

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）

（分担）研究報告書

分担研究課題 「薬剤耐性ワンヘルスのデータ比較解析と文献レビュー」

研究分担者： 松永 展明 国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター

研究要旨

ヒト、医療、動物、家畜のみならず、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、ワンヘルスの観点から環境の薬剤耐性(AMR)対策が必要である。しかし、環境由来の薬剤耐性菌が生活環境へ循環し健康被害が認定された事例はなく、ヒトおよび動物に及ぼす影響に関する定まった見解はない。そこで、本分担研究では、環境曝露によるヒト及び動物へのリスクに対して国内外の資料を収集しレビューを実施した。

3つのリサーチクエスション（海外渡航による ESBL 伝播リスク、環境水からヒトへの薬剤耐性菌伝播リスク、ESBL に対するセファマイシン系抗菌薬の有効性）に基づき、レビューを行った。海外渡航による ESBL 伝播リスクについては、アジアへの渡航(OR=2.38, 95% CI=1.88 to 3.02)とアフリカへの渡航(OR=2.45, 95% CI=1.90 to 3.16)がリスク因子であることが示された。環境水からヒトへの薬剤耐性菌伝播リスクについては、環境水中の ARB または ARG にさらされるヒトのリスクとして、環境水でのレクリエーション、廃水処理施設 (WWTP) での作業、飲料水、溺水、津波による傷害などが挙げられた。環境水からヒトへの ARB 伝播の証拠として最も多かったのは、疫学的リスク評価であった。ESBL に対するセファマイシン系抗菌薬の有効性については、カルバペネム治療群に対して有意差を認めなかった(OR=1.87, 95% C.I. =0.98, 3.56)。

環境水中の薬剤耐性菌がヒトに伝播することが示唆された。しかし、文献数および質は現時点では十分ではなく、より説得力のある形で証明する必要がある。ゲノムシークエンスがコストおよび技術的に、比較的簡便に利用できるようになった現在、ヒトの検体から検出された耐性遺伝子が環境水中に存在し、さらにヒトへ循環するリスクを同定していくことが有用と考えられた。

研究協力者：

石岡 春彦 国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター
自治医科大学付属病院 感染症科

A. 研究目的

近年、ヒト、医療、動物、家畜のみならず、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菌拡大とヒトへのリスクが懸念される中、現状では、環境由来の薬剤耐性菌が生活環境へ循環し健康被害が認定された事例はなく、ヒト

および動物に及ぼす影響に関する定まった見解はない。そこで、環境がヒト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げる調査法の確立が急務である。

本研究では、環境由来の薬剤耐性菌や残留抗菌薬がヒト・動物にどんな影響があるか、環境、動物、ヒトの間で共通する特定の薬剤耐性は何か、環境曝露によるヒト及び動物へのリスクは存在するのか、曝露に対する介

入の有効性はどの程度なのかなどのリサーチクエスチョンに対して国内外の資料を収集し、レビューを実施する。最終的には、バイアスを評価し分析・統合を行うことを目的とする。

B. 研究方法

環境由来の薬剤耐性菌がヒトや家畜の感染症に及ぼす影響について文献の情報収集および評価を行う。国内外の文献情報をもとにレビューを行った後、環境・ヒト・動物由来の薬剤耐性及び残留抗菌薬に関する本研究成果を解釈し、リスクアセスメントを実施する。具体的には以下の方法を用いて実施する。

1) 文献データベースの構築

一般環境由来の薬剤耐性菌がヒトや家畜の感染症に及ぼす影響に関する研究論文を収集し、バイアスを評価し分析・統合の上、文献データベースを構築する。3つのリサーチクエスチョン（a. 海外渡航による ESBL 伝播リスク、b. 環境水からヒトへの薬剤耐性菌伝播リスク c. ESBL に対しするセファマイシン系抗菌薬の有効性）に基づき、以下の2通りの方法で文献検索を実施する。

【方法1：キーワードを設定する方法】

関連の強いと考えられる文献検索キーワードを5つほど選定し、研究論文検索サイト（PubMed/MEDLINE、The Cochrane Library、医中誌 Webをはじめ、google scholar、semantic scholarなど）により、本業務の目的と関連の深いと考えられる文献を探索的に抽出する。

【方法2：既存の関連報告書を起点とする方法】

既存の関連報告書の引用文献を調べ、本業務の目的と関連性の強い文献を抽出する。

2) 文献レビューの実施

1)で収集した文献について、関連部分の要

約を作成する。

3) リスクアセスメントの実施

令和4年度以降に、2)の文献レビューをもとに、一般環境（水圏・土壌）由来の薬剤耐性菌がヒトや家畜の感染症に及ぼす影響について考察及び評価を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は特に個人情報を取り扱うものではなく、研究対象者に対する人権擁護や不利益性・危険性の排除は同意説明についての配慮は不要である。

C. 研究結果

a. 海外渡航による ESBL 伝播リスク

関連する検索式を用い、226文献を抽出し、ヒトへのリスク、海外渡航関連、便中の ESBL 産生菌保菌を対象とするとともに会議録などを1次スクリーニングにて除外し、34文献に対して論文を精読した結果、6文献が該当した。

アジアへの渡航(OR=2.38, 95% CI=1.88 to 3.02)とアフリカへの渡航(OR=2.45, 95% CI=1.90 to 3.16)がリスク因子であることが示された（図1、2）。

b. 環境水からヒトへの薬剤耐性菌伝播リスク

関連する検索式を用い、183文献を抽出し、薬剤耐性菌もしくは薬剤耐性遺伝子が含まれ、環境水に関連があり、環境水からヒトへの伝播に関する文献を対象とするとともに会議録などを1次スクリーニングにて除外し、新たに文献を加え精読した結果、8文献が該当した。

環境水中の ARB または ARG に暴露されるヒトのリスクには、環境水中でのレクリエーション、廃水処理施設での作業、溺水、津波による溺水が含まれた。環境水からヒトへの ARB 伝播の最も一般的なエビデンスは、疫学的リスク評価であった。8件の論文のうち、

ヒト試料から分離された同じ ARB または ARG が環境水からも検出されたことを示したのは 3 件のみであった (図 3)。

c. ESBL に対しするセファマイシン系抗菌薬の有効性

関連する検索式を用い、194 文献を抽出し、ESBL 血流感染症においてセファマイシンの効果を確認したもの、予後の記載があるもの、を対象とするとともに感受性のみ記載された文献については、スクリーニングにて除外し精読した結果、5 文献が該当し、台湾 (3 件) と日本 (2 件) の文献であった。

大腸菌は全体の 54.0% (409/757)、クレブシエラ属は 40.0% (303/757) であった。日本におけるセファマイシン投与群では 69.4% (59/85 例) にセフメタゾールが投与されていたが、台湾におけるセファマイシン投与群ではフロモキシセフのみが選択されていた。ESBL 血流感染症に対するセファマイシン治療とカルバペネム治療の予後については、有意差を認めなかった (オッズ比 [OR] 1.87 ; 95% 信頼区間 [CI] 0.98-3.56、 $p=0.10$)。原因菌別の解析では、クレブシエラ属菌による BSI 患者では、大腸菌による BSI 患者よりも死亡率が高かった (OR 5.16、95%CI 3.03-8.78) (図 4)。

D. 考察

a. 海外渡航による ESBL 伝播リスク

対象論文数が少ないこと、当該地域の中でも国レベルでのリスク差異があることは、リミテーションとして残るが、本研究は 2020 年までの文献を対象としており、最も新しい報告である。海外渡航の際の安全管理の一つとして、薬剤耐性菌を持ち込まない注意喚起を行う上で、有用と考えられた。

b. 環境水からヒトへの薬剤耐性菌伝播リスク

薬剤耐性菌の環境水からヒトへの感染を示すエビデンスとしては、疫学的リスク評価の

分析が最も多かった。また、溺水や津波による感染症患者を対象とした研究では、環境水との直接接触によるエビデンスが示された。しかし、ヒトのサンプルから分離された同じ ARB または抗菌薬耐性遺伝子が環境水でも検出されたことを示したのは 3 件のみであった。環境水中の ARB がヒトに感染する可能性があることが示唆された。

c. ESBL に対しするセファマイシン系抗菌薬の有効性

セファマイシンの販売国の影響から、2 か国の文献が対象となった。全体でセファマイシンがカルバペネムに劣らない結果を認めたことは、薬剤耐性菌感染症の治療選択が増える観点から重要である。フロモキシセフについてはさらなる検討が必要である。遺伝子タイプや医療状況も鑑み、更なる調査が必要と考えられた。

E. 結論

環境水中の薬剤耐性菌がヒトに伝播することが示唆された。しかし、文献数および質は現時点では十分ではなく、より説得力のある形で証明する必要がある。

ゲノムシーケンスがコストおよび技術的に、比較的簡便に利用できるようになった現在、ヒトの検体から検出された耐性遺伝子が環境水中に存在し、さらにヒトへ循環するリスクについて、文献が著増していることから、改めて調査していく必要が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

なし

その他発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

む)

なし

図 1. アジアへの渡航による ESBL 伝播リスク

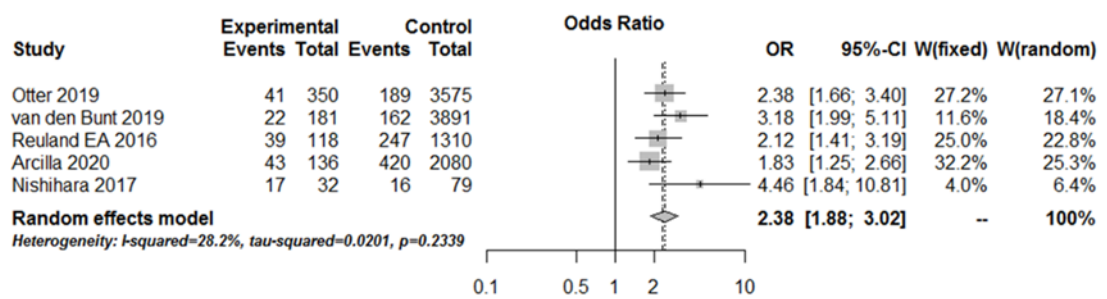


図 2. アフリカへの渡航による ESBL 伝播リスク

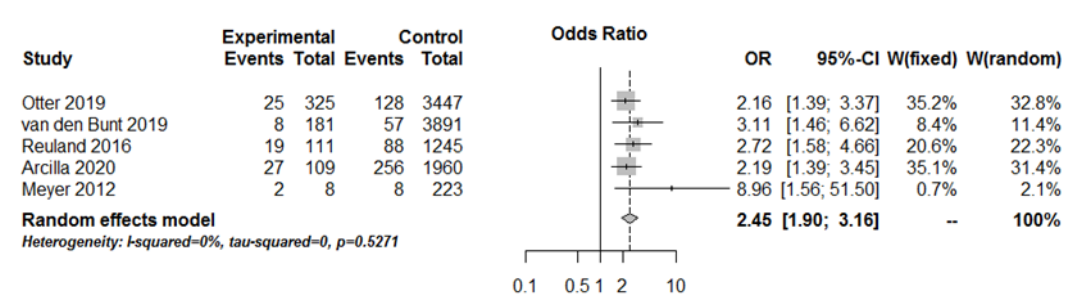


図 3. 文献選定フロー（環境水からヒトへの薬剤耐性菌伝播リスク）

Study	Risk for exposure to ARB	Evidence of ARB-transmission from environmental water to human	Detection of ARB or ARG in environmental water	Sampling of the environmental water
Engberg J 2004	Recreation	Swimming was associated with an increased risk for quinolone-resistant infections.	N	N/A
Søraas A 2013	Recreation	Swimming the past year was significantly associated with UTI.	N	N/A
van den Bunt G 2019	Recreation	Swimming in seawater was a significantly higher risk in patients with ESBL.	N	N/A
Leonard AFC 2018	Recreation	Surfers had significantly higher risk for acquiring ARB than non-surfers.	Y	Water samples were collected around the surfing area, more than 3years before sampling of fecal samples
Zieliński W 2021	WWTP	Higher concentration of ARGs was detected in samples from the wastewater treatment plant employees than those from the control.	Y	Untreated and treated wastewater samples were collected. The water samples were prepared at the same day as obtaining the human samples.
Rodríguez-Molina D 2021	WWTP	A sub-analysis demonstrated that WWTP workers or its nearby residents were at significantly higher risk of carrying ARB than distant residents.	N	N/A
Laurens C 2018	Drowning	<i>E. Asburiae</i> carrying a plasmidic blaIMI-2 gene caused bacteremia 5 days after drowning in a river. Clinical and river strains displayed identical PFGE profiles.	Y	Water sample was prepared 1 month later from the same river as occurring the drowning.
Maegele M 2005	Tsunami	Injured tissues were infected highly resistant bacteria.	N	N/A

図 4. 患者背景（ESBL に対するセファマイシン系抗菌薬の有効性）

First Author	Year	Country	Cephameycins	Carbapenems	Bacteria	Sample size	Mortality(N)	Mortality (%)
Matsumura Y [9]	2015	Japan	Cefmetazole or Flomoxef	Carbapenems	<i>E. coli</i>	113	8	7.1
Yang CC [10]	2014	Taiwan	Flomoxef	Ertapenem	<i>K. pneumoniae</i>	64	38	59.4
Fukuchi T [11]	2016	Japan	Cefmetazole	Carbapenems	<i>E. coli</i> (93 %) <i>K. pneumoniae</i> (3 %) <i>K. oxytoca</i> (3%)	69	6	8.6
Lee CH [12]	2015	Taiwan	Flomoxef	Carbapenems	<i>E. coli</i> (40.1 %) <i>K. pneumoniae</i> (59.9 %)	265	61	18.3
Lee CH [13]	2018	Taiwan	Flomoxef	Ertapenem	<i>E. coli</i> (52 %) <i>Klebsiella</i> species (30.1 %) <i>P. mirabilis</i> (8.9 %)	246	41	16.7