

博士論文

養豚分野における抗菌剤使用に
影響を及ぼす要因に関する疫学研究

波多野（磯村） れん

目次

序章	7
日本の養豚現場における抗菌剤の使用の実態	8
薬剤耐性問題と家畜への抗菌剤使用	9
日本における薬剤耐性対策アクションプラン	12
日本の養豚	13
抗菌剤とは	14
日本における動物用抗菌剤販売量	14
有効成分重量ベース	14
家畜バイオマス重量ベース	15
博士論文の構成と目的	16
図表	20
第1章 養豚農家および管理獣医師の 抗菌剤使用削減意志に影響する意識要因の分析	31
緒言	32
材料と方法	32
1. 意識調査の対象	32
2. 意識調査質問票	33
3. 統計処理	34
結果	35
1. 農家の属性	35
2. 獣医師の属性	36

3. 農家の抗菌剤使用に関する意識.....	36
4. 獣医師の抗菌剤使用に関する意識.....	36
5. 農家の抗菌剤使用量の「削減意志」に影響する関連因子.....	37
6. 獣医師の抗菌剤処方「削減姿勢」に影響する関連因子.....	37
考察.....	38
小括.....	41
図表.....	42
第2章 日本の養豚場における動物用抗菌剤使用量に及ぼす要因の疫学的解析.....	46
緒言.....	47
材料と方法.....	47
1. 対象養豚場の選択.....	47
2. 動物用抗菌剤使用量データの回収.....	48
3. 農場バイオセキュリティ水準の評価.....	49
4. 適正飼養の指標の評価.....	50
5. 統計処理.....	50
結果.....	51
1. 抗菌剤使用量の記述統計.....	51
2. 農場バイオセキュリティ水準.....	52
3. 適正飼養指標.....	52
4. 抗菌剤使用量に影響を及ぼす要因.....	52
考察.....	54

小括	58
図表	60
第 3 章 日本の薬剤耐性対策アクションプランに 向けた抗菌剤販売量の削減目標値の推定	75
緒言	76
材料と方法	76
1. 抗菌剤販売量の算出.....	76
2. 家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量の算出.....	77
3. 家畜由来大腸菌のテトラサイクリン耐性率の算出.....	77
4. 統計処理	78
結果	79
考察	80
小括	84
図表	86
第 4 章 EU における抗菌剤使用量の 削減に向けた取り組み.....	91
デンマーク、オランダにおける豚肉生産について.....	92
デンマークにおける薬剤耐性問題への取り組み.....	93
1. 薬剤耐性問題への取り組みの基盤.....	94
2. 動物用抗菌剤の使用制限.....	96
3. 動物用抗菌剤の慎重使用の促進.....	97
4. 動物用抗菌剤使用量モニタリング.....	99

5. 抗菌剤使用量ベンチマーキング制度.....	100
6. 経口抗菌剤以外の抗菌剤使用量への取り組みー乳房炎治療への介入ー	102
7. 追加税率の処置.....	103
8. 抗菌剤の代替策の1例ーワクチン使用量の増加ー	104
オランダにおける薬剤耐性問題への取り組み.....	105
1. 薬剤耐性問題への取り組みの基盤.....	106
2. 動物用抗菌剤の使用制限.....	108
3. 動物用抗菌剤の慎重使用の促進.....	109
4. 動物用抗菌剤使用量モニタリング	109
5. 抗菌剤使用量ベンチマーキング制度.....	110
小括	113
図表	114
総括	128
略語表	135
参考文献	137
謝辞	150

序章

日本の養豚現場における抗菌剤の使用の実態

日本をはじめ多くの国において、豚肉生産は経済的な効率性が求められており、費用対効果が最重要視されている。世界的に畜産経営の大規模化が進む中 (Van Boeckel et al., 2015)、日本においても、大多数の豚は集約農場において群管理されており、限られた広さの中で最大の生産性が求められる。このため、生産性の低下につながるリスクの高い疾病の発生を抑えることを目的に、大量の動物用抗菌剤が使用されており、欧州連合 (European Union, EU) の加盟国と同様に日本でも養豚分野において最も動物用抗菌剤が販売されている (Bos et al., 2013. Callens et al., 2014. Van Boeckel et al., 2015. 松田ら, 2017)。なお、牛は個体診療が治療の基本となるため群投与の機会が少なく、また生産サイクルが 2 か月未満のブロイラーや採卵鶏では休薬期間の関係で抗菌剤を使う機会が豚と比較して圧倒的に少ない (松田ら, 2017)。抗菌剤の主な適目的は家畜の死亡リスクの低減であり、①メタフィラキシス (群内での疾病の拡大予防を目的とした投与)、②プロフィラキシス (臨床兆候がみられない段階における群への予防的投与)、③本来の正しい使い方である、患畜の治療を目的とした投与、④成長促進目的での低濃度における投与が実施されている (EPRUMA, 2013. Marshall et al., 2011)。抗菌剤の抗炎症作用により、腸管内の炎症が抑えられ、その回復にかかるエネルギー効率が改善し、抗菌剤を投与すると成長促進作用があると考えられている (Niewold, 2007)。なお、ヒトにおいても同様の作用が認められている (Schwartz et al., 2016)。生産性が求められる豚肉生産においては、しばしば①および②の目的で群投与されることが多く、豚が出荷されるまでの間で感染症や疾病が多く発生する時期に集中して投与される (e.g. 生後 1 週間未満に行われる去勢、離乳後の下痢症・呼吸器疾患など (Callens et al., 2012)。また④成長促進目的としては、飼料添加物として常態的に投与されている。日本において①メタフィラ

キシスは、ある特定の疾病および感染症の診断が下された場合、飼養群内での拡大を防止する目的にのみ動物用抗菌剤の使用が認められている（農林水産省経営局, 2013）。これはヒト医療でいうと、ある職場などの集団において結核病と診断されたヒトがいた場合、患者に接触した可能性がある集団にむけて投薬治療を行うことと同等である。他方、日本では②プロフィラキシスの目的での投薬は認められていないにもかかわらず、実際の生産現場では多く行われているのが現状である（佐藤, 2012）。なお、EUにおいて④成長促進目的での抗菌剤の使用は2006年に全面禁止となったが、日本をはじめとした多くのアジア諸国、アメリカ大陸の国々では成長促進目的での抗菌剤の添加が国全体において禁止されていない（European Commission, 2005. 仙北ら, 2006）。抗菌剤の投与経路は主に、飲用水または飼料に混ぜる経口抗菌剤、筋肉内注射に使用される注射抗菌剤、繁殖用家畜の生殖器系疾患に特化した抗菌剤および外用の抗菌剤に分けられ、しばしばその利便性から群単位で投与される①メタフィラキシスおよび②プロフィラキシスは経口剤が、また患者の③個別治療には注射剤が適応される（日本動物用医薬品協会, 2016年版）。

薬剤耐性問題と家畜への抗菌剤使用

薬剤耐性菌（antimicrobial resistance, AMR）とは、細菌性感染症の治療薬である抗菌剤が効かない細菌を指し、ヒトおよび動物の医療の双方で公衆衛生上の脅威となっている（WHO, 2012）。1940年代にペニシリンが初めて市場に導入されたことにより肺炎等による死亡リスクが大幅に低下したように、現代の医療において抗菌剤の有効性を維持することは世界的に重要な課題である。しかしながら薬剤耐性菌の増加により、前抗菌剤時代に戻りつつあるのが現状である（図序-1.）（アメリカ疾病予防管理センターCDC）。現在耐性

菌による年間死亡者数は、世界で 70 万人となり、今後何も対策をとらない場合は 2050 年には 1,000 万人に達し、ガンによる年間死亡者数を上回ると推測されている（図序-2.）

（O'Neill, 2016）。他方 EU の報告では、EU 内の耐性菌による 2009 年現在の年間死亡者数は 25,000 人と推定されている（ECDC/EMA, 2009）。さらに薬剤耐性菌の増加は、単に死亡者数を増やすだけではなく、それに付随して治療費の増大も招いており、EU 内では年間 15 億ユーロ（約 2,000 億円、2018 年 12 月 1 日現在）にもおよぶ医療関連の経済的損失が推定されている（ECDC/EMA, 2009）。薬剤耐性菌の増加は家畜の死亡リスクが高まることによる生産性の著しい低下にとどまらず、ヒト分野と同様に治療費の増加を招き、生産者の経済状況にも悪影響を与え、畜産業の衰退および持続可能性の損失につながると考えられる（ECDC/EMA, 2009）。また従来抗菌剤で治療できてきた疾病が治療に至らないことで、家畜のアニマルウェルフェア水準の低下も懸念されている（Vaarten, 2012）。すなわち、耐性菌による直接的な被害として、家畜の疾病の長期化による痛みや苦しみが懸念されている。またその被害が重篤な場合、体組織や臓器の不可逆的な機能損失が引き起こされ、死に至ることがある。日本における家畜のアニマルウェルフェアは、「快適性に配慮した家畜の飼養管理」と定義されており、5つの自由（①飢えと渇きからの自由、②肉体的苦痛と不快からの自由、③痛み・苦痛・病気からの自由、④通常行動からの自由、⑤恐怖や悲しみからの自由）から構成されている（農林水産省・生産局畜産部畜産復興課, 2018）。このうち薬剤耐性菌の出現により②肉体的苦痛と不快からの自由および③痛み・苦痛・病気からの自由の損失が考えられる。さらに、耐性菌は食物連鎖等を通じてヒトに感染する可能性が示唆され、家畜に対する抗菌剤の過剰使用が問題と認識されている。なお、世界で使用される抗菌剤の約 73%が家畜に使用されていると推定される（Van Boeckel

et al., 2017)。一方で、動物の排泄物に含まれる抗菌性物質の残留や耐性菌が土壌や水を汚染し、環境を通じてヒトに伝播することも懸念されている（図序-3.）（Linton, 1977）。このように薬剤耐性菌問題はマルチセクターの問題であることから、世界保健機関（WHO）、国連食糧農業機関（Food and Agriculture Organization , FAO）および国際獣疫事務局（World Organization for Animal Health, OIE）によりヒトと動物等の保健衛生の一体的な推進（ワンヘルス・アプローチ、One Health Approach）が必要な課題として重要視されている。

耐性菌は自然発生的な性質を持ち、発生機序は主に①突然変異（垂直伝播）または②耐性因子の獲得（水平伝播）が挙げられる。前者は、細菌の増殖過程で遺伝子が突然変異を起こし、その耐性遺伝子が継代されていく。後者は、自然界に存在する抗生物質産生菌や耐性遺伝子を獲得した耐性菌から、プラスミドやトランスポゾンを通じて感受性菌に耐性遺伝子が移行することで耐性を獲得する。耐性菌の自然発生における「選択圧」には様々な機構が複雑に関係しているが、ヒトの行動により「選択」される主な例に、抗菌剤の不適切な使用や過剰使用が挙げられる（Holmes et al., 2016）。感受性菌と耐性菌が混在する自然界において、抗菌剤の使用という「選択圧」がかかると、感受性菌は淘汰され耐性菌が「選択」され優勢となる（小澤, 2016）。薬剤耐性菌は、一般的には感受性菌と比較して環境適応性（増殖性や宿主への定着性）が低く（Andersson et al., 1999）、抗菌剤の使用を中止し「選択圧」が下がると、再び感受性菌が優勢となり、耐性菌が淘汰され抗菌剤の有効性が維持される。しかし、過剰な「選択圧」がかかる、つまり抗菌剤を長期間に渡り多用すると、感受性菌が優先的に淘汰され、抗菌剤の使用を中止し「選択圧」が下がった場合においても、耐性菌が優勢となり増殖する。したがって、家畜における成長促進目的での低濃度の長期間投与は、耐性遺伝子が発生する環境が整っている（You et al., 2014）。なお、

環境適応性が高い耐性菌も存在し、抗菌剤の「選択圧」がなくなっても淘汰されない耐性菌の例も報告されている (Andersson et al., 2010)。したがって、ワンヘルス・アプローチにおいて家畜分野の耐性菌の発生を低減させるために動物分野においてできる取り組みには、①抗菌剤の使用量を減らすことによる「選択圧」の低減：特にヒト医療において重要な抗菌剤 (Critically Important Antimicrobials, CIAs) の有効性維持を優先的に取り組む、②獣医師による抗菌剤の慎重使用の促進：定期的な農場訪問、診療および検査診断後の処方、③抗菌剤の代替策の開発および推進：農場バイオセキュリティ (飼養衛生管理水準) の向上、ワクチン接種やおよびプロバイオティクス等の投与が挙げられる (ECDC/EMA/EFSA, 2017)。

日本における薬剤耐性対策アクションプラン

2015年5月に開催された世界保健総会 (World Health Assembly) では薬剤耐性に関するグローバルアクションプランが採択され、加盟国 (2018年4月現在194か国・地域と2準加盟地域) における2年以内の薬剤耐性に関するアクションプランの策定が求められた。これを受け、日本では2016年4月に「国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本方針」が閣議決定され、その中には薬剤耐性対策アクションプランが含まれている (農林水産省, 2016)。本アクションプランはWHOの「薬剤耐性に関する国際行動計画」 (農林水産省, 2015) を踏まえ、関係省庁・機関等がワンヘルス・アプローチの視点に立ち、今後5年間 (2016-2020年) に協働して集中的に取り組むべき対策をまとめたものである。畜産分野の具体的数値目標として、2020年までに牛、豚、および鶏由来の大腸菌のテトラサイクリン耐性率を現在 (2014年) の45%から33%以下に低減させること、また大腸菌

の第3世代セフェム系（セファロスポリン）およびフルオロキノロン耐性率をG7各国と同等水準に維持することが設定された（表序-1.）。テトラサイクリン系抗菌剤は、家畜分野で最も多く使用される抗菌剤クラスであり（図序-4.）、また第3世代セフェム系およびフルオロキノロン系抗菌剤は、CIAsに指定されている。本アクションプランにおける耐性率は牛、豚および鶏の耐性率の単純平均値が用いられている（農林水産省, 2016）。また、本アクションプランにおける具体的数値目標は、政治的な背景を基に決定されており、科学的な根拠を基に定められているのではない。

日本の養豚

日本の畜産は農業総算出額の3割以上（3.2兆/9.2兆円）を占め、うち養豚は約2割（0.6兆）を占めている（農林水産省, 2017）。養豚農家の戸数は全国で4,470戸と年々減少傾向にあり前年と比較して200戸（4.3%）の減少がみられた。全国飼養頭数は918万9,000頭（農林水産省 畜産統計, 2018）となり、前年と比較して15万7,000頭と僅かな減少がみられたが、ここ数年は横ばいの推移を示している。一方で、1戸当たりの飼養頭数は平均2,055.7頭で増加傾向である。その背景には家族経営の小・中規模養豚農家の数が減少し、大規模な企業経営の養豚場の増加がある（図序-5.）。飼養頭数の内訳は、繁殖用母豚の全国飼養頭数が82万3,700頭、肥育豚の全国飼養頭数が767万700頭であった。地域別にみると順に九州、関東・東山（山梨県・長野県・岐阜県）、東北で多く飼養されており、関東・東山および九州で全国の約6割を占める（図序-6.）。8割を超える多くの農場が一貫経営（繁殖と肥育）タイプであり、残りは繁殖農場と肥育農場がそれぞれ1割未満となっている（日本養豚協会, 2016）。昨年度の日本の豚肉輸出量は2,321トンとなり、輸出国および地域は多い順に香

港、マカオ、シンガポール、台湾で豚肉輸出の大半を占めている(農林水産省 貿易統計,2018)。

抗菌剤とは

1928年にA.フレミングが偶発的な発見でカビによる黄色ブドウ球菌の発育抑制作用を認め、後にペニシリンが発見されて以来(Fleming, 1929)、抗菌剤は細菌性感染症治療の重要な柱の1つである(動物の感染症第三版, 2016)。抗菌剤は合成抗菌剤と抗生物質(半合成含む)に分けられるが、現在では抗生物質に対し人工的に化学修飾を加えたものや、完全に人工的に合成した医薬品が主体となっていることから、総称して抗菌剤と呼ぶのが一般的となっている(明石ら, 2011)。本博士論文においては、日本動物用医薬品協会編の「動物用医薬品医療機器要覧(2016年版)」を基に、豚を対象動物とした抗菌剤について、世界保健機関(World Health Organization, WHO)が推奨している獣医版薬剤分類コードATCvet(anatomical-therapeutic-chemical code for veterinary medicine)に基づき、13抗菌剤クラス44種類のサブクラスに分類した(表序-2.)。

日本における動物用抗菌剤販売量

有効成分重量ベース

農林水産省の公表資料「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」には抗菌剤の系統、区分(有効成分の物質名)、投与経路ごとに販売高金額、有効成分換算量(kg)、対象畜種別推定割合(%)が示されている。対象畜種は肉牛、乳牛、馬、豚、肉用鶏、採卵鶏、犬・猫、水産用(淡水)、水産用(海水)、観賞魚、その他である。本資料に記載されている各抗菌剤の有効成分換算重量(kg)に対象動物推定割合(%)を乗じ、2001-

2014年における各畜種別の有効成分換算重量を計算し、ATCvet分類に基づく系統ごとに集計したものを**図序-4**に示す(杉浦, 2017)。なお、本集計は肉牛、乳牛、豚、鶏(ブロイラー)の販売量であり、外用薬、原虫薬としてのみに適応される抗菌剤は含まれていない。抗菌剤総販売量は2005-2008年までは減少傾向にあったが、2009年以降は横ばいで、系統別割合についても大きな変化は認められなかった。また、2010-2014年の日本の販売量と、欧州医薬品庁・動物用抗菌剤使用量サーベイランス(The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, ESVAC)報告書より得られたEU各国の販売量の比較を**図序-7**に示す。2014年時点において、日本の抗菌剤販売量はスペイン、イタリア、ドイツ、フランスよりは少ないが、他のEU加盟国より多い。さらに、畜種別の抗菌剤販売量の推移を**図序-8**に示す。畜種別販売量は、豚が最も多く、8割を占める。続いてブロイラー、乳牛、肉牛となっており、2005年からこの傾向に大きな変動はない(松田ら, 2017)。

家畜バイオマス重量ベース

動物用抗菌剤の販売量の指標は、家畜の抗菌剤への暴露の度合いを示すとともに、同一国における年次間の比較、国家間の比較が可能な形で示す必要がある。そこで、有効成分販売量を家畜バイオマス重量で割り(正規化)、家畜バイオマス1kg当たりの有効成分重量(mg)で表すという方法がとられる。分母となる家畜バイオマス重量の計算方法には、欧州医薬品庁・動物用抗菌剤使用量サーベイランス(ESVAC)が提唱する算出法の家畜補正バイオマス重量(Population Correction Unit, PCU)を用いる。PCUは、乳牛、羊、繁殖豚、馬については飼養頭数に各畜種の治療時の「平均体重」を、肉牛、豚、めん山羊、家禽、兎、七面鳥については屠畜頭数に「屠体体重」をかけて合計することにより算出する。ESVACのPCUは、畜種別に設定された生体重または屠畜時体重(**表序-3**)に飼養頭数または屠畜頭数を乗じて

計算する。この方法を用いて日本の PCU ベースの家畜バイオマス重量を計算した (図序-9.)。2001 年から 2014 年までの日本の PCU 数は概ね 250–300 万トンで推移し、1 番多い畜種が豚、2 番目がブロイラーであった。また 2014 年における日本と EU 加盟国の PCU 数を図序-10.に示した。PCU では日本はドイツ、フランス、スペイン、英国、イタリア、ポーランドに次いで 7 番目となり、オランダとほぼ同水準である。最後に 2014 年における、PCU で正規化した PCU (kg) あたりの有効成分販売量で EU 加盟国と日本との比較を図序-11.に示す。日本は欧州 29 か国中キプロス、スペイン、イタリアより少ないが、他の加盟国より多い。なお、分類「その他」にはビコザマイシンとホスホマイシンが含まれる。

博士論文の構成と目的

養豚分野における動物用抗菌剤の使用量は多く、日本では抗菌剤の使用に関する法規を始め、畜産業のステークホルダーの間における薬剤耐性問題への取り組みが EU 諸国と比較して進んでいるとはいえない。薬剤耐性問題対策の 1 つの柱は抗菌剤の慎重使用による使用量削減である (ECDC/EMA/EFSA, 2017)。しかしながら、臨床の現場でこのような状況がどこまで認識され、どの程度実現可能であるかについて、現時点では不透明な部分が多い。この課題に対し EU 諸国では社会学的手法を用いて、抗菌剤使用に対する農家の意識や姿勢の解明を実施してきた (Moreno, 2014. Visschers et al., 2015. Visschers et al., 2016a)。一方日本ではヒトの医療分野において抗菌剤の適正使用に関するアンケート調査が医師および患者を対象に実施されており、適正使用に向けた啓発方法の検討が行われている (原田, 2006. 徳井ら, 2008)。本博士論文の第 1 章では、抗菌剤の慎重使用に対してどのような認識が最も効果的に作用するか、あるいは困難にしているかについてのデータを、意識調査を通じて収集

し、農場における抗菌剤使用に及ぼす意識要因を明らかにすることを試みた。

続く第2章においては、第1章の結果を受けて、日本の養豚場で抗菌剤の代替策となり、持続可能な畜産業の推進に有効となる疾病管理対策の解明が必要であると考えられた。農場における抗菌剤使用量を低減するには、抗菌剤に依存しないハード・マネジメント（群管理）の改善による家畜の健康維持が必要である。先行研究においては、抗菌剤の代わりとなるような機能を持つ疾病管理対策として、ワクチンプログラムの実施による免疫力の強化や（Adam, 2009）、農場バイオセキュリティ水準の向上が提案され（Laanen et al., 2013. Postma et al., 2016a）、その結果抗菌剤の代替策となりうる可能性が示唆された。しかしながらこれらの多くは臨床症状の主観的評価であったり、またEUの養豚に則した評価基準が用いられているため、先行研究の手法をそのまま日本の養豚場での評価に引用することは難しく、また日本の養豚の実態には合わないことから参加農場の確保も困難であると考えられた。そのため第2章では、抗菌剤に依存しない予防対策の推進に有効な手段を探索することを目的として、養豚場における動物用抗菌剤の使用と関連し、かつ生産者にとって実現可能な措置として考えられる「農場バイオセキュリティ水準」および「アニマルウェルフェア水準」を日本の実態に則した基準で評価することから始まり、それらの要因と動物用抗菌剤使用量との関係についての疫学的解析に取り組んだ。

抗菌剤の使用とそれによって出現する薬剤耐性菌の発生の関連を知ることは重要である。抗菌剤の使用量が増加すれば「選択圧」がかかり耐性菌が増加するが、どのくらいの使用量がどの程度反映されるかは畜種、菌種、薬剤のクラス、投与方法など、様々な要因に影響される（Munita et al., 2016）。個々の菌種や薬剤間の関連の検討は重要であるが、国レベルの使用量と耐性菌の出現の関連が推量できれば、国の薬剤耐性対策アクションプランの施策に

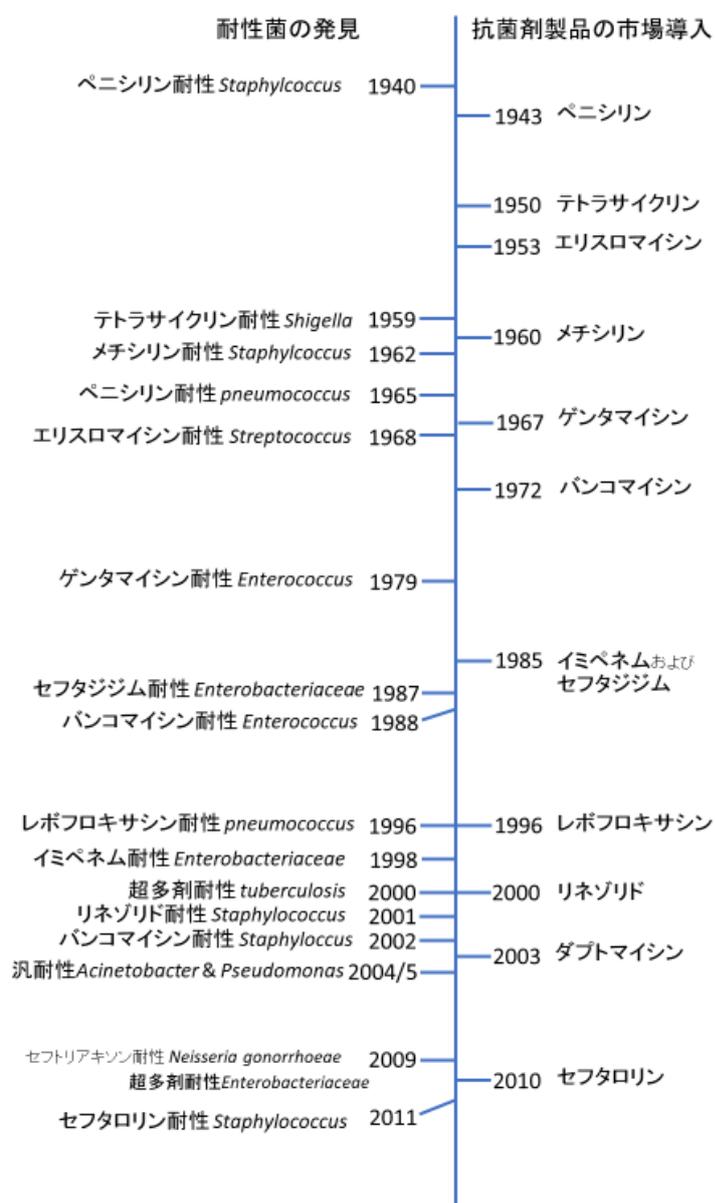
における指標の 1 つとして役に立つと考えられる。生産者が実際に取り組むことが可能である薬剤耐性菌問題対策には、家畜に対する抗菌剤の使用量を抑えることが最も有効な方法であり、そのために様々な対策を講じることである。これまでも抗菌剤使用量と耐性菌の関連は検討されており、我が国では単年における各薬剤の耐性率と販売量を畜種別にプロットした相関分析が実施されてきた (Asai et al., 2005, Makita et al., 2016)。また同様に欧州では EU 参加国のある 1 年 (単年) の抗菌剤販売量と耐性率データを用いた 2 項ロジスティック回帰分析が行われ、その関連性を検討している (ECDC/EFSA/EMA, 2015/2017)。しかし、複数年にわたる家畜の抗菌剤販売量と耐性率の関連について時系列に従った解析は少ない (Monnet et al., 2001)。そこで第 3 章では過去 15 年間 (2001–2015 年) における抗菌剤販売量とその耐性率の関連について 2 項ロジスティック回帰分析を実施し、その結果から抗菌剤販売量をどの程度低減させると薬剤耐性対策アクションプランの数値目標が達成されるか、確率モデルを用いた推定を試みた。

最後に第 4 章では、博士課程における海外実地調査で得られた情報として、EU (デンマーク・オランダ) における抗菌剤使用量の削減に向けた取り組みの動向をまとめる。

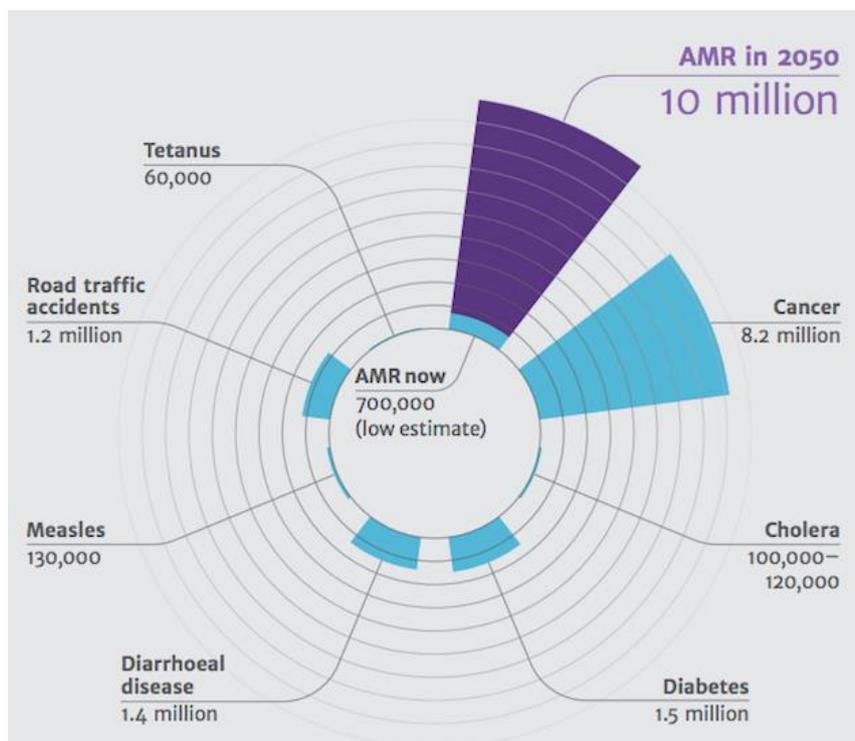
以上の 4 章から博士論文は構成されており、薬剤耐性問題へのアプローチとして 3 つの方法で取り組む：①日本の養豚現場における抗菌剤使用量とそれに及ぼす内のおよび外的要因の解明 (第 1、2 章)、②国レベルでの薬剤耐性対策アクションプランの数値目標の達成に向けた抗菌剤販売量の削減値の推定 (第 3 章)、③EU における取り組みの把握 (第 4 章)。一連の研究の成果として、農場レベル (養豚現場) における啓発活動および介入施策の重要点を明確にし、また国レベルにおける抗菌剤販売量の削減目標値を薬剤耐性対策アクションプランの指標の 1 つとして提供することができる。さらに、世界レベルにおける諸外国

(デンマーク・オランダ) の使用量削減策を参考にして今後の日本の課題を明確にすることが挙げられる。最終的に本博士論文は、日本の薬剤耐性対策アクションプランの施策にあたり、政策立案者、養豚管理獣医師および豚肉生産者にとって有益な情報を提供することが可能となり、抗菌剤に依存しない持続可能な畜産業（養豚）の促進に貢献することを目的とする（図序-12.）。

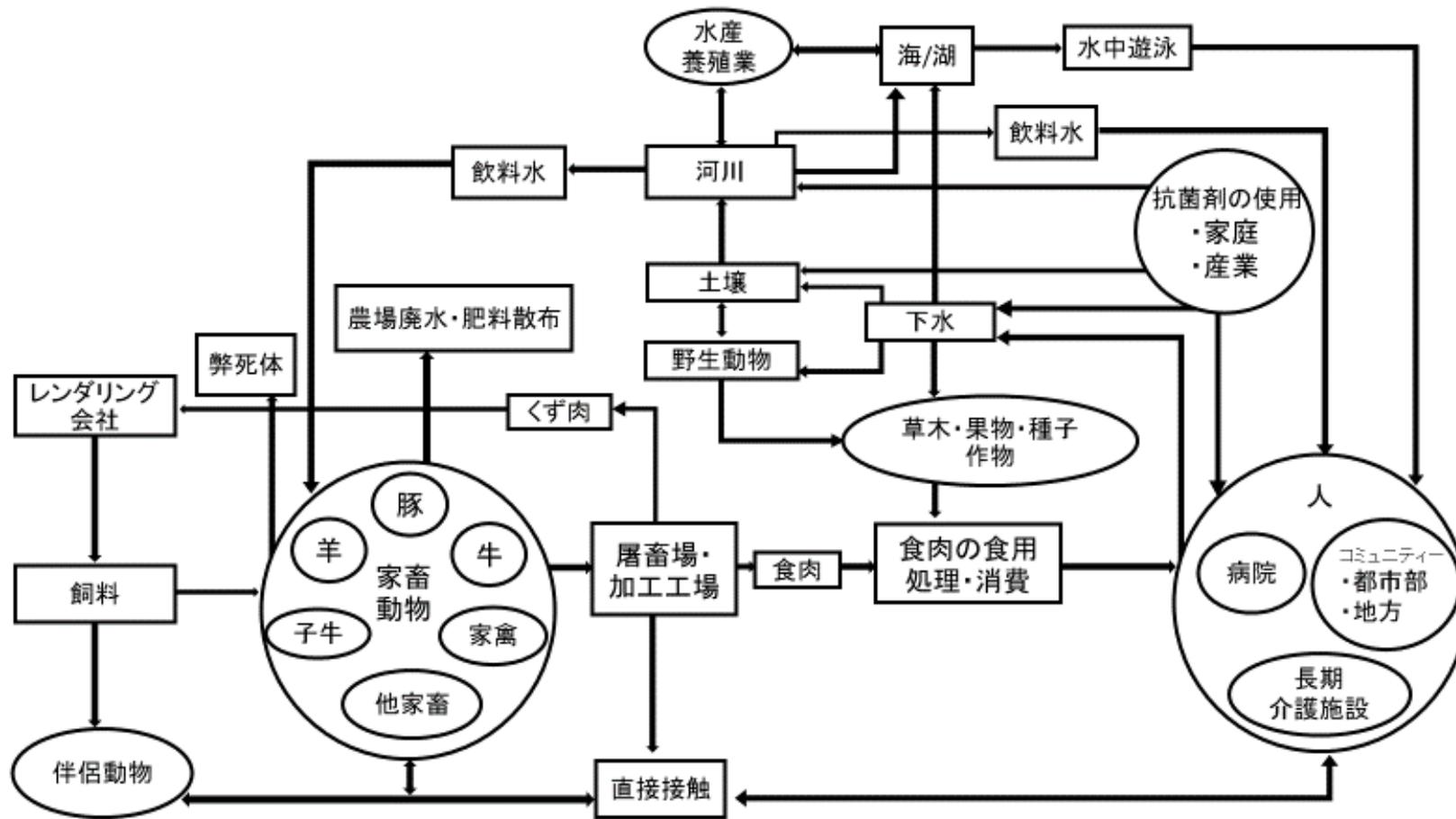
図表



図序-1. 抗菌剤製品の市場への導入と耐性菌の発見の歴史 (CDC, 2013 より著者が編集)



図序-2. AMR による年間死亡者数と主な死亡原因による年間死亡者数との比較 (O’Neill, 2016)

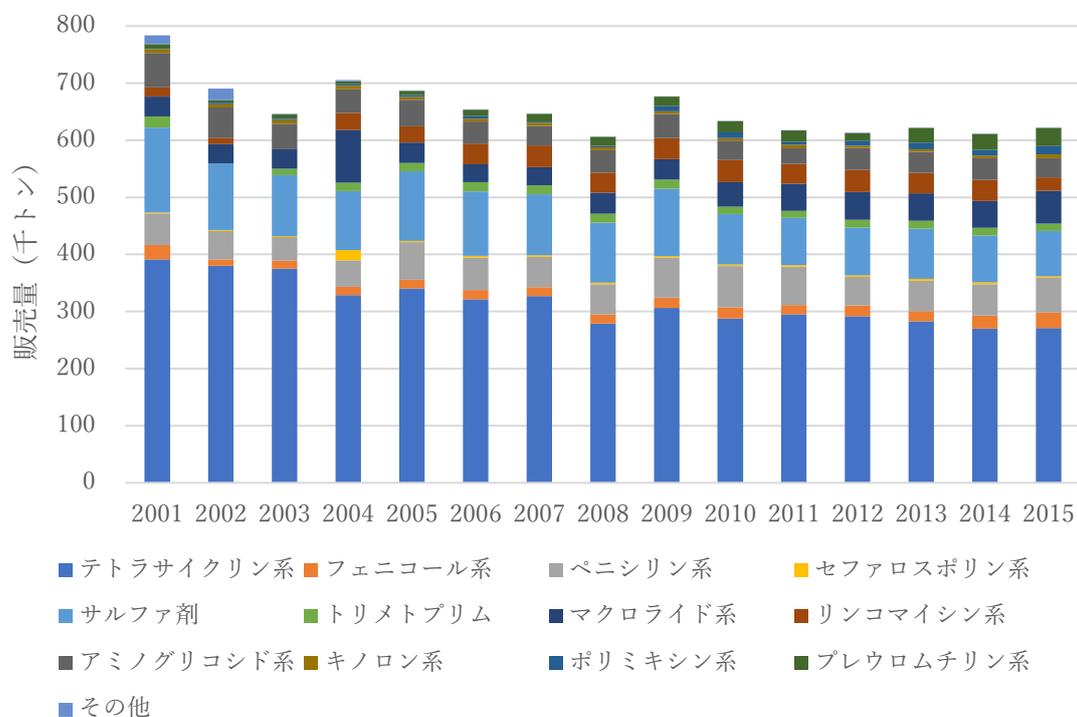


図序-3. 家畜動物からヒトへの薬剤耐性菌の主な伝播ルート (Linton, 1977 より著者が編集)

表序-1. 日本薬剤耐性対策アクションプランにおける家畜分野の成果目標

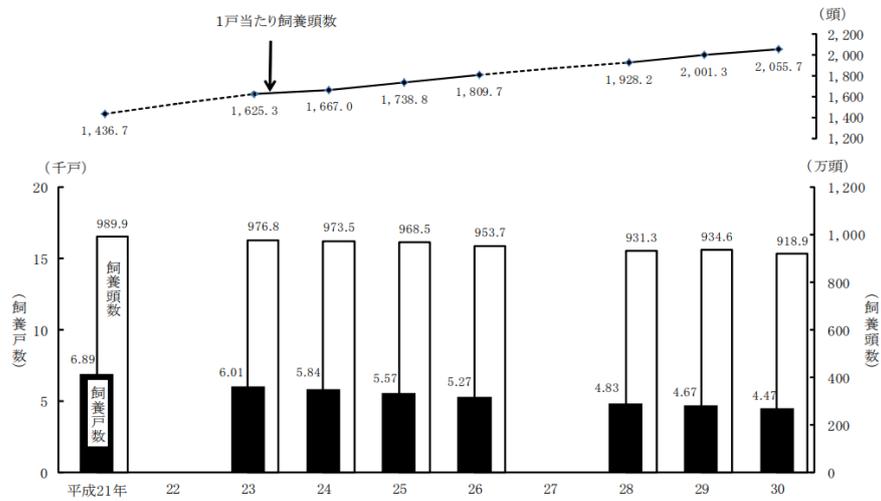
(農林水産省, 2016)

動物分野の成果指標（牛、豚、ブロイラーの単純平均値）		
指標	2014年（基準）	2020年（目標値）
大腸菌のテトラサイクリン耐性率	45%	33%以下
大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率	4.7% (G7各国と同水準)	2020年における G7各国の数値と同水準
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	1.5% (G7各国と同水準)	

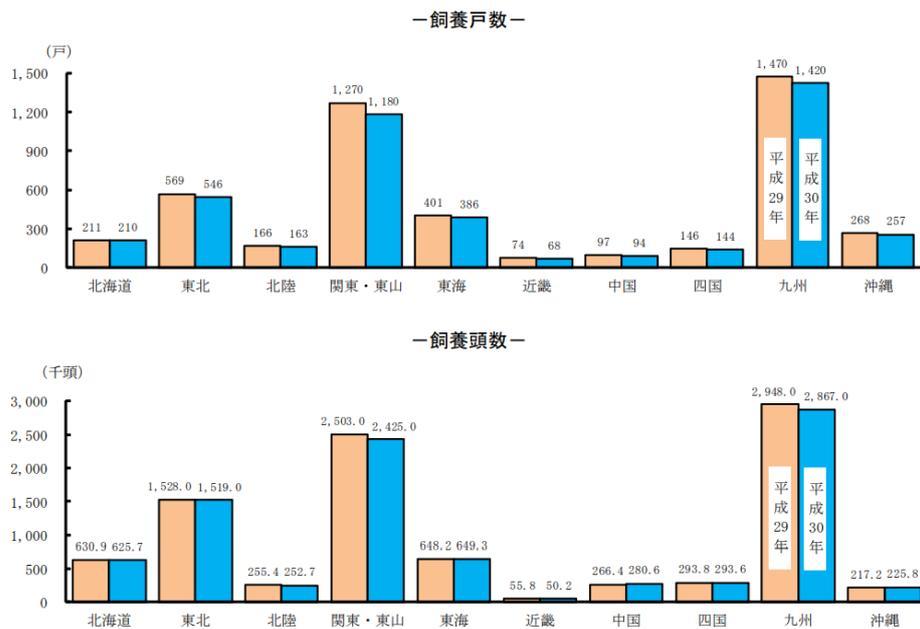


図序-4. 日本における動物用抗菌剤有効成分の系統別販売量の推移（2001－2015年）

農林水産省「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」より算出。



図序-5. 豚の飼養戸数・頭数の推移（畜産統計，2018）平成22年は2010年世界農林業センサス、平成27年は2015年世界農林業センサスのため、調査を休止した。



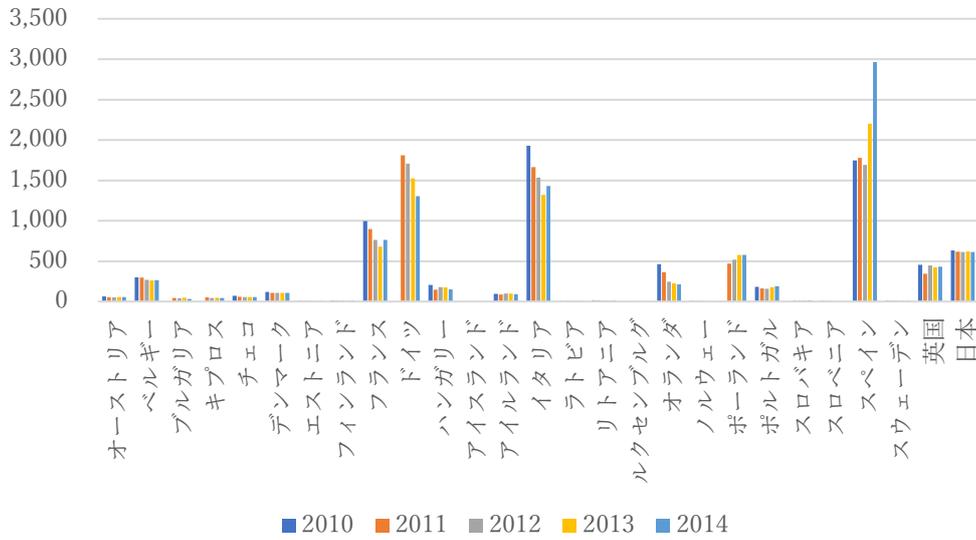
図序-6. 豚の全国農業地域別飼養戸数・頭数の前年比較（畜産統計，2018）

橙色：平成29年度、青色：平成30年度。

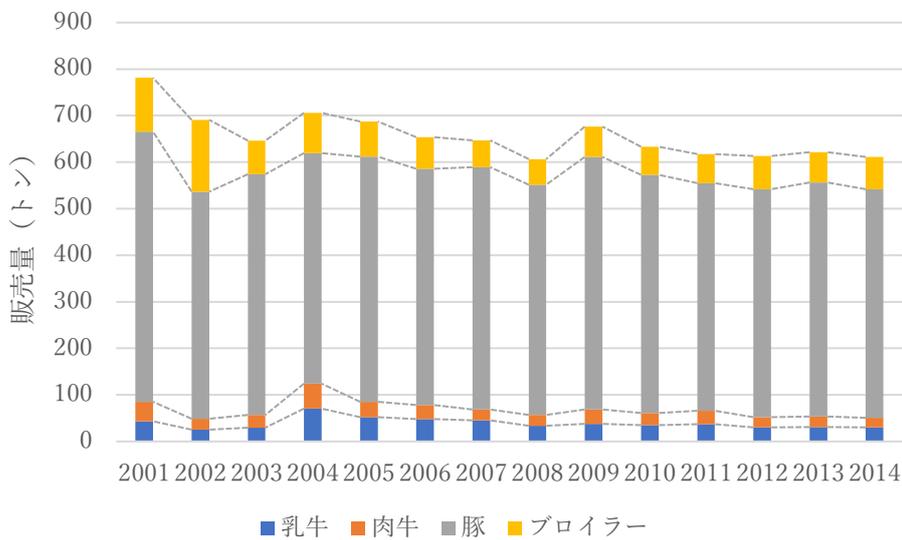
表序-2. ATCvet に基づいて分類された豚を対象動物とした抗菌剤

(<https://www.whocc.no/atcvet/>)

抗菌剤クラス	サブクラス	抗菌剤クラス	サブクラス
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	マクロライド系	エリスロマイシン
	クロルテトラサイクリン		タイロシン
	ドキシサイクリン		チルバロシン
フェニコール系	チルミコシン		
フェニコール系	チアンフェニコール	ツラスロマイシン	
	フロルフェニコール	ミロサマイシン	
ペニシリン系	アモキシシリン	リンコマイシン系	リンコマイシン
	アンピシリン	アミノグリコシド系	アブラマイシン
	ベンジルペニシリン		カナマイシン
	メシリナム		ゲンタマイシン
	アスポキシシリン		ジヒドロストレプトマイシン
セフェム系	セフチオフル		ストレプトマイシン
サルファ剤	セファゾリン	フラジオマイシン	
	スルファクロルピリダジン	キノロン系	オキソリン酸
	スルファジミジン	エンロフロキサシン	
	スルファジメトキシシン	オルビフロキサシン	
	スルファドキシシン	ノルフロキサシン	
	スルファメトキサゾール	マルボフロキサシン	
トリメトプリム	スルファモノメトキシシン	ダノフロキサシン	
	オルメトプリム	ポリミキシン系	コリスチン
プレウロムチリン	トリメトプリム	その他	ピコザマイシン
	チアムリン		ホスホマイシン
	バルネムリン		



図序-7. EU加盟国および日本における動物用抗菌剤有効成分販売量（トン）の推移（2010—2014年）農林水産省「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」より算出。

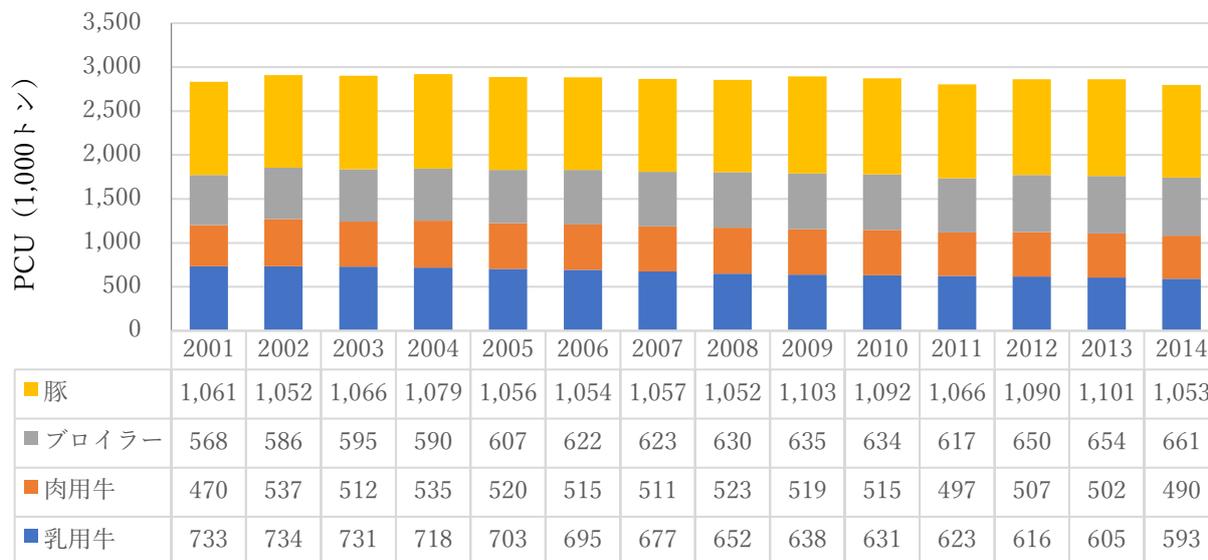


図序-8. 乳牛、肉牛、豚およびブロイラー別の動物用抗菌剤販売量（トン）の推移（2001—2014年）農林水産省「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」より算出。

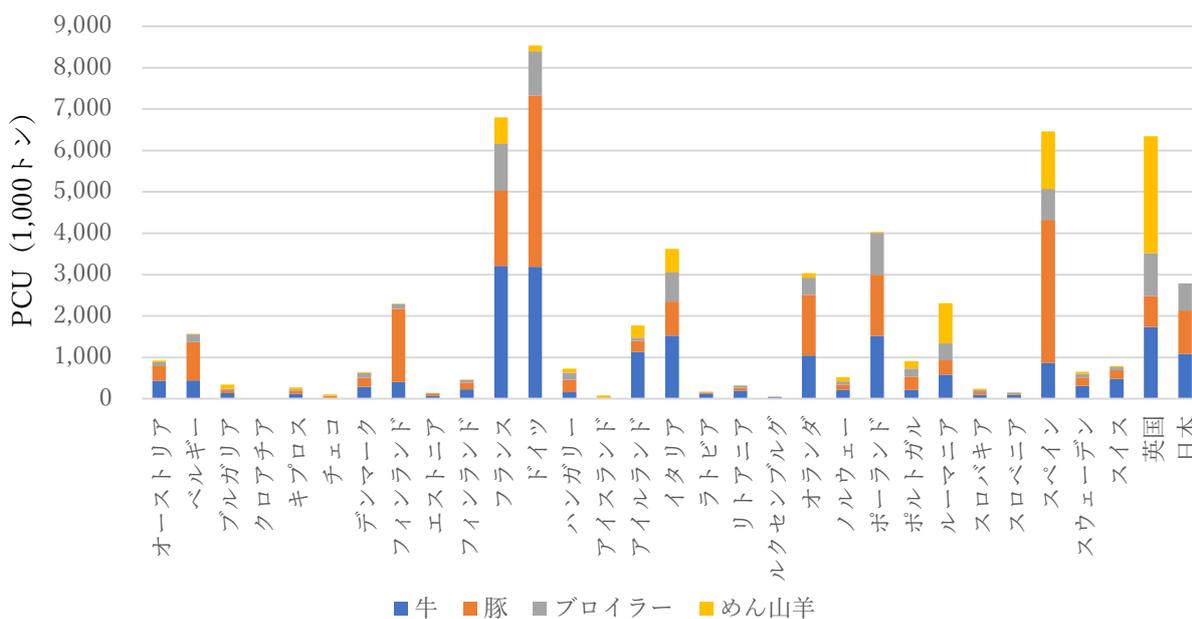
表序-3. PCU 算出に用いられる体重 (kg)

動物種		動物種 (輸出入)	
屠畜乳牛	425	屠畜牛	425
屠畜未經産牛	200	肥育牛	140
屠畜雄牛	425	屠畜豚	65
屠畜仔牛と若牛	140	肥育豚	25
乳牛	425	屠畜された家禽	1
屠畜豚	65	屠畜羊	20
繁殖用雌豚	240	肥育羊	20
ブロイラー	1	屠畜山羊	20
七面鳥	6.5	肥育山羊	20
屠畜めん山羊	20		
めん羊	75		
馬	400		
ウサギ	1.4		

(Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014 p.149)



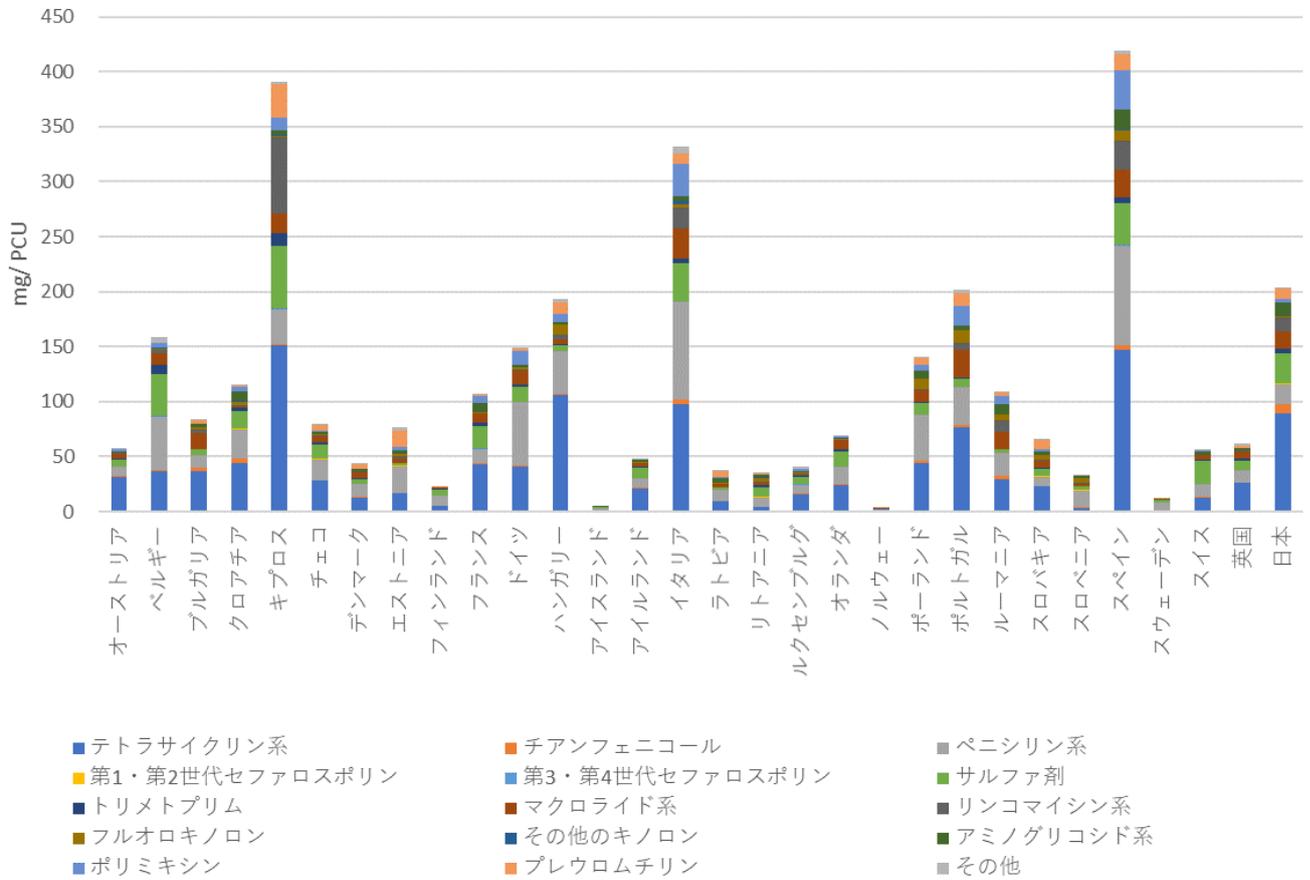
図序-9. PCU方式で計算した日本の家畜バイオマス重量の推移 (2001-2014年)



(欧州各国の値には馬は含まれておらず、また日本の値にはめん山羊は含まれていない。)

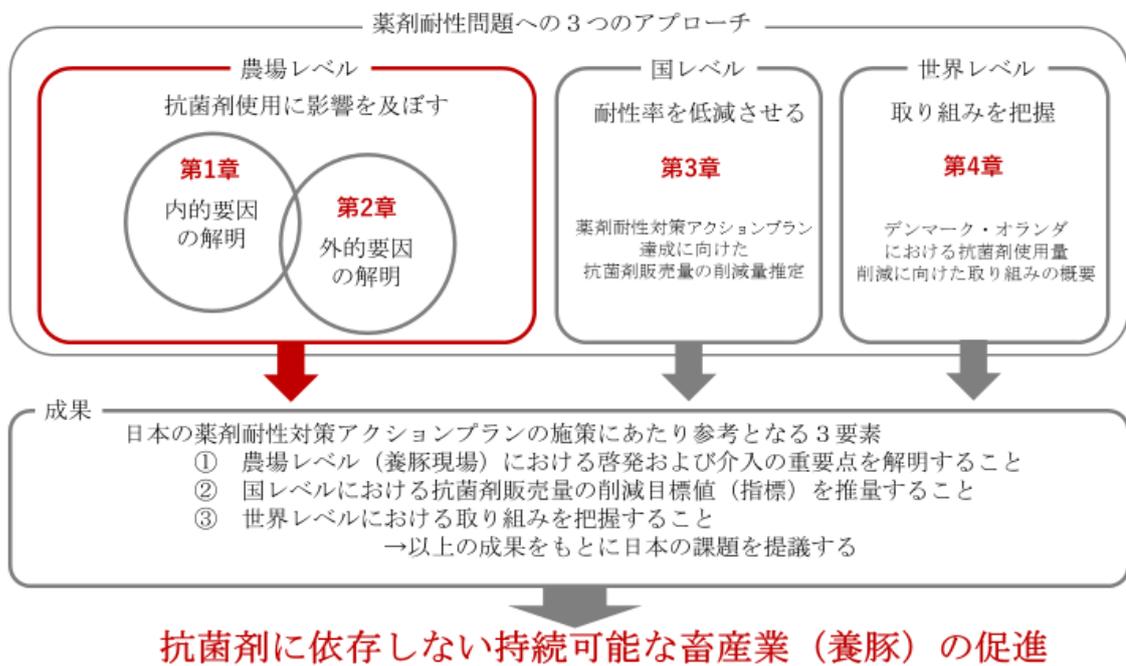
図序-10. 2014年における欧州各国および日本の家畜のPCU

(Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2014 p.27)



図序-11. EU29 各国および日本における PCU で正規化した 2014 年の抗菌剤販売量

(Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 EU/EEA countries in 2014, p.35)



図序-12. 本博士論文の構成と目的

第 1 章

養豚農家および管理獣医師の 抗菌剤使用削減意志に影響する意識要因の分析

緒言

薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance, AMR) 対策の 1 つの柱は抗菌剤の慎重使用による使用量削減であるが、臨床の現場でこのような状況がどこまで認識され、どの程度実現可能であるかについて現時点では不透明な部分が多い。本章では、日本で現在最も抗菌剤の販売量が多い養豚分野 (松田ら, 2017) において抗菌剤使用量を低減させるのに有効な手段を探索するため、養豚農家および養豚管理獣医師を対象に抗菌剤の使用に対する意識調査を、EU6 各国 (ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、スウェーデン、スイス) における同様の意識調査 (Visschers et al., 2016a) を参考にして実施した。抗菌剤の慎重使用に対してどのような認識が最も効果的に作用するか、あるいは困難にしているかについてのデータを収集し、各農場における抗菌剤使用量に影響を及ぼす意識要因を明らかにすることを目的とした。養豚場における抗菌剤使用の決定には、農場責任者と抗菌剤投与の指示書を発行する管理獣医師の 2 者が関わっている。養豚農家の使用量削減への意志および管理獣医師の抗菌剤処方削減への姿勢は、抗菌剤使用に対する有益性および危険性の認識の強さや養豚業に従事してきた経験年数等の属性、削減への統制可能性 (実行力) および農家と獣医師の双方の信頼関係性に影響されると仮定し、多変量回帰分析を行った。

材料と方法

1. 意識調査の対象

日本養豚開業獣医師協会 (The Japanese Association of Swine Veterinarians, JASV) に所属する養豚管理獣医師およびその獣医師がコンサルティングを行う養豚農家に対し、2016 年 6 月から 10 月にかけて紙媒体での調査質問票を配布し結果を回収した。獣医師に対する調査

は JASV 所属獣医師のうち 43 人に配布され、うち 28 人 (65.1%) から回答があった。一方で養豚農家への調査は、各管理獣医師を起点に各農場の農場責任者に対して調査質問票を配布し、105 農家からの回答があった。なお、本調査質問票は JASV 事務局を起点として会員養豚管理獣医師を経由し多くの農家に配布され、最終的に何人の農家に配布されたかの母数の情報を得ることはできなかった。

2. 意識調査質問票

獣医師および農家への意識調査質問票は、EU6 各国 (ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、スウェーデン、スイス) で実施された、養豚における抗菌剤使用に対する意識調査の研究 (Visschers et al., 2016a) で用いられた調査質問票を参考に作成した。本調査質問票は、意図的な行動を説明するモデルとして 1991 年 Ajzen によって提唱された「計画的行動理論」に基づいて構成されており、社会学分野で多用されている手法である。このモデルは①意図的な行動への態度、②社会的な対人関係からの期待に影響された主観的な規範、③意図的な行動への統制可能性 (実行力) の 3 要素で成り立つ。抗菌剤使用の削減意志に影響する意識要因の解析モデルを Ajzen の「計画的行動理論」モデルを基に構築した (図 1-1.)。統制可能性とは、意図的な行動に対し、行動者がどの程度統制できるかという認識、すなわち、ここでは、抗菌剤使用をどの程度削減できると考えているかを意味している。統制可能性が一部直接的に意図的な行動に影響すること (図 1-1 点線矢印) が「計画的行動理論」の特徴の 1 つである。しかし本章の研究では、調査質問票に回答する生産者および獣医師からの匿名化要請を受け、実際の農場における抗菌剤使用量のデータと本研究における結果データを関連づけることができず、実線矢印で結ばれた 3 要因と削減意志レベルを調査し、検討した。

養豚農家への調査質問票では、まず初めに年齢、性別、養豚従事年数などの農家の属性お

よび対象農家における養豚業の専門性（全収入に占める養豚収入の割合）について質問した。次に、抗菌剤使用による有益性の認識を評価するために A.利便性の認識（4 問、抗菌剤をどの程度有益と考えているか）および B.必要性の認識（3 問、抗菌剤をどの程度不可欠と考えているか）を質問した後、抗菌剤使用による C.危険性の認識（2 問、抗菌剤使用に伴うリスクをどの程度だと考えているか）、D.使用量削減への意志（4 問、使用量削減の問題意識の強さ）、E.使用量削減への統制可能性（2 問、抗菌剤使用をどの程度効果的に減らすことができると考えているか）、F.管理獣医師との信頼関係性（4 問、獣医師をどの程度信頼、尊敬しているか）について 6 段階のリッカート尺度（1=全然そう思わない～6=その通りだと思う）で評価してもらった（表 1-1.）。

獣医師への調査質問票では、初めに農家への調査質問票と同様に年齢、性別、養豚管理獣医療の従事年数などの属性、全収入に占める養豚関係業務の割合（専門性）について質問した。次に、抗菌剤使用による有益性の認識（A.利便性 3 問、B.必要性 1 問）、C.危険性の認識（2 問）、D.自分の抗菌剤処方への削減姿勢（3 問）、E.使用量削減の統制可能性（2 問）、F.使用量削減に対する契約農家の困難性（2 問）、G.契約農家からの抗菌剤処方への期待圧力（2 問）、H.契約農家との信頼関係性（農家からどの程度信頼、尊敬を受けているか）（2 問）について 6 段階リッカート尺度で評価してもらった（表 1-2.）。

3. 統計処理

農家への質問 19 問および獣医師への質問 17 問の回答結果に対し主成分分析を行った。得られた主成分項目内において回答の整合性確認のためにクロンバック α 係数を確認し、各主成分項目の平均値を求めて新たな変数値とした。その結果に基づき、農家の意識調査の分析では D.抗菌剤使用量の削減意志を目的変数とし、農家の属性のほか、A.抗菌剤使用

の利便性、B.必要性、C.危険性、E.統制可能性、F.管理獣医師との信頼関係性を説明変数とした。また、獣医師の意識調査の分析では、D.抗菌剤処方の削減姿勢を目的変数とし、獣医師の属性のほか、抗菌剤使用のA.利便性、B.必要性、C.危険性、E.削減の統制可能性、F.契約農家の削減への困難性、G.契約農家からの抗菌剤処方への期待圧力（プレッシャー）、H.契約農家との信頼関係性を説明変数とした。さらに、農家の専門性および獣医師の専門性については収入に占める養豚の割合が50%未満を0、また50%以上を1とし、変数として加えた。農家の抗菌剤使用量の削減意志および獣医師の抗菌剤処方の削減姿勢に影響を及ぼす因子を明らかにするために多変量解析を行った。多変量解析を行うにあたっては、統計学的に有意な説明変数を強制投入法およびステップワイズ法で検討し、赤池情報量規準値（Akaike's Information Criterion Value, AIC 値）を基に最も予測能力の高い回帰モデルを採用した。すべての統計処理はSPSS statistics version.23（IBM）を用いて行い、統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。2群間の独立性検定にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。

結果

1. 農家の属性

計105人の養豚農家より調査質問票が回収され、うち101人（96.1%）が男性の農場責任者（以下、農家とする）であった。農家の平均年齢は48.9歳（ $n=103$ 、標準偏差（SD）=11.1歳、範囲：26-68歳）であり、養豚業の従事年数は平均24.2年（ $n=105$ 、SD=12.2年、範囲：1-49年）であった。専門性については、102人（97.1%）の養豚農家が収入に占める養豚の割合が50%以上であった。農家の年齢と養豚従事年数との間に相関関係があるこ

とから、回帰分析では AIC 値の結果を基に養豚従事年数のみを採用した。

2. 獣医師の属性

計 28 人の養豚管理獣医師より調査質問票が回収され、うち 24 人 (85.7%) が男性獣医師であった。獣医師の平均年齢は 53.3 歳 ($n=28$ 、 $SD=12.2$ 、範囲：27–68 歳) であり、養豚管理獣医療の従事年数は平均 23.9 年 ($n=28$ 、 $SD=12.7$ 、範囲：1–44 年) であった。また 19 人 (67.8%) の獣医師が収入の 50%以上を養豚関係業務から得ており、養豚管理獣医療以外に従事する獣医師も 9 人 (32.1%) いた。農家と同様、獣医師の年齢と養豚管理獣医療の従事年数との間に相関関係があることから、回帰分析では AIC 値の結果を基に臨床従事年数のみを採用した。

3. 農家の抗菌剤使用に関する意識

6 段階リッカート尺度で評価した計 105 人の農家の抗菌剤使用への意識調査では、抗菌剤使用の「利便性」は平均 4.15 ($SD=1.22$)、「必要性」は平均 3.32 ($SD=1.43$) となり、「利便性」がより強く抗菌剤使用の有益性として認識されていた。一方で、抗菌剤使用による「危険性」の認識は平均 3.33 ($SD=1.37$) となり、中等度の危険性認識であった。抗菌剤使用量の「削減意志」は平均 4.49 ($SD=1.48$) となり、削減策への「統制可能性」は平均 4.30 ($SD=1.56$) であった。「管理獣医師との信頼関係性」では管理獣医師との協力関係を強く支持していた (平均 4.82、 $SD=1.37$) (表 1-1.)。

4. 獣医師の抗菌剤使用に関する意識

6 段階リッカート尺度で評価した計 28 人の獣医師の抗菌剤使用への意識調査では、抗菌剤使用の「利便性」は平均 4.45 ($SD=1.06$)、「必要性」は平均 2.11 ($SD=1.13$) となり、農家と同様に抗菌剤使用の「利便性」がより顕著に抗菌剤使用による有益性として認識されて

いた。これは EU6 か国においても同様の傾向がみられ、抗菌剤の「必要性」よりもコストパフォーマンスを意味する「利便性」の面で抗菌剤使用の有益性を評価していた。一方で、抗菌剤使用による「危険性」の認識は平均 3.36 (SD=1.29) となり、獣医師の間でも中等度の「危険性」認識であった。抗菌剤処方「削減姿勢」は平均 4.94 (SD=1.14)、さらに「削減の統制可能性」は 5.36 (SD=0.70) と高い結果となった。「契約農家の削減への困難性」は平均 3.25 (SD=1.47)、「契約農家からの抗菌剤処方への期待圧力」は平均 2.52 (SD=1.73)、「契約農家との信頼関係性」は平均 4.57 (SD=1.15) であった (表 1-2.)。

5. 農家の抗菌剤使用量の「削減意志」に影響する関連因子

養豚農家 (n=105) を対象に、農家の抗菌剤使用量の「削減意志」を目的変数、抗菌剤使用への「利便性」、「必要性」、「危険性」認識、削減策の「統制可能性」、管理獣医師との「信頼関係性」および農家の属性のうち養豚従事年数および専門性を説明変数とする多変量回帰分析を行った結果、有意な回帰モデルが得られた ($F(5,95) = 15.768$, $p < 0.001$ 、調整済み R^2 : $Adj.R^2 = 0.425$)。得られた回帰モデルは全体の 42.5% に対する説明力があり、農家の養豚従事年数が少ないほど、抗菌剤使用の「利便性」および「必要性」の認識が低いほど、抗菌剤使用の「危険性」認識が高いほど、また削減策への「統制可能性」が高いほど、抗菌剤使用量の「削減意志」は高かった。削減への「統制可能性」、つまり実行力が最も重要な予測因子であり ($\beta = 0.391$)、抗菌剤使用の「危険性」の認識が 2 番目に重要な予測因子に続いた ($\beta = 0.308$) (表 1-3.A および図 1-2.)。他の変数は農家の抗菌剤使用量の削減意志への影響は見られなかった。

6. 獣医師の抗菌剤処方の「削減姿勢」に影響する関連因子

養豚管理獣医師 (n=28) を対象に、獣医師の抗菌剤処方の「削減姿勢」を目的変数、抗

菌剤使用への「利便性」、「必要性」、「危険性」認識、削減策の「統制可能性」、契約農家との「信頼関係性」および獣医師の属性のうち養豚管理獣医療の従事年数および専門性を説明変数とする多変量回帰分析を行った結果、有意な回帰モデルが得られた ($F(3,24) = 5.322$ 、 $p < 0.01$ 、 $Adj.R^2 = 0.324$)。得られたモデルは全体の 32.4% に対する説明力があり、獣医師の養豚管理獣医療の従事年数が少ないほど、抗菌剤使用の「利便性」認識が低いほど、また契約農家との「信頼関係性」が高いほど、抗菌剤処方の「削減姿勢」が高くなった。獣医師の養豚管理獣医療の従事年数が最も重要な予測因子であり ($\beta = -0.380$)、抗菌剤使用の「利便性」認識が 2 番目に重要な予測因子に続いた ($\beta = -0.363$) (表 1-3. B および図 1-2.)。他の変数は獣医師の抗菌剤処方の削減姿勢への影響は見られなかった。なお獣医師のサンプルサイズが小さいことから ($n=28$)、さらに多くの養豚管理獣医師の参加により、より精度の高いモデルを得ることが期待される。

考察

養豚農家および獣医師の抗菌剤使用の削減意志に共通して影響する重要な因子として、従事年数および抗菌剤使用の「利便性」認識が挙げられる。従事年数は回答者自身の年齢と相関関係があり、養豚業・臨床の従事年数が少ない若い年齢層では抗菌剤使用・処方に対する削減意志が強い傾向がみられた。この養豚従事年数の増加とともに抗菌剤使用への抵抗が少なくなる傾向は、EU6 か国の農家の結果では認められなかった (Visschers et al., 2016a)。EU では定期的に農家および獣医師への教育・情報共有がなされており、抗菌剤の慎重使用に対する意識の一樣の高さが結果に影響したと推察される。日本では、養豚および臨床の経験が豊富であることは、必ずしも抗菌剤の慎重使用の意識につながらないと考えられた。養

豚農家および管理獣医師に対し、定期的な教育機会を設け、年代差による意識のずれを解消する必要がある。また、これまで行ってきた慣習を変化させることは、非常に難しいことであり、その変化を引き出すシステム作りが重要である。すなわち、強制力を持つような法整備を国が主体となって取り組むべきである。養豚農家および獣医師の双方において抗菌剤を使用することの「利便性」認識は高く、同時に抗菌剤使用量削減への意志に負の影響がある関連因子として有意な結果が得られた。EU6 か国の農家および獣医師の結果では、「利便性」よりも「必要性」認識が削減意志に影響を及ぼしており、日本の結果とは異なっていた。しかし、農場の疾病管理における抗菌剤の経済的な「利便性」認識の強さは、スペインの養豚農家を対象に実施された対面インタビュー形式の研究結果 (Moreno, 2014) およびの EU5 か国 (ベルギー、フランス、ドイツ、スウェーデン、スイス) における農家がどのような政策に対して負担を感じるかを検討した先行研究 (Visschers et al., 2015) において強調されている。したがって抗菌剤使用の削減には、農場の疾病管理において抗菌剤以上の経済的「利便性」が認識される代替策の提案が求められていると考えられ、さらに費用の観点から代替策導入への助成の実施およびデンマークのように一部の抗菌剤購入にかかる税金を高く設定することも検討すべきである (第 4 章参照)。

抗菌剤使用による「危険性」認識は養豚農家・獣医師ともに中等度であり、抗菌剤使用による「利便性」および「必要性」認識が「危険性」認識を上回っていた。抗菌剤使用による公衆衛生上の問題の軽視は、EU6 か国およびスペインの養豚農家でも認められた (Visschers et al., 2016a. Moreno, 2014)。さらに抗菌剤使用による「危険性」認識は獣医師の削減姿勢には影響がなく、EU6 か国でも同様の傾向があった。一方、農家の使用量削減の意志の向上には、より養豚従事年数が長い農家に対し抗菌剤使用による公衆衛生上の危険性について強

く啓発することの重要性が示唆された。なお、本章の研究の対象獣医師および農家は、JASVの会員獣医師とその契約農家であることから、薬剤耐性菌問題に対する課題意識が総じて高いなど、抗菌剤使用の削減に関し必ずしも全国の養豚農家および養豚管理獣医師を代表していない可能性があり、結果の一般化には注意が必要である。

本章では養豚農家および管理獣医師を対象に、抗菌剤使用量の削減意志に影響を及ぼす意識要因の解明を試みた。農家および獣医師の調整済み R^2 値の結果から、得られたモデルの全体説明力は 30–40%程度であり、抗菌剤使用の削減に関わる意識の完全な解明には至らなかった。一般的に、行動への意志の強さが実際の行動には必ずしも影響するとは限らないことは指摘されている (Webb et al., 2006)。また、抗菌剤使用量削減への意志の強さが実際の使用量に反映されるかの検討を行った先行研究では、農家の抗菌剤使用への「危険性」認識のみが実際の使用量に影響があったことが示されている (Visschers et al., 2016b)。農場で抗菌剤使用に影響する因子は抗菌剤使用への個人認識の中でも、特に疾病管理対策としてのワクチンプロトコルや農場バイオセキュリティの水準、そしてそれらの対策を実施することの経済的な要因が考えられる。今後農家における実際の抗菌剤使用量に影響を与える意識的要因以外の外的因子の調査を進め、抗菌剤使用に関連する包括的な要因を解明することで、抗菌剤使用量削減に向けた有効な対策の特定に貢献できると考えられる。

小括

薬剤耐性菌 (Antimicrobial Resistance, AMR) 問題はヒトおよび動物医療分野で大きな課題となっており、その背景には抗菌剤の不適切な使用がある。現在日本で動物用抗菌剤の販売量が最も多いのは豚に対してであり、養豚分野における抗菌剤使用の削減に影響する要因の解明は重要である。本章の研究は養豚農家 (n=105) および養豚管理獣医師 (n=28) に抗菌剤使用に対する意識調査を実施し、各農場における抗菌剤使用に及ぼす意識要因の解明を目的とした。農家への意識調査質問票では、抗菌剤使用の利便性、必要性、危険性の認識、使用量削減への意志、削減策への統制可能性 (実行力)、管理獣医師との信頼関係性を評価した。獣医師への意識調査質問票では、抗菌剤使用の利便性、必要性、危険性の認識、処方削減姿勢、削減への統制可能性、契約農家の削減への困難性、処方への期待圧力および信頼関係性を評価した。次に、農場における抗菌剤使用量に及ぼす意識要因を、多変量回帰分析を用いて明らかにした。その結果、農家および獣医師の使用量削減意志に共通して影響する因子は、養豚従事年数および抗菌剤使用に対する利便性の認識であった。また削減策の統制可能性が高く、抗菌剤使用の危険性の認識が高い農家ほど抗菌剤使用の削減意志が高い結果を示した。したがって、養豚場における抗菌剤の適正使用の推進には、今後農家に対し抗菌剤使用の公衆衛生上の危険性を啓発するとともに、農場バイオセキュリティの向上やワクチンプロトコルの徹底等の具体的な使用量削減策の提案が必要である。

図表

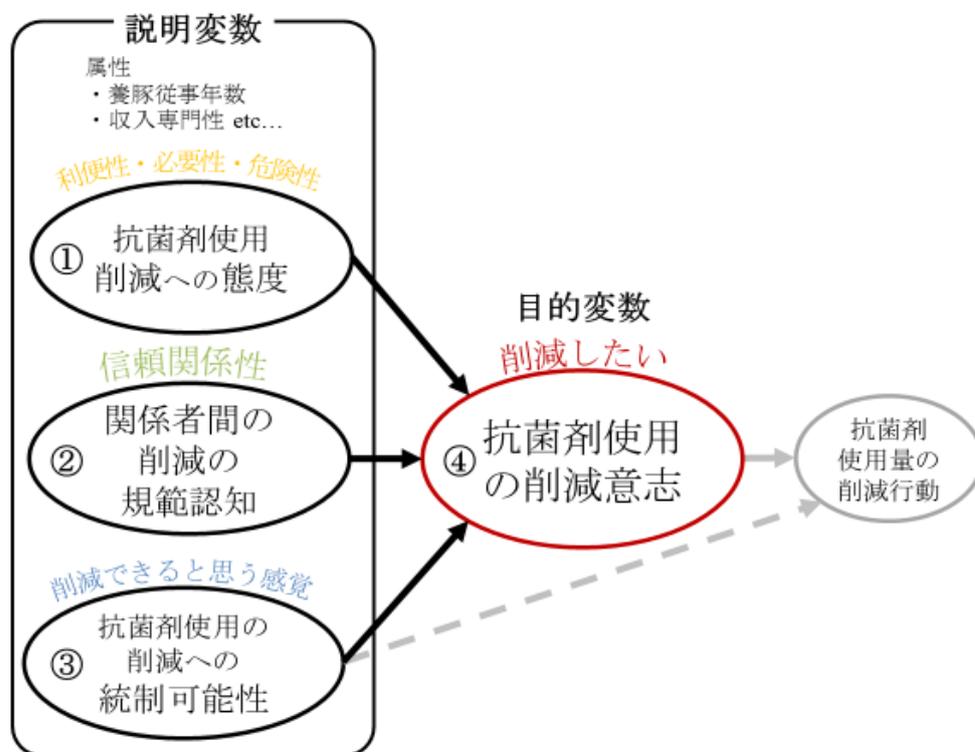


図 1-1. Ajzen の「計画的行動理論」に基づく、抗菌剤使用の削減の意志に影響する意識要因

の解析モデル

表 1-1. 養豚農家への抗菌剤使用に関する調査質問票とその結果 (n=105)

農家への質問	平均値	標準偏差
A. 利便性の認識 (有益性の認識)	4.15	1.22
1. 抗菌剤は使いやすいと思う	4.40	1.21
2. 抗菌剤は費用対効果が非常に高いと思う	4.25	1.23
3. 抗菌剤は効果がすぐに現れると思う	4.13	1.21
4. 抗菌剤を使うと豚の調子がすぐよくなると思う	3.81	1.21
B. 必要性の認識 (有益性の認識)	3.32	1.43
5. 細菌が原因の病気の発生を抑えられるのは抗菌剤だけだ	2.57	1.33
6. 細菌による病気は抗菌剤なしでも治療できる a)	3.98	1.45
7. 細菌による病気を防ぐのに抗菌剤以外の方法を知っている a)	3.40	1.52
C. 危険性の認識	3.33	1.37
8. 養豚で抗菌剤を使うことは人の健康に危険性があると思う	3.33	1.37
9. 耐性菌の問題は大きさに言われすぎていると思う a),b)	3.89	1.29
D. 使用量削減への意志	4.49	1.48
10. 私の農場では抗菌剤の使用を減らしたい	5.04	1.33
11. 私の農場では抗菌剤の使用を減らす予定である	4.14	1.49
12. 私の農場では抗菌剤の使用を減らす理由がない a)	4.56	1.54
13. 私の農場での抗菌剤使用量は危ないほど多くはないので、変える必要はない a)	4.22	1.55
E. 使用量削減への統制可能性	4.30	1.56
14. 国内の他の農場が抗菌剤の使用を減らそうとしないのであれば、自分の農場だけ減らすのは無意味だと思う a)	4.66	1.53
15. 私の農場が日本の他の農場より抗菌剤での治療がかなり多いとしても、どう減らしていいのかわからない a)	3.94	1.60
F. 管理獣医師との信頼関係性	4.82	1.37
16. 豚の病気に関して最も頼りにしているのは管理獣医師だ	4.64	1.53
17. 獣医師は豚の病気の治療と予防に抗菌剤の代わりとなる方法を教え、実践し私を助けてくれる	4.65	1.41
18. 私の管理獣医師は豚の臨床の専門家だ	5.06	1.30
19. 私は管理獣医師の助言を全面的に信頼している	4.91	1.25

a) 数値を1-6のスケールで反転 b) クロンバック α 係数向上のため解析時除外

表 1-2. 養豚管理獣医師への抗菌剤使用に関する調査質問票およびその結果 (n=28)

獣医師への質問	平均値	標準偏差
A. 利便性の認識 (有益性の認識)	4.45	1.06
1. 抗菌剤は使いやすい選択肢だと思う	4.54	1.17
2. 抗菌剤は費用対効果が非常に高いと思う	4.36	0.95
3. 抗菌剤は即効性が高いと思う b)	4.86	0.59
B. 必要性の認識 (有益性の認識)	2.11	1.13
4. 豚の細菌性疾患の発生を制御できるのは抗菌剤だけだ	2.11	1.13
C. 危険性の認識	3.36	1.29
5. 養豚で抗菌剤を使うことは人の健康に危険性がある	3.07	1.27
6. 耐性菌の問題は大げさに言われすぎている a)	3.64	1.31
D. 抗菌剤処方への削減姿勢	4.94	1.14
7. 豚の健康維持のための抗菌剤に代わる方法を用いることを日常的に農家に助言している	5.39	1.07
8. できるだけ抗菌剤の使用が少なくなるよう処方している	4.71	1.15
9. 抗菌剤治療を減らすために積極的な方策を実施している	4.71	1.21
E. 抗菌剤使用削減への統制可能性	5.36	0.70
10. 感染症予防のための手段に農家自身が厳密に取り組んでくれば、抗菌剤治療を減らすことができる	5.18	0.82
11. 獣医師がサポートすれば養豚で抗菌剤治療を減らすことは可能だと思う	5.54	0.58
F. 契約農家の削減への困難性	3.25	1.47
12. 農家が、自分のやり方を変える必要があるので、養豚で抗菌剤使用量を著しく減らすことは難しい a)	3.71	1.67
13. 農家は抗菌剤が必要不可欠のものと考えている a)	2.79	1.26
G. 農家からの抗菌剤処方への期待圧力	2.52	1.73
14. 抗菌剤の処方を減らしたいが、処方しないと農家が他の獣医師に頼ってしまう	2.57	1.73
15. 国内の他の獣医師が抗菌剤使用を減らそうとしないのであれば、自分だけ減らすのは無意味だ	2.46	1.73
H. 農家との信頼関係性	4.57	1.15
16. 私が診ている農家は提案する予防策や治療の選択肢を受け入れてくれる	4.46	1.17
17. 私が診ている農家は豚に関する私の助言を全面的に信頼してくれていると信じている	4.68	1.12

a) 数値を1-6のスケールで反転 b) クロンバック α 係数向上のため解析時除外

表 1-3. (A) 農家の抗菌剤使用量の削減意志および (B) 獣医師の抗菌剤処方の削減姿勢の

多変量回帰分析結果

(A) 養豚農家の抗菌剤使用量の削減意志				(B) 養豚管理獣医師の抗菌剤処方の削減姿勢			
	B	SE	β		B	SE	β
定数	4.266	0.715	***	定数	6.046	1.091	***
養豚業の従事年数	-0.011	0.007	-0.122	養豚管理獣医療の従事年数	-0.030	0.012	-0.380 *
抗菌剤の「利便性」認識	-0.252	0.092	-0.210 **	抗菌剤の「利便性」認識	-0.372	0.163	-0.363 *
抗菌剤の「必要性」認識	-0.239	0.090	-0.221 **	契約農家との「信頼関係性」	0.275	0.146	0.299
抗菌剤の「危険性」認識	0.260	0.069	0.308 ***				
削減策への「統制可能性」	0.342	0.070	0.391 ***				
モデル統計	F(5,95)=15.768			モデル統計	F(3,24)=5.322		
	p<0.001、調整済みR ² =0.425				p<0.01、調整済みR ² =0.324		
B: 非標準化係数、SE: Bの標準誤差、β: 標準化係数				***p<0.001、**p<0.01、*p<0.05			

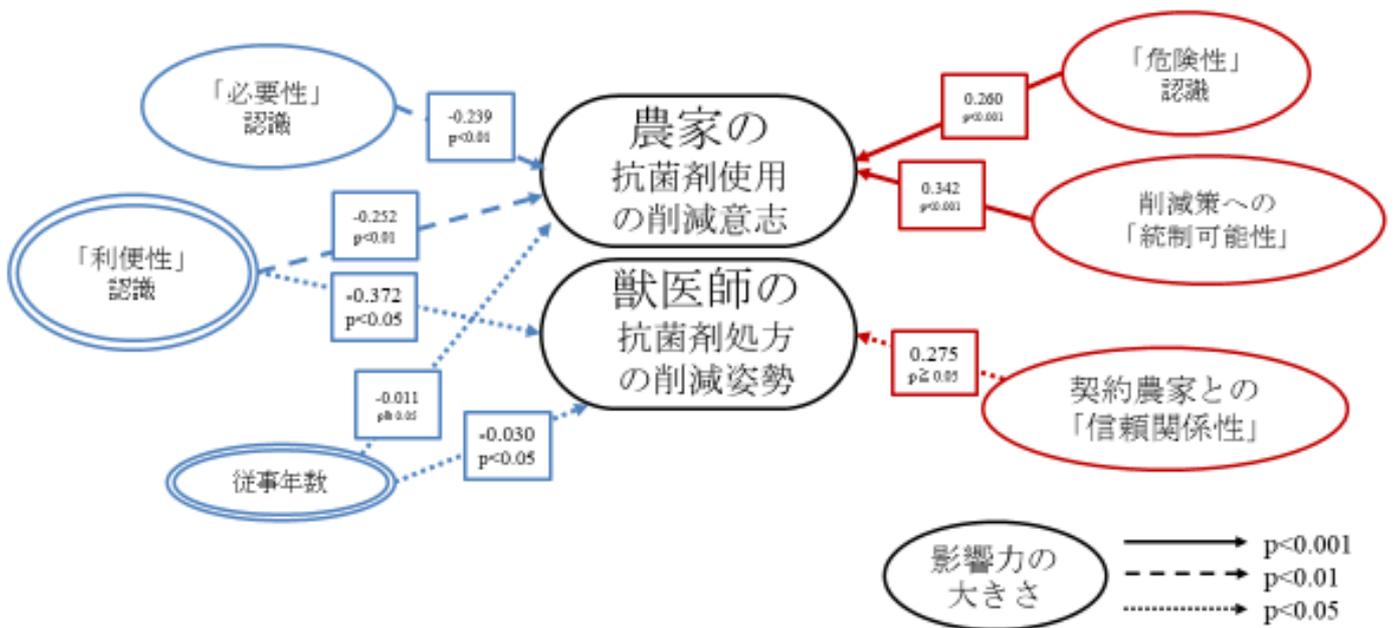


図 1-2. 農家の抗菌剤使用量の削減意志および獣医師の抗菌剤処方の削減姿勢の多変量回帰

分析結果 (赤: 正の関係、青: 負の関係)

第2章

日本の養豚場における動物用抗菌剤使用量に 及ぼす要因の疫学的解析

緒言

養豚場における疾病管理および生産性を確保するために多くの養豚農家は、疾病発生予防を目的として主に4つの対策を相補的に実施している。すなわち、①農場バイオセキュリティ対策、②ワクチンプログラムの実施、③アニマルウェルフェア対策、④動物用抗菌剤のメタフィラキシス（拡大防止的投与）およびプロフィラキシス（予防的投与）である（OIE, 2014）。本章では、農場における動物用抗菌剤の使用と関連し、かつ生産者にとって実現可能な措置として考えられる農場バイオセキュリティ水準およびアニマルウェルフェア水準と農場レベルでの年間動物用抗菌剤使用量（有効成分重量 g / 肉豚）との関係について疫学的解析を行い、各要因の抗菌剤使用量への影響度を推定することにより、抗菌剤に依存しない予防対策の推進に有効な手段を探索することを目的とした。本章で得られた結果は、豚生産において抗菌剤使用量を低減させるような、実現可能および持続可能な疾病管理方法の促進に活かすことができる。

材料と方法

1. 対象養豚場の選択

日本養豚開業獣医師協会（JASV）の会員獣医師とコンサルティング契約を結ぶ農家のうち、121農場が2015年における年間の動物用抗菌剤使用量の回収対象であった。日本では複数の養豚開業獣医師との診療契約を結ぶことが可能となっており、JASVに所属しない獣医師からも動物用医薬品の指示書（処方箋）が発行される農場は集計の対象外となった。次に、2015年における「PigInfo」に参加し、かつ2017年における農場バイオセキュリティ水準評価の調査に参加したのは121農場のうち、38農場（31.4%）であった。

「PigInfo」とは、JASV および国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構）が共同で開発した、養豚農家における生産性ベンチマーキング制度である（参照：<https://www.piginfo.jp/setsumeio01.html>）。2015年にまだ「PigInfo」に参加してなかった農家および農場バイオセキュリティ水準評価のアンケート票に回答しなかった農家（83件）は本章の研究の対象外となった。なお、口蹄疫や豚繁殖・呼吸障害症候群（Porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRS）等の重度の感染性疾病が流行しない限り、一般的に農家は農場の移設や飼養衛生管理の慣習を大きく変化させることがない。この考えの下、本横断的研究では、2015–2017年の間に上記の感染性の流行が認められなかったことから、異なる時期を対象に回収した①抗菌剤使用量データ（2015）、②農場バイオセキュリティ水準評価データ（2017）および③PigInfoの生産性データ（2015）を用いた。

2. 動物用抗菌剤使用量データの回収

JASVの会員獣医師が発行した指示書を基に、38農場における2015年1月1日–12月31日間の年間抗菌剤使用量を回収した。次にWHOの解剖学的治療科学分類法 ATCvet (<https://www.whocc.no/atcvet/>)を基盤に、松田ら（2018）によって開発された7桁の医薬品コードを用いて有効成分総重量（g）を集計した。この7桁の医薬品コードシステムでは日本で認可を受けた豚用の抗菌剤製品（13クラス、44サブクラス）について、包装単位別（5 kg、10 kg、20 kg等）、投与用量別（mg/体重1 kg）および投与経路別（経口、注射等）に7桁のコードが割り当てられている。最後に得られた年間抗菌剤総使用量を、農場間比較を可能にするために2015年に出荷された肉豚総数で割ることで正規化し、各農場における抗菌剤クラス別および投与経路別の年間抗菌剤使用量を算出した：

2015 年の肉豚一頭当たりの抗菌剤有効成分重量 (g/頭)

$$\frac{\text{2015 年に処方された抗菌剤有効成分総使用量 (g)}}{\text{2015 年に出荷された肉豚総数 (頭数)}}$$

なお、分母に用いた年間出荷肉豚総数は PigInfo の生産性データベースから引用した。

3. 農場バイオセキュリティ水準の評価

農場バイオセキュリティ水準の評価データは紙ベースでのアンケート票を用いて、2017 年 7 月 1 日－12 月 31 日の間に回収した。本アンケート票は、日本において PRRS の撲滅に積極的に取り組む養豚管理獣医師および専門家グループである PRRS-Japan Elimination Team (P-JET) (<http://site-pjet.com/>) によって開発された、農場バイオセキュリティ水準評価ツール「BioAsseT」を基に簡易版を編集したものである。本農場バイオセキュリティ水準評価アンケート票は、3 大項目および 13 の小項目で構成されている：I. 立地条件、II. 農場外バイオセキュリティ（農場への病原体侵入防止）、III. 農場内バイオセキュリティ（農場内での病原体拡大防止）(表 2-1)。農場の立地条件は、その近隣農場数、隣接農場までの距離 (km)、近隣の屠畜場までの距離 (km) および最も近い公道までの状況から評価される。農場外バイオセキュリティ水準は更新豚（未經産のギルト）、従業員、運搬車、堆肥と屠体処理、害獣管理、農場工事業者の項目で評価される。一方で、農場内バイオセキュリティ水準は豚舎レイアウト、ピッグフロー（All-in/All-out 等）、洗浄と消毒、従業員、注射針、分娩舎管理の項目で評価される（付録 1. に詳細な質問内容を記す）。All-in/All-out とは、家畜の飼養方式の 1 つであり、肥育子豚のロット群を一斉に豚舎にいれて（All-in）飼養した後、出荷時に入れたロット群をすべて出荷（All-out）するやり方である。この方式により、豚舎に空きがある期間（空舎期間）を設け、その間に洗浄・消毒・乾燥をし、農場内における疾病管理

をすることが可能となる。各項目において農家が取り組む得る最大の対策をしていた場合、最大スコア 4 が与えられ、全く対策をしておらず飼養衛生管理基準（農林水産省, 2011）にも満たない場合はスコア 0 が与えられ、部分的に対策をとっている場合はその中間点が与えられる。農場立地条件、農場外バイオセキュリティ、農場内バイオセキュリティの最高スコアはそれぞれ 16、24、24 とした。

4. 適正飼養の指標の評価

これまでの先行研究において、ストレスフリーの給餌および豚舎環境の快適さがより低い死亡率に貢献することが明らかにされている（Farm Animal Welfare Committee, 2012. Scott, 2013）。また、豚肉の品質認証制度に参加する農家の中で、農場におけるアニマルウェルフェア水準は家畜の健康および生産成績に反映されると考えること（Bock et al., 2007）。また、良い生産成績を維持する農家の間ではアニマルウェルフェア水準を向上することに積極的な姿勢を持っていたことが明らかとなっている（Kauppinen et al., 2012. Jääskeläinen et al., 2014）。以上の先行研究の結果を基に、本章の研究はアニマルウェルフェアに基づく適正飼養の指標として、①肉豚一頭当たりの床面積（ $\text{m}^2/\text{頭}$ ）、②離乳前および③離乳後の死亡リスク（%）を採用した。なお、これらは生産性ベンチマーキング制度「PigInfo」から入手可能なアニマルウェルフェアに関連する 3 つの指標である。月毎に算出される適正飼養の指標の定義式を図 2-1. に示す。

5. 統計処理

得られたデータの統計処理に進む前処理として、0 を示す値に対応させるため一律に 0.5 を加えた後、ログ変換することで右裾野に広がる抗菌剤使用量分布を正規分布に修正した。次に、農場バイオセキュリティ水準のスコアおよび適正飼養指標を説明変数に、経口投与さ

れた 13 抗菌剤クラス別の使用量を目的変数に単変量回帰分析を行った。続いて単変量回帰分析の結果より、有意な関係性が認められなかった変数 ($p>0.05$) を除いた。最終的に経口総抗菌剤使用量および各抗菌剤クラス別使用量に影響を及ぼす要因を特定するために多変量回帰分析を実施した。なお注射抗菌剤は、使用量全体の 3%にしかならないこと、また基本的に個体治療として抗菌剤が適正に投与されていることから、本解析の対象外とした。農場バイオセキュリティ水準スコアおよび適正飼養指標を説明変数とし、抗菌剤使用量を目的変数とした単変量および多変量回帰分析モデルの組み合わせを表 2-2 に示した。多変量回帰分析ではステップワイズ法および赤池情報量規準値 (AIC 値) を基に最も当てはまりの良いモデルを特定した。すべての統計解析は SPSS statistics version.24 (IBM) を使い、回帰分析の有意確率は $p<0.05$ とした。回帰分析の検出力テストには R power package (R Core Team) を使い、また有意確率は $p<0.05$ とした。

結果

1. 抗菌剤使用量の記述統計

2015 年に 38 農場から出荷された豚の平均頭数は 16,936 頭 (標準偏差 (SD) =25,963.93) となり農場間での大きなばらつきが認められた。2015 年の肉豚一頭当たりの総抗菌剤使用量は 25.62 g/頭 (SD=22.65) であった。全体の 97%もの抗菌剤が経口投与されており、その投与形式として群投与されていたと考えられる。一方で、残りの 3%の注射形式の抗菌剤は個体治療に使われたと考えられる。最も多く使用された抗菌剤クラスはテトラサイクリン系 (12.28g/頭) で全体の 47.92% となり、続いてマクロライド系 (13.26%, 3.40g/頭)、ペニシリン系 (10.54%, 2.70g/頭) サルファ剤 (9.05%, 2.32g/頭) となった。テトラサ

イクリン系のうち、最も使用されていたのはオキシテトラサイクリン（7.35g/頭）で全体の59.86%となり、続いてドキシサイクリン（31.93%、3.92g/頭）、クロルテトラサイクリン（8.21%、1.01g/頭）となった。ヒトの医療で重要な抗菌剤（critically important antimicrobials、CIAs）に関して、50%以上の農場において第3世代セフェム系（セファロsporin系）およびポリミキシン（コリスチン）を一切使用していなかった。表 2-3.および図 2-2.に各抗菌剤の記述統計の詳細を載せた。

2. 農場バイオセキュリティ水準

農場立地条件スコアおよび農場外・農場内バイオセキュリティ水準スコアの平均値はそれぞれ、9.58/16（SD=3.70）、13.08/24（SD=3.59）、12.38/24（SD=3.66）であった。各小項目平均スコアは表 2-1.に記載した。農場バイオセキュリティ水準スコアは総じて正規分布に従った。

3. 適正飼養指標

肉豚一頭当たりの床面積の平均値は 1.40 m²/頭（SD= 0.79、95%信頼区間 confidence interval（CL）： 1.11-1.68）となった。離乳前・離乳後の死亡リスクの平均はそれぞれ 11.36%（SD=3.49、95%CL： 10.21-12.50）、 6.71%（SD=3.64, 95%CL： 5.51-7.90）となった（表 2-3.）。

4. 抗菌剤使用量に影響を及ぼす要因

ステップワイズ法による多変量回帰分析および AIC 値を参考にした結果、最も当てはまりの良いモデルを下記に記した。これらの回帰分析の検出力はいずれも 0.943-1.000 となり、下記以外の抗菌剤クラスにおいて有意なモデルは得られなかった（表 2-2.）。なお、下記の回帰式における係数は標準化される前の回帰係数（B）であり、表 2-2.の結果は標準化

回帰係数（ β ）であるため、数値は一致しない。

$$\log Y_{\text{総経口抗菌剤使用量}} = 4.466 - 0.133X_{\text{立地条件}} - 0.443X_{\text{農場工事業者}}$$

$$\log Y_{\text{ドキシサイクリン}} = -0.043 + 17.312X_{\text{離乳後死亡リスク}} - 0.529X_{\text{ピッグフロー}}$$

$$\log Y_{\text{フェニコール類}} = 0.508 - 0.279X_{\text{豚舎レイアウト}} + 7.730X_{\text{離乳後死亡リスク}} - 0.244X_{\text{ピッグフロー}}$$

$$\log Y_{\text{ペニシリン系}} = 2.330 - 0.101X_{\text{立地条件}} - 0.277X_{\text{ピッグフロー}}$$

$$\log Y_{\text{マクロライド系}} = 2.029 - 0.377X_{\text{豚舎レイアウト}} - 0.344X_{\text{農場工事業者}}$$

$$\log Y_{\text{フルオロキノロン系}} = -0.531 - 0.050X_{\text{ピッグフロー}}$$

以上の結果より、立地条件スコアおよび農場外バイオセキュリティのうち「農場工事業者」スコアが高いほど経口の抗菌剤使用量が少ない傾向が認められた（ $p < 0.05$ 、表 2-2.）。本モデルの調整済み R^2 は 26.0% と低く、全体説明力は弱かった。経口の抗菌剤使用量に対し、農場内バイオセキュリティおよび適正飼養指標のいずれも有意な関係は認められなかった。

最も多く使用されたテトラサイクリン系使用量を目的変数に用いたモデルではいずれの説明変数も有意な結果が得られなかったため、テトラサイクリン系抗菌剤のサブクラス（オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ドキシサイクリン）をそれぞれ目的変数に用いて解析を実施した。その結果、目的変数にドキシサイクリンおよびフェニコール類を用いた回帰モデルでは、十分な調整済み R^2 値（ $R^2 > 0.3$ ）得られ、かつ適正飼養指標が使用量に影響を及ぼす要因として認められた。これら二つのモデルの共通要因として、影響力の大きい順に離乳後死亡リスク（ $p < 0.01$ ）、農場内バイオセキュリティのうちの「ピッグフロー」（ $p < 0.05$ ）が挙げられる。

考察

2015 年の 38 農場における年間抗菌剤使用量はいずれも右裾野に広がる分布を示したことから、多量に抗菌剤を使用する農家に向けて重点的に削減策を実施することで使用量の大幅な削減が達成できる可能性が示唆された。しかし EU 諸国で実施されている農場レベルでの抗菌剤使用量調査とは異なる指標が使われていることから本結果を国家間比較に使用することはできない (Merle et al., 2014. Postma et al., 2016b)。最も多く使用されたテトラサイクリン系のオキシテトラサイクリンの回帰モデルではいずれの要因も有意な関係を示さず、一方で 2 番目に多く使われたドキシサイクリンの回帰モデルではいくつか要因との有意な関係が認められた。これは同じテトラサイクリン系の抗菌剤であっても、2 つの抗菌剤の処方パターンが異なることに起因する可能性が高い：オキシテトラサイクリンが半数以上の農場で一律多量に使用されていたのに対し、ドキシサイクリンは全体の 30% 以下の農場でしか使用されておらず、またその使用量にもばらつきが認められた。ドキシサイクリンは一般的にオキシテトラサイクリンよりも薬効が強く (日本動物用医薬品協会, 2016)、一部の特定の獣医師や農家が好んで使う傾向が背景に存在する。

農場外バイオセキュリティスコアの平均値は農場内バイオセキュリティスコアの平均値よりも高く、より重要な対策であると認識されていた。農家が農場内バイオセキュリティより農場外バイオセキュリティに重点を置くこの傾向は、EU 諸国の農家への同様な調査でも認められた (Postma et al., 2016b)。農場立地条件に関して、他の農場から隔離された位置にあり、また地域の養豚場密度が低い農場では、より経口抗菌剤使用量が少ない傾向が認められた。農場外バイオセキュリティに関しては、直前に他の農場を訪問するような農場工事業業 者に対し、持ち込む機材への噴霧消毒の実施やシャワーイン・アウトを課する農場ほどより

経口抗菌剤使用量が少ない傾向が認められた。これらの結果より、耐性菌の「選択圧」を上げる使い方（プロフィラキシス、群投与）をされる経口抗菌剤の使用量を低減するには、農家は新しい豚舎の建築の際に利便性の高さだけで立地を選ぶのではなく独立性の保たれる立地を選ぶこと、また疾病性病原体を持ち込むリスクの高い訪問者に対し、入場条件を厳しく設けることが示唆された。先行研究でも同様の傾向が認められており、馬農場において馬の臨床獣医師に対し厳しい入場制限を設けた場合、対策をしなかった馬農場と比較して感染性疾患の治療が減少したという結果が得られた（Traub-Dargatz et al., 2012）。

離乳後死亡リスクが低く、ピッグフローの管理（All-in/All-out 等）が適切に実施されている農場では、ドキシサイクリンおよびフェニコール類の使用量が少ない傾向が認められた。ドキシサイクリンおよびフェニコール類はともに豚胸膜性肺炎等に適応される薬剤であり（動物用抗菌剤マニュアル, 2013）、呼吸器系疾患の管理・予防（早期隔離等）がこれらの抗菌剤の使用量の低減に有効である可能性が示唆された。

すべての生産ステージにおいて All-in/All-out を徹底している農場では、しばしば肺炎および下痢症に適応される抗菌剤（ドキシサイクリン、フェニコール類、ペニシリン系、フルオロキノロン系）（動物用抗菌剤マニュアル, 2013）の使用量が少ない傾向が認められた。これは All-in/All-out の徹底により空舎期間が十分に保たれ、上記の疾病性病原体が洗浄および消毒され、次のロット群に引き継がれず収束したことによると考えられる。EU4 各国（ベルギー、フランス、ドイツ、スウェーデン）で実施された先行研究においても、ピッグフローの中でロット群の入れ替え時に長い空舎期間を設けることの重要性を指摘しており、ロット群を月齢別に完全に分離することで豚舎の洗浄および消毒を徹底させ、疾病性病原体の伝播を防ぐことが可能になると述べている（Postma et al., 2016a）。

本章の研究は JASV と契約する農家を対象に指示書（処方箋）からデータを抽出したため、結果の一般化に際して潜在的なバイアスを考慮する必要がある。まず、選択バイアスとして、JASV の会員獣医師は積極的に抗菌剤使用量の削減に取り組んでおり、本章の研究で対象の農家は全国の農家と比較して高い興味・関心とともに抗菌剤使用量の削減および農場バイオセキュリティ水準の向上に取り組んでいる可能性が高い。さらに情報バイアスとして、発行された指示書のうち農家は必ずしも指示書通りにすべて投与せずストックを確保している可能性もあり、実際の投与量との比較の検討は困難である。

本章の研究において、著者は現在入手可能な最新の情報を用いて、農場における抗菌剤使用量と農場バイオセキュリティ水準および適正飼養指標との関係性を明らかにすることを試みた。その結果、より条件の良い立地に位置し、また高い農場バイオセキュリティ水準を保ち、また適正飼養指標のうち、家畜の離乳後死亡リスクが低い成績を持つ農場ほど、抗菌剤使用量が少ない傾向が認められた。EU で実施された同様の先行研究においても、農場バイオセキュリティ水準の高さと抗菌剤使用量間で負の関係が明らかにされた（Laanen et al., 2013. Postma et al., 2016b）。

また本章の研究では、生産性ベンチマーキング制度「PigInfo」からのデータにおいて唯一アニマルウェルフェアの評価基準に関連していたことから、適正飼養指標として肉豚一頭当たりの床面積および離乳前・離乳後死亡リスクを採用した。家畜のアニマルウェルフェアの評価基準は一般的に、長く農場で飼養される母豚を対象とした基準が多く設定されていることから（Vaarst et al., 2008）、今後日本の養豚場において正しくアニマルウェルフェア水準を評価できる指標の検討が必要である。また、今回影響があると認められた要因の改善にかかる費用便益分析を実施することで、今後抗菌剤の代替となりうる使用量削減に向けた

実現可能な具体策の特定につながる (e.g. 立地条件の改善による抗菌剤使用量の低減効果が高いことが明らかになったが、その改善にかかる費用がパフォーマンスに対して高すぎる場合、農家は取り組むことが難しい)。

また本章の研究では肉豚一頭あたりの有効成分重量を抗菌剤使用量の指標に用いた。しかしこの指標では、少しの用量で効果がある抗菌剤も、多くの用量を必要とする抗菌剤も同一単位で評価されており、抗菌剤の用量の差が考慮されていない。例えば、ある農家が用量 100mg/頭の抗菌剤 A と用量 10 mg/頭の抗菌剤 B を、1 年間で各々 1 kg 使用した場合、抗菌剤 A は一日あたり 27.40 頭 (=1 万頭/365 日) に投与したことになり、一方抗菌剤 B は一日あたり 274.0 頭 (=10 万頭/365 日) に投与することになる。したがって本章における研究では、抗菌剤 A より抗菌剤 B を多く使用した農家の方が、実際には抗菌剤の家畜への暴露量が多いにもかかわらず、抗菌剤使用量が少ないと評価されている。この問題は、「医薬品の主な適応症に対する成人の仮想平均維持日量、Defined Daily Dose (DDD)」(津谷ら, 2004) の家畜版数値を分母にかけ合わせることにより、各抗菌剤の用量が考慮され、解決することができる。今後抗菌剤使用量の適切な評価をするにあたり、家畜版 DDD 値を設定し検討する必要がある。

最後に本横断的研究では、38 農場を対象に抗菌剤使用量に影響を及ぼす要因の解明を試みた。このサンプル数において 6 つの回帰モデルでは十分な検出力が認められたが、有意差が得られなかった回帰モデルに関しては十分なサンプル数および検出力が得られなかった可能性がある。したがって今後さらにサンプル数を増やし検討する必要がある。しかしながら以上の問題を考慮した上で、政策立案者、獣医師および家畜の生産者が薬剤耐性菌の発生リスク低減に向けた抗菌剤使用量の削減策の意志決定に大いに活用できると考えられる。

小括

日本における動物用抗菌剤の多くが豚用に販売されている。本章の研究は、養豚場における動物用抗菌剤の使用と関連し、かつ畜産農家にとって実現可能な措置として考えられる農場バイオセキュリティ水準およびアニマルウェルフェア水準と農場レベルでの動物用抗菌剤使用量との関係について疫学的解析を行い、各要因の抗菌剤使用量への影響度を推定することにより、抗菌剤に依存しない予防対策の推進に有効な手段を探索することを目的とした。日本養豚開業獣医師協会（JASV）に所属する 38 農場を対象に、①2015 年出荷肉豚一頭当たりの抗菌剤使用量データ、アンケート形式で評価した②農場バイオセキュリティ水準評価データ、生産性ベンチマーキングプロジェクトから得られたデータの内、③アニマルウェルフェアに基づく適正飼養の指標データ、以上の 3 つのデータを用いて、多変量回帰分析を実施した。適正飼養指標データには、離乳前・離乳後死亡リスクおよび肉豚一頭当たりの床面積（m²/頭）を採用した。本多変量回帰モデルでは、農場バイオセキュリティ水準および適正飼養水準を説明変数とし、肉豚一頭当たりの各抗菌剤使用量を目的変数とした。その結果、「農場立地条件」および農場外バイオセキュリティに含まれる「農場工事業者」のスコアが高いほど経口抗菌剤使用量が少ない傾向が認められた（ $p < 0.05$ ）。したがって、しばしば群投与される経口抗菌剤の使用量を削減するには、新しい農場や豚舎を立てる際に周囲の養豚関係施設から離れた立地条件を検討すること、また頻繁に他農場を訪問する機会がある疾病伝播リスクの高い訪問者への入場制限を厳しく設けることが、農家が優先的に取り組むべき対策として提案できると考えた。さらに各抗菌剤クラスの多変量回帰モデルの結果より、複数の抗菌剤クラスの使用量に負の影響を及ぼす因子として、「農場立地条件」、「農場工事業者」、「豚舎レイアウト（豚房及び豚舎の独立性）」、「ピッグフロー（All-

in/All-out の徹底度合い) および適正飼養の指標 (離乳後死亡率) の向上が挙げられる (いずれも $p<0.05$)。農場バイオセキュリティ対策には多数の管理点が存在するが、これらの対策を重点的に底上げすることが提案できると考えた。また今後の課題として、抗菌剤使用量の適切な指標について、抗菌剤の用量の違いを反映した DDD 値を用いた指標の検討が必要である。

図表

表 2-1. 農場バイオセキュリティ水準評価アンケート票における 3 大項目 13 小項目の質問数、配点および 38 農場の結果

大項目	小項目	質問数	小計	平均	標準偏差	最大値	最小値	95% 信頼区間
I. 立地条件	i. 立地条件	4	16	9.58	3.70	16.00	3.67	8.35 - 10.81
II. 農場外	小計	18	24	13.08	3.59	20.73	5.61	11.88 - 14.27
バイオセキュリティ	ii. 更新豚	3	4	1.90	0.78	3.56	0.44	1.64 - 2.16
	iii. 従業員	2	4	2.26	1.10	4.00	0.00	1.90 - 2.63
	iv. 運搬車	4	4	2.77	0.70	4.00	1.00	2.53 - 3.00
	v. 堆肥と屠体処理	5	4	2.53	0.72	4.00	1.13	2.29 - 2.77
	vi. 害獣管理	2	4	2.23	0.88	3.33	0.00	1.94 - 2.52
	vii. 農場工事業者	2	4	1.39	1.10	4.00	0.00	1.02 - 1.75
III. 農場内	小計	26	24	12.38	3.66	21.48	6.31	11.16 - 13.60
バイオセキュリティ	viii. 豚舎レイアウト	2	4	2.05	1.07	4.00	0.00	1.69 - 2.41
	ix. ピッグフロー	6	4	2.07	0.95	3.67	0.00	1.76 - 2.38
	x. 洗浄と消毒	9	4	2.58	0.65	3.70	1.04	2.36 - 2.8
	xi. 従業員	2	4	1.09	1.04	4.00	0.00	0.74 - 1.43
	xii. 注射針	3	4	1.45	1.2	4.00	0.00	1.05 - 1.85
	xiii. 分娩舎管理	4	4	3.14	0.7	4.00	1.00	2.91 - 3.37
	合計	48	-	-	-	-	-	- - -

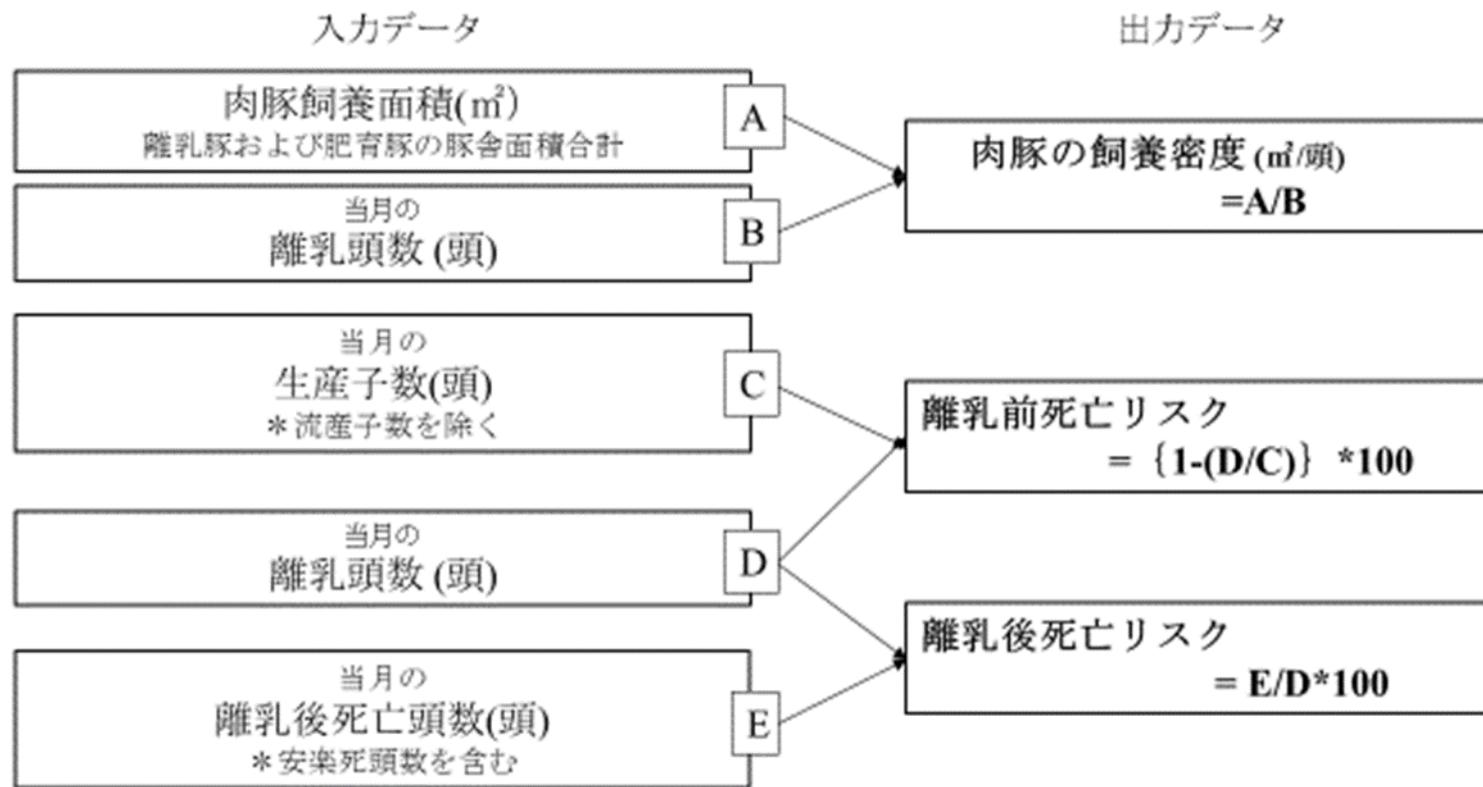


図 2-1. 生産性ベンチマーキング制度「PigInfo」における適正飼養指標を求める定義式

表 2-2. 単変量および多変量回帰分析の結果 (n=38)

説明変数	独立変数													
	LOG 経口総抗菌剤使用量		LOGドキシサイクリン 使用量		LOG フェニコール類使用量		LOG ペニシリン系使用量		LOGマクロライド系使用量		LOGフルオロキノロン系 使用量			
	標準化回帰係数 Standardized Coefficients (β)													
	単変量	多変量	単変量	多変量	単変量	多変量	単変量	多変量	単変量	多変量	単変量	多変量		
立地条件	i. 立地条件		-0.439 ***	-0.342 **	-0.441 ***		-0.472 ***		-0.504 ***	-0.441 ***	-0.347 **		-0.252 *	
農場外	ii. 更新豚		-0.142		-0.178		-0.336 **		-0.108		-0.188		-0.194	
バイオセキュリティ	iii. 従業員		-0.359 **		-0.163		-0.385 **		-0.125		-0.380 **		-0.182	
	iv. 運搬車		-0.334 **		0.043 *		-0.177		-0.302 *		-0.369 **		-0.205	
	v. 堆肥と屠体処理		-0.268 *		-0.392 **		-0.306 *		-0.255 *		-0.356 **		-0.274 *	
	vi. 害獣管理		-0.398 **		-0.331 **		-0.355 **		-0.272 *		-0.302 **		-0.102	
	vii. 農場工事業者		-0.438 ***	-0.342 **	-0.184		-0.449 ***		-0.257 *		-0.496 ***	-0.330 **	-0.272 *	
農場内	viii. 豚舎レイアウト		-0.336 **		-0.456 **		-0.654 ***	-0.372 **	-0.393 **		-0.507 ***	-0.352 **	-0.369 *	
バイオセキュリティ	ix. ピッグフロー		-0.250 *		-0.423 ***	-0.360 **	-0.542 ***	-0.284 **	-0.396 **	-0.306 **	-0.368 **		-0.558 ***	-0.558 ***
	x. 洗浄と消毒		-0.102		-0.148		-0.247 *		0.120		-0.199		-0.187	
	xi. 従業員		0.032		0.178		-0.087		0.078		-0.196		0.099	
	xii. 注射針		-0.185		-0.020		-0.190		-0.208		-0.178		-0.172	
	xiii. 分娩舎管理		0.004		0.035		0.010		-0.108		0.109		-0.147	
適正飼養指標	xiv. 肉豚一頭当たりの床面積		0.084		-0.014		-0.048		-0.294 *		0.123		-0.129	
	xv. 離乳前死亡リスク		0.187 *		0.330 **		0.367 **		0.097		0.282 *		0.129	
	xvi. 離乳後死亡リスク		0.150		0.501 ***	0.450 ***	0.516 ***	0.344 ***	0.247 *		0.256 *		0.079	
	調整済み R ²		0.260		0.342		0.537		0.306		0.304		0.292	
	検出力テスト		0.943		0.989		1.000		0.976		0.975		0.971	

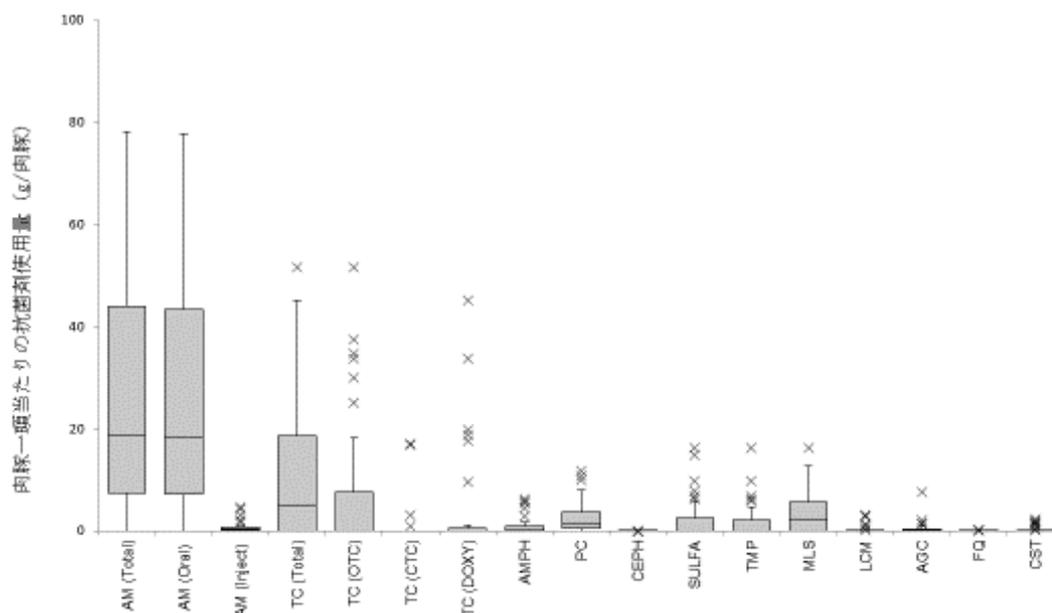
*: p-value<0.2, **: p<0.05, ***: p<0.01

LOG : ログ変換。アスタリスク*、**、***が付く説明変数はそれぞれ p<0.2、p<0.05、p<0.01 の確率で各抗菌剤使用量との関係に有意差があったことを示している。

表 2-3. 肉豚一頭当たりの抗菌剤使用量（有効成分、g）および適正飼養指標の記述統計（n=38）

	単位	平均	SD	最小値	25 パーセンタイル	Median	75 パーセンタイル	最大値
2015年出荷頭数	頭	16,936.0	25,963.9	1,226.0	4,375.3	7,412.0	16,016.5	115,839.0
総抗菌剤使用量	g / 頭	25.62	22.65	0.05	7.44	18.68	44.04	78.10
経口総抗菌剤使用量	g / 頭	24.87	22.54	0.00	7.19	18.46	43.43	77.75
注射総抗菌剤使用量	g / 頭	0.75	1.07	0.00	0.21	0.39	0.77	4.65
テトラサイクリン系	g / 頭	12.28	14.71	0.00	0.03	4.86	18.73	51.68
オキシテトラサイクリン	g / 頭	7.35	13.42	0.00	0.00	0.00	7.64	51.68
クロルテトラサイクリン	g / 頭	1.01	3.86	0.00	0.00	0.00	0.00	17.14
ドキシサイクリン	g / 頭	3.92	10.08	0.00	0.00	0.00	0.57	45.20
フェニコール類	g / 頭	0.94	1.72	0.00	0.00	0.12	0.90	6.18
ペニシリン系	g / 頭	2.70	3.07	0.00	0.59	1.35	3.72	11.71
セファロスポリン系	g / 頭	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00	0.01	0.06
サルファ剤	g / 頭	2.32	4.10	0.00	0.00	0.00	2.48	16.20
トリメプリム	g / 頭	1.68	3.39	0.00	0.00	0.00	2.09	16.20
マクロライド系	g / 頭	3.40	3.96	0.00	0.01	2.09	5.60	16.29
リンコマイシン系	g / 頭	0.33	0.82	0.00	0.00	0.00	0.04	3.06
アミノグリコシド系	g / 頭	0.52	1.29	0.00	0.00	0.16	0.46	7.69
フルオロキノロン系	g / 頭	0.03	0.05	0.00	0.00	0.01	0.04	0.16
ポリミキシン(コリスチン)	g / 頭	0.32	0.67	0.00	0.00	0.00	0.01	2.25
肉豚一頭当たり床面積	m ² / 頭	1.40	0.79	0.50	0.99	1.26	1.62	5.18
離乳前死亡リスク	%	11.36	3.49	4.88	9.09	11.36	13.58	20.54
離乳後死亡リスク	%	6.71	3.64	0.93	4.13	6.49	7.57	17.21

図 2-2. 肉豚一頭当たりの総抗菌剤使用量、経口および注射抗菌剤使用量および各抗菌剤使用量の箱ひげ図（有効成分重量 g / 肉豚）。



AM (Total) : Total of all antimicrobials 総抗菌剤使用量； AM (Oral) : Total of oral antimicrobials 経口総抗菌剤使用量； AM (Inject) : Total of injectable antimicrobials 注射総抗菌剤使用量； TC (Total) : All tetracyclines テトラサイクリン系； TC (OTC) : Oxytetracycline オキシテトラサイクリン； TC (CTC) : Chlortetracycline クロルテトラサイクリン； TC (DOXY) : Doxycycline ドキシサイクリン； AMPH : Amphenicols フェニコール類； PC : Penicillins ペニシリン系； CEPH : Cephalosporins セファロスポリン系； SULFA : Sulfonamides サルファ剤； TMP : Trimethoprim トリメトプリム； MLS : Macrolides マクロライド系； LCM : Lincomycin リンコマイシン系； AGC : Aminoglycosides アミノグリコシド系； FQ : Fluoroquinolones フルオロキノロン系； CST : Colistin コリスチン

付録 1. 農場バイオセキュリティ水準評価アンケート票。PRRS 撲滅推進チーム JAPAN (<http://site-pjct.com/>) が開発した「BioAsseT」に基づき、著者によって編集された。

質問	選択肢	配点	
I. 立地条件			
i. 立地条件			
1 自農場から半径3km以内にある他の養豚場の数は？ *異なるサイトは「他農場」とし、最も周辺農場数が多いもので回答	A	0	4
	B	1、2	4/3*2=8/3
	C	3、4	4/3
	D	5以上	0
2 最も近い隣接農場までの距離は？ *複数サイトがある場合、最も低いレベルの評価を採用	A	半径3km以上	4
	B	半径3km未満1km以上	8/3
	C	半径1km未満	4/3
	D	同じ敷地内	0
3 最も近い屠畜場までの距離は？ *複数サイトがある場合、最も低いレベルの評価を採用	A	半径10km以上	4
	B	半径10km未満4km以上	8/3
	C	半径4km未満1km以上	4/3
	D	半径1km未満	0
4 最も近い公道の状況は？ *複数サイトがある場合、最も低いレベルの評価を採用	A	行き止まり	4
	B	道に接するが、畜産関連車両が通るのは稀	3
	C	農場敷地内に道が通るが、畜産関連車両が通るのは稀	2
	D	道に接して目の前を、畜産関連車両が通る	1
	E	農場敷地内に道が通り、畜産関連車両が通る	0

II. 農場外バイオセキュリティ

ii. 更新豚

5 更新豚を導入する頻度は？	A	外部から豚を導入することは無い（完全閉鎖群）	4
	B	年単位で外部からの豚を導入（自家育成システム）	8/3
	C	月単位で外部から豚を導入	4/3
	D	週単位で外部から豚を導入	0
6 更新豚の馴致・回復期間は？	A	3ヵ月以上	4
	B	2ヵ月以上3ヵ月未満	8/3
	C	1ヵ月以上2ヵ月未満	4/3
	D	1ヵ月未満	0
7 更新豚の馴致確認検査方法は？	A	ELISAとPCRを実施	4
	B	ELISAまたはPCRのいずれか一方のみを実施	2
	C	検査を実施していない	0

iii. 従業員

8 外来者のシャワーイン・アウトは？	A	外来者は必ず実施。かつシャワー室は一方通行になっている	4
	B	外来者は必ず実施。シャワー室は一方通行ではないが、シャワーは浴びる	8/3
	C	シャワーは浴びないが、必ず手指だけは洗浄・消毒・殺菌する	4/3
	D	シャワーを浴びず、手指も洗わない	0
9 衣服・靴は？	A	事務所に入る前に靴を消毒。そして農場内専用の衣服・靴に履き替えて入場	4
	B	事務所に入る前に靴を消毒しないが、農場内専用の衣服・靴に履き替えて入場	2
	C	農場内専用の衣服・靴に替えないで入場する	0

*新品持ち込みの場合は、「農場内専用」と同等
 *ブーツカバーの使用はBと回答
 *事務所前はブーツカバー、事務所で農場内専用に着替える場合はAと回答

iv. 運搬車			
10 出荷トラックの使い方は？	A	他の目的には一切使用しない自農場専用トラックを使用	4
	B	他の目的に使用することもあるが、少なくとも自農場専用トラックを使用	3
	C	他の農場を跨いで使用するが、1日1農場	2
	D	1日に複数農場を跨いで(自農場のピストン輸送を含む)使用するが積み合わせはしない	1
	E	他の農場を跨いでトラックを使用し、かつ積み合わせする	0
11 出荷トラックの洗浄プログラムは？ * 肥育農場以外では、 「屠場」は「出荷先の農場」とみなす	A	まず屠場で一回目の「 洗浄・消毒 」、自農場サイトの車両洗浄場で二回目の「 洗浄・消毒・乾燥 」が徹底している	4
	B	上述のプログラムに準ずるが、自農場サイトの「 洗浄・消毒・乾燥 」は不十分	8/3
	C	屠場では「 洗浄 」のみ、その後自農場サイトの車両洗浄場で「 洗浄・消毒 」	4/3
	D	自農場サイトでの車両洗浄・消毒は実施しない	0
12 出荷担当者の出荷後の行動は？ * 出荷担当者とは、出荷先への車両運転手を指す	A	出荷専門で衛生管理区域内に立ち入らない。もしくは出荷後一晩ダウンタイムあり	4
	B	出荷当日衛生管理区域内に入るがシャワーインしてから入る	8/3
	C	出荷後シャワーインしないが、衣類・履物の交換は実施	4/3
	D	出荷後、特に取り決めはない	0
13 豚移動用車両の共有状況は？	A	自農場専用	4
	B	他の農場で使用するが、 洗浄・消毒・乾燥 のルールを徹底させている	2
	C	他の農場で使用し、ルールは順守しない	0

v. 堆肥と屠体処理			
14 斃獣回収場所と積み合わせの状況は？ * 運搬車は外部委託、自社、含む	A	運搬車が、衛生管理区域外の斃獣保管場所（自農場専用）に回収に来る あるいは自農場専用の焼却炉を使用する	4
	B	運搬車が、衛生管理区域外の斃獣保管場所（他農場との共同利用）に回収に来る	3
	C	運搬車が、衛生管理区域内の斃獣保管場所（自農場専用、他農場との共同利用に関わらず） に回収に来るが、荷台に他の斃獣は積み合わせていない	2
	D	運搬車が、衛生管理区域内の斃獣保管場所（自農場専用、他農場との共同利用に関わらず） に回収に来る。荷台に他の農場の斃獣を積んでいることがある	1
	E	上のいずれにも該当しない	0
15 農場内の斃獣運搬用車両(豚舎→斃獣回収場所)の使い方は？	A	他の目的には一切使用しない自農場専用車両を使用	4
	B	他の目的に使用することもあるが、少なくとも自農場専用の車両	8/3
	C	他の農場を跨いで（自農場のピストン輸送を含む）使用するが積み合わせはしない	4/3
	D	他の農場を跨いで車両を使用し、かつ積み合わせ	0
16 農場内の斃獣運搬車両の洗浄プログラムは？ * 農場内用、農場外用、含む * 洗浄のみ行っている場合はB	A	洗浄・消毒を行っている	4
	B	洗浄・消毒を行わない。または、把握していない	0
17 農場内の斃獣運搬担当者の運搬後の行動は？	A	運搬専門で衛生管理区域内に立ち入らない。もしくは運搬後一晩ダウンタイムをとる	4
	B	運搬後、当日、衛生管理区域内に入るが、シャワーインしてから入る	8/3
	C	運搬後、シャワーインしないが、衣類・履物の交換は実施する	4/3
	D	運搬後、特に取り決めはない	0
18 堆肥処理の方法は？	A	自農場専用の堆肥施設があり、糞尿、堆肥を運搬する車両も自農場専用のものを利用	4
	B	共同利用の堆肥施設を利用し、糞尿、堆肥を運搬する車両は自農場専用のものを利用	2
	C	糞尿、堆肥を運搬する車両を他農場と共同利用している	0

vi. 害獣管理			
19 ネズミ対策は？	A	豚舎内にネズミの痕跡が見られない	4
	B	定期的にネズミ駆除を実施	8/3
	C	不定期にネズミ駆除を実施	4/3
	D	豚舎内にネズミの痕跡が見られるにも関わらず、ネズミ駆除を実施していない	0
20 鳥の対策は？	A	防鳥ネットを完備し、定期的に点検・補修をしている	4
	B	防鳥ネットを一部設置している	2
	C	防鳥対策を全く行っていない	0
vii. 農場工事業者			
21 豚舎内に立ち入る工事・点検業者の入場ルールは？	A	当日中に別農場に立ち入っていないことを確認し、必ずシャワーインしてもらう	4
	B	当日中に別農場に立ち入っていないことを確認し、衣服・靴の交換をしてもらう	8/3
	C	当日中に別農場に立ち入っていないことを確認しているが、衣類・靴の交換をしない	4/3
	D	上述のようなルールを定めていない。入場記録がない	0
22 工事・点検業者の搬入資材・工具への対応は？ *すべて農場側で準備し、持ち込ませない場合はA	A	搬入資材・工具を、すべて燻蒸消毒	4
	B	搬入資材・工具を、燻蒸消毒以外の方法で消毒	2
	C	何もせず素通	0
III. 農場内バイオセキュリティ			
viii. 豚舎レイアウト			
23 生産ステージが豚舎単位での対応になっているか？	A	全ての生産ステージ（分娩、離乳、肥育等）が豚舎単位で独立している	4
	B	全ての生産ステージが部屋単位で独立している（床下も独立）	3
	C	全ての生産ステージが部屋単位で独立している（床下は共有）	2
	D	生産ステージが混在している豚舎もあるが、壁などで仕切られている	1
	E	生産ステージが混在している豚舎があり、物理的隔離の取り組みは何も行っていない	0
24 生産ステージの配置は？ *繁殖母豚と肉豚のステージが別のサイトに分けられていればAに該当	A	生産ステージごとに農場サイトが分かれている	4
	B	1か所のサイトに複数の生産ステージがあるが、豚舎配列が生産ステージの順に準じている（種豚舎、分娩舎、離乳舎、肥育舎、馴致隔離舎）	2
	C	1か所のサイトに複数の生産ステージがあり、豚舎配列が生産ステージの順に準じていない	0

ix. ピッグフロー

25 分娩舎のAll-in/All-outの状況は？	A	棟単位	4
	B	部屋単位	8/3
	C	連続フローだが、端から分娩予定日順に収容している	4/3
	D	連続フローで、異なる分娩予定日の豚が混在している	0
26 離乳舎のAll-in/All-outの状況は？	A	棟単位	4
	B	部屋単位	8/3
	C	連続フローだが、端から分娩予定日順に収容している	4/3
	D	連続フローで、異なる分娩予定日の豚が混在している	0
27 肥育舎のAll-in/All-outの状況は？	A	棟単位	4
	B	部屋単位	8/3
	C	連続フローだが、端から分娩予定日順に収容している	4/3
	D	連続フローで、異なる分娩予定日の豚が混在している	0
28 馴致隔離舎のAll-in/All-outの状況は？	A	棟単位	4
	B	部屋単位	8/3
	C	連続フローだが、端から分娩予定日順に収容している	4/3
	D	連続フローで、異なる分娩予定日の豚が混在している	0
29 病豚の淘汰・隔離は？	A	積極的に病豚の隔離豚房を利用し、かつ積極的に淘汰を行う	4
	B	積極的に病豚の隔離専用豚房を利用しているが、淘汰は積極的に行わない	2
	C	積極的に隔離も淘汰も行わない	0
30 出荷残り豚は？ * 繁殖農場や繁殖離乳農場の場合、子豚出荷として回答	A	肥育豚舎をAll-outできる	4
	B	出荷残りを、別棟のオフテスト（出荷残り専用豚舎）に移動	8/3
	C	出荷残り豚が、別ロットの豚群と同じ豚舎にいるが、直接接触はしない	4/3
	D	出荷残り豚が、別ロットの豚群と同じ豚舎にいて、直接接触する	0

x. 洗浄と消毒

31 分娩舎の水洗状況は？	A	水洗で有機物を完全に落とし、実施者以外が確認・評価	4
	B	水洗で有機物を完全に落とすが、実施者以外による目視の確認・評価はしない	8/3
	C	水洗後、有機物が残っている（柵裏側、豚房の角、スノコの継ぎ目、餌箱など）	4/3
	D	洗浄をしない	0
32 離乳舎の水洗状況は？	A	水洗で有機物を完全に落とし、実施者以外が確認・評価	4
	B	水洗で有機物を完全に落とすが、実施者以外による目視の確認・評価はしない	8/3
	C	水洗後、有機物が残っている（柵裏側、豚房の角、スノコの継ぎ目、餌箱など）	4/3
	D	洗浄をしない	0
33 肥育舎の水洗状況は？	A	水洗で有機物を完全に落とし、実施者以外が確認・評価	4
	B	水洗で有機物を完全に落とすが、実施者以外による目視の確認・評価はしない	8/3
	C	水洗後、有機物が残っている（柵裏側、豚房の角、スノコの継ぎ目、餌箱など）	4/3
	D	洗浄をしない	0
34 分娩舎の消毒プログラムは？ *アルデヒド系または複合次亜塩素系薬剤は、 グルタ、ヘルミン、ビルコンSなど *消毒なしで噴霧のみの場合は、D	A	アルデヒド系、複合次亜塩素系または強アルカリ化した逆性石鹼の発泡消毒	4
	B	A以外の消毒剤、方法で消毒している	8/3
	C	消毒剤の用法・用量を遵守していない	4/3
	D	消毒をしない	0
35 分娩舎の乾燥期間は？ *乾燥期間＝洗浄消毒完了以降 追加消毒を行う場合は、その後の期間	A	1週間以上	4
	B	1週間未満だが、乾燥していることを確認	8/3
	C	1週間未満で、乾燥していないこともある、あるいは乾燥状況は未確認	4/3
	D	同日、即導入するため、まだ十分に乾燥していない	0

36 離乳舎の消毒プログラムは？ *アルデヒド系または複合次亜塩素系薬剤は、 グルタ、ヘルミン、ビルコンSなど	A	アルデヒド系、複合次亜塩素系または強アルカリ化した逆性石鹼の発泡消毒	4
	B	A以外の消毒剤、方法で消毒している	8/3
	C	消毒剤の用法・用量を遵守していない	4/3
	D	消毒をしない	0
37 離乳舎の乾燥期間は？ *乾燥期間＝洗浄消毒完了以降 追加消毒を行う場合は、その後の期間	A	1週間以上	4
	B	1週間未満だが、乾燥していることを確認	8/3
	C	1週間未満で、乾燥していないこともある、あるいは乾燥状況は未確認	4/3
	D	同日、即導入するため、まだ十分に乾燥していない	0
38 肥育舎の消毒プログラムは？ *アルデヒド系または複合次亜塩素系薬剤は、 グルタ、ヘルミン、ビルコンSなど	A	アルデヒド系、複合次亜塩素系または強アルカリ化した逆性石鹼の発泡消毒	4
	B	A以外の消毒剤、方法で消毒している	8/3
	C	消毒剤の用法・用量を遵守していない	4/3
	D	消毒をしない	0
39 肥育舎の乾燥期間は？ *乾燥期間＝洗浄消毒完了以降 追加消毒を行う場合は、その後の期間	A	1週間以上	4
	B	1週間未満だが、乾燥していることを確認	8/3
	C	1週間未満で、乾燥していないこともある、あるいは乾燥状況は未確認	4/3
	D	同日、即導入するため、まだ十分に乾燥していない	0

xi. 従業員			
40 長靴の交換頻度は？	A	部屋ごと	4
	B	棟ごと（1棟1ステージの場合に限る）	8/3
	C	ステージごと	4/3
	D	交換しない	0
41 作業着・手袋の交換頻度は？	A	部屋ごと	4
	B	棟ごと（1棟1ステージの場合に限る）	8/3
	C	ステージごと	4/3
	D	交換しない	0
xii. 注射針			
42 母豚の注射針の交換頻度は？ * 無針注射器は体液を介した病原体伝搬の可能性が 否定できないため、Bとする * 針を交換しない場合、アルコール綿での拭き取りの 防疫的意義は低いとみなす	A	1頭1針	4
	B	無針注射器使用	2
	C	交換しない	0
43 哺乳豚の注射針の交換頻度は？	A	無針注射器使用。または、少なくとも1腹1針	4
	B	1部屋（あるいは1ロット）1針	2
	C	交換しない	0
44 子豚の注射針の交換頻度は？	A	無針注射器使用。または、少なくとも同一豚房内の10頭以下に対し1針	4
	B	1豚房1針	8/3
	C	1部屋（あるいは1ロット）1針	4/3
	D	交換しない	0

xiii. 分娩舎管理			
45 分娩舎での子豚用処理器具の管理は？ (歯切、断尾、去勢、耳刻用の器具)	A	1頭ごとに消毒	4
	B	腹ごとに消毒	8/3
	C	部屋（あるいは1ロット）ごとに消毒	4/3
	D	消毒をしない	0
46 里子の実施状況は？ * 初乳摂取前の実施、頻度が多い、 成長した子豚で里子を実施することが良くない点	A	十分に初乳を摂取させてから、必要最小限の範囲で実施する	4
	B	十分に初乳を摂取させてから実施する	2
	C	十分に初乳を摂取させる前に里子を行う	0
47 里親（ナース母豚）の実施状況は？ * 初乳摂取前の実施、頻度が多い、 成長した子豚で里親を実施することが良くない点	A	十分に初乳を摂取させてから、必要最小限の範囲で実施する	4
	B	十分に初乳を摂取させてから実施する	2
	C	十分に初乳を摂取させる前に里親を行う	0
48 分娩舎の虚弱子豚の管理状況は？ * 虚弱子豚の定義：自身の力で哺乳できない * C：動かさずに、他の子豚と同時に離乳 * D：「健康な腹に里子に出す」＝健康な哺乳子豚と混ぜる	A	淘汰	4
	B	淘汰できないが、隔離（寄せ集めて里親につける、もしくは寄せ集めて早期離乳）	8/3
	C	動かさずに、他の子豚と同時に離乳	4/3
	D	健康な腹に虚弱子豚を里子に出す。 もしくは、隔離はするが分娩舎に通常の離乳日齢を超えて長期滞在	0

第3章

日本の薬剤耐性対策アクションプランに向けた抗菌剤販売量の削減目標値の推定

緒言

薬剤耐性菌問題は世界規模の公衆衛生上の問題であり、抗菌剤の使用量と薬剤耐性の発生の関連を知ることは重要である。家畜における抗菌剤使用量と耐性率の関連はこれまでも検討されているが (EMA, 2015. ECDC/EFSA/EMA, 2015)、長期にわたる直接的な関連を解析したものは少なく、十分な検討がされているとは言えない (Monnet et al., 2001)。国を単位として長期の使用量と耐性菌の出現との関連が推定できれば、2016 年に採択された国の薬剤耐性対策アクションプランの実行に役立つと考えられる。本アクションプランにおける課題の 1 つに 2020 年までに家畜由来大腸菌のテトラサイクリンに対する耐性率を 2014 年現在の 45% から 33% に低減することが示された。本アクションプランにおける具体的な数値目標は政治的な背景により、設定された値である。本章では日本の 2001 年から 2015 年テトラサイクリン系販売量と健康家畜から分離された大腸菌の薬剤耐性率との関連について 2 項ロジスティック回帰分析を実施し、その結果を基に耐性率予測シミュレーションモデルを構築し、テトラサイクリン系販売量をどの程度削減することによって薬剤耐性対策アクションプランの具体的な数値目標の達成に至るかを推定した。

材料と方法

1. 抗菌剤販売量の算出

テトラサイクリン系の有効成分重量は、農林水産省が公表している「各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」を基に、牛、豚、鶏（ブロイラー）の販売量を算出した (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>)。

2. 家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量の算出

家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量の算出には、分子に畜種別のテトラサイクリン系販売量を用いた。分母には、欧州医薬品庁・動物用抗菌剤使用量サーベイランス（The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, ESVAC）が提唱する抗菌剤使用量の正規化手法である、家畜補正バイオマス重量（Population Correction Unit, PCU）を用いて年間家畜バイオマス重量を推定した（EMA, 2016b）（表 3-1.）。ESVAC の PCU は、畜種別に設定された生体重または屠畜時体重（表序-3.）に飼養頭数または屠畜頭数を乗じて計算する。本章の研究においては、これらの標準体重に日本の飼養頭数または屠畜頭数を乗じて PCU 数を求めた。なお、家畜の飼養頭数および屠畜頭数のデータは農林水産省の「畜産統計調査」資料および「畜産物流通調査」資料より引用した。最後に、2001－2015 年における畜種別の家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量は、1.で算出した抗菌剤販売量を家畜バイオマス重量で除して算出した（表 3-1.）。

3. 家畜由来大腸菌のテトラサイクリン耐性率の算出

家畜由来大腸菌のテトラサイクリン耐性率は農林水産省動物医薬品検査所の「家畜由来の薬剤耐性菌モニタリング（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System, JVARM）から得た（http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html）。農場において健康家畜（牛、豚およびブロイラー）から採取された大腸菌のテトラサイクリン耐性率を 2001－2015 年について年度毎および畜種別に算出した（表 3-1.）。耐性の判断には臨床・検査標準協会（Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI）が公表するガイドラインに従った微量液体希釈法での最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration, MIC）を採用している。なお、2001－2009 年における感受性試験で使用された検査薬はオキシテトラサイクリン

ンであったが、2010年にMIC測定方法の変更によりテトラサイクリンに変更された。

4. 統計処理

2001–2015年の日本の家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量(mg/PCU)と健康家畜由来大腸菌の耐性率(%)について、テトラサイクリン系販売量を説明変数、耐性率を目的変数(耐性株=1、感受性株=0)として、畜種別(豚、鶏、牛)に2項ロジスティック回帰分析を実施した。ロジスティック回帰解析にはSPSS statistics version. 25 (IBM)を用いた。豚のテトラサイクリン系販売量における耐性率(y)のロジット値の平均値 \hat{y} および標準誤差 \hat{y}_{se} の算出および作図にはR (Development Core Team)を使用した。

続いてロジスティック解析で得られた係数を基に、@risk decision tool version7.5 (Palisade Corporation)を用いて、耐性率予測シュミレーションモデルを構築し、耐性率33.0%の達成に向けた豚のテトラサイクリン系販売量の目標値を推定した。確率モデルのシミュレーションでは、各畜種由来大腸菌のテトラサイクリンに対する耐性株数(R_{swine} 、 $R_{broiler}$ および R_{cattle})を次により推定し、3畜種(豚、鶏、牛)の耐性率の単純平均値を算出した。鶏および牛の耐性率の平均値は近年使用量の削減がみられるにもかかわらず耐性率の変動がみられないことから、耐性率には各畜種(鶏・牛)における直近の過去6年間の平均値を採用した。

$$R_{swine} = \text{Binomal} (N_{swine}, r_{swine}) \dots\dots\dots(1)$$

ここで、 N_{swine} は豚由来の大腸菌サンプル数、 r_{swine} は豚由来大腸菌のテトラサイクリン耐性率とする。 $r_{swine} = \text{EXP} (y_{swine}) / (1+\text{EXP} [y_{swine}])$ 、 $y_{swine} = \text{Normal} (\hat{y}, \hat{y}_{se})$

$$R_{broiler} = \text{Binomal} (N_{broiler}, r_{broiler}) \dots\dots\dots(2)$$

ここで、 $N_{broiler}$ は鶏由来の大腸菌サンプル数、 $r_{broiler}$ は鶏の直近6年間耐性率平均値とする。

$$R_{\text{cattle}} = \text{Binomial} (N_{\text{cattle}}, r_{\text{cattle}}) \dots\dots\dots(3)$$

ここで、 N_{cattle} は牛由来の大腸菌サンプル数、 r_{cattle} は牛の直近 6 年間耐性率平均値とする。

(1)、(2)、(3)から 3 畜種の耐性率の単純平均値 (r_{average}) を下記の式で求める。

$$r_{\text{average}} = (R_{\text{swine}} + R_{\text{broiler}} + R_{\text{cattle}}) / (N_{\text{swine}} + N_{\text{broiler}} + N_{\text{cattle}})$$

上記の確率モデルを用い、現行 (2015 年時点) の耐性菌モニタリング制度の各畜種のサンプル数 (約 $n=100$) および 2 倍させたサンプル数 ($n=200$) において、2015 年時点のテトラサイクリン系販売量 (188 mg/PCU、約 200 mg/PCU とする) を段階的に低減させた場合 (200 mg/PCU、150 mg/PCU、100 mg/PCU、50 mg/PCU、0 mg/PCU) の耐性率の 3 畜種単純平均値のシミュレーションを実施した。なお、反復回数はシミュレーション結果が安定する 10,000 回とした。

結果

2001–2015 年の日本の家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量と家畜由来大腸菌のテトラサイクリン耐性率の関連の畜種別ロジスティック回帰分析結果を図 3-1. に示した。豚および鶏の解析に関しては、正の相関が認められたが (いずれも $p<0.01$ 、図 3-1. a, b)、牛の解析では有意な結果が得られなかった ($p=0.136$ 、図 3-1. c)。なお、鶏の回帰モデルにおける Hosmer-Lemeshow 検定の結果より、得られた予測モデルの適合度の低さが認められた ($p<0.01$) (図 3-1. b)。そこで、本章では鶏および牛における耐性率が抗菌剤販売量に影響を受けず、この 2 畜種では耐性率が過去 6 年間の平均値をとると仮定し、現行のサンプリング戦略におけるサンプル数 ($n=100$) およびサンプル数を倍にした場合 ($n=200$) において、それぞれ豚におけるテトラサイクリン系販売量を段階的に低減させた場合 (0、

50、100、150、200 mg/PCU) の確率分布を求めた。その結果、現行のモニタリング制度におけるサンプル数 (n=100) において、テトラサイクリン販売量が 0 mg/PCU、50 mg/PCU、100 mg/PCU、150 mg/PCU および 200 mg/PCU の時、大腸菌の耐性率 33.0%を達成できる確率はそれぞれ 45.0%、20.0%、3.8%、0.1%および 0.0%であった (表 3-2.および図 3-2.)。また、サンプル数が現行のモニタリング制度の 2 倍 (n=200) において、テトラサイクリン販売量が 0 mg/PCU、50 mg/PCU、100 mg/PCU、150 mg/PCU kgおよび 200 mg/PCU の時、大腸菌の耐性率 33.0%を達成できる確率はそれぞれ 43.7%、17.8%、1.4%、0.0%、0.0%であった (表 3-2.および図 3-3.)。

考察

豚および鶏の 2 項ロジスティック回帰分析の結果より、販売量と耐性率の間に有意な関係性が認められた (図 3-1. a, b)。一方で、牛の解析結果では有意な関係性が認められなかった (図 3-1. c)。これは 3 畜種の中で牛ではテトラサイクリン系抗菌剤が常態的に使用されておらず、またその大腸菌のテトラサイクリン耐性率も他畜種と比較して 20%前後と低い水準で推移していることに起因すると考えられる (松田ら, 2017)。さらに鶏の解析における Hosmer-Lemeshow 検定の結果、得られた予測モデルの適合度が低かった。これは近年、鶏におけるテトラサイクリン系販売量が低減されているにも関わらず、それに相応するような耐性率の低減が認められなかったことに起因すると考えられ (表 3-1.および図 3-1.)、鶏においてはテトラサイクリン系抗菌剤の使用以外の要因によってテトラサイクリン耐性率の変動が発生していることが示唆された。次に、現行の耐性菌モニタリング制度での豚からのサンプリング数 (n=100) における段階的なテトラサイクリン系販売量の削減による耐

性率の変化をシミュレーションした。その結果、各畜種におけるサンプル数が現行の $n=100$ であった場合、現在の使用量（約 200 mg/PCU）および半分量（約 100 mg/PCU）では耐性率 33%が達成できる確率はそれぞれ 0.0%、3.8%であった。また豚におけるテトラサイクリン系販売量を 0 にした場合でも、耐性率 33%が達成できる確率は 45.0%にとどまった（表 3-2.および図 3-2.）。また、2015 年時点の耐性菌モニタリング制度におけるサンプリング数 (n 約 100) を倍増加させた場合 ($n=200$)、現在の使用量（約 200 mg/PCU）および半分量（約 100 mg/PCU）では耐性率 33%が達成できる確率はそれぞれ 0.0%、1.4%であった。また豚におけるテトラサイクリン系販売量を 0 にした場合でも、耐性率 33%が達成できる確率は 43.7%にとどまった（表 3-2.および図 3-3.）。現在の疾病管理を継続する場合、豚における抗菌剤販売量を 0 にすることは困難である。したがって現在の抗菌剤を多用する疾病管理方法の実施では耐性率 33%の低減の達成は難しいことが示唆された。今後耐性率の低減にむけて、抗菌剤に依存しない、疾病管理のための代替策を確立させる必要があると考えられる。また結果の解釈にあたり、一般的に、抗菌剤の使用を中止すると抗菌剤の「選択圧」が下がり、発生した耐性菌が淘汰され、抗菌剤の有効性が保たれると考えられている（Andersson et al., 1999）。しかしながら、現在日本の養豚分野においてテトラサイクリン系抗菌剤は長期にわたり多量に使用されてきた背景がある（松田ら, 2017）。その中で、抗菌剤の多用により感受性菌が耐性菌と競合的に淘汰されること、また環境適応性が高い耐性菌が存在する（Andersson et al., 2010）可能性があることを考慮に入れる必要がある。

今回の解析では、同じ年の耐性率と販売量を一組として点プロットしたが、抗菌剤を投与されてからどのくらいの期間を経て耐性菌が出現し増加するかは薬剤クラスや菌種、畜種など様々な要因によって多様性を示す。ヒトでは一病院におけるゲンタマイシン（アミノグ

リコシド系)の使用量と耐性率が1年遅れで相関がみられたという報告(Monnet et al., 2001)があるが、生産性動物でありヒトと比較して寿命サイクルが短い家畜においては同一年度の結果を用いることが妥当と考えられた(現在農場で飼養されている家畜(豚・鶏)は1年後には出荷されており、肉牛も2年後には出荷されている)。また、今回は家畜バイオマス重量当たりの有効成分重量の販売量を用いたが、ヒトでは Defined Daily Dose (DDD) に基づいた評価を用いて同じ抗菌剤クラス内でも薬効を考慮した検討がされている。DDDは「医薬品の主な適応症に対する成人の仮想平均維持日量」と定義され(津谷ら, 2004)、ヒト医療分野ではWHOがDDD値を設定している。EUではESVACが2016年に牛、豚およびブロイラーのDDD値を提案しており(EMA, 2016a)、それに基づく解析も行っている(ECDC/EFSA/EMA, 2017)。この報告では複数の国の同一年度の結果を用いたロジスティック回帰分析を行っており、その国の過去の使用歴の影響が反映されてはいるが、本章の研究と同様に、すべての結果において有意な相関がみられたわけではなかった。またオランダの国の報告書では、抗菌剤使用量と耐性率の年次変化を並行して提示しており、2つが同調して変化することを示している(SDa, 2017)。しかし、このオランダの報告書で使用された指標は本章の研究で用いた抗菌剤使用量の指標とは異なり、オランダ独自のDDD値及び投与される可能性のある期間と動物・年(animal year at risk)に基づき算出している。その結果、オランダ独自のDDD値を用いてもESVACが設定するDDD値のどちらを用いても大きな差はみられなかった(SDa, 2017)。一方で、潜在的に抗菌剤を投与される家畜の量がオランダ方式とESVACのmg/PCU方式とでは畜種によって結果が異なってくることから、家畜のバイオマス重量の算出にはオランダ方式の動物・年(animal year at risk)を用いた方がより正確に抗菌剤暴露の度合いを反映させることができる可能性を指摘している(SDa, 2017)。

また、経時的な変化から関係性を比較する時系列分析には、少なくとも 60 の点プロットデータをを用いた自己回帰移動平均モデル (autoregressive moving average model, ARMA model) が望ましいという意見もある (Monnet et al., 2001)。本章の研究の場合、15 年間における経時的変化を正しく解析するには、年間データ (1 点) ではなく 3 か月毎 (年 4 回のデータ収集、4 点) のデータが必要となる計算である。

本章の研究は、複数年にわたるテトラサイクリン系販売量と大腸菌のテトラサイクリン耐性率の関連について 2 項ロジスティック回帰分析を実施し、その結果からテトラサイクリン系販売量をどの程度低減させると薬剤耐性対策アクションプランの目標が達成されるか、確率モデルを用いて推定を試みた。抗菌剤使用量とその耐性菌の出現 (耐性率) との関係には、畜種、菌種、薬剤クラスの差など多くの要因が関与している。したがって解析結果の解釈にはこれらの要因の変化の可能性を含め、慎重に考慮する必要がある。しかしながら、耐性率の低減に向けた抗菌剤販売量の削減目標値の把握はアクションプランの目標の達成に向けた 1 つの指標として活用できると考える。今後、家畜バイオマス重量の評価方法および薬効の違いを反映した日本の独自 DDD 値を考慮するなど、さらに検討を重ねる必要があると考えられる。

小括

薬剤耐性菌問題は世界規模の公衆衛生上の問題であり、抗菌剤の使用量と薬剤耐性の発生の関連を知ることは重要である。家畜における抗菌剤使用量と耐性率の関連はこれまでも検討されているが、長期にわたる直接的な関連を解析したものは少なく、十分な検討がされているとは言えない。国を単位として長期の使用量と耐性菌の出現との関連が推定できれば、2016年に採択された国の薬剤耐性対策アクションプランの実行に役立つと考えられる。本アクションプランにおける課題の1つに2020年までに家畜由来大腸菌のテトラサイクリンに対する耐性率を2014年現在の45%から33%に低減することが示された。本章では日本の2001–2015年の牛、豚およびブロイラーのバイオマス重量あたりのテトラサイクリン系販売量 (mg/PCU) とこれら家畜由来の大腸菌のテトラサイクリン耐性率 (%) の関連について2項ロジスティック回帰分析を実施し、得られた結果を基に、耐性率を33%以下に低減させるために必要な豚における抗菌剤販売量の削減推定値を検討した。その結果、豚およびブロイラーにおいてテトラサイクリン系販売量と大腸菌耐性率の間に正の相関が認められたが、牛およびブロイラーにおいて使用量削減による耐性率の大幅な低減は認められなかった。そこで、牛およびブロイラー由来大腸菌のテトラサイクリン耐性率がテトラサイクリン販売量に影響されないと仮定した場合、耐性率33%を達成するのに必要な豚における販売量の削減目標値について確率モデルを用いて推定した。その結果、サンプル数が現行のモニタリング制度 (n=100) の場合、現在の使用量 (約200 mg/PCU) および半分量 (約100 mg/PCU) では耐性率33%が達成できる確率はそれぞれ0.0%、3.8%であった。また豚におけるテトラサイクリン系販売量を0にした場合でも、耐性率33%が達成できる確率は45.0%にとどまった。また、2015年時点の耐性菌モニタリング制度におけるサンプリング数

を（n=約 100）を倍増加させた場合（n=200）、現在の使用量（約 200 mg/PCU）および半分量（約 100 mg/PCU）では耐性率 33%が達成できる確率はそれぞれ 0.0%、1.4%であった。また豚におけるテトラサイクリン系販売量を 0 にした場合でも、耐性率 33%が達成できる確率は 43.7%にとどまった。現在の疾病管理を継続する場合、豚における抗菌剤販売量を 0 にすることは困難である。したがって現在の抗菌剤を多用する疾病管理方法では耐性率 33%に低減することの達成が難しいことが示唆された。また、サンプル数を増加させることで信頼区間の幅が狭まるため、サンプル数を増加させることでより耐性率 33%の達成が困難になることが明らかとなった。

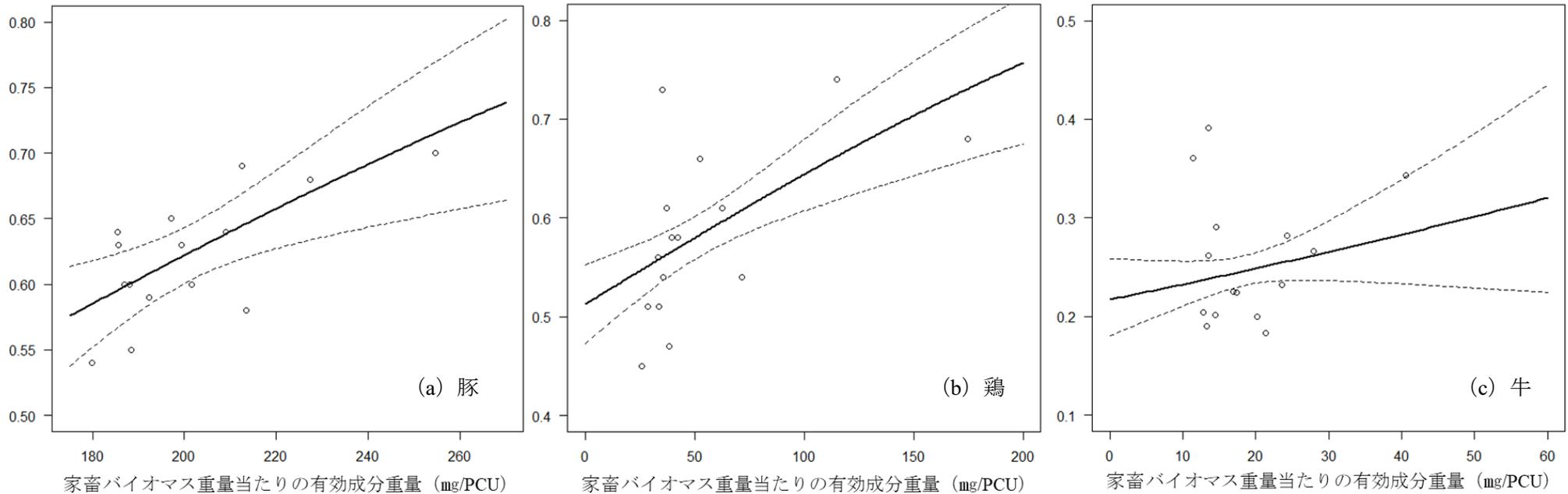
今後耐性率の低減にむけて、抗菌剤に依存しない疾病管理方法の確立の必要性があると考えられる。また、抗菌剤使用量とその耐性菌の出現には多くの要因が関与していることから、解析結果の解釈にはそれを取り巻く多くの条件を考慮する必要がある。今後、家畜バイオマス重量の評価方法および薬効の違いを反映した日本独自の DDD 値などを考慮し、さらに検討を重ねる必要があると考える。

図表

表 3-1. 2001-2015 年における畜種別の大腸菌株数（耐性および感受性）、家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量および耐性率の 3 畜種単純平均値

畜種	算出項目	年度	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
豚	大腸菌株数	耐性株	104	87	85	86	105	76	61	90	90	84	85	86	71	86	59	
		感受性株	48	49	36	50	47	50	45	54	48	56	60	57	61	48	48	
		合計	152	136	121	136	152	126	106	144	138	140	145	143	132	134	107	
	テトラサイクリン耐性率		0.68	0.64	0.70	0.63	0.69	0.60	0.58	0.63	0.65	0.60	0.59	0.60	0.54	0.64	0.55	
	分子	テトラサイクリン系販売量 (kg)	291,575.7	265,785.9	328,128.3	258,959.9	271,028.8	256,332.2	272,654.0	235,964.4	261,698.0	247,035.4	246,523.4	244,323.8	236,861.1	233,500.1	236,277.3	
	頭数 (1,000頭)	繁殖用母豚 (生体)	921.5	916.4	929.3	917.5	912.3	907.1	915.0	910.1	936.7	919.3	901.8	900.0	899.7	885.3	865.0	
		屠殺豚	16,329.1	16,183.5	16,396.4	16,596.0	16,242.5	16,210.1	16,267.6	16,192.1	16,965.7	16,807.1	16,395.2	16,776.2	16,940.4	16,202.9	16,104.5	
	分母	繁殖用母豚 (標準体重240kg)	221.2	219.9	223.0	220.2	219.0	217.7	219.6	218.4	224.8	220.6	216.4	216.0	215.9	212.5	207.6	
		屠殺豚 (標準体重65kg)	1,061.4	1,051.9	1,065.8	1,078.7	1,055.8	1,053.7	1,057.4	1,052.5	1,102.8	1,092.5	1,065.7	1,090.5	1,101.1	1,053.2	1,046.8	
		合計	1,282.6	1,271.9	1,288.8	1,298.9	1,274.7	1,271.4	1,277.0	1,270.9	1,327.6	1,313.1	1,282.1	1,306.5	1,317.1	1,265.7	1,254.4	
家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量mg/PCU		227.3	209.0	254.6	199.4	212.6	201.6	213.5	185.7	197.1	188.1	192.3	187.0	179.8	185.4	188.4		
鶏	大腸菌株数	耐性株	87	75	60	72	71	61	55	95	49	110	76	120	80	93	50	
		感受性株	30	35	39	61	36	44	47	35	47	85	85	86	51	89	60	
		合計	117	110	99	133	107	105	102	130	96	195	161	206	131	182	110	
	テトラサイクリン耐性率		0.74	0.68	0.61	0.54	0.66	0.58	0.54	0.73	0.51	0.56	0.47	0.58	0.61	0.51	0.45	
	分子	テトラサイクリン系販売量 (kg)	65,351.4	102,331.8	37,287.5	42,202.5	31,813.7	26,298.1	22,272.8	22,132.9	21,273.1	21,077.6	23,661.3	25,768.4	24,374.4	18,847.5	17,236.9	
	分母	屠殺肉養鶏頭数 (100万羽)	567.9	586.0	595.3	590.0	606.9	621.8	622.8	629.8	634.7	633.8	617.2	649.6	654.0	661.0	666.9	
		家畜バイオマス重量 (PCU1,000トン) (標準体重1kg)	567.9	586.0	595.3	590.0	606.9	621.8	622.8	629.8	634.7	633.8	617.2	649.6	654.0	661.0	666.9	
	家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量mg/PCU		115.1	174.6	62.6	71.5	52.4	42.3	35.8	35.1	33.5	33.3	38.3	39.7	37.3	28.5	25.9	
	牛	大腸菌株数	耐性株	59	70	48	33	32	42	34	84	53	59	50	67	54	58	41
			感受性株	113	109	85	91	106	107	96	205	212	234	223	232	186	226	175
合計			172	179	133	124	138	149	130	289	265	293	273	299	240	284	216	
テトラサイクリン耐性率		0.34	0.39	0.36	0.27	0.23	0.28	0.26	0.29	0.20	0.20	0.18	0.22	0.23	0.20	0.19		
分子		テトラサイクリン系販売量 (kg)	19,041.6	7,270.0	5,857.1	14,925.5	12,241.5	12,516.7	6,893.8	7,634.1	10,493.1	7,459.8	10,632.9	8,786.0	8,454.1	6,248.7	6,236.9	
頭数 (1,000頭)		屠殺成牛	1,103.5	1,262.8	1,201.7	1,255.7	1,220.9	1,209.1	1,198.9	1,226.7	1,216.8	1,209.0	1,165.9	1,190.6	1,177.9	1,149.8	1,101.3	
		屠殺仔牛	5.4	4.8	7.8	10.1	9.3	7.1	8.2	11.0	10.9	9.7	8.3	8.9	7.1	6.8	5.9	
分母		屠殺成牛 (標準体重425kg)	468.98	536.70	510.73	533.68	518.87	513.89	509.54	521.33	517.16	513.81	495.52	506.00	500.61	488.68	468.04	
		屠殺仔牛 (標準体重140kg)	0.75	0.67	1.10	1.42	1.30	1.00	1.14	1.54	1.53	1.36	1.16	1.25	0.99	0.95	0.82	
		合計	469.74	537.37	511.83	535.09	520.17	514.89	510.68	522.87	518.69	515.17	496.68	507.25	501.60	489.63	468.87	
家畜バイオマス重量当たりのテトラサイクリン系販売量mg/PCU		40.54	13.53	11.44	27.89	23.53	24.31	13.50	14.60	20.23	14.48	21.41	17.32	16.85	12.76	13.30		
耐性率 (3畜種単純平均値)		0.59	0.57	0.56	0.48	0.53	0.49	0.46	0.55	0.45	0.46	0.41	0.47	0.46	0.45	0.40		

大腸菌のテトラサイクリン耐性率



説明変数				定数		オムニバス	Hosmerと
B	標準誤差	有意確率	Exp(B) (95%CL)	B	標準誤差	検定	Lemeshow
0.008	0.003	p=0.002	1.008 (1.003-1.013)	-1.043	0.512	p=0.002	p=0.855

説明変数				定数		オムニバス	Hosmerと
B	標準誤差	有意確率	Exp(B) (95%CL)	B	標準誤差	検定	Lemeshow
0.005	0.001	p<0.001	1.005 (1.003-1.008)	0.051	0.082	p<0.001	p=0.010

説明変数				定数		オムニバス	Hosmerと
B	標準誤差	有意確率	Exp(B) (95%CL)	B	標準誤差	検定	Lemeshow
0.009	0.006	p=0.136	1.009 (0.977-1.021)	-1.282	0.117	p=0.139	p<0.001

図 3-1. 豚 (a)、鶏 (b) および牛 (c) における大腸菌のテトラサイクリン耐性率 (目的変数) および家畜バイオマス重量当たりの

テトラサイクリン系販売量 (説明変数) の 2 項ロジスティック回帰分析の結果

○は観測値、実線は予測値、点線は 95%信頼区間を示す。

表 3-2. 現行のモニタリング制度である豚のサンプル数 (n=100) および 2 倍にした場合の、豚の抗菌剤販売量別の耐性率の確率分布

サンプル数	豚の抗菌剤販売量 (mg/PCU)	大腸菌のテトラサイクリン耐性率						
		平均	標準偏差	中央値	最頻値	90%信頼区間	最小	最大
100	0	0.3379	0.0143	0.3367	0.3367	0.2733 - 0.4100	0.2033	0.5167
	50	0.3627	0.0389	0.3600	0.3533	0.3000 - 0.4300	0.2367	0.5400
	100	0.3918	0.0343	0.3900	0.4033	0.3367 - 0.4500	0.2667	0.5233
	150	0.4234	0.4234	0.4233	0.4233	0.3767 - 0.4733	0.2933	0.5300
	200	0.4547	0.0269	0.4533	0.4500	0.4100 - 0.5000	0.3567	0.5667
200	0	0.3379	0.0374	0.3350	0.3267	0.2817 - 0.4050	0.2350	0.5167
	50	0.3628	0.0339	0.3617	0.3567	0.3100 - 0.4217	0.2550	0.5067
	100	0.3918	0.0283	0.3917	0.3917	0.3450 - 0.4383	0.2933	0.5033
	150	0.4234	0.0223	0.4233	0.4267	0.3867 - 0.4600	0.3333	0.5150
	200	0.4547	0.0193	0.4550	0.4550	0.4233 - 0.4867	0.3783	0.5217

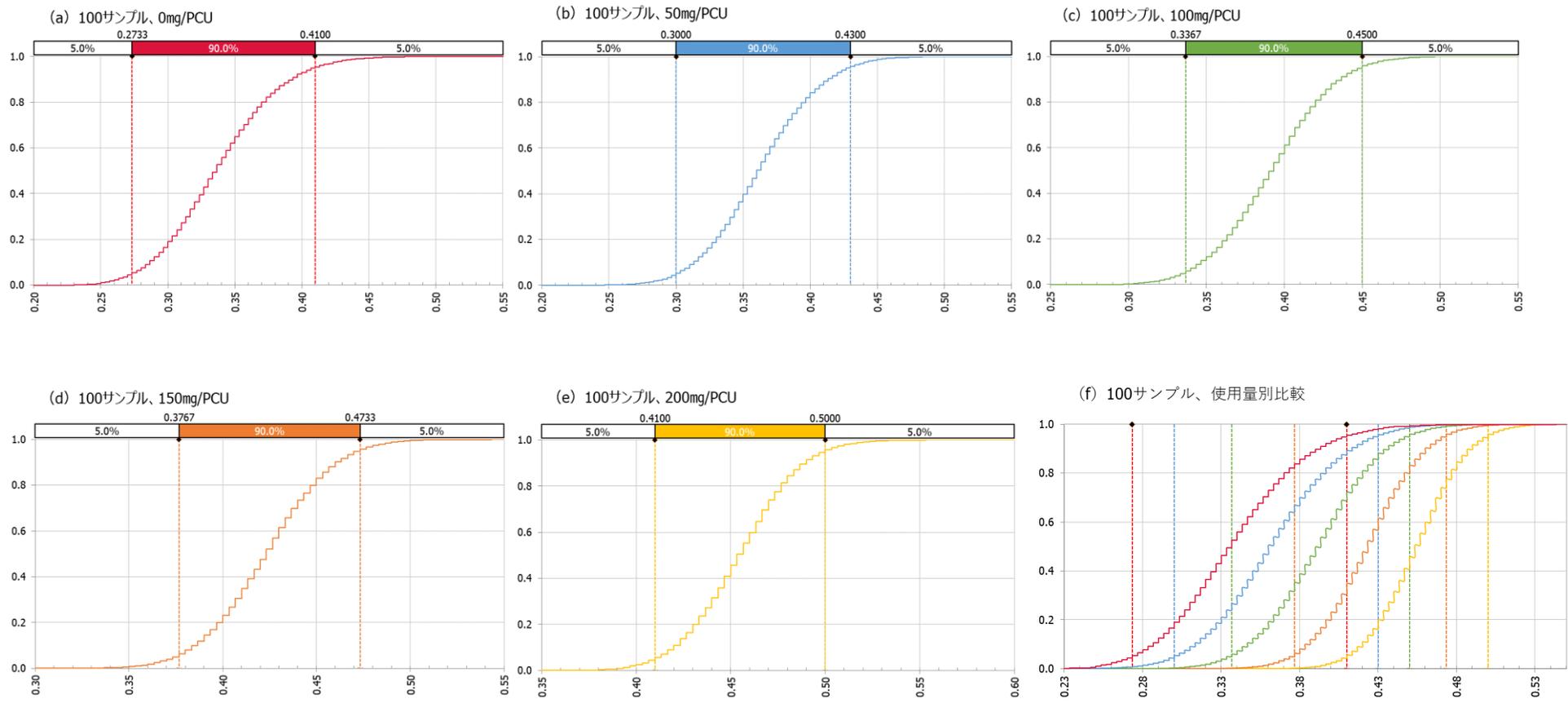


図 3-2. 現行のモニタリング制度のサンプル数 (n=100) における豚の抗菌剤販売量別の耐性率の確率分布

赤 : 0 mg/PCU、青 : 50 mg/PCU、緑 : 100 mg/PCU、橙 : 150 mg/PCU、黄 : 200 mg/PCU、各色の縦点線は 90%信頼区間を示す。

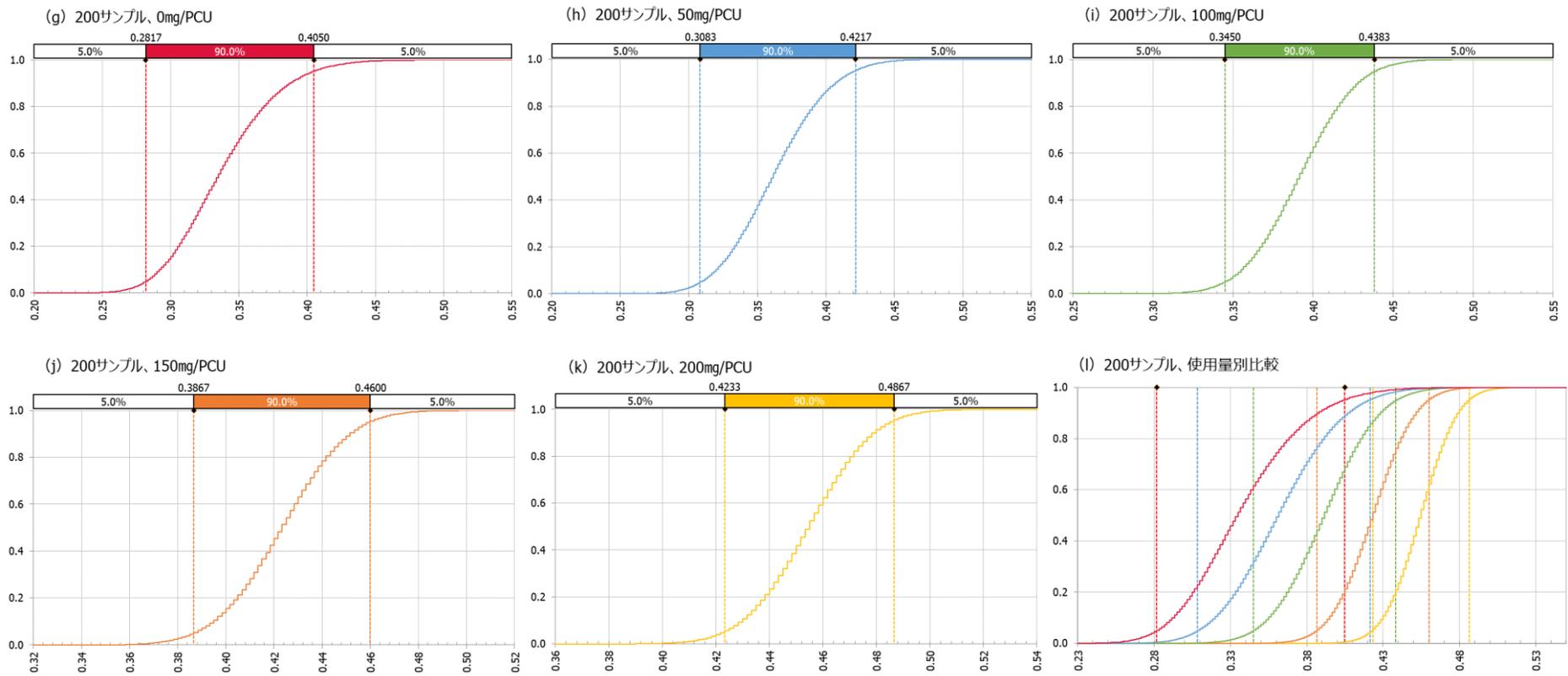


図 3-3. 現行のモニタリング制度であるサンプル数を倍 (n=200) にした場合における豚の抗菌剤販売量別の耐性率の確率分布

赤：0 mg/PCU、青：50 mg/PCU、緑：100 mg/PCU、橙：150 mg/PCU、黄：200 mg/PCU、各色の縦点線は 90%信頼区間を示す。

第4章
EUにおける抗菌剤使用量の
削減に向けた取り組み

これまで第1、2章において日本の養豚場における抗菌剤使用に影響を及ぼす要因の解明に試み、第3章では国レベルにおける抗菌剤販売量とその耐性率の関係の解析を行った。そこで本章では、EUにおける抗菌剤使用量削減に向けた取り組みについて、2017年10月23-24日（デンマーク）、26-27日（オランダ）の期間において（表4-1.）、現地調査および文献調査した国（デンマーク・オランダ）の結果をまとめ、PCUベースにおける抗菌剤使用量の削減に成功している国の動向を掴み、今後の日本において参考となる要素を取り上げる。

デンマーク、オランダにおける豚肉生産について

2017年におけるデンマーク、オランダおよび日本における豚肉生産指標を表4-2.にまとめた（FAOSTAT <http://www.fao.org/home/en> より抽出）。デンマークおよびオランダは日本と比較し豚肉輸出量が多く、また日本は豚肉供給の3割を輸入に依存している。日本の主な豚肉の輸入先国は順にアメリカ（31%）、カナダ（21%）、デンマーク（13%）、スペイン（10%）である（貿易統計, 2016）。さらに、デンマークおよびオランダは子豚の輸出にも力を入れており、2012年におけるデンマークおよびオランダの子豚輸出頭数はそれぞれ972万頭・577万5千頭となり、これはEU全体の子豚使用頭数の約2割（1550万頭/7293万頭）を占めている（Danish Agriculture & Food Council、Global Trade Atlas®）。このように両国では子豚および豚肉輸出大国としての地位を確立するため、周辺国との差別化を求め、早期より革新的な薬剤耐性菌問題に取り組んできたことが考えられる。

デンマークにおける薬剤耐性問題への取り組み

デンマークは動物用抗菌剤の使用量が EU 加盟国において最も少ない国の 1 つである (図序-8.)。デンマークの薬剤耐性問題に対する取り組みの歴史は古く、1990 年代から始まっており、政治的にも一般市民からも注目を集めている。デンマークにおける抗菌剤使用量の削減に向けた取り組みの大まかな流れを表 4-3. に記す。デンマークでは主に法の施行に基づく数々の方策により抗菌剤の処方パターンが大きく変わったことが伺える。1998 年に抗菌剤の成長促進目的での使用が中止されて以降、動物用抗菌剤の販売量は一定せず、緩やかに増加しているように見える。しかし、これは食肉生産量の 8 割以上を占める豚の飼養頭数の増加の影響を受けていると考えられる (図 4-1.)。

本章前半では現地調査および文献調査の結果、デンマークにおける数々の取り組みの中で、抗菌剤使用量の大幅な減少に貢献したと考えられる重要な施策について説明する。

1. 薬剤耐性問題への取り組みの基盤

中央家畜登録システム（CHR）の設置（1992年）

1992年、適切な糞尿処理を通じて環境保全を確保し、また家畜のトレサビリティ確立による疾病発生予防・蔓延防止を目的に、中央家畜登録システム（Center of Husbandry Register, CHR）が開発された。このデータベースは、デンマーク環境食料省獣医食品局（DVFA）が所有している。CHRには、牛、豚、羊および山羊のすべての農場並びに家禽、毛皮動物、鹿、狩猟用鳥の農場の情報が登録されている。CHRの設置により、全国の農場において飼養される畜種およびその頭数が把握できるため、後に開始された農場レベルの抗菌剤使用量の調査において、分母の計算に必要なデータの入手を可能とした。（https://chr.fvst.dk/chri/faces/frontpage?_adf.ctrl-state=k1a9r3yjx_3）

農家と獣医師のコンサルタント契約（VASC）（1995-1996年）

農家と獣医師のコンサルタント契約（Veterinary Advisory Service Contract, VASC）は農家と獣医師の1対1の契約であり、1995年に牛と豚において開始された。VASCの最も重要な目的は、疾病の「治療」ではなく「予防」であり、耐性菌の出現を最小限に抑え、かつアニマルウェルフェア水準を維持するように抗菌剤の使用を最適化することである。すなわち、抗菌剤の治療が必要な感染症に対し適切に抗菌剤を投与することは、家畜の苦痛を取り除くという観点で、アニマルウェルフェア水準の維持に必要な投与である。これにより、農家が複数の獣医師から処方を受けることがなくなり、各農家の抗菌剤の使用量を1人の獣医師の処方情報をもとに把握できるようになった。また後述する、契約農家における抗菌剤使用量の分布を基に獣医師のベンチマーキングも可能となった。さらに、イエローカードシステムの下で警告を受けた農家の是正措置についても契約獣医師がより

責任をもって実施するという仕組みが整った。1995 年以降 VASC 法令は改良を加え、範囲を拡大して適用されてきた。2010 年までは VASC 契約は任意であったが、現在は牛、豚およびミンクの大規模農場では義務化されており、小さな農場では任意である。VASC により獣医師が頻繁に農場を訪れ、それにより獣医師と農家の関係が緊密になった面がある一方で、アニマルウェルフェア水準の改善のために、農家が抗菌剤治療を受ける機会が増加したという面もある。農家は VASC を「ベーシック」と「アドバンスト」の 2 つから選ぶことができる。「アドバンスト」ではより多くの獣医師の訪問を受けなければいけないが、年一度の投薬講習を受けることで農家は自ら治療を開始することができ、また 5 日以上の抗菌剤処方を受ける権利が得られる。なお、「ベーシック」や VASC を契約していない農場は、獣医師の訪問時でしか投薬治療を受けることができない。訪問の必要回数は畜種、年齢群およびカテゴリーによって異なる。直近の 2 年間で飼養衛生管理（農場バイオセキュリティ水準など）、アニマルウェルフェア水準および動物用抗菌剤の過剰使用で違反し有罪判決を受けると農家は「非コンプライアンス」のカテゴリーに分類され、その農場はより頻繁な獣医師訪問を受けなければならず、また抗菌剤の処方期間も短縮される。VASC 契約は、デンマーク環境食料省獣医食品局（DVFA）のデータベースに登録されている（www.vetreg.dk）。このデータベースには、VASC の種類、訪問回数、抗菌剤処方期間、農場カテゴリー、獣医師、獣医検査結果（Veterinary control officer）の情報が含まれている。

獣医療分野における医薬分業の実施（1995）

1995 年 VASC の実施に伴い、獣医師が動物用医薬品を販売することで利益を得ることが禁じられた。これにより、大部分の動物用医薬品が処方箋を提示し、薬局を通じて農家に

販売されるようになり、薬局の販売データを収集することで各農家の使用量を把握することができる仕組みが構築された。現在、獣医師は 5 日間分の緊急用医薬品の販売のみが認められている。その際、運搬料として 5%程度を販売価格に上乗せすることはできる。農場コンサルティング料と医薬品販売利益の分離は、農業団体および獣医療組織の支持の下、抗菌剤の不適切な使用の抑制に貢献した。また VASC により、管理獣医師の本来の役割である、農場コンサルティングに集中することでインセンティブを受けるシステムが出来上がった。

2. 動物用抗菌剤の使用制限

業界による成長促進目的の抗菌剤使用の禁止の動き（1995－1999 年）

EU 全体の成長促進目的での抗菌剤使用の禁止は 2006 年だが、それに先立ってデンマークでは 1995－1999 年にかけて家畜業界が成長促進目的での抗菌剤使用を徐々に中止していき、2000 年に全面禁止となった。

家畜へのフルオロキノロン系使用の制限（2002 年）

CIA の 1 つであるフルオロキノロン系以外に有効な抗菌剤がない場合を除き、フルオロキノロン系の家畜への使用は禁止された。フルオロキノロン系は豚において肺炎治療に多用されてきたが、現在は感受性試験の結果、必要であると判断された場合でのみ使用が認められている。

業界の主導による第 3・第 4 世代セファロsporin 系使用中止（2009 年）

2009 年にデンマークの養豚業界はデンマーク薬剤耐性モニタリング計画（Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program, DANMAP）におけ

る ESBL (Extended-Spectrum β -Lactamase) 産生グラム陰性菌の出現の報告を受けて、第 3・第 4 世代セファロスポリン系 (CIAs) をそれ以外の治療薬がない場合を除いて使用しないことを決定した。これは 2010 年 7 月から実施され、その結果、動物用医薬品使用量データベース (VetStat) において 2011 年以降養豚場でのセファロスポリン系の使用量が 0 に近い数値となった。追って 2014 年 7 月のデンマーク酪農協会も同様の決断を下し、酪農 (乳牛) におけるセファロスポリン系の自主的禁止を実施した結果、豚と同様の効果が見られた。

家畜へのコリスチン使用の制限 (2017 年)

2017 年時点で、デンマークではコリスチン耐性株は特定されていないが、2015 年に中国においてコリスチン耐性遺伝子が特定されて以来 (Liu et al., 2016)、デンマーク国内でもコリスチンの使用が注目されてきた。2016 年に European Medicines Agency (EMA) によりコリスチンが CIAs に追加され、1 mg/PCU 以下に抑える目標が発表されたことを受け (EMA, 2016)、デンマークでは元々コリスチン使用量が少ないが、イエローカードシステム (ベンチマーキング) において重み係数 10 を新たに設定した。つまり、1 mg 使用するとその 10 倍の 10 mg 使用したことになり、農家がコリスチンを使うことをより抑制する働きがある。

3. 動物用抗菌剤の慎重使用の促進

カスケード法 (1993 年)

EU では動物用医薬品の使用にあたり、原則、使用説明書 (SPC) に従うことが義務付けられている。SPC は医薬品の対象畜種および適応疾患を規定している。カスケード (Cascade) 法は、動物用医薬品に関する EU 指令 (2001/82/EC) に基づき、臨床現場で治療対象となる畜種・疾患について承認された医薬品が存在しないケースに対処するために作成された、薬剤

選択の獣医師判断を助けるための決定樹 (Decision tree) である (図 4-2.)。アニマルウェルフェアの観点において、獣医師が耐え難い苦痛から家畜を解放するために必要である (苦痛からの解放というメリットが SPC に従わないリスクを上回る) と判断した場合のみ、1 頭あるいは数頭の家畜に対してカスケード法を適用することができる。カスケード法の施行以前は、獣医師の独自の判断で処方する医薬品を決めることができたが、この薬剤選択の決定方法の確立により、抗菌剤の慎重使用が促進された。

豚と牛の抗菌剤慎重使用ガイドラインの策定 (1996 年)

抗菌剤使用の公的ガイドラインは豚と牛を対象として、1996 年に当時の国立獣医研究所 (現国立獣医研究所・デンマーク工科大学) が作成した。2005 年からはデンマーク環境食料省獣医食品局 (DVFA) が国立獣医研究所・デンマーク工科大学、臨床獣医師会、大学関係者、デンマーク動物薬製造業協会およびデンマーク農業食品評議会と協働して改訂している。最新のガイドラインは「根拠に基づく治療 (evidence based treatment)」を掲げ、豚版については大きく改訂し、公表の準備を進めている。改訂版ではコリスチンの扱いが大きく変更される予定である (2018 年現在未公表)。また 2012 年にはデンマーク獣医協会がコペンハーゲン大学公衆衛生学部および国立食品研究所・デンマーク工科大学の協力の下、犬猫の抗菌剤慎重使用ガイドラインも作成した。

豚の群単位の抗菌剤治療に関する新しい規制 (2014 年)

2014 年 6 月、デンマーク環境食料省獣医食品局 (DVFA) は豚群への治療に関する新法を導入した (Statens Serum Institut DANMAP, 2014. 豚に関する法律, 2014)。この法律は、獣医師が豚の呼吸器あるいは消化器感染の治療に飼料または飲用水に添加して抗菌剤を経口投与する場合に適応される。その目的は、デンマークの薬剤耐性レベルを低く維持するた

めに豚への抗菌剤の慎重使用を進めることである。この法律では、養豚農家が群単位の抗菌剤投与を行う際、契約獣医師は必ず農場を訪問して処方し、また臨床診断を確認（立証）するために検体を採取する必要がある。検体はデンマーク環境食料省獣医食品局（DVFA）によって承認された検査機関あるいは海外の承認された検査機関に提出する。検査結果により最初に選択した治療が最適でなかった場合は、必要に応じて治療を最適なものに変更する。十分な検査結果が得られなかった場合は検査機関のガイドラインに則り、再度検体を採取し、提出しなければならない。十分な検査結果が得られた後、確認用の検体を再度提出するため、最低2回は検体を提出する必要がある。また、豚群単位での抗菌剤の処方期間は一般的な処方期間と比べて短く指定されている。デンマークでは農場訪問時のみ獣医師は動物用医薬品を処方できるため、引き続き豚群単位の投薬が必要な場合は、獣医師は頻繁に農場へ行かなければならない。

この規制の結果、2014年7月以降、豚での群単位の抗菌剤投与は17%減少し、また豚での全体の使用量は62%から57%に減少した（図4-3.）。しかしこの施行と同時期にイエローカードシステムの閾値が変更されたこともあり、どちらの効果であるかの判断は難しい。

4. 動物用抗菌剤使用量モニタリング

VetStat の開始（2000年）

デンマーク薬剤耐性モニタリング計画（Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program, DANMAP）において、デンマーク工科大学の研究グループが中心となり、動物用抗菌剤使用量の農場レベルでのモニタリングシステム（VetStat）の構築が行われた。1999年に獣医師の指示書データを収集するためのインフラ整備が行われ、

それと同時に指示書様式が改善され、農場 ID、対象畜種、年齢グループ、疾病カテゴリーが必須記入事項となった。2000 年 8 月の牛海綿状脳症（BSE）危機の発生を契機に、すべての農場に ID を付与し、使用される動物用医薬品については、農場の規模に関わらず、すべての農場の全畜種を対象に獣医師による処方が行われるようになった。

5. 抗菌剤使用量ベンチマーキング制度

イエローカードシステムの開始（2010 年）

デンマークでは 2000 年に成長促進目的での抗菌剤使用を禁止したことにより、2001 年から養豚場での本来の抗菌剤の使い方である、治療目的の抗菌剤使用量が増加した（図 4-1）。これを受けデンマーク環境食料省獣医食品局（DVFA）は、オランダ（2011 年）より少し早い 2010 年 12 月に、イエローカードシステム（抗菌剤使用量ベンチマーキング）を開始した（Jensen et al., 2014.）。本システムは大量に抗菌剤を使う養豚場への法的な効力を持つものである。このシステムの導入が功を奏し、導入直後の 2010 年から 2011 年の使用量は顕著に減少した（図 4-1.）。また、これは 2010 年に公表されたワンヘルスアクションプラン（薬剤耐性対策アクションプラン）の目標である 2009-2013 年に抗菌剤使用量の 10%削減の達成に大きく貢献した。なお、デンマークにおける農場レベルのベンチマーキングに使われる指標は、「1 日 100 頭当たりの平均治療頭数」（Animal Daily Dose, ADD/100 頭/日）である。直近 9 か月間の ADD/100 頭/日の移動平均値が、閾値を越えた農家はイエローカードによる警告を受け、獣医師による訪問回数が増加するなどの処置を受ける。ベンチマーキング指標に 9 か月間の移動平均値をとしたのは、科学的根拠に基づくものではなく、政治的な決定である。すなわち、行政は家畜の生産が 1 回転する 12 か月間を提案したが、政治家は 6 か月を主張したことから、その中間となった背景がある。

イエローカードシステムの閾値設定と差別化係数の導入

閾値の設定は政治的背景の下、ADD 数ではなく有効成分重量での分布を参考に設定している。最初に閾値を設定した際は、イエローカード発行対象となる農家が 100 件となるように上位 5 パーセントの農家の ADD 数を閾値とした。以降は過去 1 年間の使用量分布を参考に、何件の農家が対象となるかを検討し、新しい閾値を施行の 9 か月前に発表する。表 4-4 に養豚分野におけるベンチマーキングの閾値の推移を示した。牛では閾値の変化はないが、豚は定期的に閾値を下げることで使用量を減少させてきている。

抗菌剤の責任ある慎重使用を促進するために、2016 年 7 月より養豚分野のイエローカードシステムにおける新しいモデル「Differentiated Yellow Card」を導入した (Statens Serum Institut, DANMAP2016)。すべての抗菌剤クラスに対し差別係数を設定し、ADD 値とは別に計算の最終段階で加重させている。ヒト医療における重要抗菌剤であるフルオロキノロン系には係数 10 を割り当て、ペニシリン単剤には係数 0.95 を割り当てることにより、高い係数を持つ抗菌剤を使用した農家はより早く閾値に達するモデルとした。特定の抗菌剤に制限をかけると代替的に使用量が増える抗菌剤があることから、差別係数は定期的に見直される。また係数値の更新は、実施 1 か月前に告知される。農家は係数の変更に敏感であり、施行月の使用量は一旦減少するが翌月には使用量が戻るパターンが見られる。2017 年 1 月の施行策では、ESBL 産生菌対策としてセファロスポリン系の係数を更新した。2017 年 4 月、コリスチンの係数が 1 から 10 へと変更され、前月の 3 月にはコリスチンの在庫積み増しのための多くの購入が見られた。デンマークではコリスチンがほとんど使用されていないが、コリスチンはグラム陰性菌に対する最終救済薬 (last resort) である (Mendelson et al., 2018) ことから、慎重使用に対するメッセージを込めて係数を高く設定した。養豚ベン

チマーキングにおける差別係数の推移を表 4-5. に示した。

イエローカードの警告を受けた農家への対応

イエローカードシステムは最終的に使用量を削減することが目的であることから、厳しい規制を行うことは避けており、農家および獣医師が積極的に削減策の実施をすることによる改善を促している。なお、抗菌剤を大量に購入し破棄した場合でも VetStat 上では使ったとみなされるため、農家は必要以上に購入することはしない。イエローカードの発行を受けた時点では大きな処罰はないが、追加措置で実施される衛生管理指導費および訪問にかかる費用を農家は負担しなければならない。1 回の訪問にかかる費用は約 1,000 ユーロ（≒ 13 万円、2018 年 12 月 1 日現在）である。イエローカードシステムは使用量を減らすだけでなく、リスク管理とコミュニケーションに役立っている。また、国レベルでは複数年の変化をみることで限度を超えるような抗菌剤使用の傾向を捉えることができるため、リスク管理に有効である（図 4-4.）。なお、イエローカードシステムを開始して以来、レッドカードが発行された農家はまだ無い。

6. 経口抗菌剤以外の抗菌剤使用量への取り組み－乳房炎治療への介入－

デンマークにおいて経口剤以外の抗菌剤の大部分は乳牛に用いられており、一般的に乳牛において最も抗菌剤を使用する疾病は乳房炎である。乳房炎に対しては個体診療が実施されるため、群投与（経口剤の使用）は通常行われない。2010 年デンマーク農業食品理事会の牛協会（Danish Cattle Association）が「乳質改善キャンペーン（milk quality campaign）」を導入した。このキャンペーンは、主に細胞数のモニタリング回数を増やして治療の必要がある牛を検出することにより、潜在性乳房炎を減少させ、臨床型乳房炎

(発症後) の治療を 50%減少させるという目標を掲げた(乳房炎の発症前には、乳中の細胞数が増加する)。それとともに、法的規制として乳房炎の治療(狭域スペクトラムペニシリンの使用を推奨)に関するデンマーク規則(Order(DK)785/2010)が成立した。さらに業界主導により、グラム陽性菌による乳房炎症例では感受性試験の結果が耐性を示さない限り、狭域スペクトラムのペニシリンを使うよう農家に働きかけた。その結果、乳房内投与薬の ADD ベースの使用量は 4%減少した。泌乳期と乾乳期の治療の比率は大きく変化し、2010 年には乾乳期 22%、泌乳期 78%であったのに対し、2015 年は乾乳期が 55%、泌乳期が 45%となった。つまり、泌乳期における発症が減少したことで生産性も向上した。

7. 追加税率の処置

デンマークではすべての商品に 25%の付加価値税が適用されているが、抗菌剤の使用を抑制することを目的として、デンマーク環境食料省獣医食品局(DVFA)とデンマーク国家保健委員会(Danish Health and Medicines Authority)との協働により追加税率が課せられた。2013 年 9 月から一部の動物用医薬品への追加税率が適用されている。ワクチンを無税に、抗菌剤を高く、また公衆衛生上重要な抗菌剤(CIAs)はさらに高い追加税率が適用されている(表 4-6.)。それ以前は抗菌剤もそれ以外の薬剤も 0.8%の課税であった。デンマークではフルオロキノロン系をほとんど使用していない状況であるが、さらに使用を制限したいというメッセージを込めて高い税率を設定した。

8. 抗菌剤の代替策の1例－ワクチン使用量の増加－

2014年までの10年間をみるとデンマークの豚へのワクチン接種は明らかに増加した(図 4-5.)。消化器系のワクチンは病原性大腸菌、*Clostridium perfringens*、*Lawsonia intracellularis* ワクチンである。病原性大腸菌と *C. perfringens* ワクチンは新生仔下痢に対する予防に用いられ、大きな使用量の変化はみられなかったが、*L. intracellularis* ワクチンは主に離乳期と肥育期の腸炎に対する予防で、この10年で大きく増加した。全身性細菌感染症に対するワクチンとしては豚丹毒、レプトスピラ感染症、*Haemophilus parasuis* 感染症といくつかの混合ワクチンがあり、この10年の増加は他の種類のワクチンより少なかった。呼吸器系のワクチンは豚インフルエンザ、マイコプラズマ、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、パストツレラ産生毒素に対するもので、使用量は最も多く、増加もしていた。全身性ウイルス性疾患に対するワクチンはPRRS、サーコウイルス2型(PCV2)、パルボウイルス(PPV)に対するもので呼吸器系に次いで多く、増加し続けている。

抗菌剤使用量(治療)に対するワクチン(予防)の影響力は単純には評価できない。感染症の予防と治療の2つの戦略の相関性は農場(群)レベルの詳細なデータ解析が必要となる。一般論として *L. intracellularis* 感染症は通常テトラサイクリン系、マクロライド系、プレウロムチリン系の薬剤で治療されるが、*L. intracellularis* ワクチンで置き換えることが可能である。これらの薬剤は呼吸器疾患の治療にも用いられるが、豚では主に離乳期と肥育期の下痢に用いられる。豚のワクチンの多くは抗菌剤で治療することはできないウイルス性疾患に対するものであるが、ワクチンの選択が抗菌剤使用を減らす傾向があることは認められる(Raith et al., 2016)。

オランダにおける薬剤耐性問題への取り組み

オランダでは 2004 年のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の発生問題を契機に、耐性菌問題に対する国民の関心が高まった。オランダは動物用抗菌剤の使用量が EU 加盟国において少ない国の 1 つである（**図序-8.**）。オランダにおける抗菌剤使用量削減に向けた取り組みは、政府が法律制定で主導したデンマークとは異なり、畜産業界（豚、仔牛、ブロイラー、七面鳥、牛）の関係者と獣医師会が主体となり政府の指導・支援の下で開始された。政府は 2009 年を基準年として畜産全体の使用量を 2011 年までに 20%、2013 年までに 50% 削減することを 2010 年に打ち出した（有効成分販売重量ベース）。さらに、その後の 2015 年までに 70%削減するという目標が 2012 年に追加された。中間成果として 2011 年に 2009 年を基準年として 40%削減を達成し、2013 年には予定通り 50%削減を達成したが、2015 年には削減が底打ちし 58.4%の削減となった（**図 4-6.**）。オランダは畜産輸出国であり薬剤耐性問題への生産者の意識が高く、抗菌剤使用量削減に協力的であった。すなわち、なぜ削減する必要があるのかという議論はなく、どうしたら減らすことができるかという議論から始まった。オランダにおける抗菌剤の使用量の削減に向けた取り組みの大まかな流れを**表 4-7.**に示す。本章後半では現地調査および文献調査の結果、オランダにおける数々の取り組みの中で、大幅な抗菌剤使用量の減少に貢献したと考えられる重要な施策について説明する。

1. 薬剤耐性問題への取り組みの基盤

品質保証システム IKB の確立（1990 年代）

オランダでは畜産物の品質、食品安全、農場の環境保全、労働安全などへの消費者の関心が高く、また輸出先の要求に応えるために 1990 年代に畜産物の品質保証システム（IKB）が確立された。その認証基準の一部として既に抗菌剤およびワクチンに関する管理基準があった。2008 年から段階的に導入された抗菌剤使用量ベンチマーキングでは、これら品質保証システムの管理基準に抗菌剤使用量に関する基準を追加するとともに、認証機関が所有する ICT（Information and Communication Technology、情報通信技術）システムを強化し、活用している。これによりオランダでは、農家に大きな負担をかけることなく、農場レベルでの抗菌剤使用量データの収集が早い時期から可能となった。

動物医薬品に関する規則の改正（2013 年）

農家が複数の獣医師と契約を結ぶことの禁止“*één-op-één relatie*”

オランダでは 2008 年に畜産農家の衛生管理を改善するため、農家は 1 人の獣医師と契約すること（1 対 1 契約）が導入され、2013 年 8 月以降、動物用医薬品に関する規則に基づき、各農家は 1 畜種あたり 1 名の獣医師としか契約を結ぶことができなくなった。これにより、農家が容易に抗菌剤の購入をできなくするとともに、獣医師の農家に対する責任感の向上が促進された。すなわち、獣医師は担当農家の衛生管理について責任をもって指導することが義務付けられた。また、抗菌剤使用量データに関して 1 農家当たり複数の獣医師から収集する必要がなくなり、効率的かつ正確な抗菌剤使用量データ収集が可能となった。

獣医師による定期的訪問の義務付け

2013 年 8 月以降動物用医薬品に関する規則に基づき、獣医師は家畜の健康状態、抗菌剤

の使用状況を確認するために、契約農家を定期的に訪問することが義務付けられた（ブローラー農場の場合は1回転ごとに1回、養豚場の場合には1か月に1回、仔牛および乳牛農家の場合には3か月に1回）。

飼養衛生プランの作成の義務付け

2013年8月、動物用医薬品に関する規則が改正され、すべての農家はかかりつけの獣医師の指導の下、抗菌剤の慎重使用を含む飼養衛生プランの作成が義務付けられた。特に、抗菌剤使用量ベンチマーキングの結果、要是正ゾーンに分類された農家は抗菌剤使用量削減のための是正措置の実施が衛生プランに組み込まれた。この衛生プランには、短期（子豚販売を行い、飼養密度を下げるなど＝アニマルウェルフェア水準）、中期（環境管理、換気システムの修繕など＝農場内バイオセキュリティ水準）、長期計画（新しい豚舎の建築など＝農場外バイオセキュリティ水準）の改善指針が含まれている。

第3選択抗菌剤使用前の感受性試験実施などの義務付け

2013年の動物用医薬品に関する法令および規則の改正により、第3選択抗菌剤(CIAs等)の使用にあたっては、病原細菌の感受性試験の実施が義務付けられるとともに、個体治療レベルでのみ使用することが認められた。

獣医師による処方の下での使用の義務付け

2014年、同規則に基づき、抗菌剤の使用は、獣医師による直接使用または獣医師の処方の下での使用が義務付けられた。また例外的に、獣医師の物理的な介入なしでの抗菌剤の使用については、複数の獣医師と契約を結んでいないこと、獣医師による定期的な訪問検査を受けていること、毎年衛生プランの評価を受けていることを条件に、飼養頭数の15%まで1回の治療に限り、第1選択薬を投与できる。第1選択薬とは、抗菌剤における分類の1つで

あり、ある疾病に対して最初に適応される抗菌剤グループのことを指し、一般的に副作用が少なく有効性の高いものが分類される（Guide to Antimicrobial Use in Animals, 2009）。

獣医師の品質管理システム

2013 年、抗菌剤の処方などに関する研修を実施し、一定の技量を持つことを保証する獣医師認定制度がオランダ獣医師会により構築された。この制度の下、抗菌剤使用量ベンチマーキングにおける獣医師のベンチマーク指標（Veterinary Benchmark Indicator : VBI）が要是正ゾーンに分類された獣医師に対しては、獣医師会による指導が行われる。獣医師会は処方パターンを改善するように指導するほか、獣医師に対する教育プログラムも用意している。

2. 動物用抗菌剤の使用制限

抗菌剤の予防的投与の禁止

2011 年に抗菌剤製品の使用説明書（SPC）に予防的投与の適応を記載することができなくなった。獣医師・農家は SPC に沿って投与することから、事実上、プロフィラキ시스（予防的投与）が禁止された。

プレミックスによる抗菌剤使用の禁止

抗菌剤が含まれない飼料中の抗菌剤残留の許容基準を厳しくしたことから、飼料製造業者は、抗菌剤入り飼料の製造後に同一製造ラインで製造する飼料への残留の可能性（carry-over effect）から許容基準を満たすことが困難であるとして、抗菌性プレミックスを用いた飼料の製造を事実上、断念せざるを得なかった。

3. 動物用抗菌剤の慎重使用の促進

ガイドラインの作成

獣医師が農家の飼養衛生プランの作成および抗菌剤を多用する農家の是正措置の作成にあたり、参考となるガイドラインがオランダ獣医師会により作成された。ガイドラインには全畜種を対象とした一般ガイドライン、畜種ごとのガイドライン（例えば、「乾乳期投与に関するガイドライン」、「仔牛（幼牛：starter）への投与に関するガイドライン」、「豚連鎖球菌感染症に関するガイドライン」）が作成されており、2-3年ごとに改正されている。

4. 動物用抗菌剤使用量モニタリング

1999年以降オランダ動物用医薬品製造業連合会（FIDIN）により、動物用抗菌剤の**販売量**モニタリングが自主的に開始された。その後、2004年からオランダ家畜食肉鶏卵製品庁（Products Boards for Livestock, Meat and Eggs, PVE）の規則に基づき、農場からのデータと獣医師の処方記録を基に**畜種別の使用量**モニタリングがワーゲニンゲン大学社会経済研究所（LEI）により実施された。2009年までは全国から抽出した協力農場を対象としていたが、2010年から全農場（牛・仔牛・豚・ブロイラー）からの使用量モニタリングが開始された。2011-2012年に全農場データをオランダ動物医薬品局（SDa）が集中して分析する仕組みが構築され、この間にSDaは使用量モニタリングをLEIから段階的に引き継いだ（図4-7.）。2013年8月の動物用医薬品に関する規則に基づき、これまでの抗菌剤使用量モニタリング（牛・仔牛・豚・ブロイラー）に七面鳥が加わり、全農場を対象とした使用量モニタリング制度が整備された。またこれに伴い、PVEのプロジェクトは翌年2014年に廃止された。

5. 抗菌剤使用量ベンチマーキング制度

2012年、すべての農場の納品記録データの収集の開始とともに、SDaによる収集したデータの分析下でのベンチマーキングが開始された。当初は養豚場、仔牛農場、一部のブロイラー農場が対象であったが、2013年以降ブロイラー全農場に拡大されるとともに、七面鳥農場が対象として追加され、2016年には食用兎が追加された（図4-7.）。一方で、獣医師に対するベンチマーキングは2014年に開始された。SDaの抗菌剤使用量データは最終的にベンチマーキングに用いるためのもので、分析結果はベンチマーキング報告書として公表される。

農場と獣医師の指標と閾値の設定

農場の使用量ベンチマーキングに使われる指標は、DDDA数（年間平均治療日数）である。農場ごとに得られる使用量データよりDDDAベースの使用量を測定し、これを生産ステージごとに設定した目標ゾーンに含まれているか、また含まれていない場合どのくらい離れているかを判断する。警戒ゾーンと要是正ゾーンの境目が要是正閾値（Action threshold）である（表4-8.）。できる限り同質の農場から構成される生産ステージ分類の方が、より適切な閾値が設定でき、農場が誤ったゾーンに分類されるのを防止できるとの考えの下、豚では母豚・哺乳豚、離乳豚および肥育豚の3つの生産ステージごとに使用量が計算され、閾値が設定されている。2015年からは豚において「離乳豚」の категорияが新たに設定され、養豚の中で最も抗菌剤が使用されるこの時期を独立して判定している。（表4-8.）。

ベンチマーキングが開始された2012年には母豚・哺乳豚・離乳豚については、農場のDDDA_F（FはFarmの頭文字）別の分布の50パーセンタイルおよび75パーセンタイルをそれぞれ警戒ゾーンおよび要是正ゾーンの閾値に設定した。また、肥育豚については、75パ

一センタイルおよび 90 パーセンタイルをそれぞれ警戒ゾーンおよび要是正ゾーンの閾値に設定した。ベンチマーキングの閾値は頻繁に変更すると信頼性が薄れると考えているため変更しておらず、現在それぞれのゾーンに含まれる農場数の割合は使用量の変化に依存している（表 4-9.）。

獣医師のベンチマーク指標（VBI）は、各獣医師の契約農場の相対処方比（Relative Prescription Ratio, RPR）の分布に基づいて算出され、その獣医師の契約農場の抗菌剤使用量が要是正ゾーン（action zone）に入ってしまう確率を示している。RPR とは特定の農場で用いられた抗菌剤使用量（DDDA_F）とその農場で適用される要是正閾値（action threshold）との比である。要是正閾値の値と各農場の実際の使用量から RPR が求められる。たとえば、RPR の値が 1 であるということは、その農場で処方された抗菌剤使用量が要是正閾値と一致することを示している。すべての農場の RPR の分布から要是正閾値を超える確率を示した指標が VBI である（表 4-10.）。獣医師が複数の農場と契約している場合の VBI は各農場の RPR を標準化（RPR の対数平均と標準偏差より Z 値を算出し、1 を超える確率として計算）して VBI としている。VBI が 0.3 を超えると要是正ゾーンに入る。しかしこの算出方法によるベンチマーキングの閾値は高すぎると SDa は考えており、是正されるべきと考えられる獣医師の指導につながっていないことから、今後獣医師のベンチマーキングの方法の変更を検討している（SDa, 2015）。

2016 年の養豚分野（獣医師数 268）における VBI は平均 0.06、中央値 0.05、75 パーセンタイル 0.09 および 90 パーセンタイル 0.13 であり、要是正ゾーンに入った獣医師はたったの 3 名であった（SDa, 2014）。

使用量が多い農場・獣医師への対応

ベンチマーキングにより、農場別および獣医師別の使用量の分布が明らかになる（各農場および獣医師は分布上の自分の位置がわかる）。使用量が多い農場（要是正ゾーンに分類された農場）については農場名が流通団体などに告示されるとともに、追加的な是正措置の実施が課せられるが、罰則は規定されていない。今後、要是正ゾーン（高使用量）の農家だけではなく警戒ゾーンの農家に対しても使用量の削減プランの実施を求める予定である。また、ベンチマーキングにより集計されたすべての獣医師の処方箋データが獣医師会に送られ、使用量が多い獣医師（獣医師ベンチマーキング指標（VBI）要是正ゾーンに分類された獣医師）に対しては獣医師の品質管理システムの下で獣医師会による指導が行われる。なお、SDa が行っている使用量データのモニタリングは法律に基づくが、ベンチマーキングは法律に基づくものではない（デンマークのイエローカードシステムは法律に基づく）。

小括

デンマーク・オランダでは、薬剤耐性に対する一般市民（消費者）からの興味が高く、また生産現場に従事する獣医師や農家に限らない、ステークホルダー間での目的意識の共有が認められた。日本でもこれまで養鶏業者による自発的なセフトオフル（セファロスポリン系）の経卵接種の中止により、セファロスポリン耐性率が大きく低下した実績がある（Hiki et al., 2015）。関係する業者や団体との情報共有を促進することで、長期的な観点において抗菌剤使用量の低減はすべての関係者に有益であるとの共通認識の醸成が欠かせない。

本章の調査結果により、EU では国（政府）が抗菌剤使用量の削減を進めるにあたり、抗菌剤慎重使用ガイドラインの発信にとどまらず、様々な対策に主導的な立場で関与していることが明らかとなった。例えば、農場レベルのデータ収集およびベンチマーキングを行うために獣医師または農家にデータ提出を義務付けるための法的枠組みの整備が行われている（オランダでは従来から農業組織による品質保証制度 IKB の下でのデータ収集が実施されていたことで、早期の確立が可能となった）。これらの法的枠組みの準備段階において、デンマーク・オランダの政府は、ステークホルダー（関係団体・業者）との問題意識・目的意識を共有し、実行可能な方法を模索している。また、当事者である獣医師と農家が責任をもって抗菌剤の慎重使用を実行するとともに、獣医師は農場の衛生管理の指導・助言を行う必要があり、そのための教育と啓発は欠かせない。

図表

表 4-1. 調査訪問先一覧 デンマーク：2017年10月23日～24日

日時		訪問先	担当者	所属
23 日	午前	デンマーク工科大学 Technical University of Denmark, DTU	Birgitte Borck Høg	Danish Zoonosis Centre, DTU Food, National Food Institute
	午後	デンマーク農業省獣医食品局 Ministry of Environment and Food of Denmark	Elisabeth Okholm Nielsen	Danish Veterinary and Food Administration
24 日	午前	デンマーク農業省獣医食品局	Laura Jensen	Danish Veterinary and Food Administration, VetStat members
	午後	養豚農家	Kaj Munck Alex S. Jakobsen	BØGEKÆRGÅRD 農場 ØVET 獣医診療所

オランダ：2017年10月26日～27日

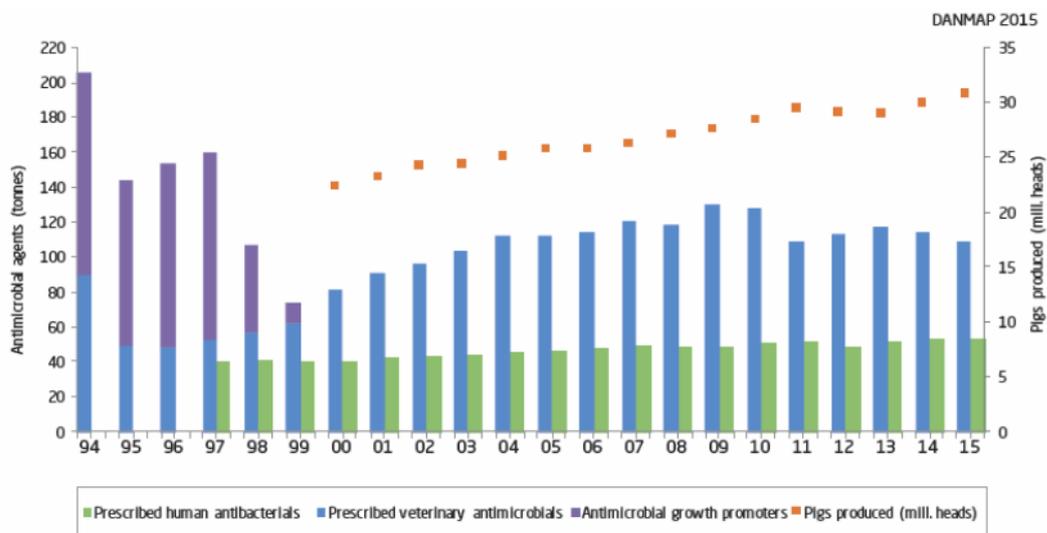
日時	訪問先	担当者	所属
26 日	午前 養豚農家（Varkensbedrijf Bruns）	Elis and Rene Bruns	Varkensbedrijf Bruns 農場
		Valentijn Thuring	Varkensartsen 獣医診療所
	午後 家畜診療所（Markgraven Dierenartsen） 養豚分野のデータセンタ ー（DGB energie）	Valentijn Thuring	Markgraven Dierenartsen
		Leo Verheijen	Director, DGB energie
		Remco Klomp	DGB energie
	Jaap A. Wagenaar	Chair in Clinical Infectiology, Utrecht University	
27 日	The Netherlands Veterinary Medicines Institute, SDA	Hetty Van Beers- Schreurs	Director of SDA
		Dick Heerderik	Professor of Health Risk Analysis, Head Division Environmental Epidemiology

表 4-2. デンマーク、オランダおよび日本の豚肉に関わる統計 (FAOSTAT より抽出)

	年	デンマーク	オランダ	日本	
屠畜頭数 (頭)	2017	17,465,583	15,169,000	16,336,410	
生産量 (ト)	2017	1,532,387	1,455,677	1,272,257	
輸入量 (ト)	2016	骨付き豚肉	22,026	131,898	2,418
		加工済み豚肉	24,277	36,347	34,116
		調理済み豚肉	25,046	15,230	181,498
		精肉済み豚肉	26,818	38,831	858,761
輸出量 (ト)	2016	骨付き豚肉	760,728	636,729	31
		内、日本への輸出量	4,227	4,376	-
		加工済み豚肉	35,770	47,931	29
		内、日本への輸出量	1,561	データなし	-
		調理済み豚肉	51,619	19,523	2,030
		内、日本への輸出量	4,517	18	-
		精肉済み豚肉	367,913	208,449	493
内、日本への輸出量	112,473	22,798	-		

表 4-3. デンマークにおける薬剤耐性関連対策の歴史 (DANMAP より編集)

年	削減目標と達成	法規制/設立/策定	動物用医薬品の使用規制に関する法規	薬剤耐性販売量・使用量 モニタリング/ベンチマーキング
1960			全ての動物用医薬品を 要指示書薬に指定	
1968		豚におけるSPFシステムの導入		
1992		中央家畜登録システム (CHR) の設置		
1993		カスケード法の施行		
1994				ヒト用抗菌剤使用量のモニタリングの開始
1995		1農家 1 獣医師契約の開始 Veterinary Advisory Service Contract 獣医療分野における医薬分業の実施		Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program DANMAPの開始
1996		豚と牛の治療ガイドラインの策定		
1998			肥育豚に対する成長目的での抗菌剤 使用の禁止 (1995年から取組み開始)	
2000			成長目的での抗菌剤使用の全面禁止	動物用抗菌剤使用量モニタリング VetStatの開始
2002			CIAsのフルオロキノロン系の使用の制限	
2010		ワンヘルスアクションプラン 全国抗菌剤評議会の設立 医師および獣医師の参加 犬猫の治療ガイドラインの策定	牛の乳房炎治療に狭域 ペニシリンのみが認可される 豚業界によるCIAsの 第3、4世代セファロスポリン系使用の禁止	豚と牛における イエローカードシステムの開始
2013	動物用抗菌剤使用量の 10%削減の達成 (2010-2013年) 牛業界による2018年までに使用量 20%削減目標の設定 (2011年基準) 豚業界による2020年までに使用量 10%削減目標の設定 (2014年基準)	特定の抗菌剤への課税の実施	豚の群投与時に申請が必要になる	
2015				
2016				豚におけるイエローカードシステムの改正 CIAsの重み係数の設定
2017	ヒト用抗菌剤使用量の削減目標の設定	新しいアクションプラン	家畜へのコリスチン使用の制限	豚におけるイエローカードシステムの改正 コリスチンの重み係数の設定
2018	豚における動物用抗菌剤使用量の 15%削減目標の設定 (2015-2018年)			



Sources: Human therapeutics: The Danish Medicines Agency. Antimicrobials for animals: Until 2001, data are based on reports from the pharmaceutical industry of total annual sales from the Federation of Danish pig producers and slaughterhouses (1994-1995) and Danish Medicines Agency and Danish Plant Directorate (1996-2000). Data from 2004-2015 are based on data extracted from VetStat.

図 4-1. デンマークにおける人と動物への抗菌剤使用量と豚生産数の比較 (DANMAP2015 p.31)

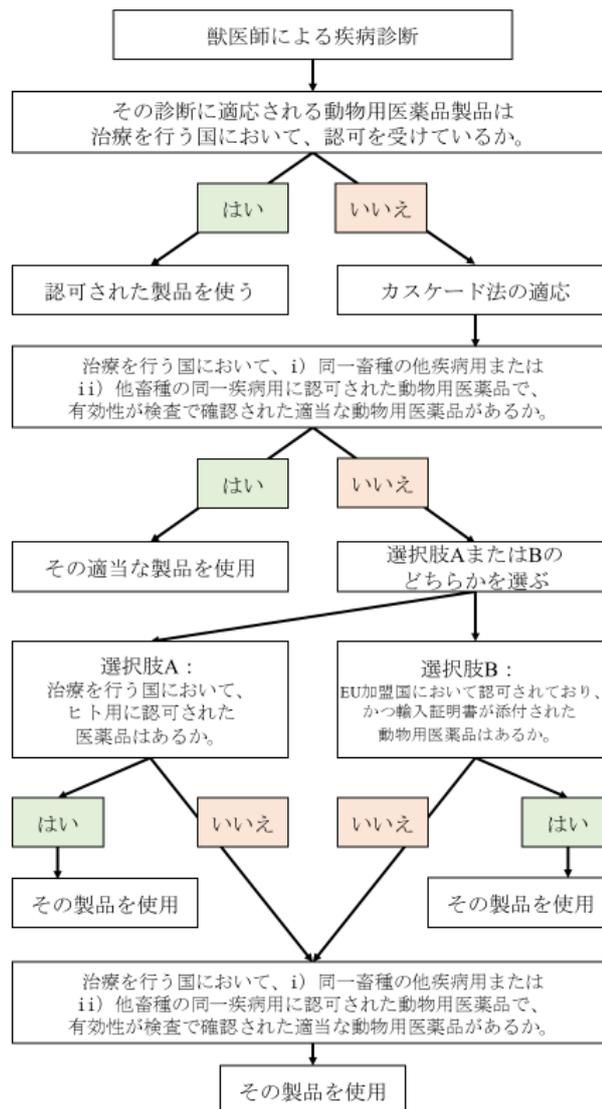


図 4-2. 食用家畜の適応外医薬品使用の流れ（カスケード法）

- ① 治療に必要な薬剤使用法が国内で承認されていない場合は、国内で治療対象の家畜とは別の家畜また治療対象の疾患とは別の疾患で承認されている薬剤を選択する。
- ② そのような薬剤がない場合は、国内で人用に承認されているか、または EU 内の別の国で動物用医薬品として承認されており（家畜の場合は家畜に承認されている場合のみ）、かつ政府機関が発行した輸入証明書が添付されている薬剤から選択する。
- ③ これらの条件を満たす薬剤が存在しない場合、最後の選択肢として、その動物の治療にあたっている獣医師により処方され、獣医師、薬剤師、または許可を受けた製造業者により即興的に調製された医薬品を使用できる。この場合の投与は、処方した獣医師または同獣医師の指示を受けた者が行わなければならない。いずれの場合も、医薬品を EU 以外の第 3 国からの特別輸入許可を受けて輸入することができる。また、いずれの場合でも食用家畜の場合は EU 規則(EU No 37/2010) に記載されている薬剤（有効成分）以外を使用することは認められない。獣医師は処方にあたってその記録を少なくとも 3 年（国によってはそれ以上）保管していなければならない。記録には、畜種、診断、処方した薬剤、用量、投与期間、治療した動物数、検査日、畜主情報、屠畜までに必要な日数などの情報が記載されている必要がある。

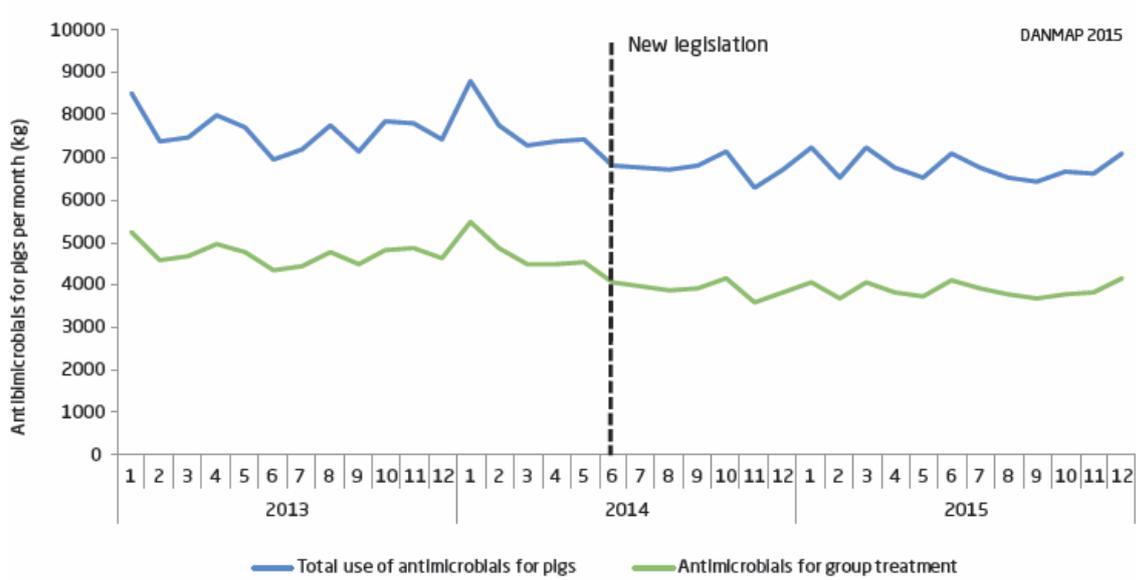


図 4-3. 豚における総抗菌剤使用量と群単位使用量の推移 (DANMAP2015 p.42)

表 4-4. 養豚ベンチマーキングにおける閾値の推移

単位：ADD 数/100 頭日

年月	繁殖用豚（母豚、更新豚、種雄豚）	離乳豚	肥育豚
2009（全国の農場平均）	2.6	14.0	4.0
2010/9-2013/5	5.2	28.0	8.0
2013/6-2014/10	5.0	25.0	7.0
2014/11-2017/3	4.3	22.9	5.9
2017/4/1	差別係数の導入		
2017/4-2017/12	4.1	21.8	5.6
2018/1-	3.8	20.2	5.2

表 4-5. 養豚ベンチマーキングにおける抗菌剤系統別差別係数の値の推移

抗菌剤の系統	施行日		
	2016/7/1	2017/1/1	2017/4/1
フルオロキノロン系	10	10	10
第3・第4世代セファロスポリン系	1	10	10
コリスチン（ポリミキシン系）	1	1	10
テトラサイクリン系	1.2	1.5	1.5
ペニシリン単剤、サルファ剤、プレウロムチリン	0.95	0.95	1

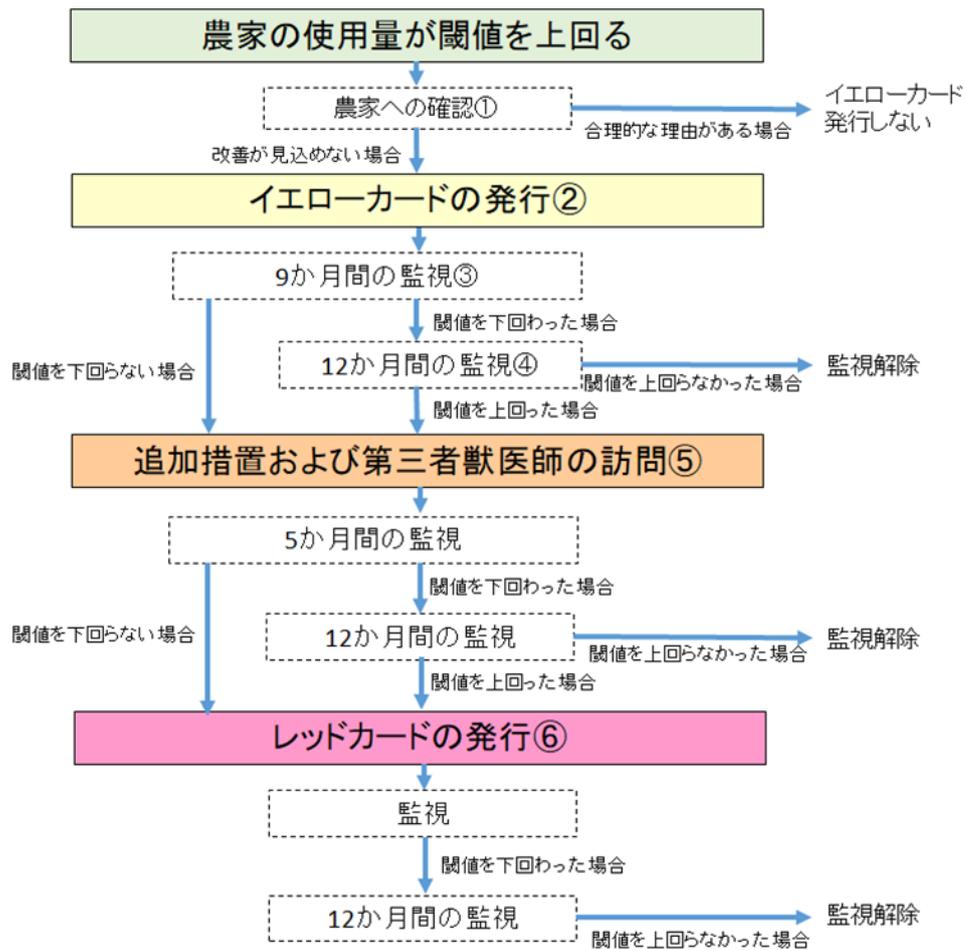


図 4-4. イエローカードシステムの実施プログラム

農場における9か月間の移動平均ADD数が閾値を超えると、まず農家への聞き取り調査が行われる(図デ4.①)。その後改善がみられない場合に初めてイエローカードが発行される(②)。観察期間は決められてはいないが、閾値を超えた理由などが考慮される。イエローカードが発行された後の9か月以内に閾値より下に使用量を抑えることが求められる。さらにこの9か月間、問題となる抗菌剤の再処方および経口投与を禁止する権限をデンマーク環境食料省獣医食品局(DVFA)は持っており、無通告の立ち入り検査を実施している(③)。この時点では当局の担当者が訪問するため管理指導は実施しない。イエローカード発行後の9か月間の監視期間を終えた農家は、さらに12か月間の監視を受ける(④)。イエローカード発行後の9か月間の猶予期間で閾値を下回ることができなかった農家はオレンジゾーンである追加措置期間に入り、DVFAは第三者の獣医師によるセカンドオピニオンを受けるための追加訪問を強制している(⑤)。この追加訪問は、9か月間の猶予期間に続く12か月間にも適応されている。この12か月間に一度でも閾値を上回るとオレンジゾーンに入り、追加訪問を受けなければならない。専門家のアドバイスには具体的な削減策が含まれており、DVFAは指示書の範疇での抗菌剤の再処方および経口投与の禁止および無通告の立ち入り検査を実施することができる。5か月間の追加措置期間を経てからも改善が見られない農家にはレッドカードが発行される(⑥)。追加措置期間後の12か月間で閾値を超えた場合も対象となる。レッドカードの発行を受けた農家は、イエローカードを受けた時の処置(抗菌剤の使用やストックの制限)が引き続きとられ、さらに抗菌剤の使用量が閾値を下回るために適した飼養頭数に制限されることもある。農家は閾値を下回るまで監視を受け、閾値を下回った場合にはやはり12か月間の監視期間を経て監視解除となる。

表 4-6. 動物用の抗菌剤とそれ以外の医薬品の販売にかかる追加税率の分類

(DANMAP 2014 p.36)

動物用医薬品の分類	税率
ワクチン	無税
ペニシリン、単純・狭域スペクトラム抗菌剤	0.8%
上記以外の抗菌剤	5.5%
重要抗菌剤(Critically important antimicrobial)	10.8%
上記以外の動物用医薬品 (抗菌剤以外)	0.8%

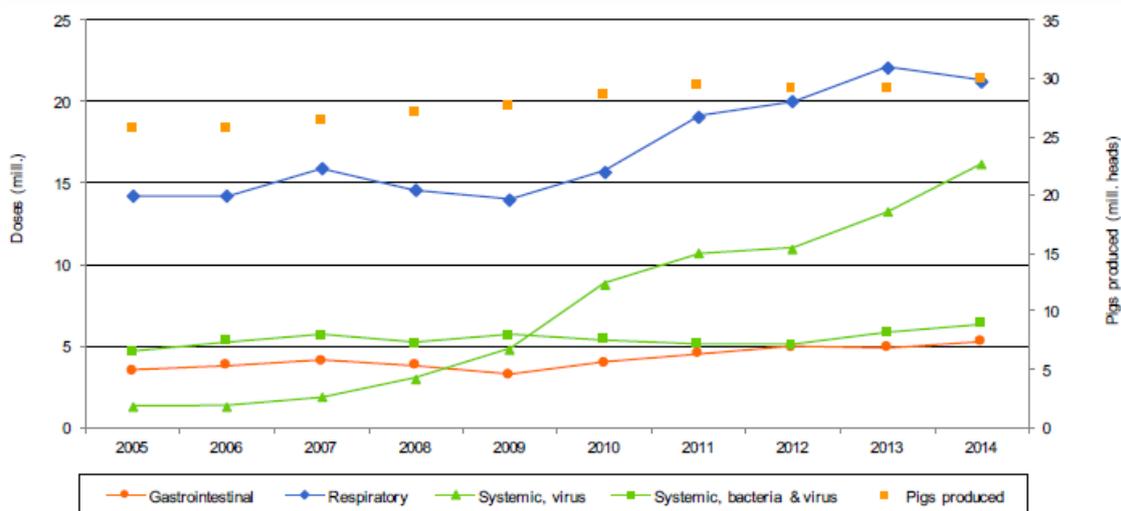
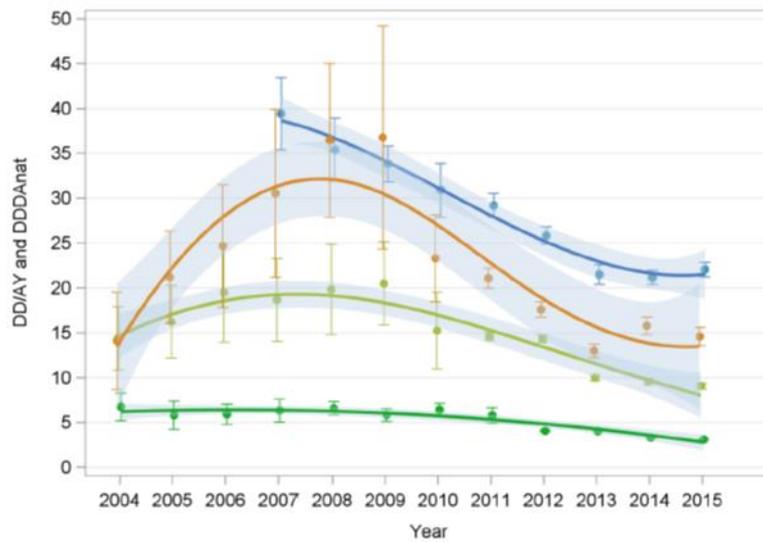


図 4-5. 豚における各種ワクチン使用量の推移 (2005年-2014年)

(DANMAP 2015 p.38)



曲線はそれぞれ仔牛（青）、ブロイラー（オレンジ）、豚（黄緑）および乳牛（緑）を、エラーバーは95%信頼区間を示している。

図 4-6. 動物用抗菌剤使用量の推移（2004-2015 年）

(Usage of Antibiotics in Agricultural Livestock in the Netherlands in 2015, p.20)

表 4-7. オランダにおける薬剤耐性問題への取り組みの流れ

削減目標と達成		法規制／設立	販売量／使用量モニタリング	抗菌剤使用量ベンチマーキング
1990's		品質認証制度の確立 (Integrale Ketten Beheersing : IKB)		
1999			動物用抗菌剤の 販売量モニタリング開始	
2004		MRSAの発生 国民の関心高まる	一部の農場からの畜種別の 使用量モニタリング開始	
2008		1 農家 1 獣医師の契約の開始 “één-op-één relatie” 2013年に義務付け		段階的にベンチマーキング開始
2010	目標 2011年までに20%減 2013年までに50%減	オランダ動物医薬品局 (SDa) の設置	全農場からの畜種別の 使用量モニタリング開始 (牛・仔牛・豚・ブロイラー)	
2011	2009年を基準として 40%減の達成	プロフィラキシス (予防的投与) の禁止		農場の抗菌剤使用量 ベンチマーキング開始 (豚・仔牛の一部)
2012	目標 2015年までに2009年 を基準として70%減			農場の抗菌剤使用量 ベンチマーキング開始 (豚・仔牛、ブロイラーの一部)
2013	2009年を基準として 50%減の達成	動物用医薬品に関する 規則の改正 家畜分野における CIAsの使用の中止	全農場からの畜種別の 使用量モニタリング開始 (牛・仔牛・豚・ブロイラー・七面鳥)	農場の抗菌剤使用量 ベンチマーキング開始 (ブロイラーの全部、七面鳥)
2014				獣医師の抗菌剤使用量 ベンチマーキング開始 (VBI)
2015		2009年を基準として 58.4%減の達成		
2016			農場の抗菌剤使用量 モニタリング開始 (食用兎)	農場の抗菌剤使用量 ベンチマーキング開始 (食用兎)
2017			農場の抗菌剤使用量 モニタリング開始 (ペットと馬の一部)	農場の抗菌剤使用量 ベンチマーキング開始 (ペットと馬の一部)

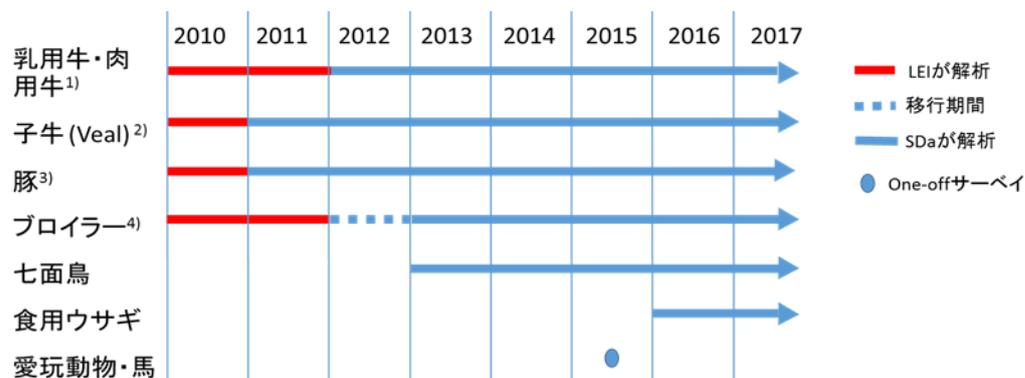


図 4-7. オランダの畜種別全農場からの納品記録データ収集の時期

1) 肉牛は 2013 年より 3 種類、育成農場（雄の割合が 40%未満で 2 歳以上の雌牛がいない）、哺乳雌牛農場（雄の割合が 40%未満で 2 歳以上の雌牛が数頭いる）および肉牛農場（雄の割合が 40%以上）に分けられる。2) 仔牛は 2011 年より Rose の混合型が分かれた。3) 豚は 2015 年より離乳豚が分かれた。4) 2012 年は一部のブロイラー農場が SDA にデータを提出。

表 4-8. 農場種類別の目標、警戒および要是正ゾーンの閾値 (2015-2016 年) (SDa, 2016)

畜種および生産ステージ	各農場における閾値 (DDDA _F)		
	目標ゾーン	警戒ゾーン	要是正ゾーン
豚 - 母豚/哺乳豚	0 - 10	> 10 - 20	> 20
- 離乳豚	0 - 22	> 22 - 60	> 60
- 肥育豚	0 - 10	> 10 - 12	> 12

↑

要是正閾値 (Action threshold)

表 4-9. 農場種類別の目標、警戒および要是正ゾーンに含まれる農場割合 (%)
(2012-2016 年) (SDa, 2016)

畜種および生産ステージ	各農場における閾値 (DDDA _F)														
	目標ゾーン					警戒ゾーン					要是正ゾーン				
年 (20..)	12	13	14	15	16	12	13	14	15	16	12	13	14	15	16
豚 - 母豚/哺乳豚*	56	66	72	85	94	24	24	19	11	5	20	11	8	4	1
- 離乳豚	-	-	-	73	67	-	-	-	20	24	-	-	-	8	9
- 肥育豚	77	83	86	90	90	16	6	6	3	3	7	11	8	7	7

注*: 2014 年までは離乳豚を含む。

表 4-10. 処方ゾーンの種類と各処方ゾーンに対応する獣医師ベンチマーク指標

(Veterinary Benchmark Indicator: VBI) の閾値

処方ゾーン	閾値
VBI 要是正ゾーン	農場の使用量が要是正閾値を超える確率が 30%超
VBI 警戒ゾーン	農場の使用量が要是正閾値を超える確率が 10%超で 30%以下
VBI 目標ゾーン	農場の使用量が要是正閾値を超える確率が 10%以下

(The Veterinary Benchmark Indicator: Towards transparent and responsible antibiotic prescription patterns in veterinary practice 2014. P. 13)

総括

動物用抗菌剤は畜産現場において感染症の治療を目的とする不可欠な生産資源である。

一方、家畜に出現した薬剤耐性菌は食物連鎖等を通じて人に感染することが示唆され、家畜に対する抗菌剤の使用が問題と認識され始めた。薬剤耐性遺伝子は生態系の遺伝子プールに保存され、さまざまな環境から人に伝播するとされている。このような背景の下、EU諸国では抗菌剤に依存しない畜産の重要性が再認識され、畜産分野での抗菌剤使用量の削減目標を定めたアクションプランを掲げ、動物用抗菌剤使用量の削減に取り組んでいる。

日本においても2016年に薬剤耐性対策アクションプランが公表され、2020年までに家畜由来大腸菌のテトラサイクリンに対する耐性率を2014年現在の45%から33%に下げるという目標が設定された。耐性率を下げるには、耐性菌の選択圧を下げるのが有用であり、そのためには抗菌剤の使用量を削減する必要がある。日本における動物用抗菌剤は豚用に最も多く販売されており、養豚分野での抗菌剤使用量の削減は極めて重要度が高い。

本博士論文における研究は、このような現況を踏まえ計画・実施された。最終目標は、抗菌剤使用量削減の必要性に対する生産者や獣医師からの理解を醸成できるような、抗菌剤に依存しない持続可能な畜産の促進である。各章で得られた成果は、いずれも日本の薬剤耐性対策アクションプランの施策に応用できる戦略につながると結論できる。

第1章では、養豚場で抗菌剤使用に関わる2者、すなわち養豚農家および管理獣医師の双方における抗菌剤使用に影響を及ぼす意識要因の解明を試みた。その結果、双方において抗菌剤使用の「利便性（経済性の良さ）」が強く認識されていた。また養豚従事年数の長い農家への抗菌剤使用による公衆衛生上の「危険性」について強く啓発する重要性が示唆された。したがって、抗菌剤よりコストパフォーマンスなどの経済性の良い代替策の導入を推進すること、あるいは抗菌剤の代替策のコストパフォーマンスの良さが確保できな

いのであれば抗菌剤使用にかかるコストパフォーマンスを下げる政策が有効であると考えられ、それとともに抗菌剤使用による公衆衛生上の「危険性」をすべての年代の農家が認識するような政策が有効であると考えられる。その1例として、デンマークにおける追加税率措置では、疾病発生予防を目的としたワクチンは無税、抗菌剤には高く追加税率を設定している。その中でも、ヒトの医療において重要な抗菌剤（CIAs）には最も高い10.8%の追加税率をかけることで抗菌剤使用のコストパフォーマンスを下げ、同時にCIAsの多用による公衆衛生上の「危険性」を農家に啓発している。その結果、ワクチンプログラムの積極的な導入と抗菌剤の使用量削減の成功が認められた。またどのような政策介入に対し農家が負担を感じるか検討したEU5か国（ベルギー・フランス・ドイツ・スウェーデン・スイス）における先行研究では、養豚農家は抗菌剤使用量が多い出荷豚（肉豚）から得られる収入が罰則により減らされることを懸念しており、抗菌剤購入費用を抑えるような疾病予防策への投資を厭わないことが指摘されている（Visshers et al., 2015）。このような考えが日本の養豚農家でも同様であると仮定すると、デンマーク・オランダの抗菌剤使用量ベンチマーキングにおけるペナルティのように、追加の獣医師訪問にかかる費用の負担（1回13万円程度）の発生は抗菌剤使用量の抑制につながると考えられる。今後、抗菌剤の代替策への導入費用に対する経済支援を行えば、より農家が積極的に取り組む基盤を構築することができるのではないだろうか。

第2章では、第1章で明らかになった課題として、農家にとって「統制可能性（実行力）」が高い、すなわち農家が実際に取り組むことができると考える抗菌剤の代替策の探索を試みた。その結果、農場バイオセキュリティ水準および家畜の適正飼養指標と農場における有効成分重量ベースの抗菌剤使用量との関係性についての有益な結果が得られ、より条

件の良い立地に位置し、高い農場バイオセキュリティ水準を保ち、また適正飼養指標のうち、家畜の離乳後死亡リスクが低い成績を持つ農場ほど、抗菌剤使用量が少ない傾向があることが認められた。EU で実施された同様の先行研究においても、農場バイオセキュリティ水準の高さと抗菌剤使用量の間で負の関係が明らかにされている (Laanen et al., 2013. Postma et al., 2016b)。今後、抗菌剤への依存を減らすために「治療」から「抗菌剤に依存しない疾病発生予防」を重視した飼養管理への転換の促進にむけて、抗菌剤しか方法がないという農家の抗菌剤に対する「必要性」認識を低下させるような、また農家にとって実現可能である代替策の開発および推進の必要性がある。2017 年に公表された EMA/EFSA 合同意見書では、抗菌剤の代替物として、プロバイオティクス、プレバイオティクス、バクテリオファージ、免疫賦活剤、有機酸、ティートシール (乳牛の乳房炎予防シール) などが挙げられているが、代替物として特定の製品を認めるのは、時期尚早との判断を下した (EMA/EFSA, 2017)。

日本で 1 番販売量の多い豚での抗菌剤使用量を減らした場合、腸管感染症だけではなく呼吸器感染症の増加も懸念される。これに対処するためには、これらの代替物だけでなく、農場バイオセキュリティ水準の向上などの衛生管理の改善を基本とする中で、家畜の死亡リスクを抑えるようなワクチンの利用を推進することが 1 つの有効な手段となるのではないだろうか。今後、離乳後の死亡リスクを高める疾患に関する情報を集め、その疾患に対する有効な予防法を明らかにする必要性がある。また、今回有効であると示唆された対策の費用便益分析により、農家や獣医師の理解が醸成できる、具体的な対策の特定につながると考える。

また、第 2 章の研究で用いた農場レベルの抗菌剤使用量の指標には改善の余地がある。抗菌剤使用量の評価は、家畜への抗菌剤の暴露度合いを適切に示す指標でなければならない。

第 2 章では最も単純な抗菌剤使用量の指標である、有効成分重量 (g) を年間肉豚数 (頭) で割った指標を用いており、これは抗菌剤の用量の違いを考慮していない。したがって、単純に有効成分重量ベースで用量を比較すると、用量を多く必要とする抗菌剤より用量が少なく済む抗菌剤を多く使用した農家の方が、実際には家畜への暴露量が多いにも関わらず、用量が少ないという結果となっている。この問題は、「医薬品の主な適応症に対する成人の仮想平均維持日量、Defined Daily Dose (DDD)」の家畜版の数値を分母にかけ合わせることにより、解決することができる (Collineau et al., 2017)。今後、日本の農場レベルでの抗菌剤使用量を適切に評価するためには、少なくとも、抗菌剤の用量を考慮した DDD 値を用いた指標の使用を検討することが望ましい。

デンマーク・オランダにおけるアクションプランの具体的数値目標は使用量の削減目標値が設定されているが、日本では使用量の削減目標値ではなく、耐性率の低減目標値が設定されている。第 3 章の結果より、養豚場における従来の疾病発生予防策を継続するかぎり、仮に豚におけるテトラサイクリン系抗菌剤の使用を禁止 (0 mg/PCU) した場合でも、大腸菌のテトラサイクリン耐性率が 33%になる確率は 45%程度にとどまった。したがって、このまま何も行動をとらない場合、2020 年までのアクションプランの具体的数値目標を達成させることは困難であり、早急に介入施策をとる必要性があると考え。抗菌剤使用量とその耐性菌の出現 (耐性率) との関係には、畜種、菌種、薬剤クラスの差など多くの要因が関与している。したがって、2020 年以降の日本の新・薬剤耐性対策アクションプランの策定においては、耐性率ではなく、使用量の削減目標値を数値目標に設定することで、より明確な薬剤耐性対策アクションプランの施策を計画することができると考える。

第4章では、デンマーク・オランダにおける抗菌剤使用量の削減の取り組みについて検討した。デンマーク・オランダでは農家と獣医師の1対1契約を結ぶことが義務付けられており、抗菌剤の処方や飼養衛生管理プランの作成が特定の獣医師の責任として定められている。これにより頻繁な獣医師の農場訪問が実現され、農家とのコミュニケーションが活発化し、アニマルウェルフェア水準の向上とともに抗菌剤使用におけるリスク管理にも役に立っている。このような農家と獣医師の関係性は、第1章の研究で、獣医師の抗菌剤処方の削減姿勢に影響を及ぼす要因であると明らかになった「信頼関係性」認識の向上につながると考えられる。また、農家と獣医師の1対1契約の基盤は、デンマーク・オランダにおける農場レベルでの抗菌剤使用量モニタリング制度の早期確立に貢献したと考えられる。日本では、農家は自由に複数の獣医師と契約を結ぶことができる。すなわち抗菌剤の処方も複数の獣医師から受けることが可能である。実際、第2章における2015年の抗菌剤使用量データの収集では、JASV以外の獣医師とも契約しており、複数の獣医師から処方を受けていた農場が140件中19件存在し（14%）、解析の対象外となった。今後、日本において農家と獣医師の1対1契約を義務化することで、農家に対する獣医師の責任感が増すとともに、農場レベルの抗菌剤使用量のデータ収集が進むことで抗菌剤使用の実態を把握することができ、使用量の低減策に向けた農家および獣医師の積極的な参加につながるのではないだろうか。

抗菌剤の成長促進目的での使用は、家畜分野における薬剤耐性菌の発生環境を作る要因の1つである。EUでは2006年に、この目的での抗菌剤使用を全面禁止としたが、現状、日本では飼料安全法により認められている（飼料安全法, 2017年改正）。EUでは成長促進目的での使用禁止に伴い、豚の下痢症が増加し治療目的の抗菌剤使用量が増加したことか

ら、腸管感染症対策に主眼を置いて代替物（プロバイオティクス、酸化亜鉛等）の利用が進んだ（Millet, 2011. Vondruskova, 2010）。その結果、現在、酸化亜鉛の使用による耐性菌の出現が認められ、今後酸化亜鉛の使用も制限される方向である（Moodley, 2011. Slifierz, 2015. Vahjen, 2015.）。日本においても今後に向けて、成長促進目的での抗菌剤使用を段階的に禁止する動きがみられる中（農林水産省, 2018）、生菌製剤などの代替物を飼料添加物として指定し農家が利用できるようにするために、これらの添加物が家畜の生産性およびアニマルウェルフェア水準の改善に役立つことを証明する必要がある。

最後に、本博士論文の第 1 章および第 2 章の研究は JASV に所属する養豚農家および養豚管理獣医師を調査対象としており、本結果の解釈を一般化するには注意が必要である。しかしながら本博士論文の研究は、抗菌剤使用の削減にむけた農家および獣医師に対する啓発活動における重要点を明らかにした（第 1 章）。また、農場レベルにおける抗菌剤使用量の削減に向けた介入施策の 1 つの可能性として、農場バイオセキュリティ水準と抗菌剤使用量との関係を明らかにした（第 2 章）。さらに、国レベルにおける抗菌剤販売量の削減目標値を推定し（第 3 章）、新・薬剤耐性対策アクションプランに向けた提案を行った。最後に、抗菌剤使用量の削減に成功している国における有効な取り組みを提議し（第 4 章）、今後、日本が取り組むべき方針を提案した。以上の成果は、政策立案者・養豚農家および獣医師にとって参考となる情報を提供したという点で、日本の養豚場における動物用抗菌剤使用量の削減に貢献できると考える。

略語表

略語	正式名称
ADD	Animal Daily Dose
Adj.R ²	Adjusted R ²
AIC	Akaike's Information Criterion value
AMR	Antimicrobial Resistance
ARMA model	Autoregressive Moving Average model
ATCvet	Anatomical-Therapeutic-Chemical code for veterinary medicine
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy
CDC	Centers for Disease Control and prevention
CHR	Center of Husbandry Register
CIAs	Critically Important Antimicrobials
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DANMAP	Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program
DDD	Defined Daily Dose
DDDAF	Defined Daily Dose Animal of Farm
DVFA	Danish Veterinary and Food Administration
ECDC	European Centre for Disease prevention and Control
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
EPRUMA	European Platform for the Responsible Use of Medicines in Animals
ESBL	Extended-Spectrum β -Lactamase
ESVAC	the European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
EU	European Union
FAO	Food and Agriculture Organization
FIDIN	Fabrikanten Importeurs Diergeneesmiddelen Nederland
G7	Group of seven
IBM	International Business Machines corporation
ICT	Information and Communication Technology
IKB	Integrale Keten Beheersing (Integrated chain management)
JASV	the Japanese Association of Swine Veterinarians
JVARM	Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring system
LEI	Wageningen Economic Research

MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
OIE	World Organization for Animal Health
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCU	Population Correction Unit
PCV2	Porcine circovirus type 2
P-JET	PRRS-Japan Elimination Team
PPV	Porcine Parvo Virus
PRRS	Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome
PVE	Products Boards for Livestock, Meat and Eggs
RPR	Relative Prescription Ratio
SD	Standard Deviation
SDa	Netherlands Veterinary Medicines Institute
SPC	Summary of Product Characteristics
SPF	Specific Pathogen Free
VASC	Veterinary Advisory Service Contract
VBI	Veterinary Benchmark Indicator
WHO	World Health Organization

参考文献

- Adam, M.** "A meta-analysis on field experiences with vaccination against Ileitis showing a reduction on antibiotics use." (2009).
- Ajzen, I.** "The theory of planned behavior." *Organizational behavior and human decision processes* 50.2 (1991): 179-211
- Andersson, D. I. & Levin, B. R.** "The biological cost of antibiotic resistance." *Current opinion in microbiology* 2.5 (1999): 489-493.
- Andersson, D. I. & Hughes, D.** "Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance?" *Nature Reviews Microbiology* 8.4 (2010): 260.
- Asai, T., Kojima, A., Harada, K., Ishihara, K., Takahashi, T. & Tamura, Y.** "Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan." *Japanese journal of infectious diseases* 58.6 (2005): 369-372.
- Autoriteit Consument & Markt.** "Besluit van de Autoriteit Consument en Markt tot afwijzing van een aanvraag tot het nemen van een besluit als bedoeld in artikel 56, eerste lid, van de Mededingingswet." (2013). Available at:
https://www.acm.nl/sites/default/files/old_publication/bijlagen/12265_besluit%20inzake%201-op-1%20relatie%20dierenartsveehouder%200256.pdf (Accessed November 23, 2018)
- Bock, B. B. & Van Huik, M. M.** "Animal welfare: the attitudes and behaviour of European pig farmers." *British Food Journal* 109.11 (2007): 931-944.
- Bos, M. E., Taverne, F. J., Van Geijlswijk, I. M., Mouton, J. W., Mevius, D. J. & Heederik, D. J.** "Consumption of antimicrobials in pigs, veal calves, and broilers in the Netherlands: quantitative results of nationwide collection of data in 2011." *PLoS One* 8.10 (2013): e77525.
- Callens, B., Persoons, D., Maes, D., Laanen, M., Postma, M., Boyen, F., Haesebrouck, F., Butaye, P., Catry, B. & Dewulf, J.** "Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds." *Preventive Veterinary Medicine* 106(2012): 53-62.
- Callens, B., Pardon, B., Persoons, D. & Dewulf, J.** "Antimicrobial use in pigs, broilers and veal calves in Belgium." *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 83.5 (2014): 215-224.
- CDC.** "Timeline of Antibiotic Resistance Compared to Antibiotic Development." Available at:
<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/5-2013-508.pdf> (Accessed November 25, 2018)

Collineau, L., Belloc, C., Stärk, K. D. C., Hémonic, A., Postma, M., Dewulf, J. & Chauvin, C..

"Guidance on the Selection of Appropriate Indicators for Quantification of Antimicrobial Usage in Humans and Animals." *Zoonoses and Public Health* 64.3 (2017): 165-184.

Council of the European Union. "Council conclusions on the next steps under a One Health approach to combat antimicrobial resistance" (2016). Available at: <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-antimicrobial-resistance/> (Accessed November 23, 2018)

Danish Agriculture & Food Council <https://agricultureandfood.dk/prices-and-statistics/annual-statistics> (Accessed March 14, 2018)

DVFA. "Executive Order on Health Advisory Agreements for Pigs" Available at:

<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=185065> (Accessed November 17, 2018)

DVFA. "Special provisions for the reduction of the consumption of antibiotics in pig holdings (the yellow card initiative)." Available at:

<https://www.foedevarestyrelsen.dk/english/SiteCollectionDocuments/Dyrevelfaerd%20og%20veterinaermedicin/Veterinaermedicin/Yellow%20Card,%20English%20version,%20180517.pdf> (Accessed November 17, 2018)

DVFA. "The Central Husbandry Register (CHR)" Available at:

https://www.foedevarestyrelsen.dk/english/Animal/AnimalHealth/Central_Husbandry_Register/Pages/default.aspx (Accessed November 17, 2018)

ECDC/EFSA/EMA. "ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals." *EFSA Journal* 13 (2015): 4006-4120.

ECDC/EFSA/EMA. "ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals." *EFSA Journal* 15 (2017): 4872-4909.

ECDC/EMA. "The bacterial challenge: time to react - A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents." In: European Centre for Disease Control (ECDC)/European Medicines Agency (EMA) joint technical report (Ed.), Stockholm, Sweden. (2009)

EMA. "Answers to the request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals." Available at:

[https://www.autoriteitdieregeneesmiddelen.nl/userfiles/pdf/sda-rapporten/sda-report-the-veterinaire-benchmark-indicator-\(vbi\).pdf](https://www.autoriteitdieregeneesmiddelen.nl/userfiles/pdf/sda-rapporten/sda-report-the-veterinaire-benchmark-indicator-(vbi).pdf) (Accessed December 8, 2018)

- EMA.** "European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC)" Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac> (Accessed November 17, 2018)
- EMA.** "European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) Web Based Sales Data and Animal Population Data Collection Protocol (version 2)." Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/other/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-web-based-sales-animal-population_en.pdf (Accessed November 23, 2018)
- EMA.** "European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) Data Collection Protocol (version 3)." Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/other/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-data-collection-protocol_en.pdf (Accessed November 23, 2018)
- EMA.** "Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health." (2010). Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-macrolides-lincosamides-streptogramins-mls-food-producing-animals-european_en.pdf (Accessed November 23, 2018)
- EMA.** "Revised ESVAC reflection paper on collecting data on consumption of antimicrobial agents per animal species, on technical units of measurement and indicators for reporting consumption of antimicrobial agents in animals." (2013). Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/revised-european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-reflection-paper-collecting_en.pdf (Accessed November 23, 2018)
- EMA.** "Joint interagency antimicrobial consumption and resistance analysis (JIACRA) report." (2015). Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-joint-interagency-antimicrobial-consumption-resistance-analysis-jiacra-report-jordi_en.pdf (Accessed November 23, 2018)
- EMA.** "Concept paper on guidance for the collection of data on antimicrobial consumption by species from national data collection systems." (2016). Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-concept-paper-guidance-collection-data-antimicrobial-consumption-species-national-data_en.pdf (Accessed November 23, 2018)

- EMA.** "Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet)." (2016a). Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205410.pdf
(Accessed November 17, 2018)
- EMA.** "Report on ESVAC trial for collecting data on consumption of antimicrobial agents in pigs." (2016b). Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/report/report-esvac-trial-collecting-data-consumption-antimicrobial-agents-pigs_en.pdf (Accessed November 23, 2018)
- EMA.** "Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014." (2016). Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/10/WC500214217.pdf
(Accessed November 17, 2018)
- EMA.** "Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health." (2016). Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500207233.pdf (Accessed November 17, 2018)
- EMA/ESFA.** "EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA)." EFSA Journal 15.1 (2017).
- European Commission.** "Ban on antibiotics as growth promoters in animal feed enters into effect" (2005).
Available at: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-05-1687_en.htm (Accessed November 23, 2018)
- European Commission.** "Proposal for a "Regulation of the European parliament and of the council" on veterinary medicinal products" (2014). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:2014:0558:FIN> (Accessed November 23, 2018)
- European Commission.** "Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine" (2015). Official Journal of the European Union C299/7.
- European Commission.** "Evaluation of the Action Plan against the rising threats from antimicrobial resistance, Commission staff working document." (2016). Available at:
http://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_evaluation_2011-16_evaluation-action-plan.pdf
(Accessed November 23, 2018)
- European Commission.** "Final report of a fact-finding mission carried out in Denmark from 01 February to 05 February 2016 in order to gather information on the prudent use of antimicrobials in animals."

(2016). Available at: http://ec.europa.eu/food/audits-analysis/act_getPDF.cfm?PDF_ID=12500

(Accessed November 23, 2018)

European Commission. "Regulation (EU) 2016/429 of the European Parliament and of the Council of 9 march 2016 on transmissible animal diseases and amending and repealing certain acts in the area of animal health (Animal Health Law)." (2016). Official Journal of the European Union L84/1.

European Commission. "Final report of a fact-finding mission carried out in The Netherlands from 13 September 2016 to 20 September 2016 in order to gather information on the prudent use of antimicrobials in animals." (2017). Available at: http://ec.europa.eu/food/audits-analysis/act_getPDF.cfm?PDF_ID=12902 (Accessed November 23, 2018)

European Platform for the Responsible Use of Medicines in Animals (EPRUMA). "DOCUMENT ON VETERINARY MEDICINAL PRODUCT (VMP) TERMINOLOGY" (2013). Available at: <http://www.epruma.eu/publications/factsheets/publication/32-epruma-document-on-veterinary-medicinal-product-terminology.html> (Accessed November 25, 2018)

FAOSTAT <http://www.fao.org/faostat/en/#home>

Farm Animal Welfare Committee. "Farm Animal Welfare Health and Disease." (2012).

Available at:

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/324616/FAWC_report_on_farm_animal_welfare_-_health_and_disease.pdf (Accessed November 17, 2018)

Fleming, A. "On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*." *British journal of experimental pathology* 10.3 (1929): 226.

Global Trade Atlas https://www.gtis.com/Japanese/GTIS_GTA_jp.html (Accessed March 14, 2019)

Grave, K., Torren-Edo, J. & Mackay, D. "Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries." *Journal of antimicrobial chemotherapy* 65.9 (2010): 2037-2040.

Hiki, M., Kawanishi, M., Abo, H., Kojima, A., Koike, R., Hamamoto, S. & Asai, T. "Decreased resistance to broad-spectrum cephalosporin in *Escherichia coli* from healthy broilers at farms in Japan after voluntary withdrawal of ceftiofur." *Foodborne pathogens and disease* 12.7 (2015): 639-643.

Holmes, A. H., Moore, L. S. P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P. J. & Piddock, L. J. V. "Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance." *The Lancet* 387.10014 (2016): 176-187.

Hosoi, Y., Asai, T., Koike, R., Tsuyuki, M. & Sugiura, K. "Sales of veterinary antimicrobial agents for therapeutic use in food-producing animal species in Japan between 2005 and 2010." *Scientific and Technical Review* 33 (2014): 1007-1015.

- Jääskeläinen, T.**, Kauppinen, T., Vesala, K. M. & Valros, A.. "Relationships between pig welfare, productivity and farmer disposition." *Animal Welfare* 23.4 (2014): 435–443.
- Jensen, V. F.**, de Kneegt, L. V., Andersen, V. D. & Wingstrand, A.. "Temporal relationship between decrease in antimicrobial prescription for Danish pigs and the "Yellow Card" legal intervention directed at reduction of antimicrobial use." *Preventive veterinary medicine* 117.3-4 (2014): 554-564
- Kauppinen, T.**, Vesala, K. M. & Valros, A.. "Farmer attitude toward improvement of animal welfare is correlated with piglet production parameters." *Livestock Science* 143.2-3 (2012): 142-150.
- Laanen, M.**, Persoons, D., Ribbens, S., de Jong, E., Callens, B., Strubbe, M., Maes, D. & Dewulf, J.. "Relationship between biosecurity and production/antimicrobial treatment characteristics in pig herds." *The Veterinary Journal* 198.2 (2013): 508-512.
- Linton, AH.** "Antibiotic resistance: the present situation reviewed." *Vet Rec.* Apr 100 (1977): 354-360.
- Liu, Y. Y.**, Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L. X., Zhang, R., Spencer, J., ... & Yu, L. F.. "Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study." *The Lancet infectious diseases* 16.2 (2016): 161-168.
- Makita, K.**, Goto, M., Ozawa, M., Kawanishi, M., Koike, R., Asai, T. & Tamura, Y.. "Multivariable analysis of the association between antimicrobial use and antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan." *Microbial Drug Resistance* 22.1 (2016): 28-39.
- Marshall, B. M.** & Levy, S. B.. "Food animals and antimicrobials: impacts on human health." *Clinical microbiology reviews* 24.4 (2011): 718-733.
- Mendelson, M.**, Brink, A., Gouws, J., Mbelle, N., Naidoo, V., Pople, T., Schellack, N., Van Vuuren, M. & Sub, S. A. O. H. S.. "The One Health stewardship of colistin as an antibiotic of last resort for human health in South Africa." *The Lancet Infectious Diseases* (2018): 18:e288-e294.
- Merle, R.**, Robanus, M., Hegger-Gravenhorst, C., Mollenhauer, Y., Hajek, P., Käsbohrer, A., Honscha, W & Kreienbrock, L.. "Feasibility study of veterinary antibiotic consumption in Germany-comparison of ADDs and UDDs by animal production type, antimicrobial class and indication." *BMC veterinary research* 10.1 (2014): 7.
- Millet, S.**, & Maertens, L. "The European ban on antibiotic growth promoters in animal feed: from challenges to opportunities." (2011): 143-144.

- Monnet, D. L.**, López - Lozano, J. M., Campillos, P., Burgos, A., Yagüe, A. & Gonzalo, N.. "Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models." *Clinical microbiology and infection* 7 (2001): 29-36.
- Moodley, A.**, Nielsen, S. S., & Guardabassi, L. "Effects of tetracycline and zinc on selection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) sequence type 398 in pigs." *Veterinary microbiology* 152.3-4 (2011): 420-423.
- Moreno, M. A.** "Opinions of Spanish pig producers on the role, the level and the risk to public health of antimicrobial use in pigs." *Research in veterinary science* 97.1 (2014): 26-31.
- Munita, J. M.** & Arias, C. A.. "Mechanisms of antibiotic resistance." *Microbiology spectrum* 4.2 (2016).
- Niewold, T. A.** "The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis." *Poultry science* 86.4 (2007): 605-609.
- O'Neill, J.** "Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations." *Review on Antimicrobial Resistance* (2016).
- OIE.** "OIE International Standards."(2014). Available at: http://www.oie.int/eng/OIE-CICASF_2014/docs/pdf/05_Dietrich_Rassow/files/assets/common/downloads/05_Dietrich_Rassow.pdf (Accessed December 4, 2018)
- Postma, M.**, Stärk, K. D. C., Sjölund, M., Backhans, A., grosse Beilage, E., Loesken, S., Belloc, C., Collineau, L., Iten, D., Visschers, V. H. M., Nielsen, E. O. & Dewulf, J.. "Alternatives to the use of antimicrobial agents in pig production: A multi-country expert-ranking of perceived effectiveness, feasibility and return on investment." *Preventive veterinary medicine* 118.4 (2015): 457-466.
- Postma, M.**, Backhans, A., Collineau, L., Loesken, S., Sjölund, M., Belloc, C., Emanuelson, U., grosse Beilage, E., Nielsen, E. O., Stärk, K. D. C. & Dewulf, J.. "Evaluation of the relationship between the biosecurity status, production parameters, herd characteristics and antimicrobial usage in farrow-to-finish pig production in four EU countries." *Porcine health management* 2.1 (2016a): 9.
- Postma, M.**, Backhans, A., Collineau, L., Loesken, S., Sjölund, M., Belloc, C., Emanuelson, U., grosse Beilage, E., Stärk, K. D. C. & Dewulf, J.. "The biosecurity status and its associations with production and management characteristics in farrow-to-finish pig herds." *animal* 10.3 (2016b): 478-489.

- Raith, J.**, Trauffer, M., Firth, C. L., Lebl, K., Schleicher, C. & Köfer, J.. "Influence of porcine circovirus type 2 vaccination on the level of antimicrobial consumption on 65 Austrian pig farms." *Veterinary Record* 178.20 (2016): 504-504.
- Schwartz, B. S.**, Pollak, J., Bailey-Davis, L., Hirsch, A. G., Cosgrove, S. E., Nau, C., Kress, A. M., Glass, T. A. & Bandeen-Roche, K.. "Antibiotic use and childhood body mass index trajectory." *International journal of obesity* 40.4 (2016): 615.
- Scott, P. R.** "The Challenges to Improve Farm Animal Welfare in the United Kingdom by Reducing Disease Incidence with Greater Veterinary Involvement on Farm." *Animals* 3.3 (2013): 629–646.
- SDa.** "The Veterinary Benchmark Indicator: Towards transparent and responsible antibiotic prescription." Available at: [http://www.autoriteitdiergeenismiddelen.nl/Userfiles/pdf/SDa-rapporten/sda-report-the-veterinaire-benchmark-indicator-\(vbi\).pdf](http://www.autoriteitdiergeenismiddelen.nl/Userfiles/pdf/SDa-rapporten/sda-report-the-veterinaire-benchmark-indicator-(vbi).pdf) (Accessed October, 2017)
- SDa.** "Usage of Antibiotics in Agricultural Livestock in the Netherlands in 2012." (2013). Available at: <https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeenismiddelen/userfiles/Publications/sda-report-usage-of-antibiotics-in-livestock-in-the-netherlands-in-2012-july-2013.pdf> (Accessed November 23, 2018)
- SDa.** "Usage of Antibiotics in Agricultural Livestock in the Netherlands in 2013." (2014). Available at: <https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeenismiddelen/userfiles/Publications/sda-report-usage-of-antibiotics-2013--september-2014.pdf> (Accessed November 23, 2018)
- SDa.** "Usage of Antibiotics in Agricultural Livestock in the Netherlands in 2014." (2015). Available at: <https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeenismiddelen/userfiles/Publications/def-sda-rapport-ab-2014-engels-v2-aangepast-102015-incl-erratum.pdf> (Accessed November 23, 2018)
- SDa.** "Usage of Antibiotics in Agricultural Livestock in the Netherlands in 2015." (2016). Available at: <https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeenismiddelen/userfiles/Publications/engels-rapportage-2015---geheel-rapport-13122016.pdf> (Accessed November 23, 2018)
- SDa.** "Usage of Antibiotics in Agricultural Livestock in the Netherlands in 2015-Trends and benchmarking of livestock farms and veterinarians." (2016). Available at: <https://www.autoriteitdiergeenismiddelen.nl/userfiles/eng%20rapport%20ab%20gebruik%202015/def-engels-rapportage-ab-gebruik-2015.pdf> (Accessed September, 2016)
- SDa.** "Usage of Antibiotics in Agricultural Livestock in the Netherlands in 2016." (2017). Available at: <https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeenismiddelen/userfiles/Publications/engels-def-rapportage-2016-deel-1-en-2-22-09-2017.pdf> (Accessed November 23, 2018)

Slifierz, M. J., Friendship, R., & Weese, J. S. "Zinc Oxide Therapy Increases Prevalence and Persistence of Methicillin - Resistant *Staphylococcus aureus* in Pigs: A Randomized Controlled Trial." *Zoonoses and public health* 62.4 (2015): 301-308.

Statens Serum Institut, National Veterinary Institute, Technical University of Denmark National Food Institute & Technical University of Denmark. "DANMAP 2014" Available at: https://www.danmap.org/-/media/arkiv/projekt-sites/danmap/danmap-reports/danmap-2014/danmap_2014.pdf?la=en (Accessed November 17, 2018)

Statens Serum Institut, National Veterinary Institute, Technical University of Denmark National Food Institute & Technical University of Denmark. "DANMAP 2015" Available at: <https://www.danmap.org/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%20%202015/DANMAP%202015.ashx> (Accessed November 17, 2018)

Statens Serum Institut, National Veterinary Institute, Technical University of Denmark National Food Institute & Technical University of Denmark. "DANMAP 2016" Available at: https://www.danmap.org/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%202016/DANMAP_2016_web.ashx (Accessed November 17, 2018)

Traub-Dargatz, J., Koprak, C. & Wagner, B.. "Relationship of biosecurity practices with the use of antibiotics for the treatment of infectious disease on US equine operations." *Preventive veterinary medicine* 104.1-2 (2012): 107-113.

Vaarst, M., Leeb, C., Nicholas, P., Roderick, S., Smolders, G., Walkenhorst, M., ... & Gratzner, E.. "Planning for better animal health and welfare, Report from the 1st ANIPLAN project workshop, Hellevad, October 2007." (2008)

Vaarten, J. "Clinical impact of antimicrobial resistance in animals." *Revue scientifique et technique de l'Office international des épizooties* 31(2012): 221-230.

Vahjen, W., Pietruszyńska, D., Starke, I. C., & Zentek, J. "High dietary zinc supplementation increases the occurrence of tetracycline and sulfonamide resistance genes in the intestine of weaned pigs." *Gut pathogens* 7.1 (2015): 23.

Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A. & Laxminarayan, R.. "Global trends in antimicrobial use in food animals." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112.18 (2015): 5649-5654.

Van Boeckel, T. P., Glennon, E. E., Chen, D., Gilbert, M., Robinson, T. P., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Bonhoeffer, S. & Laxminarayan, R... "Reducing antimicrobial use in food animals." *Science* 357.6358 (2017): 1350-1352.

- Visschers, V. H. M.**, Backhans, A., Collineau, L., Iten, D., Loesken, S., Postma, M., Belloc, C., Dewulf, J., Emanuelson, U., grosse Beilage, E., Siegrist, M., Sjölund, M. & Stärk, K. D. C.. "Perceptions of antimicrobial usage, antimicrobial resistance and policy measures to reduce antimicrobial usage in convenient samples of Belgian, French, German, Swedish and Swiss pig farmers." *Preventive veterinary medicine* 119.1-2 (2015): 10-20.
- Visschers, V. H. M.**, Backhans, A., Collineau, L., Loesken, S., Nielsen, E. O., Postma, M., Belloc, C., Dewulf, J., Emanuelson, U., grosse Beilage, E., Siegrist, M., Sjölund, M. & Stärk, K. D. C.. "A comparison of pig farmers' and veterinarians' perceptions and intentions to reduce antimicrobial usage in six European countries." *Zoonoses and public health* 63.7 (2016a): 534-544.
- Visschers, V. H. M.**, Postma, M., Sjölund, M., Backhans, A., Collineau, L., Loesken, S., Belloc, C., Dewulf, J., Emanuelson, U., grosse Beilage, E., Siegrist, M. & Stärk, K. D. C.. "Higher perceived risks of antimicrobial use are related to lower usage among pig farmers in four European countries." *Veterinary Record* 179.19 (2016b): 490.
- Vondruskova, H.**, Slamova, R., Trekova, M., Zraly, Z., & Pavlik, I. "Alternatives to antibiotic growth promoters in prevention of diarrhoea in weaned piglets: a review." *Veterinari Medicina* 55.5 (2010): 199-224.
- Webb, T. L.** & Sheeran, P. "Does changing behavioral intentions engender behavior change? A meta-analysis of the experimental evidence." *Psychological bulletin* 132.2 (2006): 249.
- WHO.** "The Evolving Threat of Antimicrobial Resistance: Options for Action." (2012). Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf (Accessed November 23, 2018)
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.** "ATCvet" Available at: <https://www.whocc.no/atcvet/> (Accessed November 17, 2018)
- You, Y.** & Silbergeld, E. K.. "Learning from agriculture: understanding low-dose antimicrobials as drivers of resistome expansion." *Frontiers in microbiology* 5 (2014): 284.

- 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二 & 宝達勉. 「動物の感染症<第三版>」 (2016):56.
- 小澤真名緒. 「—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (IV) —薬剤耐性機構.」 (2016). Available at: <http://nichiju.lin.gr.jp/mag/06912/a2.pdf> (Accessed November 23, 2018)
- 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020.」 (2016). Available at: http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/yakuzai_honbun.pdf (Accessed November 17, 2018)
- 佐藤礼一郎. 「子牛の呼吸器疾患の診断, 治療, 予防に関する全国アンケート」 家畜感染症学会誌 1.2 (2012): 70-81.
- 「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律 (飼料安全法)」 Available at: http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=328AC1000000035&openerCode=1
- 杉浦勝明. 「平成 28 年度生産資材安全確保対策事業 抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備事業 動物用抗菌剤の使用量調査に関する情報整備報告書」 (2017).
- 仙北谷康, 金山紀久 & 樋口昭則. 「肉牛経営における抗生物質の予防的投与中止の影響と経営対応.」 農業経済研究. 別冊, 日本農業経済学会論文集 (2006): 48-53.
- 津谷喜一郎, 五十嵐中 & 森川馨. 「ATC/DDD とは何か—医薬品の合理的使用を目指すものさし—」 薬剤疫学 9. (2004): 53-58.
- 動物医薬品検査所. 「JVARM の概要および調査結果の報告」 Available at: <http://www.fsc.go.jp/fsciiis/attachedFile/download?retrievalId=kai20071106bv1&fileId=108> (Accessed November 25, 2018)
- 動物医薬品検査所. 「動物用医薬品等販売高年報」 (2001—2015) Available at: <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html> (Accessed November 23, 2018)
- 動物医薬品検査所. 「薬剤耐性菌のモニタリング」 Available at: http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (Accessed November 17, 2018)
- 動物用抗菌剤研究会. 「最新データ 動物用抗菌剤マニュアル第 2 版」 インターズー (2013): P75,131,163.
- 徳井健志, 佐々弥栄子, 田村秀代 & 川島誠. 「当院における抗菌薬適正使用に対する医師の意識調査.」 日本環境感染学会誌 23.3 (2008): 206-212.
- 日本動物用医薬品協会. 「動物用医薬品医療機器要覧 2016 年版」 (2016).
- 日本養豚協会. 「養豚農業実態調査全国集計結果平成 27 年度.」 (2016). Available at: http://www.jppa.biz/pdf/2016_pdf/2016-actual_investigation-result.pdf (Accessed November 23, 2018)

- 農林水産省. 「飼養衛生管理基準 (豚・いのしし編)」 (2011). Available at:
http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/eisei/e_koutei/kaisei_kadenhou/pdf/buta_pam.pdf (Accessed November 23, 2018)
- 農林水産省. 「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」 (2013). Available at: http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf
(Accessed November 17, 2018)
- 農林水産省. 「薬剤耐性に関する国際行動計画の概要」 (2015). Available at:
http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/gap_gaiyo.pdf (Accessed November 23, 2018)
- 農林水産省. 「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020」 (2016). Available at:
http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/yakuzai_honbun.pdf (Accessed November 17, 2018)
- 農林水産省. 「平成 28 年農業総産出額及び生産農業所得」 (2017). Available at:
<http://www.maff.go.jp/j/press/tokei/keikou/attach/pdf/171226-1.pdf> (Accessed November 23, 2018)
- 農林水産省. 「OIE 薬剤耐性にかかるグローバルコンファレンスの紹介」 (2018) Available at:
http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/attach/pdf/sympo_181202-1.pdf
- 農林水産省. 「畜産統計調査確報平成 30 年畜産統計 2 月」 (2018). Available at: <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00500222&tstat=000001015614&cycle=7&year=20180&month=0&tclass1=000001020206&tclass2=000001120395> (Accessed November 23, 2018)
- 農林水産省. 「貿易統計 平成 29 年農林水産物・食品の輸出実績(品目別)」 (2018). Available at:
http://www.maff.go.jp/shokusan/export/e_info/attach/pdf/zisseki-117.pdf (Accessed November 23, 2018)
- 農林水産省経営局. 「家畜共済における抗菌性物質の使用指針」 (2013). Available at:
http://www.maff.go.jp/j/keiei/nogyohoken/kokuzi_tsuchi/attach/pdf/index-102.pdf (Accessed November 17, 2018)
- 農林水産省消費・安全局 畜水産安全管理課. 「動物用抗菌剤の『責任ある慎重使用』を進めるために」 (2013). Available at: http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/vet_panf_prudent_use.pdf
(Accessed November 17, 2018)
- 農林水産省・生産局畜産部畜産復興課. 「アニマルウェルフェアに配慮した家畜の飼養管理」 (2018). Available at: http://www.maff.go.jp/j/chikusan/sinko/attach/pdf/animal_welfare-29.pdf
(Accessed November 25, 2018)
- 原田佳明. 「抗生物質使用に関する小児科患者保護者への意識調査」 外来小児科 9 (2006): 57-59.

松田真理, Nigel C. L. Kwan, 川西路子, 小池良治 & 杉浦勝明. 「日本における家畜バイオマス重量当たりの抗菌剤使用量の評価—細井らの方法と EU の方法による評価結果の比較—」 家畜衛生学雑誌 42 (2017): 191-197.

松田真理, 伊藤貢 & 杉浦勝明. 「養豚場における抗菌剤使用量の測定のための豚用抗菌剤 ID リストの作成の試み」 日本獣医師会雑誌 71.1 (2018): 15-17.

見上彪, 関崎勉, 高井伸二, 堀本泰介 & 望月雅美. 「獣医微生物学第 3 版」 文永堂出版 (2011):390.

謝辞

本博士論文をまとめるにあたり、多くの方のご協力を賜りました。課程博士の学生として研究を始めるにあたり、経験の浅い私を受け入れて下さり、豊かな見識と経験を持ってご指導して下さった杉浦勝明教授に深い感謝の意を表します。また、本博士論文のすべてにおいて多大なるご協力をいただきました、200名を超える養豚生産者の皆様と日本養豚開業獣医師協会（JASV）の皆様、農場バイオセキュリティ評価ツールの活用を快く受け入れてくださった PRRS 撲滅推進チーム JAPAN メンバーの皆様、農研機構「PigInfo」関係者の皆様、ここでは書ききれないほどの多くの関係者の皆様に心よりお礼申しあげます。さらに、研究の遂行や論文の作成にあたり、懇切丁寧なご指導と常に的確で寄り添った励ましをいただきました松田真理先生、国際動物資源科学研究室で支えてくださった室員の皆様に感謝申し上げます。最後に、3年間最初から最後までへこたれずやりきることを思い出させ、常に心の支えになってくれた夫に感謝します。