

わが国における伴侶動物由来薬剤耐性菌の現状

佐藤 豊孝^{1,2)}・田村 豊³⁾

¹⁾ 北海道大学大学院獣医学研究院・獣医学部獣医衛生学教室*

²⁾ 同 国際感染症学院

³⁾ 酪農学園大学名誉教授

受付日：2021年11月1日 受理日：2021年11月25日

イヌやネコなどの伴侶動物はヒトと密接に接する動物であり、わが国においても戦後の第一次ペットブーム以降、われわれの生活の中に深くかかわっている存在である。ヒト医療同様に、獣医療でも各種細菌性感染症の治療に抗菌薬は使用されており、特に伴侶動物医療においては人体用のセファロスポリン系やフルオロキノロン系といった抗菌薬が汎用されている。したがって、伴侶動物医療からも基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生やフルオロキノロン系抗菌薬に耐性を示す腸内細菌科細菌やメチシリン耐性 *Staphylococcus* 属菌の報告がなされている。2016年に制定された「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016-2020）」では、ヒトの医療だけではなく獣医療や環境といった One Health の視点に立ち、協働して集中的に AMR 対策が取り組まれている。そこで、本稿ではわが国における伴侶動物由来薬剤耐性菌の現状について紹介し、今後の AMR 対策にどのように伴侶動物医療または伴侶動物由来薬剤耐性菌対策が関与していくべきかを考えていきたい。

Key words: antimicrobial resistance, companion animal, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*

はじめに

細菌感染症はわれわれ人類にとって世界共通の克服すべきテーマである。特に薬剤耐性菌感染症は喫緊の課題であり、2015年5月には、世界保健機関（WHO）総会で「薬剤耐性（AMR）に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、世界各国で AMR 対策に取り組んでいる。わが国でも AMR 対策が進められ、2016年に制定された「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016-2020）」では、ヒトの医療だけではなく獣医療分野や環境といった One Health の視点に立ち、協働して集中的に取り組まれてきた¹⁾。

イヌやネコなどの伴侶動物は、わが国においても戦後の第一次ペットブーム以降、われわれの生活と深くかかわっている存在である。2020年の全国犬

猫飼育実態調査（一般社団法人ペットフード協会）では、わが国でのイヌおよびネコの飼育頭数は1,813万頭（イヌで849万頭、ネコで964万頭）にもおよび、20代から高齢者にかけてどの世代でも10～23%の割合でイヌやネコを飼育している²⁾。こういった伴侶動物もヒト同様に皮膚炎や尿路感染症、肺炎や敗血症といった各種の細菌感染症に罹患し、市中の小動物病院や大学附属の動物病院などにおいて抗菌薬を用いた治療が行われている。伴侶動物医療では承認薬が少ないことから動物用抗菌薬より人体用抗菌薬が適応外使用されていることが多い³⁾。一部の起因細菌は薬剤耐性株であり、治療に苦慮するケースも増えている。

わが国では、JVARM（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）（農林水産省動物医薬品検査所にて1999年度より実施）が

*北海道札幌市北区北18条西9丁目

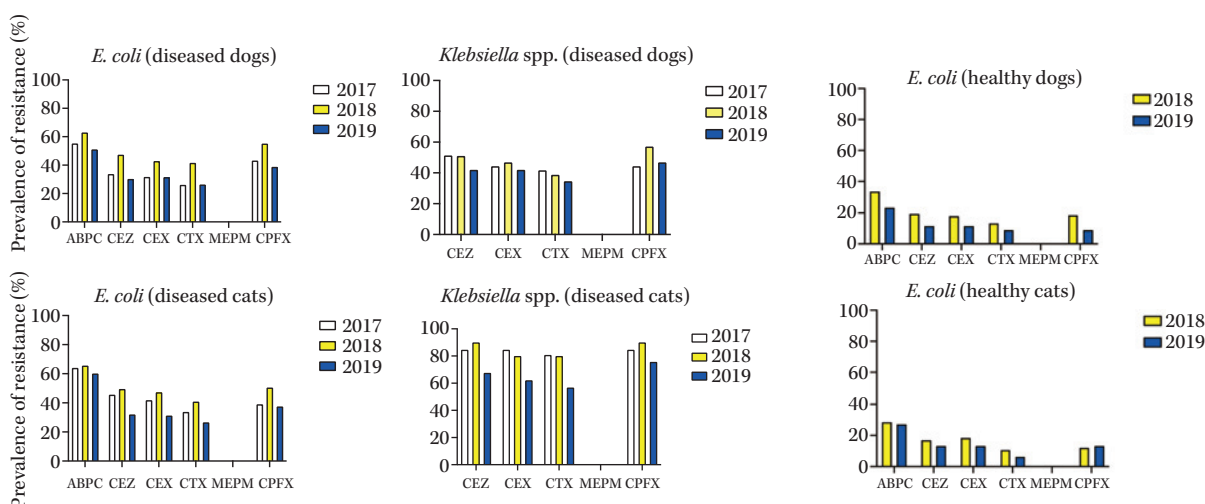


Fig. 1. Antimicrobial susceptibility testing of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolated from dogs and cats in Japan. ABPC, ampicillin; CEZ, cefazolin; CEX, cefalexin; CTX, cefotaxime; MEPM, meropenem; CPFY, ciprofloxacin According to the JVARM database⁴⁾

動物由来薬剤耐性菌（主に家畜由来細菌）の動向について全国的なモニタリングを行ってきた。一方で、伴侶動物由来の薬剤耐性菌の動向についてはこれまで全国的なモニタリングが行われていなかった。しかし、アクションプランにより2017年度から愛玩（伴侶）動物での薬剤耐性菌のモニタリングがJVARMに組み込まれるようになった⁴⁾。本モニタリングでは、対象の伴侶動物を病気あるいは健康なイヌまたはネコとし、その尿、生殖器、皮膚または耳から分離した、グラム陰性菌（大腸菌、*Klebsiella* 属菌は毎年実施し、*Enterobacter* 属菌、*Proteus mirabilis*, 緑膿菌、*Acinetobacter* 属菌は隔年または数年ごとに実施）およびグラム陽性菌（コアグラージェ陽性 *Staphylococcus* 属菌、*Enterococcus* 属菌）を対象に含む。病気の伴侶動物由来の薬剤耐性菌調査は2017年度から、また薬剤耐性のベースラインを知る目的から健康な伴侶動物由来（健康診断やワクチン接種で訪れたイヌ・ネコの直腸スワブから分離）の薬剤耐性菌調査が2018年度から開始されている。

JVARM 以外にもわが国において大学などから伴侶動物由来薬剤耐性菌の調査報告が複数存在する。ヒト由来の薬剤耐性菌の報告と比較するとその数は圧倒的に少ないものの、AMR 対策を考えていくうえで重要な情報となる。本稿では、わが国におけるこれまでの伴侶動物由来薬剤耐性菌の現状と今後の

AMR 対策に資する知見を以下で紹介する。

1. 伴侶動物由来腸内細菌科細菌の薬剤感受性

腸内細菌科細菌はイヌやネコの腸管内常在細菌叢を構成し、時に尿路感染症や生殖器感染症、敗血症の原因となる。

1. 大腸菌の薬剤感受性

JVARM の調査では、大腸菌のアンピシリン (ABPC) 耐性率は病気のイヌで 51.1~63.0%, 病気のネコで 60.2~65.6% であった (Fig. 1)。セファロスポリン系抗菌薬では、第1世代のセファゾリン (CEZ) およびセファレキシム (CEX) では、病気のイヌで 30.3~47.4%, 病気のネコでは、31.3~49.5% であり、第3世代のセフトキシム (CTX) では、病気のイヌで 26.1~41.6%, 病気のネコでは、26.6~40.9% の耐性率であった。CEX は伴侶動物で最も使用される抗菌薬である³⁾。いずれも2019年での耐性率が最も低くなっている。カルバペネム系抗菌薬であるメロペネム (MEPM) はほとんど使用されておらず、いずれの年でも耐性株は分離されていない。フルオロキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシン (CPFY) では、病気のイヌで 38.8~55.2%, 病気のネコでは 37.5~50.5% の耐性率であり、セファロスポリン系抗菌薬同様に2019年が最も低値を示している。Tsuyuki らは、伴侶動物の血液培養で検出された細菌のうち大腸菌が 25.1% を占め、そのうち基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産

生菌の割合は、2010～2013年では22.7%であったが2014～2016年では28.0%と増加傾向にあることを報告している⁵⁾。

一方、健康なイヌの直腸スワブ由来大腸菌での薬剤感受性はABPCで2018年では38.8%であったが、2019年には23.3%の耐性率を示した (Fig. 1)。耐性率の減少はABPC以外にもセファロスポリン系抗菌薬でも同様であった。また、健康なネコの直腸スワブ由来大腸菌でも同様に2018年に比較し2019年では低い耐性率であった。

われわれの過去のデータ (2005年に酪農学園大学および北海道江別市内の8つの動物病院から分離) では、来院したイヌとネコの直腸スワブ由来大腸菌の30.0%がABPC耐性であり、15.0%がCEZ耐性、17.9%がCEX耐性、14.3%がフルオロキノロン系抗菌薬のエンロフロキサシンに耐性であった⁶⁾。本サンプリングは特定の地域のみのものであるため、JVARMの全国調査と単純に比較は難しい。また、JVARMでの健康な伴侶動物由来大腸菌の薬剤感受性調査は開始したばかりであり、2年分のデータをもって明らかに増加傾向にあるかどうか不明である。われわれは健康由来伴侶動物の直腸スワブから大腸菌を分離する際に、フルオロキノロン系抗菌薬または第3世代セファロスポリン系抗菌薬を添加した選択培地を使用しており、当該耐性大腸菌は選択に使用した以外の抗菌薬にも耐性を獲得していることを明らかにした⁶⁾。特に、フルオロキノロン系と第3世代セファロスポリン系抗菌薬耐性に高頻度の共耐性が伺える。伴侶動物医療においても両抗菌薬は使用頻度が高いことから、これらフルオロキノロン系または第3世代セファロスポリン系抗菌薬耐性大腸菌への治療の選択肢が限定されてしまうことを示している。本現象はヒトの臨床検体から分離される大腸菌においても同様である⁷⁾。

以上から、わが国の病気由来の伴侶動物を対象とした大腸菌の耐性率は健康な伴侶動物の糞便由来大腸菌と比較し非常に高いことがわかる。したがって、AMR対策としても伴侶動物を健康に飼育し、抗菌薬投与機会を減らす必要がある。一方でヒトの医療上重要視されているカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す大腸菌が認められていないことは、伴侶動物医療および伴侶動物からヒトへというOne Healthに基づいた耐性菌の伝播リスクを考慮しても幸いであ

ると考える。2004年から2016年に国内の動物病院から収集されたESBL産生大腸菌においてもMEPMに耐性を示す株は認められていない⁸⁾。

わが国のヒト医療では一部の大腸菌においてNDM型のカルバペネマーゼ遺伝子を保有している菌株が認められている⁹⁾。また、ヒトの医療で問題となっているフルオロキノロン耐性で高頻度にCTX-M型の β -ラクタマーゼを保有し、第3世代セファロスポリン系抗菌薬にも耐性を示す大腸菌クローンであるST131が、2012年以降、伴侶動物からも分離されるようになってきている^{10,11)}。この事実からもAMR対策には家庭内でのヒト-伴侶動物間の耐性菌の伝播を遮断する対策も重要になると考える。

2. *Klebsiella* 属菌の薬剤感受性

病気のイヌおよびネコでの*Klebsiella*属菌では、第1世代のCEZおよびCEXでは、イヌで42.0～51.4%、ネコでは、62.2～90.0%であり、第3世代のCTXでは、イヌで34.6～41.7%、ネコでは、56.8～80.8%の耐性率とネコで大腸菌よりも高い傾向にある。CPFX耐性率は、イヌで44.4～57.1%、ネコで75.5～90%とセファロスポリン系抗菌薬同様にネコの大腸菌よりも高い傾向にある。Maeyamaらの2016年の調査では、第3世代セファロスポリン系抗菌薬に耐性を示す*K. pneumoniae*はイヌで38.1% (16/42株)、ネコで62.5% (5/8株)である¹⁰⁾。ネコでの耐性率が高値である正確な理由は不明ではあるが、いずれも供試したネコ由来株数が比較的少数であり、継続した調査が必要であると考えられる。

イヌでの*Klebsiella*属菌の耐性率は概ね大腸菌と同様である。2003～2015年にイヌやネコの臨床検体から分離した*Klebsiella*属菌103株 (*K. pneumoniae* 89株、*K. oxytoca* 14株)の薬剤感受性調査では、CPFX耐性が35.9%、CTX耐性が34.0%であり、カルバペネム耐性株は認められていない¹²⁾。

病気のイヌ・ネコでの年度ごとの耐性率の比較では、イヌでのCPFX耐性率を除き2019年で最も低くなっており、伴侶動物医療でのAMR対策が進んでいることが一要因として考えられる。また、JVARMでの調査を含め、カルバペネム系抗菌薬耐性*Klebsiella*属菌も大腸菌同様に分離されていない。したがって、伴侶動物由来*Klebsiella*属菌がヒト医療にただちに重大な問題を引き起こす危険性は小さ

Table 1. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing-enzymes detected from companion animals in Japan

<i>Enterobacteriales</i>	ESBL	References
<i>E. coli</i>	CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-24, CTX-M-27, CTX-M-55, CTX-M-123, DHA-1, SHV-12	16, 43, 44)
<i>Klebsiella</i> spp.	CTX-M-2, CTX-M-3, CTX-M-15, CTX-M-14, CTX-M-55, SHV-2, SHV-27, OKP-B, TEM-176	12)
<i>Enterobacter</i> spp.	CTX-M-3, CTX-M-15, SHV-12	17)

いものの、上記で述べた ESBL やフルオロキノロン系抗菌薬耐性の割合の高さは、仮にヒトへ伝播し健康危害を与えた場合の抗菌薬選択肢を狭めることが考えられるため、今後も注視していく必要がある。

II. 伴侶動物由来 ESBL 産生腸内細菌科細菌の特徴

伴侶動物由来 ESBL 産生腸内細菌科細菌からは CTX-M 型 β -ラクタマーゼの検出報告が多数存在する (Table 1)。われわれの過去の第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌を用いた調査 (分離年: 2005 年) では、来院犬の糞便から CTX-M-14 (10.7%) および CTX-M-27 (5%) を検出している。一方で第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌の多く (39.2%) は AmpC 型の β -ラクタマーゼである CMY-2 を保有していた¹³⁾。また、これら第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌の多くはフルオロキノロン耐性大腸菌にも耐性を示しており、特に CMY-2 を保有するフルオロキノロン耐性大腸菌 ST648 が伴侶動物内で広がっていることを明らかにした¹⁴⁾。ST648 はヒトの医療現場から分離される主要なフルオロキノロン耐性クローンである¹⁵⁾。2008~2009 年のわれわれの調査でも北海道のヒトの臨床検体から分離されるフルオロキノロン耐性大腸菌の 4.5% (5/112 株) は ST648 であった⁷⁾。さらにヒトの臨床検体から分離された主要フルオロキノロン耐性大腸菌は ST131 であり (約 80%)、ST648 は CMY-2 を保有しておらず、2005 年当時の調査でも伴侶動物から ST131 は分離されなかった^{13, 14)}。以上の結果から、ヒトと伴侶動物間において共通した大腸菌クローンが一部存在するものの、両間での高頻度な伝播は起きていないと考えられた。

Kawamura らの報告では、2015 年に分離された伴侶動物由来 ESBL 産生大腸菌において、CTX-M-14 (26.8%)、CTX-M-15 (24.4%)、CTX-M-27 および CTX-M-55 (共に 19.5%) が主要な β -ラクタマー

ゼであった¹⁶⁾。MLST 解析では、ST131 が 35.7% と最も多く、次いで ST38, ST10, ST410 であると報告している¹⁶⁾。われわれの最近実施した調査でも札幌市内の動物病院に来院した伴侶動物の糞便から高頻度に ST131 が分離されている (unpublished data)。これらの結果から、2010 年以降ではフルオロキノロン耐性大腸菌 ST131 を含めたヒトの臨床現場で分離される大腸菌が ESBL 産生性を保持しながら伴侶動物にも伝播し腸管内で定着してきていることが示唆され、ヒトと伴侶動物両間で維持されている可能性がある。

伴侶動物由来の *Klebsiella* 属菌においても CTX-M 型を主体とした ESBL 産生株が報告されている (Table 1)。Harada らの報告によると、伴侶動物由来 ESBL 産生 *K. pneumoniae* および *K. oxytoca* では、CTX-M-15 (第 3 世代セファロスポリン耐性の 20.0%) および CTX-M-55 (17.1%) が最も多く分離され、次に SHV-2 (14.2%)、CTX-M-2 および CTX-M-3 (共に 5.7%) であった¹²⁾。また、*Enterobacter* 属菌においては、Harada らの報告によると、2003 年から 2015 年に分離した伴侶動物由来第 3 世代セファロスポリン耐性 *Enterobacter* 属菌 (*E. cloacae* および *E. asburiae*) では、44.4% が CTX-M-15 を保有しており、SHV-12 も高頻度に保有していた (38.9%)¹⁷⁾。

III. 伴侶動物由来腸内細菌科細菌におけるチゲサイクリン (TGC) およびコリスチン (CL) の感受性

わが国では腸内細菌科細菌の多剤耐性化は幸い深刻な状況ではないが、諸外国ではヒト医療において多剤耐性大腸菌または *K. pneumoniae* などの報告がなされている。多剤耐性腸内細菌科細菌への最終選択薬には CL や TGC が存在する。そこでわれわれは、将来的に起こりえる多剤耐性化のリスクを想定し、伴侶動物由来大腸菌および *Klebsiella* 属菌への TGC の薬剤感受性調査を行った¹⁸⁾。その結果、大

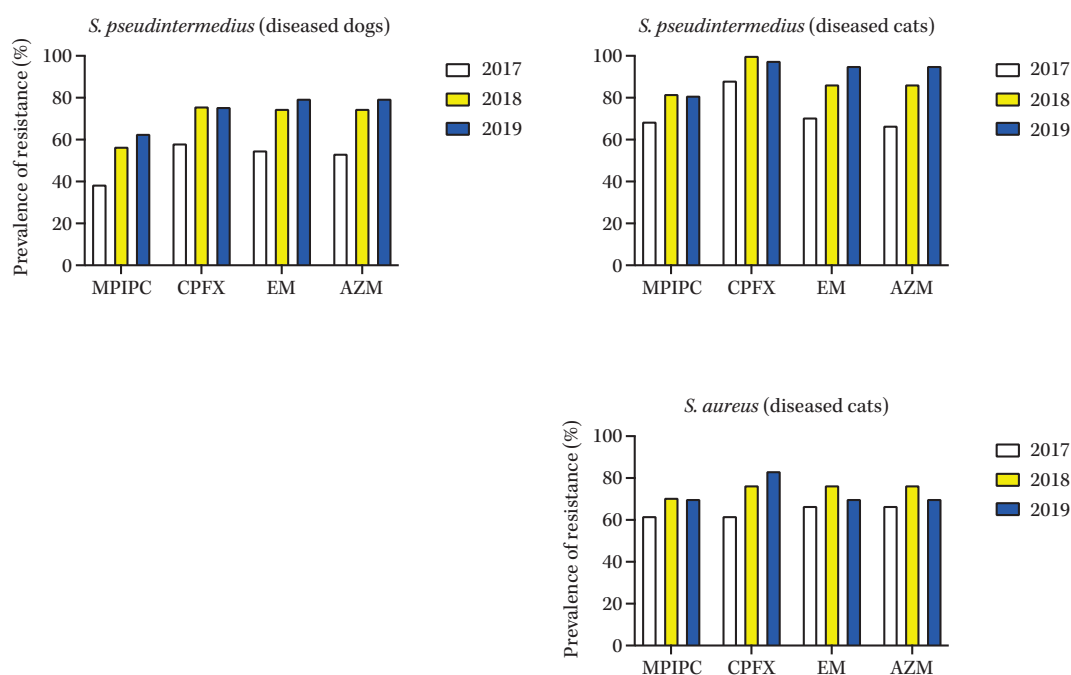


Fig. 2. Antimicrobial susceptibility testing of *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs and cats in Japan.

MPIPC, methicillin; CFX, ciprofloxacin; EM, erythromycin; AZM, azithromycin

According to the JVARM database⁴⁾

腸菌においてはすべて感性 (MIC < 2 mg/L) であったが, *Klebsiella* 属菌においては, 3株は TGC 耐性 (2株は *K. pneumoniae* で MIC は 4 mg/L, 1株は *K. quasipneumoniae* で MIC は 8 mg/L) であり, 17株は低感受性 (intermediate, MIC = 2 mg/L) であった。興味深いことにこれらはすべてフルオロキノロン耐性でありその半数が ESBL 産生性であった。また, TGC 非感受性株はヒトへの病原性遺伝子を複数保有し, 65% (13/20) はヒトの臨床現場から分離される MLST 型 (ST11, ST15, ST32, ST147, ST337, ST655, ST709, ST1043) と一致した¹⁹⁻²⁵⁾。特に一部は ST11, ST15, ST147 (25%, 5/20 株) といったヒト医療で問題となっている international high-risk clone であった¹⁸⁾。以上から, これらの伴侶動物由来 TGC 非感受性 *Klebsiella* 属菌が多剤耐性を獲得しヒトへ伝播した際には医療上の問題を引き起こす可能性があるため, 伴侶動物医療での AMR 対策が重要な意味をもつと考える。

また, 最近, われわれはイヌおよび猫の臨床検体からプラスミド性 CL 耐性遺伝子である *mcr-9* または *mcr-10* 保有 *Enterobacter* 属菌も認めている^{26, 27)}。将来いっそう起こりえる多剤耐性化を見越

した調査や対策も今後望まれる。

IV. 伴侶動物由来 *Staphylococcus* 属の薬剤感受性

ヒト医療現場ではメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) が市中 (community acquired MRSA, CA-MRSA) および院内感染型 (hospital-acquired MRSA, HA-MRSA) として主流である。家畜分野では家畜関連 MRSA (livestock-associated MRSA, ST398, SCCmec IVa または V 型) が諸外国を中心にブタやウシ, 家禽の農場から分離されヒトへの伝播も報告されており, わが国の家畜分野からも分離の報告が存在する^{28, 29)}。一方で伴侶動物から分離される *Staphylococcus* 属では *S. aureus* の分離は少なく, *Staphylococcus intermedius* group (SIG) の *S. pseudintermedius* が主要な菌種 (イヌやネコの膿皮症の原因菌) となる。

JVARM の調査によると, 病気の伴侶動物から分離される *S. pseudintermedius* の薬剤耐性率は, メチシリン (MPIPC) はイヌで 38.5~62.8%, ネコでは 68.6~81.0% と高い (methicillin-resistant *S. pseudintermedius*, MRSP) (Fig. 2)。また, CFX やマクロライド系抗菌薬のエリスロマイシン (EM)

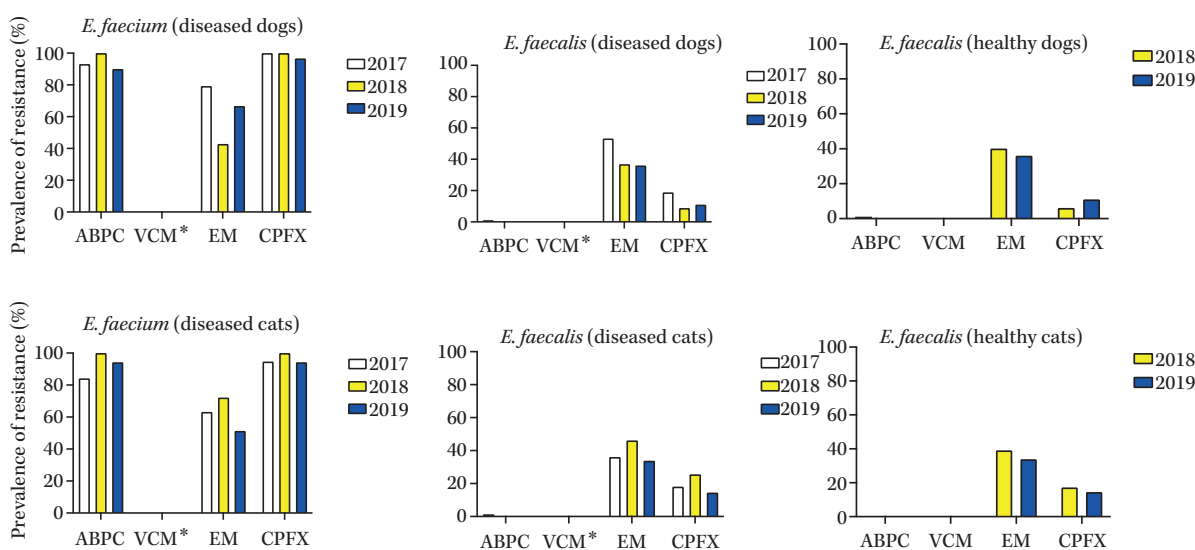


Fig. 3. Antimicrobial susceptibility testing of *Enterococcus faecium* and *E. faecalis* isolated from dogs and cats in Japan.

ABPC, ampicillin; EM, erythromycin; CPFX, ciprofloxacin; VCM, vancomycin

*, not determined in 2017 and 2018

According to the JVARМ database⁴⁾

やアジスロマイシン (AZM) においてもイヌ・ネコでは50~100%と高い値を示す。注視すべきは、これら抗菌薬への耐性率が年々増加傾向にあることである。加えて病気のネコから分離される *S. aureus* のMPIPC耐性率も61.9~70.0%であり、CPFX, EM, AZMにおいても60%以上の高い耐性率を示す。

Kawakamiらはイヌの膿皮症由来 *S. pseudintermedius* の66.5% (113/170株) が *mecA* 陽性と報告している³⁰⁾。また、伴侶動物の血液培養からは *S. pseudintermedius* が含まれるSIGの検出率は11.6%であり、MPIPC耐性率は2010~2013年の44.4%から2014~2016年の69.6%に増加したとの報告がある⁵⁾。2017~2019年において1,858株の犬の外耳道炎由来 *S. pseudintermedius* を用いた調査では、獣医師の人数によって動物病院の規模を分類して比較したところ、小規模な小動物病院に比較し大規模な病院ではMPIPCの耐性率が有意に高かった (30.9% vs 55.4%)³¹⁾。大規模な動物病院では二次診療施設として再発などの難治性症例に対して高度医療を提供する側面があり、来院するこれらの症例ではより抗菌薬治療歴が多い動物を扱っていることがその要因にあると考えられる。

ヒトの臨床現場において *S. pseudintermedius* の分離報告はきわめて少ないが、過去にイヌによる咬傷、副鼻腔炎や肺炎、健康者での保菌などの報告が

ある³²⁾。Nomotoらは、腹膜偽粘液腫の手術後、完全埋め込み型の静脈ポート (TIVAP) から中心静脈栄養を受けていた男性患者の血液培養、飼育されていたイヌの口、鼻、皮膚から *S. pseudintermedius* が分離されたという事例を報告している³³⁾。また、Kitagawaらによると、イヌを飼育している肝細胞癌患者のポートに由来したカテーテル関連血流感染症が疑われ、血液培養の結果MRSPが分離されている³⁴⁾。

V. 伴侶動物由来腸内 *Enterococcus* 属の薬剤感受性

Enterococcus 属細菌は腸内細菌科細菌同様に伴侶動物の腸管内に常在する細菌であり、*E. faecium* および *E. faecalis* は、イヌやネコにおいて尿路感染症、膿皮症、外耳炎、生殖器感染症などの原因となる³⁵⁾。

JVARМの調査では、*E. faecalis* において、病気および健康なイヌ・ネコともにABPC耐性率はほぼ0%であり、EMおよびCPFX耐性率も健康または病気の動物で大きな違いは認められなかった (Fig. 3)。*E. faecalis* と *E. faecium* の比較では、*E. faecium* のほうが、ABPC, EMおよびCPFXで耐性率が高かった。両菌種間の抗菌薬耐性率の違いは、ヒトの医療現場から分離される *E. faecalis* および *E. faecium* の結果と同様であり、伴侶動物医療に

においても *E. faecium* の薬剤耐性には注意が必要である。なお、両菌種においてバンコマイシン (VCM) に耐性を示す株は認められておらず、過去の報告でも *vanA* や *vanB* などを保有する VCM 耐性腸球菌 (VRE) の報告はわが国の伴侶動物からはなされていない³⁶⁾。

Kataoka らの報告では、抗菌薬治療を受けた伴侶動物の糞便サンプルから *Enterococcus* 属を分離しそれらの薬剤感受性を調査した³⁷⁾。その結果、*E. faecalis* が 64.9% で最も多い分離率であり、次いで *E. faecium* が 18.2% であった。これらの薬剤感受性では両菌種とも ABPC 耐性率は 10% 以下であった。フルオロキノロン系抗菌薬 (エンロフロキサシン) では、*E. faecalis* で 10% 以下であったが、*E. faecium* では 35% 程度と高い耐性率であった。JVARM のデータと比較すると抗菌薬治療歴のある個体の耐性率が高いといったことは上記の結果からは認められていない。伴侶動物由来 *Enterococcus* 属菌の薬剤感受性調査やヒトへの伝播のリスク評価などはまだ不明な部分が多い。JVARM を中心とした伴侶動物由来 *Enterococcus* 属の薬剤耐性の動向に加え、ヒトと伴侶動物両間での薬剤耐性 *Enterococcus* 属菌の伝播の有無に関する分子疫学的解析が望まれる。

VI. 伴侶動物医療における抗菌薬使用と薬剤耐性菌出現の関係

これまで述べた伴侶動物由来細菌の薬剤感受性調査から、伴侶動物医療で汎用されるフルオロキノロン系やセファロスポリン系抗菌薬の耐性率が高い傾向が認められた。一部の細菌種においては耐性率の減少傾向も伺えるが今後の推移を注視したい。また、ヒト医療の耐性菌感染症への治療薬として重要なカルバペネム系抗菌薬への耐性 (CRE) またはカルバペネマーゼ産生性の腸内細菌科細菌 (CPE) および VRE などはわが国の伴侶動物からは分離されていない。これはおそらく伴侶動物医療でのカルバペネム系抗菌薬や VCM の使用が抑えられていることに起因していると考えられる³⁾。こうした伴侶動物医療での抗菌薬使用と薬剤耐性菌の出現に関する科学的検証はわが国ではきわめて少ないのが現状であるが、昨今の AMR 対策の推進により、少しずつではあるが新たな知見が報告されてきている。

Kimura らの報告では、術前および術後にそれぞれ CEZ および CEX 投与を行ったイヌの糞便から

大腸菌を分離し薬剤感受性を調査した³⁸⁾。その結果、3 頭すべてにおいてセファロスポリン系抗菌薬投与中から CTX-M-15 や CMY-4 を保有する第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌が出現し、糞便中の大腸菌の優占株となった。本結果は、セファロスポリン系抗菌薬の使用が投与した伴侶動物の腸管内で第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌を選択したことを示唆する重要な知見である³⁸⁾。また、Kurita らの報告では、市中の動物病院において、第 3 世代セファロスポリン系およびフルオロキノロン系抗菌薬の使用を 2016 年に制限したところ、2018 年では 2015 年に比較し MRSP の耐性率が 41.5% から 9.3% に、ESBL 産生大腸菌の割合が 29.5% から 9.5% に減少したことを示した³⁹⁾。これらの結果は、伴侶動物医療で使用される抗菌薬が薬剤耐性菌の出現に大きな影響を与えていることを示唆している。過去のわれわれの調査でも、一次診療を担う市中の小動物病院よりも二次診療を担う大学附属動物病院に来院する伴侶動物のほうが高頻度に薬剤耐性大腸菌を保有しているとの結果を得ている。加えて大学附属動物病院のほうが市中の小動物病院に比較し、抗菌薬使用頻度が高いことや、フルオロキノロン系抗菌薬の高度耐性や多剤耐性に関与する薬剤排出ポンプ (AcrAB) が、大学附属動物病院から分離される大腸菌株では高頻度に高発現・機能亢進していることを見出した^{6,40)}。以上のことから、伴侶動物医療においても抗菌薬使用頻度が高いケースでは耐性化や多剤耐性化が進むと考えられる。

同様に、Iyori らの報告では、2017 年から 2018 年にかけて動物病院での抗菌薬使用を制限 (主にフルオロキノロン系抗菌薬、第 1 および第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の第一選択薬での使用を制限) した場合、イヌの外耳道炎由来 *S. pseudintermedius* の MIPIC 感受性の割合が 37.0% から 61.5% へと増加し、フルオロキノロン系抗菌薬の感受性の割合も 18.5% から 28.8% に改善した³¹⁾。また、健康なイヌからは MRSP が分離されなかったのに対し、膿皮症に罹患した犬の 11.4% からは MRSP が分離されたとの報告も存在する⁴¹⁾。つまり、伴侶動物医療で使用される抗菌薬 (特にフルオロキノロン系抗菌薬や第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬) は、グラム陰性・陽性菌問わず耐性株の出現に大きな影響を与えていると考えられ、上記の報告はこれまでの抗

菌薬を使用すれば耐性菌が増えるといった一般概念を伴侶動物医療でも科学的に検証した貴重な知見である。

おわりに

伴侶動物医療により出現する薬剤耐性菌の現状について概説し、病気の伴侶動物からヒト医療上重要な薬剤耐性菌が多く出現していることを示した。これらの動物はヒトと密接な関係があり、動物を飼育するにあたって薬剤耐性菌のヒトへの伝播を遮断する方策を常に考える必要がある。一方、健康な動物から分離される細菌の耐性率は非常に低いものであった。したがって、伴侶動物の AMR 対策として重要なことは、動物を健康に飼育することである。日頃の健康管理に最大限の注意を払い、規則正しい毎日の生活を維持することである。

一方、抗菌薬の使用が必要な場合は、治療効果を最大限にし、薬剤耐性菌の出現を最小化する抗菌薬の慎重使用 (prudent use) が世界各国で推奨されている。わが国では、伴侶動物医療での細菌感染症治療および抗菌薬使用に関して 2020 年、農林水産省から「愛玩動物における抗菌薬の慎重使用の手引き」が発行された⁴²⁾。この中では伴侶動物医療での細菌感染症診断・薬剤感受性試験、抗菌薬の選択、院内感染対策などが記載されている。ここでいう「慎重使用」とは、抗菌薬が必要と認められた場合のみ適切な抗菌薬を適切な投与方法で使用することを指し、(1) 細菌感染症の存在が明らかである、又は強く疑われる証拠がある場合、(2) 抗菌薬を使用しなければ症状の改善が見込めないといった両条件を満たす場合のみ使用し、必要でない場合には投与しないという意味をもつ。つまり「適正使用」よりも厳格な使用を求めるものである。これまで述べてきたとおり、伴侶動物医療における抗菌薬使用もヒト医療同様に適正使用に基づき行われ、さらにはそれ以前での抗菌薬使用の必要性の検討 (慎重使用) をより広く普及・徹底していくことで伴侶動物医療での薬剤耐性率の低減に繋がっていくことに期待したい。細菌感染症への唯一の治療薬である抗菌薬の恩恵を最大限に受けるため、One Health approach に基づいた伴侶動物分野での AMR 対策に獣医療やヒト医療などが協働し合い今後も力を注いでいきたいと考

える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会：薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2020 [cited 2021 Oct 25]
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000717227.pdf>
- 2) 一般社団法人ペットフード協会：令和 2 年 全国犬猫飼育実態調査 [cited 2021 Oct 25]
<https://petfood.or.jp/data/chart2020/index.html>
- 3) Makita K, Sugahara N, Nakamura K, Matsuoka T, Sakai M, Tamura Y: Current Status of Antimicrobial Drug Use in Japanese Companion Animal Clinics and the Factors Associated With Their Use. *Front Vet Sci* 2021; 8: 705648
- 4) 動物医薬品検査所：薬剤耐性菌のモニタリング Monitoring of AMR [cited 2021 Oct 25]
https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html
- 5) Tsuyuki Y, Kurita G, Murata Y, Takahashi T, Veterinary Infection Control Association (VICA) Sepsis Working G: Bacteria isolated from companion animals in Japan (2014-2016) by blood culture. *J Infect Chemother* 2018; 24: 583-7
- 6) Sato T, Yokota S, Ichihashi R, Miyauchi T, Okubo T, Usui M, et al: Isolation of *Escherichia coli* strains with AcrAB-TolC efflux pump-associated intermediate interpretation or resistance to fluoroquinolone, chloramphenicol and aminopenicillin from dogs admitted to a university veterinary hospital. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 937-45
- 7) Yokota S, Sato T, Okubo T, Ohkoshi Y, Okabayashi T, Kuwahara O, et al: Prevalence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* O25: H4-ST 131 (CTX-M-15-nonproducing) strains isolated in Japan. *Chemotherapy* 2012; 58: 52-9
- 8) Shimizu T, Harada K, Tsuyuki Y, Kimura Y, Miyamoto T, Hatoya S, et al: *In vitro* efficacy of 16 antimicrobial drugs against a large collection of β -lactamase-producing isolates of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* from dogs and cats. *J Med Microbiol* 2017; 66: 1085-91
- 9) Takayama Y, Sekizuka T, Matsui H, Adachi Y, Eda R, Nihonyanagi S, et al: Characterization of the IncFII-IncFIB(pB171) Plasmid Carrying *bla*_{NDM-5} in *Escherichia coli* ST405 Clinical Isolate in Japan. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 561-6
- 10) Maeyama Y, Taniguchi Y, Hayashi W, Ohsaki Y, Osaka S, Koide S, et al: Prevalence of ESBL/AmpC genes and specific clones among the third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* from canine and feline clinical specimens in Japan. *Vet Microbiol* 2018; 216: 183-9
- 11) Harada K, Nakai Y, Kataoka Y: Mechanisms of

- resistance to cephalosporin and emergence of O25b-ST131 clone harboring CTX-M-27 β -lactamase in extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* from dogs and cats in Japan. *Microbiol Immunol* 2012; 56: 480-5
- 12) Harada K, Shimizu T, Mukai Y, Kuwajima K, Sato T, Usui M, et al: Phenotypic and Molecular Characterization of Antimicrobial Resistance in *Klebsiella* spp. Isolates from Companion Animals in Japan: Clonal Dissemination of Multidrug-Resistant Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol* 2016; 7: 1021
 - 13) Okubo T, Sato T, Yokota S, Usui M, Tamura Y: Comparison of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolated from dogs and humans in Hokkaido, Japan. *J Infect Chemother* 2014; 20: 243-9
 - 14) Sato T, Yokota S I, Okubo T, Usui M, Fujii N, Tamura Y: Phylogenetic association of fluoroquinolone and cephalosporin resistance of D-O1-ST648 *Escherichia coli* carrying *bla_{CMY2}* from faecal samples of dogs in Japan. *J Med Microbiol* 2014; 63: 263-70
 - 15) Naseer U, Olsson-Liljequist B E, Woodford N, Dhanji H, Cantón R, Sundsfjord A, et al: Multi-locus variable number of tandem repeat analysis for rapid and accurate typing of virulent multidrug resistant *Escherichia coli* clones. *PLoS One* 2012; 7: e41232
 - 16) Kawamura K, Sugawara T, Matsuo N, Hayashi K, Norizuki C, Tamai K, et al: Spread of CTX-Type Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates of Epidemic Clone B2-O25-ST131 Among Dogs and Cats in Japan. *Microb Drug Resist* 2017; 23: 1059-66
 - 17) Harada K, Shimizu T, Mukai Y, Kuwajima K, Sato T, Kajino A, et al: Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Enterobacter* spp. isolates from companion animals in Japan. *PLoS One* 2017; 12: e0174178
 - 18) Sato T, Harada K, Usui M, Tsuyuki Y, Shiraishi T, Tamura Y, et al: Tigecycline Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* Complex and *Escherichia coli* Isolates from Companion Animals: The Prevalence of Tigecycline-Nonsusceptible *K. pneumoniae* Complex, Including Internationally Expanding Human Pathogenic Lineages. *Microb Drug Resist* 2018; 24: 860-7
 - 19) Yan J J, Wang M C, Zheng P X, Tsai L H, Wu J J: Associations of the major international high-risk resistant clones and virulent clones with specific *ompK36* allele groups in *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *New Microbes New Infect* 2015; 5: 1-4
 - 20) Escobar Pérez J A, Olarte Escobar N M, Castro-Cardozo B, Valderrama Márquez I A, Garzón Aguilar M I, Martínez de la Barrera L, et al: Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1957-60
 - 21) Wang X R, Chen J C, Kang Y, Jiang N, An S C, Gao Z C: Prevalence and characterization of plasmid-mediated *bla_{ESBL}* with their genetic environment in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients with pneumonia. *Chin Med J* 2012; 125: 894-900
 - 22) Ko K S, Yeom J S, Lee M Y, Peck K R, Song J H: Clonal dissemination of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Korean hospital. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 53-60
 - 23) Uz Zaman T, Aldrees M, Al Johani S M, Alrodayyan M, Aldughashem F A, Balkhy H H: Multi-drug carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection carrying the OXA-48 gene and showing variations in outer membrane protein 36 causing an outbreak in a tertiary care hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014; 28: 186-92
 - 24) Lascols C, Peirano G, Hackel M, Laupland K B, Pitout J D: Surveillance and molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* isolates that produce carbapenemases: first report of OXA-48-like enzymes in North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 130-6
 - 25) Lavigne J P, Cuzon G, Combescure C, Bourg G, Sotto A, Nordmann P: Virulence of *Klebsiella pneumoniae* isolates harboring *bla_{KPC2}* carbapenemase gene in a *Caenorhabditis elegans* model. *PLoS One* 2013; 8: e67847
 - 26) Sato T, Usui M, Harada K, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, et al: Complete Genome Sequence of an *mcr-9*-Possessing *Enterobacter asburiae* Strain Isolated from a Cat in Japan. *Microbiol Resour Announc* 2021; 10: e0028121
 - 27) Sato T, Usui M, Harada K, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, et al: Complete Genome Sequence of an *mcr-10*-Possessing *Enterobacter roggenkampii* Strain Isolated from a Dog in Japan. *Microbiol Resour Announc* 2021; 10: e0042621
 - 28) Sasaki Y, Sakurada H, Yamanaka M, Nara K, Tanaka S, Uema M, et al: Effectiveness of ear skin swabs for monitoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs at abattoirs. *J Vet Med Sci* 2021; 83: 112-5
 - 29) Sasaki Y, Yamanaka M, Nara K, Tanaka S, Uema M, Asai T, et al: Isolation of ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs at abattoirs in Tohoku region, Japan. *J Vet Med Sci* 2020; 82: 1400-3
 - 30) Kawakami T, Shibata S, Murayama N, Nagata M, Nishifuji K, Iwasaki T, et al: Antimicrobial susceptibility and methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolated from dogs with pyoderma in Japan. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 1615-9
 - 31) Iyori K, Shishikura T, Shimoike K, Minoshima K, Imanishi I, Toyoda Y: Influence of hospital size on antimicrobial resistance and advantages of restricting antimicrobial use based on cumulative antibiograms in dogs with *Staphylococcus pseudintermedius* infections in Japan. *Vet Dermatol* 2021; 32: 668-e178. doi: 10.1111/vde.12975

- 32) 伊 從 慶 太 : *Staphylococcus pseudintermedius* の Update Update on *Staphylococcus pseudintermedius*. 獣医臨床皮膚科 2014; 20: 73-84
- 33) Nomoto H, Kutsuna S, Nakamura K, Nakamoto T, Shimomura A, Hirakawa T, et al: Totally implantable venous access port infection caused by *Staphylococcus pseudintermedius*: Possible transmission from a companion dog to a human. J Infect Chemother 2020; 26: 1305-8
- 34) Kitagawa H, Hisatsune J, Ohge H, Kutsuno S, Hara T, Masuda K, et al: Implanted Port Catheter System Infection Caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71-SCCmec type III. Intern Med 2021; 60: 2337-40
- 35) 木村 唯, 嶋田恵理子, 宮本 忠, 鳩谷晋吾 : 犬猫における腸球菌とレンサ球菌の分離状況と薬剤感受性。日獣会誌 2014; 67: 499-505
- 36) Kataoka Y, Ito C, Kawashima A, Ishii M, Yamashiro S, Harada K, et al: Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from dogs and cats subjected to differing antibiotic pressures. J Vet Med Sci 2013; 75: 749-53
- 37) Kataoka Y, Umino Y, Ochi H, Harada K, Sawada T: Antimicrobial susceptibility of enterococcal species isolated from antibiotic-treated dogs and cats. J Vet Med Sci 2014; 76: 1399-402
- 38) Kimura A, Yossapol M, Shibata S, Asai T: Selection of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in the feces of healthy dogs after administration of first-generation cephalosporins. Microbiol Immunol 2017; 61: 34-41
- 39) Kurita G, Tsuyuki Y, Murata Y, Takahashi T, Veterinary Infection Control Association (VICA) AMR Working Group: Reduced rates of antimicrobial resistance in *Staphylococcus intermedius* group and *Escherichia coli* isolated from diseased companion animals in an animal hospital after restriction of antimicrobial use. J Infect Chemother 2019; 25: 531-6
- 40) Sato T, Yokota S, Okubo T, Ishihara K, Ueno H, Muramatsu Y, et al: Contribution of the AcrAB-TolC efflux pump to high-level fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from dogs and humans. J Vet Med Sci 2013; 75: 407-14
- 41) Onuma K, Tanabe T, Sato H: Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from healthy dogs and dogs affected with pyoderma in Japan. Vet Dermatol 2012; 23: 17-22, e5
- 42) 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課「愛がん動物における抗菌薬の慎重使用に関するワーキンググループ」編：愛玩動物における抗菌薬の慎重使用の手引き—2020— [cited 2021 Oct 25]
<https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/attach/pdf/torikumi-25.pdf>
- 43) Harada K, Morimoto E, Kataoka Y, Takahashi T: Clonal spread of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates among pups in two kennels. Acta Vet Scand 2011; 53: 11
- 44) Yasugi M, Hatoya S, Motooka D, Matsumoto Y, Shimamura S, Tani H, et al: Whole-genome analyses of extended-spectrum or AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from companion dogs in Japan. PLoS One 2021; 16: e0246482

Current status of isolation of antimicrobial-resistant bacteria from companion animals in Japan

Toyotaka Sato^{1,2)} and Yutaka Tamura³⁾

¹⁾ Laboratory of Veterinary Hygiene, School/Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Kita 18, Nishi 9, Kita-ku, Sapporo, Japan

²⁾ Graduate School of Infectious Diseases, Hokkaido University

³⁾ Rakuno Gakuen University, Emeritus professor

Companion animals, such as dogs and cats are in close contact with humans, and have been closely deeply involved in our daily lives, ever since the first pet boom in Japan after World War II. As in human medicine, antimicrobial agents are used in veterinary medicine to treat various bacterial infections. In particular, cephalosporins and fluoroquinolones are widely used in companion animal medicine as well as in human clinical settings. Thus, isolation of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing- and/or fluoroquinolone-resistant *Enterobacterales* and methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. have also been reported from the companion animal medicine field. In the Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) (2016-2020), AMR control measures are intensively tackled in a collaborative manner from the perspective of the One Health Approach, which includes not only human medicine, but also veterinary medicine and the environment. In this paper, we will introduce give an overview of the current status of isolation of antimicrobial-resistant bacteria derived from companion animals in Japan and discuss the need to include how companion animal medicine and companion animal derived antimicrobial-resistant bacteria control measures should be involved in the future Action Plan on AMR.