

# 近年問題になっている新興・再興感染症・ One Healthとしての感染症

## One Healthとしての 耐性菌感染症

酪農学園大学獣医学群食品衛生学ユニット  
教授

うす い まさる  
自 井 優

### はじめに

薬剤耐性菌（AMR）の出現及び拡散は国際的な問題となっており、このまま対策を行わなかった場合にはAMRによる年間死者数が2050年には1000万人を超えるという予測もある。この予測の発表時（2014年）には年間約70万人であったAMRに起因する死者数は、2019年には年間127万人だったと推定されており<sup>1)</sup>、予測が現実の脅威となりつつある。このような背景から、WHOを中心に、One Health理念によるヒト-動物-環境分野における包括的なAMRに対する取り組みが推進されている。今回、AMRに関する動物や環境とヒトの関わりを紹介したい。

### 動物由来細菌におけるAMRの実態とヒトとの関係について

AMRは抗菌薬の使用に伴い選択されることが知られている。動物に対しては、ヒトに対して以上に多くの量の抗菌薬が使用されていることから<sup>2)</sup>、動物におけるAMRの出現はこれまでも警戒されてきた。日本の動物分野では、動物由来AMRの現状について、1999年より農林水産省動物医薬品検査所が中心となりモニタリング（JVARM）が行われている<sup>3)</sup>。JVARMは、畜産動物および伴侶動物由来細菌の各種抗菌薬に対する薬剤耐性状況や抗菌薬の使用量等を

全国規模でモニタリングするものであり、現在に至るまで継続的に実施されている。JVARMのデータより、それぞれの動物が保有する細菌の薬剤耐性率と抗菌薬の使用量を比較すると、薬剤耐性率は豚で高く、抗菌薬の使用量についても豚で多い。このことは、豚への抗菌薬の使用の際は飼料添加物として集団で経口投与されることが多いことや、鶏に比べて個体の重量が重いことが関係する。薬剤の種類別に比較すると、豚で特に使用量が多いテトラサイクリン系抗菌薬に対する豚由来大腸菌での耐性率は他の動物由来大腸菌や他の抗菌薬に対する耐性率に比べて高い。2023年には新たなアクションプランが策定され、動物分野でもいくつかの目標値が設定されている。その中には、豚由来大腸菌のテトラサイクリン系抗菌薬に対する耐性率を2027年までに50%以下にするという具体的な目標値も設定されており、動物分野での抗菌薬の使用量を低減させ、結果として動物由来AMRを減少させることが必要とされている。

そのため、動物分野においても、抗菌薬の使用量を低減させる様々な取り組みが、国を中心に実施されており、農林水産省のホームページに全体像が示されている<sup>4)</sup>。例えば、獣医師向けの抗菌薬の適正使用ガイドブックの作成[図1]や、抗菌薬に頼らない養豚生産の取り組み事例の動画配信や獣医学生向けのAMR普及啓発動画の配信などが国を中心に行われている。また、畜産動物における細菌感染症の制御のためのワクチン開発を、国が製薬企業をサポートすることで開発を加速させる取り組みも実施されている。また、国の取り組みとは別に、筆者らは、臨床現場で適切な抗菌薬を選択することを容易とするため、AMRや細菌感染症の原因菌の迅速判定法を開発し公開している<sup>5,6)</sup> [図1]。

畜産動物由来AMRがヒトへの程度、伝播しているかどうかについては、議論されているところである。ワンヘルス動向調査におけるヒト由来大腸菌と畜産動物由来大腸菌の第3世代セファロsporin耐性率を年度ごとに比較すると、ヒト由来大腸菌と畜産動物由来大腸菌の間で密接な関係がないことが読み取れる<sup>2)</sup> [図2]。



図1、獣医学領域での抗菌薬適性使用に向けた取り組み

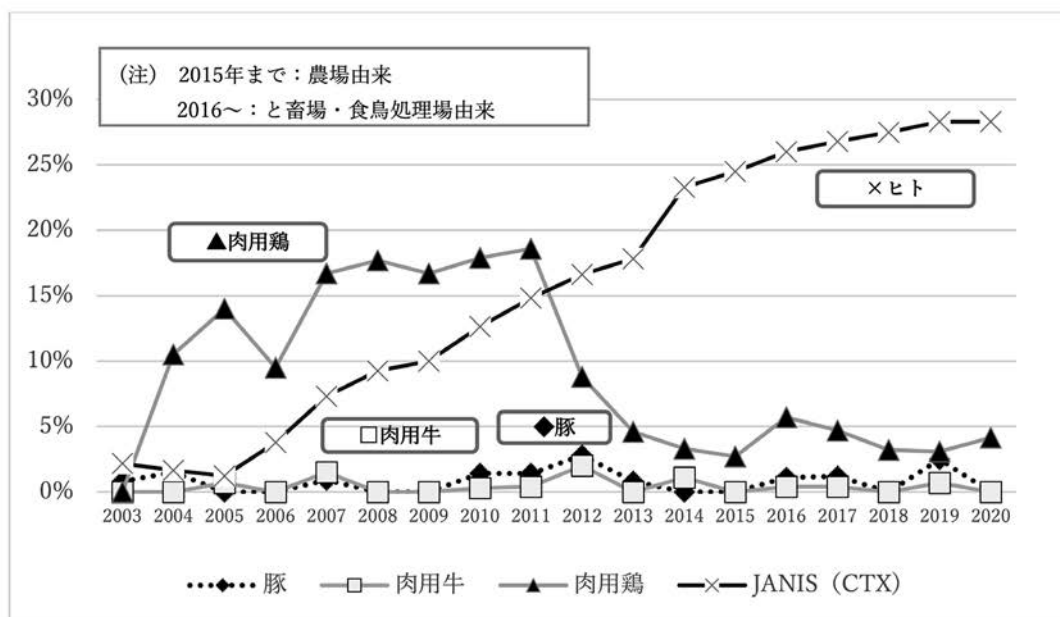


図2. ヒト由来大腸菌と畜産動物由来大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率の比較 (ワンヘルス動向調査[2]の図7より)

一方で、海外では、家畜関連型MRSAがヒトの間で拡散しているということも報告されている<sup>7,8)</sup>。そして、畜産動物での抗菌薬の使用が家畜関連型MRSAやヒトで重要なAMRであるコリスチン耐性やチゲサイクリン耐性の選択につながっている可能性について多くの報告がある<sup>9,10)</sup>。以上のことから、動物とヒトの間で、AMRの頻繁な伝播は起こってはいないが、ヒト医療において重要なAMRが畜産動物からヒトへ伝播する可能性があることが示される。そのため、畜産動物からヒトへのAMRを含む病原性微生物の伝播は可能な限り防ぐ必要がある。

伴侶動物に対しても抗菌薬は使用される。伴侶動物に対しては、ヒトの医療で重要とされる第3世代セファロスポリン系抗菌薬やフルオロキノロン剤の使用頻度が畜産動物に比べて高い<sup>3)</sup>。そのため、ESBL産生菌やフルオロキノロン耐性大腸菌の分離頻度が畜産動物に比べて高く、日本においてもカルバペネム耐性菌が分離された事例もある<sup>11)</sup>。伴侶動物とヒトの距離は、畜産動物とヒトの間以上に近く、AMRを含む病原性微生物の伝播が起こりやすい。実際、伴侶動物とヒトの間でのAMRの伝播を示す報告は多くある<sup>12)</sup>。そのため、伴侶動物に対しても抗菌薬の適正使用に向けた取り組みを充実させることでAMRの出現、選択を抑制する必要があるし、飼い主などへのAMRに関する普及啓発活動の充実が必要である。

#### ヒトや動物への耐性菌伝播における環境の役割について

AMR問題は、動物での抗菌薬の使用や、環境における循環、グローバル化による国を超えた拡散とも関連しており、ヒト医療、獣医療だけでなく、環

境も対象とした国際的に取り組むべき重要な課題となっている。2023年G7サミット首脳宣言では、ヒト、動物、環境などの分野を含む「One Health」の観点から対策に取り組むことが盛り込まれており、それぞれの分野が横断的に課題に取り組むことが重要とされている。

そこで、動物由来AMRだけでなく環境由来AMRについても、我々は研究を続けてきた。中でも、衛生昆虫であるハエについては、農場はもとより市中、環境において頻繁に観察されることから、AMR/耐性遺伝子のベクターになっていることを示してきた。農場においてハエ・畜産動物の糞便から指標菌として大腸菌を分離し、分離菌株の性状や遺伝学的相同性を比較した。結果、ハエは、AMR/耐性遺伝子を畜産動物から受け取るだけでなく、他の農場/環境へ耐性遺伝子を伝播している可能性が示された<sup>13,14)</sup> [図3]。また、ハエの腸管内には病原細菌を含む多様な菌が密に存在することから、耐性遺伝子を保有するプラスミドの接合伝達がハエの腸管内で起こっている可能性がある。そこで、実験室内でハエに薬剤耐性大腸菌を投与し、ハエ腸管内における接合伝達試験を実施したところ、ハエの腸管内において耐性遺伝子の伝達が認められた。このことは、ハエの腸管内が薬剤耐性遺伝子の伝達場所となっていることを示した<sup>15)</sup> [図3]。加えて、ハエが世代を超えて耐性菌/耐性遺伝子を維持していることにより農場でのレゼルポアになっていること、ハエが実際に食品に接触することで、食品を汚染していることを明らかにした<sup>16)</sup> [図3]。以上の結果より、農場における微生物制御において、伝播/拡散経路の遮断による衛生昆虫の防除を含む衛生環境の改善が重要であることが示された。

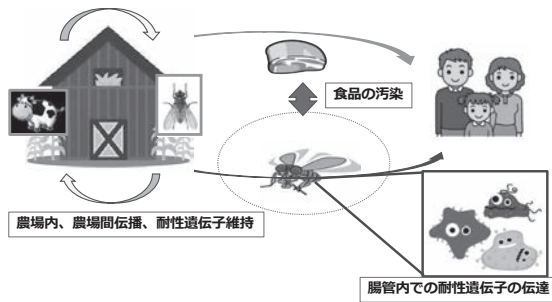


図3. 薬剤耐性菌の伝播におけるハエの役割

また、畜産動物の糞便はAMR/耐性遺伝子を多く含むことから、畜産動物の糞便を原料にした堆肥をAMR/耐性遺伝子のレゼルポアであることを証明する実験を実施した。畜産動物の糞便は堆肥として土壌に散布されるため、野菜などを介して畜産動物の糞便由来AMR/耐性遺伝子がヒトへ伝播する可能性がある。そのため、堆肥中に存在するAMR/耐性遺伝子が食品を通じてヒトへ伝播した際のヒトの健康へのリスクが懸念される。そこで、堆肥処理を実験的にシミュレートし、堆肥中のAMR量および耐性遺伝子量を処理前と処理後で比較した。結果、薬剤耐性大腸菌数については、堆肥処理による温度上昇とともに減少したが、耐性遺伝子量についてはほとんど減少しなかった<sup>17)</sup>。また、野外の豚農場及び牛農場の堆肥中の耐性遺伝子量と残留抗菌薬量を定量したところ、耐性遺伝子量と残留抗菌薬量は比例しており、堆肥中に含まれる残留抗菌薬の量がAMR/耐性遺伝子を選択していることが示唆された。以上のことから、畜産動物由来AMRは、堆肥に移行し、堆肥中に含まれるAMR/耐性遺伝子は野菜などを介してヒトへ伝播する可能性があることが示された。

今後、AMR/耐性遺伝子を安価かつ効果的に減少させることができる堆肥処理法や畜産動物由来排水処理法の提案が求められており、我々もその提案のための実験を実施している。農場環境を含む環境でのAMRモニタリングのデータは不足しており、データを充実させた上で対策を議論していく必要がある<sup>18)</sup>。

#### 終わりに

今回、動物分野におけるAMR問題を中心に環境を含めたOne Healthの視点での動向について紹介させていただいた。上述のように、動物分野で抗菌薬の適正使用、慎重使用を行い、環境にAMRを排泄させない、拡散させない取り組みが重要となる。また、ヒト医療分野、動物分野、環境分野が協働して問題を認識し、AMR問題に対する対策を提案していくことがAMR問題の解決、AMR問題と付き合っていくことに関して重要だと考えている。

#### 参考文献

- [1] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022;399:629-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- [2] Ministry of Health LaW. Nippon AMR One Health Report (NAOR). <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001098994.pdf>; 2023.
- [3] National Veterinary Assay Laboratory MoA, Forestry and Fisheries. Report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System 2016 to 2017. available at [https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/200731\\_JVARMReport\\_2016-2017.pdf](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/200731_JVARMReport_2016-2017.pdf); 2020.
- [4] 農林水産省. 動物に使用する抗菌性物質について. <https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/torikumi.html>.
- [5] Usui M, Tateno S, Onozaki M, Misawa N, Suzuki Y, Tamura Y, et al. Rapid and simultaneous detection of fluoroquinolone- and macrolide-resistant *Campylobacter jejuni/coli* in retail chicken meat using *Campylobacter Express Resistance Array (CAMERA)*. *Food Control* 2021;123:107815. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107815>.
- [6] Usui M, Akiyoshi M, Fukuda A, Iwano H, Kato T. 16S rRNA nanopore sequencing for rapid diagnosis of causative bacteria in bovine mastitis. *Research in Veterinary Science* 2023. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2023.06.006>.
- [7] Konstantinovski MM, Schouls LM, Witteveen S, Claas ECJ, Kraakman ME, Kalpoe J, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemiology, genetic diversity, and clinical characteristics in an urban region. *Frontiers in microbiology* 2022;13:875775. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.875775>.
- [8] Chen Y, Sun L, Hong Y, Chen M, Zhang H, Peng Y, et al. Exploring the third-generation tetracycline resistance of multidrug-resistant livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST9 across healthcare settings in China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2023. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad174>.
- [9] Fukuda A, Sato T, Shinagawa M, Takahashi S, Asai T, Yokota SI, et al. High prevalence of *mcr-1*, *mcr-3* and *mcr-5* in *Escherichia*



- coli derived from diseased pigs in Japan. *International journal of antimicrobial agents* 2018;51:163-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.010>.
- [10] Usui M, Fukuda A, Suzuki Y, Nakajima C, Tamura Y. Broad-host-range IncW plasmid harbouring tet(X) in *Escherichia coli* isolated from pigs in Japan. *Journal of global antimicrobial resistance* 2022;28:97-101. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.12.012>.
- [11] Kimura Y, Miyamoto T, Aoki K, Ishii Y, Harada K, Watarai M, et al. Analysis of IMP-1 type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Acinetobacter radioresistens* isolated from companion animals. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2017;23:655-7. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.03.011>.
- [12] Bonnet R, Beyrouthy R, Haenni M, Nicolas-Chanoine MH, Dalmasso G, Madec JY. Host Colonization as a Major Evolutionary Force Favoring the Diversity and the Emergence of the Worldwide Multidrug-Resistant *Escherichia coli* ST131. *mBio* 2021;12:e0145121. <https://doi.org/10.1128/mBio.01451-21>.
- [13] Usui M, Iwasa T, Fukuda A, Sato T, Okubo T, Tamura Y. The role of flies in spreading the extended-spectrum beta-lactamase gene from cattle. *Microbial drug resistance* 2013;19:415-20. <https://doi.org/10.1089/mdr.2012.0251>.
- [14] Usui M, Shirakawa T, Fukuda A, Tamura Y. The Role of Flies in Disseminating Plasmids with Antimicrobial-Resistance Genes Between Farms. *Microbial drug resistance* 2015;21:562-9. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0033>.
- [15] Fukuda A, Usui M, Okubo T, Tamura Y. Horizontal Transfer of Plasmid-Mediated Cephalosporin Resistance Genes in the Intestine of Houseflies (*Musca domestica*). *Microbial drug resistance* 2016;22:336-41. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0125>.
- [16] Fukuda A, Usui M, Masui C, Tamura Y. Quantitative Analysis of Houseflies-mediated Food Contamination with Bacteria. *Food Safety* 2019;7:11-4. <https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.2018013>.
- [17] Yoshizawa N, Usui M, Fukuda A, Asai T, Higuchi H, Okamoto E, et al. Manure Compost Is a Potential Source of Tetracycline-Resistant *Escherichia coli* and Tetracycline Resistance Genes in Japanese Farms. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020076>.
- [18] Usui M, Tamura Y, Asai T. Current status and future perspective of antimicrobial-resistant bacteria and resistance genes in animal-breeding environments. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science* 2022;84:1292-8. <https://doi.org/10.1292/jvms.22-0253>.