

4. と畜場における家畜とその処理業者等の糞便由来大腸菌の薬剤耐性とR因子について

齊 田 清 *

(群馬県中央食肉衛生検査所)

家畜には、諸種感染症予防などの目的などに薬剤、特に抗生物質が多量に使用されている事実から、その家畜の腸内細菌叢などに広く薬剤耐性菌が増加していることは明らかである。^{3,6,7,9,14,15,17,18,19)}

このことから、著者らは家畜における薬剤耐性菌とそのR因子の分布、さらにその家畜との近接生活者へ、それらが感染する実態を把握することに興味を持ち、それぞれの糞便由来の大腸菌について調査を行ってきた。

今回は、そのうちの一部1977年から1980年(4カ年間)の成績に考察を試みたので報告する。本内容については、日本細菌学会^{9,12)}日本獣医学会^{10,11)}等にすでに報告したものである。

1. 材料及び方法

1) 実験材料：全国24カ所のと畜場関係者から協力を得て、家畜では1農場当たり2頭、すなわち乳用牛(以下、乳牛)132頭、肉用牛(以下、肉牛)335頭、肉用豚(以下、豚)998頭を、またヒトではと畜場作業員(以下、作業員)223名、家畜飼育者(以下、飼育者)30名、対照として一般社会人(以下、社会人)184名を対象とした。これら対象の各個体から、家畜では直腸内容物をと畜場でと殺解体時に腸切開し、ヒトでは排便を採便容器に採取して大腸菌の分離に供した。

2) 供試大腸菌の分離：各対象由来の糞便は、1個体当たり1gを滅菌生理食塩水に取り、 10^{-3} オーダーまで希釈した。その糞便溶液0.1mlを

BTB乳糖寒天平板培地上に塗抹して、 $36 \pm 1^\circ\text{C}$ ・1夜培養を好気的に行った。その平板上に発育した集落を1個体当たり20(一部50)個ずつ釣菌して、それぞれ純粋培養後、大腸菌としての同定¹³⁾を行い、以下の実験に供した。

3) 薬剤耐性大腸菌の分離：耐性菌のselectionに用いた薬剤とその濃度は、Gm($6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$)、Tc($12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$)、Cm($12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$)、Sm($12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$)、Km($12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$)、Apc(ABPCと同じ)($25 \mu\text{g}/\text{ml}$)及びNa($25 \mu\text{g}/\text{ml}$)をBTB乳糖寒天、Su($200 \mu\text{g}/\text{ml}$)をMedium A寒天の各培地であり、また耐性菌の分離と耐性型はreplica法^{7,8)}で行った。

4) R因子の検出：各個体から分離されたそれぞれの耐性菌のうちで、耐性型の異った株すべてを1株ずつ選んでdonorとして、*E. coli* K-12 ML 1410 (nal^{r} , met^{-})株をrecipientに用い、以下常法^{7,8)}に準じて、伝達試験を行った。また、伝達後の耐性型は、各選択培地に発育した集落を1平板当たり3個ずつ選び、それぞれを純粋培養してから決定した。

2. 成績

1) 耐性大腸菌の分離頻度とその耐性型

家畜とヒトからの耐性大腸菌の分離頻度をTable-1.に示すとおり、家畜では豚、乳牛、肉牛と、ヒトでは作業員、飼育者はいずれの由来も高率であったが社会人はやや低率であった。

次に、供試8薬剤に対する耐性大腸菌の分

* 研究協力者：信沢敏夫、下田雅昭(群馬県中央食肉衛生検査所)
池康嘉、橋本一、三橋進(群馬大学医学部)

Table 1. Isolation frequency of drug-resistant *E. coli* strains and R plasmids

Source	No. of persons, hogs and cattle surveyed	No. of <i>E. coli</i> strains tested	^a No. of persons, hogs and cattle carrying drug-resistant <i>E. coli</i> strains (%)	No. of persons, hogs and cattle carrying R plasmid in drug-resistant <i>E. coli</i> (%)
Dairy cattle	132	2,640	110 (83.3)	19 (17.3)
Beef cattle	335	6,700	233 (65.6)	64 (27.5)
Hogs	998	29,710	950 (95.2)	673 (70.8)

Slaughters	223	11,150	202 (90.6)	126 (62.4)
Breeders	30	1,500	25 (83.3)	24 (96.0)
Urban residents	184	5,810	117 (63.6)	22 (18.8)

^a About 50 or 20 colonies were randomly selected from each sample and drug-resistance of these colonies was examined. See materials and Methods for details.

Table 2. Drug-resistance patterns of *E. coli* strains

Resistance patterns ^{a)}	Drug-resistant strains from (%)					
	Dairy cattle	Beef cattle	Hogs	Slaughters	Breeders	Urban residents
Tc Cm Sm Su	88 88 (5.8)	76 76 (1.8)	2,265 2,265 (10.6)	489 489 (11.1)	119 119 (13.6)	115 115 (5.2)
Tc Cm Su		12	119			21
Tc Sm Su	337	1,090	11,970	1,760	330	423
Cm Sm Su	12		110	11	2	
	349 (22.8)	1,102 (25.9)	12,199 (50.0)	1,771 (40.3)	332 (38.0)	444 (20.2)
Tc Cm			1			
Tc Sm Su	4	92	342			
Cm Sm Su	113	556	2,256	541	21	402
	221	397	1,137	333	76	244
	338 (22.1)	1,045 (24.5)	3,768 (17.7)	874 (19.9)	97 (11.1)	646 (29.3)
Tc Cm Sm Su	44	165	1,162	211	146	76
	1					
	21	43	120			
	688	1,831	1,882	1,052	179	921
	754 (49.3)	2,039 (47.8)	3,164 (14.8)	1,263 (28.7)	325 (37.2)	997 (45.3)
others Km and Apc	1	1	105	1		1
Total	1,529	4,262	21,396	4,397	873	2,202
No. of drug-resistant <i>E. coli</i> strains tested	1,530	4,263	21,501	4,398	873	2,203

^{a)} In relation to resistance to Tc, Cm, Sm, and Su.

Total number of drug-resistant strains examined is shown in Table 2.

離は、家畜及びヒトの各由来共にそのうちの6薬剤 (Tc, Cm, Sm, Su, Km, Apc) にそれぞれ耐性菌を認めたが、他の2薬剤 (Gm, Na) には耐性菌が1株も分離されなかった。よって、耐性菌の分離された6薬剤に係る耐性型をみると、家畜及びヒトの各由来共にいずれも単剤耐性型としてより、多剤耐性型としての分離が高率であった。これを4剤 (Tc, Cm, Sm, Su) 耐性からその分離頻度をみると、Table - 2. に

示すとおり、各由来共に3剤 (Tc Sm Su) 耐性が最も高率であった。4剤 (Tc Cm Sm Su) 耐性及び2剤 (Tc Su, Sm Su) 耐性もそれぞれ低率ではあるが各由来から分離された。

さらに、これら4剤 (Tc, Cm, Sm, Su) 耐性に Km 耐性及び Apc 耐性が付加された耐性型株の分離を、Table - 3. に示すとおり、家畜では豚 (40.5%) に高率であったが、乳牛及び肉牛 (約16%) であった。ヒトでは作業員及び飼

Table 3. Resistance patterns of *E. coli* strains resistant to Km or Apc

Drug resistance pattern	No. of strains isolated from (♂)					
	Dairy cattle	Beef cattle	Hogs	Slaughters	Breeders	Urban residents
Km Apc Tc Cm Sm Su	12	38	762	85	12	52
Km Apc Te Cm Su			21			
Km Apc Tc Cm Sm Su	42	96	1,245	52	8	24
Km Apc Cm Sm Su	6		18			
Km Apc Tc Cm Su		24	15			
Km Apc Tc Cm Sm Su	12		46	14		
Km Apc Tc Cm			23			
Km Apc Cm Su			15			
	72 (28.8)	158 (23.7)	2,145 (24.6)	151 (15.3)	20 (10.3)	76 (36.7)
Km Tc Cm Sm Su		12	614	120	56	19
Km Tc Cm Su		1	12			
Km Tc Cm Sm Su	82	186	2,942	382	106	63
Km Cm Sm Su			35			
Km Tc Cm Sm		1	192			
Km Tc Cm Su		26	550	12		1
Km Tc Cm Sm Su	28	115	233	26	1	
Km Tc Cm			116			
Km Tc Cm Sm	1		23			
Km Tc Cm Su		24	105			
Km Tc Cm			82			
	111 (44.4)	365 (54.6)	4,904 (56.3)	540 (54.7)	163 (83.6)	83 (40.1)
Apc Tc Cm Sm Su	13	12	262	28	12	
Apc Tc Cm Su			29			1
Apc Tc Cm Sm Su	44	110	856	252		29
Apc Cm Sm Su			23			
Apc Tc Cm Su		16	218	16		5
Apc Cm Sm Su			24			
Apc Cm Sm	9		92			
Apc Tc Cm		1	54			9
Apc Tc Cm Su		5	75			3
Apc Tc Cm	1	1	23	1		1
	67 (26.8)	145 (21.7)	1,656 (19.0)	297 (30.1)	12 (6.2)	48 (23.2)
Total number of strains	250	668	8,705	988	195	207
Isolation ^{a)} frequency	16.3	15.7	40.5	22.5	22.3	9.4

^{a)} Isolation frequency of Km- or Apc-resistant strains among the drug-resistant *E. coli* strains examined.

育者(約22%)であったが、社会人(9.4%)にすぎなかった。耐性型のうち、各対象共通して分離された耐性型は(Km Apc Tc Cm Sm Su)耐性、(Km Apc Tc Sm Su)耐性及び(Km Tc Sm Su)耐性の3種類であり、また家畜と社会人を除くヒトから共通して分離されたのは4剤(Km Apc Sm Su)耐性、(Km Sm Su)耐性及び(Apc Tc Cm Sm Su)耐性の3種類の耐性型であった。豚からのみ分離された耐性型も(Km Apc Tc Cm Su, Km Apc Tc, Km Apc Su)耐性、(Km Cm Sm Su, Km Tc, Km)耐性及び(Apc Cm Sm Su, Apc Sm Su)耐性の8種類があった。

2) 耐性大腸菌の伝達頻度とその耐性型

すでに、述べてきた耐性大腸菌について、細胞接種による耐性伝達が可能かどうか、すなわ

ちそれらの耐性がR因子によるものか、1個体から分離された同一耐性型株はそのうちの1株をそれぞれ選び調べたところ、Table-1. に示すとおり、その分離頻度は豚、飼育者及び作業員の各由来に高率であり、肉牛及び乳牛は社会人と同様に低率であったことは注目される。

次に、各対象から選んだ耐性菌のR因子の分離はTable-4. に示すとおり家畜では豚・32種類；1378/2075株(66.4%)、肉牛・12種類；114/409株(27.9%)、乳牛・9種類；28/153株(18.3%)が、ヒトでは作業員・13種類；178/370株(48.1%)、飼育者・11種類；37/71株(52.1%)、社会人・8種類；28/184株(15.7%)がそれぞれから分離された。このR因子の耐性型は、多剤耐性型として分離

Table 4. Resistance patterns of R plasmids

Resistance ^{a)} patterns of R plasmid	R plasmids isolated from (♂)					
	Dairy cattle	Beef cattle	Hogs	Slaughters	Breeders	Urban residents
Tc Cm Sm Su	1 1 (3.6)	6 6 (5.3)	183 183 (13.5)	18 18 (10.1)	3 3 (4.2)	2 2 (7.1)
Tc Cm Su Tc Sm Su Cm Sm Su	14 14 (50.0)	64 64 (56.6)	9 655 71 735 (54.2)	126 126 (70.8)	24 24 (64.9)	21 1 22 (78.6)
Tc Cm Su Cm Sm Su	9 9 (32.1)	34 35 (31.0)	31 3 381 415 (30.6)	32 32 (18.0)	8 8 (21.6)	4 4 (14.3)
Tc Cm Sm Su	2 2 4 (14.3)	3 5 8 (7.1)	15 1 5 3 24 (1.8)	1 1 2 (1.1)	2 2 (2.8)	
others Km and Apc		1	21			
Total No. of R plasmids	28	113	1,357	178	37	28
Isolation frequency of R plasmid (♂)	28/153 (18.3)	114/409 (27.9)	1,378/2,075 (66.4)	178/370 (50.8)	37/71 (52.1)	28/184 (15.2)

a) In relation to resistance to Tc, Cm, Sm, and Su.

b) The number indicated the isolation frequency of R plasmid conferring Tc, Cm, Sm, or Su resistance from drug-resistant *E. coli* strains.

されるものがほとんどであった。まず、4剤 (Tc, Cm, Sm, Su) 耐性から耐性型をみると、3剤 [R (TcSmSu)] 耐性が最も高率に分離された。ついで2剤 [R (SmSu)] 耐性であり、4剤 [R (TcCmSmSu)] 耐性は豚 (13.3%)、他の家畜及びヒトからも10%以下であったが、それぞれの由来から分離された。また、単剤 [R (Tc, Sm)] 耐性は豚・9株、肉牛・8株、乳牛・4株が、ヒトでは作業員・2株、飼育者・1株がそれぞれ分離されたが、社会人からは1

株も分離されなかった。豚からはまた単剤 [R (Cm)] 耐性が1株分離された。

さらに、これら4剤 [R (Tc, Cm, Sm, Su)] 耐性にKm耐性及びApc耐性が付加されたR因子の耐性型株の分離は、Table-5.に示すとおり、家畜では豚、ヒトでは作業員、飼育者に高率であったが、他の肉牛、乳牛及び社会人からは低率であった。このうち、各対象共通して分離されたR因子の耐性型は、5剤 [R (Km Apc Tc Sm Su)] 耐性の1種類だけであった。また、家

Table 5. Resistance patterns of R plasmid carrying Km or Apc resistance

Resistance pattern of R plasmid	R plasmids carrying Km or Apc resistance in <i>E. coli</i> strains isolated from (%)					
	Dairy cattle	Beef cattle	Hogs	Slaughters	Breeders	Urban residents
Km Apc Tc Cm Sm Su		2	82	10	1	1
Km Apc Tc Cm Sm Su	1	5	78	3	1	1
Km Apc Cm Sm Su			2			
Km Apc Tc Sm Su			5			
Km Apc Cm Su			3			
Km Apc Sm Su			10	1		
Km Apc Tc Sm Su			3			
Km Apc Su			1			
	1 (25.0)	7 (25.9)	184 (28.4)	14 (21.5)	2 (13.3)	2 (33.3)
Km Tc Cm Sm Su			54	5	3	
Km Tc Sm Su		12	193	25	7	3
Km Cm Sm Su			2			
Km Tc Sm Su		1	16			
Km Sm Su	1	5	31		1	
Km Tc Sm					1	
Km Sm			3			
Km		1	11			
	1 (25.0)	19 (70.4)	310 (47.8)	30 (46.2)	12 (80.0)	3 (50.0)
Apc Tc Cm Sm Su	1		24	5	1	
Apc Tc Sm Su	1	1	86	12		1
Apc Cm Sm Su			1			
Apc Tc Sm Su			10			
Apc Sm Su			40	4		
Apc Tc Sm			5			
Apc Sm Su			2			
Apc			10			
	2 (50.0)	1 (3.7)	154 (23.8)	21 (32.3)	1 (6.7)	1 (16.7)
Total No. of R plasmids carrying Km or Apc resistance	4	27	648	65	15	6
Isolation frequency ^{a)}	2.6	6.6	31.2	35.1	21.1	3.3

a) The number indicated the isolation frequency of R plasmids carrying Km or Apc resistance from drug-resistant *E. coli* strains examined.

畜と社会人を除くヒトから共通して分離された R 因子の耐性型は、5 剤〔R (Km Tc Cm Sm Su, Apc Tc Cm Sm Su)〕耐性、4 剤〔R (Km Apc Sm Su, Apc Tc Sm Su)〕耐性、3 剤〔R (Km Sm Su, Apc Sm Su)〕耐性の 6 種類であった。豚からのみ分離された R 因子の耐性型も 5 剤〔R (Km Apc Cm Sm Su)〕、4 剤〔R (Km Apc Tc Su, Km Apc Cm Su, Km Cm Sm Su, Apc Cm Sm Su)〕、3 剤〔R (Km Apc Tc, Km Apc Su, Apc Tc Su)〕、2 剤〔R (Km Sm, Apc Tc, Apc Su)〕単剤〔R (Apc)〕の 12 種類が分離されたのが、他の家畜及びヒトに比べ特徴的である。

3. 考 察

近年、抗生物質の発達と普及は著しく、これはまた畜産界において、家畜の諸種感染症の予防やその疾病の治療のほか、若齢期の発育促進などの目的に多用されている⁵⁾。

このため家畜の予防衛生上、また公衆衛生上等閑視できない問題に薬剤耐性菌の出現・増加があり、その対策に世論の関心が高まり 1975 年に「飼料の安全性の確保および品質の改善に関する法律」が公布された⁵⁾。

著者らは、この法律の施行以前にも家畜とヒトの薬剤耐性菌の保有実態を調べたところ、家畜特に牛、豚、鶏ではその保有がかなり高く、しかも (Tc Sm Su) 耐性の多剤型で、R 因子の関与した耐性菌が多かった⁹⁾。

今回はその後の薬剤耐性菌の現況をしる一方、家畜の保有する薬剤耐性菌がヒトに感染するものか実態を把握する目的で行ったところ、結果は牛、豚共に法律の施行以前とほとんど変化はみられなかった。

この薬剤耐性菌及び R 因子は、家畜及びヒトの各由来共に供試 8 薬剤のうち、6 薬剤 (Tc, Cm, Sm, Su, Km, Apc) のそれぞれに認められたが、他の 2 薬剤 (Gm, Na) には耐性菌が 1

株も認められなかった。分離された耐性菌のほとんどは、Tc, Sm 及び Su の 3 剤を中心とした多剤耐性が多く、そのうちでも 3 剤 (Tc Sm Su) 耐性型が最も多くみられた (Table 2.)。また、Km 耐性及び Apc 耐性は (Tc, Cm, Sm, Su) 耐性に付加された型での分離が多く、特に家畜と社会人を除くヒトから共通して分離された R 因子の耐性型に、5 剤〔R (Km, Tc Cm Sm Su, Apc Tc Cm Sm Su)〕耐性、4 剤〔R (Km Apc Sm Su, Apc Tc Sm Su)〕耐性、3 剤〔R (Km Sm Su, Apc Sm Su)〕耐性の 6 種類があったことは注目される。

また、この R 因子が関与した耐性菌を保有する個体差は、家畜ではその飼育されている畜舎の密度や環境衛生にかかわりがある他に、そこから発生する感染症の予防などの目的で使用されている薬剤を休薬して、と畜場へ搬入され食用とされるまでの期間にも大きな関係がある。つまり、その休薬期間が牛は少なくとも 2 カ年間と長い場合、R 因子を保持した耐性菌の消長があるものと考えられる。豚は約 4 カ月間と短いため、R 因子を保持した耐性菌が多く分離された。さらに、豚でこのことは飼育中広汎に Tc, Sm 及び Su の薬剤が使用され、その薬剤の選択作用により、Tc, Sm や Su の薬剤を中心として多剤の耐性菌が高率に認められたとでもいえる。

一方、ヒトでは社会人に比べ作業員や飼育者に R 因子を保持した耐性菌が多いのは、その分離された耐性型からみて、家畜と接触するなんらかの機会に感染していることが考えられ注目される。

この結果を裏付けるものとしては、英国の WALTON²⁰⁾ や ANDERSON^{2,3,4)}、米国の ADEN¹⁾、オランダの GUINÉE²¹⁾ が、近年分離される耐性菌は、特に多剤耐性菌において、R 因子による伝達性を保持しているものが多く、それらは飼料添加剤と明らかに関連性を有していることなどをそれぞれ報告している。

このことから、薬剤の種類、使用量などの増加により、腸内細菌の正常叢を初め、諸種病原菌の変化を招くことは疑う余地がない。よって、SMITH¹⁶⁾が述べているように、家畜の多頭飼育の環境下における薬剤の合理的な使用法は、家畜に無菌的操作をほどこすように投与したり、長期にわたって予防的に投与したりすることを避け、一つの集団で使用する薬剤は、期間を定め定期的にその種類を変え、さらには使用する薬剤は数種を併用し、最少有効量を最少期限使用することが望ましいと考えられる。

また、今後も法律は施行⁵⁾になったとはゆえ、飼料添加剤として、治療薬剤として抗生物質などは、家畜の飼育環境からみえますますその必要性が高まることが感じられる。

生活環境における細菌には、耐性菌の増加は当然的な宿命であると考えるが、その成り行きに関して、われわれは常に公衆衛生上関心をもち必要がある。

4. まとめ

1977年から1980年(4カ年間)にかけて、全国のと畜場関係者の協力を得て、家畜では乳牛132頭、肉牛335頭、豚998頭から合計39,050株の大腸菌を分離し、またヒトでは作業員223名、飼育者30名、社会人184名から合計18,460株の大腸菌を分離して、8薬剤(Tc, Cm, Sm, Su, Km, Apc, Gm, Na)について耐性菌及びR因子の検出を行い、それぞれの成績を比較検討したところ、次の結果が得られた。

1) 耐性大腸菌の分離頻度は、家畜では豚95.2%、乳牛83.3%、肉牛65.6%であり、またヒトでは作業員90.6%、飼育者83.3%、社会人63.6%であった。R因子においては、家畜では豚70.8%、肉牛27.5%、乳牛17.3%であり、ヒトでは飼育者96.0%、作業員62.4%、社会人18.8%であった。

2) 供試8薬剤に対する耐性大腸菌は、家畜及びヒトの各由来株共に6薬剤(Tc, Cm, Sm, Su, Km, Apc)にそれぞれ耐性菌を認めたと、他の2薬剤(Gm, Na)には耐性菌を1株も分離されなかった

3) 耐性大腸菌の6薬剤に係る耐性型は、家畜では豚31種類、肉牛25種類、乳牛21種類であり、ヒトでは作業員18種類、社会人18種類、飼育者13種類であった。R因子においては、家畜では豚32種類、肉牛12種類、乳牛9種類であり、ヒトでは作業員13種類、飼育者11種類、社会人8種類であった。そのうち、耐性菌及びR因子のタイプで最も高率に分離されたのは、家畜及びヒトの各由来共に3剤(Tc Sm Su)耐性であった。

4) 6薬剤のうちKm及びApcの耐性株は、4剤(Tc, Cm, Sm, Su)耐性に付加されたタイプで分離されるものが、家畜及びヒトの各由来株共にほとんどであった。また、特徴的なのは家畜と社会人を除くヒトから共通して分離された耐性型として、5剤(Apc Tc Cm Sm Su)、4剤(Km Apc Sm Su)、3剤(Km Sm Su)耐性の3種類があり、R因子においては5剤〔R(Km Tc Cm Sm Su, Apc Tc Cm Sm Su)〕、4剤〔R(Km Apc Sm Su, Apc Tc Sm Su)〕、3剤〔R(Km Sm Su, Apc Sm Su)〕耐性の6種類があった。

References

- 1) ADEN, D. P., REE, D. D., UNDERO, H. R., and MEBUS, C. A. (1969). Infectious drug-resistance in *Enterobacteriaceae* isolated from ill healthy from animals. *Appl. Microbiol.* **18**: 961-964.
- 2) ANDERSON, E. S., and LEWIS, J. (1965 b). Characterisation of a transfer factor associated with drug transfer in *Salmonella typhimurium*. *Nature*, **208**:

- 843-849.
- 3) ANDERSON, E. S. (1968). Drug-resistance in *Salmonella* and implication. *Brit. Med. J.* **111**, 333.
 - 4) ANDERSON, E. S., HUMPHREYS, G. O., and WILLSHAW, G. A. (1975). The molecular relatedness of R factors in *Enterobacteria* of human and animal origin. *J. Gen. Microbiol.* **91** : 376-382.
 - 5) FUKUHARA, S. (1977). The present status on animal health and the control of feed additives. *Feed Sanitation Res. of Jap.* **27** :
 - 6) ISHIGURO, N., OKA, C., and SATO, G. (1978). Isolation of citrate-positive variants of *Escherichia coli* from domestic pigeon, pigs cattle, and horses. *Appl. Environ. Microbiol.* **36** : 217-222.
 - 7) MITSUHASHI, S., (Ed.). (1971). *Transferable drug-resistance factor R*. UNIV. Tokyo Press. Jap.
 - 8) MITSUHASHI, S., and HASHIMOTO, H., (Eds.). (1975). *Microbial drug-resistance*. Univ. Tokyo Press. Jap. pp 187-349
 - 9) SAIDA, K., IKE, Y., and MITSUHASHI, S. (1978). Drug resistance and R plasmids of *Escherichia coli* strains isolated from pigs, slaughters, and breeders of pigs in Japan. *Japan. J. Bacteriol.* **33** : 786.
 - 10) SAIDA, K., IKE, Y., and MITSUHASHI, S. (1979). Drug resistance and R plasmids of *Escherichia coli* strains isolated from pigs, cattle and slaughters in Japan. *The 87th meeting of the Japanese society of veterinary science*, April 3-5, Tokyo. pp 92.
 - 11) SAIDA, K., IKE, Y., and MITSUHASHI, S. (1980). Drug resistance and plasmids of *Escherichia coli* strains isolated from cow mammitis. *The 89th meeting of the Japanese society of Veterinary science*. March 27-29, Tokyo. pp 108.
 - 12) SAIDA, K., IKE, Y., and MITSUHASHI, S. (1980). Drug resistance and plasmids of *Escherichia coli* strains isolated from pigs, cattle and slaughters. *Japan. J. Bacteriol.* **35** : 458.
 - 13) SAKAZAKI, R., (tr.). (1978). Cowan and Steels, *Manual for the identification of medical bacteria*. 2nd ed. Kindaishupan. Tokyo. pp 105-164.
 - 14) SATO, A., TAGAWA, K., IKE, Y., and MITSUHASHI, S. (1980). Drug resistance of *Escherichia coli* strains isolated from chicken. *Japan. J. Med. Sci and Biol.* **33** : 185-188.
 - 15) SATO, G., KODAMA, H., and TERAKADO, N. (1974). Detection of and R factor showing temperature-sensitive transfer in *Salmonella typhimurim* isolated from calves. *Antimicrob. Agent. Chemother.* **5** : 541-543.
 - 16) SMITH, H. W., & HALLS, S. (1966). Observation on infective drug-resistance in Britain. *Brit. Med. J.* **1** : 226.
 - 17) SMITH, H. W. (1975). Persistence of tetracycline resistance in pig *Escherichia coli*. *Nature*. London **258** : 628-630.
 - 18) TERAKADO, N., and SATO, G. (1978). Demonstration of the so-called Mexican type R plasmids in *Escherichia coli* isolated from domestic animals and pigeons. *Microbiol. Immunol.* **22** : 227

- 229.

- 19) TERAKADO, N., AZETHE, H., NAKAMURA, H., YAMAOKA, R., SUZUKI, K., and YABIKI, T. (1970). Minimum inhibitory concentration of chemotherapeutic agents for *Escherichia coli* isolated from domestic animals and detection of R factors. *Jap. J. Vet. Sci* 32 : 242.
- 20) WALTON, J.R. (1966). Infectious drug-resistance in *Escherichia coli* isolated from healthy farm animals. *Lancet*. 11 : 1300 - 1302.
- 21) GUINEE, P. A. M. (1971). Bacterial drug-resistance in animal. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 182 : 40.