第 26 回獣医学学会学術集会

教育講演

家畜における薬剤耐性菌のモニタリングと調査成績

浅井鉄夫*

農林水産省動物医薬品検査所

Antimicrobial Resistance Monitoring Program
in Food-Producing Animals in Japan

Tetsuo ASAI*

National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries,
1-15-1 Tokura, Kokubunji, Tokyo 185-8511, Japan

Summary

Antimicrobial agents are essential for human and animal health and welfare, but antimicrobial use can lead to antimicrobial resistance. The resistance arising from antimicrobial use in food-producing animals represents a potential hazard to human medicine through foodborne infection caused by resistant bacteria. In Japan, the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) was formed in 1999 in response to international concern about the impact of antimicrobial resistance on public health. In the JVARM program, initial monitoring for antimicrobial-resistant bacteria was carried out in 1999 and then the first and second stages of the JVARM program were completed in 2000–2003 and 2004–2007, respectively.

Veterinary antimicrobial use is a selective force for appearance and prevalence of antimicrobial-resistant bacteria in food-producing animals. However, antimicrobial-resistant bacteria are found in the absence of antimicrobial selective pressure. We show here the relationship between antimicrobial usage and prevalence of resistant bacteria under the JVARM from 1999 to 2007.

これまで半世紀以上にわたり、畜産現場において法的規制の下で抗菌性物質が使用され、安全な畜産物の安定した供給に貢献してきた。一方、医療や獣医療において使用された抗菌性物質によって薬剤耐性菌が出現・増加し、薬剤耐性菌による感染症は、治療効果の低下につながる深刻な問題となっている。

我が国では、家畜における薬剤耐性菌の実態と抗菌性物質の使用状況の把握を目的に、1999年に家畜における抗菌剤耐性のモニタリングシステム（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System：JVARM）が

構築された。この中で、全国 47 都道府県の家畜保健衛生所等と農林水産省動物医薬品検査所及び（独）農林水産消費安全技術センター肥飼料安全検査部が共同で、食品媒介性病原体としてサルモネラとカンピロバクター、薬剤耐性指標菌として大腸菌と腸球菌の 4 菌種を対象に耐性菌の発現状況が調査されている。本講演では、JVARM の調査で得られた成績に基づいて、我が国の家畜における抗菌剤の使用と耐性菌の出現・分布との関連について紹介する。

1. 家畜における薬剤耐性菌の調査

1968 年に英国で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が開催され、翌年にその報告書、いわゆる“スワン・レポート”が英国議会に提出された。この報告書が契機となって、家畜における抗菌性物質製剤及

連絡先：浅井鉄夫*

農林水産省動物医薬品検査所抗生物質製剤検査室

〒185-8511 東京都国分寺市戸倉 1-15-1

Tel：042-321-1841 Fax：042-321-1769

E-mail：asai-t@nval.go.jp

び抗菌性成長促進物質の使用と関連する薬剤耐性菌問題に、各国が取り組むようになった。わが国でも、1976年に「飼料の安全性の確保及び品質の安全に関する法律（飼料安全法、昭和28年法律第35号）」と1979年に「薬事法（昭和35年法律第145号）」が、それぞれ畜水産物への抗菌性物質の残留や薬剤耐性菌に配慮して一部改正されている。

1990年代に入り、WHO（世界保健機関）、FAO（国連食料農業機関）、OIE（国際獣疫事務局）などの国際機関が様々な薬剤耐性菌に関する会議を開催してきた。WHOは薬剤耐性菌に関する専門家会議（1997年：ベルリン、1998年：ジュネーブ）を開催し、この中で、薬剤耐性菌が動物と人との間でどの程度分布し、広がっているかという状況を把握するためのモニタリング（耐性菌の動向調査と情報収集）の重要性が指摘された。また、OIEは、各国で実施している薬剤耐性菌の動向や抗菌性物質の使用量についての畜産領域における調査方法を調和させると共に、抗菌剤の慎重使用を励行していくため、薬剤耐性に関する各種ガイドラインを策定した。

このような国際背景の中で、国内では1999年に食用動物（牛、豚及び鶏）における薬剤耐性のモニタリングシステム（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System：JVARM）が構築された³⁵⁾。現在、全国47都道府県の家畜保健衛生所等と農林水産省動物医薬品検査所及び（独）農林水産消費安全技術センター肥飼料安全検査部が共同で、食品媒介性病原体としてサルモネラとカンピロバクター、薬剤耐性指標菌として大腸菌と腸球菌の4菌種を対象に、健康な肥育牛、肥育豚、採卵鶏及びブロイラーにおける耐性菌の発現状況が調査されている。この調査で得られた成績は、食品安全委員会での薬剤耐性菌の食品健康影響評価の審議に利用され、リスク評価結果に基づくリスク管理対応に利用されていくこととなる。

1999～2007年度までの過去9年間における健康家畜糞便由来の調査株数は、4菌種合わせて11,825株である。調査対象薬剤は、各国のモニタリング状況、薬剤の流通量と抗菌作用機序に基づいて、 β -ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系及びキノロン系薬剤などが選定されている。これまで、試行期（1999年度）、第一期（2000～2003年度）、第二期（2004～2007年度）が終了し、現在第3期（2008～2009年度、予定）が行われている。これまでの成績では、概ねの薬剤で大きな耐性率の変動は見られていない。

2. 抗菌剤の使用と耐性菌の出現・分布

抗菌性物質の使用による選択圧は、耐性菌の増加を引き起こす最も重要な要因となる。しかし、抗菌性物質は、人や動物の健康を維持する上で、重要な道具であり、その

使用には慎重を期さねばならない。家畜における抗菌性物質の使用状況や耐性菌の発現状況は、国・地域間で異なるため、薬剤耐性菌のリスク分析は、各国・地域でのモニタリングデータに基づいて行われる必要がある。1999年以降蓄積したモニタリング成績及びこれに関連した調査研究成績に基づいて、①家畜に抗菌性物質を使用すると耐性菌が増えるか、②家畜への抗菌性物質の使用を止めると耐性菌が減少するか、③家畜に耐性菌が分布する原因として何が重要か、という点について紹介する。

(1) 抗菌剤の使用と耐性菌の出現・分布

a. 概況

国内の抗菌剤の動物別の使用量は、豚で際立って多く、水産（養殖）、肉用鶏の順となっている³⁴⁾。カンピロバクター、サルモネラ、大腸菌及び腸球菌における耐性菌の発現状況も、豚や肉用鶏由来株で耐性率が高く、牛や採卵鶏由来株で低い傾向がある。

家畜で最も多く使用されているテトラサイクリン系薬剤（TC）に対する耐性は、カンピロバクター、サルモネラ、腸球菌においても高率に分布している^{2,6,9,13,17,18,220,23,25,31)}。国内で病性鑑定材料から分離される各種病原細菌においてもTC耐性は同様に認められる^{7,13,26,30)}。動物種ごとの各有効成分の推定使用量と薬剤耐性大腸菌の分布を比べると、国内で使用量の多い系統の抗菌剤に対する耐性菌が高頻度に出現している傾向が認められる⁶⁾。また、病畜から分離された大腸菌の各種抗菌剤に対する耐性率は、健康家畜のものに比べて高い^{13,30)}。以上の様に、薬剤耐性菌は、各種疾病の治療に抗菌剤が使われることによって選択されていることが伺われる。

b. 交差耐性と共耐性

抗菌性物質の使用は、耐性菌の分布に影響を与えるが、その影響の程度は、薬剤耐性菌の耐性機構や多剤耐性菌の状況により異なる。交差耐性（cross resistance）は、化学構造や作用機序が類似している薬剤に対する耐性で、耐性遺伝子の獲得や薬剤の標的部位の変異などにより引き起こされる。一方で、多剤耐性菌は、構造的に異なる薬剤に対して耐性を示す（共耐性：co-resistance）ため、耐性パターンに含まれるいずれかの薬剤が使用されることで選択される（共選択：co-selection）。このため、薬剤の使用は使用された抗菌剤に対する耐性と同時に、それ以外の抗菌薬に対する耐性の分布にも影響する。

家畜から分離されたカンピロバクターでは、マクロライド耐性 *C. coli* は、主に標的部位の変異で、14、15および16員環マクロライドに耐性を示す¹³⁾。このため、員環数に関係なく耐性菌の選択に関与することが推察される。

サルモネラや大腸菌では、フルオロキノロン耐性株は、オールドキノロン耐性株の一部であるが、カンピロバク

ターでは、オールドキノロン耐性株は、フルオロキノロン耐性を示す^{2,8,17,18}。通常、サルモネラや大腸菌のオールドキノロン耐性株では、GyrA の QRDR に 1 か所、フルオロキノロンに耐性株では、GyrA の変異以外に ParC などに変異が認められる。しかし、カンピロバクターは、GyrA の QRDR における 1 か所の変異で、フルオロキノロン耐性を獲得する。したがって、フルオロキノロン耐性カンピロバクターは、いずれかのキノロン剤の使用により選択される可能性が考えられる。

交差耐性と共耐性の影響について、養豚場における抗菌薬の使用状況と大腸菌の薬剤感受性試験成績を用いて解析した^{14,15}。使用薬剤と同系統の薬剤に対する耐性率の上昇は、系統が異なる薬剤の使用による共選択の影響よりも大きく、耐性菌の分布には、共耐性より交差耐性の方が強く影響する¹⁵。その他、TC 系薬剤を使用した群では、TC 耐性だけではなくアンピシリン (ABPC)、ストレプトマイシン (SM)、カナマイシン (KM) およびトリメトプリム (TMP) 耐性が増加したが、PC 系薬剤を使用した群では ABPC 及び TMP 耐性、また、ST 合剤を使用した群では TMP 耐性のみに有意に増加した¹⁵。このように、共選択の影響の範囲および程度は、使用薬剤によって異なっていることが示唆されている。

c. 菌種と血清型

家畜由来細菌の薬剤耐性発現状況は、カンピロバクター、サルモネラ、大腸菌及び腸球菌で大きく異なっている^{2,6,9,13,17,18,20,23,25,31}。TC や SM に対する耐性率が調査した薬剤の中で最も高いという傾向は、共通しているが、サルモネラの両薬剤に対する耐性率は、他の細菌に比べ極めて高い。

カンピロバクターや腸球菌では、動物種により分離される菌種に偏りが見られる。カンピロバクター食中毒の大多数を占める *C. jejuni* は牛や鶏から分離され、豚からは *C. coli* が優勢に分離される^{17,18}。家畜由来株では、*C. jejuni* の各種薬剤に対する耐性率は、*C. coli* に比べて低い^{17,18}。また、家畜由来腸球菌の主要な 3 菌種 (*E. faecalis*, *E. faecium* 及び *E. hirae*) では、MIC 値の分布状況に違いが見られるため、耐性限界値 (ブレイクポイント) は菌種ごとに設定する必要がある。*E. faecalis* (主に豚、鶏) の耐性率は、*E. faecium* (主に牛、豚、鶏) や *E. hirae* (主に牛、豚) に比べて高い²⁵。

国内で牛や豚から分離されるサルモネラの主要な血清型である Typhimurium では、1999~2001 年には、牛由来株の 71.9% 及び豚由来株の 31.4% が DT104 あるいは 104B とファージ型別されたが、2002~2005 年の分離株では、牛由来株で 30.8% 及び豚由来株で 4.1% と割合が低下した^{10,21}。牛由来 Typhimurium の優勢な耐性パターン

が、ABPC-CP-SM-TC 耐性から ABPC-SM-KM-TC 耐性に変動したため、CP 耐性が減少し、KM 耐性が増加した。豚では DSM-OTC 耐性株の割合が増加したため、ABPC 耐性及び CP 耐性率が低下した²¹。鶏 (特にブロイラー) で優勢な Infantis は、TC-SM 耐性中心に KM 耐性や TMP 耐性を保有している³。一方、サルモネラ食中毒の主要な血清型である Enteritidis では、耐性発現は Typhimurium や Infantis に比べると低い⁹。このように、サルモネラの耐性率は、供試株の血清型やファージ型の構成比が大きく影響する。

その他の細菌においても、血清型による耐性率の違いが認められている。Pener 法で B, D, G 及び Y 群に型別された *C. jejuni* を用いて、5 薬剤 (ABPC, SM, TC, CP 及び ERFX) に対する耐性を比較したところ、G 群の ABPC 耐性率 (約 70%) が他の 3 群に比べて高いものであった¹⁶。また、鶏大腸菌症から分離された *E. coli* では、O78 株で ERFX 耐性が多く認められている³⁰。

したがって、薬剤感受性調査の成績を検討する場合、菌種や血清型により耐性発現状況に違いが認められることを十分に考慮する必要がある。

3. 休薬後の耐性菌の分布

各国で飼料添加物としてされていたアボパルシンは、バンコマイシンに化学構造がよく似た抗生物質で、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の出現要因として 1990 年代の終わりに使用が禁止された。しかし、1995 年にアボパルシンを禁止したデンマークでは、VRE は減少しつつも、数年にわたり継続的に分離されていた (<http://www.danmap.org/>)。

CP は広域なスペクトルを有することから、動物用医薬品として畜産分野で広く使用されていた。その後、CP は人に対して再生不良性貧血などの副作用を引き起こすことが明らかとなり、わが国では 1998 年に食用動物に対する使用が中止されている。

1999 年に健康動物から分離された CP 耐性大腸菌は、牛由来株では 3.1% で、豚由来株では 22.3% であった²³。この成績は、1970 年代²⁷⁻²⁹ や 1992~1994 年²⁰ に行われた全国調査の成績と比べて、牛では明らかに減少しているが、豚では大きな変動は見られていない。現在も、CP と同系等の薬剤であるチアンフェニコール (TP) やフロルフエニコール (FFC) が使用されているが、FFC の流通量は TP に比べて少ない。TP の大部分は豚で使用されていることから、豚における CP 耐性の分布には交差耐性が影響したと考えられる¹²。

一方、病畜由来大腸菌では健康畜由来大腸菌に比べ、牛、豚ともに高い CP 耐性が分布している¹¹。牛由来 CP

耐性株では ABPC, DSM, OTC および TMP 耐性, 豚由来 CP 耐性株では DSM および TMP 耐性を保有していたことから, CP 使用中止後においても CP 耐性が分布する原因として, 疾病治療への抗菌性物質の使用による共選択が関与していると考えられる¹²⁾。

CP 耐性は, CP 中止後 10 年経過した 2007 年度にも依然として分布している。多剤耐性菌の耐性パターンに含まれている耐性菌のコントロールは, 極めて難しい問題といえる。

4. 家畜に耐性菌が分布する要因

家畜における薬剤耐性菌の分布には, 家畜への抗菌性物質の使用が様々な形で関与することが理解できよう。しかし, 家畜の間, 特に肉用鶏では, 動物用抗菌性物質製剤や抗菌性飼料添加物の承認・許可されていない成分に対する耐性菌が分離されている。例えば, 肉用鶏由来の大腸菌²⁴⁾やサルモネラ(未発表)の中に, セフトオフルなどの第 3 世代セファロスポリンに対する耐性菌が存在する。セファロスポリン系抗菌性物質は, 家畜では牛と豚では承認された薬剤があるが, 飼料添加物としては許可されていない。

国内で肉用鶏や鶏肉から分離される *S. Infantis* は TC と SM に対して耐性を示す株が多いことが知られているが, テトラサイクリンやストレプトマイシンは肉用鶏農場であまり利用されていないし, 我々の調査においても, 耐性パターンに含まれる薬剤は, 耐性株が分離された農場でほとんど使用されていない¹⁾。また, 廻り調査で 1997 年頃から国内の肉用鶏農場で広範に浸潤した耐性型と遺伝子型の類似株が, 1993 年の肉用鶏由来株で認められている⁴⁾。このタイムラグや広域に拡散した要因については不明であるが, TC-SM 耐性 *S. Infantis* が長期間分布する原因として細菌の定着性などが推察される⁴⁾。

フルオロキノロン耐性 *C. jejuni* が分離された 44 農場及び *C. coli* が分離された 58 農場で, フルオロキノロン剤を使用していた農場は 2 農場及び 1 農場のみであった³⁾。また, フルオロキノロン耐性 *C. jejuni* が分離された 2 農場で追跡調査を実施したが, 薬剤使用とは関連しない耐性株の出現や耐性株の入替りが確認され, 薬剤耐性菌の感染環の存在が示された¹⁹⁾。過去においてフルオロキノロン剤が使用されたことによって, フルオロキノロン耐性カンピロバクターが出現した可能性は否定できないが, 農場におけるフルオロキノロン耐性株の分布には現状の使用状況を必ずしも反映しているわけではないことが示されている。

近年, 国内の家畜においてもセファロスポリン耐性サルモネラが分離されている。牛から Newport や Typhimurium

(秋葉ら, 私信), 鶏から *Infantis* や *Senftenberg* などの血清型(未発表)で, セファロスポリン耐性遺伝子(*bla*CMY-2 や *bla*CTX-M-2)が確認されている。牛から分離された Newport や Typhimurium では, PFGE 型や耐性遺伝子コードするプラスミドは, 海外で報告されているタイプと類似している。このことは, 多剤耐性サルモネラが, 海外から何らかのルートで国内に侵入し, 拡散した可能性を強く示唆している。海外からの耐性菌や耐性遺伝子の侵入については, 現状では十分な取り組みがなされているとはいえない。

このように, 抗菌薬による選択圧のない状況下においても, 細菌の定着性, 耐性菌の感染環により, 耐性菌が発現・維持されている可能性が示唆されている。

5. 最後に

食用動物に分布する薬剤耐性菌は, 畜産物を介して直接的又は間接的に食品媒介性感染症を引き起こす可能性がある。この問題は, いわゆる“食中毒菌”のものと類似しており, そのコントロールとして食肉, 鶏卵及び乳製品の生産・流過程における衛生対策で改善する部分も多々ある。一方で, 食用動物に分布する薬剤耐性菌のコントロールは, 獣医師に与えられた重要な使命といえる。獣医師は, 獣医療現場で様々な疾病の治療に抗菌性物質を投与してきた。近年の風潮は, 獣医師の治療行為に対して一石を投じたものといえよう。食用動物における薬剤耐性菌の増加を防止するため, 抗菌剤の「慎重使用」は, 耐性菌問題に対するリスク管理手法として国際的な共通認識となっている³³⁾。獣医師は, 細菌感染症に対する「魔法の弾丸」を失うことのないよう, 抗菌剤の慎重使用に努めていかなければならない。今後, 耐性分布に影響を及ぼす因子について様々な角度からの解析が望まれる。

引用文献

- 1) 浅井鉄夫, JVARM における抗菌剤の使用と耐性との関係解析について, 抗菌剤研究会報, 27, 10-16, 2005.
- 2) Asai, T., et al., Antimicrobial resistance in *Salmonella* isolates from apparently healthy food-producing animal from 2000 to 2003 : the first stage of Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (JVARM). J. Vet. Med. Sci. 68, 881-884, 2006.
- 3) Asai, T., et al., Association of antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from food-producing animals with antimicrobial use on farms. Jpn. J. Infect. Dis. 60, 290-294, 2007.
- 4) Asai, T., et al., Long-term prevalence of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar

- Infantis in broiler chicken industry in Japan. Microbiol Immunol. 51, 111–115, 2007.
- 5) Asai, T., et al., Antimicrobial resistance types and genes in *Salmonella enterica* Infantis isolates from retail raw chicken meats and broiler chicken on farms. J. Food Protect. 69, 214–216, 2006.
- 6) Asai, T., et al., 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. 58, 369–372, 2005.
- 7) Esaki, H., et al., Antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica* isolates from cattle in Japan from 2001 to 2002. J Vet Med Sci. 67, 75–77, 2005.
- 8) Esaki, H., et al., Comparison of fluoroquinolone resistance genes of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis isolates in Japan and Taiwan. Jpn J Infect Dis. 57, 287–288, 2004.
- 9) Esaki, H., et al., Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and poultry (2001–2002) : report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. J Antimicrob Chemother. 53, 266–270, 2004.
- 10) Esaki, H., et al., Epidemiological characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevalent among food-producing animals in the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring program (1999–2001). Microbiol Immunol. 48, 553–556, 2004.
- 11) Harada, K., et al., Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from the sick cattle and pigs in Japan. J Vet Med Sci. 67, 999–1003, 2005.
- 12) Harada, K., et al., T. Role of co-resistance in the development of chloramphenicol resistance in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs. Am. J. Vet. Res. 67, 230–235, 2006.
- 13) Harada, K., et al., 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.
- 14) Harada, K., et al., T. 2007. Contribution of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. Microbiol. Immunol. 51, 493–499, 2007.
- 15) Harada, K., et al., Farm-level impact of therapeutic antimicrobial use on antimicrobial-resistant populations of *Escherichia coli* isolates from pigs. Microb. Drug Resist. 14, 239–44.
- 16) Harada, K., et al., Serotypes and antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* isolates from cattle, layers and broilers in Japan. Microbiol Immunol. (in press).
- 17) Ishihara, K., et al., Y. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* isolated from food-producing animals on farms (1999–2001) : results from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. Int. J. Antimicrob. Agents. 24, 261–267, 2004.
- 18) Ishihara, K., et al., Comparison of *Campylobacter* isolated from humans and food-producing animals in Japan. J. Appl. Microbiol. 100, 153–160, 2006.
- 19) Ishihara, K., et al., The dynamics of antimicrobial-resistant *Campylobacter jejuni* on Japanese broiler farms. J. Vet. Med. Sci. 68, 515–518, 2006.
- 20) 石丸雅敏, 遠藤裕子, 吉村治郎. 1992～1994年に家畜家禽から分離された大腸菌, サルモネラ及び黄色ブドウ球菌の各種抗菌剤に対する薬剤耐性. 動物医薬品検査所年報 33, 1–20, 1996.
- 21) Kawagoe, K., et al., 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, 1211–1213, 2007.
- 22) Kijima-Tanaka, M., et al., A national surveillance of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in food-producing animals in Japan. J. Vet. Med. B. 52, 230–237, 2005.
- 23) Kijima-Tanaka, et al., A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. J. Antimicrob. Chemother. 51, 447–451, 2003.
- 24) Kojima, A., et al., Extended-spectrum-beta-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. 49, 3533–3537, 2005.
- 25) Kojima, A., et al., Classification and antimicrobial susceptibilities of *Enterococcus* species isolated from apparently healthy food-producing animals in Japan. Zoonoses Public Health (in press)
- 26) Morioka, A., et al., In vitro activity of 24 antimicrobial agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus* isolated from diseased animals in Japan. J. Vet. Med. Sci. 67, 207–210, 2005.

- 27) 中村政幸, 大前憲一, 小枝徹雄. 1976年に分離した牛, 豚由来大腸菌の薬剤耐性およびRプラスミドの分布. 動物医薬品検査所年報 15, 21-27, 1978.
- 28) 中村政幸ら, 1977年に分離した牛, 豚由来大腸菌の薬剤耐性およびRプラスミドの分布. 動物医薬品検査所年報 16, 31-37, 1979.
- 29) 大前憲一, 米沢昭一, 寺門誠致. 家畜由来大腸菌のストレプトマイシン耐性形質とRプラスミド. 動物医薬品検査所年報 17, 23-29, 1980.
- 30) Ozawa, M., et al., Antimicrobial susceptibilities, serogroups and molecular characterization of avian pathogenic *Escherichia coli* isolates in Japan. Avian Dis. 52, 392-396.
- 31) 高橋敏雄ら, 家畜衛生分野における耐性菌の現状と今後の課題. 感染症学雑誌 80, 185-195, 2006.
- 32) Takahashi, T., et al., Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* in chickens exposed to enrofloxacin treatment at the inherent dosage licensed in Japan. J. Vet. Med. B. 52, 460-464, 2005.
- 33) 田村 豊. OIE 薬剤耐性ガイドラインの概要. 日本獣医師会誌 55, 430-434, 2002.
- 34) 田村 豊. 動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策—特に臨床獣医師の果たす役割について—. 日本獣医師会誌 56, 685-691, 2003.
- 35) Tamura, Y., The Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring system (JVARM). OIE international standards on antimicrobial resistance, 2003. pp. 206-210.