

## 岩手県南地域における病性鑑定由来菌株の薬剤耐性獲得状況

佐藤裕夫

### 緒 言

抗菌薬が効かない薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 感染症が世界的に拡大し、公衆衛生及び家畜衛生に重大な影響を与えている。一方で、近年では先進各国における抗菌薬の使用量は減少 [1, 2] している。経済協力開発機構の報告 [3] では2013年のAMRに起因する死亡者数は、全世界で少なくとも70万人と推定され、AMR対策をとらないまま、耐性率が現在のペースで増加した場合、2050年にはアフリカ、アジア地域を中心に1,000万人の死亡が想定されている。動物における薬剤耐性菌は、治療効果を減弱させるだけでなく、畜産物等を介してヒトに伝播する可能性も指摘されている。

このような状況から、国内においては、2016年から2020年の5年間で実施すべき事項を取りまとめた「薬剤耐性対策アクションプラン」が策定され、家畜保健衛生分野においては、①畜水産、獣医療等における動向調査・監視体制の確立・強化、②畜水産、獣医療等における動物用抗菌性物質の慎重な使用の徹底等が取り組むべき戦略として求められている。

今回、岩手県南家畜保健衛生所管内 (以下「管内」という。) のAMR動向を把握するため、病性鑑定で得られた菌株について、経時的な薬剤耐性率を調査したので報告する。

### 材料と方法

#### 1 供試株

2009年4月から2018年10月に管内の病性鑑定症例から得られた *E. coli* 142株 (牛39株, 豚52株, 鶏: 51株), *Salmonella enterica* 33株 (牛13株, 豚: 6株, 鶏: 14株), *Pasteurella* sp. 61株 (牛: *P. multocida* 58株, *Pasteurella* sp. 3株), *Mannheimia* sp. 37株及び *Staphylococcus* sp. 26株 (牛: *S. aureus* 17株,

CNS 9株) の計229株を供試した。

#### 2 薬剤感受性試験

CLSIに基づく一濃度ディスク拡散法により、アンピシリン (ABPC), ペニシリン G (PCG), セファゾリン (CEZ), セフトロフル (CTF), カナマイシン (KM), ゲンタマイシン (GM), ストレプトマイシン (SM), エリスロマイシン (EM), オキシテトラサイクリン (OTC), テトラサイクリン (TC), ドキシサイクリン (DOXY), ナリジクス酸 (NA), オキシリン酸 (OA), エンロフロキサシン (ERFX), オフロキサシン (OFLX), フロルフェニコール (FFC), クロラムフェニコール (CP), ホスホマイシン (FOM), スルファメトキサゾールとトリメトプリムの合剤 (ST) 及びコリスチン (CL) の各阻止円を計測し判定した。薬剤耐性率は (耐性株数 + 中間感受性株数) / 供試株数により算出した。

### 成 績

管内において、アクションプランの成果指標である *E. coli* (全畜種) の薬剤耐性率の10年間の平均は、TC系: 68.3%, 第三世代セファロスポリン (TGC) 系: 0%, フルオロキノロン (FQ) 系: 17.1%であったが、2018年の単年の同耐性率は、TC系: 47.2%, TGC系: 0%, FQ系: 8.3%であり、前者と比較した場合、減少傾向が認められた (表1)。

以下に各畜種から分離された細菌の薬剤耐性の傾向を示す。

#### 1 牛由来 *E. coli*

近年のABPCまたはPCG (以下「ABPC/PCG」という。他の薬剤も同様に表記する。), KM及びOTCの耐性率には減少が認められたものの、CEZ及びSMのそれらは高く維持されていた (図1)。

表 1. 岩手県南地域（管内）における *E. coli* の薬剤耐性率の概要

	テトラサイクリン (TC) 系	第3世代セファロスポリン (TGC) 系	フルオロキノロン (FQ) 系
本調査（2009-2018年の平均）	68.3 ※	0.0	17.1
本調査（2018年）	47.2	0.0	8.3
参考：アクションプラン			
2014年	45.2	1.5	4.7
2020年	≤ 33	G7 各国の数値と同水準	

※ 表中の数値は薬剤耐性率（%）

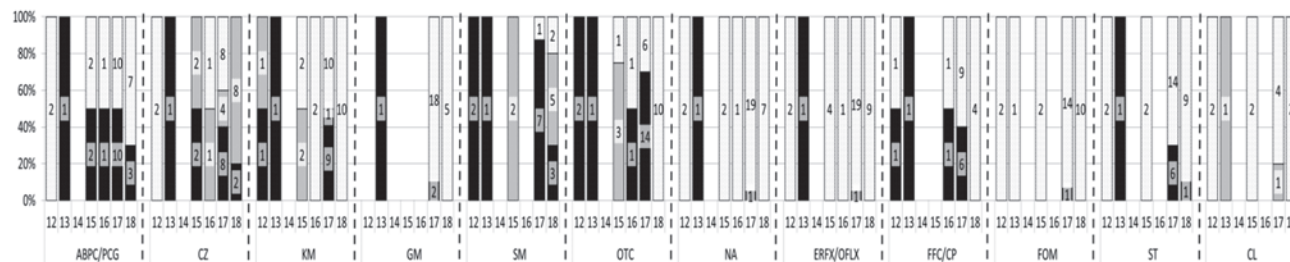


図 1 牛由来 *E. coli* の薬剤耐性率の推移（2012-2018年）  
（白：感受性，灰色：中間感受性，黒：耐性，グラフ中の数字は株数）

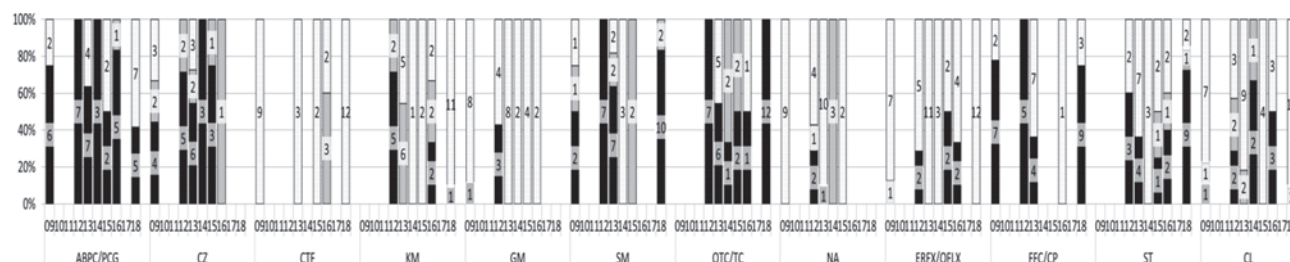


図 2 豚由来 *E. coli* の薬剤耐性率の推移（2009-2018年）  
（白：感受性，灰色：中間感受性，黒：耐性，グラフ中の数字は株数）

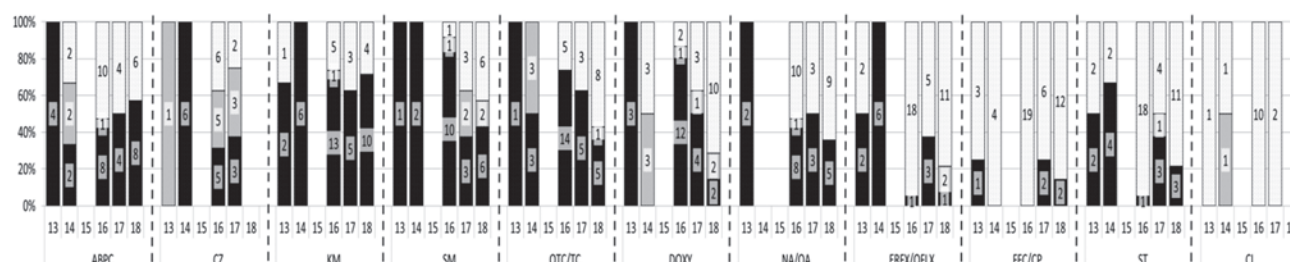


図 3 鶏由来 *E. coli* の薬剤耐性率の推移（2013-2018年）  
（白：感受性，灰色：中間感受性，黒：耐性，グラフ中の数字は株数）

## 2 豚由来 *E. coli*

第一選択薬に用いられる ABPC/PCG, CEZ, SM, OTC/TC 及び ST の耐性率は高く維持され、KM のそれに減少が認められた。アクションプランの成果指標である TGC 系の CTF 及び FQ 系の ERFX/OFLX の各耐性率は低く維持されていた。2018年7月1日

から飼料添加が禁止された CL には耐性株が散見されたが、2018年度に同耐性株は確認されなかった（図2）。

## 3 鶏由来 *E. coli*

ABPC 及び KM の耐性率は高く維持されていたが、SM, OTC/TC 及び DOXY のそれらには減少が認められた。CL に耐性は認められなかった（図3）。

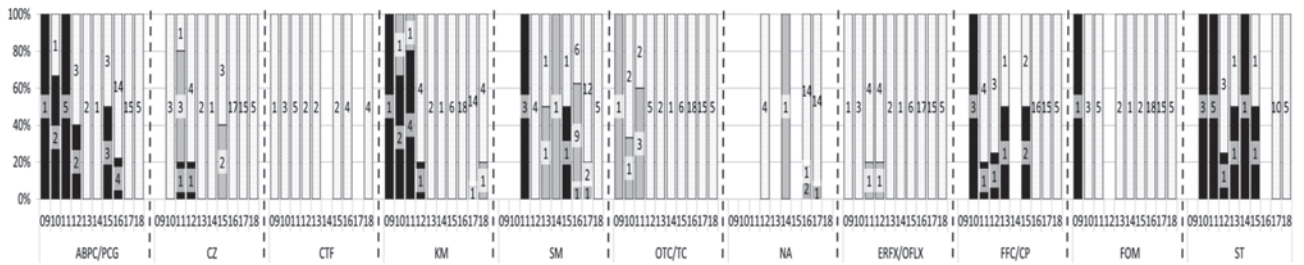


図4 牛由来 *Pasteurella* sp. の薬剤耐性率の推移 (2009-2018年)

(白：感受性，灰色：中間感受性，黒：耐性，グラフ中の数字は株数)

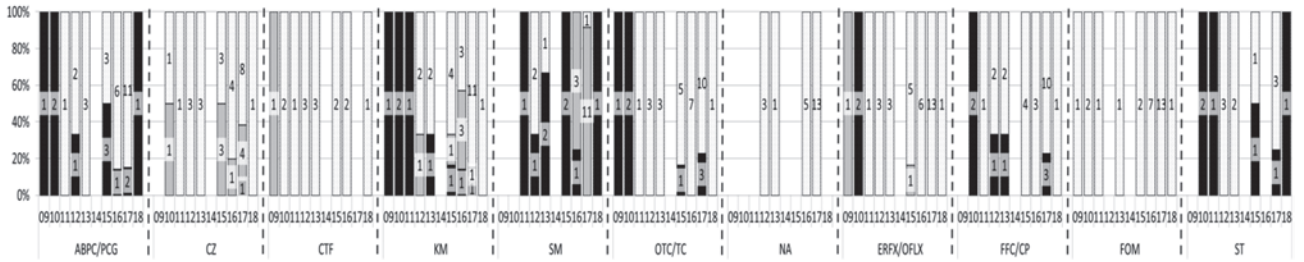


図5 牛由来 *Mannheimia* sp. の薬剤耐性率の推移 (2009-2018年)

(白：感受性，灰色：中間感受性，黒：耐性，グラフ中の数字は株数)

#### 4 全畜種由来 *E. coli*

ABPC/PCG (2009年：75.0% → 2018年：44.4%)，KM (2012年：66.7% → 2018年：30.6%) 及び OTC/TC (2012年：100% → 2018年：47.2%) の耐性率には減少が認められたが，CEZ (63.2~100%)，SM (40.0~100%) のそれらは高く維持されていた。CTF (2018年：0%) 及び FQ系 (2018年：8.3%) は低い耐性率が維持されていた。

#### 5 牛由来 *Pasteurella* sp.

ABPC，KM，SM，FFC/CP 及び ST の耐性率には減少が認められた。CEZ，CTF，OTC/TC，NA，FQ系及び FOM のそれらは低いまま維持されていた (図4)。

#### 6 牛由来 *Mannheimia* sp.

SM の耐性率は高く維持されていたが，KM，OTC/TC 及び FFC/CP のそれらには減少が認められた。CEZ，CTF，NA，FQ系及び FOM の耐性率は低いまま維持されていた (図5)。

#### 7 牛由来 *Staphylococcus* sp.

ABPC/PCG，CEZ，KM，SM，EM，OTC 及び FQ系の耐性率には減少が認められた (データ省略)。

#### 8 各畜種由来 *Salmonella enterica*

牛由来株は第一選択薬である ABPC，CEZ，KM，SM 及び OTC/TC，豚由来株は SM 及び OTC/TC，鶏由来株は KM 及び OTC/TC の各々の耐性率が高かった。いずれの畜種も NA，FQ系，FFC/CP，ST

及び CL の耐性率は低かった (データ省略)。

### 考 察

管内における動物用抗菌性物質の慎重使用の指導の根拠として，家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング (JVARM) によって得られたデータ及び病性鑑定毎に実施した薬剤感受性試験成績を用いられている。畜水産，獣医療分野におけるアクションプランの成果指標には，牛，豚及び肉用鶏由来 *E. coli* の薬剤耐性率を2014年のTC系：45.2%，TGC系：1.5%及びFQ系：4.7%から，2020年にはTC系：33%以下，TGC系及びFQ系は同年におけるG7各国の数値と同水準を目標にしている。一方で，JVARMにおける2014年の管内由来株の耐性率は，同順に83.3%，0%及び16.7%であり，全国におけるそれらと比較して高かったことから，農場における薬剤の慎重使用の指導に供するため，管内におけるAMR動向を調査した。

アクションプランの成果指標である *E. coli* において，本調査の対象とした10年間の全畜種の平均をみると，TC系及びFQ系において耐性率が高かったものの，2018年には，それらTC系 (68.3% → 47.2%) 及びFQ系 (17.1% → 8.3%) の耐性率に減少が認められた。また，成果指標には取り上げられていないABPC/PCG及びKMの耐性率においても経時的に減少傾向がみられた。牛由来 *Pasteurella* sp.，*Mannheimia* sp. 及び *Staphylococcus* sp. においても，



多くの薬剤の耐性率に減少が確認された。動物用抗菌性物質の流通量と薬剤耐性率は相関 [4] し、薬剤の適正使用により耐性率が減少する [5]。管内の動物用抗菌性物質の流通実態は把握できないが、病性鑑定受託時の臨床獣医師への聞き取りにより、第一選択薬の適切な選択と使用が確認されており、同獣医師による動物用抗菌性物質の適正な使用が、耐性率の低減に寄与したものと考えられた。アクションプランにおける2020年の成果指標は今後判明するが、2014年の薬剤耐性率より低くなることが予想される。管内の2018年のTC系及びFQ系の耐性率は依然として高く、さらなる低減を図る必要がある。

今回、畜種毎の各菌種において、感受性が維持されている動物用抗菌性物質が判明したことから、臨床現場において、過去に病性鑑定及び薬剤感受性試験が実施されていない農場における治療時には、本成績を参考に、病態に応じた第一選択薬を適正に使用するよう

引き続き御協力をお願いする。

今後も積極的に薬剤感受性試験を実施し、データを蓄積し、併せて動物用抗菌性物質の流通実態を把握することにより、AMR動向の監視を継続することが重要である。

#### 引用文献

- [1] Muraki et al. : Infection., 41, 415-423 (2013)
- [2] Van Boeckel TP et al. : Lancet Infect Dis., 14, 742-750 (2014)
- [3] Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond, G7 OECD report, Sept. (2015)
- [4] Schäberle TF et al. : Trends Microbiol., 22, 165-167 (2014)
- [5] 内田桐子ら：平成30年度北海道・東北ブロック家畜保健衛生業績発表会（2019）

## 文 献 抄 録

### *FoxP3 and IDO in Canine Melanocytic Tumors*

Porcellato I, Brachelente C, De Paolos L,  
Menchetti L, Silvestri S, Sforza M, Vichi G,  
Iussich S, Mechelli L

( Department of Veterinary Medicine,  
University of Perugia, Italy)  
Vet Pathol, 56, 189-199 (2019)

ヒトのメラノーマは最も死亡リスクの高い癌のひとつで、予後が悪く薬物療法や放射線療法に高い抵抗性を示す。ヒトメラノーマの微小環境で生じる免疫抑制の機序解明は新しい予後判定マーカーや免疫のチェックポイント分子を標的とする免疫療法の開発につながる。イヌのメラノーマの免疫回避機構は未だ不明で、これに基づく免疫療法は試されていない。本研究の目的は、イヌの原発性黒色腫の転写因子である forkhead box protein P3 (FoxP3) と indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) の発現に関

する予備データと予後との関連を調査することである。ホルマリン固定、パラフィン包埋されたイヌの黒色腫74サンプル（口腔内メラノーマ26例、皮膚のメラノーマ23例、皮膚のメラノサイトーマ25例）のFoxP3とIDOの発現状態が免疫組織化学的に検索された。メラノーマによる死亡リスクは、強拡大1視野当たりのFoxP3陽性細胞数 (FoxP3/HPF) や、腫瘍組織内または周囲の浸潤リンパ球中のCD3<sup>+</sup>・FoxP3<sup>+</sup>リンパ球の占める割合 (%FoxP3)、強拡大1視野当たりのIDO陽性細胞数 (IDO<sup>+</sup>/HPF) が高くなるほど増加した。予後判定の最適カットオフ値は14.7 FoxP3<sup>+</sup>/HPF, 6.1 IDO<sup>+</sup>/HPF, 12.5 %FoxP3で、これら2つのマーカーは腫瘍の組織型とも関連していた。多変量解析によりIDO<sup>+</sup>/HPF (p<0.001) は独立した予後マーカーとなることがわかった。今回得られた成績から、微小環境の免疫抑制に関与するIDOとFoxP3は予後判定の指標になることが示唆された。

(岩手大学獣医病理学研究室)