

## 豚の病原性大腸菌

楠本正博<sup>†</sup> (国研農業・食品産業技術総合研究機構  
動物衛生研究部門)



## 1 はじめに

近年、薬剤耐性菌の拡大が世界的な問題となっており、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) 総会において2015年に採択された薬剤耐性に関する国際行動計画 (グローバルアクションプラン) を踏まえ、国内でも対策の指針となる「薬剤耐性アクションプラン」が策定された [1]。その基本的な考え方がワンヘルス (One Health) アプローチであり、ヒト、動物、環境の健康は密接に関連しているという認識の下で各分野の専門家が分野横断的に協力することで、これら三者の健康を維持・推進すべく問題解決への取組が行われている [2]。特に、薬剤耐性菌の出現及びまん延のリスクを減らすための方策として、家畜生産現場における抗菌剤の使用量低減が強く求められている。

国内で流通する抗菌剤の約6割は動物に使用され [3]、中でも使用量が最も多い豚は薬剤耐性菌の発生や拡散に関して重要な家畜と考えられる。本稿では、国内で豚から分離された病原性大腸菌の性状について、薬剤耐性を中心に概説する。

## 2 O群血清型及び病原遺伝子の分布

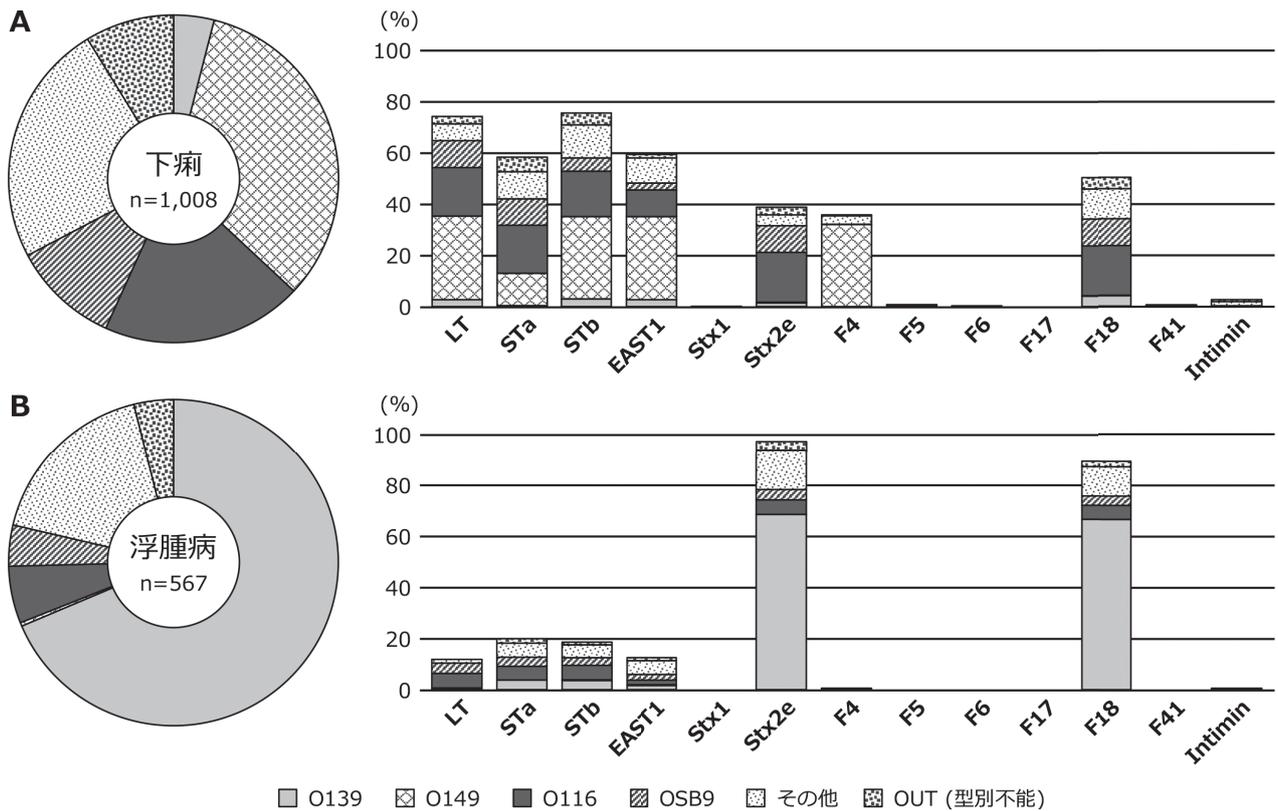
病原性大腸菌による豚の疾病は出生直後から子豚期に多く発生し、死亡や発育不良の原因となり養豚農家に経済的損失を与える。主に原因となる大腸菌は下痢を引き起こす腸管毒素原性大腸菌 (enterotoxigenic *Escherichia coli*: ETEC) 及び浮腫病を引き起こす志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin-producing *E. coli*: STEC) であるが、近年、腸管外病原性大腸菌 (extraintestinal pathogenic *E. coli*: ExPEC) による敗血症などの腸管外感染症に関する報告も増加傾向にある。

豚から分離される病原性大腸菌の血清型は特定のO群に限られる傾向があり、O8, O138, O139, O141,

O147, O149, O157などの分離に関する報告が世界的に多い [4, 5]。国内では、著者らが1991年から2019年にかけて豚から分離された病原性大腸菌1,708株について Statens Serum Institut 製の大腸菌O抗血清 (O1~O188) を用いた血清型別を実施した結果、試験した1,708株のうち1,571株 (92.0%) が69種類のO群血清型に型別され、残りの137株 (8.0%) が型別不能 (OUT) であった [6]。主要なO群血清型はO139 (25.8%), O149 (20.4%), O116 (13.6%), OSB9 (*Shigella boydii* 9型) (7.8%) であり、これら4種類の主要O群血清型が全体の67.6%を占めていた。世界的に豚から多く分離されるO8, O138, O139, O141, O147, O149, O157は国内においても分離頻度の上位を占めていたが、豚からのO116とOSB9の分離が多い点はわが国における大きな特徴であり、豚由来病原性大腸菌の血清型が多様化する中でO116とOSB9は2000年代から国内での浸潤を挙げ、主要O群血清型の一角を形成するに至ったと考えられている [6, 7]。

上記の病原性大腸菌1,708株のうち下痢または浮腫病に関連する分離株について、疾病ごとのO群血清型及び病原遺伝子の分布を図1に示す。下痢の豚から分離された大腸菌は、易熱性エンテロトキシン (LT)、耐熱性エンテロトキシン (STa及びSTb)、腸管凝集性大腸菌耐熱性エンテロトキシン (EAST1) のうちいずれかまたは複数の毒素産生遺伝子を保有するETECであり、定着因子として線毛性のF4 (K88), F5 (K99), F6 (987P), F18, F41などの産生遺伝子を保有する。一部の分離株はインチミンをコードする*eae* 遺伝子を保有する腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *E. coli*: EPEC) であった。また、浮腫病の豚から分離された大腸菌のほとんどが、志賀毒素 (Stx) のバリエーションであるStx2e及び定着因子F18の産生遺伝子を保有するSTECである。大腸菌の血清型については、主要O群血清型のうちO139は浮腫病、O149, O116, OSB9は下痢の豚から分離される割合が高いことが特徴的である

<sup>†</sup> 連絡責任者: 楠本正博 (国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門 人獣共通感染症研究領域腸管病原菌グループ)  
〒305-0856 つくば市観音台3-1-5 ☎029-838-7743 FAX 029-838-7749 E-mail: kusu555@affrc.go.jp



■ O139 ▨ O149 ■ O116 ▩ OSB9 ● その他 ▤ OUT (型別不能)  
 図1 下痢 (A) または浮腫病 (B) 由来株における O 群血清型と病原遺伝子の分布

(図1). 豚由来病原性大腸菌の O116 と OSB9 は ETEC 及び STEC のハイブリッド型で、毒素としてエンテロトキシン及び志賀毒素 (Stx2e) 両方の産生遺伝子を保有することが知られており [7], このことが下痢及び浮腫病の両方から O116 と OSB9 が分離される要因と考えられる. なお, これらの病原因子はファージ (プロファージ) やプラスミドなどの可動性遺伝子上にコードされており [8, 9], このことが豚由来病原性大腸菌における病原因子の拡散や多様化を促進していると考えられる.

### 3 薬剤耐性の分布

農林水産省では毎年、動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System: JVARM) により国内における動物用抗菌剤の販売量や動物由来細菌の薬剤感受性状況を取りまとめ、ウェブサイト ([https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p3.html](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html)) でデータを公開している. 家畜由来大腸菌については9系統12種類の抗菌剤, すなわち, ペニシリン系 (アンピシリン), セファロスポリン系 (セファゾリン, セフォタキシム), アミノグリコシド系 (ゲンタマイシン, カナマイシン, ストレプトマイシン), テトラサイクリン系 (テトラサイクリン), フェニコール系 (クロラムフェニコール), キノロン系 (ナリジクス酸), フルオロキノロン系 (シプロ

フロキサシン), 葉酸合成阻害剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤: ST 合剤), ペプチド系 (コリスチン) に対する薬剤感受性試験が実施され, 2018 年よりメロペネム (カルバペネム系) が対象抗菌剤として追加されている.

同一期間 (2012 年~2019 年) に分離された健康豚由来大腸菌 (JVARM: 847 株) 及び病原性大腸菌 (著者ら: 前記 1,708 株のうち 656 株) について, 上記 9 系統 12 種類の抗菌剤に対する耐性菌の分布を比較すると, 耐性菌分布率は全ての抗菌剤で病原性大腸菌が上回る (図2). したがって, 薬剤耐性菌の選択圧として治療時の抗菌剤使用に注目することが自然であるが, 一方で, フルオロキノロン系抗菌剤使用歴のない国内の複数の農場からフルオロキノロン耐性の大腸菌 O116 が分離された事例も報告されている [10]. 図3には, 国内で分離された病原性大腸菌 1,708 株について, 主要 O 群血清型の上記 9 系統 12 種類の抗菌剤に対する耐性菌分布率を示す. 特にフルオロキノロン耐性菌の分布率は O 群血清型により大きく異なり, O139 では 0.7%, O149 では 12.6%, そして驚くべきことに O116 の 98.3%, OSB9 の 81.2% がシプロフロキサシンに耐性であった. O116 と OSB9 は遺伝学的に同一の系統にあり [7], フルオロキノロン系抗菌剤に対する高い耐性率は本系統の大きな特徴である. また, 上記の国内事例に加えて, O116 と OSB9 はフルオロキノロン系の他にも多くの抗

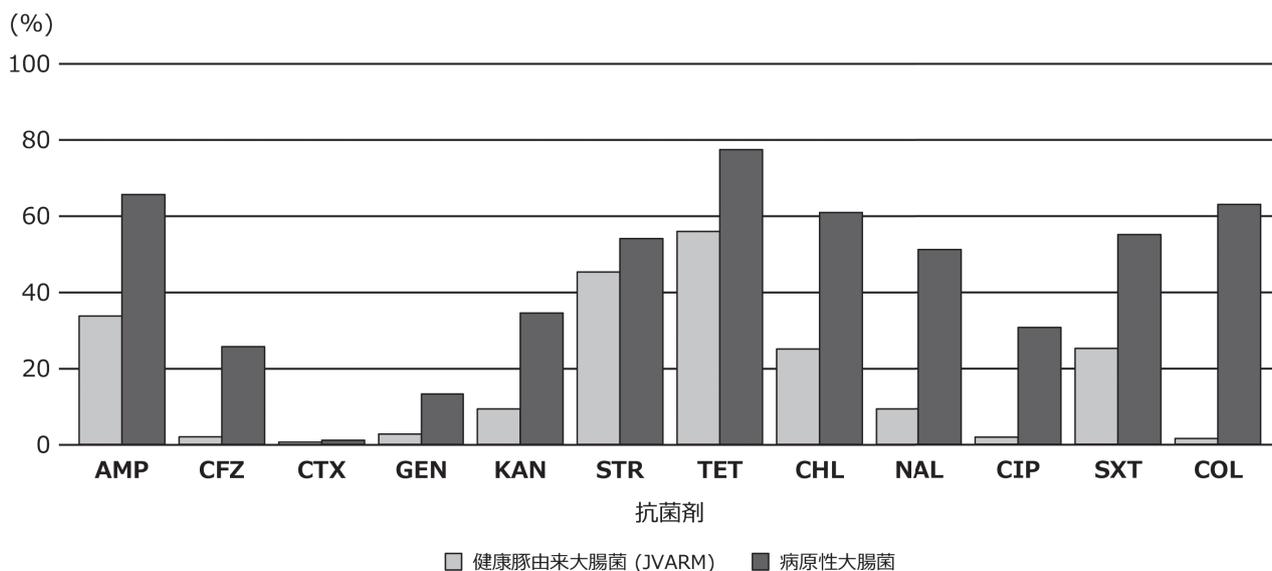


図2 健康豚由来大腸菌と病原性大腸菌の耐性菌分布率の比較

AMP: アンピシリン, CFZ: セファゾリン, CTX: セフォタキシム, GEN: ゲンタマイシン, KAN: カナマイシン, STR: ストレプトマイシン, TET: テトラサイクリン, CHL: クロラムフェニコール, NAL: ナリジクス酸, CIP: シプロフロキサシン, SXT: スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤, COL: コリスチン

健康豚由来大腸菌については Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System ([https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p3.html](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html)) (農林水産省動物医薬品検査所) のデータを集計した。

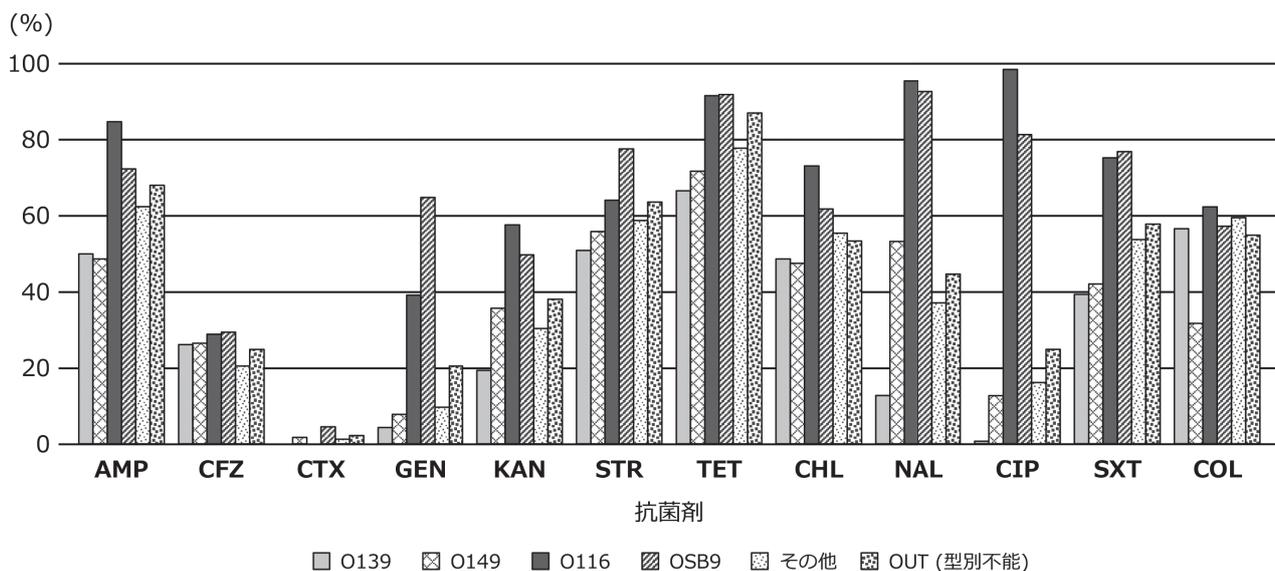


図3 O群血清型ごとの各抗菌剤に対する耐性菌分布率

AMP: アンピシリン, CFZ: セファゾリン, CTX: セフォタキシム, GEN: ゲンタマイシン, KAN: カナマイシン, STR: ストレプトマイシン, TET: テトラサイクリン, CHL: クロラムフェニコール, NAL: ナリジクス酸, CIP: シプロフロキサシン, SXT: スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤, COL: コリスチン

菌剤に対する耐性菌分布率が高いことから (図3), 薬剤耐性菌への対策に当たっては, 農場での抗菌剤使用による耐性菌の選択だけでなく他系統抗菌剤の使用による共選択や耐性菌の農場への浸潤も考慮に入れる必要がある。

国内の豚由来病原性大腸菌において, 第3世代セファ

ロスポリン系抗菌剤 (セフォタキシム) 耐性菌の分布率は全体で1.2% (20/1,708) であった [6]。主要O群血清型では, O149の1.7%及びOSB9の4.5%がそれぞれ耐性, O139及びO116は全株が感受性であり (図3), 本抗菌剤は多剤耐性傾向の豚由来病原性大腸菌に対しても非常に有効と考えられる。第3世代セファロスポリン

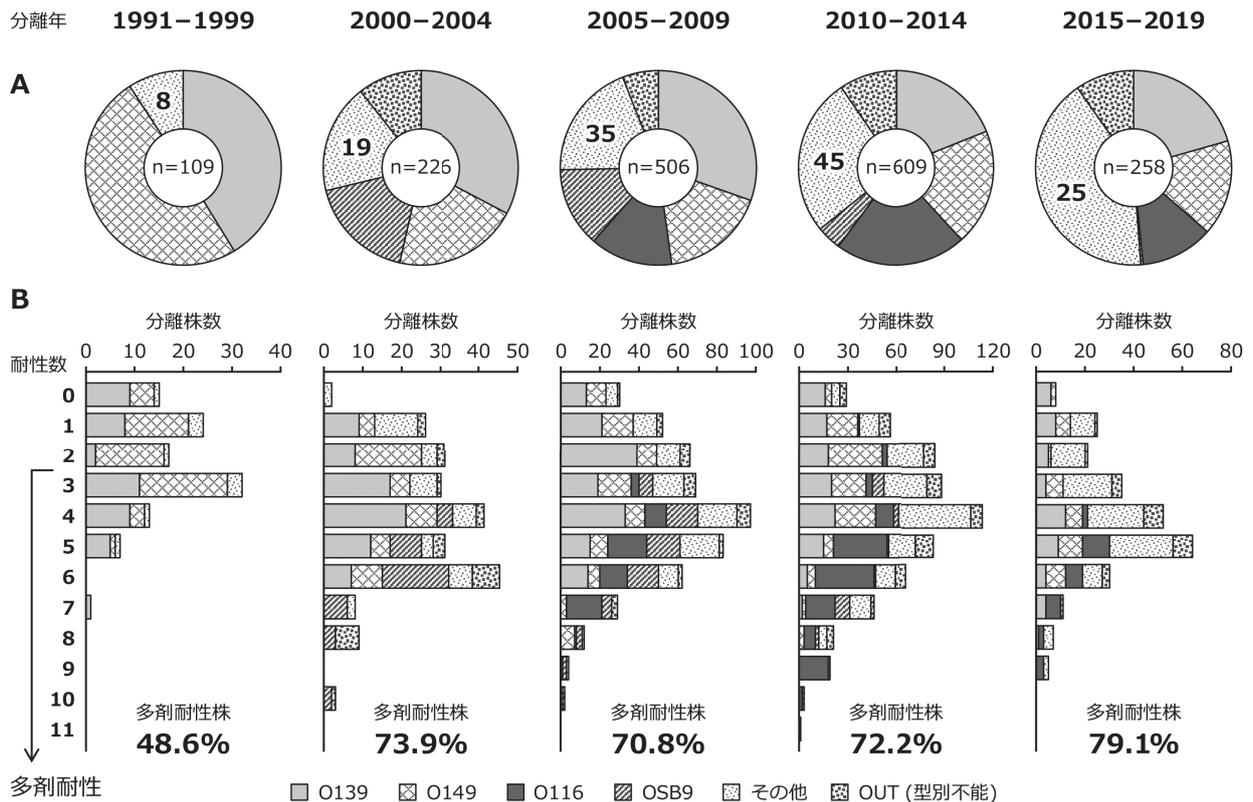


図4 O群血清型分布 (A) 及び多剤耐性レベル (B) の経時変化

円グラフ (A) の「その他」の数字は含まれるO群血清型の種類を示す。棒グラフ (B) の縦軸の数字は非感受性の抗菌剤カテゴリの数を示す。

系抗菌剤として豚ではセフトオフルが使用されるが、豚の治療目的での本抗菌剤の使用により、農場において (セフトオフルを含む) 複数の抗菌剤に耐性の大腸菌が選択され、耐性菌の中にはヒト医療で問題となっている CTX-M-14 型や CTX-M-15 型などの基質特異性拡張型  $\beta$ ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase: ESBL) を産生する株も含まれることが報告されている [11]。このようなリスクは、決して第3世代セファロスポリン系抗菌剤に限った問題ではない。したがって、全ての抗菌剤について、耐性菌の農場における選択や伝播を抑え、抗菌剤の豚での有効性を維持するため、事前に抗菌剤使用の可否や使用する抗菌剤の選定について十分に検討した上で、適正に抗菌剤を使用する必要がある。このような「慎重使用」はワンヘルスの観点からも非常に重要であり、薬剤耐性菌及び耐性遺伝子のヒトへの伝播リスクの低減や、抗菌剤のヒトでの有効性の維持にもつながることが期待される。

#### 4 薬剤耐性の経時変化

近年、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) と欧州薬剤感受性検査検討委員会 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: EUCAST) により多

剤耐性菌の定義に関する新基準が公開され、黄色ブドウ球菌、腸球菌、腸内細菌科、緑膿菌、アシネトバクターの5菌群について、3段階の多剤耐性の判断基準となる抗菌剤及び抗菌剤カテゴリが設定された。腸内細菌科については31種類の抗菌剤を17のカテゴリに分類し、3以上のカテゴリに非感受性 (カテゴリごとに1種類以上の抗菌剤に非感受性) の場合に multidrug-resistant (MDR)、15以上のカテゴリに非感受性 (カテゴリごとに1種類以上の抗菌剤に非感受性) の場合に extensively drug-resistant (XDR)、31種類全ての抗菌剤に非感受性の場合に pandrug-resistant (PDR) と定義されている [12]。なお、上記31種類の抗菌剤には、腸内細菌科が関わる家畜感染症の治療に使用されるカナマイシンやストレプトマイシンなどが含まれていないため、新基準の獣医学領域への応用にはさらなる議論が必要かもしれない。

国内で豚から分離された病原性大腸菌 1,708 株について、分離年代ごとのO群血清型及び非感受性抗菌剤カテゴリ数の推移を図4に示す (多剤耐性株の判定は上記の新基準におけるMDRの定義に従った)。わが国に特徴的なO116とOSB9の顕在化が始まった2000年代から多剤耐性株が急増し、その割合は以降も同等の水準に維持されている。遺伝学的に同一系統のO116とOSB9

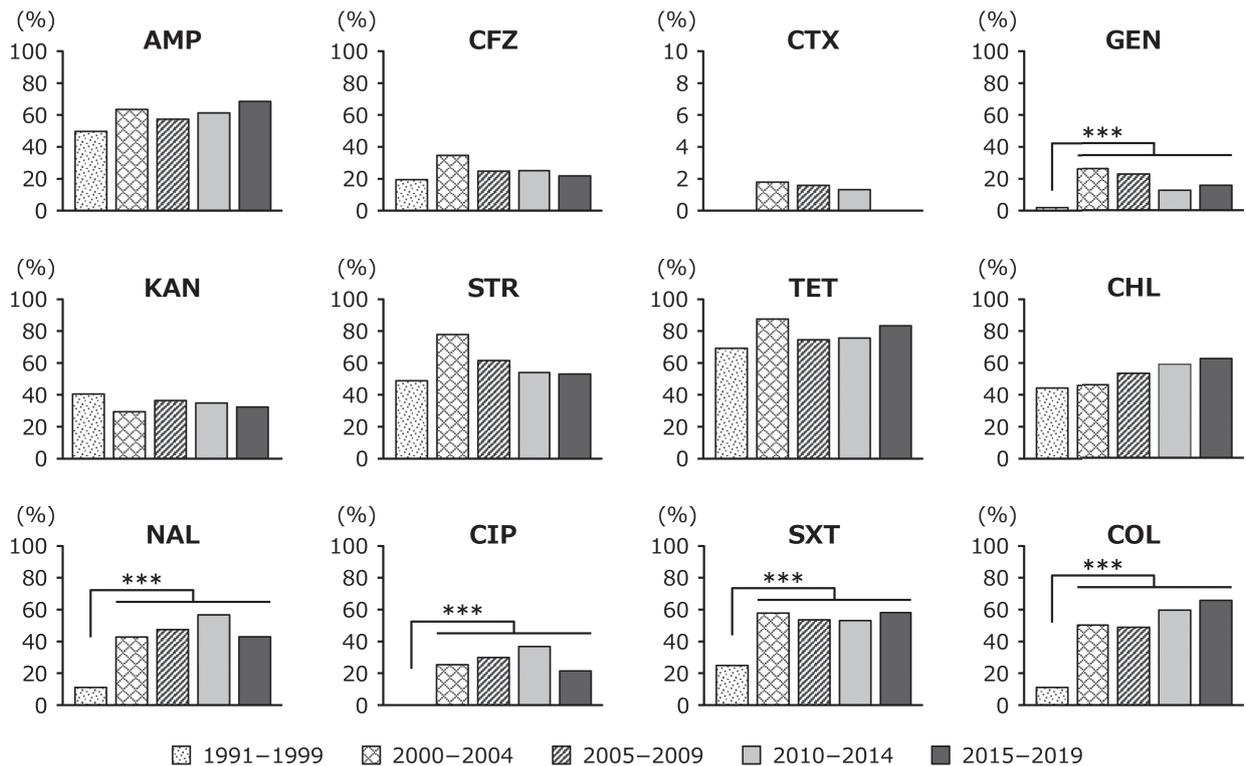


図5 各抗菌剤に対する耐性菌分布率の経時変化

AMP：アンピシリン，CFZ：セファゾリン，CTX：セフトキシム，GEN：ゲンタマイシン，KAN：カナマイシン，STR：ストレプトマイシン，TET：テトラサイクリン，CHL：クロラムフェニコール，NAL：ナリジクス酸，CIP：シプロフロキサシン，SXT：スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤，COL：コリスチン

\*\*\*： $P < 0.001$ （フィッシャーの正確確率検定）

はともに高度な多剤耐性を示す（非感受性抗菌剤カテゴリ数の多い）が、両血清型の分離比率は年代とともに変化しており、2000年代から2010年代にかけてOSB9からO116に置き換わる様子が観察される（図4）。さらに、2010年代後半にはO116が減少して主要O群血清型以外の分離が増加しているが、多剤耐性株の割合は高率に維持されたままである（やや増加傾向にある）ことから、今後は主要O群血清型以外の多剤耐性菌の浸潤拡大にも注意する必要がある。

抗菌剤ごとに耐性菌分布率の時間的推移をみると、多剤耐性株が急増した2000年代からゲンタマイシン、ナリジクス酸、シプロフロキサシン、ST合剤、コリスチンに対する耐性菌の分離も増加している（図5）。ゲンタマイシン及びシプロフロキサシン耐性菌の増加にはO116とOSB9の寄与が大きいと推測されるが、コリスチン耐性菌の分布にはO群血清型による大きな差異が認められない（図3）。コリスチン耐性株の急増及び高率維持にはコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* の関与が疑われ、実際に、国内の豚由来病原性大腸菌において2000年代中頃に始まったと思われる *mcr-1* 保有株の浸潤が2011年頃から急速に拡大している [13]。2000年から2014年にかけて分離された国内の健康豚由来大腸菌の

うち、コリスチン耐性株は1%、*mcr-1* 保有株は0.02%と報告されており、いずれも同時期の病原性大腸菌における状況（コリスチン耐性株45%、*mcr-1* 保有株13%）を大きく下回ることから [13, 14]、コリスチンについても治療時の使用に着目した対策が重要と考えられる。現在、国内ではコリスチンの飼料添加物としての使用が禁止され、治療用途においても第二次選択薬に指定されている中で、豚由来大腸菌におけるコリスチン耐性及び *mcr-1* の分布については特に今後の推移を注視する必要がある。

## 5 おわりに

細菌感染症の治療において、有効な抗菌剤を適切に活用し、確実に原因菌を排除することで、治療効果の向上と同時に耐性菌の出現リスクや拡散リスクの低減が期待される。しかしながら、特に豚の大腸菌性疾患においては病原性大腸菌の多様化や多剤耐性化が進行し、有効な抗菌剤の選択が困難になりつつある。また、農場における抗菌剤の使用と耐性菌の分離状況が関連しない事例も多く、農場での抗菌剤使用による耐性菌の選択、他系統抗菌剤の使用による共選択、耐性菌の農場への浸潤などを考慮に入れた複雑な薬剤耐性菌対策を強いられる。

このような困難の中でも、抗菌剤の新規開発が滞っている現状では、ヒト医療においてコリスチンがlast resort (最後の手段) と呼ばれるように獣医療においても有効な抗菌剤を「効く薬」として維持できるように、畜産に関わる事業者や獣医師が一丸となって抗菌剤の慎重使用を徹底し、耐性菌の発生を抑えるための努力を続けることが重要と考える。

### 参 考 文 献

- [1] 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(2016), (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/0000120769.pdf>), (参照 2024-1-31)
- [2] 田村 豊：One Health の視点からみた動物及び環境由来耐性菌の現状, 日本化学療法学会雑誌, 66, 715-728 (2018)
- [3] 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2022 (2023), (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001182452.pdf>), (参照 2024-1-31)
- [4] Fairbrother JM, Nadeau E, Gyles CL : *Escherichia coli* in postweaning diarrhea in pigs : an update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies, *Anim Health Res Rev*, 6, 17-39 (2005)
- [5] Frydendahl K : Prevalence of serogroups and virulence genes in *Escherichia coli* associated with postweaning diarrhoea and edema disease in pigs and a comparison of diagnostic approaches, *Vet Microbiol*, 85, 169-182 (2002)
- [6] Kusumoto M, Tamamura-Andoh Y, Hikoda-Kogiku Y, Magome A, Okuhama E, Sato K, Mizuno Y, Arai N, Watanabe-Yanai A, Iwata T, Ogura Y, Gotoh Y, Nakamura K, Hayashi T, Akiba M : Nationwide analysis of antimicrobial resistance in pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from diseased swine over 29 years in Japan, *Front Microbiol*, 14, 1107566 (2023)
- [7] Kusumoto M, Hikoda Y, Fujii Y, Murata M, Miyoshi H, Ogura Y, Gotoh Y, Iwata T, Hayashi T, Akiba M : Emergence of a multidrug-resistant Shiga toxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli* lineage in diseased swine in Japan, *J Clin Microbiol*, 54, 1074-1081 (2016)
- [8] Beutin L, Krüger U, Krause G, Miko A, Martin A, Strauch E : Evaluation of major types of Shiga toxin 2E-producing *Escherichia coli* bacteria present in food, pigs, and the environment as potential pathogens for humans, *Appl Environ Microbiol*, 74, 4806-4816 (2008)
- [9] Shepard SM, Danzeisen JL, Isaacson RE, Seemann T, Achtman M, Johnson TJ : Genome sequences and phylogenetic analysis of K88- and F18-positive porcine enterotoxigenic *Escherichia coli*, *J Bacteriol*, 194, 395-405 (2012)
- [10] 藤井勇紀, 田邊ひとみ, 西野弘人, 大谷芳子, 都筑智子, 大内義尚, 秋庭正人, 楠本正博 : 茨城県における豚由来病原性大腸菌の比較解析 : 主要血清型 O116 の解析, *日獣会誌*, 70, 643-649 (2017)
- [11] Misumi W, Funamori T, Hamada K, Iwamoto J, Fujisono S, Chitose K, Kusumoto M : Association between antimicrobial treatment and resistance of pathogenic *Escherichia coli* isolated from diseased swine in Kagoshima Prefecture, Japan, *J Vet Med Sci*, 83, 358-369 (2021)
- [12] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL : Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance, *Clin Microbiol Infect*, 18, 268-281 (2012)
- [13] 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*, 22, 1315-1317 (2016)
- [14] 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*, 16, 284-285 (2016)