

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10013

研究課題名(和文)人・動物・環境を包括的に含む薬剤耐性菌による健康影響評価に関する検討

研究課題名(英文)The research about the potential impacts of the resistant organisms exist in humans, animals, food and the environment to the human health

研究代表者

古屋 博行(Furuya, Hiroyuki)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：10276793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：動物への抗菌剤の使用による耐性菌または耐性決定因子が、食用動物の食肉等を經由して人に感染するリスク推定を鶏肉等におけるCampylobacter jejuni/coliについて行った。市中ESBL産生大腸菌の感染リスクについて文献から検討。令和2年より新型コロナウイルスの国内流行も認められたため、大学病院の新型コロナ対策支援と人畜共通感染症である新型コロナウイルス感染症に関する研究を優先して実施した。環境表面に手を接触することで口、鼻、眼粘膜を通じた感染リスク、COVID-19患者挿管時のエアロゾル発生対策について本医学部麻酔科と共同研究を実施。モデルによるエアロゾル感染リスクも検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境からの間接的な接触感染、眼からの感染リスクに関する研究は多くなく、6件の論文に引用されている。プラスチック製のエアロゾルボックスとビニール製の覆いに関する比較実験の共同研究で、ビニール製の覆いの方が周囲の汚染が低い可能性を示した。この結果の報告が、J. Clin. Anesth. 2021に掲載され、資源の乏しい途上国でも利用可能なもので有用と考えられた。エアロゾル感染リスクの推定では、感受性者のマスクだけでなく、換気の併用が重要であることを示せた。研究期間が新型コロナ禍と重なり、薬剤耐性菌の発生メカニズムにも影響をもたらした可能性があり、文献調査であるが検討を行った。

研究成果の概要(英文)：We estimated the risk of resistant bacteria or resistance determinants caused by the use of antibacterial agents in animals infecting humans via the meat of food-producing animals, including Campylobacter jejuni/coli in chicken meat. A review of the literature regarding the risk of infection from community-based ESBL-producing E. coli. As the novel coronavirus was recognized to be prevalent in Japan in 2020, priority was given to supporting university hospitals' countermeasures against the novel coronavirus and research on the novel coronavirus, which is a zoonotic disease. We were conducting joint research with the Department of Anesthesiology of our School of Medicine regarding the risk of infection measures to prevent aerosol generation during intubation of COVID-19 patients. The infection risk through the mouth, nose, and eye mucous membranes due to hand contact with environmental surfaces was investigated, and the risk of aerosol infection by the model also was examined.

研究分野：衛生学公衆衛生学

キーワード：薬剤耐性菌 人畜共通感染症 Covid-19 エアロゾル感染

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、海外での環境から人による耐性菌の移動が起こり得ることを示唆する報告があることから、感染症数理モデルにより、環境中の耐性菌による人への感染リスクを検討。環境中の耐性菌リスクは動物に投与された抗生物質による選択が関与している。食用動物に由来する薬剤耐性菌リスクは定性的評価が主で、定量的評価は十分でない。

2. 研究の目的

薬剤耐性菌、薬剤耐性伝達因子を有する細菌が食品を介して人に伝播、感染症を発生、抗菌剤による治療効果の減弱あるいは喪失を推定する。そのため、人・動物・環境のトライアングルモデルの観点から下記課題を検討する。

薬剤耐性菌を持った家畜から人への感染リスク推定

環境中の耐性菌の発生評価と曝露評価

欧米での家畜由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の人感染報告を基に、人・動物・環境を含むメタポピュレーションモデルを作成、効果的介入の検討

耐性菌治療の失敗や過剰コストによる疾病負担の推定

3. 研究の方法

令和2年から新型コロナウイルスの国内感染が認められ、COVID-19も人畜共通感染症であることから新型コロナウイルス感染対策に関連する研究も行った。

(1) 薬剤耐性菌の人への健康影響

家禽類における薬剤耐性カンピロバクター、ESBL産生菌をモデルとした人への感染リスク推定を、人が曝露する確率について曝露量、タイミング、頻度、期間、曝露経路並びに人のポピュレーションが曝露される回数、動物種及びその他の特性に関する個々のパラメータについて感度分析し、人への健康影響の寄与が大きい要因を推定。

耐性菌治療の失敗や過剰コストによる疾病負担

Antimicrobial Resistance Collaboratorsによる全世界を対象とした細菌性AMRの疾病負担を推定したsystematic analysisが2022年報告され、文献調査を行った。

COVID-19流行とAMR(薬剤耐性菌)との関連に関する文献調査

COVID-19患者の細菌性肺炎の合併が多く耐性率の上昇、耐性菌の広がりが危惧された。一方、ロックダウンや旅行の制限により人の移動が制限されたことが耐性率の低下、耐性菌の広がりが抑えられたのではという期待もあった。関連するシステマティックレビューについて文献調査を行った。

(2) 院内の新型コロナウイルス感染対策に直結する研究

数理モデルによる環境表面からの口、鼻、眼の粘膜を通じた接触感染リスクの推定

Nicas M, Best D.A[1]が提唱した手指から口、鼻、眼の粘膜への感染モデルを基にCOVID-19の感染リスクを推定。環境表面の素材によるウイルス接触感染の違い、*in-vitro*での感染実験の結果を応用して眼粘膜に直接感染した場合についてリスクを推定、比較した。

COVID-19患者挿管時のエアロゾルによる感染対策の実験的評価

医学部麻酔科との共同研究でプラスチック製のエアロゾルボックスとビニール製の覆いに関する比較実験研究を、マネキンと有機物のATP測定を使用して行った。

(3) Short-distance エアロゾル感染における感受性者のマスク着用効果の推定

新型コロナ感染症の第6波に突入した2022年1月にはオミクロン株の拡大による急激な感染者の増加に伴い医療機関への入院負担が増した。そのため、一部の自治体で感染者の宿泊、自宅療養が進められた。自宅療養による個室隔離が行われたとして、同居者が隣接する部屋で過ごしている場合でも自然換気を行った際の際間風や戸の開閉により、隔離室の空気が隣接する部屋へ流入を仮定、感受性がある同居者がマスクを着用することでどの程度リスク軽減効果があるか推定した。

(4) Long-distance エアロゾル感染事例における換気状態の推定

新型コロナ感染症の第6波に突入した2022年1月にはオミクロン株の拡大による急激な感染者の増加が認められた。同年1月15、16日に北海道でアジアリーグアイスホッケー競技大会が開催され、この試合の観戦者におけるアウトブレイクについて調査結果が報告[2]されている。初発の感染者は選手であり、観客は観戦時間隔をあけての着席、飲食以外のマスク着用が指示されていた。観客の症例の多くは、選手ベンチの後方に座っていたことからエアロゾルによる感染経路が考えられている。この調査結果を基にエアロゾル感染リスクから換気回数の推測を試みた。

4. 研究成果

(1) 薬剤性耐性菌の人への健康影響

家禽類における薬剤耐性カンピロバクターの人への感染リスクの推定：鶏肉等における *Campylobacter jejuni/coli* について食品健康影響評価のためのリスクプロファイル（2018年5月）[3]も参考にして推定を実施した結果、一年間での感染リスクは、中央値で 0.0001、平均値 0.0002、標準偏差 0.0004 の対数正規分布を持つことが分かった。

ESBL 産生またはプラスミッド性 AmpC を持つ大腸菌の市中感染リスクについて、オランダにおける研究報告[4]では $R_0 = 0.63$ と推定している。ヒト-ヒト感染によるこの大腸菌の獲得には世帯内あるいは世帯間でのヒト-ヒト感染の寄与が 60.1%と多く、海外からの旅行者、感染者のハイリスクグループからの2次感染は 6.9%と報告されている。食肉からの寄与が 18.9%、ペット動物の寄与は 7.9%、家畜からの寄与が 3.6%、環境からの寄与が 3.6%と報告している。本邦での推定に必要なパラメータの情報がそろわず検討が出来なかったが、ヒト-ヒト感染の寄与が 60.1%と大きいことから COVID-19 による外出を控える対策が長期に渡ったことが市中耐性菌の感染率動向にどのような影響があったかが新たな課題となった。

食用動物の耐性菌については、大腸菌および非腸チフス性サルモネラ菌における7種類の抗菌薬耐性に地理空間モデルの検討による報告[5]があり、低中所得国では耐性率の増加が懸念されている。世界的に見ると今後も食用動物に対する抗菌薬の使用量の増加が推定されていることから[6]、食肉からの耐性菌の移行については既に対策をとっている本邦より海外で起こりえることに注意が必要である。

(2) 細菌性 AMR の疾病負担

Antimicrobial Resistance Collaborators が、2019年における世界全体での AMR による疾病負担を 2022年に報告し、細菌の AMR で関連した死亡数が 495万、この中で耐性に直接起因する死亡が 127万と推定している[7]。本邦からは JANIS データが利用されており、実データ、推定値ともに黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率は 30-40%、大腸菌のフルオロキノロン耐性率は 40-50%と欧州に比べ高い結果であった。薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2023-2027）で述べられているように、肺炎球菌のペニシリン耐性率と合わせて耐性率を下げるのが今後の課題となっている。

(3) 数理モデルによる環境表面からの口、鼻、眼の粘膜を通じた接触感染リスクの推定

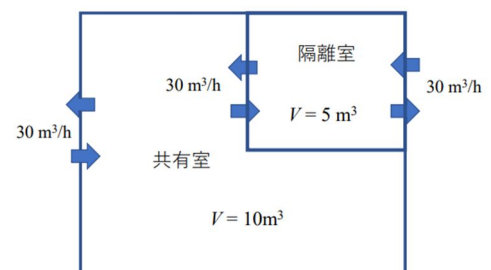
眼 > 口 > 鼻の順で感染リスクの可能性が認められた。COVID-19 の中等度の患者の周囲の環境表面には SARS-CoV-2 が認められ、環境表面上で3日間ウイルスが感染性を保持する等の報告もあり、間接的接触による感染が示唆された。また、眼からの感染は鼻涙管を通じた粘膜感染が考えられていたが、in-vitro での研究から眼粘膜から直接感染すると仮定した場合の感染リスクはより高くなることが推定された。

(4) COVID-19 患者挿管時のエアロゾルによる感染対策の実験的評価

COVID-19 患者挿管時に術者へのエアロゾル感染を防ぐためにプラスチック製のエアロゾルボックスが推奨されていたが、その後の報告では周囲へのエアロゾルの漏れによる周囲への汚染が指摘される報告があった。そこで、マネキンと有機物の ATP 測定を使用してエアロゾルボックスとビニール製の覆いに関する術者へ周囲環境への汚染による比較実験研究を麻酔科と共同で実施した。その結果、術者左手背側の汚染度を表す ATP 値はエアロゾルボックスで 59.0 に対し、ビニール製の覆いの方が 16.0 と有意に低いことが示された。また、マネキンの胸部の ATP 値は、エアロゾルボックスで 16295.0 に対し、ビニール製の覆いは 9.0 と有意な低下を認めた。以上からビニール製の覆いの方が感染予防効果が高いと期待された。

(5) Short-distance エアロゾル感染における感受性者のマスク着用効果の推定

quantum 発生率は pre-VOC で 0.40、デルタ株で 1.44 と高く、それに伴いマスクがない感染リスクの中央値は、それぞれ 0.11 と 0.4 で4倍のリスク増加が認められた。マスク使用による相対的な減少は、pre-VOC とデルタ株ともに 55%程度であったことから感染者が自宅隔離をしている際に同居者がマスク着用することで感染リスク減少効果が期待された。石垣ら[8]は、介護施設、事務室で発生したクラスター事例についてエアロゾル感染の動態を CO₂ トレーサガスと熱流体シミュレーションを利用することで、不適切な換気によってエアロゾルの滞留、淀みが起こり、それがクラスターの発生拡大に繋がったと報告している。風下汚染や送風機によるエアロゾルの飛散が起こり得ることを考慮して換気を考えることも重要と考



えられた。

(6) long-distance エアゾール感染事例における換気状態の推定

感染者 1 人当たりの quanta 発生率は幾何平均 (GM) 28.81、幾何標準偏差 (GD) 5.78 で中央値 22.65 quanta/h を持つ対数正規分布 (LN) と推定された。推定された時間当たりの環境中の平均 quanta (C_{avg} ; quanta/m³) は GM 0.08、GD 5.80 で中央値 0.06 quanta/h を持つ LN であった (表 2 参照)。この時の外気との換気率は GM 710.96、GD 6.22、中央値 169.17 m³/h の LN と推定された。観客席上の全体積を 911.28 m³ と仮定した場合 0.19ACH に相当し換気が悪いことが示唆された。

Table 2 Results of the simulation for both scenarios.

	Sports facility [17]	This study
Infection probability (3 h)	0.257	0.273
Quanta emission rate (quanta/h)	21.0	22.65
C_{avg} (quanta/m ³)	0.03	0.06
Q (m ³ /h)	540	169

(7) COVID-19 流行と AMR(薬剤耐性菌)との関連に関する文献調査

COVID-19 感染と細菌との共感染、あるいは共感染を予防するために抗生剤が投与されることによる耐性菌の発生が懸念されている。Kariyawasam ら (2022) [9] による COVID-19 患者における耐性細菌、耐性真菌の共感染率は細菌で 24%、真菌で 0.3% で、ICU と non-ICU の耐性菌の共感染率の比較では ICU の方が高い傾向、非欧州が欧州に比べ高い傾向と報告。Langford らの報告 (2023) [10] では、COVID-19 流行前 (2020 年 1 月前) と流行中 (2020 年 1 月以降) の AMR について比較している報告のシステマティックレビューとメタ解析で、グラム陽性耐性菌での COVID-19 流行前と流行中の発率生比は 0.99 (95%CI [0.67, 1.47])、グラム陰性耐性菌では発生比は ASP のある/なし比較の場合、なしの場合に 1.11 (95%CI [1.03, 1.20]) と COVID-19 流行中の方が高い発生率を報告している。COVID-19 流行中も ASP 活動持続が重要と考えられた。ESBL 産生腸内細菌に関するレビュー [11] では COVID-19 流行中検体レベルでは減少を認めるも、COVID-19 患者の方が ESBL 産生腸内細菌の高い罹患を認めたと報告している。

<引用文献>

1. Nicas M, Best D. A study quantifying the hand-to-face contact rate and its potential application to predicting respiratory tract infection. *J Occup Environ Hyg.* 2008;5(6):347-52.
2. National Institute of Infectious Diseases (NIID). Infectious Agents Surveillance Report (IASR). 2022; 43: 143-145. (in Japanese).
3. 食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル ~ 鶏肉等における *Campylobacter jejuni/coli* ~ (改訂版). 2021 年 6 月.
4. Mughini-Gras L, Dorado-García A, van Duijkeren E, et.al.; ESBL Attribution Consortium. Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing β -lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. *Lancet Planet Health.* 2019;3(8):e357-e369
5. Zhao C, Wang Y, Mulchandani R, Van Boeckel TP. Global surveillance of antimicrobial resistance in food animals using priority drugs maps. *Nat Commun.* 2024;15(1):763.
6. Mulchandani R, Wang Y, Gilbert M, Van Boeckel TP. Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. *PLOS Glob Public Health.* 2023;3(2):e0001305.
7. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022
8. Ishigaki Y, Yokogawa S, Minamoto Y, Saito A, Kitamura H, Kawauchi Y. Pilot Evaluation of Possible Airborne Transmission in a Geriatric Care Facility Using Carbon Dioxide Tracer Gas: Case Study. *JMIR Form Res.* 2022;6(12):e37587.
9. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, Dingle TC, Chen JZ, Tyrrell GJ, Ronsley PE, Barkema HW. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):45.
10. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, Bertagnolio S, Raybardhan S, MacFadden DR, Daneman N. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(3):302-309.
11. Mai HTT, Espinoza JL. The Impact of COVID-19 Pandemic on ESBL Producing *Enterobacteriales* Infections: A Scoping Review. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(6):1064.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Furuya H.	4. 巻 48
2. 論文標題 Risk of Sports-associated Long-range Airborne Transmission of SARS-CoV-2: A Mathematical Modeling Study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tokai J Exp Clin Med.	6. 最初と最後の頁 62-66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Furuya H	4. 巻 47
2. 論文標題 Risk of Airborne Transmission During Home Isolation: A Modeling Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tokai J Exp Clin Med.	6. 最初と最後の頁 39-142
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ajimi J, Kosaka M, Takahashi M, Furuya H, Nishiyama J, Niwa Y, Suzuki T	4. 巻 71
2. 論文標題 Clear plastic bags effectively limit aerosolization and droplet spray during extubation in the era of COVID-19.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Anesth.	6. 最初と最後の頁 110253
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jclinane.2021.110253.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hiroyuki Furuya	4. 巻 45
2. 論文標題 Prediction of Potential Respiratory Tract Infection from SARS-CoV-2 Through Hand-to-face Contact Transmission	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tokai J Exp Clin Med	6. 最初と最後の頁 170-175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 古屋博行
2. 発表標題 新型コロナウイルスによるスポーツに関連した長 距離空気感染事例のリスク評
3. 学会等名 第82 回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 古屋博行 他
2. 発表標題 自宅療養における同居家族のマスク使用が及ぼす家族内空気感染リスク減少効果の検討
3. 学会等名 第93回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古屋博行、大和田賢、遠藤整、志田侑華里、木ノ上高章、立道昌幸
2. 発表標題 SARS-CoV-2の環境表面から手指を介し顔面への接触感染による経路別感染リスク
3. 学会等名 第91回日本衛生学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------