

# 研究情報

## わが国の牛群における *Salmonella* Dublin 薬剤感受性の変化

AKIBA Masato

安全性研究チーム 主任研究員 秋庭 正人

*Salmonella enterica* serovar Dublin (SD) は牛サルモネラ症の主要な原因菌であり、発症牛にはほとんどの場合、抗菌剤治療が施されます。一方、SDは牛以外の動物からほとんど分離されないことから、本菌の薬剤感受性は人や小動物医療現場における抗菌剤使用の影響を受けないと考えられます。そこで、我々はわが国での初発以降、30年間にわたって収集したSD、168株の薬剤感受性を調べることで、食用動物に対して抗菌剤を使用することがどの程度耐性菌を選択するかとの命題に対する科学的評価を試みました。結果は以下の5点に要約されます。

1. ナリジクス酸 (NAL) 耐性菌はNAL製剤が動物薬市場に導入された80年代半ば以降の分離株に多く認められました(図1、表1)。
2. 90年代後半以降の分離株の多くはRプラスミドを持たず、カナマイシンとNALの2剤に耐性を示しました。
3. フルオロキノロン (FQ) 製剤 (エンロフロキサシン) が導入された90年代前半以降でもFQ耐性菌は認められませんでした(表1)。
4. NALやFQを含むキノロン系薬剤耐性は細菌DNAの複製に関与するトポイソメラーゼのアミノ酸置換により引き起こされることが知られています。NAL耐性SDにはトポイソメラーゼ遺伝子 *gyrA* にのみ、1種類のアミノ酸置換が認められましたが、FQに対する最小発育阻止濃度 (MIC) は不定でした。

5. AcrAB-TolCシステムはサルモネラの主要な多剤排出ポンプです。*gyrA*変異を正常に戻した*gyrA*復帰変異株とAcrAB-TolCシステムの機能を欠落させた*acrAB*欠失変異株を作成し、親株との間でキノロン系抗菌剤に対するMICを比較したところ、NALについては*gyrA*復帰変異株の、FQについては*acrAB*欠失変異株のMIC減少幅が大きいうちの結果が得られました(表2)。加え

て、FQに対しては親株のMICが高いほどMIC減少幅も大きい(表2)ことから、*gyrA*変異菌の増加はNALの市場導入によりもたらされたかと推察されます。また、AcrAB-TolCシステムはSDのFQ抵抗性に関与すると考えられました。

以上の結果から、90年代前半のFQ製剤の動物薬市場導入はわが国の牛群におけるSDの薬剤感受性に影響を与えなかったが、80年代半ばのNAL製剤導入はNAL耐性SDの増加につながったと考えられます。食用動物に対する抗菌剤の慎重使用を強調する必要があります。

掲載誌 Akiba M. et al., J. Antimicrob. Chemother. 2007; 60: 1235-1242

この研究内容は動物衛生研究所ホームページでもご覧いただけます。

<http://niah.naro.affrc.go.jp/publication/seikajoho2/2007/niah07024.html>

図1. ナリジクス酸感受性の推移

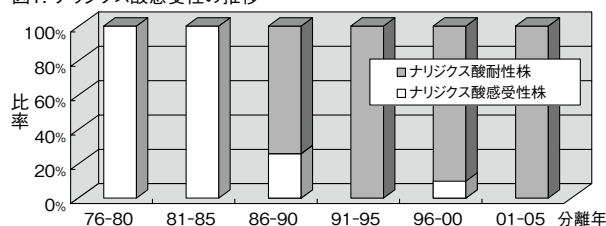


表1. キノロン系抗菌剤に対する感受性の推移

分離年	株数	MIC (mg/L)							
		NAL		EFX		OFX		CIP	
		値域	MIC90	値域	MIC90	値域	MIC90	値域	MIC90
1976-1980	7	2-4	4	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
1981-1985	8	2-4	4	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
1986-1990	39	2->512	512	<0.125-1	0.5	<0.125-1	0.5	<0.125-0.25	0.25
1991-1995	68	128->512	512	<0.125-1	0.5	0.25-2	1	<0.125-1	0.25
1996-2000	33	4->512	512	<0.125-1	1	<0.125-2	2	<0.125-1	0.5
2001-2005	13	256-512	512	0.25-0.5	0.5	0.5-1	1	0.25-0.5	0.25

NAL, ナリジクス酸; EFX, エンロフロキサシン; OFX, オフロキサシン; CIP, シプロフロキサシン  
MIC90, 90%の菌株の発育を阻止したMIC

表2. *gyrA*復帰変異と*acrAB*欠失変異がキノロン系抗菌剤に対するMICに及ぼす影響

親株の <i>gyrA</i> 変異	MIC (mg/L)									
	親株	<i>gyrA</i> rev	減少幅	$\Delta$ <i>acrAB</i>	減少幅	親株	<i>gyrA</i> rev	減少幅	$\Delta$ <i>acrAB</i>	減少幅
-	2	ND	ND	0.5	4	0.063	ND	ND	0.008	8
-	4	ND	ND	0.5	8	0.063	ND	ND	0.008	8
+	>512	4	>128	16	>32	0.5	0.125	4	0.063	8
+	>512	4	>128	16	>32	0.5	0.125	4	0.063	8
+	>512	8	>64	16	>32	2	0.25	8	0.063	32
+	>512	8	>64	16	>32	2	0.25	8	0.063	32

NAL, ナリジクス酸; OFX, オフロキサシン; *gyrA* rev, *gyrA*復帰変異株; 減少幅, 親株のMIC/変異株のMIC;  $\Delta$ *acrAB*, *acrAB*欠失変異株  
ND, 行っていない