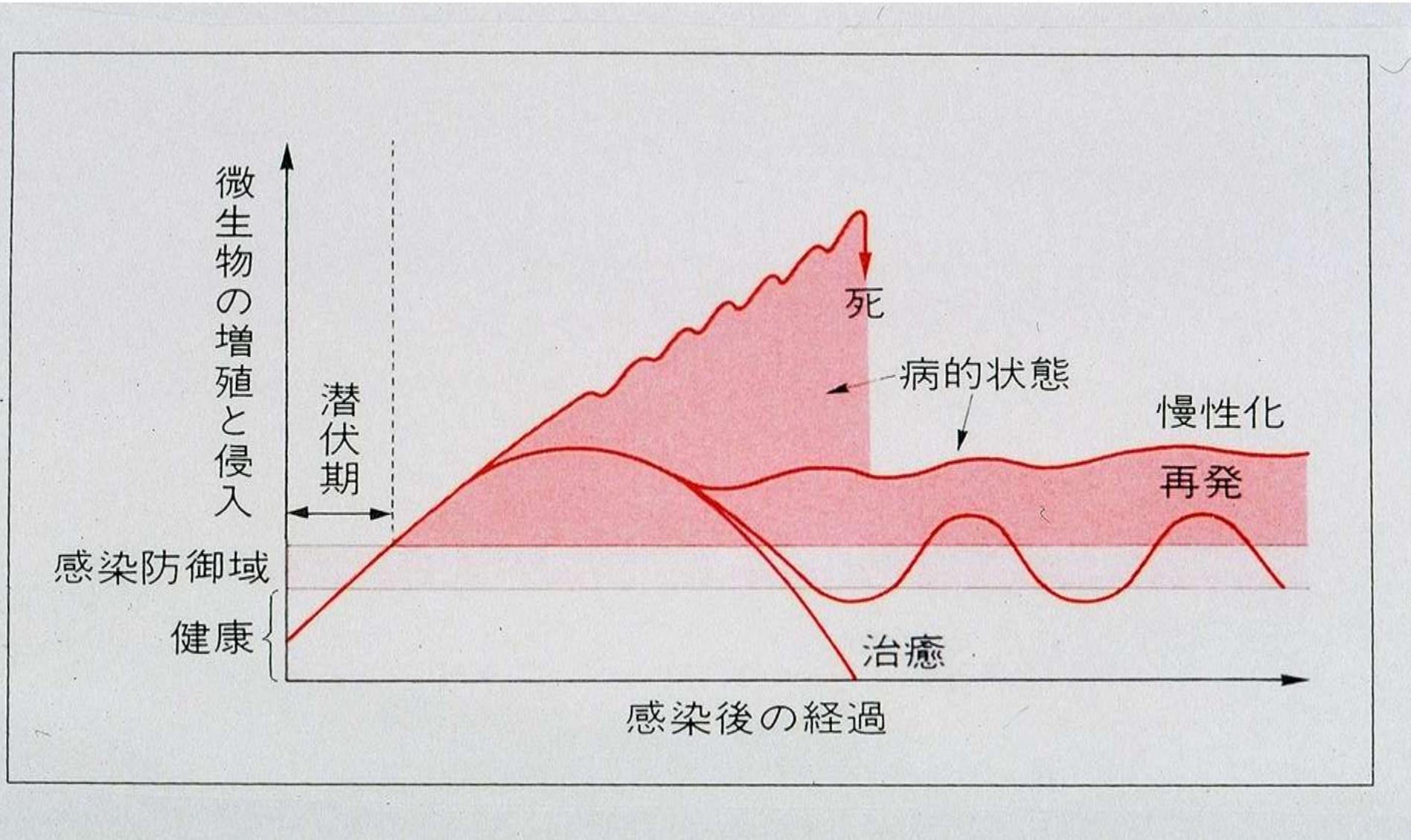


# 耐性菌ワンヘルス動向調査の年次報告書に関して

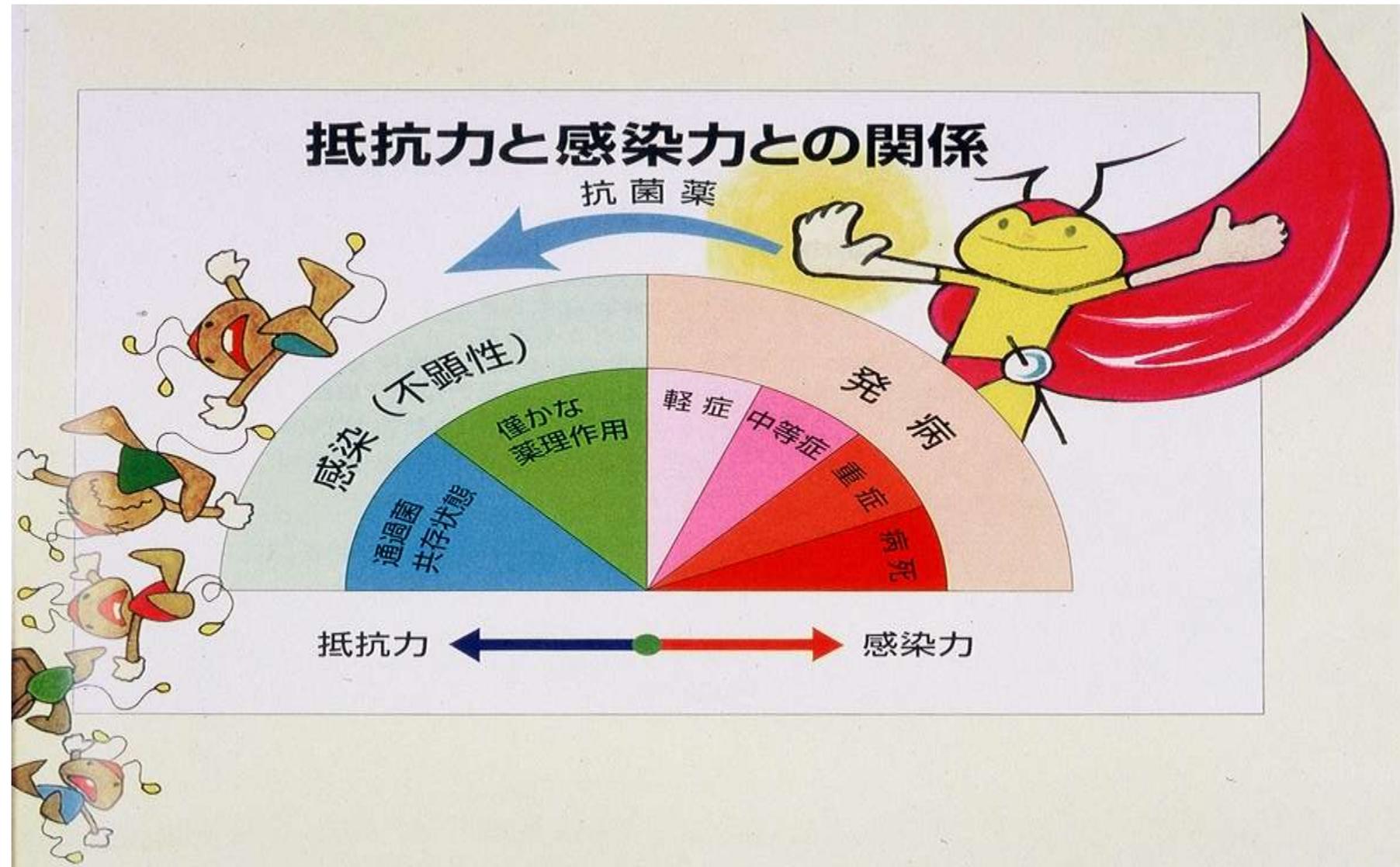
## — 薬剤耐性菌の課題と対応 —

渡邊治雄

# 感染後の推移

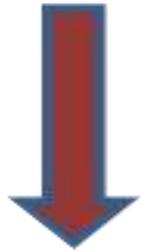
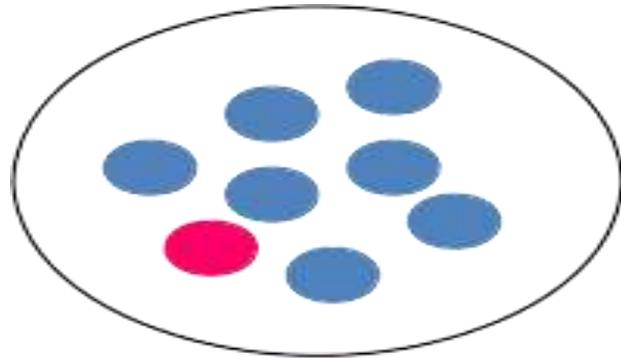


重症な細菌感染症の治療には抗菌薬は不可欠である。

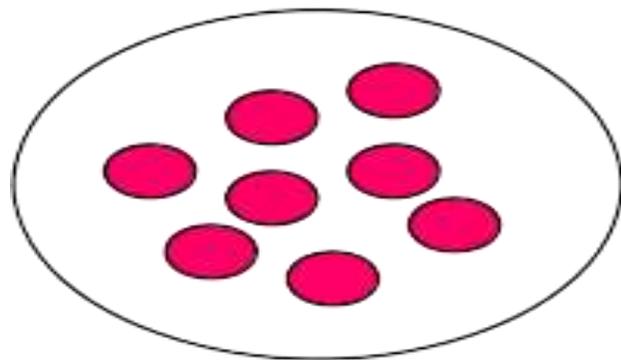


抗菌薬により生体内の菌の増殖を阻止したり、殺菌したりして菌量を減らす。その後は宿主の免疫力により回復に向かう

# 薬剤耐性菌の選択



抗生薬の使用



感受性菌



耐性菌

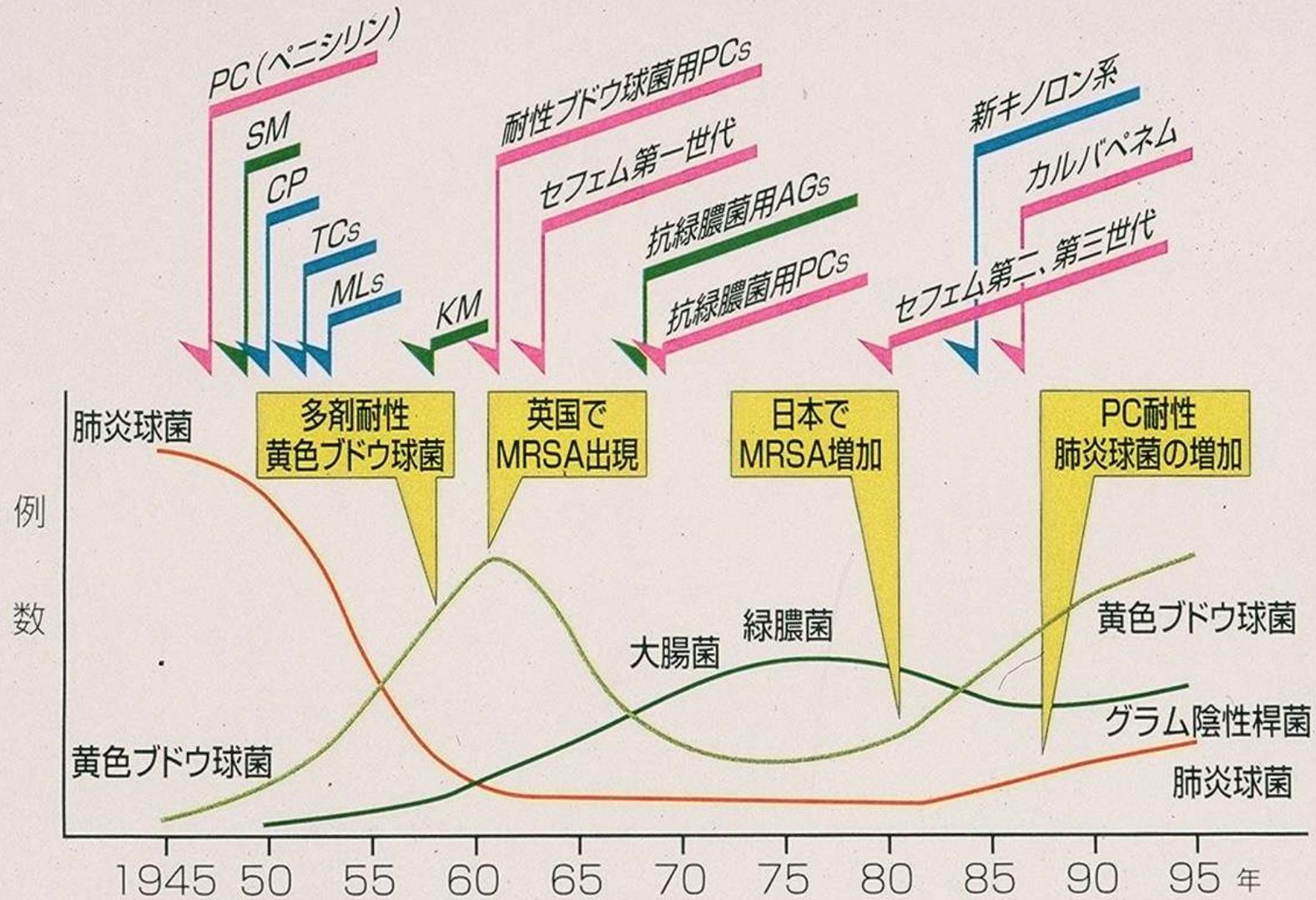
自然界には低頻度ながら  
薬剤耐性菌が存在する。

抗生薬を使用すると、感  
受性菌は死滅する。

一方、薬剤耐性菌は生存  
して、増殖する。

**抗生薬の使用のバランスが重要！**

# 感染症の原因菌の変遷と抗菌薬の開発状況



**耐性菌が優位となると、それを克服するために  
新たな抗菌薬を開発してきた歴史がある。**

**しかし、**

**近年、新しい抗菌薬の開発が停滞しており、  
新薬を使える機会が減っている**

抗菌薬の使用は 臨床の現場だけではない

家畜・愛玩動物、水圏、環境など多くの  
場所で使用され、耐性菌が選択されている

**耐性菌の課題は、  
地球規模で考える必要がある**

**最近報告されたコリスチン耐性菌の  
事例でそれを見てみる**

# 耐性菌

Multidrug-Resistant Organisms; MDRO

## 医療関連感染で問題となる微生物

多剤耐性緑膿菌 (MDRP),

多剤耐性アシネバクター (MDRA)

バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)

MRSA (メチシリン耐性ブドウ球菌)

ESBL (基質特異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ) 産生菌など

カルバペネム耐性グラム陰性桿菌 (NDM1, IPM, KPCなど)

# 腸内細菌科カルバペネム耐性菌（CRE）の世界的な伝播

## NDM1耐性菌の拡散



Nature 2013. 499:394

使用できる抗菌薬が限られている: CRE感染症への治療に使用できる残り少ない抗菌薬:

**コリスチン、チゲサイクリン**

コリスチンは1950年に開発されたが、腎障害の副作用のためヒトには使用されてきてなかった

# コリスチン耐性プラスミドの出現

伝達性プラスミド由来コリスチン耐性大腸菌：  
mcr-1 遺伝子(phosphoethanolamine transferase enzyme family)，

が中国で高い頻度で分離された：

## 分離率：

- ・ 家畜動物の糞から分離された大腸菌の**21%**
- ・ 生肉に付着していた大腸菌の**15%**
- ・ 入院患者便由来大腸菌の**1%**

中国では、1950年代から長らく感染予防として家畜にコリスチンが使用されてきていた。そこで選択されたmcr-1遺伝子が、気づかれないうちに家畜およびヒトの腸内に拡散

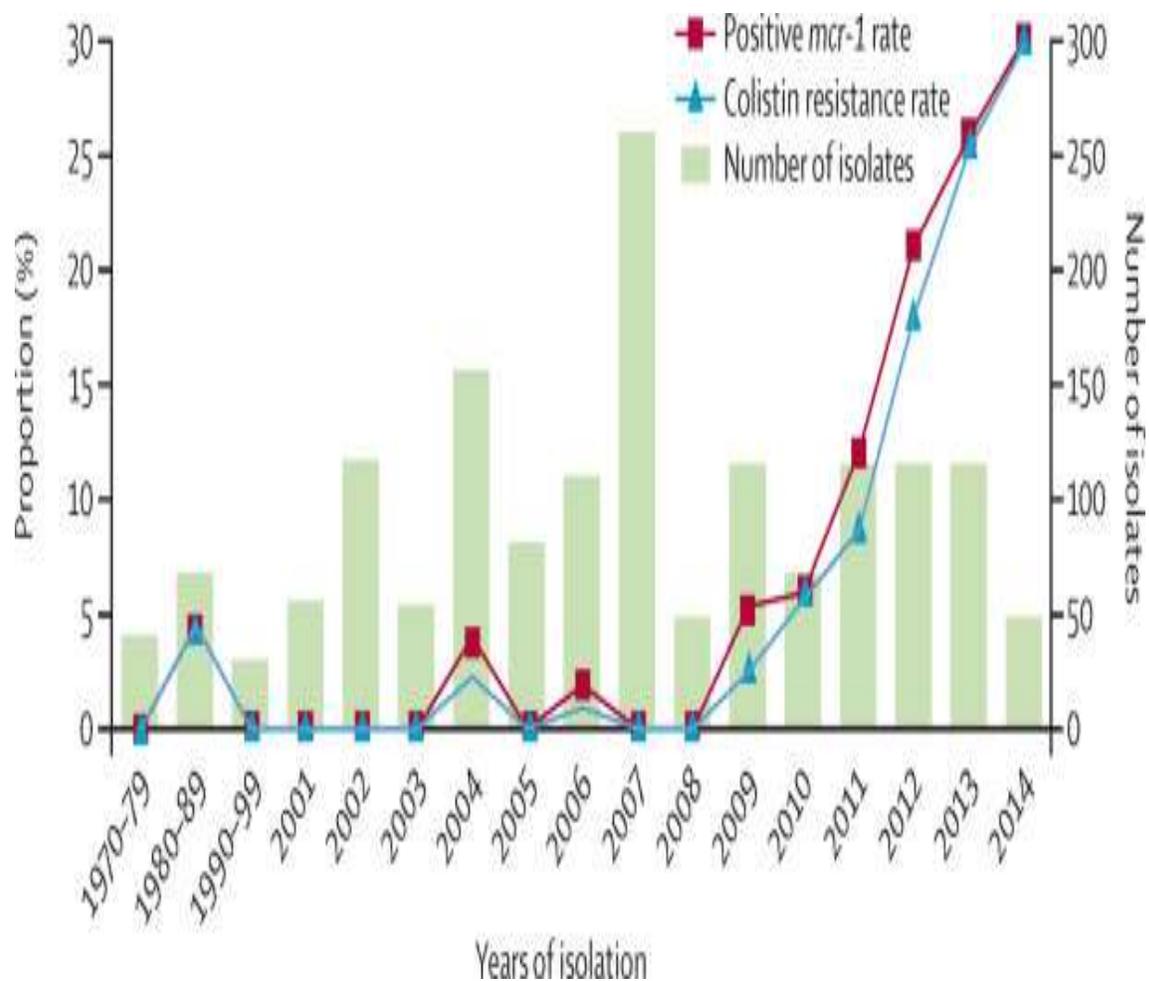
Published on line; *Lancet Infectious Dis*, November 18,

2015

# 中国における鶏肉由来大腸菌のコリスチン耐性*mcr-1*の検出状況

(Shen Zhanggi et al. Lancet. Infect. Dis.

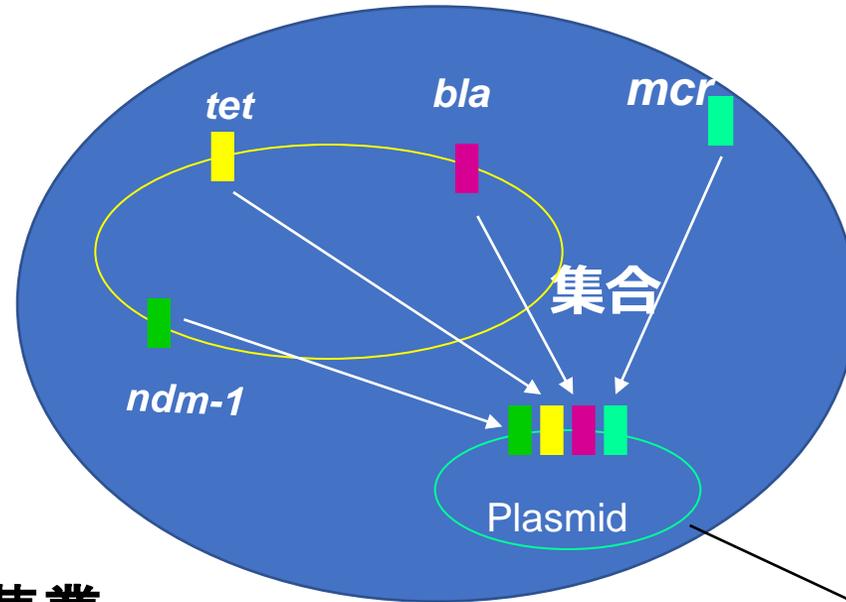
6:293. 2016)



- コリスチン 耐性菌は1980年代に存在した。
- 2014年には、鶏肉から分離された大腸菌の約30%がコリスチン耐性菌であった。
- 分離率は2009年から増大した。年間2470 ~ 2875トンという多量の  
の  
コリスチンが家畜に使用されてきていた

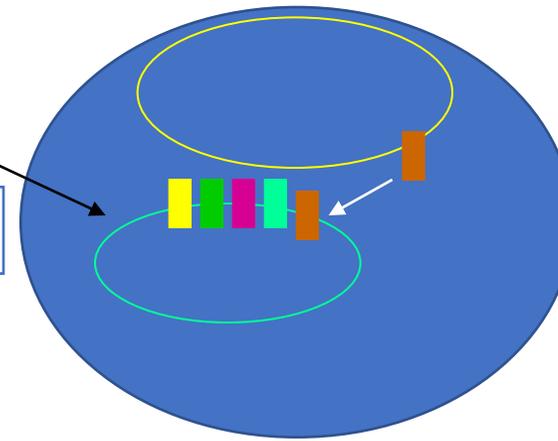
# 遺伝的背景: *mcr-1* 遺伝子の伝播

## 耐性遺伝子の集積



家畜の腸内細菌叢  
(鶏、豚、牛など); コ  
リスチン使用による選  
択圧)

## 食物連鎖による伝播



ヒトの腸内細菌叢

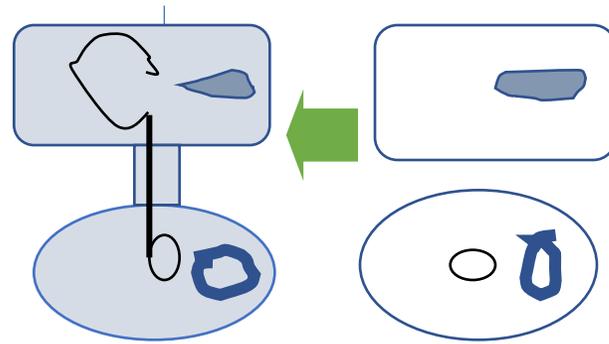
- 1) *mcr-1* 遺伝子が自然界で出現 (おそらく細菌由来遺伝子)
- 2) 家畜の腸内細菌叢間で *mcr-1* 遺伝子の 離散集合が起こる。動く遺伝子が介在している
- 3) 家畜へのコリスチンの使用により *mcr-1* 遺伝子陽性菌が選択される
- 4) *mcr-1* 陽性菌あるいはプラスミドが家畜由来食材を介してヒトの腸内細菌叢に入り込む

# 耐性菌、耐性遺伝子のヒト、食用動物および環境間の伝播

農業、畜産

食用動物生産物  
など

Antibiotic Resistome



糞、肥料など



土壌、環境

病院



一般社会

# 世界の動き : **One Health Approach(ワンヘルス・アプローチ)**

WHO, FAO, OIA等の国際機関のリーダーシップで、

- 1) ヒト、家畜動物、食品等から分離される細菌における薬剤耐性菌の動向を明らかにする
- 2) 標準的手法で収集された耐性菌の情報を世界各国で共有する
- 3) そのデータに基づいて、耐性菌を減らす科学的対策を施行する

**耐性菌対応の主なWHOの組織 :**

- ・ **WHO STAG:** 薬剤耐性菌戦略・技術諮問グループ
- ・ **GLASS** (Global Antimicrobial Resistance Surveillance

System :

グローバル薬剤耐性サーベイランスシステム)

**が活動。**

**各国は薬剤耐性菌の情報をGLASSに報告することとなる**

# わが国の対応：

## 「薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会」の役割

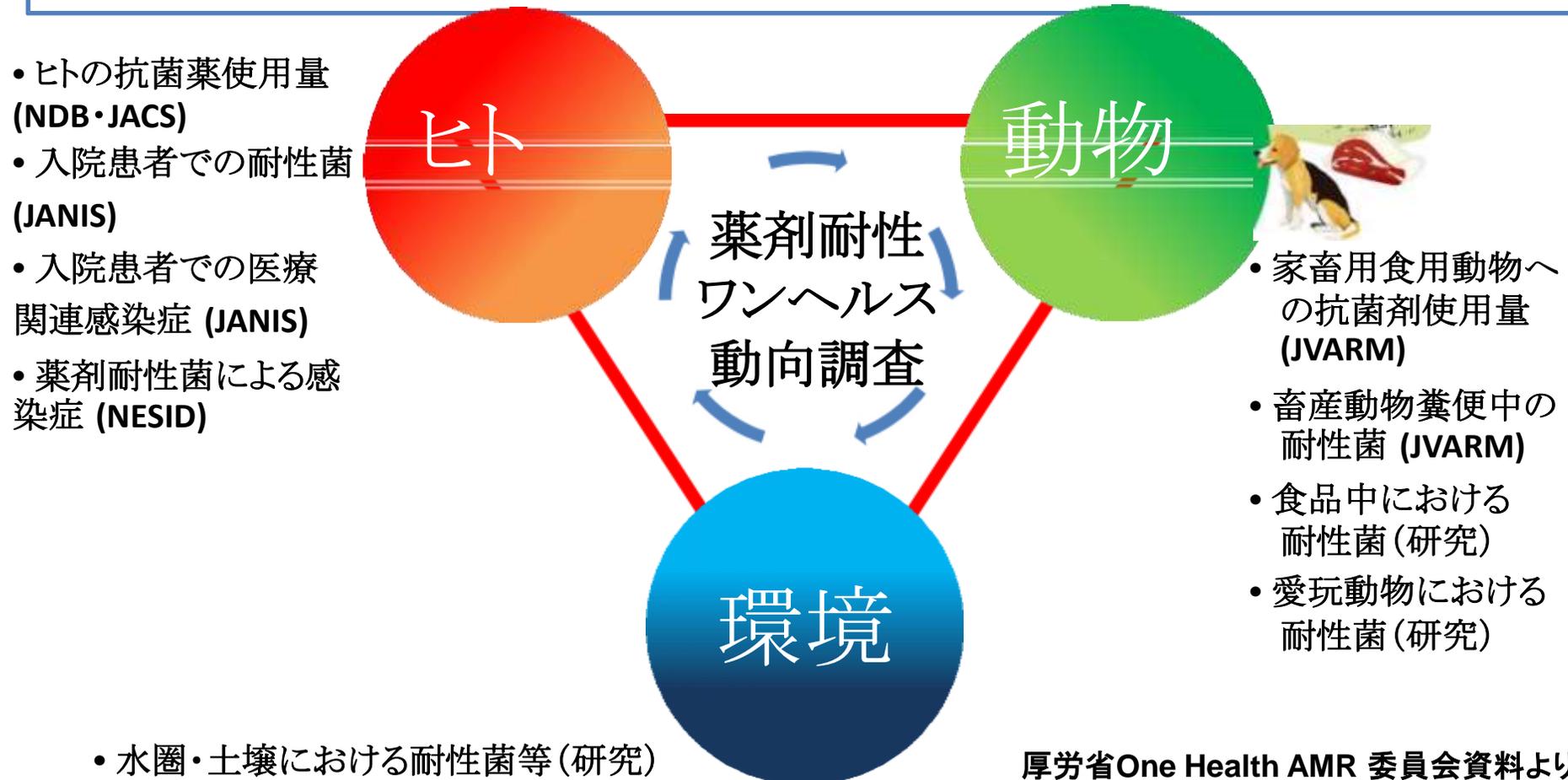
**まずは、耐性菌の現状を正しく把握する！！**

各領域（ヒト、家畜動物、愛玩動物、食品、水圏、土壌等）における耐性菌、抗菌薬使用量等の現状を横断的（ワンヘルスの立場）に把握する

- 1) 厚労省、農林省等の各事業等で別個に集計されていたデータを「薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会」のもとに集め、統合的に収集・解析できるようにする。
- 2) データの収集手法の問題点を明らかにする
- 3) 今後解明すべき課題を把握し、データの質の改良を図る
- 4) 整理したデータをWHO GLASS（Global Antimicrobial Resistance Surveillance System）に報告し、国際的な貢献を行う

# 我が国の対応；薬剤耐性“ワンヘルス”動向調査とその報告書の作成

- ヒト・動物・環境に関する各サーベイランスのデータに基づいた、
- ①都道府県別の抗菌薬使用量や耐性率の公表  
(抗菌薬の使用量と耐性率の関連性の把握)
  - ②耐性菌の拡散の早期発見
  - ③耐性遺伝子の水平伝播の存在の把握 を目的とする統合的な分析、評価の実施。



# 今年度の報告書からのわが国の薬剤耐性菌動向の概要：

## ヒトからの分離菌において；

- 1) 世界的に増加が問題となっている大腸菌や肺炎桿菌などの腸内細菌科細菌におけるカルバペネムへの耐性率は現在のところ1%以下で推移している
- 2) 国際的にはバンコマイシン耐性の増加が問題となっているが、日本ではこの耐性が1%以下と低いレベルで推移している
- 3) 大腸菌における第3世代セファロスポリン系薬剤及びフルオロキノロン系薬剤への耐性率は増加傾向にある
- 4) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の割合も50%程度と未だに高い水準にある
- 5) 肺炎球菌におけるペニシリン耐性率についても、髄液検体では概ね40%前後と高い
- 6) ヒト用抗菌薬の販売量は、内服薬が抗菌薬全体の9割を占めており、その内訳では、ペニシリン系の使用比率は少ないが、一方、セファロスポリン系、マクロライド系、キノロン系の使用比率が高い傾向にある

## **動物においては:**

- 1)大腸菌とサルモネラ属菌については、病畜由来株の耐性率の方が、健康動物由来株の耐性率よりも高い傾向である**
- 2)抗菌剤毎にみた場合、動物種及び菌種により差はあるものの、概ね、テトラサイクリン系抗菌剤の耐性率が高い**
- 3)指標細菌である健康家畜由来の大腸菌の第3世代セファロスポリン系及びフルオロキノロン系抗菌剤に対する耐性率は、概ね、10%以下の低い値で推移している**

## **養殖水産分野において:**

- 1)2011年から病魚（ぶり属魚類）由来の連鎖球菌症原因菌及び類結節症原因菌、並びに水産養殖環境由来の腸炎ビブリオの薬剤感受性の調査を実施している**

## **動物用抗菌剤の販売量（畜産動物、水産動物及び愛玩動物への販売量）について：**

- 1)2009年、2011年及び2013年における動物用抗菌剤の販売量はそれぞれ854.50、793.75及び780.88tであり、年とともにやや減少傾向にあった。**
- 2)最も販売量が多い系統はテトラサイクリン系で全体の約4割を占めていた。一方で、第3世代セファロスポリン系抗菌剤およびフルオロキノロン系抗菌剤については、それぞれ全体の1%未満であった。**

# 我が国のアクションプラン:

## ヒト由来菌に関する2020年における耐性率の成果指標;2015年との比較

	2015年	2020年 目標値
肺炎球菌のペニシリン非感受性率, 髄液検体 <sup>s</sup>	<b>40.5</b>	15%以下
肺炎球菌のペニシリン非感受性率, 髄液検体 以外 <sup>s</sup>	2.7	15%以下
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	<b>38.0</b>	25%以下
黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	<b>48.5</b>	20%以下
緑膿菌のカルバペネム耐性率 (イミペネム)	<b>18.8</b>	10%以下
緑膿菌のカルバペネム耐性率 (メロペネム)	<b>13.1</b>	10%以下
大腸菌のカルバペネム耐性率 (イミペネム)	0.1	0.2%以下(同水準)
大腸菌のカルバペネム耐性率 (メロペネム)	0.2	0.2%以下(同水準)
肺炎桿菌のカルバペネム耐性率 (イミペネム)	<b>0.3</b>	0.2%以下(同水準)
肺炎桿菌のカルバペネム耐性率 (メロペネム)	<b>0.6</b>	0.2%以下(同水準)

## 2020年のヒトへの抗菌薬使用量・販売量(DID)の成果目標： 2013年との比較

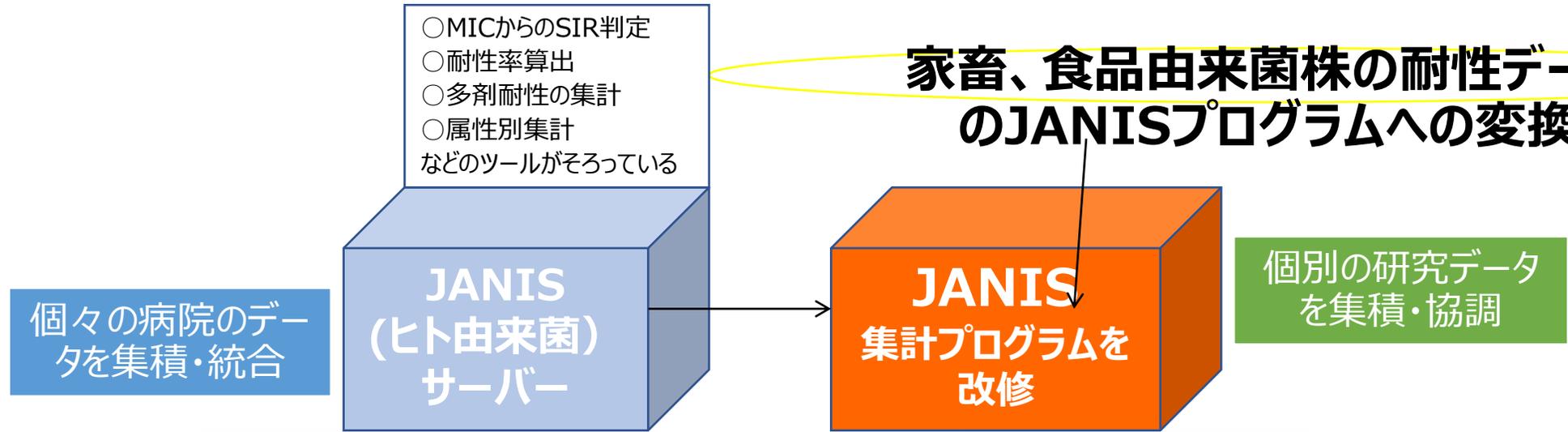
年	2013年		2020年（目標値*）
	販売量	NDB	
使用データ			
全抗菌薬	15.80	14.00	33%減
経口セファロスポリン系薬	3.85	3.09	50%減
経口フルオロキノロン系薬	2.75	2.61	50%減
経口マクロライド系薬	4.84	4.82	50%減
静注抗菌薬	1.23	0.83	20%減

# 動物由来薬剤耐性菌分離率の2020年の成果指標： 2014年との比較

	2014年	2020年(目標値)
大腸菌のテトラサイクリン耐性率	45.2	33%以下
大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率	1.5	G7各国の数値と同水準
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	4.7	G7各国の数値と同水準

# ヒト、家畜動物由来耐性菌の情報収集から見えてくるもの：

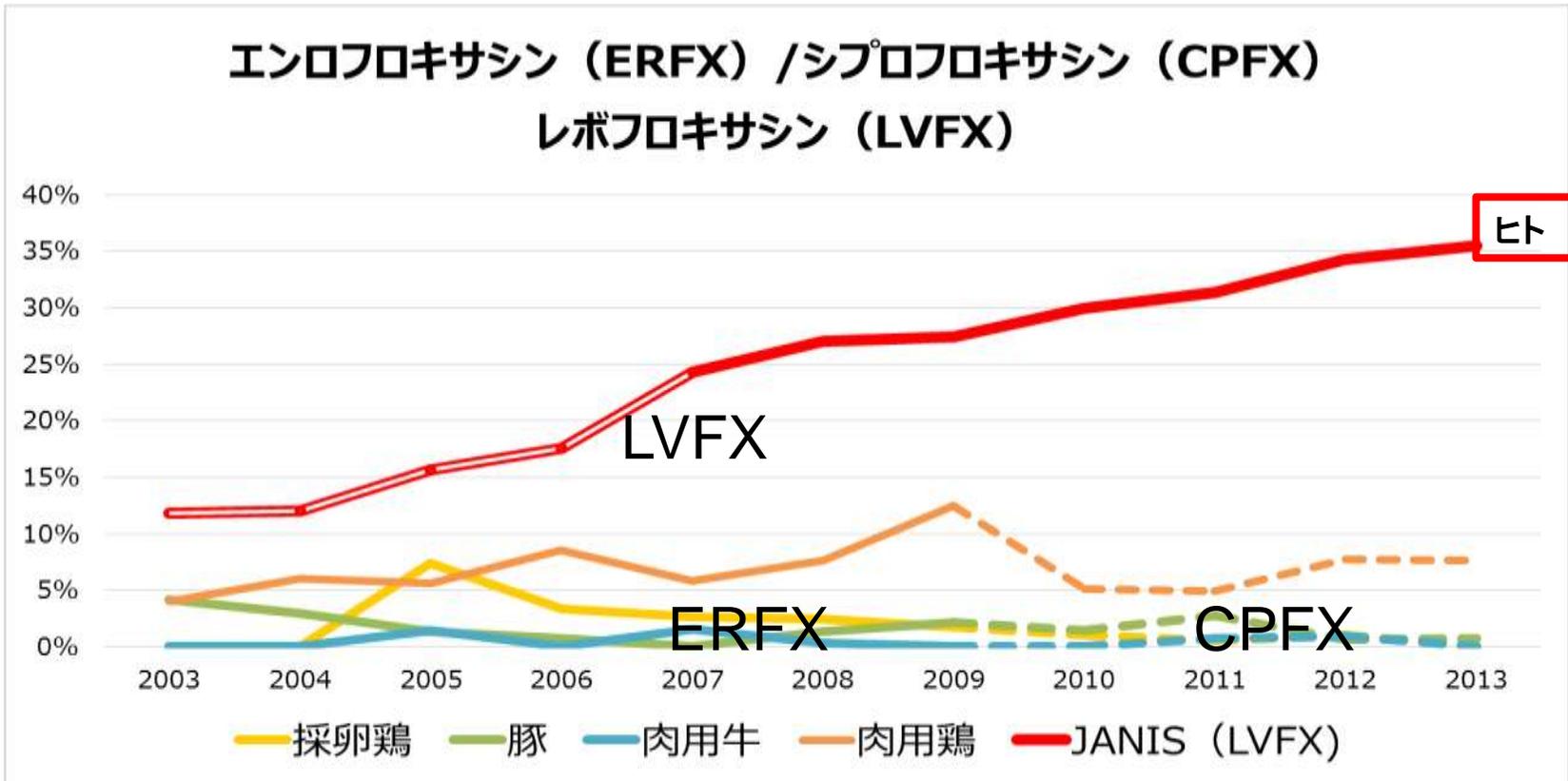
(一元的に相互データを比較できるようにした結果)



臨床分離株と家畜、食品由来菌株の薬剤耐性率が比較可能



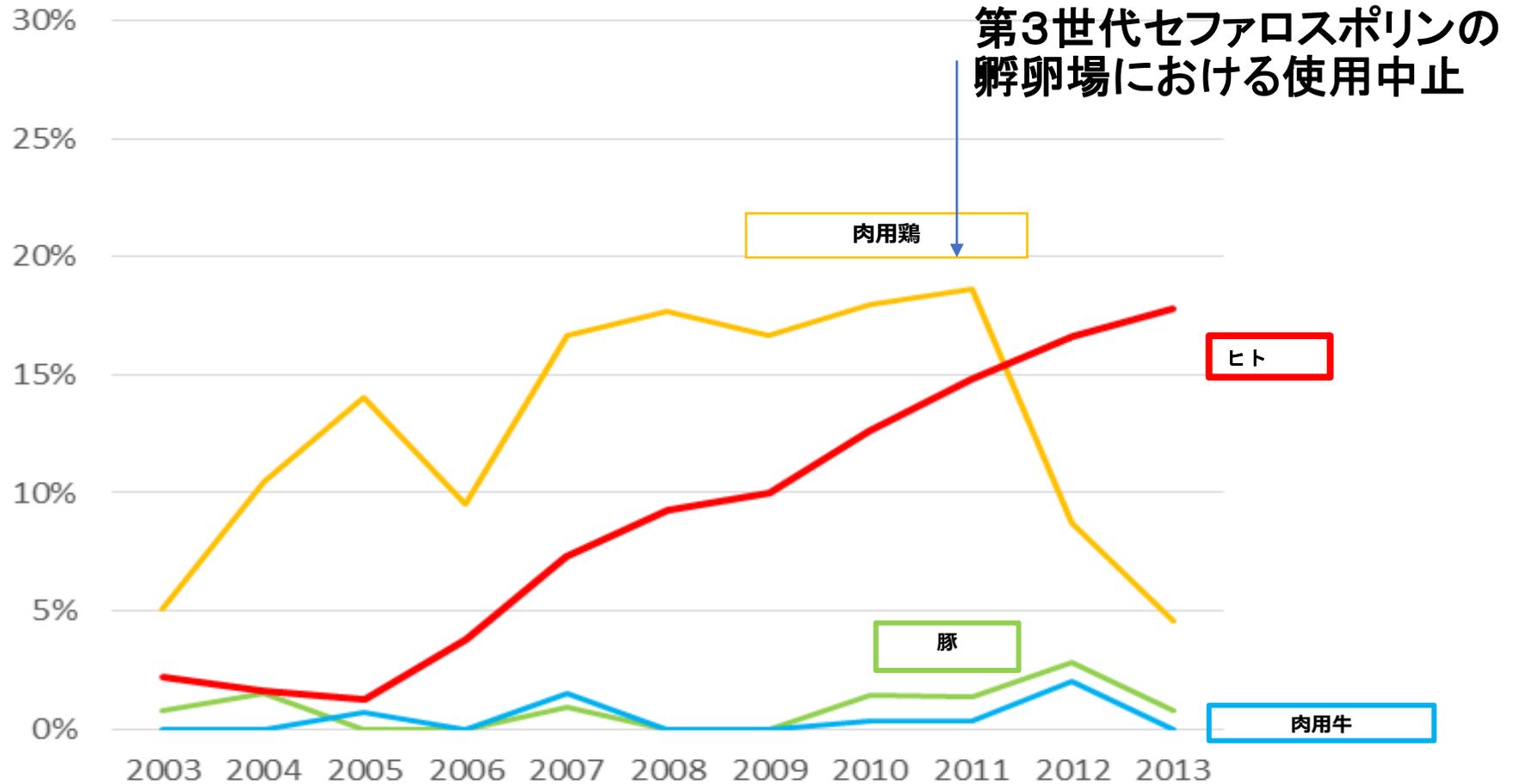
# フルオロキノロン系耐性大腸菌



- JANIS フルオロキノロン耐性率は10年で約3倍の顕著な増加
- JVARMでは2010年に測定抗菌薬変更となっている
- 肉用鶏由来株が2009年までは増加傾向、その後減少。抗菌薬変更の影響である可能性あり。
- そのほかの畜種由来株は10年間ほぼ横ばい

家畜由来の大腸菌はヒトの腸管で定着しにくいこと、およびフルオロキノロン剤の耐性は染色体遺伝子の点変異なので、家畜とヒトでは独立に耐性が発生していると考えられる。  
ヒトにおける耐性率の増加は抗菌薬のヒトの使用量増加を反映している可能性がある

# ヒト由来大腸菌と家畜由来大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率の比較



ヒト由来株と肉用鶏由来株の第3世代セファロスポリン耐性率は2011年まで共に増加傾向にあったが、2012年以降肉用鶏では激減した。これは、一部の孵卵場において第3世代セファロスポリンの適応外使用が行われていたが、その使用を2011年ごろから取りやめるような指導が行われたことが要因と考えられる。一方、ヒトでは、その後も増加傾向が続き、ヒトと肉用鶏では異なる傾向が認められている。ヒトの腸管に定着した耐性大腸菌の排除は難しいと考えられる。

# 薬剤耐性“ワンヘルス”動向調査報告書作成の意義：

ワンヘルスの視点から、ヒト、動物、農業、食品及び環境の各分野の薬剤耐性の状況並びにヒト及び動物の抗菌薬の使用量（又は販売量）に関する我が国の情報を一つに集約し、わが国初の報告書が作成された。

- 1) 各分野における、耐性菌の現状が正しく把握できるようになる
- 2) 耐性菌を減らすための多分野間の連携・協力体制の強化ができる
- 3) 対策の作成、その施行後の効果判定を科学的に行える下地が整う
- 4) 今後も更なる先進的な調査の取組を続けることで、世界のAMR対策をリードできる

# 今後の課題

- 1) わが国では、抗菌薬の使用比率及び耐性率が高い傾向にある抗菌薬は、ヒトではセファロスポリン系抗菌薬やキノロン系抗菌薬である。今後、抗菌薬の適正使用を進めていくことにより、それらの推移を見ていくことが重要である。
- 2) ヒト、動物由来耐性菌の動向調査は確立されてきているが、一方、環境や食品等の分野においては、包括的な動向調査が十分には行われていない。今後、これらの動向調査に向けたさらなる検討あるいは強化が必要である。
- 3) 現在実施されている動向調査についても、精度をさらに高めていくためには、偏り（バイアス）の影響を考慮した分析法の開発や精度保証の強化、動向調査間の比較方法の検討等を進めていくことの必要性。
- 4) これらの課題を一つひとつ解決していくことが、薬剤耐性の生成や伝播に関するヒト、動物、農業、食品及び環境の各分野の関係性やその機序の解明に繋がっていくと期待される。