

薬剤耐性菌のリスク評価手法の検討に関する調査
文書・論文概要

令和元年（2019年）12月
エム・アール・アイリサーチアソシエイツ株式会社

目次

1. 文書の概要作成.....	1
1.1 ①家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価.....	1
1.1.1 国際機関等における調査報告.....	1
1) FAO (2018)	1
2) IACG (2019)	3
3) EPA (2001)	6
4) EPA (2013)	8
5) RIVM (2019)	21
1.1.2 海外のリスク評価機関における評価報告又はガイダンス文書	25
1) FAO (2018)	25
2) FAO (2016)	28
3) WHO (2015)	31
4) コーデックス委員会 (2005)	33
5) EMA (2018)	35
6) USDA (2013)	38
7) Health Canada (2017)	44
8) CDC (2018)	46
1.2 ②家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価.....	50
1) OIE (2015)	50
2) コーデックス委員会 (2011)	52
3) EMA (2018)	55
4) ECDC (2019)	57
5) EFSA (2011)	58
6) EFSA (2018)	60
7) FDA (2000)	62
8) FDA (2004)	64
9) FDA (2003)	65
10) Health Canada (2005)	67
11) APVMA (2014)	70
12) RIVM (2011)	73
13) VICH (2004)	75

2. 論文の概要作成.....	77
2.1 ①家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価.....	77
1) Fletcher S.	77
2) Huijbers PM et al.....	79
3) Cabello FC et al.....	80
4) Kumar D et al.	81
5) Millanao AR et al.	83
6) Ludden C et al.....	84
7) Marshall BM et al.....	85
8) Koike S.et al.	86
9) Cabello F.C. et al.....	87
10) Done H. Y. et al.	88
11) Dorado-García A. et al.	89
12) Jechalke S. et al.	90
13) Jensen L.B.et al.	91
14) Caruso G.....	92
15) Jensen L.B.et al.	93
16) Martínez J.L.et al.	94
17) Muurinen J.et al.	95
18) Sengeløv G.et al.	96
19) Taylor N.G.et al.....	97
20) Wales A.D. & R.H. Davies.	98
21) Guan T.Y. and Holley R.A.	99
22) Kümmerer K.	100
23) Tauxe R.V.....	101
24) Bicudo, J.R.and S. Goyal.....	102
25) Osterburg, D., and D. Wallinga.	103
26) Sapkota, A.R et al.	104
27) Sarmah, A.K et al.	105
28) Sayah, R.S et al.....	106
29) Soller, J et al.....	108
30) Bengtsson-Palme J. & D.G.J. Larsson.....	109
31) Durso L.M. & K.L. Cook.....	110
32) Graham D.W. et al.	111

33) Henriksson P.J.G. et al.....	112
34) Le Page G. et al.....	113
35) Williams-Nguyen J. et al.....	114
2.2 ②家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価.....	115
36) Hoelzer K et al.	115
37) Vose D et al.....	116
38) Collineau L et al.....	117
39) MacKinnon MC et al.	119
40) Burns T et al.	120
41) Birkegård AC et al.	121
42) Schrijver R et al.	122
43) Grohn YT et al.....	123
44) Donado-Godoy P et al.	124
45) Plaza-Rodríguez C et al.....	125
46) Tollefson L.	126
47) Bengtsson-Palme J.....	128
48) Vose D. et al.....	130
49) Hald T. et al.....	131
50) Singer R.S. et al.	132
51) Smith D.L. et al.....	133

1. 文書の概要作成

1.1 ①家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価

1.1.1 国際機関等における調査報告

1) FAO (2018)

No. タイトル	No.1 FAO/WHO expert meeting on foodborne antimicrobial resistance: Role of environment, crops and biocides (2018)
機関・著者	国際連合食糧農業機関 (FAO : Food and Agriculture Organization)
URL	http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agms/pdf/Other_Scientific_Advice/FAO_WHO_AMR_Summary_report_June2018.pdf

1. 概要

本報告書は、2018年にイタリアで開催された「食品を媒介する薬剤耐性に関するFAO/WHO専門家会議」についてまとめた報告書の概要版である。同会議は、環境汚染源からの薬剤耐性菌、抗菌剤残留物及び薬剤耐性遺伝子の伝播に関する最新の科学的データを取りまとめて評価することを目的として実施された。結論として、食品が薬剤耐性菌を媒介する科学的根拠があることから、栽培から消費にいたるすべての段階において汚染を軽減する努力が必要であると、土壌や有機肥料、灌漑用水等の最良の管理方法を求めている。水産物の養殖においては、抗菌剤の使用を削減するために、感染予防及び管理を目的とした診断法やワクチン等、その他の代替手段を検討する必要性を示している。また、農産物においては、害虫を駆除する手段として作物を栽培する段階でのみ抗菌剤を使用すべきであるとしている。

2. ハザードに関する情報

植物病害の予防と治療に不可欠であるとして、ストレプトマイシン、カスガマイシン、オキシテトラサイクリン、及びオキシリニン酸を含む抗菌剤を挙げている。これらの抗菌剤は農作物へ使用することで、環境中の薬剤耐性菌やARGを濃縮し、土壌を汚染する。

3. 発生評価に関する情報

抗菌剤に含まれる銅イオン等の特定の金属イオンが土壌を汚染することで、土壌のバクテリアの薬剤耐性が促進される。特定の金属遺伝子に耐性のある遺伝子を持つ細菌は、遺伝子を持たない細菌よりも薬剤耐性遺伝子をコードする可能性が高い。薬剤耐性遺伝子を伝播する細菌はバイオソリッドや貯蔵中に残存するだけでなく、増殖する可能性も示唆されている。しかし、これらの抗菌剤の使用が農作物の可食部でみられる細菌の薬剤耐性をどの程度促進させるかは、不明のままである。

4. ばく露評価に関する情報

これまでの研究報告により、世界中から回収された広範囲の植物由来食品から薬剤耐性菌が同定されており、報告された植物由来食品の約 25%が 1 種類以上の抗菌剤に耐性のある細菌で汚染されていた。収穫前の農作物汚染の主な原因は、土壌、有機肥料及び灌漑用水である。ヒト及び動物の排泄物を土壌改良剤として含む肥料は、抗菌剤及び薬剤耐性菌両方を環境に広める可能性がある。これらは土中に残留するだけでなく増殖すると推測されている。

農産物とその栽培環境を比較した研究から、生鮮食品中の細菌数は、栽培されている土壌に存在する細菌数を反映することが確認されている。都市の下水から回収された廃水を灌漑に用いた土壌は薬剤耐性菌に汚染されている可能性があることから、その土壌で栽培された農産物への影響が示唆されている。

養殖された水産物も、薬剤耐性菌を媒介する可能性が指摘されている。養殖の工程中に抗菌剤や抗菌剤残留物、ヒト及び動物の排泄物で汚染された廃水にさらされることで、水産物が薬剤耐性菌を保有する危険性が示されている。さらに、水産物の養殖場からの排水によって土壌が汚染され、その土壌で栽培される農産物に薬剤耐性菌をもたらす可能性も示唆されている。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報¹

リスクの推定に関する記載はなかった。

¹ 文書は環境汚染源からの薬剤耐性菌、抗菌剤残留物及び薬剤耐性遺伝子の伝播に関する最新の科学的データを取りまとめて評価することを目的としているため、ハザードに関する情報、発生評価に関する情報、ばく露評価に関する情報に整理した。

2) IACG (2019)

No. タイトル	No.2 NO TIME TO WAIT: SECURING THE FUTURE FROM DRUG-RESISTANT INFECTIONS REPORT TO THE SECRETARY-GENERAL OF THE UNITED NATIONS APRIL 2019 (2019)
機関・著者	組織間連携委員会 (IACG : Interagency Coordination Group)
URL	https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1

1. 概要

2016 年の国連総会のハイレベル会合において、薬剤耐性に関する政治宣言 (The 2016 Political Declaration of the High-level Meeting of the United Nations General Assembly on Antimicrobial Resistance) が採択された。本報告書では、この政治宣言における加盟国からの要請に対する組織関連委員会 (IACG : Interagency Coordination Group) の対応を提示し、薬剤耐性に関する世界的取り組みの緊急対応について提言している。

IACG は 2016 年、2018 年の政治宣言を踏まえて、①公衆の意識、行動の変化、及びコミュニケーション、②薬剤耐性に関する国内行動計画、③抗菌剤の使用の最適化、④革新、研究開発及び手段、⑤サーベイランスとモニタリング、⑥グローバルガバナンス及び持続可能な開発目標 (SDGs) との調整をテーマとする討議資料をまとめた。

2. ハザードに関する情報

薬剤耐性には、ヒト、陸生及び水生の動物、植物、農産物における抗菌剤の誤用と過剰使用が大きく影響している。健康な状態の動物や植物に対して、病気の予防や成長促進の目的で日常的に抗菌剤を使用することは、薬剤耐性菌の発生と拡大をもたらす。多剤耐性結核による 23 万人の死亡を含め、薬剤耐性菌への感染がすでに少なくとも 70 万人の死亡を引き起こしていると推測される。また OECD は、2015 年から 2050 年の間にヨーロッパ、北米、オーストラリアにおいて、約 240 万人が薬剤耐性に対処することができずに死亡する可能性があると予測している。

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載はなかった。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価に関する記載はなかった。

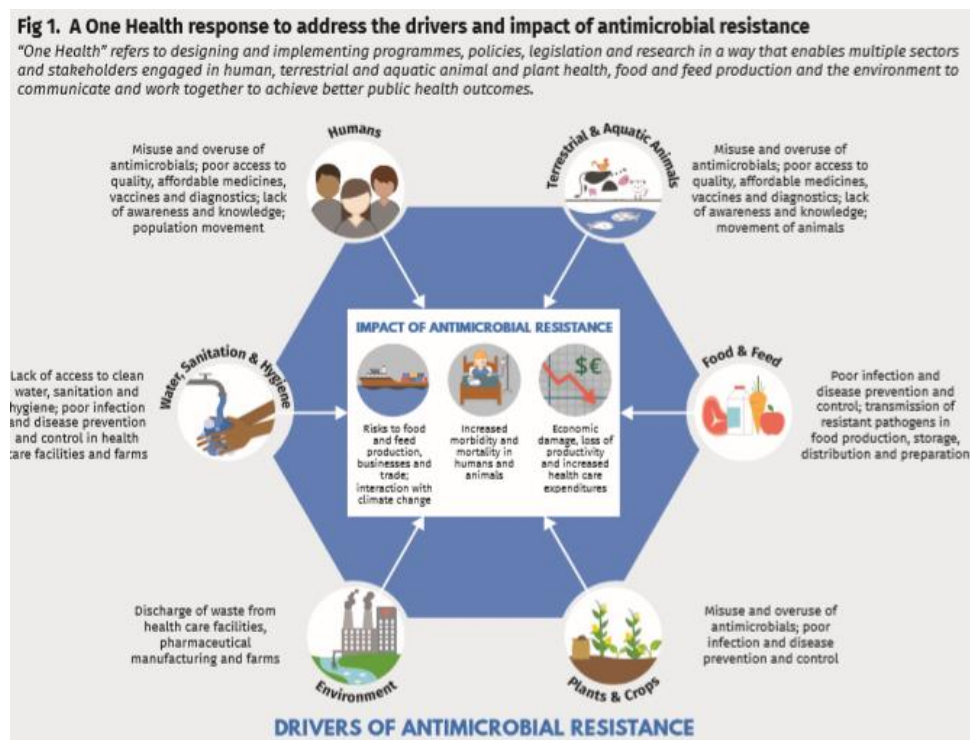
5. 影響評価に関する情報

薬剤耐性の発生及び汚染には、ヒトと動物、植物、農産物、飼料、周囲の環境のすべてが相互に関連し合っているため、One Health のアプローチが不可欠であるが、今はまだ不十分である。現在、主にヒトと家畜の健康に焦点が当てられており、農産物と飼料の栽培や家畜の生育を取り巻く環境、廃棄物の管理等への注意が不足している。これらの課題に取り組むことを目的とした研究開発イニシアティブはほぼ存在せず、規範的ガイダンスの開発や技術サポート提供の強化が求められている。

IACG は、薬剤耐性についての勧告の指針を策定する上で、ヒト、動物、植物に及ぶ One Health アプローチを原則としている。すべての加盟国に対して、三者間組織（FAO、OIE、WHO）及びコーデックスのガイダンスに従って、成長促進のための抗菌剤の使用を段階的に廃止することを呼びかけており、品質の保証された抗菌剤、安全で効果的な抗菌剤の代替品、ワクチン及び診断薬、廃棄物管理ツールに関する研究開発を進めるよう要請し、これらの公平な利用の促進と支援を勧告している。

さらに、IACG は、地域レベルから地球規模にいたる One Health の対応において、あらゆる組織が意義ある形で関与することを求めて、薬剤耐性に関連する活動のための適切かつ持続可能な資金提供を呼びかけている。三者間組織機関が管理する合同事務局の支援を受けて、薬剤耐性に関する One Health グローバルリーダーシップグループの緊急設立を勧告している。三者間組織、国連環境機関（UN Environment）、その他の機関と密接に協力して、「Independent Panel on Evidence for Action against Antimicrobial Resistance in a One Health」をサーベイランスし、加盟国に薬剤耐性の影響や将来のリスクに関連する科学的データを定期的に提供するように勧告している。

図表 1-1 薬剤耐性の原因及び影響に対する One Health の対応



(出典 : IACG 2019)

6. リスクの推定に関する情報²

リスクの推定に関する記載はなかった。

² 文書は抗菌剤耐性に関する政治宣言における加盟国からの要請に対する組織関連委員会の対応を報告しており、ハザードに関する情報及び影響評価に関する情報を整理している。

3) EPA (2001)

No. タイトル	No.3 ANTIMICROBIAL RESISTANCE AMONG ENTERIC BACTERIA ISOLATED FROM HUMAN AND ANIMAL WASTES AND IMPACTED SURFACE WATERS: COMPARISON WITH NARMS FINDINGS (2001)
機関・著者	米国環境保護庁 (EPA : Environmental Protection Agency)
URL	https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?Lab=NERL&dirEntryId=59589

1. 背景

米国では薬剤耐性菌のヒトへの感染の問題が深刻化している。主に家畜から食物を媒介とした感染経路に関する研究が行われているが、家畜の排泄物によって汚染された飲料水や灌漑水を使用した農産物の摂取による感染の可能性が示されている。そこで家畜を起源とする水圏を介したばく露経路を調査検討した。

2. ハザードに関する情報

本調査では、ノースカロライナ州の養牛農場、養豚場、廃水処理施設における牛やガチョウ、豚の排泄物、部分的に処理されたヒトの排泄物、さらにこれらの農場及び施設に隣接した場所の地表水から、大腸菌、腸球菌、サルモネラ菌の分離種株を採取した。さらに、各分離種の最小発育阻止濃度 (MIC) を Sensititre プレート (Sensititre™、TREK™ Diagnostics、Inc.) により決定し、National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) の研究における耐性限界値との比較を行った。

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載はなかった。

4. ばく露評価に関する情報

調査の件、ヒト及び動物の排泄物の大腸菌分離株に共通してみられる最も一般的な耐性パターンには、ストレプトマイシン、スルファメトキサゾール及びアンピシリンが含まれていた。テトラサイクリン耐性は、豚大腸菌分離株の 90% 以上及び牛分離株の 50% に認められたが、ヒト大腸菌分離株ではみられなかった。反対に、ヒト大腸菌株の 29% で豚及び牛で確認できなかったトリメトプリム耐性が認められた。サルモネラ菌についても同様の傾向がみられ、3 つのヒトサルモネラ分離株 (全体の 21%) が、試験したすべての抗菌剤に対して感受性を示したが、豚サルモネラ分離株は 1 つ (4%) のみに感受性が認められた。多剤耐性パターンは、ヒト及び豚の分離株で観察され、エリスロマイシン及びテトラサイクリンに対する耐性は、ヒト腸球菌分離株がそれぞれ 40% と 20% であったのに対して、豚腸球菌分離株は両方とも 100% と高い値を示した。薬剤耐性は、動物の排泄物から得た分離株の方が納屋で採取したものよりわずかに

高く、ガチョウと豚の排泄物における耐性のパターンは類似していた。さらに、養豚場の地表水から採取した分離株は、上流のものに比べて高い薬剤耐性を示し、農場から得たものと類似したパターンを示した。

これより、本研究の結果は、水圏を介して家畜を起源とする薬剤耐性菌へばく露する可能性を示唆している。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報³

リスクの推定に関する記載はなかった。

³ 文書は家畜を起源とする水圏を介したばく露経路を調査検討することを目的としており、ハザードに関する情報、ばく露評価に関する情報を整理している。

4) EPA (2013)

No. タイトル	No.4 Literature Review of Contaminants in Livestock and Poultry Manure and Implications for Water Quality (2013)
機関・著者	米国環境保護庁 (EPA : Environmental Protection Agency)
URL	https://www.adeq.state.ar.us/regs/drafts/reg06/14-004-r/comments/reg_6_cafo_noi_comments_of_beaver_water_district--attachment_i_7-28-14.pdf

1. 概要

本調査書は、家畜の糞尿中の汚染物質について、病原体や水質に影響を与える可能性のある抗菌剤やホルモン等の汚染物質に関する技術情報の集約に焦点を当てたものである。

2. ハザードに関する情報

抗菌剤は、感染症や病気の治療、飼料効率や成長促進の目的で、家畜及び家禽に使用されており（図表 1-2～図表 1-6 参照）、米国食品医薬品局（以下、USFDA）は 2010 年に推定 1,324 万 kg(約 2,920 万ポンド)の抗菌剤が家畜用に販売されたと報告している。また、水産物の養殖においても抗菌剤が使用されており（図表 1-7 参照）、家畜に比べて使用量は大幅に少ないものの、添加された抗菌剤が直接地表水に入るという問題点が指摘されている。家畜では抗菌剤が部分的にしか代謝されないことが多く、ほとんど変化せず排泄されることもある。家畜の排泄物は直接土地を汚染する他、肥料として農地に使用されることがあり、抗菌剤が周囲の環境を汚染する可能性がある。環境中で測定される抗菌剤の濃度は様々であるが、ほとんどの抗菌剤が土壌中の物質によく結合するため、土壌中の濃度は水中よりも高い傾向にあるとする報告がある。しかしながら、一般に抗菌剤は親水性が高く、水系経路による汚染も考えられ、家畜の飼育場近くの土壌や堆積物、地表水、地下水において抗菌剤が確認されたと報告している。

図表 1-2 米国食品医薬品局がヒト、家畜、家禽での使用を承認している抗菌剤の抜粋

Table 4-1. Select antimicrobials that are approved for use by the U.S. Food and Drug Administration for use in humans, livestock, and poultry.

Class/Group	Antimicrobial	Humans	Beef Cattle	Dairy Cows	Swine	Poultry	Aquaculture
Aminocyclitol	Spectinomycin	X	X	X	X	X	
Aminoglycoside	Apramycin	X			X		
	Gentamicin	X	X		X	X	
	Neomycin	X	X	X	X	X	X
	Streptomycin	X	X	X	X	X	
β -lactam	Amoxicillin	X	X	X	X		
	Ampicillin	X	X		X		
	Cloxacillin	X	X	X			
	Penicillin	X	X	X	X	X	
Lincosamide	Lincomycin	X			X	X	
Macrolide	Erythromycin	X	X	X	X	X	
Polypeptide	Bacitracin	X	X		X	X	
Polyene	Nystatin	X				X	
Sulfonamide	Sulfadimethoxine	X	X	X		X	X
Tetracycline	Oxytetracycline	X	X	X	X	X	X
	Tetracycline	X	X	X	X	X	

**This table is not meant to be all-inclusive, and not all antimicrobials included in this table are listed in the individual livestock tables that follow. For a complete listing of antimicrobials approved for human and livestock use, visit the USFDA's website.*

(出典：EPA 2013)

図表 1-3 肉牛に使用される一般的な抗菌剤

Table 4-3. Commonly used antimicrobials administered to beef cattle.

Class/Group	Antimicrobial	Life stage	Intended Use
Aminoglycoside	Gentamicin*, Neomycin*, Streptomycin*	Cattle	• Treat bacterial enteritis and pink eye
β-lactam	Amoxicillin*, Ampicillin*, Penicillin*	Cattle and calves	• Treat respiratory disease, bacterial enteritis, and foot rot • Promote animal growth
Bambermycin	—	Cattle (slaughter, feedlot)	• Promote feed efficiency and animal growth
Fluoroquinolone	Enrofloxacin	Cattle	• Treat respiratory disease
Ionophore	Lasalocid, Monensin	Unspecified	• Control coccidiosis • Control liver abscesses • Promote feed efficiency and animal growth
Macrolide	Erythromycin*, Tilmicosin, Tylosin	Calves	• Control calf diphtheria
		Cattle	• Control metritis and liver abscesses • Treat foot rot and respiratory disease • Promote feed efficiency and animal growth
Polypeptide	Bacitracin*	Feedlot	• Control liver abscesses
		Growing	• Promote feed efficiency and animal growth
Sulfonamide	Sulfamethazine	Calves	• Treat calf diphtheria
		Cattle	• Treat respiratory disease, bacterial sores, foot rot, acute metritis, coccidiosis • Promote animal growth in the presence of respiratory disease
Tetracycline	Chlortetracycline, Oxytetracycline*	Calves	• Treat bacterial pneumonia, bacterial enteritis, and diphtheria • Promote feed efficiency and animal growth
		Cattle	• Control liver abscesses and anaplasmosis • Treat bacterial enteritis, foot rot, wooden tongue, and acute metritis • Prevent bacterial pneumonia • Promote feed efficiency and animal growth

(*) indicates that the antimicrobial is approved for use in humans.

This table is meant to provide general antimicrobial use information. Antimicrobials listed within each class may be used for different purposes during particular animal life stages. Consult the USDA's website for more specific information about livestock antimicrobial use. References: USGAO 1999, Herrman and Stokke 2001, McGuffey et al. 2001, Apley 2004, and USDA 2011b.

(出典：EPA 2013)

図表 1-4 乳牛に使用される一般的な抗菌剤

Table 4-4. Commonly used antimicrobials administered to dairy cows.

Class/Group	Antimicrobial	Life stage	Intended Use
Aminoglycoside	Neomycin*, Streptomycin*	Preweaned	• Treat bacterial enteritis and other digestive problems • Promote animal growth
		Unspecified	• Treat mastitis • Prevent Staphylococcus aureus
β-lactam	Amoxicillin*, Cephalosporin, Penicillin*	Preweaned	• Treat bacterial enteritis and other digestive problems
		Non-lactating	• Treat mastitis and lameness
		Unspecified	• Treat respiratory disease and foot rot
Fluoroquinolone	Enrofloxacin	Non-lactating	• Treat respiratory disease
Ionophore	Lasalocid, Monensin	Weaned	• Treat for respiratory disease and bacterial enteritis • Improved feed efficiency and growth promotion • Increased milk production efficiency
Lincosamide	Pirlimycin Hydrochloride	Non-lactating	• Treat mastitis
Macrolide	Tilmicosin, Tylosin	Non-lactating	• Treat respiratory disease, foot rot, and metritis.
Sulfonamides	Sulfadimethoxine*, Sulfamethazine	Dairy calves and heifers	• Treat bacterial enteritis and other digestive problems • Treat calf diphtheria, shipping fever complex, and foot rot
		Non-lactating	• Treat acute mastitis and metritis
Tetracycline	Chlortetracycline, Oxytetracycline*	Preweaned	• Treat bacterial enteritis and other digestive problems • Promote animal growth
		Non-lactating	• Treat mastitis and lameness • Treat bacterial enteritis and pneumonia

(*) indicates that the antimicrobial is approved for use in humans.

This table is meant to provide general antimicrobial use information. Antimicrobials listed within each class may be used for different purposes during particular animal life stages. Consult the USFDA's website for more specific information about livestock antimicrobial use. References: USDA 2008a and USFDA 2011b.

(出典 : EPA 2013)

図表 1-5 豚に使用される一般的な抗菌剤

Table 4-5. Commonly used antimicrobials administered to swine.

Class/Group	Antimicrobial	Life stage	Intended Use
Aminoglycoside	Gentamicin*	Preweaned	• Treat colibacillosis
β -lactam	Amoxicillin*, Ampicillin*, Penicillin*	Unspecified	• Promote feed efficiency and animal growth • Treat bacterial enteritis, porcine colibacillosis, and salmonellosis
Bambermycin	--	Growing/Finishing	• Promote feed efficiency and animal growth
Macrolide	Erythromycin*, Lincomycin, Tylosin	Starting/Growing/Finishing	• Promote feed efficiency and animal growth • Treat bacterial enteritis and infectious arthritis • Control swine dysentery and the severity of swine mycoplasmal pneumonia
Pleuromutilin	Tiamulin	Unspecified	• Treat swine dysentery and pneumonia
Polypeptide	Bacitracin*	Growing/Finishing	• Promote feed efficiency and animal growth • Control swine dysentery
		Pregnant	• Control clostridial enteritis
Tetracycline	Chlortetracycline, Oxytetracycline*	Growing	• Promote feed efficiency and animal growth • Prevent/treat cervical lymphadenitis (jowl abscesses)
		Breeding	• Prevent/treat leptospirosis
		Unspecified	• Treat bacterial enteritis and pneumonia • Reduce incidences of cervical abscesses
Streptogramin	Virginiamycin	Swine excluding breeders	• Promote feed efficiency and animal growth • Treat swine dysentery
Sulfonamide	Sulfamethazine	Unspecified	• Promote feed efficiency and animal growth • Control Bordetella bronchiseptica rhinitis • Prevent swine dysentery and pneumonia • Treat porcine colibacillosis and bacterial pneumonia

(*) indicates that the antimicrobial is approved for use in humans.

This table is meant to provide general antimicrobial use information. Antimicrobials listed within each class may be used for different purposes during particular animal life stages. Consult the USDA's website for more specific information about livestock antimicrobial use. References: Herrman and Sundberg 2001, Mellon et al. 2001, Kumar et al. 2005, and USDA 2011b.

(出典：EPA 2013)

図表 1-6 家禽に使用される一般的な抗菌剤

Table 4-6. Commonly used antimicrobials administered to poultry.

Class/Group	Antimicrobial	Life stage or Poultry Category	Intended Use
Aminocyclitol	Spectinomycin*	Chickens (not laying eggs for human consumption)	- Promote feed efficiency and animal growth - Treat chronic respiratory disease - Prevent mortality associated with Arizona group infection
Aminoglycoside	Gentamicin*, Neomycin*	Chickens and turkeys	- Prevent bacterial contamination and omphalitis - Prevent early mortality caused by <i>E. coli</i> and <i>Salmonella typhimurium</i>
β -lactam	Penicillin*	Chickens/turkeys (not laying eggs for human consumption)	Promote feed efficiency and animal growth
Bambermycin	--	Broilers/growing turkeys	- Promote feed efficiency and animal growth - Prevent coccidiosis - Improve pigmentation
Ionophore	Lasalocid, Monensin	Broilers/turkeys	Control of coccidiosis
Macrolide	Erythromycin*, Tylosin	Broilers/replacement chickens	Control chronic respiratory disease
		Layers	Increase egg production
		Chickens and turkeys	Promote feed efficiency and growth promotion
Polypeptide	Bacitracin*	Broilers/replacement chickens	- Promote feed efficiency and animal growth - Prevent necrotic enteritis
		Layers	- Increase egg production - Promote feed efficiency
		Growing turkeys	Promote feed efficiency and animal growth
Streptogramin	Virginiamycin	Broilers/turkeys	Promote feed efficiency and growth promotion
Tetracyclines	Chlortetracycline	Chickens	- Promote feed efficiency and animal growth - Control synovitis, chronic respiratory disease, air sac infections, and <i>E. coli</i> infections
		Growing turkeys	Promote feed efficiency and animal growth
		Turkeys	Control synovitis, hexamitiasis, and bacterial organisms associated with bluecomb

(*) indicates that the antimicrobial is approved for use in humans.

This table is meant to provide general antimicrobial use information. Antimicrobials listed within each class may be used for different purposes during particular animal life stages. Consult the USDA's website for more specific information about livestock antimicrobial use. References: Tanner 2000, McGuffey et al. 2001, Mellon et al. 2001, Apley 2004, Kumar et al. 2005, and USDA 2011b.

(出典 : EPA 2013)

図表 1-7 水産養殖で使用する抗菌剤及び寄生虫駆除剤

Table 4-7. Commonly used antimicrobials and parasiticides in aquaculture.

Class/Group	Antimicrobial	Life Stage or Species	Intended Use
Parasiticide (formaldehyde solution)	Formalin	Salmon, salmonids, and salmon eggs; trout and trout eggs; catfish, largemouth bass, bluegill, other fin fish, and shrimp	• Control of external protozoa, fungi, and protozoan parasites
Sulfanamide	Sulfadimethoxine*-Ormetoprim Combination, Sulfamerazine	Trout, salmonids, catfish	• Control furunculosis and enteric septicemia
Tetracycline	Oxytetracycline*	Salmonids, catfish, lobster	• Control ulcer disease, furunculosis, bacterial hemorrhagic septicemia, and pseudomonas disease

(* indicates that the antimicrobial is approved for use in humans.

This table is meant to provide general antimicrobial use information. Antimicrobials listed within each class may be used for different purposes during particular animal life stages. Consult the USFDA's website for more specific information about livestock antimicrobial use. References: Benbrook 2002 and USFDA 2011b.

(出典：EPA 2013)

3. 発生評価に関する情報

抗菌剤の過剰使用や誤用は、薬剤耐性菌の発生や増殖を促進する。薬剤耐性菌は、一般に動物の糞尿から排出され、家畜や野生動物、ペットだけでなくヒトの間で広がる可能性がある。実際に家畜における抗菌剤の使用量が糞尿中の薬剤耐性菌の増加と関連があるという研究報告がある。米国農務省（以下、USDA）の家畜衛生サーベイランス国家システム（以下 NAHMS）の研究では、他の動物に比べて豚の糞尿中の薬剤耐性菌の保有率が高いことが示されている（図表 1-8 参照）。その他の研究においても、ミシガンの流域で様々な家畜やペット、地表水をはじめとする周囲の環境における薬剤耐性パターンを調べた結果、豚糞尿からの分離株における多剤耐性が最も強く認められた。

図表 1-8 家畜及び家禽の糞尿中における耐性菌の発生

Table 6-2. Occurrence of antimicrobial-resistant isolates in livestock and poultry manure from conventional livestock operations.

Pathogen	Animal Type	% of Resistant Isolates	Source
<i>Salmonella</i> spp.	Beef cattle	0% resistant to any antimicrobials	USDA 2009e
	Dairy cows	2% resistant to 1 antimicrobial 6% resistant to ≥ 2 antimicrobials	USDA 2009f
	Swine	80% resistant to 1 antimicrobial 74% resistant to ≥ 2 antimicrobials	USDA 2009g
<i>Escherichia coli</i>	Swine	32% resistant to 1 antimicrobial 60% resistant to ≥ 2 antimicrobials	USDA 2009h
		31% resistant to 1 antimicrobial 15% resistant to > 3 antimicrobials	Sayah et al. (2005)
	Dairy cows	28% resistant to 1 antimicrobial 6% resistant to > 3 antimicrobials	
	Beef cattle	28% resistant to 1 antimicrobial 6% resistant to > 3 antimicrobials	
	Poultry (broilers)	28% resistant to 1 antimicrobial 12% resistant to > 3 antimicrobials	
<i>Enterococcus</i> spp.	Poultry (broilers)	53% resistant to 4 antimicrobials	Hayes et al. (2004)
	Poultry (broilers)	42% (<i>E. faecalis</i>) resistant to ≥ 3 antimicrobials 84% (<i>E. faecium</i>) resistant to ≥ 3 antimicrobials	Sapkota et al. 2011
<i>Campylobacter</i> sp.	Beef cattle	8% resistant to ≥ 2 antimicrobials	USDA 2009i
	Dairy cows	62% resistant to 1 antimicrobial 2% resistant to ≥ 2 antimicrobials	USDA 2009f
	Swine	91% resistant to 1 antimicrobial 62% resistant to ≥ 2 antimicrobials	USDA 2008c

(出典 : EPA 2013)

図表 1-9 米国における家畜用抗菌剤の推定使用量

Table 4-2. Estimates of antimicrobial use or sales for livestock in the U.S.

Total Mass Used/Sold	Specific Use	Source
11 million pounds <u>sold</u> (in 1985)	Not Reported	Swartz 1989
18 million pounds used (in 1985)	12.2% for treating disease 63.2% for disease prevention 24.6% for growth promotion	U.S. Congress, Office of Technology Assessment 1995
29.6 million pounds used (in 1997)	7% for treating disease 93% for growth promotion and disease prevention	Mellon et al. 2001
17.8 million pounds used (in 1998)	83% for prevention and treating disease 17% for growth promotion	Animal Health Institute 2000
28.8 million pounds <u>sold</u> (in 2009)	Not Reported	U.S. Food and Drug Administration 2010
29.2 million pounds <u>sold</u> (in 2010)	Not Reported	U.S. Food and Drug Administration 2011a

Adapted from Rogers and Haines (2005).

(出典 : EPA 2013)

薬剤耐性菌の持続性に関しては、家畜におけるカンピロバクターやエンテロコッカスを対象とした研究が主に行われており、フルオロキノロン耐性カンピロバクターの持続性が強いことが確認されている。この耐性菌は、米国における細菌性胃腸炎の主な原因であることから、治療での抗菌剤の有効性を懸念して、家禽へのフルオロキノロンの使用が禁止されている。エンテロコッカスについても、タイロシン耐性エンテロコッカスを対象とした研究報告がある。デンマークでは家畜の成長促進のためのタイロシンの使用を禁止し、それ以降、豚の糞尿中から検出される分離株の低下が認められた。様々な種類の家畜及び食品における薬剤耐性の発生に関するデータは、家畜と家禽における抗菌剤の使用と薬剤耐性菌の保有率との関連を特定することに役立っている。

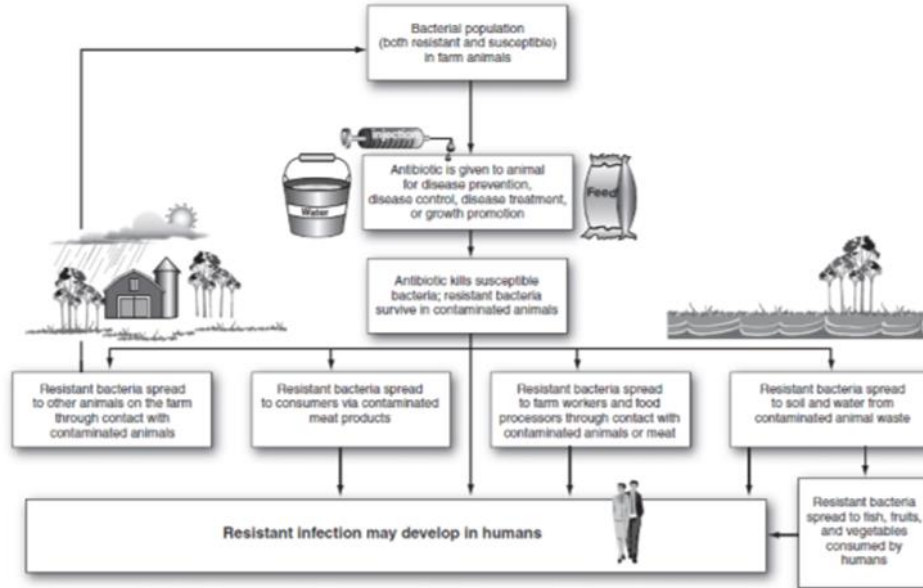
4. ばく露評価に関する情報

家畜及び家禽の排泄物を利用した肥料は、栄養素、病原体、ホルモン、及び抗菌剤を含む多くの汚染源である。これらの汚染物質は、家畜や養鶏場の近くの土壌、堆積物、水資源等から検出される。肥料は水環境を汚染し、場合によっては有害な藻類（HAB）の発生と関係している可能性がある。HAB はシアノトキシンを生成する可能性があり、これは新たに懸念されている汚染物質である。

薬剤耐性菌は一般に動物の排泄物から脱落するが、家畜の口内粘膜にも存在する場合がある。薬剤耐性菌が細菌群集として存在すると、家畜、野生の動物、ペット、ヒトに広がる可能性がある（図表 1-10 参照）。抗菌剤への耐性を持つ病原体は、耐性病原体を含む肥料を施肥した畑や、と殺場から廃棄された肉を肥料に用いた野菜や果物等の食品中でも生き残ることができる。このような病原体は、耐性菌を含む肥料で汚染された土壌または水にも広がる可能性がある。

図表 1-10 薬剤耐性菌の動物からヒトへの感染経路

Figure 6-1. Potential pathways for the spread of antimicrobial-resistance from animals to humans.



*As indicated in the figure, antimicrobial-resistant pathogens can spread to humans through several pathways. Certain pathogens with resistance can infect humans, increasing the severity and decreasing the treatability of the resulting illness/infection. Source: USGAO (2011a), Figure 1.

(出典：EPA 2013)

図表 1-11 肥料、土壌及び水中に残存する細菌

Table 3-2. Survival of selected bacterial and parasitic pathogens found in manure, soil, and water.

Pathogen	Survival (days)*		
	Soil	Water	Manure
Bacteria			
<i>Salmonella</i> spp.	16 - 196	35 to >186	20 to 250
<i>E. coli</i> O157:H7	2 to >300	35 to >300	50 to >300
<i>Campylobacter</i> sp.	7 to 56	2 to >60	1 to 56
<i>Yersinia enterocolitica</i>	10 to >365	6 to 448	10 to >365
<i>Listeria</i> sp.	<120	7 to >60	>240
Protozoa			
<i>Cryptosporidium</i> spp.	28 to >365	70 to >450	28 to >400
<i>Giardia</i>	< 1 to 28	< 1 to 77	< 1 to 77

*The range shows the shortest and the longest survival time the organisms can survive at different temperatures for all types of manure (cattle, swine and poultry) and water (surface, ground, and drinking water). References: Rogers and Haines 2005, and Bowman 2009.

(出典：EPA 2013)

5. 影響評価に関する情報

細菌及び原虫に関連した疾病（主に消化管）、保有率、最小発症菌数（感染を引き起こすのに必要な細菌数）を図表 1-12 に示す。発生は、病原体が観察された糞尿サンプル中の割合を示す。

図表 1-12 牛、家禽、豚の糞尿中の菌とヒトの疾病

Table 3-1. Occurrence, infective doses, and diseases caused by some of the pathogens present in manure and manure slurries from cattle, poultry, and swine.

Pathogen	Occurrence (% of positive manure samples)*			Infective Doses	Human Diseases and Symptoms
	Cattle	Poultry	Swine		
Bacteria					
<i>Salmonella</i> spp.	0.5 - 18	0 - 95	7.2 - 100	100 - 1,000 cells	Salmonella enteritis, Typhoid Fever, Paratyphoid fever (diarrhea, dysentery, systemic infections that spread from the intestinal tract to other parts of the body, abdominal pain, vomiting, dehydration, septicemia arthritis and other rheumatological syndromes)
<i>E. coli</i> 0157:H7	3.3 - 28	0	0.1 - 70	5 -10 cells	Enteric colibacillosis (diarrhea with or without bleeding), abdominal pain, fever, dysentery, renal failure, hemolytic-uremic syndrome , arthritis and other rheumatological syndromes
<i>Campylobacter</i> spp.	5 - 38	57 - 69	14 - 98	< 500 cells	Campylobacter enteritis (diarrhea, dysentery, abdominal pain, malaise, fever, nausea, vomiting, septicemia, meningitis,, Guillain-Barré syndrome (neuromuscular paralysis), arthritis and other rheumatological syndromes)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	-	0 - 65	10,000,000 cells	Yersiniosis (Intestinal infection mimicking appendicitis, diarrhea, fever, headache, anorexia, vomiting, pharyngitis, arthritis and other rheumatological syndromes)
<i>Listeria</i> spp.	0-100	8**	5.9 - 20	<10,000 cells	Listeriosis (diarrhea, systemic infections, meningitis headache, stiff neck, confusion, loss of balance convulsions miscarriage or stillbirth)
Protozoa					
<i>Cryptosporidium</i> spp.	0.6 - 23	6 - 27	0 - 45	10 -1,000 oocysts	Cryptosporidiosis (infection that can be asymptomatic, cause acute but short-lived diarrheal illness, cause chronic diarrheal illness, or be quite severe and cholera-like, with cramping, abdominal pain, weight loss, nausea, vomiting, fever, pneumonia, biliary system obstruction and pain)
<i>Giardia</i>	0.2 - 46	-	3.3 - 18	10-25 cysts	Giardiasis (diarrhea, abdominal cramps, bloating, fatigue, hypothyroidism, lactose intolerance, chronic joint pain)

References: Rogers and Haines 2005, Pachepsky et al. 2006, Bowman 2009, USEPA 2010a, Ziemer et al. 2010, and USDA 2007a, 2007b, 2009b, and 2010a. , Ho et al. 2007, Weber et al. 1995, Mohammed et al. 2009.

* Percentage of manure samples testing positive for the pathogen. Range of minimum and maximum percentage as reported in the literature. ** Based on a single study.

(出典：EPA 2013)

図表 1-13 水系及び食品媒介による病気の発生(1)

Table 6-3. Waterborne and foodborne disease outbreaks. (Table 6-3 continues on the following page.)

Location	Year	Pathogen	Suspected Source of Contamination	Predominant Illness and Impact	References
Nova Scotia, Canada	1981	<i>Listeria monocytogenes</i>	Cabbages grown on a farm fertilized with <i>Listeria</i> -contaminated sheep manure.	41 cases of listeriosis, 18 deaths	Health Canada 2009
Carrollton, GA	1987	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Runoff from cattle grazing areas and a sewage overflow-contaminated river water used for drinking water supply. Also, drinking water treatment deficiencies.	13,000 cases of cryptosporidiosis	Solo-Gabriele et al. 1996, USEPA 2004a
Ayrshire, UK	1988	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Post-treatment contamination of a municipal drinking water tank with runoff; cattle manure slurry sprayed nearby.	27 confirmed cases, hundreds more suspected	Smith et al. 1989
Swindon & Oxfordshire, UK	1989	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Oocysts in runoff from fields with cattle entered water supply (Thames River) after heavy rains.	516 cases of cryptosporidiosis over 5 months, mostly children, 8% hospitalized	Richardson et al. 1991, USEPA 2004a
Cabool, MO	1990	<i>E. coli</i> O157:H7	Contamination of distribution system with human sewage overflow via water main breaks and meter replacements. Community practices dairy farming.	243 cases of diarrhea, including 86 with bloody diarrhea, 32 hospitalized, 2 Hemolytic-uremic syndrome (HUS), 4 deaths	Geldreich et al. 1992, Sverdlow et al. 1992, Cotruvo et al. 2004
Bradford, UK	1992	<i>Cryptosporidium parvum</i>	<i>Cryptosporidium</i> oocysts in the water supply after heavy rains in the catchment area. Also, deficiencies in drinking water treatment.	125 cases of cryptosporidiosis	Atherton et al. 1995, USEPA 2004a

(出典：EPA 2013)

図表 1-14 水系及び食品媒介による病気の発生(2)

Location	Year	Pathogen	Suspected Source of Contamination	Predominant Illness and Impact	References
Maine	1992	<i>E. coli</i> O157:H7	Cow manure spread in a vegetable garden.	4 cases of bloody diarrhea, one adult and 3 children	Cieslak et al. 1993, USEPA 2004a
The Netherlands	1993	<i>E. coli</i> O157:H7	Illness was contracted swimming in a semi-natural shallow lake. Possible sources include human excrement and water from ditches draining meadows with cattle.	12 cases of enteritis, 5 children with HUS	Cransberg et al. 1996, Cotruvo et al. 2004
Milwaukee, WI	1993	<i>Cryptosporidium parvum</i>	<i>Cryptosporidium</i> oocysts in drinking water source, related to heavy rain and increased turbidity. Source may have been animal manure and /or human excrement.	403,000 cases of cryptosporidiosis, 54 deaths	MacKenzie et al. 1994, Hoxie et al. 1997
Sakai City, Japan	1995	<i>E. coli</i> O157:H7	Animal manure used in fields growing alfalfa sprouts.	12,680 cases among schoolchildren, most with diarrhea or bloody diarrhea. 121 cases of HUS, 425 hospitalized, 3 deaths	Fukushima et al. 1999, USEPA 2004a, Rogers and Haines 2005
Connecticut and Illinois, USA	1996	<i>E. coli</i> O157:H7	Consumption of mesclun lettuce. Cattle were found near the lettuce fields.	53 cases, 40 with bloody diarrhea, and 3 HUS cases	Hilborn et al. 1999
Washington Co., NY	1999	<i>E. coli</i> O157:H7 and <i>Campylobacter</i> spp.	Contamination of unchlorinated water supply well used by food vendors for ice and drinks. Possible sources are of cattle or human origin.	Bopp et al. cite 775 cases, 65 hospitalized, 11 HUS cases, 2 deaths CDC cites 921 persons with diarrhea after attending fair	CDC 1999, Bopp et al. 2003, Cotruvo et al. 2004
California, USA	1999	<i>E. coli</i> O157:NM	Recreational exposure to lake water; fecal contamination may have been from humans, cattle, or deer.	7 cases of diarrhea in children	Feldman et al. 2002, Cotruvo et al. 2004
Walkerton, Canada	2000	<i>E. coli</i> O157:H7 and <i>Campylobacter</i> spp.	Runoff from farm fields entering a shallow well used for the town's water supply.	2,300 cases of diarrhea, more than 100 hospitalized, 27 HUS cases, 6 deaths	Valcour et al. 2002, Hrudey et al. 2003, Cotruvo et al. 2004, USEPA 2004a, PHAC 2000
Cornwall, U.K.	2004	<i>E. coli</i> O157:H7	Exposure to a freshwater stream crossing a seaside beach; the stream had cattle grazing upstream.	7 cases in children, diarrhea and bloody diarrhea, 4 hospitalized	Ihekweazu et al. 2006

(出典 : EPA 2013)

6. リスクの推定に関する情報⁴

リスクの推定に関する記載はなかった。

⁴ 文書は、病原体や水質に影響を与える可能性のある抗菌剤やホルモン等の汚染物質に関する技術情報を報告しており、ハザードに関する情報、発生評価に関する情報、ばく露評価に関する情報、影響評価に関する情報を整理している。

5) RIVM (2019)

No. タイトル	No.5 Antibacterial resistance in animals, in food, and in the environment. Summary ESBL-Attribution-analysis (ESBLAT) Searching for the sources of antimicrobial resistance in humans (2019)
機関・著者	オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)
URL	https://www.rivm.nl/en/antibiotic-resistance/antimicrobial-resistance-in-animals-in-food-and-in-environment

1. 概要

ESBLAT の目的は、ヒトの広域スペクトル β -ラクタマーゼ (ESBL) 保有状態の発生における保菌動物の寄与について明らかにすることであった。この目的のため、ヒトや、牛、家禽、豚等の家畜 (farm animals)、ペットにおける ESBL の発生に関する情報が収集された。さらに、動物製品 (すなわち肉) や環境 (すなわち地表水) 等の特定の伝播経路が、ヒトの一般集団のばく露にどの程度寄与しているか調査が行われた。この調査には、ESBL タイプ、ESBL 保有率 (保有者ごとの陽性サンプル数)、及び保有者ごとの ESBL 生産菌の濃度に関する情報が必要であった。この目的は、収集データの疫学的分析、定量的微生物リスク分析 (QMRA)、及び数値的な原因帰属モデル化の試みによって達成された。

2. ハザードに関する情報

今世紀に入って以降、ESBL はヒトと動物において著しく増加している。これは主に抗菌剤の使用によるものだが、移動技術の向上や、生きている動物の取引、及び環境を通じた汚染も寄与している。ESBL はペニシリンやセファロスポリンのようなヒトや動物にとって重要な抗菌剤を分解し、それらの効果が失われる可能性があるため、懸念事項となっている。畜産農業やフードチェーン、環境が、ヒトにおける伝達と感染にどの程度寄与しているかについては不明である。

ESBL は、 β -ラクタム系の抗菌剤を不活性化する細菌によって生成される酵素である。ESBL は、ヒト及び動物の感染症治療において非常に重要なアンピシリンやアモキシシリン、及びすべてのセファロスポリン系抗菌剤を不活性化させる。ESBL は、耐性菌によって産生され、 β -ラクタム系抗菌剤を不活性化することにより、感染症の治療を無効にする。

ESBL には様々なグループに属した多くの種類があり、最も一般的な ESBL として、TEM 型、SHV 型、及び CTX-M 型が挙げられる。ESBL の一般的な変異体は、CMY グループ (プラスミド型 AmpC グループに属する) で、番号はグループ内の遺伝子変異体を示している。非常に一般的な変異体は、CTX-M-1, 9, 14, 15、TEM-20, 52、SHV-2, 12、CMY-2 である。

3. 発生評価に関する情報

ESBL の発生頻度は、2000 年以降、ヒト及び動物において増加している。ヒトにおいては、主にプラスミドを介して細菌間を伝播する CTX-MESBL（特に CTX-M15）の世界的な拡大（パンデミック）によるところが大きい。これらのプラスミドは、成功した（successful）大腸菌のヒト変異体（variant）、すなわち ST131 に変異した。この大腸菌変異体は、主にヒトとヒトとの接触を介して拡大する。家畜（farm animals）においては、その他の ESBL 変異体が確認されており、発生頻度の順に CTX-M-1、TEM-52、CMY-2、SHV-12、CTX-M-14、SHV-2 が報告されている。これらの ESBL は、通常は病気を引き起こすことがなく、すべての動物種の糞便に存在する。さらに、家禽の肉は最も頻繁に汚染されるが、ESBL は他の家畜（livestock）種の肉に含まれる頻度のはるかに低くなる。主にヒトにおいて確認される ESBL の CTX-M-15 は、家畜においても確認されることがある。

ESBL の広がり是非常に複雑である。これは ESBL 遺伝子が細菌内において染色体 DNA からプラスミド DNA まで伝達可能であることに起因する。プラスミドは、細菌内で増殖することができる染色体外の DNA 構造であり、接合と呼ばれるメカニズムを通じて、細菌の細胞分裂とは無関係に、他の細菌に積極的に移行できる。接合は、例えばある大腸菌から別の大腸菌へのように、同じ種の細菌間において最も効率的に起こる。さらに、接合は、例えば大腸菌からサルモネラ菌やクレブシエラ菌等へのように、関連性の低い細菌間においても起こる可能性がある。接合は、ヒトや動物の消化管等、多くの細菌が互いに密接な接触をする場所で生じ、さらに糞尿ピットや下水道においても発生する。従って、ESBL が広がる可能性に実質的な制限はない。

動物間及び動物とヒト間での ESBL の伝播は、ESBL を運ぶプラスミドが病原体を保有する動物またはヒトの細菌に転移可能な細菌を媒介して行われる。*E. coli* ST131 のようにヒトに特化した細菌変異体は、動物への供給源としては重要性が低いと考えられる。このことは、ESBL の広がりについて研究するために、ESBL 遺伝子とそれらを運ぶプラスミドの両方の正確な特徴付けが必要であることを意味する。それにより、遺伝子及び/あるいはプラスミドの有無によって、ヒトにおける ESBL 発生に対する特定の供給源の寄与を推定することができる。

ヒト及び動物における ESBL の発生は、要因の組み合わせの結果である。ヒト及び動物用抗菌剤の使用が最も重要な要因である。その結果、ESBL のポジティブセクションが行われ、特定の保菌者の遺伝子/プラスミドを刺激して拡大させることで、接合による伝播の可能性が高まる。ポジティブセクションは主にセファロスポリン等の ESBL を特異的に選択する媒介物に関連がある。これは、ヒトと動物の両方において発生する。

4. ばく露評価に関する情報

将来的に適切な対策を講じることができるよう、ESBLAT コンソーシアムでは、動物、食肉、及び環境がヒトの ESBL 保有状態に及ぼす影響について調査を実施した。さらに、食肉の

摂取や地表水での水泳等の様々な伝播経路が、一般集団のばく露にどの程度寄与するかについても調査した。この目的のために、牛、鶏、豚等の家畜やペット、野鳥等における ESBL の存在に関する情報が収集された。

様々なタイプの ESBL の遺伝情報、発生する程度、及び保有者あたりの ESBL 生産菌数は、2005 年から 2015 年までに公表された 27,000 件以上の調査を含むオランダの研究 35 件から収集された。これらの研究は、ESBLAT 研究プロジェクトの一環として実施された、または開始されたものである。ESBL の分布と移動は、ヒトと動物の両者における不十分な衛生管理と感染の制御対策によって決定される。農場内及び農場間における動物の移動も、家畜における ESBL の移動に寄与している。動物とヒト間での ESBL 伝播は、一定の環境における直接の接触や、汚染された食物、粉塵等、様々な種類のばく露に依存する。遺伝子/プラスミド/株の組み合わせの分子特性も、伝播が行われるかどうか、及び保持状態を保てるかどうかを決定する上で非常に重要である。全体として、この過程は非常に複雑で予測が困難である。

ヒトにとって潜在的に最も重要な保菌者は、家畜（鶏、豚、牛とその繁殖ピラミッド）である。重要な伝播経路は、動物由来の食物（主に食肉）、植物由来の食物、環境（特に水圏と土壌）であり、保有者とばく露経路の間に多くの相互作用が存在する。ペット、馬及びそれらの所有者間での直接接触による影響についても研究が行われた。個々の接触の結果としての ESBL 増殖と、ヒトの医療における抗菌剤の使用による選択圧についても考慮する必要がある。ヒト、動物、食物及び地表水を媒介した遺伝子、プラスミド、及び細菌の導入も、これらすべての動物内及び動物個体間の接合による遺伝子導入とともに考慮しなくてはならない。

農業従事者に関しては、農業従事者が所有する自身の家畜における ESBL 分布と非常によく似ており、他の集団の分布とは異なっている。このことは、家畜との接触が最も可能性の高い感染経路であることを示している。

オランダにおける動物医療分野及びヒトの分野での最近の研究は、ヒトの臨床感染症を引き起こす ESBL の一部と家禽及び家禽肉起源の ESBL の一部との間に遺伝的な関連性があることを示している。ただし、家禽（及び肉）由来の ESBL は、他の動物種や環境中においても確認されている。これは、ヒト自身を含め、ヒトへの ESBL 伝播の他は感染源があるかもしれないことを示唆している。また、肉以外の伝播経路（すなわち、植物、環境、または直接接触）がヒトへのばく露に寄与するかどうか、またどの程度寄与するかは不明である。入院や有病率の高い国への旅行等といった ESBL ばく露の他の感染源の相対的な重要性についても不明である。遺伝的な関連性に対する詳細な調査により、ESBL 産生大腸菌分離株の 10~30%が家畜飼育（特にブロイラー）に由来すると推定された。この関連性が地域、時間、感染源の違いにより異なる可能性は否定できない。また、水泳の頻度や吸水量、及び水質汚染に基づいて、水泳をした者のばく露が推定された。豚肉、鶏肉、牛肉の摂取によるばく露についても同様のことが行われた。この目的を達成するために、食肉及び食肉製品の汚染度に関するデータと、摂取頻度に関する情報とが組み合わせられた。この分析は、水泳をした者と消費者の両者とも、

ESBL ばく露の程度が低いことを示している。食肉、特に生肉製品の摂取による ESBL ばく露は、水泳によるばく露よりも高い。現在、オランダでは、食肉や水泳によるばく露が一般集団の保有状態または患者の感染症リスクを高めることを示す疫学研究は行われていない

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報⁵

リスクの推定に関する記載はなかった。

⁵ 文書は ESBL 保有状態の発生における保菌動物の寄与について明らかにすることを目的としており、ハザードに関する情報、発生評価に関する情報、ばく露評価に関する情報を整理している。

1. 1. 2 海外のリスク評価機関における評価報告又はガイダンス文書

1) FAO (2018)

No. タイトル	No.1 Antimicrobial Resistance Policy Review and Development Framework (2018)
機関・著者	国際連合食糧農業機関 (FAO : Food and Agriculture Organization)
URL	http://www.fao.org/3/ca1486en/CA1486EN.pdf

1. 概要

同書は、FAO 及び USAID (United States Agency for International Development) による共同プロジェクト「アジアの畜産、水産養殖及び農産物業界における抗菌剤使用への取り組み」の一環としてまとめられたものである。薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance : AMR) の拡大を防ぐため、家畜や水産物、農産物の生育から加工工程にいたるまでのフレームワークについて解説している。

FAO は、食品製造における薬剤耐性及び薬剤の使用量 (Antimicrobial Usage : AMU) に関連する国内政策を見直して改善することを目的としたフレームワークを構築している。このフレームワークは、各国における国内政策の見直しを助け、薬剤耐性に対する効果的な国内政策を推進する国からの具体例を提供するように設計されている。見直しのプロセスは、国内の薬剤耐性及び AMU の政策のギャップを明らかにするとともに、国際基準との互換性に関する評価にも役立つ。既存の国内政策を見直すことは、新しい政策と既存の政策や進行中の取り組みとの重複を防ぐ上で重要である。ここではフレームワーク作成の前提となる薬剤耐性菌の概要を中心に整理した。

2. ハザードに関する情報

本書では、ヒト、家畜、農産物の疾病の治療及び予防を目的に使用する抗菌剤の他、飼料効率や家畜の成長を促進させる目的で使用する薬剤を対象としている。

3. 発生評価に関する情報

薬剤耐性菌は、毎年ヨーロッパにおいて 25,000 人の死亡を引き起こすと推定される。世界全体の薬剤耐性菌による死亡者数は、政策の変更等効果的な取り組みが実施されない場合は、2014 年から 2050 年にかけて 70 万人から 1,000 万人以上に増加すると予想されている。

薬剤耐性菌の発生及び拡大には、ヒト、家畜、農産物における抗菌剤の使用が大きく影響する。抗菌剤は治療目的以外に、飼料効率や体重増加を促進する目的で健康な家畜にも使用されている。抗菌剤の使用量の増加が薬剤耐性菌の拡大を促進する可能性があることから、大きな関心を集めている。

4. ばく露評価に関する情報

薬剤耐性菌は、汚染された家畜を起源として、直接の接触以外に食品としての摂取や、排泄物で汚染された土壌や水等の環境を通じてヒトに感染する可能性がある。しかし、ほとんどのヒトにおける薬剤耐性菌感染症において、家畜や環境、ヒトが関わる感染経路のどの段階で耐性が発生したかは不明である。

薬剤耐性菌に対応するためには実践において政策の見直しを必要とし、家畜における抗菌剤の使用を削減するために、家畜を飼育する際の清掃や消毒、予防接種、家畜の輸送や飼育密度等感染予防を目的としたバイオセキュリティの実践が必要である。さらに、薬剤耐性菌の拡大を防ぐには、家畜の飼育に由来する排泄物による汚染も考慮すべきである。

オランダでは、法的権限と広範なビジネス、自主行動を組み合わせたシステムを導入している。動物の飼育における抗菌剤使用に関するタスクフォースを設立し、抗菌剤の使用及び薬剤耐性菌のサーベイランスに関わる責任を明確にしている。韓国は、2011年にアジアで初めて動物飼料の成長促進目的での抗菌剤使用を禁止した。この禁止令の背景には、消費者の要求や国際的な取り組み、家畜への抗菌剤多用による副作用に関する科学的根拠が関与している。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報

欧州委員会は、欧州医薬品庁（EMA）を主導機関として、加盟国における獣医用抗菌剤の販売に関するデータを収集している。さらに、欧州の獣医用抗菌剤使用量調査プロジェクトでは、EU 全体で動物における抗菌剤使用に関する情報を収集している。個々の加盟国でも、デンマークのモニタリング研究プログラム（DANMAP）や、オランダにおける獣医薬局（SDa）の設立等の取り組みが進んでいる。DANMAP は動物、食物、ヒトから人畜共通の指標、病原性細菌、薬剤耐性の発生について報告している。SDa は抗菌剤の使用データを収集する他、各家畜部門の抗菌剤使用の年間使用目標を設定や、抗菌剤使用が多い農家や獣医を区別するベンチマークを開発している。米国では、腸内細菌に対する抗菌剤モニタリングシステム（NARMS）が設立され、ヒト、小売り肉、家畜における腸内細菌の薬剤感受性の変化を追跡している。また、日本では薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）として、家畜に使用する抗菌剤によるヒトの健康と、獣医療に対するリスク評価及び管理に関するデータを収集している。JVARM は家畜における薬剤耐性菌の発生と抗菌剤の使用を監視している。農林水産省の日本院内感染サーベイランスと接点を持ち、リスク管理対策に関する意思決定において重要な役割を果たしている。また食品安全委員会によるリスク評価にも用いられており、飼料に添加される特定の抗生物質についてはまだ実施されていないが、使用中の抗生物質の大部分については実施済みである。日

本のアプローチは国際基準によって確立されたリスク分析に基づいており、食物を介したヒトの健康に対する薬剤耐性菌に対するリスク評価の影響を考慮している。

2) FAO (2016)

No.	No.2
タイトル	The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020. (2016)
機関・著者	国際連合食糧農業機関 (FAO : Food and Agriculture Organization)
URL	http://www.fao.org/3/a-i5996e.pdf

1. 概要

FAO の第 39 回会議 (2015 年 6 月) において、決議 4/2015 が採択され、薬剤耐性菌は公衆衛生及び持続可能な食品の生産を著しく脅かす存在であり、政府及び社会のすべての部門において効果的な対処が必要とされた。決議 4/2015 の実行を支援するために、薬剤耐性菌に関する FAO 行動計画は以下 4 つの主要な Focus Areas に対応している。

- 薬剤耐性菌及び関連する脅威についての認識を向上させる。
- 食料及び農業における薬剤耐性菌と抗菌剤使用の動向調査とサーベイランス能力を向上させる。
- 食料及び農業における AMU と薬剤耐性菌に関連する管理を強化する。
- 食料及び農業システムの適切な慣行と抗菌剤の慎重な使用を推進する。

この行動計画は、公衆衛生、動物医療部門、食糧及び農業部門、ファイナンシャルプランナー、環境分野の専門家、消費者とともに One Health アプローチを採用する必要性を強調する、WHO 主導の薬剤耐性に関する世界行動計画を支援している。この行動計画の目的は、薬剤耐性菌に取り組むために、加盟国のマルチセクター国家行動計画の開発 (2017 年 5 月までに) 及び実施に向けて支援することである。

2. ハザードに関する情報

抗菌剤は、陸生及び水生の動物、植物の栽培において、治療目的の他に成長促進等で使用されており、これらの分野において重要な役割を果たしている。農業における抗菌剤の世界的な年間総使用量の推定値はかなり異なっており、これは多くの国において動向調査及びデータ収集が不十分であることに起因する。

例えば、家畜に対する抗菌剤使用に関するデータを収集するシステムを有しているのは、世界 42 か国のみである。2010 年の家畜部門における世界の抗菌剤の推定使用量は、63～151 トンであった。作物生産に使用される抗菌剤の量は、家畜生産に使用される量と比較すると少なく、農業分野での使用量全体の 0.2～0.4% 程度であると推定されている。

特に懸念されるのは、将来、畜産部門で抗菌剤使用量の 3 分の 2 が使用されると推定され、豚及び家禽の飼育に用いる量が 2 倍になると予測されていることである。抗菌剤使用 (AMU) に関して考慮すべきその他の側面として、治療目的と治療目的外での使用の違い、既存の多様な生産システムの違い、動物種の違いとその生態地理的位置に関連する違いが挙げられる。規

模に関わらず家畜産業では主に治療用途（病気の予防や成長促進ではなく、感染した動物や病気の動物の治療のため）に比較的少量の抗菌剤を使用しているとみられる。

3. 発生評価に関する情報

ヒトにおいては、薬剤耐性菌が蔓延した場合には直接影響を受け、数十年にわたり健康を損なうことが危惧されている。

薬剤耐性菌は、抗菌剤に対する耐性を獲得した微生物—細菌、真菌、ウイルス、寄生虫を指している。この現象は、微生物の環境への適応を通じて自然に発生する可能性があるが、抗菌剤の不適切かつ過剰な使用により引き起こされる。これには、次のような様々な要因が関係している

- 1) 規制及び使用に対するサーベイランスの欠如
- 2) 治療遵守の乏しさ
- 3) 治療以外の用途での使用
- 4) 店頭販売またはインターネット販売
- 5) 偽造または低品質の抗菌剤の可用性

4. ばく露評価に関する情報

薬剤耐性を持つ微生物は、直接的なばく露か、フードチェーンと環境を介して、食用動物とヒトとの間で発生し、移動することができる。従って薬剤耐性菌はヒト、動物、環境の間の境界を含む多部門における問題となっている。ヒト及び動物の健康、食物及び飼料の生産システム、及び農業生態学的環境はすべて薬剤耐性菌に影響を与え、また影響を受ける。この事実はその発生を抑制するための多部門かつ多次元の **One Health** アプローチの必要性を示している。

薬剤耐性菌は世界的な問題である。耐性微生物及び遺伝子は、地理的境界または生態学的境界を認識しない。ある地理的位置または種に生じる耐性は、食物、水、動物、ヒトの移動を通じて他の地域に容易に広がる可能性があり、他の種に波及することで先進国にも開発途上国にも影響を与える。薬剤耐性菌を抑制するには、国家レベルでの政策と規制の領域にまたがる協力及び予防措置と、生産者や他の食品バリューチェーンのステークホルダーとの連携を組み合わせた世界的なアプローチが必要である。

5. 影響評価に関する情報

薬剤耐性菌に感染した結果、感染症の治療を適切に行うことができず、死亡率の増加、より重症あるいは長期の感染、生産性の損失、さらに生計と食糧安全保障の低下等が生じる。薬剤耐性菌の間接的な影響には、医療費の増加等が挙げられる。薬剤耐性菌の健康と経済的コストへの影響による死者は年間 1,000 万人と見積もられており、2050 年までに世界の国内総生産

(GDP) が 2~3.5% もしくは 100 兆米ドル減少すると推測されている。しかしながら、薬剤耐性菌の真のコストを予測することは困難である。

6. リスクの推定に関する情報

食品及び農業部門における抗菌剤使用と薬剤耐性菌の程度への理解は、行動推進のための礎であり、この問題への対処に対する影響と進捗を判断する上で重要である。各国が世界の他地域のデータに基づいて行動することは困難である可能性を認識した上で、この Focus Area は、各地域の行動を支援し、より広範なデータを作成するための能力を徐々に構築することで、地域のデータ作成の支援を目指している。この作業は、動向調査及びサーベイランスの統合システムをサポートし、地域及び世界的な部門間でデータ共有を促進するために、OIE 及び WHO との密接な協力関係により実行可能となる。この Focus Area は、特に食糧及び農業部門に関連する薬剤耐性菌について、広く利用可能な情報を作成することも目的とし、その成果として薬剤耐性菌及び残留抗菌剤のサーベイランスに関する研究能力が向上している。

この成果を達成するための主な活動としては、以下 3 つが挙げられる。

- 1) 薬剤耐性菌のサーベイランスと残留抗菌剤の検出に関する既存の能力を評価するための研究上のマッピング手法の開発
- 2) 薬剤耐性菌をサーベイランスし、食品及び環境中の残留抗菌剤を検出するための公的研究機関の能力強化に対する支援
- 3) 薬剤耐性菌及び残留抗菌剤に関する FAO レファレンス研究所の指定

3) WHO (2015)

No. タイトル	No.3 Global action plan on antimicrobial resistance (2015)
機関・著者	世界保健機関 (WHO : World Health Organization)
URL	https://afro.who.int/sites/default/files/2017-05/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance.pdf

1. 概要

近年、世界的に薬剤耐性の問題が深刻化しており、ヒトや動物における健康上のリスクのみならず、病気により引き起こされる生産性の低下や治療費による経済的損失等社会全体に大きな影響を与えている。2014年5月のWHO第67回世界保健総会における決議 WHA67.25においてすべてのヒトが利用できる効果的かつ安全な薬剤による感染症の予防と治療を維持することを目標とした世界行動計画案が策定された。当該文書では、薬剤耐性に対処するための国内行動計画のフレームワークを提供し、今後5～10年間にわたって段階的なアプローチにより関係者がとるべき行動について説明している。

2. ハザードに関する情報

すべてのWHO加盟国は、世界行動計画案の策定から2年以内に、世界行動計画案に沿った薬剤耐性に関する国家行動計画、及びCodex、FAO、OIE等によって確立された基準やガイドラインを整えることが求められている。この行動計画では、①One health アプローチを含む社会全体での取り組み、②予防を第一とする、③既存及び新規の抗菌剤の利用に関する公平性、④持続可能性、⑤実施のための柔軟性、の5つの戦略目標を反映する必要があるとしている。

すべての加盟国が策定する国家行動計画は、資源のニーズを評価するためのデータを提供し、国内及び地域の優先事項を考慮に入れて、関連する国内及び地方の統治の取り決めに対処すべきであるとしている。事務局はこの作業を促進するために、①各国の国家計画の策定、実施及びサーベイランスの支援、②持続可能性の原則と一致した実施に対する支援の調整、③加盟国及び他の関係者による行動計画の策定及び実施のサーベイランス、④計画が整備された国や組織の評価、実施の進捗状況や、行動の有効性に関する2年ごとの報告書の作成を実施する方針である。

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載はなかった。

4. ばく露評価に関する情報

薬剤耐性菌は、ヒト及び動物の間で食料や水、環境を介して感染する可能性がある。抗菌剤は病気の動物の治療に必要であるが、疾病予防や成長促進の目的で健康な動物にも使用されて

おり、水産養殖においても広く使用されている。動物からヒトへの感染は、例えばメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に感染した牛、豚、家禽の飼育員はこれらの細菌に感染するリスクがはるかに高くなる。また、食料から感染する可能性もあり、薬剤耐性菌を含む食料の摂取は薬物耐性菌への感染につながった。薬物耐性菌へ感染するリスクとしては、抗菌剤で処理された肥料を通じて汚染された農産物へのばく露や農場から地下水への流出等も含まれる。

薬剤耐性を低減するために、ヒト及び動物、食品の生産における抗菌剤の使用を制限する等の方針を採用する政治的意思が必要とされ、医薬品が高品質かつ安全で効果的であることを保証する法律の制定及び執行が求められている。また、薬剤耐性を原因とする追加の医療費と生産性の損失が EU だけで 1 億 5,000 万ユーロに上る等、薬剤耐性は世界経済を凌駕しているため、長期的に持続可能な経済対策も重要である。さらに、感染症の予防や診断、治療のための新しい技術が世界的に利用可能となるように政策立案者や研究者、製薬産業の間で協力を促進する概念が必要である。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報⁶

リスクの推定に関する記載はなかった。

⁶ 文書は薬剤耐性に対処するための国内行動計画のフレームワークを提供しており、ハザードに関する情報及びばく露評価に関する情報を整理している。

4) コーデックス委員会（2005）

No. タイトル	No.4 CODE OF PRACTICE TO MINIMIZE AND CONTAIN ANTIMICROBIAL RESISTANCE CAC/RCP 61-2005 （2005）
機関・著者	コーデックス委員会（CODEX）
URL	www.fao.org/input/download/standards/10213/CXP_061e.pdf

1. 概要

本規約 Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance は、家畜における抗菌剤の適正な使用のための情報を提供するもので、動物用医薬品の使用に関する推奨国際行動規約 CAC / RCP 38-1993 を参照している。本規約の目的は、家畜における抗菌剤の使用並びに薬剤耐性の発生による公衆衛生への潜在的な悪影響を最小限に抑えることである。様々な機関によって策定された動物用抗菌剤に関する規範を考慮した上でいくつかの要素を取り入れており、Codex の役割に則って家畜における抗菌剤の使用に焦点を当てている。

動物用の抗菌剤は、ヒト及び動物の感染症を管理する上で非常に重要な役割を持つ。すべての国において、動物用の抗菌剤の製造から販売、流通、使用に至るまで適切な管理が必要である。本規約書は、各国の状況に応じて、妥当な期間内で実現可能なフレームワークを提供している。フレームワークの実現には、段階的なアプローチが適している。動物用の抗菌剤の継続的な利用は、ヒト及び動物の健康に不可欠であり、抗菌剤の認可から生産、管理、流通、使用に関与するすべての関係者に責任がある。

2. ハザードに関する情報

ハザードに関する記載はなかった。

3. 発生評価に関する情報

動物用医薬品の流通及び輸出業者は、規制当局が家畜用の抗菌剤の販売を承認する上で必要な抗菌剤の品質や安全性、効率性に関する情報を提供する。家畜用の抗菌剤として販売できる製品は、正式な認可を受けたものに限定され、流通システムも認可を受ける必要がある。さらに、輸出に関しても輸入国の品質基準を満たさなくてはならない。

動物用抗菌剤の小売業者は、認可された獣医師または適切な訓練を受けた専門家の処方に従う必要があり、適切な製品表示が必要である。さらに、動物用抗菌剤に関する国内ガイドラインを遵守し、供給日をはじめ、処方を行った獣医師及び利用者の名前、製品名や供給量等の詳細な記録を保管しなくてはならない。その他、動物用抗菌剤に関するトレーニングに参加する必要がある。

獣医師及び国内規制により認可された専門家は、食用動物の感染症の防止及び治療に関して責任がある。抗菌剤の使用は、治療が必要であると診断された動物のみを対象とし、認可され

た抗菌剤を適切な投与量や間隔により処方しなくてはならない。適応外使用に関しては、法律の範囲内において、獣医師が量及び期間を管理するもとの投与が認められている。また、獣医師は、動物用医薬品の使用に関する記録の他、薬剤耐性の調査のために、薬剤感受性試験の結果の記録、動物用抗菌剤の有害反応の調査及び規制当局への報告、農場における動物用抗菌剤の使用における調査等を行う必要がある。

各国政府は、動物及び公衆衛生の専門家と協力して、家畜における抗菌剤の慎重な使用を推進するための予防的アプローチを採用するべきである。薬剤耐性を防ぐための国家戦略として、抗菌剤が必要な家畜の病気を低減する適正な畜産の実施や、農場レベルでの予防接種及び動物の健康管理の開発が求められている。

食用動物の生産者は、動物の健康を管理する責任があり、抗菌剤の使用は、飼育方法の改善やワクチンの代替としてではなく、治療目的のみに限定されている。抗菌剤の使用にあたって、製品説明や専門知識を有した獣医師の助言に従い、承認された使用方法や投与量を遵守しなくてはならない。生産者はその他、病気の動物の隔離や死骸の廃棄、適切な条件下での抗菌剤の保管、未使用の抗菌剤の廃棄、推奨される使用禁止期間の遵守等を行う必要がある

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価に関する記載はなかった。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった

6. リスクの推定に関する情報⁷

リスクの推定に関する記載はなかった。

⁷ 本文書は家畜における抗菌剤の使用並びに薬剤耐性の発生による公衆衛生への潜在的な悪影響を最小限に抑えるための規約であるため、発生評価に関する情報を整理している。

5) EMA (2018)

No. タイトル	No.5 Reflection paper on antimicrobial resistance in the environment: considerations for current and future risk assessment of veterinary medicinal products (Draft) (2018)
機関・著者	欧州医薬品庁 (EMA : European Medicines Agency)
URL	https://www.ema.europa.eu/en/antimicrobial-resistance-environment-considerations-current-future-risk-assessment-veterinary

1. 概要

本稿では、環境中の抗菌剤残留物及び薬剤耐性菌（ARG）が与える生態系、動物及びヒトの健康への影響について述べている。本稿の作成にあたって、欧州医薬品庁（European Medicines Agency : EMA）の獣医用医薬品製剤委員会（Committee for Medicinal Products for Veterinary Use : CVMP）の抗菌剤部門及び評価部門が環境中の抗菌剤に関するデータ収集を行い、薬剤耐性菌の感染について評価した。近年、土壌や水、肥料等の環境を通じて薬剤耐性菌の動物からヒトへの感染に関する研究データが報告されており、本稿ではヒト、動物及び環境にとって最適な状態を維持する One Health の概念に沿って、抗菌剤の使用による潜在的な影響について考察している。

2. ハザードに関する情報

本稿では動物用医薬品の使用による環境の変化に焦点を当てており、土壌や水、動物、ヒトといった異なる生態系区間における耐性遺伝子の循環や、動物とヒトの健康に対する影響について検討している。

3. 発生評価に関する情報

CVMP の「薬剤耐性に対する戦略 2016-2020」では、ヒト、動物、養殖による水産物における抗菌剤の使用は、抗菌剤と薬剤耐性菌の両方による環境の汚染をもたらし、異なる生態系間で耐性遺伝子が複雑に循環することから、さらなる研究が必要だと述べている。

EMA が 2017 年に発表した報告書によると、ヨーロッパにおける動物用医薬品の販売額は 2011 年から 2015 年の間に 13.4%減少しているが、動物からの抗菌剤残留物や薬剤耐性菌、薬剤耐性遺伝子の排出は、動物用医薬品の販売量すなわち使用量と相関があり、動物用医薬品の製造も環境に対する抗生物質の重要な供給源となる。

抗菌剤による治療は、一般的に感染の原因となる特定の病原菌に対して行われるが、抗菌剤は選択圧として働くため、病気の動物の治療を目的とした抗菌剤の使用は、病原性細菌の薬剤耐性を拡大する可能性がある。抗菌剤の濃度が最小発育阻止濃度よりも高い場合は、既存の耐性株またはより感受性の低い株が選択され、最終的に高耐性細菌集団が確立される。一方、最

小発育阻止濃度より低い場合も、メカニズムが異なれば遺伝的多様性が高まり耐性プロファイルが変化すると考えられている。

4. ばく露評価に関する情報

動物用医薬品は、主に陸上動物の糞尿、血液、乳等の排出物を通じて、土壌や水圏に排出され、その排出量は動物の種類や抗菌剤の特性によって異なる。また、水産物の養殖においても動物用医薬品が使用され、河川や湖、土壌に影響を及ぼす可能性がある。そのため、動物用医薬品に使用される抗菌性物質の感染経路として、①放牧されている家畜から陸上環境への直接の排出、②動物の糞尿等の排出物を使用した堆肥やスラリーの肥料としての施用、③動物の使用施設・と畜場や養殖場からの排水の地表水や土壌への放出が考えられ、これらが複雑に関連していることも考慮する必要がある。環境への抗菌性物質の排出は、動物における利用の形態や代謝に左右されるが、排出後の抗菌性物質は、環境中において微生物や真菌による生分解プロセスの他加水分解、酸化等の影響を受けるため、環境中での動態は抗菌性物質の分子構造や疎水性、溶解度等の物理化学的特性が大きく関わっている。例えば、オキシテトラサイクリンは、土壌への吸着力が高いことから深い土壌部分には輸送されないが、オラキノックスはわずかしき土壌に吸着されないため輸送されやすい等、抗菌性物質によって環境への分配係数が異なっている。動物とヒトの健康への薬剤耐性菌のリスクを評価する上で、抗菌性物質の動態をできるだけ正確に予測するためには、抗菌性物質の排出、移動、吸着についての十分な知見が必要である。

また環境中の薬剤耐性を軽減する上で、動物用医薬品に起因するリスクを低減または排除するために、①動物用医薬品に使用されている抗菌剤の量を低減する、②抗菌剤を使用した動物の尿を一定期間水圏に放出しない等の対策が有効と考えられている。また、抗菌剤が投与された動物の排泄物が肥料として使用された場合、抗菌剤の種類によって土壌中での残留物の分解度合が異なることから、環境中における抗菌剤のばく露経路やリスクに関するさらなる研究が必要である。動物の排泄物中に存在する抗菌剤による影響を最小限に抑えるため、抗菌剤の使用並びに肥料の施用プロセスの最適化が求められている。

5. 影響評価に関する情報

動物肥料が施された土壌で栽培された農産物によるヒトへの薬剤耐性菌の感染が報告されており、生鮮野菜に含まれる腸内細菌科細菌の構成は、栽培された土壌の構成を反映しているという調査報告がある。また、近年では水産養殖における薬剤耐性菌及び薬剤耐性遺伝子の発現が大きく増加しており、飲用水やレクリエーション中に接触する海水や湖水によるばく露も注目されている。薬剤耐性の拡大は、動物やヒト、水産養殖における薬剤耐性菌及び薬剤耐性遺伝子の発現が増加しており、飲用水やレクリエーション中に接触する海水や湖水によるばく露

も注目されている。薬剤耐性の拡大は、動物やヒトにおいて罹患率や死亡率を増加させるだけでなく医療費の増大にもつながり、深刻な社会問題となっている。

6. リスクの推定に関する情報

環境中の薬剤耐性を適切に評価するために、①ヒト及び動物の健康並びに環境に対する抗菌剤の安全レベルは薬剤耐性には設定されていない、②現在のリスク評価は抗菌性物質の有効成分及び主な代謝物に基づいているため、薬剤耐性菌及び薬剤耐性遺伝子の潜在的な環境汚染物質についても評価すべきである、③薬剤耐性をモデル化及び定量化する適切なアッセイが必要である、④ヒトと動物の健康及び生態系が環境中の薬剤耐性レベルによって影響を受ける程度を解明する必要があるといった点を考慮すべきである。英国の保健省の「AMR systems map」は、ヒト、動物、環境上において、潜在的に増加する薬剤耐性に寄与する可能性のある様々な因子や伝達経路について記述しており、薬剤耐性が複数の分野にわたる非常に複雑な問題であることを包括的に示している。

また CVMP では、現在のリスク評価プロセスを改善するために、①抗菌剤残留によるリスクを判断する手法として最小選択濃度を使用する、②治療動物からの薬剤耐性菌及び薬剤耐性遺伝子の排出レベルや期間、③堆肥中の薬剤耐性遺伝子及び抗菌剤の動態、④生態系並びにヒト及び動物の健康に対する環境中の薬剤耐性の影響、⑤薬剤耐性決定因子の特定（例：可動遺伝因子）及びそれを選択する抗菌剤の濃度、⑥抗菌剤及び薬剤耐性遺伝子の環境中における特性とばく露プロファイルの特定といった新たなデータ収集や技術開発に取り組んでいる。

6) USDA (2013)

No. タイトル	No.6 Environmental Impacts of Antibiotic Use in the Animal Production Industry (2013)
機関・著者	米国農務省 (USDA : United States Department of Agriculture)
URL	http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:603376/FULLTEXT02.pdf

1. 概要

抗菌剤を投与した動物の排泄物の利用が薬剤耐性の発生及び拡大につながり、ヒトの健康上のリスクや環境に影響を及ぼすとされているが、完全には明らかにされていない。野外試験による抗菌剤の動態に関するデータはまだ十分ではないが、抗菌剤及びその分解代謝物が、土壌や水環境において少量検出されている。動物の排泄物中における抗菌剤の半減期は比較的短い。残留物が土壌中の細菌集団の生物学的機能に影響を与える可能性がある。

動物肥料を土壌に施用すると排泄物中の細菌による地下水汚染が起これと確認されているが、薬剤耐性の発生には土壌や水環境に固有の細菌も関与していると考えられる。しかし、薬剤耐性の獲得は土壌及び水圏に固有の細菌を含む多様な系統発生範囲にわたると考えられている。テトラサイクリン及びエリスロマイシン耐性に関与する遺伝子の系統解析の結果、遺伝子の経時的変化が示され、抗菌剤からの耐性遺伝子の獲得が、耐性獲得の主要な経路ではないことが示唆された。自然環境における薬剤耐性遺伝子の獲得と維持に関する正確なメカニズムは解明されていないが、細菌間での遺伝子の水平伝播を示す報告が増えている。選択的突然変異及び遺伝子の水平伝播による薬剤耐性の獲得は、土壌及び水圏における多様な範囲の細菌間の遺伝的適応のメカニズムと関連している可能性がある。

2. ハザードに関する情報

家畜産業において、病気の治療、感染の予防及び成長促進の目的で抗菌剤が使用されている。Animal Health Institute (AHI) の 2001 年の調査によると、イオノフォア/ヒ素剤及びテトラサイクリン系の抗生物質が、家畜産業で最も一般的に使用されている抗菌剤であると報告されている。ペニシリン系、マクロライド系、ポリペプチド系、ストレプトグラミン系及びテトラサイクリン系は、疾病治療及び疾病予防の目的だけでなく、成長促進のためにも使用されている。また、キノロン系、リンコサミド系、アミノグリコシド系は、病気の治療及び予防のみに使用されている。AHI は、1999 年に家畜全体で販売された抗菌剤は 920 万 kg で、このうち 800 万 kg が病気の治療及び予防に使用されたと報告している。一方、Union of Concerned Scientists (UCS) は、1989 年の Institute of Medicine report に基づいて、家畜用途は米国で使用する抗菌剤の主要なシェアを占めており、年間 2,270 万 kg であると推定している。

3. 発生評価に関する情報

- 動物の腸における細菌の存在及び薬剤耐性の発生

動物の常在菌は、種類や存在数が非常に多く、常在菌間で発生した薬剤耐性が病原体に伝達して拡大するとみなされている。1980年代には豚の排泄物中の大腸菌群の97%が、アンピシリン、フラトリジン、カナマイシン、ストレプトマイシン、スルホンアミドまたはテトラサイクリンの少なくとも1つに耐性を示したと報告されている。2000年代には、豚の分娩舎の廃水から抽出したエンテロコッカスの分離株の71%がテトラサイクリン耐性であったと報告されており、その他豚の糞尿中の細菌の4~32%が糞尿ピットの深さに依存してタイロシンに耐性があると確認された。

- 薬剤の化学的特性及び環境中での挙動

抗菌剤の化学特性や環境中における挙動について、様々な研究が報告されている。テトラサイクリン系（テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン）は粘土や土壌への吸着性が高く、クロルテトラサイクリンは砂壌土にも迅速に吸着し、タイロシンのようなマクロライドは土壌物質への吸着性が低いと報告されている。スルホンアミドは土壌への吸着性が低く、移動性が最も高い抗菌剤であるとみなされている。大部分の抗菌剤は金属イオンがなくても生物学的作用を示すが、バシトラシン、ストレプトニグリン、ブレオマイシン及びテトラサイクリンのような抗菌剤は金属イオンとの結合により生物学的作用を発揮することが確認されている。

抗菌剤は家畜産業から廃水を通して環境に取り込まれるため、加水分解が重要な分解経路として考えられる。 β -ラクタム、マクロライド及びスルホンアミドは、最も加水分解を受けやすい抗菌剤とみなされている。また、抗菌剤は土壌と大気との境界面や液体肥料の表面で光分解される可能性もある。キノロン系とテトラサイクリン系は光分解を受けやすく、光の下では暗い条件下に比べて3倍の速度で光分解が進むと報告されている。その他、土壌中の微生物による有機化合物の生分解も行われ、温度、濃度、ばく露時間、微生物の酵素活性等の影響を受ける。

4. ばく露評価に関する情報

- 環境への抗菌剤の侵入

家畜産業で使用する抗菌剤は、薬剤の製造工程や、未使用の薬剤及び容器の廃棄、薬剤を含む廃棄物の利用等、様々な経路で環境に侵入する可能性がある。動物の放牧による排泄物の放出、抗菌剤を含む飼料や肥料の大気中への拡散等も、潜在的な環境への抗菌剤残留物の侵入経路である。米国の家畜産業では、豚の排泄物が農業用肥料として最も一般的に使用されている。排泄物は肥料として使用される前に6か月から1年間貯蔵されるが、大型の飼育設備では廃水による地表水及び地下水の汚染が問題となっており、環境保護庁（EPA）は1990年代に飼育設備に対して管理計画を要求している。

動物から排泄された抗菌剤は固形物に吸着されることがあり、抗菌剤の種類によっては半減期が肥料として施用される前の貯蔵期間より短いと報告されている。テトラサイクリン系は半減期が 100 日に近く、最も持続性が高い抗菌剤とみなされている。また、タイロシンは、生分解及び非生物学的分解も起こるが、主に肥料中の固形物に吸着することにより損失されると報告されている。抗菌剤の持続性を調査するためにスラリー中の抗菌剤濃度を測定したいくつかの研究は、テトラサイクリンの濃度は、マクロライド系、β-ラクタム系、スルホンアミド系よりも高いと報告されている。研究室で土壌-糞尿を用いた試験の結果、クロルテトラサイクリン、バシトラシン、エリスロマイシン、ストレプトマイシン、バンベルマイシン、タイロシン、ペニシリンの順に土壌中での持続性が高いと示された。

図表 1-15 肥料中の抗生物質の持続性

Table 29.3. Persistence of antibiotics in manure (modified from Boxall et al., 2004).

Antibiotic class	Half-life (d)
Aminoglycosides	30
β-Lactams	5
Macrolides	<2-21
Quinolones	100
Sulphonamides	<8-30
Tetracyclines	100

(出典：USDA 2013)

● 土壌に導入された細菌の持続性

高濃度の微生物バイオマスを含む家畜の糞尿を利用した肥料は、大腸菌 O157 のような病原体や腸管ウイルス等を土壌に導入する主要な経路である。抗菌性物質が活性型で土壌に長く存続するほど土壌中の細菌が影響を受ける可能性が高く、土壌に導入された生物学的に活性型の抗菌性物質は、土壌中の常在菌において薬剤耐性遺伝子の獲得に選択圧をかけると考えられる。土壌中における細菌の持続性は、温度や湿度、pH 等土壌中の環境によるところが大きい。豚由来の肥料を用いたデンマークの農場の土壌を対象とした研究の結果、肥料の施用後にテトラサイクリン耐性菌の菌数が大幅に増加したが、5 か月後には施用していない土壌と同レベルに戻ったことが確認された。

図表 1-16 米国の豚、家禽及び肉用牛の飼育で一般的に使用される抗菌剤

Table 29.2. Antibiotics commonly used in swine, poultry and beef cattle production industries in the United States. Source: USGAO, 1999.

Antibiotic class (examples)	Industry
Aminoglycosides (gentamicin, neomycin streptomycin)	Swine, Poultry, Beef Cattle
β-Lactams (penicillins, ceftiofur)	Swine, Poultry, Beef Cattle
Chloramphenicol (florfenicol)	Beef Cattle
Ionophores (monensin, salinomycin, semduramicin, lasalocid)	Poultry, Beef Cattle
Lincosamides (lincomycin)	Swine, Poultry
Macrolides (erythromycin, tilmicosin, tylosin)	Swine, Poultry, Beef Cattle
Polypeptides (bacitracin)	Swine, Poultry
Quinolones (Fluoroquinolones) (sarafloxacin, enrofloxacin)	Poultry, Beef Cattle
Streptogramins (virginiamycin)	Swine, Poultry, Beef Cattle
Sulphonamides (sulphadimethoxine, sulphamethazine, sulphisoxazole)	Swine, Poultry, Beef Cattle
Tetracyclines (chlortetracycline, oxytetracycline, tetracycline)	Swine, Poultry, Beef Cattle
Others	
Bambermycin	Swine, Poultry, Beef Cattle
Carbadox	Swine
Novobiocin	Poultry
Spectinomycin	Swine, Poultry

(出典：USDA 2013)

図表 1-17 豚と家禽のラグーンから検出された抗菌剤の濃度

Table 29.4. Antibiotic concentrations detected in manure from swine and poultry lagoons.

Antibiotic	Concentration	Reference
Lincomycin	2.5-240 (µg/L)	Campagnolo et al., 2002
Chlortetracycline	68-1000 (µg/L) 0.1 (mg/kg) <0.5-1.0 (mg/kg)	Campagnolo et al., 2002 Hamscher et al., 2002 Hamscher et al., 2005
Tetracycline/ Oxytetracycline	25-410 (µg/L) 4.0 (mg/kg) 14.1-41.2 (mg/kg)	Campagnolo et al., 2002 Hamscher et al., 2002 Hamscher et al., 2005
Sulphamethazine	2.5-380 (µg/L) 0.13-8.7 (mg/kg) 0.2-7.2 (mg/kg)	Campagnolo et al., 2002 Haller et al., 2002 Hamscher et al., 2005
Sulphadimethoxine	2.5 (µg/L)	Campagnolo et al., 2002
Erythromycin	2.5 (µg/L)	Campagnolo et al., 2002
Penicillin G	2.1-3.5 (µg/L)	Campagnolo et al., 2002

(出典：USDA 2013)

● 土壌及び水圏における抗菌剤の持続性

野外条件下での抗菌剤の挙動は、廃水の固形分含有量や土壌の特性、肥料の施用頻度や時期等による影響を受ける。施肥を繰り返した砂質土壌中では、地下 30cm においてテトラサイクリン及びクロルテトラサイクリンが検出された。スルファメタジンは、一般に土壌中では検出されないが、地下 1.4m で採取された地下水中から検出された。オキシテトラサイクリン、スルファジアジン、スルファチアゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトキサゾール、スルファジメトキシシン、タイロシンは、土壌からも地下水中からも検出されなかった。

抗菌剤を投与した豚の糞尿を用いた野外試験により、タイロシンは糞尿中で急速に分解され、マクロライド系は微生物分解を受けやすい可能性が示されている。米国地質調査所 (USGS) が 30 州 139 の河川からサンプルを抽出した調査では、大量の抗菌剤が検出されたものの、家畜産業で一般的に使用されているドキシサイクリン、エンフロキサシン、サラフロキサシン、スルファクロルピリダジン等の抗菌剤は検出されず、河川を通じた地表水への拡大は限定されることが示された。また、コロラド州のキャッシュ・ラ・プーダー川で行った調査の結果、近隣の農業が河川におけるテトラサイクリンの発生に影響している可能性が示された。

図表 1-18 30 州からの河川サンプル 139 中の抗菌剤の検出頻度と最大濃度

Table 29.5. Detection frequency and maximum concentrations of selected antibiotics in 139 filtered stream samples from 30 U.S. states (modified from Kolpin et al., 2002).

Antibiotic	Frequency of Detection (%)	Maximum Concentration (µg/L)
Trimethoprim	27.4	0.30
Erythromycin-H	20.2	1.5-1.7
Lincomycin	21.5	1.7
Sulphamethoxazole	19.0	0.52
Tylosin	13.5	0.28
Roxithromycin	4.8	0.18
Ciprofloxacin	2.6	0.03
Chlortetracycline	2.4	0.69
Oxytetracycline	1.2	0.34

(出典 : USDA 2013)

図表 1-19 環境中の病原細菌の持続時間

Table 29.6. Persistence times of pathogenic bacteria in different environments.

Environment	Temp (°C)	Estimation of survival time			
		¹ Salmonella	² Campylobacter	³ Yersinia enterocolitica	⁴ E. coli 0157:H7
Water	<0	~6 mo	<8 wks	>1 yr	>300 d
	~5	~6 mo	1 wk - 4 mo	>1 yr m	>300 d
	~30	~6 mo	~4 d	~10 d	~84 d
Soil	<0	>6 mo	<28 wks	>1 yr	>300 d
	~5	<28 wks	~2 wks	>1 yr	~100 d
	~30	~4 wks	~1 wk	~10 d	~2 d
Slurry		<75 d	<112 d	>28 d	100 d
Dry surfaces		<7 d	~1 d	~1 d	~1 d

References cited:

¹Guo et al., 2002; Santo Domingo et al., 2000; Mitscherlich and Marth, 1984; Zibilske and Weaver, 1978.

²Buswell et al., 1998; Rollins and Colwell, 1986; Mitscherlich and Marth, 1984; Blaser et al. 1980.

³Karapinar and Gonul, 1991; Chao et al., 1988.

⁴Wang and Doyle, 1998; Tauxe 1997; Zhao et al. 1995; Cieslak et al., 1993.

(出典 : USDA 2013)

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報⁸

リスクの推定に関する記載はなかった。

⁸ 文書は家畜への抗菌剤使用と環境への影響を調査することを目的としており、ハザードに関する情報、発生評価に関する情報及びばく露評価に関する情報を整理している。

7) Health Canada (2017)

No. タイトル	No.7 Agriculture and Agri-Food Canada: antimicrobial resistance (2017)
機関・著者	カナダ保健省 (Health Canada)
URL	https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2017-43/ccdr-volume-43-11-november-2-2017/agriculture-agri-food-canada-research-program-antimicrobial-resistance.html

1. 概要

薬剤耐性の発生を阻止するためには、ヒト及び動物の医療や農業において抗菌剤の適切な利用が求められる。農業における薬剤耐性に関する研究には、リスク評価、リスク管理、薬剤耐性の発生における畜産業の影響の特定が含まれる。国連及び世界各国が、ヒト、動物、環境の相互性を考慮した One Health Framework のもとで薬剤耐性の問題に取り組んでいる。Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC) は、主要な家畜と農産物生産システムの研究に必要な権限や専門知識を持ち、長年にわたって薬剤耐性に関する研究を続けてきた。AAFC の研究センターでは、豚、家禽、乳製品、牛肉及び環境を対象とした積極的なプログラムを進めている。

薬剤耐性は現代における公衆衛生の大きな問題であり、食品や環境を介したヒトへの感染のリスクを最小限に抑えるために、家畜産業における抗菌剤の使用を適正化する必要がある。Pan-Canadian Framework for Action における AAFC の役割は、生産性と収益性、動物福祉、食品安全及び食品安全保障等を維持しながら、食料生産システムにおける薬剤耐性を削減しうる家畜の飼育及び廃棄物管理の手段の開発に貢献することである。AAFC が実施した調査により、カナダの農家がこれらの課題を解決するために必要な手段が得られると期待されている。

2. ハザードに関する情報

ここでは、抗菌剤を「細菌感染の治療または予防に使用される医薬品」と定義する。人間医学、獣医学、農学の観点から薬剤耐性菌に対する戦略は、慎重に抗菌剤を使用することである。特定の抗菌剤の使用は、家畜（牛、豚、家禽等）が持つ一般的な大腸菌の薬剤耐性と強い関連を持つ。これは抗菌剤の使用量の削減が重要であることを示している。食品生産過程で薬剤耐性を獲得した病原体（サルモネラ等）及び耐性遺伝子を保有する常在菌によるヒトのばく露を減少させる必要がある。

3. 発生評価に関する情報

抗生物質を含まない鶏肉や牛肉に対する消費者の需要が高まる等、市場からの圧力により、家畜への抗菌剤の使用は減少している。また薬物の販売や使用に関する規制はより厳格になっている。抗菌剤の使用に関しては獣医による監督が強化され、家畜の成長促進を目的とした抗菌剤の使用は制限されている。

抗菌剤の使用量削減は、家畜の健康を保つために薬剤に依存している生産者にとっての課題である。家畜によって異なるが、抗菌剤の使用削減と削減に伴う家畜の健康上の問題に対する効果的な代替案は、農業慣行の変化並びに継続的な動物の健康管理、食品の品質と安全性及び生産者の経済的利益を確保する技術の効果的な展開であり、これらは農業における抗菌剤使用を削減させる基礎となる。

4. ばく露評価に関する情報

動物に投与された抗菌剤の多くは、そのまま排泄されるため糞尿を通じて環境中に導入され、糞尿を肥料に用いた農産物はヒトや動物への潜在的なばく露経路になると考えられる。家畜が排出する薬剤耐性菌及び抗菌剤残留物の環境へのばく露を防ぐことにより、堆肥を使用した農産物を介したヒトへのばく露を低減することが期待される。

農産物への薬剤耐性の伝播を調べるために、薬剤耐性腸内細菌の動態や、土壌中の抗菌剤の挙動、抗菌剤が土壌中の微生物に及ぼす影響も調査が必要である。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報

One Health Framework において、家畜産業での抗菌剤の使用による薬剤耐性の発生やヒトへの感染について、他の潜在的な要因を考慮して評価することは困難である。カナダの CIPARS (Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance) のような監視プログラムや研究イニシアティブは、家畜や食料の生産によって影響を受ける環境（農地など）における薬剤耐性菌に関する豊富なデータを蓄積しているが、薬剤耐性菌にさらされた後のヒトに関する十分なデータの蓄積がない。そのため、家畜産業への抗菌剤の使用及びヒトの薬剤耐性菌への感染の低減を念頭に置いたヒトの健康リスク評価方法が求められている。

薬剤耐性菌は、ヒト、動物、環境の間を容易に移動するため、農業環境や医学等総合的に評価する必要がある。AAFC の薬剤耐性に関する研究プログラムは、農業産業や規制の関連分野、薬剤耐性に関連のある国内外の学術チームや機関との協力のもと進められている。薬剤耐性に関するゲノム研究部門では、薬剤耐性菌のヒトへの感染経路の特定と、食品生産工程における薬剤耐性の拡大を軽減する持続可能な技術や方針の検討を目標としている。

8) CDC (2018)

No. タイトル	No.8 Initiatives for Addressing Antimicrobial Resistance in the Environment Executive Summary (2018)
機関・著者	米国疾病管理予防センター (CDC:U.S Centers for Disease Control and Prevention)
URL	https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/antimicrobial-resistance-environment-report.pdf

1. 概要

本書は、ヒトの健康を損なう薬剤耐性菌の感染経路として土壌及び水圏に焦点を当てている。薬剤耐性菌は、ヒト及び動物の排泄物や製薬産業の廃棄物、農産物に使用される抗菌剤等から、土壌や水圏といった環境を介して移動する。これらの環境によるヒトの健康への影響については完全に明らかにされておらず、さらなる研究が求められている。本書は、環境における薬剤耐性菌の最適な評価及び対処方法に関する知見を得ることで、研究者や非政府組織、関係者らが国内外で協力して取り組むために有用な情報を提供する。

2. ハザードに関する情報

薬剤耐性菌は農場や家畜の肥料中にみられ、生産途中で使用される抗菌剤やその他の薬剤から発生する。また水産養殖でも病気を制御するために抗菌剤が使用されている。

水産養殖で使用される抗菌剤について、チリでは *Piscirickettsia salmonis* が起因するピシリケッチア症の対策のため多く使用されている。中～高所得国では使用が許可されている抗菌剤の種類が非常に少ない。英国では、サケの養殖で使用を認可された抗菌剤は、フロルフエニコール、オキシテトラサイクリン、アモキシシリンの3種類のみである。またアジア圏での抗菌剤使用に関するデータは限られている。

3. 薬剤耐性発生評価に関する情報

家畜由来の細菌は、プラスミド等の可動遺伝子に薬剤耐性メカニズムを持っている。例えば、北米の牛由来のサルモネラ菌及び腸内細菌にはセファロsporin耐性遺伝子 *blaCMY-2* を保有するプラスミドが広く分布していると報告されている。これにより動物由来の細菌からヒトに定着または感染する細菌へ耐性が伝達されるリスクが高まる。ヒトにとって重要な抗菌剤であるカルバペネムの耐性菌が、牛や豚、家禽の排泄物中に検出された場合、食品を媒介して感染する潜在的なリスクがある。

一般的に家畜は抗菌剤を分解せずに体外へ排出する。そのため家畜堆肥は抗菌剤と薬剤耐性菌の両方を広める。抗菌剤が環境中に留まる時間は様々な要因によって異なるが、家畜の腸内で可動耐性遺伝子の選択を通じて耐性菌を増加させ、堆肥を施用した土地に存続する可能性がある。

抗菌剤を含む肥料は、土壌中の耐性を選択または増加させ、抗菌剤を含まない肥料とは異なる方法で土壌の微生物集団の構造を変化させる懸念がある。

家畜由来の肥料またはバイオソリッドを施用した土壌は、施用しない土壌と比較して薬剤耐性菌と薬剤耐性遺伝子（ARGs）が豊富である。いったん土壌に侵入すると、抗菌剤による選択圧がない場合にも薬剤耐性菌が存続する。多くの研究は堆肥の土壌改良剤（病原体を含む可能性のある添加物）が土壌中の薬剤耐性菌群を変化させ、作物を汚染する可能性があることを示している。

水産養殖では、一般的に抗菌剤は飼料に含めて摂取させるか、薬浴療法で投与される。販売及び使用の記録が不足していることが多いため、その販売量や使用量を推測することは困難である。水中の抗菌剤残留物の調査では、ベトナム（メコンデルタ）の地表水から抽出したサンプル中の抗菌剤残留物の分析結果から、毎年エンロフロキサシン 5,800 トン、スルファジアジン 1,800 トン、スルファメトキサゾール 12,300 トン、トリメトプリム 6,400 トンが放出されると推定された。さらに、同地域においてナマズの養殖に 17 種類の抗菌剤が用いられ、スルファメトキサゾール、セファレキシン、アモキシシリン、フロルフェニコール、及びエンロフロキサシンが多く使用されていると報告されている。

水産生物が飼育されている水生環境は薬剤耐性菌の発生と伝播に寄与する可能性があり、水産養殖業がこのプロセスに寄与する可能性が示唆されている。

4. ばく露評価に関する情報

ヒト及び動物の排泄物が適正に処理されない場合、抗菌剤や薬剤耐性菌が環境を通じて移動する。家畜の排泄物に関しては、肥料として利用する工程が適正でない場合に、薬剤耐性菌が土壌や地表水を通じて拡大する可能性がある。

いくつかの研究では、農場からヒトへの伝播経路が発生する可能性を示唆している。例えば、ある研究では、農場近くの住民にみられる菌株の種類は、農場の動物にみられる菌株の種類に類似しており、川沿いの農場に近接する住民では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が定着するリスクが高いことが報告された。しかしヒトにおける家畜由来の MRSA 感染はまれであり、一部の国では感染が特定されていない。感染が家畜への職業的ばく露のある人々に圧倒的に集中していることから、農業ばく露による薬剤耐性菌の公衆衛生への影響をより理解する必要がある。

さらに、ヒトや家畜が持つ薬剤耐性菌は、農業施設や下水等から水産環境系へ排出され、養殖施設は薬剤耐性菌及びそれらが運ぶ遺伝子の貯蔵庫となる可能性がある。排出された菌は、養殖している水生動物に関連する病原性及び非病原性微生物の集団へ移動する可能性がある。魚介類の病原体がヒト臨床由来株のものと類似する耐性遺伝子及び関連する可動因子を獲得したことを示すいくつかの研究がある。これは、共通の起源（ヒトから魚へ伝播した病原体）の可能性が高いことを示しており、他の方向への移動（魚の病原体からヒト）も理論的には可能

である。さらに、二枚貝はろ過摂食動物であることからヒトの耐性病原体を含む細菌を生物濃縮（貯蔵）する傾向がある。これらの水生生物は加熱調理することでリスクを最小限に抑えることができるが、生の魚介類（カキや寿司等）を摂取するリスクを理解するには、より多くの情報が必要である。実際のヒトと動物との健康に対するリスクは十分に説明及び理解されていない。一般に水産養殖における抗菌剤の使用については、使用する量と種類、及び他の管理方法ではなく抗菌剤を適用する理由等、より多くの情報が必要である。

5. 影響評価に関する情報

多数の研究により、薬剤耐性菌の定着はヒトの感染リスクを高めることが示されている。医療現場を例とすると、薬剤耐性菌が定着している患者で感染リスクがより大きくなる。しかし、多くの健康なヒトは、健康に大きな影響を与えずに薬剤耐性菌の定着を解消する。

消化管内の成熟した微生物叢は、薬剤耐性菌のコロニー形成を防止することに役立つが、微生物やその他の環境ばく露によって破壊される可能性がある。これにより薬剤耐性菌のコロニー形成による影響を受けやすくなる。特に定着への感受性が高い集団には、入院したばかりの患者、慢性疾患により衰弱した患者、未熟な微生物叢のある乳児や幼児が含まれる。

微生物叢が無傷であっても、環境中の薬剤耐性菌に高レベルで継続的にばく露することで、一時的または持続的に薬剤耐性菌によるコロニー形成が起きる可能性がある。進行中のばく露を除去するとクリアランスが遅くなるという報告があり、これは健康な旅行者にみられる。コロニー形成は通常、数か月かけて「clears」となるが、抗生物質の使用等微生物叢を破壊する事象と組み合わせられることで、感染または伝播を引き起こす可能性がある。

6. リスクの推定に関する情報⁹

リスクの推定に関する記載はなかった。

⁹ 本書はヒトの健康を損なう薬剤耐性菌の感染経路を調査することを目的としており、ハザードに関する情報、発生評価に関する情報、ばく露評価に関する情報、影響評価に関する情報を整理している。

図表 1-20 薬剤耐性病原体及び薬剤耐性遺伝子を検出する主要な方法

Table 1. Major methods for the detection of resistant pathogens and resistance genes

Method	Target	Benefits	Limitations	Cost / Technical Requirements
Laboratory culture	Pathogens	• Quantitative • Can have high sensitivity • Detects phenotypic resistance • Determines MIC	• Limited to culturable organisms	Low / Low
Whole genome sequencing	Pathogens	• Can detect all known resistance genes • Links resistance gene to host organism	• Must culture organism first • Cannot predict MIC	Medium / High
qPCR	Genes	• Quantitative • Culture not required	• Limit of detections vary • Limited number of targets • Does not link gene to host organism	Medium / Medium
Metagenomics	Genes	• Can detect all known resistance genes Culture not required	• Limit of detection unknown • Does not reliably link gene to host organism	High / High

(出典 : CDC 2018)

1.2 ②家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価

1) OIE (2015)

No. タイトル	No.1 6.11 RISK ANALYSIS FOR ANTIMICROBIAL RESISTANCE ARISING FROM THE USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN ANIMALS (2015)
機関・著者	国際獣疫事務局 (OIE : World Organisation for Animal Health)
URL	http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahc/current/chapitre_antibio_risk_ass.pdf

1. 概要

本書は、動物に抗菌性物質を投与の結果、耐性を獲得した微生物によるヒトもしくは動物への網羅的影響を評価するために、ヒトの健康に対するリスク分析と、動物の健康に対するリスク分析のそれぞれについて、分析手順やリスク評価にあたっての考慮すべき事項を整理しているコード（基準）である。それぞれの対象とする範囲や考慮すべき事項について以下に整理した。また、以下に挙げた項目の他、リスク管理とリスクコミュニケーションについても対応ステップを挙げていることから、『その他』の項目に記載した。

本コードのリスクの定義として、ヒトの健康に対するリスクは、動物に対する抗菌剤の使用により耐性を獲得した微生物によるヒトへの感染であり、抗菌剤治療の効果を低減させるものが想定されている。また、動物の健康に対するリスクは、動物に対する抗菌剤の使用により耐性を獲得した微生物による動物への感染であり、抗菌剤治療の効果を低減させるものが想定されている。

2. ハザードに関する情報

ハザードの定義は、動物における抗菌剤の使用により出現する薬剤耐性微生物または耐性因子である。これらハザードは、動物での抗菌剤の使用から生じる耐性（多重耐性を含む）を獲得した微生物、もしくは動物への抗菌剤使用から生じた耐性を持つ微生物から獲得した耐性因子を含む。この定義は、耐性微生物が健康への悪影響を引き起こす可能性及び微生物間での耐性因子の水平伝達の可能性を反映している。また、ハザードが悪影響を引き起こす状況には、ヒトまたは動物が薬剤耐性病原体にばく露され、病気になり、病気治療に有効でなくなった抗菌剤で治療される可能性のあるといった、あらゆるシナリオを含むとしている。

3. 発生評価に関する情報

ヒトの健康に対するリスク分析については、動物に対する特定の抗菌剤の使用により耐性微生物や耐性因子が特定の環境に放出される可能性のある生物学的パスウェイと、環境に放出される確率を定性的及び定量的に推定することで、環境中への影響を評価できるとしている。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価の定義は、特定の抗菌剤使用により放出される耐性微生物や耐性因子に対し、ヒトばく露に必要な生物学的パスウェイを記述し、発生するばく露の確率を推定することとしている。特定されたハザードへのばく露評価は、ばく露量、時期、頻度、ばく露期間、ばく露経路、ばく露集団等のばく露条件に基づいて推定されるとしている。

一方で、動物の健康に対するリスク分析では、耐性微生物やその因子の動物間での伝播や飼料中及び飼養環境中での耐性微生物の出現、動物間の伝播の可能性等を考慮に入れるべきであるとしている。

5. 影響評価に関する情報

ヒトの健康に対するリスク分析、動物の健康に対するリスク分析のいずれにおいても、影響評価では、耐性微生物または耐性決定因子へのばく露と、そのばく露と影響の間の関連性を記述する。

6. リスクの推定に関する情報

ヒトの健康に対するリスク分析については、上記の結果を統合して、ハザードに関連するリスクの全体的な推定を策定する。リスク推定においては、薬剤耐性を持つ微生物に感染した場合の症状や重篤度、大体抗菌剤の有無などについて考慮する必要があるとしている。

一方で動物の健康に対するリスク分析では、以下の要素を考慮する必要があるとしている。薬剤耐性による疾病影響の増加や、治療への影響、感染症の重症度や生産性に対する経済的影響等について考慮する必要があることが述べられている。

7. その他

本コードでは、ヒトの健康に対するリスク分析、動物の健康に対するリスク分析のいずれにおいても、リスク管理及びリスクコミュニケーション実施すべきとしており、特にリスク管理については以下のステップで実施されるべきであると述べられている。

- i. リスク評価 (evaluation) : 見積もられたリスクと、提案されたリスク管理措置から予想されるリスク減少を比較するプロセス。
- ii. オプション評価 (evaluation) : リスク管理における選択肢について、経済的・環境的問題を考慮に入れて管理方法を選択。
- iii. 実施
- iv. モニタリングとレビュー : 目標が達成されていることを確認するため、リスク管理の選択肢を見極め、見直しを実施。

2) コーデックス委員会（2011）

No. タイトル	No.2 Guidelines for Risk Analysis of Foodborne Antimicrobial Resistance （2011）
機関・著者	コーデックス委員会 （CAC : Codex Alimentarius Commission ）
URL	www.fao.org/input/download/standards/11776/CXG_077e.pdf

1. 概要

本指針は、水産物を含む食品及び動物飼料中の薬剤耐性菌またはその遺伝子が、食品を介して伝播し、ヒトの健康に及ぼすリスクの分析や評価のための枠組みを示している。また、非ヒトに対する抗菌剤使用にかかる食物由来薬剤耐性のリスク分析の過程及び方法論であり、獣医分野、植物保護、食品加工時における抗菌剤の使用にかかるリスクについても考察している。食品に添加された微生物や、プロバイオティクス等の薬剤耐性遺伝子を保有している可能性のある特定の食品群については、本指針の範囲外としている。

リスク分析の枠組みの第一段階は、予備的リスク管理活動であり、第二段階としてハザードの特定や評価の実施を提唱している。リスク評価は4過程（ハザードの特定、ばく露評価、ハザードの特徴付け、リスクの特徴付け）により実施されることが示されており、これらの一般原則は、定性的リスク評価・定量的リスク評価のどちらにも適用されるとしている。加えて、リスク管理者、評価者、及び関係団体間でのコミュニケーションは、透明性のあるリスク分析のために重要であることを示している。

第一段階の予備的リスク管理行動とは、薬剤耐性菌及び遺伝因子、耐性菌等のハザードが存在する食品の関係性を特定し、リスクプロファイルを作成することであり、リスクプロファイルの情報を考慮した上で、施策の必要性やリスク評価の実施等行動を決定することを指している。第二段階については以降に示す通りである。

2. ハザードに関する情報

ハザードの特定に関しては、食料品、薬剤耐性菌及び/または遺伝子と耐性を獲得した抗菌剤という組み合わせによって、リスクをもたらさうる薬剤耐性菌株または遺伝子型を特定することが必要であるとしている。また、獲得した耐性の特徴や、ヒトが薬剤耐性病原体にばく露したときの健康への悪影響を引き起こす可能性を含むものである。

3. 発生評価に関する情報

発生状況の把握に関連して、抗菌剤の使用や、食物由来の薬剤耐性菌蔓延に関するサーベイランスプログラムによって、リスク分析過程に役立つベースラインデータを得ることができるとしている。サーベイランスプログラムは国際的に標準化された手順に基づき実施され、家畜及び作物生産に使用されるすべての抗菌剤を含む必要があることが述べられている。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価に関しては、動物や作物個体群における薬剤耐性の選択や伝播を推定する収穫前要因と、薬剤耐性菌及び遺伝子を含む食品からヒトへのばく露を推定する収穫後要因がある。ハザードが薬剤耐性遺伝子のみの場合、ばく露評価では、ヒト病原体に対し耐性を獲得しうるか否かを検討する必要があるとしている。また、ばく露評価にあたっては、ばく露経路の具体的な明示と、ばく露経路に基づいた必要なデータ要件の整理、データの要約を行うべきであるとしている。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

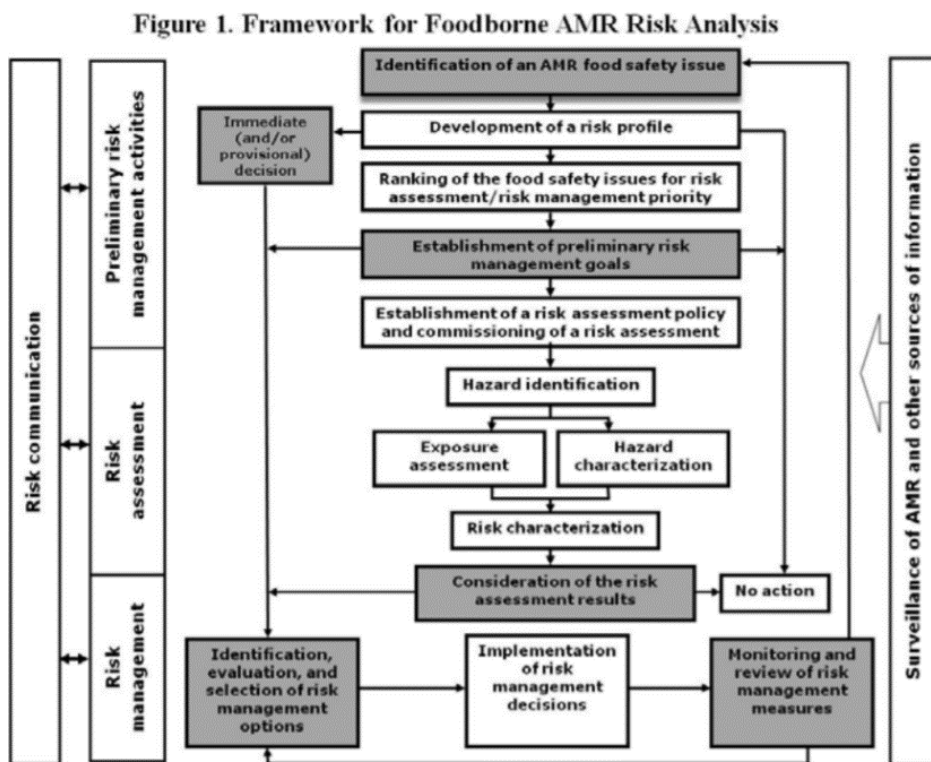
6. リスクの推定に関する情報

リスクの特徴付けは、ハザード及びばく露評価に基づいて実施する。リスク評価において考慮されるヒトの健康被害は、耐性微生物によるヒト感染の重症度及び可能性を含むとしている。リスク推定は、例えば、個人のリスク、集団（関連するサブグループを含む）のリスク、食事ごとのリスクまたは摂取に基づく年間のリスク等、複数のリスク指標によって表現されてもよいとしている。

7. その他

動物由来薬剤耐性リスク解析における、意思決定ポイントの識別、リスク分析の構成要素を相互に関連付けて配置したものを図表 1-21 として示している。

図表 1-21 食品由来の薬剤耐性リスク分析



(出典：コーデックス委員会 2011)

3) EMA (2018)

No. タイトル	No.3 Guideline on the assessment of the risk to public health from antimicrobial resistance due to the use of an antimicrobial veterinary medicinal product in food producing animals Draft 2 (2018)
機関・著者	欧州医薬品庁 (EMA : European Medicines Agency)
URL	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/second-draft-guideline-assessment-risk-public-health-antimicrobial-resistance-due-use-antimicrobial_en.pdf

1. 概要

本指針案は、食品生産動物で使用するための抗菌性動物用医薬品に関して、薬剤耐性菌による公衆衛生へのリスクの評価に必要なデータ、及び適用される方法に関する情報を提供することを目的としている。

2. ハザードに関する情報

ハザードに関する情報については、薬剤耐性菌と、薬剤の使用により動物内で選択され、ヒト疾患を引き起こす可能性のある耐性遺伝子の特定を行う必要があるとしている。人獣共通感染性の病原体については、関係する薬剤/薬剤クラスが EU において承認された治療薬となっている疾患について特に注意を要する必要があると指摘している。

3. 発生評価に関する情報

本指針案では、対象種における特定の抗菌剤用医薬品の使用に必要な生物学的経路と、と殺による「リリース」までの間における耐性菌の選択、食料品の回収やハンドラーとの接触を通じて、放出が起こりうる確率を推定することにより、放出評価ができるとしている。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価では、放出時から食物消費までの間にヒトがハザード（薬剤耐性菌または耐性遺伝因子）にばく露するのに必要な生物学的経路、また、そのばく露量及びそれが起こる確率の推定について記述するとしている。

5. 影響評価に関する情報

EU においてヒトがハザードへばく露することによって起こりうる可能性のある影響（個人の健康への悪影響及びヘルスケアサービスへの負担）、並びにその影響の重篤度及び確率を記述するとしている。

6. リスクの推定に関する情報

リスク推定に関する情報としては、放出、ばく露、影響評価からの主要な結論、さらに特定されたハザードを組み合わせで統合的なリスクを推定することができるとしている。リスク推定にあたっては、特定したハザードから、影響までのリスク経路全体を考慮に入れる必要がある他、各プロセスにおける影響についても考慮し、最終的なリスク推定を行う必要があるとしている。

4) ECDC (2019)

No. タイトル	No.4 The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017 (2019)
機関・著者	欧州疾病予防管理センター (ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control)
URL	https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EU-summary-report-antimicrobial-resistance-zoonotic-bacteria-humans-animals-2017-web.pdf

1. 概要

本報告書は、28 の EU 加盟国から得られた、人獣共通もしくは指標細菌の薬剤耐性に関するデータを分析、報告したものである。報告書の中では、各細菌に対してのモニタリング結果が列挙されている。各国の家畜から分離されたカンピロバクターや、サルモネラについて、病原体の由来とそれぞれの薬剤耐性菌の耐性状況を整理している。耐性菌については血清型と薬剤耐性出現頻度についても示されており、先行文献に基づき、耐性獲得のメカニズムが、ヒト及び家畜から検出された耐性菌と家畜から検出された株との類似性についても述べられている。

カンピロバクターに関しては、動物種ごとの耐性に関する情報の他、ヒトで検出された耐性レベルと豚肉から検出された耐性レベルの間の相違について、豚由来の *C. coli* ではない可能性が高いことについて言及している。

2. ハザードに関する情報

本評価書では、カンピロバクター、サルモネラ、動物及び食品からの指標大腸菌株についてデータを収集したことが報告されている。

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載はなかった。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価に関する記載はなかった。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報¹⁰

リスクの推定に関する記載はなかった。

¹⁰ 文書は EU 内で得られた抗菌薬耐性に関するデータを分析、報告することを目的としているため、概要、ハザードに関する情報に整理した。

5) EFSA (2011)

No. タイトル	No.5 Assessment of the Public Health significance of meticillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in animals and foods (2011)
機関・著者	欧州食品安全機関 (EFSA : European Food Safety Authority)
URL	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.993

1. 概要

本評価書は、欧州における家畜及び食品中のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の公衆衛生上の重要性を評価したものである。本評価書の中でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の発生は、地理的な要因に依存しているとも言われている。また、MRSA の保有率は、病院の患者とスタッフの衛生管理手順やモニタリングレベルに依存しており、地域によって大きな差がある現状であると述べられている。

2. ハザードに関する情報

本評価書では、ブドウ球菌の中でヒトにとって最も病原性が高い種は黄色ブドウ球菌であり、MRSA を含む黄色ブドウ球菌の環境中の状態を認識することが重要であるとしている。

3. 発生評価に関する情報

本評価書では、動物への抗菌剤使用に基づいた、黄色ブドウ球菌に対する耐性遺伝子のコロニー形成へ及ぼす影響は不明であるとしている。また、この内容については、以下を参照することと示している。（EMA/CVMP/SAGAM 68290/2009: “MRSA in companion and food producing animals in the European Union: Epidemiology and control options for human and animal health”）

4. ばく露評価に関する情報

本評価書では、黄色ブドウ球菌の発生個所として、一般的な食品に含まれていることが指摘されている。食品中のチーズや粉ミルク、ホエイパウダー等は、製造中に遵守されるべきコアグラゼ陽性ブドウ球菌の最大限度の指定もあるため、これらの加工事業者は、貯蔵期間中に温度管理を徹底することが必要であると述べられている。また、黄色ブドウ球菌は生の肉から検出されることは少ないことが示されている。

また、ヒトに対するリスクが高い家畜由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 CC398 は、ベルギーの肥育農場中の豚から検出（陽性率：68%（n=34））されたことが示されている。また、ベルギーで実施された調査に基づく、オープンな農場とクローズドな農場では、オープンな農場における黄色ブドウ球菌の保有率が有意に高いことが明らかになった。これは、CC398 の伝播においても同様のことが言える可能性があるとしている。

5. 影響評価に関する情報

本評価書では、これまでの調査によって、食品や家畜を介してヒトに伝播し、食中毒等の症状を引き起こしたことが明らかになったと述べられている。

一方で、薬剤耐性菌による影響の有無やその評価手法については、本評価書で述べられていない。

6. リスクの推定に関する情報¹¹

リスクの推定に関する記載はなかった。

¹¹ 文書は欧州における家畜及び食品中のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の公衆衛生上の重要性を評価することを目的としているため、概要、ハザードに関する情報、発生評価に関する情報などに整理した。

6) EFSA (2018)

No. タイトル	No.6 Risk assessment of antimicrobial resistance along the food chain through culture - independent methodologies (2018)
機関・著者	欧州食品安全機関 (EFSA : European Food Safety Authority)
URL	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.e160811

1. 概要

本評価書は、薬剤耐性菌関連の定性的及び定量的リスク評価が実行できるようにするために、EU-FORA（ヨーロッパ食物リスク評価 奨学金プログラム）の研究員へのトレーニングに関する情報を整理しているものである。薬剤耐性菌は、ヒト、動物、植物の薬として広く使用されている他、家畜の成長促進剤として使用されていることから、フードチェーンを介した薬剤耐性菌の伝播の可能性が示されている。この中で、食品加工環境は、潜在的な薬剤耐性菌の伝播の役割を果たす可能性があるとは指摘されている。

ワークプログラムの目的は、研究員をリスク評価方法の多くに精通させ、薬剤耐性関連の定性的及び定量的リスク評価の実行をできるようにすることである。具体的には以下の通りである。

- i. 食料品のサプライチェーンにおける、薬剤耐性菌蔓延への関与を明らかにするための定性的リスク評価の実施
- ii. 薬剤耐性菌調査プログラムで使用するための、次世代シーケンス及びバイオインフォマティクス解析実行のためのツールボックスの開発と検証

本評価書は、上記の目的に対し、研究員へのトレーニング状況やその成果について取りまとめがなされたものである。

2. ハザードに関する情報

ハザードに関する記載はなかった。

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載はなかった。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価に関する記載はなかった。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報¹²

リスクの推定に関する記載はなかった。

7. その他

リスク評価における研究員の教育が重要であり、フードチェーンに沿った薬剤耐性菌伝播のリスク評価が必要であることが述べられている。

¹² 文書は薬剤耐性菌関連の定性的及び定量的リスク評価が実行できるようにするために、EU-FORA（ヨーロッパ食物リスク評価 奨学金プログラム）の研究員へのトレーニングに関する文書のため、概要に情報を整理している。

7) FDA (2000)

No. タイトル	No.7 Human Health Impact of Fluoroquinolone Resistant Campylobacter Attributed to the Consumption of Chicken (2000)
機関・著者	米国食品医薬品庁 (FDA : Food and Drug Administration)
URL	https://www.fda.gov/media/76429/download

1. 概要

本評価書は、食品媒介性病原体であるサルモネラとカンピロバクターにおけるリスクと、ヒトへの影響を推計するための評価モデルの作成について述べられたものである。

2. ハザードに関する情報

本報告書におけるハザードとしては、家禽における薬剤耐性カンピロバクターの存在が挙げられている。鶏肉から鶏肉への病原菌の伝播については検討されていないが、他の食品への交差汚染と、農場におけるヒトやその他の動物へのばく露が挙げられている。

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載はなかった。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露情報について、本評価書のセクション4では、フルオロキノロン耐性を持つカンピロバクター汚染鶏肉の摂取量推定が実施されている。一人あたりの食肉摂取量と米国の人口規模、鶏肉におけるカンピロバクターの保有率と、耐性菌保有率の割合から推測を実施している。本評価書の用いたモデルでは、1998年に消費されたフルオロキノロン耐性を持つカンピロバクターに汚染した鶏肉は1,210,000,000ポンドであったことが示されている。

5. 影響評価に関する情報

本評価書では、鶏肉の喫食に起因したフルオロキノロン耐性を持つカンピロバクター症例の平均値の算出についても述べられている。まず、カンピロバクター感染の症例が鶏肉に起因する確率について、先行研究の症例報告をレビューしている。その中で、カンピロバクター症例から米国内での患者数を確認、鶏肉に起因する確率と、抗生物質での治療数、また、実際に鶏肉がフルオロキノロン耐性を保有していたかについて、逆ピラミッド形式で検討を行っている。

6. リスクの推定に関する情報

本評価書では、上記で調査したカンピロバクター汚染鶏肉の摂取量が、ヒトへの健康に影響を及ぼすか否かを推測するモデルについてパラメータを検討している。主だったモデルにおいては、不確実性パラメータによる影響をそれぞれ示している。ヒトへの影響については、様々な集団ベースで、健康への影響を予測するためのパラメータのために感度分析が実施されている。

8) FDA (2004)

No. タイトル	No.8 Risk Assessment of Streptogramin Resistance in <i>Enterococcus faecium</i> Attributable to the Use of Streptogramins in Animals (2004)
機関・著者	米国食品医薬品庁 (FDA : Food and Drug Administration)
URL	https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2004-11-24/pdf/04-25979.pdf

1. 概要

本文書は、ストレプトグラミン抗菌剤を家畜に使用することにより、ヒトの治療に使用される薬剤と化学的に類似したストレプトグラミンに対する耐性を引き起こすことへの懸念について、リスク評価書のドラフト版に対しコメントを求める官報である。

リスク評価書では、動物におけるストレプトグラミンの使用に起因する耐性菌のリスクとして、家畜へ使用した結果、ヒト腸球菌感染症の使用に用いられるストレプトグラミン等の耐性の発達に及ぼす影響について述べているものである。

リスク評価書は、動物やヒトに通常存在する日和見病原体である、*Enterococcus faecium* に焦点を当て、これらが及ぼす影響について、懸念が挙げられていることから、取りまとめられたものである。

2. ハザードに関する情報

ハザードに関する記載はなかった。

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載はなかった。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価に関する記載はなかった。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報¹³

リスクの推定に関する記載はなかった。

¹³ 文書はストレプトグラミン耐性に関するリスク評価書に対する官報のため、概要に情報を整理した。

9) FDA (2003)

No. タイトル	No.9 Guidance for Industry Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern (2003)
機関・著者	米国食品医薬品庁 (FDA : Food and Drug Administration)
URL	https://www.fda.gov/files/animal%20&%20veterinary/published/CVM-GFI--152-Evaluating-the-Safety-of-Antimicrobial-New-Animal-Drugs-with-Regard-to-Their-Microbiological-Effects-on-Bacteria-of-Human-Health-Concern.pdf

1. 概要

本指針は、新規の動物用抗生物質が、食物媒介微生物に対して潜在的に持つ微生物学的影響に関して、リスク分析方法及び食品安全性評価プロセスをどのように適用するか、その適用手法について概説したものである。リスク評価プロセスは、ハザードの特徴付け、発生評価、ばく露評価、影響評価、及びリスク推定で構成される。リスク推定では、リスク評価のすべての要素を統合し、新規動物用医薬品についての総合的な結論を行うことを示している。FDA はこれらの情報に基づき、他の関連データ及び情報とともに、総合的なリスク推定順位を使用して、その医薬品が特定のリスク管理条件下で承認可能かどうかを判断し、新規医薬品の承認が実施されるとしている。

2. ハザードに関する情報

ハザードとは、動物食品由来の薬剤耐性バクテリアによって起こり、抗生物質によって治療されるヒトの病気と定義している。ハザード特徴付けのプロセスでは、以下に示した新規動物用医薬品の化学的、生化学的、微生物学的、物理的特性情報の提供が望まれている。

A. 薬剤特異的な情報

- ・ 化学名及び構造
- ・ 抗生物質のクラス (例：マクロライド)
- ・ メカニズム (例：タンパク合成阻害剤) 及びアクションタイプ (殺菌性/静菌性等)
- ・ 対象スペクトラム (例：グラム陽性/グラム陰性、広域/狭域スペクトラム等)
- ・ 標準化された抗生物質感受性テスト法と最小殺菌濃度 (Minimum bactericidal concentration)
- ・ ヒト医薬品としての相対的重要性

B. 耐性に関する情報

- ・ 耐性獲得がヒト健康に被害を及ぼす可能性がある細菌種及び株
- ・ 新規抗生物質と関連ある既知の耐性遺伝因子及びメカニズム

C. 不足データ、得られつつある知見

3. 発生評価に関する情報

本指針では、発生評価について、新規動物用抗生物質を使用した際に動物内で薬剤耐性が発生・選択される可能性を評価している。発生評価を検討するにあたり考慮すべき点としては、以下に示す事項が挙げられている。

- i. 製品の概要
- ii. 薬に関する情報
- iii. 抗菌メカニズム
- iv. 適応範囲
- v. 薬物動態
- vi. 耐性メカニズム
- vii. 薬剤耐性決定因子と移動速度
- viii. 耐性菌選択圧
- ix. その他の情報

4. ばく露評価に関する情報

本指針は、ばく露評価として、動物由来食品を介して食物由来細菌にばく露する可能性を評価することとしている。これらの検討にあたっては、該当食品の細菌汚染量、及びそれらの摂取量の情報を要素として用いるとされている。

5. 影響評価に関する情報

本指針では、影響評価は、食物媒介性細菌由来の疾病を治療する際に用いるヒト医薬品の重要性のランク付けを行う必要があるとしている。

6. リスクの推定に関する情報

本指針では、リスク評価は、上記の要素を統合して、新規動物用医薬品のリスクを高度、中等度、低度に分類する。これらのリスク分類は、新規動物用抗菌性物質を使用した際に薬剤耐性菌が発生・選択され、ヒト健康に悪影響を及ぼす可能性を示す指標であるとしている。

10) Health Canada (2005)

No. タイトル	No.10 Current Thinking on Risk Management Measures to Address Antimicrobial Resistance Associated with the Use of Antimicrobial Agents in Food-Producing Animals (2005)
機関・著者	カナダ保健省 (Health Canada)
URL	https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/vet/amr-ram_rep-rap_06_05-eng.pdf

1. 概要

本文書は、カナダ政府の立法・規制に関する枠組みの中で、薬剤耐性科学委員会が主要優先項目やリスク管理オプションについて考察しながら抗菌剤の薬剤耐性菌のリスク評価を行うためのガイダンスを提供することを目的としている。

薬剤耐性とそのリスク要因に関する科学的証拠は変化し続けるため、リスク評価及び管理のための意思決定プロセスには、柔軟性と透明性が求められる。家畜への抗菌剤使用に関連した薬剤耐性菌のリスク管理のためには、証拠に基づいた体系的なアプローチが強く求められ、そのためには以下の4つの戦略の実施が必要であることが示されている。

- i. 獣医学及び家畜生産で使われる新規/既存の抗菌剤に対しリスクに基づいた科学的分析を精力的に行う
- ii. 薬剤耐性リスク評価に関する専門家諮問委員会を立ち上げる
- iii. 諮問委員会の推奨に従い、疾患治療及び管理に使われるすべての動物用抗菌剤を、処方箋のみで使用可能とする
- iv. CVMA (Canadian veterinary medical association) 主導の「抗菌剤の慎重使用に関する利害関係者の委員会」の立ち上げをコーディネートして促す

また、リスク評価については、リスク評価プロセスは、OIE のリスク評価方法に沿って、ハザード記述、発生評価、ばく露評価、影響評価、リスク推定を含む形で行うことが示されているが、詳細について述べられているわけではない。本文書中では、リスク評価は以下の3に分けることができると示されており、初回のリスク評価においては、ハザードがヒトの健康に影響を及ぼしうる、すべての可能性について調査する必要があるとしている。

- i. 薬剤のリスク評価 (化学的リスク評価)
- ii. 薬剤耐性生物のリスク評価 (微生物学的リスク評価)
- iii. 薬剤耐性遺伝子のリスク評価 (遺伝的リスク評価)

2. ハザードに関する情報

本文書では、リスク評価のためのクライテリアとして、以下の情報が必要となるとして挙げられている。

- i. 薬剤使用による耐性のための選択圧
 - ・ ヒト及び獣医医学における薬剤使用
 - ・ 農業
 - ・ 家庭用品（消費者製品）
- ii. 耐性の源及び伝播（生物レベル）
 - ・ 薬剤耐性細菌から薬剤感受性体への耐性遺伝子の伝播
 - ・ 個体から他個体、動物からヒト、またはヒトから動物への耐性細菌の伝播
 - ・ 薬剤耐性細菌性病原体（食物媒介病原体）のヒトへの拡散
- iii. 個人及び地域社会への潜在的影響
 - ・ 個人への影響
 - ・ 地域社会への影響
 - ・ 雇用への影響
 - ・ 健康影響の頻度及び重症度
 - ・ 入手可能な効果的薬物の欠如が原因の大流行を予防もしくは処理するための能力
 - ・ 地域社会への影響、例、ディケア
- iv. ヒト健康への潜在的影響
 - ・ 頻度及び重症度
 - ・ 罹患率及び死亡率への影響
 - ・ 入院への影響
 - ・ 市中獲得型耐性生物への影響
- v. 健康に関する、潜在的な経済的影響（健康システムへの影響）
 - ・ 健康管理コストへの影響（一番安い薬の損失/広範な薬の入手可能性）
 - ・ 薬剤耐性診断のための能力
 - ・ 大流行を予防するための能力
 - ・ 入院への影響（入院の延長）
- vi. 動物健康への潜在的影響
 - ・ 動物における罹患率及び死亡率への影響
 - ・ 疾患の重症度及び期間
 - ・ 動物福祉の問題
- vii. 動物に関する、潜在的な経済的影響

- ・ 貿易に関する潜在的問題
- ・ 製造コストの問題
- viii. 国際的問題
 - ・ 国際的ポリシー/行動
 - ・ グローバルなヒト、製品、動物の移動への影響

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載は、上に示したクライテリアに含まれている。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価に関する記載は、上に示したクライテリアに含まれている。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載は、上に示したクライテリアに含まれている。

6. リスクの推定に関する情報¹⁴

リスクの推定に関する記載はなかった。

¹⁴ 文書は抗菌薬の薬剤耐性菌のリスク評価を行うためのガイダンスを提供しているものであり、概要とハザードに関する情報に情報を整理した。

11) APVMA (2014)

No. タイトル	No.11 Antibiotic resistance risk assessments (2014)
機関・著者	連邦農漁林業省農薬・獣医薬局 (APVMA : Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority)
URL	https://apvma.gov.au/node/1018#Risk_assessment_for_food-producing_animals

1. 概要

本文書は、オーストラリアにおける、家畜に使用する抗菌剤の承認申請にあたり、微生物及びヒト病原体に及ぼす薬剤耐性リスクや、ヒト疾患への影響について、定性的リスク評価の必要性を述べたものである。リスク評価において実施される手順について、注意すべき点を取りまとめている。

2. ハザードに関する情報

本文書では、抗生物質の使用によって生じる薬剤耐性微生物及びその耐性伝播遺伝因子（ヒトに伝播の可能性を持つ）について調べる必要があることが述べられており、以下を行う必要性があるとしている。

- i. 抗菌剤の使用及び地理的特性
- ii. 関連微生物における耐性パターンについて
- iii. 薬剤の用途と対象動物について

3. 発生評価に関する情報

本文書では、上記のハザードに関する情報に加え、関連する微生物の耐性のパスウェイやメカニズム、最小発育阻止濃度（MIC）や抗生物質の存在下で継代した微生物における耐性の推定発生率などに基づく、*in vitro* での耐性獲得の詳細を用いることで特徴付けることができるとしている。

4. ばく露評価に関する情報

本文書では、影響を受けやすいヒトが、動物由来の薬剤耐性菌にばく露する量及び頻度について調べる必要があるとされている。特に、以下の項目については調査する必要があることが述べられている。

- i. ばく露経路
- ii. 対象動物種の個体群における、食物由来微生物の運搬レベル
- iii. 農場や食肉処理場等での食品汚染の可能性

- iv. 加工、流通等での交差汚染、増殖の可能性
- v. 食品加工工程に沿った汚染防止プログラム
- vi. 食品の用途と消費パターン
- vii. 一般的なヒト集団におけるばく露の確立と範囲

5. 影響評価に関する情報

本文書では、動物由来の薬剤耐性病原体によってヒトに生じる疾患について評価する必要があるとされている。ヒトに用いる抗生物質クラスの臨床上の重要性という観点から、抗生物質をランク付けする必要がある。以下に示す図は、*EAGAR importance ratings and summary of antibiotic uses in humans in Australia* に基づいており、ガイドとして使用することができるとしている。

図表 1-22 EAGAR 重要度評価の説明と例

Table 1: Descriptions and examples of EAGAR importance ratings

EAGAR importance rating	Description	Examples
High	Essential antibiotics for treatment of human infections for which there are few or no alternatives for many infections—these have also been called ‘critical’, ‘last-resort’ or ‘last-line’ antibiotics	Antibacterials: antipseudomonal penicillins, piperacillin-tazobactam, third and fourth generation cephalosporins, carbapenems, monobactams, certain aminoglycosides, oxazolidinones, glycopeptides, fluoroquinolones, streptogramins, antimycobacterials, antileptotics, ansamycins, fusidanes, colistin Antifungals: polyenes such as nystatin; allylamines such as terbinafine
Medium	Antibiotics for which there are other alternatives available, but fewer than for those classified as low	Antibacterials: amoxycillin-clavulanate, antistaphylococcal penicillins, first and second generation cephalosporins, certain aminoglycosides, lincosamides, nitroimidazoles, non-fluorinated quinolones Antifungals: polyenes such as amphotericin; imidazoles such as bifonazole, clotrimazole, econazole, isoconazole, ketoconazole, miconazole; triazoles such as fluconazole; morpholines such as amorolfine; Griseofulvins
Low	Antibiotics for which there are a reasonable number of alternative agents in different classes available to treat most infections, even if antibiotic resistance develops	Antibacterials: benzylpenicillin, certain aminoglycosides, macrolides, tetracyclines, sulphonamide-trimethoprim combinations, bacitracin, polymyxin B, amphenicols, nitrofurans Antifungals: thiocarbamates such as tolnaftate
Nil	Classes of antibiotics with no equivalents in human medicine	Polyether ionophores, bambarmycins

(出典：APVMA 閲覧日 2019/11/7)

6. リスクの推定に関する情報

本文では、Risk characterisation では、感受性のあるヒトが、動物由来の薬剤耐性微生物または伝達性遺伝因子にばく露後に感染し、疾患にかかる確率、及びばく露の影響の重症度について記述するとしている。

12) RIVM (2011)

No. タイトル	No.12 Risk profile on antimicrobial resistance transmissible from food animals to humans (2011)
機関・著者	オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)
URL	https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/330334001.pdf

1. 概要

本文書は、食用動物からヒトへの薬剤耐性の伝播や、公衆衛生に影響するリスクプロファイルを開発することを目的としている、the ABRES-vet-med project が取りまとめた文書であり、本リスクプロファイルは、リスク管理プロセスの序章として取り扱われることを意図したものである。また、薬剤耐性リスク評価の枠組みについて述べられており、本概要中ではリスク評価の枠組みについて記載する。

リスク評価の重要な第1ステップは、リスク管理に関する質問作成である。これにより、調査されるべきハザードや関連結果、その他の詳細項目を明確にすることができる。

リスク評価の枠組みは、4ステップの枠組みに沿って行われる。

- i. ハザード特定：薬剤耐性ハザードを引き起こす薬剤耐性菌及びその耐性遺伝子を特定する。
- ii. ばく露評価：ヒトがばく露しうるすべての経路を特定し、それに関するデータをまとめる。家畜、ヒト、ペット、環境といったすべての病原巣を考察する。
- iii. ハザードの特徴付け：ハザードへのばく露の結果として疾患が起こる確率を決定する。
- iv. リスクの特徴付け：前述したステップの結果を統合し全体のリスクを推定する。この過程では、リスク管理に関する質問（不確実性、その他要因）への回答も含む形となる。

2. ハザードに関する情報

本文書では、抗菌剤の定義として、細菌感染を治療または予防するために、食用動物及び/またはヒトでの治療や予防用途に用いられる抗菌剤を対象としていることが明示されている。抗菌剤は増殖阻害または細菌の死滅をもたらすことを想定されており、薬剤耐性は、定義された濃度の抗菌剤へのばく露に耐えうる細菌の能力であると定義されている。

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載はなかった。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価に関して、本評価書では、ばく露経路を特定、人間がばく露される危険性と頻度を推定する必要があるとしている。耐性遺伝子の場合は、遺伝子導入を考慮する必要があるとしている。一方で、複数の経路が考えられる場合では、主要な運搬ルートに焦点を当てることで、簡素化することも可能であるとしている。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関しては、本文章のリスク評価における3つ目のステップにあたるものである。ハザードへのばく露の結果、疾患を引き起こす確率に基づくとしている。リスク評価においては、疾病の頻度や重篤性などの耐性に関する情報を含める必要があるとしている。

6. リスクの推定に関する情報

リスクの推定は、本文書のリスク評価における4つ目のステップにあたるものである。3つ目までのステップの結果、リスクの推定値が算出できるとしている。

7. その他

特定したハザードに関するリスク評価の実行可能性について、本文書では薬剤耐性リスク評価の代替となるアプローチとして、微生物学的アプローチ、疫学的アプローチ、介入研究、専門家意見がある。特定ハザードに対する薬剤耐性リスク評価の課題点及び代替案について以下のように示している。

- ・ 家畜関連型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌については、主要伝播経路が明確になっており疫学的データが集積されつつある。キャリアの頻度及び介入オプションの評価のためには、微生物サブタイピング再分類とともに分析的疫学研究を実施すると、ハザードに関するリスククエスションに対し十分な回答になる可能性があるとしている。
- ・ キノロン耐性カンピロバクターについては、感受性型及び耐性型両方についてのリスク評価が行われている。感染源の寄与度については、微生物サブタイピングが有用と考えられる。多岐にわたる経路があるため、分析的疫学研究の有用性は比較的低い。
- ・ ESBL 産生細菌については、伝播メカニズム、健康被害、遺伝子伝播等一般的な情報が欠如している。さらに遺伝子とプラスミドの伝播があるため、非常に複雑な経路動態を持つ。感染源の寄与度については、プラスミドサブタイピングが有効な場合もあるが、複雑多岐にわたる経路と遺伝子伝達のため、疫学研究の有用性は比較的低い。

13) VICH (2004)

No. タイトル	No.13 Pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance VICH GL27 (Antimicrobial resistance: pre-approval) - Implemented in December 2004 (2004)
機関・著者	VICH
URL	https://www.vichsec.org/en/guidelines/pharmaceuticals/pharmaceuticals-safety/antimicrobial-safety

1. 概要

本文書は、家畜への使用を意図した抗菌性動物用医薬品の登録に際して、その抗菌剤がヒトの健康上の懸念がある耐性菌を選択する可能性を評価するための、EU、日本及び米国における統一的な技術的ガイダンスを提供することを目的としたものである。

家畜が、薬剤耐性微生物へのヒトのばく露にどの程度寄与しているかを定量化することは困難であるが、規制当局は、家畜に使用される抗菌性物質製剤の安全性を評価するとき、その製品が耐性菌を選択する可能性を考慮する必要がある。そのため、医薬品の承認申請者にとって、認可機関に提供すべき情報に関するガイダンスが必要とされていることから、本ガイドラインが作成された。

評価のために推奨されるデータを、提出が必須となる基礎データ、提出の有無を選択できる追加データと分けて記載する。

i. 基礎データ

- ・ 抗生物質の基礎情報：化学構造や特許情報、化学名や CAS 番号、製造元等
- ・ メカニズム及び作用：特許情報や文献等に基づいたデータ。静菌作用、殺菌作用の区分についても述べる必要があるとしている。
- ・ 抗微生物活性スペクトグラム：対象菌種、食品由来病原菌、常在菌等の複数の微生物に対する MIC（最小発育阻止濃度）
- ・ 薬剤耐性メカニズムや耐性遺伝子の保有率と伝達率、Cross resistance の発生等の情報

ii. 追加データ

- ・ *in vitro* の突然変異頻度研究や、腸管内における抗生物質活性、抗菌性物質製剤が投与された動物の腸管内容物または糞便内の微生物活性化化合物の濃度についての詳細

2. ハザードに関する情報

ハザードに関する記載はなかった。

3. 発生評価に関する情報

発生評価に関する記載はなかった。

4. ばく露評価に関する情報

ばく露評価に関する記載はなかった。

5. 影響評価に関する情報

影響評価に関する記載はなかった。

6. リスクの推定に関する情報¹⁵

リスクの推定に関する記載はなかった。

¹⁵ 文書は食料生産動物への使用を意図した抗菌性動物用医薬品の登録に際した統一したガイダンスを提示しているため、内容については概要に整理した。

2. 論文の概要作成

2.1 ①家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価

1) Fletcher S.

論文 No. タイトル	No. 161 Understanding the contribution of environmental factors in the spread of antimicrobial resistance.		
著者	Fletcher S.	出典	Environ Health Prev Med. 2015;20 (4) :243-52.
項目	1: 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1-iii

1. 目的・背景

本文献は、薬剤耐性に関与する環境問題として、土壌や畜産農業、食品の安全性等について考察している。アジア地域を中心に、幅広い観点から薬剤耐性に寄与する重要な環境上の要因について考察した上で、今後取り組むべき課題について述べている。

2. 方法

本文献では、以下の内容について考察している。

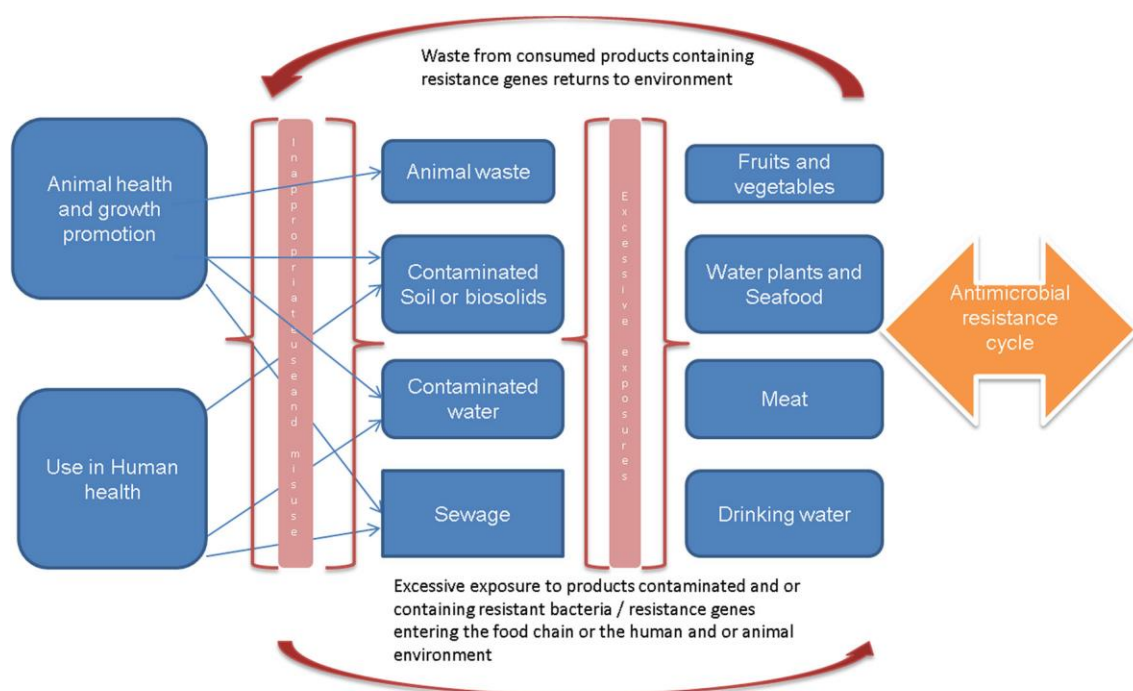
- 遺伝子の水平伝播、土壌由来の薬剤耐性、畜産及び廃棄物の管理、飲用水と廃水、食品の安全性等の観点から、薬剤耐性問題について考察。
- 薬剤耐性問題に向けて今後取り組むべき課題について考察。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 環境上のリスクがヒト及び動物の健康に影響を及ぼすことは明らかなが、薬剤耐性と環境の関連についての研究報告は少なく、特に薬剤耐性の評価を行う際の定量的なデータが極めて少ない。
- 薬剤耐性菌の拡大について検討する上で、環境中のレジストームにおける選択圧について検討する必要がある。
- 薬剤耐性が頻繁に発生する場所において、耐性遺伝子の水平伝播が観察されている。
- 健康、動物医療、上下水道セクター間の複雑な相互作用に基づいて、個々の国々が薬剤耐性問題に対処するために、地域及び国家レベルで現状を慎重に評価する必要性が示された。薬剤耐性に関する問題には様々な要因が複雑に関係しているため、水生環境と公衆衛生部門の様々な関係者による学際的かつ交差的なアプローチの必要性が示された。

図表 2-1 薬剤耐性の広がりには寄与する環境及び健康関連遺伝子の相互作用



Fletcher

(出典 : Fletcher S. 2015)

2) Huijbers PM et al.

論文 No. タイトル	No. 185 Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review.		
著者	Huijbers PM et al.	出典	Environ Sci Technol.2015;49 (20) :11993-2004.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、文献レビューを行うことにより、ヒトの臨床分野に影響を与える薬剤耐性菌の伝播における自然環境の役割について考察している。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- 環境を介したヒトばく露に関連のある薬剤耐性菌として、拡張スペクトル β -ラクタマーゼ産生腸内細菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性腸球菌を選定。
- 上記3種類の薬剤耐性菌へのヒトばく露に関する文献の収集及び分類を行い、これまでの研究報告の体系的な考察を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 選択基準を満たすデータセットを合計で 239 件収集した。レクリエーション水域、飲用水、周囲の空気、甲殻類等のばく露と関連する場所を媒介したデータセット 38 件中 35 件、生鮮食品では 16 件中 8 件において薬剤耐性菌が検出されていた。野生生物、水、土壌、大気/粉塵等の環境においては、157 件中 139 件において薬剤耐性菌が検出されていた。
- 薬剤耐性菌の定量的な報告は非常に少なく、ばく露関連部位では 35 件中 6 件、環境では 139 件中 11 件であった。
- 廃水及び肥料の汚染源においては 66 件すべてにおいて薬剤耐性菌が検出されており、そのうち 1 件は廃水から環境へ伝播の分子機構に関するものであった。
- 環境とヒトの両方の分離株に関する文献のうち、場所及び時間において明確な関係がある分離株を比較したものは 1 件のみで、環境を介したヒトへの伝播の直接的な証拠は確認できなかった。

3) Cabello FC et al.

論文 No. タイトル	No. 215 Aquaculture as yet another environmental gateway to the development and globalisation of antimicrobial resistance.		
著者	Cabello FC et al.	出典	Lancet Infect Dis. 2016;16 (7) :e127-e133.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 背景・目的

本文献は、抗菌剤が水産養殖に導入され、水生細菌の突然変異や遺伝子組み換え、遺伝子の水平伝播が生じ、薬剤耐性菌及び薬剤耐性遺伝子をもたらすことを述べている。

2. 方法

本文献は、水生環境中における細菌の遺伝的変異と薬剤耐性遺伝子の発生について情報を整理している。

3. 結果・考察

本文献は、以下の内容を報告している。

- 水産養殖において、細菌感染の予防及び治療のために、毎年数百トンの抗菌剤が使用されている。
- 抗菌剤が水生環境に導入されることで、細菌の突然変異や遺伝子組み換え、遺伝子の水平伝播が生じ、薬剤耐性菌及び薬剤耐性遺伝子をもたらされる。サケの養殖場では *Piscirickettsia salmonis* や *Aeromonas salmonicida* が注目されている。
- 水生環境が持つ潜在的な橋渡しの役割が、新規の薬剤耐性菌及び薬剤耐性遺伝子がヒト及び動物への世界的な普及を引き起こしている。
- 養殖されている水産物は、ビブリオやエアロモナス等水生起源の病原体の他、サルモネラ菌や大腸菌等陸生病原体を含む薬剤耐性菌に汚染されている可能性がある。その他 *Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus phocae*、*Flavobacterium araucanum*、*Rhodococcus erythropolis*、*Francisella philomiragia* のような薬剤耐性菌についても評価が必要である。
- 水産養殖における抗菌剤の乱用を防ぐためには、One Health の概念のもと、魚、ヒト、及び水生生態系への有害な影響に関して、関係者への教育や、ワクチンやプロバイオティクス、バクテリオファージ等の環境にやさしい疾病予防策の奨励等を行う必要がある。
- ヒト及び獣医学において深刻化する薬剤耐性の問題に対処する上で、これらの予防策が、新規治療薬の開発による取り組みの重要な補足になると期待されている。

4) Kumar D et al.

論文 No. タイトル	No. 295 Environmental Dissemination of Multidrug Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus sciuri</i> After Application of Manure from Commercial Swine Production Systems.		
著者	Kumar D et al.	出典	Foodborne Pathog Dis.2018;15 (4) :210-217.
項目	1: 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献の目的は、養豚場で飼育されている豚の糞尿を肥料として土壌に散布した後の、環境中の多剤メチシリン耐性 *Staphylococcus sciuri* (MDR-MRSS) の拡大について調査することである。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- ノースカロライナ州 1 か所及びアイオワ州 3 か所に位置する合計 4 か所の豚の畜産場からサンプルを採取した。
- サンプルは各農場から肥料由来 10 個、施肥前の土壌由来 20 個、施肥後の土壌由来 20 個（施肥後のサンプルは、施肥当日、7 日後、14 日後、21 日後に採取）、合計 400 個（肥料由来 10 個、土壌由来 360 個）を採取した。
- 採取したサンプルから PCR 法により *Staphylococcus sciuri* 株のスクリーニングを実施。メスチリン耐性菌の検出及び、Kirby-Bauer ディスク拡散法による 12 種類の抗菌剤に対する薬剤感受性試験を実施した。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- サンプル 400 個のうち、67 個 (16.75%) についてメスチリン耐性 *Staphylococcus sciuri* (MRSS) が検出され、土壌由来のサンプルは 13.33% (48/360)、肥料由来のサンプルは 47.5% (19/40) であった。
- MRSS は、施肥後の土壌由来サンプルから最も多く検出され、7、14、21 日と経時的に減少していた。
- 薬剤感受性試験の結果、薬剤耐性としてアンピシリン 95.5%、ペニシリン 95.5%、クリンダマイシン 95.5%、セフォキシチン 92.5%、セフトオフル 92.5%、テトラサイクリン、86.56%、エリスロマイシン 50.74% が認められた。

- 多剤メスチリン耐性で最も一般的にみられたのが、アンピリシン、セフォキシチン、クリンダマイシン、ペニシリン、テトラサイクリン、セフトリオキシムの組み合わせであった。
- 本調査の結果により、豚の糞尿が **MDR-MRSS** の重要な発生源であり、環境に拡大することが確認された。

5) Millanao AR et al.

論文 No. タイトル	No. 356 Antimicrobial resistance in Chile and The One Health paradigm: Dealing with threats to human and veterinary health resulting from antimicrobial use in salmon aquaculture and the clinic.		
著者	Millanao AR et al.	出典	Rev Chilena Infectol.2018;35 (3) :299-308.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、チリにおける薬剤耐性問題について、One Health の観点から考察している。チリの国家計画として取り組みが進められているサケ養殖における抗菌剤の使用について、現状及びその影響を明らかにすることを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- チリのサケ養殖における抗菌剤の使用について。
- サケの養殖場の周囲環境中の抗菌剤残留物について。
- サケの養殖場に隣接する沿岸地域の患者由来の病原体について。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 1998 年から 2015 年の間にチリに輸入された抗菌剤テトラサイクリン、フェニコール、キノロンの 95%は、サケ養殖を主とする獣医分野で使用された。
- 水産養殖場での抗菌剤の過剰使用は、8 km 離れた海洋堆積物中の抗菌剤残留物と関連がみられた。また、可動性遺伝因子によって容易に伝達可能な薬剤耐性遺伝子を持つ海洋細菌の存在との関連が認められた。
- 養殖場に隣接する沿岸地域の患者から分離された病原体のキノロン及びインテグロン耐性遺伝子は、海洋細菌から分離された遺伝子と同一であったことから、遺伝子の伝播が確認された。
- 本調査の結果から、チリのサケ養殖における抗菌剤の使用量の低減が、One Health のパラダイムに従って、多剤耐性菌によるヒト及び動物の感染を防ぐ決定要因になることが示された。

6) Ludden C et al.

論文 No. タイトル	No. 368 A One Health study of the genetic relatedness of <i>Klebsiella pneumoniae</i> and their mobile elements in the East of England.		
著者	Ludden C et al.	出典	Clin Infect Dis. 2019
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1-iii

1. 目的・背景

本文献は、東イングランドにおける肺炎桿菌とその移動要素の遺伝的関連性について、One Health の概念のもと調査した研究報告である。ヒト、動物、環境の共生生物である肺炎桿菌は、院内感染の主な原因であり、多剤耐性株によってもたらされることが多い。本調査では、横断研究により病院の患者を媒介して感染する肺炎桿菌の発生源を調べることを目的とした。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- 2015 年に英国ケンブリッジの Addenbrooke's Hospital の 2 つの血液内科病棟において 6 か月間にわたり、患者の便、血液、病院環境中からサンプルを採取。
- 2014 年から 2015 年にかけて、イングランド東部の農場の家畜（合計 29 件：肉牛 5 件、乳牛 5 件、豚 10 件、鶏 4 件、七面鳥 5 件）、食肉製品（97 件）、病院の下水（4 件）、下水処理場（20 件）からサンプルを採取。
- 各サンプルから DNA を抽出して肺炎桿菌を分離し、遺伝子配列、薬剤耐性決定因子、毒性因子、プラスミドの同定し、各サンプル間の比較を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 11% の患者（17/174）の便と、病院内（18/922）から採取したサンプルから、肺炎桿菌が分離された。6 か月の調査期間中、1 名に血液感染が確認され、24 か月の調査延長期間を含めると全体で 5 名の感染が認められた。
- 乳牛（1/5）及び七面鳥（3/5）、病院の下水（3/4）、下水処理場（12/20）から採取したサンプル中に、肺炎桿菌が確認された。
- 患者及び病院の環境由来の分離株は、他のサンプル由来の分離株との遺伝的な類似性が低かった。
- 患者から患者への感染は確認できなかったが、病院の環境由来の分離株と共通した 2 つの配列が確認されたことから、病院の環境が肺炎桿菌の主要な感染源であると示された。

7) Marshall BM et al.

論文 No. タイトル	No. 948 Food animals and antimicrobials :impacts on human health.		
著者	Marshall BM	出典	Clin Microbiol Rev . 2011;24(4):718-33.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒ トへの影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 背景・目的

本文献は、特に成長促進に使用される抗菌剤と、畜産及び水産養殖におけるその他の非治療用抗菌剤の使用、ヒトにおける薬剤耐性菌の出現との関連性に関する多数の研究をまとめている。最後に、食用動物での非治療用抗菌剤の使用をめぐる論争に拍車をかける永続的な質問に答えるため、対処する必要がある知識のギャップが存在するかどうかを検討している。

2. 方法

この文献では、以下の内容を整理している。

- 動物での抗菌剤の使用と病原体群の薬剤耐性獲得への影響について。
- ヨーロッパの家畜飼料の禁止成長促進剤による影響について。
- 動物からヒトへ薬剤耐性の伝搬経路について。
- 薬剤耐性に対する知識格差への対応について。

3. 結果・考察

この文献では、以下の内容を報告している。

- これまでの研究で抗菌性成長促進剤（AGP）を使用している農場の労働者や家禽の腸内細菌叢に薬剤耐性菌が多いことが発見された。飼料へ含まれる抗菌剤とヒトで治療困難な薬剤耐性菌への感染増加との間には定量的及び定性的な関係が明らかになった。
- カナダと台湾は主要な AGP であるアボパルシンの使用と、腸球菌のバンコマイシン耐性への影響を調査し、バンコマイシンはヒト感染症における耐性の誘発及び促進へのアボパルシンの影響を決定する重要な薬剤であることを示した。
- 治療及び非治療のために抗菌剤を使用した農場から発生した薬剤耐性菌は、直接接する以外にも農地で栽培する食物、水、動物排泄物を用いた肥料からヒトへ伝搬する。
- 家畜への AGP の使用はヒトに直接的または間接的に感染する薬剤耐性菌の増殖と排出に関連することが示された。感染経路は食物だけではなく、食用作物の土壌や水圏、肥料施用によるものも含まれる。

8) Koike S.et al.

論文 No. タイトル	No. 1279 Monitoring and source tracking of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater adjacent to swine production facilities over a 3-year period.		
著者	Koike S.et al.	出典	Appl Environ Microbiol. 2007 Aug;73 (15) :4813-23. Epub 2007 Jun 1.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、環境への薬剤耐性遺伝子の拡大について調査することを目的に、大規模な豚飼育場のため池（lagoon）及び地表水におけるテトラサイクリン耐性遺伝子を調査した研究結果の報告である。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- 豚飼育場のため池付近の2か所に、サンプルを採取するための観測井（Monitoring Well）を設置（サイトAに16個、サイトCに6個）。
- 2000年から2003年までの間に、サイトA及びサイトCから6回にわたりサンプルを採取（地下水サンプル：n=124、ため池サンプル：n=12）。
- 各サンプルからDNAを抽出し、リアルタイム定量PCR法により、7種のテトラサイクリン耐性遺伝子を定量。
- 地下水中のテトラサイクリン耐性遺伝子を確認するために、地下水とため池のサンプルについて、tet（w）配列の比較分析を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 3年間の調査期間中に、サイトA及びサイトCから、テトラサイクリン耐性遺伝子7種すべてが継続的に検出された。
- ため池の下り勾配に設置された観測井（サイトA）において、テトラサイクリン耐性遺伝子の検出頻度と濃度の上昇が観察された。
- 解析の結果、地下水とため池で採取されたサンプルは、ほぼ同一の遺伝子配列（99.8%）を持つことが明らかになった。
- 地下水において新しい配列クラスターと固有の耐性遺伝子プールが確認されたことから、地下水中の耐性遺伝子は豚由来の肥料の影響を受けるが、固有の遺伝子プールの一部であることが示された。

9) Cabello F.C. et al.

論文 No. タイトル	No. 2014 Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health		
著者	Cabello F.C. et al.	出典	Environmental Microbiology.2013; 15 (7) : 1917-1942.
項目	1 : 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、水産養殖における抗菌剤の使用が、環境を媒介してヒト及び動物の健康に及ぼす影響について考察している。

2. 方法

本文献では、以下の内容について考察している。

- 水産養殖において使用されている抗菌剤の種類や用途、各国の規制等について。
- 水や海洋堆積物等の環境に水産養殖で使用する抗菌剤が及ぼす影響について。
- 水産養殖で使用する抗菌剤がヒト及び動物の健康に及ぼす影響について。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 水産養殖では、成長促進目的ではなく、細菌感染の予防及び治療目的で抗菌剤が使用されており、先進国においては、ヒトの医療に影響する可能性の高い抗菌剤は規制されている。
- 国によって抗菌剤に関する規制や利用状況が異なり、例えばチリのサケ養殖では、ノルウェーやカナダ、米国と比較して多種類の抗菌剤を大量に使用している。
- 水産養殖で使用する抗菌剤の約 80%が、薬剤耐性をもたらす遺伝的因子を損なわないまま環境中に放出され、環境や食用の魚介類を媒介してヒトや動物に薬剤耐性をもたらす可能性がある。
- 近年、キノロン、テトラサイクリン、 β -ラクタマーゼに耐性を持つ水生細菌が発見されている。
- 水生細菌由来の薬剤耐性の遺伝的要素は、魚の病原体とヒト病原体に伝播する。サケ病原体 *Renibacterium salmoninarum* 及びヒト病原体 *Stenotrophomonas maltophilia* のゲノムにおいて、 β -ラクタム、アミノグリコシド、テトラサイクリン、マクロライド、重金属等の薬剤耐性遺伝子の変異体が検出されており、これらは水生細菌由来である可能性があると報告されている。
- 水産養殖における抗菌剤の過剰な使用は、水生環境だけでなくヒト及び動物の健康に悪影響を与える可能性があるため、適切な評価及び規制を行う必要がある。

10) Done H. Y. et al.

論文 No. タイトル	No.2017 Does the recent growth of aquaculture create antibiotic resistance threats different from those associated with land animal production in agriculture?		
著者	Done H. Y. et al.	出典	The AAPS Journal.2015; 17 (3) : 513-524
項目	1 : 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒ トへの影響に関する評価について	分類 項目	2

1. 目的・背景

本文献は、食品製造分野で伸長著しい水産養殖における薬剤耐性について、650以上の文献を参考データとして用いて、豚や牛、家禽等の陸上動物における薬剤耐性との類似点及び相違点を明らかにすることを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- “抗菌剤”、“家畜”、“農業”、“水産養殖”、“食品製造”等のキーワードを用いたWeb検索や、専門家へのインタビュー等による関連文献の収集を実施。
- 農業、水産養殖、ヒトの医療で使用されている抗菌剤の類似点と相違点について、ヒトの医療分野で重要な抗菌剤を収載したWHOのリスト（2011年）を使用した調査を実施。
- 農業と水産養殖における共通の薬剤耐性メカニズムの存在、また水産養殖において新しい耐性菌が発生する可能性について調査を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- WHOのリストにある一般的な6グループの抗菌剤が、水産養殖及び畜産農業において使用されていた。
- 水産養殖及び畜産農業において一般的に利用されている抗菌剤51種のうち、39種がWHOのリストに入っており、そのうち37種の重要度が非常に高かった。
- 畜肉や魚介類から分離された動物由来の病原体は、農業か水産養殖かの起源に関係なくWHOのリストにある複数の抗菌剤に耐性を示すものであった。
- 水産養殖における薬剤耐性は、畜産農業と同じ4つの耐性メカニズムを示しており、水産養殖は陸上の畜産農業と同様に薬剤耐性の問題に影響する可能性が示された。

11) Dorado-García A. et al.

論文 No. タイトル	No. 2018 Molecular relatedness of ESBL/AmpCproducing Escherichia coli from humans, animals, food and the environment: a pooled analysis		
著者	Dorado-García A. et al.	出典	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 73 (2) :339-347. .2018;
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、ヒト、動物、食品及び環境由来の ESBL / AmpC を産生する大腸菌（ESBL / AmpC-EC）の分子構造について、プール分析により関連性を調査した結果を報告している。ESBL / AmpC-EC に関してこれまで報告されているデータは不完全で散在しており、ヒトへの影響は不明であることから、リスク帰属に向けた最初のステップとして、異なるリザーバー間の分子の類似性を定量化することを目的として本調査が実施された。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- プール分析を行うための ESBL / AmpC-EC 分離株に関するデータを選定。
- ESBL / AmpC 遺伝子の頻度分布と類似性について、proportional similarity indices (PSI) 及び主成分分析 (PCA) による比較を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- ESBL / AmpC-EC 分離株に関するデータは、主として 2005 年から 2015 年の間に得られた 27,000 を超えるサンプルを含むオランダの 35 件の研究から収集された。
- ヒト、動物、食品及び環境のすべてにおいて、ESBL / AmpC 遺伝子が同定された。
- ヒトや動物、環境、食品等 22 種類の保有者由来の ESBL / AmpC 遺伝子 (5,808 分離株) と、プラスミド保有 ESBL/AmpC レプリコン (812 分離株) の頻度分布と類似性について、PCA 及び PSI による比較を行った結果、農業に従事するヒトと家畜（ブロイラー及び豚）間における ESBL / AmpC 遺伝子の高い類似性が確認された (PSI=0.8~0.9)。
- 一般集団のヒト由来の分離株は、臨床分野に携わるヒト、地表水、下水、野鳥由来のものとの高い類似性が認められた (PSI=0.7~0.8) が、家畜または食品由来のものとの類似性は低かった (PSI=0.3-0.6)。
- 希薄化曲線により、一般集団のヒトは、臨床分野や家畜農場に携わるヒトに比べて ESBL / AmpC 遺伝子及びプラスミドレプリコンタイプの高い多様性が認められた。

12) Jechalke S. et al.

論文 No. タイトル	No. 2022 Increased abundance and transferability of resistance genes after field application of manure from sulfadiazine-treated pigs		
著者	Jechalke S. et al.	出典	Applied and Environmental Microbiology.2013; 79: 1704-1711.
項目	1: 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、スルファジアジン（SDZ）で処理した豚の糞尿を用いた肥料（以下、SDZ 肥料）を使用した場合の薬剤耐性遺伝子の伝播に関する調査報告である。抗菌剤を含む肥料による土壌中の薬剤耐性の拡大に及ぼす影響を調べることを目的として、SDZ 肥料を用いてトウモロコシを栽培する野外試験を実施した。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- 繁殖用の雌豚及びその子孫約 100 頭を飼育する農場から豚の糞尿を採取、SDZ 肥料及び未処理の肥料を用いてトウモロコシ栽培を行う野外試験を実施。
- トウモロコシの栽培区間及びそれ以外の牧草区間から、それぞれ根圏サンプルと土壌サンプルを採取。
- 各サンプルから DNA を抽出してプラスミドを分離し、リアルタイム PCR 法によりスルホンアミド耐性遺伝子（*sul 1*、*sul 2*）を定量した。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- SDZ 肥料を繰り返し使用した区画では、未処理の肥料を使用した区画と比較して、*sul 1*、*sul 2* 両方の耐性遺伝子が有意に多く検出された。
- *sul* 遺伝子の検出量は、根圏サンプルにおける検出量が土壌サンプルに比べて顕著に低かった。
- 未処理の肥料を用いた結果とは対照的に、SDZ 肥料で処理された根圏の *sul* 遺伝子の量は、施肥後 6 週間にわたって変動していることから、この期間中の継続的な抗菌剤の選択が示唆された。
- SDZ 肥料を使用した区画の土壌サンプルと根圏サンプルにおいて、耐性プラスミド獲得率の増加が観察され、スルホンアミド耐性の伝播が確認された。
- 薬剤耐性の拡大に関連するリスク評価を行う場合、土壌サンプルと根圏サンプルの違いを考慮する必要性が示された。

13) Jensen L.B. et al.

論文 No. タイトル	No. 2044 Antibiotics and antibiotic resistance from animal manures to soil: a review		
著者	Xie W.Y. et al.	出典	European Journal of Soil Science.2018; 69 (1) : 181-195.
項目	1 : 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1-iii

1. 目的・背景

本文献は、薬剤耐性及び家畜肥料由来の抗菌剤による土壌汚染に関するレビューである。家畜用途における抗菌剤の利用が進んでいる中国に焦点を当て、抗菌剤の利用状況や、家畜肥料及び肥料を使用した土壌に含まれる抗菌剤や薬剤耐性遺伝子（ARGs）、さらに環境を媒介したARGsの拡大等について考察している。

2. 方法

本文献では、以下の内容について考察している。

- 薬剤耐性の発生メカニズム及び土壌を媒介した薬剤耐性の拡大に関連する要因について。
- 中国の家畜用途における抗菌剤の利用状況や、肥料を媒介した薬剤耐性について。
- 土壌中のレジストームに対する家畜肥料の影響や、ヒトの健康との関連について。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 中国では、毎年約 30 億トンの家畜用飼料が生産されている。家畜農業において 84,000 トンの抗菌剤が使用されているが、その 58%が環境中に放出され、その半分以上が土壌に移行すると推定される。
- 抗菌剤処理した家畜の肥料を使用した土壌を媒介して薬剤耐性が拡大し、重金属が促進剂的な役割を果たしているという研究報告がある。
- 家畜肥料が土壌中の ARG を増加させる機序として、（1）肥料中の ARG が土壌に直接放出される、（2）土壌が元来保有する ARG を上昇させる、（3）肥料中の抗菌剤により ARG の選択圧の上昇がある。
- 土壌中の ARG の水平伝播が、家畜由来の ARG の拡大における要因となっており、ヒト病原体への感染を引き起こす可能性がある。
- 土壌は、抗菌剤と ARG の媒体であり、家畜用途での抗菌剤の過剰使用が薬剤耐性拡大のリスクを高めるため、動物用医薬品に関する規制をさらに強化する必要がある。

14) Caruso G.

論文 No. タイトル	No.2065 Antibiotic resistance in fish farming environments: a global concern		
著者	Caruso G.	出典	Journal of FisheriesSciences. com .2016; 10:9.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒト への影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 目的・背景

本文献は、水産養殖分野における薬剤耐性の発生及び拡大の想定しうる原因について考察している。欧州において薬剤耐性に関する問題は優先度の高い研究課題として認識されていることから、本文献では実現可能かつ有効であると考えられる解決策を提案している。

2. 方法

本文献では、以下の内容を検討、提案している。

- 今までに報告された水産養殖分野における薬剤耐性に関する研究結果について検討。
- 水産養殖分野における薬剤耐性の発生源と拡大のメカニズムについて考察。
- 水産養殖分野における薬剤耐性問題に対する有効な解決策を提案。

3. 結果・考察

本文献では、以下の内容を報告している。

- ヨーロッパ及び米国のサケ科養殖において有効なワクチンが開発され、さらに養殖方法や診断技術の改善により、抗菌剤の使用が削減された。
- 水産養殖において、魚の飼料が薬剤耐性の発生源となっており、薬剤耐性のメカニズムとして、a) 細菌種が抗菌剤の影響を受けにくい場合に生じる固有の耐性と、b) 抗菌剤の影響を受けやすい場合に耐性を獲得して選択圧により増殖する耐性が確認された。
- 水産養殖における抗菌剤の乱用を防ぐために、疾病予防に役立つプロバイオティクスや、免疫を向上させる植物や藻類の抽出物が有効である可能性が示された。
- 水産養殖の排水処理を行う際、抗菌剤の残留物を除去する必要性が示された。
- ワクチン等による予防や、栄養管理、養殖場の適切な管理等を通じて、抗菌剤の必要性を削減するアプローチが提案された。

15) Jensen L.B.et al.

論文 No. タイトル	No. 2101 Presence of erm genes among macrolide-resistant Gram-positive bacteria isolated from Danish farm soil		
著者	Jensen L.B.et al.	出典	Environment International. 2002;28:487-491.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒト への影響に関する評価について	分類 項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、デンマークの4つの農場から分離されたマクロライド耐性グラム陽性菌中の *erm* 遺伝子に関する研究報告である。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- 動物の排泄物を用いた肥料を施肥したデンマークの農場から、肥料施肥前、施肥して数日後、1.5 か月後、5 か月後に土壌サンプルを採取。
- 各土壌サンプルから PCR 法により *erm* 遺伝子の存在を調査。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 採取した分離株の 33% (9/27) で *erm* 遺伝子が発見された。
- 8 つの分離株が *erm* (B) 陽性で、1 つの分離株が *erm* (C) 陽性だったが、*erm* (A)、*erm* (D)、または *erm* (F) を含む分離株は確認できなかった。
- 2 つの *erm* (B) 陽性分離株は、*Enterococcus* spp.、*erm* (C) 陽性分離株は *Streptococcus* spp. と同定され、動物の排泄物中から生存していたと推測された。
- *erm* (B) 遺伝子は、これまでセレウス菌中ではなく、エンテロコッカス属中で頻繁に確認されていたが、本試験では、6 つの *erm* (B) 陽性分離株はすべてセレウス菌グループに属していた。
- 本調査の結果から、動物由来の細菌から土壌細菌への水平伝播の可能性が示された。

16) Martínez J.L.et al.

論文 No. タイトル	No.2118 What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes		
著者	Martínez J.L.et al.	出典	Nature Reviews Microbiology .2015;13:116-123.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒト への影響に関する評価について	分類 項目	1

1. 目的・背景

本文献では、環境中の薬剤耐性遺伝子がヒト感染を引き起こすリスクを推定するための法則を提案している。メタゲノミクス研究により環境中に広く存在することが確認された薬剤耐性遺伝子について、公衆衛生上のリスクに応じてヒトの病原体に耐性をもたらすリスクを推定しランク付けすることを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- メタゲノミクス研究により確認された環境中の薬剤耐性遺伝子について、ヒト感染へのリスクに影響する要因とその優先度を検討した。
- 薬剤耐性遺伝子の可動遺伝因子や新規性、感染メカニズムが既知であるかどうか、抗菌剤の使用の有無や、ヒト病原体への感染の可能性等から、薬剤耐性遺伝子のヒト感染に対する危険度を決定ツリーでランク付けするシステムを構築。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- ヒト病原体に感染して抗菌剤治療を妨げるとすでに確認されている薬剤耐性遺伝子を最も危険性が高い RESCon 1 と設定し、ヒト感染に対する危険度を YES/NO 方式の決定ツリーで7段階にランク付けできるシステムを構築した。
- 構築したランク付けシステムにより、メタゲノミクス研究によって得られた薬剤耐性遺伝子に関する膨大なデータから、ヒトにおける抗菌剤治療に関与しない遺伝子をノイズとして除去できる可能性が示された。

17) Muurinen J.et al.

論文 No. タイトル	No. 2122 Influence of manure application on the environmental resistome under finnish agricultural practice with restricted antibiotic use		
著者	Muurinen J.et al.	出典	Environmental science & technology .2017;51:5989- 5999.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒト への影響に関する評価について	分類 項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、抗菌剤の使用が制限されている、フィンランドの農業慣行下の環境レジストーム (resistome) に関する研究報告である。農場環境において薬剤耐性菌の発生を促進する可能性のある薬剤耐性遺伝子 (ARG) 及び可動性遺伝因子 (MGE) について調査することを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- 2か所の酪農場と2か所の養豚場から、新鮮な肥料、屋外のラグーン等に貯蔵された肥料、肥料施用前の土壌、肥料散布後の土壌、肥料散布から2週間後及び6週間後の土壌、肥料散布後の排水溝から採取した廃水、肥料散布から2週間後及び6週間後の廃水をサンプルとして採取し、DNAを抽出した。
- 抽出したDNAは定量PCR法を用いて、ARG及びMGEを定量化した。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 新鮮な肥料サンプル中で最も多くARG及びMGEが検出された。続いて貯蔵された肥料、肥料施用後の土壌で検出量が多かった。
- 肥料の施肥後すぐに、肥料中に豊富に含まれていたARGが土壌サンプル中で検出されたが、経時的に減少してほとんどが検出されないレベルにいたったことから、ARGの増加は一時的なものであることを示唆した。
- 廃水中にいくつかのARGが検出されたが、その多くは肥料中からは検出されないものであった。
- 本調査の結果から、フィンランドの農場のように抗菌剤の使用を限定することにより、環境中でのARGの負荷の低減に役立つことが示唆された。

18) Sengeløv G.et al.

論文 No. タイトル	No.2143 Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry		
著者	Sengeløv G.et al.	出典	Environment International .2003;28:587-595.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 目的・背景

本文献は、デンマークの農地で実施した、豚糞スラリーを施用した土壌の薬剤耐性レベルを調査した研究報告である。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

- 5 か所の農場から、豚糞スラリーを施用した農地の土壌サンプルを採取し、そのうち1つを対照として設定した。
- 抗菌物質を添加した選択培地（Luria Bertani 培地）を用いて、土壌サンプルから得た細菌のテトラサイクリン、マクロライド、及びストレプトマイシンに対する耐性を8か月にわたって測定した。
- HPLC により、土壌及び豚糞スラリー中のテトラサイクリンの濃度を測定した。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- テトラサイクリン耐性菌の発生は、豚糞スラリーの散布後に上昇したが、サンプリング期間中に対照サンプルと同レベルにまで減少した。
- 土壌サンプルでは、検出限界を超えるテトラサイクリンは検出されなかった。ストレプトマイシン及びマクロライドについては、耐性レベルのわずかな変動のみが確認された。
- 豚糞スラリーの量の増加に伴い、土壌中のテトラサイクリン耐性レベルが増加する可能性が示された。

19) Taylor N.G.et al.

論文 No. タイトル	No. 2151 Aquatic systems: maintaining, mixing and mobilising antimicrobial resistance?		
著者	Taylor N.G.et al.	出典	Trends in ecology & evolution .2011;26:278-284
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1-iii

1. 目的・背景

本文献は、水生環境が薬剤耐性に及ぼす影響について考察している。水生環境が薬剤耐性の持続性や拡大を促進する上で重要な役割を持つと捉えており、臨床現場における薬剤耐性の発生を軽減する可能性があるとして述べている。

2. 方法

本文献では、以下の内容について考察している。

- 薬剤耐性の発生メカニズムについて。
- 薬剤耐性の発生、拡大における水生環境の役割について。
- 水生環境中における薬剤耐性菌及び薬剤耐性遺伝子（ARG）の移動について。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 水生環境（淡水及び海水中の生物及び堆積物等を含む）は、様々な細菌の貯水槽のような役割を持ち、薬剤耐性の重要なリザーバーであるだけでなく、薬剤耐性の発生を引き起こす可能性もある。
- 水生環境における薬剤耐性菌の感染経路として、廃水、病院からの廃棄物、農業の廃棄物が挙げられる。また、抗菌剤処理した家畜の肥料を使用した土壌から水生環境に薬剤耐性菌が伝播する場合もある。さらに水産養殖において、水産物の病原体または使用された抗菌剤を媒介する経路もある。
- 薬剤耐性菌及び ARG は、河川や潮流を媒介して国を超えて広がることもある。プランクトンや魚、貝類、大型の海洋生物のみならず、水鳥や陸生動物等様々な生物が関与し大気を媒介することも広範囲への拡大に寄与しているが、水生の動物及び植物の輸出入が遠距離感染の大きな原因となっている。
- 水生環境及び食用水産物由来の細菌が多剤耐性を示すことが確認されており、コレラ菌やビブリオ・バルニフィカス、腸炎ビブリオ等の報告がある。
- ヒトに対してはレクリエーション時の水への接触や、汚染された野菜や果物を媒介して薬剤耐性菌に感染する場合がある。
- 水生環境に関連した薬剤耐性の発生を低減するためには ‘One World, One Health’の概念のもと生態学者や医療関係者、獣医学者、微生物学者等が協力して取り組む必要がある。

20) Wales A.D. & R.H. Davies.

論文 No. タイトル	No.2160 Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens		
著者	Wales A.D. & R.H. Davies.	出典	Antibiotics .2015;4:567-604.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 目的・背景

近年、消毒剤、殺菌剤、防腐剤として使用される殺生物剤、及び家畜の成長促進や治療用途で用いられる重金属（特に銅及び亜鉛）にばく露された細菌の薬剤耐性が問題視されている。この文献では、家畜で一般的に発生し、直接またはフードチェーンを介してヒト集団に伝播する可能性のある動物とヒトに共通した細菌性感染症に焦点をあてて、これらの現象について検証している。

2. 方法

本文献では、以下のように調査を実施した。

- 実証実験を行い、殺生物剤及び飼料に添加された重金属やその他薬剤によって細菌が耐性を獲得する過程を観察した。
- 野外調査で得た特定の家畜が持つ細菌群（大腸菌、サルモネラ菌、メチシリン耐性黄色ブドウ菌、リステリア、カンピロバクター属、エンテロкокカス属）の薬剤耐性を調査した。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 近年の抗生物質の使用に関する歴史と、ばく露された細菌が単一または複数の抗生物質に対して耐性を持つことは、抗生物質使用と薬剤耐性の発生との因果関係を示す説得力のある証拠を提供する。
- 現在の調査データは、反選択的プロセスが共選択圧の影響を大きく制限していることを示唆している。
- 殺生物剤と比較して重金属は、非致死濃度で長期間存在することができ、抗生物質と細菌の相互作用と似ている。
- 重金属については、薬剤耐性決定因子との特定された遺伝的連鎖に加えて、豚及び家禽の飼育での薬剤の使用と遺伝的流動性に関する研究結果が存在する。

21) Guan T.Y. and Holley R.A.

論文 No. タイトル	No.2202 Pathogen survival in swine manure environments and transmission of human enteric illness—A review.		
著者	Guan T.Y. and Holley R.A.	出典	J. Environ. Qual. 2003;32: 383-392
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 目的・背景

本文献は、ヒトの腸疾患に対して豚糞中の病原体がどのような影響を与えるか検討した調査報告である。豚肉の主要な輸出国であるカナダにおいて、生産量が増加する豚糞尿肥料中の病原体の動態を明らかにすることを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

- 調査対象地域として、豚の飼育数が急速に増加しているカナダ北西部を設定。
- 調査する病原体として、大腸菌 O157 : H7、サルモネラ、カンピロバクター、エルシニア、クリプトスポリジウム、及びジアルジアを選定。
- 豚の糞尿を使用した肥料、土壌、水生環境中に存在する病原体の調査を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 肥料、土壌、及び水中における細菌の存在から、環境に対する耐性の著しい変動が確認された。
- 一般に、低温のサンプル中では病原体の生存期間が長かったが、液体肥料と固体肥料では違いが確認された。
- 本調査で得られた試験データと牛糞肥料に関する知見を合わせると、25℃で 90 日間糞尿を保持すると、調査対象とした病原体が消失すると推定された。

22) Kümmerer K.

論文 No. タイトル	No.2227 Resistance in the environment.		
著者	Kümmerer K.	出典	J. Antimicrob. Chemo. 2004;54:311-320
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒト への影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 背景・目的

環境中の細菌に対する抗生物質及び消毒剤の濃度による影響についてあまり明らかにされておらず、特に薬剤耐性に関する情報は非常に少ない。しかし環境中への薬剤耐性菌の流入が、環境中における薬剤耐性の重要な発生源であると考えられている。本文献は、水生環境及び土壌等の環境を介して拡大する薬剤耐性問題について考察している。

2. 方法

本文献では、以下の内容を整理している。

- 環境に抗生物質及び耐性菌が混入する様々な起源について。
- 表層水、地下水、海水、堆積物等の水生環境の他の区画に関する調査結果。

3. 結果・考察

本文献では、以下の調査結果を報告している。

- 動物スラリーで施肥された畑からの浸出、または堆積物を通過して地下水に浸入することで地下水中の浸出する可能性がある。薬剤耐性を持つ大腸菌は、農村部の地下水から驚くほど高い発生率で発見されている。
- 魚介類の養殖場で使用される抗生物質（キノロン、スルホンアミド、テトラサイクリン等）は有機物に吸着することから、堆積物中に蓄積する可能性がある。吸着後の移動については未だ不明だが、蓄積物の微生物群に影響を与える可能性が示唆される。

23) Tauxe R.V.

論文 No. タイトル	No.2257 Emerging foodborne diseases: an evolving public health challenge.		
著者	Tauxe R.V.	出典	Emerg. Infect. Dis. 1997;3:425-434
項目	1: 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒト への影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 背景・目的

本文献は、食物由来の疾病に関する疫学調査の傾向について、サーベイランス及び予防対策への応用という観点を踏まえて考察している。

2. 方法

本文献は、以下の内容を整理、考察している。

- 薬剤耐性菌を含む病原菌とその広がりについて。
- 新しい公衆衛生、予防に対するアプローチ。

3. 結果・考察

本文献では、以下の内容を報告している。

- サルモネラ菌、大腸菌 O157 : H7、カンピロバクター、及びエルシニア・エンテロコリチカを含む多くの病原体は、健康な食用動物を宿主として存在しており、これを起源としてますます多様な食物に広がっている。これらの病原体は、数百万に上る散発性の疾患と慢性合併症をもたらし、多くの地域や国々において大規模かつ困難な疾病の発生を引き起こす。
- 迅速なサブタイピング法、クラスター識別、及び疫学調査の組み合わせによって改善されたサーベイランスにより、大規模で分散された疾病発生を識別して停止させることができる。散発的な症例の発生調査及び症例対照研究は、感染源を特定し、特定の予防戦略の開発を導くことが可能である。
- 病原体が宿主である動物中にどのように存続するか知見を得ることも、長期的な予防に役立てる上で重要である。従来は、食物由来の疾病における主要な課題は、下水または動物の肥料によるヒトの食物の汚染を防ぐことであったが、今後は食物由来の疾病の予防において、家畜自身が摂取する飼料及び水の汚染管理をより重要視するようになると考えられる。

24) Bicudo, J.R.and S. Goyal.

論文 No. タイトル	No.2288 Pathogens and manure management systems: a review		
著者	Bicudo, J.R., and S. Goyal.	出典	Environmental Technology. 2003. 24 (1) :115-130.
項目	1 : 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒト への影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 背景・目的

本文献は、家畜の排泄物に存在する主な微生物病原体に関する情報を総括し、家畜の排泄物と農業廃水が水圏に及ぼす影響と、排泄物中の病原体の蔓延を最小限に抑える上で、利用可能な管理及び処理技術について解説している。

2. 方法

本文献では、以下の内容を整理している。

- 家畜の廃棄物中に存在する主な微生物病原体。
- 家畜の廃棄物と農業廃水が微生物に与える影響。
- 動物廃棄物中の病原体の有病率を最小限に抑えるための利用可能な処理及び管理。

3. 結果・考察

本文献では、以下の内容を報告している。

- 家畜の廃棄物中に存在する微生物病原体には、サルモネラ菌、大腸菌群、カンピロバクター、黄色ブドウ菌、クリプトスポリジウム属、ジアルジア属等がある。
- 微生物は土壌中及び地表水中を移動し、広域に広まる。
- 肥料に含まれる微生物の処理方法として、家畜へ与える飼料の管理、熱処理、化学薬品添加、オゾン処理、電解処理、嫌気性ラグーン処理、嫌気性消化槽、空気混和等が挙げられる。

25) Osterburg, D., and D. Wallinga.

論文 No. タイトル	No.2388 Addressing externalities from swine production to reduce public health and environmental impacts.		
著者	Osterburg, D., and D. Wallinga.	出典	American Journal of Public Health.2004. 94:1703-1708.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 目的・背景

本文献は、米国における豚の畜産がヒトの健康と環境に及ぼす影響について考察している。米国では畜産の大部分が工業化され、環境や抗菌剤の使用に悪影響を及ぼしていることから、それらに対処するための国家、州、地域の取り組みについて概要を説明している。

2. 方法

本文献では、以下の内容を考察している。

- 米国における豚の大規模畜産経営（CAFO）が外部に及ぼす影響について、水質、大気、抗菌剤の使用及び薬剤耐性の増加等の観点から考察している。
- 豚の畜産が及ぼす悪影響に対して、国家、州、地方が現在推進している取り組みについて解説している。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 家畜の糞尿の不適切な管理は、地表水を媒介して飲用水にメトヘモグロビン血症等を引き起こす過剰な窒素や、深刻な疾病の原因となる大腸菌やカンピロバクター、クリプトスポリジウム等をもたらす。その他、メキシコ湾北部では低酸素症の原因にもなり、問題となっている。
- 当初 CAFO は、屋内で発生する硫化水素や一酸化炭素による職業性のリスクに注目したが、現在は家畜の糞尿が周囲に流出する硫化水素やアンモニウム、臭気による呼吸器への影響が問題視されている。
- 家畜に使用される抗菌剤は、ヒトへの使用量の4倍以上であり、食品を媒介してヒトに薬剤耐性による疾病をもたらす。農場での抗菌剤の使用量が治療用途の基準以下（20 g/metric ton of feed）であった場合も、土壌や大気中に薬剤耐性菌が検出されている。
- 米国公衆衛生学会は2003年、畜産農業による公衆衛生への影響に関する科学的根拠をもとに、畜肉の売買に関する政策声明を発表している。アイオワ州では1995年、環境及び周囲の住民を保護する目的で、農場と周囲との距離等を定めたCAFOによる豚の畜産に関する政策を発表し、2002年には改正を行っている。

26) Sapkota, A.R et al.

論文 No. タイトル	No. 2409 Antibiotic-resistant enterococci and fecal indicators in surface water and groundwater impacted by a concentrated swine feeding operation		
著者	Sapkota, A.R et al.	出典	Environmental Health Perspectives.2007. 115 (7) :1040-1045.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、豚を集中的に飼育している施設の斜面の上下に位置する地表水と地下水の薬剤耐性に関する研究報告である。抗菌剤を使用した豚の肥料による水環境への影響を調べることを目的として、薬剤耐性腸球菌及びその他の指標について調査した。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- 米国中部大西洋岸において大規模畜産経営により豚 3,000 匹を飼育している施設を研究対象として選定。
- 2002 年から 2004 年の間に、地表水サンプルを豚飼育施設の斜面の上部（4 件）及び下部（15 件）から、地下水サンプルを斜面の上（5 件）及び下（4 件）から、合計で 28 件のサンプルを採取した。
- 各サンプルから膜ろ過法により糞便サンプルを抽出後、腸球菌（n = 200）を分離し、MIC 法によりエリスロマイシン、テトラサイクリン、クリンダマイシン、バージニアマイシン、バンコマイシンを用いた薬剤感受性試験を実施。
- ウィルコクソン順位検定及びフィッシャー検定を用いてデータを解析した。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 地表水及び地下水の両サンプルともに、腸球菌、糞便性大腸菌、及び大腸菌の濃度の中央値は斜面の上よりも下り勾配の方が 4～33 倍高かった。
- 斜面の下の地表水及び地下水から分離した腸球菌は、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クリンダマイシン、バージニアマイシンの最小阻害濃度が斜面の上のものに比べて高かった。
- 各抗菌剤に対する耐性の割合を比較した結果、地表水では斜面の下のエリスロマイシン耐生及びテトラサイクリン耐性が斜面の下よりも有意に高かった（ $p = 0.02$ 及び $p = 0.06$ ）。地下水では、斜面の下のテトラサイクリン耐性及びクリンダマイシン耐性が斜面の上も高かった（ $p = 0.07$ 及び $p < 0.001$ ）。

27) Sarmah, A.K et al.

論文 No. タイトル	No.2411 A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment		
著者	Sarmah, A.K et al.	出典	Chemosphere.2006. 65:725-759.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1-iii

1. 目的・背景

本文献は、畜産農業における動物用抗菌剤の使用、販売、ばく露経路等について、現在文献として入手可能な最新情報を総括している。家畜の糞尿が肥料として一般的に使用されるため、土壌や水等の環境を介した潜在的な薬剤耐性に関与すると問題視されている。家畜への抗菌剤の頻繁な使用が薬剤耐性問題に大きく影響することから、本文献では、薬剤耐性にかかる未解決の課題を挙げた上で、緊急性を要する今後の課題を提案している。

2. 方法

本文献では、以下の方法により調査を実施している。

- 米国、ヨーロッパ諸国、オーストラリア等各国で使用されている動物用抗菌剤の種類や用途、量の推移等を調査。
- 家畜で使用された抗菌剤が環境中にどのように拡大しているか、家畜の糞尿や肥料、土壌や地表水、地下水、海洋堆積物等で検出された研究報告を調査。
- 重要な抗菌剤グループであるチロシン、テトラサイクリン、スルホンアミド、バシトラシンについて、土壌や水圏における化学特性や動態等に関するデータを調査。
- 土壌や水圏を介した動物抗菌剤が、植物や土壌中の微生物、水中の生物や細菌に及ぼす影響、さらに薬剤耐性に関する報告について調査。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 米国及びヨーロッパ諸国では動物用抗菌剤の使用について現状を把握できているが、動物の種類による体重あたりの抗菌剤の吸収量に関するデータは皆無であった。
- 動物用抗菌剤の土壌や水圏中の検出例が数多く存在し、特に土壌に関しては、抗菌剤の種類別の検出された土壌の状態や pH、分配係数等様々なデータが確認された。
- 飼育場から排出される家畜の糞尿が薬剤耐性に影響を及ぼす可能性、環境中における動物用抗菌剤の残留物と薬剤耐性菌の関連性等を考慮して、ヒトの健康及び生態系の維持のために、動物用抗菌剤の使用について熟慮する必要性が示された。

28) Sayah, R.S et al.

論文 No. タイトル	No. 2412 Patterns of antimicrobial resistance observed in Escherichia coli isolates obtained from domestic- and wild-animal fecal samples, human septage, and surface water		
著者	Sayah, R.S et al.	出典	Applied and Environmental Microbiology.2005. 71 (3) :1394-1404.
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、家畜及び野生動物の糞便サンプル、家庭から排出された汚水、及び地表水から採取した大腸菌分離株における薬剤耐性に関する研究報告である。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- ミシガン州のレッドシダー流域にいて、抗菌剤を 12 か月以上使用している農場 60 か所を研究対象として選定。
- 家畜（乳牛、肉牛、豚、羊、山羊、馬、鶏）、ペット（犬、猫）、及び野生動物（鹿、アヒル、ガン）の糞便サンプル、農場環境サンプル（沼、スラリー、肥料）、地表水サンプル、ヒトの排泄物サンプルを採取。
- 採取したサンプルから大腸菌株を分離し、Kirby-Bauer ディスク拡散法により 12 種類の抗菌剤を用いて薬剤感受性試験を実施。
- 動物の種類、抗菌剤の使用の有無による違いを調べるためにデータ解析を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 全体で合計 2,522 のサンプルから大腸菌株 1,286 を採取した。抗菌剤の使用に関しては、30 か所の農場から 448 の動物のデータが得られた。
- 家畜、ペット、ヒトの排泄物、野生生物、及び地表水から分離した大腸菌分離株において、少なくとも 1 種類以上の抗菌剤に対する耐性が認められ、家畜種由来の分離株が最も多くの抗菌剤に対する耐性を示した。
- 最も頻繁に耐性が確認された抗菌剤はテトラサイクリン（27.3%）で、続いてセファロチン（22.7%）、スルフィソキサゾール（13.3%）、及びストレプトマイシン（13.1%）であった。
- 動物由来の糞便サンプルと農場環境サンプルにおいて類似の耐性パターンが認められたが、セファロチン耐性は、農場環境サンプルの方が糞便サンプルよりも高かった。地表水

サンプルはセファロチンのみに耐性を示し、耐性を示した菌株は 80.6%と高かった。

- 大腸菌株の 52.33%がすべての抗菌剤に対して耐性を示し、34%が 1〜2 種類、13%が 3 種類以上の抗菌剤に対して耐性を示した。テトラサイクリンを含む多剤耐性が最も頻繁にみられ、豚由来のサンプルにおいて、最も高い多剤耐性レベルが観察された。

29) Soller, J et al.

論文 No. タイトル	No.2425 Estimated human health risks from exposure to recreational waters impacted by human and non-human sources of faecal contamination		
著者	Soller, J et al.	出典	Water Research.2010. 44 (16) : 4674-4691.
項目	1 : 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒト への影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 背景・目的

本研究は、カモメ、鶏、豚、牛の糞尿による汚染を受けたレクリエーション水域の水にヒトがばく露された際のリスクが、処理された廃水等のヒト由来の影響を受けた水にばく露した際のリスクとどのように異なるか調査することを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の内容を調査している。

- 以前発表された Quantitative Microbial Risk Assessment (QMRA) 法を本研究の目的に合わせてアレンジし、レクリエーション水域から摂取した病原体による感染、及びその後に生じた胃腸 (GI) 疾患について解析を行った。
- 病原体による疾患リスクは、米国の規制で設定されている腸球菌 35 cfu 100 mL⁻¹、大腸菌 126 cfu 100 mL⁻¹を基準にして、糞尿で汚染されたレクリエーション水域の水へのばく露から計算した。
- GI 疾患の確率は、文献及びモンテカルロシミュレーションによる病原体の用量反応関係を用いて計算した。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 利用可能なデータから起こりうる範囲で3つのシナリオがシミュレーションされ、主な結果は次の通りである。
 - (1) 牛の糞便によって汚染されたレクリエーション水域の水へのばく露が関与した GI 疾患は、ヒト由来の汚染を受けた水へばく露した場合と実質的な違いがない可能性がある。
 - (2) カモメ、鶏、豚の糞便によって汚染されたレクリエーション水域の水へばく露することにより発生するリスクは、ヒト由来の汚染を受けた水へばく露する場合よりも大幅に低い可能性がある。
- これらの結果から、ヒト由来の影響を受けないレクリエーション水域を管理する上で、今後は慎重に検討する必要があることが示された。

30) Bengtsson-Palme J. & D.G.J. Larsson

論文 No. タイトル	No.2471 Antibiotic resistance genes in the environment: prioritizing risks		
著者	Bengtsson-Palme J. & D.G.J. Larsson	出典	Nature Reviews Microbiology, 2015. 13: 396
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒト への影響に関する評価について	分類 項目	1

1. 目的・背景

本文献は、環境中の薬剤耐性遺伝子がヒト感染に影響を与えるリスクの評価について、注意すべき重要点を挙げている。すでに提唱されているリスク評価システムの妥当性や問題点を検討した上で、環境中の薬剤耐性遺伝子のリスク評価における今後の研究課題について述べている。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施している。

- Martínez J らが提唱する環境中の薬剤耐性遺伝子のリスクのランク付けシステムについて適用性を検討した。
- 環境中の薬剤耐性遺伝子が示す耐性メカニズムが既知あるいは新規である場合について、ヒト感染に影響を与える可能性や深刻度を検討した。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 提唱されたリスク評価システムでは、耐性メカニズムが既知である薬剤耐性遺伝子を重要視する傾向にあるが、新規のメカニズムをコードする遺伝子がヒト感染に対するリスクがより大きく、抗菌剤による治療に影響する可能性が示された。
- 薬品生産施設からの排出物で汚染された環境中に薬剤耐性遺伝子が集中するホットスポットが問題視されているように、環境中に存在する薬剤耐性遺伝子は、種類の多さや量がヒト感染への影響を左右する要因である。
- 環境中に存在する薬剤耐性遺伝子だけでなく、治療中に耐性ができたヒト及び動物由来の細菌による汚染を考慮する必要性が示された。
- 薬剤耐性遺伝子の起源や選択圧による影響が大きいことから、今後は遺伝子の定量化だけでなく、遺伝子の水平伝播や、病原体宿主との適合性、選択圧等も考慮したリスク評価の必要性が示された。

31) Durso L.M. & K.L. Cook

論文 No. タイトル	No.2517 Impacts of antibiotic use in agriculture: what are the benefits and risks?		
著者	Durso L.M. & K.L. Cook	出典	Current Opinion in Microbiology, 2014. 19: 37-44
項目	1: 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1- i

1. 目的・背景

本文献は、農業分野において抗菌剤が与える影響について、その利点とリスクの両面を考察している。抗菌剤は、家畜の治療をはじめ、飼料効率の向上による畜肉の生産量の増加、飼料を栽培するための耕作面積の削減に役立ち、生産者及び消費者に対して経済的な利益をもたらす。その一方で、抗菌剤を摂取した家畜の糞尿を使用した肥料は、抗菌剤や薬剤耐性菌、薬剤耐性遺伝子を水圏及び土壌等に導入し、ヒトの健康に悪影響を及ぼす。本文献では、農業分野の薬剤耐性を評価する上で必要な事項を提示し、今後の研究課題について述べている。

2. 検討内容

本文献では、以下の内容について検討している。

- 農業生態系において、どのような抗菌剤、細菌、遺伝子を測定すべきか検討。
- 抗菌剤、細菌、遺伝子のベースラインレベルを含む農業分野での薬剤耐性の評価に必要な事項について検討。

3. 結果・考察

本文献では、以下の内容を考察として述べている。

- 農業分野で真に必要な抗菌剤を決定するためには、薬剤耐性の危険性が高い細菌のリストと、病原体の生態学に関する情報の両方について検討する必要がある。
- 農業分野における薬剤耐性とヒトの健康への影響の評価は、生態系が物理的、化学的、空間的、時間的、生物学的に複雑であるため、非常に困難である。
- 薬剤耐性を評価する上で、阻害物質を含む多様な農業サンプル向けに、分析方法を特別に設計し、一貫した品質管理基準を開発する必要がある。
- 農業分野での薬剤耐性が関与するヒトの疾患に、どのような遺伝子と細菌の組み合わせが寄与する可能性があるか調べるために、臨床及び農業分野での薬剤耐性菌のサーベイランス及び特性評価が必要である。
- 家畜における抗菌剤の使用に関連する利点とリスクを定量化するために、農業生態系で自然に発生する薬剤耐性の生態に関する継続的な研究が必要である。

32) Graham D.W. et al.

論文 No. タイトル	No.2531 Underappreciated Role of Regionally Poor Water Quality on Globally Increasing Antibiotic Resistance		
著者	Graham D.W. et al.	出典	Environmental Science & Technology, 2014. 48 (20) : 1174611747
項目	1 : 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1- i

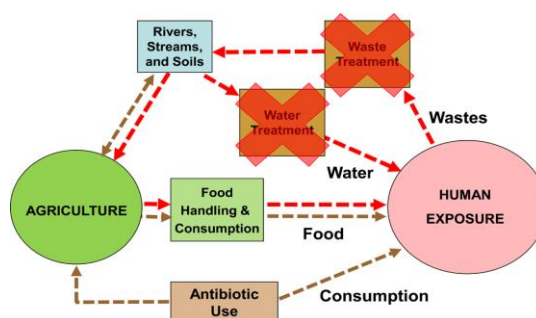
1. 概要

本文献は、世界的に深刻化している薬剤耐性問題において、劣悪な水質が及ぼす影響について考察している。薬剤耐性問題は、医療や農業における抗菌剤の過剰な使用が原因であり、薬剤耐性菌の出現と拡大をもたらすと広く認識されているが、不十分な衛生設備と劣悪な水質が及ぼす影響についても考慮する必要があるとしている。

抗菌剤やその他の汚染物質は、低濃度においても微生物にストレスを与えて遺伝子再配列プロセスを誘発し、抗菌剤が存在しない環境下でも、細胞が薬剤耐性遺伝子を獲得して活性化する可能性を高める。汚染レベルの高い場所において薬剤耐性菌へ感染する可能性が高くなることを意味しており、下水の排出が最も顕著な例である。新興国においては、抗菌剤の使用量が大幅に増加しているにも関わらず、衛生設備が十分でない場合が多く、汚染された水が薬剤耐性に大きな影響を及ぼす可能性がある。

ヒトが薬剤耐性関連の腸の疾患を生じる経路として、①抗菌剤の利用、②汚染された食品を媒介、③汚染された水の媒介が挙げられている。近年、汚染された水及びばく露された食品を媒介して、コレラ菌、サルモネラ菌、大腸菌等の多剤耐性菌の感染が広がったと報告されている。水を媒介した薬剤耐性の拡大は、限定された地域の問題ではなく、海外旅行のようなヒトの移動も関与している。今後、新規の抗菌剤の開発が進んだとしても、医学的に重要な抗菌剤の効力が失われ、薬剤耐性菌の拡大が進むことが危惧されている。“One Health” の概念のもと、水質をはじめ環境の質の向上を含めた世界的な対策が求められている。

図表 2-2 ヒトの薬剤耐性への主なばく露経路



(出典 : Graham D.W. et al. 2014)

33) Henriksson P.J.G. et al.

論文 No. タイトル	No.2543 Unpacking factors influencing antimicrobial use in global aquaculture and their implication for management: a review from a systems perspective		
著者	Henriksson P.J.G. et al.	出典	Sustainability Science, 2017
項目	1：家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類 項目	1- i

1. 概要

本文献は、世界全体の水産養殖における抗菌剤の使用に影響する要因について考察し、薬剤耐性問題の緩和に向けて取り組むべき課題を述べている。農業分野での抗菌剤の使用が引き起こす薬剤耐性が問題となっているが、水産養殖はその種類の飼育方法の多様性、移動範囲の広さにより畜産農業とは大きく異なる。食品分野において世界的に急成長しているにも関わらず、情報が少ない水産養殖分野での抗菌剤の使用について、種類や養殖システムごとの現状や薬剤耐性を引き起こすメカニズム等を考察している。

2. 方法

本文献では、以下の内容について検討している。

- 水産養殖における抗菌剤の利用状況について、水産物の種類、養殖システム、地域別に情報をまとめ、薬剤耐性を引き起こす要因を特定。
- 薬剤耐性の低減に向けた、水産養殖分野での抗菌剤の利用を削減する対応策を検討。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 水産養殖における抗菌剤の使用には、水産物の細菌性の疾病に対する脆弱性、抗菌剤の入手しやすさ、疾病の診断レベル、薬剤耐性、市場及び食品安全上の規制、または認証の 6 つの要因が関わっている。
- 世界全体の水産養殖の 90% を 44 種の水産物が占めており、5 種類のみの家畜と比べ非常に多い。種類や系統の違いに対応した診断や抗菌剤の利用を考慮すべきである。
- 水産養殖では、家畜と異なり成長促進よりも疾病予防用途での抗菌剤の使用が多い。溶存酸素や濁度、温度等の水質パラメータが疾病に関与しており、チリでは抗菌剤の使用の増加によりサケのリケッチア症候群が 200 倍に増えたと報告されている。
- 国によって水産物への抗菌剤の使用に関する規制が異なり、輸出用に比べて国内消費用の水産物の残留抗菌剤のデータが非常に少ない。
- 水産養殖での抗菌剤の使用を管理するために、バイオセキュリティ、適切な養殖法及び疾病の診断・治療方法、ワクチンの活用、規制の整備等の推進が期待される。

34) Le Page G. et al.

論文 No. タイトル	No. 2584 Integrating human and environmental health in antibiotic risk assessment: A critical analysis of protection goals, species sensitivity and antimicrobial resistance		
著者	Le Page G. et al.	出典	Environ Int, 2017. 109: 155-169
項目	1: 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・ 土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒ トへの影響に関する評価について	分類 項目	1- ii

1. 目的・背景

本文献は、現在の環境リスク評価の規制ガイダンスが、抗生物質が環境に与える影響や薬剤耐性から保護するものであるか評価を行うとともに、排出される抗生物質の科学的根拠に基づいた対策を提案している。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施している。

- 抗生物質及び臨床的に関連する細菌の薬剤耐性、水生環境における影響等に関するデータを収集。
- Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data (CRED) システムにより、収集したデータの信頼度を評価。
- 一般的な線形モデルを用いて薬剤感受性を調査した。
- 感度比 (SR) は、データが利用可能な各抗生物質の異なる分類群とシアノバクテリアの間で計算された。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 原核生物は抗生物質に対して最も高い感受性を示したが、感受性は数桁に及ぶほど広い範囲を示した。
- 環境リスク評価において、最小発育阻止濃度は、低コストで幅広い細菌種に適用できる可能性が示された。
- 活性汚泥呼吸阻害 (ASRIT) は、抗生物質に対する感受性が低く、環境の保護レベルの設定するためには不十分であることが示された。
- 今回実施したメタ分析によりいくつかの抗薬酸及びキノロン系抗生物質に対する微細藻類及び大型植物の感受性が、シアノバクテリアよりも高いことが確認され、これらを対象としたさらなる研究の必要性が示された。

35) Williams-Nguyen J. et al.

論文 No. タイトル	No.2693 Antibiotics and Antibiotic Resistance in Agroecosystems: State of the Science		
著者	Williams-Nguyen J. et al.	出典	Journal of Environmental Quality, 2016. 45 (2) : 394-406
項目	1 : 家畜等由来の薬剤耐性菌による水圏・土壌環境等を介した食品汚染状況及びヒトへの影響に関する評価について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、抗菌剤の使用が、農業生態系の薬剤耐性菌や薬剤耐性遺伝子を通じてヒトや生態系、農業の生産性に与える影響について考察している。入手可能な研究報告の包括的なレビューではなく、確固とした根拠を明らかにし、主な知識のギャップの特定や、今後の研究課題の優先付けを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施している。

- ヒトや動物、植物において使用された抗菌剤から、薬剤耐性菌、薬剤耐性遺伝子等を通じて、ヒトの健康や生態系、農業の生産性に与える影響の因果関係を推定する因果モデルを設定する。
- 因果モデルを用いた **One Health** アプローチにより、抗菌剤及び薬剤耐性に関する知識のギャップを特定する。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 環境中の薬剤耐性菌及び薬剤耐性遺伝子に対する、ヒトと農業システムのばく露レベルに関する知識にギャップがあることが確認された。
- アミノグリコシド系及びβラクタム系の動態や、環境中の薬剤耐性遺伝子の水平伝播等に関する知識のギャップが認められた。
- 因果モデルにより農業生態系における薬剤耐性に関する知識のギャップが明らかになり、緊急に情報を得る必要のある優先すべき研究課題が明らかになった。

2.2 ②家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価

36) Hoelzer K et al.

論文 No. タイトル	No.402 Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence?		
著者	Hoelzer K et al.	出典	BMC Vet Res.2017;13 (1) :211.
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	—

1. 目的・背景

本文献は、農場における抗菌剤の使用に由来し、ヒトへの公衆衛生リスクに至るまでのステップを体系的に評価することを目的としたレビューである。それぞれの各ステップに対し、科学的証拠に基づいた因果関係を明らかにし、それぞれの要因が及ぼす影響力について考慮しているものである。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施した。

- 研究の質やデータの整合性に基づき、以下に活用できる文献の選別を行った。
 - ・ 農場における抗菌剤使用に関する評価に活用できる研究。
 - ・ 抗菌剤投与後の食物媒介病原体における耐性出現頻度を調査した研究。
 - ・ 農場の抗菌剤使用と耐性菌の出現を評価する研究。
 - ・ 薬剤耐性菌により発生した食中毒や感染により引き起こされるヒトへのリスクを評価する研究。
 - ・ 出現した薬剤耐性遺伝子により発生するヒトへの健康リスクを評価する研究。
 - ・ ヒトへの感染及び健康への影響を、感受性株と耐性菌株で比較した研究。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 調査の結果、それぞれのステップに適応する研究が報告されていることがわかった。また、これまでの研究では、家畜から、菌についても幅広く調査が実施されていることが明らかになった。
- 耐性菌の分子的及び進化的決定要因は複雑であるため、抗菌剤の使用頻度や使用用途が耐性に大きな影響を及ぼす可能性があり、また、細菌種や株間で大きく異なる可能性があることが示唆されている。

37) Vose D et al.

論文 No. タイトル	No.414 Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin.		
著者	Vose D et al.	出典	Rev Sci Tech. 2001;20 (3) :811-27.
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、国際獣疫事務局（OIE）に任命された専門グループによって開発された、動物由来の薬剤耐性菌が公衆衛生に与えるリスク分析法について解説している。薬剤耐性に関するリスク管理に際して有用であると考えられる事項について整理し、リスク分析のアプローチごとのコンポーネントについて定義している。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施した。

- ハザードの識別、リスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーションを構成要素とする薬剤耐性に関するリスク分析法を開発。
- リスク評価において有効なアプローチとして、定性的、半定量的、定量的な評価について定義。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 薬剤耐性に関するリスク評価は、科学的なデータに基づくべきであり、定量的なアプローチを行う前に定性的なリスク評価を実施する必要がある。
- リスク管理及びリスク評価機能は、独立性を担保することが推奨される。
- リスク評価には特殊な技術が必要であるため、OIE 及び加盟国による発展途上国に対する支援が望まれる。

38) Collineau L et al.

論文 No. タイトル	No.425 Risk Ranking of Antimicrobial-Resistant Hazards Found in Meat in Switzerland.		
著者	Collineau L et al.	出典	Risk Anal.2018;38 (5) :1070-1084.
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	—

1. 目的・背景

本文献は、薬剤耐性菌の蔓延状況に応じたリスク管理に必要な優先順位を決定するための、体系的フレームワークを開発することを目的としたものである。スイスの公衆衛生リスクに基づき、食肉の薬剤耐性発生状況や、その組み合わせに基づきランク付けを実施している。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施した。

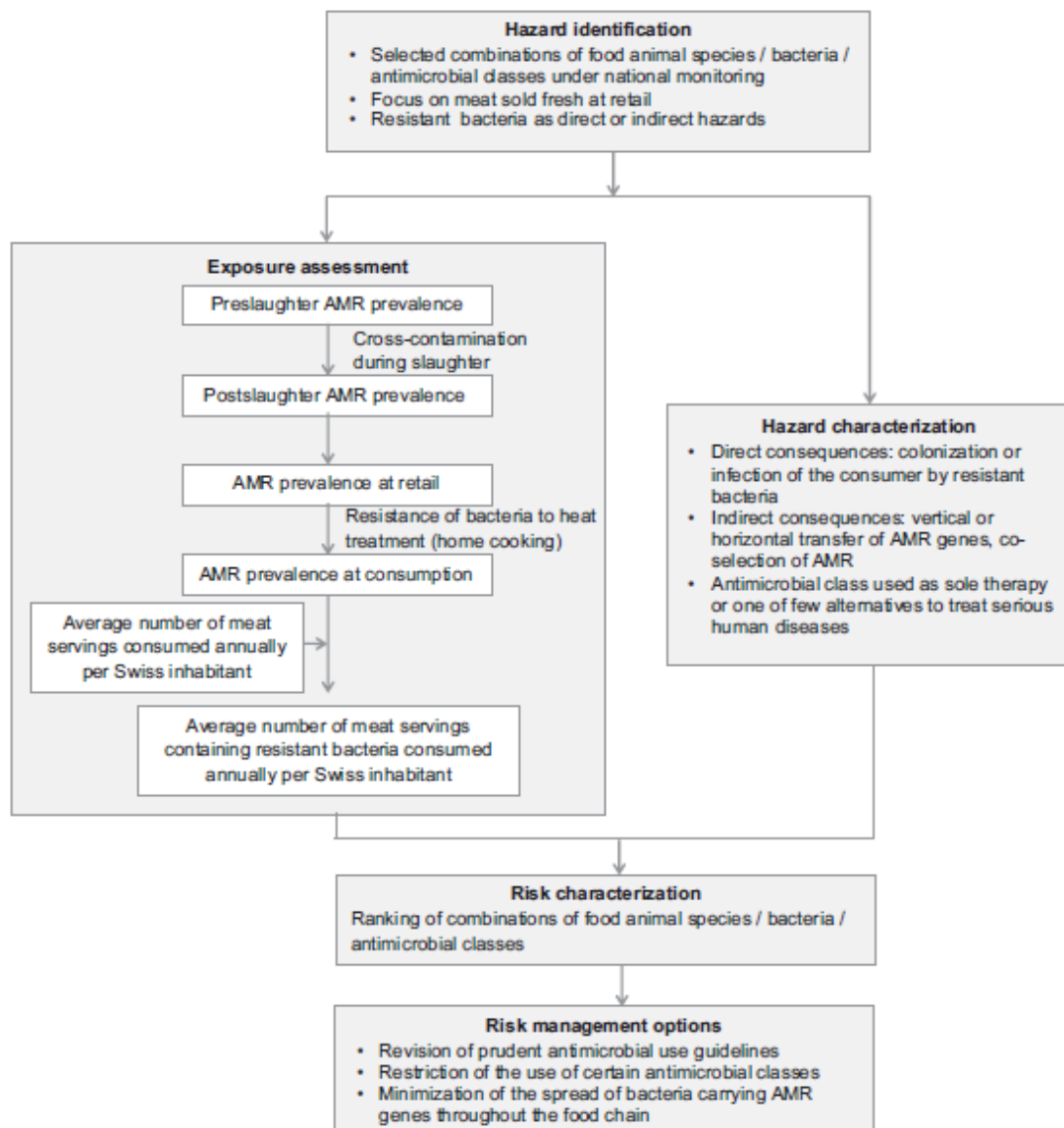
- スイスにおける薬剤耐性菌のモニタリング結果を利用し、動物種/細菌/抗菌剤の組み合わせとその危険性を明らかにした。また、それらの組み合わせごとにばく露評価スコアを組み合わせ、感度分析を実施。
- 各スコアの重み付けに応じて、リスクの高い細菌や動物種を明らかにした。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 各スコアの重み付けを同じにした場合、家禽に関連する組み合わせが特に高いリスクを示した。その中でも、家禽中の基質特異性拡張型/AmpC βラクタマーゼによる汚染は、ばく露及び有害性の評価いずれにおいても高いことがわかった。
- テトラサイクリンやマクロライドに耐性を持つ *Enterococcus spp* や、フルオロキノロンやマクロライドに耐性を持つ *Campylobacter jejuni* も、リスクが高い組み合わせとしてランキングしていた。

図表 2-3 リスクアセスメントのフレームワーク全体像



(出典 : Collineau L et al. 2018)

39) MacKinnon MC et al.

論文 No. タイトル	No.496 A comparison of modelling options to assess annual variation in susceptibility of generic <i>Escherichia coli</i> isolates to ceftiofur, ampicillin and nalidixic acid from retail chicken meat in Canada.		
著者	MacKinnon MC et al.	出典	Prev Vet Med.2018;160:123-135.
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、カナダの小売り鶏肉から得た一般的な大腸菌分離株の抗菌剤に対する感受性の年間変動について、異なる回帰モデルにより分析して得られた結果を比較することを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

- 小売り鶏肉サンプルから、3種類の抗菌剤（セフトリオフル、アンピシリン、ナリジクス酸）の大腸菌（*E. coli*）感受性に関するデータ収集を実施。
- 抗菌剤の感受性の年次変動について、異なる回帰モデルを用いた評価を実施。
- 様々な回帰モデルによる分析により得られた結果とパフォーマンスの比較を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- ロジスティック回帰モデルは、セフトリオフルに対する感受性について、有意な年次変動がみられることがわかった。
- 多項回帰モデルは、3種類の抗菌剤に対する感受性について年次変動を特定でき、ロジスティック回帰モデルと比較して一貫して特定できることが明らかになった。
- 薬剤耐性サーベイランスデータの分析には、多項回帰モデルの適用が有用である可能性が示された。

40) Burns T et al.

論文 No. タイトル	No.519 Developing an evidence-based approach for antimicrobial resistance reporting for British Columbia diagnostic animal health laboratory data.		
著者	Burns T et al.	出典	Can Vet J. 2018 May;59 (5) :480-490
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、ブリティッシュコロンビア動物保健センター (AHC) から得られた情報に基づき、薬剤耐性に関するデータを活用し、食料生産に影響を及ぼす病原体に関する情報を提供することを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

- 既存の薬剤耐性に関するデータを検証するために、文献の収集を実施。
- 公衆衛生に関連する獣医に電話でインタビューを実施。
- AHC のデータのレビューを実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- ヨーロッパ諸国のうち5か国において、動物の健康診断データを使用して薬剤耐性に関する報告していることが明らかになった。
- 一部の国では、ヒトと動物のデータが統合されているが、多くの国では、薬剤耐性に関するデータが別々に報告されていた。
- カナダの動物衛生サーベイランスネットワークのプラットフォームは、データ取得に基づく効率的な手法であり、ヒト及び食品の複合的な薬剤耐性に関するデータを取得することが可能であることが明らかになった。

41) Birkegård AC et al.

論文 No. タイトル	No.601 Computational algorithm for lifetime exposure to antimicrobials in pigs using register data-The LEA algorithm.		
著者	Birkegård AC et al.	出典	Prev Vet Med.2017;146:173-180.
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、豚の抗菌剤ばく露を推定するアプローチとして、登録データを使用した計算アルゴリズムの構築及びその有用性の検証を目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

- 豚の飼育に関する登録データを用いた、各飼育期間における抗菌剤ばく露を推定する計算アルゴリズムを構築。
- と殺日から逆算し、肥育農場や飼育環境などに基づいた計算アルゴリズムにより、1日あたりの豚の抗菌剤ばく露量を推定。
- 抗菌剤ばく露量の推定値と、飼育農場の記録データとの比較を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 計算アルゴリズムによる抗菌剤ばく露量の推定値と実際の使用量との間に、相関が認められた。
- デンマークのと殺豚に対して計算アルゴリズムを実行した結果、対象とした豚のバッチの77%において適用可能であることが明らかになった。
- 構築した計算アルゴリズムにより、飼育場所に関係なく豚の抗菌剤ばく露を推定できる体系的かつ反復可能なアプローチの可能性が確認された。

42) Schrijver R et al.

論文 No. タイトル	No.603 Review of antimicrobial resistance surveillance programmes in livestock and meat in EU with focus on humans.		
著者	Schrijver R et al.	出典	Clin Microbiol Infect.2018;24 (6) :577-590.
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、ヒトの健康に焦点を当てた、家畜及び食肉から分離した細菌の薬剤耐性及び薬剤耐性遺伝子に関するヨーロッパのサーベイランスプログラムについて解説している。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施した。

- ヨーロッパ諸国の薬剤耐性に関する出版物の評価を実施。
- インターネット検索及び EU/欧州経済領域（EEA）加盟各国の当局から取得した報告により、薬剤耐性サーベイランスプログラムの調査を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 薬剤耐性サーベイランスプログラムとして、EU プログラム、業界資金による国際的なプログラム、国家レベルによるプログラムの3種類が確認された。
- 国家レベルのプログラムでは、サンプリングや検査、報告方法が不均一であるため、結果の比較が不可能であることが明らかになった。
- EU/EEU 諸国において、均一な薬剤耐性のサーベイランスと報告による家畜とヒトのサーベイランスシステムの統合が必要であり、新たな薬剤耐性パターンの迅速な識別のために、データ収集と公表との期間の短縮が重要であると示された。

43) Grohn YT et al.

論文 No. タイトル	No.648 A proposed analytic framework for determining the impact of an antimicrobial resistance intervention.		
著者	Grohn YT et al.	出典	Anim Health Res Rev.2017;18 (1) :1-25.
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、National Institute for Mathematical and Biological Synthesis AMR のワーキンググループによるレポートである。家畜における抗菌剤の使用による薬剤耐性への影響の評価を目的とした分析的フレームワークを提案している。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施した。

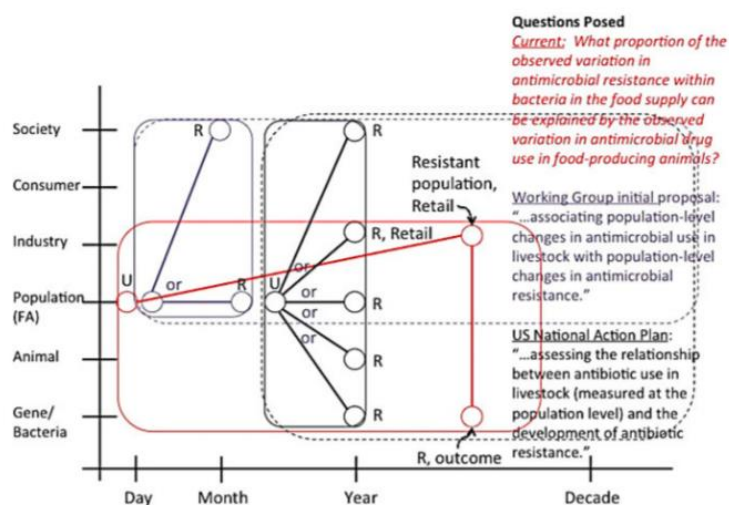
- 細菌に対する薬剤耐性の選択圧を予測するモデリング技術の評価を実施。
- 食物供給における細菌の表現型薬剤耐性の変化及び変化を決定する遺伝子分析のモデル化を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- システム科学により、食物供給における薬剤耐性が、抗菌剤の使用やシステム全体に影響を与える要因によって説明できる可能性が示された。
- 提案するフレームワークは、複雑な薬剤耐性システムに対応した信頼性の高い評価が得られることが認められた。

図表 2-4 抗菌剤の選択圧や遺伝子変動に関する問題が提起された時間的スケールとレベル



(出典：Grohn YT et al. 2017)

44) Donado-Godoy P et al.

論文 No. タイトル	No.797 The Establishment of the Colombian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (COIPARS) : A Pilot Project on Poultry Farms, Slaughterhouses and Retail Market.		
著者	Donado-Godoy P et al.	出典	Zoonoses Public Health.2015;62 Suppl 1:58-69.
項目	2 : 家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、コロンビアの薬剤耐性の統合サーベイランスプログラム（COIPARS）として実施されたパイロットプロジェクトの内容について解説している。コロンビアにおいて薬剤耐性に関する包括的な調査が行われていなかったことから、パイロットプロジェクトでは、ベースラインの確立と、国の研究機関と将来的な利害関係者の作業プロセスを適合させることを目的として実施した。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施した。

- 国家レベルで完全に統合されたシステムを行う前のパイロットプロジェクトとして、養鶏場、と殺場、小売市場において薬剤耐性をサーベイランスするプログラム（the Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance : CIPARS と the Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme : DANMAP）を設定。
- 2008～2013 年に養鶏場、と殺場、小売市場にて収集したサンプルから、サルモネラ属菌、カンピロバクター属菌、大腸菌及びエンテロコッカス属菌の分離株を採取して薬剤耐性試験を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 国内及び国際的な利害関係者が共同作業を促進し、抗菌剤の効率の維持に役立つ薬剤耐性のサーベイランスプラットフォームが実現した。
- 家禽でのプロジェクトが実施できたことから、他の畜肉や、水産養殖などにおいても同様のプログラムが適用できる可能性が示された。
- COIPARS のサーベイランスプログラムを展開することにより、コロンビアにおける動物由来の食品の安全性とバイオセキュリティの改善に役立つことが期待される。

45) Plaza-Rodríguez C et al.

論文 No. タイトル	No.800 A strategy to establish Food Safety Model Repositories.		
著者	Plaza-Rodríguez C et al.	出典	Int J Food Microbiol.2015;204:81-90.
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、食品安全リポジトリ（FSMR）を確立するための戦略について解説している。家畜の飼育から食品の製造、流通までの様々な段階において微生物の挙動を予測できるモデルの適用により、食品の品質及び安全性を向上させることを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

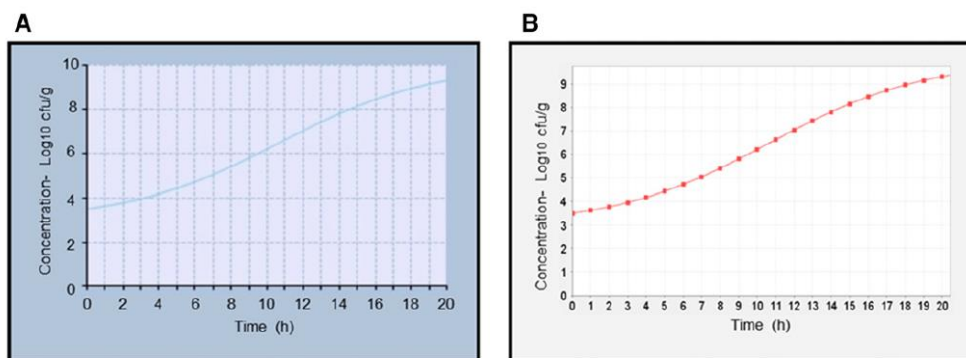
- オープンなソフトウェアである PMM-Lab の使用により、蓄積された実験データの分析と微生物の予測モデル化を実施。
- 牛肉中のサルモネラ菌（*Salmonella*）の挙動に関するデータを用いて、Pathogen Modeling Program と PMM-Lab の使用により、構築した予測モデルの検証を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- PMM-Lab は、標準的な情報交換フォーマットとの組み合わせにより、微生物の予測モデル化が行える汎用的なツールとしての有用性が認められた。
- Web ベースなどの公開された FSMR は、情報の共有や利用性向上により、食品の安全性に貢献する可能性が示された。

図表 2-5 PMP（A）と PMM-Lab（B）から得られた牛肉中のサルモネラの成長曲線のグラフによる比較



（出典：Plaza-Rodríguez C et al. 2015）

46) Tollefson L.

論文 No. タイトル	No.1193 Developing new regulatory approaches to antimicrobial safety.		
著者	Tollefson L.	出典	J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2004 Oct-Nov;51 (8-9) :415-8
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、抗菌剤の安全性に対する新しい規制アプローチとして、FDA が 2003 年に発表した、ヒトの健康への影響を考慮した新規動物用医薬品の安全性評価に関するガイダンスについて解説している。家畜における抗菌剤の安全な利用により、抗菌剤によるヒトの疾病治療に影響を及ぼす薬剤耐性問題の解決を目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施した。

- 動物用医薬品の認可前に実施する薬剤耐性に関するリスク評価の概要について解説。
- ヒトの健康に及ぼす影響に基づいた動物用医薬品のランク付けについて解説。
- 動物用医薬品のヒトの健康に対するリスクの推定及び管理について解説。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- FDA は、動物用医薬品の薬剤耐性への影響に関する会議を開催し、家畜に使用した際のヒトの健康へのリスク評価を行い、2003 年にコメントを含めたガイダンスを発行した。リスク評価プロセスは、ハザードの特性評価、発生の評価、ばく露評価、結果の評価、リスクの推定から構成され、リスクレベルにより動物用医薬品が 3 段階に分類された。
- ヒトの健康に及ぼす影響に基づいた動物用医薬品のランク付けは、食物を媒介した感染における薬物の有用性、治療を行う感染の種類、代替療法が利用できる可能性、作用機序の独自性、生物間での耐性の伝播しやすさを基準にして行われた。
- 結核菌が原因の疾病を治療するために不可欠なリファンピンのように、ヒトの疾病治療における選択肢が唯一か数少ない場合、抗菌剤の重要度が非常に高いとみなされた。また、染色体に耐性を持つ抗菌剤は、耐性メカニズムがプラスミドとトランスポゾンに存在する抗菌剤と比較して、重要度が高いとみなされた。
- 抗菌剤の重要度別に、非常に重要度が高い抗菌剤：フルオロキノロン、マクロライド、第 3 世代セフォロスポリン、トリメトプリム／スルファメタジ、重要度が高い：ペニシリン、

アミノグリコシド、テトラサイクリン、ストレプトグラミン、第4世代セフォロスポリン、重要：第1及び第2世代セファロスポリン、キノロン、モノバクタムに3分類された。

- FDAによりヒトの健康に対するリスクレベルに応じて3段階に分類された動物用医薬品は、市場での販売形式や、適応外使用、認可後の検査等についてそれぞれ定められている。
- 認可前の動物用医薬品のリスク評価は、ヒトの医療における重要性和、家畜を媒介してヒトに病原体もしくは薬剤耐性をもたらす潜在的な可能性の両面について検討すべきである。

47) Bengtsson-Palme J.

論文 No. タイトル	No.1633 Antibiotic resistance in the food supply chain: where can sequencing and metagenomicsaid risk assessment?		
著者	Bengtsson-Palme J.	出典	Current Opinion in Food Science, 14, 66–71
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	2

1. 目的・背景

本文献は、食品サプライチェーンを介して拡大する薬剤耐性のリスクを評価する上で、メタゲノム解析により伝播状況を把握できる可能性について考察している。家畜や水産物、植物などの薬剤耐性の感染系について説明しながら、薬剤耐性問題の改善に役立つ新たな解析方法を提案している。

2. 方法

本文献では、以下の内容を実施した。

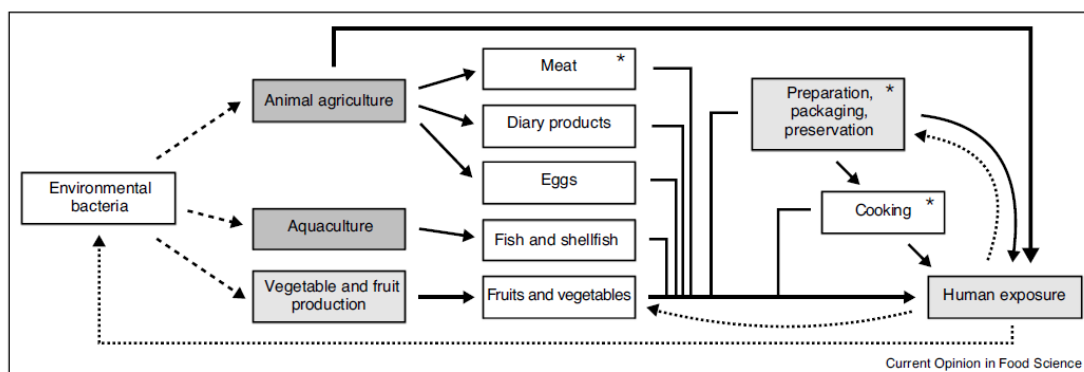
- 食品サプライチェーンにおいて、畜産農業、水産養殖及び野菜の栽培を介した薬剤耐性のヒト感染について考察。
- プラスミド及びゲノムのシーケンシングにより家畜中に存在する薬剤耐性遺伝子が確認された報告例について考察。
- 食品由来の薬剤耐性を評価する上で、メタゲノム解析が応用可能であるか、その利点と改善すべき点について考察。

3. 結果・考察

- 畜産農業、水産養殖、野菜や果物の栽培は、薬剤耐性菌を有する病原体の経路にも、また薬剤耐性遺伝子の起源にもなりうるが、伝播状況の正確な把握は困難である。
- 薬剤耐性のリスク評価を行う上で、メタゲノム解析は、サンプルから細菌の遺伝子のみを解析することが難しく、解析時間が長い、コストがかかるなどといった改善すべき課題が示された。
- メタゲノム解析は、新規耐性因子が発見された際の薬剤耐性遺伝子の遡及的調査や、ベイズ統計に基づく定量的リスク評価が行える可能性があることから、多数の遺伝子サンプルのスクリーニングが行える有効なツールであると示された。

図表 2-6 食品サプライチェーンにおける耐性菌と耐性遺伝子の概略図

Figure 1



(出典 : Bengtsson-Palme J. 2017)

48) Vose D. et al.

論文 No. タイトル	No.1707 Risk Analysis in Relation to the Importation and Exportation of Animal Products.		
著者	Vose D. et al.	出典	Rev Sci Tech. 1997 Apr;16 (1) :17-29.
項目	2 : 家畜等由来の薬剤耐性菌の食 品を介したヒトへの影響に関す る評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、畜産物の輸入と輸出に関するリスク分析について解説している。定量的なリスク評価は望ましい結果が得られにくく困難とされているが、より確実性の高いリスク分析方法の開発を目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

- 輸入する七面鳥肉の感染リスクについて、と殺前後、冷凍保存中にいたるシミュレーションモデルを用いた評価の実施。
- 確率分布を応用した輸入七面鳥肉の感染リスク分析の実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 輸入畜産物のリスク評価を行う上で、モデリング手法の組み合わせにより、厳密かつ透明性の高いリスク分析方法が構築できる可能性が確認された。
- 構築された確実性の高い定量的リスク分析は、リスク管理戦略の有効性やモデルの確実性を向上させるさらなる研究に役立つ強力なツールであると示された。

49) Hald T. et al.

論文 No. タイトル	No.1824 The attribution of human infections with antimicrobial resistant Salmonella bacteria in Denmark to sources of animal origin		
著者	Hald T. et al.	出典	Foodborne Pathog Dis. 2007 Fall;4 (3) :313-26.
項目	2 : 家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、動物起源であると考えられるデンマークにおける薬剤耐性サルモネラ菌のヒト感染について解説している。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

- デンマークの 2000～2001 年のサルモネラ調査に基づき、数学的モデルを用いて、薬剤耐性菌によるヒトのサルモネラ症における動物起源の寄与度の定量化を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- デンマークにおけるヒトのサルモネラ感染 (*Salmonella*) において、食卓卵をはじめとする国内の食品が 53.1% と主要な原因であることが明らかになった。
- 多剤耐性菌及びキノロン耐性菌による感染は、国内の食品に関連した症例は非常にまれであり、輸入食品や旅行に関連する症例が多く確認された。
- 食品の安全性及び抗菌剤の使用において、世界的な視点が必要であると示された。

50) Singer R.S. et al.

論文 No. タイトル	No.1946 Modeling the relationship between food animal health and human foodborne illness.		
著者	Singer R.S. et al.	出典	Prev Vet Med. 2007 May 16;79 (2-4) :186-203. Epub 2007 Jan 30.
項目	2：家畜等由来の薬剤耐性菌の食 品を介したヒトへの影響に関す る評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、農場における家畜の健康状態とヒトの食品由来の疾病リスクの関係のモデル化について解説している。動物の疾病率の変化に関連する食品由来の病原体リスクの評価が可能な、より一般的な動的モデルの開発を目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

- 畜産農業における抗菌剤の継続使用などの介入がもたらす、ヒトの健康上でのリスクと利益を同時に評価する数学的モデルを構築。
- 鶏肉中のカンピロバクターを例として用いて、構築したモデルの検証を実施。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 構築したモデルにより、家畜の疾病や耐性菌の変化に伴うヒトの疾病の変化がみられ、畜肉製品における微生物の負荷が小さい場合においても影響が認められた。
- 家畜の健康状態のわずかな改善が、ヒトの疾病リスクを大幅に減少し、健康維持に役立つことが示唆された。

51) Smith D.L. et al.

論文 No. タイトル	No.1951 Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria.		
著者	Smith D.L. et al.	出典	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Apr 30;99 (9) :6434-9. Epub 2002 Apr 23.
項目	2 : 家畜等由来の薬剤耐性菌の食品を介したヒトへの影響に関する評価手法について	分類項目	1

1. 目的・背景

本文献は、動物用の抗菌剤の使用が、ヒト共生細菌における薬剤耐性菌の出現に対して与える迅速かつ重大な影響について解説している。家畜への抗菌剤の投与が薬剤耐性菌の出現をもたらす、ヒトへの健康に影響を与えることから、数学モデルの適用により早期段階において薬剤耐性菌の拡大を予防することを目的としている。

2. 方法

本文献では、以下の方法にて調査を実施した。

- ヒトが薬剤耐性菌に感染する経路を考慮して、家畜に投与された抗菌剤を起源とする感染を定量化する数学モデルの構築を実施。
- 数学モデルの適用により、同一の抗菌剤を家畜及び医薬品に同時に使用した場合の、ヒトにおける薬剤耐性菌の出現に対する影響を評価。

3. 結果・考察

本文献では、以下の結果を報告している。

- 家畜における抗菌剤の使用が検知可能なレベル未満である場合も、治療用途での使用の影響により薬剤耐性菌の感染をもたらす可能性が確認された。
- 家畜への抗菌剤の使用は、ヒトにおける新たな薬剤耐性菌の出現につながる他、薬剤耐性菌の出現を早めることにより、治療用途での抗菌剤の有効性を低下させる可能性が示された。
- 早期段階での家畜への抗菌剤の使用を規制することにより、ヒトにおける抗菌剤による治療可能な期間が延長でき、高いコストや承認プロセスを必要とする新しい抗菌剤の需要を減少できることが示唆された。