

食肉中に含まれる抗生物質

Residual Antibiotics in Meat

堀 江 正 一*

Masakazu Horie

1. はじめに

敗戦直後の食生活は飢えを満たすことであり、食べられるものは何でも食べていた。それから65年、日本人は「食べるものには不自由しない」という恵まれた豊かさを享受している。世界の中に占める日本の国土、人口の割合は、それぞれ0.3%及び1.9%に過ぎない。一方、世界経済の中に占める日本経済を国内総生産（GDP）比で見ると、中国、インド等の台頭により年々大きく減少傾向を辿っているが、2008年現在、世界第二位（世界GDPに占める割合、1996年=17.9%、2000年=14.5%、2005年=10.2%、2008年=8.1%）を占めている。この大きな経済力を背景にして、多くの食料品を海外から輸入することにより私たちの食生活は、質、量とも豊かさを保っていると言える。

食生活の内容を見ると、戦後65年の間に大きく変化し、米を中心とした日本型食事から、畜産食品の摂取量の多い欧米型食事へと年々変化を遂げてきた。日本人が摂取するエネルギーを食品群別でみると、昭和30(1955)年には穀類からの摂取が75%を占めていたが、年々減少し、平成17(2005)年では約36%まで減少している。これに代わって、豚肉や牛肉などの動物性食品の占める割合は、昭和30年に7%程度であったものが、平成17年では約30%を占めるまで増加してきた。

今回紹介する抗生物質をはじめとする動物用医薬品は、今日の畜水産業に無くてはならないものであり、豚肉や牛肉等の生産性向上に大きく寄与してきた化学物質である。なお、既に食品中に残留する抗生物質等については、幾つかの総説、解説等¹⁻⁵⁾があるので参照されたい。

2. 動物用医薬品と飼料添加物

牛、豚などの畜産動物やブリ、マダイなどの養殖魚も生き物であり、生理に反した過密飼育下では病気にかかり易くなっている。従って、高い生産性を得るためには畜水産動物を疾病から守る必要があり、このために用いられる医薬品を「動物用医薬品」と呼んでいる。動物用医薬品は「薬事法」により規制されており、使用目的により次の三つに分類される。

(1) 抗菌性物質（抗生物質と合成抗菌剤）

微生物の発育を阻害する物質であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌、マイコプラズマなどの細菌による感染症の治療薬として用いられている。動物用医薬品として最も重要で、且つ製造承認数の多い医薬品である。抗菌性物質は、更に微生物の産生する抗生物質と化学的合成品である合成抗菌剤（サルファ剤、キノロン剤等）に大別される。

(2) ホルモン剤

肉牛の成長促進や肉質及び飼料効率改善を目的として利用されている。例えば、雄牛は筋肉の筋繊維が荒く肉質が良くないことから、3~4ヶ月で去勢してホルモン剤を投与すると柔らかな肉質に改善されるという。米国では、エストラジオールやプロゲステロンなどの天然型3種とゼラノールやメレンゲステロールなどの合成型3種が肥育用ホルモン剤として用いられている。一方、日本では過去にエストラジオールとプロゲステロンの2種が使用された経緯があるが、今日では使用されていない。

(3) 寄生虫用剤

線虫、回虫や吸虫などの寄生虫による畜産動物の被害も大きく、これを治療するため用いられる医薬品を寄生虫用剤と言う。動物用医薬品の中で最も利用されている薬剤は、寄生虫用剤イベルメクチンである。イベルメクチンはマクロライド系の抗生物質であるが細菌に対する抗菌作用はほとんどなく、強い駆虫作用のみを示す薬物である。

一方、治療を目的としたものではなく、飼料効率の改善や成長促進を目的に飼料に混ぜて用いられる薬剤を「飼料添加物」と呼び、「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（飼料安全法）」により規制されている。例えば、テトラサイクリン系抗生物質オキシテトラサイクリンは、動物用医薬品として、また飼料添加物として用いられているが、一般に動物用医薬品として用いられる場合は、短期間、高用量投与で用いられ、飼料添加物として用いられる時は、疾病の治療・予防を目的としたものではないことから、長期間、低用量投与されている（表1）。

3. 食品衛生法による残留規制

(1) 抗菌性物質の無残留規制

我が国では安全な畜水産食品を確保するため、食品衛生法により抗生物質や合成抗菌剤などが畜水産物中に残留す

* 大妻女子大学家政学部
(Faculty of Home Economics, Otsuma Women's University)

食肉中に含まれる抗生物質

表 1. 動物用医薬品と飼料添加物の比較

区 分	飼料添加物	動物用医薬品
使用目的	幼齢期の発育促進	感染症の予防及び治療
使用期間	2～3 か月間の長期間投与	短期間の投与
使用薬剤	動物専用薬剤が多い	旧薬 ¹⁾ 、低廉の医薬品
投与量	微量投与	比較的大量投与
(例 OTC ²⁾)	5～50 ppm	50～400 ppm
当該法律	飼料安全法	薬事法

1) 旧薬：開発されてからかなり年数が経過した医薬品

2) OTC：抗生物質オキシテトラサイクリン

ることがないよう強く規制されてきた。それでは、日本における抗生物質や合成抗菌剤等の規制はいつ頃から行われたのか、その変遷を見ることにする。

動物用医薬品、特に抗生物質に関しては、昭和 31 年の食品衛生法改正により食品中には含まれてはならないとされた。本規制は保存等を目的に食品に抗生物質を直接添加することを禁止する措置であり、今日の残留規制とは目的が異なったものと言える。畜水産動物の疾病治療等に用いた薬剤の残留規制は、「食肉、食鳥卵及び魚介類は合成抗菌剤を含有してはならない」とされた昭和 54 年以降である。

(2) 無残留規制から残留規制へ

我が国では長い間抗生物質と合成抗菌剤については「無残留」規制がとられてきた。無残留規制は、薬物の残留した食品を摂取することによる人体への影響を考慮しての措置であった。しかし、最近、科学的な安全性評価が国内外で確立され、これら薬物が含まれている食品を摂取しても、人の健康に影響がないレベルを把握できるようになった。また、ガットウルグアイ・ラウンドの合意により、加盟国は原則として各国の食品規格を国際基準である Codex 基準 (Codex 委員会 (Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission) が定める基準) に整合性を図ることが求められた。この様な経緯から、我が国においても「無残留規制」から「基準値設定」に移行することとなり、平成 7(1995)年 12 月に抗生物質オキシテトラサイクリンなど 6 品目について残留基準値が設定され、ポジティブリスト制度が導入される平成 18(2006)年 5 月まで合計 33 品目について残留基準値が設定された。

(3) ポジティブリスト制度

平成 18 年 5 月 29 日、残留基準値が設定されていない農薬・動物用医薬品を含む食品の流通を禁止する「ポジティブリスト制度」が施行された。ポジティブリスト制度とは、原則的に全ての農薬・動物用医薬品を規制対象とした上で、食品に含まれても許容される量をリスト (残留基準値) として示す方式である。これに対比される方式としてネガティブリスト制がある。ネガティブリスト制とは、原則的に規制されるものだけがリストとして示される方式である。従って、リストに載っていない農薬・動物用医薬品が検出されても規制対象とはならず、問題とされていたも

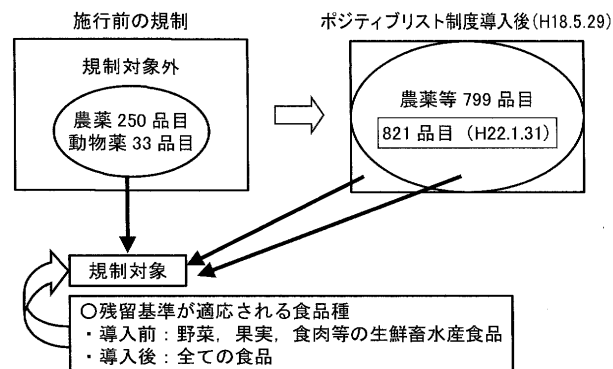


図 1. ポジティブリスト制度導入前と導入後の規制概要

のである。

すなわち、ポジティブリスト制度施行前までは基準が設定されている農薬 250、動物用医薬品 33 品目、計 283 品目に関しては規制対象となるが、国内で承認使用されているものを含め、国際的に使用されている多くの品目は規制の対象外となっていた (図 1)。平成 18 年 5 月に施行されたポジティブリスト制度では、これまでに残留基準のあるものを含め 799 品目の農薬・動物用医薬品等に残留基準が設定された。なお、ポジティブリスト制度施行以降も基準設定品目数は増加しており、平成 22 年 1 月現在、821 品目の農薬、動物用医薬品に基準が設定されている。

(4) 暫定基準

ポジティブリスト制度の導入に当たっては、食品健康影響評価を行う時間がなかったことから、先に「暫定基準」が設定された。通常は、食品安全基本法に基づき食品安全委員会において食品健康影響評価が行われ、その結果に基づき厚生労働省で残留基準が設定される。しかし、「人の健康に悪影響が及ぶことを防止し、又は抑制するため緊急を要する場合で、あらかじめ食品健康影響評価を行ういとまがないとき」においては、この限りでないことが食品安全基本法第 11 条に謳われている。

厚生労働省は、暫定基準を適切且つ速やかに設定するに当たり、(1) Codex 国際基準、(2) 国内で承認されている動物用医薬品にあつては、薬事法による承認時の定量限界、(3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) に準拠して残留基準を設定している米国、カナダ、EU、オーストラリア及びニュージーランドの基準値などを参考値として基準を設定することとした。すなわち、Codex 基準がある動物用医薬品については Codex 基準を暫定基準の参考値とする。次に、Codex 基準はないが国内で承認使用されている薬物に関しては承認時の定量限界値を参考とする。更に、国内で承認使用されていないが、米国、カナダ、EU、オーストラリア及びニュージーランドにおいて残留基準が設定されているものはそれらの国の基準を参考とし、これらの国においても基準のない動物用医薬品については「一律基準値 (0.01 ppm)」を適用する

ことで暫定基準を設定した。

なお、暫定基準が設定された動物用医薬品等については、暫定基準の妥当性について平成18年度から5年間をめどに食品安全委員会により食品健康影響評価（リスク評価）が精力的に行われているところである⁶⁾。

4. 生産段階における規制

我が国では、畜水産動物に用いられる動物用医薬品が、生産される畜水産物中に残留することがないように薬事法により規制されている。すなわち、抗生物質、ホルモン剤など、副作用の強いもの、病原菌に対して耐性を生じ易いものなどは薬事法により「要指示医薬品」として指定され、使用に当たっては獣医師の処方せんの交付又は指示が必要とされている。この様に、畜産動物に使用される抗生物質やホルモン製剤の多くは要指示医薬品に指定され、使用方法が強く規制されている。更に、動物用医薬品の中でも使用頻度の高い薬剤は「動物用医薬品の使用の規制に関する省令」により、使用対象動物、用法、用量、使用禁止期間等の使用基準が定められ、畜水産物中に薬物が残留しないように強く規制されている。

また、安全性の高い畜産物を生産するためには、飼料が安全でなければならない。そこで、飼料に関する法規制として飼料安全法がある。本法により、抗菌性物質やビタミン、ミネラルなどが「飼料添加物」として定められている。指定された飼料添加物の中に23品目の抗生物質と6品目の合成抗菌剤が含まれている。これらの抗菌性物質に関しては、畜産物中への残留を防止するため、添加できる対象飼料（例えば、豚用では哺乳期用と子豚用がある）、添加濃度、休業期間などが定められ、動物用医薬品と同様に生産される畜水産物に薬物が残留することがないように規制されている。図2に示すようにわが国では畜水産食品中に動物用医薬品等の薬剤が基準を超えて残留することがないように、生産段階から流通・消費段階に至るまで規制を行っている。

5. 残留基準値設定プロセス

動物用医薬品の残留基準値設定に当たっては、動物を用

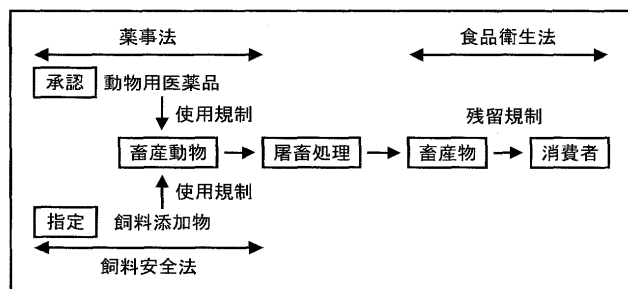


図2. 畜水産物の安全性確保の概要

動物用医薬品：抗生物質、合成抗菌剤、寄生虫用剤、ホルモン剤

いた急性毒性試験、慢性毒性試験、発癌性試験や変異原性試験、更に微生物（腸内常在細菌叢）に対する影響や生体内運命（吸収、分布、代謝、排泄）等の様々な安全性に関する情報が用いられている（図3）。これらの試験データを基に許容一日摂取量（Acceptable Daily Intake, ADI）を設定し、日本人の平均的な畜水産物の一日摂取量（厚生労働省国民健康・栄養調査成績）から試算される理論最大摂取量がADIを超えることがないように残留基準値が設定されている。すなわち、各畜水産物に設定された残留基準値と各畜水産物の日本人の平均な摂取量をかけることにより、それぞれの畜水産物からの理論最大摂取量の合計値がADIを越えることがないように残留基準値は設定されている（図4）。なお、ADIを設定することができない発がん物質等については、原則使用禁止措置がとられている。

ADIは、各種毒性試験結果を基に動物が一生涯にわたって毎日食べ続けても、何ら影響の出ない最大の摂取量（無影響量（No Observed Effect Level, NOEL）を求め、これを根拠にヒトが生涯にわたり毎日摂取し続けても危害を受けない量として算出される。すなわち、動物実験で得られたNOELをヒトに外挿するため、安全係数（不確実係数）として多くの場合1/100をかけて算出される。なお、通常用いられている安全係数（1/100）は、ヒトと実験動物の種差の相違による影響（1/10）と、ヒトにおいても個

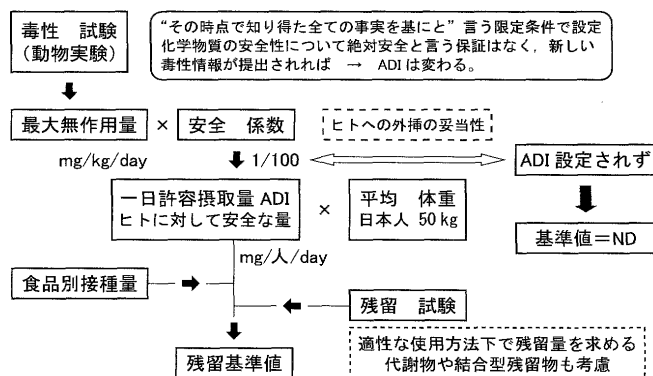


図3. 動物用医薬品の残留基準値設定プロセス

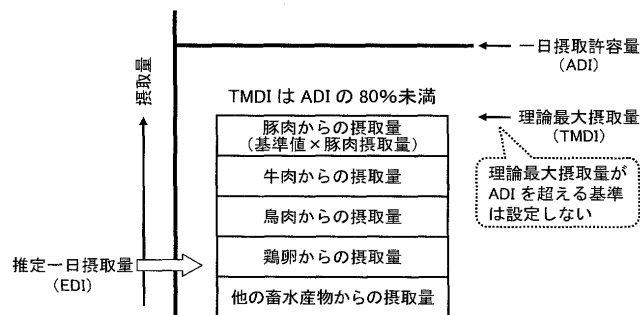


図4. 残留基準値設定の考え方

人差があり、感受性が異なることから、固体差による影響(1/10)を考慮したものである。

6. 輸入食品の安全性確保

我が国の食料自給率は年々低下の一途を辿っており、現在カロリーベースで60%を輸入品に依存している。このことから輸入食品の安全性確保も極めて重要である。輸入食品の検査は、全国に31カ所ある検疫所で行われている。まず「食品等輸入届出書」の審査が行われ、食品衛生法違反の可能性が低い食品等については、品目毎の年間輸入量及び過去の違反事例を勘案した年間計画に基づき「モニタリング検査」が実施されている。モニタリング検査制度は、多種多様な輸入食品の衛生上の状況を把握すると共に、円滑な輸入品の流通を目的としていることから、試験結果の判定を待たずに輸入手続きが行われる。表2に輸入届出、検査、違反件数等の年次別推移を示した。2007年(平成19年)は約182万件的輸入届出があり、その中でモニタリング検査及び命令検査併せて約20万件(検査率11.2%)が検査されている。

なお、2005年(平成17年)に比べて、2006年(平成18年)は違反件数が約500件増加しているが、その多くは平成18年5月に導入されたポジティブリスト制度による違反が原因とされている。図5にポジティブリスト制度導入前後の検疫所における動物用医薬品に関する食品衛生法違反件数を示した。ポジティブリスト制度の導入直後には、

表2. 輸入届出、検査、違反件数等の年次別推移

年次	届出件数	輸入重量	検査件数	検査割合	違反件数	違反率
1965	94,986	12,765	5,574	5.9	679	12.2
1975	246,507	20,775	21,461	8.7	1,634	7.6
1985	384,728	22,665	39,817	10.3	308	0.8
1990	678,965	21,731	119,345	17.6	993	0.8
1995	1,052,030	28,268	141,128	13.4	948	0.7
2000	1,550,925	30,034	112,281	7.2	1,037	0.9
2005	1,864,412	33,782	189,362	10.2	935	0.5
2006	1,859,281	34,096	198,936	10.7	1,530	0.8
2007	1,821,172	32,358	204,578	11.2	1,223	0.6

違反率 = 違反件数 ÷ 検査件数 (輸入重量 × 千トン)

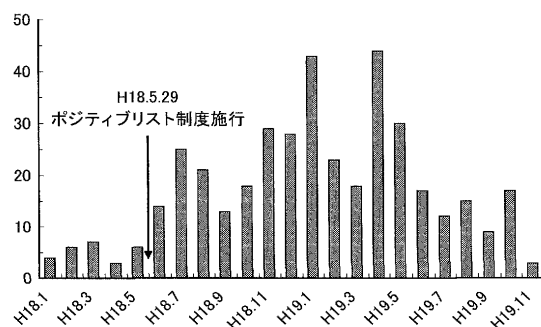


図5. 輸入食品違反事例(動物用医薬品)

動物用医薬品の違反件数が急増したが、最近では増加傾向も落ち着いた傾向が伺える⁸⁾。

一方、検査命令とは、「生産地の事情その他の事情からみて不適格の可能性が高いと判断される食品等を輸入しようとする者に対して」取られる検査制度である。通常、モニタリング検査で違反が2回出た場合、検査命令が出される。検査命令が出された場合、輸入業者は登録検査機関による該当する検査を受け、合格しなければ輸入することができないこととなっている。

7. 残留分析法

残留動物用医薬品の分析法を大別すると微生物学的試験法と理化学的試験法に大別される⁹⁻¹³⁾。微生物学的試験法とは、抗生物質が有する微生物の増殖を抑制する作用(抗菌作用)を利用した分析法であり、阻止円の有無及びその大きさを観測することにより、試料中の抗菌性物質の有無とその量を測ることができる。日常検査法としては、平成6年に示された「畜水産食品中の残留抗生物質簡易検査法及び分別推定法」が汎用されている。本法は試験菌に多くの抗生物質に対して感受性を示す3菌株、*B. subtilis* ATCC 6633, *M. luteus* ATCC 9341, *B. mycoides* ATCC 11778を採用している。微生物学的試験法は試料の前処理が簡便であり、且つ多数の検体を一度に検査できることから、抗菌性物質の残留の有無をスクリーニングする手法として有用と考えられる。しかし、微生物学的試験法は、感度的に検出されない薬物が多いことが課題とされている。

一方、今日では残留動物用医薬品の測定には、分析機器を用いた理化学的試験法が汎用されている。分析機器の中では、高速液体クロマトグラフ(HPLC)に関する技術の進歩が目ざましく、UV検出器や蛍光検出器を用いたHPLC法が多用されている。最近では検出器に質量分析計(MS)を用いた高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS)が最も汎用されており、現在、残留動物用医薬品の公定法として3通りのLC/MSを用いた一斉試験法が示されている。

8. 薬剤耐性菌の問題

抗菌性物質は人類及び家畜類と細菌の闘いに素晴らしい成果を上げてきた。しかし、1960年代以降MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)と呼ばれる耐性菌が現れ、院内感染症の元凶のように恐れられている(表3)。MRSAの出現は、感染症の治療あるいは予防対策に抗菌性物質を乱用し続けたことが原因とされている。すなわち、抗菌性物質を常時投与することにより、抗菌性物質が効かない病原菌が出現してくる。米国・疾病管理センター(CDC)のホルムバーク博士らは、抗生物質の効かない耐性サルモネラ菌に汚染された肉を食べたヒトに治療困難な腸の病気が発生したと報告している。このようにヒト医療において

表 3. 動物用抗菌性物質と薬剤耐性菌問題

- ・1940年代：抗菌性物質（抗生物質と合成抗菌剤）が開発される
- ・1960年代：病院での耐性菌問題が大きくなる
- ・1960年代：動物用抗菌性物質の使用が広がる
- ・1969年：英国スワン報告書：動物の耐性菌がヒトに感染するので、ヒト用の抗菌性物質を動物に投与しないよう勧告
- ・1980年頃：日本ではMRSA 院内感染が大きな問題になる
- ・1985年頃：日本では食の安全への関心が高まり、「薬漬け畜産」が問題になる
- ・1986年：スウェーデンが「自然回帰」の思想で抗菌性成長促進剤の使用を禁止
- ・1997年：日本においてもバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の原因とされるアボパルシンの飼料添加禁止
- ・2006年：EUにおいてヒト用抗生物質の飼料への使用全面禁止

耐性菌が大きな問題となり、1969年、英国議会は、ヒト用抗生物質の家畜への使用を制限すべきとのスワン報告書を勧告した。

また近年、薬剤耐性菌 MRSA に対して特効薬とされてきたバンコマイシンも効かない耐性菌（VRE、バンコマイシン耐性腸球菌）が現れ、医療現場で非常に恐れられている。この原因の一つとしてバンコマイシンに類似した化学構造を有するアボパルシンの動物への投与が指摘された。これを受けて、デンマーク（1995年）、ドイツ（1996年）等が飼料へのアボパルシンの使用を禁止し、わが国においても1997年、飼料添加物としての指定が取り消されている。その後、EUでは2006年1月からヒト用抗生物質の飼料への添加を全面禁止措置に踏み切っており、米国においても家畜飼料への抗生物質添加を禁止すべきとする動きが出ている^{14, 15)}。

9. おわりに

食の安全性を確保する上で食品中に残留する動物用医薬品も重要な問題の一つである。畜水産食品中に含まれる動物用医薬品については、リスク評価を経た上で、残留基準や使用基準が設定され、人に対する健康被害が生じることがないように法的規制がとられている。更に、国内で生産

される畜水産食品、海外から輸入される畜水産食品についても、これらの薬物が適切に使用されているか否かを検査し、安全性の高い食品が生産・流通・消費されるよう図られている。安全性の高い畜水産食品が生産、流通、消費されるよう今後も継続的に監視・検査を実施することが最も適切な方法と考える。

文 献

- 1) 城戸靖雅, 中澤裕之, 堀江正一編 (2001), 「食品安全セミナー (4) 動物用医薬品・飼料添加物」中央法規, 東京
- 2) 堀江正一, 村山三徳 (2004), 日本および諸外国における動物用医薬品の使用・規制状況, 食衛誌, **46**, J 211-J 215
- 3) 米谷民雄 (2005), 食品中残留農薬等のポジティブリスト制導入と分析法の開発, 食衛誌, **46**, J 327-J 334
- 4) 米谷民雄 (2007), 農薬のポジティブリスト制度の告示およびその後の対応と海外の動き, 食衛誌, **48**, J 402-J 410
- 5) 厚生労働省 HP
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/dl/06toukei.pdf>)
- 6) 井上智子 (2009), ポジティブリスト制度導入に係る農薬等のリスク評価とその課題, 食衛誌, **50**, J 360-J 364
- 7) 厚生労働省, 平成 20 年度輸入食品監視統計:
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/dl/06toukei.pdf>)
- 8) 山本都, 登田美桜, 杉田たき子, 畝山智香子, 森川馨 (2009), わが国及び各国における畜水産食品中の残留動物用医薬品の検出状況について, 国立衛研報, **127**, 84-92
- 9) 厚生労働省監修 (2003), 「食品衛生検査指針 動物用医薬品・飼料添加物編」(社)日本食品衛生協会, 東京
- 10) FSIS Microbiology Laboratory Guidebook (http://www.fsis.usda.gov/science/microbiological_lab_guidebook/)
- 11) FSIS Analytical Chemistry Laboratory Guidebook
(http://www.fsis.usda.gov/Science/Chemistry_Lab_Guidebook/index.asp)
- 12) 小林裕子, 中村幸二編 (2008), 「有機化学物質の機器分析法」ソフトサイエンス社, pp. 201-220, 東京
- 13) Blasco, C., Torres, C.M., Pico, Y., (2007), Progress in analysis of residual antibacterials in food, Trends. Anal. Chem., **26**, 895-913
- 14) 唐木英明, 飼料添加抗菌性物質により発生する薬剤耐性菌の健康影響評価, 食衛誌, **46**, J 283-J 285 (2005)
- 15) Federal Register/Vol. 75, No. 124/Tuesday, June 29, 2010/Notices. p. 37450-37451