

「医療におけるAMRの脅威と対策」

アントワープ大学病院
微生物学研究室長
ヘルマン・ゲーセンス



脅威

the guardian

football opinion culture business lifestyle fashion environment tech travel

browse all sections

薬剤耐性が、2050年までには がん以上の脅威に

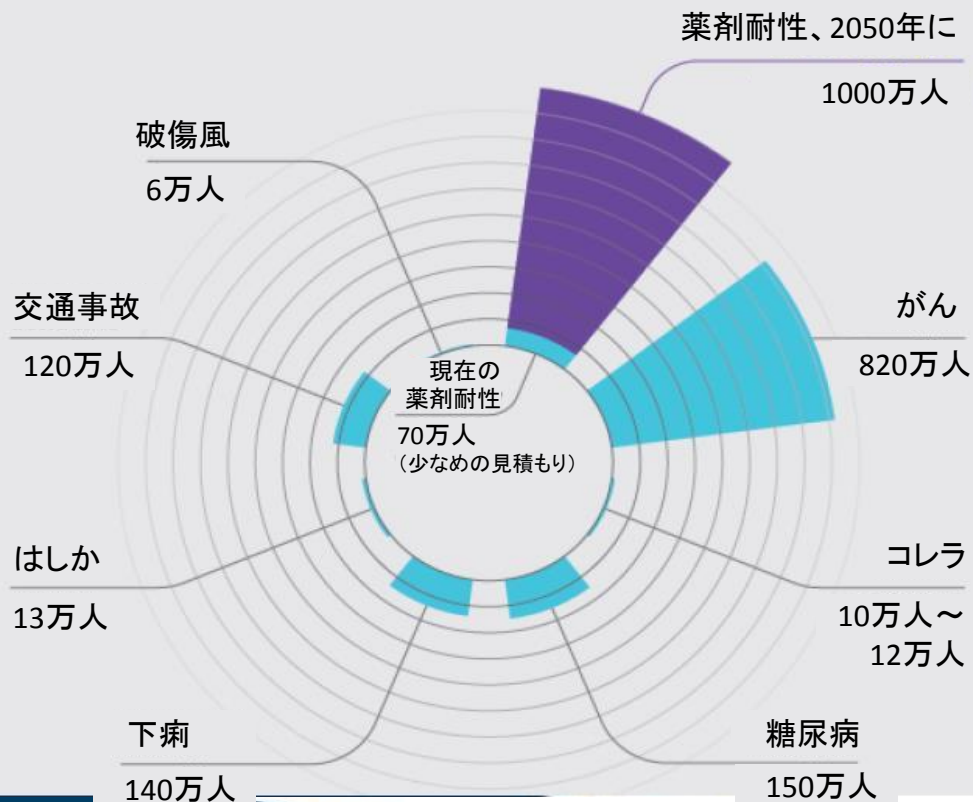
UK chancellor George Osborne to tell IMF that 10m people a year could die without radical action



The chancellor will call for incentives for pharmaceutical companies to develop new antibiotics. Photo: ashli

毎年の薬剤耐性が原因の死亡

他の主な死亡原因と比較

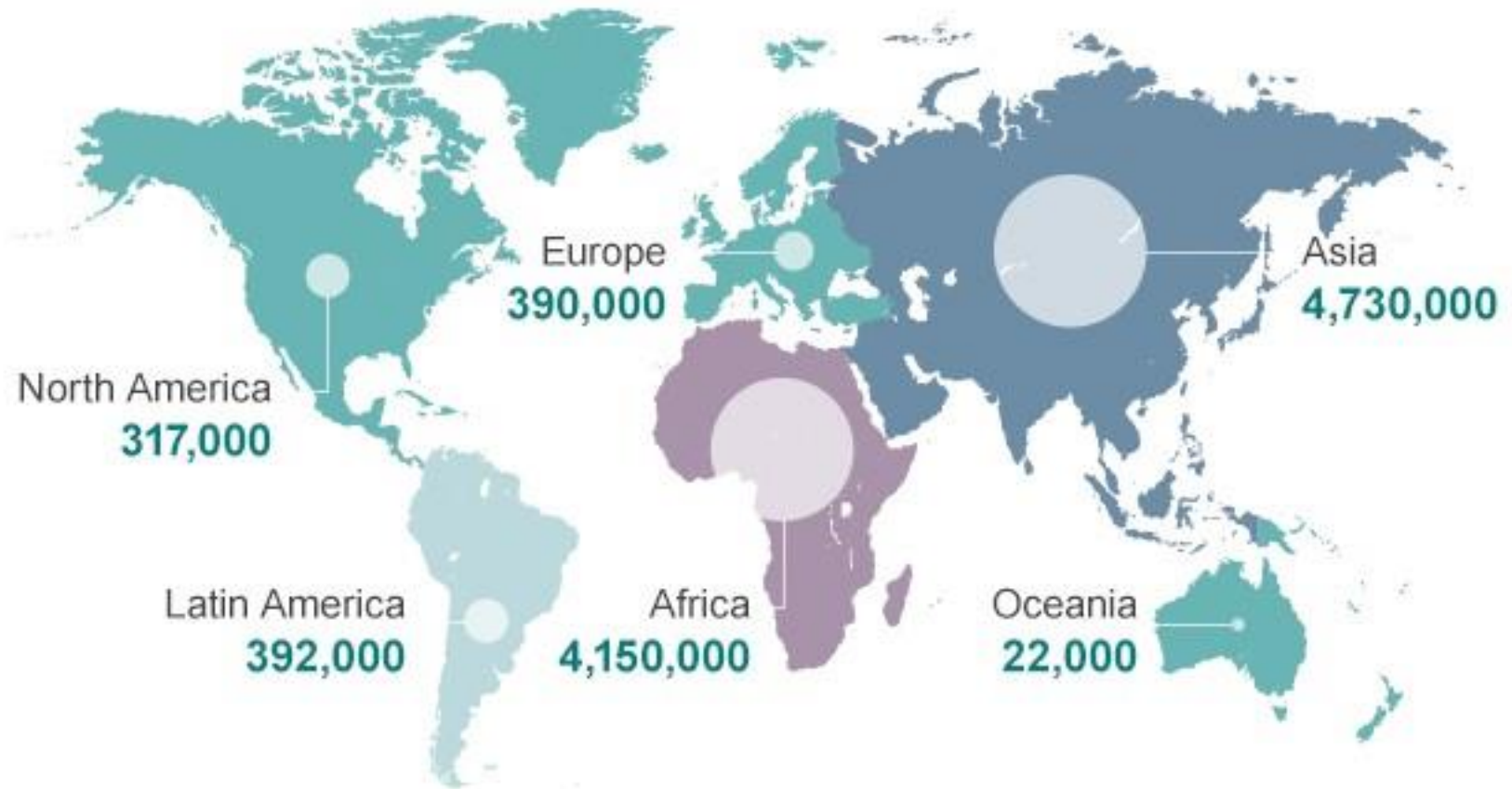




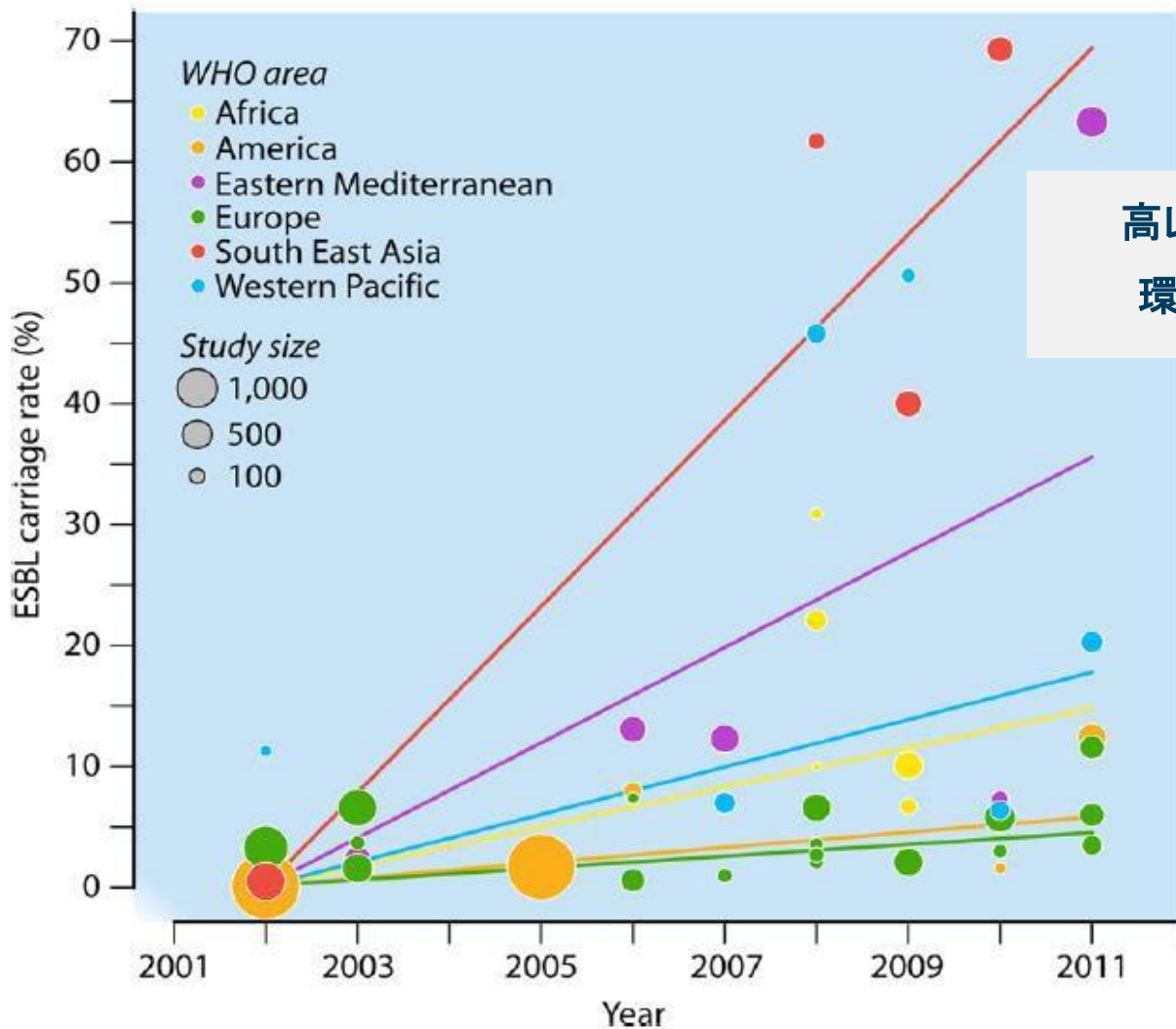
薬剤耐性は、低中所得国の 主要な公衆衛生問題である



2050年までの、毎年の薬剤耐性による死亡



Source: Review on Antimicrobial Resistance 2014







動物と環境におけるカルバペネマーゼ (カルバペネム分解酵素)



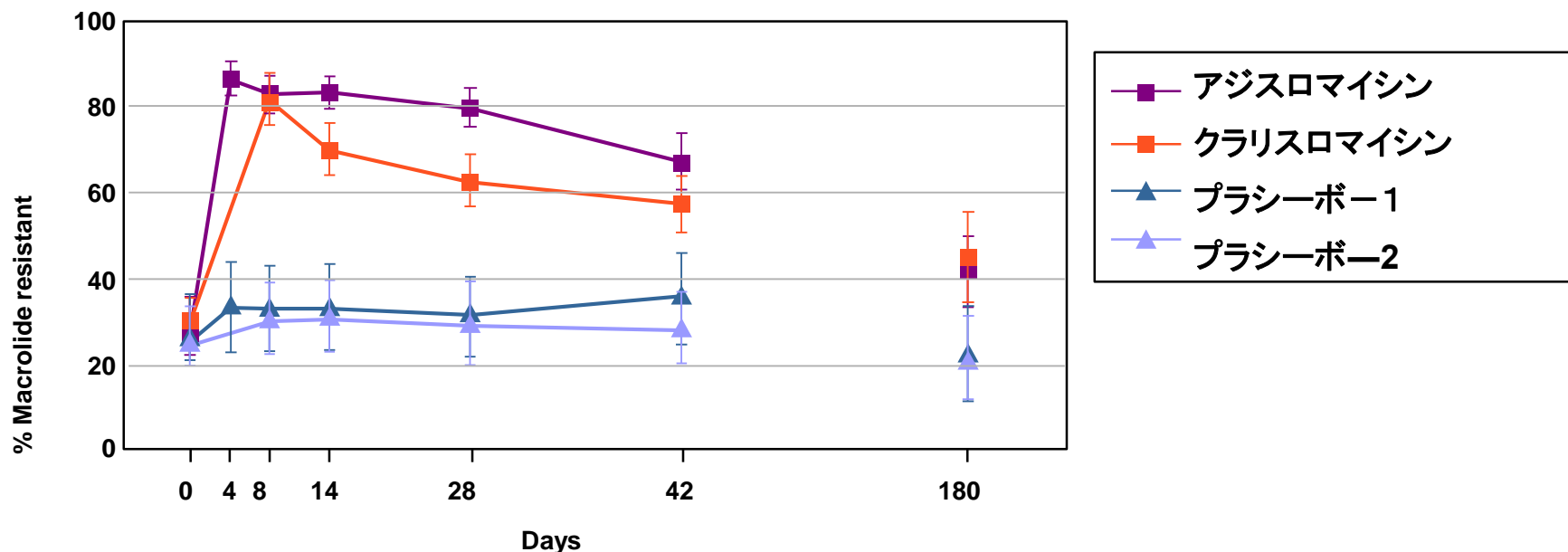
<p>Acinetobacter OXA-23 Cattle</p> <p>Poiriel et al. EID 2012. France 2011</p>	<p>Acinetobacter NDM-1 Broiler and swine</p> <p>Wang et al. PloS one 2012. Zheng et al. JAC 2013. China 2012, 2013</p>	<p><i>J. Antimicrob. Chemother.</i> doi:10.1093/acq/cjz008</p> <p>Escherichia coli producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm</p> <p>Jessie Fischer¹, Irene Rodriguez¹, Silke Schmeiger¹, Beatrix Fritzer¹, Uwe Roesler¹, Roman Helmuth¹ and Beatrix Guerra^{1*}</p> <p>¹Federal Institute for Risk Assessment, 661 Department for Bacteriology, Max-Dobner-Strasse 2, 12205 Berlin, Germany; ²Charité University Berlin, 70 Institute of Internal Hygiene and Environmental Health, Augustenburger Platz 1, 10559 Berlin, Germany</p>	<p><i>J. Antimicrob. Chemother.</i> doi:10.1093/acq/cjz011</p> <p>Salmonella enterica subsp. <i>enterica</i> producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms</p> <p>Jessie Fischer¹, Irene Rodriguez¹, Silke Schmeiger¹, Beatrix Fritzer¹, Uwe Roesler¹, Roman Helmuth¹ and Beatrix Guerra^{1*}</p> <p>¹Department for Bacteriology, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Max-Dobner-Strasse 2, 12205 Berlin, Germany; ²Institute for Animal Hygiene and Environmental Health, Charité University Berlin, 70, Augustenburger Platz 1, 10559 Berlin, Germany</p>
<p><i>J. Antimicrob. Chemother.</i> doi:10.1093/acq/cjz010</p> <p>NDM-1 carbapenemase-producing Salmonella enterica subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Corvallis</i> isolated from a wild bird in Germany</p> <p>Jessie Fischer, Silke Schmeiger, Silke Jehn, Roman Helmuth and Beatrix Guerra*</p>	<p>Pseudomonas VIM-2 Imported squibs</p> <p>Rubin et al. EID 2014 Canada 2014</p>	<p>Acinetobacter OXA-23 Human lice</p> <p>Kempf et al. PloS one 2012. Senegal 2012</p>	
<p>Acinetobacter OXA-23 Horse, Cat</p> <p>Smet et al. JAC 2012. Belgium 2012</p> <p>Pomba et al. AAC 2014, Portugal 2009</p>	<p>E. coli NDM-1 Dogs and cats</p> <p>Shaheen. AAC 2013. USA 2013</p>	<p>E. coli and Klebsiella OXA-48 Dogs</p> <p>Stolle et al. JAC 2013. Germany 2013</p>	<p>blaOXA-48 (Pets feed, DNA)</p> <p>Seiffert et al. AAC 2014. Switzerland 2014</p>

ドライバー (発生の要因 / 原因)



抗菌薬の使用

マクロライド系抗菌薬の使用がマクロライド耐性を発生させる、唯一かつ最も重要な要因である



主要所見

- マクロライドに耐性を持つ連鎖球菌の抗菌薬使用前(0日)の平均保菌率は28%
- 二種のマクロライドを使用すると、マクロライドに耐性を持つ連鎖球菌の割合が大きく増加し、少なくとも6カ月間継続した ($P \leq 0.01$)

Malhotra-Kumar S, et al. Lancet. 2007;369:482-490.



世界規模での拡散

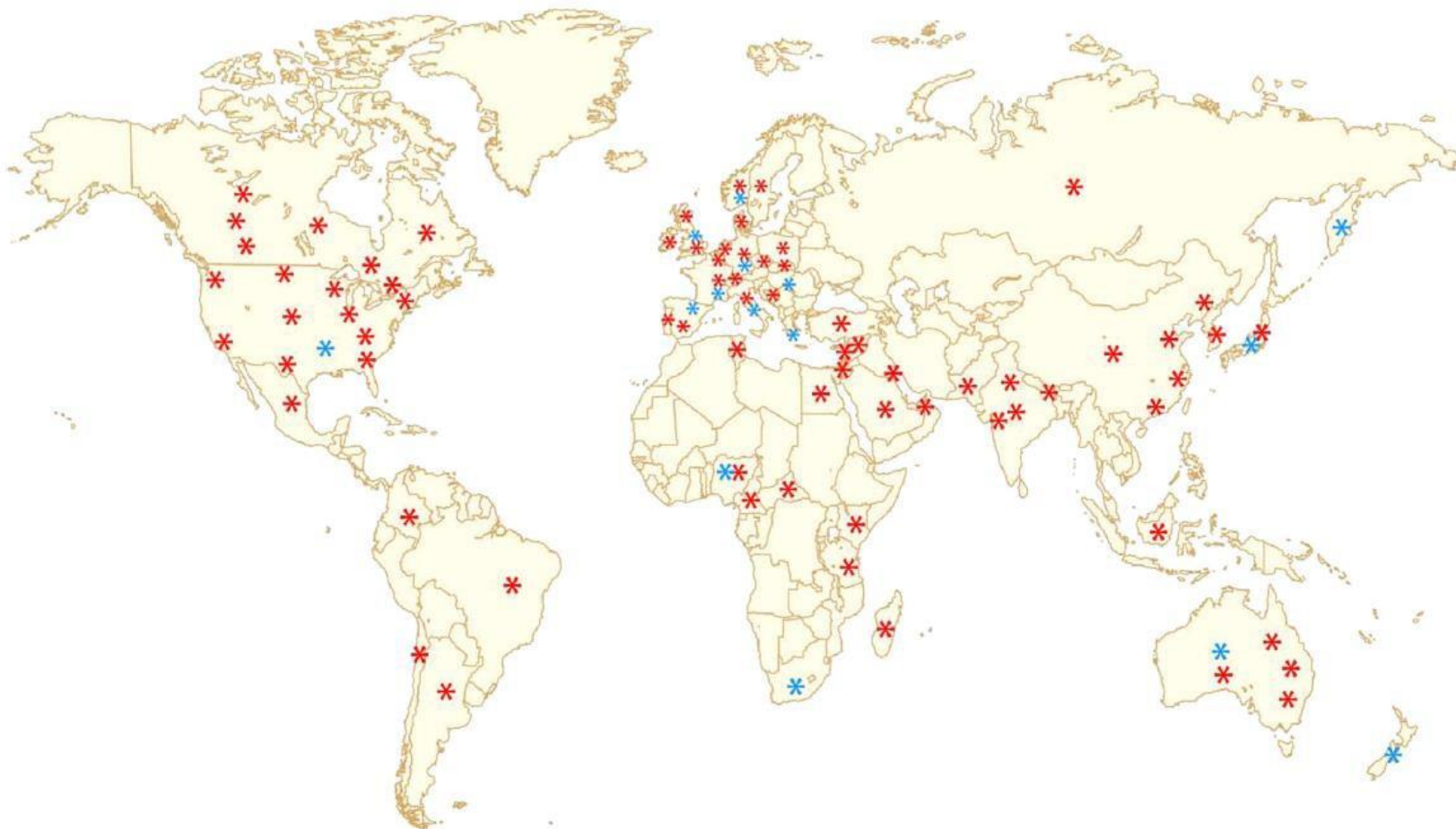


CTX-M-15 産生株 *E. coli* ST131

- CTX-M-15 産生株ST131 *E. coli* が、腸管外病原性大腸菌 (ExPEC)として地域(及び病院施設)で、2008年に3つの大陸で同時に発生した
- 次の要因の組み合わせにより急速に拡大する能力を有していた。
 - 選択的優位性を持った**流行型クローン**(ST131)の拡大(多剤耐性菌、主にフルオルキノロン、及び高病原性因子); 主にCTX-M-15、CTX-M-3(英国)、CTX-M-14(カナダ、中国、日本、スペイン)、CTX-M-27(フランス、スイス、日本)で発見
 - blaCTX-M-15 アレル(対立遺伝子)を有するプラスミド(**IncF**)または遺伝子の水平伝播



ESBL-陽性*E. coli* ST131クローンの世界的分布



Clin Microbiol Rev. 2014; 27(3): 543–574.



KPC産生肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) ST258の 世界規模での拡散

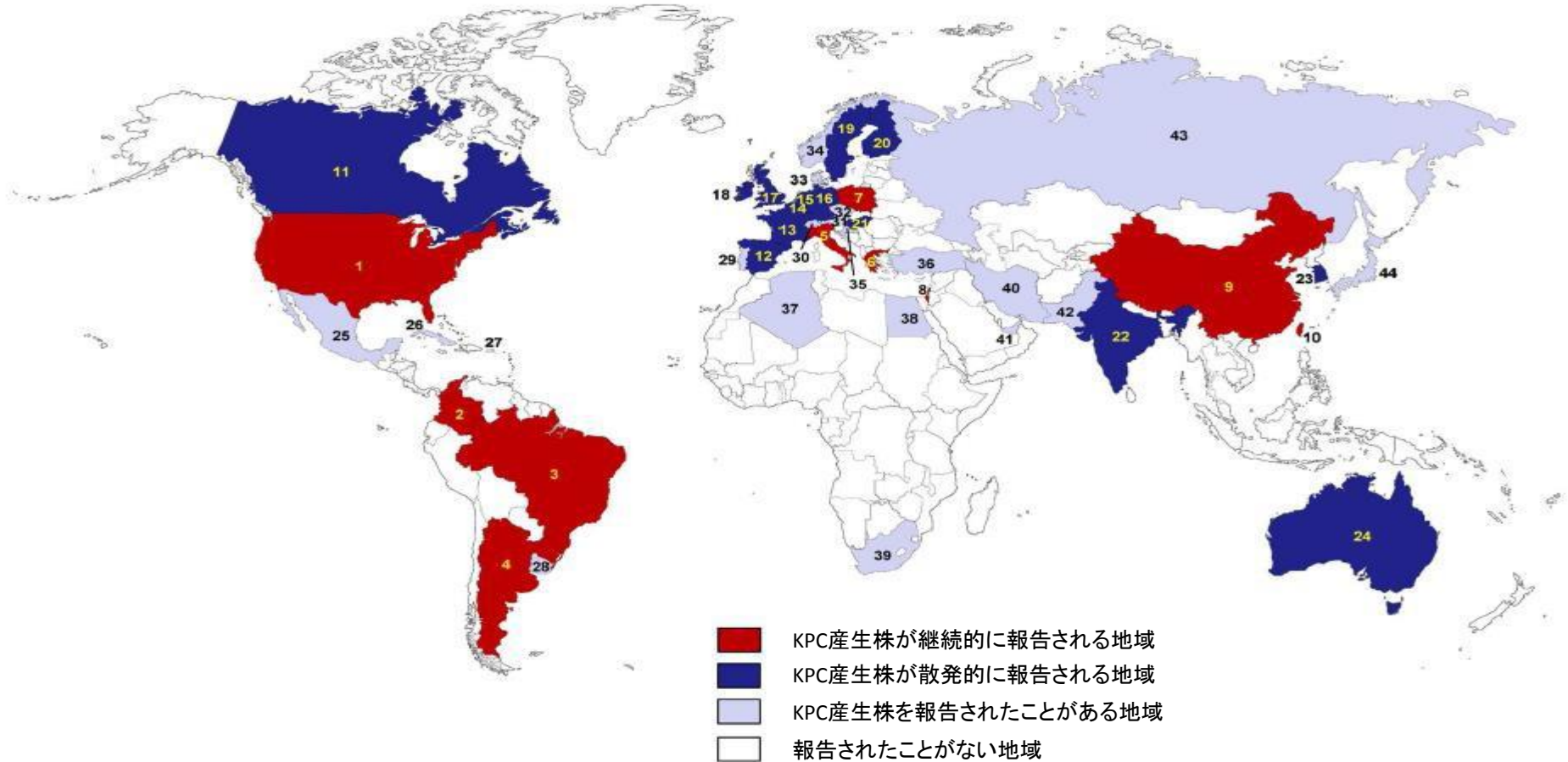


FIGURE 1 | Epidemiological features of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. (1) USA; (2) Colombia; (3) Brazil; (4) Argentina; (5) Italy; (6) Greece; (7) Poland; (8) Israel; (9) China; (10) Taiwan; (11) Canada; (12) Spain; (13) France; (14) Belgium; (15) Netherlands; (16) Germany; (17) UK; (18) Ireland; (19) Sweden; (20) Finland; (21) Hungary; (22) India; (23) South Korea; (24) Australia; (25) Mexico; (26) Cuba; (27) Puerto Rico; (28) Uruguay; (29) Portugal; (30) Switzerland; (31) Austria; (32) Czech Republic; (33) Denmark; (34) Norway; (35) Croatia; (36) Turkey; (37) Algeria; (38) Egypt; (39) South Africa; (40) Iran; (41) United Arab Emirates; (42) Pakistan; (43) Russia; (44) Japan.



K. Pneumoniae ST258

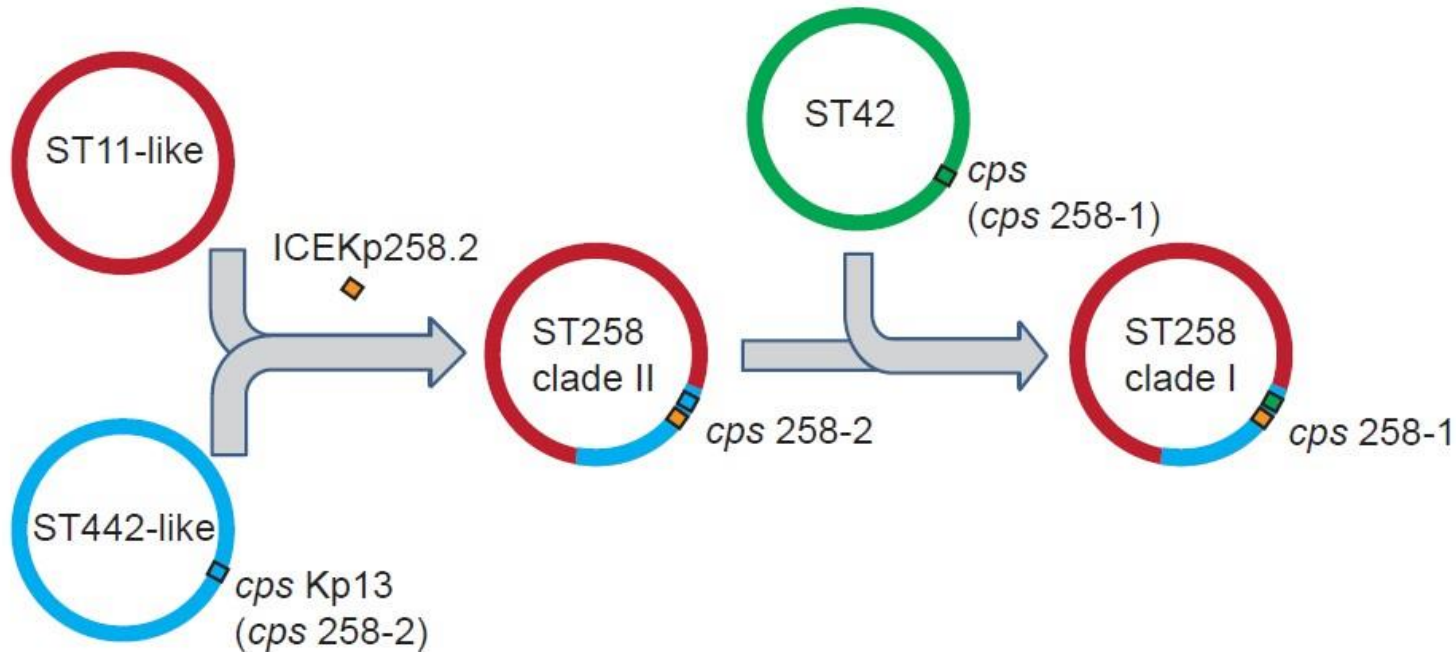


FIG 4 Hypothesized evolutionary history in *K. pneumoniae* ST258 strains.

K. Pneumoniae ST258株の進化史(仮説)



様々なプラスミドを介したNDM遺伝子を有する肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) の世界規模の拡散

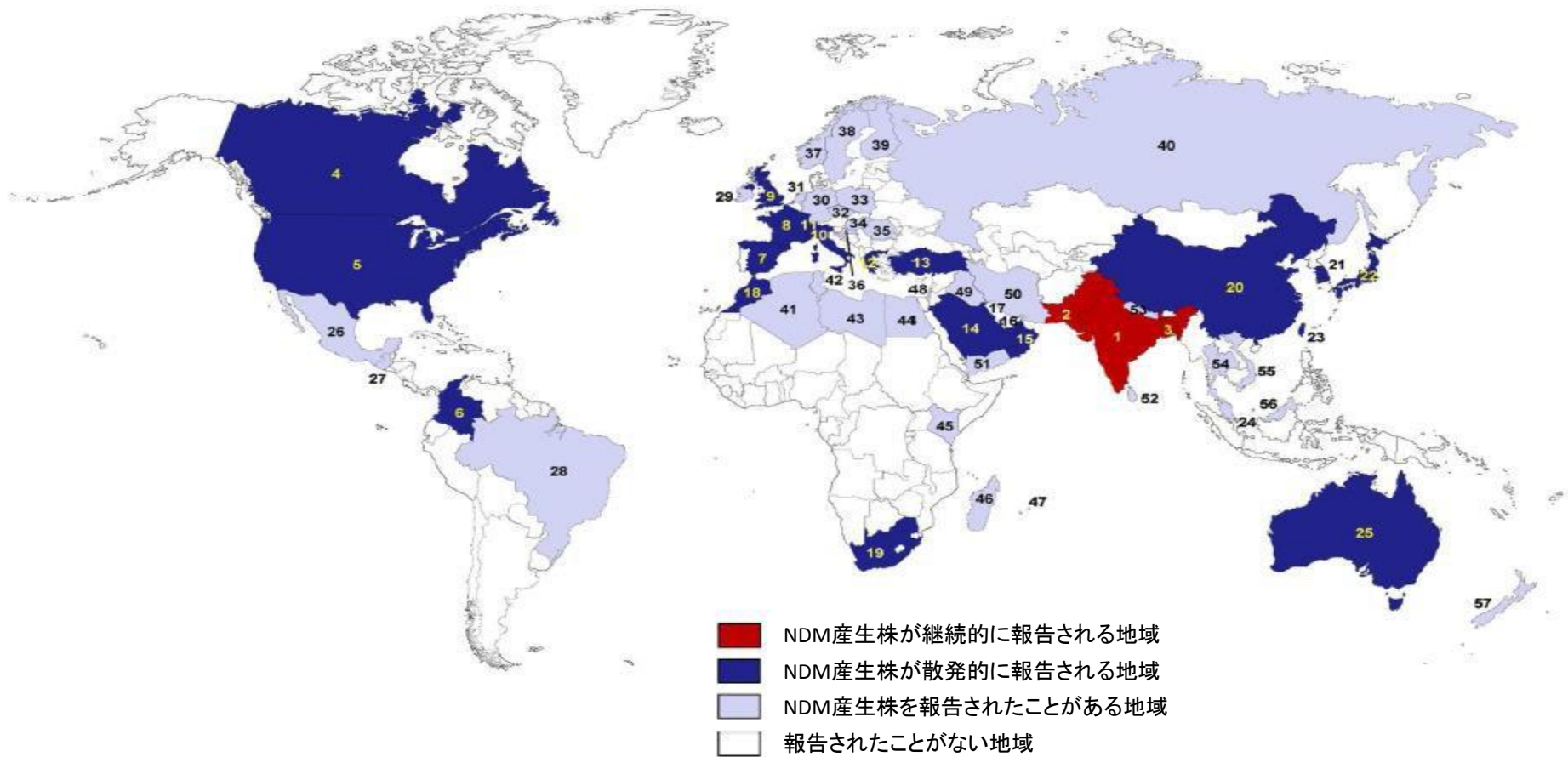


FIGURE 3 | Epidemiological features of NDM-producing *K. pneumoniae*. (1) India; (2) Pakistan; (3) Bangladesh; (4) Canada; (5) USA; (6) Colombia; (7) Spain; (8) France; (9) UK; (10) Italy; (11) Switzerland; (12) Greece; (13) Turkey; (14) Saudi Arabia; (15) Oman; (16) United Arab Emirates; (17) Kuwait; (18) Morocco; (19) South Africa; (20) China; (21) South Korea; (22) Japan; (23) Taiwan; (24) Singapore; (25) Australia; (26) Mexico; (27) Guatemala; (28) Brazil; (29) Ireland; (30) Germany; (31) Netherlands; (32) Czech Republic; (33) Poland; (34) Hungary; (35) Romania; (36) Croatia; (37) Norway; (38) Sweden; (39) Finland; (40) Russia; (41) Algeria; (42) Tunisia; (43) Libya; (44) Egypt; (45) Kenya; (46) Madagascar; (47) Mauritius; (48) Israel; (49) Iraq; (50) Iran; (51) Yemen; (52) Sri Lanka; (53) Nepal; (54) Thailand; (55) Vietnam; (56) Malaysia; (57) New Zealand.

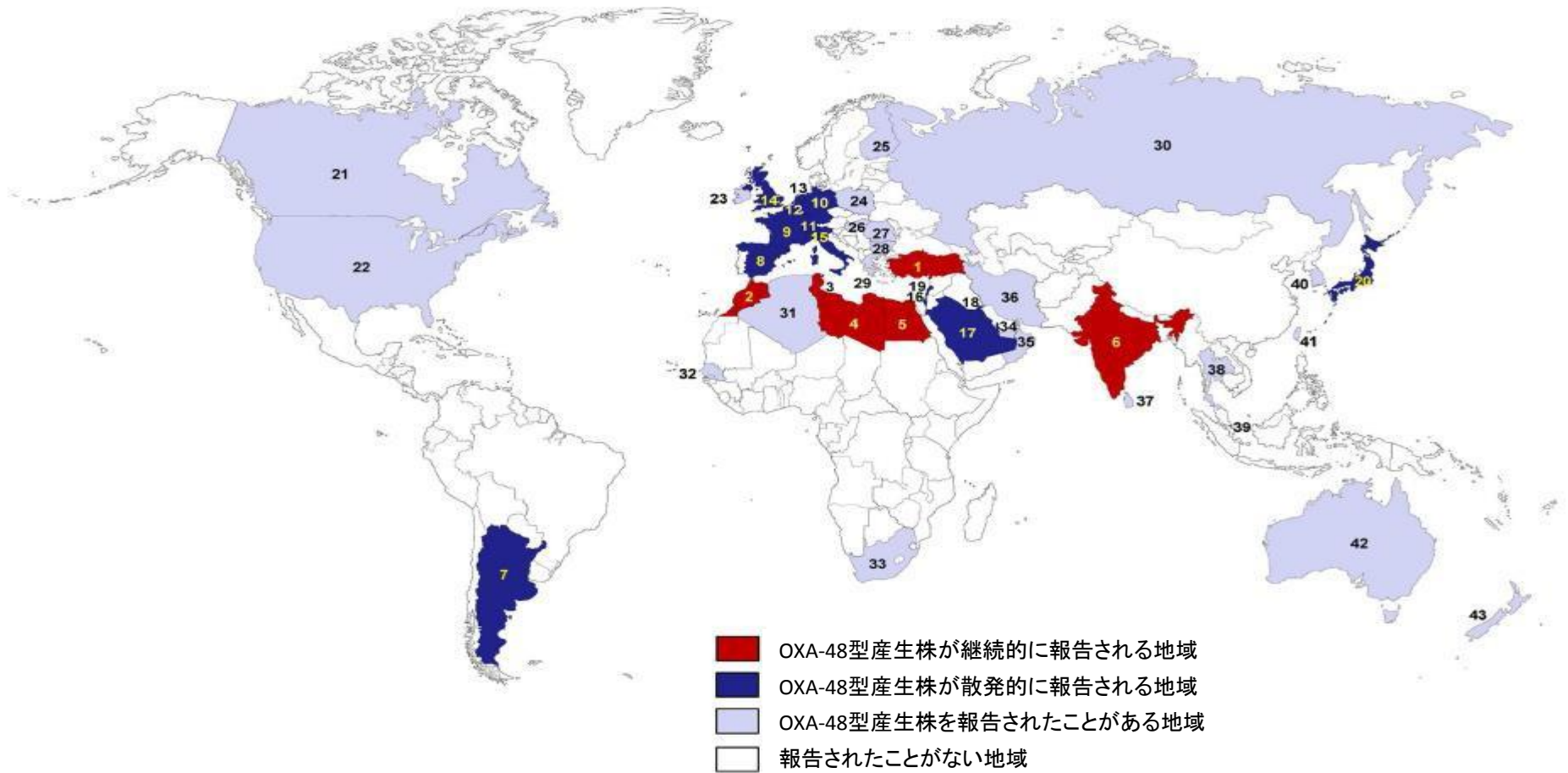
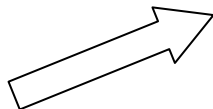
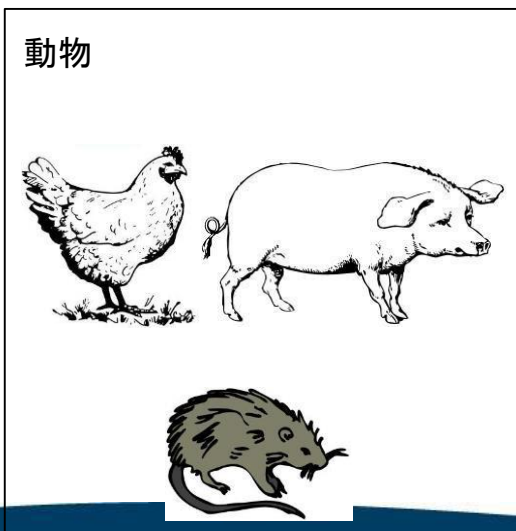
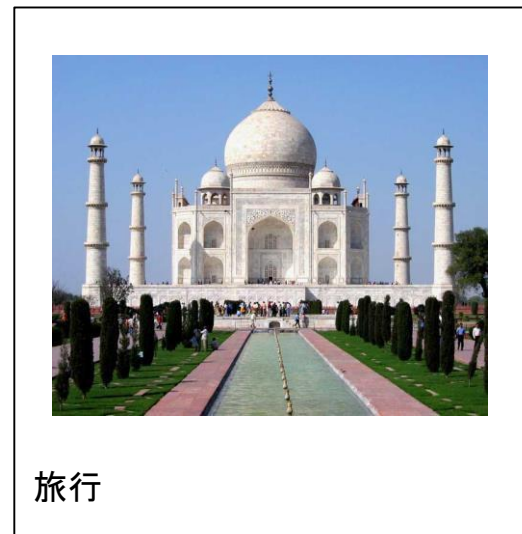
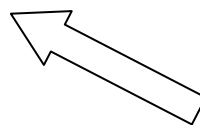
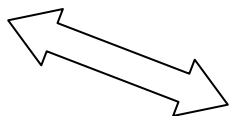


FIGURE 4 | Epidemiological features of OXA-48-like-producing *K. pneumoniae*. (1) Turkey; (2) Morocco; (3) Tunisia; (4) Libya; (5) Egypt; (6) India; (7) Argentina; (8) Spain; (9) France; (10) Germany; (11) Switzerland; (12) Belgium; (13) Netherlands; (14) UK; (15) Italy; (16) Israel; (17) Saudi Arabia; (18) Kuwait; (19) Lebanon; (20) Japan; (21) Canada; (22) USA; (23) Ireland; (24) Poland; (25) Finland; (26) Hungary; (27) Romania; (28) Bulgaria; (29) Greece; (30) Russia; (31) Algeria; (32) Senegal; (33) South Africa; (34) United Arab Emirates; (35) Oman; (36) Iran; (37) Sri Lanka; (38) Thailand; (39) Singapore; (40) South Korea; (41) Taiwan; (42) Australia; (43) New Zealand.



グラム陰性菌はなぜユニークな存在なのか？ 遺伝子の水平伝播





ソリューション (対策)



測ることができなければ、
改善策はない



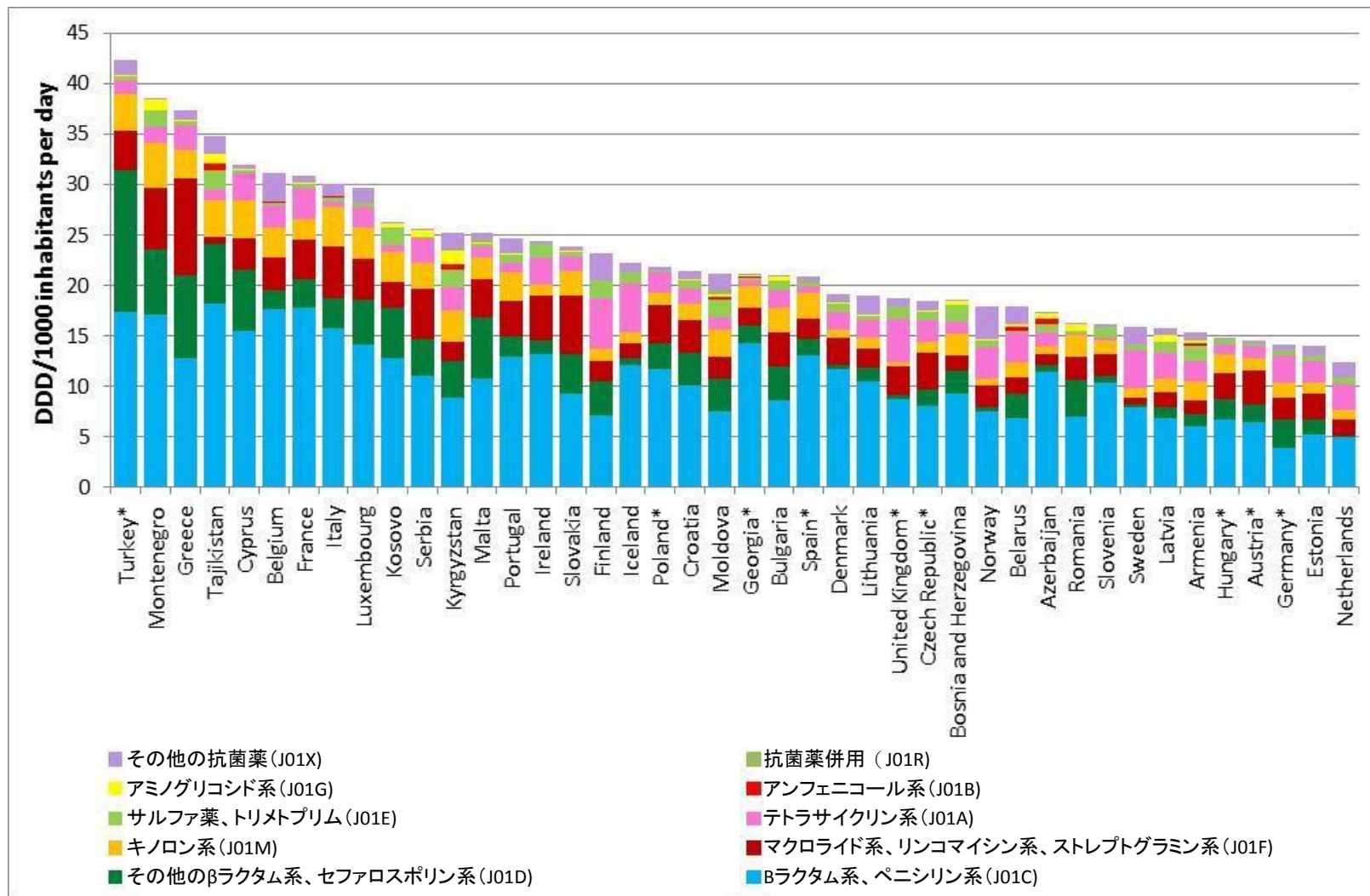
ケルヴィン卿
1824-1907





12のヨーロッパ諸国及びコソボにおける2011年抗菌薬使用量 (成人人口千人当たりの日抗菌薬使用量(DDD))

～ヨーロッパ抗菌薬消費サーベイランス・ネットワーク29カ国との比較～



*DDD: Defined Daily Dose(規定投与量) 平均的維持使用量に基づきWHOが定めた薬剤使用量規定のための単位

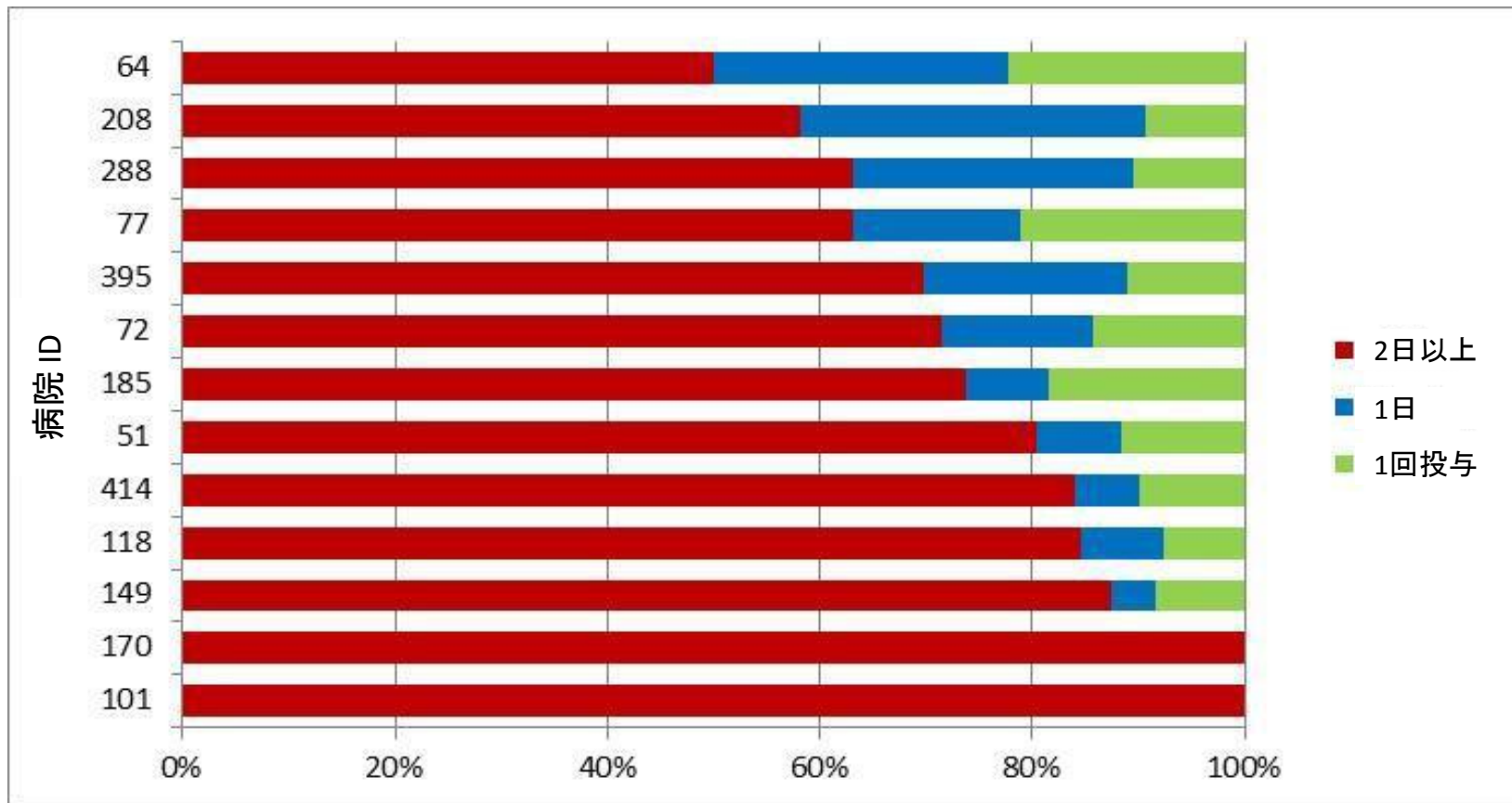


外来患者に対する抗菌薬処方を改善 するための国別数値目標



国	抗菌薬消費量	目標レベル
ベルギー	年間1000人当たりのパッケージ数 (PID)	2020年までに600 PID 2025年までに400 PID
スウェーデン	年間1000人当たりの処方数 (PrID)	2014年までに250 PrID
ノルウェー	一日1000人当たりの規定投与量 (DID)	2020年までに2012年に比べ DIDを30%減少
英国	年間100人当たりの処方数 (PrID)	2016・2017 と2013・2014の 実績を比較してPrIDを4%以上 の減少
トルコ	一日1000人当たりの規定投与量 (DID)	2017年までに35 DID

日本の13病院における周術期予防抗菌薬の投与期間



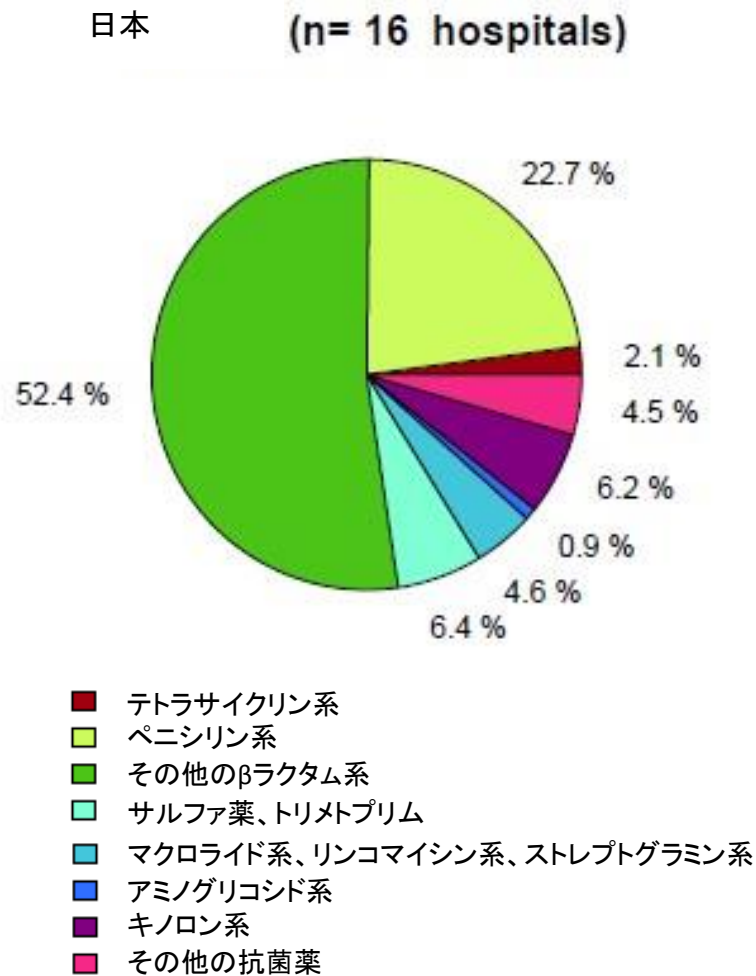
Selection hospitals with ≥ 10 patients receiving surgical prophylaxis (n=13 hospitals)



日本の病院における周術期予防抗菌薬の選択



	日本 (%)	欧州 (%)
セファゾリン	38.2	28.5
セフカペン	10.9	/
セフメタゾール	8.9	/
セフジトレン	6.3	/
セフォチアム	5.3	/
セフジニル	3.8	/
アンピシリン・スルバクタム	3.6	0.3
フロモキシセフ	3.4	/
セファクロル	3.1	0.1
レボフロキサシン	2.5	0.6
セフトリアキソン	1.4	16.7
シプロフロキサシン	0.5	4.8
クリンダマイシン	0.5	1.8
アモキシシリン・クラブラン酸	0.4	7.8
セフロキシム	/	9.4
メロニダゾール	/	7.9
ゲンタマイシン	/	6.1





入院患者の抗生物質処方を改善する ための国別数値目標



スコットランド: 周術期予防抗菌薬投与を24時間未満とすることを95%以上の症例で実施する

英国: 2015–2019年の入院千人当たりのDDDを単位として測定した一日抗菌薬使用量を、毎年1%削減する

米国: 不適正な抗菌薬使用を、2020年までに2014年と比較し、20%削減する

中国: 総合病院での抗菌薬使用を、患者百人当たりの一
日使用量を40DDD未満にする

MRSAの世界的傾向

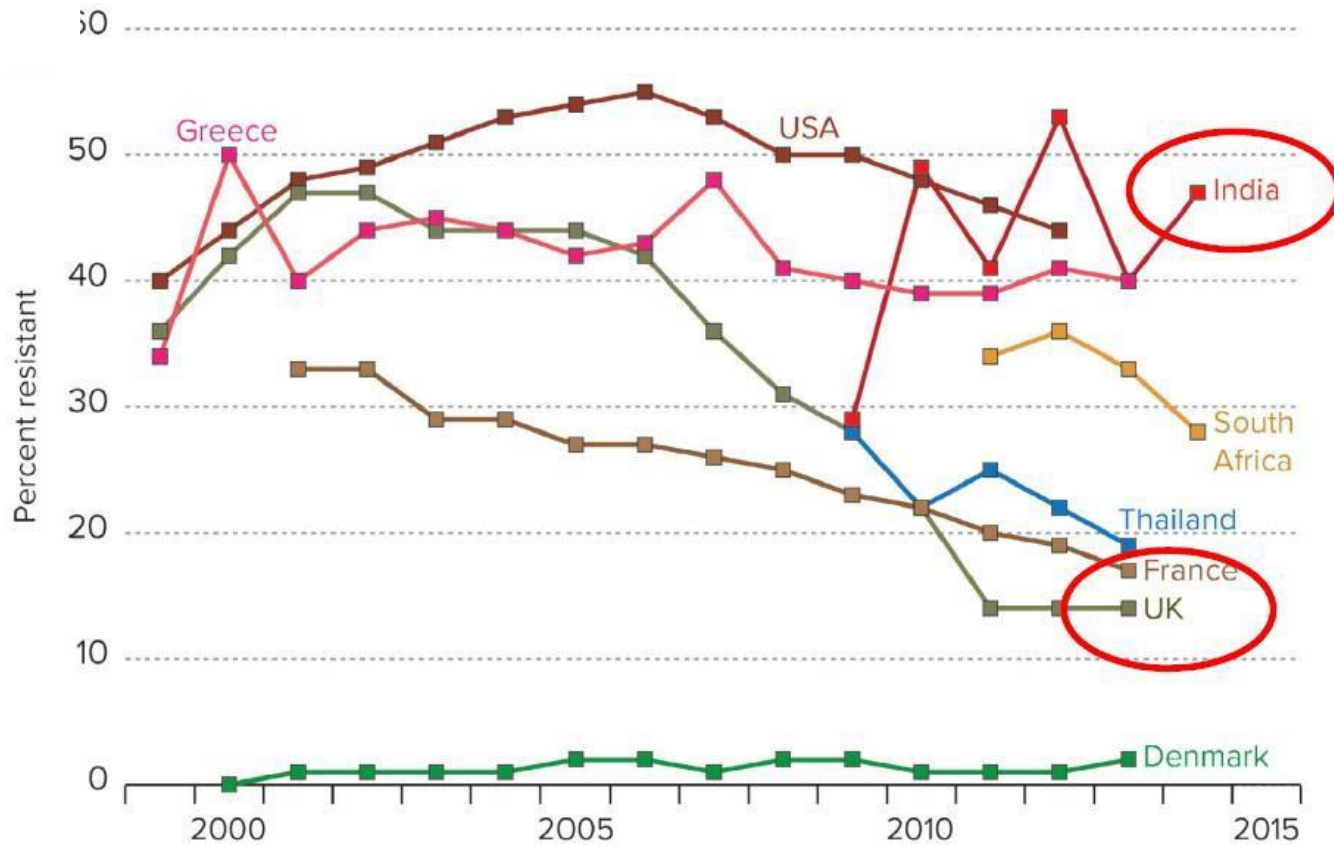


FIGURE ES-1¹: Percentage of *Staphylococcus aureus* isolates that are methicillin resistant (MRSA) in selected countries, 1999–2014

Source: CDDEP 2015

各国のMRSA分離率(1999-2014)

http://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015



欧州におけるHA-MRSAの 成功の理由



- 欧州の多くの国では:

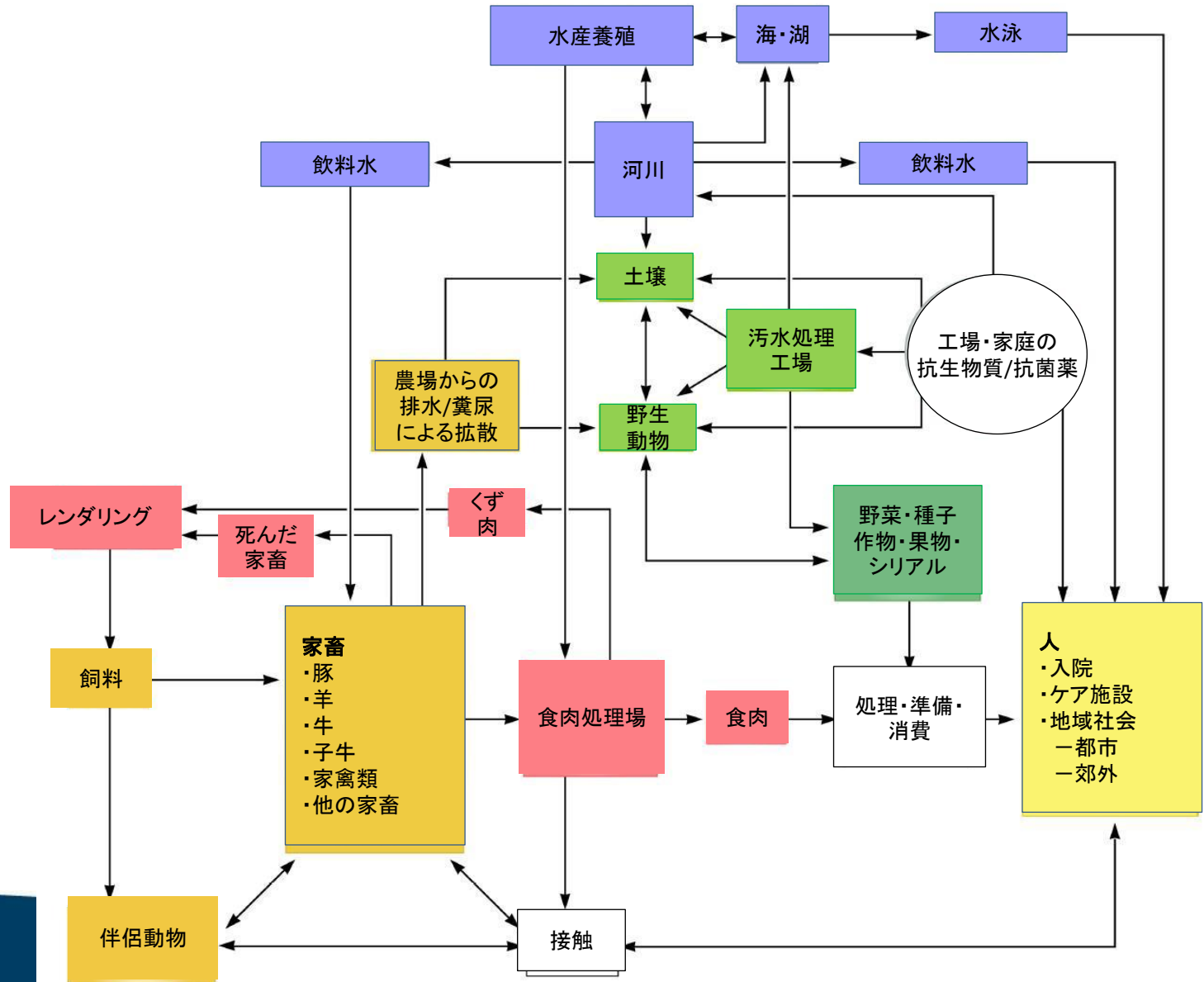
- 全国規模の感染管理プログラムを実施
- 隔離、環境管理、手指衛生の改善による伝播の減少
- 構築され調和のとれた感染管理ネットワークを通じた教育、サーベイランス、評価の持続
- MRSA保菌者のスクリーニング

- 他の要因:

- MRSAの“生態系固有の” クローン展開と、水平遺伝子伝播がないこと？
- 抗菌薬選択圧の減少をともなう抗菌薬に関する政策？
- 伝播性、クローンの自然な変動、病原性、医療実践の変化、case mix、入院期間・・・？
- 平均への回帰？



解決には骨が折れる!!



Davies et al ,
Microbio Mol
Biology Rev
2010; 74-417-33



G20杭州サミット首脳コミュニケ 2016年9月4日・5日



我々は、証拠に基づき耐性を防止し、緩和する方法を開発することによって包摂的な方法で薬剤耐性と戦う必要性を確認し、G20としての付加価値という視点から新規及び既存の抗微生物剤に関する研究開発を促し、...



国連総会

2016年9月21日



国連総会 第70回総会議長 行動のための新たな決意



[Home](#) [General Assembly](#) [About the President](#) [From The President](#) [Media](#) [Events](#) [SG Selection](#)

[Home](#) > [Events](#) > High-level Meeting on Antimicrobial Resistance

薬剤耐性に関するハイレベル会合

2016年9月21日

2016年9月21日、国連総会議長は「薬剤耐性」に関する1日のハイレベル会合を、ニューヨークの国連本部で招集した。メンバー国、NGO、企業等民間団体、学術機関等が、参加した。

この会合の主な目的は、薬剤耐性に対する課題に包括的・部門横断的に取り組むことにおいて、国、地域、国際社会における政治的関与を促し維持すること及び薬剤耐性問題についての意識を向上させることである。

この会合では、薬剤耐性の課題に対応する際の各国政府の重要な役割と責任、及び、特にWHOなどの関連の政府間組織が必要に応じてFAOやOIEと協力して果たす役割を強調し、薬剤耐性問題に対し多方面及び横断的な取り組みが必要であり、医療、獣医療、農業、経済、環境、消費者等全ての関係者がワンヘルス・アプローチに向かって実行ある対応に取り組む必要性を強調した。



2016年になって初めて
世界のリーダーから最も
意義のある注目を受けた