

薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおける審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたアミノグリコシド系抗生物質が家畜に投与された場合に選択される薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、令和5年9月27日に開催された第50回薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおいて審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. アミノグリコシド系抗生物質が家畜に投与された場合に選択される薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和6年1月23日（火）開催の食品安全委員会（第926回会合）の翌日、令和6年1月24日（水）から令和6年2月22日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、薬剤耐性菌に関するワーキンググループの座長の指示のもと、必要に応じてワーキンググループを開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

アミノグリコシド系抗生物質が家畜に投与
された場合に選択される薬剤耐性菌

令和6年（2024年）1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>	7
<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>	7
要 約	8
I. 評価の経緯及び範囲等	9
1. はじめに	9
2. 経緯	9
(1) 評価要請のあった動物用医薬品	9
(2) 評価の範囲	9
II. ハザードの特定に関する知見	9
1. 評価対象アミノグリコシドの名称、化学構造等	9
(1) 名称、化学構造等	10
(2) 評価対象成分の系統	14
(3) 使用方法、規制等	15
(4) 使用状況	18
2. アミノグリコシドの海外における評価状況等	20
(1) 国際機関	20
(2) 米国	20
(3) 欧州	20
(4) 豪州	21
3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態	21
4. 抗菌活性	21
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	21
(2) 抗菌スペクトル	21
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	23
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	26
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	37
(1) アミノグリコシドに対する耐性の基本的機序	37
(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	38
(3) 耐性遺伝子の伝達	41
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）	42
(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	42
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性	45
(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	45
7. ハザードの特定に係る検討	46
(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	46
(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	46
8. ハザードの特定	51
III. 発生評価に関する知見	52
1. 畜産現場におけるアミノグリコシド耐性の状況	52
(1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況	52
(2) ハザードの出現	57
(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	57
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	63
(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	63
(2) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	65
(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	66
(4) 使用量	68
IV. ばく露評価に関する知見	71
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量	71
2. ハザードの生物学的特性	71
(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	71
(2) 人の腸内細菌叢として定着する可能性	73
(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	75
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	76
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	77
(1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性	77
(2) ハザードによる牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況	78
V. 影響評価に関する知見	96
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	96
(1) 大腸菌感染症	96
(2) 腸球菌感染症	102
2. 人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報	105
(1) 大腸菌	106
(2) 腸球菌	106
VI. 食品健康影響評価	107
1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方	107
2. 発生評価について	107
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	107
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	107
(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）	108
3. ばく露評価について	109
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	109

(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	110
(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）	110
(4) ばく露評価の結果.....	110
4. 影響評価について	111
(1) 当該疾病治療における重要度	111
(2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）	112
(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）	112
(4) 影響評価の結果	113
5. リスクの推定について.....	114
6. 食品健康影響評価について	114
VII. その他の考察.....	115
<別紙 検査値等略称>	116
<参照>	119

＜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
2023 年	7 月	24 日	第 49 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2023 年	9 月	27 日	第 50 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2024 年	1 月	23 日	第 926 回食品安全委員会（報告）

＜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＞

（2023 年 9 月 30 日まで）

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

*：2021 年 11 月 10 日から

（2023 年 10 月 1 日から）

浅井 鉄夫（座長）**	佐々木 一昭
菅井 基行（座長代理）**	富田 治芳
山岸 拓也（座長代理）**	早川 佳代子
秋庭 正人	早山 陽子
岡村 雅史	蒔田 浩平
小西 典子	

**：2023 年 11 月 8 日から

＜第 39、40、41、49 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

家畜に使用す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。）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、評価を行った。

ハザードの特定に係る検討において、畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であって、かつ、人の医療分野において、アミノグリコシドのみが治療薬として推奨されている感染症は特定されなかった。これは、アミノグリコシドは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、併用使用が原則であり代替薬が存在するとは言え、①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、②アミノグリコシド系統には異なる化学構造と多様な抗菌作用を示す薬剤が含まれておりさまざまな感染症の治療に用いられること及び③患者の基礎疾患、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症例がある可能性があることを勘案し、ハザードを検討することが本評価においては適当と考えた。

ハザードの特定を検討した結果、ハザードとして、家畜に対してアミノグリコシドを使用することにより薬剤耐性が選択された大腸菌及び腸球菌を特定した。

発生評価の結果、大腸菌及び腸球菌について、伝達性のアミノグリコシド耐性遺伝子を保有することが知られており、カナマイシン等の耐性率が高く推移していること等から、アミノグリコシドが家畜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は中等度と考えた。

ばく露評価の結果、人が畜産食品を介してハザードの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る限りにおいては、その可能性及び程度はいずれのハザードについても低度と考えた。

影響評価の結果、アミノグリコシドの医療上の重要度やハザードに起因する感染症の重篤性等から、治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度は、大腸菌は無視できる程度、腸球菌は低度と考えた。

ハザードによるリスクを発生、ばく露及び影響評価の結果をもとに、総合的に推定した結果、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評価としては、アミノグリコシドが、動物用医薬品として牛、馬、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、馬、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。ハザードである大腸菌及び腸球菌についてリスクの程度はいずれも低度であると考えた。

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。

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、評価指針に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人が当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。（参照 1）

2. 経緯

（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、2024 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、

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。

DSM 等、②4,5-二置換 2-デオキシストレプトアミンを含む FRM 等、③4,6-二置換 2-デオキシストレプトアミンを含む KM、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 (SPCM) 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アミンを含むアミノグリコシドである。(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。(参照 2、6、7)

表 1-1 アプラマイシンの概要

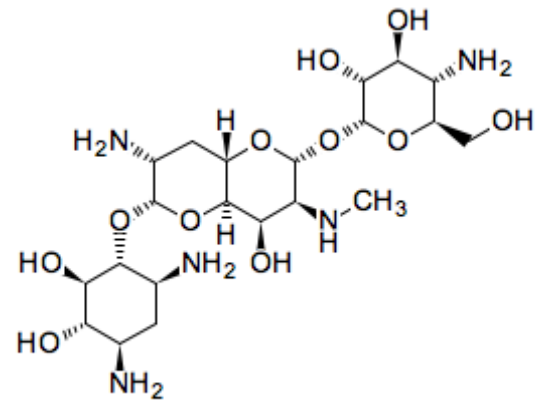
一般名	アプラマイシン硫酸塩
化学名	4- <i>O</i> [(8 <i>R</i>)-2-Amino-8- <i>O</i> (4 amino 4 deoxy- α -D-glucopyranosyl)-7-(methylamino) 2,3,7-trideoxy- α -D-glycero-D-allo-octodialdo-1,5:8,4-dipyransyl] -2-deoxy-D-streptamine
CAS 番号	65710-07-8
分子式	C ₂₁ H ₄₁ N ₅ O ₁₁ · xH ₂ SO ₄
分子量	784.80
構造式	 D02322

表 1-2 カナマイシンの概要

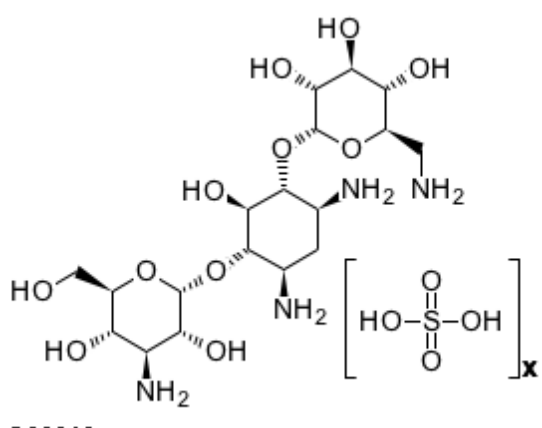
一般名	カナマイシン硫酸塩
化学名	3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-[6-amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate
CAS 番号	25389-94-0
分子式	$C_{18}H_{36}N_4O_{11} \cdot xH_2SO_4$
分子量	484.50
構造式	 D03262

表 1-3 ジヒドロストレプトマイシンの概要

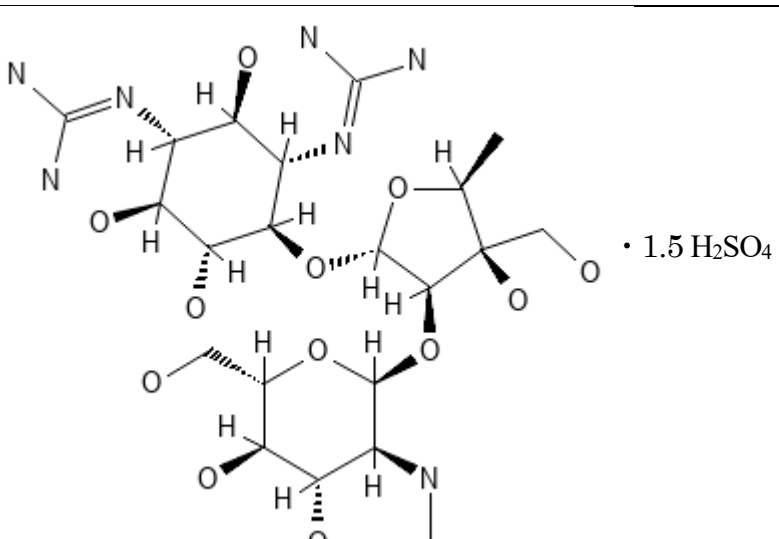
一般名	硫酸ジヒドロストレプトマイシン
化学名	O-2-Deoxy-2-(methylamino)- α -L-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-5-deoxy-3-C-(hydroxymethyl)- α -L-lyxofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-N,N'-bis(aminoiminomethyl)-D-streptamine sulfate
CAS 番号	5490-27-7
分子式	$C_{21}H_{41}N_7O_{12} \cdot 1.5H_2SO_4$
分子量	730.71
構造式	 • 1.5 H₂SO₄

表 1-4 ストレプトマイシンの概要

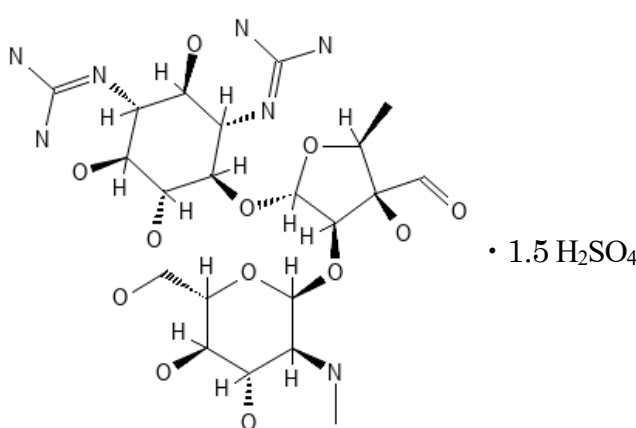
一般名	ストレプトマイシン硫酸塩
化学名	2-Deoxy-2-methylamino- α -L-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-5-deoxy-3- <i>C</i> -formyl- α -L-lyxofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- <i>N,N</i> -diamidino-D-streptamine sesquisulfate
CAS 番号	3810-74-0
分子式	$C_{21}H_{39}N_7O_{12} \cdot 1.5H_2SO_4$
分子量	728.69
構造式	

表 1-5 ゲンタマイシンの概要

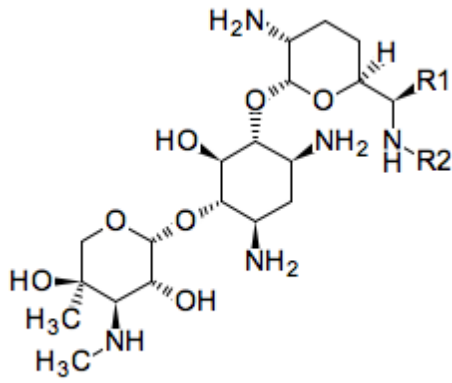
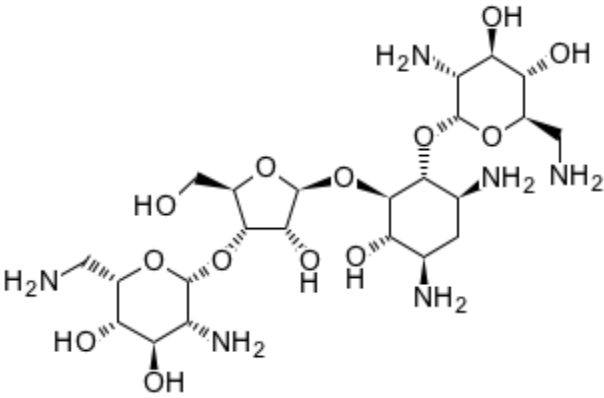
一般名	ゲンタマイシン硫酸塩
化学名	ゲンタマイシン C₁ 硫酸塩 (6<i>R</i>)-2-Amino-2,3,4,6-tetradeoxy-6-methylamino-6-methyl-α-D-<i>erythro</i>-hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-<i>C</i>-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-Dstreptamine sulfate ゲンタマイシン C_{1a} 硫酸塩 2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-<i>erythro</i>-hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-<i>C</i>-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→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→4)-[3-deoxy-4-<i>C</i>-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→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

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) 評価対象成分の系統

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に基づく人に使用する医薬品及び家畜等に使用する動物用医薬品としての承認状況を表 2 に示した。(参照 2、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 (AMK)	○		
	アルベカシン (ABK)	○		
	ジベカシン (DKB)	○		
	トブラマイシン (TOB)	○		

GM 系	GM	○	○	○
	イセパマイシン (ISP)	○		
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	SPCM	○	(○)	

(○) : 2011 年まで鶏に使用。(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、TOB、FRM、APM 等が発見され、1966 年には、*Micromonospora purpurea* 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 AMK、DKB 及び ABK 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、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、GM 等、④ストレプトタミンを含む SPCM に分類される。ただし、SPCM 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。(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、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。(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、AMK、ABK、DKB、TOB 及び ISP がある。(参照 2、9)

② 近縁の系統

SPCM は、アミノシクリトール系抗生物質であるが、SM 及び 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。(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。(参照 2、8)

表 3 評価対象アミノグリコシド製剤の使用法等

評価対象成分	投与経路 ¹⁾	対象動物 ²⁾				有効菌種等													
		牛	馬	豚	鶏	グラム陽性菌					グラム陰性菌								
						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	レプトスピラ
APM	経口			○											○	○			
KM	注射	○		○	○		○	○	○		○	○			○	○	○	○	
	噴霧			○							○			○					
KM/PCG ³⁾ 配合剤	経口			○	○		○								○	○			
	注入	○					○	○	○						○		○	○	
GM	経口	○		○											○	○			
SM	経口	○		○											○	○			
SM/PCG ³⁾ 配合剤	経口			○	○		○								○	○			
DSM	注射	○	○	○	○		○	○	○		○		○		○	○	○	○	○
DSM/PCG ³⁾ 配合剤	注射	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○			○		○	○	
	注入	○					○	○	○						○		○	○	
FRM/OTC ⁴⁾ 配合剤	経口			○	○						○				○	○			
	経口	○		○											○	○			
FRM/PCG ³⁾ 配合剤	注入	○					○	○	○						○		○	○	

1)経口には強制経口投与剤、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。

3)PCG: benzylpenicillin

4)OTC: oxytetracycline

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。(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。(参照 2)

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- ・ 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。
- ・ 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。(参照 11)

(4) 使用状況

国内のアミノグリコシドの販売量は表 4 のとおりである。(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 年及び 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）世界保健機関（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。（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内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 SPCM 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。（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、ペスト菌及び野兔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。（参照 15）

（3）欧州

欧州医薬品庁（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。SPCM 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、SPCM を除くアミノグリコシド及びアミノシクリトール

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。

SPCM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。(参照 16)

(4) 豪州

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 (NM)²、フラミセチン、SM、DSM 及びパロモマイシン (PRM) については、その重要度を3段階評価の1番下である「Low」としている。また、GM、TOB、SPCM 及び APM は「Medium」、AMK は「High」に分類されている。(参照 17)

3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態

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、経口投与による腸管感染症の治療には有効であるが、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。

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される。

アミノグリコシドの生体各部及び諸臓器への移行は、腎で高く、肝や脳等への分布量は極めて低い。その他、肺、筋肉、心筋等への移行量も、正常体では少なく、短時間で消失するが、動物種等により相違がみられる。(参照3、18)

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

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らす。このため、アミノアシル t-RNA の配送に関するコドンの誤読を起こすことによって、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、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。(参照 19、20)

(2) 抗菌スペクトル

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

² NM=FRM

ーを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作用を示す。他方、腸球菌を含む乳酸発酵性のレンサ球菌、嫌気性細菌及び細胞内寄生菌に対する有効性は低い。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ためアミ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ず、嫌気的な感染環境では、アミノグリコシドへの感受性が低下する。アミノグリコシドはほぼすべての細菌感染症治療でβ-ラクタム系抗菌性物質、フルオロキノロン系抗菌性物質（以下「フルオロキノロン」という。）、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。（参照 4、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 5 に示した。（参照 2）

表 5 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						
<i>Staphylococcus aureus</i>	209P	12.5	3.1	0.025	3.1	1.6
	ATCC 29213	2~8	1~4	0.025	3.1	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990	6.3	3.1	-	3.1	3.1
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC9341	25	6.3	-	3.1	3.1
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	-	16~64	4~12	-	-
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC6633	6.3	6.3	-	12.5	1.6
<i>Bacillus cereus</i>	ATCC1178	6.3	12.5	-	12.5	3.1
グラム陰性菌						
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC27088	-	-	-	25	-
	ATCC27089	-	-	-	25	-
	ATCC27090	-	-	-	25	-
<i>Avibacterium paragallinarum</i>	221	-	3.13	-	1.56 ¹⁾	12.5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATCC4671	-	12.5	3.13	-	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC33560	-	-	0.5~2	-	-
<i>Escherichia coli</i>	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
<i>Avibacterium paragallinarum</i>	221	-	3.13	-	1.56 ¹⁾	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC27736	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1
	ATCC10031	-	-	0.2	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe6	-	6.3	-	-	-
	Kobe5	-	3.2	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC9721	12.5	12.5	25	50	25
	ATCC27853	2~16	-	0.5~2	-	-
	ML4561	-	-	1.56	-	-

<i>Salmonella</i> Pullorum	CZ1	1.6	6.3	1.6	25	50
<i>Salmonella</i> Typhimurium	ATCC13311	3.1	6.3	1.6	6.3	3.1

1)DSM の 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、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。(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 6-1 ～6-5 に示した。

表 6-1 国内における健康牛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-	241	4~64	8	8	(参照 22)
<i>Escherichia coli</i> (O26)	2008	11	8	8	8	

表 6-2 国内における健康畜及び病畜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	(参照 23)
		2004	健康牛	123	2~≥128	8	16	(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	(参照 23)
		2004	健康牛鼻汁	46	2~32	4	8	(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	-	-	(参照 25)
	<i>Klebsiella</i> spp.	2006	乳房炎	34	1~256	4	4	(参照 26)
	<i>K. pneumonia</i>	2011	乳房炎	20	2~512	2	2	(参照 27)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	50~>200	100	200	(参照 28)
		2005-2007	乳房炎	116	4~128	64	128	(参照 29)
	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007-2008	健康牛	241	1~>128	2	4	(参照 30)
	<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	(参照 31)
		1978-1979	不明	33	3.1	3.1	3.1	(参照 32)
		1988	病豚及び健康豚	90	6.25~25	12.5	12.5	(参照 33)
		不明	病豚	25	6.25~>100	6.25	50	(参照 34)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1979	肺病変	45	6.13~12.5	12.5	12.5	(参照 35)
		1982-1985	鼻腔及び肺病変	163	3.13~>100	12.5	25	(参照 36)
		1983-1986	鼻腔及び肺病変	143	3.13~>100	6.25	12.5	(参照 37)
		1987-1989	鼻腔及び肺病変	117	1.6~1,600	6.3	6.3	(参照 38)
		1986	肺病変	17	6.3~12.5	6.3	12.5	(参照 39)
		1987-1988	鼻腔	75	3.2~>100	6.3	12.5	
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1996-1997	病豚	57	>800	>800	>800	(参照 40)
		1980-1983	病豚	42	>100	>100	>100	(参照 41)
		1980-1982	病豚	258	>100	>100	>100	(参照 42)
		1984	病豚	63	>100	>100	>100	(参照 43)
		1985-1986	病豚	60	>100	>100	>100	(参照 44)
		1990-1994	病豚	308	25~>100	>100	>100	(参照 45)
		2001-2003	病豚	83	≤0.125~>128	>128	>128	(参照 46)
		1994-2001	病豚	66	>128	>128	>128	(参照 47)
		2014	病性鑑定	20	>512	>512	>512	(参照 48)
	<i>Escherichia coli</i>	1997-2001	病豚	57	0.78~>100	6.25	>100	(参照 49)
鶏	<i>Staphylococcus aureus</i>	1981	健康鶏	32	≤0.2~0.78	0.78	0.78	(参照 50)
		1989	健康鶏	100	≤0.2~25.0	0.39	0.39	
	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1960-1980年代	不明	22	3.13~25	3.13	12.5	(参照 51)
		1976-1979	病鶏(血清型 1)	28	0.39~6.25	3.13	3.13	(参照 52)
			病鶏(血清型 2)	47	≤0.2~>100	1.56	50	

表 6-3 国内における健康畜及び病畜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	(参照 48)
		2018	病性鑑定	95	≤1~32	2	4	(参照 48)
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	2014	病性鑑定	66	≤0.5~1	1	1	(参照 48)

	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007-2008	健康牛	241	0.5~16	0.5	1	(参照 30)
	<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	(参照 53)
	<i>K. pneumonia</i>	2011	乳房炎	20	0.5~1	NA	NA	(参照 27)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	1.56~25	6.25	6.25	(参照 28)
		2005-2007	乳房炎	116	0.5~16	2	4	(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	(参照 31)
		1978-1979	不明	33	3.1	3.1	3.1	(参照 32)
		1988	病豚及び健康豚	90	1.56~6.25	3.13	3.13	(参照 33)
	<i>Pasteurella multocida</i>	2016	病性鑑定	26	1~4	2	2	(参照 48)
		2018	病性鑑定	43	≤1~4	2	2	(参照 48)
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	2016	病性鑑定	39	16~>256	256	>256	(参照 48)
		2018	病性鑑定	2	>256	NA	NA	(参照 48)
	<i>Escherichia coli</i>	1997-2001	病豚	57	≤0.05~25	0.2	25	(参照 49)
鶏	<i>Staphylococcus aureus</i>	1981	健康鶏	32	≤0.2	≤0.2	≤0.2	(参照 50)
		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	(参照 48)

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 6-4 国内における健康畜及び病畜由来野外分離株に対する SM/DSM 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	(参照 26)
	<i>K. pneumonia</i>	2011	乳房炎	20	2~512	256	256	(参照 27)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	6.25~>200	25	50	(参照 28)
	<i>Escherichia coli</i> (O157)	2007-2008	健康牛	241	4~>128	4	16	(参照 30)
	<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	(参照 31)
		1978-1979	不明	33	50~>400	50	>400	(参照 32)
		1988	病豚及び健康豚	90	100~>400	100	>400	(参照 33)
		不明	病豚	25	25~>200	50	>200	(参照 34)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1982-1985	鼻腔及び肺病変	163	1.6~>100	25	>100	(参照 36)
		1982-1985	鼻腔及び肺病変	117	1.6~3,200	12.5	400	(参照 38)
		1983-1986	鼻腔及び肺病変	143	1.56~>100	6.25	>100	(参照 37)
		1986	肺病変	17	6.3~>100	25	>100	(参照 39)
		1987-1988	鼻腔	75	6.3~>100	50	>100	
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1996-1997	病豚	57	6.25~50	25	25	(参照 40)
		2016	病性鑑定	39	2~>128	128	128	(参照 48)
		2018	病性鑑定	2	128~>128	NA	NA	(参照 48)
		1996-1997	病豚	57	25~200	50	100	(参照 40)
		1980-1983	病豚	42	1.56~>100	>100	>100	(参照 41)
		1980-1982	病豚	258	6.25~>100	6.25	>100	(参照 42)

		1984	健康豚	63	1.56~>100	12.5	100	(参照 43)
		1985-1986	病豚	60	>100	>100	>100	(参照 44)
		1990-1994	病豚	308	25~>100	>100	>100	(参照 45)
		2001-2003	病豚	83	$\leq$ 0.125~>128	>128	>128	(参照 46)
		1994-2001	病豚	66	2~>128	8	>128	(参照 47)
		2014	病性鑑定	20	16~256	16	64	(参照 48)
	<i>Escherichia coli</i>	1997-2001	病豚	57	0.78~>100	25	>100	(参照 49)
鶏	<i>Staphylococcus aureus</i>	1981	健康鶏	32	0.78~3.13	1.56	3.13	(参照 50)
		1989	健康鶏	100	3.13~ $\geq$ 100	50.0	50.0	
	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1960-1980 年代	不明	22	1.56~>200	3.13	>200	(参照 51)
		1976-1979	病鶏 (血清型 1) 病鶏 (血清型 2)	28 60	0.39~6.25 $\leq$ 0.2~>100	>100 6.25	>100 >100	(参照 52)

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 6-5 国内における健康畜及び病畜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	(参照 26)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	乳房炎	97	3.13~200	25	100	(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	(参照 31)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1979	肺病変	45	12.5~25	12.5	25	(参照 35)
鶏	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1976-	病鶏 (血清型 1)	28	0.39~12.5	1.56	6.25	(参照 52)
		1979	病鶏 (血清型 2)	60	$\leq$ 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

令和 6 年 1 月現在、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、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

動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM)³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、

³ 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。

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 KM、GM、DSM 及び SM の MIC を表 7-1 ～7-18 に示した。(参照 48、54)

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、肉用鶏で比較的高く (24.1%～43.9%)、2012 年度及び 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 7-1 ～7-3)。

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：29.3～69.4%)。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、豚及び肉用鶏における KM 及び DSM に対する耐性率は概ね 20～40%となっている (表 7-4 ～7-6)。

カンピロバクターでは、GM の MIC は *C. jejuni* 及び *C. coli* 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 7-7 ～7-10)。

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 7-11～7-13)。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 の耐性率を表 7-14 に示す。

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 7-15、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 7-17、18)

表 7-1 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 µg/mL。ブレイクポイント (BP) は 64 µg/mL (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)2018: BP Resistant)。

表 7-2 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 µg/mL。BP は 16 µg/mL (CLSI2018: BP Resistant)。

表 7-3 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							
		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

MIC の単位は µg/mL。BP は 32 µg/mL (Eucast⁴ ECOFF⁵ 2022)。

表 7-4 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 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

⁴ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

⁵ Epidemiological cut-off values

	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

MIC の単位は µg/mL。BP は 128 µg/mL (JVARM)。

表 7-5 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 µg/mL。BP は 32 µg/mL (JVARM)。

表 7-6 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	-	-
肉用鶏	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
	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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は $128 \mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

1) 2018 年度以降対象薬剤が SM に変更。

表 7-7 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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は設定されず。

表 7-8 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	≤0.12 ~>128	0.12~2	0.12 ~>128	0.5 ~>128	0.5 ~>128	0.25 ~>128	0.5~4	0.5~4
	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 µg/mL。BP は 32 µg/mL (JVARM)。

表 7-9 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 µg/mL。BP は設定されず。

表 7-10 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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は 32 $\mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

表 7-11 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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は 64 $\mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

表 7-12 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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は 16 $\mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

表 7-13 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	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

鶏	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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は 32 $\mu\text{g/mL}$ (Eucast ECOFF 2022)。

表 7-14 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

BP は GM 16 $\mu\text{g/mL}$ 、KM 64 $\mu\text{g/mL}$ 、SM 32 $\mu\text{g/mL}$ 。(CLSI2018: BP Resistant (GM 及び KM)、Eucast ECOFF 2022 (SM))

表 7-15 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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は 16 $\mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

表 7-16 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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は 64 $\mu\text{g/mL}$ (CLSI2018: BP Resistant)。

表 7-17 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							
		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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は 64 $\mu\text{g/mL}$ (JVARM)。

表 7-18 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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP 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 8-1～8-5 に示した。(参照 55)

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 8-1)。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、比較的低く推移した (表 8-2)。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 8-3)。*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%と低く推移した (表 8-4、表 8-5)。

表 8-1 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 µg/mL。BP は 4 µg/mL。 (Eucast ECOFF 2019)

表 8-2 デンマークにおける豚由来の腸球菌 (*E. faecalis*) に対する GM の MIC

項目	年度				
	2015	2016	2017	2018	2019
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 µg/mL。BP は 64 µg/mL。 (Eucast ECOFF 2019)

表 8-3 デンマークにおける豚由来の *S. Typhimurium* に対する GM の MIC

項目	年度				
	2015	2016	2017	2018	2019
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 µg/mL。BP は 4 µg/mL。 (Eucast ECOFF 2019)

表 8-4 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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP は $4 \mu\text{g/mL}$ 。(Eucast ECOFF 2019)

表 8-5 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 $\mu\text{g/mL}$ 。BP 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。（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

することで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、KM、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。(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。(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。(参照 56)

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系抗生物質（以下「テトラサイクリン」という。）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。(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 9 に示した。(参照 5、21、57-62)

表 9 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
	名称	局在性		
アセチ ルトラ ンスフ ェラー ゼ AAC	<i>aac(1)</i>	未確認	APM, FRM, PRM	Actinomycetales, <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia</i>
	<i>aac(2')</i>	Chr	DKB, GM, KM, NTL ¹⁾ , TOB	<i>Acinetobacter</i> , <i>Mycobacterium</i>
	<i>aac(3)-I</i>	P/Tn/Int/GI	GM, SISO ²⁾	<i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i>
	<i>aac(3)-II</i>	P	DKB, GM, NTL,	<i>Actinobacillus</i> , <i>Citrobacter</i> ,

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

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

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

AAC は、主に腸内細菌目細菌、*Acinetobacter* spp.、*Pseudomonas* spp.等のグラム陰性菌で確認されるが、*Mycobacterium* spp.、*Streptomyces* spp.、*Enterococcus* spp.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 AAC(6')-APH(2'')は、*Enterococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.、*Micrococcus* spp.、*Streptococcus* spp.及び *Lactobacillus* spp.で確認される。AAC(6')は、最も頻繁に確認され、GM 耐性や、場合によってはAMK 耐性も付与する。AAC(6')-Ib-cr は、シプロフロキサシン (CPFX) 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 BP を超える耐性を付与することはない。

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 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 の発現に関する遺伝子はしばしば可動性遺伝因子 (MGE) 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、PRM、KM 及び AMK 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、TOB 又は 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、MGE 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。（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 MGE や伝達性プラスミド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、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) から検出される。*ant(4')-Ia* は、Livestock-associated MRSA (LA-MRSA) 等のプラスミド上に検出されるが、type II 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 Clonal Complex(CC) 398 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* にコードされるヌクレオチジ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* 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 Sequence Type(ST)398 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、临床上の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、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、*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* は Tn5281、Tn4001、Tn924 等に、*aph(3')-IIIa* は *tet(M)*、*erm(B)* とともに Tn1545 上に認められる。(参照 63-65)

② グラム陰性菌

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、*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、*C. coli* の多剤耐性ゲノムアイランド (MDRGI) 上には *aadE-sat4-aphA-3* とともに他のアミノグリコシド耐性遺伝子 *aacA-aphD* や *aac* が認められる。

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。

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 (strB)* は大腸菌で高頻度にみられ、*strB* はグラム陰性菌や一部のグラム陽性菌で複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 Integrative Conjugative Element (ICE) やゲノムアイランド内に分布してグラム陰性菌及び陽性菌に広く拡散している。

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*、*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ている。

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、インテグロン上では Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL)、Metallo- β -Lactamase (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されている。

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.、*P. aeruginosa* 等に広範に分布しており、プラスミド上には ESBL 遺伝子、カルバペネム耐性遺伝子及びフルオロキノロン耐性遺伝子の共存が認められている。(参照 58、66-69)

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、人医療で使用する AMK、ABK、DKB、TOB 及び ISP には化学構造の類似性がみられる。(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、その交差のパターンは多様である。(参照 21、70) 表 9 にあるとおり、単一のアミノグリコシドに耐性を付与す

ることが知られている遺伝子がある一方、複数のアミノグリコシドに耐性を付与することが知られている遺伝子も存在する。

アミノグリコシドに含まれる抗菌性物質の間に生じる交差耐性の程度を考察するため、JVARMにおいて健康畜（牛、豚及び肉用鶏）より分離された大腸菌及び腸球菌における KM 及び GM 両方に耐性をもつ株数を調査した。結果を表 10 及び表 11 に示す。KM 及び GM 両方に耐性をもつ株の割合は、大腸菌で 3%以下、*E. faecalis* で 0～40%、*E. faecium* で 0～50%であったが、いずれも総数が少ない点に留意が必要である。

また、[4. (4) ①] の表 7-1～表 7-13、表 7-15～表 7-18 にあるとおり、JVARMにおけるアミノグリコシドに含まれる各抗菌性物質の大腸菌等に対する耐性率をみると、いずれの畜種においても、GM は SM や KM と比較してその値が低く、必ずしも SM や KM の耐性率と連動していないことがわかる。

よって、アミノグリコシド系に含まれる抗菌性物質の間では、広範囲の薬剤にわたる交差耐性が必ずしも生じるわけではなく、その程度は保有する遺伝子や菌種によって異なると考えた。

なお、GM 及び KM と SM、NM、APM 等は構造的に異なるため、単一の耐性遺伝子でこれら全てに交差耐性を生じさせるものは知られていない。複数の薬剤に耐性を示す株は、耐性因子を複数同時に保有していることも考えられた。

表 10 健康畜より分離された大腸菌の KM 及び GM 耐性株数

		2017	2018	2019	2020
牛	分離株数	252	189	288	253
	KM のみ耐性	3	0	2	0
	GM のみ耐性	0	0	0	0
	KM 及び GM 耐性	0	0	0	1
	KM 及び GM に耐性をもつ割合	0%	0%	0%	0.4%
豚	分離株数	83	83	80	93
	KM のみ耐性	9	7	8	5
	GM のみ耐性	3	3	2	1
	KM 及び GM 耐性	0	0	0	0
	KM 及び GM に耐性をもつ割合	0%	0%	0%	0%
肉用鶏	分離株数	150	155	128	121
	KM のみ耐性	50	65	45	36
	GM のみ耐性	4	5	5	2
	KM 及び GM 耐性	5	3	3	2
	KM 及び GM に耐性をもつ割合	3%	2%	2%	2%

BP は KM が 64 µg/mL 、 GM が 16 µg/mL (CLSI2018: BP Resistant)。

表 11 健康畜より分離された腸球菌の KM 及び GM 耐性株数

		<i>E. faecalis</i>				<i>E. faecium</i>			
		2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
牛	分離株数	10	15	4	24	4	0	1	6
	KM のみ耐性	0	1	0	4	2	0	0	1
	GM のみ耐性	0	0	0	2	0	0	0	0
	KM 及び GM 耐性	0	6	0	2	0	0	0	0
	KM 及び GM に耐性をもつ割合	0%	40%	0%	8%	0%	—	0%	0%
豚	分離株数	13	29	14	39	11	2	0	7
	KM のみ耐性	3	6	1	14	8	1	0	4
	GM のみ耐性	0	0	0	0	0	0	0	0
	KM 及び GM 耐性	1	9	5	7	0	1	0	0
	KM 及び GM に耐性をもつ割合	8%	31%	36%	18%	0%	50%	—	0%
肉用鶏	分離株数	85	106	60	86	22	10	7	22
	KM のみ耐性	47	54	22	35	8	9	6	21
	GM のみ耐性	0	0	0	0	0	0	0	0
	KM 及び GM 耐性	3	16	9	6	2	0	0	1
	KM 及び GM に耐性をもつ割合	4%	15%	15%	7%	9%	0%	0%	5%

BP は KM が 128 µg/mL 、 GM が 32 µg/mL (JVARM)。

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 SPCM 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。(参照 2、8、9、21、59、70-73)

③ フルオロキノロン

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を基質とするため、交差耐性が生じる。(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、フルオロキノロンの MIC が耐性の BP を超えるほどには上昇しない。(参照 74)

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 (EM) 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スポリンに対する感受性の低下が認められる。(参照 21、56)

(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 MGE 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 AMK 耐性となった株が多数認められる。(参照 75) MBL 産生性の腸内細菌目細菌、*A. baumannii* 及び *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。(参照 58、68)

サルモネラでは、アンピシリン (ABPC)、クロラムフェニコール (CP)、SM、スルホンアミド系合成抗菌剤 (以下「スルホンアミド」という。) 及びテトラサイクリンの 5 つ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。(参照 76) 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。(参照 77-79) カンピロバクターでは、マクロライド系抗生物質 (以下「マクロライド」という。)、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。(参照 80)

(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シクリトールは表 12 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 及び SM が「Ⅱ：高度に重要」、FRM 及び KM が「Ⅲ：重要」となっている。(参照 81)

表 12 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
・カナマイシン系のアルベカシン ・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
・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	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、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	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、ABK 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 (VCM)、テイコプラニン、ABK、リネゾリド (LZD) 及びダプトマイシン (DAP) の 4 系統 5 薬品である。また、経口投与可能な薬剤として、LZD、テジゾリド、スルフォニアミド及びトリメトプリム合剤 (以下「ST 合剤」という。)、クリンダマイシン、ミノサイクリン並びに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、VCM、テイコプラニン及び DAP が通常推奨される。DAP 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)。ABK は MRSA による敗血症と肺炎が適応症であり、アミノグリコシドでは唯一の抗 MRSA 薬である。(参照 82、83)

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 VCM 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。AMK、TOB は緑膿菌による敗血症、肺炎、尿路感染症等の治療に使用される。AMK、GM 及び TOB 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、クレブシエラ等) による院内肺炎、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。さらに、SM、AMK 及び KM は非結核性抗酸菌症の治療薬の一つとされ、SPCM は淋菌感染症の第二選択薬として使用されている。(参照 2、71、82、84、85)

7. ハザードの特定に係る検討

評価指針の別紙 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属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。エルシニアによる健常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、ドキシサイクリン、フルオロキノロン、ST 合剤等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、膿痂疹、せつ、よう、毛囊炎等の皮膚軟部組織感染症、毒素性ショック症候群、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 86、87)

黄色ブドウ球菌は、国内において牛、馬、豚及び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、豚及び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。

ブドウ球菌による食中毒は、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。(参照 88)家畜を含む哺乳類及び鳥類にも広く分布しており、とさつ及び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。(参照 89)

家畜との関連性が疑われる人の MRSA 感染症である 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。(参照 90-92)家畜において、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。(参照 93、94)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。(参照 95)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(参照 91、92)、国内の豚から分離された MRSA ST398 では PVL 陰性である。(参照 93、94)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(参照 96、97)、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。(参照 98、99)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。(参照 95)

人に黄色ブドウ球菌が感染し心内膜炎となった場合及び MRSA が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。

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等にも常在している。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、食品を介した人への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、カルバペネム系抗菌性物質 (以下「カルバペネム」という。) 及びタゾバクタム/ピペラシリンに加えて、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、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、豚及び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、豚及び鶏の健康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 (EHEC)) に分類される。(参照 89、100)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、ユッケ等の生肉又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。(参照 89)

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 (FOM) が挙げられている。小児では FOM 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。(参照 82)

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。(参照 82) 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、ABPC 及び GM の併用が従来推奨されてきた。(参照 101)

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、ドリペネム又はピアペネムに加え、第一選択として CPFX、レボフロキサシン (LVFX) 又はパズフロキサシン、第二選択として AMK、GM 又は TOB を投与する。(参照 82) 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、AMK、パズフロキサシン又は LVFX の単回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 ABPC 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 ABPC、セフトジジム、セフォゾプラン、フロモキシセフ、アズトレオナム、AMK 又は VCM のいずれかを投与する。(参照 82) 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。

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、豚及び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。また、新生児の肺炎が挙げられる。(参照 82) *E. faecalis* による感染症の場合、第一次選択薬は ABPC であり、感染性心膜炎等の重度感染症の場合は、それに加えて GM (MIC 500 µg/mL 以下) 又は SM (MIC 2,000 µg/mL 以下) を併用する。GM 耐性 (MIC $\geq$ 500 µg/mL) 又は SM (耐性 MIC $\geq$ 2,000 µg/mL) の時は、セフトリアキソン (CTRX)、カルバペネム、VCM、フルオロキノロン等を併用する。また、*E. faecium* による感染では、VCM 耐性腸球菌 (VRE) ではない場合は、VCM が推奨薬となる。なお、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、VCM 及び GM の併用を行う。(参照 82) 新生児肺炎の場合は、ABPC 又は VCM を投与する。なお、ABPC を投与する場合は、GM 又は AMK を併用することがある。いずれも *E. faecium* の ABPC 耐性 MIC $\leq$ 64 µg/mL、GM 耐性 MIC $\leq$ 500 µg/mL の場合である。(参照 82、102)

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。

(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

① カンピロバクター (*Campylobacter* spp.)

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いえない。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、マクロライド(クラリスロマイシン及びアジスロマイシン)が第一次選択薬である。

② サルモネラ (*Salmonella* spp.)

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である。JVARMによるとアミノ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、一般的に治療にアミノグリコシドは用いられず、フルオロキノロン (LVFX 及び CPMX) が第一次選択薬となり、第二次選択薬としては第 3 世代セファロスポリン系 (CTRX) があり、またマクロライド (アジスロマイシン) も使われることがある。

(4) 耐性遺伝子の伝達の検討

前述の表 9 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

知られており、それらはプラスミド及びトランスポゾンの MGE 上に存在する。アミノグリコシド不活化酵素遺伝子の中で *aac(6')* がアジアでは検出頻度が高いとされている。(参照 4)

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能性がある耐性菌は、大腸菌、腸球菌等⁶が考えられた。また、アミノグリコシドを治療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、大腸菌及び腸球菌による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。

一般的に、人の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、高齢者等では、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、医療現場では警戒されている。

大腸菌及び腸球菌を原因とする感染症は、肺炎、尿路感染症や血流感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。

(5) 交差耐性及び共耐性の検討

アミノグリコシドは、アミノシクリトールである SPCM と交差耐性を示す。SPCM 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。

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ノグリコシドに加えてフルオロキノロンである CPMX 及びノルフロキサ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との報告がある。(参照 103)しかし、*aac(6')-Ib-cr* は、CPMX 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 BP 超えることはないと言われている。(参照 74)

よって、交差耐性によってフルオロキノロンによる治療が困難となる疾病はないと考えた。

また、共耐性については以下の例が確認されている。

- 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スミド上に共存している。
- サルモネラにおいて、ABPC、CP、SM、スルホンアミド及びテトラサイクリンに対する耐性が認められる。また、プラスミド上に第 3 世代セファロスポ

⁶ プロテウス及びクレブシエラ

リン及びフルオロキノロン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。

- 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コシド耐性遺伝子が MGE 上に共存している。

8. ハザードの特定

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、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、細胞壁の合成を阻害してアミノグリコシドの透過性を促進することから、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、①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、②アミノグリコシド系統には異なる化学構造と多様な抗菌作用を示す薬剤が含まれておりさまざまな感染症の治療に用いられること及び③患者の基礎疾患、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症例がある可能性があることを勘案して、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。

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又は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。

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、馬、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。

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）

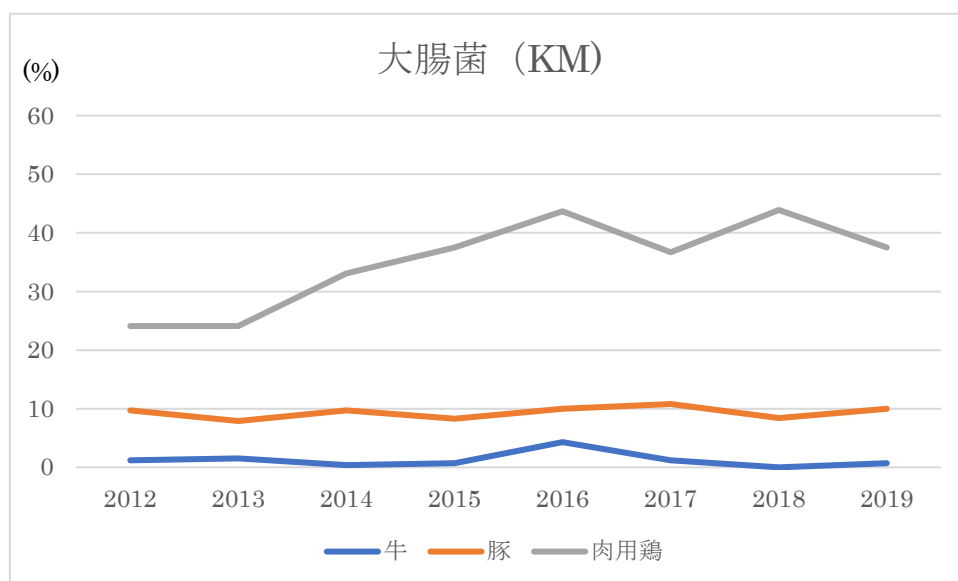
〔Ⅱ. 4. (4) ①〕の表 7-1、表 7-2 及び表 7-3 に、JVARM の調査の結果のうち、2012～2019 年度に国内のと畜場・食鳥処理場において健康家畜から分離された大腸菌のアミノグリコシド耐性率を示した。また、その耐性率の推移を図 1 に示した。

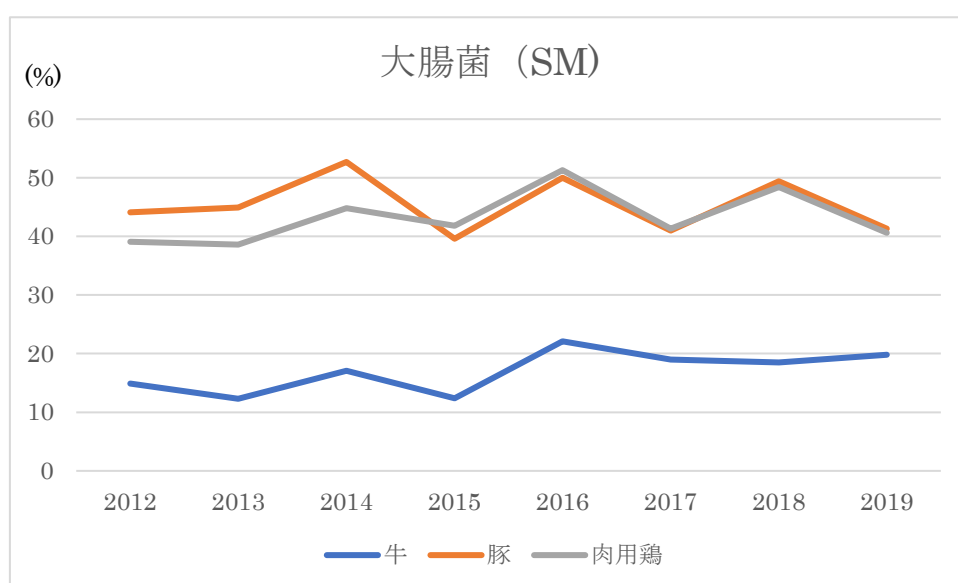
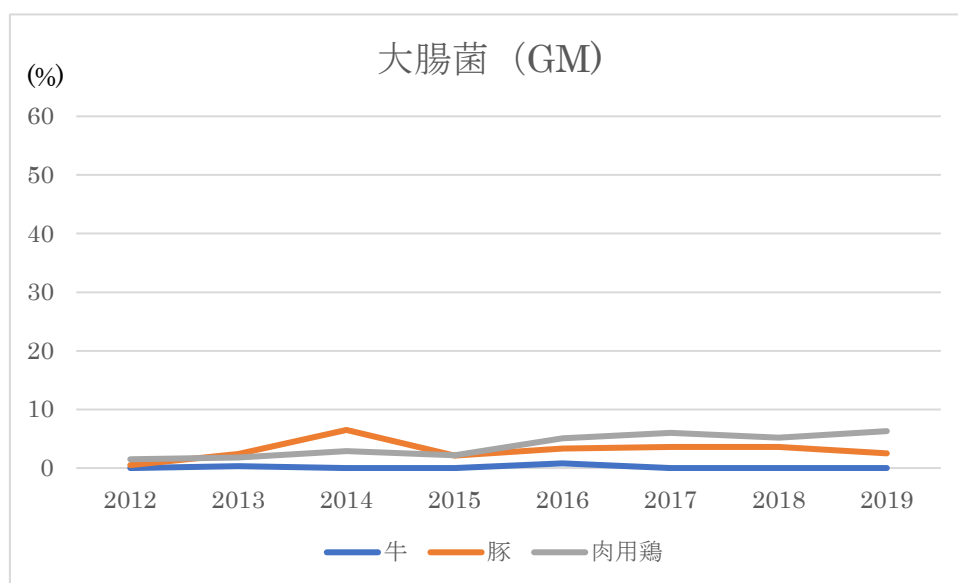
KM 耐性率は、牛で 0～4.3%、豚で 7.9～10.8% であり低く維持されていた。一方、肉用鶏で 24.1～43.9% となっており、2012 及び 2013 年度が 24.1% であったのに対し、2014 年度以降上昇傾向がみられ、2016 年度は 43.7%、2018 年度は 43.9%、2019 年度は 37.5% となっており、KM 耐性率は高かった。

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% であり、豚及び肉用鶏から分離された大腸菌の SM 耐性率は概ね 40～50% と高かった。(参照 54)

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）





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、肥育牛及び成牛）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 耐性率はそれぞれ 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 13 にまとめた。(参照 104)

表 13 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

BP 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パルスフィールドゲル電気泳動（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 105)

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 106)

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 7-4、表 7-5 及び表 7-6 に示した。また、JVARM による 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耐性率の推移を図 2 に示した。

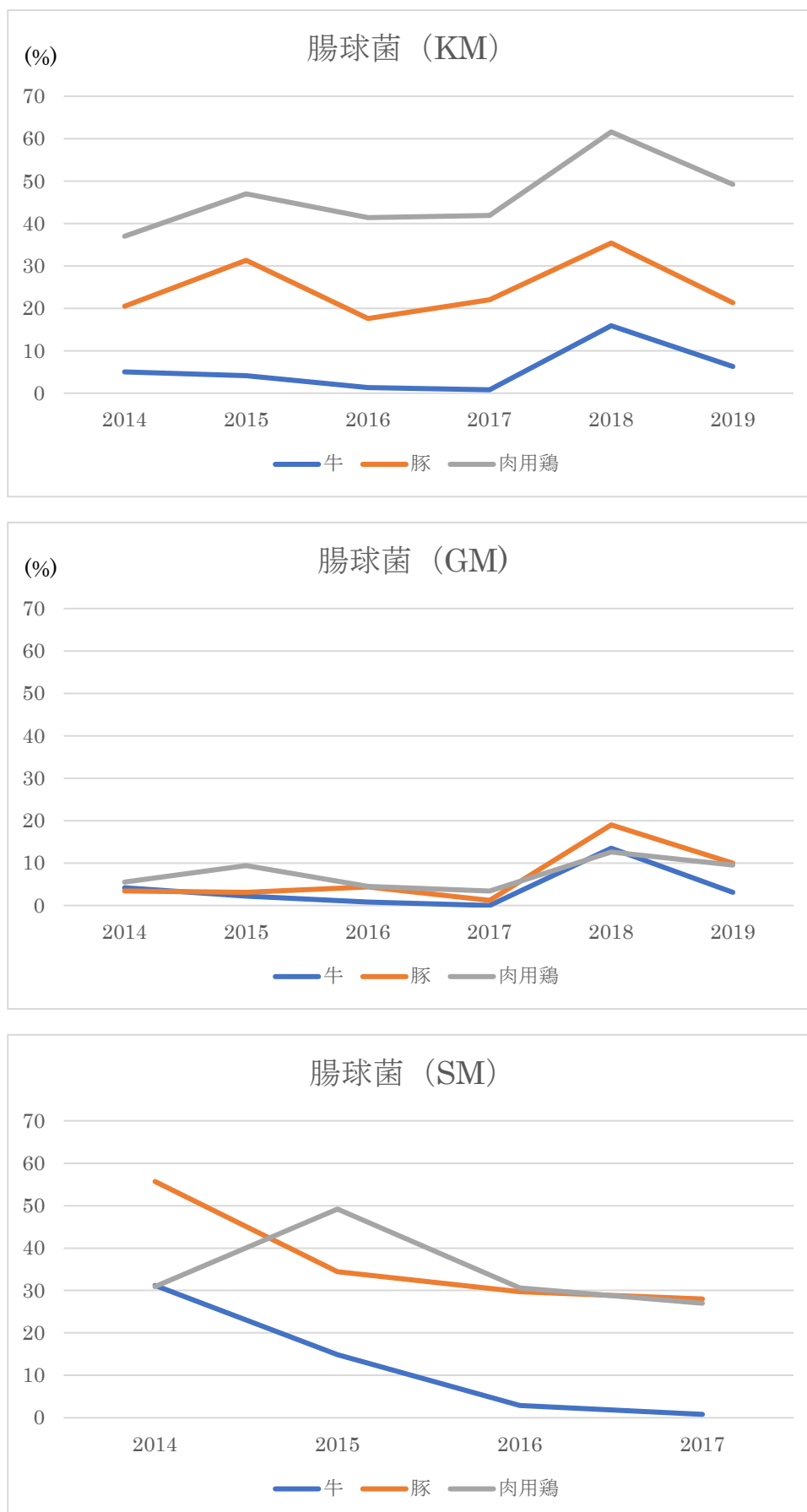
KM 耐性率について、牛で 0.8～15.9%、豚で 17.6～35.4%、肉用鶏で 37.0～61.6%であった。牛では耐性率は概ね低く推移し、肉用鶏では耐性率が約 40%以上となっており高く推移していた。いずれの畜種においても、2018 年度に耐性率が上昇し、2017 年度までの耐性率と比べて有意に高くなっていた。ただし、2019 年度には減少している。

GM 耐性率について、牛で 0～13.5%、豚で 1.2～19.0%、肉用鶏で 3.4～12.6%であり、耐性率は 20%以下で概ね低く推移していた。いずれの畜種においても、2018 年度に耐性率が上昇し、2017 年度までの耐性率と比べて有意に高くなっていた。ただし、2019 年度には減少している。なお、GM 及び KM 耐性率は 2018 年度に同時に上昇し、2019 年度に減少している。

DSM 耐性率について、牛で 0.8～31.2%、豚で 28.0～55.2%、肉用鶏で 27.0～49.2%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。いずれの畜種においても耐性率の上昇傾向は認められなかった。(参照 54)

特に腸球菌に関しては、畜産と人の医療では BP が異なる点注意が必要である。CLSI において、アミノグリコシドは例え *in vitro* で効果があったとしても臨床的に効果は見込めないとして BP が設定されていない。βラクタム剤と併用の上、アミノグリコシドを治療に用いる場合は、GM で MIC < 500 µg/mL、SM で MIC < 2,000 µg/mL としている。(参照 107)このため、アミノグリコシドを用いた人の治療が困難となる耐性株（GM で MIC > 500 µg/mL、SM で MIC > 2,000 µg/mL）は、JVARM で報告されている数よりも少ない。

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 (JVARM)



(2) ハザードの出現

① 大腸菌

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 104)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 108)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 106)

海外においては、カナダでの調査によると、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 109)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性が認められている。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 110)

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 111) 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摂取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 112)

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様々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 113)

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、ABPC 及び EM 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 114)

(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 8-1 及び表 8-2 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、比較的強く推移している。

その他の海外の健康畜及び病畜由来大腸菌又は腸球菌の薬剤耐性状況調査の結果をそれぞれ表 14 又は表 15 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率についても概ね低かったと報告されている。

表 14 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 115)
				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 116)

	ドイツ、フランス、デンマーク、オランダ及びスペイン	健康豚大腸内容物	494		1.6	
	ドイツ、フランス、オランダ、スペイン及び英国	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 117)
	ドイツ、フランス、デンマーク、オランダ及びスペイン	健康豚大腸内容物	520		1.4	
	ドイツ、フランス、オランダ、スペイン及び英国	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 118)
2004-2007	韓国	健康牛	501	APM	0.2	(参照 119)
				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 120)
				TOB	47.7	
2015	オーストラリア	健康豚	201	GM	0.5	(参照 121)
				SM	48.7	

表 15 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

調査年	調査国	菌種	由来	供試株数	薬剤	耐性率 (%)	参照
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	GM	0.0	(参照 116)
	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	

	ン						
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	GM	3.0	(参照 117)
	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	GM	0.0	(参照 122)
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			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	
2008-2009	ドイツ、イタリア及び英国			56		0.0	
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 16 に示した。耐性率は国ごとに違いが認められる。(参照 123)

表 16 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	4.0	-	-	3.0	-	-	0.0	-	-	46.0	-	-
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	-	-	-	-

- : 調査されていないことを示す。

CLSIM100-S15 に掲載されている BP を使用。ただし、オーストリア、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 及び自国で独自に設定した BP を使用。

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

アミノグリコシドに対する耐性機構については、[Ⅱ. 5]に記載したとおり、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、21)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 57、58)なお、薬剤耐性の獲得について、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が増殖すること及びβ-ラクタム抗生物質にばく露した際に抗生物質耐性を獲得した耐性菌が選択され増加することを抑制するという結果が示されている。(参照 124)

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)-III/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、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、鶏等に由来する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 66)

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、*strA* 保有株は 70 株 (85.4%)、*strB* 保有株は 67 株 (81.7%)、*aphA1* 保有株は 31 株 (37.8%)、*aphA1-1AB* 保有株は 31 株 (37.8%)、*aacC2* 保有株は 30 株 (36.6%)、*aadB* 保有株は 8 株 (9.8%) と報告されている。また、2 株 (2.4%) から *aac(6')-Ib-cr* が検出されている。(参照 104)国内の肉用牛の糞便より分離された GM 耐性大腸菌 239 株中、*aacC2* 保有

株は147株(61.5%)、*aadB* 保有株は84株(35.1%)、*aac(3)-VI* 保有株は8株(3.3%)であり、*aac(3)-VI* 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)-VI* 保有株の代表株において、*aac(3)-VI* は IncA/C1 プラスミド上に *aadA* 及び *bla_{CMY}* とともにコードされており、*aac(3)-VI* 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 *intl1* が認められたことが報告されている。(参照125)

国内で2001年に8農場より出荷された豚の糞便から分離されたテトラサイクリン耐性大腸菌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%)、*aadA* 保有株は21株(19.4%)、*aacA* 保有株は1株(0.9%)であった。(参照126)

国内の健康肉用鶏に由来する大腸菌から検出された多剤耐性プラスミドにおいて、以下の共存が報告されている(参照127、128)：

- IncA/C プラスミド上の *bla_{CTX-M-25}* と *aac(6')-Ib*、*ant(2)-Ia*、*aph(3')-Ia*、*aph(6)-Id*
- IncL/M プラスミド上の *bla_{CTX-M-3}* と *aac(3)-IIId*、*aadA2*
- IncB/O/K/Z プラスミド上の *bla_{CMY-2}* と *aac(3)-VIa*
- IncC プラスミド上の *bla_{CMY-2}* と *aac(3)-Via*、*aph(6)-Id*、*aph(3'')-Ib*、*aac(6')-II*、*ant(2'')-Ia*、*aadA1*、*aadA2*等

また、2004~2007年に国内で分離された鶏病原性大腸菌117株中1株(0.9%)で *aac(6')-Ib-cr* が検出されている。(参照103)

② 腸球菌

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、*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遺伝子である *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、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高度耐性は、*aph(2'')-Ic*、*aph(2'')-Id*、*aph(2'')-Ie* 又は *aph(2'')-Ib* の発現によっても生じるが、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* はトランスポゾン Tn5281、Tn4001 及び Tn924 上に単独で認められ、Tn5384 及び Tn5385 上に *erm(B)*、*tet(M)* 等とともに認められる。また、*aph(3')-IIIa* は *tet(M)* 及び *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64、65)

広島県内の酪農家において死産事例の胎仔、母牛及び同居牛5頭から分離された *E. faecalis* から *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* が検出されたとの報告があった。(参照129、照130) また、国内の市販鶏肉及び内臓肉由来腸球菌に関して、*E. 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、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%、*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いる。(参照 131)

(2) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

[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は、人、動物及び環境中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められ、プラスミド及びトラスポゾン、挿入配列、インテグロン等の MGE の水平伝播によって細菌間で伝達される。

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 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 132-135) クラス 1 インテグロンでは、多くの場合 *sul1* 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は *aadA* 及び *aadB* が高頻度に検出される。クラス 2 インテグロンでは、遺伝子カセット内に *aadA1* が高頻度に検出される。(参照 136、137) インテグロン自体には通常可動性は認められないが、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 133、138-141) 大腸菌では、クラス 1 インテグロンは ESBL 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スミド上に存在することが多い。(参照 142-147)

① 大腸菌

米国及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* を含む同一配列が確認された。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が起きていることが示唆された。(参照 148)

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る。(参照 141) 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て、APM 耐性株が確認された。APM 耐性株から、ゲノムサイズの異なる 3 種類のプラスミドが検出され、すべてのプラスミドから *aac(3)-IV* が検出され、APM 耐性に寄与していると推察された。なお、3 種類のプラスミドのうち、2 つのプラスミドから *tet(B)* も検出されている。このうちの 1 つのプラスミドの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 149、150)

② 腸球菌

aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia は、トランスポゾン Tn5281、Tn4001、Tn924 等、*aph(3')-IIIa* は *tet(M)* 及び *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 65)また、*E. faecalis* 及び *E. faecium* には、それぞ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* がコードされている。(参照 151)(参照 152)

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することが確認されている。(参照 153) CTRX 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内から検出されたことが報告されている。(参照 154)

(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。

交差耐性を示す別系統の抗菌性物質はアミノシクリトール及びフルオロキノロンであるが、[II. 7. (5)]にあるとおり問題とならない。

アミノグリコシドは、系統内で交差耐性が認められるが、[II. 6. (1)]において記載したとおり、交差耐性が必ずしも生じるわけではなく、その程度は保有する遺伝子や菌種によって異なると考えた。

なお、アミノグリコシドの交差耐性パターンは表 9にあるとおり、その保有する耐性遺伝子からも推察できる。医療現場及び畜産現場において使用される複数のアミノグリコシドに耐性を付与する遺伝子は以下のとおり。

大腸菌が保有していることが知られている耐性遺伝子：

aac(3)-II、*aac(3)-IV*、*aac(6')*、*aph(2'')*、*ant(2'')*、*armA*、*rmtB*、*npmA*

腸球菌が保有していることが知られている耐性遺伝子：

aac(6')、*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*、*aph(2'')*、*aph(3')-III*、*ant(4')*、*ant(6)*

他方、個別の抗菌性物質にのみ耐性を付与する遺伝子も複数存在する。

国内の家畜又は畜産物から検出されたアミノグリコシド耐性遺伝子は[III. 2. (1)]にあるとおり、大腸菌では *strA*、*strB* 等、腸球菌では鶏肉等から *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*、*aph(3')IIIa* 等が検出されている。

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 104)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)*)、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 (*dfx*_{A1}, *dfx*_{A7}, *dfx*_{A12}) 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 155)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* 保有株の代表株において、*aac(3)-IV*は IncA/C1 プラスミド上に *aadA* 及び *bla*_{CMY} とともにコードされており、*aac(3)-IV* 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 *int11* が認められたことが報告されている。(参照 125)

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 108)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、トランスポゾン又は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 156、157)国内の健康乳牛糞便由来株では、特に CTX-M-15 産生株においてほとんどが KM、OTC、CP 及び ST 合剤耐性株であったと報告されている。(参照 158)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} 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 159)や、IncA/C プラスミド上の *bla*_{CTX-M-25} と *aac(6')-Ib*, *ant(2)-Ia*, *aph(3')-Ia* 及び *aph(6)-Id*, IncL/M プラスミド上の *bla*_{CTX-M-3} と *aac(3)-IIId* 及び *aadA2*, また IncB/O/K/Z プラスミド上の *bla*_{CMY-2} と *aac(3)-VIa* 遺伝子、IncC プラスミド上の *bla*_{CMY-2} と *aac(3)-VIa*, *aph(6)-Id*, *aph(3'')-Ib*, *aac(6')-II*, *ant(2'')-Ia*, *aadA1*, *aadA2* 等の共存が報告されている。(参照 127、128、160)

ドイツにおける病畜由来 ESBL 産生大腸菌に関する調査では、牛由来株の SM、KM 及び GM 耐性率はそれぞれ 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 161)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ホン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 *dfx*_{A12} による共耐性が報告されている。(参照 162、163)

② 腸球菌

国内においてアミノグリコシド、EM、LCM 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 164、165)

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 152)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* 及び *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 166-168)

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 LZD 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* 及び *spc*)、マクロライド耐性遺伝子 (*erm(A)*、*erm(B)*)、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 169-171)

(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。

また、表 17 に示した投与経路別にみると、2010～2019 年のアミノグリコシドの販売量において、肉牛用では注射による KM 及び DSM、乳用牛では注射による KM 及び DSM 並びに注入による DSM、豚用では経口による SM 及び APM、肉用鶏用では経口による SM の占める割合が高い。採卵鶏用では 2010～2011 年には経口による KM 及び SM の割合が高かったが、2012 年以降は経口による KM 及び SM の使用はなくなり、2015 年以降 KM の筋肉内注射による使用のみとなっている。

豚及び肉用鶏での経口による SM の販売量が多く、2010～2019 年のアミノグリコシド全体の販売量に対して、豚の経口による SM の販売量は 33～53%、肉用鶏での経口による SM の販売量は 9～18% を占め、両者で全体のほぼ 4～7 割を占めている。

図 3 アミノグリコシドの推定年間販売量

(原末換算) (kg)

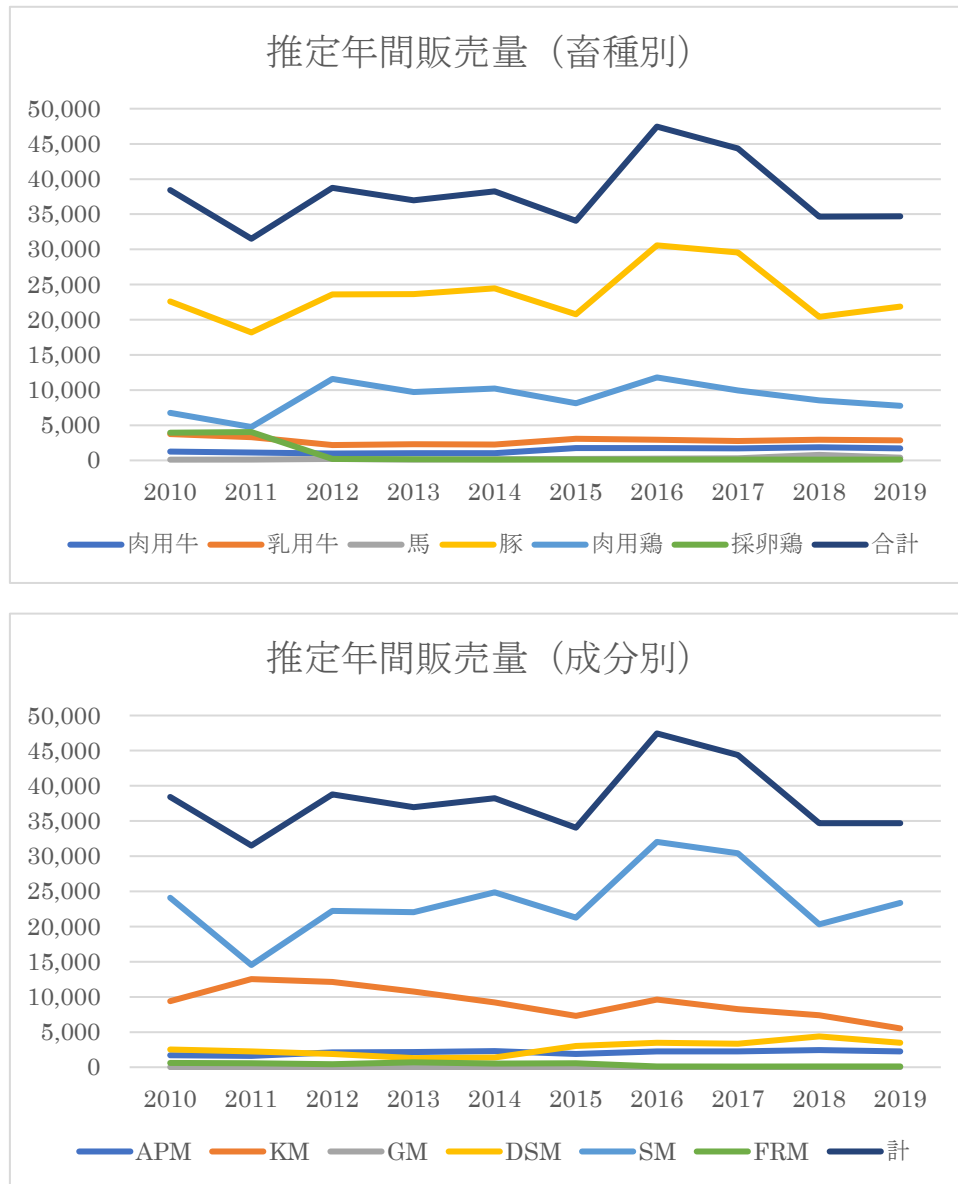


表 17 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるアミノグリコシドの推定年間販売量（投与経路別）（原末換算）（kg）

動物種	投与 経路 ¹⁾	成分 ¹⁾	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
		その他	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
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
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。

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18のとおりである。(参照172)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18 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173)

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⁷は 62.8℃で 24 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 174、175）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 176）

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 177）

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 178、179）

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 180）

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 173、181）

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 182、183）16S rRNA メチラーゼ遺伝子については、*rmtC* の獲得では適応負担はみられないが、*rmtB* 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 184、185）

② 腸球菌

土壌、食品、水、植物、鳥類及び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 186-190）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、EM、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 191）

⁷ 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）。

(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 192)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 192-194)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 194)

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がされており(参照 195)、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 196)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 197)

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 198)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 199)

② 腸球菌

腸内細菌叢を構成する常在性の腸球菌は、主に大腸に分布している。腸球菌及び VRE 感染症は、健康人及び通常の感染防御能を持つ人が感染症を起こすことはなく、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、糖尿病、悪性腫瘍、心疾患、移植、透析、白血球減少等の基礎疾患を持つ患者や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 102、200)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 102、200、201、202、203)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* 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 204)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 205)また、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 *E. faecium clonal complex* (CC) 17 (以下「CC17」という。) が腸管で選択的に増殖し、細菌叢で *E. faecalis* より菌量が優位に存在するようになると長期に定着し、病院内感染症の原因となる。抗菌薬の使用により *E. faecium* CC17 が腸管で選択される理由は、*E. faecalis* が *E. faecium* CC17 と比べ、より薬剤感受性であることが考えられる。(参照 102、206) *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、ABPC 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* CC 17 が、病院内アウトブレイクの原因菌とされている。*E. faecium* 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 201、202、207、208)

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 (Multilocus Sequence Typing (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* CC17 における ABPC 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 152、207、209-213)

家畜や食品から腸球菌が分離されることはよく知られているが、どの程度食品を介して人に伝播しているかについては明らかになっていない点がある。いくつか食品を介した人への伝播に関する知見が報告がされているので以下にまとめる。

人において主として生息する *E. faecalis* 及び *E. faecium* は腸管の他、泌尿生殖領域 (尿道、外陰部) に生息する。健常者において腸球菌は腸管内糞便中に $10^7/\mu\text{g}$ 程度存在するとされるがその多くは *E. faecalis* である。(参照 102)

一方、動物では糞便から分離される菌種の割合が異なっており、JVARM によると牛、豚及び肉用鶏では *E. faecalis*、*E. faecium* 及び *E. hirae* がよく分離されている。2017 年から 2020 年に健康牛から分離された腸球菌のうち、健康牛では *E. hirae* が最も多く 81.6~92.2%を占めており、*E. faecalis* は 1.6~9.0%、*E. faecium* は 0~2.2%を占めていた。健康豚では *E. hirae* が最も多く 48.4~73.8%を占めており、*E. faecalis* は 15.9~36.7%、*E. faecium* は 0~13.4%を占めていた。健康な肉用鶏では *E. faecalis* が最も多く 44.6~70.2%を占めており、*E. faecium* は 5.6~14.9%、*E. hirae* は 10.3~16.2%を占めていた。(参照 214)

アミノグリコシド耐性腸球菌の家畜及び人由来株の関連性について、カナダでの調査によると、2014 年から 2016 年に入院患者、肉用牛の糞便、と畜場、牛肉、污水处理施設等から分離された腸球菌について系統学的な解析を実施し、人では主に *E. faecalis* 及び *E. faecium*、肉用牛からは主に *E. hirae* が分離され、これらの株において薬剤耐性遺伝子や病原性遺伝子及びプラスミドの共有が限定的であったことや、人、肉用牛等から分離された *E. faecalis* 及び *E. faecium* の多くが人や肉用牛等でそれぞれ遺伝的な背景が異なるクラスターを形成したことから、人の腸球菌感染症における肉用牛由来の腸球菌の役割は小さいことが示唆されている。(参照 215)

しかし、デンマークでの調査によると、2001 年から 2005 年に分離された心内膜炎

患者由来、コミュニティ居住者由来、豚由来及び豚肉由来高度 GM 耐性 *E. faecalis* は ST16 に属し、PFGE においてもクラスターを形成することが示された。このことから、豚由来の *E. faecalis* が食品を介して人に伝播し、心内膜炎の原因となった可能性を示している。(参照 210) また、ベトナムでの調査によると、尿路感染患者由来株と患者が接触する家禽由来 *E. faecalis* は、ST、PFGE プロファイル、病原性遺伝子及び薬剤耐性パターンに類似性がみられ、高度 GM 耐性株が含まれることが示された。(参照 216) さらに、全ゲノム配列に基づく調査結果によると、2013 年に米国のスーパーマーケットで販売されていた鶏肉由来 *E. faecalis* と医療環境適応株との明確な遺伝学的相違が認められる一方で、一部の鶏肉由来 *E. faecalis* は、Larsen らにより 2010 年に報告された豚由来高度 GM 耐性株及び臨床由来株と高い類似性が認められている。(参照 217)

チュニジアで人臨床株の *E. faecium* と、GenBank に登録されている人以外の感染源 (例: 食肉小売由来) から検出された *E. faecium* が一部同一又は密接に関連していることが示されている。全ゲノム解析による 3 つの主要なクラスターには、人臨床由来、健康人由来、家畜由来、食肉由来及び環境由来の分離株が含まれていた。これは、これらの薬剤耐性菌の由来が様々であることを示唆している。ゲノム解析において同一と見なされた薬剤耐性の *E. faecium* 株が、チュニジアや他国の臨床由来及び家畜由来であることから、耐性株が異なる宿主や環境間で世界的かつ継続的に伝播していることが示唆された。また、「病院内での感染制御が重要だが、食品による感染や市中感染によりこれらの株に感染する可能性も捨てきれない」としている。(参照 218)

(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。

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を保有すると考えられている。(参照 219) 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 220、221、222)

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 223) 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生残し、大腸環境下で増殖するとともに、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 224)

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、また、医療において腸球菌に対して抗菌活性の低い薬剤を投与することは、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 206)

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、発酵ドライソーセイジ由来の薬剤耐性 *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 225、226) 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 227)、*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 228) 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 229) さらに、健常人腸管で、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 230)

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 Hazard Analysis and Critical Control Point（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 231)

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 232)

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 233) 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 234、235)

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 236)

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 237、238)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 237、239、240)

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⁸。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 241)

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。

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

⁸ 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。）。

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 19 のとおりである。(参照 242)

表 19 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 ひき 肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	10	4	2	-	-
	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 ひき 肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	15	4	7	-	-
	陽性 検体数	123	120	139	116	124	99	94	10	1	5	-	-
	陽性率 (%)	73.7	63.2	78.5	70.3	71.3	68.8	69.1	66.7	25.0	71.4	-	-
鶏 ひき 肉	検体数	96	129	196	216	198	159	217	19	3	-	-	-
	陽性 検体数	78	48	166	191	170	127	177	9	2	-	-	-
	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 20、薬剤感受性試験を行った結果を表 21 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における鶏肉に由来する大腸菌の検出率について、市販及び食鳥処理場ともに検出率が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の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%、食鳥処理場の鶏肉由来株では36.7%であった。(参照243-247)

表 20 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	検体数	—	—	—	—	155
処理場	陽性検体数	—	—	—	—	147
鶏肉	検出率 (%)	—	—	—	—	94.8

- : 調査されていないことを示す。

表 21 市販の国産の牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌の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	—	—
	耐性率*** (%)	APM	33.3	25.4	13.9	—	—
		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 (μ g/mL)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	4	—
		GM	—	—	—	≤ 0.5	—
		KM	—	—	—	2	—

	MIC ₉₀ (μ g/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 (μ g/mL)	APM	8	8	8	—	—
		DSM**	8	8	8	—	—
		GM	2	2	1	—	—
		KM	4	16	8	—	—
	MIC ₉₀ (μ g/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
	MIC ₉₀ (μ g/mL)	APM	16	—	—	—	—
		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	試験菌株数		—	—	—	—	60

処理場 鶏肉	MIC 範囲	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	—	2->64
		GM	—	—	—	—	≤0.5-32
		KM	—	—	—	—	≤1->128
	MIC ₅₀ (μg/mL)	APM	—	—	—	—	—
		DSM**	—	—	—	—	16
		GM	—	—	—	—	≤0.5
		KM	—	—	—	—	2
	MIC ₉₀ (μg/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

- : 調査されていないことを示す。

*695 株から 100 株を抽出して試験を実施

**2014 年以降は SM

***BP は DSM 、 GM 16 μg/mL、 KM 64 μg/mL、 SM 32 μg/mL (CLSI による)

2011～2017 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 22 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 248)

表 22 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	検体数		—	69	42	44	51	206

鶏肉	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。

*BP は GM 16 µg/mL、KM 64 µg/mL、SM 32 µg/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 23 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、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 249)

表 23 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

*:*bla*CTX-M-2, *bla*CMY-2, *bla*RAHN-1, *bla*CTX-M-14, *bla*CTX-M-55, *bla*SHV-12, *bla*CTX-M-1, *bla*CTX-M-15, *bla*TEM-20, *bla*CTX-M-8, *bla*CTX-M-25, *bla*CTX-M-65, *bla*CTX-M-3, *bla*CTX-M-24, *bla*CTX-M-37, *bla*CTX-M-62, *bla*CTX-M-131, *bla*CMY-130, *bla*DHA-4, *bla*DHA-12, *bla*TEM-106, *bla*SHV-2, *bla*OXA-10 のいずれかが検出

**:*mcr*-1.1, *mcr*-5.1, *mcr*-9.1, *mcr*-10.1 のいずれかが検出

***:*aac*(6)-Ib, *ant*(2)-Ia, *aph*(3)-Ia, *aph*(3)-IIa, *aph*(4)-Ia, *aac*(3)-Ia, *aac*(3)-IIId, *aac*(3)-IIe, *aac*(3)-IVa, *aac*(3)-VIa, *aadA*1, *aadA*2, *aadA*22, *aadA*5, *aph*(3)-Ib, *aph*(6)-Id のいずれかが検出

****:*qnrB7*, *qnrB19*, *qnrS1*, *qnrS2* のいずれかが検出

*****:*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

*****:*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

*****:*catA*, *floR*, *cmlA*, *catA/floR*, *catB/floR*, *cmlA/floR*, *catA/cmlA/floR* のいずれかが検出

*****:*fosA3*, *fosA7.5* のいずれかが検出

② 腸球菌

2006 年、2007 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、豚及び鶏肉から腸球菌を分離した結果を表 24、薬剤感受性試験を行った結果を表 25 に示した。

2006 年及び 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の鶏肉に由来する腸球菌検出率について、市販及び食鳥処理場ともに検出率が 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 年に調査した市販及び食鳥処理場に由来する鶏肉からは分離されなかった。

2006 年及び 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。

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 耐性率は 28.7%及び 68.8%だった。食鳥処理場の鶏肉由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium* においては、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、KM 耐性率は 51.5%及び 84.0%だった。(参照 243-247)

ただし、表 25 にあるとおり、当該調査では JVARM の BP を使用しており (DSM 128 µg/mL 及び GM 32 µg/mL)、人の治療が困難となる高度耐性株 (GM で MIC > 500 µg/mL、SM で MIC > 2,000 µg/mL) の数は報告より少ない可能性がある。

表 24 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
食鳥処理場の鶏肉	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

- : 調査されていないことを示す。

表 25 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

調査対象	調査年		2006	2007	2014	2015
牛肉 (<i>Enterococcus</i> spp.)	試験菌株数		27	100**	—	—
	MIC 範囲	DSM	8-64	16->512	—	—
		GM	1-16	2-16	—	—
		KM	8-64	8-128	—	—
	MIC50 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	32	32	—	—
		GM	8	4	—	—
		KM	32	32	—	—
	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	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 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	—	—	64	—
		GM	—	—	8	—
		KM	—	—	32	—
	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	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	—

	MIC50 ($\mu\text{g/mL}$)	KM	—	—	16->512	—
		DSM	—	—	32	—
		GM	—	—	8	—
		KM	—	—	128	—
	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	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 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	64	32	—	—
		GM	8	4	—	—
		KM	32	32	—	—
	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	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 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	—	—	64	—
		GM	—	—	8	—
		KM	—	—	64	—
	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	—	—	>512	—
		GM	—	—	16	—

	耐性菌株数	KM	—	—	>512	—
		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 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	—	—	—	64
		GM	—	—	—	8
		KM	—	—	—	32
	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	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
	MIC50 ($\mu\text{g/mL}$)	DSM	—	—	—	64
		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
食鳥処理場の鶏肉 (<i>E. faecalis</i>)	試験菌株数		—	—	—	33
	MIC 範囲	DSM	—	—	—	32->512
		GM	—	—	—	8->256
		KM	—	—	—	32->512
		DSM	—	—	—	>512

	MIC50 ($\mu\text{g/mL}$)	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
食鳥処理場の鶏肉 (<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
		KM	—	—	—	256
	MIC90 ($\mu\text{g/mL}$)	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

****BP は DSM 128 $\mu\text{g/mL}$ 、GM 32 $\mu\text{g/mL}$ 、KM 128 $\mu\text{g/mL}$ (JVARM による)

東京都内で 2005 年及び 2006 年に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 26 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* は国産及び輸入肉の豚肉及び鶏肉から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 250)

表 26 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。

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あり、術後等の易感染者に日和見感染症を引き起こすとともに、健常人においても腸管感染症や腸管外感染症の原因となる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、通常では腸管外感染症の原因菌とはならない。ExPEC は最も主要な市中発症尿路感染症等の原因菌である。

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。女性は健常な若年者においても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。また、ポリシアル酸莢膜を持つ莢膜型が K1 型の大腸菌は新生児髄膜炎の重要な原因菌である。さらに、莢膜型に限らず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 251)

その他 ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎、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、皮膚軟部組織感染の原因となる。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 252)

米国の小売用鶏肉製品に、ST131 を含む広範な抗菌薬耐性 ExPEC のリザーバーが存在していることが報告されている。(参照 253)ST131 は尿路感染症から分離される主要な ST の一つ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が知られている。(参照 254)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、健常人の約 2 割にお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 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を受けやすい女性の感染頻度が高い。(参照 255-257)

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 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、腸管外病原因子の遺伝子が染色体上の Pathogenicity-associated islands (PAI) に集積して存在することが確認されている。(参照 255)

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、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 27)。(参照 258)

表 27 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%

*2017 年以前は尿検体分離菌のデータなし

② 重篤度

下部尿路の細菌感染症（通常は膀胱）は非常に多く、若年の女性では腎臓の細菌感染症もしばしば起こるが、膀胱の感染症と比較すると頻度はそれほど多くないとされている。(参照 259) ただし、膀胱炎等の尿路の逆行性感染により腎盂腎炎が起こることがあり、腎盂腎炎は、死亡することもある敗血症やエンドトキシンショックの原因となることがある。腎盂腎炎の起因菌の 80%は大腸菌と言われている。

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、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みられることが、治療薬の選択を困難としている。(参照 260)

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。

国内においても、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 260、261)

③ 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 28 及び表 29 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 260)

表 28 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)
	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)
		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)
		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)
		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

**** BP は AMK 64 μ g/mL、GM 16 μ g/mL、TOB 16 μ g/mL (CLSI による)

表 29 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 257)
				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)
				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)
				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)
				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)
				AMK	1-16	2	4	0	
				GM	0.25-≥256	0.5	32	12.6	

* BP は AMK 64 µg/mL、GM 16 µg/mL、TOB 16 µg/mL (CLSI による)

④ 用量—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の関係性

ExPEC は腸管内常在菌で人と共存関係にあり、日和見感染腸管外感染症原因菌である。ExPEC による尿路感染症は、健常人にも多く発生するが、サルモネラやリステリア等の食中毒菌感染とは異なり、高齢や低栄養、さらに何らかの消耗性の基礎疾患を持つ易感染状態の人において、感染防御機構の障害により市中感染及び院内感染により日和見感染症として発症する場合も多い。

つまり、患者が他の健康問題を抱えていたり、何らかの理由で感染防御能力が低下していたりすると、ExPEC はその隙をついて感染を引き起こすことも多い。

人の正常体表面は自然感染防御機能をもつ。これらは皮膚、口腔気道粘膜、消化管粘膜、泌尿生殖器粘膜等である。ExPEC 感染症の第一段階は、人の皮膚、粘膜障害により、細菌の人組織定着因子の受容体である細胞基底膜蛋白がばく露され感染症が始まる。大腸菌は最も代表的な尿路感染起因菌で、大腸菌の common pili (type 1 pili) により尿道、膀胱等の下部尿路の粘膜障害により感染症を発症する。また P-pili 保持菌は腎盂腎炎等の上部尿路感染症を発症し得る。

これらの感染症には、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、尿路に移動して感染症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 による尿路感染症の発生には、個々の体質や状態（例えば、免疫状態等）が大きく影響すると考えられる。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把握することも困難である。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

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。

(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、ABPC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、VCM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、VCM及びGMの併用を行う。また、新生児の肺炎の場合、ABPCを投与する場合、GM又はAMK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、動物、昆虫等の腸内又は植物等に常在するグラム陽性球菌で、嫌気的環境で乳酸を産生する乳酸発酵菌である。宿主との生物学的関係において共生細菌（相互依存関係）として進化してきた細菌である。（参照 270）

主として人に生息する *E. faecalis* 及び *E. faecium* は腸管の他、泌尿生殖領域（尿道、外陰部）に生息する。健常者において腸球菌は腸管において $10^7/\mu\text{g}$ 存在するがその多くは *E. faecalis* である。

1990年代中頃までは臨床分離の腸球菌の90～95%は *E. faecalis* で *E. faecium* 感染症はまれであった。2010年1月～2012年6月の米国の臨床分離腸球菌株数は84,050 (*E. faecalis* 63,878 (76%)、*E. faecium* 20,172 (24%)) であり、20,038 / 84,050 (24%) はVREで、その多くはVCM耐性 *E. faecium* (14,998/20,038 (75%)) である。

VCM耐性 *E. faecium* による感染症増加について、1980年代後半以降、主として米国の病院環境において多剤耐性、高病原性の *E. faecium* CC17 が新種の病原性細菌として進化し、重度基礎疾患をもつ入院患者の重症感染症として院内感染が流行しており、米国においては、*E. faecium* CC17 株は最も多い病院内感染原因となっている。（参照 270）また、病院関連 *E. faecium* CC17 による菌血症は、*E. faecalis* による菌血症より死亡率が高い。

E. faecium CC17 はVCM、ABPC、GM等に対して高度耐性で多剤耐性であり、腸球菌の各種病原性因子が集積しているとされている。入院患者の腸管等に侵入した *E. faecium* CC17 は、抗菌薬の使用により腸管で選択的に増殖し、細菌叢で *E. faecalis* より菌量が優位に存在するようになり長期に定着し、病院内感染症の原因となる。抗菌薬の使用により *E. faecium* CC17 が腸管で選択される理由は、*E. faecalis* が *E. faecium* CC17 より薬剤感受性が高いことが考えられる。（参照 102）

VREの腸管への定着は長期入院、長期ICU滞在、抗菌薬使用、各種医療器具等が原因となる。これらの患者は抗菌薬使用による腸管常在菌が減少し、外来性の薬剤耐性菌等の腸管への定着能抵抗性が減弱しているため、薬剤耐性菌が定着しやすくなる。

E. faecium は *E. faecalis* より各種薬剤に自然耐性であり獲得耐性で高度耐性となる。医療器具関連院内感染症 *E. faecium* CC17 の80%はVCM、90%はABPC耐性である。薬剤耐性頻が高いことから、その臨床上的重要性が高まっており、米国のICUにおいて、中心静脈カテーテル、尿管カテーテル、人工呼吸器等の医療器具関連感染症の

80～90%は *E. faecium* 多剤耐性菌により発生している。(参照 102、271、272)

VRE は、VRE 保菌者又は感染者から、医療従事者の手に付着し各種医療器具等を紹介して院内感染を起こし、病院内に拡がる。(参照 102)

腸球菌及び主として VCM 耐性 *E. faecium*CC17 感染症は、健常者及び通常の免疫機能をもつ人が感染症をおこすことはなく、複数の基礎疾患をもつ患者で院内感染が発症する。それらは糖尿病、悪性腫瘍、心疾患、移植、透析、白血球減少等の免疫不全重度易感染者である。

我が国では 2011 年以降、感染症法に基づく年間の VRE 感染症発生届出件数は 100 例未満で推移して来たが、2019 年には国内最大規模の VCM 耐性 *E. faecium*CC17 による院内感染・地域内拡散事例が発生し、届出府県数で比較しても 2013 年は 15 都道府県であったのに対し 2020 年は 26 都道府県と約 1.7 倍に増加し、複数の急性期病院でのアウトブレイクが報告されるようになって来ている。(参照 273-277)一方、家畜において、VRE 等の多剤耐性腸球菌の一般的な分離の報告はなく、そのような細菌が病院内環境に侵入したとの報告もない。過去(1990 年代末～2000 年代)の日本の患者を含め人からの分離された VRE は、日本人がたまたま保菌していた共生細菌の VRE 又はアボパルシン使用歴のあるタイ、フランス等からの輸入鶏肉(特にタイ)を通して健常者が保菌したと考えられる。これらの VRE が病院内の患者間で伝播した可能性はあるが、病院内感染流行、又は重症感染症の原因になったとの報告は、日本でもまた EU でもない。また VRE を含め腸球菌は元来生息する動物に特異性をもつ(共生細菌として)ため、動物の腸球菌が長期に人腸管に定着することはないと考えられる。JANIS によると 2017～2021 年において、年間 684～1,490 例の VRE が分離されているが特定の地域に限局して分離されている。(参照 273-277)VRE の由来は不明で、たまたま人が保持していた共生細菌の VRE と推測される。また、家畜(牛、豚及び鶏)分離腸球菌の GM の MIC₉₀はすべて 16 µg/mL と感受性で高度耐性菌が選択され、増殖していないと考えられる(表 7-5)。(参照 102)

E. faecalis の臨床分離菌の遺伝系統はそれぞれの報告において CC2、CC6、CC8、CC9、CC21、CC40 及び CC87 等が存在する。これらの菌は β 溶血及び病原性関連遺伝子が存在することがある。これらは *E. faecalis* の亜種、*E. faecalis* subsp *zymogenes* が元来保持している形質で *E. faecalis* で一定の割合で分離される。また複数の遺伝系統が存在することは病院環境等において *E. faecium* CC17 のような特定の高病原性株が選択され病院環境で選択的増殖していないことを示している。米国において、ICU 分離 *E. faecalis* の 93.1%は VCM 感性とされ、96.2%は ABPC 感性(治療可能な耐性)とされている。(参照 102)

我が国において腸球菌 *E. faecalis* が尿検体から分離されることが多いがこれは腸球菌が泌尿生殖器領域(外陰部)の常在菌であることと関連すると考えられ通常他の菌と共に分離されることが多く、重度易感染者分離でない限り臨床的意義は解らない。また血液分離 *E. faecalis* は、他の菌との混合感染が一般的で多剤耐性でない限り治療可能と考えられる。

E. faecalis では、特定の CC(CC2、CC6 及び CC87)において多剤耐性や MGE 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 272、278、279)

② 当該疾病の重篤度

健康者が保菌する腸球菌（共生細菌）及び *E. faecalis* は治療可能とされている。1980 年代後半以降米国の病院環境において多剤耐性及び各種病原性因子が集積した高病原性 VCM 耐性 *E. faecium* CC17 株が新種の病原性細菌として進化して重度基礎疾患をもつ入院患者の治療困難な重症感染症が流行している。*E. faecium* CC17 感染症の予後は患者の基礎疾患の重症度（免疫不全状態）、*E. faecium* CC17 の薬剤耐性により決定される。*E. faecium* CC17 株は VCM、高度ペニシリン及び高度ゲンタマイシン耐性の多剤耐性であることが多い。

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 272)

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 280-283)

③ 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 年に中部地方の大学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 > 2,000 µg/mL) であったことが報告されている。(参照 284) 1992～1996 年に関東地方の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 285)

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* 及び *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 286)

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287) 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288)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289)

④ 用量—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の関係性(参照102)

腸球菌は、宿主との生物学的関係において共生(相互依存関係)細菌として進化してきた細菌である。人腸管に主として生息する腸球菌は*E. faecalis*と*E. faecium*である。腸球菌感染症は、サルモネラ、リステリア等の食中毒菌による感染症とは異なり、健康者、通常の感染防御機構及び免疫機能をもつ人が感染症をおこすことはなく、複数の重度基礎疾患をもつ入院患者において院内感染により発症することから、日和見感染症の性格が強いとされている。つまり、患者が他の健康問題等を抱えて感染防御能力が低下していたりすると、腸球菌はその間隙をついて感染症を引き起こすことが多い。

1980年代後半以降米国の病院環境において多剤耐性及び各種病原性因子が集積した高病原性VCM耐性*E. faecium*CC17株が新種の病原性細菌として進化して重度基礎疾患をもつ入院患者の治療困難な重症感染症が流行している。米国においてはVCM耐性*E. faecium*CC17は最も多い病院内感染原因菌となっている。*E. faecium*CC17株はVCM、高度ペニシリン及び高度GM耐性の多剤耐性であることが多い。

腸球菌、主として*E. faecium*CC17株感染症を発症し得る疾患は糖尿病、悪性腫瘍、心疾患、移植、透析、白血球菌減少(血液疾患)等の免疫不全疾患である。その他医療関連菌血症の原因として外陰部感染(泌尿生殖領域感染)、中心静脈カテーテル関連感染症がある。

*E. faecium*CC17感染症は、保菌者又は感染者から医療従事者の手に付着し各種医療器具等を介して重度基礎疾患をもつ免疫不全患者に直接接種され院内感染を発症する。

これらの感染症には、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、免疫状態等）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、食中毒菌感染症（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、腸球菌が感染症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と考えられるからである。

2. 人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報

（1）大腸菌

[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、初期の治療ではABPC及びGMの併用が第一次選択薬となる。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、他系統の抗菌性物質に加え、第二次選択薬としてAMK、GM又はTOBを投与する。腎盂腎炎において、経口治療開始時にのみAMKの単回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ABPC、セフトジジム、セフォゾプラム、フロモキシセフ、アズトレオナム、AMK及びVCMのいずれかを投与する。（参照 290）

いずれの場合においても、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。

（2）腸球菌

腸球菌は、 β -ラクタム剤、VCM等の細胞壁合成阻害薬の殺菌活性に対して抵抗性を示す。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、細胞壁合成阻害薬とアミノグリコシドの併用が行われる。（参照 102）感染性心内膜炎では、GMとABPCを併用して治療が行われ、 β -ラクタム剤アレルギーや原因菌が*E. faecium*の場合は、VCMとGMの併用が行われる。ABPC感受性菌の場合はABPCとCTRXの併用、高度SM耐性菌でない場合はABPCとSMの併用によって相乗的殺菌効果が期待できる。新生児の肺炎では、ABPC単独並びにGM又はAMKを併用して治療が行われる。敗血症については、成人では、ABPC感受性の場合、ABPCが第一次選択薬、VCMが第二次選択薬となる。ABPC耐性VCM感受性菌の場合、VCM単独又はGMとの併用で治療が行われる。ABPC耐性VCM耐性菌の場合、LZDが使用される。小児の敗血症では、*E. faecalis*が原因菌の場合、ABPCが第一次選択薬、VCMが第二次選択薬となる。*E. faecium*が原因菌の場合、VCMが第一次選択薬、LZDが第二次選択薬となる。（参照 290）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、他の系統の有効な代替薬が存在する。

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 9 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及びインテグロン等の 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が 1 例報告されている。なお、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 年度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%と高く推移し、上昇傾向にあった。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、上昇傾向にはなかったが、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 年度の健康家畜由来腸球菌の KM 耐性率は、牛で 0.8～15.9%と低く維持されていたが、豚で 17.6～35.4%、肉用鶏で 37.0～61.6%と高く推移しており、2018 年度はそれまでの年度と比べて有意に上昇していた。その後 2019 年に減少している。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が、2018 年度はそれまでの年度と比べて有意に上昇していた。その後 2019 年に減少している。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。

大腸菌及び腸球菌ともに、50%を超えて比較的高い耐性率が確認されている。また肉用鶏より分離された大腸菌の KM 耐性率は上昇傾向である。さらに、腸球菌については KM 及び GM について 2018 年度にそれまでの耐性率と比べて有意に上昇がみ

られた。その後 2019 年に減少している。

なお、腸球菌について、人の医療において、 β -ラクタム剤と併用の上でアミノグリコシドを用いて治療するのは GM で MIC<500 $\mu\text{g/mL}$ 、SM で MIC<2,000 $\mu\text{g/mL}$ であり、JVARM の BP が 32 $\mu\text{g/mL}$ である事を考慮すると、畜産現場において耐性があると判定される腸球菌であっても医療現場では治療対象となるものが一定数存在する。JVARM で報告されたもののうち、医療現場で治療できない高度耐性腸球菌の数は、より少ない可能性がある。

(大腸菌及び腸球菌について、懸念は中程度)

(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)

アミノグリコシドは、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、ブドウ球菌症及び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 30 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。

2012～2019 年度の健康家畜由来大腸菌及び腸球菌のアミノグリコシド耐性を調査した JVARM のデータによると、大腸菌では、肉用鶏の KM 耐性率並びに豚及び肉用鶏の SM 耐性率が、腸球菌では、豚及び肉用鶏の KM 耐性率が高めに推移していた。

肉用鶏より分離された大腸菌の KM 耐性率は上昇傾向にあり、全畜種より分離された腸球菌の KM 及び GM 耐性率が 2018 年に有意に上昇した。その後 2019 年に減少している。

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 30 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

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。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。また、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、食品を介した感染のリスクについても情報が限られている。

大腸菌について、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。

人と家畜では腸管内に存在する腸球菌の主要な菌種が異なっており、海外では人及び肉用牛から分離された菌種の違いや保有する遺伝子の相違等から、人の腸球菌感染症における肉用牛由来の腸球菌の影響は小さいことが示唆されている。(参照 215)豚由来及び人の心内膜炎由来高度 GM 耐性腸球菌の遺伝学的類似性等から、家畜又は食肉から人へのアミノグリコシド耐性菌又は耐性遺伝子の伝達が生じている。また、人から検出された *E. faecium* と、小売食肉等の人以外の感染源からの *E. faecium* は、全ゲノム解析により密接な関連性を確認したとの報告もある。(参照 218)したがって、*E. faecium* の薬剤耐性株が食品由来である可能性も否定できない。しかし、このような報告は少数である。

腸球菌についても、人においてアミノグリコシドが治療に使用される感染症は、主に感染性心内膜炎であり、家畜から食品を介して人がばく露される腸球菌のうち、心内膜炎の原因となるものはごく一部であると考えられる。

大腸菌及び腸球菌は人の腸内常在菌であり、ハザードが腸内常在菌として定着する可能性がある。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。

(大腸菌及び腸球菌について、懸念は小さい。)

(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

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。

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%と低く、APM、DSM、SM 及び KM は 3～56%と GM と比較して高値だった。

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。

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。

食肉における大腸菌及び腸球菌の陽性率は概ね高く、また、食肉から分離された大腸菌及び腸球菌のアミノグリコシド耐性率についても、GM 耐性率は概ね低かったが、APM、KM、SM 等の耐性率は高かった。

なお、腸球菌について、人の医療において、 β ラクタム剤と併用の上でアミノグリコシドを用いて治療するのは GM で MIC<500 $\mu\text{g/mL}$ 、SM で MIC<2,000 $\mu\text{g/mL}$ である一方、畜産食品より分離された腸球菌の BP を 32 $\mu\text{g/mL}$ としている事を考慮すると、畜産食品由来のアミノグリコシド耐性腸球菌であっても医療現場では治療対象となるものが一定数存在する。よって、報告されたもののうち、医療現場で治療できない高度耐性腸球菌の数は、より少ない可能性がある。

(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、馬、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、食材を十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 31 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 31 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	低度
	各項目の 評価	① 生物学的特性に係る懸念	小さい	小さい
		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

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」及び「抗結核薬」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。

ABK は ABK 感受性の MRSA による肺炎や敗血症の治療に使用され、大腸菌又は腸球菌による感染症の治療には一般的に使用しない。また、結核の感染はほとんどの場合、結核患者の咳等によって飛散する結核菌を吸い込むことによって起こるため、食品を介した感染には該当せず、また結核菌は健常者や一般的な入院患者の腸内には常在はしておらず、さらに外部から DNA 断片やプラスミド DNA を獲得して形質転換が引き起こされる頻度は極めて低いとされるためアミノグリコシド耐性遺伝子を、食品を介して感染した耐性菌より受け取る可能性は低い。

〔V. 2.〕にあるとおり、大腸菌による感染症の治療には、AMK、GM 又は TOB が、腸球菌による感染症の治療には、AMK、GM 又は SM が用いられる場合がある。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。

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。

大腸菌又は腸球菌による感染症の治療に用いられる GM、SM、AMK 及び TOB は、ランクⅡ又はⅢに該当する。

(大腸菌及び腸球菌について、ランク I ではなく、推奨薬ではない。)

(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。下部尿路の細菌感染症（通常は膀胱）は非常に多く、若年の女性では腎臓の細菌感染症もしばしば起こるが、膀胱の感染症と比較すると頻度はそれほど多くないとされている。膀胱炎等の尿路の逆行性感染により腎盂腎炎が起り、腎盂腎炎は、死亡することもある敗血症やエンドトキシンショックの原因となることがある。腎盂腎炎の起因菌の 80%は大腸菌と言われている。

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。ただし、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、日和見感染症の原因となって、心内膜炎等を引き起こす。*E. faecium* は、一般的に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。ただし、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。*E. faecalis* による感染症は多くの場合治療可能な耐性とされている。

(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。)

(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。

アミノグリコシドは原則その他の抗菌性物質と併用して使用され、代替薬も存在していることから、ハザードによる感染症の治療に著しく影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

(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 32 に示した。

医療分野における現状を総合的考慮すると、ハザードによ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、大腸菌は無視できる程度、腸球菌は低度と考えられた。

表 32 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		無視できる程度	低度
	各項目の 評価	① 重要度ランク I かつ推奨薬	小さい	小さい
		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、総合的にリスクを推定した結果、ハザードによるリスクは大腸菌及び腸球菌について低度と判断した。

表 33 リスクの推定の内容

評価項目		大腸菌	腸球菌
評価結果		低度	低度
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)	低度(1)
	③ 影響評価（スコア）	無視できる程度(0)	低度(1)
	（スコア合計）	(3)	(4)

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、馬、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、馬、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。大腸菌及び腸球菌についてリスクの程度は低度であると考えた。
- (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、大腸菌及び腸球菌についてリスクの程度は低度としたが、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モニタリングを含む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、農林水産省は、これまでに厚生労働省に協力しワンヘルス動向調査報告書の作成・公表等を実施しており、これは「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 27 年 5 月 26 日付け府食第 456 号）のⅧの内容を踏まえたものとなっているが、今回の評価結果を踏まえ薬剤耐性遺伝子やアミノグリコシド耐性腸球菌のように人の医療を考慮して、重要と考えられる場合は高度耐性株に関するゲノム情報等を蓄積する等引き続きその充実が望まれる。(参照 291)

<別紙 検査値等略称>

1. 抗菌性物質の名称

略号	一般名
ABK	アルベカシン Arbekacin
ABPC	アンピシリン ampicillin
AMK	アミカシン Amikacin
APM	アプラマイシン Apramycin
CP	クロラムフェニコール chloramphenicol
CPFX	シプロフロキサシン ciprofloxacin
CTRX	セフトリキアソン ceftriaxone
DAP	ダプトマイシン Daptomycin
DKB	ジベカシン Dibekacin
DSM	ジヒドロストレプトマイシン dihydrostreptomycin
EM	エリスロマイシン erythromycin
FOM	ホスホマイシン fosfomycin
FRM	フラジオマイシン Fradiomycin
GM	ゲンタマイシン gentamicin
ISP	イセパマイシン Isepamicin
KM	カナマイシン kanamycin
LCM	リンコマイシン lincomycin
LVFX	レボフロキサシン levofloxacin
LZD	リゾネリド linezolid
NM	ネオマイシン Neomycin
NTL	ネチルマイシン Netilmicin
OTC	オキシテトラサイクリン oxytetracycline
PCG	ベンジルペニシリン Benzylpenicillin (penicillin G)
PRM	パロモマイシン Paromomycin
PZFX	パズフロキサシン Pazufloxacin
QPR/DPR	キヌプリスチン/ダルホプリスチン Quinupristin/Dalfopristin
SISO	シソマイシン Sisomicin
SM	ストレプトマイシン streptomycin
SPCM	スペクチノマイシン spectinomycin
ST 合剤	スルファメトキサゾール及びトリメトプリム配合剤 sulfamethoxazole-trimethoprim
TOB	トブラマイシン tobramycin
VCM	バンコマイシン vancomycin

2. その他

略称	名称
AAC	アセチルトランスフェラーゼ (Aminoglycoside <i>N</i> -acetyltransferase)
ANT	ヌクレオチジルトランスフェラーゼ (Aminoglycoside <i>O</i> -nucleotidetransferase)
APEC	トリ病原性大腸菌 (Avian Pathogenic <i>E. coli</i>)
APH	ホスホトランスフェラーゼ (Aminoglycoside <i>O</i> -phosphotransferase)
ASTAG	豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ (Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR)
BP	ブレイクポイント (Break point)
CC	クローナルコンプレックス (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)
ECOFF	疫学的カットオフ値 (Epidemiological cut-off values)
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 Medicine 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	欧州抗菌薬感受性試験検討委員会 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
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)
JANIS	厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance)
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LA-MRSA	家畜関連型 MRSA (Livestock-associated MRSA)
MBL	メタロ β ラクタマーゼ (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 (50% Minimum inhibitory concentration)
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度 (90% Minimum inhibitory concentration)
MLST	多座位配列タイピング (Multilocus Sequence Typing)
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
PAI	病原性遺伝子島 (Pathogenicity-associated Islands)

PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動 (Pulsed-field Gel Electrophoresis)
PVL	白血球溶解毒素 (Panton-Valentine Leukocidin)
RMTase	リボソーム RNA メチラーゼ(rRNA Methyltransferase)
rRNA	リボソーム RNA (ribosomal RNA)
ST	シークエンスタイプ (Sequence Type)
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)

<参照>

- 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004.
- 2 一般財団法人生物科学安全研究所. 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関する情報整備事業）事業報告書 2021.
- 3 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第54章 アミノグリコシド. In, グッドマン・ギルマン薬理書[下]. 第12版, 廣川書店 2013: p. 1939-60.
- 4 Veyssier P and Bryskier A. Aminocyclitol Aminoglycosides, Antimicrobial Agents. 2005. p. 453-69.
- 5 Ramirez M S and Tolmasky M E. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist Updat 2010. 13: 151-71.
- 6 KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/>.
- 7 National Center for Biotechnology Information: PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=>.
- 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. <https://www.vm.nval.go.jp/>.
- 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. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.
- 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.
- 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る基本的な考え方について. 2013.
- 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年度）.
- 13 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6th revision 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>..
- 14 FDA/CVM. Guidance for Industry #152. Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern 2003.
- 15 FDA/CVM. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for Antimicrobial New Animal Drugs 2020.
- 16 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union. Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2019.
- 17 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and Animal Health in Australia, Version 1.0 2018.
- 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, Ikeda A, Ishikawa K, Murakami M, Kusukawa M, Asai T et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Salmonella in Japanese broiler flocks. Epidemiol Infect 2012. 140: 2074-81.
- 23 中谷幸穂, 大谷研文, 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, 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, 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, 御園雅昭, 篠田浩二郎, 村松康和, 上野弘志, 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, 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 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.
- 31 畦地速見, 小山敬之, 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.
- 32 Shimizu M, Kuninori K, Inoue M, and Mitsuhashi S. Drug resistance and R plasmids in *Bordetella bronchiseptica* isolates from pigs. Microbiol Immunol 1981. 25: 773-86.
- 33 樋口良平, 河合透, 種子野章, 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.
- 34 東出義弘, 吉田孝司, 高橋勇, 清水幸, 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究報告 2000. 49: 22-26.
- 35 Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, and Terashima T. Antibiotic Susceptibility of *Haemophilus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* Isolates from Swine. *Jpn J Vet Sci* 1982. 44: 359-63.
- 36 Yamamoto J, Sakano T, and Shimizu M. Drug resistance and R plasmids in *Pasteurella multocida* isolates from swine. *Microbiol Immunol* 1990. 34: 715-21.
- 37 岩松茂, 向原要一, 沢田拓士. 1983 年～1986 年に豚から分離された *Pasteurella multocida* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1991. 44: 478-81.
- 38 Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O et al. Drug-susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine from 1987 to 1989. *Jpn J Vet Sci* 1990. 52: 399-402.
- 39 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.
- 40 畦地速見, 中村久, 米沢昭一, 佐藤修司, 高橋勇, 鈴木勝夫. 各種病型由来豚丹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.
- 41 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Ohmae K, and Terakado N. Antibiotic Resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Strains Isolated from Pigs with Acute Septicemic Erysipelas. *Jpn J Vet Sci* 1984. 46: 921-23.
- 42 Takahashi T, Sawada T, Ohmae K, Terakado N, Muramatsu M, Seto K et al. Antibiotic resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from pigs with chronic swine erysipelas. *Antimicrob Agents Chemother* 1984. 25: 385-6.
- 43 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Tamura Y, Fujisawa T, Benno Y et al. Serotype, antimicrobial susceptibility, and pathogenicity of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolates from tonsils of apparently healthy slaughter pigs. *J Clin Microbiol* 1987. 25: 536-9.
- 44 岩松茂, 宮本修治, 高橋敏雄, 沢田拓士. 豚の関節炎およびリンパ節炎由来豚丹毒菌の血清型, 病原性および薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1988. 41: 328-32.
- 45 宮尾陽子, 佃博之, 吉原雅子, 鈴木輝康, 木下正彦, 片岡辰雄 他. と畜場における豚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: 270-75.
- 46 宮尾陽子, 舟越康之, 高木裕, 神崎政子, 飯田孝, 内山万利子 他. 最近 10 年間の東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の特徴. 日本獣医師会雑誌 2006. 59: 409-15.
- 47 Ozawa M, Yamamoto K, Kojima A, Takagi M, and Takahashi T. Etiological and biological characteristics of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated between 1994 and 2001 from pigs with swine erysipelas in Japan. *J Vet Med Sci* 2009. 71: 697-702.
- 48 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グ) の結果 (平成 20～令和元年) . https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html.
- 49 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.
- 50 阿部伸司, 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.
- 51 高橋勇, 吉田孝治, 本間義春, 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.
- 52 内田幸治, 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.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 Statens Serum Institute N V I, National Food Institute. DANMAP 2015-2019. Web Annex 2015-2019. <https://www.danmap.org/downloads/reports>.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 EMA. Reflection paper on use of aminoglycosides in animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health 2018.
- 60 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.
- 61 Chow J W. Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin Infect Dis* 2000. 31: 586-9.
- 62 Zárate S G, De la Cruz Claire M L, Benito-Arenas R, Revuelta J, Santana A G, and Bastida A. Overcoming Aminoglycoside Enzymatic Resistance: Design of Novel Antibiotics and Inhibitors. *Molecules* 2018. 23.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 Shen Z, Wang Y, Zhang Q, and Shen J. Antimicrobial Resistance in *Campylobacter* spp. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 68 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.
- 69 Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005. 49: 479-87.
- 70 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.
- 71 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関する情報整備事業） 2021:（非公表）.
- 72 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. <https://www.vm.nval.go.jp/>.
- 73 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.
- 74 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.
- 75 Ruppé É, Woerther P L, and Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 2015. 5: 61.
- 76 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.
- 77 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.
- 78 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 *blaCTX-M-27* in extensively drug-resistant *Salmonella enterica* serovar Indiana isolates. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 334-41.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて. 2006.
- 82 日本感染症学会/日本化学療法学会編. JAID/ISC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイエンス出版, 東京. 2019.
- 83 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.
- 84 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.
- 85 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.
- 86 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.
- 87 久恒順三, 達川伸行, 佐藤祐介, 加藤文紀, 鹿山鎮男, 菅井基行. 黄色ブドウ球菌. 感染症内科 2013. 1: 275-85.
- 88 国立感染症研究所. 感染症情報 黄色ブドウ球菌とは. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/511-aureus.html>.
- 89 日本食品衛生協会. 食中毒予防必携 2007.
- 90 Nakaminami H, Hirai Y, Nishimura H, Takadama S, and Noguchi N. Arthritis Caused by MRSA CC398 in a Patient without Animal Contact, Japan. *Emerg Infect Dis* 2020. 26: 795-97.
- 91 Nakaminami H, Kawasaki H, Takadama S, Kaneko H, Suzuki Y, Maruyama H et al. Threat of dissemination, Pantone-Valentine leukocidin-positive livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) CC398 clone in Tokyo, Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2020. advpub.
- 92 Koyama H, Sanui M, Saga T, Harada S, Ishii Y, Tateda K et al. A fatal infection caused by sequence type 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantone-Valentine leukocidin gene: A case report in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2015. 21: 541-43.
- 93 Sasaki Y, Yamanaka M, Nara K, Tanaka S, Uema M, Asai T et al. Isolation of ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs at abattoirs in Tohoku region, Japan. *J Vet Med Sci* 2020. 82: 1400-03.
- 94 Sasaki Y, Sakurada H, Yamanaka M, Nara K, Tanaka S, Uema M et al. Effectiveness of ear skin swabs for monitoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs at abattoirs. *J Vet Med Sci* 2021. 83: 112-15.
- 95 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.
- 96 Witte W, Strommenger B, Stanek C, and Cuny C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis* 2007. 13: 255-8.

- 97 Aspiroz C, Lozano C, Vindel A, Lasarte J J, Zarazaga M, and Torres C. Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis* 2010. 16: 157-9.
- 98 Deiters C, Günnewig V, Friedrich A W, Mellmann A, and Köck R. Are cases of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex (CC) 398 among humans still livestock-associated? *Int J Med Microbiol* 2015. 305: 110-3.
- 99 Larsen J, Stegger M, Andersen P S, Petersen A, Larsen A R, Westh H et al. Evidence for Human Adaptation and Foodborne Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2016. 63: 1349-52.
- 100 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. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/399-ecoli-intro.html>.
- 101 岡部信彦, 岩本愛吉, 大西真, 西條政幸, 谷口清州, 野崎智義 他. 感染症予防必携. 日本公衆衛生協会. 2001.
- 102 Gilmore M S, Clewell D B, Ike Y, and Shankar N. Enterococci: from commensals to leading causes of drug resistant infection [internet] 2014.
- 103 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.
- 104 Yamamoto S, Iwabuchi E, Hasegawa M, Esaki H, Muramatsu M, Hirayama N et al. Prevalence and Molecular Epidemiological Characterization of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Japanese Black Beef Cattle. *J Food Prot* 2013. 76: 394-404.
- 105 Kusumoto M, Hikoda Y, Fujii Y, Murata M, Miyoshi H, Ogura Y et al. Emergence of a Multidrug-Resistant Shiga Toxin-Producing Enterotoxigenic *Escherichia coli* Lineage in Diseased Swine in Japan. *J Clin Microbiol* 2016. 54: 1074-81.
- 106 Misumi W, Funamori T, Hamada K, Iwamoto J, Fujisono S, Chitose K et al. Association between antimicrobial treatment and resistance of pathogenic *Escherichia coli* isolated from diseased swine in Kagoshima Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci* 2021. 83: 358-69.
- 107 CLSI. CLSI M100-ED33:2023 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd Edition. <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED33:2023&scope=user>.
- 108 Harada K, Asai T, Ozawa M, Kojima A, and Takahashi T. Farm-level impact of therapeutic antimicrobial use on antimicrobial-resistant populations of *Escherichia coli* isolates from pigs. *Microb Drug Resist* 2008. 14: 239-44.
- 109 Bourque R, Lallier R, and Larivière S. Influence of oral antibiotics on resistance and enterotoxigenicity of *Escherichia coli*. *Can J Comp Med* 1980. 44: 101-8.
- 110 Jensen V F, Jakobsen L, Emborg H D, Seyfarth A M, and Hammerum A M. Correlation between apramycin and gentamicin use in pigs and an increasing reservoir of gentamicin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006. 58:

101-7.

- 111 Brewer MT, Xiong N, Anderson KL, and Carlson SA. Effects of subtherapeutic concentrations of antimicrobials on gene acquisition events in *Yersinia*, *Proteus*, *Shigella*, and *Salmonella* recipient organisms in isolated ligated intestinal loops of swine. *Am J Vet Res* 2013. 74: 1078-83.
- 112 Herrero-Fresno A, Zachariasen C, Hansen M H, Nielsen A, Hendriksen R S, Nielsen S S et al. Apramycin treatment affects selection and spread of a multidrug-resistant *Escherichia coli* strain able to colonize the human gut in the intestinal microbiota of pigs. *Vet Res* 2016. 47: 12.
- 113 Chalmers G, Cormier AC, Nadeau M, Côté G, Reid-Smith RJ, and Boerlin P. Determinants of virulence and of resistance to ceftiofur, gentamicin, and spectinomycin in clinical *Escherichia coli* from broiler chickens in Québec, Canada. *Vet Microbiol* 2017. 203: 149-57.
- 114 da Costa PM, Belo A, Gonçalves J, and Bernardo F. Field trial evaluating changes in prevalence and patterns of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. isolated from growing broilers medicated with enrofloxacin, apramycin and amoxicillin. *Vet Microbiol* 2009. 139: 284-92.
- 115 Bywater R, Deluyker H, Deroover E, de Jong A, Marion H, McConville M et al. A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* 2004. 54: 744-54.
- 116 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.
- 117 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.
- 118 Cheng J, Qu W, Barkema HW, Nobrega DB, 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.
- 119 Choi MJ, Lim SK, Nam HM, Kim AR, Jung SC, and Kim MN. Apramycin and gentamicin resistances in indicator and clinical *Escherichia coli* isolates from farm animals in Korea. *Foodborne Pathog Dis* 2011. 8: 119-23.
- 120 García-Meniño I, García V, Mora A, Díaz-Jiménez D, Flament-Simon SC, Alonso MP et al. Swine Enteric Colibacillosis in Spain: Pathogenic Potential of *mcr-1* ST10 and ST131 *E. coli* Isolates. *Front Microbiol* 2018. 9: 2659.
- 121 Kidsley AK, Abraham S, Bell JM, O'Dea M, Laird TJ, 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.
- 122 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.
- 123 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.
- 124 Baumgartner M, Bayer F, Pfrunder-Cardozo K R, Buckling A, and Hall A R. Resident microbial communities inhibit growth and antibiotic-resistance evolution of *Escherichia coli* in human gut microbiome samples. *PLOS Biology* 2020. 18: e3000465.
- 125 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.
- 126 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.
- 127 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.
- 128 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.
- 129 広島県. 平成 25 年度第 51 回広島県畜産関係業績発表会集録 2013.
- 130 兼廣愛美, 船守足穂. 牛から分離された *Enterococcus faecalis*. *広島県獣医学会雑誌* 2023. 37: 33-40.
- 131 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.
- 132 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.
- 133 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.
- 134 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.
- 135 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.
- 136 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.
- 137 Domingues S, da Silva G J, and Nielsen K M. Global dissemination patterns of common gene cassette arrays in class 1 integrons. *Microbiology* 2015. 161: 1313-37.
- 138 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.
- 139 Ravi A, Avershina E, Ludvigsen J, L'Abee-Lund T M, and Rudi K. Integrons in the intestinal microbiota as reservoirs for transmission of antibiotic resistance genes. *Pathogens* 2014. 3: 238-48.
- 140 Nagachinta S and Chen J. Integron-mediated antibiotic resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J Food Prot* 2009. 72: 21-7.
- 141 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.
- 142 Freitag C, Michael G B, Kadlec K, Hassel M, and Schwarz S. Detection of plasmid-borne extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) genes in *Escherichia coli* isolates from bovine mastitis. *Vet Microbiol* 2017. 200: 151-56.
- 143 Wu S, Dalsgaard A, Hammerum A M, 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.
- 144 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: 519-19.
- 145 Wang J, Stephan R, Zurfluh K, Hachler 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.
- 146 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.
- 147 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.
- 148 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.
- 149 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.
- 150 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.
- 151 富田 治芳. 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.
- 152 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.
- 153 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.
- 154 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.
- 155 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.
- 156 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.
- 157 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.
- 158 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.
- 159 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.

- 160 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.
- 161 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.
- 162 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.
- 163 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.
- 164 田川 清. 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 = Technical bulletin of Faculty of Agriculture, Kagawa University 1984. 36: 59-68.
- 165 柳原敬, 佐藤昭二, 多田善一, 大島寛一. 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.
- 166 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.
- 167 Poyart-Salmeron C, Trieu-Cuot P, Carlier C, and Courvalin P. Molecular characterization of two proteins involved in the excision of the conjugative transposon Tn1545: homologies with other site-specific recombinases. *Embo j* 1989. 8: 2425-33.
- 168 Rice L B and Carias L L. Transfer of Tn5385, a composite, multiresistance chromosomal element from *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol* 1998. 180: 714-21.
- 169 Tyson G H, Sabo J L, Hoffmann M, Hsu C H, Mukherjee S, Hernandez J et al. Novel linezolid resistance plasmids in *Enterococcus* from food animals in the USA. *J Antimicrob Chemother* 2018. 73: 3254-58.
- 170 Hao W, Shan X, Li D, Schwarz S, Zhang S M, Li X S et al. Analysis of a poxtA- and optrA-co-carrying conjugative multiresistance plasmid from *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 1771-75.
- 171 Huang J, Wang M, Gao Y, Chen L, and Wang L. Emergence of plasmid-mediated oxazolidinone resistance gene poxtA from CC17 *Enterococcus faecium* of pig origin. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 2524-30.
- 172 農林水産省. 食糧需給表.
- 173 小川博美. 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・各種環境下での消長. 広島県保健環境センター研究報告 2003: 1-20.

- 174 AHMED N M, CONNER D E, and HUFFMAN D L. Heat-Resistance of Escherichia Coli O157:H7 in Meat and Poultry as Affected by Product Composition. *Journal of Food Science* 1995. 60: 606-10.
- 175 Doyle M P and Schoeni J L. Survival and growth characteristics of Escherichia coli associated with hemorrhagic colitis. *Appl Environ Microbiol* 1984. 48: 855-6.
- 176 Duffy G, Walsh C, Blair I S, and McDowell D A. Survival of antibiotic resistant and antibiotic sensitive strains of E. coli O157 and E. coli O26 in food matrices. *Int J Food Microbiol* 2006. 109: 179-86.
- 177 Heuvelink A E, Zwartkruis-Nahuis J T, Beumer R R, and de Boer E. Occurrence and survival of verocytotoxin-producing Escherichia coli O157 in meats obtained from retail outlets in The Netherlands. *J Food Prot* 1999. 62: 1115-22.
- 178 金井美恵子, 大城稚子, 宮澤文雅, 竹田多恵. 種々の食品を-20℃に冷凍保存した際の腸管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動. *日本食品保蔵科学会誌* 2000. 26: 131-37.
- 179 和田洋之, 田邊英子, 平山裕子. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. *食品衛生研究 = Food sanitation research* 2002. 52: 73-80.
- 180 中川弘, 伊藤武. 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. 17: 87-111.
- 181 増田高志, 有田世乃, 川森文彦, 三輪憲永, 川村朝子, 寺井克哉 他. 腸管出血性大腸菌 O157 に関する疫学調査. *静岡県環境衛生科学研究所報告* 1999. 42: 41-8.
- 182 Enne V I, Delsol A A, Davis G R, Hayward S L, Roe J M, and Bennett P M. Assessment of the fitness impacts on Escherichia coli of acquisition of antibiotic resistance genes encoded by different types of genetic element. *J Antimicrob Chemother* 2005. 56: 544-51.
- 183 Lacotte Y, Ploy M C, and Raherison S. Class 1 integrons are low-cost structures in Escherichia coli. *Isme j* 2017. 11: 1535-44.
- 184 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.
- 185 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.
- 186 Mundt J O. Occurrence of Enterococci: Bud, Blossom, and Soil Studies. *Appl Microbiol* 1961. 9: 541-4.
- 187 Mundt J O. Occurrence of enterococci in animals in a wild environment. *Appl Microbiol* 1963. 11: 136-40.
- 188 Martin J D and Mundt J O. Enterococci in insects. *Appl Microbiol* 1972. 24: 575-80.
- 189 吉田眞一, 柳雄介, 吉開泰信 編. *戸田細菌学* 2002.
- 190 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.

- 191 Starikova I, Al-Haroni M, Werner G, Roberts AP, 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.
- 192 Manges A R and Johnson J R. Food-borne origins of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. *Clin Infect Dis* 2012. 55: 712-9.
- 193 Manges A R and Johnson J R. Reservoirs of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 2015. 3.
- 194 Manges A R. *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat. *Clin Microbiol Infect* 2016. 22: 122-29.
- 195 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.
- 196 Corpet D E. Antibiotic resistance from food. *N Engl J Med* 1988. 318: 1206-7.
- 197 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.
- 198 Borges L J, Campos M R, Cardoso J L, André M C, and Serafini Á B. Molecular epidemiology of microorganisms isolated from food workers and enteral feeding of public hospitals. *J Food Sci* 2010. 75: M449-54.
- 199 金森政人, 遠藤英子. 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.
- 200 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.
- 201 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.
- 202 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.
- 203 Hammerum A M. Enterococci of animal origin and their significance for public health. *Clin Microbiol Infect* 2012. 18: 619-25.
- 204 Sørensen T L, Blom M, Monnet D L, Frimodt-Møller N, Poulsen R L, and Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Engl J Med* 2001. 345: 1161-6.
- 205 Lund B, Adamsson I, and Edlund C. Gastrointestinal transit survival of an *Enterococcus faecium* probiotic strain administered with or without vancomycin. *Int J Food Microbiol* 2002. 77: 109-15.

- 206 Lester C H and Hammerum A M. Transfer of vanA from an *Enterococcus faecium* isolate of chicken origin to a CC17 *E. faecium* isolate in the intestine of cephalosporin-treated mice. *J Antimicrob Chemother* 2010. 65: 1534-6.
- 207 Freitas AR, Coque TM, Novais C, Hammerum AM, 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.
- 208 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.
- 209 Kuch A, Willems R J, Werner G, Coque TM, Hammerum AM, 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.
- 210 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.
- 211 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.
- 212 Ruiz-Garbajosa P, Bonten M J, Robinson D A, Top J, Nallapareddy S R, Torres C et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecalis* reveals hospital-adapted genetic complexes in a background of high rates of recombination. *J Clin Microbiol* 2006. 44: 2220-8.
- 213 Ozawa Y, Tanimoto K, Nomura T, Yoshinaga M, Arakawa Y, and Ike Y. Vancomycin-resistant enterococci in humans and imported chickens in Japan. *Appl Environ Microbiol* 2002. 68: 6457-61.
- 214 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（未公表）.
- 215 Zaheer R, Cook S R, Barbieri R, Goji N, Cameron A, Petkau A et al. Surveillance of *Enterococcus* spp. reveals distinct species and antimicrobial resistance diversity across a One-Health continuum. *Scientific Reports* 2020. 10: 3937.
- 216 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.
- 217 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.
- 218 Freitas AR, Tedim AP, Almeida-Santos AC, Duarte B, Elghaieb H, Abbassi M S et al. High-Resolution Genotyping Unveils Identical Ampicillin-Resistant *Enterococcus faecium* Strains in Different Sources and Countries: A One Health

- Approach. *Microorganisms* 2022. 10.
- 219 Salyers A A, Gupta A, and Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol* 2004. 12: 412-6.
 - 220 Crémet L, Bourigault C, Lepelletier D, Guillouzouic A, Juvin M E, Reynaud A et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* highlighting the interspecies transferability of the blaOXA-48 gene in the gut flora. *J Antimicrob Chemother* 2012. 67: 1041-3.
 - 221 Goren M G, Carmeli Y, Schwaber M J, Chmelnitsky I, Schechner V, and Navon-Venezia S. Transfer of carbapenem-resistant plasmid from *Klebsiella pneumoniae* ST258 to *Escherichia coli* in patient. *Emerg Infect Dis* 2010. 16: 1014-7.
 - 222 Karami N, Martner A, Enne V I, Swerkersson S, Adlerberth I, and Wold A E. Transfer of an ampicillin resistance gene between two *Escherichia coli* strains in the bowel microbiota of an infant treated with antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2007. 60: 1142-5.
 - 223 Trobos M, Lester C H, Olsen J E, Frimodt-Møller N, and Hammerum A M. Natural transfer of sulphonamide and ampicillin resistance between *Escherichia coli* residing in the human intestine. *J Antimicrob Chemother* 2009. 63: 80-6.
 - 224 Lambrecht E, Van Coillie E, Van Meervenne E, Boon N, Heyndrickx M, and Van de Wiele T. Commensal *E. coli* rapidly transfer antibiotic resistance genes to human intestinal microbiota in the Mucosal Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (M-SHIME). *Int J Food Microbiol* 2019. 311: 108357.
 - 225 Jahan M, Zhanel G G, Sparling R, and Holley R A. Horizontal transfer of antibiotic resistance from *Enterococcus faecium* of fermented meat origin to clinical isolates of *E. faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Int J Food Microbiol* 2015. 199: 78-85.
 - 226 Jahan M and Holley R A. Transfer of antibiotic resistance from *Enterococcus faecium* of fermented meat origin to *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua*. *Lett Appl Microbiol* 2016. 62: 304-10.
 - 227 Hammerum A M, Jensen L B, and Aarestrup F M. Detection of the satA gene and transferability of virginiamycin resistance in *Enterococcus faecium* from food-animals. *FEMS Microbiol Lett* 1998. 168: 145-51.
 - 228 Jacobsen B, Skou M, Hammerum A M, and Jensen L B. Horizontal Transfer of the satA Gene Encoding Streptogramin A Resistance Between Isogenic *Enterococcus faecium* Strains in the Gastrointestinal Tract of Gnotobiotic Rats: Part of this study has been presented at the 2nd World Congress on Anaerobic Bacteria and Infections, Nice, France, October 1998. *Microbial Ecology in Health and Disease* 1999. 11: 241-47.
 - 229 Moubareck C, Bourgeois N, Courvalin P, and Doucet-Populaire F. Multiple antibiotic resistance gene transfer from animal to human enterococci in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003. 47: 2993-6.
 - 230 Lester C H, Frimodt-Møller N, Sørensen T L, Monnet D L, and Hammerum A

- M. In vivo transfer of the vanA resistance gene from an *Enterococcus faecium* isolate of animal origin to an *E. faecium* isolate of human origin in the intestines of human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006. 50: 596-9.
- 231 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.
- 232 河村成彦, 松岡隆介. 食品保健行政と HACCP システム. *公衆衛生研究* 2001. 50: 75-8.
- 233 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 12 日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知) .
- 234 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.
- 235 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について 2012.
- 236 厚生労働省. 豚の肝臓の基準に関する Q&A について 2015.
- 237 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 *Campylobacter jejuni/coli*(改訂版) 2021.
- 238 厚生労働省, 消費者庁. 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長, 消食表第 193 号消費者庁食品表示企画課長) .
- 239 宮崎県. 生食用食鳥肉の衛生対策 2007.
- 240 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 (平成 12 年 2 月 14 日付け生衛第 719 号鹿児島県保健福祉部長) .
- 241 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) .
- 242 厚生労働省. 食品中の食中毒菌汚染実態調査の結果 (2006-2018) .
- 243 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 年度食品安全確保総合調査) 2007.
- 244 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.
- 245 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.
- 246 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.
- 247 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.
- 248 西野由香里, 下島優香子, 森田加奈, 井田美樹, 福井理恵, 黒田寿美代 他. 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.
- 249 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.
- 250 石崎直人, 柴田幹良, 金子誠二, 甲斐明美, 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.
- 251 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.
- 252 Dale A P and Woodford N. Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC): Disease, carriage and clones. *J Infect* 2015. 71: 615-26.
- 253 Johnson J R, Porter S B, Johnston B, Thurs P, Clock S, Crupain M et al. 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. 83.
- 254 La Combe B, Clermont O, Messika J, Eveillard M, Kouatchet A, Lasocki S et al. Pneumonia-Specific *Escherichia coli* with Distinct Phylogenetic and Virulence Profiles, France, 2012-2014. *Emerg Infect Dis* 2019. 25: 710-18.
- 255 Johnson J R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* 1991. 4: 80-128.
- 256 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.
- 257 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.
- 258 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>.
- 259 MSD マニュアル家庭版. 尿路感染症 (UTI) の概要. <https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0/05-%E8%85%8E%E8%87%93%E3%81%A8%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97/%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87-%EF%BC%88uti%E7%BC%89/%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87-uti-%E3%81%AE%E6%A6%82%E8%A6%81>.
- 260 Nicolas-Chanoine M H, Bertrand X, and Madec J Y. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev* 2014. 27: 543-74.
- 261 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.
- 262 Matsumura Y, Yamamoto M, Higuchi T, Komori T, Tsuboi F, Hayashi A et al. Prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and spread of the ST131 clone among extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2012. 40: 158-62.
- 263 Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Hotta G, Matsushima A, Ito Y et al. Emergence and spread of B2-ST131-O25b, B2-ST131-O16 and D-ST405 clonal groups among extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2012. 67: 2612-20.

- 264 Matsumura Y, Johnson J R, Yamamoto M, Nagao M, Tanaka M, Takakura S 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 池康嘉. 腸球菌 (*Enterococcus*) の病原性因子. *日本細菌学雑誌*. 2017. 72(2), 189-211.
- 271 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>.
- 272 Cattoir V. The multifaceted lifestyle of enterococci: genetic diversity, ecology and risks for public health. *Curr Opin Microbiol* 2022. 65: 73-80.
- 273 国立感染症研究所. 2020 年におけるバンコマイシン耐性腸球菌感染症届出患者の増加について. *病原微生物検出情報* 2021. 42 100-01.
- 274 国立感染症研究所. バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症. *病原微生物検出情報* 2021. 42 155-76.
- 275 国立感染症研究所. 広島県におけるバンコマイシン耐性腸球菌の地域流行. *病原微生物検出情報* 2022. 43: 191-93.
- 276 国立感染症研究所. 急性期病院におけるバンコマイシン耐性腸球菌のアウトブレイクとその感染制御に関する報告. *病原微生物検出情報* 2022. 43: 193-94.
- 277 Saito N, Kitazawa J, Horiuchi H, Yamamoto T, Kimura M, Inoue F et al.

- Interhospital transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Aomori, Japan. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 2022. 11: 99.
- 278 García-Solache M and Rice L B. The *Enterococcus*: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev* 2019. 32.
- 279 Pöntinen AK, Top J, Arredondo-Alonso S, Tonkin-Hill G, Freitas AR, Novais C et al. Apparent nosocomial adaptation of *Enterococcus faecalis* predates the modern hospital era. *Nature Communications* 2021. 12: 1523.
- 280 Watanakunakorn C and Patel R. Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993. 17: 74-8.
- 281 Caballero-Granado F J, Cisneros J M, Luque R, Torres-Tortosa M, Gamboa F, Díez F et al. Comparative study of bacteremias caused by *Enterococcus* spp. with and without high-level resistance to gentamicin. The Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas. *J Clin Microbiol* 1998. 36: 520-5.
- 282 Shaked H, Carmeli Y, Schwartz D, and Siegman-Igra Y. Enterococcal bacteraemia: epidemiological, microbiological, clinical and prognostic characteristics, and the impact of high level gentamicin resistance. *Scand J Infect Dis* 2006. 38: 995-1000.
- 283 Jang H C, Lee S, Song K H, Jeon J H, Park W B, Park S W et al. Clinical features, risk factors and outcomes of bacteremia due to enterococci with high-level gentamicin resistance: comparison with bacteremia due to enterococci without high-level gentamicin resistance. *J Korean Med Sci* 2010. 25: 3-8.
- 284 角谷 まり子, 一山 智, 奈田 俊, 飯田 悦夫, 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.
- 285 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.
- 286 金山 明子, 高橋 裕子, 内野 卯津樹, 長谷川 美幸, 佐藤 弓枝, 小林 寅哲, 金子 明寛. 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.
- 287 Araoka H, Kimura M, and Yoneyama A. A surveillance of high-level gentamicin-resistant enterococcal bacteremia. *J Infect Chemother* 2011. 17: 433-4.
- 288 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.
- 289 Harada S, Shibue Y, Aoki K, Ishii Y, and Tateda K. Prevalence of High-Level Aminoglycoside Resistance and Genes Encoding Aminoglycoside-Modifying Enzymes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Isolated in a University Hospital

in Tokyo. Jpn J Infect Dis 2020. 73: 476-80.

290 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 2019.

291 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耐性菌に関する食品健康影響評価（第2版） 2015.