

平成 24-26 厚生労働科学研究費補助金食品安全確保推進研究事業
総合研究報告書
食品由来細菌の薬剤耐性サーベイランスの強化と国際対応に関する研究

研究代表者 渡邊治雄 国立感染症研究所所長

研究要旨：治療不可能な多剤薬剤耐性菌による感染症が世界的な問題となっている。2013 年開催の G8 主要 8 カ国学術会議で薬剤耐性菌体策の重要性・緊急性について合意が確認され、2014 年には米国ホワイトハウスからこの問題の声明が出された。特に食品由来耐性菌のヒトへの伝播と拡散問題が危惧されている。WHO は 2015 年の総会に、耐性菌コントロールのための Global action plan を提案し、加盟国に 5 年間の行動計画を立てることを求めようとしている。その中で家畜、食品、ヒトから分離される耐性菌の発生動向調査(サーベイランス)の確立を最優先課題として各国に求めようとしている。3 年間の本研究では、我が国で行っている家畜由来耐性菌サーベイランス(JVARM)とヒト由来細菌の耐性菌サーベイランス(JANIS)の統合を行い、家畜 ヒトの耐性菌の流れを総合的に解析する体制を作ることを行った。その結果、いくつかのことが明らかになった。JANIS と JVARM のデータの統合は可能であるが、使用している薬剤やブレイクポイントに違いがあるので、その調整が必要である、プロイラーのセファロスポリン耐性大腸菌の頻度とヒトの大腸菌の耐性頻度との間に関連性が見られた、プロイラーのセファロスポリン耐性大腸菌の頻度は 2011 年以降セフォティオフルが鶏卵に使用されなくなってから急激に減少したが、ヒトにおいては低下が見られていない。鶏の大腸菌とヒトの大腸菌の ST 遺伝型には違いが見られるが、耐性遺伝子は ST 遺伝型が異なる鶏とヒトの大腸菌で共通性が見られる。プロイラーの耐性大腸菌はヒトの中で維持されないが、耐性遺伝子がヒトの大腸菌に伝播している可能性が示唆される。そのため、一端ヒトの大腸菌に入り込んだ耐性遺伝子は、ヒトにおいて抗菌薬の選択圧がかかっている限りは、耐性菌は維持される可能性がある。今後も、家畜、食品、ヒトの耐性菌のサーベイランスの維持とその解析結果の利用は耐性菌コントロールにとって重要である。

分担研究者:

秋庭正人	農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所
小島明美	農林水産省動物医薬品検査所
五十君静信	国立医薬品食品衛生研究所
泉谷秀昌	国立感染症研究所
黒田 誠	国立感染症研究所
甲斐明美	東京都健康安全研究センター
田口真澄	大阪府立公衆衛生研究所
田村 豊	酪農学園大学獣医学部獣医公衆 衛生学教室
倉園貴至	埼玉県衛生研究所
柴山恵吾	国立感染症研究所
富田治芳	群馬大学大学院

と解析を行ってきた(JVARM への連携)。一方、病院内における耐性菌の動向調査である院内感染菌耐性モニタリングシステム(JANIS: Japan Nosocomial Infections Surveillance)が別個に厚生労働省の事業として動いている。今回の研究班においては、この JVARM と JANIS の相互乗り入れを可能にすることにより、動物等で選択された耐性菌が実際の臨床の場に入り込んで、ヒトに健康危害を及ぼしているのかに関して推察できるデータが得られる。耐性遺伝子はプラスミドを介して細菌間を移動していると考えられるが、プラスミド遺伝子の多様性のため、直接的関連性を示すデータが得られていないのが現状である。網羅的に解析するために、動物およびヒトから分離される耐性プラスミドのデータベースを構築し、バイオインフォマティクスの技術を使い詳細に解析し、耐性遺伝子の移動を明らかにする。この研究班で得られた成果を WHO・AGISAR の場を通して世界に発信することにより国際的貢献を果たす。

A. 研究目的:

前回の「薬剤耐性食中毒菌に係る解析技術の開発及びサーベイランスシステムの高度化に関する研究」において、家畜飼育現場(農林省関連機関:動物医薬品検査所および動物衛生研究所)、食品取り扱い現場(国立医薬品食品衛生研究所)、医療現場にかかわる機関(国立感染症研究所、地方衛生研究所)との間で縦割り行政を越えての、横の連携をとり、畜産、ペット類の愛玩動物、食品および食中毒患者から分離される主にサルモネラ、カンピロバクター、病原性大腸菌、MRSA を中心とした薬剤耐性菌の現状及び動向について全国レベルの調査

B. 研究結果概要

1) WHO AMR-TAG (2015年5月)において、WHO 総会に提出される今後 5 か年間の global action plan について討議した。WHO は、薬剤耐性菌が環境 動物 食品 ヒトの総合的問題として取り組まなければ最終的解決が図れない点を強調している(薬剤

耐性菌や薬剤耐性遺伝子がそれらの間を自由に動き回り、伝播し続けている；解決には、厚生省、農林省等の intersection 間の連携が不可欠。政府（政治家、政策決定者等）医療関係者、一般人を含めすべての人へ、薬剤耐性の重要性を理解してもらうための適切なる情報の提供、啓発の重要性も指摘。10月のWHO会議では、2015年5月WHO総会に提出する「微生物（細菌ばかりでなくウイルス、寄生虫、真菌を含む）の薬剤耐性に対処」するためのGlobal action planについての討議が行われた。WHOは6項目を対象にした行動計画を立て、それを履行することを各国に求めている。公共への啓発、教育や訓練を通して耐性菌の問題点を関係者（国民、医療従事者、政治家等）に理解してもらう。研究（調査）やサーベイランスを通して得られるヒト、動物、環境の耐性菌の実態の理解を深める。効果的な衛生状況の改善や感染症防止策を通し、感染症の罹患率を減少させる。ヒトや動物への抗菌薬の使用を適正化させる。新薬、診断薬、ワクチン等の開発を促進する。

行動計画の実行と達成度の評価を行う；2年ごとに各国は達成状況をWHOに報告する。最終目標をAMRの頻度の減少、AMRによる死亡率の減少、治療不可能な重症感染症の患者数を最終的にゼロにする、開発途上国において迅速診断できる病原体の数の増加を図る、第2相の臨床治験に入る新薬の使用の制限、ヒトに使用する抗菌薬の量を削減、動物等に使う抗菌薬の量の削減、ヒトや動物以外に使用する抗菌薬をゼロにする、ことを挙げている

- 2) 2014年12月のスエーデンでの会議；切り札といわれるカルバペネム剤に対する耐性菌の増加と近年新しい抗菌薬の開発が停滞していること等により、薬剤耐性菌による感染症の健康被害に対する脅威が増加してきている。WHOは、耐性菌に対するグローバルな対策が緊急の課題であるとの認識のもと2015年のWHAにglobal action planを提出することにしている。その対策の一つとして、世界における耐性菌の現状を科学的に裏打ちされたデータにより周知させ、対策に結びつけるため、グローバルな耐性菌サーベイランスの強化を打ち出した。今回は、WHO加盟国間におけるヒトへの耐性菌による感染症のサーベイランスの試行を開始するための足場作りの話し合いが行われた。

耐性菌サーベイランスの意義：

- ・耐性菌による疾患負荷の解明（耐性菌および感受性菌によっておこる疾患の頻度およびそ

れによる死亡率の把握）

- ・医療現場への耐性菌情報の提供と治療判断の支援
- ・耐性菌対策の効果判定（耐性菌による high risk 部署の把握と対策、耐性菌の伝播に関する研究および対策、その効果の評価）
- ・新規な耐性菌の迅速把握
- ・Stakeholders への耐性菌に関する情報提供と耐性菌に対する認知度の向上

WHOの役割：

各国が標準的方法により耐性菌に関連する情報を収集・解析し、耐性菌コントロールに活用することを支援する。そのために国際的協力によるプラットフォームを提供する

耐性菌はヒトばかりでなく、動物、環境等からも分離され、耐性菌および耐性遺伝子はその間を循環しているため、耐性問題のコントロールのためには関係機関（WHOばかりでなく国連のFood and Agriculture部門、Animal Healthの国際機関）の連携が重要である。また、各国の関係する各省庁間の連携も重要である。

WHOの提案による国際的初期フェーズにおけるサーベイランス試行 Easy implementation（優先順位が高い病原体、抗菌薬の種類、検体採取部位による感受性および耐性菌数）のものから始める

Pathogen 病原体：

優性順位：公衆衛生的に脅威となり患者の健康に重大なる影響を及ぼすもの

- ・Blood stream infection (菌血症) : *Acinetobacter* spp., *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*
- ・Urinary-tract infection (泌尿器感染) : *E. coli*, *K. pneumoniae*
- ・Diarrhea diseases (下痢性疾患) : *Salmonella* spp., *Shigella* spp. (*Campylobacter* も加えるべきとの意見あり)
- ・STI (性感染症) : *N. gonorrhoeae* (呼吸器感染症の追加を提案する意見もあったが、感染症起炎菌と判断しやすい上記の感染部位をまずは対象とする)

対象となる菌と薬剤：(地域により異なるので 下記のもので推奨、強制的ではない)

- ・腸内細菌叢：カルバペナム、広域セファロスポリン、フルオロキノロン
- ・淋菌：アミノ配糖体、広域セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド（スペクチノマイシンを入れる提案もあり）
- ・ブドウ球菌：メチシリン
- ・肺炎球菌：ペニシリン

収集すべき情報

(1) Blood stream infection：発熱、悪寒、戦慄などの臨床症状を伴い菌を分離；菌血症感染者の入院数
培養に供された血液試料数

分離菌の耐性を調べられた血液試料数耐性菌の数

(2) Urinary-tract infection：臨床所見 + 1種類の菌が 10^5 cfu/ml 以上分離される；

培養に供された検体数

感受性菌による感染数

耐性菌による感染数

(3) Diarrhea diseases: 患者下痢便からの菌の分離（蔓延国では血便患者を対象）；*Shigella*, non-typhoid *Salmonella* の感受性および耐性菌分離数

(4) *N. gonorrhoea* : sample: urine for men, urethral meatus for women; スメア材料から Gram+ の intracellular diplococcic を EM で検出、及び菌培養。耐性菌検査（ceftriaxone and cefixime を使用）

感受性菌による感染者数

耐性菌による感染者数

年齢、地域、感染部位

（淋菌については、菌の分離が難しくこのラボでも高い頻度で分離することができるわけでないこと、近年は核酸を用いた検査法を用いているところが多いことより、初期フェーズの対象にすることは難しいとの意見あり）

各国の役割：

(1) 機関：

国の機関：国の標準品等の準備や EQA の施行、各検査機関との調整機能、中央におけるデータ収集、解析・還元

ふつつ見られない耐性菌が分離された時の確認、解析、耐性機構の解析、アウトブレイクの遺伝型解析

地域検査機関（病院、民間、PHI）：

現場での耐性菌の検査、対応責任書の指名、

EQA への参加

Quality management system の導入；ISO or CLSI に基づく（Quality control testing, external quality assessment の実行）

(2) 耐性検査法：cost-effective で簡便な方法が良い

Disk diffusion 法が一般的（CLSI, EUCAST により推奨された ISO 法）

Gradient diffusion 法：Disk diffusion 法がない菌に使うのが良い

Automated methods: ISO に準拠しているものであること

(3) データの収集

最小限：

- ・性別
 - ・年齢
 - ・検体採取の日時と採取部位
 - ・菌種
 - ・感受性試験の結果
 - ・入院日
 - ・患者番号（疫学データとラボデータの照合を可能にさせる）
- その他の望ましいデータ（AMR による患者の転帰を調べる）
- ・死亡
 - ・ICU への転院
 - ・治療の無効
 - ・退院等

(4) data analysis

WHO は WHONET-like を推奨（だが、これに限ったわけではないことを示唆）

WHO 試行への参加について：

WHO は各国に試行の参加を求めている。今回の参加国の間では積極的参加（69%）、条件整えば参加（31%）でほとんどが参加を希望。要請があれば他の国を支援する（83%）であった。

感染研の立場：原則として参加の方向であると話す。今後具体的にどのようにするかは WHO により提案される。WHO と参加国（国自体あるいは National reference laboratory との間で結ぶかは今後の検討）との間での MOU が結ばれてから試行が行われる予定。

日本としては JANIS のシステムにおけるデータの提供等であれば可能との返事をした。WHO とし

ては、日本の経験の提供、他の国のシステムとの比較をしてもらうためにも参加を希望している。積極的に参加して日本の経験や状況を世界に示すことは意義のあることである。

- 3) JANIS データフォーマットに準じた新 JVARM データフォーマット(Ver1.0)を作成した。そして、JVARM データを新 JVARM フォーマットに変換するプログラムを作成し、家畜由来細菌のアンチバイオグラムを作成するシステムを構築した。平成 26 年度は、農水省の手続きが進み、JVARM の過去 10 年間分の実データを研究班用として受けとった。12 月現在、JVARM 実データによるアンチバイオグラムを作成し、JANIS との比較を行った。JVARM から、肉用牛、豚、肉用鶏、採卵鶏由来大腸菌、計 6798 株のデータを JANIS-JVARM 連携用データベースに格納した。菌株数は 2008 年以降増加していた。2003-2007 年については毎年各畜種 100 株前後であったが、2008 年以降は 200 株前後となっている。これらの株の薬剤感受性パターンを JANIS と比較した。アンピシリンはペニシリン系抗菌薬であり、JANIS では 2013 年の耐性率が約 50% であるが、2003 年は約 30% であり、過去 10 年間で明らかな増加傾向が認められている。一方、肉用鶏由来株は 2013 年の耐性率が約 50% と JANIS 同様高い耐性率を示しているが、10 年前からすでに 40% を超える耐性率を示しており、過去 10 年間にわたり高い耐性率を維持していたと思われる。セファゾリンとセフトオフル/セフォタキシムについては、JANIS ではいずれの抗菌薬も過去 10 年間に著明かつ継続的な耐性率の上昇を認めた。一方、肉用鶏由来株のセファゾリン耐性は、2011 までは 20% 前後であったが、2012 年に急落し、2013 年は約 5% まで低下している。同じく肉用鶏のセフトオフル耐性とセフォタキシム耐性も、同様の傾向を示しているが、2009 年まではセフトオフル、2010 年以降はセフォタキシムで測定されており、測定抗菌薬の切り替えと同じ 2010 年に耐性率が急落している。実際の耐性率の低下よりも抗菌薬の切り替えを反映していると考えられた。(図 1)
- 4) 1999 年の JVARM の開始時から、プロイラー由来大腸菌で第 3 世代セファロスポリン耐性株が継続的に分離され、2004 年以降、増加傾向が認められた。セファロスポリンは、鶏の治療薬として承認されていないことから、セファロスポリン耐性株の性状解析を行ったところ、2004~2009 年に収集した第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌の解析

では、*bla_{CMY-2}* が優勢であり、この耐性遺伝子の分布に *Incl1*、*Incl*、*IncA/C* 及び *IncB/O* の 4 種類のレプリコン型のプラスミドが関与し、これらのプラスミドのうち *IncA/C* が多剤耐性プラスミドであることを明らかにしてきた。第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌の性状解析:2012 年 3 月に国内の生産者団体からセフトオフルの使用に関する注意喚起が自主的に行われ、2012 年および 2013 年のプロイラーにおけるセファロスポリン耐性は、2011 年に比べて有意に減少した。(2011 年 18.0% 2012 年 9.7%、2013 年 4.6%) 2010~2013 年におけるセファロスポリン耐性株のラクタマーゼ型別を行ったところ、2004~2009 年の第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌の解析と同様 *bla_{CMY-2}* が優勢であった。2012 年 3 月に国内の生産者団体から CTF の使用に関する注意喚起が自主的に行われた。2012 年および 2013 年のプロイラーにおけるセファロスポリン耐性は、2011 年に比べて有意に減少した。一方、セファロスポリン耐性率の減少とは対称的に KM および SM の耐性率の上昇がプロイラー由来大腸菌全体およびセファロスポリン耐性株に認められた。KM や SM と同系統薬剤である GM はアメリカやカナダで CTF の代替薬として卵内接種されており、今後の KM や SM の耐性率の動向に注視する必要があると考えられた。-ラクタマーゼ遺伝子の解析では、2010 年から 2013 年の分離株においても *bla_{CMY-2}* が優勢であり人由来のセファロスポリン耐性株で主に報告される -ラクタマーゼ遺伝子 *bla_{CTX-M}* とは異なった。

- 5) 市販の鶏肉では 2012 年は 46 検体(83.6%)、2013 年は 24 検体(100%) から ESBL/AmpC 産生大腸菌が検出された。2013 年は AmpC 産生大腸菌検出用の分離平板を追加した結果、AmpC 産生大腸菌の検出数が増え、ESBL 産生大腸菌と AmpC 産生大腸菌が両方検出された検体が 22 検体(91.7%)となった。2012 年に国内の養鶏団体がセフトオフルの使用に関して自主的に注意喚起を行ったことから、農場の鶏糞からの ESBL/AmpC 産生大腸菌の検出は 2012 年から減少している。しかし市販鶏肉ではその後もまだ高率に存在していることが明らかになった。
- 6) ESC に耐性を示し、同じ地域で分離されたプロイラー由来大腸菌とヒト由来大腸菌を比較したところ、大腸菌遺伝子型に共通性は認められなかったが、耐性遺伝子型には共通性が認められた。プロイラーとヒトで定着できる大腸菌は異なるが、プラスミド等を介した耐性遺伝子の伝播は起こっている可能性が考えられた。

- 7) 論文検索により、ESBL 産生菌に関する 62 論文を特定し、データを集計した結果、鶏の ESBL 産生大腸菌が、鶏肉を通じヒトへの伝播に最も重要な食品であることが判明した。
- 8) カンピロバクターの市販鶏肉、牛肝臓、ヒト臨床分離菌株の MLST 遺伝子型別により検討した結果、人臨床株の推定食品は、鶏肉 50%、牛（レバー生食等）10%、その他 10%、不明 30%と推定することができた。この結果を基に分離株のフルオロキノロンに対する耐性率を由来別に比較すると、人臨床分離株の耐性獲得率が、鶏分離株と牛分離株の耐性率の中間となることが理解できる。
- 9) 2012～2014 年の 3 年間にヒトおよび食品から分離されたサルモネラは、共に 305 株であった。サルモネラによる食中毒は 1989 年頃から血清型 Enteritidis による鶏卵を原因とする食中毒の多発により激増したが、2000 年頃から減少している。しかし、2012～2014 年の 3 年間ににおいても変わらず血清型 Enteritidis が多く分離されている。一方、食品からは血清型 Infantis が多く分離され、本血清型が全体の 46.2%を占めた。Infantis が検出された食品は、全て生の鶏肉（内臓肉を含む）であった。多く検出された血清型 Infantis、Typhimurium および Enteritidis について耐性率を比較した。血清型 Infantis では、ヒト由来株 65.6%、食品由来株 89.2%で、3 薬剤、4 薬剤、5 薬剤耐性が多い傾向であった。Typhimurium では、ヒト由来株 66.7%、食品由来株 75.0%であった。5 薬剤以上に耐性を示す多剤耐性菌の割合は、ヒト由来株の方が高く、2012 年にはヒト由来株で 10 薬剤、8 薬剤耐性株が分離されている。血清型 Enteritidis では、耐性率が他の 2 血清型株に比べて低く、ヒト由来株 48.8%、食品由来株 20.0%であった。また、単剤耐性菌のみであった。この様に血清型によって薬剤耐性は異なることが明らかとなった。
- 10) リステリアに関しては、4 年間の罹患患者合計は 307 例、病床規模に応じた補正を行い算出された罹患率は 1.06～1.57/100 万人で、4 年間の平均年間罹患率は 1.40/100 万人であった。2011 年では、国内の患者数は 200.9 名と推定された。
- 11) 家畜由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）について、2010 年に牛由来 MRSA（sequence type（ST）121）1 株が分離され、2012 年に 1 農家の豚 4 頭より MRSA（ST398）11 株が分離された。本 MRSA ST398 の SCCmec 型は、classA-A1B3 で新規の型であった。当該 MRSA ST398 の起源を探るべく

豚由来メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）の遺伝子型及び薬剤耐性型並びにメチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS）の SCCmec 型を調べたが、起源と考えられる MSSA 及び遺伝子は認められなかった。

- 12) VRE の調査ではブラジル産輸入鶏肉およびデンマーク産鶏肉から VanA 型 VRE (*E. faecium*) 株が検出された。一方、異なる産地の国内産鶏肉検体から複数の VanN 型 VRE (*E. faecium*) 株が検出された。その多くが同じ宿主遺伝子型であったことから、同一起源の VanN 型 VRE 株による国内の家畜環境中（養鶏）での伝播・拡散が示唆された。一部の株はフランスの VanN 型臨床分離株と類似の遺伝型であり、臨床株と環境株との関連性が強く疑われた。今後、国内のヒト環境への新規 VanN 型 VRE の伝播・拡散、および感染に注意する必要がある。

C. 考察

我が国のサーベイランスと耐性菌対策の問題点：

- (1) 我が国の耐性菌サーベイランス事業としては、ヒトを対象（JANIS；厚生省事業）としたものと動物を対象（JVARM；農林省の事業）としたものの 2 本が動いている。また、厚生科学研究事業（「食品安全推進研究」渡邊班）として JANIS と JVARM の統合の試行を行っている。JANIS は院内感染症関連細菌が主な対象であるので、下痢性疾患や性感染症に対する耐性菌の把握ができていない。下痢性細菌に対しては、食中毒との関連性が強いので、地方衛生研究所や民間検査機関のデータを利用する必要がある。それらのデータを JANIS に統合できるかの検討が必要である。性感染症（特に淋菌）に関しても、泌尿器関連病院のデータを JANIS の中に統合できるかの検討が必要である。WHO 等への報告などのように対外的に国としてのサーベイランスのデータを示す場合、および耐性菌に対する総合的対策を立てる場合には、上記のサーベイランスのデータを統合的に収集できる体制が必要であろう。]
- (2) JANIS はそもそも医療現場における耐性菌の現状把握（菌種、各薬剤に対する耐性菌の割合、その動向）を目的としたもので、耐性菌による感染症の疾病負荷の把握・評価を直接の目的とはしていなかった。そのため、治療や対策後の耐性菌感染症患者の転帰（死亡、悪化、完解等）についての情報は得られていない。今後は、耐性菌対策の効果を把握するためには耐性菌感染症の予後等の情報収集も念頭に入れるべきである。耐性菌対策の大きな目標は、耐性菌の数を減らすことと並行しながら、耐性菌感染症による患者の死亡

数を減らすことにもある（感染症への対応としての視点）。しかし、現在の JANIS で死亡率の把握をすることが難しいのなら、死亡率は、疾患負荷の算定を目的とした研究事業との組み合わせで、推定するのが合理的であろう。

- (3)耐性菌(耐性遺伝子も)はヒト-動物(食品も含) 環境(土壌、水系など)を循環しており耐性菌の最終的なコントロールのためには、上記3者を対象としての総合的対策が重要である。トを対象としたものは厚労省、動物を対象にしたものは農林省、環境を対象にしたものは環境省と別れている。また、院内感染症は医政局、食中毒細菌は食品安全部、泌尿器系細菌感染症+下痢性細菌感染症(および院内感染に關与する耐性菌の一部)は健康局と対応部署が分かれている。今後、WHOが示す global action に対応していくためには、これらへの対策を総合的に intersectional に企画・対処する部署(or 委員会等)の設置が必要であろう。この10年以上にわたり新規抗菌薬は市場にほとんど出てきていない。たとえ、創出されたとしても今までのような使用方法ではすぐに耐性菌によって覆い尽くされる。先を見据えた

対応を行う時期である。

E. 結論

我が国で行っている家畜由来耐性菌サーベイランス(JVARM)とヒト由来細菌の耐性菌サーベイランス(JANIS)の統合を行い、家畜 ヒトの耐性菌の流れを総合的に解析する体制を作ることを行った。そのデータを比較すると、プロイラーのセファロスポリン耐性大腸菌の頻度とヒトの大腸菌の耐性頻度との間に関連性が見られることがわかった。プロイラーのセファロスポリン耐性大腸菌の頻度は2011年以降セフォティオフルが鶏卵に使用されなくなっから急激に減少したが、ヒトにおいては低下が見られていない。市販の鶏肉から分離される耐性頻度の低下が見られていないことから、家畜の現場の耐性状況がヒトの現場に反映するまでには、時間的要素等が複雑に絡んでくることが考えられた。また、プロイラーの耐性大腸菌はヒトの中で定着をしていなく、耐性遺伝子がヒトの大腸菌に伝播している可能性が示唆される。そのため、一端ヒトの大腸菌に入り込んだ耐性遺伝子は、ヒトにおいて抗菌薬による選択圧がかかると維持される可能性がある。

図1. JANIS (ヒト) 集計プログラムを利用したJVARM (家畜) 及び食品由来耐性菌データの集計

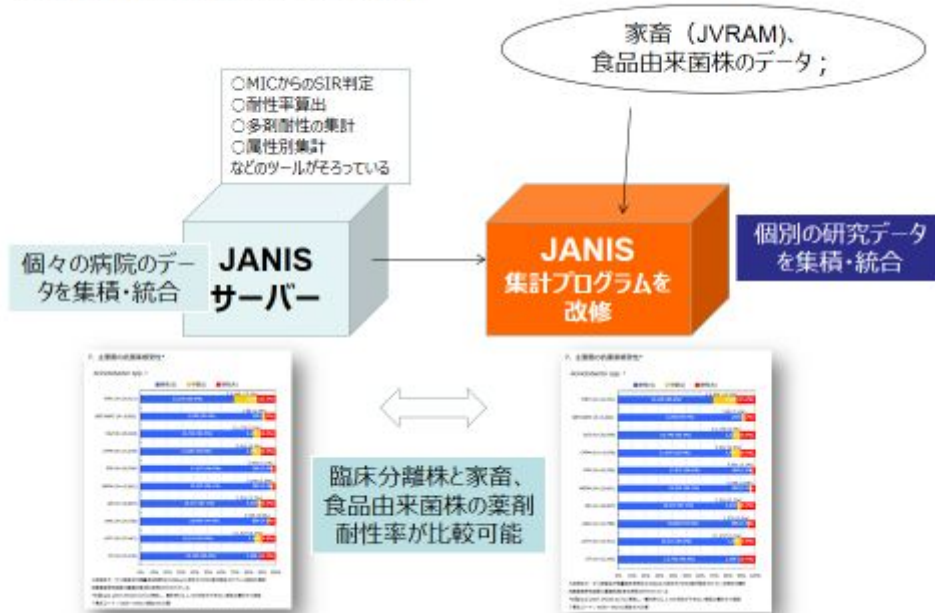
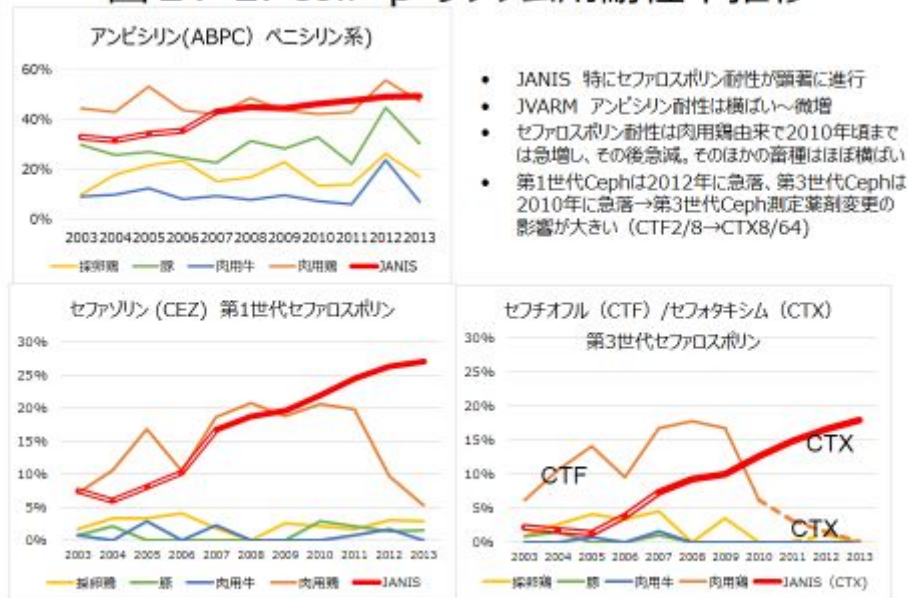


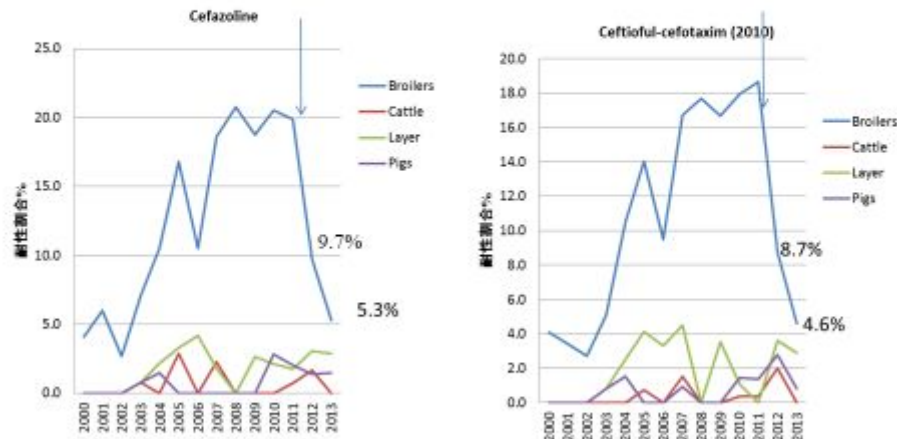
図2. *E. coli* β-ラクタム剤耐性率推移



E. coli β-ラクタム剤耐性: ヒト由来株と肉用鶏のセファロスポリン耐性率に2011年まで相関があったが、2012年以降ギャップが出てきた。その理由は何か?

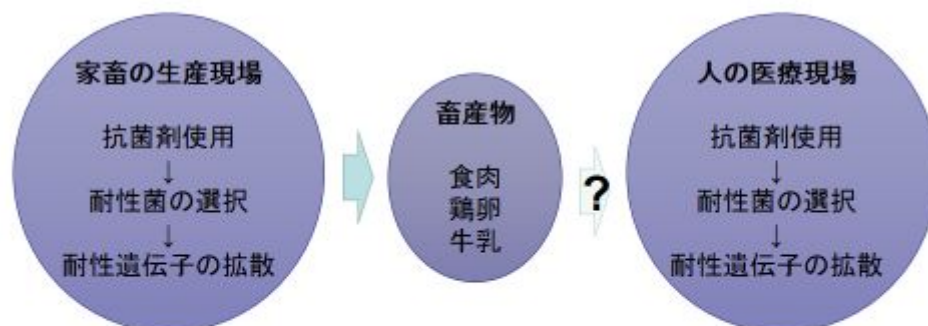
図3. 家畜由来株セファロスポリン耐性の推移

ふ化場において自発的にセフトイオフルの使用を2010~2011年から禁止している。その後急速に鶏由来(ブロイラー)の大腸菌のセファロスポリン耐性率が低下してきた。選択圧の減少により耐性率の減少が起こる



前図において、ヒトのセファロスポリン耐性率が減少していないのは何故か？今後徐々に低下するのか？一端増加したものは ヒトの腸管の中で維持されるのか？

図4. 薬剤耐性菌の選択と伝播、動向調査の統合化とコントロール対策への貢献



まとめ:

- 1) 家畜現場での抗菌薬の使用が耐性菌を選択している。それがヒトの現場における耐性菌に影響を及ぼしているが、単純に菌の伝播だけではなく耐性遺伝子の伝播が重要である可能性高い。
- 2) 家畜、食品、ヒトの抗菌薬耐性の動向を一元的に解析できるサーベイランス体制を確立させる。その結果を関係機関(WHO等)に提供し、耐性菌対策に活かす