

2008J7003A

2008J7003B

薬剤耐性食中毒菌サーベイランスに関する研究

(課題番号：H18-食品-一般-003)

平成 20 年度総括・分担研究報告書
及び

平成 18～20 年度総合研究報告書

(厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業)

研究代表者 渡辺 治雄

国立感染症研究所 細菌第一部

平成 21(2009)年 4 月

目次

厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業

1. 平成 18～20 年度総合研究報告書

- 薬剤耐性食中毒菌サーベイランスに関する研究…………… 97
研究代表者 渡辺 治雄 国立感染症研究所

2. 平成 18～20 年度分担総合研究報告書

- (I) サルモネラをはじめとした食中毒菌の薬剤耐性に関する遺伝学的研究…………… 118

研究分担者 泉谷 秀昌 国立感染症研究所
研究協力者 寺嶋 淳 国立感染症研究所
松本 裕子 横浜市衛生研究所

- (II) 食品・ヒト由来食中毒細菌の薬剤耐性の疫学的研究…………… 129

研究分担者 山口 正則 埼玉県衛生研究所
研究協力者 倉園 貴至 埼玉県衛生研究所
大塚佳代子 埼玉県衛生研究所
上野 裕之 さいたま市健康科学研究センター

- (III) ヒト由来腸内細菌の薬剤耐性に関する疫学的研究…………… 143

研究分担者 甲斐 明美 東京都健康安全研究センター
研究協力者 金子 誠二 東京都健康安全研究センター
横山 敬子 東京都健康安全研究センター
小西 典子 東京都健康安全研究センター

- (IV) 食中毒菌の薬剤耐性獲得のリスクマネージメントに関する研究…………… 155

研究分担者 五十君静信 国立医薬品食品衛生研究所
浅井 鉄夫 農林水産省動物医薬品検査所
田口 真澄 大阪府立公衆衛生研究所
甲斐 明美 東京都健康安全研究センター
研究協力者 山本 茂貴 国立医薬品食品衛生研究所
岡田由美子 国立医薬品食品衛生研究所
朝倉 宏 国立医薬品食品衛生研究所
山崎 学 国立医薬品食品衛生研究所
石和 玲子 国立医薬品食品衛生研究所
入口 翔一 国立医薬品食品衛生研究所
横山 敬子 東京都健康安全研究センター
西本 清仁 大分県食肉衛生検査所

(V) 家畜由来腸内細菌の疫学的研究..... 166

研究分担者	浅井 鉄夫	農林水産省動物医薬品検査所
	鮫島 俊哉*	農林水産省動物医薬品検査所 * 現農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所
研究協力者	石川 整	農林水産省動物医薬品検査所
	小池 良治	農林水産省動物医薬品検査所
	荻野 智絵	農林水産省動物医薬品検査所
	小澤真名緒	農林水産省動物医薬品検査所

(VI) 家畜由来腸内細菌の薬剤耐性化機構の解析..... 177

研究分担者	秋庭 正人	農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所
研究協力者	楠本 正博	農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所
	岩田 剛敏	農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所
	片岡 康	日本獣医生命科学大学獣医微生物学教室

(VII) 食品汚染腸内細菌の薬剤耐性疫学..... 196

研究分担者	田口 真澄	大阪府立公衆衛生研究所
研究協力者	勢戸 和子	大阪府立公衆衛生研究所
	河原 隆二	大阪府立公衆衛生研究所
	山崎 涉	大阪府立公衆衛生研究所
	坂田 淳子	大阪府立公衆衛生研究所
	井上 清	大阪府立公衆衛生研究所
	塚本 定三	大阪府立公衆衛生研究所
	山形 晃明	関西空港検疫所
	鎌倉 和政	関西空港検疫所
	林 昭宏	関西空港検疫所
	江田 淳二	関西空港検疫所
	井村 俊郎	関西空港検疫所
	柏樹 悦郎	関西空港検疫所

(VIII) 犬の糞便由来大腸菌と腸球菌の薬剤耐性調査..... 214

研究分担者	田村 豊	酪農学園大学獣医学部獣医公衆衛生学教室
研究協力者	石原加奈子	酪農学園大学獣医学部獣医公衆衛生学教室

3. 研究発表一覧..... 226

薬剤耐性食中毒菌サーベイランスに関する研究

研究代表者 渡辺治雄 国立感染症研究所副所長

研究要旨：

農林サイドと厚生サイドの横の連携体制を構築し、家畜、食肉およびそれを摂取した結果起こった下痢症患者より分離される食中毒性細菌（サルモネラ、カンピロバクター、大腸菌、MRSA）の耐性状況を体系的及び経時的に調査を行った。その結果、以下のことが明らかになった。①病畜由来サルモネラ株において、フルオロキノロンに対する耐性株が認められた。下痢症患者からも同様にそれらに耐性の菌が分離され、治療に抵抗性を示す事例も観察された。家畜及び患者から分離されたフルオロキノロン耐性 *S. Typhimurium* は、MLVA 解析の結果、同一クローン由来が示唆された。② 第3世代セファロスポリン耐性サルモネラも分離され、それらの中に AmpC 型βラクタマーゼ遺伝子 (*bla_{CMY-2}*) が染色体上に1コピー存在する株があった。染色体上に存在した遺伝子が伝達性プラスミドに転移し、その後他の菌種に伝達され、また染色体に入り込む、そのような伝播様式で拡散していると考えられた。③フルオロキノロン剤 (CPFX) と第3世代セフェム系薬剤 (CTX) の両剤に対して耐性を示すサルモネラが下痢症患者由来株の中に2株見出された。臨床的に危惧されるケースがついに出現した。④肉用牛と肉用鶏から分離されたフルオロキノロン耐性 *C. jejuni* の分離頻度は平均して各年 30%前後であった。豚由来フルオロキノロン耐性 *C. coli* の分離頻度は、2004年度から徐々に増加傾向にある。人のカンピロバクター一症の第一次選択薬である EM に対する耐性は、*C. coli* の約 30%で認められたが、*C. jejuni* には全く認められなかった。⑤ペット犬の糞便からフルオロキノロン耐性サルモネラが分離され、ヒトへの伝播が示唆された。ペット由来大腸菌の調査では、耐性菌の出現率はかなり高く、ABPC に対して 30.6%、第3代セフェム剤に対して 14.3%、フルオロキノロンに対して 17.7%であった。⑥食肉（牛肉、鶏肉）から約 1%に MRSA が検出された。ヒトから分離される MRSA とはコアグラマーゼ型、エンテロトキシン型で異なっており、直接的な人への伝播を示唆するデータは得られていない。

研究分担者：

秋庭正人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所
浅井鉄夫 農林水産省動物医薬品検査所
五十君静信 国立医薬品食品衛生研究所
石川 整 農林水産省動物医薬品検査所
泉谷秀昌 国立感染症研究所
甲斐明美 東京都健康安全研究センター
鮫島俊哉* 農林水産省動物医薬品検査所
(*現農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所)
田口真澄 大阪府立公衆衛生研究所
田村 豊 酪農学園大学獣医学部

獣医公衆衛生学教室

山口正則 埼玉県衛生研究所

A. 研究目的：

家畜の細菌感染症を治療して疾病による損耗を最小限に抑制し、安全な畜産物を安定生産するため、動物用抗菌薬が使用されているが、食用動物へ抗菌性物質を使うことにより出現した薬剤耐性菌または耐性遺伝子が食物連鎖を介して人へ伝播し、人の細菌感染症の治療を困難にするという潜在的な危険性について WHO, CODEX を中心に議論されている。一方、わが国においては、家畜、食肉およびそれを摂取した結果起こった下痢症患者より分離される食中毒性細菌の耐性状況を体系的及び経時的に調査した情報が少な

い。そのため、我が国の動物性抗菌薬使用とその結果起こる薬剤耐性菌の健康被害に関するリスクを解析することを困難にしている。当研究においては、まずは農林サイドと厚生サイドの横の連携体制を通し、家畜、食材、患者から分離される食中毒細菌（サルモネラ、カンピロバクター、大腸菌、MRSA）の薬剤耐性状況を調査する体制を確立し、経時的な薬剤耐性の動向を調査し、その傾向を明らかにすることにある。その上で現存する耐性遺伝子の分布、その伝播状況を把握し、対策に生かせる情報の蓄積を行う。班員としては、家畜等の動物から分離される耐性菌調査を農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所、農林水産省動物医薬品検査所を中心としたチームが担当、食肉から分離される耐性菌の調査を国立医薬品食品衛生研究所、東京都健康安全研究センター、大阪府立公衆衛生研究所、埼玉県衛生研究所のチームが中心に担当、患者由来耐性菌の調査を国立感染症研究所、及び地方衛生研究所のチームが担当、及び犬等の愛玩動物由来耐性菌調査を酪農学園大学獣医学部獣医公衆衛生学教室が担当した。

B. 研究結果概要

1. サルモネラの疫学、解析

1) 家畜等動物由来サルモネラ

a) 家畜由来サルモネラの薬剤感受性状況：

2004～2007年に健康家畜から分離されたサルモネラは、Infantisが約半数を占め、次いでTyphimurium (15%)であった。一方、病畜由来株の血清型は、牛及び豚由来株ではTyphimurium、鶏由来株ではInfantisが優勢だった。

健康家畜由来株では、DSM及びOTCに対する耐性率は約60%を示し、KM及びTMPでは約40%、その他の薬剤に対する耐性率は20%未満であった（図1）。病畜由来株では、DSM及びOTCに対する耐性率は約60%、ABPC及びKMに対する耐性率は30%を示した。また、病畜由来株において、CEZ及びERFXに対する耐性株が認められた（図2）。

b) 多剤耐性 *S. Typhimurium* :

牛由来 *S. Typhimurium* 104株のうち、DT104 関連株は全体の31%であった。その他、DT104は、豚由来48株中2株(4%)、鶏由来8株中1株(13%)で認められた。牛由来 *S. Typhimurium* では、1.0kbp クラス1インテグロン、*bla*TEM 及び *aadA*I を保有し ABPC・DSM・KM・OTC 耐性を示す株が48株(46%)で優勢に認められた。豚由来 *S. Typhimurium* で優勢であった株は、DSM・OTC 耐性を示す株で、27株(56%)で認められた。

c) 牛由来フルオロキノロン耐性 *S. Typhimurium* :

ERFX耐性 *S. Typhimurium* [NA (256 µg/ml) 及びERFX (16 µg/ml)] が2005年に血便を呈し死亡した牛から分離された。GyrA (S83F, D87N) と ParC (S80R) のキノロン耐性決定領域 (QRDR) に変異が認められた。*bla*_{OXA-30} 保有し、ABPC-CP-DSM-GM-OTC-NA-TMPに耐性を示す多剤耐性DT12であった。

2006-2007年に上記同一農場の異なる牛の下痢便から分離されたERFX耐性 *S. Typhimurium* は、NA (32 µg/ml) 及びERFX (4 µg/ml) 耐性で、*qnrS*1を保有していた。

2002-2007年に分離された *S. Typhimurium* 237株では、*qnrS* 遺伝子の陽性率は0.8%であった。

d) プロイラー由来 CMY-2 型 β ラクタマーゼ産生サルモネラ :

2005年に分離された *S. Infantis* と 0型別不能株は *bla*_{CMY-2} を保有し、2006年に分離された *S. Infantis* は *bla*_{CTX-M-2} を保有していた。分離された4農場における薬剤使用状況は、1農場でABPCとST合剤が使われていたが、他の農場で抗菌剤は使用されていなかった。

e) イヌおよびネコ由来サルモネラ :

フルオロキノロン耐性サルモネラが分離されたヒトの事例で、ペットとの関連が強く疑われたため、イヌおよびネコのサルモネラ保菌状況調査を行った（表1）。動物指導センターに収容されたイヌ619頭、ネコ323頭の便を材料として実施した。イヌでは619頭中8頭(1.3%)、ネコでは323頭中10頭(3.1%)からサルモネラが分離された。薬剤感受性では、ネコ

から分離された Typhimurium でフルオロキノロン耐性が確認された。QRDR におけるアミノ酸変異を調べた結果、*gyrA* で 2 つのコドン (83 位のセリン、87 位のアスパラギン酸)、*parC* (80 位のセリン) および *parE* (458 位のセリン) の変異が確認された。これは 2003 年に分離されたヒト由来 Typhimurium と同じ遺伝子変異を示した。

2) 食品由来:

a) 食肉由来菌株:

汚染実態調査のため、2006 年から 2008 年にかけて、埼玉県内の卸売り市場等で食肉及び食肉製品 273 検体を購入し、検査をした。その結果、10.3% からサルモネラ 29 株が分離された。分離株について薬剤感受性試験を行った結果、Typhimurium 2 株、Infantis 2 株を除きいずれかの薬剤に対して耐性を示したが、フルオロキノロン剤や CTX に対して耐性を示した株はなかった。2006~2008 年大阪府での 1210 鶏肉検体検査では、26.0% からサルモネラが分離された。その中で国産鶏肉の 677 検体の 44.5% からサルモネラが分離された。*S. Infantis* が 72.3% と最も多かった。サルモネラの 95.7% が耐性菌であった。その中で CTX に耐性および中間、または CPDX に耐性を示した菌株が国内産鶏肉由来で 28 株 (8.4%) あった。14 株が ESBL 産生、14 株が AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生であった。ESBL 産生株は *S. Infantis* 11 株 (耐性遺伝子型 CTX-M-2、CTX-M-3、CTX-M-14、TEM-52、SHV-5-2a)、*S. Manhattan* 2 株 (CTX-M-2、TEM-52) および *S. Typhimurium* (CTX-M-2) であり、AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生株は 14 株とも *S. Infantis* (CMY-2) であった。NA 耐性菌は国産鶏肉 33 株 (9.9%)、国産牛肉 1 株、外国産食肉で 2 株認められた。CPFX 耐性株は分離されなかった。

3) 患者由来:

a) 国内発生ヒト由来菌株 (フルオロキノロン剤耐性、CTX 耐性株の存在):

大阪地区患者由来サルモネラ 81 株は 17 の血清型に型別され、*S. Enteritidis* が最も多い血清型であった。NA 耐性菌は患者で 3 事例 (14.3%)、保菌者で 5 株 (19.2%) 認められた。CPDX 耐性の *S. Infantis* が保菌者由来株で 1 株あり、

AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生、*bla*CMY-2 保有株であった。

埼玉県内で 2006~2008 年に、散発下痢症患者及び食品従事者の検便などにおいて健康者から分離されたサルモネラ 465 株は 55 血清型に型別され、最も多く分離されたのは、*S. Enteritidis* が 101 株、次いで *S. Typhimurium* が 59 株、*S. Thompson* が 27 株の順であった。この 465 株について薬剤感受性試験を実施した結果、供試した 465 株のうち 168 株 (36.1%) が 12 薬剤のいずれかに耐性を示した。最も多く分離された *S. Enteritidis* では 101 株のうち 57 株 (56.4%) が耐性を示し、*S. Typhimurium* では 59 株のうち 31 株 (52.5%) が耐性を示した。4 剤以上の薬剤に耐性を示す多剤耐性株が 40 株分離された。医療現場で使用頻度の高いフルオロキノロン剤 (CPFX) や第 3 世代セフェム系薬剤の CTX に対して耐性を示すサルモネラが 17 株 (CPFX 耐性 16 株、CTX 耐性 3 株、このうち両者に耐性のもの 2 株) 分離された。その血清型は Typhimurium が 9 株 (CPFX 耐性、このうち 2 株は CTX にも耐性)、Typhi (CPFX 耐性)、Kentucky (CPFX 耐性)、Schwarzengrund (CPFX 耐性) がそれぞれ 1 株、残りの 5 株 (4 株は CPFX 耐性、1 株が CTX 耐性) は型別不能であった。

大阪、東京、埼玉で分離されたサルモネラ全血清型の耐性菌の年次推移をまとめたものを図 3 に示す。CPFX 耐性菌が分離されてきているのが特徴である。CTX 耐性菌も低頻度であるが存在する。図 4、5、6 にはその中で *S. Typhimurium*、*S. Enteritidis*、*S. Infantis* の耐性をまとめた。図 7 に血清型別サルモネラのナリジクス酸耐性分離率の年次推移を示す。図 8 には血清型別サルモネラのフルオロキノロン耐性分離率の年次推移を示す。

b) フルオロキノロン耐性菌感染事例:

上記の 17 例の主な事例を示す。*S. Typhi* の事例は、タイ、インドを 50 日間旅行後、発熱を主訴とする患者より分離された。治療は収容された病院において感受性試験では感受性を示した CTX で治療を試みたが、効果が見られず、ミノサイクリンとフォスフォマイシンの投与

により、解熱、回復した。図9にペットの感染が疑われた事例の経過を示す。下痢、発熱の症状を呈した1歳の幼児からフルオロキノロン耐性サルモネラが分離された。患者下痢発症数日前に飼い猫の下痢が見られ動物病院を受診していた。残念ながらこのとき菌検索は行われていなかったために、猫が下痢患者と同じサルモネラを排菌していたのかは不明である。このように飼い犬、飼い猫が下痢をしていた事例が他にも2事例があった。動物からの菌の分離を行っていないので、確実な因果関係は証明されていない。

c) 海外渡航者下痢症患者由来菌株：

関西空港検疫所で2001年1月～2007年3月に分離したサルモネラ302株からNA耐性(R)が76株、中間(I)が14株認められた。高度CPFVX耐性2株のQRDRの変異は、2001年分離の*S. Schwarzengrund*では*gyrA*遺伝子の83位のSerがPhe、87位のAspがGlyに、*parC*遺伝子の80位のSerがArgに変異していた。2004年分離の*S. Singapore*では*gyrA*遺伝子の83位のSerがPhe、87位のAspがAsnに変異していた。CPFVXのMICが0.25～2.0μg/mLの中間(I)を示した25株は、21株が*qnrS1*で、4株が*qnrS2*であった。QRDRの変異は全てで認められなかった。*qnrS1*保有株は*S. Corvallis* 17株、*S. Typhimurium* 2株、*S. Braenderup* 1株、*S. Montevideo* 1株であった。*qnrS2*保有株は*S. Agona* 1株、*S. Alachua* 1株、*S. Braenderup* 2株であった。

d) *S. Typhimurium* フルオロキノロン(FQ)耐性株のMLVA解析：

これまでに分離されたフルオロキノロン(FQ)耐性*S. Typhimurium*に関し、他のST株と併せてMLVAを行った。解析の結果、グループの1つとして流行性の多剤耐性DT104があるが、FQ耐性株(ヒト由来および動物由来)はそれとは異なり、ユニークなグループを形成した(図10)。FQ耐性株は同一クローン由来が伝播していると考えられた。

e) 牛由来セファロsporin耐性*S. Typhimurium*の解析：

今回分離された牛由来*Salmonella Typhimurium*セファロsporin耐性を規

定するAmpC型βラクタマーゼ遺伝子(*bla_{CMY-2}*)が染色体上に1コピー存在することを明らかにした。*bla_{CMY-2}*は*Citrobacter freundii*の染色体に存在したものがプラスミドに転移し、その後、他の腸内細菌に広がったと考えられている。今回分離された株は、そのプラスミドの一部が染色体上に挿入されることによって作られた可能性を示した。AmpC型βラクタマーゼ遺伝子(*bla_{CMY-2}*)の存在部位、およびその移動のモデルを図11に示した。染色体上に存在した遺伝子が伝達性プラスミドに転移し、その後他の菌種に伝達され、また染色体に入り込む、そのような伝播様式で拡散していると考えられた。

II. カンピロバクターの疫学

1) 健康な家畜の糞便から分離したカンピロバクター：

2006-2007年度に全国の家畜保健衛生所で健康な家畜の糞便から分離したカンピロバクター306株(牛31株、豚92株、採卵鶏92株、肉用鶏91株)を用いた。ERFXに対する耐性は、*C. jejuni*(H18, H19: 37.5%, 25.8%)(図12)及び*C. coli*(30.2%, 53.8%)(図13)で認められた。人のカンピロバクター症の第一次選択薬であるEMに対する耐性は、*C. coli*の約30%で認められたが(図13)、*C. jejuni*には全く認められなかった(図12)。ABPC耐性*C. jejuni*42株中40株が*bla_{OXA61}*を保有していた。肉用牛と肉用鶏から分離されたフルオロキノロン耐性*C. jejuni*の分離頻度の推移を図14に示す。平均して30%前後の株に耐性が見られた。図15に豚由来フルオロキノロン耐性*C. coli*の分離頻度を示す。2004年度から徐々に増加傾向にあることが読める。

2) 国産鶏肉由来菌株：

大阪府で流通している国産鶏肉201検体を検査し84検体(41.8%)からカンピロバクターが分離された。*C. jejuni*では79株中21株(26.6%)がキノロン耐性であった。

3) 患者由来株：

東京都内散发下痢症患者由来*C. jejuni*182株ではキノロン系薬剤耐性株

が49株(26.9%), TC耐性が37株(20.3%), 感受性株96株(52.7%)であった。一方 *C. coli* では13株中11株(84.6%)がいずれかの薬剤に耐性を示す株であった。キノロン系薬剤耐性株は8株(61.5%)であった。

大阪、東京、埼玉県で患者から分離された *C. jejuni* のフルオロキノロン(FQ)、TC、EM耐性菌の分離率の年次推移をまとめたものを図16に示す。FQ耐性菌分離率は、家畜由来の耐性率とほぼ同じである。EM耐性率は依然として低く、これも家畜由来株のEM耐性率と同様な傾向である。

III. 腸管出血性大腸菌の解析

埼玉県内で2008年に、ヒトから分離されたEHEC 104株〔内訳は0157:H7(VT1&2産生)が37株、次いで0157:H7(VT2産生)の29株等〕の耐性率は28.8%であった。最も多かったのはSM・TC・ABPC耐性で12株、次いでSM・ABPC・ST耐性が5株分離された。今回はフルオロキノロン剤や第3、第4世代セフェム系薬剤に対する耐性菌は検出されなかった。東京都における2006年から2008年のEHEC 554菌株の調査では、各薬剤に対する耐性率は、(SM、Su、TC、ABPC)耐性が10-25%と比較的高かった。また、治療において重要な薬剤の一つであるF(ホスホマイシン)に対する耐性率は3%弱を推移していた。

IV. MRSAの検出

2008年に大阪府内で流通している食肉392検体からMRSAを4株分離した。国内産鶏肉、国内産豚肉、国内産牛肉、外国産合鴨それぞれ1検体から分離された。検出率は1.0%であった。4株のオキサシリンのMICは4 μ g/mL以上であり、*mecA* 遺伝子を保有していた。

東京都で食中毒関連検体から分離された370株の黄色ブドウ球菌についてMRSAスクリーン培地上での発育を調べた結果、3株(0.8%)がMRSAであった。MRSAが検出された食品は、鶏もも肉(参考品)、豚バラ肉(参考品)および焼き鮭(残品)であった。分離されたMRSA 3株は全て *mecA* 遺伝子を保有しており、コアグラージェⅢ型、エンテロトキシンC産生株であ

った。

V. 大腸菌の調査

1) 家畜由来:

健康家畜由来大腸菌のナリジクス酸(NA)耐性の分離頻度の年次推移を図17に示す。プロイラーから分離される大腸菌の30%がこの数年来、耐性を示す。牛、豚由来大腸菌ではNA耐性率は5%前後である。同大腸菌のフルオロキノロン耐性率はプロイラー由来が一番高く5%前後を推移していた。

2) 犬由来:

犬176頭から147株の大腸菌が分離された。53.7%は供試した全ての薬剤に感受性を示したが、46.3%はいずれかの薬剤に耐性を示した。ペニシリン系抗菌剤であるABPCとAMPCに対して30.6%が耐性を示した。また、第一世代セフェム系抗菌剤であるCEZとCEX、さらに第三世代のCPDXの全てに耐性を示したものが14.3%に認められた。17.7%はFQ抗菌剤であるERFXに耐性を示した。PFGE遺伝型別解析の結果、犬由来株と人由来株間で95%以上の高い相同率を示す株は認められなかった。

2) ペット由来:

2005年4月から2007年3月までに東京地区にて、二次診療を受診した犬、猫、小鳥、エキゾチックアニマルなどの症例のうち、910症例(2005年度581症例、2006年度329症例)が細菌感染症と診断され、このうち58症例(6.4%)で起因菌として大腸菌が分離同定された。このうち33株(55.9%)は3剤以上に耐性を示す多剤耐性菌であった。第3世代セファロスポリン、CTFとFQ系薬剤、ERFXの耐性率は、それぞれ39.0%及び54.2%であった。ERFXに対するMICが512<または512 μ g/mlを示した5株のトポイソメラーゼにおけるアミノ酸置換部位の同定を試みたところ、全ての株でGyrAの2カ所(Ser83→Leu、Asp87→Asn)及びParCの1カ所(Ser80→Ile)に同じ変異が認められた。

C. 考察

近年、食中毒細菌(代表的な食中毒細菌であるサルモネラ、カンピロバクター、腸

管出血性大腸菌等)の治療薬剤に対する耐性化の進行が問題となっている。特に第一選択薬として治療に汎用されるフルオロキノロン系剤耐性菌や第3世代、第4世代セフェム系薬剤に対する耐性化は患者の治療に困難を生じさせる可能性が高いため、その耐性化の動向を監視し、的確な情報を臨床の場に提供することが急務となっている。また、その耐性獲得の場がどこにあるのか、それを解明し的確なる拡大阻止対策に結び付けることにより、食中毒菌の耐性化をストップあるいは減少させることが重要な課題となっている。それらに対応するため、今回の研究班においては、家畜等の動物におけるサルモネラ、カンピロバクター、大腸菌の耐性状況の調査、食材・食肉等を汚染しているそれら細菌の耐性状況調査および患者から分離される菌の耐性状況の調査を行い、現状を正しく把握するためのデータを得るサーベイランス体制の確立を行った。農林サイドと厚生サイドの連携による協力体制の確立が図られた意義は大きい。また、コンパニオンアニマルが持つ菌がヒトに感染を起こし、その耐性菌がヒトに健康被害を起こす事例がみられるようになってきていることから、ヒトに直接接触する動物であるペット類の薬剤耐性状況も今回の調査に加えた。

その結果、サルモネラにおいては、健康動物が保菌しているサルモネラの血清型と病畜が排菌する血清型において違いがあるもののSM、TC、KMなどに対する耐性率には変わりがなかった。しかし、CTX(第3世代、第4世代セフェム系薬剤)、ERFX(フルオロキノロン系剤)に対する耐性は病畜から多く分離される傾向があった。患者から分離される、特に *S. Typhimurium* の中にフルオロキノロン耐性菌が存在し、治療に抵抗性を示す事例がみられるようになってきていることが特徴的である。患者への耐性菌の感染ルートが食肉の摂取から由来しているという直接的な証拠は現在のところないが、今後の疫学的調査においてその因果関係を追及することは重要な課題である。感染事例の中に、先行する下痢を呈するペット(犬、猫)との接触が報告される事例が少なからずみら

れる。そのペットから菌の分離を試みていない事例が多いので、それらの因果関係を直接的に証明はできていない。だが、動物指導センターに収容された犬、猫の調査からフルオロキノロン耐性 *S. Typhimurium* が分離されていることから、ペットを通しての感染は十分考えられる。今後はペットと飼い主との関係を調査するためにも獣医との連携が必要である。そのペットがどのようなルートで耐性菌に感染したのかも重要な課題である。ペットに与えられる餌との関係が考えられるので、今後調査をする必要がある。

家畜および食肉の調査から第3世代、第4世代セフェム系薬剤耐性サルモネラ(ESBL産生、AmpC型 β -ラクタマーゼ産生)がかなり分離されている。セファロスポリン耐性サルモネラは、セファロスポリンが承認されていない鶏からも分離され、伝達性プラスミ上にCMY-2やCTX-M-2遺伝子を保有していた。セファロスポリン耐性サルモネラは、2006年以降、牛及び肉用鶏由来Newport、Typhimurium、Infantis、Senftenbergなど多様な血清型で認められている。また、下痢症患者由来株の中にも第3世代セフェム系薬剤のCTXに耐性の菌株が3株分離された。そのうち2株はフルオロキノロン系剤にも耐性であり、第3世代、第4世代セフェム系薬剤とフルオロキノロン系剤の両剤に耐性である菌がつい出現してきた。現在、全身性サルモネラ感染症の治療における第一選択薬である両剤に耐性な菌の出現は臨床現場に大きな衝撃をもたらす可能性が高い。一番危惧されていたケースである。幸いこの患者においてはフォスフォマイシンの治療に反応したケースであるが、この型の菌株の推移に注意を払う必要がある。

MLVAの解析からフルオロキノロン系剤耐性 *S. Typhimurium* は他の耐性菌とは異なるクローンで、単一クローンの進展であることが判明した。この型の菌が環境へ拡大し、そこへプラスミド由来であるESBL産生、AmpC型 β -ラクタマーゼ産生遺伝子が伝達されると、容易に両剤に耐性な菌が生成され、伝播していくことが

予想され、上記の例はそれが現実となつてきていることを表しているのであろう。今後、さらにサーベイランスを強化して監視していくと共に、それらのクローンが拡大しないような抗菌薬の使用制限を行う必要がある。

健康家畜の糞便由来カンピロバクターでは、畜種により分離血清型に特徴があること、及び *C. jejuni* に比べ、*C. coli* に薬剤耐性が多く認められることが分かった。特に、カンピロバクター腸炎の第一次選択薬である EM に対して、*C. coli* は高い耐性率を示したが、人のカンピロバクター腸炎の主な原因である *C. jejuni* は家畜由来全株およびヒト下痢症由来株で EM に対して感受性であったことから人の医療の観点からは依然としてマクロライド系薬剤は有効であると考えられた。健康家畜由来カンピロバクターの薬剤感受性の動向として、*C. jejuni* と *C. coli* ともにフルオオキノロン耐性の増加傾向が認められた。増加要因として、肉用鶏由来 *C. jejuni* 及び豚由来 *C. coli* における ERFX 耐性の増加に起因していた。しかし、JVARM の調査においては肉用鶏や豚由来の大腸菌やサルモネラでのキノロン (NA, ERFX) 耐性の増加は認められていない。現在、その現象の差異の原因および動物におけるフルオオキノロン剤の流通量との関連について解析中である。

ヒト由来 EHEC 0157 株について薬剤感受性試験を行った結果、耐性菌出現率は毎年 15% 前後であったが、耐性菌の増加傾向がわずかに認められた。また、分離数は少ないが 5 薬剤あるいは 6 薬剤に耐性を示した多剤耐性株も出現しているため、動向には注意が必要である。キノロン系薬剤に対する耐性化は 0157 ではその傾向は認められなかった。

市販食肉および食中毒関連食品中の MRSA 汚染を調べた結果、市販食肉や食中毒関連食品の約 1% から MRSA が検出された。MRSA 3 株のコアグラマーゼ型は III 型、エンテロトキシン C 産生性であり、人から分離される主な型とは異なっていた。これらの株の人への健康被害を及ぼす可能性については現在のところ不明であるが、今後、更に食品中の汚染状況を把握

すると共に、ヒト由来株との比較も行っていく必要がある。

伴侶動物である犬由来大腸菌がフルオロキノロン剤に対して高率に耐性を示す実態が明らかとなった。これまでの家畜衛生分野におけるモニタリング調査結果から、食用動物の腸管に生息する大腸菌では 0~9% の ERFX 耐性率であった。今回の調査では、犬由来の大腸菌で 17.7% と極めて高い耐性率であることが特徴的であった。PFGE 解析により、同じ動物病院において異なる犬から同じ遺伝子型の耐性菌が分離されており、犬における ERFX 耐性大腸菌の蔓延が示唆された。本来、ERFX は尿路感染症に二次選択薬として使用されるが、多くは適応外使用として様々な感染症の治療薬として汎用されている。今回の結果は、そのような犬における ERFX の使用実態を反映した結果と考えられた。犬から分離された ERFX 耐性大腸菌と、犬が飼育された同じ地域の医療施設の臨床材料から分離した人由来 FQ 耐性大腸菌の各種性状を比較した結果、両由来株で各種 FQ 抗菌剤に対する薬剤感受性に相違は無かったものの、QRDR のアミノ酸置換や O 群血清型が異なること、さらには PFGE 型が異なることを考えると、犬から人へ ERFX 耐性大腸菌が直接的に伝播する可能性は低いものと考えられた。

また、今回、犬由来 ERFX 耐性大腸菌の多くは CPDX に対しても耐性を示した。CPDX は人体用の第三世代セフェム系抗菌剤であり、CPDX 耐性遺伝子はプラスミド上にあることから、それらの遺伝子が人の医療で問題視されている基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) のオリジンになっている可能性も考えられる。今後、耐性菌の性状を詳細に明らかにし、人由来 ESBL 産生菌との関連を調べる必要がある。

D. 結論

農林サイドと厚生サイドの横の連携体制を構築し、家畜、食肉およびそれを摂取した結果起こった下痢症患者より分離される食中毒性細菌 (サルモネラ、カンピロバクター、大腸菌、MRSA) の耐性状況を体系的及び経時的に調査を行った。

その結果、病畜由来および下痢症患者から MLVA 解析の結果、同一クローン由来が示唆されたフルオロキノロンに対する耐性サルモネラ株が分離された。治療に抵抗性を示す事例も観察され、臨床的に問題となるので、今後の動向調査をさらに強化する必要がある。第3世代セファロスポリン耐性サルモネラの分離率が増加傾向にあり、伝播経路の詳細な解析が重要である。肉用牛と肉用鶏から分離されたフルオロキノロン耐性 *C. jejuni* の分離頻度は平均して各年 30%前後、また豚由来フルオロキノロン耐性 *C. coli* の分離頻度は、2004 年度から徐々に増加傾向にある。今後の動向に注意が必要である。ペット犬の糞便からのフルオロキノロン耐性大腸菌の率も高く、その原因がどこにあるのかの調査も重要である。食肉（牛肉、鶏肉）から約 1%に MRSA が検出されているが、現在のところ直接的な人への伝播を示唆するデータは得られていない。今後さらに調査を継続することも重要である。

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危険情報

セフェム系抗菌薬もしくはフルオロキノロン系抗菌薬耐性サルモネラ、カンピロバクターが、ヒト、食品、家畜において分離されてきており、food chain を介した耐性菌の伝播を防止するため、畜種、分離菌の菌種及び血清型等要因を反映したサーベイランスの強化が必要である。小児におけるサルモネラ感染においてフルオロキノロン耐性菌の場合に治療に抵抗する症例が見られているので、臨床現場への耐性菌情報の伝達が必要である。

G. 研究発表

(誌上発表)

(1) M. Morita, K. Mori, K. Tominaga, J. Terajima, K. Hirose, H. Watanabe, and H. Izumiya: Characterization of lysine decarboxylase-negative strains of *Salmonella enterica* serovar

Enteritidis disseminated in Japan. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 46, 381-385, 2006.

(2) M. Taguchi, K. Seto, W. Yamazaki, T. Tsukamoto, H. Izumiya and H. Watanabe: CMY-2

β -lactamase-producing *Salmonella enterica* serovar Infantis isolated from poultry in Japan. Jpn. J. Infect. Dis. 59, 135-137, 2006.

(3) M. Morita, K. Ito, K. Hirose, H. Takahashi, K. Shimuta, J. Terajima, M. Ohnishi, M. Harada, M. Matsuzaki, H. Watanabe, and H. Izumiya: Development of a real-time PCR assay for detection of *gyrA* mutations associated with reduced susceptibility to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* serovar Typhi and Paratyphi A. Microbiol. Immunol. 50, 707-711, 2006.

(4) Harada K., Asai T., Kojima A., Sameshima T., and Takahashi T. Characterization of Macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from Food-Producing Animals on Farms Across Japan during 2004. *J. Vet. Med. Sci.* 68: 1109-1111. 2006

(5) Y. Matsumoto, H. Kitazume, M. Yamada, Y. Ishiguro, T. Muto, H. Izumiya, and H. Watanabe: CTX-M-14 type β -lactamase producing *Salmonella enterica* serovar Enteritidis isolated from imported chicken meat. Jpn. J. Infect. Dis. 60, 236-8, 2007.

(6) S. Yamasaki, K. Hara, H. Izumiya, H. Watanabe, N. Misawa, K. Okamoto, and K. Takase: Lysine decarboxylase-negative *Salmonella enterica* serovar Enteritidis: Antibiotic susceptibility, phage and PFGE typing. *J. Vet. Med. Sci.* 69, 813-818, 2007.

(7) K. Kawagoe, H. Mine, T. Asai, A. Kojima, K. Ishihara, K. Harada, M. Ozawa, H. Izumiya, J. Terajima, H. Watanabe, E. Honda, T. Takahashi, and T. Sameshima: Changes of multi-drug

- resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar typhimurium isolates from food producing animals in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 69, 1211-3, 2007.
- (8) Asai, T., Harada, K., Ishihara, K., Kojima, A., Sameshima, T., Tamura, Y., Takahashi, T. Association of antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from food-producing animals with antimicrobial use on farms. *Jpn. J. Infect. Dis.* 60: 290-294. 2007
- (9) M. Akiba, Y. Nakaoka, M. Kida, Y. Ishioka, T. Sameshima, N. Yoshii, M. Nakazawa, I. Uchida, N. Terakado: Changes in antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. 60, 1235-1242, 2007.
- (10) Asai T., Ishihara K., Harada K., Kojima A., Tamura Y., Sato S., and Takahashi T. Long-term prevalence of Antimicrobial-Resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Infantis in Broiler Chicken Industry in Japan. *Microbiol. Immunol.* 51: 111-115. 2007
- (11) Wataru Yamazaki-Matsune, Masumi Taguchi, Kazuko Seto, Ryuji Kawahara, Kentaro Kawatsu, Yuko Kumeda, Miyoshi Kitazato, Masafumi Nukina, Naoaki Misawa and Teizo Tsukamoto: Development of a multiplex PCR assay for identification of *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter hyointestinalis* subsp. *hyointestinalis*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lari* and *Campylobacter upsaliensis*. *J Med Microbiol* 56:1467-1473, 2007.
- (12) Y. Une, A. Sanbe, S. Suzuki, T. Niwa, K. Kawakami, R. Kurosawa, H. Izumiya, H. Watanabe, and Y. Kato: *Salmonella enterica* serotype Typhimurium infection causing mortality in Eurasian tree sparrows (*Passer montanus*) in Hokkaido. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 61, 166-167, 2008.
- (13) T. Asai, K. Harada, A. Kojima, T. Sameshima, T. Takahashi, M. Akiba, M. Nakazawa, H. Izumiya, J. Terajima, and H. Watanabe: Phage type and antimicrobial susceptibility of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis from food-producing animals in Japan between 1976-2004. *New Microbiol.* 31, 555-559, 2008.
- (14) M. Akiba, T. Sameshima, I. Uchida, M. Nakazawa: Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated from cattle in Japan. *Food Additives and Contaminants.* 25, 1076-1079, 2008.
- (15) Igimi S., Okada Y., Ishiwa A., Yamasaki M., Morisaki N., Kubo Y., Asakura H. and Yamamoto S. (2008) Antimicrobial resistance of *Campylobacter*: Prevalence and trends in Japan. *Food Addit Contam.* 25(9):1080-1083, 2008.
- (16) Harada, K., Ozawa, M., Ishihara, K., Koike, R., Asai, T. and Ishikawa, H. Prevalence of antimicrobial resistance among serotypes of *Campylobacter jejuni* isolates from cattle and poultry in Japan. *Microbiol Immunol.* (in press) 2009
- (17) M. Sugawara, D. Fukamizu, H. Okazaki, K. Tanaka, I. Uchida, H. Izumiya, H. Watanabe, M. Kusumoto, T. Iwata, M. Akiba: Chromosomal location of *bla_{CMY-2}* in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and its contribution to cephalosporin resistance. 2009. Submitted for publication.
- (18) Asai, T., Murakami, K., Ozawa, M., Koike, R., Ishikawa, H. Relationship of Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Schwarzengrund between broiler chickens and retail chicken meats in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* (in press) 2009.
- (19) Kojima A., Morioka A., Kijima M.,

Ishihara K., Asai T., Fujisawa T., Tamura Y. and Takahashi T.: Classification and Antimicrobial Susceptibilities of Enterococcus species isolated from Apparently Healthy Food-producing animals in Japan, Zoonese and Public Health (印刷中)

(20) 泉谷秀昌: 事例から見たサルモネラ食中毒。食と健康、第50巻第12号、8-15、2006。

(21) 田村 豊: 畜産現場における抗菌剤の使用動向と豚由来耐性菌の現状、臨床獣医3月号、71-76、2007。

(22) 藤尾公輔、清水晃、松村浩介、河野潤一、北川浩、五十君静信。(2007) 市販食肉、ヒト、豚および鶏から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性。日本食品微生物学会雑誌 24(2):100-106

(23) 田村 豊: 動物用抗菌薬の使用状況と耐性菌の現状—ヒトにいたる耐性の伝播経路—、小児科、48(4)、437-444、2007

(24) 泉谷秀昌: サルモネラ食中毒。化学療法の領域、第24巻第7号、1009-1015、2008年7月。

(25) 秋庭正人: 動物に対するキノロン系抗菌剤の使用と耐性菌選択との関連。動物用抗菌剤研究会報、30、29-33、2008。

(26) 秋庭正人: わが国の牛群における *Salmonella* Dublin 薬剤感受性の変化。畜産技術、643、6-10、2008。

(学会発表)

(1) A. Kai, N. Konishi, H. Obata, Y. Shimojima, C. Monma, A. Nakama, S. Yamada, Epidemiological and Bacteriological aspects of EHEC infection in Tokyo, 6th International Symposium on Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infections, Melbourne, 2006.

(2) M. Akiba, I. Uchida, N. Yoshii, M. Nakazawa: Antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from cattle in Japan, 10th International Symposium on Toxic Microorganisms, Nov. 8, Washington D. C., USA. 2006.

(3) Igimi S, Okada Y, Ishiwa A, Yamasaki

M, Morisaki N, Kubo Y, Asakura H and Yamamoto S. Antimicrobial resistance of *Campylobacter*: Prevalence and trends in Japan. 10th International Symposium on Toxic Microorganisms. Washington DC November 7, 2006.

(4) H. Izumiya, J. Terajima, and Haruo Watanabe: Fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in Japan. 48th Annual ICAAC/ISDA 46th Annual Meeting, Oct. 2008, Washington, DC, USA.

(5) 秋庭正人、喜田宗敬、中岡祐司、内田郁夫、吉井紀代、中澤宗生: わが国の牛から分離された *Salmonella* Dublin の薬剤感受性。第142回日本獣医学会学術集会、2006年9月22日、山口。

(6) 倉園貴至、近 真理奈、砂押克彦、大島まり子、山口正則、泉谷秀昌、渡邊治雄: 腸管感染症の薬剤耐性マーカーの利用について、衛生微生物技術協議会第27回研究会、2006年、札幌

(7) 勢戸和子、田口真澄、塚本定三、多賀賢一郎、林 昭宏: 海外渡航者からのナリジクス酸耐性赤痢菌の分離状況とシプロフロキサシン感受性 (1998年~2004年)、第80回感染症学会総会、2006年4月、東京

(8) 勢戸和子、田口真澄、山崎 渉、塚本定三: 多種類の下痢原性大腸菌が分離された修学旅行食中毒事例、第46回感染性腸炎研究会総会、2007年3月、東京

(9) 秋庭正人、岡崎ひづる、石岡幸子、内田郁夫、吉井紀代、中澤宗生: わが国の牛から分離されたセファゾリン耐性 *Salmonella* Typhimurium の性状。第144回日本獣医学会学術集会、2007年9月2日、札幌。

(10) 石和玲子、山崎学、岡田由美子、朝倉宏、山本茂貴、五十君静信「市販鶏肉から分離されたカンピロバクター株の抗生物質耐性に関する検討」日本食品微生物学会 2007/9/28

(11) 秋庭正人、中岡祐司、鮫島俊哉、吉井紀代、中澤宗生、内田郁夫、寺門誠致: 日本の牛群における *Salmonella* Dublin の薬剤感受性。第81回日本細菌学会総会、2008年3月25日、京都。

(12) 菅原克、深水大、岡崎ひづる、石岡幸子、岩田剛敏、内田郁夫、秋庭正人：国内の牛から分離されたセファロスポリン耐性サルモネラにおける *bla_{CMY-2}* 遺伝子の存在様式。第 146 回日本獣医学会学術集会、2008 年 9 月 25 日、宮崎。

(13) 小西典子、尾畑浩魅、下島優香子、門間千枝、仲真晶子、甲斐明美、矢野一好。サルモネラ *Infantis* における薬剤耐性菌出現状況。第 82 回日本感染症学会総会、2008 年。島根県。

(14) 金子誠二、井田美樹、柴田幹良、平井昭彦、加藤玲、甲斐明美、矢野一好。食肉における Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* および *Clostridium difficile* の分布。第 29 回日本食品微生物学会学術総会。2008 年。広島県

(15) 田村 豊、村松康和、中島千絵、柳沢千恵、鈴木定彦、花木秀明：動物病院におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の伝播、第 82 回日本感染症学会総会、2008 年 4 月 17 日、松江。

(16) 下久保奈津美、廉澤 剛、石原加奈子、村松康和、上野弘志、田村 豊：動物病院におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌対策の有効性、第 146 回日本獣医

学会学術集会、2008 年 9 月 24-26 日、宮崎。

(17) 佐藤豊孝、石原加奈子、村松康和、上野弘志、岡林環樹、横田伸一、藤井暢弘、田村 豊：犬由来大腸菌のフルオロキノロン耐性機構、第 146 回日本獣医学会学術集会、2008 年 9 月 24-26 日、宮崎。

(18) 田口真澄、勢戸和子、河原隆二、坂田淳子、井上 清：大阪府における腸管出血性大腸菌の薬剤耐性動向、第 12 回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム、2008 年 3 月、東京

(19) 石和玲子「鶏および牛由来カンピロバクター分離株の抗生物質耐性獲得状況について」第 24 回日本環境感染学会総会シンポジウム、2009/2/28

(20) 秋庭正人：家畜・家禽のサルモネラ感染症の動向と薬剤耐性株の分離。第 82 回日本細菌学会総会、2009 年 3 月 12 日、名古屋。

(21) 田口真澄、河原隆二、勢戸和子、井上 清、林 昭宏、山形晃明、鎌倉和政、柏樹悦郎：海外旅行者下痢症患者から分離したサルモネラの血清型と薬剤耐性、第 48 回感染性腸炎研究会総会、2009 年 3 月、東京

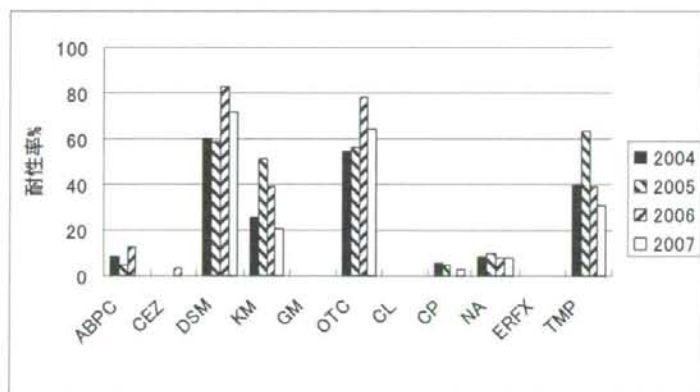


図1 健康家畜由来 *Salmonella* の薬剤感受性

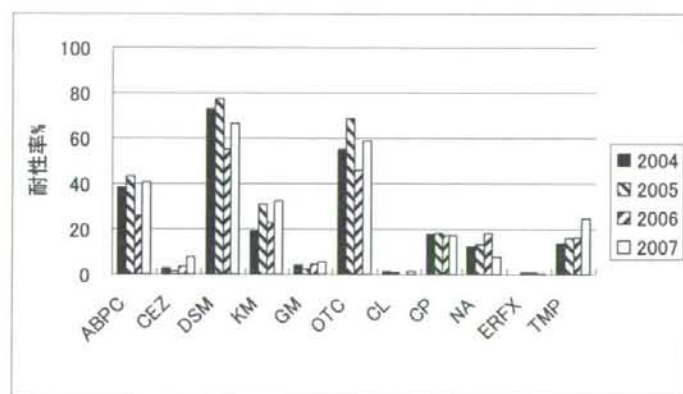


図2 病畜由来 *Salmonella* の薬剤感受性

表1. イヌ・ネコからの*Salmonella*の分離状況

		2006年	2007年	2008年	計
イヌ	陽性株	4	3	1	8
	検出率	2.7	1.3	0.4	1.3
	検査総数	148	227	244	619
ネコ	陽性株	6*	0	4	10
	検出率	3.2	0.0	6.3	3.1
	検査総数	188	72	63	323

*:フルオロキノロン耐性株1株を含む

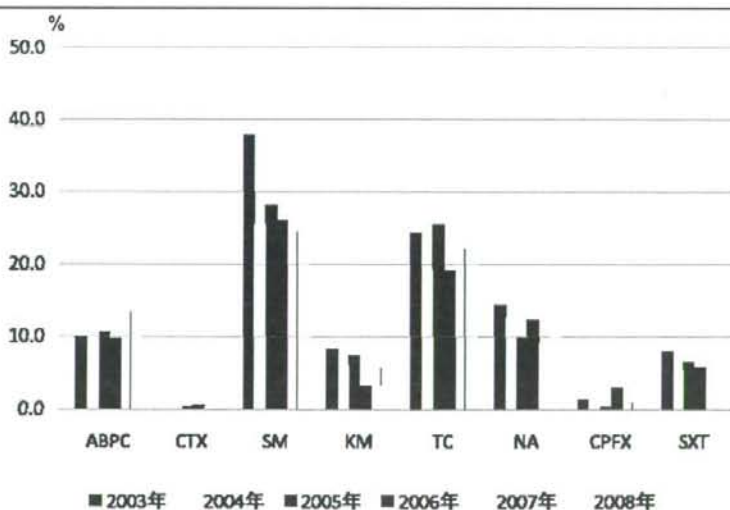
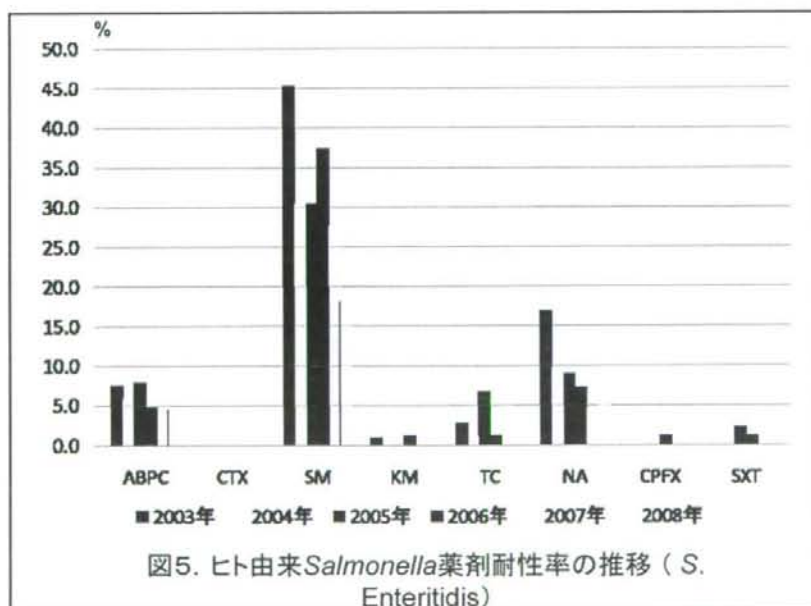
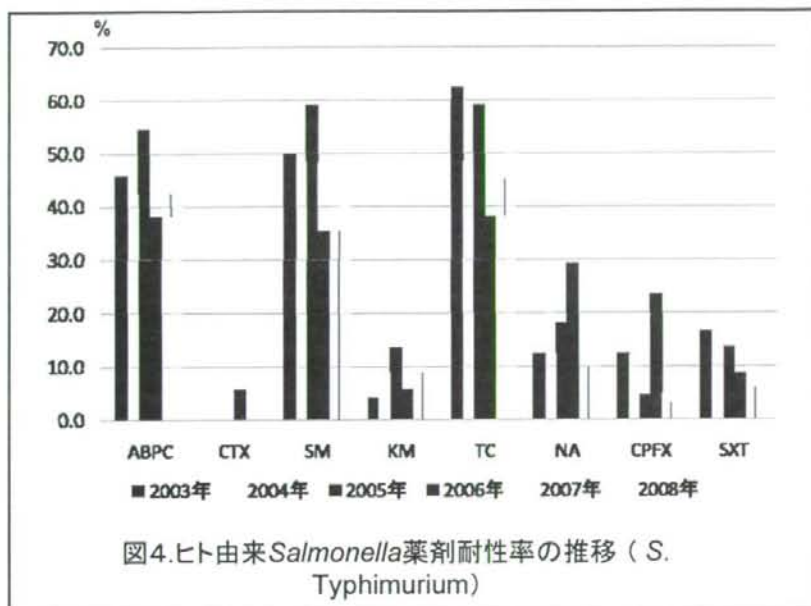
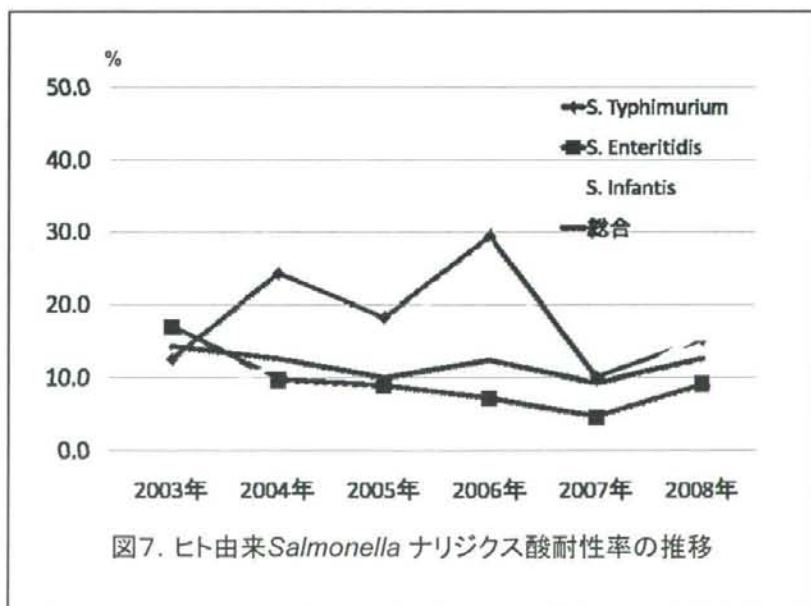
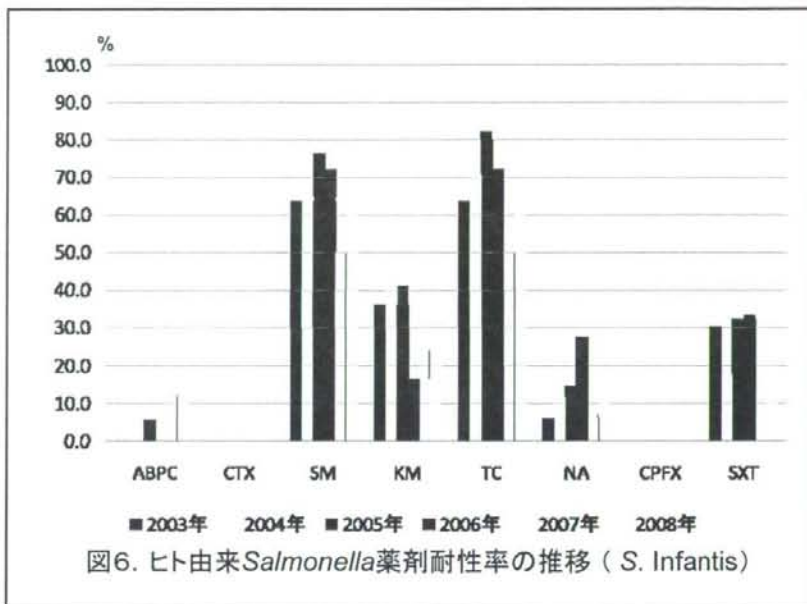


図3. ヒト由来*Salmonella*薬剤耐性率の推移





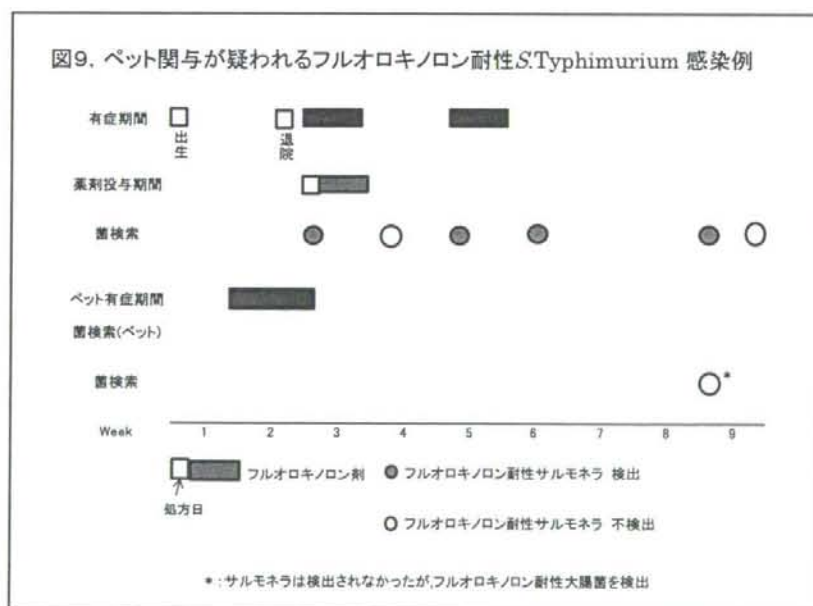
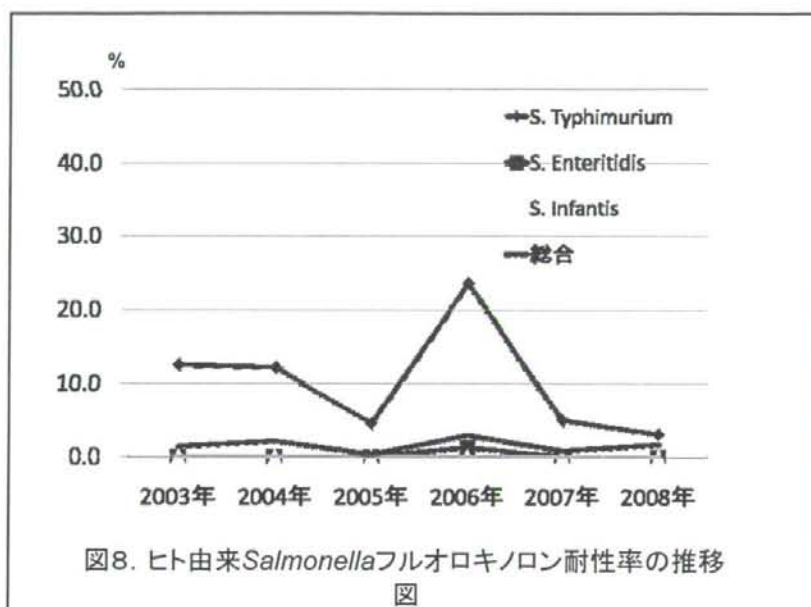


図10. フルオロキノロン耐性S. Typhimurium のMLVA解析

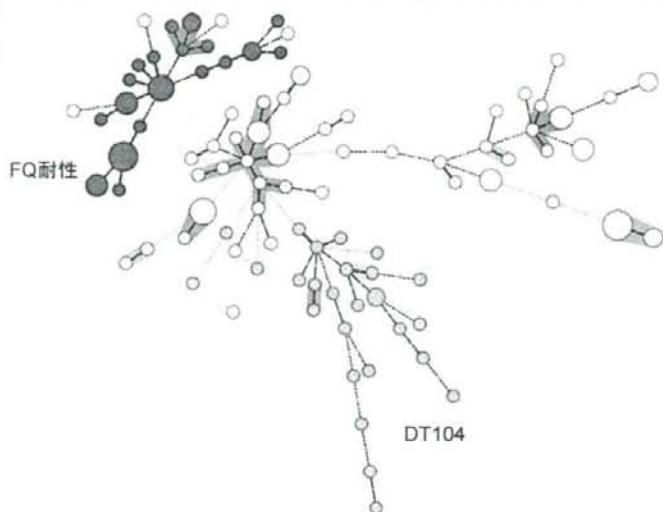


図11. bla_{CMY-2} 遺伝子の転移によるセファロスポリン耐性獲得
—牛由来 *Salmonella* Typhimuriumの解析結果から—

