

令和 6 年 4 月 13 日現在

機関番号：30109

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18925

研究課題名（和文）市中のヒトにおける薬剤耐性菌/耐性遺伝子の浸潤実態の解明と伝播リスクの評価

研究課題名（英文）Elucidation of the actual status of drug-resistant bacteria/resistance gene invasion in humans in the market and evaluation of the risk of transmission

研究代表者

福田 昭（Fukuda, Akira）

酪農学園大学・獣医学群・講師

研究者番号：90827320

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：多剤耐性パンデミッククローンを含む耐性菌/耐性遺伝子の市中のヒトでの浸潤実態・伝播リスクを検討することを目的とする。市中のヒトの腸管内における耐性菌/耐性遺伝子の占有率(濃度)・性状を明らかにし、浸潤実態を解明する。更に、市中一病院間の伝播を究明するため、市中と病院分離株の分子疫学的解析を行い、院内外の耐性菌/耐性遺伝子の動態を解明する。これらのデータから、市中における耐性菌の浸潤実態に加え、維持・伝播のリスクを明確化し、院内外における耐性菌制御に役立つ知見を得る。現在、市中における耐性菌の時系列的変動と浸潤状況について、明らかにし、学会発表、論文として公表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト社会において薬剤耐性菌は抗菌薬を使用する病院での調査、現状把握を主体として行われていた。本研究では通常の社会生活を送っている市中の健康者における薬剤耐性菌のトレンドと浸潤状況を明らかにした。病院と市中は同様の耐性菌のトレンドが見られ、薬剤耐性菌のパンデミッククローンの市中での浸潤が特に大きな問題と考えられた。

研究成果の概要（英文）：We will elucidate the prevalence (concentration) and characteristics of resistant bacteria/resistant genes in the intestinal tract of humans in the city, and elucidate the actual situation of infiltration. Furthermore, in order to investigate the spread between hospitals and city hospitals, we will conduct molecular epidemiological analysis of city and hospital isolates to elucidate the dynamics of resistant bacteria/resistant genes in and out of hospitals. From these data, we will clarify the actual situation of infiltration of resistant bacteria in the city, as well as the risk of maintenance and transmission, and obtain knowledge useful for the control of resistant bacteria in and outside of hospitals. Currently, we are clarifying the chronological variation and invasion of resistant bacteria in the city.

研究分野：薬剤耐性菌

キーワード：薬剤耐性菌 モニタリング ESBL フルオロキノロン ST131 パンデミッククローン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医療環境での薬剤耐性菌の出現・拡散に対し院内感染制御・対策が進められ、一部の耐性菌で効果が認められているが、グラム陰性桿菌における耐性割合は増加傾向にある。一因としてグラム陰性桿菌における複数の抗菌薬に耐性を示す世界的な多剤耐性パンデミッククロンの病院内外での拡散と病院外の市中のヒトが保有する薬剤耐性菌の院内への持ち込みが示唆されている。

2. 研究の目的

本研究では、多剤耐性パンデミッククロンを含む耐性菌/耐性遺伝子の市中のヒトでの浸潤実態・伝播リスクを検討することを目的とする。

3. 研究の方法

市中のヒトの腸管内における耐性菌/耐性遺伝子の占有率(濃度)・性状を明らかにし、浸潤実態を解明する。更に、市中における伝播を究明するため、市中分離株の分子疫学的解析を行い、耐性菌/耐性遺伝子の動態を解明する。これらのデータから、市中における耐性菌の浸潤実態に加え、維持・伝播のリスクを明確化し、耐性菌制御に役立つ知見を得る。

4. 研究成果

(1) 市中健常者分離株におけるパンデミッククロンの性状解析

2013-2019年に分離された市中健常者からの大腸菌において、多剤耐性パンデミッククロンとして重要であるST131が10.4%(54株)検出された。ST131をclade型別した結果を(表1)に示す。最も高頻度にC1 cladeが分類された。C1 cladeは現在、医療現場のみならず、様々由来からのST131で高率に検出され、ESBL産生ST131のcladeであり、フルオロキノロン耐性かつセファロスポリン耐性を保有する大腸菌として問題視されている。

また、市中健常者のフルオロキノロン耐性の増加傾向とST131の増加傾向に関連性が見られ、パンデミッククロンの拡散がフルオロキノロン耐性の増加につながっていることが示唆された(図1)。

(2) 市中健常者における耐性菌の浸潤状況の解明

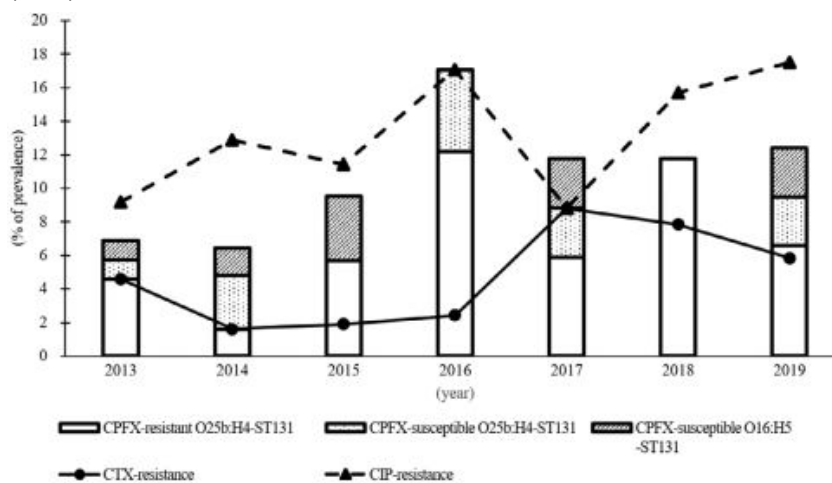
2019年の市中健常者糞便において、セファロスポリン耐性、フルオロキノロン耐性大腸菌を保有する人の内、半数は耐性菌が占有菌では無く、通常の大腸菌を分離したモニタリングでは見逃される可能性が示唆された(表2)。また、耐性大腸菌が占有菌でない人の場合、耐性大腸菌が占める割合は1%以下であった(図2)。

(表1) 健常者由来大腸菌 ST131clade 型別

	Total (n)	ST131 clade					Untypeable	
		A	B	C				
				C1		C2		C other than C1, C2
				C1-M27	C1-nM27			
<u>ST131</u>								
O25b	11	11						
:H4	8		8					
non- <i>fimH30</i>	2					2		
<i>fimH30</i> non-R	32			7	24	1		
<i>fimH30</i> -Rnon-x	1					1		
<i>fimH30</i> -Rx								
<u>ESBL gene</u>								
<i>bla</i> <sub>CTX-M-55</sub>	1				1			
<i>bla</i> <sub>CTX-M-27</sub>	6			5	1			

ESBL, extended-spectrum β-lactamase

(図1) 市中健常者におけるフルオロキノロン耐性大腸菌とST131の割合



(表2) 薬剤添加/無添加培地を用いた市中健常者糞便からの耐性菌分離率

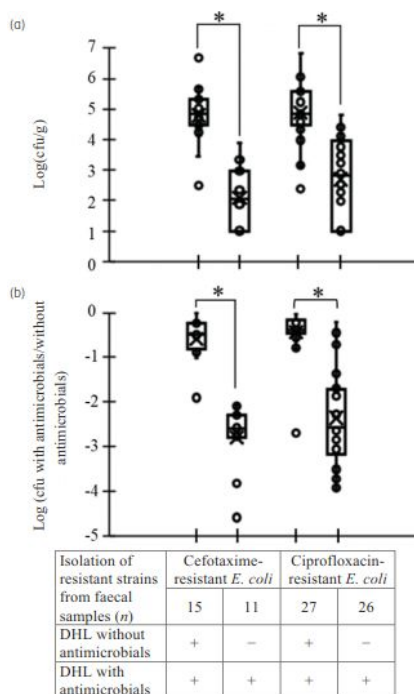
Isolation rates of resistant strain from faeces (n = 217)	Without antimicrobials	Combination of without and with antimicrobials		Total (without/with antimicrobials)
		cefotaxime	ciprofloxacin	
Ampicillin	32.7% (71)	36.9% (80)	38.2% (83)	38.7% (84)
Cefazolin	29.0% (63)	33.2% (72)	34.1% (74)	35.0% (76)
Cefotaxime	6.9% (15)	12.0%** (26)	10.1% (22)	12.0%** (26)
Nalidixic acid	27.6% (60)	30.4% (66)	38.7%* (84)	38.7%* (84)
Ciprofloxacin	12.4% (27)	15.7% (34)	24.4%* (53)	24.4%* (53)

None of the strains was isolated from agars with meropenem. None of the strains exhibited resistance to meropenem.

\*P < 0.05 compared with the rate without antimicrobials.

\*\*P < 0.1 compared with the rate without antimicrobials.

(図2) 市中健常者の糞便中の耐性菌の占有率



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fukuda Akira, Nakamura Hiromi, Umeda Kaoru, Yamamoto Kaori, Hirai Yuji, Usui Masaru, Ogasawara Jun	4. 巻 4
2. 論文標題 Infiltration of hidden antimicrobial resistance among healthy people in a Japanese community	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAC-Antimicrobial Resistance	6. 最初と最後の頁 dlac031
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jacamr/dlac031	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 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 1-2
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 福田昭、白井優
2. 発表標題 市中健常者における薬剤耐性菌の保有実態
3. 学会等名 第71回日本感染症学会 東日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 豊孝、立花 徹、玉井 聡、星野 祐治、鳥越 慎吾、 榊原 啓一郎、福田 昭、大久保 寅彦、臼井 優、塚本、高橋 聡、横田 伸一、田村 豊、堀内 基広
2. 発表標題 One Health Approachに基づいた フルオロキノロン耐性大腸菌の市中内拡散・定着様式の解明
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

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

〔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
---------	---------