が、ヒトは Statens Serum Institut (SSI) がリファレンスラボとして機能している。米国同様、DANMAP においても厚生省と農水省が連携してシステムを運営している。

2-2. 調査菌種および方法、体制について

2-2-1. 家畜

調査対象菌種は、*Salmonella* spp. (*S. Typhimurium* と *S. Enteritidis* のみ)、*E. coli*, *Enterococcus* spp. (*E. faecium* と *E. faecalis* のみ)、*Campylobacter* spp. (*C. coli* と *C. jejuni* のみ) 及び病畜由来大腸菌 [血清型 O149 ; 豚のみ、血清型 F5 (K99) ; 牛のみ] である。院内感染で問題となっており、食用動物も保有する菌種 [*C. difficile*, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE), 基質特異性拡張型 β ラクターマーゼ (ESBL) 産生大腸菌 (多剤耐性) など] についても個別に調査している。

Salmonella spp. についてはサルモネラサーベイランスシステムにより、畜舎とと畜場の糞便 (豚及び肉養鶏) から、*E. coli*, *Enterococcus* spp., *Campylobacter* spp. についてはと畜場・食鳥処理場で、豚 (盲腸便, 毎月), 牛 (直腸便, 毎月), 肉用鶏 (クロアカスワブ, 毎週) の採材を行っている。対象となる 17 ケ所のと畜場では全国で処理される頭数の 9 割以上が処理されている。1 農場からは各菌種 1 分離株のみをモニタリング用のサンプルとしている。菌の分離, 同定, 血清型別, および薬剤感受性試験は NFI で一括して行われている。

2-2-2. 精肉

調査対象菌種は、*Salmonella* spp. (*S. Typhimurium* と *S. Enteritidis* のみ)、*E. coli*, *Enterococcus* spp. (*E. faecium* と *E. faecalis* のみ)、*Campylobacter* spp. (*C. coli* と *C. jejuni* のみ) である。*Salmonella* spp. についてはサルモネラサーベイランスプログラムを通じてと畜場の冷蔵熟成後の枝肉スワブ

(国産豚と国産牛のみ) 及び輸入肉 (鶏肉, 七面鳥肉, 豚肉, 牛肉) から採材, *E. coli*, *Enterococcus* spp. (*E. faecium* と *E. faecalis* のみ), *Campylobacter* spp. については、卸売り店と小売店で収集した牛, 豚及び鶏肉検体 (*Campylobacter* spp. は鶏肉のみ) から採材している。国産肉と輸入肉の両者について調査を行っており、各肉サンプルにつき各菌種 1 分離株のみを使用している。菌の分離, 同定, 血清型別, および薬剤感受性試験は NFI で一括して行われている。

2-2-3. ヒト

調査対象菌種は、*Salmonella* spp. (*S. Typhimurium* と *S. Enteritidis* のみ), *E. coli*, *Enterococcus* spp. (*E. faecium* と *E. faecalis* のみ), *C. jejuni*, MRSA, A, B, C, G 群レンサ球菌, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* である。基本的には Departments of Clinical Microbiology (DCM) や病院等で分離・同定された株が SSI に送付される。薬剤感受性試験は *Salmonella*, *C. jejuni*, MRSA, A, B, C, G 群レンサ球菌は SSI で一括して行われており、その他については DCM で行われている。

2-3. 抗菌剤使用監視システム

獣医診療及び農場における動物用抗菌剤の使用を評価・監視するため、これまでの DANMAP のデータをもとに、豚に対する慎重使用についての新たなガイドラインを作成している。本ガイドラインでは各薬剤について以下の 4 項目について分析し、その値を基準に全農場及び全獣医師の ID を含む処方データにより抗菌剤使用について評価を行っている。

- 1) 効能 (効能についての臨床的な証拠/文献)
- 2) 感受性 (National Food Institute と National Veterinary Institute に送付された株間での感受性率)
- 3) 薬剤動態 (MIC kill/MIC50 に基づくスコア ; MIC50 はデンマーク国内のデータより、MIC kill は MIC50 内の 80% を含む MIC 値)
- 4) ヒトの健康に基づくリスク結果 (FDA 及び OIE のガイドラインに従う)

2010 年 10 月から開始されたシステムでは、抗菌剤消費量の多い養豚農場 (5-10%) での使用が基準を超えた場合、消費を抑えるよう警告し、一定期間中の再処方を禁止したり、専門家の助言を受けさせたり、強制的に抜き打ち調査を行ったりしている。これらにかかる検査料や相談料は農場経営者が負担する。

2-4. 今後の動向

上記の監視システム導入により、2013 年度までに抗菌剤使用 10% 減 (2009 年より) を目標にしている。また、貿易の拡大や渡航者数の増加に伴い、新たな耐性菌の出現や耐性率の増加が確認されており、それに対応できるシステム等新たなツールの開発も必要と考えている。

3. スウェーデンの薬剤耐性菌モニタリングシステム

3-1. 概要

スウェーデンが行っている薬剤耐性菌モニタリングシステム (Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring ; SVARM) は、介入の必要性がある耐性の動向を検出すること、臨床現場での適切な薬剤の選択の推奨となる基礎データを提供することを目的に行っている⁶⁾。

対象は動物及び食肉に限定しており、ヒトについては別のモニタリングシステム (Antibiotic Consumption and Resistance in Sweden ; SWEDRES) があり、1冊にまとめた年次の報告を発行しているが、両者が連携している訳ではない。使用量については、獣医師による処方データの報告は義務づけられておらず、売上データのみから動物種を推定している。使用量に関しては Swedish Board of Agriculture (SBA) が法的監視を行っている。

耐性菌の動向調査については、National Veterinary Institute (SVA) がリファレンスラボとして機能している。しかし、予算や人員等の関係から、毎年動物種を限定した調査を行っており、食用動物については、1年毎に鶏、豚、牛と、動物種を絞って、順番に実施している。また、対象は食用動物だけでなく、年により菌種や動物種を変えながら馬や犬、猫、野生動物、魚介類と幅広く耐性菌の調査を行っている。

3-2. 調査菌種および方法、体制について

調査対象菌種は、*Salmonella* spp., *E. coli*, *Enterococcus* spp. (*E. faecium* と *E. faecalis* のみ), *Campylobacter* spp., MRSA, 及び動物病原体である。*Salmonella* spp. については国内における哺乳動物の届出伝染病として SVA に送付された各分離株を材料としている。また、国内のサルモネラの調査事業でと畜場から収集した検体 (食肉スワブ、頸部の皮膚、リンパ節) からの分離株も包括して行っており、これらの分離・同定は SVA または地方の公衆衛生研究所で行い、血清型別は SVA で行っている。*Campylobacter* spp., *E. coli*, *Enterococcus* spp. はと畜場サンプルから分離している。肉用鶏は国内全体の 99% 以上を処理している 7ヶ所の食肉処理場で盲腸内容物 200 検体 (2月-5月, 9月-11月に各 100 検体ずつ) から採材している。豚は国内全体の 90% 以上を処理している 9ヶ所のと畜場で、結腸内容物 (3月-5月, 9月-11月に各 100 検体程度) からランダムに採材している。牛に関しては、年により対象を子牛、乳牛と変えている。2008 年は 6-8ヶ月齢の子牛を対象として国内全体の 92% を処理していると畜場で、結腸内容物 (3月, 4月, 8月, 9月-11月に各群 1頭選択) から 200-300 検体、ランダムに採材した。いずれの畜種の採材数も各処理場の

年次のと畜数に比例しており、それぞれ産地が同じこともあるが、異なる群由来のものを用いている。*Salmonella* spp. を除く、菌の分離、同定については、ほとんどが SVA で実施され、薬剤感受性試験も SVA が一括して行っている。

3-3. 今後の動向

政府主導ではないため、データを利用したリスク評価やリスク管理を行うには至っていない。調査したデータから耐性菌の問題や動向についての情報を積極的に獣医や農家に提供し、自発的に慎重使用するように促すという形での実施を継続している。

4. まとめ

今回の調査の結果、米国とデンマークでは、省庁を越えたプロジェクトにより家畜・食肉・ヒトに関する統合的なモニタリングシステムが機能していることがわかった。調査菌種はいずれの国も *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *E. coli*, *Enterococcus* spp. で、これはわが国の JVARM と同様であった。いずれの国も家畜由来材料の採取は基本的にと畜場で行われていたが、米国においては、これらを農場で採材する必要があるかどうかの検討を 2010 年から試験的に始めていた。欧州では抗菌剤使用量の把握を重点的に行っており、欧州全体での動向調査を目指している (2009 年までに 9 カ国が参画)。また、米国においては、モニタリング手法について毎年検討し、頻繁に見直しを行っていた。

5. 謝辞

本調査は、平成 22-24 年度レギュラトリーサイエンス新技術開発事業の成果であり、遂行にあたり、ご協力頂いた運営チーム (農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課) の皆様に感謝致します。

また、本調査にあたり、情報提供のみならず、貴重なご意見、ご助言を賜りました各国の調査機関 [米国 (CDC, FDA/CVM, BEAR), デンマーク (NFI, SSI) 及びスウェーデン (SVA)] の研究者及びスタッフの皆様に深甚なる感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Terakado, N. et al. : Jpn.J. Vet. Sci., **42**, 543-550, 1980
- 2) OIE Guidelines on Antimicrobial Resistance, 2002
- 3) A Report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System —2000 to 2007—. National Veterinary Assay Laboratory Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Tokyo, 2009
- 4) NARMS 2010 Executive Report. The Food and Drug Ad-

ministration's Center for Veterinary Medicine (CVM), 2012

Institute, 2011

5) DANMAP 2010. Staens Serum Institut, Danish Medicines Agency, National Veterinary Institute, National Food

6) SVARM 2010. National Veterinary Institute, 2011