

## (案)

家畜に使用するアミノグリコシド系抗生物質に係る  
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

## 【事務局】

第 49 回までに同意した修正：赤字（読みやすさ重視のため全て反映しています。）

第 49 回以降に追加した修正及び未審議の部分に加わった修正：青字の見え消し

なお、読みやすさ向上のため、修辭上の修正（表番号の更新等）は見え消しではなく反映をさせていただきます。

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

アプラマイシン=APM

アミカシン=AMK

カナマイシン=KM

ゲンタマイシン=GM

ジヒドロストレプロマイシン=DSM

ストレプトマイシン=SM

トブラマイシン=TOB

フラジオマイシン=FRM

令和 5 年（2023 年）9月

食品安全委員会

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

## 目次

|   | 頁  |
|---|----|
| <食品安全委員会委員名簿>.....                                | 5  |
| <食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>.....            | 5  |
| 要 約.....  | 6  |
| I. 評価の経緯及び範囲等.....                                | 7  |
| 1. はじめに.....                                      | 7  |
| 2. 経緯.....  | 7  |
| (1) 評価要請のあった動物用医薬品.....                           | 7  |
| (2) 評価の範囲.....                                    | 7  |
| II. ハザードの特定に関する知見.....                            | 7  |
| 1. 評価対象アミノグリコシドの名称、化学構造等.....                     | 7  |
| (1) 名称、化学構造等.....                                 | 8  |
| (2) 評価対象成分の系統.....                                | 12 |
| (3) 使用方法、規制等.....                                 | 13 |
| (4) 使用状況.....                                     | 15 |
| 2. アミノグリコシドの海外における評価状況等.....                      | 17 |
| (1) 国際機関.....                                     | 17 |
| (2) 米国.....                                       | 17 |
| (3) 欧州.....                                       | 17 |
| (4) 豪州.....                                       | 18 |
| 3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態.....                     | 18 |
| 4. 抗菌活性.....                                      | 18 |
| (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....                        | 18 |
| (2) 抗菌スペクトル.....                                  | 18 |
| (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布.....                   | 20 |
| (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布.....                | 24 |
| 5. アミノグリコシドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について.....          | 36 |
| (1) アミノグリコシドに対する耐性の基本的機序.....                     | 36 |
| (2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性.....                           | 37 |
| (3) 耐性遺伝子の伝達.....                                 | 39 |
| 6. 関連する人用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）<br>..... | 41 |
| (1) アミノグリコシド及び他の系統の抗生物質との交差耐性.....                | 41 |
| (2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性.....                          | 45 |
| (3) アミノグリコシド及び関連する系統の医療分野における重要度.....             | 45 |
| 7. ハザードの特定に係る検討.....                              | 46 |
| (1) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A となった細菌<br>..... | 47 |
| (2) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、それぞれ A 又は B のいずれかとなっ        |    |

|   |     |
|---|-----|
| た細菌 .....   | 47  |
| 8. ハザードの特定 .....  | 51  |
| III. 発生評価に関する知見 .....   | 53  |
| 1. 畜産現場におけるアミノグリコシド耐性の状況 .....  | 53  |
| (1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況 .....  | 53  |
| (2) ハザードの出現 .....   | 61  |
| (3) 家畜分野におけるアミノグリコシド耐性に関するその他の知見 .....  | 62  |
| 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 .....  | 68  |
| (1) 大腸菌及び腸球菌におけるアミノグリコシド耐性機序及びその遺伝学的情報 .....  | 68  |
| (2) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性 .....  | 70  |
| (3) ハザードが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質に対する耐性菌が評価対象抗菌性物質の使用により選択される可能性に関する情報 ..... | 72  |
| (4) 使用量 .....   | 74  |
| IV. ばく露評価に関する知見 .....   | 78  |
| 1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量 .....   | 78  |
| 2. ハザードの生物学的特性 .....  | 78  |
| (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 .....  | 78  |
| (2) 人の腸内細菌叢として定着する可能性 .....   | 80  |
| (3) 人の常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性 .....   | 84  |
| 3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷され人に摂取されるまでの経路 .....  | 85  |
| 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 .....   | 86  |
| (1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性 .....  | 86  |
| (2) ハザードによる牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況 .....  | 87  |
| V. 影響評価に関する知見 .....   | 107 |
| 1. ハザードのばく露に起因して生じる可能性のある人の疾病に関する情報 .....   | 107 |
| (1) 大腸菌感染症 .....  | 107 |
| (2) 腸球菌感染症 .....  | 116 |
| 2. 人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報 .....  | 126 |
| (1) 大腸菌 .....   | 126 |
| (2) 腸球菌 .....   | 126 |
| VI. 食品健康影響評価 .....  | 128 |
| 1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方 .....   | 128 |
| 2. 発生評価について .....   | 128 |
| (1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等） .....   | 128 |
| (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布 .....   | 128 |
| (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） .....  | 131 |
| 3. ばく露評価について .....  | 132 |
| (1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性 .....  | 132 |

|   |     |
|---|-----|
| (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況 .....                 | 135 |
| (3) ばく露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等） .....          | 136 |
| (4) ばく露評価の結果.....                               | 136 |
| 4. 影響評価について.....                                | 138 |
| (1) 当該疾病治療における重要度 .....                         | 138 |
| (2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等） .....              | 140 |
| (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） ..... | 141 |
| (4) 影響評価の結果 .....                               | 142 |
| 5. リスクの推定について.....                              | 143 |
| 6. 食品健康影響評価について .....                           | 143 |
| VII. その他の考察.....                                | 145 |
| <別紙 検査値等略称>.....                                | 146 |
| <参照>.....                                       | 148 |

### <審議の経緯>

|              |           |            |   |
|--------------|-----------|------------|---|
| 2022年        | 6月        | 15日        | 農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請（4消安第1466号） |
| 2022年        | 6月        | 15日        | 関係資料の接受                                   |
| 2022年        | 6月        | 21日        | 第863回食品安全委員会（要請事項説明）                      |
| 2022年        | 7月        | 15日        | 第39回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ                    |
| 2022年        | 9月        | 9日         | 第40回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ                    |
| 2022年        | 10月       | 27日        | 第41回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ                    |
| 2023年        | 7月        | 24日        | 第49回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ                    |
| <u>2023年</u> | <u>9月</u> | <u>27日</u> | <u>第50回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>             |

### <食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

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

### <食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

（2021年10月1日から）

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

### <第39、40、41、49、50回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

池 康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

アミノグリコシド系抗生物質が家畜に対し、動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」(平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定)に基づき、評価を実施した。

[以下ワーキング終了後作成]

## 1 I. 評価の経緯及び範囲等

### 2 1. はじめに

3 2022年、農林水産省より、動物用医薬品の有効成分である抗菌性物質のうち評価要請が  
4 成されておらず、優先的にリスク管理措置を検討する必要のあるアミノグリコシド系抗生  
5 物質（以下「アミノグリコシド」という。）について、食品安全基本法（平成15年法律第  
6 48号）第24条第3項に基づき、食品健康影響評価の依頼があった。このため、食品安全  
7 委員会は、家畜に使用するアミノグリコシド系抗生物質を動物用医薬品として使用した際  
8 に選択される薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤  
9 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  
10 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  
11 択される薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人が当該細菌に起因する感染症を発症し  
12 た場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」  
13 について、評価を行った。[\[食安委\\_2004\\_評価指針\]](#)（参照1）

14

### 15 2. 経緯

#### 16 (1) 評価要請のあった動物用医薬品

17 農林水産省から、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律  
18 （昭和35年法律第145号。以下「薬機法」という。）第14条第1項の規定に基づき承認  
19 されている動物用医薬品の主成分が、薬機法及び獣医師法（昭和24年法律第186号）の  
20 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、  
21 食品健康影響評価の要請がなされた。

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

26 なお、過去にはアミノグリコシドであるデストマイシンAが飼料添加物として使用され  
27 ていたが、2014年に飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和28年法律第  
28 35号）第2条第3項に基づく飼料添加物としての指定を取り消されたため、2022年現在  
29 飼料添加物として指定を受けているアミノグリコシド系抗菌性物質は存在しない。

30

#### 31 (2) 評価の範囲

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

35

## 36 II. ハザード<sup>1</sup>の特定に関する知見

### 37 1. 評価対象アミノグリコシドの名称、化学構造等

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

---

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

1 有し、4種のグループ、①アミノシクリトールとしてストレプトチジンを含む SM 及び DSM  
2 等、②4,5-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含む FRM 等、③4,6-二置換 2-デオキシス  
3 トレプトタミンを含む KM 及び GM 等、④アミノシクリトールを含むが、アミノ糖及びグ  
4 リコシド結合をもたないスペクチノマイシンに分類される。また、APM は、上記の 4 グ  
5 ループに属さない一置換 2-デオキシストレプトタミンを含むアミノグリコシドである。[\[農](#)  
6 [水省報告書\]](#) [\[グッドマン・ギルマン薬理書\]](#) [\[Veyssier\\_2005\\_Antimicrobial Agent\]](#)  
7 [\[Ramirez\\_2010\\_Drug Resist Updat\]](#) (参照 2-5)

8

### 9 (1) 名称、化学構造等

10 評価対象アミノグリコシドは、動物用医薬品として、アプラマイシン硫酸塩、カナマイ  
11 シン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩、ストレプトマ  
12 イシン硫酸塩及びフラジオマイシン硫酸塩がある。これらの成分の名称、化学構造等を表  
13 1-1~1-6 に示した。[\[農水報告書\]](#) [\[KEGG Drug Database\]](#) [\[PubChem\]](#) (参照 2、6、7)

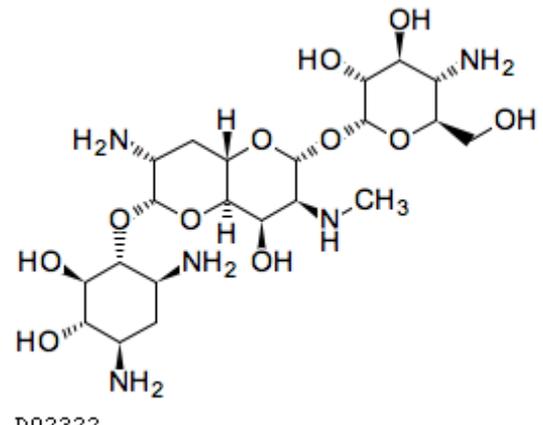
14

---

め、本評価においては、特に断りがない限り一般名として記載した。

1

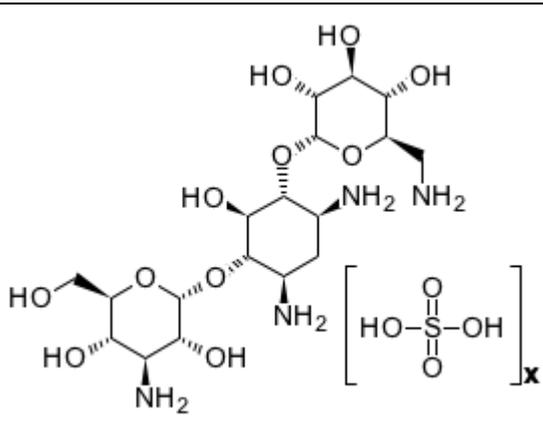
表 1-1 アプラマイシンの概要

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

2

3

表 1-2 カナマイシンの概要

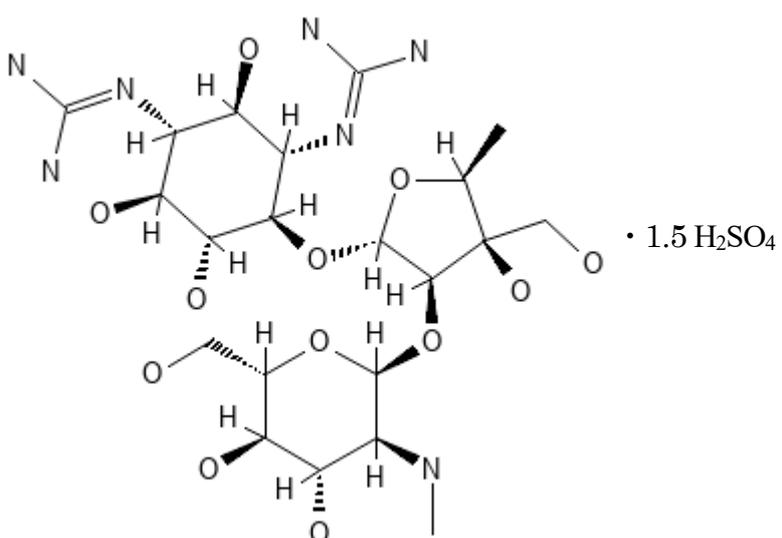
|        |   |
|--------|---|
| 一般名    | カナマイシン硫酸塩   |
| 化学名    | 3-Amino-3-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-[6-amino-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate |
| CAS 番号 | 25389-94-0  |
| 分子式    | $C_{18}H_{36}N_4O_{11} \cdot xH_2SO_4$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

4

5

1

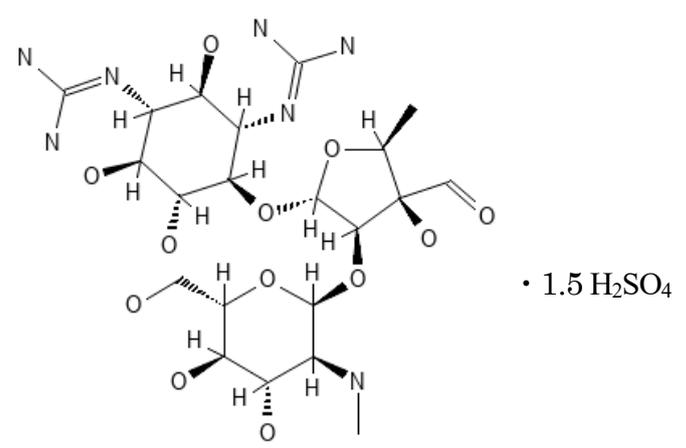
表 1-3 ジヒドロストレプトマイシンの概要

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

2

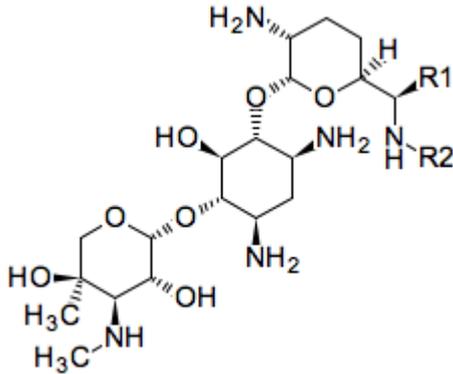
3

表 1-4 ストレプトマイシンの概要

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

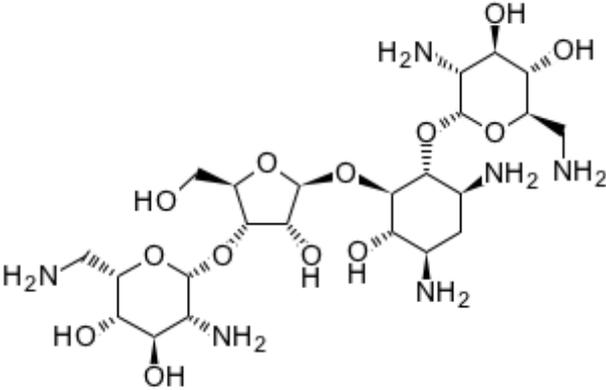
4

表 1-5 ゲンタマイシンの概要

|        |  |
|--------|--|
| 一般名    | ゲンタマイシン硫酸塩   |
| 化学名    | ゲンタマイシン C <sub>1</sub> 硫酸塩<br>(6 <i>R</i> )-2-Amino-2,3,4,6-tetradeoxy-6-methylamino-6-methyl- $\alpha$ -D- <i>erythro</i> -hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino- $\beta$ -L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-Dstreptamine sulfate<br>ゲンタマイシン C <sub>1a</sub> 硫酸塩<br>2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- $\alpha$ -D- <i>erythro</i> -hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino- $\beta$ -L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate<br>ゲンタマイシン C <sub>2</sub> 硫酸塩<br>(6 <i>R</i> )-2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-6-methyl- $\alpha$ -D- <i>erythro</i> -hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino- $\beta$ -L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate |
| CAS 番号 | 1405-41-0  |
| 分子式    | ゲンタマイシン C <sub>1</sub> 硫酸塩 : C <sub>21</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> · xH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>ゲンタマイシン C <sub>1a</sub> 硫酸塩 : C <sub>19</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> · xH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>ゲンタマイシ C <sub>2</sub> 硫酸塩 : C <sub>20</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> · xH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>   |
| 分子量    | ゲンタマイシン C <sub>1</sub> : 477.59 (塩基部分、以下同じ)<br>ゲンタマイシン C <sub>1a</sub> : 449.54<br>ゲンタマイシ C <sub>2</sub> : 463.57  |
| 構造式    |  <p>C01918</p> <p>ゲンタマイシン C<sub>1</sub> : R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = CH<sub>3</sub><br/> ゲンタマイシン C<sub>1a</sub> : R1 = H, R2 = H<br/> ゲンタマイシ C<sub>2</sub> : R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = H</p>  |

1

表 1-6 フラジオマイシンの概要

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

2

## 3 (2) 評価対象成分の系統

4 評価対象アミノグリコシド及び関連する系統の抗生物質について、国内における薬機法  
5 に基づく人に使用する医薬品及び家畜等に使用する動物用医薬品としての承認状況を表  
6 2に示した。[\[農水報告書\]](#) [\[動薬検\\_動物用医薬品等データベース\]](#) [\[PDMA\\_医療用医薬品情](#)  
7 [報検索\]](#) (参照 2、8、9)

8

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

| 系統         | 成分一般名         | 人 | 牛、馬、豚、<br>鶏 | イヌ・<br>ネコ |
|------------|---------------|---|-------------|-----------|
| ①評価対象成分の系統 |               |   |             |           |
| KM 系       | KM            | ○ | ○           | ○         |
|            | アミカシン (AMK)   | ○ |             |           |
|            | アルベカシン        | ○ |             |           |
|            | ジベカシン         | ○ |             |           |
|            | トブラマイシン (TOB) | ○ |             |           |
| GM 系       | GM            | ○ | ○           | ○         |

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

(○) : 2011 年まで鶏に使用。[食安委\_2017\_スペクチノマイシン評価書] (参照 10)

### ① 評価対象成分の系統

アミノグリコシドは、種々の放線菌によって生産される天然物又は半合成誘導体であり、*Streptomyces griseus* によって産生される SM は 1944 年に最初に発見されたアミノグリコシドである。その後、*Streptomyces spp.* によって産生される KM、TOB、FRM 及び APM 等が発見され、1966 年には、*Micromonospora purpura* によって産生される GM が発見された。1970 年代には半合成誘導体である AMK、ジベカシン及びアルベカシンが開発された。アミノグリコシドはグリコシド結合を介してアミノ糖に結合したアミノシクリトールを有し、4 種のグループ、①アミノシクリトールとしてストレプトチジンを含む SM 及び DSM 等、②4,5-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含む FRM 等、③4,6-二置換 2-デオキシストレプトタミンを含む KM 及び GM 等、④ストレプトタミンを含むスペクチノマイシンに分類される。ただし、スペクチノマイシンはアミノ糖を含まないアミノシクリトールである。また、APM は、上記の 4 グループに属さない一置換 2-デオキシストレプトタミンを含むアミノグリコシドである。[農水報告書] [グッドマン・ギルマン薬理書] [Veyssier\_2005\_Antimicrobial Agent] [Ramirez\_2010\_Drug Resist Updat] (参照 2-5)

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

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

### ② 近縁の系統

スペクチノマイシンは、アミノシクリトール系抗生物質であるが、SM、DSM との交差耐性が認められる。国内では、人用の承認製剤がある。[農水報告書] [グッドマン・ギルマン薬理書] [Veyssier\_2005\_Antimicrobial Agent] [PDMA\_医療用医薬品情報検索] (参照 2-4、9)

### (3) 使用方法、規制等

#### ① 動物用医薬品の使用方法、規制等

動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号。以下「使用規制省令」という。）において、食用動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を使用する際の使用基準を定め、対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間

1 等を規定している。

2 評価対象アミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品は、牛、馬、豚及び鶏の呼吸  
3 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  
4 製剤の有効菌種は表 3 のとおりである。【農水報告書】【動薬検\_動物用医薬品等データベー  
5 ス】(参照 2、8)

6  
7

表 3 評価対象アミノグリコシド製剤の使用方法等

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

8 1) 経口には飼料添加剤及び飲水添加剤が、注入・挿入には乳房注入剤がある。

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

10

11 抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、薬機法に基づき要指示医薬品に指定されており、  
12 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、  
13 獣医師法により獣医師が、自ら診察しないで要指示医薬品を投与したり、指示書を発行し  
14 たりしてはならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず獣医師の関与が  
15 義務付けられている。【農水報告書】(参照 2)

16 アミノグリコシドについて、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている  
17 「使用上の注意」は以下のとおりである。【農水省報告】(参照 2)

18 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。

19 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。

- 1 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。  
 2 ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めることとし、週余  
 3 にわたる連続投与は行わないこと。  
 4 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。  
 5 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  
 6 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  
 7 本的な考え方」を公表している。[\[農水省\\_2013\\_慎重使用\]](#) (参照 11)

8  
 9 **(4) 使用状況**

10 **① 動物用医薬品販売量**

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

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

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

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

- 1) 産卵鶏の育成段階で用いられる。
- 2) 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。
- 3) 「動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」から駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

5

6 2010～2019年のアミノグリコシドの販売量では、豚用の販売量の占める割合が高く

7 (57.7～66.6%；平均61.9%)、次いで肉用鶏用(15.1～29.8%；平均23.4%)及び乳用牛

8 用(5.6～10.5%；平均7.6%)の販売量の占める割合が高い。採卵鶏用の販売量の占める割

9 合は2010及び2011年は10.3%及び12.8%であったが、2012年以降の販売量の占める割

10 合(0.3～0.6%；平均0.4%)は大きく低下している。

11

## 2. アミノグリコシドの海外における評価状況等

### (1) 国際機関

#### ① WHO

WHO の「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、アミノグリコシドの重要性を「Critically important antimicrobials」としており、その概要は以下のとおりである。[\[AGISAR\\_2019\]](#) (参照 13)

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

### (2) 米国

米国食品医薬品庁 (FDA) は、人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、アミノグリコシドは人医療で重要な感染症（腸球菌性心内膜炎、結核菌感染症等）の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であり、食品を媒介しない腸管細菌による感染症の治療に用いられるとして、その重要度を 3 段階評価の 2 番目である「Highly important」としており、アミノシクリトールであるスペクチノマイシンについても人医療で重要な感染症（妊婦の淋菌感染症）の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして同様に「Highly important」としている。[\[FDA\\_2003\]](#) (参照 14) 一方、2020 年のコンセプトペーパーでの人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、アミノグリコシドは人の重篤な細菌感染症の唯一もしくは限られた系統の薬剤であることから、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically important」としている。また、多剤耐性菌株を含むグラム陰性菌、ペスト菌及び野兎病菌による重篤な感染症の限定的な治療薬の一つであり、嚢胞性線維症の限定的な吸入治療薬の一つであるとしている。[\[FDA\\_2020\]](#) (参照 15)

### (3) 欧州

EMA は、人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、腸内細菌目細菌及び腸球菌がハザードとなり得る菌種とされている。スペクチノマイシンを除くアミノグリコシド及びアミノシクリトールは、人医療において腸内細菌目細菌を原因菌とする心内膜炎や多剤耐性結核菌による感染症等に使用される。他方、伴侶動物や馬における緑膿菌感染症や腸内細菌目細菌による豚の離乳下痢症の数少ない治療薬の一つとなっている。このため、スペクチノマイシンを除くアミノグリコシド及びアミノシクリトールは、4 段階中 2 番目にリスクが低い「カテゴリーC」としている。スペクチノマイシンについては、ペニシリンアレルギーのある淋菌感染症の患者に使用されることがある。また、他のアミノグリコシドとの交差耐性がほとんどなく、他のアミノグリコシドと比較してリスクが低いいため、「カテゴリーC」ではなく 4 段階中最もリスクが低い「カテゴリーD」に分類される。[\[EMA\\_2019\]](#) (参照 16)

#### 1 (4) 豪州

2 豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州における人用及び動物用抗  
3 菌性物質の重要度ランク付けを公表しており、ネオマイシン(=フラジオマイシン(FRM))、  
4 フラミセチン、SM、DSM 及びパロモマイシンについては、その重要度を3段階評価の1  
5 番下である「Low」としている。また、GM、TOB、スペクチノマイシン及び APM は  
6 「Medium」、AMK は「High」に分類されている。[ASTAG\_2018] (参照 17)

#### 8 3. 対象家畜におけるアミノグリコシドの薬物動態

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

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

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

#### 21 4. 抗菌活性

##### 22 (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

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

30 [Krause\_2016\_Cold Spring Harb Perspect Med] [Serio\_2018\_EcoSal Plus] (参照 19、20)

##### 32 (2) 抗菌スペクトル

33 アミノグリコシドは、酸素呼吸による酸化リン酸化と電子伝達系によるエネルギーを  
34 利用し細菌の細胞質膜から菌体内に取り込まれる。そのため、緑膿菌等のブドウ糖非発酵  
35 好気性菌、通性嫌気性グラム陰性菌、ブドウ球菌、抗酸菌及びレプトスピラに対して抗菌  
36 作用を示す。他方、腸球菌を含む乳酸発酵性菌のレンサ球菌、腸球菌や嫌気性細菌及び細  
37 胞内寄生菌に対する有効性は低い。一般に、腸球菌及びレンサ球菌は、細胞質膜の透過性  
38 が低いためアミノグリコシドに対して自然耐性を示し、獲得耐性で高度耐性になる。また  
39 通性嫌気性菌においても感染巣において常に酸素呼吸が可能になるとは限らず、嫌気  
40 的な感染環境では、アミノグリコシドへの感受性が低下する。[荒川専門委員]アミノグリコ

1 シドはほぼすべての細菌感染症治療でβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、ポリペプチド  
 2 系抗菌性物質等と併用され、併用薬により最終的に細胞質膜の障害がおこりアミノグリコ  
 3 シドの透過性が亢進し、相乗効果が得られるとされている。  
 4 [Veyssier\_2005\_Antimicrobial Agent] [EMA\_2018] (参照4) (参照21)

5 参照菌株に対する評価対象アミノグリコシドのMICを表5に示した。[農水報告書](参  
 6 照2)

7  
 8

表5 参照菌株に対する評価対象アミノグリコシドのMIC

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

9 1)DSM ○ MIC

10

1 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

2 評価対象アミノグリコシドは、牛、豚、鶏及び馬に対して、[II. 1. (3)]の表3に記載した有効菌種で動物用医薬品の承認を取得している。

3  
4 牛では、*Staphylococcus* 属及び *Streptococcus* 属等の乳房炎原因菌、*Mannheimia*  
5 *haemolytica*、*Pasteurella multocida* 等の肺炎原因菌、大腸菌、*Salmonella* 属菌等の下痢  
6 症原因菌、*Leptospira interrogans* 等（レプトスピラ症）等、豚では、*Erysipelothrix*  
7 *rhusiopathiae*（豚丹毒）、*Bordetella bronchiseptica*（萎縮性鼻炎）*P. multocida* 等の呼吸  
8 器病原菌、大腸菌、*Salmonella* 属菌等の下痢症原因菌、*Leptospira interrogans* 等（レ  
9 プトスピラ症）等、鶏では、*S. aureus*（ブドウ球菌症）、*Avibacterium paragallinarum*（伝  
10 染性コリーザ）等、馬では *Salmonella* 属菌（細菌性関節炎）がある。【農水報告書】（参照  
11 2）

12 評価対象アミノグリコシドが対象とする牛、豚、鶏及び馬の病原菌の一部について、国  
13 内における健康畜及び病畜由来野外分離株の感受性を表 6-1～6-5に示した。

14

15

表 6-1 国内における健康牛由来野外分離株に対する APM の MIC

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

16

17

表 6-2 国内における健康畜及び病畜由来野外分離株に対する KM の MIC

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

|   |                                     |                         |           |     |             |           |      |  |
|---|-------------------------------------|-------------------------|-----------|-----|-------------|-----------|------|--|
|   | <i>K. pneumonia</i>                 | 2011                    | 乳房炎       | 20  | 2~512       | 2         | 2    | [Saishu_2014_J Vet Med Sci](参照 27)       |
|   | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 1971                    | 乳房炎       | 97  | 50~>200     | 100       | 200  | [大前_1974_日獣会誌](参照 28)                    |
|   |                                     | 2005-2007               | 乳房炎       | 116 | 4~128       | 64        | 128  | [Ohnishi_2011_Vet Microbiol](参照 29)      |
|   | <i>Escherichia coli</i> (O157)      | 2007-2008               | 健康牛       | 241 | 1~>128      | 2         | 4    | [Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis](参照 22)    |
|   | <i>Escherichia coli</i> (O26)       |                         | 健康牛       | 11  | 2~>128      | 4         | >128 |  |
| 豚 | <i>Bordetella bronchiseptica</i>    | 1970                    | 病豚及び健康豚   | 61  | 6.25~12.5   | 12.5      | 12.5 | [畦地_1973_日獣会誌](参照 30)                    |
|   |                                     | 1978-1979               | 不明        | 33  | 3.1         | 3.1       | 3.1  | [Shimizu_1981_Microbiol Immunol](参照 31)  |
|   |                                     | 1988                    | 病豚及び健康豚   | 90  | 6.25~25     | 12.5      | 12.5 | [樋口_1991_日獣会誌](参照 32)                    |
|   |                                     | 不明                      | 病豚        | 25  | 6.25>100    | 6.25      | 50   | [東出_2000_日獣畜大研報](参照 33)                  |
|   | <i>Pasteurella multocida</i>        | 1979                    | 肺病変       | 45  | 6.13~12.5   | 12.5      | 12.5 | [Shimizu_1982_Jpn J Vet Sci](参照 34)      |
|   |                                     | 1982-1985               | 鼻腔及び肺病変   | 163 | 3.13~>100   | 12.5      | 25   | [Yamamoto_1990_Microbiol Immunol](参照 35) |
|   |                                     | 1983-1986               | 鼻腔及び肺病変   | 143 | 3.13~>100   | 6.25      | 12.5 | [岩松_1991_日獣会誌](参照 36)                    |
|   |                                     | 1987-1989               | 鼻腔及び肺病変   | 117 | 1.6~1,600   | 6.3       | 6.3  | [Ishii_1990_Jpn J Vet Sci](参照 37)        |
|   |                                     | 1986                    | 肺病変       | 17  | 6.3~12.5    | 6.3       | 12.5 | [阪野_1990_家畜抗菌会報](参照 38)                  |
|   |                                     | 1987-1988               | 鼻腔        | 75  | 3.2~>100    | 6.3       | 12.5 |  |
|   | <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> | 1996-1997               | 病豚        | 57  | >800        | >800      | >800 | [畦地_1971_日獣会誌](参照 39)                    |
|   |                                     | 1980-1983               | 病豚        | 42  | >100        | >100      | >100 | [Takahashi_1984_Jpn J Vet Sci](参照 40)    |
|   |                                     | 1980-1982               | 病豚        | 258 | >100        | >100      | >100 | [Takahashi_1984_AAC](参照 41)              |
|   |                                     | 1984                    | 病豚        | 63  | >100        | >100      | >100 | [Takahashi_1987_JCM](参照 42)              |
|   |                                     | 1985-1986               | 病豚        | 60  | >100        | >100      | >100 | [岩松_1988_日獣会誌](参照 43)                    |
|   |                                     | 1990-1994               | 病豚        | 308 | 25~>100     | >100      | >100 | [宮尾_1996_日獣会誌](参照 44)                    |
|   |                                     | 2001-2003               | 病豚        | 83  | ≤0.125~>128 | >128      | >128 | [宮尾_2006_日獣会誌](参照 45)                    |
|   |                                     | 1994-2001               | 病豚        | 66  | >128        | >128      | >128 | [Ozawa_2009_J Vet Med Sci](参照 46)        |
|   |                                     | 2014                    | 病性鑑定      | 20  | >512        | >512      | >512 | [動薬検_2014](参照 47)                        |
|   |                                     | <i>Escherichia coli</i> | 1997-2001 | 病豚  | 57          | 0.78~>100 | 6.25 | >100                                     |
| 鶏 | <i>Staphylococcus aureus</i>        | 1981                    | 健康鶏       | 32  | ≤0.2~0.78   | 0.78      | 0.78 | [阿部_1991_日獣会誌](参照 49)                    |
|   |                                     | 1989                    | 健康鶏       | 100 | ≤0.2~25.0   | 0.39      | 0.39 |  |

|  |                                    |             |               |    |               |      |      |                                    |
|--|------------------------------------|-------------|---------------|----|---------------|------|------|------------------------------------|
|  | <i>Avibacterium paragallinarum</i> | 1960-1980年代 | 不明            | 22 | 3.13~25       | 3.13 | 12.5 | [高橋_1990_日獣会誌]<br>(参照 50)          |
|  |                                    | 1976-1979   | 病鶏<br>(血清型 1) | 28 | 0.39~6.25     | 3.13 | 3.13 | [内田_1988_家畜耐性菌<br>研究会報]<br>(参照 51) |
|  |                                    |             | 病鶏<br>(血清型 2) | 47 | ≤0.2~<br>>100 | 1.56 | 50   |                                    |

1  
2

表 6-3 国内における健康畜及び病畜由来野外分離株に対する GM の MIC

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

3 NA : 菌株数が 10 株未満のため、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> の記載は省略した。

4  
5

表 6-4 国内における健康畜及び病畜由来野外分離株に対する SM の MIC

| 動物種 | 菌種 | 分離年 | 由来 | 菌株数 | MIC (µg/mL) |                   |                   | (参照) |
|-----|----|-----|----|-----|-------------|-------------------|-------------------|------|
|     |    |     |    |     | 範囲          | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |      |

|                         |                                     |           |         |           |             |      |                                       |  |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------|---------|-----------|-------------|------|---------------------------------------|--|
| 牛                       | <i>Klebsiella</i> spp.              | 2006      | 乳房炎     | 34        | 2~512       | 8    | 512                                   | [酒見_2010_日獣会誌] DSM(参照26)                 |
|                         | <i>K. pneumonia</i>                 | 2011      | 乳房炎     | 20        | 2~512       | 256  | 256                                   | [Saishu_2014_J Vet Med Sci] DSM(参照27)    |
|                         | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 1971      | 乳房炎     | 97        | 6.25~>200   | 25   | 50                                    | [大前_1974_日獣会誌] (参照28)                    |
|                         | <i>Escherichia coli</i> (O157)      | 2007-2008 | 健康牛     | 241       | 4~>128      | 4    | 16                                    | [Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis] DSM(参照22) |
|                         | <i>Escherichia coli</i> (O26)       |           | 健康牛     | 11        | 4~>128      | 64   | 128                                   |  |
| 豚                       | <i>Bordetella bronchiseptica</i>    | 1970      | 病豚及び健康豚 | 61        | 50~>200     | 100  | >200                                  | [畦地_1973_日獣会誌](参照30)                     |
|                         |                                     | 1978-1979 | 不明      | 33        | 50~>400     | 50   | >400                                  | [Shimizu_1981_Microbiol Immunol](参照31)   |
|                         |                                     | 1988      | 病豚及び健康豚 | 90        | 100~>400    | 100  | >400                                  | [樋口_1991_日獣会誌] (参照32)                    |
|                         |                                     | 不明        | 病豚      | 25        | 25~>200     | 50   | >200                                  | [東出_2000_家畜抗菌会報] (参照33)                  |
|                         | <i>Pasteurella multocida</i>        | 1982-1985 | 鼻腔及び肺病変 | 163       | 1.6~>100    | 25   | >100                                  | [Yamamoto_1990_Microbiol Immunol](参照35)  |
|                         |                                     | 1982-1985 | 鼻腔及び肺病変 | 117       | 1.6~3,200   | 12.5 | 400                                   | [Ishii_1990_Jpn J Vet Sci] (参照37)        |
|                         |                                     | 1983-1986 | 鼻腔及び肺病変 | 143       | 1.56~>100   | 6.25 | >100                                  | [岩松_1991_日獣会誌] (参照36)                    |
|                         |                                     | 1986      | 肺病変     | 17        | 6.3~>100    | 25   | >100                                  | [阪野_1990_家畜抗菌会報] (参照38)                  |
|                         |                                     | 1987-1988 | 鼻腔      | 75        | 6.3~>100    | 50   | >100                                  |  |
|                         | <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> | 1996-1997 | 病豚      | 57        | 6.25~50     | 25   | 25                                    | [畦地_1971_日獣会誌] (参照39)                    |
|                         |                                     | 2016      | 病性鑑定    | 39        | 2~>128      | 128  | 128                                   | [動薬検_2016](参照47)                         |
|                         |                                     | 2018      | 病性鑑定    | 2         | 128~>128    | NA   | NA                                    | [動薬検_2018](参照47)                         |
|                         |                                     | 1996-1997 | 病豚      | 57        | 25~200      | 50   | 100                                   | [畦地_1971_日獣会誌] DSM(参照39)                 |
|                         |                                     | 1980-1983 | 病豚      | 42        | 1.56~>100   | >100 | >100                                  | [Takahashi_1984_Jpn J Vet Sci] DSM(参照40) |
|                         |                                     | 1980-1982 | 病豚      | 258       | 6.25~>100   | 6.25 | >100                                  | [Takahashi_1984_AAC] DSM(参照41)           |
|                         |                                     | 1984      | 健康豚     | 63        | 1.56~>100   | 12.5 | 100                                   | [Takahasi_1987_JCM] DSM(参照42)            |
|                         |                                     | 1985-1986 | 病豚      | 60        | >100        | >100 | >100                                  | [岩松_1988_日獣会誌] DSM(参照43)                 |
|                         |                                     | 1990-1994 | 病豚      | 308       | 25~>100     | >100 | >100                                  | [宮尾_1996_日獣会誌] DSM(参照44)                 |
|                         |                                     | 2001-2003 | 病豚      | 83        | ≤0.125~>128 | >128 | >128                                  | [宮尾_2006_日獣会誌] DSM(参照45)                 |
|                         |                                     | 1994-2001 | 病豚      | 66        | 2~>128      | 8    | >128                                  | [Ozawa_2009_J Vet Med Sci] DSM(参照46)     |
| 2014                    |                                     | 病性鑑定      | 20      | 16~256    | 16          | 64   | [動薬検_2014] DSM(参照47)                  |  |
| <i>Escherichia coli</i> | 1997-2001                           | 病豚        | 57      | 0.78~>100 | 25          | >100 | [Uemura_2003_Microbiol Immunol](参照48) |  |

|   |                                    |                     |               |      |               |      |      |                                    |
|---|------------------------------------|---------------------|---------------|------|---------------|------|------|------------------------------------|
| 鶏 | <i>Staphylococcus aureus</i>       | 1981                | 健康鶏           | 32   | 0.78~<br>3.13 | 1.56 | 3.13 | [阿部_1991_日獣会誌]<br>(参照 49)          |
|   |                                    | 1989                | 健康鶏           | 100  | 3.13~<br>≥100 | 50.0 | 50.0 |                                    |
|   | <i>Avibacterium paragallinarum</i> | 1960-<br>1980<br>年代 | 不明            | 22   | 1.56~>20<br>0 | 3.13 | >200 | [高橋_1990_日獣会誌]<br>(参照 50)          |
|   |                                    | 1976-<br>1979       | 病鶏<br>(血清型 1) | 28   | 0.39~6.25     | >100 | >100 | [内田_1988_家畜耐性菌研究<br>会報]<br>(参照 51) |
|   | 病鶏<br>(血清型 2)                      | 60                  | ≤0.2~<br>>100 | 6.25 | >100          |      |      |                                    |

NA : 菌株数が 10 株未満のため、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> の記載は省略した。

表 6-5 国内における健康畜及び病畜由来野外分離株に対する FRM の MIC

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

#### (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

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

これらのうち、腸球菌は評価対象アミノグリコシドに対し低度の自然耐性を示す。

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

JVARM<sup>2</sup>の調査の結果のうち、2012~2019 年度に国内のと畜場・食鳥処理場において健康家畜から分離された大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) 及び腸球菌並びに病性鑑定材料から分離されたサルモネラ及び黄色ブドウ球菌に対する KM、GM、DSM 及び SM の MIC を表 7-1~7-18 に示した。[動薬検\_JVARM] (参照

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

1 47、53)

2 大腸菌では、KM 耐性率は牛で低く (0~4.3%)、豚で 10%前後であったが、肉用鶏で比  
3 較的高く (24.1%~43.9%)、2012 及び 2013 年度が 24.1%であったのに対し、2014 年度  
4 以降上昇傾向がみられ、2016 年度は 43.7%、2018 年度は 43.9%となっている。GM 耐性  
5 率はいずれの動物種においても低かった (牛：0~0.8%、豚：0.5~6.5%、肉用鶏：1.5~  
6 6.3%)。SM 耐性率は KM 及び GM に比べてやや高めに推移していた (牛：12.3~22.1%、  
7 豚：39.6~52.7%、肉用鶏：38.6~51.3%) (表 7-1~7-3)。

8 腸球菌では、2012 年度において KM、GM 及び DSM に対する耐性率が極めて高かった  
9 (牛：55.2~85.6%、豚：43.3~82.0%、肉用鶏：29.3~69.2%)。2014 年度以降は、牛、  
10 豚及び肉用鶏において耐性率が低くなっているものの、豚及肉用鶏における KM 及び  
11 DSM に対する耐性率は 20~40%となっている (表 7-4~7-6)。

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

16 肉用鶏由来のサルモネラでは、KM 耐性率は 2012 年以降上昇しており、2019 年度の耐  
17 性率は 75.7%となった。SM 耐性率は 2012 年度から 2018 年度まで 60.7~85.9%と高く  
18 推移していたが、2019 年度の耐性率 33.6%となっていた。なお、GM の耐性率はいずれの  
19 年度も 0%であった。(表 7-11~7-13)。サルモネラ血清型について、2015 年度から 2019  
20 年度に分離された株のうち、*S. Schwarzengrund* が、63.1%を占めていた。次いで、*S.*  
21 *Infantis* (23.8%)、*S. Typhimuriumu* (6.0%) の順に多かった。*S. Schwarzengrund* 及  
22 び *S. Infantis* の GM、KM 及び SM の耐性率を [表 7-14 に示すのとおり](#)。荒川専門委員

23 また、病性鑑定材料から分離されたサルモネラ属菌の GM 耐性率について、牛では 0.0  
24 ~7.9%、豚では 3.6~17.9%で推移していた。肉用鶏では 2019 年に GM 耐性率が 18.8%  
25 となっていたが、2012 年度から 2018 年度までは 0.0~2.0%で推移していた。KM 耐性率  
26 については、牛では 0.0~25.7%、豚では 4.7~18.8%で推移していた。肉用鶏では、15.6  
27 ~63.6%で推移しており、2018 年度以降 KM 耐性率が 60%を超えていた (表 7-15、  
28 16)。

29 黄色ブドウ球菌では、豚において SM に対する耐性率は 2016 年度以降 17.5%~39.2%  
30 となっていた。他方、牛では耐性率が低く、鶏においても 2016 年度以降は耐性率が低か  
31 った。また、GM に対する耐性率は SM と比べると低いものの、豚で 2.2%~14.3%とな  
32 っていた (表 7-17、18)

33

1 表 7-1 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対する KM の  
 2 MIC 及び耐性率

| 動物種 | 項目                | 年度      |         |         |         |         |         |             |             |
|-----|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-------------|-------------|
|     |                   | 2012    | 2013    | 2014    | 2015    | 2016    | 2017    | 2018        | 2019        |
| 牛   | 菌株数               | 248     | 341     | 263     | 274     | 258     | 252     | 189         | 288         |
|     | MIC 範囲            | ≦1~>128 | ≦1~>128 | 2~>128  | ≦1~>128 | ≦1~>128 | ≦1~>128 | ≦2~16       | ≦<br>2~>128 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 4       | 4       | 4       | 2       | 4       | 2       | 4           | ≦2          |
|     | MIC <sub>90</sub> | 8       | 8       | 8       | 4       | 8       | 4       | 8           | 4           |
|     | 耐性株数              | 3       | 5       | 1       | 2       | 11      | 3       | 0           | 2           |
|     | 耐性率(%)            | 1.2     | 1.5     | 0.4     | 0.7     | 4.3     | 1.2     | 0.0         | 0.7         |
| 豚   | 菌株数               | 195     | 127     | 93      | 96      | 90      | 83      | 83          | 80          |
|     | MIC 範囲            | ≦1~>128 | ≦1~>128 | 2~>128  | ≦1~>128 | ≦1~>128 | ≦1~>128 | ≦<br>2~>128 | ≦<br>2~>128 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 4       | 4       | 4       | 2       | 4       | 2       | 4           | 4           |
|     | MIC <sub>90</sub> | 32      | 8       | 16      | 8       | 16      | 128     | 16          | 16          |
|     | 耐性株数              | 19      | 10      | 9       | 8       | 9       | 9       | 7           | 8           |
|     | 耐性率(%)            | 9.7     | 7.9     | 9.7     | 8.3     | 10.0    | 10.8    | 8.4         | 10.0        |
| 肉用鶏 | 菌株数               | 133     | 166     | 172     | 184     | 158     | 150     | 155         | 128         |
|     | MIC 範囲            | 2~>128  | 2~>128  | ≦1~>128 | ≦1~>128 | ≦1~>128 | ≦1~>128 | ≦<br>2~>128 | ≦<br>2~>128 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 8       | 8       | 8       | 4       | 16      | 4       | 8           | 4           |
|     | MIC <sub>90</sub> | >128    | >128    | >128    | >128    | >128    | >128    | >128        | >128        |
|     | 耐性株数              | 32      | 40      | 57      | 69      | 69      | 55      | 68          | 48          |
|     | 耐性率(%)            | 24.1    | 24.1    | 33.1    | 37.5    | 43.7    | 36.7    | 43.9        | 37.5        |

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

4  
 5 表 7-2 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対する GM の  
 6 MIC 及び耐性率

| 動物種 | 項目                | 年度        |          |          |          |          |         |        |        |
|-----|-------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|---------|--------|--------|
|     |                   | 2012      | 2013     | 2014     | 2015     | 2016     | 2017    | 2018   | 2019   |
| 牛   | 菌株数               | 248       | 341      | 263      | 274      | 258      | 252     | 189    | 288    |
|     | MIC 範囲            | ≦0.5~>128 | ≦0.5~64  | ≦0.5~2   | ≦0.5~2   | ≦0.5~32  | ≦0.5~2  | ≦1~2   | ≦1     |
|     | MIC <sub>50</sub> | 1         | ≦0.5     | ≦0.5     | ≦0.5     | ≦0.5     | ≦0.5    | ≦1     | ≦1     |
|     | MIC <sub>90</sub> | 2         | 1        | 1        | ≦0.5     | 1        | ≦0.5    | ≦1     | ≦1     |
|     | 耐性株数              | 0         | 1        | 0        | 0        | 2        | 0       | 0      | 0      |
|     | 耐性率(%)            | 0.0       | 0.3      | 0.0      | 0.0      | 0.8      | 0.0     | 0.0    | 0.0    |
| 豚   | 菌株数               | 195       | 127      | 93       | 96       | 90       | 83      | 83     | 80     |
|     | MIC 範囲            | ≦0.5~32   | ≦0.5~64  | ≦0.5~>64 | ≦0.5~>32 | ≦0.5~>64 | ≦0.5~32 | ≦1~>64 | ≦1~>64 |
|     | MIC <sub>50</sub> | ≦0.5      | ≦0.5     | ≦0.5     | ≦0.5     | 1        | ≦0.5    | ≦1     | ≦1     |
|     | MIC <sub>90</sub> | 2         | 1        | 2        | ≦0.5     | 4        | 1       | 2      | 2      |
|     | 耐性株数              | 1         | 3        | 6        | 2        | 3        | 3       | 3      | 2      |
|     | 耐性率(%)            | 0.5       | 2.4      | 6.5      | 2.1      | 3.3      | 3.6     | 3.6    | 2.5    |
| 肉用  | 菌株数               | 133       | 166      | 172      | 184      | 158      | 150     | 155    | 128    |
|     | MIC 範囲            | ≦0.5~32   | ≦0.5~>64 | ≦0.5~64  | ≦0.5~64  | ≦0.5~64  | ≦0.5~64 | ≦1~>64 | ≦1~>64 |

|   |                   |     |     |      |      |      |      |     |     |
|---|-------------------|-----|-----|------|------|------|------|-----|-----|
| 鶏 | MIC <sub>50</sub> | 1   | 1   | ≤0.5 | ≤0.5 | ≤0.5 | ≤0.5 | ≤1  | ≤1  |
|   | MIC <sub>90</sub> | 2   | 2   | 2    | ≤0.5 | 4    | 1    | 2   | ≤1  |
|   | 耐性株数              | 2   | 3   | 5    | 4    | 8    | 9    | 8   | 8   |
|   | 耐性率(%)            | 1.5 | 1.8 | 2.9  | 2.2  | 5.1  | 6.0  | 5.2 | 6.3 |

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

2

3 表 7-3 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対する SM の  
4 MIC 及び耐性率

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

5 MIC の単位は  $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは  $32 \mu\text{g/mL}$  (Eucast ECOFF<sup>3</sup> 2022)。

6

7 表 7-4 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来腸球菌に対する KM の  
8 MIC 及び耐性率

| 動物種 | 項目                | 年度      |      |        |         |        |        |         |         |
|-----|-------------------|---------|------|--------|---------|--------|--------|---------|---------|
|     |                   | 2012    | 2013 | 2014   | 2015    | 2016   | 2017   | 2018    | 2019    |
| 牛   | 菌株数               | 201     | -    | 260    | 269     | 239    | 242    | 170     | 255     |
|     | MIC 範囲            | 8~>512  | -    | 8~256  | 4~128   | 4~128  | 4~128  | 8~128   | 16~>256 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 128     | -    | 32     | 64      | 32     | 32     | 64      | 64      |
|     | MIC <sub>90</sub> | 128     | -    | 64     | 64      | 64     | 64     | 128     | 64      |
|     | 耐性株数              | 111     | -    | 13     | 11      | 3      | 2      | 27      | 16      |
|     | 耐性率(%)            | 55.2    | -    | 5.0    | 4.1     | 1.3    | 0.8    | 15.9    | 6.3     |
| 豚   | 菌株数               | 194     | -    | 88     | 96      | 91     | 82     | 79      | 80      |
|     | MIC 範囲            | 16~>512 | -    | 8~>512 | 16~>512 | 8~>512 | 4~>512 | 16~>256 | 16~>256 |

<sup>3</sup> Epidemiological cut-off values

|     |                   |         |   |        |        |        |        |        |        |
|-----|-------------------|---------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|     | MIC <sub>50</sub> | 128     | - | 32     | 64     | 32     | 32     | 64     | 64     |
|     | MIC <sub>90</sub> | >512    | - | >512   | >512   | >512   | >512   | 128    | >256   |
|     | 耐性株数              | 109     | - | 18     | 30     | 16     | 18     | 28     | 17     |
|     | 耐性率(%)            | 56.2    | - | 20.5   | 31.3   | 17.6   | 22.0   | 35.4   | 21.3   |
| 肉用鶏 | 菌株数               | 133     | - | 181    | 181    | 157    | 148    | 151    | 126    |
|     | MIC 範囲            | 16~>512 | - | 2~>512 | 8~>512 | 4~>512 | 4~>512 | 4~>256 | 8~>256 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 128     | - | 32     | 64     | 64     | 64     | 128    | 64     |
|     | MIC <sub>90</sub> | >512    | - | >512   | >512   | >512   | >512   | >256   | >256   |
|     | 耐性株数              | 91      | - | 67     | 85     | 65     | 62     | 93     | 62     |
|     | 耐性率(%)            | 68.4    | - | 37.0   | 47.0   | 41.4   | 41.9   | 61.6   | 49.2   |

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

2

3 表 7-5 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来腸球菌に対する GM の  
4 MIC 及び耐性率

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

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

6

7 表 7-6 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来腸球菌に対する DSM  
8 及び SM の MIC 及び耐性率

| 動物種 | 項目                | 年度      |      |       |        |       |       |                    |                    |
|-----|-------------------|---------|------|-------|--------|-------|-------|--------------------|--------------------|
|     |                   | 2012    | 2013 | 2014  | 2015   | 2016  | 2017  | 2018 <sup>1)</sup> | 2019 <sup>1)</sup> |
| 牛   | 菌株数               | 201     | -    | 260   | 269    | 239   | 242   | 170                | 255                |
|     | MIC 範囲            | 32~>512 | -    | 4~256 | 16~256 | 2~128 | 8~128 | 16~>256            | 16~>256            |
|     | MIC <sub>50</sub> | 256     | -    | 64    | 64     | 64    | 64    | 64                 | 64                 |
|     | MIC <sub>90</sub> | 256     | -    | 128   | 128    | 64    | 64    | 128                | 64                 |
|     | 耐性株数              | 172     | -    | 81    | 40     | 7     | 2     | -                  | -                  |

|     |                   |         |   |        |         |        |        |         |         |
|-----|-------------------|---------|---|--------|---------|--------|--------|---------|---------|
|     | 耐性率(%)            | 85.6    | - | 31.2   | 14.9    | 2.9    | 0.8    | -       | -       |
| 豚   | 菌株数               | 194     | - | 88     | 96      | 91     | 82     | 79      | 80      |
|     | MIC 範囲            | 8~>512  | - | 8~>512 | 32~>512 | 4~>512 | 4~>512 | 16~>256 | 16~>256 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 128     | - | 128    | 64      | 64     | 64     | 128     | 64      |
|     | MIC <sub>90</sub> | >512    | - | >512   | >512    | >512   | >512   | >256    | >256    |
|     | 耐性株数              | 159     | - | 49     | 33      | 27     | 23     | -       | -       |
|     | 耐性率(%)            | 82.0    | - | 55.7   | 34.4    | 29.7   | 28.0   | -       | -       |
| 肉用鶏 | 菌株数               | 133     | - | 181    | 181     | 157    | 148    | 151     | 126     |
|     | MIC 範囲            | 32~>512 | - | 2~>512 | 16~>512 | 8~>512 | 8~>512 | 16~>256 | 4~>256  |
|     | MIC <sub>50</sub> | 128     | - | 32     | 64      | 64     | 64     | 128     | 128     |
|     | MIC <sub>90</sub> | >512    | - | >512   | >512    | >512   | 512    | >256    | >256    |
|     | 耐性株数              | 92      | - | 56     | 89      | 48     | 40     | -       | -       |
|     | 耐性率(%)            | 69.4    | - | 30.9   | 49.2    | 30.6   | 27.0   | -       | -       |

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

2 1) 2018 年度以降対象薬剤が SM に変更。

3

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

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

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

7

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

| 動物種 | 項目                | 年度               |                  |                 |                  |                 |                  |                 |               |
|-----|-------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|---------------|
|     |                   | 2012             | 2013             | 2014            | 2015             | 2016            | 2017             | 2018            | 2019          |
| 牛   | 菌株数               | 82               | 143              | 132             | 157              | 81              | 97               | 35              | 117           |
|     | MIC 範囲            | $0.25 \sim >128$ | $0.12 \sim >128$ | $0.5 \sim >128$ | $0.25 \sim >128$ | $0.5 \sim >128$ | $0.12 \sim >128$ | $0.5 \sim >128$ | $1 \sim >128$ |
|     | MIC <sub>50</sub> | 1                | 1                | 1               | 1                | 1               | 1                | 1               | 2             |
|     | MIC <sub>90</sub> | 4                | 2                | 4               | 2                | 2               | 2                | 2               | 4             |
|     | 耐性株数              | 2                | 5                | 5               | 5                | 5               | 4                | 2               | 2             |

|     |                   |                     |        |           |          |          |           |       |       |
|-----|-------------------|---------------------|--------|-----------|----------|----------|-----------|-------|-------|
|     | 耐性率(%)            | 2.4                 | 3.5    | 3.8       | 3.2      | 6.2      | 4.1       | 5.7   | 1.7   |
| 肉用鶏 | 菌株数               | 71                  | 81     | 57        | 94       | 68       | 67        | 47    | 35    |
|     | MIC 範囲            | $\leq$<br>0.12~>128 | 0.12~2 | 0.12~>128 | 0.5~>128 | 0.5~>128 | 0.25~>128 | 0.5~4 | 0.5~4 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 1                   | 0.5    | 1         | 1        | 1        | 1         | 1     | 1     |
|     | MIC <sub>90</sub> | 1                   | 1      | 2         | 1        | 16       | 1         | 1     | 2     |
|     | 耐性株数              | 1                   | 0      | 2         | 2        | 6        | 1         | 0     | 0     |
|     | 耐性率(%)            | 1.4                 | 0      | 3.5       | 2.1      | 8.8      | 1.5       | 0     | 0     |

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

2

3 表 7-9 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来 *C. coli* に対する GM の  
4 MIC 及び耐性率

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

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

6

7 表 7-10 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来 *C. coli* に対する SM  
8 の MIC 及び耐性率

| 動物種 | 項目                | 年度   |      |        |        |        |       |      |       |
|-----|-------------------|------|------|--------|--------|--------|-------|------|-------|
|     |                   | 2012 | 2013 | 2014   | 2015   | 2016   | 2017  | 2018 | 2019  |
| 牛   | 菌株数               | -    | -    | 47     | 81     | 88     | 59    | 39   | 65    |
|     | MIC 範囲            | -    | -    | 1~>128 | 1~>128 | 1~>128 | 1~128 | 1~8  | 1~128 |
|     | MIC <sub>50</sub> | -    | -    | 4      | 4      | 2      | 2     | 2    | 4     |
|     | MIC <sub>90</sub> | -    | -    | 16     | 8      | 8      | 8     | 8    | 16    |
|     | 耐性株数              | -    | -    | 4      | 3      | 5      | 2     | 0    | 4     |
|     | 耐性率(%)            | -    | -    | 8.5    | 3.7    | 5.7    | 3.4   | 0    | 6.2   |
| 豚   | 菌株数               | 129  | 106  | 93     | 65     | 39     | 61    | 29   | 60    |

|     |                   |        |        |          |        |        |          |        |        |
|-----|-------------------|--------|--------|----------|--------|--------|----------|--------|--------|
|     | MIC 範囲            | 1~>128 | 1~>128 | 0.5~>128 | 2~>128 | 2~>128 | 1~>128   | 2~>128 | 2~>128 |
|     | MIC <sub>50</sub> | >128   | 128    | 128      | 128    | 64     | 128      | >128   | 128    |
|     | MIC <sub>90</sub> | >128   | >128   | >128     | >128   | >128   | >128     | >128   | >128   |
|     | 耐性株数              | 87     | 83     | 65       | 47     | 25     | 42       | 20     | 41     |
|     | 耐性率(%)            | 67.4   | 78.3   | 69.9     | 72.3   | 64.1   | 68.9     | 69.0   | 68.3   |
| 肉用鶏 | 菌株数               | -      | -      | 10       | 18     | 14     | 10       | 8      | 7      |
|     | MIC 範囲            | -      | -      | 1~128    | 1~128  | 2~>128 | 0.5~>128 | 2~>128 | 2~>128 |
|     | MIC <sub>50</sub> | -      | -      | 2        | 1      | 4      | 2        | 4      | 8      |
|     | MIC <sub>90</sub> | -      | -      | 4        | 128    | >128   | >128     | >128   | >128   |
|     | 耐性株数              | -      | -      | 1        | 5      | 6      | 5        | 4      | 3      |
|     | 耐性率(%)            | -      | -      | 10.0     | 27.8   | 42.9   | 50.0     | 50.0   | 42.9   |

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

2

3 表 7-1 1 食鳥処理場における健康肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する KM の MIC 及  
4 び耐性率

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

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

6

7 表 7-1 2 食鳥処理場における健康肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する GM の MIC 及  
8 び耐性率

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

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

10

11 表 7-1 3 食鳥処理場における健康肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する SM の MIC 及  
12 び耐性率

| 動物種 | 項目  | 年度   |      |      |      |      |      |      |      |
|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|
|     |     | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| 肉   | 菌株数 | 94   | 118  | 128  | 123  | 104  | 112  | 117  | 107  |

|   |                   |       |       |       |        |         |        |        |       |
|---|-------------------|-------|-------|-------|--------|---------|--------|--------|-------|
| 用 | MIC 範囲            | 8~>64 | 1~>64 | 1~>64 | 4~>128 | ≤1~>128 | 4~>128 | 4~>128 | 4~128 |
| 鶏 | MIC <sub>50</sub> | 64    | 64    | 32    | 32     | 32      | 32     | 32     | 16    |
|   | MIC <sub>90</sub> | 64    | >64   | >64   | 64     | 64      | 64     | 64     | 32    |
|   | 耐性株数              | 73    | 100   | 110   | 94     | 81      | 68     | 91     | 36    |
|   | 耐性率(%)            | 77.7  | 84.7  | 85.9  | 76.4   | 77.9    | 60.7   | 77.8   | 33.6  |

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

2

3

表 7-1 4 鶏由来 *S. Schwarzengrund* 及び *S. Infantis* の耐性率

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

4 ブレイクポイントは GM  $16 \mu\text{g/mL}$ 、KM  $64 \mu\text{g/mL}$ 、SM  $32 \mu\text{g/mL}$ 。(CLSI2018: BP  
5 Resistant (GM 及び KM)、Eucast ECOFF 2022 (SM) )

6

7 表 7-1 5 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する  
8 GM の耐性率

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

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

10

1 表 7-16 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来サルモネラ属菌に対する  
 2 KM の耐性率

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

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

4  
 5 表 7-17 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来 *S.aureus* に対する SM  
 6 の MIC

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

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

8  
 9 表 7-18 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来 *S.aureus* に対する GM  
 10 の MIC

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

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

12  
 13 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

14 2015～2019 年にデンマークのと畜場・食鳥処理場において牛、豚及び鶏の腸内容から  
 15 分離された大腸菌、腸球菌及びサルモネラに対する GM の MIC、*C. jejuni* に対する GM

1 及びSMのMICを表8-1~8-5に示した。[DANMAP\_2015-2019] (参照54)

2 大腸菌のGM耐性率は牛(0~0.7%)、豚(0.7~2.3%)及び肉用鶏(1.1~3.1%)のいずれ

3 においても低値であった(表8-1)。

4 豚由来腸球菌(*E. faecalis*)のGM耐性率は0~11.0%と年によって変動がみられるが、

5 比較的強く推移した(表8-2)。

6 豚由来サルモネラ(*S. Typhimurium*)のGM耐性率は、0~15.6%であり、2019年度

7 は15.6%と上昇がみられた(表8-3)。

8 *C. jejuni*については、牛、肉用鶏いずれにおいてもGM耐性株はみられなかった。SM

9 耐性率は牛で0.4~6.3%、肉用鶏で0~6.3%と強く推移した(表8-4、表8-5)。

10  
11

表8-1 デンマークにおける家畜由来の大腸菌に対するGMのMIC

| 動物種 | 項目                | 年度     |        |        |        |        |
|-----|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|     |                   | 2015   | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   |
| 牛   | 菌株数               | 144    | 121    | 181    | 99     | 175    |
|     | MIC範囲             | 0.5~8  | 0.5~2  | 0.5~16 | 0.5~1  | 0.5~4  |
|     | MIC <sub>50</sub> | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    |
|     | MIC <sub>90</sub> | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      |
|     | 耐性株数              | 1      | 0      | 1      | 0      | 1      |
|     | 耐性率(%)            | 0.7    | 0      | 0.6    | 0      | 0.6    |
| 豚   | 菌株数               | 174    | 145    | 172    | 149    | 190    |
|     | MIC範囲             | 0.5~16 | 0.5~32 | 0.5~16 | 0.5~4  | 0.5~64 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    |
|     | MIC <sub>90</sub> | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      |
|     | 耐性株数              | 2      | 3      | 4      | 1      | 3      |
|     | 耐性率(%)            | 1.2    | 2.1    | 2.3    | 0.7    | 1.6    |
| 肉用鶏 | 菌株数               | 95     | 186    | 115    | 166    | 159    |
|     | MIC範囲             | 0.5~16 | 0.5~16 | 0.5~16 | 0.5~64 | 0.5~32 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    |
|     | MIC <sub>90</sub> | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      |
|     | 耐性株数              | 1      | 2      | 3      | 2      | 5      |
|     | 耐性率(%)            | 1.1    | 1.1    | 2.6    | 1.2    | 3.1    |

12 MICの単位はµg/mL。ブレイクポイントは4µg/mL。(Eucast ECOFF 2019)

13

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

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

15 MICの単位はµg/mL。ブレイクポイントは64µg/mL。(Eucast ECOFF 2019)

1  
2

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

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

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

4  
5

表 8-4 デンマークにおける家畜由来の *C. jejuni* に対する GM の MIC

| 動物種 | 項目                | 年度     |        |        |        |        |
|-----|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|     |                   | 2015   | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   |
| 牛   | 菌株数               | 101    | 80     | 236    | 99     | 101    |
|     | MIC 範囲            | 0.25~1 | 0.5~1  | 0.25~2 | 0.25~1 | 0.5~2  |
|     | MIC <sub>50</sub> | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 1      |
|     | MIC <sub>90</sub> | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      |
|     | 耐性株数              | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
|     | 耐性率(%)            | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 肉用鶏 | 菌株数               | 44     | 160    | 43     | 166    | 195    |
|     | MIC 範囲            | 0.25~1 | 0.25~2 | 0.5~1  | 0.25~2 | 0.25~1 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.5    |
|     | MIC <sub>90</sub> | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      |
|     | 耐性株数              | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
|     | 耐性率(%)            | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |

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

7  
8

表 8-5 デンマークにおける家畜由来の *C. jejuni* に対する SM の MIC

| 動物種 | 項目                | 年度     |        |       |        |        |
|-----|-------------------|--------|--------|-------|--------|--------|
|     |                   | 2015   | 2016   | 2017  | 2018   | 2019   |
| 牛   | 菌株数               | 101    | 80     | 236   | 101    | 114    |
|     | MIC 範囲            | 1~16   | 1~16   | 0.5~8 | 0.5~32 | 2~128  |
|     | MIC <sub>50</sub> | 2      | 2      | 2     | 2      | 2      |
|     | MIC <sub>90</sub> | 4      | 4      | 4     | 4      | 4      |
|     | 耐性株数              | 1      | 5      | 1     | 4      | 3      |
|     | 耐性率(%)            | 1.0    | 6.3    | 0.4   | 4.0    | 2.6    |
| 肉用鶏 | 菌株数               | 44     | 160    | 43    | 195    | 56     |
|     | MIC 範囲            | 0.5~16 | 0.5~16 | 1~4   | 0.5~32 | 0.5~32 |
|     | MIC <sub>50</sub> | 2      | 2      | 2     | 2      | 2      |
|     | MIC <sub>90</sub> | 2      | 4      | 4     | 4      | 2      |
|     | 耐性株数              | 1      | 10     | 0     | 10     | 1      |
|     | 耐性率(%)            | 2.3    | 6.3    | 0     | 5.1    | 1.8    |

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

## 2 3 5. アミノグリコシドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

### 4 (1) アミノグリコシドに対する耐性の基本的機序

5 アミノグリコシドの主たる耐性機構は①修飾酵素による薬剤の不活化である。また、②  
6 標的部位の変異・修飾及び③薬剤の排出・透過性の低下(細胞内濃度の低下)によってア  
7ミノグリコシド耐性が生じる。

#### 8 ①修飾酵素による薬剤の不活化

9 アミノグリコシドの酵素による不活化は、アセチルトランスフェラーゼ(aminoglycoside  
10 *N*-acetyltransferase; AAC)、ホスホトランスフェラーゼ(aminoglycoside *O*-phosphotransferase;  
11 APH)及びヌクレオチジルトランスフェラーゼ(aminoglycoside *O*-nucleotidyltransferase; ANT)  
12により生じる。これらの修飾酵素は、アミノグリコシドのアミノ基又は水酸基を修飾し、  
13分子標的への親和性を低下させることで抗菌活性を失わせる。[EMA\_2018](参照 21)

#### 14 15 ②標的部位の変異・修飾

16 アミノグリコシドの標的部位であるリボソームを構成する 16S rRNA の塩基を修飾す  
17ることでアミノグリコシド耐性を示す。16S rRNA メチルトランスフェラーゼは 16S  
18 rRNA のヌクレオチドをメチル化し、アミノグリコシドの結合を阻害することで、SM や  
19 FRM 以外のほとんどすべての GM 系、KM 系、APM 等のアミノグリコシドに対する耐  
20性を付与する。16SrRNA メチルトランスフェラーゼは修飾する塩基の位置により 2 種類  
21のクラスに大別される。[農水報告書](参照 2)

#### 22 23 ③薬剤の排出及び透過性の低下

##### 24 a. 多剤排出ポンプ

25 アミノグリコシド排出ポンプによるアミノグリコシド耐性は、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter*  
26 *baumannii* や *E. coli* 等で確認されており、MF 型、ABC 型、RND 型、SMR 型及び MATE 型  
27の 5 つに分類される。多くのアミノグリコシド耐性に関わる排出ポンプの多くは RND 型  
28に属している。排出ポンプの発現に関する遺伝子は多くの場合染色体に存在するが、MF 型  
29の多くはプラスミドにも存在している。[EMA\_2018](参照 21)

30 なお、*K. pneumoniae* のプラスミド性 RND 型の排出ポンプが、チゲサイクリンを含むテ  
31トラサイクリン耐性ととともに、キノロン、セファロスポリン及びアミノグリコシドに対す  
32る感性の低下にも関与することが報告されている。[Lv\_2020\_mBio](参照 55)

##### 33 34 b. 細胞膜透過性低下

35  $\beta$ -ラクタム、フルオロキノロン及びテトラサイクリン等は、ポーリンを介して細菌外膜  
36を通過するため、特定のポーリンの欠損によりこれらの抗菌性物質に対して耐性を生じる  
37可能性がある。アミノグリコシドについても、ポーリンを介して拡散することが *in vitro* の  
38実験で示されており、OmpF を欠損した大腸菌がアミノグリコシドに耐性を示すようにな  
39るものの、臨床分離株では確認されていない。[Serio\_2018](参照 20)

1 (2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

2 アミノグリコシド耐性に關与する獲得遺伝子について、表 9 に示した。  
 3 [Ramirez\_2010\_Drug Resist Updat] [Doi\_2017\_Infect Dis Clin North Am]  
 4 [Wachino\_2012\_Drug Resist Updat] [EMA\_2018] [Yokoyama\_2003\_Lancet]  
 5 [Chow\_2000\_Clin Infect Dis] [Zarate\_2018\_Molecules] (参照 5、21、56-58、282、288)

6 表 9 アミノグリコシド耐性に關与する獲得遺伝子

| 耐性機序                          | 耐性遺伝子 (一部)        |                                 | 主なアミノグリコシド耐性プロファイル   | 遺伝子の保有が報告された細菌科・属 (一部)   |
|-------------------------------|-------------------|---------------------------------|--|--|
|                               | 名称                | 局在性                             |  |  |
| アセチルトランスフェラーゼ<br>AAC          | <i>aac(1)</i>     | 未確認                             | APM, FRM, PRM  | Actinomycete, <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia</i>  |
|                               | <i>aac(2')</i>    | Chr                             | DKB, GM, KM, NTL, TOB  | <i>Acinetobacter</i> , <i>Mycobacterium</i>  |
|                               | <i>aac(3)-I</i>   | P/Tn/Int/GI                     | GM, SISO   | <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i>  |
|                               | <i>aac(3)-II</i>  | P                               | DKB, GM, NTL, SISO, TOB  | <i>Actinobacillus</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i>   |
|                               | <i>aac(3)-III</i> | Chr                             | DKB, FRM, GM, KM, PRM, SISO, NTL, TOB                              | <i>Pseudomonas</i>   |
|                               | <i>aac(3)-IV</i>  | P                               | APM, FRM, GM, NTL, SISO, TOB                                       | <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia</i>  |
|                               | <i>aac(6')</i>    | P/Tn/Int/Chr                    | AMK, DKB, GM, KM, NTL, SISO, TOB                                   | <i>Acinetobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Vibrio</i> |
| <i>aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia</i> | P                 | AMK, DKB, GM, ISP, KM, NTL, TOB | <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> |  |
| ホスホトランスフェラーゼ                  | <i>aph(2'')</i>   | P/Tn/Chr                        | GM, KM, TOB  | <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i>   |
|                               | <i>aph(3)-I</i>   | P/Tn/GI                         | FRM, KM, PRM   | <i>Acinetobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Photobacterium</i> ,  |

|  |                    |                     |  |  |
|--|--------------------|---------------------|--|--|
| APH  |                    |                     |  | <i>Serratia</i> ,  |
|  | <i>aph(3')-II</i>  | Tn/Chr              | FRM, KM, PRM                                 | <i>Escherichia</i> , <i>Pseudomonas</i> ,<br><i>Stenotrophomonas</i>   |
|  | <i>aph(3')-III</i> | P                   | AMK, FRM, ISP,<br>KM, PRM                    | <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i>  |
|  | <i>aph(3'')</i>    | P/Tn/ICE/Chr        | SM   | <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> ,<br><i>Streptomyces</i>  |
|  | <i>aph(6)</i>      | P/Tn/ICE/GI/C<br>hr | SM   | <i>Aeromonas</i> , <i>Edwardsiella</i> ,<br><i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Escherichia</i> ,<br><i>Klebsiella</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Providencia</i> ,<br><i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ,<br><i>Streptomyces</i> , <i>Vibrio</i>   |
|  | <i>aph(9)</i>      | Chr                 | SPM  | <i>Legionella</i>  |
| ヌクレ<br>オチジ<br>ルトラ<br>ンスフ<br>ェラー<br>ゼ<br>ANT<br>又は<br>AAD | <i>ant(2'')</i>    | P/Int               | DKB, GM, KM,<br>SISO, TOB                    | <i>Acinetobacter</i> , <i>Citrobacter</i> ,<br><i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Morganella</i> ,<br><i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i>  |
|  | <i>ant(3'')</i>    | P/Tn/Int/Chr        | SM, SPM                                      | <i>Acinetobacter</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Bacillus</i> ,<br><i>Bordetella</i> , <i>Citrobacter</i> ,<br><i>Corynebacterium</i> , <i>Enterobacter</i> ,<br><i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Escherichia</i> ,<br><i>Klebsiella</i> , <i>Kluyvera</i> , <i>Morganella</i> ,<br><i>Pasteurella</i> , <i>Pseudomonas</i> ,<br><i>Salmonella</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> |
|  | <i>ant(4')</i>     | P/Tn                | AMK, DKB, ISP,<br>KM, TOB                    | <i>Bacillus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> ,<br><i>Enterococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> ,<br><i>Staphylococcus</i>   |
|  | <i>ant(6)</i>      | P/PI/Chr            | SM   | <i>Bacillus</i> , <i>Campylobacter</i> ,<br><i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> ,<br><i>Streptococcus</i>  |
|  | <i>ant(9)</i>      | P/Tn                | SPM  | <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i>  |
| 16S<br>rRNA<br>メチル<br>トラン<br>スフェ<br>ラーゼ                  | <i>armA</i>        | P/Tn/Int            | AMK, GM, ISP,<br>KM, NTL, SISO,<br>TOB       | <i>Acinetobacter</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> ,<br><i>Pseudomonas</i>   |
|  | <i>rmtA</i> 等      | P/Tn/Int            | AMK, GM, ISP,<br>KM, NTL, SISO,<br>TOB       | <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Klebsiella</i> ,<br><i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i>  |
|  | <i>npmA</i>        | P/IS                | AMK, APM,<br>FRM, GM, ISP,<br>KM, NTL, SISO, | <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> ,<br><i>Klebsiella</i>  |

|  |  |  |     |  |
|--|--|--|-----|--|
|  |  |  | TOB |  |
|--|--|--|-----|--|

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

3

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

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

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

20 *Streptomyces* 属及び *Micromonospora* 属等のアミノグリコシド産生細菌は、16S rRNA  
 21 の特定のヌクレオチドにメチル基を付加する酵素を用いてアミノグリコシドの標的部位を  
 22 保護し、本来のリボソーム機能を妨げることなくアミノグリコシドの抗菌作用を阻害する。  
 23 臨床由来グラム陰性菌において 16S rRNA メチルトランスフェラーゼ (メチラーゼ) 遺伝  
 24 子 *rmtA* が最初に報告されて以来、これまでに、類似のメチルトランスフェラーゼをコー  
 25 ドする 10 種類の遺伝子 (*armA*、*rmtB*、*rmtC*、*rmtD*、*rmtD2*、*rmtE*、*rmtF*、*rmtG*、  
 26 *rmtH* 及び *npmA*) が報告されている。これらの耐性遺伝子は、通常、可動性遺伝因子上  
 27 に位置し、キノロン又はβ-ラクタム系抗菌性物質等の抗菌性物質に対する耐性をコードす  
 28 る遺伝子との関連がみられる。特に *armA* や *rmtC*、*rmtF* 型 16S rRNA メチルトランス  
 29 フェラーゼは、NDM-1 等のカルバペネマーゼ遺伝子との関連が認められている。*A.*  
 30 *baumannii* では、トランスポゾン上にある *armA* 遺伝子の世界規模での拡散が認められ  
 31 ている。さらに、*rmtB* はベトナムの *A. baumannii* 分離株 9 株で確認されている。  
 32 [EMA\_2018] (参照 21)

33

34 (3) 耐性遺伝子の伝達

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

38

## ① グラム陽性菌

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

腸球菌は、細胞壁の透過性が低いいため、臨床上的投与可能濃度では自然耐性を示し、*E. faecium* の *aac(6')-Ii*、*E. durans* の *aac(6')-Id* や *E. hirae* の *aac(6')-Ih* 等の染色体上に存在するアセチルトランスフェラーゼ遺伝子の発現によって耐性が付与される。腸球菌では、アミノグリコシドに対する獲得耐性遺伝子も認められ、これによってアミノグリコシドに対する高度耐性が付与される。*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 及び *aph(3')-IIIa* の検出頻度が高く、*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* は Tn5281、Tn4001 及び Tn924 等、*aph(3')-IIIa* は *tet(M)*、*erm(B)* とともに Tn1545 上に認められる。 [Schwarz\_2018\_Microbiol Spectr] [Torres\_2018\_Microbiol Spectr] [Werner\_2013\_Int J Med Microbiol] (参照 59-61)

## ② グラム陰性菌

*Campylobacter* spp. では、グラム陰性菌によくみられる IS15-delta 近傍に *aph(3')-Ia* が認められる。グラム陽性菌によく認められる *aphA-3* がプラスミドや染色体上に認められ、*C. jejuni* のプラスミドでは、*aadE-sat4-aphA-3* 遺伝子クラスターが認められる。また、*C. coli* の多剤耐性ゲノムアイランド (MDRGI) 上には *aadE-sat4-aphA-3* とともに他のアミノグリコシド耐性遺伝子 *aacA-aphD* や *aac* が認められる。

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

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

*Acinetobacter* spp. のアミノグリコシドに対する獲得耐性遺伝子としては、*aac(3)-I*、

1 *aph(3')-VI*及び *ant(2'')-I*が最も高頻度に検出され、プラスミドやインテグロン上に分布し  
2 ている。

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

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

10 [Poirel\_2018\_Microbiol Spectr] [Shen\_2018\_Microbiol Spectr] [Potron\_2015\_Int J  
11 Antimicrob Agents] [Poole\_2005\_AAC] [Wachino\_2012\_Drug Resist Updat] (参照 57、  
12 62-65)

13

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

### 15 (1) アミノグリコシド及び他の系統の抗生物質との交差耐性

#### 16 ① アミノグリコシド

17 国内において人及び動物用医薬品として使用されている KM、GM、SM 及び FRM、動  
18 物用医薬品として使用されている APM 及び DSM、人医療で使用される AMK、アルベカ  
19 シン、ジベカシン、TOB 及びイセパマイシンには化学構造の類似性がみられる。[農水報  
20 告書] [動薬検\_動物用医薬品等データベース] [PDMA\_医療用医薬品情報検索] [グッドマ  
21 ン・ギルマン薬理書] [Veyssier\_2005\_Antimicrobial Agent] (参照 2-4、8、9)

22 アミノグリコシドに含まれる抗菌性物質の間では交差耐性が認められるが、その耐性の  
23 機序によって交差のパターンは多様である（表 9）。[Shaw\_1993\_Microbiol Rev]  
24 [EMA\_2018] (参照 21、66) 表 9 にあるとおり、単一のアミノグリコシドに耐性を付与す  
25 ることが知られている遺伝子がある一方、複数のアミノグリコシドに耐性を付与するこ  
26 とが知られている遺伝子も存在する。

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

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

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

39 なお、GM や KM と SM、ネオマイシンや APM 等は構造的に異なるため、単一の耐性  
40 遺伝子でこれら全てに交差耐性を生じさせるものは知られていない。複数の薬剤に耐性を

示す株は、耐性因子を複数同時に保有していることも考えられた。荒川専門委員（網掛け部分）

表 10 健康畜より分離された大腸菌の KM 及び GM 耐性株数

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

ブレイクポイントは KM が 64 µg/mL、GM が 16 µg/mL (CLSI2018: BP Resistant)。

表 11 健康畜より分離された腸球菌の KM 及び GM 耐性株数

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

|                          |           |            |            |           |           |           |           |           |
|--------------------------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <u>KM 及び GM 耐性</u>       | <u>3</u>  | <u>16</u>  | <u>9</u>   | <u>6</u>  | <u>2</u>  | <u>0</u>  | <u>0</u>  | <u>1</u>  |
| <u>KM 及び GM に耐性をもつ割合</u> | <u>4%</u> | <u>15%</u> | <u>15%</u> | <u>7%</u> | <u>9%</u> | <u>0%</u> | <u>0%</u> | <u>5%</u> |

ブレイクポイントは KM が 128 µg/mL 、 GM が 32 µg/mL (JVARM)。

【事務局】

前回の審議において、人の治療に用いられるアミノグリコシドは主に GM 及び AMK であることが示唆されました。GM は畜産現場でそれほど使用されず、実際耐性率も低いことがわかっています。

畜産現場で主に使用される SM/KM と GM/AMK の交差耐性が弱いことがわかれば、たとえ SM 又は KM の耐性が付与されたとしても、GM 又は AMK を用いた人の治療に影響を及ぼさない可能性が高いと考えました。

よって、アミノグリコシド内の交差耐性について、より深く考察をしました。

既知の耐性遺伝子の耐性プロファイル等からアミノグリコシド内の交差耐性があることは知られていますが、以下 3 点の理由から、その程度はそれほど大きくない可能性があると考えられました。しかし、SM と GM 双方に耐性を持つ株の情報が抜けている、AMK の情報がない等、交差耐性の程度を論ずるには根拠が弱いと考え、結論を「交差耐性が必ずしも生じるわけではない」との一般的な記載にとどめております。

- JVARM の結果を分析すると、KM/GM 双方に耐性を有する株が一定数存在しているものの、その割合は大きくない（特に大腸菌）。
- アミノグリコシド内で交差耐性する程度が大きいのであれば、JVARM の KM/GM/SM で同じような耐性率となる場所、GM だけ低い。
- 保有する耐性遺伝子によって、単一のアミノグリコシドに耐性となる場合と、複数のアミノグリコシドに耐性となる場合があることがわかっている。

この記載を追加すべきか、また追加する場合は適切かご確認いただければ幸いです。

【事務局】

表 11 について、農林水産省より資料の訂正がありましたので修正しております。

【早山専門委員】

「SM と GM 双方に耐性を持つ株の情報が抜けている」とは、データがないということでしょうか。

【事務局】

家畜から分離された腸球菌の SM 耐性について、JVARM においては BP が設定されておらず耐性率が算出できないため、SM 及び GM の交差耐性について考察をすることは困難です。参考として、家畜から分離された *E. faecalis* と *E. faecium* の DSM/SM の MIC 分布を GM 耐性の有無ごとにまとめました。机上配布資料 1 を御確認ください。

1 **【浅井専門委員】**

2 現状の表現型の成績から適当と考えます。

3  
4 **【山岸専門委員】**

5 考え方に賛同します。

6  
7 **【小西専門委員】**

8 (本文について) 事務局の表記で良いと思います。

9 表 10 および表 11 「分離株数」がそれぞれ 4 行目に記載されていますが、1 行目に持  
10 ってきた方が分かり易いと思いました。

11  
12 **【事務局】**

13 表 10 及び表 11 について「分離株数」を 1 行目に移動しました。

14  
15 **【荒川専門委員】**

16 ゲンタマイシン系やカナマイシン系のアミノグリコシドとストレプトマイシンやネオマ  
17 イシン、アプラマイシンなどとは構造的にかなり異なるため、単一の耐性因子でこれら全  
18 てに交差耐性を生じさせるものは知られていません。例えば、ゲンタマイシン系やカナマ  
19 イシン系とストレプトマイシン、さらにアプラマイシンなどの複数の薬剤に広範な耐性を  
20 示す株の多くは、ゲンタマイシン系-カナマイシン系に耐性を付与する耐性因子とストレブ  
21 トマイシンやアプラマイシンに耐性を付与する異なる少なくとも 3 種類以上の異なる耐性  
22 因子を同時に保有していることが多く、いわゆる「共耐性」の状態にありますので、その  
23 点をどのように書き込むか否かについて検討が必要のように思われます。

24  
25 **【事務局】**

26 御指摘を踏まえて最後に 2 文追記しました。荒川専門委員より頂戴した追記コメントは  
27 網掛けにしてあります。

28 こちらの記載で問題がないか御確認をお願いいたします。

29  
30 **② アミノシクリトール**

31 国内において動物用医薬品として使用されているアミノシクリトールは現在なく、人用  
32 医薬品として使用されるアミノシクリトールにはスペクチノマイシンがある。ヌクレオチ  
33 ジルトランスフェラーゼ ANT(3')-I の作用によって SM との間で交差耐性が生じる。[農水  
34 報告書] [動薬検\_動物用医薬品等データベース] [PDMA\_医療用医薬品情報検索]  
35 [Shaw\_1993\_Microbiol Rev] [EMA\_2018] (参照 2、8、9、21、66)

36  
37 **③ フルオロキノロン系抗菌性物質**

38 アセチルトランスフェラーゼである AAC(6')-Ib-cr は、アミノグリコシドに加えて一部の  
39 フルオロキノロン系抗菌性物質を基質とするため、交差耐性が生じる。

1 [Ramirez\_2010\_Drug Resist Updat] (参照 5)ただし、フルオロキノロン耐性には、染色体  
2 上の *gyrA* や *parC* の変異が主に関与し、プラスミド媒介性のキノロン耐性遺伝子 (*qnr*;  
3 *aac(6')-Ib-cr*; *qepA*) は、補助的な影響を及ぼすと考えられる。*aac(6')-Ib-cr* を単独で持  
4 っている場合は、フルオロキノロンの MIC が耐性のブレイクポイントを超えるほどには  
5 上昇しない。[J Antimicrob Chemother 2013; 68](参照 67) **荒川専門委員**

#### 7 ④ その他

8 通常、その他の系統の抗菌性物質との交差耐性はみられないが、*P. aeruginosa* の RND 排  
9 出ポンプ MexXY-OprM によってアミノグリコシド、テトラサイクリン及びエリスロマイ  
10 シンに対する低度の自然耐性が付与され、*K. pneumoniae* のプラスミド性 RND 排出ポンプ  
11 TMecCD1-TOprJ1 によってテトラサイクリン耐性に加えて、アミノグリコシド、キノロン  
12 及びセファロsporin に対する感受性の低下が認められる。[EMA\_2018][Lv\_2020\_mBio]  
13 (参照 21、55)

#### 15 (2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性

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

18 ESBL 産生腸内細菌目細菌では、アミノグリコシド耐性遺伝子と ESBL 遺伝子が共存す  
19 るプラスミドの獲得によって GM や AMK 耐性となった株が多数認められる。  
20 [Ruppe\_2015\_Ann Intensive Care] (参照 68) MBL 産生性の腸内細菌目細菌、*A. baumannii*、  
21 *P. aeruginosa* において、16S-RMTase 遺伝子が検出されているが、これらの株において  
22 もプラスミド上に MBL と 16S-RMTase 遺伝子の共存が認められる。[Potron\_2015\_Int J  
23 Antimicrob Agents] [Wachino\_2012\_Drug Resist Updat] (参照 57、64)

24 サルモネラでは、アンピシリン、クロラムフェニコール、SM、スルホンアミド及びテト  
25 ラサイクリンの 5 剤に対する耐性が高頻度に認められ、耐性遺伝子は染色体上の可動性を  
26 有する *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) にコードされている。[Mulvey\_2006\_Microb  
27 Infect] (参照 69) また、第 3 世代セファロsporin 及びフルオロキノロン耐性を有する株  
28 が認められるようになっており、プラスミド上にこれらの耐性遺伝子とアミノグリコシド  
29 耐性遺伝子の共存が認められる。[Nadimpalli\_2019\_JAC] [Fang\_2019\_JAC]  
30 [Wang\_2021\_Front Microbiol] (参照 70-72)

31 カンピロバクターでは、マクロライド、テトラサイクリン及びアミノグリコシド耐性遺  
32 伝子が染色体上の MDRGI に共存しており、自然形質転換によって伝達され得る。  
33 [Wang\_2014\_Antimicrob Agents Chemother] (参照 73)

#### 35 (3) アミノグリコシド及び関連する系統の医療分野における重要度

36 「食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付  
37 けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「人用抗菌性物質の重要度  
38 ランク付け」という。)において、アミノグリコシド及びアミノサイクリトールは表 12 の  
39 とおりランク付けされている。家畜に使用されるアミノグリコシドは、GM、SM が「II :  
40 高度に重要」、FRM、KM が「III : 重要」となっている。[食安委\_2006\_重要度ランク付け] (参照

1 74)

2

3

表 12 人用抗菌性物質の重要度ランク付けにおけるアミノグリコシドのランク

| 抗菌性物質   | ランク             | 基準  |
|---|-----------------|---|
| ・ KM 系のアルベカシン<br>・ 抗結核薬   | I：きわめて<br>高度に重要 | ある特定の人の疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの                               |
| ・ KM 系の耐性菌抵抗性を改良したもの<br>(アルベカシンを除く)、GM・シソマイ<br>シン系及び SM 系に属するもの | II：高度に重<br>要    | 当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数が III にランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合 |
| ・ アストロマイシン系、FRM 系及び KM<br>系の天然型に属するもの                           | III：重要          | 当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの                   |

4

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

7 **MRSA 感染症**に対しては、経静脈的投与可能な薬剤としてバンコマイシン及びテイコ  
8 プラニン、アルベカシン、リネゾリド及びダプトマイシンの 4 系統 5 薬品である。また、  
9 経口投与可能な薬剤として、リネゾリド、テジゾリド、ST 合剤、クリンダマイシン、ミノ  
10 サイクリン、ドキシサイクリンがある。呼吸器感染症、皮膚軟部組織感染症、骨関節感染  
11 症、腹腔内感染症など **MRSA** が起因菌となりうる様々な感染症に対し、患者の重症度や  
12 薬剤感受性に応じた薬剤選択がなされる。感染性心内膜炎や菌血症を合併する場合、バン  
13 コマイシン、テイコプラニン、ダプトマイシンが通常推奨される。ダプトマイシンに関し  
14 ては、肺胞サーファクタントで無効化されるため、肺炎に関しては使用が推奨されない(敗  
15 血症性肺塞栓では使用可能)。アルベカシンは **MRSA** による敗血症と肺炎が適応症であり、  
16 アミノグリコシド系抗菌薬では唯一の抗 **MRSA** 薬である。[JAID/JSC\_MRSA\_GL\_2019] [JAID/JSC  
17 感染症治療ガイド 2019] (参照 75、76)

18 GM は、黄色ブドウ球菌や腸球菌による感染性心内膜炎及び *S. agalactiae* による新生  
19 児の肺炎にバンコマイシンやβ-ラクタム剤との併用で使用され、大腸菌による新生児期の  
20 上部尿路感染症、ブルセラ症及び野兎病の治療にも使用される。AMK、TOB は緑膿菌に  
21 よる敗血症、肺炎や尿路感染症等の治療に使用される。AMK、GM 及び TOB は薬剤感受  
22 性を見ながら腸内細菌目細菌(大腸菌、プロテウス及び *K. pneumoniae* 等)による院内肺  
23 炎や尿路感染症等の第二選択薬として使用される。SM は我が国では結核の標準的な化学  
24 療法において一次抗結核薬として使用されており、また、感染性心内膜炎、レプトスピラ  
25 感染症、野兎病、ペスト及びブルセラ症の治療薬として使用される。さらに、SM、AMK、  
26 KM は非結核性抗酸菌症の治療薬の一つとされ、スペクチノマイシンは淋菌感染症の第二  
27 選択薬として使用されている。[農水報告書] [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] [NIID] (参照 2、76、  
28 77)

29

### 30 7. ハザードの特定に係る検討

31 「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

1 価指針」(平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定)の別紙 1 に従い、ハザードの特定を  
2 検討した。

3  
4 **(1) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A となった細菌**

5 該当する細菌は存在しなかった

6  
7 **(2) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、それぞれ A 又は B のいずれかとなった細菌**

8  
9  
10 **① エルシニア (*Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*)**

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

18  
19 **② 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)**

20 黄色ブドウ球菌は、毒素型食中毒を起こすほか、人や動物の化膿性疾患の主要な原因菌  
21 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  
22 (TSS)、敗血症、心内膜炎、肺炎、骨髄炎等に加え、種々の院内感染症等の原因となる。

23 (参照) [坂崎\_食水系感染症\_2000 p460, 463] [久恒\_2013\_感染症内科] (参照 78, 79)黄色ブドウ球菌は、  
24 国内において牛・馬・豚・鶏に対して承認されているアミノグリコシドを有効成分とする  
25 動物用医薬品の適用菌種である。JVARM によると牛・豚・鶏でアミノグリコシド耐性の  
26 黄色ブドウ球菌が確認されている。

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

32 家畜との関連性が疑われる人の MRSA 感染症としては、MRSA CC398 による感染症が  
33 国内においても最近報告されている。[Nakaminami\_Emerg Infect Dis\_2020] [Nakaminami\_Jpn J  
34 Infect Dis\_2020] [Koyama\_J Infect Chemother\_2015] (参照 82-84)家畜においても、国内の豚の鼻腔  
35 又は皮膚のスワブから LA-MRSA ST398 株が分離されている。[Sasaki\_2020\_JVMS]  
36 [Sasaki\_2021\_JVMS] (参照 85、86)

37 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  
38 検出率は低い。[食安委\_TC 系評価書] (参照 87)前述の人の症例由来株は白血球溶解毒素  
39 (Panton-Valentine leukocidin : PVL) を保有するが[Nakaminami\_Jpn J Infect Dis\_2020]  
40 [Koyama\_J Infect Chemother\_2015] (参照 82、84)、国内の豚から分離された MRSA ST398 で

1 は PVL 陰性である。[Sasaki\_2020\_JVMS] [Sasaki\_2021\_JVMS] (参照 85、86) 一方で、海外では  
2 MRSA CC398 の人への感染が多数報告されており [Witte\_Emerg Infect Dis\_2007]  
3 [Aspiroz\_Emerg Infect Dis\_2010] (参照 88、89)、食肉を介した人への感染を示唆するものもある。  
4 ただし、食品を介した MRSA の感染の可能性を完全に排除することはできないが、主要  
5 な感染経路ではないとする一般的に受け入れられている概念を覆すだけの情報は得られて  
6 いない。[Deiters\_2015\_Int J Med Microbiol] [Larsen\_2016\_Clin Infect Dis] (参照 90、91) LA-MRSA  
7 の動物と人との間での伝播は一義的には物理的な接触によるものと考えられている。[食安  
8 委\_TC系評価書] (参照 87)

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

### 15 16 ③ クレブシエラ (*Klebsiella* spp.)

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

### 26 27 ④ 大腸菌 (*Escherichia coli*)

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

33 大腸菌は、動物の腸管内常在菌の一つであるが、それらの中には病原因子を獲得し、特  
34 定の疾病を引き起こすものは病原性大腸菌と呼ばれ、下痢原性大腸菌及び腸管外病原性大  
35 腸菌に大別される。下痢原性大腸菌は、動物の糞便で汚染された環境 (特に水) が感染源  
36 となり、人の下痢等を引き起こす場合があり、主に 5 種類 (腸管病原性大腸菌 (EPEC) ・  
37 腸管侵入性大腸菌 (EIEC) ・毒素原性大腸菌 (ETEC) ・腸管凝集性大腸菌 (EAEC) ・腸  
38 管出血性大腸菌 (EHEC)) に分類される。[NIID HP] (参照 92) (参照 81) 特に我が国におい  
39 て問題となる腸管出血性大腸菌は、ひき肉、レバー、ユッケなどの生肉あるいは加熱不十  
40 分であった焼き肉やハンバーガーが原因食品になるケースが多い。[食中毒予防必携 P92] (参

1 照 81)

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

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

12 成人の院内肺炎において、耐性菌のリスクがあり重症となっている場合は、タゾバクタ  
13 ム/ピペラシン、イミペネム/シラスタチン、メロペネム、ドリペネム又はピアペネムに加え、  
14 第一選択としてシプロフロキサシン、レボフロキサシン又はパズフロキサシン、第二選択  
15 として AMK、GM 又は TOB を投与する。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 76) また、腎  
16 盂腎炎において、経口治療開始時にのみシタフロキサシン、AMK、パズフロキサシン又  
17 はレボフロキサシンの点滴静注が推奨されている。新生児期の上部尿路感染症において、  
18 初期の治療ではアンピシリン及び GM の併用が第一選択となる。また、原発巣及び原因菌  
19 が判明した後ではアンピシリン、セフトジジム、セフォゾプラム、フロモキシセフ、アズ  
20 トレオナム、AMK 及びバンコマイシンのいずれかを投与する。[JAID/JSC 感染症治療ガイド  
21 2019] (参照 76) いずれの場合においてもアミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用する  
22 ことが一般的であり、また、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。

23

## 24 ⑤ 腸球菌 (*Enterococcus* spp.)

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

31 市販食肉よりアミノグリコシド耐性の腸球菌が検出されている。

32 腸球菌を原因とする感染症には、**尿路感染症や腹腔内感染症があり、重症の場合は感染**  
33 **性心内膜炎となる。**[第 39 回の審議] また、新生児の肺炎が挙げられる。[JAID/JSC 感染症治療ガ  
34 イド 2019] (参照 76) ***E. faecalis* による感染症の場合、第一選択薬はアンピシリンであり、感染**  
35 **性心内膜炎等の重度感染症の場合は、それに加えて GM (MIC 500 mgug/mL以下) 又は**  
36 **SM (MIC 2,000 mgug/mL以下)、又はセフトリアキソン、カルバペネム、バンコマイシ**  
37 **ン又はフルオロキノロン等の併用を行う (GM 耐性 MIC  $\geq$  500 mgug/mL又は SM 耐性**  
38 **MIC  $\geq$  2,000 mgug/mLの菌の時)。**また、*E. faecium* による感染では、VRE ではない  
39 場合は、**バンコマイシンが推奨薬となる。**なお、患者に  $\beta$ -ラクタム系薬剤のアレルギーが  
40 確認された場合は、バンコマイシン及び GM の併用を行う。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019,

1 pp48-49] (参照 76)新生児肺炎の場合は、アンピシリン又はバンコマイシンを投与する。な  
2 お、アンピシリンを投与する場合は、GM 又は AMK を併用することがある。いずれも *E.*  
3 *faecium* のアンピシリン MIC $\leq$ 64  $\mu$ g/ml、GM 耐性 MIC $\leq$ 500 mgug/mL以下の場  
4 合がある。[Enterococci. Ed.M. Gilmore, D.B. Clewell. Y. Ike, and N. Shanker. 2014. NIH. U.S.A.][JAID/JSC  
5 感染症治療ガイド 2019, pp149] (参照 76、94)

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

#### 9 【事務局】

10 前回の WG において、MIC の値であることが明確ではなく、評価書の中で単位を統一  
11 するよう御指摘がございましたので青字のとおり修正しております。

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

#### 14 ① カンピロバクター (*Campylobacter* spp.)

15 カンピロバクターは牛に繁殖障害を起こすが、下痢や関節炎は主症状ではなく、国内で  
16 承認されているアミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の適用菌種とは言いがた  
17 い。ただし、JVARM によると、アミノグリコシド耐性のカンピロバクターが確認されて  
18 いる。代表的な食中毒菌であるが、一般に治療にアミノグリコシドは用いられず、マクロ  
19 ライド系 (クラリスロマイシン及びアジスロマイシン) が第一次選択薬である。

#### 21 ② サルモネラ (*Salmonella* spp.)

22 アミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の有効菌種。JVARM によるとアミノ  
23 グリコシド耐性のサルモネラが確認されている。代表的な食中毒菌であるが、一般的に治  
24 療にアミノグリコシドは用いられず、フルオロキノロン (レボフロキサシン及びシフロプ  
25 ロキサシン) が第一次選択薬となり、第二次選択薬としては第 3 世代セファロsporin系  
26 (セフトリアキソン) があり、またマクロライド系 (アジスロマイシン) も使われること  
27 がある。

### 29 (4) 耐性遺伝子の伝達の検討

30 前述の表 9 にあるとおりアミノグリコシド耐性に関与する獲得耐性遺伝子が複数知ら  
31 れており、それらはプラスミド及びトランスポゾンの可動性遺伝因子上に存在する。アミ  
32 ノグリコシド不活酵素遺伝子の中で *aac(6)* がアジアでは検出頻度が高いとされている。

33 (参照 4) [Veyssier\_2005\_Antimicrobial Agent]

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

4 プロテウス及びクレブシエラ

1 腸菌、腸球菌の感染症であると考えた。なお、黄色ブドウ球菌及びレンサ球菌について  
2 は、接合伝達は一般的ではないため、耐性遺伝子の伝達は無視できると考えた。

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

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

## 11 12 (5) 交差耐性及び共耐性の検討

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

16 アミノグリコシド耐性獲得遺伝子の一つである *acc(6')-Ib-cr* 遺伝子の産物はアミ  
17 ノグリコシドに加えてフルオロキノロンであるシプロフロキサシン及びノルフロキサ  
18 シンを基質とするため、当該遺伝子の獲得によって低度のフルオロキノロン耐性も付  
19 与される。また、国内において鶏由来の大腸菌から *acc(6')-Ib-cr* 遺伝子が検出された  
20 との報告がある。[Kawanishi\_2013\_JVMS] しかし、*aac(6')-Ib-cr* は、シプロフロキサ  
21 シン等のフルオロキノロンの MIC を上昇させるが、*aac(6')-Ib-cr* 単独では、耐性のブ  
22 レイクポイントを超える耐性を付与することはないとされている。(参照 67) 荒川専門委

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

26  
27 また、共耐性については以下の例が確認されている。

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

## 37 8. ハザードの特定

38 ハザードとして特定される細菌は、アミノグリコシドを牛、馬、豚又は鶏に使用する  
39 ことにより選択される薬剤耐性菌であり、人が家畜由来の畜産食品を介してその薬剤耐  
40 性菌に起因する感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪

1 失する可能性がある感染症の原因菌である。

2 7. の検討の結果、発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A と  
3 なった細菌は特定されなかった。これは、アミノグリコシドは酸素呼吸で得られるエネ  
4 ルギーを利用して細菌細胞質膜から菌体内へ取り込まれることから、細胞質膜の透過性  
5 が低い細菌や細胞内寄生菌等では菌体内へのアミノグリコシドの取り込みが不良となる。  
6 このため、細胞壁質膜の合成を阻害してに障害を与えアミノグリコシドの透過性を促進  
7 することから、β-ラクタム系薬など他の系統の抗菌薬との併用使用が原則であり、また  
8 多くの場合別系統の代替薬が存在することが大きな理由である。しかし、併用使用や代  
9 替薬があるとは言え、畜産食品を介して人に感染し発症する可能性のある尿路感染症等  
10 の治療にアミノグリコシドが使用されること、そして、アミノグリコシド系統には異なる  
11 化学構造と多様な抗菌作用を示す活性の薬剤が含まれていることから、多様さまさま  
12 な感染症の治療に用いられることや患者の基礎疾患や副反応等により治療薬の選択肢が  
13 アミノグリコシド等に限定される症例可能性のある可能性ことを考慮して、本評価にお  
14 いては、影響に関して B となったものも、ハザードに含めることが適当と考えた。荒川

15 専門委員

16 以上より、畜産現場において選択された薬剤耐性菌が畜産食品を介して人に感染し、  
17 その薬剤耐性菌が原因で発症した場合に、人の治療現場においてアミノグリコシドの治  
18 療効果が減弱又は喪失する可能性があるものとして、大腸菌と腸球菌が特定された。  
19 また、畜産現場において選択されたアミノグリコシド耐性細菌が保有しているアミノグリ  
20 コシド耐性遺伝子が、人の腸内において人に病原性を有する大腸菌、腸球菌に伝達された  
21 場合においても、アミノグリコシドの治療効果が減弱又は喪失する可能性があると考え  
22 た。

### 1 Ⅲ. 発生評価に関する知見

2 発生評価では、評価指針の第2章第2の1 発生評価に基づき、評価対象動物用抗菌性  
3 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  
4 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、  
5 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。

#### 7 1. 畜産現場におけるアミノグリコシド耐性の状況

##### 8 (1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

###### 9 ① 大腸菌

##### 10 a. 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査 (JVARM)

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

14 図 1 に示した。

15 ~~KM 耐性率は牛で 0～4.3%、豚で 7.9～10.8%であり低く維持されていた。一方、肉用~~  
16 ~~鶏で 24.1～43.9%となっており、2012 及び 2013 年度が 24.1%であったのに対し、2014~~  
17 ~~年度以降上昇傾向がみられ、2016 年度は 43.7%、2018 年度は 43.9%、2019 年度は 37.5%~~  
18 ~~となっていた。GM 耐性率はいずれの動物種においても低く、牛で 0～0.8%、豚で 0.5～~~  
19 ~~6.5%、肉用鶏で 1.5～6.3%であったが、肉用鶏では上昇傾向がみられた。SM 耐性率は他~~  
20 ~~の 2 剤に比べてやや高めに推移し、牛で 12.3～22.1%、豚で 39.6～52.7%、肉用鶏で 38.6~~  
21 ~~～51.3%であった。~~

22 ~~肉用鶏より分離された大腸菌の KM 及び GM 耐性率を除いて、いずれの畜種において~~  
23 ~~も顕著な耐性率の上昇は認められなかった。肉用鶏より分離された大腸菌の KM 及び GM~~  
24 ~~耐性率は上昇傾向にあった。るが、ただし、GM 耐性率そのものは KM 及び SM 耐性率他~~  
25 ~~と比較して低い。また、肉養鶏より分離された大腸菌の KM 耐性率並びに豚及び肉用鶏よ~~  
26 ~~り分離された大腸菌の SM 耐性率は概ね 40～50%と高かった。(参照 53) [動薬検 JVARM]~~

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

31 GM 耐性率は、いずれの動物種においても低く、牛で 0～0.8%、豚で 0.5～6.5%、肉用  
32 鶏で 1.5～6.3%であった。

33 SM 耐性率は、他の 2 剤に比べてやや高めに推移し、牛で 12.3～22.1%、豚で 39.6～  
34 52.7%、肉用鶏で 38.6～51.3%であり、豚及び肉用鶏から分離された大腸菌の SM 耐性率  
35 は概ね 40～50%と高かった。

#### 37 【事務局】

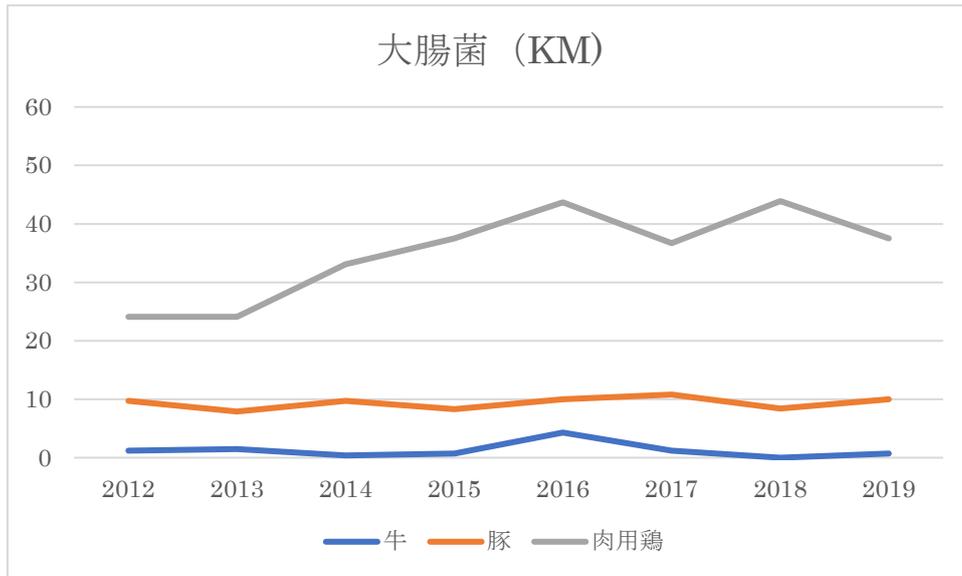
38 前回の WG において、KM、GM 及び SM の耐性率の傾向が異なるので別々に記載して  
39 はどうかとのコメントがございましたので、耐性率の推移に関する記述と考察を成分ごと

1 にまとめて記載しました。  
2 また、GM 耐性率についてはいずれの畜種においても耐性率が低かったことから、「耐性  
3 率は上昇傾向にあった」との記載は削除しております。

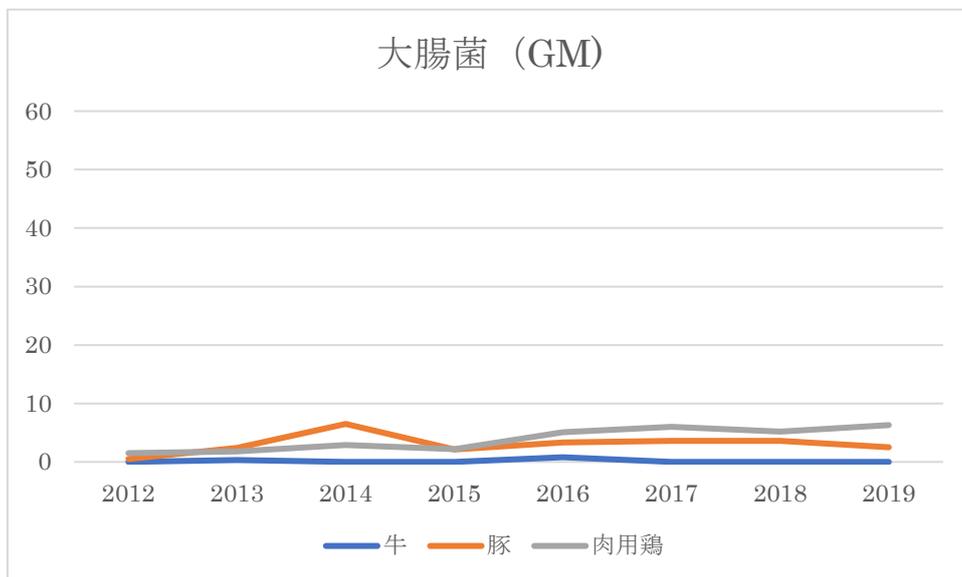
4  
5 【荒川専門委員】  
6 同意します。

7  
8

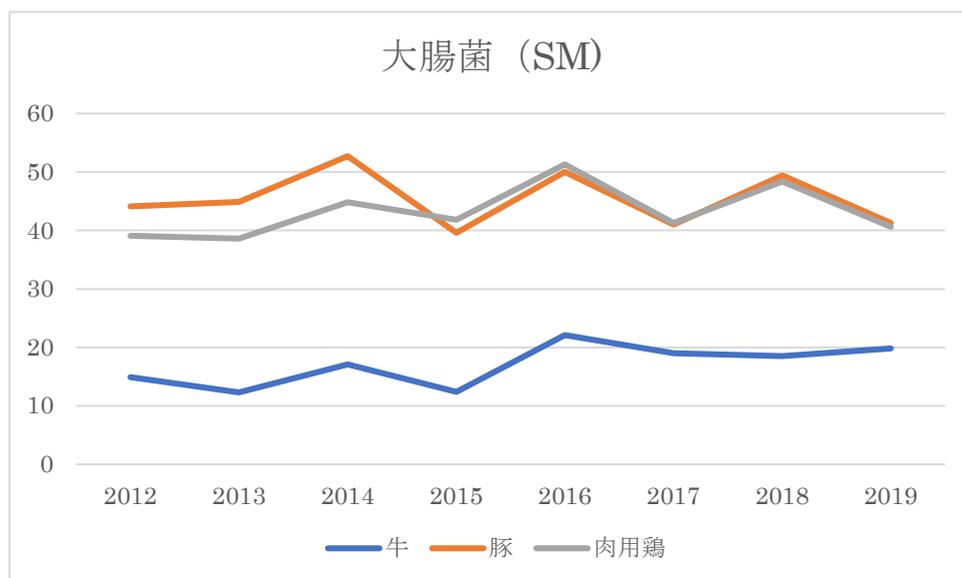
図 1 健康畜より分離された大腸菌のアミノグリコシド耐性率の推移 (JVARM)



9



10



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

【事務局】  
前回の WG において、図を大きくするよう御指摘がありましたので修正しました。

**b. 国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査に関するその他の知見**

JVARM 以外では、2009 年に北海道、中部及び九州で飼養されていた黒毛和牛（子牛、肥育牛、成牛）の直腸便から分離された大腸菌のアミノグリコシドに対する耐性率が報告されている。黒毛和牛の直腸便から分離された大腸菌 3,147 株の KM、GM 及び DSM 耐性率は 12.8%、7.6%及び 35.8%だったと報告されている。地域ごと及び生育期ごとの耐性率を表 13 にまとめた。(参照 95)[[Yamamoto\\_2013\\_J Food Prot](#)]

1  
2

表 13 黒毛和牛から分離された大腸菌におけるアミノグリコシド耐性率  
(単位：%)

| 成分  | 北海道       |         |           |           |
|-----|-----------|---------|-----------|-----------|
|     | 子牛        | 肥育牛     | 成牛        | 小計        |
|     | (N=567)   | (N=180) | (N=641)   | (N=1,388) |
| KM  | 27.0      | 5.0     | 1.7       | 12.5      |
| GM  | 16.8      | 0.0     | 0.0       | 6.8       |
| DSM | 55.9      | 33.3    | 10.9      | 32.2      |
| 成分  | 中部        |         |           |           |
|     | 子牛        | 肥育牛     | 成牛        | 小計        |
|     | (N=247)   | (N=200) | (N=200)   | (N=647)   |
| KM  | 34.8      | 0.0     | 0.0       | 13.3      |
| GM  | 9.7       | 0.0     | 0.0       | 3.7       |
| DSM | 57.5      | 33.0    | 16.0      | 37.1      |
| 成分  | 九州        |         |           |           |
|     | 子牛        | 肥育牛     | 成牛        | 小計        |
|     | (N=362)   | (N=340) | (N=410)   | (N=1,112) |
| KM  | 31.8      | 6.8     | 1.2       | 12.9      |
| GM  | 32.6      | 0.0     | 0.5       | 10.8      |
| DSM | 75.1      | 33.2    | 13.7      | 39.7      |
| 成分  | 合計        |         |           |           |
|     | 子牛        | 肥育牛     | 成牛        | 小計        |
|     | (N=1,176) | (N=720) | (N=1,251) | (N=3,147) |
| KM  | 30.1      | 4.4     | 1.3       | 12.8      |
| GM  | 20.2      | 0.0     | 0.2       | 7.6       |
| DSM | 62.2      | 33.2    | 12.6      | 35.8      |

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

4

5 豚については、病豚から分離された大腸菌のアミノグリコシド耐性について、血清型と  
6 の関連を調査した報告がある。国内の病豚由来大腸菌は PFGE によって主に 3 つのクラ  
7 スターに分類され、血清型 O116 及び OSB9 を含む ST88 の菌株で構成されるクラスター  
8 IIIは、2003 年以降に出現したアミノグリコシド耐性を含む多剤耐性株であると報告され  
9 ている。また、クラスター I 及び II の GM 耐性率が 3.1%及び 7.9%であるのに対し、クラ  
10 スター IIIは 52.1%と有意に高い耐性率を示し、SM 及び KM 耐性率についてもクラスター  
11 IIIで有意に高かったことが報告されている。(参照 96)[Kusumoto\_2016\_J Clin Microbiol]  
12 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

1 菌 360 株の SM 耐性率は 76.3%であった。SM 及び KM 耐性株中に占める主要な 5 血清  
2 型 (O139、OSB9、O149、O8 及び O116) の割合は 62.6%及び 62.2%であり、血清型に  
3 よる耐性株の偏りはみられなかったが、GM 耐性株では OSB9 が半数を占めることが報告  
4 されている。(参照 97)[Misumi\_2021\_JVMS]

## 5 6 ② 腸球菌

### 7 a. 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査 (JVARM)

8 [II. 4. (4) ①]の表 7-4、表 7-5 及び表 7-6 に示した。また、JVARM による  
9 [2014~2019 年度に国内のと畜場・食鳥処理場における家畜から分離された腸球菌その耐](#)  
10 [性率の推移を図 2 に示した。](#)

11 [JVARM による 2012~2019 年度に国内のと畜場・食鳥処理場における家畜から分離さ](#)  
12 [れた腸球菌のアミノグリコシド耐性率について、2012 年度の耐性率は KM、GM 及び DSM](#)  
13 [のいずれにおいても高かった。2014 年度以降、KM 耐性率は、牛で 0.8~15.9%、豚で](#)  
14 [17.6~35.4%、肉用鶏で 37.0~61.6%であり、牛では耐性率は概ね低く推移していたが、](#)  
15 [肉用鶏では耐性率が約 40%以上となり高く推移していた。GM 耐性率は、牛で 0~](#)  
16 [13.5%、豚で 1.2~19.0%、肉用鶏で 3.4~12.6%であり、耐性率は 20%以下で概ね低く推](#)  
17 [移していた。DSM 耐性率は、牛で 0.8~31.2%、豚で 28.0~55.2%、肉用鶏で 27.0~49.2%](#)  
18 [であり、耐性率の減少傾向がみられ、特に牛の耐性率が低かった。\(参照 53\) \[動薬検](#)  
19 [\\_JVARM\]](#)

20 ~~いずれの畜種においても顕著な耐性率の上昇は認められなかった。~~

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

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

30 [DSM 耐性率について、牛で 0.8~31.2%、豚で 28.0~55.2%、肉用鶏で 27.0~49.2%で](#)  
31 [あり、耐性率の減少傾向がみられ、特に牛の耐性率が低かった。いずれの畜種においても](#)  
32 [耐性率の上昇傾向は認められなかった。\(参照 53\) \[動薬検\\_JVARM\]](#)

33 [特に腸球菌に関しては、畜産と人の医療では BP が異なる点注意が必要である。CLSI に](#)  
34 [おいて、アミノグリコシドは例え \*in vitro\* で効果があったとしても臨床的に効果は見込め](#)  
35 [ないとして BP が設定されていない。βラクタム剤と併用の上、アミノグリコシドを治療](#)  
36 [に用いる場合は、GM で MIC <500 µg/mL、SM で MIC <2,000 µg/mL としている。](#)

37 [\(参照 287\) \[CLSI2023\]このため、アミノグリコシドを用いた人の治療が困難となる耐性株](#)  
38 [\(GM で MIC >500 µg/mL、SM で MIC >2,000 µg/mL\) は、JVARM で報告されてい](#)  
39 [る数よりも少ない。また、SM は腸球菌の感染症の治療に多くは用いられない。2014 年度](#)

1 から 2017 年度<sup>5</sup>に分離された健康畜由来の *E. faecalis* 及び *E. faecium* における高度 GM  
2 耐性 (MIC > 512 µg/mL) の割合は低く、牛から分離された *E. faecalis* では 0%、*E.*  
3 *faecium* では 0%であった。豚から分離された *E. faecalis* では 0~7.7%、*E. faecium* では  
4 0%であった。また、肉用鶏から分離された *E. faecalis* では 1.1~11.2%、*E. faecium* では  
5 0~10%であった。また、MIC >2,000 µg/mL の高度 SM 耐性株の検出頻度は不明である  
6 ため、MIC > 512 µg/mL の耐性株の検出頻度を示すと、牛から分離された *E. faecalis*  
7 では 0%、*E. faecium* では 0%であった。豚から分離された *E. faecalis* では 21.7~84.6%、  
8 *E. faecium* では 0~41.7%であった。また、肉用鶏から分離された *E. faecalis* では 11.8~  
9 45.9%、*E. faecium* では 0~10.0%であった。菌種や畜種によっては分離株数が少ない点  
10 に留意が必要である。(参照 53) [動薬検\_JVARM]

11  
12 **【事務局】**

13 前回の WG において頂戴したご指摘を元に、大腸菌の KM、GM 及び SM 耐性率の推移  
14 に関する記述と考察を成分ごとにまとめて記載しましたので、腸球菌も同様に記載を整備  
15 しております。

16  
17 また、以前池専門参考人よりご指摘がありました。畜産現場で使用される BP と医療  
18 現場で使用される BP や治療を行う基準は異なります。特に腸球菌について、CLSI や治  
19 療指針 (JAID/JSC) によると、治療が困難となるのは高度耐性株のみであり、JVARM で  
20 は耐性とされる腸球菌であっても一部は治療可能と判断されるようです。

21 実際に人の医療現場で問題となる高度耐性株は少ないことが一部のデータより判明しま  
22 したので追記しています。

23 この情報は、後ほど発生リスクを下げる理由として使用します。

24 この記載が必要か、適切か、ご確認をお願いいたします。

25 ご参考まで、CLSI や ECOFF とのブレイクポイントの比較を以下に記します。

26  
27 **【早川専門委員】**

28 確認しました。記載に問題ないと思います。

29  
30 **【荒川専門委員】**

31 記載を残しておいても問題はないと思います。

32  
33 **【山岸専門委員】**

34 考え方に賛同します。ただし、SM は腸球菌の治療には併用療法としても使用はしない  
35 だろうと思います。

36  
37 **【事務局】**

38 記載を維持します。また、山岸専門委員より、SM は腸球菌の治療には用いられないと

<sup>5</sup> 2014 年度から 2017 年度の MIC > 512 µg/mL の耐性株の割合は、公表データより算出可能。

1 コメント頂戴しました。SM は畜産現場で多く用いられ耐性率も高くなっており、医療現  
 2 場で用いられる場合は、交差耐性関係なく影響が如何ほどか慎重に検討をする必要がある  
 3 と考えておりました。しかし、SM が医療現場で使用されない場合は、家畜由来の腸球菌  
 4 のSM 耐性率を懸念する必要性は低下します。よって、網掛け部分を追記しました。この  
 5 記載が適切かご審議願います。また、同意をいただける場合は、影響の記載なども一部追  
 6 って修正を提案いたします。

7  
 8 ++++++

9 **【参考】表 JVARM/CLSI/ECOFF のブレイクポイントの比較**

10 (µg/mL)

|     |        | JVARM | CLSI (2023) | ECOFF      |
|-----|--------|-------|-------------|------------|
| 大腸菌 | KM     | 64    | 64          | (32)       |
|     | GM     | 16    | 8           | 4          |
|     | SM     | 32    | —           | 32         |
| 腸球菌 | KM     | 128   | NA*         | NA         |
|     | GM     | 32    |             | 128/64**   |
|     | DSM/SM | 128   |             | 1024/256** |

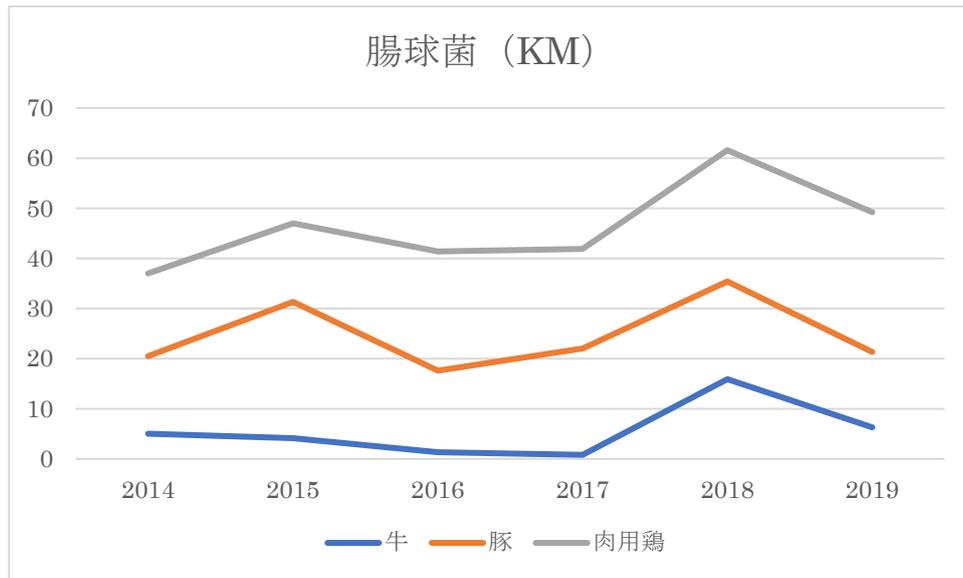
11 \*アンピシリン、ペニシリン又はバンコマイシンとアミノグリコシドを併用すべきか判断  
 12 する場合は、GM は 500 µg/mL、SM は 2000 µg/mL を用いることを規定している。

13 \*\* E. faecalis/E. faecium

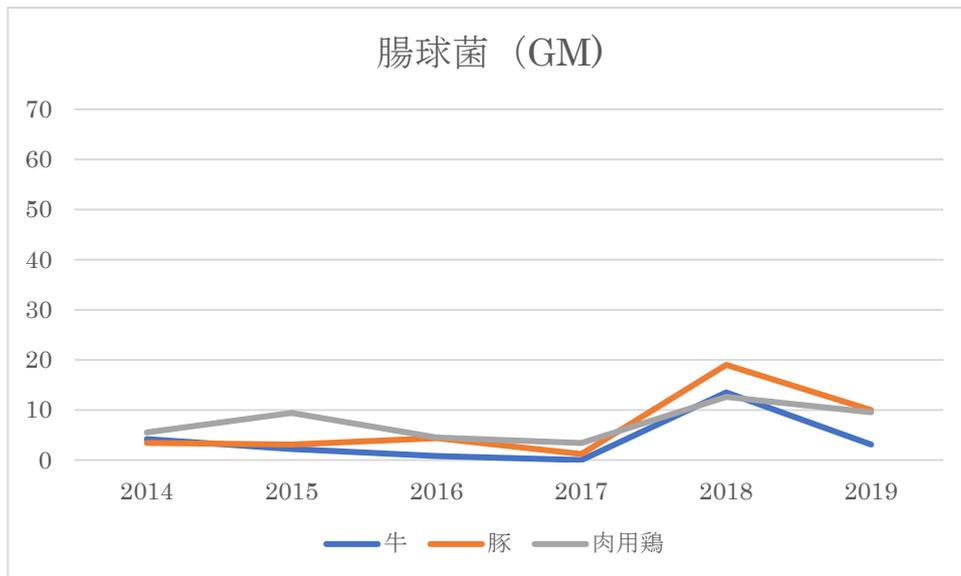
14 ++++++

15

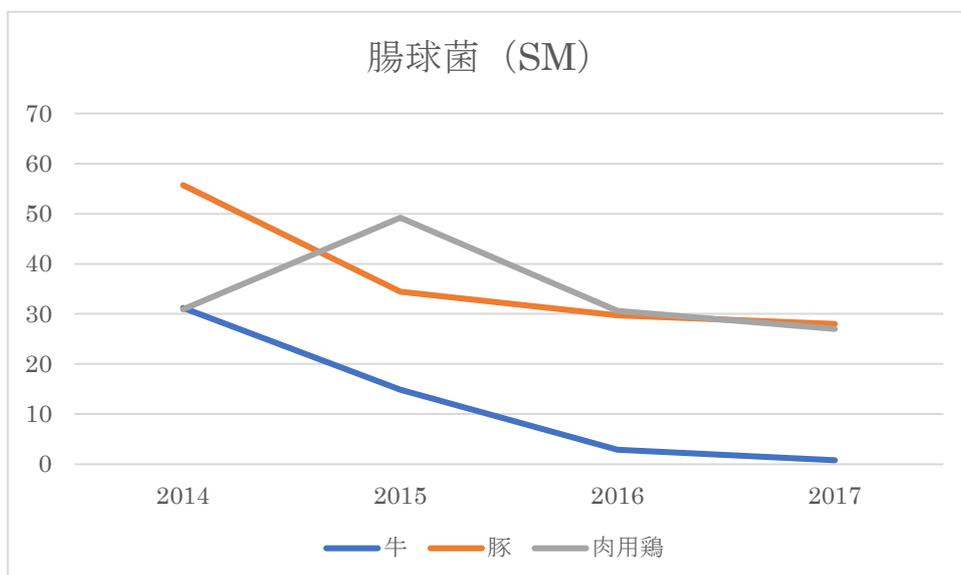
1 図 2 健康畜より分離された腸球菌のアミノグリコシド耐性率の推移 (JVARM)



2



3



4

## 1 (2) ハザードの出現

### 2 ① 大腸菌

3 中部地域の黒毛和牛農場での調査において、子牛の治療に KM を使用した農場では、子  
4 牛の糞便から分離された大腸菌の KM 耐性率が高いことが示された。(参照  
5 95)[Yamamoto\_2013\_J Food Prot]

6 国内の養豚場における調査では、健康豚の糞便から分離された大腸菌において、検体を  
7 採取する6か月以内に PC-SM 合剤の治療的投与があった群では、治療的投与のなかった  
8 群と比較して、大腸菌の DSM 及び KM 耐性率が有意に高かったと報告されている。(参照  
9 98)[Harada\_2008\_MDR]また、鹿児島県の養豚農場の病豚から分離された大腸菌において、  
10 アミノグリコシドの治療的投与があった群では、治療的投与がなかった群と比較して、SM  
11 耐性率が有意に高かったことが報告されている。(参照 97)[Misumi\_2021\_JVMS]

12 海外においては、カナダでの調査によると、ネオマイシン(NM)の豚への経口投与により、  
13 大腸菌の NM 及び SM 耐性率が上昇していることが報告されている。また、R 因子接合伝  
14 達試験において、対照群から分離された大腸菌と比較して、NM 投与群から分離された大  
15 腸菌が高頻度に接合伝達をしていると報告している。(参照 99)[Bourque\_1980\_Can J  
16 Comp Med]

17 デンマークでの調査によると、農場レベルでは、病豚から分離された大腸菌の APM 及  
18 び GM に対する交差耐性の出現と APM の使用との間に関連が認められている。国レベル  
19 では、病豚由来大腸菌 O149 の APM 及び GM 交差耐性の出現と APM 使用量及び使用期  
20 間との間に有意な関連性が認められている。(参照 100)[Jensen\_2006\_JAC]

21 豚の結紮腸管ループを用いた *in vivo* プラスミド伝達試験において、治療濃度以下の  
22 APM 及び NM は、大腸菌から *Y. enterocolitica* 及び *P. mirabilis* への ESBL 遺伝子保有  
23 プラスミドの伝達を促進したと報告されている。(参照 101)[Brewer\_2013\_Am J Vet  
24 Res]APM 及び GM 交差耐性付与に關与する *aac(3)-IV* 遺伝子を接合性プラスミド上に保  
25 有する大腸菌を経口接種した実験感染豚において、APM の投与によって腸管内での GM  
26 耐性株の選択と耐性株の同居豚への拡散が認められたことが報告されている。(参照  
27 102)[Herrero-Fresno\_2016\_Vet Res]

28 海外の養鶏場における調査では、カナダのケベック州においてブロイラーへの GM 投与  
29 が中止された後、代替薬として SPCM-リンコマイシン (LCM) 配合剤を使用していた農  
30 場において、鶏大腸菌症に罹患したブロイラー由来の大腸菌の GM 耐性率の増加と配合剤  
31 の使用との関連が認められた。GM 及び SPCM 耐性付与に關与する主な耐性遺伝子であ  
32 る *aac(3)-IV* 及び *aadA* はインテグロン上に共存してさまざまな薬剤耐性プラスミドに認め  
33 られ、SPCM-LCM 配合剤の使用が GM 耐性の共選択をもたらしたものと考えられたと報  
34 告している。(参照 103)[Chalmers\_2017\_Vet Microbiol]

### 36 ② 腸球菌

37 ブロイラーの GM 投薬群及び非投薬群における腸球菌の GM 耐性率に有意差が認めら  
38 れるとともに、アンピシリン及びエリスロマイシン耐性率にも有意差が認められ、これら  
39 の薬剤に対する共耐性株が検出されている。(参照 104)[da Costa\_2009\_Vet Microbiol]

1 (3) 家畜分野におけるアミノグリコシド耐性に関するその他の知見

2 [Ⅱ. 4. (4) ②] 表 8-1 及び表 8-2 に示したように、2015~2019 年にデンマーク  
3 のと畜場・食鳥処理場において牛、豚及び鶏の腸内容から分離された大腸菌の GM 耐性  
4 率は牛において 0~0.7%、豚において 0.7~2.3%、肉用鶏において 1.1~3.1%と報告され、  
5 いずれにおいても低値であり、豚由来腸球菌 (*E. faecalis*) の GM 耐性率は 0~11.0%と年  
6 によって変動がみられるが、比較的 low に推移している。

7 その他の海外の健康畜及び病畜由来大腸菌及び腸球菌の薬剤耐性状況調査の結果を表  
8 14~表 15 に示した。

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

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

12

13

表 14 海外の健康畜及び病畜由来大腸菌のアミノグリコシド耐性率

| 調査年       | 調査国    | 由来       | 供試株数 | 薬剤 | 耐性率 (%) | 参照       |                            |
|-----------|--------|----------|------|----|---------|----------|----------------------------|
| 2000-2001 | フランス   | 健康牛大腸内容物 | 21   | GM | 0.0     | (参照 105) |                            |
|           |        |          |      | SM | 0.0     |          |                            |
|           | ドイツ    |          | 355  | GM | 0.3     |          | [Bywater<br>_2004_JA<br>C] |
|           |        |          |      | SM | 3.7     |          |                            |
|           | イタリア   |          | 189  | GM | 2.1     |          |                            |
|           |        |          |      | SM | 15.3    |          |                            |
|           | 英国     |          | 99   | GM | 0.0     |          |                            |
|           |        |          |      | SM | 6.1     |          |                            |
| 1999-2000 | デンマーク  | 健康豚大腸内容物 | 200  | GM | 0.0     |          |                            |
|           |        |          |      | SM | 31.0    |          |                            |
|           | オランダ   |          | 200  | GM | 0.0     |          |                            |
|           |        |          |      | SM | 43.5    |          |                            |
|           | スペイン   |          | 48   | GM | 0.0     |          |                            |
|           |        |          |      | SM | 54.2    |          |                            |
|           | スウェーデン |          | 204  | GM | 0.0     |          |                            |
|           |        |          |      | SM | 10.7    |          |                            |
| 1999-2000 | フランス   | 健康鶏盲腸内容物 | 199  | GM | 4.5     |          |                            |
|           |        |          |      | SM | 46.7    |          |                            |
|           | オランダ   |          | 204  | GM | 3.9     |          |                            |
|           |        |          |      | SM | 38.2    |          |                            |
|           | スウェーデン |          | 199  | GM | 0.0     |          |                            |
|           |        |          |      | SM | 6.5     |          |                            |
|           | 英国     |          | 204  | GM | 3.0     |          |                            |
|           |        |          |      |    |         |          |                            |

|           |                          |                             |      |     |      |   |
|-----------|--------------------------|-----------------------------|------|-----|------|---|
|           |                          |                             |      | SM  | 41.5 |   |
| 2002-2003 | ドイツ、フランス、イタリア、アイルランド及び英国 | 健康牛大腸内容物                    | 490  | GM  | 1.0  | (参照 106)<br>[de<br>Jong_200<br>9_JAC]                           |
|           |                          | 健康豚大腸内容物                    | 494  |     | 1.6  |   |
|           |                          | 健康鶏盲腸内容物                    | 481  |     | 2.5  |   |
| 2003-2005 | ドイツ、フランス、イタリア、アイルランド及び英国 | 健康牛大腸内容物                    | 502  | GM  | 2.6  | (参照 107)<br>[de<br>Jong_201<br>2_JAC]                           |
|           |                          | 健康豚大腸内容物                    | 520  |     | 1.4  |   |
|           |                          | 健康鶏盲腸内容物                    | 518  |     | 4.2  |   |
| 2014-2017 | 中国                       | 牛乳房炎                        | 100  | KM  | 6.0  | (参照 108)<br>[Cheng_2<br>019_J<br>Dairy Sci]                     |
| 2004-2007 | 韓国                       | 健康牛                         | 501  | APM | 0.2  | (参照 109)<br>[Choi_201<br>1_Foodbo<br>rne<br>Pathog<br>Dis]      |
|           |                          |                             |      | GM  | 0.6  |   |
|           |                          | 健康豚                         | 832  | APM | 11.2 |   |
|           |                          |                             |      | GM  | 13.6 |   |
|           |                          | 健康鶏                         | 588  | APM | 0.5  |   |
|           |                          |                             |      | GM  | 18.2 |   |
| 病豚        | 237                      | APM                         | 30.0 |     |      |   |
|           |                          | GM                          | 30.0 |     |      |   |
| 2006-2016 | スペイン                     | 病豚由来 <i>mcr-1</i> 保有下痢原性大腸菌 | 65   | GM  | 47.7 | (参照 110)<br>[Garcia-<br>Menino_2<br>018_Fron<br>t<br>Microbiol] |
|           |                          |                             |      | TOB | 47.7 |   |
| 2015      | オーストラリア                  | 健康豚                         | 201  | GM  | 0.5  | (参照 111)  |

|  |  |  |  |    |      |                                |
|--|--|--|--|----|------|--------------------------------|
|  |  |  |  | SM | 48.7 | [Kidsley_2018_Front Microbiol] |
|--|--|--|--|----|------|--------------------------------|

1  
2

表 15 欧州各国の健康畜由来腸球菌のアミノグリコシド耐性率

| 調査年       | 調査国                       | 菌種                 | 由来     | 供試株数   | 薬剤 | 耐性率 (%) | 参照                             |     |
|-----------|---------------------------|--------------------|--------|--------|----|---------|--------------------------------|-----|
| 2002-2003 | ドイツ、フランス、イタリア、アイルランド及び英国  | <i>E. faecium</i>  | 牛大腸内容物 | 52     | GM | 0.0     | (参照 106)<br>[de Jong_2009_JAC] |     |
|           | ドイツ、フランス、デンマーク、オランダ及びスペイン |                    | 豚大腸内容物 | 198    |    | 0.0     |                                |     |
|           | ドイツ、フランス、オランダ、スペイン及び英国    |                    | 鶏盲腸内容物 | 106    |    | 0.9     |                                |     |
|           | ドイツ、フランス、イタリア、アイルランド及び英国  | <i>E. faecalis</i> | 牛大腸内容物 | 24     |    | 0.0     |                                |     |
|           | ドイツ、フランス、デンマーク、オランダ及びスペイン |                    | 豚大腸内容物 | 53     |    | 11.3    |                                |     |
|           |                           |                    |        |        |    |         |                                |     |
| 2003-2005 | フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア及び英国  | <i>E. faecium</i>  | 牛大腸内容物 | 99     | GM | 3.0     | (参照 107)<br>[de Jong_2012_JAC] |     |
|           | デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ及びスペイン |                    | 豚大腸内容物 | 266    |    | 0.4     |                                |     |
|           | フランス、ドイツ、オランダ、スペイン及び英国    |                    | 鶏盲腸内容物 | 269    |    | 1.1     |                                |     |
| 2004-2005 | フランス、ドイツ、イタリア及び英国         | <i>E. faecium</i>  | 牛大腸内容物 | 135    | GM | 0.0     | (参照 112)<br>[de Jong_2019_JAC] |     |
| 2008-2009 | ドイツ、イタリア及び英国              |                    |        | 122    |    | 0.0     |                                |     |
| 2013-2014 | ベルギー、フランス、ドイツ及び英国         |                    |        | 134    |    | 0.0     |                                |     |
| 2004-2005 | デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ及びスペイン |                    |        | 豚大腸内容物 |    | 264     |                                | 0.0 |
| 2008-2009 | オランダ、スペイン及び英国             |                    |        |        |    | 292     |                                | 0.0 |
|           |                           |                    |        |        |    |         |                                |     |

|           |                              |                    |        |     |  |     |  |
|-----------|------------------------------|--------------------|--------|-----|--|-----|--|
| 2013-2014 | デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン及び英国 |                    |        | 328 |  | 0.3 |  |
| 2004-2005 | フランス、オランダ、スペイン及び英国           |                    | 鶏盲腸内容物 | 284 |  | 0.7 |  |
| 2008-2009 | フランス、ハンガリー、オランダ、スペイン及び英国     |                    |        | 378 |  | 0.8 |  |
| 2013-2014 | フランス、ハンガリー、オランダ、スペイン及び英国     |                    |        | 498 |  | 1.6 |  |
| 2004-2005 | フランス、ドイツ、イタリア及び英国            | <i>E. faecalis</i> | 牛大腸内容物 | 34  |  | 0.0 |  |
| 2008-2009 | ドイツ、イタリア及び英国                 |                    |        | 56  |  | 0.0 |  |
| 2013-2014 | ベルギー、フランス、ドイツ及び英国            |                    |        | 115 |  | 0.9 |  |
| 2004-2005 | デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ及びスペイン    |                    | 豚大腸内容物 | 74  |  | 6.8 |  |
| 2008-2009 | オランダ、スペイン及び英国                |                    |        | 89  |  | 2.2 |  |
| 2013-2014 | デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン及び英国 |                    |        | 176 |  | 5.1 |  |
| 2004-2005 | フランス、オランダ、スペイン及び英国           |                    | 鶏盲腸内容物 | 11  |  | 9.1 |  |
| 2008-2009 | フランス、ハンガリー、オランダ、スペイン及び英国     |                    |        | 346 |  | 0.9 |  |
| 2013-2014 | フランス、ハンガリー、オランダ、スペイン及び英国     |                    |        | 488 |  | 0.8 |  |

1 2002～2004 年の欧州各国における健康豚及び病豚由来大腸菌の薬剤耐性状況調査の結果を表 16 に示した。耐性率は国ごとに違いが認められる。(参照 113)  
 2  
 3 [\[Hendriksen\\_2008\\_Acta Vet Scand\]](#)

4  
 5 表 16 欧州各国の健康豚及び病豚由来大腸菌のアミノグリコシド耐性率

| 健康豚由来大腸菌 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 成分       | APM  |      |      | GM   |      |      | FRM  |      |      | SM   |      |      |
| 年        | 2002 | 2003 | 2004 | 2002 | 2003 | 2004 | 2002 | 2003 | 2004 | 2002 | 2003 | 2004 |
| オーストリア   | -    | -    | 1.8  | -    | -    | 0.9  | -    | -    | 2.3  | -    | -    | 54.4 |
| ベルギー     | 4.0  | -    | -    | 3.0  | -    | -    | 0.0  | -    | -    | 46.0 | -    | -    |
| デンマーク    | 0.3  | 0.9  | 3.4  | 0.3  | 0.6  | 3.4  | 3.0  | 5.7  | 15.8 | 33.8 | 43.9 | 47.6 |
| フィンランド   | -    | -    | -    | -    | -    | 0.0  | -    | -    | 1.0  | -    | -    | 15.0 |
| フランス     | 2.0  | 9.1  | 4.0  | 0.0  | 3.1  | 0.0  | 1.0  | 5.9  | 5.0  | 65.0 | 67.0 | 62.0 |
| イタリア     | -    | -    | -    | -    | 2.0  | 1.2  | -    | -    | -    | -    | 49.0 | 48.2 |
| オランダ     | -    | -    | -    | 1.3  | 1.3  | 0.3  | 1.3  | 3.2  | 2.0  | -    | -    | -    |
| ノルウェー    | 0.0  | -    | -    | 0.0  | -    | 0.0  | 0.5  | -    | 0.8  | 20.8 | -    | 33.6 |
| ポーランド    | -    | -    | -    | -    | -    | 0.6  | -    | -    | -    | -    | -    | 34.7 |
| スペイン     | 5.9  | 4.2  | 4.9  | 4.8  | 5.3  | 7.7  | 14.5 | 13.7 | 11.5 | 70.9 | 72.3 | 66.1 |
| スイス      | -    | 0.0  | -    | -    | 0.0  | -    | -    | 1.0  | -    | -    | 13.0 | -    |
| 病豚由来大腸菌  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 成分       | APM  |      |      | GM   |      |      | FRM  |      |      | SM   |      |      |
| 年        | 2002 | 2003 | 2004 | 2002 | 2003 | 2004 | 2002 | 2003 | 2004 | 2002 | 2003 | 2004 |
| ベルギー     | 6.6  | 13.2 | 13.1 | 4.9  | 1.1  | 3.6  | 14.8 | 2.2  | 1.5  | -    | -    | -    |
| デンマーク    | 17.0 | 9.1  | 13.6 | 14.0 | 6.5  | 12.0 | 36.0 | 31.2 | 35.0 | 77.0 | 66.3 | 77.4 |
| 英国       | 12.0 | 16.0 | 8.0  | -    | -    | -    | 11.0 | 19.0 | 11.0 | -    | -    | -    |
| フィンランド   | -    | -    | -    | -    | 0.0  | 0.0  | -    | 3.1  | 7.0  | 45.0 | 45.7 | 54.0 |
| フランス     | 3.0  | 3.7  | 3.3  | 5.6  | 6.1  | 5.5  | 10.6 | 11.8 | 10.9 | -    | -    | -    |
| ラトビア     | -    | -    | -    | -    | 15.0 | -    | -    | 48.0 | -    | -    | 92.0 | -    |
| オランダ     | -    | -    | -    | 0.0  | -    | -    | 0.0  | 0.0  | -    | -    | -    | -    |
| ノルウェー    | 3.0  | -    | -    | 3.0  | -    | -    | 0.0  | -    | 2.0  | 54.0 | -    | 47.0 |
| ポーランド    | -    | -    | -    | 58.0 | 33.0 | 45.0 | -    | -    | -    | 79.0 | 60.0 | 64.0 |
| スペイン     | 23.0 | 20.8 | 13.0 | 25.0 | 19.5 | 19.5 | 26.0 | 24.7 | 20.1 | 73.0 | 73.4 | 74.0 |
| スウェーデン   | -    | -    | -    | 1.0  | 2.0  | 0.0  | 4.0  | 6.0  | 4.0  | 33.0 | 32.0 | 28.0 |
| スイス      | -    | -    | -    | -    | 15.8 | 12.7 | -    | 12.2 | -    | -    | -    | -    |

6 -: 調査されていないことを示す。

7 CLSI M100-S15 に掲載されているブレイクポイントを使用。ただし、オーストリア、  
 8 英国、フランス、オランダ、ノルウェー、スウェーデン及びスイスは CLSI 及び自国で独  
 9 自に設定したブレイクポイントを使用。

10

## 2. ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

### (1) 大腸菌及び腸球菌におけるアミノグリコシド耐性機序及びその遺伝学的情報

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

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

伝達性のアミノグリコシド耐性遺伝子としてアセチルトランスフェラーゼ、ホスホトランスフェラーゼ及びヌクレオチドトランスフェラーゼをコードする *aac*、*aph* 及び *ant* 又は *aad* 遺伝子が知られており、薬剤修飾酵素を発現する。(参照 5、参照 21)[Ramirez\_2010\_Drug Resist Updat] [EMA\_2018] また、16S rRNA メチルトランスフェラーゼをコードする *arm*、*rmt* 及び *npm* 遺伝子が報告されており、標的部位修飾酵素を発現する。(参照 56、57)[Doi\_2017\_Infect Dis Clin North Am] [Wachino\_2012\_Drug Resist Updat]

なお、薬剤耐性の獲得について、人間の腸内微生物群が存在する場合、薬剤耐性遺伝子を持った大腸菌の増殖とβ-ラクタム抗生物質にばく露した際に抗生物質耐性を獲得した耐性菌が選択され増加することを抑制するという結果が示されている。(参照 284)

[Baumgartner\_2020PLoS Biology 18(4),e3000465] 荒川専門委員 (網掛け部分)

#### 【事務局】

当該記載は、前回のWGにおいて大腸菌に限った話ではなく、耐性菌に関する総論的な情報ではないかとのコメントがありましたので、発生に関する知見に移動しました。

この場所に記載してよいかご確認ください。

#### 【荒川先生】

この場所で良いと思います。

### ① 大腸菌

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

アミノグリコシド修飾酵素のうち、*aac(3)-II/IV* 及び *aac(6)-Ib* は、人及び動物由来大腸

1 菌で最も高頻度に検出されるアセチルトランスフェラーゼである。ヌクレオチドトランス  
2 フェラーゼについては、*ant(2'')*及び *ant(3'')*がグラム陰性菌で最も高頻度に検出されてお  
3 り、世界中でペット、野生動物および家畜等の動物由来大腸菌から検出されている。ホス  
4 ホトランスフェラーゼについては牛、豚、鶏等由来大腸菌から検出され、*aph(6)-Ia* 及び  
5 *aph(6)-Id*が世界的に大腸菌から最も高頻度に検出されており、SM 耐性を付与する。また、  
6 KM 耐性を付与する *aph(3'')*-III と共存することがある。(参照 62)[Poirel\_2018\_Microbiol  
7 Spectr]

8 2009年に国内で健康黒毛和牛の糞便から分離された大腸菌 82株中のアミノグリコシド  
9 耐性遺伝子保有株は、*strA* 遺伝子 70株 (85.4%)、*strB* 遺伝子 67株 (81.7%)、*aphA1* 遺  
10 伝子 31株 (37.8%)、*aphA1-1AB* 遺伝子 31株 (37.8%)、*aacC2* 遺伝子 30株 (36.6%)、  
11 *aadB* 遺伝子 8株 (9.8%) と報告されている。また、2株 (2.4%) から *aac(6')-Ib-cr* 遺伝  
12 子が検出されている。(参照 95)[Yamamoto\_2013\_J Food Prot]

13 国内の肉用牛の糞便由来 GM 耐性大腸菌 239株から検出された GM 耐性遺伝子は、  
14 *aacC2147* 株 (61.5%)、*aadB84* 株 (35.1%)、*aac(3)-IV8* 株 (3.3%) であり、*aac(3)-IV*  
15 遺伝子保有株はいずれも 11 剤の抗菌性物質に対して耐性を示した。*aac(3)-IV* 遺伝子保有  
16 株の代表株において、*aac(3)-IV* 遺伝子は *IncA/C1* プラスミド上に *aadA* 及び *bla<sub>CMY</sub>* 遺伝  
17 子とともにコードされており、*aac(3)-IV* 遺伝子上流域には、*aadA* 及びクラス 1 インテグ  
18 ロンのインテグラーゼ遺伝子 *intl1* が認められたことが報告されている。(参照  
19 114)[Yamamoto\_2022\_Current Microbiol]

20 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  
21 菌 455株中 KM 耐性株は 101株 (22.2%)、GM 耐性株は 7株 (1.5%) であり、農場ごと  
22 の KM 耐性率は 0~77.0%、GM 耐性率は 0~6.0%と違いがみられた。各農場の分離株か  
23 ら無作為に選択した計 108株のうち、クラス 1 インテグロン保有株は 52株 (48.1%)、  
24 *aadA* 遺伝子保有株は 21株 (19.4%)、*aacA* 遺伝子保有株は 1株 (0.9%) であった。(参  
25 照 115)[Kumai\_2005\_Epidemiol Infect]

26 国内において健康肉用鶏由来大腸菌から検出された多剤耐性プラスミドについて、  
27 *IncA/C* プラスミド上の *bla<sub>CTX-M-25</sub>* 遺伝子と *aac(6')-Ib*、*ant(2)-Ia*、*aph(3')-Ia*、*aph(6)-Id*  
28 遺伝子、*IncL/M* プラスミド上の *bla<sub>CTX-M-3</sub>* と *aac(3)-IIId*、*aadA2* 遺伝子、また *IncB/O/K/Z*  
29 プラスミド上の *bla<sub>CMY-2</sub>* 遺伝子と *aac(3)-VIa* 遺伝子、*IncC* プラスミド上の *bla<sub>CMY-2</sub>* 遺伝  
30 子と *aac(3)-Via*、*aph(6)-Id*、*aph(3'')*-Ib、*aac(6')-II*、*ant(2'')*-Ia、*aadA1*、*aadA2* 遺伝子等  
31 の共存が報告されている。(参照 116、117)[Yossapol\_2020\_Microbiol Immunol]  
32 [Shirakawa\_2020\_AAC]また、2004~2007年に国内で分離された鶏病原性大腸菌 117株  
33 中 1株 (0.9%) で *aac(6')-Ib-cr* 遺伝子が検出されている。(参照 118)[Kawanishi\_2013-  
34 JVMS]

35

## 36 ② 腸球菌

37 腸球菌は、細胞質膜の透過性が低いため、アミノグリコシドに自然耐性を示す。また、  
38 *E. faecium*、*E. durans*や *E. hirae*では、染色体上の内在性アセチルトランスフェラーゼ  
39 遺伝子 *aac(6')-Ii*、*aac(6')-Id*や *aac(6')-Ih*の発現によって AMK、KM 及び TOB 耐性が付  
40 与される。腸球菌では、アミノグリコシド耐性遺伝子の獲得も認められ、これによって GM、

1 KM や SM に対する高度耐性が付与される。動物由来腸球菌においてもアミノグリコシド  
2 高度耐性が認められており、*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 及び *aph(3')-IIIa* の検出頻度が高い。GM  
3 高度耐性は、*aph(2'')-Ic*、*aph(2'')-Id*、*aph(2'')-Ie* 及び *aph(2'')-Ib* の発現によっても生じる  
4 が、動物由来腸球菌では *aph(2'')-Ic* の検出頻度が高い傾向がみられる。また、SM 高度耐  
5 性腸球菌では *ant(3'')-Ia* 及び *ant(6')-Ia* の獲得も見られる。*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* はトラン  
6 スポゾン Tn5281、Tn4001 及び Tn924 上に単独で認められ、Tn5384 及び Tn5385 上に  
7 *erm(B)* や *tet(M)* 等とともに認められる。また、*aph(3')-IIIa* は *tet(M)*、*erm(B)* とともに接  
8 合伝達性トランスポゾン Tn1545 上に認められる。(参照 60、119)[Torres\_2018\_Microbiol  
9 Spectr] [Werner\_2013\_Int J Med Microbiol]

10 国内の家畜由来腸球菌のアミノグリコシド耐性遺伝子に関して、広島県内の酪農家にお  
11 いて *E. faecalis* を原因とする死産事例の胎仔、母牛及び同居牛5頭から分離された *E.*  
12 *faecalis* から [aadC](#)、[aacA-aphD](#) 及び [aphA3](#) のいずれかのアミノグリコシド耐性遺伝子が  
13 検出されたとの報告があった。(参照 280) [兼廣\_2013\_広島県畜産関係業績発表会集録]ま  
14 た、国内の市販鶏肉及び内臓肉由来腸球菌に関して、*E. faecalis* 113 株及び *E. faecium* 25  
15 株の DSM 耐性率はそれぞれ 50.4%及び 25%であり、アミノグリコシド耐性遺伝子の検出  
16 率は、*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* では 4.4%及び 0%、*aph(3')-IIIa* では 24.8%及び 4%、*ant(6')-*  
17 *Ia* では 20.4%及び 4%であったことが報告されている。(参照 120)[Hidano\_2015\_PLoS  
18 ONE]

19

#### 20 【事務局】

21 前回 WG において、検出されたアミノグリコシド耐性遺伝子を具体的に書き込めないか  
22 との指摘がありました。

23 文献中の当該箇所の引用文献に記載によると、PCR 検出対象のアミノグリコシド耐性遺  
24 伝子は *aadC*、*aacA-aphD* 及び *aphA3* となっておりましたので、これらのうちの全ての  
25 遺伝子が陽性又はいずれかが陽性と解釈し、追記しております。

26 この記載でよいかご確認ください。

27

#### 28 【荒川専門委員】

29 良いと思います。

30

## 31 (2) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

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

37 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  
38 1 及びクラス 2 インテグロンが大腸菌及び腸球菌においても検出されている。(参照 121-  
39 124)[Deng\_2015\_Ann Clin Microbiol Antimicrob] [Clark\_1999\_AAC] [Xu\_2010\_Diagn

1 [Microbiol Infect Dis](#)] [[Gao\\_2019\\_Microb Pathog](#)]クラス1 インテグロンでは、多くの場合  
2 *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  
3 は *aadA* 及び *aadB* 遺伝子が高頻度に検出される。クラス2 インテグロンでは、遺伝子カ  
4 セット内に *aadA1* 遺伝子が高頻度に検出される。(参照 125、126)[[Partridge\\_2009\\_FEMS](#)  
5 [Microbiol Rev](#)] [[Domingues\\_2015\\_Microbiology](#)]インテグロン自体には通常可動性は認め  
6 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  
7 は他菌種間での伝達が *in vitro* 及び *in vivo* で確認されている。(参照 122、127-  
8 131)[[Clark\\_1999\\_AAC](#)] [[Domingues\\_2012\\_Mob Genet Elements](#)]  
9 [[Ravi\\_2014\\_Pathogens](#)] [[Nagachinta\\_2009\\_J Food Prot](#)] [[van Essen-](#)  
10 [Zandbergen\\_2009\\_VM](#)] [[Dheilly\\_2012\\_AAC](#)]大腸菌では、クラス1 インテグロンは ESBL  
11 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  
12 スミド上に存在することが多い。(参照 132-137)[[Freitag\\_2017\\_Vet Microbiol](#)]  
13 [[Wu\\_2010\\_Acta Vet Scand](#)] [[Zurfluh\\_2014\\_Front Microbiol](#)] [[Wang\\_2014\\_Front](#)  
14 [Microbiol](#)] [[Abraham\\_2018\\_ISME J](#)] [[Hayer\\_2020\\_mSphere](#)]

## 15 16 ① 大腸菌

17 米国およびタイの農場の健康豚由来の大腸菌及びサルモネラにおいてクラス1 インテグ  
18 ロン内の同一サイズの遺伝子カセットアンプリコンが検出され、*aadA1* 遺伝子を含む同一  
19 配列が確認された。インテグロンは同一サイズのプラスミド上に存在しており、農場にお  
20 いて大腸菌とサルモネラ間でアミノグリコシド耐性遺伝子を含むインテグロンの水平伝播  
21 が起きていることが示唆された。(参照 138)[[Mathew\\_2009\\_Foodborne Pathog Dis](#)]

22 また、実験鶏の腸管内でクラス1 インテグロン *dfxA1-aadA1* 遺伝子カセット保有多剤  
23 耐性プラスミドがサルモネラから大腸菌に伝達することが確認されたことが報告されてい  
24 る。(参照 130)[[van Essen-Zandbergen\\_2009\\_VM](#)]

25 20 か月間、アミノグリコシドの使用歴がない子牛の糞便から分離された大腸菌におい  
26 て、APR 耐性が確認され、分離株から *aac(3)-IV* 単独又は *aac(3)-IV* 及び *tet(B)* を保有し  
27 たサイズの異なる薬剤耐性プラスミドが3つ検出された。このうちの1つのプラスミドの  
28 接合伝達頻度は高く ( $4.06 \times 10^{-9}$  ml/cell/h)、複数の遺伝子型の大腸菌株から検出されたこ  
29 とから、常在大腸菌間で水平伝播が起きたものと考えられた。競合培養試験を実施した結  
30 果、当該プラスミドを保有する株は、当該プラスミドを保有しない株と比べて増殖の速度  
31 が大きく、宿主細菌に適応利益をもたらすことが示された。(参照 139、  
32 140)[[Yates\\_2004\\_JAC](#)] [[Yates\\_2006\\_Biol Lett](#)]

## 33 34 ② 腸球菌

35 *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* はトランスポゾン Tn5281、Tn4001 及び Tn924 等、*aph(3')-IIIa*  
36 は *tet(M)*、*erm(B)* とともに接合伝達性トランスポゾン Tn1545 上に認められる。(参照  
37 119)[[Werner\\_2013\\_Int J Med Microbiol](#)] また、*E. faecalis* 及び *E. faecium* には、それぞ  
38 れアミノグリコシド耐性に関与するフェロモン反応性及びフェロモン非反応性高頻度接合  
39 伝達プラスミドが認められる。鶏糞便から分離された *E. faecalis* のフェロモン反応性高頻  
40 度接合伝達プラスミド pSL2 には、他の薬剤耐性遺伝子とともに *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* が

1 コードされている。(参照 141、142)[富田\_2009\_日本細菌学雑誌] [Lim\_2006\_Appl Environ  
2 Microbiol]

3 *erm(B)*、*Tn5405* 関連耐性遺伝子クラスター及び *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* は、大きいサイ  
4 ズ (147 kb 以上) のプラスミドによって *in vitro* 及び *in vivo* 条件下で接合性に共伝達  
5 することが確認されている。(参照 143)[Lester\_2004\_FEMS Microbiol Lett]

6 セフトリアキソン処置マウスに乳幼児の糞便を投与した後、人由来 *E. faecalis* をレシ  
7 ピエントとして投与し、その後 GM 高度耐性プラスミドを保有する *E. faecalis* をドナー  
8 として投与した結果、GM 高度耐性プラスミドを保有するレシピエント株がマウス腸管  
9 内から検出されたことが報告されている。(参照 144)[Sparo\_2012\_Lett Appl Microbiol]

### 11 (3) ハザードが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質に 12 対する耐性菌が評価対象抗菌性物質の使用により選択される可能性に関する情報

13 アミノグリコシドが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物  
14 質は、[II, 6.]に記載されている。

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

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

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

23 大腸菌が保有していることが知られている耐性遺伝子：

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

25 腸球菌が保有していることが知られている耐性遺伝子：

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

27 他方、個別の抗菌性物質にのみ耐性を付与する遺伝子も複数存在する。

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

#### 32 【事務局】

33 交差耐性はアミノグリコシド、アミノシクリトール及びフルオロキノロンが該当しま  
34 すが、アミノグリコシド以外は問題となりません。よって、ここでは、アミノグリコシド系  
35 統内の交差耐性について、情報を整理しています。ただし、既に [II, 6. (1)] において  
36 整理を行っているため、ここでは大腸菌及び腸球菌特有の情報、すなわち、保有すること  
37 が知られている遺伝子について情報を追加しました。

#### 39 【荒川専門委員】

1 結構と思います。

2  
3  
4 ~~交差耐性を示すのはアミノシクリトール及びフルオロキノロン系抗菌性物質である。また、~~また、共耐性に関し、大腸菌及び腸球菌においてアミノグリコシド耐性遺伝子と共存  
5  
6 していることが報告されている遺伝子は以下のとおり。

#### 7 8 ① 大腸菌

9 国内で 2009 年に健康黒毛和牛の直腸便から分離された大腸菌 3,147 株中、3 剤以上の  
10 薬剤に耐性を示した多剤耐性株は 790 株 (25.1%) であった。(参照 95)[Yamamoto\_2013\_J  
11 Food Prot]上記の多剤耐性株から選択したアミノグリコシド耐性を含む 9 剤又は 11 剤耐  
12 性株 45 株のうち 39 株で検出された IncFIB プラスミド上にはアミノグリコシド耐性遺伝  
13 子 (*strA*, *strB*, *aphA1*, *aphA1-1AB*, *aacC2*) に加え、β-ラクタム耐性遺伝子 (*bla*<sub>TEM</sub>、  
14 *bla*<sub>CTX-M</sub>、*bla*<sub>CMY</sub>)、テトラサイクリン耐性遺伝子 (*tet(A)*、*tet(B)*、*tet(C)*) 及びクロラム  
15 フェニコール耐性遺伝子 (*catI*)、トリメトプリム耐性遺伝子 (*dfrA1*、*dfrA7*、*dfrA12*) 等  
16 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  
17 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  
18 145)[Yamamoto\_2014\_Microbes Environ]

19 国内の肉用牛の糞便由来大腸菌に関するその後の調査において、GM 耐性大腸菌 239 株  
20 から検出された GM 耐性遺伝子は、*aacC2* (147 株)、*aadB* (84 株)、*aac(3)-IV* (8 株)  
21 であり、*aac(3)-IV* 遺伝子保有株はいずれも 11 剤の抗菌性物質に対して耐性を示した。  
22 *aac(3)-IV* 遺伝子保有株の代表株において、*aac(3)-IV* 遺伝子は IncA/C1 プラスミド上に  
23 *aadA* 及び *bla*<sub>CMY</sub> 遺伝子とともにコードされており、*aac(3)-IV* 遺伝子上流域には、*aadA*  
24 及びクラス 1 インテグロンのインテグラーゼ遺伝子 *intI1* が認められたことが報告されて  
25 いる。(参照 114)[Yamamoto\_2022\_Current Microbiol]

26 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  
27 耐性を示した多剤耐性株は 173 株 (31.4%) であり、多剤耐性株のうち、90 株に SM 耐  
28 性、11 株に KM 耐性、67 株に SM 及び KM 耐性がみられた。(参照 98)[Harada\_2008\_MDR]

29 国内外で家畜由来 ESBL 産生大腸菌のアミノグリコシド耐性率が高いことが報告され  
30 ており、ESBL 遺伝子は挿入配列 (IS) を介してクラス 1 インテグロン、トランスポゾン  
31 やプラスミドに組み込まれて腸内細菌目細菌に拡散しており、他の薬剤との共耐性が  
32 ESBL 遺伝子の著しい拡散に寄与しているとされている。(参照 146、  
33 147)[Smet\_2010\_FEMS Microbiol Rev] [Ramos\_2020\_Animals]

34 国内の健康乳牛糞便由来株では CTX-M、特に CTX-M-15 産生株ではほとんどが KM、  
35 オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール及びスルホンアミド・トリメトプリム合  
36 剤耐性株であったと報告されている。((参照 148)) [Ohnishi\_2013\_J Appl Microbiol] 国内  
37 において健康肉用鶏由来大腸菌から検出された多剤耐性プラスミドについて、*bla*<sub>CMY-2</sub> 遺  
38 伝子保有 IncA/C プラスミドによる GM-KM 耐性の共伝達の可能性(参照  
39 149)[Hiki\_2013\_Foodborne Pahog Dis]や、IncA/C プラスミド上の *bla*<sub>CTX-M-25</sub> 遺伝子と

1 *aac(6)-Ib*, *ant(2)-Ia*, *aph(3)-Ia*, *aph(6)-Id* 遺伝子、IncL/M プラスミド上の *bla<sub>CTX-M-3</sub>* と  
2 *aac(3)-III<sub>d</sub>*, *aadA2* 遺伝子、また IncB/O/K/Z プラスミド上の *bla<sub>CMY-2</sub>* 遺伝子と *aac(3)-VI<sub>a</sub>*  
3 遺伝子、IncC プラスミド上の *bla<sub>CMY-2</sub>* 遺伝子と *aac(3)-VI<sub>a</sub>*, *aph(6)-Id*, *aph(3'')-Ib*, *aac(6')-*  
4 *II*, *ant(2'')-Ia*, *aadA1*, *aadA2* 遺伝子等の共存が報告されている。(参照 116、  
5 117)[Yossapol\_2020\_Microbiol Immunol] [Shirakawa\_2020\_AAC]

6 ドイツにおける病畜由来 ESBL 産生大腸菌に関する調査では、牛由来株の SM、KM 及  
7 び GM 耐性率は 76.2%、54.9%及び 52.8%、豚由来株ではそれぞれ 52.0%、18.7%及び  
8 20.0%、鶏由来株ではそれぞれ 40.0%、25.0%及び 5.0%であったと報告されている。(参  
9 照 150)[Michael\_2017\_Vet Microbiol] また、海外の健康豚由来大腸菌の多剤耐性プラスミ  
10 ドについて、*bla<sub>CTX-M-15/55</sub>*、コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1*、アミノグリコシド耐性遺伝子、  
11 テトラサイクリン耐性遺伝子、マクロライド耐性遺伝子及びスルフォアミド耐性遺伝子  
12 による共耐性やカルバペネム耐性遺伝子 *bla<sub>NDM-4</sub>*, *sul1*, *aadA2* 及び *dfrA12* による共耐  
13 性が報告されている。(参照 151、152)[Shafiq\_2019\_Infect Drug Resist]  
14 [Diaconu\_2020\_JAC]

## 15 ② 腸球菌

16 国内においてアミノグリコシド、エリスロマイシン、リンコマイシン及びテトラサイク  
17 リンに多剤耐性を示す腸球菌株が肉用鶏の盲腸便又は新鮮排泄物から分離されたことが報  
18 告されている。(参照 153、154)[JVARM] [田川\_1984\_香川大農学部学術報告] [柳原\_1998\_  
19 鶏病研究会報]

20 韓国において鶏糞便から分離された多剤耐性 *E. faecalis* が保有するフェロモン反応性  
21 高頻度接合伝達プラスミド上には、*vanA*, *erm(B)*, *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*, *ant(6')-Ia* 及び  
22 *aph(3')-III<sub>a</sub>* がコードされている。(参照 142)[Lim\_2006\_Appl Environ Microbiol]

23 なお、腸球菌ではプラスミド上の *vanB* と *aac6'-aph2'* の共存、Tn1545 上の *aphA3*,  
24 *erm(B)* 及び *tet(M)* の共存、Tn5385 上の *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*, *erm(B)*, *aadE*, *blaZ*,  
25 *tet(M)* の共存が知られており、腸球菌の多剤耐性化に寄与している。(参照 155-  
26 157)[Woodford\_1995\_JAC] [Poyart-Salmeron\_1989\_EMBO J] [Rice\_1998\_J Bacteriol]

27 最近、中国および米国において健康牛及び健康豚の腸内容から分離されたリネゾリド耐  
28 性腸球菌の多剤耐性プラスミド上には *cfp*, *optrA* 及び *poxtA* 遺伝子とともにアミノグリ  
29 コシド耐性遺伝子 (*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*、*aph(3')-III*, *aadE*, *spc*)、マクロライド耐性遺  
30 伝子 (*erm(A)*, *erm(B)*) やフェニコール耐性遺伝子 (*fexA*, *fexB*) 等が共存することが報  
31 告されている。(参照 158-160)[Tyson\_2018\_JAC] [Hao\_2019\_JAC] [Huang\_2019\_JAC]

## 32 (4) 使用量

33 2019 年のアミノグリコシドの推定年間販売量は、豚用の占める割合が最も高く (63%)、  
34 次いで肉用鶏用 (22%)、乳用牛用 (8%)、肉用牛用 (5%)、馬用 (1%)、採卵鶏用 (0%)  
35 となっている。豚用 SM の量が他に比べて多く、推定年間販売量の推移は豚用 SM に大変  
36 類似している。

37 家畜に使用されるアミノグリコシドの推定年間販売量を、畜種別及び抗菌性物質の成分  
38 別に図 3 に示した。推定年間販売量は、合計 32 から 47 トンの間で推移しており、いずれ

1 の畜種においても明確な増減傾向は見られず、顕著な上昇傾向にない。

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

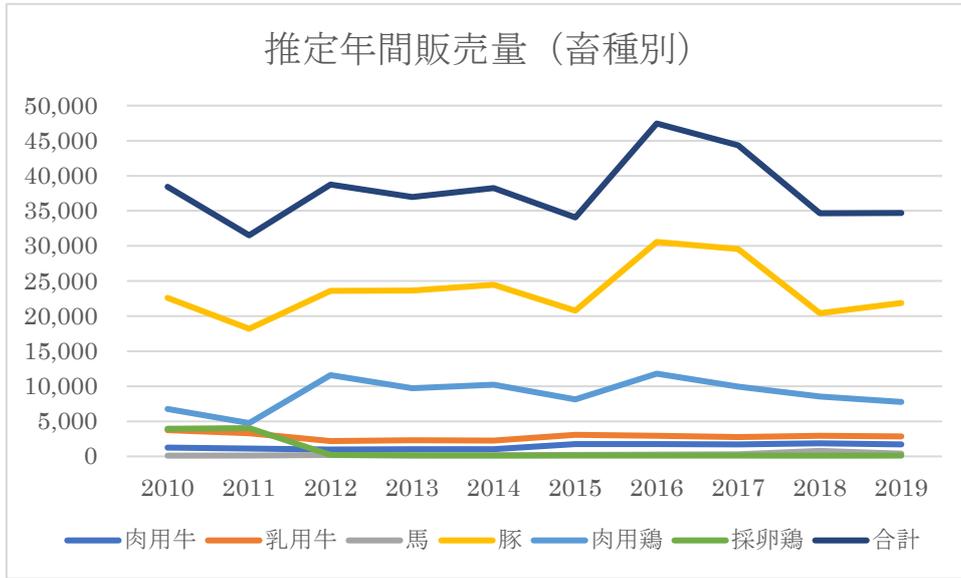
8 豚及び肉用鶏での経口による SM の販売量が多く、2010～2019 年のアミノグリコシド  
9 系抗菌性物質全体の販売量に対して、豚の経口による SM の販売量は 33～53%、肉用鶏で  
10 の経口による SM の販売量は 9～18%を占め、両者で全体のほぼ 4～7 割を占めている。

11 \_\_\_\_\_

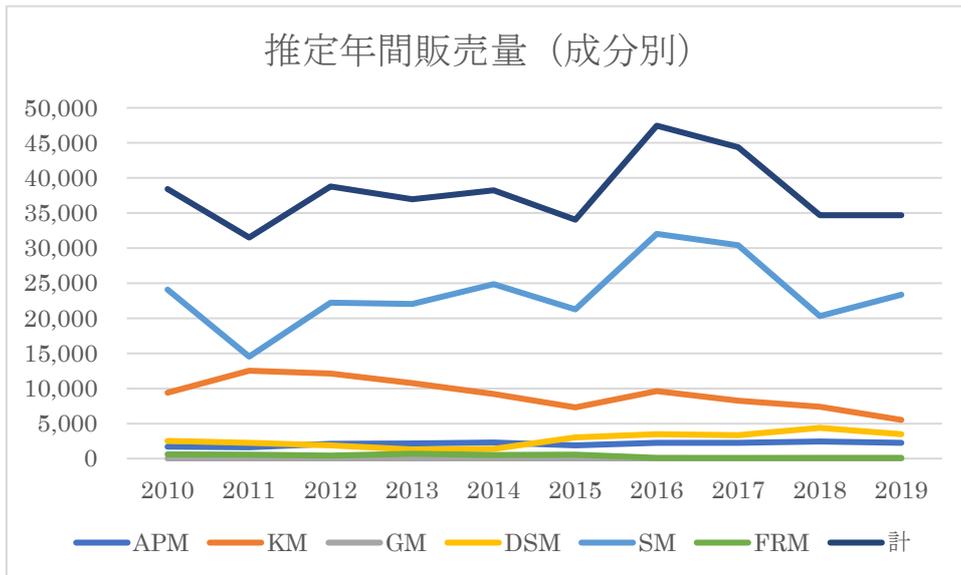
1  
2

図 3 アミノグリコシドの推定年間販売量

(原末換算) (kg)



3



4  
5

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

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

3 —：販売実績が無いことを示す

4 1) 注：注射剤、経：経口剤、注・挿：注入・挿入剤

#### 1 IV. ばく露評価に関する知見

2 ばく露評価では、評価指針の第2章第2の2 ばく露評価に基づき、人がハザードにば  
3 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  
4 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  
5 く露評価の範囲は、家畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷され、輸送、  
6 と殺、加工等され、人がこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

#### 8 1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量

9 牛、豚及び鶏由来食品の「年間1人当たり消費量(kg)」は表18のとおりである。(参照  
10 161)[農水省\_食糧需給表]直近10年間の1人当たり消費量は、牛肉はほぼ横ばいであるが、  
11 牛乳・乳製品、豚肉、鶏肉及び鶏卵は微増傾向である。

12 表18 牛、豚及び鶏由来食品の年間1人当たり消費量(純食料ベース)(kg)

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

14 注：自給率は重量ベース

#### 16 2. ハザードの生物学的特性

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

#### 21 (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

#### 22 ① 大腸菌

23 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  
24 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)  
25 な状態で長く存在できる。(参照162)[小川\_2003\_広島県保健環境センター研究報告]

1 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<sup>6</sup>は 62.8°Cで 24  
2 秒、牛ひき肉中（脂肪 20%）における D 値は、50°Cで 92.67 分、55°Cで 19.26 分であつ  
3 た。(参照 163、164)[Ahmed\_1995\_Journal of Food Science][Doyle\_1984\_Appl Environ  
4 Microbiol]なお、KM 及び SM 耐性を含む多剤耐性 O157:H7 の牛ひき肉中における D 値  
5 は、55°Cで 1.71 分であったとの報告がある。(参照 165)[Duffy\_2006\_Int J Food Microbiol]

6 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  
7 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  
8 166)[Heuvelink\_1999\_Journal of Food Protection]

9 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°Cで9か月間)  
10 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  
11 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  
12 凍保存（-30°C）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  
13 数となった。(参照 167、168)[金井\_2000\_日本食品保蔵科学会誌][和田\_2002\_食品衛生研究]

14 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、  
15 5°Cに保存した牛肉粉中の大腸菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(参照 169)[伊藤  
16 \_2000\_日本微生物学会雑誌]

17 増殖性については、発育温度領域は 8~46°C、発育塩分濃度領域は 0~6.5%、発育 pH  
18 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°C、  
19 塩分濃度 0.5~6.0%、pH5.5~7.0 で活発に増殖すると報告されている。(参照 162、170)[小  
20 川\_2003\_広島県保健環境センター研究報告][増田\_1999\_静岡県環境衛生科学研究所報告]

21 大腸菌において、*aadA1-sat2-dfrA1* 保有トランスポゾン Tn7による適応負担は *in vitro*  
22 及び *in vivo* 条件下で認められないが、クラス 1 インテグロンの獲得による *in vitro* 条件  
23 下での適応負担は遺伝子カセット内の耐性遺伝子によって異なり、*aac(6)-Ib*、*aadA1*、  
24 *catB9* 及び *dfrA15* の耐性遺伝子による適応負担は、*aac(6)-Ib* が最も大きく、次に *aadA1*  
25 と *catB9* が同程度、*dfrA15* では適応負担が認められないことが報告されている。(参照  
26 171、172)[Enne\_2005\_JAC][Lacotte\_2017\_ISME J]16S rRNA メチラーゼ遺伝子につい  
27 ては、*rmtC* 遺伝子の獲得では適応負担はみられないが、*rmtB* 遺伝子の獲得により適応負  
28 担が生じることが報告されている。(参照 173、174)[Gutierrez\_2012\_AAC][Ou\_2016\_J  
29 Glob Antimicrob Resist]

## 31 ② 腸球菌

32 土壌、食品、水、植物、鳥類、昆虫類から分離され、人及び動物の腸管内に常在してい  
33 る。(参照 175-179)[Mundt\_1961\_Applied Microbiology][Mundt\_1963\_Applied  
34 Microbiology][Martin\_1972\_Applied Microbiology][戸田新細菌学]  
35 [Gaca\_2019\_Microbiol Mol Biol Rev]

36 腸球菌は一般に、10~45°Cの温度条件下で増殖し、6.5%食塩存在下でも増殖することが  
37 知られている。比較的乾燥状態に強く、60°C30 分の加熱に抵抗性を示す。凍結融解にも強

<sup>6</sup> 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）。

1 く、*E. faecalis* は-20℃と 37℃での凍結融解を 6 回繰り返したのちも 1%の菌が生残す  
2 る。 薬剤耐性の発現による適応負担については、エリスロマイシン、ストレプトスリシ  
3 ン及びSM 耐性遺伝子がコードされた接合伝達プラスミド pLG2 保有株の増殖性を試験し  
4 たところ、適応負担は低度であったことが報告されている。(参照  
5 182)[[Starikova\\_2013\\_JAC](#)]

## 7 (2) 人の腸内細菌叢として定着する可能性

### 8 ① 大腸菌

9 人の尿路感染症等の原因となる ExPEC は、健康な人の腸内細菌叢の一部として定着し  
10 ていることが知られている。糞便由来の ExPEC が泌尿器に上行感染することで尿路感染  
11 症が成立すると考えられている。(参照 183)[[Manges\\_2015 Clin Infect Dis](#)]

12 鶏大腸菌症の原因菌であるトリ病原性大腸菌 (APEC) と人の ExPEC の遺伝学的背景、  
13 薬剤耐性パターン、耐性遺伝子及び病原因子が類似していること、APEC が人 ExPEC 感  
14 染モデルで病原性を示すこと、鶏に対して人 ExPEC が病原性を示すこと等の理由から、  
15 人 ExPEC は鶏又は鶏肉に由来することが示唆されている。(参照 183-185)  
16 [[Manges\\_2016\\_Clin Microbiol Infect](#)][[Manges\\_2015\\_Microbiol Spectr](#)][[Manges\\_2012\\_Clin Infect Dis](#)]一方で、人での ExPEC の摂取及び腸管への定着  
17 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  
18 されている。(参照 184)[[Manges\\_2016\\_Clin Microbiol Infect](#)]

19 鶏肉由来薬剤耐性大腸菌が、ボランティア 5 人のうち 1 人の腸内細菌叢に 10 日間定着  
20 したという報告されており (参照 188) [[Linton\\_1977\\_J Appl Bacteriol](#)]、株の由来は不明  
21 であるが、滅菌した食事を摂取したボランティア 6 名全員で、通常の食事をした場合と比  
22 較して糞中の薬剤耐性大腸菌が減少することが報告されている。(参照 189)  
23 [[Corpet\\_1988\\_N Eng J Med](#)]

24 一方、鶏糞由来大腸菌と鶏肉由来大腸菌の血清型は類似しているが、健康人糞便由来  
25 大腸菌と鶏糞由来大腸菌の血清型は異なっていたという英国の報告もある。(参照 190)  
26 [[Bettelheim\\_1974\\_J Hyg Camb](#)]

27 食品を介して人に伝達された大腸菌が、人の腸内細菌叢として定着し、医療環境を汚染  
28 したという直接的な知見は現在までのところ得られていない。なお、由来は不明であるが、  
29 ブラジルにおいて経腸栄養剤を扱う人から分離された大腸菌と、経腸栄養剤から分離され  
30 た大腸菌の生物型が一致したという報告がある。(参照 190) [[Borges\\_2010\\_Journal of Food Science](#)]  
31 大腸菌によって医療環境が汚染された場合、それらの菌は患者の腸管内に定着し、  
32 感染症の原因になる可能性がある。入院患者の腸管内に定着した大腸菌は、腸管外への排  
33 泄を余儀なくされることから、水平感染の大きなリスクファクターとなり、医療環境への  
34 菌の定着に結びつくことが多い。(参照 191) [[金森\\_2004\\_杏林医学会雑誌](#)]

### 37 ② 腸球菌

38 腸内細菌叢を構成する常在性の腸球菌は、主に大腸から結腸に分布している。

39 腸球菌及び VRE 感染症は、健康者人及び通常の免疫機感染防御能を持つ人が感染症を  
40 起こすことはなく、常在性の腸球菌が日和見感染症の原因菌とし粘膜バリアを通過し、糖

1 [尿病、悪性腫瘍、心疾患、移植、透析、白血球減少等の基礎疾患を持つ患者や免疫不全状](#)  
2 [態の宿主に全身感染症を起こす可能性もあるが、一般的には、病原性の高まった医療環境](#)  
3 [適応性の耐性株が腸内で定着、増殖の後、粘膜バリアを通過して感染症が成立すると考え](#)  
4 [られている。\(参照 94、192\)\[Lebreton\\_2014\\_Enterococci\] \[Higuaita\\_2014\\_NIH\]院内感染](#)  
5 [の発生の原因となった \*E. faecium\* の主な遺伝系統は、家畜から分離された腸球菌の系統](#)  
6 [とは異なっていたと報告されている。\(参照 94、196-199\) \[Willems\\_2000\\_The Journal of](#)  
7 [Infectious Diseases\]\[Lebreton\\_2014\\_National Institutes of](#)  
8 [Health\]\[Willems\\_2005\\_Emerging Infectious Diseases\]\[Hammerum\\_2012\\_Clinical](#)  
9 [Microbiology and Infection\]](#) 池専門参考人、荒川専門委員 (網掛け部分)

10 人の腸管における腸球菌の定着について、6 人のボランティアに  $10^7$  CFU の豚由来ス  
11 トレプトグラミン耐性 *E. faecium* (vatD 遺伝子を保有) を経口的に投与したところ、こ  
12 の細菌は投与後約 2 週間人の大便から検出されたが、35 日目には検出されなかったこと  
13 が報告されている。(参照 214) [Sorensen\_2001\_The New England Journal of Medicine]  
14 また、人由来の *E. faecium* を含む健康食品を人に経口的に投与した実験では、投与した  
15 細菌は投与後 10 日目に大便中から検出されたが、31 日目には検出されなかったことが  
16 報告されている。(参照 215)[Lund\_2002\_International Journal of Food Microbiology]

17 また、抗菌剤の使用と腸管内の腸球菌の定着との関係について、腸球菌に対して抗菌活  
18 性の低い抗菌薬の投与により、院内感染との関連が疑われる [E. faecium CC17 が腸管で](#)  
19 [選択的に増殖し、細菌叢で \*E. faecalis\* より菌量が優位に存在するようになると長期に定着し、](#)  
20 [病院内感染症の原因となる。の高度な定着が促進されることが示されている。抗菌薬の使](#)  
21 [用により \*E. faecium\* CC17 が腸管で選択される理由は、\*E. faecalis\* が \*E. faecium\* CC17 と](#)  
22 [比べ、より薬剤感受性であることが考えられる。\(参照 94、213\) \[Lester\\_2010\\_JAC\]](#)  
23 [\[Higuaita\\_2014\\_NIH\]](#) 池専門参考人、荒川専門委員 (網掛け部分)

24 *E. faecium* においては、抗菌剤が使用される医療環境に高度に適応・進化し、アンピシ  
25 リン及びフルオロキノロン高度耐性並びに関連遺伝子を保持した遺伝系統 *E. faecium*  
26 (CC 17) が、病院内アウトブレイクの原因菌とされている。CC17 は健常者、家畜及び  
27 アウトブレイクと関連しない入院患者感染症から分離される菌の系統とも異なるものであ  
28 る。(参照 196、198、200、201)[Willems\_2000\_The Journal of Infectious Diseases]  
29 [Willems\_2005\_Emerging Infectious Diseases][Freitas\_2011\_Journal of Clinical  
30 Microbiology][Top\_2008\_Journal of Clinical Microbiology]

31 また、*E. faecalis* においては、臨床分離株が主として属する遺伝系統 (MLST 型) が複  
32 数存在し、それらの遺伝系統の株は健常者、家畜等からも分離されることがある。*E.*  
33 *faecium* の CC17 におけるアンピシリン及びフルオロキノロン高度耐性のような、特定  
34 の遺伝系統に特有の薬剤耐性は見られないと考えられる。(参照 142、193、200、202-205)  
35 [Freitas\_2011\_Journal of Clinical Microbiology][Kuch\_2012\_JAC][Larsen\_2010\_Emerging Infectious  
36 Diseases][McBride\_2007\_PLoS ONE][Ruiz\_Garbajosa\_2006\_Journal of Clinical  
37 Microbiology][Ozawa\_2002\_Applied and Environmental Microbiology]  
38 [Lim\_2006\_Applied and Environmental Microbiology]

39 [家畜や食品から腸球菌が分離されることはよく知られているが、どの程度食品を介して](#)

1 人に伝播しているかについては明らかになっていない点がある。いくつか食品を介した人  
2 への伝播に関する知見が報告がされているので以下にまとめる。

3 人において主として生息する *E. faecalis* 及び *E. faecium* は腸管の他、泌尿生殖領域（尿  
4 道、外陰部）に生息する。健康者において腸球菌は腸管内糞便中において  $10^7/\mu\text{g}$  程度  
5 存在するとされるがその多くは *E. faecalis* である。（参照 94）[Higuita\_2014\_NIH] 池専  
6 門参考人、荒川専門委員（網掛け部分）

7 一方、動物では糞便から分離される菌種の割合が異なっており、JVARM によると牛、  
8 豚及び肉用鶏では *E. faecalis*、*E. faecium* 及び *E. hirae* がよく分離されている。2017 年  
9 から 2020 年に健康牛から分離された腸球菌のうち、健康牛では *E. hirae* が最も多く 81.6  
10 ～92.2%を占めており、*E. faecalis* は 1.6～9.0%、*E. faecium* は 0～2.2%を占めていた。  
11 健康豚では *E. hirae* が最も多く 48.4～73.8%を占めており、*E. faecalis* は 15.9～36.7%、  
12 *E. faecium* は 0～13.4%を占めていた。健康な肉用鶏では *E. faecalis* が最も多く 44.6～  
13 70.2%を占めており、*E. faecium* は 5.6～14.9%、*E. hirae* は 10.3～16.2%を占めていた。  
14 （参照 289）[JVARM（未公表）]

15 アミノグリコシド耐性腸球菌の家畜及び人由来株の関連性について、カナダでの調査に  
16 よると、2014 年から 2016 年に入院患者、肉用牛の糞便、と畜場、牛肉、汚水処理施設等  
17 から分離された腸球菌について系統学的な解析を実施し、人では主に *E. faecalis* 及び *E.*  
18 *faecium*、肉用牛からは主に *E. hirae* が分離され、これらの株において薬剤耐性遺伝子や  
19 病原性遺伝子及びプラスミドの共有が限定的であったことや、人、肉用牛等から分離され  
20 た *E. faecalis* 及び *E. faecium* の多くが人や肉用牛等でそれぞれ遺伝的な背景が異なるク  
21 ラスターを形成したことから、人の腸球菌感染症における肉用牛由来の腸球菌の役割は小  
22 さいことが示唆されている。（参照 281）[Zaheer\_2020\_Scientific Report]

23 しかし、デンマークでの調査によると、2001 年から 2005 年に分離された心内膜炎患者  
24 由来、コミュニティ居住者由来、豚由来及び豚肉由来高度 GM 耐性 *E. faecalis* は ST16 に  
25 属し、PFGE においてもクラスターを形成することが示された。このことから、豚由来の  
26 *E. faecalis* が食品を介して人に伝播し、心内膜炎の原因となった可能性を示している。（参  
27 照 277）[Larsen\_2010\_Emerg Infect Dis]

28 また、ベトナムでの調査によると、尿路感染患者由来株と患者が接触する家禽由来 *E.*  
29 *faecalis* は、ST、PFGE プロファイル、病原性遺伝子及び薬剤耐性パターンに類似性がみ  
30 られ、高度 GM 耐性株が含まれることが示された。（参照 278）[Poulsen\_2012\_Emerg  
31 Infect Dis]

32 またさらに、全ゲノム配列に基づく調査結果によると、2013 年に米国のスーパーマーケ  
33 ットで販売されていた鶏肉由来 *E. faecalis* と医療環境適応株との明確な遺伝学的相違が認  
34 められる一方で、一部の鶏肉由来 *E. faecalis* は、Larsen らにより 2010 年に報告された豚  
35 由来高度 GM 耐性株及び臨床由来株と高い類似性が認められている。（参照 279）  
36 [Manson\_2019\_AEM] 荒川専門委員（網掛け部分）

37 チュニジアで人臨床株の *E. faecium* と、人以外の感染源（例：食肉小売由来）から検出  
38 された *E. faecium*（国際データベース）が一部同一あるいは密接に関連していることが示  
39 されている。全ゲノム解析による 3 つの主要なクラスターには、臨床由来、健康人由来、  
40 食肉小売由来、環境由来の分離株が含まれていた。これは、これらの薬剤耐性菌がさまざま

1 まなソースから存在していることを示唆している。人への感染リスク上昇に関連するマー  
2 カーを持つ同一の多剤耐性及びアンピシリン耐性の *E. faecium* 株が、チュニジアや他国  
3 の臨床由来及び動物由来で検出されたことから、関連株が異なる宿主や環境間で世界的か  
4 つ継続的に伝播していることが示唆された。また、「食物連鎖を含む地域社会からこれらの  
5 株を取得する可能性も捨てきれないとしている。（参照 290）

6 [\[Freitas 2022 Microorganisms\]](#) 木村専門委員（網掛け部分）

7  
8 【事務局】

9 家畜由来腸球菌とアミノグリコシドを用いて治療するヒトの疾病（心内膜炎等）との疫  
10 学的な関連に関する情報を追記しました。

11 家畜から分離される腸球菌と人の腸管内に存在する又は感染を引き起こした腸球菌は種  
12 が異なるとの情報がございました。豚由来の *E. faecalis* が食品を介して人に伝播し、心内  
13 膜炎の原因となった可能性を示唆しておりますが、このような報告の数は限定されてお  
14 ります。

15  
16 【早山専門委員】

17 JVARM において家畜から分離された腸球菌の菌種の割合について、参考文献はないの  
18 でしょうか。

19  
20 【事務局】

21 参考文献を追記しました。また、2017年度から2020年度までに牛、豚及び肉用鶏から  
22 分離された腸球菌の菌種の割合をまとめたので机上配布資料3御確認ください。また、農  
23 林水産省より資料の訂正がありましたので修正しております。

24  
25 【木村専門委員】

26 これ（人の腸球菌感染症における肉用牛由来の腸球菌の役割は小さいことが示唆されて  
27 いる。との記載）に関連して、逆の報告もあります。

28 例えば、ポルトガル研究者達の発表した下記の論文では、*Enterococcus faecium* (*E.*  
29 *faecium*)」の薬剤耐性株の由来が肉など食品由来である可能性は否定できないとの結論を  
30 しています。

31 High-Resolution Genotyping Unveils Identical Ampicillin-Resistant *Enterococcus*  
32 *faecium* Strains in Different Sources and Countries: A One Health Approach

33 Freitas et al. *Microorganisms*, 10(3), 632, 2022

34 論文のポイントは以下のとおり。

35 【全ゲノム解析結果】：チュニジアでヒト臨床株の *E. faecium* と、ヒト以外の感染源（例：  
36 食肉小売由来）から検出された *E. faecium*(国際データベース)が一部同一あるいは密接に  
37 関連していることが示されています。

38 【クラスターの情報】：全ゲノム解析による3つの主要なクラスターには、臨床由来、健  
39 常人由来、食肉小売由来、環境由来の分離株が含まれていました。これは、これらの薬剤

1 耐性菌がさまざまなソースから存在していることを示唆しています。

2 【結論部の記述:】 結論で明確に、「ヒトへの感染リスク上昇に関連するマーカーを持つ  
3 同一の多剤耐性およびアンピシリン耐性の *E. faecium* 株が、チュニジアや他国の臨床由  
4 来および動物由来で検出されたことから、関連株が異なる宿主や環境間で世界的かつ継続  
5 的に伝播していることが強調された」と指摘されています。また、「食物連鎖を含む地域社  
6 会からこれらの株を取得する可能性も捨てきれない」との表現があります。

7  
8 【事務局】

9 追記しました。

### 12 (3) 人の常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

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

#### 17 ① 大腸菌

18 人の腸内にはきわめて高密度の細菌叢が存在しており、遺伝子の水平伝播が頻発すると  
19 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  
20 206) [Salyers\_2004\_Trends Microbiol] また、臨床例での知見としては、人腸管内において  
21 病原細菌から常在菌への薬剤耐性遺伝子の水平伝播が起きていることが示されている。(参  
22 照 207-209) [Cremet\_2012\_JAC][Goren\_2010\_Emerg Infect Dis][Karami\_2007\_JAC]

23 人腸内での大腸菌から大腸菌又は他菌種への伝達に関して、ボランティアへの大腸菌投  
24 与試験の結果、腸内での薬剤耐性遺伝子保有プラスミドの大腸菌間の接合伝達を確認され  
25 ている。(参照 210) [Trobos\_2009\_J Antimicrob Chemother] 胃、小腸及び大腸を模した *in*  
26 *vitro* の実験系では、多剤耐性プラスミド保有大腸菌が胃酸及び胆汁酸作用下では生残し、  
27 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  
28 された大腸菌群及び嫌気性菌が検出されたことが報告されている。(参照 211)  
29 [Lambrecht\_2019\_Int J Food Microbiol]

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

36 【事務局】

37 当該記載は、前回のWGにおいて大腸菌に限った話ではなく、耐性菌に関する総論的な  
38 情報ではないかとのコメントがありました。このため、発生に関する知見に移動しました。

## ② 腸球菌

人の腸管において家畜由来の薬剤耐性腸球菌が一過性に定着し、その間に宿主に定着している腸球菌に薬剤耐性遺伝子を伝達することを示し、更に医療における腸球菌に対して抗菌活性の低い薬剤の投与は、薬剤耐性菌の増殖・定着を促進することを示唆する報告がある。(参照 213) [Lester\_2010\_AAC]

薬剤耐性遺伝子の伝達については、*in vitro* 又は *in vivo* において由来の異なる *E. faecium* 間で伝達可能であることが示されており、食品由来アミノグリコシド耐性腸球菌から人の常在菌又は病原菌への耐性遺伝子の伝達について、発酵ドライソーセージ由来の薬剤耐性 *E. faecium* から人臨床由来 *E. faecium* や食品由来 *Listeria monocytogenes* へのテトラサイクリン及び SM 耐性遺伝子の接合伝達が報告されている。(参照 216、217) [Jahan\_2015\_Int J Food Microbiol] [Jahan\_2016\_Lett Appl Microbiol]

また、*in vitro* において *vatD* 遺伝子が *E. faecium* で伝達されることが示されたことや(参照 218) [Hammerum\_1998\_FEMS Microbiology Letters]、*vatD* 遺伝子がノトバイオート・ラットの腸管内で *E. faecium* 間で水平伝達されることが示されたこと(参照 219)[Jacobsen\_1999\_Microbial Ecology in Health and Disease]、ノトバイオート・マウスの腸管内で、豚由来の *E. faecium* から人の *E. faecium* に、*vanA* 及び *erm(B)* 遺伝子が伝達されることが示されたことが報告されている。(参照 220)[Moubareck\_2003\_AAC]さらに、健常人腸管で、鶏由来の *E. faecium* (*vanA*、*erm(B)*、*vatE* 遺伝子を保有) から人の *E. faecium* に薬剤耐性遺伝子が伝達されることが示されたことが報告されている。(参照 221) [Lester\_2006\_AAC]

## 3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷され人に摂取されるまでの経路

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

と畜場では、と畜場法施行規則(昭和 28 年厚生省令第 44 号)、食鳥処理場では食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則(平成 2 年厚生省令第 40 号。以下「食鳥検査法施行規則」という。)において、HACCP システムの考え方を含んだ衛生管理の導入を図るため、と畜場又は食鳥処理場の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、食肉又は食鳥処理段階における微生物汚染防止が図られている。(参照 223)[河村\_2001\_公衆衛生研究]

また、2014 年 4 月に改正されたと畜場法施行規則及び食鳥検査法施行規則において、と畜業者等及び食鳥処理業者の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たに HACCP を用いて衛生管理を行う場合の基準が規定された。(参照 224) [厚生省\_と畜場法省令改正]さらに、2018 年 6 月に食品衛生法等の一部を改正する法律が公布、2020 年 6 月に施行され、原則としてと畜業者を含む食品等事業者全てに対して、HACCP に沿った

1 衛生管理を実施することが規定された。

2 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  
3 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  
4 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  
5 規格基準が策定された。肉塊の表面から深さ1cm以上の部分までを60℃で2分間以上  
6 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  
7 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  
8 り、2012年7月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。（参照225、  
9 226）[\[厚生省\\_牛肉\]](#) [\[厚生省\\_牛肝臓\]](#)

10 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  
11 売店、飲食店等において生食用としての提供が禁止された。（参照227）[\[厚生省\\_豚肉\]](#)

12 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  
13 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  
14 発生時の指導・監視等について通知した。（参照228、229）[\[食安委\\_カンピロ RP\\_2021\]](#) [\[厚生省\\_](#)  
15 [カンピロ対策通知\\_2017\]](#)一部の地方自治体において、生食用食鳥肉の衛生対策（カンピロバク  
16 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  
17 事業者に対し指導等を行っている。（参照228、230、231）[\[食安委\\_カンピロ RP\\_2021\]](#) [\[宮崎県\\_生](#)  
18 [食用食鳥肉の衛生対策\\_2007\]](#) [\[鹿児島県\\_生食用食鳥肉の衛生基準\\_2000\]](#)

19 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。  
20 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  
21 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  
22 の加熱処理が主流。))することが規定されている<sup>7</sup>。さらに、乳製品についても牛乳と同等  
23 の加熱殺菌をしたものが製造・加工に用いられている。（参照232）[\[厚生省\\_規格基準\]](#)

24 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 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  
26 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  
27 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  
28 り、殺菌液卵はサルモネラが検体25gにつき陰性、未殺菌液卵は細菌数が検体1gにつ  
29 き10<sup>6</sup>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  
30 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  
31 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。

32

#### 33 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

##### 34 (1) 牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性

##### 35 ① 大腸菌

36 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

---

<sup>7</sup> 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。）。

1 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  
2 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。  
3 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  
4 によりハザードは排除されるものと考えられる。

5 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  
6 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  
7 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  
8 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）  
9 により排除されるものと考えられる。

10 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、  
11 大腸菌は排除されるものと考えられる。

12

## 13 ② 腸球菌

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

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

21

## 22 (2) ハザードによる牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況

### 23 ① 大腸菌

24 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  
25 おいて調査された、牛、豚及び鶏ひき肉における大腸菌の検出状況は表 19 のとおり  
26 である。(参照 233) [厚生省\_2006-2018\_食品中の食中毒菌汚染実態調査]

27

1 表 19 市販されている牛、豚及び鶏ひき肉における大腸菌の検出状況（厚生労働省とり  
2 まとめ）

| 調査年              | 2006       | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|------------------|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 牛<br>ひ<br>き<br>肉 | 検体数        | 127  | 146  | 137  | 114  | 115  | 102  | 99   | 10   | 4    | 2    | -    | -    |
|                  | 陽性<br>検体数  | 74   | 94   | 88   | 70   | 70   | 67   | 58   | 7    | 0    | 0    | -    | -    |
|                  | 陽性率<br>(%) | 58.3 | 64.4 | 64.2 | 61.4 | 60.9 | 65.7 | 58.6 | 70.0 | 0    | 0    | -    | -    |
| 豚<br>ひ<br>き<br>肉 | 検体数        | 167  | 190  | 177  | 165  | 174  | 144  | 136  | 15   | 4    | 7    | -    | -    |
|                  | 陽性<br>検体数  | 123  | 120  | 139  | 116  | 124  | 99   | 94   | 10   | 1    | 5    | -    | -    |
|                  | 陽性率<br>(%) | 73.7 | 63.2 | 78.5 | 70.3 | 71.3 | 68.8 | 69.1 | 66.7 | 25.0 | 71.4 | -    | -    |
| 鶏<br>ひ<br>き<br>肉 | 検体数        | 96   | 129  | 196  | 216  | 198  | 159  | 217  | 19   | 3    | -    | -    | -    |
|                  | 陽性<br>検体数  | 78   | 48   | 166  | 191  | 170  | 127  | 177  | 9    | 2    | -    | -    | -    |
|                  | 陽性率<br>(%) | 81.3 | 37.2 | 84.7 | 88.4 | 85.9 | 79.9 | 81.6 | 47.4 | 66.7 | -    | -    | -    |

3 - : 調査されていないことを示す。

4

5 2006～2008年、2014年及び2015年に実施された食品安全確保総合調査「畜水産食品  
6 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  
7 詰めされた牛、豚及び鶏肉から大腸菌を分離した結果を表 20、薬剤感受性試験を行った結  
8 果を表 21 に示している。

9 2006～2008年に調査された牛肉及び豚肉の大腸菌検出率について、牛肉では1.0～4.2%  
10 で推移し、また、豚肉についても、検出率は2.5～6.8%であった。

11 2014年に調査された牛及び豚ひき肉の大腸菌検出率について、牛ひき肉は19.7%、豚  
12 ひき肉は37.6%であり、単年度の調査結果ではあるが、牛肉及び豚肉と比べて検出率が高  
13 かった。

14 2006年及び2015年に調査された市販及び食鳥処理場鶏肉の大腸菌検出率について、市  
15 販鶏肉及び食鳥処理場鶏肉ともに検出率が80%以上であり、牛肉、豚肉等と比べて高かつ  
16 た。

17 2006～2008年に牛肉及び豚肉から分離された大腸菌におけるアミノグリコシドの耐性  
18 率について、牛肉由来株においてKM耐性率は10%以下で低く推移し、GM耐性株は認  
19 められなかった。他方、APM及びDSMの耐性率は13.9%～50.0%で推移し、GM及び  
20 KM耐性率と比べると高かった。豚肉由来株も牛肉由来株と同様に、KM耐性率は0～  
21 11.3%で推移し、GM耐性株は認められなかった。APM及びDSM耐性率は0%～47.4%  
22 と推移していた。

23 2014年に牛及び豚ひき肉から分離された大腸菌について、牛ひき肉由来株において、  
24 GM耐性株は認められなかったが、SM及びKM耐性率はそれぞれ28.8%及び11.5%だ  
25 った。また、豚ひき肉由来株では耐性率は1.4%であったが、GM耐性株が検出されてい  
26 る。SM及びKM耐性率はそれぞれ30.1及び8.2%だった。

27 2006年及び2015年に市販及び食鳥処理場鶏肉から分離された大腸菌におけるGM及  
28 びSM耐性率は、2006年の市販鶏肉由来株と同程度であったが、KM耐性率は2006年に  
29 比べて高く、市販鶏肉由来株では27.4%、食鳥処理場鶏肉由来株では36.7%であった。(参

1 照 234-238) [食安委\_2007\_調査報告書] [食安委\_2008\_調査報告書] [食安委\_2009\_調査報  
 2 告書] [食安委\_2015\_調査報告書] [食安委\_2016\_調査報告書]

3

4

表 20 市販されている国産の牛、豚及び鶏肉からの大腸菌分離状況

| 供試材料  | 調査年     | 2006 | 2007 | 2008  | 2014  | 2015 |
|-------|---------|------|------|-------|-------|------|
| 牛肉    | 検体数     | 204  | 600  | 500   | —     | —    |
|       | 陽性検体数   | 2    | 23   | 21    | —     | —    |
|       | 検出率 (%) | 1.0  | 3.8  | 4.2   | —     | —    |
| 牛ひき肉  | 検体数     | —    | —    | —     | 995   | —    |
|       | 陽性検体数   | —    | —    | —     | 196   | —    |
|       | 検出率 (%) | —    | —    | —     | 19.7  | —    |
| 豚肉    | 検体数     | 203  | 300  | 1,400 | —     | —    |
|       | 陽性検体数   | 5    | 9    | 75    | —     | —    |
|       | 検出率 (%) | 2.5  | 3.0  | 6.8   | —     | —    |
| 豚ひき肉  | 検体数     | —    | —    | —     | 1,149 | —    |
|       | 陽性検体数   | —    | —    | —     | 432   | —    |
|       | 検出率 (%) | —    | —    | —     | 37.6  | —    |
| 鶏肉    | 検体数     | 304  | —    | —     | —     | 357  |
|       | 陽性検体数   | 246  | —    | —     | —     | 315  |
|       | 検出率 (%) | 80.9 | —    | —     | —     | 88.2 |
| 食鳥処理場 | 検体数     | —    | —    | —     | —     | 155  |
| 鶏肉    | 陽性検体数   | —    | —    | —     | —     | 147  |
|       | 検出率 (%) | —    | —    | —     | —     | 94.8 |

5

- : 調査されていないことを示す。

6

7

表 21 市販の国産の牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌の Aminoglycoside に対する  
 8 薬剤感受性

| 供試材料 | 調査年                                | 2006  | 2007  | 2008   | 2014   | 2015 |   |
|------|------------------------------------|-------|-------|--------|--------|------|---|
| 牛肉   | 試験菌株数                              | 6     | 59    | 36     | —      | —    |   |
|      | MIC 範囲                             | APM   | 4-64  | 2-32   | 4-16   | —    | — |
|      |                                    | DSM** | 8-512 | 2->512 | 4-256  | —    | — |
|      |                                    | GM    | 2-4   | 0.5-8  | 1-2    | —    | — |
|      |                                    | KM    | 4-32  | 2->512 | 4->512 | —    | — |
|      | MIC <sub>50</sub><br>( $\mu$ g/mL) | APM   | 8     | 8      | 8      | —    | — |
|      |                                    | DSM** | 8     | 8      | 4      | —    | — |
|      |                                    | GM    | 2     | 2      | 1      | —    | — |
|      |                                    | KM    | 4     | 8      | 8      | —    | — |
|      | MIC <sub>90</sub><br>( $\mu$ g/mL) | APM   | 64    | 16     | 16     | —    | — |
|      |                                    | DSM** | 512   | 512    | 64     | —    | — |

|                                    |                                    |        |        |        |        |         |    |   |
|------------------------------------|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|---------|----|---|
|                                    |                                    | GM     | 4      | 4      | 2      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | KM     | 32     | 32     | 8      | —       | —  |   |
|                                    | 耐性菌株数                              | APM    | 2      | 15     | 5      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | DSM**  | 3      | 12     | 5      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | GM     | 0      | 0      | 0      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | KM     | 0      | 5      | 2      | —       | —  |   |
|                                    | 耐性率***<br>(%)                      | APM    | 33.3   | 25.4   | 13.9   | —       | —  |   |
|                                    |                                    | DSM**  | 50.0   | 20.3   | 13.9   | —       | —  |   |
|                                    |                                    | GM     | 0      | 0      | 0      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | KM     | 0      | 8.5    | 5.6    | —       | —  |   |
|                                    | 牛ひき肉                               | 試験菌株数  |        | —      | —      | —       | 52 | — |
|                                    |                                    | MIC 範囲 | APM    | —      | —      | —       | —  | — |
| DSM**                              |                                    |        | —      | —      | —      | 1->64   | —  |   |
| GM                                 |                                    |        | —      | —      | —      | ≦0.5-1  | —  |   |
| KM                                 |                                    |        | —      | —      | —      | ≦1->128 | —  |   |
| MIC <sub>50</sub><br>( $\mu$ g/mL) |                                    | APM    | —      | —      | —      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | DSM**  | —      | —      | —      | 4       | —  |   |
|                                    |                                    | GM     | —      | —      | —      | ≦0.5    | —  |   |
|                                    |                                    | KM     | —      | —      | —      | 2       | —  |   |
| MIC <sub>90</sub><br>( $\mu$ g/mL) |                                    | APM    | —      | —      | —      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | DSM**  | —      | —      | —      | >64     | —  |   |
|                                    |                                    | GM     | —      | —      | —      | ≦0.5    | —  |   |
|                                    |                                    | KM     | —      | —      | —      | 128     | —  |   |
| 耐性菌株数                              |                                    | APM    | —      | —      | —      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | DSM**  | —      | —      | —      | 15      | —  |   |
|                                    |                                    | GM     | —      | —      | —      | 0       | —  |   |
|                                    |                                    | KM     | —      | —      | —      | 6       | —  |   |
| 耐性率***<br>(%)                      |                                    | APM    | —      | —      | —      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | DSM**  | —      | —      | —      | 28.8    | —  |   |
|                                    |                                    | GM     | —      | —      | —      | 0       | —  |   |
|                                    | KM                                 | —      | —      | —      | 11.5   | —       |    |   |
| 豚肉                                 | 試験菌株数                              |        | 13     | 19     | 71     | —       | —  |   |
|                                    | MIC 範囲                             | APM    | 4-16   | 4-16   | 4-32   | —       | —  |   |
|                                    |                                    | DSM**  | 4->512 | 4->512 | 4->512 | —       | —  |   |
|                                    |                                    | GM     | 1-2    | 0.5-8  | 0.5-4  | —       | —  |   |
|                                    |                                    | KM     | 2->512 | 4-16   | 2->512 | —       | —  |   |
|                                    | MIC <sub>50</sub><br>( $\mu$ g/mL) | APM    | 8      | 8      | 8      | —       | —  |   |
|                                    |                                    | DSM**  | 8      | 8      | 8      | —       | —  |   |

|                                    |                                    |        |        |      |      |                |       |   |
|------------------------------------|------------------------------------|--------|--------|------|------|----------------|-------|---|
|                                    |                                    | GM     | 2      | 2    | 1    | —              | —     |   |
|                                    |                                    | KM     | 4      | 16   | 8    | —              | —     |   |
|                                    | MIC <sub>90</sub><br>( $\mu$ g/mL) | APM    | 8      | 16   | 16   | —              | —     |   |
|                                    |                                    | DSM**  | >512   | >512 | >512 | —              | —     |   |
|                                    |                                    | GM     | 2      | 8    | 2    | —              | —     |   |
|                                    |                                    | KM     | 8      | 16   | >512 | —              | —     |   |
|                                    | 耐性菌株数                              | APM    | 0      | 8    | 33   | —              | —     |   |
|                                    |                                    | DSM**  | 5      | 9    | 32   | —              | —     |   |
|                                    |                                    | GM     | 0      | 0    | 0    | —              | —     |   |
|                                    |                                    | KM     | 1      | 0    | 8    | —              | —     |   |
|                                    | 耐性率***<br>(%)                      | APM    | 0      | 42.1 | 46.5 | —              | —     |   |
|                                    |                                    | DSM**  | 38.5   | 47.4 | 45.1 | —              | —     |   |
|                                    |                                    | GM     | 0      | 0    | 0    | —              | —     |   |
|                                    |                                    | KM     | 7.7    | 0    | 11.3 | —              | —     |   |
|                                    | 豚ひき肉                               | 試験菌株数  |        | —    | —    | —              | 73    | — |
|                                    |                                    | MIC 範囲 | APM    | —    | —    | —              | —     | — |
| DSM**                              |                                    |        | —      | —    | —    | 2->64          | —     |   |
| GM                                 |                                    |        | —      | —    | —    | $\leq 0.5$ -32 | —     |   |
| KM                                 |                                    |        | —      | —    | —    | $\leq 1$ ->128 | —     |   |
| MIC <sub>50</sub><br>( $\mu$ g/mL) |                                    | APM    | —      | —    | —    | —              | —     |   |
|                                    |                                    | DSM**  | —      | —    | —    | 4              | —     |   |
|                                    |                                    | GM     | —      | —    | —    | $\leq 0.5$     | —     |   |
|                                    |                                    | KM     | —      | —    | —    | 2              | —     |   |
| MIC <sub>90</sub><br>( $\mu$ g/mL) |                                    | APM    | —      | —    | —    | —              | —     |   |
|                                    |                                    | DSM**  | —      | —    | —    | >64            | —     |   |
|                                    |                                    | GM     | —      | —    | —    | $\leq 0.5$     | —     |   |
|                                    |                                    | KM     | —      | —    | —    | 4              | —     |   |
| 耐性菌株数                              |                                    | APM    | —      | —    | —    | —              | —     |   |
|                                    |                                    | DSM**  | —      | —    | —    | 22             | —     |   |
|                                    |                                    | GM     | —      | —    | —    | 1              | —     |   |
|                                    |                                    | KM     | —      | —    | —    | 6              | —     |   |
| 耐性率***<br>(%)                      |                                    | APM    | —      | —    | —    | —              | —     |   |
|                                    |                                    | DSM**  | —      | —    | —    | 30.1           | —     |   |
|                                    |                                    | GM     | —      | —    | —    | 1.4            | —     |   |
|                                    | KM                                 | —      | —      | —    | 8.2  | —              |       |   |
| 市販鶏肉                               | 試験菌株数                              |        | 100*   | —    | —    | —              | 106   |   |
|                                    | MIC 範囲                             | APM    | 4->512 | —    | —    | —              | —     |   |
|                                    |                                    | DSM**  | 4->512 | —    | —    | —              | 1->64 |   |

|                 |                                    |       |        |   |   |      |         |
|-----------------|------------------------------------|-------|--------|---|---|------|---------|
|                 |                                    | GM    | 1-128  | — | — | —    | ≦0.5-64 |
|                 |                                    | KM    | 2->512 | — | — | —    | ≦1->128 |
|                 | MIC <sub>50</sub><br>( $\mu$ g/mL) | APM   | 8      | — | — | —    | —       |
|                 |                                    | DSM** | 8      | — | — | —    | 4       |
|                 |                                    | GM    | 2      | — | — | —    | ≦0.5    |
|                 |                                    | KM    | 8      | — | — | —    | 2       |
|                 | MIC <sub>90</sub><br>( $\mu$ g/mL) | APM   | 16     | — | — | —    | —       |
|                 |                                    | DSM** | >512   | — | — | —    | >64     |
|                 |                                    | GM    | 4      | — | — | —    | ≦0.5    |
|                 |                                    | KM    | >512   | — | — | —    | >128    |
|                 | 耐性菌株数                              | APM   | 3      | — | — | —    | —       |
|                 |                                    | DSM** | 45     | — | — | —    | 34      |
|                 |                                    | GM    | 4      | — | — | —    | 3       |
|                 |                                    | KM    | 19     | — | — | —    | 29      |
|                 | 耐性率***<br>(%)                      | APM   | 3.0    | — | — | —    | —       |
|                 |                                    | DSM** | 45.0   | — | — | —    | 32.1    |
| GM              |                                    | 4.0   | —      | — | — | 2.8  |         |
| KM              |                                    | 19.0  | —      | — | — | 27.4 |         |
| 食鳥<br>処理場<br>鶏肉 | 試験菌株数                              |       | —      | — | — | —    | 60      |
|                 | MIC 範囲                             | APM   | —      | — | — | —    | —       |
|                 |                                    | DSM** | —      | — | — | —    | 2->64   |
|                 |                                    | GM    | —      | — | — | —    | ≦0.5-32 |
|                 |                                    | KM    | —      | — | — | —    | ≦1->128 |
|                 | MIC <sub>50</sub><br>( $\mu$ g/mL) | APM   | —      | — | — | —    | —       |
|                 |                                    | DSM** | —      | — | — | —    | 16      |
|                 |                                    | GM    | —      | — | — | —    | ≦0.5    |
|                 |                                    | KM    | —      | — | — | —    | 2       |
|                 | MIC <sub>90</sub><br>( $\mu$ g/mL) | APM   | —      | — | — | —    | —       |
|                 |                                    | DSM** | —      | — | — | —    | >64     |
|                 |                                    | GM    | —      | — | — | —    | 1       |
|                 |                                    | KM    | —      | — | — | —    | >128    |
|                 | 耐性菌株数                              | APM   | —      | — | — | —    | —       |
|                 |                                    | DSM** | —      | — | — | —    | 25      |
|                 |                                    | GM    | —      | — | — | —    | 4       |
| KM              |                                    | —     | —      | — | — | 22   |         |
| 耐性率***<br>(%)   | APM                                | —     | —      | — | — | —    |         |
|                 | DSM**                              | —     | —      | — | — | 41.7 |         |
|                 | GM                                 | —     | —      | — | — | 6.7  |         |

|  |  |    |   |   |   |   |      |
|--|--|----|---|---|---|---|------|
|  |  | KM | — | — | — | — | 36.7 |
|--|--|----|---|---|---|---|------|

1 - : 調査されていないことを示す。

2 \*695 株から 100 株を抽出して試験を実施

3 \*\*2014 年以降は SM

4 \*\*\*ブレイクポイントは DSM 、 GM 16 µg/mL、 KM 64 µg/mL、 SM 32 µg/mL (CLSI による)

5

6 2011～2017 年に東京都内で収去又は購入された国産及び輸入食肉からの大腸菌検出状  
7 況及び分離菌の薬剤耐性状況が調査されており、その結果を表 22 に示した。

8 2015～2017 年に国産、及び輸入牛肉から分離された大腸菌におけるアミノグリコシド  
9 の耐性率について、国産牛肉由来株において SM 耐性率は 9.8～35.3%で推移していた。

10 GM 耐性率は 0%、KM 耐性率は 0～5.9%で推移し、SM 耐性率と比較して低かった。輸  
11 入牛肉について、SM 耐性率は国産牛肉と比べて低く、0～20.8%で推移していた。また、  
12 GM 耐性率は 0～4.2%、KM 耐性率は 0～11.5%で推移しており、国産牛肉と同程度であ  
13 った。

14 国産、及び輸入豚肉から分離された大腸菌におけるアミノグリコシドの耐性率について、  
15 国産豚肉由来株において SM 耐性率は 37.8～47.6%で推移していた。GM 耐性率は 0～  
16 2.2%、KM 耐性率は 4.8～8.9%で推移し、SM 耐性率と比較して低かった。輸入豚肉につ  
17 いて、SM 耐性率は国産豚肉と比べて低く、13.6～23.7%で推移していた。また、GM 耐  
18 性率は 0%、KM 耐性率は 0～9.1%で推移しており、国産豚肉と比べて低かった。

19 2011～2017 年に国産、及び輸入鶏肉から分離された大腸菌におけるアミノグリコシド  
20 の耐性率について、国産鶏肉由来株において SM 耐性率は 30.4～54.1%、KM 耐性率は  
21 25.5～55.9%で推移していた。GM 耐性率は 1.2～3.5%で推移し、SM 及び KM 耐性率と  
22 比較して低かった。輸入鶏肉について、SM 耐性率は国産鶏肉と同様に高く、51.4～61.8%  
23 で推移していた。また、GM 耐性率は 12.1～29.2%、KM 耐性率は 19.5～29.4%で推移し  
24 ており、国産鶏肉と比べて KM 耐性率は低かったが、GM 耐性率は高かった。(参照 239)

25 [\[西野\\_2019\\_食衛誌\]](#)

26

27 表 22 国産及び輸入食肉からの大腸菌検出状況及び分離大腸菌の薬剤耐性状況

| 供試材料     | 調査年         | 2011 | 2012 | 2015 | 2016 | 2017 | 合計   |
|----------|-------------|------|------|------|------|------|------|
| 国産<br>牛肉 | 検体数         | —    | —    | 19   | 54   | 21   | 94   |
|          | 陽性検体数       | —    | —    | 8    | 32   | 6    | 46   |
|          | 陽性率(%)      | —    | —    | 42.1 | 59.3 | 28.6 | 48.9 |
|          | 供試菌株数       | —    | —    | 17   | 51   | 15   | 83   |
|          | 耐性率*<br>(%) | SM   | —    | —    | 35.3 | 9.8  | 26.7 |
|          | GM          | —    | —    | 0    | 0    | 0    | 0.0  |
|          | KM          | —    | —    | 5.9  | 5.9  | 0    | 4.8  |
| 輸入<br>牛肉 | 検体数         | —    | —    | 27   | 31   | 26   | 84   |
|          | 陽性検体数       | —    | —    | 15   | 15   | 13   | 43   |
|          | 陽性率(%)      | —    | —    | 55.6 | 48.4 | 50   | 51.2 |

|          |             |      |      |      |      |      |      |      |
|----------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
|          | 供試菌株数       |      | —    | —    | 26   | 19   | 24   | 69   |
|          | 耐性率*<br>(%) | SM   | —    | —    | 7.7  | 0    | 20.8 | 10.1 |
|          |             | GM   | —    | —    | 0    | 4.2  | 1.4  | 1.14 |
|          |             | KM   | —    | —    | 0    | 4.2  | 5.8  | 5.8  |
| 国産<br>豚肉 | 検体数         |      | —    | —    | 20   | 35   | 41   | 96   |
|          | 陽性検体数       |      | —    | —    | 13   | 15   | 20   | 48   |
|          | 陽性率(%)      |      | —    | —    | 65   | 42.9 | 48.8 | 50.0 |
|          | 供試菌株数       |      | —    | —    | 27   | 21   | 45   | 93   |
|          | 耐性率*<br>(%) | SM   | —    | —    | 40.7 | 47.6 | 37.8 | 40.9 |
|          |             | GM   | —    | —    | 0    | 0    | 2.2  | 1.1  |
| KM       |             | —    | —    | 7.4  | 4.8  | 8.9  | 7.5  |      |
| 輸入<br>豚肉 | 検体数         |      | —    | —    | 29   | 42   | 40   | 111  |
|          | 陽性検体数       |      | —    | —    | 14   | 27   | 18   | 59   |
|          | 陽性率(%)      |      | —    | —    | 48.3 | 64.3 | 45   | 53.2 |
|          | 供試菌株数       |      | —    | —    | 22   | 38   | 34   | 94   |
|          | 耐性率*<br>(%) | SM   | —    | —    | 13.6 | 23.7 | 14.7 | 18.1 |
|          |             | GM   | —    | —    | 0    | 0    | 0    | 0.0  |
| KM       |             | —    | —    | 9.1  | 0    | 0    | 2.1  |      |
| 国産<br>鶏肉 | 検体数         |      | —    | 69   | 42   | 44   | 51   | 206  |
|          | 陽性検体数       |      | —    | 69   | 42   | 44   | 50   | 205  |
|          | 陽性率(%)      |      | —    | 100  | 100  | 100  | 98   | 99.5 |
|          | 供試菌株数       |      | —    | 161  | 113  | 111  | 121  | 506  |
|          | 耐性率*<br>(%) | SM   | —    | 30.4 | 37.8 | 54.1 | 34.7 | 38.7 |
|          |             | GM   | —    | 1.2  | 3.5  | 2.7  | 1.7  | 2.2  |
| KM       |             | —    | 25.5 | 49.6 | 55.9 | 44.6 | 42.1 |      |
| 輸入<br>鶏肉 | 検体数         |      | 51   | —    | 13   | 14   | 14   | 92   |
|          | 陽性検体数       |      | 51   | —    | 13   | 14   | 14   | 92   |
|          | 陽性率(%)      |      | 100  | —    | 100  | 100  | 100  | 100  |
|          | 供試菌株数       |      | 113  | —    | 34   | 33   | 35   | 215  |
|          | 耐性率*<br>(%) | SM   | 58.4 | —    | 61.8 | 51.5 | 51.4 | 56.7 |
|          |             | GM   | 29.2 | —    | 17.6 | 12.1 | 20   | 23.3 |
| KM       |             | 19.5 | —    | 29.4 | 24.2 | 25.7 | 22.8 |      |

1 - : 調査されていないことを示す。

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

3

4 2020 年及び 2021 年に実施された食品健康影響評価技術研究「食肉由来耐性菌の全ゲノ  
5 ムーシーケンスを用いた薬剤耐性特性解析に関する研究」において、市販牛肉、豚肉及  
6 び鶏肉並びに牛、豚及び鶏の糞便から分離された第 3 世代セファロスポリン耐性又はコリ  
7 スチン耐性大腸菌のアミノグリコシドを含む薬剤耐性遺伝子の保有状況を調査している。

- 1 調査結果は、表 23 のとおりであった。
- 2 アミノグリコシド耐性遺伝子は、市販食肉由来及び家畜由来いずれにおいても鶏から分
- 3 離された第3世代セファロスポリン耐性又はコリスチン耐性大腸菌からの保有率が高かつ
- 4 た。また、セファロスポリン耐性遺伝子やテトラサイクリン耐性遺伝子等も保有している
- 5 ことから、第3世代セファロスポリン耐性又はコリスチン耐性大腸菌は多剤耐性を示して
- 6 いる可能性があることが示唆された。(参照 240) [\[食安委\\_2022\\_研究報告\]](#)

1 表 23 市販食肉及び家畜から分離された第3世代セファロスポリン耐性又はコリスチン耐性大腸菌の薬剤耐性遺伝子の保有状況

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

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

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

1       ② 腸球菌

2       2006、2007、2014 年及び 2015 年に実施された食品安全確保総合調査「畜水産食品に  
3       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  
4       めされた牛、豚及び鶏肉から腸球菌を分離した結果を表 24、薬剤感受性試験を行った結果  
5       を表 25 に示した。

6       2006～2007 年に調査された牛肉及び豚肉の腸球菌検出率について、牛肉ではそれぞれ  
7       5.9%及び 9.2%で低かった。VCM 選択培地を使った場合の検出率は、0%及び 0.3%だっ  
8       た。豚肉について、検出率はそれぞれ 8.4%及び 15.0%で牛肉よりは高かった。また VCM  
9       選択培地を使った場合の検出率は 1.5%及び 1.3%で低かった。

10      2014 年に調査された牛及び豚ひき肉の腸球菌検出率について、牛ひき肉は 64.5%、豚  
11      ひき肉は 76.6%であり、単年度の調査結果ではあるが、牛肉及び豚肉と比べて検出率が高  
12      かった。一方、VCM 選択培地を使った場合の検出率は 0%及び 0.3%で低かった

13      2006 年及び 2015 年に調査された市販及び食鳥処理場鶏肉の大腸菌検出率について、市  
14      販鶏肉及び食鳥処理場鶏肉ともに検出率が 60.2～91.6%で推移しており、牛肉、豚肉等と  
15      比べて高かった。VCM 選択培地を使った場合の検出率は、2006 年に調査された市販鶏肉  
16      では 8.2%だったが、2015 年に調査した市販鶏肉及び食鳥処理場鶏肉からは分離されなか  
17      った。

18      2006～2007 年に牛肉及び豚肉から分離された腸球菌におけるアミノグリコシドの耐性  
19      率について、牛肉由来株において GM 耐性株は認められなかった。DSM 耐性率は 0%及  
20      び 9.0%、KM 耐性率は 0%及び 2.0%と低かった。豚肉由来株について GM 耐性株は認め  
21      られなかった。DSM 耐性率について、2006 年は 41.3%と高かったが、2007 年は 6.0%だ  
22      った。KM 耐性率は 6.5%及び 3.0%と低かった。

23      2014 年に調査された牛及び豚ひき肉は、*E. faecalis* 及び *E. faecium* について耐性率が  
24      報告されている。牛ひき肉由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium* において、DSM 耐性率はそれ  
25      ぞれ 25.5%及び 6.8%だった。GM 耐性率は 0%及び 3.4%であり、KM 耐性率は 10.6%  
26      及び 64.4%だった。また、豚ひき肉由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium* において、DSM 耐性  
27      率はそれぞれ 25.0%及び 36.4%だった。GM 耐性率は 6.9%及び 3.0%であり、KM 耐性  
28      率は 29.2%及び 24.2%だった。 早山専門委員

30      今回のコメント

31      【荒川専門委員】

32      確認しました。結構と思います。

34      前回のコメント

35      【早山専門委員】

36      豚ひき肉由来の記載を追加した方がよいと思いました。

37      【事務局】

38      豚ひき肉由来の腸球菌の耐性率に関する記載を追加しましたので御確認下さい。

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

2015年に調査された市販及び食鳥処理場鶏肉は*E. faecalis*及び*E. faecium*について耐性率が報告されている。市販鶏肉由来*E. faecalis*及び*E. faecium*において、DSM耐性率はそれぞれ31.0%及び26.0%だった。GM耐性率は3.4%及び1.3%であり、KM耐性率は28.7%及び68.8%だった。食鳥処理場鶏肉由来*E. faecalis*及び*E. faecium*においては、DSM耐性率はそれぞれ60.6%及び24.0%だった。GM耐性率は12.1%及び8.0%であり、KM耐性率は51.5%及び84.0%だった。(参照234、235、237、238) [食安委\_2007\_調査報告書] [食安委\_2008\_調査報告書] [食安委\_2015\_調査報告書] [食安委\_2016\_調査報告書]

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

**【事務局】**

JVARMのBPでは耐性菌と判断されるものの、医療現場においては治療対象となる腸球菌が存在する点追記しました。

ばく露の評価を下げる理由として後ほど使用する可能性があります。

表24 市販の国産の牛、豚及び鶏肉からの腸球菌分離状況

| 調査対象 | 調査年     | 2006    | 2007 | 2014  | 2015 |   |
|------|---------|---------|------|-------|------|---|
| 牛肉   | 検体数     | 204     | 600  | —     | —    |   |
|      | 陽性検体数   | VCM 非選択 | 12   | 55    | —    | — |
|      |         | VCM 選択  | 0    | 2     | —    | — |
|      | 検出率 (%) | VCM 非選択 | 5.9  | 9.2   | —    | — |
|      |         | VCM 選択  | 0.0  | 0.3   | —    | — |
| 牛ひき肉 | 検体数     | —       | —    | 995   | —    |   |
|      | 陽性検体数   | VCM 非選択 | —    | —     | 642  | — |
|      |         | VCM 選択  | —    | —     | 0    | — |
|      | 検出率 (%) | VCM 非選択 | —    | —     | 64.5 | — |
|      |         | VCM 選択  | —    | —     | 0    | — |
| 豚肉   | 検体数     | 203     | 300  | —     | —    |   |
|      | 陽性検体数   | VCM 非選択 | 17   | 45    | —    | — |
|      |         | VCM 選択  | 3    | 4     | —    | — |
|      | 検出率 (%) | VCM 非選択 | 8.4  | 15.0  | —    | — |
|      |         | VCM 選択  | 1.5  | 1.3   | —    | — |
| 豚ひき肉 | 検体数     | —       | —    | 1,149 | —    |   |
|      | 陽性検体数   | VCM 非選択 | —    | —     | 880  | — |
|      |         | VCM 選択  | —    | —     | 3    | — |

|         |         |         |      |   |      |      |
|---------|---------|---------|------|---|------|------|
|         | 検出率 (%) | VCM 非選択 | —    | — | 76.6 | —    |
|         |         | VCM 選択  | —    | — | 0.3  | —    |
| 市販鶏肉    | 検体数     |         | 304  | — | —    | 357  |
|         | 陽性検体数   | VCM 非選択 | 183  | — | —    | 327  |
|         |         | VCM 選択  | 25   | — | —    | 0    |
|         | 検出率 (%) | VCM 非選択 | 60.2 | — | —    | 91.6 |
| VCM 選択  |         | 8.2     | —    | — | 0    |      |
| 食鳥処理場鶏肉 | 検体数     |         | —    | — | —    | 155  |
|         | 陽性検体数   | VCM 非選択 | —    | — | —    | 139  |
|         |         | VCM 選択  | —    | — | —    | 0    |
|         | 検出率 (%) | VCM 非選択 | —    | — | —    | 86.7 |
| VCM 選択  |         | —       | —    | — | 0    |      |

1 - : 調査されていないことを示す。

2

3

表 25 国内で小売されている国産の牛、豚及び鶏肉から分離された腸球菌のアミノグリ  
4 コシド系抗菌性物質に対する薬剤感受性

| 調査対象                              | 調査年                           |     | 2006 | 2007    | 2014    | 2015 |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----|------|---------|---------|------|
| 牛肉<br>( <i>Enterococcus</i> spp.) | 試験菌株数                         |     | 27   | 100**   | —       | —    |
|                                   | MIC 範囲                        | DSM | 8-64 | 16->512 | —       | —    |
|                                   |                               | GM  | 1-16 | 2-16    | —       | —    |
|                                   |                               | KM  | 8-64 | 8-128   | —       | —    |
|                                   | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | 32   | 32      | —       | —    |
|                                   |                               | GM  | 8    | 4       | —       | —    |
|                                   |                               | KM  | 32   | 32      | —       | —    |
|                                   | MIC90<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | 64   | 64      | —       | —    |
|                                   |                               | GM  | 16   | 8       | —       | —    |
|                                   |                               | KM  | 64   | 64      | —       | —    |
|                                   | 耐性菌株数                         | DSM | 0    | 9       | —       | —    |
|                                   |                               | GM  | 0    | 0       | —       | —    |
|                                   |                               | KM  | 0    | 2       | —       | —    |
|                                   | 耐性率****<br>(%)                | DSM | 0    | 9.0     | —       | —    |
|                                   |                               | GM  | 0    | 0       | —       | —    |
| KM                                |                               | 0   | 2.0  | —       | —       |      |
| 牛ひき肉<br>( <i>E. faecalis</i> )    | 試験菌株数                         |     | —    | —       | 47      | —    |
|                                   | MIC 範囲                        | DSM | —    | —       | 16->512 | —    |

|                                   |                               |     |         |        |         |   |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----|---------|--------|---------|---|
|                                   |                               | GM  | —       | —      | 4-16    | — |
|                                   |                               | KM  | —       | —      | 16->512 | — |
|                                   | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | —       | —      | 64      | — |
|                                   |                               | GM  | —       | —      | 8       | — |
|                                   |                               | KM  | —       | —      | 32      | — |
|                                   | MIC90<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | —       | —      | 256     | — |
|                                   |                               | GM  | —       | —      | 16      | — |
|                                   |                               | KM  | —       | —      | 128     | — |
|                                   | 耐性菌株数                         | DSM | —       | —      | 12      | — |
|                                   |                               | GM  | —       | —      | 0       | — |
|                                   |                               | KM  | —       | —      | 5       | — |
|                                   | 耐性率****<br>(%)                | DSM | —       | —      | 25.5    | — |
| GM                                |                               | —   | —       | 0      | —       |   |
| KM                                |                               | —   | —       | 10.6   | —       |   |
| 牛ひき肉<br>( <i>E. faecium</i> )     | 試験菌株数                         |     | —       | —      | 59      | — |
|                                   | MIC 範囲                        | DSM | —       | —      | 16->512 | — |
|                                   |                               | GM  | —       | —      | 2-32    | — |
|                                   |                               | KM  | —       | —      | 16->512 | — |
|                                   | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | —       | —      | 32      | — |
|                                   |                               | GM  | —       | —      | 8       | — |
|                                   |                               | KM  | —       | —      | 128     | — |
|                                   | MIC90<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | —       | —      | 64      | — |
|                                   |                               | GM  | —       | —      | 16      | — |
|                                   |                               | KM  | —       | —      | 512     | — |
|                                   | 耐性菌株数                         | DSM | —       | —      | 4       | — |
|                                   |                               | GM  | —       | —      | 2       | — |
| KM                                |                               | —   | —       | 38     | —       |   |
| 耐性率****<br>(%)                    | DSM                           | —   | —       | 6.8    | —       |   |
|                                   | GM                            | —   | —       | 3.4    | —       |   |
|                                   | KM                            | —   | —       | 64.4   | —       |   |
| 豚肉<br>( <i>Enterococcus</i> spp.) | 試験菌株数                         |     | 46      | 100*** | —       | — |
|                                   | MIC 範囲                        | DSM | 8->512  | 8->512 | —       | — |
|                                   |                               | GM  | 0.25-32 | 0.5-16 | —       | — |

|                                |                               |     |        |        |         |   |
|--------------------------------|-------------------------------|-----|--------|--------|---------|---|
|                                |                               | KM  | 1->512 | 2->512 | —       | — |
|                                | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | 64     | 32     | —       | — |
|                                |                               | GM  | 8      | 4      | —       | — |
|                                |                               | KM  | 32     | 32     | —       | — |
|                                | MIC90<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | >512   | 64     | —       | — |
|                                |                               | GM  | 16     | 8      | —       | — |
|                                |                               | KM  | 64     | 64     | —       | — |
|                                | 耐性菌株数                         | DSM | 19     | 6      | —       | — |
|                                |                               | GM  | 0      | 0      | —       | — |
|                                |                               | KM  | 3      | 3      | —       | — |
|                                | 耐性率****<br>(%)                | DSM | 41.3   | 6.0    | —       | — |
|                                |                               | GM  | 0      | 0      | —       | — |
|                                |                               | KM  | 6.5    | 3.0    | —       | — |
| 豚ひき肉<br>( <i>E. faecalis</i> ) | 試験菌株数                         |     | —      | —      | 72      | — |
|                                | MIC 範囲                        | DSM | —      | —      | 16->512 | — |
|                                |                               | GM  | —      | —      | 2->256  | — |
|                                |                               | KM  | —      | —      | 16->512 | — |
|                                | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | —      | —      | 64      | — |
|                                |                               | GM  | —      | —      | 8       | — |
|                                |                               | KM  | —      | —      | 64      | — |
|                                | MIC90<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | —      | —      | >512    | — |
|                                |                               | GM  | —      | —      | 16      | — |
|                                |                               | KM  | —      | —      | >512    | — |
|                                | 耐性菌株数                         | DSM | —      | —      | 18      | — |
|                                |                               | GM  | —      | —      | 5       | — |
|                                |                               | KM  | —      | —      | 21      | — |
|                                | 耐性率****<br>(%)                | DSM | —      | —      | 25.0    | — |
|                                |                               | GM  | —      | —      | 6.9     | — |
| KM                             |                               | —   | —      | 29.2   | —       |   |
| 豚ひき肉<br>( <i>E. faecium</i> )  | 試験菌株数                         |     | —      | —      | 33      | — |
|                                | MIC 範囲                        | DSM | —      | —      | 16->512 | — |
|                                |                               | GM  | —      | —      | 2->256  | — |
|                                |                               | KM  | —      | —      | 8->512  | — |

|                                     |                               |      |         |   |      |         |
|-------------------------------------|-------------------------------|------|---------|---|------|---------|
|                                     | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM  | —       | — | 64   | —       |
|                                     |                               | GM   | —       | — | 8    | —       |
|                                     |                               | KM   | —       | — | 64   | —       |
|                                     | MIC90<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM  | —       | — | >512 | —       |
|                                     |                               | GM   | —       | — | 16   | —       |
|                                     |                               | KM   | —       | — | >512 | —       |
|                                     | 耐性菌株数                         | DSM  | —       | — | 12   | —       |
|                                     |                               | GM   | —       | — | 1    | —       |
|                                     |                               | KM   | —       | — | 8    | —       |
|                                     | 耐性率****<br>(%)                | DSM  | —       | — | 36.4 | —       |
|                                     |                               | GM   | —       | — | 3.0  | —       |
|                                     |                               | KM   | —       | — | 24.2 | —       |
| 市販鶏肉<br>( <i>Enterococcus</i> spp.) | 試験菌株数                         |      | 100*    | — | —    | —       |
|                                     | MIC 範囲                        | DSM  | 16->512 | — | —    | —       |
|                                     |                               | GM   | 2->512  | — | —    | —       |
|                                     |                               | KM   | 16->512 | — | —    | —       |
|                                     | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM  | 64      | — | —    | —       |
|                                     |                               | GM   | 16      | — | —    | —       |
|                                     |                               | KM   | 64      | — | —    | —       |
|                                     | MIC90<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM  | >512    | — | —    | —       |
|                                     |                               | GM   | 16      | — | —    | —       |
|                                     |                               | KM   | >512    | — | —    | —       |
|                                     | 耐性菌株数                         | DSM  | 17      | — | —    | —       |
|                                     |                               | GM   | 3       | — | —    | —       |
|                                     |                               | KM   | 17      | — | —    | —       |
|                                     | 耐性率****<br>(%)                | DSM  | 17.0    | — | —    | —       |
|                                     |                               | GM   | 3.0     | — | —    | —       |
| KM                                  |                               | 17.0 | —       | — | —    |         |
| 市販鶏肉<br>( <i>E. faecalis</i> )      | 試験菌株数                         |      | —       | — | —    | 87      |
|                                     | MIC 範囲                        | DSM  | —       | — | —    | 16->512 |
|                                     |                               | GM   | —       | — | —    | 2->256  |
|                                     |                               | KM   | —       | — | —    | 16->512 |
|                                     |                               | DSM  | —       | — | —    | 64      |

|                                   |                               |     |   |   |      |         |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----|---|---|------|---------|
|                                   | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | GM  | — | — | —    | 8       |
|                                   |                               | KM  | — | — | —    | 32      |
|                                   | MIC90<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | — | — | —    | >512    |
|                                   |                               | GM  | — | — | —    | 16      |
|                                   |                               | KM  | — | — | —    | >512    |
|                                   | 耐性菌株数                         | DSM | — | — | —    | 27      |
|                                   |                               | GM  | — | — | —    | 3       |
|                                   |                               | KM  | — | — | —    | 25      |
|                                   | 耐性率****<br>(%)                | DSM | — | — | —    | 31.0    |
| GM                                |                               | —   | — | — | 3.4  |         |
| KM                                |                               | —   | — | — | 28.7 |         |
| 市販鶏肉<br>( <i>E. faecium</i> )     | 試験菌株数                         |     | — | — | —    | 77      |
|                                   | MIC 範囲                        | DSM | — | — | —    | 16->512 |
|                                   |                               | GM  | — | — | —    | 2->256  |
|                                   |                               | KM  | — | — | —    | 16->512 |
|                                   | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | — | — | —    | 64      |
|                                   |                               | GM  | — | — | —    | 8       |
|                                   |                               | KM  | — | — | —    | 128     |
|                                   | MIC90<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | — | — | —    | >512    |
|                                   |                               | GM  | — | — | —    | 8       |
|                                   |                               | KM  | — | — | —    | >512    |
|                                   | 耐性菌株数                         | DSM | — | — | —    | 20      |
|                                   |                               | GM  | — | — | —    | 1       |
|                                   |                               | KM  | — | — | —    | 53      |
|                                   | 耐性率****<br>(%)                | DSM | — | — | —    | 26.0    |
|                                   |                               | GM  | — | — | —    | 1.3     |
| KM                                |                               | —   | — | — | 68.8 |         |
| 食鳥処理場鶏肉<br>( <i>E. faecalis</i> ) | 試験菌株数                         |     | — | — | —    | 33      |
|                                   | MIC 範囲                        | DSM | — | — | —    | 32->512 |
|                                   |                               | GM  | — | — | —    | 8->256  |
|                                   |                               | KM  | — | — | —    | 32->512 |
|                                   | MIC50<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | DSM | — | — | —    | >512    |
|                                   |                               | GM  | — | — | —    | 16      |

|                                      |                                      |        |     |   |      |         |         |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|-----|---|------|---------|---------|
|                                      | MIC90<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | KM     | —   | — | —    | >512    |         |
|                                      |                                      | DSM    | —   | — | —    | >512    |         |
|                                      |                                      | GM     | —   | — | —    | >256    |         |
|                                      | 耐性菌株数                                | KM     | —   | — | —    | >512    |         |
|                                      |                                      | DSM    | —   | — | —    | 20      |         |
|                                      |                                      | GM     | —   | — | —    | 4       |         |
|                                      | 耐性率****<br>(%)                       | KM     | —   | — | —    | 17      |         |
|                                      |                                      | DSM    | —   | — | —    | 60.6    |         |
|                                      |                                      | GM     | —   | — | —    | 12.1    |         |
|                                      | 食鳥処理場鶏肉<br>( <i>E. faecium</i> )     | 試験菌株数  |     | — | —    | —       | 25      |
|                                      |                                      | MIC 範囲 | DSM | — | —    | —       | 16->512 |
|                                      |                                      |        | GM  | — | —    | —       | 4->256  |
| KM                                   |                                      |        | —   | — | —    | 32->512 |         |
| MIC50<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |                                      | DSM    | —   | — | —    | 64      |         |
|                                      |                                      | GM     | —   | — | —    | 8       |         |
|                                      |                                      | KM     | —   | — | —    | 256     |         |
| MIC90<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |                                      | DSM    | —   | — | —    | >512    |         |
|                                      |                                      | GM     | —   | — | —    | 16      |         |
|                                      |                                      | KM     | —   | — | —    | >512    |         |
| 耐性菌株数                                |                                      | DSM    | —   | — | —    | 6       |         |
|                                      |                                      | GM     | —   | — | —    | 2       |         |
|                                      |                                      | KM     | —   | — | —    | 21      |         |
| 耐性率****<br>(%)                       |                                      | DSM    | —   | — | —    | 24.0    |         |
|                                      |                                      | GM     | —   | — | —    | 8.0     |         |
|                                      | KM                                   | —      | —   | — | 84.0 |         |         |

1 - : 調査されていないことを示す。

2 \*485 株から 100 株を抽出して試験を実施

3 \*\*155 株から 100 株を抽出して試験を実施

4 \*\*\*125 株から 100 株を抽出して試験を実施

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

6

7 東京都内で 2005 年から 2006 年に都内で購入した国産及び輸入食肉から分離された  
8 腸球菌の検出状況を表 26 に示す。

9 *E. faecalis* は、国産及び輸入の牛肉、豚肉及び鶏肉から高率に検出されている。*E.*

1 *faecium* は豚肉、鶏肉において国産輸入肉ともに検出はされているが、*E. faecalis* に比較  
 2 して検出率は低かった。(参照 241) [石崎\_2007\_日食微誌]

3

4

表 26 国産及び輸入食肉からの腸球菌の検出状況

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

5

6

## 1 V. 影響評価に関する知見

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

### 7 1. ハザードのばく露に起因して生じる可能性のある人の疾病に関する情報

#### 8 (1) 大腸菌感染症

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

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

#### 15 【事務局】

16 前述より、アミノグリコシドを人に対して使用するケースは、

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

19 の2ケースと想定して記載をしております。

20 これ以外にも使用する場合はご教示願います。

#### 22 ① ハザードによるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病及び当該疾病の発生 23 原因及び発生状況

24 大腸菌は腸管内常在菌であり、術後等の易感染者に日和見感染症を引き起こすと  
25 もに、健常人においても腸管外感染症原因細菌とや腸管外感染症の原因菌を含むとな  
26 る遺伝学的に多様な菌種である。下痢原性大腸菌は通常、健常人の常在細菌叢中には  
27 存在せず、感染成立に必要な菌量を受容性宿主が摂取した場合には胃腸炎等を引き起  
28 こす病原細菌であるが、通常では腸管外感染症の原因菌とはならない。腸管外病原症  
29 大腸菌（ExPEC）は最も主要な市中感染尿路感染症等の原因菌である。

30 尿路感染症は尿道炎及び膀胱炎から腎盂腎炎を発症する。女性は健常な若年者にお  
31 いても外陰部の解剖学的構造、性的成熟度、出産等により尿路感染症を発症しやすい。  
32 高齢男性において前立腺肥大、自然排尿障害、尿道カテーテル等により尿路感染症を  
33 発症しやすくなる。ExPEC による院内感染症として、肺炎は誤嚥が主要な原因とな  
34 る。高齢者で慢性基礎疾患のある患者で発症しやすい。また、ポリシアル酸莢膜を持  
35 つ莢膜型が K1 型の大腸菌は新生児髄膜炎の重要な原因菌である。さらに、莢膜型に  
36 限らず腹部手術創等の外傷感染症を発症することがある。

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

39 (参照 242) [Russo\_2000\_J infect Dis]

1 その他 ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎や骨盤内炎症性疾患等に関与するとともに、  
2 発生頻度は低いが、皮膚軟組部感染の原因となる。さらに、初発感染部位からの血流  
3 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  
4 には定着因子、鉄獲得系、防御・侵入因子、毒素等の各種病原因子が関与すると考え  
5 られている。(参照 247) [Dale\_2015\_J Infect\_Chemother]池専門参考人

6 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  
7 学的に多様な菌種である。下痢原性大腸菌は通常、健常人の常在細菌叢中には存在せ  
8 ず、感染成立に必要な菌量を受容性宿主が摂取した場合には胃腸炎等を引き起こす病  
9 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、  
10 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  
11 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  
12 系統分類学的に常在大腸菌や下痢原性大腸菌とは異なることから、ExPEC として区  
13 分されている。(参照 242) [Russo\_2000\_J infect Dis]

14 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  
15 症や腎盂腎炎の多くは ExPEC が原因となる。

16 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  
17 度は低い、皮膚・軟組部感染、新生児脳脊髄炎や院内感染による肺炎の原因となる。  
18 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  
19 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  
20 病原因子が関与すると考えられている。(参照 247) [Dale\_2015\_J Infect\_Chemother]

21 米国の小売用鶏肉製品に、ST131 を含む広範な抗菌薬耐性腸管外病原性大腸菌  
22 (ExPEC) のリザーバーが存在していることが報告されている。(参照 285) [Appl  
23 Environ Microbiol. 2017 Mar 15; 83(6): e02956-16.]ST131 は尿路感染症から分離さ  
24 れるの主要な Sequence Type (ST) の一つであることは広く知られているが、肺炎に  
25 も関連していることが知られている。(参照 286) [Emerg Infect Dis. 2019 Apr; 25(4):  
26 710-718.]荒川専門委員 (網掛け部分)

27 アミノグリコシドが治療薬として使用される ExPEC は、腸管感染症の起病性を持  
28 たないとみなされるが、宿主の腸管内に安定的に定着しており、健常人の約 2 割にお  
29 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  
30 ExPEC の獲得のみでは不十分であり、腸管外の感染部位、例えば尿路への上行性の感  
31 染が必要となる。原因菌の大半は腸管由来の細菌であり、全体として外尿道口の汚染  
32 を受けやすい女性の感染頻度が高い。(参照 243-245) [Johnson\_1991\_Clin Microbiol  
33 Rev] [日本化学療法学会\_2016\_日本化学療法学会雑誌][Ishikawa\_2011\_J Infect  
34 Chemother]

35 ExPEC は多くの常在大腸菌とは異なり、系統群 B2 又は D に属するものが多く、P  
36 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  
37 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  
38 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  
39 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  
40 因子の遺伝子が染色体上の Pathogenicity-associated islands (PAI) に集積して存在

1 することが確認されている。(参照 243) [Johnson\_1991\_Clin Microbiol Rev]  
2 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検査材料別分離菌数割合では、  
3 大腸菌は、血液及び尿検体から分離されることが多い菌として報告されている(表 27)。  
4 (参照 246) [厚労省\_JANIS 公開情報検査部門]  
5

#### 6 前回のコメント

##### 7 【事務局】

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

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

##### 15 【木村専門委員】

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

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

20  
21  
22 1. 米国の小売用鶏肉製品に、ST131 を含む広範な抗菌薬耐性腸管外病原性大腸菌  
23 (ExPEC) のリザーバーが存在していることを示す論文が出版されている。

24 Extraintestinal Pathogenic and Antimicrobial-Resistant Escherichia coli, Including  
25 Sequence Type 131 (ST131), from Retail Chicken Breasts in the United States in 2013  
26 [Appl Environ Microbiol](#). 2017 Mar 15; 83(6): e02956-16.

27  
28 2. ST131 は尿路感染症の主要な St であることは広く知られているが、肺炎にも関連  
29 していることを示す部分が出版されている。

30  
31 Pneumonia-Specific Escherichia coli with Distinct Phylogenetic and Virulence Profiles,  
32 France, 2012-2014

33 [Emerg Infect Dis](#). 2019 Apr; 25(4): 710-718.

34  
35 「市中感染」という言葉に食品を介した感染が含まれるのか事務局では判断がつきません  
36 でした。」(事務局)

37 →病院内での感染を「院内感染」、病院以外のその他の一般的な環境での感染を「市中感  
38 染」と定義されているので、食品由来の感染も市中感染に含めて良いと思います。  
39

1 【事務局】

2 肺炎に関する記載を追記いたしました。

3  
4 【池専門参考人】

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

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

9  
10 (修文案)

11 大腸菌は腸管内常在菌で日和見感染腸管外感染原因細菌と腸管感染症の原因菌を含む遺  
12 伝学的に多様な菌種である。下痢原性大腸菌は通常、健常人の常在細菌叢中には存在せ  
13 ず、感染成立に必要な菌量を受容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  
14 菌であるが、腸管外感染症の原因菌とはならない。腸管外感染症大腸菌 (ExPEC) は最  
15 も主要な膣内感染、市中感染尿路感染症原因菌である。

16 尿路感染症は尿道炎及び膀胱炎から腎盂腎炎を発症する。

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

22 尿路感染症、新生児髄膜炎や敗血症等に由来する大腸菌は疫学的及び細菌遺伝学的に常  
23 在大腸菌や下痢原性大腸菌とは異なることから、ExPECとして区分されている。(参照  
24 242) [Russo\_2000\_J infect Dis]

25 その他 ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎や骨盤内炎症性疾患等に関与するとともに、発  
26 生頻度は低いが、皮膚・軟組部感染、原因となる。さらに、初発感染部位からの血流感染  
27 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  
28 因子、鉄獲得系、防御・侵入因子、毒素等の各種病原因子が関与すると考えられている。

29 (参照 247) [Dale\_2015\_J Infect Chemother]

30 (黒ラインは原文のままで他の文章は修正追記されたものです。)

31  
32 【事務局】

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

1

表 27 JANIS 検査部門における血液及び尿検体分離菌の割合

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

2 \*2017 年以前は尿検体分離菌のデータなし

3

1 ② 重篤度

2 下部尿路の細菌感染症（通常は膀胱）は非常に多く、若年の女性では腎臓の細菌感  
3 染症もしばしば起こるが、膀胱の感染症と比較すると頻度はそれほど多くないとされ  
4 ている。（参照 298）[MSD マニュアル] ただし、膀胱炎等の尿路の逆行性感染により  
5 腎盂腎炎が起こることがあり、腎盂腎炎は、死亡することもある敗血症やエンドトキ  
6 シンショックの原因となることがある。腎盂腎炎の起因菌の 80%は大腸菌と言われて  
7 いる。 **荒川専門委員**

8 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  
9 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  
10 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  
11 みられることが、治療薬の選択を困難としている。（参照 248）[Nicolas-  
12 Chanoine\_2014\_Clin Microbiol Rev]

13 *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  
14 界規模での分布をみると、クレード C が最も優勢である。[Pitout\_2017\_F1000Res]

15 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。  
16 2006 年に *bla*<sub>CTX-M-27</sub> 保有を保有する新たな C1/H30R クレード（C1-27 クレード）の  
17 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  
18 照 248、249）[Matsumura\_2016\_Emerg Infect Dis] [Nicolas-Chanoine\_2014\_Clin  
19 Microbiol Rev]

21 【事務局】

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

26 【荒川専門委員】

27 腎盂腎炎は、膀胱炎などの尿路の逆行性感染により起こります。死亡することもある敗  
28 血症やエンドトキシンショックの原因となる腎盂腎炎の起因菌の 80%は大腸菌と言われ  
29 ており、その点を記入してはどうでしょうか。しかし、大腸菌による腎盂腎炎は、ありふ  
30 れており、今更、論文にする価値は少なく、最近はほとんど報告事例や総説記事がないの  
31 が実態です。

32 また、しばしば高齢者の死亡原因となる誤嚥性肺炎の起因菌も大腸菌であることが多く、  
33 さらに、昔から大酒飲み（アル中）の肺化膿症や肺膿瘍の原因としても大腸菌は有名です。

35 【事務局】

36 コメントを踏まえて追記しました。過去に評価をした際、尿路感染症の重篤度は低いと  
37 判断されております。このため、事務局で言葉を足しましたのでこちらでよいか御確認を  
38 お願いいたします。

③ 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

国内で分離された ExPEC 及び大腸菌臨床由来株のアミノグリコシド耐性を表 28 及び表 29 に示した。いずれも ESBL 産生株は非産生株と比較し高い耐性率が報告されている。

また、ST131 臨床由来株の AMK 及び GM 耐性率は、ESBL 産生株では 20～34% 及び 3～31%、ESBL 非産生株では 0～3%及び 14～20%であったことが報告されている。(参照 248) [Nicolas-Chanoine\_2014\_Clin Microbiol Rev]

表 28 ExPEC のアミノグリコシド耐性率

| 分離時期        | 供試菌株             |                |     | 耐性率 (%)**** |      |      | (参照)   |
|-------------|------------------|----------------|-----|-------------|------|------|--|
|             | 特性               | 型別             | 株数  | AMK         | GM   | TOB  |  |
| 2010年6月-12月 | pAmpC 産生         | —              | 19  | 0           | 5.2  | —    | (参照 262)<br>[Matsumura_2012_Int J Antimicrob Agents] |
|             | ESBL 産生          | —              | 125 | 0           | 17.6 | —    |  |
|             | pAmpC 及び ESBL 産生 | —              | 4   | 0           | 0    | —    |  |
|             | —                | ST131          | 54  | 0           | 11.1 | —    |  |
|             | —                | ST131 以外       | 94  | 0           | 18.1 | —    |  |
| 2001-2012年  | ESBL 産生株         | B2-ST131-O25b* | 185 | 0.5         | 27.0 | 24.9 | (参照 263)<br>[Matsumura_2012_JAC]                     |
|             |                  | B2-ST131-O16   | 26  | 0           | 11.5 | 11.5 |  |
|             |                  | 他の ST131       | 4   | 0           | 50.0 | 0    |  |
|             |                  | D-ST405        | 41  | 4.9         | 41.5 | 51.2 |  |
|             |                  | D-ST69         | 7   | 0           | 28.6 | 28.6 |  |
|             |                  | D-ST393        | 2   | 0           | 0    | 0    |  |
|             |                  | その他            | 316 | 1.3         | 24.1 | 18.0 |  |
| 2012-2013年  | ESBL 産生 ST131    | H30Rx**        | 64  | 0           | 14.0 | 28.1 | (参照 264)<br>[Matsumura_2015_JAC]                     |
|             |                  | H30-non Rx     | 334 | 0.3         | 20.4 | 14.1 |  |
|             |                  | H41            | 49  | 0           | 20.4 | 16.3 |  |
|             |                  | H22            | 10  | 0           | 10.0 | 20.0 |  |
|             |                  | 他の H 型         | 4   | 0           | 50.0 | 25.0 |  |
| 2014年12月    | 臨床由来 ExPEC       | 40-30***       | 83  | —           | 24.1 | 20.5 | (参照 265)<br>[Matsumura_2017_JAC]                     |
|             |                  | 38-41          | 19  | —           | —    | —    |  |
|             |                  | 40-21          | 17  | —           | —    | —    |  |
|             |                  | 35-27          | 13  | —           | 23.1 | 15.4 |  |
|             |                  | 38-18          | 11  | —           | —    | 9.1  |  |
|             |                  | 24-30          | 10  | —           | —    | —    |  |
|             |                  | 40-22          | 10  | —           | 10.0 | 10.0 |  |
|             |                  | 38-16          | 9   | —           | —    | —    |  |
|             |                  | 40-41          | 9   | —           | 22.2 | 11.1 |  |
|             |                  | 14-64          | 8   | —           | 25.0 | 12.5 |  |
|             |                  | 26-5           | 8   | —           | 50.0 | 25.0 |  |
|             |                  | 非主要型           | 132 | —           | 3.0  | 0.8  |  |

\*系統/ST/O 血清型又は系統/ST

\*\**fimH*型、Rx: フルオロキノロン及びセフトキシム耐性

\*\*\**fumC-fimH*型

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

1

表 29 尿路感染症由来大腸菌におけるアミノグリコシドの MIC

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

2

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

3

#### ④ 用量—反応関係：人に対するハザードのばく露の大きさ及び頻度と影響の重篤度及び頻度の関係性

大腸菌 (ExPEC) は腸管内常在菌で人と共存関係にあり、日和見感染腸管外感染症原因菌である。ExPEC による尿路感染症は、健康人にも多く発生するが、サルモネラやリステリア等の食中毒菌感染とは異なり、高齢や低栄養、さらに何らかの消耗性の基礎疾患を持つ易感染状態の人において、感染防御機構の障害により市中感染及び院内感染により日和見感染症として発症する場合も多いの性格が強いとされている。荒川専門委員、池専門参考人 (網掛け部分)

つまり、患者が他の健康問題を抱えていたり、何らかの理由で感染防御能免疫力が低下していたりすると、ExPEC はその隙機を捉えて感染を引き起こす可能性があることも多い。荒川専門委員 (網掛け部分)

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

これらの感染症には、食品を介した摂取による原因を排除できないものの、多くの場合は、菌が体内 (通常は腸内) で増殖し、その後、尿路に移動して感染症を引き起こすと考

えられている。このような感染経路のため、ExPECによる尿路感染症の発生には、個々の  
体質や状態（例えば、免疫状態等）が大きく影響すると考えられる。したがって、ExPEC  
による尿路感染症の「用量-反応関係」についての科学的データは、食中毒菌感染（例えば、  
サルモネラやリステリア）のそれと比較して見つけにくい。また、個々の感染症例におい  
て、どれだけの菌が感染症を引き起こすかを正確に把握する知ることも困難である。これ  
は、ExPEC が感染を引き起こすのに必要な菌数が、患者の具体的な状況や条件によって  
大きく変わる可能性があるためであると考えられるからである。木村専門委員 荒川専門  
委員（網掛け部分）

#### 今回のコメント

##### 【荒川専門委員】

ExPECによる尿路感染症は、たしかに高齢の“寝たきり患者”などにおける日和見感染  
症として発症することも多いですが、健常人、特に女性では、寒い時期で飲水を控えたり、  
逆に暑い時期で汗が出て尿量が減る時期に多く発生しており、必ずしも日和見感染症でな  
い事例も多いので、最初の行の記載は、少し修文してみましたでしょうか。

##### 【池専門参考人】

机上配布資料5参照。

##### 【事務局】

用量—反応関係について追記を行うのは今回初めてとなります。今まで重篤度は考慮し  
ておりましたが、頻度は記載がされていたりされていなかったり統一的ではなかったと考  
えています。ばく露の観点から、何を記載するのが良いのかご検討いただければと思いま  
す。

荒川専門委員と池専門参考人から、それぞれ修文案を頂戴しましたので、事務局におい  
てすき込ませる形で修文しておりますので御確認ください。

#### 前回のコメント

##### 【事務局】

「④当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況に関する感染症対策状況」及び「⑤用量—反応  
関係：人に対するハザードのばく露の大きさ及び頻度と影響の重篤度及び頻度関係性」に  
ついては、情報の提供がございませんでした。記載すべき内容があれば追記願います。

##### 【木村専門委員】

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

⑤については、下記のように文案考えてみました。

⑤用量反応関係

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

#### 13 14 【事務局】

15 木村専門委員からご提示いただいた文案を評価書案に追記しました。

## 16 17 (2) 腸球菌感染症

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

### 23 24 ① ハザードによるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病に関する情報及び 25 当該疾病の発生原因及び発生状況

26 腸球菌は人、動物、昆虫等の腸内、植物等に常在するグラム陽性球菌で、嫌氣的環  
27 境で乳酸を産生する乳酸発酵菌である。宿主との生物学的関係において共生細菌 (相  
28 互依存関係) として進化してきた細菌である。(参照 283) [池\_2017\_日本細菌学雑誌]  
29 荒川専門委員 (網掛け部分)

30 主として人に生息する *E. faecalis* 及び *E. faecium* は腸管の他、泌尿生殖領域 (尿  
31 道、外陰部) に生息する。健常者において腸球菌は腸管において  $10^7/\mu\text{g}$  存在するが  
32 その多くは *E. faecalis* である。池専門参考人 (網掛け部分)

33 1990 年代中頃までは臨床分離の腸球菌の 90~95%は *E. faecalis* で *E. faecium* 感  
34 染症はまれであった。2010年1月~2012年6月の米国の腸球菌の臨床分離度は84,050  
35 (*E. faecalis* 63,878 (76%)、*E. faecium* 20,172 (24%)、20,038 / 84,050 (24%)は  
36 VRE で、多くは *E. faecium* VRE (14,998 (75.5%))である。

37 *E. faecium* VRE による感染症増加について、1980 年代後半以降、主として米国の  
38 病院環境において多剤耐性、高病原性の *E. faecium* CC17 が新種の病原性細菌として  
39 進化し、重度基礎疾患をもつ入院患者の重症感染症として院内感染が流行しており、

1 米国においては、*E. faecium* CC17 株は最も多い病院内感染原因となっている。(参照  
2 284)[池\_2017\_日本細菌学雑誌]また、病院関連 *E. faecium* CC17 による菌血症は、  
3 一般的な *E. faecalis* による菌血症より死亡率が高い。池専門参考人（網掛け部分）

4 *E. faecium* CC17 はバンコマイシン、アンピシリン、GM 等に対して高度耐性で  
5 多剤耐性であり、腸球菌の各種病原性因子が集積しているとされている。抗菌薬が使  
6 用される病院環境において入院患者の腸管等に侵入した *E. faecium* CC17 は、抗菌薬  
7 の使用により腸管で選択的に増殖し、細菌叢で *E. faecalis* より菌量が優位に存在する  
8 ようになり長期に定着し、病院内感染症の原因となる。抗菌薬の使用により *E. faecium*  
9 CC17 が腸管で選択される理由は、*E. faecalis* が *E. faecium* CC17 より薬剤感受性で  
10 あることが考えられる。(参照 94) [Higuita\_2014\_NIH] 池専門参考人（網掛け部分）

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

15 *E. faecium* は *E. faecalis* より各種薬剤に自然耐性であり獲得耐性で高度耐性とな  
16 る。医療器具関連院内感染症 *E. faecium* CC17 の 80%はバンコマイシン、90%はア  
17 ンピシリン耐性である。薬剤耐性頻度が高いことから、その臨床上の重要性が高まっ  
18 ており、米国の ICU において、中心静脈カテーテル、尿管カテーテル、人工呼吸器等  
19 の医療器具関連感染症の 80~90%は *E. faecium* 多剤耐性菌により発生している。(参  
20 照 94、251、252)[感染研] [Cattoir\_2022\_Curr Opin Microbiol] [Higuita\_2014\_NIH]

21 VRE は、VRE 保菌者又は感染者から、医療従事者の手に付着し各種医療器具等を  
22 介して院内感染を起こし、病院内に拡がる。(参照 94) [Higuita\_2014\_NIH]

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

27 我が国においては病院環境において *E. faecium* CC17 のような多剤耐性、高病原性  
28 *E. faecium* の分離及び流行 (outbreak) は報告されていない。また一般健常者及び家  
29 畜において、VRE 等の多剤耐性腸球菌の一般的な分離の報告はなく、そのような細菌  
30 が病院内環境に侵入したとの報告もない。過去 (1990 年代末~2000 年代) の日本の  
31 患者を含め人からの分離された VRE は日本人がたまたま保菌していた共生細菌の  
32 VRE 又はアボパルシン使用歴のあるタイ、フランス (EU) 等からの輸入鶏肉 (特に  
33 タイ) を通して健常者が保菌したと考えられる VRE が分離されている。これらの VRE  
34 が病院内の患者間で腸管に伝播した可能性はあるが、病院内感染流行、又は重症感染  
35 症の原因になったとの報告は日本でもまた EU でもない。また VRE を含め腸球菌は  
36 元来生息する動物に特異性をもつ (共生細菌として) ため動物の腸球菌が長期に人腸  
37 管に定着することはないと考えられる。現在、JANIS によると年間数例の VRE が分  
38 離されているが散発的で VRE の由来は不明で、たまたま人が保持していた共生細菌  
39 のバンコマイシン耐性腸球菌と推測される。また、家畜 (牛、豚、鶏) 分離腸球菌の  
40 GM の MIC<sub>90</sub> はすべて 16 μg/mL と感受性で高度耐性菌が選択され、増殖していない

1 と考えられる(表 7—5)。(参照 94) [Higuita\_2014\_NIH] 池専門参考人(網掛け部分)

2 *E. faecalis* の臨床分離菌の遺伝系統はそれぞれの報告において CC2、CC6、CC8、  
3 CC9、CC21、CC40 及び CC87 等が存在する。これらの菌はβ溶血及び病原性関  
4 連遺伝子が存在することがある。これらは *E. faecalis* の亜種、*E. faecalis* subsp  
5 *zymogenes* が元来保持している形質で *E. faecalis* で一定の割合で分離される。また  
6 複数の遺伝系統が存在することは病院環境等において *E. faecium* CC17 のような特  
7 定の高病原性株が選択され病院環境で選択的増殖していないことを示している。米国  
8 において、ICU 分離 *E. faecalis* の 93%は及び 96.2%はバンコマイシン感受性及びア  
9 ンピシリン感受性(治療可能な耐性)とされている。(参照 94) [Higuita\_2014\_NIH]

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

15 腸球菌は人及び動物の腸内に常在する細菌であり病原性は低い。腸球菌によるばく  
16 露の結果、生じる可能性のある人の疾病は、日和見感染症、院内感染症である。腸球  
17 菌は菌血症とともに心内膜炎、尿路感染症、腹腔内感染症、蜂窩織炎及び創傷感染症  
18 を引き起こす。(参照 250) [van-Essen-Zandbergen\_2007\_JAC]

19 腸球菌のうち、*E. faecalis* と *E. faecium* が人の感染症、特に院内感染の原因となる  
20 頻度が高い。腸球菌感染症は主として *E. faecalis* によって引き起こされる(80~90%)  
21 が、*E. faecium* は薬剤耐性頻度が高いことから、その臨床上の重要性が高まっている。  
22 (参照 251、252) [感染研] [Cattoir\_2022\_Curr Opin Microbiol]

23 *E. faecalis* では、特定の CC (CC2、CC6 及び CC87) において多剤耐性や可動性  
24 遺伝因子の保有との関連が認められ、CC2 及び CC87 はほとんどが医療関連感染症由  
25 来であることが示されている。臨床由来株は、常在菌株よりもゲノムサイズが大きく、  
26 外来性の獲得 DNA (トランスポゾン、IS、プラスミドやファージ) をより多く保有す  
27 る傾向が認められる。臨床由来株が保有する約 150 kb の PAI には宿主への適応に寄  
28 与する病原因子や他の形質の遺伝子がコードされ、また種々の MGE が含まれる。全  
29 ゲノム塩基配列に基づいた解析において、クラスターの存在は認められるが、特定の  
30 宿主との関連性は認められない。(参照 252-254) [Cattoir\_2022\_Curr Opin Microbiol]  
31 [Garcia-Solache\_2019\_Clin Microbiol Rev] [Pontinen\_2021\_Nat Commun]

33 今回のコメント

34 【池専門参考人】

35 机上配布資料 4 参照。

36 【荒川専門委員】

37 「また、比較的稀ではあるが、失明する危険性が高い眼内炎の起因菌としても知られて  
38 いる。(参照 298)[戸所\_2014\_あたらしい眼科]」の追記の提案。  
39

1 *Enterococcus* による眼内炎と腸内分離株の関連性についての報告例の PDF を添付しま  
2 す。

3  
4 【事務局】

5 腸球菌によって引き起こされる疾病全般については、ハザードの特定の前に記載を行っ  
6 ております。ハザードが特定されて以降は、評価書が不要に長くならないように、評価の  
7 ポイントが明確になるように、リスク評価に関連する情報に焦点を当てて記載をしており  
8 ます。

9 眼の感染について追記の提案を頂戴しました。以下の点を考慮の上、ここに追記すべき  
10 かどうか検討願います。

- 11 ・食品を介した感染なのか
- 12 ・アミノグリコシドを治療に用いるのか

13 なお、頂戴した文献を事務局で確認をしたところ、眼部から分離された *E. faecalis* が腸  
14 内細菌に由来していたケースはなかったと報告されています。

15  
16 【木村専門委員】

17 確認しました。これでいいと思います。

18  
19 前回までのコメント

20  
21 【事務局】

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

25  
26 JANIS の検査材料別分離菌数割合では、*E. faecalis* は、尿検体から分離されることが  
27 多い菌として報告されている（表 30）。2020 年度の報告では、尿検体からの *E. faecium*  
28 が分離される割合は 9 番目に多く 3.1%、その他の腸球菌が分離される割合は 11 番目で  
29 1.9%であった。また、血液検体から分離される割合は、*E. faecalis* は 6 番目に多く  
30 3.1%、*E. faecium* は 8 番目で 2.5%であった。（参照 246）[\[厚労省\\_JANIS 公開情報検査部  
31 門\]](#)

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

35  
36 人臨床での VRE の出現が認められて以降、*E. faecium* の解析が進められた結果、人の  
37 院内感染に関連する CC17 が特定された。その後、医療環境に適応した様々なクローン  
38 が世界中で確認されている。全ゲノム塩基配列に基づいた解析によって、*E. faecium* は  
39 医療関連系統であるクレード A と市中関連系統（主に人常在菌）であるクレード B に分

1 かれることが示された。

2 最近の研究によると、*E. faecium* のプラスミド上の遺伝学的情報が染色体上の情報よ  
3 りも菌の由来と密接に関連し、生息環境への適応に寄与していることが示された。医療関  
4 連株は非臨床由来株に比べて染色体及びプラスミドのサイズが大きく、医療環境への適応  
5 や宿主への定着や感染の成立を可能とするさまざまな遺伝子を多く保有していることが報  
6 告されている。(参照 252、253) [Cattoir\_2022\_Curr Opin Microbiol] [Garcia-  
7 Solache\_2019\_Clin Microbiol Rev]

8 感染症法に基づく報告では、1999 年 4 月から 2010 年までに報告されたバンコマイ  
9 シン耐性腸球菌感染症患者総数（保菌者も含む）は、1999 年（4 月）から 2001 年ま  
10 では年間 40 件以下の報告数であったが、2006 年から 2008 年には年間 80 件以上と  
11 なり、2009 年には 116 件、2010 年には 119 件の発生が報告された。その後、年間  
12 50～90 件で推移していたが、2020 年には 136 件の発生が報告されている。(参照 255)

13 [感染研\_発生動向調査年別報告数一覧]

14  
15 →VRE とアミノグリコシドの関係が明記されておらず記載すべきか判断がつかなかっ  
16 た。バンコマイシンが効く場合はバンコマイシンを用いて治療、その際にアミノグリコシ  
17 ドを併用、と前述されている。事務局で調べた限り、VRE に対してアミノグリコシドの  
18 使用は推奨されていない様子。(☆参照)

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

21  
22 ☆VRE の治療薬

23  
24 JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019：一般論として VRE には LZD（リネゾリド）、  
25 QPR/DPR（キヌプリスチン/ダルホプリスチン）を使用する。

26  
27 2017 年の添付文献：感染性心内膜炎については、VRE では、リネゾリド単剤、またはダ  
28 プトマイシンとアンピシリンやゲンタマイシンを併用する。ただし、エビデンス、見解か  
29 ら有用性、有効性がそれほど確立されていない治療法であるとの注釈があり。

30  
31 NIID の HP：アンピシリン又はテイコプラニンが感性の場合はこれらを使用し、耐性の  
32 場合は LZD やダプトマイシンを使用する。

33  
34 【池専門参考人】

- 35 ① VRE (Vancomycin resistant *E. faecium*) は米国では高病原性、多剤耐性の遺伝系統  
36 *E. faecium* CC17 が病院内で院内感染原因菌として病院での *C. difficile* 腸炎の治療  
37 に内服バンコマイシンを多用した結果、広がったとされています。米国では家畜飼育  
38 環境では VRE は広がっていません。
- 39 ② 欧州では家畜（トリ、ブタ等）の成長促進の目的で用いられたアポパルシンにより家  
40 畜で VRE が選択され高頻度に分離され市中の健常者の便からも VRE が分離されまし

1 た。これらの VRE は院内感染原因菌にはなっていません。病院内に拡がることはな  
2 い。

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

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

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

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

12  
13 ④ *E. faecium* VRE, CC17 の感染症は台湾、韓国の報告が参考になると思います（もし  
14 必要なら）

15  
16 ⑤ 米国 2010～2012 年の腸球菌分離頻度（参考）

|    |                       |        |                       |
|----|-----------------------|--------|-----------------------|
| 17 | Enterococci           | 84,050 |                       |
| 18 | <i>E. faecium</i>     | 20,172 | (24%)                 |
| 19 | <i>E. faecalis</i>    | 63,878 | (76%)                 |
| 20 |                       |        |                       |
| 21 | VRE                   | 20,038 | (24%) in 84,050       |
| 22 | <i>E. faecium</i> VRE | 14,998 | (75.5%) of 20,038 VRE |
| 23 | 分離検体・部位               |        |                       |
| 24 | 尿路感染                  | 65%    |                       |
| 25 | 心内膜炎、菌血症              | 11%    |                       |
| 26 | 外傷 (wound)            | 24%    |                       |

27  
28 腸球菌感染症

29 Ampicillin, Penicillin と aminoglycoside の併用療法は 1940 年代に始まります。β-  
30 lactam 薬による細胞壁障害と、それに続く細胞膜障害によりアミノグリコシドの細菌体  
31 内透過性亢進と続くアミノグリコシドの殺菌効果により相乗効果が得られています。この  
32 時、*E. faecalis* の心内膜炎の治療効果は、*Streptococcus* の心内膜炎と比較し、約 60%で  
33 したが併用により十分な治療効果が得られるようになったとされています。また、最近の  
34 データでは ampicillin 感受性 aminoglycoside 低感受性 *E. faecalis* の in vitro の殺菌効果  
35 は、ampicillin 単独と比較し、24 時間で 99.9%コロニー数が減少したとされています。

36  
37 腸球菌の aminoglycoside

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

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

## 3 4 ② 当該疾病の重篤度

5 [健常者が保菌する腸球菌（共生細菌）及び \*E. faecalis\* は治療可能とされている。1980](#)  
6 [年代後半以降米国の病院環境において多剤耐性及び各種病原性因子が集積した高病原](#)  
7 [性 \*E. faecium\* CC17（VRE）株が新種の病原性細菌として進化して重度基礎疾患をも](#)  
8 [つ入院患者の治療困難な重症感染症が流行している。\*E. faecium\* CC17 感染症の予後](#)  
9 [は患者の基礎疾患の重症度（免疫不全状態）、\*E. faecium\* CC17 の薬剤耐性により決定](#)  
10 [される。\*E. faecium\* CC17 株はバンコマイシン、高度ペニシリン、高度ゲンタマイシ](#)  
11 [ン耐性の多剤耐性であることが多い。](#)池専門参考人（用量―反応関係より移動するこ  
12 とを提案）

13 *E. faecalis* と *E. faecium* は、特に長期にわたり抗菌性物質の投与を受けていたり、  
14 長期にわたって入院していたりする重症疾患や免疫不全状態の患者での院内感染の主  
15 要な原因菌の一つとなっており、一般的に腸球菌は多くの抗菌薬に対する耐性を持つ  
16 ため治療が難しい場合がある。（参照 252）[Cattoir\_2022\_Curr Opin Microbiol]

17 アミノグリコシド耐性腸球菌による重篤度への影響については、高度 GM 耐性腸球  
18 菌と疾病の重篤化には関連性がみられないとする報告がある一方で、高度 GM 耐性腸  
19 球菌による菌血症患者の死亡率の上昇が報告されている。（参照 256-259）  
20 [Watanakunakorn\_1993\_Clin Infect Dis] [Caballero-Granado\_1998\_JCM]  
21 [Shaked\_2006\_Scand J Infect Dis] [Jang\_2010\_J Korean Med Sci]

### 22 23 【事務局】

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

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

30  
31 世界的に治療薬の選択が困難となる多剤耐性腸球菌、特にバンコマイシン耐性腸球菌  
32（VRE）の蔓延が問題となっている。VRE 保菌者が入院患者として存在した場合、無症  
33 状の保菌者となり、長期間にわたって VRE を排出し続け、周囲の患者に VRE を感染さ  
34 せていた事例も海外でしばしば報告されている。（参照 250-252）[感染研]  
35 [Cattoir\_2022\_Curr Opin Microbiol] [van Essen-Zandbergen\_2007\_JAC]

36 VRE が健常者や感染防御機構の正常な患者の腸管内に感染又は定着しても、下痢や腹  
37 痛などの症状を呈することはなく、無症状である。しかし、VRE が血液などから分離さ  
38 れるような感染防御能が全般的に低下した状態の患者では、MRSA、緑膿菌、大腸菌な  
39 ど病原性の強いほかの細菌が同時に混合感染を起こしていることも多く、それらの菌によ

1 る症状が前面に出る場合が多い。VRE により術創感染症や膿瘍、腹膜炎、敗血症などを  
2 生じた症例では、患部の発赤などの炎症所見、発熱などの全身所見など一般的な細菌感染  
3 症の症状が見られ、重篤な例では、発熱やショックなどの症状で死亡することもある。  
4 (参照 250) [van Essen-Zandbergen\_2007\_JAC]

### 6 ③ 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

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

9 1983～1990 年に名古屋大付属病院の敗血症例から分離された腸球菌 26 株中 9 株  
10 (34.6%)、うち *E. faecalis* 12 株中 4 株 (33.3%)、*E. faecium* 9 株中 2 株 (22.2%)、  
11 *Enterococcus avium* 5 株中 3 株 (60.0%) が高度 GM 耐性 (MIC >2000 µg/mL) であ  
12 ったことが報告されている。(参照 270) [角谷\_1991\_感染症学雑誌]

13 1992～1996 年に群馬大学病院の入院患者から分離された *E. faecalis* 1,799 株中 432 株  
14 (24%) が高度 GM 耐性 (MIC >500 µg/mL) であり、GM 耐性がコードされたフェロ  
15 モン反応性高頻度接合伝達プラスミドが検出されたことが報告されている。(参照 271)  
16 [Ma\_1998\_J Clin Microbiol]

17 2001～2002年に国内（主として関東地方）の病院の血液培養検体から分離された腸球  
18 菌149株中54株（36.2%）、うち*E. faecalis* 94株中47株（50.0%）、*E. faecium* 41株中2株  
19 (4.9%)、その他の *Enterococcus spp.* 14 株中 5 株 (35.7%) が高度 GM 耐性株であった。  
20 高度 GM 耐性株 54 株中 49 株 (90.7%) から *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 遺伝子が検出されたが、残  
21 りの 5 株からは *aac(6')-li*、*ant(4)-Ia*、*ant(6')-Ia*、*ant(9')-Ia*、*aph(2')-Ic*、*aph(3')-IIIa* 遺伝  
22 子のいずれも検出されなかったことが報告されている。(参照 272) [金山\_2005\_日化療誌]

23 2007～2009 年に東京都内の病院での敗血症例から分離された腸球菌 155 株中 44 株  
24 (28%) が高度 GM 耐性 (MIC >500 µg/mL) であったことが報告されている。(参照 273)  
25 [Araoka\_2011\_J Infect Chemother]

26 2003～2014 年に茨城県南部において血液又は脳脊髄液から分離された腸球菌株のうち  
27 から、4 年毎にそれぞれ 40 株をランダム抽出した *E. faecalis* 120 株中 41 株 (31%)、*E.*  
28 *faecium* 120 株中 11 株 (9%) が高度 GM 耐性株であった。また、*E. faecalis* 21 株 (28%)、  
29 *E. faecium* 48 株 (39%) が高度 SM 耐性株であった。4 年毎の耐性率の推移を見ると、*E.*  
30 *faecium* の高度 SM 耐性率が 2003～2006 年 47.5% から 2011～2014 年 22.5% と減少した  
31 ことを除き、有意な変動はみられなかった。高度 GM 耐性株の全てで *aac(6')-Ie-aph(2'')*-  
32 *Ia* 遺伝子が検出され、高度 SM 耐性株では *E. faecalis* 1 株を除き、*ant(6')-Ia* 遺伝子が検  
33 出されたことが報告されている(参照 274)。[Osuka\_2016\_J Infect Chemother]

34 2010 年に東京都内の大学病院において臨床例から分離された *E. faecalis* 100 株中 30 株  
35 (30%)、*E. faecium* 40 株中 9 株 (22.5%) が高度 GM 耐性株であった。また、*E. faecalis*  
36 22 株 (22%)、*E. faecium* 9 株 (22.5%) が高度 SM 耐性株であった。これらの高度耐性  
37 株のうち、*E. faecalis* 11 株 (11%)、*E. faecium* 4 株 (10.0%) が高度 GM かつ SM 耐性  
38 株であった。高度 GM 耐性株 39 株の全てで *aac(6')-Ie-aph(2'')*-*Ia* 遺伝子が検出され、高  
39 度 SM 耐性株 22 株中 18 株で *ant(6')-Ia* 遺伝子が検出されたことが報告されている。(参

1 照 275) [Harada\_2020\_Jpn J Infect Dis]

2  
3 **④ 用量—反応関係：人に対するハザードのばく露の大きさ及び頻度と影響の重篤度**  
4 **及び頻度の関係性（参照 291,292,293,294,295,296）**

5 腸球菌は、宿主との生物学的関係において共生（相互依存関係）細菌として進化してきた細菌である。人腸管に主として生息する腸球菌は *E. faecalis* と *E. faecium* である。池  
6 専門参考人（網掛け部分）腸球菌感染症は、サルモネラやリステリア等の食中毒菌による  
7 感染症とは異なり、健常者、通常の感染防御機構、及び免疫機能をもつ人が感染症をおこ  
8 すことはなく、複数の重度基礎疾患をもつ入院患者において院内感染により発症すること  
9 から、日和見感染症の性格が強いとされている。つまり、患者が他の健康問題等を抱えて  
10 いたり、免疫力感染防御能力が低下していたりすると、腸球菌はその間隙機会について感  
11 染症を引き起こすことが多い可能性がある。荒川専門委員、池専門参考人（網掛け部分）  
12 1980 年代後半以降米国の病院環境において多剤耐性及び各種病原性因子が集積した高  
13 病原性 *E. faecium* CC17（VRE）株が新種の病原性細菌として進化して重度基礎疾患をも  
14 つ入院患者の治療困難な重症感染症が流行している。米国においては *E. faecium* CC17  
15（VRE）は最も多い病院内感染原因菌となっている。*E. faecium* CC17 株はバンコマイシ  
16 ン、高度ペニシリン、高度ゲンタマイシン耐性の多剤耐性であることが多い。  
17 腸球菌、主として *E. faecium* CC17 株感染症を発症し得る疾患は糖尿病、悪性腫瘍、心  
18 疾患、移植、透析、白血球菌減少（血液疾患）等の免疫不全疾患である。その他医療関連  
19 菌血症の原因として外陰部感染（泌尿生殖領域感染）、中心静脈カテーテル関連感染症があ  
20 る。

21  
22 *E. faecium* CC17 感染症は、保菌者又は感染者から医療従事者の手に付着し各種医療器  
23 具等を介して重度基礎疾患をもつ免疫不全患者に直接接種（inoculate）され院内感染を発  
24 症する。池専門参考人（網掛け部分）

25 これらの感染症には、食品を介した摂取による原因を排除できないものの、多くの場合  
26 は、菌が体内（通常は腸内）で増殖し、その後、日和見感染を引き起こすと考えられてい  
27 る。このような感染経路のため、腸球菌による心内膜炎、尿路感染症、腹腔内感染症、蜂  
28 窩織炎及び創傷感染症の発生には、個々の体質や状態（例えば、免疫状態等）が大きく影  
29 響すると考えられる。したがって、腸球菌による日和見感染症の「用量-反応関係」につい  
30 ての科学的データは、食中毒菌感染症（例えば、サルモネラやリステリア）のそれと比較  
31 して見つけにくい。また、個々の感染症例において、どれだけの菌が感染症を引き起こす  
32 かを正確にすることも困難である。これは、腸球菌が感染症を引き起こすのに必要な菌数  
33 が、患者の具体的な状況や条件によって大きく変わる可能性があるためであると考えられ  
34 るからである。木村専門委員、荒川専門委員（網掛け部分）

35  
36 今回のコメント

37 【池専門参考人】

38 机上配布資料 5 参照。  
39

1 【事務局】

2 以下のとおり追記の案を頂戴しました。

3 「重篤度」や既に記載されている内容の重複がありましたので、事務局で修正をさせてい  
4 ただきました。

5  
6 健全者が保菌する腸球菌（共生細菌）及び *E. faecalis* は治療可能とされている。1980 年  
7 代後半以降米国の病院環境において多剤耐性及び各種病原性因子が集積した高病原性 *E.*  
8 *faecium* CC17（VRE）株が新種の病原性細菌として進化して重度基礎疾患をもつ入院患  
9 者の治療困難な重症感染症が流行している。（「重篤度」に移動。）

10 1980 年代後半以降米国の病院環境において多剤耐性及び各種病原性因子が集積した高  
11 病原性 *E. faecium* CC17（VRE）株が新種の病原性細菌として進化して重度基礎疾患をも  
12 つ入院患者の治療困難な重症感染症が流行している。米国においては *E. faecium* CC17  
13（VRE）は最も多い院内感染原因菌となっている。腸球菌、主として *E. faecium* CC17  
14 株感染症を発症し得る疾患は糖尿病、悪性腫瘍、心疾患、移植、透析、白血球菌減少（血  
15 液疾患）等の免疫不全疾患である。（追記。）

16 腸球菌によるばく露の結果生じる可能性のある疾患は尿路感染、腹腔内感染症、軟部組  
17 織感染症等で、菌血症の原因となる。（記載重複のため追記していません。腸球菌感染症に  
18 関する記載はハザードの特定の際に記載済みです。）

19 その他医療関連菌血症の原因として外陰部感染（泌尿生殖領域感染）、中心静脈カテー  
20 ル関連感染症がある。*E. faecium* CC17 感染症は、保菌者又は感染者から医療従事者の手  
21 に付着し各種医療器具等を介して重度基礎疾患をもつ免疫不全患者に直接接種  
22（inoculate）され院内感染を発症する。（追記。）

23 *E. faecium* CC17 感染症予後は患者の基礎疾患の重症度（免疫不全状態）、*E. faecium* CC17  
24 の薬剤耐性により決定される。*E. faecium* CC17 株はバンコマイシン、高度ペニシリン、  
25 高度ゲンタマイシン耐性の多剤耐性であることが多い。（「重篤度」に移動。）

26  
27 前回のコメント

28 【事務局】

29 「④当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況に関する感染症対策状況」及び「⑤用量—反応  
30 関係：人に他するハザードのばく露の大きさ及び頻度と影響の重篤度及び頻度関係性」に  
31 ついては、情報の提供がございませんでした。記載すべき内容があれば追記願います。

32  
33 【木村専門委員】

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

36  
37 ⑤用量反応関係

38 腸球菌感染症は、サルモネラやリステリアなどの食中毒菌感染とは異なり、日和見感染の  
39 性格が強いとされている。つまり、患者が他の健康問題を抱えていたり、免疫力が低下し

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

#### 11 【事務局】

12 木村専門委員からご提示いただいた文案を評価書案に追記しました。

## 13 2. 人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報

### 14 (1) 大腸菌

15 [II. 6.(3)]及び[II. 7.(2)④]にあるとおり、新生児期の上部尿路感染症において、初期の治  
16 療ではアンピシリン及びGMの併用が第一次選択薬となる。成人の院内肺炎において、耐  
17 性菌のリスクがあり重症となっている場合は、他系統の抗菌性物質に加え、第二次選択薬  
18 としてAMK、GM又はTOBを投与する。腎盂腎炎において、経口治療開始時にのみ  
19 AMKの点滴静注が推奨されており、原発巣及び原因菌が判明した後ではアンピシリン、  
20 セフトジジム、セフォゾプラム、フロモキシム、アズトレオナム、AMK及びバンコマ  
21 イシンのいずれかを投与する。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] (参照 76)

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

### 24 (2) 腸球菌

25 腸球菌は、β-ラクタム剤やバンコマイシン等の細胞壁合成阻害薬の殺菌活性に対して抵  
26 抗性を示す。このため、臨床的に到達可能な薬剤濃度では発育阻止がみられるが、発育阻  
27 止濃度をはるかに上回る濃度においてのみ殺菌効果が認められる。このため、細胞壁合成  
28 阻害薬とアミノグリコシドの併用が行われる。(参照 261) [Kristich\_2014\_Enterococci]

29 感染性心内膜炎では、GMとアンピシリンを併用して治療が行われ、β-ラクタム剤アレ  
30 ルギーや原因菌が *E. faecium* の場合は、バンコマイシンとGMの併用が行われる。アン  
31 ピシリン (ABPC) 感受性菌の場合はABPCとセフトリアキソン (CTRX) の併用、高度  
32 SM耐性菌でない場合はABPCとSMの併用によって相乗的殺菌効果が期待できる。新生  
33 児の肺炎では、アンピシリン単独並びに又はGMまたは又はAMKを併用して治療が行わ  
34 れる。敗血症については、成人では、ABPC感受性の場合、ABPCが第一次選択薬、VCM  
35 が第二次選択薬となる。ABPC耐性VCM感受性菌の場合、VCM単独又はGMとの併用  
36 で治療が行われる。ABPC耐性VCM耐性菌の場合、LZDが使用される。小児の敗血症で

1 は、*E. faecalis*が原因菌の場合、ABPCが第一次選択薬、VCMが第二次選択薬となる。  
2 *E. faecium*が原因菌の場合、VCMが第一次選択薬、LZDが第二次選択薬となる。アンピ  
3 シリン耐性バンコマイシン感受性菌の場合、バンコマイシン単独又はGMとの併用で治療  
4 が行われる。

5 (参照 260) **[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]**

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

8

9 **【事務局】**

10 腸球菌を原因とする感染症の治療薬として使用される抗菌性物質について、アミノグリコ  
11 シド以外の代替薬について追記しました。

12 また、「⑤ 交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質による  
13 治療効果の減弱あるいは喪失」については、懸念がない旨ハザードの特定の際に調査審議  
14 済みであるため、記載を割愛しました。

15

16 **【荒川専門委員】**

17 大丈夫と思います。

18

## 1 VI. 食品健康影響評価

### 2 1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方

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

### 6 2. 発生評価について

#### 7 (1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

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

12 表 9にあるとおり、酵素による薬剤修飾及び標的部位修飾酵素に関する伝達性のア  
13 ミノグリコシド耐性遺伝子が知られており、これらの耐性遺伝子がプラスミドやイン  
14 テグロン等の MGE の水平伝播により細菌間で伝達されることも報告されている。

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

17 腸球菌については、国内の家畜由来腸球菌からアミノグリコシド耐性遺伝子保有株  
18 の検出が1例は報告されている。~~いないが、~~なお、市販鶏肉及び内臓肉由来腸球菌か  
19 ら、アミノグリコシド耐性遺伝子が検出されている。

20 (大腸菌及び腸球菌について、懸念は中程度)

#### 22 【事務局】

23 [Ⅲ.2.(1).②]に、国内の家畜由来腸球菌からアミノグリコシド耐性遺伝子の報告を追記し  
24 ましたので、平仄を合わせるため修正しています。

#### 26 (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

##### 27 案①: 腸球菌／大腸菌の懸念を小さいとする案

28 2012～2019 年度の健康家畜由来大腸菌の KM 耐性率は、牛で 0～4.3%、豚で 7.9  
29 ～10.8%と低く維持されていたが、肉用鶏で 24.1～43.9%と高く推移し、2014 年度以  
30 降上昇傾向がみられたとなっていた。GM 耐性率はいずれの動物種においても低く維  
31 持され、牛で 0～0.8%、豚で 0.5～6.5%、肉用鶏で 1.5～6.3%であった。SM 耐性率  
32 は他の 2 剤に比べてやや高めに推移し、上昇傾向にはなかったが、牛で 12.3～22.1%、  
33 豚で 39.6～52.7%、肉用鶏で 38.6～51.3%であった。

34 2014～2019 年度の健康家畜由来に国内のと畜場・食鳥処理場における家畜から分  
35 離された腸球菌のアミノグリコシド耐性率を見ると、KM 耐性率は、牛で 0.8～15.9%  
36 と低く維持されていたが、豚で 17.6～35.4%、肉用鶏で 37.0～61.6%と高く推移して  
37 おり、明確な上昇傾向になかったであり、特に豚及び鶏で耐性率が高かった。GM 耐  
38 性率は、牛で 0～13.5%、豚で 1.2～19.0%、肉用鶏で 3.4～12.6%であり、概ね低く、  
39 明確な上昇傾向になかった維持されていた。DSM 耐性率は、牛で 0.8～31.2%、豚で

1 28.0～55.2%、肉用鶏で 27.0～49.2%であったが、減少傾向がみられ、2017 年度の豚  
2 及び鶏の耐性率はそれぞれ 28.0%及び 27.0%だった。特に牛では、2014 年度 31.2%  
3 から 2017 年度 0.8%と大きく減少している。

4 50%を超えて比較的高い耐性率が確認されているハザードはあるが、肉用鶏より分  
5 離された大腸菌の KM 及び GM 耐性率を除いて、肉用鶏から分離された大腸菌の KM  
6 耐性率を除き、大腸菌及び腸球菌、いずれの畜種においても顕著な耐性率の上昇は認  
7 められなかった。肉用鶏より分離された大腸菌の KM 及び GM 耐性率は上昇傾向に  
8 あった。ただし、

9 また、畜産現場で主に使用されるアミノグリコシドは SM 及び KM であり、人の医  
10 療で主に使用される GM と交差耐性が限定的であることを考慮すると、JVARM の結  
11 果のうち GM の耐性率を特に注視する必要がある、その GM の耐性率はいずれの畜  
12 種においてもそのものは KM 及び SM 耐性率他と比較して低い。

13 なお、腸球菌について、人の医療において、β-ラクタム剤と併用の上でアミノグリ  
14 コシドを用いて治療するのは GM で MIC<500 µg/mL、SM で MIC<2000 µg/mL で  
15 あり、JVARM の BP が 32 µg/mL である事を考慮すると、畜産現場において耐性と  
16 される腸球菌であっても医療現場では治療対象となるものが一定数存在する。  
17 JVARM で報告されたもののうち、医療現場で治療できない高度耐性腸球菌の数は、  
18 より少ない可能性がある。

19 (大腸菌及び腸球菌について、懸念は小さい)

#### 21 案②：懸念を中程度とする案

22 2012～2019 年度の健康家畜由来大腸菌の KM 耐性率は、牛で 0～4.3%、豚で 7.9  
23 ～10.8%と低く維持されていたが、肉用鶏で 24.1～43.9%と高く推移し、上昇傾向に  
24 あったなっていた。GM 耐性率はいずれの動物種においても低く、牛で 0～0.8%、豚  
25 で 0.5～6.5%、肉用鶏で 1.5～6.3%であった。SM 耐性率は他の 2 剤に比べてやや高  
26 めに推移し、上昇傾向にはなかったが、牛で 12.3～22.1%、豚で 39.6～52.7%、肉用  
27 鶏で 38.6～51.3%であった。

28 2014～2019 年度の健康家畜由来に国内のと畜場・食鳥処理場における家畜から分  
29 離された腸球菌のアミノグリコシド耐性率を見ると、KM 耐性率は、牛で 0.8～15.9%  
30 と低く維持されていたが、豚で 17.6～35.4%、肉用鶏で 37.0～61.6%と高く推移して  
31 おり、2018 年度はそれまでの年度と比べて有意に上昇していた。その後 2019 年に減  
32 少している。であり、特に豚及び鶏で耐性率が高かった。GM 耐性率は、牛で 0～13.5%、  
33 豚で 1.2～19.0%、肉用鶏で 3.4～12.6%であり、概ね低く維持されていたが、2018 年  
34 度はそれまでの年度と比べて有意に上昇していた。その後 2019 年に減少している。  
35 DSM 耐性率は、牛で 0.8～31.2%、豚で 28.0～55.2%、肉用鶏で 27.0～49.2%であっ  
36 したが、減少傾向がみられ、2017 年度の豚及び鶏の耐性率はそれぞれ 28.0%及び 27.0%  
37 だった。特に牛では、2014 年度 31.2%から 2017 年度 0.8%と大きく減少している。

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

1 有意に上昇がみられた。その後 2019 年に減少している。肉用鶏より分離された大腸  
2 菌の KM 及び GM 耐性率を除いて、肉用鶏より分離された大腸菌の KM 及び GM 耐  
3 性率は上昇傾向にあった。ただし、GM 耐性率そのものは KM 及び SM 耐性率他と比  
4 較して低い。

5 (大腸菌及び腸球菌について、懸念は中程度)

7 **今回のコメント**

8 **【荒川専門委員】**

9 確認しました。耐性度の上昇がくいとめられているとは言え、腸球菌も大腸菌も多剤耐  
10 性化が進み、既に、耐性度が一定レベルに達していることから、「低度」としてしまふの  
11 は、少し抵抗感があります。

12 **前回のコメント**

13 **【浅井専門委員】**

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

16 **【早山専門委員】**

17 KM、SM と（上述しましたが、明記した方が分かりやすいと思いました。）

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

21 **【事務局】**

22 浅井専門委員のコメントを踏まえ修正をいたしました。

23 従来の判断ですと、上昇傾向にない場合でも、50%を超える耐性率を有する場合は、「中  
24 程度」と評価してきました。

25 このため、「中程度」とする案と「小さい」とする案を両方提示しております。

26 なお、「小さい」とする根拠として

27 大腸菌及び腸球菌双方について、医療現場で主に使用される GM 耐性率が低く他のアミ  
28 ノグリコシドとの交差耐性が限定的であると考えられること

29 腸球菌について、JVARM と CLSI で BP が異なり実際医療現場で問題となる高度耐性  
30 腸球菌は JVARM の結果より少ないことが想定されることを追記しました。これでよいか  
31 ご確認願います。

32 (BP の違いのみを根拠として、腸球菌だけ懸念を「小さい」に下げることがオプションと  
33 してはあります。)

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

### 1 (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 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  
3 される。アミノグリコシドを有効成分とする動物用医薬品の適応症は、牛の肺炎、気  
4 管支炎、細菌性下痢症、細菌性関節炎、乳房炎、レプトスピラ病、放線菌症、子宮内  
5 膜炎、豚の肺炎、細菌性下痢症、萎縮性鼻炎、レプトスピラ病、豚丹毒、鶏の大腸菌  
6 症、ブドウ球菌症、伝染性コリーザとされている。腸球菌による感染症はアミノグリ  
7 コシドの適応症とはされていない。

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

12 2019 年のアミノグリコシドの推定年間販売量は、豚用の占める割合が最も高く  
13 (63%)、次いで肉用鶏用 (22%)、乳用牛用 (8%)、肉用牛用 (5%)、馬用 (1%)、  
14 採卵鶏用 (0%) となっている。豚用 SM の量が他に比べて多く、推定年間販売量の推  
15 移は豚用 SM に大変類似している。

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

### 19 (4) 発生評価の結果

20 発生評価の結果を表 30 に示した。

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

23 2012～2019 年度の健康家畜由来大腸菌及び腸球菌のアミノグリコシド耐性を調査  
24 した JVARM のデータによると、

25 大腸菌においては、比較的高めに推移している SM の耐性率は、牛では 12.3～  
26 22.1%、豚では 39.6～52.7%、鶏では 38.6～51.3%であった。

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

30 **案①：評価結果を小さいとする案**

31 高めに推移している耐性率はあったが、肉用鶏由来の大腸菌の KM 耐性を除いて明  
32 確な上昇傾向は確認されなかった。

33 大腸菌及び腸球菌共に、最も人の医療で用いられる GM の耐性率は低かった。また、  
34 医療現場で問題となる高度耐性腸球菌の数は JVARM の報告より低いことが想定され  
35 た。

36 **案②：評価結果を中等度とする案**

37 大腸菌では、肉用鶏の KM 耐性率並びに豚及び肉用鶏の SM 耐性率が、腸球菌で  
38 は、豚と肉用鶏の KM 耐性率が高めに推移していた。

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

4  
 5 推定年間使用量は、合計 32 から 47 トンの中で推移しており、いずれの畜種におい  
 6 ても明確な増減傾向は見られず、顕著な上昇傾向にない。

8 表 30 発生評価の内容

| 区分   | 評価項目       | 大腸菌及び腸球菌        |                |
|------|------------|-----------------|----------------|
| 発生評価 | 評価結果       |                 | <u>低度/中等度</u>  |
|      | 各項目の<br>評価 | ① ハザードの出現に係る懸念  | 中程度            |
|      |            | ② ハザードの感受性に係る懸念 | <u>小さい/中程度</u> |
|      |            | ③ その他要因に係る懸念    | 小さい            |

9  
 10 **今回のコメント**

11 **【荒川専門委員】**

12 確認しました。耐性度の上昇がくいとめられているとは言え、腸球菌も大腸菌も多剤  
 13 耐性化が進み、既に、耐性度が一定レベルに達していることから、「低度」としてしま  
 14 うのには、少し抵抗感があります。

15  
 16 **【池専門参考人】**

17 人の腸球菌感染症に可能な治療薬とし用いられるのは GM です。日本の家畜由来の  
 18 “GM” の MIC<sub>90</sub> は治療可能な範囲です。  
 19 “発生評価” “表 30” 評価結果、“低度” でよいと思います。

20  
 21 **前回のコメント**

22 **【浅井専門委員】**

23 ② ハザードの感受性に係る懸念を「中程度」とすることには検討が必要。

24  
 25 **【事務局】**

26 浅井専門委員のご意見を踏まえて、低度又は中等度とする案の 2 案を提示いたしまし  
 27 た。どちらがより適切かご検討ください。

28  
 29 **3. ばく露評価について**

30 **(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性**

31 大腸菌及び腸球菌は、自然環境及び動物の腸管内に存在し、食肉で生存が可能であ  
 32 ることから、ハザードが食品を介して人へばく露する可能性があると考えられた。抵  
 33 抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、一般的な細菌の範囲であると考  
 34 えられた。また、大腸菌と腸球菌は、いずれも日和見感染菌であるという根本的な性

1 質は似ており、食品を介した感染のリスクについても情報が限られている。

2 大腸菌について、アミノグリコシドを治療に用いる尿路感染症の原因菌である  
3 ExPEC は、鶏大腸菌症の原因菌である APEC と人の ExPEC との遺伝学的類似性等  
4 から、人の ExPEC が鶏又は鶏肉に由来する可能性が示唆されている。一方で、人  
5 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  
6 由来を特定することは難しいともされている。更に、家畜から食品を介して人がばく  
7 露される大腸菌のうち、アミノグリコシドの主な投与対象となる尿路感染症の原因菌  
8 となるものはごく一部であると考えられる。

9 人と家畜では腸管内に存在する腸球菌の主要な菌種が異なっており、海外では人、  
10 肉用牛から分離された菌種の違いや保有する遺伝子の相違等から、人の腸球菌感染症  
11 における肉用牛由来の腸球菌の影響は小さいことが示唆されている。(参照 281)

12 [Zaheer\_2020\_Scientific Report]豚由来及び人の心内膜炎由来高度 GM 耐性腸球菌の  
13 遺伝学的類似性等から、家畜又は食肉から人へのアミノグリコシド耐性菌又は耐性遺  
14 伝子の伝達が示唆されている。また、人から検出された *E. faecium* と、食肉小売等の  
15 人以外の感染源からの *E. faecium* は、全ゲノム解析により密接な関連性を確認したと  
16 の報告もある。(参照 290) [Freitas\_2022\_Microorganisms]したがって、*E. faecium*  
17 の薬剤耐性株が食品由来である可能性も否定できない。木村専門委員しかし、このよ  
18 うな報告は少数である。

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

22 大腸菌及び腸球菌は人の腸内常在菌であり、ハザードが腸内常在菌として定着する  
23 可能性がある。また、薬剤耐性遺伝子を保有する家畜由来大腸菌及び *E. faecium* が、  
24 一定期間人の腸管に定着し、人の *E. faecium* に薬剤耐性遺伝子を伝達することが示唆  
25 されている。

26 (大腸菌について、懸念は小さい。腸球菌について、懸念は中等度/小さい。木村専門  
27 委員及び浅井専門委員)

29 今回のコメント

30 【事務局】

31 木村専門委員及び浅井専門委員のご意見を踏まえ、大腸菌及び腸球菌双方の懸念を「小  
32 さい」としております。小さいとする根拠が充分かご検討ください。

33 池専門参考人より、家畜から食品を通じて感染した腸球菌が人の心内膜炎などを引き起  
34 こす可能性が低いとする情報の提供があったため、それも補強材料として追記してありま  
35 す。

36  
37 【山岸専門委員】

38 考え方に賛同します。  
39

1 【小西専門委員】

2 大腸菌，腸球菌ともに耐性菌が食品を介して人へ取り込まれ，更に腸内で定着し，その菌  
3 が尿路感染症・心内膜炎等，人へ疾患を引き起こす可能性は相当低いと考えます。低度で  
4 良いと思います。

5  
6 【木村専門委員】

7 (P81～82 にかけて、追記した追加情報を元に)

8 例えば、次のような文章を追加しておいてはいかがでしょうか？

9 【一方で、ヒトから検出された *E. faecium* と、食肉小売などヒト以外の感染源からの *E.*  
10 *faecium* は、全ゲノム解析により密接な関連性を確認したとの報告もある（本文献）。従っ  
11 て、*E. faecium* の薬剤耐性株が食品由来である可能性も否定できない】

12  
13 【事務局】

14 頂戴したコメントを踏まえて事務局で一部修正の上追記いたしました。ご確認ください。

15  
16 前回のコメント

17 【事務局】

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

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

26  
27 【木村専門委員】

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

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

34  
35 【浅井専門委員】

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

## 1 (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

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

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

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

8 国産の畜産食品から分離された腸球菌のアミノグリコシド耐性率は、GM で 0～  
9 12%と低く、DSM 及び KM は由来する畜種によって値は異なるが、いずれも GM よ  
10 りは高値であった。

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

14 **案①：大腸菌の懸念を「中程度」、腸球菌の懸念を「小さい」とする場合は追記を検討。**

15 人の医療で主に使用されるのは GM であり、アミノグリコシド内の交差耐性が限定  
16 的であることを考慮すると、結果のうち GM の耐性率を特に注視する必要があり、そ  
17 の GM の耐性率はいずれの畜種においても低い。[しかし、輸入鶏肉から分離される  
18 大腸菌の GM 耐性率は国産鶏肉と比べてやや高い傾向を示していた。]

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

25 (大腸菌について、懸念は中程度。腸球菌について、懸念は小さい。)

26  
27 **案②：腸球菌/大腸菌の懸念を「小さい」とする場合は追記を検討。**

28 人の医療で主に使用されるのは GM であり、アミノグリコシド内の交差耐性が限定  
29 的であることを考慮すると、結果のうち GM の耐性率を特に注視する必要があり、そ  
30 の GM の耐性率はいずれの畜種においてもそのものは KM 及び SM 耐性率他と比較  
31 して低い。

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

38 (大腸菌及び腸球菌について、懸念は小さい)

39

1 **【事務局】**

2 大腸菌と腸球菌双方について、交差耐性が限定的であり、人の医療で用いる主なアミノ  
3 グリコシドが GM であることを考えると、GM の耐性率を重点的に考慮することもオプ  
4 ションかと考えます。

5 腸球菌について、BP が異なるため、畜産食品由来の耐性腸球菌であっても、治療が可  
6 能なものが含まれていると想定されます。

7 以上より、大腸菌及び腸球菌の懸念を「小さい」とすべきかご検討をお願いいたしま  
8 す。(あるいは腸球菌だけ「小さい」とすることもオプションとなります。)

9 なお、発生も同様の考え方にに基づき記載を修正しておりますので、発生とばく露で考え  
10 方を併せる必要があることを申し添えます。

11  
12 **【小西専門委員】**

13 食肉の大腸菌汚染率は高く、耐性率も高いこと、輸入鶏肉から分離される大腸菌 GM  
14 耐性率は国産と比べてやや高い傾向を示すことから大腸菌の懸念は中程度と考えます。一  
15 方腸球菌については汚染率は高いが、耐性率は概ね低いということであるなら「小さい」  
16 で問題ないと思います。

17  
18 **【事務局】**

19 小西専門委員の御意見を踏まえて、大腸菌について、懸念は「中程度」、腸球菌につい  
20 て、懸念は「小さい」とする案①を作成しました。ただし、輸入鶏肉から分離された大腸  
21 菌の GM 耐性率が高いことをもって、「中程度」とすることが適切なのか判断がつかな  
22 ったため、大腸菌及び腸球菌双方「小さい」とする案も維持してあります。  
23 案の①と案の②、どちらを記載すべきかご審議ください。

24  
25 **(3) ばく露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）**

26 牛、豚及び鶏由来食品が適切に管理される限りにおいては、大腸菌及び腸球菌につ  
27 いて大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えられた。また、ハザード  
28 を含む当該細菌が原因となる食中毒については、調理の前の手洗い、他の食材、特  
29 に調理済み食品との交差汚染を防ぎ、食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策  
30 により感染が予防できるものと考えた。

31 また、2011 年には生食用牛肉の規格基準が策定され、その後牛肝臓及び豚肉（肝臓  
32 を含む。）については生食の提供が禁止され、リスクは更に低くなった。鶏肉につい  
33 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  
34 いる。また、2020 年から HACCP に沿った衛生管理を原則実施している。

35 (大腸及び腸球菌について、懸念は小さい)

36  
37 **(4) ばく露評価の結果**

38 ばく露評価の結果を表 31 に示した。

39 ハザードによるばく露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、畜

1 産食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、ばく露の程度は低いと考え  
 2 られる。

3  
 4

表 31 ばく露評価の内容

| 区分    | 評価項目       | 大腸菌                       | 腸球菌                                  |                            |
|-------|------------|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| ばく露評価 | 評価結果       | 低度/<br><u>無視できる</u><br>程度 | <u>中等度/低度/</u><br><u>無視できる</u><br>程度 |                            |
|       | 各項目の<br>評価 | ① 生物学的特性に係る懸念             | 小さい                                  | <u>中程度/小</u><br><u>さい</u>  |
|       |            | ② 食品の汚染状況に係る懸念            | 中程度/ <u>小</u><br><u>さい</u>           | 中程度/ <u>小</u><br><u>さい</u> |
|       |            | ③ その他要因に係る懸念              | 小さい                                  | 小さい                        |

5

6 **今回のコメント**

7 **【木村専門委員】**

8 「②食品の汚染状況に係る懸念」を「小さい」とする案について、暴露評価者の観点から  
 9 らは、賛成です。その理由を以下に説明いたします。

10

11 腸球菌や大腸菌が鶏肉や牛肉に汚染されているというデータだけを見ると、必ずしも  
 12 「小さい」と評価すべき状況には見えません。しかし、③その他の要因に係る懸念に記  
 13 載されている通り、生の鶏肉や牛肉の摂取時は加熱調理が前提となっています。そのた  
 14 め、生肉に高い存在比率を示すこれらの菌が消費者に届く確率は低いと言えます。もち  
 15 ろん、家庭内での交差汚染や加熱不足などのリスクは存在しますが、それらの可能性は  
 16 基本的には低いと考えられます。

17

17 さらに、大腸菌や腸球菌自体が直接的な病原性を持つわけではないという事実がありま  
 18 す。これらの菌が人体に入るためには、加熱調理の不足や交差汚染などの状況が重なり、  
 19 その上で免疫力の低い人に感染するリスクや、耐性遺伝子を伝播するリスクが考えられ  
 20 ます。これは直接的な食中毒菌との状況とは異なります。

21

21 また、食肉由来と臨床株の関連性を指摘する論文もありますが、少なくとも現時点で関  
 22 連性を結びつける論文数はまだ不足しています。

23

24 以上の理由から総合的に考えると、「②食品の汚染状況に係る懸念」は「中程度」とする  
 25 よりも「小さい」と評価しても良いのではないかと考えます。

26

27 **【池専門参考人】**

28 家畜の薬剤耐性と人の関係について

29

29 “腸球菌”に関して家畜の薬剤耐性腸球菌が人の医療現場で重症感染症又は院内感染症  
 30 を起こしていないことが解っています。

1 過去において、EU（独、仏、オランダ、北欧等）において家畜に成長促進の目的でア  
2 ポパルシンを長期に使用したため家畜で VRE が選択的に増殖し市中の健常者に VRE  
3 が高頻度（30～40%/population）に定着し世界的に大きな問題になりました。しかしそ  
4 の後家畜由来 VRE が病院内重症感染症の原因になっていないことが解りました（家畜  
5 の共生細菌としての腸球菌の VRE であるため人に定着しないのか？）（近年 EU で E.  
6 faecium CC17（人由来）が院内感染で分離されるようになっていきます。）  
7 同様に家畜由来腸球菌のアミノグリコシド耐性が人の共生細菌としての腸球菌に影響  
8 を及ぼすことはほとんどないと考えます。

9  
10 ばく露評価腸球菌

11 評価結果 低度/無視できる程度

12 ①小さい

13 ②小さい

14  
15 【荒川専門委員】

16 確認しました。アミノグリコシド耐性についての評価とは言え、腸球菌も大腸菌も、  
17 多剤耐性化が進み、アミノグリコシド耐性遺伝子を媒介するプラスミドには他の薬剤耐  
18 性に関与する多くの遺伝子も存在することから、アミノグリコシドの投与で、特に、  
19 ESBL 産生大腸菌などの多剤耐性菌が選択される可能性も懸念すべきであり、「無視で  
20 ける程度」としてしまふのには、やや抵抗感を感じます。

21  
22 前回のコメント

23 【浅井専門委員】

24 ② 食品の汚染状況に係る懸念を「中程度」とすることには検討が必要。

25  
26 【事務局】

27 木村先生と浅井先生のご意見を踏まえ、①を小さいとしました。

28 ②食品の汚染状況に係る懸念について、食肉における大腸菌及び腸球菌の陽性率は高  
29 く、分離された菌のアミノグリコシド耐性率も高く、このような場合は、「中程度」となり  
30 ます。しかし、上述の結果によっては「小さい」となります。

31 当日の審議結果に沿って「無視できる程度」又は「低度」いずれかを選択することに  
32 なります。

#### 33 34 35 4. 影響評価について

##### 36 (1) 当該疾病治療における重要度

37 「人用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、「カナマイシン系のアルベカシン」  
38 及び「抗結核薬」は「ある特定の人の疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又  
39 は代替薬がほとんど無いもの」として「I：極めて高度に重要」にランク付けされ、

1 「カナマイシン系の耐性菌抵抗性を改良したもの（アルベカシンを除く。）、ゲンタマ  
2 イシン・シソマイシン系及びストレプトマイシン系に属するもの」は「当該抗菌性物  
3 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  
4 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  
5 付けされている。また、「フラジオマイシン系及びカナマイシン系の天然型に属するも  
6 の」は「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異な  
7 った系統に有効な代替薬が十分にあるもの」として「Ⅲ：重要」にランク付けされて  
8 いる。

9 アルベカシンはアルベカシン感受性の MRSA による肺炎や敗血症の治療に使用さ  
10 れ、大腸菌又は腸球菌による感染症の治療には一般的に使用しない。 **早川専門委員** ま  
11 た、結核の感染はほとんどの場合、結核患者の咳等によって飛散する結核菌を吸い込  
12 むことによって起こるため、食品を介した感染には該当せず、また結核菌は腸内に常  
13 在はしていないためアミノグリコシド耐性遺伝子を、食品を介して感染した耐性菌よ  
14 り受け取る可能性も考慮しなくてよい。

15 [V. 2.] にあるとおり、大腸菌による感染症の治療には、AMK、GM 又は TOB  
16 が、腸球菌による感染症の治療には、AMK、GM 又は SM が用いられる場合がある。  
17 ただし、アミノグリコシドは他の抗菌薬と併用して使用することが一般的であり、ま  
18 た、多くの場合他の系統の有効な代替薬が存在する。

19 しかし、併用使用や代替薬があるとは言え、畜産食品を介して人に感染し発症する  
20 可能性のある尿路感染症等の治療にアミノグリコシドが使用されること、そして、ア  
21 ミノグリコシド系統には異なる抗菌活性の薬剤が含まれていることから、多様な感染  
22 症の治療に用いられることや患者の基礎疾患や副反応等により治療薬の選択肢がア  
23 ミノグリコシド等に限定される可能性があることを考慮する必要がある。

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

26 (大腸菌及び腸球菌について、ランク I だがではなく、推奨薬ではない。一方のみ  
27 該当)

29 **【事務局】**

30 アルベカシンを大腸菌又は腸球菌の感染症の治療に使用しない、としております。この  
31 記載が重要度ランクの部分の評価の肝となりますので、この記載で問題ないかよくご確認  
32 願います。

33 「抗結核薬」にもアミノグリコシドが含まれますので、追記をしました。この記載で問題  
34 ないかご確認願います。

36 **【荒川専門委員】**

37 確認しました。結構と思います。

39 **【山岸専門委員】**

1 考え方に賛同します。

2  
3 【早川専門委員】

4 (アルベカシンはアルベカシン感受性の MRSA による肺炎や敗血症の治療に使用され、  
5 大腸菌又は腸球菌による感染症に治療には使用しない。との記載について) 一般的に使用  
6 しない、のほうが安全かもしれません。

7 ヒトでの検討ではありませんが、以下の様な報告もあるからです。

8  
9 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889300001553>

10 <https://academic.oup.com/cid/article/31/2/586/299455>

11 Thus, arbekacin could be potentially a useful addition to the armamentarium of  
12 antimicrobial agents against enterococci, but resistance to this agent among a  
13 significant percentage of enterococcal isolates remains a problem

14  
15 評価は変えなくていいのではと思います

16  
17 【事務局】

18 早川専門委員の御指摘を踏まえて修正しました。

19  
20 (2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）

21 大腸菌による食品を介した感染症は様々な症状を呈する。ただし、アミノグリコシ  
22 ドが人の治療に用いられるのは、大腸菌による一部の尿路感染症や肺炎であり、尿路  
23 感染症は、畜産食品の摂取により直接引き起こされるのではなく、大腸菌が人腸内細  
24 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。  
25 下部尿路の細菌感染症（通常は膀胱）は非常に多く、若年の女性では腎臓の細菌感染  
26 症もしばしば起こるが、膀胱の感染症と比較すると頻度はそれほど多くないとされて  
27 いる。膀胱炎等の尿路の逆行性感染により腎盂腎炎が起り、腎盂腎炎は、死亡する  
28 こともある敗血症やエンドトキシンショックの原因となることがある。腎盂腎炎の起  
29 因菌の 80%は大腸菌と言われている。

30 腸球菌は人の腸内細菌叢の一部として存在し、本来、病原菌とみなされない。が、  
31 ただし、特に長期に抗菌性物質の投与を受けたり、長期にわたって入院したりしてい  
32 る重症疾患や免疫不全状態の患者での院内感染の主要な原因菌の一つとなっており、  
33 日和見感染症の原因となって、心内膜炎等を引き起こす。E. faecalis と E. faecium  
34 は、特に長期に抗菌性物質の投与を受けたり、長期にわたって入院したりしている重  
35 症疾患や免疫不全状態の患者での院内感染の主要な原因菌の一つとなっており、一般  
36 的に腸球菌は多くの抗菌薬に対する耐性を持つため治療が難しい場合がある。ただし、  
37 院内感染の発生の原因となった E. faecium の主な遺伝系統は、家畜から分離された  
38 腸球菌の系統とは異なっていたと報告されている。E. faecalis による感染症は多くの  
39 場合治療可能な耐性とされている。

1 (大腸菌について、懸念は小さい。腸球菌について懸念は中等度。)

2  
3 **今回のコメント**

4 **【荒川専門委員】**

5 腸球菌感染症には、通常はストレプトマイシンやカナマイシンは使用されず、海外では  
6 オキサゾリジノン系薬剤（リネゾリド、テジゾリド）や、VRE でなければ、バンコマイシ  
7 ンが用いられ、また日本では発売が停止されているストレプトグラミン系薬剤（*E. faecium*  
8 のみキヌプリスチン/ダルホプリスチン）などが使用されているので、問題にはならないと  
9 思います。

10  
11 **前回のコメント**

12 **【事務局】**

13 重篤度については情報が少ないため記載が十分かご確認願います。

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

18  
19 **【浅井専門委員】**

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

22  
23  
24 **（3）影響評価に係る其他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）**

25 ExPEC 感染症では、薬剤感受性を確認した上でアミノグリコシドが使用される。2008  
26 ～2015 年の国内の尿路感染症由来大腸菌の AMK 耐性率は 0%であり、GM 耐性率は約  
27 5～12%であったが、ESBL 産生株では 50%以上であった。2001～2014 年の臨床由来  
28 ESBL 産生大腸菌や ExPEC ST131 では AMK 耐性率は約 0～5%、GM 及び TOB 耐性  
29 率は約 10～50%となっている。しかし、AMK、GM 又は TOB が治療薬となり得る  
30 ExPEC 感染症の治療には、系統の異なるフルオロキノロン、ペニシリン系薬又はセフ  
31 ア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  
32 いものと考えられた。

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

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

1 られた。

2 (大腸菌及び腸球菌について、懸念は小さい)

4 **【事務局】**

5 腸球菌の懸念は小さいとする根拠を追記しました。これで問題無いかご確認願います。

7 **【荒川専門委員】**

8 腸球菌におけるアミノグリコシド耐性は既に一定レベルに達しており、医療に対する直  
9 接的な影響や懸念は少ないと思います。

11 **(4) 影響評価の結果**

12 影響評価の結果を表 32 に示した。

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

17 表 32 影響評価の内容

| 区分   | 評価項目       | 大腸菌                                     | 腸球菌                       |                           |
|------|------------|---|---------------------------|---------------------------|
| 影響評価 | 評価結果       | <u>低度/</u><br><u>無視できる程</u><br><u>度</u> | <u>中等度/低度</u>             |                           |
|      | 各項目の<br>評価 | ① 重要度ランク I かつ推奨薬                        | <u>中程度/</u><br><u>小さい</u> | <u>中程度/</u><br><u>小さい</u> |
|      |            | ② 当該疾病の重篤性に係る懸念                         | 小さい                       | 中程度                       |
|      |            | ③ その他要因に係る懸念                            | 小さい                       | 小さい                       |

1 **5. リスクの推定について**

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

4 [VI. 2～4]の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを評価した結果、ハザードによるリスクは大腸菌については低度、腸球菌については中等度と判断した。

7 表 33 リスクの推定の内容

| 区分     | 評価項目    | 大腸菌                    | 腸球菌                      |                                 |
|--------|---------|------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| リスクの推定 | 評価結果    | <u>無視できる程度/低度</u>      | <u>中等度/低度</u>            |                                 |
|        | 各項目の評価  | ① 発生評価 (スコア)           | <u>中等度(2)/低度(1)</u>      | <u>中等度(2)/低度(1)</u>             |
|        |         | ② ばく露評価 (スコア)          | <u>低度(1)/無視できる程度 (0)</u> | <u>中程度(2)/低度(1)/無視できる程度 (0)</u> |
|        |         | ③ 影響評価 (スコア)           | <u>低度(1)/無視できる程度(0)</u>  | <u>中等度(2)/低度(1)</u>             |
|        | (スコア合計) | <u>(4)/(3)/(2)/(1)</u> | <u>(6)/(4)/(3)/(2)</u>   |                                 |

8  
9 **6. 食品健康影響評価について**

10 以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での家畜に使用するアミノグリコシドに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと  
11 考えた。  
12

13  
14 (1) 評価対象アミノグリコシドが、動物用医薬品として牛、豚及び鶏に使用された結果としてハザードである大腸菌又は腸球菌が選択され、牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して人がハザードにばく露され、人用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できない。が、大腸菌についてリスクの程度は低度であり、腸球菌についてリスクの程度は中等度であると考えた。

15  
16  
17  
18 [大腸菌及び腸球菌についてリスクの程度は低度であるり、腸球菌についてリスクの程度は中等度であると考えた。]

19  
20 [大腸菌についてリスクの程度は無視できる程度低度であり、腸球菌についてリスクの程度は低度中等度であると考えた。]

21  
22  
23  
24 (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  
25  
26

- 1 集が必要である。
- 2

1 VII. その他の考察

2 今回の評価結果においては、[大腸菌についてリスクの程度は低度であり、腸球菌につ  
3 いてリスクの程度は中等度 **事務局：結果に応じて修正予定**]としたが、アミノグリコ  
4 シドについては、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関するモニタリングを  
5 含む情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的  
6 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  
7 とが不可欠である。

8 併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、農林水産省は、これまでに厚生  
9 労働省に協力しワンヘルス動向調査報告書の作成・公表等を実施しており、これは「牛  
10 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  
11 康影響評価」(平成27年5月26日付け府食第456号)のⅧの内容を踏まえたものとな  
12 っているが、今回の評価結果を踏まえ薬剤耐性遺伝子やアミノグリコシド耐性腸球菌の  
13 ように人の医療を考慮した場合に重要と考えられる場合は高度耐性株に関する情報を蓄  
14 積する等引き続きその充実が望まれる。(参照276) [食安委 2015\_FQ 評価書]

15 ~~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  
16 ノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」(平成27年5月  
17 26日付け府食第456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  
18 が、引き続きその充実が望まれる。(参照276) [食安委 2015\_FQ 評価書]~~

20 **【事務局】**

21 モニタリングについてフルオロキノロンの評価書を引用していますが、必ずしも内容が合  
22 致するわけではないため削除を提案します。

24 **【浅井専門委員】**

25 以下の様な点について加筆してもよいと思います。  
26 現在、ゲノムベースでの解析が収集株の一部の菌種？で進められていること。  
27 ゲノム解析により高度耐性株やアルベカシン耐性株の出現をモニターできること  
28 幅広い菌種を対象にしたゲノム情報の蓄積が必要であること  
29 表現型の調査において高度耐性のモニタリングができる薬剤濃度を網羅すること

31 **【事務局】**

32 浅井専門委員のコメントを踏まえて新たに青字のとおり追記しました。

1 <別紙 検査値等略称>

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

|                   |  |
|-------------------|--|
| LA-MRSA           | 家畜関連型 MRSA (Livestock-associated MRSA)                               |
| LCM               | リンコマイシン (Lincomycin)   |
| LZD               | リネゾリド (Linezolid)  |
| MBL               | Metallo- $\beta$ -Lactamase  |
| MGE               | 可動性遺伝因子 (Mobile Genetic Element)                                     |
| MIC               | 最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration)                          |
| MIC <sub>50</sub> | 50%最小発育阻止濃度  |
| MIC <sub>90</sub> | 90%最小発育阻止濃度  |
| MLST              | Multilocus Sequence Typing   |
| MRSA              | メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ) |
| NM                | ネオマイシン (Neomycin) (Fradiomycin)                                      |
| NTL               | ネチルマイシン (Netilmicin)   |
| PAI               | Pathogenicity-associated Islands                                     |
| PCR               | ポリメラーゼ連鎖反応 (Polymerase Chain Reaction)                               |
| PFGE              | パルスフィールドゲル電気泳動 (Pulsed-field Gel Electrophoresis)                    |
| PRM               | パロモマイシン (Paromomycin)  |
| PVL               | Panton-Valentine Leukocidin  |
| QPR/DPR           | キノプリスチン/ダルホプリスチン (Quinupristin/Dalfopristin)                         |
| RMTase            | rRNA Methyltransferase   |
| rRNA              | リボソーム RNA (ribosomal RNA)  |
| SISO              | シソマイシン (Sisomicin)   |
| SM                | SM (Streptomycin)  |
| SPCM              | スペクチノマイシン (Spectinomycin)  |
| SPF               | Specific Pathogen Free   |
| ST                | Sequence Type  |
| ST 合剤             | Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤                                     |
| TOB               | トブラマイシン (Tobramicin)   |
| tRNA              | 転移 RNA (transfer RNA)  |
| VCM               | バンコマイシン (Vancomycin)   |
| VRE               | バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i> )              |
| WHO               | 世界保健機関 (World Health Organization)                                   |

1 <参照>

- 2
- 3 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康  
4 影響評価に関する評価指針 2004.
- 5 2 農林水産省. 令和2年度生産資材安全確保対策委託事業（アミノグリコシド系抗菌剤に  
6 関する情報整備事業） 2021:（非公表）.
- 7 3 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第54章 アミノグリコシド. In, グッ  
8 ドマン・ギルマン薬理書[下]. 第12版, 廣川書店 2013: p. 1939-60.
- 9 4 Veyssier P and Bryskier A. Aminocyclitol Aminoglycosides, Antimicrobial Agents.  
10 2005. p. 453-69.
- 11 5 Ramirez M S and Tolmasky M E. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist  
12 Updat 2010. 13: 151-71.
- 13 6 Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H et al.  
14 Emergence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae with a 23S rRNA gene  
15 mutation. Antimicrob Agents Chemother 2005. 49: 2302-6.
- 16 7 三嶋廣繁, 玉舎輝彦, 田中香お里, 渡邊邦友. クラミジア咽頭感染の現状と治療方法に  
17 関する検討. Jpn J Antibiot 2006. 59: 35-40.
- 18 8 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース.  
19 <https://www.vm.nval.go.jp/>.
- 20 9 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索.  
21 <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.
- 22 10 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 スペクチノマイシン 2017.
- 23 11 農林水産省消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に  
24 関する基本的な考え方 2013.
- 25 12 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年  
26 報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量（2011～2019  
27 年度）.
- 28 13 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance  
29 (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6th revision 2018.  
30 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.
- 31 14 FDA/CVM. Guidance for Industry #152. Evaluating the Safety of Antimicrobial New  
32 Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human  
33 Health Concern 2003.
- 34 15 FDA/CVM. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs  
35 According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for  
36 Antimicrobial New Animal Drugs 2020.
- 37 16 (EMA) EMA, (CVMP) CfMPfVU, and (CHMP) CfMPfHU. Categorisation  
38 of antibiotics in the European Union 2019.
- 39 17 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR(ASTAG). Importance  
40 Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and Animal Health in

- 1 Australia, Version 1.0 (2018).
- 2 18 二宮幾代治. 動物の抗生物質. 第6章 アミノグリコシド系抗生物質. 養賢堂. 1987.
- 3 19 Krause K M, Serio A W, Kane T R, and Connolly L E. Aminoglycosides: An  
4 Overview. Cold Spring Harb Perspect Med 2016. 6.
- 5 20 Serio A W, Keepers T, Andrews L, and Krause K M. Aminoglycoside Revival:  
6 Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation.  
7 EcoSal Plus 2018. 8.
- 8 21 EMA. Reflection paper on use of aminoglycosides in animals in the European Union:  
9 development of resistance and impact on human and animal health 2018.
- 10 22 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T et al. Antimicrobial  
11 resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef  
12 cattle. Jpn J Infect Dis 2012. 65: 117-21.
- 13 23 中谷幸穂, 大谷研文, 岡村真吾. 山口県で過去6年間に分離された牛呼吸器病原菌の  
14 薬剤感受性調査. 山口獣医学雑誌 2009. 36: 61-65.
- 15 24 加藤敏英, 遠藤洋, 酒井淳一. 健康肥育牛の鼻汁から分離された *Mannheimia*  
16 *haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum*  
17 の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 2013. 66: 852-58.
- 18 25 堂本憲司, 浜田義雄, 久米常夫. 牛の乳房炎乳汁由来 *Staphylococcus aureus* の薬剤耐  
19 性. 農林省家畜衛生試験場研究報告 1976: p14-19.
- 20 26 酒見蓉子, 御困雅昭, 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  
21 ける牛乳房炎由来 *Escherichia coli* および *Klebsiella* 属菌の薬剤感受性. 日本獣医師会  
22 雑誌 2010. 63: 215-18.
- 23 27 Saishu N, Ozaki H, and Murase T. CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-  
24 producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from cases of bovine mastitis in Japan. J  
25 Vet Med Sci 2014. 76: 1153-6.
- 26 28 大前憲一, 寺門誠致, 小山敬之, 小枝鉄雄, 畦地速見, 清水健. 動物由来緑膿菌の薬剤  
27 感受性と血清型について. 日本獣医師会雑誌 1974. 27: 386-90.
- 28 29 Ohnishi M, Sawada T, Hirose K, Sato R, Hayashimoto M, Hata E et al.  
29 Antimicrobial susceptibilities and bacteriological characteristics of bovine  
30 *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* isolates from mastitis. Vet  
31 Microbiol 2011. 154: 202-7.
- 32 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  
33 る感受性. 日本獣医師会雑誌 1973. 26: 75-79.
- 34 31 Shimizu M, Kuninori K, Inoue M, and Mitsuhashi S. Drug Resistance and R  
35 Plasmids in *Bordetella bronchiseptica* Isolates from Pigs. Microbiology and  
36 Immunology 1981. 25: 773-86.
- 37 32 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*  
38 *bronchiseptica* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1991. 44: 112-14.
- 39 33 東出義弘, 吉田孝司, 高橋勇, 清水幸, 澤田拓士. *Bordetella bronchiseptica* の Ofloxacin  
40 および代表的な15種類の抗菌剤に対する感受性の比較. 日本獣医畜産大学研究報告

- 1 2000. 49: 22-26.
- 2 34 Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, and Terashima T. Antibiotic Susceptibility of  
3 Haemophilus pleuropneumoniae and Pasteurella multocida Isolates from Swine. The  
4 Japanese Journal of Veterinary Science 1982. 44: 359-63.
- 5 35 Yamamoto J, Sakano T, and Shimizu M. Drug Resistance and R Plasmids in  
6 Pasteurella multocida Isolates from Swine. Microbiology and Immunology 1990. 34:  
7 715-21.
- 8 36 岩松茂, 向原要一, 沢田拓士. 1983 年~1986 年に豚から分離された *Pasteurella*  
9 *multocida* の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1991. 44: 478-81.
- 10 37 Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O et al. Drug-  
11 susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine from 1987 to 1989. Nihon  
12 Juigaku Zasshi 1990. 52: 399-402.
- 13 38 阪野哲也. 豚由来 *Pasteurella multocida* の薬剤感受性. 家畜抗菌会報 1990. 12: 24-29.
- 14 39 畦地速見, 中村久, 米沢昭一, 佐藤修司, 高橋勇, 鈴木勝夫. 各種病型由来豚丹毒菌株  
15 の化学療法剤に対する感受性. 日本獣医師会雑誌 1971. 24: 92-97.
- 16 40 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Ohmae K, and Terakado N. Antibiotic  
17 Resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Strains Isolated from Pigs with Acute  
18 Septicemic Erysipelas. Jpn J Vet Sci 1984. 46: 921-23.
- 19 41 Takahashi T, Sawada T, Ohmae K, Terakado N, Muramatsu M, Seto K et al.  
20 Antibiotic resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from pigs with chronic  
21 swine erysipelas. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1984. 25: 385-86.
- 22 42 Takahashi T, Sawada T, Muramatsu M, Tamura Y, Fujisawa T, Benno Y et al.  
23 Serotype, antimicrobial susceptibility, and pathogenicity of *Erysipelothrix*  
24 *rhusiopathiae* isolates from tonsils of apparently healthy slaughter pigs. Journal of  
25 Clinical Microbiology 1987. 25: 536-39.
- 26 43 岩松茂, 宮本修治, 高橋敏雄, 沢田拓士. 豚の関節炎およびリンパ節炎由来豚丹毒菌の  
27 血清型, 病原性および薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1988. 41: 328-32.
- 28 44 宮尾陽子, 佃博之, 吉原雅子, 鈴木輝康, 木下正彦, 片岡辰雄 他. と畜場における豚丹  
29 毒の摘発状況と分離菌の血清型および薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1996. 49: 270-75.
- 30 45 宮尾陽子, 舟越康之, 高木裕, 神崎政子, 飯田孝, 内山万利子 他. 最近 10 年間の東京  
31 都芝浦食肉衛生検査所における豚丹毒の摘発状況, 分離菌の血清型および薬剤感受性の  
32 特徴. 日本獣医師会雑誌 2006. 59: 409-15.
- 33 46 Ozawa M, Yamamoto K, Kojima A, Takagi M, and Takahashi T. Etiological and  
34 biological characteristics of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated between 1994 and  
35 2001 from pigs with swine erysipelas in Japan. J Vet Med Sci 2009. 71: 697-702.
- 36 47 農林水産省動物医薬品検査所. 野外流行株の薬剤耐性調査 (病畜由来細菌のモニタリン  
37 グ) の結果 (平成 20~令和元年) . [https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p3-  
38 2.html](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html).
- 39 48 Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial  
40 susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with

- 1 edema disease in Japan. *Microbiol Immunol* 2003. 47: 57-61.
- 2 49 阿部伸司, 金井久. ブロイラー由来黄色ブドウ球菌の 18 主要抗菌剤に対する感受性.  
3 日本獣医師会雑誌 1991. 44: 104-07.
- 4 50 高橋勇, 吉田孝治, 本間義春, 斎藤江利子. *Haemophilus paragallinarum* の Ofloxacin  
5 と既存の 15 薬剤に対する感受性の比較. 日本獣医師会雑誌 1990. 43: 187-90.
- 6 51 内田幸治, 原田良昭. 鶏由来ヘモフィルス・パラガリナラムの薬剤感受性. 家畜抗菌会  
7 報 1988. 2: 20-27.
- 8 52 Ohnishi M, Okatani A T, Harada K, Sawada T, Marumo K, Murakami M et al.  
9 Genetic characteristics of CTX-M-type extended-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL)-  
10 producing enterobacteriaceae involved in mastitis cases on Japanese dairy farms,  
11 2007 to 2011. *J Clin Microbiol* 2013. 51: 3117-22.
- 12 53 農林水産省動物医薬品検査所. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐  
13 性モニタリング結果(平成24～令和元年).  
14 [https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p3-3.html](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html).
- 15 54 Statens Serum Institute N V I, National Food Institute. DANMAP 2015-2019. Web  
16 Annex 2015-2019.
- 17 55 Lv L, Wan M, Wang C, Gao X, Yang Q, Partridge S R et al. Emergence of a Plasmid-  
18 Encoded Resistance-Nodulation-Division Efflux Pump Conferring Resistance to  
19 Multiple Drugs, Including Tigecycline, in *Klebsiella pneumoniae*. *mBio* 2020. 11.
- 20 56 Doi Y, Wachino J I, and Arakawa Y. Aminoglycoside Resistance: The Emergence  
21 of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infect Dis Clin North Am* 2016.  
22 30: 523-37.
- 23 57 Wachino J and Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases  
24 found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update.  
25 *Drug Resist Updat* 2012. 15: 133-48.
- 26 58 Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K et al.  
27 Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 2003.  
28 362: 1888-93.
- 29 59 Schwarz S, Fessler AT, Loncaric I, Wu C, Kadlec K, Wang Y et al. Antimicrobial  
30 Resistance among Staphylococci of Animal Origin. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 31 60 Torres C, Alonso C A, Ruiz-Ripa L, León-Sampedro R, Del Campo R, and Coque  
32 T M. Antimicrobial Resistance in *Enterococcus* spp. of animal origin. *Microbiol Spectr*  
33 2018. 6.
- 34 61 Werner G, Coque T M, Franz C M A P, Grohmann E, Hegstad K, Jensen L et al.  
35 Antibiotic resistant enterococci—Tales of a drug resistance gene trafficker.  
36 *International Journal of Medical Microbiology* 2013. 303: 360-79.
- 37 62 Poirel L, Madec J Y, Lupo A, Schink A K, Kieffer N, Nordmann P et al. Antimicrobial  
38 Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 39 63 Shen Z, Wang Y, Zhang Q, and Shen J. Antimicrobial Resistance in *Campylobacter*  
40 spp. *Microbiol Spectr* 2018. 6.

- 1 64 Potron A, Poirel L, and Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in  
2 *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and  
3 epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2015. 45: 568-85.
- 4 65 Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents*  
5 *Chemother* 2005. 49: 479-87.
- 6 66 Shaw K J, Rather P N, Hare R S, and Miller G H. Molecular genetics of  
7 aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-  
8 modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993. 57: 138-63.
- 9 67 Shaheen B W, Nayak R, Foley S L, and Boothe D M. Chromosomal and plasmid-  
10 mediated fluoroquinolone resistance mechanisms among broad-spectrum-  
11 cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals  
12 in the USA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013. 68: 1019-24.
- 13 68 Ruppé É, Woerther P L, and Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in  
14 Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 2015. 5: 61.
- 15 69 Mulvey M R, Boyd D A, Olson A B, Doublet B, and Cloeckaert A. The genetics of  
16 *Salmonella* genomic island 1. *Microbes Infect* 2006. 8: 1915-22.
- 17 70 Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E et  
18 al. CTX-M-55-type ESBL-producing *Salmonella enterica* are emerging among retail  
19 meats in Phnom Penh, Cambodia. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 342-48.
- 20 71 Fang L X, Deng G H, Jiang Q, Cen D J, Yang R S, Feng Y Y et al. Clonal expansion  
21 and horizontal transmission of epidemic F2:A1:B1 plasmids involved in co-spread of  
22 *rmtB* with *qepA* and *bla*CTX-M-27 in extensively drug-resistant *Salmonella enterica*  
23 serovar Indiana isolates. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 334-41.
- 24 72 Wang J, Wang Z Y, Wang Y, Sun F, Li W, Wu H et al. Emergence of 16S rRNA  
25 Methylase Gene *rmtB* in *Salmonella Enterica* Serovar London and Evolution of  
26 *RmtB*-Producing Plasmid Mediated by IS26. *Front Microbiol* 2021. 11: 604278.
- 27 73 Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J et al. Emergence of multidrug-  
28 resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA  
29 methylase. *Antimicrob Agents Chemother* 2014. 58: 5405-12.
- 30 74 食品安全委員会. 食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重  
31 要度のランク付けについて 2006 (2022年3月改正) .
- 32 75 日本感染症学会/日本化学療法学会編. MRSA 感染症の治療ガイドライン-2019年改訂  
33 版.
- 34 76 日本感染症学会/日本化学療法学会編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイ  
35 エンス出版 東京. 2019.
- 36 77 国立感染症研究所. ペストの病原体検査・診断マニュアル.  
37 [https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/plague\\_2011.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/plague_2011.pdf).
- 38 78 坂崎利一編集. 新訂 食水系感染症と細菌性食中毒. 中央法規出版. 2000.
- 39 79 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  
40 染症内科 2013. 1: 275-85.

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

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

1 drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-  
2 producing animals. *J Antimicrob Chemother* 2009. 63: 733-44.

3 107 de Jong A, Thomas V, Simjee S, Godinho K, Schiessl B, Klein U et al. Pan-  
4 European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric  
5 bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* 2012.  
6 67: 638-51.

7 108 Cheng J, Qu W, Barkema H W, Nobrega D B, Gao J, Liu G et al. Antimicrobial  
8 resistance profiles of 5 common bovine mastitis pathogens in large Chinese dairy  
9 herds. *J Dairy Sci* 2019. 102: 2416-26.

10 109 Choi M J, Lim S K, Nam H M, Kim A R, Jung S C, and Kim M N. Apramycin  
11 and gentamicin resistances in indicator and clinical *Escherichia coli* isolates from  
12 farm animals in Korea. *Foodborne Pathog Dis* 2011. 8: 119-23.

13 110 García-Meniño I, García V, Mora A, Díaz-Jiménez D, Flament-Simon S C, Alonso  
14 M P et al. Swine Enteric Colibacillosis in Spain: Pathogenic Potential of *mcr-1* ST10  
15 and ST131 *E. coli* Isolates. *Front Microbiol* 2018. 9: 2659.

16 111 Kidsley A K, Abraham S, Bell J M, O'Dea M, Laird T J, Jordan D et al.  
17 Antimicrobial Susceptibility of *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. Isolates From  
18 Healthy Pigs in Australia: Results of a Pilot National Survey. *Front Microbiol* 2018.  
19 9: 1207.

20 112 de Jong A, Simjee S, Rose M, Moyaert H, El Garch F, and Youala M. Antimicrobial  
21 resistance monitoring in commensal enterococci from healthy cattle, pigs and  
22 chickens across Europe during 2004-14 (EASSA Study). *J Antimicrob Chemother*  
23 2019. 74: 921-30.

24 113 Hendriksen R S, Mevius D J, Schroeter A, Teale C, Jouy E, Butaye P et al.  
25 Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator  
26 bacteria in pigs in different European countries from year 2002 - 2004: the ARBAO-  
27 II study. *Acta Vet Scand* 2008. 50: 19.

28 114 Yamamoto S, Kitagawa W, Nakano M, Asakura H, Nakayama T, Iwabuchi E  
29 et al. Prevalence and Characterization of Gentamicin Resistance Genes in  
30 *Escherichia coli* Isolates from Beef Cattle Feces in Japan. *Curr Microbiol* 2022. 79:  
31 217.

32 115 Kumai Y, Suzuki Y, Tanaka Y, Shima K, Bhadra R K, Yamasaki S et al.  
33 Characterization of multidrug-resistance phenotypes and genotypes of *Escherichia*  
34 *coli* strains isolated from swine from an abattoir in Osaka, Japan. *Epidemiol Infect*  
35 2005. 133: 59-70.

36 116 Shirakawa T, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki S, Ozawa M, Abo H et al.  
37 Comparative Genomic Analysis of Third-Generation-Cephalosporin-Resistant  
38 *Escherichia coli* Harboring the *bla*(CMY-2)-Positive IncI1 Group, IncB/O/K/Z, and  
39 IncC Plasmids Isolated from Healthy Broilers in Japan. *Antimicrob Agents*  
40 *Chemother* 2020. 64.

- 1 117 Yossapol M, Suzuki K, Odoi J O, Sugiyama M, Usui M, and Asai T. Persistence  
2 of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase plasmids among Enterobacteriaceae in  
3 commercial broiler farms. *Microbiol Immunol* 2020. 64: 712-18.
- 4 118 Kawanishi M, Ozawa M, Hiki M, Abo H, Kojima A, and Asai T. Detection of  
5 aac(6)-Ib-cr in avian pathogenic *Escherichia coli* isolates in Japan. *J Vet Med Sci* 2013.  
6 75: 1539-42.
- 7 119 Werner G, Coque T M, Franz C M, Grohmann E, Hegstad K, Jensen L et al.  
8 Antibiotic resistant enterococci-tales of a drug resistance gene trafficker. *Int J Med*  
9 *Microbiol* 2013. 303: 360-79.
- 10 120 Hidano A, Yamamoto T, Hayama Y, Muroga N, Kobayashi S, Nishida T et al.  
11 Unraveling antimicrobial resistance genes and phenotype patterns among  
12 *Enterococcus faecalis* isolated from retail chicken products in Japan. *PLoS One* 2015.  
13 10: e0121189.
- 14 121 Deng Y, Bao X, Ji L, Chen L, Liu J, Miao J et al. Resistance integrons: class 1,  
15 2 and 3 integrons. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015. 14: 45.
- 16 122 Clark N C, Olsvik O, Swenson J M, Spiegel C A, and Tenover F C. Detection of  
17 a streptomycin/spectinomycin adenylyltransferase gene (aadA) in *Enterococcus*  
18 *faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999. 43: 157-60.
- 19 123 Xu Z, Li L, Shirliff M E, Peters B M, Peng Y, Alam M J et al. First report of  
20 class 2 integron in clinical *Enterococcus faecalis* and class 1 integron in *Enterococcus*  
21 *faecium* in South China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010. 68: 315-7.
- 22 124 Gao X, Fan C, Zhang Z, Li S, Xu C, Zhao Y et al. Enterococcal isolates from bovine  
23 subclinical and clinical mastitis: Antimicrobial resistance and integron-gene cassette  
24 distribution. *Microb Pathog* 2019. 129: 82-87.
- 25 125 Domingues S, da Silva G J, and Nielsen K M. Global dissemination patterns of  
26 common gene cassette arrays in class 1 integrons. *Microbiology (Reading)* 2015. 161:  
27 1313-37.
- 28 126 Partridge S R, Tsafnat G, Coiera E, and Iredell J R. Gene cassettes and cassette  
29 arrays in mobile resistance integrons. *FEMS Microbiol Rev* 2009. 33: 757-84.
- 30 127 Domingues S, da Silva G J, and Nielsen K M. Integrons: Vehicles and pathways  
31 for horizontal dissemination in bacteria. *Mob Genet Elements* 2012. 2: 211-23.
- 32 128 Ravi A, Avershina E, Ludvigsen J, L'Abée-Lund T M, and Rudi K. Integrons in  
33 the intestinal microbiota as reservoirs for transmission of antibiotic resistance genes.  
34 *Pathogens* 2014. 3: 238-48.
- 35 129 Nagachinta S and Chen J. Integron-mediated antibiotic resistance in Shiga toxin-  
36 producing *Escherichia coli*. *J Food Prot* 2009. 72: 21-7.
- 37 130 van Essen-Zandbergen A, Smith H, Veldman K, and Mevius D. In vivo transfer  
38 of an incFIB plasmid harbouring a class 1 integron with gene cassettes dfrA1-aadA1.  
39 *Vet Microbiol* 2009. 137: 402-7.
- 40 131 Dheilly A, Le Devendec L, Mourand G, Boudier A, Jouy E, and Kempf I. Resistance

1 gene transfer during treatments for experimental avian colibacillosis. *Antimicrob*  
2 *Agents Chemother* 2012. 56: 189-96.

3 132 Freitag C, Michael G B, Kadlec K, Hassel M, and Schwarz S. Detection of plasmid-  
4 borne extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) genes in *Escherichia coli* isolates  
5 from bovine mastitis. *Vet Microbiol* 2017. 200: 151-56.

6 133 Wu S, Dalsgaard A, Hammerum A M, Porsbo L J, and Jensen L B. Prevalence  
7 and characterization of plasmids carrying sulfonamide resistance genes among  
8 *Escherichia coli* from pigs, pig carcasses and human. *Acta Vet Scand* 2010. 52: 47.

9 134 Zurfluh K, Wang J, Klumpp J, Nüesch-Inderbinen M, Fanning S, and Stephan  
10 R. Vertical transmission of highly similar bla CTX-M-1-harboring IncI1 plasmids in  
11 *Escherichia coli* with different MLST types in the poultry production pyramid. *Front*  
12 *Microbiol* 2014. 5: 519.

13 135 Wang J, Stephan R, Zurfluh K, Hächler H, and Fanning S. Characterization of  
14 the genetic environment of bla ESBL genes, integrons and toxin-antitoxin systems  
15 identified on large transferrable plasmids in multi-drug resistant *Escherichia coli*.  
16 *Front Microbiol* 2014. 5: 716.

17 136 Abraham S, Kirkwood R N, Laird T, Saputra S, Mitchell T, Singh M et al.  
18 Dissemination and persistence of extended-spectrum cephalosporin-resistance  
19 encoding IncI1-bla(CTXM-1) plasmid among *Escherichia coli* in pigs. *Isme j* 2018. 12:  
20 2352-62.

21 137 Hayer S S, Lim S, Hong S, Elnekave E, Johnson T, Rovira A et al. Genetic  
22 Determinants of Resistance to Extended-Spectrum Cephalosporin and  
23 Fluoroquinolone in *Escherichia coli* Isolated from Diseased Pigs in the United States.  
24 *mSphere* 2020. 5.

25 138 Mathew A G, Liamthong S, Lin J, and Hong Y. Evidence of class 1 integron  
26 transfer between *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. on livestock farms. *Foodborne*  
27 *Pathog Dis* 2009. 6: 959-64.

28 139 Yates C M, Pearce M C, Woolhouse M E, and Amyes S G. High frequency transfer  
29 and horizontal spread of apramycin resistance in calf faecal *Escherichia coli*. *J*  
30 *Antimicrob Chemother* 2004. 54: 534-7.

31 140 Yates C M, Shaw D J, Roe A J, Woolhouse M E, and Amyes S G. Enhancement  
32 of bacterial competitive fitness by apramycin resistance plasmids from non-  
33 pathogenic *Escherichia coli*. *Biol Lett* 2006. 2: 463-5.

34 141 富田 治. 腸球菌の高頻度接合伝達性プラスミド. *日本細菌学雑誌* 2009. 64: 343-55.

35 142 Lim S K, Tanimoto K, Tomita H, and Ike Y. Pheromone-responsive conjugative  
36 vancomycin resistance plasmids in *Enterococcus faecalis* isolates from humans and  
37 chicken feces. *Appl Environ Microbiol* 2006. 72: 6544-53.

38 143 Lester C H, Frimodt-Moller N, and Hammerum A M. Conjugal transfer of  
39 aminoglycoside and macrolide resistance between *Enterococcus faecium* isolates in  
40 the intestine of streptomycin-treated mice. *FEMS Microbiol Lett* 2004. 235: 385-91.

- 1 144 Sparo M, Urbizu L, Solana M V, Pourcel G, Delpéch G, Confalonieri A et al. High-  
2 level resistance to gentamicin: genetic transfer between *Enterococcus faecalis* isolated  
3 from food of animal origin and human microbiota. *Lett Appl Microbiol* 2012. 54: 119-  
4 25.
- 5 145 Yamamoto S, Nakano M, Kitagawa W, Tanaka M, Sone T, Hirai K et al.  
6 Characterization of multi-antibiotic-resistant *Escherichia coli* Isolated from beef  
7 cattle in Japan. *Microbes Environ* 2014. 29: 136-44.
- 8 146 Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L et al. Broad-  
9 spectrum  $\beta$ -lactamases among *Enterobacteriaceae* of animal origin: molecular  
10 aspects, mobility and impact on public health. *FEMS Microbiol Rev* 2010. 34: 295-316.
- 11 147 Ramos S, Silva V, Dapkevicius M L E, Caniça M, Tejedor-Junco M T, Igrejas G  
12 et al. *Escherichia coli* as Commensal and Pathogenic Bacteria Among Food-Producing  
13 Animals: Health Implications of Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)  
14 Production. *Animals (Basel)* 2020. 10.
- 15 148 Ohnishi M, Okatani A T, Esaki H, Harada K, Sawada T, Murakami M et al.  
16 Herd prevalence of *Enterobacteriaceae* producing CTX-M-type and CMY-2  $\beta$ -  
17 lactamases among Japanese dairy farms. *J Appl Microbiol* 2013. 115: 282-9.
- 18 149 Hiki M, Usui M, Kojima A, Ozawa M, Ishii Y, and Asai T. Diversity of plasmid  
19 replicons encoding the bla(CMY-2) gene in broad-spectrum cephalosporin-resistant  
20 *Escherichia coli* from livestock animals in Japan. *Foodborne Pathog Dis* 2013. 10: 243-  
21 9.
- 22 150 Michael G B, Kaspar H, Siqueira A K, de Freitas Costa E, Corbellini L G, Kadlec  
23 K et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates  
24 collected from diseased food-producing animals in the GERM-Vet monitoring  
25 program 2008-2014. *Vet Microbiol* 2017. 200: 142-50.
- 26 151 Shafiq M, Huang J, Ur Rahman S, Shah J M, Chen L, Gao Y et al. High incidence  
27 of multidrug-resistant *Escherichia coli* coharboring mcr-1 and bla (CTX-M-15)  
28 recovered from pigs. *Infect Drug Resist* 2019. 12: 2135-49.
- 29 152 Diaconu E L, Carfora V, Alba P, Di Matteo P, Stravino F, Buccella C et al. Novel  
30 IncFII plasmid harbouring blaNDM-4 in a carbapenem-resistant *Escherichia coli* of  
31 pig origin, Italy. *J Antimicrob Chemother* 2020. 75: 3475-79.
- 32 153 田川清. 乳牛およびブロイラー鶏から分離される大腸菌・腸球菌の薬剤耐性と R プラ  
33 スミド. 香川大学農学部学術報告 1984. 36: 59-68.
- 34 154 柳原敬, 佐藤昭二, 多田善一, 大島寛一. ブロイラーから分離された腸球菌とその薬  
35 剤耐性. 鶏病研究会報 1998. 34: 130-32.
- 36 155 Woodford N, Jones B L, Baccus Z, Ludlam H A, and Brown D F. Linkage of  
37 vancomycin and high-level gentamicin resistance genes on the same plasmid in a  
38 clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 1995. 35: 179-84.
- 39 156 Poyart-Salmeron C, Trieu-Cuot P, Carlier C, and Courvalin P. Molecular  
40 characterization of two proteins involved in the excision of the conjugative transposon

- 1 Tn1545: homologies with other site-specific recombinases. *Embo j* 1989. 8: 2425-33.
- 2 157 Rice L B and Carias L L. Transfer of Tn5385, a composite, multiresistance  
3 chromosomal element from *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol* 1998. 180: 714-21.
- 4 158 Tyson G H, Sabo J L, Hoffmann M, Hsu C H, Mukherjee S, Hernandez J et al.  
5 Novel linezolid resistance plasmids in *Enterococcus* from food animals in the USA. *J*  
6 *Antimicrob Chemother* 2018. 73: 3254-58.
- 7 159 Hao W, Shan X, Li D, Schwarz S, Zhang S M, Li X S et al. Analysis of a *poxA*-  
8 and *optrA*-co-carrying conjugative multiresistance plasmid from *Enterococcus*  
9 *faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 2019. 74: 1771-75.
- 10 160 Huang J, Wang M, Gao Y, Chen L, and Wang L. Emergence of plasmid-mediated  
11 oxazolidinone resistance gene *poxA* from CC17 *Enterococcus faecium* of pig origin. *J*  
12 *Antimicrob Chemother* 2019. 74: 2524-30.
- 13 161 農林水産省. 食糧需給表.
- 14 162 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  
15 での消長. 広島県保健環境センター研究報告 2003: 1-20.
- 16 163 AHMED N M, CONNER D E, and HUFFMAN D L. Heat-Resistance of  
17 *Escherichia coli* O157:H7 in Meat and Poultry as Affected by Product Composition.  
18 *Journal of Food Science* 1995. 60: 606-10.
- 19 164 Doyle M P and Schoeni J L. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli*  
20 associated with hemorrhagic colitis. *Appl Environ Microbiol* 1984. 48: 855-6.
- 21 165 Duffy G, Walsh C, Blair I S, and McDowell D A. Survival of antibiotic resistant  
22 and antibiotic sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. *Int J*  
23 *Food Microbiol* 2006. 109: 179-86.
- 24 166 Heuvelink A E, Zwartkruis-Nahuis J T, Beumer R R, and de Boer E. Occurrence  
25 and survival of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in meats obtained from  
26 retail outlets in The Netherlands. *J Food Prot* 1999. 62: 1115-22.
- 27 167 金井美恵子, 大城稚子, 宮澤文雅, 竹田多恵. 種々の食品を-20°Cに冷凍保存した際の  
28 腸管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動. 日本食品保蔵学会誌 2000. 26: 131-37.
- 29 168 和田洋之, 田邊英子, 平山裕子. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. 食品衛生  
30 研究 = Food sanitation research 2002. 52: 73-80.
- 31 169 中川弘, 伊藤武. 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の疫学. 日本食品微生物学会雑誌  
32 2000. 17: 87-111.
- 33 170 増田高志, 有田世乃, 川森文彦, 三輪憲永, 川村朝子, 寺井克哉 他. 腸管出血性大腸  
34 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.
- 35 171 Enne V I, Delsol A A, Davis G R, Hayward S L, Roe J M, and Bennett P M.  
36 Assessment of the fitness impacts on *Escherichia coli* of acquisition of antibiotic  
37 resistance genes encoded by different types of genetic element. *J Antimicrob*  
38 *Chemother* 2005. 56: 544-51.
- 39 172 Lacotte Y, Ploy M C, and Raheison S. Class 1 integrons are low-cost structures  
40 in *Escherichia coli*. *Isme j* 2017. 11: 1535-44.

- 1 173 Gutierrez B, Escudero J A, San Millan A, Hidalgo L, Carrilero L, Ovejero C M  
2 et al. Fitness cost and interference of Arm/Rmt aminoglycoside resistance with the  
3 RsmF housekeeping methyltransferases. *Antimicrob Agents Chemother* 2012. 56:  
4 2335-41.
- 5 174 Ou B, Chen L, Song Y, Yang Y, Zhang Q, Yang Y et al. Impact of acquisition of  
6 16S rRNA methylase RmtB on the fitness of *Escherichia coli*. *J Glob Antimicrob*  
7 *Resist* 2016. 6: 32-38.
- 8 175 Mundt J O. Occurrence of Enterococci: Bud, Blossom, and Soil Studies. *Appl*  
9 *Microbiol* 1961. 9: 541-4.
- 10 176 Mundt J O. Occurrence of enterococci in animals in a wild environment. *Appl*  
11 *Microbiol* 1963. 11: 136-40.
- 12 177 Martin J D and Mundt J O. Enterococci in insects. *Appl Microbiol* 1972. 24: 575-80.
- 13 178 吉田眞一, 柳雄介, 吉開泰信 編. 戸田細菌学 2002.
- 14 179 Gaca A O and Lemos J A. Adaptation to Adversity: the Intermingling of Stress  
15 Tolerance and Pathogenesis in Enterococci. *Microbiol Mol Biol Rev* 2019. 83.
- 16 180 Schleifer K H and Kilpper-Bälz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and  
17 *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis*  
18 comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *International Journal of Systematic*  
19 *and Evolutionary Microbiology* 1984. 34: 31-34.
- 20 181 吉田製薬株式会社. バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)について. 病院感染に関する情  
21 報通信, Y' s Letter 2002. 6.
- 22 182 Starikova I, Al-Haroni M, Werner G, Roberts A P, Sørum V, Nielsen K M et al.  
23 Fitness costs of various mobile genetic elements in *Enterococcus faecium* and  
24 *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 2013. 68: 2755-65.
- 25 183 Manges A R and Johnson J R. Reservoirs of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia*  
26 *coli*. *Microbiol Spectr* 2015. 3.
- 27 184 Manges A R. *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat.  
28 *Clin Microbiol Infect* 2016. 22: 122-29.
- 29 185 Manges A R and Johnson J R. Food-borne origins of *Escherichia coli* causing  
30 extraintestinal infections. *Clin Infect Dis* 2012. 55: 712-9.
- 31 186 Schrag S J, Perrot V, and Levin B R. Adaptation to the fitness costs of antibiotic  
32 resistance in *Escherichia coli*. *Proc Biol Sci* 1997. 264: 1287-91.
- 33 187 Cooke E. *Escherichia coli* - an overview. *J Hyg Camb* 1985. 95: 523-30.
- 34 188 Linton A H, Howe K, Bennett P M, Richmond M H, and Whiteside E J. The  
35 colonization of the human gut by antibiotic resistant *Escherichia coli* from chickens.  
36 *J Appl Bacteriol* 1977. 43: 465-9.
- 37 189 Corpet D E. Antibiotic resistance from food. *N Engl J Med* 1988. 318: 1206-7.
- 38 190 Bettelheim K A, Bushrod F M, Chandler M E, Cooke E M, O'Farrell S, and  
39 Shooter R A. *Escherichia coli* serotype distribution in man and animals. *J Hyg (Lond)*  
40 1974. 73: 467-71.

- 1 191 金森政人, 遠藤英子. 院内感染起因腸内細菌に拡散・伝播する CTX-M 型 ESBL 遺伝  
2 子. 杏林医学会雑誌 2004. 35: 205-14.
- 3 192 Lebreton F, Willems R J L, and Gilmore M S. Enterococcus Diversity, Origins in  
4 Nature, and Gut Colonization. In Gilmore M S, Clewell D B, Ike Y, and Shankar  
5 N (eds.), Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant  
6 Infection. Massachusetts Eye and Ear Infirmary Boston. 2014.
- 7 193 Larsen J, Schönheyder H C, Lester C H, Olsen S S, Porsbo L J, Garcia-Migura  
8 L et al. Porcine-origin gentamicin-resistant Enterococcus faecalis in humans,  
9 Denmark. Emerg Infect Dis 2010. 16: 682-4.
- 10 194 Manson A L, Van Tyne D, Straub T J, Clock S, Crupain M, Rangan U et al.  
11 Chicken Meat-Associated Enterococci: Influence of Agricultural Antibiotic Use and  
12 Connection to the Clinic. Appl Environ Microbiol 2019. 85.
- 13 195 Poulsen L L, Bisgaard M, Son N T, Trung N V, An H M, and Dalsgaard A.  
14 Enterococcus faecalis clones in poultry and in humans with urinary tract infections,  
15 Vietnam. Emerg Infect Dis 2012. 18: 1096-100.
- 16 196 Willems R J, Top J, van Den Braak N, van Belkum A, Endtz H, Mevius D et al.  
17 Host specificity of vancomycin-resistant Enterococcus faecium. J Infect Dis 2000. 182:  
18 816-23.
- 19 197 Lebreton F W R, Gilmore M S. Enterococcus diversity, origins in nature  
20 and gut colonization 2014.
- 21 198 Willems R J, Top J, van Santen M, Robinson D A, Coque T M, Baquero F et al.  
22 Global spread of vancomycin-resistant Enterococcus faecium from distinct nosocomial  
23 genetic complex. Emerg Infect Dis 2005. 11: 821-8.
- 24 199 Hammerum A M. Enterococci of animal origin and their significance for public  
25 health. Clin Microbiol Infect 2012. 18: 619-25.
- 26 200 Freitas A R, Coque T M, Novais C, Hammerum A M, Lester C H, Zervos M J et  
27 al. Human and swine hosts share vancomycin-resistant Enterococcus faecium CC17  
28 and CC5 and Enterococcus faecalis CC2 clonal clusters harboring Tn1546 on  
29 indistinguishable plasmids. J Clin Microbiol 2011. 49: 925-31.
- 30 201 Top J, Willems R, van der Velden S, Asbroek M, and Bonten M. Emergence of  
31 clonal complex 17 Enterococcus faecium in The Netherlands. J Clin Microbiol 2008.  
32 46: 214-9.
- 33 202 Kuch A, Willems R J, Werner G, Coque T M, Hammerum A M, Sundsfjord A et  
34 al. Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary  
35 human Enterococcus faecalis isolates from Europe. J Antimicrob Chemother 2012.  
36 67: 551-8.
- 37 203 McBride S M, Fischetti V A, LeBlanc D J, Moellering R C, Jr., and Gilmore M  
38 S. Genetic Diversity among Enterococcus faecalis. PLOS ONE 2007. 2: e582.
- 39 204 Ruiz-Garbajosa P, Bonten M J, Robinson D A, Top J, Nallapareddy S R, Torres  
40 C et al. Multilocus sequence typing scheme for Enterococcus faecalis reveals hospital-

1 adapted genetic complexes in a background of high rates of recombination. *J Clin*  
2 *Microbiol* 2006. 44: 2220-8.

3 205 Ozawa Y, Tanimoto K, Nomura T, Yoshinaga M, Arakawa Y, and Ike Y.  
4 Vancomycin-resistant enterococci in humans and imported chickens in Japan. *Appl*  
5 *Environ Microbiol* 2002. 68: 6457-61.

6 206 Salyers AA, Gupta A, and Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for  
7 antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol* 2004. 12: 412-6.

8 207 Crémet L, Bourigault C, Lepelletier D, Guillouzouic A, Juvin M E, Reynaud A  
9 et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*  
10 highlighting the interspecies transferability of the blaOXA-48 gene in the gut flora. *J*  
11 *Antimicrob Chemother* 2012. 67: 1041-3.

12 208 Goren M G, Carmeli Y, Schwaber M J, Chmelnitsky I, Schechner V, and Navon-  
13 Venezia S. Transfer of carbapenem-resistant plasmid from *Klebsiella pneumoniae*  
14 ST258 to *Escherichia coli* in patient. *Emerg Infect Dis* 2010. 16: 1014-7.

15 209 Karami N, Martner A, Enne V I, Swerkersson S, Adlerberth I, and Wold A E.  
16 Transfer of an ampicillin resistance gene between two *Escherichia coli* strains in the  
17 bowel microbiota of an infant treated with antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2007.  
18 60: 1142-5.

19 210 Trobos M, Lester C H, Olsen J E, Frimodt-Moller N, and Hammerum A M.  
20 Natural transfer of sulphonamide and ampicillin resistance between *Escherichia coli*  
21 residing in the human intestine. *J Antimicrob Chemother* 2009. 63: 80-6.

22 211 Lambrecht E, Van Coillie E, Van Meervenne E, Boon N, Heyndrickx M, and  
23 Van de Wiele T. Commensal *E. coli* rapidly transfer antibiotic resistance genes to  
24 human intestinal microbiota in the Mucosal Simulator of the Human Intestinal  
25 Microbial Ecosystem (M-SHIME). *Int J Food Microbiol* 2019. 311: 108357.

26 212 Aviv G, Rahav G, and Gal-Mor O. Horizontal Transfer of the *Salmonella enterica*  
27 Serovar *Infantis* Resistance and Virulence Plasmid pESI to the Gut Microbiota of  
28 Warm-Blooded Hosts. *mBio* 2016. 7.

29 213 Lester C H and Hammerum A M. Transfer of vanA from an *Enterococcus faecium*  
30 isolate of chicken origin to a CC17 *E. faecium* isolate in the intestine of cephalosporin-  
31 treated mice. *J Antimicrob Chemother* 2010. 65: 1534-6.

32 214 Sørensen T L, Blom M, Monnet D L, Frimodt-Møller N, Poulsen R L, and  
33 Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant  
34 *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Engl J Med* 2001. 345: 1161-6.

35 215 Lund B, Adamsson I, and Edlund C. Gastrointestinal transit survival of an  
36 *Enterococcus faecium* probiotic strain administered with or without vancomycin. *Int*  
37 *J Food Microbiol* 2002. 77: 109-15.

38 216 Jahan M, Zhanel G G, Sparling R, and Holley R A. Horizontal transfer of antibiotic  
39 resistance from *Enterococcus faecium* of fermented meat origin to clinical isolates of  
40 *E. faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Int J Food Microbiol* 2015. 199: 78-85.

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

- 1 235 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書(平成19年度  
2 食品安全確保総合調査) 2008.
- 3 236 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書(平成20年度  
4 食品安全確保総合調査) 2009.
- 5 237 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書(平成26年度  
6 食品安全確保総合調査) 2015.
- 7 238 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書(平成27年度  
8 食品安全確保総合調査) 2016.
- 9 239 西野由香里, 下島優香子, 森田加奈, 井田美樹, 福井理恵, 黒田寿美代 他. 東京都で  
10 流通する食肉から分離された大腸菌の薬剤耐性. 食品衛生学雑誌 2019. 60: 45-51.
- 11 240 食品安全委員会. 食肉由来耐性菌の全ゲノムシーケンスを用いた薬剤耐性特性解析に  
12 関する研究 2022.
- 13 241 石崎直人, 柴田幹良, 金子誠二, 甲斐明美, 山田澄夫. 国産および輸入食肉における  
14 *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* の汚染状況および分離株の病原遺伝  
15 子保有状況. 日本食品微生物学会雑誌 2007. 24: 94-99.
- 16 242 Russo T A and Johnson J R. Proposal for a new inclusive designation for  
17 extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *J Infect Dis* 2000. 181:  
18 1753-4.
- 19 243 Johnson J R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin*  
20 *Microbiol Rev* 1991. 4: 80-128.
- 21 244 Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M et  
22 al. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract  
23 infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother*  
24 2011. 17: 126-38.
- 25 245 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—.  
26 日本化学療法学会雑誌 2016. 64: 31-65.
- 27 246 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス (JANIS) 公開情報 検査部門.  
28 <http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>.
- 29 247 Dale A P and Woodford N. Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC):  
30 Disease, carriage and clones. *J Infect* 2015. 71: 615-26.
- 31 248 Nicolas-Chanoine M H, Bertrand X, and Madec J Y. *Escherichia coli* ST131, an  
32 intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev* 2014. 27: 543-74.
- 33 249 Matsumura Y, Pitout J D, Gomi R, Matsuda T, Noguchi T, Yamamoto M et al.  
34 Global *Escherichia coli* Sequence Type 131 Clade with *bla*(CTX-M-27) Gene. *Emerg*  
35 *Infect Dis* 2016. 22: 1900-07.
- 36 250 van Essen-Zandbergen A, Smith H, Veldman K, and Mevius D. Occurrence and  
37 characteristics of class 1, 2 and 3 integrons in *Escherichia coli*, *Salmonella* and  
38 *Campylobacter* spp. in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2007. 59: 746-50.
- 39 251 国立感染症研究所. バンコマイシン耐性腸球菌感染症.  
40 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/469-vre.html>.

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

- 1 the H30 subclonal group within ST131 drive a Japanese regional ESBL epidemic. *J*  
2 *Antimicrob Chemother* 2015. 70: 1639-49.
- 3 265 Matsumura Y, Noguchi T, Tanaka M, Kanahashi T, Yamamoto M, Nagao M et  
4 al. Population structure of Japanese extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* and  
5 its relationship with antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2017. 72:  
6 1040-49.
- 7 266 Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, Yasuda M, Yamamoto S, Hayami H et al.  
8 Japanese nationwide surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of  
9 clinical isolates from complicated urinary tract infection cases. *J Infect Chemother*  
10 2015. 21: 623-33.
- 11 267 Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Uehara S et al.  
12 Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute  
13 uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during  
14 2009 and 2010: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus*  
15 *saprophyticus*. *J Infect Chemother* 2013. 19: 393-403.
- 16 268 Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Wada K et al.  
17 Second nationwide surveillance of bacterial pathogens in patients with acute  
18 uncomplicated cystitis conducted by Japanese Surveillance Committee from 2015 to  
19 2016: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and  
20 *Staphylococcus saprophyticus*. *J Infect Chemother* 2019. 25: 413-22.
- 21 269 Kobayashi K, Yamamoto S, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Wada K et al.  
22 The third national Japanese antimicrobial susceptibility pattern surveillance  
23 program: Bacterial isolates from complicated urinary tract infection patients. *J Infect*  
24 *Chemother* 2020. 26: 418-28.
- 25 270 角谷まり子, 一山智, 奈田俊, 飯田悦夫, 竹内純. 名古屋大学病院における腸球菌敗血  
26 症の臨床的検討と臨床分離株の薬剤感受性. *感染症学雑誌* 1991. 65: 1111-15.
- 27 271 Ma X, Kudo M, Takahashi A, Tanimoto K, and Ike Y. Evidence of nosocomial  
28 infection in Japan caused by high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*  
29 and identification of the pheromone-responsive conjugative plasmid encoding  
30 gentamicin resistance. *J Clin Microbiol* 1998. 36: 2460-4.
- 31 272 金山明子, 高橋裕子, 内野卯津樹, 長谷川美幸, 佐藤弓枝, 小林寅哲 他. 血液分離  
32 *Enterococcus* spp. のアミノ配糖体系薬高度耐性株の性状. *日本化学療法学会雜*  
33 *誌* 2005. 53: 177-82.
- 34 273 Araoka H, Kimura M, and Yoneyama A. A surveillance of high-level gentamicin-  
35 resistant enterococcal bacteremia. *J Infect Chemother* 2011. 17: 433-4.
- 36 274 Osuka H, Nakajima J, Oishi T, Funayama Y, Ebihara T, Ishikawa H et al. High-  
37 level aminoglycoside resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*  
38 causing invasive infection: Twelve-year surveillance in the Minami Ibaraki Area. *J*  
39 *Infect Chemother* 2016. 22: 61-3.
- 40 275 Harada S, Shibue Y, Aoki K, Ishii Y, and Tateda K. Prevalence of High-Level

- 1 Aminoglycoside Resistance and Genes Encoding Aminoglycoside-Modifying Enzymes  
2 in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Isolated in a University Hospital  
3 in Tokyo. *Jpn J Infect Dis* 2020. 73: 476-80.
- 4 276 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤  
5 耐性菌に関する食品健康影響評価 (第2版) 2015.
- 6 277 Larsen, J., Schønheyder, H. C., Lester, C. H., Olsen, S. S., et al. Porcine-origin  
7 gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* in humans, Denmark. *Emerging*  
8 *infectious diseases* 2010. 16(4), 682.
- 9 278 Poulsen, L. L., Bisgaard, M., Son, N. T., Trung, N. V., An, H. M., & Dalsgaard, A.  
10 *Enterococcus faecalis* clones in poultry and in humans with urinary tract infections,  
11 Vietnam. *Emerging infectious diseases*. 2012. 18(7), 1096.
- 12 279 Manson, A. L., Van Tyne, D., Straub, T. J., Clock, S., et al. Chicken meat-associated  
13 enterococci: influence of agricultural antibiotic use and connection to the clinic.  
14 *Applied and environmental microbiology*. 2019. 85(22), e01559-19.
- 15 280 広島県. 平成25年度第51回広島県畜産関係業績発表会集録. 2013.
- 16 281 Zaheer, R., Cook, S. R., Barbieri, R., Goji, N., et al. Surveillance of *Enterococcus* spp.  
17 reveals distinct species and antimicrobial resistance diversity across a One-Health  
18 continuum. *Scientific reports*. 2020. 10(1), 3937.
- 19 282 Chow, J. W. Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clinical Infectious Diseases*.  
20 2000. 31(2), 586-589.
- 21 283 池康嘉. 腸球菌 (*Enterococcus*) の病原性因子. *日本細菌学雑誌*. 2017. 72(2), 189-  
22 211.
- 23 284 Baumgartner, M., Bayer, F., Pfrunder-Cardozo, K. R., Buckling, A., et al. Resident  
24 microbial communities inhibit growth and antibiotic-resistance evolution of  
25 *Escherichia coli* in human gut microbiome samples. *PLoS biology*. 2020. 18(4),  
26 e3000465.
- 27 285 Johnson, J. R., Porter, S. B., Johnston, B., Thuras, P., et al. Extraintestinal  
28 pathogenic and antimicrobial-resistant *Escherichia coli*, including sequence type 131  
29 (ST131), from retail chicken breasts in the United States in 2013. *Applied and*  
30 *Environmental Microbiology*. 2017. 83(6), e02956-16.
- 31 286 La Combe, B., Clermont, O., Messika, J., Eveillard, M., et al. Pneumonia-specific  
32 *Escherichia coli* with distinct phylogenetic and virulence profiles, France, 2012–2014.  
33 *Emerging infectious diseases*. 2019. 25(4), 710.
- 34 287 Clinical & Laboratory Standards Institute. CLSI M100-ED33:2023 Performance  
35 Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd Edition.  
36 <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED33:2023&scope=user>(accessed 2023-9-1).
- 37  
38 288 Zárata SG, De la Cruz Claire ML, Benito-Arenas R, Revuelta J, Santana AG,  
39 Bastida A. Overcoming Aminoglycoside Enzymatic Resistance: Design of Novel  
40 Antibiotics and Inhibitors. *Molecules*. 2018;23(2):284.

- 1 289 農林水産省動物医薬品検査所. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐  
2 性モニタリング結果 (未公表)
- 3 290 Freitas AR, Tedim AP, Almeida-Santos AC, et al. High-Resolution Genotyping  
4 Unveils Identical Ampicillin-Resistant *Enterococcus faecium* Strains in Different  
5 Sources and Countries: A One Health Approach. *Microorganisms*. 2022;10(3):632.
- 6 291 Francois Lebreton, Rob J. L. Willems, and Michael S. Gilmore. *Enterococcus*  
7 Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. *Enterococci: From Commensals*  
8 to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Ed. by Michael S Gilmore, Don B  
9 Clewell, Yasuyoshi Ike, and Nathan Shankar. 2014. NIH. U.S.A.
- 10 292 Nelson I. Agudelo Higueta and Mark M Huycke. *Enterococcal Disease,*  
11 *Epidemiology, and Implications for Treatment.* *Enterococci: From Commensals to*  
12 *Leading Causes of Drug Resistant Infection.* Ed. by Michael S Gilmore, Don B  
13 Clewell, Yasuyoshi Ike, and Nathan Shankar. 2014. NIH. U.S.A.
- 14 293 Christopher J. Kristich, Louis B. Rice, and Cesar A. Arias. *Enterococcal Infection—*  
15 *Treatment and Antibiotic Resistance.* *Enterococci: From Commensals to Leading*  
16 *Causes of Drug Resistant Infection.* Ed. by Michael S Gilmore, Don B Clewell,  
17 Yasuyoshi Ike, and Nathan Shankar. 2014. NIH. U.S.A.
- 18 294 Danielle A. Garsin, Kristi L. Frank, Jouko Silanpää, Frederick M. Ausubel, Axel  
19 Hartke, Nathan Shankar, and Barbara E. Murray. *Pathogenesis and Models of*  
20 *Enterococcal Infection.* *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug*  
21 *Resistant Infection.* Ed. by Michael S Gilmore, Don B Clewell, Yasuyoshi Ike, and  
22 Nathan Shankar. 2014. NIH. U.S.A.
- 23 295 Kelli L. Palmer, Willem van Schaik, Rob J. L. Willems, and Michael S. Gilmore.  
24 *Enterococcal Genomics.* *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug*  
25 *Resistant Infection.* Ed. by Michael S Gilmore, Don B Clewell, Yasuyoshi Ike, and  
26 Nathan Shankar. 2014. NIH. U.S.A.
- 27 296 Ingolf F. Ness, Dzung B. Diep, and Yasuyoshi Ike. *Enterococcal Bacteriocins and*  
28 *Antimicrobial Proteins that Contribute to Niche Control.* Ed. by Michael S Gilmore,  
29 Don B Clewell, Yasuyoshi Ike, and Nathan Shankar. 2014. NIH. U.S.A.
- 30 297 Zinsser H and Joklik W K. *Zinsser microbiology.* 20th ed ed. Appleton & Lange.  
31 1992.
- 32 298 MSD マニュアル家庭版. 尿路感染症 (UTI) の概要. <https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0/05-%E8%85%8E%E8%87%93%E3%81%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87-%EF%BC%88uti%E5%BC%89/%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87-uti-%E3%81%AE%E6%A6%82%E8%A6%81>