

お医者さんの薬が効かなくなる！？



薬剤耐性菌

についての取り組み



神戸市健康科学研究所



薬剤耐性菌 とは



近年、世界各国で細菌の薬剤耐性（AMR; Antimicrobial Resistance）が注目されています。抗菌薬の不適切な使用が原因で、抗菌薬が効きにくくなったり、効かなくなったりする薬剤耐性菌の増加が大きな問題となっているためです。

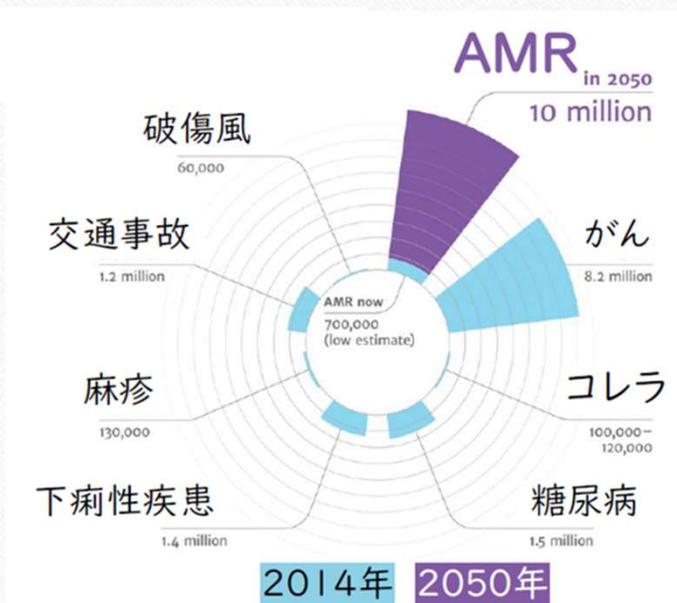
感染症の原因となる細菌の立場からすると抗菌薬は毒であり、そこから生き延びようと抗菌薬に対して抵抗力を獲得することで「薬剤耐性菌」が出現します。

薬剤耐性菌はヒトからヒトに伝播し、ヒトから環境へ広がっていきます。



AMR対策

2014年に発表されたオニールレポートでは、このまま何も対策をとらなければ2050年には薬剤耐性 (AMR) に起因する年間の死者数は、がんによる死者数を上回る**1000万人**になると報告されました。



出典：オニールレポート

- 2014 • オニールレポート
- 2015 • WHOグローバル・アクションプラン
- 2016 • 薬剤耐性 (AMR) アクションプラン (2016-2020)
- 2023 • 薬剤耐性 (AMR) アクションプラン (2023-2027)
- 2024 • WHO bacterial priority pathogens list発表

薬剤耐性（AMR）対策の6分野と目標

分野	目標
1 普及啓発・教育	国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する
2 動向調査・監視	薬剤耐性及び抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を的確に把握する
3 感染予防・管理	適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を阻止する
4 抗微生物剤の適正使用	医療、畜水産等の分野における抗微生物剤の適正な使用を推進する
5 研究開発・創薬	薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進する
6 国際協力	国際的視野で他分野と協働し、薬剤耐性対策を推進する

薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2023-2027）より

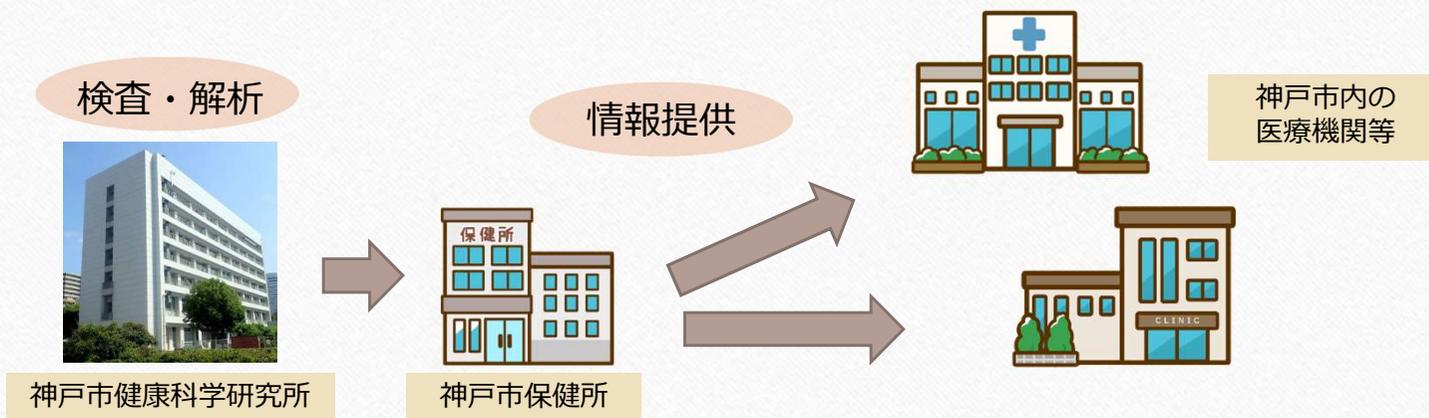
薬剤耐性の発生を遅らせ、
拡大を防ぐために
日本でもアクションプランが
取りまとめられています。

アクションプランの6項目のうち
神戸市健康科学研究所は
「2 動向調査・監視」の役割を
担っています。

神戸市健康科学研究所での取り組み

当研究所では、厚生労働省からの通知[※]に基づき、神戸市内の薬剤耐性菌のまん延などの流行状況を把握するため、詳細な解析を担っています。

試験結果は、地域内の医療機関などへ情報提供しています。



※平成29年3月28日 厚生労働省健康局結核感染症課長通知

「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症等に係る試験検査の実施について」

薬剤耐性菌感染症の発生動向調査

薬剤耐性菌による感染症のうち、臨床的に重要な疾患については法律に基づき下記のとおり発生動向調査を行っています。

< 5 類全数把握対象疾患 >

市内で発生した全数を調査

- カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症 (CRE)
- バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症 (VRSA)
- バンコマイシン耐性腸球菌感染症 (VRE)
- 薬剤耐性アシネトバクター感染症 (MDRA)

< 5 類定点把握対象疾患 >

市内の[※]定点医療機関での発生分を調査

- メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症 (MRSA)
- ペニシリン耐性肺炎球菌感染症 (PRSP)
- 薬剤耐性緑膿菌感染症 (MDRP)

※定点医療機関…地域の発生動向調査のために選定された医療機関のこと

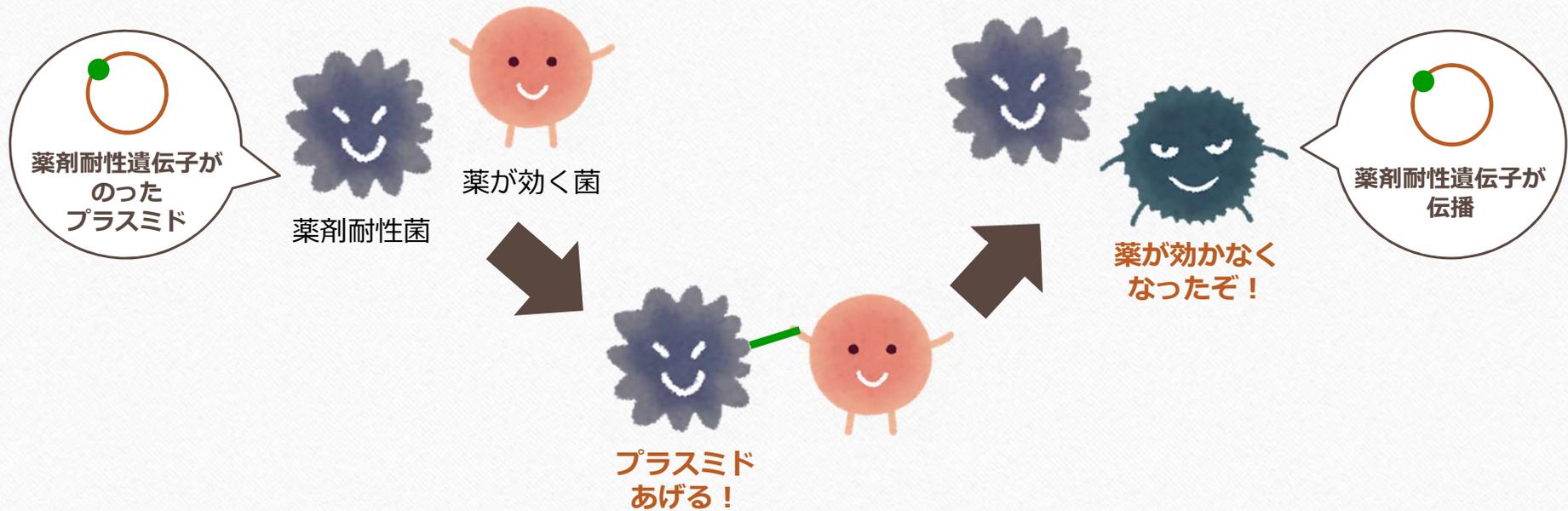
CRE: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (カルバペネム耐性腸内細菌目細菌) 感染症

カルバペネム系抗菌薬は、抗菌薬の中で最も幅広く様々な細菌に抗菌作用を示します。それらに対し耐性を獲得した細菌がCREであり、特にカルバペネマーゼを産生する菌（CPE: carbapenemase-producing Enterobacteriaceae）は臨床的に注意が必要です。

カルバペネマーゼは、カルバペネム系抗菌薬を加水分解して不活化する酵素です。カルバペネマーゼ遺伝子（耐性遺伝子）は細菌内のプラスミド[※]上に存在することが多く、プラスミドが別の菌種へと移動（水平伝達）することで、薬剤が効いていた菌も耐性化してしまいます。

※プラスミド…細胞の染色体外にあるDNA

カルバペネマーゼ遺伝子（耐性遺伝子）の水平伝達のイメージ



※プラスミド…細胞の染色体外にあるDNA

カルバペネマーゼの遺伝子型

カルバペネマーゼ遺伝子には、IMP型、NDM型、KPC型、OXA-48型といった種類があり地域によってその分布に違いがあります。

日本ではIMP型の報告が多く、海外で報告されているNDM型、KPC型、OXA-48型の報告数は少ない状況です。

カルバペネマーゼ遺伝子陽性株の内訳（全国）2021年

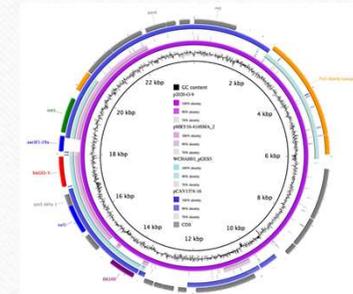
カルバペネマーゼ遺伝子	検出数 (%)
IMP型	189 (87.1%)
NDM型	16 (7.4%)
GES型	5 (2.3%)
KPC型	2 (0.9%)
OXA-48型	2 (0.9%)
IMI型	1 (0.5%)
KHM型	1 (0.5%)
FRI型	1 (0.5%)
Total	217 (100%)

(IASR Vol. 44 p130-131: 2023年8月号から表作成)

神戸市健康科学研究所での検査

医療機関から届出された薬剤耐性菌を収集し、
薬剤耐性遺伝子の保有状況について検査しています。
主な検査項目は下記のとおりです。

- ① 薬剤感受性試験
- ② PCR法による薬剤耐性遺伝子の検出
- ③ 阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認
- ④ カルバペネマーゼ産生性試験
- ⑤ NGSを用いたプラスミドの解析や菌株同一性の確認



耐性遺伝子周辺（プラスミド）の構造解析

神戸市内の 薬剤耐性菌の検出状況



1. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症

2019年以降、神戸市では届出症例のほぼ全ての菌株を収集しています。
菌種別の分布では、*Klebsiella pneumoniae* を含む クレブシエラ属が最も多く、
次いで エンテロバクター属、大腸菌 (*Escherichia coli*) の順となっています (図1)。

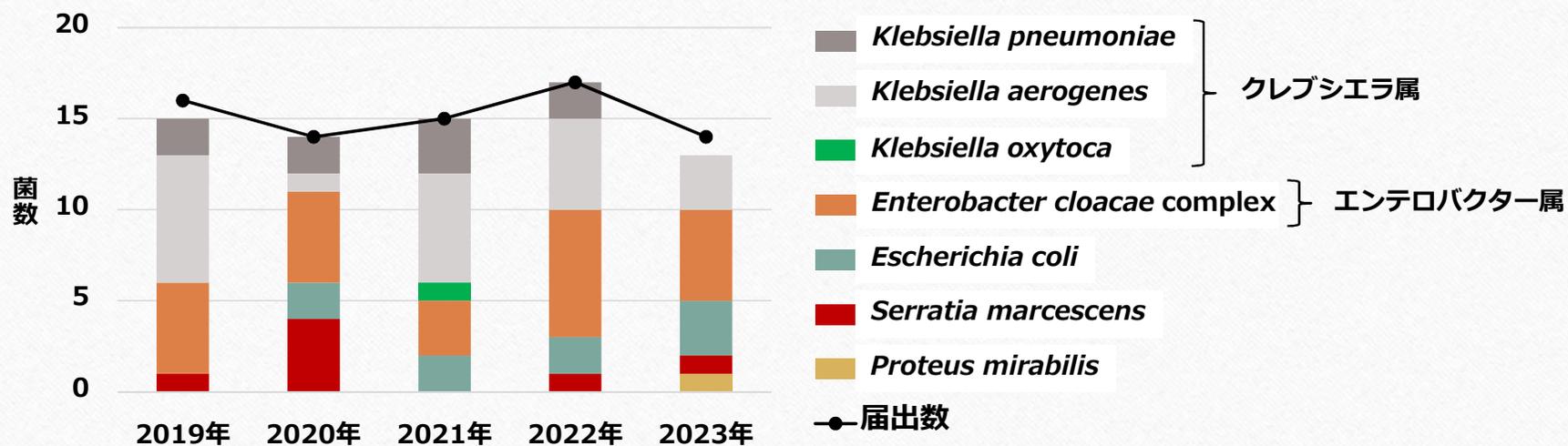


図1 CRE感染症届出数と積極的疫学調査で確保したCRE菌株数・菌種の内訳 (神戸市: 2019年~2023年)

2019年～2023年に収集したCREの74株のうち

19株 (25.7%) がCPE (カルバペネマーゼ産生菌) でした。

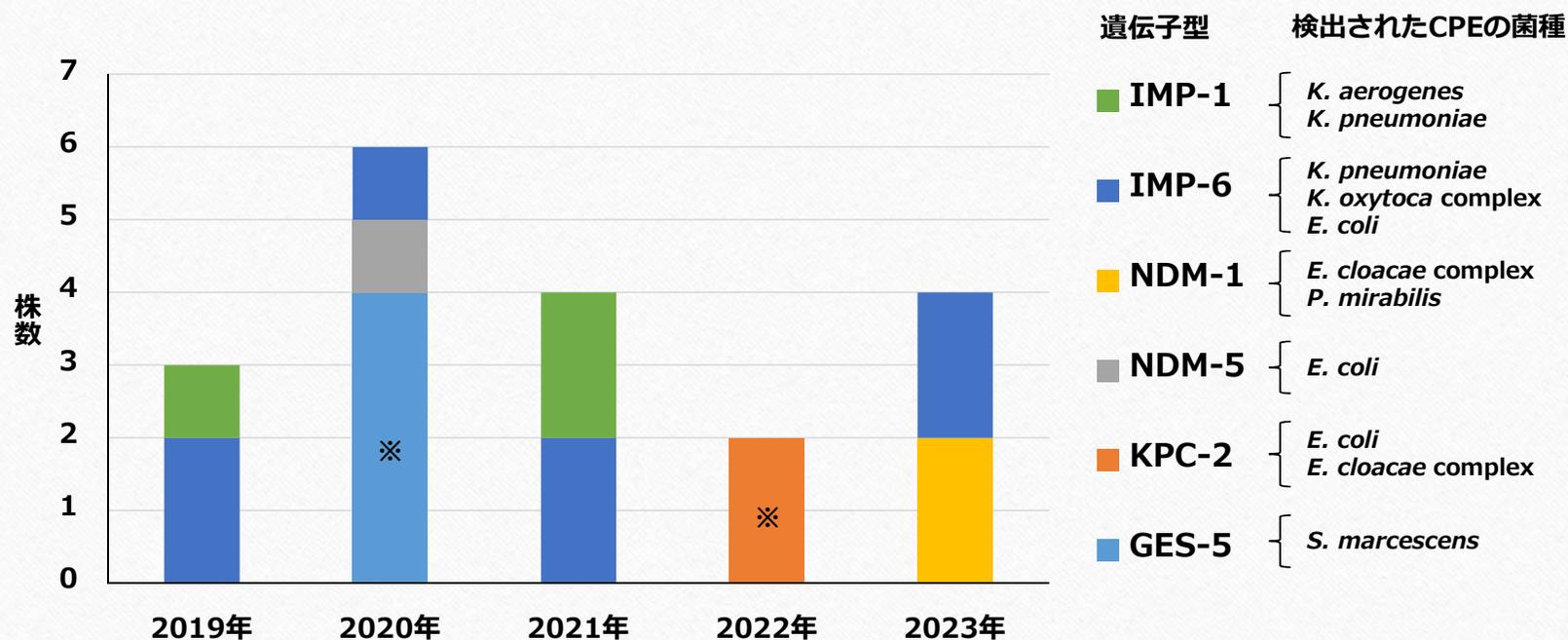


図2 検出されたカルバペネマーゼ遺伝子と菌種 (※院内感染事例)

2. バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症

2017年、2018年、2023年に1件ずつ届出がありました。

そのうち、2株はバンコマイシン耐性遺伝子（*vanA*）を有する菌種 *Enterococcus faecium*、1株はバンコマイシンに自然耐性を有する菌種 *Enterococcus gallinarum* でした。

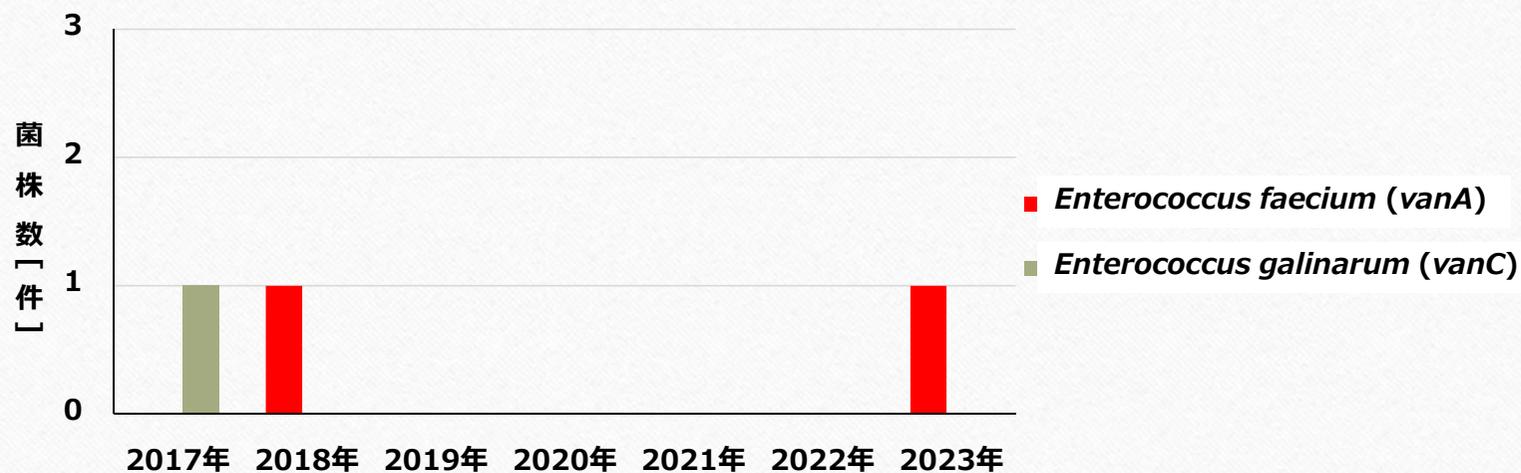
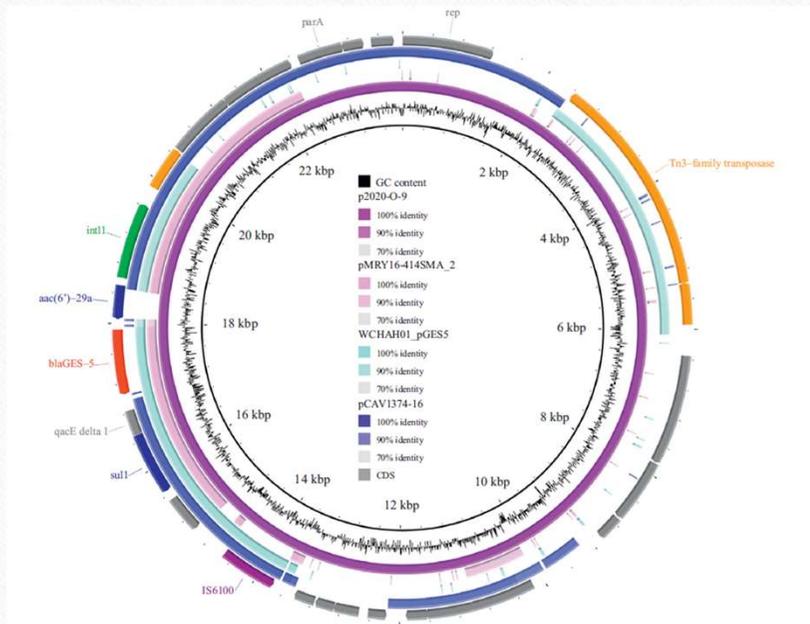


図4 積極的疫学調査で確保したVRE菌株数・菌種の内訳（神戸市：2017年～2023年）

論文発表について

市内で検出された薬剤耐性菌について詳細に解析し、論文発表もおこなっています。
2022年にはカルバペネマーゼであるGES-5を保有する新規プラスミドの特徴を明らかにしました。



Journal of Hospital Infection 121 (2022) 128–131
Available online at www.sciencedirect.com
Journal of Hospital Infection
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jhin
ELSEVIER
Healthcare Infection Society

Short Report
Characterization of a novel plasmid in *Serratia marcescens* harbouring *bla*_{GES-5} isolated from a nosocomial outbreak in Japan
N. Nakanishi[†], S. Komatsu, T. Iwamoto, R. Nomoto^{*,†}
Department of Infectious Diseases, Kobe Institute of Health, Kobe, Hyogo, Japan

ARTICLE INFO
Article history:
Received 13 October 2021
Accepted 27 November 2021
Available online 11 December 2021

SUMMARY
Serratia marcescens is a nosocomial pathogen with carbapenem resistance, which limits the availability of effective treatment options. In this study, molecular characterization of GES-5 carbapenemase-producing *S. marcescens* isolated from an outbreak in Japan was undertaken. Comparative genetic analysis revealed that the *bla*_{GES-5}-encoding plasmid p2020-O-9 is a unique plasmid contributing to carbapenem resistance. Furthermore, this study highlights the need for surveillance programmes to monitor both novel and commonly occurring carbapenemases in clinical settings.

Keywords:
Serratia marcescens

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd

海外の科学雑誌に論文が掲載されました

薬剤耐性菌の拡大を防ぐために①

抗菌薬を服用する際は
**医師や薬剤師の指示に従い用法用量を守り
適切な使用を心掛けましょう！**



抗菌薬を「処方された量」で「処方された回数」で「処方された期間」飲まない、
あなたの細菌感染症が治らないだけでなく
抗菌薬が効かない薬剤耐性菌が生まれてしまうことがあります。

薬剤耐性菌の拡大を防ぐために②

医療機関や高齢者施設などでは、薬剤耐性菌の伝播を防ぐためにも最も重要な手洗い・消毒（手指衛生）を適切に行いましょう。

WHOは5つの場面で正しく手指衛生を行うことを推奨しています。

1. 〈患者に触れる前〉手指を介して伝播する病原体を消毒する
2. 〈清潔/無菌操作の前〉患者の体内に病原体が侵入することを防ぐ
3. 〈体液曝露の後〉患者のもつ病原体から自分自身と医療環境を守る
4. 〈患者に触れた後〉患者のもつ病原体から自分自身と医療環境を守る
5. 〈患者周辺の物品に触れた後〉患者のもつ病原体から自分自身と医療環境を守る

