

(トライアル用)

ぶり類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

【事務局】

本評価書は、トライアル用ですので、農水省に答申として通知されるものではないですが、今後実際に評価をする際に勘案します。

前回（第 42 回）のWG以降に行った修正を赤字見え消しにしてあります。

なお、微修正及び修辭上の修正については、読みやすさ向上のため、見え消しにせずに反映しておりますので御了承ください。

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

目次

	頁
I. 評価の経緯及び範囲等.....	4
1. はじめに	4
2. 経緯	4
3. 評価の範囲	4
II. ハザードの特定に関する知見.....	5
1. マクロライド系抗生物質の名称、化学構造等.....	5
(1) 名称、化学構造等.....	5
(2) 評価対象成分の系統.....	6
(3) 使用方法、規制等.....	7
(4) 使用状況	8
2. エリスロマイシンの海外における評価状況等.....	9
(1) 国際機関	9
(2) 米国	9
(3) 欧州	10
(4) 豪州	10
3. 対象水産動物におけるエリスロマイシンの薬物動態.....	10
(1) 薬物動態試験.....	10
(2) 残留試験	11
4. 抗菌活性	11
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....	11
(2) 抗菌スペクトル.....	11
(3) 対象とするぶり類の病原菌に対する MIC 分布.....	13
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布.....	15
5. マクロライドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	15
(1) マクロライドに対する耐性の基本的機序.....	15
(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性.....	16
(3) 耐性遺伝子の伝達.....	19
6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）.....	19
(1) マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性	19
(2) 他の系統の抗生物質との共耐性.....	20
(3) マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度	21
7. ハザードの特定に係る検討.....	22
8. ハザードの特定.....	23
III. 発生評価に関する知見.....	24
1. 水産養殖現場におけるマクロライド（エリスロマイシン）耐性の状況	24
2. ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報	24
(1) 腸炎ビブリオにおけるマクロライド（エリスロマイシン）耐性機序及びその	

遺伝学的情報	24
(2) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	25
(3) 多剤耐性等	25
(4) 使用量	26
IV. ばく露評価に関する知見	26
1. 魚介類（ぶりを含む）の消費量	26
2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	27
(1) 増殖性、抵抗性及び生残性	27
(2) 生体外における生存能力及び分布状況	28
(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	29
(4) 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	29
3. 水産動物が養殖場から水揚げされヒトに摂取されるまでの経路	29
4. ぶり類由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況	33
(1) ぶり類由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性	33
(2) ハザードとなりうる細菌によるぶり類由来食品の汚染状況	33
V. 影響評価に関する知見	34
1. ハザードを含む当該細菌のばく露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病 ...	34
(1) 発生原因及び発生状況	34
(2) 重篤度	35
2. 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況	36
3. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療	36
(1) 治療方針及び第一選択薬	36
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	37
VI. 食品健康影響評価	37
1. 発生評価について	37
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	37
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	37
(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）	38
(4) 発生評価の結果	39
2. ばく露評価について	39
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	39
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	39
(3) ばく露評価に係るその他の要因（食品処理工程、流通経路等）	40
(4) ばく露評価の結果	40
3. 影響評価について	40
(1) 当該疾病治療における重要度	40
(2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）	40
(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）	41
(4) 影響評価の結果	41

4. リスクの推定について.....	41
5. 食品健康影響評価について.....	42
VII. その他の考察	42
<別紙 検査値等略称>.....	43
<参照>	44

1. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

食品安全委員会は、2003 年に農林水産省から要請があった家畜等に使用するマクロライド系抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人が当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。（参照 1）

2. 経緯

2003 年 12 月 8 日に、農林水産省から、①飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号。以下「飼料安全法」という。）第 2 条第 3 項の規定に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質が、飼料添加物として飼料に添加され家畜等に給与された場合及び②医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条第 1 項の規定に基づき承認されている動物用医薬品の主成分のうち、飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が、医薬品医療機器等法及び獣医師法（昭和 24 年法律第 186 号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請がなされた。

この評価要請の対象には、動物用医薬品の主成分であるマクロライド系抗生物質が含まれていた。

マクロライド系抗生物質のうち、豚に使用される飼料添加物の 16 員環マクロライド並びに牛、豚、鶏に使用する動物用医薬品の 14 員環及び 16 員環マクロライドについては、2019 年 2 月 5 日にリスクの程度は低度と考えた旨答申を行っている。なお、蜜蜂及び馬に使用する動物用医薬品のマクロライド系抗生物質は、蜜蜂は生産物であるはちみつの特性等から、また、馬は評価時から起算して 10 年以上マクロライドの販売実績がないことから、それぞれ特定すべきハザードはなく、従ってリスクの程度は無視できる程度と考えた旨答申を行っている。更に、牛と豚に動物用医薬品として使用するツラスロマイシン及びガミスロマイシン（共に 15 員環マクロライド）についても、2012 年～2017 年にかけて、リスクの程度は中等度と考えた旨答申を行っている。

3. 評価の範囲

2003 年 12 月 8 日になされた評価要請の対象のうち、動物用医薬品の主成分であるマクロライド系抗生物質について、既に評価が完了している畜産動物を除き、養殖水産動物に使用されるものを対象として評価を行った。

2022 年 2 月現在、養殖水産動物に使用可能なマクロライド系抗生物質は、エリスロマイシンである。

エリスロマイシンはすずき目魚類の連鎖球菌症の治療に用いられる。

連鎖球菌症は、海水魚及び淡水魚に発生する疾病で、海水魚ではぶり類（すずき目）、まだい（すずき目）、ひらめ（かれい目）等に、淡水魚ではさけ科魚類（さけ目）、あゆ（きゅうりうお目）、テラピア（すずき目）などに発生する。ただし、魚病被害の内訳によると、連鎖球菌症の多くがぶり類での報告であり、後述のとおりエリスロマイシンもぶり類に多く使用されていることから、本評価書では、すずき目魚類のうち特にぶり類を対象として食品健康影響評価を行った。ぶり類¹には、ぶり（はまち）、ひらまさ、かんぱち、ぶりひらが含まれる。（参照 2、3）

なお、ぶりの連鎖球菌症は、 α 溶血性レンサ球菌症（*Lactococcus garvieae* 感染症）と連鎖球菌症があり、前者の原因菌は *Lactococcus garvieae*² であるが、後者は *Streptococcus dysgalctiae* 等である。なお、他の養殖魚からは過去に数種の原因菌（*Streptococcus equisimilis*、*S. faecalis*、*S. faecium* 等）が報告されてきており、現在は *S. iniae* が主原因菌と考えられている。（参照 2、4）

連鎖球菌による被害額及びエリスロマイシンの使用量は、連鎖球菌症に対する経口及び注射ワクチンがそれぞれ 1997 年及び 2000 年に承認され普及するに伴い減少傾向にあった。しかし、近年、ワクチンによる予防効果が低い、従来の血清型とは異なるレンサ球菌症原因菌による感染症（II 型 α 溶血性レンサ球菌症）がぶり類の養殖場で拡大し問題となっている。従来の診断用抗血清に凝集する *L. garvieae* を I 型、非凝集性の株を II 型としている。（参照 4）

II. ハザードの特定に関する知見

1. マクロライド系抗生物質の名称、化学構造等

マクロライドは、2 つ以上のアミン又は中性糖が結合した様々な大きさのラクトン環から構成されている。マクロライドは、主に 14、15 及び 16 員環に分類される。ラクトン環中の炭素数の違い、新たなマクロライドでの抗菌スペクトル及び抗菌活性の改善等によって、薬物動態学的特性や細菌の耐性機序に対する反応が異なるが、いずれの場合も、グラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジア等に優れた抗菌力を発揮するほか、グラム陰性球菌、一部のグラム陰性桿菌に対しても抗菌活性を示す。（参照 5～8）

（1）名称、化学構造等

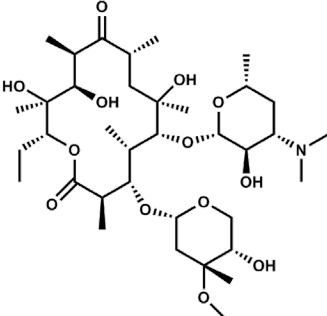
ぶり類に使用可能なエリスロマイシンの名称、化学構造等を表 1 に示した。エリスロマイシンは、14 員環マクロライドに分類される。（参照 5、9～12）

表 1 エリスロマイシンの概要

一般名 (英名)	エリスロマイシン (Erythromycin)
化学名	エリスロマイシン

¹ 魚類 - 条鰭綱 - 新鰭亜綱 - 真骨下綱 - 棘鰭上目 - すずき目 - すずき亜目 - Percoidea（すずき）上科 - あじ科 - Naucratinae（ブリモドキ）亜科 - ぶり属

² ぶりの連鎖球菌症原因菌は *Streptococcus* 属から *Enterococcus* 属に、さらに *Lactococcus* 属に移された経緯がある。

CAS 番号	114-07-08
IUPAC 英名	エリスロマイシン： (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-6-[[[(2S,3R,4S,6R)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy}-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-4-[[[(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy}-3,5,7,9,11,13-hexamethyloxacyclotetradecane-2,10-dione
分子式	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃
分子量	733.93
構造式	

(2) 評価対象成分の系統

評価対象であるエリスロマイシンを含む 14 員環マクロライド及び関連する系統の抗生物質について、国内における医薬品医療機器等法に基づくヒトに使用する医薬品及び家畜等使用する動物用医薬品としての承認状況を表 2 に示した。(参照 5、13、14)

表 2 国内におけるエリスロマイシンを含む 14 員環マクロライド及び関連する系統の抗生物質のヒト用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

系統	成分一般名	ヒト	牛、馬、豚、鶏	蜜蜂	水産動物	イヌ・ネコ
①評価対象成分の系統						
14 員環マクロライド	エリスロマイシン	○	(○)		○	(○)
	クラリスロマイシン	○				
	ロキシスロマイシン	○				
②関連する系統						
15 員環マクロライド	アジスロマイシン	○				
	ガミスロマイシン		(○)			
	ツラスロマイシン		○			
16 員環マクロライド	ジョサマイシン	○				
	スピラマイシン	○				
	タイロシン		○	○		
	チルジピロシン		(○)			
	チルバロシン		○			
	チルミコシン		○			
	ミロサマイシン		(○)	(○)		
リンコマイシン系	クリンダマイシン	○				○(イヌ)
	リンコマイシン	○	○		○	(○)

(○)：2019 年現在承認はあるが販売されていない製剤。(参照 24)

① 評価対象成分の系統 (14 員環マクロライド)

エリスロマイシンは土壤中の放線菌である *Saccharopolyspora erythraea* により產生される 14 員環マクロライドである。培養産物はエリスロマイシン A を主成分とし、エリスロマイシン B (5%以下) 及びエリスロマイシン C (5%以下) の 3 種の混合物であるが、これらは有機溶剤に対する溶解性に相違がある等の特徴を利用して、A だけを分離精製したものを通常エリスロマイシンと記述している。エリスロマイシンは塩基物質であり、各種の塩や誘導体がつくられ、その目的に応じて選択的に使用されてきた。(参照 5、15、16)

国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、エリスロマイシンの注射剤等が承認されている。(参照 5、8、13)

国内でヒトの治療に使用される 14 員環マクロライドは、エリスロマイシン、クラリスロマイシン及びロキシスロマイシンである。(参照 5、8)

テリスロマイシンは、14 員環マクロライドの半合成誘導体であるが、構造変化によりリボソームへの結合性の改善が認められ、抗菌活性、抗菌スペクトル、交差耐性、薬物動態等が従前のマクロライドと異なっており、ケトライド系と呼ばれる。国内では家畜用及びヒト用の承認製剤はない。(参照 5、8、13、14)

② 関連する系統

15 員環マクロライドは、国内で牛及び豚に使用する動物用医薬品としてガミスロマイシン及びツラスロマイシンの注射剤が承認されている。ヒト用としては、アジスロマイシンが使用されている。(参照 13、14)

16 員環マクロライドは、国内で家畜に使用する動物用医薬品としてタイロシン、チルジピロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの飼料添加剤、飲水添加剤、注射剤等が承認されている。ヒト用医薬品としては、ジョサマイシン及びスピラマイシンが使用されている。(参照 13、14)

また、リンコマイシン系及びストレプトグラミン B 群抗生物質は、マクロライドとは化学構造は異なるものの、重複する作用部位に対し類似した作用機序を示し、マクロライドとともにマクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B (MLS_B) 系抗生物質と呼ばれる。国内では、家畜に使用する動物用医薬品としてリンコマイシン、ヒト用としてクリンダマイシン、リンコマイシンが承認されている。ストレプトグラミン B 群抗生物質については、国内で家畜用及びヒト用の承認製剤はない。(参照 5、7、13、14)

(3) 使用方法、規制等

動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号。以下「使用規制省令」という。）において、食用に供するために養殖されている水産動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を使用する際の使用基準を定め、対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間等を規定している。

エリスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品は、養殖水産動物ではすずき目魚類のレンサ球菌症に使用される。用法・用量、使用禁止期間等の詳細は表 3 のとおり。

表 3 エリスロマイシンの使用方法等

対象動物	すずき目魚類
投与経路	経口投与（飼料添加剤）
対象疾病	レンサ球菌症
用法・用量	50 mg（力価）以下/kg 体重・日（5 日間）
使用禁止期間	食用に供するために水揚げする前 30 日間

農林水産省は都道府県を通じて養殖業者に対し、使用基準の遵守を指導するとともに、適正使用の普及・啓発を行っている。（参照 17）

水産分野の抗菌剤は、畜産分野とは異なり、獣医師の関与が義務付けられた医薬品医療機器等法に基づく要指示医薬品制度の対象とはなっていない。このため、2018 年 1 月 1 日から、水産用抗菌剤を使用する際の獣医師、魚類防疫員、薬事監視員等の専門家による指導体制強化のための仕組みを導入した。（参照 17）

養殖水産動物に使用されるエリスロマイシンについて、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。（参照 18）

- ① 本剤はすずき目魚類のレンサ球菌症を治療するために使用し、すずき目魚類以外の魚又は動物には使用しないこと
- ② 本剤は必要量以上使用してもその治療効果は変わらないことから、【用法及び用量】に従って正しく使用すること
- ③ 【用法及び用量】に定められている期間使用した後は、治療の効果の有無にかかわらず、本剤の使用を中止し、繰り返し使用しないこと
- ④ 本剤は病気の治療に必要な最小限の期間の使用に止めることとし、病気が治まった後は使用しないこと
- ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること
- ⑥ 本剤は指導機関（家畜保健衛生所、魚病診断総合センター、水産試験場等）に相談の上使用すること

（４）使用状況

水産用医薬品として使用されるエリスロマイシンの推定年間販売量を表 4 に示した。全て海水魚用であり、淡水魚用及び観賞魚用としては使用されていなかった。

水産用エリスロマイシンの販売量は、2010 年から 2014 年までは 20 トン/年前後で推移しているが、その後増加傾向がみられ、2019 年は 107.4 トン/年であった。この増加傾向は適応症である連鎖球菌症（ラクトコッカス感染症）の発生に伴うものと推測されている。

水産用抗菌性物質販売量総計に占める水産用エリスロマイシン販売量の割合は、2010 年から 2014 年までは 16.7～25%であったが、その後増加し、2019 年は約 48.4%であった。また、家畜、イヌ・ネコ等を含む動物用抗菌性物質全体の総計に占める割合は、2010 年から 2014 年までは約 2～3%であったが、その後増加し、2019 年は約 12.7%であった。（参照 19、20）

表 4 水産用医薬品として使用されるエリスロマイシンの推定年間販売量（原末換算）
（kg）

薬剤系統	原末換算量(kg)/年									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
動物 ¹⁾ に使用される抗生物質・合成抗菌剤 ²⁾ の総計	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567	842,547
水産用 ³⁾ 抗生物質・合成抗菌剤 ²⁾ の総計	76,946	131,015	127,955	119,932	100,084	131,910	155,104	170,390	168,480	222,091
水産用エリスロマイシン(%/%) ⁴⁾	19,236.0 (25.0/2.6)	22,666.0 (17.3/2.9)	21,370.8 (16.7/2.8)	21,700 (18.1/2.8)	17,130.4 (17.1/2.3)	38,046.0 (28.8/4.8)	61,436.0 (39.6/7.4)	68,870.0 (40.4/8.3)	82,610.0 (49.0/10.0)	107,400.0 (48.4/12.7)

1) 家畜、養殖水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

2) 「動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗寄生虫剤の販売高と販売量」から駆虫剤及び抗寄生虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

3) 海水魚、淡水魚及び観賞魚

4) 水産用抗菌性物質製剤販売量に対する割合(%)/動物用抗菌性物質製剤販売量に対する割合(%)

2. エリスロマイシンの海外における評価状況等

(1) 国際機関

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、エリスロマイシンやテリスロマイシン等のマクロライド及びケトライドの重要性を「Highest priority critically important antimicrobials」としており、その概要は以下のとおりである。（参照 21）

マクロライド及びケトライドは、動物におけるマクロライド耐性カンピロバクター（特に家畜における *Campylobacter jejuni*）を選択することが知られている。また、マクロライドは重篤（serious）なカンピロバクター感染症に対し、特にキノロン系による治療が推奨されない子どもにおいては、数少ない治療薬の一つである。カンピロバクター（特に *C. jejuni*）によるヒト疾病の高い発生率からすれば、（世界的に）重篤な症例の絶対数は相当あると推定している。

(2) 米国

米国食品医薬品庁（FDA）は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライドは食中毒の原因となる腸管病原菌の治療薬及びヒト医療で重要な感染症（レジオネラ症、非結核性抗酸菌症の治療又は予防等）の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically important」としている。（参照 22）

1 (3) 欧州

2 欧州医薬品庁 (EMA) は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおい
3 て、マクロライド (ケトライドを除く) については、非定型市中肺炎、*H. pylori* 感染
4 症、クラミジア属菌感染症等の治療に用いられるほか、ペニシリンやセファロsporin
5 ンアレルギーがある場合の有用な代替薬であり、カンピロバクター及び黄色ブドウ球
6 菌がハザードとなり得る菌種とされているが、その分類は 4 段階中上から 3 つ目の
7 「カテゴリーC」としている。「カテゴリーC」には、特定の適応症に対して動物用医
8 薬品では代替薬が限られているがヒト用医薬品では代替薬が存在する抗菌性物質が
9 含まれる。多剤耐性遺伝子によって最もリスクが高い「カテゴリーA」に含まれる抗
10 菌性物質に対する耐性を選択する可能性がある抗菌性物質が含まれる。グラム陽性菌、
11 グラム陰性菌及び嫌気性菌から検出される多くの *erm* 遺伝子 (マクロライド耐性遺伝
12 子の 1 つ) が水平伝播可能であり、マクロライド耐性カンピロバクターは動物由来食
13 品を介してヒトに伝播可能だとしている。(参照 23)

15 (4) 豪州

16 豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州におけるヒト用抗菌性
17 物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライドはヒトの医療において耐性化が進行
18 しても他系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を「Low」と
19 している。(参照 24)

21 3. 対象水産動物におけるエリスロマイシンの薬物動態

22 2013 年に食品安全委員会がエリスロマイシンの残留基準の設定に係る食品健康影響
23 評価を行った。水産動物における薬物動態試験及び残留試験の結果は以下のとおり。国
24 内で承認されているエリスロマイシン製剤を同量 (50 mg/kg 体重) ぶり類に単回経口投
25 与すると、血流を介して筋肉、肝臓、腎臓や脾臓等の体内の各組織に移行した。また、
26 同量を 10 日間連続経口投与した場合、消失の遅い肝臓や脾臓でも最終投与 6 日後には
27 定量限界未満となった。(参照 15)

29 (1) 薬物動態試験

30 はまち (体重約 120 g) にエリスロマイシン製剤を単回強制経口投与 (50 mg/kg 体
31 重) した。各臓器の T_{max} は、血液、肝臓、腎臓及び脾臓で 1 時間、筋肉では 3 時間
32 であった。血液、肝臓、腎臓、脾臓及び筋肉中の C_{max} は、それぞれ、12.9、86.4、50.1、
33 63.3 及び 16.3 $\mu\text{g/g(mL)}$ であった。肝臓、腎臓及び脾臓中の濃度は血中濃度より約 4~
34 7 倍高く、筋肉中濃度は血中濃度とほぼ同等であった。(参照 15)

35 はまち (体重約 300 g、100 尾) にエリスロマイシン製剤を単回混餌投与 (展着剤・
36 魚ミンチ混合、50 mg/kg 体重) した。血液及び肝臓では投与 1 時間後で C_{max} (2.49
37 及び 10.48 $\mu\text{g/g}$) に達した。腎臓、脾臓及び筋肉では投与 3 時間後で C_{max} (11.39、
38 10.22 及び 2.25 $\mu\text{g/g}$) に達した。いずれの部位においても、時間の経過とともに濃度
39 は徐々に減少したが、投与 24 時間後でも検出された。(参照 15)

1 (2) 残留試験

2 はまちにエリスロマイシン製剤を 10 日間混餌投与 (50 mg/kg 体重/日) し、血液、
3 肝臓、腎臓、脾臓、筋肉及び胆汁中の残留について調べた。エリスロマイシンは速や
4 かに吸収され、腎臓における 10.53 mg/kg が最高値で、いずれの部位も投与後 1 又は 3
5 時間で C_{max} に達し、その後は一次式に従って消失した。T_{1/2} は長い方から、腎臓、
6 脾臓、肝臓、筋肉、血液の順に長く、腎臓では 14.8 時間であった。消失速度の遅い腎
7 臓及び脾臓では、血液、肝臓及び筋肉よりも比較的長時間残留がみられたが、最終投
8 与 6 日後には全て定量限界未満になった。(参照 15)

9 はまちにエリスロマイシン製剤を 10 日間混餌投与 (50 及び 100 mg/kg 体重/日) し
10 た。50 mg/kg 体重/日投与群では、上記試験と同様速やかに吸収され、各組織に分布し、
11 C_{max} に達した後は一次式に従って消失した。T_{1/2} は脾臓及び腎臓で長く、それぞれ
12 15.63 及び 15.89 時間であった。いずれの組織においても最終投与 7 日後には定量限界
13 未満となった。胆汁中濃度は他の組織に比べて高濃度であり、最終投与 3 時間後に
14 C_{max} (166.21 µg/g : 肝臓の約 10 倍) に達し、最終投与 6 日後には定量限界未満とな
15 った。

16 100 mg/kg 体重/日投与群では、各組織の C_{max} は 50 mg/kg 体重/日投与群の 2~4 倍
17 高かったが、C_{max} に達した後の消失は一次式に従い、50 mg/kg 体重/日投与群と同様
18 の推移であった。脾臓及び腎臓の T_{1/2} は、それぞれ 35.41 及び 33.0 時間であり、最終
19 投与 14 日後に定量限界未満になった。胆汁中濃度は最終投与 12 日後に定量限界未満
20 になった。(上記 2 試験の定量限界 : 血液 ; 0.03~0.04、肝臓 ; 0.05~0.07、腎臓 ; 0.07
21 ~0.09、脾臓 ; 0.06~0.09、筋肉 ; 0.03~0.06 及び胆汁 ; 0.04~0.05 mg/kg(L)) (参照 15)

23 4. 抗菌活性

24 (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

25 マクロライドの作用機序は、細菌リボソームの構成ユニットの 1 つである 50S サブ
26 ユニット中の 23S rRNA にあるドメイン V の 2058 及び 2059 位のアデニン塩基付近
27 に、マクロライドが可逆的に 1:1 の割合で結合することによる。この結果、アミノア
28 シル tRNA 及びペプチジル tRNA のリボソームへの結合を阻害し、細菌のタンパク質
29 合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。(参照 8、25)

30 マクロライドの作用は時間依存性が高く、濃度上昇よりもばく露時間の持続により
31 抗菌作用が発揮される。(参照 5、26)

33 (2) 抗菌スペクトル

34 エリスロマイシンは、グラム陽性球菌 (*Staphylococcus* 属菌、*Streptococcus* 属菌等)、
35 グラム陽性桿菌 (*Bacillus* 属、*Corynebacterium* 属、*Erysipelothrix* 属、*Lactobacillus* 属、
36 *Listeria* 属、*Rhodococcus* 属、*Trueperella* 属、等)、マイコプラズマ及びある種のグラム
37 陰性菌 (*Actinobacillus* 属、*Avibacterium* 属、*Brucella* 属、*Campylobacter* 属、*Pasteurella*
38 属、*Haemophilus* 属、*Histophilus* 属、*Leptospira* 属等) に対し有効である。また、*Clostridium*
39 属、*Fusobacterium* 属、*Bacteroides* 属等の嫌気性菌に活性を有する。(参照 5、16、27、
40 28)

大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ等の腸内細菌科細菌、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 等は、14 員環マクロライドを基質とする多剤トランスポーターにより、エリスロマイシンに自然耐性を示す。(参照 6、29)

エリスロマイシンの参照菌株に対する抗菌作用を表 5 に示した。(参照 5、28)

表 5 参照菌株に対するエリスロマイシンの抗菌作用

菌種	菌株	菌株数	最小発育阻止濃度 (MIC)($\mu\text{g/mL}$)
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	C87, C3, 5260, 5261, ATCC6538P, S5-1, Shishikura2, FDA 209P	8	<0.025~12.5
<i>Staphylococcus hyicus</i>	KK-109, S2-4, Ando2, Ando5	5	<0.025~0.39
<i>Streptococcus agalactiae</i>	埼 37-1-1, IEM60/59	2	<0.025
<i>Streptococcus pyogenes</i>	41, T3 RI	2	<0.025
<i>Streptococcus suis</i>	NAVAL 12, I-1	2	0.05~25
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Mariefelde, N-1, 2	3	0.05
<i>Trueperella (Actinomyces) pyogenes</i>	ATCC19411, 63.10.12.92, 63.10.27.205, NAVAL11, NAVAL42	5	<0.025~25
<i>Actinomyces bovis</i>	KI-104063	1	>100
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC6633	1	>100
	ATCC 6683	1	0.5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	PW8	1	≤ 0.006
グラム陰性菌			
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	SHP-1, NB001, Hi-1, TH237	4	0.1~12.5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S-1, A-19, 2, 3, 4	5	6.25~50
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ 他 ¹⁾	37	12.5~>100
<i>Histophilus somni</i> (<i>Haemophilus somnus</i>)	5485	1	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kasaya MNU	1	>100
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	N791, SA-14, NN-2, HU-2	4	3.13
<i>Pasteurella multocida</i>	989, NN-7, TI-19, B-1, B-2, SMP-1	7	1.56~3.13
<i>Proteus mirabilis</i>	記載なし	1	>100
<i>Morganella (Proteus) morganii</i>	Kono	1	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	IAM1203	1	>100
<i>Salmonella</i> Dublin	NZX, SF-8, AI-3, L775, GW-1	5	100~>100
<i>Salmonella</i> Enteritidis	N, Sa-57, Sa-62, Sa-70, Sa-87, Sa-88, Sa-89, Sa-90, Sa-98	9	50~100
<i>Salmonella</i> Infantis	Sa-21, Sa-23, Sa-24, Sa-42, Sa-43	5	100~>100
<i>Salmonella</i> Typhimurium	IH-4, EM-1, SIC-8401, TI-21, EF-85-9, L417	6	50~>100
マイコプラズマ			
<i>Acholeplasma laidlawii</i>	MAFF-1050, PG-10	2	0.05~0.1
<i>Mycoplasma dispar</i>	B41	1	<0.00625
<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	PG-43	1	<0.00625

1) B41, N-1, S-E-1, S-E-3, Tochigi-E-14, O8-2, O16-1, O26-5, O28-1, O30-10, O38-3, O46-2, O52-1, O57-1, K80-8, S5-1, O28-2, O52-2, O52-5, S5-4, S5-5, O57-2, O57-4, O57-5, E71, B272, E57, T-2, 533-3, B2C, Edema, UK-A, B719, B32, B275, O149

(3) 対象とするぶり類の病原菌に対する MIC 分布

水産用エリスロマイシンは、すずき目魚類に対して、[Ⅱ. 1. (3)]の表3に記載したとおり、動物用医薬品の承認を取得している。有効菌種は承認事項としては定められていないが、ぶり類の連鎖球菌症から想定される対象菌種としては、*Streptococcus dysgalactiae*, *S. iniae*, *S. agalactiae* 及び *Lactococcus garvieae* がある。(参照 4、5)

① JVARM 病魚由来細菌のモニタリング

JVARM では、野外流行株の薬剤耐性調査において、病魚由来細菌の薬剤感受性調査を実施している。病魚（ぶり類以外を含む）由来 *Lactococcus garvieae* について、2003～2019 年の間継続的に調査してきた薬剤感受性試験の結果を表 6 に示した。(参照 30)

2003～2007 年にかけて、MIC₉₀ は高い値で推移していたが、2008 年以降は、2010 年を除いて、低い MIC 値を示しているため、感受性が維持されていると考えられる。

表 6 国内におけるエリスロマイシンの病魚（ぶり類以外を含む）由来 *Lactococcus garvieae* に対する MIC

魚種	菌種 (血清型)	分離年	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
ぶり類	<i>Lactococcus garvieae</i>	2003	病魚	170	≤0.125~>512	0.25	512	参照 30
		2004		25	≤0.125~>512	≤0.125	>512	
		2005		33	≤0.125~512	0.25	128	
		2006		46	≤0.125~>512	≤0.125	>512	
		2007		47	≤0.125~512	0.25	512	
		2008		44	≤0.125~>512	≤0.125	0.5	
		2009		26	≤0.125~0.25	≤0.125	0.25	
		2010		19	≤0.125~>512	0.25	>512	
		2011		27	≤0.125~0.5	≤0.125	0.25	
		2012		39	≤0.125~>512	0.25	0.5	
		2013		21	≤0.125~0.25	≤0.125	0.25	
		2014		16	≤0.125~0.25	≤0.125	≤0.125	
		2015		27	≤0.125~8	≤0.125	0.25	
		2016		25	≤0.125~256	≤0.125	0.5	
すずき目、 かれい目、 ふぐ目	<i>Lactococcus garvieae</i> (I 型)	2017	病魚	40	≤0.125~256	0.25	0.5	
		2018		55	≤0.125~0.25	≤0.125	0.25	
		2019		74	34~>512	0.25	1	
すずき目	<i>Lactococcus garvieae</i> (II 型)	2017		65	≤0.125	≤0.125	≤0.125	
		2018		94	≤0.125~0.5	≤0.125	≤0.125	
		2019		120	≤0.125~8	≤0.125	≤0.125	

2011 年から 2019 年まで、レンサ球菌症に対する効能を持つ 4 薬剤を対象に調査を行った。2019 年は、LCM に対する耐性率は 55.2%であった。2019 年の EM に対する耐性率は 3.1%、OTC に対する耐性率は 2.6%と、耐性率が低値で維持されていた。フロルフェニコール(FF)については二峰性の MIC 分布を示さず BP を設定できなかったため、耐性率を求めることが出来なかったが、全ての株で低い MIC 値 (≤4 μg/ml) を示していたため、感受性が維持されていると考えられる(表 7) (参照 20)

表 7 レンサ球菌症原因菌 *Lactococcus garvieae* の耐性率の推移 (%)

薬剤 ^{*1}	BP	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年 ^{*2*3}	2018 年	2019 年
EM	8	0.0	10.3	0.0	0.0	3.7	8.0	1.9	0.0	3.1
LCM	4	92.6	76.9	71.4	62.5	59.3	76.0	61.0	31.5	55.2
OTC	8	0.0	12.8	0.0	0.0	3.7	8.0	0.0	0.0	2.6
検査株数 (n)		27	39	21	16	27	25	105	149	194

BP の単位は μ g/ml。EM : エリスロマイシン、LCM : リンコマイシン、OTC : オキシテトラサイクリン

*1 : FF についても調査対象としているが、BP が設定できないため、耐性率は掲載していない。

*2 : 2016 年までぶり類由来株のみを対象にしていたが、2017 年からは海産魚由来株を対象としている。

*3 : 2016 年まで寒天平板希釈法で調査を実施していたが、2017 年からは微量液体希釈法で調査を実施している。

② その他の調査

国内の病魚由来細菌のエリスロマイシンに対する薬剤感受性試験の結果を表 8 に示した。(参照 31、32、33、34、35、36)

表 8 国内におけるエリスロマイシンの病魚（ぶり類以外を含む）由来細菌に対する MIC 分布

魚種	菌種 (血清型)	分離年	由来	菌株数	MIC (μ g/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
ぶり、ひらめ、さば、あゆ、あまご	<i>Streptococcus iniae</i>	1978, 1985	病魚	15	0.05	0.05	0.05	参照 31
ぶり	<i>Lactococcus garvieae</i> (<i>Enterococcus seriolicida</i>)	1974~1985	病魚	5	0.05	0.05	0.05	参照 31
うなぎ、ひらめ、まだい、あいなめ等	<i>Edwardsiella tarda</i>	1979-1995	病魚	185	12.5-50	25	50	参照 32
ぶり、かんばち、ひらめ、しまあじ、いさき	<i>N. seriolae</i>	1999-2001	病魚	60	<0.05>100	50	>100	参照 33
ぶり、かんばち	<i>N. seriolae</i>	2008-2014	病魚	16 (鹿児島)	<0.05>100	1.56	3.13	参照 34
				6 (高知)	<0.05>100	-	-	
ぶり	<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>	1981-1983	病魚	281	1.6-50	NA	NA	参照 35
ぶり	<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>	1984-1994	病魚	183	0.4-400	NA	NA	参照 36

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

指標細菌としては *Lactococcus garvieae* 及び *Vibrio* 属菌が該当すると考えられる。また、ぶり類に関連する食品媒介性病原菌としてはサルモネラ、腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*) 等が該当すると考えられる。

これらの指標細菌又は食品媒介性病原菌について、養殖水産動物由来株の薬剤感受性に関する報告は限られているが、平成 29 年度食品安全確保総合調査及び JVARM で収集されたビブリオ属菌に対する MIC を以下の表 9 及び表 10 に示した。(参照 30、37)

表 9 国内におけるエリスロマイシンの健康魚及びいけす付着物由来ビブリオ属菌に対する MIC

由来	菌種 (血清型)	分離年	菌株数	MIC (µg/mL)			(参照)
				範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
ぶり及び いけす付着物	<i>Vibrio alginolyticus</i>	2017	60	2~128	4	16	参照 37
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	2017	8	4~16	8	16	

表 10 国内におけるエリスロマイシンの病魚又は養殖環境由来ビブリオ属菌に対する MIC

魚種	菌属・種	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
すずき目、 かれい目、 ふぐ目	<i>Vibrio</i> spp.	2017	病魚	39	≤1~64	8	16	参照 30
すずき目、 かさご目、 かれい目、 ふぐ目、 さけ目	<i>Vibrio</i> spp.	2018	病魚	51	≤0.125~128	8	16	
すずき目、 ふぐ目、 さけ目	<i>Vibrio</i> spp.	2019	病魚	40	2~>32	8	32	
— (養殖環境 由来)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	2007	養殖 環境	69	1~4	4	4	
		2008		25	0.5~4	1	2	
		2009		22	2~4	2	4	
		2011		53	≤0.125~2	2	2	
		2012		50	≤0.125~2	2	2	

5. マクロライドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

(1) マクロライドに対する耐性の基本的機序

細菌におけるマクロライドに対する耐性の基本的な機序は以下のとおりである。
(参照 6、38、39、40)

耐性の獲得機構には、外来性遺伝子の獲得及び薬剤標的部位等をコードする遺伝子の変異がある。薬剤耐性菌は、一般的に薬剤へのばく露により選択される。(参照 8、41、42)

① 標的部位の変化及び修飾

内因性の耐性機序：マクロライドの結合部位である 23S rRNA のドメイン V の塩基置換並びに 50S リボソームの構成要素である L4 及び L22 リボソームタンパクのアミノ酸置換等突然変異による標的部位の構造変化により生じる。

外因性の耐性機序：伝達性プラスミド等を介した 23S rRNA の特定の塩基をメチル化するメチルトランスフェラーゼ (ErmB や ErmC 等) をコードした *erm* 遺伝子の獲得により生じる。

② 薬剤不活性化

アミノ糖の 2'-ヒドロキシ基のリン酸化反応、マクロライド (エリスロマイシン) のラクトン環内のエステル結合の加水分解等により生じる。なお、薬剤不活性化作用を引き起こす遺伝子は外部からの獲得によるものであり、突然変異によるものではない。

③ 薬剤の排出

既存の排出ポンプやそれを調節する遺伝子における突然変異、他の微生物からの排出ポンプをコードする遺伝子の獲得・発現又はファシリテータートランスポーターの獲得・発現により生じる。

(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

マクロライド及び関連の薬剤に対する耐性に関与する外来遺伝子について、表 11 に示した。(参照 7、38、40、42、43、44)

erm 遺伝子を有する細菌は、遺伝子発現により 23S rRNA への結合部位が同じ MLS_B 系抗生物質に対して交差耐性を示す。(参照 7、38、40、42)

表 11 獲得耐性遺伝子に関連した MLS に対する交差耐性

耐性の機序		獲得耐性遺伝子	耐性の表現型 ^リ			遺伝子の保有が報告された菌属 (一部)
			マクロライド	リンコマイシン	ストレプトグラミシン	
①標的部位の変化及び修飾	23S rRNA メチラーゼ	<i>erm</i> ²⁾	R	R	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Campylobacter, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Lactococcus, Micromonospora, Neisseria, Pasteurella, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella</i>
		<i>cfr</i>	S ³⁾	R	R(ストレプトグラミン A 群に耐性)	<i>Campylobacter, Clostridium, Enterococcus, Escherichia, Staphylococcus, Streptococcus</i>
②薬剤不活性化作用	ホスホリラーゼ	<i>mph</i>	R	S	S	<i>Photobacterium, Pseudomonas, Staphylococcus</i>
	ヌクレオチジルトランスフェラーゼ	<i>lnu</i>	S	R	S	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>

	エステラーゼ	<i>ere</i>	R	-	-	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>
③薬剤の排出	ATP トランスポーター	<i>msr</i>	R	S	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
		<i>lsa</i>	S	R	R(ストレプトグラミン A 群に耐性)	<i>Enterococcus, Lactococcus</i>
	主要なファシリテータートランスポーター	<i>mef</i>	R	S	S	<i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Lactococcus, Neisseria, Micrococcus, Photobacterium, Staphylococcus, Streptococcus</i>

1) S：感性、R：耐性

2) Erm は、MLS_B 系抗生物質の構成部位に作用し、交差耐性を起こさせる。

3) ただし、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに低感受性を付与する。

-：参照文献に記載なし。

国内外におけるすずき目魚類及び養殖場由来細菌からのマクロライド及び関連する薬剤に対する耐性遺伝子の検出状況を表 12 及び表 13 に示した。

国内では、連鎖球菌感染症の原因菌である *L. garvieae* 及び類結節症の原因菌である *P. damsela* subsp. *piscicida* から *erm*(B)及び *erm*(M)遺伝子が検出されている（参照 45、46）。国内のブリ類由来 *L. garvieae* では、*erm*(B)遺伝子によってエリスロマイシン及びリンコマイシン耐性が付与されている。2012 年に出現した *L. garvieae* 血清型 II 菌の調査において、2015 年以降、リンコマイシン単剤耐性株が認められ、リンコマイシン耐性菌からリンコサミド、ストレプトグラミン A 及びリユーロムチリン耐性遺伝子である *lsa*(D)が同定されている。なお、リンコマイシン感性株においても *lsa*(D)遺伝子座は存在するが、感性株では遺伝子配列内に未成熟終止コドンが認められる。（参照 47、48）

P. damsela subsp. *damsela* は、ぶり類のビブリオ病の原因菌となることがあるとされており、国内ではクロダイ稚魚の死亡例から分離されている（参照 2、49）。まだい等の養殖場の海水から分離された本菌に *mph*(G)及び *mef*(C)が検出され、このうち *mph*(G)は単独でマクロライド耐性を付与し、*mef*(C)は単独ではマクロライド耐性を付与しないが、両耐性遺伝子の共存によってより高度の耐性が付与されることが報告されている。（参照 50、51）

海外では、病魚由来ではない *V. parahaemolyticus* 及び *Enterococcus* spp.から *erm*(B)遺伝子が検出されている。（参照 52、53）

表 12 国内におけるすずき目魚類由来細菌からの耐性遺伝子の検出状況

対象菌種	分離年度	由来	検出された遺伝子	参照
<i>Lactococcus garvieae</i>	2002	ぶり、かんぱち、キングフィッシュ	<i>erm(B)</i>	参照 54
	1999-2006	ぶり	<i>erm(B)</i>	参照 45
	2015-2017	ぶり、かんぱち、シマアジ	<i>lsa(D)</i>	参照 47、48
<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>damsela</i>		海水養殖場（まだい、はた）	<i>mph(G)</i> 、 <i>mef(C)</i>	参照 50、51
<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>		ぶり	<i>erm(M)</i>	参照 46

表 13 海外におけるすずき目魚類由来細菌からの耐性遺伝子の検出状況

対象菌種	国名	分離年度	由来	検出された遺伝子	参照
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	マレーシア	不明	すずき	<i>erm(B)</i>	参照 52
<i>Enterococcus faecalis</i>	ポルトガル	2007	ヨーロッパヘダイ	<i>erm(B)</i>	参照 53
<i>Enterococcus faecium</i>					

一部のグラム陽性菌におけるマクロライド及びリンコマイシンの耐性遺伝子や耐性の表現型等を表 14 に示した。（参照 7）

MLS_B 耐性の表現型には誘導型又は構成型がある³。14 員環マクロライドには誘導型耐性が認められ、菌株によっては容易に耐性化が起こる。一方、16 員環マクロライドには誘導型耐性が認められておらず、構成型耐性のみである。構成型発現の Erm メチラーゼは、誘導物質の存在にかかわらず、全てのマクロライド及びリンコサミドに対して耐性を示す。（参照 5～7、42、55、56）

³ 23S rRNA メチラーゼ合成では翻訳調節が行なわれる。*ermC* は 23S rRNA メチラーゼ遺伝子上流にはリーダーペプチド遺伝子（調節領域）が存在する。リーダーペプチド遺伝子とメチラーゼ遺伝子上流の間の mRNA 塩基配列にはエリスロマイシンが存在しないとき、ヘアピン 2 次構造が 2 か所形成される（上流から 1::2、3::4）。リーダーペプチドを翻訳しているリボソームは、リーダーペプチド塩基配列内のより上流側のヘアピン構造（1::2）でリボソームの進行が停止する。そしてより下流側のヘアピン構造（3::4）内にメチラーゼ遺伝子の翻訳開始配列が隠される。そのためメチラーゼ翻訳が阻害されメチラーゼは産生されない。

エリスロマイシンが存在するとき、エリスロマイシンの結合により阻害されたリボソームは、リーダーペプチドの翻訳の途中でより上流側のヘアピンを形成する塩基配列 1 上で停止する。そして 2::3 のヘアピン構造が形成され 3::4 で隠されていた塩基配列 4 内のメチラーゼ翻訳開始領域が開示され、翻訳が開始される（誘導）。

メチラーゼ遺伝子の恒常型発現は、リーダーペプチド遺伝子（調節領域）の変異（突然変異、欠失、変換等）によりヘアピン構造の形成が変化し、常にメチラーゼ翻訳開始領域が開示される状態が起きることによる。（参照 56）

表 14 グラム陽性菌における 14 員環及び 15 員環マクロライド、16 員環マクロライド並びにリンコマイシンに対するマクロライド耐性の表現型及び遺伝子型

菌種	耐性機序	獲得遺伝子	表現型別	耐性の表現型 ¹⁾		
				14 又は 15 員環 ML	16 員環 ML	クリンダマイシン
<i>Staphylococcus</i> spp.	標的部位の修飾	<i>erm</i>	MLS _B 誘導型	R	S	S
			MLS _B 構成型	R	R	R
	薬剤の排出	<i>msr</i>	MS _B 型	R	S	S
	薬剤の不活性化	<i>lnu</i>	リンコマイシン型	S	S	S*
<i>Streptococcus</i> spp. 及び <i>Enterococcus</i> spp.	標的部位の修飾	<i>erm</i>	MLS _B 誘導型	R or I	R or I or S	R or I or S
			MLS _B 構成型	R	R	R
<i>Enterococcus</i> spp.	薬剤の排出	<i>mef</i>	マクロライド	R or I	S	S
<i>Enterococcus faecium</i>	薬剤の不活性化	<i>lnu</i>	リンコマイシン型	S	S	S*

1) ML : マクロライド、R : 耐性、S : 感性、s : *in vitro* では感性だが *in vivo* では構成的な耐性菌を選択する可能性がある、I : 耐性と感性の中間

* : 殺菌作用は減少

(3) 耐性遺伝子の伝達

国内のすずき目魚類等由来細菌 (*L. garvieae*, *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* 又は *Photobacterium damsela* subsp. *damsela*) に検出された *erm*、*mph* 及び *mef* 遺伝子はいずれも接合伝達性プラスミド上に存在し、同種又は他菌種 (*E. faecalis*、*E. coli*) の細菌に伝達することが可能である。(参照 32、45、51)

6. 関連するヒト用抗菌性物質 (交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性)

(1) マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性

以下に、作用機序にリボソームの 50S サブユニットが関与するタンパク質合成阻害作用を持つ代表的な抗生物質を挙げ、マクロライドとの交差耐性の有無について記載する。

① マクロライド

国内においてヒト及び動物用医薬品として使用されているエリスロマイシン (14 員環) は、ヒト医療で使用されるクラリスロマイシン (14 員環)、アジスロマイシン (15 員環) 等と化学構造が類似している。(参照 8、41、57)

14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間では、構成型耐性では全て耐性を示す等一定の交差耐性が認められる。*Staphylococcus* 属における誘導型耐性では、14 員環マクロライドで耐性が誘導されると、14 員環及び 15 員環マクロライドには耐性を示すが 16 員環マクロライドには耐性を示さない等、14 員環及び 15 員環マクロライドと 16 員環マクロライドの間の交差は不完全である。14 員環マクロライド間での耐性は一貫して認められる (表表 14)。(参照 3)

② リンコマイシン系抗生物質

マクロライドの結合部位は、リンコマイシン系及びストレプトグラミン B 群抗生物質のそれと重複し、2058 位のアデニン残基の変異や修飾により MLS_B 系抗生物質への耐性 (MLS_B 耐性) が引き起こされる。(参照 6、55、58)

リンコマイシン系抗生物質は、構造上は異なるが、マクロライドと同様に、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。[II. 5. (1)]に記載したマクロライド耐性機序のうち、特に薬剤の標的部位が変化した場合は、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド並びにリンコマイシンの全てに交差耐性を獲得する。(参照 8、41、5759)

なお、ストレプトグラミン B 群抗生物質 (キヌプリスチン) 及びストレプトグラミン A 群抗生物質 (ダルホプリスチン) は、現在国内でヒト用医薬品として使用されていない。

③ その他

オキサゾリジノン系合成抗菌剤のリネゾリドも、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結合することにより、タンパク質合成を開始する 70S リボソーム複合体の形成を阻害する。ユニークな結合部位を持つこと及びタンパク質合成の初期段階に作用することから、通常他の系統の抗生物質との交差耐性はみられない。(参照 60)

クロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライドと同様にリボソームの 50S サブユニットに結合し、細菌のタンパク質合成を阻害するが、結合部位がマクロライドと異なることから、通常交差耐性は示さない。(参照 61)

cf 遺伝子を保有する株では、リネゾリドやクロラムフェニコールの交差耐性が認められる。Cfr は、Erm と同じような 23S rRNA メチラーゼであるが、オキサゾリジノン系合成抗菌剤、クロラムフェニコール系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン A 群抗生物質に交差耐性を獲得させる。また、スピラマイシン、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに対しても低感受性を獲得させる。(参照 43)

(2) 他の系統の抗生物質との共耐性

[II. 5. (2)]に記載したとおり、魚由来細菌のマクロライド耐性遺伝子はプラスミド上にコードされることが報告されている。

L. garvieae では、*erm*(B)及び*tet*(S)遺伝子が同一プラスミド上に存在し、*E. faecalis* に接合性に共伝達し、エリスロマイシン、リンコマイシン及びテトラサイクリン耐性を付与する。(参照 45)

P. damsela subsp. *piscicida* では、*erm*(M)及び*floR* 遺伝子が同一プラスミド上に存在し、*E. coli* に接合性に共伝達し、エリスロマイシン及びクロラムフェニコール耐性を付与する。(参照 46)

1 *P. damsela* subsp. *damsela* では、*mph*(G)、*mef*(C)、*bla*_{CARB-9-like}、*floR*、*sul2*、*tet*(M)及
2 び *tet*(B)遺伝子が同一プラスミド上に存在し、*E. coli* に接合性に共伝達し、エリスロマ
3 イシン、アンピシリン、テトラサイクリン及びクロラムフェニコール耐性を付与する
4 (レシピエント株がスルフォンアミド耐性のため、スルフォンアミド耐性の共伝達は
5 未確認)。(参照 50、51)

6 その他、海外での報告としては、*V. parahaemolyticus* の *erm*(B)遺伝子保有多剤耐性株
7 では、*floR*、*qnrA*、*strB* 及び *tet*(A)や *aac*(3)-IIa、*bla*_{P1}、*floR*、*qnrA*、*strB* 及び *tet*(A)など
8 の耐性遺伝子を同時に保有する株が認められている。(参照 52)

9 また、*E. faecium* では、エリスロマイシン耐性株 40 株中 37 株で *erm*(B)遺伝子が検
10 出されている。エリスロマイシン耐性株中には少数ではあるが、キヌプリスチン-ダル
11 ホプリスチン、テトラサイクリン、カナマイシンやキヌプリスチン-ダルホプリスチン、
12 クロラムフェニコール同時耐性株が認められる。(参照 53)

13 14 (3) マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度

15 「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のラン
16 ク付けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物
17 質の重要度ランク付け」という。)において、MLS_B系抗生物質は表 15 のとおりラン
18 ク付けされている。養殖水産動物に使用されるマクロライドは、エリスロマイシンが
19 「Ⅱ：高度に重要」となっている。(参照 62)

表 15 ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおける MLS_B 系抗生物質のランク

抗菌性物質	ランク	基準
・14 員環及び 15 員環構造を有するマクロライド系に属するもの（エリスロマイシンを除く。）	I：きわめて高度に重要	ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの
・リンコマイシン系に属するもの ・マクロライド系のエリスロマイシン	II：高度に重要	当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合
・16 員環構造を有するマクロライド系に属するもの	III：重要	当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの

国内ではヒトの臨床現場において、マクロライドはカンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、非結核性抗酸菌症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられており、大腸菌及び腸球菌に起因する感染症の治療には用いられていない（参照 63～65）。サルモネラ感染症にはフルオロキノロン系抗菌性物質（以下「フルオロキノロン」という。）が第一選択薬だが、薬剤感受性試験結果等を考慮し、ホスホマイシン⁴（参照 63、65）、第 3・4 世代セファロスポリン系⁵又はオキサセファマイシン系等から、適切と思われる抗菌性物質を選択して使用することがある。

リンコマイシン系抗生物質は、感性の *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、赤痢菌、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、マイコプラズマ等による感染症に使用する。（参照 14）

7. ハザードの特定に係る検討

「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）の別紙 1 に従い、ハザードの特定を検討した。

- （1）発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A となった細菌
該当する細菌は存在しなかった。
- （2）発生、ばく露及び影響の各要素につき、それぞれ A 又は B のいずれかとなった細菌
該当する細菌は存在しなかった。
- （3）発生と影響の各要素につき、格付け条件を変更した場合に、該当する項目が全て A となった細菌

⁴ 小児の細菌性腸炎では第一選択薬である。（参照 63）

⁵ セフトリアキソン（保険適応外）等を指す。（参照 63）

1 発生について、耐性菌の検出報告が少ないため、水圏を本来の生息域とせず、明ら
2 かに評価対象抗菌性物質の耐性獲得が水圏では想定できない細菌を除いて全て A と
3 し、影響について、B も A と読み替えた場合、全て A となる細菌は、*Vibrio vulnificus*
4 であり、全てが A 又は B のいずれかとなった細菌は、*Aeromonas hydrophila* 及び
5 *Listeria monocytogenes* である。

6 7 8. ハザードの特定

8 ハザードとして特定される細菌は、エリスロマイシンをぶりに使用することにより選
9 択される薬剤耐性菌であり、人がぶり由来の水産食品を介してその薬剤耐性菌に起因す
10 る感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性
11 がある感染症の原因菌である。

12 養殖現場において選択された薬剤耐性菌が水産食品を介して人に感染し、その薬剤耐
13 性菌が原因で発症した場合に、人の治療現場においてマクロライドの治療効果が減弱又
14 は喪失する可能性があるものとして、腸炎ビブリオをハザードとして仮置きし、トライ
15 アルを行う。

Ⅲ. 発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、動物用抗菌性物質が水産動物に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。また、発生評価の範囲は、水産動物用抗菌性物質をぶり類に使用した時点から、当該魚が養殖場を出るまでとする。

1. 水産養殖現場におけるマクロライド（エリスロマイシン）耐性の状況

[Ⅱ. 4. (4)]の表9に、2017年度食品安全委員会調査事業の調査における健康魚（ぶり）及び養殖環境由来 *V. alginolyticus* 及び *V. parahaemolyticus*、表10に、2017～2019年度のJVARMの調査における病魚由来 *Vibrio* 属菌及び2007～2012年度のJVARMの調査における養殖環境由来 *V. parahaemolyticus* に対するエリスロマイシンのMICを示した。（参照30、66）[JVARM][東京顕微鏡院_2018] ブレイクポイントが設定されていないため、耐性率は不明であるが、JVARMの調査における *V. parahaemolyticus* のMIC範囲は $\leq 0.125 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀は $1 \mu\text{g/mL} \sim 4 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀は $2 \mu\text{g/mL} \sim 4 \mu\text{g/mL}$ だった。食品安全委員会調査事業の調査での *V. parahaemolyticus* のMIC範囲は $4 \sim 16 \mu\text{g/mL}$ だった。供試菌株数が8株と少ないが、MIC₅₀は $8 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀は $16 \mu\text{g/mL}$ と報告されている。

食品安全委員会調査事業の調査での *V. alginolyticus* のMIC範囲は $2 \sim 128 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀は $4 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀は $16 \mu\text{g/mL}$ だった。

JVARMの調査における *Vibrio* 属菌のMIC範囲は $\leq 0.125 \sim 128 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀は $8 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀は $16 \sim 32 \mu\text{g/mL}$ だった。

2. ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

(1) 腸炎ビブリオにおけるマクロライド（エリスロマイシン）耐性機序及びその遺伝学的情報

① 23S rRNA 遺伝子及びリボソームタンパクの突然変異による標的部位の変化

腸炎ビブリオのゲノム上には多数のrRNAオペロン(2から14コピー、中央値12)が存在するため(参照67)[The Ribosomal RNA Database: <https://rrndb.umms.med.umichi.edu>]、23S rRNA 遺伝子の変異による耐性獲得の頻度は低いものと推定される。リボソームタンパクの変異による耐性獲得に関する知見は見当たらない。

② 外来性の薬剤耐性決定因子の獲得

海外において、腸炎ビブリオの魚（すずき）由来及び海水由来株の *erm*(B)保有率は22.6%及び19.0%であること(参照52)[Faja_2019_Vet World]、養殖カキ由来及び河口水由来株のエリスロマイシン耐性率は53.7%及び54.9%と高く、*erm*(B)保有率は16.3%及び13.3%であること(参照68)[Jeamsripong_2020_FEMS Microbiol Ecol]、市販えび由来株の接合伝達性プラスミド上に *mph*(A)、*mph*(E)及び *msr*(E)遺伝子が認められたこと(参照69)[Li_2017_J Antimicrob Chemother]が報告されている。

腸炎ビブリオ以外の情報として、国内の海水魚（まだい、はた）養殖環境由来の *P.*

damselae subsp. *damselae* からマクロライド耐性 (*mef*(C)及び *mph*(G)) を含む多剤耐性プラスミド検出されている。(参照 70) [Nonaka_2012_Microbes Environ] また、*mef*(C)及び *mph*(G)がコードされた 240-350 kb のプラスミドが国内の同一の海水魚養殖環境に由来するエリスロマイシン耐性 *Photobacterium* 属及び *Vibrio* 属菌に分布しており(参照 71)、[Nonaka_2015_Lett Appl Microbiol]その後の調査において、*mef*(C)及び *mph*(G)は、国内の養殖たい腸管由来 *Photobacterium* 属、*Vibrio* 属、*Shewanella* 属及び *Citrobacter* 属細菌や海水由来 *Vibrio* 属及び *Pseudoalteromonas* 属菌から検出されている。(参照 72) [Sugimoto_2017_J Glob Antimicrob Resist]

また、国内のぶり病魚由来 *P. damsela* subsp. *piscicida* からマクロライド耐性遺伝子 (*erm*(M)) がコードされた薬剤耐性プラスミドが検出されている。(参照 73) [森井_2012_長崎大水産学部研究報告]

海外において、おおにべ養殖場の養殖魚や海水等から分離された *V. fluvialis*、*V. vulnificus*、*V. parahaemolyticus* 及び他の *Vibrio* 属菌 (*V. cholerae*を除く)) のエリスロマイシン耐性率は 38.3%であり、耐性株の *erm*(B)保有率は 82.5%であったことが報告されている。(参照 74) [Fri_2018_Microb Drug Resist]

(2) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

国内の海水魚(まだい、はた)養殖環境由来の *P. damsela* subsp. *damsela* が保有するマクロライド耐性 (*mef*(C)及び *mph*(G)) を含む多剤耐性プラスミド pAQU-1 は、大腸菌に接合伝達する(参照 70)。[Nonaka_2012_Microbes Environ] また、*mef*(C)及び *mph*(G)がコードされた 240-300 kb のプラスミドが国内の同一の海水魚養殖環境に由来するエリスロマイシン耐性 *Photobacterium* 属及び *Vibrio* 属菌に分布している。(参照 71) [Nonaka_2015_Lett Appl Microbiol]その後の調査において、*mef*(C)及び *mph*(G)は、国内の養殖たい腸管由来 *Photobacterium* 属、*Vibrio* 属、*Shewanella* 属及び *Citrobacter* 属菌や海水由来 *Vibrio* 属及び *Pseudoalteromonas* 属菌、台湾のはた養殖池海水由来 *Photobacterium* 属及び *Vibrio* 属菌及びタイの養豚場排水由来 *Proteus* 属菌から検出され、pAQU-1 類似プラスミドまたは SXT/R391 ファミリーの Integrative Conjugative Element (ICE) を介して大腸菌に接合伝達することが報告されている。(参照 72) [Sugimoto_2017_J Glob Antimicrob Resist]

国内のぶり病魚由来 *P. damsela* subsp. *piscicida* が保有するマクロライド耐性遺伝子 (*erm*(M)) がコードされた薬剤耐性プラスミドは、*Vibrio* 属菌での分布状況に関する情報は見当たらないが、大腸菌への接合伝達能を有する。(参照 73) [森井_2012_長崎大水産学部研究報告]

(3) 多剤耐性等

国内の海水魚(まだい、はた)養殖環境由来の *P. damsela* subsp. *damsela* が保有する多剤耐性プラスミド pAQU-1 上の薬剤耐性遺伝子は、*bla*_{CARB-9-like}、*floR*、*mph*(G)、*mef*(C)、*sul2*、*tet*(M)及び *tet*(B)である。(参照 70) [Nonaka_2012_Microbes Environ]

中国の市販えび由来の *V. parahaemolyticus* 及び *V. alginolyticus* から pAQU-1

類似プラスミドが検出され、その多剤耐性領域上には *msr(E)*、*mph(E)*、*mph(A)*、*bla_{PER-1}*、*sul1*、*dfxA27*、*arr-3*、*aac(3)-IIId*、*bla_{TEM-1b}* 及び *sul2* が認められている。
(参照 69) [Li_2017_J Antimicrob Chemother]

(4) 使用量

水産用医薬品として、エリスロマイシンは飼料添加による経口投与でのみ使用できる。[Ⅱ. 1. (4)]に水産用エリスロマイシンの販売量を記載した。農水省によると、販売量の 99.7%がぶり類への使用を用途としたものである。したがって、2010 年から 2014 年までは年間 20 トン前後がぶり類に使用され、その後増加傾向がみられ、2019 年には年間 107.4 トンが使用された。この増加傾向は適応症であるレンサ球菌症の発生に伴うものと推測されている。

水産用抗菌性物質販売量総計に占める水産用エリスロマイシン販売量の割合は、2010 年から 2014 年までは 16.7～25%であったが、その後増加し、2019 年は約 48.4%であった。

Ⅳ. ばく露評価に関する知見

ばく露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 に基づき、人がハザードにばく露され得る全ての経路を明らかにするとともに、各段階でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、ぶり類に由来する食品を介してハザードのばく露を受ける可能性及びその程度を推定する。ばく露評価の範囲は、ぶり類が養殖場から出荷され、ヒトがぶりまたはぶりから生産された水産食品を入手し、摂取する時点までとする。

1. 魚介類（ぶりを含む）の消費量

年度別魚介類需給の推移を表 17 に示した（参照 75）[食料需給表]。1 人当たり消費量は、漸減の傾向を示す。また、養殖ぶり類の年間 1 人当たり消費量の参考として、養殖ぶり類の年間収穫量と 1 人当たりの収穫量を表 18 に示した。（参照 76、77）[海面漁業生産統計調査][人口推計]

表 17 魚介類の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）

品目	年	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
魚介	消費量 (kg)	29.4	28.5	28.8	27.4	26.5	25.7	24.8	24.4	23.7	23.8
	自給率 (%)	57	58	57	60	60	59	56	56	59	55

注：自給率は重量ベース

表 18 養殖ぶり類の年間及び 1 人当たり収穫量

年	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
収穫量(千 t)	138.9	146.2	160.2	150.4	134.6	140.3	140.9	139.0	138.2	136.4
1 人当たり 収穫量(g)	1,085 .0	1,144 .0	1,255 .7	1,180 .3	1,057 .9	1,103 .8	1,109 .3	1,097 .0	1,093 .2	1,080 .8

2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定したエリスロマイシン耐性腸炎ビブリオについて、腸炎ビブリオの一般的な生物学的特性に関する知見を整理した。

腸炎ビブリオは、熱帯、亜熱帯及び温帯地域の海水環境や沿岸の汽水域に広く分布するグラム陰性通性嫌気性桿菌であり、極単毛性の鞭毛及び側毛を有し、運動性を示す。増殖速度が極めて速く、至適条件下での世代交代時間は10分以内であり、塩分濃度1～8%で増殖可能である。海水中では、海水温が20℃以上の時に活発に増殖するが、15℃以下の時は増殖が抑制される。熱帯地域では海水温が高いため1年中海水中に生存している。温帯地域では水温が15℃以下の時期には底泥中に生息し、水温が15℃以上になると海水中にみられるようになる。白糖非分解性で他のビブリオ属菌とは異なる。生存には3%食塩を好み、至適pHは8.0 (pH5.6～9.6で生存可能)のアルカリ性を好む。

腸炎ビブリオの血清型は、O及びK抗原の組み合わせで表現され、O抗原は1から13、K抗原は1から75 (うち7つが欠番)まで確認されている。1996年以降の世界的大流行株は血清型O3:K6の新型クローンであるが、その後このクローンから派生したと考えられる血清型O1:K25、O4:K68やO1:K untypeableなどの株が見つかった。

(参照 78、79、86) [食安委_2012_腸炎ビブリオリスクプロファイル] [畜技協_2009_腸炎ビブリオ文献調査報告書] [戸田新細菌学]

腸炎ビブリオの主な病原性因子は耐熱性溶血毒素 (Thermostable direct hemolysin; TDH) 及びTDH 類似溶血毒素 (TDH-related hemolysin; TRH) であり、腸炎ビブリオの病原性株は両毒素遺伝子のどちらか一方又は両方を保有する。腸炎ビブリオ食中毒患者からの分離株のほとんどが病原性株であるのに対し、環境あるいは食品からの分離株の多くは非病原性株である。環境中での病原性株の割合は、腸炎ビブリオ全体の1%程度である。(参照 79) [畜技協_2009_腸炎ビブリオ文献調査報告書]

腸炎ビブリオの全ゲノム配列解析の結果、腸炎ビブリオは大小2つの環状染色体を持ち、他のビブリオ属細菌と同様に特徴的なゲノム構造を有していること、大染色体上にⅢ型分泌装置1 (T3SS1)、小染色体上にⅢ型分泌装置2 (T3SS2) の2セットの遺伝子群を有し、T3SS2は*tdh*又は*trh*遺伝子とともに小染色体のPathogenicity island内に局在すること、T3SS2は腸炎ビブリオの下痢原性に重要な役割を持つことが解明されている。(参照 80) [Matsuda_2019_Microbiol Immunol]

(1) 増殖性、抵抗性及び生残性

腸炎ビブリオの増殖速度は、条件によって異なるが、極めて速い (至適条件下での世代時間は8～9分ないしは10～13分)。また、腸炎ビブリオは好塩性であることから1～8%食塩加培地で増殖可能であり、増殖至適食塩濃度は2～3%である。増殖pH域は5.5～9.6 (至適pH域 7.6～8.0)、増殖温度域は10～42℃ (至適温度域 35～37℃) であるが、食塩が存在しなければ速やかに死滅する。

腸炎ビブリオは熱には弱く、3%の食塩加TSB (Tryptic Soy Broth) 培地 (pH5.0

～8.0) 中で、53℃での D 値⁶は 0.9～4.0 分である。煮沸すれば瞬時に死滅する（参照 78）。[食安委_2012_腸炎ビブリオリスクプロファイル]

平成 21 年度食品安全確保総合調査「食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告書」より腸炎ビブリオの食品中での増殖・生残性等に関する項目を表 19 に示した。）[畜技協_2009_腸炎ビブリオ文献調査報告書]

表 19 腸炎ビブリオの食品中での増殖・生残性等

項目			概要
媒介食品に関する情報	食品中での増殖性・生残性	温度	7種類の魚種（まぐろ、はまち、いか、生たこ、ほたて、煮かに、甘えび）に本菌を接種後、25℃および5℃の条件下に4時間放置して菌数の増減を調べた結果、5℃の場合、いずれの魚種においても著しい増減はみられなかった。25℃の場合、まぐろおよびはまちの赤身魚において死滅もしくは増殖停止し、生たこ、いか、ほたて、煮かに、甘えびといった軟体類および甲殻類において多くの場合で活発な増殖がみられた。温度管理不備条件下（25℃）での増殖は、軟体類や甲殻類で著しく、赤身魚では停滞した。
		pH	まぐろ（pH 5.7）、はまち（pH 6.0）といった赤身魚はpHが比較的低く、増殖に不適であった。一方、生たこ（pH 6.2）、いか（pH 6.6）、ほたて（pH 6.3）、煮かに（pH 7.1）、甘えび（pH 7.5）のような比較的高いpHの魚種は、増殖に適していた。
		水分活性	0.94 以下では増殖しない。
	殺菌条件		食品の中心温度が61℃、10分以上になるように加熱処理。市販白身魚すりみ中（55℃加熱で40秒、60℃加熱で15秒、65℃加熱で20秒で菌が陰性となった）、いわしすりみ中（50℃加熱で80秒、55℃加熱で30秒、60℃加熱で15秒）、まぐろすり身中（60℃および65℃加熱で15秒で菌死滅）、えびすり身中（55℃加熱では30秒、60℃加熱では20秒、65℃加熱では15秒）

食材を飲用適の水で良く洗うことにより付着している腸炎ビブリオの多くは取り除かれる、又は死滅するため、腸炎ビブリオ菌数~~生菌数~~は減少する[小西専門委員]。

魚介類を 1～5℃で冷蔵した場合、腸炎ビブリオは 1 日で当初菌数の 1/10～1/10,000 に減少し、7℃での保存でも 1 日で 1/10 ほどには減少する（参照 24）。また、凍結保存では、1 日で当初菌数の 1/10～1/100 に減少するが、その後の減少速度は緩やかである。初期汚染菌数によっては生残する。（参照 78）[食安委_2012_腸炎ビブリオリスクプロファイル]

（2）生体外における生存能力及び分布状況

腸炎ビブリオは好塩性細菌であり、主な生息場所は海洋及び汽水域であり、特に沿

⁶ 最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる（つまり 90%死滅させる）のに要する加熱時間を分単位で表したもの (D-value:Decimal reduction time)

岸部に多い。冬期には海底の泥土中でプランクトンのキチン質等に付着して生残しているが、水温が 15℃前後以上になる夏期には、動物プランクトンの増殖に伴い海水中にみられるようになり、魚介類を汚染する。(参照 78、79) [食安委_2012_腸炎ビブリオリスクプロファイル] [畜技協_2009_腸炎ビブリオ文献調査報告書]

(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

対症療法を実施した腸炎ビブリオ食中毒患者 56 名の排菌期間について、発症後 2 日までが 25 名であり、その後は直接培養では検出が困難となるが、増菌培養を実施すると、16 名で発症後 7 日以降、5 名で発症後 14 日以降も排菌が認められ、2 名では最終検査を行った 18 日及び 22 日においても排菌が認められたことが報告されている。(参照 81) [斎藤_1963_昭和医学雑誌]

健康成人 450 名を対象とした腸炎ビブリオ保菌調査において、6 月から 10 月では各月の延検体数 1030 件から 1333 件の検出陽性率は 0.16%~0.58%であった。陽性例 17 例中 3 例の分離株は神奈川現象陽性株であった。なお、神奈川現象陽性株が分離された 3 例中 1 例は、採便後下痢症状がみられた。陽性例の 3 日及び 7 日後の再検査では全例陰性であった。なお、対症療法を行った腸炎ビブリオ食中毒例 3 例中 1 例では発症 7 日後に排菌は認められなかったが、他の 2 例では発症 10 日後及び 16 日後まで増菌培養によって排菌が認められたと報告されている。なお、本報告書において、国内の他の調査における腸炎ビブリオ保菌率は、一般健康人ではほぼ 0.5%以下であり、海産魚介類に接触あるいは生食する頻度のきわめて高い集団では 1.8~2.5%と述べている。(参照 82) [西尾_1969_日本伝染病学会雑誌]

以上のことから、腸炎ビブリオはヒトの腸管内で一過性に定着することができるが、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ものと考えられる。

(4) 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

国内の海水魚養殖環境由来の *Vibrio* 属菌から検出されるマクロライド耐性遺伝子 *mef(C)* 及び *mph(G)* がコードされたプラスミドや ICE は大腸菌への伝達能を有している。(参照 70、72) [Nonaka_2012_Microbes Environ] [Sugimoto_2017_J Glob Antimicrob Resist] 国内のぶり病魚由来 *Vibrio* 属菌に対するエリスロマイシンの MIC の範囲は、2016 年分離株で ≤ 0.125 -128 $\mu\text{g/mL}$ 、2017 年分離株で 1-64 $\mu\text{g/mL}$ 、2018 年分離株で 2-32 $\mu\text{g/mL}$ であり、MIC が高く耐性を有するとみなされる株が存在する。一方で、国内の海水魚養殖環境由来 *V. parahaemolyticus* に対するエリスロマイシンの MIC の範囲は、2007 年から 2012 年分離株で ≤ 0.125 ~4 $\mu\text{g/mL}$ 、2018 年分離株で 8~16 $\mu\text{g/mL}$ であり (参照 30) [JVARM]、やや感受性が低下する傾向が見受けられるが、マクロライド耐性とみなされる株は検出されていない。したがって、*V. parahaemolyticus* が他の *Vibrio* 属菌と同様にマクロライド耐性遺伝子を保有した場合には、ヒトの常在菌等に薬剤耐性決定因子を伝達する可能性は否定できないものの、現時点ではその可能性は低いものと考えられる。

3. 水産動物が養殖場から水揚げされヒトに摂取されるまでの経路

水産物 (漁獲及び養殖) の主な流通経路は、図 1 に示すように、生産者から直接消費者に販

1 売されるものから複数の卸売業者を経て小売販売されるものまで様々な流通経路がある。

2 食品衛生法に基づき、生食用の魚介類の調理については、食品、添加物等の規格基準（昭和
3 34 年厚生省告示第 370 号）に食品一般の製造、加工及び調理基準として、食品製造用水で十
4 分に洗浄し、製品を汚染するおそれのあるものを除去しなければならないことが定められてい
5 る。

6 また、2001 年 6 月に食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号）及び食品、添加
7 物等の規格基準の一部が改正され、生食用鮮魚介類等に腸炎ビブリオに関する以下の表示基準
8 及び規格基準が定められた（表 20）。

10 表 20 生食用鮮魚介類等における腸炎ビブリオに関する表示基準及び規格基準

a. 表示基準
・生食用である旨の表示 等
b. 成分規格
・ゆでだこ：陰性 ・ゆでがに：陰性 ・生食用鮮魚介類（切り身又はむき身にした鮮魚介類（生かきを除く。）であつて、生食用のもの（凍結させたものを除く。）に限る。）：MPN 100/g 以下 ・生食用かき（むき身）：MPN 100 /g 以下 ・生食用冷凍鮮魚介類（冷凍食品のうち切り身又はむき身にした鮮魚介類であつて、生食用のものを凍結させたものをいう。）：MPN 100 /g 以下
c. 加工基準
・加工に使用する水は、食品製造用水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水を使用しなければならない。 ・原料用鮮魚介類は、鮮度が良好なものでなければならない。 ・原料用鮮魚介類が凍結されたものである場合は、その解凍は、衛生的な場所で行うか、又は清潔な水槽中で食品製造用水、殺菌した海水又は食品製造用水を使用した人工海水を用い、十分に換水しながら行わなければならない。 ・原料用鮮魚介類は、食品製造用水、殺菌した海水又は食品製造用水を使用した人工海水で十分に洗浄し、製品を汚染するおそれのあるものを除去しなければならない。 ・原料用鮮魚介類を、食品製造用水等で十分に洗浄し、製品を汚染するおそれのあるものを除去した鮮魚介類の加工は、その処理を行った場所以外の衛生的な場所で行わなければならない。また、その加工に当たっては、化学的合成品たる添加物（亜塩素酸水、次亜塩素酸水及び次亜塩素酸ナトリウム並びに水素イオン濃度調整剤として用いられる塩酸及び二酸化炭素を除く。）を使用してはならない。 ・加工に使用する器具は、洗浄及び消毒が容易なものでなければならない。また、その使用に当たっては、洗浄した上、消毒しなければならない。 ・加工した生食用鮮魚介類は、加工後速やかに凍結させなければならない。 等
d. 保存基準

・10℃以下（生食用冷凍鮮魚介類は-15℃以下）で保存する。 等

2001年6月の生食用鮮魚介類等の腸炎ビブリオに関する規格基準等の設定に際し、以下のとおり関係業者に対する指導及び消費者に対する普及啓発を行うよう、通知されている（「食品衛生法施行規則及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について」（平成13年6月7日付け食発第170号厚生労働省医薬局食品保健部長通知））（表21）。

表21 関係業者に対する指導及び消費者に対する普及啓発の内容

a. 関係業者に対する指導 ・漁獲後の魚介類及び活魚の輸送等や水槽等に使用する海水、未加工品の魚介類及び殻付き貝の洗浄等については、殺菌海水又は腸炎ビブリオの汚染がない海水等を使用すること、これらの処理の際には他の食品を汚染しないよう努めること。 ・加工時等に使用する殺菌海水及び人工海水は、使用に際し用時調整し、使用水の汚れに応じて適時交換し、再利用は避けること。 ・生食用鮮魚介類等の保存は品質上問題がない限り4℃以下で保存するよう努めること。 ・10℃以上で保存・販売される容器包装詰め寿司は、科学的根拠に基づく消費期限を設定すること。 ・飲食店等で提供される寿司及び刺身等の魚介類調理品は、調理後は迅速に提供し、冷蔵保存下を出てから2時間以内に消費されるよう努めること。 b. 消費者に対する啓発 ・生食用である旨の表示がない鮮魚介類（きり身、むき身）は生食しないこと、殻付き貝類の生食は、むき身処理の際に飲用適の水で十分洗浄すること。 ・飲食店等で提供される寿司及び刺身等の魚介類調理品は、速やかに消費すること。 ・生食用鮮魚介類等は、家庭においても4℃以下で保存するよう努め、冷蔵保存下を出てから2時間以内に消費すること。

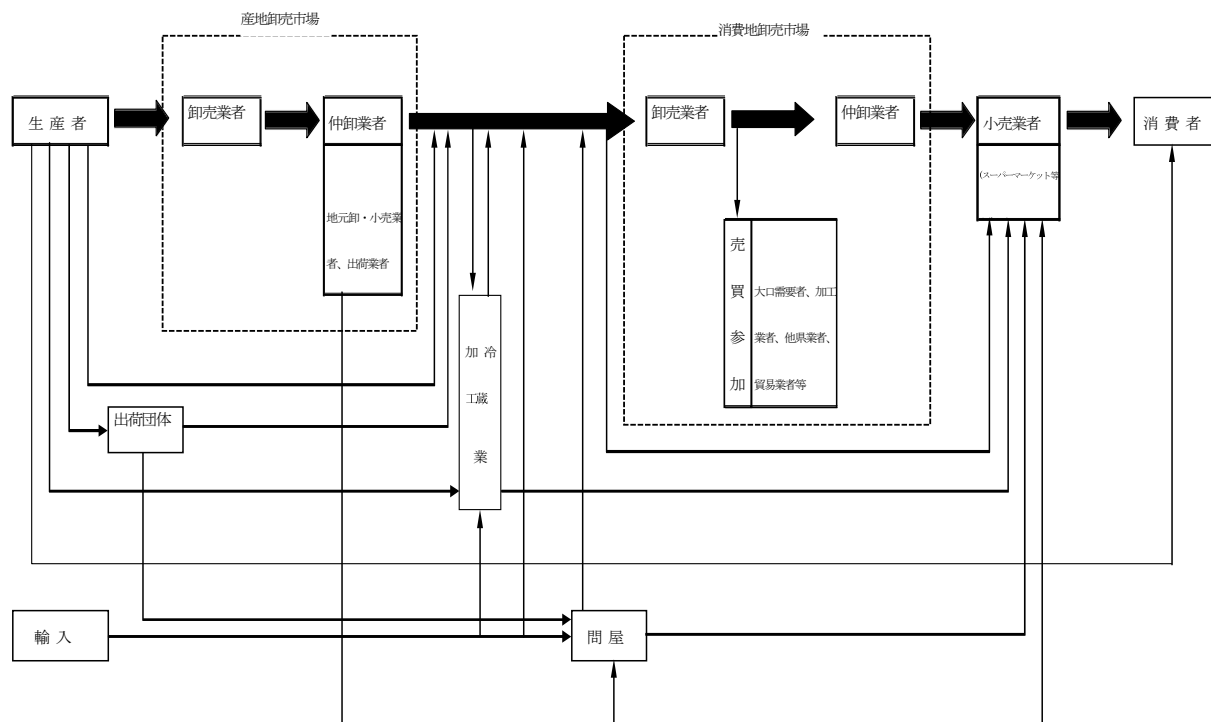


図1 水産物の主な流通経路

平成 20 年水産物流通統計年報から引用

フードチェーンの各段階での腸炎ビブリオの付着・増殖要因として、以下の事項が指摘されている。(参照 78) [食安委_2012_腸炎ビブリオリスクプロファイル]

① 生産者（水揚げ後の管理）及び魚市場

- ・生食用魚介類保存時の清浄水又は清浄海水の不使用
- ・低温管理（氷の使用等）の未実施
- ・漁獲物の積み過ぎによる魚体の損傷（出血は、細菌の繁殖の原因となる。）
- ・漁獲物の出荷作業の遅延
- ・船艙や容器（トロ箱など）の汚染
- ・跳ね水等による交差汚染（漁獲物の床や低い位置での放置）

②水産加工場

①に掲げる事項に加えて、次の事項が指摘されている。

a. 一般事項

- ・原材料の鮮度不良
- ・加工ライン（器具及び容器等を含む。）、手指による交差汚染
- ・飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水の不使用
- ・原材料と製品との交差汚染
- ・10℃以下での低温管理の未実施

b. ゆでだこ、ゆでがに等

- ・加熱時の温度むら（中心部のタンパク変性不足）

・加熱後の冷却不良（緩慢な冷却。飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水の不使用。）

③ 流通・販売

店頭調理では上記②の a 及び b が、小売業者・飲食店等では、②の a 及び b に加え、販売・提供後の消費が速やかに行われないこと（増殖至適温度での長時間放置）が指摘されている。

④消費

家庭等における消費では、主な食中毒発生要因として次の事項が指摘されている。

- ・飲用適の水での洗浄不十分
- ・購入後・調理時の交差汚染
- ・購入後・調理後の製品の温度上昇（増殖至適温度での長時間放置）

4. ぶり類由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

（1）ぶり類由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性

魚介類からの腸炎ビブリオの検出状況には季節変動が認められ、地域によっても異なるが、一般的には、水温が 17℃を超える 5 月頃から 12 月初旬まで検出される。

魚種別では、底層根付魚のかれいの表皮からは、5 月ごろから検出され始め、10 月に MPN 値が 10⁷/g に達し、11 月には 10³/g まで減少する。上層周遊魚のあじ、このしろからは、6 月ごろから検出され始め、7～8 月にはピーク（MPN 値 10⁵～10⁷/g）に達する。（参照 78）[食安委_2012_腸炎ビブリオリスクプロファイル]

2018 年 7 月から 9 月の国内ぶり殖場 2 箇所における養殖魚及びいけす付着物（海藻・貝類等）からの腸炎ビブリオの検出結果は、養殖魚 48 検体中 4 検体（8.3%）、いけす付着物 12 検体中 3 検体（25.0%）で分離陽性であった。なお、分離株はエリスロマイシンに対して感受性を示した。（参照 66）[東京顕微鏡院_2018_食安委調査水産]

（2）ハザードとなりうる細菌によるぶり類由来食品の汚染状況

1986 年～1996 年の東京都多摩地区の生食用魚介類の細菌汚染調査において、ぶり 23 検体中 2 検体から腸炎ビブリオが検出されている。同調査においてまぐろ 503 検体中 2 検体から腸炎ビブリオが検出されているが、ふぐ 18 検体、たい 17 検体、さけ 13 検体及びかつお 13 検体からは検出されなかった。（参照 83）[楠_1998_日食微誌]

2007 年～2009 年の市販海産物の腸炎ビブリオに関する調査において、あじ 206 検体中 178 検体（86.4%）から腸炎ビブリオが検出され、6 検体（2.9%）から *tdh* 遺伝子検出、3 検体（1.5%）から *tdh* 遺伝子保有腸炎ビブリオが検出されている。なお、市販海産物全体では 842 検体中 717 検体（85.2%）から腸炎ビブリオが検出され、65 検体（7.7%）から *tdh* 遺伝子検出、18 検体（2.5%）から *tdh* 遺伝子保有腸炎ビブリオが検出されている。（参照 84）[Hara-Kudo_2012_Int J Food Microbiol]

2016 年の静岡での捕獲及び養殖あじの腸炎ビブリオに関する調査において、捕獲魚 24 検体及び養殖魚 40 検体からの部位別の検出頻度は筋肉で 8 検体（33.3%）及び 0 検体（0%）、えらで 6 検体（25.0%）及び 15 検体（37.5%）、内臓で 3 検体（12.5%）及び 7 検体（17.5%）であった。分離株は全て *tdh* 遺伝子非保有株であった。（参照

85) [Nishino_2021_Food Saf (Tokyo)]

食品としてのぶりの腸炎ビブリオ汚染状況に関する成績は極めて少ないが、海産魚介類からの腸炎ビブリオの検出頻度は高く、頻度は低いものの、病原性株である *tdh* 遺伝子保有腸炎ビブリオが検出されている。

V. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第2章第2の3に基づき、本評価書で特定したハザードにばく露されることにより起こり得る人の健康への悪影響及び人用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を推定する。

1. ハザードを含む当該細菌のばく露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

ハザードを含む当該細菌によるばく露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病は、腸管感染症の一種である腸炎ビブリオ感染症であり、日本における代表的な食中毒である。

(1) 発生原因及び発生状況

① 発生原因

腸炎ビブリオによる食中毒は、病原性株に汚染された食品の喫食により腸管に到達した腸炎ビブリオが増殖し、腸管感染症が成立する感染型の食中毒である。原因食品は、多くは生の魚介類である。主な症状は下痢症であるが、他にも、腹痛、頭痛、嘔吐、発熱などの急性胃腸炎症状がみられる。この感染症は広く世界各地で発生し、熱帯、亜熱帯地域では一年中、温帯地域では気温の高い夏場に多く発生している。

主な病原性因子は溶血毒素 TDH と TRH である。腸炎ビブリオの病原性菌株は、両毒素遺伝子のどちらか一方もしくは両方を持つものである。腸炎ビブリオ食中毒患者からの分離株のほとんどが病原性株であるのに対し、環境あるいは食品からの分離株の多くは非病原性菌株である。環境中での病原性株の割合は、腸炎ビブリオ全体の1%程度である。(参照 78、79、86) [食安委_2012_腸炎ビブリオリスクプロファイル] [畜技協_2009_腸炎ビブリオ文献調査報告書] [戸田新細菌学]

② 食中毒統計

わが国では魚介類を生で喫食する機会が多いことから、腸炎ビブリオに感染する頻度も高く、食中毒統計における腸炎ビブリオ食中毒は、1963 年から 2004 年まで年平均約 350 事例、平均患者数は約 8000 人で、常に上位であった。しかし 2000 年代後半には事例数、患者数共に激減し、2008 年では 17 事例、患者数 168 人、その後も、事例数、患者数ともに少なく、2009 年から 2018 年まで年平均 13 事例、平均患者数約 200 人であり、2019 年には食中毒事例が 0 となった。2020 年は 1 事例、患者数 3 人、2021 年は事例 0 となっている。(参照 79、87) [畜技協_2009_腸炎ビブリオ文献調査報告書] [食中毒統計]

③ 病原微生物検出情報

国立感染症研究所感染症疫学センターは、全国の地方衛生研究所又は保健所から報告された、国内における腸炎ビブリオを含むヒトの下痢原性病原菌及び原虫・寄生虫の分離例情報を収集している。2012～2016 年の下痢原性病原菌に関する情報及び 2012～2021 年の腸炎ビブリオの情報を表 22 に示した。(参照 88、89) [感染研_IASR 細菌年別] [感染研_IASR 腸炎ビブリオ月別]

この期間において、1 年間に報告された腸炎ビブリオの分離例数は、0 件 (2021 年) ～36 件 (2013 年) で、2012～2016 年に報告された下痢原性病原菌分離例の 1 %以下であった。

表 22 国内における地方衛生研究所又は保健所から報告されたヒト下痢原性病原菌に含まれる腸炎ビブリオの分離例数¹⁾

菌種	分離例数(割合(%))/年									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<i>V. parahaemolyticus</i> ²⁾	30 (0.8)	36 (1.0)	5 (0.1)	3 (0.1)	18 (0.7)	12	24	1	2	0
下痢原性病原菌計	3,693	3,516	3,602	2,349	2,416	- ³⁾	-	-	-	--

1) 分離例数は輸入症例を含む。

2) 下段括弧内は、下痢原性病原菌分離例全体数に対する *V. parahaemolyticus* の分離例合計数の割合 (%)

3) 2017 年以降、下痢原性病原細菌の集計表が掲載されなくなったため、集計せず

④ 腸炎ビブリオ感染症患者数実態推定

国内の腸炎ビブリオ感染症患者数の実態について推定した研究報告では、1 県内の臨床検査機関における下痢症患者由来便検体からの年間病原体検出数及び検査機関の人口のカバー率、住民電話調査で求めた有症者の医療機関受診率及び受診者の検便実施率を組合せたモデルを作成し、モンテカルロシミュレーション法により県内の食品由来の腸炎ビブリオによる下痢症の年間患者数を推定した結果、日本全国に外挿した場合の患者数は 2005 年度 83,320 人、2006 年度 62,684 人であった。(参照 90-92) [春日_2007_H19 厚労科研報告書][Kubota_JFP_2011][窪田_日獣会誌_2017] 推定の各段階において不確実性の大きい要素や未確認要素が含まれる推定値ではあるが、食中毒被害実態が食中毒統計の報告患者数 (2005 年度 2,301 人、2006 年度 1,236 人) に比較して大きいことを定量的に示したものと著者らは考察している。(参照 90) [春日_2007_H19 厚労科研報告書]

(2) 重篤度

すべての年齢層が腸炎ビブリオに対し、感受性を示す。

腸炎ビブリオ食中毒の潜伏期間は 12 時間前後で、主症状としては激しい腹痛があり、水様性や粘液性の下痢がみられる。まれに血便がみられることもある。下痢は、日に数回から多い時で十数回あり、しばしば発熱 (37～38℃) や嘔吐、吐き気がみられる。下痢などの主症状は一両日中に軽快し、回復する。ただし、基礎疾患を有する者等では、敗血症による低血圧、心電図異常などがみられることもあり、死に至るこ

ともある。(参照 78) [食安委_2012_腸炎ビブリオリスクプロファイル]

2. 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

1980～1981 年に東京都で実施された臨床由来 (63 株、うちタイ国の患者由来株 19 株) 及び環境由来分離株 (64 株) に関する調査において、一部の株を除いてクロラムフェニコール (CP) 及びテトラサイクリン (TC) には感性を示し、アンピシリン (ABPC)、セファゾリン (CEZ)、ストレプトマイシン (SM)、カナマイシン (KM) には耐性を示すこと、臨床由来及び環境由来分離株の間に違いは見られなかったことが報告されている。タイの患者由来株で検出された多剤耐性 (CP、TC、ABPC、SM、KM 及びトリメトプリム (TMP) 耐性) プラスミドは、腸炎ビブリオだけでなく、NAG ビブリオ、*V. alginolyticus* や大腸菌にも接合伝達することが確認されている (参照 93、94)。[新井_1983_Chemother] [Arai_1985_Microbiol Immunol]

1996 年に福岡県の下痢症由来患者から分離された O3:K6 *tdh*⁺ *trh*⁺ ウレアーゼ陽性株は CP、TC、ナリジクス酸 (NA)、ノルフロキサシン (NFLX) 感性、ABPC、エリスロマイシン (EM)、SM 耐性、KM 中等度耐性を示した (参照 95)。[池田_1997_福岡市保環研報]

2002 年 4 月～2006 年 8 月までに広島県の散発性下痢症患者から分離された腸炎ビブリオ 194 株のうち、分離頻度の高い血清型 O3:K6 124 株 (*tdh*⁺ *trh*⁺ ウレアーゼ陰性株) の薬剤感受性試験の結果、108 株 (87.1%) が耐性 (EM 80.6%、ABPC 60.5%、KM 23.4%) を示し、ホスホマイシン (FOM) (24.2%) に中等度耐性を示したが、CP、TC 及びオフロキサシン (OFLX) には感受性を示した。耐性パターンは 5 種類に分類され、各耐性型の出現頻度は ABPC・EM 耐性型 35.5%、EM 耐性型 21.8%、ABPC・KM・EM 耐性型 18.5%、ABPC 耐性型 6.5% 及び KM・EM 耐性型 4.8% であった。2005 年以降は、EM 耐性型株の増加傾向 (耐性株に占める割合 2005 年 31.8%、2006 年 56.3%) が認められた。また、2005 年 4 月～2009 年 3 月の散発下痢症患者由来腸炎ビブリオ 128 株においても血清型 O3:K6 の分離頻度 (82 株、64.1%) が高く、うち 61 株の薬剤感受性試験の結果、60 株 (98.4%) が耐性 (ABPC 90.2%、SM 83.4%、KM 39.3%) を示し、CP、TC、ゲンタマイシン (GM)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 (ST)、FOM、NA、シプロフロキサシン (CPFX)、OFLX 及び CTX には感受性を示した。耐性パターンは 5 種類に分類され、各耐性型の出現頻度は ABPC・SM 耐性型 49.2%、ABPC・SM・KM 耐性型 36.1%、ABPC 耐性型 4.9%、SM 耐性型 4.9%、及び SM・KM 耐性型 3.3% であった (参照 96、97)。[竹田_2006_広島県保健環境センター研究報告] [竹田_2009_広島県保健環境センター研究報告]

3. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療

(1) 治療方針及び第一選択薬

腸炎ビブリオ食中毒では、抗菌薬治療を行わなくても数日で回復する症例が多い。ぜん動抑制をするような強力な止瀉薬は、菌の体外排除を遅らせるので基本的に使用しない (参照 98、99)。[JAID/JSC_治療ガイド 2019] [荒川_2004_IDWR] 下痢による脱水症状に対しては輸液を行う。重症例の抗菌薬はテトラサイクリン系 (ドキシサイク

リン)を第一選択薬とし、セファロスポリン系が使用されることもある。(参照101) [Zinsser_Antimicrobial_agents_2005] 抗菌薬を使用する場合は、~~ニューキノロン薬あるいはFOMを投与する~~ (参照99)。[荒川_2004_IDWR]なお、わが国においてはテトラサイクリン系(ドキシサイクリン)、キノロン系及びフルオロキノロン系抗菌性物質が治療薬として承認されている。池専門参考人

また、米国の感染症治療ガイドラインでは、推奨される処方ハドキシサイクリン(DOXY)、第二選択薬ハジスロマイシン(AZM)またはCPFXとされている(参照100)。[サンフォード_2017]

(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

腸炎ビブリオ感染症が抗菌性物質で治療されることはまれであるが、抗菌性物質を投与する場合はテトラサイクリン系(ドキシサイクリン)やセファロスポリン系等~~ニューキノロン~~が使用される。[V. 2.]に記載したとおり、近年の国内ヒト臨床分離株の薬剤感受性に関する知見は乏しいものの、2000年代の分離株ではEMに対する耐性がみられたが、テトラサイクリン系等~~ニューキノロン~~に対して感受性は維持されていた。その後の薬剤感受性に変化がなければ、治療への影響はないと考えられる。池

専門参考人

【事務局】

池専門参考人から頂戴したコメントを踏まえて、腸炎ビブリオの治療薬に関する記述を修正しております。VI.3.(3)の記載も平仄を取る形で修正しております。

池専門参考人のコメントについては「机上配布資料」を御参照ください。

VI. 食品健康影響評価

1. 発生評価について

(1) ハザードの出現(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)

国内の海水魚養殖環境由来の *P. damsela* subsp. *damsela* からマクロライド耐性(*mef*(C)及び*mph*(G))を含む多剤耐性プラスミドpAQU-1が検出されている。また、*mef*(C)及び*mph*(G)がコードされた240-350 kbのプラスミドが国内の同一の海水魚養殖環境に由来するエリスロマイシン耐性 *Photobacterium* 属及び *Vibrio* 属菌に分布している。その後の調査において、*mef*(C)及び*mph*(G)は、国内の養殖たい腸管由来 *Photobacterium* 属、*Vibrio* 属、*Shewanella* 属及び *Citrobacter* 属菌や海水由来 *Vibrio* 属及び *Pseudoalteromonas* 属菌から検出され、pAQU-1 類似プラスミドまたはSXT/R391 ファミリーのICEを介した大腸菌への接合伝達が確認されている。

(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

JVARMの調査における養殖環境由来 *V. parahaemolyticus* に対するエリスロマイシンのMIC範囲は $\leq 0.125 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ ないしは $2 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀ は $1 \mu\text{g/mL}$ ないしは $2 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ は $2 \mu\text{g/mL}$ ないしは $4 \mu\text{g/mL}$ 、食品安全委員会調査事業の調

1 査での養殖環境由来 *V. parahaemolyticus* に対するエリスロマイシンの MIC 範囲は
2 4~16 µg/mL、供試菌株数が8株と少ないため、参考値として示すが、MIC₅₀ は8 µg/mL、
3 MIC₉₀ は16 µg/mL であった。一方、JVARM の調査における病魚由来ビブリオ属菌
4 に対する 2018 年調査時のエリスロマイシンの MIC 範囲は ≤0.125~128 µg/mL、
5 MIC₅₀ は8 µg/mL、MIC₉₀ は16 µg/mL、食品安全委員会調査事業の調査での養殖
6 環境由来 *V. alginolyticus* に対するエリスロマイシンの MIC 範囲は 2~128 µg/mL、
7 MIC₅₀ は4 µg/mL、MIC₉₀ は16 µg/mL であり、耐性株の存在が示唆されている。

8 限られたデータではあるものの、養殖魚及び養殖環境由来ビブリオ属菌におけるエ
9 リスロマイシンの MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は低い がことから、エリスロマイシン耐性率は
10 低いと推察される。

12 (3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

13 水産用医薬品として、エリスロマイシンは飼料添加による経口投与でのみ使用され
14 ている。農水省によると、水産用エリスロマイシン販売量の 99.7%がぶり類への使用
15 を用途としたものであり、2010 年から 2014 年までは年間 20 トン前後がぶり類に使用
16 され、その後増加傾向がみられ、2019 年には年間 107.4 トンが使用されている。この
17 増加傾向は適応症であるレンサ球菌症（*L. garvieae* 感染症）において、従来の血清型
18 とは異なる原因菌（Ⅱ型）が出現し、の発生に市販ワクチンの予防効果が低下したこ
19 とに伴うものと推測されている **福田専門参考人**。

20 これまでの国内の養殖環境由来 *V. parahaemolyticus* にマクロライド耐性株は確認
21 されていないが、伝達能を有するプラスミドあるいは ICE にコードされたマクロライ
22 ド耐性遺伝子が養殖環境由来 *Vibrio* 属菌からも検出されていることから、*V.*
23 *parahaemolyticus* がマクロライド耐性遺伝子を獲得した場合には、水産用医薬品と
24 してぶりに投与されたエリスロマイシンは耐性菌の選択圧となる可能性は考えてお
25 く必要がある。

27 【福田専門参考人】

28 04 資料3_水産 EM ブリ評価書案について： 特に修正を求めるものではありませんが、
29 気になった点を記しておきます。

30 「P38L5-6: この増加傾向は適応症であるレンサ球菌症（*L. garvieae* 感染症）の発生に伴
31 うものと推測されている。」について、

32 このままでも間違いではないのですが、P5L13-18 でも触れられている内容を基に記せ
33 ば、「この増加傾向は、適応症であるレンサ球菌症（*L. garvieae* 感染症）において、従来の
34 血清型とは異なる原因菌（Ⅱ型）が出現し、市販ワクチンの予防効果が低下したことに伴
35 うものと推測されている。」ということになろうかと思います。

37 【事務局】

38 福田専門参考人のコメントを踏まえて修正しておりますので御確認ください。

(4) 発生評価の結果

発生評価の結果を表 23 に示した。

表 23 発生評価の内容

区分	評価項目		腸炎ビブリオ
発生評価	評価結果		中程度
	各項目の 評価	① ハザードの出現に係る懸念	中程度
		② ハザードの感受性に係る懸念	小さい
		③ その他要因に係る懸念	中程度

2. ばく露評価について

(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

腸炎ビブリオは、熱帯、亜熱帯及び温帯地域の海水環境や沿岸の汽水域に広く分布している。腸炎ビブリオ食中毒患者からの分離株のほとんどが TDH 及び TRH 毒素遺伝子のどちらか一方あるいは両方を保有する病原性株であるのに対し、環境あるいは食品からの分離株の多くは非病原性株であり、環境中での病原性株の割合は、腸炎ビブリオ全体の 1 % 程度である。

腸炎ビブリオは、食塩が存在しなければ速やかに死滅する。また、熱に弱く、煮沸すれば瞬時に死滅する。さらに、冷蔵や冷凍保存で速やかに減少する。しかし、水産食品は生食することがあるため、腸炎ビブリオに汚染された水産食品の生食による感染が懸念される。

【木村専門委員】

「(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性」2 パラの事務局の文案：私はこれで良いと思います。(赤字部分)

(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

食品としてのぶりの腸炎ビブリオ汚染状況に関する成績は極めて少ないが、海産魚介類からの腸炎ビブリオの検出頻度は高く、頻度は低いものの、病原性株である *tdh* あるいは *trh* 遺伝子保有腸炎ビブリオが検出されている小西専門委員。しかし、食品としてのぶりの腸炎ビブリオ汚染状況に関する成績は極めて少ない。木村専門委員一方で、食中毒の主な原因食品となる生食用鮮魚介類等については、食品 1 g あたり腸炎ビブリオ MPN が 100 以下であることが食品衛生法に基づく成分規格として定められている。

【木村専門委員】

事務局案：「海産魚介類からの腸炎ビブリオの検出頻度は高く、頻度は低いものの、病原性株である *tdh* 遺伝子保有腸炎ビブリオが検出されている。しかし、食品としてのぶりの腸炎ビブリオ汚染状況に関する成績は極めて少ない。」

修正案：「食品としてのぶりの腸炎ビブリオ汚染状況に関する成績は極めて少ないが、

海産魚介類からの腸炎ビブリオの検出頻度は高く、頻度は低いものの、病原性株である *tdh* 遺伝子保有腸炎ビブリオが検出されている。」

修正理由：② 食品の汚染状況に係る懸念を「中程度」とするために、つながりの良い文章に修正しました。なお上記修正文章は、34 頁 2 行～5 行の事務局文をそのまま複写したものととなります。

【事務局】

木村専門委員の修正案を反映しておりますので御確認ください。

また、小西専門委員より、腸炎ビブリオの病原遺伝子について、*trh* 遺伝子を追加する修文案を反映しておりますので合わせて御確認ください。

（３）ばく露評価に係るその他の要因（食品処理工程、流通経路等）

食中毒の主な原因食品となる生食用鮮魚介類等については、食品衛生法に基づき、腸炎ビブリオに関する加工基準及び保存基準が定められており、腸炎ビブリオによる食品の汚染や食品中での増殖の防止が図られている。

（４）ばく露評価の結果

ばく露評価の結果を表 24 に示した。

表 24 ばく露評価の内容

区分	評価項目		腸炎ビブリオ
ばく露評価	評価結果		中等度無視できる程度
	各項目の評価	① 生物学的特性に係る懸念	中程度小さい
		② 食品の汚染状況に係る懸念	中程度小さい
		③ その他要因に係る懸念	小さい

3. 影響評価について

（１）当該疾病治療における重要度

「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、「エリスロマイシン」は「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない」として「Ⅱ：高度に重要」にランク付けされている。エリスロマイシン及びその他のマクロライド系抗菌性物質は、国内のヒト医療現場で、腸炎ビブリオによる腸管感染症の治療には使用されていない。

（２）当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）

腸炎ビブリオによる食中毒は、病原性株に汚染された食品の喫食により腸管に到達した腸炎ビブリオが増殖し、腸管感染症が成立する感染型の食中毒である。原因食品は、多くは生の魚介類である。主な症状は下痢症であるが、他にも、腹痛、頭痛、嘔吐、

発熱などの急性胃腸炎症状がみられる。2000 年代後半には食中毒事例数、患者数ともに大きく減少し、2009 年から 2018 年まで年平均 13 事例、平均患者数約 200 人であり、2019 年には食中毒事例が 0 となった。2020 年は 1 事例、患者数 3 人、2021 年は事例 0 となっている。

(3) 影響評価に係る其他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）

腸炎ビブリオ感染症が抗菌性物質で治療されることはまれであるが、抗菌性物質を投与する場合はテトラサイクリン系（ドキシサイクリン）やセファロスポリン系等ニューキノロンが使用される。近年の国内ヒト臨床分離株の薬剤感受性に関する知見は乏しいものの、2000 年代の分離株ではエリスロマイシンに対して耐性がみられたが、テトラサイクリン系等ニューキノロンに対する感受性は維持されていた。その後の薬剤感受性に変化がなければ、治療への影響はないと考えられる池専門参考人。

(4) 影響評価の結果

影響評価の結果を表 25 に示した。

表 25 影響評価の内容

区分	評価項目		腸炎ビブリオ
影響評価	評価結果		無視できる程度
	各項目の評価	① 重要度ランク I かつ推奨薬	小さい
		② 当該疾病の重篤性に係る懸念	小さい
		③ その他要因に係る懸念	小さい

4. リスクの推定について

評価指針に基づき、発生評価、ばく露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、ハザードのリスクを推定した。

[VI. 2～4]の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを評価した結果、ハザードによるリスクは低度と判断した。

表 26 リスクの推定の内容

区分	評価項目		腸炎ビブリオ
リスクの推定	評価結果		低度
	各項目の評価	① 発生評価（スコア）	中等度(2)
		② ばく露評価（スコア）	中等度(2)無視できる程度(0)
		③ 影響評価（スコア）	無視できる程度(0)
		（スコア合計）	(4)-(2)-

5. 食品健康影響評価について

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点でのぶりに使用するエリスロマイシン（マクロライド系抗菌性物質）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

（１）評価対象エリスロマイシン（マクロライド系抗菌性物質）が、水産動物用医薬品としてぶりに使用された結果としてハザードである腸炎ビブリオが選択され、ぶり由来の水産食品を介して人がハザードにばく露され、人用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は低く、リスクの程度は低度であると考えた。

（２）薬剤耐性菌、特に水産動物由来の薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、リスク評価の手法についても今回の試行を踏まえて、問題点を整理し、その解決を図ることが重要である。

Ⅶ. その他の考察

今回の評価結果においては、リスクの程度は低度としたが、水産動物用エリスロマイシンについては、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

併せて、水産動物および養殖環境由来の薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、農林水産省が実施しているところであるが、引き続きその充実が望まれる。

1 <別紙 検査値等略称>

略称	名称
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
BP	ブレイクポイント (Break point)
C _{max}	最高血 (漿) 中濃度
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
EU	欧州連合 (European Union)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
ICE	Integrative Conjugative Element
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
MIC	最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration)
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MLS _B	マクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B (Macrolide-lincosamide-streptogramin B)
MPN	最確数 (Most Probable Number)
rRNA	リボソーム RNA (ribosomal RNA)
T3SS	Ⅲ型分泌装置 (Type 3 Secretion System)
TDH	耐熱性溶結毒素 (Thermostable Direct Hemolysin)
T _{max}	最高濃度到達時間
TRH	TDH 類似溶結毒素 (TDH-Related Hemolysin)
tRNA	転移 RNA (transfer RNA)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

2

1 <参照>

- 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004.
- 2 畑井喜司雄, 宗宮弘明, 渡邊翼共著. 魚病学. 学窓社, 1998.
- 3 農林水産省. 魚病被害の発生状況に関する情報.
https://www.maff.go.jp/j/syouan/suisan/suisan_yobo/disease/gyobyou_higai_jyoukyou.html (accessed 2022-1-20).
- 4 吉田照豊. レンサ球菌感染症およびラクトコッカス感染症. 魚病研究. 2016; 51(2): 44-48.
- 5 農林水産省. マクロライド系抗生物質の報告書. 2017. (非公表)
- 6 小原康治. 今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向. 日化療会誌. 2000;48(3):169-90.
- 7 Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis. 2002;34:482-92.
- 8 明石 敏. マクロライド系抗菌薬を中心に. 日薬理誌. 2007;130:294-8.
- 9 O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS. The Merck Index, 15 th ed., The Royal Society of Chemistry, 2013.
- 10 National Center for Biotechnology Information: PubChem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed 2022-1-20).
- 11 KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/> (accessed 2022-1-20).
- 12 ChemSpider. <http://www.chemspider.com/> (accessed 2018-3-13).
- 13 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース.
<https://www.vm.nval.go.jp/> (accessed 2022-1-20).
- 14 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索.
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (accessed 2022-1-20).
- 15 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 エリスロマイシン. 2013.
- 16 二宮幾代治. 7.2 エリスロマイシン. In, 動物の抗生物質. (株)養賢堂, 1987, p. 316-22.
- 17 坂本浩子. 水産分野における抗菌剤の適正使用確保のための仕組み. 日獣会誌. 2017;70:342-344.
- 18 農林水産省. 動物用医薬品の使用上の注意の記載例について. 2009.
- 19 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量 (2005～2019 年度) . <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html> (accessed 2022-1-20).
- 20 厚生労働省. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 (2020) . 2021.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000715546.pdf> (accessed 2022-1-20).
- 21 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6 th revision 2018. 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528> (accessed 2022-1-20).
- 22 FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 23 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union. Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2019. (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)

- 24 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in human and animal health in Australia, version 1.0. 2018.
- 25 Walsh C. Antibiotics that block bacterial protein synthesis. In, Antibiotics: actions, origins, resistance. ASM Press, 2003, p. 51-69.
- 26 Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-12.
- 27 Prescott JF. Lincosamides, macrolides and pleuromutilins. In, Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Prescott JF, Baggot JD, Walker RD eds. 3rd ed., Iowa University Press, 2000, p. 229-62.
- 28 Bryskier A and Berezin E.B. Macrolides, Erythromycin A. In Bryskier A (ed.), Antimicrobial Agents.
- 29 van Duijkeren E, Schink AK, Roberts MC, Wang Y, Schwarz S. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. Microbiol Spectr. 2018; 6(1).
- 30 農林水産省. 動物医薬品検査所. 野外流行株の薬剤耐性調査（水産由来細菌のモニタリング）の結果（平成15年～令和元年）.
https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p8.html (accessed 2022-1-20).
- 31 佐古浩. 各種化学療法剤に対する β 溶血性連鎖球菌症原因菌の感受性. 水産増殖. 1993; 41(3): 397-404.
- 32 森井秀昭, 大場崇徳, 孟飛, 金井欣也. 魚病原細菌 *Edwardsiella tarda* の薬剤耐性とその伝達性. 長崎大学水産学部研究報告. 2007; 88: 109-118.
- 33 板野 公一, 川上 秀昌. 最近分離された *Nocardia seriolae* の薬剤感受性. 魚病研究. 2007; 37(3): 152-153.
- 34 今城雅之, 志水将人, 難波悠介, 大嶋俊一郎. 鹿児島県の養殖ブリおよび高知県の養殖カンパチから分離された *Nocardia seriolae* における薬剤感受性の動向. 高知大学学術研究報告. 2015; 64: 201-205.
- 35 Takashima N, Aoki T, Kitao T. Epidemiological surveillance of drug-resistant strains of *Pasteurella piscicida*. 魚病研究. 1985; 20(2/3): 209-217.
- 36 Morii H, Hayashi N, Uramoto K. Cloning and nucleotide sequence analysis of the chloramphenicol resistance gene on conjugative R plasmids from the fish pathogen *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida*. Dis Aquat Organ. 2003; 53(2):107-13.
- 37 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会 平成29年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査（水産関連プロトコルの試行）報告書. 2018.
- 38 Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:823-30.
- 39 Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. Future Microbiol. 2009;4(2):189-200.
- 40 Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. Front Microbiol. 2011;2:1-8.
- 41 井上松久, 兼子謙一, 中野竜一, 佐藤義則, 新井進. マクロライド及びケトライド耐性肺炎球菌の分子解析による評価. Jpn J Antibiot. 2004;57:425-37.
- 42 Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1-12.
- 43 Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance

- gene cfr in Gram-positive and Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2013;68(8):1697-706.
- 44 Roberts MC. Tetracycline and MLS nomenclature. <http://faculty.washington.edu/marilynr/> (accessed 2019-4-9).
 - 45 Maki T, Hirono I, Kondo H, Aoki T. Drug resistance mechanism of the fish-pathogenic bacterium *Lactococcus garvieae*. Journal of Fish Diseases. 2008; 31: 461-468.
 - 46 森井秀昭, 石川由佳. 魚病原細菌 *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* の伝達性 R プラスミドのクロラムフェニコールおよびエリスロマイシン耐性因子のクローニングと塩基配列解析. 長崎大学水産学部研究報告. 2012; 93: 41-50.
 - 47 Shi YZ, Nishiki I, Yanagi S, Yoshida T. Epidemiological study on newly emerging *Lactococcus garvieae* serotype II isolated from marine fish species in Japan. 魚病研究. 2019; 54(3): 51-57.
 - 48 Shi YZ, Yoshida T, Fujiwara A, Nishiki I. Characterization of *Isa*(D), a Novel Gene Responsible for Resistance to Lincosamides, Streptogramins A, and Pleuromutilins in Fish Pathogenic *Lactococcus garvieae* Serotype II. Microb Drug Resist. 2021; 27(3). 301-310. Abstract.
 - 49 中西雅幸, 釜石隆, 桐生郁也, 傍島直樹. クロダイ稚魚から分離された *Photobacterium damsela* subsp. *damsela*. 京都府立海洋センター研究報告. 2008; 30. 55-62.
 - 50 Nonaka L, Maruyama F, Miyamoto M, Miyakoshi M, Kurokawa K, Masuda M. Novel Conjugative Transferable Multiple Drug Resistance Plasmid pAQU1 from *Photobacterium damsela* subsp. *damsela* Isolated from Marine Aquaculture Environment. Microbes and Environments. 2012; 27(3): 263-272.
 - 51 Nonaka L, Maruyama F, Suzuki S, Masuda M. Novel macrolide-resistance genes, *meA*(C) and *mph*(G), carried by plasmids from *Vibrio* and *Photobacterium* isolated from sediment and seawater of a coastal aquaculture site. Lett Appl Microbiol. 2015; 61(1): 1-6.
 - 52 Faja OM, Sharad AA, Younis KM, Alwan MG, Mohammed BJ, Ahmad A. Isolation, detection of virulence genes, antibiotic resistance genes, plasmid profile, and molecular typing among *Vibrio parahaemolyticus* isolated in Malaysian seawater from recreational beaches and fish. Vet World. 2019; 12(7): 1140-1149.
 - 53 Barros J, Igrejas G, Andrade M, Radhouani H, López M, Torres C, et al. Gilthead seabream (*Sparus aurata*) carrying antibiotic resistant enterococci. A potential bioindicator of marine contamination? Mar Pollut Bull. 2011; 62(6): 1245-8.
 - 54 Kawanishi M, Kojima A, Ishihara K, Esaki H, Kijima M, Takahashi T, et al. Drug resistance and pulsed-field gel electrophoresis patterns of *Lactococcus garvieae* isolates from cultured *Seriola* (yellowtail, amberjack and kingfish) in Japan. Lett Appl Microbiol. 2005; 40(5): 322-8.
 - 55 Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. J Infect Chemother. 1999;5:61-74.
 - 56 Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(3):577.
 - 57 Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, et al. *In vitro* microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. J Antibiot (Tokyo). 2004;57:280-8.

- 58 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, ストレプトグラミン系抗菌薬キヌプリスチン/ダルフォプリスチン配合薬. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1986-8.
- 59 Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. J Vet Med Sci. 2006;68(10):1109-11.
- 60 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, リネゾリド. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1601-3.
- 61 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, クロラムフェニコール. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1582-8.
- 62 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて. 2006.
- 63 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. XVI 腸管感染症, A 成人の細菌性腸炎. In, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイエンス出版, 2019, p. 275-280.
- 64 日本感染症学会/日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(1):1-109.
- 65 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64: 31-65.
- 66 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会 平成 29 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査 (水産関連プロトコルの試行) 報告書. 2018.
- 67 Center for Microbial Systems, University of Michigan. The Ribosomal RNA Database. 2022. <https://rrndb.umms.med.umich.edu/>. (accessed 2022-11-17)
- 68 Saharuetai Jeamsripong, Winn Khant, Rungtip Chuanchuen. Distribution of phenotypic and genotypic antimicrobial resistance and virulence genes in *Vibrio parahaemolyticus* isolated from cultivated oysters and estuarine water. FEMS Microbiology Ecology. 2020;96(8):1-8
- 69 Ruichao Li, Lianwei Ye, Marcus Ho Yin Wong, Zhiwei Zheng, Edward Wai Chi Chan Sheng Chen. Evolution and comparative genomics of pAQU-like conjugative plasmids in *Vibrio* species. J Antimicrob Chemother 2017;72:2503-2506
- 70 Lisa Nonaka, Fumito Maruyama, Manabu Miyamoto, Masatoshi Miyakoshi, Ken Kurokawa, Michiaki Masuda. Novel Conjugative Transferable Multiple Drug Resistance Plasmid pAQU1 from *Photobacterium damsela* subsp. *damsela* Isolated from Marine Aquaculture Environment. Microbes and Environment. 2012;27(3):263-272
- 71 L. Nonaka, F. Maruyama, S. Suzuki, M. Masuda. Novel macrolide-resistance genes, *mef(C)* and *mph(G)*, carried by plasmids from *Vibrio* and *Photobacterium* isolated from sediment and seawater of a coastal aquaculture site. Letteris in Applied Microbiology. 2015;61:1-6
- 72 Yuta Sugimoto, Satoru Suzuki, Lisa Nonaka, Chanchai Boonla, Nop ukpanyatham, Hsin-Yiu Chou, Jer-Horng Wu. The novel *mef(C)*–*mph(G)* macrolide resistance genes are conveyed in the environment on various vectors. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2017. 10:47-53

- 73 森井 秀昭, 石川 由佳. 魚病原細菌 *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* の伝達性 R プラスミドのクロラムフェニコールおよび エリスロマイシン耐性因子のクローニングと塩基配列解析. 長崎大学水産学部研究報告. 2012;93:41-50.
- 74 Justine Fri, Roland Ndip Ndip, Henry Akum Njom, Anna Maria Clarke. Antibiotic Susceptibility of Non-Cholera Vibrios Isolated from Farmed and Wild Marine Fish (*Argyrosomus japonicus*), Implications for Public Health. Microbial Drug Resistance. 2018;24(9):1296-1304.
- 75 農林水産省. 食料需給表 平成 22 年度～令和元年度.
<https://www.maff.go.jp/j/zyukyu/fbs/> (accessed 2022-11-17) .
- 76 農林水産省. 海面漁業生産統計調査 (2010～2019 年度) .
https://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/kaimen_gyosei/ (accessed 2022-11-17).
- 77 総務省. 人口推計 (2010～2019 年度) . <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00200524&tstat=000000090001> (accessed 2022-11-17).
- 78 食品安全委員会. 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～生鮮魚介類における腸炎ビブリオ～ (改訂版) . 2012 年 1 月.
- 79 社団法人 畜産技術協会. 食品安全委員会 平成 21 年度食品安全確保総合調査. 食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告書. 2009.
- 80 Shigeaki Matsuda, Hirotaka Hiyoshi, Sarunporn Tandhavanant, Toshio Kodama. Advances on *Vibrio parahaemolyticus* research in the postgenomic era. Microbiology and Immunology. 2020;64:167-181
- 81 斎藤 誠. 腸炎ビブリオ性食中毒の臨床. 昭和医学会雑誌. 1963;23(8):340-345.
- 82 西尾 隆昌, 貴田 正義, 下内 啓万. 健康成人の腸炎ビブリオ保菌率および保菌期間. 日本伝染病学会雑誌. 1969;43(3):51-58
- 83 楠 くみ子, 潮田 弘, 神 真知子, 新井 輝義, 岩谷 美枝, 石上 武, 山田 澄夫. 東京都多摩地区における市販生食用魚介類の細菌汚染調査成績 (1986-1996) . 日本食品微生物学会雑誌. 1998;15(3,4):161-165
- 84 Yukiko Hara-Kudo, Shihoko Saito, Kayoko Ohtsuka, Shogo Yamasaki, Shunsuke Yahiro, Tomohiro Nishio, Yoshito Iwade, Yoshimitsu Otomo, Hirotaka Konuma, Hiroyuki Tanaka, Hiroshi Nakagawa, Kanji Sugiyama, Yoshiko Sugita-Konishi, Susumu Kumagai. Characteristics of a sharp decrease in *Vibrio parahaemolyticus* infections and seafood contamination in Japan. International Journal of Food Microbiology. 2012;157:95-101
- 85 Tasturo Nishino, Hideki Suzuki, Shiro Mizumoto, Hirotaka Morinushi, Hiromi Nagaoka, Keiichi Goto, Shigeki Yamamoto. Antimicrobial Drug-resistance Profile of *Vibrio Parahaemolyticus* isolated from Japanese Horse Mackerel (*Trachurus Japonicus*) . Food Safety. 2021;9(3):75-80
- 86 吉田眞一, 水之江義充編. ビブリオ属とエロモナス属の細菌. In: 戸田新細菌学第 34 版. 南山堂, 東京, 2002;360-363.
- 87 厚生労働省. 年次別食中毒発生状況.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html (accessed 2022-11-17) .
- 88 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報. 年別下痢原性病原菌 (2010-2016) .
- 89 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報. 腸炎ビブリオ (2012-2021) .
- 90 厚生労働省科学研究費補助金. 食品の安心・安全確保推進研究事業. 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究 (平成 19 年度分担研究報告書) .
- 91 Kunihiro Kubota, Fumiko Kasuga, Emiko Iwasaki, Shunichi Inagaki, Yoshiharu

- Sakurai, Mayumi Komatsu, Hajime Toyofuku, Frederick J. Angulo, Elaine Scallan, Kaoru Morikawa. Estimating the Burden of Acute Gastroenteritis and Foodborne Illness Caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* by Using Population-Based Telephone Survey Data, Miyagi Prefecture, Japan, 2005 to 2006. *Journal of Food Protection*. 2011;74(10):1592-1598.
- 92 窪田 邦宏, 天沼 宏. 食中毒被害実態の推定手法. *日本獣医師会雑誌*. 2017;70:529-534.
- 93 新井 武利, 濱島 肇, 長谷川 浩子. *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio alginolyticus* および NAG vibrio の抗生物質感受性. *Chemotherapy*. 1983;31(5):517-521.
- 94 Taketoshi Arai, Hajime Hamashima, Hiroko Hasegawa. Isolation of a New Drug-Resistance Plasmid from a Strain of *Vibrio parahaemolyticus*. *Microbiol. Immunol.* 1985;29(2):103-112.
- 95 池田 嘉子, 椿本 亮, 財津 修一, 栗原 淑子, 小田 隆弘. 下痢症患者の検便検査より *trh* 遺伝子保有腸炎ビブリオ O3:K6 を検出した事例について. *福岡市保環研報*. 1997;22:119-121.
- 96 竹田 義弘, 松田 花子, 妹尾 正登. 広島県内における腸炎ビブリオ血清型 O3:K6 および O4:K68 による散発下痢症の発生動向 (2002 年~2006 年) と分離株の薬剤感受性. *広島県保健環境センター研究報告*. 2006;14:13-19.
- 97 竹田 義弘, 大原 祥子, 桑山 勝, 妹尾 正登. 広島県内におけるサルモネラ属菌および腸炎ビブリオによる散発下痢症の発生動向 (2005 年 4 月~2009 年 3 月). *広島県総合技術研究所保健環境センター研究報告*. 2009;17:21-30.
- 98 日本感染症学会/日本化学療法学会編. *JAID/ISC 感染症治療ガイド 2019*. ライフサイエンス出版, 東京, 2019.
- 99 国立感染症研究所. 感染症の話, 腸炎ビブリオとは.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/438-vibrio-enteritis.html> (accessed 2022-11-17) .
- 100 菊池 賢, 橋本 正良監修. *サンフォード感染症治療ガイド 2017 (第 47 版)*. ライフサイエンス出版, 東京, 2017.
- 101 Andre Bryskier (ed.). *Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals*. ASM Press, Washington, 2005.