

4) ヒト・家畜・食品由来の ESBL 産生菌の変遷と世界各国の疫学状況

¹ 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター○黒田 誠¹

臨床分離株の多剤耐性化とともに治療が制限される危惧にある中、耐性化の温床がどこにあるのか解明するため全世界的に疫学研究が進んでいる。家畜・愛玩動物等への過剰な抗菌薬使用が耐性菌のリソースの一つとして想定されている。過剰な抗菌薬使用が多剤耐性化の主因であることは明白だが、具体的な因果関係を解明するには数多くの大規模な疫学研究を必要とし、国内においても未だ因果関係について議論が分かれる所だと認識している。多剤耐性化の歴史は黄色ブドウ球菌等のグラム陽性菌から始まり、現在はグラム陰性菌の腸内細菌科で広範な耐性伝播が知られている。これら薬剤耐性菌の伝播に警鐘を促すため、WHO 2001 Global Strategy から始まり、2012 年に WHO Patient Safety Programme が薬剤耐性菌の疫学情報を “The evolving threat of antimicrobial resistance Options for action” として取りまとめている。このレポートの中でも腸内細菌科の基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ(Extended-Spectrum β -lactamase: ESBL)獲得による耐性化が懸念されている。健康者、家畜や野生動物、河川といった環境からも幅広く ESBL 保有菌が分離され、潜んでいると言うよりも、我々の日常に耐性菌が当然の如く共存しているかのようである。ESBL の歴史として、1983 年に CFX, CMD, CTX, CXM 耐性の臨床分離株(肺炎桿菌、セラチア)分離され、狭域 β ラクタマーゼのアミノ酸置換により ESBL へと基質特性を拡張していることが明らかとなった。その後、1990 年には CTX-M 型 β ラクタマーゼの発見と 1995 年に塩基配列の決定がなされ、分子疫学研究を後押しした。2012 年 7 月現在、アミノ酸置換を伴う β ラクタマーゼの数は、SHV-が 167 種、TEM 型が 202 種、CTX-M 型が 133 種に上っている。これら多種多様な ESBL 保有菌のヒトへの伝播ルートを究明するために、ESBL タイピングと MLST による保有菌の分子系統解析が世界各国で行われている。ESBL-*E. coli* B2:O25b:H4-ST131-CTX-M-15 の世界的な伝播が報告され(Livermore et al., 2007)、ST131 について ST648 が有意に臨床株から検出されている。ST131 は家畜および野生動物からも分離され何かしらの因果関係が想定されるが、ST648 はヒトおよび野生動物のみしか報告がない。家禽由来の大腸菌とヒト臨床株(尿路感染、新生児髄膜炎等 Johnson and Russo, 2002; Ewers et al., 2007; Moulin-Schouleur et al., 2007, etc) の遺伝型が一致したとの報告例が複数あり、食品を介した感染が想定されるが、臨床株が家畜へと伝播した“その逆もまた真なり”とも言えるため定かではない。Nature から “Pig out” と題した家畜抗菌薬の使用制限について肯定的なコメントが掲載された。デンマークにおける実績や、カナダ・ケベック州における試験的な家禽の ceftiofur 使用制限で臨床由来 *Salmonella* Heidelberg の耐性%が顕著に減少したこと、オーストラリアでは第三世代セファロスポリンを家畜に使用しないため臨床分離株の耐性%が EU と比べても非常に低いなどが背景にある。さらに、米国アリゾナ州の小さな街 Flagstaff で大規模な疫学研究が行われ、流通するほぼ全ての銘柄の食肉と臨床由来の大腸菌(~500 株)を収集し、Antibiogram, MLST を検討した結果、18 パターンが食肉・臨床株で一致したとの報告もある(3rd ASM conference AMR)。現在、全ゲノム配列を用いた TGenMLST 解析を遂行中と聞く。ESBL はプラスミドによる水平伝播が基本であり、耐性プラスミドの伝達性も考慮した包括的な解析が重要だと思われる。