One Health とは何か？－薬剤耐性菌対策を例として－

田村 豊（北海道獣医師会長）

現在、北海道獣医師会ではワンヘルス活動を推進しています。このワンヘルスの理解を深めるために、十勝獣医師会第76回定期総会で特別講演をさせていただきました。その時に使用したスライドを公開し、会員の理解を深めていただきたいと思います。スライドを説明した文章は以下の通りです。数字はスライド番号を示します。

1. タイトル
2. ワンヘルスとは、人、動物、環境の健康を維持していくには、どの一つの健康も欠かすことができないとの認識に立ち、それぞれの健康を担う関係者が緊密な協力関係を構築することにより、これら3者の健康を維持・推進していくとするものです。
3. ワンヘルスの言葉の基となったのは、2004年にロックフェラー大学で開催された野生動物の感染症に関する国際会議でした。この会議には国際機関などの多くの組織が参加していたことから、全世界に広がりました。
4. 日本獣医師会は獣医師会活動指針の中で、「動物とヒトの健康は一つ。そして、それは地球の願い。」というキャッチフレーズの下、ワンヘル活動を強化しています。
5. ワンヘルスという言葉が獣医師や医師の間で広がった切っ掛けとなったのは、2016年に北九州市で開催された第2回世界獣医師会・世界医師会の「One Healthに関する国際会議で採択された「福岡宣言」です。この中で、人獣共通感染症対策や薬剤耐性菌対策について、ワンヘルスの考えの基で医師と獣医師の連携の重要性が示されています。
6. 2022年に福岡で開催された第21回アジア獣医師会連合 (FAVA) 大会で、「アジアワンヘルス福岡宣言 2022」が採択され、獣医師の立場でワンヘルス活動を推進することになりました。
7. 現在、日本獣医師会はワンヘルスの活動を強化しています。時系列的に活動内容を記載しています。
8. 日本獣医師会の活動に連携して、北海道獣医師会もワンヘルスの活動を推進しています。今後の活動として、2024年10月18日から20日までアクセスサッポロで、北海道獣医師会が主催者の一翼を担い、「北海道ワンヘルスフェア 2024」を開催予定です。また、北海道歯科医師会とのワンヘルスの理念に基づく学術協定を締結するための作業を進行しています。

9. 医療における薬剤耐性菌の蔓延は深刻な事態になっています。
10. 日本における多剤耐性菌感染症によるヒトの健康被害に関するデータです。
11. 2019年に6種類の多剤耐性菌感染症で12,136人が亡くなっています。薬剤耐性菌感染症は種類が多いので、莫大な人数の方が亡くなっていると推定されます。
12. 地球規模で見ると、2014年に薬剤耐性菌感染症で70万人の方が亡くなっています。このまま有効な対策を取らなければ、2050年に1000万人の方が亡くなると推定されています。
13. 2019年のデータによると、薬剤耐性菌感染症で推定127万人が亡くなると推定しており、先の2014年から60万人の死亡者が増えると推定されています。
14. 医療における薬剤耐性菌感染症の蔓延を背景に、2015年にWHOは抗菌薬耐性グローバルアクションプランを採択しました。戦略的目標を実行するに当たっての基本的な考えを、One Health approach としました。
15. 日本も2016年に「薬剤耐性対策アクションプラン(2016-2020)」を公表しました。これもワンヘルスにより薬剤耐性菌対策が実施するとしています。
16. 人と動物間での薬剤耐性菌の伝播経路を示しています。薬剤耐性菌は人、動物、環境で伝播することが示されています。
17. 薬剤耐性菌は生態系(人、動物、環境)で循環することを示しており、医療における薬剤耐性菌対策を人だけで実施しても不完全であることを示しています。つまり、ワンヘルスで実施することが重要であり、医療における薬剤耐性菌対策に対して我われ動物側も協力していかねばなりません。
18. 動物から人への薬剤耐性菌の伝播で最初に問題にされたのは、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)でした。家畜にアボパルシンを投与することで、腸管の中でVREが選択され、食肉を介して人に伝播します。もし、MRSAに感染していたらVREの耐性遺伝子がMRSAに導入され、VRSAが出現し、アボパルシンと同系統のバンコマイシンの治療効果が低下することを恐れたのです。
19. 当時、日本で出版された多くの本でこの問題が記載されています。しかし、我われには科学的に反論するデータがありませんでした。
20. 抗菌性飼料添加物の規制に最初に取り組んだのはEUでした。2006年には全ての抗菌性飼料添加物の使用を禁止しました。その時に科学的なデータが不十分だったので、EUは予防の原則を利用したのでした。
21. 日本も1996年にアボパルシン使用の鶏からVREが分離されたことを理由にアボパルシンの指定を取り消しました。

- 2 2. 家畜の糞便由来大腸菌の耐性率は、食肉から分離された大腸菌の耐性率と近似していました。
- 2 3. 食肉を汚染する薬剤耐性菌の由来は、農場で飼育される家畜の糞便に由来することが示唆されました。汚染した食肉を加熱不十分で喫食することで、薬剤耐性菌が人に伝播する可能性は高いと考えられます。
- 2 4. 牛の乳房炎由来の MRSA と、食肉由来の MRSA と、医療由来の MRSA の遺伝子型を調べたところ、MLST 型の ST8 が共通していました。これらの菌株をさらに PFGE 解析したところ、100%に相同性が確認されました。このことは MRSA が人から食肉、人から乳牛に伝播することを示唆しました。つまり、動物と人間で双方向の伝播経路があるということです。
- 2 5. 次に伴侶動物（犬や猫）について述べたいと思います。
- 2 6. 疾病の犬から分離した薬剤耐性大腸菌の耐性率は、健康な犬由来大腸菌とほぼ同じ耐性率を示しています。
- 2 7. 疾病の猫から分離した薬剤耐性大腸菌の耐性率は、健康な猫由来大腸菌とほぼ同じ耐性率を示しています。このことから、犬や猫の薬剤耐性菌対策としては、健康に飼育して抗菌薬の投与をできるだけ避けることが重要と思われました。
- 2 8. 犬や猫の飼育場所を調査した成績を示しました。その結果、犬猫の 80% が室内飼育ということで、飼い主と非常に近い距離で生活していることが分かりました。つまり、家庭内で犬や猫と飼い主の間で薬剤耐性菌が伝播する可能性のあることを示しています。
- 2 9. この論文では、犬と飼い主から分離した大腸菌の遺伝子型を比較したところ、34 ペア中 3 ペアで同一と思われる大腸菌が分離されています。つまり、同一所帯で犬と飼い主間で大腸菌の伝播があった可能性を示しています。
- 3 0. 私たちは札幌市内の動物病院の協力を得て、犬の糞便からフルオロキノロン耐性大腸菌を分離しました。耐性大腸菌が分離された飼い主から糞便の提供を受けて調べたところ、3 ペア全てにおいて人で流行する遺伝子型の大腸菌が分離され、人から犬への伝播が示唆されました。
- 3 1. 人、ペット、野生動物、水系環境由来大腸菌において、医療で主流の ST131 という遺伝子型の菌株について遺伝的近縁性を調べたところ、人の患者由来株が環境や野生動物と類似していることを明らかにしました。つまり、薬剤耐性菌は生態系で循環していることを示しています。
- 3 2. 抗生物質の暴露が極めて少ない様々な野生動物からも薬剤耐性菌が分離されることを示しています。
- 3 3. 最後に環境を介した薬剤耐性菌の伝播について紹介します。
- 3 4. 環境の重要な構成要素である河川には、病院や農場から薬剤耐性菌や抗

菌薬が流入していることが考えられます。

35. 実際に日本の河川から低濃度ながら抗菌薬が検出されます。都市部で高濃度、郊外で低濃度の抗菌薬が検出されます。
36. 従来、薬剤耐性菌の選択・増殖にはある程度の抗菌薬の濃度が必要と考えられてきました。しかし、この論文では極めて低い濃度の抗菌薬で薬剤耐性菌が選択されることを示しています。
37. この論文では、病院排水、下水処理場流入水、放流水、河川水の順番で人用抗菌薬（赤粋）が検出されることを示しています。
38. 医療上重要な多剤耐性菌も病院排水、下水処理場流入水、放流水、河川水の順番が検出されます。
39. 次に家畜から環境を介した薬剤耐性菌の人への伝播を見ていきましょう。特に我われは堆肥とイエバエの役割について研究しています。
40. まず堆肥の役割です。
41. 実験的に堆肥を作成して、その中にテトラサイクリン耐性大腸菌を接種しました。その結果、堆肥化処理で大腸菌は死滅しますが、テトラサイクリン耐性遺伝子は残存することを示しています。
42. 野外の豚、牛、鶏農家から堆肥を分与していただき調べたところ、半分の堆肥からテトラサイクリン耐性菌が分離され、高率にテトラサイクリン耐性遺伝子が検出されました。
43. つまり、堆肥は薬剤耐性菌や耐性遺伝子の貯蔵庫になっており、薬剤耐性菌対策に着目した堆肥処理が必要と考えられました。
44. 環境中で生育するものに野菜がありますので、小売店で野菜を購入して、医療上重要な ESBL 産生菌を調べたところ、約 8%の野菜から分離されました。したがって、生野菜を喫食する場合は良く洗浄することや、加熱処理することが必要に思われます。
45. 次にイエバエの役割を示します。
46. 畜舎には多くの種類のハエが飛翔しています。特にイエバエは家畜の糞を餌にしていますし、風に乗れば 10 数 km 飛翔する能力を持っています。
47. 畜舎の牛の糞便と飛翔するハエを捕獲して、第三世代セファロsporin である CPDX を添加した DHL 寒天培地に接種したところ、糞便と同様にイエバエやオオイエバエから薬剤耐性菌が分離されました。
48. 分離された大腸菌の遺伝的近縁性を調べたところ、ハエやウシから近縁なセファロsporin耐性大腸菌が分離されました。つまり、糞便中の薬剤耐性菌がハエに伝播したことを示しています。
49. さらに調査したところ、ハエは畜舎内や畜舎間に薬剤耐性菌を拡散していることが分かりました。

50. また、ハエ体内で薬剤耐性プラスミドの接合伝達試験を実施しました。
51. その結果、試験管内と同様にハエ体内でも薬剤耐性遺伝子が効率的に伝播することが分かりました。
52. 薬剤耐性大腸菌の環境内拡散におけるハエの役割は、農場環境における薬剤耐性菌の伝播、拡散、維持に関与することが分かりました。したがって、農場での薬剤耐性菌対策としてハエ対策が重要と思われました。
53. ハエは長距離にわたって飛翔できますので、農場から家庭内に移行して、薬剤耐性菌を食品に汚染する可能性があります。
54. そこで薬剤耐性菌に感染させたハエを作成し、食品と同居させて、経時的に食品の薬剤耐性菌の菌数を調べました。
55. その結果、薬剤耐性菌の保菌数が多いハエほど食品の汚染リスクが上昇しました。菌数の上昇は食品内で増殖したのではなく、ハエとの接触で消化管内容物の吐き戻しや糞便の排泄が影響したものと考えられました。
56. One Health の視点での薬剤耐性菌対策として考えられるのは、伝播経路を遮断することや、動物体内での薬剤耐性菌菌数の低減化、そして農場から抗菌薬や薬剤耐性菌の排出を抑制することです。
57. まず伝播経路を遮断する方法を見ていきましょう。
58. 食品の薬剤耐性菌による危害を防止する方法は、まさに微生物による食中毒予防の3原則が当てはまります。薬剤耐性菌をつけない、増やさない、殺すことです。
59. 家庭内でハエを見つけたら、すぐにハエを退治しましょう。また食品は室内に放置せず、すぐに食べることです。
60. 農場でのハエ対策で特に重要なのは、卵・幼虫対策になります。堆肥の適切な切り替えしで堆肥温度を維持することや、清潔な環境を維持し、ハエの産卵を抑制します。また、IGR 剤などの殺虫剤を使います。
61. 次に動物体内での薬剤耐性菌数の低減化です。
62. 国レベルで見ると抗菌剤の使用量と、薬剤耐性菌の出現率に正の相関が認められます。したがって、できる限り抗菌薬の使用量を低減化することが求められます。
63. つまり、抗菌薬の過剰使用や誤用を抑えることが重要です。
64. 動物用医薬品としての抗菌剤の販売量の推移です。ご覧のように年間の推定販売量に大きな変化が認められていません。
65. 成長促進用の抗菌性飼料添加物もほぼ横ばい状態が続いています。
66. 健康家畜由来大腸菌の耐性率も横ばい状態が続いています。牛由来大腸菌の耐性率が低いのは、個体診療が基本であるためと考えられます。一方、豚や鶏由来大腸菌は郡単位の治療であることから、使用量の多いテトラサイク

- リンなどの耐性率は高い傾向にあります。
67. 薬剤耐性菌の出現要因として重要なのは、抗菌剤の過剰使用と誤用にあります。そこで、抗菌薬の責任ある慎重使用が重要と考えられます。
 68. 慎重使用とは、使用すべきかどうかの判断を含めて、抗菌剤の必要な時に適正使用により、最大限の効果を上げ、薬剤耐性菌の出現を最小限に抑えるように使用することです。
 69. 日本では農林水産省が家畜のために抗菌剤の責任ある慎重使用ガイドラインを2013年に制定しています。
 70. ガイドラインでは、まず適切な飼養衛生管理による感染症を予防し抗菌剤の使用量を減らすこととされています。次に適切な病性の把握と診断で、獣医師の診断により原因菌を特定して診療方針を決定します。
 71. 薬剤感受性試験を実施して有効な抗菌剤を選択します。フルオロキノロン系などの二次選択薬は、一次選択薬が無効な場合にのみ使用します。
 72. ディスク拡散法を実施する場合は、動物用感受性ディスクを使用します。ブレイクポイントは人体用ディスクの判定基準は使用できません。動物医薬品検査所のHPで確認して下さい。
 73. 臨床ではしばしば薬剤感受性試験が実施できないことがあります。その場合は是非ともグラム染色を実施することを推奨します。抗菌剤の選定にも役立ちますし、治療効果の判定にも利用できます。
 74. 実際に医療でグラム染色を使用すると、抗菌剤の使用量が減少し、治療日数が短縮したというデータが示されています。
 75. 愛玩動物における抗菌剤の慎重使用の手引きも公開されているので参考にして下さい。
 76. 最後に農場からの抗菌薬や薬剤耐性菌の排出抑制です。
 77. 薬剤耐性菌に対する堆肥化処理に関する論文を紹介します。加熱ホタテ貝粉末や肥料である石灰窒素を堆肥に混和すると、薬剤耐性菌は死滅します。これは酸化カルシウムが水分と反応して高アルカリ性の水酸化カルシウムが生成されるためと考えています。
 78. 日本では問題にならないと聞いていますが、海外では治療用の抗菌剤が残留する廃乳を子牛への給与することが問題視されています。日本でも今後問題視される可能性があるのが、廃乳の農場環境への廃棄です。
 79. 以上述べたように、薬剤耐性菌の伝播経路から考えても、One Healthでの薬剤耐性菌対策が重要と考えられます。その意味でも、獣医師の果たすべき役割は特に重要ですので、すぐに取り組むことのできる薬剤耐性菌対策を実践しましょう。
 80. ご清聴ありがとうございました。