

2024年10月21日 医-獣医連携AMR対策講演会

薬剤耐性菌伝播における伴侶動物の重要性

© Osaka Metropolitan University All Rights Reserved.

大阪公立大学 大学院獣医学研究科 獣医公衆衛生学教室
大阪公立大学 大阪国際感染症研究センター

安木 真世

本日の内容

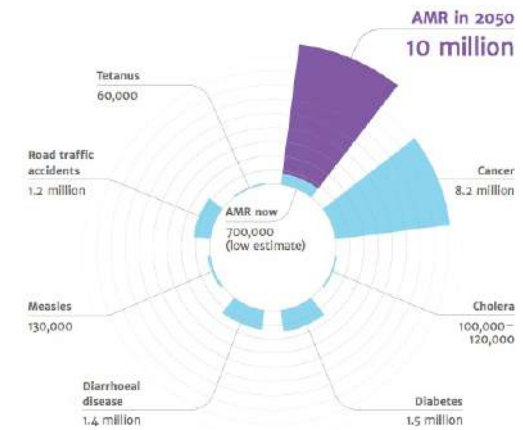
1. 薬剤耐性菌問題における犬猫の立ち位置は？
2. 犬猫でどんな薬剤耐性菌が見つかるのか？
3. 犬猫の薬剤耐性菌は人にも伝染するのか？
4. 動物病院設備／獣医療従事者から検出される薬剤耐性菌とは？



1. 薬剤耐性菌問題における犬猫の立ち位置は？



薬剤耐性 (Antimicrobial resistance: AMR) の脅威



世界保健機関AMRグローバルアクションプラン(2015)



- Objective 1:
Improve awareness and understanding of antimicrobial resistance through effective communication, education and training..... 8
- Objective 2:
Strengthen the knowledge and evidence base through surveillance and research..... 8
- Objective 3:
Reduce the incidence of infection through effective sanitation, hygiene and infection prevention measures 9
- Objective 4:
Optimize the use of antimicrobial medicines in human and animal health.....10
- Objective 5:
Develop the economic case for sustainable investment that takes account of the needs of all countries, and increase investment in new medicines, diagnostic tools, vaccines and other interventions11

世界保健機関AMRグローバルアクションプラン(2015)

- ・加盟国に対し、以下の項目を対象にした**2年以内の行動計画の立案**と、その履行を求める。
- ・行動計画の実行と達成度の評価を行う：**2年ごとに各国は達成状況をWHOに報告**
- ・G7はWHOのグローバルアクションプランを支持

啓発・教育

- ・市民全体への啓発
- ・ヒト、動物、農業、環境等のすべての分野の関係者への啓発・教育・訓練

サーベイランス・モニタリング

- ・ヒト・動物、農業等に対する薬剤耐性微生物、抗微生物薬使用量に関するサーベイランス・モニタリング
- ・検査室の機能強化と連携

感染予防管理

- ・効果的な衛生状況の改善や感染症防止策の強化による感染症の罹患の減少

抗微生物薬の適正使用

- ・ヒトや動物等への抗微生物薬適正使用
- ・薬剤の質の担保、国内での管理（処方外使用の禁止、等）、動物へのリスクアナリシスがなされない場合の成長促進目的での使用の段階的削減

研究開発

- ・対策のための持続的資金の確保と維持
- ・新規抗菌薬、治療薬や予防薬の開発のための国際協力

日本AMRアクションプラン(2016-2020)

1. 普及啓発・教育

- ・1.1 国民に対する薬剤耐性に関する普及啓発・教育活動の推進
- ・1.2 関連分野の専門職等に対する薬剤耐性に関する教育、研修の推進

2. サーベイランス・モニタリング

- ・2.1 医療・介護分野における薬剤耐性サーベイランスの強化
- ・2.2 医療機関等における抗微生物薬使用量サーベイランスの実施
- ・2.3 農林水産分野のサーベイランス、モニタリングの強化
- ・2.4 医療機関、検査機関、行政機関等における薬剤耐性に対する検査手法の標準化と検査機能の強化
- ・2.5 ヒト、動物、食品等に関する薬剤耐性に関する統合的なワンヘルスサーベイランスの実施

3. 感染予防管理

- ・3.1 医療・介護分野における感染予防・管理と地域連携の推進
- ・3.2 畜水産、獣医療機関、食品加工・流通過程における感染予防・管理の推進
- ・3.3 薬剤耐性微生物によるアウトブレイクへの対応能力の強化

4. 抗微生物薬適正使用

- ・4.1 医療機関における抗微生物薬適正使用の推進
- ・4.2 畜水産、獣医療等の分野における抗菌剤の慎重な使用の推進

5. 研究開発・創薬

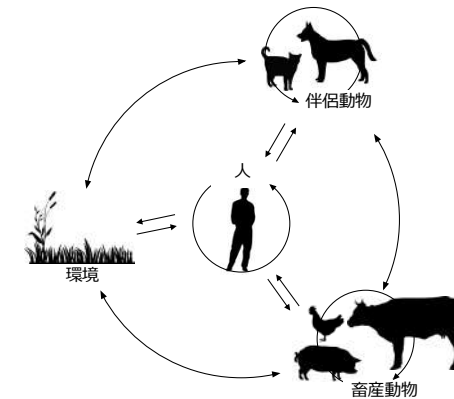
- ・5.1 薬剤耐性感染症の発生・伝播メカニズム、及び社会に対するその影響を明らかにするための研究の推進
- ・5.2 薬剤耐性に関する普及啓発・教育、感染予防・管理、抗微生物薬の適正使用に関する研究の推進
- ・5.3 感染症に対する既存の予防法、診断法及び治療法の最適化に資する研究開発の推進
- ・5.4 新たな予防法、診断法及び治療法等の開発に資する研究および産官学連携の推進
- ・5.5 薬剤耐性の研究及び薬剤耐性感染症に対する新たな予防法、診断法、治療法等の研究開発に関する国際共同研究の推進

6. 国際協力

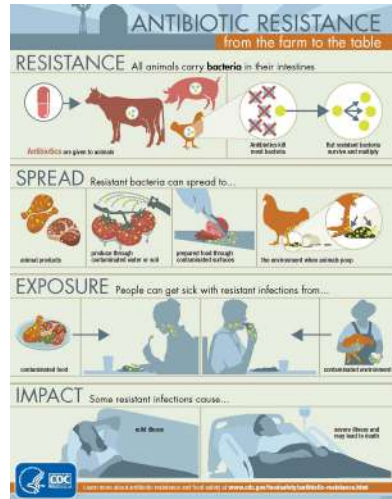
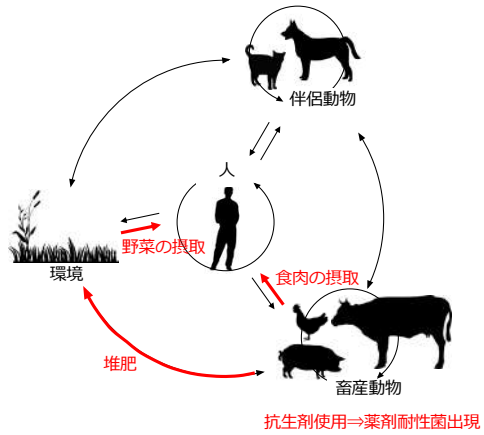
- ・6.1 薬剤耐性に関する国際的な政策に関する日本のリーダーシップの発揮
- ・6.2 薬剤耐性グローバル・アクション・プラン達成のための国際協力の展開

ワンヘルス（One Health）

人の健康、動物の健康及び環境の健全性の確保はそれぞれ独立して扱うのではなく、相互に連携して統合的に取り組むべき課題であるとする考え方。特に感染症制御において重要な概念。



畜産動物と薬剤耐性菌



畜産動物と日本AMRアクションプラン

動物に関するアクションプラン (2016-2020) の成果指標：特定の耐性菌の分離率 (%)

	2014年*	2015年*	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2020年 (目標値**)
大腸菌のテトラサイクリン耐性率*** (と畜場)	45.2	39.9							33%以下
大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率*** (と畜場)	1.5	0.9							G7 各国の数値 ***と同水準
大腸菌のフルオロキノロン耐性率*** (と畜場)	4.7	3.8							G7 各国の数値と同水準

動物に関するアクションプラン (2023-2027) の成果指標 特定の耐性菌の分離率 (%)

	2021年	2027年 (目標値 [§])
大腸菌のテトラサイクリン耐性率*	牛 23.8 豚 52.0 鶏 46.2	牛 20%以下 豚 50%以下 鶏 45%以下
大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率*	牛 0.0 豚 2.0 鶏 2.1	牛 1%以下 豚 1%以下 鶏 5%以下
大腸菌のフルオロキノロン耐性率*	牛 0.0 豚 2.0 鶏 14.5	牛 1%以下 豚 2%以下 鶏 15%以下

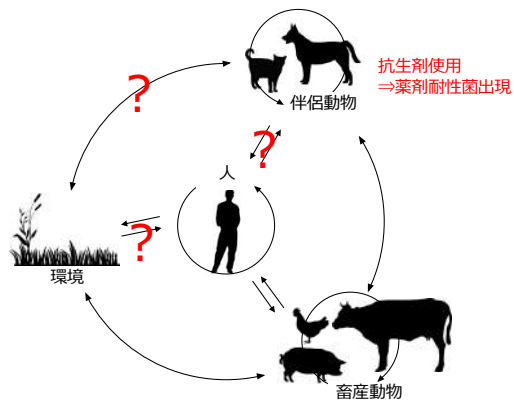
抗菌薬使用 (t) (販売量)

	2020年	2021年	2027年 (目標値) [†] (対2020年比)
畜産分野の動物用抗菌剤の全使用量	626.8	598.1	15%減
畜産分野の第二選択薬 [§] の全使用量	26.7	27.6	27 t 以下に抑える

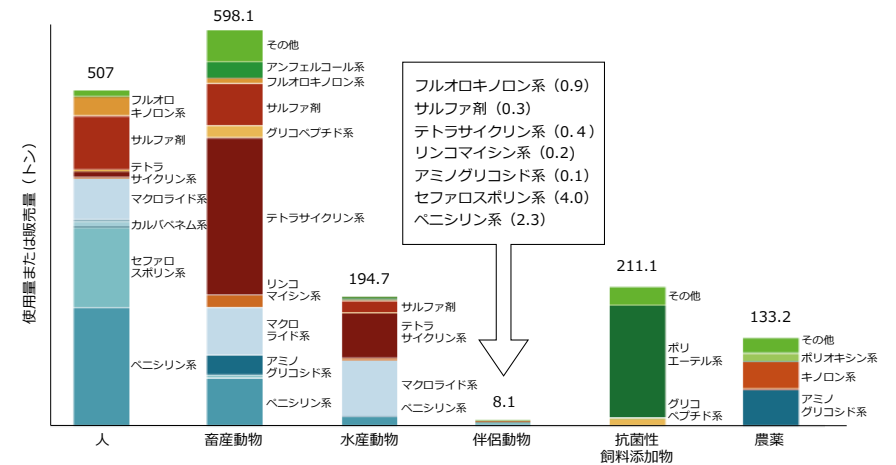


薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2023

伴侶動物と薬剤耐性菌

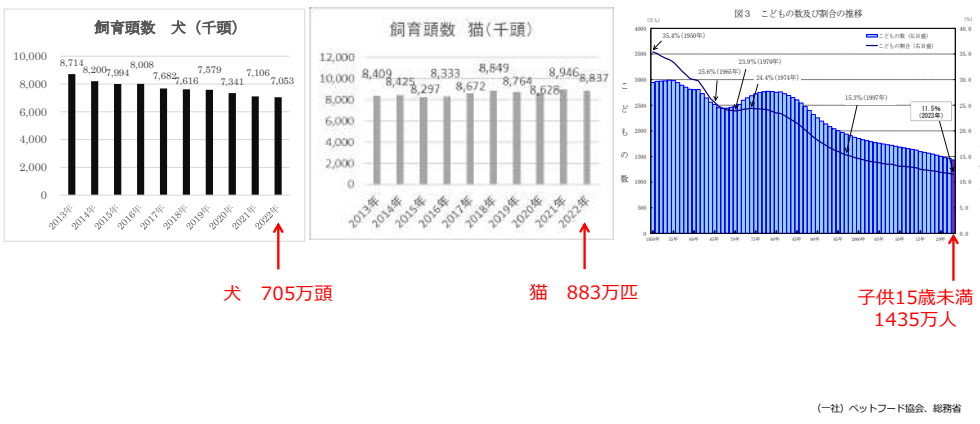


日本の分野別抗菌薬使用量または販売量 (2021年)



薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2023

日本の犬猫の飼育頭数



日本AMRアクションプラン(2023-2027)

アクションプランの概要

- AMRに起因する感染症による疾病負荷のない世界の実現を目指し、AMRの発生をできる限り抑えるとともに、薬剤耐性微生物による感染症のまん延を防止するための対策をまとめたもの。
- 6分野 (①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力) の目標に沿って、具体的な取組を記載するとともに、計画全体を通じた成果指標 (数値目標) を設定。

主な新規・強化取組事項

<目標1 普及啓発・教育>

- ・ 医療関係者等を対象とした生涯教育研修における感染管理 (手指消毒の重要性など)、抗微生物剤の適正使用等に関する研修プログラムの実施の継続・充実

<目標2 動向調査・監視>

- ・ 畜産分野に加え、水産分野及び愛玩動物分野の薬剤耐性動向調査の充実
- ・ 畜産分野の動物用抗微生物剤の農場ごとの使用量を把握するための体制確立
- ・ 薬剤耐性菌に関する環境中の水、土壌における存在状況及び健康影響等に関する情報の収集
- ・ 環境中における抗微生物剤の残留状況に関する基礎情報の収集

<目標3 感染予防・管理>

- ・ 家畜用、養殖水産動物用及び愛玩動物用のワクチンや免疫賦活剤等の開発・実用化の推進

<目標4 抗微生物剤の適正使用>

- ・ 「抗微生物薬適正使用の手引き」の更新、内容の充実、臨床現場での活用推進

<目標5 研究開発・創薬>

- ・ 産・学・医療で利用可能な「薬剤耐性菌バンク」での分離株保存の推進、病原体動向調査、AMRの発生・伝播機序の解明、創薬等の研究開発の推進、海外における分離株のゲノム情報の収集
- ・ 「抗菌薬確保支援事業」による新たな抗微生物薬に対する市場インセンティブの仕組みの導入
- ・ 医療上不可欠な医薬品のサプライチェーンの強靱化を図り、我が国における安定確保医薬品の安定供給に資するよう、「医薬品安定供給支援事業」の実施
- ・ 適切な動物用抗菌性物質の使用を確保するため、迅速かつ的確な診断手法の開発のための調査研究の実施

<目標6 国際協力>

- ・ 「薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス東京会議」の年次開催の継続を通じた、アジア諸国及び国際機関の関係者間の情報共有、各国のAMR対策推進を促進

農林水産省の啓発ポスター

「ペットのご家族の皆様へ」

抗菌薬 (抗生物質など) はペットにもあなたにも大事なお薬です。

抗菌薬は、不適切に使用すると薬剤耐性菌が増え、病気が治りにくくなります。

- 獣医師の指示を守り、抗生薬は最後まで飲ませましょう。
- 処方薬は抗生薬を適切に使用するために、経費の軽減をすることがあります。
【ウイルスが原因の病気には効果ありません】

農林水産省

お薬が効かなかったらどうしよう。

お薬が効きにくい細菌 **薬剤耐性菌**

お薬を正しく飲まないとお薬が効きにくくなります

処方された抗生薬 (抗生物質など)

「お薬が効かない」お薬が効かない原因は、お薬が効きにくい細菌 (薬剤耐性菌) によるものです。この菌が増えると、お薬が効かなくなったり、病気に悪化したりする場合があります。薬剤耐性菌から病気を防ぐためには、処方されたお薬を正しく飲むことが大切です。

抗菌薬は、正しく飲んでこそ体を守ってくれる!

獣医師の指示を守り、抗生薬は正しく飲ませましょう。

獣医師は抗生薬を適切に使用するために、経費の軽減をすることがあります。

農林水産省

2. 薬剤耐性菌問題における犬猫の立ち位置は?

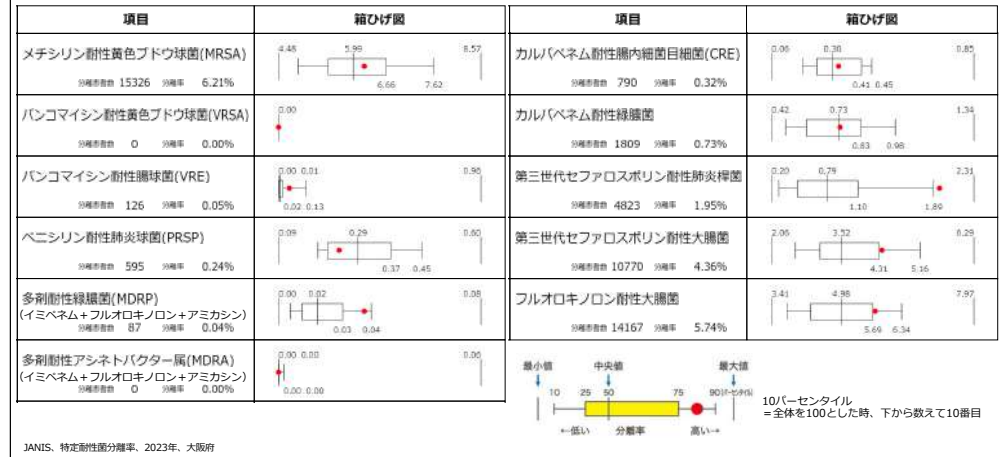
- ・ ワンヘルスの観点から、人だけでなく動物においても耐性菌の動向調査や抗菌薬の適正使用が必要である
- ・ 伴侶動物は畜産動物に比べて現状把握が遅れており、耐性菌の出現率や抗菌剤の使用量に関する目標値の設定に至っていない



2. 犬猫でどんな薬剤耐性菌が見つかるのか？



厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）が掲げる特定の耐性菌



厚生労働省 薬剤耐性(AMR)対策について

薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査

- Nippon AMR One Health Report (NAORI) 2023 [3.9MB]
- 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書2023 [5.4MB]
- Nippon AMR One Health Report (NAORI) 2022 [3.4MB]
- 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書2022 [5.0MB]
- ※薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書2022は、p.145参考人及び報告書作成協力者に誤りがあったため、訂正版を掲載しています。
- Nippon AMR One Health Report (NAORI) 2021 [PDF形式: 3.409KB] [3.4MB]
- 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書2021 [PDF形式: 5.550KB] [5.4MB]
- Nippon AMR One Health Report (NAORI) 2020 [PDF形式: 3.732KB] [3.7MB]
- 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書2020 [PDF形式: 4.934KB] [5.0MB]
- Nippon AMR One Health Report (NAORI) 2019 [PDF形式: 3.744KB] [3.7MB]
- 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書2019 [PDF形式: 3.255KB] [3.2MB]
- Nippon AMR One Health Report (NAORI) 2018 [PDF形式: 1.655MB] [1.6MB]
- 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書2018 [PDF形式: 4.325KB]
- 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書2017 [PDF形式: 2.182KB]
- Executive Summary of Nippon AMR One Health Report (NAORI) 2017 [PDF形式: 1.28KB]
- Nippon AMR One Health Report (NAORI) 2017 [PDF形式: 1.991KB]

薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書

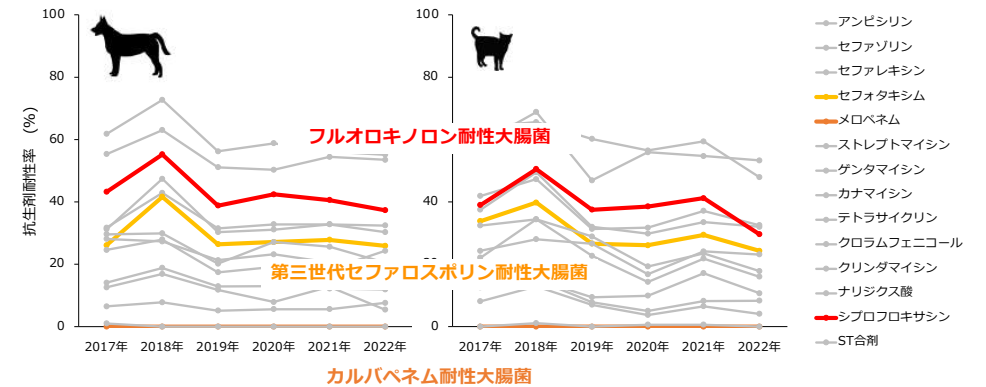
2023

Nippon AMR One Health Report (NAOR)
2023

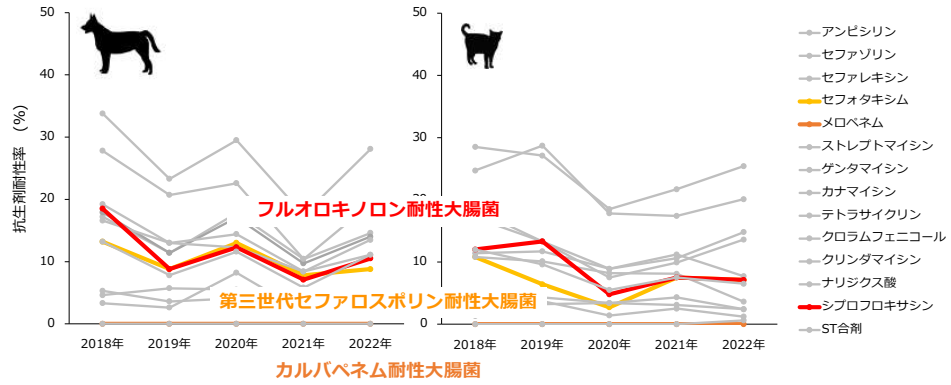
令和6年4月5日

薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会

疾病に罹患した犬猫由来大腸菌の抗生剤耐性率（全国）

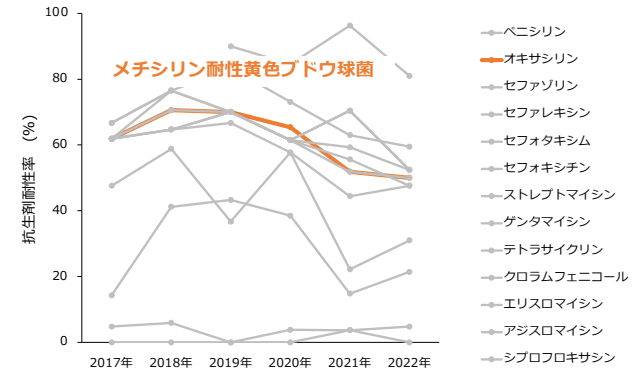


健常犬猫由来大腸菌の抗生剤耐性率（全国）



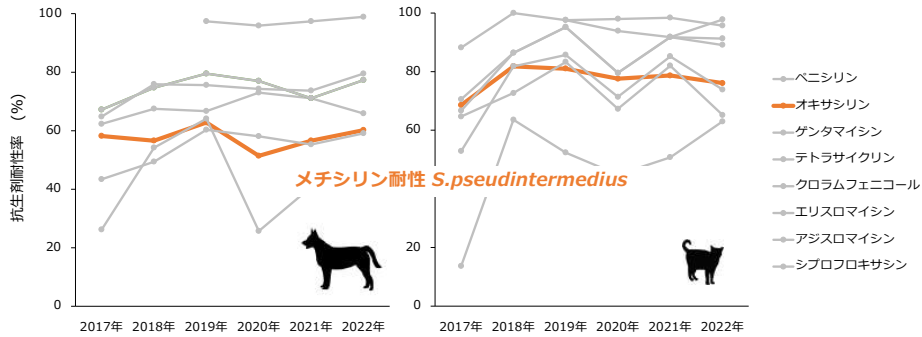
薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2023

疾病に罹患した猫由来黄色ブドウ球菌の抗生剤耐性率（全国）



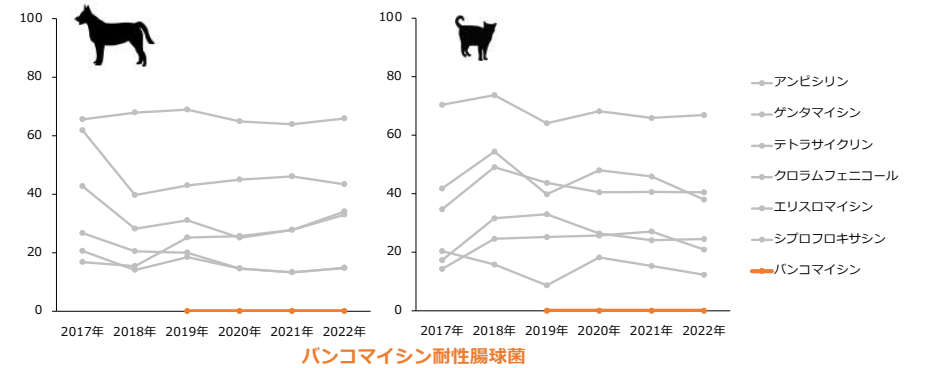
薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2023

疾病に罹患した犬猫由来Staphylococcus pseudintermediusの抗生剤耐性率（全国）



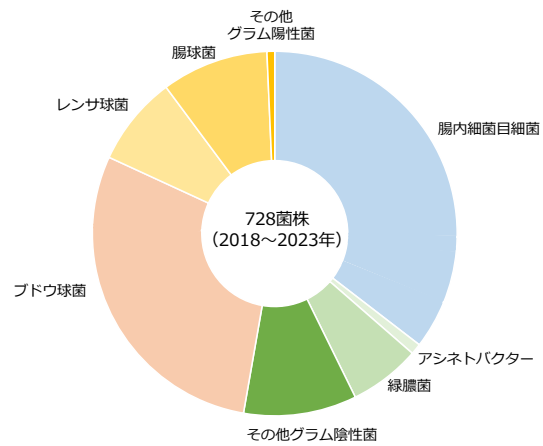
薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2023

疾病に罹患した犬猫由来腸球菌の抗生剤耐性率（全国）

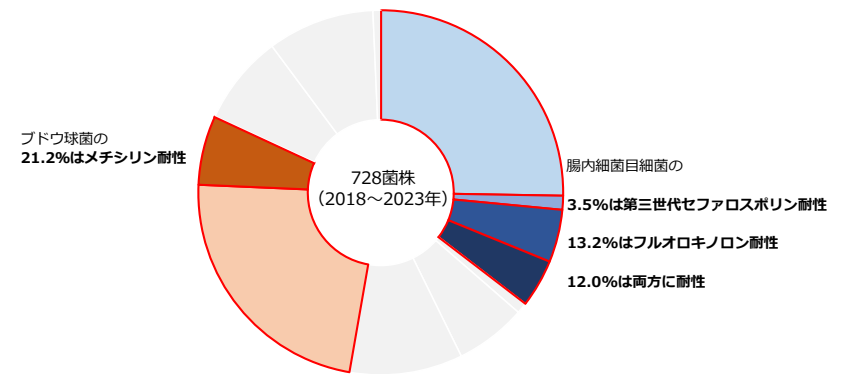


薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2023

大阪府下の一動物病院の犬猫病巣由来細菌の種別（全体）



大阪府下の一動物病院の犬猫病巣由来特定耐性菌（全体）



2. 犬猫でどんな薬剤耐性菌が見つかるのか？

- ・ 現在人で問題となっている
 - ・ メチシリン耐性ブドウ球菌（黄色ブドウ球菌を含む）
 - ・ 第三世代セファロスポリン耐性大腸菌、肺炎桿菌
 - ・ フルオロキノロン耐性大腸菌
- が検出された



2. 犬猫でどんな薬剤耐性菌が見つかるのか？



コリスチン：抗菌薬の切り札の1つ

- 1950年代 抗菌剤コリスチン開発
- 1960年代 人での使用開始
- 1960年代 腎機能障害、神経毒性など副作用の報告増加
- 2004年 承認取り消し
- 2012年 WHOがコリスチンをヒト臨床における重要な抗菌薬と位置づける
(耐性菌の蔓延にかかわらず、新規抗菌薬の開発が滞っていたため)
- 2015年 日本で再承認
カルバペネム耐性腸内細菌目細菌に対して有効

可動性コリスチン耐性遺伝子によるコリスチン耐性菌の出現

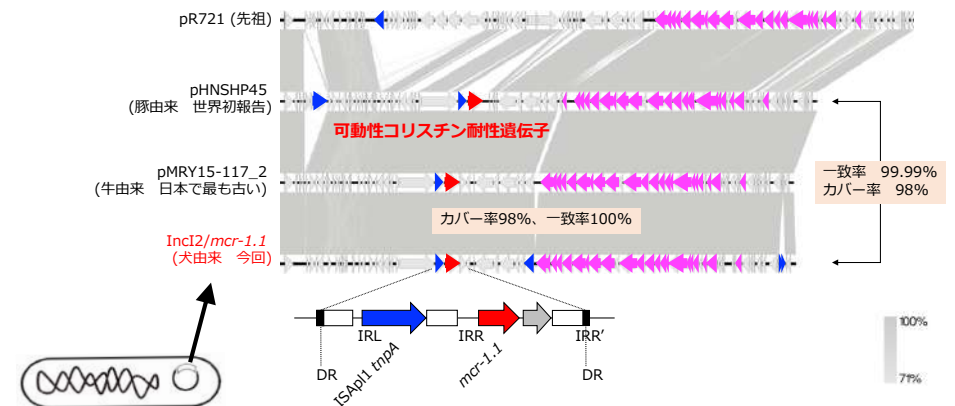


- 2015年 中国で初報告
プラスミド上に存在するため、急速に伝播・拡大する恐れが指摘
2013~14年の豚・鶏由来大腸菌が既に*mcr*を保有していたことが判明
- 2016年 日本の牛ならびに豚由来大腸菌から検出
2007年の豚由来大腸菌が既に*mcr*を保有していたことが判明
- 2017年 日本の人の糞便由来大腸菌から初めて検出

犬由来コリスチン／第三世代セファロスポリン両耐性大腸菌の本邦における初報告

動物種	犬	猫
検体 (2018年~2023年)	473	79
細菌株	634	94
腸内細菌目細菌	238	20
大腸菌	158	17
コリスチン耐性／第三世代セファロスポリン耐性	1	0
第三世代セファロスポリン耐性	29	2
肺炎桿菌	27	1
コリスチン耐性／第三世代セファロスポリン耐性	0	0
第三世代セファロスポリン耐性	8	0
その他	53	2
コリスチン耐性／第三世代セファロスポリン耐性	0	0
第三世代セファロスポリン耐性	0	0

*mcr*保有プラスミドの比較



2. 犬猫でどんな薬剤耐性菌が見つかるのか？

- ・ 現在人で問題となっている
 - ・ メチシリン耐性ブドウ球菌（黄色ブドウ球菌を含む）
 - ・ 第三世代セファロスポリン耐性大腸菌、肺炎桿菌
 - ・ フルオロキノロン耐性大腸菌
 が検出された
- ・ 世界で問題となっているコリスチン耐性大腸菌が日本の犬から検出された。しかし大腸菌159株中1株のみ（2019年に検出）のため、蔓延している証拠はない

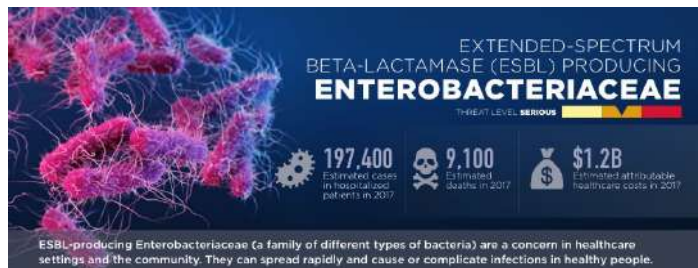


3. 犬猫の薬剤耐性菌は人にも伝染するのか？



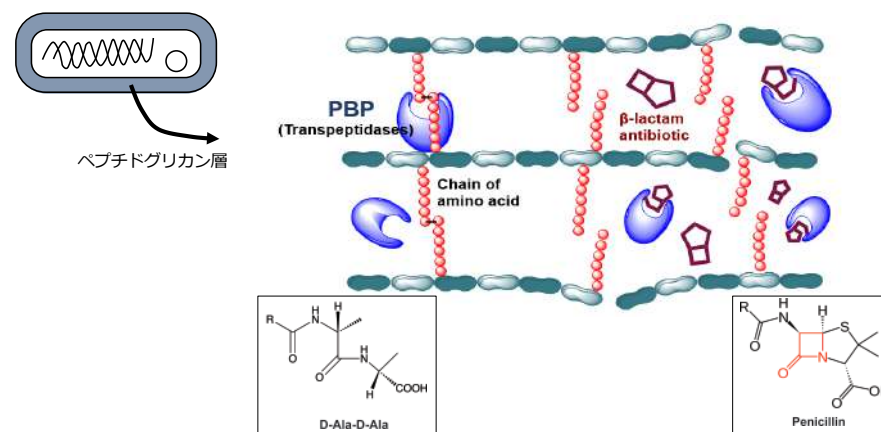
基質拡張型またはAmpC型βラクタマーゼ産生（ESBLまたはAmpC）大腸菌／肺炎桿菌

- ・ 第三世代セファロスポリン耐性
- ・ 世界保健機関が最重要耐性菌と位置づけ
- ・ 日本厚生労働省がサーベイランスが必要な特定耐性菌と位置づけ



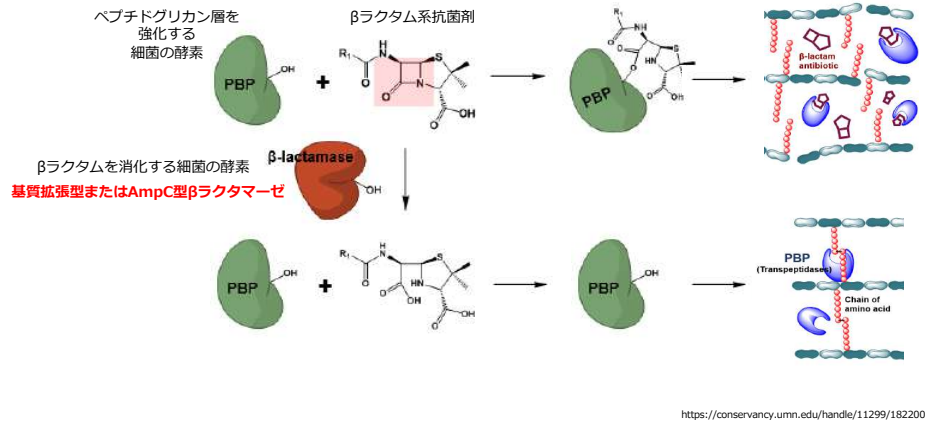
Suggested citation: CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2019.

βラクタム系抗菌剤の作用機構



Zeng and Lin, Front Microbiol, 2013, 4, 128
<https://conservancy.umn.edu/handle/11299/182200>

βラクタム系抗菌剤に対する薬剤耐性機構

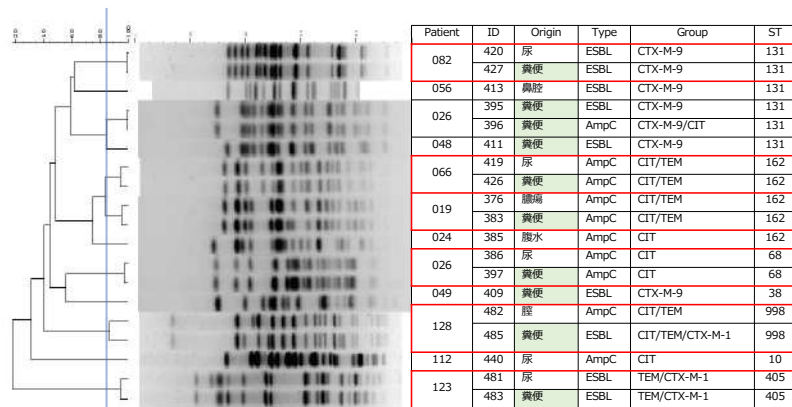


ESBLまたはAmpC大腸菌／肺炎桿菌の病巣からの分離

動物種	犬	猫
検体 (2018年～2023年)	473	79
細菌株	634	94
腸内細菌目細菌	238	20
大腸菌	158	17
コリスチン耐性／第三世代セファロスポリン耐性	1	0
第三世代セファロスポリン耐性	29	2
肺炎桿菌	27	1
コリスチン耐性／第三世代セファロスポリン耐性	0	0
第三世代セファロスポリン耐性	8	0
その他	53	2
コリスチン耐性／第三世代セファロスポリン耐性	0	0
第三世代セファロスポリン耐性	0	0

Yasugi et al., Vet Microbiol, 280:109695, 2023

ESBLまたはAmpC大腸菌／肺炎桿菌の排出経路



相同性 (類似性) を判断する閾値

Yasugi et al., PLoS ONE, 16:e0246482, 2021

3. 犬猫の薬剤耐性菌は人にも伝染するのか？

- ESBLまたはAmpC型大腸菌／肺炎桿菌は病巣と糞便を介して環境に拡散する可能性がある

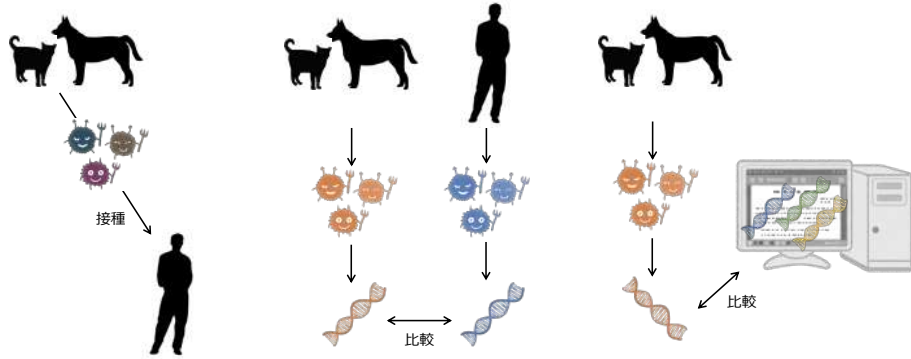


「犬猫の薬剤耐性菌は人にも伝染するのか？」をどうやって解明するか

1. 人に犬猫由来の耐性菌を接種して定着・増殖するか評価する

2. 飼い主と犬猫それぞれから耐性菌を分離して、遺伝子レベルで似ているか評価する

3. 犬猫から耐性菌を分離して、データベースの人由来耐性菌の情報と遺伝子レベルで似ているか評価する

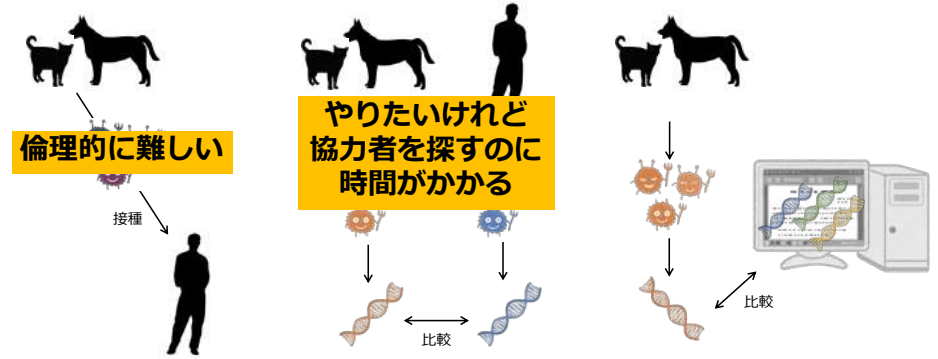


「犬猫の薬剤耐性菌は人にも伝染するのか？」をどうやって解明するか

1. 人に犬猫由来の耐性菌を接種して定着・増殖するか評価する

2. 飼い主と犬猫それぞれから耐性菌を分離して、遺伝子レベルで似ているか評価する

3. 犬猫から耐性菌を分離して、データベースの人由来耐性菌の情報と遺伝子レベルで似ているか評価する



腸管外病原性ST131型大腸菌の染色体比較

C2/H30Rx
(bla_{CTX-M-15})

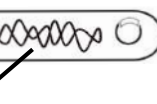
EC958
B36
TO148
AR_0055
BRG274
JJ1886
AZ162
TO143
082S
TO60
H105
str81009
C1-M27
(bla_{CTX-M-27})
048F
026F2
056S
BRG120
KSEC29
KUN3594
C1/H30R
(bla_{CTX-M-14})
KN94
KS46

赤 = 犬由来大腸菌
黒 = データベース上の人由来大腸菌

Pairwise SNP matrix (染色体の中で異なる塩基の数)

Isolates	TO143	082S	TO60	H105	str81009	048F	026F2	056S	BRG120
TO143	0	92	44	57	47	72	66	79	73
082S	92	0	72	85	75	100	92	105	99
TO60	44	72	0	37	25	50	44	57	51
H105	57	85	37	0	16	41	35	48	42
str81009	47	75	25	16	0	29	23	36	30
048F	72	100	50	41	29	0	48	61	55
026F2	66	92	44	35	23	48	0	51	47
056S	79	105	57	48	36	61	51	0	60
BRG120	73	99	51	42	30	55	47	60	0

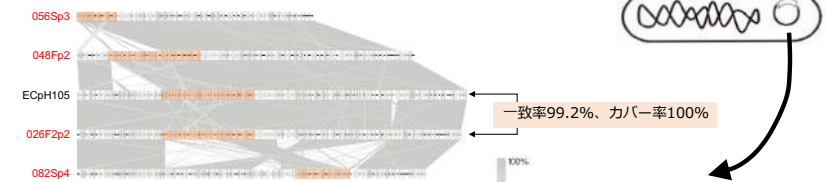
←このスケールバーの長さが10塩基中1塩基違う、という意味



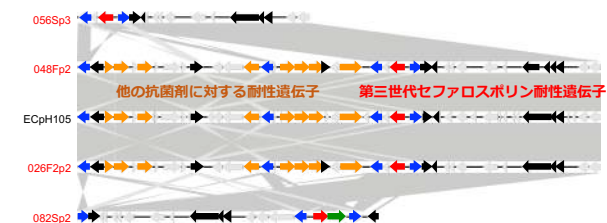
Yasugi et al., PLoS ONE, 16:e0246482, 2021

ST131型大腸菌の耐性遺伝子保有プラスミドの比較

○IncFII/pMLSTF1:A2:B20/bla_{CTX-M-27}型プラスミド



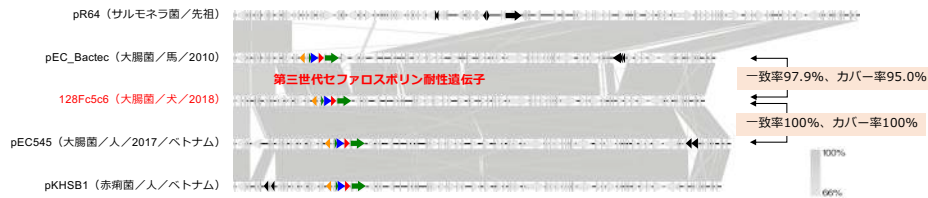
色付き部分の拡大



Yasugi et al., PLoS ONE, 16:e0246482, 2021

第三代セファロスポリン耐性遺伝子保有プラスミドの比較

○IncI1/pMLST16/bla_{CTX-M-15}型プラスミド



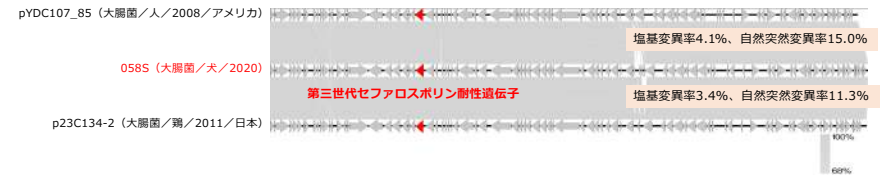
○IncFII/pMLSTF40:A-:B-/bla_{CMY-2}型プラスミド



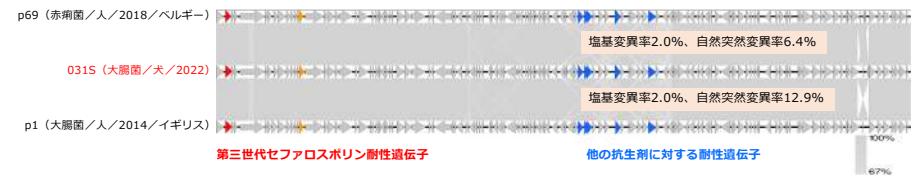
Yasugi et al., PLoS ONE, 16:e0246482, 2021

第三代セファロスポリン耐性遺伝子保有プラスミドの比較

○IncIγ/55/bla_{CMY-2}型プラスミド



○IncBOKZ/bla_{CTX-M-14}型プラスミド



3. 犬猫の薬剤耐性菌は人にも伝染するのか？

- ESBLまたはAmpC型大腸菌/肺炎桿菌は病巣と糞便を介して環境に拡散する可能性がある
- 少なくとも一部の犬大腸菌は、犬と人で伝染する可能性がある
- 少なくとも一部の第三代セファロスポリン耐性遺伝子保有プラスミドは、犬と人で伝染する可能性がある



5. 研究ご協力をお願い



「犬猫の薬剤耐性菌は人にも伝染するのか？」をどうやって解明するか

1. 人に犬猫由来の耐性菌を接種して定着・増殖するか評価する



倫理的に難しい

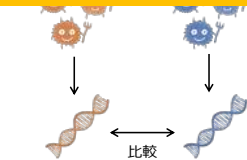
接種



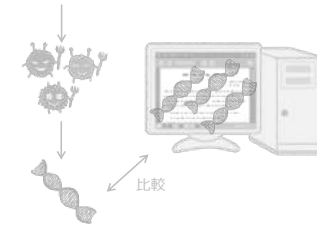
2. 飼い主と犬猫それぞれから耐性菌を分離して、遺伝子レベルで似ているか評価する



ご協力いただける方を募集しています



3. 犬猫から耐性菌を分離して、データベースの人由来耐性菌の情報と遺伝子レベルで似ているか評価する



5. 研究ご協力をお願い

犬猫を飼っていらっしゃる先生方、
先生とペット（犬猫）の両方の便を少量分与してください。
必要なものはすべてこちらで準備します。
プライバシーは守られます。
もちろん、倫理審査で承認されています。

より詳細な解析のために皆様の協力が必要です！
人の健康、そして人と共に生きる犬猫の健康のために是非ともお願いします。

協力してもいいかな！話だけでも聞いてみようかな！という先生方、
下記アドレスにご連絡ください。



安木 真世
大阪公立大学 大学院獣医学研究科 獣医公衆衛生学教室
Mail: shishimaru@omu.ac.jp

謝辞

大阪公立大学

仲野 あす花
谷口 眞斗
藤本 えま
近藤 大輔
鍋谷 知代
金城 綾二
長谷川 貴史
鳩谷 晋吾
嶋田 照雅

大阪大学

元岡 大祐
中村 昇太

