

[プロジェクト研究終了報告]

家畜衛生分野における薬剤耐性に関する実態調査及び疫学的研究

浅井鉄夫、小池良治、小島明美、小澤真名緒、  
原田和記、鮫島俊哉、石川整、高橋敏雄

(平成21年1月30日受付、平成21年3月17日受理)

[ FINAL REPORT OF THE PROJECT STUDY ]

**AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE  
IN BACTERIA ISOLATED FROM DOMESTIC ANIMALS IN JAPAN**

Tetsuo ASAI, Ryoji KOIKE, Akemi KOJIMA, Manao OZAWA,  
Kazuki HARADA, Toshiya SAMESHIMA, Hitoshi ISHIKAWA, Toshio TAKAHASHI

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

(Received: 30th January 2009; Accepted: 17th March 2009)

In Japan, the second stage of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (JVARM) program was carried out between 2004 and 2007. We present here the data from monitoring studies and an analysis of the relationship between antimicrobial usage and antimicrobial resistance prevalence in food-producing animals. High frequencies of resistance against six antimicrobials used frequently in animals were found in isolates of *Salmonella*, *Campylobacter*, and *Escherichia coli*. However, the level of the antimicrobial resistance remained constant in almost all these antimicrobials during the study period. Analysis of the relationship between antimicrobial usage and antimicrobial resistance prevalence revealed that antimicrobial use is related to the increase and persistence of resistant strains. Furthermore, we also found a resistance against unauthorized antimicrobials, as well as against banned ingredients. In addition, in farm-level studies, resistant stains were found in farms where no antimicrobials were used. Thus, the occurrence and persistence of resistance may not always be contributed by the use of antimicrobials. These findings are of great importance for conducting risk-benefit assessment of antimicrobial use in animals.

平成16～19年に、Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM) の第2期調査を実施した。本稿では、食用動物におけるモニタリング調査の成績と抗菌剤の使用状況と薬剤耐性菌の分布との関係を報告する。調査対象としたサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌で抗菌剤の使用量の多い薬剤に対する耐性菌が、比較的高率に認められた。調査期間において、大部分の薬剤に対する耐性率に変動は見られなかった。抗菌剤の使用状況と薬剤耐性菌の発現状況の関係では、抗菌剤の使用は、耐性菌の増加や維持に関与することが示された。しかし、承認されていない系統の薬剤に対する耐性の発現や使用禁止成分に対する耐性の維持が認められた。また、農場レベルでは、抗菌剤が使用されていない農場で耐性菌が認められた。このように、薬剤耐性菌の発現や分布は、家畜における抗菌剤の使用に起因するとは限らないことも示唆された。これらの成績は、薬剤耐性菌のリスク分析を行う上で重要な知見と考えられた。

## 緒言

本報告は、平成16年度から平成19年度までの4年間にわたり検査第二部抗生物質製剤検査室が実施したプロジェクト研究「家畜由来細菌の抗菌剤感受性実態調査」について、その成果概要をまとめたものである。

## 目的

動物用抗菌剤は、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使用され、安全な畜産物の安定した供給に貢献してきた。しかし、抗菌性物質が使用されることで、各種細菌に薬剤耐性化を起し、臨床現場で抗菌剤の治療効率を低下させる原因の一つとなっている。世界保健機構(WHO)は、食用動物へ抗菌性物質を使うことにより出現した薬剤耐性菌(遺伝子)が食物連鎖を介して人へ伝播し、人の細菌感染症の治療を困難にするという危険性について指摘した(WHO 2000)。平成9年以降の国際会議の中で、食品媒介性病原菌の薬剤耐性が動物と人との間でどの程度発現し、拡散しているかとの疫学的な知見を得るための国レベルでの耐性菌の動向調査の重要性やその成績の共有化が議論されてきた。食用動物に抗菌性物質を使用することによって選択される薬剤耐性菌が、食品を介して人の健康へ悪影響をもたらす可能性とその程度を、科学的に評価し、必要に応じた薬剤耐性菌のコントロールが世界的に図られようとしている。

我が国においては、JVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) が平成11年度にスタートし、耐性菌問題に対する危機管理対応の第1段階として、全国的に農場レベルでの耐性菌動向を把握・解析することを主眼に置いたプロジェクト研究を実施した(第一期:2000~2003年度)(高橋ら、2004)。本プロジェクト研究(第二期:2004~2007年度)では、農場レベルで耐性菌の全国的動向を継続的に把握することと抗菌剤の使用と耐性菌出現との関係解析を主眼に置いて実施した。公衆衛生分野への影響を考慮した本研究においては、食品媒介性病原細菌としてサル

モネラとカンピロバクターを、薬剤感受性の指標細菌としては大腸菌を調査対象とした。

本稿では、平成16~19年度のサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌の調査成績を取りまとめ、日本の家畜における薬剤耐性菌の分布状況と疫学解析した成績を概説する。なお、抗菌剤の略名は、動物用抗菌剤研究会(2009)による略語表に基づいて記載した。

## 材料及び方法

調査検体は健康家畜の糞便とし、検体数は各都道府県ごとに各菌種とも4畜種(肥育牛、肥育豚、レイヤー及びブロイラー)×6畜産経営体以上×1検体=24検体以上とし、1検体から都道府県ごとに指定された菌種を各検体2株分離することとした。なお、各都道府県は毎年1菌種について調査し、調査対象となる菌種は地域に偏りがないように配慮されている。

本調査は、対象菌種ごとに統一化、平準化された分離培養法、菌種同定及び薬剤感受性試験法により実施した。菌の分離同定は、都道府県の家畜保健衛生所の担当者により、形態学的検査、生化学的性状検査及び遺伝子検査で実施された。分離菌株の供試薬剤に対する感受性の定量的な測定は、臨床検査標準委員会(CLSI, 旧 NCCLS 2002)の提唱する寒天平板希釈法に準拠した方法により実施し、最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。耐性限界値(ブレイクポイント)は、MIC分布が二峰性を示した場合、感受性菌と耐性菌のピークの間値を微生物学的ブレイクポイントとして設定した。

## 研究成果の概要

主要薬剤、すなわち、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に対する3菌種の耐性率の年次推移を由来動物種別に比較した総括的な成績を表1に示した。以下に、菌種ごとの調査研究成績の概略を述べる。



### (1) サルモネラ

収集株の由来別では、ブロイラー由来が 68.2 % 占め、牛由来株は収集されなかった。収集株の血清型は、*Infantis* が最も多く、次いで *Schwarzengrund* 及び *Typhimurium* で、17種類認められた。由来動物別血清型では、*Typhimurium* は肥育牛及び肥育豚、*Infantis* 及び *Schwarzengrund* はブロイラー由来株が中心であった。

総計 179 株の薬剤感受性試験の結果、供試 15 薬剤中 10 薬剤で耐性が認められた。最も耐性が多い薬剤は、ジヒドロストレプトマイシン (DSM、58.5~82.8 %) で、オキシテトラサイクリン (OTC、54.3~78.1 %)、トリメトプリム (TMP、30.8~63.4 %)、カナマイシン (KM、25.7~51.2 %)、ピコザマイシン (BCM、5.7~28.1 %)、ナリジクス酸 (NA、7.7~9.8 %)、アンピシリン (ABPC、0~12.5 %)、クロラムフェニコール (CP、0~5.7 %) の順であった。セファゾリン (CEZ) 及びセフトオフル (CTF) に対する耐性が *Infantis* 2 株 (1.1 %) で認められた。ゲンタマイシン (GM)、アプラマイシン (APM)、コリスチン (CL)、エンロフロキサシン (ERFX) 耐性は認められなかった。スルフアジメトキシン (SDMX) の MIC 分布は、単峰性を示したので、SDMX の耐性限界値は設定しなかった。

第一期に比べ (Asai ら、2006)、BCM に対する耐性の増加が認められたが、BCM 耐性株の大部分は、*Schwarzengrund* であった。その他の薬剤に対する耐性率の変動はなかった。

### (2) カンピロバクター

分離菌種の傾向としては、牛及び鶏からは *C. jejuni* が、豚からは *C. coli* が主に分離された。この傾向は 4 年間を通して変わらず、第一期と同様であった。

第二期の 4 年間に収集された *C. jejuni* 及び *C. coli* の総計 679 株の薬剤感受性試験では、供試した 9 薬剤 (ABPC、DSM、GM、OTC、CP、エリスロマイシン (EM)、NA、ERFX 及び SDMX) に対する薬剤感受性の傾向としては、OTC に対する耐性率が最も高かった。また、菌種間で耐性率に差が認められ、ほとんどの薬剤で *C. coli* の耐性率が *C. jejuni* より

高かった。特に、EM に対しては、*C. coli* の約半数が耐性であるのに対し、*C. jejuni* に耐性株は認められなかった。一方、ABPC では唯一 *C. jejuni* の耐性率が *C. coli* よりも高かった。第一期と比較して (高橋ら、2004)、キノロン剤に対する耐性率がブロイラー及びレイヤー由来 *C. jejuni*、肥育豚由来 *C. coli* で上昇していた。その他の薬剤に対する耐性率の変動は認められなかった。

### (3) 大腸菌

4 年間に収集された 1,979 株について、サルモネラと同じ 15 薬剤に対する感受性試験を実施した。供試した 15 薬剤のうち、2 薬剤 (APM 及び SDMX) を除く、13 薬剤 (ABPC、CEZ、CTF、DSM、GM、KM、OTC、BCM、CP、CL、NA、ERFX 及び TMP) に対して耐性株が認められたが、第二期調査のみで耐性株が認められた薬剤はなかった。

最も耐性が多く見られた薬剤は、OTC (42.2~51.0%) で、DSM (31.3~34.7%)、ABPC (21.3~27.4%)、TMP (15.4~20.8%) の順であった。第一期調査 (OTC (49.1 ~ 54.7%)、DSM (35.8 ~ 41.2%)、ABPC (21.9 ~ 30.0%) 及び TMP (12.6 ~ 20.8%)) の耐性率とほとんど変わらなかった。

動物種別では、セフェム系とキノロン系を除くすべての薬剤で、肥育豚と肉用鶏の耐性率が産卵鶏と肥育牛に比べて高かった。セフェム系やキノロン系では、肉用鶏と産卵鶏の耐性率が肥育豚及び肥育牛に比べて高かった。

### (4) 薬剤耐性菌の疫学的解析

抗菌性物質の使用は、薬剤耐性菌の出現や分布につながる重要な選択圧となる。薬剤耐性指標菌である大腸菌では、流通量の多い抗菌剤成分に対する耐性率が高く (Asai ら 2005)、動物別では、抗菌剤の使用量の多い豚由来株で耐性菌が他の動物に比べて多く見られている (Kijima-Tanaka ら 2003; Asai ら 2005)。また、病気の牛や豚由来大腸菌株では、各種抗菌剤に対する耐性率が健康動物由来株に比べて高率である (Harada ら 2005)。このように、動物の治療薬として使用される抗菌剤が耐性菌の増加や分布に影響していることが示唆されている。

一方、家畜から分離されるすべての薬剤耐性菌が、その抗菌性物質が使用されることによって分布しているわけではないことも明らかとなった。大腸菌では、セファロスポリン系薬剤が承認されていないブロイラーからセファロスポリン耐性菌が分離され (Kojima ら 2005)、CP 使用禁止から数年経過しても病畜由来株では CP 耐性株が高率に分布している (Harada ら 2006a)。家畜ではテトラサイクリン系抗生物質の使用量が最も多いが、サルモネラでは、OTC 耐性より DSM 耐性が多く (Asai ら 2006a)、また、ブロイラー鶏農場で分離される多剤耐性 *S. Infantis* が養鶏場で抗菌剤の使用と関係なく分布している (Asai ら 2007b)。さらに、フルオロキノロン (FQ) 剤を使用していない鶏群で FQ 耐性 *Campylobacter jejuni* の出現が観察されている (Ishihara ら 2006b)。また、FQ 剤を使用していない農場において FQ 耐性 *Campylobacter* が分離されている (Asai ら 2007a)。これらは、薬剤の使用状況を反映しない薬剤耐性菌の分布に関する知見で、耐性菌の出現や分布に様々な要因が存在することすることを示唆している。

複数の異なる系統の抗菌性物質に耐性を示す多剤耐性菌では、共耐性 (co-resistance) により、異なる系統の薬剤を使用することで、耐性菌の出現につながる事が知られている。我々は、CP 使用禁止から数年経過しても CP 耐性株が分布する原因として共耐性が関与することを示唆した (Harada ら 2006a)。これは、多剤耐性菌がはびこっている場合、抗菌剤のリスク管理として抗菌剤の使用を制限しても、急激に耐性菌を撲滅することができないことを示している。このため、薬剤耐性菌の発現状況に問題がある場合には、薬剤の規制のみではなく、複合的なリスク管理措置を実施する必要がある。

薬剤耐性菌の増加は、交差耐性を示す成分の使用だけではなく、多剤耐性菌の耐性パターンに含まれる成分の薬剤を使用することに起因する共耐性の影響も考慮しなければならない。共耐性の影響を解析した結果、国内で動物用抗菌剤と

して最も使用されているテトラサイクリン系薬剤を使用することによって、OTC 耐性を増加させるだけではなく、KM や TMP 耐性も増加させる可能性が示された (Harada ら 2007)。現在、交差耐性と共耐性の耐性菌の分布に与える影響の程度について解析を行っているところである。

その他、菌株の性状解析により、*S. Infantis* では鶏肉と肉用鶏が共通の耐性性状を示す株に汚染し (Asai ら 2006b)、パルスフィールド電気泳動により、長年にわたり養鶏場を汚染していることが示された (Asai ら 2007b)。また、人由来と動物由来 *C. jejuni* 株の性状の比較により、ブロイラー以外の汚染源についても注意が必要であること (Ishihara ら 2006a) や EM 耐性 *C. coli* の耐性機構が標的部位の変異であり、14 員環マクロライドだけではなく 15 及び 16 員環マクロライドにも耐性を示すことを明らかにした (Harada ら 2006b)。耐性菌株の疫学解析により、様々な研究成果が得られている。

### まとめ

第二期調査では、第一期調査で構築したモニタリングシステムを維持して、継続的な耐性菌動向の把握に努めるとともに、① 抗菌剤の使用実態と薬剤耐性との関係についての要因解析、② 畜産現場における耐性菌の出現背景の調査や疫学解析等を実施した。耐性菌の疫学解析は、試行錯誤の繰り返しではあったが、解析結果の一部については第三者評価を受けて公表 (Journal Publication) することができた。今後も、耐性菌の疫学解析は、JVARM の重点分野の一つとして継続的に研究を進めていく必要があると考えている。

### おわりに

家畜由来の薬剤耐性菌において重要なものは、家畜における抗菌剤の使用が、耐性菌の出現に関与するとされるもので、家畜に分布する耐性菌のコントロールに向けた取組が必要である。世界食糧農業機関 (FAO) / 国際獣疫事務局 (OIE) / 世界保健機構 (WHO) により平成 15 年 12 月に開催さ

れた「人以外へ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」において、食用動物における抗菌性物質の使用が人の健康に影響する明らかな証拠があるとされ、平成16年3月に開催された同会議において、薬剤耐性菌のリスク管理へ向けた取組が勧告された。本研究で得られた成績は、①動物用抗菌剤の有効性を維持するための「獣医療における抗菌剤の慎重使用」及び、②家畜への抗菌剤使用により出現した薬剤耐性菌及び耐性遺伝子の人医療に及ぼすリスク評価のための科学的データとして活用されている。

平成13年度以降集計されている各種抗菌剤の動物別使用量や本研究で得られた抗菌剤の使用実態に関する成績は、抗菌剤の使用と耐性分布の関連を解析する上で、重要なデータとなると考えられる。耐性菌の疫学解析から、抗菌剤の流通を制限するだけでは、すべての耐性菌をコントロールできるわけではないことが容易に推察される。また、抗菌剤の流通の制限に伴う二次的リスクの発生にも注意しなければならない。薬剤耐性菌のリスク管理の一環として、「特集一『産業動物用医薬品の慎重使用』（臨床獣医、26(10)、11-37、2008）」の公表及び「獣医師における抗菌剤の責任ある慎重使用ガイドライン」の策定に取り組んでいる。今後とも、抗菌剤を処方する獣医師や使用する生産者等への慎重使用の啓蒙を実施しながら、生産現場への耐性菌の侵入・伝播の防止に向けた取組につなげていきたい。

また、平成15年度から、国立感染症研究所や国立医薬品食品衛生研究所等、医療・公衆衛生分野の関係機関との省庁横断的な耐性菌研究班に、当所も分担研究機関として参加している。今後とも他機関との連携強化を図りながら、幅広い観点で薬剤耐性菌問題に取り組んでいくことが重要である。

#### 学術雑誌の刊行

- (1) Esaki, H., Chiu, CH., Kojima, A., Ishihara, K., Asai, T., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2004) Comparison of fluoroquinolone resistance genes of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis isolates in Japan and Taiwan. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 57, 287-288.
- (2) Esaki, H., Asai, T., Kojima, A., Ishihara, K., Morioka, A., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2005) Antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica* isolates from cattle in Japan from 2001 to 2002. *The Journal of Veterinary Medical Science* 67, 75-77.
- (3) Morioka, A., Asai, T., Ishihara, K., Kojima, A., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2005) *In vitro* activity of 24 antimicrobial agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus* isolated from diseased animals in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science* 67, 207-210.
- (4) Kojima, A., Ishii, Y., Ishihara, K., Esaki, H., Asai, T., Oda, C., Tamura, Y., Takahashi, T. & Yamaguchi, K. (2005) Extended-spectrum-b-lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 3533-3537.
- (5) Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Oda, C., Ishihara, K., & Takahashi, T. (2005) Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science* 67, 997-1001.
- (6) Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, & Tamura Y. (2005) Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 58:369-372.
- (7) Takahashi T, Ishihara K, Kojima A, Asai T, Harada K, & Tamura Y. (2005) Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* in chickens exposed to enrofloxacin treatment at the inherent dosage licensed in Japan. *Journal of Veterinary Medicine B Infectious Disease Veterinary Public Health*. 52:460-464.
- (8) Ishihara K, Yano S, Nishimura M, Asai T, Kojima A, Takahashi T, & Tamura Y. (2006) The dynamics of antimicrobial-resistant *Campylobacter jejuni* on Japanese broiler farms. *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 515-518.

- (9) Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. (2006) Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 1109-1111.
- (10) Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, & Takahashi T. (2006) 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). *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 881-884.
- (11) Harada K, Asai T, Kojima A, Ishihara K, & Takahashi T. (2006) Role of coresistance in the development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs. *American Journal of Veterinary Research*. 67:230-235.
- (12) Asai T, Itagaki M, Shiroki Y, Yamada M, Tokoro M, Kojima A, Ishihara K, Esaki H, Tamura Y, & Takahashi T. (2006) Antimicrobial resistance types and genes in *Salmonella enterica* infantis isolates from retail raw chicken meat and broiler chickens on farms. *Journal of Food Protection* 9:214-6.
- (13) Ishihara K, Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H, Kojima A, Asai T, Sawada T, Takahashi T, & Tamura Y. (2006) Comparison of *Campylobacter* isolated from humans and food-producing animals in Japan. *Journal of Applied Microbiology*. 100:153-160.
- (14) Asai, T., Ishihara, K., Harada, K., Kojima, A., Tamura, T., Takahashi, T., & Sato, S. (2007) Long-term prevalence of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Infantis in broiler chicken industry in Japan. *Microbiology and Immunology*. 51, 111-115.
- (15) Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, & Takahashi T. (2007) Contribution of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. *Microbiology and Immunology*. 51:493-499.
- (16) Asai, T., Harada, K., Ishihara, K., Kojima, A., Sameshima, T., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2007) Association of antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from food-producing animals with antimicrobial use on farms. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 60: 290-294.
- (17) Kawagoe, K., Mine, H., Asai, T., Kojima, A., Ishihara, K., Harada, K., Ozawa, M., Izumiya, H., Terajima, J., Watanabe, H., Honda, E., Takahashi, T., & Sameshima, T. (2007) Changes of multi-drug resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science* 69: 1211-1213.

### 謝辞

本プロジェクト研究は、動物用医薬品危機管理対策事業において得られた成績を取りまとめ、それらを解析したものであり、多大なる御尽力を頂きました全国の家畜保健衛生所等の関係各位に深謝いたします。

### 引用文献

- Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, & Takahashi T. (2006a) 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). *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 881-884.
- Asai, T., Harada, K., Ishihara, K., Kojima, A., Sameshima, T., Tamura, Y., & Takahashi, T. (2007a) Association of antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from food-producing animals with antimicrobial use on farms. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 60: 290-294.
- Asai, T., Ishihara, K., Harada, K., Kojima, A., Tamura, T., Takahashi, T., & Sato, S. (2007b) Long-term prevalence of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Infantis in broiler chicken industry in Japan. *Microbiology and Immunology*. 51, 111-115.
- Asai T, Itagaki M, Shiroki Y, Yamada M, Tokoro M, Kojima A, Ishihara K, Esaki H, Tamura Y, & Takahashi T. (2006b) Antimicrobial resistance types and genes in *Salmonella enterica* Infantis isolates from retail raw chicken meat and broiler chickens on farms. *Journal of Food Protection* 9:214-6.

- Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, & Tamura Y. (2005) Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. *Japanese Journal of Infectious Disease*. 58:369-372.
- 動物用抗菌剤研究会 (2008) 動物用抗生物質・合成抗菌剤略号表。動物用抗菌剤研究会報 30, 73-82.
- Harada K, Asai T, Kojima A, Ishihara K, & Takahashi T. (2006a) Role of coresistance in the development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs. *American Journal of Veterinary Research*. 67:230-235.
- Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Oda, C., Ishihara, K., & Takahashi, T. (2005) Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science* 67, 997-1001.
- Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. (2006b) Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 1109-1111.
- Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, & Takahashi T. (2007) Contribution of multi-antimicrobial resistance to the population of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from apparently healthy pigs in Japan. *Microbiology and Immunology*. 51:493-499.
- Ishihara K, Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H, Kojima A, Asai T, Sawada T, Takahashi T, & Tamura Y. (2006a) Comparison of *Campylobacter* isolated from humans and food-producing animals in Japan. *Journal of Applied Microbiology*. 100:153-160.
- Ishihara K, Yano S, Nishimura M, Asai T, Kojima A, Takahashi T, & Tamura Y. (2006b) The dynamics of antimicrobial-resistant *Campylobacter jejuni* on Japanese broiler farms. *The Journal of Veterinary Medical Science* 68, 515-518.
- Kijima-Tanaka, M., Ishihara, K., Morioka, A., Kojima, A., Ohzono, T., Ogikubo, K., Takahashi, T., Tamura, Y. (2003) A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 51, 447-451.
- Kojima, A., Ishii, Y., Ishihara, K., Esaki, H., Asai, T., Oda, C., Tamura, Y., Takahashi, T. & Yamaguchi, K. (2005) Extended-spectrum-b-lactamase-producing *Echerichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 3533-3537.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 2002. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals, second edition: Approved standard M31-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
- 高橋敏雄、浅井鉄夫、小島明美、石原加奈子、木島まゆみ、守岡綾子、江寄英剛、田村 豊 (2004) 家畜由来薬剤耐性菌の実態調査 動物医薬品検査所年報 41, 63-67.
- World Health Organization. (2000) WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. WHO, Geneva, Switzerland.