

デンマークの試み

(Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

動物衛生研究所 臨床疫学研究室 小林 秀 樹

はじめに

わが国においても一部の養豚家が無薬あるいはそれに近い条件で養豚を試みていると聞く。国をあげて無薬（無抗菌性物質）養豚を目指し、実践しているのがデンマークである。今年で6年目をむかえる。デンマークと日本とは自然環境、養豚環境、国家の規模、畜産業に対する国民意識そして国民性が異なるので、ただ真似ればわが国でも実践できるかということではないであろう。しかし、デンマークでの成績は、日本のSPF農場経営者にとって有意義な知見も多々あると思ひ紹介することにした。

前号では「デンマークにおける抗菌飼料添加物投与の中止が及ぼした影響」のタイトルで抗菌性飼料添加物中止による、「抗菌剤（化学療法剤）使用への影響」、「薬剤耐性の影響」、「人の健康への影響」、「動物福祉への影響」、「環境への影響」、等々について要約のみ紹介した。具体的な数字やデータの紹介がほとんど無く、結論のみとなってしまったので、本稿ではより詳細な情報について、紙面の関係上特に、「抗菌剤（化学療法剤）使用量への影響」、「薬剤耐性菌消長への影響」および「人の健康への影響」について紹介する。

デンマークの統計学的データ

2001年現在、デンマークの人口は535万人である。デンマークは国内消費の鶏肉および豚肉のそ

れぞれ10%ずつを輸入しているが、それらの純然たる輸出国でもある（生産鶏肉の約50%、生産豚肉の80～85%を輸出している）。

デンマークではブロイラー生産と養豚が極めて盛んである。毎年13億羽以上のブロイラーが衛生的な鶏舎においてall-in-all-out（AIAO）方式で生産されている。およそ13,500戸の養豚農家が年間2,250万頭の豚を飼養しており、そのうち95%の豚がそれぞれの養豚農家と関係をもった2つと畜場に出荷される。たいていの新しい飼養施設ではAIAO管理されており、と殺された豚の22%がSPFあるいはSPFに類似した施設で飼養されたものである。

抗菌性飼料添加物投与の中止による抗菌剤使用（化学療法剤）への影響

データについて

抗菌剤使用のデータは次の3つから収集した。

- (1) デンマーク国家サーベイランス事業 (VETSTAT および DANMAP)
- (2) デンマークの特定農場における調査研究 (Bager et al, 2002)
- (3) EU各国における抗菌剤使用量調査 (EMEA, 1999)

さらに1986～2001年における経口抗菌剤使用量の推移を解析するために、DANMAPとデンマーク豚肉生産連盟および食肉検査所からのデー

タを用いた。

デンマーク国家サーベイランス事業

Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP)

デンマーク薬剤耐性菌モニタリングおよび研究統合計画はヒトおよび動物の抗菌剤使用状況を調査している。これらのデータはいくつかの情報ソースから入手し年報としてまとめられている。2000年と2001年のDANMAP年報は評議を通じて公開された。DANMAPにおけるヒトおよび動物における薬剤使用データの収集法の詳細はDANMAP年報に掲載してある。これらの報告には抗菌剤総使用量、抗コクシジウム剤、飼料添加物としての抗菌剤量、動物および人それぞれに使われた化学療法剤量の要約もまた含まれている。

抗菌性飼料添加物

DANMAPはデンマーク国内で販売された飼料

添加物の量を製薬会社からデータを受けている。1990～2001年にデンマーク国内で販売された飼料添加物の有効薬剤成分量(kg)を表1に示した。

抗コクシジウム剤

(鶏に使用された抗コクシジウム剤について述べられている。表2がこの項目に含まれる：割愛)

食肉動物への化学療法剤使用

化学療法剤使用量の変化について表3に示した。1995年までのデータの出所は2カ所で、デンマーク豚肉生産連盟と食肉検査所、およびデンマーク薬品協会である。1995年以降のデータは製薬会社がデンマーク薬品局に義務的に報告した全ての薬剤と薬量を用いた(DANMAP 2000)。

DANMAPは2000年にVETSTATから始まった、いわゆる特別な抗菌剤使用のモニタリングプログラムである。抗菌剤使用のデータは使用の観点に絞って集められており、投薬動物種、日齢などの

表1 1990～2001年にデンマーク国内で販売された飼料添加物の有効薬剤成分量(kg)

Antibiotic group	Growth promoter	1990	1992	1994	1996	1998	1999	2000	2001	2002
Bacitracin	Bacitracin	3,983	5,657	13,689	8,399	3,945	63	n ^{a)}	-	-
Flavostolipol	Flavomycin	494	1,299	77	18	6	665	n	11	15 ^{b)}
Glycopeptide	Avoparcin	13,718	17,210	24,117	-	-	-	n	-	-
Ionophores	Monensin	2,381	3,700	4,755	4,741	935	-	n	-	-
	Salinomycin	12	-	213	759	113	-	n	-	-
Macrolides	Spiramycin	- ^{a)}	-	95	15	0.3	-	n	-	-
	Tylosin	42,632	26,980	37,111	68,350	13,148	1,827	n	-	-
Oligosaccharides	Avilamycin	10	853	433	2,740	7	91	n	3	-
Quinoxalines	Carbadox	850	7,221	10,012	1,985	1,803	293	n	-	-
	Olaquinox	11,391	21,193	22,483	13,486	28,445	9,344	n	-	-
Streptogramins	Virginiamycin	3,837	15,537	2,801	5,055	892	-	n	-	-
Total		79,308	99,650	115,786	105,548	49,294	12,283	n	14	15

^{a)} n= not monitored, assumed to be zero.

^{b)} Sold to an exporting feed mill company and a farm near the border to Poland/Germany (pigs treated are presumed exported for slaughter) Antimicrobial growth promoters were withdrawn from use in cattle, broilers and finisher pigs in February 1998. Use in weaner pigs ceased in the following year. A small quantity (14kg), however, of EU-approved antimicrobial growth promoters was used in 2001 for the purpose of growth promotion.

デンマークの試み (Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

情報も含んでいる。VETSTAT データは処方に基づいて製薬会社、管理獣医師および飼料会社から収集したものである。VETSTAT データは動物への化学療法剤の使用が唯一認められている獣医

師の報告なので極めて現実的なものといえよう。化学療法剤の使用量は動物によって定められたドーズ数 (ADDs) によって求められる。2001 年の使用量を表 4 に示す。

表 3 1990～2002年に食用動物に使用された抗菌剤の種類と使用量(年別kg)

Compound ^{a)}	1990	1992	1994	1996	1998	1999	2000	2001 ^{b)}	2002 ^{b)}
Tetracyclines	9,300	22,000	36,500	12,900	12,100	16,200	24,000	28,300	24,300
Penicillins, beta-lactamase sensitive	5,000	6,700	9,400	7,200	14,300	14,700	15,100	16,000	16,900
Other penicillins, cephalosporins	1,200	2,500	4,400	5,800	6,700	6,600	7,300	8,700	9,800
Sulfonamides+trimethoprim ^{c)}	3,800	7,900	9,500	4,800	7,700	6,800	7,000	9,400	10,400
Sulfonamiders	8,700	5,900	5,600	2,100	1,000	1,000	1,000	900	850
Macrolides, lincosamides, tiamulin	10,900	12,900	11,400	7,600	7,100	8,700	15,600	19,900	21,200
Aminoglycosides	7,700	8,500	8,600	7,100	7,800	7,500	10,400	9,600	9,200
Others ^{c)}	6,700	6,800	4,400	600	650	350	300	900	1,600
Total	53,340	73,200	89,900	48,000	57,300	61,900	80,700	93,700	94,300

For comparability between VetStat data and previous data, see DANMAP 2000.

Only veterinary drug are included, excluding human drugs and veterinary drugs obviously used in pets (tablets, capsules, ointment, eye and ear drops).

^{a)} Only the major contributing ATC-groups are mentioned.

^{b)} Does not include consumption in aquaculture (sale through feed mills and sale of oxolinic acid from pharmacies) before 2001.

^{c)} Data from VetStat 2001-2002. Aquaculture is included.

表 4 各種動物に化学療法剤として使用された抗菌剤のドーズ数 (ADD, 2001年)

Animal species	Age group	Standard weight (kg)	kg antimicrobial	ADD (1000's)	kg animal treated (1000's)
Pigs	Breeders and suckling pigs	200	18,617	6,787	-
	Weaners	15	27,918	151,740	-
	Slaughter pigs	50	22,028	37,371	-
	Age not given	-	854	-	71,230
Cattle	Cows, bulls	600	112	30	-
	Calves < 12 months	100	1,333	946	-
	Heifers, steers	300	29	9	-
	Age not given	-	64	-	4,219
Small ruminants	> 12 months	50	11	12	-
	< 12 months	20	1	2	-
	Age not given	-	6	-	185
Poultry	Broilers	0.2	161	56,764	-
	Layers	1	29	1,698	-
	Rearing flocks	1	116	3,640	-
	Age not given	-	23	-	1,132
Horses	-	-	144	9	-
Mink	-	1	659	36,604	-
Total kg antimicrobial	-	-	72,380	-	-

抗菌性飼料添加物の使用量とヒトおよび動物の化学療法剤使用量の関係

DANMAP はヒトでの抗菌剤使用のデータについて、病院を含む全ての薬局から毎月報告されるデンマーク厚生省のデータを用いている。これらのデータはヒトへの化学療法剤の使用が唯一認められている医師の報告なので極めて現実的なものといえよう。1990年から2000年までのキロ単位での有効抗菌薬使用量を動物（飼料添加物と化学療法に使用したもの）とヒトについて図1 (DANMAP 2000, Bager, 2002) に示した。

1986年から2001年にかけて養豚で使用された抗菌物質1日あたりの経口投与量の推移

DANMAP 2001 は1996～2001年の獣医領域における化学療法剤の使用量の推移を解析している(図2, DANMAP 2001)。近年は経口投与による使用量が増加しているようである。獣医領域では豚に対する抗菌剤使用量が最も多かった(83%, 2001 VETSTAT データより)。他国でもデータがある

ところもあるが、体重あたりの使用量と全体の使用量くらいしかわからない。使用抗菌剤の純末計算は可能であるものの、薬剤の違いや形態によって誤った読みとりをしかねない。例えば化学療法に用いるタイロシンの生体重1kg当たりの使用量は4mgであるが、同様にクロールテトラサイクリンでは25mgであること等である。この問題解決に動物1日量(ADD)を設定することによりより正確な解釈が可能になるのである。

ADDの計算のために、我々は対象動物種や動物種間のADDの多少を知る必要がある。正確な情報は2001年以降VETSTATで解析され発信されている。それゆえに2001年以前のデータからADDへの再計算はかなり困難である。そうは言っても、デンマークではほとんどの経口抗菌薬や化学療法剤は豚に対して使用されているので2001年以前のデータはDANMAPに照合することによっておおよそのADDを推察することができ。これらの抗菌薬剤にはタイロシン、チルミコシン、クロールテトラサイクリン、オキシテトラ

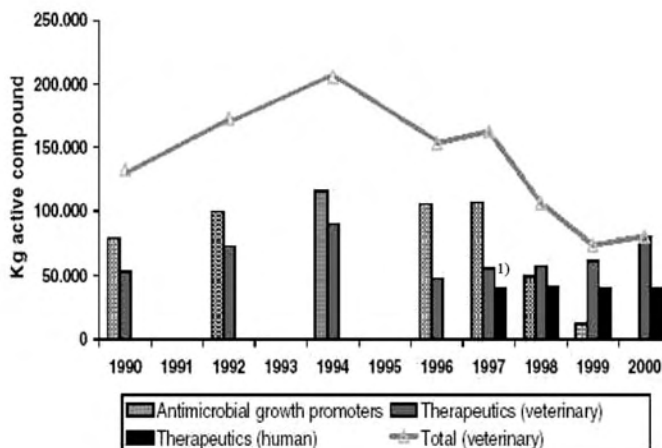


図1 1990年～2000年における抗菌性飼料添加物、動物および人に使用された化学療法剤量(有効薬剤量 kg)

デンマークの試み (Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

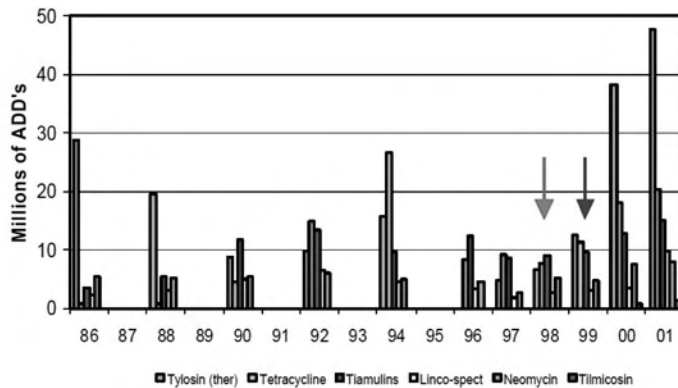


図2 1996～2001年の獣医領域における化学療法剤の使用量の推移

サイクリン，ドキシサイクリン，チアムリン，リンコマイシン，スペクチノマイシンおよびネオマイシンが含まれている。2001年にはこれらの抗菌剤は経口投与で80%以上を占めていた。しかし1990年では経口投与されたのは50%に過ぎなかった。1996年以降のデータはDANMAPで計算処理されているが，1986～1994年のデータはデンマーク豚肉生産連盟および食肉検査所からのものである。この報告書には個々の薬剤について投与経路での統計処理はされていない。同じ薬剤でも経口投与あるいは注射による投与等があるがこれらはひとつにまとめて処理しADDに算出した。1日当たりの各種抗菌剤使用量について表5に示した。表5には50kgの子豚を例に挙げているが，このことよりADDの計算は以下ようになる。

$$\text{有効薬剤量(mg)} / (\text{1日当たり投与量基準, mg}) \times (\text{家畜体重, kg})$$

図2には計算結果を示した。比較のために全ての年について同じ投与量基準で計算した。

抗菌性飼料添加物と化学療法で使用したものを

表5 化学療法剤のADD定義のための算出基準(50kgの豚の一例)

Therapeutic	mg per kg. body weight	mg per 50kg pig
Doxycycline	12.5	625
Chloro- and oxytetracycline	25	1,250
Lincomycin, lincospectin	10	500
Neomycin	15	750
Tiamulin and valnemulin	6.5	325
Tilmicosin	16	800
Tylosin	4	200

ADDで比較することは困難である。なぜなら，飼料添加物には種々の異なる抗菌剤が別の目的で添加されていること，添加基準量が化学療法剤よりもはるかに少ないためである。しかしながら，この問題の例外としてタイロシンが挙げられる。デンマークをはじめいくつかの国ではタイロシンを飼料添加物と化学療法剤の両方に認可しているからである。図3は飼料添加物のタイロシンを含めたデータの部分を除いて図2と全く同じである。飼料添加物としてのタイロシンは化学療法で使うその投与量基準に換算してADDを算出している(たとえ飼料添加物目的の量が少なかったとしても)。

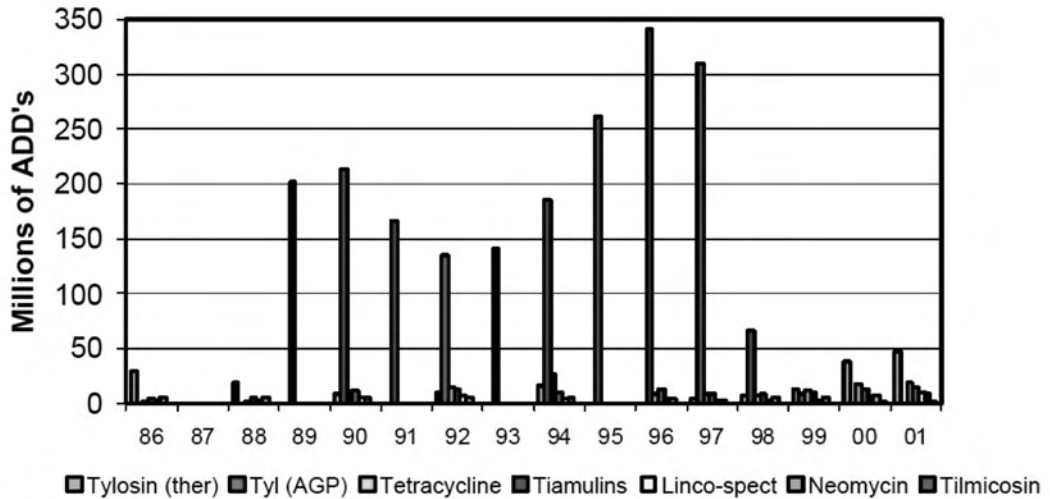


図3 各種抗菌剤の使用量の年次別推移
(飼料添加物としてのタイロシンをADD換算して図2に加味した場合)

デンマークの特定農場における調査研究

抗菌性飼料添加物が肥育豚に使用されなくなった後、調査研究は離乳豚を対象にした。1998～2000年にかけて、デンマーク国内120の一貫農場の離乳豚における抗菌性飼料添加物の中止の影響と化学療法剤の使用状況を調査するものであった。農場は16人の管理獣医師により選ばれた。それらの農場は彼らがいつも巡回診療しているところで十分な獣医療が可能なところとした。管理獣医師たちは毎月正確な抗菌剤使用状況を報告した。生産者は使用した抗菌剤の量と使用理由を記録することが義務づけられた。抗菌剤の量や種類を比較する目的で、離乳豚や肥育豚に使われる抗菌剤はADDで表記した。ADDは離乳豚の平均体重を15kg、肥育豚の平均体重を50kgとして算出した。飼料添加物中止の前後における離乳豚の各種抗菌剤の月平均治療使用量と、その使用量から計算された肥育豚への使用量について図4および図5に示した。

EU加盟各国における抗菌剤使用量の調査

この調査はEMEA (European Agency for Evaluation of Medical Products) が1997年のデータをまとめたものである。各国の年間化学療法剤使用量(キロ当たりのミリグラム数)について図6に示した。使用抗菌剤は有効成分の純末として計算されている。しかしながら、このデータはDANMAPのようなとりまとめはなく、動物種と各薬剤の使用量の総和となっている点に注意されたい。

解 説

1. デンマーク国家サーベイランス事業

抗菌性飼料添加物

自発的あるいは法的規制により、デンマークは事実上、1999年より抗菌性飼料添加物の使用はなくなった。これより以前にEUでは日常暴露が人の健康に影響(発ガン性等)を与えると判断されたカルバドックスやオラキンドックス等のキノキサリン系抗菌剤の使用を禁止している。キノキ

デンマークの試み (Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

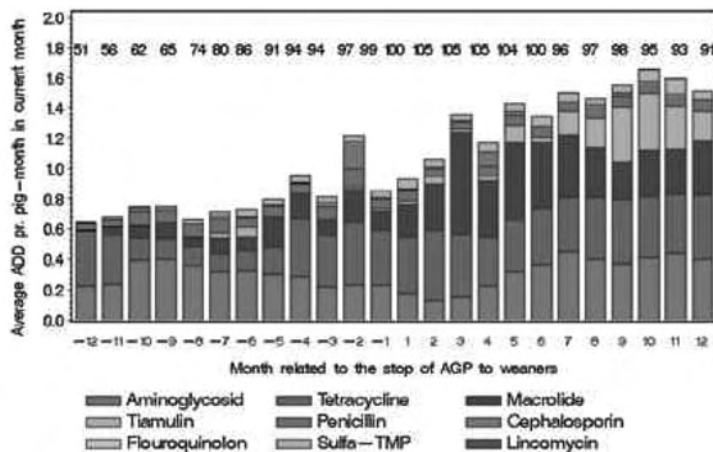


図4 飼料添加物中止前後における離乳豚への各種化学療法剤使用量（月平均）の変化

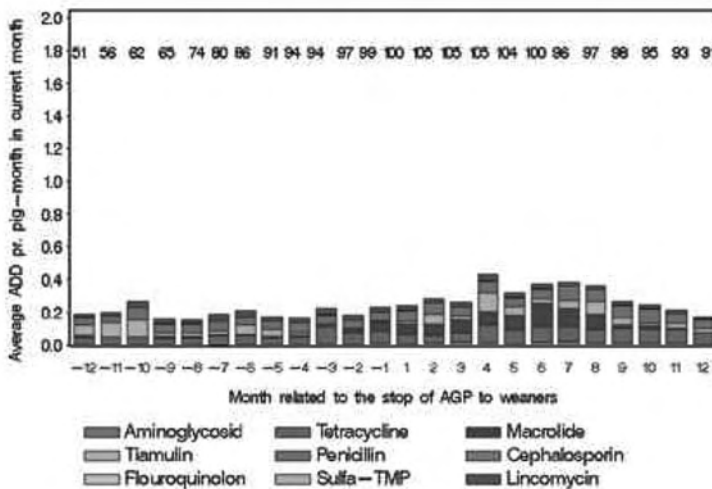


図5 飼料添加物中止前後における肥育豚への各種化学療法剤使用量（月平均）の変化

サリン系抗菌剤は離乳豚への飼料添加物として最も一般的かつ大量に使用されたものであった (DANMAP 2002)。

ずっと以前の飼料添加物を含む抗菌剤の食用動物への使用量は DANMAP により明らかにはなるものの、どのように使われていたかは 2001 年の VETSTAT 立ち上げまでわからなかった。従って、

抗菌性飼料添加物の使用を中止するまで飼料添加物として使用された抗菌剤の量や割合は正確にはわからない。また、抗菌性飼料添加物が豚やプロイラーにどれくらいの日数あるいはどのくらいの平均量で与えられたかもわかっていない。これは間接的な証拠¹⁾でしかないが、飼料添加物の中止以前のコンベ農場における豚への抗菌性飼料添加

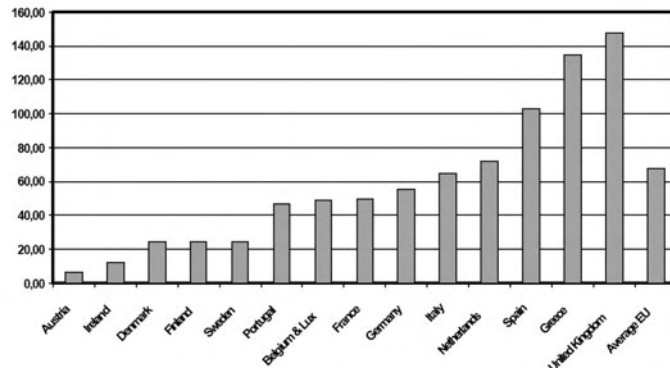


図6 EU各国の年間化学療法剤使用量 (mg/kg, 1997年)

物投与期間は4週齢で離乳してから体重100kgになるまでの145日間、ブロイラーでは体重2kgになるまでの42日間と推定された。

- 1) DANMAP データによると、1997年に純末換算で107,000,000,000 mgの抗菌性飼料添加物が2,000,000,000 kgの食肉(豚肉と鶏肉)に対して使用された。飼料効率から計算すると、これだけの食肉を生産するためには4,800,000,000 kgの飼料が必要である。従って、飼料中の平均抗菌剤量はキロ当たり22mgとなる。添加された薬剤の濃度はどのような薬剤か、あるいは動物の日齢でも違いがある。しかしながら、添加薬剤の主たるものはタイロシン(20mg/kgまで可容)で、消費の大部分が肥育豚であった。(図3参照)

疾病豚への化学療法

抗菌剤はあらゆるタイプの豚(母豚, 種雄豚, 哺乳豚, 離乳豚(育成豚)および肥育豚)に使用されているものの、離乳豚と肥育豚への使用が最も多い。化学療法剤使用量は1998年の肥育豚への飼料添加物中止, 1999年の離乳豚への中止後増加した(図1)。この増加はテトラサイクリン系, ペニシリン系およびマクロライド系で大きく, ア

ミドグリコシド系(ネオマイシン, ストレプトマイシン, スペクチノマイシン, アパラマイシン等)とサルファ剤とトリメトプリムとの合剤(ST合剤)は中程度, サルファ剤単独使用量の変化はなかった(表3)。これに対して, フルオロキノロン系の使用量は1998年から99年にかけて目立って減少し, 今もその低い使用量レベルで推移している。その理由として, 動物薬製造会社がフルオロキノロン耐性を危惧してプレミックスとして給餌する抗菌剤からフルオロキノロンを抜くようになったからで, その背景には1998年デンマーク獣医食料局が獣医師に対しフルオロキノロンの処方を抑止する勧告があった(DANMAP 2000)。飼料添加物中止前後においてセファロスポリン使用量はとても少なかった。2001年と2002年それぞれの化学療法剤の総使用量は飼料添加物中止前の総使用量が最も多かった1994年とほぼ同じであった。2001年の離乳豚に投与した化学療法剤は1億5174万ADDであった(DANMAP2001, 表6)。その年のデンマークの年間豚生産量は2450万頭であるので, 一頭あたりの離乳豚の育成期に平均で6.2 ADD(1億5174万ADD/2450万頭, 平均6.2日間

デンマークの試み (Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

の投与) 投与したことになる。この場合(育成豚)のADDは平均体重15kgとして算出した。もし農場によって体重15kgに至る以前、あるいは以後に集中的な使用の偏りがあればADDの値が変わるかもしれないが、母数が大きくなると前後での相殺があり、平均化されるだろう。豚の体重が7~30kgになる育成期は平均55日間であり、上述のデータと併せ、2001年、離乳豚のうち11.3%が何らかの抗菌剤による化学療法を受けたことになる計算であった。

2001年の肥育豚に投与した化学療法剤は3737.1万ADDであった(DANMAP2001, 表6)。その年のデンマークの年間肥育豚生産量は2250万頭であるので、一頭あたりの肥育豚に平均で1.7ADD(3737.1万ADD/2250万頭, 平均1.7日間の投与)投与したことになる。この場合(肥育豚)のADDは平均体重50kgとして算出した。豚の体重が30~100kgになる肥育期は平均85日間であり、上述のデータと併せ、2001年、肥育豚のうち2.0%が何らかの抗菌剤による化学療法を受けたことになる計算であった。

ADD計算に基づいた1986年から2001年までの経口投与による抗菌剤使用量

計算結果は図2と図3に示されたとおりであり、豚に全ての経口抗菌剤が投与されたと想定したものである。いくつかの薬剤(例えばタイロシンやチアムリン)はおそらく正しいだろう。しかしながら、いくつかの薬剤(例えばネオマイシン)は15~30%の割合で他の動物にも使用されていたであろう。それゆえに後者の薬剤について、VETSTATが発足する以前の使用量は若干真実よりも多くなっているだろう。

1980年代後半の豚に限定した抗菌剤のADDは近年のADDより、より少なめ(25~30%減)に再計算した。その大きな理由として、1980年代後半には養豚業にジメトリダゾールとスルファジミジンが大量に使われており、経口化学療法剤の使用総量の割合として大きいからである。ジメトリダゾールとスルファジミジンは1990年前後に徐々に廃止された。

1998年から2001年までドーズ計算上タイロシンが化学療法薬剤として最も多く使用されていた。このタイロシン使用の増加はテトラサイクリンの使用増加よりも大きかった。タイロシン投与量の増加は化学療法目的で増えているのであり、以前の飼料添加物としての目的で使われているわけではない。1996年にはおよそ3億5千万ADDが飼料添加物として使われていたが、2000年には5千万ADDが化学療法目的で使われている(図3参照)。この比較ではタイロシンの使用ドーズを化学療法でも飼料添加物としても体重1キロ当たり4mgとして計算している。もし仮に飼料添加物のADD量を半分として計算しても治療のための化学療法剤として使用された量は増加していることになる。また、かつて使用した飼料添加物のタイロシンドーズは判っているので、我々の計算が3億5千万ADDと推計したことは間違いがない。タイロシンに加え、鉛化バシトラシン、アピラマイシンさらにオラキンドックスが養豚用飼料添加物として使われていた。

2. デンマークの選定農場における調査研究

選定農場における離乳豚の化学療法剤使用量は飼料添加物中止前の0.8ADD/豚/月から中止後は10.5ADD/豚/月に増加し、この増加レベル

は12ヶ月間維持された(図4)。使用した抗菌剤を調べてみると、使用量が明らかに増加したのはアミノグリコシド、マクロライド、テトラサイクリンおよびチアムリンであった。肥育豚の化学療法剤使用量は飼料添加物中止前の0.2 ADD/豚/月から中止後は0.4 ADD/豚/月に増加した。しかしながら、12ヶ月後には飼料添加物中止以前のレベルまでに戻った(図5)。この間、使用量が明らかに増加したのはマクロライド、テトラサイクリンおよびチアムリンであった(Larsen, 2002)。

3. EU加盟国における抗菌剤使用調査

今回の会議ではEU加盟各国の詳細な抗菌剤使用データに限りがあったため、デンマークの成績との比較は十分に行えなかった。しかしながら、1997年におけるEU加盟国の一頭あたりの家畜抗菌剤使用量はデンマークのそれよりも少ないことを示唆している(EMEA, 1999)。1997年以降、デンマークでは化学療法剤の使用量は増加の傾向にあり、EU加盟各国の最近の化学療法剤使用量データは入手していないが、それでも最近のデンマークにおける化学療法剤の使用量は他のEU諸国よりも低いものと確信している。

我々はいくつかのデータから1997年の調査の矛盾点をみつけているが、それらの矛盾点は上述の内容に影響しない。いくら頑張ってみても、正しい評価は比較可能な、正確な手法、各国の畜産の状況と抗菌剤の使用観念の違いに配慮した国際的な抗菌剤使用データがなければ実施できない。これこそが、つい最近WHOが出版した「人の健康を守るための食用動物への抗菌剤使用モニタリング(WHO会議報告, 2001年9月10-13日, オスロ, ノルウェー)」の課題である。

抗菌性飼料添加物投与の中止による薬剤耐性菌消長への影響

DANMAPでは食肉動物、食品および人から分離された細菌の薬剤耐性についても調査している。これらのデータは年報としてまとめられている。2001年以降のDANMAP年報にはこの部分の評価がある。細菌分離や薬剤感受性試験方法の詳細についてもDANMAP年報に記述されている(DANMAP, 2002)。

DANMAPは腸球菌、大腸菌、キャンピロバクター、サルモネラ、グラム陽性菌などいくつかの菌種の薬剤耐性についてモニターしている。腸球菌はグラム陽性菌である。従って抗菌性飼料添加物としてデンマークで使われていたアビラマイシン、アボバルシン、タイロシン、バージニアマイシンはいずれもグラム陽性菌に効果のある薬剤なので薬剤耐性腸球菌の選択には都合がよかった。そうはいってもいくつかの腸球菌ではそうはいかない。例えば、*Enterococcus faecalis*はもともとストレプトグラミン系(バージニアマイシン等)には耐性であることである。サルモネラやキャンピロバクターはグラム陰性菌であり、デンマークで使用していたほとんどの飼料添加物にはもともと耐性である。キノキサリン系(カルバドックスやオラキンドックス)は種々の細菌種に効果がある。タイロシンを代表とするマクロライド系はキャンピロバクターに効果がある。グリコペプチド系で動物薬として使われたアボバルシンはヒトに使われるバンコマイシンと交差耐性を示し、動物薬として使われたストレプトグラミン系のバージニアマイシンはヒトに使われるキヌプリスチン-ダルフォプリスチンと、動物薬のタイロシンはヒトのエリスロマイシンと交差耐性を示す。

デンマークの試み (Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

動物からの細菌分離株

と畜動物からの材料は食肉検査所のスタッフあるいは食肉関連企業の職員が収集しデンマーク獣医学研究所に送付され、大腸菌、カンピロバクター、サルモネラ分離が実施される。サンプル収集数は食肉処理場の年間処理数に応じて決定される。DANMAPのデータにはデンマーク国内で年間生産されるブロイラー、肉豚および肉牛のそれぞれ98%、80%および95%を処理する食肉処理場の成績がある。DANMAPにはサルモネラ分離株の中から無作為抽出した株の血清型分布データ(デンマーク獣医学研究所で実施)もある。大腸菌、カンピロバクター、サルモネラについては全ての分離株について薬剤耐性の有無を確認している。このことは、サンプリングの方法や耐性菌の分布状況などに誤差が生じないようにするのが目的であり、ブロイラー、肉牛および豚でそれぞれ調査している。

大腸菌は、鶏では敗血症、豚および牛では下痢症のものからも材料を収集している。これらの診断は獣医師が行い、デンマーク獣医学研究所、レードルンドの牛衛生検査所、デンマーク養豚連盟あるいは食肉検査所に材料送付され菌分離される。分離株の薬剤感受性試験はデンマーク獣医学研究所で行う。

平板希釈法によってカンピロバクター株の薬剤感受性試験を実施している。その他全ての薬剤感受性試験は微量液体希釈法(Sensititre, Trek Diagnostic System)で実施している。デンマーク獣医学研究所では腸球菌の菌種同定も実施している。

食品からの細菌分離株

地域の獣医食品監視局が卸から小売店の食品を

収集している。食品はデンマーク国産品だけでなく輸入食材も含まれている。食品からの腸球菌の分離と薬剤感受性試験はデンマーク獣医食品連盟が行っている。多数の食品を検査したが腸球菌の分離はひとつもなかった。もし分離株がたった一株でもあったら薬剤感受性試験を行う。薬剤感受性試験は前述の微量液体希釈法(Sensititre, Trek Diagnostic System)で実施する。

次に掲げた6つの図(図7~12)はDANMAP 2001から抜粋したものである。1994年から2001にかけて、と畜動物、卸および小売りの精肉から分離された*E. faecium*株の各薬剤の感受性動向と家畜に投与された抗菌剤の薬剤純末に計算した量

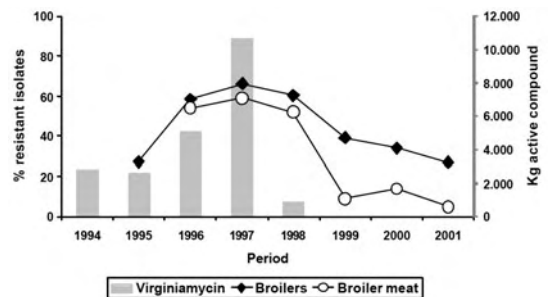


図7 ブロイラーおよびブロイラー肉由来 *E. faecium* のバージニアマイシン耐性株割合の推移

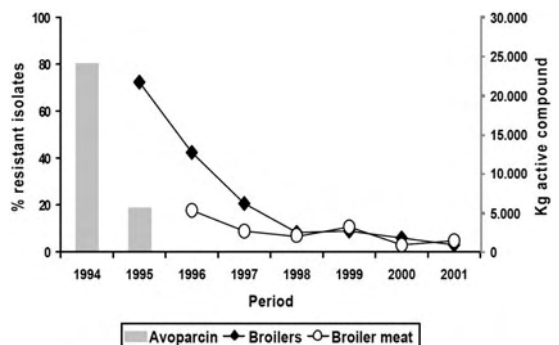


図8 ブロイラーおよびブロイラー肉由来 *E. faecium* のアボパルシン耐性株割合の推移

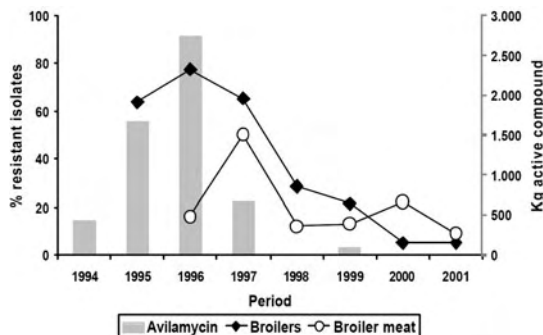


図9 ブロイラーおよびブロイラー肉由来 *E. faecium* のアビラマイシン耐性株割合の推移

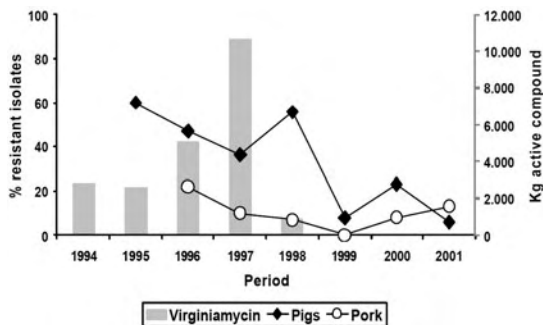


図10 豚および豚肉由来 *E. faecium* のバージニアマイシン耐性株割合の推移

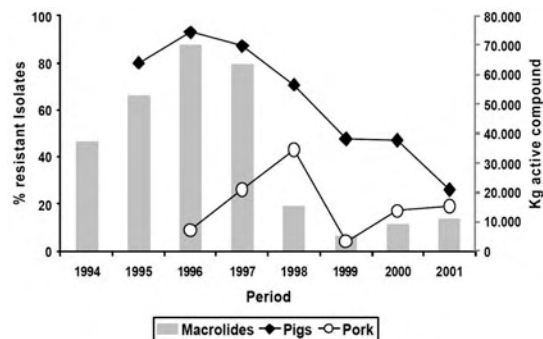


図11 豚および豚肉由来 *E. faecium* のエリスロマイシン耐性株割合の推移

を表したものである。はじめの3つの図(図7~9)はブロイラーおよびブロイラー肉、残りの3つ(図10~12)は豚と豚肉に関するものである。

下の図13は1995年から2001年にかけて飼料添加物としてのタイロシン使用量の推移と出荷豚から分離された *E. faecium* と *E. faecalis* のエリスロマイシン耐性株の割合についての関係を表したものである。

次に示した2つの図(図14, 15)はDANMAP 2001から抜粋したものである。1996年から2001

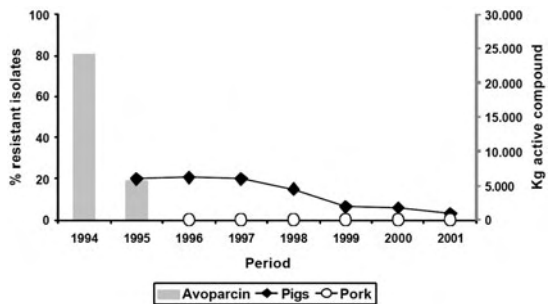


図12 豚および豚肉由来 *E. faecium* のアボパルシン耐性株割合の推移

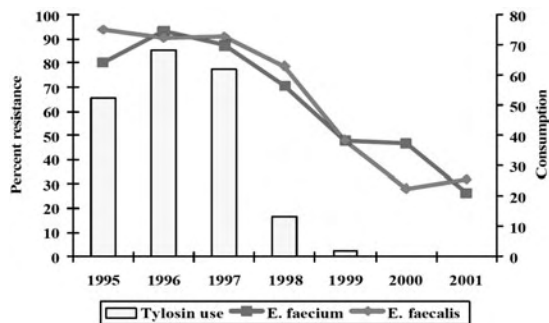


図13 飼料添加物中のタイロシンが影響した豚由来腸球菌のエリスロマイシン耐性株割合の推移

デンマークの試み (Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

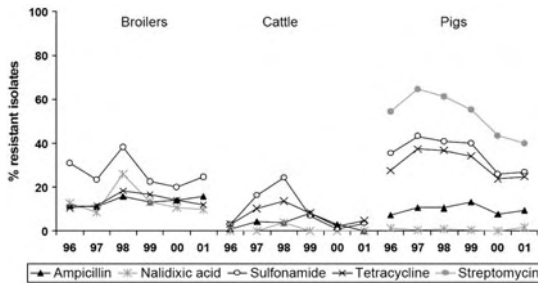


図 14 各種と畜動物から分離された大腸菌の薬剤耐性菌株の割合

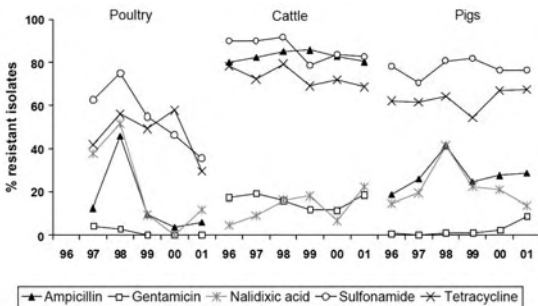


図 15 疾病家畜の材料から分離した大腸菌の薬剤耐性菌株の割合

にかけて、各種と畜動物から分離された大腸菌の薬剤耐性菌株の割合 (図 14, 15) と年次推移を表している。

ヒトからの細菌分離株

サルモネラの血清型チフィリウム株は全て薬剤感受性試験を実施した。その他のヒトの糞便より分離したサルモネラとキャンピロバクター株は無作為抽出して、微生物学的診断を目的にスターテン血清研究所に送り、ここで薬剤感受性試験を実施した。薬剤感受性試験はゲル拡散法 (Neo-Sensitabs, A/S Rosco) で行った。

下の図は DANMAP2001 から抜粋したものであ

る。特定の薬剤に対するサルモネラの薬剤耐性の割合をと畜動物、病人および海外旅行履歴のある人、それぞれの由来株について 1996 ~ 2001 年にかけて年次推移で表したものである (図 16)。

次に示した2つの図 (図 17, 18) は DANMAP2001 から抜粋したものである。1996 年から 2001 にかけて、食肉検査所で各種動物から分離したキャンピロバクターおよび病人から分離したキャンピロバクター株の薬剤耐性菌株の割合を年次推移で表したものである。

スターテン血清研究所では 1996 年、小規模ながら健康者のボランティアによる研究を行った (DANMAP, 1997)。彼らの糞便サンプルから腸球菌を分離し、菌種同定と薬剤感受性試験を実施した。25 株の *E. faecium* と 97 株の *E. faecalis* が得られた。「正常フローラ研究 (Normal Flora Study)」, 通称「NORMAT」と呼ばれる新しい DANMAP のサーベイランスシステムによって 2002 年健康者のボランティアによる同様の研究がなされた。NORMAT のボランティアは国民保険番号から選ばれた人の中から、年齢別、性別で層別した後、人口構成をふまえて再抽出された。この結果 200 人が登録され、最終的に 50 の糞便サンプルを無作為抽出して

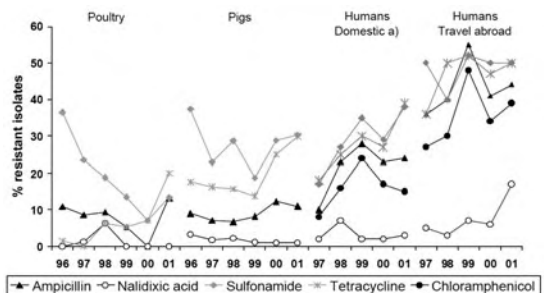


図 16 と畜豚、ブロイラー、病人及び海外渡航履歴のある病人由来サルモネラチフィリウムの各種薬剤耐性株割合の推移

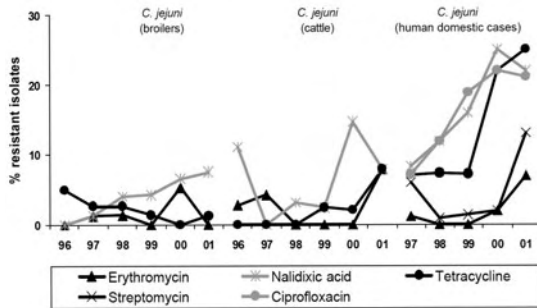


図 17 と畜牛、ブロイラーおよび病人由来 *Campylobacter jejuni* の各種薬剤耐性株割合の推移

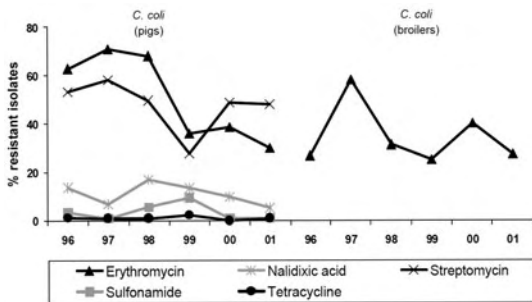


図 18 と畜豚およびブロイラー由来 *Campylobacter coli* の各種薬剤耐性株割合の推移

検査に供した。この結果 19 株の *E. faecium* と 27 株の *E. faecalis* が得られた (Frimondt-Moller and Hammerum, 2002)。この 2 つのデータについて表 6, 7 に示す。

解 説

食用動物

抗菌性飼料添加物がデンマークで使用されていた時期に、食肉検査所で食用動物から分離される腸球菌は、使用していた抗菌剤に耐性であることが一般的であった。飼料添加物中止後の食用動物(ブロイラー、牛および豚)から分離される腸球菌の飼料添加物にあった種類の抗菌剤に対する耐性

表 6 健康者から分離される *E. faecium* の薬剤耐性状況 (1996, 2002 年)

Antimicrobial	No. resistant/no. tested (% resistant)	
	1996	2002
Avilamycin	0/15 (0%)	3/19 (16%)
Synercid	7/24 (29%)	0/19 (0%)
Erythromycin	2/25 (8%)	1/19 (5%)
Vancomycin	0/24 (0%)	0/19 (0%)

表 7 健康者から分離される *E. faecalis* の薬剤耐性状況 (1996, 2002 年)

Antimicrobial	No. resistant/no. tested (% resistant)	
	1996	2002
Flavomycin	1/49 (2%)	2/27 (7%)
Avilamycin	0/49 (0%)	0/27 (0%)
Erythromycin	8/97 (8%)	10/27 (37%)
Vancomycin	0/49 (0%)	0/27 (0%)

菌の割合は年々減少している。

食鳥処理場で分離される *E. faecium* のアピラマイシンに対する耐性株の割合は飼料添加物中止前の 60-80% という高いレベルから中止後には 5-35% の低いレベルにまで減少している。食肉検査所で豚から分離される *E. faecalis* のエリスロマイシンやストレプトグラミンに対する耐性株の割合の推移も、抗菌性飼料添加物中止を界に、食鳥処理場で分離される *E. faecium* とほぼ同様であった。

豚由来 *E. faecium* のアポパルシン耐性菌株の割合が飼料添加物中止後も概ね 20% 程度存続しているのはおそらく、化学療法剤として使用されているタイロシンの共同選択作用があるからかもしれない。タイロシンの使用をひかえた場合、*E. faecium* のアポパルシン耐性株の割合も減少した (Jensen et al., 2002; Aarestrup, 2002)。

食肉処理場での食用動物由来 *E. faecalis* のエリスロマイシン耐性株の割合は飼料添加物中止後減

デンマークの試み (Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

少しした (Aarestruo, 2002)。 *E. faecalis* のアボパルシンやアピラマイシンに対する耐性株は非常に少なかった (DANMAP, 2002)。

ブロイラー、出荷豚、敗血症に罹患した鶏および豚下痢症、それぞれから分離された大腸菌株の薬剤耐性保有状況は飼料添加物中止後も目立った変化がなかった (DANMAP, 2002)。このことは飼料添加物の効果が期待できなかったのではなく、飼料添加物は *E. coli* のようなグラム陰性菌よりもむしろグラム陽性菌に効果があるものだからである。

サルモネラはエンテリティディスとチフィムリウムが鶏と豚それぞれから最も多く分離された。エンテリティディスの薬剤耐性菌株はほとんど無かった。食用動物由来のサルモネラで無作為に選んだものがチフィムリウムであった株数はブロイラーが 15 株 (2002 年) で、飼料添加物中止前後での耐性の変化を考察するに十分な数でなかった。一方、豚由来株でみるとチフィムリウム株は飼料添加物中止後、テトラサイクリンに耐性を示す株の割合が増加した。1999 から 2001 年にかけて化学療法剤としてテトラサイクリンが多用されたのが原因であろうと考えられるが、先程述べたように、大腸菌を代表とするその他のグラム陰性菌は飼料添加物中止後に耐性化があったものはなかった。これらのことから、チフィムリウムのテトラサイクリン耐性株の増加は化学療法剤使用以外にも別の要因があると考えられる。

食鳥処理場でのブロイラー由来 *Campylobacter jejuni* は飼料添加物中止前後において薬剤耐性株がほとんど無いため、耐性株の増減の比較はできなかった。豚由来 *Campylobacter coli* は飼料添加物中止後においてエリスロマイシンに対する耐性株の割合が減少していた (DANMAP, 2002)。豚と

ブロイラー由来キャンピロバクターを比較してみると、飼料添加物中止後、豚由来株はキノロン (ナリジキス酸) に対する耐性株の割合が減少しているのに対し、ブロイラー由来のそれは増加していた。この違いは当初、飼料添加物の使用中止が自主性に基づいて行われていたことによるものであろう。人への感染についての関与はほんの僅かな間接的な因果関係があるようにみえた。豚由来サルモネラチフィムリウムのナリジキス酸に対する耐性株の割合も減少していた。

マクロライド系のタイロシンは飼料添加物にも化学療法剤としても使用された薬剤で、離乳豚から肥育豚まで幅広く使用されていた。タイロシンの使用によって腸球菌のエリスロマイシン (他のマクロライドにも) 耐性を誘導した。しかし、この耐性株の増加は化学療法剤によるものより飼料添加物のタイロシンが主因であった。さらに、エリスロマイシン耐性誘導は離乳豚よりも肥育豚に使用した飼料添加物としてのタイロシンの影響が大きいと判断された。得られたデータからは正確に評価できないところではあるが、我々は大部分のタイロシンは飼料添加物として肥育豚に投与されたと考えている。我々はこの状況を農場から得ている。飼料添加物の肥育豚への投与を中止した時点では、離乳豚への投与は継続されていたが、この時、タイロシン使用量の減少は 50% を超えていた。(いくつかの不確定な部分はあるが、肥育豚への飼料添加物使用中止にともない離乳豚への飼料添加物としてのタイロシンを別の薬剤、例えばオラキンドックス等に変えた農場はあるかもしれない。) また、離乳豚よりも肥育豚の方がより多くの食餌があることなどが理由である。1996 年に使用されたタイロシン総量約 73,000kg (68,350kg が

飼料添加物, 5,000kg が化学療法剤として) の 89% が飼料添加物中止後に減少し, 2001 年の化学療法剤として使用された量は 9,100kg であった。中止後, 全てのタイロシンは化学療法剤として使用されており, 2001 年の使用状況によれば離乳豚と肥育豚にそれぞれ等量投与された (DANMAP, 2002)。出荷豚由来 *E. faecium* のエリスロマイシン耐性株の割合は, 肥育豚への飼料添加物中止の 1998 年, 同離乳豚の 1999 年以前の 1997 で 80% を占めていたが, 1999 年以降, とりわけ離乳豚への化学療法剤の使用量が増加したにもかかわらず 20% 以下にまで減少した。

これらの結果をふまえ, 我々はお荷豚由来腸球菌のエリスロマイシン耐性は化学療法剤よりも飼料添加物として使用したタイロシンがより影響しているものと確信している。また, 使用した飼料添加物にあっては肥育豚に使用したものがより腸球菌のエリスロマイシン耐性に関与したものと考えている。もちろん, この点について断言するには更なる研究が必要だと感じている。我々は, エリスロマイシン耐性について, 肥育期の豚に使用するタイロシンを減少させることは離乳期に使うタイロシンを減少させるよりも意義があると考えている。なぜなら, 出荷体重に至までの休薬期間がより長くなるからである。

食 品

食品からの腸球菌は豚肉および鶏肉からほんの僅かな株数を分離したにすぎず, 飼料添加物中止前後の耐性菌割合の増減傾向を考察することは難しい。しかしながら, これらの腸球菌のうちブロイラー肉由来 *E. faecium* のアピラマイシン, アボパルシンおよびバージニアマイシンに対する耐性

株の割合は飼料添加物中止後に減少したことを統計処理した上で確認した (Emborg et al., 2002)。一方, 豚肉由来 *E. faecium* のアピラマイシンおよびバージニアマイシンに対する耐性株の割合は飼料添加物中止前後において差異は確認されなかった。なお, アボパルシンの使用は 1995 年に中止されたので, この薬剤に対する薬剤感受性試験は実施していない。

ヒ ト

健康人糞便からの腸球菌株はほんの僅かな数を分離したにすぎず, 飼料添加物中止前後の耐性菌割合の増減傾向を考察することは難しい。データは確実とはいえないし, サンプルング方法も明らかでないこともあるが, 健康人由来 *E. faecium* のバージニアマイシン耐性株の割合は飼料添加物中止後に減少したかもしれない。健康人由来 *E. faecalis* のエリスロマイシン耐性株の割合は飼料添加物中止後に, タイロシン (他のマクロライドも) が化学療法剤として多く使用されたことを反映して増加しているかもしれない。健康人由来腸球菌のアボパルシン耐性株は非常に少なかった。

健康人由来大腸菌株の薬剤耐性株のデータはない。

渡航経歴あるなしに拘わらず病人からのサルモネラチフィウム分離株のアンピシリン, サルファ剤, テトラサイクリンおよびクロラムフェニコールに対する耐性株の割合は 1996 年から 1999 年にかけて増加傾向にある。このことはチフィウム DT104 とそれに関係するフェージタイプのサルモネラ株が広く浸潤しつつあることで説明がつく (DANMAP2001, p.26)。1999 年以降は血清型チフィウム株の分離割合は減少傾向

デンマークの試み (Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

にあるが、テトラサイクリンとサルファ剤耐性のチフィムリウム株の割合は増加している。デンマーク国内においてヒトから分離されるテトラサイクリン耐性サルモネラチフィムリウム株の増加傾向はデンマーク産豚肉の消費と関係しているように思われる (DANMAP, 2002)。そして、テトラサイクリン耐性株の増加は飼料添加物中止後に化学療法剤として使用されるテトラサイクリン使用量の増加にも関係がありそうである。ヒトから分離されるサルファ剤耐性サルモネラチフィムリウム株の増加傾向もまたデンマーク産豚肉の消費と関係しているように思われるが、サルファ剤の使用量は1996年から2000年にかけてかなり減少の傾向にある。ヒトのサルモネラ感染症として臨床的にはこれでも最小限に抑えているともいえるのではないか。というのも、ヒトの消化器感染症にテトラサイクリンを使うことはない (デンマークではサルモネラ感染症と診断された患者にテトラサイクリンを処方することはもはや無い)。増加傾向にあるテトラサイクリン耐性サルモネラ菌の感染はヒトの医療行為に何ら影響を与えていないということである。テトラサイクリン耐性サルモネラ菌のヒトへの問題点は、テトラサイクリンを別の目的で服用している患者にはより感染しやすくなる危険性である。

渡航経歴あるなしに拘わらず病人からの *Campylobacter jejuni* 分離株のエリスロマイシン、キノロン、ストレプトマイシンおよびテトラサイクリンに対する耐性株の割合が飼料添加物中止後、小幅な増加傾向にある (DANMAP, 2002)。飼料添加物とこの関係は現在のところわからない (DANMAP, 2002)。

抗菌性飼料添加物投与の中止による人の健康 (薬剤耐性を除く) への影響

ヒトにおける人畜共通食中毒症 (Foodborne Zoonotic Disease in Human)

デンマークでは汚染食品を食することによって引き起こされる様々なヒトの疾病のサーベランスを実施している。これらの食中毒の多くは食肉動物に蓄積されており、それゆえにズーノーシス (動物の病気がヒトに転移すること) とよんでいる。これらの食中毒は国際的にも認知され、サルモネラ菌、*Campylobacter jejuni*、大腸菌、*Yersinia enterocolitica*、*Listeria monocytogenes* 等によって起こる。ヒトではサルモネラとキャンピロバクター感染による食中毒が最も多く、豚と鶏がこれら細菌の主要な保菌動物である。下の表はヒトのサルモネラとキャンピロバクター感染症の年間発症件数の年次推移を表したものである (図19および図20)。

ブロイラー鶏と豚のモニタリング

ブロイラーにおいて、サルモネラは1989年、キャンピロバクターは1995年よりモニタリングを続けている。ブロイラーのサルモネラモニタリ

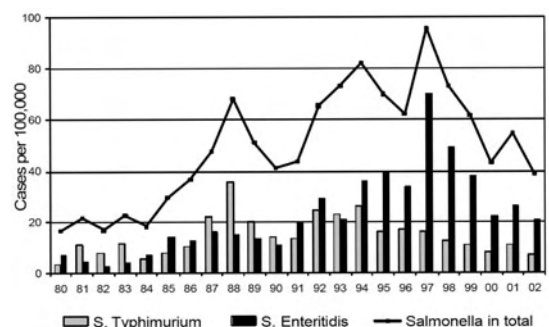


図19 1980～2002年に届け出されたヒトのサルモネラ症例数

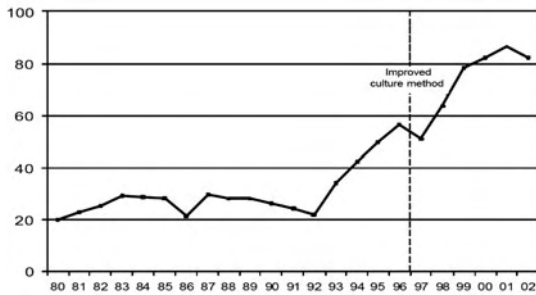


図 20 1980～2002年に検出されたカンピロバクター感染者数

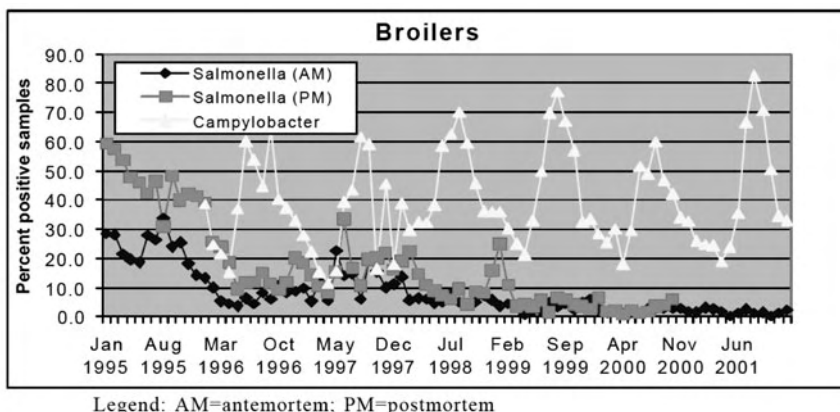
ングはフロックごとにサンプリングを行っている。2000年6月以前は選別されたブロイラーの糞便を食鳥処理施設で収集していた。それ以降は農場の汚物溜から収集した。2000年11月までは選別したと体のスワブを、2000年11月以降はプールしたカット肉サンプルも集めている。カンピロバクターのモニタリングにはと体スワブを材料として、年間約450,000のブロイラーを調査している(図21)。

1995年7月より、年間100頭以上の肉豚を生産する全ての農家を対象にサルモネラ検査を実施し

ている。食肉処理場でいわゆる「ミートジュース」を収集し血清学的にサルモネラ抗体を調べる方法である。検査頭数は農場の規模によって決定される。2001年7月からこのサルモネラのモニタリングは年間肉豚出荷頭数200以上の農家に限定した。血清診断に加え、毎月一度、食肉処理場において枝肉から切り取った肉片材料からのサルモネラ分離も実施している。2001年1月以降、枝肉のスワブ材料からの菌分離も実施している。サルモネラ検査は年間およそ830,000頭にのぼる(図22)。

畜産食品における薬物残留検査

デンマーク獣医食品局はと畜した動物、牛乳および鶏卵の薬剤残留モニタリングを行っている(表8)。材料は層別無作為サンプリングプログラムを使って収集され、微生物学的手段によるEUの公定法により検査される。1987年から2001年までの実施において、(出荷豚は1998～2001年のうち0.1%を実施) 検出例があまりにも少ないため、2001年5月からは前年度の成績に応じサンプリングの頻度を減じた。



Legend: AM=antemortem; PM=postmortem

図 21 ブロイラーにおけるサルモネラとカンピロバクター検出率の推移

デンマークの試み (Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark)

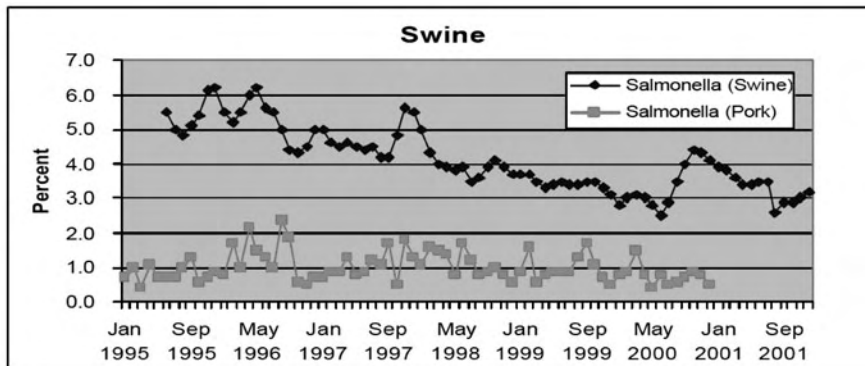


図 22 豚（抗体検査）と豚肉（菌分離）のサルモネラ検出率の推移

表 8 と畜された出荷豚，母豚および鶏における抗菌性薬剤残留の検出割合

Species	92-96		1997		1998		1999		2000		2001	
	No. Tested	% +ve	No. Tested	% +ve	No. Tested	% +ve	No. Tested	% +ve	No. Tested	% +ve	No. Tested	% +ve
Pigs	96,482	0.02	19,483	0.03	20,509	0.01	21,154	0.02	20,474	0.01	21,914	0.005
Poultry	NA	-	NA	-	221	0	137	0	291	0	341	0

解 説

ヒトの感染

細菌培養によって確認されたヒトサルモネラ感染症の発生率は1980年から1997年まで増加した。発生率がピークに達した1997年（飼料添加物中止以前）には人口10万人当たりの感染者数は95人であった（図19）。その後1997年から2000年にかけて減少し、人口10万人当たりの感染者数は43人まで減少した。2000年から2001年にかけては緩やかな増加がみられ同感染者数は54人と微増した。しかしながら、ブロイラーや豚でのモニタリングではこの期間のサルモネラ検出率は増加していない（デンマークズーノーシス年報，2001）。付け加えると2002年の人口10万人当たりのサルモネラ感染者数は39人であった。モニタリング上，1995年以降，ブロイラーあるいは豚のサルモネラ感染率

は着実に減少している。このように，デンマークでは飼料添加物中止以降，全体的にみればヒトのサルモネラ感染症は減少している。しかしながら，1997年のピークは感染者の大半が鶏卵由来の *Salmonella* Enteritidis によるものと考えられている（デンマークズーノーシス年報，2001）。産卵鶏には飼料添加物は投与されることはなかったため，このケース（1997年の鶏卵由来の *Salmonella* Enteritidis による食中毒）は飼料添加物の中止が影響するものではない。

1994年以降，サルモネラ エンテリティディスはヒトのサルモネラ感染症から最も多く分離される血清型で，これにチフィウムが続く。デンマークにおけるヒトのサルモネラ感染症の約80%が国内要因であると推計される。さらに，1999～2001年のヒトのサルモネラ感染症は，4.8

～15%が豚肉の関与、0.8～4%のそれは鶏肉が関与しているものと判断された（デンマークズーノシス年報，1997，2000 & 2001）。

ヒトのキャンピロバクター感染症も約80%が国内要因であると推計される。その原因はキャンピロバクターに汚染された鶏肉，あるいは汚染鶏肉を材料とした食品を食することである（デンマークズーノシス年報，2001）。菌分離によって確認したキャンピロバクター感染症の発生率は1992年以降徐々に増加していたが，2000年には少し減少した（図20）。飼料添加物の中止とヒトのキャンピロバクター感染症発生率との関係は不明である。

ヒトの *Yersinia enterocolitica* 感染症は豚肉がその大半の原因であると思われる。1994年には人口10万人当たりの感染者数は30人であったが，その後減少し2002年には4.5人までになった。飼料添加物の中止とヒトの *Yersinia enterocolitica* 感染症発生率との因果関係は不明である。

食用動物のモニタリング

1995年以降，農場および食鳥処理施設から収集したブロイラーサンプルからのサルモネラの検出率は大幅に減少している（図21）。生前および解体後のブロイラー群のサルモネラ陽性率は飼料添加物中止前が1998年の中止以降より有意に高かった（ $P<0.0001$ ）。キャンピロバクターのブロイラー鶏における陽性率は飼料添加物中止前後において有意差は認められなかった（Evans & Wegener, 2003）。

農場でのサルモネラ抗体陽性率は1995年から2001年にかけて減少していた（図22）。デンマー

クでは農場のサルモネラ陽性率に応じ，陰性および低陽性農場，中程度陽性農場，高度陽性農場をそれぞれレベル1，2，3のスコアを付けている。レベル2および3の農場数は1998年の飼料添加物中止後に有意な減少（ $P<0.0001$ ）がみられた。と畜豚の体表からのサルモネラ分離成績は飼料添加物中止前（18,510頭，1997年）が1.1%で，中止以降が0.8%（17,954頭，2000年）であり，有意差（ $P<0.0290$ ）が認められた（Evans & Wegener, 2002，デンマークズーノシス年報，1997 & 2000）。

1995年から2001年にかけてブロイラーと豚のサルモネラ汚染率が減少したと飼料添加物中止との関係については不明である。一方，食用動物に飼料添加物を与えると，薬剤感受性サルモネラがより長い期間糞便中に排菌され，汚染率を増加させる（これを一般に病原体負荷効果という）という報告がある。また一方では，飼料添加物はサルモネラの排菌抑制効果がある，あるいは排菌には影響がないといった報告もある。それゆえに，我々は大規模に多数の豚やブロイラーを検査することによってサルモネラを排除している事実を立証したことは，飼料添加物中止がサルモネラのコントロールプログラムとして信頼のおけるものと確信している。

薬剤残留

豚肉および鶏肉における抗菌薬剤残留は，モニタリングプログラムを開始した1987年から2001年まで常に非常に低い検出率（0.03%未満）であったので，飼料添加物中止の影響は評価できないものであった（抗菌性飼料添加物は規定を遵守する限り薬剤残留に影響しない）。