

海外からの耐性菌の持ち込み

Carriage of Multi-drug resistant Bacteria from Overseas

みず の やす たか
水 野 泰 孝
Yasutaka MIZUNO

監視体制の構築が必要となる。

はじめに

薬剤耐性菌の問題は医療関連感染だけにとどまらず、国や地域を越えて移動するヒトや食品などによって、世界的規模で急速に拡大するようになってきている。WHOは薬剤耐性菌対策を国際的な取り組みが必要な重要課題と位置付け、2015年にGlobal Action Planが採択された。わが国でもこれを踏まえ、関係省庁・関係機関等がワンヘルス・アプローチの視野に立ち、協働して集中的に取り組むべき対策として薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが策定された。

特に世界中の多くの人々が短時間のうちに移動することが可能となった現代社会においては、海外渡航者が薬剤耐性菌の重要な運び屋の一つとして位置付けられ、その調査研究はCOMBAT (Carriage of Multi-resistant Bacteria After Travel) Studyとして報告されている^{1,2)}。海外渡航者によって保菌率の高い地域から低い地域へ持ち込まれる薬剤耐性菌のほとんどはESBL産生腸内細菌であり、最近注目されているカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; CPE) の持ち込みは分離頻度の高い地域で医療行為を受けたような事例報告にとどまっており、本邦においても分離頻度は非常に低い。しかし、健常人においてはどのような薬剤耐性菌であっても保菌状態で持ち込まれている可能性も予想されることから、今後の分離頻度の上昇や、それに伴う医療関連感染の増加に対する検査法の確立を含めた十分な

海外における薬剤耐性菌の動向

1. ESBL 産生菌

世界的なESBL産生菌の市中における保菌率は2000年初頭では地域に関係なく10%程度であったのが2008年以降は東南アジア地域の一部で50%を超えるようになった³⁾。WHOのレポートによる保菌者数は東南アジア地域で11億人、西太平洋地域で2億8千万人、中東地域で1億8千万人である一方で、アメリカ地域では4800万人、欧州地域では3500万人と見積もられている⁴⁾。一般的にESBL産生菌の感染経路は糞口感染によるものであるが、下水だけではなく河川や海水を介して水界生態系にまで及んでおり、南極地域での検出も確認されている⁵⁾。

ESBL産生菌の中で主流となっているCTX-M型ESBLはCTX-M-1, 2, 8, 9, 25の5群に分けられる。CTX-M型は100種類以上の亜型に分類されており、群や亜型によって地域分布や薬剤感受性に特徴がある。世界的にはCTX-M-1グループに属するCTX-M-15が最も優位に分離されており、東南アジアではCTX-M-14、南米ではCTX-M-2の分離頻度も高い⁴⁾。特にCTX-M-15を産生する大腸菌はMultilocus Sequence Typing (MLST) がST131である特定クローンであり、世界的な流行を起こしている⁶⁾。

2. カルバペネマーゼ産生菌 (CPE)

カルバペネマーゼはAmbler分類でA, B, Dの3

つのクラスに認められ、世界的にみると分布には地域特異性がある。

クラス A カルバペネマーゼとしては KPC 型があり、1996 年に米国のノースカロライナ州近辺の病院で KPC-2 型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が分離され⁷⁾、数年で全米に拡がった。現在では北米地域だけではなく、南米地域や欧州地域、中国やインドからも分離されており、シーケンスタイプは ST258 が優位である⁸⁾。

クラス D カルバペネマーゼとしては OXA-48 型があり、2003 年にトルコで分離⁹⁾された後、2000 年代後半よりベルギーやオランダでしばしば分離されるようになり、現在は欧州だけではなく、地中海沿岸諸国、オセアニア、米国、南アフリカなどからも広く分離されつつある⁸⁾。

クラス B カルバペネマーゼとしてはメタロ β ラクタマーゼで、ペニシリン系だけではなく、第 3 世代セファロスポリン系、セファマイシン系、カルバペネム系など広範囲の β ラクタム系薬を分解する特性を示す。最初の報告は 1991 年に日本で IMP-1 を産生する *Serratia marcescens* であり¹⁰⁾、その後イタリアで VIM-1¹¹⁾、フランスで VIM-2¹²⁾ を産生する緑膿菌が報告され、欧州をはじめ世界各地で報告されるようになった。最近ではメロペネムの分離活性が高い IMP-6 を産生する腸内細菌科細菌による大規模なアウトブレイクが日本国内でも報告¹³⁾されており、今後の動向を監視する必要性が高まっている。

また、2010 年にはメディカルツーリズムなどでインドから英国に帰国した多くの渡航者より、新たなメタロ β ラクタマーゼを産生する腸内細菌科細菌が多数分離され、NDM-1 と命名された¹⁴⁾。インドのニューデリーの水を調査した結果、大腸菌だけではなく、赤痢菌やコレラ菌などを含むさまざまな NDM 産生菌が検出され、その菌のプラスミドの伝達は 30°C の環境で最も起こりやすいことが判明している¹⁵⁾。インドでは水の衛生面で問題がある地域が少なくはなく、そのような場所において食べ物や食器を洗ったり、飲料水として使用していることでヒトへの感染が拡がっている可能性がある。その後 NDM 産生株はインドやその周辺諸国のみならず、欧州をはじめとして急速に世界に拡散しつつあり、大きな懸念となっている。

日本における多剤耐性菌の持ち込み

1. 日本人渡航者による ESBL 産生菌の持ち込み (自験例)

筆者らは 6 か月以上海外に滞在する予定の日本人渡航者 192 名を対象として、135 名は帰国後のみ、57 名は渡航前と帰国後の両方で糞便スクリーニング検査を実施した¹⁶⁾。

帰国後のみのグループでの平均年齢は 42.6 歳で渡航先は全世界 55 か国に及んだ。分離された多剤耐性菌はすべて ESBL 産生菌で、55 名 (40.7%) の帰国者から分離され、その頻度は東・中央アジア地域 (7 名中 5 名: 71.4%)、東南アジア地域 (30 名中 18 名: 60.0%)、南アジア地域 (11 名中 6 名: 54.5%) の順に高く、欧州 (4 名) および北米地域 (1 名) では分離されなかった。CTX-M 型の分類では CTX-M-15 が大洋州以外の地域で確認され最も頻度が高く (55%)、CTX-M-14 および CTX-M-27 がアジア地域を中心に共に 20% であった。

渡航前後で検査が可能であったグループでの平均年齢は 34.7 歳で渡航先は 32 か国に及んだ。渡航前の段階で既に ESBL 産生菌を保菌していた 8 名を除いた 49 名のうち 22 名 (44.9%) の帰国者から ESBL 産生菌が分離され、その頻度は南アジア地域 (8 名中 5 名: 62.5%)、サハラ以南アフリカ地域 (12 名中 7 名: 58.3%)、東南アジア地域 (12 名中 6 名: 50%) および北アフリカ・中東地域 (8 名中 4 名: 50%) で、欧州 (4 名) 北米 (1 名)、南米 (3 名) 地域では分離されなかった (図)。

インドを中心とした南アジア地域からの帰国者に ESBL 産生菌の分離率が最も高い傾向にある報告が多いことは本調査においてもほぼ同様の結果と考えられたが、アフリカ地域からの帰国者においても高い傾向であったことは異なっていた。ガーナでは首都の教育病院において ESBL 産生菌の分離が 49.3% という報告もあり¹⁷⁾、サハラ以南アフリカ地域でも市中への拡散が増加傾向であることが示唆される。

今回の調査では ESBL 産生菌の保菌リスクについての検討は行っていないが、これまでの報告によれば、そのリスクとして渡航者下痢症が挙げられている。Kantele らは渡航者下痢症のリスクに加え、抗

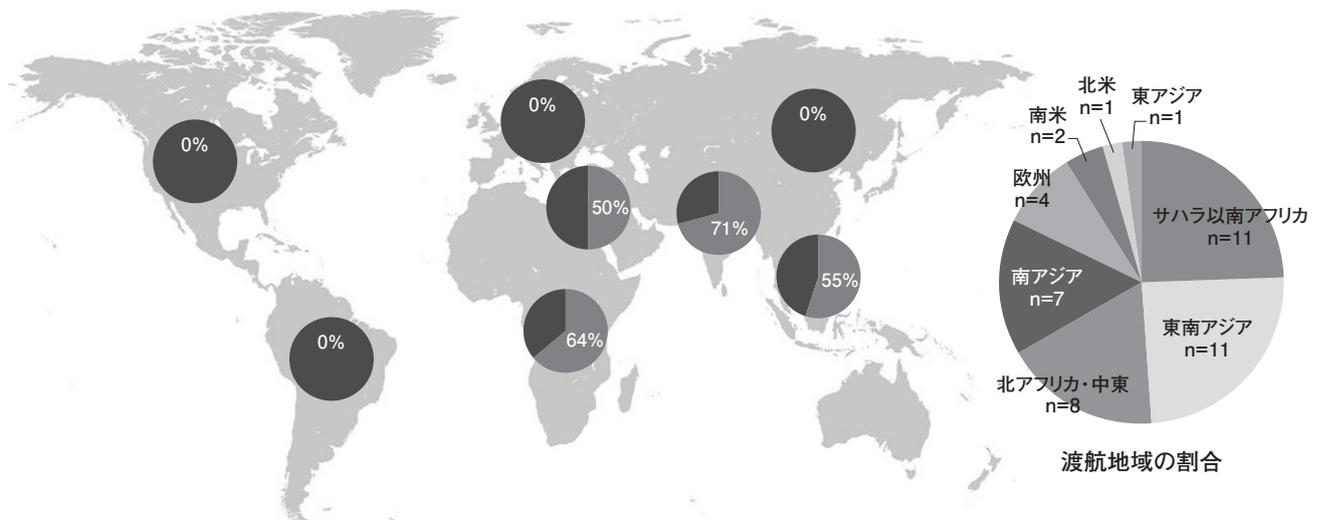


図 日本人渡航者が ESBL 産生菌を保有した地域と割合

最も多く ESBL 産生菌が検出されたのは南アジア地域 (71.4%, 5/7) 次いでサハラ以南のアフリカ地域 (63.6%, 7/11)、東南アジア地域 (54.5%, 6/11)、中東・北アフリカ地域 (50.0%, 4/8) であった。欧州地域 (0/4)、北米地域 (0/1)、南米地域 (0/2) では検出されなかった。

菌薬の使用が ESBL 産生菌の保有となるリスクであることを報告している¹⁸⁾。フィンランドの渡航者 430 名を対象として、渡航前後に糞便スクリーニング検査を実施し、ESBL 産生菌の検出を解析したところ、21%の渡航者から ESBL 産生菌が分離された。対象者のうち 67%に下痢症がみられ、そのうち 26%に ESBL 産生菌が分離された。渡航中の抗菌薬の使用は 15%であり、うち 79%が下痢症に対して使用していた。下痢症に対して抗菌薬の使用をした場合に 46%で ESBL 産生菌が分離され、使用していない場合に比べてリスク因子となっていた。地域別の頻度で最も高かったのは南アジア地域で、下痢症に対して抗菌薬を使用した場合に 80%で ESBL 産生菌が分離されていた。

2. 外来型カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の検出状況

国内におけるカルバペネマーゼ産生菌の多くは IMP 型であるが、海外で感染したと考えられる患者から分離されるものは NDM 型、KPC 型、OXA-48 型であることが多く、外来型カルバペネマーゼ産生菌といえる。国立感染症研究所細菌第二部の実態調査¹⁹⁾によれば、2010 年から 2014 年までに 46 株の外来型カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌が分離されており、内訳は NDM 型が 16 施設より 25 株、KPC 型が 4 施設より 15 株、OXA-48 型が 2 施設より 6 株で、

菌種は *Klebsiella pneumoniae* が 31 株と最も多く、次いで *Escherichia coli* の 13 株であった。これらの株が分離された症例の多くはアジア諸国であったが、KPC 型のみ北米であった。実態調査の中には含まれていないが、著者らも肺炎の治療目的で約 10 日間の入院歴のあるインド在住の 50 歳代の日本人患者が、治癒判定のために受診した際に行った糞便スクリーニング検査から NDM-7 産生大腸菌 ST648 が分離された²⁰⁾。この患者は入院することなくインドに帰任したが、現地医療機関の入院歴から念のために実施したスクリーニング検査の重要性を実感した事例であった。

最近では、観光目的で海外渡航歴があるが現地で医療機関受診歴のない 20 歳代の血液疾患の患者と海外渡航歴のない 70 歳代の患者から NDM 型遺伝子が確認され、さらなる解析の結果、この 2 症例より類似した PFGE バンドパターンを示す NDM-5 産生大腸菌 ST410 が分離された報告がある²¹⁾。数例ではあるものの、これまでに海外渡航歴のない患者からも NDM 型カルバペネマーゼ産生菌が分離されていることから、国内において潜在的に拡散している可能性も否定できないと考えられる。2008 年にインドでの分離が初めて報告された NDM 型カルバペネマーゼ産生菌は、わずか数年のうちに世界各地に拡散し、いくつかの国では定着していることから、これらの外来型カルバペネマーゼ産生菌が日本

の医療環境に定着しないよう、特に海外の医療機関受診歴のある患者に対しては、積極的なスクリーニング検査とより厳格な医療関連感染対策の実施が必要となる。

海外から持ち込まれる 耐性菌に対する対策

実際の診療において海外からの帰国者の診療をすることは少なくはない。自験例でも示したように、症状の有無にかかわらず、リスクの高い地域からの帰国者では薬剤耐性菌を保菌している可能性が高い。このような場合には積極的に糞便検査などのスクリーニング検査を行い、入院を要する場合には、結果が判明するまでは接触予防策を行うなど、院内に拡げないような対策を講じるべきである。特に海外での入院歴があり、その治療の継続目的で入院を受けるような場合には、日本では頻度の少ない外来型薬剤耐性菌の可能性を考慮した上で、徹底した感染対策を行うべきである。

おわりに

本邦においては医療関連感染を起こす多くの菌種では高度耐性が比較的少ない状況にある。今後外来型耐性菌を含めた薬剤耐性菌の持ち込みを増やさないようにするために、関連分野のワンヘルス・アプローチに基づく対策を適切に実施し、薬剤耐性菌対策が十分ではない開発途上国への支援をグローバルな視点で行うことも重要な課題である。

文 献

- Arcilla MS, van Hattem JM, Bootsma MC, et al. The Carriage Of Multiresistant Bacteria After Travel (COMBAT) prospective cohort study: methodology and design. *BMC Public Health*. 2014; **14**: 410
- Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; **17**(1): 78-85.
- Sasaki T, Hirai I, Niki M, et al. High prevalence of CTX-M beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in stool specimens obtained from healthy individuals in Thailand. *J Antimicrob Chemother*. 2010; **65**(4): 666-8.
- Woerther PL, Burdet C, Chachaty E et al. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*. 2013; **26**(4): 744-58.
- Hernández J, Stedt J, Bonnedahl J, et al. Human-associated extended-spectrum β -lactamase in the Antarctic. *Appl Environ Microbiol*. 2012; **78**(6): 2056-8.
- Peirano G, Pitout JD. Molecular epidemiology of Escherichia coli producing CTX-M beta-lactamases: the worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; **35**(4): 316-21.
- Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ et al, Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; **45**(4): 1151-61.
- Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011; **17**(10): 1791-8.
- Poirel L, Héritier C, Toltin V et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; **48**(1): 15-22.
- Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, et al. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of Serratia marcescens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; **39**(4): 824-9.
- Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; **43**(7): 1584-90.
- Poirel L, Naas T, Nicolas D, et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; **44**(4): 891-7.
- 国立感染症研究所ホームページ. 大阪市内大規模病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の長期間にわたる院内伝播IASR.Vol. 35 p. 290-291 : 2014年12月号 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/2387-disease-based/ka/cre/idsc/iasr-news/5213-pr4182.html>
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010; **10**(9): 597-602.
- Walsh TR, Weeks J, Livermore DM. et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*. 2011; **11**(5): 355-62.
- Mizuno Y, Miura Y, Yamaguchi T, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae colonisation in long-term overseas business travellers. *Travel Med Infect Dis*. 2016; **14**(6): 561-567.
- Obeng-Nkrumah N, Twum-Danso K, Krogfelt KA, et al.

- High levels of extended-spectrum beta-lactamases in a major teaching hospital in Ghana: the need for regular monitoring and evaluation of antibiotic resistance. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 ; **89**(5): 960-4.
- 18) Kantele A, Lääveri T, Mero S, et al. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2015 ; 15 ; **60**(6): 837-46.
- 19) 国立感染症研究所ホームページ. 外来型カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の検出状況IASR Vol. 35 p. 287-288 : 2014年12月号
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2302-iasr/related-articles/related-articles-418/5210-dj4184.html>
- 20) Mizuno Y, Yamaguchi T, Matsumoto T. A first case of New Delhi metallo- β -lactamase-7 in an *Escherichia coli* ST648 isolate in Japan. *J Infect Chemother.* 2014 ; **20**(12): 814-6.
- 21) 国立感染症研究所ホームページ. NDM-5メタロ- β -ラクタマーゼ産生大腸菌ST410による国内感染事例IASR Vol. 37 p.82-84 : 2016年4月号
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/dr-b-m/dr-b-iasrs/6315-pr4332.html>