

令和 3 年 4 月 22 日現在

機関番号：30109

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2020

課題番号：18H06407・19K21486

研究課題名（和文）ヒト健康保菌者の薬剤耐性菌リザーバーとしての実態を解明する

研究課題名（英文）Status in the prevalence of antimicrobial-resistant bacteria among healthy people as reservoir

研究代表者

福田 昭（Fukuda, Akira）

酪農学園大学・獣医学群・助教

研究者番号：90827320

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：市中におけるヒトの薬剤耐性菌の拡散状況については一部の抗菌薬における断続的な調査のみに留まっている。本研究では、健康保菌者における薬剤耐性菌の保有実態を明らかにするため、2013から2019年に分離されたヒト健康者由来大腸菌の薬剤感受性を測定した。各抗菌薬への耐性割合は、セファロsporin系で5%未満、フルオロキノロン系で10%程度であった。日本の病院内の患者由来株の薬剤耐性サーベイランス（JANIS）と比較し、本研究の健康者における耐性割合は低率であった。一方で、2013-2019年においてセファロsporin系、キノロン系抗菌薬に対する耐性割合は増加傾向にあり、JANISと同様の傾向が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長期間のサーベイランスにより市中の健康者における耐性菌のトレンド・現状を明らかにすることが出来た。耐性菌による感染症が問題となっている病院内よりも耐性菌の保有割合は低率であるが、医療上重要な抗菌薬に対する耐性割合が増加傾向にあり、病院由来株と同様の傾向が観察されたことからヒト社会での耐性菌の循環・維持の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Antimicrobial-resistant bacteria monitoring is limited in nonclinical settings (short periods and resistance against specific antimicrobials). This study elucidated the trends in the prevalence of ARB and the dissemination of specific antimicrobial-resistant pandemic clones among healthy people in non-clinical settings. We isolated the 517 Escherichia coli from healthy individuals in Japan between 2013-2019 and measured the susceptibility to several types of antimicrobials.

Resistance rates to cephalosporins increased after 2017 compared with those until 2016. Resistance rates to ciprofloxacin > 15%, respectively, after 2016, except in 2017. Compared with JANIS which is a Japanese national surveillance of nosocomial infections in hospital, antimicrobial resistance rates in this study was low. However, the trends of resistance to fluoroquinolones and cephalosporins in non-clinical settings (this study) were similar to those in clinical settings (JANIS).

研究分野：耐性菌

キーワード：耐性菌 モニタリング リザーバー 健康保菌 セファロsporin キノロン 耐性遺伝子 コリスチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬剤耐性菌は医学・獣医学分野において国レベルでのサーベイランス・モニタリングにより、動向調査・監視がなされている。一方で、健康なヒトにおける薬剤耐性菌の継続的な調査・研究は実施されておらず、単発的な事例報告に留まっている。健康なヒトは薬剤耐性菌を無症状で保菌し、伝播する重要なリザーバーであると考えられるが、その実態については十分に明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究は、市中の健康なヒトの薬剤耐性菌リザーバーとしての実態を明らかにすることを目的とする。大腸菌を指標細菌とし、健康者由来菌株を用い、種々の抗菌薬への感受性及び耐性遺伝子の保有の動向を調べる。さらに、既存のサーベイランス・モニタリングデータとの比較を行い、市中のヒトの保有する耐性菌との関連性を見出し、定期モニタリングの礎となるデータの構築と耐性菌の伝播・拡散経路の解明を目標とした。

3. 研究の方法

- (1) 2013 から 2019 年に分離したヒト健常者由来大腸菌 517 株の様々な種類に対する抗菌薬に対する薬剤感受性を測定した。
- (2) 感受性試験で耐性を示したにおいて薬剤耐性遺伝子の検出・型別を行った。特に β -ラクタム系の耐性に関わる β -ラクタマーゼ(*bla*)遺伝子、コリスチンの耐性に関わる mobile colistin resistance (*mcr*)遺伝子について実施した。
- (3) 薬剤感受性の状況について、既存のサーベイランス・モニタリングデータとの比較を行った。

4. 研究成果

- (1) 分離大腸菌株 517 株の年毎の耐性割合について (表 1) に示す。
-ラクタム系の抗菌薬であるアンピシリン、セファゾリンの耐性割合は研究期間を通して 30% を推移した。セファロsporin系 (セフォタキシム、セフェピム) とモノバクタム系 (アズトレオナム) の耐性割合は 2016 年以前と比較すると 2017 年以降は増加傾向が見られた。キノロン系であるナリジクス酸、シプロフロキサシンの耐性割合は 2016 年以降 (2017 年を除く)、それぞれ 25%、15% 以上であった。ゲンタマイシン、ミノサイクリン耐性割合は 10% 以下を推移し、ピペラシリン/タゾバクタム、コリスチン、フォスフォマイシン耐性株はまれであった。メロペネム、アミカシン、チゲサイクリンに耐性を示す株は認められなかった。これらの結果から、一定の耐性割合を推移している抗菌薬がある一方で、近年増加傾向にある抗菌薬があることが明らかになった。

- (2) アンピシリン耐性株 (141 株) から *bla* 遺伝子の検出を行ったところ、*bla*_{TEM} 遺伝子が最も多く検出された。続いて、*bla*_{CTX-M} (19 株)、*bla*_{CMY-2} (4 株)、*bla*_{SHV} (2 株)、*bla*_{DHA} (2 株) であった。*bla*_{CTX-M} 遺伝子の型別別を実施した所、*bla*_{CTX-M-27} (8 株)、*bla*_{CTX-M-14} (6 株)、*bla*_{CTX-M-55} (3 株)、*bla*_{CTX-M-15} (2 株) であった。また、複数の *bla* 遺伝子を同時に持つ株が 5 株認められた (*bla*_{TEM} + *bla*_{CTX-M-55} (2 株)、*bla*_{TEM} + *bla*_{CMY-2} (2 株)、*bla*_{TEM} + *bla*_{CTX-M-27} (2 株))。2016 年の分離大腸菌 1 株から *mcr-1* と *bla*_{TEM} 遺伝子の保有が確認された。これらの結果から、市中の健常者においても医療上重要な問題となりうる耐性遺伝子保有株が存在していることを明らかにした。

- (3) 本研究のデータと日本の病院内の患者由来大腸菌株のサーベイラデータ (JANIS) を比較した。全ての抗菌薬において院内由来株よりも耐性割合は低率であった。セファロsporin系とフルオロキノロン系の抗菌薬の耐性割合においては市中・院内で同様の増加傾向が見られた (図 1)。
これらの結果から、市中は院内よりも耐性菌の保有者は低率であるが、院内・市中間での耐性菌の伝播・拡散の可能性が示唆された。

以上の研究成果より、市中の健常者が医療上重要な耐性菌/耐性遺伝子を保有しており、リザーバーの役割となっていることが明らかになった。

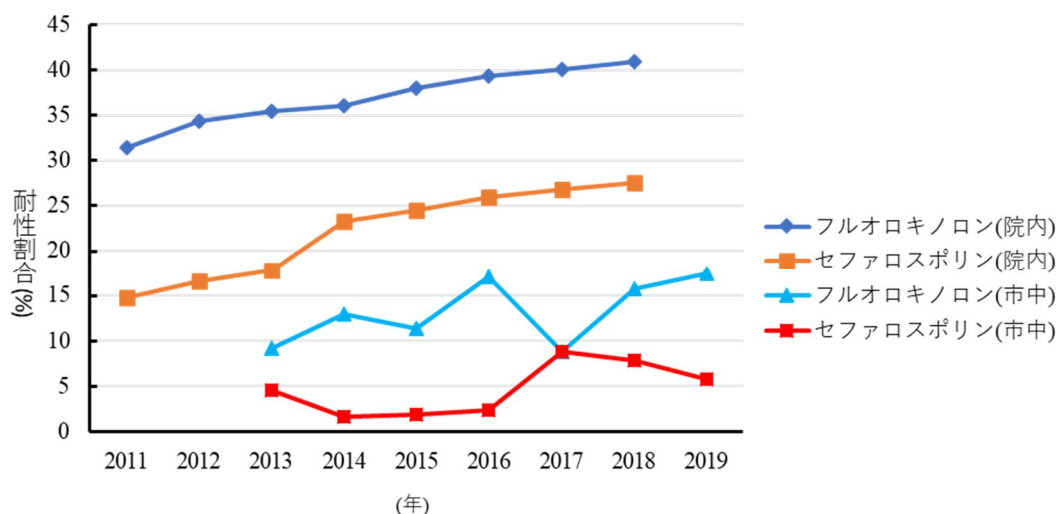
また、近年、一部の抗菌薬に対する耐性割合が院内由来株と同様に増加傾向にあり、院内・市中

間の関連が見いだされた。

今後、院内感染制御においては、院外からの健常者による持ち込みにも注意する必要がある。また、ヒト社会における院内 市中へのヒトによる拡散・伝播についてより明確に明らかにしていくべきであるとする。

(表1) 健常者由来大腸菌における薬剤耐性割合

耐性割合 (%)	合計 (n=517)	分離年						
		2013 (n=87)	2014 (n=62)	2015 (n=105)	2016 (n=41)	2017 (n=34)	2018 (n=51)	2019 (n=137)
アミノシリン	30.0	28.7	29.0	26.7	34.1	23.5	29.4	34.3
セファゾリン	29.4	28.7	29.0	26.7	34.1	23.5	29.4	32.1
セフトキシム	4.4	4.6	1.6	1.9	2.4	8.8	7.8	5.8
セフトジジム	1.9	2.3	0	1.0	0	0	2.0	4.4
セフェピム	3.7	3.4	0	1.9	2.4	8.8	7.8	4.4
アストラオム	3.5	3.4	0	1.9	2.4	8.8	7.8	3.6
ピペラシム/ タザバクタム	0.6	0	1.6	1.0	0	2.9	0	0
ナリジクス酸	25.0	19.5	24.2	23.8	39.0	20.6	27.5	25.5
シプロフロキサシン	13.5	9.2	12.9	11.4	17.1	8.8	15.7	17.5
ゲンタミシン	4.1	1.1	6.5	5.7	9.8	2.9	0	3.6
ミノサイクリン	4.1	4.6	0	3.8	2.4	0	9.8	5.1
コリスチン	0.4	0	0	0	2.4	0	0	0.7
フォスホマイシン	0.4	0	0	0	0	0	2.0	0.7



(図1) 市中と院内の大腸菌の耐性割合の推移

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fukuda Akira, Nakamura Hiromi, Umeda Kaoru, Yamamoto Kaori, Hirai Yuji, Usui Masaru, Ogasawara Jun	4. 巻 57
2. 論文標題 Seven-year surveillance of the prevalence of antimicrobial-resistant Escherichia coli isolates, with a focus on ST131 clones, among healthy people in Osaka, Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Antimicrobial Agents	6. 最初と最後の頁 106298 ~ 106298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijantimicag.2021.106298	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村寛海、福田昭、梅田薫、山本香織、平井佑治、後藤薫、秋吉充子、柴川紗恵子、小笠原準、片山佳子、金井瑞穂、小向潤、吉田英樹	4. 巻 42
2. 論文標題 保育所における亜テルル酸感受性腸管出血性大腸菌O103の集団感染事例—大阪市	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 病原微生物検出情報	6. 最初と最後の頁 16 ~ 17
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2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福田 昭、中村 寛海、梅田 薫、山本 香織、平井 佑治、後藤 薫、秋吉 充子、柴川 紗恵子、小笠原 準
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌における亜テルル酸感受性と選択培地における発育性
3. 学会等名 第23回日本臨床腸内微生物学会 総会・学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田 昭
2. 発表標題 ワンヘルスの視点から見た、コリスチン耐性の現状とその機序; One Health viewpoint; state of colistin resistance
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会; 共催: 感染症学会 薬剤耐性菌感染症に関するtranslational research (招待講演)
4. 発表年 2019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
---------	---------