

研究成果報告書（研究要旨）

研究課題名	食用動物由来薬剤耐性菌の定量的食品健康影響評価モデルの確立 (課題番号：1305) (研究期間：平成25年度～平成26年度)
主任研究者名	研究者名：田村 豊 所属機関：酪農学園大学

本研究では、国際的にも例のない食用動物由来耐性菌に関する定量的リスク評価ガイドライン設定を視野に入れた定量的食品健康影響評価モデルを確立することを目的とした。定量的リスク評価モデルの確立に向けて、対象薬剤をフルオロキノロン剤とし、農場及び生産物の食中毒菌による汚染が深刻な肉用鶏、そして食中毒の年間発生例が極めて多いカンピロバクターを対象菌として検討した。定量的評価モデルを構築するに当たり、公表データがなくリスク評価に必要なデータを集積する実験班と、公表論文から得たデータと実験班から提供されたデータを使用して定量的食品健康影響モデルを確立するリスク評価班が有機的に連携を持ちながら研究目的の完遂を目指した。

公表データや実験班で得られたデータをベースに、新たに発生段階部分も確率論的定量的リスク評価モデルを構築した。モデルによる試算の結果、カンピロバクター感染鶏に占めるフルオロキノロン剤感染鶏の割合を、耐性菌の耐性機構別に推測することができた。ばく露評価については、平成20～22年度に食品安全委員会の研究事業「定量的リスク評価の有効な実践と活用のための数理解析技術の開発に関する研究（主任研究者：春日文子）」において、鶏肉調理におけるカンピロバクターの交差汚染の定性的・定量的評価が実施されているため、この研究で用いられているばく露段階のデータを収集・整理し、データ更新が必要なものについては最新のデータを収集した。ばく露評価については、感染性胃腸炎罹患患者からアンケート調査を実施したものの、研究期間内に耐性菌感染による治療期間の延長や症状の重篤度などの情報が十分に得られなかった。

以上のことから、確率論的定量的リスク評価モデルの構築を通して得られた知見を踏まえて、薬剤耐性菌によるヒトへの健康影響に関する確率論的リスク評価指針骨子素案を作成した。

研究成果報告書（本体）

研究課題名	食用動物由来薬剤耐性菌の定量的食品健康影響評価モデルの確立 (研究期間：平成25年度～平成26年度)
主任研究者名	所属：酪農学園大学 氏名：田村 豊（研究課題番号：1305）

I 研究の期間及び研究目標等

1 研究期間

平成25年度～26年度

2 研究目的

食用動物に抗菌性物質が使用されることにより薬剤耐性菌（以下、耐性菌）が出現し、それが食品を介して人に伝播することによる健康上の問題点が世界的に危惧されている。この問題に対してはWHOをはじめとする各国際機関主催の国際会議でも盛んに取り上げられ、WHOは食用動物由来耐性菌対策の一つとして、リスク分析の実施を勧告している。わが国では、食品安全委員会がOIEのガイドラインを参考に「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」（2004年）を制定し、定性的なリスク評価が行われている。現在まで、モネンシン、フルオロキノロン剤（牛用、豚用）、ツラスロマイシン及びピルリマイシン等の評価を終え、鶏用フルオロキノロン剤の評価に着手している。

Codexにより2011年に制定された耐性菌に係るリスク分析ガイドラインでは、定量的なリスク評価の必要性が言及されている。現在のところ、耐性菌に関する定量的なリスク評価の手法は確立されていないが、効果的なリスク管理対策を実施するためには将来的に科学的データに基づく定量的リスク評価を実施していく必要がある。本研究では、国際的にも例のない食用動物由来耐性菌に関する定量的リスク評価ガイドライン設定を視野に入れた定量的食品健康影響評価モデルを確立することを目的とする。

定量的リスク評価モデルの確立に向けて、食品安全委員会により「きわめて高度に重要」とランク付けされているフルオロキノロン剤、農場及び生産物の食中毒菌による汚染が深刻な肉用鶏、そして鶏用フルオロキノロン剤のリスク評価でハザードとして特定された食中毒の年間発生例が極めて多いカンピロバクター及びサルモネラを対象として検討し、発生、ばく露及び影響評価の各段階で定量的リスク評価モデルの作成に必要な情報を収集する。

同時に、EFSA、FDA及び諸外国等における定量的リスク評価モデルの収集・解析を行い、わが国で利用可能なモデルを検討する。想定されたモデルにおいて、得られた情報、科学的データを用いて妥当性を検証する。さらに、本研究で得られた耐性機構に関するデータ（例：*gyrA*）、株間の耐性菌出現頻度の差、CmeABCまたはレギュレーターについても、可能な限り、定量的リスク評価モデルに組み込めるよう検討した。

3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者名（所属機関名）
研究総括	研究総括	田村豊（酪農学園大学獣医学群）
鶏にフルオロキノロン系抗菌性物質を使用した場合に選択される薬剤耐性菌の発生・ばく露・影響評価に関する情報の作成及び収集	発生評価	
	抗菌性物質の使用と耐性菌の発現と分析	川西（農林水産省動物医薬品検査所）、蒔田（酪農学園大学獣医学群）豊福（山口大学）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）
	公表情報の収集	豊福（山口大学）、蒔田（酪農学園大学獣医学群）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）
	フルオロキノロン剤間の耐性出現に与える影響	臼井（酪農学園大学獣医学群）、浅井（岐阜大学大学院連合獣医学研究科）
	フルオロキノロン耐性出現に与える株間の影響	臼井（酪農学園大学獣医学群）、浅井（岐阜大学大学院連合獣医学研究科）、豊福（山口大学）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）
	農場由来耐性菌における耐性機構の解析	川西（農林水産省動物医薬品検査所）、浅井（岐阜大学大学院連合獣医学研究科）、豊福（山口大学）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）
	フルオロキノロン耐性菌の鶏体内での定着に関する解析	川西（農林水産省動物医薬品検査所）、石井（東邦大学医学部）

	ばく露評価	
	鶏肉由来耐性菌における耐性機構の解析	臼井（酪農学園大学獣医学群）、浅井（岐阜大学大学院連合獣医学研究科）、豊福（山口大学）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）
	公表情報の収集	豊福（山口大学）、蒔田（酪農学園大学獣医学群）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）
	影響評価	
	耐性菌と治療期間に関する関係の解析	角田（東京都保健医療公社 荏原病院感染症内科）、大西（東京都立墨東病院）、石井（東邦大学医学部）、豊福（山口大学）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）
	耐性菌による患者における医療への影響	角田（東京都保健医療公社 荏原病院感染症内科）、大西（東京都立墨東病院）、石井（東邦大学医学部）、豊福（山口大学）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）
	臨床由来耐性菌における耐性機構の解析	臼井（酪農学園大学獣医学群）、石井（東邦大学医学部）
EFSA、FDA等における定量的リスク評価モデルの収集、分析及び検証	定量的リスク評価の試行	豊福（山口大学）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）
	定量的リスク評価モデルの確立	長田（エム・アール・アイリサーチアソシエーツ株式会社社会公共システム部）、蒔田（酪農学園大学獣医学群）、豊福（山口大学）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）

	定量的リスク評価指針の作成に必要な情報の収集	豊福（山口大学）、大橋（株式会社三菱総合研究所・人間・生活研究本部ヒューマン・ケアグループ）、長田（エム・アール・アイリサーチアソシエイツ株式会社社会公共システム部）、蒔田（酪農学園大学獣医学群）
--	------------------------	--

4 倫理面への配慮について

本研究ではヒト症例から調理・消費行動及び食中毒原因菌に関する情報を得るが、疫学倫理に基づき個人が特定できる情報の連結は行わない。原因菌と薬剤耐性表現型の特定は通常通り医療機関が実施し、研究では耐性機構について調査するので医療行為の阻害にはならない。

以上から、疫学倫理上問題はないと考えていたが、酪農学園大学大学院酪農学研究科疫学研究倫理委員会の審査を受け、共同研究機関である東邦大学、荏原病院及び墨東病院において疫学倫理委員会の審査を受け、審査を通過した。

II 研究内容及び成果等

「1 研究内容及び方法」、「2 研究成果、考察、今後の課題」については別添 研究報告書のとおり。

III 本研究を基に発表した論文等

1 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名のリスト

無し

2 本研究を基にした学会発表の実績

豊福肇、蒔田浩平、大橋毅夫、柿沼美智留、長田侑子、黄色大悲：プロイラーのフルオロキノロン耐性 *Campylobacter* 定量的リスク評価の試み、第7回日本カンピロバクター研究会、2014年12月11日

3 特許及び特許出願の数と概要

無し

4 その他（各種受賞、プレスリリース、開発ソフト・データベースの構築等）

無し

IV 主任研究者による研究全体の自己評価

項 目	評価結果	評価コメント
1 研究の妥当性	5	国際的に必要性が叫ばれている食用動物由来耐性菌の定量的リスク評価モデルについて、最も研究成果の上がる肉用鶏、フルオロキノロン剤、カンピロバクターの組み合わせで実施した。公表データが不足していることから、この分野で実績のある研究者により組織された実験班により実施されたデータをもとにリスク評価班が解析するとの方法で実施した。
2 研究目標の達成度	4	発生評価については、公表データや実験班で得られたデータをベースに、新たに発生段階部分の確率論的定量的リスク評価モデルを構築した。ばく露評価については、食品安全委員会の先行研究事業で用いられているばく露段階のデータを収集・整理し、データ更新が必要なものについて最新のデータを収集した。なお、影響評価は、感染性胃腸炎罹患患者からアンケート調査を実施したが、患者の同意が得られないことが多く、十分な情報が得られないために解析が不十分となった。したがって、発生評価では研究目標の達成度は高いと判断された。
3 研究成果の有用性	4	今回の研究成果から確率論的定量的リスク評価モデルの構築を通して得られた知見を踏まえて、薬剤耐性菌によるヒトへの健康影響に関する確率論的リスク評価指針骨子素案を作成できた。
合 計	13	
総合コメント 国際的にも例のない食用動物由来耐性菌に関する定量的リスク評価ガイドライン設定を視野に入れた定量的食品健康影響モデルを確立することを目的に研究を実施した。公表データでは十分な解析ができないために、リスク評価班と綿密な連携を取る中で、実験班により不足データを補うことによって研究の完成へと導くことができた。最終的に確率論的リスク評価指針骨子素案を作成できたことから、今後、不足する部分を充足することにより定量的リスク評価ガイドラインの策定への道筋ができたものと思われる。		

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で記述する。

この報告書は、食品安全委員会の委託研究事業の成果について取りまとめたものです。本報告書で述べられている見解及び結論は研究者個人のものであり、食品安全委員会としての見解を示すものではありません。