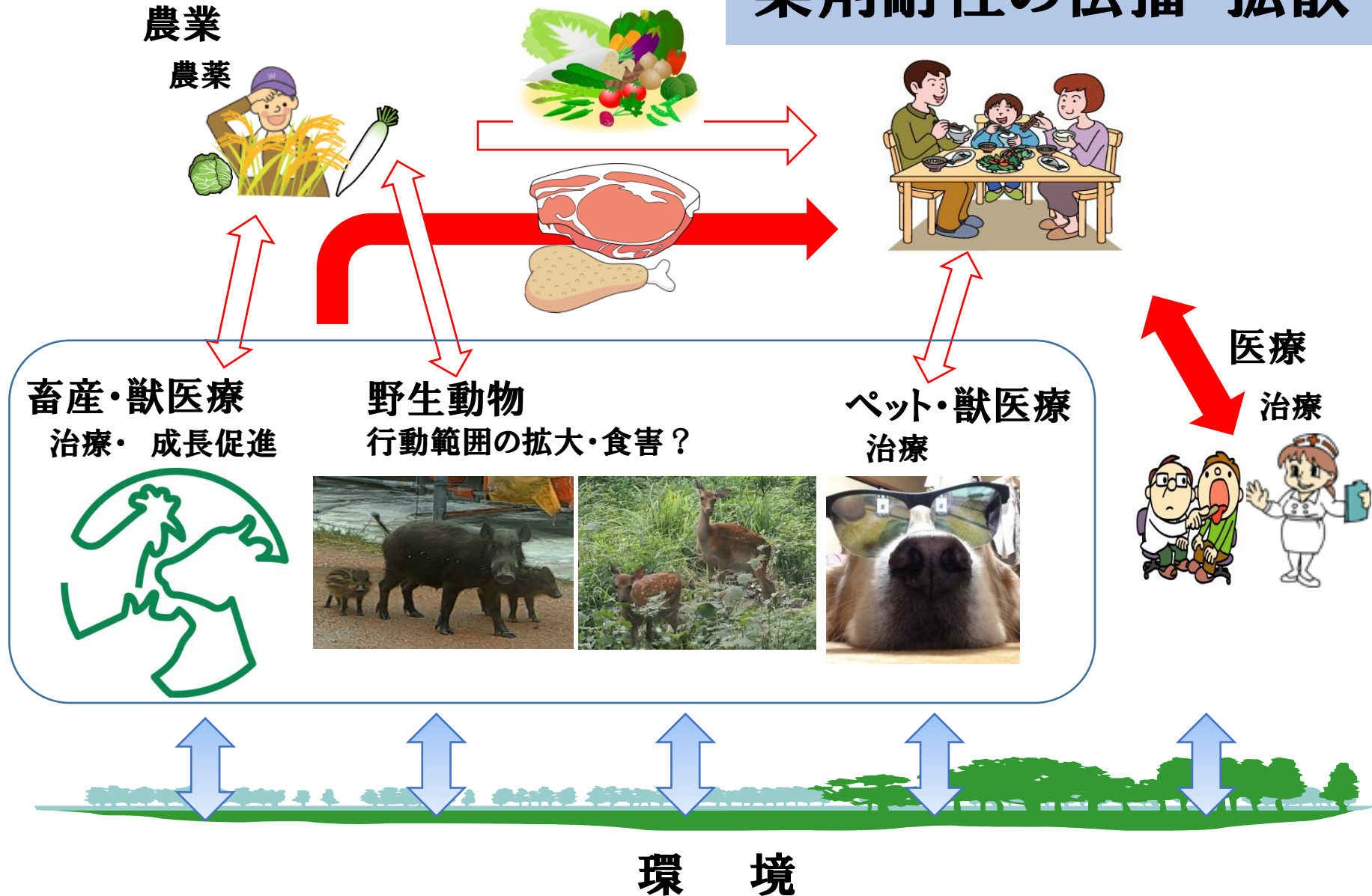


「人と動物のつながりから考える、 地域のワンヘルス・アプローチ」

岐阜大学大学院連合獣医学研究科
浅井鉄夫



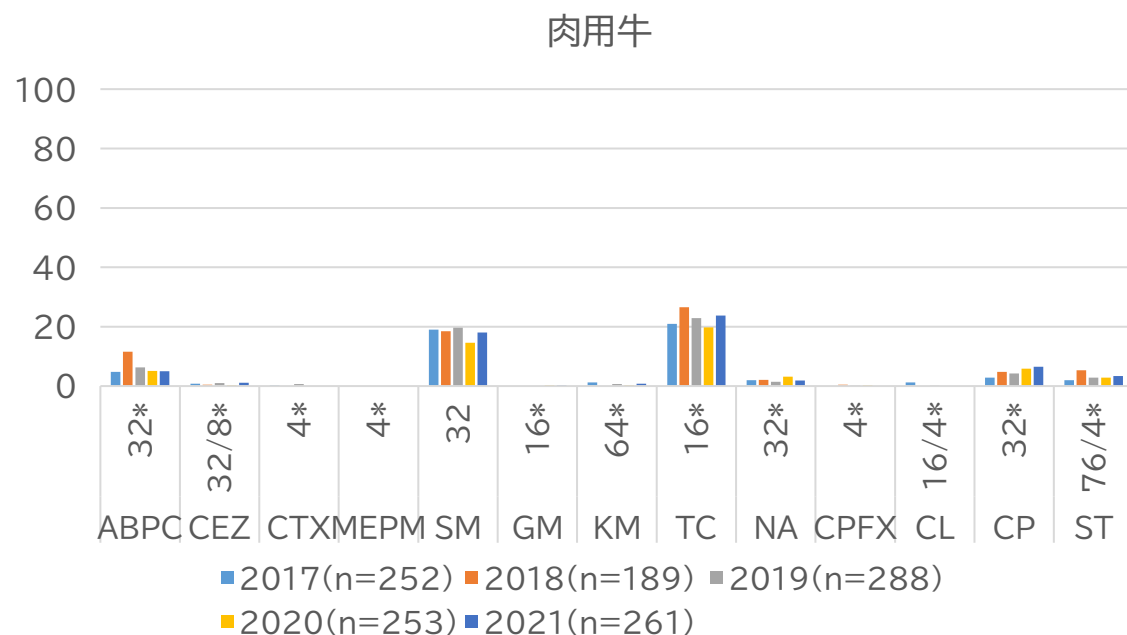
薬剤耐性の伝播・拡散



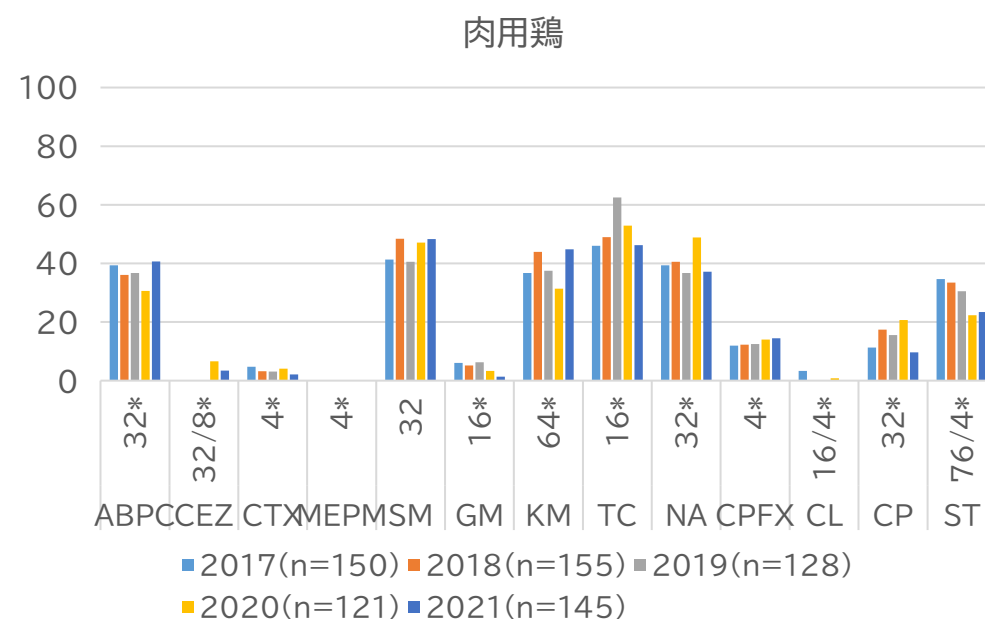
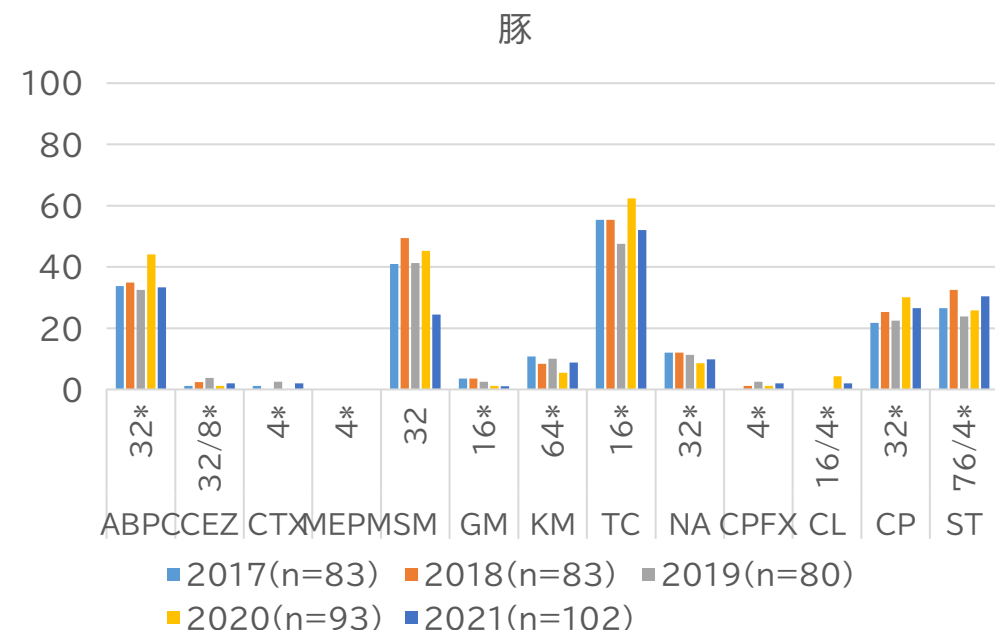
本日提供する話題

- 食肉
 - 第3世代セファロスポリン耐性大腸菌：鶏肉
 - 家畜関連メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(LA-MRSA)：豚肉
- 伴侶動物(ペット)
 - カルバペネム耐性菌
- 野生動物
 - 第3世代セファロスポリン・フルオロキノロン耐性大腸菌

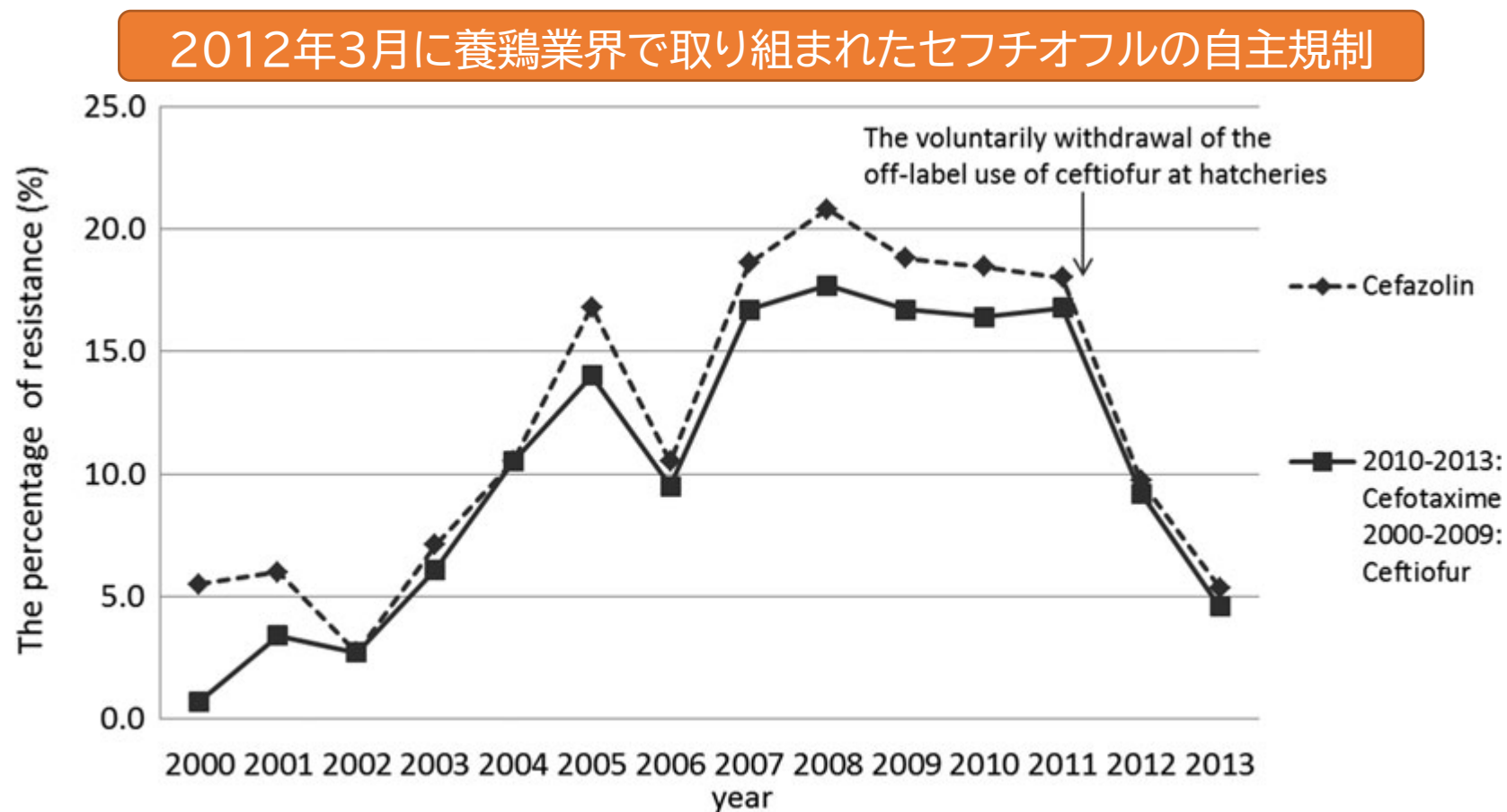
畜産分野の薬剤耐性菌



- 牛由来大腸菌の耐性率は豚や肉用鶏のものより低い。
- 抗菌薬の使用量は豚が多いが、薬剤耐性菌は豚と鶏に分布する。



国内のブロイラー由来株セファロスポリン耐性大腸菌の推移



(Hiki et al., Foodborne Pathog Dis. 2015)

2010～2013年のセファロスポリン耐性大腸菌はCMY-2産生株が優勢(69%)

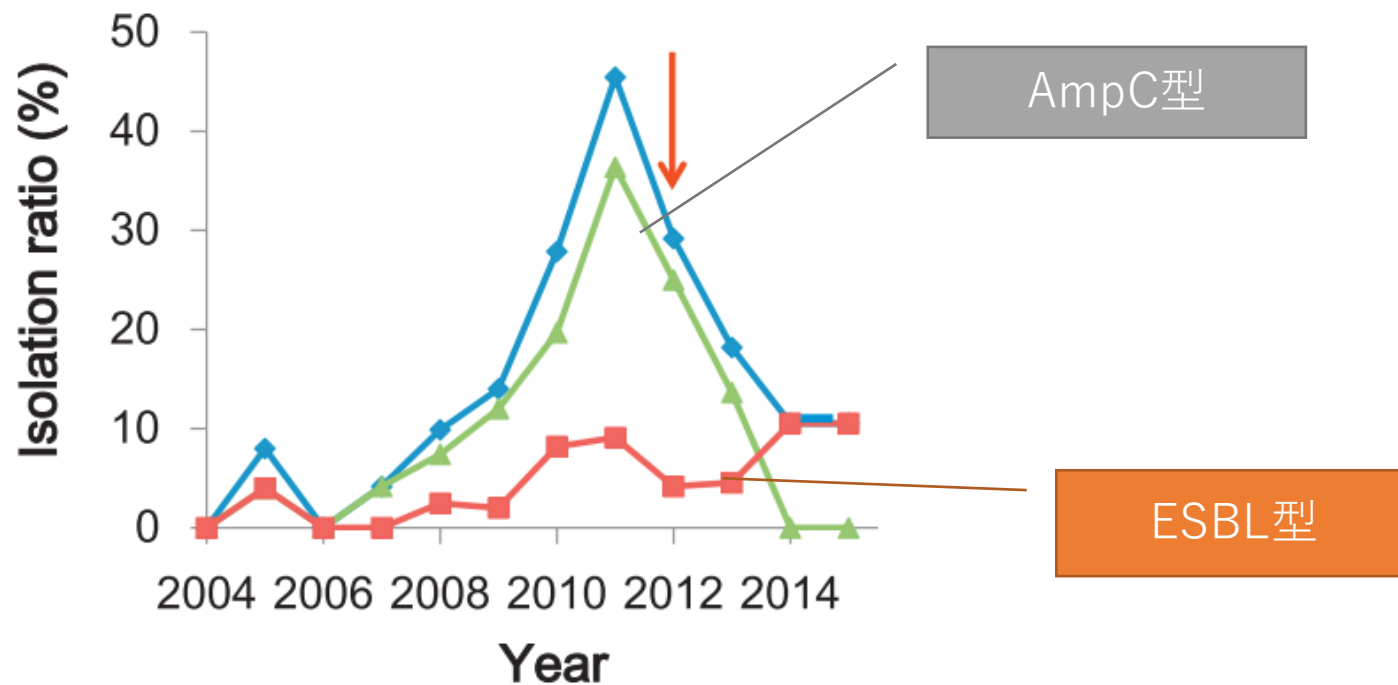


Fig. 1. Isolation ratios of extended-spectrum cephalosporin-resistant (blue diamond and line), AmpC β-lactamase CMY-2-producing (green triangle and line), and extended-spectrum β-lactamase-producing (brown square and line) *Salmonella* isolates collected from chicken meat, giblets, and processed chicken in Japan. The data from 2004 to 2010 were cited in our previous report (Noda

市販肉における第3世代セファロスポリン耐性サルモネラ
においても減少傾向が観察された。

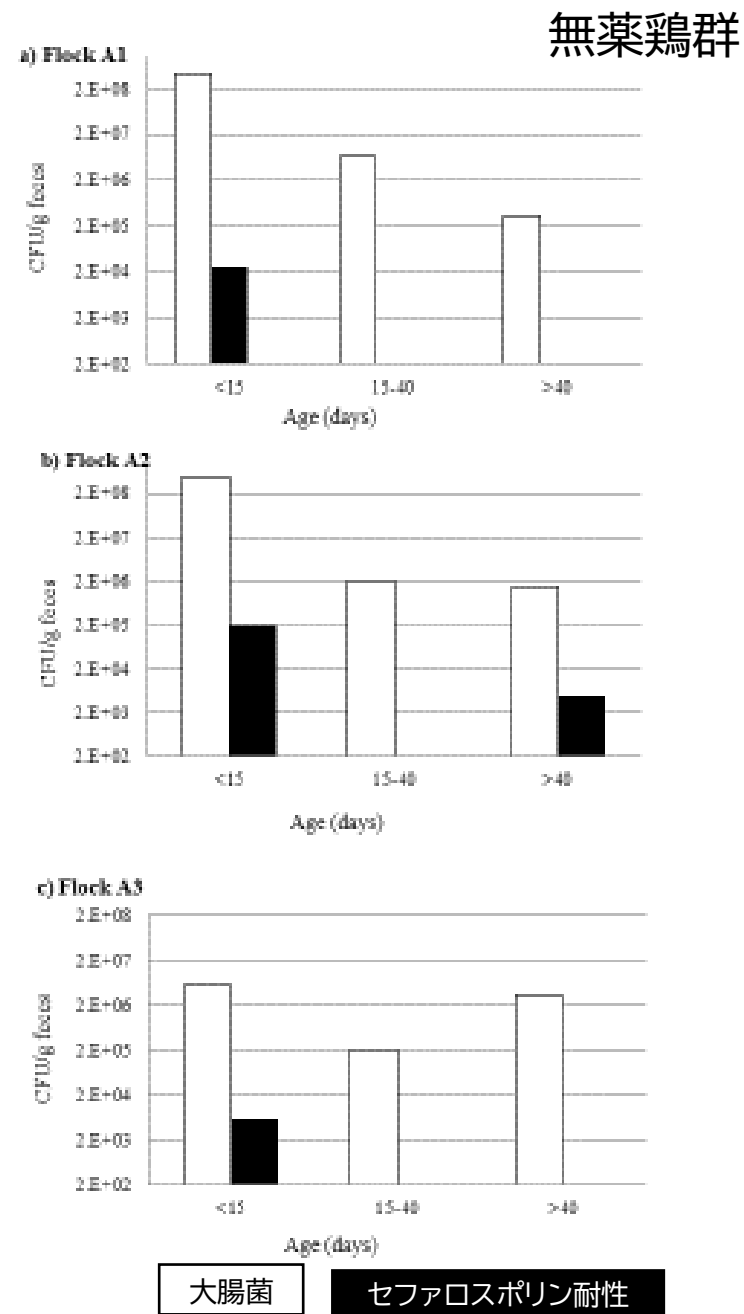
第3世代セファロスポリン耐性大腸菌による市販鶏肉の汚染

培地	調査年	ESBL producer/検査	報告
Coliform agar ES	2004-2006	3/100 (3%)	Hiroi et al., 2011. JJID
McConkey (1mg/L CTX)	2010	国産: 19/42 (45.2%) 輸入: 15/26 (57.7%)	Kawamura et al., 2014. JJID
McConkey (1mg/L CTX)	2015	国産: 43/56 (76.7%) 輸入: 26/50 (52%)	Nahar et al., 2018. JVMS
McConkey (1mg/L CTX)	2015-2016	国産: 51/139 (36.7%) 輸入: 8/11 (72.7%)	Hayashi et al., 2018. IJFM
不明	2015-2017	国産: 59% 輸入: 34%	日本経済新聞(2018年3月31日)

- 鶏肉の第3世代セファロスポリン耐性大腸菌汚染は、セフチオフルの自主規制(2012年3月)以降も継続している
- 抗菌薬入り分離培地を利用しているため、少ない耐性菌を分離できる

鶏肉における第3世代セファロスポリン耐性大腸菌

- ブロイラー糞便中の耐性菌の比率は減少したが、鶏肉の汚染は……………。
- 農場から排除されたわけではない
- 低菌量の汚染が継続している



メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の分類

	院内感染型 (HA-MSA)	市中暗線型 (CA-MRSA)	家畜関連型 (LA-MRSA)
臨床的定義	入院患者から分離される MRSA	市中の健康人から分離される MRSA	—
細菌学定義 (SCCmecによる分類)	主にtype II（他に I と III）	主にtype IV（他に V）	主にtype IVa と V
細菌学定義 (MLSTによる分類)	ST5	ST30	ST398（アジアでは ST9）
細菌学定義 (spa型による分類)	t002	T018, t019, t021	T001, t034
毒素	種々の毒素	PVLが特徴的	主にPVL陰性
感染者の年齢	高齢者	若年者・小児	不定
感染部位	全身臓器	主に皮膚	全身臓器
薬剤耐性	多剤耐性	比較的多くの抗菌薬に感性	テトラサイクリン耐性が特徴的

国内の豚におけるMRSAの分布

地域	年	農場(%)	個体(%)	ST(CC)	SCCmec (株数)	
東日本	2009	1/23 (4.3)	1/115 (0.7)	ST221(5)	Atypical (1)	Baba et al, 2010
茨城	2013	3/21 (14.3)	8/100 (8.0)	ST97 ST5	V (5) Atypical (3)	Sato et al, 2015
全国	2012	2/50 (4.0)	5/500 (1.0)	ST5 ST398	Atypical (1) Atypical (4)	Sasaki et al., 2020
関東	2013- 2014	8/24 (33.3)	78/240 (32.5)	ST5 ST10 ST97 ST398	IVb (4) IVa (13) V (8) Atypical (40), V (14)	Sasaki et al., 2020
東北	2017	9/84 (10.7)	13/420 (3.1)	ST398	V (10), Iva (3)	Sasaki et al., 2020
東北・関東・九州	2018	13/51 (25.5)	16/102 (15.7)	ST398 ST5 ST8	IVd (7), V(1) V (4), Atypical (2) IVa (2)	Sasaki et al.,2022

国内の豚におけるMRSAの増加

	2018 *	2019 *	2020 *	2021 *	2022 *
Number of slaughterhouses	2	3	4	5	6
Number of pigs sampled	240	375	465	515	575
Number of positive samples	7	24	29	39	57
Positive rate of samples	2.9%	6.4%	6.2%	7.6% **	9.9% **
Number of farms	48	75	93	103	115
Number of positive farms	4	10	19	21	34
Positive rate of farms	8.3%	13.3%	20.4%	20.4%	29.6% **

* Fiscal year (spanning from April to March of the subsequent year), ** *p*-values: positive rate vs. 2018 determined by Fisher's exact test. ** $p < 0.05$.

食品からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）分離状況

表 2. 東京都内に流通する食品の MRSA 分離状況 (2017 年)

種類	検体数 (%)					
	国産		輸入		計	
	供試数	陽性数 (%)	供試数	陽性数 (%)	供試数	陽性数 (%)
牛肉	20	0 (0)	24	1 (4.2)	44	1 (2.3)
豚肉	40	2 (5.0)	40	7 (17.5)	80	9 (11.3)
鶏肉	43	5 (11.6)	14	1 (7.1)	57	6 (10.5)
その他の食肉等	25	1 (4.0)	8	0 (0)	33	1 (3.0)
魚介類等	30	2 (6.7)	26	2 (7.7)	56	4 (7.1)
計	158	10 (6.3)	112	11 (9.8)	270	21 (7.8)

表 3. MRSA 分離株の遺伝子型と薬剤耐性(2017 年)

原産国	種類	ST	CC	SCC _{mec}	薬剤耐性
国産	日本 豚肉	ST97	CC97	V	TC, CP, GM, EM, CAM, NFLX, OFLX
	日本 豚肉	ST8	CC8	IV	KM, GM, EM, CAM
	日本 鶏肉	ST4663	CC8	IV	CP, KM, GM, CEZ
	日本 鶏肉	ST4663	CC8	IV	CP, KM, GM, CEZ
	日本 鶏肉	ST4663	CC8	IV	KM, GM, AMK, EM, CAM
	日本 鶏肉	ST4663	CC8	IV	KM, GM, AMK, EM, CAM
	日本 鶏肉	ST4663	CC8	IV	CP, KM, GM, AMK
	日本 猪肉	ST8	CC8	IV	EM, CAM, NFLX, OFLX
	日本 ホタテ貝	ST2764	CC1	IV	EM, CAM, NFLX, OFLX
日本	キンメダイ	ST3191	CC59	IV	KM, EM, CAM

第41巻 第6号
2020年 6月号
月 報

 東京都健康安全研究センター
<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/>

2021-2022年の市販豚肉におけるLA-MRSAの汚染

購入地	国産 陽性/検体数	外国産 陽性/検体数	合計 陽性/検体数(%)
合計	11/268 (4.1)	1/117 (0.9)	12/385 (3.1)

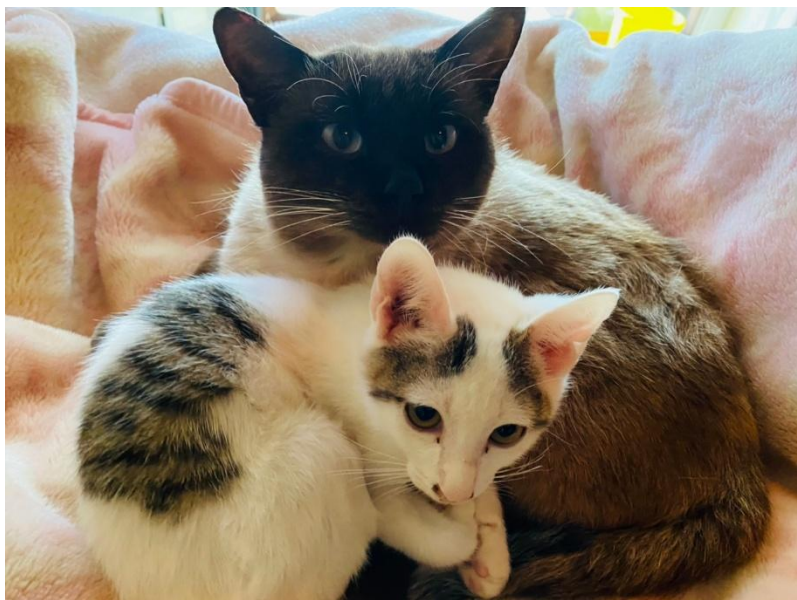
厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 食品の安全確保推進研究「ワンヘルスに基づく食品由来薬剤耐性菌のサーベイランス体制の強化ための研究」報告書より

2013年に国内の豚でST398を初じめて確認
養豚場および飼育豚の汚染は年々増加
豚肉の汚染は低率を維持:枝肉の汚染が起こりにくい？

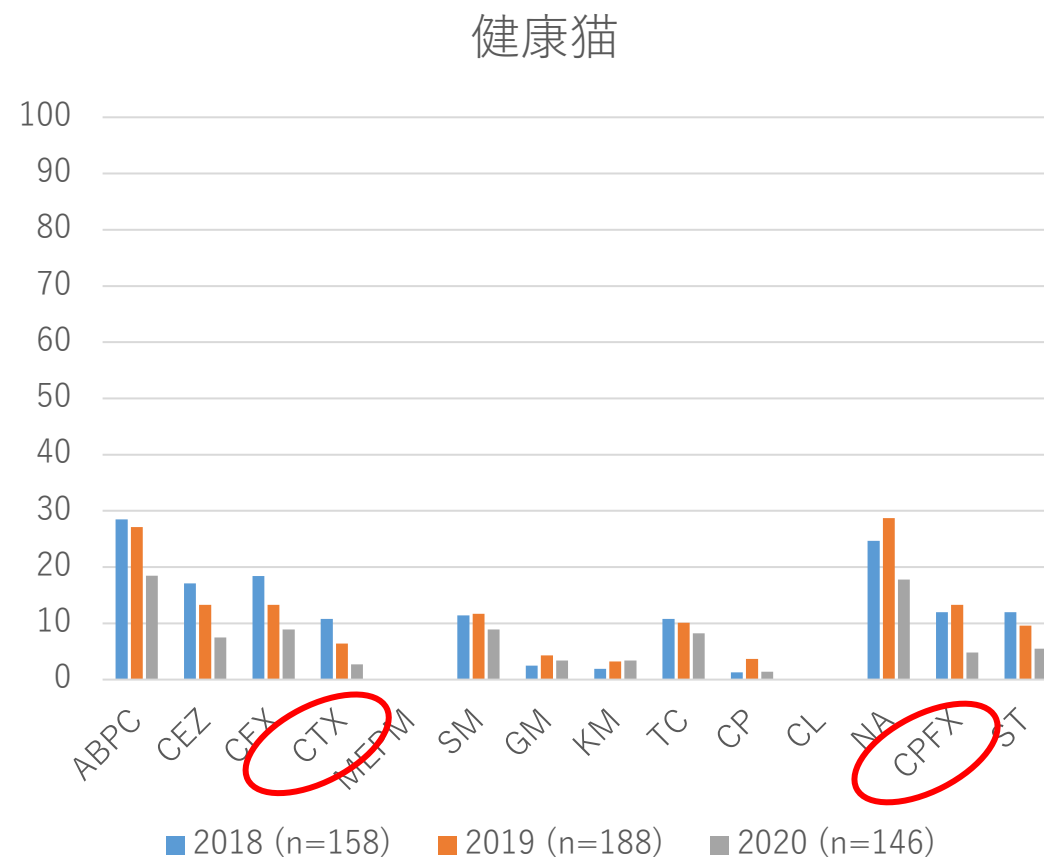
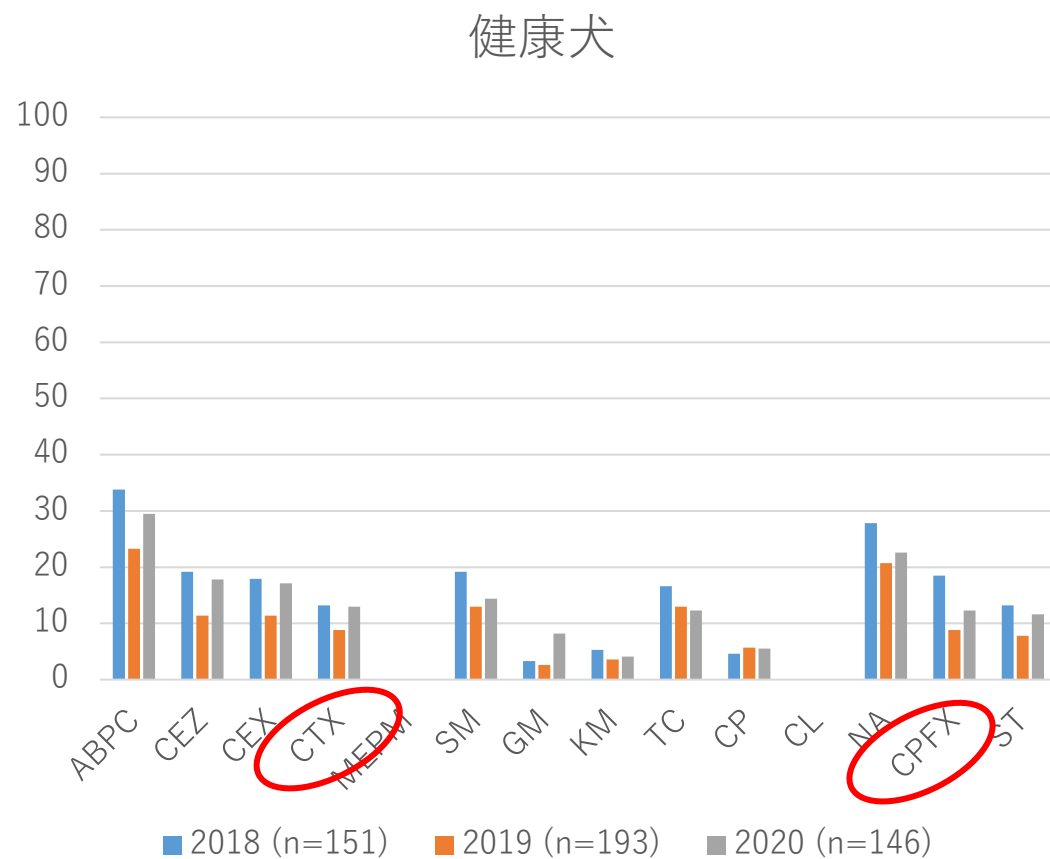
と場調査

検体数	耳背部	鼻腔スワブ	と体(首)	耳・鼻	耳・鼻・首	
92	40 (43.5)	23 (25.0)	1 (1.1)	14	1	全てST398

Sasaki ら. J Vet Med Sci. 83(1):112-115, 2021.

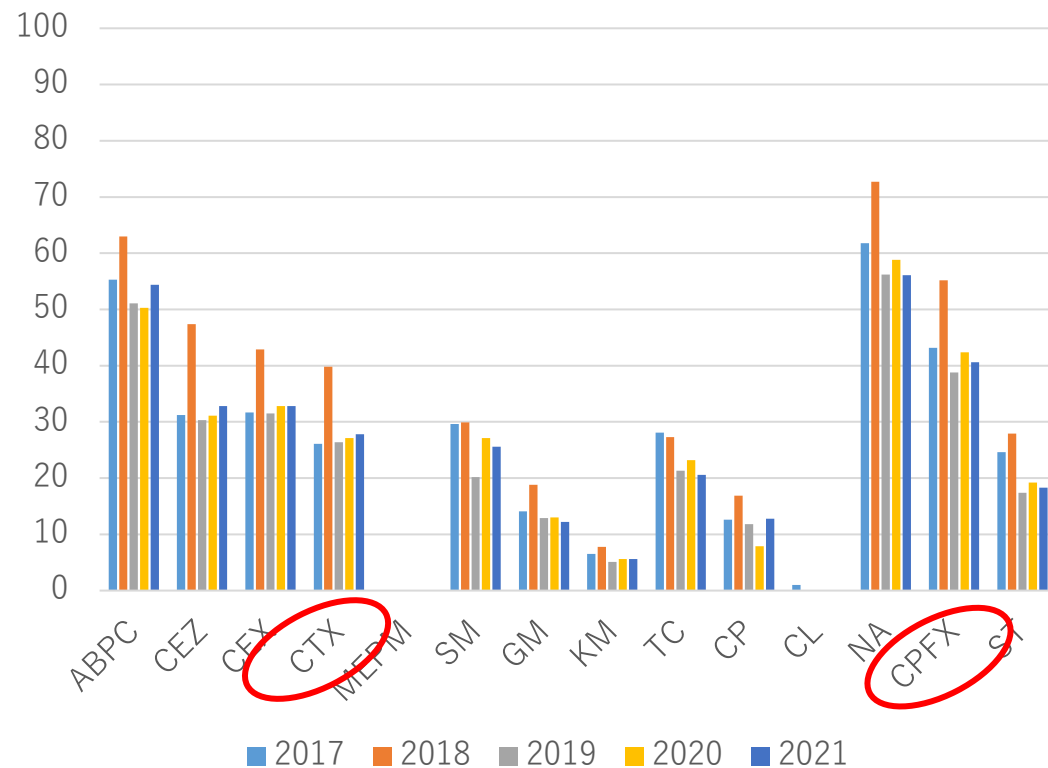


健康な犬及び猫由来大腸菌における薬剤耐性の状況

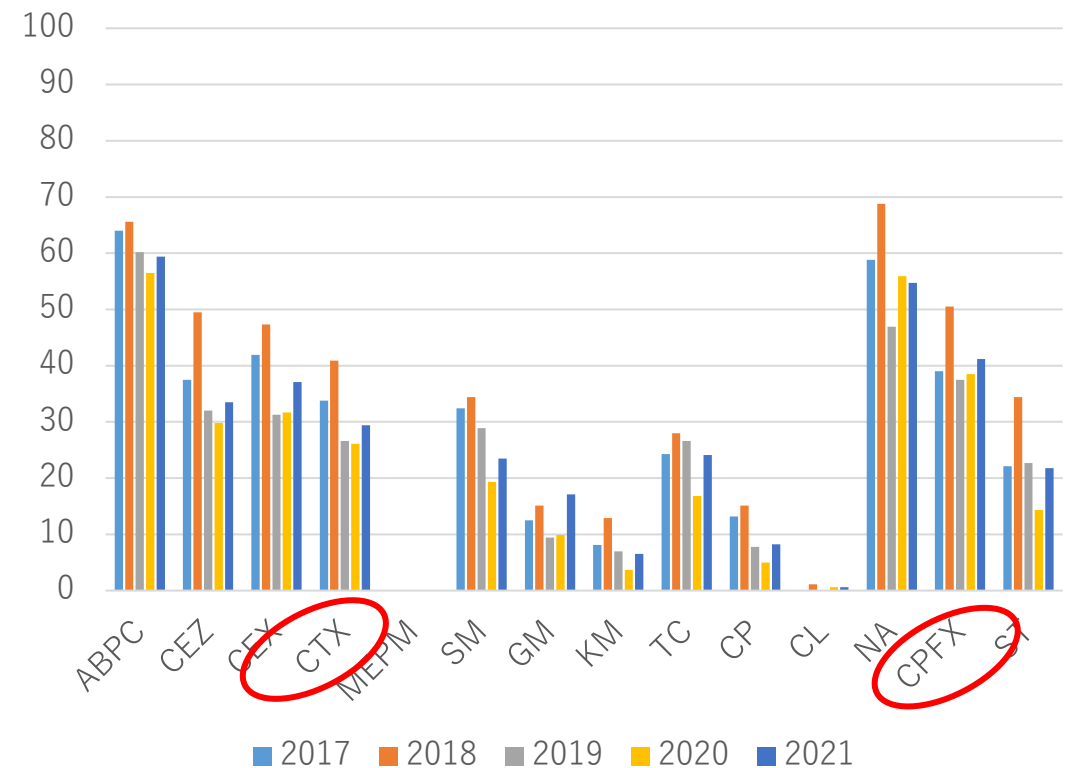


疾病にり患した犬及び猫由来大腸菌における薬剤感受性

り患イヌ



り患ネコ



AMR臨床リファレンスセンターの動物 薬剤耐性菌 疾病にり患した犬及び猫由来の *Escherichia coli* の耐性率を加工して作成

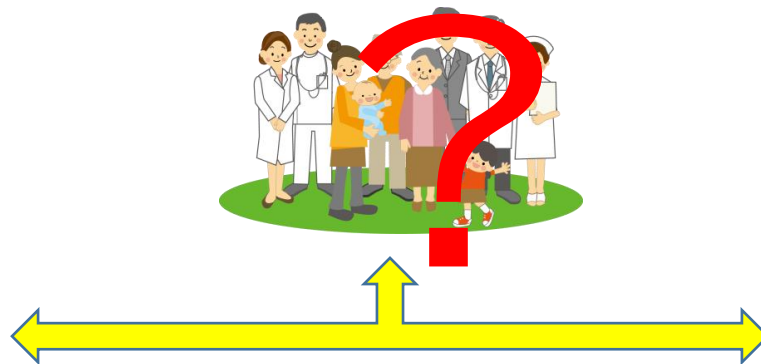
IMP-1メタロβラクタマーゼ産生*Acinetobacter*属菌の感染が確認された犬猫2症例

J Infect Chemother. 2017 Apr 10. pii: S1341-321X(17)30068-5. doi: 10.1016/j.jiac.2017.03.011. [Epub ahead of print]

Analysis of IMP-1 type metallo-β-lactamase-producing *Acinetobacter radioresistens* isolated from companion animals.

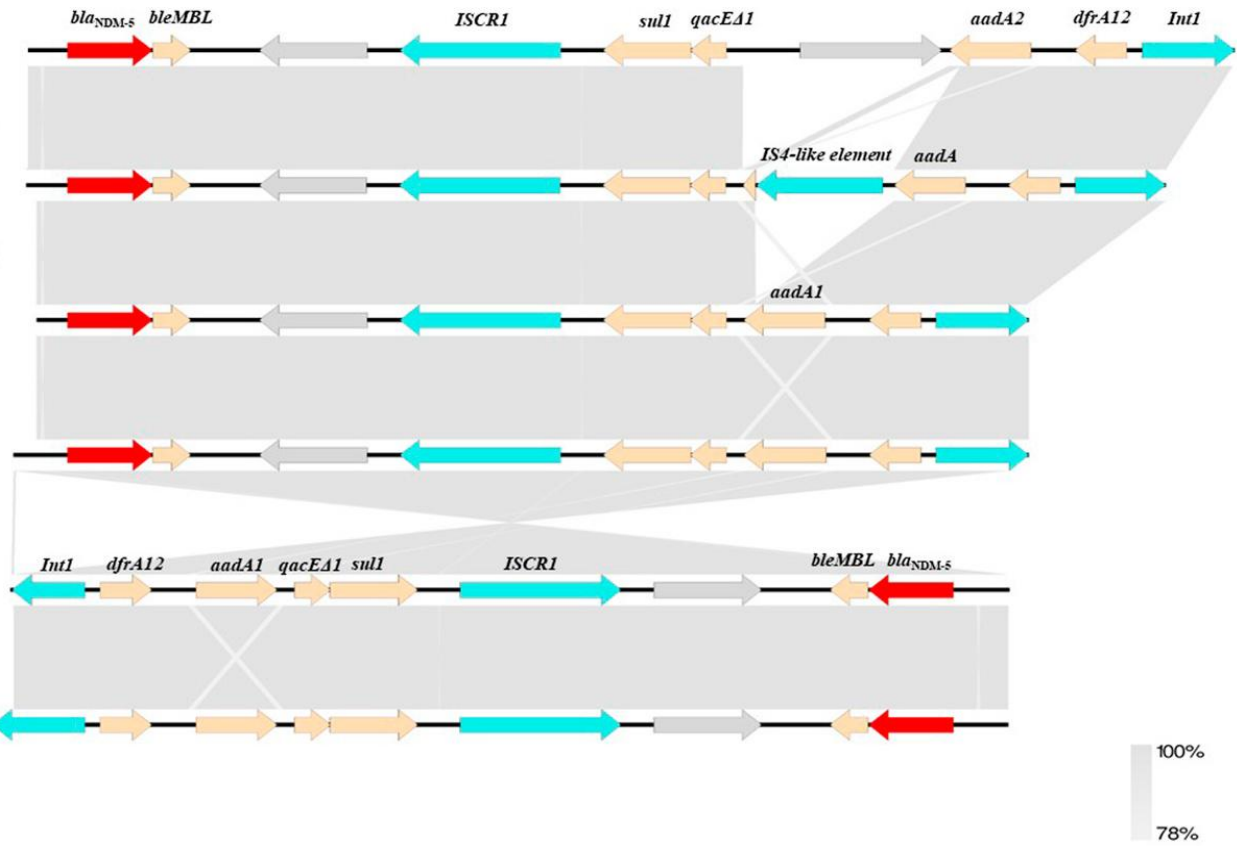
Kimura Y¹, Miyamoto T², Aoki K³, Ishii Y⁴, Harada K⁵, Watarai M⁶, Hatoya S⁷.

- 症例1:ヨークシャテリア(9歳) 膀胱炎
- 症例2:マンチカン(8か月) 結膜炎
- 菌種:*Acinetobacter radioresistens*
- MBL型: *bla*IMP-1
- 症例1由来株はミノサイクリン感受性、症例2由来株はミノサイクリンとレボフロキサシン感受性



子宮蓄膿症の犬からNDM-5産生大腸菌ST12の分離

Tested substances	Antimicrobial susceptibility phenotypes ^a			
	<i>E. coli</i> (JYEC1)	<i>E. coli</i> (Strain 1)	<i>Corynebacterium</i> sp. (Strain 2)	
Benzylpenicillin	NT	NT	R	pABC143C-NDM (IncFII, 96,549 bp, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , Human, UAE, KY130431)
Ampicillin	R (≥32)	R (≥32)	NT	
Piperacillin	R (≥128)	R (≥128)	NT	
Amoxicillin-clavulanic acid	R (≥32)	S (4)	NT	
Cefazolin	R (≥64)	R (≥64)	R	pEM06-18-14_2 (IncFII, 91,066 bp, <i>Escherichia coli</i> , Chicken, Laos, CP063481)
Cefuroxime	NT	NT	R	
Ceftazidime	R (≥64)	S (≤1)	NT	
Cefepime	R (8)	S (≤1)	NT	
Aztreonam	S (≤1)	R (4)	NT	pM214_FII (IncFII, 94,643 bp, <i>Escherichia coli</i> , Human, Myanmar, AP018144)
Minocycline	S (≤1)	I (8)	S	
Gentamicin	R (≥16)	S (≤1)	R	
Amikacin	R (≥64)	S (≤2)	NT	
Erythromycin	NT	NT	S	pJYEC1_NDM (This study)
Clindamycin	NT	NT	S	
Chloramphenicol	NT	NT	S	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	R (≥16/ 304)	S (≤1/19)	S	
Levofloxacin	S (≤0.12)	S (≤0.12)	R	pKY1497_1 (IncFIB/FII, 123,767 bp, <i>Escherichia coli</i> , Human, Japan, AP019804)
Fosfomycin	S (≤16)	S (≤16)	NT	
Faropenem	R	S	R	
Imipenem	NT	NT	R	
Meropenem	R (≥16)	S (≤0.25)	NT	pFUJ80154-1 (IncFIB/FII, 173,114 bp, <i>Escherichia coli</i> , Human, Japan, AP024688)
Vancomycin	NT	NT	S	



家畜から分離されていないカルバペネマーゼ産生大腸菌の分離

ペットとの健全な距離

表 64 疾病に罹患した犬及び猫由来の *Klebsiella* spp.の耐性率の推移 (%)

薬剤	BP	動物種	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年
CEZ	32*	犬	49.3	49.0	42.0	45.9	44.0	29.2	20.9
		猫	85.2						
CEX	32†	犬	46.7						
		猫	85.2	88.0	92.2	98.1	94.0	98.1	99.2
CTX	4*	犬	41.3	40.0	34.6	34.9	37.4	33.7	23.5
		猫	77.8	80.0	56.8	48.4	56.0	62.3	65.4
MEPM	4*	犬	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2
		猫	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

ネコにおける第3世代セファロスポリン耐性クレブシエラ
イヌにおけるカルバペネム耐性クレブシエラ

表 66 疾病に罹患した猫由来の *Staphylococcus aureus* の耐性率の推移 (%)

ネコにおけるMRSA

薬剤	BP	動物種	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年
PCG	0.25	猫	-	-	90.0	84.6	96.3	81.0	71.0
MPIPC	4†	猫	61.9	70.6	70.0	65.4	51.9	50.0	35.5
CEZ	4\$	猫	61.9	64.7	66.7	57.7	44.4	47.6	38.7
CEX	16\$	猫	61.9	70.6	70.0	61.5	59.3	52.4	38.7
CFX	8\$	猫	61.9	64.7	70.0	61.5	51.9	50.0	41.9
CTX	8\$	猫	61.9	64.7	70.0	61.5	55.6	47.6	38.7

ペットとの健全な距離



ペットの気持ちを考えると……。
少なくとも手洗い



アナグマ



キツネ



タヌキ



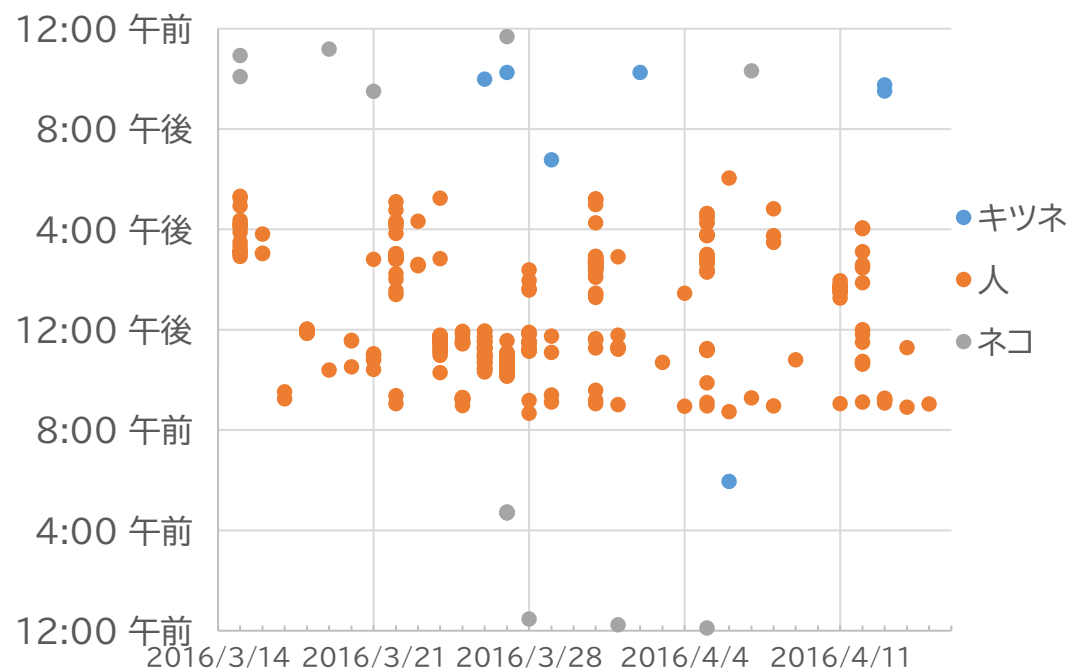
イタチ



ウサギ

- 身の回りにどんな動物がいるのか

- 農場におけるキツネとネコの出現状況(時間帯)



養豚場における野生動物対策ハンドブック より

野生動物に分布する薬剤耐性菌の現状

- 糞便由来大腸菌：
 - テトラサイクリン耐性などが低率に分布している。
 - 第3世代セファロスポリン耐性やフルオロキノロン耐性はほとんど見つからない。
- 抗菌薬含有培地により分離した大腸菌
 - 第3世代セファロスポリン耐性やフルオロキノロン耐性が低率に分布する。
 - ESBL遺伝子やプラスミド性キノロン耐性遺伝子を保有する。

野生動物は本来薬剤耐性菌を保有していない。しかし、薬剤耐性菌汚染は徐々に進行している。

市街地に生息する野生動物

- 奈良公園のシカ

- キノロン耐性大腸菌を約60%の個体が保有(Ikushima ら. J Wildl Dis. 57(1):172-177, 2021.)
- ESBL産生大腸菌を24%の個体が保有(Ikushima ら. J Vet Med Sci.85(9):937-941, 2023.)
- 優勢なタイプはST3580で、その他ST38, ST58、ST117など(Ikushimaら. Access Microbiol. 6(11):000882.v3、2024.)

- 岐阜大学周辺のキツネ

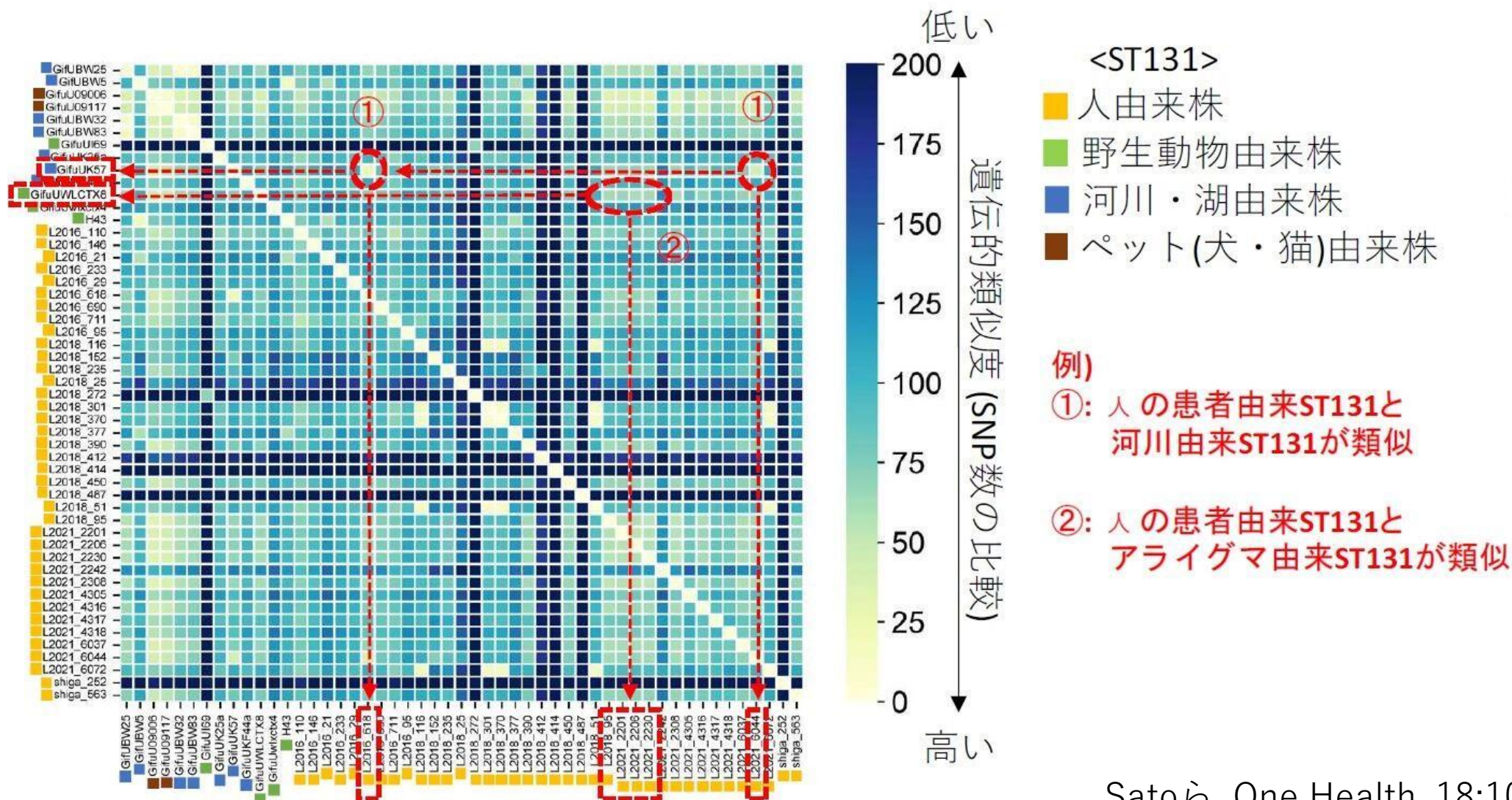
- ESBL産生大腸菌やフルオロキノロン耐性大腸菌を保有(Asai ら. Microbiologyopen. 11(5):e1317, 2022.)

- 神奈川県に生息するタヌキ

- ESBL産生大腸菌を20%の個体が保有(Shimizuら. J Med Microbiol. 71(12): 10.1099/jmm.0.001631, 2022)

ST131が分離されている

人社会から自然環境へ薬剤耐性菌が拡散の可能性 ～ パンデミッククローンが野生動物・水系環境からも分離



奈良公園とその周辺に生息するシカにおける薬剤耐性菌の保有状況

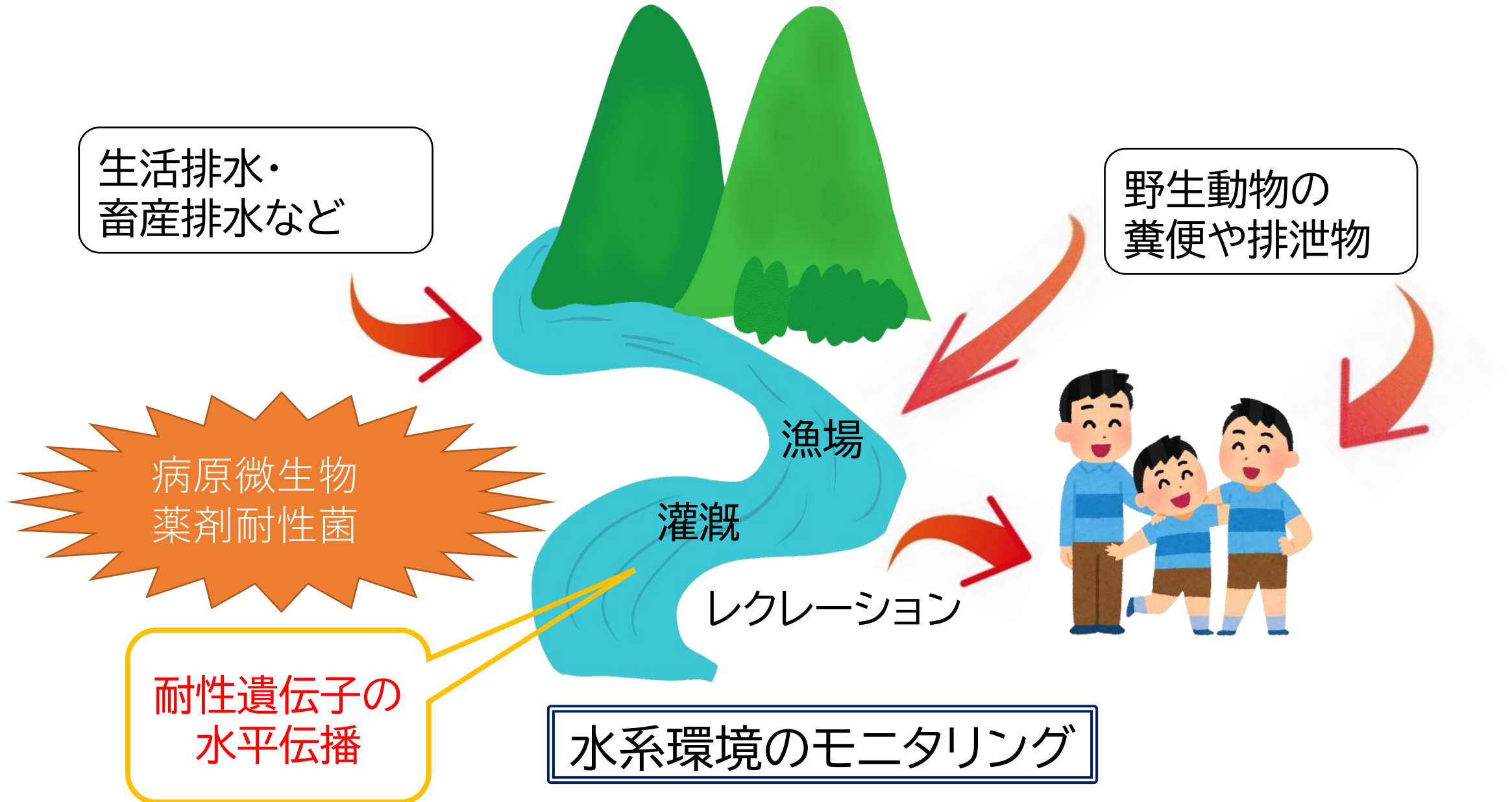
NP:奈良公園、RA:周辺地域、MO:大台ヶ原

- ・中心(NP)から外に向かって耐性菌の保有率は低下
- ・分子疫学解析によりNPとRAのシカとの伝播は限られる

Area	No. samples	Cephalexin			Nalidixic acid					
		CTX			NAL			CIP		
		D	% (95%CI)	I	D	% (95%CI)	I	D	% (95%CI)	I
NP	144	35	24.3 (17.6–32.1)	82	16	11.1 (6.5–17.4)	34	16	11.1 (6.5–17.4)	34
RA	23	1	4.3 (0.1–21.9)	3	4	17.4 (5.0–38.8)	12	1	4.3 (0.1–21.9)	2
MO	30	0	0.0 (0.0–11.6)	0	0	0.0 (0.0–11.6)	0	0	0.0 (0.0–11.6)	0
Total	197	36	18.3 (13.1–24.4)	85	20	10.2 (6.3–15.2)	46	17	8.6 (5.1–13.5)	36

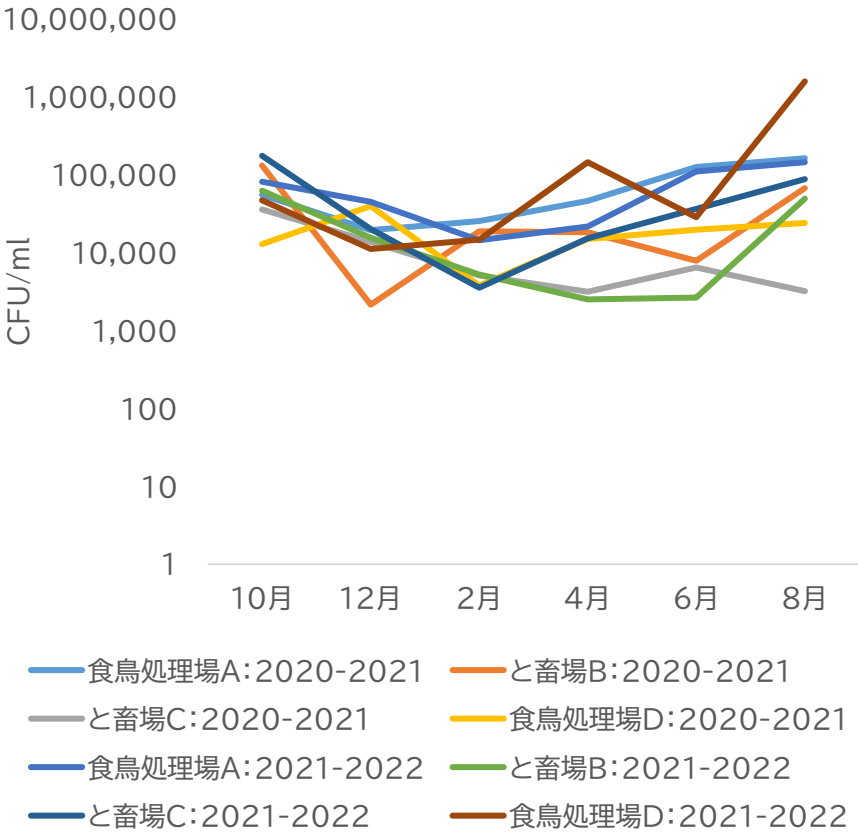
CTX, cefotaxime; NAL, nalidixic acid; CIP, ciprofloxacin; D, the number of positive deer; I, isolate; NP, Nara Park; RA, rural area neighboring NP; MO, Mt. Odaigahara.

病原微生物や薬剤耐性菌による環境汚染

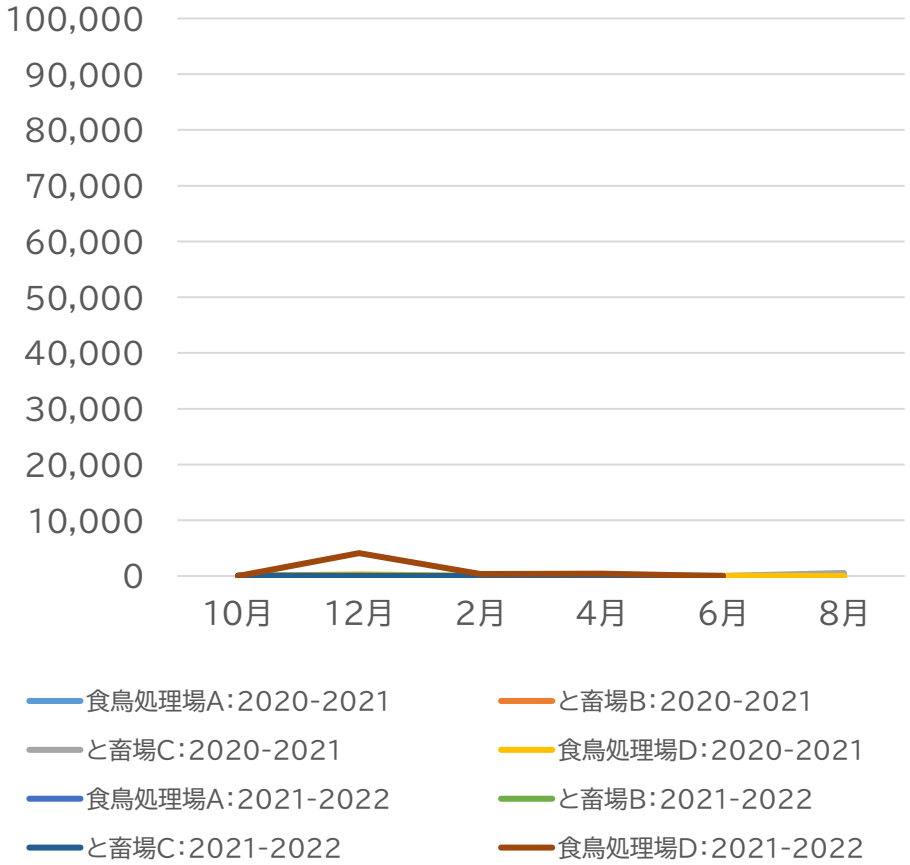


食肉処理場における汚水処理施設の能力 (活性汚泥法)

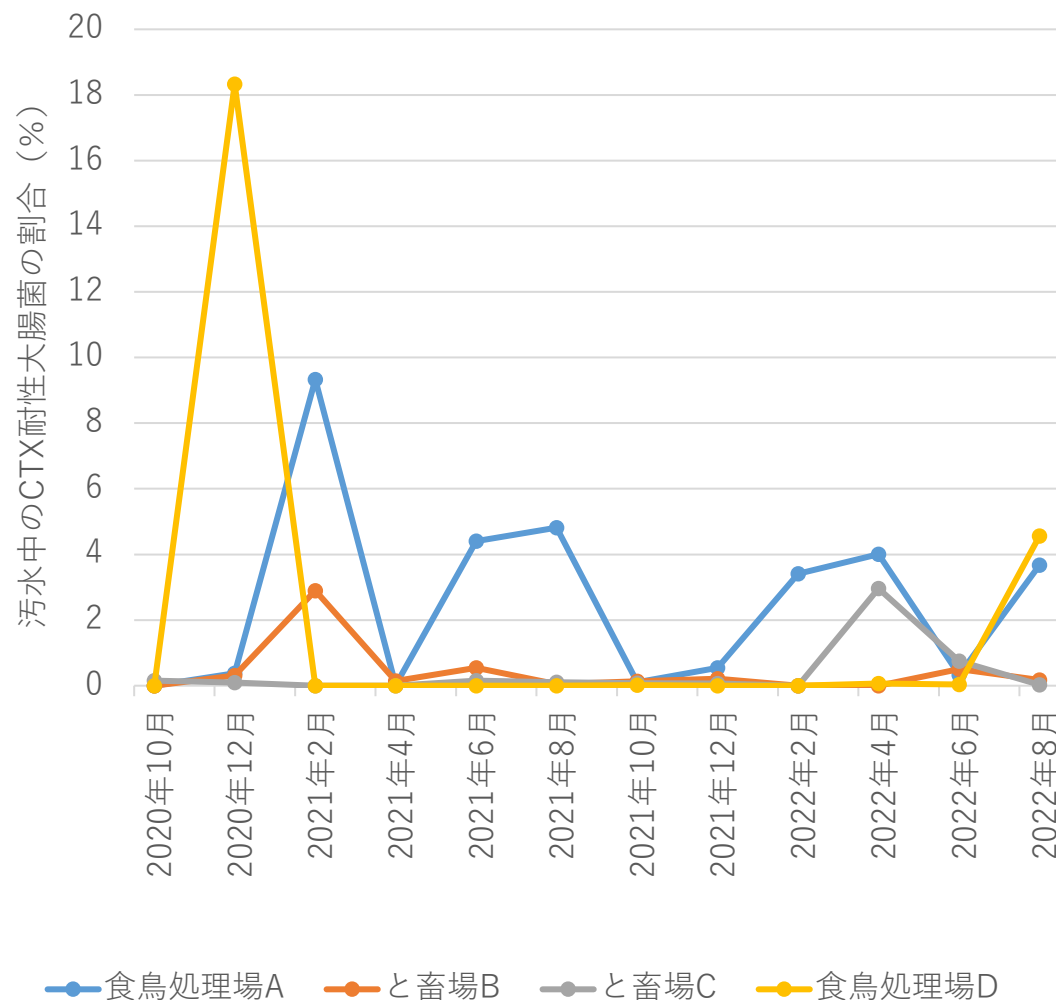
汚水処理前



汚水処理後



食肉処理場排水中のESBL産生大腸菌の動向



- 汚水処理能力:大腸菌数は概ね $10^{-4} \sim 10^{-5}$ に減少する。
 - 汚水処理前水の大腸菌数は約40,000($10^3 \sim 10^6$) cfu/mLである。
 - 汚水処理後水の大腸菌数は100 cfu/mL未満になる。
- 汚水処理によりCTX耐性大腸菌はほとんど分離できない。
 - 処理前水におけるCTX耐性大腸菌の割合は1%未満

• 食肉処理施設からの排水量が多い
ため(400~900トン)、薬剤耐性
菌は環境へ放出される可能性は否
定できない。

大学の横を流れる伊自良川の河川水からの薬剤耐性菌の分離 —ESBL産生菌—



Bacterial species	Month							
	April ^a	May	June	July	August	September	October	November
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>bla</i> _{VEB-3} (8) ^b	<i>bla</i> _{VEB-3}	<i>bla</i> _{VEB-3}		<i>bla</i> _{VEB-3}	<i>bla</i> _{CTX-M-3}		<i>bla</i> _{VEB-3}
エロモナス	<i>bla</i> _{VEB-3} · <i>bla</i> _{CTX-M-14} (1) <i>bla</i> _{GES-3} (1) ^c	<i>bla</i> _{VEB-3} · <i>bla</i> _{CTX-M-14}						
<i>Aeromonas caviae</i>			<i>bla</i> _{VEB-3}		<i>bla</i> _{CTX-M-3}		<i>bla</i> _{VEB-3}	
大腸菌	<i>bla</i> _{PER-3} ^c							
<i>Escherichia coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-1} (1) <i>bla</i> _{CTX-M-14} (1) <i>bla</i> _{CTX-M-15} (1) <i>bla</i> _{CTX-M-27} (1)		<i>bla</i> _{CTX-M-55}	<i>bla</i> _{CTX-M-14}			<i>bla</i> _{CTX-M-14}	
肺炎桿菌								
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						<i>bla</i> _{CTX-M-15}		



河川水と魚から類似したVEB-3産生 *Aeromonas hydrophila*が分離された

	RF16	RF1	RF24	RF19	RF2	RF21	RWCTX10	RWCTX9	RWCTX14	RF13	RF6	RF14	RWCTX8	RWCTX12	RWCTX11	WLCTX16
RF16	0	2	21	16	17	11	12	12	13	15	19	13	15	1074	1072	1108
RF1	2	0	19	14	15	9	10	12	11	13	17	11	13	1072	1070	1106
RF24	21	19	0	27	28	22	23	23	24	22	24	20	24	1083	1081	1113
RF19	16	14	27	0	19	19	20	22	19	21	25	19	21	1082	1080	1116
RF2	17	15	28	19	0	18	19	21	18	20	24	18	20	1083	1081	1113
RF21	11	9	22	19	18	0	9	11	12	10	12	10	12	1073	1071	1109
RWCTX10	12	10	23	20	19	9	0	4	11	11	15	9	9	1076	1076	1112
RWCTX9	12	12	23	22	21	11	4	0	13	11	15	9	11	1078	1076	1112
RWCTX14	13	11	24	19	18	12	11	13	0	12	12	10	14	1077	1077	1113
RF13	15	13	22	21	20	10	11	11	12	0	10	8	12	1079	1077	1111
RF6	19	17	24	25	24	12	15	15	12	10	0	12	16	1079	1077	1113
RF14	13	11	20	19	18	10	9	9	10	8	12	0	10	1077	1075	1111
RWCTX8	15	13	24	21	20	12	9	11	14	12	16	10	0	1081	1077	1113
RWCTX12	1074	1072	1083	1082	1083	1073	1076	1078	1077	1079	1079	1077	1081	0	8	72
RWCTX11	1072	1070	1081	1080	1081	1071	1076	1076	1077	1077	1077	1075	1077	8	0	68
WLCTX16	1108	1106	1113	1116	1113	1109	1112	1112	1113	1111	1113	1111	1113	72	68	0

魚

水

魚

水

カルガモ

コアゲノムSNPs解析

Morimotoら JVMS(印刷中)

薬剤耐性菌の対策

- 主な伝播ルート:対策
 - 家畜→食肉:よく加熱する
 - ペット→皮膚・糞便:手洗い
 - 野生動物→糞便(どこにあるかわからない):手洗い
 - 河川→水:生水を飲まない、見た目でも過信しない



表6 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2023-2027) の成果指標

ヒトに関して

1. 2027 年のバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症の罹患数を 80 人以下 (2019 年時点) に維持する。
2. 2027 年までに黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を 20% 以下に低下させる。
3. 2027 年の大腸菌のフルオロキノロン耐性率を 30% 以下に維持する。
4. 2027 年までに緑膿菌のカルバペネム (MEPM=R) 耐性率を 3% 以下に低下させる。
5. 2027 年の大腸菌及び肺炎桿菌のカルバペネム耐性率を 0.2% 以下に維持する。
6. 2027 年までに人口千人当たり一日抗菌薬使用量を 2020 年の水準から 15% 減少させる。
7. 2027 年までに経口第3世代セファロスポリン系薬、経口フルオロキノロン系薬、経口マクロライド系薬の人口千人当たり一日使用量を 2020 年の水準からそれぞれ経口第3世代セファロスポリン系薬は 40%、経口フルオロキノロン系薬は 30%、経口マクロライド系薬は 25% 削減する。
8. 2027 年までに人口千人当たりのカルバペネム系の一日静注抗菌薬使用量を 2020 年の水準から 20% 削減する。

動物に関して

1. 2027 年までに大腸菌のテトラサイクリン耐性率を、牛は 20% 以下、豚は 50% 以下、鶏は 45% 以下に低下させる。
2. 2027 年までに大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率を、牛は 1% 以下、豚は 1% 以下、鶏は 5% 以下に低下させる。
3. 2027 年までに大腸菌のフルオロキノロン耐性率を、牛は 1% 以下、豚は 2% 以下、鶏は 15% 以下に低下させる。
4. 2027 年までに畜産分野の動物用抗菌剤の全使用量を 2020 年の水準から 15% 削減する。
5. 2027 年の畜産分野の第二次選択薬 (第3世代セファロスポリン、15 員環マクロライド (ツラスロマイシン、ガミスロマイシン)、フルオロキノロン、コリスチン) の全使用量を 27t 以下に抑える。

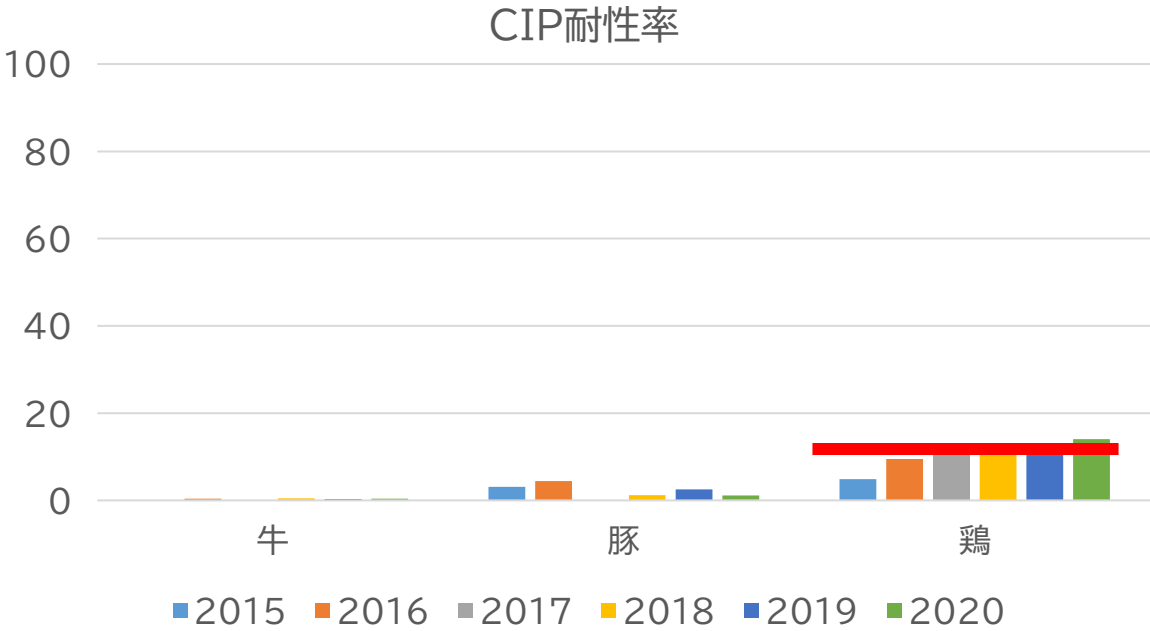
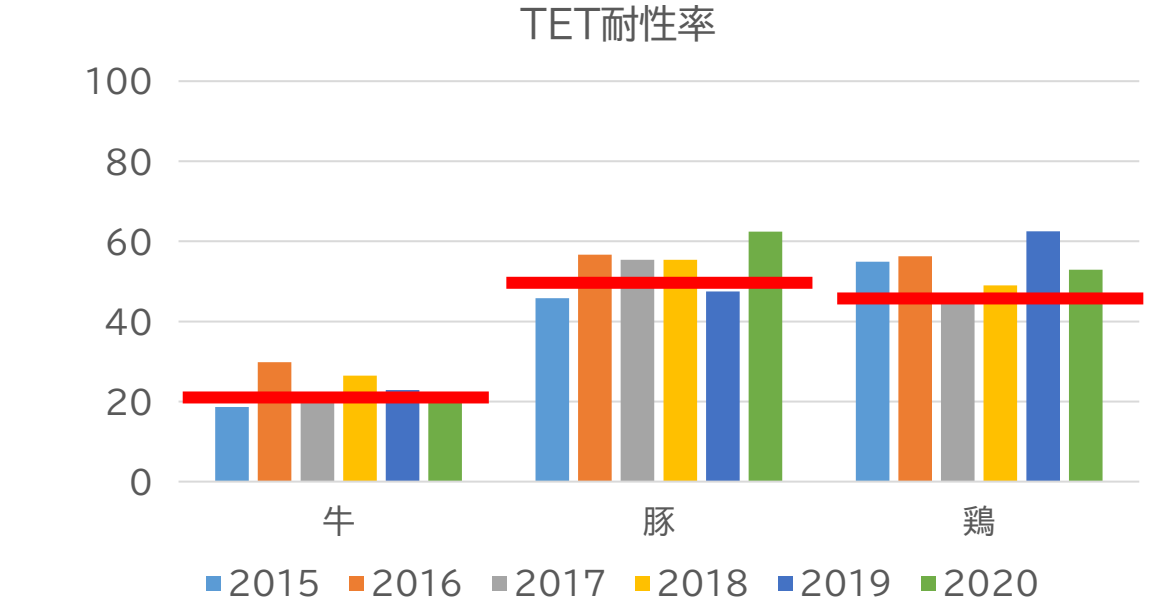
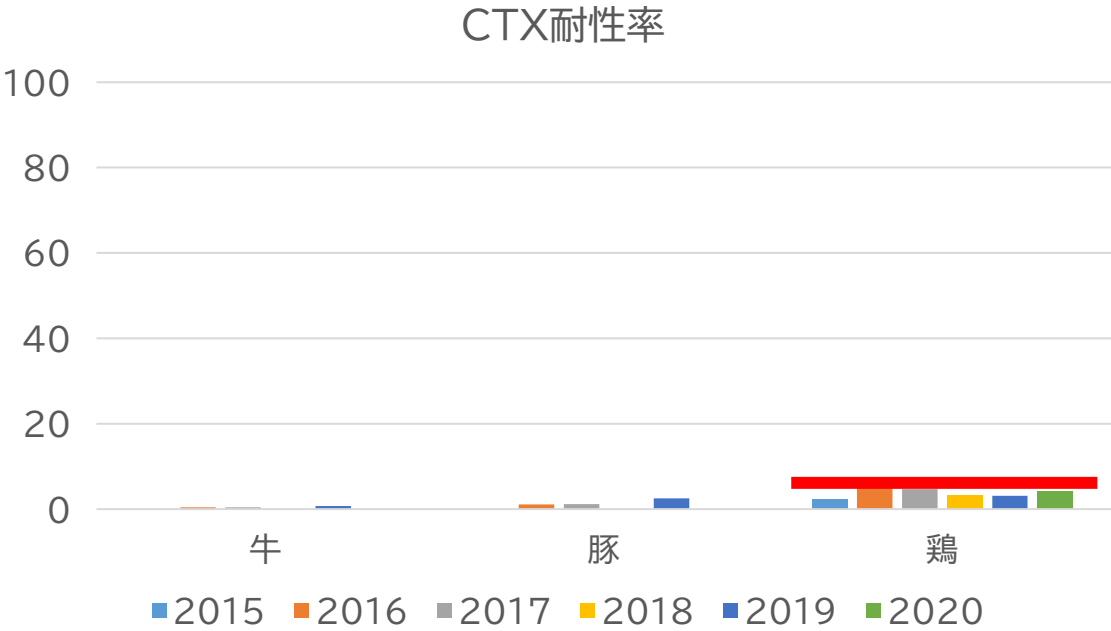
畜種別に耐性率
の目標値を設定

畜産分野の抗菌
薬の使用量の目
標値を設定

愛玩動物・水産動物
は対象外

動物の成果指標

	TET	TGC (CTX)	FQ (CIP)
牛	20%以下	1%以下	1%以下
豚	50%以下	1%以下	2%以下
鶏	45%以下	5%以下	15%以下





薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン:2050年に向けた国の対策方針が示されています

薬剤耐性ワンヘルス動向調査報告書:現在各分野の情報が蓄積されています



Thank you for your kind attention.