

【総説】

動物に由来する CTX-M 型基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌原田和記¹⁾・浅井鉄夫²⁾¹⁾ 鳥取大学農学部共同獣医学科*²⁾ 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

(平成 26 年 12 月 12 日受付・平成 26 年 12 月 25 日受理)

獣医療分野においては、主として伴侶動物および食用動物の細菌感染症の治療を目的として抗菌薬が使用される。近年、第 3 世代セファロスポリン系製剤が動物用抗菌剤として承認・使用され、動物において基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌が選択される可能性が高まっている。なかでも、医療分野で流行している CTX-M 型 β -ラクタマーゼは、動物由来細菌の ESBL としても頻りに検出されている。これら動物に分布する耐性菌の影響は、獣医療のみの問題ではなく、伴侶動物では直接的に、食用動物では食肉を介して間接的に人に伝播するリスクが指摘されており、公衆衛生上も問題となる可能性がある。一方で、大腸菌は、代表的な常在菌であり、あらゆる動物に分布することから、薬剤耐性のリザーバーとして認識されている。さらに、本菌は、伴侶動物および食用動物における各種細菌感染症の主要な原因菌の一つである。本稿では、伴侶動物と食用動物に由来する CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の分布状況について、国内の状況を中心に概説する。

Key words: *E. coli*, extended-spectrum β -lactamases (ESBL), Japanese Veterinary Antimicrobial resistance monitoring system

抗菌薬は、獣医療分野においても、人医療と同様に細菌性感染症の治療に用いられる。特に、伴侶動物(犬および猫)や食用動物(牛、豚および鶏)に対して使用される機会は非常に多く、動物用抗菌剤の大半はこれら動物に使用されている¹⁾。近年、これら動物において、第 3 世代セファロスポリン系製剤が各種承認・販売されていることから、伴侶動物と食用動物はともに、基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌を含めたセファロスポリン耐性菌に対する選択圧を受けていると言える^{2,3)}。現在、主要な ESBL として、SHV 型、TEM 型、CTX-M 型、GES 型、OXA 型などが確認されているが⁴⁾、動物由来細菌において検出される ESBL は、人由来細菌と同様に CTX-M 型が主体であり、その流行が懸念されている⁵⁾。

伴侶動物や食用動物には、人と同様に各種細菌が常在菌または病原菌として分布している。なかでも、大腸菌は、各種動物の腸内細菌を構成する代表的な常在菌である一方で、動物における主要な病原菌としても認識されている。犬や猫などの伴侶動物では、腸管外病原性大腸菌が膀胱炎や子宮蓄膿症といった泌尿生殖器感染症の主要な病原菌として知られており、さらに腸管病原性大腸菌が細菌性下痢症の原因菌になりうることも報告されている⁶⁾。また、食用動物においても、病原性大腸菌によって下痢症や敗血症を主体とする多様な症状が引き起こされる。牛、豚および鶏のいずれの動物においても、病原性大腸菌の感染による疾病は総称して大腸菌症と呼

ばれ、高い発生率と甚大な経済被害から、畜産業界における重要疾病の一つである⁷⁻⁹⁾。

さらに、動物に分布する大腸菌は、その宿主に止まらず、人に対しても危害を与える可能性が指摘されている。牛などの食用動物における腸管病原性大腸菌は、兼ねてより食中毒菌としても認識されており、食肉を介して消費者へ伝播し、下痢症などを引き起こす^{10,11)}。一方で、犬や猫に分布する細菌が人に及ぼす影響については、これまであまり議論されていなかった。しかし、近年の伴侶動物の飼育頭数の増加に加え、「家族の一員」としての伴侶動物に対する意識の変化などに伴い伴侶動物と飼い主との間により緊密な関係が構築されるようになっており、人への耐性菌の伝播リスクが高まっているとの指摘がなされている^{12,13)}。実際に、犬や猫に分布する糞便由来大腸菌および腸管外病原性大腸菌は、同一家庭内で同居する人と共有される事例が報告されており、犬や猫が人に対する大腸菌のリザーバーになりうることが示唆されている^{14,15)}。

このように、伴侶動物や食用動物における薬剤耐性大腸菌の発生・分布は、獣医療のみならず公衆衛生上も非常に注視される必要がある。さらに、動物における ESBL 産生菌の調査報告では大腸菌に関するものが圧倒的に多く、本菌は動物に由来する ESBL の主要なリザーバーであると考えられる¹⁶⁾。今回、伴侶動物および食用動物から分離された非病原性およ

*鳥取県鳥取市湖山町南 4-101

Table 1. Prevalence of CTX-M-type ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from companion animals

Country	Investigation period	Animal	Origin	Detection rate	Type of CTX-M ESBL	Researchers (years)
Japan	2005-2006	Dog	Feces	0.7% (1/134)	CTX-M-14	Hatakeyama et al. (2007)
	2009-2010	Mainly dogs and cats	Feces	8.1% (24/295)	CTX-M-14, 15	Nagata et al. (2011)
	2003-2010	Dogs and cats	Urogenital tract	10.6% (11/104)	CTX-M-14, 15, 27, 55	Harada et al. (2012)
Portugal	2003	Dogs	Feces	2.6% (1/39)	CTX-M-1	Costa et al. (2004)
		Cats		0% (0/36)	—	
Korea	2006-2007	Dogs	Gut contents	1.9% (12/628)	CTX-M-3, 14, 24, 27, 55, 65	Tamang et al. (2012)
Kenya	2009	Dogs	Gut contents	22.0% (47/216)	CTX-M-15	Albrechtova et al. (2012)
		Cats		4.0% (2/50)		
Tunisia	2010	Dogs	Feces	12.2% (5/41)	CTX-M-1	Sallem et al. (2013)
		Cats		20.5% (8/39)		
Italy	2001-2003	Dogs and cats	Various	5.4% (16/298)	CTX-M-1	Carattoli et al. (2005)
German	2004-2006	Dogs and cats	Various	0.9% (2/228)	CTX-M-1, 15	Schink et al. (2011)
United States	2004-2007	Dogs and cats	Urine	6.7% (10/150)	CTX-M-14, 15	O'Keefe et al. (2010)
China	2007-2008	Dogs and cats	Various	40.0% (96/240)	CTX-M-3, 9, 14, 15, 24, 27, 55, 64, 65	Sun et al. (2010)
Netherlands	2007-2009	Dogs and cats	Various	Unknown	CTX-M-1, 2, 15	Dierikx et al. (2012)
Switzerland	2010-2011	Dogs	Urine	3.4% (2/59)	CTX-M-15	Huber et al. (2013)
		Cats		5.0% (2/40)	CTX-M-15	

び病原性大腸菌における ESBL, 特に獣医療分野および医療分野での流行が認められる CTX-M 型 ESBL 産生株の動向について, 国内の状況を中心に概説する。

I. 伴侶動物における CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌

伴侶動物においては, 糞便由来大腸菌および腸管外病原性大腸菌のいずれにおいても, CTX-M 型 ESBL 産生株の分離報告がある。その概要について Table 1 に示した。

国内の調査では, 東京都動物愛護センターの犬の糞便 134 検体中 1 検体 (0.7%) から CTX-M-14 産生大腸菌が分離されている¹⁷⁾。また, 福井県の動物病院に来院した犬, 猫を主とする家庭動物の糞便から分離された大腸菌 295 株のうち 24 株 (8.1%) に, CTX-M-14 のいずれか CTX-15 またはその両方が検出されたとの報告がある¹⁸⁾。一方で, 関東近辺の動物病院に来院した泌尿生殖器感染症の犬や猫から分離された大腸菌 104 株中 11 株 (10.6%) で, CTX-M-27 (6 株), CTX-M-14 (3 株), CTX-M-15 (1 株) および CTX-M-55 (1 株) が検出されている¹⁹⁾。特に, これら ESBL 産生菌のうち 4 株が医療分野で重要視される O25b-ST131 クローンで, 飼い主は, 本クローンのリザーバーとして伴侶動物との接し方には注意する必要がある。さらに, これらの株は同一動物病院で分離され, かつ PFGE プロファイルも非常に近縁であったことから, 受診施設での院内感染の危険性についても認識する必要がある。

海外においても伴侶動物からの CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の分離報告が多数なされている。犬や猫の糞便由来大腸菌においては, ポルトガル²⁰⁾ およびチュニジア²¹⁾ で CTX-M-1 が, ケニア²²⁾ では CTX-M-15 が検出されている。糞便由来大腸菌のみを対象とした調査のなかでは, 韓国²³⁾ で最も多種類のタイプが報告されており, CTX-M-14, -24, -3, -55, -27 および-65 が検出されている。また, 犬や猫の臨床サンプル由来大腸菌においては, イタリア²⁴⁾ で CTX-M-1, スイス²⁵⁾ で CTX-M-15 が, ドイツ²⁶⁾ で CTX-M-1 および CTX-M-15 が, アメリカ²⁷⁾ で CTX-M-14 および CTX-M-15 が, オランダ²⁸⁾ では CTX-M-1, -2 および-15 が検出されている。これまで最も多くの種類が報告されているのは中国²⁹⁾ であり, 犬猫の糞便または臨床サンプル由来の大腸菌から, CTX-M-1 グループの 4 種類 (CTX-M-3, -15, -55 および-64) と CTX-M-9 グループの 4 種類 (CTX-M-9, -14, -24, -27 および-65) といった多種類の CTX-M 型 ESBL が検出されており, また, それらの検出率が著しく高いことが報告されている。

以上のことから, 伴侶動物から分離される糞便由来大腸菌と病原性大腸菌はいずれも CTX-M 型 ESBL のリザーバーになりうることを考えられる。また, 検出される CTX-M 型 ESBL のタイプやその検出率は国によって傾向が異なることから, 地域により異なる CTX-M 型 ESBL が流行していることが示唆される。

Table 2. Prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from food-producing animals in Japan

Investigation period	Animal species					Researchers (years)
	Beef cattle	Dairy cattle	Pigs	Broilers	Layers	
2000-2001	CTX-M-2					Shiraki et al. (2004)
2001-2002				CTX-M-2, 14		Kojima et al. (2005)
2003			CTX-M-2			Kojima et al. (2009)
2004-2006				CTX-M-2, 14 SHV-2		Hiroi et al. (2011)
2004-2009	SHV-12			CTX-M-2, 14, 25, SHV-2, 2a, 5, 12	CTX-M-1, 14 SHV-12	Hiki et al. (2013)
2007				CTX-M-2, 14, 15, 44 SHV-12		Hiroi et al. (2012)
2007-2009		CTX-M-2, 14, 15				Ohnishi et al. (2013a)
2007-2011		CTX-M-2, 14, 15				Ohnishi et al. (2013b)
2011				CTX-M-1, 2, 55 SHV-5		Kameyama et al. (2013)

II. 食用動物における CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌

家畜の腸管内に分布する大腸菌は、と殺や加工などの食肉生産の過程で食肉汚染を引き起こす可能性がある。家畜由来の大腸菌が、人の腸管にどの程度定着するかは明らかではないが、ESBL 遺伝子の汚染源として注意が必要である。各国の広域セファロスポリン耐性グラム陰性菌の分離状況については、Seiffert らの総説³⁰⁾を参考いただくこととして、国内の家畜由来 ESBL 産生大腸菌について説明する。

国内の家畜における薬剤耐性のモニタリング (JVARM) の 2011 年の集計によると、セフトキシム (CTX) に対して耐性を示す株は、牛で 0.4%、豚で 2.1% および採卵鶏で 0% と低率であるが、ブロイラーでは 18.6% とされている (http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/jvarm2008_2011.pdf)。ブロイラー由来大腸菌におけるセファロスポリン耐性の割合が増加してきたのは、2004 年以降である。2000~2003 年では約 4% であったが、2004~2007 年では 10% 程度まで上昇し、2008 年以降では約 20% の大腸菌でセファロスポリン耐性が認められている³¹⁾。

国内の家畜から分離されるセファロスポリン耐性大腸菌が産生する β -ラクタマーゼは、CMY-2 が優勢であるが、ESBL も数多く報告されている。国内の家畜における ESBL 産生大腸菌の最初の報告は、Shiraki ら³²⁾が 2002 年にと場へ出荷した牛から分離した CTX-M-2 型 ESBL 産生大腸菌である。その後、CTX-M-2 は、乳牛、豚およびブロイラー鶏で報告されている^{31, 33~39)} (Table 2)。その他、CTX-M 型 ESBL については、CTX-M-14 および CTX-M-15 が乳牛、CTX-M-1, CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-44 および CTX-M-55 がブロイラー、また、CTX-M-1 および CTX-M-14 が採卵鶏から分離された大腸菌で検出されている。一方、SHV 型 ESBL については、

SHV-2, SHV-2a, SHV-5 および SHV-12 が、2004 年ごろからブロイラー由来大腸菌で検出されている。SHV-12 は、肉用牛および採卵鶏由来大腸菌からも検出されている。

2001~2006 年に大腸菌症に罹患した動物から分離された大腸菌株では、セファロスポリン耐性の割合が、牛由来株で 8.3% (6/72)、さらに、鶏由来株で 32.6% (29/89) を示し、健康動物由来に比べて高い⁴⁰⁾。 β -ラクタマーゼ型では、牛由来大腸菌で CTX-M-2、鶏由来株で CTX-M-2, CTX-M-15 および CTX-M-25 が検出されている。

以上のように、ESBL 産生大腸菌は、2000 年ごろ国内の家畜で出現して、現在では多様な ESBL 産生大腸菌が家畜間に分布している。特に、ESBL の多様性は、ブロイラー由来大腸菌で顕著である。しかし、どのような経路で家畜間に侵入し、拡散しているのかについては明らかではない。

III. 国内の伴侶動物および食用動物において使用される β -ラクタム系製剤

β -ラクタム系製剤は、CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌を含む β -ラクタムに対する耐性菌の選択圧として非常に重要な要素である。現在、わが国において、ペニシリン系製剤および第 1 世代から第 3 世代セファロスポリン製剤が承認されている。その概要について Table 3 に示した。

伴侶動物用抗菌剤として、従来から、ペニシリン系製剤としてアモキシシリンおよびアンピシリンが、長い間使用されてきた。しかし、治療効果の問題から人体用の抗菌薬が広く使われるようになった。伴侶動物用抗菌剤として第 1 世代セファロスポリン製剤としてセファレキシムが 2004 年に承認された後、第 3 世代セファロスポリン製剤であるセフォベシム (2006 年) およびセフボドキシム (2012 年) が承認された。しかし、伴侶動物の獣医

Table 3. List of β -lactam antibiotics approved as veterinary drugs in Japan

Classes	Subclasses	Active substance	Administration routes and animal species		
			Injection	Oral	Infusion
Penicillins	Wide spectrum	Amoxicillin Ampicillin Aspoxicillin	Cattle, Pigs Cattle, Pigs, Dogs Cattle, Pigs	Cattle, Pigs, Dogs, Cats Cattle, Pigs, Chickens	Cattle (intrauterine)
	Narrow spectrum	Benzylpenicillin (as single drug) Benzylpenicillin (combined with aminoglycosides) Cloxacillin (combined with ampicillin) Dicloxacillin Nafcillin Mecillinam	Cattle, Pigs, Horses Cattle, Pigs, Horses Cattle Cattle, Pigs	 Pigs, Chickens	Cattle (intramammary, intrauterine) Cattle (intramammary) Cattle (intramammary) Cattle (intramammary)
Cephalosporins	1st generation	Cefazolin Cefapirin Cefalexin Cefaronium	Cattle	Dogs	Cattle (intramammary) Cattle (intramammary) Cattle (intramammary)
	2nd generation	Cefuroxime			Cattle (intramammary)
	3rd generation	Cefovecin Cefquinome Ceftiofur Cefpodoxime	Dogs, Cats Cattle Cattle, Pigs	Dogs	

用では、依然として人体用抗菌薬が使用されている現状にある。

家畜用抗菌剤としては、ペニシリン系製剤として9成分が、セファロスポリン系製剤として7成分が承認されており、主に注射剤と乳房注入剤である。動物別では、牛で第1世代～第3世代、豚では第3世代のセファロスポリン系製剤が流通している。牛や豚で承認されている第3世代セファロスポリン系製剤は、セフチオフル(1996年、牛豚用)とセフキノム(2000年、牛用)の2成分である。鶏ではセファロスポリン系製剤は承認されていないが、前述のように家畜のなかで最も高率にセファロスポリン耐性が認められている。米国やカナダにおいてもセファロスポリン耐性大腸菌の増加が顕著であったが、ヒナの大腸菌症の予防等のために、ワクチン接種時にセフチオフル(第3世代セファロスポリン)を混合して卵内接種されることに起因することが示されている⁴¹⁾。2012年3月に国内の養鶏団体からセフチオフルの適応外使用に関する注意喚起が自主的に行われた³¹⁾。

特に、第3世代セファロスポリン系製剤は、人医療においてもきわめて重要な抗菌剤である現状を鑑みて、伴侶動物用と家畜用のいずれの医薬品においても、第一次選択薬が無効な症例のみで使用することとされており、乱用を慎むよう規制がなされている。さらに、平成25年12月24日付けで農林水産省より「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」(農林水産省消費・安全局畜産安全管理課課長通

知)が発出されており、現在、国全体のリスク管理措置として、獣医療分野における抗菌剤全般の慎重使用を推奨しているところである。

IV. おわりに

大腸菌は、動物種を問わず幅広い宿主に分布する。それだけに、家族の一員と認識され最も人に身近な伴侶動物、そして、食品を介して人に摂取される食用動物における薬剤耐性大腸菌の分布は、獣医療上のみならず公衆衛生上も重要視される必要がある。

本稿で述べたように、国内外を問わず、伴侶動物や食用動物には、CTX-M型ESBLを保有する大腸菌が少なからず分布していることがすでに明らかとなっている。しかし、伴侶動物や食用動物が、CTX-M型ESBL産生大腸菌の人に対するリザーバーになるか否かについては未だ議論がなされている状況である¹⁶⁾。

今後これら動物のESBL産生菌のリザーバーとしての意義についてさらに科学的な根拠を得るために、伴侶動物および食用動物におけるESBL産生大腸菌を含めたセファロスポリン耐性菌の動向について継続的に調査を行っていくとともに、人由来株との比較検討なども実施していくことが望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 農林水産省動物用医薬品検査所：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

- 1) 分量。農林水産省動物医薬品検査所，東京，2012；2-9
- 2) Umber J K, Bender J B: Pets and antimicrobial resistance. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009; 39: 279-92
- 3) Harada K, Asai T: Role of antimicrobial selective pressure and secondary factors on antimicrobial resistance prevalence in *Escherichia coli* from food-producing animals in Japan. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 180682
- 4) Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K: Extended-spectrum β -lactamases: implications for clinical laboratory and therapy. *Korean J Lab Med* 2008; 28: 401-12
- 5) Trott D: β -lactam resistance in gram-negative pathogens isolated from animals. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 239-49
- 6) Beutin L: *Escherichia coli* as a pathogen in dogs and cats. *Vet Res* 1999; 30: 285-98
- 7) Mouricout M: Swine and cattle enterotoxigenic *Escherichia coli*-mediated diarrhea. Development of therapies based on inhibition of bacteria-host interactions. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 588-604
- 8) Dubreuil J D: *Escherichia coli* STb toxin and colibacillosis: knowing is half the battle. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 278: 137-45
- 9) Lutful Kabir S M: Avian colibacillosis and salmonellosis: a closer look at epidemiology, pathogenesis, diagnosis, control and public health concerns. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 89-114
- 10) Berry E D, Wells J E: *Escherichia coli* O157: H7: recent advances in research on occurrence, transmission, and control in cattle and the production environment. *Adv Food Nutr Res* 2010; 60: 67-117
- 11) Bolton D J: Verocytotoxigenic (Shiga toxin-producing) *Escherichia coli*: virulence factors and pathogenicity in the farm to fork paradigm. *Foodborne Pathog Dis* 2011; 8: 357-65
- 12) Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd D H: Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 321-32
- 13) Lloyd D H: Reservoirs of antimicrobial resistance in pet animals. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (Suppl 2): S148-52
- 14) Johnson J R, Clabots C, Kuskowski M A: Multiple-host sharing, long-term persistence, and virulence of *Escherichia coli* clones from human and animal household members. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 4078-82
- 15) Harada K, Okada E, Shimizu T, Kataoka Y, Sawada T, Takahashi T: Antimicrobial resistance, virulence profiles, and phylogenetic groups of fecal *Escherichia coli* isolates: a comparative analysis between dogs and their owners in Japan. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2012; 35: 139-44
- 16) Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler L H: Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 646-55
- 17) 畠山 薫, 奥野ルミ, 遠藤美代子, 柳川義勢: イヌふん便からの薬剤耐性菌検出の試み。東京都健康安全研究センター研究年報, 2007; 58
- 18) 永田暁洋, 山崎史子, 石畝 史, 大村勝彦: 福井県内の家庭動物から分離された病原大腸菌, フルオロキノロン耐性大腸菌および CTX-M 型基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ遺伝子保有大腸菌。福井県衛生環境研究センター年報 2011; 10: 33-9
- 19) Harada K, Nakai Y, Kataoka Y: Mechanisms of resistance to cephalosporin and emergence of O25b-ST131 clone harboring CTX-M-27 β -lactamase in extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* from dogs and cats in Japan. *Microbiol Immunol* 2012; 56: 480-5
- 20) Costa D, Poeta P, Briñas L, Sáenz Y, Rodrigues J, Torres C: Detection of CTX-M-1 and TEM52 β -lactamases in *Escherichia coli* strains from healthy pets in Portugal. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 960-1
- 21) Sallem R B, Gharsa H, Slama K B, Rojo-Bezares B, Estepa V, Porres-Osante N, et al: First detection of CTX-M-1, CMY-2, and QnrB19 resistance mechanisms in fecal *Escherichia coli* isolates from healthy pets in Tunisia. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2013; 13: 98-102
- 22) Albrechtova K, Dolejska M, Cizek A, Tausova D, Klimes J, Bebor L, et al: Dogs of nomadic pastoralists in northern Kenya are reservoirs of plasmid-mediated cephalosporin- and quinolone-resistant *Escherichia coli*, including pandemic clone B2-O25-ST131. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4013-7
- 23) Tamang M D, Nam H M, Jang G C, Kim S R, Chae M H, Jung S C, et al: Molecular characterization of extended-spectrum- β -lactamase-producing and plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from stray dogs in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2705-12
- 24) Carattoli A, Lovari S, Franco A, Cordaro G, Di Matteo P, Battisti A: Extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 833-5
- 25) Huber H, Zweifel C, Wittenbrink M M, Stephan R: ESBL-producing uropathogenic *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Switzerland. *Vet Microbiol* 2013; 162: 992-6
- 26) Schink A K, Kadlec K, Schwarz S: Analysis of *bla*_{CTX-M}-carrying plasmids from *Escherichia coli* isolates collected in the BfT-GermVet study. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77: 7142-6
- 27) O'Keefe A, Hutton T A, Schifferli D M, Rankin S C: First detection of CTX-M and SHV extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* urinary tract isolates from dogs and cats in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3489-92
- 28) Dierikx C M, van Duijkeren E, Schoormans A H, van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Kant A, et al: Occurrence and characteristics of extended-spectrum- β -lactamase- and AmpC-producing clinical isolates derived from companion animals and horses. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1368-74

- 29) Sun Y, Zeng Z, Chen S, Ma J, He L, Liu Y, et al: High prevalence of *bla*_{CTX-M} extended-spectrum β -lactamase genes in *Escherichia coli* isolates from pets and emergence of CTX-M-64 in China. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1475-81
- 30) Seiffert S N, Hilty M, Perreten V, Endimiani A: Extended-spectrum cephalosporin-resistant Gram-negative organisms in livestock: an emerging problem for human health? *Drug Resist Updat* 2013; 16: 22-45
- 31) Hiki M, Usui M, Kojima A, Ozawa M, Ishii Y, Asai T: Diversity of plasmid replicons encoding the *bla*_{CMY-2} gene in broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from livestock animals in Japan. *Foodborne Pathog Dis* 2013; 10: 243-9
- 32) Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y: *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β -lactamase in cattle, Japan. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 69-75
- 33) Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, et al: Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3533-7
- 34) Kojima A, Asai T, Ishihara K, Morioka A, Akimoto K, Sugimoto Y, et al: National monitoring for antimicrobial resistance among indicator bacteria isolated from food-producing animals in Japan. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 1301-8
- 35) Hiroi M, Harada T, Kawamori F, Takahashi N, Kanda T, Sugiyama K, et al: A survey of β -lactamase-producing *Escherichia coli* in farm animals and raw retail meat in Shizuoka Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64: 153-5
- 36) Hiroi M, Matsui S, Kubo R, Iida N, Noda Y, Kanda T, et al: Factors for occurrence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers. *J Vet Med Sci* 2012; 74: 1635-7
- 37) Ohnishi M, Okatani A T, Esaki H, Harada K, Sawada T, Murakami M, et al: Herd prevalence of Enterobacteriaceae producing CTX-M-type and CMY-2 β -lactamases among Japanese dairy farms. *J Appl Microbiol* 2013; 115: 282-9
- 38) Ohnishi M, Okatani A T, Harada K, Sawada T, Marumo K, Murakami M, et al: Genetic characteristics of CTX-M-type extended-spectrum- β -lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae involved in mastitis cases on Japanese dairy farms, 2007 to 2011. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3117-22
- 39) Kameyama M, Chuma T, Yabata J, Tominaga K, Iwata H, Okamoto K: Prevalence and epidemiological relationship of CMY-2 AmpC β -lactamase and CTX-M extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from broiler farms in Japan. *J Vet Med Sci* 2013; 75: 1009-15
- 40) Asai T, Masani K, Sato C, Hiki M, Usui M, Baba K, et al: Phylogenetic groups and cephalosporin resistance genes of *Escherichia coli* from diseased food-producing animals in Japan. *Acta Vet Scand* 2011; 53: 52
- 41) Dutil L, Irwin R, Finley R, Ng L K, Avery B, Boerlin P, et al: Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 48-54

CTX-M-type ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from animals

Kazuki Harada¹⁾ and Tetsuo Asai²⁾

¹⁾ Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University, Minami 4-101, Koyama, Tottori, Japan

²⁾ United Graduate School of Veterinary Science, Gifu University

In veterinary medicine, antimicrobial drugs have been used mainly for treatment of bacterial infections in domesticated and food-producing animals. In recent years, third-generation cephalosporins have been approved and distributed as veterinary drugs, raising the risk of selection of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in animals. Notably, CTX-M-type β -lactamases, which are prevailing in human medicine, have been the major type of ESBLs in bacteria of animal origin. It has been demonstrated that antimicrobial-resistant bacteria in animals can become a significant concern not only in veterinary medicine but also for the general public health, because these bacteria run the risk of direct or indirect transfer from domesticated and food-producing animals to humans. *Escherichia coli* is a representative commensal bacterium prevalent in various kinds of animals and is therefore regarded as a reservoir of antimicrobial resistance. Furthermore, this bacterium is a major pathogen causing various bacterial infections in both domesticated and food-producing animals. This review outlines the prevalence of CTX-M-type ESBL-producing *E. coli* isolates from domesticated and food-producing animals mainly in Japan.