

養豚における亜鉛の利用と薬剤耐性菌

浅井 鉄 夫

(岐阜大学大学院連合獣医学研究科)

Asai, T. (2022): Zinc use and antimicrobial-resistant bacteria in pig production

All about SWINE 61, 24-26

ヨーロッパにおける亜鉛の規制

ヨーロッパでは、2006年に抗菌性飼料添加物を禁止した後、各畜種で抗菌剤の使用量が一過性に増加しました。この時期、豚では下痢や軟便が増加するなどの問題が発生しました。その結果、プロバイオティックやプレバイオティック、抗菌活性を持つ天然物（多くは植物由来）などの利用が注目されるようになりました。一方、1990年代から養豚で酸化亜鉛が離乳後下痢症の予防や治療に利用されてきた歴史がありましたが、畜産への亜鉛利用による環境（土壌）汚染、抗菌剤による治療効果の減少、薬剤耐性菌の増加が問題となりました（<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/referrals/zinc-oxide>）。そこで、2017年から5年以内（2022年6月まで）に、EU加盟国

における飼料添加剤（動物用医薬品）としての酸化亜鉛（効能効果：子豚の下痢の予防・治療）の承認取消しを進めました。ただし、飼料添加物（ミネラル成分の補給）としての酸化亜鉛の使用は継続されています（表1）。

日本における状況

日本では、飼料安全法に基づくミネラルの補給を目的とした亜鉛（炭酸亜鉛や硫酸亜鉛）の飼料添加が認められています。添加量は表のように、家畜のふん尿の農用地還元による土壌環境の汚染防止を目的に、局長通知（畜産局長通達 昭和59年）で豚の大きさに基づき定められています。下痢対策を目的とした飼料添加剤（動物用医薬品）としての酸化亜鉛製剤の承認はありませんが、子豚の下痢対策として獣医師の裁量で酸化亜鉛等を使用しています。また、国内の養豚場で亜鉛の過剰投与により豚が中毒を起こしたことも報告されています（<https://www.pref.aichi.jp/uploaded/attachment/374035.pdf>）。

亜鉛使用と薬剤耐性菌の問題

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は、病院関連MRSA、市中感染MRSAおよび家畜関

表1 EUにおける亜鉛の規制状況

	飼料添加物	動物用医薬品
専門機関	欧州食品安全機関 (EFSA)	欧州医薬品庁 (EMA)
添加量	最大 150ppm	通常 2,500ppm
使用規制	なし	あり。亜鉛製剤の販売承認は、2022年6月までにEU全体で取り消す。

(<https://www.pigprogress.net/health-nutrition/5-key-facts-about-the-eus-zno-ban/> の表1より改変)

表2 日本における銅、亜鉛等を含有する飼料の取り扱い

区分	銅 (ppm)	亜鉛 (ppm)
ほ乳期子豚育成用	125	120
子豚育成用	45	55
肉豚育成用	10	50
種豚用	10	50

連 (Livestock-associated) MRSA (LA-MRSA) に区分されています (佐々木・浅井, 2021)。LA-MRSA は MLST 法により ST398 とそれに近縁なタイプ (CC398) の遺伝子型に分類され、SCC*mec* は IV a と V の他、IV d が報告されています。全ての LA-MRSA はテトラサイクリン耐性を示し、亜鉛に低感受性を示す株も存在します。その後の研究で、亜鉛耐性に関連する遺伝子は *czrC* でカドミウムと亜鉛耐性を示し、SCC*mec* V の LA-MRSA が *czrC* を保有することが明らかにされました。2000～2008年にヨーロッパで分離された MRSA CC398 では、74% が *czrC* を保有し (Cavaco et al., 2010)、離乳後下痢症の予防に亜鉛が使われる (1000–2500 ppm) ことから、LA-MRSA の分布の要因として亜鉛使用による Co-selection (共選択) の可能性が指摘されました (Cavaco et al., 2011)。共選択は多剤耐性菌で観察され、薬剤耐性パターンに含まれるいずれかの薬剤が投与されるとその耐性菌が優勢になる (選択) 現象です。さらに、LA-MRSA が亜鉛やカドミウムに対する耐性遺伝子を保有することを前述しましたが、カドミウムは毒性が強いため家畜に使用されませんが、亜鉛は豚の下痢症の予防に使用されます。ヨーロッパで豚の下痢症予防で使用される亜鉛の添加量は 1000～2500ppm と記載がありますが、2013～2014年にデンマークで Slifierz らにより調査された 22 農場では、亜鉛

表3 デンマークの 22 豚群における離乳豚への亜鉛添加と MRSA の分布 (Slifierz et al., 2015)

亜鉛の添加量 (mg/kg 飼料)	検査群数 (%)	MRSA 陽性群数 (%)
< 500	1 (4.5)	0
500-999	5 (22.7)	0
1,000-1,499	0	0
1,500-1,999	0	0
2,000-2,499	2 (9.1)	1 (4.5)
2,500-3,000	13 (59.1)	7 (31.8)
>3,000	1 (4.5)	

【重金属】

重金属は比重の大きな金属の総称で、古くから抗菌活性を持つことが広く知られています。ペニシリン発見前に梅毒の治療薬であったサルバルサン (Salvarsan) は重金属であるヒ素の化合物です。サルバルサンはパウエル・エールリヒと秦佐八郎によって合成された抗菌薬でしたが、ヒ素の毒性 (副作用) があるためペニシリンが利用されるようになって以降は使用されなくなりました。ちなみに、時代劇で登場する「石見銀山」はヒ素化合物の一つ (三酸化二ヒ素) です。

銀や水銀などの抗菌活性が有名ですが、銀は高価であること、水銀にはヒ素同様に毒性が強いために良く知られています。水俣病の原因は有機水銀 (メチル水銀) です。マンガン、亜鉛や銅なども飼料添加物として利用されていますが、抗菌活性を持っています。

を 999ppm 以下で添加した農場は 6 農場 (27%)、2000ppm 以上で添加した農場は 16 農場 (73%) でした。調査農場のうち、LA-MRSA が分離されたのは 8 農場で、全て 2000ppm 以上で添加した農場です。このように、LA-MRSA が分布する危険因子の一つとして、亜鉛添加の是非が注目されるようになりました (Slifierz et al., 2015, 表 3)。

最後に

LA-MRSA は 2004 年にオランダの養豚農家の少

女から分離されて以来、世界各国に分布することが明らかにされました。我が国においても、2012年以降国内の養豚場に分布することが明らかとなり（佐々木・浅井，2021），輸入した繁殖用豚からも分離報告されています（福原・古野，2019）。我が国の養豚場やと畜場で豚から分離したLA-MRSAでは、ヨーロッパ同様、SCC*mec* V株では*czrC*を保有し、亜鉛耐性を示すことが報告されています（佐々木・浅井，2021）。また、新たにSCC*mec* IV d株も*czrC*を保有することが報告されました（Sasaki et al., 2022）。これらの報告は、東北～関東の養豚場やと畜場で実施されたものですが、亜鉛の使用による共選択が関係しているかは不明です。今後、国内の養豚場を対象にした調査を実施して、MRSAの実態を明らかにする必要があります。

【交差耐性と共耐性】

我が国の研究でも、1998年にクロラムフェニコールが人間への毒性（再生不良性貧血）を示すことから家畜への使用が禁止されましたが、6年経過した2004年に実施した調査でもクロラムフェニコール耐性が高率に分布していました。クロラムフェニコール耐性が分布する要因として抗菌剤の使用による交差耐性（チアンフェニコールやフロルフエニコール）や共耐性（アンピシリン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、ST合剤など）の関与が示唆されています。

参考資料

- Slifierz MJ, Friendship RM, Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in commercial swine herds is associated with disinfectant and zinc usage. *Appl Environ Microbiol.* 81: 2690-2695, 2015.
- Cavaco LM, Hasman H, Aarestrup FM. Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Microbiol.* 150: 344-348, 2011.
- Cavaco LM, Hasman H, Stegger M, Andersen PS, Skov R, Fluit AC, Ito T, Aarestrup FM. Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 54: 3605-3608, 2010.
- 佐々木貴正，浅井鉄夫. 国内養豚場の家畜関連型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌浸潤状況All about SWINE 57・58: 38-45, 2021.
- 福原久江，古野美南子. 検疫期間中の輸入豚におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌保有状況調査 All about SWINE 54: 8-12, 2019.
- Sasaki Y, Aoki K, Ishii Y, Tamura Y, Asai T. First isolation of ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying staphylococcal cassette chromosome *mec* type IVd from pig ears in Japan. *J Vet Med Sci.* 84: 1211-1215, 2022.