

平成 24-26 年度 厚生労働省 食品の安心確保推進研究事業
「食品由来細菌の薬剤耐性サーベイランスの強化と国際対応に関する研究」

「ヒト由来腸内細菌の薬剤耐性の遺伝学的研究」

分担研究報告書

研究分担者 泉谷秀昌

国立感染症研究所 細菌第一部

研究要旨：本研究班では、ヒトの健康への脅威となる食品由来細菌感染症に関して、主として薬剤耐性菌に着目し、薬剤耐性食中毒菌による健康被害の発生動向を把握するための監視体制に関して、ヒト、食品、環境および家畜といった多方面からの情報整備をすることを目的とする。そのための基礎研究として上記耐性菌を含め、さまざまな菌の解析手法を開発しサーベイランスシステムに組み込むことで上記情報整備の拡充、高度化を図る。また、グローバル化する薬剤耐性の問題に対応するため、サーベイランス体制の国際化への対応のための基礎的な情報収集を行うことも本研究の要素の一つである。本分担研究においては、特に、サルモネラ等の腸管系細菌をはじめ、食品汚染を介した細菌感染症に着目して上記目的のための解析法ならびに新規要素の検討を行った。

A. 研究目的

薬剤耐性の問題がグローバル化する中で、サーベイランスにおけるギャップを把握し、埋めていくことは、よりよいサーベイランス体制構築に欠かせない。

サルモネラは 2,500 種以上の血清型を含み、全世界に渡りさまざまな流行を繰り返している。わが国では 1990 年代と比較してサルモネラによる食中毒は減少しているが、*Salmonella enterica* serovar Infantis (SI) などが鶏肉から高頻度に分離され、また、ヒトから分離される血清型でも上位に位置している。SI はサルモネラの中でも比較的多剤耐性の傾向が顕著であると考えられており、本研究ではその遺伝学的背景を知るために、分離菌株の解析を行った。

グローバル化する薬剤耐性の問題について、

海外における食水系感染症も重要な要素の一つである。Tham らは海外渡航歴のある下痢症患者を対象に薬剤耐性大腸菌の検査を実施したところ、24%から基質拡張型ラクタマーゼ産生性大腸菌が検出され、そのうち 90%が *bla*_{CTX-M} 遺伝子陽性を示した(Scand. J. Infect. Dis, 2010; 42:275-280)。そこで、本研究では海外渡航者由来の下痢原性大腸菌コレクションを対象に、アジスロマイシンに着目し耐性株の検査を実施した。アジスロマイシンは近年腸チフスの治療でも使われており、今後、耐性の出現が懸念される薬剤の一つである。

最後に、シガ毒素産生性大腸菌 (STEC) の薬剤耐性について、経年変化を追った。STEC 感染症は現在わが国で最も重要な食品由来感染症の一つであり、その耐性の傾向は 1 つの指標となりうる。また、WHO - GFN が実施して

いる外部精度管理試験において使用されているブレイクポイントの変遷と、結果に与える影響を調べた。

(倫理面への配慮)

食中毒事例に関し、ヒトの臨床情報等を扱う場合には、事前に研究倫理委員会の承認を得た上で、個人情報の取り扱いに注意し、研究を遂行する。分離した菌株に関しては、匿名化を図り、特定の個人に不利益が生じないように配慮する。

B. 研究方法

1. 薬剤感受性試験：BD社のセンシディスクを用いて、CLSIに準拠した方法により試験し判定を行った。使用した薬剤はアンピシリン(A)、ストレプトマイシン(S)、テトラサイクリン(T)、シプロフロキサシン(Cip)、カナマイシン(K)、セフォタキシム(Ct)、クロラムフェニコール(C)、ST合剤(Sx)、スルフィソキサゾール(Su)、ゲンタマイシン(G)、ナリジクス酸(N)、セファロチン(Cf)、ホスホマイシン(F)、セフォキシチン(CFX)、セフォタン(CTT)、アミカシン(AMK)、イミペネム(IPM)およびメロペネム(MEPM)の18剤であった。最小発育阻止濃度(MIC)はEtestもしくは微量液体希釈法を用いた。(ただし、上記サブテーマによって試験していない薬剤もある。)ニトロフラントインについてはEtestもしくは20 mg/ml 溶液 15 μ l (300 μ g)をディスクにしみこませて試験した。

2. MAMA-PCRによるSNP解析：SI9株を次世代シーケンサー・イルミナにより解析し、共通なコアゲノムの比較から single

nucleotide polymorphism (SNP)を見出した。そこから代表的な部分を選択し、各箇所のSNPアレルが2種類(例：AかT、GかCなど)であったことから、PCRによる mismatch amplification mutation assay (MAMA)が可能となるようにプライマーを設計した。Conventional PCRによっていずれのアレルであるか決定した。

3. 一濃度スクリーニング：アジスロマイシン、シプロフロキサシン、セフォタキシム、およびホスホマイシンを、それぞれ50、0.1、1および50 mg/L含むLB寒天培地を調製した。上記4種の培地に試験菌株を植菌し、明らかに生息してきたものをR、わずかに生えてきたものをrとした。

4. AZM耐性遺伝子のスクリーニング：既報に従い、*mphA*, *ermA*, *ermB*, *ermC*遺伝子の有無をPCRによって試験した(Emerg Infect Dis. 2009;15(10):1648-50.)

5. プラスミドの解析：供試菌株からプラスミドを抽出し、大腸菌K-12株(DH5等)に形質転換を行った。当該耐性に基づく培地を使い形質転換体を選択した。形質転換体からパルスフィールドゲル電気泳動法用のプラグを調製した。当該プラグをS1ヌクレアーゼ処理しPFGEにかけ、プラスミドと推定されるバンドを切り出し、DNAを精製した。精製DNAをIllumina NEXTERA XT kitにてライブラリーを作製した。Miseqシーケンサーにて解読後、情報解析を行った。

C. 研究結果および考察

1. サルモネラに関する研究

1-1. SI ゲノム解析:

SI 国内分離株 9 株に関してイルミナによりゲノム解読を行った。これと公開されている参照 SI 株のゲノム情報 (1 株) とを比較した。その結果、コアゲノムの ORF 上に存在する SNP が 825 箇所同定された。解析した分離株は、ヒト由来株が 3、鶏肉など非ヒト由来株が 6 であった。ヒト由来 1 株および非ヒト由来 6 株はいずれも 4 剤以上に耐性を示した。残りのヒト由来 2 株は A 耐性および感受性であった。前者 7 株 (grR) に共通で、他の 2 株 (+ ゲノム参照株) (grS) に共通でない SNP を抽出したところ、16 箇所が当該条件を満たした (図 1-1 および表 1-1)。このうち、*nfsA* および *nhnB* 遺伝子は、grR 株において終止コドンへの置換があった。*nfsA* および *nhnB* はともに nitroreductase をコードしており、ニトロフラントインなどのニトロフラン系抗菌剤への感受性に影響しうることが示唆されていた。

1-2. ニトロフラントイン感受性試験:

上記結果から、SI grR 株と grS 株とではニトロフラン系抗菌剤への感受性に違いがあることが考えられた。そこで、ディスク法によりニトロフラントインへの感受性を試験した。その結果、grS 株では 19mm および 23mm の阻止円が観察されたのに対し、grR 株では 10-11mm の阻止円が観察された。供試菌株数を、計 98 株に増やして試験を行った結果、阻止円の大きさが 17mm 以上 (grS が含まれる) と 14mm 以下 (grR が含まれる) の 2 つのグループに大別された (表 1-2)。

1-3. MAMA-PCR による SNP 解析:

上記 grS-R 間で異なる SNP のうち、*nfsA* および *nhnB* を含めた 7 か所に関して、これらを識別する MAMA-PCR 用のプライマーを設計した。参照株 + grS 株と同じ遺伝子型を G1、grR 株と同じ遺伝子型を G2 とした。上記 98 株中、海外参照株 1 株を除き、7 か所すべてが G1 か、G2 かのどちらかのタイプとなった (G1 は 34 株、G2 は 63 株)。これと感受性試験の結果を合わせると、G1 は grS に、G2 は grR に一致した (表 1-2)。

上記の結果から、SI にはニトロフラントインに対する感受性を指標に 2 つのグループがあり、これらはゲノム上の複数の SNP ともリンクし、少なくとも 2 つの系統があることが示唆された。

2. 渡航者由来大腸菌に関する研究

2-1. AZM 耐性株のスクリーニング

渡航者下痢症由来大腸菌コレクション 63 株の AZM に対する MIC の分布は 0.125 ~ > 256 であった (図 2-1)。便宜的に break point を 32 とし、3 株が耐性と考えられた。

2-2. 耐性遺伝子の検索

上記耐性株 3 株 (#42, 81, 99) に対し、AZM 耐性に関係している報告のある *mphA*, *ermA*, *ermB*, *ermC* 遺伝子の有無を PCR により検索した。その結果、3 株とも *mphA* が陽性であることが判明した。*mphA* 遺伝子は macrolide 2'-phosphotransferase をコードしており、これは AZM を修飾して不活化すると考えられている。

2-3. プラスミドの解析

上記 3 株より市販キットにてプラスミド DNA を抽出し、DH5a 等の大腸菌 K-12 株に形質

転換を行った。#81 及び #99 については AZM 耐性形質転換体を得ることができた。#42 についてはアンピシリン耐性の形質転換体を、#99 についてはさらにテトラサイクリン耐性の形質転換体を得た。

これらの形質転換体から PFGE 用のプラグを調製し、S1 ヌクレアーゼ消化後に PFGE でプラスミド DNA を分離した(図 2-2)。分離されたプラスミドと推定されるバンドを切り出し、Miseq により解析を行った。その結果、表 2-1 に示すように、28~68kb の大きさのプラスミドの配列が得られた。*inc* タイプは FII、FII-FIC もしくは K であった。形質転換体を選択した際に使用した薬剤に対応した耐性遺伝子が確認された。AZM 耐性を示したプラスミドには *mphA* 遺伝子が確認され、その周囲のコアな遺伝子構造は #81、#99 と同様であったが、さらに周辺の遺伝子構造は異なっていた(図 2-3)。両者は大きさも 68kb、28kb と大きく異なっており、#99 プラスミドには *bla* に加え、*aad* および *sul1* 遺伝子も見出された。

#81 および #99 の保有する病原性遺伝子は *aggR* であり、所謂 EAEC(Enteroaggregative *E. coli*) に分類される。EAEC に関しては、2011 年にドイツで発生した STEC 0104 集団事例の株も、EAEC から派生してきているものと考えられており、当該菌も AZM ではないが、CTX に耐性を持っていた。今回、EAEC13 株中 2 株で AZM 耐性株が確認され、一方 ETEC46 株からは AZM 耐性株を確認できなかった。このことから EAEC が耐性を獲得しやすいことが窺える。また、AZM は腸チフス・パラチフスでの治療にも使われることから、本耐性の

動向には注意を払う必要があると考えられた。

3 . STEC 薬剤耐性に関する研究

3 - 1 . シガ毒素産生性大腸菌 (STEC) 薬剤耐性の傾向

1998 年から 2013 年までの分離株から各年 150-500 株程度選択し、ディスク法による感受性試験を行った。

結果を表 3-1 に示す。各カラムには約 30% を最大の網掛けとした帯グラフを賦してある。耐性が多くみられる薬剤は、スルフィソキサゾール、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、アンピシリンであり、15 年間の平均はそれぞれ、20.5、20.1、14.6、13.6%であった。これらに次いで、セファロチン、ST 合剤、カナマイシン、クロラムフェニコールに対して 2-5%程度の耐性率を示した。

年ごとに若干の変動はあるものの、その耐性率に顕著な減少もしくは増加を示す薬剤は見られなかった。

STEC および他の腸管系細菌において特に注視すべき薬剤ホスホマイシン、セフォタキシム、シプロフロキサシンの 3 剤については 1% 以下であり、これらについても大きな変動は見られなかった。また、セフォテタン、アミカシン、イミペネム、メロペネムについては中間および耐性は見られなかった。

3 - 2 . STEC2013 年株のスクリーニング

上で述べたように、ホスホマイシン、セフォタキシム、シプロフロキサシンの 3 剤の耐性率は非常に低かった。本 3 剤と昨年度赤痢菌について試験したアジスロマイシンは今後、その耐性出現が懸念される。そこで、この 4 剤について STEC2013 年株について一濃度ス

クリーニング法を試行した。

結果を表 3-2 に示す。最も R が多かったのがアジスロマイシンで 1.9%、ついでセフォタキシムが 1.5%、ホスホマイシンが 1.1%であった。シプロフロキサシンが 0.5%と最も低かった。

これら R 株について O 血清群の分布を見たところ、シプロフロキサシンを除いた 3 剤については O26 の割合が最も大きかった (図 3-1)。これは、耐性獲得要因の主たる経路がシプロフロキサシンに関しては染色体性なのに対し、他がプラスミド性であることが関連していると推測される。

4 . WHO - GFN における外部精度管理について

WHO - Global Foodborne Infections Network (GFN) では、毎年サルモネラ、赤痢菌等について薬剤感受性試験の外部精度管理試験 (EQA) を実施している。

GFN-EQA において挙げられている薬剤は、アンピシリン、テトラサイクリン、シプロフロキサシン、セフォタキシム、クロラムフェニコール、ST 合剤、サルファ剤、ゲンタマイシン、ナリジクス酸、セフォタジジム、セフトリアキゾン、トリメトプリムの 12 薬剤である。後者 3 薬剤が本研究では含まれていない。

また、セフェム系およびニューキノロン系薬剤については GFN-EQA において独自のブレイクポイントを設定している。これは EUCAST の epidemiological cut-off value (ECOFF) に関連していると考えられる。例えば、シプロフロキサシンに関して、CLSI のディスク法の中間判定は 16-20mm (15mm 以下で耐性、21mm 以上で感受性) であるが、GFN-EQA では

21-30mm となっている。これはチフス菌などの腸管外感染サルモネラに適用される基準である。

セフォタキシムに関しては、同じく CLSI における中間判定域が 23-25mm なのに対し、GFN-EQA では 27mm 以下で耐性、27mm より大で感受性 (ここでは便宜的に中間 27.5mm とする)。結果 1 の 2012-13 年株について、それぞれの基準で耐性・中間・感受性をまとめたものを表 4-1 に示す。CLSI 基準 (CTX23-25) による R は 0.7%、GFN-EQA (CTX27.5) による基準では R が 2.6%となる。参考までにセファロチンの阻止円がない (CF6) ものは 1.0%であり、CTX27.5 における耐性率よりも低くなる。セファロチンとセフォタキシムの阻止円径の分布を見ると、CTX23-25 における中間もしくは感受性領域 (23mm 以上) と、CTX27.5 における耐性領域の重なり部分、すなわち 23-27mm 部分に該当する株は CF6 に該当していないことがわかる (表 4-2)。これらの株が野生株 (感受性株) と異なる表現型を示すのは、ESBL に関連する遺伝子以外の遺伝子もしくは遺伝子変異に起因することが考えられる。今後こうした表現型の遺伝的背景を明らかにし、精度管理における補助的なマーカーを開発していく必要があると思われる。

耐性出現を極力広く探知するため、耐性の基準が年々変化してきている。セフォタキシムは 2010 年以前は中間領域が 15-22mm であったが、現在は 23-25mm である。上記のように GFN ではさらに広げられており、薬剤耐性サーベイランスにおいて精度管理の担保はますます重要性を帯びていると考えられる。

D. 結論

本研究で SI について複数の系統の存在が示唆された。国際的なサーベイランスではゲノム解析をどこまで行うか、今後議論の余地があるが、薬剤耐性の伝播の背景を知るうえで、ゲノム解析の重要性は増していくと考えられる。

渡航者による海外からの薬剤耐性の移動が本研究からも示唆された。これは、当該地域の食品によるものであると考えられるが、その薬剤耐性に関する調査のギャップを埋めていくことは肝要であると考えられる。

STEC 薬剤耐性の傾向は過去 15 年において目立った変化は起きていないと思われる。一方でアジスロマイシン、セフトキシム、ホスホマイシン、シプロフロキサシン耐性が一定頻度で見られ、今後も注視していく必要がある。

薬剤耐性サーベイランスにおいて判定基準は重要であり、基準の変化に柔軟に対応していかななくてはならない。そのために精度管理を充実させる必要がある。また、精度管理を安定させる一つの因子として、上述したようにゲノム解析を中心とした遺伝学的背景などの情報収集も重要であると考えられる。

E. 研究発表等

Izumiya H, Terajima J, Yamamoto S, Ohnishi M, Watanabe H, Kai A, Kurazono T, Taguchi M, Asai T, Akiba M, Matsumoto Y, Tamura Y. Genomic analysis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium definitive phage type 104. *Emerg Infect Dis*. 2013 May;19(5):823-5.

Matsumoto Y, Izumiya H, Sekizuka T, Kuroda M, Ohnishi M. Characterization of *bla*_{TEM-52}-carrying plasmids of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Salmonella enterica* isolates from chicken meat with a common supplier in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec;58(12):7545-7.

泉谷秀昌：WHO-AGISAR について。動物用抗菌剤研究会報、第 34 巻、13-18、2012 年 11 月。

泉谷秀昌：食品を介した抗生物質耐性菌の世界的感染拡大について。日本食品微生物学会、第 31 巻第 2 号、57-62、2014 年 6 月。

泉谷秀昌：WHO-AGISAR について。獣医畜産新報、第 68 巻第 2 号、92-96、2015 年 2 月。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

解析に使用した菌株を提供していただいた地方衛生研究所、動物医薬品検査所、動物衛生研究所等の諸先生方に深謝いたします。

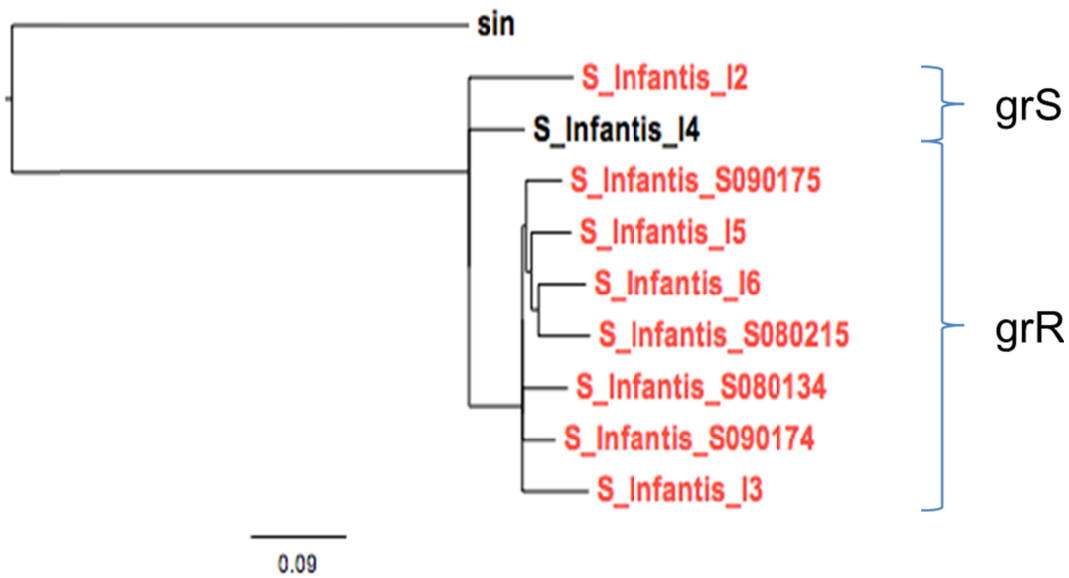


図 1-1 . SI SNP 系統解析

表 1-1 . grS-grR 間で異なる SNP

| gene | product | grS | grR | mama target |
|-----------|--|-----|-----|-------------|
| ybbO | short chain dehydrogenase | L | P | y |
| nhnB | dehydropteridine reductase | Q | * | y |
| nfsA | nitroreductase A | W | * | y |
| ybjN | sensory transduction regulator | D | E | y |
| ycbW/zapC | duf1379 family | W | L | |
| | NADH dehydrogenase | D | N | |
| PBP | penicillin-binding protein | D | N | |
| | methyl-accepting chemotaxis protein II | V | G | |
| pduS | propanediol utilization ferredoxin | A | T | |
| menF | isochorismate synthase | L | Q | y |
| nrdE | ribonucleotide-diphosphate reductase subunit alpha | A | V | |
| alaS | alanyl-tRNA synthetase | D | N | |
| sitA | Iron transport protein periplasmic-binding protein | T | R | |
| recC | exonuclease V subunit gamma | D | A | |
| yifB | ATP-dependent protease | T | S | y |
| tyrB | aromatic amino acid aminotransferase | G | E | y |

表 1-2 . ニトロフラントイン感受性と MAMA-PCR による SNP 型別

| Genotype | 感受性試験(ディスク法300ug) | | | | | | | | | | | | | 総計 |
|----------|-------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 9 | 10 | 11 | 12 | 14 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 23 | 26 | 27 | |
| G1 | | | | | | 2 | 7 | 4 | 11 | 7 | 1 | 1 | 1 | 34 |
| G2 | 10 | 31 | 16 | 5 | 1 | | | | | | | | | 63 |
| 1111222* | 1 | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 総計 | 11 | 31 | 16 | 5 | 1 | 2 | 7 | 4 | 11 | 7 | 1 | 1 | 1 | 98 |

MAMA-PCR の対象は *tyrB*, *yifB*, *menF*, *ybjN*, *nfsA*, *nhnB*, *ybbO* (表 1 右カラムを参照)

*,海外参照株

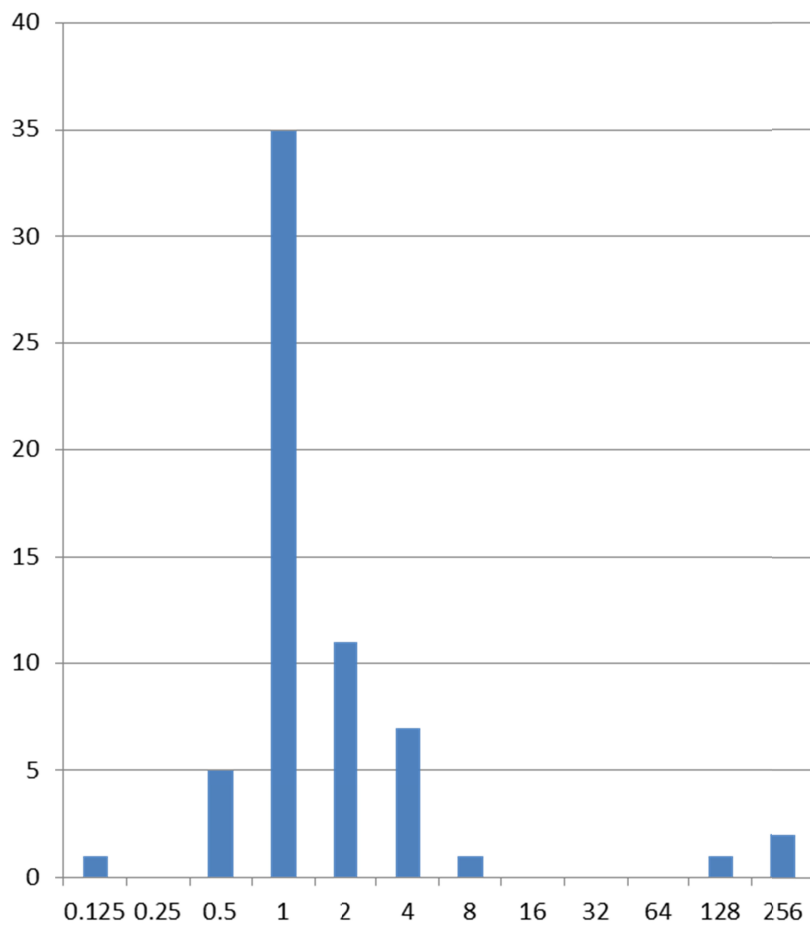
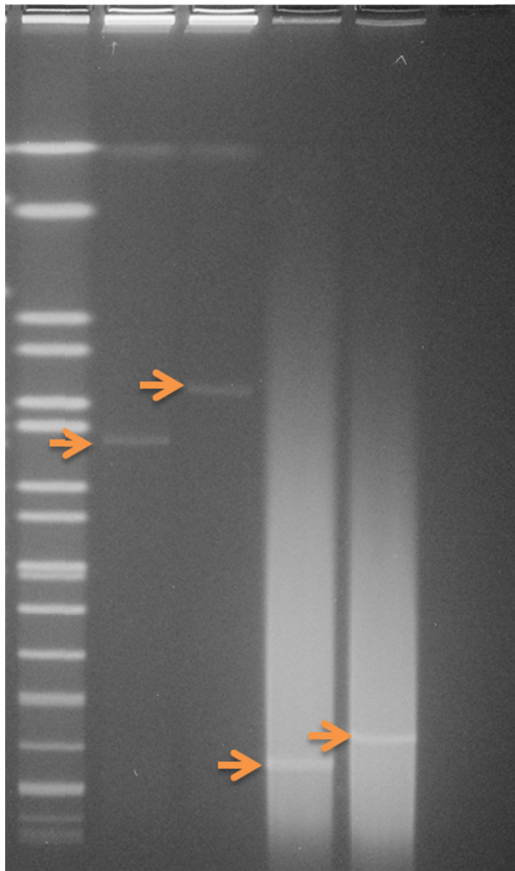


図 2-1 . 渡航者由来大腸菌の AZM に対する MIC 分布

#42 #81 #42 #81



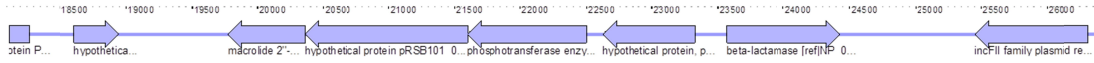
+S1 digestion

図 2-2 . S 1 - PFGE 解析例

| | (vir) | size | contig | inc | R gene |
|--------|------------------|-------|--------|---------|---|
| #42 | (<i>daa</i>) | 50581 | 1 | FII | <i>bla</i> |
| #81 | (<i>aggR</i>)* | 68194 | 1 | FII | <i>bla</i> , <i>mphA</i> |
| #99azm | (<i>aggR</i>) | 28377 | 2 | FII-FIC | <i>bla</i> , <i>mphA</i> , <i>aad</i> , <i>sul1</i> |
| #99tc | (<i>aggR</i>) | 54143 | 6 | K | <i>tet</i> (<i>classA</i>) |

表 2-1 . プラスミドの配列解析結果

#81



#99azm

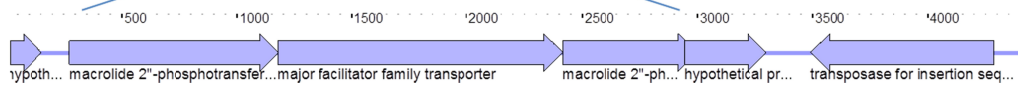


図 2-3 . # 81 および #99 プラスミドの *mphA* 遺伝子周辺領域。

(# 81 と #99 とでは逆向きになっている。)

| 年 | ABPC | SM | TC | KM | CP | ST合剤 | Su | GM | NA | CPFX | FOM | CTX | CF | CFX | 株数 |
|------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| 1998 | 14.03% | 15.83% | 13.43% | 2.61% | 1.80% | | | 0.20% | 0.20% | 0.00% | 2.20% | 1.60% | | | 499 |
| 1999 | 8.12% | 19.80% | 16.24% | 1.02% | 0.51% | | | 0.00% | 0.51% | 0.00% | 0.00% | 2.03% | | | 197 |
| 2000 | 8.00% | 14.33% | 8.33% | 1.33% | 0.33% | | | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | | | 300 |
| 2001 | 10.67% | 14.00% | 13.33% | 6.00% | 1.33% | | 14.67% | 0.67% | 0.00% | 0.00% | 0.67% | 0.00% | | | 150 |
| 2002 | 14.00% | 20.00% | 10.50% | 2.00% | 0.00% | | 17.50% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.50% | 1.50% | | | 200 |
| 2003 | 13.50% | 22.50% | 16.50% | 4.00% | 1.00% | | 21.50% | 0.50% | 0.50% | 0.00% | 0.50% | 1.00% | | | 200 |
| 2004 | 13.50% | 19.50% | 16.00% | 4.50% | 3.00% | 3.50% | 20.50% | 1.50% | 0.00% | 0.00% | 1.00% | 3.00% | | | 200 |
| 2005 | 23.53% | 25.34% | 14.93% | 1.81% | 1.36% | 1.36% | 22.62% | 0.00% | 0.90% | 0.00% | 0.90% | 1.81% | | | 221 |
| 2006 | 12.06% | 18.59% | 16.08% | 3.02% | 1.01% | 3.02% | 20.10% | 0.50% | 1.01% | 0.00% | 2.01% | 0.00% | | | 199 |
| 2007 | 11.50% | 22.00% | 17.00% | 4.00% | 2.50% | 1.50% | 23.50% | 0.50% | 0.50% | 0.00% | 1.50% | 0.00% | 6.50% | | 200 |
| 2008 | 15.69% | 21.57% | 15.20% | 3.43% | 0.49% | 2.94% | 20.10% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.98% | 0.00% | 4.90% | 0.00% | 204 |
| 2009 | 15.03% | 26.80% | 20.92% | 3.92% | 2.61% | 3.27% | 26.80% | 0.65% | 1.31% | 0.00% | 1.96% | 1.96% | 5.23% | 0.65% | 153 |
| 2010 | 19.63% | 27.57% | 20.09% | 2.34% | 1.87% | 2.80% | 26.64% | 0.00% | 0.93% | 0.00% | 0.47% | 2.34% | 28.50% | 0.00% | 214 |
| 2011 | 14.43% | 19.07% | 10.82% | 0.52% | 5.15% | 4.64% | 19.59% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.52% | 1.03% | 13.92% | 0.52% | 194 |
| 2012 | 14.62% | 19.81% | 15.09% | 1.89% | 1.89% | 2.83% | 19.34% | 0.00% | 1.89% | 0.47% | 0.00% | 0.94% | 8.96% | 0.00% | 212 |
| 2013 | 9.31% | 14.22% | 8.33% | 2.45% | 2.94% | 3.92% | 14.22% | 0.98% | 0.98% | 0.00% | 0.49% | 0.49% | 10.29% | 0.00% | 204 |
| 平均 | 13.60% | 20.06% | 14.55% | 2.80% | 1.74% | 2.98% | 20.54% | 0.34% | 0.55% | 0.03% | 0.86% | 1.11% | 4.48% | 0.19% | 3547 |

表 3-1 . STEC 薬剤耐性分布 (1998-2013、ディスク法)

| | AZM50 | CPFX0.1 | CTX1 | FOM50 |
|---|---------|---------|---------|---------|
| R | 1.88% | 0.53% | 1.47% | 1.06% |
| r | 0.38% | 0.06% | 0.06% | |
| S | 97.75% | 99.41% | 98.47% | 98.94% |
| 計 | 100.00% | 100.00% | 100.00% | 100.00% |

表 3-2 . STEC 薬剤耐性分布 (1 濃度スクリーニング、2013、N=3200)

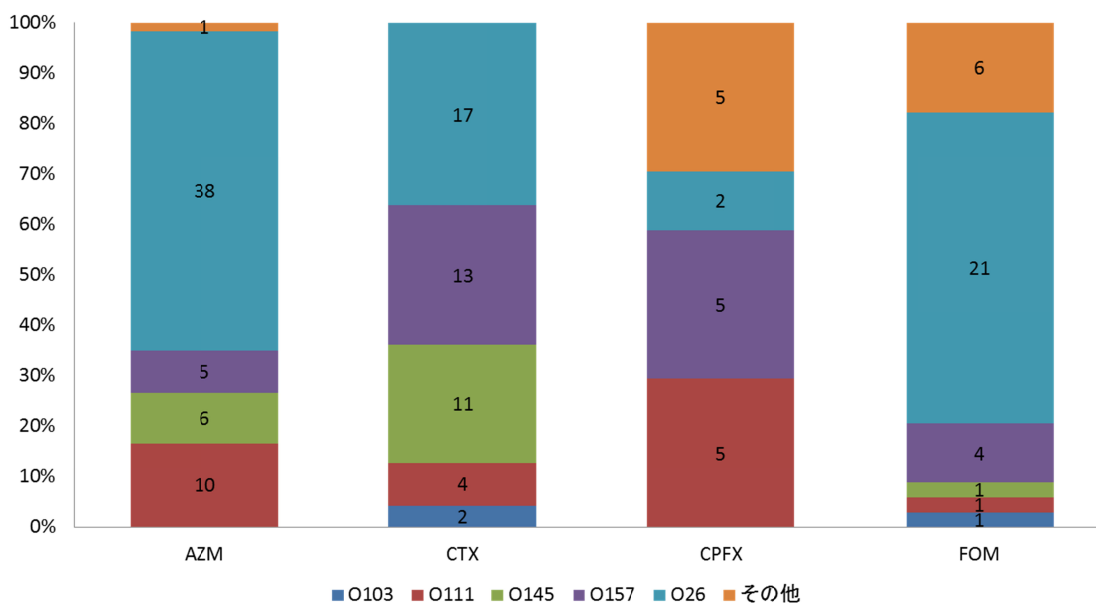


図 3-1 . 各耐性における血清群分布。AZM、アジスロマイシン；CTX、セフトタキシム；CPMX、シプロフロキサシン；FOM、ホスホマイシン。

| | R | I | S | 計 |
|----------|-------|-------|--------|---------|
| CTX23-25 | 0.72% | 0.96% | 98.32% | 100.00% |
| CTX27.5 | 2.64% | | 97.36% | 100.00% |
| CF6 | 0.96% | | 99.04% | 100.00% |

表 4-1 .CLSI(CTX23-25)、GFN-EQA(CTX27.5)基準による耐性、中間、感受性の分布(STEC2012-13)、CF6、セファロチン阻止円なしの分布。

| | CF | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|------------|
| CTX | 6 | 7 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 22 | 総計 |
| 6 | 2 | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| 12 | 1 | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 25 | | | | | | 3 | | 1 | | | | | | | 4 |
| 26 | | | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| 27 | | | | | | | | 3 | | | | | | | 3 |
| 28 | 1 | | | 1 | 1 | 3 | 4 | 36 | 32 | 24 | 19 | | 1 | | 122 |
| 29 | | | | | | 5 | 1 | 1 | 8 | 6 | 3 | | | | 24 |
| 30 | | 1 | 1 | | 4 | 2 | 6 | 46 | 59 | 50 | 30 | 1 | 5 | 1 | 206 |
| 31 | | | | | | 2 | | 3 | 1 | 8 | 4 | | | | 18 |
| 32 | | | | | | | 1 | 3 | 7 | 6 | 7 | | 1 | | 25 |
| 33 | | | | | | | | 2 | | 2 | 3 | 1 | 1 | | 9 |
| 34 | | | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| 総計 | 4 | 1 | 1 | 1 | 5 | 15 | 13 | 95 | 107 | 96 | 67 | 2 | 8 | 1 | 416 |

表 4-2 . セファロチン (CF) とセフトキシム (CTX) 阻止円分布 (mm) (STEC2012-13)