

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(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

ESBL 産生大腸菌の動向把握と薬剤耐性因子の伝播機序の解明

研究分担者 広島大学大学院医系科学研究科 細菌学教室 松尾美樹

研究要旨

アジア各国から分離した薬剤耐性菌分離株の性状比較を行うために、広島大学病院・長期療養施設からの分離耐性菌のゲノム解析を行った。  
アジア諸国とのサーベイランスシステムの構築のため、海外3機関(マレーシア、ベトナム、インドネシア)と大学間協定を締結した。

A. 研究目的:

1) アジア各国のサーベイランスシステムの構築を支援するために、WHO/OIE/FAO が推進する三輪車サーベイランス (ESBL 大腸菌に関するヒト、動物、環境における調査) の実施を希望する国と協力し、サーベイランス体制構築のための技術支援を行うとともに、各国で得られたサーベイランスデータを効率的に集計してレポートを作成し、WHO の求める集計データを作成可能な環境を構築する。各国で分離した薬剤耐性菌株を収集・保存をし、ゲノム解析を行い、薬剤耐性菌の分離状況やゲノム情報等を各国の担当者と共有することで、サーベイランスシステムの構築・強化を図る。

2) 日本国内での薬剤耐性菌サーベイランスシステムである JANIS システムでカバーできない在宅歯科医療利用者やデイケア通所者の薬剤耐性菌情報を明らかにすることで、国内の薬剤耐性菌情報をより詳細にすることで、AMR 対策の向上を図る。さらに海外耐性菌との性状比較を行うことにより、耐性菌の世界的な動向を把握する

B. 研究方法:

1) アジア 3 各国との共同研究に基づく耐性菌の分離

アジア諸国とのサーベイランスシステムの構築のため、研究プロジェクトに関する大学間協定の締結・送金作業を進める (マレーシア クリニカル・リサーチ、インドネシア マタラム大学、ベトナム 陸軍病院)。

2) 昨年度までに国立感染症研究所に移送された海外耐性菌の性状解析を行うため、広島大学への

移送手続きを進める。

3) 国内耐性菌の性状解析

4 施設 (内 3 施設はデイケア、1 施設は在宅介護) の患者の口腔から、種々の選択培地を用いて分離した。MALDI TOF-MS で菌種を同定し、NGS 解析を行い、耐性遺伝子の保有状況を検証した。

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会で承認済みである (E2022-0092)

C. 研究結果:

1) アジア 3 各国との共同研究に基づく耐性菌の分離

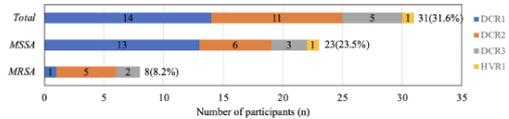
提携を結んだアジア 3 カ国においては、AMR サーベイランスの構築や AMR に関するネットワークの構築のための資金の支援を行った。また、インドネシア、マレーシア、ベトナムから輸送されたサンプルについては、耐性菌株分離ならびに NGS 解析が終了した時点で広島大学に順次輸送するための契約の準備を行なった。

2) 海外分離耐性菌との比較解析に向けた国内分離耐性菌の解析

広島県在宅医療を受ける 4 施設 (内 3 施設はデイケア DCR、1 施設は在宅介護 HVR) 98 名の口腔から MRSA は 31 名 (31.7%)、第 3 世代セファロsporin 耐性グラム陰性細菌 (GNARB) は 18 名 (17.8%) から分離された。分離状況を図 1 に示す。GNARB で最も多かったのは

*Stenotrophomonas maltophilia* であり、分離菌は全て *bla*<sub>1</sub> タイプの β-ラクタマーゼを認めた。

A. *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA).



B. Gram-negative 3rd-generation Cephalosporine/carbapenem-resistant Bacteria.

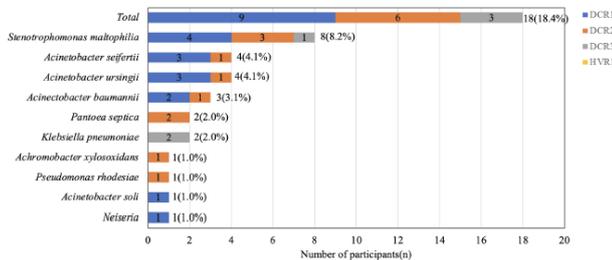


図1 在宅医療施設における口腔内から抗生物質耐性菌の分離

口腔内 ARB と臨床状態との関連を解析した結果、*S. aureus*/ MRSA の分離は義歯の状態と相関し、GNARB の分離は経管栄養と相関していた。*S. aureus* の抗菌薬耐性遺伝子、抗菌薬感受性、病原性遺伝子との関係を図2に示す。

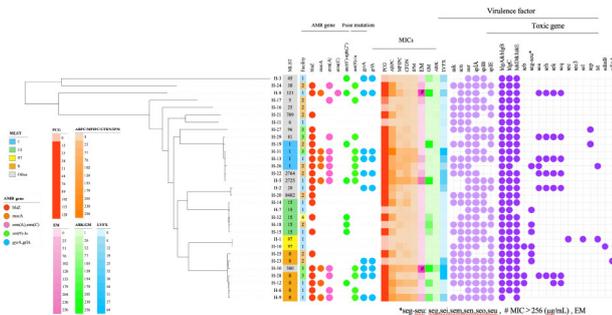


図2 系統解析と抗菌薬耐性遺伝子との関連性、抗菌薬の感受性および病原性遺伝子

耐性遺伝子保有率は関連抗菌薬耐性と関連する傾向を認めたが、病原性因子分布状況はその他の素因との間に特徴的な相関は認めなかった。これらの結果については2024年度に Scientific reports に掲載された。

また、昨年度までの研究で長期介護施設からも同様に GNARB 分離を行っており、図3は、在宅医療 (HHC) と長期介護施設間 (LTCF) で分離された GNARB の種数と種別の比較である。

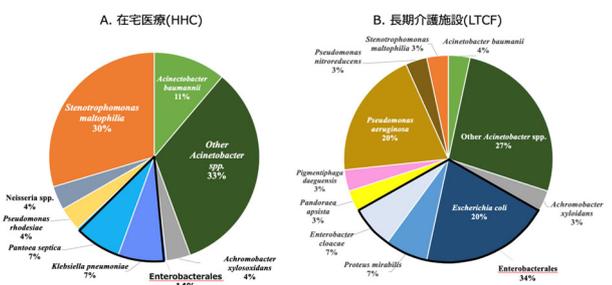


図3 在宅医療施設と長期介護施設で分離されたGNARBの種数と種別の比較

注目すべきは、HHC と LTCF の対象者の中で、各分離菌種の検出率が異なり、HHC では *S. maltophilia* の分離率が高く、*Enterobacteriales* の分離率が低かったことである。*S. maltophilia* は HHC では 9.9% (n= 10)、LTCF では 0.7% (n= 1) で検出された。

D. 考察:

本年度は新たにアジア3カ国(マレーシア クリニカル・リサーチ、インドネシア マタラム大学、ベトナム 陸軍病院)への業務委託契約を完結し、耐性菌サーベイランスシステムの構築と耐性菌採取ならびに輸送に係る支援を行い、当該国でのシステム構築のための整備は着実に進みつつある。しかし、サーベイランスシステムを該当国で定着させるためには、これから先も引き続き各国間での交流、情報交換が必要である。日本とアジア3カ国の実地責任者間でプロトコルの確立と浸透に向け、よりスムーズな耐性菌サーベイランスシステムの確立が必要になる。

また海外業務提携国からの菌株は感染研への輸送が始まっている。NGS解析、菌株同定が終了した菌株について、広島大学への移送手続きを開始した。手続き終了後、これらの耐性菌は、国内耐性菌との性状解析の比較を行うことで、国間における特異性の検討、また情報共有を積極的に行うことで、アジアにおける耐性菌の知識の周知や予防が必要である。

広島県在宅医療を受ける4施設の耐性菌調査ならびに解析を行った。口腔内耐性菌と臨床状態との関連性として、*S. aureus*/ MRSA の分離は義歯の状態と相関していた。*S. aureus* は義歯表面に付着することが報告されており、機械的に損傷した義歯や適合不良の義歯は頻繁な着脱により手指との接触が増え、義歯の洗浄が困難なため、*S. aureus* が付着しやすい環境であると考えられる。口腔における *S. maltophilia* の高い有病率は、複合的な口腔内因子、全身的な自立、および生活環境の影響を受けている可能性が考えられる。

E. 結論

アジア3か国の大学と国立感染症研究所と共に共同研究契約を結んだ。海外と日本との比較検討を行うため、今年度は国内分離株としてデイケアや在宅介護患者の口腔から分離した耐性菌の耐性遺伝子の保有状況の解析を行った。特徴として、口腔において *S. aureus* や *S. maltophilia* の高い有病率である。*S. aureus* については、STと病原性因子との関連性はなく、介護を受ける対象者特異的な病原株が存在している可能性は低いが、一般的な健康人との分離率に比較し高い分離率であることから注意を要する。*S. maltophilia* は病原性の低い環境細菌であるが、感染しやすい宿主では高い罹患率と死亡率を示すことから注意を要する。

F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

在宅医療サービス利用者における口腔由来多剤耐性菌に関する論文をリリースした。「Oral colonization of antimicrobial-resistant bacteria in home health care participants and their association with oral and systemic status」  
Nishihama et. al., Sci Rep., 5776.  
doi: 10.1038/s41598-025-90037-9. 2025

### 2. 学会発表

第 98 回日本感染症学会学術講演会第 72 回日本化学療法学会総会 合同学会、第 97 回日本細菌学会総会にて、在宅医療サービス利用者における口腔由来多剤耐性菌の検出状況に関して、医療情報との関連性を踏まえて、ポスター及び口頭発表を行った。

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし