

## —動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (ⅩⅩ)—

## 動物用抗菌剤の各論 (その8)

## フェニコール系抗菌剤

白川崇大<sup>†</sup> (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部  
安全性検査第一領域)

## 1 フェニコール系抗菌剤とは

1947年に、土壌細菌である *Streptomyces venezuelae* が産生する抗生物質としてクロラムフェニコールが発見されたのが最初である [1]. その後、抗菌スペクトルが広いことから人医療及び獣医療で広く使われるようになった [1, 2]. しかし、クロラムフェニコールが副作用として濃度に関係なく再生不良性貧血を人に対して引き起こすことがわかり [1, 3], 食用動物に残留したクロラムフェニコールが人に影響を及ぼす懸念から、1994年にEUにおいて食用動物に使用することが禁止され、その後日本を含む多くの国々で食用動物への使用が禁止された [1, 3, 4]. このような背景から、獣医療ではクロラムフェニコールの代替薬として、当該副作用を引き起こさない合成抗菌剤であるチアンフェニコール及びフロルフエニコールが使用されるようになった [2-4].

フェニコール系抗菌剤は、時間依存性かつ静菌作用が特徴であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌だけでなくクラミジア、マイコプラズマ及びリケッチアに対しても抗菌活性を示し、広い抗菌スペクトルを有する [4]. また、細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットに存在するペプチジルトランスフェラーゼ活性中心に可逆的に結合し、タンパク質の合成を阻害することで効果を発揮する [4, 5].

クロラムフェニコールは、化学構造にニトロ基(-NO<sub>2</sub>)を有し、これが再生不良性貧血の原因であると考えられている。一方、チアンフェニコール及びフロルフエニコールは、クロラムフェニコールのニトロフェニル側鎖のニトロ基をスルホニル基に置換した構造を有しているため、再生不良性貧血を引き起こさない [2, 4, 6]. また、フロルフエニコールは、クロラムフェニコール及びチア

ンフェニコールの第3位炭素の水酸基をフッ素に置換した構造を有している [4]. そのため、第3位炭素の水酸基を特異的にアセチル化するクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT) をコードする *cat* 遺伝子を保有している細菌は、クロラムフェニコール及びチアンフェニコールに耐性を示すが、フロルフエニコールには耐性を示さない [2, 4].

## 2 人医療におけるフェニコール系抗菌剤

人医療では、クロラムフェニコールやチアンフェニコールが長年に亘り使用されてきた [4]. しかし、クロラムフェニコールに再生不良性貧血だけでなく骨髄抑制、新生児にみられるグレイ症候群等の数多くの副作用があることや類似した抗菌スペクトルを保有する毒性が低い他の抗菌剤が利用されるようになり、人への使用が制限された [1, 4]. 現在は、腸チフス・パラチフス、他の薬剤が使用できない場合の細菌性髄膜炎 (たとえば、ペニシリンアレルギー患者の場合)、リケッチア症等の致死的な感染症に使用されている [1, 7]. クロラムフェニコールは経口投与剤、注射剤及び外用剤として用いられ、チアンフェニコールは経口投与剤として用いられている [8, 9]. 日本では過去にチアンフェニコールが経口投与剤として承認されていたが、現在はクロラムフェニコールのみが承認されている。

食品安全委員会の「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」([https://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index\\_data/taiseikin\\_rank\\_20140331.pdf](https://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index_data/taiseikin_rank_20140331.pdf)) (2014年)では、クロラムフェニコール系に属するものはランクⅡ (高度に重要) とされている。また、世界保健機関 (WHO) のヒトの医療におけるきわめて重要な抗菌性物質のリストにおいては、クロラムフェニコール、チアンフェニ

<sup>†</sup> 連絡責任者: 白川崇大 (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部安全性検査第一領域)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1

☎042-321-1841 FAX 042-321-1769

E-mail: takahiro\_shirakaw140@maff.go.jp

表1 国内で承認のある主要なフェニコール系製剤\*

主成分	投与経路	対象動物							適応症	使用禁止期間
		牛	馬	豚	鶏	犬	猫	魚類		
フロルフェニコール	注射	○ (搾乳牛を除く.)	—	—	—	—	—	—	牛：細菌性肺炎	牛：食用に供するためにと殺する前30日間
	経口 (飼料添加)	—	—	○	—	—	—	—	豚：胸膜炎	豚：食用に供するためにと殺する前3日間
	経口 (飲水添加)	—	—	○	—	—	—	—	豚：胸膜炎	豚：食用に供するためにと殺する前3日間
	注射	—	—	○	—	—	—	—	豚：胸膜炎	豚：食用に供するためにと殺する前21日間
	経口 (飲水添加)	—	—	—	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	鶏：大腸菌症	鶏（産卵鶏を除く.）：食用に供するためにと殺する前5日間
	滴下	—	—	—	—	○	—	—	犬：細菌性及び真菌性外耳炎	
	経口 (飼料添加)	—	—	—	—	—	—	○	すずき目魚類：類結節症，連鎖球菌症 うなぎ目魚類：パラコロ病	すずき目魚類：食用に供するために水揚げする前5日間 うなぎ目魚類：食用に供するために水揚げする前7日間
経口 (飼料添加)	—	—	—	—	—	—	○	すずき目魚類：類結節症，連鎖球菌症 うなぎ目魚類：パラコロ病 にしん目魚類（淡水中で養殖されているもの，ただし，あゆを除く.）：ピブリオ病，せつそう病 あゆ：ピブリオ病	すずき目魚類：食用に供するために水揚げする前5日間 うなぎ目魚類：食用に供するために水揚げする前7日間 淡水で飼育するにしん目魚類：食用に供するために水揚げする前14日間	
経口 (飼料添加)	—	—	—	—	—	—	○	すずき目魚類：類結節症，連鎖球菌症 うなぎ目魚類：パラコロ病 にしん目魚類（淡水中で養殖されているもの，ただし，あゆを除く.）：ピブリオ病，せつそう病 あゆ：ピブリオ病，冷水病，エドワジエラ・イクタルリ感染症	すずき目魚類：食用に供するために水揚げする前5日間 うなぎ目魚類：食用に供するために水揚げする前7日間 淡水で飼育するにしん目魚類：食用に供するために水揚げする前14日間	
クロラムフェニコール	滴下	—	—	—	—	○	○	—	犬：クロラムフェニコール感受性菌による眼瞼炎，結膜炎，角膜炎 猫：クロラムフェニコール感受性菌による眼瞼炎，結膜炎，角膜炎	
クロラムフェニコール (ホモスルファミンとの配合剤)	注射	—	—	—	—	○	○	—	犬：クロラムフェニコール感受性菌及びホモスルファミン感受性菌による疾患（例：犬の腸炎等） 猫：クロラムフェニコール感受性菌及びホモスルファミン感受性菌による疾患（例：猫の鼻気道炎等）	
チアンフェニコール	注射	○ (搾乳牛を除く.)	—	○	—	—	—	—	牛：細菌性肺炎 豚：豚胸膜炎	牛（搾乳牛を除く.）：食用に供するためにと殺する前21日間 豚（生後4カ月を超えるものを除く.）：食用に供するためにと殺する前10日間
	経口 (飼料添加)	—	—	○	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	豚：肺炎 鶏：伝染性コリーザ，呼吸器性マイコプラズマ病	豚（生後4カ月を超えるものを除く.）：食用に供するためにと殺する前21日間 鶏（産卵鶏を除く.）：食用に供するためにと殺する前14日間
	経口 (飲水添加)	—	—	—	○ (産卵鶏を除く.)	—	—	—	鶏：伝染性コリーザ，呼吸器性マイコプラズマ病	鶏（産卵鶏を除く.）：食用に供するためにと殺する前14日間
	経口 (飼料添加)	—	—	—	—	—	—	○	すずき目魚類：ピブリオ病，類結節症	すずき目魚類：食用に供するために水揚げする前15日間

\*：同成分であっても，適応症等が異なる場合には別欄で記載。

コール及びフロルフェニコールはフェニコール系抗菌剤として上から2番目に重要な「Highly Important」にランク付けされている [10].

### 3 獣医療におけるフェニコール系抗菌剤

動物用医薬品として承認されているフェニコール系抗

菌剤は，表1に記載のとおりクロラムフェニコール，チアンフェニコール及びフロルフェニコールである。この中で，平成27年の原末換算の販売量はフロルフェニコールが最も多く年間16t程度，次いでチアンフェニコールが13t程度，クロラムフェニコールが0.6kg程度である [11]. フロルフェニコール及びチアンフェニ

コールは、家畜ではおもに呼吸器疾患の治療に用いられ、魚類ではおもにビブリオ病や類結節症の治療に用いられる。クロラムフェニコールは、前述のとおり家畜では使用されないが、動物に対する毒性が低いため犬及び猫には、使用されている。以下に各薬剤についての概要を記載する。

#### (1) フロルフェニコール

脂溶性が高いため、組織移行性が良好である特徴を有する [4]。動物用医薬品として承認されているフェニコール系抗菌剤の中で最も多く使用されており、経口投与剤、注射剤及び外用剤がある。家畜では、注射剤として豚の胸膜性肺炎の治療、飲水添加剤として鶏（産卵鶏を除く。）の大腸菌症の治療に用いられる。伴侶動物では、外用剤として犬の細菌性・真菌性外耳炎の治療に用いられる。また、水産用医薬品の飼料添加剤としても使用されており、すずき目魚類の類結節症及び連鎖球菌症やうなぎ目魚類のパラコロボ病がおもな適応症とされている。

#### (2) チアンフェニコール

家畜では、注射剤として牛（搾乳牛を除く。）の細菌性肺炎及び豚の胸膜性肺炎の治療、飼料添加剤として豚の肺炎及び鶏（産卵鶏を除く。）の伝染性コリーザ、呼吸器性マイコプラズマ病の治療に用いられる。また、水産用医薬品では、飼料添加剤としてすずき目のビブリオ病及び類結節症の治療に用いられている。

#### (3) クロラムフェニコール

非常に安定性が高く、室温に長時間保存することが可能である。また、組織や血液脳関門を容易に通過する特徴を有する [4]。外用剤として犬及び猫の眼瞼炎、結膜炎及び角膜炎、ホモスルファミンとの合剤の注射剤として犬及び猫のクロラムフェニコール感受性菌による疾患（たとえば、犬の腸炎や猫の鼻気道炎等）に用いられる。

### 4 フェニコール系抗菌剤に対する耐性機構

フェニコール系抗菌剤に対する耐性機構としては、①酵素による抗菌剤の不活化、②抗菌剤の細胞外への能動的排出、③抗菌剤の膜透過性の低下、④標的部位の構造変化によるものがあり、これらのうち①及び②が主要な耐性機構である [4]。

①は CAT によりクロラムフェニコール及びチアンフェニコールの第 3 位炭素の水酸基がアセチル化される作用であり、*cat* 遺伝子が関与している。この *cat* 遺伝子は *Escherichia coli* 等のグラム陰性菌及び *Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性菌が保有するプラスミド、*Pseudomonas aeruginosa* の染色体、*Streptococcus*

*suis* のトランスポゾン等に存在することが知られている [12-15]。

②では、*cmlA* 遺伝子がコードする CmlA 等の薬剤排出タンパクがクロラムフェニコール及びチアンフェニコールに対する耐性に関与している。*cmlA* 遺伝子は、*Klebsiella pneumoniae* 等のグラム陰性菌が保有するプラスミド、*P. aeruginosa* の染色体及びトランスポゾン等に存在することが知られている [16-18]。また、*floR* 遺伝子及び *fexA* 遺伝子がコードする薬剤排出タンパクはクロラムフェニコール及びフロルフェニコールの両方に対して耐性化させる。*floR* 遺伝子は、*E. coli* のプラスミド、*Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 の染色体等に [19, 20]、*fexA* 遺伝子は、*Staphylococcus lentus* のプラスミドに存在することが知られている [21]。さらに、グラム陰性菌において広く存在する AcrAB-ToIC の多剤排出タンパクもクロラムフェニコール及びフロルフェニコール耐性に関与しており、クロラムフェニコール及びフロルフェニコールを特異的に排出する FloR と同時に AcrAB-ToIC が発現することにより最小発育阻止濃度（MIC 値）が上昇したことが報告されている [22, 23]。

その他の機構として、③では、クロラムフェニコールが細菌の細胞膜を通過する際に必要な細胞外タンパクであるポーリンの欠落が、クロラムフェニコール耐性に関与している可能性がある [24]。④では、*S. aureus* においてフェニコール系抗菌剤の標的部位であるペプチジルトランスフェラーゼ活性中心が存在する 23S rRNA の A2503 を *cfr* 遺伝子がコードする Cfr タンパクがメチル化すること [25] 及び 23S rRNA の点変異が起きること [26] によりクロラムフェニコール及びフロルフェニコールに対して耐性を示すことが報告されている。

### 5 動物における感受性調査

わが国の動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) において、全国の家畜保健衛生所によって平成 27 年度に農場で分離された健康家畜由来細菌 [27] 及び病畜

表 2 平成 27 年度の国内の健康家畜由来細菌におけるクロラムフェニコールの耐性率 (%)

畜種	大腸菌		腸球菌		<i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Campylobacter coli</i>	
	耐性率 (%)	株数	耐性率 (%)	株数	耐性率 (%)	株数	耐性率 (%)	株数
牛	3.7	216	0.5	220	0	45	—	6
豚	25.2	107	10.0	100	—	0	0	38
肉用鶏	16.4	110	18.4	114	0	49	—	12
採卵鶏	4.1	121	0.7	146	0	62	—	12

—：分離されなかったか、または分離株数が少なかったため記載せず。

表3 平成27年度の国内の病畜由来細菌におけるクロラムフェニコールの耐性率

畜種	大腸菌		サルモネラ		黄色ブドウ球菌		マンヘミア・ヘモリチカ		ヘモフィルス・パラスイス	
	耐性率(%)	株数	耐性率(%)	株数	耐性率(%)	株数	耐性率(%)	株数	耐性率(%)	株数
牛	46.8	47	22.4	76	1.3	75	15.1	53	—	0
豚	61.1	108	12.2	49	—	2	—	0	15.0	20
鶏	16.7	48	—	7	—	6	—	0	—	0

—：分離されなかったか、または分離株数が少なかったため記載せず。

由来細菌 [28] のクロラムフェニコールに対する耐性率を表2及び表3に示した。牛及び豚由来 *E. coli* の耐性率をみると、健康家畜由来株より病畜由来株において高い傾向が認められた。

クロラムフェニコールの家畜での使用が禁止されているにも関わらず、病畜由来の *E. coli* がクロラムフェニコールに対して高率に耐性を示している原因として、共耐性及び交差耐性が考えられる。これまでに、病畜由来クロラムフェニコール耐性大腸菌がインテグロンを高率に保有しており、そのインテグロン内にクロラムフェニコール耐性遺伝子である *cat1* 遺伝子や *cmlA* 遺伝子がストレプトマイシン系薬剤またはトリメトプリム系薬剤に対する耐性遺伝子と一緒に存在していたことが報告されている [29]。さらに、クロラムフェニコール及びフロルフェニコールに対する耐性に関与する *floR* 遺伝子は、*S. Typhimurium* DT104, *Salmonella enterica* serovar. Agona 等の染色体の SGII 領域 (*Salmonella* genomic island 1) またはその変異体に存在する。この領域にはアンピシリン、ゲンタマイシン、ストレプトマイシン、サルファ剤、テトラサイクリン及びトリメトプリムに対する耐性遺伝子が存在し、水平伝播する可能性がある [20, 30]。これらの結果から他薬剤の使用による選択圧がクロラムフェニコール耐性大腸菌を選択している可能性がある。また、プラスミド上に存在していることが多い *floR* 遺伝子、*fxaA* 遺伝子及び *cfr* 遺伝子は、クロラムフェニコール及びフロルフェニコールに対する耐性に関与するため、フロルフェニコールの使用による選択圧がクロラムフェニコール耐性大腸菌を選択している可能性も考えられる [29]。

## 6 おわりに

人医療では、クロラムフェニコールが再生不良性貧血等の副作用をもたらすため、重篤な感染症以外の使用が制限されている。獣医療では、フロルフェニコール及びチアンフェニコールが動物用抗菌性物質の販売量のうち3.8%を占める程度であるが [11]、日本においては、牛の呼吸器病に対するフロルフェニコールの有効率が高く [31]、フロルフェニコール耐性に関与する *floR* 遺伝子の検出率も低い [29]。そのため、フロルフェニコール

及びチアンフェニコールは、家畜の呼吸器疾患で活用されていることから、今後も耐性状況及び遺伝学的性状の動向を注視する必要がある。また、水産分野では、フロルフェニコール及びチアンフェニコールが水産用抗菌性物質の販売量のうち2.5%を占める程度であり [11]、ブリ由来類結節症原因菌及び $\alpha$ 溶血レンサ球菌症原因菌のフロルフェニコール及びチアンフェニコールに対する感受性が高い状況である [32, 33]。今後も、抗菌剤の有効性を維持させるためには慎重使用を心がけていくことが大切である。

## 参考文献

- [1] The Joint FAO/WHO Experts Committee on Food Additives (JECFA) : Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO Food Additives Series, 53 (2004)
- [2] Lashev L, Haritova A : Comparative allometric analysis of pharmacokinetics of florfenicol and tiamphenicol, Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, 9, 115-122 (2006)
- [3] Tao W, Lee MH, Wu J, Kim NH, Kim JC, Chung E, Hwang E, Lee SW : Inactivation of chloramphenicol and florfenicol by a novel chloramphenicol hydrolyase, Appl Environ Microb, 78, 6295-6301 (2012)
- [4] Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B, Cloeckaert A : Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol, FEMS Microbiol Rev, 28, 519-542 (2004)
- [5] Schlünzen F, Zarivach R, Harms J, Bashan A, Tocilj A, Albrecht R, Yonath A, Franceschi F : Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria, Nature, 413, 814-821 (2001)
- [6] Shukla P, Bansod FW, Singh RK : Chloramphenicol toxicity: a review, Journal of Medicine and Medical Sciences, 2, 1313-1316 (2011)
- [7] Nitzan O, Kennes Y, Colodner R, Saliba W, Edelstein H, Raz R, Chazan B : Chloramphenicol use and susceptibility patterns in Israel: a national survey, Isr Med Assoc J, 17, 27-31 (2015)
- [8] 日本感染症学会, 日本化学療法学会 : 抗菌薬使用のガイドライン, 257-260, 協和企画, 東京 (2011)
- [9] JECFA : Thiamphenicol, WHO Food Additives Series, 38 (2002)

- [10] WHO : Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 5th revision (2016)
- [11] 農林水産省動物医薬品検査所 : 平成 27 年動物用医薬品, 医薬部外品及び医療機器販売高年報 (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売量, 動物医薬品検査所 HP (オンライン), ([http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-koukinzai\\_re.pdf](http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-koukinzai_re.pdf))
- [12] Murray IA, Martinez-suarez, JV, Close TJ, Shaw W : Nucleotide sequences of genes encoding the type II chloramphenicol acetyltransferases of *Escherichia coli* and *Haemophilus influenzae*, which are sensitive to inhibition by thiol-reactive reagents, *Biochem J*, 272, 505-510 (1990)
- [13] Brückne R, Matzura H : Regulation of the inducible chloramphenicol acetyltransferase gene of the *Staphylococcus aureus* plasmid pUB112, *EMBO J*, 4, 2295-2300 (1985)
- [14] White PA, Stokes HW, Bunny KL, Hall RM : Characterisation of a chloramphenicol acetyltransferase determinant found in the chromosome of *Pseudomonas aeruginosa*, *FEMS Microbiol Lett*, 175, 27-35 (1999)
- [15] Takamatsu D, Osaki M, Sekizaki T : Chloramphenicol resistance transposable element TnSs1 of *Streptococcus suis*, a transposon flanked by IS6-family elements, *Plasmid*, 49, 143-151 (2003)
- [16] Poirel L, Le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P : Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob Agents Ch*, 44, 622-632 (2000)
- [17] Riccio ML, Docquier JD, Dell Amico E, Luzzaro F, Amicosante G, Rossolini GM : Novel 3-N-aminoglycoside acetyltransferase gene, *aac(3)-Ic*, from a *Pseudomonas aeruginosa* integron, *Antimicrob Agents Ch*, 47, 1746-1748 (2003)
- [18] Bissonnet L, Champetier S, Buisson JP, Roy PH : Characterization of the nonenzymatic chloramphenicol resistance (*cmlA*) gene of the In 4 Integron of Tn1696: similarity of the product to transmembrane transport proteins, *J Bacteriol*, 173, 4493-4502 (1991)
- [19] White DG, Hudson C, Maurer JJ, Ayers S, Zhao S, Lee MD, Bolton L, Foley T, Sherwood J : Characterization of chloramphenicol and florfenicol resistance in *Escherichia coli* associated with bovine diarrhea, *J Clin Microbiol*, 38, 4593-4598 (2000)
- [20] Boyd D, Peters GA, Cloeckaert A, Boumedine KS, Chaslus-Dancla E, Imberechts H, Mulvey MR : Complete nucleotide sequence of a 43-Kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona, *J Bacteriol*, 183, 5725-5732 (2001)
- [21] Kehrenberg C, Schwarz S : *fexA*, a novel *Staphylococcus lentus* gene encoding resistance to florfenicol and chloramphenicol, *Antimicrob Agents Ch*, 48, 615-618 (2004)
- [22] Baucheron S, Tyler S, Boyd D, Mulvey MR, Chaslus-Dancla E, Cloeckaert A : AcrAB-TolC directs efflux-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104, *Antimicrob Agents Ch*, 48, 3729-3735 (2004)
- [23] Lee A, Mao W, Warren MS, Mistry A, Hoshino K, Okumura R, Ishida H, Lomovskaya O : Interplay between efflux pumps may provide either additive or multiplicative effects on drug resistance, *J Bacteriol*, 182, 3142-3150 (2000)
- [24] Toro CS, Lobos SR, Calderón I, Rodríguez M, Mora GC : Clinical isolate of a porinless *Salmonella typhi* resistant to high levels of chloramphenicol, *Antimicrob Agents Ch*, 34, 1715-1719 (1990)
- [25] Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Veste B : The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to phenicols, lincosamides, Oxazolidinones, pleuromutilins, and streptogramin A antibiotics, *Antimicrob Agents Ch*, 50, 2500-2505 (2006)
- [26] Li BB, Wu CM, Wang Y, Shen JZ : Single and dual mutations at positions 2058, 2503 and 2504 of 23S rRNA and their relationship to resistance to antibiotics that target the large ribosomal subunit, *J Antimicrob Chemoth*, 66, 1983-1986 (2011)
- [27] 農林水産省動物医薬品検査所 : 薬剤耐性菌のモニタリング, 農場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果, 動物医薬品検査所 HP (オンライン), ([http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p3-3.html](http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html))
- [28] 農林水産省動物医薬品検査所 : 薬剤耐性菌のモニタリング, 野外流行株の薬剤耐性調査 (病畜由来細菌のモニタリング) の結果, 動物医薬品検査所 HP (オンライン), ([http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p3-2.html](http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html))
- [29] Harada K, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Takahashi T : Role of coresistance in the development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs, *Am J Vet Res*, 67, 230-235 (2006)
- [30] Boyd D, Cloeckaert A, Chaslus-Dancla E, Mulvey MR : Characterization of variant *Salmonella* genomic island 1 multidrug resistance regions from serovars Typhimurium DT104 and Agona, *Antimicrob Agents Ch*, 46, 1714-1722 (2002)
- [31] 農林水産省 : 牛呼吸器病 (BRDC) における抗菌剤治療ガイドブック, 抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業 (食の安全・消費者の信頼確保対策事業), 21 (2015)
- [32] 古下 学, 福田 翼, 福田 穰, 山下亜純, 柳 宗悦, 前野幸二, 田中真二, 杉原志貴, 安部昌明, 長野泰三, 芝 恒男 : 2003~2009年にプリ類から分離された類結節症原因菌 *Photobacterium damsela* subsp. *picicida* の薬剤感受性および RAPD 解析による分類, *Aquaculture Science*, 61, 163-169 (2013)
- [33] 古下 学, 福田 翼, 福田 穰, 山下亜純, 柳 宗悦, 今岡慶明, 田中真二, 杉原志貴, 安部昌明, 長野 泰, 青野怜史, 宮澤英将, 芝 恒男 : 2004~2009年にプリ類から分離された  $\alpha$  溶血レンサ球菌症原因菌 *Lactococcus garvieae* の薬剤感受性, *Aquaculture Science*, 63, 59-64 (2015)