

平成25年3月18日

平成24年度レギュラトリーサイエンス新技術開発事業  
事後評価用報告書

課題番号：2205

「薬剤耐性菌の全国調査に関するプロトコルの開発」

研究期間：平成22年度～平成24年度（3年間）

研究総括者名：佐藤 真澄

試験研究機関名：独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構  
動物衛生研究所

## I. 試験研究の全体計画

### 1. 研究目的

家畜に抗菌剤を多用することによって選択される薬剤耐性菌は、農場において家畜の治療を困難にするだけでなく、それらが食物連鎖を介して人へ伝播し、人における細菌感染症の治療を困難にすることが懸念されている。国際獣疫事務局（OIE）では薬剤耐性モニタリングの目的を「人と動物の健康に対する分析資料を提供すること」、「薬剤耐性の動向を監視すること」、「薬剤感受性動向を把握すること」、「政策決定の基礎資料を提供すること」、「慎重な使用勧告に関する情報提供をすること」と設定している。日本においても同様の目的を掲げて平成12年より Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) により薬剤耐性菌のモニタリングを行ってきたが、同システムについて食品安全委員会から、適切な定点における継続的な調査の必要性、アクティブサーベイランスの実施体制の構築、調査手法の標準化等が指摘された。一方、諸外国には多くの薬剤耐性モニタリングシステムがあり機能的に活動している。本課題ではこれらの状況を踏まえて、従来の JVARM で蓄積されたデータを解析するとともに、海外のモニタリングシステムとの比較を行う。さらに、薬剤耐性状況の評価に関与する種々要因のうち現状に即した効果的な項目を設定する。これらにより、薬剤耐性菌に関してより適切なリスク管理を行うために、抗菌性物質の使用と薬剤耐性率の増加に係る因果関係を解明することができるよう、より実効性のあるモニタリングシステムを構築する。

### 2. 研究内容

#### (1) 中課題1 過去のモニタリング成績の分析と改善方法の検討

過去10年以上にわたり全国の畜産農家で実施されてきた薬剤耐性菌の出現動向のモニタリング (JVARM) の結果を網羅的かつ詳細に分析し、調査対象の選択や抽出方法、関連情報の収集方法、結果の解析・還元方法などについて、より実効性のあるモニタリングシステム構築に向けた改善点を明らかにする。また、過去のモニタリング成績から薬剤感受性の変化に関連する要因を探索し、我が国の家畜衛生分野の薬剤耐性菌の出現やまん延制御のために有用な知見を抽出する。

#### (2) 中課題2 海外の耐性菌モニタリングプロトコールの分析

諸外国には多くの薬剤耐性モニタリングシステムがあり機能的に活動している。家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制としては、欧州連合、デンマーク、米国、スウェーデン等が機能的に活動していることが知られている。本課題では、これらのモニタリング手法（薬剤耐性菌サンプリング方法、解析方法等）を調査分析し、モニタリングの妥当性の観点から国際間の比較分析を行い、従来日本で行われてきた JVARM と比較検討して日本での応用の可能性を探る。

#### (3) 中課題3 実効性のあるモニタリングシステムの構築

##### 1) 小課題1 モニタリング結果に影響する要因の解析

薬剤耐性菌の全国調査を行い、その結果国内の食用動物における薬剤耐性菌の浸潤状況および耐性状況の年次推移などを客観的に評価するには、最初に調査項目の選定について十分検討することが必要である。薬剤耐性状況の評価には種々の要因が関与しており、主だったものだけでも、菌種（治療目的で投薬の対象となった病原細菌、間接的な投薬や環境中の残留薬剤からの選択圧を受ける常在菌からどの菌種を選択するか）、薬剤（現在の使用状況を考慮して、耐性菌の増加による経済的、公衆衛生的影響が看過できない薬剤について、系統毎にどの薬剤を調査対象とするか）、耐性遺伝子（薬剤耐性の出現頻度および伝播の規模、速度に影響する要因について遺伝子レベルの調査項目を設定するか）、調査対象試料の選択（調査地域、調査時期、農場の規模、経営形態、対象動物、抽出試料数）、調査および評価手法（薬剤耐性の測定法、耐性度の評価法、結果の統計学的解析法）などについて検討する必要がある。本研究では、いくつかの項目について具体的な事例および実験的な検証を通じて、薬剤耐性状況評価において現状に即した効果的な調査項目設定を試みる。

## 2) 小課題2 実効性のあるモニタリング手法の検討

本課題において、過去の調査成績からのデータマイニングの結果、新たに収集すべきデータや検証すべき事項が明らかになった際に、必要に応じて *in vitro* および *in vivo* での試験系を設定してデータ収集を行う。また、諸外国における薬剤耐性モニタリングシステムとの比較検討の結果、薬剤耐性の検査及び評価手法についての改善すべき点について具体的な試験設計を行う。最終的に、これらの改善点を実際の調査手法に反映させることにより、より実効性あるモニタリングシステムの構築を試みる。

## 3. 達成目標及び期待される成果

従来の JVARM で蓄積されたデータを解析するとともに、海外のモニタリングシステムとの比較を行う。さらに、薬剤耐性状況の評価に関与する種々要因のうち現状に即した効果的な項目を設定する。これらにより、薬剤耐性菌に関してより適切なリスク管理を行うために、抗菌性物質製剤の使用と薬剤耐性率の増加に係る因果関係を解明することができるよう、より実効性のあるモニタリングシステムを構築する。



## II. 実施体制

項目	担当研究機関	研究担当者	エフォート (%)
研究総括者	動物衛生研究所	佐藤真澄	15
1. 過去のモニタリング成績の分析と改善方法の検討	動物衛生研究所	○ 筒井俊之	15
		○ 山本健久	15
		○ 早山陽子	15
2. 海外の耐性菌モニタリングプロトコールの分析	動物衛生研究所	○ 佐藤真澄	10
		○ 大倉正稔	10
3. 実効性のあるモニタリングシステムの構築 (1) モニタリング結果に影響する要因の解析 (2) 実効性のあるモニタリング手法の検討	動物衛生研究所	○ 鮫島俊哉	20
		△ 鮫島俊哉	前出
		△ 鮫島俊哉	前出

研究担当者欄について、中課題担当者には○、小課題担当者には△を付すこと。

### Ⅲ. 主要な成果

#### 1. 成果の内容

##### 1) 過去のモニタリング成績の分析と改善方法の検討

過去の薬剤耐性菌のモニタリング結果を分析し、現行のモニタリングシステムにおいて改善が必要な点を明らかにするとともに (p.6)、モニタリングにおいて望ましいサンプル数の決定根拠及びその根拠に基づく必要サンプル数を明らかにした (p.9)。

##### 2) 海外の耐性菌モニタリングプロトコールの分析

米国、欧州のモニタリングシステムの詳細を調査することにより JVARM との比較が可能となり、その改善点等が明確となった (p.13~14)。

##### 3) 実効性のあるモニタリングシステムの構築

本事業において各課題担当者が行った調査結果を元に、わが国における実効性のある薬剤耐性モニタリングシステムを構築するための提案を取りまとめた (p.18~20)

#### 2. 成果の活用

本研究によって得られた内容を元に実効性のある薬剤耐性モニタリングシステムを構築するための提案を行った。この提案は今後わが国におけるモニタリングシステムをどのようにしていくかを検討する上で活用されることが期待され、調査研究結果はそのための根拠を示すものである。

### Ⅳ. 研究実績報告

#### 1. 中課題名 「過去のモニタリング成績の分析と改善方法の検討」

過去の薬剤耐性菌のモニタリング結果を分析し、現行のモニタリングシステムにおいて改善が必要な点を明らかにするとともに、モニタリングにおいて望ましいサンプル数の決定根拠及びその根拠に基づく必要サンプル数を明らかにした。

##### 1) 平成23年度までの研究実績概要

平成16年から21年にJVARMによって実施されたカンピロバクター1,090株(肥育牛172株、肥育豚331株、採卵鶏326株、肉用鶏261株)と腸球菌3,007株(肥育牛975株、肥育豚659株、採卵鶏753株、肉用鶏620株)の検査結果に、検体が採取された農場の情報(飼養頭羽数、採材日、採材動物の年齢、抗菌性物質の使用状況)を統合したデータベースを構築した。

構築したデータベースを用いて分析した結果、同じ検体から分離された2株のMIC値は相関が高いため独立したサンプルとして扱うことは問題があること、カンピロバクターの分離率は腸球菌に比べて低いこと、現行のサンプル数ではカンピロバクターにおける耐性率の経年変化を把握することは難しいこと、腸球菌として分離される菌種は動物種毎に大きく異なること、が明らかとなった。また、農場における薬剤投与歴と耐性出現の関係を分析した結果、豚でマクロライド系の抗菌性物質の投与歴がある農場でEM耐性、鶏でテトラサイクリン系の投与歴がある農場でOTC耐性株が分離される可能性が高いことが示唆された。

過去に国内外で実施された農場や食肉などを対象とした薬剤耐性菌の調査事例を網羅的に探索して分析したところ、国内では全国規模で調査された事例はなく、また、検査サンプル数が少ない事例が多かった。また、国内外ともに、食肉を対象とした事例が多く、農場での調査事例は限られていた。

2) 平成24年度における研究実績概要

平成16年から21年に分離された腸球菌2,900株から *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* のデータを抽出し、農場での抗菌性物質の使用歴とこれらの腸球菌の多剤耐性化傾向の関係について比例オッズモデルを用いて分析した。その結果、豚では抗菌剤による治療、採卵鶏では抗菌性物質の飼料添加、肉用鶏では治療及び飼料添加物が腸球菌の多剤耐性獲得に影響していると推定された（表1）。

表1 農場での薬剤使用歴と多剤耐性傾向の関係

	オッズ	95% 信頼区間		P
		上限	下限	
牛				
飼料添加	0.4	0.0	9.4	0.56
治療	3.4	0.3	39.8	0.33
豚				
飼料添加	3.2	0.8	12.5	0.10
治療	4.1	1.1	15.9	0.04
採卵鶏				
飼料添加	3.8	1.0	14.4	0.05
治療	1.1	0.2	5.8	0.93
肉用鶏				
飼料添加	1.8	1.1	2.9	0.03
治療	2.1	1.2	3.9	0.01

市販鶏肉から分離された *Campylobacter jejuni*、*Campylobacter coli*、*E. faecalis* 及び *E. faecium* の薬剤耐性獲得状況と、JVARMにおいて農場の肉用鶏から分離されたこれらの菌種の薬剤耐性獲得状況と比較し、JVARMで得られた家畜由来菌株の薬剤耐性に関する情報の妥当性の検証を試みた。

菌分離のための市販鶏肉は全国5都市（札幌、東京、名古屋、大阪、福岡）の小売店で購入した177サンプルを用いた。これらのサンプルから定法に従って *Campylobacter* 属及び *Enterococcus* 属を分離し、PCRによって菌種を同定した。その結果、*C. jejuni* 51株（分離率28.8%）、*C. coli* 13株（7.3%）、*E. faecalis* 129株（72.9%）、*E. faecium* 27株（15.3%）が分離された。これらの菌株について微量液体希釈法により薬剤耐性試験を行い、平成16年から21年にJVARMで分離された農場由来株の薬剤耐性獲得状況と比較した。カンピロバクターでは、*C. jejuni* において、市販鶏肉由来株に比較して農場由来株の方がオキシテトラサイクリン（OTC）の耐性株の割合が多かったが、他の薬剤については差が見られず、同様の薬剤耐性傾向が見られた（表2）。

表2 市販鶏肉由来株と農場由来株の耐性率の比較（カンピロバクター）

	<i>C. jejuni</i>			<i>C. coli</i>			Break Point (ug/mL)
	農場株 n = 131	鶏肉株 n = 51	P値	農場株 n = 14	鶏肉株 n = 13	P値	
<b>ABPC</b>	14.4%	9.8%	0.42	7.1%	7.7%	1	32
<b>DSM</b>	2.9%	5.9%	0.36	21.4%	53.8%	0.12	32
<b>OTC</b>	<b>45.2%</b>	27.5%	<b>0.03</b>	57.1%	76.9%	0.42	16
<b>CP</b>	1.9%	2.0%	0.98	0%	0%	NA	16
<b>EM</b>	0%	0%	NA	7.1%	15.4%	0.6	32
<b>ERFX</b>	27.5%	37.3%	0.20	28.6%	23.1%	1	2
<b>NA</b>	30.8%	35.3%	0.57	28.6%	23.1%	1	32

腸球菌では、*C. jejuni*と同様に、*E. faecalis*及び*E. faecium*ともに市販鶏肉由来株に比較して農場由来株の方がオキシテトラサイクリン（OTC）の耐性株の割合が多かった（表3）。また、バージニアマイシン（VGM）について、*E. faecalis*では農場由来株に較べて市販鶏肉由来株の方が耐性の割合が高かった。これらの薬剤以外については差が見られず、同様の薬剤耐性傾向が見られた。

表3 市販鶏肉由来株と農場由来株の耐性率の比較（腸球菌）

	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>			Break Point (ug/mL)
	農場株 n = 166	鶏肉株 n = 129	P値	農場株 n = 123	鶏肉株 n = 27	P値	
<b>ABPC</b>	0%	0%	NA	4.9%	0%	0.24	16
<b>DSM</b>	51.8%	54.3%	0.68	34.1%	18.5%	0.11	128
<b>OTC</b>	<b>75.9%</b>	58.1%	<b>&lt; 0.01</b>	<b>70.7%</b>	25.9%	<b>&lt; 0.01</b>	16
<b>CP</b>	9.6%	7.0%	0.42	3.3%	3.7%	0.91	32
<b>EM</b>	47.6%	41.9%	0.33	30.9%	44.4%	0.18	8
<b>ERFX</b>	5.4%	3.9%	0.54	52.8%	37.0%	0.14	4
<b>VCM</b>	0%	0%	NA	0%	0%	NA	32
<b>VGM</b>	12.7%	<b>79.1%</b>	<b>&lt; 0.01</b>	6.5%	11.1%	0.41	8

以上の結果、分離された時期は異なるものの、肉用鶏から分離されたカンピロバクター2菌種及び腸球菌2菌種と市販鶏肉から分離されたこれらの菌種の薬剤耐性獲得傾向には、総じて大きな違いはなかったと考えられた。したがって、肉用鶏から採取した菌株の薬剤耐性に関する情報は一定程度の妥当性を持っているものと推察された。

薬剤耐性モニタリングに必要なサンプル数（菌分離に供する糞便などの検体数）は、検定の際の有意水準、菌の分離率、変化前の獲得率及び変化後の獲得率に応じて異なることから、これらの条件を様々に変化させてそれぞれに必要な検体数を算出した（表4）。例えば、分離率が100%の場合、耐性獲得率50%から35%へ

の減少を有意水準 5%で把握するためには 170 検体、0.1%から 5%への増加を把握するためには 162 検体が必要と考えられた。分離率を 50%に低下させると、必要なサンプル数はそれぞれ 372 検体及び 355 検体に増加した。

さらに、30 農場の豚 10 頭から 5 株ずつ分離された大腸菌 1,500 株の 14 薬剤に対する耐性獲得状況についてのデータを分析したところ、同一農場由来の豚から分離された菌は、耐性獲得の状況が似ている傾向が認められたことから、モニタリングでの採材に当たっては、1 農場当たり 1 検体を薬剤感受性試験に供することが適当と考えられた。

表 4 耐性率の変化を把握するために必要な必要サンプル数（抜粋）

(1)分離率100%の場合

変化前の耐性率	変化後の耐性率				
50%	45%	40%	35%	30%	25%
サンプル数	1,565	388	170	93	58
変化前の耐性率	変化後の耐性率				
30%	25%	20%	15%	10%	5%
サンプル数	1,251	294	121	62	36

変化前の耐性率	変化後の耐性率				
0.1%	1%	2%	3%	5%	10%
サンプル数	1,059	451	284	162	76

(2)分離率 50%の場合

変化前の耐性率	変化後の耐性率				
50%	45%	40%	35%	30%	25%
サンプル数	3,224	824	372	210	136
変化前の耐性率	変化後の耐性率				
30%	25%	20%	15%	10%	5%
サンプル数	2,586	630	269	144	88

変化前の耐性率	変化後の耐性率				
0.1%	1%	2%	3%	5%	10%
サンプル数	2,196	953	609	355	174

3) 成果の内容

- 過去の薬剤耐性菌のモニタリング結果を分析し、同じ検体から分離された 2 株の情報を独立したデータとして扱うことは難しいことなど、現行のモニタリングシステムにおいて改善が必要な点を明らかにした。
- 過去の薬剤耐性菌のモニタリング結果を分析し、一部の薬剤と動物種に関して、農場における抗菌性物質の使用が薬剤耐性菌の出現に関係している可能性があることを明らかにした。
- 農場において肉用鶏から採取した菌株の薬剤耐性に関する情報は、市販鶏肉の薬剤耐性獲得傾向と大きな違いはなく、一定程度の妥当性を持っていることを明らかにした。
- 薬剤耐性菌のモニタリングにおけるサンプル数の決定根拠及びその根拠に基づく必要サンプル数を明らかにした。また、1 農場からの採材は 1 検体とするべきと考えられた。

## 2. 中課題名「海外の耐性菌モニタリングプロトコールの分析」

米国、欧州のモニタリングシステムの詳細（表5）を調査することによりJVARMとの比較が可能となり、その改善点等が明確となった。

### 1) 平成23年度までの研究実績概要

OIEでは耐性菌モニタリングについて、動物及び畜産物における国内サーベイランス・モニタリングシステムの目的やあり方について提示している。各国ではこれに沿う形でそれぞれのモニタリングシステムを有している。米国（NARMS）およびデンマーク（DANMAP）、スウェーデン（SVARM）における耐性菌モニタリングシステムについて調査を行ったところ、NARMS、DANMAPでは家畜、精肉、人についてそれぞれ担当の部署（異なる省庁を含む）が連携してモニタリングを行っている。SVARMでも動物と人を対象としているが、それぞれ独自に行っており両者の連携はない。また、SVARMでは家畜、食肉については毎年1畜種ずつに絞って行っている。モニタリング対象菌種はどのシステムにおいてもサルモネラとカンピロバクター（食中毒関連菌）、大腸菌と腸球菌（指標細菌）である。「家畜」としている採材はどのシステムでもと畜場、食鳥処理場で行われており、現時点で農場における採材はどのモニタリングシステムにも含まれていない。また、全てのシステムで毎年それぞれレポートを発行しており、NARMSでは疫学的な解析を行った詳細なデータをHPから閲覧することができる。欧州では抗菌剤使用量の把握（European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption; ESVAC）に力を入れており多くの国において使用量の報告が法律により義務づけられている。

### 2) 平成24年度における研究実績概要

#### ○薬剤耐性菌モニタリングの目的について

JVARMと各国のモニタリングの目的について比較した。OIEは家畜衛生分野における薬剤耐性菌モニタリングの重要性を指摘しており、その目的として次の項目を掲げている。

- ① 細菌の薬剤耐性の動向を追跡すること
- ② 新しい薬剤耐性のメカニズムの出現を検知すること
- ③ 人と動物の健康関連のリスク解析の実施に必要なデータを提供すること
- ④ 動物の健康および公衆衛生に役立つ政策提言の根拠を提供すること
- ⑤ 処方および慎重な使用に関する提言を行うための情報を提供すること

現行のJVARMの目的はOIEの提示に沿ったものである。また調査した各国における目的もほぼ同様のものではあった。

#### ○米国の農場におけるモニタリングについて

米国では、と畜場における採材に加え、2010年から養鶏場（東部と中部）、2011年からは養豚場（アイオワ、ノースカロライナ、ミネソタの各州；3州で全米の生産量の51%を占める）での採材を試行的に開始している。その理由としては、家畜が農場環境に存在する時にそれぞれの個体について採材するのが動物由来・食物媒介性細菌を検出するのに最適であること、農場は抗菌剤の使用状況を把握することができる唯一の場所であること、農場からと畜場の間で輸送器具・収容される施設・他の農場からの家畜等からのコンタミネーション（NARMSのと畜場における採材はと体拭い液や洗浄液を対象としていることが一因と考えられる）を防ぐことができることを挙げている。NARMSにおいてサルモネラはと畜場、食鳥処理場の汚染指標となる細菌とされてことから農場における採材では、その対象はサルモネラのみである。2010年に養豚場で行われた調査では300分離株を目

標としているため、サルモネラの分離率を 7.2%として、4,500 糞便サンプル（1 農場 30 サンプル×50 農場×3 州）を採材している。養鶏場については、靴や水入れ・ファン・野鳥の新鮮な死体等から採材する。300 分離株を目標としているため、分離率を 20%として、1,500 サンプル（1 農場 8 サンプル×100 農場×2 州）を採材している。サンプル提供はボランティアで、サンプリング方法を標準化するため、必要な機材に手順を記した文書を添付した荷物を農場あるいは州の検査所に直接送付した上で収集している。

#### ○米国会計検査院（GAO）による調査報告について

2011 年、GAO は NARMS（2010 年 8 月～2010 年 9 月を対象）について、「動物に対する抗菌剤使用問題についての政府機関の取り組みにはほとんど進捗がみられない」というタイトルの調査報告書を取りまとめた。その中では、と畜場の汚染度に応じた採材で無作為抽出にはなっていないこと、年次報告が 2～3 年遅れていること、食用動物用に販売された抗菌剤に関するデータ収集を始めたがそれには使用される種、使用目的等の詳細な項目が欠如していること、報告書にデータは掲載されているがサーベイランス全体にわたる耐性の傾向についての解釈が盛り込まれていないこと等々が指摘されている。そして、EU や DANMAP における食用動物に対する抗菌剤の使用を規制する措置や成長促進剤の全面禁止（2000；デンマーク、2006；EU）、また農場に対するイエローカード制の導入（デンマーク）等を挙げ、NARMS の手本となる可能性について言及している。これらのことから、抗菌剤の使用量を減らすために、使用に関する詳細データを収集すること、家畜関係の団体と協力すること、サーベイランス強化のために NARMS の採材法を改善すること等を提言している。

#### ○デンマークにおけるイエローカード制度について

デンマークにおいては獣医療における抗菌剤使用に関するいくつかの法律があり、抗菌剤の使用期間や処方箋の報告義務等が規定されているが、2010 年 12 月からは「養豚業における抗菌剤使用に関するイエローカード制度（Order(DK) 1319/2010）」が施行されている。本制度では、デンマークの家畜における抗菌剤使用の約 80%が豚を対象としたものであることから養豚場（当初は使用量の多い 5～10%の養豚場）を対象とし、2013 年には 2009 年から比べて 10%の削減を目標としている。1 農場において、9 ヶ月以内の平均の抗菌剤消費が限界を越えた場合、臨床獣医師と協力して 9 ヶ月以内にその消費を限界値以下に削減するように、Danish Veterinary and Food Administration (DVFA) は農場主に命令（イエローカード）を発する。デンマークでは、処方箋による薬剤について一定期間のみの使用が許可されており、この期間を延長するためには獣医師は新たに再処方しなくてはならないが、9 ヶ月の命令期間中に DVFA は経口投与用の特殊な抗菌剤の再処方を禁止することもあり、また、同期間中に 1 回以上の農場への抜き打ち訪問をすることもある。もしも 9 ヶ月の期間終了までに農場における消費量が制限量を下回らなかった場合、DVFA は農場主に、期間中に制限量を下回るようにするためにはどのような様にすればよいか他の獣医師に相談してセカンドオピニオンを受けることを命令することがある。この命令は、9 ヶ月以内に制限量を下回ったとしても後の 12 ヶ月のフォローアップ期間に制限量を超えた場合にも発出される。専門家のアドバイスは農場における抗菌剤消費量を削減するための特別な治療措置を示すアクションプラン（行動計画）を含まなければならない。さらに、病気の治療における抗菌剤の削減によってアニマルウェルフェアが損なわれていないか確認するために農場を抜き打ち訪問することもある。農場主は、特別な対策に従って発出される種々の命令や抜き打ち検査にかかる費用、獣医師の専門的なアドバイスを含めたその他全

での費用を負担しなくてはならない。この法律の施行直前より、デンマーク全体での抗菌剤の消費量は減少し、その代替としてワクチンの使用量が増加した。

### 3) 成果の内容

1. OIE、米国、欧州（デンマーク、スウェーデン）における耐性菌モニタリングシステムの状況についてその詳細が明らかとなった（表 5）。
2. 訪問国の研究者とのディスカッションにより、JVARM の採材方法についての問題点（採材日齢やサンプル数等）が明らかとなった。

表5 米国・デンマーク・スウェーデンのモニタリングシステムの概要

国名(システム名)	米 国; NARMS		デンマーク; DANMAP		スウェーデン; SVARM
担当組織略称	BEAR		NFI		SVI
担当組織名	Bacterial Epidemiology and Antimicrobial Resistance Research Unit, ARS, USDA		National Food Institute, Technical University of Denmark National Veterinary Institute, DTU		National Veterinary Institute
(和名)	農務省 農業研究局細菌疫学耐性菌ユニット		国立食品研究所、国立獣医学研究所		国立獣医学研究所
対象	家畜 (Animal Arm)	食肉 (Retail Meat)	家畜	食肉 (精肉)	家畜、食肉 (毎年1畜種、年代わり2010は鶏)
菌種 (採材動物、肉)	<i>Salmonella</i> spp. (肉用鶏、七面鳥、牛、豚) <i>Campylobacter</i> spp. (肉用鶏のみ) <i>Escherichia coli</i> (肉用鶏のみ) <i>Enterococcus</i> spp. (肉用鶏のみ)	<i>Salmonella</i> spp. (鶏肉、七面鳥肉、牛肉、豚肉) <i>Campylobacter</i> spp. (鶏肉、七面鳥肉) <i>E. coli</i> (鶏肉、七面鳥肉、牛肉、豚肉) <i>Enterococcus</i> spp. (鶏肉、七面鳥肉、牛肉、豚肉)	<i>Salmonella</i> spp. (Typhimurium, Enteritidisのみ) (鶏、豚; 病畜を含む、病牛) <i>Campylobacter coli</i> (豚)、 <i>C. jejuni</i> (牛、肉用鶏) <i>Escherichia coli</i> (豚、牛、肉用鶏) <i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i> (豚、肉用鶏)	<i>Salmonella</i> spp. (Typhimurium, Enteritidisのみ) (国産・輸入の豚肉、牛肉、輸入の鶏肉、七面鳥肉) <i>C. coli</i> , <i>C. jejuni</i> (国産・輸入の鶏肉) <i>E. coli</i> (国産・輸入の豚肉、牛肉、鶏肉) <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> (国産・輸入の豚肉、牛肉、鶏肉)	<i>Salmonella</i> spp. (牛、豚、羊、鶏、ダチョウ、馬、犬、猫、野鳥、野生哺乳類?) <i>Campylobacter jejuni</i> (肉用鶏) <i>Escherichia coli</i> (肉用鶏、鶏肉、馬) <i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i> (肉用鶏、鶏肉、馬) MRSA: 犬、猫、馬、豚
サンプリング場所	<i>Salmonella</i> spp. 連邦政府検査済みの全と畜場、処理プラント (FSISのPR/HACCP verification testing program)  <i>Campylobacter</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp. 一部のサンプル(東部エリア)から	一部の州の食肉販売店 <i>Salmonella</i> spp.と <i>Campylobacter</i> spp 2002~ Connecticut, Georgia, Maryland, Minnesota, Tennessee, Oregon 2003~ California, New York 2004~ Colorado, New Mexico 2008~ Pennsylvania  <i>E. coli</i> と <i>Enterococcus</i> spp さらに州を限定 ~2006, 2010 Georgia, Oregon, Maryland, Tennesseeの4州のみ 2007~2009 Georgia, Oregon, Tennesseeの3州のみ	<i>Salmonella</i> spp. 豚・鶏 (採卵鶏含む) と畜場、畜舎の糞便サンプル (デンマークサルモネラサーベイランスプログラム) 豚・牛 病畜個体(必ずしもサルモネラ症とは限らない)  <i>Campylobacter</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp. : 牛・豚 と畜場 (全国17ヶ所; 豚94%, 牛; 90%)  肉用鶏 食肉処理場	<i>Campylobacter</i> spp., indicator <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp. ・デンマーク全域のRegional Veterinary and Food Control Authorities (RFCA)により、卸売りと小売店  <i>Salmonella</i> spp. [国産豚肉と牛肉] ・サルモネラサーベイランスプログラム(と畜場と畜舎の糞便サンプルによる調査)に基づく ・陽性検体の全S. TyphimuriumとS. Enteritidis分離株がDANMAPに含まれる [輸入鶏肉とその他の輸入精肉] ・case-by-case risk assessment programme (DVFA)由来	牛・豚・と畜場  肉用鶏; 食鳥処理場 (Swedish <i>Campylobacter</i> programmeのサンプル)  鶏肉: SVA, SLV及びSwedish Poultry Meat Associationが連携し採材
サンプリング方法	・と畜場や処理プラントは <i>Salmonella</i> の汚染を指標に3つのランクに分類されており、汚染度の低い施設についてはサンプリングが2年に1回になっている(バイアスの要因になりうる) ・~2006:汚染度低い施設からランダムに選ばれた施設と、汚染度の高い施設の両方からサンプリング 2006~は研究資金の縮小のため、これまでのFSISでのデータから最もサルモネラ陽性サンプルが多い施設とヒトサルモネラ症で高頻度に分離される血清型を持つサンプルが多く分離された施設に絞って調査している。	・採材する小売店は都市部の郵便番号を基に作成されたChain Store Guideに登録されている店舗からランダムに選択 ・毎月10店舗リストアップし、5店舗を第一候補、残り5店舗を第二候補とする。第一候補で全精肉タイプが揃わなかった場合や休業の場合、第二候補からサンプリングする ・緯度、経度に基づき4エリアに分け、各エリアから年に3回ずつとる。(サイトによっては例外がある) ・精肉サンプル数は 10 店舗×4 タイプ×12 month ×11 州=5,280 ・冷凍肉を売る大手小売店は外しており、同じ生産ナンバーの精肉も避けている	健康豚、牛の採材・検査(1農場1検体) ・と畜比率に合わせた採材数 ・と畜検査員等のスタッフが採材 →NFIに送付 ・月に1週間(この週に、決めて採材依頼) ・年に10週 ・月、火、水送付→週末に検査  健康肉用鶏(1農場1検体) 週1回 1年間採材→約400検体/1年	各肉サンプルにつき、菌種毎に1分離株を選択  <i>Campylobacter</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp. ・RFCAにより行われた通常検査、あるいはDANMAP用に Danish Veterinary and Food Administration (DVFA) からの特別要請での検査により、採材  <i>Salmonella</i> spp. [国産豚肉と牛肉] ・サルモネラサーベイランスプログラムに基づく ・陽性検体の全S. TyphimuriumとS. Enteritidis分離株がDANMAPに含まれる [輸入鶏肉とその他の輸入精肉] ・case-by-case risk assessment programme (DVFA)由来	National Food Administrationが国内数力所のと畜場、食鳥処理場で採材→SVA

表5 米国・デンマーク・スウェーデンのモニタリングシステムの概要(続き)

国名(システム名)	米 国; NARMS		デンマーク; DANMAP		スウェーデン; SVARM
担当組織略称	BEAR	FDA	NFI		SVA
対象	家畜(Animal Arm)	食肉(Retail Meat)	家畜	食肉(精肉)	家畜、食肉(毎年1畜種、年代わり2010は鶏)
サンプリング材料	と体洗浄液(鶏肉) と体拭い液(七面鳥、牛、豚) 挽肉サンプル(七面鳥、鶏、牛)	鶏胸肉 七面鳥挽肉 牛挽肉 豚骨付き肉  分離率に合わせてサンプルサイズを変えている。 Salmonella spp.: 全5280検体 Campylobacter spp.: 全2640検体(鶏肉と七面鳥肉のみ) E. coli: 全1840検体(4州に限定) Enterococcus spp.: 全1840検体(4州に限定)	健康畜(1農場1検体): 豚:盲腸内容 牛:直腸内容 肉用鶏;クローカスワブ  病畜(1農場1検体):	肉検体 国産豚肉・牛肉・鶏肉 輸入豚肉・牛肉・鶏肉	牛、豚; 糞便  肉用鶏; 盲腸内容(Swedish Campylobacter programme)の検体  鶏肉; SVA, SLV及びSwedish Poultry Meat Associationが運 携し採材  SVAで有料で行っている病性鑑定材料
分離株数(2010年)	Salmonella :1073 株 Campylobacter coli : 100 株 Campylobacter jejuni : 208 株 E. coli : 941 株 Enterococcus : 948株(faecalis:420株, faecium:285株)	Salmonella : 400 株(Typhimurium:90株, Enteritidis: 29株) Campylobacter coli : 155 株 Campylobacter jejuni : 360 株 E. coli : 1178 株 Enterococcus :1675株(Faecalis:1221株, Faecium:335株)	Salmonella Typhimurium: 牛18株、豚455株、鶏9株 Campylobacter coli : 豚103株 Campylobacter jejuni : 牛98株、肉用鶏41株 E. coli : 牛122株、豚199株、肉用鶏153株 Enterococcus faecalis : 豚167株、肉用鶏169株 Enterococcus faecium : 豚136株、肉用鶏169株	Salmonella Typhimurium: 豚肉88株(輸入豚肉62株)、鶏肉18株、七面鳥肉41株 Campylobacter coli : 鶏肉120株 Campylobacter jejuni : 鶏肉47株 E. coli : 牛肉71株、豚肉118株、鶏肉335株 Enterococcus faecalis : 牛肉63株、豚肉175株、鶏肉163株 Enterococcus faecium : 牛肉20株、豚肉29株、鶏肉252株	Salmonella : 82株(Typhimurium:43株)  Campylobacter jejuni : 100株 E. coli : 肉用鶏181株、鶏肉77株、馬274株 Enterococcus faecalis : 肉用鶏35株、鶏肉81株、馬34株 Enterococcus faecium : 肉用鶏136株、鶏肉17株、馬27株
検査場所	Salmonella spp. 分離・同定: FSIS Regulatory Field Services Laboratories 東部: Athens, GA 中西部: St. Louis, MO 西部: Alameda, CA  血清型別・ファージ型別: National Veterinary Services Laboratories (NVSL) Campylobacter spp. 分離: FSIS Regulatory Field Services Laboratory (Easternのみ) 同定: BEAR E. coli, Enterococcus spp. (サンプルはCampylobacter spp.と同じものから) 分離・同定: BEAR 薬剤感受性試験は全てBEAR	サンプリング〜分離:州の公衆衛生ラボ 同定、血清型別、薬剤耐性試験: FDA	NFIが分離・同定 Campylobacter spp. E. coli Enterococcus spp.  Salmonella spp.は、 case-by-case risk assessment programme、サルモネラサーベイランスプログラムに準ずる。	RFCAが分離・同定 Campylobacter spp. E. coli Enterococcus spp.  Salmonella spp.は、 case-by-case risk assessment programme、サルモネラサーベイランスプログラムに準ずる。	SVAが分離・同定 E. coli, Enterococcus spp.  SVAのDept. of Bacteriologyが分離・同定 Salmonella spp.の分離・同定、血清型別 Campylobacter spp.の分離・同定の公式機関 (正式認定を受けている)
付)	・PulseNetに対応してVetNetが開始(BEARで実施) 2004〜と畜場、病畜、農場由来の Salmonella (1酵素、2011は株が少なかったため2酵素) ・BEARで、PFGEを実施 2005〜 Campylobacter spp. 2007〜 C. difficile 2008〜 E. coli 157:H7について	・精肉は4°Cで保存し、購入96時間以内に供試。(無菌的に開封するまで梱包したまま) ・FoodNetの一環で全 Salmonella spp.株 (XbaI and BlnI)、2002〜2005の全株及び2006からのciprofloxacinか erythromycin耐性の Campylobacter spp.株 (SmaI and KpnI)のPFGEも実施	・1998〜2007年まで年1回精度審査 National Food InstituteにおけるMIC試験は2002年にDANAK (Danish national body for accreditation)より基準品質保証を受けた		
耐性試験法		微量液体希釈法 CLSIを基に判定	微量液体希釈法 EUCASTを基に判定	EUでハーモニゼーション 毎年3、4回(コペンハーゲンで)QAテストを行っている	微量液体希釈法 EUCASTを基に判定
レポート (HPよりダウンロード可)	毎年 NARMS: Animal Arm Annual Report	毎年 ・NARMS: Retail Meat Annual Report ・NARMS: Executive Report	毎年 DANMAP		毎年 SVARM
検査担当者	6人 テクニシャン2人	各菌種2名ずつ テクニシャンを含め約20名	NFIのDANMAPスタッフ: テクニシャン6名、チェックする人(アカデミックスタッフ)(5名位で交代)		SVAのスタッフ(専任ではなくエフォートで分けている) 専門的に1名、テクニシャン4名
抗菌剤使用量の把握		推定使用量は把握しているが、データとして公表していない。		届出義務あり(VetStat) 製薬会社、販売会社、獣医師、飼料 100%の把握が見込まれる	届出義務あり(Apotekens Service AB) 製薬会社 100%の把握が見込まれる
予算/年		約500万ドル		DANMAPとして100万米ドル	300,000ユーロ(SVARMの予算としてではない)

NARMS: National Antimicrobial Monitoring System  
BEAR: Bacterial Epidemiology and Antimicrobial Resistance Research Unit  
ARS: Agricultural Research Service  
USDA: United States Department of Agriculture  
FDA: U. S. Food and Drug Administration  
FSIS: Food Safety and Inspection Service

DANMAP: Danish Integrated Antimicrobial resistance Monitoring and Research Programme  
NFI: National Food Institute  
DTU: Technical University of Denmark  
NVI: National Veterinary Institute  
RFCA: Regional Veterinary and Food Control Authorities

SVARM: Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring  
SVA: National Veterinary Institute, Sweden

### 3. 中課題名「実効性のあるモニタリングシステムの構築」

本事業において各課題担当者が行った調査結果を元に、わが国におけるより実効性のある薬剤耐性菌モニタリングシステムを構築するための提案を取りまとめた。

#### (1) 小課題名「モニタリング結果に影響する要因の解析」

##### 1) 平成23年度までの研究実績概要

モニタリングの対象とする菌種、動物、抗菌剤の選択について検討したところ、これまでのモニタリング成績や海外のモニタリングシステムとの比較から、現行のシステムからの見直しが必要な点が明らかになってきた。なかでも、腸球菌については多剤耐性化や公衆衛生上の重要性が高いことから *E. faecalis* と *E. faecium* の2菌種にモニタリング対象を限定することが望ましいと考えられた。

多剤耐性のサルモネラ属菌を用いた保存試験結果では、液体培地による継代、室温保存の条件下では薬剤耐性の脱落が確認されたことから、モニタリング解析に供する菌株の管理にあたっては、超低温保存、凍結乾燥等の適切な手法による早期保存の必要性が示された。

現行のモニタリングシステムの調査成績を用いたデータマイニングの結果や欧米における同様のモニタリングシステムとの比較検討の結果、サンプルの独立性を担保した収集菌株数を設定した場合、カンピロバクターの収集株数、なかでも牛からの分離株数が不足し、モニタリング解析に必要な菌株数が得られないことが危惧された。

現行のモニタリングシステムにおいて規定されているカンピロバクターの検出手法について検討したところ、検出手法自体は採材した試料の輸送培地、選択培地、培養条件、PCRによる同定など標準的手法で実施されており問題ないと考えられたが、さらに分離率を上げ、十分な菌株数を収集するためには採材方法の検討が必要であると考えられた。

##### 2) 平成24年度における研究実績概要

カンピロバクターの分離率の向上が期待できる手法の一つとして、複数の動物由来の検体を混合（プール）して1検体とした試料（プール試料）について検討を行った。試験には同一施設内で飼養されている豚20頭の糞便を材料として、豚で保菌率が高いとされる *C. coli* の検出率で比較を行った。試験区として1頭分/サンプルを20検体、5頭分/サンプルを4検体、10頭分/サンプルを2検体、20頭分/サンプルを1検体、計27検体を供試した。*C. coli* の分離は常法に従って行い、選択分離寒天平板培地（CCDA）に材料を接種後、微好気状態で37°C48時間培養後、特徴的なコロニーを分離し、カンピロバクターであることを確認後、特異的プライマーにより *C. coli* 株を同定した。さらに今回、液体培地（プレストン培地）による選択増菌培養による分離率の改善効果を検証する目的で、各試験区について37°C24時間増菌培養後、直接培養と同様に *C. coli* の分離を行った。

その結果、現行のモニタリングシステムでの採材法に相当する1頭分/サンプルの試験区では *C. coli* が分離されたのは20頭中5頭（25%）のみであり、低い分離率であった（表6）。一方、今回設定したプール試料の試験区では、複数の動物由来の混合試料から菌分離を行うことにより、いずれも分離率の向上が見られ、プール試料による検出率の改善が期待できると考えられた。

表 6. プール効果試験結果（直接培養）

豚No.	1頭分／サンプル	5頭分／サンプル	10頭分／サンプル	20頭分／サンプル
1	○			
2	○			
3	○			
4	○			
5	○			
6	○	○		
7	○			
8	○			
9	○			
10	○			
11	●	●	●	●
12	○			
13	○			
14	●			
15	○			
16	●	●		
17	●			
18	○			
19	●			
20	○			
分離率	25%	50%	50%	100%

● : *C.coli*分離陽性、○ : *C.coli*分離陰性

また、プールした試料について液体培地による選択増菌培養を行ったのち菌分離を実施した場合には、1頭分/サンプルの試験区において既に20頭中13頭(65%)から*C.coli*が分離されており、5頭分/サンプル以降のプール試料の試験区では100%の検出率であった(表7)。

表7. プール効果試験結果(増菌培養)

豚No.	1頭分/サンプル	5頭分/サンプル	10頭分/サンプル	20頭分/サンプル
1	○			
2	●			
3	●			
4	○			
5	●		●	
6	●			
7	○			
8	●			
9	●	●		
10	●			
11	●			
12	○			
13	●	●		
14	●			
15	○			
16	●			
17	●	●		
18	●			
19	○			
20	○			
分離率	65%	100%	100%	100%

●: *C.coli*分離陽性、○: *C.coli*分離陰性

以上の結果から、プール試料と増菌培養を併用することにより、カンピロバクターの検出率を改善し、その結果、モニタリング解析に必要な菌株数の収集がより少ないサンプル数で可能になることが示唆された。

### 3) 成果の内容

モニタリング解析に必要な十分な菌株数を収集するためにプール試料を用いることにより、カンピロバクターの分離率を改善することが可能か野外材料を用いて検証した。その結果、試料のプール化と選択増菌培養を組み合わせることにより分離率の改善が確認された。

## (2) 小課題名「実効性のあるモニタリング手法の検討」

### 1) 平成23年度までの研究実績概要

各中課題で行ってきた過去のモニタリング調査の手法や結果の分析、諸外国におけ

る薬剤耐性モニタリングシステムの調査結果を元にモニタリング対象からモニタリングの条件設定、薬剤感受性試験の手法及び結果の評価等の多岐にわたる課題について検証し実効性あるモニタリングの構築を提案するための検討を行った。

## 2) 平成24年度における研究実績概要

より実効性のあるモニタリングシステムを構築するための現行のJVARMと比較しながら以下の提案を行った。

### 【モニタリング対象の選択】

#### ○対象動物、採材日齢

肉用牛、肥育豚およびブロイラーについては食肉として公衆衛生上薬剤耐性菌の影響が危惧されること等から調査対象として適切であると考えられる。しかし、採卵鶏では採卵開始以降は原則として投薬は行われておらず、薬剤耐性率も他の家畜より低いことから、薬剤耐性状況の把握を行う意義が他の畜種と比較して相対的に低い。また、耐性菌の動向は動物の日齢によって大きく異なることが知られていることから、採材日齢は統一する必要がある。食肉を通じた薬剤耐性菌の人への暴露を踏まえることができるだけ出荷日齢に近い動物からの採材が望ましい。

#### ○対象菌種

現在対象菌としている菌種（カンピロバクター、大腸菌、腸球菌）は公衆衛生上重要な菌や標準的な衛生指標菌種で妥当な選択である。

カンピロバクターは畜種によっては分離率が低く必要な菌株数の収集が確保されていないため、分離方法等を工夫した上で監視対象とすることが望ましい。また、動物種によって分離される菌種が限られることから、牛と鶏では *C.jejuni*、豚では *C.coli* を対象とする等対象菌種と動物の組み合わせを考慮する必要がある。

腸球菌について JVARM では全菌種を対象としているが、欧米では多剤耐性保有状況、公衆衛生上の重要性から *E.faecalis* と *E.faecium* の2菌種を調査対象としている。今後わが国においてもこの2菌種限定することが有効と考えられる。

サルモネラは現行の JVARM では対象外となっているが、食中毒起因菌として重要であることから、病畜や農場環境、と畜場等から菌株を収集し JVARM の結果と総合的に評価することが望ましい。

#### ○対象薬剤

WHO や EFSA が提唱している基準に基づき、EU では、動物や人における薬剤選択状況や、新たな耐性菌出現に迅速に対応して対象薬剤を選択している。わが国においても、人や動物における抗菌剤の使用状況によって変化する耐性の動向を考慮して、適宜見直しと評価を行いながら対象薬剤を選択する必要がある。

### 【採材の方法】

#### ○採材場所

現在 JVARM では農場での採材を実施しているが、海外では欧州、米国ともにと畜場や食肉処理場で採材している。と畜場等の採材では、検体数の増加が容易であること、公衆衛生上問題となる細菌について食品により近い段階で採材できること、少人数で広い地域をカバーした採材が可能となること、また、同一のと畜場等で調査を継続することは定点調査の意義があることなどから、農場よりもと畜場等での採材が適当と言える。ただし、と畜場等における検査計画を作成する場合には、全国のと畜

頭数に占める施設ごとの処理頭数の割合を考慮して検査対象施設を選定し、施設ごとにサンプル数を割り当てる必要がある。なお、このようなサンプル数の割り当ての結果、と畜場等の規模が全体として比較的小さいなどの理由で、施設当りの採材サンプル数が少数となる場合は、と畜場等で採材するメリットは小さくなる。こうした場合には、出荷月齢の家畜を対象に農場で採材することも検討する必要がある。

#### ○採材方法

カンピロバクターの分離率を上げ、十分な数の菌株を収集するためには、牛・豚では直腸便、鶏では盲腸便とする等、採材方法、処理方法を改善する必要がある。また、分離率が低い菌種については、同一農場由来の複数動物から採材した材料を混合して1検体（プール試料）とすることにより分離率の改善が期待できる。

#### ○採材頻度・時期

菌の分離率や薬剤の使用状況の季節変動を考慮して、通年または年に数回決まった時期に採材を行うことが望ましい。また、毎年の調査結果を比較できるように毎年同じ仕組みで実施する必要がある。

#### ○検査菌株数・採材サンプル数

JVARMはEUと同様、国内における耐性菌の保有状況の変化を監視することを目的としていることから、EUの手法を参考に必要な採材サンプル数を検討することができる。必要な菌株数は、検出しようとする変化の大きさ及び変化前の耐性保有率に応じて算出され、検出しようとする変化が小さいほど必要な菌株数は増加する。必要なサンプル数は分離率が最も低い菌種によって決まるが、分離率が低い菌種についてはサンプルをプールすることによって分離率を改善することも可能である。

また、モニタリングに必要な菌株数は、それぞれの菌株が独立したデータであることを前提としているため、EUでは同一農場の別々の個体から分離された菌株は類似する傾向があるとして、1農場から採取する菌株数は1株と規定している。JVARMのデータを解析した結果からも同一農場に由来する2菌株は類似する傾向が確認されたことから、1農場からは1株採取することが適切と考えられる。

### 【検査の方法】

#### ○検査場所

菌分離及び薬剤感受性試験の実施施設については、適切な微生物取り扱い環境、作業に習熟した取扱者、精度管理が行き届いたシステムが必要である。可能であれば、試料や菌株を1施設に集約し、精度管理を含めて検査内容を熟知した検査担当者により一貫して実施することにより結果に高い信頼性が得られると考えられる。

#### ○対象菌種の分離・同定法

分離・同定の手法については各菌種とも現行法が一般的に確立した手法であり特に問題はない。ただし、腸球菌の対象菌種を *E.faecalis* と *E.faecium* に限定する場合にはPCR法を併用することが望ましい。また、カンピロバクターの分離率を向上させるには、より新鮮な糞便材料を多く採取し、増菌培養やプール試料を用いることが有効と考えられる。

#### ○薬剤感受性試験法

JVARMではCLSI（臨床検査基準協会；米国）に準拠した微量液体希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定しているが、これは国際的に標準的な手法であり問題はない。また、JVARMではドライプレートの配布によりさらなる精度管理、省力化にも配慮されている。EUでは近年、疫学的カットオフ値を耐性評価に加えており、

わが国においても今後検討の余地がある。

【モニタリング結果の取り扱い】

○薬剤耐性菌モニタリング情報の収集、分析、報告

薬剤耐性の動向を把握し、その変動を早期に検出するためには、モニタリング情報を統一的な手法で継続的に収集・分析するべきである。情報は統一された様式及び記入方法で収集し、分離株ごとにデータベース化する必要がある。モニタリングデータの分析は、薬剤耐性率の経年的な動向がわかるように図表を用いるなどして記述的な分析を行い、薬剤耐性の有意な変動を把握するために統計学的な解析を必要に応じて行う。収集した情報や集計・分析結果については分かりやすい形の定期的な報告書として取りまとめ社会に還元することが望ましい。

【その他の留意事項】

○農場での調査（アクティブサーベイランス）

農場における抗菌剤の使用状況の把握は耐性獲得への影響を評価する観点から重要であるが、薬剤の使用状況は農場ごとに大きく異なることから全国統一的なモニタリングシステムによりこれを評価することは困難である。このため、農場における薬剤の使用量と耐性獲得との関係性を評価するための調査は、全国規模の薬剤耐性菌モニタリングとは別の枠組みで実施することが適当である。

○抗菌剤使用量の把握

抗菌剤等の使用量のモニタリングも全国規模で行うことが望ましい。現在、農場での抗菌剤等の使用量を全国規模で集計したデータはないが、現行の抗菌剤の販売量データ（動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報）を活用することは可能である。農場での抗菌剤等の使用量データを全国規模で収集する場合、獣医師や都道府県、関連団体、製薬会社、飼料会社と協力し、抗菌剤等の処方量（指示量）を収集できる体制を構築することも有効である。農場における抗菌剤等の使用量をモニタリングすることは、抗菌剤等の使用量と薬剤耐性の関連を全国的なレベルで把握するだけでなく、畜産領域での抗菌剤等の適正利用の確保にも役立つものと考えられる。

○公衆衛生分野との連携

現行の **JVARM** で実施しているモニタリングは、あくまで家畜衛生サイドで実施するものとされている。しかしながら、欧米各国では家畜衛生分野と公衆衛生分野とが協調したモニタリング（**harmonized monitoring**）が提唱されており、食品におけるモニタリングの実施や医療分野との薬剤感受性試験データの比較などの試みがなされていることから、**JVARM** においても今後は公衆衛生分野との連携も視野に入れる必要があるだろう。

3) 成果の内容

現行の薬剤耐性菌モニタリングシステムをより実効性のあるシステムとするための提案を取りまとめた。

V. 論文、特許等の実績等

別添のとおり。

## これまでの論文、特許等の実績等

## 学術論文

タイトル、著者名、学会誌名、巻、ページ、発行年月	機関名
欧米で実施されている薬剤耐性菌モニタリングシステムの現状、大倉正稔 佐藤真澄 能田健、獣疫学雑誌、16(2)152-156、2012.12.	動物衛生研究所
Antimicrobial resistance for Campylobacter isolates originating from retail chicken meat and offal products in Japan. Hidano A, Yamamoto T, Hayama Y, Muroga N, Kobayashi S, Nishida T, Tsutsui T. Japanese Journal of Infectious Diseases. 67, 315-317. 2014,8.	動物衛生研究所

## 口頭発表

タイトル、発表者名、学会等名、発表年月	機関名
市販鶏肉由来のEnterococcus faecalisの薬剤耐性傾向および輸入鶏肉由来株との比較、肥田野新、山本健久、早山陽子、室賀紀彦、小林創太、西田岳史、筒井俊之、第165回日本獣医学会学術集会、2013.9.	動物衛生研究所
薬剤耐性菌のモニタリングにおいて1農場から複数の検体を採材することは適当か、山本健久、早山陽子、肥田野新、小林創太、室賀紀彦、石川清康、小倉亜希、筒井俊之、第165回日本獣医学会学術集会、2013.9.	動物衛生研究所

## 出版図書

区分:①出版著書、②雑誌、③年報、④広報誌、⑤その他

区分	著書名、(タイトル)、著者名、出版社名、発行年月	機関名

国内特許権等

特許権等の名称	発明者	権利者 (出願人等)	特許権等の種類	番号	出願年月日	取得年月日	機関名

国際特許権等

特許権等の名称	発明者	権利者 (出願人等)	特許権等の種類	番号	出願年月日	取得年月日	機関名