

薬剤耐性菌の輸入

国立健康危機管理研究機構

国立国際医療センター

大曲 貴夫

環境には耐性菌はいる

上下水道の耐性菌による汚染

日本の河川や海も例外ではない

環境への抗菌薬や 代謝産物の流出

300社以上もの製薬会社の存在と、監督当局の怠慢、不適切な排水処理が重なったことで、湖と河川は抗生物質に汚染され、薬剤耐性菌の巨大な「培養皿」になってしまった

日本の河川の水の抗菌薬濃度と抗菌薬処方量には関連がある



antibiotics



Article

Evaluation of the Correspondence between the Concentration of Antimicrobials Entering Sewage Treatment Plant Influent and the Predicted Concentration of Antimicrobials Using Annual Sales, Shipping, and Prescriptions Data

Takashi Azuma ^{1,*}, Takashi Nakano ², Ryuji Koizumi ³, Nobuaki Matsunaga ³, Norio Ohmagari ^{3,4} and Tetsuya Hayashi ^{1,5}

輸入食物を介する耐性菌の輸入もある

輸入食物を介する耐性菌の輸入もある

■ タイから輸入されたベビーコーンからと考えられる*Shigella sonnei*の集団感染

- 2007年： デンマークとオーストラリア
- 検出菌はアンピシリン、テトラサイクリン、ST合剤、ナリジクス酸、シプロフロキサシン、ゲンタマイシン、クロラムフェニコール、セフトリアキソンに対して耐性
- Euro Surveill 12:3279,2007
- Euro Surveill 12:3266, 2007

■ 輸入食肉からのESBL産生菌検出

- プラスミドを介してヒトの*E. coli*に耐性遺伝子が伝播されている？

人道危機は耐性菌の問題を大きくする

薬剤耐性菌は外国から輸入される

薬剤耐性菌はどこからくるのか

67歳男性

建築業の仕事のため
某国に渡航
重機落下によって
両足を骨折

右足のデブリドマンと
K-wire固定を実施し
PIPC/TAZやMEPMが
開始された

現地入院第9病日に
日本の医療機関へ転院

| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (足断端) | | | | | |
|------------------------------------|------|-----|------|-----|-----|
| 抗菌薬 | MIC | 感受性 | 抗菌薬 | MIC | 感受性 |
| ABPC | ≥32 | R | AZT | ≥16 | R |
| ABPC/SBT | ≥32 | R | MEPM | ≥16 | R |
| TAZ/PIPC | ≥256 | R | AMK | ≥64 | R |
| CEZ | ≥32 | R | GM | ≥16 | R |
| CMZ | ≥64 | R | LVFX | ≥16 | R |
| CTRX | ≥16 | R | ST | ≥4 | R |
| CAZ | ≥32 | R | CL | ≤1 | S |
| CFPM | ≥32 | R | TGC | ≥8 | R |

日本での持ち込み事例からのアウトブレイク

- **韓国からの持ち込み例を端緒とした多剤耐性*Acinetobacter baumannii*によるアウトブレイク事例**
海外搬送された重症患者の喀痰由来の多剤耐性菌が7名のICU患者に伝播
- **海外帰国患者よりカルバペネム耐性肺炎桿菌、多剤耐性アシネトバクターおよびVREが同時に検出された事例に関する報告**
欧州のICUより海外搬送となった重症患者よりKPC型カルバペネマーゼを有する腸内細菌科細菌や多剤耐性*Acinetobacter baumannii*が検出され、5名の保菌者を生じた
- **郡山市保健所管内におけるKPC型カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による院内感染事例**
3名のCRE感染症発生報告があり、KPC型と判明
→6例の感染者、16例の保菌者、保菌者には海外での手術歴ある患者がいた

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/365/dj3654.html>

<http://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1729-source/drug-resistance/idsc/iasr-in/4874-kj4141.html>

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2439-iasr/related-articles/related-articles-468/8621-468r07.html>

メディカルツアーリズム

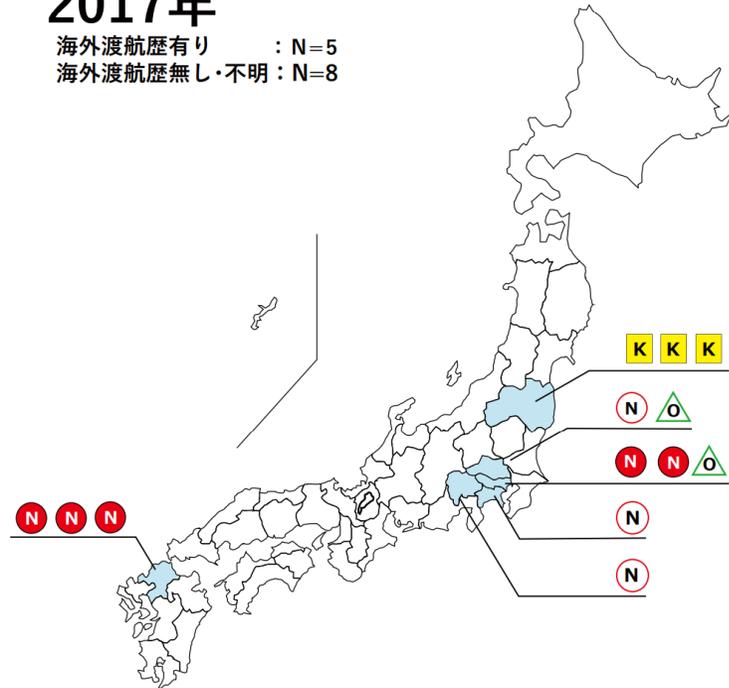
New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1) の報告

Lancet Infect Dis 2010;10: 597–602

日本では海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株による感染が増加

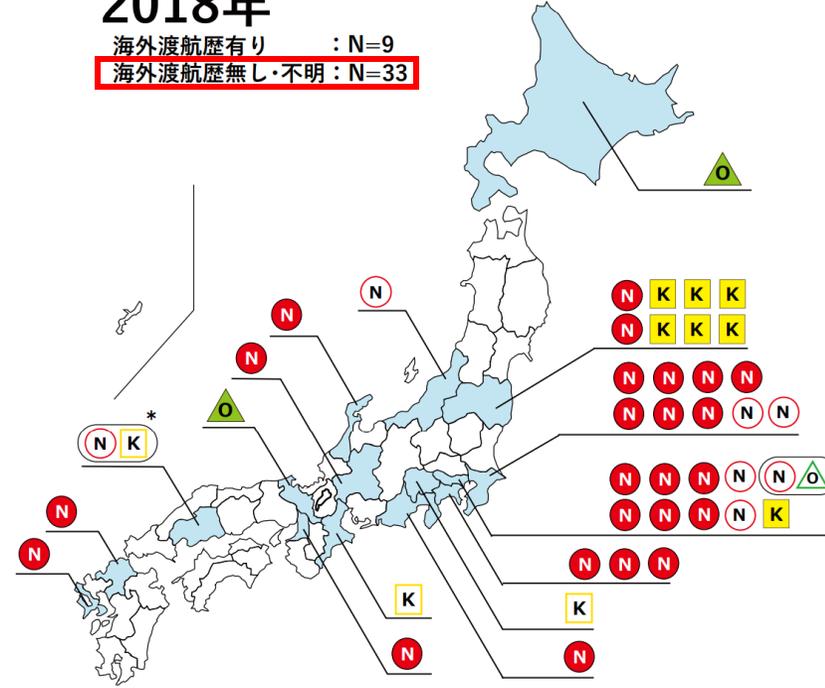
2017年

海外渡航歴有り : N=5
海外渡航歴無し・不明 : N=8



2018年

海外渡航歴有り : N=9
海外渡航歴無し・不明 : N=33



N NDM型 海外渡航歴無し・不明
K KPC型 海外渡航歴無し・不明
O OXA-48型 海外渡航歴無し・不明

N NDM型 海外渡航歴有り
K KPC型 海外渡航歴有り
O OXA-48型 海外渡航歴有り

○ 同一菌株

* 同一菌株が複数のカルバペネマーゼ遺伝子保有

2020年は、23株のうち18株(78.3%)が海外渡航歴のない患者より分離

旅行者下痢症とESBL産生細菌の獲得

旅行者下痢症発症者

= 一般に高リスクな食生活

= 耐性菌保菌率が高くなる

さらに抗菌薬で選択圧がかかる

= さらに保菌率が高くなる

Kantale A, CID 2015

薬剤耐性菌による旅行者下痢症

Campylobacter jejuni

キノロン耐性 APMIS 115: 218-24, 2007

Salmonella Typhi

キノロン耐性 Clin Infect Dis 24:106-9, 1997

ESBL産生菌 Emerg Infect Diseases 15:1533-1535,2009

E. coli

NDM-1産生菌による旅行者下痢症（スペイン）

Antimicrob Agents Chemother. 2011 Sep;55(9):4402-4

国際渡航歴のある患者における多剤耐性菌分離の臨床的特徴と危険因子

- 入院時 MDRO 陽性患者は 216 例中 77 例 (36%) であった。
- 便検体から検出された細菌の大部分は、広域β-ラクタマーゼ産生大腸菌 (ESBLEC) であった (n = 67 [89%]) 。
- ESBLECはアジアへの渡航歴のある患者の40%近くで検出された。
- アジアへの渡航は、あらゆる MDRO および ESBLEC 分離の独立したリスク因子であった。
- ESBLEC以外のMDRO分離では、海外での手術歴が検出の独立したリスク因子であった。

实例

84歳男性

- 既往歴・社会歴：特記事項無し
- X年4月にトルコ・エジプトへ15日間の旅行
- カイロ滞在中に、発熱・嘔吐・下痢・黄疸出現
- 現地医療機関で閉塞性黄疸・敗血症性ショックと診断
- 集中治療室に入室
- Meropenem, ciprofloxacin, metronidazole で治療
- 速やかに改善し8日目に日本の医療機関に転送

K. pneumoniae

- imipenem のMIC : 4 µg/ml
- 3,4世代セファロスポリン、levofloxacinに耐性
- Class A/D βラクタマーゼ遺伝子を複数検出
 - Class A: TEM-116, SHV-5, CTX-M
 - Class D: OXA-48

OXA-48

- Class D- β -lactamase
- Hydrolyze β -lactams including carbapenems
- Spreaded in Europe
- Japan: Imported cases from South East asia

IASR Vol. 33 p. 336-337

症例1 67歳男性 発熱、左大腿部痛

【現病歴】

ベトナム出張2日目に溶連菌（GAS）による敗血症、多臓器不全を発症した。

現地病院で集中治療を受けた（透析、体外式膜型人工肺(ECMO)）

〈現地Day 22〉 ECMO挿入部の左鼠径に出血と仮性動脈瘤形成を来たし、
血行再建術を施行した。左鼠径部より多剤耐性アシネトバクター（MDRA）
と*Candida tropicalis*を検出し、メロペネムとコリスチンを開始した。

〈現地Day 36〉 当院にmedical evacuationとなった。

〈当院Day 1〉MDRAによる感染性動脈瘤と肺炎、GAS敗血症に対してコリスチン+アンピシリン・スルバクタムを開始した。

〈当院Day 3〉感染性動脈瘤の破綻出血と思われる造影剤漏出を認め、緊急バイパス術施行した。

同部位より*Candida tropicalis*を検出しミカファンギン開始した。

〈当院Day 11〉同部位よりバンコマイシン耐性腸球菌(VanB遺伝子陽性)を検出しテイコプラニンを開始した。

〈Day 22〉 バイパス術施行部に再度感染性動脈瘤形成し再手術施行

〈Day 37〉 抗真菌薬をアムホテリシンBに変更したが感染コントロール不良のため左股関節離断術を施行した。

〈Day 43〉 創部感染が増悪しショックとなり、救命に至らず死亡確認

Acinetobacter baumannii
(喀痰、感染性動脈瘤)

| 抗菌薬 | MIC | 感受性 |
|------|------------|-----|
| PIPC | ≥ 128 | R |
| CAZ | ≥ 32 | R |
| CFPM | ≥ 32 | R |
| MEPM | ≥ 16 | R |
| AMK | ≥ 64 | R |
| MINO | ≥ 16 | R |
| CL | ≥ 16 | R |
| LVFX | ≥ 16 | R |
| CPFX | ≥ 8 | R |
| ST | ≥ 4 | R |

Enterococcus faecium
(感染性動脈瘤)

| 抗菌薬 | MIC | 感受性 |
|------|-----------|-----|
| PCG | ≥ 16 | R |
| ABPC | ≥ 16 | R |
| EM | ≥ 8 | R |
| MINO | ≤ 1 | S |
| VCM | ≥ 32 | R |
| TEIC | ≤ 1 | S |
| LVFX | ≥ 8 | R |
| LZD | 1 | S |

VanB遺伝子陽性

Candida tropicalis
(感染性動脈瘤)

| 抗菌薬 | IC50 | 感受性 |
|------|----------|-----|
| MCFG | 2 | R |
| CPFG | 4 | R |
| AMPH | 1 | R |
| 5-FC | 0.25 | R |
| FLCZ | 8-16 | R |
| ITCZ | 0.25-0.5 | R |
| VRCZ | 1-2 | R |

***A. baumannii* による人工呼吸器関連肺炎の患者の30日死亡率は高い**

ベトナムの集中治療室における人工呼吸器関連肺炎の臨床的および微生物学的評価

- 1,699 件の入院のうち、VAP（人工呼吸器関連肺炎）の患者 125 名（137 エピソード）を確認。
- 中央値年齢は 60 歳（四分位範囲：48～70 歳）で、患者の 68.8% が男性
- 糖尿病が最も多い併存疾患であった（35 名、28%）。
- *Acinetobacter baumannii* は最初の VAP エピソードで最も多く分離され（84 件、67.2%）、メロペネム、レボフロキサシン、アミカシンに多剤耐性を示した。
- 30 日死亡率は 55.2%（69 名）で、*A. baumannii* 感染患者ではより高かった（52 名、65%）。

S. Paratyphi Aによる腸チフスの事例 20代女性

- ***bla*_{CTX-M-15}**
- Plasmid-mediated quinolone resistance genes:
not detected

对策

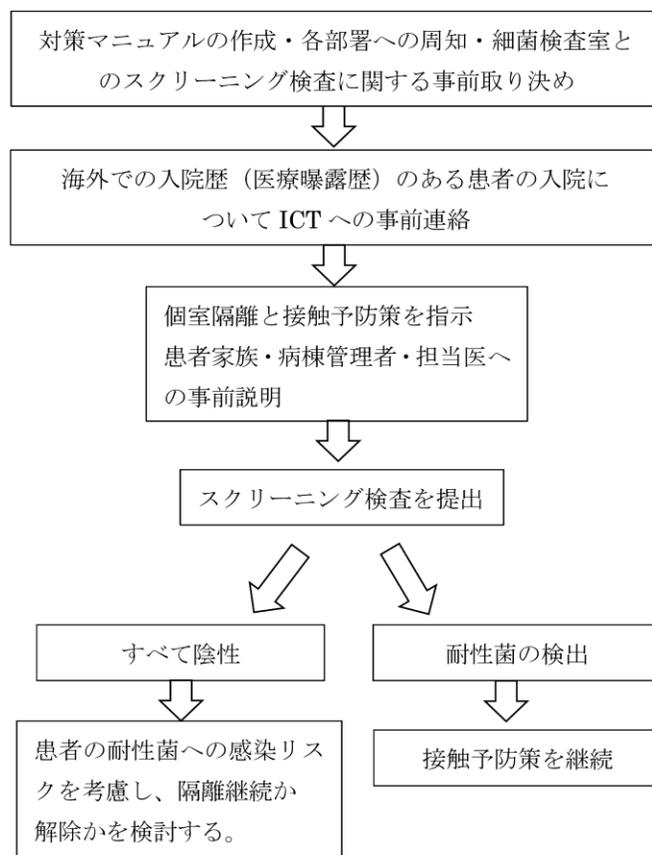
医療機関における海外からの高度薬剤耐性菌持ち込み

対策ガイダンス 第2版（2024年3月30日）

<https://dcc.ncgm.go.jp/information/index.html>

https://dcc.ncgm.go.jp/information/AMRimported_20240330.pdf

図 1. 海外での入院歴（医療曝露歴）のある患者に対する対策の流れ



1. 「海外での入院歴」や「海外での手術歴」のある患者に関しては、高度耐性菌の持ち込みリスクの極めて高い
2. それ以外の医療曝露歴や渡航歴に関して、どの程度までを感染対策の対象とするかについては、個別に検討
 1. 「リスクの高い」例としては、外来での手術や侵襲的処置、慢性の創傷部やその処置、透析、VFR（Visiting friends and relatives：親族や友人の訪問）、広域抗菌薬曝露歴、高度耐性菌の検出頻度の高い国（南アジア～東南アジア、中東、一部ヨーロッパ地域、中南米など）への滞在など

<https://dcc.ncgm.go.jp/information/index.html>

https://dcc.ncgm.go.jp/information/AMRimported_20240330.pdf

まとめ

1. 世界では耐性菌の問題が大きくなっている。
2. 環境の耐性菌汚染も大きな問題で、WASHの問題も問題を悪化させている。
3. 食品も加工過程などでの汚染が起こる。
4. 人道危機は感染症一般の問題の増悪因子である。
5. 医療の場への持ち込み事例としては、海外での入院例の日本への転院などが問題となる。
6. 下痢などによる外来受診者にも耐性菌感染の方が混じっている。
7. 高度な耐性菌感染症例は、重大な疾患や外傷に伴って耐性菌感染症を伴っている例が多く、治療は困難である。
8. 院内感染対策としてはリスクを探知して感染防止対策を最初から取っておくことが必要である。
9. 国立国際医療センター病院では指針を作成している。海外からの帰国者全てに耐性菌対策を行うのは現実的ではないので、海外での入院や手術の既往のあるハイリスク例は入院時は感染防止対策の対象とし、それ以外の事例はリスクに応じて対処することを勧めている。

Open Discussion