

(案)

家畜に使用するスルフォンアミド系合成抗菌剤に
係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2021年5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
○ 審議の経緯	ii
○ 食品安全委員会委員名簿	ii
○ 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	iii
1. 背景及び経緯	iv
2. スルホンアミド系合成抗菌剤単剤の評価の要約	iv
3. スルホンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリムの配合剤の評価の要約 ...	v
○ 第一部 家畜に使用するスルホンアミド系合成抗菌剤単剤に係る薬剤耐性菌に関する食品 健康影響評価	
○ 第二部 家畜に使用するスルホンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリムの配合剤に 係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価	

＜審議の経緯＞

2003年	12月	8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（15 消安第 3979 号）
2003年	12月	11日	第 23 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019年	9月	13日	関係資料の接受
2020年	9月	18日	第 28 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2020年	11月	9日	第 29 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2021年	1月	22日	第 30 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2021年	3月	8日	第 31 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2021年	5月	11日	第 815 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一
		*：2007年2月1日から
		**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から	

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本 茂貴	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	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>

(2019 年 10 月 1 日から)

田村 豊 (座長)

荒川 宜親 (座長代理)

浅井 鉄夫 菅井 基行

今田 千秋 豊福 肇

岡村 雅史 早川佳代子

甲斐 明美 早山 陽子

佐々木一昭 山岸 拓也

<第 28 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)

<第 29 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)

<第 30 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)

<第 31 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)

1. 背景及び経緯

2003年に農林水産省から評価要請があった、スルホンアミド系合成抗菌剤（飼料添加物として指定されているスルファキノキサリン及び動物用医薬品の主成分であるスルホンアミド系合成抗菌剤が含まれる。）が家畜に対して給与又は投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16年9月30日食品安全委員会決定）に基づき、評価を行った。

スルホンアミドは葉酸代謝拮抗薬であるトリメトプリム又はオルメトプリムと同時に投与すると、相乗的な抗菌活性が得られることが知られており、スルファメトキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシンとオルメトプリム等の組み合わせで配合剤（以下「ST合剤等」という。）として使用されている。耐性率の動向やヒトの治療薬としての重要性がスルホンアミド系合成抗菌剤単剤とST合剤等で異なっていることから、評価に当たっては、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤としての評価に加え、別途、ST合剤等の評価を実施した。

スルホンアミド系合成抗菌剤単剤及びST合剤等の食品健康影響評価の概要を以下に示す。なお、各評価の詳細については、それぞれスルホンアミド系合成抗菌剤単剤の食品健康影響評価が第一部、ST合剤等の食品健康影響評価が第二部に示されている。

2. スルホンアミド系合成抗菌剤単剤の評価の要約

スルホンアミド系合成抗菌剤単剤が家畜（牛、馬、豚及び鶏）に対し、飼料添加物として給与された場合及び動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について評価を実施した。

スルホンアミド系合成抗菌剤の単剤は古くから畜産現場で使用されており、1960年には動物用医薬品として承認され、1976年には飼料添加物に指定されている。また、ヒト用の医薬品としても使用されているが、ヒトの医療分野において、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤が推奨薬とされている、畜産食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症は特定されなかった。

国内の家畜由来大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターではスルホンアミド系合成抗菌剤単剤に対する耐性が認められており、耐性を獲得した上記細菌が食品を介してヒトに伝播する可能性はある。しかし、これらの食品を介した感染症には、他系統の有効な代替薬が十分あり、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤は推奨薬とされていない。

これらのハザードの特定に関する検討の結果、家畜にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤を使用することにより、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤に対する耐性菌が選択される可能性は否定できないが、ヒトの食品を介した感染症にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤の使用は推奨されず、他系統の有効な代替薬が十分あること等から、特定すべきハザードはないと判断した。

したがって、家畜にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤を使用することにより選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

リスク管理機関である農林水産省において、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

3. スルフォンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリムの配合剤の評価の要約

ST 合剤等が家畜（牛、豚及び鶏）に対し、動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、まずハザードの特定を行った。

家畜由来の畜産食品を介して伝播する可能性があり、かつ、ヒトの医療分野において ST 合剤等が推奨薬とされている感染症は、黄色ブドウ球菌感染症及び大腸菌感染症である。したがって、評価すべきハザードとして、家畜に対して ST 合剤等を使用した結果として選択される ST 合剤耐性黄色ブドウ球菌及び大腸菌を特定した。

発生評価では、ST 合剤等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を評価し、国内の家畜における ST 合剤等に対する黄色ブドウ球菌及び大腸菌の耐性状況等を検討した結果、その程度は中等度と考えた。

ばく露評価では、ヒトが家畜由来の畜産食品を介してハザードにばく露される可能性及びその程度を評価し、ヒトがハザードにばく露され得る各経路でのハザードの増加又は減弱の程度、ハザードによる食品の汚染状況等を検討した結果、その程度は低度と考えた。

影響評価では、ヒト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評価し、ヒト医療において使用されている ST 合剤等の医療における重要性、ハザードに起因する感染症の重篤性等を検討した結果、その程度は低度と考えた。

以上の各評価結果から、総合的にハザードのリスクを推定したところ、評価対象 ST 合剤等が、動物用医薬品として家畜に使用された結果としてハザードである黄色ブドウ球菌又は大腸菌が選択され、牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介してヒトがハザードにばく露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は低度であると考えた。

リスク管理機関である農林水産省において、引き続き情報を収集し、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。

第一部

家畜に使用するスルフォンアミド系合成抗菌剤単剤 に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2021年5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
要 約.....	1-2
I. 評価の経緯及び範囲等.....	1-3
1. はじめに.....	1-3
2. 経緯.....	1-3
3. 評価の範囲.....	1-4
4. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	1-4
II. ハザードの特定に関する知見.....	1-5
1. スルホンアミド系合成抗菌剤の名称、化学構造等.....	1-5
(1) 名称、化学構造等.....	1-5
(2) 評価対象成分の系統.....	1-7
(3) 使用方法、規制等.....	1-8
(4) 使用状況.....	1-10
2. スルホンアミド系合成抗菌剤の海外における評価状況等.....	1-12
(1) 国際機関.....	1-12
(2) 米国.....	1-12
(3) 豪州.....	1-13
(4) EU.....	1-13
3. 対象家畜におけるスルホンアミド系合成抗菌剤の薬物動態.....	1-13
4. 抗菌活性.....	1-14
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....	1-14
(2) 抗菌スペクトル.....	1-14
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布.....	1-16
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布.....	1-18
5. スルホンアミ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.....	1-21
(1) スルホンアミドに対する耐性の基本的機序.....	1-21
(2) 耐性遺伝子の分布.....	1-22
(3) 耐性遺伝子の伝達.....	1-22
6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要 性）.....	1-23
(1) スルホンアミド及び他の系統の抗菌性物質との交差耐性.....	1-23
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性.....	1-23
(3) スルホンアミド及び関連する系統の医療分野における重要度.....	1-24
7. ハザードの特定に係る検討.....	1-26
III. 食品健康影響評価.....	1-26
＜別紙 検査値等略称＞.....	1-27
＜参照＞.....	1-28

要 約

スルホンアミド系合成抗菌性物質単剤が家畜（牛、馬、豚及び鶏）に対し、飼料添加物として給与された場合及び動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき、評価を実施した。

スルホンアミド系合成抗菌剤の単剤は古くから畜産現場で使用されており、1960 年には動物用医薬品として承認され、1976 年には飼料添加物に指定されている。また、ヒト用の医薬品としても使用されているが、ヒトの医療分野において、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤が推奨薬とされている、畜産食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症は特定されなかった。

国内の家畜由来大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターではスルホンアミド系合成抗菌剤単剤に対する耐性が認められており、耐性を獲得した上記細菌が食品を介してヒトに伝播する可能性はある。しかし、これらの食品を介した感染症には、他系統の有効な代替薬が十分あり、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤は推奨薬とされていない。

これらのハザードの特定に関する検討の結果、家畜にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤を使用することにより、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤に対する耐性菌が選択される可能性は否定できないが、ヒトの食品を介した感染症にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤の使用は推奨されず、他系統の有効な代替薬が十分あること等から、特定すべきハザードはないと判断した。

したがって、家畜にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤を使用することにより選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

リスク管理機関である農林水産省において、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、2003 年に農林水産省から要請があった家畜に使用するスルホンアミド系合成抗菌剤に係る薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」(平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。)に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。(参照 1)

2. 経緯

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

この評価要請の対象には、飼料添加物として指定されているスルファキノキサリン及び動物用医薬品の主成分であるスルホンアミド系合成抗菌剤が含まれていた。評価要請当時、動物用医薬品の主成分として 11 成分(スルファキノキサリン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファジミジン、スルファジメトキシシ、スルファドキシシ、スルファメトキサゾール、スルファメラジン、スルファモノメトキシシ、スルフィソゾール及びスルファチアゾール)が該当したが、その後、スルファキノキサリン、スルファクロルピリダジン及びスルファチアゾールについて、それぞれ平成 26 年、平成 30 年及び平成 17 年までに動物用医薬品の承認が整理され、現在承認製剤はない。また、スルファジアジンは犬及び猫のみ、スルファメラジンは観賞魚及び小鳥(愛玩用)のみに使用され、家畜(牛、馬、豚及び鶏)及び水産動物を対象動物とするものはない。

以上のことから、現時点で家畜及び水産動物に使用可能なスルホンアミドは、飼料添加物としてのスルファキノキサリン並びに動物用医薬品としてのスルファジミジン、スルファジメトキシシ、スルファドキシシ、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシシ及びスルフィソゾールの計 7 成分である。

3. 評価の範囲

2003年12月8日になされた評価要請の対象のうち、飼料添加物として指定されているスルファキノキサリン及び動物用医薬品の主成分であるスルフォンアミド系合成抗菌剤を対象として評価を行った。

スルフォンアミド系合成抗菌剤は家畜の飼養及び水産動物の養殖過程において使用される。水産動物は知見が十分に集積されていないこと及びその飼養形態、水産食品の生産・加工工程、ハザードの検討対象となる細菌等が家畜とは異なることから、水産動物に使用するスルフォンアミド系合成抗菌剤は本評価の対象とせず、別途評価することとした。

なお、スルフォンアミドは葉酸代謝拮抗薬であるトリメトプリム又はオルメトプリムと同時に投与すると、相乗的な抗菌活性が得られることが知られており、スルファメトキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシンとオルメトプリム等の組み合わせで配合剤（以下「ST合剤等」という。）として使用されている（参照2、3）。ST合剤等については、耐性率の動向やヒトの治療薬としての重要性がスルフォンアミド系合成抗菌剤単剤とST合剤等で異なることから、本評価の範囲からは除いた（ST合剤等の食品健康影響評価については、別途第二部「家畜に使用するスルフォンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリムの配合剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」にて記載。）。

4. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。対象菌が薬剤に対して発育できるか否かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が耐性のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合、その薬剤に対して耐性であると判断される。

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異なる考え方にに基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なる場合がある。

したがって、本評価においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについては薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについては、現時点で十分な科学的知見が集積されておらず、薬剤低感受性に関する評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、スルフォンアミド系合成抗菌剤単剤を有効成分とする動物用医薬品及び飼料添加物を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

① CLSIにおけるブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC 及び抗菌性物質の血中濃度から、感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーを設定している。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであるため、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80%以上の有効率で期待できる MIC として、感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、敗血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にそのピークの間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

II. ハザードの特定に関する知見

1. スルホンアミド系合成抗菌剤の名称、化学構造等

(1) 名称、化学構造等

スルホンアミド (Sulfonamide) という名称は、スルファニルアミド (*para*-aminobenzenesulfonamide) の誘導体の一般名として用いられる (参照 3)。2020 年 10 月現在、家畜に使用できるスルホンアミド系合成抗菌剤単剤は、飼料添加物としてのスルファキノキサリンと動物用医薬品の主成分としてのスルファジメトキシ、スルファモノメトキシ及びスルファジミジンがある。これらの成分の名称、化学構造等を表 1-1~1-4 に示した (参照 2、4、5)。

表 1-1 スルファキノキサリン

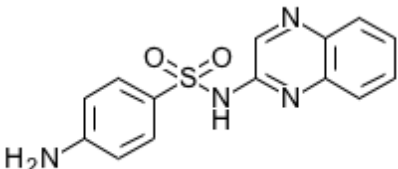
一般名	スルファキノキサリン
化学名	4-Amino- <i>N</i> -quinoxalin-2-ylbenzenesulfonamide
CAS 番号	59-40-5
分子式	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S
分子量	300.34
構造式	 D05952

表 1-2 スルファジメトキシシ

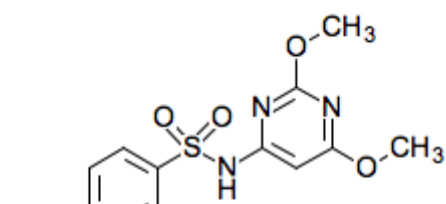
一般名	スルファジメトキシシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide
CAS 番号	122-11-2
分子式	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S
分子量	310.33
構造式	 D01142

表 1-3 スルファモノメトキシシ

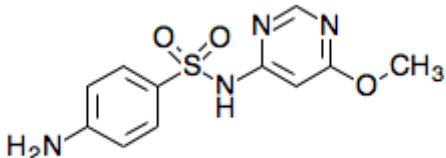
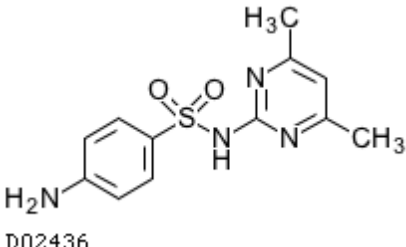
一般名	スルファモノメトキシシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(6-methoxypyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide
CAS 番号	1220-83-3
分子式	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S
分子量	280.31
構造式	 D01141

表 1-4 スルファジミジン

一般名	スルファジミジン
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide
CAS 番号	57-68-1
分子式	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S
分子量	278.33
構造式	 D02436

(2) 評価対象成分の系統

スルホンアミド系合成抗菌剤単剤について、国内における医薬品医療機器等法に基づくヒト用及び動物用医薬品としての承認状況並びに飼料安全法に基づく飼料添加物としての指定の状況を表 2 に示した。(参照 2、6、7)

表 2 国内におけるスルホンアミド系合成抗菌剤単剤のヒト用医薬品及び動物用医薬品及び飼料添加物としての承認*・指定状況

成分一般名	ヒト用医薬品・動物用医薬品				飼料添加物
	ヒト	牛、馬、豚、鶏	水産動物	イヌ・ネコ	
スルファキノキサリン					○
スルファジメトキシ		○		○	
スルファジミジン		○			
スルファモノメトキシ		○	○	○	
スルフィソゾール			○		
スルファジアジン	○				
スルファジアジン銀	○				
サラゾスルファピリジン	○				

*：ST 合剤等としての承認は除く

国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、スルファジメトキシ、スルファモノメトキシ及びスルファジミジンの飼料添加剤、飲水添加剤、注射剤等が承認されている。飼料添加物としては、鶏用にスルファキノキサリンが指定されている。また、これらの成分は、ヒト用医薬品としては使用されておらず、動物にのみ使用されている。(参照 2、6)

国内でヒトに使用されるスルホンアミド系合成抗菌剤単剤には、スルファジアジン、スルファジアジン銀及びサラゾスルファピリジンがあるが、いずれも家畜には使用されていない。(参照 2、7)

(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。

スルホンアミド系合成抗菌剤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適応症は表 3 のとおりである。（参照 2、6）

表 3 スルホンアミド系合成抗菌剤を主成分とする動物用医薬品の使用方法等¹⁾

成分	投与経路 ³⁾	対象動物 ⁴⁾				適応症
		牛	馬	豚	鶏	
スルファジメトキシ	注射	○	○	○		牛：細菌性腎盂腎炎、子宮内膜炎、乳房炎、コクシジウム病 馬：腺疫 豚：細菌性下痢症、トキソプラズマ病
	経口			○	○	豚：トキソプラズマ病 鶏：伝染性コリーザ、コクシジウム病、ロイコチトゾーン病
スルファモメトキシ	注射	○	○	○		牛：肺炎、細菌性下痢症 馬：肺炎、フレグモーネ 豚：肺炎、細菌性下痢症、トキソプラズマ病
	経口	○	○	○	○	牛：肺炎、細菌性下痢症、コクシジウム病 馬：肺炎 豚：肺炎、細菌性下痢症、トキソプラズマ病 鶏：伝染性コリーザ、コクシジウム病、ロイコチトゾーン病
スルファジミジン ²⁾	経口			○		豚：流行性肺炎、萎縮性鼻炎

1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、現在承認薬がないものを除く。また、ST 合剤等を除く。

2) クロルテトラサイクリンとの配合剤として承認。

3) 経口には飼料添加剤及び飲水添加剤がある。

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

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等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要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければ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）

スルホンアミド系合成抗菌剤について、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 8）

- ① 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること
- ② 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること
- ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること

- ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めること
- ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること

また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している。(参照9)

② 飼料添加物に関する使用方法、規制等

a. 対象飼料及び添加量

スルファキノキサリンは、アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンとして飼料安全法第 2 条第 3 項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的として 1976 年に飼料添加物に指定された。

抗菌性飼料添加物は、その成分規格、製造等の方法及び表示の基準、使用方法等について、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号。以下「成分規格等省令」という。）により規定されており、同省令の別表第 1 の対象飼料に定められた量を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対しては使用してはならないとされている。また、搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前 7 日間の牛（生後おおむね 6 月を超えた肥育牛を除く。）、豚、鶏又はうずらに使用してはならないとされている。

アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンの添加が認められている飼料の種類は、鶏（ブロイラーを除く。）の幼すう用・中すう用並びにブロイラーの前期及び後期用飼料に限定されており、添加量はいずれも 60ppm とされている。

(参照 2)

飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認は、独立行政法人農林水産消費安全技術センター（FAMIC）が飼料製造業者に対して行う立入検査の際に行われており、農場におけるアンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリン添加飼料の家畜への使用制限については、各都道府県が遵守を確認することとなっている。

b. 同一飼料に添加することのできる抗菌性飼料添加物及び添加量

抗菌性飼料添加物は、成分規格等省令の別表第 1 の 1 (2) において、表 4 に示した区分に分類されている。表の同一欄内の 2 つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならないとされており、アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンは第 1 欄の抗菌性飼料添加物と同一飼料に併用してはならない。

表 4 飼料一般の製造の方法の基準における同一飼料に用いてはならない抗菌性飼料添加物

区分	飼料添加物
第1欄	アンプロリウム・エトパペート、アンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリン、サリノマイシンナトリウム、センデュラマイシンナトリウム、ナイカルバジン、ナラシン、ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム
第2欄	クエン酸モランテル
第3欄	亜鉛バシトラシン、アビラマイシン、エンラマイシン、ノシヘプタイド、フラボフォスフォリポール
※	ビコザマイシン

※区分なし

表 4 について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、アンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリンと併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、表 5 のとおりである。表 5 に挙げた第 3 欄からのいずれか 1 成分及びビコザマイシンと併用が可能である。

表 5 飼料添加物であるアンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリンと併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量（飼料 1 トン当たりの有効成分量）

区分	飼料添加物名	単位	鶏（ブロイラーを除く。）用	ブロイラー用	
			幼すう用・中すう用	前期用	後期用
第3欄	亜鉛バシトラシン	万単位	16.8～168	16.8～168	16.8～168
	アビラマイシン	g 力価	2.5～10	2.5～10	2.5～10
	エンラマイシン	g 力価	1～10	1～10	1～10
	ノシヘプタイド	g 力価	2.5～10	2.5～10	2.5～10
	フラボフォスフォリポール	g 力価	1～5	1～5	1～5
※	ビコザマイシン	g 力価	5～20	5～20	5～20

※区分なし

（４）使用状況

① 動物用医薬品販売量

2020 年 10 月現在使用可能なスルフォンアミド系合成抗菌剤（ST 合剤等を除く。）のうち、国内で牛、馬、豚及び鶏に使用されるのはスルファジメトキシ、スルファモノメトキシ及びスルファジミジンの 3 種類である。このうち、スルファジミジンはクロルテトラサイクリン塩酸塩との配合剤としてのみ使用されている。また、スルファジメトキシ及びスルファモノメトキシは配合剤としても使用されており、配合剤中のスルファジメトキシ及びスルファモノメトキシを含めた販売量を表 6 に示した。（参照10）

なお、スルファジメトキシ及びスルファモノメトキシの動物用医薬品としての販売量について、単剤及び配合剤全体に占める単剤の割合は、スルファジメトキシでは 64.4～98.8%、スルファモノメトキシでは 85.5～91.5%である。（表 7）

表 6 牛、馬、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるスルフォンアミド系合成抗菌剤の推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	成分 ¹⁾	原末換算量(kg)/年									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
肉用牛	SDMX	530.9	301.7	286.2	287.1	241.7	300.1	224.1	152.2	143.2	135.8
	SMMX	6,769.4	4,674.7	5,427.0	3,140.4	3,827.5	3,635.0	3,748.8	4,115.4	4,119.7	4,191.1
	計	7,300.3	4,976.4	5,713.2	3,427.5	4,069.2	3,935.1	3,972.9	4,267.6	4,262.9	4,326.9
乳用牛	SDMX	444.8	548.2	510.3	524	431.5	450.1	302.1	211.2	238.9	276.9
	SMMX	6,746.2	4,787.6	5,393.2	3,259.0	4,216.6	3,936.6	4,088.0	4,631.7	4,596.7	4,718.5
	計	7,191.0	5,335.8	5,903.5	3,783.0	4,648.1	4,386.7	4,390.1	4,842.9	4,835.6	4,995.4
馬	SDMX	74.5	77.3	75.2	72.1	45.7	57.5	42.9	6.8	2.8	1.3
	SMMX	2,523.2	1,680.9	491.4	1,319.2	1,191.6	1,138.4	1,167.1	1,259.0	1,190.7	1,140.9
	計	2,597.7	1,758.2	566.6	1,391.3	1,237.3	1,195.9	1,210.0	1,265.8	1,193.5	1,142.2
豚	SDMX	2,218.4	808.6	963.1	1,370.8	1,075.1	1,186.7	767.1	965.7	1,204.9	1,006.4
	SMMX	17,896.3	11,601.4	10,014.7	10,127.9	9,540.4	8,696.7	8,539.6	9,167.9	9,475.9	9,782.7
	SDD	3,192.8	2,654.0	1,704.8	1,586.0	1,268.4	1,042.8	354.0	343.2	374.4	363.2
	計	23,307.5	15,064.0	12,682.6	13,084.7	11,883.9	10,926.2	9,660.7	10,476.8	11,055.2	11,152.3
肉用鶏	SDMX	1,350.5	1,529.4	1,186.1	440.4	256.9	228.0	124.7	327.8	210.3	188.8
	SMMX	3,459.7	2,237.3	829.8	2,043.9	1,856.1	1,777.9	1,823.0	1,910.8	1,891.3	1,878.8
	計	4,810.2	3,766.7	2,015.9	2,484.3	2,113.0	2,005.9	1,947.7	2,238.6	2,101.6	2,067.6
採卵鶏	SDMX	547.4	315.3	228.7	257.7	72.5	270.2	92.9	0.0	182.7	100.8
	SMMX	2,547.3	1,639.0	314.3	1,470.8	1,328.6	1,273.2	1,302.7	1,322.8	1,317.6	1,252.5
	計	3,094.7	1,954.3	543.0	1,728.5	1,401.1	1,543.4	1,395.6	1,322.8	1,500.3	1,353.3
合計	SDMX	5,166.5	3,580.5	3,249.6	2,952.1	2,123.4	2,492.6	1,553.8	1,663.7	1,982.8	1,709.9
	SMMX	39,942.1	26,620.9	22,470.4	21,361.2	21,960.8	20,457.8	20,669.2	22,407.6	22,591.9	22,964.6
	SDD	3,192.8	2,654.0	1,704.8	1,586.0	1,268.4	1,042.8	354.0	343.2	374.4	363.2
	総計	48,301.4	32,855.4	27,424.8	25,899.3	25,352.6	23,993.2	22,577.0	24,414.5	24,949.1	25,037.7
動物用抗菌性物質製剤総計 ²⁾		848,764	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567

SDMX：スルファジメトキシシ、SMMX：スルファモノメトキシシ、SDD：スルファジミジシ。

1) スルファジメトキシシ及びスルファモノメトキシシについては ST 合剤等の配合剤の販売高を含む。スルファジミジシはクロルテトラサイクリンとの配合剤のみ。

2) 「動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗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。

表 7 動物用医薬品として使用されるスルフォンアミド系合成製剤に占める単剤の割合

成分		原末換算量(kg)/年*									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
単剤	SDMX	4,754.1	3,564.7	3,236.5	2,180.7	1,995.2	1,667.9	1,311.9	1,151.5	1,597.3	1,288.6
配合剤	SDMX-GP	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SDMX-TMP	916.1	0.0	0.0	859.0	243.0	900.0	309.9	604.8	396.4	445.0
	SDMX-PMM	64.4	50.4	40.8	37.6	45.2	21.6	32.0	25.0	11.6	0.0
SDMX 単剤の割合		82.9	98.6	98.8	70.9	87.4	64.4	79.3	64.6	79.7	74.3
単剤	SMMX	42,138.8	29,820.7	27,064.3	25,123.8	26,506.6	25,661.3	24,376.3	27,363.6	26,167.4	23,892.0
配合剤	SMMX-OPM	3,916.7	3,344.4	3,539.0	3,278.7	3,310.0	3,519.6	3,596.6	4,120.5	4,088.6	4,037.7
SMMX 単剤の割合		91.5	89.9	88.4	88.5	88.9	87.9	87.1	86.9	86.5	85.5

GP：グリカルピラミド、OPM：オルメトプリム、PMM：ピリメタミン、TMP：トリメトプリム。

*：家畜用以外（犬・猫用、水産動物用等）を含む

2009～2018 年のスルファジメトキシシの販売量は年次を追って減少傾向がみられ、最も販売量の多い 2009 年に比べて、2018 年の販売量はおよそ 3 分の 1 に減少している。動物種ごとにみると、馬及び肉用鶏での減少が著しいが、豚での減少割合は少なく、2018 年ではスルファジメトキシシの約 6 割が豚に使用されている。

スルファモノメトキシンの販売量については、2009 年に最も販売量が多く、その後漸減傾向がみられ、2014 年の販売量はおよそ 2 分の 1 に減少したが、2015 年から 2018 年は漸増している。畜種ごとにみても販売量の変動はほぼ同様である。スルファモノメトキシンについても、豚用の販売量の占める割合が高く、2018 年では約 4 割、次いで肉用牛及び乳用牛にそれぞれ約 2 割が販売されている。

スルファジミジンはクロルテトラサイクリン塩酸塩との配合剤として豚でのみ使用される。年次ごとの販売量は減少傾向がみられ、2015～2018 年では 400 kg/年以下となっている。

② 飼料添加物使用量

鶏に使用されるアンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリン中のスルファキノキサリンの 2009 年以降の流通量を表 8 に示す。(参照 2)

表 8 スルファキノキサリンの流通量（実量力価換算）(kg 力価)

成分	実量力価換算量(kg 力価)/年度									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
スルファキノキサリン	900	1,026	1,056	987	1,014	837	786	540	588	540

2. スルフォンアミド系合成抗菌剤の海外における評価状況等

(1) 国際機関

① WHO

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、スルフォンアミド系合成抗菌剤、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤（葉酸代謝拮抗薬）及びそれらの合剤の重要性を 3 段階評価のうち真ん中の「Highly important antimicrobials」としている。その根拠としては、ヒトにおける重篤な細菌感染症の治療に用いられる唯一又は治療に使用可能な限られた抗菌性物質には該当しないが、家畜等のヒト以外に由来する大腸菌 (*Escherichia coli*) 等の腸内細菌科細菌による感染症の治療に使われる可能性があるためとしている。ただし、特定の地理的条件下では急性細菌性髄膜炎、全身性の非チフス性サルモネラ感染症及びその他の感染症に対する限られた治療薬の一種となる可能性があるとしてされている。(参照11)

(2) 米国

米国食品医薬品庁 (FDA) は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルフォンアミド系合成抗菌剤単剤はランク付けの対象としていないが、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤は *Pneumocystis carinii* 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、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically important」としている。(参照12)

(3) 豪州

豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルホンアミド系合成抗菌剤はヒトの医療において耐性化が進行しても他系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を3段階評価の一番下である「Low Importance」としている。また、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を利用可能な代替薬の数が「Low Importance」にランク付けされる抗菌性物質よりも少ないとして、その重要度を3段階評価のうち真ん中の「Medium Importance」としている。(参照13)

(4) EU

欧州医薬品庁 (EMA) は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルホンアミド、ジヒドロ葉酸還元酵素の競合阻害薬及びその配合剤については、配合剤として尿路感染症、呼吸器感染症、黄色ブドウ球菌に (*Staphylococcus aureus*) による皮膚感染症等の治療に用いられ、腸内細菌科細菌及び黄色ブドウ球菌がハザードとなり得る菌種とされているが、その分類は4段階中最もリスクが低い「カテゴリーD」としている。「カテゴリーD」には、ヒト用及び動物用医薬品において代替薬が存在し、多剤耐性遺伝子によって最もリスクが高い「カテゴリーA」に含まれる抗菌性物質に対する耐性を選択しない抗菌性物質が含まれる。一方で、スルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性は、主に各薬剤の標的酵素の変異体をコードする耐性遺伝子の水平伝播により、広く急速に拡大してきているとしている。(参照14)

3. 対象家畜におけるスルホンアミド系合成抗菌剤の薬物動態

スルホンアミドは物理化学的な浸透圧の理論に従った受動輸送 (passive transport) により生体内に取り入れられる。ヒト及び実験動物に経口的に投与されたスルホンアミドの大部分は小腸から吸収される。鶏に経口投与したスルファジメトキシムも、そ嚢、腺胃では殆ど吸収されず吸収部位は小腸であることが確認されている。

(参照 3、15、16)

経口投与されたスルホンアミド系合成抗菌剤の吸収速度は、動物の種類ごとに異なる消化管の構造、消化管内容の pH の影響を受ける。例えば、スルホンアミド系合成抗菌剤経口投与後に血中濃度が最高に到達するまでに、牛や鶏では単胃動物に比べ時間を要する。これは、牛では反芻により胃内に長時間滞留すること、鶏ではそ嚢に貯蔵されている時間があることなどが理由とされている。(参照 15)

経口投与による吸収は良好であり、その最高血中濃度は、同量を皮下注射した場合のほぼ2分の1程度まで上昇する。ただし、血中濃度が最高に達する時間は、牛以外の動物では4～6時間後であるのに対して、牛では一般的に遅く、12～20時間後とされている。

注射後の血中濃度の持続性は、一部のものを除き24時間以上と長い。また、全般に体内各組織 (特に腎) への分布もほぼ良好である。乳汁中への移行も認められ、特に静脈内注射の場合には、血中濃度の数分の一に達する。(参照17)

スルホンアミド系合成抗菌剤は一般に体内への吸収と分布度が高く持続性がよい
ため、特に注射後の残留期間が比較的長くなる。（参照 17）

生体内に吸収されたスルホンアミド系合成抗菌剤は血漿タンパク質と結合を起
すが、その程度は薬物の疎水性と pK_a 値で決定する。スルホンアミド系合成抗菌剤
は肝臓等で代謝され、 N^4 -アセチル化スルホンアミド及びグルクロン酸抱合体等にな
る。（参照 3、15、18）

スルホンアミド系合成抗菌剤の大部分は尿に薬物自体あるいは代謝産物として排
泄される（参照 15、18）。排泄は腎臓を経て行われ、この排泄の速さは動物によって
異なり、牛では比較的早い、豚（特に子豚）では緩慢である。（参照 17）

スルファジメトキシシン及びスルファモノメトキシシンは血中半減期が長い長時間作用
型、スルファジミジンは吸収、排泄の早い短時間作用型に分類される。（参照 3、19）

4. 抗菌活性

（1）抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

スルホンアミド系合成抗菌剤には、葉酸の前駆体であるジヒドロプテロイン酸
にパラアミノ安息香酸（PABA）を取り込む細菌酵素であるジヒドロプテロイン酸合
成酵素（DHPS）に対する競合阻害作用があり、細菌が葉酸を合成する過程における
PABA の正常な利用を阻害することで DNA 合成を阻害する。従って、スルホンア
ミド系合成抗菌剤は自身で葉酸を合成しなければならない微生物に対しては抗菌活
性を有するが、既にできあがった葉酸を利用する微生物には抗菌活性を示さない。
また、細菌のみならず真菌や原虫にも効果を示すが、動物細胞は元々葉酸合成系が
無いことから微生物に対してのみ選択毒性を有する。（参照 3、20、21）

作用タイプは静菌作用である。葉酸代謝拮抗薬（トリメトプリム又はオルメトプリ
ム）は微生物のジヒドロ葉酸還元酵素に対して強力かつ選択的な阻害作用を有する。
スルホンアミド系合成抗菌剤と葉酸代謝拮抗薬を同時に投与すると、微生物にお
ける葉酸合成過程が連続して二重に遮断され、相乗的な抗菌活性が得られる。この
ことから、スルファメトキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシンと
オルメトプリム等の組み合わせで ST 合剤等として使用されている。（参照 3）

（2）抗菌スペクトル

スルホンアミド系合成抗菌剤は、グラム陽性菌（黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Bacillus anthracis*、*Clostridium perfringens*、*Actinomyces* 及び *Nocardia* 属菌）及びグラム陰性菌（腸
内細菌科細菌、*Bordetella pertussis*、*Haemophilus influenzae*、*Neisseria*、*Pseudomonas*、*Legionella* 及び *Chlamydia* 属菌）に対して抗菌作用を示す。一方、*Mycobacterium*、*Treponema*、*Coxiella*、*Mycoplasma* 及び *Leptospira* 属菌や腸球
菌はスルホンアミド系合成抗菌剤に耐性を示す。（参照 19）

スルホンアミド系合成抗菌剤の家畜の病原菌を含む参照菌株に対する MIC を表
9 に示した。

表 9 参照菌株に対するスルホンアミド系合成抗菌剤の MIC

菌種	株名	薬剤	MIC (mg/L)	文献
グラム陽性菌				
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	SDMX	≥512	(参照22)
		SMMX	512	(参照23)
<i>Staphylococcus aureus</i>	209P JC	SMX	25	(参照24)
<i>Bacillus subtilis</i>	PC1-219	SMX	1.56	
<i>Micrococcus luteus</i>	PC1-1001	SMX	0.78	
<i>Trueperella pyogenes</i>	ATCC 19411	SDZ	≥128	(参照25)
グラム陰性菌				
<i>Escherichia coli</i>	ATCC23546	SDMX	50	(参照26、27)
		SMX	>100	
	NIHJ JC-2	SMMX	3.13	(参照28)
		SMX	3.12	(参照24)
	K-12	SMX	1.56	
	ATCC25922	SDMX	≥256	(参照22)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S1	SDMX	0.8	(参照29)
		SMX	0.4	
		SDOX	0.8	
	ATCC4671	SDMX	3.13	(参照30)
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe 6	SDMX	12.5	(参照31)
<i>Avibacterium paragallinarum</i>	221	SDMX	12.5	(参照32)
		SMMX	12.5	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	SDMX	≥512	(参照22)
	No.12	SMX	>100	(参照24)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC 27088	SMMX	6.25	(参照33)
	ATCC 27089		3.13	
	ATCC 27090		1.56	
<i>Salmonella Typhi</i>	T-30 Roma	SMX	6.25	(参照24)
<i>Shigella sonnei</i>	EW-33	SMX	0.39	
<i>Proteus morganii</i>	KONO	SMX	1.56	
<i>Proteus mirabilis</i>	1287	SMX	3.12	

SDMX：スルファジメトキシ、SMMX：スルファモノメトキシ水和物、SMX：スルファメトキサゾール、SDOX：スルファドキシ、SDZ：スルファジアジン

(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

スルホンアミド系合成抗菌剤は、表 3 に記載したとおり、牛、馬、豚及び鶏を対象動物とする動物用医薬品が承認されている。有効菌種は承認事項としては定められていないが、適応症から想定される対象菌種は、牛では、*Corynebacterium renale* 等（細菌性腎盂腎炎）、大腸菌等（子宮内膜炎及び細菌性下痢症）、*Staphylococcus* 属菌、*Streptococcus* 属菌等（乳房炎）、*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida* 等（肺炎）、馬では、*Streptococcus equi* subsp. *equi*（腺疫）、*Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* 等（肺炎）、黄色ブドウ球菌等（フレグモーネ）、豚では、大腸菌等（細菌性下痢症）、*Bordetella bronchiseptica*（萎縮性鼻炎）、*Actinobacillus pleuropneumoniae*（豚胸膜肺炎）、*P. multocida* 等（肺炎）、鶏では、*Avibacterium paragallinarum*（伝染性コリーザ）がある。

スルホンアミド系合成抗菌剤が対象とする牛、馬、豚及び鶏の病原菌の一部について、国内における病畜由来野外分離株の感受性を表 10 に示した。

表 10 国内における病畜由来野外分離株に対するスルホンアミドの MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	供試薬剤	MIC (μg/mL)			(参照)
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Staphylococcus aureus</i>	1968~1970	乳房炎	137	SIZ	6.25~3,200	—	—	(参照34)
	<i>Staphylococcus</i> spp.	—	病畜	88 ¹⁾	SDMX	0.78~>100	50	>100	(参照35)
	<i>Escherichia coli</i>	2006	乳房炎	106	SDMX	64~>512	>512	>512	(参照36)
	<i>E. coli</i>	2001~2005	下痢	160	SDMX	32~>512	>512	>512	(参照 26)
豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健康豚	61	SMMX	0.195~>200	0.78	>200	(参照 30)
					SDMX	0.78~>200	3.13	>200	
		1988	病豚及び健康豚	90	SDMX	0.78~>400	>400	>400	(参照37)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1982~1985	肺病変及び鼻腔	163	SDMX	12.5~>100	>100	>100	(参照 31)
		1987~1989	肺病変及び鼻腔	117	SMX	3.1~6,400	100	3,200	(参照38)
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1973~1975	病豚	33	SMMX	≥100	≥100	≥100	(参照39)
					SDMX	≥100	≥100	≥100	
		1986~1987	肺病変	190	SDMX	0.39~>100	12.5	50	(参照40)
		1987~1988	肺病変	56	SMX	12.5~3200	25	100	(参照 38)
		1989~1995	肺病変	1441	SDMX	0.78~≥100	50	≥100	(参照41)
	<i>Glaesserella (Haemophilus) parasuis</i>	1973~1975	病豚	40	SMMX	12.5~≥100	≥100	≥100	(参照 39)
					SDMX	12.5~≥100	≥100	≥100	
	<i>Streptococcus suis</i>	1988~1990	剖検材料	25	SMMX	50~≥100	≥100	≥100	(参照42)
	<i>E. coli</i>	1980	下痢	25	SMMX	3.13~>100	100	>100	(参照 28)
		1997~2001	浮腫病	57	SDMX	12.5~>100	>100	>100	(参照 27)
鶏	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1960~1966	病鶏	58	SMMX	0.78~>100	6.25	100	(参照43)
		1976~1979	病鶏(血清型 1)	28	SMMX	0.78~100	25	50	(参照 32)
			病鶏(血清型 2)	60	SMMX	0.78~>100	6.25	50	
		1960~1980年代	病鶏	22	SDMX	50~200	100	200	(参照44)
					SMX	25~200	50	100	
	<i>E. coli</i>	—	病鶏	58	SDMX	12.5~>600	>600	>600	(参照45)

1) 供試株 88 株中 61 株が牛由来 *S. aureus*

SDMX: スルファジメトキシ、SMMX: スルファモノメトキシ水和物、SMX: スルファメトキサゾール、SIZ: スルフィソゾール

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

現在、国内でスルホンアミド系合成抗菌剤単剤を使用している家畜は牛、馬、豚及び鶏であり、それらに由来する主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバクター及びサルモネラがある。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、腸球菌は表 9 に記載したとおりスルホンアミド系合成抗菌剤に対し耐性である。

① JVARМ : 農場における家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリング

JVARМ²の調査の結果のうち、2000～2007 年度に国内の農場において健康家畜から分離された大腸菌及びサルモネラに対するスルファジメトキシンの MIC と、2003～2007 年度に同様に分離されたカンピロバクター (*Campylobacter jejuni* 及び *C. coli*) に対するスルファジメトキシンの MIC を表 11～表 13 に示した。(参照46)

大腸菌及びサルモネラでは、いずれの畜種においても MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は測定範囲の最大値 (100 又は 512 µg/mL) 以上を示した (表 11、表 12)。

カンピロバクターでは、*C. jejuni* は牛及び鶏からの分離が多く、スルファジメトキシンの MIC は広い範囲に分布する傾向がみられたが、*C. coli* は豚からの分離が多く、スルファジメトキシンの MIC は高めに分布する傾向がみられた (表 13)。

² JVARМ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 (第 1 クール : 2000 年度から 2003 年度まで、第 2 クール : 2004 年度から 2007 年度まで) 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 (第 3 クール : 2008 年度から 2009 年度まで、第 4 クール : 2010 年度から 2011 年度まで、第 5 クール : 2012 年度から 2013 年度まで、第 6 クール : 2014 年度から 2015 年度まで) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。(参照 46)

表 11 農場における健康牛、豚及び鶏由来大腸菌に対するスルファジメトキシンの MIC

動物種	項目	年度*						
		2000	2002	2003	2004	2005	2006	2007
牛	菌株数	166	179	133	124	138	149	130
	MIC 範囲	≥100	256~≥512	64~>512	64~>512	32~>512	128~>512	32~>512
	MIC ₅₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
豚	菌株数	147	136	121	136	152	126	106
	MIC 範囲	≥100	128~≥512	128~>512	64~>512	64~>512	128~>512	64~>512
	MIC ₅₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
肉用鶏	菌株数	145	109	99	133	107	105	102
	MIC 範囲	≥100	64~≥512	128~>512	128~>512	64~>512	64~>512	128~>512
	MIC ₅₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
採卵鶏	菌株数	162	107	121	118	121	120	112
	MIC 範囲	≥100	256~≥512	256~>512	128~>512	128~>512	128~>512	256~>512
	MIC ₅₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512

MIC の単位は µg/mL

* : 2000 年は MIC 測定濃度が異なる。また、2001 年度は測定されていない。

表 12 農場における健康牛、豚及び鶏由来サルモネラに対するスルファジメトキシンの MIC

動物種	項目	年度							
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
牛	菌株数	19	4	2	0	0	0	0	0
	MIC 範囲	256~>512	>512	>512	—	—	—	—	—
	MIC ₅₀	>512	NA	NA	—	—	—	—	—
	MIC ₉₀	>512	NA	NA	—	—	—	—	—
豚	菌株数	147	4	2	4	8	6	9	7
	MIC 範囲	512~>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₅₀	>512	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	MIC ₉₀	>512	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
肉用鶏	菌株数	145	13	37	12	17	31	47	27
	MIC 範囲	256~>512	≥512	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₅₀	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
採卵鶏	菌株数	162	1	9	4	10	4	8	5
	MIC 範囲	256~>512	>512	≥512	>512	512	>512	>512	>512
	MIC ₅₀	>512	NA	NA	NA	512	NA	NA	NA
	MIC ₉₀	>512	NA	NA	NA	512	NA	NA	NA

MIC の単位は µg/mL

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 13 農場における健康牛、豚及び鶏由来カンピロバクターに対するスルファジメトキシンの MIC

動物種	項目	年度									
		2003		2004		2005		2006		2007	
		<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>
牛	菌株数	34	2	37	0	12	0	4	0	22	5
	MIC 範囲	64~>512	>512	8~>512	—	64~>512	—	16~128	—	16~>512	256~>512
	MIC ₅₀	256	NA	128	—	256	—	NA	—	256	NA
	MIC ₉₀	>512	NA	>512	—	>512	—	NA	—	>512	NA
豚	菌株数	0	86	0	72	2	49	0	28	0	64
	MIC 範囲	—	4~>512	—	64~>512	256	8~>512	—	32~>512	—	128~>512
	MIC ₅₀	—	>512	—	>512	NA	>512	—	512	—	>512
	MIC ₉₀	—	>512	—	>512	NA	>512	—	>512	—	>512
肉用鶏	菌株数	40	15	37	0	25	4	24	3	57	7
	MIC 範囲	64~>512	64~>512	2~>512	—	4~>512	64~>512	32~>512	64~256	16~>512	64~>512
	MIC ₅₀	512	256	256	—	128	NA	64	NA	512	NA
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	—	>512	NA	>512	NA	>512	NA
採卵鶏	菌株数	48	22	58	11	51	15	12	12	53	15
	MIC 範囲	16~>512	64~>512	16~>512	32~>512	2~64	8~512	32~>512	32~>512	64~>512	128~>512
	MIC ₅₀	512	256	512	128	4	64	128	128	256	512
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	>512	8	256	>512	256	>512	>512

MIC の単位は µg/mL

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

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

2014～2018 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及びサルモネラに対するスルファメトキサゾールの MIC を表 14、表 15 に示した。(参照47)

大腸菌では、牛由来株の耐性率は低く（5.0～11.8%）、豚及び肉用鶏由来株の耐性率は比較的高い傾向（豚：29.5～42.1%、肉用鶏：13.1～28.4%）がみられた。

サルモネラは、豚のみが分離対象となっており、耐性率は高値（52.4～83.0%）であった。

表 14 デンマークにおける家畜由来の大腸菌に対するスルファメトキサゾールの MIC

動物種	項目	年度				
		2014	2015	2016	2017	2018
牛	菌株数	136	144	121	181	99
	MIC 範囲	8~2,048	8~1,024	8~1,024	8~1,024	8~1,024
	MIC ₅₀	8	8	8	8	8
	MIC ₉₀	2,048	1,024	8	8	8
	耐性株数	16	15	6	12	7
	耐性率(%)	11.8	10.4	5.0	6.6	7.1
豚	菌株数	209	174	145	172	149
	MIC 範囲	8~2,048	8~1,024	8~1,024	8~1,024	8~1,024
	MIC ₅₀	8	8	8	8	8
	MIC ₉₀	2,048	1,024	1,024	1,024	1,024
	耐性株数	72	62	61	60	44
	耐性率(%)	34.4	35.6	42.1	34.9	29.5
肉用鶏	菌株数	191	95	186	115	166
	MIC 範囲	8~2,048	8~1,024	8~1,024	8~1,024	8~1,024
	MIC ₅₀	8	8	8	8	8
	MIC ₉₀	2,048	1,024	1,024	1,024	1,024
	耐性株数	25	27	50	20	33
	耐性率(%)	13.1	28.4	26.9	17.4	19.9

MIC の単位は µg/mL、ブレイクポイントは 64 µg/mL

表 15 デンマークにおける家畜由来の *Salmonella* Typhimurium に対するスルファメトキサゾールの MIC

動物種	項目	年度				
		2014	2015	2016	2017	2018
豚	菌株数	70	53	56	21	28
	MIC 範囲	8~2,048	8~1,024	8~1,024	8~1,024	8~>1,024
	MIC ₅₀	2,048	1,024	1,024	1,024	>1,024
	MIC ₉₀	2,048	1,024	1,024	1,024	>1,024
	耐性株数	52	44	34	11	23
	耐性率(%)	74.3	83.0	60.7	52.4	82.1

MIC の単位は µg/mL、ブレイクポイントは 256 µg/mL

5. スルホンアミ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) スルホンアミドに対する耐性の基本的機序

細菌のスルホンアミドに対する耐性の主な機序は、葉酸生合成に関わる DHPS をコードする *folP* 遺伝子の変異又は DHPS 代替酵素をコードする遺伝子 *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* の獲得によって生じ、*folP* 変異遺伝子や *sul1*~*sul4* 遺伝子の産物ではスルホンアミドに対する親和性の低下がみられる。(参照48~51)

また、環境由来のスルホンアミド分解細菌の一種である *Microbacterium* 属菌のゲノム配列中に見いだされるフラビン依存性モノオキシゲナーゼをコードする *sulX* 遺伝子及びフラビン還元酵素をコードする *sulR* 遺伝子がスルホンアミド耐性を付与ことが示唆されている。(参照52)

染色体上の *folP* 遺伝子変異については、大腸菌、黄色ブドウ球菌、*Staphylococcus haemolyticus*、*C. jejuni* 及び *Helicobacter pylori* では DHPS の一残基のアミノ酸置換によって、*Streptococcus pneumonia* ではアミノ酸2残基の重複による DHPS の三次構造の変化によって、*Neisseria meningitidis* では本来の感受性 DHPS と水平伝播によって獲得された耐性 DHPS との間での組換えによって、それぞれスルホンアミド耐性が生じることが報告されている。(参照53、54)

そのほか、膜透過性バリアーや薬剤排出ポンプによるスルホンアミドの細胞内流入阻止又は細胞外排出促進が耐性付与に関与することが緑膿菌、*Klebsiella pneumoniae*、*Serratia marcescens*、*Stenotrophomonas maltophilia*、大腸菌等で報告されている。(参照 53、55～62)

(2) 耐性遺伝子の分布

スルホンアミド耐性に関係する主な外来遺伝子として *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* が知られており、様々なグラム陰性菌のプラスミド、トランスポゾン、インテグロン等の可動性遺伝因子 (MGE) から検出されている。

sul1 遺伝子は多くの場合、クラス 1 インテグロンの構成遺伝子の一つとして可変領域内の他の薬剤耐性遺伝子とともに見出される (参照63～65)。*sul2* 遺伝子はトランスポゾン Tn5393 に関連したストレプトマイシン耐性遺伝子 *strAB* とともに接合伝達性あるいは非接合伝達性プラスミド上に見いだされることが多い (参照 64、66～68)。*sul3* 遺伝子は大腸菌の接合性プラスミド上に初めて検出され、スイスの豚由来大腸菌に広く分布することが報告されているほか、ヒト臨床及び家畜由来大腸菌並びに家畜及び食品由来サルモネラからも検出されている (参照 48、69～71)。*sul4* 遺伝子は河川堆積物からのクラス 1 インテグロン関連遺伝子として見いだされたが、病院排水及び臨床由来の大腸菌、サルモネラ及びコレラ菌からも検出されている (参照 72～74)。

(3) 耐性遺伝子の伝達

プラスミド、トランスポゾン、挿入配列、インテグロン、Integrative Conjugative Element (ICE)、Genomic Island (GI)等の MGE の水平伝播は病原細菌の薬剤耐性化に関与することが知られており、スルホンアミドの耐性遺伝子が存在する MGE が各種細菌から検出されている。(参照75)

腸内細菌科細菌ではスルホンアミド耐性機構の多くがプラスミド性であることが古くから知られている。(参照 56)

sul1 はクラス 1 インテグロンの構成遺伝子の一つであり、インテグロン内には多数の薬剤耐性遺伝子が見いだされていることから、インテグロンの獲得によって、スルホンアミド耐性とともに関種薬剤に対する耐性が付与される。クラス 1 インテグロンは *Acinetobacter*、*Aeromonas*、*Burkholderia*、*Enterobacter*、*Escherichia*、*Klebsiella*、*Morganella*、*Proteus*、*Pseudomonas*、*Salmonella*、*Vibrio* 属等のグラム陰性菌や *Corynebacterium*、*Enterococcus*、*Staphylococcus*、*Streptococcus* 属等のグラム陽性菌に認められる。(参照76～78)

ICE はグラム陽性及びグラム陰性のさまざまな菌種に分布しており、宿主細菌の染色体から切り出されて環状の中間体となり、接合伝達によって別の宿主細菌に伝播する(参照79、80)。*Vibrio cholerae* の多剤耐性株の出現への関与が報告されている SXT/R391 ファミリーの ICE には *sul2*、*floR*、*strAB* 及び *dfx* 等の薬剤耐性遺伝子が存在しており、*Vibrio*、*Proteus*、*Providencia*、*Alteromonas*、*Shewanella* 属等の細菌に加え、肺炎罹患豚由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* の多剤耐性株からも検出されている(参照、81～84)。また、牛呼吸器病由来 *Pasteurella multocida* 及び *Mannheimia haemolytica* の ICE においても *sul2* とともに他の薬剤耐性遺伝子の検出が報告されている(参照85、86)。

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

(1) スルホンアミド及び他の系統の抗菌性物質との交差耐性

スルホンアミドに含まれる抗菌性物質の間では交差耐性が認められる(参照 21)。一方で、他の系統の抗菌性物質との交差耐性はないとされている(参照 3)。

なお、大腸菌の薬剤トランスポーター Bcr はスルファチアゾール及びビコザマイシンへの耐性付与に、*Stenotrophomonas maltophilia* の薬剤排出ポンプ SmeDEF、SmeOP-TolCsm は ST 合剤及びテトラサイクリンへの耐性付与にそれぞれ関与することが報告されている。(参照 57～62、87～89)

(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性

[Ⅱ. 5. (2) 及び (3)] に記載したとおり *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* 遺伝子がプラスミド、インテグロン、ICE や GI といった MGE 上に他の薬剤耐性遺伝子とともにコードされており、MGE の伝播の多剤耐性化への関与が示唆されている。

大腸菌については、国内の肺炎患者の喀痰由来大腸菌で、*sul1* 及び *sul2* 遺伝子と同一又は別のプラスミド上にカルバペネム耐性遺伝子 (*bla_{CTX-M-14}*、*bla_{NDM-5}* 及び *bla_{OXA-10}*) を保有する株が報告されている(参照90)。海外の家畜、食肉及びヒト臨床由来株では、クラス 1 インテグロンもしくは *sul1* 及び *sul2* 遺伝子とともに、プラスミド性キノロン耐性遺伝子 (*qnrB*、*qnrS* 又は *aac(6)-Ib-cr*)、基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 遺伝子、カルバペネム耐性遺伝子 (*bla_{IMP}*、*bla_{NDM-1}*、*bla_{NDM-5}*、*bla_{NDM-7}*、*bla_{OXA-48}* 又は *bla_{VIM}*) 等を保有する多剤耐性株が認められている(参照91～102)。

サルモネラはプラスミド、インテグロンや GI 等の MGE の獲得によって多剤耐性株となる。国内の家畜及びヒト由来 *S. Typhimurium* では、スルホンアミド耐性を付与するインテグロンを保有するとともに、キノロン耐性決定領域(*gyrA* 及び *parC*)の変異又はプラスミド性のキノロン耐性遺伝子 (*qnrS1*) の保有によりフルオロキノロン高度耐性を示す株が報告されている (参照103、104)。また、台湾では、家畜及びヒト由来 *S. Typhimurium* から、*sul1* 及び *sul3* に加え、キノロン耐性遺伝子 (*opxA*、*opxB*)、アジスロマイシン耐性遺伝子 *mphA* 等の合計 16 種類の薬剤耐性遺伝子をコードする多剤耐性プラスミドが検出されている (参照105)。

多剤耐性 *Salmonella Typhimurium* ファージ型 DT104 は、アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド及びテトラサイクリンに耐性を示すことが知られている。これら 5 種の薬剤耐性遺伝子は複雑な構造のクラス 1 インテグロン (In104) 内にコードされており、*Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) の多剤耐性遺伝子領域を形成している (参照106、107)。SGI1 には 30 種類以上の SGI1 変異型が認められ、種々の血清型のサルモネラや大腸菌、*Proteus mirabilis*、*Morganella morganii* subsp. *morganii*、*Providencia stuarti*、*Cronobacter*、*Klebsiella* 及び *Vibrio* 属菌で検出されている (参照 107～116)。さらに、スルホンアミド耐性を含む多剤耐性領域を有する SGI1 類似の GI として SGI2、*Proteus* Genomic Island 1 (PGI1)、PGI2 及び *Acinetobacter* Genomic Island 1 (AGI1) が知られている (参照117～120)。

カンピロバクターについては、海外のヒト臨床由来株において、スルホンアミド耐性を付与するクラス 1 インテグロン及びプラスミド性のマクロライド耐性遺伝子 (*erm(B)*) を保有する多剤耐性株の報告がある (参照121)。

エルシニアについては、ヒト臨床由来 *Y. enterocolitica* 及び *Y. pseudotuberculosis* で、スルホンアミド耐性遺伝子保有プラスミドのクラス 1 インテグロン内外に、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、アミノグリコシド、トリメトプリム、テトラサイクリン、マクロライド、 β -ラクタム、ストレプトスリシン又はクロラムフェニコールの耐性遺伝子を保有する株の報告がある (参照122～124)。

(3) スルホンアミ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」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、「スルホンアミド系に属するもの」が「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」として「Ⅲ：重要」に、「スルファメトキサゾール／トリメトプリム」が「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、それぞれランク付けされている。(参照125)

国内でヒトの医療に使用されているスルホンアミド系合成抗菌剤単剤の名称、投与経路、適応菌種及び適応症を表 16 にまとめた。このうち、スルファジアジン及びスルファジアジン銀の軟膏が抗菌作用を目的として使用されているが、いずれも適応症に対する推奨薬とはされていない。また、国内及び米国の感染症治療ガイドラインにおいては、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤が一部の細菌感染症の推奨薬とされているが、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤が推奨薬とされているものはない。(参照 2、126、127)

表 16 ヒト医療におけるスルホンアミド系合成抗菌剤単剤の適応菌種及び適応症

名称	投与経路	適応菌種	適応症
スルファジアジン	患部に塗布または貼付	ブドウ球菌属、大腸菌	表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷、手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
スルファジアジン銀		ブドウ球菌属、レンサ球菌属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、カンジダ属	外傷・熱傷、手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
サラゾスルファピリジン	経口投与	効能・効果：潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、非特異性大腸炎	
	肛門内挿入	効能・効果：潰瘍性大腸炎	
	経口投与	効能・効果：関節リウマチ	

7. ハザードの特定に係る検討

スルホンアミド系合成抗菌剤の単剤は古くから畜産現場で使用されており、1960年には動物用医薬品として承認、1976年には飼料添加物に指定されている。また、ヒト用の医薬品としても使用されているが、ヒトの医療分野において、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤が推奨薬とされている、畜産食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症は特定されなかった。

国内の家畜由来大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターではスルホンアミド系合成抗菌剤単剤に対する耐性が認められており、耐性を獲得した上記細菌が食品を介してヒトに伝播する可能性はある。しかし、これらの食品を介した感染症には、他系統の有効な代替薬が十分あり、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤は推奨薬とされていない。

従って、牛、馬、豚及び鶏にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤を使用した結果として出現し、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。

Ⅲ. 食品健康影響評価

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家畜に使用するスルホンアミド系合成抗菌剤単剤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) スルホンアミド系合成抗菌剤単剤が家畜（牛、馬、豚及び鶏）に使用された結果として出現し、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。
- (2) したがって、家畜にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤を使用することにより選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。
- (3) なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とはいえないことから、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用や使用量等のモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

＜別紙 検査値等略称＞

略称	名称
AGI	<i>Acinetobacter</i> Genomic Island
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
DHPS	ジヒドロプテロイン酸合成酵素 (Dihydropteroate synthase)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
ESBL	基質拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended-spectrum β -lactamase)
EU	欧州連合 (European Union)
FAMIC	独立行政法人農林水産消費安全技術センター (Food and Agricultural Materials Inspection Center)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
GI	Genomic Island
ICE	Integrative conjugative element
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
MGE	可動性遺伝因子 (Mobile Genetic Element)
MIC	最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration)
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
PABA	パラアミノ安息香酸 (<i>para</i> -aminobenzenesulfonamide)
PGI	<i>Proteus</i> Genomic Island
SGI	<i>Salmonella</i> Genomic Island
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 農林水産省. スルホンアミド系合成抗菌剤の追加情報整備報告書. 2017. (非公表)
- 3 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 52 章 スルホンアミド類、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、キノロン類および尿路感染症治療薬. スルホンアミド類. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1880-8.
- 4 KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/> (accessed 2020-11-2).
- 5 National Center for Biotechnology Information: PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=> (accessed 2020-11-2).
- 6 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. <https://www.vm.nval.go.jp/> (accessed 2020-11-2).
- 7 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (accessed 2020-11-2).
- 8 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品の使用上の注意の記載例について. 2009.
- 9 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.
http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf (accessed 2020-11-2).
- 10 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量 (2005~2017 年度). <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html> (accessed 2019-3-5).
- 11 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6 th revision 2018. 2019. <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/>.
- 12 FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 13 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015.
- 14 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union. Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2019. (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)
- 15 傍士和彦. 獣医畜産家のためのサルファ剤の基礎知識. (社)日本動物薬事協会. 1971. 25-41.
- 16 大島康夫, 笠原明, 小野寺威, 舞木紀子. 鶏における Sulfadimethoxine の基礎的研究 I. 成鶏における経口投与自の血漿中濃度. 日獣学誌. 1964; 26: 115-120.
- 17 農林水産省. 経営局. 家畜共済における抗菌性物質の使用指針. 2014. http://www.maff.go.jp/j/keiei/hoken/saigai_hosyo/s_kokuzi_tuti/pdf/h_261118_siyo_sisin.pdf.
- 18 石田典子. ニジマスにおける 5 種サルファ剤の胆汁および尿中代謝物の検討. 日本水産学会誌. 1989; 55: 2163-66.
- 19 Andre Bryskier. Antimicrobial agents. American society for microbiology press. 2005; 941-4.
- 20 動物用抗菌剤研究会編. 動物用抗菌剤マニュアル第 2 版. 2013; 11-12

- 21 伊藤勝昭, 伊藤茂男, 尾崎博, 唐木英明, 小森成一, 下田実編. 新獣医薬理学第2版. 2004; 176-9.
- 22 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会 平成19年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 2007.
- 23 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.
- 24 中元弘次. スルアアメトキサゾール・トリメトプリム合剤. 家畜抗菌会報. 1986; 7: 56-70.
- 25 Liu M C, Wu C M, Liu Y C, Zhao J C, Yang Y L, and Shen J Z: Identification, susceptibility, and detection of integron-gene cassettes of *Arcanobacterium pyogenes* in bovine endometritis. *J Dairy Sci* 2009; 92: 3659-66.
- 26 末吉益雄, 上村涼子, 永友寛司. 牛と豚由来病原性大腸菌の薬剤感受性と毒素産生性について. 動物抗菌会報. 2009; 31: 2-13.
- 27 Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, Nagatomo H. Antimicrobial susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with edema disease in Japan. *Microbiol Immunol*. 2003;47(1): 57-61.
- 28 木下尚洋, 平井順, 片江宏巳. 子豚の大腸菌性下痢のピロミド酸による治療ならびに大腸菌の薬剤感受性試験. 日獣会誌. 1983; 36: 256-62.
- 29 桑野 昭. サルファ剤による *Bordetella bronchiseptica* の莢膜合成阻止作用. 動物抗菌会報. 2009; 31: 14-24.
- 30 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. 日獣会誌. 1973; 26: 75-79.
- 31 Yamamoto J, Sakano T, Shimizu M. Drug Resistance and R plasmid in *Pasteurella multocida* isolates from swine. *Microbiol Immunol*. 1990; 34: 715-21.
- 32 内田幸治, 原田良昭. 鶏由来ヘモフィルス・パラガリナルムの薬剤感受性. 家畜の耐性菌研究会報. 1988; 2: 20-27.
- 33 Inoue A, Yamamoto K, Hirano N, Murakami T. Drug susceptibility of *Haemophilus pleuropneumoniae* strains isolated from pigs. *Jpn J Vet Sci*. 1984; 46: 175-80.
- 34 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. 家畜衛試研究報告. 1976; 73: 14-19.
- 35 Morioka A, Asai T, Ishihara K, Kojima A, Tamura Y, and Takahashi T: *In vitro* Activity of 24 Antimicrobial Agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus* Isolated from Diseased Animals in Japan. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 207-10.
- 36 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. 日獣会誌 2010; 63: 215-18
- 37 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. 日獣会誌 1991; 44: 112-14.
- 38 Ishii H, Nakasone Y, Shigehara S, Honma K, Araki Y, Iyobe S et al.: Drug-Susceptibility and Isolation of a Plasmid in *Haemophilus (Actinobacillus) pleuropneumoniae*. *Jpn J Vet Sci* 1990; 52: 1-9.
- 39 加藤和好: 豚のヘモフィルス感染症と豚由来ヘモフィルスの薬剤感受性. 家畜の耐性菌研究会報 1988; 2: 20-27.
- 40 Suzuki S, Ohmae K, Ohishi K, Muramatsu M, and Takahashi T: Antimicrobial Susceptibility of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* Isolated from

- Pigs with Pleuropneumonia. Jpn J Vet Sci 1989; 51: 450-52.
- 41 福安嗣昭, 齊藤慶子, 芦田浮美: 豚胸膜肺炎由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* の血清型と薬剤感受性. 日獣会誌 1996; 49: 528-32.
 - 42 天野弘, 梶尾規一, 柴田昌利, 土屋守, 大村康治, 坂野文俊 et al.: 健康豚鼻腔から分離された *Actinobacillus pleuropneumoniae* の血清型と薬剤感受性. 日獣会誌 1989; 42: 179-83.
 - 43 加藤和好: 鶏由来ヘモフィルス・パラガルナルムの薬剤感受性. 家畜の耐性菌研究会報 1988; 2: 27-28.
 - 44 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. 日獣会誌 1990; 43: 187-90.
 - 45 吉村昌吾, 友安夫, 小田切美晴: 病鶏由来ブドウ球菌および大腸菌の 4 種のサルファ剤に対する *in vitro* での感受性について. 日獣会誌 1967; 20: 22-25.
 - 46 農林水産省. 動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (2000~2017 年) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (accessed 2020-11-4).
 - 47 Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute. DANMAP 2014-2018. Web Annex. 2014-2018.
 - 48 Perreten V and Boerlin P: A new sulfonamide resistance gene (sul3) in *Escherichia coli* is widespread in the pig population of Switzerland. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1169-72.
 - 49 Skold O: Resistance to trimethoprim and sulfonamides. Vet Res 2001; 32: 261-73.
 - 50 Yun M K, Wu Y, Li Z, Zhao Y, Waddell M B, Ferreira A M et al.: Catalysis and sulfa drug resistance in dihydropteroate synthase. Science 2012; 335: 1110-4.
 - 51 Razavi M, Marathe N P, Gillings M R, Flach C F, Kristiansson E, and Joakim Larsson D G: Discovery of the fourth mobile sulfonamide resistance gene. Microbiome 2017; 5: 160
 - 52 Kim D-W, Thawng C N, Lee K, Wellington E M H, and Cha C-J: A novel sulfonamide resistance mechanism by two-component flavin-dependent monooxygenase system in sulfonamide-degrading actinobacteria. Environment International 2019; 127: 206-15.
 - 53 Huovinen P: Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin Infect Dis 2001; 32: 1608-14.
 - 54 Padayachee T and Klugman K P: Novel expansions of the gene encoding dihydropteroate synthase in trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2225-3.
 - 55 Kohler T, Kok M, Michea-Hamzehpour M, Plesiat P, Gotoh N, Nishino T et al.: Multidrug efflux in intrinsic resistance to trimethoprim and sulfamethoxazole in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2288-90.
 - 56 Huovinen P, Sundstrom L, Swedberg G, and Skold O: Trimethoprim and sulfonamide resistance. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 279-89
 - 57 Huang Y W, Hu R M, and Yang T C: Role of the pcm-tolCsm operon in the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1987-93.
 - 58 Lin Y T, Huang Y W, Chen S J, Chang C W, and Yang T C: The SmeYZ efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* contributes to drug resistance, virulence-related characteristics, and virulence in mice. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 4067-73.

- 59 Sanchez M B and Martinez J L: The efflux pump SmeDEF contributes to trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 4347-8
- 60 Sanchez M B and Martinez J L: Overexpression of the Efflux Pumps SmeVWX and SmeDEF Is a Major Cause of Resistance to Co-trimoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62
- 61 Bentley J, Hyatt L S, Ainley K, Parish J H, Herbert R B, and White G R: Cloning and sequence analysis of an *Escherichia coli* gene conferring bicyclomycin resistance. Gene 1993; 127: 117-20.
- 62 Nishino K and Yamaguchi A: Analysis of a complete library of putative drug transporter genes in *Escherichia coli*. J Bacteriol 2001; 183: 5803-12.
- 63 Radstrom P, Swedberg G, and Skold O: Genetic analyses of sulfonamide resistance and its dissemination in gram-negative bacteria illustrate new aspects of R plasmid evolution. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1840-8.
- 64 Swedberg G and Skold O: Characterization of different plasmid-borne dihydropteroate synthases mediating bacterial resistance to sulfonamides. J Bacteriol 1980; 142: 1-7
- 65 Sundstrom L, Radstrom P, Swedberg G, and Skold O: Site-specific recombination promotes linkage between trimethoprim- and sulfonamide resistance genes. Sequence characterization of *dhfrV* and *sulI* and a recombination active locus of Tn21. Mol Gen Genet 1988; 213: 191-201.
- 66 Enne V I, Livermore D M, Stephens P, and Hall L M: Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. Lancet 2001; 357: 1325-8
- 67 van Treeck U, Schmidt F, and Wiedemann B: Molecular nature of a streptomycin and sulfonamide resistance plasmid (pBP1) prevalent in clinical *Escherichia coli* strains and integration of an ampicillin resistance transposon (TnA). Antimicrob Agents Chemother 1981; 19: 371-80
- 68 Radstrom P and Swedberg G: RSF1010 and a conjugative plasmid contain *sulIII*, one of two known genes for plasmid-borne sulfonamide resistance dihydropteroate synthase. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1684-92.
- 69 Grape M, Sundstrom L, and Kronvall G: Sulphonamide resistance gene *sul3* found in *Escherichia coli* isolates from human sources. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 1022-4.
- 70 Guerra B, Junker E, Schroeter A, Malorny B, Lehmann S, and Helmuth R: Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in German *Escherichia coli* isolates from cattle, swine and poultry. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 489-92.
- 71 Guerra B, Junker E, and Helmuth R: Incidence of the recently described sulfonamide resistance gene *sul3* among German *Salmonella enterica* strains isolated from livestock and food. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2712-5.
- 72 Marathe N P, Berglund F, Razavi M, Pal C, Droge J, Samant S et al.: Sewage effluent from an Indian hospital harbors novel carbapenemases and integron-borne antibiotic resistance genes. Microbiome 2019; 7: 97.
- 73 Xu F, Min F, Wang J, Luo Y, Huang S, Chen M et al.: Development and evaluation of a Luminex xTAG assay for sulfonamide resistance genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates. Mol Cell Probes 2020; 49: 101476.
- 74 Sharif N, Nobel N U, Sakib N, Liza S M, Khan S T, Billah B et al.: Molecular and

- Epidemiologic Analysis of Diarrheal Pathogens in Children With Acute Gastroenteritis in Bangladesh During 2014-2019. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 580-85.
- 75 Stokes H W and Gillings M R: Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35: 790-819.
 - 76 Stokes H W and Hall R M: A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol* 1989; 3: 1669-83.
 - 77 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.
 - 78 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.
 - 79 Carraro N and Burrus V: The dualistic nature of integrative and conjugative elements. *Mob Genet Elements* 2015; 5: 98-102.
 - 80 Burrus V and Waldor M K: Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. *Res Microbiol* 2004; 155: 376-86.
 - 81 Spagnoletti M, Ceccarelli D, Rieux A, Fondi M, Taviani E, Fani R et al.: Acquisition and evolution of SXT-R391 integrative conjugative elements in the seventh-pandemic *Vibrio cholerae* lineage. *MBio* 2014; 5.
 - 82 Bioteau A, Durand R, and Burrus V: Redefinition and Unification of the SXT/R391 Family of Integrative and Conjugative Elements. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84.
 - 83 Li Y, Li Y, Fernandez Crespo R, Leanse L G, Langford P R, and Bossé J T: Characterization of the *Actinobacillus pleuropneumoniae* SXT-related integrative and conjugative element ICE $_{Apl2}$ and analysis of the encoded FloR protein: hydrophobic residues in transmembrane domains contribute dynamically to florfenicol and chloramphenicol efflux. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 57-65.
 - 84 Xu J, Jia H, Cui G, Tong H, Wei J, Shao D et al.: ICE $_{Ap/Chn1}$, a novel SXT/R391 integrative conjugative element (ICE), carrying multiple antibiotic resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Microbiol* 2018; 220: 18-23.
 - 85 Michael G B, Kadlec K, Sweeney M T, Brzuszkiewicz E, Liesegang H, Daniel R et al.: ICE $_{Pmu1}$, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*: analysis of the regions that comprise 12 antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 84-90.
 - 86 Eidam C, Poehlein A, Leimbach A, Michael G B, Kadlec K, Liesegang H et al.: Analysis and comparative genomics of ICE $_{Mh1}$, a novel integrative and conjugative element (ICE) of *Mannheimia haemolytica*. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 93-7.
 - 87 Alonso A and Martinez J L: Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3079-86.
 - 88 Zhang L, Li X Z, and Poole K: SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3497-503.
 - 89 Lin C W, Huang Y W, Hu R M, and Yang T C: SmeOP-TolCSm efflux pump contributes to the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2405-8.
 - 90 Nukui Y, Ayibieke A, Taniguchi M, Aiso Y, Shibuya Y, Sonobe K et al.: Whole-

- genome analysis of EC129, an NDM-5-, CTX-M-14-, OXA-10- and MCR-1-co-producing *Escherichia coli* ST167 strain isolated from Japan. J Glob Antimicrob Resist 2019; 18: 148-50.
- 91 Ahmed A M and Shimamoto T: Molecular analysis of multidrug resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 isolated from meat and dairy products. Int J Food Microbiol 2015; 193: 68-73.
 - 92 Day M, Doumith M, Jenkins C, Dallman T J, Hopkins K L, Elson R et al.: Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serogroups O157 and O26 isolated from human cases of diarrhoeal disease in England, 2015. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 145-52.
 - 93 Woodford N, Carattoli A, Karisik E, Underwood A, Ellington M J, and Livermore D M: Complete nucleotide sequences of plasmids pEK204, pEK499, and pEK516, encoding CTX-M enzymes in three major *Escherichia coli* lineages from the United Kingdom, all belonging to the international O25:H4-ST131 clone. Antimicrobial agents and chemotherapy 2009; 53: 4472-82.
 - 94 Totsika M, Beatson S A, Sarkar S, Phan M D, Petty N K, Bachmann N et al.: Insights into a multidrug resistant *Escherichia coli* pathogen of the globally disseminated ST131 lineage: genome analysis and virulence mechanisms. PLoS One 2011; 6: e26578.
 - 95 Irrgang A, Falgenhauer L, Fischer J, Ghosh H, Guiral E, Guerra B et al.: CTX-M-15-Producing *E. coli* Isolates from Food Products in Germany Are Mainly Associated with an IncF-Type Plasmid and Belong to Two Predominant Clonal *E. coli* Lineages. Front Microbiol 2017; 8: 2318.
 - 96 Bonnin R A, Poirel L, Carattoli A, and Nordmann P: Characterization of an IncFII plasmid encoding NDM-1 from *Escherichia coli* ST131. PLoS One 2012; 7: e34752.
 - 97 Queenan A M and Bush K: Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 440-58.
 - 98 Kaase M, Pfennigwerth N, Lange F, Anders A, and Gatermann S G: Molecular epidemiology of VIM-1 producing *Escherichia coli* from Germany referred to the National Reference Laboratory. Int J Med Microbiol 2015; 305: 784-9.
 - 99 Logan L K and Weinstein R A: The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. J Infect Dis 2017; 215: S28-s36.
 - 100 Stoesser N, Sheppard A E, Peirano G, Sebra R P, Lynch T, Anson L W et al.: First Report of bla_{IMP-14} on a Plasmid Harboring Multiple Drug Resistance Genes in *Escherichia coli* Sequence Type 131. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 5068-71.
 - 101 Falgenhauer L, Ghosh H, Guerra B, Yao Y, Fritzenwanker M, Fischer J et al.: Comparative genome analysis of IncHI2 VIM-1 carbapenemase-encoding plasmids of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from a livestock farm in Germany. Vet Microbiol 2017; 200: 114-17.
 - 102 Roschanski N, Fischer J, Falgenhauer L, Pietsch M, Guenther S, Kreienbrock L et al.: Retrospective Analysis of Bacterial Cultures Sampled in German Chicken-Fattening Farms During the Years 2011-2012 Revealed Additional VIM-1 Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* and a Serologically Rough *Salmonella enterica* Serovar Infantis. Front Microbiol 2018; 9: 538.
 - 103 Izumiya H, Mori K, Kurazono T, Yamaguchi M, Higashide M, Konishi N et al.: Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar typhimurium

- displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5074-9.
- 104 Ahmed A M, Ishida Y, and Shimamoto T: Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. *J Appl Microbiol* 2009; 106: 402-9.
 - 105 Hong Y P, Wang Y W, Huang I H, Liao Y C, Kuo H C, Liu Y Y et al.: Genetic Relationships among Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Strains from Humans and Animals. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62.
 - 106 Boyd D, Peters G A, Cloeckert A, Boumedine K S, Chaslus-Dancla E, Imberechts H et al.: Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona. *J Bacteriol* 2001; 183: 5725-32.
 - 107 Levings R S, Lightfoot D, Partridge S R, Hall R M, and Djordjevic S P: The genomic island SGI1, containing the multiple antibiotic resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 or variants of it, is widely distributed in other *S. enterica* serovars. *J Bacteriol* 2005; 187: 4401-9.
 - 108 Ebner P, Garner K, and Mathew A: Class 1 integrons in various *Salmonella enterica* serovars isolated from animals and identification of genomic island SGI1 in *Salmonella enterica* var. Meleagridis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1004-9.
 - 109 Djordjevic S P, Cain A K, Evershed N J, Falconer L, Levings R S, Lightfoot D et al.: Emergence and evolution of multiply antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serovar Paratyphi B D-tartrate-utilizing strains containing SGI1. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2319-26.
 - 110 Cummins M L, Roy Chowdhury P, Marena M S, Browning G F, and Djordjevic S P: *Salmonella* Genomic Island 1B Variant Found in a Sequence Type 117 Avian Pathogenic *Escherichia coli* Isolate. *mSphere* 2019; 4: e00169-19.
 - 111 Ahmed A M, Hussein A I, and Shimamoto T: *Proteus mirabilis* clinical isolate harbouring a new variant of *Salmonella* genomic island 1 containing the multiple antibiotic resistance region. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 184-90.
 - 112 Siebor E and Neuwirth C: The new variant of *Salmonella* genomic island 1 (SGI1-V) from a *Proteus mirabilis* French clinical isolate harbours *bla*_{VEB-6} and *qnrA1* in the multiple antibiotic resistance region. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2513-20.
 - 113 Lei C W, Zhang A Y, Liu B H, Wang H N, Guan Z B, Xu C W et al.: Molecular characteristics of *Salmonella* genomic island 1 in *Proteus mirabilis* isolates from poultry farms in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7570-2.
 - 114 Schultz E, Barraud O, Madec J Y, Haenni M, Cloeckert A, Ploy M C et al.: Multidrug Resistance *Salmonella* Genomic Island 1 in a *Morganella morganii* subsp. *morganii* Human Clinical Isolate from France. *mSphere* 2017; 2.
 - 115 Soliman A M, Shimamoto T, Nariya H, and Shimamoto T: Emergence of *Salmonella* Genomic Island 1 Variant SGI1-W in a Clinical Isolate of *Providencia stuartii* from Egypt. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63.
 - 116 Cummins M L, Hamidian M, and Djordjevic S P: *Salmonella* Genomic Island 1 is Broadly Disseminated within Gammaproteobacteriaceae. *Microorganisms* 2020; 8.

- 117 Levings R S, Djordjevic S P, and Hall R M: SGI2, a relative of *Salmonella* genomic island SGI1 with an independent origin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008; 52: 2529-37.
- 118 Siebor E and Neuwirth C: *Proteus* genomic island 1 (PGI1), a new resistance genomic island from two *Proteus mirabilis* French clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3216-20.
- 119 Lei C W, Chen Y P, Kong L H, Zeng J X, Wang Y X, Zhang A Y et al.: PGI2 Is a Novel SGI1-Relative Multidrug-Resistant Genomic Island Characterized in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62.
- 120 Hamidian M, Holt K E, and Hall R M: Genomic resistance island AGI1 carrying a complex class 1 integron in a multiply antibiotic-resistant ST25 *Acinetobacter baumannii* isolate. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2519-23.
- 121 Chang Y C, Tien N, Yang J S, Lu C C, Tsai F J, Huang T J et al.: Class 1 integrons and plasmid-mediated multiple resistance genes of the *Campylobacter* species from pediatric patient of a university hospital in Taiwan. *Gut Pathog* 2017; 9: 50.
- 122 Sihvonen L M, Toivonen S, Haukka K, Kuusi M, Skurnik M, and Siitonen A: Multilocus variable-number tandem-repeat analysis, pulsed-field gel electrophoresis, and antimicrobial susceptibility patterns in discrimination of sporadic and outbreak-related strains of *Yersinia enterocolitica*. *BMC Microbiol* 2011; 11: 42.
- 123 Soto S M, Lobato M J, and Mendoza M C: Class 1 integron-borne gene cassettes in multidrug-resistant *Yersinia enterocolitica* strains of different phenotypic and genetic types. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 421-6.
- 124 Cabanel N, Galimand M, Bouchier C, Chesnokova M, Klimov V, and Carniel E: Molecular bases for multidrug resistance in *Yersinia pseudotuberculosis*. *Int J Med Microbiol* 2017; 307: 371-81.
- 125 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 (第2版) . 2006 (2014年3月改訂) .
- 126 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.
- 127 菊池 賢, 橋本正良監修. 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2017. 第47版. ライフサイエンス出版, 東京. 2017.

第二部

家畜に使用するスルフォンアミドとトリメトプリム
又はオルメトプリムの配合剤に係る
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2021年5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
要 約.....	2-4
I. 評価の経緯及び範囲等.....	2-5
1. はじめに.....	2-5
2. 経緯.....	2-5
3. 評価の範囲.....	2-5
4. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	2-6
II. ハザードの特定に関する知見.....	2-7
1. 評価対象 ST 合剤等の名称、化学構造等.....	2-7
(1) 名称、化学構造等.....	2-7
(2) 評価対象成分の系統.....	2-9
(3) 使用方法、規制等.....	2-9
(4) 使用状況.....	2-10
2. ST 合剤等の海外における評価状況等.....	2-12
(1) 国際機関.....	2-12
(2) 米国.....	2-12
(3) 豪州.....	2-12
(4) EU.....	2-12
3. 対象家畜における ST 合剤等の薬物動態.....	2-13
(1) スルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬物動態.....	2-13
(2) スルファモノメトキシシン・オルメトプリムの薬物動態.....	2-13
4. 抗菌活性.....	2-14
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....	2-14
(2) 抗菌スペクトル.....	2-14
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布.....	2-15
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布.....	2-17
5. スルホンアミド、トリメトプリム及びオルメトプリムに対する薬剤耐性機序及 び薬剤耐性決定因子について.....	2-19
(1) スルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性の基本的機序.....	2-19
(2) 耐性遺伝子の分布.....	2-20
(3) 耐性遺伝子の伝達.....	2-21
6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要 性）.....	2-22
(1) スルホンアミド、トリメトプリム、オルメトプリム及び他の系統の抗菌性 物質との交差耐性.....	2-22
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性.....	2-22
(3) スルホンアミド及び関連する系統の医療分野における重要度.....	2-23

7. ハザードの特定に係る検討	2-24
(1) 黄色ブドウ球菌感染症	2-26
(2) 大腸菌感染症	2-26
8. ハザードの特定	2-27
III. 発生評価に関する知見	2-28
1. 畜産現場における ST 合剤耐性の状況	2-28
(1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況	2-28
(2) ST 合剤等の使用による耐性の出現	2-29
(3) 家畜分野における ST 合剤耐性に関するその他の知見	2-29
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	2-30
(1) 黄色ブドウ球菌及び大腸菌における ST 合剤耐性機序及びその遺伝学的情報	2-30
(2) 突然変異による薬剤耐性の獲得とその影響	2-31
(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	2-31
(4) 多剤耐性等	2-33
(5) 使用量	2-34
IV. ばく露評価に関する知見	2-35
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量	2-35
2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	2-36
(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	2-36
(2) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	2-38
(3) ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性	2-39
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路	2-41
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	2-42
(1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性	2-42
(2) ハザードとなりうる細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況	2-43
V. 影響評価に関する知見	2-47
1. ハザードを含む当該細菌のばく露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病	2-47
(1) 黄色ブドウ球菌感染症	2-47
(2) 大腸菌感染症	2-55
2. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療	2-58
(1) 治療方針及び第一選択薬	2-58
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	2-59
(3) ヒト臨床分野における ST 合剤耐性菌の状況等	2-60
VI. 食品健康影響評価	2-64
1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方	2-64

2. 発生評価について.....	2-65
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	2-65
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布.....	2-65
(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）	2-66
(4) 発生評価の結果	2-67
3. ばく露評価について	2-67
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	2-67
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況.....	2-68
(3) ばく露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）	2-68
(4) ばく露評価の結果	2-69
4. 影響評価について.....	2-69
(1) 当該疾病治療における重要度	2-69
(2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）	2-69
(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）	2-70
(4) 影響評価の結果	2-71
5. リスクの推定について	2-72
(1) リスクの推定の考え方	2-72
(2) リスクの推定の結果.....	2-73
6. 食品健康影響評価について	2-73
 VII. その他の考察.....	 2-73
 ＜別紙 検査値等略称＞.....	 2-74
＜参照＞	2-76

要 約

スルホンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリムの配合剤（以下「ST 合剤等」という。）が家畜（牛、豚及び鶏）に対し、動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき、まずハザードの特定を行った。

家畜由来の畜産食品を介して伝播する可能性があり、かつ、ヒトの医療分野において ST 合剤等が推奨薬とされている感染症は、黄色ブドウ球菌感染症及び大腸菌感染症である。したがって、評価すべきハザードとして、家畜に対して ST 合剤等を使用した結果として選択される ST 合剤耐性黄色ブドウ球菌及び大腸菌を特定した。

発生評価では、ST 合剤等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を評価し、国内の家畜における ST 合剤等に対する黄色ブドウ球菌及び大腸菌の耐性状況等を検討した結果、その程度は中等度と考えた。

ばく露評価では、ヒトが家畜由来の畜産食品を介してハザードにばく露される可能性及びその程度を評価し、ヒトがハザードにばく露され得る各経路でのハザードの増加又は減弱の程度、ハザードによる食品の汚染状況等を検討した結果、その程度は低度と考えた。

影響評価では、ヒト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評価し、ヒト医療において使用されている ST 合剤等の医療における重要性、ハザードに起因する感染症の重篤性等を検討した結果、その程度は低度と考えた。

以上の各評価結果から、総合的にハザードのリスクを推定したところ、評価対象 ST 合剤等が、動物用医薬品として牛、豚及び鶏に使用された結果としてハザードである黄色ブドウ球菌又は大腸菌が選択され、牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介してヒトがハザードにばく露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は低度であると考えた。

リスク管理機関である農林水産省において、引き続き情報の収集を収集し、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。

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

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

2. 経緯

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

この評価要請の対象には、動物用医薬品の主成分であるスルホンアミド系合成抗菌剤が含まれていた。そのうち、評価要請当時、動物用医薬品の主成分として 11 成分（スルファキノキサリン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファジミジン、スルファジメトキシシ、スルファドキシシ、スルファメトキサゾール、スルファメラジン、スルファモノメトキシシ、スルフィソゾール及びスルファチアゾール）が該当した。このうち、2021 年 1 月現在、トリメトプリム又はオルメトプリムとの配合剤として家畜に使用可能なスルホンアミドは、スルファジメトキシシ、スルファドキシシ、スルファメトキサゾール及びスルファモノメトキシシの 4 成分である。

3. 評価の範囲

スルホンアミドは葉酸代謝拮抗薬であるトリメトプリム又はオルメトプリムと同時に投与すると、相乗的な抗菌活性が得られることが知られており、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤として使用されるほか、スルファメトキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシとオルメトプリム等の組み合わせで配合剤として使用されている（参照2、3）。スルホンアミドにトリメトプリム又はオルメトプリムが配合された配合剤（以下「ST 合剤等」という。）については、スルホンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリムが相乗効果を示し、耐性率の動向やヒトの治療薬としての重要性がスルホンアミド系合成抗菌剤単剤と ST 合剤等で異なることから、スルファンアミド系

合成抗菌剤単剤とは別に、ST 合剤等を対象として評価を行うこととした。

このため、第二部の評価の対象は、ST 合剤等とする。

なお、2021 年 1 月現在、牛、豚及び鶏の感染症の治療に動物用医薬品として使用可能な ST 合剤等は、スルファジメトキシシ・トリメトプリム、スルファモノメトキシシ・オルメトプリム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム及びスルファドキシシ・トリメトプリムである。

また、水産動物に使用可能な ST 合剤等については、知見が十分に集積されていないこと及びその飼養形態、水産食品の生産・加工工程、ハザードの検討対象となる細菌等が家畜とは異なることから、本評価の対象とせず、別途評価することとした。

4. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。対象菌が薬剤に対して発育できるか否かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が耐性のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合、その薬剤に対して耐性であると判断される。

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異なる考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なる場合がある。

したがって、本評価においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があることと報告されていることから、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについては薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについては、現時点で十分な科学的知見が集積されておらず、薬剤低感受性に関する評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

① CLSI におけるブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC 及び抗菌性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーを設定している。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであるため、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80%以上の有効率で期待できる MIC として、感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、ST 合剤等を有効成分とする動物用医薬品を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

症、敗血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にそのピークの間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

II. ハザードの特定に関する知見

1. 評価対象 ST 合剤等の名称、化学構造等

（1）名称、化学構造等

現時点で家畜に対して使用可能な ST 合剤等を構成する成分の名称、化学構造等を表 1-1～1-6 に示した。（参照4～6）

表 1-1 スルファジメトキシシ

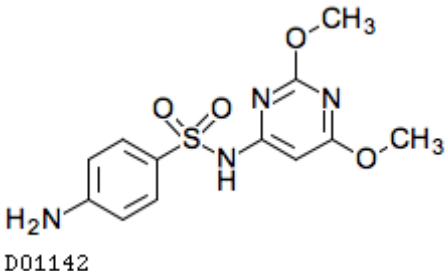
一般名	スルファジメトキシシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzene-1-sulfonamid
CAS 番号	122-11-2
分子式	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S
分子量	310.33
構造式	 D01142

表 1-2 スルファモノメトキシシ

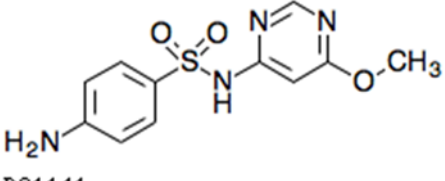
一般名	スルファモノメトキシシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(6-methoxypyrimidin-4-yl)benzene-1-sulfonamide
CAS 番号	1220-83-3
分子式	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S
分子量	280.30
構造式	 D01141

表 1-3 スルファメトキサゾール

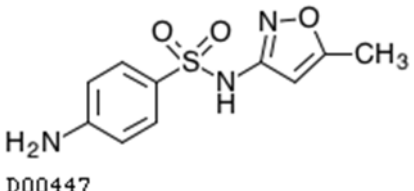
一般名	スルファメトキサゾール
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)benzene-1-sulfonamide
CAS 番号	723-46-6
分子式	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ S
分子量	253.28
構造式	 D00447

表 1-4 スルファドキシシン

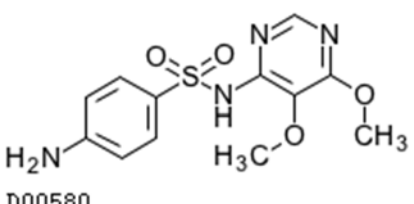
一般名	スルファドキシシン
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(5,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzene-1-sulfonamide
CAS 番号	2447-57-6
分子式	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S
分子量	310.33
構造式	 D00580

表 1-5 トリメトプリム

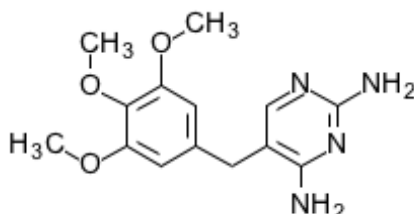
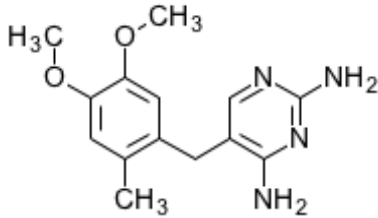
一般名	トリメトプリム
化学名	5-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)methyl]pyrimidine-2,4-diamine
CAS 番号	738-70-5
分子式	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃
分子量	290.32
構造式	 D00145

表 1-6 オルメトプリム

一般名	オルメトプリム
化学名	5-[(4,5-Dimethoxy-2-methylphenyl)methyl]pyrimidine-2,4-diamine
CAS 番号	6981-18-6
分子式	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂
分子量	274.32
構造式	 D05273

(2) 評価対象成分の系統

ST 合剤等について、国内における医薬品医療機器等法に基づくヒト用及び動物用医薬品としての承認状況を表 2 に示した。(参照 2、7、8)

表 2 国内における ST 合剤等のヒト用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

成分一般名	ヒト	牛・豚・鶏	水産動物	イヌ・ネコ
スルファジメトキシ・トリメトプリム		○ (豚・鶏)		
スルファトキシ・トリメトプリム		○ (豚)		
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	○	○ (豚・鶏)		
スルファモノキシ・オルメトプリム		○ (牛・豚・鶏)	○	
スルファジミジン・トリメトプリム				○

国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、ST 合剤等の飼料添加剤、飲水添加剤、注射剤等が承認されている。また、ヒト用医薬品としては、スルファメトキサゾール・トリメトプリムのみが使用されている。(参照 2、7、8)

(3) 使用方法、規制等

動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号。以下「使用規制省令」という。）において、食用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。

ST 合剤等を有効成分とする動物用医薬品は、牛、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、対象動物及び承認製剤の適応症は表 3 のとおりである。(参照 2、7)

表 3 ST 合剤等の使用方法等¹⁾

成分	投与経路 ²⁾	対象動物 ³⁾			適応症
		牛	豚	鶏	
スルファジメトキシ・トリメプ リム	経口		○	○	豚：（大腸菌による子豚の）細菌性下痢症 鶏：コクシジウム症、ロイコチトゾーン病
スルファドキシ・トリメプ リム	注射		○		豚：細菌性下痢症、ヘモフィルス感染症
スルファメトキサゾール・トリメプ リム	経口		○	○	豚：大腸菌による細菌性下痢症、胸膜肺炎、ストレプトコッカス・スイスによるレンサ球菌症 鶏：大腸菌症、コクシジウム病
スルファモノメトキシ・オルメプ リム	経口	○	○	○	牛：パスツレラ性肺炎、コクシジウム病 豚：大腸菌性下痢症、萎縮性鼻炎、細菌性肺炎、胸膜肺炎 鶏：伝染性コリーザ、コクシジウム病、ロイコチトゾーン病

1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、現在承認薬がないものを除く。

2) 経口には飼料添加剤、飲水添加剤及び強制経口投与剤がある。

3) 製剤によって、豚での使用可能な月齢等が定められている。牛は搾乳牛を除く。鶏は産卵鶏を除く。

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等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要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければ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）

ST 合剤等について、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9）

- ① 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること
- ② 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること
- ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること
- ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めること
- ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること

また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している。（参照10）

（4）使用状況

牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用される ST 合剤等の推定年間販売量を表 4 に示した。なお、スルファジメトキシ及びスルファモノメトキシは単剤としても使用されていることから、これら 2 成分については単剤としての販売量も含んでいる。スルファジメトキシ及びスルファモノメトキシの動物用医薬品としての販売量について、単剤及び配合剤全体に占める ST 合剤等の割合は、スルファジメトキシでは 0.0～34.8%、スルファモノメトキシでは 8.5～14.5%である（表 5）。残るスルファドキシ及びスルファメトキサゾールはトリメプ リムとの配合剤としてのみ

使用されている。(参照 2、11)

表 4 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用される ST 合剤等の推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	成分 ¹⁾	原末換算量(kg)/年									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
肉用牛	SMMX	6,769.4	4,674.7	5,427	3,140.4	3,827.5	3635	3,748.8	4,115.4	4,119.7	4,191.1
	計	6,769.4	4,674.7	5,427	3,140.4	3,827.5	3635	3,748.8	4,115.4	4,119.7	4,191.1
乳用牛	SMMX	6,746.2	4,787.6	5,393.2	3259	4,216.6	3,936.6	4,088	4,631.7	4,596.7	4,718.5
	計	6,746.2	4,787.6	5,393.2	3259	4,216.6	3,936.6	4,088	4,631.7	4,596.7	4,718.5
豚	SDMX	2,218.4	808.6	963.1	1,370.8	1,075.1	1,186.7	767.1	965.7	1,204.9	1,006.4
	SMMX	17,896.3	11,601.4	10,014.7	10,127.9	9,540.4	8,696.7	8,539.6	9,167.9	9,475.9	9,782.7
	SD	542.9	306.2	401.3	332.4	323.5	282.5	287.8	341.8	324.7	296.8
	SMXZ	69,536.7	55,138.6	53,091.9	56,077.1	60,074.3	48,808.2	47,998.3	45,843.6	53,086.9	48,698.5
	計	90,194.3	67,854.8	64,471.0	67,908.2	71,013.3	58,974.1	57,592.8	56,319.0	64,092.4	59,784.4
肉用鶏	SDMX	1,350.5	1,529.4	1,186.1	440.4	256.9	228	124.7	327.8	210.3	188.8
	SMMX	3,459.7	2,237.3	829.8	2,043.9	1,856.1	1,777.9	1,823.0	1,910.8	1,891.3	1,878.8
	SMXZ	2,592.4	791.7	2,562.2	3,632.3	4,143.1	11,365.4	9,696.0	5,723.8	4,177.3	3,313.2
	計	7,402.6	4,558.4	4,578.1	6,116.6	6,256.1	13,371.3	11,643.7	7,962.4	6,278.9	5,380.8
採卵鶏 ²⁾	SDMX	574.4	315.3	228.7	257.7	72.5	270.2	92.9	0.0	182.7	100.8
	SMMX	2,547.3	1,639	314.3	1,470.8	1,328.6	1,273.2	1,302.7	1,322.8	1,317.6	1,252.5
	SMXZ	4,117.3	622.1	3,932.7	4,014.6	4,833.6	2,967.6	2,529.4	1,431.0	754.2	525.9
	計	7,239.0	2,576.4	4,475.7	5,743.1	6,234.7	4,511.0	3,925.0	2,753.8	2,254.5	1,879.2
合計	SDMX	4,143.3	2,653.3	2,377.9	2,068.9	1,404.5	1,684.9	984.7	1,293.5	1,597.9	1,296.0
	SMMX	37,418.9	24,940.0	21,979.0	20,042.0	20,769.2	19,319.4	19,502.1	21,148.6	21,401.2	21,823.6
	SD	542.9	306.2	401.3	332.4	323.5	282.5	287.8	341.8	324.7	296.8
	SMXZ	76,246.4	56,552.4	59,586.8	63,724.0	69,051.0	63,141.2	60,223.7	52,998.4	58,018.4	52,537.6
	総計	118,351.5	84,451.9	84,345.0	86,167.3	91,548.2	84,428.0	80,998.3	75,782.3	81,342.2	75,954.0
動物 ³⁾ に使用される抗生物質・合成抗菌剤 ⁴⁾ の総計		848,764	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567

SDMX：スルファジメトキシン、SMMX：スルファモノメトキシン、SD：スルファドキシン、SMXZ：スルファメトキサゾール。

1) スルファジメトキシン及びスルファモノメトキシンについては単剤の販売高を含む。

2) 採卵鶏の育成段階で用いられる。

3) 水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

4) 「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。

表 5 動物用医薬品として使用されるスルフォンアミド系合成抗菌剤に占める ST 合剤等の割合

成分		原末換算量(kg)/年*									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
単剤	SDMX	4,754.1	3,564.7	3,236.5	2,180.7	1,995.2	1,667.9	1,311.9	1,151.5	1,597.3	1,288.6
配合剤	SDMX-GP	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SDMX-TMP	916.1	0.0	0.0	859.0	243.0	900.0	309.9	604.8	396.4	445.0
	SDMX-PMM	64.4	50.4	40.8	37.6	45.2	21.6	32.0	25.0	11.6	0.0
SDMX-TMP の割合		16.0%	0.0%	0.0%	27.9%	10.6%	34.8%	18.7%	34.0%	19.8%	25.7%
単剤	SMMX	42,138.8	29,820.7	27,064.3	25,123.8	26,506.6	25,661.3	24,376.3	27,363.6	26,167.4	23,892.0
配合剤	SMMX-OPM	3,916.7	3,344.4	3,539.0	3,278.7	3,310.0	3,519.6	3,596.6	4,120.5	4,088.6	4,037.7
SMMX-OPM の割合		8.5%	10.1%	11.6%	11.5%	11.1%	12.1%	12.9%	13.1%	13.5%	14.5%

GP：グリカルピラミド、OPM：オルメトプリム、PMM：ピリメタミン、SDMX：スルファジメトキシン、SMMX：スルファモノメトキシン、TMP：トリメトプリム

*：家畜用以外（犬・猫用、水産動物用等）を含む

ST 合剤等の販売量としては、最も多いスルファメトキサゾール・トリメトプリムが約 52.5～76.2 t/年、次いでスルファモノメトキシン・オルメトプリムが約 3.3～4.1 t/年であり、スルファジメトキシン・トリメトプリム及びスルファドキシン・トリメト

プリムはいずれも 1 t/年以下であった。

スルファメトキサゾール・トリメトプリムについては、豚用の販売量の占める割合が高く、2018 年では約 9 割が豚用であり、残り 1 割が肉用鶏及び採卵鶏用に販売されている。2009 年と 2018 年の販売量を比較すると減少しているが、2010 年以降は年による変動はあるものの概ね横ばいであった。

スルファモノメトキシシン・オルメトプリムの販売量は、2009 年から 2018 年までにかけて、概ね横ばいであった。

2. ST 合剤等の海外における評価状況等

(1) 国際機関

① WHO

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、スルフォンアミド系合成抗菌剤、ジヒドロ葉酸還元酵素(dihydrofolate reductase : DHFR)阻害剤(葉酸代謝拮抗薬)及びそれらの合剤の重要性を 3 段階評価の上から 2 番目である「Highly important antimicrobials」としている。その根拠としては、ヒトにおける重篤な細菌感染症の治療に用いられる唯一又は治療に使用可能な限られた抗菌性物質には該当しないが、家畜等のヒト以外に由来する大腸菌(*Escherichia coli*)等の腸内細菌科細菌による感染症の治療に使われる可能性があるためとしている。ただし、特定の地理的条件下では急性細菌性髄膜炎、全身性の非チフス性サルモネラ感染症及びその他の感染症に対する限られた治療薬の一種となる可能性があるとされている。(参照12)

(2) 米国

米国食品医薬品庁(FDA)は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルフォンアミド系合成抗菌剤単剤はランク付けの対象としていないが、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤は *Pneumocystis jirovecii* 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、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically important」としている。(参照13)

(3) 豪州

豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ(ASTAG)は、豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルフォンアミド系合成抗菌剤はヒトの医療において耐性化が進行しても他系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を 3 段階評価の 1 番下である「Low Importance」としている。また、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を利用可能な代替薬の数が「Low Importance」にランク付けされる抗菌性物質よりも少ないとして、その重要度を 3 段階評価のうち真ん中の「Medium Importance」としている。(参照14)

(4) EU

欧州医薬品庁(EMA)は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルフォンアミド、DHFR 競合阻害薬及びその配合剤については、配合剤として

尿路感染症、呼吸器感染症、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) による皮膚感染症等の治療に用いられ、腸内細菌科細菌及び黄色ブドウ球菌がハザードとなり得る菌種とされているが、その分類は 4 段階中最もリスクが低い「カテゴリーD」としている。「カテゴリーD」には、ヒト用及び動物用医薬品において代替薬が存在し、多剤耐性遺伝子によって最もリスクが高い「カテゴリーA」に含まれる抗菌性物質に対する耐性を選択しない抗菌性物質が含まれる。一方で、スルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性は、主に各薬剤の標的酵素の変異体をコードする耐性遺伝子の水平伝播により、広く急速に拡大してきているとしている。(参照15)

3. 対象家畜における ST 合剤等の薬物動態

(1) スルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬物動態

スルファメトキサゾール・トリメトプリムを飼料添加により継続的に投与すると、薬剤の血中濃度はそれぞれ投与 6 時間後に最高となり、それ以降の投与期間中、両薬剤は治療に必要な一定濃度を保持する。また、体内各組織への分布もほぼ良好であり、残留期間はあまり長くないとされている。スルファメトキサゾール以外のサルファ剤とトリメトプリムの配合剤の性状も大きな違いは無いが、残留期間が長いものもある。(参照16)

子豚に、1%の割合でスルファメトキサゾール・トリメトプリム (150g 中にスルファメトキサゾール 5g 及びトリメトプリム 1g を含有) を混合した飼料を 72 時間連続投与した際の血中濃度は、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムとも投与 6 時間後にほぼ最高濃度に達し、投与終了時まで同程度の濃度を維持した。また、同じ飼料を子豚に 7 日間連続投与した直後の組織内濃度分布は、スルファメトキサゾールで血漿>腎臓>胃>筋肉≒心臓>脾臓≒小腸>肝臓≒脂肪の順に高く、トリメトプリムで腎臓>肝臓>脾臓≒胃≒心臓>小腸≒筋肉>血漿>脂肪の順に高かった。投与終了後 3 日でスルファメトキサゾール、トリメトプリムともに各組織中濃度は検出限界以下となった。排泄については、ラットにスルファメトキサゾール・トリメトプリムを経口投与した時、スルファメトキサゾールは 48 時間以内に約 82%が、トリメトプリムは 72 時間以内に約 80%が、それぞれ尿中に排泄された。(参照17)

(2) スルファモノメトキシ・オルメトプリムの薬物動態

スルファモノメトキシ・オルメトプリムの強制経口投与後の両薬剤の血中濃度は 4~6 時間後に最高となり、オルメトプリムは 24 時間で消失するが、スルファモノメトキシは 48 時間まで持続する。体内分布はスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤と大差無く、残留期間はあまり長くないとされている。(参照 16)

鶏に、スルファモノメトキシ・オルメトプリム (80 mg/kg 体重) を 1 回強制経口投与し、その後の血中濃度を測定した。スルファモノメトキシの血中濃度は投与後 6~9 時間でピークに達し、以後直線的に減少した。オルメトプリムの血中濃度は投与後 4 時間でピークに達し、投与後 24 時間で定量限界以下となった。スルファモノメトキシ・オルメトプリム添加 (600ppm) 飼料を鶏に 5 日間投与した直後の濃度分布は、スルファモノメトキシで腎臓>血清>筋肉>肝臓>脂肪の順に高く、オ

ルメトプリムで腎臓・肝臓＞血清＞筋肉＞脂肪の順に高かった。スルファモノメトキシシン、オルメトプリムいずれも投薬終了後速やかに体内から消失し、48 時間でいずれの部位からも検出されなかった。(参照18)

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

細菌の葉酸代謝経路において、スルフォンアミドはジヒドロプテロイン酸合成酵素 (dihydropteroate synthase : DHPS) に対する競合阻害薬として作用し、静菌作用を示す。一方、トリメトプリム及びオルメトプリムは DHFR に対する競合阻害薬として作用する。スルフォンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリムを同時に投与すると、葉酸の前駆体からテトラヒドロ葉酸を合成する経路を逐次遮断することで、相乗的な殺菌作用を示す。このことから、スルファメトキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシンとオルメトプリム等を混合し、ST 合剤、SO 合剤等として使用されている。(参照 3、16)

(2) 抗菌スペクトル

スルフォンアミド系合成抗菌剤は、グラム陽性菌（黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Bacillus anthracis*、*Clostridium perfringens*、*Actinomyces* 及び *Nocardia* 属菌）及びグラム陰性菌（腸内細菌科細菌、*Bordetella pertussis*、*Haemophilus influenzae*、*Neisseria*、*Pasteurella*、*Legionella* 及び *Chlamydia* 属菌）に対して抗菌作用を示す。一方、*Mycobacterium*、*Treponema*、*Coxiella*、*Mycoplasma* 及び *Leptospira* 属菌や腸球菌はスルフォンアミド系合成抗菌剤に耐性を示す。(参照19)

トリメトプリム系合成抗菌剤は、グラム陽性菌（黄色ブドウ球菌、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、腸球菌及び *Corynebacterium diphtheriae*）及びグラム陰性菌（ほとんどの腸内細菌科細菌、*Bordetella pertussis*、*H. influenzae*、*Neisseria*、*Legionella* 及び *Chlamydia* 属菌）に対して抗菌作用を示す。一方、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、*Moraxella catarrhalis*、*Acinetobacter*、*Neisseria*、*Brucella*、*Campylobacter*、*Nocardia*、*Actinomyces*、*Mycobacterium*、*Bacteroides*、*Clostridium* 及び *Treponema* 属菌はトリメトプリムに自然耐性を示す。(参照 19、20)

トリメトプリム系合成抗菌剤とスルフォンアミド系合成抗菌剤の併用による抗菌作用の相乗効果は対象菌が両剤に感性であって、対象菌に対するそれぞれの MIC の比で作用する場合にみられる。(参照 19)

ST 合剤等の参照菌株（家畜の病原細菌を含む）に対する MIC を表 6 に示した。

表 6 参照菌株に対する ST 合剤等の抗菌スペクトル

薬剤 ¹⁾	菌種	株名	MIC (mg/L) ²⁾	参照文献
SMX- TMP (19:1)	<i>Escherichia coli</i>	ATCC25922	0.015~0.12	(参照21)
	<i>Aeromonas salmonicida</i>	ATCC 33658	0.03~0.12	(参照 21)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247	0.06~0.25	(参照22)
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC 27090	0.015~0.06	(参照23)
	<i>Histophilus somni</i>	ATCC 700025	0.015~0.125	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	16	(参照24)
	<i>Burkholderia cepacia</i>	LMG 1222	8	
	<i>B. cenocepacia</i>	LMG 16656	>128	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.06~0.125	(参照25)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619	0.125~0.25	(参照 22)
SDMX- OMP (19:1)	<i>E. coli</i>	ATCC25922	0.12~0.5	(参照 21)
	<i>A. salmonicida</i>	ATCC 33658	0.06~0.25	

SMX：スルファメトキサゾール、SDMX：スルファジメトキシン、TMP：トリメトプリム、OMP：オルメトプリム

1)：かっこ内は配合比を表す。2)：MIC は TMP 又は OMP の濃度で示す。

(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

ST 合剤等は、牛、豚及び鶏に対して、[Ⅱ. 1. (3)]の表 3 に記載したとおり、動物用医薬品の承認を取得している。有効菌種は承認事項としては定められていないが、適応症から想定される対象菌種は、牛では、*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida* 等（肺炎）、豚では、大腸菌等（細菌性下痢症）、*Bordetella bronchiseptica*（萎縮性鼻炎）、*Actinobacillus pleuropneumoniae*（豚胸膜肺炎）、*P. multocida*、*Glaesserella parasuis* 等（肺炎）、*Streptococcus suis*（レンサ球菌感染症）、鶏では、*Avibacterium paragallinarum*（伝染性コリーザ）、大腸菌（大腸菌症）がある。（参照 2、7）

ST 合剤等が対象とする牛、豚及び鶏の病原菌の一部について、国内における病畜由来野外分離株の感受性を表 7 に示した。

表 7 国内における病畜由来野外株に対する ST 合剤等の MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	使用薬剤*	MIC (μg/mL)			参考文献
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	2010	病畜	53	ST	0.125~8	0.125	0.25	(参照26)
		2011	病畜	65	ST	0.125~2	0.125	1	(参照 26)
豚	<i>Pasteurella multocida</i>	1986	肺病変	17	ST	0.8~6.3	3.2	6.3	(参照27)
		1987~1988	鼻腔	75	ST	≤0.2~12.5	0.8	6.3	(参照 27)
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1986	病畜	23	ST	0.1~0.78	0.39	0.78	(参照28)
		1992	病畜	49	ST	0.2~12.5	1.56	6.25	(参照29)
	<i>Glaesserella (Haemophilus) parasuis</i>	1972~1974	健康畜・病畜鼻腔	52	SO	0.2~3.13	0.78	3.13	(参照30)
		1973~1975	病畜	7	SO	0.78	0.78	0.78	(参照 30)
	<i>Streptococcus suis</i>	1987~1996	健康畜・病畜	689	ST	≤0.025~≥3.12	0.2	1.57	(参照31)
		1988~1990	病畜	25	SO	0.39~12.5	0.78	12.5	(参照32)
		2004~2007	心内膜炎	16	ST	≤0.12~0.5	0.25	0.5	(参照33)
		2014~2017	心内膜炎・扁桃	98		≤0.12~≥16	0.5	4	(参照33)
鶏	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1960 ~ 1980 年代	病畜	24	ST	1.56~3.13	3.13	3.13	(参照34)

*: ST は、スルファメトキサゾール又はスルファクロルピリダジンとトリメトプリムの配合剤、SO は、スルファモノメトキシシンとオルメトプリムの配合剤を示す。

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

現在、国内で ST 合剤等を使用している家畜は牛、豚及び鶏であり、それらに由来する主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバクター及びサルモネラがある。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。

① JVARМ : 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

JVARМ²の調査の結果のうち、2012～2017 年度に国内のと畜場・食鳥処理場において家畜から分離された大腸菌及びサルモネラに対するスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の MIC を表 8 及び表 9 に示した。(参照 26)

大腸菌では、牛由来株の耐性率は低く (2.0～5.4%)、豚及び肉用鶏由来株の耐性率は牛由来株と比較すると高く推移 (豚 : 23.6～34.4%、肉用鶏 : 24.8～34.7%) していたが、耐性率の明らかな上昇はみられない (表 8)。

サルモネラでは、肉用鶏のみが分離対象となっており、耐性率は 2012 年から 2014 年までにかけて 31.9%から 51.6%に上昇し、その後は 50%以上の耐性率で推移している (表 9)。なお、2017 年度に国内の農場において健康な牛及び豚から分離されたサルモネラに対するスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の MIC が測定されているが、耐性率は牛由来株で 3.4%、豚由来株で 25.0%であり、大腸菌の耐性率と同程度であった。(参照 26)

² JVARМ 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 (第 1 クール : 2000 年度から 2003 年度まで、第 2 クール : 2004 年度から 2007 年度まで) 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 (第 3 クール : 2008 年度から 2009 年度まで、第 4 クール : 2010 年度から 2011 年度まで、第 5 クール : 2012 年度から 2013 年度まで、第 6 クール : 2014 年度から 2015 年度まで) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。(参照 26)

表 8 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スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の MIC

動物種	項目	年度					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8
	MIC ₅₀	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12
	MIC ₉₀	9.5/0.5	9.5/0.5	19/1	4.75/0.25	19/1	4.75/0.25
	耐性株数	5	10	14	8	14	5
	耐性率(%)	2.0	2.9	5.3	2.9	5.4	2.0
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8
	MIC ₅₀	≤2.38/0.12	4.75/0.25	4.75/0.25	≤2.38/0.12	9.5/0.5	≤2.38/0.12
	MIC ₉₀	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	耐性株数	46	34	32	29	26	22
	耐性率(%)	23.6	26.8	34.4	30.2	28.9	26.5
肉用鶏	菌株数	133	166	172	184	158	150
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8
	MIC ₅₀	4.75/0.25	4.75/0.25	4.75/0.25	≤2.38/0.12	9.5/0.5	≤2.38/0.12
	MIC ₉₀	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	耐性株数	33	53	52	52	45	52
	耐性率(%)	24.8	31.9	30.2	28.3	28.5	34.7

MIC の単位は µg/mL、ブレイクポイントは 76/4 µg/mL

表 9 食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラに対するスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の MIC

動物種	項目	年度					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017
肉用鶏	菌株数	94	118	128	123	104	112
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8	≤2.38/0.12~>152/8
	MIC ₅₀	≤2.38/0.12	19/1	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	MIC ₉₀	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	耐性株数	30	57	66	71	59	62
	耐性率(%)	31.9	48.3	51.6	57.7	56.7	55.4

MIC の単位は µg/mL、ブレイクポイントは 76/4 µg/mL

5. スルホンアミド、トリメトプリム及びオルメトプリムに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

スルホンアミド並びにトリメトプリム及びオルメトプリムは、それぞれに対する異なる耐性機序が存在することから、以下にそれぞれの耐性機序を記す。スルホンアミドに対する耐性及びトリメトプリム又はオルメトプリムに対する耐性を重複して獲得したものが ST 合剤等に対する耐性を獲得すると推定される。ST 合剤は葉酸合成経路のそれぞれ異なる段階に作用する 2 種類の薬を同時に投与することにより相乗的な抗菌活性を期待する製剤である。トリメトプリムはグラム陽性菌及び陰性菌の指標菌に広い抗菌活性を示す。ST 合剤は指標菌のスルファメトキサゾール感性菌及び耐性菌に感性レベルまで相乗効果を示す（参照35）。一方、トリメトプリムの MIC が比較的高値の菌（大腸菌：>5 µg/ml、*H. influenzae*：12.5 µg/ml、*S. marcescens*：50 µg/ml）及び適応外の *P. aeruginosa* (MIC 1,000 µg/ml) に対する ST 合剤の MIC には相乗効果が認められないことから ST 合剤はそれぞれの薬に耐性の菌に対しては抗菌活性を示さないことが推測される（参照 19）。

なお、トリメトプリムとオルメトプリムは共に DHFR に対する競合阻害薬として作用するため、オルメトプリムの耐性機序は、トリメトプリムと同様と推察される。

（1）スルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性の基本的機序

細菌のスルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性は主に①透過性バリアー及び薬剤排出ポンプ、②自然耐性を示す標的酵素、③標的酵素の調節性変化、④標的酵素の突然変異及び組み換え変異及び⑤薬剤耐性標的酵素による獲得耐性の、5つの機序によることが知られている。

① 透過性バリアー及び薬剤排出ポンプ

Klebsiella pneumoniae や *Serratia marcescens* では、膜透過性の障害のスルホンアミド及びトリメトプリム耐性への関与が報告されている。（参照36、37）

また、緑膿菌では多剤排出機構である MexAB/OprM が、*Stenotrophomonas maltophilia* では薬剤排出ポンプである SmeDEF、SmeOP-TolCsm、SmeYZ 及び SmeVWX が、それぞれスルホンアミド・トリメトプリム耐性に関与することが報告されている。（参照38～42）

② 自然耐性を示す標的酵素

DHFR がトリメトプリムに対して低親和性を示す場合、宿主細菌には自然耐性が付与される。そのような DHFR を保有する細菌として *Clostridium*、*Neisseria*、*Brucella*、*Bacteroides* や *Moraxella* 属菌がある（参照43）。なお、DHFR をコードする *folA* 遺伝子を保有しない *Campylobacter* や *Helicobacter* はトリメトプリムに自然耐性を示す（参照44～46）。

③ 標的酵素の調節性変化

DHPS の基質となるパラアミノ安息香酸の産生量の増加によってスルホンアミド耐性が生じることが報告されている (参照47)。また、トリメトプリム耐性大腸菌において、*folA* 遺伝子のプロモーターや Shine-Dalgarno 配列等の変異に伴う DHFR の過剰産生が認められている (参照 20、48～50)。

④ 標的酵素の突然変異及び組み換え変異

染色体上の DHPS をコードする *folP* 遺伝子の変異によってスルホンアミド耐性が生じることが大腸菌、黄色ブドウ球菌、*Staphylococcus haemolyticus*、*Campylobacter jejuni* 及び *Helicobacter pylori* で認められており、同様に *folA* 遺伝子変異によるトリメトプリム耐性が黄色ブドウ球菌及び *S. pneumoniae* で認められている (参照 36)。また、*S. pneumoniae* ではアミノ酸 2 残基の重複によって DHPS の三次構造が変化してスルホンアミド耐性が生じることが報告されている (参照 51)。そのほか、*Neisseria meningitidis* では、本来の感受性 DHPS と水平伝播によって獲得された耐性 DHPS との間での組換えによってスルホンアミド耐性が生じると考えられている (参照 36)。

⑤ 薬剤耐性標的酵素による獲得耐性

伝達性のスルホンアミド耐性遺伝子として DHPS 代替酵素をコードする *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* が、トリメトプリム耐性遺伝子として DHFR 代替酵素をコードする 40 種類以上の *dfr* 遺伝子が、それぞれ報告されている。(参照52～56)

グラム陰性菌にみられる *dfr* 遺伝子は構造上の違いで区別される *dfrA* と *dfrB* に加えて *dfrI* が報告されており、グラム陽性菌の伝達性トリメトプリム耐性遺伝子として *dfrC*～*dfrG* 及び *dfrK* 遺伝子が報告されている。(参照 56、57)

また、環境由来のスルホンアミド分解細菌の一種である *Microbacterium* 属菌のゲノム配列中に見いだされるフラビン依存性モノオキシゲナーゼをコードする *sulX* 遺伝子及びフラビン還元酵素をコードする *sulR* 遺伝子がスルホンアミド耐性を付与ことが示唆されている。(参照58)

(2) 耐性遺伝子の分布

伝達性のスルホンアミド耐性遺伝子として *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* が、トリメトプリム耐性遺伝子として *dfrA*、*dfrB* 等がそれぞれ知られており、グラム陰性菌及びグラム陽性菌のプラスミド、トランスポゾン、インテグロン等の可動性遺伝因子 (MGE) から検出されている。

sul1 遺伝子は多くの場合、クラス 1 インテグロンの構成遺伝子の一つとして可変領域内の他の薬剤耐性遺伝子とともに見出される (参照59～61)。*sul2* 遺伝子はトランスポゾン Tn5393に関連したストレプトマイシン耐性遺伝子 *strAB* とともに接合伝達性あるいは非接合伝達性プラスミド上に見いだされることが多い (参照 60、62～64)。*sul3* 遺伝子は大腸菌の接合性プラスミド上で初めて検出され、スイスの豚由来大腸菌に広く分布することが報告されているほか、ヒト臨床及び家畜由来大腸菌

並びに家畜及び食品由来サルモネラからも検出されている（参照 53、65～67）。*sul4* 遺伝子は河川堆積物からのクラス 1 インテグロン関連遺伝子として見いだされたが、病院排水及び臨床由来大腸菌、サルモネラ及びコレラ菌からも検出されている（参照68～70）。

dfiA 及び *dfiB* 遺伝子は、家畜、食肉又はヒト由来の大腸菌、サルモネラ等のクラス 1 又はクラス 2 インテグロン遺伝子カセット領域内に単独又は他の薬剤耐性遺伝子とともに見いだされる（参照71～84）。また、*dfiC* ～*dfiG* 及び *dfiK* 遺伝子が家畜、食品又はヒト由来の腸球菌、*Staphylococcus* 属菌、*Streptococcus* 属菌及び *Listeria* 属菌の染色体上、プラスミド上又はトランスポゾン上に検出されている（参照85～98）。ヒトおよび家畜由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や家畜由来 *Staphylococcus* spp. では *dfiG* 及び *dfiK* の検出頻度が高く、ドイツでは、家畜関連型 MRSA（LA-MRSA : livestock-associated MRSA）sequence type (ST)398 において、単独で又はテトラサイクリン耐性遺伝子 *tet* (L) に隣接して *dfiK* がプラスミド上に検出されている（参照 96、98～106）。また、中国では豚由来 *E. faecium* 又は *E. faecalis* の多剤耐性接合伝達性プラスミド上に *dfiG* とともにオキサゾリジノン耐性遺伝子 *poxtA* 及び *optrA* が共存することが報告されている（参照107、108）。

（3）耐性遺伝子の伝達

プラスミド、トランスポゾン、挿入配列（IS）、インテグロン、Integrative Conjugative Element (ICE)、Genomic Island (GI) 等の MGE の水平伝播は病原細菌の薬剤耐性化に関与することが知られており、スルホンアミド耐性遺伝子及びトリメトプリム耐性遺伝子が単独で又は同時に存在する MGE が各種細菌から検出されている（参照109）。プラスミド及びトランスポゾン上のスルホンアミド耐性遺伝子又はトリメトプリム耐性遺伝子の検出状況は[Ⅱ． 5．（2）]に記載した。

sul1 はクラス 1 インテグロンの一部であり、インテグロン内の遺伝子カセットには *dfiA* 及び *dfiB* を含む多数の薬剤耐性遺伝子が見いだされていることから、インテグロンの獲得によって、スルホンアミド・トリメトプリム耐性ととともに各種薬剤に対する耐性が付与される（参照110、111、112）。クラス 1 インテグロンは *Acinetobacter*、*Aeromonas*、*Burkholderia*、*Enterobacter*、*Escherichia*、*Klebsiella*、*Morganella*、*Proteus*、*Pseudomonas*、*Salmonella* 及び *Vibrio* 属等のグラム陰性菌や *Corynebacterium*、*Enterococcus*、*Staphylococcus* 及び *Streptococcus* 属等のグラム陽性菌に認められる。

dfiA1 はグラム陰性菌に高頻度にとめられ、クラス 1 インテグロンだけでなく、クラス 2 インテグロンの遺伝子カセット内にも見いだされる。トランスポゾン Tn 7 はクラス 2 インテグロンを保有しており、Tn 7 は大腸菌や他の腸内細菌科細菌の染色体上の特定部位に極めて高頻度に挿入されるため、これらの細菌に広く分布することが知られている。（参照 37、113）

ICE はグラム陽性及びグラム陰性のさまざまな菌種に分布しており、宿主細菌の染色体から切り出されて環状の中間体となり、接合伝達によって別の宿主細菌に伝播する（参照114、115）。*Vibrio cholerae* の多剤耐性株の出現への関与が報告され

ている SXT/R391 ファミリーの ICE には *sul2*、*floR*、*strAB* 及び *dfr* 等の薬剤耐性遺伝子が存在しており、*Vibrio*、*Proteus*、*Providencia*、*Alteromonas*、*Shewanella* 属等の細菌に加え、肺炎罹患豚由来 *A. pleuropneumoniae* の多剤耐性株からも検出されている（参照116～119）。牛呼吸器病由来 *P. multocida* 及び *M. haemolytica* の ICE においても *sul2* とともに他の薬剤耐性遺伝子が検出されている（参照120、121）。

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

（1）スルホンアミド、トリメトプリム、オルメトプリム及び他の系統の抗菌性物質との交差耐性

オルメトプリムはトリメトプリムの誘導体であり、トリメトプリムとオルメトプリムは共に DHFR に対する競合阻害薬として作用することから（参照 19）、スルホンアミドとトリメトプリムの配合剤、スルホンアミドとオルメトプリム配合剤の間では交差耐性が生じると考えられる。

なお、大腸菌の薬剤トランスポーター Bcr はスルファチアゾール及びビコザマイシンへの耐性付与に、緑膿菌の多剤排出機構である MexAB/OprM は ST 合剤、 β -ラクタム、マクロライド、テトラサイクリン及びアミノグリコシドへの耐性付与に、*S. maltophilia* の薬剤排出ポンプ SmeDEF、SmeOP-TolCsm は ST 合剤及びテトラサイクリンへの耐性付与に、それぞれ関与することが報告されている。（参照 38～42、122～127）

（2）他の系統の抗菌性物質との共耐性

〔Ⅱ. 5.（2）及び（3）〕に記載したとおり *sul1* 等のスルホンアミド耐性遺伝子及び *dfrA* 等のトリメトプリム遺伝子がプラスミド、インテグロン、ICE 等の MGE 上に他の薬剤耐性遺伝子とともにコードされており、MGE の伝播の多剤耐性化への関与が示唆されている。MGE 上にスルホンアミド・トリメトプリム耐性遺伝子と共存する薬剤耐性遺伝子によって ST 合剤等に対する耐性ととも他の系統の抗生物質に対する共耐性が付与される。

大腸菌については、国内の肺炎患者の喀痰由来大腸菌で、スルホンアミド耐性遺伝子（*sul1* 及び *sul2*）、トリメトプリム耐性遺伝子（*dfrA14* 及び *dfrA27*）及びカルバペネム耐性遺伝子（*bla*_{CTX-M-14}、*bla*_{NDM-5} 及び *bla*_{OXA-10}）を同一又は別のプラスミド上に保有する株が報告されている（参照128）。海外の家畜、食肉及びヒト臨床由来株では、クラス 1 インテグロンもしくは *sul1* 及び *sul2* 遺伝子並びにトリメトプリム耐性遺伝子（*dfrA*、*dfrA1*、*dfrA7*、*dfrA8*、*dfrA12* 及び *dfrA17*）とともに、プラスミド性キノロン耐性遺伝子（*qnrB*、*qnrS* 又は *aac(6)-Ib-cr*）、基質拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）遺伝子、カルバペネム耐性遺伝子（*bla*_{IMP}、*bla*_{NDM-1}、*bla*_{NDM-5}、*bla*_{NDM-7}、*bla*_{OXA-48} 又は *bla*_{VIM}）等を保有する多剤耐性株が認められている（参照129～134）。

サルモネラについては、台湾で、家畜及びヒト由来 *Salmonella* Typhimurium から、*sul1*、*sul3* 及び *dfr* に加え、キノロン耐性遺伝子（*oqxA*、*oqxB*）、アジスロマイシン耐性遺伝子（*mphA*）等の合計 16 種類の薬剤耐性遺伝子をコードする多剤耐性

プラスミドが検出されている（参照135）。

多剤耐性 *S. Typhimurium* ファージ型 DT104 は、アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド及びテトラサイクリンに耐性を示すことが知られている。これら 5 種の薬剤耐性遺伝子は複雑な構造のクラス 1 インテグロン (In104) 内にコードされており、*Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) の多剤耐性遺伝子領域を形成している（参照136、137）。SGI1 には 30 種類以上の SGI1 変異型が認められ、トリメトプリム耐性遺伝子を保有するものが種々の血清型のサルモネラや *Proteus mirabilis*、*Morganella morganii* subsp. *morganii* 及び *Vibrio* 属菌で検出されている（参照 137～142、）。さらに、スルホンアミド耐性及びトリメトプリム耐性を含む多剤耐性領域を有する SGI1 類似の GI として SGI2 や *Proteus* Genomic Island 2 (PGI2) が知られている（参照143、144）。

カンピロバクターについては、中国のヒト臨床由来株において、スルホンアミド及びトリメトプリム耐性を付与するクラス 1 インテグロン及びプラスミド性のマクロライド耐性遺伝子 (*erm*(B)) を保有する多剤耐性株の報告がある（参照145）。

エルシニアについては、海外のヒト臨床由来 *Yersinia enterocolitica* 及び *Y. pseudotuberculosis* で、スルホンアミド耐性遺伝子保有プラスミドのクラス 1 インテグロン内外に、ストレプトマイシン、アミノグリコシド、トリメトプリム、テトラサイクリン、 β -ラクタム、ストレプトスリシン又はクロラムフェニコールの耐性遺伝子を保有する株の報告がある（参照146、147）。

（3）スルホンアミ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」（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、「スルホンアミド系に属するもの」が「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」として「Ⅲ：重要」に、「スルファメトキサゾール／トリメトプリム」が「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、それぞれランク付けされている。（参照148）

国内でヒトの医療に使用されている ST 合剤の適応菌種及び適応症は表 10 のとおりである。（参照 2）

ST 合剤は、国内のヒト医療現場で、MRSA による皮膚、尿路、呼吸器等の感染症、*S. maltophilia* による肺炎、大腸菌による尿路感染症等の治療に推奨薬として用いられている。（参照149）

表 10 ヒト医療における ST 合剤の適応菌種及び適応症

薬剤名	投与経路	適応菌種	適応症
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	経口投与	腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌、ニューモシスチス・イロベチー	肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制
	静脈内注射	ニューモシスチス・イロベチー	ニューモシスチス肺炎

7. ハザードの特定に係る検討

ハザード特定に際して、まず、①国内の家畜に使用する ST 合剤等の有効菌種、②主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として国立感染症研究所のウェブサイトに掲載されている感染症のうち、病原体が細菌であり、国内の家畜から生産された畜産食品の経口摂取を介してヒトに感染し得る感染症の起因菌及び③感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号）（以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症の起因菌のいずれかに当てはまるものを抽出した。また、指標細菌である腸球菌及び大腸菌に加え、国内では、畜産食品を介した食中毒の原因微生物としてサルモネラ及びカンピロバクターの報告が多いため、これらについても検討対象とした。（参照150）

次に、上記で特定された細菌について、①発生（家畜に当該抗菌性物質を使用した場合に薬剤耐性菌／薬剤耐性決定因子を選択する可能性がどの程度あるか）、②ばく露（食品を介してヒトに伝播する可能性がどの程度あるか）、そして③影響（当該薬剤耐性菌／薬剤耐性決定因子がヒトに対して健康上の危害因子となる可能性がどの程度あるか）を検討した。検討の結果、①発生、②ばく露及び③影響までの全てに当てはまる可能性がある細菌を特定し、その結果を表 11 に記載した。

エルシニアによるヒトの腸管感染症は自然治癒することが多く、ST 合剤は推奨薬とされていない。ただし、海外において重篤患者等への ST 合剤の使用が有用とされている場合もある。（参照 149、151）

国内の畜産現場において ST 合剤耐性リステリアの分離報告は見当たらず、また、ヒトのリステリア髄膜炎に対して、ST 合剤は第二次選択薬として位置づけられている。以上より③影響又は①発生の可能性が低いため、エルシニアとリステリアはハザードとして特定しなかった。（参照 149）

なお、サルモネラ及びカンピロバクターによる細菌性腸炎の治療は一般的に対症療法

を中心とし、抗菌薬の投与は推奨されていない。また、免疫不全患者や重症患者に抗菌薬の投与を検討する場合も、ST 合剤は推奨薬とされていない。サルモネラ感染症については、フルオロキノロン系（レボフロキサシン、シフロプロキサシン）が第一選択薬となり、第二選択薬としては第3世代セファロスポリン系（セフトリアキソン）及びマクロライド系（アジスロマイシン）がある。カンピロバクター感染症では、マクロライド系（クラリスロマイシン、アジスロマイシン）が第一選択薬であり、キノロン系に対しては近年耐性菌が増加している。このため、サルモネラ及びカンピロバクターもハザードとして特定しなかった。（参照 149、152）

表 11 ハザードの特定に係る検討において考慮する細菌

菌種等	①発生	②ばく露	③影響
黄色ブドウ球菌 ¹⁾ <i>Staphylococcus aureus</i> 等	○	○	○ CA-MRSA
エルシニア <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Y. pseudotuberculosis</i>	○	○	△
リステリア <i>Listeria monocytogenes</i>	△	○	△
大腸菌 ²⁾ <i>Escherichia coli</i>	○	○	○ ExPEC による尿路感染症

CA-MRSA：市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、CRE：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、EHEC：腸管出血性大腸菌、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、VRE：バンコマイシン耐性腸球菌、VRSA：バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌

1) MRSA、VRSA を含む。

2) 病原大腸菌（EHEC 及び下痢原性大腸菌感染症（ETEC、EIEC、EPEC、EAEC））、CRE を含む。

上記に追加して、耐性遺伝子のヒトの腸管内での伝達についても検討した。

腸球菌、大腸菌等のヒトの腸管にも常在し、ヒトにおいて日和見感染症の原因となる種々の細菌が、家畜の腸管からも分離される。このため、家畜に対して ST 合剤等を使用した結果として、これらの常在菌において ST 合剤耐性に関与する遺伝子を保有する株が選択され、食品を介してヒトに伝播し、ヒトの腸内細菌叢の感性菌に関連遺伝子を伝達する可能性はある。

したがって、これまでに家畜及びヒトにおいて、同一の又は同系統の抗菌性物質に対する薬剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常在菌については、ハザードの特定において検討する必要がある。

一般的に、常在菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して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、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、腸球菌、大腸菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。特に、家畜、ヒト等の常在性の細菌が多剤耐性を獲得したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）等による感染症が問題となっている。

しかしながら、CRE 感染症の治療にはコリスチン、チゲサイクリン、ホスホマイシン、アミノグリコシド系抗菌性物質等が、VRE 感染症の治療にはリネゾリド（LZD）及びダ

プトマイシン（DAP）が一般的に使用され、ST 合剤は使用されない。（参照 149、153～155）

これらを検討した結果、表 11 にあるとおり、黄色ブドウ球菌及び大腸菌については、①発生、②ばく露及び③影響までの全てに当てはまると考えられたことから、黄色ブドウ球菌及び大腸菌による感染症が、以下、ハザードの特定に係る検討において考慮すべき感染症であると考えた。

（１）黄色ブドウ球菌感染症

黄色ブドウ球菌は、毒素型食中毒を起こすほか、ヒト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（TSS）、敗血症、心内膜炎、肺炎、骨髓炎等に加え、種々の院内感染症等の原因となる。（参照156、157）黄色ブドウ球菌感染症の治療にはβ-ラクタム系を使用するほか、ミノサイクリン（MINO）、バンコマイシン（VCM）、マクロライド系等が使用され、ST 合剤は推奨薬とされていない。β-ラクタム系が無効の場合は MRSA 感染が疑われる。（参照 149）

MRSA 感染症に対して抗菌薬を選択する場合は、伝染性膿痂疹等の浅在性皮膚軟部組織感染症に対しては、市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（CA-MRSA：community-acquired MRSA）が原因であることが多いため、中等症以下であれば、ST 合剤又は MINO を選択する。また、尿路感染症においても、腎周囲膿瘍等には DAP、VCM、テイコプラニン（TEIC）、LZD とともに、感受性が確認されれば ST 合剤又は MINO との併用も考慮する。MRSA による成人の市中肺炎及び院内肺炎においても、ST 合剤は推奨薬又は第二選択薬として使用される。（参照 149、158）

家畜との関連性がみとめられるヒトの MRSA 感染症としては LA-MRSA による感染症があり、最近、国内においても感染事例が報告がされている（参照159～161）。家畜においても、国内の豚の鼻腔又は皮膚のスワブから LA-MRSA ST398 株が分離されており、高いトリメトプリム耐性率（12/13 株又は 61/64 株）が報告されている（参照162、163）。また、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 の検出率は低く、食品から分離される黄色ブドウ球菌及び MRSA は主にヒト由来の汚染と考えられている（参照164）。一方で、海外では LA-MRSA ST398 のヒトへの感染が多数報告されており、食肉の感染への関与を示唆するものもある（参照165～168）。

（２）大腸菌感染症

腸管出血性（志賀毒素産生）大腸菌（EHEC、STEC）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系薬、第二選択としてホスホマイシンが挙げられている。小児ではホスホマイシンを発症 3 日以内に投与することとされており、いずれの場合も ST 合剤は推奨薬ではない。（参照 149）

ST 合剤が治療に用いられる主な大腸菌感染症としては、尿路感染症（無症候性細菌尿の泌尿器科処置前、小児の上部及び下部尿路感染症）が挙げられるが、いずれの場

合も一般的には薬剤感受性試験の結果に基づき使用される。無症候性細菌尿は原則的に治療は不要とされているが、泌尿器科処置前は治療適応となり、レボフロキサシン又は ST 合剤が使用可能とされている。また、小児の上部尿路感染症ではペニシリン系、セファロスポリン系又は ST 合剤の、小児の下部尿路感染症ではセファロスポリン系又は ST 合剤の経口投与が使用可能とされている。(参照 149)

ヒトの尿路感染症の原因菌となる大腸菌は、腸管外病原大腸菌 (ExPEC) であり、鶏肉あるいは豚肉の摂取並びにヒト腸管内での定着に引き続いて尿路感染症の発症に至ることが示唆されている (参照169)。海外では、ヒト尿路感染症の原因となる ExPEC の ST 合剤に対する耐性率が上昇していることから、ST 合剤の有効性の低下が問題となっていることが報告されている (参照170、171)。国内においても、ESBL 産生大腸菌では ST 合剤耐性を示す傾向がみられることから、使用に当たっては薬剤感受性を確認することが重要と考えられる。

8. ハザードの特定

ハザードとして特定される細菌は、ST 合剤等を家畜に使用することにより選択される薬剤耐性菌であり、ヒト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、ヒト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。

牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症のうち、ヒトの医療分野において、ST 合剤が推奨薬とされている感染症は、MRSA 感染症である。

また、大腸菌については、ExPEC による尿路感染症で ST 合剤が用いられていることから、家畜に ST 合剤等を使用することにより ST 合剤耐性大腸菌が選択され、ヒトが家畜由来の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、ヒト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。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛、豚及び鶏に対して ST 合剤等を使用した結果として選択される ST 合剤耐性黄色ブドウ球菌及び大腸菌を特定した。

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に基づき、動物用抗菌性物質が牛、豚及び鶏に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。また、発生評価の範囲は、動物用抗菌性物質を牛、豚及び鶏に使用した時点から、当該家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷される時点までとする。

1. 畜産現場における ST 合剤耐性の状況

(1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

① 黄色ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌については ST 合剤の耐性率に関する国内の情報はみあたらないため、スルフォンアミド又はトリメトプリムに対する耐性の状況に関する情報を参考に記載する。

群馬県下で健康肉用鶏の皮膚から分離した黄色ブドウ球菌 32 株（1981 年）のスルフォンアミド耐性率は 28.0%、黄色ブドウ球菌 100 株（1989 年）のスルフォンアミド耐性率は 18.8%と報告されている（参照172）。病畜由来株としては、1968～1970 年に国内の乳房炎罹患牛の乳汁から分離した黄色ブドウ球菌 137 株のスルフィソゾール耐性率が 72.4%（ブレイクポイント：200 µg/mL）であったと報告されている（参照173）。また、2000 年に国内の病畜から分離された *Staphylococcus* 属菌 88 株（うち 66 株が黄色ブドウ球菌であり、畜種別では 61 株が病牛由来、3 株が病豚由来、2 株が病鶏由来。）のスルファジメトキシシンに対する感受性試験の結果、MIC 範囲は 0.78～>100 µg/mL、MIC₉₀ は>100 µg/mL であったと報告されている（ブレイクポイントが設定されていないため、耐性率は不明）（参照174）。

〔Ⅱ. 7. (1)〕に記載したとおり、2017 年及び 2019 年に東北地方のと畜場出荷豚の鼻腔又は皮膚スワブから分離された LA-MRSA ST398 で高いトリメトプリム耐性率（2017 年：92.3%, 12/13 株、2019 年：95.3%, 61/64 株）が報告されている。なお、同調査における LA-MRSA の分離率は、2017 年の鼻腔スワブを用いた調査で個体陽性率が 3.1%（13/420 頭）、農場陽性率が 10.7%（9/84 農場）であった。2019 年の調査は鼻腔スワブ及び皮膚スワブを用いた調査が実施されており、鼻腔スワブを用いた場合の個体陽性率が 8.3%（23/276 頭）、農場陽性率が 14.1%（13/92 農場）、皮膚スワブを用いた場合の個体陽性率が 14.5%（40/276 頭）、農場陽性率が 27.2%（25/92 農場）であった。また、分離された株は全て ST398 であった。（参照 162、163）

② 大腸菌

〔Ⅱ. 4. (4) ①〕の表 8 及び表 9 に、JVARM の調査の結果のうち、2012～2017 年度に国内のと畜場・食鳥処理場において家畜から分離された大腸菌に対するスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の耐性率を示した。牛での耐性率は低く（2.0～5.3%）、豚及び肉用鶏での耐性率は比較的高く推移（豚：23.6～34.4%、肉用鶏：24.8～34.7%）していたが、耐性率の明らかな上昇はみられない。（参照 26）

国内の病豚由来大腸菌は PFGE によって主に 3 つのクラスターに分類される。このうち、血清型 116 及び OSB9、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 ST 合剤耐性を含む多剤耐性株であり、クラスターⅠ及びⅡの ST 合剤耐性率が 30%前後であるのに対し、クラスターⅢは 70%以上の高い耐性率を示すことが報告されている（参照175）。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 ST 合剤耐性率は 64.5%と報告されている（参照176）。

（２）ST 合剤等の使用による耐性の出現

国内の養豚場における調査では、ST 合剤等の治療的投与が大腸菌のトリメトプリム耐性獲得に寄与すると報告されている。（参照177）

また、海外における同様の調査では、肉用鶏農場における ST 合剤の使用が、大腸菌の *sul2* 遺伝子及びクラス 1 インテグロン保有率の上昇に関与することや、肉用牛農場における ST 合剤の使用と肉用子牛糞便中の *sul2* 遺伝子量との間に正の相関がみられることが報告されている。（参照178、179）

（３）家畜分野における ST 合剤耐性に関するその他の知見

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 12 に示した。耐性率は国ごとに違いが認められる。（参照180）

表 12 欧州各国の健康豚及び病豚由来大腸菌の ST 合剤耐性率

	健康豚由来大腸菌			病豚由来大腸菌		
	2002 年	2003 年	2004 年	2002 年	2003 年	2004 年
ベルギー	-	-	-	67.2%	70.3%	70.8%
デンマーク	-	-	49.0%	38.0%	36.4%	48.6%
英国	-	-	-	52.0%	-	55.0%
フィンランド	-	-	-	38.0%	-	-
フランス	-	-	-	65.1%	66.9%	66.4%
イタリア	-	49.0%	47.6%	-	-	-
ラトビア	-	-	-	-	79.0%	-
オランダ	41.6%	43.2%	43.9%	73.7%	21.5%	-
ポーランド	-	-	13.0%	-	-	47.6%
スペイン	-	72.3%	-	-	-	-
スウェーデン	-	-	-	21.0%	-	-
スイス	-	-	-	-	21.5%	-

-：調査されていないことを示す。

その他、2015 年にオーストラリアで分離されたと畜場出荷豚の盲腸内容由来大腸菌の ST 合剤耐性率は 34.3% (69/201 株)、2006～2016 年にスペインで分離された病豚由来コリスチン耐性遺伝子 (*mcr-1*) 保有下痢原性大腸菌の ST 合剤耐性率は 73.5% (47/65 株) であったと報告されている。（参照181、182）

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) 黄色ブドウ球菌及び大腸菌における ST 合剤耐性機序及びその遺伝学的情報

[Ⅱ. 5]に記載したとおり、スルホンアミドに対する耐性及びトリメトプリム又はオルメトプリムに対する耐性を重複して獲得したものが ST 合剤耐等に対する耐性を獲得すると推定され、オルメトプリムに対する耐性機序はトリメトプリムに対するものと同様と推察される。黄色ブドウ球菌及び大腸菌における主なスルホンアミド又はトリメトプリム耐性機序としては、標的酵素の調節性変化、標的酵素遺伝子の突然変異による標的部位の変化及び薬剤耐性標的酵素による獲得耐性がある。標的酵素の調節性変化については、[Ⅱ. 5. (1). ③]に記載したとおりである。また、標的酵素遺伝子の突然変異による標的部位の変化については、[Ⅲ. 2. (2)]に後述し、この項目では薬剤耐性標的酵素による獲得耐性について黄色ブドウ球菌又は大腸菌に関する情報を記載する。

伝達性のスルホンアミド耐性遺伝子として DHPS 代替酵素をコードする *sul1*～*sul4* 遺伝子が、伝達性のトリメトプリム耐性遺伝子として DHFR 代替酵素をコードする *dhfr* 遺伝子が報告されている (参照 52～56)。

家畜由来黄色ブドウ球菌の MGE を介したスルホンアミド耐性には、多くの場合 *sul1* 遺伝子を構成遺伝子として含むクラス 1 インテグロンが関与し、その遺伝子カセット内にはトリメトプリム耐性遺伝子である *dhfrA1*、*dhfrV* (*dhfrA5* 又は *dhfrA30* に相当) や *dhfrA12* が検出されることが報告されている (参照 183、184)。家畜由来 MRSA や家畜由来 *Staphylococcus* 属菌では *dhfrG* 及び *dhfrK* の検出頻度が高く、*dhfrA* 及び *dhfrD* の検出報告は限られている (参照 99、100、102、185、186)。

dhfrG 遺伝子はヒト由来 MRSA の染色体性のトリメトプリム耐性遺伝子として同定されており、黄色ブドウ球菌における伝達性は明らかにされていないが、腸球菌の接合伝達性プラスミドや *Listeria monocytogenes* の接合伝達性 Tn6198 上にコードされることが報告されている (参照 92、94、107、108)。

dhfrK は豚由来 MRSA ST398 のプラスミド性トリメトプリム耐性遺伝子として同定された (参照 96)。ドイツでの調査によると、*dhfrK* は LA-MRSA ST398 においてテトラサイクリン耐性遺伝子 *tet(L)* に隣接して又は単独で多様なプラスミド上に検出され、豚由来 MSSA においては染色体上に存在する非接合型トランスポゾン Tn559 内に検出されている (参照 90、96、98、103～106、187)。

家畜由来大腸菌のスルホンアミド耐性は、*sul1*、*sul2* 又は *sul3* 遺伝子のいずれかによるとされている。*sul1* 遺伝子はクラス 1 インテグロンの構成遺伝子の一つとして遺伝子カセット内の他の薬剤耐性遺伝子とともに見出されるため、広く分布することが知られている。*sul2* 遺伝子はストレプトマイシン耐性遺伝子 *strAB* とともに多剤耐性プラスミド上に見いだされることが多い。*sul3* 遺伝子は、2003 年にスイスの豚由来大腸菌に見いだされた後、EU や北米の豚や鶏由来大腸菌のプラスミドで検出されており、マクロライド耐性遺伝子 *mef(B)* やクラス 1 インテグロンとの関連性についても報告されている。(参照 188)

(2) 突然変異による薬剤耐性の獲得とその影響

ヒト臨床由来黄色ブドウ球菌のスルホンアミド耐性株では、染色体上の *folP* 遺伝子変異によって DHPS にアミノ酸置換が生じており、一部のアミノ酸変異株では増殖性試験において野生株と比べて有意な倍加時間の延長がみられると報告されている。(参照189)

プラスミド性 *dhfr* 遺伝子を保有しないヒト臨床由来黄色ブドウ球菌のトリメトプリム耐性株 (MIC $\leq 256 \mu\text{g/mL}$) では、染色体上の *folA* 遺伝子変異によって生じた DHFR のアミノ酸置換 F98Y によりトリメトプリムと DHFR の親和性が大きく低下すること、F98Y とともに生じた代償性変異 H149R 又は H30N が F98Y 変異に伴う適応負担³を低下させることが報告されている (参照190)。黄色ブドウ球菌の野生株 (トリメトプリムの MIC $1 \mu\text{g/mL}$) をトリメトプリム濃度 16、32 及び $64 \mu\text{g/mL}$ で選択した場合、耐性菌の出現頻度は $1.81 \pm 1.11 \times 10^{-9}$ 、 $2.29 \pm 2.52 \times 10^{-10}$ 及び $1.06 \pm 0.27 \times 10^{-10}$ であり、耐性菌では *folA* 遺伝子の点突然変異によって DHFR にアミノ酸置換が生じるとともに MIC が上昇 ($4 \sim 16 \mu\text{g/mL}$) していたこと、変異株と野生株の競合培養試験で有意な差は認められなかったことが報告されている (参照191)。

大腸菌のスルホンアミド耐性株では、染色体上の *folP* 遺伝子に複数の変異がみられるが、変異株に共通した DHPS アミノ酸置換が認められている。(参照192)

大腸菌のトリメトプリム耐性について、野生株 (トリメトプリムの MIC $0.125 \mu\text{g/mL}$) をトリメトプリム濃度 $2 \mu\text{g/mL}$ で選択した場合、耐性菌の出現頻度は $2.46 \pm 0.60 \times 10^{-10}$ であり、*folA* 遺伝子の点突然変異によって DHFR にアミノ酸置換が生じたことが報告されている (参照193)。また、*in vitro* で選択されたトリメトプリム耐性株では、*folA* 遺伝子変異による DHFR のアミノ酸置換及び *folA* 遺伝子プロモーター領域の変異が報告されている (参照194、195)。ヒト臨床由来トリメトプリム耐性株では、*folA* 遺伝子の点突然変異によって DHFR のアミノ酸置換やプロモーター領域の変異による DHFR 産生量の増加が生じることが報告されている (参照 50、195)。

(3) 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、伝達性のスルホンアミド及びトリメトプリム耐性遺伝子は、ヒト、動物及び環境中から分離されたグラム陰性及び陽性細菌から検出され、プラスミド、トラスポゾン、挿入配列やインテグロン等の 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 インテグロンが黄色ブドウ球菌及び大腸菌においても検出されている (参照196)。クラス 1 インテグロンでは、多くの場合 *sul1* 遺伝子が構成遺伝子の一つとして含まれており、インテグロン内の遺伝子カセットには *dhfr* 遺伝子が高頻度に検出される。クラス 2 インテグロンはトラスポゾン Tn7 の一部として認められ、遺伝子カセット内に *dhfrA1* 遺伝子が高頻度に検出される (参照 112、197)。イン

³ 適応負担 (fitness cost) : 新しい環境に適応するために特定の形質・機構を獲得したこと (例 : 病原体の薬剤耐性獲得) が、かえってその生物集団内において生残するためには負担になる現象又はその程度。

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 111、198～201)。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202～207)。

家畜由来黄色ブドウ球菌のインテグロン保有に関する報告は限られているが、牛乳房炎由来黄色ブドウ球菌 121 株の全てで *sul1* 遺伝子を保有するクラス 1 インテグロンが検出され、遺伝子カセット内に *dfrA1*、*dfrA12* 及び *dhfrV* (*dfrA5* 又は *dfrA30* に相当) がそれぞれ 54 株 (44.6%)、33 株 (27.3%) 及び 4 株 (3.3%) で検出されている。ST 合剤耐性株 39 株中 28 株でいずれかの *dfr* 遺伝子が検出される一方で、ST 合剤感性株でも 82 株中 45 株で *dfr* 遺伝子が検出されている。(参照 183)

家畜由来大腸菌のインテグロン保有状況に関する報告を表 13に示した。(参照 76、208、209)

表 13 家畜由来大腸菌のインテグロン保有状況

調査年	調査国	由来	供試株数	SXT 又は SA/TMP 耐性率	インテグロン保有率	インテグロン保有株に占める <i>dfr</i> 陽性率	参照
2004	オランダ	鶏腸管	234	SA : 94% TMP : 81%	Int1 75.2%	64.8%	(参照 76)
					Int2 10.3%	70.8%	
1998, 1999, 2006	スペイン	健康豚腸管	197	SA : 76.6% TMP : 75.1%	Int1/2 78.7%	60.4%	(参照 209)
		健康鶏腸管	196	SA : 53.1% TMP : 35.7%	Int1/2 50%	59.1%	
2008-2012	イタリア	肉用鶏	110	SXT : 63.6 %	Int1 61.8%	32.4%	(参照 208)
					Int2 9.1%	60.0%	
		採卵鶏	31	SXT : 32.3 %	Int1 48.4%	6.7%	
					Int2 6.5%	0%	

SA : スルフォンアミド、SXT : スルファメトキサゾール・トリメトプリム、TMP : トリメトプリム

黄色ブドウ球菌の伝達性トリメトプリム耐性遺伝子である *dfrA* や *dfrK* では、IS257、Tn4003 や Tn559 等がこれらの遺伝子の可動性に関与している (参照210、211)。*dfrK* は MRSA ST398 の多剤耐性プラスミド上に *tet(L)* と関連して又は染色体 DNA 上の Tn559 の一部として見いだされているが、*Staphylococcus hyicus* や腸球菌でも検出されている (参照 90、96、98、103、106、187、212)。Tn4003 は *dfrA* が IS257 に挟まれた構造を持ち、染色体 DNA に組み込まれるほか、*Staphylococcus* 属菌の種々の接合伝達性多剤耐性プラスミド上にも見いだされている (参照 211、213)。

黄色ブドウ球菌での *dfiD* の検出はほとんど見られないが、*S. haemolyticus* や *L. monocytogenes* のプラスミド上に検出されている (参照 86、214)。*L. monocytogenes* の *dfiD* 保有プラスミドは広宿主域性であり、自己伝達性プラスミドや接合性トランスポゾン Tn1545 によって黄色ブドウ球菌、大腸菌、*L. monocytogenes* 及び *E. faecalis* の間で伝達することが報告されている (参照 214)。また、実験的には、多剤耐性伝達性プラスミドを保有する糞便由来大腸菌を経口投与した実験鶏に、鶏病原性大腸菌を気嚢内接種し、ST 合剤を飲水投与した結果、腸管内において多剤耐性プラスミドが大腸菌間で伝達されて優勢となること、また、当該多剤耐性プラスミドを保有する病原性大腸菌が出現したことが報告されている。(参照 201、215)

(4) 多剤耐性等

① 黄色ブドウ球菌

東北地方の出荷豚由来 LA-MRSA ST398 では、分離した 14 株全てがアンピシリン及びテトラサイクリン耐性を示し、13 株がトリメトプリム耐性を示した (参照 162)。耐性の遺伝的背景は示されていないが、海外の報告において LA-MRSA ST398 の多剤耐性プラスミド上に *dfiK* がテトラサイクリン耐性遺伝子 *tet(L)* に隣接して局在することが明らかにされており、共耐性による選択への関与が指摘されている (参照 96、103)。

最近の中国での調査によると、豚、鶏等から分離された MRSA 128 株中 20 株 (15.6%) がリネゾリド耐性に関与する *cfr* 遺伝子保有株であり、*cfr* 遺伝子保有株の ST 合剤耐性率は 60%、非保有株の ST 合剤耐性率は 40.7% であった。豚及び鶏由来 *cfr* 遺伝子保有株は LA-MRSA ST9 であり、*cfr* 遺伝子は *fexA* 及び *erm(C)* 遺伝子とともにプラスミド上に共存するが、当該プラスミド上に ST 合剤耐性に関与する耐性遺伝子は共存しないことが報告されている。(参照 216)

一方、ヒト臨床由来 MRSA の接合伝達性多剤耐性プラスミド上には *cfr*、*tet(L)* 及び *dfiK* が共存し、リネゾリド耐性、テトラサイクリン耐性及び ST 合剤耐性が同時に接合伝達されることが報告されている。(参照 217)

② 大腸菌

国内で 2009 年に健康肉用牛の直腸便から分離された大腸菌 3147 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 218)。上記の多剤耐性株から選択したトリメトプリム耐性を含む 9 剤又は 11 剤耐性株 45 株のうち 39 株で検出された IncFIB プラスミド上にはトリメトプリム耐性遺伝子 (*dhfr I* (*dfiA1* に相当)、*dhfr VII* (*dfiA7* に相当)、*dfiA12*) に加え、β-ラクタム耐性遺伝子 (*bla_{TEM}*、*bla_{CTX-M}*、*bla_{CMY}*)、アミノグリコシド耐性遺伝子 (*strA*、*strB*、*aphA1*、*aphA1-1AB*、*aacC2*)、テトラサイクリン耐性遺伝子 (*tetA*、*tetB*、*tetC*) 及びクロラムフェニコール耐性遺伝子 (*catI*) 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 219)。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、101 株にトリメトプリム耐性がみられた（参照 177）。

また、国内で 2001 年に 8 農場からの出荷豚の糞便から分離されたテトラサイクリン耐性大腸菌 455 株中 ST 耐性株は 70 株（15.4%）であり、農場ごとの ST 耐性率は 0～38.0%と違いがみられた。各農場の分離株から約 20%を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%）、*df*r 遺伝子保有株は 19 株（17.6%）であった。（参照220）

国内外で家畜由来 ESBL 産生大腸菌の ST 合剤耐性率が高いことが報告されている。国内の健康乳牛糞便由来株では CTX-M、特に CTX-M-15 産生株ではほとんどがカナマイシン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコールとともに ST 合剤耐性株であったと報告されている（参照221）。また、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、牛由来株で 66.4%、豚由来株で 60.0%、鶏由来株で 30.0%が ST 合剤耐性であったと報告されている（参照222）。ESBL 遺伝子は IS を介してクラス 1 インテグロン、プラスミドやトランスポゾンに組み込まれて腸内細菌科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223、224）。国内においても、健康肉用鶏由来大腸菌から検出された多剤耐性プラスミドについて、*bla*_{CMY-2} 遺伝子保有プラスミドによる ST 合剤耐性の共伝達の可能性や、プラスミド上の ESBL 遺伝子（*bla*_{CTX-M-3} 又は *bla*_{CMY-2}）とスルホンアミド耐性遺伝子（*sul1* 又は *sul2*）及びトリメトプリム耐性遺伝子（*df*rA12 又は *df*rA1/12）の共存が報告されている（参照225～227）。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}、スルホンアミド耐性遺伝子、トリメトプリム耐性遺伝子及びコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* による共耐性やカルバペネム耐性遺伝子 *bla*_{NDM-4}、*sul1* 及び *df*rA12 による共耐性が報告されている（参照228、229、）。

（5）使用量

動物用医薬品として、スルファジメトキシシ・トリメトプリムは豚及び鶏に対して飼料添加による経口投与で、スルファモノメトキシシ・オルメトプリムは牛に対して強制経口投与で、豚及び鶏に対して飼料添加又は飲水添加による経口投与で、スルファメトキサゾール・トリメトプリムは豚に対して飼料添加又は飲水添加による経口投与で、鶏に対して飼料添加による経口投与で、スルファドキシシ・トリメトプリムは豚に対して筋肉内注射で、それぞれ使用できる。（参照 2）

〔Ⅱ． 1．（4）〕に動物種別に ST 合剤等の推定販売量を記載したが、これら成分の投与経路別の販売量を表 14 に示した。（参照 11）

家畜に動物用医薬品として使用される ST 合剤等の牛での販売量は少なく、豚及び鶏での販売量が多い。なかでも豚でのスルファメトキサゾール・トリメトプリムの販売量が最も多く、ST 合剤等全体の販売量のほぼ 9 割を占めている。

表 14 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用される ST 合剤等の推定年間販売量¹⁾
(投与経路別)(原末換算)(kg)

動物種	投与経路 ²⁾	成分 ³⁾	原末換算量(kg)/年										計
			2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
肉用牛	注	SDMX	523.8	295.3	281.1	279.4	237.6	263.1	177.6	109.2	117.0	124.8	2,408.9
		SMMX	585.2	451.1	117.2	233.2	193.7	156.1	194.4	348.3	264.5	268.3	2,811.9
		SD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12.2	12.2
	経	SDMX・Na	7.1	6.4	5.1	7.6	4.0	37.0	46.5	43.0	26.3	11.0	194.0
		SMMX	5,892.9	3,954.3	2,413.9	2,502.3	3,165.2	3,019.2	3,075.8	3,338.6	3,378.9	3,498.4	34,239.6
		SMMX・Na	291.3	269.2	2,895.9	405.0	468.6	459.6	478.6	428.5	476.3	424.4	6,597.4
乳用牛	注	SDMX	417.8	522.6	488.1	494.6	411.3	450.1	302.1	211.2	238.9	276.9	3,813.5
		SMMX	1,170.3	902.3	234.3	466.3	387.4	312.2	388.9	696.6	529.0	536.6	5,624.0
		SD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24.3	24.3
	経	SDMX・Na	27.1	25.6	22.2	29.4	20.2	0	0	0	0	0	124.4
		SMMX	5,284.6	3,616.1	2,263.1	2,387.7	3,360.5	3,164.7	3,220.5	3,506.6	3,591.4	3,757.6	34,152.8
		SMMX・Na	291.3	269.2	2,895.9	405.0	468.6	459.6	478.6	428.5	476.3	424.4	6,597.4
豚	注	SDMX	244.8	276.5	245.1	261.7	219.4	256.9	157.9	158.3	195.1	247.0	2,262.7
		SMMX	877.7	676.7	175.7	349.7	290.6	234.2	291.7	522.5	396.7	402.4	4,218.0
		SD	542.9	306.2	401.3	332.4	323.5	282.5	287.8	341.8	324.7	260.3	3,403.4
	経	SDMX	1,953.6	287.1	460.2	851.6	666.4	855.8	516.2	721.5	957.3	671.4	7,941.0
		SDMX・Na	20.0	245.0	257.8	257.5	189.4	74.0	93.0	86.0	52.5	88.0	1,363.2
		SMMX	16,538.1	10,484.2	5,041.6	9,111.5	8,479.5	7,702.0	7,460.6	7,937.1	8,287.9	8,681.3	89,723.7
		SMMX・Na	480.4	440.5	4,797.4	666.6	770.4	760.5	787.3	708.3	791.3	699.0	10,901.1
		SMXZ	69,536.7	55,138.6	53,091.9	56,077.1	60,074.3	48,808.2	47,998.3	45,843.6	53,086.9	48,698.5	538,354.2
肉用鶏	経	SDMX	250.4	25.4	20.2	190.5	71.5	191.0	78.2	284.8	184.0	177.8	1,473.8
		SDMX・Na	1,100.1	1,504.0	1,165.9	249.9	185.4	37.0	46.5	43.0	26.3	11.0	4,369.0
		SMMX	3,459.7	2,237.3	829.8	2,043.9	1,856.1	1,778.0	1,823.0	1,910.8	1,891.3	1,878.8	19,708.7
		SMXZ	2,592.4	791.7	2,562.2	3,632.3	4,143.1	11,365.4	9,696.0	5,723.8	4,177.3	3,313.2	47,997.5
採卵鶏	経	SDMX	275.2	0.0	0.0	257.7	72.5	270.2	92.9	0.0	182.7	100.8	1,251.9
		SDMX・Na	272.2	315.3	228.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0	816.2
		SMMX	2,547.3	1,639.0	314.3	1,470.8	1,328.6	1,273.2	1,302.7	1,322.8	1,317.6	1,252.5	13,768.7
		SMXZ	4,117.3	622.1	3,932.7	4,014.6	4,833.6	2,967.6	2,529.4	1,431.0	754.2	525.9	25,728.4

—：販売実績が無いことを示す

1) 単剤としてのみ承認されている成分を含む

2) 注：注射剤、経：経口剤

3) SDMX：スルファジメトキシシ、SMMX：スルファモノメトキシシ、SD：スルファドキシシ、SMXZ：スルファメトキサゾール。SDMX 及び SMMX については単剤の販売高を含む。

IV. ばく露評価に関する知見

ばく露評価では、評価指針の第2章第2の2に基づき、ヒトがハザードにばく露され得る経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産食品を介してハザードのばく露を受ける可能性及びその程度を評価する。ばく露評価の範囲は、牛、豚及び鶏又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷された時点から、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取する時点までとする。

1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量

牛、豚及び鶏由来の年度別畜産物需給の推移を表 15 に示した(参照230)。1人当たり消費量は、ほぼ横ばいで推移している。

表 15 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	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
牛肉	消費量 (kg)	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0	5.9	5.8	6.0	6.3	6.5
	自給率 (%)	43	42	40	42	41	42	40	38	36	36
牛乳 乳製 品	消費量 (kg)	84.5	86.4	88.6	89.4	88.9	89.5	91.1	91.3	93.4	95.7
	自給率 (%)	71	67	65	65	64	63	62	62	60	59
豚肉	消費量 (kg)	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.8	12.2	12.4	12.8	12.9
	自給率 (%)	55	53	52	53	54	51	51	50	49	48
鶏肉	消費量 (kg)	11.0	11.3	11.4	12.0	12.0	12.2	12.6	13.0	13.4	13.8
	自給率 (%)	70	68	66	66	66	67	66	65	64	64
鶏卵	消費量 (kg)	16.5	16.5	16.7	16.6	16.8	16.7	16.9	16.9	17.4	17.5
	自給率 (%)	96	96	95	95	95	95	96	97	96	96

注：自給率は重量ベース

2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定した ST 合剤耐性黄色ブドウ球菌及び大腸菌について、黄色ブドウ球菌及び大腸菌の一般的な生物学的特性及び当該感性菌と生物学的特性が異なること等を示す知見を整理した。

（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 黄色ブドウ球菌

平成 21 年度食品安全確保総合調査「食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告書」より黄色ブドウ球菌の食品中での生残性等に関する項目を表 16 に示した。（参照 156、231）

黄色ブドウ球菌は、乾燥、冷蔵、冷凍又は室温での保存では抵抗性がある（参照232、233）。低温条件下での生残性については、 -20°C で 24 時間の冷凍保存後のニンジン刺身表面の菌数低下は生じず、凍結に対する黄色ブドウ球菌の耐性が高いことが報告されている（参照234）。

表 16 黄色ブドウ球菌の食品中での生残性等

項目			概要
微生物等に関する情報	生化学的性状		通性嫌気性のグラム陽性球菌。耐塩性であり、食塩濃度 0～15%の培地中で増殖する。また、コアグラゼ産生を示し、ウサギ血漿を凝固する。細胞壁にプロテイン A という特異タンパクを保有する。
	毒素		エンテロトキシン(SE)は極めて耐熱性が高く、100℃、20 分間の加熱によっても完全に失活しない。また、種々のタンパク質分解酵素に対しても抵抗性を示す。
媒介食品に関する情報	食品中での増殖性・生残性	温度	本菌の増殖温度は 5～8～47.8℃(至適 30～37℃)。SE 産生温度は 10～46℃(至適 35～40℃)。
		pH	本菌の増殖 pH は 4.0～10.0(至適 6.0～7.0)。SE 産生 pH は 4.0～9.8(至適 6.5～7.3)。
		水分活性	0.90～0.94～0.99 以上。
	殺菌条件		62℃、30 分の加熱で死滅。次亜塩素酸ソーダ 100ppm、1 分で死滅。ただし、食品中で産生された SE は耐熱性が高く同条件で失活しない。

黄色ブドウ球菌は全ての食料生産動物及びヒトを含むほとんどの恒温動物の皮膚及び粘膜にみられ、広く存在する細菌である。生肉、バルク乳等の動物由来食品で通常検出されるが、他菌との競争に弱く増殖できないため、生の食品（乳房炎罹患牛由来の生乳を除く。）で食中毒を起こすことはまれである。（参照 233、235）

黄色ブドウ球菌は食品製造工場の環境中でもよく生存し、加工機械の細菌叢の一部となり食品の汚染・再汚染源となることがあり得る。（参照 233、235）

ヒト臨床由来 MRSA ST239 のサブクローン間の適応負担の比較において、リファンピシン感性かつ ST 合剤耐性を示す株はリファンピシン耐性かつ ST 合剤感性を示す株と比較して有意に長い倍加時間、競合培養での適応負担の上昇及びマウス感染時の細菌数の低下が認められ、このことがヒト臨床由来 MRSA のサブクローン分布の変化に寄与する可能性が示されている。（参照236）

② 大腸菌

大腸菌は通常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237）

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⁴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238、239）。なお、スルホンアミド及びトリメトプリムを含む多剤耐性を示す 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

⁴ 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）。

告がある（参照240）。

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241）。

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242、243）

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 244）

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 237、245）

ヒト臨床におけるスルホンアミドやトリメトプリムの使用量の減少は臨床由来大腸菌のスルホンアミドやトリメトプリム耐性の低下をもたらさず、耐性に伴う適応負担が認められないことが報告されている（参照 62、113、246）。また、大腸菌において、トリメトプリム耐性トランスポゾン Tn7 及びクラス 1 インテグロンの獲得による適応負担は認められず、*sul2* 遺伝子保有プラスミドの獲得は適応性の増加をもたらすことが報告されている（参照247～249）。

（2）ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

① 黄色ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚、鼻腔等の常在菌である。健康なヒトでも特に鼻前庭及び咽喉頭の常在細菌叢の一部として定着しており、その保菌率は約 30%とみられている（参照 156、250）。健康なヒト及び入院患者の調査をまとめた報告では、MRSA を含む黄色ブドウ球菌の鼻腔保菌者は 40%、腸管保菌者は 20%であり、鼻腔と腸管に由来する菌株は同一であることが多いが、腸管保菌者のうち 37%は鼻腔での保菌がみられなかった（参照251）。また、健康なヒトが MRSA を含む黄色ブドウ球菌を腸管内に保菌する割合については、黄色ブドウ球菌は 13.8%で MRSA は 1.4%とする報告や、黄色ブドウ球菌は 3.51%で MRSA は 0.47%とする報告がある（参照 252、253）。成人は一般に、ブドウ球菌の感染に対してかなりの抵抗力がある（参照 232）。国内の新生児に関する調査では、新生児病棟において療養中の 10 日から 104 日齢の MRSA 鼻腔保菌新生児 21 名の全ての糞便から $4.0 \times 10^2 \sim 2.8 \times 10^8$ の MRSA が分離され、それぞれの新生児から分離された鼻腔由来及び糞便由来株は同一のクローンであった（参照254）。

MRSA は健康なヒトの皮膚及び粘膜において一過性に存在するが、MRSA 保菌者に対して広域スペクトル抗菌薬を不適切に長期投与すると、正常細菌叢が崩れ、菌交代現象により MRSA が優勢となる場合がある（参照 250、255）。

また LA-MRSA ST398 では、ヒトから家畜への宿主適応過程において、ヒトへの定着性、伝達性及び病原性の低下が起きたと考えられている。LA-MRSA ST398 のヒトへの第一義的な感染経路は家畜との接触と考えられているが、家畜飼養従事者の鼻腔及び咽喉頭における LA-MRSA ST398 の感染持続性は家畜との接触期間に依存し、高ばく露集団であっても家畜との接触がない場合の感染は主に一過性であることから、LA-MRSA はヒトにおける持続的定着性に乏しいと示唆されている。（参照256～259）

ドイツの家畜飼育密度の高い地方の病院での調査によると、LA-MRSA clonal complex (CC)398 が分離された患者 55 名中 34 名 (62%) が、家畜との直接的な接触歴がみられたが、21 名 (38%) では、直接的な接触歴がみられなかった。他のリスク要因として、農場及び農場隣接地での居住や入院歴に加えて、汚染食品の摂取や調理、空気を介した拡散の関与も否定できないと報告されている。（参照 167）

デンマークの調査では、家畜との明らかな接触のない都市居住者で LA-MRSA CC9/CC398⁵株の感染がみられ、ヒト、動物及び食品由来 CC9/CC398 分離株との系統解析において家きん及び家きん肉由来株が多く含まれる系統群 (clade) に属していた。著者らは家きん肉によるヒトへの感染の媒介が示唆されるとし、ヒトでの LA-MRSA の疫学における食品媒介性伝播の役割は小さいという一般的な見解を変えるために十分な知見ではないものの、LA-MRSA の幅広い宿主への高い適応性を示したものと考察している。（参照 168）

② 大腸菌

ヒトの尿路感染症等の原因となる ExPEC は、健康なヒトの腸内細菌叢の一部として定着しており、糞便由来定着菌の泌尿器への上行感染によって ExPEC による尿路感染症が成立すると考えられている（参照260）。鶏大腸菌症の原因菌であるトリ病原性大腸菌（APEC）とヒトの 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 がヒト ExPEC 感染モデルで病原性を示すこと、鶏に対してヒト ExPEC が病原性を示すこと等の理由から、ヒト ExPEC は鶏又は鶏肉に由来することが示唆されている（参照 169、260、261）。一方で、ヒトでの 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 169）。

（3）ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

① 黄色ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌に関する自然界での薬剤耐性の伝達に関する知見は限られているが、ヒトや動物宿主への細菌の定着時に伝達が生じると考えられており、黄色ブドウ球菌の系統内では頻繁に MGE の交換が生じていることがヒト由来株の疫学的知見から示唆されている。黄色ブドウ球菌 ST398 の豚及びヒト由来株を同時に皮膚へ接種したノトバイオート豚での定着試験において、豚由来株からヒト由来株への MGE の

⁵ CC398 のゲノムに CC9 の *spa* 遺伝子を含む領域が組み込まれた新たなハイブリッド型。

伝達は菌接種後 4 時間で認められ、16 日間の実験期間中にバクテリオファージの伝達及びプラスミドのファージ媒介性の伝達が高頻度に関わり、様々な MGE を保有する菌株が鼻腔及び体表に定着したことが報告されている。このことから、MGE の獲得が定着における宿主適応に寄与する可能性が示唆されている。ただし、本試験では *sul* 遺伝子や *dfir* 遺伝子の伝達に関する知見は示されていない。（参照262、263）

一方、ヒト腸内における豚由来株からヒト腸内細菌叢への耐性決定因子やその他の MGE の伝達性を示唆する報告はない。

黄色ブドウ球菌は感染時や埋め込み医療機器表面においてバイオフィルムを形成するが、バイオフィルム形成過程では接合及び薬剤耐性遺伝子の伝達・可動化が促進されること、浮遊培養の状態よりもバイオフィルム中でファージの放出が亢進し、形質導入の可能性が高まることから、バイオフィルム環境において遺伝子伝達が高頻度に生じている可能性が示唆されている。（参照 262）

中国での調査によると、MRSA 臨床由来株でのクラス 1 インテグロン検出率は 42.5%（76 株/179 株）であり、インテグロン保有株 76 株中 38 株（47.4%）の遺伝子カセット内の耐性遺伝子は *dfirA1-orfF-aadA2* であった（参照264）。同一の遺伝子カセットが同じ医療機関で同じ時期に分離されたメチシリン耐性コアグラマーゼ陰性ブドウ球菌から検出されており、クラス 1 インテグロンによる *sul* 及び *dfir* 遺伝子の水平伝播が臨床下のブドウ球菌株間で起きていることを示唆している（参照265、266）。

dfirA 遺伝子がコードされる Tn4003 は染色体 DNA に組み込まれるとともに、*Staphylococcus* 属菌の種々の接合伝達性多剤耐性プラスミド上にも見いだされている（参照 211、213）。*tet(L)-dfirK* クラスターは他の耐性遺伝子とともに LA-MRSA CC398、MRSA ST125 及び *S. epidermidis* ST5 の多剤耐性プラスミド上に見いだされている（参照 96、103、217）。また、*dfirK* 及び *dfirK* がコードされる Tn559 は MRSA、他のブドウ球菌及び *Enterococcus* 属菌で検出されている（参照 90、96、98、103）。*dfirD* 保有プラスミド pIP823 は黄色ブドウ球菌、大腸菌、*L. monocytogenes*、*E. faecalis* 及び *B. subtilis* を含む広宿主域を有し、自己伝達性プラスミドや接合トランスポゾン Tn1545 を介して *L. monocytogenes* と大腸菌間又は *L. monocytogenes* と *E. faecalis* 間での可動化が認められている（参照 214）。

② 大腸菌

ヒトの腸内にはきわめて高密度の細菌叢が存在しており、遺伝子の水平伝播が頻発するとともに、細菌叢を構成する細菌が薬剤耐性遺伝子の保有者となると考えられている（参照267）。過去 6 か月以内に抗菌剤の投与歴及び海外への渡航歴のない健康なヒトの糞便由来大腸菌からも薬剤耐性遺伝子が検出される結果は、腸内に定着した大腸菌が *sul* 及び *dfir* を含む薬剤耐性遺伝子の保有者であることを示している（参照 268）。また、臨床例での知見としては、ヒト腸管内において病原細菌から常在細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269～271）。

sul 及び *dfir* 遺伝子のヒト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 *sul2* 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272）。胃、小腸及び大腸を模した *in vitro*

の実験系では、*sul* 遺伝子を含む多剤耐性プラスミド保有大腸菌が胃酸及び胆汁酸作用下では生残し、大腸環境下では増殖がみられるとともに、大腸部位では2時間後にプラスミドが接合伝達された大腸菌群及び嫌気性菌が検出されたことが報告されている（参照273）。また、マウスを用いた実験では、腸管内での *Salmonella Infantis* 由来のクラス 1 インテグロン保有多剤耐性病原性プラスミドがサルモネラから大腸菌、*Lactobacillus* 属菌等に接合伝達すること、さらに、プラスミドを獲得した大腸菌からサルモネラに再度接合伝達することが報告されている（参照274）。

3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

農場では、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられた「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」（2002 年）及び「畜産農場における飼養衛生管理向上の取組認証基準（農場 HACCP 認証基準）」（2009 年）により、微生物等の汚染防止対策が講じられている。（参照275）

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276）

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277）。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278、279）

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280）

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281、282）。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 281、283、284)。

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。)) が規定されている⁶。さらに、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をしたものが製造・加工に用いられている。（参照285）

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を含む当該細菌に汚染される可能性

① 黄色ブドウ球菌

牛、豚及び鶏では、皮膚及び鼻腔が黄色ブドウ球菌の主な定着部位であるとともに、腸管にも存在している（参照286～288）。このため、と体はと殺解体工程において保菌部位から黄色ブドウ球菌に汚染される可能性がある。また、と体や小売り肉から CA-MRSA と同系統の株が分離されることがあり、食肉処理工程においてヒトから汚染される可能性を示唆している（参照289～294）。

黄色ブドウ球菌は、無芽胞病原菌の中では熱、乾燥、pH 等の細菌の生残性に影響を及ぼす諸因子に対して抵抗性の強い菌である。食品中の黄色ブドウ球菌は容易に死滅せず、50℃前後の高温でも長時間生残し、45℃でも増殖する。また低温にも抵抗性を示し、冷蔵・冷凍保存では長期間生存する。室温の培地上では数か月間生存する。乾燥した状態でも 2～3 か月間生存する。（参照 156、232）

このため、と殺解体工程で黄色ブドウ球菌に汚染された後、食肉等がトリミング、洗浄等の適切な処理が十分されずに出荷され、飲食店の調理場、家庭の台所等に持ち込まれた場合、調理前及び調理中に他の食材を汚染する可能性があるが、調理の際に十分加熱することにより黄色ブドウ球菌は排除されるものと考えられる。

牛の生乳は少数の黄色ブドウ球菌を含んでおり、乳房炎由来の牛乳の場合菌数は高くなる。鶏卵が汚染する原因としては、卵殻表面に黄色ブドウ球菌等のグラム陽性菌が検出されたことから、鶏腸管（糞便）由来が考えられる。未殺菌液卵からはグラム

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

陰性菌が検出されたことから、卵殻を通して内部に侵入すると考えられる。(参照 235、295)

したがって、生乳及び鶏卵では黄色ブドウ球菌による汚染の可能性があるが、[IV. 3.]に記載したとおり、食品衛生法に基づく乳等省令及び規格基準を遵守することにより、黄色ブドウ球菌は排除されるものと考えられる。

② 大腸菌

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

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

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

（2）ハザードとなりうる細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況

① 黄色ブドウ球菌

国内の食品の黄色ブドウ球菌の汚染率は、生乳及び乳製品、豚肉、鶏肉並びに牛肉で 20～40%である。(参照296～298)

黄色ブドウ球菌及び MRSA について、畜産食品における全国的な汚染状況の調査は行われていない。(参照 250)

国内の市販食肉からの黄色ブドウ球菌及びMRSAの検出状況に関する報告を表 17 に示し、以下に報告の概要を記載した。一部の報告では、ST 合剤に対する薬剤感受性試験が実施されているが、試験の対象となった食肉由来 MRSA は全て ST 合剤感性であった。

2002 年 5 月～2003 年 8 月に 47 都道府県の小売店から採取された鶏の生肉及び内臓 444 検体のうち、292 検体（65.8%）が黄色ブドウ球菌陽性であった。この 292 検体から分離された黄色ブドウ球菌 714 株のうち、鶏もも生肉及び鶏肝臓から *mecA* 遺伝子を保有する SCC*mecIV* の MRSA 2 株（0.3%）が分離された。これは、国内の鶏生肉からの MRSA 分離例についての初の報告であった。なお、この 2 株は、ヒト由来株に特徴的な生物型（biovar）であったことから、加工工程で鶏生肉を取り扱う従業員によって伝播されたものであることが示唆された。(参照 292)

2002 年 5 月～2004 年 9 月に分離された牛精肉由来 18 株、豚精肉由来 18 株、鶏精肉由来 196 株、2005 年 5～10 月に分離された牛ひき肉由来 26 株、豚ひき肉由来 30 株、鶏ひき肉由来 32 株の黄色ブドウ球菌において、*mecA* 遺伝子を保有する MRSA

は豚ひき肉由来の1株だけであった。(参照299)

2003年4月～2011年3月に採取された市販食肉305検体(牛肉、豚肉、鶏肉、しか肉、いのしし肉、かも肉等。輸入食肉を含む。)のうち、68検体(22.3%)が黄色ブドウ球菌陽性であった。この68検体から分離された黄色ブドウ球菌78株のうち、MRSAは4検体(豚肉1検体、鶏肉2検体及びかも肉1検体)から分離され、鶏肉及びかも肉由来株はST8/t1767/SCC*mec* IVであった。なお、散発下痢症患者由来MRSA 14株との分子疫学的比較では、ヒト糞便由来1株と鶏肉及びかも肉由来の1株ずつのPOT型及びPFGEパターンが一致した。著者らは、少なくともコアグラゼⅢ型・エンテロトキシンC (SEC) 型のうち一部特定の遺伝子型のMRSAは、食肉等の食品を介して市中に蔓延している可能性があることが示唆されたが、このMRSAが生産段階で家さんが保菌していたものか、又は食鳥処理工程でヒトから汚染されたものかは不明であるとしている。鶏肉及びかも肉由来株についてはST合剤に対する薬剤感受性試験が実施されており、いずれもST合剤感性であったと報告されている。(参照158、300)

2008～2009年に分離された牛ひき肉由来3株、豚肉由来2株、豚ひき肉由来1株、鶏肉由来1株及び台湾産あひる肉由来1株のMRSAは、ST8/*spa*t1767/SCC*mec* IVI (牛ひき肉及び豚ひき肉由来2株)、ST8/*spa* t1767/SCC*mec* 型別不能(豚肉及び鶏肉由来2株)、ST8/*spa*t4133/SCC*mec* IVI (牛ひき肉1株)、ST88/*spa*t1028/SCC*mec* IV (豚肉1株)、ST59/*spa* t3385/SCC*mec* V (牛ひき肉由来1株) 及びST573/*spa* t3525/SCC*mec* IV (あひる肉由来1株) であった。これらのMRSA株のうち、ST8/*spa* t1767 又は t4133/SCC*mec* IVI の3株は、ヒト由来市中感染型MRSA 10株(ST8/*spa* t1767 又は t17177/SCC*mec* IVI) 及び牛乳房炎由来MRSA 1株(ST8/*spa* t1767/SCC*mec* IVI) と同一のPFGEパターンを示し、疫学的関連性が示唆された。(参照301)

2017年に東京都内で流通した牛肉20検体、豚肉40検体及び鶏肉43検体のうち、豚肉2検体(5.0%) 及び鶏肉5検体(11.6%) から分離されたMRSAは、ST97/cc97/SCC*mec* V (豚肉由来1株)、ST8/cc8/SCC*mec* IV (豚肉由来1株) 及びST4663/cc8/SCC*mec* IV (鶏肉由来5株) であった。なお、国内の他の報告よりもMRSAの検出率が高いことについて、増菌後にMRSA選択分離培地を使用して検出したことが主な要因だと筆者らは考察している。分離されたMRSAは全てST合剤感性であったと報告されている。(参照302)

表 17 市販食肉からの黄色ブドウ球菌及び MRSA の検出状況

検体	分離年月	都道府県数/ 小売店舗数	検体数	黄色ブドウ球菌陽性検体数 (陽性率(%))	黄色ブドウ球菌分離株数	MRSA 陽性検体(菌株)数(陽性率(%))	型別	(参照)
鶏肉(内臓を含む。)	2002.5~ 2003.8	47/ 145	444	292 (65.8)	714	2 (0.3%)	SCC <i>mec</i> IV	(参照 292)
鶏精肉	2002.5~ 2004.9	47/131			196	0		(参照 299)
豚精肉		2/18			18	0		
牛精肉		2/18			18	0		
鶏ひき肉	2005.5~ 10	2/32			32	0		
豚ひき肉		2/30			30	1 (3.3)	NT	
牛ひき肉		2/26			26	0		
鶏肉	2003.4~ 2011.3	1/1	107	38 (35.5)	41	2 (1.9)	ST8/t1767/ SCC <i>mec</i> IV	(参照 300)
牛肉			95	12 (12.6)	13	0		
豚肉			65	5 (7.7)	5	1 (1.5)	NT	
鹿肉			21	9 (42.9)	13	0		
いのしし肉			5	2 (40.0)	3	0		
馬肉			5	0	0	0		
狩猟鳥肉			4	0	0	0		
かも肉			2	2 (100)	3	1 (50.0)	ST8/t1767/ SCC <i>mec</i> IV	
うずら肉			1	0	0	0		
食品(食肉を含む。)	2008~ 2009	不明/不明	5,435 (食肉検体数不明)			8 (0.15)		(参照 301)
						(2)牛・豚ひき肉	ST8/t1767/ SCC <i>mec</i> IV	
						(2)豚肉・鶏肉	ST8/t1767/ SCC <i>mec</i> 型別不能	
						(1) 牛 ひき肉	ST8/t4133/ SCC <i>mec</i> IV	
						(1)豚肉	ST88/t1028/ SCC <i>mec</i> IV	
						(1) 牛 ひき肉	ST59/t3385/ SCC <i>mec</i> V	
牛肉 豚肉 鶏肉	2017	1/不明	20			0		(参照 302)
			40			2 (5.3)	ST97/CC97/ SCC <i>mec</i> V ST8/CC8/ SCC <i>mec</i> IV	
			43			5 (11.6)	ST4663/CC8/ SCC <i>mec</i> IV	

NT : not tested

② 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 18 のとおりである。(参照303)

表 18 国内各地の食肉販売店の牛、豚及び鶏ひき肉における大腸菌の検出状況

調査年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
大腸菌													
牛 検体数	127	146	137	114	115	102	99	10	4	2	-	-	-
ひき肉 陽性 検体数	74	94	88	70	70	67	58	7	0	0	-	-	-
陽性率 (%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0	0	0	-	-	-
豚 検体数	167	190	177	165	174	144	136	15	4	7	-	-	-
ひき肉 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 検体数	96	129	196	216	198	159	217	19	3	-	-	-	-
ひき肉 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、2014 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薬剤感受性試験を行った結果は表 19 のとおりである。2014 年及び 2015 年に牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌におけるスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の耐性率は牛ひき肉由来株で 17.3%、豚ひき肉由来株で 19.2%と概ね同程度であったが、鶏肉検体由来株ではやや高く、市販鶏肉由来株では 29.2%、食鳥処理場鶏肉由来株では 33.3%であった。(参照304、305)

表 19 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大腸菌のスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤に対する薬剤感受性

年	検体	試験菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性菌株数	耐性率 (%)
2014	牛ひき肉	52	≤ 0.12~>8	≤ 0.12	>8	9	17.3
	豚ひき肉	73	≤ 0.12~>8	≤ 0.12	>8	14	19.2
2015	市販鶏肉	106	≤ 0.12~>8	≤ 0.12	>8	31	29.2
	食鳥処理場鶏肉	60	≤ 0.12~>8	≤ 0.12	>8	20	33.3

注：ブレイクポイントは 76/4 µg/mL

※：スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の MIC は、TMP の濃度で示す

V. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第2章第2の3に基づき、本評価書で特定したハザードにばく露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、ヒト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評価する。

1. ハザードを含む当該細菌のばく露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

(1) 黄色ブドウ球菌感染症

① 発生原因

a. 黄色ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌による菌血症及び呼吸器感染症は、外鼻孔、鼻前庭等の常在菌による内因性の感染が多いと示唆されることが、遺伝学的調査によって報告されている。(参照306、307)

b. MRSA 感染症

一般的に、MRSA の経口摂取では、胃酸及び胃腸管内の正常細菌叢が MRSA の胃腸管内への定着を阻止し、感染は成立しないと考えられる(参照308)。世界的には食品を媒介した MRSA による疾病事例報告は2例あるが、一方は毒素型食中毒であり、他方は保菌者による汚染食品が院内感染の原因となった例であることから、現段階で MRSA 伝播又は感染症の原因として汚染食肉はあまり重要ではないと考えられる(参照308～310)。

MRSA 腸炎の発生機序として、上気道に定着した MRSA の胃への侵入、胃切除や抗潰瘍剤の投与による胃酸 pH の上昇に伴う MRSA の増殖及び腸への侵入、抗菌性物質投与による腸内細菌叢の変動及び MRSA の選択・増殖があると考えられ、菌交代性腸炎の一つである。抗菌薬投与に伴う下痢症から分離される黄色ブドウ球菌の多くは MRSA である。エンテロトキシンが小腸上皮の損傷に関与すること、重症化には TSST-1 (Toxic Shock Syndrome Toxin-1) 等の毒素が関与することが示唆されている。MRSA 腸炎の報告は少数である。(参照311～314)

一方、最近の報告によると、ヒトの食中毒、腸炎、下痢症等への MRSA の関与が確認されていること、食品由来 MRSA からエンテロトキシン遺伝子の検出やエンテロトキシン産生が確認されていることから、MRSA は食中毒の原因となりうると考えられている(参照315)。また、腸管内の MRSA は食細胞によって体内の損傷部位や手術部位に移動し、感染症を引き起こす可能性が示唆されている(参照316、317)。

MRSA はヒトの医療関連感染を起こす代表的な細菌であり、院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高い。MRSA には、従来知られている院内感染型 MRSA (HA-MRSA : hospital-acquired MRSA) と性状が異なる CA-MRSA 及び LA-MRSA が存在している。このうち、家畜から畜産食品を介してヒトに感染する可能性があるものとしては、LA-MRSA が想定される。(参照158)

HA-MRSA は院内感染の主要な原因菌であり、多くの施設において分離される菌のトップを占めている。HA-MRSA は入院患者や医療関係者、医療施設から分離され、主に病院内で感染する。50 歳以上の易感染者が感染を起こしやすく、感染のリスク因子として、入院又は手術、長期療養施設への長期入所、透析、カテーテルの留置等が挙げられる。（参照 250、318、319）

上記の HA-MRSA リスク因子に該当しない患者（過去 1 年以内に入院歴がない外来患者）から分離される MRSA を CA-MRSA として区別しており、これによる死亡例が 1997 年以降世界的にみられるようになった。CA-MRSA の遺伝系統は地域により異なり、特に米国で拮がっている高病原性 CA-MRSA USA300 は他の地域の CA-MRSA に比べ感染力が強い。CA-MRSA 感染者の多くは小児から青年までの層で、皮膚接触によって感染する。感染リスクが高い環境やリスク因子としては、学校、軍隊、競技チーム、刑務所、入れ墨等が挙げられる。（参照 250、318）

LA-MRSA のヒトに対する影響は知見が限られているが、これまで幾つかの報告がなされている。2004 年にオランダの養豚従事者の家族から最初に分離が報告された LA-MRSA ST398 は、その後短期間に欧州の牛や家きん農場に拡散し、ヒトにも伝播した（参照 158、320～324）。欧州では、豚での ST398 株の陽性率が高い地域では、院内感染に大きな影響を与えている可能性が指摘されている。オランダの報告では、豚飼養密度が高い地域の病院は MRSA 罹患率が 3 倍上昇し、ドイツの報告では、家畜飼養密度が高い地域の病院は入院時 MRSA 定着患者の 22% が農場由来の株であったとしている（参照 310、325、326）。また、欧州では ST398 株の院内感染症事例の報告があり、更に同株はヒトに対して心内膜炎、軟部組織感染症、人工呼吸器関連肺炎等重症感染症を引き起こすことが報告されている（参照 310）。動物からヒトへの LA-MRSA の伝播経路は、LA-MRSA の疫学的・遺伝学的報告から、主に動物との物理的な接触によるものと考えられている（参照 310）。ドイツの家畜飼育密度の高い地方の病院での調査によると、LA-MRSA CC398 が分離された患者 55 名中 34 名（62%）では、家畜との直接的な接触歴がみられたが、21 名（38%）では、直接的な接触歴がみられなかった。家畜との直接的な接触以外のリスク要因としては、農場及び農場隣接地での居住や入院歴に加えて、汚染食品の摂取や調理、空気を介した拡散の関与も否定できないことが報告されている。（参照 167）

国内においては、白血球溶解毒素（Panton-Valentine leukocidin : PVL）遺伝子を保有する MRSA ST398 による死亡事例が報告されているが、筆者らは遺伝子解析の結果等から中国のヒト由来 CA-MRSA CC59 の株に近縁であり、動物関連の株ではないと推測している（参照 327）。

別の報告では、PVL 遺伝子保有 LA-MRSA CC398 (ST1232) による 2 症例（関節炎及び化膿性皮膚炎）はいずれも患者に家畜との接触歴がないことから、汚染食肉又はヒトを介した感染の可能性が指摘されている。ただし、当該株はデンマークで報告されているヒト病原性の MRSA CC398 と遺伝学的背景や薬剤耐性パターン

が類似していることから、ヒトからヒトへ伝達した可能性が高いと考察されている。(参照 159、160、328)

以上のように、国内では LA-MRSA CC398 の感染事例が散発的に報告されているものの、LA-MRSA によるアウトブレイクや院内感染の報告は無く、LA-MRSA がヒトの医療環境で増加しているという傾向はみられない。このことは LA-MRSA CC398 がヒトに特異的に感染するための病原性因子を産生する能力を失っているためと考えられている⁷。(参照 185、256、329)

また、国内で明確に食品を介して感染したとされるヒトからの LA-MRSA の分離報告はない。

② 病原体検出状況

MRSA 等を含む黄色ブドウ球菌の検出状況について、病原微生物検出情報 (IASR) 及び院内感染対策サーベイランス (JANIS) で公開されている情報を整理した。

a. IASR

IASR 月報における各都道府県市の地方衛生研究所等からの黄色ブドウ球菌分離報告⁸について、2011～2018 年の食中毒菌としての分離報告数を図 1 に、感染性胃腸炎患者由来病原菌としての分離報告数を図 2 に示した (それぞれ月別及び週別の報告数を年単位に合計している。)(参照 330～332)

⁷ EU、北米等 19 ヶ国のヒト関連の 19 株及び家畜関連の 70 株の *S. aureus* ST398 の染色体 DNA の塩基配列解析で、ヒト関連の 19 株 (MSSA) 中 18 株は全て prophage ϕ Sa3 (以下「 ϕ Sa3」という。)を保持し、家畜関連の 70 株 (MRSA 36 株、MSSA 34 株) は ϕ Sa3 の溶原化がみられなかった。 ϕ Sa3 はヒト特異的な自然免疫抑制物質遺伝子をコードしている。ゲノム系統解析から、*S. aureus* ST398 はヒトを起源とし、家畜に伝播拡散する過程で ϕ Sa3 を脱落したためにヒト特異的な自然免疫抑制物質遺伝子を欠損し、同時に SCCmec を含む複数の耐性遺伝子を獲得し多剤耐性化したと考えられている (参照 256)。そのため、家畜関連 *S. aureus* ST398 はヒト特異的な自然免疫抑制物質遺伝子を欠損し、ヒトへの感染能が減弱していることから、家畜からヒトへの感染拡大が少ないと考えられている (参照 185)。近年、ヒトでのアウトブレイクで見出された CC398 LA-MRSA は再びゲノム上に ϕ Sa3 を獲得していることが明らかにされている (参照 379)。

⁸ IASR における黄色ブドウ球菌は、感染症法で規定された報告対象疾患の起因菌ではないため、本報告は全国の地方衛生研究所等から寄せられた情報を累積したものである。長年にわたり実施されてきたため、ある程度の動向は把握できると考えられるが、厳密な定量性を有していないことに注意を要する。(参照 330)

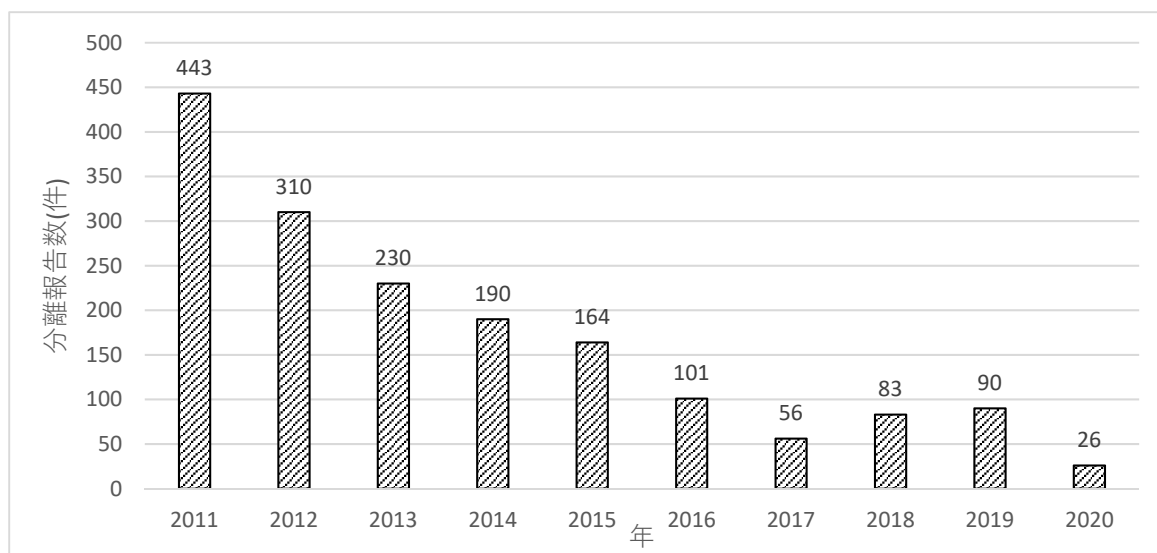


図1 IASRにおける食中毒菌としての黄色ブドウ球菌の分離報告数

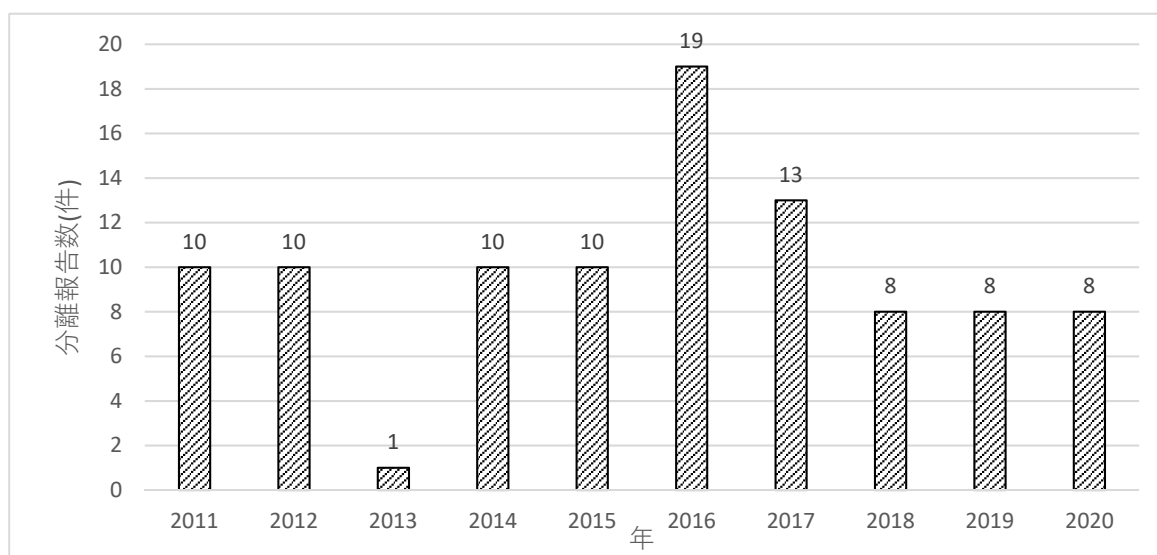


図2 IASRにおける感染性胃腸炎患者由来病原菌としての黄色ブドウ球菌分離報告数

b. JANIS

JANIS 検査部門公開情報 2019 年 1～12 月年報によると、入院として報告された検体のうち、黄色ブドウ球菌が分離された患者数の割合は図3のとおりである。(参照 330、333)

なお、JANIS の参加医療機関数は、2015 年 (1,435 機関) から 2019 年 (2,075 機関) にかけて年々増加していることから、検体数の増加を考慮して割合で表示している。(参照 333)

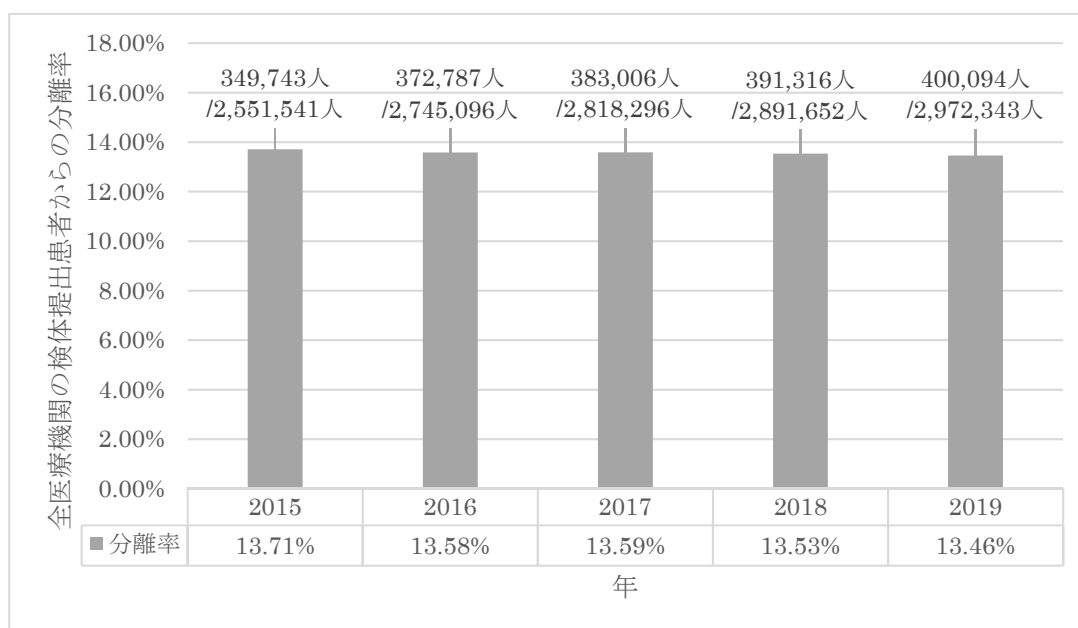


図3 JANISにおける黄色ブドウ球菌検出検体提出患者数の割合（入院）

③ 感染症発生状況

a. 感染症発生動向調査（NESID）

厚生労働省の感染症発生動向調査（NESID）年別報告数（五類定点把握）における2009～2018年のMRSA感染症報告数を表20に示した。全国約500か所の基幹定点（月単位報告）による報告数としては年間20,000件程度が報告されており、定点（指定届出機関）当たりでは年間約50件となっているが、2013年以降は減少傾向にある。（参照250、330、334）

バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）感染症は世界的にもまれで、感染症発生動向調査年別報告数（五類全数把握）によると、届出対象となった2003年11月から2018年までにおいて、国内での発生はない。（参照330、335）

表20 NESID年別報告数におけるMRSA感染症患者報告数（定点把握）

年	MRSA感染症 定点把握（月単位報告）	
	報告数	定点当たり
2009	23,359	49.70
2010	23,860	50.77
2011	23,463	49.82
2012	22,129	46.78
2013	20,155	42.43
2014	18,082	37.83
2015	17,057	35.61
2016	16,338	34.11
2017	16,551	34.55
2018	16,311	33.91

b. JANIS

厚生労働省の JANIS 全入院患者部門のデータによれば、2008～2019 年の入院患者における MRSA 新規感染症患者数の割合は 3～6%程度であった（表 21）（参照 250、336）。この期間において、JANIS が対象とする薬剤耐性菌による新規感染症発症患者数の合計のうち、MRSA が占める割合は 90%程度であった（参照 336）。

表 21 院内感染対策サーベイランス全入院患者部門における MRSA 新規感染症患者数

年	新規 MRSA 感染症患者数 (罹患率(%))	総入院患者数
2008	14,385 (6.05)	2,377,350
2009	15,093 (5.27)	2,865,088
2010	13,178 (4.96)	2,655,911
2011	17,162 (4.81)	3,571,708
2012	16,577 (4.28)	3,874,874
2013	15,509 (3.61)	4,292,431
2014	16,081 (3.39)	4,749,180
2015	17,756 (3.27)	5,422,251
2016	17,728 (3.11)	5,693,149
2017	17,454 (3.03)	5,766,473
2018	17,301 (2.96)	5,848,309
2019	17,134 (2.86)	5,981,681

c. 人口動態統計調査

厚生労働省の人口動態統計調査結果によると、黄色ブドウ球菌に関連する感染症による死亡者数は表 22 のとおりである。（参照 330、337）

表 22 人口動態調査における黄色ブドウ球菌が関連する感染症を死因とする死亡者数

死因	死亡者数/年											
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MRSA 腸炎	-	-	-	-	-	-	-	23	24	14	21	20
ブドウ球菌性 食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄色ブドウ球 菌による敗血 症	222	278	269	246	218	226	177	207	195	198	230	237
MRSA 敗血 症	209	257	248	218	200	202	152	173	161	164	179	176
VRSA 敗血 症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤耐性黄 色ブドウ球 菌敗血症	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	9	0
その他	13	20	21	28	18	23	25	33	34	34	33	22
MRSA 感 染 症(部位不明)	62	54	55	50	69	50	58	48	56	64	59	79
VRSA 感染症 (部位不明)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MRSA 肺炎	1,020	945	992	900	888	772	631	649	611	381	345	344
VRSA 肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SSSS	1	4	1	1	1	4	3	2	8	3	4	4
黄色ブドウ球 菌による新生 児の敗血症	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
計	1,309	1,281	1,317	1,197	1,176	1,052	869	929	894	661	659	684

SSSS：ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群

④ 重篤度

a. 黄色ブドウ球菌感染症

黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚等の体表面に常在しており、通常の感染防御能力を有する健常者に対しては一般的に無害である。しかし、易感染者に対しては、皮膚の切創、刺創等に伴う化膿症（創傷感染）、毛囊炎、膿痂疹等の皮膚軟部組織感染症、肺炎、敗血症といった様々な重症感染症を引き起こす原因菌となる。（参照 250、338）

黄色ブドウ球菌は多様な病原因子を産生し、一部の典型的な分泌型毒素による症候群（表 23）を除き、黄色ブドウ球菌感染症にはこれらの多様な病原因子が関与す

ると考えられる。(参照 235、339)

表 23 特異的な病態形成に関与する黄色ブドウ球菌毒素

感染症	分泌型毒素
水疱性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)	ET
毒素性ショック症候群(TSS)	TSST-1, SE
新生児 TSS 様発疹症(NTED)	TSST-1
腸炎、食中毒	SE

ET：表皮剥奪毒素、SE：エンテロトキシン、TSST：毒素性ショック症候群毒素

b. MRSA 感染症

一般的に HA-MRSA は通常の黄色ブドウ球菌と同様の各種感染症を起こす（参照 250、338）。易感染状態の患者の MRSA 感染症に対して抗菌化学療法を実施する場合、各種の抗菌薬に抵抗性を示すため、治療が難渋し重症化する事例も多い（参照 338）。

HA-MRSA 感染では、一般的には外科系疾患を有する患者で問題となる場合が多く、骨折後の骨髓炎、開腹・開胸手術後の術後感染等で治療困難な例も多い。また、悪性消耗性疾患（血液疾患、がん等）を基礎疾患に持つ患者並びに新生児及び高齢者ではリスクが高くなる。また、HA-MRSA では、TSST-1 以外に少数ではあるが表皮剥脱毒素を産生する株も散見され、新生児 TSS 様発疹症（Neonatal TSS-like Exanthematous Disease：NTED）以外にブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（Staphylococcal Scalded Skin Syndrome：SSSS）を呈する症例もある。（参照 250、330、338）

HA-MRSA は PSM α や α -hemolysin の産生量が少なく、また、*pvl* 遺伝子保有株はほとんど分離されない。（参照 158、340、341）

CA-MRSA による主な疾患として皮膚軟部組織感染症が挙げられ、その予後は良好であるが、まれに肺炎を起こすと致死率が高い。肺炎では、組織の破壊による空洞や化膿病巣、膿胸等の壊死病変がみられることが多い。CA-MRSA の細胞毒素産生は、高病原性株を除き、一般的には通常の黄色ブドウ球菌と同程度と考えられている。その中で PSM α 、 α -hemolysin 及び調節遺伝子 *agr* は侵襲性に関与する主要な因子とされている。CA-MRSA の PVL 産生菌の分離頻度は地域又は遺伝系統により異なり、CA-MRSA の PVL 非産生菌も侵襲性の感染症の原因となり得る。PVL の白血球以外の組織障害の機能は解明されておらず、病態に果たす役割は定まっていない。海外では、PVL 産生菌による感染症が報告されている。米国等では SCC*mec* type IV、PSM α 、 α -hemolysin 及び PVL の産生量が増加した強毒性の USA300 が重大な問題となっている。国内の CA-MRSA では従来 PVL 産生株はまれだったが、近年は増加傾向との報告もみられる。（参照 158、342～346）

国内における 2008～2009 年での MRSA の菌株では、SCC*mec* IV の検出は外来患者で 33.3%と、入院患者で 17.8%と報告され、院内型である SCC*mec* II (HA-MRSA)

の検出は外来患者で 59.8%と、入院患者では 75.8%と報告された。徐々に *SCCmec* IV も検出されつつあるが、PVL 遺伝子の陽性率は *SCCmec* II では 0%、*SCCmec* IV で 2.3%であると報告された。（参照 158、347～350）

LA-MRSA ST398 の調査では、SE 及び TSST-1 産生株は極めてまれにしか報告されておらず、動物や家畜関連由来の MRSA ST398 からは PVL 遺伝子はほぼ検出されていない。（参照 351）

国内の PVL 遺伝子を保有する MRSA ST398 による死亡事例については、遺伝子解析の結果等から中国のヒト由来 CA-MRSA ST59 の株に近縁であり、動物関連の株ではないと推測されている（参照 327）。

国内の別の報告では、PVL 遺伝子保有 LA-MRSA CC398 (ST1232)による 2 症例（関節炎及び化膿性皮膚炎）において、いずれも患者に家畜との接触歴がないことから、汚染食肉またはヒトを介した感染の可能性が指摘されている。ただし、当該株はデンマークで報告されているヒト病原性の MRSA CC398 と遺伝学的背景や薬剤耐性パターンが類似していることから、ヒトからヒトへ伝達した可能性が高いと考察されている。（参照 159、160、328）

c. VRSA 感染症⁹

臨床症状としては、一般的な黄色ブドウ球菌による感染と同じで、皮膚の切創、刺創等に伴う化膿、毛囊炎等の皮膚組織の炎症から、肺炎、腹膜炎、敗血症、髄膜炎等に至るまで様々な症状がある。細菌感染症に対する抵抗力が低下した入院患者等が感染した場合、特に手術後の患者は感染の危険性が高くなり、免疫が低下した人等では、様々な疾患の原因となるいわゆる日和見感染症の原因となる。日本において VRSA が出現し増加した場合、VCM による感染症の治療が非常に困難となり、患者の予後を悪化させ、治療期間の延長等により、社会的、経済的損失をもたらすと考えられている。（参照 330、352、353）

（2）大腸菌感染症

① 発生原因及び発生状況

大腸菌は非病原性の腸管内常在菌、腸管感染症や腸管外感染症の原因菌を含む遺伝学的に多様な菌種である。腸管病原性大腸菌は通常、健常人の常在細菌叢中には存在せず、感染成立に必要な菌量を感じ性宿主が摂取した場合には胃腸炎等を引き起こす病原細菌であるが、腸管外感染症の原因菌とはならない。腸管外大腸菌感染症としては、尿路感染症、新生児等の髄膜炎、肺炎等の様々な疾患が認められ、さらに敗血症に至る場合がある。尿路感染症、新生児髄膜炎や敗血症等に由来する大腸菌は疫学的及び系統分類学的に常在大腸菌や腸管病原性大腸菌とは異なることから、腸管外病原性大腸菌（ExPEC）として区分されている。（参照 354）

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

⁹ 感染症法に基づく届出において、「獲得型バンコマイシン耐性遺伝子を保有し、バンコマイシン耐性を示す黄色ブドウ球菌による感染症」と定義されている。（参照 378）

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、例えば尿路への侵入が必要となるが、多くの常在大腸菌とは異なって、ExPEC は系統群 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 に集積して存在することが確認されている。(参照 355)

大腸菌による感染症は、尿路感染症、創傷・手術創感染、肺炎、敗血症等多岐にわたる。尿路感染症は主として細菌の上行性感染による。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頻度が高い。尿路感染症の起因菌のうち、最も頻度が高いのが大腸菌である。(参照356、357)

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 24)。(参照 333)

表 24 JANIS 検査部門における血液及び尿検体分離菌の割合

年	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
血液検体 分離菌	98,788	137,814	140,134	154,890	173,355	195,963	224,411
分離上位 3 菌種	<i>S. aureus</i> 15.5%	<i>S. aureus</i> 12.9%	<i>S. aureus</i> 13.3%	<i>S. aureus</i> 15.3%	<i>S. aureus</i> 14.7%	<i>E. coli</i> 14.4%	<i>E. coli</i> 15.0%
	<i>S. epidermidis</i> 10.9%	<i>S. epidermidis</i> 9.7%	<i>E. coli</i> 10.3%	<i>E. coli</i> 12.3%	<i>E. coli</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 14.1%	<i>S. aureus</i> 13.7%
	<i>E. coli</i> 10.5%	<i>E. coli</i> 9.0%	<i>S. epidermidis</i> 10.0%	<i>S. epidermidis</i> 12.1%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.3%
年	2015	2016	2017	2018	2018	2019	2019
血液検体 分離菌	336,575	365,231	385,048	406,112	-	419,773	-
尿検体分 離菌*	-	-	-	-	912,065	-	963,161
分離上位 3 菌種	<i>E. coli</i> 15.8%	<i>E. coli</i> 16.5%	<i>E. coli</i> 17.0%	<i>E. coli</i> 17.6%	<i>E. coli</i> 25.5 %	<i>E. coli</i> 17.8%	<i>E. coli</i> 25.4 %
	<i>S. aureus</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 13.2%	<i>S. aureus</i> 13.4%	<i>S. aureus</i> 13.5%	<i>E. faecalis</i> 9.4%	<i>S. aureus</i> 14.3%	<i>E. faecalis</i> 9.3%
	<i>S. epidermidis</i> 11.3%	<i>S. epidermidis</i> 11.0%	<i>S. epidermidis</i> 10.8%	<i>S. epidermidis</i> 10.7%	<i>P. aeruginosa</i> 6.6%	<i>S. epidermidis</i> 10.5%	<i>P. aeruginosa</i> 6.7%

* : 2017 年以前は尿検体分離菌のデータなし

② 重篤度

ExPEC は最も重要な尿路感染症の原因菌であり、市中感染による単純性尿路感染症や腎盂腎炎の多くは ExPEC が原因となる。ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎や骨盤内炎症性疾患等に関与するとともに、発生頻度は低いですが、皮膚・軟組織感染、新生児脳脊髄炎や院内感染による肺炎の原因となる。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、毒素等の病原因子が関与すると考えられている。(参照358)

多剤耐性 *E. coli* クローンである O25:H4-ST131 は、2008 年に出現が確認されて以降、世界規模で院内及び市中における ExPEC 感染症の主要原因菌となっている。また、*E. coli* ST131 には CTX-M 型 ESBL 産生株やフルオロキノロン耐性株が高頻度でみられることが、治療薬の選択を困難としている。ST131 臨床由来株の ST 合剤耐性率は高く、ESBL 産生株では 43～74%、ESBL 非産生株では 29%であったことが報告されている。(参照359)

E. coli ST131 の菌株は A、B 及び C のクレードに分けられるが、2000 年以降の世界規模での分布をみると、クレード C が最も優勢である。(参照360)

国内においても、*E. coli* ST131 は尿路感染症や血流感染症の主要原因菌である。2006 年に *bla*_{CTX-M-27} 保有を保有する新たな C1/H30R クレード (C1-27 クレード) の株が出現し、2010 年以降の ESBL 産生大腸菌の著しい増加の要因となっている。(参照361)

国内の ExPEC による血流感染症例 (115 例) の解析において、ESBL 非産生株、ESBL 産生株並びに ESBL 及び IMP-6 カルバペネマーゼ産生株による症例の 14 日までの死亡率は、それぞれ 4.7% (4/85)、20% (6/30) 及び 66.7% (2/3) であった。なお、著者らは、サンプル数が少ないため、死亡率の差を原因菌の耐性の違いに帰すことはできないとしている。(参照362)

2. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療

(1) 治療方針及び第一選択薬

① 黄色ブドウ球菌

a. 黄色ブドウ球菌感染症

黄色ブドウ球菌は一般的に無害だが、易感染者には敗血症、髄膜炎、肺炎、関節炎、皮膚軟部組織感染症等を起こすことがある。抗菌性物質を投与する場合には、感染部位及び感染症起因株の薬剤感受性試験結果を考慮しつつ、第一選択薬としては、セファゾリン等の第 1 世代セファロスポリン系、ペニシリン系と β -ラクタマーゼ阻害剤との合剤等があり、それらの中から適切と思われる抗菌性物質を選択して使用することとされており、ST 合剤は含まれていない。(参照 149)

患者の便から黄色ブドウ球菌が検出された場合、多くは他の原因による腸炎で、黄色ブドウ球菌は保菌されているだけの状態をみている可能性がある。このため、通常便中から検出される黄色ブドウ球菌 (MRSA を含む。) を治療対象とする状況はまれである。(参照 152)

b. MRSA 感染症

国内において認可されている抗 MRSA 薬は、注射薬としてアミノグリコシド系 (アルベカシン)、グリコペプチド系 (VCM 及び TEIC)、オキサゾリジノン系 (LZD 及び テジゾリド (TZD)) 及び環状ポリペプチド系 (DAP) の 4 系統 6 種類、経口薬としてグリコペプチド系 (VCM) 及びオキサゾリジノン系 (LZD 及び TZD) の 2 系統 3 種類がある。作用機序及び作用様式は個々の抗菌薬で異なるが、いずれも単剤で高い有効性を有する。(参照 158、250、319)

易感染状態の患者の MRSA 感染症に対して抗菌化学療法を実施する場合には、より有効な抗菌薬の選択及び投与法を見極めることが重要なポイントとなる。MRSA の治療には抗 MRSA 薬の投与が必須というわけでない。薬剤感受性を確認すると多くの抗菌薬に感受性を示す場合があり、有効な薬剤があれば代わりにそれが用いられる。特に、CA-MRSA はオキサシリン以外のほとんどの抗菌薬に対して感受性を

示すとされており、 β -ラクタム系薬剤以外¹⁰で感受性を示す薬剤はクリンダマイシン、テトラサイクリン系 (MINO)、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬であることが多いため、これらの薬剤に対する感受性を確認すべきである。(参照 158、250、319)

市中肺炎及び皮膚軟部組織感染症で MRSA の場合、多くは CA-MRSA であるため、ST 合剤等を投与する。(参照 149)

c. VRSA 感染症

国内において、VRSA 感染症に対する推奨薬は特に定められていない。

2002 年に米国で初めて分離された VRSA 株は、*mecA* 及び *vanA* 遺伝子を保有し、VCM に高度耐性 (MIC $\geq$ 128 μ g/mL) である一方、MINO、ST 合剤、クロラムフェニコール、リファンピシン、LZD、キヌプリスチン/ダルホプリスチン等には感受性を示したと報告されていることから、ST 合剤が使用できる可能性がある。(参照 363)

② 大腸菌

大腸菌を起因菌とする一部の尿路感染症では、薬剤感受性を確認した上で ST 合剤が使用される。無症候性細菌尿は原則的に治療は不要とされているが、泌尿器科処置前は治療適応となり、レボフロキサシン又は ST 合剤が使用可能とされている。小児の上部尿路感染症ではペニシリン系、セファロスポリン系又は ST 合剤の経口投与が、小児の下部尿路感染症ではセファロスポリン系又は ST 合剤の経口投与が選択肢とされている。(参照 149)

(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

① 黄色ブドウ球菌

MRSA 感染症、特に CA-MRSA 感染症の治療において、ST 合剤が用いられる。そのため、CA-MRSA が ST 合剤耐性を有することにより、治療への影響が認められる可能性がある。

国内では、CA-MRSA には ST 合剤や MINO が有効であるほか、サーベイランス結果からはクリンダマイシン、キノロン系薬、カルバペネム系薬及びファロペネムも有効なことが示唆されており (参照 158)、使用に当たっては個々の感受性試験で確認することが重要となる。

また、国内では上述のとおり 4 系統 6 種類の抗 MRSA 薬が承認されている。HA-MRSA は各施設に特有の株が存在し薬剤感受性パターンが異なるため、抗 MRSA 薬を含め抗菌薬に対する感受性を把握することが必要である。(参照 158)

¹⁰ CLSI の M100-S15 (2005 年度版) によると、「MRSA はオキサシリンに耐性を示す限り、たとえオキサシリン以外の β -ラクタム系薬剤に *in vitro* で感受性を示しても臨床上の有効性は低いと考えられるため、感受性とは表記しないこと」との注意書きがあり、基本的に β -ラクタム系薬剤は使用しない (参照 250、319)。CA-MRSA は β -ラクタム薬に感性を示す場合があるが、 β -ラクタム薬で容易に高度耐性化するので β -ラクタム薬は使用しない (参照 158)。

② 大腸菌

大腸菌を起因菌とする一部の尿路感染症等では、薬剤感受性を確認した上で ST 合剤が使用されることがある。そのため、大腸菌が ST 合剤耐性を有することにより、治療への影響が認められる可能性がある。

なお、国内では、上述のとおり ST 合剤以外に、治療適応となる無症候性細菌尿ではレボフロキサシン等フルオロキノロンが、小児の上部尿路感染症ではペニシリン系又はセファロスポリン系が、小児の下部尿路感染症ではセファロスポリン系が使用可能とされている（参照 149）。

海外の調査では、ヒト尿路感染症の原因となる ExPEC の ST 合剤に対する耐性率の上昇及び ST 合剤の有効性の低下が問題となっており、地域内の ST 合剤耐性率が 20%以上の場合は ST 合剤を第一選択薬とすべきではないと考えられている（参照 170、171）。国内においても、ESBL 産生大腸菌では ST 合剤耐性を示す傾向がみられることから、使用に当たっては薬剤感受性を確認することが重要と考えられる。

（3）ヒト臨床分野における ST 合剤耐性菌の状況等

① 黄色ブドウ球菌

JANIS の 2012~2019 年の検査部門データに基づく MSSA 及び MRSA の ST 合剤耐性の経年的推移を表 25 に示した。

表 25 MSSA 及び MRSA の ST 合剤耐性の経年的推移

検査対象	検査年次	検査菌株数	医療機関数	ST 合剤耐性率
MSSA	2012	67,238	660	0.3%
	2013	74,763	745	0.3%
	2014	83,197	897	0.3%
	2015	114,448	1,435	0.2%
	2016	123,287	1,653	0.3%
	2017	126,037	1,795	0.3%
	2018	127,361	1,947	0.3%
	2019	129,922	2,075	0.3%
MRSA	2012	92,708	660	0.5%
	2013	90,704	745	0.5%
	2014	93,373	897	0.5%
	2015	127,601	1,435	0.5%
	2016	134,585	1,653	0.4%
	2017	136,888	1,795	0.5%
	2018	138,691	1,947	0.6%
	2019	143,431	2,075	0.6%

また、国内で分離された MRSA 臨床由来株に対する ST 合剤の MIC を表 26 に示した。

表 26 MRSA 臨床由来株に対する ST 合剤の MIC

分離年	医療 機関数	由来	株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性率 (%)	(参照)
2010 年	27	術部感染	103	0.063-0.125	0.063	0.063	0	(参照364)
2008 年 1 月- 2011 年 5 月	14	血液	830	≤0.06-≥16	0.06	0.125	0.36	(参照365)
2011 年 1 月- 9 月	42	尿路感染	55	0.03-≥16	0.125	2	19.1	(参照366)
2013 年 1 月- 10 月	40	皮膚・ 軟部組織感染	141	0.06-≥16	0.06	0.125	2.8	(参照367)

国内の HA-MRSA 及び CA-MRSA 臨床由来株の ST 合剤耐性を表 27 に示した。

表 27 HA-MRSA 及び CA-MRSA 臨床由来株の ST 合剤耐性

分離年	供試菌株			耐性株数	耐性率 (%)	(参照)
	種別	ST/SCC _{mec}	株数			
2008－2009 年	CA-及び HA-MRSA	-/II	631	0	0	(参照 347)
		-/IV	171	0	0	
2012－2013 年	CA-MRSA	IV, V	13	0	0 ^a	(参照368)
		I, II	13	0	0 ^a	
	HA-MRSA	IV, V	64	0	0 ^a	
		I, II, III	129	5	3.9 ^a	

a：非感性（耐性及び中等度耐性）株の割合

② 大腸菌

国内で分離された ExPEC 及び大腸菌臨床由来株の ST 合剤耐性を表 28 及び表 29 に示した。

表 28 ExPEC の特性及び ST 合剤耐性

分離年	供試菌株			耐性株数	耐性率 (%)	(参照)
	特性	型別	株数			
2010 年 6 月-12 月	pAmpC 産生		19	10	53	(参照369)
	ESBL 産生		125	67	54	
	pAmpC 及び ESBL 産生		4	2	50	
		ST131	54	31	57	
		ST131 以外	94	48	51	
2001-2012 年	ESBL 産生株	B2-ST131-O25b ¹⁾	185	95	51	(参照370)
		B2-ST131-O16	26	13	50	
		他の ST131	4	1	25	
		D-ST405	41	28	68	
		D-ST69	7	4	57	
		D-ST393	2	2	100	
		その他	316	186	59	
2012-2013 年	ESBL 産生 ST131	H30Rx ²⁾	64	32	50	(参照371)
		H30-non Rx	334	161	48	
		H41	49	21	43	
		H22	10	5	50	
		他の <i>fimH</i> 型	4	1	25	
2014 年 12 月	臨床由来 ExPEC	40-30 ³⁾	83	32	39	(参照372)
		38-41	19	0	0	
		40-21	17	0	0	
		35-27	13	9	69	
		38-18	11	2	18	
		24-30	10	NA		
		40-22	10	2	20	
		38-16	9	NA		
		40-41	9	4	44	
		14-64	8	3	38	
		26-5	8	6	75	
		非主要型	132	25	19	

1) 系統/ST/O 血清型又は系統/ST

2) *fimH* 型、Rx: フルオロキノロン及びセフトキシム耐性

3) *fimC-fimH* 型

表 29 大腸菌臨床由来株に対する ST 合剤の MIC

分離年	医療機関数	由来	株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性率 (%)	(参照)
2008 年 1 月- 6 月	28	尿路感染	255	0.015- ≥16	0.06	≥16	約 20	(参照 357)
2009 年 4 月- 2010 年 11 月	43	尿路感染	310	≤0.06- ≥16	≤0.06	≥16	12.0	(参照373)
2015 年 3 月- 2016 年 2 月	31	尿路感染 (ESBL 産 生株)	220	≤0.06- ≥16	≤0.06	≥16	10.5	(参照374)
			9	≤0.06- ≥16	NA	NA	33.3	
2011 年 1 月- 9 月	42	尿路感染	382	0.03- ≥16	0.125	≥16	19.1	(参照375)
2015 年 1 月- 2016 年 3 月	41	尿路感染	55	0.015- ≥16	0.125	≥16	20.3	(参照376)
1994 年	24	種々の感染 症	387	NA	NA	NA	42.9	(参照377)
1996 年	25		357	NA	NA	NA	29.4	
1998 年	26		363	NA	NA	NA	24.8	
2000 年	37		504	NA	NA	NA	56.3	
2002 年	52		696	NA	NA	NA	34.2	
2004 年	77		1105	NA	NA	NA	56.6	
2007 年	72		743	NA	NA	NA	40.8	
2010 年	72		741	NA	NA	NA	36.8	
2013 年	69		712	NA	NA	NA	41.6	
2016 年	65		669	NA	NA	NA	44.4	

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、発生評価、ばく露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、特定したハザードの定性的な評価を実施した。

各評価に当たっては、原則として、表 30 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

表 30 発生評価、ばく露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生評価	① ハザードの出現に係る情報（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）が懸念されるか	「大」2 項目以上	「高度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか	「大」1 項目又は「中」2 項目以上	「中等度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）が懸念されるか	「大」0 項目かつ「中」1 項目	「低度」：ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3 項目	「無視できる程度」：ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
ばく露評価	① ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）が懸念されるか	「大」2 項目以上	「高度」：ハザードのばく露を受ける可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか	「大」1 項目又は「中」2 項目以上	「中等度」：ハザードのばく露を受ける可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（食肉処理工程、流通経路等）が懸念されるか	「大」0 項目かつ「中」1 項目	「低度」：ハザードのばく露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3 項目	「無視できる程度」：ハザードのばく露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	① 対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けが I（きわめて高度に重要）」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか	「大」2 項目以上	「高度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。

② ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）が懸念されるか ③ その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」1項目 又は「中」2項目以上	「中程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
	「大」0項目 かつ「中」1項目	「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

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）

スルホンアミドに対する耐性及びトリメトプリム又はオルメトプリムに対する耐性を重複して獲得したものが ST 合剤耐等に対する耐性を獲得すると推定され、オルメトプリムに対する耐性機序はトリメトプリムに対するものと同様と推察された。

黄色ブドウ球菌及び大腸菌の ST 合剤への耐性獲得機構としては、染色体上の標的酵素遺伝子である *folP* 及び *folA* の突然変異やプラスミド、インテグロン、トランスポゾン等の MGE 上のスルホンアミド耐性遺伝子 (*sul1* 等) 及びトリメトプリム耐性遺伝子 (*dfrA* 等) 等が知られている。

sul1、*dfrA* 等は、黄色ブドウ球菌及び大腸菌の同種又は異種間において MGE を介して伝達することが確認されており、家畜における黄色ブドウ球菌及び大腸菌の ST 合剤に対する耐性獲得に関与する。

家畜への ST 合剤の投与は、大腸菌のトリメトプリム耐性率、*sul2* 遺伝子検出頻度及びクラス 1 インテグロン保有率の上昇や家畜糞便中の *sul* 遺伝子の増加に関与することが報告されている。

（黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は中程度）。

（2）ハザードとなりうる細菌の感受性分布

JVARM 等において家畜由来大腸菌の ST 合剤に対する感受性等が調査されている。2012～2017 年の健康家畜由来大腸菌の ST 合剤に対する耐性率に大きな変動はない。牛での耐性率は低く（2.0～5.4%）、豚及び肉用鶏での耐性率は比較的高く推移（豚：23.6～34.4%、肉用鶏：24.8～34.7%）している。

黄色ブドウ球菌については、健康家畜由来株の ST 合剤耐性率に関する国内の情報は見当たらない。スルホンアミド又はトリメトプリムに対する感受性に関する国内の調査としては、健康肉用鶏の皮膚から分離した黄色ブドウ球菌のスルホンアミド

耐性率は、1981 年の調査で 28.0%、1998 年の調査で 18.8%であったことが報告されている。

また、2017 年及び 2019 年に東北地方の出荷豚の鼻腔又は皮膚スワブから分離された LA-MRSA ST398 では高いトリメトプリム耐性率（90%以上）が報告されている。同調査の対象とした豚の LA-MRSA ST398 分離率は、2017 年の調査で 3.1%（鼻腔スワブ）、2019 年の調査で 8.3%（鼻腔スワブ）又は 17.4%（皮膚スワブ）であった。

（黄色ブドウ球菌及び大腸菌：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）

国内での ST 合剤等の使用量のおよそ 9 割を豚の胸膜肺炎、大腸菌性下痢症及びストレプトコッカス・スイス感染症や鶏の大腸菌症及びコクシジウム症に使用されるスルファメトキサゾール・トリメトプリムが占めている。スルファメトキサゾール・トリメトプリムの飼料添加による継続投与では、薬剤の血中濃度はそれぞれ投与 6 時間後に最高となり、投与期間中は治療に必要な一定濃度を保持する。体内各組織への分布はほぼ良好であり、残留期間はあまり長くない。他の ST 合剤等でも薬物動態に大きな違いはないが、残留期間が長いものもある。

動物用医薬品としては、要指示医薬品として獣医師の処方せん又は指示により使用される。ST 合剤等を有効成分とする動物用医薬品の適応症は、牛のパスツレラ性肺炎、豚の大腸菌性下痢症、細菌性下痢症、萎縮性鼻炎、細菌性肺炎、胸膜肺炎、ストレプトコッカス・スイスによるレンサ球菌症及びヘモフィルス感染症並びに鶏の伝染性コリーザ及び大腸菌症とされており、細菌感染症以外にコクシジウム病及びロイコチトゾーン病の原虫病に対しても投与される。黄色ブドウ球菌による感染症は ST 合剤等の適応症とされていない。

2009～2018 年の ST 合剤等の販売量としては、最も多いスルファメトキサゾール・トリメトプリムが約 52.5～76.2 t/年、次いでスルファモノメトキシシン・オルメトプリムが約 3.3～4.1 t/年であり、その他はいずれも 1 t/年以下であった。スルファメトキサゾール・トリメトプリムは、販売量の約 9 割が豚用であり、残り 1 割は肉用鶏及び採卵鶏用に販売されている。販売量は、2010 年以降は概ね横ばいである。

2012～2017 年の JVARM の調査では、使用量が多い豚及び肉用鶏に由来する大腸菌の ST 合剤耐性率が牛由来株に比べて高い傾向にあった（2017 年では、牛：2.0%、豚：26.5%、肉用鶏：34.7%）。

（黄色ブドウ球菌：懸念は小さい、大腸菌：懸念は中程度）。

(4) 発生評価の結果

発生評価の結果を表 31 に示した。

表 31 発生評価の内容

区分	評価項目		黄色ブドウ球菌	大腸菌
発生評価	評価結果		中等度	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	中程度
		② ハザードの感受性に係る懸念	中程度	中程度
		③ その他要因に係る懸念	小さい	中程度

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

黄色ブドウ球菌は牛、豚及び鶏の鼻腔や体表に存在し、大腸菌は牛、豚及び鶏の腸内に存在し、かつ、いずれも食肉等中で生存が可能であることから、ハザードが食品を介してヒトへばく露する可能性がある。

MRSA を含む黄色ブドウ球菌のヒトの腸管での保菌率は 20%程度と報告されている。黄色ブドウ球菌が生息する主な細菌叢は鼻前庭であり、腸管の黄色ブドウ球菌は通過菌と考えられている。主要な保菌部位である鼻腔での保菌の影響等を考慮すると、食品とともに経口摂取した家畜由来黄色ブドウ球菌が腸管に定着する可能性はきわめて低いと考えた。

LA-MRSA は、ヒトから家畜への宿主適応過程において、ヒトへの定着性等が低下したと考えられている。ヒトが家畜との直接接触によって鼻腔等に保菌した場合でも、家畜との接触がない場合は持続的定着性に乏しいと示唆されている。

一方で、ヒトの食中毒、腸炎、下痢症等への MRSA の関与が確認されていること、食品由来 MRSA からエンテロトキシン遺伝子の検出やエンテロトキシン産生が確認されていることから、MRSA は食中毒の原因となりうるとする報告もある。しかしながら、ST 合剤耐性黄色ブドウ球菌が健常なヒトの腸内細菌叢に定着する可能性はきわめて低いと考えられる。

大腸菌によるヒトの感染症のうち、ヒトにおいて ST 合剤が治療に使用されるのは主に尿路感染症である。尿路感染症の主要な原因菌である ExPEC は、健康な人の約 2 割において優位菌として腸管内に保菌されており、ST 合剤耐性大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着する可能性はある。ただし、家畜から食品を介してヒトがばく露される大腸菌のうち、ST 合剤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。また、鶏大腸菌症の原因菌である APEC とヒトの ExPEC との遺伝学的類似性等から、ヒトの ExPEC が鶏又は鶏肉に由来する可能性が示唆されているが、一方で、ヒトでの 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されている。

ST 合剤耐性が細菌間で伝達される可能性については、黄色ブドウ球菌ではクラス 1

インテグロンによる *sul* 及び *ddl* 遺伝子の伝達やトランスポゾンによる *ddl* 遺伝子の伝達が示唆されている。大腸菌では *in vitro* や *in vivo* の試験による *sul* 遺伝子又はクラス 1 インテグロン保有プラスミドの伝達が報告されている。黄色ブドウ球菌については、ヒト胃腸管内の常在菌ではないことから、腸内において腸内細菌叢に家畜由来黄色ブドウ球菌から MGE が伝達する可能性は低いと考えた。

(黄色ブドウ球菌及び大腸菌：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

国内の食品の黄色ブドウ球菌の汚染率は、生乳及び乳製品、豚肉、鶏肉並びに牛肉で 20～40% であるが、市販食肉等からの MRSA の検出率は低い。食品から分離される黄色ブドウ球菌及び MRSA は主にヒト由来の汚染と考えられている。食品由来黄色ブドウ球菌の ST 合剤等に対する耐性率に関する情報は限られているが、国内の食肉由来 MRSA の分離報告のうち ST 合剤に対する感受性が確認されているものはいずれも ST 合剤感性であった。

牛、豚及び鶏由来食品（ひき肉）の大腸菌の陽性率は多くの年で 60～80% と高く、国産の市販食肉由来大腸菌を対象とした調査では、2014 年及び 2015 年のスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の耐性率は牛ひき肉、豚ひき肉由来株では 17.3% 及び 19.2% であったが、鶏肉及び食鳥処理場鶏肉では 29.2% 及び 33.3% とやや高かった。

(黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は中程度)。

(3) ばく露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）

家畜に由来する食品をヒトが摂取する場合のリスク管理措置として、と畜場法施行規則（昭和 28 年厚生省令第 44 号）等に基づく食肉処理工程等において衛生管理が実施されている。更に牛肉については生食用の規格基準が策定され、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ている。したがって、牛及び豚由来の食肉等が適切に処理、保管、流通及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさせるその他の要因はないと考えた。また、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、黄色ブドウ球菌及び大腸菌の食品を介した感染は、調理前に手を洗うこと、他の食材、特に調理済み食品との交差汚染を防ぐこと、食材を中心部まで十分に加熱調理すること等の一般的な食中毒対策により、予防可能であると考えられた。

(黄色ブドウ球菌及び大腸菌：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 32 に示した。

表 32 ばく露評価の内容

区分	評価項目		黄色ブドウ球菌	大腸菌
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

「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、「スルファメトキサゾール／トリメトプリム」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。ST 合剤は、国内のヒト医療現場で、MRSA による皮膚、尿路、呼吸器等の感染症の治療に推奨薬として使用されている。また、大腸菌による一部の尿路感染症では、薬剤感受性を確認した上で ST 合剤が使用可能とされている。

(黄色ブドウ球菌及び大腸菌：推奨薬ではあるがランクⅠではなく、懸念は中程度)。

(2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）

黄色ブドウ球菌は毒素型食中毒を起こし、嘔吐や下痢等を引き起こす。一般的に症状は一過性で予後は良好であるが、まれにショック症状等を伴うこともある。また、黄色ブドウ球菌はヒトの化膿性疾患の主要な原因菌であり、皮膚軟部感染症、肺炎、敗血症等の原因菌となる。ヒトの鼻前庭が主な常在細菌叢であり、皮膚や消化管内などにも存在するため、健常者に対しては一般的に無害だが、易感染者に対しては院内感染等により敗血症等の重篤な症状を引き起こす可能性がある。MRSA は通常の黄色ブドウ球菌と同様の各種感染症を起こすが、多剤耐性であるため治療困難となる。

MRSA のうち、家畜から食品を介してヒトに感染する可能性があるものとしては LA-MRSA が考えられる。海外では、動物と物理的に接触したヒトを中心に LA-MRSA CC398 の感染事例が報告されている。また、家畜との直接的な接触歴がみられない患者から LA-MRSA CC398 が分離されたことから、汚染食品の摂取や調理等の、動物との物理的接触以外のリスク要因の関与が否定できないとする報告もある。一方、国内では、LA-MRSA CC398 の感染事例が散発的に報告されているものの、LA-MRSA によるアウトブレイクや院内感染の報告は無く、LA-MRSA がヒトの医療環境で増加しているという傾向はみられない。このように家畜関連黄色ブドウ球菌のヒトへの感染拡大が少ない理由として、ヒトを起源とする黄色ブドウ球菌が家畜に順化してヒト

に特異的に感染するための病原因子の遺伝子を喪失したためと考えられている。

また、国内の感染事例はいずれもヒト感染を引き起こす特異的形質を持つ細菌がヒトからヒトへ伝達した可能性が推測される。国内で家畜由来の MRSA が食品を介してヒトに感染した事例の報告はない。以上より、今後動向を監視していく必要はあるが、現時点で食品を介して家畜から LA-MRSA が人の医療環境あるいは市中環境に大きな影響を及ぼしているという事態は確認されておらず、懸念は小さいと考えられる。

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、ST 合剤がヒト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等であり、これは、畜産食品の摂取により直接引き起こされるのではなく、大腸菌がヒト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。

ExPEC は最も重要な尿路感染症の原因菌であり、市中感染による単純性尿路感染症や腎盂腎炎の多くは ExPEC が原因となる。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、発生頻度は低いが、皮膚・軟組織感染、新生児脳脊髄炎及び院内感染による肺炎の原因となる。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。

なお、日本を含む世界規模で ExPEC 感染症の主要原因菌となっている多剤耐性大腸菌 O25:H4-ST131 では、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ており、治療薬の選択を困難にしている。また、ST131 臨床由来株は ST 合剤耐性率が高く、特に ESBL 産生株で非産生株よりも高いとも報告されているが、ST131 と家畜の関連は不明である。

(黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は小さい)

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

MRSA 感染症、特に CA-MRSA 感染症の治療において、ST 合剤が用いられることがある。そのため、CA-MRSA が ST 合剤耐性を有することにより、治療への影響が認められる可能性がある。2012～2019 年の JANIS による国内臨床由来 MRSA の ST 合剤耐性率は、0.4～0.6%と低く、2008～2013 年の国内の医療機関における MRSA 臨床由来株の ST 合剤耐性率は、術部感染由来株で 0%、血液由来株で 0.36%、皮膚・軟組織由来株で 2.8%、尿路感染由来株で 19.1%と報告されている。尿路感染症由来株で他の検体由来と比較すると高い傾向がみられるが、MRSA 感染症については ST 合剤以外に系統の異なる薬が多く存在することから、大きな懸念を生じさせるその他の要因は無いものと考えられた。

大腸菌を起因菌とする一部の尿路感染症では、薬剤感受性を確認した上で ST 合剤が使用される。2008～2015 年の国内の尿路感染症由来大腸菌の ST 合剤耐性率は約 10～30%であり、2001～2014 年の臨床由来 ESBL 産生大腸菌や ExPEC ST131 では耐性率が 50%以上となっている。海外の調査では、大腸菌を含む尿路感染原因菌の ST 合剤耐性率が、市中での耐性率の許容閾値である 20%以上になり、ST 合剤耐性菌による尿路感染症の治療効果が低下していることから、ST 合剤を多剤耐性菌による外来の尿路感染症患者の治療薬として選択するべきではないとする報告もある。しかし、ST 合剤が治療薬となり得る尿路感染症の治療には、系統の異なるレボフロキサシ

ン等フルオロキノロン、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。

(黄色ブドウ球菌及び大腸菌：懸念は小さい)

(4) 影響評価の結果

影響評価の結果を表 33 に示した。

表 33 影響評価の内容

区分	評価項目		黄色ブドウ球菌	大腸菌
影響評価	評価結果		低度	低度
	各項目の評価	① 重要度ランク I かつ推奨薬	中程度	中程度
		② 当該疾病の重篤性に係る懸念	小さい	小さい
		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

(1) リスクの推定の考え方

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

リスクの推定に当たっては、原則として表 34 に示した考え方に基づき、発生評価、ばく露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 34 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

表 34 リスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定の区分
① 発生評価	② ばく露評価	③ 影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度：ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度：ハザードによるリスクは中程度である。
・スコア合計 2～4			低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1			無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。

(2) リスクの推定の結果

[VI. 2～4]の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを評価した結果、ハザードによるリスクは黄色ブドウ球菌、大腸菌ともに低度と判断した。

表 35 リスクの推定の内容

区分	評価項目		黄色ブドウ球菌	大腸菌
リスクの推定	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)	低度(1)	低度(1)
		(スコア合計)	(4)	(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 ST 合剤等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 ST 合剤等が、動物用医薬品として牛、豚及び鶏に使用された結果としてハザードである黄色ブドウ球菌又は大腸菌が選択され、牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介してヒトがハザードにばく露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、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、リスクの程度は低度としたが、ST 合剤等については、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」(平成 22 年 3 月 25 日付け府食第 240 号)のⅧの内容を受けて農林水産省が実施しているところであるが、引き続きその充実が望まれる。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
APEC	トリ病原性大腸菌 (<i>Avian pathogenic Escherichia coli</i>)
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
CA-MRSA	市中感染型 MRSA (Community-acquired MRSA)
CC	クローナル・コンプレックス (Clonal complex)
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>)
DAP	ダプトマイシン
DHPS	ジヒドロプテロイン酸合成酵素 (Dihydropteroate synthase)
DHFR	ジヒドロ葉酸還元酵素 (Dihydrofolate reductase)
EHEC	腸管出血性大腸菌 (<i>Enterohemorrhagic Escherichia coli</i>)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
ESBL	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended-spectrum β -lactamase)
EU	欧州連合 (European Union)
ExPEC	腸管外病原性大腸菌 (<i>Extraintestinal pathogenic Escherichia coli</i>)
FAMIC	独立行政法人農林水産消費安全技術センター (Food and Agricultural Materials Inspection Center)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
GI	Genomic Island
HACCP	危害分析重要管理点 (Hazard Analysis and Critical Control Point)
HA-MRSA	院内感染型 MRSA (Hospital-acquired MRSA)
IASR	病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report)
ICE	Integrative conjugative element
IS	挿入配列 (Insertion sequence)
JANIS	院内感染対策サーベイランス事業 (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)
LZD	リネゾリド
MGE	可動性遺伝因子 (Mobile Genetic Element)
MIC	最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration)
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MINO	ミノサイクリン
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)

NESID	感染症発生動向調査 (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases)
NTED	新生児 TSS 様発疹症 (Neonatal TSS-like Exanthematous Disease)
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動 (Pulsed-field gel electrophoresis)
PGI	<i>Proteus</i> Genomic Island
POT	Phage open-reading frames typing
PVL	白血球溶解毒素 (Panton-Valentine leukocidin)
SCC <i>mec</i>	Staphylococcal cassette chromosome <i>mec</i>
SGI	<i>Salmonella</i> Genomic Island
SE	エンテロトキシン (Staphylococcal enterotoxin)
SSSS	ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome)
ST	Sequence type
STEC	志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i>)
TEIC	テイコプラニン
TSS	毒素性ショック症候群 (Toxic Shock Syndrome)
TZD	テジゾリド
VCM	バンコマイシン
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>)
VRSA	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</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 農林水産省. スルホンアミド系合成抗菌剤の追加情報整備報告書. 2017. (非公表)
- 3 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 52 章 スルホンアミド類、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、キノロン類および尿路感染症治療薬. スルホンアミド類. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1880-8.
- 4 KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/> (accessed 2021-2-1).
- 5 日本化学物質辞書 Web. <https://jglobal.jst.go.jp/info/nikkaji> (accessed 2021-2-1).
- 6 National Center for Biotechnology Information: PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=> (accessed 2021-2-1).
- 7 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. <https://www.vm.nval.go.jp/> (accessed 2021-2-1).
- 8 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (accessed 2021-2-1).
- 9 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品の使用上の注意の記載例について. 2009.
- 10 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.
http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf (accessed 2021-2-1).
- 11 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量 (2005～2018 年度).
http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-koukinzai_re.pdf, (accessed 2021-2-1).
- 12 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6 th revision 2018. 2019. <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/>.
- 13 FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 14 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015.
- 15 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union. Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2019. (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)
- 16 農林水産省. 経営局. 家畜共済における抗菌性物質の使用指針. 2014. http://www.maff.go.jp/j/keiei/hoken/saigai_hosyo/s_kokuzi_tuti/pdf/h_261118_siyo_sisin.pdf.
- 17 中元 弘: スルファモノメトキシシンとトリメトプリムの合剤について. 家畜抗菌会報 1986; 7: 56-70
- 18 高島俊弘: スルファモノメトキシシンとトリメトプリムの合剤について. 家畜抗菌会報 1986; 7: 45-55
- 19 Veyssier P and Bryskier A. Dihydrofolate Reductase Inhibitors, Nitroheterocycles (Furans), and 8-Hydroxyquinolines. In Bryskier A (ed.), Antimicrobial Agents.

- ASM Press, Washington, DC. 2005; p. 941-63.
- 20 Huovinen P: Trimethoprim resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1451-6
 - 21 Giesecke C M, Mayer T D, Crosby T C, Carson J, Dalsgaard I, Darwish A M et al.: Quality control ranges for testing broth microdilution susceptibility of *Flavobacterium columnare* and *F. psychrophilum* to nine antimicrobials. *Dis Aquat Organ* 2012; 101: 207-15
 - 22 Fuchs P C, Barry A L, and Brown S D: Interpretive criteria and quality control parameters for testing of susceptibilities of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* to trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole. The Antimicrobial Susceptibility Testing OC Group. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 125-31.
 - 23 McDermott P F, Barry A L, Jones R N, Stein G E, Thornsberry C, Wu C C et al.: Standardization of broth microdilution and disk diffusion susceptibility tests for *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Haemophilus somnus*: quality control standards for ceftiofur, enrofloxacin, florfenicol, gentamicin, penicillin, tetracycline, tilmicin, and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4283-7
 - 24 Peeters E, Nelis H J, and Coenye T: In vitro activity of ceftazidime, ciprofloxacin, meropenem, minocycline, tobramycin and trimethoprim/sulfamethoxazole against planktonic and sessile *Burkholderia cepacia* complex bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 801-9
 - 25 Luna V A, King D S, Gullledge J, Cannons A C, Amuso P T, and Cattani J: Susceptibility of *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pseudomycoides* and *Bacillus thuringiensis* to 24 antimicrobials using Sensititre automated microbroth dilution and Etest agar gradient diffusion methods. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 555-67
 - 26 農林水産省. 動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (2000～2017 年) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (accessed 2021-2-1).
 - 27 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.
 - 28 東出 義弘, 高橋 勇, 吉田 孝治, 崎村 弘朗, 斉藤 丈, 滝川 義泰, 他: *Actinobacillus pleuropneumoniae* の Ofloxacin 及び代表的な 19 種類の抗菌剤に対する感受性の比較. 日獣大研報 2000; 27-32.
 - 29 古谷徳次郎, 高山公一, 矢野泰臣: 豚胸膜肺炎の発生状況と薬剤感受性. 畜産の研究 1994; 48: 881-884.
 - 30 天野 弘, 梶尾 規一, 土屋 守, 柴田 昌利: スルファモノメトキシシン・オルメトプリム合剤の SPF 豚 Glässer 病予防効果. 日獣会誌 1996; 49: 796-99.
 - 31 Kataoka Y, Yoshida T, and Sawada T: A 10-year survey of antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolates from swine in Japan. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 1053-7
 - 32 天野 弘, 溝口 徹, 土屋 守, 柴田昌利, 佐野幸男, 鈴木隆春: 1988～1990 年にみられた *Streptococcus suis* 感染症の発生状況と分離菌株の性状. 日獣会報 1993; 46: 367-370.
 - 33 Ichikawa T, Oshima M, Yamagishi J, Muramatsu C, and Asai T: Changes in antimicrobial resistance phenotypes and genotypes in *Streptococcus suis* strains

- isolated from pigs in the Tokai area of Japan. J Vet Med Sci 2020; 82: 9-13
- 34 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. 日獣会誌 1990; 43: 187-90
- 35 医薬品インタビューフォーム. スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤バクタ®配合錠 バクタ®配合顆粒 (第 15 版) . 2020.
- 36 Huovinen P: Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin Infect Dis 2001; 32: 1608-14
- 37 Huovinen P, Sundstrom L, Swedberg G, and Skold O: Trimethoprim and sulfonamide resistance. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 279-89
- 38 Kohler T, Kok M, Michea-Hamzehpour M, Plesiat P, Gotoh N, Nishino T et al.: Multidrug efflux in intrinsic resistance to trimethoprim and sulfamethoxazole in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2288-90
- 39 Huang YW, Hu RM, Yang TC. Role of the *pcm-tolCsm* operon in the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother. 2013 68(9): 1987-93.
- 40 Lin Y T, Huang Y W, Chen S J, Chang C W, and Yang T C: The SmeYZ efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* contributes to drug resistance, virulence-related characteristics, and virulence in mice. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 4067-73
- 41 Sanchez M B and Martinez J L: The efflux pump SmeDEF contributes to trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 4347-8.
- 42 Sanchez M B and Martinez J L: Overexpression of the Efflux Pumps SmeVWX and SmeDEF Is a Major Cause of Resistance to Co-trimoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62.
- 43 Quintiliani R Jr, Sham D F, and Courvalin P: Mechanisms of resistance to antimicrobial agents,. In, Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover F C (ed), Manual of Clinical Microbiology, 7th ed, ASM Press, Washington, DC 1999, p 1505-25.
- 44 Myllykallio H, Leduc D, Filee J, and Liebl U: Life without dihydrofolate reductase FoaA. Trends Microbiol 2003; 11: 220-3.
- 45 Gibreel A and Skold O: High-level resistance to trimethoprim in clinical isolates of *Campylobacter jejuni* by acquisition of foreign genes (*dfi-1* and *dfi-9*) expressing drug-insensitive dihydrofolate reductases. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3059-64.
- 46 Karmali M A, De Grandis S, and Fleming P C: Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* with special reference to resistance patterns of Canadian isolates. Antimicrob Agents Chemother 1981; 19: 593-7.
- 47 Landy M, Larkum N W, Oswald E J, and Streightoff F: Increased synthesis of p-aminobenzoic acid associated with the development of sulfonamide resistance in *Staphylococcus aureus*. Science 1943; 97: 265-7
- 48 Smith D R and Calvo J M: Nucleotide sequence of dihydrofolate reductase genes from trimethoprim-resistant mutants of *Escherichia coli*. Evidence that dihydrofolate reductase interacts with another essential gene product. Mol Gen Genet 1982; 187: 72-8.
- 49 Flensburg J and Sköld O: Regulatory changes in the formation of chromosomal dihydrofolate reductase causing resistance to trimethoprim. J Bacteriol 1984; 159: 184-90.

- 50 Flensburg J and Sköld O: Massive overproduction of dihydrofolate reductase in bacteria as a response to the use of trimethoprim. *Eur J Biochem* 1987; 162: 473-6.
- 51 Padayachee T and Klugman K P: Novel expansions of the gene encoding dihydropteroate synthase in trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2225-30.
- 52 Skold O: Resistance to trimethoprim and sulfonamides. *Vet Res* 2001; 32: 261-73.
- 53 Perreten V and Boerlin P: A new sulfonamide resistance gene (*sul3*) in *Escherichia coli* is widespread in the pig population of Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1169-72.
- 54 Yun M K, Wu Y, Li Z, Zhao Y, Waddell M B, Ferreira A M et al.: Catalysis and sulfa drug resistance in dihydropteroate synthase. *Science* 2012; 335: 1110-4.
- 55 Razavi M, Marathe N P, Gillings M R, Flach C F, Kristiansson E, and Joakim Larsson D G: Discovery of the fourth mobile sulfonamide resistance gene. *Microbiome* 2017; 5: 160.
- 56 van Duijkeren E, Schink A K, Roberts M C, Wang Y, and Schwarz S: Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Microbiol Spectr* 2018; 6.
- 57 National Center for Biotechnology Information: GenBank. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/?term=> (accessed 2021-2-1).
- 58 Kim D-W, Thawng C N, Lee K, Wellington E M H, and Cha C-J: A novel sulfonamide resistance mechanism by two-component flavin-dependent monooxygenase system in sulfonamide-degrading actinobacteria. *Environment International* 2019; 127: 206-15.
- 59 Radstrom P, Swedberg G, and Skold O: Genetic analyses of sulfonamide resistance and its dissemination in gram-negative bacteria illustrate new aspects of R plasmid evolution. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1840-8.
- 60 Swedberg G and Skold O: Characterization of different plasmid-borne dihydropteroate synthases mediating bacterial resistance to sulfonamides. *J Bacteriol* 1980; 142: 1-7.
- 61 Sundstrom L, Radstrom P, Swedberg G, and Skold O: Site-specific recombination promotes linkage between trimethoprim- and sulfonamide resistance genes. Sequence characterization of *dhfrV* and *sulI* and a recombination active locus of Tn21. *Mol Gen Genet* 1988; 213: 191-201.
- 62 Enne V I, Livermore D M, Stephens P, and Hall L M: Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet* 2001; 357: 1325-8.
- 63 van Treeck U, Schmidt F, and Wiedemann B: Molecular nature of a streptomycin and sulfonamide resistance plasmid (pBP1) prevalent in clinical *Escherichia coli* strains and integration of an ampicillin resistance transposon (TnA). *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 371-80.
- 64 Radstrom P and Swedberg G: RSF1010 and a conjugative plasmid contain *sulIII*, one of two known genes for plasmid-borne sulfonamide resistance dihydropteroate synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1684-92.
- 65 Grape M, Sundstrom L, and Kronvall G: Sulphonamide resistance gene *sul3* found in *Escherichia coli* isolates from human sources. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 1022-4.
- 66 Guerra B, Junker E, Schroeter A, Malorny B, Lehmann S, and Helmuth R: Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in German

- Escherichia coli* isolates from cattle, swine and poultry. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 489-92.
- 67 Guerra B, Junker E, and Helmuth R: Incidence of the recently described sulfonamide resistance gene *sul3* among German *Salmonella enterica* strains isolated from livestock and food. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2712-5.
 - 68 Marathe N P, Berglund F, Razavi M, Pal C, Droge J, Samant S et al.: Sewage effluent from an Indian hospital harbors novel carbapenemases and integron-borne antibiotic resistance genes. Microbiome 2019; 7: 97.
 - 69 Xu F, Min F, Wang J, Luo Y, Huang S, Chen M et al.: Development and evaluation of a Luminex xTAG assay for sulfonamide resistance genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates. Mol Cell Probes 2020; 49: 101476.
 - 70 Sharif N, Nobel N U, Sakib N, Liza S M, Khan S T, Billah B et al.: Molecular and Epidemiologic Analysis of Diarrheal Pathogens in Children With Acute Gastroenteritis in Bangladesh During 2014-2019. Pediatr Infect Dis J 2020; 39: 580-85.
 - 71 Miko A, Pries K, Schroeter A, and Helmuth R: Multiple-drug resistance in D-tartrate-positive *Salmonella enterica* serovar paratyphi B isolates from poultry is mediated by class 2 integrons inserted into the bacterial chromosome. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3640-3.
 - 72 Grape M, Farra A, Kronvall G, and Sundstrom L: Integrons and gene cassettes in clinical isolates of co-trimoxazole-resistant Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 185-92.
 - 73 Kang H Y, Jeong Y S, Oh J Y, Tae S H, Choi C H, Moon D C et al.: Characterization of antimicrobial resistance and class 1 integrons found in *Escherichia coli* isolates from humans and animals in Korea. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 639-44.
 - 74 Solberg O D, Ajiboye R M, and Riley L W: Origin of class 1 and 2 integrons and gene cassettes in a population-based sample of uropathogenic *Escherichia coli*. J Clin Microbiol 2006; 44: 1347-51.
 - 75 Cocchi S, Grasselli E, Gutacker M, Benagli C, Convert M, and Piffaretti J C: Distribution and characterization of integrons in *Escherichia coli* strains of animal and human origin. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 50: 126-32.
 - 76 van Essen-Zandbergen A, Smith H, Veldman K, and Mevius D: Occurrence and characteristics of class 1, 2 and 3 integrons in *Escherichia coli*, *Salmonella* and *Campylobacter* spp. in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 746-50.
 - 77 Kadlec K and Schwarz S: Analysis and distribution of class 1 and class 2 integrons and associated gene cassettes among *Escherichia coli* isolates from swine, horses, cats and dogs collected in the BfT-GermVet monitoring study. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 469-73.
 - 78 Ho P L, Wong R C, Chow K H, and Que T L: Distribution of integron-associated trimethoprim-sulfamethoxazole resistance determinants among *Escherichia coli* from humans and food-producing animals. Lett Appl Microbiol 2009; 49: 627-34.
 - 79 Kaushik M, Kumar S, Kapoor R K, Viridi J S, and Gulati P: Integrons in *Enterobacteriaceae*: diversity, distribution and epidemiology. Int J Antimicrob Agents 2018; 51: 167-76.
 - 80 Barlow R S, Pemberton J M, Desmarchelier P M, and Gobius K S: Isolation and characterization of integron-containing bacteria without antibiotic selection.

- Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 838-42.
- 81 Kadlec K, Kehrenberg C, and Schwarz S: Molecular basis of resistance to trimethoprim, chloramphenicol and sulphonamides in *Bordetella bronchiseptica*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 485-90.
 - 82 Sunde M: Prevalence and characterization of class 1 and class 2 integrons in *Escherichia coli* isolated from meat and meat products of Norwegian origin. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 1019-24.
 - 83 Levings R S, Lightfoot D, Elbourne L D, Djordjevic S P, and Hall R M: New integron-associated gene cassette encoding a trimethoprim-resistant DfrB-type dihydrofolate reductase. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2863-5.
 - 84 Toulouse J L, Edens T J, Alejandre L, Manges A R, and Pelletier J N: Integron-Associated DfrB4, a Previously Uncharacterized Member of the Trimethoprim-Resistant Dihydrofolate Reductase B Family, Is a Clinically Identified Emergent Source of Antibiotic Resistance. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61.
 - 85 Dale G E, Broger C, Hartman P G, Langen H, Page M G, Then R L et al.: Characterization of the gene for the chromosomal dihydrofolate reductase (DHFR) of *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990: the origin of the trimethoprim-resistant S1 DHFR from *Staphylococcus aureus*? J Bacteriol 1995; 177: 2965-70.
 - 86 Dale G E, Langen H, Page M G, Then R L, and Stüber D: Cloning and characterization of a novel, plasmid-encoded trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from *Staphylococcus haemolyticus* MUR313. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1920-4.
 - 87 Charpentier E and Courvalin P: Emergence of the trimethoprim resistance gene *dfrD* in *Listeria monocytogenes* BM4293. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1134-6.
 - 88 Bertsch D, Anderegg J, Lacroix C, Meile L, and Stevens M J: pDB2011, a 7.6 kb multidrug resistance plasmid from *Listeria innocua* replicating in Gram-positive and Gram-negative hosts. Plasmid 2013; 70: 284-7.
 - 89 Coque T M, Singh K V, Weinstock G M, and Murray B E: Characterization of dihydrofolate reductase genes from trimethoprim-susceptible and trimethoprim-resistant strains of *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 141-7.
 - 90 López M, Kadlec K, Schwarz S, and Torres C: First detection of the staphylococcal trimethoprim resistance gene *dfrK* and the *dfrK*-carrying transposon Tn559 in enterococci. Microb Drug Resist 2012; 18: 13-8.
 - 91 Bergmann R, van der Linden M, Chhatwal G S, and Nitsche-Schmitz D P: Factors that cause trimethoprim resistance in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 2281-8.
 - 92 Sekiguchi J, Tharavichitkul P, Miyoshi-Akiyama T, Chupia V, Fujino T, Araake M et al.: Cloning and characterization of a novel trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from a nosocomial isolate of *Staphylococcus aureus* CM.S2 (IMCJ1454). Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3948-51.
 - 93 Tanimoto K and Ike Y: Complete nucleotide sequencing and analysis of the 65-kb highly conjugative *Enterococcus faecium* plasmid pMG1: identification of the transfer-related region and the minimum region required for replication. FEMS Microbiol Lett 2008; 288: 186-95.
 - 94 Bertsch D, Uruty A, Anderegg J, Lacroix C, Perreten V, and Meile L: Tn6198, a novel transposon containing the trimethoprim resistance gene *dfrG* embedded

- into a Tn916 element in *Listeria monocytogenes*. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 986-91.
- 95 Bergmann R, Sagar V, Nitsche-Schmitz D P, and Chhatwal G S: First detection of trimethoprim resistance determinant *dfxG* in *Streptococcus pyogenes* clinical isolates in India. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 5424-5.
 - 96 Kadlec K and Schwarz S: Identification of a novel trimethoprim resistance gene, *dfxK*, in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain and its physical linkage to the tetracycline resistance gene *tet(L)*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 776-8.
 - 97 Perreten V, Kadlec K, Schwarz S, Grönlund Andersson U, Finn M, Greko C et al.: Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1145-54.
 - 98 Kadlec K, Feßler A T, Couto N, Pombo C F, and Schwarz S: Unusual small plasmids carrying the novel resistance genes *dfxK* or *apm4* isolated from methicillin-resistant or -susceptible staphylococci. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2342-5.
 - 99 Kadlec K, Ehricht R, Monecke S, Steinacker U, Kaspar H, Mankertz J et al.: Diversity of antimicrobial resistance pheno- and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from diseased swine. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 1156-64.
 - 100 Argudín M A, Vanderhaeghen W, and Butaye P: Diversity of antimicrobial resistance and virulence genes in methicillin-resistant non-*Staphylococcus aureus* staphylococci from veal calves. Res Vet Sci 2015; 99: 10-6.
 - 101 Reeve S M, Scocchera E W, N G D, Keshipeddy S, Krucinska J, Hajian B et al.: MRSA Isolates from United States Hospitals Carry *dfxG* and *dfxK* Resistance Genes and Succumb to Propargyl-Linked Antifolates. Cell Chem Biol 2016; 23: 1458-67.
 - 102 Brennan G I, Abbott Y, Burns A, Leonard F, McManus B A, O'Connell B et al.: The Emergence and Spread of Multiple Livestock-Associated Clonal Complex 398 Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Strains among Animals and Humans in the Republic of Ireland, 2010-2014. PLoS One 2016; 11: e0149396.
 - 103 Kadlec K and Schwarz S: Identification of a plasmid-borne resistance gene cluster comprising the resistance genes *erm(T)*, *dfxK*, and *tet(L)* in a porcine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 915-8.
 - 104 Feßler A T, Kadlec K, and Schwarz S: Novel apramycin resistance gene *apm4* in bovine and porcine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 isolates. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 373-5.
 - 105 Feßler A T, Zhao Q, Schoenfelder S, Kadlec K, Brenner Michael G, Wang Y et al.: Complete sequence of a plasmid from a bovine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring a novel *ica*-like gene cluster in addition to antimicrobial and heavy metal resistance genes. Vet Microbiol 2017; 200: 95-100.
 - 106 Feßler A, Kadlec K, Wang Y, Zhang W J, Wu C, Shen J et al.: Small Antimicrobial Resistance Plasmids in Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398. Front Microbiol 2018; 9: 2063.
 - 107 Huang J, Wang M, Gao Y, Chen L, and Wang L: Emergence of plasmid-mediated

- oxazolidinone resistance gene *poxA* from CC17 *Enterococcus faecium* of pig origin. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 2524-30.
- 108 Hao W, Shan X, Li D, Schwarz S, Zhang S M, Li X S et al.: Analysis of a *poxA*- and *optrA*-co-carrying conjugative multiresistance plasmid from *Enterococcus faecalis*. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1771-75.
 - 109 Stokes H W and Gillings M R: Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. FEMS Microbiol Rev 2011; 35: 790-819.
 - 110 Stokes H W and Hall R M: A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. Mol Microbiol 1989; 3: 1669-83.
 - 111 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.
 - 112 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.
 - 113 Brolund A, Sundqvist M, Kahlmeter G, and Grape M: Molecular characterisation of trimethoprim resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during a two year intervention on trimethoprim use. PLoS One 2010; 5: e9233.
 - 114 Carraro N and Burrus V: The dualistic nature of integrative and conjugative elements. Mob Genet Elements 2015; 5: 98-102.
 - 115 Burrus V and Waldor M K: Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. Res Microbiol 2004; 155: 376-86.
 - 116 Spagnoletti M, Ceccarelli D, Rieux A, Fondi M, Taviani E, Fani R et al.: Acquisition and evolution of SXT-R391 integrative conjugative elements in the seventh-pandemic *Vibrio cholerae* lineage. MBio 2014; 5.
 - 117 Bioteau A, Durand R, and Burrus V: Redefinition and Unification of the SXT/R391 Family of Integrative and Conjugative Elements. Appl Environ Microbiol 2018; 84.
 - 118 Li Y, Li Y, Fernandez Crespo R, Leanse L G, Langford P R, and Bossé J T: Characterization of the *Actinobacillus pleuropneumoniae* SXT-related integrative and conjugative element ICE*Apl2* and analysis of the encoded FloR protein: hydrophobic residues in transmembrane domains contribute dynamically to florfenicol and chloramphenicol efflux. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 57-65.
 - 119 Xu J, Jia H, Cui G, Tong H, Wei J, Shao D et al.: ICE*ApChn1*, a novel SXT/R391 integrative conjugative element (ICE), carrying multiple antibiotic resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Vet Microbiol 2018; 220: 18-23.
 - 120 Michael G B, Kadlec K, Sweeney M T, Brzuszkiewicz E, Liesegang H, Daniel R et al.: ICE*Pmu1*, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*: analysis of the regions that comprise 12 antimicrobial resistance genes. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 84-90.
 - 121 Eidam C, Poehlein A, Leimbach A, Michael G B, Kadlec K, Liesegang H et al.: Analysis and comparative genomics of ICE*Mh1*, a novel integrative and conjugative element (ICE) of *Mannheimia haemolytica*. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 93-7.
 - 122 Bentley J, Hyatt L S, Ainley K, Parish J H, Herbert R B, and White G R: Cloning and sequence analysis of an *Escherichia coli* gene conferring bicyclomycin resistance. Gene 1993; 127: 117-20.
 - 123 Nishino K and Yamaguchi A: Analysis of a complete library of putative drug

- transporter genes in *Escherichia coli*. J Bacteriol 2001; 183: 5803-12.
- 124 Poole K: Efflux-mediated antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 20-51.
 - 125 Alonso A and Martinez J L: Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3079-86.
 - 126 Zhang L, Li X Z, and Poole K: SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3497-503.
 - 127 Lin C W, Huang Y W, Hu R M, and Yang T C: SmeOP-TolCSm efflux pump contributes to the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 2405-8.
 - 128 Nukui Y, Ayibieke A, Taniguchi M, Aiso Y, Shibuya Y, Sonobe K et al.: Whole-genome analysis of EC129, an NDM-5-, CTX-M-14-, OXA-10- and MCR-1-co-producing *Escherichia coli* ST167 strain isolated from Japan. J Glob Antimicrob Resist 2019; 18: 148-50.
 - 129 Ahmed A M and Shimamoto T: Molecular analysis of multidrug resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 isolated from meat and dairy products. Int J Food Microbiol 2015; 193: 68-73.
 - 130 Day M, Doumith M, Jenkins C, Dallman T J, Hopkins K L, Elson R et al.: Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serogroups O157 and O26 isolated from human cases of diarrhoeal disease in England, 2015. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 145-52.
 - 131 Woodford N, Carattoli A, Karisik E, Underwood A, Ellington M J, and Livermore D M: Complete nucleotide sequences of plasmids pEK204, pEK499, and pEK516, encoding CTX-M enzymes in three major *Escherichia coli* lineages from the United Kingdom, all belonging to the international O25:H4-ST131 clone. Antimicrobial agents and chemotherapy 2009; 53: 4472-82.
 - 132 Irrgang A, Falgenhauer L, Fischer J, Ghosh H, Guiral E, Guerra B et al.: CTX-M-15-Producing *E. coli* Isolates from Food Products in Germany Are Mainly Associated with an IncF-Type Plasmid and Belong to Two Predominant Clonal *E. coli* Lineages. Front Microbiol 2017; 8: 2318.
 - 133 Bonnin R A, Poirel L, Carattoli A, and Nordmann P: Characterization of an IncFII plasmid encoding NDM-1 from *Escherichia coli* ST131. PLoS One 2012; 7: e34752.
 - 134 Roschanski N, Fischer J, Falgenhauer L, Pietsch M, Guenther S, Kreienbrock L et al.: Retrospective Analysis of Bacterial Cultures Sampled in German Chicken-Fattening Farms During the Years 2011-2012 Revealed Additional VIM-1 Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* and a Serologically Rough *Salmonella enterica* Serovar Infantis. Front Microbiol 2018; 9: 538.
 - 135 Hong Y P, Wang Y W, Huang I H, Liao Y C, Kuo H C, Liu Y Y et al.: Genetic Relationships among Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Strains from Humans and Animals. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62.
 - 136 Boyd D, Peters G A, Cloeckert A, Boumedine K S, Chaslus-Dancla E, Imberechts H et al.: Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar

- Agona. J Bacteriol 2001; 183: 5725-32.
- 137 Levings R S, Lightfoot D, Partridge S R, Hall R M, and Djordjevic S P: The genomic island SGI1, containing the multiple antibiotic resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 or variants of it, is widely distributed in other *S. enterica* serovars. J Bacteriol 2005; 187: 4401-9.
 - 138 Ahmed A M, Hussein A I, and Shimamoto T: *Proteus mirabilis* clinical isolate harbouring a new variant of *Salmonella* genomic island 1 containing the multiple antibiotic resistance region. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 184-90.
 - 139 Siebor E and Neuwirth C: The new variant of *Salmonella* genomic island 1 (SGI1-V) from a *Proteus mirabilis* French clinical isolate harbours *bla*_{VEB-6} and *qnrA1* in the multiple antibiotic resistance region. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2513-20.
 - 140 Lei C W, Zhang A Y, Liu B H, Wang H N, Guan Z B, Xu C W et al.: Molecular characteristics of *Salmonella* genomic island 1 in *Proteus mirabilis* isolates from poultry farms in China. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 7570-2.
 - 141 Schultz E, Barraud O, Madec J Y, Haenni M, Cloeckaert A, Ploy M C et al.: Multidrug Resistance *Salmonella* Genomic Island 1 in a *Morganella morganii* subsp. *morganii* Human Clinical Isolate from France. mSphere 2017; 2.
 - 142 Cummins M L, Hamidian M, and Djordjevic S P: *Salmonella* Genomic Island 1 is Broadly Disseminated within Gammaproteobacteriaceae. Microorganisms 2020; 8.
 - 143 Levings R S, Djordjevic S P, and Hall R M: SGI2, a relative of *Salmonella* genomic island SGI1 with an independent origin. Antimicrobial agents and chemotherapy 2008; 52: 2529-37.
 - 144 Lei C W, Chen Y P, Kong L H, Zeng J X, Wang Y X, Zhang A Y et al.: PGI2 Is a Novel SGI1-Relative Multidrug-Resistant Genomic Island Characterized in *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62.
 - 145 Chang Y C, Tien N, Yang J S, Lu C C, Tsai F J, Huang T J et al.: Class 1 integrons and plasmid-mediated multiple resistance genes of the *Campylobacter* species from pediatric patient of a university hospital in Taiwan. Gut Pathog 2017; 9: 50.
 - 146 Soto S M, Lobato M J, and Mendoza M C: Class 1 integron-borne gene cassettes in multidrug-resistant *Yersinia enterocolitica* strains of different phenotypic and genetic types. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 421-6.
 - 147 Cabanel N, Galimand M, Bouchier C, Chesnokova M, Klimov V, and Carniel E: Molecular bases for multidrug resistance in *Yersinia pseudotuberculosis*. Int J Med Microbiol 2017; 307: 371-81.
 - 148 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 (第2版) . 2006 (2014年3月改訂) .
 - 149 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.
 - 150 厚生労働省. 食中毒統計資料. 食中毒統計資料.
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html (accessed 2021.2.1).
 - 151 国立感染症研究所. 感染症情報. エルシニア感染症.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/vhf/392-encyclopedia/364-yersinia-intro.html> (accessed 2021.2.1).

- 152 日本感染症学会/日本化学療法学会編. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症— 日本化学療法学会雑誌. 2016;64(1):31–65.
- 153 下野信行, 西田留梨子. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症の治療. 日化療会誌. 2016;64(5):742-9.
- 154 J.E.Bennett, R.Dolin and M.J.Blaser (eds.), Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 9th ed., ELSEVIER. 2019.
- 155 日本化学療法学会抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会編. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト第3版. 日本化学療法学会, 2020.
- 156 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.
- 157 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(3):275-85.
- 158 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.
- 159 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.
- 160 Nakaminami H, Kawasaki H, Takadama S, Kaneko H, Suzuki Y, Maruyama H et al.: Possible dissemination of a Panton-Valentine leukocidin-positive livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 clone in Tokyo, Japan. Jpn J Infect Dis 2021; 74(1):82-84.
- 161 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 Panton-Valentine leukocidin gene: A case report in Japan. J Infect Chemother 2015; 21: 541-3.
- 162 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.
- 163 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.
- 164 食品安全委員会. 家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2019.
- 165 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.
- 166 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.
- 167 Deiters C, Gunnewig V, Friedrich A W, Mellmann A, and Kock 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.
- 168 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.
- 169 Manges A R: *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 122-29.
- 170 Nordstrom L, Liu C M, and Price L B: Foodborne urinary tract infections: a new

- paradigm for antimicrobial-resistant foodborne illness. *Front Microbiol* 2013; 4: 29.
- 171 Walker E, Lyman A, Gupta K, Mahoney M V, Snyder G M, and Hirsch E B: Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 960-5.
 - 172 阿部 伸, 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. *日獣会誌* 1991; 44: 104-07.
 - 173 堂本 憲, 浜田 義, 久米 常: 牛の乳房炎由来 *Staphylococcus aureus* の薬剤感受性. *家畜衛試研究報告* 1976; 73: 14-19.
 - 174 Morioka A, Asai T, Ishihara K, Kojima A, Tamura Y, and Takahashi T: In vitro activity of 24 antimicrobial agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus* isolated from diseased animals in Japan. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 207-1
 - 175 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.
 - 176 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.
 - 177 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.
 - 178 Schwaiger K, Bauer J, and Holzel C S: Selection and persistence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* including extended-spectrum beta-lactamase producers in different poultry flocks on one chicken farm. *Microb Drug Resist* 2013; 19: 498-506.
 - 179 Yang K, Wang A, Fu M, Wang A, Chen K, Jia Q et al.: Investigation of Incidents and Trends of Antimicrobial Resistance in Foodborne Pathogens in Eight Countries from Historical Sample Data. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17.
 - 180 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.
 - 181 Kidsley A K, Abraham S, Bell J M, O'Dea M, Laird T J, Jordan D et al.: Antimicrobial Susceptibility of *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. Isolates From Healthy Pigs in Australia: Results of a Pilot National Survey. *Front Microbiol* 2018; 9: 1207.
 - 182 García-Meniño I, García V, Mora A, Díaz-Jiménez D, Flament-Simon S C, Alonso M P et al.: Swine Enteric Colibacillosis in Spain: Pathogenic Potential of *mcr-1* ST10 and ST131 *E. coli* Isolates. *Front Microbiol* 2018; 9: 2659.
 - 183 Li L and Zhao X: Characterization of the resistance class 1 integrons in *Staphylococcus aureus* isolates from milk of lactating dairy cattle in Northwestern China. *BMC Vet Res* 2018; 14: 59.
 - 184 Ye C, Hou F, Xu D, Huang Q, Chen X, Zeng Z et al.: Prevalence and Characterisation of Class 1 and 2 Integrons in Multi-drug Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Pig Farms in Chongqing, China. *J Vet Res*

- 2020; 64: 381-86.
- 185 Argudín M A, Tenhagen B A, Fetsch A, Sachsenröder J, Käsbohrer A, Schroeter A et al.: Virulence and resistance determinants of German *Staphylococcus aureus* ST398 isolates from nonhuman sources. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77: 3052-60.
 - 186 Wendlandt S, Feßler A T, Monecke S, Ehricht R, Schwarz S, and Kadlec K: The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 338-49.
 - 187 Kadlec K and Schwarz S: Identification of the novel *dfxK*-carrying transposon Tn559 in a porcine methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3475-7.
 - 188 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.
 - 189 Griffith E C, Wallace M J, Wu Y, Kumar G, Gajewski S, Jackson P et al.: The Structural and Functional Basis for Recurring Sulfa Drug Resistance Mutations in *Staphylococcus aureus* Dihydropteroate Synthase. *Front Microbiol* 2018; 9: 1369.
 - 190 Dale G E, Broger C, D'Arcy A, Hartman P G, DeHoogt R, Jolidon S et al.: A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance. *J Mol Biol* 1997; 266: 23-30.
 - 191 Vickers A A, Potter N J, Fishwick C W, Chopra I, and O'Neill A J: Analysis of mutational resistance to trimethoprim in *Staphylococcus aureus* by genetic and structural modelling techniques. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1112-7.
 - 192 Vedantam G and Nichols B P: Characterization of a mutationally altered dihydropteroate synthase contributing to sulfathiazole resistance in *Escherichia coli*. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 91-7.
 - 193 Miller K, O'Neill A J, and Chopra I: *Escherichia coli* mutators present an enhanced risk for emergence of antibiotic resistance during urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 23-9.
 - 194 Watson M, Liu J W, and Ollis D: Directed evolution of trimethoprim resistance in *Escherichia coli*. *Febs j* 2007; 274: 2661-71.
 - 195 Toprak E, Veres A, Michel JB, Chait R, Hartl DL, and Kishony R: Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection. *Nat Genet* 2011; 44: 101-5.
 - 196 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.
 - 197 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.
 - 198 Ravi A, Avershina E, Ludvigsen J, L'Abée-Lund T M, and Rudi K: Integrons in the intestinal microbiota as reservoirs for transmission of antibiotic resistance genes. *Pathogens* 2014; 3: 238-48.
 - 199 Nagachinta S and Chen J: Integron-mediated antibiotic resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J Food Prot* 2009; 72: 21-7.
 - 200 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 *dfxA1-aadA1*. *Vet Microbiol* 2009; 137: 402-7.
 - 201 Dheilly A, Le Devendec L, Mourand G, Boudier A, Jouy E, and Kempf I:

- Resistance gene transfer during treatments for experimental avian colibacillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 189-96.
- 202 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.
 - 203 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.
 - 204 Zurfluh K, Wang J, Klumpp J, Nüesch-Inderbinnen 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.
 - 205 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.
 - 206 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*_{CTX-M-1} plasmid among *Escherichia coli* in pigs. *ISME J* 2018; 12: 2352-62.
 - 207 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.
 - 208 Cavicchio L, Dotto G, Giacomelli M, Giovanardi D, Grilli G, Franciosini M P et al.: Class 1 and class 2 integrons in avian pathogenic *Escherichia coli* from poultry in Italy. *Poult Sci* 2015; 94: 1202-8.
 - 209 Marchant M, Vinue L, Torres C, and Moreno M A: Change of integrons over time in *Escherichia coli* isolates recovered from healthy pigs and chickens. *Vet Microbiol* 2013; 163: 124-32.
 - 210 Kadlec K, Fessler A T, Hauschild T, and Schwarz S: Novel and uncommon antimicrobial resistance genes in livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 745-55.
 - 211 Schwarz S, Shen J, Wendlandt S, Feßler A T, Wang Y, Kadlec K et al.: Plasmid-Mediated Antimicrobial Resistance in Staphylococci and Other *Firmicutes*. *Microbiol Spectr* 2014; 2.
 - 212 Gómez-Sanz E, Kadlec K, Feßler A T, Zarazaga M, Torres C, and Schwarz S: Novel *erm*(T)-carrying multiresistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3275-82.
 - 213 Rouch D A, Messerotti L J, Loo L S, Jackson C A, and Skurray R A: Trimethoprim resistance transposon Tn4003 from *Staphylococcus aureus* encodes genes for a dihydrofolate reductase and thymidylate synthetase flanked by three copies of IS257. *Mol Microbiol* 1989; 3: 161-75.
 - 214 Charpentier E, Gerbaud G, and Courvalin P: Conjugative mobilization of the rolling-circle plasmid pIP823 from *Listeria monocytogenes* BM4293 among gram-positive and gram-negative bacteria. *J Bacteriol* 1999; 181: 3368-74.

- 215 Dheilly A, Le Devendec L, Mourand G, Jouy E, and Kempf I: Antimicrobial resistance selection in avian pathogenic *E. coli* during treatment. *Vet Microbiol* 2013; 166: 655-8.
- 216 Li S M, Zhou Y F, Li L, Fang L X, Duan J H, Liu F R et al.: Characterization of the Multi-Drug Resistance Gene *cfr* in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strains Isolated From Animals and Humans in China. *Front Microbiol* 2018; 9: 2925.
- 217 Gopegui E R, Juan C, Zamorano L, Pérez J L, and Oliver A: Transferable multidrug resistance plasmid carrying *cfr* associated with *tet(L)*, *ant(4)-Ia*, and *dfrK* genes from a clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST125 strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2139-42.
- 218 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.
- 219 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.
- 220 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.
- 221 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.
- 222 Michael G B, Kaspar H, Siqueira A K, de Freitas Costa E, Corbellini L G, Kadlec K et al.: Extended-spectrum beta-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.
- 223 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.
- 224 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.
- 225 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.
- 226 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.
- 227 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.
- 228 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.
 - 229 Diaconu E L, Carfora V, Alba P, Di Matteo P, Stravino F, Buccella C et al.: Novel IncFII plasmid harbouring *bla*_{NDM-4} in a carbapenem-resistant *Escherichia coli* of pig origin, Italy. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 3475-79.
 - 230 農林水産省. 食糧需給表 (2009~2018) .
 - 231 社団法人 畜産技術協会. 平成 21 年度食品安全確保総合調査「食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告書」. 2010.
 - 232 吉田眞一, 柳雄介編. 戸田新細菌学. 改訂第 32 版, 南山堂, 2002.
 - 233 Food Safety Authority of Ireland. Microbial factsheet series: *Staphylococcus aureus*. 2011;1.
 - 234 田村吉史, 酒井和吉, 中野敦博, 竹田誠一, 渡辺義政. 凍結高圧処理による大腸菌及び黄色ブドウ球菌への殺菌効果. 北海道立食品加工研究センター研究報告. 2007;7:1-6.
 - 235 Varnam AH, Evan MG 著. 丸山務, 熊谷進監訳. カラーグラフィック 図説食品汚染病原微生物—健康危害と予防のための衛生管理—. 廣川書店, 2003.
 - 236 Shang W, Hu Q, Yuan W, Cheng H, Yang J, Hu Z et al.: Comparative Fitness and Determinants for the Characteristic Drug Resistance of ST239-MRSA-III-t030 and ST239-MRSA-III-t037 Strains Isolated in China. Microb Drug Resist 2016; 22: 185-92.
 - 237 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;11:1-20.
 - 238 Ahmed NM, Conner D, Dale HL. Heat-Resistance of *Escherichia Coli* O157:H7 in Meat and Poultry as Affected by Product Composition. Journal of Food Science. 1995;60(3):606-10.
 - 239 Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated with hemorrhagic colitis. Appl Environ Microbiol. 1984;48(4):855-6.
 - 240 Duffy G, Walsh C, Blair IS, McDowell DA. 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(3):179-86.
 - 241 Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JTM, Beumer RR, de Boer E. Occurrence and Survival of Verocytotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 in Meats Obtained from Retail Outlets in The Netherlands. Journal of Food Protection. 1999;62(10):1115-22.
 - 242 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(3):131-7.
 - 243 和田洋之, 田辺英子, 平山裕子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, 他. 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. 2002;52(7):73-80.
 - 244 伊藤武, 中川弘. 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(2):87-96.
 - 245 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山真人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 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.
 - 246 Sundqvist M, Geli P, Andersson D I, Sjölund-Karlsson M, Runeheggen A, Cars H et al.: Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 350-60.

- 247 Enne V I, Bennett P M, Livermore D M, and Hall L M: Enhancement of host fitness by the *sul2* coding plasmid p9123 in the absence of selective pressure. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 958-63.
- 248 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.
- 249 Lacotte Y, Ploy M C, and Raherison S: Class 1 integrons are low-cost structures in *Escherichia coli*. ISME J 2017; 11: 1535-44.
- 250 農林水産省. 食品健康影響評価に関する資料 (抄録) テトラサイクリン系. 2013.
- 251 Acton D S, Plat-Sinnige M T, van Wamel W, de Groot N, van Belkum A. Intestinal carriage of *Staphylococcus aureus*: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(2):115.
- 252 Gagnaire J, Verhoeven P O, Grattard F, Rigai J, Lucht F, Pozzetto B et al.: Epidemiology and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* intestinal carriage: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther 2017; 15: 767-85.
- 253 Dong D, Ni Q, Wang C, Zhang L, Li Z, Jiang C et al.: Effects of intestinal colonization by *Clostridium difficile* and *Staphylococcus aureus* on microbiota diversity in healthy individuals in China. BMC Infect Dis 2018; 18: 207.
- 254 Nakao A, Ito T, Han X, Lu Y J, Hisata K, Tsujiwaki A et al.: Intestinal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasal MRSA carriers hospitalized in the neonatal intensive care unit. Antimicrob Resist Infect Control 2014; 3: 14.
- 255 片岡大輔, 藤原弘光, 谷本綾子, 田中吉紀. 鳥取大学医学部附属病院におけるグラム陰性桿菌の抗菌薬感受性成績 —狭域スペクトル抗菌薬活用の可能性—. 感染症誌. 2002; 76(7):542-9.
- 256 Price L B, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen P S, et al. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. mBio. 2012;3(1):e00305-11.
- 257 Graveland H, Wagenaar J A, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D. Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intensity of animal contact. PLoS One. 2011;6(2):e16830.
- 258 Goerge T, Lorenz M B, van Alen S, Hübner N-O, Becker K, and Köck R: MRSA colonization and infection among persons with occupational livestock exposure in Europe: Prevalence, preventive options and evidence. Veterinary Microbiology 2017; 200: 6-12.
- 259 Effelsberg N, Udarcsev S, Müller H, Kobusch I, Linnemann S, Boelhauve M et al.: Genotypic Characterization of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates of Clonal Complex 398 in Pigsty Visitors: Transient Carriage or Persistence? J Clin Microbiol 2019; 58.
- 260 Manges A R and Johnson J R: Reservoirs of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*. Microbiol Spectr 2015; 3.
- 261 Manges A R and Johnson J R: Food-borne origins of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. Clin Infect Dis 2012; 55: 712-9.
- 262 Haaber J, Penadés J R, Ingmer H. Transfer of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol. 2017;25(11):893-905.
- 263 McCarthy A J, Loeffler A, Witney A A, Gould K A, Lloyd D H, Lindsay J A.

- Extensive horizontal gene transfer during *Staphylococcus aureus* co-colonization in vivo. *Genome Biol Evol.* 2014;6(10):2697-708.
- 264 Xu Z, Li L, Shirliff M E, Peters B M, Li B, Peng Y et al.: Resistance class 1 integron in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in southern China, 2001-2006. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 714-8.
 - 265 Xu Z, Shi L, Alam M J, Li L, and Yamasaki S: Integron-bearing methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in South China, 2001-2004. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 278: 223-30.
 - 266 Xu Z, Li L, Shi L, and Shirliff M E: Class 1 integron in staphylococci. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 5261-79.
 - 267 Salyers AA, Gupta A, and Wang Y: Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol* 2004; 12: 412-6.
 - 268 Bailey J K, Pinyon J L, Anantham S, and Hall R M: Commensal *Escherichia coli* of healthy humans: a reservoir for antibiotic-resistance determinants. *J Med Microbiol* 2010; 59: 1331-39.
 - 269 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 *bla_{OXA-48}* gene in the gut flora. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1041-3.
 - 270 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.
 - 271 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.
 - 272 Trobos M, Lester CH, Olsen JE, Frimodt-Møller N, Hammerum AM: Natural transfer of sulphonamide and ampicillin resistance between *Escherichia coli* residing in the human intestine. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(1):80-6.
 - 273 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.
 - 274 Aviv G, Rahav G, and Gal-Mor O: Horizontal Transfer of the *Salmonella enterica* Seroovar Infantis Resistance and Virulence Plasmid pESI to the Gut Microbiota of Warm-Blooded Hosts. *mBio* 2016; 7.
 - 275 農林水産省. 家畜の生産段階における飼養衛生管理の向上について（農場 HACCP 等） http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html (accessed 2021-3-1).
 - 276 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(2):75-8.
 - 277 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）.
 - 278 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.
 - 279 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について. 2012.
 - 280 厚生労働省. 豚の食肉の基準に関する Q&A について. 2015.

- 281 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*. 2018.
- 282 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) .
- 283 宮崎県. 生食用食鳥肉の衛生対策. 2007.
- 284 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) .
- 285 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) .
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/jigyousya/shokuhin_kikaku/370b.html (accessed 2021-03-01).
- 286 Khana T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol*. 2008;128:298-303.
- 287 Szabo I, Beck B, Friese A, Fetsch A, Tenhagen BA, Roesler U. Colonization kinetics of different methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence types in pigs and host susceptibilities. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(2):541-8.
- 288 Andreasen CB. 23 Other Bacterial Diseases, Staphylococcosis. In, *Diseases of Poultry*. Swayne, DE, *et al* eds. 13 th ed., Wiley-Blackwell, 2013.
- 289 de Boer E, Zwartkruis-Nahuis JT, Wit B, Huijsdens XW, de Neeling AJ, Bosch T, *et al*. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int J Food Microbiol*. 2009;134(1-2):52-6.
- 290 Lassok B, Tenhagen BA. From pig to pork: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the pork production chain. *J Food Prot*. 2013;76(6):1095-108.
- 291 Beneke B, Klees S, Stührenberg B, Fetsch A, Kraushaar B, Tenhagen BA. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a fresh meat pork production chain. *J Food Prot*. 2011;74(1):126-9.
- 292 Kitai S, Shimizu A, Kawano J, Sato E, Nakano C, Uji T, *et al*. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from retail raw chicken meat in Japan. *J Vet Med Sci*. 2005;67:107-10.
- 293 Pu S, Han F, Ge B. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from Louisiana retail meats. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(1):265-7.
- 294 Lim SK, Nam HM, Park HJ, Lee HS, Choi MJ, Jung SC, *et al*. Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in raw meat in Korea. *J Microbiol Biotechnol*. 2010;20(4):775-8.
- 295 指原信広, 水谷宏, 高山澄江, 小沼博隆, 鈴木昭, 今井忠平. 液全卵 (凍結卵) の原料, 製品および製造工程における細菌汚染について. *食品衛生学雑誌*. 1979;20(2):127-36.
- 296 食品安全委員会. ファクトシート, ブドウ球菌食中毒. 2011.
<http://www.fsc.go.jp/sonota/factsheets/09staphylococcal.pdf>.
- 297 品川邦汎. 4. 黄色ブドウ球菌. In, HACCP : 衛生管理計画の作成と実践 改訂データ編. 熊谷進 (編集代表) . 中央法規出版, 2003.p. 72-85.
- 298 重茂克彦. 黄色ブドウ球菌とエンテロトキシン. *食品衛生研究*. 2009;59(12):17-23.
- 299 藤尾公輔, 清水晃, 松村浩介, 河野潤一, 北川浩, 五十君静信. 市販食肉、健康人、豚および鶏から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤耐性. *日食微誌*. 2007;24(2): 100-6.
- 300 緒方喜久代, 成松浩志, 鈴木匡弘, 樋口渉, 山本達男, 谷口初美. 市中感染型 MRSA の分子疫学調査—市販流通食肉がその感染媒体である可能性の検討—. *産業医大誌*.

- 2014;36(3): 79-90.
- 301 Sato T, UsEui M, Konishi N, Kai A, Matsui H, Hanaki H, *et al.* Closely related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from retail meat, cows with mastitis, and humans in Japan. PLoS One. 2017;12(10):e0187319.
 - 302 下島 優, 添田 加, 鈴木 康, 福井 理, 加藤 玲, 平井 昭, 他.: 東京都内に流通する食品からの MRSA 検出状況と分離菌株の薬剤感受性. 感染症学雑誌 2020; 94: 186-92.
 - 303 厚生労働省. 食品中の食中毒菌汚染実態調査の結果 (2006-2018) .
 - 304 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 25 年度食品安全確保総合調査) . 2014.
 - 305 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.
 - 306 Corne P, Marchandin H, Jonquet O, Campos J, Banuls AL. Molecular evidence that nasal carriage of *Staphylococcus aureus* plays a role in respiratory tract infections of critically ill patients. J Clin Microbiol. 2005;43(7):3491-3.
 - 307 von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. N Engl J Med. 2001;344:11-6.
 - 308 Kluytmans J, van Leeuwen W, Goessens W, Hollis R, Messer S, Herwaldt L, *et al.* Food-initiated outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* analyzed by pheno- and genotyping. J Clin Microbiol. 1995;33(5):1121-8.
 - 309 Jones TF, Kellum ME, Porter SS, Bell M, Schaffner W. An outbreak of community-acquired foodborne illness caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis. 2002;8(1):82-4.
 - 310 Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans JA, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. Euro Surveill. 2010;15(41):pii=19688.
 - 311 保里恵一, 由良二郎, 品川長夫, 桜井敏, 真下啓二, 水野章. 術後感染性腸炎, 特に MRSA 腸炎の実態. 感染症誌. 1989;63(7):701-7.
 - 312 竹末芳生, 横山隆, 児玉節, 山東敬弘, 村上義昭, 宮本勝也, 他. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 腸炎の検討. 日臨外医誌. 1994;55(8):1921-5.
 - 313 渡辺浩, 佐藤哲史, 栗田伸一, 佐藤晃嘉, 吉嶺裕之, 田中宏史, 他. MRSA 便培養陽性 18 例の臨床的検討. 感染症誌. 1996;70(11):1170-5.
 - 314 Larcombe S, Jiang J H, Hutton M L, Abud H E, Peleg A Y, and Lyras D: A mouse model of *Staphylococcus aureus* small intestinal infection. J Med Microbiol 2020; 69: 290-97.
 - 315 Sergelidis D and Angelidis A S: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a controversial food-borne pathogen. Lett Appl Microbiol 2017; 64: 409-18.
 - 316 Krezalek M A, Hyoju S, Zaborin A, Okafor E, Chandrasekar L, Bindokas V *et al.*: Can Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Silently Travel From the Gut to the Wound and Cause Postoperative Infection? Modeling the "Trojan Horse Hypothesis". Ann Surg 2018; 267: 749-58.
 - 317 Zhu H, Jin H, Zhang C, and Yuan T: Intestinal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causes prosthetic infection via 'Trojan Horse' mechanism: Evidence from a rat model. Bone Joint Res 2020; 9: 152-61.
 - 318 山本達男, 高野智洋, Baranovich T, 樋口渉, 西山晃史. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA). モダンメディア. 2008;54(3):95-103.
 - 319 前崎繁文. 救急で問題となる薬剤耐性菌 —MRSA から MDRP まで—. 日救急医学会誌. 2010;21:51-62.

- 320 De Neeling AJ, van den Broek MJM, Spalburg EC, van Santen-Verheuve MG, Dam-Deisz WD, Boshuizen HC. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol*. 2007;122:3660-372.
- 321 Lewis HC, Moelbak K, Reese C, Aarestrup FM, Selchau M, Sørup M, *et al*. Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1383-9.
- 322 Khana T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol*. 2008;128:298-303.
- 323 Smith TC, Male MJ, Harper AL, Kroeger JS, Tinkler GP, Moritz ED, *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in Midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS One*. 2009;4:e4258
- 324 Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1965-6.
- 325 Van Rijen MM, van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis*. 2008;46:261-3.
- 326 Köck R, Harlizius J, Bressan N, Laerberg R, Wieler LH, Witte W, *et al*. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(11):1375.
- 327 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 Panton-Valentine leukocidin gene: A case report in Japan. *J Infect Chemother*. 2015;21(7):541-3.
- 328 Larsen AR, Larsen J. Arthritis caused by MRSA CC398 in a patient without animal contact, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(12):3104-3105.
- 329 Wamel WJB, Rooijackers SHM, Ruyken M, *et al*. 2006. The innate immune modulators Staphylococcal complement inhibitor and chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus* are located on β -hemolysin-converting bacteriophages. *J of Bacteriology*. 188:1310-1315.
- 330 株式会社三菱総合研究所. 平成 29 年度食品安全確保総合調査「食品を介してヒトに伝播される薬剤耐性菌に関する文献等調査報告書（テトラサイクリン系抗生物質等に関するヒト医療における状況）」 . <http://www.fsc.go.jp/fscis/survey/show/cho20180050001>.
- 331 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報（2009～2013 年） . <http://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/510-iasr/graphs/4274-iasrgb2013.html> (accessed 2021-2-1).
- 332 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報（2014～2020 年） . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/1524-iasrgb.html> (accessed 2021-2-1).
- 333 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> (accessed 2021-2-1).
- 334 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査年別報告数一覧（定点把握） . 五類感染症（定点） . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/10071-report-jb2019.html> (accessed 2021-2-1).
- 335 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査年別報告数一覧（全数把握） . 五類感染症（全数） . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/10068-report-ja2019-30.html>

- (accessed 2021-3-1).
- 336 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業. 全入院患者部門 JANIS (一般向け) 期報・年報. 病床数別公開情報. <https://janis.mhlw.go.jp/report/zen.html> (accessed 2021-2-1).
 - 337 厚生労働省. 人口動態統計. <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=5&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065> (accessed 2021-2-1)
 - 338 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 感染症の話, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症. 2002;4(18-19):10-2.
http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g1/k02_18.html.
 - 339 笹川千尋. 林哲也編集. 医科細菌学改訂第4版. 南江堂, 2008.
 - 340 Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, *et al*. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:978-84.
 - 341 Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, *et al*. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003;290:2976-84.
 - 342 Karampela I, Poulakou G, Dimopoulos G. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: an update for the emergency and intensive care physician. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(8):930-40.
 - 343 Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J C, Lina G, Bes M, *et al*. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359:753-9.
 - 344 Prince A, Wang H, Kitur K, Parker D. Humanized mice exhibit increased susceptibility to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Infect Dis*. 2017;215(9):1386-95.
 - 345 Glaser P, Martins-Simões P, Villain A, Barbier M, Tristan A, Bouchier C, *et al*. Demography and intercontinental spread of the USA300 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineage. *MBio*. 2016;7:e02183-15.
 - 346 Yamaguchi T, Okamura S, Miura Y, Koyama S, Yanagisawa H, Matsumoto T. Molecular characterization of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from skin and pus samples of outpatients in Japan. *Microb Drug Resist*. 2015;21:441-7.
 - 347 Yanagihara K, Araki N, Watanabe S, Kinebuchi T, Kaku M, Maesaki S, *et al*. Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of 857 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 16 medical centers in Japan (2008-2009): nationwide survey of community-acquired and nosocomial MRSA. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;72:253-7.
 - 348 Mine Y, Higuchi W, Taira K, Nakasone I, Tateyama M, Yamamoto T, *et al*. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing severe furuncles and carbuncles in Japan. *J Dermatol*. 2011;38:1167-71.
 - 349 Uehara Y, Ito T, Ogawa Y, Hirota S, Shoji T, Tame T, *et al*. Molecular epidemiologic study of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with Panton-Valentine leukocidin gene among family members in Japan. *J*

- Infect Chemother. 2015;21:700-2.
- 350 Kawaguchiya M, Urushibara N, Ghosh S, Kuwahara O, Morimoto S, Ito M, *et al.* Genetic diversity of emerging Panton-Valentine leukocidine/arginine catabolic mobile element (ACME)-positive ST8 SCC*mec*-IVa methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains and ACME-positive CC5 (ST5/ST764) MRSA strains in Northern Japan. J Med Microbiol. 2013;62:1852-63.
 - 351 Ballhausen B, Kriegeskorte A, van Alen S, Jung P, Köck R, Peters G, *et al.* The pathogenicity and host adaptation of livestock-associated MRSA CC398. Vet Microbiol. 2017;200:39-45.
 - 352 東京都感染症情報センター. バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症 Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) infection. 2016. <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/vrsa/> (accessed 2021-2-1).
 - 353 国立感染症研究所. 感染症情報センター. バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症 Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) 一般向け解説. <http://idsc.nih.go.jp/disease/vrsa/guide01.html> (accessed 2021-2-1).
 - 354 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.
 - 355 Johnson J R: Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 80-128.
 - 356 日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64(1):1-30.
 - 357 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(1):126-38.
 - 358 Dale A P and Woodford N: Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC): Disease, carriage and clones. J Infect 2015; 71: 615-26.
 - 359 Nicolas-Chanoine M H, Bertrand X, and Madec J Y: *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 543-74.
 - 360 Pitout J D and DeVinney R: *Escherichia coli* ST131: a multidrug-resistant clone primed for global domination. F1000Res 2017; 6.
 - 361 Matsumura Y, Pitout J D, Gomi R, Matsuda T, Noguchi T, Yamamoto M *et al.*: Global *Escherichia coli* Sequence Type 131 Clade with blaCTX-M-27 Gene. Emerg Infect Dis 2016; 22: 1900-07.
 - 362 Komatsu Y, Kasahara K, Inoue T, Lee S T, Muratani T, Yano H *et al.*: Molecular epidemiology and clinical features of extended-spectrum beta-lactamase- or carbapenemase-producing *Escherichia coli* bacteremia in Japan. PLoS One 2018; 13: e0202276.
 - 363 国立感染症研究所. 感染症情報センター. バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症 Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) 専門家向け解説. <http://idsc.nih.go.jp/disease/vrsa/guide02.html> (accessed 2021-2-1)
 - 364 Takesue Y, Watanabe A, Kusachi S, Matsumoto T, Iwamoto A, Totsuka K, *et al.* Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. J Infect Chemother. 2012;18:816-26.
 - 365 Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, *et al.*

- Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother*. 2014;20:527-34.
- 366 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.
 - 367 Watanabe S, Ohnishi T, Yuasa A, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, *et al*. The first nationwide surveillance of antibacterial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft-tissue infections in dermatology departments in Japan. *J Infect Chemother*. 2017;23:503-11.
 - 368 Inomata S, Yano H, Tokuda K, Kanamori H, Endo S, Ishizawa C, *et al*. Microbiological and molecular epidemiological analyses of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 2015;21:729-36.
 - 369 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.
 - 370 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.
 - 371 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.
 - 372 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.
 - 373 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.
 - 374 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.
 - 375 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.
 - 376 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.

- 377 Tateda K, Ohno A, Ishii Y, Murakami H, and Yamaguchi K: Investigation of the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a nationwide collection of clinical isolates: A longitudinal analysis from 1994 to 2016. *J Infect Chemother* 2019; 25: 594-604.
- 378 厚生労働省. 19 バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症.
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-13-01.html>
(accessed 2021-2-1) .
- 379 Sieber RN, Urth TR, Petersen A, Møller CH, Price LB, Skov RL et al.: Phage-mediated immune evasion and transmission of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(11): 2578-85.