

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
「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」
平成 24-26 年度分担研究報告書

分担課題名：JANIS と JVARM の連携

分担研究者	柴山恵吾	国立感染症研究所	細菌第二部
研究協力者	鈴木里和	国立感染症研究所	細菌第二部
研究協力者	川西路子	動物医薬品検査所	検査第二部
研究協力者	比企基高	動物医薬品検査所	検査第二部
研究協力者	山根一和	川崎医科大学	公衆衛生学

研究要旨

この研究では厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS 事業)のデータベースを利用して、国内におけるリステリア感染症の罹患率の推定、及びサルモネラの薬剤耐性の実態について解析を行った。さらに、人と家畜由来の細菌の薬剤耐性を体系的に比較できるようにするため、農林水産省の食品媒介性病原体細菌の薬剤耐性モニタリング事業 (JVARM) において蓄積されたデータと JANIS 事業のデータとを比較可能な形式でデータベース化し集計を行った。日本におけるリステリアの罹患率は 1.06~1.57/100 万人で、4 年間の平均年間罹患率は 1.40/100 万人と算出された。罹患患者数の年齢分布は、65 歳以上の高齢者が 236 人 (77.6%) とその多くを占めていた。サルモネラに関しては、家畜や食肉から分離される株は第三世代セファロスポリン耐性が多いと報告されているが、人分離株で薬剤耐性で目立ったものとしてアンピシリンに対して耐性を示すものが約 7%程度あった。フォスホマイシンに対する耐性は約 1%から 2%程度だった。セフトキシム、セフトチジム等の第三世代セファロスポリンに対する耐性株は 1%未満と、家畜の分離菌の状況と乖離があることが分かった。人と家畜由来の薬剤耐性菌の状況をさらに JVARM と JANIS のデータから比較した。JVARM と JANIS では薬剤感受性を測定している抗菌薬の種類が異なるため、同系統の抗菌薬で代替した。JANIS データでは近年大腸菌のセファロスポリン、フルオロキノロンの耐性化が著しく増加しているが JVARM データではそのような傾向は認められなかった。テトラサイクリン系やクロラムフェニコールについては肉用鶏や豚で、過去 10 年間継続的に JANIS データよりも高い耐性率を示していたが、JANIS データ、JVARM データともに耐性率の明らかな上昇または低下の傾向は認められなかった。今後は JANIS と JVARM で、測定する薬剤を共通化して、より適切な比較データを出して行く予定である。

A . 研究目的

リステリア症は免疫力の低下している患者や高齢者、新生児で髄膜炎、敗血症などの重症感染症となることが多く、食品を介した *Listeria monocytogenes* 感染が原因となる。日本における近年の罹患率は明らかでない。また、サルモネラについては、家畜や食肉で分離される菌株で第三世代セファロスポリンを始めとして様々な薬剤に対して耐性を示す菌株が多く分離されている。人のサルモネラ感染症における薬剤耐性の実態については明らかでない

ので、これらについて、厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)検査部門のデータを用いて調査を行うこととした。また、我が国では、農林水産省が食品媒介性病原体細菌の薬剤耐性モニタリング事業 (JVARM) を 1999 年より開始している。一方、臨床分離株の薬剤耐性の調査として厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業が 2000 年より開始されている。現在、これらの結果は独立した形で公表されているため、直接の比較を実施しにくい。そこで、JANIS 事業のシステムを

JVARMにも適用し、JANIS - JVARMのデータを経時的に比較可能とする体制を整備することとした。

B．研究方法

リステリアの罹患率に関する解析には、2008~2011年にJANIS検査部門参加医療機関から提出されたデータを用いた。本邦の全医療機関の病床数の算出には、厚生労働省医療施設調査の結果(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/79-1.html>)を用いた。罹患患者の定義は、血液または髄液から *L. monocytogenes* が分離された患者とし、各年で症例定義に合致する患者データを抽出し、分離された医療機関の病床規模別に、患者数を集計した。JANIS検査部門参加医療機関の病床規模群別罹患患者数を算出した割合で除した値を、国内の各病床規模群別推定罹患患者数とし、その合計を本邦における推定罹患患者数とした。

サルモネラに関しては、2001年から2011年にJANIS検査部門参加医療機関から提出されたデータを用いた。菌種は、医療機関の自動検査機器で一般的に同定される *Salmonella arizonae*、*Salmonella enteritidis*、*Salmonella paratyphi* A、*Salmonella typhi*、*Salmonella typhimurium*、に加え、*Salmonella* spp.として報告されるものを対象とした。抗菌薬は、OTC、NA、CEZ、KM、ABPC、STFX、CPFX、LVFX、MEPM、CTX、CTRX、CPDX-PR、AZT、CAZ、CMZ、ABPC+MCIPC、ABPC+MDIPC、PIPC、IPM/CS、AMK、FOMのデータを収集した。

JANISとJVARMとの連携については、肉用牛、豚、肉用鶏、採卵鶏由来大腸菌2003年~2013年分のJVARMデータをエクセル形式で受理し、JANIS-JVARM連携用データベースに格納して、JVARMとJANISにおける薬剤耐性率の年次推移を比較した。JANISとJVARMで共通した抗菌薬が無い場合は、同系統の抗菌薬を比較した。

倫理面への配慮

JANIS検査部門データは統計法32条に基づく申請を厚生労働省に行い、承認を受けた上で利用した。

C．結果

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。サルモネラでは、アンピシリンに対して耐性を示すものが約7%程度あった。フォスфоマイシンに対する耐性は約1%から2%程度だった。セフトキシム、セフトチジム等の第三世代セファロスポリンに対する耐性株は1%未満だった。これらは経年的に耐性率は変化していなかった。レボフロキサシンに耐性を示す株は、2010年までは1%未満だったが、2011年は2.0%だった。

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チオフル/セフトキシムについては、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チオフル耐性とセフトキシム耐性も、同様の傾向を示しているが、2009年まではセフトチオフル、2010年以降はセフト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。

フルオロキノロン耐性率については、JANISではセファロスポリン系同様、過去10年間にわたり耐性率が顕著に上昇して

おり、2003年には約10%であった耐性率が2013年には30%を超えている。一方、JVARMデータではいずれの畜種においても過去10年間においてこのような耐性率の増加傾向は認めていない。

クロラムフェニコールは、ヒト臨床では使用は限定的であり、薬剤感受性試験実施数は少なく、2007年以降は公開情報での集計はしていない。JANISデータベース上の2013年の耐性率は約5%であり、10年間ほぼ変化ないと思われる。JVARMでは、豚由来株での耐性率が15-25%と高く、過去10年間同様の耐性率で推移していた。

テトラサイクリン/ミノサイクリンについては、ヒトでのミノサイクリン耐性率は10%以下であるのに対し、豚、肉用鶏由来株のテトラサイクリン耐性率は50%を超えていた。牛、採卵鶏由来株も20-30%のテトラサイクリン耐性率であった。

D. 考察

日本におけるリステリア症は、その症例の3/4以上が高齢者であり、かつその罹患率は年間1.00~1.60/100万人程度であると推定された。

サルモネラは、家畜や食肉から分離される株は第三世代セファロスポリン耐性が多いと報告されているが、患者からの分離株では1%未満と、状況が大きく異なった。少なくとも家畜で分離される耐性菌の状況は、そのまま人で分離される耐性菌の状況と関連するものではないことが明らかになった。

さらにJANISとJVARMの連携で詳細に解析した結果、人と家畜由来の菌株の耐性率は乖離があることが明らかになった。近年問題となっている大腸菌のセファロスポリン、フルオロキノロン系抗菌薬に対する継続的かつ著明な耐性化は、JANISヒト臨床分離株では明確に認められたが、JVARMのいずれの畜種由来株においても認められなかった。肉用鶏において2000年代後半にセファロスポリン系抗菌薬耐性が進行していたが、その後2010年代に入り、著明に低下していた。また、 β -ラクタム剤やフルオロキノロン系抗菌薬など、現在ヒトの臨床分野での使用頻度が高い抗菌薬については、JANISヒト臨床分離株の耐性率がJVARMの動物由来株よりも高かった。

一方、クロラムフェニコールやテトラサイクリン系など、以前はヒト臨床においても使用されていたが、現在は使用頻度が低いと思われる抗菌薬については、JVARMの動物由来株の耐性率が高い傾向が見られた。

家畜の薬剤耐性菌が食品を介してヒトに広まっていったと仮定した場合、家畜由来株での耐性率が先行し、そのあとをヒト臨床分離株の耐性率が追う形での相関がみられることが想定される。しかし、今回の研究において、そのような相関を認めた抗菌薬耐性は無かった。もう一つの可能性は、家畜由来株の薬剤耐性菌がなんらかの契機にヒト臨床株に入り込み、ヒトでのみ急速に広まった可能性である。これについては、耐性遺伝子の種類など、分子疫学的アプローチが必要になる。

ヒト臨床株におけるセファロスポリン系抗菌薬の耐性は、これまでの研究によりCTX-M型基質拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌の蔓延によるものであると考えられている。さらに、フルオロキノロンに耐性を示すCTX-M型ESBL産生大腸菌O25-ST131という特定のクローンが世界的に流行し、大腸菌の多剤耐性化に寄与していることも知られている。一方、JVARMの肉用鶏における耐性率の増加と減少については、鶏ブロイラーにおけるセフトオフルの適用外使用と2012年以降のその自主的規制の影響が考えられた。さらに、家畜由来株ではヒト臨床株に比較し、CTX-M型ESBL産生菌の割合が低く、AmpC β -ラクタマーゼ産生菌の割合が多いことが知られている。さらに、フルオロキノロン耐性がJVARMデータでは増加していないことは、大腸菌O25-ST131が家畜由来大腸菌においてはヒト臨床株に比べ少ないことを示唆する。ヒト臨床株と家畜由来株では耐性機序が異なる可能性があり、これはJANISやJVARMで現在集計している耐性率のみでは把握できない。今後は、家畜由来株とヒト臨床株の耐性菌の相関関係を検討するうえでは、同時期に分離された大腸菌の耐性遺伝子や分離株のタイピング解析を行うことが必要と思われる。

本研究において、薬剤耐性率の比較を行う上で最も問題となったのは、JANISとJVARMにおける測定抗菌薬の違いであっ

た。JANIS データは医療機関で測定されている薬剤感受性データを収集している。医療機関において感受性試験が実施される抗菌薬は、臨床的な必要性により決まるため、研究目的での追加が不可能である。特に動物用抗菌薬の薬剤感受性試験については今後も比較不可能である。一方、JVARM では実際に菌株を収集し、研究目的で薬剤感受性試験を実施しているため、追加等が可能である。今後は、比較対象とする抗菌薬を事前に調整する事により、より有用性の高い比較結果が得られると思われる。

家畜の薬剤耐性菌とヒト臨床株の薬剤耐性菌の相関を検討するうえでは、クロラムフェニコールやテトラサイクリンなど、過去 10 年にわたって、その耐性率が両方で大きな変化が見られない場合は、評価が難しい。その点では、大腸菌のセファロスポリン耐性やフルオロキノロン耐性は過去 10 年間でヒト臨床株の耐性率の上昇が顕著であり、解析対象としては得られる知見が多いと思われる。さらに、カルバペネム耐性大腸菌については、現在家畜由来株、ヒト臨床分離株ともに耐性率が極めて低いものの、ヒト臨床株において増加している可能性があり、その臨床的な重要性からも今後両方で注視していく必要がある。

E . 結論

JANIS と JVARM の連携用データベースを構築し、人と家畜由来の細菌の薬剤耐性を比較するシステムを構築した。過去 10 年間のみの比較では、動物由来株とヒト臨床分離株との耐性率推移に明らかな相関は認めなかったが、今後もシステムの改良を続けながら薬剤耐性の状況について監視を続ける必要がある。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

厚生労働省院内感染対策サーベイランス検査部門データを用いた本邦におけるリステリア症罹患率の推定. 山根 一和、鈴木里和 柴山恵吾 病原体微生物検出情報

(IASR) 33(9):247-8, 2012.

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

