

One Health の視点からみた動物および 環境由来耐性菌の現状

田村 豊

酪農学園大学動物薬教育研究センター*

受付日：2018年4月23日 受理日：2018年6月7日

食用動物における抗菌薬の使用量は、ヒトで使用される量の約2倍と多いものの、近年、減少傾向が認められている。食用動物由来耐性菌は減少傾向にあるが、医療で重要視される耐性菌がしばしば検出されている。特に欧米で流行する家畜関連メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やプラスミド性コリスチン耐性遺伝子保有大腸菌の動向は注視する必要がある。一方、ヒトと生活空間を共有する機会の多い伴侶動物から分離される腸内細菌科細菌は高頻度に基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）を産生している。さらに環境から低濃度の抗菌薬が検出されており、野生動物や下水処理水からもESBL産生菌が検出されている。したがって、医療で重要視される耐性菌は生態系で循環しており、2016年に公表された薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに基づいたOne Healthによる耐性菌対策を推進することが重要と考えられる。

Key words: antimicrobial agents, animal, environment, MRSA, *mcr-1*

はじめに

2014年、世界保健機関（WHO）は抗菌薬が効かない薬剤耐性菌が世界中で蔓延しており、このままでは人類が壊滅的な被害を受けるとの警鐘を鳴らした¹⁾。また、2016年に英国政府の委託を受けたO'Neill委員会は、耐性菌に対する有効な対策を取らなければ、2050年までに耐性菌を原因とする死亡者が1,000万人となり、現在の死因の第一位であるガンを超えるとの試算を公表した²⁾。このように耐性菌は人類に対する最大の脅威となっており、医学上取り組まなければならない喫緊の課題となっている。このような事態を受けWHOは2015年に開催された第68回総会において、耐性菌と闘うための各国における行動計画の枠組みである「Global Action Plan on Antimicrobial Resistance」（国際行動計画）を提案し採択された³⁾。また、日本ではWHO国際行動計画をふまえ、2016年に「薬剤耐性（AMR）

対策アクションプラン（2016-2020）」を制定し公表された⁴⁾。これらのアクションプランにおける耐性菌対策の基本的な考え方がOne Healthであった。One Healthとは、例えば高病原性鳥インフルエンザウイルスは動物（鳥）から環境を介してヒトに伝播するように、ヒト、動物、環境の健康は密接に関連しており、それぞれの健康を維持していくには、どの一つの健康も欠くことができないとの認識に立ち、それぞれの健康を担う関係者が緊密な協力関係を構築することにより、これらの3者の健康を維持・推進していこうとする考えである。

従来、畜産分野における耐性菌の増加は、食用動物に使用する抗菌薬の効果を減弱させる現象としか捉えられていなかった。ところが1969年に英国議会に提出された「畜産および獣医療における抗生物質使用に関する共同委員会」の報告書⁵⁾、いわゆる“Swann Report”により食用動物由来耐性菌のヒトの健康に対する影響が初めて公的に指摘された。以

*北海道江別市文京台緑町 582

後、国際的にも食用動物由来耐性菌は医療における重要な危害要因と認識されるようになった。医療における耐性菌の蔓延が問題視されるようになるのと並行して、この問題の議論が本格化し、1990年代に入り WHO、国連食料農業機関（FAO）、国際獣疫事務局（OIE）などの国際機関が食用動物由来耐性菌対策に関する会議を度々開催している。

一方、イヌやネコなどの伴侶動物に由来する耐性菌に関しては、2003年12月に開催されたFAO/OIE/WHO共催の「人以外の抗菌性物質の使用と薬剤耐性に関する合同専門家会議」で初めて議論された⁶⁾。伴侶動物はヒトと生活空間を共有する機会の多い動物であり、伴侶動物由来耐性菌はヒトに感染する可能性が高いことから、これまで世界的にその重要性は認識されているものの、食用動物ほどの関心が払われてこなかった。その理由は、使用する抗菌薬が主に人体用であり使用量を把握する法的な仕組みがなかったこと、日本を含む各国で実施される薬剤耐性モニタリング調査の対象でないため、データが絶対的に不足していることが挙げられる。さらに環境に関しては、農薬として抗菌薬が環境に直接的に曝露されているにもかかわらず、耐性菌に関する研究や調査がきわめて不十分であり、その実態はまったく明らかにされていない。

これまでヒトおよび動物分野ではそれぞれが独自に耐性菌対策を講じてきたものの、One Healthの視点でみると連携が十分とはいえなかった。生化学性状や遺伝学的性状が同一の耐性菌はヒトや動物や環境で出現しており生態系で循環していると考えられる⁷⁾。今後、AMR対策アクションプランに従ってOne Healthに基づくヒト、動物、環境を担う専門家の連携により、有効な耐性菌対策が実行されるものと思われる。そこで今回は、One Healthによる耐性菌対策を策定するための基礎資料となる動物および環境における医療で重要な耐性菌の現状についてわれわれの成績を交えて情報を提供したい。

1. 抗菌薬と抗菌性農薬の使用量

国レベルの抗菌薬の使用量と耐性菌の出現率に正の相関関係があることが明らかにされており⁸⁾、有効な耐性菌対策を策定するには、抗菌薬の使用量を正確に把握することが重要である。2011年の日本における抗菌薬の販売量をみると、純末換算量で総計1,747トンであり、そのうち、治療用の動物用医

薬品は787トン（45%）、成長促進用の抗菌性飼料添加物が234トン（13%）、農薬が148トン（9%）と報告されている⁹⁾。一方、人体用医薬品は578トン（33%）であり、動物には人体用の約2倍の抗菌薬が使われていることになる。ただし、動物用医薬品では農林水産省を中心とした耐性菌対策の推進により2001年に販売量が1,059トンであったものが、2013年に796トンと、ここ10年あまりで約25%削減されている。伴侶動物用の動物用医薬品の販売量は、非常に少なく7トン程度である¹⁰⁾。これは伴侶動物用として農林水産省が承認した抗菌薬の販売量であり、実際はイヌやネコに使用される大部分の抗菌薬は人体用で、経験的に適応外使用されている。したがって、そのほとんどが食用動物に使用される承認された動物用抗菌薬のように法的に販売量を把握する仕組みがなく、伴侶動物医療でどのような抗菌薬がどの位の量を使われているのかはまったく明らかでない。これは日本だけの問題ではなく、世界的に伴侶動物に使用される抗菌薬の実態はわかっていない。

抗菌薬の系統別販売量をみると、動物では350～400トンがテトラサイクリン系薬であり、次ぐスルホンアミド系薬が120トン前後、マクロライド系薬が70トン前後である¹¹⁾。ヒトの医療で重要視されるフルオロキノロン系薬とセファロスポリン系薬はいずれも10トン以下であり限定的な使用といえる。動物種別の販売量をみると、動物用医薬品としての抗菌薬の約500トンが豚に使用され、養殖魚、肉用鶏（ブロイラー）が続いている。一方、ヒトの医療において最も使用量が多い経口抗菌薬は、マクロライド系薬とセファロスポリン系薬でありフルオロキノロン系薬が続いており、動物における使用実態とまったく異なっている¹²⁾。

One Healthで耐性菌の動態を考える場合、環境へ直接的に曝露する抗菌性農薬の量を把握することは重要である。農薬として用いられる抗菌薬の国内総出荷量をみると、年間140～150トンであり動物に使用される抗菌薬に比べて多いとはいえない¹³⁾。ただし、有効成分をみるとヒトや動物に使用されるストレプトマイシン、オキシテトラサイクリンあるいはキノロン系薬であるオキソリン酸が含まれており、直接的に環境へ曝露されることによりヒトや動物に関連する耐性菌あるいは耐性遺伝子の選択圧と

なることが憂慮される。

II. 動物由来耐性菌の現状

食用動物および伴侶動物由来耐性菌で特にヒトの健康に影響することが懸念される主な耐性菌の現状について紹介したい。農林水産省は1999年から動物医薬品検査所を中心に全国の家畜保健衛生所とネットワークを構築し、家畜衛生分野における全国的な薬剤耐性モニタリング調査を開始した。本モニタリング体制は、国内外にJVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) として広く認知されている¹⁴⁾。JVARMが開始されることによって、食用動物における耐性菌の検出状況が次第に明らかになってきた。モニタリング成績の詳細はweb上で公表されているので参考にしていただきたい¹⁴⁾。

1. 健康な食用動物由来耐性菌の現状

(1) 食用動物由来大腸菌に対するフルオロキノロン系薬および第3世代セファロスポリン系薬の耐性状況

牛、豚、産卵鶏 (レイヤー)、ブロイラーの糞便から分離した大腸菌に対する動物用フルオロキノロン系薬 (エンロフロキサシン) の耐性率は、牛、豚、レイヤー由来株で3~5%であり、ブロイラーでも5~7%と使用量が反映され低値に抑えられている¹¹⁾。なお、エンロフロキサシンは動物専用のフルオロキノロン系薬であり、その代謝産物がヒトで用いられるシプロフロキサシンである。一方、最初に動物由来大腸菌で基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase; ESBL) 産生大腸菌が検出されたのは1999年から2002年に健康なブロイラーの糞便からの分離株で、ESBLの遺伝子型は *bla*_{CTX-M2} あるいは *bla*_{CTX-M18} であった¹⁵⁾。また、食用動物で分離されることの多い AmpC 型 β -ラクタマーゼを産生する大腸菌も検出された。鶏用セファロスポリン系薬は承認されておらず、経済性からもブロイラーに適応外使用することは考えられなかったことから、当時、ブロイラーからセファロスポリン耐性大腸菌が分離された理由は明らかでなかった。その後、JVARMのデータから第三世代セファロスポリン系薬であるセフォタキシムのブロイラー由来大腸菌に対する耐性率は、2002年ころから急激に増加し2011年には約20%に達している (Fig. 1)¹⁶⁾。一方、牛、豚、レイヤー由来株では年

度により若干の変動があるものの5%以下で推移した。ブロイラー由来大腸菌は明らかに異常値であることから耐性菌増加の原因を調査したところ、諸外国と同様に利便性と効率性から汎用されているワクチンの卵内自動接種システムにおいて、ヒナの大腸菌感染症を予防する目的でワクチン液に動物用第三世代セファロスポリン系薬であるセフチオフルを混入する実態が明らかにされた^{16,17)}。そこで2012年3月に養鶏団体が自主的にセフチオフルの卵内接種を制限したところ、2013年にはベースラインの4.6%まで耐性率が低下し¹⁶⁾、2015年では2.7%までさらに低下している¹⁴⁾。

一方、鶏肉からのESBL産生大腸菌の分離率をみると、国産肉から77%、輸入肉 (ブラジル) から52%であったとの報告がある¹⁸⁾。また他の報告でも鶏肉から高率にESBL産生大腸菌が分離されている。これらの成績は検出法が異なるものの農場段階におけるブロイラーの糞便由来セファロスポリン耐性大腸菌の分離率と大きな隔りがある。その原因を考えてみれば、農場で飼育するブロイラーが食肉になる中間過程の食肉処理工程にあることが想定される。ブロイラーが屠殺された後、カッターにより自動的に腸管が分離される。その時、偶発的に腸管を傷つけることがあり、その後の工程で使用する冷却水 (チラー水) に糞便が拡散することが考えられる。通常、チラー水には次亜塩素酸ナトリウムが含まれているものの、糞便などの有機物の共存下で抗菌活性が低下することがある。なお、鶏肉の表面に付着するESBL産生大腸菌の菌数は非常に少なく、ヒト由来株のESBL遺伝子の型と鶏肉由来株が異なるとの報告もあり¹⁹⁾、通常の加熱調理された鶏肉のヒトへの健康のリスクは低いと思われる。

(2) 食用動物由来 *Campylobacter* 属菌の耐性状況

Campylobacter 属菌は、細菌性食中毒の起因菌として最も重要なものである。そのうち、起因菌の90%以上は *C. jejuni* であり、残りが *C. coli* であるとされている。両菌種はカンピバクター食中毒起因菌として同等に取り扱われているが、Fig. 2で示されるように、動物から分離された両菌種の薬剤感受性はまったく異なっており同列に論議することはできない。*C. jejuni* の40%の株はオキシテトラサイクリンに耐性を示し、約20%の株がエンロフロキサシンに耐性を示している¹⁴⁾。*C. jejuni* による食中

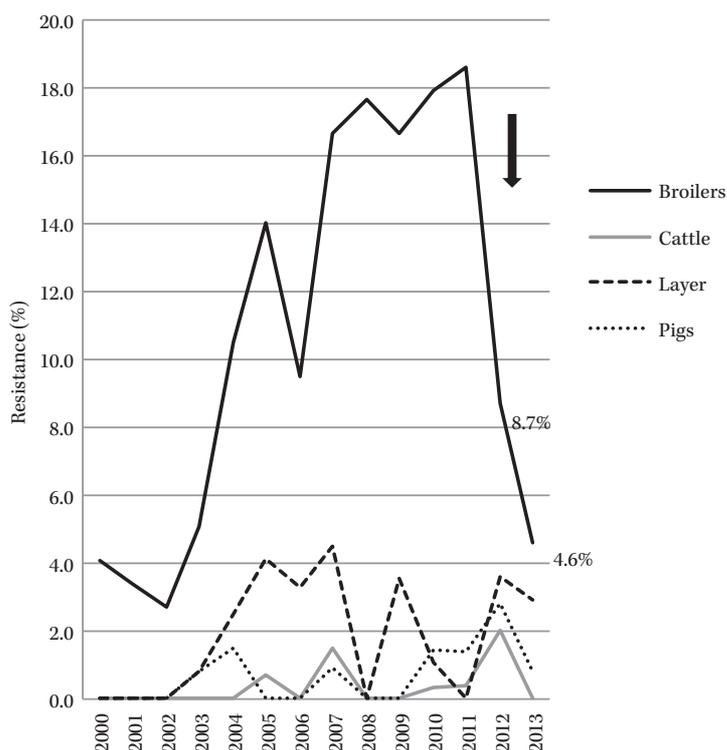


Fig. 1. Third-generation cephalosporin resistance rate in *Escherichia coli* isolates from healthy food-producing animals in Japan¹⁶⁾. The prevalence of cefotaxime resistance in *E. coli* isolates from broilers at farms was increasing each year until a year after voluntary withdrawal of ceftiofur use at hatcheries, after which the prevalence dropped markedly. Arrow indicates withdrawal of the off-label use of ceftiofur at hatcheries.

毒は、ほとんどが治療を必要としないものであるが、重症例ではマクロライド系薬が第一次選択薬となる。動物由来 *C. jejuni* では、1999年以來まったくエリスロマイシンに対する耐性株は認められていない。しかし、第二次選択薬で使用されるエンロフロキサシンに対して耐性株が認められ年ごとに上昇傾向が認められる [Fig. 2 (A)]¹⁴⁾。なお、わが国の *C. jejuni* の耐性状況は、他国と比べ突出したものでなくアメリカとほぼ同じ傾向にあるとされている²⁰⁾。

一方、*C. coli* の多くの株はエリスロマイシンを含む調査したすべての抗菌薬に対して耐性を示し、特にオキシテトラサイクリンに対して高い耐性率を示している。*C. coli* は主に豚から分離されるものであり、先に述べたように豚に対して抗菌薬が多用されていることとの関連が示唆される。また、*C. jejuni* と同様にエンロフロキサシンに対する耐性率が年々上昇する傾向が認められる [Fig. 2 (B)]。

2. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ; MRSA) の現状

(1) 家畜関連メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (livestock-associated MRSA ; LA-MRSA) の検出状況

MRSA はヒトの院内感染の原因菌として重要視されている。近年、病院由来の MRSA (healthcare-associated MRSA ; HA-MRSA) と性状が異なる市中感染でみられる MRSA (community-acquired MRSA ; CA-MRSA) の拡散が問題となっている。一方、2007年にオランダの養豚従事者の家族である4歳の少女から従来とは異なる LA-MRSA が分離され注目された²¹⁾。LA-MRSA は、HA-MRSA および CA-MRSA の遺伝子型と異なる MRSA である (Table 1)。LA-MRSA は短期間に全ヨーロッパの牛や家禽の農場に拡散しヒトにも伝播した²²⁾。したがって、LA-MRSA は従来の MRSA とともに公衆衛生上も注目すべき細菌と考えられる。欧米で流行

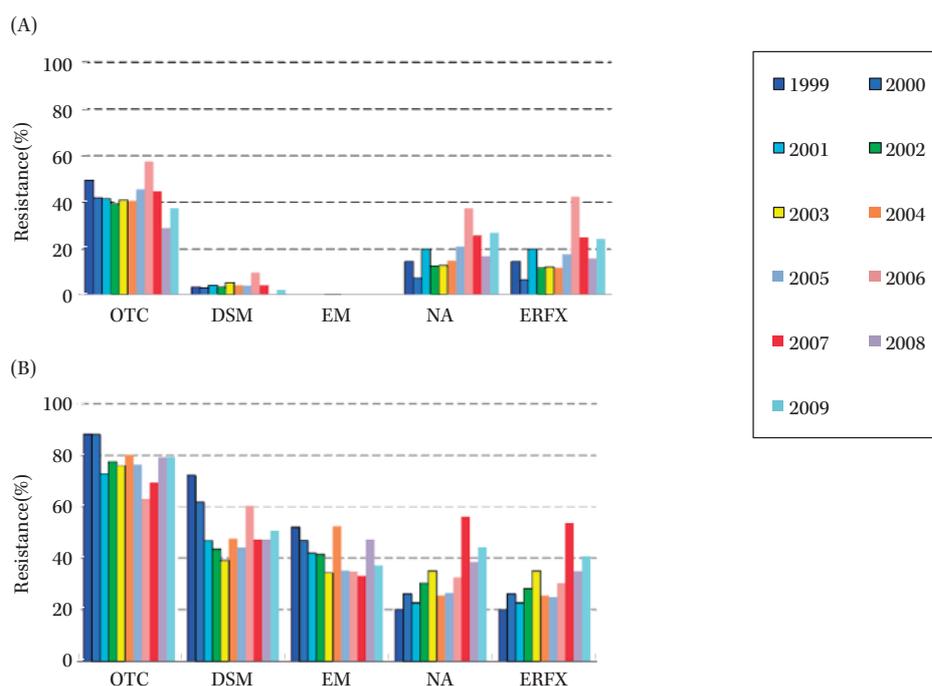


Fig. 2. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* (A) and *C. coli* (B) isolated from healthy food-producing animals in Japan¹⁴). The resistance rates of *C. coli* to oxytetracycline (OTC), dihydrostreptomycin (DSM), erythromycin (EM), nalidixic acid (NA) and enrofloxacin (ERFX) were higher than those of *C. jejuni* isolates to the same drugs. All of the *C. jejuni* isolates were susceptible to EM, whereas most of the *C. coli* isolates were resistant to EM.

Table 1. Primary differences among healthcare-associated MRSA (HA-MRSA), community-acquired MRSA (CA-MRSA) and livestock-associated MRSA (LA-MRSA)

	HA-MRSA	CA-MRSA	LA-MRSA
Risk groups	Immunocompromised Prolonged hospitalization	Children Athletes	Livestock Farmer
Antimicrobial Resistance	Multidrug Common	β -lactam alone Common	Multidrug
SCCmec type	I, II, III	IV, V	IVa, V
<i>Spa</i> type	t002	t018, t019, t021	t011 or t034
MLST	ST5	ST30	ST398

Abbreviations: SCCmec; Staphylococcal cassette chromosome *mec*, *Spa*; Staphylococcal protein A.

する MRSA のゲノムタイピングである MLST (multilocus sequence typing) は主に ST398 であり、ヨーロッパや北アメリカで飼育される豚の保菌率は、非常に高いことが報告されている^{23,24})。また豚の飼育者も高頻度で LA-MRSA 陽性であり、本菌が広く養豚農場に浸潤していることが明らかとなった²⁴)。

わが国では 2010 年に豚の鼻腔スワブから MRSA (0.9%) が分離され、SCCmec 型別はできなかったが ST221 で *spa* 型は t002 であった²⁵)。その後の調査で養豚地帯の豚の鼻腔スワブからも MRSA (8%)

が分離された²⁶)。分離された MRSA は ST97/*spa* t1236/SCCmec V と ST5/*spa* t002/非定型 SCCmec であった。したがって、現時点で欧米を席巻している MRSA ST398 を確認したとの報告はないが、豚から分離されたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌の 40% が ST398/*spa* t034 であり²⁷)、*mec* 遺伝子の水平伝播や豚が海外から輸入されている状況を考えれば MRSA ST398 のわが国への侵入を警戒する必要がある。なお、中国においても豚から分離される MRSA の多くは ST398 であることが報告されてい

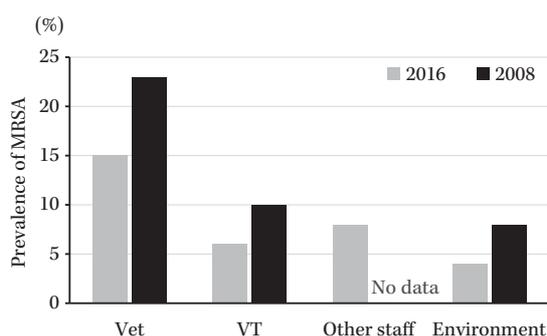


Fig. 3. Prevalence of MRSA from veterinarians, veterinary technicians and the environment at a small animal hospital in 2008 and 2016³³⁾. MRSA was isolated from 15% veterinarians (Vet), 6% veterinary technicians (VT), 8% of other staff members, and 65% of environmental samples at the veterinary hospital in 2016. Other staff refers to office workers, such as the reception desk or accounting. A tendency towards decrease in the rate of isolation of MRSA from the veterinary staff, as compared to 2008 was observed.

る²⁸⁾。

豚以外でも食用動物が保有する MRSA がヒトに伝播することが懸念されるが、現在、食用動物の MRSA 保菌の実態は明らかでない。そこで食用動物およびヒトから分離された MRSA の性状を比較したところ、MLST 型の ST8 が共通に認められ国内に特有の CA-MRSA/J であることがわかった²⁹⁾。また同時に解析した牛乳房炎由来の MRSA も同じく CA-MRSA/J であった。このことは市中に蔓延するヒト由来の CA-MRSA が何らかの経路で食肉や牛に拡散したことが示唆された。

(2) 伴侶動物病院における MRSA の現状

イヌやネコなどの伴侶動物から MRSA が分離されたとの多くの報告がなされている。ところが実際は伴侶動物から MRSA の分離頻度は、イヌで 1.0% と低率であった³⁰⁾。伴侶動物から分離された報告された MRSA の多くはメチシリン耐性 *Staphylococcus pseudintermedius* の誤同定であったと報告されている³¹⁾。両菌種は生化学性状で区別することが難しく遺伝学的な同定法となる。*S. pseudintermedius* はイヌに親和性が強く、イヌの膿皮症から高頻度に分離されている。一方、伴侶動物病院に勤務する獣医師や動物看護師から高頻度に MRSA が分離されている。特に獣医師からの分離率は 15~23%、動物看護師は 6~10% と医療関係者のそれに比べて

非常に高く、病院環境からも同じ遺伝子型の MRSA が分離されることから動物病院内の院内感染が示唆された (Fig. 3)^{30, 32, 33)}。そのリスク因子を解析すると、男性獣医師であることや臨床経験が長いことが挙げられた³⁴⁾。

なお、伴侶動物病院から分離された主な MRSA は、ST5/SCCmecII の HA-MRSA の性状を示し^{30, 33)}、医療施設から伴侶動物を介して動物病院に伝播した HA-MRSA が、動物病院内の消毒が不十分であるなどの院内感染対策の不備により定着したものと思われる。

3. プラスミド性コリスチン耐性遺伝子 (*mcr*) 保有大腸菌の検出状況

コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムは医療において多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する有効な抗菌薬とされ適正使用が求められている。一方、硫酸コリスチンは食用動物に動物用医薬品あるいは飼料添加物として半世紀にわたって使用されている。2014 年の成績をみると、治療用として豚に 10 トン、成長促進用として豚に 12 トン、鶏に 3 トン、牛に 2 トンと非常に多くの硫酸コリスチンが使用されている。しかし、これまで健康動物から分離される大腸菌に対するコリスチンの耐性率は EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) のブレイクポイントである $>2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ³⁵⁾ でみると 5% 以下と低く抑えられていた (Fig. 4)³⁶⁾。

ところが 2015 年に中国で *mcr-1* 保有大腸菌が検出され、分離率から豚から食肉を介してヒトに伝播されるとの報告がなされた³⁷⁾。その後、瞬く間に世界各国から食用動物、食肉、ヒトから *mcr-1* 保有大腸菌の分離報告が相次いだ。一方、日本では 2016 年に薬剤耐性菌遺伝子データベースを検索することにより、病畜である牛由来大腸菌と豚由来サルモネラから 2.7% の頻度で *mcr-1* が検出された³⁸⁾。さらに、健康な豚から分離した大腸菌の 0.02% に *mcr-1* が検出され、低頻度ながらわが国にも侵入していることが明らかにされた。また、病気(浮腫病や下痢)の豚から分離された大腸菌は健康豚のそれに比べて高い *mcr-1* 保有率であった³⁹⁾。最近、われわれは下痢症の豚由来大腸菌の 30% が *mcr-1* を、8.3% が *mcr-3* を、28.3% が *mcr-5* を保有し、MIC が高い株の 4.2% に *mcr-1* と *mcr-5* が共存していたことを

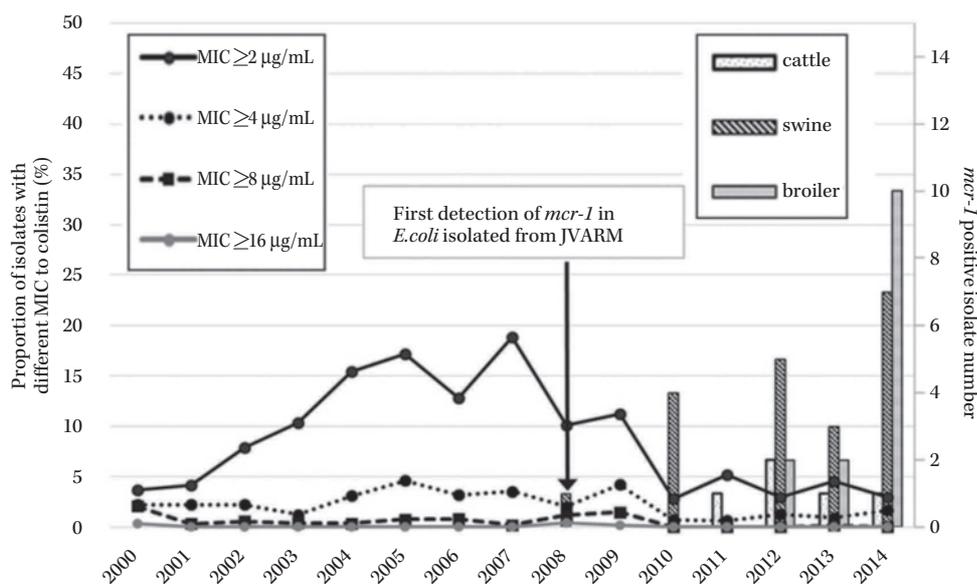


Fig. 4. Proportion of colistin-resistant *Escherichia coli* isolates and number of *mcr-1*-positive strains isolated from healthy food-producing animals³⁶⁾. The proportions of colistin-resistant isolates (MIC, >2 mg/liter according to the EUCAST criterion) were consistently low from 2000 to 2014; even taking into account isolates with an MIC of >2 mg/liter, the proportion of colistin-resistant and reduced-susceptibility *E. coli* isolates did not increase after the first *mcr-1* detection in 2008.

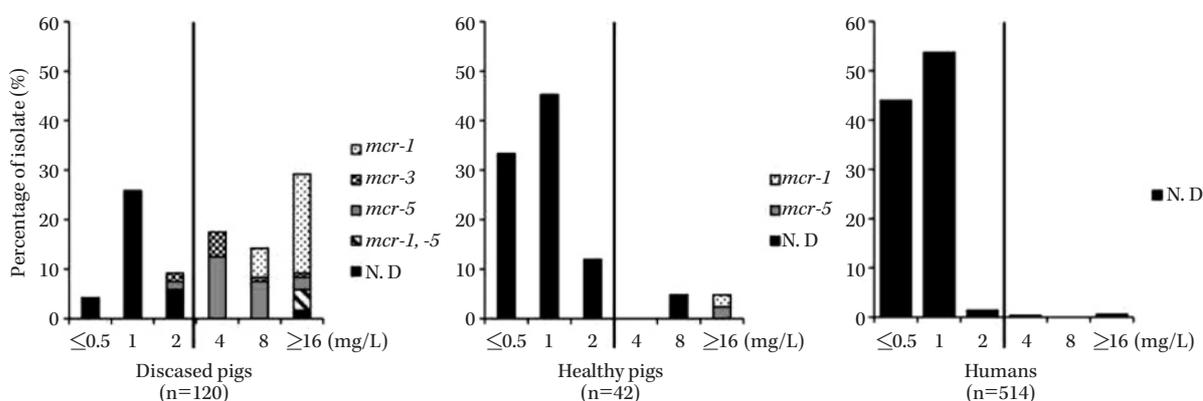


Fig. 5. Distribution of the minimum inhibitory concentrations of colistin and of *mcr* genes (*mcr-1*, *mcr-3* and *mcr-5*) in *Escherichia coli* isolates derived from diseased pigs, healthy pigs and humans⁴⁰⁾. The vertical line indicates the breakpoint (strains with MIC >2 mg/L were defined as resistant strains). N.D., *mcr* genes not detected. *mcr-1*, *mcr-3* and *mcr-5* were highly prevalent among *E. coli* isolates derived from diseased pigs.

報告した (Fig. 5)⁴⁰⁾。また、健康豚からも MIC が高い株で *mcr-1* と *mcr-5* が検出された。なお、*mcr* が検出したにもかかわらず食用動物由来大腸菌のコリスチン耐性率に大きな変動は認められていない (Fig. 4)³⁶⁾。

国産あるいは輸入した食肉からも *mcr-1* 保有大腸菌が分離されたことが報告された^{41, 42)}。さらにヒト由来大腸菌からも *mcr-1* と *mcr-1.5* が検出され

た⁴³⁻⁴⁵⁾。したがって、頻度は低いながら *mcr* 保有大腸菌は食用動物から食肉を介してヒトに伝播していることが示唆されたことから、One Health による *mcr* 保有大腸菌の監視体制を強化する必要がある。

4. 伴侶動物由来耐性菌の現状

伴侶動物は先に述べたように、現在、JVARM の対象となっていないことから耐性菌の出現状況に関

しても不明な点が多い。公表論文でみると、動物病院に来院したイヌとネコ由来腸内細菌科細菌（大腸菌、*Klebsiella* 属菌、*Enterobacter* 属菌）の薬剤感受性で注目すべきは、第三世代セファロスポリン系薬やフルオロキノロン系薬に対する耐性率が30~40%と高いことである⁴⁶⁾。また、ESBL産生菌は、*Klebsiella* 属菌および *Enterobacter* 属菌で高い傾向にあり、いずれも約30%程度であったが、大腸菌では11%であった。これら医療で重要視される耐性菌が動物からヒトに伝播すれば公衆衛生的にも大きな問題となる。

イヌとヒト由来のセファロスポリン耐性大腸菌の性状を比較した成績によると、O群血清型ではイヌはO1型が、ヒトではO25型が主流であり、 β -ラクタマーゼ遺伝子保有状況ではイヌは *bla*_{CMY2} が、ヒトでは *bla*_{CTX-M} が主流であった⁴⁷⁾。さらにPFGE型を調べるとイヌ由来株とヒト由来株では大きく2つのクラスターに分類された。しかし、イヌ由来株の多いクラスター中にはヒト由来株と98%の相同性を示すイヌ由来株も認められた。イヌとヒト間での伝播を調べるため、イヌを飼育する34家庭のイヌと飼い主の糞便由来大腸菌を比較した成績では、3家庭から分離された大腸菌の性状がイヌ由来とヒト由来できわめて類似していることが報告された⁴⁸⁾。したがって、頻度は低いものの家庭内で耐性菌がイヌの糞便を介してヒトに伝播していることが示唆された。

イヌやヒトから分離されるフルオロキノロン耐性大腸菌は、同時にセファロスポリン系薬に対しても多剤耐性を示すことが多い。フルオロキノロン耐性大腸菌の系統発生分類によるパターンは、腸管内病原性であるD型が約60%を占め腸管内常在性のA型、B1型および腸管外病原性のB2型がほぼ同じ比率のフルオロキノロン系薬およびセファロスポリン系薬に対する多剤耐性大腸菌と類似し、B2型がなくA型、B1型、D型がほぼ同率のセファロスポリン耐性大腸菌とは関連しなかった⁴⁹⁾。したがって、キノロン耐性決定領域の突然変異によりフルオロキノロン系薬に耐性化した大腸菌に、 β -ラクタマーゼ遺伝子が導入されることにより多剤耐性化することが示唆された。よって多剤耐性化を防ぐためにも、フルオロキノロン耐性菌を出現・増加させない努力が求められる。

先にも述べたように伴侶動物病院では、人体用の抗菌薬が多用されており、まれにカルバペネム系薬も使用される実態がある。最近、膀胱炎のイヌと結膜炎のネコからIMP-1型メタロ β -ラクタマーゼ産生 *Acinetobacter radioresistens* が初めて分離され注目されている⁵⁰⁾。

5. 抗菌薬使用による耐性菌の出現と伝播

抗菌薬を使用することにより耐性菌を選択することは知識として理解されているものの、医師のみならず獣医師も実感として感じることは少ないものと思われる。そこで抗菌薬を承認された用法用量で使用した場合の、耐性菌の出現状況を明らかにした動物実験成績を紹介したい。

SPF鶏の18日齢時と23日齢時に *C. jejuni* の 10^7 および 10^8 CFU/mLを2回経口接種させ、32日齢時にエンロフロキサシンを用法用量に準拠して餌に50 ppm混和し3日間連続投与したところ、投薬終了直後から *gyrA* 遺伝子の Asp-90-Asn の点変異を伴ったエンロフロキサシン耐性 *C. jejuni* が急速かつ高頻度に出現した⁵¹⁾。

次に18日齢時のフルオロキノロン感受性 *Campylobacter* 属菌を保菌する豚にエンロフロキサシン5.0 mg/kgを筋肉内、あるいはノルフロキサシン5.0 mg/kgの経口投与を5日間行ったところ、フルオロキノロン系薬を含まない培地で検出される *Campylobacter* 属菌は、フルオロキノロン系薬の投与により一過性に減少したが、投与終了後には投与前の菌数に復帰した [Fig. 6 (A)]。ところがこの時フルオロキノロン耐性 *Campylobacter* 属菌は、投与3~4日後に検出され、観察した投与26日後まで続いた [Fig. 6 (B)]⁵²⁾。このことは Fig. 6 (A) で投与終了後に検出された *Campylobacter* 属菌はフルオロキノロン耐性株が感受性株を上回り優位になったものと思われた。その後、群飼育がフルオロキノロン耐性 *Campylobacter* 属菌の伝播に及ぼす影響を明らかにするため、無処置対照豚5頭にフルオロキノロン耐性 *Campylobacter* 属菌保有豚1頭を同居させたところ、同居3日後にすべての豚からフルオロキノロン耐性菌が分離され急速に豚舎内で伝播したことが確認された⁵²⁾。

一方、牛に動物用第三世代セファロスポリン系薬のセフチオフルを投与し、セファロスポリン耐性菌の発生状況を調べた。セフチオフル投与歴のない難

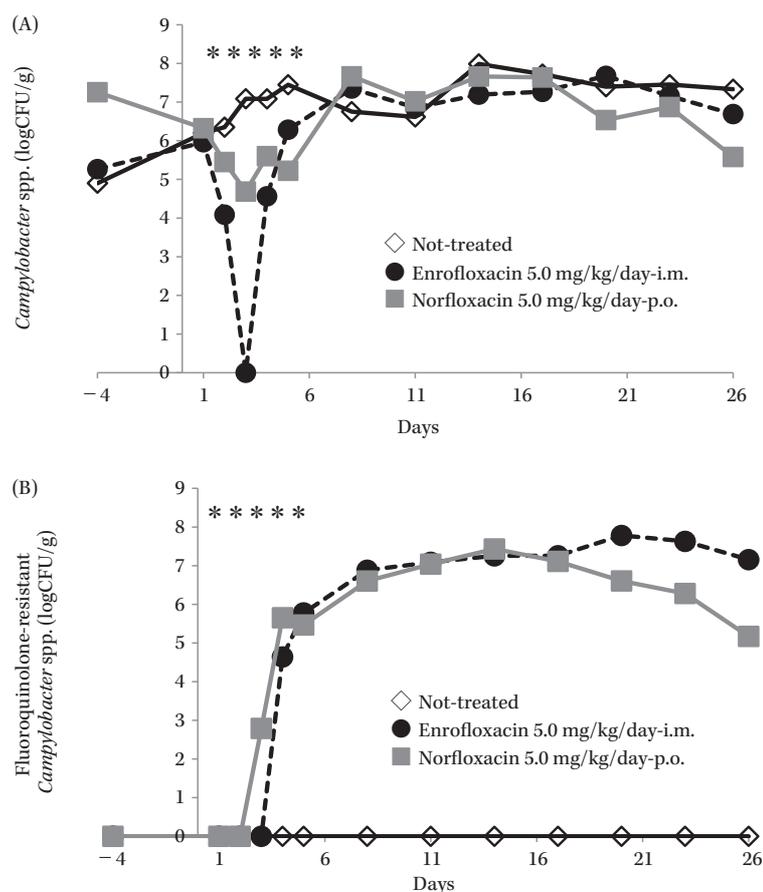


Fig. 6. Log counts of *Campylobacter* (A) and fluoroquinolone (FQ)-resistant *Campylobacter* (B) strains in fecal samples from pigs⁵²⁾. Fifteen pigs were randomly allocated to a group treated with FQs (enrofloxacin or norfloxacin) or an untreated control group. The pigs were treated with FQs for 5 days (days 1-5) (asterisks). FQ-resistant *Campylobacter* strains were isolated from both groups on days 3 and 4. These bacteria persisted for up to 21 days after the treatment was discontinued.

治性肺炎や産褥熱の牛 20 頭にセフトフル 1~2 mg/kg を 3 日間投与したところ、2 頭から *bla*_{CTX-M2} または *bla*_{CTX-M14} を保有するセフトフル耐性大腸菌が検出された⁵³⁾。

以上のように鶏、豚、牛に対して用法用量に準拠したフルオロキノロン系薬や第三世代セファロスポリン系薬の投与であっても、確実にそして早期に耐性菌を選択していることが示唆された。

III. 環境における耐性菌の現況

1. 環境における抗菌薬と耐性菌

環境に生息する細菌が産生する抗生物質に対する耐性遺伝子は、自らを守るために備った抗生物質産生菌の染色体に由来するといわれている。環境の変化などによって抗生物質産生菌から放出された耐

性遺伝子は、近隣の環境細菌に導入・維持され、抗菌薬の選択圧により病原細菌への伝達が促進する。このような耐性遺伝子の重要な環境中のリザーバーを Antibiotic resistome と呼んでいる⁵⁴⁾。実際にヒトの病原細菌と同一の耐性遺伝子が環境細菌からも検出されている⁵⁵⁾。

環境に曝露される抗菌薬でまず考えなければならぬのは抗菌性の農薬である。先に述べたようにヒトや動物に使用される抗菌薬が農薬として直接的に環境へ放出されている。また、病院などの医療施設や農場の排水からも抗菌薬が環境に放出されていることが考えられる。事実、環境材料からも低濃度ながら抗菌薬成分が検出されている。例えば日本の河川水から平均して 7.3 ng/L の抗菌薬を検出したと

の報告がある⁵⁶⁾。都市部ではマクロライド系薬が優勢で、郊外ではスルホンアミド系薬が優勢であったことから、都市部では病院からの排水が、郊外では農場排水が影響したものと考えられた。また、排水のテトラサイクリン濃度と *Aeromonas* 属菌のテトラサイクリン耐性率は正の相関関係があり、環境の低濃度の抗菌薬が選択圧として作用することが示唆された⁵⁷⁾。さらに医療上重要な ESBL 産生大腸菌が下水処理水⁵⁸⁾や野生動物⁵⁹⁾からも検出されており、環境中に広く耐性菌が拡散している。

2. ハエによる耐性菌の拡散

環境、特に農場で飼育される食用動物に由来する耐性菌の多くは糞便から排出されている。このような耐性菌はどのようなルートでヒトに到達するのかは、耐性菌対策を策定するうえで重要であると考えられる。ハエは畜舎環境で多数飛翔しており、風などの条件が整えば 10 キロ以上も移動することが知られている。農家で飼育される牛の糞便と飛翔するイエバエから *bla*_{CTX-M15} を保有する ESBL 産生大腸菌が分離された⁶⁰⁾。また、実験的にイエバエの腸管内で *bla*_{CTX-M15} が大腸菌間で接合伝達され、同時にハエの腸内常在細菌にも伝達された⁶¹⁾。このことから農場に生息するハエは体表に付着した耐性菌を運ぶ機械的ベクター（運び屋）であるばかりでなく、腸管内で耐性遺伝子の水平伝達により新たな耐性菌を生み出すなどのハエ体内で増殖する生物学的ベクターであることが示唆された。さらに *tetA* と *bla*_{CTX-M2} を保有する大腸菌をハエに実験感染させたところ、耐性大腸菌は成虫のハエから次世代までの発育環で維持された⁶²⁾。その後、実験的に耐性大腸菌を保有するウジを 30 日齢の鶏へ強制経口投与したところ、出荷日齢近くまで耐性菌が維持された。このことからハエは発育環とおし耐性菌のレゼルボア（病原巣）となり、耐性菌を農場で維持するものと思われた。したがって、新たな耐性菌対策として農場のハエを制御することにより伝播経路を遮断することが重要と考えられた。

おわりに

今回、食用動物や伴侶動物からさまざまな医療で重要視される耐性菌が検出される状況を JVARM の成績や公表論文から紹介した。MRSA や ESBL

産生菌が動物から高頻度に分離されることをご理解いただけたらどうか。JVARM は食用動物由来耐性菌の動向を監視する仕組みであるものの、動物用医薬品が使用されているにもかかわらず魚類由来耐性菌や、人体用抗菌薬が適応外使用されている伴侶動物由来耐性菌に対してまったく対応していなかった。幸い今回の AMR 対策アクションプラン⁴⁾により、JVARM に魚類由来および伴侶動物由来耐性菌の調査が加わることから、今以上に充実した動物由来耐性菌の動向監視体制が構築されるものと思われる。さらに今回、One Health の一角を占める環境における抗菌薬の存在や耐性菌の出現状況にも言及した。しかし、環境を対象とした薬剤耐性モニタリングに関しては国際的にもサンプルの種類や指標菌に関する見解が統一しておらず、まったくの手付かずの状況にある。今後、環境を対象とした AMR 動向調査を実施するにあたり早急に方法論を確立する必要がある。

また今回、第三世代セファロスポリン系薬の鶏に対する適応外使用が急激な耐性率の上昇を招き、使用を止めることにより速やかにベースラインに戻った事例を紹介した。また、フルオロキノロン系薬や第三世代セファロスポリン系薬を用法用量に準拠して対象動物に使用しても、投与期間中または投与直後に耐性菌が選択されることを示した。これらはいずれも抗菌薬の慎重使用 (prudent use)¹⁴⁾がいかにか重要であるかを知らしめてくれた。慎重使用とは、世界的に獣医学分野で汎用される言葉で、抗菌薬を使用すべきかを十分に検討したうえで、適正使用により最大の治療効果を上げ、耐性菌の選択を最小限に抑えるように使用することである。現在の耐性菌の検出状況から動物における抗菌薬の使用者である獣医師や農家を含めた動物の飼い主に対して、抗菌薬の慎重使用の励行をさらに普及・啓発する必要がある。

現在、医療における耐性菌の蔓延はきわめて深刻な問題となっている。また今回紹介したように動物や環境からも耐性菌は検出され、ヒトを含め双方向に伝播している。したがって、耐性菌は生態系の中で複雑に循環しており、One Health による耐性菌の動向監視体制を整備することが耐性菌対策においてきわめて重要と考えられる。体制整備にあたっては、ヒトと動物と環境に由来する耐性菌に対する検

査法の統一化や、検体の種類の決定、耐性菌株の保管体制や実施体制の整備、予算の獲得などの問題も山積している。One Health による耐性菌対策の実践が世界の潮流となっている現在、世界に先駆けた耐性菌監視体制がわが国で確立することが期待される。いずれにしても今回公表された AMR 対策アクションプランは、時宜を得たものであり、耐性菌を制御するために確実な実行が望まれる。

謝 辞

今回、非会員である私に総説を書く機会をお与えいただきました日本化学療法学会理事長の清田 浩先生をはじめ、編集委員会の皆様に深甚の謝意を申し上げます。また、本学会が日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会と共催で合同シンポジウムを開催するなど、いち早く One Health に基づく耐性菌対策に熱心に取り組む姿勢に心から敬意を表したいと思います。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- WHO: Antimicrobial resistance: Global report on surveillance 2014
<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
- Jim O'Neill: Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations The Review on Antimicrobial Resistance chaired by Jim O'Neill May 2016. UK
https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
- WHO: Global Action Plan on Antimicrobial Resistance
<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
- 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020。厚生労働省
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- Swann M M: Joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Report. HMSO, London, 1969
- FAO/OIE/WHO: Second joint FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: management options
<http://www.who.int/foodsafety/publications/amr-management/en/>
- Witte W, Tschäpe H, Klare I, Werner G: Antibiotics in animal feed. Acta Vet Scand Suppl 2000; 93: 37-44
- Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, Tamura T: Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. Jpn J Infect Dis 2005; 58: 369-72
- 塩崎恭介：薬剤耐性（AMR）問題に対する日本の取り組み。感染症誌 2017; 91: 915-23
- 田村 豊：小動物分野における薬剤耐性菌の現状。獣医畜産新報 2015; 68: 117-23
- 田村 豊：食用動物に由来する薬剤耐性菌の現状と対策。環境感染誌 2017; 32: 322-9
- Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, et al: Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). J Glob Antimicrob Resist 2016; 7: 19-23
- 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会：薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2017。厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000180888.pdf>
- 農林水産省：動物医薬品検査所
http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html
- 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
- Hiki M, Kawanishi M, Abo H, Kojima A, Koike R, Hamamoto S, et al: Decreased resistance to broad-spectrum cephalosporin in *Escherichia coli* from healthy broilers at farms in Japan after voluntary withdrawal of ceftiofur. Foodborne Pathog Dis 2015; 12: 639-43
- 白川崇大：セファロスポロリン系抗生物質。日獣会誌 2017; 70: 562-5
- Nahar A, Awasthi S P, Hatanaka N, Okuno K, Hoang P H, Hassan J, et al: Prevalence and characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in domestic and imported chicken meats in Japan. J Vet Med Sci 2018; 80: 510-7
- Dorado-García A, Smid J H, van Pelt W, Bonten M J M, Fluit A C, van den Bunt G, et al: Molecular relatedness of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from humans, animals, food and the environment: a pooled analysis. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 339-47
- Nachamkin I, Ung H, Li M: Increasing fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982-2001. Emerg Infect Dis 2002; 8: 1501-3
- de Neeling A J, van den Broek M J M, Spalburg E C, van Santen-Verheuvél M G, Dam-Deisz W D, Boshuizen H C, et al: High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. Vet Microbiol 2007; 122: 366-72
- Lewis H C, Mølbak K, Reese C, Aarestrup F M, Selchau M, Sørum M, et al: Pigs as source of

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC 398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1383-9
- 23) Morcillo A, Castro B, Rodríguez-Álvarez C, González J C, Sierra A, Montesinos M I, et al: Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and pig workers in Tenerife, Spain. *Foodborn Pathog Dis* 2012; 9: 207-10
- 24) Smith T C, Male M J, Harper A L, Kroeger J S, Tinkler G P, Moritz E D, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in Midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS One* 2009; 4: e4258
- 25) Baba K, Ishihara K, Ozawa M, Tamura Y, Asai T: Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swine in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 352-4
- 26) Sato T, Usui M, Motoya T, Sugiyama T, Tamura Y: Characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST97 and ST5 isolated from pigs in Japan. *J Global Antimicrob Resistance* 2015; 3: 283-5
- 27) Asai T, Hiki M, Baba K, Usui M, Ishihara K, Tamura Y: Presence of *Staphylococcus aureus* ST398 and ST5 in swine in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 551-2
- 28) Yan X, Yu X, Tao X, Zhang J, Zhang B, Dong R, et al: *Staphylococcus aureus* ST398 from slaughter pigs in northeast China. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 379-83
- 29) Sato T, Usui M, Konishi N, Kai A, Matsui H, Hanaki H, et al: Closely related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from retail meat, cows with mastitis, and humans in Japan. *PLoS One* 2017; 12: e0187319. doi: 10.1371/journal.pone.0187319
- 30) Ishihara K, Shimokubo N, Sakagami A, Ueno H, Muramatsu K, Kadosawa T, et al: Occurrence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in an academic veterinary hospital. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76: 5165-74
- 31) 笠井智子, 三枝早苗, 佐々木崇: 臨床検査機関でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と同定された犬由来ブドウ球菌株の分類学的再検討。 *獣医臨床皮膚科* 2010; 16: 119-24
- 32) Ishihara K, Saito M, Shimokubo N, Muramatsu Y, Maetani S, Tamura Y: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage among veterinary staff and dogs in private veterinary clinics in Hokkaido, Japan. *Microbiol Immunol* 2014; 58: 149-54
- 33) Sato T, Usui M, Maetani S, Tamura Y: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among veterinary staff in small animal hospitals in Sapporo, Japan, between 2008 and 2016: A follow up study. *J Infect Chemother* 2018; 24: 588-91. doi: 10.1016/j.jiac.2018.01.016
- 34) Ishihara K, Saito M, Shimokubo N, Muramatsu Y, Maetani S, Tamura Y: Epidemiological analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage among veterinary staff of companion animals in Japan. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 1627-9
- 35) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Clinical breakpoints-bacteria (v 8.1), 16 May, 2018
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf
- 36) Kawanishi M, Abo H, Ozawa M, Uchiyama M, Shirakawa T, Suzuki S, et al: Prevalence of colistin resistance gene *mcr-1* and absence of *mcr-2* in *Escherichia coli* isolated from healthy food-producing animals in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e02057-16
- 37) Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, Yi L X, Zhang R, Spencer J, et al: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 161-8
- 38) Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M: Investigation of a plasmid genome database for colistin-resistance gene *mcr-1*. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 284-5
- 39) Kusumoto M, Ogura Y, Gotoh Y, Iwata T, Hayashi T, Akiba M: Colistin-resistant *mcr-1*-positive pathogenic *Escherichia coli* in swine, Japan, 2007-2014. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1315-7
- 40) Fukuda A, Sato T, Shinagawa M, Takahashi S, Asai T, Yokota S, et al: High prevalence of *mcr-1*, *mcr-3* and *mcr-5* in *Escherichia coli* derived from diseased pigs in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 163-4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.010
- 41) Nishino Y, Shimojima Y, Suzuki Y, Ida M, Fukui R, Kuroda S, et al: Detection of *mcr-1* gene in colistin-resistant *Escherichia coli* from retail meat in Japan. *Microbiol Immunol* 2017; 61: 554-7
- 42) Ohsaki Y, Hayashi W, Saito S, Osaka S, Taniguchi Y, Koide S, et al: First detection of an *Escherichia coli* strain harboring the *mcr-1* gene in retail domestic chicken meat in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2017; 70: 590-2
- 43) Tada T, Uechi K, Nakasone I, Shimada K, Nakamatsu M, Kirikae T, et al: Emergence of a colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harboring *mcr-1* in Japan. *Int J Infect Dis* 2017; 63: 21-2
- 44) Sato T, Fukuda A, Usui M, Shinagawa M, Shiraishi T, Tamura Y, et al: Isolation of a *mcr-1*-harbouring *Escherichia coli* isolate from a human clinical setting in Sapporo, Japan. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 13: 20-1
- 45) Ishii Y, Aoki K, Endo S, Kiyota H, Aoyagi T, Kaku M, et al: Spread of *mcr-1.5* in the community: an emerging threat. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 161-2
- 46) 原田和記: 国内の伴侶動物における薬剤耐性菌の疫学。 *獣医疫学雑誌* 2015; 19: 85-90
- 47) Okubo T, Sato T, Yokota S, Usui M, Tamura Y:

- Comparison of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolated from dogs and humans in Hokkaido, Japan. *J Infect Chemother* 2014; 20: 243-9
- 48) 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
- 49) Sato T, Yokota S, Okubo T, Usui M, Fujii N, Tamura Y: Phylogenetic association of fluoroquinolone and cephalosporin-resistance of D-O1-ST648 *Escherichia coli* carrying *bla_{CMY2}* from faecal samples of dogs in Japan. *J Med Microbiol* 2014; 63: 263-70
- 50) Kimura Y, Miyamoto T, Aoki K, Ishii Y, Harada K, Watarai M, et al: Analysis of IMP-1 type metallo- β -lactamase-producing *Acinetobacter radiosistens* isolated from companion animals. *J Infect Chemother* 2017; 23: 655-7
- 51) Takahashi T, Ishihara K, Kojima A, Asai T, Harada K, Tamura Y: Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* in chickens exposed to enrofloxacin treatment at the inherent dosage licensed in Japan. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005; 52: 460-4
- 52) Usui M, Sakemi Y, Uchida I, Tamura Y: Effects of fluoroquinolone treatment and group housing of pigs on the selection and spread of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter*. *Vet Microbiol* 2014; 170: 438-41
- 53) Sato T, Okubo T, Usui M, Yokota S, Izumiyama S, Tamura Y: Association of veterinary third-generation cephalosporin use with the risk of emergence of extended-spectrum-cephalosporin resistance in *Escherichia coli* from dairy cattle in Japan. *PLoS One* 2014; 9: e96101
- 54) Riesenfeld C S, Goodman R M, Handelsman J: Uncultured soil bacteria are a reservoir of new antibiotic resistance genes. *Environ Microbiol* 2004; 6: 981-9
- 55) Forsberg K J, Reyes A, Wang B, Selleck E M, Sommer M O A, Dantas G: The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* 2012; 337: 1107-11
- 56) Murata A, Takada H, Mutoh K, Hosoda H, Harada A, Nakada N: Nationwide monitoring of selected antibiotics: Distribution and sources of sulfonamides, trimethoprim, and macrolides in Japanese rivers. *Sci Total Environ* 2011; 409: 5305-12
- 57) Usui M, Tagaki C, Fukuda A, Okubo T, Boonla C, Suzuki S, et al: Use of *Aeromonas* spp. as general indicators of antimicrobial susceptibility among bacteria in aquatic environments in Thailand. *Front Microbiol* 2016; 7: 710. doi: 10.3389/fmicb.2016.00710
- 58) Ojer-Usoz E, González D, Vitas A I: Clonal diversity of ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from environmental, human and food samples. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: E676. doi: 10.3390/ijerph14070676
- 59) Guenther S, Grobbel M, Beutlich J, Bethe A, Friedrich N D, Goedecke A, et al: CTX-M-15-type extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* from wild birds in Germany. *Environ Microbiol Rep* 2010; 2: 641-5. doi: 10.1111/j.1758-2229.2010.00148.x
- 60) Usui M, Iwasa T, Fukuda A, Sato T, Okubo T, Tamura Y: The role of flies in spreading the extended-spectrum β -lactamase gene from cattle. *Microb Drug Resist* 2013; 19: 415-20
- 61) Fukuda A, Usui M, Okubo T, Tamura Y: Horizontal transfer of plasmid-mediated cephalosporin resistance genes in the intestine of houseflies (*Musca domestica*). *Microbe Drug Resist* 2016; 22: 336-41
- 62) Fukuda A, Usui M, Okamura M, Dong-Liang H, Tamura Y: The role of flies in the maintenance of antimicrobial resistance in farm environments. *Microb Drug Resist* 2018; in press. doi: 10.1089/mdr.2017.0371

Dissemination of antimicrobial-resistant bacteria based on the One Health concept

Yutaka Tamura

Rakuno Gakuen University Center for Veterinary Drug Development, 582 Bunkyo-dai-Midorimachi, Ebetsu, Hokkaido, Japan

Although antimicrobials have been used approximately twice as frequently for food-producing animals as for humans, antimicrobial use for animals has decreased recently. Resistant bacteria originating from food-producing animals has gradually decreased, reflecting the reduced use of antimicrobials for animals. However, antimicrobial-resistant bacteria regarded as important in human medicine are still often detected from animals. It is necessary to pay attention to livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli*, that are widespread in Europe and USA. On the other hand, the bacteria isolated from the companion animals frequently produce extended-spectrum β -lactamase (ESBL). In addition, potential spread of resistant bacteria from dogs to humans has been suggested. Furthermore, antimicrobials are also detected in low concentrations in the environment, and resistant bacteria in wild animals and waste water. Therefore, resistant bacteria circulate in the ecosystem, and it is important to control resistant bacteria based on the One Health approach according to Japanese Antimicrobial Resistance (AMR) action plan formulated in 2016.