

抗生物質に耐性をもった細菌の広がりを環境モニタリングで把握する

東京工科大学・応用生物学部・教授
浦瀬 太郎

1. はじめに

1.1 抗生物質耐性菌への関心がなぜ高まっているのか

フレミングによるペニシリンの発見をはじめとした数々の抗生物質の実用化は、感染症治療を劇的に改善することになった。しかし、同時に、抗生物質による選択圧により、抗生物質のきかない細菌(薬剤耐性菌)が生残り、感受性菌に対して優占してきている。薬剤耐性の問題は、抗生物質の実用化当初から見られた現象で、新しい抗生物質が次々と開発されるなら、ことさら大きい問題ではなかった。しかし、近年、新規の抗生物質の開発が停滞しており、WHO(世界保健機構)が2011年にこのままでは感染症治療に重大な困難が生じるとの警告を発している。

なお、本稿では、合成抗菌剤も含めて抗生物質と呼ぶ。

1.2 耐性菌増加の背景

抗生物質の使用量は、先進国では、横ばいもしくは低下傾向である。しかしながら、発展途上国における抗生物質使用が爆発的に増加している。先進国においては、処方箋がないと抗生物質を入手できないが、途上国では医師数が少ないこともあり、薬局で抗生物質が普通に購入でき、不適切な耐性菌の使用につながっている。こうしたことも関連して、最近では途上国を起源とする耐性が知られている。たとえば、NDM型メタロβラクタマーゼはインドを起源として世界中に広まった耐性遺伝子と考えられている。また、ヒトに使われる量の何倍もの抗生物質が動物に投与されている。

1.3 院内感染の問題だけではない

薬剤耐性菌の問題を院内感染の問題ととらえるのは半分正しい。病院内での集中的な抗生物質の投与によって、耐性菌が広がっているのは確かであるが、薬剤耐性をコードする遺伝子は、世界的に、あるいは、地域的に流行していることから、病院外の環境に耐性菌がありふれて存在することが病院内での耐性菌の広がり原因となっている面がある。実際、外来患者からESBL産生菌(後述のCTX耐性菌と重複部分大きい)が検出される事例は多い。さらに、環境は、ヒト由来耐性菌と動物由来耐性菌が出会う場所でもある。日本政府が2016年に発表した薬剤耐性対策アクションプランでも、薬剤耐性菌問題に医療、畜産、環境を統合してアプローチすることになっている(ワンヘルスアプローチ)。

2. 私たちの研究

2.1 調査の着眼点

病院内での薬剤耐性菌の広がりは国レベルでモニタリングされているが、病院内での耐性菌発見事例を積み重ねても、地域の流行の平均像を得ることはできない。水環境は、腸内細菌科細菌における薬剤耐性の広がりをモニタリングする媒体として優れており、また、環境からヒトへの耐性菌の広がりルートがあることも疑われる。水環境における耐性菌研究は、アンピシリン耐性やテトラサイクリン耐性など古い耐性菌の事例が多く、臨床上問題となっている最近の人用抗生物質に対する薬剤耐性菌の情報が少ない。そこで、本研究では、第三世代セファロスポリンやフルオロキノロンなどの現役の人用抗生物質に対する耐性菌に着目した。こうした現役の抗生物質に対する耐性菌比率は低い、多数の菌株を単離することにより、低い耐性比率であっても、定量的に耐性率を得ることを目指した。

2.2 調査方法

図-1 に示す多摩川流域の A から H の地点で河川水試料を採取した。これらの地点から採取した合計 3629 株の大腸菌に対して、ディスク拡散法により抗生物質に対する耐性の有無を確認した。

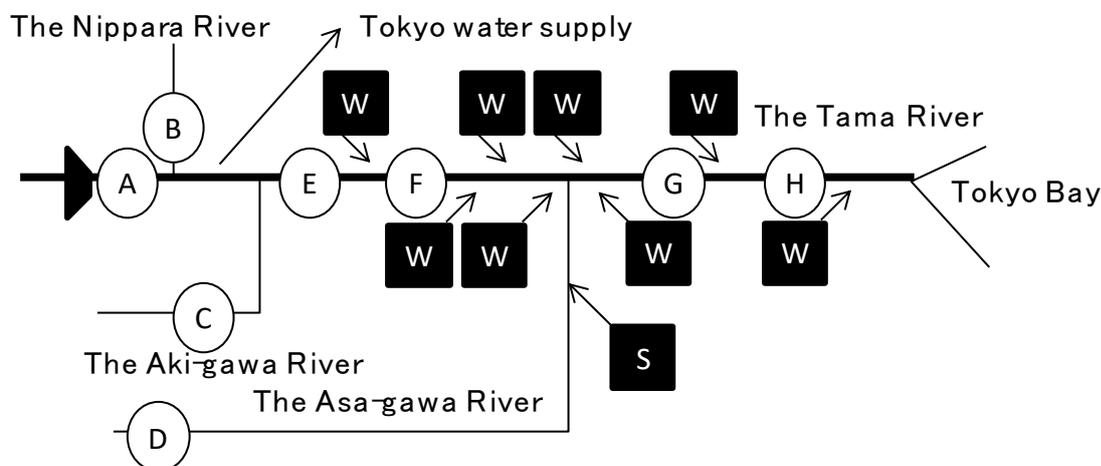


図-1 調査対象地点(A~H)。W および S は下水処理施設を表す

2.3 結果と考察

多摩川における調査結果[1]を取りまとめたものを表-1 に示す。アンピシリン(ABPC)、テトラサイクリン(TC)に対する耐性が広がっているのは当然であるが、第三世代セファロスポリンのセフトキシム(CTX)やフルオロキノロン的一种であるレボフロキサシン(LVX)などへの耐性が E~H の地点では、3%程度の割合で認められた。これらは、下水処理水に残存しているヒト由来大腸菌株の平均的耐性保有率と考えることができる。同時期の同基準での我が国の臨床分離大腸菌株の耐性菌比率(JANIS 統計)は、CTX 耐性が 13%、LVX 耐性が 36% であることから、環境中での耐性菌存在比率は臨床分離株での比率より小さく、これは、健康者の排出する大腸菌で、入院患者などが排出する大腸菌が希釈された結果であると解することができる。上流の調査地点 A~D では動物由来の大腸菌が主に検出されているものと考えられ、これらの地点での耐性菌比率はあきらかに E~H 地点より低かった。

こうした調査により、臨床分離株の調査だけでは明らかでない、地域の平均的な大腸菌の耐性率を把握することができた。

表-1 私たちの調査における大腸菌環境釣菌株の抗生物質耐性率

調査地点	調査株数	ABPC耐性	CTX耐性	GM耐性	LVX耐性	MPM耐性	ST耐性	TC耐性
A~D	1,006	2.5%	0.2%	0.4%	0	0	0.9%	1.6%
E~H	1,886	18.2%	3.4%	2.9%	2.9%	0	10.6%	10.3%
S	737	10.4%	1.6%	2.6%	3.0%	0	6.2%	10.3%
合計	3,629	12.3%	2.1%	2.1%	2.1%	0	7.0%	7.9%

参考文献 [1] “Quantitative monitoring of resistance in Escherichia coli to clinically important antimicrobials in an urban watershed.” T. Uruse, T. Sato, J. of Water and Environment Technology, 14, 5, 341- (2016).