

(案)

家畜に使用するアミノグリコシ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】

第 41 回までに同意した修正：赤字（読みやすさ重視のため全て反映しています。）

第 41 回以降に追加した修正：青字の見え消し

抗菌性物質の略称は以下のとおり統一してあります。こちらは読みやすさ向上のため見え消しとはしておりませんのでご了承ください。

カナマイシン＝KM

ゲンタマイシン＝GM

ストレプトマイシン＝SM

ジヒドロストレプトマイシン＝DSM

アプラマイシン＝APM

フラジオマイシン＝FRM

令和5年（2023年）●月

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
<食品安全委員会委員名簿>	5
<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専門委員名簿>	5
要 約	6
I. 評価の経緯及び範囲等	7
1. はじめに	7
2. 経緯	7
(1) 評価要請のあった動物用医薬品	7
(2) 評価の範囲	7
II. ハザードの特定に関する知見	7
1. 評価対象アミノグリコシドの名称、化学構造等	7
(1) 名称、化学構造等	8
(2) 評価対象成分の系統	12
(3) 使用方法、規制等	13
(4) 使用状況	15
2. アミノグリコシドの海外における評価状況等	17
(1) 国際機関	17
(2) 米国	17
(3) 欧州	17
(4) 豪州	18
3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態	18
4. 抗菌活性	18
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	18
(2) 抗菌スペクトル	18
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	19
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	24
5. アミノグリコシ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	35
(1) アミノグリコシドに対する耐性の基本的機序	35
(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	36
(3) 耐性遺伝子の伝達	39
6. 関連する人用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）	41
(1) アミノグリコシド及び他の系統の抗生物質との交差耐性	41
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性	41
(3) アミノグリコシド及び関連する系統の医療分野における重要度	42
7. ハザードの特定に係る検討	44
(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	44
(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	44
8. ハザードの特定	48
III. 発生評価に関する知見	50
1. 畜産現場におけるアミノグリコシド耐性の状況	50
(1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況	50
(2) ハザードの出現	53
(3) 家畜分野におけるアミノグリコシド耐性に関するその他の知見	55
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	60
(1) 大腸菌及び腸球菌におけるアミノグリコシド耐性機序及びその遺伝学的情報	60
(2) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	62
(3) ハザードが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質に対する耐性菌が評価対象抗菌性物質の使用により選択される可能性に関する情報	64
(4) 使用量	65
IV. ばく露評価に関する知見	67
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量	68
2. ハザードの生物学的特性	68
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力及び分布状況	68
(2) 人の腸内細菌叢として定着する可能性	70
(3) 人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	71
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷され人に摂取されるまでの経路	74
4. 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況	76
(1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性	76
(2) ハザードによる牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況	76
V. 影響評価に関する知見	95
1. ハザードのばく露に起因して生じる可能性のある人の疾病に関する情報	95
(1) 大腸菌感染症	95
(2) 腸球菌感染症	103
2. 人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報	109
(1) 大腸菌	109
(2) 腸球菌	109
VI. 食品健康影響評価	110
1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方	110
2. 発生評価について	110
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	110
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	110
(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）	111
3. ばく露評価について	112
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	112

(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	113
(3) ばく露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）	114
(4) ばく露評価の結果.....	114
4. 影響評価について	114
(1) 当該疾病治療における重要度	114
(2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）	115
(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）	115
(4) 影響評価の結果	116
5. リスクの推定について.....	117
6. 食品健康影響評価について	117
VII. その他の考察.....	117
<別紙 検査値等略称>	119
<参照>	121

＜審議の経緯＞

2022 年	6 月	15 日	農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請（4 消安第 1466 号）
2022 年	6 月	15 日	関係資料の接受
2022 年	6 月	21 日	第 863 回食品安全委員会（要請事項説明）
2022 年	7 月	15 日	第 39 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2022 年	9 月	9 日	第 40 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2022 年	10 月	27 日	第 41 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
<u>2023 年</u>	<u>7 月</u>	<u>24 日</u>	<u>第 49 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 7 月 1 日から）

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

＜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専門委員名簿＞

（2021 年 10 月 1 日から）

荒川 宜親（座長）
浅井 鉄夫（座長代理）
今田 千秋
岡村 雅史
木村 凡
小西 典子
佐々木一昭
菅井 基行
早川佳代子
早山 陽子
蒔田 浩平
山岸 拓也

＜第 39 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専門参考人名簿＞

池 康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

要 約

アミノグリコシド系抗生物質が家畜に対し、動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「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)に基づき、評価を実施した。

[以下ワーキング終了後作成]

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

2022 年、農林水産省より、動物用医薬品の有効成分である抗菌性物質のうち評価要請が成されておらず、優先的にリスク管理措置を検討する必要のあるアミノグリコシド系抗生物質（以下「アミノグリコシド」という。）について、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 3 項に基づき、食品健康影響評価の依頼があった。このため、食品安全委員会は、家畜に使用するアミノグリコシド系抗生物質を動物用医薬品として使用した際に選択され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。[\[食安委_2004_評価指針\]](#) (参照 1)

2. 経緯

（1）評価要請のあった動物用医薬品

農林水産省から、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「薬機法」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が、薬機法及び獣医師法（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。

評価要請がなされたアミノグリコシドは、アプラマイシン (APM)、カナマイシン (KM)、ゲンタマイシン (GM)、ジヒドロストレプトマイシン (DSM)、ストレプトマイシン (SM) 及びフラジオマイシン (FRM) の 6 成分（以下「評価対象アミノグリコシド」という。）である。

なお、過去にはアミノグリコシドであるデストマイシン A が飼料添加物として使用されていたが、2014 年に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）第 2 条第 3 項に基づく飼料添加物としての指定を取り消されたため、2022 年現在飼料添加物として指定を受けているアミノグリコシド系抗菌性物質は存在しない。

（2）評価の範囲

評価対象アミノグリコシドは、牛、馬、豚及び鶏の飼養過程において使用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を「牛、馬、豚及び鶏由来の食品」が介在する場合とした。

II. ハザード¹の特定に関する知見

1. 評価対象アミノグリコシドの名称、化学構造等

アミノグリコシドはグリコシド結合を介してアミノ糖に結合したアミノシクリトールを

¹ 製剤の有効成分としては、硫酸酸であるが、投与後家畜の体内で溶解した状態では塩基として作用するた

有し、4 種のグループ、①アミノシクリトールとしてストレプトチジンを含む SM 及び DSM 等、②4,5-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含む FRM 等、③4,6-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含む KM 及び GM 等、④アミノシクリトールを含むが、アミノ糖及びグリコシド結合をもたないスペクチノマイシンに分類される。また、APM は、上記の 4 グループに属さない一置換 2-デオキシストレプトタミンを含むアミノグリコシドである。[農水省報告書] [グッドマン・ギルマン薬理書] [Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] [Ramirez_2010_Drug Resist Updat] (参照 2-5)

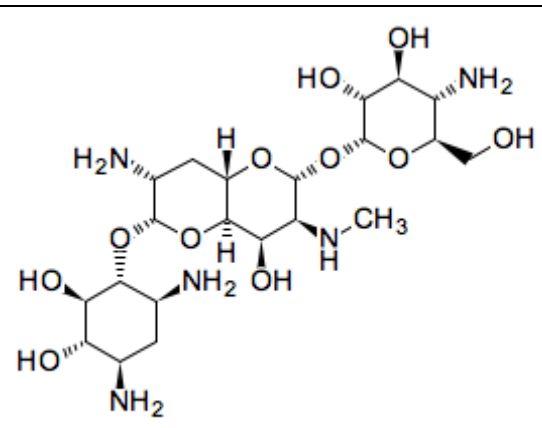
(1) 名称、化学構造等

評価対象アミノグリコシドは、動物用医薬品として、アプラマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩、ストレプトマイシン硫酸塩及びフラジオマイシン硫酸塩がある。これらの成分の名称、化学構造等を表 1-1～1-6 に示した。[農水報告書] [KEGG Drug Database] [PubChem] (参照 2、6、7)

め、本評価においては、特に断りがない限り一般名として記載した。

1

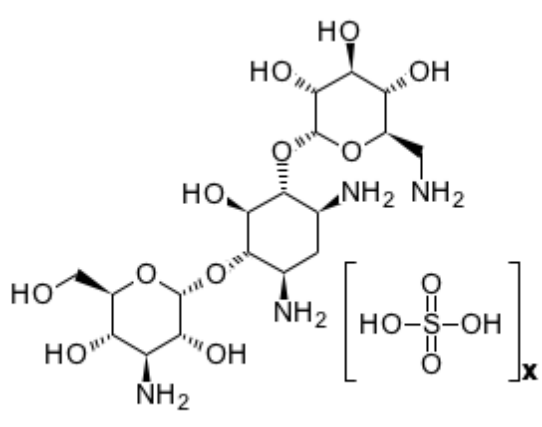
表 1-1 アプラマイシンの概要

一般名	アプラマイシン硫酸塩
化学名	4-0-[(8R)-2-Amino-8-0(4 amino 4 deoxy- α -D-glucopyranosyl)-7-(methylamino) 2,3,7-trideoxy- α -D-glycero-D-allo-octodialdo-1,5:8,4-dipyransyl] -2-deoxy-D-streptamine
CAS 番号	65710-07-8
分子式	$C_{21}H_{41}N_5O_{11} \cdot xH_2SO_4$
分子量	784.80
構造式	 D02322

2

3

表 1-2 カナマイシンの概要

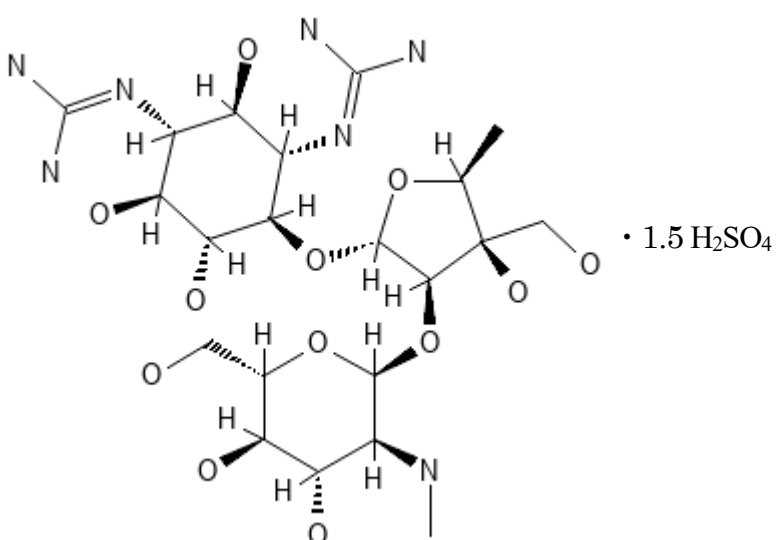
一般名	カナマイシン硫酸塩
化学名	3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-[6-amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate
CAS 番号	25389-94-0
分子式	$C_{18}H_{36}N_4O_{11} \cdot xH_2SO_4$
分子量	484.50
構造式	 D03262

4

5

1

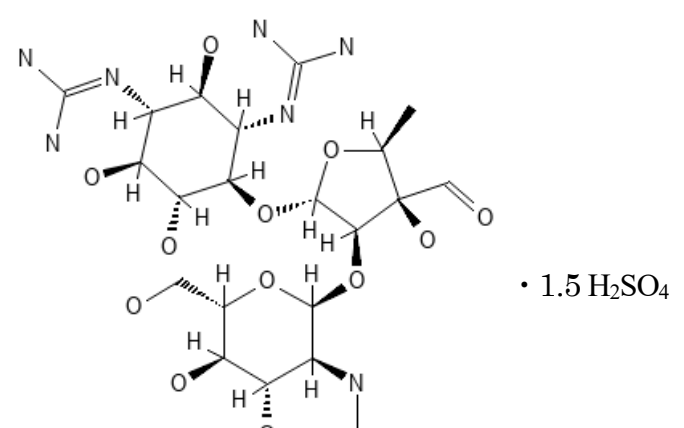
表 1-3 ジヒドロストレプトマイシンの概要

一般名	硫酸ジヒドロストレプトマイシン
化学名	O-2-Deoxy-2-(methylamino) - α -L-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-5-deoxy-3-C-(hydroxymethyl)- α -L-lyxofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-N,N'-bis(aminoiminomethyl)-D-streptamine sulfate
CAS 番号	5490-27-7
分子式	$C_{21}H_{41}N_7O_{12} \cdot 1.5H_2SO_4$
分子量	730.71
構造式	

2

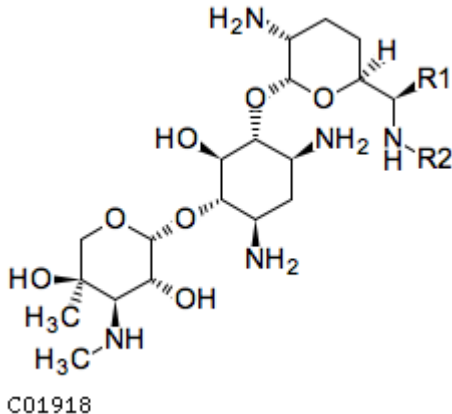
3

表 1-4 ストレプトマイシンの概要

一般名	ストレプトマイシン硫酸塩
化学名	2-Deoxy-2-methylamino- α -L-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-5-deoxy-3-C-formyl- α -L-lyxofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-N,N'-diamidino-D-streptamine sesquisulfate
CAS 番号	3810-74-0
分子式	$C_{21}H_{39}N_7O_{12} \cdot 1.5H_2SO_4$
分子量	728.69
構造式	

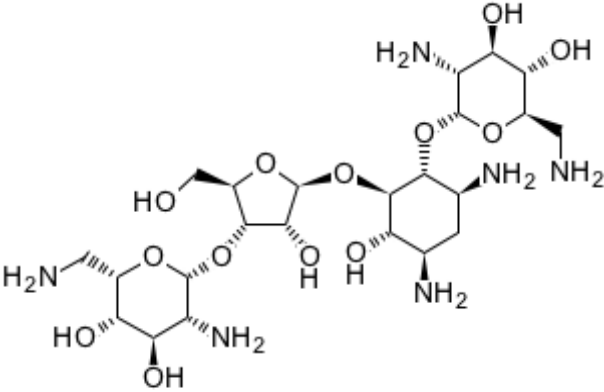
4

表 1-5 ゲンタマイシンの概要

一般名	ゲンタマイシン硫酸塩
化学名	ゲンタマイシン C₁ 硫酸塩 (6<i>R</i>)-2-Amino-2,3,4,6-tetradeoxy-6-methylamino-6-methyl-α-D-<i>erythro</i>-hexopyranosyl-(1$\rightarrow$4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1$\rightarrow$6)]-2-deoxy-Dstreptamine sulfate ゲンタマイシン C_{1a} 硫酸塩 2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-<i>erythro</i>-hexopyranosyl-(1$\rightarrow$4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1$\rightarrow$6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate ゲンタマイシン C₂ 硫酸塩 (6<i>R</i>)-2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-6-methyl-α-D-<i>erythro</i>-hexopyranosyl-(1$\rightarrow$4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1$\rightarrow$6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate
CAS 番号	1405-41-0
分子式	ゲンタマイシン C₁ 硫酸塩 : C₂₁H₄₃N₅O₇ · xH₂SO₄ ゲンタマイシン C_{1a} 硫酸塩 : C₁₉H₃₉N₅O₇ · xH₂SO₄ ゲンタマイシ C₂ 硫酸塩 : C₂₀H₄₁N₅O₇ · xH₂SO₄
分子量	ゲンタマイシン C₁ : 477.59 (塩基部分、以下同じ) ゲンタマイシン C_{1a} : 449.54 ゲンタマイシ C₂ : 463.57
構造式	 C01918 ゲンタマイシン C₁ : R1 = CH₃, R2 = CH₃ ゲンタマイシン C_{1a} : R1 = H, R2 = H ゲンタマイシ C₂ : R1 = CH₃, R2 = H

1

表 1-6 フラジオマイシンの概要

一般名	フラジオマイシン硫酸塩
化学名	フラジオマイシン B 硫酸塩 2,6-Diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy- β -L-idopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-ribofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-deoxy-D-streptamine trisulfate フラジオマイシン C 硫酸塩 2,6-Diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-ribofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-deoxy-D-streptamine trisulfate
CAS 番号	1405-10-3
分子式	$C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$
分子量	908.88
構造式	 D05140 フラジオマイシン B

2

3 (2) 評価対象成分の系統

4 評価対象アミノグリコシド及び関連する系統の抗生物質について、国内における薬機法
5 に基づく人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
6 に示した。[\[農水報告書\]](#) [\[動薬検_動物用医薬品等データベース\]](#) [\[PDMA_医療用医薬品情報](#)
7 [検索\]](#) (参照 2、8、9)

8

9 表 2 国内におけるアミノグリコシド及び関連する系統の抗生物質を有効成分とする人用
10 及び動物用医薬品の承認状況

系統	成分一般名	人	牛、馬、豚、 鶏	イヌ・ ネコ
①評価対象成分の系統				
KM 系	KM	○	○	○
	アミカシン	○		
	アルベカシン	○		
	ジベカシン	○		
	トブラマイシン	○		
GM 系	GM	○	○	○
	イセパマイシン	○		

SM 系	SM	○	○	
	DSM		○	○
FRM 系	FRM	○	○	○
その他	APM		○	
②関連する系統				
アミノシクリトール	スペクチノマイシン	○	(○)	

(○)：2011 年まで鶏に使用。[食安委_2017_スペクチノマイシン評価書] (参照 10)

① 評価対象成分の系統

アミノグリコシドは、種々の放線菌によって生産される天然物又は半合成誘導体であり、*Streptomyces griseus* によって産生される SM は 1944 年に最初に発見されたアミノグリコシドである。その後、*Streptomyces spp.*によって産生される KM、トブラマイシン、FRM 及び APM 等が発見され、1966 年には、*Micromonospora purpura* によって産生される GM が発見された。1970 年代には半合成誘導体であるアミカシン、ジベカシン及びアルベカシンが開発された。アミノグリコシドはグリコシド結合を介してアミノ糖に結合したアミノシクリトールを有し、4 種のグループ、①アミノシクリトールとしてストレプトチジンを含む SM 及び DSM 等、②4,5-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含む FRM 等、③4,6-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含む KM 及び GM 等、④ストレプトタミンを含むスペクチノマイシンに分類される。ただし、スペクチノマイシンはアミノ糖を含まないアミノシクリトールである。また、APM は、上記の 4 グループに属さない一置換 2-デオキシストレプトタミンを含むアミノグリコシドである。[農水報告書] [グッドマン・ギルマン薬理書] [Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] [Ramirez_2010_Drug Resist Updat] (参照 2-5)

国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、APM、KM、GM、SM、DSM 及び FRM の飼料添加剤、飲水添加剤及び注射剤等が承認されている。また、これらの成分のうち、人用医薬品として使用されているものは、KM、GM、SM 及び FRM であり、APM 及び DSM については動物にのみ使用されている。[農水報告書] [動薬検_動物用医薬品等データベース] [PDMA_医療用医薬品情報検索] (参照 2、8、9)

その他、国内で人のみに使用されるアミノグリコシドには、アミカシン、アルベカシン、ジベカシン、トブラマイシン及びイセパマイシンがある。[農水報告書] [PDMA_医療用医薬品情報検索] (参照 2、9)

② 近縁の系統

スペクチノマイシンは、アミノシクリトール系抗生物質であるが、SM、DSM との交差耐性が認められる。国内では、人用の承認製剤がある。[農水報告書] [グッドマン・ギルマン薬理書] [Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] [PDMA_医療用医薬品情報検索] (参照 2-4、9)

(3) 使用方法、規制等

① 動物用医薬品の使用方法、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。

評価対象アミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品は、牛、馬、豚及び鶏の呼吸器病、消化器病等に使用される。使用規制省令に基づく投与経路及び対象動物並びに承認製剤の有効菌種は表 3 のとおりである。【農水報告書】【動薬検_動物用医薬品等データベース】(参照 2、8)

表 3 評価対象アミノグリコシド製剤の使用方法等

評価対象成分	投与経路 ¹⁾	対象動物 ²⁾				有効菌種等												
						グラム陽性菌						グラム陰性菌						
		牛	馬	豚	鶏	豚丹毒菌	ブドウ球菌	レンサ球菌	ツルエペレラ	アクチノミセス	パストツレラ	マンヘミア	アビバクテリウム	ボルデテラ	大腸菌	サルモネラ	プロテウス	クレブシエラ
APM	経口			○										○	○			
KM	注射	○		○	○		○	○	○		○	○		○	○	○	○	
	噴霧			○						○			○					
PCG 配合剤	経口			○	○		○							○	○			
	注入	○					○	○	○					○		○	○	
GM	経口	○		○										○	○			
SM	経口	○		○										○	○			
PCG 配合剤	経口			○	○		○							○	○			
DSM	注射	○	○	○	○		○	○	○		○		○	○	○	○	○	○
PCG 配合剤	注射	○	○	○		○	○	○	○	○	○			○		○	○	
	注入	○					○	○	○					○		○	○	
FRMOTC 配合剤	経口			○	○					○				○	○			
	経口	○		○										○	○			
PCG 配合剤	注入	○					○	○	○					○		○	○	

1) 経口には飼料添加剤及び飲水添加剤が、注入・挿入には乳房注入剤がある。

2) 製剤によって、牛、馬及び豚での使用可能な月齢等が定められている。鶏は産卵鶏を除く。

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、薬機法に基づき要指示医薬品に指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法により獣医師が、自ら診察しないで要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりしてはならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず獣医師の関与が義務付けられている。【農水報告書】(参照 2)

アミノグリコシドについて、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。【農水省報告】(参照 2)

① 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。

② 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。

- ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めることとし、週余にわたる連続投与は行わないこと。
- ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。
- また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している。**【農水省_2013_慎重使用】**(参照 11)

(4) 使用状況

① 動物用医薬品販売量

国内でのアミノグリコシドの販売量は表 4 のとおりである。**【動薬検_販売高年報】**(参照 12)

表 4 牛、馬、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるアミノグリコシドの推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	成分	原末換算量(kg)/年									
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
肉用牛	APM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	KM	805.1	746.9	642.0	743.4	705.4	803.7	664.2	628.6	681.2	696.9
	GM	7.2	6.5	6.0	5.5	0.0	0.0	0.0	5.9	6.6	7.4
	DSM	320.4	289.0	327.8	230.2	231.3	891.4	1012.9	966.8	1108.7	947.2
	SM	72.4	58.2	0.0	0.0	49.7	42.6	64.1	60.8	40.7	46.8
	FRM	29.9	26.3	2.7	29.4	28.2	30.7	29.6	28.3	29.6	32.2
	計	1235.0	1126.8	978.5	1008.5	1014.7	1768.4	1770.8	1690.4	1866.7	1730.4
乳用牛	APM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	KM	1635.9	1492.0	1220.7	1431.9	1344.5	1537.3	1235.0	1178.8	1280.3	1332.1
	GM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	1.2	1.2	5.9	6.6	7.4
	DSM	1900.1	1621.7	871.1	707.8	774.4	1415.2	1551.5	1451.8	1555.9	1398.0
	SM	72.4	58.2	0.0	44.2	49.7	42.6	64.1	60.8	40.7	46.8
	FRM	135.1	124.1	92.1	116.7	83.7	74.9	75.8	70.1	75.6	83.4
	計	3743.5	3296.0	2183.9	2300.6	2253.1	3071.1	2927.6	2767.4	2959.1	2867.6
馬	APM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	KM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	GM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	DSM	107.9	114.8	215.9	137.9	144.6	197.7	267.3	279.4	785.7	389.0
	SM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	FRM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	計	107.9	114.8	215.9	137.9	144.6	197.7	267.3	279.4	785.7	389.0
豚	APM	1715.6	1611.2	2094.0	2178.4	2276.0	1879.6	2231.6	2242.4	2439.2	2228.8
	KM	4203.9	5673.9	5405.6	4622.8	3824.5	2702.6	4025.6	3346.1	2802.5	1843.7

	GM	10.2	11.0	9.0	8.5	9.1	13.8	10.9	0.0	0.0	0.0
	DSM	212.5	202.1	271.9	184.2	189.6	507.7	600.5	594.2	911.0	676.5
	SM	15999.4	10273.5	15488.2	16097.0	17758.8	15221.7	23703.8	23365.1	14281.6	17101.6
	FRM	458.3	421.3	333.1	551.8	399.0	443.2	0.0	0.0	0.0	0.0
	計	22600.0	18193.0	23601.7	23642.7	24456.9	20768.7	30572.3	29547.8	20434.3	21850.6
肉用鶏	APM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	KM	1200.3	2033.5	4744.5	3815.3	3195.4	2141.9	3571.3	2988.2	2537.3	1536.7
	GM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	DSM	0.0	10.4	91.9	19.7	19.3	19.4	23.1	41.8	19.3	50.7
	SM	5574.5	2706.6	6734.0	5895.6	7014.0	5960.9	8200.2	6936.5	5960.8	6176.2
	FRM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	計	6774.7	4750.5	11570.4	9730.6	10228.6	8122.2	11794.7	9966.4	8517.4	7763.7
採卵鶏 ¹⁾	APM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	KM	1564.9	2581.4	128.4	146.1	120.9	124.0	120.8	117.2	106.8	108.3
	GM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	DSM	0.0	10.4	91.9	19.7	19.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SM	2389.1	1440.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	FRM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	計	3953.9	4032.4	220.3	165.8	140.2	124.0	120.8	117.2	106.8	108.3
合計	APM	1715.6	1611.2	2094.0	2178.4	2276.0	1879.6	2231.6	2242.4	2439.2	2228.8
	KM	9410.1	12527.6	12141.2	10759.5	9190.7	7309.4	9616.9	8258.8	7408.1	5517.7
	GM	17.4	17.5	15.0	14.0	9.9	15.0	12.1	11.8	13.1	14.7
	DSM	2540.8	2248.4	1870.6	1299.4	1378.4	3031.4	3455.4	3333.9	4380.6	3461.4
	SM	24107.8	14537.1	22222.1	22036.8	24872.2	21267.8	32032.1	30423.3	20323.8	23371.4
	FRM	623.3	571.7	427.9	697.9	510.9	548.8	105.4	98.4	105.2	115.6
	計	38415.0	31513.5	38770.8	36986.1	38238.2	34052.0	47453.5	44368.6	34669.9	34709.6
動物 ²⁾ に使用される抗生物質・合成抗菌剤 ³⁾ の総計		737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567	842,547

1) 産卵鶏の育成段階で用いられる。

2) 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

3) 「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」から駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

2010～2019 年のアミノグリコシドの販売量では、豚用の販売量の占める割合が高く（57.7～66.6%；平均 61.9%）、次いで肉用鶏用（15.1～29.8%；平均 23.4%）及び乳用牛用（5.6～10.5%；平均 7.6%）の販売量の占める割合が高い。採卵鶏用の販売量の占める割合は 2010 及び 2011 年は 10.3%及び 12.8%であったが、2012 年以降の販売量の占める割合（0.3～0.6%；平均 0.4%）は大きく低下している。

2. アミノグリコシドの海外における評価状況等

(1) 国際機関

① WHO

WHO の「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、アミノグリコシドの重要性を「Critically important antimicrobials」としており、その概要は以下のとおりである。
[AGISAR_2019] (参照 13)

アミノグリコシドは、人以外の感染源から伝播する可能性がある腸球菌及び大腸菌を含む腸内細菌目細菌並びに抗酸菌による感染症治療に使用される。また、腸球菌性心内膜炎、多剤耐性結核及び多剤耐性腸内細菌目細菌感染症の唯一もしくは限られた治療薬である。国によっては、医療現場において重篤な感染症に罹患した患者に使用される割合が高く、耐性菌のために、数少ない代替薬の一つとなっている。

(2) 米国

米国食品医薬品庁 (FDA) は、人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、アミノグリコシドは人医療で重要な感染症（腸球菌性心内膜炎、結核菌感染症等）の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であり、食品を媒介しない腸管細菌による感染症の治療に用いられるとして、その重要度を 3 段階評価の 2 番目である「Highly important」としており、アミノシクリトールであるスペクチノマイシンについても人医療で重要な感染症（妊婦の淋菌感染症）の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして同様に「Highly important」としている。[FDA_2003] (参照 14) 一方、2020 年のコンセプトペーパーでの人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、アミノグリコシドは人の重篤な細菌感染症の唯一もしくは限られた系統の薬剤であることから、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。また、多剤耐性菌株を含むグラム陰性菌、ペスト菌及び野兎病菌による重篤な感染症の限定的な治療薬の一つであり、嚢胞性線維症の限定的な吸入治療薬の一つであるとしている。[FDA_2020] (参照 15)

(3) 欧州

EMA は、人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、腸内細菌目細菌及び腸球菌がハザードとなり得る菌種とされている。スペクチノマイシンを除くアミノグリコシド及びアミノシクリトールは、人医療において腸内細菌目細菌を原因菌とする心内膜炎や多剤耐性結核菌による感染症等に使用される。他方、伴侶動物や馬における緑膿菌感染症や腸内細菌目細菌による豚の離乳下痢症の数少ない治療薬の一つとなっている。このため、スペクチノマイシンを除くアミノグリコシド及びアミノシクリトールは、4 段階中 2 番目にリスクが低い「カテゴリーC」としている。スペクチノマイシンについては、ペニシリンアレルギーのある淋菌感染症の患者に使用されることがある。また、他のアミノグリコシドとの交差耐性がほとんどなく、他のアミノグリコシドと比較してリスクが低いいため、「カテゴリーC」ではなく 4 段階中最もリスクが低い「カテゴリーD」に分類される。
[EMA_2019] (参照 16)

1 (4) 豪州

2 豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州における人用及び動物用抗
3 菌性物質の重要度ランク付けを公表しており、ネオマイシン (FRM)、フラミセチン、SM、
4 DSM 及びパロモマイシンについては、その重要度を3段階評価の1番下である「Low」と
5 している。また、GM、トブラマイシン、スペクチノマイシン及び APM は「Medium」、
6 アミカシンは「High」に分類されている。[ASTAG_2018] (参照 17)

8 3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態

9 アミノグリコシドは、極性の高い陽イオン化合物であり、消化管からはほとんど吸収さ
10 れず、経口的に投与すると投与量の1%未満しか吸収されない。また、腸で不活性化され
11 ず、糞便に排泄される。したがって、経口投与による腸管感染症の治療には有効であるが、
12 通常の化学療法目的で全身投与するときは非経口的に投与するのが原則である。

13 筋肉内投与による場合、投与後、1時間前後で血中濃度は最高値に達し、半減期は概ね
14 2~3時間であり、6時間までに投与量の70~80%が、12時間までに大部分が尿中に排泄
15 される。

16 アミノグリコシドの生体各部、諸臓器への移行は、腎で高く、肝や脳等への分布量は極
17 めて低い。その他、肺、筋肉、心筋等への移行量も、正常体では少なく、短時間で消失す
18 るが、動物種その他により相違がみられる。[グッドマン・ギルマン薬理書] [動物の抗生
19 物質] (参照3、18)

21 4. 抗菌活性

22 (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

23 アミノグリコシドは、30S リボソームの16S リボソーム RNA 上のAサイトに高い親和
24 性で結合することによってタンパク質合成を阻害する。アミノグリコシドはAサイト上の
25 領域に対して異なる特異性を持つが、いずれのアミノグリコシドも立体構造の変化をもた
26 らす。このため、アミノアシル-tRNAの配送に関するコドンの誤読を起こすことによって、
27 間違ったアミノ酸配列をもつタンパク質が合成される。不完全なタンパク質は、細胞膜や
28 その他の部位への障害を引き起こし、殺菌的に作用する。アミノグリコシドによっては、
29 翻訳の伸長阻害又は翻訳開始の直接的な阻害によってタンパク質合成を阻害する。
30 [Krause_2016_Cold Spring Harb Perspect Med] [Serio_2018_EcoSal Plus] (参照 19、20)

32 (2) 抗菌スペクトル

33 アミノグリコシドは、酸素呼吸による酸化的リン酸化と電子伝達系によるエネルギーを
34 利用し細菌の細胞質膜から菌体内に取り込まれる。そのため、緑膿菌等のブドウ糖非発酵
35 好気性菌、通性嫌気性グラム陰性菌、ブドウ球菌、抗酸菌及びレプトスピラに対して抗菌
36 作用を示す。他方、乳酸発酵菌のレンサ球菌、腸球菌や嫌気性細菌及び細胞内寄生菌に対
37 する有効性は低い。一般に、腸球菌及びレンサ球菌は、細胞質膜の透過性が低いいためアミ
38 ノグリコシドに対して自然耐性を示し、獲得耐性で高度耐性になる。また通性嫌気性菌に
39 おいても感染巣において常に酸素呼吸が可能になるとは限らない。アミノグリコシドはほ
40 ぼすべての細菌感染症治療でβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、ポリペプチド系抗菌性

物質等と併用され、併用薬により最終的に細胞質膜の障害がおこりアミノグリコシドの透過性が亢進し、相乗効果が得られるとされている。[Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] [EMA_2018] (参照 4) (参照 21)

参照菌株に対する評価対象アミノグリコシドの MIC を表 6 に示した。[農水報告書] (参照 2)

表 6 参照菌株に対する評価対象アミノグリコシドの MIC

菌種	株名	最小発育阻止濃度(MIC)(μg/mL)				
		APM	KM	GM	SM	FRM
グラム陽性菌						
Staphylococcus aureus	209P	12.5	3.1	0.025	3.1	1.6
	ATCC 29213	2~8	1~4	0.025	3.1	-
Staphylococcus epidermidis	ATCC 14990	6.3	3.1	-	3.1	3.1
Micrococcus luteus	ATCC9341	25	6.3	-	3.1	3.1
Enterococcus faecalis	ATCC29212	-	16~64	4~12	-	-
Bacillus subtilis	ATCC6633	6.3	6.3	-	12.5	1.6
Bacillus cereus	ATCC1178	6.3	12.5	-	12.5	3.1
グラム陰性菌						
Actinobacillus pleuropneumoniae	ATCC27088	-	-	-	25	-
	ATCC27089	-	-	-	25	-
	ATCC27090	-	-	-	25	-
Avibacterium paragallinarum	221	-	3.13	-	1.56 ¹⁾	12.5
Bordetella bronchiseptica	ATCC4671	-	12.5	3.13	-	-
Campylobacter jejuni	ATCC33560	-	-	0.5~2	-	-
Escherichia coli	ATCC23546	1.56	1.56	0.1	1.56	25~>100
	ATCC25922	1~4	1~4	0.25~1	-	2~16
	JM109	1.6	1.6	-	1.6	-
	JC-2	3.13	3.13	0.39	-	-
	ML1410	-	-	-	-	3.1
Avibacterium paragallinarum	221	-	3.13	-	1.56 ¹⁾	12.5
Klebsiella pneumoniae	ATCC27736	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1
	ATCC10031	-	-	0.2	-	-
Pasteurella multocida	Kobe6	-	6.3	-	-	-
	Kobe5	-	3.2	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa	ATCC9721	12.5	12.5	25	50	25
	ATCC27853	2~16	-	0.5~2	-	-
	ML4561	-	-	1.56	-	-
Salmonella Pullorum	CZ1	1.6	6.3	1.6	25	50
Salmonella Typhimurium	ATCC13311	3.1	6.3	1.6	6.3	3.1

1)DSM 9 MIC

(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

評価対象アミノグリコシドは、牛、豚、鶏及び馬に対して、[Ⅱ. 1. (3)]の表 3 に記

載した有効菌種で動物用医薬品の承認を取得している。

牛では、*Staphylococcus* 属及び *Streptococcus* 属等の乳房炎原因菌、*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida* 等の肺炎原因菌、大腸菌、*Salmonella* 属菌等の下痢症原因菌、*Leptospira interrogans* 等（レプトスピラ症）等、豚では、*Erysipelothrix rhusiopathiae*（豚丹毒）、*Bordetella bronchiseptica*（萎縮性鼻炎）*P. multocida* 等の呼吸器病原菌、大腸菌、*Salmonella* 属菌等の下痢症原因菌、*Leptospira interrogans* 等（レプトスピラ症）等、鶏では、*S. aureus*（ブドウ球菌症）、*Avibacterium paragallinarum*（伝染性コリーザ）等、馬では *Salmonella* 属菌（細菌性関節炎）がある。【農水報告書】（参照 2）

評価対象アミノグリコシドが対象とする牛、豚、鶏及び馬の病原菌の一部について、国内における健康畜及び病畜由来野外分離株の感受性を表 7・1～7・5 に示した。

表 7・1 国内における健康生病畜等由来野外分離株に対する APM の MIC

菌種	分離年	菌株数	MIC (μg/mL)			(参照)
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007-2008	241	4~64	8	8	[Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis] (参照 22)
<i>Escherichia coli</i> (O26)		11	8	8	8	

表 7・2 国内における健康畜及び病畜等由来野外分離株に対する KM の MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Pasteurella multocida</i>	2003-2008	病牛	27	1~16	8	16	[中谷_2009_山口獣医学会誌](参照 23)
		2004	健康牛	123	2~≥128	8	16	[加藤_2013_日獣会誌] (参照 24)
		2005		90	2~≥128	8	16	
		2006		140	1~≥128	8	32	
		2007		166	0.5~32	4	16	
		2008		76	1~≥128	8	≥128	
		2009		78	2~16	4	16	
		2010		62	2~32	8	16	
		2011		52	2~>512	8	16	
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	2003-2008	病牛	21	0.5~>512	4	4	[中谷_2009_山口獣医学会誌](参照 23)
		2004	健康牛鼻汁	46	2~32	4	8	[加藤_2013_日獣会誌] (参照 24)
		2005		39	2~≥128	4	8	
		2006		50	1~8	4	8	
		2007		39	2~≥128	4	8	
		2008		10	4~8	-	-	
		2009		7	2~≥128	-	-	
		2010		12	4~16	8	8	
		2011		9	8~128	-	-	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1968-1970	乳房炎	137	1.56~>100	-	-	[堂本_1976_家衛試報告](参照 25)
	<i>Klebsiella</i> spp.	2006	乳房炎	34	1~256	4	4	[酒見_2010_日獣会誌] (参照 26)
	<i>K. pneumonia</i>	2011	乳房炎	20	2~512	2	2	[Saishu_2014_J Vet Med Sci](参照 27)
	<i>Pseudomon</i>	1971	乳房炎	97	50~>200	100	200	[大前_1974_日獣会誌] (参照 28)

	<i>as aerginosa</i>	2005-2007	乳房炎	116	4~128	64	128	[Ohnishi_2011_Vet Microbiol](参照 29)
	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007-2008	健康牛	241	1~>128	2	4	[Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis](参照 22)
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		健康牛	11	2~>128	4	>128	
豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健康豚	61	6.25~12.5	12.5	12.5	[畦地_1973_日獣会誌](参照 30)
		1978-1979	不明	33	3.1	3.1	3.1	[Shimizu_1981_Microbiol Immunol](参照 31)
		1988	病豚及び健康豚	90	6.25~25	12.5	12.5	[樋口_1991_日獣会誌](参照 32)
		不明	病豚	25	6.25->100	6.25	50	[東出_2000_日獣大研報](参照 33)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1979	肺病変	45	6.13~12.5	12.5	12.5	[Shimizu_1982_Jpn J Vet Sci](参照 34)
		1982-1985	鼻腔及び肺病変	163	3.13~>100	12.5	25	[Yamamoto_1990_Microbiol Immunol](参照 35)
		1983-1986	鼻腔及び肺病変	143	3.13~>100	6.25	12.5	[岩松_1991_日獣会誌](参照 36)
		1987-1989	鼻腔及び肺病変	117	1.6~1,600	6.3	6.3	[Ishii_1990_Jpn J Vet Sci](参照 37)
		1986	肺病変	17	6.3~12.5	6.3	12.5	[阪野_1990_家畜抗菌会報](参照 38)
		1987-1988	鼻腔	75	3.2~>100	6.3	12.5	
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1996-1997	病豚	57	>800	>800	>800	[畦地_1971_日獣会誌](参照 39)
		1980-1983	病豚	42	>100	>100	>100	[Takahashi_1984_Jpn J Vet Sci](参照 40)
		1980-1982	病豚	258	>100	>100	>100	[Takahashi_1984_AAC](参照 41)
		1984	病豚	63	>100	>100	>100	[Takahasi_1987_JCM](参照 42)
		1985-1986	病豚	60	>100	>100	>100	[岩松_1988_日獣会誌](参照 43)
		1990-1994	病豚	308	25~>100	>100	>100	[宮尾_1996_日獣会誌](参照 44)
		2001-2003	病豚	83	$\leq 0.125 \sim >128$	>128	>128	[宮尾_2006_日獣会誌](参照 45)
		1994-2001	病豚	66	>128	>128	>128	[Ozawa_2009_J Vet Med Sci](参照 46)
		2014	病性鑑定	20	>512	>512	>512	[動葉検_2014](参照 47)
	<i>Escherichia coli</i>	1997-2001	病豚	57	0.78~>100	6.25	>100	[Uemura_2003_Microbiol Immunol](参照 48)
鶏	<i>Staphylococcus aureus</i>	1981	健康鶏	32	$\leq 0.2 \sim 0.78$	0.78	0.78	[阿部_1991_日獣会誌](参照 49)
		1989	健康鶏	100	$\leq 0.2 \sim 25.0$	0.39	0.39	
	<i>Avibacterium paragallina</i>	1960-1980年代	不明	22	3.13~25	3.13	12.5	[高橋_1990_日獣会誌](参照 50)

	<i>rum</i>	1976-1979	病鶏 (血清型 1)	28	0.39~6.25	3.13	3.13	[内田_1988_家畜耐性菌 研究会報] (参照 51)
			病鶏 (血清型 2)	47	≤0.2~ >100	1.56	50	

表 7-3 国内における健康畜及び病畜等由来野外分離株に対する GM の MIC

動物 種	菌種	分離年	由来	菌株数 ¹⁾	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Pasteurella multocida</i>	2016	病性鑑定	102	≤0.5~ 8	2	4	[動薬検_2016](参照 47)
		2018	病性鑑定	95	≤1~ 32	2	4	[動薬検_2018](参照 47)
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	2014	病性鑑定	66	≤0.5~ 1	1	1	[動薬検_2014](参照 47)
	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007-2008	健康牛	241	0.5~16	0.5	1	[Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis](参照 22)
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		健康牛	11	0.5~1	1	1	
	<i>Klebsiella</i> spp.	2007-2011	乳房炎	49	≤2~>16	≤2	≤2	[Ohnishi_2013_J CM](参照 52)
	<i>K. pneumonia</i>	2011	乳房炎	20	0.5~1	NA	NA	[Saishu_2014_J Vet Med Sci](参照 27)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	1.56~25	6.25	6.25	[大前_1974_日獣会誌](参照 28)
		2005-2007	乳房炎	116	0.5~16	2	4	[Ohnishi_2011_Vet Microbiol](参照 29)
豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健康豚	61	1.56~ 3.13	3.13	3.13	[畦地_1973_日獣会誌](参照 30)
		1978-1979	不明	33	3.1	3.1	3.1	[Shimizu_1981_Microbiol Immunol](参照 31)
		1988	病豚及び健康豚	90	1.56~6.2 5	3.13	3.13	[樋口_1991_日獣会誌](参照 32)
	<i>Pasteurella multocida</i>	2016	病性鑑定	26	1~ 4	2	2	[動薬検_2016](参照 47)
		2018	病性鑑定	43	≤1~ 4	2	2	[動薬検_2018](参照 47)
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	2016	病性鑑定	39	16~>25 6	256	>256	[動薬検_2016](参照 47)
		2018	病性鑑定	2	>256	NA	NA	[動薬検_2018](参照 47)
	<i>Escherichia coli</i>	1997-2001	病豚	57	≤ 0.05~25	0.2	25	[Uemura_2003_Microbiol Immunol](参照 48)
鶏	<i>Staphylococcus aureus</i>	1981	健康鶏	32	≤0.2	≤0.2	≤0.2	[阿部_1991_日獣会誌](参照 49)
		1989	健康鶏	100	≤0.2	≤0.2	≤0.2	
	<i>Pasteurella multocida</i>	2016	病性鑑定	5	2~ 4	NA	NA	[動薬検_2016](参照 47)

NA : 菌株数が 10 株未満のため、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ の記載は省略した。

表 7-4 国内における健康畜及び病畜等由来野外分離株に対する SM の MIC

動物 種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Klebsiella</i> spp.	2006	乳房炎	34	2~ 512	8	512	[酒見_2010_日獣会誌] DSM(参照 26)

	<i>K. pneumonia</i>	2011	乳房炎	20	2~512	256	256	[Saishu_2014_J Vet Med Sci] DSM(参照 27)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	6.25~>200	25	50	[大前_1974_日獣会誌] (参照 28)
	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007-2008	健康牛	241	4~>128	4	16	[Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis] DSM(参照 22)
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		健康牛	11	4~>128	64	128	
豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健康豚	61	50~>200	100	>200	[畦地_1973_日獣会誌](参照 30)
		1978-1979	不明	33	50~>400	50	>400	[Shimizu_1981_Microbiol Immunol](参照 31)
		1988	病豚及び健康豚	90	100~>400	100	>400	[樋口_1991_日獣会誌] (参照 32)
		不明	病豚	25	25~>200	50	>200	[東出_2000_家畜抗菌会報] (参照 33)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1982-1985	鼻腔及び肺病変	163	1.6~>100	25	>100	[Yamamoto_1990_Microbiol Immunol](参照 35)
		1982-1985	鼻腔及び肺病変	117	1.6~3,200	12.5	400	[Ishii_1990_Jpn J Vet Sci] (参照 37)
		1983-1986	鼻腔及び肺病変	143	1.56~>100	6.25	>100	[岩松_1991_日獣会誌] (参照 36)
		1986	肺病変	17	6.3~>100	25	>100	[阪野_1990_家畜抗菌会報] (参照 38)
		1987-1988	鼻腔	75	6.3~>100	50	>100	
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1996-1997	病豚	57	6.25~50	25	25	[畦地_1971_日獣会誌] (参照 39)
		2016	病性鑑定	39	2~>128	128	128	[動薬検_2016](参照 47)
		2018	病性鑑定	2	128~>128	NA	NA	[動薬検_2018](参照 47)
		1996-1997	病豚	57	25~200	50	100	[畦地_1971_日獣会誌] DSM(参照 39)
		1980-1983	病豚	42	1.56~>100	>100	>100	[Takahashi_1984_Jpn J Vet Sci] DSM(参照 40)
		1980-1982	病豚	258	6.25~>100	6.25	>100	[Takahashi_1984_AAC] DSM (参照 41)
		1984	健康豚	63	1.56~>100	12.5	100	[Takahasi_1987_JCM] DSM (参照 42)
		1985-1986	病豚	60	>100	>100	>100	[岩松_1988_日獣会誌] DSM (参照 43)
		1990-1994	病豚	308	25~>100	>100	>100	[宮尾_1996_日獣会誌] DSM (参照 44)
		2001-2003	病豚	83	≤0.125~>128	>128	>128	[宮尾_2006_日獣会誌] DSM (参照 45)
		1994-2001	病豚	66	2~>128	8	>128	[Ozawa_2009_J Vet Med Sci] DSM(参照 46)
		2014	病性鑑定	20	16~256	16	64	[動薬検_2014] DSM(参照 47)
	<i>Escherichia coli</i>	1997-2001	病豚	57	0.78~>100	25	>100	[Uemura_2003_Microbiol Immunol](参照 48)
鶏	<i>Staphylococcus aureus</i>	1981	健康鶏	32	0.78~3.13	1.56	3.13	[阿部_1991_日獣会誌] (参照 49)

		1989	健康鶏	100	3.13~ ≥100	50.0	50.0	
	<i>Avibacterium paragallinaru m</i>	1960- 1980 年代	不明	22	1.56~>20 0	3.13	>200	[高橋_1990_日獣会誌] (参照 50)
		1976- 1979	病鶏 (血清型 1)	28	0.39~6.25	>100	>100	[内田_1988_家畜耐性菌研究 会報] (参照 51)
			病鶏 (血清型 2)	60	≤0.2~ >100	6.25	>100	

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ の記載は省略した。

表 7-5 国内における健康畜及び病畜等由来野外分離株に対する FRM の MIC

動物 種	菌種	分離年	由来	菌株 数	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Klebsiella</i> spp.	2006	乳房炎	34	0.5~ 4	2	4	[酒見_2010_日獣会誌] (参照 26)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	3.13~200	25	100	[大前_1974_日獣会誌] (参照 28)
豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健 康豚	61	3.13~ 6.25	6.25	6.25	[畦地_1973_日獣会誌] (参照 30)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1979	肺病変	45	12.5~ 25	12.5	25	[Shimizu_1982_Jpn J Vet Sci](参照 34)
鶏	<i>Avibacterium paragallinaru m</i>	1976- 1979	病鶏 (血清型 1)	28	0.39~12.5	1.56	6.25	[内田_1988_家畜耐性菌研究 会報](参照 51)
			病鶏 (血清型 2)	60	≤0.2~ >100	6.25	>100	

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

現在、国内でアミノグリコシドを使用している家畜は牛、豚、鶏及び馬であり、それらに由来する主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバクター及びサルモネラ等がある。また、薬剤感受性に関する指標細菌として重要な菌種は、グラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

これらのうち、腸球菌は評価対象アミノグリコシドに対し低度の自然耐性を示す。

① JVARM：と畜場・食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリング

JVARM²の調査の結果のうち、2012～2019 年度に国内のと畜場・食鳥処理場において健康家畜から分離された大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) 及び腸球菌並びに病性鑑定材料から分離されたサルモネラ及び黄色ブドウ球菌に対するの KM、GM、DSM 及び SM の MIC を表 8-1～8-17 に示した。[動薬検_JVARM] (参照 47、53)

大腸菌では、KM 耐性率は牛で低く (0～4.3%)、豚で 10%前後であったが、肉用鶏で比

² JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999 年度は全国で、2000 年度から 2007 年度までは 4 ブロックに分けて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年間で全国を調査するという体制 (2000～2003 年度：第 1 クール、2004～2007 年度：第 2 クール) で、2008 年度からは、2 ブロックに分けて 2 年間で全国を調査する体制 (2008～2009 年度：第 3 クール、2010～2011 年度：第 4 クール、2012～2013 年度：第 5 クール、2014～2015 年度：第 6 クール) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。(動薬検)

較的高く（24.1%～43.9%）、2012 及び 2013 年度が 24.1%であったのに対し、2014 年度以降上昇傾向がみられ、2016 年度は 43.7%、2018 年度は 43.9%となっている。GM 耐性率はいずれの動物種においても低かった（牛：0～0.8%、豚：0.5～6.5%、肉用鶏：1.5～6.3%）。SM 耐性率は KM 及び GM に比べてやや高めに推移していた（牛：12.3～22.1%、豚：39.6～52.7%、肉用鶏：38.6～51.3%）（表 8－1～8－3）。

腸球菌では、2012 年度において KM、GM 及び DSM に対する耐性率が極めて高かった（牛：55.2～85.6%、豚：43.3～82.0%、肉用鶏：29.3～69.2%）。2014 年度以降は、牛、豚及び肉用鶏において耐性率が低くなっているものの、豚及肉用鶏における KM 及び DSM に対する耐性率は 20～40%となっている（表 8－4～8－6）。

カンピロバクターでは、GM の MIC は *C. jejuni* 及び *C. coli* とともに低く推移している。*C. jejuni* の SM 耐性率は、牛で 2.4～6.2%、肉用鶏で 0～8.8%と低く推移しており、*C. coli* の SM 耐性率は、牛で 0～8.5%、豚で 64.1～78.3%、肉用鶏で 10.0～50.0%であり、豚では極めて高く推移している（表 8－7～8－10）。

肉用鶏由来のサルモネラでは、KM 耐性率は 2012 年以降上昇しており、2019 年度の耐性率は 75.7%となった。SM 耐性率は 2012 年度から 2018 年度まで 60.7～85.9%と高く推移していたが、2019 年度の耐性率 33.6%となっていた。なお、GM の耐性率はいずれの年度も 0%であった。（表 8－11～8－13）。サルモネラ血清型について、2015 年度から 2019 年度に分離された株のうち、*S. Schwarzengrund* が、63.1%を占めていた。次いで、*S. Infantis*（23.8%）、*S. Typhimurium*（6.0%）の順に多かった。*S. Schwarzengrund* 及び *S. Infantis* の GM、KM 及び SM の耐性率は表 8-14 のとおり。

また、病性鑑定材料から分離されたサルモネラ属菌の GM 耐性率について、牛では 0.0～7.9%、豚では 3.6～17.9%で推移していた。肉用鶏では 2019 年に GM 耐性率が 18.8%となっていたが、2012 年度から 2018 年度までは 0.0～2.0%で推移していた。KM 耐性率については、牛では 0.0～25.7%、豚では 4.7～18.8%で推移していた。肉用鶏では、15.6～63.6%で推移しており、2018 年度以降 KM 耐性率が 60%を超えていた（表 8－15、16）。

黄色ブドウ球菌では、豚において SM に対する耐性率は 2016 年度以降 17.5%～39.2%となっていた。他方、牛では耐性率が低く、鶏においても 2016 年度以降は耐性率が低かった。また、GM に対する耐性率は SM と比べると低いものの、豚で 2.2%～14.3%となっていた（表 8－17、18）

表 8-1 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対する KM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252	189	288
	MIC 範囲	≤1~>128	≤1~>128	2~>128	≤1~>128	≤1~>128	≤1~>128	≤2~16	≤2~>128
	MIC ₅₀	4	4	4	2	4	2	4	≤2
	MIC ₉₀	8	8	8	4	8	4	8	4

	耐性株数	3	5	1	2	11	3	0	2
	耐性率(%)	1.2	1.5	0.4	0.7	4.3	1.2	0.0	0.7
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83	83	80
	MIC 範囲	≤1~>128	≤1~>128	2~>128	≤1~>128	≤1~>128	≤1~>128	≤2~>128	≤2~>128
	MIC ₅₀	4	4	4	2	4	2	4	4
	MIC ₉₀	32	8	16	8	16	128	16	16
	耐性株数	19	10	9	8	9	9	7	8
	耐性率(%)	9.7	7.9	9.7	8.3	10.0	10.8	8.4	10.0
肉用鶏	菌株数	133	166	172	184	158	150	155	128
	MIC 範囲	2~>128	2~>128	≤1~>128	≤1~>128	≤1~>128	≤1~>128	≤2~>128	≤2~>128
	MIC ₅₀	8	8	8	4	16	4	8	4
	MIC ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	32	40	57	69	69	55	68	48
	耐性率(%)	24.1	24.1	33.1	37.5	43.7	36.7	43.9	37.5

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

表 8-2 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対する GM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252	189	288
	MIC 範囲	≤0.5~>128	≤0.5~64	≤0.5~2	≤0.5~2	≤0.5~32	≤0.5~2	≤1~2	≤1
	MIC ₅₀	1	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤1	≤1
	MIC ₉₀	2	1	1	≤0.5	1	≤0.5	≤1	≤1
	耐性株数	0	1	0	0	2	0	0	0
	耐性率(%)	0.0	0.3	0.0	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83	83	80
	MIC 範囲	≤0.5~32	≤0.5~64	≤0.5~>64	≤0.5~>32	≤0.5~>64	≤0.5~32	≤1~>64	≤1~>64
	MIC ₅₀	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	1	≤0.5	≤1	≤1
	MIC ₉₀	2	1	2	≤0.5	4	1	2	2
	耐性株数	1	3	6	2	3	3	3	2
	耐性率(%)	0.5	2.4	6.5	2.1	3.3	3.6	3.6	2.5
肉用鶏	菌株数	133	166	172	184	158	150	155	128
	MIC 範囲	≤0.5~32	≤0.5~>64	≤0.5~64	≤0.5~64	≤0.5~64	≤0.5~64	≤1~>64	≤1~>64
	MIC ₅₀	1	1	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤1	≤1
	MIC ₉₀	2	2	2	≤0.5	4	1	2	≤1
	耐性株数	2	3	5	4	8	9	8	8
	耐性率(%)	1.5	1.8	2.9	2.2	5.1	6.0	5.2	6.3

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

表 8-3 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対する SM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度
-----	----	----

物種		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252	189	288
	MIC 範囲	4~>64	2~>64	1~>64	2~>128	2~>128	2~>128	4~>128	4~>128
	MIC ₅₀	8	8	8	4	8	4	8	8
	MIC ₉₀	64	64	128	32	128	64	128	>128
	耐性株数	37	42	45	34	57	48	35	57
	耐性率(%)	14.9	12.3	17.1	12.4	22.1	19.0	18.5	19.8
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83	83	80
	MIC 範囲	2~>64	2~>64	4~>64	2~>128	4~>128	2~>128	4~>128	4~>128
	MIC ₅₀	16	16	32	8	16	16	16	8
	MIC ₉₀	>64	>64	>64	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	86	57	49	38	45	34	41	33
	耐性率(%)	44.1	44.9	52.7	39.6	50.0	41.0	49.4	41.3
肉用鶏	菌株数	133	166	172	184	158	150	155	128
	MIC 範囲	4~>64	2~>64	2~>64	2~>128	2~>128	2~>128	4~>128	4~>128
	MIC ₅₀	16	16	16	8	32	8	16	16
	MIC ₉₀	>64	>64	>64	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	52	64	77	77	81	62	75	52
	耐性率(%)	39.1	38.6	44.8	41.8	51.3	41.3	48.4	40.6

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ (Eucast ECOFF³ 2022)。

2

3 表 8-4 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来腸球菌に対する KM の
4 MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	201	-	260	269	239	242	170	255
	MIC 範囲	8~>512	-	8~256	4~128	4~128	4~128	8~128	16~>256
	MIC ₅₀	128	-	32	64	32	32	64	64
	MIC ₉₀	128	-	64	64	64	64	128	64
	耐性株数	111	-	13	11	3	2	27	16
	耐性率(%)	55.2	-	5.0	4.1	1.3	0.8	15.9	6.3
豚	菌株数	194	-	88	96	91	82	79	80
	MIC 範囲	16~>512	-	8~>512	16~>512	8~>512	4~>512	16~>256	16~>256
	MIC ₅₀	128	-	32	64	32	32	64	64
	MIC ₉₀	>512	-	>512	>512	>512	>512	128	>256
	耐性株数	109	-	18	30	16	18	28	17
	耐性率(%)	56.2	-	20.5	31.3	17.6	22.0	35.4	21.3
肉用鶏	菌株数	133	-	181	181	157	148	151	126
	MIC 範囲	16~>512	-	2~>512	8~>512	4~>512	4~>512	4~>256	8~>256
	MIC ₅₀	128	-	32	64	64	64	128	64
	MIC ₉₀	>512	-	>512	>512	>512	>512	>256	>256
	耐性株数	91	-	67	85	65	62	93	62
	耐性率(%)	68.4	-	37.0	47.0	41.4	41.9	61.6	49.2

³ Epidemiological cut-off values

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $128 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

表 8-5 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来腸球菌に対する GM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	201	-	260	269	239	242	170	255
	MIC 範囲	2~>256	-	1~64	0.5~32	0.25~32	1~16	1~32	2~32
	MIC ₅₀	32	-	8	8	8	8	16	8
	MIC ₉₀	64	-	16	16	8	16	32	16
	耐性株数	123	-	11	6	2	0	23	8
	耐性率(%)	61.2	-	4.2	2.2	0.8	0	13.5	3.1
豚	菌株数	194	-	88	96	91	82	79	80
	MIC 範囲	2~>256	-	2~64	2~>256	0.5~128	1~64	2~>128	2~>128
	MIC ₅₀	16	-	8	8	4	4	16	8
	MIC ₉₀	64	-	16	16	8	16	32	16
	耐性株数	84	-	3	3	4	1	15	8
	耐性率(%)	43.3	-	3.4	3.1	4.4	1.2	19.0	10.0
肉用鶏	菌株数	133	-	181	181	157	148	151	126
	MIC 範囲	2~>256	-	0.5~>256	1~>256	1~>256	0.5~>256	2~>128	0.5~>128
	MIC ₅₀	16	-	4	8	4	8	16	8
	MIC ₉₀	64	-	16	16	16	8	32	16
	耐性株数	39	-	10	17	7	5	19	12
	耐性率(%)	29.3	-	5.5	9.4	4.5	3.4	12.6	9.5

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

表 8-6 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来腸球菌に対する DSM 及び SM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018 ¹⁾	2019 ¹⁾
牛	菌株数	201	-	260	269	239	242	170	255
	MIC 範囲	32~>512	-	4~256	16~256	2~128	8~128	16~>256	16~>256
	MIC ₅₀	256	-	64	64	64	64	64	64
	MIC ₉₀	256	-	128	128	64	64	128	64
	耐性株数	172	-	81	40	7	2	-	-
	耐性率(%)	85.6	-	31.2	14.9	2.9	0.8	-	-
豚	菌株数	194	-	88	96	91	82	79	80
	MIC 範囲	8~>512	-	8~>512	32~>512	4~>512	4~>512	16~>256	16~>256
	MIC ₅₀	128	-	128	64	64	64	128	64
	MIC ₉₀	>512	-	>512	>512	>512	>512	>256	>256
	耐性株数	159	-	49	33	27	23	-	-
	耐性率(%)	82.0	-	55.7	34.4	29.7	28.0	-	-
肉用	菌株数	133	-	181	181	157	148	151	126
	MIC 範囲	32~>512	-	2~>512	16~>512	8~>512	8~>512	16~>256	4~>256

鶏	MIC ₅₀	128	-	32	64	64	64	128	128
	MIC ₉₀	>512	-	>512	>512	>512	512	>256	>256
	耐性株数	92	-	56	89	48	40	-	-
	耐性率(%)	69.4	-	30.9	49.2	30.6	27.0	-	-

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $128 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

1) 2018 年度以降対象薬剤が SM に変更。

表 8-7 と畜場・食鳥処理場における健康牛及び肉用鶏由来 *C. jejuni* に対する GM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	82	143	132	157	81	97	35	117
	MIC 範囲	$\leq 0.12 \sim 2$	$\leq 0.12 \sim 2$	$0.25 \sim 2$	$0.25 \sim 2$	$\leq 0.12 \sim 8$	$\leq 0.12 \sim 1$	$0.25 \sim 8$	$0.5 \sim 8$
	MIC ₅₀	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	01
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1	1	1	1
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-
肉用鶏	菌株数	71	81	57	94	68	67	47	35
	MIC 範囲	$\leq 0.12 \sim 2$	$0.25 \sim 2$	$\leq 0.12 \sim 2$	$0.25 \sim 1$	$0.25 \sim 32$	$0.25 \sim 2$	$0.25 \sim 2$	$0.25 \sim 2$
	MIC ₅₀	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
	MIC ₉₀	0.5	1	1	1	1	1	1	1
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは設定されず。

表 8-8 と畜場・食鳥処理場における健康牛及び肉用鶏由来 *C. jejuni* に対する SM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	82	143	132	157	81	97	35	117
	MIC 範囲	$0.25 \sim >128$	$\leq 0.12 \sim >128$	$0.5 \sim >128$	$0.25 \sim >128$	$0.5 \sim >128$	$\leq 0.12 \sim >128$	$0.5 \sim >128$	$1 \sim >128$
	MIC ₅₀	1	1	1	1	1	1	1	2
	MIC ₉₀	4	2	4	2	2	2	2	4
	耐性株数	2	5	5	5	5	4	2	2
	耐性率(%)	2.4	3.5	3.8	3.2	6.2	4.1	5.7	1.7
肉用鶏	菌株数	71	81	57	94	68	67	47	35
	MIC 範囲	$\leq 0.12 \sim >128$	$0.12 \sim 2$	$0.12 \sim >128$	$0.5 \sim >128$	$0.5 \sim >128$	$0.25 \sim >128$	$0.5 \sim 4$	$0.5 \sim 4$
	MIC ₅₀	1	0.5	1	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	1	1	2	1	16	1	1	2
	耐性株数	1	0	2	2	6	1	0	0
	耐性率(%)	1.4	0	3.5	2.1	8.8	1.5	0	0

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

表 8-9 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来 *C. coli* に対する GM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	-	-	47	81	88	59	39	65
	MIC 範囲	-	-	0.5~4	1~4	0.5~4	0.5~4	0.5~2	0.5~4
	MIC ₅₀	-	-	1	1	1	1	1	1
	MIC ₉₀	-	-	2	2	2	2	2	2
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-
豚	菌株数	129	106	93	65	39	61	29	60
	MIC 範囲	0.5~8	0.5~8	1~4	1~4	0.5~2	0.5~2	1~4	1~2
	MIC ₅₀	2	1	2	2	1	1	2	2
	MIC ₉₀	2	2	2	4	2	2	2	2
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-
肉用鶏	菌株数	-	-	10	18	14	10	8	7
	MIC 範囲	-	-	1~4	0.5~16	1	0.5~2	1~2	1~2
	MIC ₅₀	-	-	1	1	1	1	1	2
	MIC ₉₀	-	-	2	2	1	2	2	2
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは設定されず。

表 8-10 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来 *C. coli* に対する SM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	-	-	47	81	88	59	39	65
	MIC 範囲	-	-	1~>128	1~>128	1~>128	1~128	1~8	1~128
	MIC ₅₀	-	-	4	4	2	2	2	4
	MIC ₉₀	-	-	16	8	8	8	8	16
	耐性株数	-	-	4	3	5	2	0	4
	耐性率(%)	-	-	8.5	3.7	5.7	3.4	0	6.2
豚	菌株数	129	106	93	65	39	61	29	60
	MIC 範囲	1~>128	1~>128	0.5~>128	2~>128	2~>128	1~>128	2~>128	2~>128
	MIC ₅₀	>128	128	128	128	64	128	>128	128
	MIC ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	87	83	65	47	25	42	20	41
	耐性率(%)	67.4	78.3	69.9	72.3	64.1	68.9	69.0	68.3
肉用鶏	菌株数	-	-	10	18	14	10	8	7
	MIC 範囲	-	-	1~128	1~128	2~>128	0.5~>128	2~>128	2~>128
	MIC ₅₀	-	-	2	1	4	2	4	8
	MIC ₉₀	-	-	4	128	>128	>128	>128	>128

耐性株数	-	-	1	5	6	5	4	3
耐性率(%)	-	-	10.0	27.8	42.9	50.0	50.0	42.9

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

表 8-1 1 食鳥処理場における健康肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する KM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
肉用鶏	菌株数	94	118	128	123	104	112	117	107
	MIC 範囲	2~>128	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 1 \sim >128$	$\leq 2 \sim >128$	$\leq 2 \sim >128$
	MIC ₅₀	4	8	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	MIC ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性株数	30	50	74	85	75	82	78	81
	耐性率(%)	31.9	42.4	57.8	69.1	72.1	73.2	66.7	75.7

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

表 8-1 2 食鳥処理場における健康肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する GM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
肉用鶏	菌株数	94	118	128	123	104	112	117	107
	MIC 範囲	$\leq 0.5 \sim 1$	$\leq 0.5 \sim 2$	$\leq 0.5 \sim 1$	$\leq 0.5 \sim 2$	$\leq 0.5 \sim 1$	$\leq 0.5 \sim 2$	$\leq 1 \sim 2$	$\leq 1 \sim 2$
	MIC ₅₀	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 1	≤ 1
	MIC ₉₀	1	2	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 1	≤ 1
	耐性株数	0	0	0	0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

表 8-1 3 食鳥処理場における健康肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する SM の MIC 及び耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
肉用鶏	菌株数	94	118	128	123	104	112	117	107
	MIC 範囲	8~>64	1~>64	1~>64	4~>128	$\leq 1 \sim >128$	4~>128	4~>128	4~128
	MIC ₅₀	64	64	32	32	32	32	32	16
	MIC ₉₀	64	>64	>64	64	64	64	64	32
	耐性株数	73	100	110	94	81	68	91	36
	耐性率(%)	77.7	84.7	85.9	76.4	77.9	60.7	77.8	33.6

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ (Eucast ECOFF 2022)。

表 8-1 4 鶏由来 *S. Schwarzengrund* 及び *S. Infantis* の耐性率

血清型	薬剤	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>S. Schwarzengrund</i>	GM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	KM	66.7	80.0	81.8	96.7	91.3	86.3	82.4	87.5
	SM	66.7	48.0	47.3	13.3	42.0	15.0	27.0	6.9
<i>S. Infantis</i>	GM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	KM	27.7	33.9	39.3	55.3	25.0	38.1	51.7	53.3
	SM	53.2	53.6	39.3	13.2	12.5	19.0	20.7	10.0

ブレイクポイントは GM 16 µg/mL、KM 64 µg/mL、SM 32 µg/mL。 (CLSI2018: BP Resistant (GM 及び KM)、Eucast ECOFF 2022 (SM))

表 8-15 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する GM の耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	82	56	63	76	70	59	57	57
	耐性率(%)	0.0	0.0	3.2	7.9	4.3	1.7	1.8	1.8
豚	菌株数	83	60	58	49	56	44	64	69
	耐性率(%)	3.6	15.0	15.5	8.2	17.9	15.9	4.7	7.2
肉用鶏	菌株数	32	50	51	7	-	-	22	16
	耐性率(%)	0.0	2.0	0.0	0.0	-	-	0.0	18.8

MIC の単位は µg/mL。ブレイクポイントは 16 µg/mL (CLSI2018: BP Resistant)。

表 8-16 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する KM の耐性率

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	82	56	63	76	70	59	57	57
	耐性率(%)	3.7	25.0	14.3	21.1	25.7	5.1	0.0	8.8
豚	菌株数	83	60	58	49	56	44	64	69
	耐性率(%)	12.0	6.7	8.6	6.1	10.7	13.6	4.7	18.8
肉用鶏	菌株数	32	50	51	7	-	-	22	16
	耐性率(%)	15.6	22.0	29.4	42.9	-	-	63.6	62.5

MIC の単位は µg/mL。ブレイクポイントは 64 µg/mL (CLSI2018: BP Resistant)。

表 8-17 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来 *S.aureus* に対する SM の MIC

動物種	項目	年度
-----	----	----

物種		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	88	109	91	75	141	175	172	125
	耐性率(%)	2.3	2.8	1.1	2.7	1.4	3.4	5.8	8.0
豚	菌株数	-	-	-	-	45	49	51	40
	耐性率(%)	-	-	-	-	33.3	20.4	39.2	17.5
肉用鶏	菌株数	20	24	12	6	27	31	25	17
	耐性率(%)	10.0	0.0	7.7	16.7	3.7	0.0	0.0	0.0

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

表 8-18 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来 *S.aureus* に対する GM の MIC

動物種	項目	年度							
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	88	109	91	75	141	175	172	125
	耐性率(%)	2.3	1.8	0.0	1.3	0.0	0.6	0.0	0.0
豚	菌株数	-	-	-	-	45	49	51	40
	耐性率(%)	-	-	-	-	2.2	14.3	11.8	7.5
肉用鶏	菌株数	20	24	12	6	27	31	25	17
	耐性率(%)	15.0	0.0	0.0	0.0	3.7	9.7	4.0	0.0

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

2015～2019 年にデンマークのと畜場・食鳥処理場において牛、豚及び鶏の腸内容から分離された大腸菌、腸球菌及びサルモネラに対する GM の MIC、*C. jejuni* に対する GM 及び SM の MIC を表 9-1～9-5 に示した。[DANMAP_2015-2019] (参照 54)

大腸菌の GM 耐性率は牛 (0～0.7%)、豚 (0.7～2.3%) 及び肉用鶏 (1.1～3.1%) のいずれにおいても低値であった (表 9-1)。

豚由来腸球菌 (*E. faecalis*) の GM 耐性率は 0～11.0% と年によって変動がみられるが、比較的 low に推移した (表 9-2)。

豚由来サルモネラ (*S. Typhimurium*) の GM 耐性率は、0～15.6% であり、2019 年度は 15.6% と上昇がみられた (表 9-3)。

C. jejuni については、牛、肉用鶏いずれにおいても GM 耐性株はみられなかった。SM 耐性率は牛で 0.4～6.3%、肉用鶏で 0～6.3% と low に推移した (表 9-4、表 9-5)。

表 9-1 デンマークにおける家畜由来の大腸菌に対する GM の MIC

動物種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	144	121	181	99	175
	MIC 範囲	0.5～8	0.5～2	0.5～16	0.5～1	0.5～4

	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	1	0	1	0	1
	耐性率(%)	0.7	0	0.6	0	0.6
豚	菌株数	174	145	172	149	190
	MIC 範囲	0.5~16	0.5~32	0.5~16	0.5~4	0.5~64
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	2	3	4	1	3
	耐性率(%)	1.2	2.1	2.3	0.7	1.6
肉用鶏	菌株数	95	186	115	166	159
	MIC 範囲	0.5~16	0.5~16	0.5~16	0.5~64	0.5~32
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	1	2	3	2	5
	耐性率(%)	1.1	1.1	2.6	1.2	3.1

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $4 \mu\text{g/mL}$ 。(Eucast ECOFF 2019)

表 9-2 デンマークにおける家畜由来の腸球菌 (*E. faecalis*) に対する GM の MIC

動物種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
豚	菌株数	40	119	55	-	91
	MIC 範囲	8~1,024	8~16	8~1,024	-	8~1,024
	MIC ₅₀	8	8	16	-	8
	MIC ₉₀	16	16	16	-	256
	耐性株数	4	0	4	-	10
	耐性率(%)	10.0	0	7.2	-	11.0

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $64 \mu\text{g/mL}$ 。(Eucast ECOFF 2019)

表 9-3 デンマークにおける家畜由来の *S. Typhimurium* に対する GM の MIC

動物種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
豚	菌株数	53	56	21	28	45
	MIC 範囲	0.5~16	0.5~16	0.5~8	0.5~64	0.5~64
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	0.5	0.5	1	16
	耐性株数	4	0	1	1	7
	耐性率(%)	7.5	0	4.8	3.6	15.6

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $24 \mu\text{g/mL}$ 。(Eucast ECOFF 2019)

表 9-4 デンマークにおける家畜由来の *C. jejuni* に対する GM の MIC

動物種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	101	80	236	99	101

	MIC 範囲	0.25~1	0.5~1	0.25~2	0.25~1	0.5~2
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	1
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0	0	0	0	0
肉 用 鶏	菌株数	44	160	43	166	195
	MIC 範囲	0.25~1	0.25~2	0.5~1	0.25~2	0.25~1
	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀	1	1	1	1	1
	耐性株数	0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0	0	0	0	0

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $4 \mu\text{g/mL}$ 。(Eucast ECOFF 2019)

表 9-5 デンマークにおける家畜由来の *C. jejuni* に対する SM の MIC

動物 種	項目	年度				
		2015	2016	2017	2018	2019
牛	菌株数	101	80	236	101	114
	MIC 範囲	1~16	1~16	0.5~8	0.5~32	2~128
	MIC ₅₀	2	2	2	2	2
	MIC ₉₀	4	4	4	4	4
	耐性株数	1	5	1	4	3
	耐性率(%)	1.0	6.3	0.4	4.0	2.6
肉 用 鶏	菌株数	44	160	43	195	56
	MIC 範囲	0.5~16	0.5~16	1~4	0.5~32	0.5~32
	MIC ₅₀	2	2	2	2	2
	MIC ₉₀	2	4	4	4	2
	耐性株数	1	10	0	10	1
	耐性率(%)	2.3	6.3	0	5.1	1.8

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $8 \mu\text{g/mL}$ 。(Eucast ECOFF 2019)

5. アミノグリコシ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) アミノグリコシドに対する耐性の基本的機序

アミノグリコシドの主たる耐性機構は①修飾酵素による薬剤の不活化である。また、②標的部位の変異・修飾及び③薬剤の排出・透過性の低下（細胞内濃度の低下）によってアミノグリコシド耐性が生じる。

①修飾酵素による薬剤の不活化

アミノグリコシドの酵素による不活化は、アセチルトランスフェラーゼ (aminoglycoside *N*-acetyltransferase; AAC)、ホスホトランスフェラーゼ (aminoglycoside *O*-phosphotransferase; APH) 及びヌクレオチジルトランスフェラーゼ (aminoglycoside *O*-nucleotidyltransferase; ANT) により生じる。これらの修飾酵素は、アミノグリコシドのアミノ基又は水酸基を修飾し、分子標的への親和性を低下させることで抗菌活性を失わせる。[EMA_2018] (参照 21)

②標的部位の変異・修飾

アミノグリコシドの標的部位であるリボソームを構成する 16S rRNA の塩基を修飾す

ることアミノグリコシド耐性を示す。16S rRNA メチルトランスフェラーゼは 16S rRNA のヌクレオチドをメチル化し、アミノグリコシドの結合を阻害することで、SM や FRM 以外のほとんどすべての GM 系、KM 系、APM 等のアミノグリコシドに対する耐性を付与する。16SrRNA メチルトランスフェラーゼは修飾する塩基の位置により 2 種類のクラスに大別される。[農水報告書] (参照 2)

③薬剤の排出及び透過性の低下

a. 多剤排出ポンプ

アミノグリコシド排出ポンプによるアミノグリコシド耐性は、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter baumannii* や *E. coli* 等で確認されており、MF 型、ABC 型、RND 型、SMR 型及び MATE 型の 5 つに分類される。多くのアミノグリコシド耐性に関わる排出ポンプの多くは RND 型に属している。排出ポンプの発現に関する遺伝子は多くの場合染色体に存在するが、MF 型の多くはプラスミドにも存在している。[EMA_2018] (参照 21)

なお、*K. pneumoniae* のプラスミド性 RND 型の排出ポンプが、チゲサイクリンを含むテトラサイクリン耐性ととともに、キノロン、セファロスポリン及びアミノグリコシドに対する感性の低下にも関与することが報告されている。[Lv_2020_mBio] (参照 55)

b. 細胞膜透過性低下

β -ラクタム、フルオロキノロン及びテトラサイクリン等は、ポーリンを介して細菌外膜を通過するため、特定のポーリンの欠損によりこれらの抗菌性物質に対して耐性を生じる可能性がある。アミノグリコシドについても、ポーリンを介して拡散することが *in vitro* の実験で示されており、OmpF を欠損した大腸菌がアミノグリコシドに耐性を示すようになるものの、臨床分離株では確認されていない。[Serio_2018] (参照 20)

(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

アミノグリコシド耐性に関与する獲得遺伝子について、表 10 に示した。[Ramirez_2010_Drug Resist Updat] [Doi_2017_Infect Dis Clin North Am] [Wachino_2012_Drug Resist Updat] [EMA_2018] [Yokoyama_2003_Lancet] (参照 5、21、56-58)

表 10 アミノグリコシド耐性に関与する獲得遺伝子

耐性機序	耐性遺伝子 (一部)		主なアミノグリコシド耐性プロファイル	遺伝子の保有が報告された細菌科・属 (一部)
	名称	局在性		
アセチルトランスフェラーゼ	<i>aac(1)</i>	未確認	APM, FRM, PRM	Actinomycete, <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia</i>
	<i>aac(2')</i>	Chr	DKB, GM, KM, NTL, TOB	<i>Acinetobacter</i> , <i>Mycobacterium</i>
	<i>aac(3)-I</i>	P/Tn/Int/GI	GM, SISO	<i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i>

AAC	<i>aac(3)-II</i>	P	DKB, GM, NTL, SISO, TOB	<i>Actinobacillus, Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Pseudomonas, Salmonella, Serratia</i>
	<i>aac(3)-III</i>	Chr	DKB, FRM, GM, KM, PRM, SISO, NTL, TOB	<i>Pseudomonas</i>
	<i>aac(3)-IV</i>	P	APM, FRM, GM, NTL, SISO, TOB	<i>Campylobacter, Escherichia</i>
	<i>aac(6)</i>	P/Tn/Int/Chr	AMK, DKB, GM, KM, NTL, SISO, TOB	<i>Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter, Enterobacteriaceae, Enterococcus, Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas, Proteus, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, Stenotrophomonas, Streptomyces, Vibrio</i>
	<i>aac(6)-Ie-aph(2)-Ia</i>	P	AMK, DKB, GM, ISP, KM, NTL, TOB	<i>Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
ホスホ トラン スフェ ラーゼ APH	<i>aph(2)</i>	P/Tn/Chr	GM	<i>Enterococcus, Escherichia</i>
	<i>aph(3)-I</i>	P/Tn/GI	FRM, KM, PRM	<i>Acinetobacter, Citrobacter, Corynebacterium, Escherichia, Klebsiella, Photobacterium, Serratia,</i>
	<i>aph(3)-II</i>	Tn/Chr	FRM, KM, PRM	<i>Escherichia, Pseudomonas, Stenotrophomonas</i>
	<i>aph(3)-III</i>	P	AMK, FRM, ISP, KM, PRM	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
	<i>aph(3)</i>	P/Tn/ICE/Chr	SM	<i>Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Streptomyces</i>
	<i>aph(6)</i>	P/Tn/ICE/GI/C hr	SM	<i>Aeromonas, Edwardsiella, Enterobacteriaceae, Escherichia, Klebsiella, Pasteurella, Providencia, Pseudomonas, Salmonella, Shigella, Streptomyces, Vibrio</i>
	<i>aph(9)</i>	Chr	SPM	<i>Legionella</i>
ヌクレ オチジ	<i>ant(2)</i>	P/Int	DKB, GM, KM, SISO, TOB	<i>Acinetobacter, Citrobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella,</i>

ルト ランス フェ ゼ ANT 又 は AAD				<i>Pseudomonas, Salmonella</i>
	<i>ant(3'')</i>	P/Tn/Int/Chr	SM, SPM	<i>Acinetobacter, Aeromonas, Bacillus, Bordetella, Citrobacter, Corynebacterium, Enterobacter, Enterobacteriaceae, Escherichia, Klebsiella, Kluyvera, Morganella, Pasteurella, Pseudomonas, Salmonella, Vibrio, Yersinia</i>
	<i>ant(4')</i>	P/Tn	AMK, DKB , ISP, KM , TOB	<i>Bacillus, Enterobacteriaceae, Enterococcus, Pseudomonas, Staphylococcus</i>
	<i>ant(6)</i>	P/PI/Chr	SM	<i>Bacillus, Campylobacter, Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
	<i>ant(9)</i>	P/Tn	SPM	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
16S rRNA メチル ラン スフェ ラーゼ	<i>armA</i>	P/Tn/Int	AMK, GM, ISP , KM , NTL , SISO , TOB	<i>Acinetobacter, Enterobacteriaceae, Pseudomonas</i>
	<i>rmtA</i> 等	P/Tn/Int	AMK, GM, ISP , KM , NTL , SISO , TOB	<i>Enterobacteriaceae, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia</i>
	<i>npmA</i>	P/IS	AMK, APM , FRM, GM, ISP , KM , NTL , SISO , TOB	<i>Enterobacter, Escherichia, Klebsiella</i>

1 P : プラスミド Tn : トランスポゾン Int : インテグロン IS : 挿入配列 ICE :
2 Integrative Conjugative Element GI : Genomic Island Chr : 染色体

4 AAC は、主に腸内細菌目細菌、*Acinetobacter* spp.及び *Pseudomonas* spp.等のグラム
5 陰性菌で確認されるが、*Mycobacterium* spp.、*Streptomyces* spp.及び *Enterococcus* spp.
6 等のグラム陽性菌にも確認される。基質をアセチル化、続いてリン酸化する二機能性酵素
7 AAC(6')-APH(2'')は、*Enterococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.、*Macroccoccus* spp.、
8 *Streptococcus* spp.及び *Lactobacillus* spp.で確認される。AAC(6')は、最も頻繁に確認さ
9 れ、GM 耐性や、場合によってはアミカシン耐性も付与する。AAC(6')-Ib-cr は、シプロフ
10 ロキサシン等のフルオロキノロンの MIC を上昇させるが、AAC(6')-Ib-cr 単独では、耐性
11 のブレイクポイントを超える耐性を付与することはない。

12 ANT(2'')及び ANT(3'')はグラム陰性菌で頻繁に確認されるが、ANT(4')、ANT(6)及び
13 ANT(9)はグラム陽性菌で最も頻繁に確認される。これらの ANT の発現に関係する遺伝子
14 はしばしば可動性遺伝因子上に局在している。

APH は病原細菌の間で広く分布しており、通常、多剤耐性プラスミド及びトランスポゾン上の遺伝子にコードされる。APH(2")は GM 耐性のグラム陽性菌において重要な役割を果たす。APH(3')-IIIa はグラム陽性菌で確認され、FRM、パロモマイシン、KM 及びアミカシンを含む広範囲のアミノグリコシドに対する耐性を付与するが、 Tobramycin または GM 耐性を付与しない。

Streptomyces 属及び *Micromonospora* 属等のアミノグリコシド産生細菌は、16S rRNA の特定のヌクレオチドにメチル基を付加する酵素を用いてアミノグリコシドの標的部位を保護し、**本来**のリボソーム機能を妨げることなくアミノグリコシドの抗菌作用を阻害する。臨床由来グラム陰性菌において 16S rRNA **メチルトランスフェラーゼ (メチラーゼ)** 遺伝子 *rmtA* が最初に**報告**されて以来、これまでに、**類似のメチルトランスフェラーゼ**をコードする 10 種類の遺伝子 (*armA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD*, *rmtD2*, *rmtE*, *rmtF*, *rmtG*, *rmtH* 及び *npmA*) が報告されている。これらの耐性遺伝子は、通常、可動性遺伝因子上に位置し、キノロン又はβ-ラクタム系抗菌性物質等の抗菌性物質に対する耐性をコードする遺伝子との関連がみられる。**特に *armA* や *rmtC*, *rmtF* 型 16S rRNA メチルトランスフェラーゼは、NDM-1 等のカルバペネマーゼ遺伝子との関連が認められている。***A. baumannii* では、トランスポゾン上にある *armA* 遺伝子の世界規模での拡散が認められている。さらに、*rmtB* はベトナムの *A. baumannii* 分離株 9 株で確認されている。**[EMA_2018]** (参照 21)

(3) 耐性遺伝子の伝達

アミノグリコシド耐性遺伝子は、**各種の遺伝子を集積するインテグロン中に頻繁に認められ、それがトランスポゾンや伝達性プラスミド等の可動性遺伝因子により媒介されている。**

① グラム陽性菌

Staphylococcus spp. で検出される *aac(6')-Ie-aph(2a'')-Ia* は、IS256 に挟まれた耐性遺伝子領域として Tn4001 上に存在する。*aac(6')-Ie-aph(2a'')-Ia* は家畜由来の *Staphylococcus* spp. に分布し、MRSA から検出される。*ant(4')-Ia* は、LA-MRSA 等のプラスミド上に検出されるが、typeII SCCmec に組み込まれることも多い。*aph(3')-IIIa* 及び *ant(6')-Ia* は、Tn5405 上に存在する。*ant(6')-Ia* は、腸球菌由来の多剤耐性遺伝子クラスター中にも認められる。*apmA* は、*Staphylococcus* spp. のアセチル**トランスフェラーゼ**遺伝子であり、牛、豚及び鶏の LA-MRSA CC398 の大型の多剤耐性プラスミド上に**存在し**、豚の LA-MRSA CC398 の小型プラスミド上に**存在する報告もある**。また、*Staphylococcus* spp. は、*spc*, *spw* 及び *spd* にコードされるアデニル**トランスフェラーゼ**によりアミノグリコシドに耐性を持つ。*spc* 遺伝子は、Tn554 上にあり、マクロライド耐性遺伝子 *erm(A)* を伴うことが多い。*spw* は、豚や鶏の MRSA ST398 や ST9 の多剤耐性遺伝子クラスター内に認められる。*spd* は、人や様々な動物種の MRSA ST398 等のプラスミド上に検出される。

腸球菌は、細胞壁の透過性が低いため、臨床上的投与可能濃度では自然耐性を示し、*E. faecium* の *aac(6')-Ii*, *E. durans* の *aac(6')-Id* や *E. hirae* の *aac(6')-Ih* 等の染色体上に存在するアセチル**トランスフェラーゼ**遺伝子の発現によって耐性が付与される。腸球菌では、

1 アミノグリコシドに対する獲得耐性遺伝子も認められ、これによってアミノグリコシドに
2 対する高度耐性が付与される。*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 及び *aph(3')-IIIa* の検出頻度が高く、
3 *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* は Tn5281、Tn4001 及び Tn924 等、*aph(3')-IIIa* は *tet(M)*、*erm(B)*
4 とともに Tn1545 上に認められる。[Schwarz_2018_Microbiol Spectr]
5 [Torres_2018_Microbiol Spectr] [Werner_2013_Int J Med Microbiol] (参照 59-61)

7 ② グラム陰性菌

8 *Campylobacter* spp. では、グラム陰性菌によくみられる IS15delta 近傍に *aph(3')-Ia* が
9 認められる。グラム陽性菌によく認められる *aphA-3* がプラスミドや染色体上に認められ、
10 *C. jejuni* のプラスミドでは、*aadE-sat4-aphA-3* 遺伝子クラスターが認められる。また、
11 *C. coli* の多剤耐性ゲノムアイランド (MDRGI) 上には *aadE-sat4-aphA-3* とともに他の
12 アミノグリコシド耐性遺伝子 *aacA-aphD* や *aac* が認められる。

13 *aac(6')-Ib7* はクラス 1 インテグロン、*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* は *C. jejuni* 臨床由来株のプ
14 ラスミドや *C. coli* の MDRGI に関連して検出されている。*aadA* は、*C. jejuni* の多剤耐性
15 プラスミド上にその他のアミノグリコシド耐性遺伝子とともに認められている。

16 大腸菌等の腸内細菌目細菌では、*aac(3)-II/IV* 及び *aac(6)-Ib* がプラスミド、インテグロ
17 ンやトランスポゾンに関連して高頻度に検出される。*ant(2'')* 及び *ant(3'')* はクラス 1 イン
18 テグロンの遺伝子カセット内に高頻度に分布している。*aph(6)-Ia* (*strA*) 及び *aph(6)-Id*
19 (*strB*) は大腸菌で高頻度にみられ、*strB* はグラム陰性細菌や一部のグラム陽性細菌で複
20 製可能な広宿主域多コピープラスミド RSF1010 において *aph(3'')-Ib* とともに最初に検出
21 されている。*aph(6)-Id* と *aph(3'')-Ib* は、プラスミド、接合伝達し染色体に組み込まれる
22 可動性遺伝因子(Integrative Conjugative Element, ICE) やゲノムアイランド内に分布し
23 てグラム陰性菌及び陽性細菌に広く拡散している。

24 *Acinetobacter* spp. のアミノグリコシドに対する獲得耐性遺伝子としては、*aac(3)-I*、
25 *aph(3')-VI* 及び *ant(2'')-I* が最も高頻度に検出され、プラスミドやインテグロン上に分布し
26 ている。

27 *P. aeruginosa* では、*aac(3)*、*aac(6')* がトランスポゾンやインテグロン上に分布し、イン
28 テグロン上では ESBL、MBL 遺伝子及び他のアミノグリコシド耐性遺伝子とともに検出
29 されている。

30 アミノグリコシドに対する獲得耐性遺伝子である 16S rRNA メチルトランスフェラー
31 ゼ遺伝子は IS やトランスポゾンに関連して腸内細菌目細菌、*Acinetobacter* spp. や *P.*
32 *aeruginosa* 等に広範に分布しており、プラスミド上には ESBL 遺伝子、カルバペネム耐
33 性遺伝子やフルオロキノロン耐性遺伝子の共存が認められている。

34 [Poirel_2018_Microbiol Spectr] [Shen_2018_Microbiol Spectr] [Potron_2015_Int J
35 Antimicrob Agents] [Poole_2005_AAC] [Wachino_2012_Drug Resist Updat] (参照 57、
36 62-65)

6. 関連する人用抗菌性物質（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）アミノグリコシド及び他の系統の抗生物質との交差耐性

① アミノグリコシド

国内において人及び動物用医薬品として使用されている KM、GM、SM 及び FRM、動物用医薬品として使用されている APM 及び DSM、人医療で使用されるアミカシン、アルベカシン、ジベカシン、トブラマイシン及びイセパマイシンには化学構造の類似性がみられる。[\[農水報告書\]](#) [\[動薬検_動物用医薬品等データベース\]](#) [\[PDMA_医療用医薬品情報検索\]](#) [\[グッドマン・ギルマン薬理書\]](#) [\[Veyssier_2005_Antimicrobial Agent\]](#) (参照 2-4、8、9)

アミノグリコシドに含まれる抗菌性物質の間では交差耐性が認められるが、耐性の機序によって交差のパターンは多様である (表 10)。[\[Shaw_1993_Microbiol Rev\]](#) [\[EMA_2018\]](#) (参照 21、66)

② アミノシクリトール

国内において動物用医薬品として使用されているアミノシクリトールは現在なく、人用医薬品として使用されるアミノシクリトールにはスペクチノマイシンがある。[ヌクレオチジルトランスフェラーゼ](#) ANT(3')-I の作用によって SM との間で交差耐性が生じる。[\[農水報告書\]](#) [\[動薬検_動物用医薬品等データベース\]](#) [\[PDMA_医療用医薬品情報検索\]](#) [\[Shaw_1993_Microbiol Rev\]](#) [\[EMA_2018\]](#) (参照 2、8、9、21、66)

③ フルオロキノロン系抗菌性物質

アセチル[トランスフェラーゼ](#)である AAC(6')-Ib-cr は、アミノグリコシドに加えて一部のフルオロキノロン系抗菌性物質を基質とするため、交差耐性が生じる。[\[Ramirez_2010_Drug Resist Updat\]](#) (参照 5)ただし、フルオロキノロン耐性には、染色体上の *gyrA* や *parC* の変異が主に関与し、プラスミド媒介性のキノロン耐性遺伝子 (*qnr*, *aac(6')-Ib-cr*, *qepA*) は、補助的な影響を及ぼすと考えられる。*aac(6')-Ib-cr* を単独で持っている場合は、MIC が耐性のブレイクポイントを超えるほどには上昇しない。[\[J Antimicrob Chemother 2013; 68\]](#)(参照 67)

④ その他

通常、その他の系統の抗菌性物質との交差耐性はみられないが、*P. aeruginosa* の RND 排出ポンプ MexXY-OprM によってアミノグリコシド、テトラサイクリン及びエリスロマイシンに対する低度の自然耐性が付与され、*K. pneumoniae* のプラスミド性 RND 排出ポンプ TMecCD1-TOprJ1 によってテトラサイクリン耐性に加えて、アミノグリコシド、キノロン及びセファロsporin に対する感受性の低下が認められる。[\[EMA_2018\]](#) [\[Lv_2020_mBio\]](#) (参照 21、55)

（２）他の系統の抗菌性物質との共耐性

[\[Ⅱ. 5. \(2\)\]](#)に記載したとおり、アミノグリコシド耐性遺伝子はプラスミドやトランスポゾン等のさまざまな可動性遺伝因子上にコードされることが報告されている。

ESBL 産生腸内細菌目細菌では、アミノグリコシド耐性遺伝子と ESBL 遺伝子が共存す

るプラスミドの獲得によって GM やアミカシン耐性となった株が多数認められる。
[\[Ruppe_2015_Ann Intensive Care\]](#) (参照 68) MBL 産生性の腸内細菌目細菌、*A. baumannii*、*P. aeruginosa* において、16S-RMTase 遺伝子が検出されているが、これらの株においてもプラスミド上に MBL と 16S-RMTase 遺伝子の共存が認められる。[\[Potron_2015_Int J Antimicrob Agents\]](#) [\[Wachino_2012_Drug Resist Updat\]](#) (参照 57、64)

サルモネラでは、アンピシリン、クロラムフェニコール、SM、スルホンアミド及びテトラサイクリンの 5 剤に対する耐性が高頻度に認められ、耐性遺伝子は染色体上の可動性を有する *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) にコードされている。[\[Mulvey_2006_Microb Infect\]](#) (参照 69) また、第 3 世代セファロスポリン及びフルオロキノロン耐性を有する株が認められるようになっており、プラスミド上にこれらの耐性遺伝子とアミノグリコシド耐性遺伝子の共存が認められる。[\[Nadimpalli_2019_JAC\]](#) [\[Fang_2019_JAC\]](#) [\[Wang_2021_Front Microbiol\]](#) (参照 70-72)

カンピロバクターでは、マクロライド、テトラサイクリン及びアミノグリコシド耐性遺伝子が染色体上の MDRGI に共存しており、自然形質転換によって伝達され得る。[\[Wang_2014_Antimicrob Agents Chemother\]](#) (参照 73)

(3) アミノグリコシド及び関連する系統の医療分野における重要度

「食品を介して人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」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「人用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、アミノグリコシド及びアミノサイクリトールは表 15 のとおりランク付けされている。家畜に使用されるアミノグリコシドは、GM、SM が「Ⅱ：高度に重要」、FRM、KM が「Ⅲ：重要」となっている。[\[食安委_2006_重要度ランク付け\]](#) (参照 74)

表 15 人用抗菌性物質の重要度ランク付けにおけるアミノグリコシドのランク

抗菌性物質	ランク	基準
・ KM 系のアルベカシン ・ 抗結核薬	I：きわめて高度に重要	ある特定の人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
・ KM 系の耐性菌抵抗性を改良したもの(アルベカシンを除く)、GM・シソマイシン系及び SM 系に属するもの	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
・ アストロマイシン系、FRM 系及び KM 系の天然型に属するもの	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

国内では人の臨床現場において、アルベカシンは抗 MRSA 薬として肺炎や皮膚軟部組織感染症の治療に用いられている。

MRSA 感染症に対しては、経静脈的投与可能な薬剤としてバンコマイシン及びテイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド及びダプトマイシンの 4 系統 5 薬品である。また、経口投与可能な薬剤として、リネゾリド、テジゾリド、ST 合剤、クリンダマイシン、ミノ

サイクリン、ドキシサイクリンがある。呼吸器感染症、皮膚軟部組織感染症、骨関節感染症、腹腔内感染症など MRSA が起因菌となりうる様々な感染症に対し、患者の重症度や薬剤感受性に応じた薬剤選択がなされる。感染性心内膜炎や菌血症を合併する場合、バンコマイシン、テイコプラニン、ダプトマイシンが通常推奨される。ダプトマイシンに関しては、肺胞サーファクタントで無効化されるため、肺炎に関しては使用が推奨されない(敗血症性肺塞栓では使用可能)。アルベカシンはMRSAによる敗血症と肺炎が適応症であり、アミノグリコシド系抗菌薬では唯一の抗MRSA薬である。[JAID/JSC_MRSA_GL_2019] [JAID/JSC感染症治療ガイド2019] (参照 75、76)

GM は、黄色ブドウ球菌や腸球菌による感染性心内膜炎及び *S. agalactiae* による新生児の肺炎にバンコマイシンやβ-ラクタム剤との併用で使用され、大腸菌による新生児期の上部尿路感染症、ブルセラ症及び野兎病の治療にも使用される。アミカシン、トブラマイシンは緑膿菌による敗血症、肺炎や尿路感染症等の治療に使用される。アミカシン、GM 及びトブラマイシンは薬剤感受性を見ながら腸内細菌目細菌(大腸菌、プロテウス及び *K. pneumoniae* 等)による院内肺炎や尿路感染症等の第二選択薬として使用される。SM は我が国では結核の標準的な化学療法において一次抗結核薬として使用されており、また、感染性心内膜炎、レプトスピラ感染症、野兎病、ペスト及びブルセラ症の治療薬として使用される。【早川専門委員】また、ブルセラ症はGMが治療薬として使用される。さらに、SM、アミカシン、KM は非結核性抗酸菌症の治療薬の一つとされ、スペクチノマイシンは淋菌感染症の第二選択薬として使用されている。[農水報告書] [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] [NIID] (参照 2、76、77)

【早川専門委員】

レプトスピラにSMを使うことは臨床現場ではなく、教科書的な記載としても見かけたことがありませんが、出典は为什么呢？

SMもGM同様にDOXYと併用でのブルセラ症の治療薬にリストされていますので、ペストのあとに、ブルセラ症があってもいいかなと思いました

「また、ブルセラ症はGMが治療薬として使用される。」は重複していないでしょうか？

【事務局】

以下の国立感染症研究所のウェブページにおいて、「国内では小林らの研究により、ストレプトマイシンがレプトスピラに対して殺菌作用が強く、特に早期使用によって著効を示すとされている」と記載されております。

<http://idsc.nih.gov/iasr/29/335/dj3351.html>

ブルセラ症に関する記載について、SMの適用症にブルセラ症を追加するとともに、GMが治療薬として使用されるという重複した記載は削除しましたので御確認ください。

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

① エルシニア（*Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*）

豚が保菌しており、1976 年には豚腸内容由来のアミノグリコシド耐性エルシニア菌が確認されている。主に汚染された生の豚肉又は豚肉から二次的に汚染された食品を摂取して感染すると考えられている。エルシニアによる人の腸管感染症は自然治癒することが多く、治療に抗菌薬を使用しなくても概ね予後は良好であることが多い。米国疾病予防管理センターでは、エルシニアによる敗血症や髄膜炎などの重篤な感染症では、アミノグリコシド系、ドキシサイクリン、フルオロキノロン系、ST 合剤などの使用が有用であるとしている。

② 黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）

黄色ブドウ球菌は、毒素型食中毒を起こすほか、人や動物の化膿性疾患の主要な原因菌であり、膿瘍疹、せつ、よう、毛嚢炎等の皮膚・軟部組織感染症、毒素性ショック症候群（TSS）、敗血症、心内膜炎、肺炎、骨髄炎等に加え、種々の院内感染症等の原因となる。（参照）[坂崎_食水系感染症_2000 p460, 463][久恒_2013_感染症内科]（参照 78、79）黄色ブドウ球菌は、国内において牛・馬・豚・鶏に対して承認されているアミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の適用菌種である。JVARM によると牛・豚・鶏でアミノグリコシド耐性の黄色ブドウ球菌が確認されている。

ブドウ球菌食中毒は、黄色ブドウ球菌が食品中で増殖する時に産生するエンテロトキシンを、食品と共に摂取することによって起こる毒素型食中毒である。[NIID HP]（参照 80）家畜を含む哺乳類、鳥類にも広く分布しており、とさつ・解体時に食鳥肉などを汚染する機会が高い。このほか、本菌は重要な牛乳房炎起因菌でもあり、生乳の黄色ブドウ球菌汚染源となる。その汚染率は、各種食肉、魚介類、生乳等で高い。[食中毒予防必携 P64・65]（参照 81）

家畜との関連性が疑われる人の MRSA 感染症としては、MRSA CC398 による感染症が国内においても最近報告されている。[Nakaminami_Emerg Infect Dis_2020][Nakaminami_Jpn J Infect Dis_2020][Koyama_J Infect Chemother_2015]（参照 82-84）家畜においても、国内の豚の鼻腔又は皮膚のスワブから LA-MRSA ST398 株が分離されている。[Sasaki_2020_JVMS][Sasaki_2021_JVMS]（参照 85、86）

国内の市販食肉等からも MRSA を含む黄色ブドウ球菌が検出されているが、MRSA の検出率は低い。[食安委_TC 系評価書]（参照 87）前述の人の症例由来株は白血球溶解毒素

(Panton-Valentine leukocidin : PVL) を保有するが[Nakaminami_Jpn J Infect Dis_2020]
[Koyama_J Infect Chemother_2015] (参照 82、84)、国内の豚から分離された MRSA ST398 で
は PVL 陰性である。[Sasaki_2020_JVMS] [Sasaki_2021_JVMS] (参照 85、86) 一方で、海外では
MRSA CC398 の人への感染が多数報告されており [Witte_Emerg Infect Dis_2007]
[Aspiroz_Emerg Infect Dis_2010] (参照 88、89)、食肉を介した人への感染を示唆するものもある。
ただし、食品を介した MRSA の感染の可能性を完全に排除することはできないが、主要
な感染経路ではないとする一般的に受け入れられている概念を覆すだけの情報は得られて
いない。[Deiters_2015_Int J Med Microbiol] [Larsen_2016_Clin Infect Dis] (参照 90、91) LA-MRSA
の動物と人との間での伝播は一義的には物理的な接触によるものと考えられている。[食安
委_TC 系評価書] (参照 87)

人が黄色ブドウ球菌に感染し、心内膜炎となった場合、そして MRSA に感染して肺炎
や皮膚軟部組織感染症となった場合、アミノグリコシドを治療薬として使用する。ただし、
アミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般的であり、また、多くの場
合他の系統の有効な代替薬が存在する。更に、食品を介して感染した黄色ブドウ球菌によ
って心内膜炎、肺炎や皮膚軟部組織感染症が引き起こされることは考えにくい。[第 39 回の
審議]

③ クレブシエラ (*Klebsiella* spp.)

乳房炎の原因菌であり、国内において承認されているアミノグリコシドを有効成分とす
る動物用医薬品の適用菌種である。自然界に多く存在し、人の口腔内や消化管などにも常
在している。日和見感染菌の一種であり、生乳から分離されることもあるが、食品を介し
た感染の報告は少ない。クレブシエラによる肺炎において、耐性菌の可能性があり、かつ
重症の場合には、カルバペネム系並びにタゾバクタム/ピペラシンに加えて、キノロン又は
アミノグリコシドを投与することとされている。しかし、近年、カルバペネム系を含む多
くの抗菌薬に多剤耐性を獲得した株やそれらによる難治性の感染症の事例が多くの国々か
ら報告されるようになり、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症としてその動
向が国際的に警戒されている。

④ 大腸菌 (*Escherichia coli*)

大腸菌は、国内において牛・馬・豚・鶏に対して承認されているアミノグリコシドを有
効成分とする動物用医薬品の適用菌種である。JVARM において、牛・豚・鶏の健康家畜
及び病畜由来大腸菌のアミノグリコシドに対する耐性が確認されており、その耐性率は動
物種及び薬剤によって違いがみられるが、例えば、健康鶏の KM の耐性率は上昇の傾向が
認められている。

大腸菌は、動物の腸管内常在菌の一つであるが、それらの中には病原因子を獲得し、特
定の疾病を引き起こすものは病原性大腸菌と呼ばれ、下痢原性大腸菌及び腸管外病原性大
腸菌に大別される。下痢原性大腸菌は、動物の糞便で汚染された環境 (特に水) が感染源
となり、人の下痢等を引き起こす場合があり、主に 5 種類 (腸管病原性大腸菌 (EPEC) ・
腸管侵入性大腸菌 (EIEC) ・毒素原性大腸菌 (ETEC) ・腸管凝集性大腸菌 (EAEC) ・腸
管出血性大腸菌) に分類される。[NIID HP] (参照 92) (参照 81) 特に我が国において問題とな

る腸管出血性大腸菌は、ひき肉、レバー、ユッケなどの生肉あるいは加熱不十分であった焼き肉やハンバーガーが原因食品になるケースが多い。[食中毒予防必携 P92] (参照 81)

腸管出血性大腸 (EHEC) 感染症については抗菌薬治療の必要の有無について意見が分かれるところであり、推奨は統一されていないが、投与する場合は、成人では第一選択としてキノロン、第二選択としてホスホマイシンが挙げられている。小児ではホスホマイシンを発症 3 日以内に投与することとされており、いずれの場合もアミノグリコシドは推奨薬ではない。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 76)

アミノグリコシドが治療に用いられる主な腸管外病原性大腸菌 (ExPEC) による感染症としては、肺炎、腎盂腎炎及び新生児期の上部尿路感染症が挙げられる。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 76) また、新生児への ExPEC の感染は重篤な、敗血症や髄膜炎を引き起こし、その初期治療として、アンピシリン、GM の併用が従来推奨されてきた。[感染症予防必携 P158] (参照 93)

成人の院内肺炎において、耐性菌のリスクがあり重症となっている場合は、タゾバクタム/ピペラシン、イミペネム/シラスタチン、メロペネム、ドリペネム又はビアペネムに加え、第一選択としてシプロフロキサシン、レボフロキサシン又はパズフロキサシン、第二選択としてアミカシン、GM 又はトブラマイシンを投与する。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 76) また、腎盂腎炎において、経口治療開始時にのみシタフロキサシン、アミカシン、パズフロキサシン又はレボフロキサシンの点滴静注が推奨されている。新生児期の上部尿路感染症において、初期の治療ではアンピシリン及び GM の併用が第一選択となる。また、原発巣及び原因菌が判明した後ではアンピシリン、セフトアジジム、セフォゾプラム、フロモキシセフ、アズトレオナム、アミカシン及びバンコマイシンのいずれかを投与する。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 76) いずれの場合においてもアミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般的であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。[第 39 回の審議]

⑤ 腸球菌 (*Enterococcus* spp.)

腸球菌は、国内で承認されているアミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の適用菌種として明記はされていないが、家畜の腸管内に常在し、乳房炎の原因菌の一種として知られている。JVARM において、牛・豚・鶏の健康家畜由来腸球菌のアミノグリコシドに対する耐性が確認されており、その耐性率は動物種及び薬剤によって違いがみられるが、例えば、鶏由来株の KM 耐性率は 40% 以上と高く、また上昇の傾向が認められている。

市販食肉よりアミノグリコシド耐性の腸球菌が検出されている。

腸球菌を原因とする感染症には、尿路感染症や腹腔内感染症があり、重症の場合は感染性心内膜炎となる。[第 39 回の審議] また、新生児の肺炎が挙げられる。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 76) *E. faecalis* による感染症の場合、第一選択薬はアンピシリンであり、感染症心内膜炎等の重度感染症の場合は、それに加えて GM 又は SM (500 mg/L 又は 2000 mg/L 耐性以下)、又はセフトリアキソン、カルバペネム、バンコマイシン又はフルオロキノロン等の併用を行う (GM 耐性 $\geq 500\text{mg/L}$ 又は SM 耐性 $\geq 2000\text{mg/L}$ の菌の時 GM 又は SM 耐性 500 mg/L 又は 2000 mg/L 以上)。また、*E. faecium* による感染では、VRE ではない

1 場合は、バンコマイシンが推奨薬となる。[第 39 回の審議結果]なお、患者に β-ラクタム系薬
2 剤のアレルギーが確認された場合は、バンコマイシン及び GM の併用を行う。[JAID/JSC 感
3 染症治療ガイド 2019, pp48-49] (参照 76)新生児肺炎の場合は、アンピシリン又はバンコマイシ
4 ンを投与する。なお、アンピシリンを投与する場合は、GM 又はアミカシンを併用するこ
5 とがある。いずれも *E. faecium* のアンピシリン MIC $\leq$ 64 μ g/ml、GM 耐性 $\leq$ 500mg/L 以
6 下の場合である。[Enterococci. Ed.M. Gilmore, D.B. Clewell. Y. Ike, and N. Shanker. 2014. NIH.
7 U.S.A.][JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, pp149] (参照 76、94)

8 いずれの場合においてもアミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般
9 的であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。[第 39 回の審議結果]

11 (3) 国内で畜産食品を介した食中毒の起因菌として報告されることが多い細菌

12 ① カンピロバクター (*Campylobacter* spp.)

13 カンピロバクターは牛に繁殖障害を起こすが、下痢や関節炎は主症状ではなく、国内で
14 承認されているアミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の適用菌種とは言いがた
15 い。ただし、JVARM によると、アミノグリコシド耐性のカンピロバクターが確認されて
16 いる。代表的な食中毒菌であるが、一般に治療にアミノグリコシドは用いられず、マクロ
17 ライド系 (クラリスロマイシン及びアジスロマイシン) が第一選択薬である。

19 ② サルモネラ (*Salmonella* spp.)

20 アミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の有効菌種。JVARM によるとアミノ
21 グリコシド耐性のサルモネラが確認されている。代表的な食中毒菌であるが、一般的に治
22 療にアミノグリコシドは用いられず、フルオロキノロン (レボフロキサシン及びシフロプ
23 ロキサシン) が第一選択薬となり、第二選択薬としては第 3 世代セファロスポリン系 (セ
24 フトリアキソン) があり、またマクロライド系 (アジスロマイシン) も使われることがあ
25 る。

27 (4) 耐性遺伝子の伝達の検討

28 前述の表 10 にあるとおりアミノグリコシド耐性に関与する獲得耐性遺伝子が複数知ら
29 れており、それらはプラスミド及びトランスポゾントランスポゾン及びプラスミド等の可
30 動性遺伝因子上に存在する。アミノグリコシド不活酵素遺伝子の中で *aac(6)* がアジアで
31 は検出頻度が高いとされている。(参照 4) [Veyssier_2005_Antimicrobial Agent] 第 41 回

32 WG

33 アミノグリコシドを動物用医薬品として使用した場合に選択され、食品を介してアミノ
34 グリコシド耐性遺伝子を保有した状態で人の腸管内に到達し、人の腸管内に一定期間定着
35 することで、他の腸管内常在菌へ接合伝達性プラスミドを介して耐性遺伝子を伝達する可
36 能性がある耐性菌は、大腸菌や腸球菌等⁴が考えられた。また、アミノグリコシドを治療
37 に使用する可能性のある人の感染症のうち、原因菌が人の腸管内常在菌であるものは、大
38 腸菌、腸球菌の感染症であると考えた。なお、黄色ブドウ球菌及びレンサ球菌について

4 プロテウス及びクレブシエラ

1 は、接合伝達は一般的ではないため、耐性遺伝子の伝達は無視できると考えた。

2 一般的に、人常在菌の病原性は弱く健常者に感染症を直接引き起こす可能性は低いと考
3 えられる。しかし、疾病治療のため医療機関に入院している重度基礎疾患や、手術等を受
4 ける患者で感染症に対する抵抗力が低下した重度易感染患者、また、乳幼児や高齢者等
5 は、院内感染等により腸内細菌に感染すると予後の悪化を招くことがあるため、医療現場
6 では警戒されている。

7 大腸菌及び腸球菌を原因とする感染症は、肺炎、~~菌血症、敗血症~~や尿路感染症や血流感
8 染症があげられるが、(2)にあるとおり、アミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使
9 用することが一般的であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。第 41

10 回 WG

11 12 (5) 交差耐性及び共耐性の検討

13 アミノグリコシドは、アミノシクリトールであるスペクチノマイシンと交差耐性を
14 示す。スペクチノマイシンは人の淋菌感染症の第二次選択薬であるが、淋菌及びその
15 アミノグリコシド耐性遺伝子の人以外の感染源からの伝播はないと考えられる。

16 アミノグリコシド耐性獲得遺伝子の一つである *acc(6')-Ib-cr* 遺伝子の産物はアミ
17 ノグリコシドに加えてフルオロキノロンであるシプロフロキサシン及びノルフロキサ
18 シンを基質とするため、当該遺伝子の獲得によって低度のフルオロキノロン耐性も付
19 与される。また、国内において鶏由来の大腸菌から *acc(6')-Ib-cr* 遺伝子が検出された
20 との報告がある。[Kawanishi_2013_JVMS] しかし、*aac(6')-Ib-cr* は、シプロフロキサ
21 シン等のフルオロキノロンの MIC を上昇させるが、*aac(6')-Ib-cr* 単独では、耐性のブ
22 レイクポイントを超える耐性を付与することはないとされている。(参照 67)

23 よって、交差耐性によってフルオロキノロン系抗菌性物質による治療が困難となる
24 疾病はないと考えた。

25
26 また、共耐性については以下の例が確認されている。

- 27 • 腸内細菌目細菌において、ESBL 遺伝子とアミノグリコシド耐性遺伝子がプラ
28 スミド上に共存している。
- 29 • サルモネラにおいて、アンピシリン、クロラムフェニコール、SM、スルホン
30 アミド及びテトラサイクリンに対する耐性が高頻度に認められる。また、プラ
31 スミド上に第 3 世代セファロスポリン及びフルオロキノロン耐性遺伝子とアミ
32 ノグリコシド耐性遺伝子の共存が認められる。
- 33 • カンピロバクターにおいて、マクロライド、テトラサイクリン及びアミノグリ
34 コシド耐性遺伝子が可動性遺伝因子上に共存している。

35 36 8. ハザードの特定

37 ハザードとして特定される細菌は、アミノグリコシドを牛、馬、豚又は鶏に使用する
38 ことにより選択される薬剤耐性菌であり、人が家畜由来の畜産食品を介してその薬剤耐
39 性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又は喪
40 失する可能性がある感染症の原因菌である。

7. の検討の結果、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 となった細菌は特定されなかった。これは、アミノグリコシドは酸素呼吸で得られるエネルギーを利用して細菌細胞質膜から菌体内へ取り込まれることから、細胞質膜の透過性が低い細菌や細胞内寄生菌等では菌体内へのアミノグリコシドの取り込みが不良となる。このため、細胞質膜に障害を与えアミノグリコシドの透過性を促進するため、アミノグリコシドは酸素呼吸で得られるエネルギーを利用して細菌細胞質膜から菌体内へ取り込まれる。そのため、菌体内への薬の取り込みが不良の細菌や不良となる感染症が存在する。そのため、細胞質膜に障害を与え薬剤の透過性を促進するため、アミノグリコシドがを単独で有効性が期待できる濃度で用いた場合に腎毒性や聴神経障害等のその副作用の強さが懸念されることから第 41 回 WG β-ラクタム系薬など他の系統の抗菌薬との併用使用が原則であり、また多くの場合別系統の代替薬が存在することが大きな理由である。しかし、併用使用や代替薬があるとは言え、畜産食品を介して人に感染し発症する可能性のある尿路感染症等の治療にアミノグリコシドが使用されること、そして、アミノグリコシド系統には異なる抗菌活性の薬剤が含まれていることから、多様な感染症の治療に用いられることや患者の基礎疾患や副反応等により治療薬の選択肢がアミノグリコシド等に限定される可能性があることを考慮して、本評価においては、影響に関して B となったものも、ハザードに含めることが適当と考えた。第 41 回 WG

以上より、畜産現場において選択された薬剤耐性菌が畜産食品を介して人に感染し、その薬剤耐性菌が原因で発症した場合に、人の治療現場においてアミノグリコシドの治療効果が減弱又は喪失する可能性があるものとして、大腸菌と腸球菌が特定された。

また、畜産現場において選択されたアミノグリコシド耐性細菌が保有しているアミノグリコシド耐性遺伝子が、人の腸内において人に病原性を有する大腸菌、腸球菌に伝達された場合においても、アミノグリコシドの治療効果が減弱又は喪失する可能性があると考えた。

【早山専門委員】

以下の文章について流れがよくないように思います。

これは、アミノグリコシドは酸素呼吸で得られるエネルギーを利用して細菌細胞質膜から菌体内へ取り込まれる。そのため、菌体内への薬の取り込みが不良の細菌や不良となる感染症が存在する。そのため、細胞質膜に障害を与え薬剤の透過性を促進するため、β-ラクタム系薬など他の系統の抗菌薬との併用使用が原則であり、また多くの場合別系統の代替薬が存在することが大きな理由である。

【事務局】

御指摘を踏まえて修正しましたので御確認ください。

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 発生評価に基づき、評価対象動物用抗菌性物質が牛、豚及び鶏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、動物用抗菌性物質を牛、豚及び鶏に使用した時点から、当該家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷される時点までとする。

1. 畜産現場におけるアミノグリコシド耐性の状況

(1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

① 大腸菌

a. 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査（JVARM）

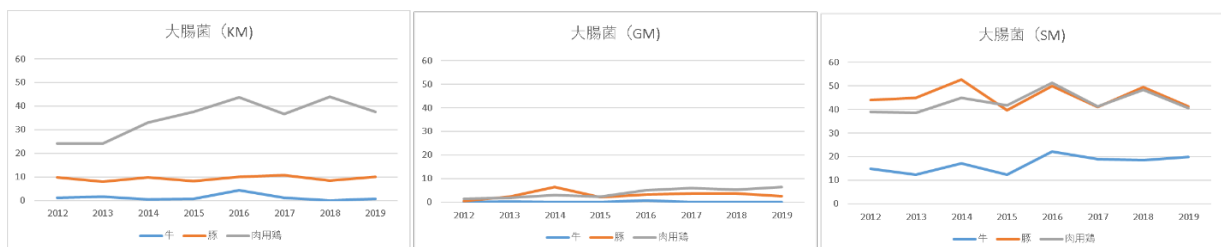
[Ⅱ. 4. (4) ①]の表8-1、表8-2及び表8-3に、JVARMの調査の結果のうち、2012～2019年度に国内のと畜場・食鳥処理場において健康家畜から分離された大腸菌のアミノグリコシド耐性率を示した。また、その耐性率の推移を図1に示した。

KM耐性率は牛で0～4.3%、豚で7.9～10.8%であり低く維持されていた。一方、肉用鶏で24.1～43.9%となっており、2012及び2013年度が24.1%であったのに対し、2014年度以降上昇傾向がみられ、2016年度は43.7%、2018年度は43.9%、2019年度は37.5%となっていた。GM耐性率はいずれの動物種においても低く、牛で0～0.8%、豚で0.5～6.5%、肉用鶏で1.5～6.3%であったが、肉用鶏では上昇傾向がみられた。早山専門委員
SM耐性率は他の2剤に比べてやや高めに推移し、牛で12.3～22.1%、豚で39.6～52.7%、肉用鶏で38.6～51.3%であった。

肉用鶏より分離された大腸菌のKM及びGM耐性率を除いて、いずれの畜種においても顕著な耐性率の上昇は認められなかった。肉用鶏より分離された大腸菌のKM及びGM耐性率は上昇傾向にあった。るが、ただし、GM耐性率そのものはKM及びSM耐性率他と比較して低い。また、肉養鶏より分離された大腸菌のKM耐性率並びに豚及び肉用鶏より分離された大腸菌のSM耐性率は概ね40～50%と高かった。浅井専門委員、早山専門委員

(参照 53) [動薬検_JVARM]

図1 健康畜より分離された大腸菌のアミノグリコシド耐性率の推移（JVARM）



【事務局】

黄色マーカーのとおり結論を記載しております。この記載で良いかご確認願います。

【浅井専門委員】

図1のグラフのスケールは統一したほうが良いと思います。
結論はこれでよいかと思います。

【事務局】

グラフのスケールを統一しました。

【早山専門委員】

肉用鶏より分離された大腸菌のGMが上昇傾向にあるらば、明記した方がよいかと思いました。

また、17～19行目では鶏のKMで上昇傾向があるとありますが、これには触れないのでしょうか？

「耐性率そのものは他と比較して低い。」という記載について、「KM、SMと」と明記した方が分かりやすいと思いました。

黄色マーカー部分は、耐性率に上昇傾向にあるかどうかだけに着目するのでしょうか？
鶏のKMや、豚と鶏のSMは耐性率が高い傾向を維持していますが、これについては触れる必要はありませんか？

【事務局】

早山専門委員の御指摘を踏まえて修正しましたので御確認ください。

b. 国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査に関するその他の知見

JVARM 以外では、2009年に北海道、中部及び九州で飼養されていた黒毛和牛（子牛、肥育牛、成牛）の直腸便から分離された大腸菌のアミノグリコシドに対する耐性率が報告されている。黒毛和牛の直腸便から分離された大腸菌3,147株のKM、GM及びDSM耐性率は12.8%、7.6%及び35.8%だったと報告されている。地域ごと及び生育期ごとの耐性率を表16にまとめた。(参照95)[Yamamoto_2013_J Food Prot]

表16 黒毛和牛から分離された大腸菌におけるアミノグリコシド耐性率
(単位：%)

成分	北海道			
	子牛	肥育牛	成牛	小計
	(N=567)	(N=180)	(N=641)	(N=1,388)
KM	27.0	5.0	1.7	12.5
GM	16.8	0.0	0.0	6.8
DSM	55.9	33.3	10.9	32.2
成分	中部			
	子牛	肥育牛	成牛	小計
	(N=247)	(N=200)	(N=200)	(N=647)

KM	34.8	0.0	0.0	13.3
GM	9.7	0.0	0.0	3.7
DSM	57.5	33.0	16.0	37.1
成分	九州			
	子牛	肥育牛	成牛	小計
	(N=362)	(N=340)	(N=410)	(N=1,112)
KM	31.8	6.8	1.2	12.9
GM	32.6	0.0	0.5	10.8
DSM	75.1	33.2	13.7	39.7
成分	合計			
	子牛	肥育牛	成牛	小計
	(N=1,176)	(N=720)	(N=1,251)	(N=3,147)
KM	30.1	4.4	1.3	12.8
GM	20.2	0.0	0.2	7.6
DSM	62.2	33.2	12.6	35.8

ブレイクポイントは、DSM が 32 mg/L、KM が 64 mg/L、GM が 16 mg/L。

豚については、病豚から分離された大腸菌のアミノグリコシド耐性について、血清型との関連を調査した報告がある。国内の病豚由来大腸菌は PFGE によって主に 3 つのクラスターに分類され、血清型 O116 及び OSB9 を含む ST88 の菌株で構成されるクラスターⅢは、2003 年以降に出現したアミノグリコシド耐性を含む多剤耐性株であると報告されている。また、クラスターⅠ及びⅡの GM 耐性率が 3.1%及び 7.9%であるのに対し、クラスターⅢは 52.1%と有意に高い耐性率を示し、SM 及び KM 耐性率についてもクラスターⅢで有意に高かったことが報告されている。(参照 96)[Kusumoto_2016_J Clin Microbiol]

1999～2017 年に鹿児島県下で病豚（下痢症、浮腫病及び敗血症）から分離された大腸菌 360 株の SM 耐性率は 76.3%であった。SM 及び KM 耐性株中に占める主要な 5 血清型（O139、OSB9、O149、O8 及び O116）の割合は 62.6%及び 62.2%であり、血清型による耐性株の偏りはみられなかったが、GM 耐性株では OSB9 が半数を占めることが報告されている。(参照 97)[Misumi_2021_JVMS]

② 腸球菌

a. 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査（JVARM）

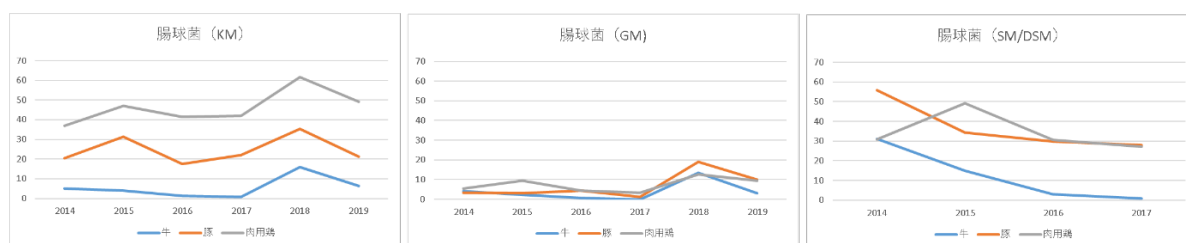
〔Ⅱ. 4. (4) ①〕の表 8－4、表 8－5 及び表 8－6 に示した。また、その耐性率の推移を図 2 に示した。

JVARM による 2012～2019 年度に国内のと畜場・食鳥処理場における家畜から分離された腸球菌のアミノグリコシド耐性率について、2012 年度の耐性率は KM、GM 及び DSM のいずれにおいても高かった。2014 年度以降、KM 耐性率は、牛で 0.8～15.9%、豚で

1 17.6～35.4%、肉用鶏で 37.0～61.6%であり、牛では耐性率は概ね低く推移していたが、
 2 肉用鶏では耐性率が約 40%以上となっており高く推移していた。GM 耐性率は、牛で 0～
 3 13.5%、豚で 1.2～19.0%、肉用鶏で 3.4～12.6%であり、耐性率は 20%以下で概ね低く推
 4 移していた。DSM 耐性率は、牛で 0.8～31.2%、豚で 28.0～55.2%、肉用鶏で 27.0～49.2%
 5 であり、耐性率の減少傾向がみられ、特に牛の耐性率が低かった。(参照 53) **【動薬検**
 6 **_JVARM]**

7 いずれの畜種においても顕著な耐性率の上昇は認められなかった。

8
 9 図 2 健康畜より分離された腸球菌のアミノグリコシド耐性率の推移 (JAVRM)
 10



11
 12
 13 **【事務局】**

14 黄色マーカーのとおり結論を記載しております。この記載で良いかご確認願います。

15
 16 **【浅井専門委員】**

17 図2のグラフのスケールを統一したほうが良いと思います。

18
 19 **【事務局】**

20 スケールを統一しました。

21
 22 **【早山専門委員】**

23 グラフでは GM が 2018 年度に上昇しているように見えますが、耐性率が低いので、顕
 24 著な上昇ではないという理解で宜しいでしょうか？

25
 26 **【事務局】**

27 2019 年度は耐性率が横ばい又は低下しておりますので、耐性率が上昇しているとは考
 28 えておりません。

29
 30 **(2) ハザードの出現**

31 **① 大腸菌**

32 中部地域の黒毛和牛農場での調査において、子牛の治療に KM を使用した農場では、子
 33 牛の糞便から分離された大腸菌の KM 耐性率が高いことが示された。(参照
 34 95)[Yamamoto_2013_J Food Prot]

国内の養豚場における調査では、健康豚の糞便から分離された大腸菌において、検体を採取する6か月以内にPC-SM合剤の治療的投与があった群では、治療的投与のなかった群と比較して、大腸菌のDSM及びKM耐性率が有意に高かったと報告されている。(参照98)[Harada_2008_MDR]また、鹿児島県の養豚農場の病豚から分離された大腸菌において、アミノグリコシドの治療的投与があった群では、治療的投与がなかった群と比較して、SM耐性率が有意に高かったことが報告されている。(参照97)[Misumi_2021_JVMS]

海外においては、カナダでの調査によると、ネオマイシン(NM)の豚への経口投与により、大腸菌のNM及びSM耐性率が上昇していることが報告されている。また、R因子接合伝達試験において、対照群から分離された大腸菌と比較して、NM投与群から分離された大腸菌が高頻度に接合伝達をしていると報告している。(参照99)[Bourque_1980_Can J Comp Med]

デンマークでの調査によると、農場レベルでは、病豚から分離された大腸菌のAPM及びGMに対する交差耐性の出現とAPMの使用との間に関連が認められている。国レベルでは、病豚由来大腸菌O149のAPM及びGM交差耐性の出現とAPM使用量及び使用期間との間に有意な関連性が認められている。(参照100)[Jensen_2006_JAC]

豚の結紮腸管ループを用いた *in vivo* プラスミド伝達試験において、治療濃度以下のAPM及びNMは、大腸菌から *Y. enterocolitica* 及び *P. mirabilis* へのESBL遺伝子保有プラスミドの伝達を促進したと報告されている。(参照101)[Brewer_2013_Am J Vet Res] APM及びGM交差耐性付与に関与する *aac(3)-IV* 遺伝子を接合性プラスミド上に保有する大腸菌を経口接種した実験感染豚において、APMの投与によって腸管内でのGM耐性株の選択と耐性株の同居豚への拡散が認められたことが報告されている。(参照102)[Herrero-Fresno_2016_Vet Res]

海外の養鶏場における調査では、カナダのケベック州においてブロイラーへのGM投与が中止された後、代替薬としてSPCM-リンコマイシン(LCM)配合剤を使用していた農場において、鶏大腸菌症に罹患したブロイラー由来の大腸菌のGM耐性率の増加と配合剤の使用との関連が認められた。GM及びSPCM耐性付与に関与する主な耐性遺伝子である *aac(3)-IV* 及び *aadA* はインテグロン上に共存してさまざまな薬剤耐性プラスミドに認められ、SPCM-LCM配合剤の使用がGM耐性の共選択をもたらしたものと考えられたと報告している。(参照103)[Chalmers_2017_Vet Microbiol]

② 腸球菌

ブロイラーのGM投薬群及び非投薬群における腸球菌のGM耐性率に有意差が認められるとともに、アンピシリン及びエリスロマイシン耐性率にも有意差が認められ、これらの薬剤に対する共耐性株が検出されている。(参照104)[da Costa_2009_Vet Microbiol]

【事務局】

腸球菌に関し、ブロイラー以外（牛及び豚）の知見をお持ちの場合は、追記をお願いいたします。記載をサポートする文献もあれば一緒に提示をお願いいたします。

（３）家畜分野におけるアミノグリコシド耐性に関するその他の知見

〔Ⅱ．４．（４）②〕表９－１及び表９－２に示したように、2015～2019年にデンマークのと畜場・食鳥処理場において牛、豚及び鶏の腸内容から分離された大腸菌のGM耐性率は牛において0～0.7%、豚において0.7～2.3%、肉用鶏において1.1～3.1%と報告され、いずれにおいても低値であり、豚由来腸球菌（*E. faecalis*）のGM耐性率は0～11.0%と年によって変動がみられるが、比較的低く推移している。

その他の海外の健康畜及び病畜由来大腸菌及び腸球菌の薬剤耐性状況調査の結果を表17～18に示した。

大腸菌のアミノグリコシド耐性について、EUでは調査年によってはSMに対する耐性率が高い国もあったが、概ねアミノグリコシド耐性率は低かった。

また、腸球菌のアミノグリコシド耐性については、概ね低かったと報告されている。

表17 海外の健康畜及び病畜由来大腸菌のアミノグリコシド耐性率

調 査 年	調査国	由来	供 試 株数	薬剤	耐性率 (%)	参照
2000- 2001	フランス	健康牛大腸内 容物	21	GM	0.0	(参照 105) [Bywater_2004_JAC]
				SM	0.0	
	ドイツ		355	GM	0.3	
				SM	3.7	
	イタリア		189	GM	2.1	
				SM	15.3	
	英国		99	GM	0.0	
				SM	6.1	
1999- 2000	デンマーク	健康豚大腸内 容物	200	GM	0.0	
				SM	31.0	
	オランダ		200	GM	0.0	
				SM	43.5	
	スペイン		48	GM	0.0	
				SM	54.2	
	スウェーデン		204	GM	0.0	
				SM	10.7	
1999- 2000	フランス	健康鶏盲腸内 容物	199	GM	4.5	
				SM	46.7	
	オランダ		204	GM	3.9	
				SM	38.2	
	スウェーデン		199	GM	0.0	
				SM	6.5	
	英国		204	GM	3.0	

				SM	41.5	
2002-2003	ドイツ、フランス、イタリア、アイルランド及び英国	健康牛大腸内容物	490	GM	1.0	(参照 106) [de Jong_2009_JAC]
		健康豚大腸内容物	494		1.6	
		健康鶏盲腸内容物	481		2.5	
2003-2005	ドイツ、フランス、イタリア、アイルランド及び英国	健康牛大腸内容物	502	GM	2.6	(参照 107) [de Jong_2012_JAC]
		健康豚大腸内容物	520		1.4	
		健康鶏盲腸内容物	518		4.2	
2014-2017	中国	牛乳房炎	100	KM	6.0	(参照 108) [Cheng_2019_J Dairy Sci]
2004-2007	韓国	健康牛	501	APM	0.2	(参照 109) [Choi_2011_Foodborne Pathog Dis]
				GM	0.6	
		健康豚	832	APM	11.2	
				GM	13.6	
		健康鶏	588	APM	0.5	
				GM	18.2	
		病豚	237	APM	30.0	
				GM	30.0	
2006-2016	スペイン	病豚由来 <i>mcr-1</i> 保有下痢原性大腸菌	65	GM	47.7	(参照 110) [Garcia-Menino_2018_Front Microbiol]
				TOB	47.7	
2015	オーストラリア	健康豚	201	GM	0.5	(参照 111) [Kidsley_2018_Front Microbiol]
				SM	48.7	

1

2

表 18 欧州各国の健康畜由来腸球菌のアミノグリコシド耐性率

調査	調査国	菌種	由来	供試	耐性率	参照
----	-----	----	----	----	-----	----

年				株数	(%)	
2002- 2003	ドイツ、フランス、イタリア、 アイルランド及び英国	<i>E. faecium</i>	牛 大 腸 内容物	52	0.0	(参照 106) [de Jong_2009_JAC]
	ドイツ、フランス、デンマー ク、オランダ及びスペイン		豚 大 腸 内容物	198	0.0	
	ドイツ、フランス、オランダ、 スペイン及び英国		鶏 盲 腸 内容物	106	0.9	
	ドイツ、フランス、イタリア、 アイルランド及び英国	<i>E. faecalis</i>	牛 大 腸 内容物	24	0.0	
	ドイツ、フランス、デンマー ク、オランダ及びスペイン		豚 大 腸 内容物	53	11.3	
2003- 2005	フランス、ドイツ、アイルラン ド、イタリア及び英国	<i>E. faecium</i>	牛 大 腸 内容物	99	3.0	(参照 107) [de Jong_2012 _JAC]
	デンマーク、フランス、ドイ ツ、オランダ及びスペイン		豚 大 腸 内容物	266	0.4	
	フランス、ドイツ、オランダ、 スペイン及び英国		鶏 盲 腸 内容物	269	1.1	
2004- 2005	フランス、ドイツ、イタリア及 び英国	<i>E. faecium</i>	牛 大 腸 内容物	135	0.0	(参 照 112) [de Jong_2019 _JAC]
2008- 2009	ドイツ、イタリア及び英国			122	0.0	
2013- 2014	ベルギー、フランス、ドイツ及 び英国			134	0.0	
2004- 2005	デンマーク、フランス、ドイ ツ、オランダ及びスペイン		豚 大 腸 内容物	264	0.0	
2008- 2009	オランダ、スペイン及び英国			292	0.0	
2013- 2014	デンマーク、フランス、ドイ ツ、オランダ、スペイン及び英 国			328	0.3	
2004- 2005	フランス、オランダ、スペイン 及び英国		鶏 盲 腸 内容物	284	0.7	
2008- 2009	フランス、ハンガリー、オラン ダ、スペイン及び英国			378	0.8	
2013- 2014	フランス、ハンガリー、オラン ダ、スペイン及び英国			498	1.6	
2004- 2005	フランス、ドイツ、イタリア及 び英国	<i>E. faecalis</i>	牛 大 腸 内容物	34	0.0	
2008-	ドイツ、イタリア及び英国			56	0.0	

2009						
2013- 2014	ベルギー、フランス、ドイツ及び英国			115	0.9	
2004- 2005	デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ及びスペイン	豚 大 腸 内容物		74	6.8	
2008- 2009	オランダ、スペイン及び英国			89	2.2	
2013- 2014	デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン及び英国			176	5.1	
2004- 2005	フランス、オランダ、スペイン及び英国	鶏 盲 腸 内容物		11	9.1	
2008- 2009	フランス、ハンガリー、オランダ、スペイン及び英国			346	0.9	
2013- 2014	フランス、ハンガリー、オランダ、スペイン及び英国			488	0.8	

2002～2004 年の欧州各国における健康豚及び病豚由来大腸菌の薬剤耐性状況調査の結果を表 19 に示した。耐性率は国ごとに違いが認められる。(参照 113) [\[Hendriksen_2008_Acta Vet Scand\]](#)

表 19 欧州各国の健康豚及び病豚由来大腸菌のアミノグリコシド耐性率

健康豚由来大腸菌												
成分	APM			GM			FRM			SM		
年	2002	2003	2004	2002	2003	2004	2002	2003	2004	2002	2003	2004
オーストリア	-	-	1.8	-	-	0.9	-	-	2.3	-	-	54.4
ベルギー	4	-	-	3	-	-	0	-	-	46	-	-
デンマーク	0.3	0.9	3.4	0.3	0.6	3.4	3.0	5.7	15.8	33.8	43.9	47.6
フィンランド	-	-	-	-	-	0.0	-	-	1.0	-	-	15.0
フランス	2.0	9.1	4.0	0.0	3.1	0.0	1.0	5.9	5.0	65.0	67.0	62.0
イタリア	-	-	-	-	2.0	1.2	-	-	-	-	49.0	48.2
オランダ	-	-	-	1.3	1.3	0.3	1.3	3.2	2.0	-	-	-
ノルウェー	0.0	-	-	0.0	-	0.0	0.5	-	0.8	20.8	-	33.6
ポーランド	-	-	-	-	-	0.6	-	-	-	-	-	34.7
スペイン	5.9	4.2	4.9	4.8	5.3	7.7	14.5	13.7	11.5	70.9	72.3	66.1
スイス	-	0.0	-	-	0.0	-	-	1.0	-	-	13.0	-
病豚由来大腸菌												
成分	APM			GM			FRM			SM		
年	2002	2003	2004	2002	2003	2004	2002	2003	2004	2002	2003	2004

ベルギー	6.6	13.2	13.1	4.9	1.1	3.6	14.8	2.2	1.5	-	-	-
デンマーク	17.0	9.1	13.6	14.0	6.5	12.0	36.0	31.2	35.0	77.0	66.3	77.4
英国	12.0	16.0	8.0	-	-	-	11.0	19.0	11.0	-	-	-
フィンランド	-	-	-	-	0.0	0.0	-	3.1	7.0	45.0	45.7	54.0
フランス	3.0	3.7	3.3	5.6	6.1	5.5	10.6	11.8	10.9	-	-	-
ラトビア	-	-	-	-	15.0	-	-	48.0	-	-	92.0	-
オランダ	-	-	-	0.0	-	-	0.0	0.0	-	-	-	-
ノルウェー	3.0	-	-	3.0	-	-	0.0	-	2.0	54.0	-	47.0
ポーランド	-	-	-	58.0	33.0	45.0	-	-	-	79.0	60.0	64.0
スペイン	23.0	20.8	13.0	25.0	19.5	19.5	26.0	24.7	20.1	73.0	73.4	74.0
スウェーデン	-	-	-	1.0	2.0	0.0	4.0	6.0	4.0	33.0	32.0	28.0
スイス	-	-	-	-	15.8	12.7	-	12.2	-	-	-	-

- 1 - : 調査されていないことを示す。
- 2 CLSI M100-S15 に掲載されているブレイクポイントを使用。ただし、オーストリア、
- 3 英国、フランス、オランダ、ノルウェー、スウェーデン及びスイスは CLSI 及び自国で独
- 4 自に設定したブレイクポイントを使用。
- 5

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) 大腸菌及び腸球菌におけるアミノグリコシド耐性機序及びその遺伝学的情報

[Ⅱ. 5]に記載したとおり、アミノグリコシドに対する耐性機構として、修飾酵素による薬剤の不活化、標的部位の変異・修飾及び薬剤の排出・透過性の低下が知られている。大腸菌及び腸球菌における主なアミノグリコシド耐性機序は、酵素による薬剤の修飾である。

標的部位の突然変異による変化については、[Ⅱ. 5. (1). ③]に記載したように、16S rRNA の塩基を修飾することでアミノグリコシド耐性を示すが、大腸菌及び腸球菌は 遺伝子を複数コピー保有するため、変異による耐性付与には全ての 16S rRNA 遺伝子に変異が生じることが必要となる。薬剤の排出・透過性の低下については、[Ⅱ. 5. (1). ③]に記載したとおり、MF 型の多くはプラスミドにも存在しているとされているが、排出ポンプの発現に関わる遺伝子は多くの場合染色体に存在している。このため、ここでは薬剤修飾及び標的部位修飾酵素による獲得耐性について大腸菌及び腸球菌に関する情報を記載する。

伝達性のアミノグリコシド耐性遺伝子としてアセチルトランスフェラーゼ、ホスホトランスフェラーゼ及びヌクレオチドトランスフェラーゼをコードする *aac*、*aph* 及び *ant* 又は *aad* 遺伝子が知られており、薬剤修飾酵素を発現する。(参照 5、参照 21)[Ramirez_2010_Drug Resist Updat] [EMA_2018]また、16S rRNA メチルトランスフェラーゼをコードする *arm*、*rmt* 及び *npm* 遺伝子が報告されており、標的部位修飾酵素を発現する。(参照 56、57)[Doi_2017_Infect Dis Clin North Am] [Wachino_2012_Drug Resist Updat]

① 大腸菌

家畜由来大腸菌の獲得耐性遺伝子として、アミノグリコシド修飾酵素遺伝子及びアミノグリコシドの標的部位である 16S rRNA のメチルトランスフェラーゼ遺伝子が知られている。

アミノグリコシド修飾酵素のうち、*aac(3)-II/IV* 及び *aac(6)-Ib* は、人及び動物由来大腸菌で最も高頻度に検出されるアセチルトランスフェラーゼである。ヌクレオチドトランスフェラーゼについては、*ant(2'')* 及び *ant(3'')* がグラム陰性菌で最も高頻度に検出されており、世界中でペット、野生動物および家畜等の動物由来大腸菌から検出されている。ホスホトランスフェラーゼについては牛、豚、鶏等由来大腸菌から検出され、*aph(6)-Ia* 及び *aph(6)-Id* が世界的に大腸菌から最も高頻度に検出されており、SM 耐性を付与する。また、KM 耐性を付与する *aph(3'')-III* と共存することがある。(参照 62)[Poirel_2018_Microbiol Spectr]

2009 年に国内で健康黒毛和牛の糞便から分離された大腸菌 82 株中のアミノグリコシド耐性遺伝子保有株は、*strA* 遺伝子 70 株 (85.4%)、*strB* 遺伝子 67 株 (81.7%)、*aphA1* 遺伝子 31 株 (37.8%)、*aphA1-1AB* 遺伝子 31 株 (37.8%)、*aacC2* 遺伝子 30 株 (36.6%)、*aadB* 遺伝子 8 株 (9.8%) と報告されている。また、2 株 (2.4%) から *aac(6)-Ib-cr* 遺伝子が検出されている。(参照 95)[Yamamoto_2013_J Food Prot]

国内の肉用牛の糞便由来 GM 耐性大腸菌 239 株から検出された GM 耐性遺伝子は、

1 *aacC2147* 株 (61.5%)、*aadB84* 株 (35.1%)、*aac(3)-IV8* 株 (3.3%) であり、*aac(3)-IV*
2 遺伝子保有株はいずれも 11 剤の抗菌性物質に対して耐性を示した。*aac(3)-IV* 遺伝子保有
3 株の代表株において、*aac(3)-IV* 遺伝子は IncA/C1 プラスミド上に *aadA* 及び *bla_{CMY}* 遺伝
4 子とともにコードされており、*aac(3)-IV* 遺伝子上流域には、*aadA* 及びクラス 1 インテグ
5 ロンのインテグララーゼ遺伝子 *intl1* が認められたことが報告されている。(参照
6 114)[Yamamoto_2022_Current Microbiol]

7 国内で 2001 年に 8 農場からの出荷豚の糞便から分離されたテトラサイクリン耐性大腸
8 菌 455 株中 KM 耐性株は 101 株 (22.2%)、GM 耐性株は 7 株 (1.5%) であり、農場ごと
9 の KM 耐性率は 0~77.0%、GM 耐性率は 0~6.0%と違いがみられた。各農場の分離株か
10 ら無作為に選択した計 108 株のうち、クラス 1 インテグロン保有株は 52 株 (48.1%)、
11 *aadA* 遺伝子保有株は 21 株 (19.4%)、*aacA* 遺伝子保有株は 1 株 (0.9%) であった。(参
12 照 115)[Kumai_2005_Epidemiol Infect]

13 国内において健康肉用鶏由来大腸菌から検出された多剤耐性プラスミドについて、
14 IncA/C プラスミド上の *bla_{CTX-M-25}* 遺伝子と *aac(6')-Ib*、*ant(2)-Ia*、*aph(3')-Ia*、*aph(6)-Id*
15 遺伝子、IncL/M プラスミド上の *bla_{CTX-M-3}* と *aac(3)-IId*、*aadA2* 遺伝子、また IncB/O/K/Z
16 プラスミド上の *bla_{CMY-2}* 遺伝子と *aac(3)-VIa* 遺伝子、IncC プラスミド上の *bla_{CMY-2}* 遺伝
17 子と *aac(3)-Via*、*aph(6)-Id*、*aph(3'')-Ib*、*aac(6')-II*、*ant(2'')-Ia*、*aadA1*、*aadA2* 遺伝子等
18 の共存が報告されている。(参照 116、117)[Yossapol_2020_Microbiol Immunol]
19 [Shirakawa_2020_AAC]また、2004~2007 年に国内で分離された鶏病原性大腸菌 117 株
20 中 1 株 (0.9%) で *aac(6')-Ib-cr* 遺伝子が検出されている。(参照 118)[Kawanishi_2013-
21 JVMS]

22 23 ② 腸球菌

24 腸球菌は、細胞質膜の透過性が低いため、アミノグリコシドに自然耐性を示す。また、
25 *E. faecium*、*E. durans* や *E. hirae* では、染色体上の内在性アセチルトランスフェラーゼ
26 遺伝子 *aac(6')-Ii*、*aac(6')-Id* や *aac(6')-Ih* の発現によって AMK、KM 及び TOB 耐性が付
27 与される。腸球菌では、アミノグリコシド耐性遺伝子の獲得も認められ、これによって GM、
28 KM や SM に対する高度耐性が付与される。動物由来腸球菌においてもアミノグリコシド
29 高度耐性が認められており、*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 及び *aph(3')-IIIa* の検出頻度が高い。GM
30 高度耐性は、*aph(2'')-Ic*、*aph(2'')-Id*、*aph(2'')-Ie* 及び *aph(2'')-Ib* の発現によっても生じる
31 が、動物由来腸球菌では *aph(2'')-Ic* の検出頻度が高い傾向がみられる。また、SM 高度耐
32 性腸球菌では *ant(3'')-Ia* 及び *ant(6')-Ia* の獲得も見られる。*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* はトラン
33 スポゾン Tn5281、Tn4001 及び Tn924 上に単独で認められ、Tn5384 及び Tn5385 上に
34 *erm(B)* や *tet(M)* 等とともに認められる。また、*aph(3')-IIIa* は *tet(M)*、*erm(B)* とともに接
35 合伝達性トランスポゾン Tn1545 上に認められる。(参照 60、119)[Torres_2018_Microbiol
36 Spectr] [Werner_2013_Int J Med Microbiol]

37 国内の家畜由来腸球菌のアミノグリコシド耐性遺伝子に関して、[広島県内の酪農家にお](#)
38 [いて *E. faecalis* を原因とする死産事例の胎仔、母牛及び同居牛 5 頭から分離された *E.*](#)
39 [faecalis からアミノグリコシド耐性遺伝子が検出されたとの報告があった。](#)[\[早山専門委員](#)
40 [する情報は見当たらないが、また、国内の市販鶏肉及び内臓肉由来腸球菌に関して、*E.*](#)

1 *faecalis* 113 株及び *E. faecium* 25 株の DSM 耐性率はそれぞれ 50.4%及び 25%であり、
2 アミノグリコシド耐性遺伝子の検出率は、*aac(6)-Ie-aph(2'')-Ia* では 4.4%及び 0%、
3 *aph(3')IIIa* では 24.8%及び 4%、*ant(6')-Ia* では 20.4%及び 4%であったことが報告されて
4 いる。(参照 120)[Hidano_2015_PLoS ONE]

6 【事務局】

7 国内の家畜由来腸球菌のアミノグリコシド耐性遺伝子の保有状況に関する知見をお持ち
8 の場合は追記をお願いいたします。また、記載をサポートする文献もあれば一緒に提示を
9 お願いいたします。

11 【早山専門委員】

12 腸球菌による牛の死産事例でアミノグリコシド耐性遺伝子が検出されたとの報告を見つけ
13 ましたが、1 事例だけなので引用に適するか判断しかねました。

15 Enterococcus faecalis による牛の死産事例 (54 ページ～)

16 https://www.pref.hiroshima.lg.jp/uploaded/life/784371_7687761_misc.pdf

18 【事務局】

19 早山専門委員から御提出いただいた論文の記載を追記しました。ただし、検出されたア
20 ミノグリコシド耐性遺伝子の詳細が不明であることを申し添えます。

22 (2) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

23 [Ⅱ. 5. (2) 及び (3)]に記載したとおり、伝達性のアミノグリコシド耐性遺伝子
24 は、人、動物及び環境から分離されたグラム陰性菌及びグラム陽性菌から検出されてい
25 る。アミノグリコシド耐性遺伝子は、各種の遺伝子を集積するインテグロン中に頻繁に認
26 められ、プラスミドやトラスポゾン、挿入配列、インテグロン等の MGE の水平伝播によ
27 って細菌間で伝達される。

28 インテグロンは主にグラム陰性菌に分布するが、グラム陽性菌からも検出され、クラス
29 1 及びクラス 2 インテグロンが大腸菌及び腸球菌においても検出されている。(参照 121-
30 124)[Deng_2015_Ann Clin Microbiol Antimicrob] [Clark_1999_AAC] [Xu_2010_Diagn
31 Microbiol Infect Dis] [Gao_2019_Microb Pathog]クラス 1 インテグロンでは、多くの場合
32 *sul1* 遺伝子が構成遺伝子の一つとして含まれており、インテグロン内の遺伝子カセットに
33 は *aadA* 及び *aadB* 遺伝子が高頻度に検出される。クラス 2 インテグロンでは、遺伝子カ
34 セット内に *aadA1* 遺伝子が高頻度に検出される。(参照 125、126)[Partridge_2009_FEMS
35 Microbiol Rev] [Domingues_2015_Microbiology]インテグロン自体には通常可動性は認め
36 られないが、インテグロンの多くがプラスミドやトランスポゾン上に局在するため同一又
37 は他菌種間での伝達が *in vitro* 及び *in vivo* で確認されている。(参照 122、127-
38 131)[Clark_1999_AAC] [Domingues_2012_Mob Genet Elements]
39 [Ravi_2014_Pathogens] [Nagachinta_2009_J Food Prot] [van Essen-

1 [Zandbergen_2009_VM](#)] [[Dheilly 2012_AAC](#)]大腸菌では、クラス 1 インテグロンは ESBL
2 遺伝子、フルオロキノロン耐性遺伝子及びコリスチン耐性遺伝子を保有する多剤耐性プラ
3 スミド上に存在することが多い。(参照 132-137)[[Freitag_2017_Vet Microbiol](#)]
4 [[Wu_2010_Acta Vet Scand](#)] [[Zurfluh_2014_Front Microbiol](#)] [[Wang_2014_Front](#)
5 [Microbiol](#)] [[Abraham_2018_ISME J](#)] [[Hayer_2020_mSphere](#)]

7 ① 大腸菌

8 米国およびタイの農場の健康豚由来の大腸菌及びサルモネラにおいてクラス 1 インテグ
9 ロン内の同一サイズの遺伝子カセットアンプリコンが検出され、*aadA1* 遺伝子を含む同一
10 配列が確認された。インテグロンは同一サイズのプラスミド上に存在しており、農場にお
11 いて大腸菌とサルモネラ間でアミノグリコシド耐性遺伝子を含むインテグロンの水平伝播
12 が起きていることが示唆された。(参照 138)[[Mathew_2009_Foodborne Pathog Dis](#)]

13 また、実験鶏の腸管内でクラス 1 インテグロン *dfxA1-aadA1* 遺伝子カセット保有多剤
14 耐性プラスミドがサルモネラから大腸菌に伝達することが確認されたことが報告されてい
15 る。(参照 130)[[van Essen-Zandbergen_2009_VM](#)]

16 20 か月間、アミノグリコシドの使用歴がない子牛の糞便から分離された大腸菌におい
17 て、APR 耐性が確認され、分離株から *aac(3)-IV* 単独又は *aac(3)-IV* 及び *tet(B)* を保有し
18 たサイズの異なる薬剤耐性プラスミドが 3 つ検出された。このうちの 1 つのプラスミドの
19 接合伝達頻度は高く (4.06×10^{-9} ml/cell/h)、複数の遺伝子型の大腸菌株から検出されたこ
20 とから、常在大腸菌間で水平伝播が起きたものと考えられた。競合培養試験を実施した結
21 果、当該プラスミドを保有する株は、当該プラスミドを保有しない株と比べて増殖の速度
22 が大きく、宿主細菌に適応利益をもたらすことが示された。(参照 139、
23 140)[[Yates_2004_JAC](#)] [[Yates_2006_Biol Lett](#)]

25 ② 腸球菌

26 *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* はトランスポゾン Tn5281、Tn4001 及び Tn924 等、*aph(3')-IIIa*
27 は *tet(M)*、*erm(B)* とともに接合伝達性トランスポゾン Tn1545 上に認められる。((参照
28 119)[[Werner_2013_Int J Med Microbiol](#)] また、*E. faecalis* 及び *E. faecium* には、それぞ
29 れアミノグリコシド耐性に関与するフェロモン反応性及びフェロモン非反応性高頻度接合
30 伝達プラスミドが認められる。鶏糞便から分離された *E. faecalis* のフェロモン反応性高頻
31 度接合伝達プラスミド pSL2 には、他の薬剤耐性遺伝子とともに *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* が
32 コードされている。(参照 141、142)[[富田_2009_日本細菌学雑誌](#)] [[Lim_2006_Appl Environ](#)
33 [Microbiol](#)]

34 *erm(B)*、Tn5405 関連耐性遺伝子クラスター及び *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* は、大きいサイ
35 ズ (147 kb 以上) のプラスミドによって *in vitro* 及び *in vivo* 条件下で接合性に共伝達
36 することが確認されている。(参照 143)[[Lester_2004_FEMS Microbiol Lett](#)]

37 セフトリアキソン処置マウスに乳幼児の糞便を投与した後、人由来 *E. faecalis* をレシ
38 ピエントとして投与し、その後 GM 高度耐性プラスミドを保有する *E. faecalis* をドナー
39 として投与した結果、GM 高度耐性プラスミドを保有するレシピエント株がマウス腸管
40 内から検出されたことが報告されている。(参照 144)[[Sparo_2012_Lett Appl Microbiol](#)]

(3) ハザードが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質に対する耐性菌が評価対象抗菌性物質の使用により選択される可能性に関する情報

アミノグリコシドが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質は、[II, 6.]に記載されている。交差耐性を示すのはアミノシクリトール及びフルオロキノロン系抗菌性物質である。また、共耐性に関し、大腸菌及び腸球菌においてアミノグリコシド耐性遺伝子と共存していることが報告されている遺伝子は以下のとおり。

① 大腸菌

国内で 2009 年に健康黒毛和牛の直腸便から分離された大腸菌 3,147 株中、3 剤以上の薬剤に耐性を示した多剤耐性株は 790 株 (25.1%) であった。(参照 95)[Yamamoto_2013_J Food Prot] 上記の多剤耐性株から選択したアミノグリコシド耐性を含む 9 剤又は 11 剤耐性株 45 株のうち 39 株で検出された IncFIB プラスミド上にはアミノグリコシド耐性遺伝子 (*strA*, *strB*, *aphA1*, *aphA1-1AB*, *aacC2*) に加え、 β -ラクタム耐性遺伝子 (*bla*_{TEM}, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{CMY})、テトラサイクリン耐性遺伝子 (*tet(A)*, *tet(B)*, *tet(C)*) 及びクロラムフェニコール耐性遺伝子 (*catI*)、トリメトプリム耐性遺伝子 (*dfpA1*, *dfpA7*, *dfpA12*) 等の耐性遺伝子が検出されており、このような多剤耐性プラスミドが異なる大腸菌系統型間で伝播することにより多剤耐性株が生じることが示唆されている。(参照 145)[Yamamoto_2014_Microbes Environ]

国内の肉用牛の糞便由来大腸菌に関するその後の調査において、GM 耐性大腸菌 239 株から検出された GM 耐性遺伝子は、*aacC2* (147 株)、*aadB* (84 株)、*aac(3)-IV* (8 株) であり、*aac(3)-IV* 遺伝子保有株はいずれも 11 剤の抗菌性物質に対して耐性を示した。*aac(3)-IV* 遺伝子保有株の代表株において、*aac(3)-IV* 遺伝子は IncA/C1 プラスミド上に *aadA* 及び *bla*_{CMY} 遺伝子とともにコードされており、*aac(3)-IV* 遺伝子上流域には、*aadA* 及びクラス 1 インテグロンのインテグラーゼ遺伝子 *intI1* が認められたことが報告されている。(参照 114)[Yamamoto_2022_Current Microbiol]

国内で 2001~2004 年に健康豚糞便から分離された大腸菌 545 株中、3 剤以上の薬剤に耐性を示した多剤耐性株は 173 株 (31.4%) であり、多剤耐性株のうち、90 株に SM 耐性、11 株に KM 耐性、67 株に SM 及び KM 耐性がみられた。(参照 98)[Harada_2008_MDR]

国内外で家畜由来 ESBL 産生大腸菌のアミノグリコシド耐性率が高いことが報告されており、ESBL 遺伝子は挿入配列 (IS) を介してクラス 1 インテグロン、トランスポゾンやプラスミドに組み込まれて腸内細菌目細菌に拡散しており、他の薬剤との共耐性が ESBL 遺伝子の著しい拡散に寄与しているとされている。(参照 146、147)[Smet_2010_FEMS Microbiol Rev] [Ramos_2020_Animals]

国内の健康乳牛糞便由来株では CTX-M、特に CTX-M-15 産生株ではほとんどが KM、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール及びスルホンアミド・トリメトプリム合剤耐性株であったと報告されている。((参照 148)) [Ohnishi_2013_J Appl Microbiol] 国内において健康肉用鶏由来大腸菌から検出された多剤耐性プラスミドについて、*bla*_{CMY-2} 遺伝子保有 IncA/C プラスミドによる GM-KM 耐性の共伝達の可能性(参照

149)[Hiki_2013_Foodborne Pahog Dis]や、IncA/C プラスミド上の *bla*_{CTX-M-25} 遺伝子と
aac(6')-Ib、*ant(2)-Ia*、*aph(3')-Ia*、*aph(6)-Id* 遺伝子、IncL/M プラスミド上の *bla*_{CTX-M-3} と
aac(3)-III_d、*aadA2* 遺伝子、また IncB/O/K/Z プラスミド上の *bla*_{CMY-2} 遺伝子と *aac(3)-VIa*
遺伝子、IncC プラスミド上の *bla*_{CMY-2} 遺伝子と *aac(3)-VIa*、*aph(6)-Id*、*aph(3'')-Ib*、*aac(6')-II*、*ant(2'')-Ia*、*aadA1*、*aadA2* 遺伝子等の共存が報告されている。(参照 116、
117)[Yossapol_2020_Microbiol Immunol] [Shirakawa_2020_AAC]

ドイツにおける病畜由来 ESB� 産生大腸菌に関する調査では、牛由来株の SM、KM 及
び GM 耐性率は 76.2%、54.9%及び 52.8%、豚由来株ではそれぞれ 52.0%、18.7%及び
20.0%、鶏由来株ではそれぞれ 40.0%、25.0%及び 5.0%であったと報告されている。(参
照 150)[Michael_2017_Vet Microbiol] また、海外の健康豚由来大腸菌の多剤耐性プラスミ
ドについて、*bla*_{CTX-M-15/55}、コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1*、アミノグリコシド耐性遺伝子、
テトラサイクリン耐性遺伝子、マクロライド耐性遺伝子及びスルフォアミド耐性遺伝子
による共耐性やカルバペネム耐性遺伝子 *bla*_{NDM-4}、*sul1*、*aadA2* 及び *df_rA12* による共耐
性が報告されている。(参照 151、152)[Shafiq_2019_Infect Drug Resist]
[Diaconu_2020_JAC]

② 腸球菌

国内においてアミノグリコシド、エリスロマイシン、リンコマイシン及びテトラサイク
リンに多剤耐性を示す腸球菌株が肉用鶏の盲腸便又は新鮮排泄物から分離されたことが報
告されている。(参照 153、154)[JVARM] [田川_1984_香川大農学部学術報告] [柳原_1998_
鶏病研究会報]

韓国において鶏糞便から分離された多剤耐性 *E. faecalis* が保有するフェロモン反応性
高頻度接合伝達プラスミド上には、*vanA*、*erm(B)*、*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*、*ant(6')-Ia* 及び
aph(3')-IIIa がコードされている。(参照 142)[Lim_2006_Appl Environ Microbiol]

なお、腸球菌ではプラスミド上の *vanB* と *aac6'-aph2'* の共存、Tn1545 上の *aphA3*、
erm(B) 及び *tet(M)* の共存、Tn5385 上の *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*、*erm(B)*、*aadE*、*blaZ*、
tet(M) の共存が知られており、腸球菌の多剤耐性化に寄与している。(参照 155-
157)[Woodford_1995_JAC] [Poyart-Salmeron_1989_EMBO J] [Rice_1998_J Bacteriol]

最近、中国および米国において健康牛及び健康豚の腸内容から分離されたリネゾリド耐
性腸球菌の多剤耐性プラスミド上には *cfr*、*optrA* 及び *poxtA* 遺伝子とともにアミノグリ
コシド耐性遺伝子 (*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*、*aph(3')-III*、*aadE*、*spc*)、マクロライド耐性遺
伝子 (*erm(A)*、*erm(B)*) やフェニコール耐性遺伝子 (*fexA*、*fexB*) 等が共存することが報
告されている。(参照 158-160)[Tyson_2018_JAC] [Hao_2019_JAC] [Huang_2019_JAC]

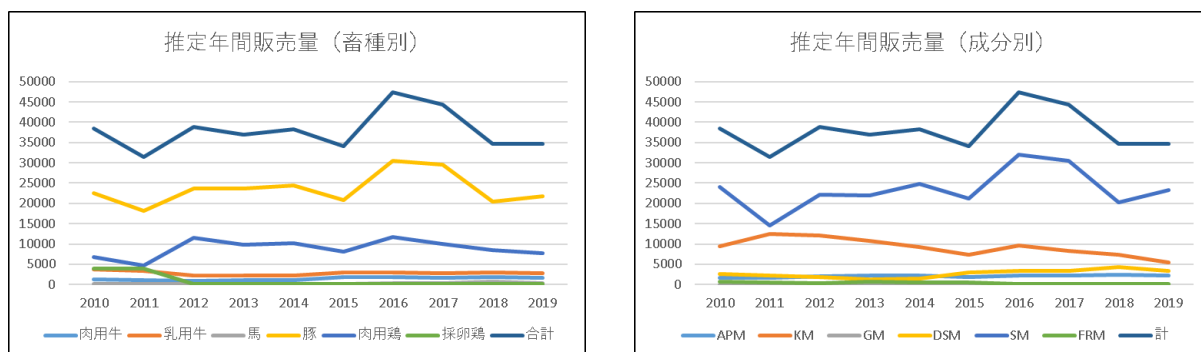
(4) 使用量

2019 年のアミノグリコシドの推定年間販売量は、豚用の占める割合が最も高く (63%)、
次いで肉用鶏用 (22%)、乳用牛用 (8%)、肉用牛用 (5%)、馬用 (1%)、採卵鶏用 (0%)
となっている。豚用 SM の量が他に比べて多く、推定年間販売量の推移は豚用 SM に大変
類似している。

家畜に使用されるアミノグリコシドの推定年間販売量を、畜種別及び抗菌性物質の成分

別に図 3 に示した。推定年間販売量は、合計 32 から 47 トンの間で推移しており、いずれの畜種においても明確な増減傾向は見られず、顕著な上昇傾向にない。

図 3 アミノグリコシドの推定年間販売量
(原末換算) (kg)



【事務局】

黄色マーカーのとおり結論を記載してあります。これでよいご確認ください。
 なお、過去には、リスク評価の部分にのみ投与経路別の販売量が記載されておりました。
 しかし、結論に関連する考察に使用されたことはなかったため、今回は割愛してあります。
 含める場合は以下の表となります。必要か否かご審議いただければと思います。

【上記ボックス内で言及のあった表】

表 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるアミノグリコシド系抗菌性物質の推定
 年間販売量（投与経路別）（原末換算）（kg）

動物種	投与 経路 ¹⁾	成分 ²⁾	原末換算量(kg)/年									
			2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
肉用牛	経	GM	7.2	6.5	6.0	5.5	—	—	—	5.9	6.6	7.4
		SM	72.4	58.2	—	—	49.7	42.6	64.1	60.8	40.7	46.8
		FRM	29.9	26.3	2.7	29.4	28.2	30.7	29.6	28.3	29.6	32.2
	注	KM	805.1	746.9	642.0	743.4	705.4	803.7	664.2	628.6	681.2	696.9
		DSM	319.7	288.4	327.8	229.6	231.3	891.4	1012.9	966.8	1108.7	947.2
	注・挿	DSM	0.7	0.6	—	0.6	—	—	—	—	—	—
乳用牛	経	GM	—	—	—	—	0.8	1.2	1.2	5.9	6.6	7.4
		SM	72.4	58.2	—	44.2	49.7	42.6	64.1	60.8	40.7	46.8
		FRM	44.8	39.4	4.1	43.7	42.8	46.3	44.3	42.4	44.3	48.3
	注	KM	1503.2	1380.1	1112.8	1327.8	1253.6	1462.1	1177.5	1111.6	1207.7	1224.1
		DSM	921.9	788.8	327.8	229.6	231.3	891.4	1012.9	966.8	1108.7	947.2
	注・挿	KM	132.7	111.9	107.9	104.1	90.9	75.2	57.5	67.2	72.6	108.0
		DSM	978.1	832.9	543.3	478.2	543.1	523.8	538.6	485.0	447.2	450.8
		FRM	90.3	84.7	88.0	73.0	40.9	28.6	31.5	27.7	31.3	35.1
豚	経	KM	2422.5	4119.6	3845.7	3136.4	2502.1	1449.3	2865.6	2299.2	1826.7	897.6
		GM	10.2	11.0	9.0	8.5	9.1	13.8	10.9	—	—	—
		SM	15999.4	10273.5	15488.2	16097.0	17758.8	15221.7	23703.8	23365.1	14281.6	17101.6
		FRM	458.3	421.3	333.1	551.8	399.0	443.2	—	—	—	—
		APM	1715.6	1611.2	2094.0	2178.4	2276.0	1879.6	2231.6	2242.4	2439.2	2228.8
	注	KM	1631.7	1436.9	1455.2	1396.6	1261.6	1192.7	1105.8	1001.5	975.8	946.1
		DSM	211.9	201.6	271.9	183.7	189.6	507.7	600.5	594.2	911.0	676.5
	注・挿	DSM	0.6	0.5	—	0.5	—	—	—	—	—	—
	その他	KM	149.7	117.4	104.7	89.9	60.8	60.6	54.2	45.4	4.8	39.8
肉用鶏	経	KM	969.0	1647.8	3845.7	3136.4	2502.1	1449.3	2865.6	2299.2	1826.7	897.6
		SM	5574.5	2706.6	6734.0	5895.6	7014.0	5960.9	8200.2	6936.5	5960.8	6176.2
	注	KM	231.3	385.6	898.8	678.9	693.3	692.6	705.7	689.0	710.6	639.1
		DSM	—	10.4	91.9	19.7	19.3	19.4	23.1	41.8	19.3	50.7
採卵鶏	経	KM	1453.5	2471.8	—	—	—	—	—	—	—	—
		SM	2389.1	1440.6	—	—	—	—	—	—	—	—
	注	KM	111.4	109.6	128.4	146.1	120.9	124.0	120.8	117.2	106.8	108.3
		DSM	—	10.4	91.9	19.7	19.3	—	—	—	—	—
合計			38415.0	31513.5	38770.8	36986.1	38238.2	34052.0	47453.5	44368.6	34669.9	34709.6

—：販売実績が無いことを示す

1) 注：注射剤、経：経口剤、注・挿：注入・挿入剤

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 ばく露評価に基づき、人がハザードにばく露され得る経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産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評価する。ばく露評価の範囲は、家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷され、輸送、

と殺、加工等され、人がこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量

牛、豚及び鶏由来食品の「年間 1 人当たり消費量(kg)」は表 21 のとおりである。(参照 161)[農水省_食糧需給表]直近 10 年間の 1 人当たり消費量は、牛肉はほぼ横ばいであるが、牛乳・乳製品、豚肉、鶏肉及び鶏卵は微増傾向である。

表 21 牛、豚及び鶏由来食品の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）(kg)

品目	年	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
牛肉	消費量 (kg)	5.9	6.0	5.9	5.8	6.0	6.3	6.5	6.5	6.5	6.2
	自給率 (%)	42	41	42	40	38	36	36	35	36	38
牛乳 乳製 品	消費量 (kg)	89.4	88.9	89.5	91.1	91.3	93.4	95.2	95.5	94.3	94.4
	自給率 (%)	65	64	63	62	62	60	59	59	61	63
豚肉	消費量 (kg)	11.8	11.8	11.8	12.2	12.4	12.8	12.8	12.8	12.9	13.2
	自給率 (%)	53	54	51	51	50	49	48	49	50	49
鶏肉	消費量 (kg)	12.0	12.0	12.2	12.6	13.0	13.4	13.7	13.9	13.9	14.4
	自給率 (%)	66	66	67	66	65	64	64	64	66	65
鶏卵	消費量 (kg)	16.6	16.8	16.7	16.9	16.9	17.4	17.4	17.6	17.1	17.2
	自給率 (%)	95	95	95	96	97	96	96	96	97	97

注：自給率は重量ベース

2. ハザードの生物学的特性

ハザードとして特定したアミノグリコシド耐性大腸菌及び腸球菌について、大腸菌及び腸球菌の一般的な生物学的特性を記すと共に、薬剤耐性を獲得した場合に生じる生物学的特性を整理した。

（1）抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力及び分布状況

① 大腸菌

大腸菌は通常の自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」（VBNC：Viable but Non-Culturable）な状態で長く存在できる。(参照 162)[小川_2003_広島県保健環境センター研究報告]

大腸菌の熱に対する抵抗性については、リン酸緩衝液中における D 値⁵は 62.8℃で 24

⁵ 最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる（つまり 90%を死滅させる）のに要する加熱時間（D-value：Decimal reduction time）。

秒、牛ひき肉中（脂肪 20%）における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であった。（参照 163、164）[Ahmed_1995_Journal of Food Science][Doyle_1984_Appl Environ Microbiol]なお、KM 及び SM 耐性を含む多剤耐性 O157:H7 の牛ひき肉中における D 値は、55℃で 1.71 分であったとの報告がある。（参照 165）[Duffy_2006_Int J Food Microbiol]

酸に対する抵抗性については、大腸菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であるが、pH2.0 の条件で 24 時間保存すると大腸菌は陰性となる。（参照 166）[Heuvelink_1999_Journal of Food Protection]

凍結における生残性については、大腸菌を接種した食品を冷凍保存（-20℃で9か月間）した試験において、食肉中の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳中の菌数は徐々に減少したと報告されている。また、大腸菌を添加した食肉（ミノ、大腸及びレバー）を冷凍保存（-30℃）した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 1/10～1/100 の菌数となった。（参照 167、168）[金井_2000_日本食品保蔵科学会誌][和田_2002_食品衛生研究]

乾燥に対する抵抗性については、水分活性 0.34～0.68、塩分濃度 0.5～3.0%の条件下で、5℃に保存した牛肉粉中の大腸菌は 8 週間後まで生存が確認されている。（参照 169）[伊藤_2000_日本微生物学会雑誌]

増殖性については、発育温度領域は 8～46℃、発育塩分濃度領域は 0～6.5%、発育 pH 領域は 4.4～9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度 25～43.5℃、塩分濃度 0.5～6.0%、pH5.5～7.0 で活発に増殖すると報告されている。（参照 162、170）[小川_2003_広島県保健環境センター研究報告][増田_1999_静岡県環境衛生科学研究所報告]

大腸菌において、*aadA1-sat2-dfrA1* 保有トランスポゾン Tn7 による適応負担は *in vitro* 及び *in vivo* 条件下で認められないが、クラス 1 インテグロンの獲得による *in vitro* 条件下での適応負担は遺伝子カセット内の耐性遺伝子によって異なり、*aac(6')-Ib*、*aadA1*、*catB9* 及び *dfrA15* の耐性遺伝子による適応負担は、*aac(6')-Ib* が最も大きく、次に *aadA1* と *catB9* が同程度、*dfrA15* では適応負担が認められないことが報告されている。（参照 171、172）[Enne_2005_JAC] [Lacotte_2017_ISME J] 16S rRNA メチラーゼ遺伝子については、*rmtC* 遺伝子の獲得では適応負担はみられないが、*rmtB* 遺伝子の獲得により適応負担が生じることが報告されている。（参照 173、174）[Gutierrez_2012_AAC] [Ou_2016_J Glob Antimicrob Resist]

② 腸球菌

土壌、食品、水、植物、鳥類、昆虫類から分離され、人及び動物の腸管内に常在している。（参照 175-179）[Mundt_1961_Applied Microbiology][Mundt_1963_Applied Microbiology][Martin_1972_Applied Microbiology][戸田新細菌学] [Gaca_2019_Microbiol Mol Biol Rev]

腸球菌は一般に、10～45℃の温度条件下で増殖し、6.5%食塩存在下でも増殖することが知られている。比較的乾燥状態に強く、60℃30 分の加熱に抵抗性を示す。凍結融解にも強く、*E. faecalis* は -20℃と 37℃での凍結融解を 6 回繰り返したのちも 1%の菌が生残する。薬剤耐性の発現による適応負担については、エリスロマイシン、ストレプトスリシン及び SM 耐性遺伝子がコードされた接合伝達プラスミド pLG2 保有株の増殖性を試験したところ、適応負担は低度であったことが報告されている。（参照 182）[Starikova_2013_JAC]

(2) 人の腸内細菌叢として定着する可能性

① 大腸菌

人の尿路感染症等の原因となる ExPEC は、健康な人の腸内細菌叢の一部として定着していることが知られている。糞便由来の ExPEC が泌尿器に上行感染することで尿路感染症が成立すると考えられている。(参照 183)[Manges_2015 Clin Infect Dis]

鶏大腸菌症の原因菌であるトリ病原性大腸菌 (APEC) と人の ExPEC の遺伝学的背景、薬剤耐性パターン、耐性遺伝子及び病原因子が類似していること、APEC が人 ExPEC 感染モデルで病原性を示すこと、鶏に対して人 ExPEC が病原性を示すこと等の理由から、人 ExPEC は鶏又は鶏肉に由来することが示唆されている。(参照 183-185)[Manges_2016 Clin Microbiol Infect][Manges_2015 Microbiol Spectr][Manges_2012 Clin Infect Dis]一方で、人での ExPEC の摂取及び腸管への定着から発症までに時間差があるために、ExPEC の由来を特定することは難しいことが指摘されている。(参照 184)[Manges_2016 Clin Microbiol Infect]

鶏肉由来薬剤耐性大腸菌が、ボランティア 5 人のうち 1 人の腸内細菌叢に 10 日間定着したという報告されており (参照 188) [Linton_1977 J Appl Bacteriol]、株の由来は不明であるが、滅菌した食事を摂取したボランティア 6 名全員で、通常の食事をした場合と比較して糞中の薬剤耐性大腸菌が減少することが報告されている。(参照 189)[Corpet_1988 N Eng J Med]

一方、鶏糞便由来大腸菌と鶏肉由来大腸菌の血清型は類似しているが、健康人糞便由来大腸菌と鶏糞便由来大腸菌の血清型は異なっていたという英国の報告もある。(参照 190)[Bettelheim_1974 J Hyg Camb]

食品を介して人に伝達された大腸菌が、人の腸内細菌叢として定着し、医療環境を汚染したという直接的な知見は現在までのところ得られていない。なお、由来は不明であるが、ブラジルにおいて経腸栄養剤を扱う人から分離された大腸菌と、経腸栄養剤から分離された大腸菌の生物型が一致したという報告がある。(参照 190) [Borges_2010 Journal of Food Science]大腸菌によって医療環境が汚染された場合、それらの菌は患者の腸管内に定着し、感染症の原因になる可能性がある。入院患者の腸管内に定着した大腸菌は、腸管外への排泄を余儀なくされることから、水平感染の大きなリスクファクターとなり、医療環境への菌の定着に結びつくことが多い。(参照 191) [金森_2004 杏林医学会雑誌]

② 腸球菌

腸内細菌叢を構成する常在性の腸球菌は、主に大腸から結腸に分布している。常在性の腸球菌が日和見感染症の原因菌とし粘膜バリアを通過し、免疫不全状態の宿主に全身感染症を起こす可能性もあるが、一般的には、病原性の高まった医療環境適応性の耐性株が腸内で定着、増殖の後、粘膜バリアを通過して感染症が成立すると考えられている。(参照 192)[Lebreton_2014 Enterococci] 院内感染の発生の原因となった *E. faecium* の主な遺伝系統は、家畜から分離された腸球菌の系統とは異なっていたと報告されている。(参照 123-126) [Willems_2000 The Journal of Infectious Diseases][Lebreton_2014 National Institutes of Health][Willems_2005 Emerging Infectious

Diseases][Hammerum_2012_Clinical Microbiology and Infection]

人の腸管における腸球菌の定着について、6 人のボランティアに 10^7 CFU の豚由来ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* (vatD 遺伝子を保有) を経口的に投与したところ、この細菌は投与後約 2 週間人の大便から検出されたが、35 日目には検出されなかったことが報告されている。(参照 214) [Sorensen_2001_The New England Journal of Medicine] また、人由来の *E. faecium* を含む健康食品を人に経口的に投与した実験では、投与した細菌は投与後 10 日目に大便中から検出されたが、31 日目には検出されなかったことが報告されている。(参照 215)[Lund_2002_International Journal of Food Microbiology]

抗菌剤の使用と腸管内の腸球菌の定着との関係について、腸球菌に対して抗菌活性の低い抗菌薬の投与により、院内感染との関連が疑われる CC17 の高度な定着が促進されることが示されている。(参照 213) [Lester_2010_JAC]

なお、*E. faecium* においては、抗菌剤が使用される医療環境に高度に適応・進化し、アンピシリン及びフルオロキノロン高度耐性並びに関連遺伝子を保持した遺伝系統 *E. faecium* (CC17) が、病院内アウトブレイクの原因菌とされている。CC17 は健常者、家畜及びアウトブレイクと関連しない入院患者感染症から分離される菌の系統とも異なるものである。(参照 196、198、200、201)[Willems_2000_The Journal of Infectious Diseases][Willems_2005_Emerging Infectious Diseases][Freitas_2011_Journal of Clinical Microbiology][Top_2008_Journal of Clinical Microbiology]

また、*E. faecalis* においては、臨床分離株が主として属する遺伝系統 (MLST 型) が複数存在し、それらの遺伝系統の株は健常者、家畜等からも分離されることがある。*E. faecium* の CC17 におけるアンピシリン及びフルオロキノロン高度耐性のような、特定の遺伝系統に特有の薬剤耐性は見られないと考えられる。(参照 142、193、200、202-205) [Freitas_2011_Journal of Clinical Microbiology][Kuch_2012_JAC][Larsen_2010_Emerging Infectious Diseases][McBride_2007_PLoS ONE][Ruiz_Garbajosa_2006_Journal of Clinical Microbiology][Ozawa_2002_Applied and Environmental Microbiology][Lim_2006_Applied and Environmental Microbiology]

(3) 人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

人の常在菌又は病原菌への耐性遺伝子が伝達される可能性について[Ⅱ. 7. (4)]において検討した。以下に、アミノグリコシド耐性大腸菌及び腸球菌から人の腸内細菌 (大腸菌及び腸球菌が特定されている) へ薬剤耐性決定因子が伝達する知見をまとめた。

【事務局】

ハザードの特定の際に、薬剤耐性決定因子を保有した細菌がハザードとなるか既に審議済みです。ここでは、ハザードとして特定された大腸菌と腸球菌に限定して、更に深堀して遺伝子を伝達する可能性を整理すると理解して記載をいたしました。この考え方でよいかがご意見があればお願いいたします。

① 大腸菌

人の腸内にはきわめて高密度の細菌叢が存在しており、遺伝子の水平伝播が頻発するとともに、細菌叢を構成する細菌が薬剤耐性遺伝子の保有者となると考えられている。(参照 206) [Salyers_2004_Trends Microbiol] また、臨床例での知見としては、人腸管内において病原細菌から常在菌への薬剤耐性遺伝子の水平伝播が起きていることが示されている。(参照 207-209) [Cremet_2012_JAC] [Goren_2010_Emerg Infect Dis] [Karami_2007_JAC]

人腸内での大腸菌から大腸菌又は他菌種への伝達に関して、ボランティアへの大腸菌投与試験の結果、腸内での薬剤耐性遺伝子保有プラスミドの大腸菌間の接合伝達を確認されている。(参照 210) [Trobos_2009_J Antimicrob Chemother] 胃、小腸及び大腸を模した *in vitro* の実験系では、多剤耐性プラスミド保有大腸菌が胃酸及び胆汁酸作用下では生残し、大腸環境下では増殖がみられるとともに、大腸部位では 2 時間後にプラスミドが接合伝達された大腸菌群及び嫌気性菌が検出されたことが報告されている。(参照 211) [Lambrecht_2019_Int J Food Microbiol]

また、人間の腸内微生物群が存在する場合、薬剤耐性遺伝子を持った大腸菌の増殖と β -ラクタム抗生物質に曝露した際の抗生物質耐性の獲得も抑制するという結果が示されている。大腸菌が抗生物質耐性を獲得したのは、腸内微生物群が存在しない場合に限定されていた。腸内菌叢が大腸菌の抗生物質耐性遺伝子の獲得に対する拮抗作用を持つことを示されている。[Baumgartner, 2020PLoS Biology 18(4).e3000465]

【事務局】

大腸菌から腸内細菌に遺伝子を伝達する前提でこの部分は記載をしております。大腸菌がドナーではなくレシピエントとなる事例として、以下の知見も準備しております。現時点では記載をしない予定ですが、追記すべきエッセンスがあれば教えてください。

(以下知見)

また、マウスを用いた実験では、腸管内での *Salmonella Infantis* 由来のクラス 1 インテグロン保有多剤耐性病原性プラスミドがサルモネラから大腸菌、*Lactobacillus* 属菌等に接合伝達すること、さらに、プラスミドを獲得した大腸菌からサルモネラに再度接合伝達することが報告されている。(参照 212) [Aviv_2016_mBio]

アミノグリコシド耐性遺伝子に関連して、SPF 鶏の腸管内において遺伝子カセット内に *dfxA1* 及び *aphA3* がコードされたインテグロンを保有する IncF プラスミドが *S. Typhimurium* から大腸菌 K-12 株に伝達されたことが報告されている。(参照 130) [van Essen-Zandberge_2009_Vet Microbiol]

また、農場においても豚糞便由来サルモネラと大腸菌から同一の *aadA1* 遺伝子または *aadA5-orfD-dfrA17* 遺伝子を含むクラス 1 インテグロン遺伝子カセット由来 PCR 増幅配列が検出されており、加えてサルモネラと大腸菌の両方からクラス 1 インテグロンを含む同一サイズのプラスミドが検出されていることから、両菌種間での遺伝子の水平伝播が示

1 唆されている。(参照 138) [Mathew_2009_Foodborne Pathog Dis]

2
3 【木村専門委員】

4 文献参照 210 番の出版 2019 年雑誌名 Int J Food Microbiol と記載されていますが、文
5 献リストのほうでは、出版 2009 年雑誌名 J Antimicrob Chemother です。確認しました
6 ところ。文献リストの方が正しいと思いますので、70 ページの引用部分の記載を修正す
7 べきと思います。

8
9 【事務局】

10 修正いたしました。大変失礼いたしました。

11
12 【木村専門委員】

13 参照文献 130、138 及び 212 は大腸菌が抗生物質耐性遺伝子の受容者になるリスクを警笛
14 を鳴らす情報が多いですが、一方で最近次のような論文も出版されていますので、ご参考
15 までに提示しておきます。

16 Resident microbial communities inhibit growth and antibiotic-resistance evolution of
17 Escherichia coli in human gut microbiome samples

18 Baumgartner, M., Bayer, F., Pfrunder-Cardozo, K.R., Buckling, A., Hall, A.R.

19 2020 PLoS Biology 18(4),e3000465

20
21 この研究では、人間の腸内微生物群が存在する場合、薬剤耐性遺伝子を持った大腸菌の
22 増殖と β -ラクタム抗生物質に曝露した際の抗生物質耐性の獲得も抑制するという結果が
23 示されています。大腸菌が抗生物質耐性を獲得したのは、腸内微生物群が存在しない場合
24 に限られていたということです。この論文は、腸内菌叢が大腸菌の抗生物質耐性遺伝子の
25 獲得に対する拮抗作用を持つことを示しており、2020 年の出版にもかかわらず、すでに
26 29 回引用されており、注目されている研究と言えます。

27
28 【事務局】

29 追記いたしました。

30
31 【池専門参考人】

32 プラスミドの他菌種間での接合伝達について

33
34 1) 大腸菌を代表とする日和見感染腸内細菌の各種細菌間及びこれらの細菌から
35 Shigella, Salmonella 等の腸管病原性腸内細菌へ及びその逆のプラスミド接合伝達は
36 起こり得ると思います。(Gram 陰性桿菌で細菌の膜構造が類似。プラスミド接合伝達
37 機構が類似)

38 2) 事務局案 P72.line1~13 の記載で充分と思います。

39 3) P69.line22. サルモネラから Lactobacillus へのプラスミドの接合伝達の報告。Gram
40 (-) →Gram (+) への接合伝達については、一般的ではないと思います。遺伝学的解析

のない論文でしたら引用する必要はないと思います。

② 腸球菌

人の腸管において家畜由来の薬剤耐性腸球菌が一過性に定着し、その間に宿主に定着している腸球菌に薬剤耐性遺伝子を伝達することを示し、更に医療における腸球菌に対して抗菌活性の低い薬剤の投与は、薬剤耐性菌の増殖・定着を促進することを示唆する報告がある。(参照 213) [Lester_2010_AAC]

薬剤耐性遺伝子の伝達については、*in vitro* 又は *in vivo* において由来の異なる *E. faecium* 間で伝達可能であることが示されており、食品由来アミノグリコシド耐性腸球菌から人の常在菌又は病原菌への耐性遺伝子の伝達について、発酵ドライソーセージ由来の薬剤耐性 *E. faecium* から人臨床由来 *E. faecium* や食品由来 *Listeria monocytogenes* へのテトラサイクリン及び SM 耐性遺伝子の接合伝達が報告されている。(参照 216、217) [Jahan_2015_Int J Food Microbiol] [Jahan_2016_Lett Appl Microbiol]

また、*in vitro* において *vatD* 遺伝子が *E. faecium* で伝達されることが示されたことや(参照 218) [Hammerum_1998_FEMS Microbiology Letters]、*vatD* 遺伝子がノトバイオート・ラットの腸管内で *E. faecium* 間で水平伝達されることが示されたこと(参照 219) [Jacobsen_1999_Microbial Ecology in Health and Disease]、ノトバイオート・マウスの腸管内で、豚由来の *E. faecium* から人の *E. faecium* に、*vanA* 及び *erm(B)* 遺伝子が伝達されることが示されたことが報告されている。(参照 220) [Moubareck_2003_AAC] さらに、健康人腸管で、鶏由来の *E. faecium* (*vanA*、*erm(B)*、*vatE* 遺伝子を保有) から人の *E. faecium* に薬剤耐性遺伝子が伝達されることが示されたことが報告されている。(参照 221) [Lester_2006_AAC]

3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷され人に摂取されるまでの経路

農場では、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられた「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」（2002 年）及び「畜産農場における飼養衛生管理向上の取組認証基準（農場 HACCP 認証基準）」（2009 年）により、微生物等の汚染防止対策が講じられている。(参照 222) [農水省_農場 HACCP 等]

と畜場では、と畜場法施行規則（昭和 28 年厚生省令第 44 号）、食鳥処理場では食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則（平成 2 年厚生省令第 40 号。以下「食鳥検査法施行規則」という。）において、HACCP システムの考え方を含んだ衛生管理の導入を図るため、と畜場又は食鳥処理場の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、食肉又は食鳥処理段階における微生物汚染防止が図られている。(参照 223) [河村_2001_公衆衛生研究]

また、2014 年 4 月に改正されたと畜場法施行規則及び食鳥検査法施行規則において、と畜業者等及び食鳥処理業者の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たに HACCP を用いて衛生管理を行う場合の基準が規定された。(参照 224) [厚労省_と畜場法省令改正] さらに、2018 年 6 月に食品衛生法等の一部を改正する法律が公布、2020 年 6

月に施行され、原則としてと畜業者を含む食品等事業者全てに対して、HACCP に沿った衛生管理を実施することが規定された。

生食用牛肉については、2011 年 10 月に、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基づく食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）（以下「規格基準」という。）が改正され、生食用食肉（生食用として販売される牛の食肉（内臓を除く。））の規格基準が策定された。肉塊の表面から深さ 1 cm 以上の部分までを 60℃で 2 分間以上加熱する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌を行うこと、腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。さらに、規格基準の改正により、2012 年 7 月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。（参照 225、226）[\[厚労省_牛肉\]](#) [\[厚労省_牛肝臓\]](#)

豚の食肉（内臓を含む。）については、2015 年 6 月に、規格基準の改正により、食肉販売店、飲食店等において生食用としての提供が禁止された。（参照 227）[\[厚労省_豚肉\]](#)

鶏の食肉については、厚生労働省及び消費者庁が、食鳥処理場から出荷される鶏肉の加熱用の表示等の情報伝達の指導、飲食店での加熱用鶏肉の生又は加熱不十分による食中毒発生時の指導・監視等について通知した。（参照 228、229）[\[食安委_カンピロ RP_2021\]](#) [\[厚労省_カンピロ対策通知_2017\]](#) 一部の地方自治体において、生食用食鳥肉の衛生対策（カンピロバクター陰性の成分規格目標、と体の体表の焼烙による殺菌の基準目標等）が定められ、関係事業者に対し指導等を行っている。（参照 228、230、231）[\[食安委_カンピロ RP_2021\]](#) [\[宮崎県_生食用食鳥肉の衛生対策_2007\]](#) [\[鹿児島県_生食用食鳥肉の衛生基準_2000\]](#)

牛乳については、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和 26 年厚生省令第 52 号。以下「乳等省令」という。）に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で 30 分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌（国内では 120～130℃で 2～3 秒での加熱処理が主流。））することが規定されている⁶。さらに、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をしたものが製造・加工に用いられている。（参照 232）[\[厚生省_規格基準\]](#)

鶏卵については、卵選別包装施設（GP センター）の衛生管理要領（平成 10 年 11 月 25 日厚生省通知第 1674 号）により、卵の衛生管理について定められており、洗卵に当たっては、洗浄水及びすすぎ水は 150ppm 以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液又はこれと同等以上の効果を有する殺菌剤を用いることとされている。また、液卵は、規格基準により、殺菌液卵はサルモネラが検体 25 g につき陰性、未殺菌液卵は細菌数が検体 1 g につき 10⁶以下でなければならないと定められている。規格基準により、未殺菌液卵を使用して食品を製造、加工又は調理する場合は、70℃で 1 分間以上加熱するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌しなければならないと定められている。

⁶ 食品衛生法に基づく特別牛乳さく取処理業の許可を受けた施設では、さく取した生乳を未殺菌又は低温殺菌で処理し、乳等省令で定める成分規格（細菌数 30,000 以下、大腸菌群陰性等）を有する特別牛乳を製造することが可能。2016 年度の許可施設数は全国 5 施設（うち 1 施設が未殺菌乳を製造。）。

4. 牛、豚及び鶏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) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性

① 大腸菌

大腸菌による食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階での腸管内容物等によるばく露が考えられる。食肉を汚染した大腸菌は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能性が生じる。しかし、大腸菌は一般的に熱に弱く速やかに死滅するため、調理の際に十分加熱することによりハザードは排除されるものと考えられる。

また、生乳の汚染の可能性としては、大腸菌に汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和26年厚生省令第52号）に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で30分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌（国内では120～135℃で1～3秒での加熱処理が主流））により排除されるものと考えられる。

更に、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をされたものを製造・加工に用いており、大腸菌は排除されるものと考えられる。

② 腸球菌

腸球菌は動物の腸管の常在細菌である。食肉等の可食部位が食鳥処理及び食肉処理の過程で腸内容物に汚染されることにより本菌に汚染される可能性がある。ハザードとなりうる当該細菌は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、食肉及び内臓が十分に洗浄されずに出荷されることにより、飲食店の調理施設や家庭等に汚染された食肉が持ち込まれる可能性が生じる。

腸球菌は大腸菌より加熱や冷凍に対する耐性が強いが、調理の際に十分に加熱することにより死滅する。

(2) ハザードによる牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況

① 大腸菌

厚生労働省が実施している市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査において調査された、牛、豚及び鶏ひき肉における大腸菌の検出状況は表22のとおりである。（参照233）[\[厚生労働省_2006-2018_食品中の食中毒菌汚染実態調査\]](#)

表22 市販されている牛、豚及び鶏ひき肉における大腸菌の検出状況（厚生労働省とりまとめ）

調査年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
牛	検体数	127	146	137	114	115	102	99	10	4	2	-	-
ひき肉	陽性 検体数	74	94	88	70	70	67	58	7	0	0	-	-
	陽性率 (%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0	0	0	-	-
豚	検体数	167	190	177	165	174	144	136	15	4	7	-	-
ひき	陽性 検体数	123	120	139	116	124	99	94	10	1	5	-	-

肉	陽性率 (%)	73.7	63.2	78.5	70.3	71.3	68.8	69.1	66.7	25.0	71.4	-	-	-
鶏	検体数	96	129	196	216	198	159	217	19	3	-	-	-	-
ひ	陽性													
き	検体数	78	48	166	191	170	127	177	9	2	-	-	-	-
肉	陽性率 (%)	81.3	37.2	84.7	88.4	85.9	79.9	81.6	47.4	66.7	-	-	-	-

-: 調査されていないことを示す。

2006～2008 年、2014 年及び 2015 年に実施された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」において、国産の加熱調理等がされていないパック詰めされた牛、豚及び鶏肉から大腸菌を分離した結果を表 23、薬剤感受性試験を行った結果を表 24 に示している。

2006～2008 年に調査された牛肉及び豚肉の大腸菌検出率について、牛肉では 1.0～4.2% で推移し、また、豚肉についても、検出率は 2.5～6.8% であった。

2014 年に調査された牛及び豚ひき肉の大腸菌検出率について、牛ひき肉は 19.7%、豚ひき肉は 37.6% であり、単年度の調査結果ではあるが、牛肉及び豚肉と比べて検出率が高かった。

2006 年及び 2015 年に調査された市販及び食鳥処理場鶏肉の大腸菌検出率について、市販鶏肉及び食鳥処理場鶏肉ともに検出率が 80% 以上であり、牛肉、豚肉等と比べて高かった。

2006～2008 年に牛肉及び豚肉から分離された大腸菌におけるアミノグリコシドの耐性率について、牛肉由来株において KM 耐性率は 10% 以下で低く推移し、GM 耐性株は認められなかった。他方、APM 及び DSM の耐性率は 13.9%～50.0% で推移し、GM 及び KM 耐性率と比べると高かった。豚肉由来株も牛肉由来株と同様に、KM 耐性率は 0～11.3% で推移し、GM 耐性株は認められなかった。APM 及び DSM 耐性率は 0%～47.4% と推移していた。

2014 年に牛及び豚ひき肉から分離された大腸菌について、牛ひき肉由来株において、GM 耐性株は認められなかったが、SM 及び KM 耐性率はそれぞれ 28.8% 及び 11.5% だった。また、豚ひき肉由来株では耐性率は 1.4% であったが、GM 耐性株が検出されている。SM 及び KM 耐性率はそれぞれ 30.1 及び 8.2% だった。

2006 年及び 2015 年に市販及び食鳥処理場鶏肉から分離された大腸菌における GM 及び SM 耐性率は、2006 年の市販鶏肉由来株と同程度であったが、KM 耐性率は 2006 年に比べて高く、市販鶏肉由来株では 27.4%、食鳥処理場鶏肉由来株では 36.7% であった。(参照 234-238) [食安委_2007_調査報告書] [食安委_2008_調査報告書] [食安委_2009_調査報告書] [食安委_2015_調査報告書] [食安委_2016_調査報告書]

表 23 市販されている国産の牛、豚及び鶏肉からの大腸菌分離状況

供試材料	調査年	2006	2007	2008	2014	2015
牛肉	検体数	204	600	500	—	—
	陽性検体数	2	23	21	—	—

	検出率 (%)	1.0	3.8	4.2	—	—
牛ひき肉	検体数	—	—	—	995	—
	陽性検体数	—	—	—	196	—
	検出率 (%)	—	—	—	19.7	—
豚肉	検体数	203	300	1,400	—	—
	陽性検体数	5	9	75	—	—
	検出率 (%)	2.5	3.0	6.8	—	—
豚ひき肉	検体数	—	—	—	1,149	—
	陽性検体数	—	—	—	432	—
	検出率 (%)	—	—	—	37.6	—
鶏肉	検体数	304	—	—	—	357
	陽性検体数	246	—	—	—	315
	検出率 (%)	80.9	—	—	—	88.2
食鳥処理場	検体数	—	—	—	—	155
鶏肉	陽性検体数	—	—	—	—	147
	検出率 (%)	—	—	—	—	94.8

—: 調査されていないことを示す。

表 24 市販の国産の牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌のアミノグリコシドに対する薬剤感受性

供試材料	調査年		2006	2007	2008	2014	2015
牛肉	試験菌株数		6	59	36	—	—
	MIC 範囲	APM	4-64	2-32	4-16	—	—
		DSM**	8-512	2->512	4-256	—	—
		GM	2-4	0.5-8	1-2	—	—
		KM	4-32	2->512	4->512	—	—
	MIC ₅₀ (μ g/mL)	APM	8	8	8	—	—
		DSM**	8	8	4	—	—
		GM	2	2	1	—	—
		KM	4	8	8	—	—
	MIC ₉₀ (μ g/mL)	APM	64	16	16	—	—
		DSM**	512	512	64	—	—
		GM	4	4	2	—	—
		KM	32	32	8	—	—
	耐性菌株数	APM	2	15	5	—	—
		DSM**	3	12	5	—	—
		GM	0	0	0	—	—
		KM	0	5	2	—	—
		APM	33.3	25.4	13.9	—	—

	耐性率*** (%)	DSM**	50.0	20.3	13.9	—	—
		GM	0	0	0	—	—
		KM	0	8.5	5.6	—	—
牛ひき肉	試験菌株数		—	—	—	52	—
	MIC 範囲	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	1->64	—
		GM	—	—	—	≦0.5-1	—
		KM	—	—	—	≦1->128	—
	MIC ₅₀ (μg/mL)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	4	—
		GM	—	—	—	≦0.5	—
		KM	—	—	—	2	—
	MIC ₉₀ (μg/mL)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	>64	—
		GM	—	—	—	≦0.5	—
		KM	—	—	—	128	—
	耐性菌株数	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	15	—
		GM	—	—	—	0	—
		KM	—	—	—	6	—
	耐性率*** (%)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	28.8	—
		GM	—	—	—	0	—
		KM	—	—	—	11.5	—
豚肉	試験菌株数		13	19	71	—	—
	MIC 範囲	APM	4-16	4-16	4-32	—	—
		DSM**	4->512	4->512	4->512	—	—
		GM	1-2	0.5-8	0.5-4	—	—
		KM	2->512	4-16	2->512	—	—
	MIC ₅₀ (μg/mL)	APM	8	8	8	—	—
		DSM**	8	8	8	—	—
		GM	2	2	1	—	—
		KM	4	16	8	—	—
	MIC ₉₀ (μg/mL)	APM	8	16	16	—	—
		DSM**	>512	>512	>512	—	—
		GM	2	8	2	—	—
		KM	8	16	>512	—	—
	耐性菌株数	APM	0	8	33	—	—

		DSM**	5	9	32	—	—
		GM	0	0	0	—	—
		KM	1	0	8	—	—
	耐性率*** (%)	APM	0	42.1	46.5	—	—
		DSM**	38.5	47.4	45.1	—	—
		GM	0	0	0	—	—
		KM	7.7	0	11.3	—	—
豚ひき肉	試験菌株数		—	—	—	73	—
	MIC 範囲	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	2->64	—
		GM	—	—	—	≦0.5-32	—
		KM	—	—	—	≦1->128	—
	MIC ₅₀ (μ g/mL)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	4	—
		GM	—	—	—	≦0.5	—
		KM	—	—	—	2	—
	MIC ₉₀ (μ g/mL)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	>64	—
		GM	—	—	—	≦0.5	—
		KM	—	—	—	4	—
	耐性菌株数	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	22	—
		GM	—	—	—	1	—
		KM	—	—	—	6	—
	耐性率*** (%)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	30.1	—
		GM	—	—	—	1.4	—
		KM	—	—	—	8.2	—
市販鶏肉	試験菌株数		100*	—	—	—	106
	MIC 範囲	APM	4->512	—	—	—	—
		DSM**	4->512	—	—	—	1->64
		GM	1-128	—	—	—	≦0.5-64
		KM	2->512	—	—	—	≦1->128
	MIC ₅₀ (μ g/mL)	APM	8	—	—	—	—
		DSM**	8	—	—	—	4
		GM	2	—	—	—	≦0.5
		KM	8	—	—	—	2
		APM	16	—	—	—	—

	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	DSM**	>512	—	—	—	>64
		GM	4	—	—	—	≤ 0.5
		KM	>512	—	—	—	>128
	耐性菌株数	APM	3	—	—	—	—
		DSM**	45	—	—	—	34
		GM	4	—	—	—	3
		KM	19	—	—	—	29
	耐性率*** (%)	APM	3.0	—	—	—	—
		DSM**	45.0	—	—	—	32.1
		GM	4.0	—	—	—	2.8
		KM	19.0	—	—	—	27.4
食鳥 処理場 鶏肉	試験菌株数		—	—	—	—	60
	MIC 範囲	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	—	2->64
		GM	—	—	—	—	≤ 0.5 -32
		KM	—	—	—	—	≤ 1 ->128
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	—	16
		GM	—	—	—	—	≤ 0.5
		KM	—	—	—	—	2
	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	—	>64
		GM	—	—	—	—	1
		KM	—	—	—	—	>128
	耐性菌株数	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	—	25
		GM	—	—	—	—	4
		KM	—	—	—	—	22
	耐性率*** (%)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	—	41.7
		GM	—	—	—	—	6.7
		KM	—	—	—	—	36.7

1 - : 調査されていないことを示す。

2 *695 株から 100 株を抽出して試験を実施

3 **2014 年以降は SM

4 ***ブレイクポイントは DSM 、 GM 16 $\mu\text{g/mL}$ 、 KM 64 $\mu\text{g/mL}$ 、 SM 32 $\mu\text{g/mL}$ (CLSI による)

5

6 2012～2017 年に東京都内で収去又は購入された国産及び輸入食肉からの大腸菌検出状
7 況及び分離菌の薬剤耐性状況が調査されており、その結果を表 25 に示した。

2015～2017 年に国産、及び輸入牛肉から分離された大腸菌におけるアミノグリコシドの耐性率について、国産牛肉由来株において SM 耐性率は 9.8～35.3%で推移していた。GM 耐性率は 0%、KM 耐性率は 0～5.9%で推移し、SM 耐性率と比較して低かった。輸入牛肉について、SM 耐性率は国産牛肉と比べて低く、0～20.8%で推移していた。また、GM 耐性率は 0～4.2%、KM 耐性率は 0～11.5%で推移しており、国産牛肉と同程度であった。

国産、及び輸入豚肉から分離された大腸菌におけるアミノグリコシドの耐性率について、国産豚肉由来株において SM 耐性率は 37.8～47.6%で推移していた。GM 耐性率は 0～2.2%、KM 耐性率は 4.8～8.9%で推移し、SM 耐性率と比較して低かった。輸入豚肉について、SM 耐性率は国産豚肉と比べて低く、13.6～23.7%で推移していた。また、GM 耐性率は 0%、KM 耐性率は 0～9.1%で推移しており、国産豚肉と比べて低かった。

2011～2017 年に国産、及び輸入鶏肉から分離された大腸菌におけるアミノグリコシドの耐性率について、国産鶏肉由来株において SM 耐性率は 30.4～54.1%、KM 耐性率は 25.5～55.9%で推移していた。GM 耐性率は 1.2～3.5%で推移し、SM 及び KM 耐性率と比較して低かった。輸入鶏肉について、SM 耐性率は国産鶏肉と同様に高く、51.4～61.8%で推移していた。また、GM 耐性率は 12.1～29.2%、KM 耐性率は 19.5～29.4%で推移しており、国産鶏肉と比べて KM 耐性率は低かったが、GM 耐性率は高かった。(参照 239)

[西野_2019_食衛誌]

表 25 国産及び輸入食肉からの大腸菌検出状況及び分離大腸菌の薬剤耐性状況

供試材料	調査年		2011	2012	2015	2016	2017	合計
国産 牛肉	検体数		-	-	19	54	21	94
	陽性検体数		-	-	8	32	6	46
	陽性率(%)		-	-	42.1	59.3	28.6	48.9
	供試菌株数		-	-	17	51	15	83
	耐性率* (%)	SM	-	-	35.3	9.8	26.7	18.1
		GM	-	-	0	0	0	0.0
		KM	-	-	5.9	5.9	0	4.8
輸入 牛肉	検体数		-	-	27	31	26	84
	陽性検体数		-	-	15	15	13	43
	陽性率(%)		-	-	55.6	48.4	50	51.2
	供試菌株数		-	-	26	19	24	69
	耐性率* (%)	SM	-	-	7.7	0	20.8	10.1
		GM	-	-	0	4.2	1.4	1.14
		KM	-	-	0	4.2	5.8	5.8
国産 豚肉	検体数		-	-	20	35	41	96
	陽性検体数		-	-	13	15	20	48
	陽性率(%)		-	-	65	42.9	48.8	50.0
	供試菌株数		-	-	27	21	45	93

	耐性率* (%)	SM	-	-	40.7	47.6	37.8	40.9
		GM	-	-	0	0	2.2	1.1
		KM	-	-	7.4	4.8	8.9	7.5
輸入 豚肉	検体数		-	-	29	42	40	111
	陽性検体数		-	-	14	27	18	59
	陽性率(%)		-	-	48.3	64.3	45	53.2
	供試菌株数		-	-	22	38	34	94
	耐性率* (%)	SM	-	-	13.6	23.7	14.7	18.1
		GM	-	-	0	0	0	0.0
		KM	-	-	9.1	0	0	2.1
国産 鶏肉	検体数		-	69	42	44	51	206
	陽性検体数		-	69	42	44	50	205
	陽性率(%)		-	100	100	100	98	99.5
	供試菌株数		-	161	113	111	121	506
	耐性率* (%)	SM	-	30.4	37.8	54.1	34.7	38.7
		GM	-	1.2	3.5	2.7	1.7	2.2
		KM	-	25.5	49.6	55.9	44.6	42.1
輸入 鶏肉	検体数		51	-	13	14	14	92
	陽性検体数		51	-	13	14	14	92
	陽性率(%)		100	-	100	100	100	100
	供試菌株数		113	-	34	33	35	215
	耐性率* (%)	SM	58.4	-	61.8	51.5	51.4	56.7
		GM	29.2	-	17.6	12.1	20	23.3
		KM	19.5	-	29.4	24.2	25.7	22.8

- : 調査されていないことを示す。

*ブレイクポイントは GM 16 μ g/mL、KM 64 μ g/mL、SM 32 μ g/mL (CLSI による)

2020 年及び 2021 年に実施された食品健康影響評価技術研究「食肉由来耐性菌の全ゲノムシーケンスを用いた薬剤耐性特性解析に関する研究」において、市販牛肉、豚肉及び鶏肉並びに牛、豚及び鶏の糞便から分離された第 3 世代セファロスポリン耐性又はコリスチン耐性大腸菌のアミノグリコシドを含む薬剤耐性遺伝子の保有状況を調査している。調査結果は、表 26 のとおりであった。

アミノグリコシド耐性遺伝子は、市販食肉由来及び家畜由来いずれにおいても鶏から分離された第 3 世代セファロスポリン耐性又はコリスチン耐性大腸菌からの保有率が高かった。また、セファロスポリン耐性遺伝子やテトラサイクリン耐性遺伝子等も保有していることから、第 3 世代セファロスポリン耐性又はコリスチン耐性大腸菌は多剤耐性を示している可能性があることが示唆された。(参照 240) [食安委_2022_研究報告]

1 表 26 市販食肉及び家畜から分離された第3世代セファロスポリン耐性又はコリスチン耐性大腸菌の薬剤耐性遺伝子の保有状況

	第3世代セファロスポリン耐性 又はコリスチン耐性大腸菌	セファロスポリン耐性遺伝子 *	コリスチン耐性遺伝子 **	アミノグリコシド耐性遺伝子 ***	フルオロキノロン耐性遺伝子 ****	サルファ剤・トリメトプリム耐性遺伝子 *****	テトラサイクリン耐性遺伝子 *****	フェニコール耐性遺伝子 *****	ホスホマイシン耐性遺伝子 *****
牛									
市販食肉	0	0	0	0	0	0	0	0	0
割合 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
家畜	15	10	3	10	5	11	12	7	1
割合 (%)	100.0	66.7	20.0	66.7	26.7	73.3	80.0	46.7	6.7
豚									
市販食肉	11	5	2	6	3	5	6	5	1
割合 (%)	100.0	45.5	18.2	54.5	27.3	45.5	54.5	45.5	9.1
家畜	30	2	24	13	0	11	15	8	0
割合 (%)	100.0	6.7	80.0	43.3	0.0	36.7	50.0	26.7	0.0
鶏									
市販食肉	180	164	20	168	25	146	138	58	11
割合 (%)	100.0	91.1	11.1	93.3	13.9	81.1	76.7	32.2	6.1
家畜	63	60	1	48	7	43	47	18	2
割合 (%)	100.0	95.2	1.6	76.2	11.1	68.3	74.6	28.6	3.2
総計	299	241	50	245	40	216	218	96	15

- 2 *: *CTX-M-2, CMY-2, RAHN-1, CTX-M-14, CTX-M-55, SHV-12, CTX-M-1, CTX-M-15, TEM-20, CTX-M-8, CTX-M-25, CTX-M-65, CTX-M-3, CTX-M-24, CTX-M-37, CTX-M-62, CTX-*
- 3 *M-131, CMY-130, DHA-4, DHA-12, TEM-106, SHV-2, OXA-10* のいずれかが検出
- 4 **: *mcr-1.1, mcr-5.1, mcr-9.1, mcr-10.1* のいずれかが検出
- 5 ***: *aac(6)-Ib, ant(2'')-Ia, aph(3')-Ia, aph(3'')-IIa, aph(4)-Ia, aac(3)-Ia, aac(3)-IIa, aac(3)-IId, aac(3)-IIf, aac(3)-IVa, aac(3)-VIa, aadA1, aadA2, aadA22, aadA5, aph(3'')-Ib, aph(6)-Id* のいずれかが検出

- 1 ****:*qnrB7, qnrB19, qnrS1, qnrS2* のいずれかが検出
- 2 *****:*sul1, sul2, sul3, sul1/sul2 drfA, sul1/drfA, sul2/drfA, sul3/drfA, sul1/sul2/drfA, sul2/sul3/drfA, sul1/sul3/drfA* のいずれかが検出
- 3 *****:*tet(A), tet(B), tet(A)/tet(B), tet(A)/tet(E), tet(A)/tet(M) tet(A)/tet(M)/tet(D)* のいずれかが検出
- 4 *****:*catA, floR, cmlA, catA/floR, catB/floR, cmlA/floR, catA/cmlA/floR* のいずれかが検出
- 5 *****:*fosA3, fosA7.5* のいずれかが検出

② 腸球菌

2006、2007、2014 年及び 2015 年に実施された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」において、国産の加熱調理等がされていないパック詰めされた牛、豚及び鶏肉から腸球菌を分離した結果を表 27、薬剤感受性試験を行った結果を表 28 に示した。

2006～2007 年に調査された牛肉及び豚肉の腸球菌検出率について、牛肉ではそれぞれ 5.9%及び 9.2%で低かった。VCM 選択培地を使った場合の検出率は、0%及び 0.3%だった。豚肉について、検出率はそれぞれ 8.4%及び 15.0%で牛肉よりは高かった。また VCM 選択培地を使った場合の検出率は 1.5%及び 1.3%で低かった。

2014 年に調査された牛及び豚ひき肉の腸球菌検出率について、牛ひき肉は 64.5%、豚ひき肉は 76.6%であり、単年度の調査結果ではあるが、牛肉及び豚肉と比べて検出率が高かった。一方、VCM 選択培地を使った場合の検出率は 0%及び 0.3%で低かった

2006 年及び 2015 年に調査された市販及び食鳥処理場鶏肉の大腸菌検出率について、市販鶏肉及び食鳥処理場鶏肉ともに検出率が 60.2～91.6%で推移しており、牛肉、豚肉等と比べて高かった。VCM 選択培地を使った場合の検出率は、2006 年に調査された市販鶏肉では 8.2%だったが、2015 年に調査した市販鶏肉及び食鳥処理場鶏肉からは分離されなかった。

2006～2007 年に牛肉及び豚肉から分離された腸球菌におけるアミノグリコシドの耐性率について、牛肉由来株において GM 耐性株は認められなかった。DSM 耐性率は 0%及び 9.0%、KM 耐性率は 0%及び 2.0%と低かった。豚肉由来株について GM 耐性株は認められなかった。DSM 耐性率について、2006 年は 41.3%と高かったが、2007 年は 6.0%だった。KM 耐性率は 6.5%及び 3.0%と低かった。

2014 年に調査された牛及び豚ひき肉は、*E. faecalis* 及び *E. faecium* について耐性率が報告されている。牛ひき肉由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium* において、DSM 耐性率はそれぞれ 25.5%及び 6.8%だった。GM 耐性率は 0%及び 3.4%であり、KM 耐性率は 10.6%及び 64.4%だった。また、豚ひき肉由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium* において、DSM 耐性率はそれぞれ 25.0%及び 36.4%だった。GM 耐性率は 6.9%及び 3.0%であり、KM 耐性率は 29.2%及び 24.2%だった。

【早山専門委員】

豚ひき肉由来の記載を追加した方がよいと思いました。

【事務局】

豚ひき肉由来の腸球菌の耐性率に関する記載を追加しましたので御確認下さい。

2006 年に調査された市販鶏肉から分離された腸球菌における DSM 耐性率は 17.0%だった。また、GM 耐性率は 3.0%、KM 耐性率は 17.0%だった。

2015 年に調査された市販及び食鳥処理場鶏肉は *E. faecalis* 及び *E. faecium* について耐

1 性率が報告されている。市販鶏肉由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium* において、DSM 耐性率
2 はそれぞれ 31.0%及び 26.0%だった。GM 耐性率は 3.4%及び 1.3%であり、KM 耐性率
3 は 28.7%及び 68.8%だった。食鳥処理場鶏肉由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium* においては、
4 DSM 耐性率はそれぞれ 60.6%及び 24.0%だった。GM 耐性率は 12.1%及び 8.0%であり、
5 KM 耐性率は 51.5%及び 84.0%だった。(参照 234、235、237、238) [食安委_2007_調査報
6 告書] [食安委_2008_調査報告書] [食安委_2015_調査報告書] [食安委 2016_調査報告書]

7

1

表 27 市販の国産の牛、豚及び鶏肉からの腸球菌分離状況

調査対象	調査年		2006	2007	2014	2015
牛肉	検体数		204	600	—	—
	陽性検体数	VCM 非選択	12	55	—	—
		VCM 選択	0	2	—	—
	検出率 (%)	VCM 非選択	5.9	9.2	—	—
		VCM 選択	0.0	0.3	—	—
牛ひき肉	検体数		—	—	995	—
	陽性検体数	VCM 非選択	—	—	642	—
		VCM 選択	—	—	0	—
	検出率 (%)	VCM 非選択	—	—	64.5	—
		VCM 選択	—	—	0	—
豚肉	検体数		203	300	—	—
	陽性検体数	VCM 非選択	17	45	—	—
		VCM 選択	3	4	—	—
	検出率 (%)	VCM 非選択	8.4	15.0	—	—
		VCM 選択	1.5	1.3	—	—
豚ひき肉	検体数		—	—	1,149	—
	陽性検体数	VCM 非選択	—	—	880	—
		VCM 選択	—	—	3	—
	検出率 (%)	VCM 非選択	—	—	76.6	—
		VCM 選択	—	—	0.3	—
市販鶏肉	検体数		304	—	—	357
	陽性検体数	VCM 非選択	183	—	—	327
		VCM 選択	25	—	—	0
	検出率 (%)	VCM 非選択	60.2	—	—	91.6
		VCM 選択	8.2	—	—	0
食鳥処理場鶏肉	検体数		—	—	—	155
	陽性検体数	VCM 非選択	—	—	—	139
		VCM 選択	—	—	—	0
	検出率 (%)	VCM 非選択	—	—	—	86.7
		VCM 選択	—	—	—	0

2

- : 調査されていないことを示す。

3

4

表 28 国内で小売されている国産の牛、豚及び鶏肉から分離された腸球菌のアミノグリコシド系抗菌性物質に対する薬剤感受性

5

調査対象	調査年	2006	2007	2014	2015
	試験菌株数	27	100**	—	—

牛肉 (<i>Enterococcus</i> spp.)	MIC 範囲	DSM	8-64	16->512	—	—
		GM	1-16	2-16	—	—
		KM	8-64	8-128	—	—
	MIC50 (µg/mL)	DSM	32	32	—	—
		GM	8	4	—	—
		KM	32	32	—	—
	MIC90 (µg/mL)	DSM	64	64	—	—
		GM	16	8	—	—
		KM	64	64	—	—
	耐性菌株数	DSM	0	9	—	—
		GM	0	0	—	—
		KM	0	2	—	—
	耐性率**** (%)	DSM	0	9.0	—	—
		GM	0	0	—	—
		KM	0	2.0	—	—
牛ひき肉 (<i>E. faecalis</i>)	試験菌株数		—	—	47	—
	MIC 範囲	DSM	—	—	16->512	—
		GM	—	—	4-16	—
		KM	—	—	16->512	—
	MIC50 (µg/mL)	DSM	—	—	64	—
		GM	—	—	8	—
		KM	—	—	32	—
	MIC90 (µg/mL)	DSM	—	—	256	—
		GM	—	—	16	—
		KM	—	—	128	—
	耐性菌株数	DSM	—	—	12	—
		GM	—	—	0	—
		KM	—	—	5	—
	耐性率**** (%)	DSM	—	—	25.5	—
		GM	—	—	0	—
		KM	—	—	10.6	—
牛ひき肉 (<i>E. faecium</i>)	試験菌株数		—	—	59	—
	MIC 範囲	DSM	—	—	16->512	—

		GM	—	—	2-32	—
		KM	—	—	16->512	—
	MIC50 (µg/mL)	DSM	—	—	32	—
		GM	—	—	8	—
		KM	—	—	128	—
	MIC90 (µg/mL)	DSM	—	—	64	—
		GM	—	—	16	—
		KM	—	—	512	—
	耐性菌株数	DSM	—	—	4	—
		GM	—	—	2	—
		KM	—	—	38	—
	耐性率**** (%)	DSM	—	—	6.8	—
		GM	—	—	3.4	—
		KM	—	—	64.4	—
豚肉 (<i>Enterococcus</i> spp.)	試験菌株数		46	100***	—	—
	MIC 範囲	DSM	8->512	8->512	—	—
		GM	0.25-32	0.5-16	—	—
		KM	1->512	2->512	—	—
	MIC50 (µg/mL)	DSM	64	32	—	—
		GM	8	4	—	—
		KM	32	32	—	—
	MIC90 (µg/mL)	DSM	>512	64	—	—
		GM	16	8	—	—
		KM	64	64	—	—
	耐性菌株数	DSM	19	6	—	—
		GM	0	0	—	—
		KM	3	3	—	—
	耐性率**** (%)	DSM	41.3	6.0	—	—
		GM	0	0	—	—
		KM	6.5	3.0	—	—
豚ひき肉 (<i>E. faecalis</i>)	試験菌株数		—	—	72	—
	MIC 範囲	DSM	—	—	16->512	—
		GM	—	—	2->256	—

		KM	—	—	16->512	—
	MIC50 (µg/mL)	DSM	—	—	64	—
		GM	—	—	8	—
		KM	—	—	64	—
	MIC90 (µg/mL)	DSM	—	—	>512	—
		GM	—	—	16	—
		KM	—	—	>512	—
	耐性菌株数	DSM	—	—	18	—
		GM	—	—	5	—
		KM	—	—	21	—
	耐性率**** (%)	DSM	—	—	25.0	—
		GM	—	—	6.9	—
		KM	—	—	29.2	—
豚ひき肉 (<i>E. faecium</i>)	試験菌株数		—	—	33	—
	MIC 範囲	DSM	—	—	16->512	—
		GM	—	—	2->256	—
		KM	—	—	8->512	—
	MIC50 (µg/mL)	DSM	—	—	64	—
		GM	—	—	8	—
		KM	—	—	64	—
	MIC90 (µg/mL)	DSM	—	—	>512	—
		GM	—	—	16	—
		KM	—	—	>512	—
	耐性菌株数	DSM	—	—	12	—
		GM	—	—	1	—
		KM	—	—	8	—
	耐性率**** (%)	DSM	—	—	36.4	—
		GM	—	—	3.0	—
		KM	—	—	24.2	—
市販鶏肉 (<i>Enterococcus</i> spp.)	試験菌株数		100*	—	—	—
	MIC 範囲	DSM	16->512	—	—	—
		GM	2->512	—	—	—
		KM	16->512	—	—	—

	MIC50 (µg/mL)	DSM	64	—	—	—
		GM	16	—	—	—
		KM	64	—	—	—
	MIC90 (µg/mL)	DSM	>512	—	—	—
		GM	16	—	—	—
		KM	>512	—	—	—
	耐性菌株数	DSM	17	—	—	—
		GM	3	—	—	—
		KM	17	—	—	—
	耐性率**** (%)	DSM	17.0	—	—	—
		GM	3.0	—	—	—
		KM	17.0	—	—	—
市販鶏肉 (<i>E. faecalis</i>)	試験菌株数		—	—	—	87
	MIC 範囲	DSM	—	—	—	16->512
		GM	—	—	—	2->256
		KM	—	—	—	16->512
	MIC50 (µg/mL)	DSM	—	—	—	64
		GM	—	—	—	8
		KM	—	—	—	32
	MIC90 (µg/mL)	DSM	—	—	—	>512
		GM	—	—	—	16
		KM	—	—	—	>512
	耐性菌株数	DSM	—	—	—	27
		GM	—	—	—	3
		KM	—	—	—	25
	耐性率**** (%)	DSM	—	—	—	31.0
		GM	—	—	—	3.4
		KM	—	—	—	28.7
市販鶏肉 (<i>E. faecium</i>)	試験菌株数		—	—	—	77
	MIC 範囲	DSM	—	—	—	16->512
		GM	—	—	—	2->256
		KM	—	—	—	16->512
		DSM	—	—	—	64

	MIC50 ($\mu\text{g/mL}$)	GM	—	—	—	8
		KM	—	—	—	128
	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	—	—	—	>512
		GM	—	—	—	8
		KM	—	—	—	>512
	耐性菌株数	DSM	—	—	—	20
		GM	—	—	—	1
		KM	—	—	—	53
	耐性率**** (%)	DSM	—	—	—	26.0
		GM	—	—	—	1.3
		KM	—	—	—	68.8
食鳥処理場鶏肉 (<i>E. faecalis</i>)	試験菌株数		—	—	—	33
	MIC 範囲	DSM	—	—	—	32->512
		GM	—	—	—	8->256
		KM	—	—	—	32->512
	MIC50 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	—	—	—	>512
		GM	—	—	—	16
		KM	—	—	—	>512
	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	—	—	—	>512
		GM	—	—	—	>256
		KM	—	—	—	>512
	耐性菌株数	DSM	—	—	—	20
		GM	—	—	—	4
		KM	—	—	—	17
	耐性率**** (%)	DSM	—	—	—	60.6
		GM	—	—	—	12.1
		KM	—	—	—	51.5
食鳥処理場鶏肉 (<i>E. faecium</i>)	試験菌株数		—	—	—	25
	MIC 範囲	DSM	—	—	—	16->512
		GM	—	—	—	4->256
		KM	—	—	—	32->512
	MIC50 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	—	—	—	64
		GM	—	—	—	8

	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	KM	—	—	—	256
		DSM	—	—	—	>512
		GM	—	—	—	16
		KM	—	—	—	>512
	耐性菌株数	DSM	—	—	—	6
		GM	—	—	—	2
		KM	—	—	—	21
	耐性率**** (%)	DSM	—	—	—	24.0
		GM	—	—	—	8.0
		KM	—	—	—	84.0

- : 調査されていないことを示す。

*485 株から 100 株を抽出して試験を実施

**155 株から 100 株を抽出して試験を実施

***125 株から 100 株を抽出して試験を実施

****ブレイクポイントは DSM 128 $\mu\text{g/mL}$ 、GM 32 $\mu\text{g/mL}$ 、KM 128 $\mu\text{g/mL}$ (CLSI による)

東京都内で 2005 年から 2006 年に都内で購入した国産及び輸入食肉から分離された腸球菌の検出状況を表 29 に示す。

E. faecalis は、国産及び輸入の牛肉、豚肉及び鶏肉から高率に検出されている。*E. faecium* は豚肉、鶏肉において国産輸入肉ともに検出はされているが、*E. faecalis* に比較して検出率は低かった。(参照 241) [石崎_2007_日食微誌]

表 29 国産及び輸入食肉からの腸球菌の検出状況

対象食品		検体数	<i>E. faecalis</i> 検出数(%)	<i>E. faecium</i> 検出数(%)
国産	牛肉	6	5 (83.3)	0 (0)
	豚肉	84	73 (86.9)	10 (11.9)
	鶏肉	63	35 (55.6)	3 (4.8)
輸入	牛肉	9	4 (44.4)	0 (0)
	豚肉	11	8 (72.7)	2 (18.1)
	鶏肉	16	14 (87.5)	1 (6.3)

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 影響評価に基づき、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、人における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. ハザードのばく露に起因して生じる可能性のある人の疾病に関する情報

(1) 大腸菌感染症

[II. 6.(3)]及び[II. 7.(2)④]にあるとおり、アミノグリコシドは ExPEC による感染症（肺炎、腎盂腎炎及び新生児期の上部尿路感染症）に他の薬剤と併用使用される。また、院内肺炎においても、第二選択薬として AMK、GM 又は TOB を投与することがある。

大腸菌感染症の病態や重篤度は多岐にわたることから、ここでは主に ExPEC による上部尿路感染症について述べる。

【事務局】

前述より、アミノグリコシドを人に対して使用するケースは、

- ExPEC による感染症（主に上部尿路感染症）（併用使用）
- 院内肺炎（第二次選択薬）

の2ケースと想定して記載をしております。

これ以外にも使用する場合はご教示願います。

① ハザードによるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病及び当該疾病の発生原因及び発生状況

大腸菌は腸管内常在菌で日和見感染腸管外感染原因細菌と腸管感染症の原因菌を含む遺伝学的に多様な菌種である。下痢原性大腸菌は通常、健常人の常在細菌叢中には存在せず、感染成立に必要な菌量を感じ性宿主が摂取した場合には胃腸炎等を引き起こす病原細菌であるが、腸管外感染症の原因菌とはならない。腸管外感染症大腸菌(ExPEC)は最も主要な膣内感染、市中感染尿路感染症原因菌である。

尿路感染症は尿道炎及び膀胱炎から腎盂腎炎を発症する。女性は若年者において外陰部の解剖学的構造、性的成熟度、出産等により尿路感染症を発症しやすい。高齢男性において前立腺肥大、自然排尿障害、尿道カテーテル等により尿路感染症を発症しやすくなる。ExPECによる院内感染症として、肺炎は誤嚥が主要な原因となる。高齢者で慢性基礎疾患のある患者で発症しやすい。新生児髄膜炎の重要な原因菌である。腹部手術創等の外傷感染症を発症することがある。

尿路感染症、新生児髄膜炎や敗血症等に由来する大腸菌は疫学的及び細菌遺伝学的に常在大腸菌や下痢原性大腸菌とは異なることから、ExPECとして区分されている。(参照 242) [Russo 2000 J infect Dis]

その他 ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎や骨盤内炎症性疾患等に関与するとともに、発生頻度は低いが、皮膚・軟組織感染、原因となる。さらに、初発感染部位からの血

1 流感染によって致死性の敗血症を引き起こす場合がある。ExPEC による感染症の成
2 立には定着因子、鉄獲得系、防御・侵入因子、毒素等の各種病原因子が関与すると考
3 えられている。(参照 247) [Dale 2015 J Infect Chemother]池専門参考人

4 大腸菌は非病原性の腸管内常在菌、腸管感染症や腸管外感染症の原因菌を含む遺伝
5 学的に多様な菌種である。下痢原性大腸菌は通常、健康人の常在細菌叢中には存在せ
6 ず、感染成立に必要な菌量を感じ性宿主が摂取した場合には胃腸炎等を引き起こす病
7 原細菌であるが、腸管外感染症の原因菌とはならない。腸管外大腸菌感染症としては、
8 尿路感染症、新生児等の髄膜炎、肺炎等の様々な疾患が認められ、さらに敗血症に至
9 る場合がある。尿路感染症、新生児髄膜炎や敗血症等に由来する大腸菌は疫学的及び
10 系統分類学的に常在大腸菌や下痢原性大腸菌とは異なることから、ExPEC として区
11 分されている。(参照 242) [Russo 2000 J infect Dis]

12 ExPEC は最も重要な尿路感染症の原因菌であり、市中感染による単純性尿路感染
13 症や腎盂腎炎の多くは ExPEC が原因となる。

14 ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎や骨盤内炎症性疾患等に関与するとともに、発生頻
15 度は低い、皮膚・軟組織感染、新生児脳脊髄炎や院内感染による肺炎の原因となる。
16 さらに、初発感染部位からの血流感染によって致死性の敗血症を引き起こす場合があ
17 る。ExPEC による感染症の成立には定着因子、鉄獲得系、防御・侵入因子、毒素等の
18 病原因子が関与すると考えられている。(参照 247) [Dale 2015 J Infect Chemother]

19 米国の小売用鶏肉製品に、ST131 を含む広範な抗菌薬耐性腸管外病原性大腸菌
20 (ExPEC) のリザーバーが存在していることが報告されている。[Appl Environ
21 Microbiol. 2017 Mar 15; 83(6): e02956-16.]ST131 は尿路感染症の主要な ST である
22 ことは広く知られているが、肺炎にも関連していることが知られている。[Emerg
23 Infect Dis. 2019 Apr; 25(4): 710–718.]

24 アミノグリコシドが治療薬として使用される ExPEC は、腸管感染症の起病性を持
25 たないとみなされるが、宿主の腸管内に安定的に定着しており、健康人の約 2 割にお
26 いて優位菌として保菌されている。腸管感染症とは異なり、腸管外感染症の成立には
27 ExPEC の獲得のみでは不十分であり、腸管外の感染部位、例えば尿路への上行性の感
28 染が必要となる。原因菌の大半は腸管由来の細菌であり、全体として外尿道口の汚染
29 を受けやすい女性の感染頻度が高い。(参照 243-245) [Johnson 1991 Clin Microbiol
30 Rev] [日本化学療法学会 2016 日本化学療法学会雑誌] [Ishikawa 2011 J Infect
31 Chemother]

32 ExPEC は多くの常在大腸菌とは異なり、系統群 B2 又は D に属するものが多く、P
33 線毛や S 線毛等の付着因子、アエロバクチン等の鉄獲得系、莢膜との宿主防御回避シ
34 ステムや溶血毒等の毒素といった腸管外病原因子を有することが知られている。動物
35 モデルを用いた実験において、ExPEC は常在大腸菌よりも高病原性を有し、腸管外病
36 原因子が ExPEC の病原性に寄与することが示されている。ExPEC では、腸管外病原
37 因子の遺伝子が染色体上の Pathogenicity-associated islands (PAI) に集積して存在
38 することが確認されている。(参照 243) [Johnson 1991 Clin Microbiol Rev]

39 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検査材料別分離菌数割合では、
40 大腸菌は、血液及び尿検体から分離されることが多い菌として報告されている (表 30)。

(参照 246) [厚労省_JANIS 公開情報検査部門]

【事務局】

尿路感染症が食品を介した大腸菌の感染によって引き起こされるのかという点については多くの議論がなされ、現時点では関連しているとしてサルファ剤の時にもハザードとして特定いたしました。他方肺炎については食品に由来するとの記載を見つけることができませんでした。必要に応じて記載を追記願います。

また、上記黄色マーカーの「市中感染」という言葉に食品を介した感染が含まれるのか事務局では判断がつきませんでした。上記黄色マーカーを含むパラの記載が適切かご確認をお願いいたします。

【木村専門委員】

「他方肺炎については食品に由来するとの記載を見つけることができませんでした。必要に応じて記載を追記願います。」(事務局)

二段論法になりますが、食品に由来する大腸菌が肺炎を引き起こす可能性について、次のように、示すことができます。

1. 米国の小売用鶏肉製品に、ST131 を含む広範な抗菌薬耐性腸管外病原性大腸菌 (ExPEC) のリザーバーが存在していることを示す論文が出版されている。
Extraintestinal Pathogenic and Antimicrobial-Resistant Escherichia coli, Including Sequence Type 131 (ST131), from Retail Chicken Breasts in the United States in 2013
[Appl Environ Microbiol](#). 2017 Mar 15; 83(6): e02956-16.

2. ST131 は尿路感染症の主要な St であることは広く知られているが、肺炎にも関連していることを示す部分が出版されている。

Pneumonia-Specific Escherichia coli with Distinct Phylogenetic and Virulence Profiles, France, 2012-2014
[Emerg Infect Dis](#). 2019 Apr; 25(4): 710-718.

「市中感染」という言葉に食品を介した感染が含まれるのか事務局では判断がつきませんでした。」(事務局)

→病院内での感染を「院内感染」、病院以外のその他の一般的な環境での感染を「市中感染」と定義されているので、食品由来の感染も市中感染に含めて良いと思います。

【事務局】

肺炎に関する記載を追記いたしました。

【池専門参考人】

大腸菌感染症に関する文章に重複があるように見えますので以下のように修正することを提案します。

また、修正した文章の範囲内で食品を介した感染症は、市中感染により直接発症しないと思います。

(修文案)

大腸菌は腸管内常在菌で日和見感染腸管外感染原因細菌と腸管感染症の原因菌を含む遺伝学的に多様な菌種である。下痢原性大腸菌は通常、健常人の常在細菌叢中には存在せず、感染成立に必要な菌量を感じ性宿主が摂取した場合には胃腸炎等を引き起こす病原細菌であるが、腸管外感染症の原因菌とはならない。腸管外感染症大腸菌 (ExPEC) は最も主要な膣内感染、市中感染尿路感染症原因菌である。

尿路感染症は尿道炎及び膀胱炎から腎盂腎炎を発症する。

女性は若年者において外陰部の解剖学的構造、性的成熟度、出産等により尿路感染症を発症しやすい。高齢男性において前立腺肥大、自然排尿障害、尿道カテーテル等により尿路感染症を発症しやすくなる。ExPEC による院内感染症として、肺炎は誤嚥が主要な原因となる。高齢者で慢性基礎疾患のある患者で発症しやすい。新生児髄膜炎の重要な原因菌である。腹部手術創等の外傷感染症を発症することがある。

尿路感染症、新生児髄膜炎や敗血症等に由来する大腸菌は疫学的及び細菌遺伝学的に常在大腸菌や下痢原性大腸菌とは異なることから、ExPEC として区分されている。(参照 242) [Russo_2000_J infect Dis]

その他 ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎や骨盤内炎症性疾患等に関与するとともに、発生頻度は低いが、皮膚・軟組織感染、原因となる。さらに、初発感染部位からの血流感染によって致死性の敗血症を引き起こす場合がある。ExPEC による感染症の成立には定着因子、鉄獲得系、防御・侵入因子、毒素等の各種病原因子が関与すると考えられている。(参照 247) [Dale_2015_J Infect_Chemother]

(黒ラインは原文のままで他の文章は修正追記されたものです。)

【事務局】

池専門参考人より御提示いただいた修文案を青字のとおり反映しましたので、こちらでより御審議をお願いいたします。

1

表 30 JANIS 検査部門における血液及び尿検体分離菌の割合

血液検体				尿検体*		
年	分離菌	分離上位 3 菌種		分離菌	分離上位 3 菌種	
2010	140,134	<i>S. aureus</i>	13.3%			
		<i>E. coli</i>	10.3%			
		<i>S. epidermidis</i>	10.0%			
2011	154,890	<i>S. aureus</i>	15.3%			
		<i>E. coli</i>	12.3%			
		<i>S. epidermidis</i>	12.1%			
2012	173,355	<i>S. aureus</i>	14.7%			
		<i>E. coli</i>	13.2%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.3%			
2013	195,963	<i>E. coli</i>	14.4%			
		<i>S. aureus</i>	14.1%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.3%			
2014	224,411	<i>E. coli</i>	15.0%			
		<i>S. aureus</i>	13.7%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.3%			
2015	336,575	<i>E. coli</i>	15.8%			
		<i>S. aureus</i>	13.2%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.3%			
2016	365,231	<i>E. coli</i>	16.5%			
		<i>S. aureus</i>	13.2%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.0%			
2017	385,048	<i>E. coli</i>	17.0%			
		<i>S. aureus</i>	13.4%			
		<i>S. pidermidis</i>	10.8%			
2018	406,112	<i>E. coli</i>	17.6%	912,065	<i>E. coli</i>	25.5 %
		<i>S. aureus</i>	13.5%		<i>E. faecalis</i>	9.4%
		<i>S. pidermidis</i>	10.7%		<i>P. aeruginosa</i>	6.6%
2019	419,773	<i>E. coli</i>	17.8%	963,161	<i>E. coli</i>	25.4 %
		<i>S. aureus</i>	14.3%		<i>E. faecalis</i>	9.3%
		<i>S. epidermidis</i>	10.5%		<i>P. aeruginosa</i>	6.7%
2020	421,321	<i>E. coli</i>	18.1%	1,007,143	<i>E. coli</i>	25.3%
		<i>S. aureus</i>	13.9%		<i>E. faecalis</i>	9.1%
		<i>S. pidermidis</i>	10.5%		<i>P. aeruginosa</i>	6.8%

2

*2017 年以前は尿検体分離菌のデータなし

3

② 重篤度

多剤耐性 *E. coli* クローンである O25:H4-ST131 は、2008 年に出現が確認されて以降、世界規模で院内及び市中における ExPEC 感染症の主要原因菌となっている。また、*E. coli* ST131 には CTX-M 型 ESBL 産生株やフルオロキノロン耐性株が高頻度で見られることが、治療薬の選択を困難としている。(参照 248) [Nicolas-Chanoine_2014¥Clin Microbiol Rev]

E. coli ST131 の菌株は A、B 及び C のクレードに分けられるが、2000 年以降の世界規模での分布をみると、クレード C が最も優勢である。[Pitout_2017_F1000Res]

国内においても、*E. coli* ST131 は尿路感染症や血流感染症の主要原因菌である。2006 年に *bla*_{CTX-M-27} 保有を保有する新たな C1/H30R クレード (C1-27 クレード) の株が出現し、2010 年以降の ESBL 産生大腸菌の著しい増加の要因となっている。(参照 248、249) [Matsumura_2016_Emerg Infect Dis] [Nicolas-Chanoine_2014_Clin Microbiol Rev]

【事務局】

尿路感染症及び肺炎に関し、重篤度を記した情報の提出はほとんどございませんでした。特に医系の先生方、これらの疾病の重篤度について要すれば追記をお願いできればと思います。

④ 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

国内で分離された ExPEC 及び大腸菌臨床由来株のアミノグリコシド耐性を表 31 及び表 32 に示した。いずれも ESBL 産生株は非産生株と比較し高い耐性率が報告されている。

また、ST131 臨床由来株の AMK 及び GM 耐性率は、ESBL 産生株では 20～34% 及び 3～31%、ESBL 非産生株では 0～3% 及び 14～20% であったことが報告されている。(参照 248) [Nicolas-Chanoine_2014¥Clin Microbiol Rev]

表 31 ExPEC のアミノグリコシド耐性率

分離 時期	供試菌株			耐性率 (%)****			(参照)
	特性	型別	株数	AMK	GM	TOB	
2010 年 6 月-12 月	pAmpC 産生	—	19	0	5.2	—	(参照 262) [Matsumura_2012_Int J Antimicrob Agents]
	ESBL 産生	—	125	0	17.6	—	
	pAmpC 及び ESBL 産生	—	4	0	0	—	
	—	ST131	54	0	11.1	—	
	—	ST131 以外	94	0	18.1	—	
2001- 2012 年	ESBL 産生株	B2-ST131-O25b*	185	0.5	27.0	24.9	(参照 263) [Matsumura_2012_JAC]
		B2-ST131-O16	26	0	11.5	11.5	
		他の ST131	4	0	50.0	0	
		D-ST405	41	4.9	41.5	51.2	
		D-ST69	7	0	28.6	28.6	
		D-ST393	2	0	0	0	
		その他	316	1.3	24.1	18.0	

2012- 2013 年	ESBL 産生 ST131	H30Rx**	64	0	14.0	28.1	(参照 264) [Matsumura_2015_JAC]
		H30-non Rx	334	0.3	20.4	14.1	
		H41	49	0	20.4	16.3	
		H22	10	0	10.0	20.0	
		他の H 型	4	0	50.0	25.0	
2014 年 12 月	臨床由来 ExPEC	40-30***	83	—	24.1	20.5	(参照 265) [Matsumura_2017_JAC]
		38-41	19	—	—	—	
		40-21	17	—	—	—	
		35-27	13	—	23.1	15.4	
		38-18	11	—	—	9.1	
		24-30	10	—	—	—	
		40-22	10	—	10.0	10.0	
		38-16	9	—	—	—	
		40-41	9	—	22.2	11.1	
		14-64	8	—	25.0	12.5	
		26-5	8	—	50.0	25.0	
		非主要型	132	—	3.0	0.8	

*系統/ST/O 血清型又は系統/ST

***fimH*型、Rx: フルオロキノロン及びセフトキシム耐性

****fumC-fimH*型

**** ブレイクポイントは AMK 64 μ g/mL、GM 16 μ g/mL、TOB 16 μ g/mL (CLSI による)

表 32 尿路感染症由来大腸菌におけるアミノグリコシドの MIC

分離年	医療 機関 数	由来	株数	薬剤	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性率 (%)*	(参照)
2008 年 1 月-6 月	28	尿路感染症	255	AMK	0.5- 16	2	4	—	(参照 244) [Ishikawa_2011_JIC]
				GM	0.125- 128	0.5	8	—	
				ISP	0.25-8	1	2	—	
2011 年 1 月-9 月	42	尿路感染症	382	AMK	1-16	2	8	0	(参照 266) [Ishikawa_2015_JIC]
				GM	0.25- ≥256	1	2	6.8	
				ISP	0.5-8	1	4	-	
2009 年 4 月-2010 年 11 月	43	尿路感染症	301	AMK	0.5-4	1	2	0	(参照 267) [Hayami_2013_JIC]
				GM	0.25-128	0.5	1	5.3	
2015 年 3 月-2016 年 2 月	31	尿路感染症	220	AMK	1-8	2	4	0	(参照 268) [Hayami_2019_JIC]
				GM	0.25-≥256	0.5	1	5.2	
		ESBL 産生株	9	AMK	1-4	2	4	0	
				GM	0.5-≥256	16	≥256	55.6	
2015 年 1 月-2016 年 3 月	41	尿路感染症	55	ABK	0.5-8 ≥16	1	2	-	(参照 269) [Kobayashi_2020_JIC]
				AMK	1-16	2	4	0	
				GM	0.25-≥256	0.5	32	12.6	

* ブレイクポイントは AMK 64 μ g/mL、GM 16 μ g/mL、TOB 16 μ g/mL (CLSI による)

⑤用量—反応関係：人に他するハザードのばく露の大きさ及び頻度と影響の重篤度及

1 び頻度関係性

2 ExPEC（腸外感染性大腸菌）による尿路感染症は、サルモネラやリステリアなどの食中
3 毒菌感染とは異なり、日和見感染の性格が強いとされている。つまり、患者が他の健康問
4 題を抱えていたり、免疫力が低下していたりすると、ExPEC はその機会をついて感染を
5 引き起こす可能性がある。これらの感染には、食品を介した摂取による原因を排除できな
6 いものの、多くの場合は、菌が体内（通常は腸内）で増殖し、その後、尿路に移動して感
7 染を引き起こすと考えられている。このような感染経路のため、ExPEC による尿路感染
8 症の発生には、個々の体質や状態（例えば、免疫状態など）が大きく影響すると考えられ
9 る。したがって、ExPEC による尿路感染症の「用量・反応関係」についての科学的データ
10 は、食中毒菌感染（例えば、サルモネラやリステリア）のそれと比較して見つけにくい。
11 また、個々の感染症例において、どれだけの菌が感染症を引き起こすかを正確に知ること
12 も困難である。これは、ExPEC が感染を引き起こすのに必要な菌数が、患者の具体的な状
13 況や条件によって大きく変わる可能性があるためであると考えられるからである。 **木村専**

14 **門委員**

16 【事務局】「⑤当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況に関する感染症対策状況」及び「⑥用
17 量―反応関係：人に対するハザードのばく露の大きさ及び頻度と影響の重篤度及び頻度関
18 係性」については、情報の提供がございました。記載すべき内容があれば追記願
19 います。

21 【木村専門委員】

22 「用量―反応関係：人に他するハザードのばく露の大きさ及び頻度と影響の重篤度及び頻
23 度関係性」については、情報の提供がございました。記載すべき内容があれば追記
24 願います。」（事務局）

25 ⑥については、下記のように文案考えてみました。

26 ⑥用量反応関係

27 ExPEC（腸外感染性大腸菌）による尿路感染症は、サルモネラやリステリアなどの食中
28 毒菌感染とは異なり、日和見感染の性格が強いとされている。つまり、患者が他の健康問
29 題を抱えていたり、免疫力が低下していたりすると、ExPEC はその機会をついて感染を
30 引き起こす可能性がある。これらの感染には、食品を介した摂取による原因を排除できな
31 いものの、多くの場合は、菌が体内（通常は腸内）で増殖し、その後、尿路に移動して感
32 染を引き起こすと考えられている。このような感染経路のため、ExPEC による尿路感染
33 症の発生には、個々の体質や状態（例えば、免疫状態など）が大きく影響すると考えられ
34 る。したがって、ExPEC による尿路感染症の「用量・反応関係」についての科学的データ
35 は、食中毒菌感染（例えば、サルモネラやリステリア）のそれと比較して見つけにくい。
36 また、個々の感染症例において、どれだけの菌が感染症を引き起こすかを正確に知ること
37 も困難である。これは、ExPEC が感染を引き起こすのに必要な菌数が、患者の具体的な状
38 況や条件によって大きく変わる可能性があるためであると考えられるからである。

【事務局】

木村専門委員からご提示いただいた文案を評価書案に追記しました。

(2) 腸球菌感染症

[II.6.(3)]及び[II.7.(2)]にあるように、*E. faecalis* による心膜炎等の重度感染症の場合は、アンピシリンに加えて GM 又は SM 等が併用使用される。また、*E. faecium* による感染では、バンコマイシンが推奨薬となるが、患者にβ-ラクタム系薬剤のアレルギーが確認された場合は、バンコマイシン及び GM の併用を行う。また、新生児の肺炎の場合、アンピシリンを投与する場合、GM 又はアミカシンを併用することがある。

① ハザードによるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病に関する情報及び当該疾病の発生原因及び発生状況

腸球菌は人及び動物の腸内に常在する細菌であり病原性は低い。腸球菌によるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病は、日和見感染症、院内感染症である。腸球菌は菌血症とともに心内膜炎、尿路感染症、腹腔内感染症、蜂窩織炎及び創傷感染症を引き起こす。(参照 250) [van Essen-Zandbergen_2007_JAC]

腸球菌のうち、*E. faecalis* と *E. faecium* が人の感染症、特に院内感染の原因となる頻度が高い。腸球菌感染症は主として *E. faecalis* によって引き起こされる (80~90%) が、*E. faecium* は薬剤耐性頻度が高いことから、その臨床上の重要性が高まっている。(参照 251、252) [感染研] [Cattoir_2022_Curr Opin Microbiol]

E. faecalis では、特定の CC (CC2、CC6 及び CC87) において多剤耐性や可動性遺伝因子の保有との関連が認められ、CC2 及び CC87 はほとんどが医療関連感染症由来であることが示されている。臨床由来株は、常在菌株よりもゲノムサイズが大きく、外来性の獲得 DNA (トランスポゾン、IS、プラスミドやファージ) をより多く保有する傾向が認められる。臨床由来株が保有する約 150 kb の PAI には宿主への適応に寄与する病原因子や他の形質の遺伝子がコードされ、また種々の MGE が含まれる。全ゲノム塩基配列に基づいた解析において、クラスターの存在は認められるが、特定の宿主との関連性は認められない。(参照 252-254) [Cattoir_2022_Curr Opin Microbiol] [Garcia-Solache_2019_Clin Microbiol Rev] [Pontinen_2021_Nat Commun]

【事務局】

以下の記載については、それぞれ記載のとおり関連性が不明瞭であったため記載を見送りました。関連がある場合は、それがわかるように言葉を足していただければと思います。

JANIS の検査材料別分離菌数割合では、*E. faecalis* は、尿検体から分離されることが多い菌として報告されている (表 30)。2020 年度の報告では、尿検体からの *E. faecium* が分離される割合は 9 番目に多く 3.1%、その他の腸球菌が分離される割合は 11 番目で 1.9%であった。また、血液検体から分離される割合は、*E. faecalis* は 6 番目に多く

3.1%、*E. faecium* は 8 番目で 2.5%であった。(参照 246) [厚労省_JANIS 公開情報検査部門]

→尿より分離された腸球菌が食品由来であるか否か不明瞭。また、尿路感染症の原因菌と推察するが、アミノグリコシドを投与する必要がある心内膜炎等の重度感染症に該当するのか判断がつかなかった。

人臨床での VRE の出現が認められて以降、*E. faecium* の解析が進められた結果、人の院内感染に関連する CC17 が特定された。その後、医療環境に適応した様々なクローンが世界中で確認されている。全ゲノム塩基配列に基づいた解析によって、*E. faecium* は医療関連系統であるクレード A と市中関連系統（主に人常在菌）であるクレード B に分かれることが示された。

最近の研究によると、*E. faecium* のプラスミド上の遺伝学的情報が染色体上の情報よりも菌の由来と密接に関連し、生息環境への適応に寄与していることが示された。医療関連株は非臨床由来株に比べて染色体及びプラスミドのサイズが大きく、医療環境への適応や宿主への定着や感染の成立を可能とするさまざまな遺伝子を多く保有していることが報告されている。(参照 252、253) [Cattoir_2022_Curr Opin Microbiol] [Garcia-Solache_2019_Clin Microbiol Rev]

感染症法に基づく報告では、1999 年 4 月から 2010 年までに報告されたバンコマイシン耐性腸球菌感染症患者総数（保菌者も含む）は、1999 年（4 月）から 2001 年までは年間 40 件以下の報告数であったが、2006 年から 2008 年には年間 80 件以上となり、2009 年には 116 件、2010 年には 119 件の発生が報告された。その後、年間 50～90 件で推移していたが、2020 年には 136 件の発生が報告されている。(参照 255) [感染研_発生動向調査年別報告数一覧]

→VRE とアミノグリコシドの関係が明記されておらず記載すべきか判断がつかなかった。バンコマイシンが効く場合はバンコマイシンを用いて治療、その際にアミノグリコシドを併用、と前述されている。事務局で調べた限り、VRE に対してアミノグリコシドの使用は推奨されていない様子。（☆参照）

VRE とアミノグリコシドの関係を明記しておくことが有益と考える場合は、その旨ご連絡ください。

☆VRE の治療薬

JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019：一般論として VRE には LZD（リネゾリド）、QPR/DPR（キヌプリスチン/ダルホプリスチン）を使用する。

2017 年の添付文献：感染性心内膜炎については、VRE では、リネゾリド単剤、またはダプトマイシンとアンピシリンやゲンタマイシンを併用する。ただし、エビデンス、見解から有用性、有効性がそれほど確立されていない治療法であるとの注釈があり。

NIID の HP : アンピシリン又はテイコプラニンが感性の場合はこれらを使用し、耐性の場合は LZD やダプトマイシンを使用する。

【池専門参考人】

① VRE (Vancomycin resistant *E. faecium*) は米国では高病原性、多剤耐性の遺伝系統 *E. faecium* CC17 が病院内で院内感染原因菌として病院での C. difficile 腸炎の治療に内服バンコマイシンを多用した結果、広がったとされています。米国では家畜飼育環境では VRE は広がっていません。

② 欧州では家畜（トリ、ブタ等）の成長促進の目的で用いられたアボパルシンにより家畜で VRE が選択され高頻度に分離され市中の健常者の便からも VRE が分離されました。これらの VRE は院内感染原因菌にはなっていません。病院内に広がることはありません。

③ アジアにおいては台湾、韓国において *E. faecium* CC17 の院内感染が広がり重症感染症が問題となっています。

日本では欧州と類似し、主としてアボパルシン使用の多い国（タイ、フランス等）からの輸入鶏肉を介して人が VRE を保菌した例があることが推測されますが多くはありません。院内感染としてこれらの菌及び米国の CC17 が広がっていないと思います。

入院患者等から時に分離されることがあり、それが他の患者からも分離されるようですが、CC17 によるような重度易感染者に対する重度感染症を発症した例はたぶんないと思います。

このような菌の由来は不明ですがたまたま人が保菌していた可能性があると思います。

④ *E. faecium* VRE, CC17 の感染症は台湾、韓国の報告が参考になるとと思います（もし必要なら）

⑤ 米国 2010～2012 年の腸球菌分離頻度（参考）

Enterococci	84,050	
<i>E. faecium</i>	20,172	(24%)
<i>E. faecalis</i>	63,878	(76%)
VRE	20,038	(24%) in 84,050
<i>E. faecium</i> VRE	14,998	(75.5%) of 20,038 VRE
分離検体・部位		
尿路感染	65%	
心内膜炎、菌血症	11%	
外傷 (wound)	24%	

腸球菌感染症

Ampicillin, Penicillin と aminoglycoside の併用療法は 1940 年代に始まります。β-

lactam 薬による細胞壁障害と、それに続く細胞膜障害によりアミノグリコシドの細菌体内透過性亢進と続くアミノグリコシドの殺菌効果により相乗効果が得られています。この時、*E. faecalis* の心内膜炎の治療効果は、*Streptococcus* の心内膜炎と比較し、約 60%でしたが併用により十分な治療効果が得られるようになったとされています。また、最近のデータでは ampicillin 感受性 aminoglycoside 低感受性 *E. faecalis* の in vitro の殺菌効果は、ampicillin 単独と比較し、24 時間で 99.9%コロニー数が減少したとされています。

腸球菌の aminoglycoside

SM, KM 4~256 μ g/ml、GM8~64 μ g/ml の自然耐性で AAC(6')-APH(2'') 不活酵素獲得で GM >22000 μ g/ml の高度耐性となります。また、*E. faecium* は Penicillin 耐性、vancomycin 耐性も獲得します。

これら各種薬剤耐性腸球菌に対する治療は初期の併用療法の原理に基づき現在使用可能な各種薬剤を用いた併用が行われています（参考：Table 2, Table 3）。

② 当該疾病の重篤度

E. faecalis と *E. faecium* は、特に長期にわたり抗菌性物質の投与を受けていたり、長期にわたって入院していたりする重症疾患や免疫不全状態の患者での院内感染の主要な原因菌の一つとなっており、一般的に腸球菌は多くの抗菌薬に対する耐性を持つため治療が難しい場合がある。（参照 252）[\[Cattoir_2022_Curr Opin Microbiol\]](#)

アミノグリコシド耐性腸球菌による重篤度への影響については、高度 GM 耐性腸球菌と疾病の重篤化には関連性がみられないとする報告がある一方で、高度 GM 耐性腸球菌による菌血症患者の死亡率の上昇が報告されている。（参照 256-259）[\[Watanakunakorn_1993_Clin Infect Dis\]](#) [\[Caballero-Granado_1998_JCM\]](#) [\[Shaked_2006_Scand J Infect Dis\]](#) [\[Jang_2010_J Korean Med Sci\]](#)

【事務局】

腸球菌感染症に関し、重篤度を記した情報の提出はほとんどございませんでした。特に医系の先生方、これらの疾病の重篤度について要すれば追記をお願いできればと思います。

また、以下の記載についてはアミノグリコシドとの関連性が事務局では判断できなかったため追記しておりません。要すれば、なぜアミノグリコシドの使用において VRE が問題となるのか言葉を足して追記いただければと思います。

世界的に治療薬の選択が困難となる多剤耐性腸球菌、特にバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の蔓延が問題となっている。VRE 保菌者が入院患者として存在した場合、無症状の保菌者となり、長期間にわたって VRE を排出し続け、周囲の患者に VRE を感染させていた事例も海外でしばしば報告されている。（参照 250-252）[\[感染研\]](#) [\[Cattoir_2022_Curr Opin Microbiol\]](#) [\[van Essen-Zandbergen_2007_JAC\]](#)

VRE が健常者や感染防御機構の正常な患者の腸管内に感染又は定着しても、下痢や腹痛などの症状を呈することはなく、無症状である。しかし、VRE が血液などから分離されるような感染防御能が全般的に低下した状態の患者では、MRSA、緑膿菌、大腸菌など病原性の強いほかの細菌が同時に混合感染を起こしていることも多く、それらの菌による症状が前面に出る場合が多い。VRE により術創感染症や膿瘍、腹膜炎、敗血症などを生じた症例では、患部の発赤などの炎症所見、発熱などの全身所見など一般的な細菌感染症の症状が見られ、重篤な例では、発熱やショックなどの症状で死亡することもある。(参照 250) [van Essen-Zandbergen_2007_JAC]

④ 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

国内の人臨床分野におけるアミノグリコシド系抗菌性物質耐性菌（高度 GM 耐性菌）の検出状況が調査されている。

1983～1990 年に名古屋大付属病院の敗血症例から分離された腸球菌 26 株中 9 株 (34.6%)、うち *E. faecalis* 12 株中 4 株 (33.3%)、*E. faecium* 9 株中 2 株 (22.2%)、*Enterococcus avium* 5 株中 3 株 (60.0%) が高度 GM 耐性 (MIC >2000 µg/mL) であったことが報告されている。(参照 270) [角谷_1991_感染症学雑誌]

1992～1996 年に群馬大学病院の入院患者から分離された *E. faecalis* 1,799 株中 432 株 (24%) が高度 GM 耐性 (MIC >500 µg/mL) であり、GM 耐性がコードされたフェロモン反応性高頻度接合伝達プラスミドが検出されたことが報告されている。(参照 271) [Ma_1998_J Clin Microbiol]

2001～2002年に国内（主として関東地方）の病院の血液培養検体から分離された腸球菌149株中54株 (36.2%)、うち *E. faecalis* 94株中47株 (50.0%)、*E. faecium* 41株中2株 (4.9%)、その他の *Enterococcus* spp. 14株中5株 (35.7%) が高度GM耐性株であった。高度GM耐性株54株中49株 (90.7%) から *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 遺伝子が検出されたが、残りの5株からは *aac(6')-Ii*、*ant(4)-Ia*、*ant(6')-Ia*、*ant(9')-Ia*、*aph(2')-Ic*、*aph(3')-IIIa* 遺伝子のいずれも検出されなかったことが報告されている。(参照272) [金山_2005_日化療誌]

2007～2009 年に東京都内の病院での敗血症例から分離された腸球菌 155 株中 44 株 (28%) が高度 GM 耐性 (MIC>500 µg/mL) であったことが報告されている。(参照 273) [Araoka_2011_J Infect Chemother]

2003～2014 年に茨城県南部において血液又は脳脊髄液から分離された腸球菌株のうちから、4 年毎にそれぞれ 40 株をランダム抽出した *E. faecalis* 120 株中 41 株 (31%)、*E. faecium* 120 株中 11 株 (9%) が高度 GM 耐性株であった。また、*E. faecalis* 21 株 (28%)、*E. faecium* 48 株 (39%) が高度 SM 耐性株であった。4 年毎の耐性率の推移を見ると、*E. faecium* の高度 SM 耐性率が 2003～2006 年 47.5%から 2011～2014 年 22.5%と減少したことを除き、有意な変動はみられなかった。高度 GM 耐性株の全てで *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 遺伝子が検出され、高度 SM 耐性株では *E. faecalis* 1 株を除き、*ant(6')-Ia* 遺伝子が検出されたことが報告されている(参照 274)。[Osuka_2016_J Infect Chemother]

2010 年に東京都内の大学病院において臨床例から分離された *E. faecalis* 100 株中 30 株

(30%)、*E. faecium* 40 株中 9 株 (22.5%) が高度 GM 耐性株であった。また、*E. faecalis* 22 株 (22%)、*E. faecium* 9 株 (22.5%) が高度 SM 耐性株であった。これらの高度耐性株のうち、*E. faecalis* 11 株 (11%)、*E. faecium* 4 株 (10.0%) が高度 GM かつ SM 耐性株であった。高度 GM 耐性株 39 株の全てで *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 遺伝子が検出され、高度 SM 耐性株 22 株中 18 株で *ant(6')-Ia* 遺伝子が検出されたことが報告されている。(参照 275) [Harada_2020_Jpn J Infect Dis]

⑤用量—反応関係：人に他するハザードのばく露の大きさ及び頻度と影響の重篤度及び頻度関係性

腸球菌感染症は、サルモネラやリステリアなどの食中毒菌感染とは異なり、日和見感染の性格が強いとされている。つまり、患者が他の健康問題を抱えていたり、免疫力が低下していたりすると、腸球菌はその機会をついて感染を引き起こす可能性がある。これらの感染には、食品を介した摂取による原因を排除できないものの、多くの場合は、菌が体内（通常は腸内）で増殖し、その後、日和見感染を引き起こすと考えられている。このような感染経路のため、腸球菌による心内膜炎、尿路感染症、腹腔内感染症、蜂窩織炎及び創傷感染症の発生には、個々の体質や状態（例えば、免疫状態など）が大きく影響すると考えられる。したがって、腸球菌による日和見感染症の「用量-反応関係」についての科学的データは、食中毒菌感染（例えば、サルモネラやリステリア）のそれと比較して見つけにくい。また、個々の感染症例において、どれだけの菌が感染症を引き起こすかを正確に知ることも困難である。これは、腸球菌が感染を引き起こすのに必要な菌数が、患者の具体的な状況や条件によって大きく変わる可能性があるためであると考えられるからである。

木村専門委員

【事務局】

「⑤当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況に関する感染症対策状況」及び「⑥用量—反応関係：人に他するハザードのばく露の大きさ及び頻度と影響の重篤度及び頻度関係性」については、情報の提供がございませんでした。記載すべき内容があれば追記願います。

【木村専門委員】

腸球菌も ExPEC（腸外感染性大腸菌）と同様に基本的に日和見感染菌なので、下記ように同様の文章としてはいかがでしょうか。

⑥用量反応関係

腸球菌感染症は、サルモネラやリステリアなどの食中毒菌感染とは異なり、日和見感染の性格が強いとされている。つまり、患者が他の健康問題を抱えていたり、免疫力が低下していたりすると、腸球菌はその機会をついて感染を引き起こす可能性がある。これらの感染には、食品を介した摂取による原因を排除できないものの、多くの場合は、菌が体内（通常は腸内）で増殖し、その後、日和見感染を引き起こすと考えられている。このような感染経路のため、腸球菌による心内膜炎、尿路感染症、腹腔内感染症、蜂窩織炎及び創傷感

1 感染症の発生には、個々の体質や状態（例えば、免疫状態など）が大きく影響すると考えら
2 れる。したがって、腸球菌による日和見感染症の「用量-反応関係」についての科学的デー
3 タは、食中毒菌感染（例えば、サルモネラやリステリア）のそれと比較して見つけにくい。
4 また、個々の感染症例において、どれだけの菌が感染症を引き起こすかを正確に知ること
5 も困難である。これは、腸球菌が感染を引き起こすのに必要な菌数が、患者の具体的な状
6 況や条件によって大きく変わる可能性があるためであると考えられるからである。

7
8 【事務局】

9 木村専門委員からご提示いただいた文案を評価書案に追記しました。

10 11 2. 人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報

12 (1) 大腸菌

13 [II. 6.(3)]及び[II. 7.(2)④]にあるとおり、新生児期の上部尿路感染症において、初期の治
14 療ではアンピシリン及びGMの併用が第一選択となる。成人の院内肺炎において、耐性菌
15 のリスクがあり重症となっている場合は、他系統の抗菌性物質に加え、第二選択としてア
16 ミカシン、GM又はトブラマイシンを投与する。腎盂腎炎において、経口治療開始時にの
17 みアミカシンの点滴静注が推奨されており、原発巣及び原因菌が判明した後ではアンピシ
18 リン、セフトラジウム、セフトロキサム、フロモキシセフ、アズトレオナム、アミカシン及
19 びバンコマイシンのいずれかを投与する。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 76)
20 いずれの場合においてもアミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般的
21 であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。

22 23 (2) 腸球菌

24 腸球菌は、β-ラクタム剤やバンコマイシン等の細胞壁合成阻害薬の殺菌活性に対して抵
25 抗性を示す。このため、臨床的に到達可能な薬剤濃度では発育阻止がみられるが、発育阻
26 止濃度をはるかに上回る濃度においてのみ殺菌効果が認められる。このため、細胞壁合成
27 阻害薬とアミノグリコシドの併用が行われる。(参照 261) [Kristich_2014_Enterococci]

28 感染性心内膜炎では、GMとアンピシリンを併用して治療が行われ、β-ラクタム剤アレ
29 ルギーや原因菌が *E. faecium* の場合は、バンコマイシンとGMの併用が行われる。新生
30 児の肺炎では、アンピシリン単独又はGMまたはAMKを併用して治療が行われる。アン
31 ピシリン耐性バンコマイシン感受性菌の場合、バンコマイシン単独又はGMとの併用で治
32 療が行われる。

33 (参照 260) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

34 いずれの場合においてもアミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般
35 的であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。

36
37 【事務局】

38 「⑤ 交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質による治療効
39 果の減弱あるいは喪失」については、懸念がない旨ハザードの特定の際に調査審議済みで

あるため、記載を割愛しました。

VI. 食品健康影響評価

1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方

評価指針に基づき、特定したハザードである大腸菌及び腸球菌について、発生、ばく露及び影響評価を行い、その結果を総合的に判断してリスクの推定を行った。

2. 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）

大腸菌及び腸球菌における主なアミノグリコシド耐性機序は、酵素による薬剤の修飾である。また、標的部位の修飾及び薬剤耐性の排出・透過性の低下によってもアミノグリコシド耐性が生じる。なお、腸球菌は、細胞質膜の透過性が低いため、アミノグリコシドに自然耐性を示す

表 10 にあるとおり、酵素による薬剤修飾及び標的部位修飾酵素に関する伝達性のアミノグリコシド耐性遺伝子が知られており、これらの耐性遺伝子がプラスミドやインテグロン等の MGE の水平伝播により細菌間で伝達されることも報告されている。

大腸菌については、国内の家畜由来大腸菌からアミノグリコシド耐性遺伝子保有株が検出されている。

腸球菌については、国内の家畜由来腸球菌からアミノグリコシド耐性遺伝子保有株の検出は報告されていないが、市販鶏肉及び内臓肉由来腸球菌から、アミノグリコシド耐性遺伝子が検出されている。

（大腸菌及び腸球菌について、懸念は中程度）

(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

2012～2019 年の健康家畜由来大腸菌の KM 耐性率は、牛で 0～4.3%、豚で 7.9～10.8%と低く維持されていたが、肉用鶏で 24.1～43.9%となっていた。GM 耐性率はいずれの動物種においても低く、牛で 0～0.8%、豚で 0.5～6.5%、肉用鶏で 1.5～6.3%であった。SM 耐性率は他の 2 剤に比べてやや高めに推移し、牛で 12.3～22.1%、豚で 39.6～52.7%、肉用鶏で 38.6～51.3%であった。

2014～2019 年度に国内のと畜場・食鳥処理場における家畜から分離された腸球菌のアミノグリコシド耐性率を見ると、KM 耐性率は、牛で 0.8～15.9%、豚で 17.6～35.4%、肉用鶏で 37.0～61.6%であり、特に豚及び鶏で耐性率が高かった。GM 耐性率は、牛で 0～13.5%、豚で 1.2～19.0%、肉用鶏で 3.4～12.6%であり、概ね低く維持されていた。DSM 耐性率は、牛で 0.8～31.2%、豚で 28.0～55.2%、肉用鶏で 27.0～49.2%であったが、減少傾向がみられ、2017 年度の豚及び鶏の耐性率はそれぞれ 28.0%及び 27.0%だった。特に牛では、2014 年度 31.2%から 2017 年度 0.8%と大きく減少している。

50%を超えて比較的高い耐性率が確認されているハザードはあるが、肉用鶏より分離された大腸菌の KM 及び GM 耐性率を除いて、大腸菌及び腸球菌、いずれの畜種

においても顕著な耐性率の上昇は認められなかった。肉用鶏より分離された大腸菌の KM 及び GM 耐性率は上昇傾向にあった。~~るが、ただし、GM~~ 耐性率そのものは KM 及び SM 耐性率~~他~~と比較して低い。

(大腸菌及び腸球菌について、懸念は中程度)

【事務局】

黄色マーカーのとおり結論を記載しました。適切かご確認ください。

【浅井専門委員】

現状で耐性の上昇は認められないことから、現状の使用に問題はないということです。から、「懸念は小さい」が良いと思います。

【早山専門委員】

KM、SM と (上述しましたが、明記した方が分かりやすいと思いました。)

Ⅲ. 1. (1). ①. a. でコメントしました。黄色マーカー部分は、耐性率に上昇傾向にあるかどうかだけに着目するのでしょうか？鶏の KM や、豚と鶏の SM は耐性率が高い傾向を維持していますが、これについては触れる必要はありませんか？

【事務局】

Ⅲ. 1. (1). ①. a. の修正した記載と平仄を合わせましたので御確認ください。

(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)

動物用医薬品としては、要指示医薬品として獣医師の処方せん又は指示により使用される。アミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の適応症は、牛の肺炎、気管支炎、細菌性下痢症、細菌性関節炎、乳房炎、レプトスピラ病、放線菌症、子宮内膜炎、豚の肺炎、細菌性下痢症、萎縮性鼻炎、レプトスピラ病、豚丹毒、鶏の大腸菌症、ブドウ球菌症、伝染性コリーザとされている。腸球菌による感染症はアミノグリコシドの適応症とはされていない。

アミノグリコシドは消化管からはほとんど吸収されず、経口的に投与すると投与量の 1 % 未満しか吸収されない。また、腸で不活性化されず、糞便に排泄される。したがって、豚では経口投与される SM 及び APM、肉用鶏では経口投与される SM が主として腸管内における薬剤耐性菌の選択圧として作用するものと考えられる。

2019 年のアミノグリコシドの推定年間販売量は、豚用の占める割合が最も高く (63%)、次いで肉用鶏用 (22%)、乳用牛用 (8%)、肉用牛用 (5%)、馬用 (1%)、採卵鶏用 (0%) となっている。豚用 SM の量が他に比べて多く、推定年間販売量の推移は豚用 SM に大変類似している。

家畜に使用されるアミノグリコシドの推定年間販売量は、合計 32 から 47 トンの間で推移しており、いずれの畜種においても明確な増減傾向は見られず、顕著な上昇傾向にない。(大腸菌及び腸球菌について、懸念は小さい。)

（４）発生評価の結果

発生評価の結果を表 34 に示した。

伝達性のアミノグリコシド耐性遺伝子が複数知られており、かつ、家畜又は食肉から保有株が検出されている。

大腸菌においては、比較的高めに推移している SM の耐性率は、牛では 12.3～22.1%、豚では 39.6～52.7%、鶏では 38.6～51.3%であった。

腸球菌においては、比較的高めに推移している KM の耐性率は、牛では 0.8～15.9%、豚では 17.6～35.4%、鶏では 37.0～61.6%であった。いずれも顕著な上昇が認められなかった。

推定年間使用量は、合計 32 から 47 トンの間で推移しており、いずれの畜種においても明確な増減傾向は見られず、顕著な上昇傾向にない。

表 34 発生評価の内容

区分	評価項目		大腸菌及び腸球菌
発生評価	評価結果		中等度
	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	中程度
		③ その他要因に係る懸念	小さい

【浅井専門委員】

② ハザードの感受性に係る懸念を「中程度」とすることには検討が必要。

3. 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

大腸菌及び腸球菌は、自然環境及び動物の腸管内に存在し、食肉で生存が可能であることから、ハザードが食品を介して人へばく露する可能性があると考えられた。また、薬剤耐性遺伝子を保有する家畜由来大腸菌及び *E. faecium* が、一定期間人の腸管に定着し、人の *E. faecium* に薬剤耐性遺伝子を伝達することが示唆されている。浅井専門委員抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、一般的な細菌の範囲であると考えられた。

なお、アミノグリコシドを治療に用いる尿路感染症の原因菌である ExPEC は、鶏大腸菌症の原因菌である APEC と人の ExPEC との遺伝学的類似性等から、人の ExPEC が鶏又は鶏肉に由来する可能性が示唆されている。一方で、人での ExPEC の摂取及び腸管への定着から発症までに時間差があるために、ExPEC の由来を特定することは難しいともされている。更に、家畜から食品を介して人がばく露される大腸菌のうち、アミノグリコシドの主な投与対象となる尿路感染症の原因菌となるものはごく一部であると考えられる。

（大腸菌について、懸念は小さい。腸球菌について、懸念は中等度/小さい。木村専門委員）

1
2 **【事務局】**

3 サルファ剤の際に取ったアプローチと一緒にですが、尿路感染症は必ずしも食品が原因と
4 なるわけではなく間接的な関与が示唆されているにとどまっているため、大腸菌は懸念を
5 「小さい」としています（黄色マーカー）。

6 腸球菌も日和見感染が主であり、重症化した場合のみアミノグリコシドの投与の対象と
7 なるのですが、バージニアマイシンの評価をした際に、①食肉中で生存可能、②腸に定着
8 して遺伝子を伝達する可能性がある、との2つの理由から「中程度」にした経緯がありま
9 す。腸球菌についても感染し重症化する頻度は低いことをもって、懸念を「小さい」にし
10 た方がよいか、ご検討ください。

11
12 **【木村専門委員】**

13 腸球菌についても感染し重症化する頻度は低いことをもって、懸念を「小さい」にした
14 方がよいか（事務局）

15 →大腸菌と腸球菌は、いずれも日和見感染菌であるという根本的な性質は似ており、食
16 品を介した感染のリスクについてもまだデータが少ないため、わずかなデータで両者の差
17 を明確にする必要性は薄いと考えられます。したがって、両者を「小さい」と表現しても
18 問題ないかもしれません。

19
20 **【浅井専門委員】**

21 大腸菌の記載しかありませんので、腸球菌を中等度にするなら根拠となる記載が必要で
22 す。

23
24 **【事務局】**

25 浅井専門委員からの御指摘を踏まえて、腸球菌の「(1) ハザードを含む当該細菌の生物
26 学的特性」の評価に関する根拠を追記しました。机上配布資料2にもお示しした通り、こ
27 れまでの評価においては、家畜の腸内常在菌であり、食肉中で生存可能であれば「中程度」
28 と評価されております。

29 他方、木村専門委員より「小さい」としてもよいのではないかとコメントもございま
30 す。「小さい」とする場合は、根拠や文面の追加/修正を御検討ください。

31
32 **(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況**

33 大腸菌の陽性率は、国産の牛、豚及び鶏ひき肉で 19.7～88.4%、国産の牛肉及び豚
34 肉で、それぞれ 1.0～4.2%及び 2.5～6.8%、鶏肉で 80%以上であった。

35 国産の畜産食品から分離された大腸菌のアミノグリコシド耐性率は、GM で 0～7%
36 と低く、APM、DSM、SM 及び KM は 3～56%と GM と比較して高値だった。

37 腸球菌の陽性率は、国産の牛及び豚ひき肉でそれぞれ 64.5%及び 76.6%、国産の牛
38 肉及び豚肉でそれぞれ 5.9～9.2%及び 8.4～15.0%、鶏肉で 60%以上であった。

39 国産の畜産食品から分離された腸球菌のアミノグリコシド耐性率は、GM で 0～

12%と低く、DSM 及び KM は由来する畜種によって値は異なるが、いずれも GM よりは高値であった。

(大腸菌及び腸球菌について、懸念は中程度)

(3) ばく露評価に係るその他の要因(食肉処理工程、流通経路等)

牛、豚及び鶏由来食品が適切に管理される限りにおいては、大腸菌及び腸球菌について大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えられた。また、ハザードを含む当該細菌が原因となる食中毒については、調理の前の手洗い、他の食材、特に調理済み食品との交差汚染を防ぎ、食材を充分に加熱する等の一般的な食中毒対策により感染が予防できるものと考えた。

また、2011 年には生食用牛肉の規格基準が策定され、その後牛肝臓及び豚肉(肝臓を含む。)については生食の提供が禁止され、リスクは更に低くなった。鶏肉については、厚生労働省及び消費者庁が加熱用を生食用として流通・提供しないよう通知している。また、2020 年から HACCP に沿った衛生管理を原則実施している。

(大腸及び腸球菌について、懸念は小さい)

(4) ばく露評価の結果

ばく露評価の結果を表 35 に示した。

ハザードによるばく露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、畜産食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、ばく露の程度は低いと考えられる。

表 35 ばく露評価の内容

区分	評価項目		大腸菌	腸球菌
ばく露評価	評価結果		低度	中等度
	各項目の評価	① 生物学的特性に係る懸念	小さい	中程度
		② 食品の汚染状況に係る懸念	中程度	中程度
		③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい

【浅井専門委員】

② 食品の汚染状況に係る懸念を「中程度」とすることには検討が必要。

4. 影響評価について

(1) 当該疾病治療における重要度

「人用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、「カナマイシン系のアルベカシン」は「ある特定の人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」として「Ⅰ：極めて高度に重要」にランク付けされ、「カナマイシン系の耐性菌抵抗性を改良したもの(アルベカシンを除く。)、ゲンタマイシン・シソマイシン系及びストレプトマイシン系に属するもの」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。また、「フラジオマイシン系及びカナマイシン系の天然型に属するもの」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」として「Ⅲ：重要」にランク付けされている。

アミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般的であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。しかし、併用使用や代替薬があるとは言え、畜産食品を介して人に感染し発症する可能性のある尿路感染症等の治療にアミノグリコシドが使用されること、そして、アミノグリコシド系統には異なる抗菌活性の薬剤が含まれていることから、多様な感染症の治療に用いられることや患者の基礎疾患や副反応等により治療薬の選択肢がアミノグリコシド等に限定される可能性があることを考慮する必要がある。

(大腸菌及び腸球菌について、ランクⅠだが推奨薬ではない、一方のみ該当)

(2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）

大腸菌による食品を介した感染症は様々な症状を呈する。ただし、アミノグリコシドが人の治療に用いられるのは、大腸菌による一部の尿路感染症や肺炎であり、尿路感染症は、畜産食品の摂取により直接引き起こされるのではなく、大腸菌が人腸内細菌叢として定着し、泌尿器への上行感染によって感染症が成立すると考えられている。

腸球菌は人の腸内細菌叢の一部として存在し、本来、病原菌とみなされないが、日和見感染症の原因となり、心内膜炎等を引き起こす。*E. faecalis* と *E. faecium* は、特に長期に抗菌性物質の投与を受けたり、長期にわたって入院したりしている重症疾患や免疫不全状態の患者での院内感染の主要な原因菌の一つとなっており、一般的に腸球菌は多くの抗菌薬に対する耐性を持つため治療が難しい場合がある。

(大腸菌について、懸念は小さい。腸球菌について懸念は中等度。)

【事務局】

重篤度については情報が少ないため記載が十分かご確認願います。

なお、腸球菌感染症について、発症に伴う症状は重篤だと推察しますが、その多くは日和見感染であり、重篤化する頻度（発生状況）を考慮すると中等度でよいのかという点事務局では判断がつきませんでした。腸球菌の懸念を中等度とすることが適切かご検討願います。

【浅井専門委員】

家畜で比較的使用されるストレプトマイシンやカナマイシンに対する高度耐性腸球菌が医療でどの程度問題になるかについて教えてください。

(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）

ExPEC 感染症では、薬剤感受性を確認した上でアミノグリコシドが使用される。2008

～2015 年の国内の尿路感染症由来大腸菌の AMK 耐性率は 0%であり、GM 耐性率は約 5～12%であったが、ESBL 産生株では 50%以上であった。2001～2014 年の臨床由来 ESBL 産生大腸菌や ExPEC ST131 では AMK 耐性率は約 0～5%、GM 及び TOB 耐性率は約 10～50%となっている。しかし、AMK、GM 又は TOB が治療薬となり得る ExPEC 感染症の治療には、系統の異なるフルオロキノロン、ペニシリン系薬又はセファロスポリン系薬が使用可能な場合もあり、大きな懸念を生じさせるその他の要因はないものと考えられた。

腸球菌を起因菌とする感染性心内膜炎では、相乗的殺菌効果を期待して細胞壁合成阻害薬とアミノグリコシドが併用される。国内の臨床由来 *E. faecalis* の約 20～50%、*E. faecium* の約 5～20%が高度 GM 耐性を示しており、高度 GM 耐性によって細胞壁合成阻害薬とアミノグリコシドの併用がもたらす相乗的殺菌効果が認められなくなるため、心内膜炎の治療に影響が出る可能性はある。

(大腸菌及び腸球菌について、懸念は小さい)

（４）影響評価の結果

影響評価の結果を表 36 に示した。

医療分野における現状を総合的考慮すると、大腸菌及び腸球菌は、ハザードに起因する感染症に対するアミノグリコシドの治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は低度と考えられた。

表 36 影響評価の内容

区分	評価項目		大腸菌	腸球菌
影響評価	評価結果		低度	中等度
	各項目の 評価	① 重要度ランク I かつ推奨薬	中程度	中程度
		② 当該疾病の重篤性に係る懸念	小さい	中程度
		③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい

5. リスクの推定について

評価指針に基づき、発生、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大腸菌については低度、腸球菌については中等度と判断した。

表 38 リスクの推定の内容

区分	評価項目	大腸菌	腸球菌
リスクの推定	評価結果	低度	中等度
	各項目の評価		
	① 発生評価（スコア）	中等度(2)	中等度(2)
	② ばく露評価（スコア）	低度(1)	中程度(2)
	③ 影響評価（スコア）	低度(1)	中等度(2)
	（スコア合計）	(4)	(6)

6. 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家畜に使用するアミノグリコシド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) 評価対象アミノグリコシドが、動物用医薬品として牛、豚及び鶏に使用された結果としてハザードである大腸菌又は腸球菌が選択され、牛、豚及び鶏由来の畜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否定できないが、大腸菌についてリスクの程度は低度であり、腸球菌についてリスクの程度は中等度であると考えた。

(2) 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最新の知見を踏まえた見直しを随時行うことが重要と考えるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

VII. その他の考察

今回の評価結果においては、大腸菌についてリスクの程度は低度であり、腸球菌についてリスクの程度は中等度としたが、アミノグリコシドについては、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、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」（平成 22 年 3 月

1 25 日付け府食第 240 号) のⅧの内容を受けて農林水産省が実施しているところである
2 が、引き続きその充実が望まれる。(参照 276) [\[食安委_2023_FQ 評価書\]](#)
3
4

1 <別紙 検査値等略称>

略称	名称
AAC	Aminoglycoside <i>N</i> -acetyltransferase
ABPC	アンピシリン (Ampicillin)
AMK	アミカシン (Amikacin)
ANT	Aminoglycoside <i>O</i> -nucleotidetransferase
APEC	トリ病原性大腸菌 (Avian Pathogenic <i>E. coli</i>)
APH	Aminoglycoside <i>O</i> -phosphotransferase
APM	APM (Apramycin)
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
BP	ブレイクポイント (Break point)
CC	Clonal Complex
CFU	コロニー形成単位 (Colony Forming Unit)
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (Carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i>)
CTRX	セフトリアキソン (Ceftriaxone)
DSM	DSM (Dihydrostreptomycin)
DKB	ジベカシン (Dibekacin)
EHEC	腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic <i>E. coli</i>)
ExPEC	腸管外病原性大腸菌 (Extraintestinal Pathogenic <i>E. coli</i>)
EMA	欧州医薬品庁 (European Meicine Agency)
EPEC	腸管病原性大腸菌 (Enteropathogenic <i>E. coli</i>)
ESBL	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended Spectrum β -Lactamase)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
FRM	FRM (Fradiomaycin) (Neomycin)
GM	GM (Gemtamicin)
HACCP	危害分析重要管理点 (Hazard Analysis and Critical Control Point)
ICE	Integrative Conjugative Element
IS	挿入配列 (Insertion Sequence)
ISP	イセパマイシン (Isepamicin)
JANIS	厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomal Infections Surveillance)
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
KM	KM (Kanamycin)

LA-MRSA	家畜関連型 MRSA (Livestock-associated MRSA)
LCM	リンコマイシン (Lincomycin)
LZD	リネゾリド (Linezolid)
MBL	Metallo- β -Lactamase
MGE	可動性遺伝因子 (Mobile Genetic Element)
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
MLST	Multilocus Sequence Typing
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
NM	ネオマイシン (Neomycin) (Fradiomycin)
NTL	ネチルマイシン (Netilmicin)
PAI	Pathogenicity-associated Islands
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応 (Polymerase Chain Reaction)
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動 (Pulsed-field Gel Electrophoresis)
PRM	パロモマイシン (Paromomycin)
PVL	Panton-Valentine Leukocidin
QPR/DPR	キヌプリスチン/ダルホプリスチン (Quinupristin/Dalfopristin)
RMTase	rRNA Methyltransferase
rRNA	リボソーム RNA (ribosomal RNA)
SISO	シソマイシン (Sisomicin)
SM	SM (Streptomycin)
SPCM	スペクチノマイシン (Spectinomycin)
SPF	Specific Pathogen Free
ST	Sequence Type
ST 合剤	Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤
TOB	トブラマイシン (Tobramycin)
tRNA	転移 RNA (transfer RNA)
VCM	バンコマイシン (Vancomycin)
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

1 <参照>

- 2
- 3 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
4 影響評価に関する評価指針 2004.
- 5 2 農林水産省. 令和2年度生産資材安全確保対策委託事業（アミノグリコシド系抗菌剤に
6 関する情報整備事業） 2021:（非公表）.
- 7 3 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, and 石井邦雄監訳. 第54章 アミノグリコシド. In,
8 グッドマン・ギルマン薬理書[下]. 第12版, 廣川書店 2013: p. 1939-60.
- 9 4 Veyssier P and Bryskier A. Aminocyclitol Aminoglycosides, Antimicrobial Agents.
10 2005. p. 453-69.
- 11 5 Ramirez M S and Tolmasky M E. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist
12 Updat 2010. 13: 151-71.
- 13 6 Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H et al.
14 Emergence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae with a 23S rRNA gene
15 mutation. Antimicrob Agents Chemother 2005. 49: 2302-6.
- 16 7 三嶋 廣, 玉舎 輝, 田中 香, and 渡邊 邦. クラミジア咽頭感染の現状と治療方法に関
17 する検討. Jpn J Antibiot 2006. 59: 35-40.
- 18 8 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.
19 <https://www.vm.nval.go.jp/>.
- 20 9 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.
21 <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.
- 22 10 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 スペクチノマイシン 2017.
- 23 11 農林水産省消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関す
24 る基本的な考え方 2013.
- 25 12 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年
26 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（2011～2019
27 年度）.
- 28 13 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance
29 (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6th revision 2018.
30 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.
- 31 14 FDA/CVM. Guidance for Industry #152. Evaluating the Safety of Antimicrobial New
32 Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human
33 Health Concern 2003.
- 34 15 FDA/CVM. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs
35 According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for
36 Antimicrobial New Animal Drugs 2020.
- 37 16 (EMA) EMA, (CVMP) CFMPfVU, and (CHMP) CFMPfHU. Categorisation
38 of antibiotics in the European Union 2019.
- 39 17 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance
40 Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and Animal Health in

- Australia, Version 1.0 (2018).
- 18 二宮幾代治. 動物の抗生物質. 第6章 アミノグリコシド系抗生物質. 養賢堂. 1987.
- 19 Krause K M, Serio A W, Kane T R, and Connolly L E. Aminoglycosides: An
Overview. Cold Spring Harb Perspect Med 2016. 6.
- 20 Serio A W, Keepers T, Andrews L, and Krause K M. Aminoglycoside Revival:
Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation.
EcoSal Plus 2018. 8.
- 21 EMA. Reflection paper on use of aminoglycosides in animals in the European Union:
development of resistance and impact on human and animal health 2018.
- 22 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T et al. Antimicrobial
resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef
cattle. Jpn J Infect Dis 2012. 65: 117-21.
- 23 中谷幸穂, 大谷研文, and 岡村真吾. 山口県で過去6年間に分離された牛呼吸器病原
因菌の薬剤感受性調査. 山口獣医学雑誌 2009. 36: 61-65.
- 24 加藤敏英, 遠藤洋, and 酒井淳一. 健康肥育牛の鼻汁から分離された *Mannheimia*
haemolytica, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum*
の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 2013. 66: 852-58.
- 25 堂本憲司, 浜田義雄, and 久米常夫. 牛の乳房炎乳汁由来 *Staphylococcus aureus* の
薬剤耐性. 農林省家畜衛生試験場研究報告 1976: p14-19.
- 26 酒見蓉子, 御囲雅昭, 篠田浩二郎, 村松康和, 上野弘志, and 田村豊. 北海道石狩地
域における牛乳房炎由来 *Escherichia coli* および *Klebsiella* 属菌の薬剤感受性. 日本獣
医師会雑誌 2010. 63: 215-18.
- 27 Saishu N, Ozaki H, and Murase T. CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-
producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from cases of bovine mastitis in Japan. J
Vet Med Sci 2014. 76: 1153-6.
- 28 大前憲一, 寺門誠致, 小山敬之, 小枝鉄雄, 畦地速見, and 清水健. 動物由来緑膿菌
の薬剤感受性と血清型について. 日本獣医師会雑誌 1974. 27: 386-90.
- 29 Ohnishi M, Sawada T, Hirose K, Sato R, Hayashimoto M, Hata E et al.
Antimicrobial susceptibilities and bacteriological characteristics of bovine
Pseudomonas aeruginosa and *Serratia marcescens* isolates from mastitis. Vet
Microbiol 2011. 154: 202-7.
- 30 畦地速見, 小山敬之, and 寺門誠致. 豚由来 *Bordetella bronchiseptica* の化学療法剤
に対する感受性. 日本獣医師会雑誌 1973. 26: 75-79.
- 31 Shimizu M, Kuninori K, Inoue M, and Mitsunashi S. Drug Resistance and R
Plasmids in *Bordetella bronchiseptica* Isolates from Pigs. Microbiology and
Immunology 1981. 25: 773-86.
- 32 樋口良平, 河合透, 種子野章, and 寺門誠致. 1988年度に豚から分離された *Bordetella*
bronchiseptica の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1991. 44: 112-14.
- 33 東出義弘, 吉田孝司, 高橋勇, 清水幸, and 澤田拓士. *Bordetella bronchiseptica* の
Ofloxacin および代表的な15種類の抗菌剤に対する感受性の比較. 日本獣医畜産大学研

- 1 究報告 2000. 49: 22-26.
- 2 34 Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, and Terashima T. Antibiotic Susceptibility of
- 3 Haemophilus pleuropneumoniae and Pasteurella multocida Isolates from Swine. The
- 4 Japanese Journal of Veterinary Science 1982. 44: 359-63.
- 5 35 Yamamoto J, Sakano T, and Shimizu M. Drug Resistance and R Plasmids in
- 6 Pasteurella multocida Isolates from Swine. Microbiology and Immunology 1990. 34:
- 7 715-21.
- 8 36 岩松茂, 向原要一, and 沢田拓士. 1983 年～1986 年に豚から分離された *Pasteurella*
- 9 *multocida* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1991. 44: 478-81.
- 10 37 Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O et al. Drug-
- 11 susceptibility of Pasteurella multocida isolated from swine from 1987 to 1989. Nihon
- 12 Juigaku Zasshi 1990. 52: 399-402.
- 13 38 阪野哲也. 豚由来 *Pasteurella multocida* の薬剤感受性. 家畜抗菌会報 1990. 12: 24-29.
- 14 39 畦地速見, 中村久, 米沢昭一, 佐藤修司, 高橋勇, and 鈴木勝夫. 各種病型由来豚丹
- 15 毒菌株の化学療法剤に対する感受性. 日本獣医師会雑誌 1971. 24: 92-97.
- 16 40 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Ohmae K, and Terakado N. Antibiotic
- 17 Resistance of Erysipelothrix rhusiopathiae Strains Isolated from Pigs with Acute
- 18 Septicemic Erysipelas. Jpn J Vet Sci 1984. 46: 921-23.
- 19 41 Takahashi T, Sawada T, Ohmae K, Terakado N, Muramatsu M, Seto K et al.
- 20 Antibiotic resistance of Erysipelothrix rhusiopathiae isolated from pigs with chronic
- 21 swine erysipelas. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1984. 25: 385-86.
- 22 42 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Tamura Y, Fujisawa T, Benno Y et al.
- 23 Serotype, antimicrobial susceptibility, and pathogenicity of Erysipelothrix
- 24 rhusiopathiae isolates from tonsils of apparently healthy slaughter pigs. Journal of
- 25 Clinical Microbiology 1987. 25: 536-39.
- 26 43 岩松茂, 宮本修治, 高橋敏雄, and 沢田拓士. 豚の関節炎およびリンパ節炎由来豚丹
- 27 毒菌の血清型, 病原性および薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1988. 41: 328-32.
- 28 44 宮尾陽子, 佃博之, 吉原雅子, 鈴木輝康, 木下正彦, 片岡辰雄 et al. と畜場における豚
- 29 丹毒の摘発状況と分離菌の血清型および薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1996. 49: 270-
- 30 75.
- 31 45 宮尾陽子, 舟越康之, 高木裕, 神崎政子, 飯田孝, 内山万利子 et al. 最近 10 年間の東
- 32 京都芝浦食肉衛生検査所における豚丹毒の摘発状況, 分離菌の血清型および薬剤感受性
- 33 の特徴. 日本獣医師会雑誌 2006. 59: 409-15.
- 34 46 Ozawa M, Yamamoto K, Kojima A, Takagi M, and Takahashi T. Etiological and
- 35 biological characteristics of Erysipelothrix rhusiopathiae isolated between 1994 and
- 36 2001 from pigs with swine erysipelas in Japan. J Vet Med Sci 2009. 71: 697-702.
- 37 47 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 (病畜由来細菌のモニタリン
- 38 グ) の結果 (平成 20～令和元年). [https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html)
- 39 [2.html](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html).
- 40 48 Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial

- susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with edema disease in Japan. *Microbiol Immunol* 2003. 47: 57-61.
- 49 阿部伸司 and 金井久. ブロイラー由来黄色ブドウ球菌の 18 主要抗菌剤に対する感受性. *日本獣医師会雑誌* 1991. 44: 104-07.
- 50 高橋勇, 吉田孝治, 本間義春, and 斎藤江利子. *Haemophilus paragallinarum* の Ofloxacin と既存の 15 薬剤に対する感受性の比較. *日本獣医師会雑誌* 1990. 43: 187-90.
- 51 内田幸治 and 原田良昭. 鶏由来ヘモフィルス・パラガリナラムの薬剤感受性. *家畜抗菌会報* 1988. 2: 20-27.
- 52 Ohnishi M, Okatani A T, Harada K, Sawada T, Marumo K, Murakami M et al. Genetic characteristics of CTX-M-type extended-spectrum- β -lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae involved in mastitis cases on Japanese dairy farms, 2007 to 2011. *J Clin Microbiol* 2013. 51: 3117-22.
- 53 農林水産省動物医薬品検査所. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果（平成 24 ～ 令和元年）. https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html.
- 54 Statens Serum Institute N V I, National Food Institute. DANMAP 2015-2019. Web Annex 2015-2019.
- 55 Lv L, Wan M, Wang C, Gao X, Yang Q, Partridge S R et al. Emergence of a Plasmid-Encoded Resistance-Nodulation-Division Efflux Pump Conferring Resistance to Multiple Drugs, Including Tigecycline, in *Klebsiella pneumoniae*. *mBio* 2020. 11.
- 56 Doi Y, Wachino J I, and Arakawa Y. Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infect Dis Clin North Am* 2016. 30: 523-37.
- 57 Wachino J and Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist Updat* 2012. 15: 133-48.
- 58 Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K et al. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 2003. 362: 1888-93.
- 59 Schwarz S, Fessler A T, Loncaric I, Wu C, Kadlec K, Wang Y et al. Antimicrobial Resistance among Staphylococci of Animal Origin. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 60 Torres C, Alonso C A, Ruiz-Ripa L, León-Sampedro R, Del Campo R, and Coque T M. Antimicrobial Resistance in *Enterococcus* spp. of animal origin. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 61 Werner G, Coque T M, Franz C M A P, Grohmann E, Hegstad K, Jensen L et al. Antibiotic resistant enterococci—Tales of a drug resistance gene trafficker. *International Journal of Medical Microbiology* 2013. 303: 360-79.
- 62 Poirel L, Madec J Y, Lupo A, Schink A K, Kieffer N, Nordmann P et al. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 63 Shen Z, Wang Y, Zhang Q, and Shen J. Antimicrobial Resistance in *Campylobacter*

- spp. Microbiol Spectr 2018. 6.
- 64 Potron A, Poirel L, and Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. Int J Antimicrob Agents 2015. 45: 568-85.
- 65 Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2005. 49: 479-87.
- 66 Shaw K J, Rather P N, Hare R S, and Miller G H. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. Microbiol Rev 1993. 57: 138-63.
- 67 Shaheen B W, Nayak R, Foley S L, and Boothe D M. Chromosomal and plasmid-mediated fluoroquinolone resistance mechanisms among broad-spectrum-cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals in the USA. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2013. 68: 1019-24.
- 68 Ruppé É, Woerther P L, and Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. Ann Intensive Care 2015. 5: 61.
- 69 Mulvey M R, Boyd D A, Olson A B, Doublet B, and Cloeckaert A. The genetics of *Salmonella* genomic island 1. Microbes Infect 2006. 8: 1915-22.
- 70 Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E et al. CTX-M-55-type ESBL-producing *Salmonella enterica* are emerging among retail meats in Phnom Penh, Cambodia. J Antimicrob Chemother 2019. 74: 342-48.
- 71 Fang L X, Deng G H, Jiang Q, Cen D J, Yang R S, Feng Y Y et al. Clonal expansion and horizontal transmission of epidemic F2:A1:B1 plasmids involved in co-spread of *rmtB* with *qepA* and *bla*CTX-M-27 in extensively drug-resistant *Salmonella enterica* serovar Indiana isolates. J Antimicrob Chemother 2019. 74: 334-41.
- 72 Wang J, Wang Z Y, Wang Y, Sun F, Li W, Wu H et al. Emergence of 16S rRNA Methylase Gene *rmtB* in *Salmonella Enterica* Serovar London and Evolution of *RmtB*-Producing Plasmid Mediated by IS26. Front Microbiol 2021. 11: 604278.
- 73 Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J et al. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. Antimicrob Agents Chemother 2014. 58: 5405-12.
- 74 食品安全委員会. 食品を介して人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 (2022 年 3 月改正) .
- 75 日本感染症学会/日本化学療法学会編. MRSA 感染症の治療ガイドライン-2019 年改訂版.
- 76 日本感染症学会/日本化学療法学会編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイエンス出版 東京. 2019.
- 77 国立感染症研究所. ペストの病原体検査・診断マニュアル. https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/plague_2011.pdf.
- 78 坂崎利一編集. 新訂 食水系感染症と細菌性食中毒. 中央法規出版. 2000.
- 79 久恒順三, 達川伸行, 佐藤祐介, 加藤文紀, 鹿山鎮男, and 菅井基行. 黄色ブドウ球

- 1 菌. 感染症内科 2013. 1: 275-85.
- 2 80 国立感染症研究所. 感染症情報. 黄色ブドウ球菌食中毒とは.
3 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/511-aureus.html>.
- 4 81 日本食品衛生協会. 食中毒予防必携. 日本食品衛生協会. 2007.
- 5 82 Nakaminami H, Kawasaki H, Takadama S, Kaneko H, Suzuki Y, Maruyama H
6 et al. Threat of dissemination, Panton-Valentine leukocidin-positive livestock-
7 associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) CC398 clone in
8 Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2020.
- 9 83 Nakaminami H, Hirai Y, Nishimura H, Takadama S, and Noguchi N. Arthritis
10 Caused by MRSA CC398 in a Patient without Animal Contact, Japan. *Emerg Infect*
11 *Dis* 2020. 26: 795-97.
- 12 84 Koyama H, Sanui M, Saga T, Harada S, Ishii Y, Tateda K et al. A fatal infection
13 caused by sequence type 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the
14 Panton-Valentine leukocidin gene: A case report in Japan. *J Infect Chemother* 2015.
15 21: 541-3.
- 16 85 Sasaki Y, Yamanaka M, Nara K, Tanaka S, Uema M, Asai T et al. Isolation of
17 ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs at abattoirs in Tohoku
18 region, Japan. *J Vet Med Sci* 2020. 82: 1400-03.
- 19 86 Sasaki Y, Sakurada H, Yamanaka M, Nara K, Tanaka S, Uema M et al.
20 Effectiveness of ear skin swabs for monitoring methicillin-resistant *Staphylococcus*
21 *aureus* ST398 in pigs at abattoirs. *J Vet Med Sci* 2021. 83: 112-15.
- 22 87 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 テトラサイクリン 2019.
- 23 88 Witte W, Strommenger B, Stanek C, and Cuny C. Methicillin-resistant
24 *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect*
25 *Dis* 2007. 13: 255-8.
- 26 89 Aspiroz C, Lozano C, Vindel A, Lasarte J J, Zarazaga M, and Torres C. Skin
27 lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis* 2010. 16: 157-9.
- 28 90 Deiters C, Günnewig V, Friedrich A W, Mellmann A, and Köck R. Are cases of
29 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex (CC) 398 among humans
30 still livestock-associated? *Int J Med Microbiol* 2015. 305: 110-3.
- 31 91 Larsen J, Stegger M, Andersen P S, Petersen A, Larsen A R, Westh H et al. Evidence
32 for Human Adaptation and Foodborne Transmission of Livestock-Associated
33 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2016. 63: 1349-52.
- 34 92 国立感染症研究所. 感染症情報. 下痢原性大腸菌感染症とは.
35 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/399-ecoli-intro.html>.
- 36 93 岡部信彦, 岩本愛吉, 大西真, 西條政幸, 谷口清州, 野崎智義 et al. 感染症予防必携.
37 日本公衆衛生協会. 2001.
- 38 94 Gilmore M S, Clewell D B, Ike Y, and Shankar N. Enterococci: from commensals
39 to leading causes of drug resistant infection [internet] 2014.
- 40 95 Yamamoto S, Iwabuchi E, Hasegawa M, Esaki H, Muramatsu M, Hirayama N

- 1 et al. Prevalence and Molecular Epidemiological Characterization of Antimicrobial-
2 Resistant *Escherichia coli* Isolates from Japanese Black Beef Cattle. *Journal of Food*
3 *Protection* 2013. 76: 394-404.
- 4 96 Kusumoto M, Hikoda Y, Fujii Y, Murata M, Miyoshi H, Ogura Y et al. Emergence
5 of a Multidrug-Resistant Shiga Toxin-Producing Enterotoxigenic *Escherichia coli*
6 Lineage in Diseased Swine in Japan. *J Clin Microbiol* 2016. 54: 1074-81.
- 7 97 Misumi W, Funamori T, Hamada K, Iwamoto J, Fujisano S, Chitose K et al.
8 Association between antimicrobial treatment and resistance of pathogenic
9 *Escherichia coli* isolated from diseased swine in Kagoshima Prefecture, Japan.
10 *Journal of Veterinary Medical Science* 2021. 83: 358-69.
- 11 98 Harada K, Asai T, Ozawa M, Kojima A, and Takahashi T. Farm-level impact of
12 therapeutic antimicrobial use on antimicrobial-resistant populations of *Escherichia*
13 *coli* isolates from pigs. *Microb Drug Resist* 2008. 14: 239-44.
- 14 99 Bourque R, Lallier R, and Larivière S. Influence of oral antibiotics on resistance
15 and enterotoxigenicity of *Escherichia coli*. *Can J Comp Med* 1980. 44: 101-8.
- 16 100 Jensen V F, Jakobsen L, Emborg H D, Seyfarth A M, and Hammerum A M.
17 Correlation between apramycin and gentamicin use in pigs and an increasing
18 reservoir of gentamicin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006. 58:
19 101-7.
- 20 101 Brewer M T, Xiong N, Anderson K L, and Carlson S A. Effects of subtherapeutic
21 concentrations of antimicrobials on gene acquisition events in *Yersinia*, *Proteus*,
22 *Shigella*, and *Salmonella* recipient organisms in isolated ligated intestinal loops of
23 swine. *Am J Vet Res* 2013. 74: 1078-83.
- 24 102 Herrero-Fresno A, Zachariasen C, Hansen M H, Nielsen A, Hendriksen R S,
25 Nielsen S S et al. Apramycin treatment affects selection and spread of a multidrug-
26 resistant *Escherichia coli* strain able to colonize the human gut in the intestinal
27 microbiota of pigs. *Veterinary Research* 2016. 47: 12.
- 28 103 Chalmers G, Cormier A C, Nadeau M, Côté G, Reid-Smith R J, and Boerlin P.
29 Determinants of virulence and of resistance to ceftiofur, gentamicin, and
30 spectinomycin in clinical *Escherichia coli* from broiler chickens in Québec, Canada.
31 *Vet Microbiol* 2017. 203: 149-57.
- 32 104 da Costa P M, Belo A, Gonçalves J, and Bernardo F. Field trial evaluating changes
33 in prevalence and patterns of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* and
34 *Enterococcus* spp. isolated from growing broilers medicated with enrofloxacin,
35 apramycin and amoxicillin. *Vet Microbiol* 2009. 139: 284-92.
- 36 105 Bywater R, Deluyker H, Deroover E, de Jong A, Marion H, McConville M et al.
37 A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal
38 bacteria isolated from food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* 2004. 54:
39 744-54.
- 40 106 de Jong A, Bywater R, Butty P, Deroover E, Godinho K, Klein U et al. A pan-

- European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* 2009. 63: 733-44.
- 107 de Jong A, Thomas V, Simjee S, Godinho K, Schiessl B, Klein U et al. Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* 2012. 67: 638-51.
- 108 Cheng J, Qu W, Barkema H W, Nobrega D B, Gao J, Liu G et al. Antimicrobial resistance profiles of 5 common bovine mastitis pathogens in large Chinese dairy herds. *J Dairy Sci* 2019. 102: 2416-26.
- 109 Choi M J, Lim S K, Nam H M, Kim A R, Jung S C, and Kim M N. Apramycin and gentamicin resistances in indicator and clinical *Escherichia coli* isolates from farm animals in Korea. *Foodborne Pathog Dis* 2011. 8: 119-23.
- 110 García-Meniño I, García V, Mora A, Díaz-Jiménez D, Flament-Simon S C, Alonso M P et al. Swine Enteric Colibacillosis in Spain: Pathogenic Potential of *mcr-1* ST10 and ST131 *E. coli* Isolates. *Front Microbiol* 2018. 9: 2659.
- 111 Kidsley A K, Abraham S, Bell J M, O'Dea M, Laird T J, Jordan D et al. Antimicrobial Susceptibility of *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. Isolates From Healthy Pigs in Australia: Results of a Pilot National Survey. *Front Microbiol* 2018. 9: 1207.
- 112 de Jong A, Simjee S, Rose M, Moyaert H, El Garch F, and Youala M. Antimicrobial resistance monitoring in commensal enterococci from healthy cattle, pigs and chickens across Europe during 2004-14 (EASSA Study). *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 921-30.
- 113 Hendriksen R S, Mevius D J, Schroeter A, Teale C, Jouy E, Butaye P et al. Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002 - 2004: the ARBAO-II study. *Acta Vet Scand* 2008. 50: 19.
- 114 Yamamoto S, Kitagawa W, Nakano M, Asakura H, Nakayama T, Iwabuchi E et al. Prevalence and Characterization of Gentamicin Resistance Genes in *Escherichia coli* Isolates from Beef Cattle Feces in Japan. *Curr Microbiol* 2022. 79: 217.
- 115 Kumai Y, Suzuki Y, Tanaka Y, Shima K, Bhadra R K, Yamasaki S et al. Characterization of multidrug-resistance phenotypes and genotypes of *Escherichia coli* strains isolated from swine from an abattoir in Osaka, Japan. *Epidemiol Infect* 2005. 133: 59-70.
- 116 Shirakawa T, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki S, Ozawa M, Abo H et al. Comparative Genomic Analysis of Third-Generation-Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli* Harboring the *bla*(CMY-2)-Positive IncI1 Group, IncB/O/K/Z, and IncC Plasmids Isolated from Healthy Broilers in Japan. *Antimicrob Agents*

Chemother 2020. 64.

117 Yossapol M, Suzuki K, Odoi J O, Sugiyama M, Usui M, and Asai T. Persistence of extended-spectrum β -lactamase plasmids among Enterobacteriaceae in commercial broiler farms. *Microbiol Immunol* 2020. 64: 712-18.

118 Kawanishi M, Ozawa M, Hiki M, Abo H, Kojima A, and Asai T. Detection of aac(6')-Ib-cr in avian pathogenic *Escherichia coli* isolates in Japan. *J Vet Med Sci* 2013. 75: 1539-42.

119 Werner G, Coque T M, Franz C M, Grohmann E, Hegstad K, Jensen L et al. Antibiotic resistant enterococci-tales of a drug resistance gene trafficker. *Int J Med Microbiol* 2013. 303: 360-79.

120 Hidano A, Yamamoto T, Hayama Y, Muroga N, Kobayashi S, Nishida T et al. Unraveling antimicrobial resistance genes and phenotype patterns among *Enterococcus faecalis* isolated from retail chicken products in Japan. *PLoS One* 2015. 10: e0121189.

121 Deng Y, Bao X, Ji L, Chen L, Liu J, Miao J et al. Resistance integrons: class 1, 2 and 3 integrons. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015. 14: 45.

122 Clark N C, Olsvik O, Swenson J M, Spiegel C A, and Tenover F C. Detection of a streptomycin/spectinomycin adenylyltransferase gene (aadA) in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999. 43: 157-60.

123 Xu Z, Li L, Shirliff M E, Peters B M, Peng Y, Alam M J et al. First report of class 2 integron in clinical *Enterococcus faecalis* and class 1 integron in *Enterococcus faecium* in South China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010. 68: 315-7.

124 Gao X, Fan C, Zhang Z, Li S, Xu C, Zhao Y et al. Enterococcal isolates from bovine subclinical and clinical mastitis: Antimicrobial resistance and integron-gene cassette distribution. *Microb Pathog* 2019. 129: 82-87.

125 Domingues S, da Silva G J, and Nielsen K M. Global dissemination patterns of common gene cassette arrays in class 1 integrons. *Microbiology (Reading)* 2015. 161: 1313-37.

126 Partridge S R, Tsafnat G, Coiera E, and Iredell J R. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. *FEMS Microbiol Rev* 2009. 33: 757-84.

127 Domingues S, da Silva G J, and Nielsen K M. Integrons: Vehicles and pathways for horizontal dissemination in bacteria. *Mob Genet Elements* 2012. 2: 211-23.

128 Ravi A, Avershina E, Ludvigsen J, L'Abée-Lund T M, and Rudi K. Integrons in the intestinal microbiota as reservoirs for transmission of antibiotic resistance genes. *Pathogens* 2014. 3: 238-48.

129 Nagachinta S and Chen J. Integron-mediated antibiotic resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J Food Prot* 2009. 72: 21-7.

130 van Essen-Zandbergen A, Smith H, Veldman K, and Mevius D. In vivo transfer of an incFIB plasmid harbouring a class 1 integron with gene cassettes dfrA1-aadA1. *Vet Microbiol* 2009. 137: 402-7.

- 131 Dheilly A, Le Devendec L, Mourand G, Boudier A, Jouy E, and Kempf I. Resistance gene transfer during treatments for experimental avian colibacillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012. 56: 189-96.
- 132 Freitag C, Michael G B, Kadlec K, Hassel M, and Schwarz S. Detection of plasmid-borne extended-spectrum β -lactamase (ESBL) genes in *Escherichia coli* isolates from bovine mastitis. *Vet Microbiol* 2017. 200: 151-56.
- 133 Wu S, Dalsgaard A, Hammerum AM, Porsbo L J, and Jensen L B. Prevalence and characterization of plasmids carrying sulfonamide resistance genes among *Escherichia coli* from pigs, pig carcasses and human. *Acta Vet Scand* 2010. 52: 47.
- 134 Zurfluh K, Wang J, Klumpp J, Nüesch-Inderbinen M, Fanning S, and Stephan R. Vertical transmission of highly similar bla CTX-M-1-harboring IncI1 plasmids in *Escherichia coli* with different MLST types in the poultry production pyramid. *Front Microbiol* 2014. 5: 519.
- 135 Wang J, Stephan R, Zurfluh K, Hächler H, and Fanning S. Characterization of the genetic environment of bla ESBL genes, integrons and toxin-antitoxin systems identified on large transferrable plasmids in multi-drug resistant *Escherichia coli*. *Front Microbiol* 2014. 5: 716.
- 136 Abraham S, Kirkwood R N, Laird T, Saputra S, Mitchell T, Singh M et al. Dissemination and persistence of extended-spectrum cephalosporin-resistance encoding IncI1-bla(CTXM-1) plasmid among *Escherichia coli* in pigs. *Isme j* 2018. 12: 2352-62.
- 137 Hayer S S, Lim S, Hong S, Elnekave E, Johnson T, Rovira A et al. Genetic Determinants of Resistance to Extended-Spectrum Cephalosporin and Fluoroquinolone in *Escherichia coli* Isolated from Diseased Pigs in the United States. *mSphere* 2020. 5.
- 138 Mathew A G, Liamthong S, Lin J, and Hong Y. Evidence of class 1 integron transfer between *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. on livestock farms. *Foodborne Pathog Dis* 2009. 6: 959-64.
- 139 Yates C M, Pearce M C, Woolhouse M E, and Amyes S G. High frequency transfer and horizontal spread of apramycin resistance in calf faecal *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2004. 54: 534-7.
- 140 Yates C M, Shaw D J, Roe A J, Woolhouse M E, and Amyes S G. Enhancement of bacterial competitive fitness by apramycin resistance plasmids from non-pathogenic *Escherichia coli*. *Biol Lett* 2006. 2: 463-5.
- 141 富田 治. 腸球菌の高頻度接合伝達性プラスミド. *日本細菌学雑誌* 2009. 64: 343-55.
- 142 Lim S K, Tanimoto K, Tomita H, and Ike Y. Pheromone-responsive conjugative vancomycin resistance plasmids in *Enterococcus faecalis* isolates from humans and chicken feces. *Appl Environ Microbiol* 2006. 72: 6544-53.
- 143 Lester C H, Frimodt-Moller N, and Hammerum A M. Conjugal transfer of aminoglycoside and macrolide resistance between *Enterococcus faecium* isolates in

- the intestine of streptomycin-treated mice. FEMS Microbiol Lett 2004. 235: 385-91.
- 144 Sparo M, Urbizu L, Solana M V, Pourcel G, Delpech G, Confalonieri A et al. High-level resistance to gentamicin: genetic transfer between *Enterococcus faecalis* isolated from food of animal origin and human microbiota. Lett Appl Microbiol 2012. 54: 119-25.
- 145 Yamamoto S, Nakano M, Kitagawa W, Tanaka M, Sone T, Hirai K et al. Characterization of multi-antibiotic-resistant *Escherichia coli* Isolated from beef cattle in Japan. Microbes Environ 2014. 29: 136-44.
- 146 Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L et al. Broad-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on public health. FEMS Microbiol Rev 2010. 34: 295-316.
- 147 Ramos S, Silva V, Dapkevicius M L E, Caniça M, Tejedor-Junco M T, Igrejas G et al. *Escherichia coli* as Commensal and Pathogenic Bacteria Among Food-Producing Animals: Health Implications of Extended Spectrum β -lactamase (ESBL) Production. Animals (Basel) 2020. 10.
- 148 Ohnishi M, Okatani A T, Esaki H, Harada K, Sawada T, Murakami M et al. Herd prevalence of Enterobacteriaceae producing CTX-M-type and CMY-2 β -lactamases among Japanese dairy farms. J Appl Microbiol 2013. 115: 282-9.
- 149 Hiki M, Usui M, Kojima A, Ozawa M, Ishii Y, and Asai T. Diversity of plasmid replicons encoding the bla(CMY-2) gene in broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from livestock animals in Japan. Foodborne Pathog Dis 2013. 10: 243-9.
- 150 Michael G B, Kaspar H, Siqueira A K, de Freitas Costa E, Corbellini L G, Kadlec K et al. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates collected from diseased food-producing animals in the GERM-Vet monitoring program 2008-2014. Vet Microbiol 2017. 200: 142-50.
- 151 Shafiq M, Huang J, Ur Rahman S, Shah J M, Chen L, Gao Y et al. High incidence of multidrug-resistant *Escherichia coli* coharboring mcr-1 and bla (CTX-M-15) recovered from pigs. Infect Drug Resist 2019. 12: 2135-49.
- 152 Diaconu E L, Carfora V, Alba P, Di Matteo P, Stravino F, Buccella C et al. Novel IncFII plasmid harbouring blaNDM-4 in a carbapenem-resistant *Escherichia coli* of pig origin, Italy. J Antimicrob Chemother 2020. 75: 3475-79.
- 153 清田. 乳牛およびブロイラー鶏から分離される大腸菌・腸球菌の薬剤耐性と R プラスミド. 香川大学農学部学術報告 1984. 36: 59-68.
- 154 寛一 柳 敬 佐 昭 多 善 大. ブロイラーから分離された腸球菌とその薬剤耐性. 鶏病研究会報 1998. 34: 130-32.
- 155 Woodford N, Jones B L, Baccus Z, Ludlam H A, and Brown D F. Linkage of vancomycin and high-level gentamicin resistance genes on the same plasmid in a clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. J Antimicrob Chemother 1995. 35: 179-84.
- 156 Poyart-Salmeron C, Trieu-Cuot P, Carlier C, and Courvalin P. Molecular

- 1 characterization of two proteins involved in the excision of the conjugative transposon
- 2 Tn1545: homologies with other site-specific recombinases. *Embo j* 1989. 8: 2425-33.
- 3 157 Rice L B and Carias L L. Transfer of Tn5385, a composite, multiresistance
- 4 chromosomal element from *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol* 1998. 180: 714-21.
- 5 158 Tyson G H, Sabo J L, Hoffmann M, Hsu C H, Mukherjee S, Hernandez J et al.
- 6 Novel linezolid resistance plasmids in *Enterococcus* from food animals in the USA. *J*
- 7 *Antimicrob Chemother* 2018. 73: 3254-58.
- 8 159 Hao W, Shan X, Li D, Schwarz S, Zhang S M, Li X S et al. Analysis of a *poxA*-
- 9 and *optrA*-co-carrying conjugative multiresistance plasmid from *Enterococcus*
- 10 *faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 1771-75.
- 11 160 Huang J, Wang M, Gao Y, Chen L, and Wang L. Emergence of plasmid-mediated
- 12 oxazolidinone resistance gene *poxA* from CC17 *Enterococcus faecium* of pig origin. *J*
- 13 *Antimicrob Chemother* 2019. 74: 2524-30.
- 14 161 農林水産省. 食糧需給表.
- 15 162 小川 博. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御--動物における分布と食品・各種環境下
- 16 での消長. 広島県保健環境センター研究報告 2003: 1-20.
- 17 163 AHMED N M, CONNER D E, and HUFFMAN D L. Heat-Resistance of
- 18 *Escherichia coli* O157:H7 in Meat and Poultry as Affected by Product Composition.
- 19 *Journal of Food Science* 1995. 60: 606-10.
- 20 164 Doyle M P and Schoeni J L. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli*
- 21 associated with hemorrhagic colitis. *Appl Environ Microbiol* 1984. 48: 855-6.
- 22 165 Duffy G, Walsh C, Blair I S, and McDowell D A. Survival of antibiotic resistant
- 23 and antibiotic sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. *Int J*
- 24 *Food Microbiol* 2006. 109: 179-86.
- 25 166 Heuvelink A E, Zwartkruis-Nahuis J T, Beumer R R, and de Boer E. Occurrence
- 26 and survival of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in meats obtained from
- 27 retail outlets in The Netherlands. *J Food Prot* 1999. 62: 1115-22.
- 28 167 金井 美, 大城 稚, 宮澤 文, and 竹田 多. 種々の食品を-20℃に冷凍保存した際の
- 29 腸管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動. 日本食品保蔵学会誌 2000. 26: 131-37.
- 30 168 和田 洋, 田邊 英, and 平山 裕. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. 食品
- 31 衛生研究 = Food sanitation research 2002. 52: 73-80.
- 32 169 中川弘 伊. 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の疫学. 日本食品微生物学会雑誌 2000.
- 33 17: 87-111.
- 34 170 寺井克哉. 増 川 三 秋 宮. 腸管出血性大腸菌 O157 に関する疫学調査. 静岡県環境
- 35 衛生科学研究所報告 1999. 42: 41-8.
- 36 171 Enne V I, Delsol A A, Davis G R, Hayward S L, Roe J M, and Bennett P M.
- 37 Assessment of the fitness impacts on *Escherichia coli* of acquisition of antibiotic
- 38 resistance genes encoded by different types of genetic element. *J Antimicrob*
- 39 *Chemother* 2005. 56: 544-51.
- 40 172 Lacotte Y, Ploy M C, and Raheison S. Class 1 integrons are low-cost structures

in *Escherichia coli*. *Isme j* 2017. 11: 1535-44.

173 Gutierrez B, Escudero J A, San Millan A, Hidalgo L, Carrilero L, Ovejero C M
et al. Fitness cost and interference of Arm/Rmt aminoglycoside resistance with the
RsmF housekeeping methyltransferases. *Antimicrob Agents Chemother* 2012. 56:
2335-41.

174 Ou B, Chen L, Song Y, Yang Y, Zhang Q, Yang Y et al. Impact of acquisition of
16S rRNA methylase RmtB on the fitness of *Escherichia coli*. *J Glob Antimicrob
Resist* 2016. 6: 32-38.

175 Mundt J O. Occurrence of Enterococci: Bud, Blossom, and Soil Studies. *Appl
Microbiol* 1961. 9: 541-4.

176 Mundt J O. Occurrence of enterococci in animals in a wild environment. *Appl
Microbiol* 1963. 11: 136-40.

177 Martin J D and Mundt J O. Enterococci in insects. *Appl Microbiol* 1972. 24: 575-80.

178 柳雄介編 吉. 戸田細菌学 2002.

179 Gaca A O and Lemos J A. Adaptation to Adversity: the Intermingling of Stress
Tolerance and Pathogenesis in Enterococci. *Microbiol Mol Biol Rev* 2019. 83.

180 Schleifer K H and Kilpper-Bälz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and
Streptococcus faecium to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis*
comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *International Journal of Systematic
and Evolutionary Microbiology* 1984. 34: 31-34.

181 吉田製薬株式会社. バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)について. 病院感染に関する情
報通信, Y' s Letter 2002. 6.

182 Starikova I, Al-Haroni M, Werner G, Roberts A P, Sørum V, Nielsen K M et al.
Fitness costs of various mobile genetic elements in *Enterococcus faecium* and
Enterococcus faecalis. *J Antimicrob Chemother* 2013. 68: 2755-65.

183 Manges A R and Johnson J R. Reservoirs of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia
coli*. *Microbiol Spectr* 2015. 3.

184 Manges A R. *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat.
Clin Microbiol Infect 2016. 22: 122-29.

185 Manges A R and Johnson J R. Food-borne origins of *Escherichia coli* causing
extraintestinal infections. *Clin Infect Dis* 2012. 55: 712-9.

186 Schrag S J, Perrot V, and Levin B R. Adaptation to the fitness costs of antibiotic
resistance in *Escherichia coli*. *Proc Biol Sci* 1997. 264: 1287-91.

187 Cooke E. *Escherichia coli* - an overview. *J Hyg Camb* 1985. 95: 523-30.

188 Linton A H, Howe K, Bennett P M, Richmond M H, and Whiteside E J. The
colonization of the human gut by antibiotic resistant *Escherichia coli* from chickens.
J Appl Bacteriol 1977. 43: 465-9.

189 Corpet D E. Antibiotic resistance from food. *N Engl J Med* 1988. 318: 1206-7.

190 Bettelheim K A, Bushrod F M, Chandler M E, Cooke E M, O'Farrell S, and
Shooter R A. *Escherichia coli* serotype distribution in man and animals. *J Hyg (Lond)*

1974. 73: 467-71.
- 191 金森 政 and 遠藤 英. 院内感染起因腸内細菌に拡散・伝播する CTX-M 型 ESBL 遺伝子. 杏林医学会雑誌 2004. 35: 205-14.
- 192 Lebreton F, Willems R J L, and Gilmore M S. Enterococcus Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. In Gilmore M S, Clewell D B, Ike Y, and Shankar N (eds.), Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Massachusetts Eye and Ear Infirmary Boston. 2014.
- 193 Larsen J, Schønheyder H C, Lester C H, Olsen S S, Porsbo L J, Garcia-Migura L et al. Porcine-origin gentamicin-resistant Enterococcus faecalis in humans, Denmark. Emerg Infect Dis 2010. 16: 682-4.
- 194 Manson A L, Van Tyne D, Straub T J, Clock S, Crupain M, Rangan U et al. Chicken Meat-Associated Enterococci: Influence of Agricultural Antibiotic Use and Connection to the Clinic. Appl Environ Microbiol 2019. 85.
- 195 Poulsen L L, Bisgaard M, Son N T, Trung N V, An H M, and Dalsgaard A. Enterococcus faecalis clones in poultry and in humans with urinary tract infections, Vietnam. Emerg Infect Dis 2012. 18: 1096-100.
- 196 Willems R J, Top J, van Den Braak N, van Belkum A, Endtz H, Mevius D et al. Host specificity of vancomycin-resistant Enterococcus faecium. J Infect Dis 2000. 182: 816-23.
- 197 Lebreton F W R, Gilmore M S. Enterococcus diversity, origins in nature and gut colonization 2014.
- 198 Willems R J, Top J, van Santen M, Robinson D A, Coque T M, Baquero F et al. Global spread of vancomycin-resistant Enterococcus faecium from distinct nosocomial genetic complex. Emerg Infect Dis 2005. 11: 821-8.
- 199 Hammerum A M. Enterococci of animal origin and their significance for public health. Clin Microbiol Infect 2012. 18: 619-25.
- 200 Freitas A R, Coque T M, Novais C, Hammerum A M, Lester C H, Zervos M J et al. Human and swine hosts share vancomycin-resistant Enterococcus faecium CC17 and CC5 and Enterococcus faecalis CC2 clonal clusters harboring Tn1546 on indistinguishable plasmids. J Clin Microbiol 2011. 49: 925-31.
- 201 Top J, Willems R, van der Velden S, Asbroek M, and Bonten M. Emergence of clonal complex 17 Enterococcus faecium in The Netherlands. J Clin Microbiol 2008. 46: 214-9.
- 202 Kuch A, Willems R J, Werner G, Coque T M, Hammerum A M, Sundsfjord A et al. Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human Enterococcus faecalis isolates from Europe. J Antimicrob Chemother 2012. 67: 551-8.
- 203 McBride S M, Fischetti V A, LeBlanc D J, Moellering R C, Jr., and Gilmore M S. Genetic Diversity among Enterococcus faecalis. PLOS ONE 2007. 2: e582.
- 204 Ruiz-Garbajosa P, Bonten M J, Robinson D A, Top J, Nallapareddy S R, Torres

- 1 C et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecalis* reveals hospital-
2 adapted genetic complexes in a background of high rates of recombination. *J Clin*
3 *Microbiol* 2006. 44: 2220-8.
- 4 205 Ozawa Y, Tanimoto K, Nomura T, Yoshinaga M, Arakawa Y, and Ike Y.
5 Vancomycin-resistant enterococci in humans and imported chickens in Japan. *Appl*
6 *Environ Microbiol* 2002. 68: 6457-61.
- 7 206 Salyers AA, Gupta A, and Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for
8 antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol* 2004. 12: 412-6.
- 9 207 Crémet L, Bourigault C, Lepelletier D, Guillouzouic A, Juvin M E, Reynaud A
10 et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*
11 highlighting the interspecies transferability of the blaOXA-48 gene in the gut flora. *J*
12 *Antimicrob Chemother* 2012. 67: 1041-3.
- 13 208 Goren M G, Carmeli Y, Schwaber M J, Chmelnitsky I, Schechner V, and Navon-
14 Venezia S. Transfer of carbapenem-resistant plasmid from *Klebsiella pneumoniae*
15 ST258 to *Escherichia coli* in patient. *Emerg Infect Dis* 2010. 16: 1014-7.
- 16 209 Karami N, Martner A, Enne V I, Swerkersson S, Adlerberth I, and Wold A E.
17 Transfer of an ampicillin resistance gene between two *Escherichia coli* strains in the
18 bowel microbiota of an infant treated with antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2007.
19 60: 1142-5.
- 20 210 Trobos M, Lester C H, Olsen J E, Frimodt-Moller N, and Hammerum A M.
21 Natural transfer of sulphonamide and ampicillin resistance between *Escherichia coli*
22 residing in the human intestine. *J Antimicrob Chemother* 2009. 63: 80-6.
- 23 211 Lambrecht E, Van Coillie E, Van Meervenne E, Boon N, Heyndrickx M, and
24 Van de Wiele T. Commensal *E. coli* rapidly transfer antibiotic resistance genes to
25 human intestinal microbiota in the Mucosal Simulator of the Human Intestinal
26 Microbial Ecosystem (M-SHIME). *Int J Food Microbiol* 2019. 311: 108357.
- 27 212 Aviv G, Rahav G, and Gal-Mor O. Horizontal Transfer of the *Salmonella enterica*
28 Seroovar Infantis Resistance and Virulence Plasmid pESI to the Gut Microbiota of
29 Warm-Blooded Hosts. *mBio* 2016. 7.
- 30 213 Lester C H and Hammerum A M. Transfer of vanA from an *Enterococcus faecium*
31 isolate of chicken origin to a CC17 *E. faecium* isolate in the intestine of cephalosporin-
32 treated mice. *J Antimicrob Chemother* 2010. 65: 1534-6.
- 33 214 Sørensen T L, Blom M, Monnet D L, Frimodt-Møller N, Poulsen R L, and
34 Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant
35 *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Engl J Med* 2001. 345: 1161-6.
- 36 215 Lund B, Adamsson I, and Edlund C. Gastrointestinal transit survival of an
37 *Enterococcus faecium* probiotic strain administered with or without vancomycin. *Int*
38 *J Food Microbiol* 2002. 77: 109-15.
- 39 216 Jahan M, Zhanel G G, Sparling R, and Holley R A. Horizontal transfer of antibiotic
40 resistance from *Enterococcus faecium* of fermented meat origin to clinical isolates of

- 1 E. faecium and Enterococcus faecalis. Int J Food Microbiol 2015. 199: 78-85.
- 2 217 Jahan M and Holley R A. Transfer of antibiotic resistance from Enterococcus
3 faecium of fermented meat origin to Listeria monocytogenes and Listeria innocua.
4 Lett Appl Microbiol 2016. 62: 304-10.
- 5 218 Hammerum AM, Jensen L B, and Aarestrup F M. Detection of the satA gene and
6 transferability of virginiamycin resistance in Enterococcus faecium from food-animals.
7 FEMS Microbiol Lett 1998. 168: 145-51.
- 8 219 Jacobsen B, Skou M, Hammerum AM, and Jensen L B. Horizontal Transfer of
9 the satA Gene Encoding Streptogramin A Resistance Between Isogenic Enterococcus
10 faecium Strains in the Gastrointestinal Tract of Gnotobiotic Rats: Part of this study
11 has been presented at the 2nd World Congress on Anaerobic Bacteria and Infections,
12 Nice, France, October 1998. Microbial Ecology in Health and Disease 1999. 11: 241-
13 47.
- 14 220 Moubareck C, Bourgeois N, Courvalin P, and Doucet-Populaire F. Multiple
15 antibiotic resistance gene transfer from animal to human enterococci in the digestive
16 tract of gnotobiotic mice. Antimicrobial agents and chemotherapy 2003. 47: 2993-96.
- 17 221 Lester C H, Frimodt-Møller N, Sørensen T L, Monnet D L, and Hammerum A
18 M. In vivo transfer of the vanA resistance gene from an Enterococcus faecium isolate
19 of animal origin to an E. faecium isolate of human origin in the intestines of human
20 volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2006. 50: 596-9.
- 21 222 農林水産省. 家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン 2002.
- 22 223 松岡隆介 河. 食品保健行政と HACCP システム. 公衆衛生研究 2001. 50: 75-8.
- 23 224 厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律
24 施行規則の一部を改正する省令の公布等について（食安発 0512 第 3 号平成 26 年 5 月
25 12 日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知）.
- 26 225 厚生労働省. 生食用食肉（牛肉）の規格基準設定に関する Q&A について 2011.
- 27 226 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について 2012.
- 28 227 厚生労働省. 豚の肝臓の基準に関する Q&A について 2015.
- 29 228 食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉等における
30 Campylobacter jejuni/coli(改訂版) 2021.
- 31 229 消費者庁 厚. カンピロバクター食中毒対策の推進について（平成 29 年 3 月 31 日付
32 け生食監発 0331 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課
33 長, 消食表第 193 号消費者庁食品表示企画課長）.
- 34 230 鹿児島県. 生食用食鳥肉等の安全確保について（通知）生食用食鳥肉の衛生基準（平
35 成 12 年 2 月 14 日付け生衛第 719 号鹿児島県保健福祉部長）.
- 36 231 宮崎県. 生食用食鳥肉の衛生対策 2007.
- 37 232 厚生省. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）.
- 38 233 厚生労働省. 食品中の食中毒菌汚染実態調査の結果（2006-2018）.
- 39 234 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書（平成 18 年度
40 食品安全確保総合調査） 2007.

- 235 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書(平成 19 年度
食品安全確保総合調査) 2008.
- 236 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書(平成 20 年度
食品安全確保総合調査) 2009.
- 237 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書(平成 26 年度
食品安全確保総合調査) 2015.
- 238 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書(平成 27 年度
食品安全確保総合調査) 2016.
- 239 西野 由, 下島 優, 森田 加, 井田 美, 福井 理, 黒田 寿 et al. 東京都で流通する食
肉から分離された大腸菌の薬剤耐性. 食品衛生学雑誌 2019. 60: 45-51.
- 240 食品安全委員会. 食肉由来耐性菌の全ゲノムシーケンスを用いた薬剤耐性特性解析に
関する研究 2022.
- 241 石崎直人, 柴田幹良, 金子誠二, 甲斐明美, and 山田澄夫. 国産および輸入食肉にお
ける *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* の汚染状況および分離株の病原
遺伝子保有状況. 日本食品微生物学会雑誌 2007. 24: 94-99.
- 242 Russo T A and Johnson J R. Proposal for a new inclusive designation for
extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. J Infect Dis 2000. 181:
1753-4.
- 243 Johnson J R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin
Microbiol Rev 1991. 4: 80-128.
- 244 Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M et
al. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract
infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother
2011. 17: 126-38.
- 245 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ー腸管感染症ー.
日本化学療法学会雑誌 2016. 64: 31-65.
- 246 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス (JANIS) 公開情報 検査部門.
<http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>.
- 247 Dale A P and Woodford N. Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC):
Disease, carriage and clones. J Infect 2015. 71: 615-26.
- 248 Nicolas-Chanoine M H, Bertrand X, and Madec J Y. *Escherichia coli* ST131, an
intriguing clonal group. Clin Microbiol Rev 2014. 27: 543-74.
- 249 Matsumura Y, Pitout J D, Gomi R, Matsuda T, Noguchi T, Yamamoto M et al.
Global *Escherichia coli* Sequence Type 131 Clade with bla(CTX-M-27) Gene. Emerg
Infect Dis 2016. 22: 1900-07.
- 250 van Essen-Zandbergen A, Smith H, Veldman K, and Mevius D. Occurrence and
characteristics of class 1, 2 and 3 integrons in *Escherichia coli*, *Salmonella* and
Campylobacter spp. in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2007. 59: 746-50.
- 251 国立感染症研究所. バンコマイシン耐性腸球菌感染症.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/469-vre.html>.

- 1 252 Cattoir V. The multifaceted lifestyle of enterococci: genetic diversity, ecology and
2 risks for public health. *Curr Opin Microbiol* 2022. 65: 73-80.
- 3 253 García-Solache M and Rice L B. The *Enterococcus*: a Model of Adaptability to Its
4 Environment. *Clin Microbiol Rev* 2019. 32.
- 5 254 Pöntinen AK, Top J, Arredondo-Alonso S, Tonkin-Hill G, Freitas AR, Novais C
6 et al. Apparent nosocomial adaptation of *Enterococcus faecalis* predates the modern
7 hospital era. *Nature Communications* 2021. 12: 1523.
- 8 255 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査年別報告数一覧（全数把握）.五類感染症（全
9 数）. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/11530-report-ja2021-30.html>.
- 10 256 Watanakunakorn C and Patel R. Comparison of patients with enterococcal
11 bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. *Clin*
12 *Infect Dis* 1993. 17: 74-8.
- 13 257 Caballero-Granado F J, Cisneros J M, Luque R, Torres-Tortosa M, Gamboa F,
14 Díez F et al. Comparative study of bacteremias caused by *Enterococcus* spp. with and
15 without high-level resistance to gentamicin. The Grupo Andaluz para el estudio de
16 las Enfermedades Infecciosas. *J Clin Microbiol* 1998. 36: 520-5.
- 17 258 Shaked H, Carmeli Y, Schwartz D, and Siegman-Igra Y. Enterococcal
18 bacteraemia: epidemiological, microbiological, clinical and prognostic characteristics,
19 and the impact of high level gentamicin resistance. *Scand J Infect Dis* 2006. 38: 995-
20 1000.
- 21 259 Jang H C, Lee S, Song K H, Jeon J H, Park W B, Park S W et al. Clinical features,
22 risk factors and outcomes of bacteremia due to enterococci with high-level gentamicin
23 resistance: comparison with bacteremia due to enterococci without high-level
24 gentamicin resistance. *J Korean Med Sci* 2010. 25: 3-8.
- 25 260 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
26 エンス出版 東京. 2019.
- 27 261 Kristich C J, Rice L B, and Arias C A. Enterococcal Infection–Treatment and
28 Antibiotic Resistance. In Gilmore M S, Clewell D B, Ike Y, and Shankar N (eds.),
29 *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*.
30 Massachusetts Eye and Ear Infirmary Boston. 2014.
- 31 262 Matsumura Y, Yamamoto M, Higuchi T, Komori T, Tsuboi F, Hayashi A et al.
32 Prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli*
33 and spread of the ST131 clone among extended-spectrum beta-lactamase-producing
34 *E. coli* in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2012. 40: 158-62.
- 35 263 Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Hotta G, Matsushima A, Ito Y et al.
36 Emergence and spread of B2-ST131-O25b, B2-ST131-O16 and D-ST405 clonal groups
37 among extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan. *J*
38 *Antimicrob Chemother* 2012. 67: 2612-20.
- 39 264 Matsumura Y, Johnson J R, Yamamoto M, Nagao M, Tanaka M, Takakura S
40 et al. CTX-M-27- and CTX-M-14-producing, ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* of

- the H30 subclonal group within ST131 drive a Japanese regional ESBL epidemic. *J Antimicrob Chemother* 2015. 70: 1639-49.
- 265 Matsumura Y, Noguchi T, Tanaka M, Kanahashi T, Yamamoto M, Nagao M et al. Population structure of Japanese extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* and its relationship with antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2017. 72: 1040-49.
- 266 Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, Yasuda M, Yamamoto S, Hayami H et al. Japanese nationwide surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of clinical isolates from complicated urinary tract infection cases. *J Infect Chemother* 2015. 21: 623-33.
- 267 Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Uehara S et al. Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during 2009 and 2010: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus saprophyticus*. *J Infect Chemother* 2013. 19: 393-403.
- 268 Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Wada K et al. Second nationwide surveillance of bacterial pathogens in patients with acute uncomplicated cystitis conducted by Japanese Surveillance Committee from 2015 to 2016: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Staphylococcus saprophyticus*. *J Infect Chemother* 2019. 25: 413-22.
- 269 Kobayashi K, Yamamoto S, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Wada K et al. The third national Japanese antimicrobial susceptibility pattern surveillance program: Bacterial isolates from complicated urinary tract infection patients. *J Infect Chemother* 2020. 26: 418-28.
- 270 角谷 ま, 一山 智, 奈田 俊, 飯田 悦, and 竹内 純. 名古屋大学病院における腸球菌敗血症の臨床的検討と臨床分離株の薬剤感受性. *感染症学雑誌* 1991. 65: 1111-15.
- 271 Ma X, Kudo M, Takahashi A, Tanimoto K, and Ike Y. Evidence of nosocomial infection in Japan caused by high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* and identification of the pheromone-responsive conjugative plasmid encoding gentamicin resistance. *J Clin Microbiol* 1998. 36: 2460-4.
- 272 金山 明, 高橋 裕, 内野 卯, 長谷川 美, 佐藤 弓, 小林 寅 et al. 血液分離 *Enterococcus* spp. のアミノ配糖体系薬高度耐性株の性状. *日本化学療法学会雑誌* 2005. 53: 177-82.
- 273 Araoka H, Kimura M, and Yoneyama A. A surveillance of high-level gentamicin-resistant enterococcal bacteremia. *J Infect Chemother* 2011. 17: 433-4.
- 274 Osuka H, Nakajima J, Oishi T, Funayama Y, Ebihara T, Ishikawa H et al. High-level aminoglycoside resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* causing invasive infection: Twelve-year surveillance in the Minami Ibaraki Area. *J Infect Chemother* 2016. 22: 61-3.
- 275 Harada S, Shibue Y, Aoki K, Ishii Y, and Tateda K. Prevalence of High-Level

- 1 Aminoglycoside Resistance and Genes Encoding Aminoglycoside-Modifying Enzymes
- 2 in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Isolated in a University Hospital
- 3 in Tokyo. *Jpn J Infect Dis* 2020. 73: 476-80.
- 4 276 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤
- 5 耐性菌に関する食品健康影響評価 (第4版) 2023.
- 6