

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XI)—

愛玩 (伴侶) 動物における薬剤耐性モニタリング

木島まゆみ[†] (農林水産省動物医薬品検査所 検査第二部 総括上席研究官)

1 はじめに

2016年4月に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (アクションプラン)」[1] が取りまとめられ、「愛玩動物における薬剤耐性に関する動向調査・監視体制の確立」が、今後、取り組むべき戦略の一つとされた。

動物分野の薬剤耐性対策については、これまで、WHO等の国際機関において、「食品を介した伝播」を中心として議論されてきた経緯があり[2]、国際的にもおもに畜産分野での取組みが進められてきた。薬剤耐性の動向調査についても、食用動物由来の細菌が主要対象とされている。日本においても、1999年から、動物由来薬剤耐性モニタリング (JVARM: Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) を実施しているが、モニタリング対象の細菌は、これまで、食用動物 (牛・豚及び鶏) 由来の細菌 (指標菌, 食品媒介性細菌及び家畜の病原細菌) について実施されてきた。

一方で、犬・猫を中心とする愛玩 (伴侶) 動物は、人との接触という点で、密接な関係を持っており、接触による人と動物間の双方向の耐性菌の伝播の可能性が懸念されている。愛玩 (伴侶) 動物由来耐性菌のモニタリングは、諸外国においても実施事例は少なく、限られた情報しかないものの、その現状と、日本における今後のモニタリング方針について、現時点における状況をいくつか紹介したい。

なお、犬や猫は、近年、「愛玩動物 (ペット)」ではなく、より大切な関係である「伴侶動物 (コンパニオンアニマル)」と呼ばれることが多い。小動物臨床の状況に鑑みると、後者の表現がより適切と考えられるものの、アクションプランの表記に従って、以下の項では、「愛玩動物」と記載する。

2 諸外国における愛玩動物の薬剤耐性菌モニタリング

諸外国における愛玩動物由来耐性菌のモニタリングの状況を表1に示した。スウェーデン (SVARM: Swed-

ish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring), フランス (RESAPATH: Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales), 英国 (UK-VARSS: UK Veterinary Antibiotic Resistance and Sales Surveillance Report) では、臨床検査目的で収集された菌株を対象としたモニタリングが実施されている。さらに、スウェーデンにおいては、過去に2回、健康犬由来の大腸菌等を対象としたモニタリングについても実施されている。これらの取組みは先進的なもので、今後、日本において愛玩動物分野における薬剤耐性菌の調査を実施する際に、参考になると考えられる。以下に、その一部について紹介する。

(1) 臨床由来株のモニタリング

ア フランス (RESAPATH) の成績

フランスでは、2014年現在、69の研究機関がボランティアベースでRESAPATHに参加しており、取りまとめ機関であるANSES (French agency for food, environmental and occupational health and safety) に、動物由来36,989株のアンチバイオグラム成績が送られている (RESAPATH: 2014年) [3]。これらの成績は、動物種別の付表にまとめられ、犬由来7,002株、猫由来1,926株の成績が、分離由来別、菌種別に示されている。犬由来株では、コアグラージェ陽性ブドウ球菌 (29%: おもに皮膚・耳炎由来)、大腸菌 (19%: おもに泌尿器)、シュードモナス (10%: おもに耳炎) が多く、猫由来株では、大腸菌 (25%: おもに泌尿器)、コアグラージェ陽性/陰性ブドウ球菌 (おのおの13及び12%: 皮膚・耳・泌尿器他)、パスツレラ (11%: おもに呼吸器) が多い。このうち、泌尿器由来の大腸菌の薬剤感受性成績を犬及び猫と比較したところ、おおむね、同様の耐性傾向が認められている (表2)。RESAPATHの成績は、参加研究機関における成績が集計されたものであるが、収集菌株数が非常に多く、動物種別の付表が充実していることか

[†] 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)

〒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

表1 諸外国の愛玩動物由来耐性菌のモニタリング状況*

国名	モニタリング名	愛玩動物の耐性菌モニタリング状況	対象菌種
スウェーデン	SVARM	臨床材料：犬・猫 (2006 及び 2012 年は健康犬も実施)	犬 (2015年) : 大腸菌(尿), プドウ球菌, 緑膿菌, パスツレラ 猫 (2015年) : 大腸菌(尿), プドウ球菌, パスツレラ
フランス	RESAPATH	臨床材料：犬・猫**	犬 (2014年) : 大腸菌, プドウ球菌, シュードモナス, プロテウス, 連鎖球菌 他 猫 (2014年) : 大腸菌, プドウ球菌, パスツレラ, 腸球菌 他
英国	UK-VARSS	臨床材料：犬	犬 (2014年) : サルモネラ
アメリカ	NARMS	なし	
カナダ	CIPARS	なし	
デンマーク	DANMAP	なし	
オランダ	MARAN	なし	

* : 抗菌剤の使用量及び馬、小鳥等を対象とした耐性菌の調査については、この表の対象としていない。
** : 健康動物由来モニタリングとしての記載はないものの、文献としての紹介あり。(犬の直腸スワブからのESBL産生腸内細菌の分離：Antimicrob. Agents Chemother, 58, 5358-5362, 2014)

ら、犬・猫における病原体の分離状況や耐性傾向を把握する上で、非常に参考となる成績と考えられる。

イ スウェーデン (SVARM) の成績

SVARMには、2001年の初版から、継続して犬の臨床由来株(大腸菌、ブドウ球菌他)の成績が掲載されている(表3)。2015年には、犬由来、6菌種2,301株、猫由来、4菌種1,044株が収集されており、そのうち、約半数は泌尿器由来の大腸菌である(表3)。大腸菌において、耐性率が最も高いのはアンピシリン(犬：14%、猫：15%)であるが、アンピシリンの耐性率は、近年、犬猫ともに漸減している(図1)。また、犬におけるエンロフロキサシン及びサルファ剤・トリメトプリム合剤の耐性率についても減少傾向にある(図1)。

ちなみに、スウェーデンでは、2006年にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)及びメチシリン耐性

表2 フランスにおける犬・猫(泌尿器)由来大腸菌の薬剤感受性率(RESAPATH:2014より)

Antibiotic	犬		猫	
	Total (N)	%S*	Total (N)	%S*
Amoxicillin	692	65	336	65
Amoxicillin-Clavulanic acid	711	73	337	79
Cephalexin	699	86	334	85
Cefoxitin	569	91	271	93
Cefoperazone	57	98		
Cefovecin	506	90	245	90
Ceftiofur	683	92	326	91
Cefquinome 30 µg	119	92	50	90
Streptomycin 10 UI	227	71	122	61
Kanamycin 30 UI	142	87	62	90
Gentamicin 10 UI	711	95	336	98
Neomycin	150	91	76	88
Tetracycline	203	66	94	57
Doxycycline	503	81	244	77
Chloramphenicol	103	77	53	77
Flortenicol	100	83	38	95
Nalidixic ac.	561	80	272	86
Oxolinic ac.	34	88		
Flumequine	90	74	32	59
Enrofloxacin	710	87	335	87
Marbofloxacin	341	92	161	84
Danofloxacin	37	95		
Pradofloxacin	388	83	178	86
Trimethoprim-Sulfonamides	710	85	335	83

* : 感受性率 (%)

■ 耐性率：30%以上

□ 耐性率：20~29%

Staphylococcus pseudintermedius (MRSP) が犬から分離されたことを発端として、ガイドラインの作成、普及啓発活動等が活発に行われている[4, 5]。スウェーデンの犬における経口抗菌薬の処方箋量(人体用として承認されているものを含む)は、2006年の563(パッケージ/1,000頭)から、2015年には260にまで減少(-53%)しており、獣医師の処方傾向が変わってきたことにより、使用量が減少したと推測されている[4]。

ウ 英国 (UK-VARSS) の成績

UK-VARSSでは、臨床由来のサルモネラ菌に限定した形で、犬の成績が示されている。2014年には、犬の臨床由来サルモネラ菌47株の15薬剤に対する

表3 スウェーデンにおける犬・猫の臨床由来細菌の収集株数 (SVARM: 2015 より)

Animal species & bacterial species	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Dogs																
<i>Escherichia coli</i> (urinary)	185	183	204	234	247	304	366	425	503	599	803	661	407	840	943	1,112
<i>Pasteurella canis</i>															207	194
<i>Pasteurella multocida</i>					231										29	46
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				234						261	313	353	178	309	389	355
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	145	156	133	102	159	126	89	220	258	381	444	388	229	566	513	393
<i>Staphylococcus schleiferi</i>															297	201
Cats																
<i>Escherichia coli</i> (urinary)			46	52	55	74	95	131	170	245	236	274	310	404	461	455
Beta-hemolytic streptococci												184				
<i>Pasteurella dagmatis</i>															20	22
<i>Pasteurella multocida</i>															244	340
<i>Staphylococcus felis</i>															244	227

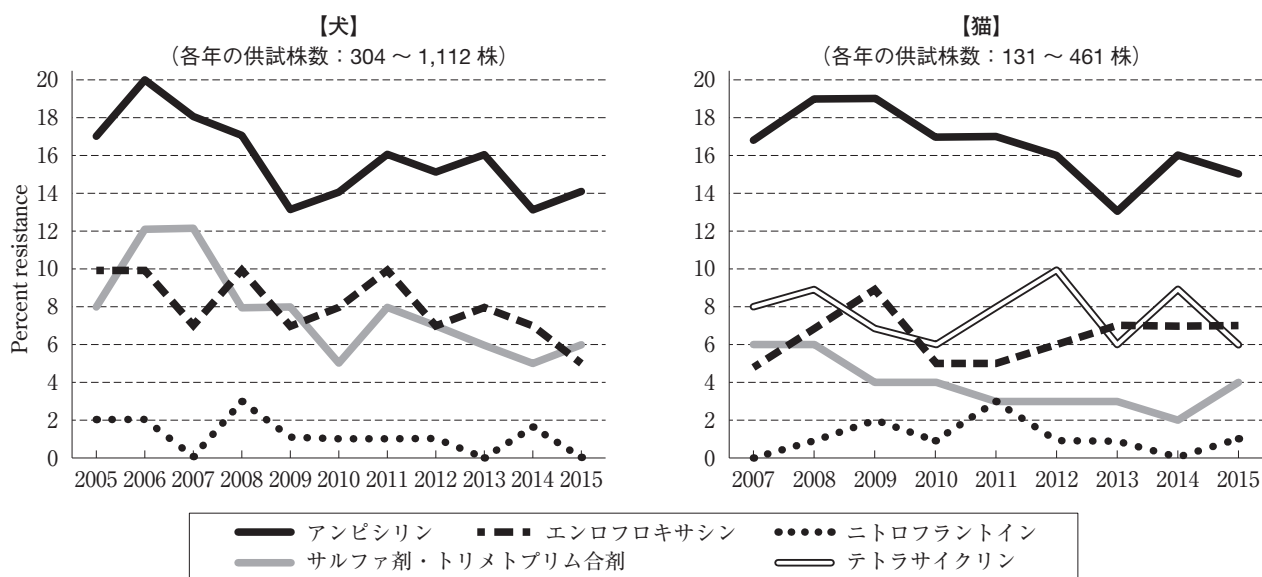


図1 スウェーデンにおける犬・猫の臨床（泌尿器）由来大腸菌の耐性率の推移 (SVARM: 2015)

耐性率が示されており、59.6%がすべての薬剤に感受性で、耐性頻度が高いのは、アンピシリン、テトラサイクリン及びサルファ剤（いずれも34%）とされている [6].

(2) 健康動物（犬）由来株のモニタリング（スウェーデン）

健康な愛玩動物由来のモニタリングは、諸外国においてもほとんど実施されていないが、2006年及び2012年のSVARM [7, 8] では、健康な犬の直腸スワブから分離した大腸菌及び腸球菌（腸球菌は2006年のみ）のモニタリング成績が示されている。採材は、2006年では、ショー・ドッグ及び獣医学部の学生や職員の飼育する犬、2012年では、ワクチン接種等のために動物病院（13施

設）に来院した犬から行ったとされている。2012年の大腸菌（74株）の成績では、多くの株（82%）は、供試した13薬剤のすべてに感受性であり、耐性率が最も高かったのはアンピシリン（9%）とされている。

SVARM に示されている供試薬剤は、臨床由来と健康動物由来株で異なるため、両由来株の全般的な比較は難しいものの、アンピシリンの耐性率については、同時期の臨床由来株の耐性率（15%：2012年）を下回っていた。

健康な愛玩動物を対象としたモニタリングは、サンプリングスキームや飼育者へのインフォームドコンセント等、実施課題は多いものの、食用動物におけるモニタリングと同様に、耐性率のベースラインデータとして重要と考えられる。

3 国内における愛玩動物のモニタリング

(1) 抗菌剤の使用状況

動物用医薬品として承認されている製剤の販売量については、愛玩動物用の製剤を含めて集計し、「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」として、毎年、公表されている [9]。

2014年度に、犬・猫を対象として販売された抗菌剤（抗真菌剤を除く）の推定販売量（純末換算量）を図2に示した。犬・猫を対象とした販売量は、動物薬全体の約1%と少ないものの、セファロスポリン系、ペニシリン系及びアミノグリコシド系が多く、食用動物で多いテトラサイクリン系はほとんど使用されていない。また、成分ごとの販売量として最も多いのは、第1世代のセファレキシン（経口投与剤）で、セファロスポリン系薬剤の92%を占める。人で処方されている抗菌剤は、日本では経口のセファロスポリン系、フルオロキノロン系及びマクロライド系が多いとされており [2]、愛玩動物における抗菌剤の処方傾向は、これと類似している可能性が考えられた。

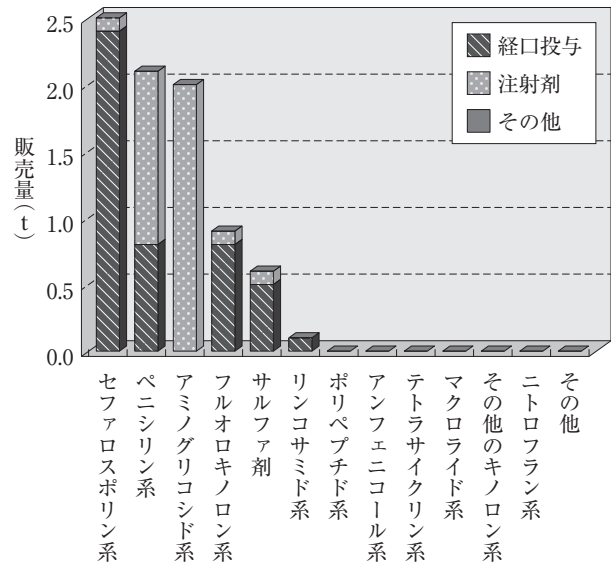
なお、この集計には、人体用として承認されている抗菌剤の使用量は含まれておらず、集計手法を含めて、今後の課題と考えられる。

(2) 耐性菌のモニタリング

ア 愛玩動物薬剤耐性（AMR）調査に関するワーキンググループの概要

アクションプランの取組目標を受けて、平成28年9月に農林水産省動物医薬品検査所（動薬検）に「愛玩動物薬剤耐性（AMR）調査に関するワーキンググループ」を設置し、対象動物、対象菌種等に関する有識者の意見を聴くこととした。ワーキンググループは、平成28年度に3回開催され、以下のような意見が取りまとめられた。

モニタリング対象動物は、飼育頭数、動物病院の治療実態等を考慮して、犬及び猫とする。モニタリングの中核は「臨床由来株」とし、供試株は、疫学的な観点から、原則として1株/菌種/動物病院として、動物専門の臨床検査機関等を通じて収集する。供試株は可能な限り全国から偏りなく収集し、供試株数は各菌種について原則100株とする。大腸菌、コアグラゼ陽性スタフィロコッカス属菌、クレブシエラ属菌、腸球菌及びエンテロバクター属菌は毎年のモニタリング対象とし、緑膿菌、プロテウス・ミラビリス及びアシネトバクター属菌については、ローテーションを組んで数年ごとに対象とする。薬剤感受性試験は、微量液体希釈法とし、供試薬剤は、JVARMで実施している基本薬剤に、犬・猫の臨床現場で使用されている薬



*合計 8.1 t (動物薬全体の販売量(752 t)の約1%)
*人用抗菌薬の使用量は含まれていない

図2 犬・猫における動物用抗菌剤の推定販売量 (2014年度：純末換算：t)

剤等を追加する。

また、検査機関から収集される臨床由来株は、治療が難しい耐性株が選択されている可能性も考えられることから、耐性状況のベースラインデータを得るために、数年に1回程度、「健康動物由来株」を対象としたモニタリングについても実施する。採材対象は、家庭で飼育されている健康な犬及び猫とし、ワクチン接種等のために動物病院に来院した際に、直腸スワブ等採取して大腸菌及び、可能であれば腸球菌を収集する方向とされた。なお、詳細は、動薬検のHPに掲載されているので、参照いただきたい [10]。

イ 犬の臨床由来株を対象とした事前検討

ワーキンググループにおける意見の取りまとめと並行して、平成28年度に動薬検で臨床由来株を対象としたモニタリングの事前検討を実施した。動物専門の複数の検査受託機関の協力を得て、分離株の成績を匿名化した上で、大腸菌及びコアグラゼ陽性ブドウ球菌属を収集した。収集菌株は、動薬検で再同定を行った後、微量液体希釈法により薬剤感受性を調べた。事前検討の成績は、ワーキンググループにおいて調査方法を検討する際の基礎資料として活用された。今後、学会、HP等で当該成績について公表する予定であるが、愛玩動物におけるモニタリングを実施するに当たり、参考となる情報を得ることができた。

4 おわりに

効果的な薬剤耐性対策を実施するためには、抗菌剤の

使用状況や、耐性菌のモニタリング成績等の科学的知見が必要と考えられる。また、臨床由来株の耐性動向は、公衆衛生上の観点とともに、獣医療上の観点からも必要な情報である。

農林水産省では、前述のワーキンググループで取りまとめられた意見、及び事前調査の内容を参考にして、今後、愛玩動物分野の薬剤耐性調査を開始することとしている。

ワーキンググループのサンプリング方針に従って、100株の供試株を収集するためには、100病院の協力が必要となることから、今後、小動物臨床に携わる多くの獣医師の方々に協力をお願いします。

参 考 文 献

- [1] 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)
- [2] WHO : WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), Report of the 6th Meeting, 10-12, June, Seoul (2015)
- [3] French Agency for Food, Environmental and Occupational Health Safety : RESAPATH 2014 (French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin) (2016)
- [4] Public Health Agency of Sweden and National Veterinary Institute : SWEDRES/SVARM 2015 (Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden)
- [5] National Veterinary Institute : SVARM (Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring) (2008)
- [6] Veterinary Medicine Directorate : UK-VARSS (UK Veterinary Antibiotic Resistance and Sales Surveillance Report) (2014)
- [7] National Veterinary Institute : SVARM (Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring) (2006)
- [8] Public Health Agency of Sweden and National Veterinary Institute : SWEDRES/SVARM 2012 (Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden)
- [9] 農林水産省動物医薬品検査所：「動物用医薬品等販売高年報」の「別冊」, 農林水産省動物医薬品検査所 HP, (オンライン), (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>)
- [10] 農林水産省動物医薬品検査所：愛玩 (伴侶) 動物での薬剤耐性菌のモニタリング, 農林水産省動物医薬品検査所 HP, (オンライン), (http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html)