

# 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

## 近年問題となっている 耐性菌感染症

北海道立衛生研究所感染症センター  
センター長

ふじ や よし ひろ  
藤 谷 好 弘

### はじめに

特定の種類の抗菌薬が効きにくくなる、または効かなくなることを「薬剤耐性 (AMR)」という。このような薬剤耐性をもつ細菌 (薬剤耐性菌) による感染症の治療は難渋し、重症化・死亡に至る可能性が高まる。英国のAMRレビュー委員会では、このまま対策をしなければ、2050年には全世界で年間1,000万人が死亡し、がんによる死亡者数を上回ると推計された<sup>1</sup>。2015年に世界保健機関 (WHO) から「AMRに関するグローバル・アクション・プラン」が発行され、日本においても2016年に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」(以下、アクションプラン) が策定された。2023年4月には新アクションプラン<sup>2</sup>も発刊され、抗菌薬使用量や薬剤耐性菌の割合について具体的な成果目標が示されている。日本を含め世界がAMR対策に注力している。

### 問題とされている薬剤耐性菌

2017年にWHOはAMR対策の緊急性が高い薬剤耐性菌のリストを発表した (表)<sup>3</sup>。

緊急に対策を要するとされたのはカルバペネム耐性アシネトバクター (CRAB)、カルバペネム耐性緑膿菌 (CRPA)、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE)、基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌目細菌である。続いて、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) なども優先度が高いとされた。また、米国疾病予防管理センター (CDC) も2019年に米国において脅威となっている薬剤耐性菌のリストを発表し、上記に加えて *Candida auris* や薬剤耐性淋菌なども挙げられている<sup>4</sup>。

### 日本で問題とされる薬剤耐性菌

国や地域によって薬剤耐性菌の事情は異なる。日本においてアクションプランではMRSA、VRE、フルオロキノロン耐性大腸菌、CRPA、CREについて成果指標が設けられている<sup>2</sup>。他に注目すべき薬剤耐性菌としてはESBL産生大腸菌を示唆する第3世代セフェム耐性大腸菌が挙げられる。日本におけるこれらの薬剤耐性菌の動向は厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) で監視されている<sup>5</sup>。近年の推移を見てみると、MRSAはほぼ横ばいであり、フルオロキノロン耐性・第3世代セフェム耐性の大腸菌とVREが増加傾向にあることに注意を要する (図1, 2)。また、日本ではまだが諸外国で問題とされているCRAB、薬剤耐性淋菌、先日日本でも死亡例が報告された *C. auris* は今後の動向を注視する必要がある。

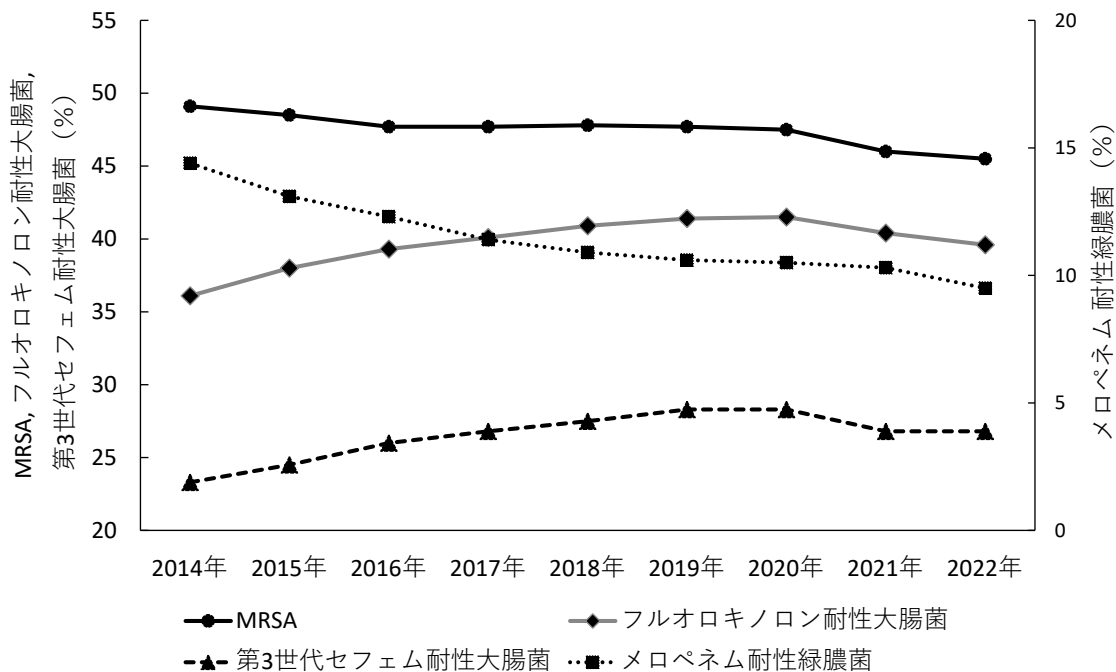
表. WHOによる対策の優先度が高い薬剤耐性菌

優先度	病原体
優先度1：緊急	carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
	carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	carbapenem-resistant and ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i>
優先度2：高	vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>
	methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
	clarithromycin-resistant <i>Helicobacter pylori</i>
	fluoroquinolone-resistant <i>Campylobacter</i> spp.
	fluoroquinolone-resistant <i>Salmonellae</i>
	cephalosporin-, fluoroquinolone-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
優先度3：中	penicillin-non-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>
	fluoroquinolone-resistant <i>Shigella</i> spp.

ESBL, Extended Spectrum Beta-Lactamase

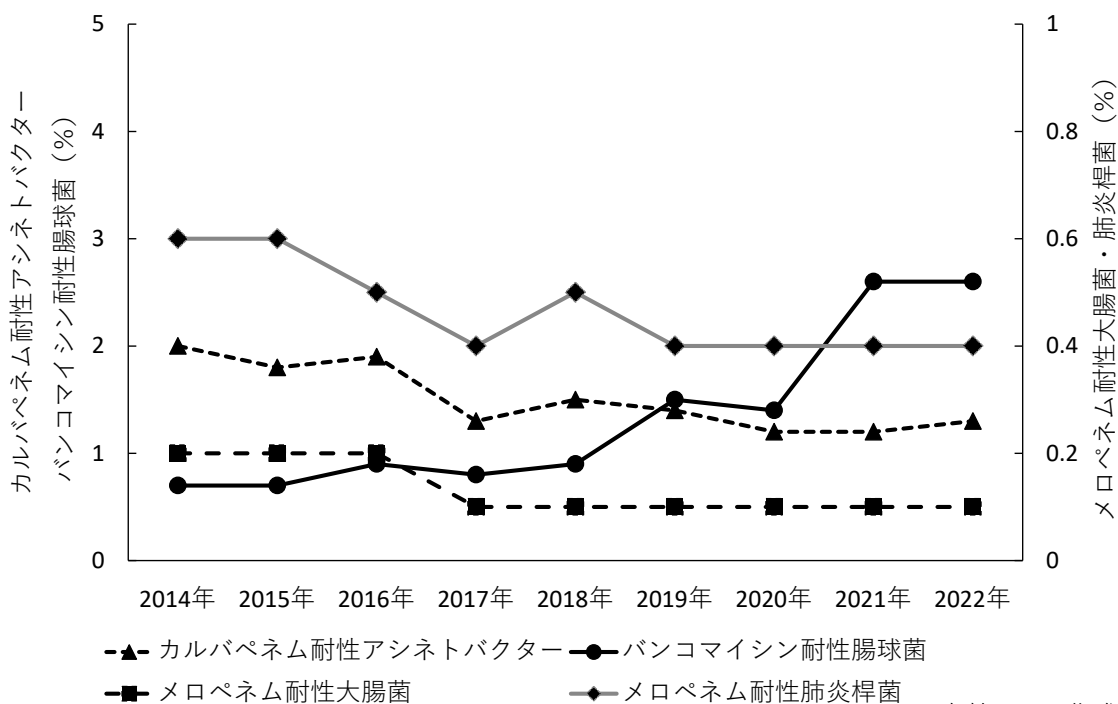
文献3より作成

図1. 日本におけるMRSA、フルオロキノロン耐性および第3世代セフェム大腸菌、メロペネム耐性緑膿菌の割合の推移



文献5より作成

図2. 日本におけるバンコマイシン耐性腸球菌、カルバペネム耐性アシネトバクター、メロペネム耐性大腸菌・肺炎桿菌の割合の推移



文献5より作成

問題となっている薬剤耐性菌感染症

1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

病院内での分離頻度が最も高く、医療関連感染症の起原菌の代表格である。入院患者から分離される黄色ブドウ球菌のうち約50%がMRSAである (図1)。ヒトの皮膚や鼻腔に生息し、主に皮膚・軟部

組織感染症、手術部位感染、人工物感染、血流感染症、院内肺炎/医療・介護関連肺炎の原因となる。血流感染症では、時に膿瘍形成や感染性心内膜炎を合併することがある。薬剤耐性機序は、*mecA* 遺伝子を獲得することによってPBP2' が発現し、βラクタム系抗菌薬では細胞壁合成を阻害できなくなることに

よる。したがって、バンコマイシン等のグリコペプチド系が第一選択薬となるが、近年、バンコマイシンのヘテロ耐性株 (hVISA)、中間耐性株 (VISA) が報告されており<sup>6</sup>、治療薬は限定的である。

また、これまでは医療施設内での感染が主であったが、市中感染型MRSA (community-acquired MRSA; CA-MRSA) が増加している<sup>7</sup>。主に小児や若年層の健康人が感染し、学校などで拡がりやすい傾向にある。主に皮膚・軟部組織感染症や壊死性肺炎を起こし、致命的な経過を辿ることがある<sup>8</sup>。これまで欧米を中心に市中で拡散してきたが、近年日本でも増加傾向にある<sup>7</sup>。今後の動向に注意が必要である。

## 2) バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)

病院環境やヒトの腸管に常在し、*Enterococcus faecium*は主として医療関連感染症 (菌血症、尿路感染症、腹腔内感染症など) の原因となる。セフェム系やカルバペネム系などに自然耐性を示し、バンコマイシンが重要な治療薬とされる。しかし、1990年代に欧米を中心にVREが蔓延し、現在はほぼ全世界に拡まった。治療薬はリネゾリドなど限定的であり、特にVREによる菌血症は致命率が高いとの報告がある<sup>9</sup>。日本においてもVREは急速に広がりつつあり、様々な地域から病院内の集団感染事例が報告されている<sup>10,11</sup>。JANISのデータでもVREは増加傾向にある (図1)。その背景として *pstS*欠損 *E. faecium*<sup>10</sup> や *vanA* 保有の線状プラスミド<sup>11</sup> などの影響も考えられている。新アクションプランの成果目標にも加えられ、日本は蔓延国となるか否かの瀬戸際に立たされている。

## 3) ESBL産生大腸菌、フルオロキノロン耐性大腸菌

大腸菌は主に腹腔内感染症や尿路感染症などの原因になり、第3世代セフェムやフルオロキノロンなどで治療が行われることが多い。しかし、近年、これらに耐性を示すESBL産生大腸菌やフルオロキノロン耐性大腸菌も日本では増加傾向にある (図1)。ESBL産生に関する薬剤耐性遺伝子はCTX-M-15が世界的に主流となっており、ST131株とともに市中で拡散していったことが明らかになっている<sup>12</sup>。また、同時にフルオロキノロン耐性遺伝子も保有することが多く、多くが多剤耐性傾向にある。このような耐性菌が病院内ではなく、市中で拡散していることは大きな問題である。日本において大腸菌による単純性膀胱炎患者のうち9.5%がESBL産生大腸菌だったとの報告もある<sup>13</sup>。このような状況ではST合剤やファロペネムが治療薬の選択肢であるが、特に内服薬は非常に限定的である。また、入院患者においてもESBL産生大腸菌の増加はカルバペネム系抗菌薬の使用量増加につながる可能性があり、更なる薬剤耐性菌を生むリスクがある。

## 4) カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE)

世界で最も脅威とされる耐性菌であり、特にカル

バペネマーゼを産生する株 (CPE) は多くが多剤耐性傾向にあり、新規抗菌薬が乏しい状況では治療に難渋する。日本ではその頻度は決して多くなく、幸いにも横ばいである (図2)。CREは感染症法の5類全数把握対象疾患であり、2021年に解析されたCREのうち約15%がCPEであった<sup>14</sup>。その大部分が日本特有のIMP型だったが、海外で流行しているNDM型、KPC型、OXA-48型も検出されている。しかし、海外型CPEが検出された患者はほぼ全例で海外渡航歴がなく<sup>14</sup>、すでに日本でも水面下で拡がっていることが危惧される。CPEによる感染症において、IMP型であればフルオロキノロン系やアミノグリコシド系、ST合剤に感受性がある場合が多い<sup>15</sup>が、海外型CPEに対しては日本では有効な薬剤に乏しく、専門家への相談が望ましい。

## 5) 薬剤耐性緑膿菌

2000年代にはカルバペネム系、フルオロキノロン系、アミノグリコシド系すべてに耐性を示す多剤耐性緑膿菌 (MDRP) による院内感染事例が多く見られた。以降は減少傾向にあり、2022年のJANISのデータでは、MDRPの分離率は0.03%と低く推移している。しかし、緑膿菌の薬剤耐性機序は主にポーリンや排泄ポンプに関連しており、抗菌薬曝露に比例して容易に薬剤耐性を獲得する。慢性呼吸器疾患の患者や熱傷患者などでは緑膿菌が検出される例が多く、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の使用とともに耐性度が増していく場面をよく経験することだろう。CRPAを含むβラクタム系抗菌薬に耐性を示した場合、フルオロキノロン系、アミノグリコシド系で治療を行わざるを得ず、容易に多剤耐性化するリスクがある。全国的にCRPAも減少傾向だが、緑膿菌の10%程度はCRPAであり、“MDRP予備軍”と言っても良い。抗緑膿菌作用のある抗菌薬を使用するにあたってはこれらを十分に考慮し、適正使用が求められる。

## 6) 薬剤耐性淋菌

*Neisseria gonorrhoeae*による性感染症である。男性では主として淋菌性尿道炎、女性では子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患を呈する。また、時に菌血症を伴う播種性淋菌感染症を認めることがある。2000年代頃まではフルオロキノロン系が使用されたが、急速に耐性株が拡散し、現在日本でも70%ほどが耐性である<sup>16</sup>。現在日本ではセフトリアキソン1g静注単回投与が標準治療だが、米国ではセフトリアキソン500mg筋注単回投与、欧州ではセフトリアキソン1g筋注単回投与±アジスロマイシン2g経口単回投与が推奨されている。しかし、2009年以降、日本や欧州でセフトリアキソン耐性株が報告<sup>17</sup>されており、世界的な動向が注目されている。

## 7) カンジダ・アウリス (*Candida auris*)

カンジダ属の一種であり、抗真菌薬の耐性率が高く、重篤な血流感染症の症例が多く報告されている<sup>18</sup>。また、環境や医療器具を介して病院内の集団



感染事例も多く報告されている。欧米を中心に急速に広がっており、WHO<sup>19</sup>、米国CDCは緊急性が高い耐性菌としてリストに掲載している。2023年に日本でも初の死亡例が報告され<sup>20</sup>、厚生労働省は注意喚起を発出した。まずは正確な同定試験、薬剤感受性試験が可能かどうか重要であり、自施設の検査部に確認いただきたい。質量分析にて同定が可能であるため、外部に検査を委託している場合でも同定が可能な場合がある。*C. auris*による感染症が疑われる場合、エキノキャンディン系抗真菌薬での治療が推奨されている<sup>18</sup>。また、個室管理、接触感染対策を実施し、管轄保健所に報告が求められている。

## 終わりに

AMR対策の基本は「作らない」「拡げない」である。新型コロナウイルス感染症はAMR対策を後退させたとも言われており、収束傾向にある今、AMR対策は世界的に注目されている。抗菌薬は限りある資源である。「抗菌薬が効かない」世界は妄想ではないかもしれない。英国のO' Neillレポートのような世界が訪れないように、次世代の命を守るために、我々は今日の前にある危機を認識し、AMRを作らず、拡げないための対策を講じていく必要がある。

## 参考文献

1. Jim O' Neill. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infectious Globally: Final Report and Recommendations. May 2016.
2. 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン2023-2027.
3. WHO. WHO global priority pathogens list of antibiotic-resistant bacteria. <https://www.combatamr.org.au/news-events/who-global-priority-pathogens-list-of-antibiotic-resistant-bacteria> (最終閲覧日: 2023年9月30日)
4. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019.
5. 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業. 検査部門. <https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html> (最終閲覧日: 2023年9月30日)
6. Hiramatsu K, et al. Vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist* 2014; 2: 213-24.
7. Yamaguchi T, et al. Changes in the Genotypic Characteristics of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Collected in 244 Medical Facilities in Japan between 2010 and 2018: a Nationwide Surveillance. *Microbiol Spectr*. 2022; 10: e0227221.
8. Karampela I, et al. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: an update for the emergency and intensive care physician. *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 930-40.
9. Chatura P, et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 37: 26-35.
10. 国立感染症研究所. バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症. *IASR*. 2021; 42: 155-167.
11. Fujiya Y, et al. Transmission dynamics of a linear vanA-plasmid during a nosocomial multiclonal outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a non-endemic area, Japan. *Sci Rep*. 2021; 11: 14780.
12. Nicolas-Chanoine MH, et al. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 543-74.
13. Wada K, et al. Nationwide surveillance of bacterial pathogens isolated from patients with acute uncomplicated cystitis in 2018: Conducted by the Japanese Research Group for Urinary Tract Infections (JRGU). *J Infect Chemother*. 2021; 27:1169-1180.
14. 国立感染症研究所. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 病原体サーベイランス, 2021年. *IASR*. 2023; 44: 130-131.
15. Hayakawa K, et al. Comparison between IMP carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multicentre prospective study of the clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*, 2020; 75: 697-708.
16. 大西 真. 薬剤耐性淋菌. *日本臨床微生物学会雑誌*. 2021; 31: 154-160.
17. Ohnishi M, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3538-3545.
18. Anna JS, et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31: e00029-17.
19. WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022.
20. Ohashi Y, et al. The first case of clade I *Candida auris* candidemia in a patient with COVID-19 in Japan. *J Infect Chemother*. 2023; 29: 713-717.