

食品安全委員会
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（第16回）
議事録

1. 日時 平成30年7月12日（木）10:00～11:45

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

浅井専門委員、荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、岡村専門委員、
甲斐専門委員、佐々木専門委員、砂川専門委員、田村専門委員、筒井専門委員、
豊福専門委員

(専門参考人)

池専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、川西委員、山本委員、吉田緑委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、
青山評価専門官、田川技術参与

5. 配布資料

資料1 薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況

資料2 (案) 家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品
健康影響評価

参考資料 (タブレット)

評価書案参照文献

(その他)

6. 議事内容

○田村座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第16回「食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」を開催いたします。

本日は、11名の専門委員が御出席でございます。

御欠席の専門委員は、菅井専門委員です。

また、池専門参考人にも御出席いただいています。

食品安全委員会におかれましては、山本委員を除く6名が6月末で3年間の任期満了となり、7月1日付けで新任の3名の委員を含め、6名の委員が任命されたと承知しております。

事務局から御紹介いただけますでしょうか。

○大倉課長補佐 事務局から御紹介させていただきます。

まず、再任されました佐藤委員でございます。委員長としても再任されております。

○佐藤委員長 佐藤でございます。あと3年務めます。よろしくお願いいたします。

○大倉課長補佐 再任されました吉田緑委員でございます。

○吉田緑委員 吉田でございます。引き続きよろしくお願いいたします。

○大倉課長補佐 新たに委員に御就任されました川西委員でございます。

○川西委員 川西でございます。3月まで国立医薬品食品衛生研究所におりまして、7月から新任の委員として食品安全委員会にかかわるようになりました。

薬剤耐性菌に関しては、実は薬の開発で多少かかわっていて、内容全体には興味を持っていて、聞かせていただければと思っているので、担当ではありませんが、よろしくお願いいたします。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

このほか、堀口委員が再任され、香西委員と吉田充委員が新たに就任いたしております。

なお、委員長代理には山本委員が指名されております。

吉田緑委員、川西委員は、ほかの用務のために御退席されます。川西委員は後ほどお戻りになります。ありがとうございました。

○田村座長 議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○大倉課長補佐 まず、議事、資料の確認をいたします。

議事はお手元に配付した議事次第のとおりでございます。

資料につきましては、本日の議事次第、座席表、委員名簿、議事次第の裏に記載した資料が2種類でございます。

評価書案に使用した参考資料、専門委員の先生方から御提供いただいた資料等はタブレットに入れまして、お1人に1台ずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等ございましたら、事務局にお申しつけください。また、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○田村座長 提出していただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。よろ

しいですか。ありがとうございます。

次に、資料1についての説明があるとお聞きしています。事務局から説明をお願いします。

○大倉課長補佐 お手元に資料1「薬剤耐性菌に係る意見聴取要請及び審議状況（平成30年7月11日現在）」と記載された資料を御用意ください。

まず、裏を御覧いただきまして「Ⅱ．食品安全基本法第24条第3項の規定に基づく案件」の上半分が【飼料添加物】になりますが、こちらの下から2つ目のデコキネートは取消し線がされており、あとは同じ系統の【動物用医薬品】として、一番下の行のデコキネートでございます。こちらにつきましては、現時点で使用がないということで、飼料添加物としての指定が取り消され、また、動物用医薬品としての承認も整理されているということで、農林水産省から6月11日付けで評価要請の取下げがございましたので、次回以降はこの行は削除してお配りしたいと考えております。

もう一つ、表に戻っていただきまして、こちらは食品安全基本法第24条第1項の規定に基づく案件でございます。

上から5つ目の再審査の案件で、バルネムリン塩酸塩を有効成分とする豚の飼料添加剤がございます。こちらは農林水産省から7月3日付けで再審査の評価要請がございましたので、追加しております。

以上です。

○田村座長 事務局から評価要請の取下げと、再審査の評価要請について御説明がありました。

何か質問、コメント等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、議題の「(1) 家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」です。

事務局は資料の説明をお願いいたします。

○青山評価専門官 それでは、御説明いたします。資料2の御用意をお願いいたします。

まず、3ページの審議の経緯をお願いいたします。

本件、家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、昨年3月の第14回ワーキンググループにおきまして、ハザードの特定まで御審議いただきました。本日が3回目の御審議です。

本日は発生評価、暴露評価までの評価書案を御用意しております。まず、前回のワーキンググループで御指摘いただいた事項への対応等を簡単に御説明させていただきます。

14ページをお願いいたします。まず、記載の仕方ですが、ハザードの特定までで、前回ワーキンググループからの修正は赤で見消しをしております。また、事務局が事前送付した案からの修正部分は黄色で網かけをしております。

ハザードの特定までは前回ワーキンググループでの指摘への対応を中心に説明し、ほかの説明は省略いたします。

14ページの後半ですが、先ほど資料1に基づき御説明しましたように、デコキネートや

硫酸コリスチン、バージニアマイシンが省令改正により7月1日付けで指定取消しになっておりますので、この記載については削除いたします。

25ページから29ページにかけてですが、農林水産省動物医薬品検査所が行っているJVARMの調査結果を記載しておりますが、これを2000年から2015年のクールごとの記載にしております。

クールの説明については、脚注に記載しております。農場における調査は全国的にクールごとで均等になるように調査を行っている、複数年で一つの調査ですので、クール単位に変更しております。

26ページに、結果の概要の文案を追記しております。

カンピロバクターでは、*C. jejuni*は牛及び鶏からの分離が多く、エリスロマイシン耐性はみられなかったとしております。これがすぐ下の26ページの表でございます。クールは2000年から2015年の、第1クールから第6クールまでの記載でございます。

*C. coli*は豚からの分離が多く、耐性率は比較的一定で、40%から60%ぐらいの間で推移しています。

次は5行目ですが、腸球菌では、*E. faecalis*は豚及び鶏からの分離が多く、特に豚と肉用鶏の耐性率は比較的一定で高く推移しており、50%以上ぐらいとなっております。表で言うと、27ページの下の方から、28ページ、29ページにかけてが腸球菌となっております。牛では*E. faecalis*の分離菌株数が少なく、ほぼ感受性を示しております。*E. faecium*でもほぼ同様の傾向でありまして、牛及び産卵鶏に比べて、豚及び肉用鶏でMICが高い傾向ということで、耐性率は30%ぐらいで、*E. faecalis*に比べると低いという傾向を追記しております。

次が32ページになります。

「(3) 耐性遺伝子の伝達」に関して、20行目からグラム陰性菌の仕組みについて記載しておりますが、前回のワーキンググループにおいて池先生から自然形質転換について、相同性のあるDNAの選択的な取込みの部分について、もう少し記載を正確にするべきではないかということで追記と修正をいただきまして、カンピロバクターの場合、自然形質転換におけるDNAの取込みは、細胞外膜の特異的なタンパクが、メチル化された特異的なDNA塩基配列を認識しているということを記載しております。

脚注にその認識の仕組みなどを記載いただいております。2ページにまたがるような状態になってしまっていますので、可能であれば別紙参考などの形で、後ろに移動することを検討させていただければと考えております。

次が36ページになります。

前回のワーキンググループにおいて、甲斐先生から食中毒統計と感染症発生動向調査を利用した表の作成の仕方について御指摘をいただいております。

カンピロバクターと比較するためにその他の細菌の情報を記載していたのですが、食品安全委員会のワーキンググループで独自に比較対象となる細菌を選ぶ必要はないのではないかと御指摘をいただきましたので、それぞれの統計情報で定義されている細菌群を

そのまま使用する修正を行おうと考えております。表については、前回ワーキンググループでもお伝えしているのですが、影響評価に移動しようと考えておりました、こちらに残す文章としては、まず、36ページの29行目ですが、国内における2017年のカンピロバクターの食中毒発生件数を記載し、あと、その他の細菌との比較として、病因物質が細菌と報告されている事件数としてカンピロバクターが最も多いということを記載しております。

次が37ページの10行目からです。

こちらは感染症発生動向調査のまとめの記述になっておりました、国内における2017年のヒトの下痢性病原菌分離例では、カンピロバクターは340件の分離例数であり、その大多数は*C. jejuni*であったことを記載しております。

次が39ページの一番上ですが、池先生から何か所か同様の御指摘をいただきおりました、腸球菌からほかの菌属に対して耐性遺伝子を伝達する可能性はそれほど高くないというところで、「菌属・菌種」の「菌種」が腸球菌属内のほかの菌種とも読めるので、腸球菌属内では耐性因子の伝達がそれなりの高頻度で起こることから、正確にするために「菌種」を削除するなどして、記載を統一したほうが良いということで、前回ワーキンググループ後に御相談をさせていただきまして何か所か同様の修正を行っております。

前回の御指摘に基づく修正は以上でございます。

○田村座長 事務局からハザードの特定まで説明がありました。何か質問、コメント等がありましたらお願いいたします。

○豊福専門委員 36ページから37ページあたりの食中毒の件数ですが、確かに厚労省に届けられている食中毒統計はこれですが、カンピロバクターの患者数の推計については、たしか厚生労働科学研究で国立医薬品食品衛生研究所の窪田先生たちの研究班がずっと、カンピロについても実質被害というのですか、バーデンを推計していたと思うので、それだと恐らく患者さんは100万人単位ではないかという推計になっているのです。それも一応。衛研の情報はすぐに見つけられると思うのです。

あと、たしかカンピロのリスクプロファイルにも書いてあったような気がするのですが。

○青山評価専門官 御指摘ありがとうございます。

影響評価で、そちらの情報をまた追記したいと思います。食中毒統計などの統計情報をまとめて記載することを考えております。

○田村座長 ほかに何か御指摘はありますか。

コメントをいただいた先生はよろしいですか。

それでは、事務局から引き続き説明をお願いいたします。

○青山評価専門官 引き続き御説明いたします。資料2の41ページをお願いいたします。

「Ⅲ．発生評価に関する知見」から御説明します。

まず、発生評価は、評価対象動物用医薬品及び飼料添加物を家畜に使用した時点から、その家畜や畜産食品が農場から出荷される時点までという記載です。今までの評価書と同じ記載をしております。

8行目から「1．畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況」で、詳細な情報

は別紙参考7としてタブレットに保存しております。

11行目から説明になりますが、先ほど御説明したJVARMの農場における調査をまず、まとめの文章として記載しております。こちらは今、クールという言葉が抜けてしまっていますので、先ほど御説明した25ページ、26ページの表記に沿うような形で、後ほど修正を行いたいと思います。

先ほど御説明したように、*C. jejuni*、*C. coli*で、畜種間で耐性率の差があるという情報を記載しております。耐性がそれなりに見られるものとしては豚由来の*C. coli*において、耐性率が42.1～61.9%と比較的高い値で推移ということを記載しております。

また、前回、事前に資料を送付させていただいた時点で、腸球菌のデータを参考資料として載せておりました。これは農場におけるカンピロバクターですと、エリスロマイシンのみのデータになりますので、参考として腸球菌のタイロシンやリンコマイシンの情報がありました。現在こちらは、タブレットの参考資料に移動しております。

参考資料2です。腸球菌で農場、と畜場のデータなどを入れておりますので、要すれば御参照ください。

42ページから「②と畜場等における健康家畜由来細菌の感受性」で、カンピロバクターについてのみ記載しております。

と畜場についてはクールごとの調査ではございませんので、2012年から2015年に国内のと畜場及び食鳥処理場で家畜の糞便から分離された*C. jejuni*と*C. coli*のエリスロマイシンに対する耐性を記載しております。

こちらの結果では*C. coli*のエリスロマイシン耐性率は豚由来株で14.7～44.3%と、牛及び肉用鶏と比べて高いことを記載しております。

また、*C. jejuni*の耐性株はほぼ認められておりません。

9行目ですが、カンピロバクターは、と畜場等でのモニタリングにおいて2012年から明らかな耐性率の増減は認められていない旨を記載しております。

次が43ページになります。マクロライドの使用による耐性の出現で、カンピロバクターのマクロライド耐性の獲得について、特徴を幾つか記載しております。

まず、薬剤投与下での耐性株の出現は緩やかということがあります。カンピロバクター感染鶏を用いた実験では、タイロシンを治療的に3日間投与した後ではエリスロマイシン耐性株は選択されず、3回の治療的投与後も選択されないという報告です。一方で、タイロシンを飼料添加物として連日混餌投与した場合には、数週間でエリスロマイシン耐性株が出現するという事です。

44ページの2行目ですが、タイロシンの治療的投与量以下での鶏への連続混餌投与は、治療的投与に比べてマクロライド耐性カンピロバクターの出現により大きな影響を与えることが示唆されたということです。

評価に関する知見では、余り事務局案の考察などは記載しておりませんが、リスクの推定などで考察を記載していくことになるかと思えます。こうした知見が飼料添加物の影響と動物用医薬品の影響を比較するのに利用できるのではないかと考えております。

5行目ですが、以上の*in vivo*での知見は、*in vitro*で観察された低いエリスロマイシン耐性突然変異率と一致するというので、長期のマクロライドへの連続暴露が必要であると示唆しているという旨です。*in vitro*の試験については、後述があります。

次が10行目からの「2. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報」になります。

まず、耐性機序及び遺伝学的情報でございます。

12行目からは、最初に「①23S rRNA遺伝子の突然変異による標的部位の変化」について記載しております。

カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として、最も一般的で高度耐性を付与する機序として、この23S rRNAにおける染色体DNAの突然変異がございます。

19行目ですが、2074位、2075位という特定の塩基の突然変異によってマクロライドの結合阻害が認められ、2075のアデニンの塩基置換が高度マクロ耐性に最も一般的に寄与するという事です。

また、ゲノム上に3コピーの遺伝子がありますが、そのうち少なくとも2コピーに塩基置換が生じると、高度耐性化するという情報を記載しております。

25行目からは「②Lリボソームタンパクの突然変異による標的部位の変化」を記載しております。

リボソームタンパクL4及びL22をコードする遺伝子の突然変異によって低度のマクロライド耐性が付与されるという情報です。先ほどの①の23S rRNA遺伝子の変異を有する株では、高度マクロライド耐性を示すことを補足しております。

31行目から、マクロ耐性に関与するさまざまなアミノ酸置換や挿入が、これらのリボソームタンパクで報告されているという記載です。

34行目からは*ermB*遺伝子の獲得についての説明を記載しております。青色になっている文献が、今までの15員環のマクロライドの評価などでは使用していなかった文献を新たに追記しているものです。*ermB*は最近報告が出ておりますので、そのあたりの追記が多くなっております。

35行目からは*ermB*遺伝子が最初に検出されてからその後の状況について記載しております。

*ermB*遺伝子はメチルトランスフェラーゼをコードしており、23S rRNA遺伝子のアデニンをジメチル化するというので、①に記載しているものと同じ塩基部位への作用になっております。

この耐性機構は長年カンピロバクターでは確認されていなかったということ、39行目から次のページにかけて記載しております。2014年に初めて中国で豚由来の*C. coli*から分離が報告されております。株自体は2008年分離という情報です。

この報告や、その後の調査で、中国で分離された豚や、ヒト、鶏、あひるの株を解析したところ、カンピロバクターのうち3.7%で*ermB*遺伝子の保有が認められたという情報です。これは染色体上の多剤耐性遺伝子集積領域MDRGI又はプラスミド上に存在すること

が報告されております。

これを受けて、国内では2014年に健康豚由来のエリスロマイシン耐性*C. coli*を調査しておりまして、そのうち2株が*ermB*遺伝子を保有していたが、MDRGIではない染色体上にあったという報告です。

国内のヒト由来カンピロバクターからの*ermB*遺伝子検出報告はないということを記載しております。

さらにスペインにおいても調査されておりまして、検出が認められています。まず、2016年に報告が1つありまして、鶏由来エリスロマイシン耐性*C. coli*1株。次が2017年、これも*C. coli*ですが、七面鳥由来で、*ermB*遺伝子を保有していることが報告されております。両方ともMDRGI上です。

また、米国でヒト由来株での分離報告があります。

次が20行目から。こうした*ermB*遺伝子を持っているカンピロバクターのマクロライド耐性が、どのような特徴を持っているかを記載しています。

今、申し上げた中国、スペインの調査において、そのあたりの解析も行われております。

23行目から、プラスミドについて記載しております。これは下のボックスに荒川先生から御指摘いただいたことを書いておりますが、新しい文献をいただきまして、それに合わせて、プラスミドやMDRGI、ST型などの特徴をまとめる形で、何行か追記しております。

まず、プラスミドは豚由来の*C. coli*から検出されているということで、*ermB*遺伝子保有株全体のうち、プラスミド性のものが43.1%という意味です。ヒト及び鶏由来の*C. coli*では、全て染色体上で、プラスミド性のものは見つかっておりません。

26行目はMDRGIについての記載でございまして、これの型はヒト及び鶏の分離株ではⅢ及びⅣが最も多い型として見られるということです。

29行目は中国の調査での、ヒト及び家畜由来のST型です。*ermB*遺伝子保有株*C. coli*の多くが同じClonal Complexに分類されることから、特定のST型と*ermB*遺伝子の保有が関連している可能性があるという推測を記載しております。

次が46ページの2行目からでございまして。*ermB*遺伝子保有カンピロバクターの高度エリスロマイシン耐性についてでございまして。23S rRNA遺伝子に塩基置換を持つ株と持たない株で耐性を比較したところ、MICに差は見られないという記載です。

また、*C. jejuni*では若干状況が違うということを6行目と7行目に記載しております。

9行目は*ermB*遺伝子保有株の*C. coli*の多くが、構成型発現に伴う耐性を示し、14員環、15員環、16員環マクロライドやリンコマイシンへの耐性を示すということです。少数ではありますが誘導型もあり、誘導型の場合はタイロシンには耐性を示し、誘導発現した場合には、マクロライド全体に耐性を示すということを記載しております。

ただし、少しこのあたりが、31ページから32ページに記載しているグラム陽性菌の誘導型や構成型の耐性の説明とは齟齬がありまして、内容については確認が必要かと思っておりますので、また修正を検討させていただければと思います。

13行目ですが、この調査から示唆されることとして、発現調節領域の欠失等によって誘

導型から構成型に進化した可能性や、マクロライド感受性の誘導型発現 *ermB* 遺伝子保有カンピロバクターが、表現型としては耐性を示さないため検出されないことから、公衆衛生上の隠れたリスクになる可能性があるのではないかとすることを記載しております。

18行目からは多剤排出ポンプでございます。非特異的に発現する CmeABC についての記載をしております。

23行目にありますように、*cmeABC* の発現がリプレッサーによって制御されておりますので、リプレッサーの結合部位の変異によって過剰発現が起こる。その場合、MIC が中等度に上昇することを記載しております。

28行目は中国の豚及び鶏由来カンピロバクターで、高度耐性を示す CmeR 結合部位の遺伝子変異株の解析では、*C. jejuni* での検出率が2012年から2014年にかけて有意に増加しています。一方、*C. coli* における検出率は低く、増加傾向は認められなかったということで、菌種によって差があることを記載しております。著者らの考察によると、*C. jejuni* は元から薬剤耐性を示す *C. coli* に比べて耐性がないため、薬剤選択圧の存在下では、*C. jejuni* のみ耐性と適応を高めるための手段として、*cmeABC* 遺伝子の獲得が促進されるよう進化したのではないかとすることを記載をしております。

36行目からは中等度ないし低度のマクロライド耐性を持っている CmeABC の場合、このポンプの不活化によって感受性への復帰がみられることを記載しております。また、23rRNA 遺伝子変異株やリボソームタンパク変異株などの間で、CmeABC との間で共同作用がみられるということを記載しております。

以上でございます。

○田村座長 事務局から耐性機序及び遺伝学的情報までの説明がありました。何か御質問、御意見がありましたらお願いします。

○荒川専門委員 46ページの32行目で補っていただいたところで「*C. jejuni* は元から薬剤耐性を示す」というのは、生来耐性という言葉があるので、元からというのは何となくこなれた表現ではないかなという気がしたので、生来耐性とか自然耐性とかですね。

○大倉課長補佐 *C. jejuni* と異なり、もともと *C. coli* のマクロライド耐性が高いということで、それを自然耐性という言葉で表現することが適切だということで問題ないようであれば、*C. jejuni* はマクロライド自然耐性を示す *C. coli* に比べてといったような表現になるのですが、そこまでは少し言いづらいのかなと。

○荒川専門委員 確かに自然耐性と言ってしまうとおかしいですね。

○大倉課長補佐 そうなのです。そこはもし何か、もう少し別の言葉があれば。

○荒川専門委員 耐性傾向を示すとか。しかし、やはりこれは獲得耐性だものね。

今の発言は取り消します。済みません。

○田村座長 何か別の表現がありましたら。これでいいですか。

○浅井専門委員 これは単に薬剤耐性というか、マクロライド耐性が多いということを行っているだけなのですね。現状を説明している話なので、普通に書いたらいいのではないですか。*C. jejuni* より *C. coli* のほうがマクロライド耐性が多いとか。それは間違っていない

いでものね。

この表現は確かに荒川先生がおっしゃるように、何か誤解を招きそうな表現だと思います。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

そうしたら、ここの文章は、もともと自然耐性とは確かに言えないとは思っておりますので、もともと *C. jejuni* に比べて耐性率が高いなど、現状を示すような表現を記載して、また先生方に御相談させていただければと思います。

○田村座長 よろしく申し上げます。

それでは、それ以外のところで。

○池専門参考人 よろしいですか。42ページの記載。これは細菌学的な理由があるのですか。*C. jejuni* が耐性がほとんどなくて、*C. coli* は多いですね。何か細菌学的な差があるのですか。

○田村座長 これはまだよくわからないと思います。ただ、現実的に、非常にこういう差があるということしかわからないです。なぜ違うのかということにはわかっていないと思いますが、どうですか。

浅井先生、それでいいですか。

○浅井専門委員 いいと思いますが、もう少し後に *C. jejuni* と *C. coli* で耐性獲得頻度に差がないという記載がありましたね。あそこで言おうかなと思っていたのですが、何か *in vitro* の試験と *vivo* の試験で、ここら辺は *vivo* の話をずっと書いているようなところなのかと思っていたのですが。今の池先生のコメントに対する回答ではなくなってしまっているのですが、何となく。

後でまた言いたいと思います。

○池専門参考人 もし必要ならば、44ページの34行目の *ermB* の薬剤耐性機構の話の中で、前のマクロライドか何かを評価するときに記載していると思いますが、*ermB* がマクロライド、リンコマイシン、ストレプトグラミンBに対して耐性を付与するということを一言、38行目あたりに入れられたらどうでしょうか。この文章の後に。

その後の46ページの9行目あたりで、*ermB* 遺伝子の構成型発現に伴いマクロライドとクリンダマイシンへの耐性を示したことがありますので、ここはやはり多剤耐性を付与するということを、こちらで一言書いておいたほうがいいかなと思ったのですが。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

それでは、また追記をさせていただきたいと思います。

○田村座長 ほかはよろしいですか。

それでは、事務局から引き続き説明をお願いします。

○青山評価専門官 引き続き御説明いたします。

資料2の47ページをお願いします。突然変異による薬剤耐性の獲得率及び獲得の速度から御説明します。

まず、9行目、カンピロバクターの薬剤耐性獲得における染色体DNAの突然変異の役割

が大きいということを記載しております。カンピロバクターは他の細菌で認められるDNA修復に関する幾つかの遺伝子を欠損しており、これが突然変異や薬剤耐性の獲得に寄与している可能性があるという記載です。

15行目です。一方で、エリスロマイシン耐性に関するカンピロバクターの突然変異率は低いことを記載しております。単回の選択で得られる変異株のエリスロマイシン耐性は低度から中等度であり、マクロライドが存在していない状態では不安定です。

19行目は23S rRNAの変異獲得には段階的なマクロライドの濃度上昇による選択又は長期暴露が必要であり、23S rRNA変異の獲得に先行して、他の変異又は変化が必要とされる可能性があるという旨を記載しています。

23行目は*C. jejuni*のエリスロマイシン又はタイロシンの添加培地で、その添加濃度を上昇させながら段階的に選択されたマクロライド耐性株では、リボソームタンパクの変異や排出関連遺伝子の過剰発現がみられることから、23S rRNA遺伝子の変異に先行して、こういった機構が高度耐性の獲得を促進している可能性があることを記載しています。

次が27行目、高度耐性の23S rRNA遺伝子の変異が獲得されると、マクロライドが存在しない状態であっても安定的に保たれると記載しています。

29行目は、通常、*C. jejuni*よりも*C. coli*でマクロライド耐性が高率に認められるものの、*in vitro*及び鶏を用いた*in vivo*の実験では、*C. jejuni*と*C. coli*の間で耐性獲得率にほとんど差がないことが示されています。

33行目からが薬剤耐性決定因子の伝達です。

カンピロバクターでは自然形質転換、接合伝達、形質導入等がみられることを記載しております。

マクロライド耐性においては、プラスミドは一般的ではなく、染色体性のものが主要で、その主な伝達機序は自然形質転換です。

次が48ページの①から、プラスミド伝達について記載しております。こちらはエリスロマイシンの耐性について、伝達頻度がテトラサイクリンやカラマイシンの接合伝達と同様ということを記載しております。

5行目からは、前のほうに記載しております中国の調査での状況を記載しております。*C. coli*のプラスミド上の*ermB*遺伝子は、*C. jejuni*への形質転換が起こらなかったということで、プラスミドが大きいことが理由ではないかということを記載しております。

13行目からは染色体DNAの伝達についての記載でございます。耐性遺伝子が自然形質転換によって伝達するかどうかについては、*in vitro*において23S rRNA変異株の*C. coli*をドナーとする自然形質転換によって、七面鳥及び豚由来の*C. coli*に耐性が伝達されたことを記載しております。伝達頻度は高くないという情報です。伝達頻度が低い理由は明らかではないことを記載しております。19行目に考察がありますが、ゲノム3コピーのうち2コピー以上で変異が生じる必要があるということで、形質転換でのコピーの取込み数の問題で制限されているのではないかという推測です。

21行目が染色体上のMDRGIに保有される*ermB*遺伝子の伝達について、中国の調査で、

*in vitro*では自然形質転換によって*C. jejuni*株に転移されたことを記載しています。*ermB*遺伝子及びその周辺の遺伝子配列から、この領域がグラム陽性菌に由来している可能性がある」と記載をしております。

26行目から、更に調査したスペインの報告がございまして、遺伝子配列の解析結果ですと、まず、プラスミドに*ermB*遺伝子が乗っていて、それがカンピロバクターの染色体に挿入されているのではないかという考察が行われております。

30行目からは七面鳥由来のエリスロマイシン耐性*C. coli*が保有する*ermB*遺伝子を解析してございまして、こちらでまたグラム陽性菌由来という示唆がありまして、こちらには中身を記載しておりませんが、ヨーロッパやアジアなど幅広い地域のヒトや豚由来の*Enterococcus*、*Streptococcus*とほぼ同じ遺伝子配列の*ermB*遺伝子がスペインや中国の家畜由来カンピロバクターから検出されているという記載でございまして。

逆にカンピロバクターからヒトの腸球菌などに*ermB*遺伝子が戻るかどうかについては、知見はございません。

あとはインテグロンとバクテリオファージについて可能性としては記載しておりますが、役割は大きくない、または、その役割は不明であるといった補足的な内容でございまして。

49ページの9行目から多剤耐性について記載しております。

まず、マクロライドの耐性機序のうち、リボソームのメチル化による23S rRNAへの結合能の低下では、14員環、15員環、16員環にかけて、ほぼ共通した交差耐性が認められることを記載しております。

また、多剤排出ポンプなども多剤耐性に関与しておりますが、薬剤感受性の低下は中等度ということも14行目に記載しております。

16行目からは*ermB*遺伝子保有カンピロバクターについて、MLS_B耐性を示すという先ほどの池先生の御指摘を記載しております。

18行目から20行目にかけて、農林水産省から提出された報告書に記載のあった文言を記載してはありますが、このリンコマイシンの家畜での使用が動物由来株のマクロライド耐性に与える影響についてはデータがないことから、この考察部分は削除しております。家畜由来カンピロバクターのリンコマイシン耐性のJVARMデータはないのですが、先ほど御説明したように、腸球菌についてはリンコマイシン耐性の調査を、タブレットの中の参考資料という形で今回お配りしております。

27行目からは、中国で多剤耐性カンピロバクターが高頻度で分離される報告についての記載です。初めて中国で*ermB*遺伝子が豚由来株から検出されていますが、これが多剤耐性領域に存在したということです。

ただし、こうした状況が、32行目からですが、中国における抗菌剤の使用量の多さなどに関係するのではないかということも記載しており、37行目からは、そうした多剤耐性遺伝子が集積する機構などは不明ですが、各種抗菌剤の使用等により腸内細菌叢が乱れた状態で、耐性遺伝子の伝達が起きた可能性を49ページの下に記載してございまして、日本の状況とはまた少し異なるのではないかとこのところではございます。

次が50ページですが、2行目が「(5) 家畜分野におけるマクロライド耐性に関するその他の知見」ということで、**fitness cost**について記載しております。先ほど御指摘があった *C. coli*と *C. jejuni*の耐性率などの違いについても、このあたりで少し説明もしくは推測ができる情報もあるのではないかと思います。

3行目から、23S rRNA遺伝子変異を有しない低度から中等度のエリスロマイシン耐性カンピロバクターが不安定であることを記載しております。保有する場合は5、6行目にありますように、高度かつ安定的な耐性を示し、鶏の体内で存続することが可能です。

8行目から、こうした遺伝子の変異が増殖性など細菌の生理機能に影響を与える可能性があることを記載しております。そのため、薬剤不在下の環境での適応性に影響を与える。つまり、10行目からありますように、適応負担、**fitness cost**を示しているのではないかとこの考えです。

12行目からは *C. jejuni*の野性株と耐性株について *in vitro*で増殖性を比較すると、耐性株では増殖性の低下がみられるということです。14行目は *in vivo*の場合では同居鶏、鶏と鶏の間での *C. jejuni*の耐性株の伝達能や、鶏の腸管内での定着能で低下がみられたということです。

一方で、16行目の *C. coli*の情報でございますが、*in vivo*でのこうした同居鶏への伝達能や腸管内の定着能は耐性株と野性株で同等で、**fitness cost**がみられないという報告がございます。

19行目からは中国で、豚及び肉用鶏のカンピロバクターを調べたものですが、肉用鶏において、2008年から2012年で、*C. jejuni*から *C. coli*へ優勢菌種が変化したということに記載しています。この原因として、肉用鶏生産におけるマクロライドの選択圧によって、マクロライド耐性 *C. jejuni*がより高い適応性や生存性を持つマクロライド耐性 *C. coli*へ菌種交代したのではないかと推測されています。筒井先生から御指摘をいただきまして、比較対象のマクロライド耐性を持った *C. coli*と、マクロライド耐性 *C. jejuni*では生存性が異なるということがわかりやすくなるよう追記をしております。

28行目が「(6) 使用量」となっております。最初に動物用医薬品の使い方について記載しております。こちらはハザードの特定などで御説明しているのを省略します。

51ページの2行目、畜種ごとのマクロライド販売量を投与経路別に記載しています。

ハザードの特定までの15ページ、16ページに、畜種別に員環ごとの販売量をまとめた表を記載しているのですが、投与経路の検討についての表は52ページに記載しています。51ページの表は削除したいと思います。

説明としては51ページの4行目。家畜に動物用医薬品として使用される14員環マクロライドは少ない旨と、16員環は6行目からですが、経口剤が多く、豚に使用されるものが多く、次いで鶏が多いという内容です。牛での使用量は少ないことを記載しています。

10行目は、飼料添加物は豚のみで使用されており、量は5～6トンと記載しております。発生評価に関する知見は以上でございます。

○田村座長 事務局から発生評価に関する知見の使用量までの説明がありました。何か御

質問、コメントがありましたらお願いします。

○浅井専門委員 先ほどの池先生のコメントの部分で、豚のカンピロバクターは*C. coli*が多いという話の中で、今、事務局から説明があった部分でいきますと、47ページの29行目から31行目に、マクロライド耐性は通常*C. jejuni*よりも*C. coli*で高率にみられるが、*in vitro*及び鶏を用いた*in vivo*の試験において違いがないという記載がありますので、日本の場合は飼料添加物は豚でしか使用していない部分ではあるのですが、例えば*vivo*の試験の話、先ほど44ページのマクロライドの長期使用による耐性の出現のところに移すような形をとって、もう少し詳しくその成績について触れてみたらどうなのかなという気がいたします。

44ページの7行目の、「必要であることを示唆している」のはFutureMicrobiolのLuangtongkumさんの論文なのですかね。これはそうではないのですか。

○大倉課長補佐 最初に御指摘をいただいた耐性獲得率に相違がないという文献は、47ページの2007年のLinという。

○浅井専門委員 それはわかります。

今、私が最後に言ったのは前の部分の話とは別で、示唆しているというのがこの人たちだったら、「考察している」だとかそのような形で、何となくこの評価しているメンバーが示唆しているように読み取れてしまうので、記述は修正していただいたほうがいいのかなと思います。

○大倉課長補佐 そうですね。「著者らは」といった感じで、文献に書いてあった考察であることがわかるような記載に修正させていただきます。

ありがとうございます。

○浅井専門委員 *vivo*での豚の試験で、マクロライドの投薬試験は佐藤先生たちがやらなかったのでしょうか。○田村座長 やりました。

○浅井専門委員 あの成績が触れられていないような気がしたので。田村先生のところで、豚でやった実験があるはずなので。

○田村座長 やっていましたね。忘れていました。

○大倉課長補佐 もし公表文献などで報告されているものがあれば御提供いただきますようお願いいたします。

○田村座長 わかりました。公表しています。

○浅井専門委員 あと、細かな話というか、例えば47ページの15行目と16行目の「突然変異率は低く」という表現で、 10^{-10} という記載なのですが、何を基準に「低く」と言っているのかとか、48ページの18行目で「伝達頻度が低い理由が明らかではない」というのは、何と比べて低いのかというのがすごく曖昧だと思いますので、ここはもう少し科学的というか、客観的に理解できるような表現にしたほうがいいのかなと思いました。

以上です。

○池専門参考人 突然変異はこれでいいのではないですか。相当低いですね。

○田村座長 そうですね。何を基準にというのは、なかなか難しいと思うのですが。

○池専門参考人 何が高いのかというのは、 10^{10} /generationだったら相当低いですね。これはちょっと、これ以上の表現のしようがないかな。

○浅井専門委員 例えば、フルオロキノロンでやった実験に比べて低いだとか、何か比較になるようなものがあつたほうが。

フルオロキノロンだともっと高いですね。ですから、何かフルオロキノロンのものを引用するような形で、低いとする分にはいいのではないかなと思いました。

○田村座長 ちょっと検討させてもらいますか。

今の記載の流れからすると、池先生が先ほど質問した *C. jejuni* と *C. coli* では、情報上は何か細菌学的に違うらしいのです。ただ、何がこれの原因になっているかというのはよくわからないと思うのです。

○池専門参考人 47ページの34行目の自然形質転換、接合伝達、形質導入。これも詳しくないですが、カンピロバクターはそれぞれの遺伝子伝達機構がそれぞれ効率よく行くのですか。何が一般的なのかというのはわかりますか。例えばグラム陰性腸内細菌だと、接合伝達が一番一般的ですね。ここの3つの機構がカンピロバクターにおいて等しく効率よく行くのか。

○田村座長 それはよくわかりませんが、一般にカンピロバクターの接合伝達の試験系というのは余りやられていないような気がするのです。

○池専門参考人 効率のいいプラスミドはないはずですね。解析されていませんね。形質転換が一般的ではないかと思うのですが、どうでしょうか。

○田村座長 多分そうだと私は思っています。接合伝達よりは自然形質転換だと。

○池専門参考人 論文を見るとそうですね。私もそう思うのです。ですから、ここの記載の仕方、いわゆる遺伝子伝達機構は3種類あるけれども、ここは最も効率的なものをきちんと記載しておいたほうが混乱しないと思うのですが、いかがでしょうか。一般的であるということでもいいかと思えます。

○大倉課長補佐 形質転換が一般的ということ。

○池専門参考人 そういうことでいかがでしょうか。

○大倉課長補佐 はい。例えばほかの項目などでも、項目の冒頭に、このパラグラフとしてはこれが一般的ということをもとめとして記載するような文を一文追加しておりますので、今、47ページの33行目の(3)で「カンピロバクターでは自然形質転換、接合伝達、形質導入による遺伝子の水平伝達による薬剤耐性遺伝子の獲得が認められる」で、テトラサイクリンではプラスミドが主要な役割を果たす一方で「マクロライド耐性で主要な染色体性の耐性遺伝子の主な伝達機序は自然形質転換と考えられる」ということを記載しています。

○池専門参考人 これだと全部が大体並列に書かれているような感じがするのです。

○大倉課長補佐 最後の行に「カンピロバクターでは」とあつたほうが良いということでしょうか。

○池専門参考人 カンピロバクターにおいては、遺伝子伝達機構は形質転換が一般的であ

るという一文を入れたほうが良いかと思えます。それで、例えば*tet*遺伝子はプラスミド性の耐性の接合伝達も行われるという報告もあるということですね。

しかし、*tet*遺伝子の形質転換の*in vitro*の実験はあるのでしょうか。報告があるかどうか知りませんが、やれば伝達すると思うのです。そういうこともありますということを一言でいいかと思うのですが、入れていないと全部行くのだという誤解を招くと思えます。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。(2)と(3)の冒頭の4行などの記載は、もう一回修正させていただきます。

ありがとうございます。

○田村座長 ほかに何か御指摘はありませんか。

○池専門参考人 もう一つ。50ページの19行目あたりの記載ですね。肉用鶏で確認したカンピロバクターは、*C. jejuni*から*C. coli*に変わってきたという、これは中国の話なのだけれども、一般的にはどういうことですか。日本はどうなのですか。

○田村座長 日本は全く違って、世界も違うのです。

○池専門参考人 そうでしょう。ですから、中国の話余り入れるとわけがわからなくなりますよ。特殊な環境だもの。

○田村座長 甲斐先生、何な御意見があれば。

○甲斐専門委員 そういうリスクはあるということだろうと思えますが。

○大倉課長補佐 恐らくボリュームが大きいので、すごく重みがあるように見えてしまうということが問題なので、これは知見としてはあるのですが、特殊な環境で、ある種一例報告的なものだと思います。もちろん日本の状況とは違いますので、49ページの最後のまとめで、以前からマクロライドの評価書に書いてあるような、特殊な環境下であるということに記載しておりますので、ここは今、19行目から全部で6、7行書いてあるのをもう少しコンパクトにして、こういう知見もあるというぐらいの記載にさせていただきたいと思えますが、それでよろしいでしょうか。

○田村座長 ぜひ。そのほうが良いです。

○池専門参考人 19行目の中国のことを書くのであれば、日本や世界においてはこうであるけれどもという一言が要るかと思うのですが。

○田村座長 どうぞ。

○豊福専門委員 私も最初読んでいたとき、ええっと思ったのですが、これは本当にオール中国でそうなのですか。それとも、特定の農場なのですか。

○青山評価専門官 内容を確認したいと思えますが、たしか数地域、大きく県を選んで見ているような状況かと思えます。

ほかの国、日本などとかかなり状況が違うと思うのは、急激にマクロライドの使用量が伸びているというデータは、恐らくどこの国にもなくて、むしろ減っているという状況かと思えますので、そういう意味では、中国だけが、増えるということが起きるということを示せる国なのかなと。特殊だということだと思います。

○池専門参考人 中国のこういうデータが、日本の評価書の参考になるかという問題ですね。このようなことをしたら反面教師としての評価書にはなるけれども、余り中国のことを詳しく書くと、評価書自体のポイントが見えなくなる。

○青山評価専門官 そうですね。量を減らすということで。

先生方にこれが評価の何らかの参考になるかどうかを御判断いただきたいという意図で記載していましたが、今、池先生から御意見をいただいたところですので、余り参考にならないということで量を減らそうと思います。

○田村座長 話としてはすごくおもしろい疫学の話なのですが、これが一般的かという問題かなという気がしますので、書き方を検討してください。

○池専門参考人 どこかに中国の研究をまとめたらどうですか。

○大倉課長補佐 44ページから45ページにかけて *ermB* の記載を結構書いていますが、こちらは最初に15員環のマクロライドをやったときに一報あって、その後、今回またマクロライドの評価に当たって、直近の知見を調べたら諸々出てきてしまって、*ermB* についての記載が若干増えてきて、事務局でもバランス的にはどうなのかという話はしていただきましたので、全体的にボリュームダウンしたほうが良いということであれば、修正させていただきたいと思います。

○池専門参考人 あるいは、脚注にしますか。いろいろ考えてみてください。

○大倉課長補佐 例えば、*ermB* に関しては、1行ぐらい *ermB* というものもあるということに記載した上で、44ページや45ページにあるような、時系列的に中国とスペインでこういうものがあるとか、*ermB* にはこういう特徴があるといった情報は、別紙参考にさせていただくということも可能かと思います。

○田村座長 検討してください。

○池専門参考人 あと、もう一ついいですか。大した話ではないですが、47ページで先ほど議論になった、 10^{-10} が低いかというもので、原文を読んだら、全部が全部 10^{-10} ほど低いわけではないですね。原文の Table 2 だと思うのですが、低いので豚が大体マイナス9ぐらい。七面鳥だったらマイナス5とか。しかもこれはカンピロバクターと書いてあるけれども、実際のデータは *C. coli* ですね。なので、これは *C. coli* だと書いておいて、しかも豚の実験ではマイナス9とか。それから、ほかと比べての議論は、考察のところでは過去のデータで、ストレプトマイシンでマイナス3だったから、それと比べて低いというふうになっているので、そう書いておけば、先ほどの浅井先生の懸念は解決するのではないのでしょうか。

○大倉課長補佐 それぞれ低いという記載があるところは原著を確認して、恐らくこれは引用した文献に低いという記載があったと思いますので、それぞれの文献で何と比べていたのか確認させていただきたいと思います。

○田村座長 ほかによろしいでしょうか。

○荒川専門委員 50ページの上から6行目ですが、競合不在下では鶏の体内で存続が可能である。競合不在下というのは、要するにエリスロマイシン感受性の野生株みたいなものとの競合がない場合はという理解でいいですね。

○大倉課長補佐 内容を確認する必要があると思いますので、ここは確認して、改めて記載ぶりについて御相談させていただきます。

○荒川専門委員 その下の(参照168)というのは、今、確認したところ(参照164)ですね。

○大倉課長補佐 大変失礼いたしました。

○荒川専門委員 (参照164)にそのような感じに受け取れる表現は確かにあるかなと思うのですが、何との競合なのかというのはわかるようにしたほうが良いかなと思います。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

○田村座長 ほかにないでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、進めます。この後は暴露評価なのですが、事前の資料確認で豊福専門委員から、暴露評価の後半部分について御意見をいただいています。

豊福専門委員は御都合により11時半ぐらいに御退席と伺っていますので、先に後半部分から議論するというところでよろしいでしょうか。

事務局から引き続き資料の説明をお願いします。

○青山評価専門官 資料2の56ページ、暴露評価に関する知見の、家畜及び畜産食品が農場から出荷されて、ヒトに摂取されるまでの経路から御説明します。

最初のほうは、最近ではテトラサイクリンの評価でも御説明をしている内容と同じもので、従来から使用しておりますので、説明は省略させていただきます。

豊福先生から豚の食肉の生食禁止について、内臓を含むことへの指摘や、牛乳の殺菌温度についての御指摘などをいただいておりますので、修正しております。

次が58ページになりまして、畜産食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況でございます。

牛、豚、鶏それぞれで汚染される要因として、どこでどのように汚染されるのかといったことを記載しておりますが、鶏肉については9行目からフルオロキノロンの評価書に記載していた内容を書いております。

豊福先生から、牛、豚のHACCPが鶏で適用できないということは当然のことなのでという指摘をいただいておりますので、この行は削除いたしました。

16行目からカンピロバクターの性質を記載しております。性状が弱いことを16行目から20行目まで記載しております。ただし、冷凍下、冷蔵下では増殖しないが生残するため、飲食店や家庭まで持ち込まれる可能性がある旨の記載です。

21行目からは空気、乾燥、熱に極めて弱いことなどを記載しております。通常の過熱をして喫食すれば死滅するという情報です。

26行目からは牛乳について記載をしております。28行目からは鶏卵について。

このあたりは、まず、牛乳については過熱して流通する過程でカンピロバクターは死ぬということで、汚染源とならないだろうという記載です。

鶏卵についても、卵殻の表面は殺菌、洗浄などをされますし、卵殻内には入らないという情報を記載しております。

33行目からは、日本国内の法令や規格基準などに基づくリスク管理を行えば、牛乳、鶏卵についてのリスクは排除できるということで、この後、汚染状況について記載しておりますが、牛乳、鶏卵については省略しております。

59ページの2行目からがその汚染状況になります。まず、「事務局より」と追記しておりますが、豊福先生から御意見をいただいている関連もありまして、今回このようにしたいと事務局で考えているところを記載しております。

過去の評価書で、各県の食肉衛生検査所の報告などを記載しているものもございますが、今回は牛、豚、鶏と3畜種あるということがあり、国内の学会誌掲載論文だけでも報告数は極めて多いということと、あと、それぞれの県が発表している報告書などもありますので、網羅的に偏りなく情報を抽出し記載することは難しいのではないかと考えていまして、国の関係機関がある程度、国内を幅広く対象とした調査のみを基本的に記載したいと考えております。

ただ、その情報だけでは不足するものや、偏りが生じるというものがあれば、先生方からいただいた情報で補うという形にしたいと考えております。

今回、タブレットの参考資料4、5で、岡村先生と豊福先生からいただいた情報を記載しております。まず、岡村先生からは鶏と鶏肉でのカンピロバクターの検出状況を表にいただいたものを入れております。

豊福先生から、県からの報告などを御紹介いただいております。その情報をそのままファイルにしております。

そういった情報をいただいているところですが、まずは事務局案を御説明させていただいて、59ページの4行目からは、と畜場、食鳥処理場における状況で、と体、食肉の情報でございませう。

最初に牛のと体で、汚染率が低い旨を記載しております。11行目からは豚のと体に関する情報で、これも陽性のものが見つからなかったという情報です。

16行目からが、食品安全委員会が調査事業で行った結果を記載しております。食鳥処理場で鶏肉について調べておりまして、こちらはカンピロバクター陽性だけではなく、耐性率についても調べております。

本来ここには耐性菌についての調査を記載するべきと思うのですが、食肉における耐性菌の調査が余り行われていないことから、食肉のカンピロバクター陽性率も補足的な情報として記載していますが、主に食品安全確保総合調査の耐性菌出現状況などが本来は参考になる情報と考えています。

そういうことで、カンピロバクター陽性であり、そのカンピロバクターがさらにマクロライド、エリスロマイシン耐性であるという株が認められています。表に記載があるように、*C. jejuni*では耐性株が見つからず、鶏肉ですが*C. coli*は検出されていまして、耐性株が若干見つかるという状況です。

次は60ページの2行目からです。また同じ調査ですが、肝臓を調査しております。カンピロバクターをまず*C. jejuni*、*C. coli*に分類いたしまして、牛の肝臓では*C. jejuni*で、豚の

肝臓では *C. coli* で、エリスロマイシン耐性株がみられたという情報の記載でございます。

17行目からは市販食肉等の情報になっております。市販食肉の情報が23行目からございますので、18行目からのまとめの情報は、今回は削除を考えております。

23行目からは厚生労働省が市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査で、2008年から2017年の情報を記載しております。

この間の牛及び豚由来のひき肉などのカンピロバクター陽性率は低く、1%を切りますので、調査数が少ないものの牛及び豚由来食品の汚染は概ね小さいものと考えられる。一方で牛肝臓では、検体数が10以上ある年でみますと、陽性率が10%を超えることもあるという旨を記載しています。

30行目からは鶏ですが、鶏肉のひき肉では陽性率が23.5~37.7%で、汚染率は高いということに記載しております。

次が62ページの9行目からです。こちらも食安委の調査事業で行ってございまして、市販鶏肉の調査です。

まず、カンピロバクター陽性率は *C. jejuni* が高いというところかと思えます。その中で、エリスロマイシン耐性をみると、62ページの表の上の市販鶏肉では、菌種がわかりませんが4.0%の耐性株が見つかっており、下の市販鶏肉では、これは両方 *C. coli* になってしまっていますが上が *C. jejuni* で、*C. coli* で耐性株が見つかっているという結果です。

以上でございます。

○田村座長 岡村先生と豊福先生から情報をいただいているようですので、岡村先生のタブレットの参考資料4をお開きください。全体的な紹介をしていただきます。

○岡村専門委員 まず、国内の報告で、全部で大体、発表されている報告としては2014年から2017年の5年間ぐらいの文献で、実際に調査を行っているのが2007年から2016年の10年間ぐらい。その報告を全体的にざっとまとめたものなのですが、上の2つは鶏群と鶏肉で農水省が調べているもので、特に *C. jejuni* と *C. coli* という区別はつけていないのですが、鶏群ベースで行くと、例えば上のものであれば、24鶏群中14鶏群が陽性なので58%。次の2017年に発表されているものであれば、78鶏群中22鶏群なので28%が陽性ということになります。なので、全体的には30~60%ぐらいが陽性で、*C. jejuni* と *C. coli* で分けて考えると、例えば鶏群のほうで行きますと、2つ目の文献。2008年から2012年のデータなのですが、これを見れば、236鶏群のうちの180鶏群、76.3%が *C. jejuni* 陽性で、16.9%が *C. coli* というふうに、*C. jejuni* のほうがかなり多いということがわかると思えます。

あとは鶏群の文献の下から2つ目の文献に関しても培養ベースの検出結果を見ると、*C. jejuni* が50、*C. coli* が6。LAMPベースに関してもほぼ同様で、89%が *C. jejuni* ということになります。

鶏肉に関してもほぼ同じなのですが、2つ目の論文であれば、普通の鶏肉で102検体中33検体で、32%が陽性。内臓肉に関しても33.4%が *C. jejuni* 陽性ということで、その次の文献を見ますと、*C. jejuni* と *C. coli* の違いもわかると思うのですが、大体8割が *C. jejuni* ということ、*C. jejuni* のほうが多く分離されるということが、鶏群でも鶏肉でも同じように

みられると思います。

○田村座長 どうもありがとうございます。

それでは、豊福先生、お願いします。

○豊福専門委員 今、岡村先生に、私以上に非常にたくさんまとめていただいたので、要はもう少しこういったことも書いておいたほうが良いのではないですかということと、鶏肉について言えば、たしかリスクプロファイルを改訂したのがことしの5月ぐらいで、あのときに結構たくさん入れたので、あれも参考にさせていただいて。確かにおっしゃることはわかるのだけれども、例えば厚労省の食中毒菌の汚染実態調査でも本当に、5検体とか8検体とか3検体とか非常に少ないので、確かに日本中に、たしか10か所ぐらいの自治体をお願いしていて、とってくださいということになっているのですが、必ずしも全部とり切れていない部分もあるので。そうすると例えば、私も思ったのですが、西野先生の東京の鶏卵のデータなどというのは、これは恐らく東京の消費地における汚染実態がわかると思うので、こういうのも入れておいたほうが、結局幾ら耐性があっても、食べるときに菌がいるかないかというのは結構重要な話だと思うので、もう少しここは厚くしておいたほうが良いかなと思っています。

○大倉課長補佐 事務局から御相談なのですが、全部を評価書の本文に入れるべきかという問題がありまして、先の*ermB*とは同じではないことは重々承知しているのですが、主なデータとして、本文に、食安委の調査事業や、厚労省の汚染実態調査を書かせていただいて、岡村先生からいただいたまとめなど、もしそのほかにあるようであれば、御提供いただいた情報は表などにして、別紙の参考という形にするとして、重要なのは重々承知しているのですが、余り暴露評価のところに表ばかり続くのも読みにくいかなと思いますので、そういった形にさせていただけないかなと思いますが、いかがでしょうか。

○田村座長 事務局からの提案ですが、よろしいですか。

それでは、それでよろしくお願いします。

ほかに何かありますでしょうか。

汚染菌数の情報は余りないのですか。

○豊福専門委員 菌数のデータは非常に限られています。ただ、実は今年度から食安委の研究事業で定量的なデータをとろうというのが始まったばかりなので、これから増えてくるとは思いますが、現状はほとんどないです。大体プラスマイナスだけです。

○田村座長 やはり何か定量的なデータがあると、さらに評価が役に立つかなと思いました。

○豊福専門委員 先生のおっしゃるとおりなのです。定量がないと、やはりプラスとマイナスだけではなかなか評価できないので、これからもっと定量的なデータをとらなければいけないのです。

ただ、残念ながら標準的な試験法が最近できたばかりなので、これからです。

○田村座長 またそういうデータが出てきたときに見直していくということだと思います。

ほかに何か。

○砂川専門委員 随分前の、ハザード案のところに戻ってしまってもいいですか。

先ほど豊福先生からのコメントで、年間の発生の推定のことコメントがあって、窪田先生が推計されているというところで、私も若干、最近の彼らの推計のかかわっていたのですが、気になっていることは、2005年から2006年にかけての年間の日本のカンピロの推計ということでは、彼らは180万人ぐらいという数の推計を出されています。これも実は恐らく米国の10倍以上あるので、かなり多いという数値にはなるのですが、それでも有用なデータだと思っているのですが、最近の窪田先生たちのデータは、私がかかわっている者としては、年間で食品由来で、例えば少なくとも500万、多いときには1,000万近くとか、すごい値の推計を出されていて、これがとても多いので、それだけリスクがとても高いとみる前に、この内容を慎重に検討していく必要があるなと思っていました。研究班の報告書からの引用という形で引っ張ってくるのはできるかもしれませんが、場合によっては、少し前のデータであっても、豊福先生も共著者になっている論文ですが、それは十分引用できると思うのです。

○豊福専門委員 ちょっと前のものは『Journal of Food Protection』に発表されているのがありますので。

結局、やっていること自体は臨床ラボから、実際にどれだけカンピロバクターがとれたかというデータをベースにして、その中で実際、どれぐらいの人が本当に病院に行っているか。それから、病院に行ったときにどれぐらいの検便をしているかという比率をずっと掛け合わせていくと1,000万とかになってしまう。

○砂川専門委員 はい。特に最近のものは食品由来で700万か800万は絶対いるという感じの情報になってしまうので、そうすると、日本国民の十数人に1人は毎年カンピロにかかっているということになって、それがもし本当ならすごく重要なのですが、コミュニケーションとして一つ慎重にいくべきかなと思ったりするので、どうしたらいいのだろうと思いながら話を聞いていました。

○豊福専門委員 やっている手法自体はアメリカのCDCがやっている手法をベースにしていますので、実際に検便の比率についても、アメリカと比べてそんなに悪くはないです。

ただ、例えばレポートして書くときに、免疫がどうするとか、その辺に関しては確かに若干議論が必要かもしれないです。

○砂川専門委員 欧米などと比べると随分情報が違うので、それはもう国ごとに違うのだということで良いとは思いますが、そのあたりは少し取捨選択が必要かなと思いました。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

先ほど申し上げたとおり、そういった厚労科研の研究報告などは、今後影響評価に記載する予定でございます。

また、記載については、おっしゃっていただいたように、注意して記載の作業を進めさせていただいて、できた段階でまた先生方に御確認をいただいて、もし事前に、ここはちょっとというのがあれば御指導いただければと思います。

よろしく願いいたします。

○田村座長 ほかによろしいですか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○青山評価専門官 引き続き資料2の52ページの「V. 暴露評価に関する知見」の「1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量」から御説明いたします。

暴露評価に関する考え方は従来どおりで、摂取する時点まででございます。

消費量は10行目から記載しております。ほぼ横ばいで推移しているという情報を、牛肉、乳製品、豚肉、鶏肉、鶏卵なども含めて記載をしております。リスクに関係するような大きな変化はないかなと思っております。

53ページの3行目から「2. ハザード及びハザードとなり得る当該細菌の生物学的特性」です。

一般的なカンピロバクターの生物学的特性を記載しつつ、感受性菌と耐性菌で生物学的特性が異なる場合はその知見を整理するという形にしております。

最初に7行目の「(1) 抵抗性、生残性及び増殖性」でございます。筒井先生から、動物種によるカンピロバクター分離の違いについて、腸内温度とカンピロバクターの親和性がわかるように書いたほうが良いのではないかという御指摘をいただきましたので、まず、これらの*C. jejuni*と*C. coli*が高温性カンピロバクターであることを記載し、哺乳動物の体温よりも鳥類の温度帯42℃でよく増殖するというので、鶏でよくカンピロバクターが見つかる旨の説明にしております。

16行目からは*C. jejuni*の生存率が物理的な条件などによって低下する旨を記載しております。18行目からは*C. jejuni*のマクロライド耐性株で調べた場合、遺伝子の発現がいろいろ変化しているということで、特に生存性にかかわるような遺伝子が発現低下するというのを記載しております。そのため、適応負担がかかっているのではないかという示唆の考察でございます。

24行目からは*ermB*遺伝子保有株の代謝の解析でございます。こちらについても同じように、代謝に変動がみられる、また、バイオフィーム形成能が*ermB*遺伝子保有株では下がっています。

次の54ページの2行目から、「(2) 生体外における生存能力及び分布状況」でございます。

まず、*C. jejuni*、*C. coli*とも微好気性細菌ですので、CO₂が必要ということで、5行目から、普通の大気中では発育しないということです。乾燥条件下では死滅が早いことなども記載しております。そのため、食品中での増殖は困難と考えられるという一般論です。

10行目からは凍結における生残性で、凍結、融解を繰り返すと菌数が減る。

12行目からは室温で増殖しないが、低温では比較的長期間生存することが可能な旨を記載しています。

16行目ですが、こちらは24行目に記載していた環境の話について、参照文献を確認したところ、家畜排泄物という特定の環境でしたので、場所を移動して修正しております。スラリーや汚水、堆肥などでみたところ、スラリーや汚水などでは最大で1か月程度生存し

て、土壌に散布した場合も4日から長い場合は1か月程度生存が可能という情報です。

19行目からはカンピロバクターが環境で生存はしているが、人工培地で培養できないVBNCという状態になることを記載しています。これが感染性を維持しているかどうか不明な点があるということ、先ほど豊福先生からも御指摘があったリスクプロファイルなどを参照しながら追記を行っております。

26行目から、と体や肉の流通過程での菌数について記載しております。この辺は今まで15員環マクロライドの評価で牛や豚について記載していた内容と同様のものを記載しております。

牛肉などでは強制換気や冷却等によって、カンピロバクターは感受性があるため菌数が減るという情報を記載しています。33行目から、牛肉では特に長期保存をするため、菌数が減少することを記載しています。また、一方、菌数の減少が認められないというような報告があるということで、36行目に記載しております。

37行目からは小売豚肉の汚染率についてですが、冷却前よりは汚染は少なくなる旨です。

55ページは鶏肉についてですが、英語の成書から引っ張ってきたところ、包装されたばかりの鶏肉では汚染率が高いものが貯蔵中にある程度減るという情報です。

3行目から *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性株の話です。 *in vitro* での増殖性が低下する傾向があり、5行目から、さらに鶏の皮膚片上で生残性を調べたところ、耐性株のほうが感受性株に比べてだいたい検出日数が減るという情報です。

7行目からは、一方で、耐性株の低温耐性は感受性株と同様ということで、こちらも著者らの考察でございますが、低温下では耐性株と感受性株で生残性が同程度になってしまうのではないかという話です。

11行目、 *C. coli* のエリスロマイシン耐性株で、増殖曲線を *vitro* で見ると、感受性株と明らかな違いは認められないが、耐性株と感受性株の混合培養で競合させると、耐性株のほうが弱いという情報です。

16行目からは、ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性です。今までガミスロマイシンなど、15員環の評価では、ヒト腸管内で一過性に定着することができるという記載でしたが、筒井先生から、このボックスにありますように、実際は、カンピロバクターと疑って、カンピロバクター用の検査をしない限り検出されないことから、日常的に分離されることはないという表現は不正確ではないかという御指摘があり、修正をしております。腸内細菌叢として定着し、長期にわたり存在する可能性は少ないという考え方を記載し、また、便培養時にカンピロバクター検出用の特殊培地を使用しない限り分離されることはない旨の追記もしております。

22行目からは病原性因子について記載しております。

26行目でカンピロバクター腸炎患者での排菌を記載しておりますが、2～5週間程度、排菌が認められることもあるということで、健常者の便からも検出される。しかし、少ない菌量で感染するにもかかわらず、ヒトからヒトへの感染事例はほとんど報告されないということで、長期にわたり存在する可能性は少ないものと考えられているという記載です。

上の文章と重複しておりますが、また後で必要があれば整理したいと思います。

55ページの最後の行ですが、薬剤耐性カンピロバクターの定着性について、耐性がある場合、*C. jejuni*については生存性が著しく低下するという報告があると記載しております。

ヒトの腸内での定着・侵入性を推察するための調査として、鶏由来*C. jejuni*の耐性株を*vitro*で、ヒトのがん由来細胞株や、マウスのマクロファージなどで付着・侵入できるかどうかをみたところ、耐性株ではそれらの能力が低下するという情報です。

6行目から、荒川先生から御指摘をいただいた情報、ヒトと家畜で同じようなST型などの株が見ついているということで、ヒトと家畜の間で株の伝達があり、それがヒトで保有されているのではないかという御指摘で、文献を御紹介いただきました。この文案を記載しておりますが、内容的には影響評価のところに移動したいと考えております。

12行目からはヒトの常在菌又は病原菌に遺伝子などが伝達する可能性でございます。13行目から、まず、遺伝子交換機構としては、カンピロバクターでは自然形質転換が知られていることを記載しています。

主に染色体DNA上の突然変異の結果として、マクロライド耐性が発現することを記載しております。

19行目から、今まで御報告してきた中国での*ermB*遺伝子保有株の記載がありますが、耐性*C. coli*の染色体上のMDRGIの遺伝子で、先ほど既に申し上げているのですが、*C. jejuni*の形質転換が起こるといことです。

また、この辺の陽性菌に由来しているといった示唆は、繰り返しになりますので省略いたします。MDRGIや*ermB*遺伝子がヒトと動物の間で伝達している可能性を記載しております。

29行目からは、カンピロバクターから*ermB*などのマクロライド耐性遺伝子がヒトの常在菌に伝達されたという知見は現在、調べたところではございません。

以上でございます。

○田村座長 事務局から、ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性について説明がありました。

何か御質問、御意見がありましたらお願いします。

○岡村専門委員 53ページの8行目から14行目までの話なのですが、ここで哺乳動物の体温よりも鳥類の温度帯でよく増殖すると書いてしまうと、カンピロバクターが鳥類に定着するのに、体温がすごく重要な感じが強調され過ぎるような気がします。温度は一因かもしれないのですが、腸内に定着する上で、温度だけではなく、腸内細菌叢など様々な要因が恐らく絡んでいるはずなので、ここまで強調する必要はないのかなという気がします。

○田村座長 どうもありがとうございます。

○豊福専門委員 私もこれを読んだときに同じ感覚を持って、リスク評価でそういうことを書いているのは余り見たことがないのです。そこはもう少し調べてみたほうがいいかなと思います。それが1点です。

あとは、54ページの9行目から11行目のパラに凍結のことを書いていますが、これも鶏

のカンピロのリスクプロファイルにもあるのですが、もっと新しい文献が、例えば朝倉先生たちが厚労科研でやって、たしか2015年の食品微生物学雑誌に出したのがありますので、この辺はもう少しアップデートしてもいいかなと思いました。なので、隣の担当者たちと都度情報交換したほうが良いと思います。

○田村座長 どうぞ。

○筒井専門委員 私がただ単に鶏に多い理由を知りたかったということで、これですごく納得したのですが、評価書として必要なければ削除でも構いません。

○大倉課長補佐 一般的に、補足的でわかりやすい情報として、例えば脚注にするというのも一つかなとは思いますが、削除でもよければ構いませんが、削除でよろしいでしょうか。一般の方のためには残しておいたほうが良いということであれば、脚注にさせていただくことも可能ではあります。

○田村座長 強調しない感じで書いていただいたらどうなのですか。

○豊福専門委員 先生方に聞いたかったのですが、実際に菌数と言ったときに、例えば鶏だったら9乗とか10乗ぐらいまでいくかもしれないのですが、牛、豚のときも同じぐらいなのですかね。その辺もよくわからない。

ほかの評価書などを見て、こういう記述があるかどうか調べてみる価値はあるかと思います。もしあれば、それに沿った形で御提案するし、なければ削除ということです。

○田村座長 わかりました。

それでは、少し見ていただいて、記載を考えてください。

○青山評価専門官 高温性のカンピロバクターの関係なのですが、2018年の鶏肉等のカンピロバクターのリスクファイルに似たような記載はあるのですが、文章の順番や入れる場所の問題で、やはり印象が強くなってしまうということでしょうか。カンピロバクターのリスクプロファイルでは、「*C. jejuni*は哺乳動物の体温の37度よりも、鳥類の温度帯42度でよく増殖することから高温性カンピロバクターと呼ばれている」という記載はありますが、これだと自然に読めるけれども、この評価書案の記載場所だと、それが鶏で多い理由全てに読めてしまうため、やはり不正確というところでしょうか。

○岡村専門委員 そのプロファイルの引用元にそう書かれているのであれば、科学的な根拠になるのかなとは思いますが、その辺が推測になってくると話は変わるのかなと思います。

○田村座長 温度も一つのファクターであることは間違いないとは思いますが。ただ、先ほどの話から、これだけでは全部を規定できないということで、その辺で重みを考えてくださいということだと思います。

○豊福専門委員 確かに今の記述はそう書いていて、引用文献は三澤先生の食品微生物学会の、恐らくこれは先生が招待講演録のようなもので、総説として書かれている部分だと思います。

まだリスクプロファイルのほうがそんなに強くないというか、鶏の高温でよく増殖することから高温性という名前になっていますと言っているだけなので、それだったらまだそ

うでもないのかなと思います。

○大倉課長補佐 検討して、また御相談させていただきます。ありがとうございます。

何かこういうところを注意したらというのがあれば、いただければと思います。

荒川先生、お願いします。

○荒川専門委員 要するに、鶏の体温が高いからカンピロバクターがということではなくて、カンピロバクターはそういう高い温度で成育能力が高いので、鶏から分離されやすいという程度のことかなと思うのです。

ですから、恐らく鶏以外の体温が高い動物は結構いると思うのですが、そういうものから全部出るというわけではないと思うので、高い温度に適応した菌だというぐらいでいいと思うのです。

○田村座長 それでは、良いですか。

ほかに何か、よろしいですか。

○荒川専門委員 細かいことですが、54ページの2行目の「2～10%のCO₂を添加した低濃度の酸素（3～15%O₂）を必要とする」だと、酸素のガスに炭酸ガスを添加しているように読めるので、*in vitro*の培養時は2～10%の炭酸ガスと低濃度の酸素を混合したガス環境で増殖するというような意味に書いたほうがわかりやすいかなという気がします。

○田村座長 それでよろしくをお願いします。

それでは、本件につきましては次回以降、改めて審議することにします。

その他、事務局から何かありましたらお願いします。

○大倉課長補佐 特にございませぬ。専門委員の先生方におかれましては、お忙しい中ありがとうございました。

次回のワーキンググループの会合の開催につきましては、改めて日程等を御連絡さしあげますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

○田村座長 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)