

健康な犬及び猫を対象とした薬剤耐性菌モニタリング(2)

薬剤耐性菌モニタリング結果 —大腸菌—

原田 咲[†], 松田真理 (農林水産省 動物医薬品検査所
検査第二部 動物分野 AMR センター)



はじめに

農林水産省では、1999年より動物由来薬剤耐性モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring: JVARM) を畜産動物や養殖水産動物を対象に実施してきた。2018年からは(公社)日本獣医師会

の全面的な協力のもと、健康な愛玩動物由来の大腸菌及び腸球菌を対象とした薬剤耐性モニタリングを開始した。本調査では、全国的な動向を適切に把握するため、菌株数は農林水産省の「飼育動物診療施設の開設届出状況」に基づき、都道府県ごとに小動物等を対象とした飼育動物診療施設の数に比例して割り当てた。毎年約200の協力飼育動物診療施設において、ワクチン接種や健康診断などで来院した健康な犬及び猫を対象に、1病院あたり直腸スワブを1検体採取し、大腸菌及び腸球菌を分離した。薬剤感受性試験は臨床・検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) の微量液体希釈法に準じて実施した。本調査では国内の健康な愛玩動物における薬剤耐性菌の現状を明らかにし、愛玩動物医療における、そしてワンヘルス・アプローチによる薬剤耐性対策の基礎となる情報を把握することを目的とした。本号では、調査対象菌種のうち大腸菌に関する結果を報告する。なお、腸球菌の結果については次号で報告する。

健康な犬及び猫由来大腸菌の耐性率推移

2018～2024年に収集した健康な犬及び猫由来大腸菌の耐性率の推移を図1に示す。前号でも述べたとおり、2024年から供試薬剤にアモキシシリン・クラバン酸合剤 (AMPC/CVA) を追加し、ナリジクス酸 (NA) を除外した。調査開始年である2018年には、犬由来株においてアンピシリン (ABPC) に対する耐性率が33.8%であったが、2019年以降はいずれの供試薬剤においても耐性率は30%未満で推移しており、健康な愛玩動物

由来大腸菌では全体として感受性が維持されていることが明らかとなった。中でも20%前後と比較的高い耐性率を示したのはABPC及びNAであった。特にABPCについては、農林水産省による調査において、愛玩動物分野におけるペニシリン系抗菌薬及び第1世代セファロスポリンの販売量が多いことが明らかになっており [1]、こうした使用状況が耐性率に一定の影響を与えている可能性が考えられる。

第二次選択薬のフルオロキノロン系抗菌薬のシプロフロキサシン (CPFX) 及び第3世代セファロスポリンのセフォタキシム (CTX) に対する耐性率は、おおむね10%前後と低い水準で推移していた。これらの系統は、人医療上重要な抗菌薬であり、他の抗菌薬が無効な場合に限り使用することとされている。一方で、オールドキノロンであるNAの耐性率が特に猫で比較的高い値を示した。NAを含むオールドキノロンに対する耐性は、標的部位であるDNAジャイレースのサブユニットをコードする *gyrA* の単一変異により生じる。一方、CPFXを含むフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性は、*gyrA* に加えて標的部位であるトポイソメラーゼIVをコードする *parC* における変異や、排出ポンプなど複数の機構が組み合わさることで生じる。そのため、NAに対し耐性を示し、CPFXに対しては感受性と判定されているが、将来的にCPFXに対する耐性を獲得するおそれがある。また、第3世代セファロスポリンについては、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌についても考慮する必要がある。β-ラクタマーゼは、ペニシリン系、セファロスポリン系など多くのβ-ラクタム系抗菌薬を分解する酵素であり、ESBL産生菌は第3世代セファロスポリンを無効化する。また、JVARMの別の調査では、国内の病気の犬及び猫由来大腸菌でESBL産生遺伝子 *bla*_{CTX-M} がプラスミド上に検出された [2]。プラスミド上の耐性遺伝子は、細菌間で水平伝播する可能性があり、異なる菌株や異なる宿主間で耐性が急速に広がるリスクを伴うため、臨床及び公衆衛生上重要である。

また、多剤耐性グラム陰性菌感染症における最終治療

[†] 連絡責任者：原田 咲 (農林水産省 動物医薬品検査所 検査第二部 動物分野 AMR センター)

〒305-8535 つくば市観音台2-1-22 ☎029-811-9698 E-mail: saki_harada360@maff.go.jp

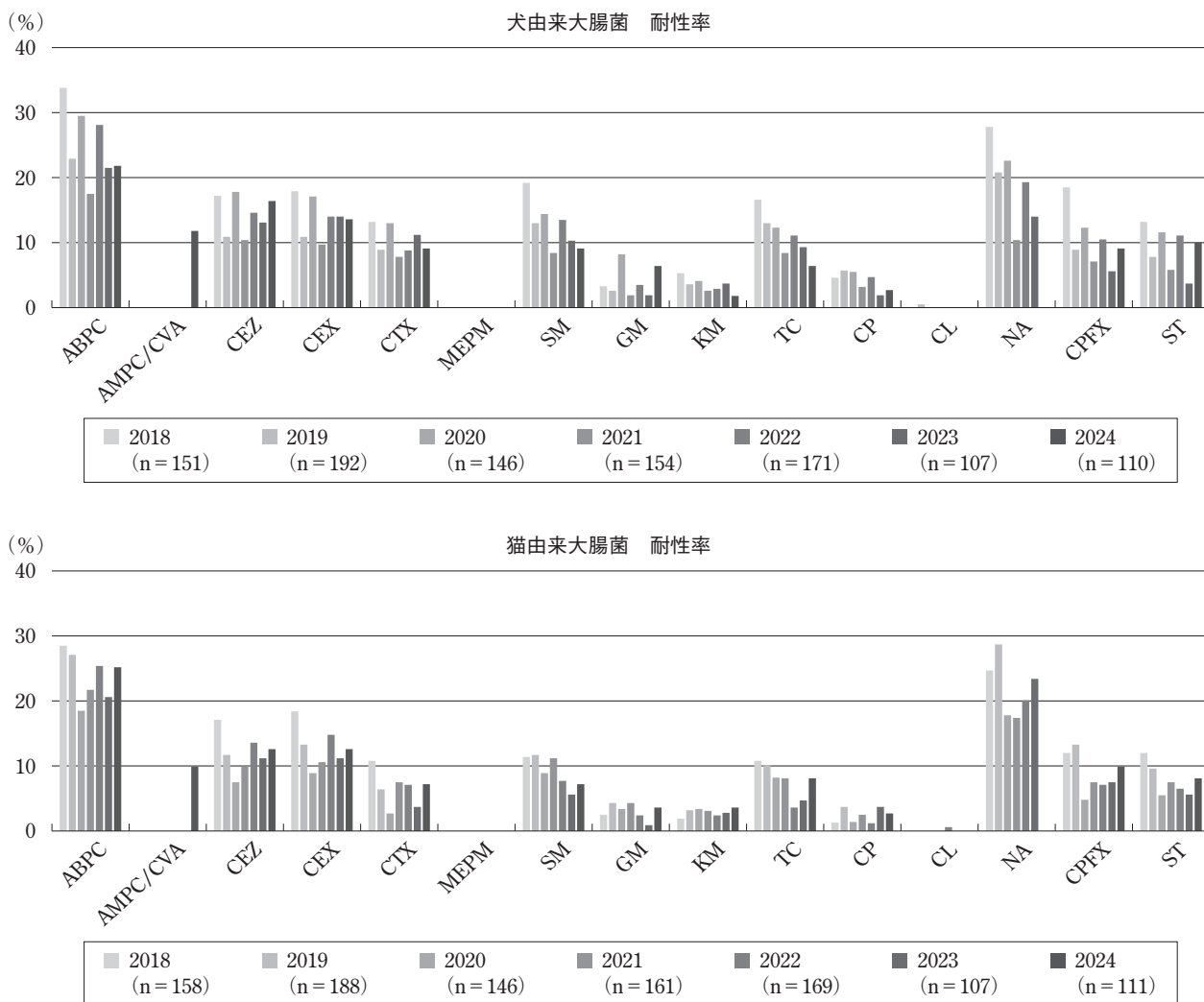


図1 健康な犬及び猫由来大腸菌の耐性率の推移

ABPC：アンピシリン，AMPC/CVA：アモキシシリン・クラバン酸合剤，CEZ：セファゾリン，CEX：セファレキシン，CTX：セフトキシム，MEPM：メロベネム，SM：ストレプトマイシン，GM：ゲンタマイシン，KM：カナマイシン，TC：テトラサイクリン，CP：クロラムフェニコール，CL：コリスチン，NA：ナリジクス酸，CPFX：シプロフロキサシン，ST：スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤

薬の一つであるポリペプチド系抗菌薬であるコリスチン (CL) に対する耐性株が、2019年に犬由来株、2022年に猫由来株でそれぞれ1株検出された。しかし、これらの株はいずれもプラスミド媒介性耐性遺伝子である *mcr* 遺伝子は保有していなかった。さらに、人医療において最も重要な抗菌薬の一つであり、動物用医薬品としての承認はないカルバペネム系抗菌薬であるメロベネム (MEPM) に対する耐性株は、これまでの調査で検出されていない。

病気の犬及び猫由来大腸菌との比較

農林水産省では、健康な愛玩動物を対象としたモニタリングに加え、病気の愛玩動物由来株の耐性状況についても調査を実施している。病気の愛玩動物由来大腸菌は、臨床検査機関において尿あるいは生殖器から分離さ

れた菌株を対象としている。図2には、2024年における病気の犬及び猫由来大腸菌と、健康な犬及び猫由来大腸菌の耐性率を比較して示した (図2)。犬及び猫いずれにおいてもほとんどの薬剤で健康動物由来株より病気動物由来株の方が耐性率が高く、ABPC、セファゾリン (CEZ)、セファレキシン (CEX)、CTX、ストレプトマイシン (SM)、テトラサイクリン (TC)、CPFX、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 (ST) 及び犬由来株のクロラムフェニコール (CP) において有意に病気動物由来株の耐性率が高い結果となった。病気動物由来株で耐性率が高い背景として、抗菌薬による治療を受けていたことによる影響で選択圧がかかり感受性が低下している可能性が考えられる。こうした耐性化は、感染症治療における抗菌薬の選択肢を狭めるおそれがあることを示しており、薬剤感受性試験を実施するなど獣医

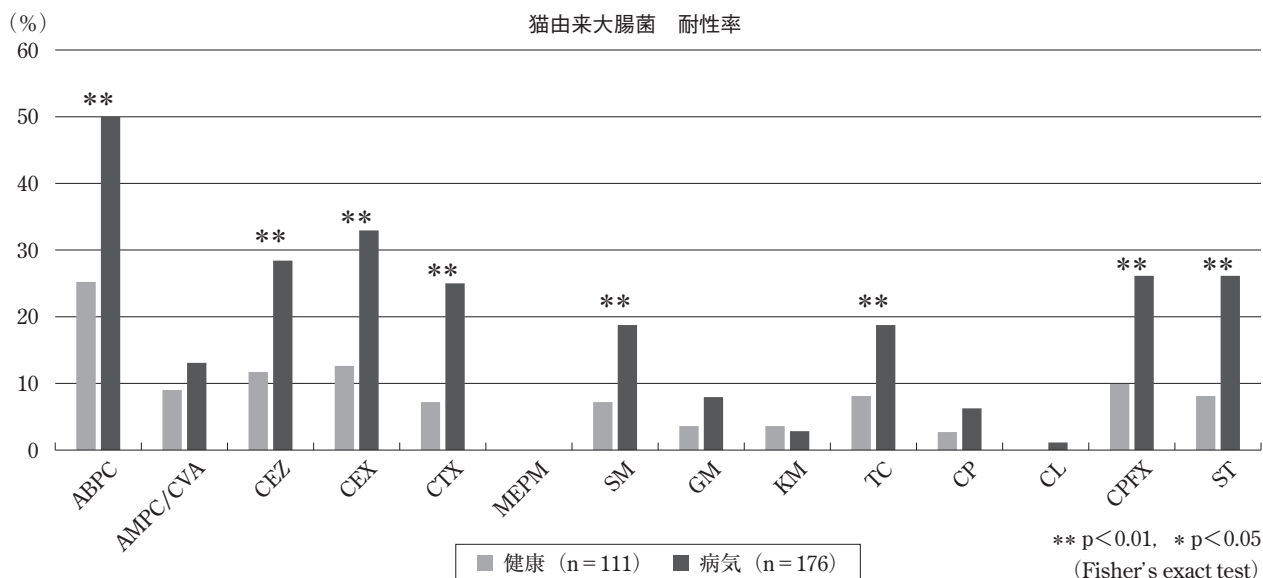
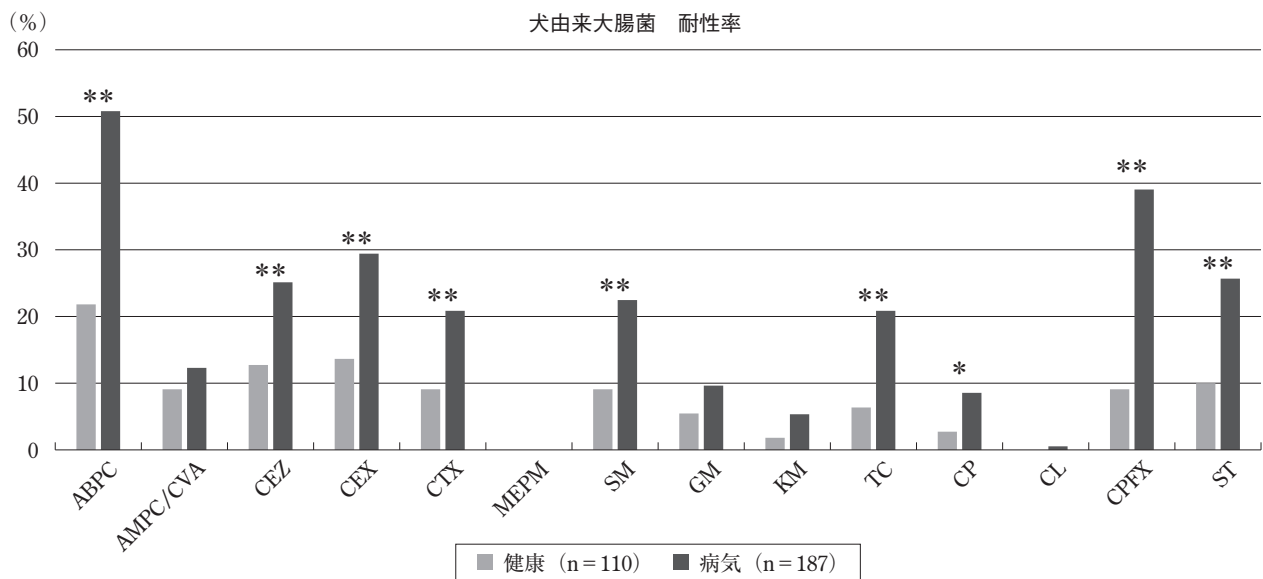


図2 健康な犬及び猫と病気の犬及び猫由来大腸菌の耐性率 (2024年)

師は適切に抗菌薬を選択することが求められる。一方で、健康な犬及び猫ではおおむね低い耐性率が維持されており、今後もこの状態を維持することが重要である。

健康な畜産動物由来大腸菌との比較

図3に、2023年にJVARMで収集した健康な愛玩動物及び畜産動物(牛、豚及び鶏)由来の大腸菌における主要抗菌薬の耐性率を示した。ABPCに関しては、畜産動物・愛玩動物のいずれにおいても比較的高い耐性率を示した。畜産動物ではいずれの畜種においてもテトラサイクリン(TC)に対する耐性率が高く、特に豚及び鶏で50%以上と高い耐性率を示した。これは、TCが畜産現場で最も多く販売・使用されている抗菌薬であることが影響していると考えられる。また、ABPC、CP及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤(ST)

においても、畜産動物由来株は愛玩動物由来株より高い耐性率を示した。一方、愛玩動物由来株では、NA並びに人医療上重要な抗菌薬であるCTX及びCPEX(鶏を除く)に対して、畜産動物より高い耐性率を示した。なお、NAについては動物用として承認されておらず、人用についても飼育動物診療施設に販売されている報告はない。人医療上重要な抗菌薬におけるこれらの差は、愛玩動物と畜産動物で感染症治療の際に現場で用いられる抗菌薬が異なることが起因すると考えられる。さらに、畜産動物の中でも牛は耐性率がおおむね低い結果であった。これは、牛では犬や猫と同様に感染症に罹患した個体に対し治療が主に行われる一方、豚や鶏は、飼養環境の特性から群に対し治療が行われる場合があるため、抗菌薬により耐性菌が選択される機会が多くなることが影響している可能性があると考えられる。

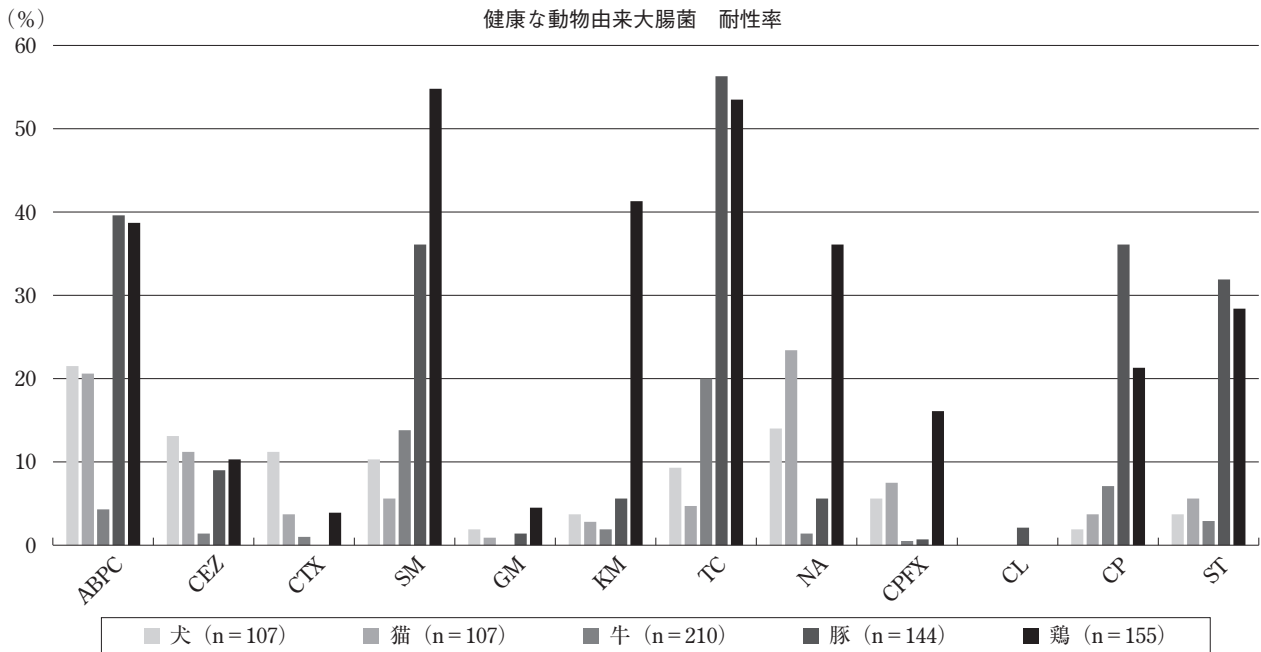


図3 健康な愛玩動物及び畜産動物由来大腸菌の耐性率 (2023年)

おわりに

本調査の結果から健康な犬及び猫由来の大腸菌は、おおむね抗菌薬に対する感受性が良好に維持されていると考えられる。このため、これらの菌を保持する動物が日和見感染を起こした場合でも、治療に有効な抗菌薬は少なくないと推察される。一方で、病気の犬及び猫由来株では健康な犬及び猫由来株と比較して耐性率が高く、治療に難渋する事例が生じていることがうかがわれた。将来にわたり現在使用可能な抗菌薬の有効性を確保するためには、まず、抗菌薬による治療以外の選択肢を検討し、そのうえで真に抗菌薬を使用する必要がある場合には薬剤感受性試験などにに基づき有効性が期待できる抗菌薬を選択すること、また第一次選択薬が無効な場合にのみ第二次選択薬を使用することなど、慎重使用の一層の徹底が必要不可欠である。

人医療で多剤耐性菌感染症治療の切り札とされるカルバペネム系抗菌薬であるMEPMに対する健康な犬及び猫由来株の耐性率は、調査開始以降、0%となっている。一方で、ポリペプチド系抗菌薬であるCLに対して耐性率は低いものの耐性を示す株がみられている。これらの薬剤は犬や猫には承認されていないが、農林水産省の調査では、カルバペネム系、ペネム系やコリスチンなどの人用医薬品が犬猫の診療施設に販売されている事例が明らかになっている [3]。これらの薬剤を安易に使用しないことはもちろん、使用しなければならない状況を生じさせないためにも抗菌薬の慎重使用の徹底が必要である。

また、犬猫は家畜より人と密接な生活を送っているこ

とから、周囲の人や同居動物との間で菌が伝播する可能性が懸念される。飼い主自身と犬猫双方の健康を守るためには、過度なスキンシップを控えること、適切な手洗いを実施することなど、基本的な感染予防策の重要性を改めて周知する必要がある。これらの点については、飼い主のみならず、獣医師をはじめとする獣医療関係者においても共通理解が求められる。

薬剤耐性対策は一朝一夕に実現できるものではなく、継続的なモニタリング調査の結果に基づき、関係者間で協議しながら、実効性のある取組みを検討・実施していく必要がある。その観点から、本調査を含む薬剤耐性モニタリングはわが国の薬剤耐性対策を支える柱であり、今後も引き続き関係者の皆様のご協力をお願いしたい。

参考文献

- [1] 松田真理：我が国の愛玩（伴侶）動物医療における人用抗菌剤使用の現状、日獣会誌, 76, 514-519 (2023)
- [2] Hiraoka (Furuya) Y, Abo H, Matsuda M, Harada S, Kumakawa M, Shirakawa T, Ozawa M, Kawanishi M, Sekiguchi H, Shimazaki Y: Genomic characterization of third-cephalosporin-resistant *Escherichia coli* strains isolated from diseased dogs and cats: Report from Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring, *Vet Microbiol*, 298, 110220 (2024)
- [3] 農林水産省：令和2年（2020年）に飼育動物診療施設に販売された人用抗菌剤量調査の結果(2023), (<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/pdf/2020cyousa.pdf>)