

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金食品安全確保推進研究事業  
総括研究報告書

食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究

代表研究者 渡邊治雄 国立感染症研究所客員研究員

1) 研究要旨:

- a) WHOが実施するサーベイランスGLASSが求める血液由来大腸菌、*Klebsiella pneumoniae*、*Acinetobacter baumannii*、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、Salmonella属菌、尿由来の大腸菌、*K. pneumoniae*、便由来のサルモネラ属菌、赤痢菌について、年齢、性別、外来入院別で各種薬剤の耐性の割合をJANIS上で集計し、WHO-GLASSが求める形式に変換できるプログラムの開発ができつつある。
- b) サルモネラについては JANIS のデータは数が少ないので、地方衛生研究所におけるデータを利用する方向での検討を行った。H28 年度に 17 か所の研究協力地研を選定し、各地研で分離された患者及び食品由来サルモネラ属菌について 18 種類の抗菌剤に対する薬剤感受性試験を実施した。感受性検査のプロトコルを標準化し、用いる試薬・器具類も同一のものを使用し、共通の感受性-耐性判定基準を用いて判定した結果が出そろい、WHO への報告に利用できる方向である。
- c) JANIS と JVARM との連携；相互比較：JANIS 集計用プログラムを一部改変し移植した JVARM データサーバーに、JVARM の農場由来（平成 26 年～27 年）及びと畜場由来（平成 24～26 年度）大腸菌について、データの入力作業を実施し、アンチバイオグラムを作成した。JANIS で測定されるヒト用の薬剤と JVARM で測定される動物用の薬剤の相関を確認するため、JANIS の調査薬剤（LVFX、CTX、MINO、PIPC、AMK）の微量液体希釈法による MIC と、それぞれと同系統の JVARM の調査薬剤（ERFX、CTF、OTC、ABPC、KM）の寒天平板希釈法による MIC を相関係数等によって比較した結果、ERFX、OTC、ABPC については、相関係数、感度、特異度ともに良好な値を示し、それぞれの薬剤での耐性を比較できることが確認された。しかし、AMK と KM については相関係数が低く、今後検討が必要である。さらにコリスチンについて、測定法間での相関が低い傾向があったが、同一の測定法を用いる限り比較可能であることが確認された。
- d) 市販流通する食肉からのコリスチン耐性大腸菌の検出：大腸菌（鶏肉由来 159 株、豚肉由来 55 株、牛肉由来 46 株）を対象にコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* 保有状況を調べた。市販食肉中の *mcr-1* 保有大腸菌の検出率は鶏肉で 12.7%、豚肉で 2.0%であった。*mcr-1* 保有大腸菌が検出された鶏肉は、国産が 6 検体、ブラジルが 1 検体、豚肉はスペイン産であった。牛及び鶏糞便由来株からも分離され、若干増加傾向がみられ、2014 年でも 10 株程度が検出された。

分担研究者:

四宮博人 愛媛県立衛生環境研究所  
五十君静信 国立医薬品食品衛生研究所  
大西 真 国立感染症研究所  
川西路子 農水省動物医薬品検査所  
浅井鉄夫 岐阜大学大学院連合獣医学研究科  
小西典子 東京都健康安全研究センター  
倉園貴至 埼玉県衛生研究所  
柴山恵吾 国立感染症研究所  
富田治芳 群馬大学大学院

総会において global action plan を示し、各国に今後 5 年間の耐性菌対策の行動計画（National action plan）を作成することを求めた。この action plan においては“One Health”の立場からの integrated surveillance の構築を求めている。研究代表者は今までに国内においては厚労省、農林省に働きかけ、各省で行っている耐性菌サーベイランスの統合を行ってきた。農林省で動物を対象に行われている耐性菌モニタリングシステム JVARM と厚労省で行われているヒトにおける院内感染症耐性サーベイランス JANIS のデータを総合的に解析できるようにすることを目指してきた。今回の研究班では、JVARM-JANIS の相互変換の構築とその効果の評価を行うこと、及び食品由来細菌の耐性状況のデータを組織的に収集し、動物ヒトのデータに繋ぐ体制の構築を行うことを目的とする。JVARM-JANIS においては、食品由来細菌やヒトからの食中毒関連細菌の薬剤耐性のデータが収集できていないので、その分野の検査を行っている地方衛生研究所の集まりである全国地方衛

A. 研究目的:

耐性菌の問題は健康危機管理としても重要な国際的課題である。WHO は、世界における耐性菌の実態を明らかにするため Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR) を設立し、食中毒菌などの薬剤耐性の国際的なサーベイランス体制の確立や検査法の統一を図ってきている。また、WHO は耐性菌の世界的コントロールをめざし、2015 年の WHO

生研究所協議会を班員に加え、協力体制を組むことにした。国内で分離された臨床、食品および家畜由来耐性菌の比較解析を行い、その関連性を解明することにより、耐性菌のグローバルな循環を明らかにし、リスク評価および行政対策に供することができる。これらのデータの作成とその維持管理を行える体制を構築することにより、WHOが求める”One Health”における integrated surveillance が構築でき国際的なネットワークへの対応が可能となる。

## B. 研究方法：

- (1) 食品、家畜および医療分野の検査手法(薬剤の種類、遺伝子検査法など)を相互比較可能にして、第3世代セファロスポリン耐性大腸菌、サルモネラ等の腸内細菌における耐性遺伝子の同定及び各種セフェム系薬剤に対する感受性試験を実施する。WHOのAMRやUSAのAMR会議に参加(渡邊)し、その情報を還元するとともに、サーベイランスの統合の調整を行う。サルモネラ、大腸菌、カンピロバクターについて、動物由来株(担当：川西、浅井)、食品由来株(四宮、小西、倉園、五十君、富田)、人由来株(四宮、小西、倉園、大西、柴山)の菌株の収集、耐性表現型、耐性遺伝子の解析を行う。食品由来VREの解析を行う(富田)。JANIS院内感染由来の菌の収集、解析を行う(柴山)。
- (2) JVARMの大腸菌のアンチバイオグラムを作成するために活用したJANIS集計用プログラムを一部改変し移植したJVARMデータサーバーに、JVARMの大腸菌のデータを加工・入力し、アンチバイオグラムを作成した。それによりお互いのデータの相互変換および比較ができるようにする。JANISの調査薬剤(LVFX、CTX、MINO、PIPC、AMK、コリスチン)の微量液体希釈法によるMICと、それぞれと同系統のJVARMの調査薬剤(ERFX、CTF、OTC、ABPC、KM、コリスチン)の寒天平板希釈法によるMICを相関係数等によって比較した。JVARMで2009年に収集した113株のレボフロキサシン(LVFX)に対するMIC値を微量液体希釈により測定した。既にJVARMで測定した寒天平板希釈法によるエンロフロキサシン(ERFX)及び微量液体希釈法によるシプロフロキサシン(CPFX)のMICと今回測定した。LVFXのMICについて、相関係数(スピアマン)、感度及び特異度を計算し、相関性について検討した。
- (3) 家畜由来の薬剤耐性及び耐性遺伝子が、食品を介してヒトの健康へ悪影響を与える可能性とその程度を科学的に評価するため、フードチェーンにおける情報の収集が重要な課題である。このため、肉養鶏から鶏肉処理過程での薬剤耐性菌の伝播状況を明らかにする必要がある。肉養鶏生産農場におけるセファロスポリン耐

性菌の浸潤状況を定量的に調査し、食肉処理過程での耐性菌の伝播の程度を調査する。ヒト、食品、家畜から分離される腸内細菌(大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、VREなど)に関して薬剤耐性状況を調査するとともに、分離菌について分子生物学的手法等(薬剤感受性試験、耐性遺伝子型別及びPFGE法による遺伝子型別)を用いて比較解析し、耐性菌あるいは耐性遺伝子の伝播経路を解明する。

- (4) 国内で市販される国産鶏肉及び輸入鶏肉を供試検体とし、ESBL産生大腸菌、VREを分離する。なお、供試検体は、地域的なバイアスがかからないように配慮し、多系列の複数店舗から購入し、産地(都道府県)が特定されている若鶏、もも肉に限定した。ESBL産生確認のためにCTX、CAV、CAZディスク、AmpC産生確認のためにCTX、ボロン酸、CAZディスクをそれぞれ用いたディスク拡散法(DDST)を行った。CTXに対してR(耐性)またはI(中間)であった株についてAmpC/ESBL鑑別ディスク(関東化学)を用いてESBL産生菌およびAmpC産生菌のスクリーニング試験を行った。各々の耐性遺伝子型(ESBL; TEM, SHV, CTX-M, およびAmpC; MOX, CIT, DHA, ACC, EBM, FOX)の確認には各種特異的プライマーを用いたPCR法を用いた。
- (5) VREの検出：培地；腸球菌分離にはEnterococcosel Broth(BBL)、Bile Esculin Azide agar(Difco)およびBrain Heart Infusion agar(Difco)を使用。用いた薬剤；バンコマイシン(VCM)、テイコプラニン(TEIC)腸球菌の分離；VRE検出のための選択的方法を用いた。VREの検出にはvanA, vanB, vanC1, vanC2/3, vanN, 各種ddlの特異的プライマーを用いたマルチプレックスPCR法を用いた。必要に応じてDNAシーケンス解析(Big Dye primer法)、PFGE解析、MLST解析を行った。
- (6) 薬剤の最少発育阻止濃度(以下MIC)は、Clinical Laboratory Standards Institute(CLSI)法に準拠したドライプレート‘栄研’(栄研化学、栃木)を用いた微量液体希釈法、あるいはCLSIの方法に従い、センシディスク(BD)を用いたKB法で薬剤感受性を調べた。により決定した。供試薬剤は、アンピシリン(ABPC)、CEZ、セフォタキシム(CTX)、メロペネム(MEPM)、ゲンタマイシン(GM)、カナマイシン(KM)、テトラサイクリン(TC)、ナリジクス酸(NA)、シプロフロキサシン(CPFX)、コリスチン(CL)、クロラムフェニコール(CP)、トリメトプリム・スルファメトキサゾール(ST)の12剤を用いた。必要に応じ、ストレプトマイシン(SM)、ノルフロキサシン(NFLX)、オフロキサシン(OFLX)、スルフイソキサゾール(Su)、ホスホマイシン(FOM)、アミカシン(AMK)、イムペネム(IPM)を加えた。

### C. 研究結果:

1) 2016年4月25日開催されたUK Wellcome Trust主催の「薬剤耐性菌会議」に渡邊が出席した。WHOのglobal action planへの対応としてUN(国連)への提案事項に関して話し合われた。WHOの進めるGAPへの国連としてのエンドースが必要なことが合意された。

2) WHOへの耐性菌報告に向けて:

a) WHOが実施するサーベイランスGLASSが求める血液由来大腸菌、*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* SalmoneIIa属菌、尿由来の大腸菌、*K. pneumoniae*、便由来のサルモネラ属菌、赤痢菌について、年齢、性別、外来入院別で各種薬剤の耐性の割合をJANIS上で集計し、GLASSが求める形式に変換できるプログラムを開発している。GLASSは薬剤耐性に関して性別、年齢別に層別化したデータを求めており、そのデータをGLASSが指定する様式で提出する必要があるため、GLASS提出ファイル作成のツールを作成した。現在、このツールで層別化した集計を行っている。なお、GLASSはサルモネラ属菌については血液由来のデータも求めているため、JANISのデータベースから必要なデータを抽出するとともにこれについても別途解析プログラムを作成した。2015年にJANIS参加医療機関から提出されたデータでは、男性、女性全ての年齢層で血液から分離されたサルモネラの薬剤耐性の割合は、IPMIは0%(0/504)、MEPMは0%(0/513)、CTXIは0%(0/405)、CTXIIは0.3%(1/363)、CAZIは0%(0/529)、LVFXは0.3%(2/572)、CPFXは0%(0/224)だった。地方衛生研究所が収集、解析している人便由来株のデータとほぼ同様の結果と考えられる。血液由来サルモネラについても、現在GLASSに提出のため層別化した集計を進めている。

b) 全国の地方衛生研究所(以下、地研)の協力を得て(地域性等を考慮した18地研)、ヒト(有症者、大部分は便検体)及び食品(大部分は国産鶏肉)から、2015年~2016年に分離されたサルモネラ株917株の薬剤耐性状況を調査した。ヒト由来株(651株)の42.4%、食品由来株(266株)の89.8%が、1剤以上の抗菌剤に耐性を示した。それぞれにおいて、2015年分離株と2016年分離株はほぼ同じ耐性率を示し、現在の日本における状況を反映していると考えられる。多剤耐性状況については、ヒト由来株、食品由来株ともに3剤耐性が多かった。6剤~10剤に耐性を示す高度耐性株も、ヒト由来株中に6株、食品由来株中に22株認められた。また、それぞれ独立に採取したヒト由来株と食品由来株の間で、各

種抗菌剤に対する耐性率に明瞭な類似性が認められたことから、食品由来耐性菌とヒト由来耐性菌との関連が示唆された。さらに、食品から分離された血清型と分離されなかった血清型別にヒト由来株の耐性率を比較すると、前者では56.8%、後者では19.1%と顕著な差違が認められ、この点でも食品由来耐性菌とヒト由来耐性菌との関連が強く示唆された。

3) JANISとJVARMとの連携;相互比較

薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの戦略2.5ヒト、動物、食品、環境等に関する統合的なワンヘルス動向調査の実施の取組において、「ヒト、動物、食品における薬剤耐性に関する動向調査・監視に関するデータ連携の実施」が項目として記載されている。本研究では当該データの連携を実施するため、厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)集計用プログラムを一部改変し移植した動物由来薬剤耐性菌モニタリング(JVARM)データサーバーに、JVARMの農場由来(平成26年~27年)及びと畜場由来(平成24~26年度)大腸菌について、データの入力作業を実施し、アンチバイオグラムを作成した。また、JANISで測定されるヒト用の薬剤とJVARMで測定される動物用の薬剤の薬剤耐性の相関を確認するため、JANISの調査薬剤(ミノサイクリン;MINO、ピペラシリン;PIPC、アミカシン;AMK)の微量液体希釈法による最小発育阻止濃度(MIC)と、それぞれと同系統のJVARMの調査薬剤(オキシテトラサイクリン;OTC、アンピシリン;ABPC、カナマイシン;KM)の寒天平板希釈法によるMICを相関係数等によって比較し、関係について検討した。ABPCについては、相関係数、感度、特異度ともに良好な値を示し、PIPCとのMICの比較に用いられると考えられた。OTCについては特異度が低く、MINO耐性の検出には有効であるが、比較の際は注意が必要と考えられた。KMについては相関係数が低く、AMKとの比較に用いるには検討が必要であることが確認された。さらにヒト用医薬品として注射剤が承認され、医療上重要な抗菌性物質として再認識されているコリスチンについて、薬剤感受性試験法であるE-test、微量液体希釈法、寒天平板希釈法の3法によるMICの相関を検討した。E-testにおけるMICは寒天平板希釈法および微量液体希釈法と比較し、低い傾向が認められた。寒天平板希釈法は微量液体希釈法と比較し、MICがやや高い株が認められたものの、相関係数、感度、特異度ともに良好な値を示し、共にモニタリングに有用であることが確認された。

4) 食品中の耐性菌の状況

a) 150検体(国内産鶏肉を90検体、輸入鶏肉

を60検体)のESBL産生菌の陽性率は52.9%、AmpC産生菌の陽性率は59.5%であった。ESBL産生菌は国内産鶏肉から高頻度で検出され(国内産78.3%、輸入27.9%)、AmpC産生菌の検出率も国内産が83.3%、輸入食肉が36.1%であり国内産の方が高かった。JVARMで調べられたプロイラー糞便中のセファロスポリン耐性率は下がっている(2~3%になってきている)のに、国内産の鶏肉の耐性率が高い理由として、食鳥処理場における交差汚染が考えられる(人から分離されるESBL率が高いのも食品の汚染率が高いことと相関がある)。そこで、食鳥処理の各工程で使用された汚水の細菌検査を実施した。内臓処理工程の汚水から、ESBL,CMY-2耐性大腸菌が分離された。

b)国内の市販鶏肉におけるESBL産生大腸菌の汚染実態ならびに分離株の遺伝特性に関する調査・検討を行った。ESBL産生大腸菌は国内の市販鶏肉を高率で汚染している実態が明らかとなった。ESBL産生大腸菌分離株では、ヒト臨床分離株と重複する遺伝性状及び伝達性を有するプラスミドレプリコン型が認められ、鶏肉を介した当該菌伝播がヒト健康危害に関与する可能性が想定された。

5)市販流通する食肉からのコリスチン耐性大腸菌の検出:

2015年に都内で流通した鶏肉55検体、豚肉49検体、牛肉47検体を供試した。これら検体から分離された大腸菌(鶏肉由来159株、豚肉由来55株、牛肉由来46株)を対象にコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* 保有状況を調べた。その結果、鶏肉7検体由来8株および豚肉1検体由来1株が陽性となり、市販食肉中の *mcr-1* 保有大腸菌の検出率は鶏肉で12.7%、豚肉で2.0%であった。*mcr-1* 保有大腸菌が検出された鶏肉は、国産が6検体、ブラジルが1検体、豚肉はスペイン産であった。国内家畜糞便由来 *mcr-1* 大腸菌は、2008年に豚由来株で初めて確認された。その後、牛及び鶏由来株からも分離され、若干増加傾向がみられ、2014年でも10株程度が検出された(JVRAM)。

6)肉養鶏農場における薬剤耐性菌の抗菌薬投与後の変動と出現要因:

最初に、初生ヒナ導入5~7日にアモキシシリンと25~27日目にST合剤を投与する肉用鶏生産農場で、アンピシリン耐性とセファロスポリン耐性菌の動向について2鶏群を対象に調べた。糞便中の大腸菌に対するアンピシリン耐性大腸菌の割合は、アモキシシリン投薬後とST合剤投薬後に増加し、交差耐性と共耐性の影響で耐性菌が選択されていると考えられた。一方、セファロスポリン耐性菌は1鶏群のみで認められ、大腸菌(CMY-2とCTX-M-3)の他、CTX-M-3型ESBL産生 *Klebsiella*

*pneumoniae* と *Enterobacter cloacae* であった。次に、肉用鶏農場でのセファロスポリン耐性菌の分布要因を検討するため、3孵化場から導入したヒナの盲腸便におけるセファロスポリン耐性菌の汚染実態について敷紙を用いて調査した。敷紙66検体中、CTX-M-25産生 *E. cloacae* が4検体及びCTX-M-25産生 *K. pneumoniae* が1検体から分離され、導入雛が農場での耐性菌分布に関与することが示唆された。最後に、鶏肉等で交差汚染が認められた食鳥処理場で、食鳥処理の各工程で使用された汚水の細菌検査を実施した。大腸菌は、内臓処理工程の汚水2検体のみで検出され、1検体でセファロスポリン耐性大腸菌(CMY-2)が分離された。汚水中の大腸菌に対する割合は、約100分の1であった。同日に処理された2個体の糞便からは、CMY-2及びCTX-M-2G産生大腸菌が分離された。

7)ヒトや食品等の環境から分離される食中毒菌の血清型別や薬剤感受性試験等の性状解析:

a)埼玉県内で2016年に分離され、供試したヒト(散発下痢症例及び健康保菌者)由来サルモネラは187株で44血清型に型別された。薬剤耐性では73株(39.0%)が供試した16薬剤のいずれかに対して耐性を示した。CTX耐性は5株、フルオロキノロン耐性は1株分離された。動物由来株は、イヌ96頭、ネコ55頭および野生アライグマ181頭の検査を行い、アライグマ2頭からサルモネラが分離されたが、感受性株であった。

b)環境(家畜、食肉)からヒトへの伝播・拡散が危惧される多剤耐性腸内細菌科菌(ESBL産生菌、AmpC産生菌)およびバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)について国内で流通する食肉検体を調査し、検出・分離された耐性菌の解析を行った。2015年度(2016年2~3月)に収集した国内産食肉(鶏肉)150検体、輸入食肉(鶏肉)76検体の合計226検体を調査した。ESBL産生菌は37検体陽性(16.4%)、AmpC産生菌は39検体陽性(17.3%)であり、それらの分離頻度は昨年度までと比較し、いずれも低いものであった(昨年度はESBL産生菌52.9%、AmpC産生菌59.5%の検出率)。ESBL産生菌は輸入鶏肉から高頻度で検出され(国内産8.7%、輸入31.6%)一方AmpC産生菌の検出率は国内産が23.3%、輸入食肉が5.3%と国内産鶏肉の方が高かった。耐性遺伝子型の解析からESBL産生菌は国産肉ではCTX-M型(50.0%)TEM型(18.8%)が多く、輸入肉ではCTX-M型(86.0%)が多かった。CTX-M型遺伝子として国内産はCTX-M2、輸入食肉はCTX-M2とCTX-M8/25が主に分離された。AmpC型遺伝子としてはCITが主に検出された。これら食肉から分離される多剤耐性腸内細菌科

細菌の9割以上は大腸菌であったが、病原性細菌であるサルモネラ属菌が1株検出された。VREについては、今年度は高度バンコマイシン耐性のVanA型やVanB型VRE株は国内外の鶏肉検体からは検出されなかった。しかし、新規のVanN型VREが国内産鶏肉1検体から検出された。VanN型株のPFGE解析とMLST解析から、この株は過去に分離された国産鶏肉由来VRE株と同一の起源であった。

#### D. 考察

##### 1) WHO対応:

H28年度に作成しているGLASS用の集計プログラムに基づき報告の必要性がある。2014年、2015年のJANISデータを用いてGLASSが報告を求めている項目の集計を行って、プログラムの不具合を確認、修正を行った後に集計データをWHOに提出することになるであろう。JANIS及びJVARMには食品由来薬剤耐性菌の情報は含まれないことから、環境動物食品ヒトを包括するワンヘルス・アプローチにおいて、地研における食品由来菌の耐性データは重要である。また、ヒト便検体由来サルモネラ株の耐性データについても、JANISのデータは少なく地研での集積が大きいと言われている。JANIS及びJVARMは、それぞれ病院及び動物由来耐性菌データベースであるが、地研での薬剤耐性菌の情報はデータベースとして一元化されていない。今後、三者のデータをナショナルサーベイランスとして統合するためには、すでに開発が進められているJANIS-JVARM相互変換ソフトを参考に地研データフォーマットを作成し、JANISに構築されたサブシステムに地研データを格納する等のシステムの開発が必要である。

##### 2) 交差汚染:

ブロイラーの糞便からのCTX耐性頻度は低下傾向にある。おそらくブロイラーに投与しているセフトオフルの中止の結果、選択圧が低下してきているためであろう。しかし、市販の国産鶏肉のCTX耐性頻度は依然として高い。その原因の一つとして、食肉処理場における交差汚染の影響が考えられよう。食鳥処理場においては、食肉処理場における交差汚染の状況を詳細に検査し、対策を検討する必要がある。特に、現状の実施状況を聞き取るとともに、7部位(モモ、ムネ、ササミ、手羽先、手羽元、レバー、砂肝)別に製品の耐性菌の汚染を定量的に検査し、汚染状況に基づいて優先順位をつけるとともに処理工程の問題を明らかにする必要がある。これらの情報は、農場から出荷以降の薬剤耐性菌の衛生管理に資するであろう。農場から食品に至る耐性菌の伝播状況とその伝播要因を明らかにすることで、科学的根拠を伴った適正なリスク管理オプションの選択及びその実効性の予測が重要であろう。

##### 3) コリスチン耐性:

市販食肉を対象に、プラスミド性コリスチン耐性遺伝子(*mcr-1*)陽性大腸菌の検出を試みた結果、鶏肉55検体中8検体(14.5%)、豚肉49検体中1検体(2.0%)が*mcr-1*を保有していた。今回の調査から、*mcr-1*保有大腸菌が広く市販食用肉にも分布していることが明らかとなった。今後も、薬剤耐性菌分離状況を経時的に注意深く観察していく必要がある。特に、コリスチンがCRE患者に使われてくる可能性がある。ヒト由来株におけるコリスチン耐性及び*mcr-1*遺伝子の保有状況について調査し、その結果を臨床現場に還元していく必要がある。

##### 4) JANISとJVARMでの測定薬剤の薬剤感受性の相関:

PIPCに対するABPCについて相関係数、感度、特異度ともに良好な値を示し、耐性性の検出及び比較に有効であると考えられたMINOに対するOTCについて、相関係数及び感度は良好な値を示したが、特異度が若干低く、耐性の検出には有効であるが、比較の際には注意が必要と考えられた。AMKに対するKMについて相関係数が低く、比較に用いるには検討が必要と考えられた。耐性遺伝子検出の結果から、保有する耐性遺伝子により、KM耐性であってもAMKのMICが上昇せず感受性になる可能性が考えられた。健康家畜由来大腸菌における寒天平板希釈法、微量液体希釈法およびE-testによるコリスチン最小発育阻止濃度を比較した結果、E-testによるMICは寒天平板希釈法および微量液体希釈法と比較し、低い傾向が認められた。寒天平板希釈法は微量液体希釈法と比較し、MICがやや高い株が認められたものの、相関係数、感度、特異度ともに良好な値を示し、共にモニタリングに有用であることが確認された。これらにより、ほとんどの抗菌薬についてJANIS、JVARMの結果の相互比較が可能となり、今後有用な解析を行うことができるようになった。

#### E. 結論

JVARMとJANISで得られてデータの相互比較が可能となった。その結果、JVARMとJANISで測定薬剤の異なるフルオロキノロン系抗菌剤及び第3世代セファロスポリンについて、いずれの薬剤においても高い相関が認められたことから、上述したヒト臨床分離株と家畜由来株の耐性率の推移の違いは、測定薬剤が異なることが影響しているのではなく、薬剤耐性率の推移の違いを反映していることが確認された。今後は、それぞれにおいての実際の薬剤使用量と耐性率との相関を見る必要がある。第3世代セファロスポリンに対しては、ヒト臨床分離株では継続的な耐性率の上昇が認められているが、ブロイラーにおいては2010年以降耐性率が急激に低下してきている。その原因として農家がセフトオフルの鶏への投与を自主的に中止した時期と一致しており、選択圧が取り除

かれた影響と考えられた。しかし、市販の鶏肉から分離される菌の耐性率はかなり高い。食鳥処理場や小売店での交差汚染が考えられる。今後その実態把握を行い、科学的な対処方法を提示していくことが必要であろう。コリスチンの耐性菌が食品等から分離されてきている。ヒトからの実態調査が必要であろう。地方衛生研究所を中心としたサルモネラの耐性菌情報は JANIS から得られる情報を補完するものであることが判明した。このデータを JANIS サーバーに取り込み、GLASS への報告に用いる体制が整いつつある。

**F. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし

**G. 健康危険情報**

家畜環境中の多剤耐性菌が食肉を介してヒトに伝播する可能性が示唆された。また、食鳥処理場や小売店での交差汚染が耐性菌の伝播に影響している可能性がある。食肉（生肉）の取り扱いには注意が必要である。

**H. 研究発表**  
別紙に記載。