

論文の内容の要旨

農学国際専攻
平成 28 年度博士課程入学
波多野（磯村） れん
指導教官 杉浦 勝明

論文題目

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

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。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、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、養豚分野での使用量削減は極めて重要度が高い。

本博士論文は、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業の促進である。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、抗菌剤より経済性のよ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経済性の良さが確保できないのであれば抗菌剤使用にかかる経済性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、ヒト医療において重要な抗菌剤（CIAs）には10.8%の追加税率をかけることで抗菌剤使用の経済性を下げ、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か国における先行研究では、農家は罰則により収入が減らされることを懸念しており、抗菌剤以外の代替的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。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罰則のように、追加の獣医師訪問にかかる費用の負担は抗菌剤使用の抑制につながると考えられる（第4章）。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、前章で明らかになった課題として、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農場が位置し、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における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。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。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。代替物の利用だけでなく、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。

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、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て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。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、抗菌剤の用量を考慮した「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」値を用いた指標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える。抗菌剤使用量とその耐性菌の出現との関係には、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。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化され、抗菌剤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のリスク管理

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。今後、日本においても義務化することで、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により、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一つである。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、日本では飼料安全法により認められている現状がある。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の利用が進んだ。日本においても今後、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、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、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章の研究は日本養豚開業獣医師協会に所属する農家および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、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（第3章）。また、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、今後日本が取り組むべき方針を提案した（第4章）。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。