
 総 説

抗生物質の飼料添加と耐性菌について

寺 門 誠 致*

はじめに

抗生物質が細菌性疾患の化学療法剤および発育促進のための飼料添加剤として家畜に応用されて以来約20年が経過した。その間、家畜飼養形態の変化に伴い応用される薬剤の種類、またその使用量も着実に増加してきており、獣医畜産の分野でこれら抗生物質が生産性の向上および家畜損耗の防止に貢献してきたことは改めて述べるまでもない。

一方、多頭羽飼養における抗生物質飼料添加剤の利用は、省力化とむすびつき、ともすると無計画に乱用される傾向があったことは否定できない。その結果生じる弊害は新たな問題の提起となり、研究者はもちろん一般大衆からも関心がもたれるようになってきた。すなわち、飼料添加剤の広汎な使用による耐性菌の出現増加とそれに伴う化学療法剤の効力低下、さらに耐性菌のヒトへの伝播などである。一方、耐性菌問題とは別に畜産物中の抗生物質残留によると思われるアレルギーなどが危惧されるようになった。

そこで、わたくしが従事している国家検定の立場からみた抗生物質飼料添加剤の現況を紹介し、ついでにその応用に関連した諸問題のうちとくに化学療法の際、考慮すべき耐性菌問題に焦点をしばって述べたい。

1. 抗生物質飼料添加剤の現況

現在国家検定の対象となっている動物用抗生物質の種類を用途別に分類してみると表1のよ

うになる。

動物用抗生物質として国家検定を受けているものは現在30種類で、そのうち飼料添加剤として用いられている抗生物質は23種類である。また、用途の似ている経口投与剤のうちNBおよびEMを含めると合計25種類のもものが飼料または飲水などに混合されて、家畜、家禽に用いられている。なお、この表のなかでHM, DMA, TS, MK, VM, TP, MCおよびFVなどは家畜専門に使用されている抗生物質である。

つぎに、これら製剤の使用量を動物用抗生物質製剤全体の使用量と照らし合わせて年次別に比較したものが表2である。昭和44年度中に家畜に使用された抗生物質全体の純末総量は210トン強でそのうち152トン(72%)以上が飼料添加剤として用いられたことになる。この数字は昭和40年当時の52トンに比べ約3倍にあたり、飼料添加剤が動物用抗生物質製剤全体の伸び率に大きく影響していることがわかる。なお、医学の分野での抗生物質の使用総量をみると昭和43年度におけるそれは250トンということであり、同年の動物用抗生物質使用総量との比率は約6:4である。

参考までに飼料添加剤と経口投与剤の抗生物質種類別にみた使用量との概略を表3および表4に示した。これらの表から明らかのように、飼料添加剤としてはTC系抗生物質が各年次とも圧倒的に多く使用されており、昭和44年度も使用量全体の42%を占めている。ついでSM, SP, PC, TSと続き、これらを合計すると

*農林省動物医薬品検査所

表1 動物用抗生物質製剤一覽

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30					
化学療法剤	ペニシリンG	クロキサシリン	クロルテトラサイクリン	オキシテトラサイクリン	テトラサイクリン	ピロリジノメチルテトラサイクリン	クロラムフェニコール	クロラムフェニコール	パルミチン	ストレプトマイシン	ジヒドロストレプトマイシン	ジヒドロデゾキシ	カナマイシン	フラジロマイシン	ハイグロマイシン	デストマシナーA	ノボピオシン	エリスロマイシン	オリスコマイシン	オレアンドマイシン	スピラマイシン	タイロシリン	バシトラスチン	ポリリキシンB	ミカマイシン	バージニアマイシン	チオペプマイシン	マカルボマイシン	カスガマイシン	フラボフォスホリポール					
略符号	P C	M C I P C	C C	O C	T C	P C	C P	C P	S M	D M	D S	K M	F M	H M	D A	N B	E M	L M	O M	S P	T S	B C	C L	P B	M K	V M	T K	M P	V C	M M	K S	F V			
飼料加	●		●	●	●		●		●	●		●	●	●	●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
経口与			●	●	●		●	●	●	●		●	●			●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
挿入	●		●	●						●			●																						
注入	●	●	●	●	●		●			●		●	●			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
注射	●			●	●	●	●		●	●	●	●					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

表2 剤形別抗生物質使用量(純末換算)

年度 区分	40			41			42			43			44		
	使用量 kg	対前 年比 %	%	使用量 kg	対前 年比 %	%	使用量 kg	対前 年比 %	%	使用量 kg	対前 年比 %	%	使用量 kg	対前 年比 %	%
年間 使用総量	65,212		100	97,058	148	100	135,848	139	100	195,986	144	100	210,708	108	100
飼料加 剤	51,806	79.44	75.23	145	77.52	96,383	128	70.95	147,835	153	75.43	152,460	103	72.36	
経口与 剤	6,207	9.52	11,144	179	11.48	20,802	187	15.31	28,225	136	14.40	36,397	129	17.27	
注射剤	6,099	9.35	9,552	157	9.84	16,993	177	12.51	17,920	105	9.14	19,157	107	9.10	
挿入剤	240	0.37	65	27	0.07	320	492	0.24	412	129	0.21	418	101	0.19	
注入剤	859	1.32	1,057	132	1.08	1,351	127	0.99	1,594	118	0.81	2,276	143	1.08	

全体の85%に達している。また経口投与剤でもCPをのぞき同様な傾向が認められている。

以上のように、現在わが国では多種類の抗生物質が大量に飼料添加剤として家畜、家禽の発育促進、また細菌や原虫、寄生虫の感染予防などの目的で使用されているのが実情である。

ところで、このような現況を背景にしてか、最近飼料添加剤とその応用に伴う耐性菌との関係が問題視されだした。耐性菌の出現増加により、現在使用されている抗生物質の化学療法における有効性が阻害されるようになれば、家畜衛生上にも好ましからざる結果になるであろうことは当然想定される。

そこで、飼料添加剤の応用にもとづく耐性菌問題でその予想される点を資料にもとづいて述べてみたい。

2. 飼料添加剤と耐性菌

まず最初に、この問題の基盤となる飼料添加剤の効能効果の機序を考えてみよう。

抗生物質飼料添加剤の本来の効能効果は、該薬剤の微量を飼料に添加することから得られる若齢家畜、家禽のいわゆる発育促進効果であるが、それに加え、添加濃度のある程度高めることによりストレス解消や各種細菌感染症などに対する予防、時には治療効果も含まれている。こ

表3 飼料添加剤に使う抗生物質（純末換算量）

年度 区分	40			41			42			43			44		
	使用量 kg	対前 年比 %	%	使用量 kg	対前 年比 %	%	使用量 kg	対前 年比 %	%	使用量 kg	対前 年比 %	%	使用量 kg	対前 年比 %	%
年間総量	51,806	100		75,239	145.1		100,96,383	128	100	147,835	154	100	152,462	103	100
T C 系	23,115	44.5		31,442	135.5	41.8	40,742	129.5	42.2	70,715	173	47.5	63,790	90	41.90
C T C	13,979	26.8		21,580	154	28.7	22,562	104	23.4	48,770	216	33.0	30,746	63	20.2
O T C	9,176	17.7		9,862	108.5	13.1	18,180	184	18.8	21,945	120	14.5	33,044	151	21.7
S M 系	16,932	32.8		26,602	157	35.4	26,043	98	27.0	31,493	121	21.3	25,578	81	16.8
D S M	1	0.2		32	320	0.2									
S M	16,932	32.6		26,570	157	35.2	26,043	98	27.0	31,493	121	21.3	25,578	81	16.8
P C	6,625	12.7		9,960	150.5	13.5	9,558	93.5	9.55	11,812	129	8.0	11,573	98	7.6
H M	3,695	7.1		3,960	107.2	5.25	4,840	122	5.07	4,312	89	2.9	2,550	59	1.7
S P	1,123	2.1		2,801	268	3.72	9,940	356	10.3	14,389	145	9.7	18,560	129	12.2
M K	74	0.14		18	24	0.024	232	1,290	0.24	382	165	0.26	506	132	0.3
B C										1,257	0.85		5,793	461	3.8
O M	101	0.19		328	328	0.44	2,652	795	2.8	3,892	147	2.6	897	23	0.6
T S										3,800	2.6		7,889	260	6.5
L M	99	0.19		129	128	1.72	249	183	0.26	445	179	0.3	1,439	323	0.9
C P							76		0.076	312	412	0.21	208	67	0.1
F M							2,050		2.25	4,734	230	3.2	5,508	116	3.6
K M							0.3			2			6	300	0.003
D M												0.2	5,988	2,065	3.9
C L										290			77		0.1

のうち常に論議を呼ぶのは1940年代後半に米国の研究者が偶然発見した現象、すなわち特定の抗生物質を持つ家畜、家禽の発育促進作用の機序についてである。この点に関して数多くの仮説が出されているが、現在一般的に受け入れられている説は、抗生物質本来の抗菌作用が特殊な環境化で宿主に対し害作用を発揮する細菌集団を抑制することによるという説であろう。たとえば、無菌動物でその育成率を抗生物質入りの飼料で飼育されたものとそうでないものとを比較すると、両者間に差が認められないという³⁾。また、新しい飼育器で最初に飼育されたヒナは、発育促進用として与えられた抗生物質に対してほとんど反応を示さなかったが、その後、飼育器が古くなり汚れた環境で飼育されたヒナは、抗生物質の飼料添加によりはじめて最初の飼育群と同じ育成率を得ることができたという^{1,2,4)}。これらの成績から示唆されること

は、動物のまわりを取りまく環境の微生物を規制することが、家畜の発育促進になんらかの好影響をおよぼすのであろうということ、抗生物質飼料添加剤を家畜に投与することは細菌環境を規制する一つの手段と考えられるわけである。

このように、抗生物質の促進作用が該薬剤本来の抗菌作用による家畜の細菌環境、とくに腸内細菌叢に影響を与えることに起因していると仮定するならば、現在の添加量、すなわち飼料中に20 ppmといったきわめて微量な添加ですら長期間連続的に投与することは家畜、家禽群の腸管内常在細菌叢になんらかの影響を与えていることが考えられる。

抗生物質と耐性菌との関係において、抗生物質の果す役割はあくまでも該薬剤耐性菌の選択作用である。ひと口に耐性菌といっても、自然耐性菌をはじめ、感受性菌の染色体の一部が耐

表 4 経口投与剤に使う抗生物質 (純末換算量)

年 度 区 分	40			41			42			43			44		
	使用量 kg	対年 前比 %	%	使用量 kg	対年 前比 %	%	使用量 kg	対年 前比 %	%	使用量 kg	対年 前比 %	%	使用量 kg	対年 前比 %	%
年 間 総 量	6,207		100	11,144	178	100	20,802	194	100	28,226	135.5	100	36,397	128.9	100
T C 系	5,076		81.5	8,299	164	74.5	10,290	125	49.6	16,694	163	59.4	19,744	118	54.3
C T C	1,757		28.2	3,481	199	31.1	4,255	123	22.0	8,429	198	29.8	7,231	86	19.9
O T C	2,606		42.0	3,831	144	34.5	5,049	132	24.2	6,979	138	24.8	10,621	152	29.2
T C	713		11.3	987	138	8.9	986	100	4.7	1,286	130	4.8	1,892	147	5.2
S M	738		11.9	912	124	8.2	5,348	580	25.6	4,433	83	15.7	3,933	89	10.8
T S	233		3.8	1,335	572	11.9	2,077	160	9.9	1,921	93	6.8	2,281	119	6.3
C L	20		0.32	4											
C P	88		1.4	391	446	3.9	2,350	600	11.3	2,354	100	8.4	5,889	250	16.2
B C	2		0.03	64	3,200	0.57	91	142	0.44	325	357	1.1	485	149	1.3
F M	0.08			127		1.14	19	150	0.09	121	640	0.4	458	378	1.3
S P				13		0.11	302	2,320	1.45	2,014	670	7.1	2,420	120	6.6
L M							318		1.56	187	59	0.7	344	184	0.9
K M							5			37	740	0.13	9	240	0.02
E M										139		0.49	633	455	1.7
N B													196		0.5

性遺伝子に突然変異して出現した耐性菌、また感受性菌が別の細菌から菌と菌との接触やフェージにより、耐性遺伝子を伝達導入されること、すなわち伝達性薬剤耐性で耐性になった菌などいろいろある。

いずれにせよ、抗生物質はこれら耐性菌が多数の感受性菌のなかから分裂増殖し、また伝達しやすいような環境作り、すなわち耐性菌選択作用をしていることになる。そこで先ほど述べたように、抗生物質の添加量が 20 ppm といったきわめて微量なものであっても、長期間連続的に投与することは家畜、家禽群の腸管内で耐性菌の出現とその助長の手助けを緩慢ながらしているのではないかと考えられるわけである。この考えからすれば、ストレス解消などを目的とした添加剤の投与、すなわち発育促進用より高く、治療用より低いといった用量を長い期間家畜に投与することは耐性菌の選択をさらに強めるものと想定される。

耐性菌は選択薬剤にのみ耐性を示すのではなく、まだ一度も接したことのない別の薬剤にも交差耐性を示すことがある一方、抗生物質の使用中止後も腸内細菌叢の中で長期間定着し続けるかも知れない。

ヒトにおける腸管や泌尿器系感染症の起因菌として知られている赤痢菌、サルモネラ菌、大腸菌など各種腸内細菌の耐性化は伝達性のものによることが多く、またこの現象に関与する伝達性薬剤耐性因子（R因子）は主に多剤耐性であることが特徴とされている。このことが家畜、家禽にもあてはまるとすれば、耐性菌が病原性の強い菌である場合、非病原菌であっても耐性を病原菌に伝達すれば、それら耐性病原菌による家畜の疾病に対処する有効薬剤の選択には非常に困難が伴うであろうと予測される。また、ある場合には飼料添加剤の発育促進効果そのものが耐性菌により阻害される可能性があるかも知れない。さらに、このような耐性菌が家畜間に高率に存在するようになれば、畜産物を介してヒトへの伝播が危惧されるわけである。

しかし、いままで述べてきたことは主に細菌学の理論から導き出された予測であって、必ず

しもそれが定量的な疫学ならびに実験的解析により正確に裏付けられたものではない。

飼料添加剤の作用やその応用から派生する問題などについては、仮定の域を出ない学説があまりにも多いためか、多くの混乱が研究者のなかにもあることも否定できない。たとえば、飼料添加剤の機序にしても、また添加量 20 ppm といった微量な濃度がはたして耐性菌の選択にどれほど影響を与えるものか疑問視している研究者も多い。

このような点を一つ一つ科学的に解明していくことは今後の重要な課題である。しかし、現時点で飼料添加剤の応用と耐性菌出現増加との関係を否定できる科学的根拠がないとはいえないながら、現にわが国で飼料添加剤投与の機会が多い豚や鶏の糞便から高率に多剤耐性菌が分離されて注目をあつめている^{6,7,8,9)}。また、ノバイオート豚を用いた実験では、R因子が腸管内で容易に感受性菌に伝達されることが証明されている¹⁰⁾。したがって、既述の予測されうる危険性を未然に防ぐためには、なんらかの対策が必要と思われる。

すでに欧米諸国でも、その対策のために各種の委員会が設立され、英国では、一昨年スワン教授を委員長とする9名の学識経験者からなる合同委員会により、畜産および獣医学領域における抗生物質の使用における委員会報告が国会に提出された⁵⁾。この報告は、抗生物質の飼料添加を全面的に禁止せよといっているものではない。ばく大な時間、研究者、資金などをかけて世に出てきた貴重な抗生物質を、適切かつ有効的に使用することにより、畜産経営はもちろんのこと、さらに予測されうる危険を未然に防ぐことを目的としている。また同時に獣医師の果たすべき役割、指導などに対し非常に高い期待を寄せている。

とくにこの報告中で、科学的根拠の伴わない経験とか慣習のみをもとにした抗生物質使用法の再検討、また抗生物質を「飼料用」と「医薬用」とに区別するといった勧告は、耐性菌対策の上においては十分参考に値いするものと思われる。

おわりに

本文の最初に述べたように、わが国で抗生物質が家畜、家禽に応用されて以来約20年が経過した。その間、わたくしどもは「世紀の宝物」といわれる抗生物質から数多くの恩恵をこうむってきた。しかし、将来さらに有効な新抗生物質の発見、開発の見込みは非常に少ないと考えられている現在、これら「世紀の宝物」の有効性を大切に保持するようなじょうずな使い方を吟味実施し、また指導していくことこそこの恩恵を受けてきたわたくしども自身に課せられた使命であろう。

文 献

- 1) Bird, H. R., Lillie, R. J., and Sizemore, J. R. : Poultry Sci., **31** 907 (1952)
- 2) Coates, M. E., Dickinson, C. D., Harrison, G. F., Kon, S. K., Cummins, S. H., and Cuthbrtson, W. F. J. : Nature, **166**, 332 (1951)
- 3) Tukes, T. H. : Antibiotics in nutrition, Medical Encyclopedia, Inc., New York (1955)
- 4) Lillie, R. J., Sizemore, J. R., and Bird, H. R. : Poultry Sci., **32**, 466 (1953)
- 5) Report of Joint Committee on the use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine: Her Majesty's Stationary Office, London (1969)
- 6) 鈴木要, 磯貝誠吾, 橋本一, 三橋進: 日本細菌学誌, **22**, 146 (1967)
- 7) 鈴木要, 磯貝誠吾, 橋本一: 日本細菌学誌, **23**, 419 (1968)
- 8) 田嶋嘉雄, 他: 日獣会誌, **21**, 277 (1968)
- 9) 寺門誠致, 畦地速見, 前田博之, 森永修正: 日獣会師, 投稿中 (1971)
- 10) 寺門誠致, 畦地速見, 小山敬之, 二宮幾代治, 柏崎守: 第72回日本獣医学会講演, 鳥取 (1971)