

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
（総括）研究報告書
「環境中における薬剤耐性菌及び抗微生物剤の調査法等の確立のための研究」

研究代表者 金森 肇 東北大学大学院医学系研究科 総合感染症学分野 講師

研究要旨

国内外の河川、下水等の環境中から薬剤耐性菌が検出されており、ワンヘルス（人・動物・環境）の観点から環境の薬剤耐性（AMR）対策に関心が高まっている。環境中における薬剤耐性や抗菌薬の調査法が確立されておらず、本邦の環境中の薬剤耐性菌および抗菌薬の実態は明らかではない。本研究では薬剤耐性菌および抗菌薬の調査方法を確立することを目的とし、本邦における環境 AMR および残留抗菌薬の調査法の確立に向けた研究と実態調査を行った。環境 AMR モニタリングに資する下水処理場の放流水のメタゲノム解析法の標準作業手順書を確立し、各地方衛生研究所の協力を得て、全国的な環境水 AMR 調査を実施した。また、地域の病院排水の環境 AMR 調査、養豚場の下水の環境 AMR 調査、下水処理水および病院排水の抗菌薬分析を実施するとともに、国内および海外の環境 AMR 文献レビューとリスク評価を行った。人での医療関連感染やアウトブレイク事例、輸入感染症の原因となるカルバペネマーゼ遺伝子やコリスチン耐性遺伝子を保有する薬剤耐性菌が本邦の環境水から検出されていることから、さらに環境 AMR モニタリングを充実させ、ワンヘルスの観点から特定の薬剤耐性菌や耐性遺伝子が環境・動物・人の間で循環している可能性について理解していくことが重要である。環境中における薬剤耐性および残留抗菌薬の調査法を確立し、ワンヘルスの観点から環境 AMR に関する研究を継続していく必要がある。

研究分担者

黒田 誠 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター センター長
楠本 正博 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
細菌・寄生虫研究領域 ユニット長
渡部 徹 山形大学 農学部 教授
山口 進康 大阪健康安全基盤研究所 衛生化学部生活環境課 課長

研究協力者

馬場 啓聡 東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座
勝見 真琴 東北大学病院 検査部
関塚 剛史 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター
糸川 健太郎 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター
玉村 雪乃 農研機構動物衛生研究部門 細菌・寄生虫研究領域
渡部 真文 農研機構動物衛生研究部門 病態研究領域
上垣 隆一 農研機構動物衛生研究部門 病態研究領域
グリア・キルティ・シ 農研機構動物衛生研究部門 病態研究領域
西山 正晃 山形大学 農学部
本多 了 金沢大学 理工研究域
原 宏江 金沢大学 理工研究域
河原 隆二 大阪健康安全基盤研究所微生物部細菌課
安達 史恵 大阪健康安全基盤研究所衛生化学部生活環境課

A．研究目的

人、医療、動物、家畜はもとより、国内外の河川、下水等の環境中からも薬剤耐性菌が検出されており、ワンヘルス(人・動物・環境)の観点から環境の薬剤耐性(AMR)対策に関心が高まっている。抗菌薬の環境汚染による薬剤耐性の拡がりや人へのリスクが懸念されるが、人および動物に及ぼす影響に関する定まった見解はない。環境中における薬剤耐性や抗菌薬の調査法が確立されておらず、本邦の環境中の薬剤耐性菌および残留抗菌薬の実態は不明である。したがって、環境が人および動物に与えるリスクの定量評価・推定、薬剤耐性機序や伝播経路解明につながる調査法の確立が喫緊の課題である。

本研究班の研究目的は、以下の通りである。

1) 環境 AMR についての国内外の資料を収集し、文献レビューを実施する。2) 環境水の薬剤耐性を評価するための方法を確立し、本邦における環境水の薬剤耐性菌および残留抗菌薬の実態を調査する。3) 環境由来薬剤耐性菌のゲノム情報を解析し、本邦の臨床・家畜由来薬剤耐性菌のゲノム情報データベースと比較検討することで、薬剤耐性ゲノムの観点からワンヘルス・アプローチの完成を図る。4) 環境中の薬剤耐性や抗微生物薬が人および動物へ与える影響についてリスクアセスメントを行う。

B．研究方法

令和元年度においては、本邦における環境 AMR および残留抗菌薬の調査法の確立と実態調査を実施した(図 1、図 2)。また、国内外における環境中の薬剤耐性に関する現状と課題を明らかにするため、昨年度に引き続き、国内および海外の環境 AMR 文献レビューとリスク評価を行った(図 3)。

本研究班における研究代表者および研究分担者は、各研究課題である 1) 医療と環境の薬剤耐性に関する研究(金森) 2) 環境微生物ゲノム情報の取得(黒田) 3) 大都市圏の環境水調査および薬剤耐性菌の分離(山口) 4) 動物からの薬剤耐性菌の分離と解析(楠本) 5) 残留抗菌薬の検査・評価にかかる方針策定と提言(渡部) 6) 国内外の文献レビューとリスク

アセスメント(全班員)への取り組みを継続した。

(倫理面への配慮)

本研究は環境中における薬剤耐性の調査法を確立するための研究であり、個人が識別可能なデータは取り扱わなかった。個人情報を取り扱う一部の研究においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、当該研究を実施する施設の倫理委員会での審査・承認を得てから実施した。微生物ゲノムデータの取り扱いに関しては、セキュリティー対策を実施し、データを公表する際には個別の施設名が特定できないように配慮した。

1．医療と環境の薬剤耐性に関する研究

医療施設からの病院排水は下水処理場へ流入し薬剤耐性の供給源となりうるため、引き続き大学病院の下水における環境 AMR モニタリングを行い、薬剤耐性の状況を調査した。病院排水のメタゲノム解析により、病院排水由来の細菌種および薬剤耐性因子を検索し、分離された薬剤耐性菌の全ゲノム解析を行った。

2．環境微生物ゲノム情報の取得

水再生センター(下水処理場)の放流地点から放流水原液を採水し、次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析による生物種および薬剤耐性因子の配列同定までの作業手順書を作成した。また、東京近郊の水再生センター 8 箇所から採水した処理放流水からセフェム系薬剤耐性腸内細菌科細菌の分離を行い、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌のゲノム情報を解析した。

3．大都市圏の環境水調査および薬剤耐性菌の分離

大阪府内の下水処理場 2 地点および河川 2 地点において、2019 年の 3 月と 8 月に採水を行い、薬剤耐性菌を分離し薬剤耐性遺伝子を検索した。環境水中の薬剤耐性菌および耐性遺伝子の全国的なサーベイランスを行うために、地方衛生研究所全国協議会のネットワークを活かし、国内 32 ヶ所の地方衛生研究所から協力を得て、環境水のサンプリングおよび

メタゲノム解析を行った。

4．動物からの薬剤耐性菌の分離と解析

2018～2019年に北海道内170地点で採取した野生シカ糞便170検体から大腸菌を分離し、薬剤耐性を調査した。また、養豚場3農場で放流水が流入する用水路の上流側および下流側で採水し、メタゲノム解析法を用いて環境AMR調査を実施した。

5．残留抗菌薬の検査・評価にかかる方針策定と提言

山形県内の都市下水処理場からの放流水を計8回採水した。採取された水試料を固相抽出法により前処理した後、液体クロマトグラフタンデム質量分析計(LC-MS/MS)で測定した。また、病院排水で検出される抗菌薬の分析も行い、環境水中の残留抗菌薬との比較(種類や濃度レベル)を行った。宮城県内の病院排水中のカルバペネム系などの残留抗菌薬の検出頻度と濃度をモニタリングし、実態調査を行った。

6．文献レビューとリスクアセスメント

国内外の環境AMR文献レビューとリスク評価を行った。1)環境由来の薬剤耐性菌や残留抗菌薬が人・動物にどんな影響があるのか、2)環境、動物、人の中で共通する特定の薬剤耐性は何か、3)環境由来の薬剤耐性菌に曝露されることの人および動物へのリスクや曝露に対する介入策はあるのか等の問題点について文献を収集した。昨年度は国内の環境AMR文献レビューが不十分であったため、令和元年度においては本邦の環境中の薬剤耐性が人や動物に及ぼす影響について文献やデータベースを用いて検討した。また、海外の環境AMRに関するエビデンスを整理するために、U.S. Centers for Disease Control and Prevention(米国疾病予防センター)、UK Science & Innovation Network(英国科学イノベーションネットワーク)、およびWellcome Trust(ウェルカムトラスト)から発表された、「環境中の薬剤耐性に対するイニシアチブ(Initiatives for Addressing Antimicrobial Resistance in the Environment)」を翻訳し、海外における環境

AMRの現状と課題を分析した。

C．研究結果

1．医療と環境の薬剤耐性に関する研究

(1) 大学病院Aにおける病院排水のメタゲノム解析および分離された薬剤耐性菌の全ゲノム解析を用いて病院排水のAMRモニタリング体制を構築し、病院排水の薬剤耐性因子を明らかにした。

(2) 病院排水からカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌を分離したとともに、全ゲノム解析により *bla_{IMP-1}* と *mcr-9* を同時に保有する株を同定した。

2．環境微生物ゲノム情報の取得

(1) 環境AMRモニタリングに資する水再生センター(下水処理場)放流処理水のメタゲノム解析法の標準作業手順書SOPを確立した。

(2) 全国レベルの環境AMRモニタリングを実施するため、32カ所の地方衛生研究所から計54箇所の水再生センターの放流水を収集し、メタゲノム解析を行うとともに本邦の環境AMRの基準について検討した。

(3) 多摩川および東京湾岸に隣接する水再生センターの放流処理水から海外型カルバペネマーゼ(KPC-2, NDM-5)を保有する腸内細菌科細菌株を分離し、環境においても既に海外型の侵入を示唆するデータが得られた。

3．大都市圏の環境水調査および薬剤耐性菌の分離

(1) メタゲノム解析法では試料により検出率に差が見られたものの、アミノグリコシド、β-ラクタム剤、サルファ剤、テトラサイクリン耐性に係る薬剤耐性因子の検出が多かった。また、下水処理場放流水と下流河川における薬剤耐性因子の検出割合は同様であった。

(2) 3回の調査研究においてカルバペネマーゼ産生株が分離され、都市河川における定着の可能性が示された。また、都市河川水中にコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* を保有する腸内細菌が存在することを確認した。

4．動物からの薬剤耐性菌の分離と解析

(1) 2018年10月～2019年2月に北海道内128地点で捕獲した野生シカの糞便128検体から大腸菌を分離し、薬剤感受性試験を実施した。合計521株の大腸菌のうち、15株(2.9%)が薬剤耐性を示した。

(2) 処理水の放流状況が異なる3養豚場について、放流水と放流先の農業用水路の上流および下流側で試料を採取し、メタゲノム解析を行った。環境水中の薬剤耐性遺伝子の分布には養豚場からの放流水が強く影響している事例が確認された。特に、テトラサイクリン系およびスルホンアミド系抗菌剤や第四級アンモニウム塩は、すべての農場および調査時期で、放流水からの耐性遺伝子の負荷がみられた。

5. 抗菌薬の検査・評価にかかる方針策定と提言

(1) 環境水の中でももっとも高い濃度で抗菌薬が残留していると思われる下水処理水での実態調査を開始した。山形県内の下水処理場の調査では、毎月検出される抗菌薬の種類が類似していることが明らかになり、サルファメトキサゾール、オフロキサシンおよびレボフロキサシン、トリメトプリム、エリスロマイシンが高頻度で検出された。

(2) 病院排水・都市下水ともに、レボフロキサシンが高濃度かつ高頻度(>75%)で検出された。メロペネムとイミペネムは、検出頻度は7～27%と低く、濃度はそれぞれ0.013～1.138 $\mu\text{g/L}$ 、0.017～0.060 $\mu\text{g/L}$ であった。病院排水は都市下水に比べて検出濃度のばらつきが大きかった。

6. 文献レビューとリスクアセスメント

2018年度に収集した国内外の環境AMR文献計59報に続き、2019年度は国内の文献を中心に計59報を収集し、2018年度に構築した環境AMRの文献情報閲覧サイト(<https://gph.niid.go.jp/paper/env-amr>)に登録した。収集された論文は、医療や病院排水におけるAMRについての論文が13報、河川や下水処理場に係るAMRについての論文が25報、環境水中の残留抗菌薬に関する論文が12報、家畜や畜産場におけるAMRに関する論文が5報、その他に関する論文が4報あり、

そのうち少なくとも医療や病院排水におけるAMRについての論文7報、河川や下水処理場に係るAMRについての論文15報、家畜や畜産場におけるAMRに関する論文4報、その他に関する論文1報が国内からの報告であった。人・家畜および病院や畜産場からの排水、そして河川や下水処理場におけるAMRや残留抗菌薬の分布については、国内でも広く検討されていたが、排水や排水が流入する河川や下水処理場のAMRや残留抗菌薬が人や動物に与える直接的なリスクを明らかにした報告は見られなかった。

環境中の薬剤耐性に対するイニシアチブ現状と課題(原文: Initiatives for Addressing Antimicrobial Resistance in the Environment: Current Situation and Challenges. 2018)は2020年3月25日にAMR臨床リファレンスセンターwebsite(<http://amr.ncgm.go.jp/medics/2-8-1.html#sonota>)で公開された。環境中の耐性菌や抗微生物薬が人の健康に及ぼす影響については未解明な部分が多いが、少なくとも環境中の耐性菌への感染リスクは存在する。人および動物からの排泄物中には、薬剤耐性菌や抗菌薬が存在し、不適切な排泄物の処理はこれらによる環境汚染につながるため、基本的な衛生の維持がその予防に重要である。また、抗菌薬の製造過程で発生する廃棄物や、農薬に含まれる抗菌薬による環境汚染の可能性が以前から指摘されているが、これらに対するモニタリングや予防手段に関する検討は少なく、地域によってはその実態すら明らかでない。AMR拡散阻止のため、これらに対する世界規模の取り組みが必要である。

D. 考察

病院排水の薬剤耐性の調査法として、メタゲノム解析法と培養法を行い、病院排水由来の薬剤耐性菌のゲノム解析を行い、薬剤耐性の特徴を明らかにした。病院排水のメタゲノム解析では各薬剤耐性遺伝子の割合に一定の傾向はみられたものの、各薬剤耐性遺伝子の検出割合は異なっていた。培養法では国内で臨床上問題となるカルバペネマーゼ遺伝子やESBL遺伝子を同定した。病院排水のAMR

モニタリングを行う際には、メタゲノム解析法だけでなく、培養法を用いて臨床上問題となる薬剤耐性菌のゲノム解析も併用して行うことが有用であると考えられた。病院排水の人への薬剤耐性リスクに関する研究を継続していく必要がある。

環境 AMR モニタリングに資する作業手順書を作成し、さらに全国展開するための体制が整備された。メタゲノム解析による薬剤耐性因子の検出には課題があるが、収集した放流水を同一の作業手順書を使用して実施した広域の環境 AMR 調査であるため、ゲノム情報の比較解析により自治体特有の放流水による環境負荷の実態を薬剤耐性遺伝子レベルで明らかにすることができた。放流水からセフェム系耐性菌およびカルバペネマーゼ産生細菌を分離できることが示され、ESBL 産生大腸菌の健常者キャリアーの増加が懸念されている現状で健常者キャリアーと環境 AMR との関連性について検討する必要がある。このような環境 AMR モニタリングを継続的に実施することは、管轄地域で発生している薬剤耐性の状況を事前に探知するために有用であると考えられた。

大阪府内の下水処理場放流水と下流河川のメタゲノム解析によって検出されたβ-ラクタマーゼ関連遺伝子は GES、IMP、OXA 等が多数を占めたが、対象地域の医療機関から報告されるものとも異なっていた。メタゲノムで検出された耐性遺伝子の由来については、さらなる調査が必要である。メタゲノム解析による AMR の環境水中のモニタリングは、薬剤耐性遺伝子の全体像の把握や他地域との比較による地域特有の耐性遺伝子の検出に有用であると考えられた。また、培養法ではカルバペネマーゼおよび ESBL 産生腸内細菌科細菌が検出されたことから、検出感度に優れた独自の分離培養を同時に行い、大都市圏で問題となる環境中の薬剤耐性の状況を理解していくことが重要である。

動物の薬剤耐性調査では、昨年度に実施した国内 40 道府県の野生シカ糞便由来大腸菌における結果と同様に、北海道内においても野生シカにおける薬剤耐性菌の分布率が低いことが明らかになり、家畜との接触および薬剤耐性菌の伝達の機会は同程度であると考え

られた。また、養豚場の放流水による周辺の環境水への薬剤耐性負荷は農場によって異なっていた。放流水から検出された耐性遺伝子の種類や量は、概ね養豚場で使用される抗菌剤に類似していたが、共選択などの影響によって異なる例も認められた。環境調査を実施する際に、特定の耐性遺伝子が養豚場放流水由来の指標として活用できる可能性が示唆された。

環境水中の残留抗菌薬の調査では、比較的抗菌薬の濃度が高いと想像される下水処理水と病院排水の残留抗菌薬を測定した。下水処理水と病院排水で高頻度に検出される抗菌薬の種類が類似していることが明らかになった。このことは病院排水が合流する都市下水でも共通しており、環境水の残留抗菌薬の調査で対象となる抗菌薬を選択する上で重要なデータと考えられた。また、今回用いた分析方法によって環境水中の残留抗菌薬の実態調査が可能であることが示された。

環境 AMR に関する文献のレビューでは、国内における病院や畜産場の排水、および河川や下水処理場に分布する AMR や残留抗菌薬の実態の一部が明らかとなったが、排水中や、排水が流入する河川・下水処理場における AMR や残留抗菌薬の、人に対する直接的なリスクを示した報告はなく、排水や河川・下水処理場の AMR や残留抗菌薬を減少させる有効な介入策についても明らかではなかった。排水および河川・下水処理場における AMR および残留抗菌薬の継続的なモニタリングと、それらがもたらす人・環境への実際のリスク評価が今後必要と思われた。

環境中の薬剤耐性に対するイニシアチブより得られた海外のエビデンスを整理すると、以下の点が環境 AMR 対策として重要と考えられた。1) 廃棄物が適切に処理されていない場合、環境は抗菌薬および耐性菌で汚染される。2) 環境中の廃棄物、抗菌薬、耐性菌との関係および人間の健康への影響はよく理解されていない。3) 科学的根拠として抗菌薬や薬剤耐性因子は環境に拡散し、環境水中の耐性菌の曝露によって感染リスクが高まる。4) 耐性菌の人の健康へのリスクを理解するため、環境水のどこに、どれだけの耐性菌が存在しているか評価する。5) 環境水の耐性菌を測定するためにサンプリングと試験方法を評価し、

ブラクティスを標準化する。

E . 結論

薬剤耐性(AMR)アクションプランの目標達成に向け、厚労(人)・農水(動物)各分野の取り組みが実施されている中、環境中の薬剤耐性菌および残留抗菌薬の人・動物に与える影響を評価する手法を確立し、環境分野の薬剤耐性への影響を解明することは、ワンヘルス・アプローチの観点から薬剤耐性に関する施策を推進していくために非常に重要である。

平成 30 年度および令和元年度の研究成果を踏まえて、本研究班で次のような取り組みを継続していく。

(1) ワンヘルスの観点から環境・動物・人における特定の薬剤耐性菌や耐性遺伝子の循環についての研究を推進する。

(2) 本研究班の大都市圏の成果を踏まえ、環境 AMR モニタリングの全国展開へ向け、さらに協力体制を各自治体へ要請する。

(3) 環境(特に下水排水)の薬剤耐性および抗菌薬の状況を把握するための調査方法を確立する。

(4) 国内および海外の文献情報収集および評価を継続し、文献レビューを実施するとともに、環境中の薬剤耐性および抗菌薬の人および動物へ影響に対するリスク評価、介入の必要性に関する提言を行う。

本邦の薬剤耐性および抗菌薬の実態調査を充実させ、本研究結果と国内外の文献情報をもとにリスク評価を行い、環境中の薬剤耐性に必要な対策を明らかにしていく。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

論文発表

Sekizuka T, Inamine Y, Segawa T, Hashino M, Yatsu K, Kuroda M. Potential KPC-2 carbapenemase reservoir of environmental *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas*

caviae isolates from the effluent of an urban wastewater treatment plant in Japan. *Environ Microbiol Rep.* 2019 Aug;11(4):589-597. doi: 10.1111/1758-2229.12772. Epub 2019 May 31. PubMed PMID: 31106978; PubMed Central PMCID: PMC6851574.

Sekizuka T, Inamine Y, Segawa T, Kuroda M. Characterization of NDM-5- and CTX-M-55-coproducing *Escherichia coli* GSH8M-2 isolated from the effluent of a wastewater treatment plant in Tokyo Bay. *Infect Drug Resist.* 2019 Jul 23;12:2243-2249. doi: 10.2147/IDR.S215273. eCollection 2019. PubMed PMID: 31413601; PubMed Central PMCID: PMC6662510.

澁木理央, 西山正晃, Chiemchaisri Chart, Chiemchaisri Wilai, 渡部徹, 抗菌薬存在下での培養による活性汚泥中の ESBL 産生遺伝子の濃度変化, 土木学会論文集 G (環境), 75(7), III_309-III_320, 2019

渡部徹, 水中の薬剤耐性菌による健康リスク評価, 水環境学会誌, 43(A)(3), 99-102, 2020

Kanamori H, Aoyagi T, Kuroda M, Sekizuka T, Katsumi M, Ishikawa K, Hosaka T, Baba H, Oshima K, Tokuda K, Hasegawa M, Kawazoe Y, Kushimoto S, Kaku M. *Chromobacterium haemolyticum* pneumonia associated with drowning and river water as a source of infection, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2020 in press.

その他発表

黒田誠, 関塚剛史, 瀬川孝耶, 橋野正紀, 稲嶺由羽. Characterization of a *bla*_{KPC-2}-positive *Klebsiella pneumoniae* and *Aeromonas* spp. isolated from the effluent of urban wastewater treatment plants in Japan. 第 92 回日本細菌学会、口頭、札幌市

Global Genome Epidemiology Database (gGENEPID) 第 16 回日本台湾合同シンポ

ジ ウ ム The 16th Japan-Taiwan
Symposium on Infectious Diseases Tokyo,
口頭、東京

Global Genome Epidemiology Database
(gGENEPID), Makoto Kuroda, Regional
JPIAMR Workshop in Asia: Fostering
Knowledge on Clinical Epidemiology, AMR
Policy, Therapeutics and Diagnostics to
Combat AMR in Asia. Oral presentation.
Suwon in South Korea.

細菌ゲノミクスを支援する Global Genome
Epidemiology Database (gGENEPID)の開発
関塚剛史、谷津弘仁、糸川健太郎、黒田誠。
第 93 回日本細菌学会、口頭、名古屋市

金森肇. 溺水後に発症したクロモバクテリウ
ム感染症と河川の環境調査. 救急感染症フォー
ラム、仙台、2019 年 4 月

Kanamori H, Aoyagi T, Kuroda M, Sekizuka
T, Katsumi M, Baba H, Oshima K, Tokuda
K, Kaku M. Genomic analysis of
Chromobacterium haemolyticum causing
near-drowning pneumonia and
environmental investigation of river water
as a source. 31stICC/4thGCCMID, Dubai,
UAE November 2019.

安達史恵、関塚剛史、山口進康、倭正也、福
岡京子、黒田誠、河原隆二. 大阪府内で分離
された FRI 型カルバペネマーゼ産生
Enterobacter 属菌のゲノム解析. 第 31 回日
本臨床微生物学会, 金沢, 2020 年 2 月

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

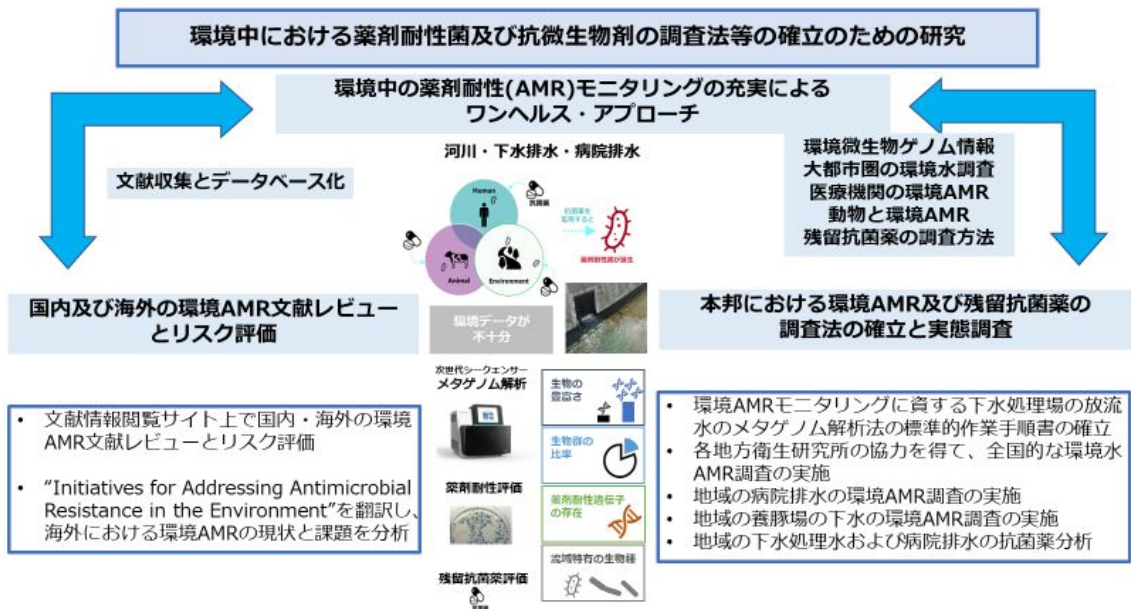


図1 環境中における薬剤耐性菌および抗微生物剤の調査法等の確立のための研究（令和元年度）



図2 環境水の薬剤耐性の調査法

環境AMR文献レビューとリスク評価

1. 海外および日本の環境AMR文献レビュー

- 国内外の現状を知る上で、環境AMR文献を収集し、環境水由来の薬剤耐性菌に曝露されることのヒト及び動物へのリスクや曝露に対する介入の有効性に関して評価する
- 論文要旨とともに環境AMR websiteで文献を共有する
- 日本の現状を知る上での環境AMR文献評価は行われていないため、日本の文献レビューとリスク評価を行う必要がある

2. US CDC & UK Wellcome Trust. Initiatives for Addressing Antimicrobial Resistance in the Environment: Current Situation and Challenges, 2018.

環境中の薬剤耐性に対するイニシアチブ：現状と課題

- 海外の現状を知る上で、US CDC & UK Wellcome Trust 2018のレポートを翻訳し、情報公開する
- Human and Animal Contamination 人と動物の汚染
- Antimicrobial Manufacturing Waste 抗微生物薬の産業廃棄物
- Antimicrobials Used as Crop Pesticides 農薬として使用される抗微生物薬

図3 環境 AMR 文献レビューとリスク評価

資料 1 令和元年度環境 AMR 文献一覧

論文名	概要
<p>石畝 史、京田 芳人、望月 典郎、布施田 哲也、重屋志 啓盛、泉谷 秀昌、渡辺 治雄. 多剤耐性 <i>Salmonella enterica</i> Serovar Newport における患者由来株と下水由来株との比較検討. 感染症誌. 2005;79:270-5.</p>	<p>2003 年に福井県内の下痢症患者および下水流入水から検出された多剤耐性 <i>Salmonella enterica</i> Serovar Newport について比較検討を行った論文。3 か所の浄化センターから採取された計 5 検体から計 9 株の blaCMY 陽性多剤耐性 S. Newport が検出され、このうち患者の住所地とは別の地域の浄化センター2 施設から検出の 3 株は薬剤感受性パターンおよび PFGE パターンが患者由来株と一致した。多剤耐性 S. Newport は広範囲に分布している可能性があり注意が必要である。</p>
<p>諏訪 守. 下水処理場における抗生物質耐性大腸菌の実態. バムサジャーナル. 2015;27:7-11.</p>	<p>関東圏内の下水処理施設 3 か所における流入下水および二次処理水中の抗菌薬耐性大腸菌を検出・測定し、その耐性遺伝子の保有状況について調査した論文。検出された大腸菌は多くがアンピシリン・テトラサイクリンに耐性を示すもので、レボフロキサシン耐性の大腸菌はそれらに比較し少なかった。家庭排水が主に流入する処理施設に比べ、病院排水の負荷の強い施設では多剤耐性大腸菌の存在割合が多かった。流入水に比べ二次処理水では多剤耐性大腸菌の存在割合が増加していた。また、多剤耐性大腸菌は、薬剤耐性のない大腸菌に比べ塩素消毒耐性が大きい傾向にあった。各種排水施設における薬剤耐性菌の、継続した調査・監視が重要である。</p>
<p>佐々木 美江、矢崎 知子、後藤 郁男、畠山 敬、渡邊 節、谷津 壽郎、齋藤 紀行. 宮城県の河川等における薬剤耐性菌. 宮城県保健環境センター年報. 2008;26:31-34.</p>	<p>宮城県の鳴瀬川水系および白石川水系を対象に、河川水中の薬剤耐性菌の分布を調査した論文。アンピシリン、クロラムフェニコール、カナマイシン、テトラサイクリン耐性の腸内細菌</p>

	<p>科細菌、緑膿菌および腸球菌が、養魚場や農地・畜産団地の下流域水中を中心に検出された。畜水産現場における薬剤耐性菌の出現状況および河川水中の薬剤耐性菌に対し今後更なる調査・検討が必要である。</p>
<p>Sachiko Nakamoto, Misaki Sakamoto, Kana Sugimura, Yuki Honmura, Yuki Yamamoto, Natsumi Goda, Hiroo Tamaki and Naoto Burioka. Environmental Distribution and Drug Susceptibility of <i>Achromobacter Xylosoxidans</i> Isolated from Outdoor and Indoor Environments. <i>Yonago Acta Medica</i>. 2017;60:67-70.</p>	<p>鳥取県西部の一地域における河川・池等の環境、および住居内の流し台や浴槽・下水からサンプリングされた水中より分離された <i>Achromobacter xylosoxidans</i> について、薬剤感受性の検討を行った論文。全 89 サンプル中、環境水中から 6 種、住宅環境から 3 種の <i>A. xylosoxidans</i> 株が分離され、このうち環境水中の 3 種、住宅環境中の 2 種は種々のアミノグリコシド系抗菌薬に対し耐性を示した。薬剤耐性傾向が強く、<i>A. xylosoxidans</i> は住環境および屋外に広く分布しており注意が必要である。</p>
<p>Ryota Gomi, Tomonari Matsuda, Masaki Yamamoto, Michio Tanaka, Satoshi Ichiyama, Minoru Yoneda, Yasufumi Matsumura. Molecular Characterization of a Multidrug-Resistance IncF Plasmid Carrying mcr-3.1 in an <i>Escherichia coli</i> Sequence Type 393 Strain of Wastewater Origin. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i>. 2019;54:524-6.</p>	<p>関西地区の下水から検出された ESBL 産生大腸菌 ST393(JSWP006)の IncF プラスミドについて解析した論文。コリスチン耐性遺伝子 <i>mcr-3.1</i> と他 15 種類(<i>qnrS1</i>, <i>floR</i>, <i>bla_{CTX-M-55}</i>, および <i>catA2</i> など)の耐性遺伝子を保有していた。<i>mcr-3.1</i> は中国で最初に発見されたが、日本の下水にもすでに存在していることが明らかになった。下水をはじめとする環境の薬剤耐性因子をモニタリングする必要がある。</p>
<p>Sachie Yomoda, Toyoji Okubo, Ayako Takahashi, Masami Murakami, Shizuko Iyobe. Presence of <i>Pseudomonas putida</i> Strains Harboring Plasmids Bearing the Metallo-β-Lactamase Gene <i>bla_{IMP}</i> in a Hospital in Japan. <i>Journal of Clinical Microbiology</i>. 2003;41:4246-51.</p>	<p>病院の排水管関連のカルバペネム耐性菌(IMP 産生 <i>Pseudomonas</i>)によるアウトブレイクを世界で初めて報告した論文。群馬大学医学部附属病院で 1997 年 1 月から 2001 年 12 月までの期間に <i>Pseudomonas putida</i> 83 株を分離した。27 株がカルバペネム耐性を示し、すべてが <i>bla_{IMP}</i> 陽性であった。排水管の拭き取りによ</p>

	<p>って <i>P. putida</i> 5 株を得られた。パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) で入院患者由来株と病院環境由来株で同一のパターンを示した。blaIMP 遺伝子は、接合伝達あるいは形質転換によって <i>Pseudomonas aeruginosa</i> のレシピエント株に全て移入可能で、カルバペネム耐性を付与した。</p>
<p>林 航、田中 隼斗、飯村 将樹、長野 則之、春日 恵理子、名取 達矢、松本 剛、磯田 達也、長野 由紀子. 病院内シンクから検出されたカルバペネマーゼ産生菌:薬剤耐性菌のリザーバーとしての病院内環境の重要性. 病原微生物検出情報. 2019;40:12-13.</p>	<p>国内の2つの医療施設で病棟洗浄用シンクや病棟汚水槽からカルバペネマーゼ産生菌が検出された事例について報告している。1. NDM 型産生菌の患者臨床材料からの検出履歴のない施設の病棟洗浄用シンクより検出された NDM-1 メタロ-β-ラクタマーゼ産生 <i>Acinetobacter pittii</i> (国内の医療環境から NDM-1 産生菌が検出された初めての事例)。2. High Care Unit (HCU) での1例の IMP-1 産生 <i>Enterobacter cloacae</i> 検出事例に基づき実施された病棟環境調査で汚水槽より検出された GES-24 カルバペネマーゼ産生 <i>Citrobacter freundii</i> (GES 型カルバペネマーゼはカルバペネム系薬の分解活性が低いいため、薬剤感受性試験のみでは見逃されることがあり、病棟汚水槽から医療環境へ拡散する可能性あり)</p>
<p>Kazuyumi Miyagi, Itaru Hirai. A survey of extended-spectrum β-lactamase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> in environmental water in Okinawa Prefecture of Japan and relationship with indicator organisms. Environmental Science and Pollution Research. 2019;26:7697-710.</p>	<p>沖縄県で河川水および未処理下水の ESBL 産生腸内細菌科細菌の調査を実施した論文。沖縄県の18の河川から36サンプル、4つの排水処理施設 (WWTP) に流れ込む10サンプルを収集し、分離株の菌種同定、ESBL 表現型および遺伝子型、PFGE 型を決定した。ESBL 産生菌141株のうち、14.9%が <i>bla</i>_{CTX-M-15}、54.6%が <i>bla</i>_{CTX-M-14} 型であった。これらは沖縄の病院分離株においても検出された。河川水と下水から</p>

	<p>分離した株 2 対において PFGE で関係する可能性のパターンを認め、環境から分離された ESBL 産生菌は人由来であることが示唆された。また、ESBL 産生菌は総生菌数 6.0×10^3 CFU/ml および糞便性大腸菌群 4.3×10^2 MPN/100ml で有意に検出されたため、これらが衛生指標として有用であるかもしれない。</p>
<p>Takashi Azuma, Kana Otomo, Mari Kunitou, Mai Shimizu, Kaori Hosomaru, Shiori Mikata, Mao Ishida, Kanae Hisatmatsu, Ayumi Yunoki, Yoshiki Mino, Tetsuya Hayashi. Environmental fate of pharmaceutical compounds and antimicrobial-resistant bacteria in hospital effluents, and contributions to pollutant loads in the surface waters in Japan. Science of the total environment. 2019;657:476-84.</p>	<p>病院排水から地表水への薬剤耐性菌の分布と寄与について研究した論文。病院排水、下水処理場、河川水における 58 の医薬品成分および 6 種類の薬剤耐性菌 (CRE、ESBL、MRSA、VRE、MDRA、MDRP) の分布を調査した。病院排水から下水処理場流入水への医薬品成分の負荷は 0.1% ~ 15% であったが、抗菌薬では下水処理場放流水から河川水への負荷は高く 60% と推定された。病院排水中に検出された薬剤耐性菌は 29 CFU / mL ~ 1,805 CFU / mL であり、病院排水から下水処理場流入水への薬剤耐性負荷は 0.1% ~ 5.1% と推定された。地表水中の医薬品成分や薬剤耐性菌の負荷として下水処理場の寄与は高かったが、高度な下水処理システムとしてのオゾン処理法は、広範囲の医薬品成分や薬剤耐性菌を効果的に除去した。水環境を安全に保つためには、地表水に放出される前に下水処理場および医療施設で環境汚染負荷を減らしていくことの重要性を示唆している。</p>
<p>東 剛志. 医療機関を対象にした新規水処理技術の開発. 薬学雑誌. 2018;138:289-96.</p>	<p>医療機関に由来する排水として公共下水道に放流される病院排水の現状、医薬品の存在実態、環境へのリスク評価、除去技術についての総説。病院排水の研究は世界的に見てもまだ限られており、国内での状況もほとんどわかって</p>

	<p>いない。病院排水中に存在する抗菌薬では、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、クラリスロマイシンが病院排水から高濃度で検出される。下水処理場の流入水に含まれる抗菌薬の成分は病院排水由来の負荷割合が高いため、河川に放流される医薬品成分の負荷を軽減するために、下水処理場における処理技術の向上だけでなく、医療機関でも公共下水道に放流する前に処理を行う必要性を示唆している。病院排水の処理技術として、生物処理、UV、過酸化水素、オゾン、およびそれらの組み合わせを用いた方法が期待されている。</p>
<p>Vanessa R. Marcelino, Michelle Wille, Aeron C. Hurt, Daniel González-Acuña, Marcel Klaassen, Timothy E. Schlub, John-Sebastian Eden, Mang Shi, Jonathan R. Iredell, Tania C. Sorrell, Edward C. Holmes. Meta-transcriptomics reveals a diverse antibiotic resistance gene pool in avian microbiomes. BMC Biology. 2019;17:31.</p>	<p>オーストラリアの野鳥の Gut microbiota。下水処理場近くの水を嗜む Ducks は ARGs が多く、南極のペンギンたちは少ない。</p>
<p>Esther-Maria Antão, Szilvia Vincze, Regina Hanke, Lukas Klimmek, Katarzyna Suchecka, Antina Lübke-Becker, Lothar H. Wieler. Antibiotic resistance, the 3As and the road ahead. Gut Pathogens. 2018;10:52.</p>	<p>AMR に関する 3As, Awareness, Availability, Alternatives のレビュー。例えば、静菌抗菌薬の Amphenicols と Macrolides の組み合わせは農業と臨床のなかで考慮すべき課題かもしれない。</p>
<p>Susan M. Joseph, Thomas Battaglia, Julia M. Maritz, Jane M. Carlton, Martin J. Blaser. Longitudinal Comparison of Bacterial Diversity and Antibiotic Resistance Genes in New York City Sewage. mSystems. 2019;4:e00327-19.</p>	<p>2015 年の 2,5,8 月の 3 回、New York City 地域 14 箇所の下水処理場の流入水 (raw sewage) を使用して、16S-metagenome, および ARGs の qPCR で評価している。もともと人口の多い地域なので、地域差は少なく、採取時期で多少変動あり。ARGs も <i>ermB</i>, <i>sul1</i>, <i>mecA</i></p>

	等一部限定なので、包括的な ARG 検出ができていないが、NYC のバックグラウンドが理解できる。
Junyan Qu, Yimei Huang, Xiaojun Lv. Crisis of Antimicrobial Resistance in China: Now and the Future. <i>Frontiers in Microbiology</i> . 2019;10:2240.	中国の AMR 問題を包括的にレビューされている。中国での報告内容、環境 AMR のことも盛り込まれている。
Grant R. Whitmer, Ganga Moorthy, Mehreen Arshad. The pandemic <i>Escherichia coli</i> sequence type 131 strain is acquired even in the absence of antibiotic exposure. <i>Plos Pathogens</i> . 2019;15:e1008162.	市中に蔓延する <i>E. coli</i> ST131 clone の特徴 (伝播、病原性、遺伝型、プラスミド) について簡潔にまとめられている。健常者キャリアーの増加傾向が全く止まらず、それが故に数多くの薬剤耐性因子を伝達しうる基盤となってしまう。このクローンを指標にすれば、伝播抑制・減少に貢献できる介入法を見つけることができるだろう。
Gabriela K. Paulus, Luc M. Hornstra, Nikiforos Alygizakisc, Jaroslav Slobodnik, Nikolaos Thomaidis, Gertjan Medema. The impact of on-site hospital wastewater treatment on the downstream communal wastewater system in terms of antibiotics and antibiotic resistance genes. <i>International Journal of Hygiene and Environmental Health</i> . 2019;222:635-44.	PharmaFilter・Membrane Bioreactor (Microfiltration) (MBR)・Ozonation (Ozon.)・Granulated Activated Carbon (GAC)・UV Treatment (UV) の組み合わせ等の処理能力を評価した論文。廃水処理法の論文は他にも沢山あるが、そのうちの 1 つ。抗菌薬および ARGs も評価している。
Xiaohui Liu, Guodong Zhang, Ying Liu, Shaoyong Lu, Pan Qin, Xiaochun Guo, Bin Bi, Lei Wang, Beidou Xi, Fengchang Wu, Weiliang Wang, Tingting Zhang. Occurrence and fate of antibiotics and antibiotic resistance genes in typical urban water of Beijing, China. <i>Environmental Pollution</i> . 2019;246:163-73.	北京近郊の病院と河川の抗菌薬と ARGs の判定。The concentrations of the 11 detected antibiotics ranged from not detected (ND)-16800 ng L ⁻¹ in diverse water samples from Beijing, and fluoroquinolones were detected at the highest concentration, especially in the hospital samples. と、病院排水が特に濃い。The relative abundance of most ARGs in

	<p>STPs exhibited a declining trend in the order of influent > secondary effluents > effluent. However, the relative abundance of sul 1, sul 2 and tetC in the effluent was higher than those in the influent. と、排水浄化でキレイになっているように見えるが、sul1 sul2 tetC の相対量は増加している。 Good removal efficiencies by treatment processes were observed for tetracyclines and quinolones, and low removal efficiencies were observed for sulfonamides and macrolides. 下水処理でテトラサイクリンとキノロンは減量しているが、サルファ剤とマクロライドの除去は不十分のようだ。</p>
<p>Kaitlyn R Kelly, Bryan W Brooks. Global Aquatic Hazard Assessment of Ciprofloxacin: Exceedances of Antibiotic Resistance Development and Ecotoxicological Thresholds. Progress in molecular biology and translational science. 2018;159:59-77.</p>	<p>世界各地の fresh surface water, groundwater, saltwater, treated municipal effluent, raw municipal sewage, treated hospital effluent, and raw hospital sewage のシプロフロキサシンの濃度測定を実施している。 ecotoxicological predicted no effect concentrations (PNEC) for ciprofloxacin in water として (100 ng/L つまり 0.0001 µg/mL) を設定している。</p>
<p>Manisha Lamba, Sonia Gupta, Rishabh Shukla, David W. Graham, T.R. Sreekrishnan, S.Z. Ahammada. Carbapenem resistance exposures via wastewaters across New Delhi. Environment International. 2018;119:302-8.</p>	<p>インド・ニューデリーの CRE 調査。 Among CRE isolates (n = 4077), 82%, 75%, 71% and 43% of the strains from hospitals, sewer drains, river samples, and STPs, respectively, contained <i>bla</i>_{NDM-1}, implying STPs have relatively fewer <i>bla</i>_{NDM-1} positive CRE in their effluents. The most common CRE isolates in the drains were <i>Pseudomonas putida</i> (39%) followed by <i>Acinetobacter baumannii</i> (20%) and <i>Pseudomonas montelli</i> (19%). とあり、</p>

	NDM-1 汚染が激しいことと、 <i>Pseudomonas</i> 属が主体となる CRE のよう。
Elena Buelow, Jumamurat R. Bayjanov, Eline Majoor, Rob J.L. Willems, Marc J.M. Bonten, Heike Schmitt, Willem van Schaik. Limited influence of hospital wastewater on the microbiome and resistome of wastewater in a community sewerage system. FEMS microbiology ecology. 2018;94:fiy087.	オランダの調査。病院排水は WWTP 流入水 Influent と細菌叢に大きな違いなく (16S-メタゲノム)、ARGs (qPCR 定量) は多少 病院排水が多め。Fig. 2b の縦軸が log10 で騙されそうだが、病院排水が明らかに高い。sul1, qacE の class 1 integron が多く、blaGES も多い。病院排水と WWTP 放流水との違いがみられない ARGs は自然界に広く存在するバックグラウンドだと思われる。
V.K. Arora, Kalpana Chandra, Mina Chandra. Occupational tuberculosis in sewage workers: A neglected domain. Indian Journal of Tuberculosis. 2019;55:3-5.	インドの下水処理場職員が 結核感染症 (TB) リスクが高いとの報告。抗酸菌は塩素耐性が強く、次亜塩素酸では殺菌できないため、インドのような排水汚染が高い地域では TB として露見したのではないか? では、日本の下水処理場の職員にどのようなリスクが考えられるのか? 調べるべきだろう。
Pablo Fresia, Verónica Antelo, Cecilia Salazar, Matías Giménez, Bruno D'Alessandro, Ebrahim Afshinnekoo, Christopher Mason, Gastón H. Gonnet, Gregorio Iraola. Urban metagenomics uncover antibiotic resistance reservoirs in coastal beach and sewage waters. Microbiome. 2019;7:35.	ウルグアイの首都モンテビデオでのビーチおよび下水処理場サンプルの比較ゲノミクス。当たり前のような相違が検出されている。サルファ剤および beta-lactam 耐性が顕著な違いを見せている。
QuocTuc Dinh, Elodie Moreau-Guigon, Pierre Labadie, Fabrice Alliot, Marie-Jeanne Teil, Martine Blanchard, Joelle Eurin, Marc Chevreuil. Fate of antibiotics from hospital and domestic sources in a sewage network. Science of Total Environment. 2017;575:758-	Antibiotic concentrations in the hospital effluent (from 0.04 to 17.9µg/L) were ten times higher than those measured in the domestic effluent (from 0.03 to 1.75µg/L), contributing to 90% of the antibiotic inputs to the WWTP.

66.	
<p>Marion Hutinel, Patricia Maria Catharina Huijbers, Jerker Fick, Christina Åhrén, Dan Göran Joakim Larsson, Carl-Fredrik Flach. Population-level surveillance of antibiotic resistance in <i>Escherichia coli</i> through sewage analysis. Euro Surveillance. 2019;24:pii=1800497.</p>	<p>スウェーデン・イエーテボリの 8 箇所の病院排水・大腸菌臨床株 (721 株) と 6 箇所の市中下水処理場・大腸菌株 (531 株) の薬剤感受性比較。病院の臨床分離株との感受性結果とも比較している。</p>
<p>東京都下水道局. 流域下水道における主要施策 2. https://www.gesui.metro.tokyo.lg.jp/business/kanko/kankou/2019tokyo/index.html</p>	<p>多摩川の水質調査。多摩川や柳瀬川では、河川水量の約 5 割を下水処理水が占めており、良好な水環境の形成には下水道の役割は重要となっています。平成 28 年には、約 463 万尾のアユが多摩川を遡上しています。多摩川の下流域では、河川水の半分が下水処理水で成り立っています。その 50 mL で ESBL が多く分離されます。</p>
<p>Sawako Ishibashi, Daisuke Sumiyama, Tomoko Kanazawa, Koichi Murata. Prevalence of antimicrobial-resistant <i>Escherichia coli</i> in endangered Okinawa rail (<i>Gallirallus okinawae</i>) inhabiting areas around a livestock farm. Veterinary medicine and science. 2019;00:1-6.</p>	<p>AMR の供給源として畜産場が考えられているが、畜産場からの AMR の拡散には、畜産場近辺に住む野生動物が関与していることが考えられる。そこで、畜産場近辺および森林地域で採取したヤンバルクイナの糞 (48 試料) から大腸菌を分離し、薬剤耐性について調査した。畜産場近辺で採取した糞 16 試料に大腸菌が存在し、そのうち 11 試料で薬剤耐性が認められ、5 試料では多剤耐性であった。一方、森林地域で採取した糞では 15 試料に大腸菌が存在し、そのうち 3 試料で薬剤耐性が認められ、3 試料で多剤耐性であった。これらの結果から、ヤンバルクイナは自然環境中において AMR を運んでいることが示された。ヤンバルクイナは絶滅危惧種であるが、その保護のための移送にあたっては AMR の拡散について留意すべきである。</p>

<p>畠山 敬, 矢崎 知子, 佐々木 美江, 渡邊 節. 畜産施設排水における薬剤耐性菌の動向. 宮城県保健環境センター年報. 2009;27:40-3.</p>	<p>抗菌剤の使用施設である養豚場において、使用している抗菌剤に対する耐性菌の存在実態と一般環境への拡散の可能性について検討するため、施設内の水処理の各工程、排水処理の各過程および公共用河川（上流、下流）で採水し、薬剤感受性試験を実施した。対象の菌は薬剤（LCM, TS, OTC, NFLX）に有効な菌（グラム陽性球菌と腸内細菌）を選定した。施設内では、高度耐性化を引き起こしていることが明らかとなった。さらに多剤耐性化した菌も多かった。一方、排水処理過程においては、処理が進むにつれて、菌数は減少し、感受性も変化していたが、LCM と NFLX 耐性菌の割合は変化していなかった。結果として、排水処理において、耐性菌に対する一定の除去効果を確認できた。</p>
<p>Satoru Suzuki, Naoki Makihara, Aya Kadoya. Tetracycline resistance gene <i>tet(M)</i> of a marine bacterial strain is not accumulated in bivalves from seawater in clam tank experiment and mussel monitoring. Science of the Total Environment. 2018;634:181-7.</p>	<p>二枚貝は大量の水をろ過する能力があり、消化管に食病原性細菌やウイルスを蓄積するが、遺伝子や DNA の蓄積に関しては定量化できていない。本論文では、海水から分離した多剤耐性株 04Ya311 株の伝達可能なプラスミド pAQU1 で運ばれる <i>tet(M)</i> を二枚貝が蓄積または分解するか、調べた。その結果、二枚貝が <i>tet(M)</i> を消化し、<i>tet(M)</i> が連続的に供給されても、二枚貝の腸内の残留 <i>tet(M)</i> は一定のままであった。また、<i>tet(M)</i> は年間を通して検出されるものの、ムラサキガイが蓄積する <i>tet(M)</i> は 4 月～10 月までは低濃度であった。これにより耐性遺伝子をもつ海洋細菌は二枚貝により消化される一方、その一部は残存していると示唆された。二枚貝の腸内の微生物群集は安定した状態を保っている可能性がある。</p>
<p>Yoshihiro Suzuki, Reina Hashimoto, Hui Xie,</p>	<p>河川環境における大腸菌の増殖と抗生物質耐</p>

<p>Emi Nishimura, Masateru Nishiyama, Kei Nukazawa, Satoshi Ishii. Growth and antibiotic resistance acquisition of <i>Escherichia coli</i> in a river that receives treated sewage effluent. <i>Science of the Total Environment</i>. 2019;690:696-704.</p>	<p>性獲得の可能性を明らかにするために、宮崎県で調査を実施した。下水放流水の上流および下流で、河川水、付着生物および堆積物を採取した。下水放流水中の大腸菌濃度は低かったが、その下流および付着生物では増加した。クロロフィル a の濃度も下流で増加していた。下水処理放流水は、大腸菌を河川へ直接的には供給していないものの、付着生物の成長を促進する栄養素を供給している。また、付着生物に存在するバイオフィームにいる細菌が、耐性獲得のホットスポットになっている可能性がある。これにより河川中の大腸菌のレベルが上昇し、抗生物質耐性大腸菌が出現する可能性が考えられる。</p>
<p>蜂谷 真基, 金子 直樹, 西川 可穂子. 東京都内の表層水に含まれる薬剤耐性菌に関する調査～薬剤耐性の傾向と分布から見えてくる現状～. <i>環境情報科学 学術研究論文集</i> 2018;32:313-6.</p>	<p>2016～2017年にかけて、東京都内の都市河川や湖沼の計20か所で薬剤耐性菌の有無を調査した。全ての調査地点で薬剤耐性菌が検出され、分離株86株のうち64%が ampicillin with sulbactam (SAM20)に、54%が clarithromycin (CLR15)に耐性を示した。</p>
<p>Masahiko Okai, Hanako Aoki, Masami Ishida, Naoto Urano. Antibiotic-resistance of Fecal Coliforms at the Bottom of the Tama River, Tokyo. <i>Biocontrol Science</i>. 2019;24:173-8.</p>	<p>東京・多摩川中流の底泥(水)の抗生物質耐性糞便性大腸菌の分布と耐性レベルを調査した。<i>Klebsiella sp.</i>と <i>E. coli</i> が主要な分離株で、多剤耐性の <i>E. coli</i> (ESBL 産生株) が1株検出された。多摩川での結果と下水を対象に行った同様の調査結果とを比較すると、<i>E. coli</i> においてカナマイシンを除く5剤 (AMP, AMX-CVA, TET, CHL, CIP) で薬剤耐性パターンが類似していた。カナマイシンの耐性割合が本調査のみ高かったのは、近くに動物公園があることが原因と考えられた。また表流水と中流の底泥水とを比較すると、中流の底泥水において糞便</p>

	<p>性大腸菌が多かった。他の調査では大腸菌数と耐性大腸菌数に相関が見られることから、河川調査においては、表流水と底泥水も調査することが推奨される。</p>
<p>Fumitaka Terahara, Hiroshi Nishiura. Fluoroquinolone consumption and <i>Escherichia coli</i> resistance in Japan: an ecological study. BMC Public Health. 2019;19:426.</p>	<p>JANIS サーベイランスシステムにより 2015 年から 2016 年、全国 47 都道府県におけるレボフロキサシン耐性大腸菌の事例に関する情報を収集した。また、医薬品販売データよりフルオロキノロン使用量に関する情報を得た。両者の関連を解析したところ全国的によく相関しており、西日本ではフルオロキノロンの使用量と耐性が共に高く、東日本では使用量と耐性が共に低かった。</p>
<p>田村 豊. 食用動物に由来する薬剤耐性菌の現状と対策. 環境感染誌. 2017;32:322-9.</p>	<p>農水省動物医薬品検査所で JVARM (国内の家畜衛生分野における耐性菌のモニタリング体制) を立ち上げた著者による、家畜由来耐性菌に関する総説。</p>
<p>菊地 利紀,菅原 ゆかり,植木 洋, 後藤 郁男. 宮城県内の大規模食鳥処理場における基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ産生大腸菌の分離状況. 日本獣医師会雑誌. 2018;71:655-9.</p>	<p>宮城県内の大規模食鳥処理場において、プロイラーと体 120 検体中 78 検体 (65%) から ESBL 産生大腸菌が分離された。検出された ESBL 遺伝子は blaCTX-M-1 group および blaCTX-M-2 group であり、CTX-M 型が主であった。また、菌の O 群血清型はロットによって異なり、分離された ESBL 産生大腸菌は各農場に由来し、生体搬入から内臓摘出までの処理工程で交差汚染は認められなかった。宮城県内の養鶏には ESBL 産生大腸菌が高率に浸潤しており、農場ごとの耐性菌対策や処理場での汚染拡大防止が重要である。</p>
<p>三浦 逸実, 西山 正晃, 浦 剣, Prayoga Windra, Chiemchaisri Chart, Chiemchaisri Wilai, 渡部 徹. 活性汚泥に存在するシプロフ</p>	<p>日本とタイの下水処理施設から採取した活性汚泥について、次世代シーケンサーを用いて細菌群集解析を行い、抗菌薬選択圧の下で生残す</p>

<p>ロキサシンと テトラサイクリンに耐性を示す細菌群集の探索. Journal of Japan Society on Water Environment. 2019;42:43-52.</p>	<p>る耐性菌の細菌群集を探索した。日本とタイでは汚泥細菌群集の組成がまったく異なっていた。タイの細菌群集にシプロフロキサシンを添加して培養すると（非添加に比べて）Enterobacteriaceae の割合が増加し、シプロフロキサシン耐性菌の存在が示唆された。また、テトラサイクリンを添加して培養すると増加した上位 10 種のうち 7 種が共通であり、多くの汚泥細菌にテトラサイクリン耐性が広がっていた。</p>
<p>浦野 直人, 石田 真巳, 岡井 公彦, 高塩 仁愛, 武井 俊憲. 水圏環境における多剤耐性菌の繁殖度調査. 科学・技術研究. 2019;8:13-22.</p>	<p>多摩川（水中）における多剤耐性菌の繁殖度調査に関する総説。耐性菌の生息は中流から下流にかけて高濃度、上流では急激に低濃度であったが、上流の方が高次の多剤耐性菌が検出された。中流における多剤耐性菌の大部分が大腸菌またはクレブシエラ属菌で、blaCTX-M-1 を持つ ESBL 産生大腸菌も分離された。また、水再生センター内の水路中の多剤耐性大腸菌群を調査したところ、菌群数は下水道からの流入水で高く、曝気槽水、浄化水、次亜塩素酸処理水と徐々に減少したが、最終的な流出水中でも生菌が存在していた。</p>
<p>Ayako Murata, Hideshige Takada, Kunihiro Mutoh, Hiroshi Hosoda, Arata Harada, Norihide Nakada. Nationwide monitoring of selected antibiotics: Distribution and sources of sulfonamides, trimethoprim, and macrolides in Japanese rivers. Science of the Total Environment. 2011;409:5305-12.</p>	<p>国内の主要な 37 河川において人および家畜で使用される抗菌剤（12 種類）の濃度を調べた。抗菌剤濃度は郊外より都市部が高く（主にマクロライド系抗菌剤）、畜産が盛んな地域のいくつかの河川では動物に使用されるスルホンアミド系抗菌剤が主に検出された。ほとんどの河川の下流域では人用抗菌剤の濃度が動物用抗菌剤を大きく上回っており、国内の河川の抗菌剤は主に都市部の下水処理場に由来する（家畜の排泄物由来の抗菌剤はそれほど河川に流入</p>

	しない)と考えられる。
Takashi Azuma, Natsumi Arima, Ai Tsukada, Satoru Hirami, Rie Matsuoka, Ryogo Moriwake, Hirotaka Ishiuchi, Tomomi Inoyama, Yusuke Teranishi, Misato Yamaoka, Yoshiki Mino, Tetsuya Hayashi, Yoshikazu Fujita, Mikio Masada. Detection of pharmaceuticals and phytochemicals together with their metabolites in hospital effluents in Japan, and their contribution to sewage treatment plant influents. Science of the Total Environment. 2016;548-9:189-97.	国内都市部の病院排水、その病院を処理区域に含む下水処理場の流入水、放流水、河川について、医療現場で使用される医薬品やその代謝物を調査した。調査した 41 成分中 38 成分が病院排水中に幅広い濃度で検出され、それらは下水処理場の流入水からも同程度から 1/10 程度の濃度で検出される傾向がみられた。下水処理場における処理前後で医薬品類の一部は除去されるが、抗菌剤を含む多くの成分は十分に除去されず、放流先の河川でも(概ね類似の)濃度で検出される傾向がみられた。一方、高度処理としてオゾンを用いている下水処理場の放流水では医薬品が検出されないか、検出されても極低濃度であった。
Takashi Azuma, Kana Otomo, Mari Kunitou, Mai Shimizu, Kaori Hosomaru, Shiori Mikata, Mao Ishida, Kanae Hisamatsu, Ayami Yunoki, Yoshiki Mino, Tetsuya Hayashi. Environmental fate of pharmaceutical compounds and antimicrobial-resistant bacteria in hospital effluents, and contributions to pollutant loads in the surface waters in Japan. Science of the Total Environment. 2019;657:476-84.	病院排水、下水処理場流入水、放流水、河川水中の医薬品混入量に関する 2016 年の論文(PubMed: 26802347)の続報で、同環境中の耐性菌として CRE、ESBL 産生菌、MDR アシネトバクター、MDR 緑膿菌、MRSA、VRE について調べている。これらの生菌数は病院排水と下水処理場流入水で最も多く、下水処理場放流水と河川水では 1/10 ~ 1/100 程度に減少していた。抗菌剤と同様に、通常の下水処理では耐性菌を完全に除去できない一方で、オゾン処理では検出限界以下にできていた。
Yasunori Suzuki, Miki Ida, Hiroaki Kubota, Tsukasa Ariyoshi, Ko Murakami, Makiko Kobayashi, Rei Kato, Akihiko Hirai, Jun Suzuki, Kenji Sadamasu. Multiple -Lactam Resistance Gene-Carrying Plasmid Harbored by <i>Klebsiella quasipneumoniae</i>	国内の下水処理場流入水より分離されたクレブシエラが、IncA/C2 プラスミド上にカルバペネマーゼ遺伝子(blaKHM-1)を保有していた。本プラスミドは 185 kb で、blaKHM-1 の他、blaOXA-1、blaCTX-M-2、blaDHA-1 も保有しており、大腸菌への伝達性も認められた。

<p>Isolated from Urban Sewage in Japan. <i>mSphere</i>. 2019;4:e00391-19.</p>	
<p>Xuelian Zhang, Yanxia Li, Bei Liu, Jing Wang, Chenghong Feng, Min Gao, Lina Wang. Prevalence of veterinary antibiotics and antibiotic-resistant <i>Escherichia coli</i> in the surface water of a livestock production region in northern China. <i>PLoS One</i>. 2014;9:e111026.</p>	<p>中国北部の農村河川において、12種類の獣医学に関連する抗菌薬とそれに対する大腸菌の感受性を調べた。耐性大腸菌の頻度と対応する抗菌薬の濃度の間には明確な関係はなく、水環境中の大腸菌の耐性は抗菌薬以外の因子に影響されているのであろう。</p>
<p>Jia Jia, Yongjing Guan, Mengqian Cheng, Hong Chen, Jiafa He, Song Wang, Zaizhao Wang. Occurrence and distribution of antibiotics and antibiotic resistance genes in Ba River, China. <i>The Science of the total environment</i>. 2018;642:1136-44.</p>	<p>中国・西安の河川において、7系列14種類の抗菌薬と23の関連耐性遺伝子を調べた。テトラサイクリン濃度はtet遺伝子と正の相関が見られたが、他の抗菌薬と耐性遺伝子の組み合わせにはいずれも有意な相関がなかった。</p>
<p>Xin Yu, Mengyu Zhang, Jiane Zuo, Xuchuan Shi, Xinyao Tang, Lei Chen, Zaixing Li. Evaluation of Antibiotic Resistant Lactose Fermentative Opportunistic Pathogenic Enterobacteriaceae Bacteria and <i>bla</i>_{TEM-2} Gene in Cephalosporin Wastewater and Its Discharge Receiving River. <i>Journal of environmental management</i>. 2018;228:458-465.</p>	<p>セファロスポリン排水の処理場とその処理水が放流される河川で、セファロスポリンの濃度とラクトース発酵性で日和見感染する腸内細菌(LFOPEB)の7つの抗菌薬への耐性と1つの耐性遺伝子を調べた。処理場流入水、処理水、河川からの分離株の耐性表現型は、残留セファロスポリンの影響を受けていた。</p>
<p>Tingting Fang, Hui Wang, Qijia Cui, Matt Rogers, Peiyan Dong. Diversity of Potential Antibiotic-Resistant Bacterial Pathogens and the Effect of Suspended Particles on the Spread of Antibiotic Resistance in Urban Recreational Water. <i>Water research</i>. 2018;145:541-51.</p>	<p>中国・北京の3か所の湖で耐性病原菌を培養法と分子生物学的手法の組み合わせで調べた。その結果を薬剤耐性因子(ARI)で整理することで、懸濁物質が耐性菌を保護して湖水中での長期生存を助けることを示した。</p>
<p>Belinda Huerta, Elisabet Marti, Meritxell</p>	<p>スペインの3か所の貯水池において、5種類の</p>

<p>Gros, Pilar López, Marcelo Pompêo, Joan Armengol, Damià Barceló, Jose Luis Balcázar, Sara Rodríguez-Mozaz, Rafael Marcé. Exploring the links between antibiotic occurrence, antibiotic resistance, and bacterial communities in water supply reservoirs. <i>The Science of the total environment</i>. 2013;456-57:161-70.</p>	<p>抗菌薬と関連する耐性遺伝子を調べ、その遺伝子が細菌群集の形成に果たす役割を評価した。その結果、マクロライド耐性に関わる遺伝子の存在と細菌群集構成に有意な相関があり、また、Actinobacteria と Firmicutes が耐性遺伝子を運搬し拡散している可能性が高いことが示された。</p>
<p>N.A. Sabri, H. Schmitt, B. Van der Zaan, H.W. Gerritsen, T. Zuidema, H.H.M. Rijnaarts, A.A.M. Langenhoff. Prevalence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a wastewater effluent-receiving river in the Netherlands. <i>Journal of Environmental Chemical Engineering</i>. 2020;8:102245.</p>	<p>オランダの下水処理水が放流される河川において抗菌薬（マクロライド、スルホンアミド、テトラサイクリン）と耐性遺伝子（<i>ermB</i>, <i>sul1</i>, <i>sul2</i>, <i>tetW</i>）、そして Class1 インテグロンを調べた。下水処理場から放流された耐性遺伝子は、河川水や底質で保存性があり、いくつかの栄養塩と正の相関が、溶存酸素と負の相関が見られた。</p>
<p>Nadine Czekalski, Radhika Sigdel, Julia Birtel, Blake Matthews, Helmut Bürgmann. Does Human Activity Impact the Natural Antibiotic Resistance Background? Abundance of Antibiotic Resistance Genes in 21 Swiss Lakes. <i>Environment international</i>. 2015;81:45-55.</p>	<p>スイスの 21 の湖において明確な汚染源のない地点で耐性遺伝子を調査した。<i>sul1</i> 遺伝子の存在量は流域にある下水処理水の処理水量と相関があり、<i>sul2</i> 遺伝子の存在量は富栄養化の状態と相関があった。一方で、微生物群集とは関連がなかった。</p>
<p>Julin Yuan, Meng Ni, Mei Liu, Yao Zheng, Zhimin Gu. Occurrence of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in a Typical Estuary Aquaculture Region of Hangzhou Bay, China. <i>Marine pollution bulletin</i>. 2019;138:376-84.</p>	<p>中国杭州の養殖池で池の水と底質、さらにその水源から 8 種類の抗菌薬と 11 種類の耐性遺伝子を調査した。底質中では抗菌薬の濃度と耐性遺伝子の存在量は相関があったが、池の水やその水源では相関が見られなかった。</p>
<p>Qiang Wang, Panliang Wang, Qingxiang Yang. Occurrence and Diversity of Antibiotic Resistance in Untreated Hospital</p>	<p>中国の病院排水から抗菌薬、耐性菌、耐性遺伝子、そして可動遺伝因子を調査した。いくつかの耐性遺伝子と可動遺伝因子の組み合わせ</p>

<p>Wastewater. The Science of the total environment. 2018;621:990-9.</p>	<p>(<i>intI1</i> と <i>qnrD</i> , <i>intI2</i> と <i>sul3</i> , <i>intI3</i> と <i>tetX</i> , Tn916/Tn1545 と <i>sul2</i> , ISCR1 と <i>sul3</i>) で相関が見られた。</p>
<p>Edina Szekeres, Andreea Baricz, Cecilia Maria Chiriac, Anca Farkas, Ocsana Opris, Maria-Loredana Soran, Adrian-Stefan Andrei, Knut Rudi, Jose Luis Balcázar, Nicolae Dragos, Cristian Coman. Abundance of Antibiotics, Antibiotic Resistance Genes and Bacterial Community Composition in Wastewater Effluents From Different Romanian Hospitals. Environmental pollution. 2017;225:304-15.</p>	<p>ルーマニアの Cluj 県で病院排水から 12 種類の抗菌薬と耐性遺伝子を調査した。抗菌薬ではベータラクタム系, グリコペプチド, トリメトプリムが, 耐性遺伝子では <i>sulI</i> 遺伝子と <i>qacE</i> 1 遺伝子の濃度が高かった。</p>
<p>Wenhui Qiu, Jing Sun, Meijuan Fang, Shusheng Luo, Yiqun Tian, Peiyao Dong, Bentuo Xu, Chunmiao Zheng. Occurrence of Antibiotics in the Main Rivers of Shenzhen, China: Association With Antibiotic Resistance Genes and Microbial Community. The Science of the total environment. 2019;653:334-41.</p>	<p>中国の深圳において河川水と底質の 20 種類の抗菌薬と関連する耐性遺伝子を調べた。底質中のスルファメトキサゾールの存在は, <i>Fusobacteria</i> が有する <i>bla_d</i> 遺伝子の増加を引き起こした。同様の正の相関がノルフロサキシシンと <i>eye</i> 遺伝子の間にも見られた。</p>
<p>Haiwei Huang, Siyu Zeng, Xin Dong, Dan Li, Ye Zhang, Miao He, Pengfei Du. Diverse and Abundant Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in an Urban Water System. Journal of environmental management. 2019;231-494-503.</p>	<p>中国の昆明において下水, 河川水, そして水道水から 17 種類の抗菌薬と関連する耐性遺伝子を調査した。いずれの抗菌薬についても, その濃度と関連する耐性遺伝子の存在量の間強い相関は見られなかった。</p>
<p>F Hernández, N Calisto-Ulloa, C Gómez-Fuentes, M Gómez, J Ferrer, G González-Rocha, H Bello-Toledo, A M Botero-Coy, C Boix, M Ibáñez, M Montory. Occurrence of Antibiotics and Bacterial Resistance in</p>	<p>南極圏の King George 島における下水と海水のサンプルについて 20 種類の抗菌薬とそれに対する耐性大腸菌を調査した。そのうち, トリメトプリムへの耐性率のみがその濃度と線形関係が見られた。</p>

<p>Wastewater and Sea Water From the Antarctic. 2019;363:447-56.</p>	
<p>Phan Thi Phuong Hoa, Satoshi Managaki, Norihide Nakada, Hideshige Takada, Akiko Shimizu, Duong Hong Anh, Pham Hung Viet, Satoru Suzuki. Antibiotic Contamination and Occurrence of Antibiotic-Resistant Bacteria in Aquatic Environments of Northern Vietnam. The Science of the total environment. 2011;409:2894-901.</p>	<p>ベトナムの河川、運河および池の水で調べた 12 種類の抗菌薬を調べた結果、スルファメトキサゾール濃度とそれに対する耐性率の間には有意な相関が見られた。一方、エリスロマイシン濃度とそれに対する耐性率の間には相関はなかった。</p>
<p>Sara Rodriguez-Mozaz, Sara Chamorro, Elisabet Marti, Belinda Huerta, Meritxell Gros, Alexandre Sànchez-Melsió, Carles M Borrego, Damià Barceló, Jose Luis Balcázar. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. Water research. 2015;69:234-42.</p>	<p>スペインの病院排水や都市下水が放流される河川において、シプロフラキサシンおよびオフロキサシンと <i>gnrs</i> 遺伝子、セファゾリンおよびセファタキシムと <i>bla_{TEM}</i> 遺伝子、クラリスロマイシンと <i>ermB</i> 遺伝子、スルファメトキサゾールと <i>sulI</i> 遺伝子のそれぞれの間で有意な相関が見られた。アジスロマイシンと <i>ermB</i> 遺伝子の間には相関がなかった。</p>
<p>Vishal Diwan, Ashok J Tamhankar, Rakesh K Khandal, Shanta Sen, Manjeet Aggarwal, Yogyata Marothi, Rama V Iyer, Karin Sundblad-Tonderski, Cecilia Stålsby-Lundborg. Antibiotics and Antibiotic-Resistant Bacteria in Waters Associated With a Hospital in Ujjain, India. BMC public health. 2010;10:414.</p>	<p>インドの病院排水や都市下水で調べた 7 種類の抗菌薬の濃度は、同じ下排水から分離された大腸菌のそれらの抗菌薬への耐性率と相関がなかった。</p>
<p>Edina Szekeres, Cecilia Maria Chiriac, Andreea Baricz, Tiberiu Szóke-Nagy, Ildiko Lung, Maria-Loredana Soran, Knut Rudi, Nicolae Dragos, Cristian Coman. Investigating Antibiotics, Antibiotic</p>	<p>ルーマニアの都市の影響を受けている地下水で調べた 14 種類の耐性遺伝子の濃度は、それらと関連する抗菌薬の濃度とは相関がなかった。</p>

<p>Resistance Genes, and Microbial Contaminants in Groundwater in Relation to the Proximity of Urban Areas. Environmental pollution. 2018;236:734-44.</p>	
<p>Jian Xu, Yan Xu, Hongmei Wang, Changsheng Guo, Huiyun Qiu, Yan He, Yuan Zhang, Xiaochen Li, Wei Meng. Occurrence of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in a Sewage Treatment Plant and Its Effluent-Receiving River. Chemosphere. 2015;119:1379-85.</p>	<p>中国の下水処理場からの放流水の tetB 遺伝子および tetW 遺伝子の濃度は、テトラサイクリンおよびオキシテトラサイクリンの濃度と有意な正の相関があった。一方で、キノロン耐性遺伝子とエンロフロキサシン濃度に負の相関があった。</p>