

ヒトと動物の耐性菌のかかわり

Jacques Acar

ピエール・マリーキュー大学 (185 rue Raymond Losserand 75674 Paris Cedex 14, France)

今日のテーマは動物とヒトの間における耐性菌の伝達である。病原菌が動物からヒトに伝達されることは医学の世界では既に知られていることであり、このことは我々にとって懸念すべきことである。20年前に耐性菌の動物からヒトへの伝達を、Levyが tetracycline 耐性大腸菌について、Dattaが trimethoprim 耐性大腸菌について報告している。これまで細菌の生態系について動物とヒトの間でどの様なつながりがあるかに関してはあまり研究されていない。研究の内容としてはヒトと動物の排泄物とのかかわり、複雑な経路、中間的な要因、ヒトと動物の菌株の特定等がある。

耐性菌が動物からヒトに伝達していると思われる、それがヒト由来の病原体のなかに見出されており、近年、医師・獣医師、規制当局・消費者にとって大きな問題となっている。ここで我々が注意せねばならない問題は、ヒトの医療において多剤耐性菌が分離され、その原因が動物で使用されている抗菌剤の場合である。細菌の動物からヒトへの伝達は自然界における膨大な細菌の循環の一環であり、生態系間で常に交換が行われ、細菌間で遺伝子の交換も行われている。その結果、耐性の細菌あるいは遺伝子が伝播している。

VRE問題について

最近、問題となっている VRE (Resistant Enterococci to Vancomycin) は、1988年にイギリスの病院で分離され、*VanA* 遺伝子がフランスの

Leclercq (1988) により、*VanB* 遺伝子が Gutman (1989) により同定された。1989年にアメリカでは VRE が院内感染患者から分離され、この症例は重篤で治療が困難であった。そして、直後にアメリカの病院に広まった。しかし、ヨーロッパでは VRE の感染率は低い状態で推移している。

この VRE がどこから来たのかが大きな問題となった。1989年からの研究報告の概要を表1に整理した。即ち、アメリカでは代表的なヒトの院内感染原因菌であるが、ヨーロッパでの院内感染によるヒトの発症は限られている。アメリカで分離される株は ampicillin と gentamicin に高度耐性であるが、ヨーロッパ分離株では ampicillin と gentamicin に感受性であることが多い。アメリカでの VRE は病院内のみで自然界に蔓延することはなく、動物から分離されることも無かった。一方、ヨーロッパでは健康なボランティアも VRE を保菌しており、動物からも分離されている。アメリカの動物には avoparcin が使用されていないが、ヒトの下痢症に経口用 vancomycin が多量に使用されている。しかし、ヨーロッパでは動物に avoparcin が過去に使用されており、ヒトに vancomycin と teicoplanin が用いられている。非常に興味深いことに、アメリカでは *VanA* 遺伝子と *VanB* 遺伝子を保有する株が分離されているが、ヨーロッパでは動物においては *VanA* 遺伝子保有株のみが分離されている。即ち、アメリカでは avoparcin の使用経験は無いがヒトでの VRE 感染があり、ヨーロッパでは avoparcin が使用されてい

表1 VREに関するアメリカとヨーロッパの比較

	アメリカ	ヨーロッパ
ヒトでの発病	代表的な院内感染症	限られた症例
他薬剤に対する感受性	ampicillin, gentamicin にも高度耐性	ampicillin, gentamicin には感受性株が多い
健常ボランティアからの分離	無し	保菌有り
動物からの分離	無し	有り
動物への avoparcin 投与	無し	有り
ヒトへの vancomycin 投与	下痢症に多量使用	vancomycin, teicoplanin 使用
遺伝子型	<i>VanA</i> , <i>VanB</i>	動物では <i>VanA</i> のみ

たがヒトでの VRE 感染は抑制されている。アメリカとヨーロッパでは VRE のヒトに対する病原性や発生頻度も異なっており、分離菌の遺伝子型も異なっている。

ヒトと動物のかかわりについてのヨーロッパでの研究

ヒトと動物の体内に同じ細菌が生存するかの問題に関連する研究がヨーロッパでなされており、ここでは二つの研究を紹介する。クローンレベルの研究として、Van den Bogard (1997) は七面鳥とその農場従事者の体内に同じ菌が存在することを報告している。また、Descheemacker (1999) の報告は非常に興味深く、豚と同じ菌株が豚とは全く関係の無い都市に住んでいる健常人の体内にも存在したとのことである。この場合、直接的な証明はないがおそらく動物からヒトへ伝達したのであろう。

次に、遺伝子のレベルでの伝達についての研究である。Tn1546 が対象とされている。同一菌株であるかを検証するため遺伝学的研究がおこなわれている。3つの研究 (Jensen, 1998; Woodford, 1998; Willema, 1999) はヒトと動物の糞便から同じまたは類似した塩基配列の腸球菌を報告し、1つの研究 (Van den Braak, 1998) は異なった塩基配列の腸球菌を報告している。このことから、ヒトと動物で共通した vancomycin 耐性遺伝子を共

有している可能性が示唆されるが、どのような機序で伝播するのか、どこに潜んでいるのか等は明らかではない。

ヨーロッパでは 1996 年に avoparcin の使用が禁止された。その 2 年後にブロイラーの VRE は若干減少したが消失したわけではない (Bager, 1999; Pantosti, 1999; Danmap, 1999)。これは、VRE の伝播やその耐性機構が複雑であることを示唆している。動物の体内における耐性菌の由来、即ち、如何にして発現し、何処に潜んでいるかという問題である。細菌の耐性は一般的な現象であり、細菌にとって耐性の発現は抗菌剤の影響から免れることができることを意味する。耐性菌は何処にでも存在し、いかなる抗菌剤も細菌の耐性化の対象となりうる。抗菌剤が動物に対して治療、疾病予防そして成長促進の目的で使用されており、これが大きな議論的となっている。耐性形質は消化器系等の生体内で、また環境の中で発現する。大部分の耐性形質は病原細菌よりも自然界に生息している細菌叢において出現している。

議論されている課題

動物におけるどのような抗菌剤、使用法が耐性菌の発現や伝播に影響を及ぼしているのだろうか。

1. 抗菌剤による選択が起こり易いのは次の様な場合である。

①腸、土壌や汚水等における発育阻止よりも低

濃度な抗菌剤の存在。

- ②長期間の継続した抗菌剤使用。
 - ③体内や環境中で不活化・分解し難い抗菌剤。
2. 全ての抗菌剤が同じではない。

よくマスコミ等では抗菌剤を一括りにして取り扱っており、消費者も抗菌剤を悪魔の一つの様に考えていることがあるが、これは科学的ではなく大きな間違いである。同系統の抗菌剤でも同じではなく、また投与対象動物種によってもその動態は異なり、研究などを行う時には、もっと焦点を絞り検討する抗菌剤を特定する必要がある。

必要な研究課題

いずれの抗菌剤も耐性菌を選択する可能性があることから、抗菌剤が生態系にどのような影響を及ぼすかは製薬業界にとって大きな研究課題となっている。現時点では未解明な種々の問題も今後明らかにされていくであろう。なお、次の事項について検討が必要である。

- ①耐性の選択に必要な発育阻止濃度よりも低い薬剤濃度の下限値について。
- ②種々の動物における抗菌剤の体内動態と薬効

の特徴について。

- ③生態学上重要な環境における抗菌剤の分布について。
- ④耐性が突然変異か伝達性であるかについて。

耐性の伝達について

耐性菌は動物や人間に定着・増殖するが、多剤耐性菌あるいは防腐剤、バクテリオシンや光線に対して耐性を持っている菌はより生存の確率が高まる。さらに、耐性の遺伝子は伝播し、また独自に組換えを行っており、そのメカニズムとしてプラスミド、トランスポゾン、ファージ変換、形質転換、プラスミドの可動化等が知られている。

耐性菌の伝達の経路は多岐にわたっており、原因食が特定された食中毒の様に単純な経路によることはまれであり、複数の中間過程を介して伝達していることが多い。汚染が農場の家畜からヒトの食卓にどのようにして伝播されるかを考えると、動物、環境、設備、と殺業者、消費者、調理過程、食事等の様々な中間要因がある。これまで、動物からヒトへの伝達のみを話してきたが、伝達はサイクルでありヒトから動物への伝達もあり得る。

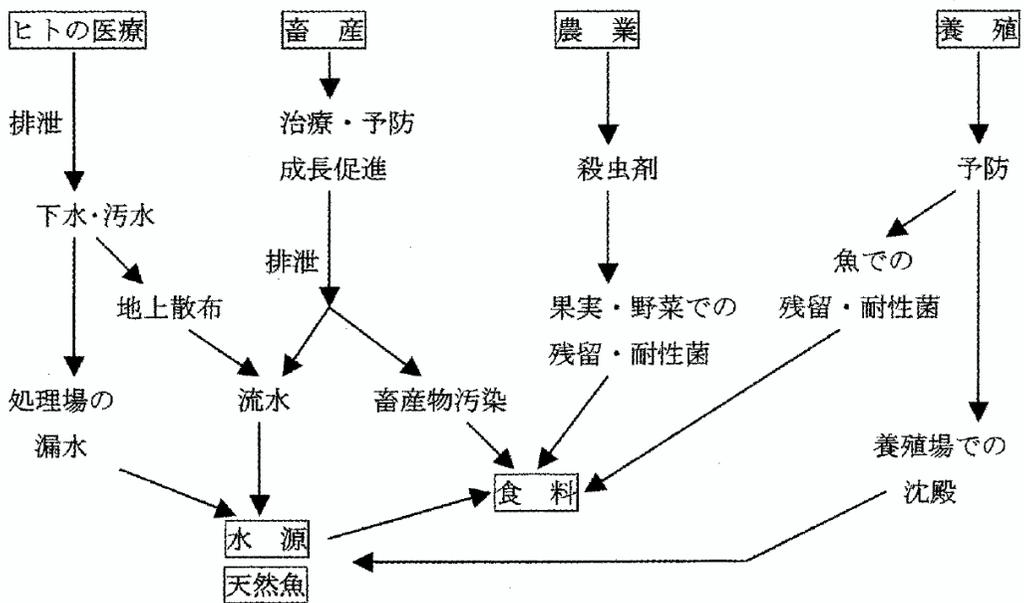


図1 耐性の伝達に係わる経路 (After C. Willis, 2000)

耐性の伝播サイクルの全体像を考えると、図1のようになる。ヒト医療における使用、畜産における治療・予防・成長促進の目的での使用、農業及び水産養殖で使用された抗菌剤の影響が多くの中間過程を介して全て食料に及んでいる。

ceftriaxon 耐性のサルモネラ

最近、ceftriaxon 耐性のサルモネラが問題として浮上しており、FDA 及び USDA も関心を寄せている。それらの耐性サルモネラから、ヨーロッパでは基質特異性拡張型 β -Lactamases (ESBL) が、アメリカでは Amp.C β -Lactamases が検出されている。それらの酵素をコードするプラスミドが15年も前にヒト由来の肺炎桿菌、更に腸内細菌から検出されている。そして、最近、動物から同じ耐性を持つサルモネラが分離された。この15年間の間にヒトの細菌から動物の細菌へ、そしてヒトの細菌に伝達が行われていたと思われるが、それを裏付ける成績は無い。多くの経路があると考えられる。

動物由来細菌のヒトにおける定着・増殖を調べることが出来れば、耐性遺伝子がどの様に広がるかを明らかにすることが可能となる。しかし、宿主と細菌の特異性についてはほとんど解明されていない。グラム陰性菌は陽性菌に比べヒトに定着・増殖し易いようである。一方、まだ断言はできないが、グラム陽性球菌は動物種による定着の特異性は高いようである。

問題解決の為に何をすべきか

重要なことは科学的な裏付けによる合意と決定であり、感情に流されてはならない。しかし、世界のある地域ではあまり科学的ではなく、その時の感情、心理的観点による決定もある。

問題を解決する決定は、以下の科学に基づいたものにすべきである。

1. リスク分析—健康と細菌の係わり。例えば、ある地域の病院に入院している患者の何%が特定の病原菌や耐性菌に感染するかを予測する。
2. ヒト及び動物における耐性菌調査システムを

確立する。

3. 抗菌剤のヒト及び動物に対する責任ある使用と使用量。
4. 抗菌剤の使用に関しては複雑な問題があることを消費者をも含め理解せねばならない。
5. フィードバックシステムの確立が必要—何かの施策が行われれば、その結果をみてその施策が正しかったかを確認する。

耐性菌の広がり

耐性菌が急速に拡大することがヒト及び動物においてみられることがある。突然変異が如実な例であり、選択要因の存在する状態で単一のクローンが急速に伝播することが、pefloxacin とブドウ球菌で示されている。

しかし、ほとんどの耐性菌の増加は緩慢である。これは、その存在が明らかになるまでの潜伏期間が長く、問題解決を難しくしている。例えば、vancomycin 及び avoparcin 耐性の腸球菌がヒトの感染症に関与していることが明らかになり、それを医師の間で問題となった後に追跡調査がなされており、問題解明を難しくしている。

抗菌剤の使用を中止しても、直ちに耐性菌が減少し、細菌の感受性が取り戻されるというのではなく、2~3年のズレがみられる。アイスランド、フィンランドやデンマークにおける成長促進用抗菌剤の使用中止においても、その効果が見られるまでに時間を要している。抗菌剤の使用と耐性菌の出現の間には多くの要因が関与しており、この要因が多いほど、抗菌剤の使用を中止しても効果が現れるのに時間を要する。

抗菌剤使用中止後における耐性菌の緩慢な減少又は減少しない要因

1. 多剤耐性菌：多剤耐性菌は複数の抗菌剤が存在する環境で生存するのに有利で、新たな耐性を獲得する可能性が大きく、交差耐性等による群としての選択の可能性がある。
2. 耐性の安定性：耐性化によって適合性を失うわけではない。もし、適合性を欠落しても突然

変異により補完され、安定性が持続する。

3. 耐性菌の保菌者は長期間保菌を続ける。
4. 限度がある感受性菌株の流入：耐性菌の減少は耐性菌と感受性菌の存在比率の変化によることの方が耐性遺伝子の消失による場合よりも大きな要因となっている。従って、感受性菌が多量に入り込んでくれば耐性菌とのバランスは変化するが、感受性菌の侵入が少なければ耐性菌の比率は変動し難く、耐性菌の減少には時間を要する。

最後に

1. 耐性菌株の由来は多種多様であり、一つの系列ではない。
2. ヒト、動物及び環境間で細菌・遺伝子の膨大な自然界の交流・循環が行われている。
3. 菌剤、伝達経路、耐性メカニズム等について

の調査と科学的な研究が必要である。

4. 様々な目標を持ち施策を講ずるにはネットワークが必要であり、可能な限り施策を纏めていく必要があり、施策の結果を評価することも必要である。即ち、どの様な問題が発生しているかを明確にし、実態の調査並びに伝達経路を調べ、科学的な結果に基づき、問題源の抗菌剤や使用法等を明らかにしたうえで、施策を講ずるべきである。施策は単に問題となる抗菌剤の使用を止めればよいととう単純な発想ではなく、様々な要因が関与していることを熟知し、家畜衛生、公衆衛生等様々な幅広い観点から検討されるものでなければならない。

地球上から抗菌剤を無くすことも、耐性菌を皆無にすることも出来ない。そのことを理解し、抗菌剤の使用を抑制し、対策を講ずるべきである。

Transfer of Antimicrobial Resistance from Animals to Humans

Jacques ACAR

Universite Pierre & Marie Curie, France

The transfer of bacteria from food-animals to humans has been well established, mainly for gram-negative bacteria: *Salmonella*, *E.coli*, *Campylobacter*. These bacteria are known to originate from food-animals which is their main reservoir. In the situation of a patient infected with such bacteria, the animal origin is implied.

Salmonella, *E.coli* and *Campylobacter* can be resistant to antibiotics. The transfer of resistant strains is part of the risk in food-borne illnesses. The increase of strains harbouring multiple resistance to antibiotics useful for human infections recently raised a deep concern among the medical community who have urged the development of studies aimed to limit the spread of resistant strains from animals to human. Moreover, few studies suggest that resistance genes may spread by themselves from the original resistant clone to a sensitive one. The transfer of resistance genes can occur between strain of different species, and is mediated by different mechanisms.

The transfer of bacterial clones among living beings is coupled with another system of transfer which involves resistance genes (e.g., epidemic plasmids). Follow-up of this double circulation (of resistant bacteria and genes) has benefited from developments in molecular biology. Accurate characterization of strains and sequences of the DNA governing the resistance traits offered new ways of understanding the phenomenon of transfer of resistant bacteria from animals to humans.

Currently, this phenomenon has generated an infinite number of controversies that needs to be addressed by a large number of scientific studies. Some of the controversial subjects include:

The role of the different modes of usage of antibiotics in animals. This is critical in the emergence and increased number of resistant strains among pathogens, commensals and environmental bacteria of food-animals. In addition to these, a number of other issues must be considered: duration of treatment, number of animals treated, the antibiotics concerned and the other antibiotics used at the same locale, their stability in the environment, the bacterial species and the animal species.

The innumerable pathways which enable bacteria to spread between animals and humans and vice versa. From the living animals to the contaminated food on the table of the consumer, there are many opportunities for contamination and transmission. This brings into question the idea of contamination necessarily originating from the animal reservoir, and calls for very careful studies to clarify it. Such studies are particularly difficult when the resistance genes, rather than the strains, were tracked down.

The colonization of human beings by animal bacteria. Gram-positive organisms seems to spread differently than gram-negative. The factors in the host specificity of bacteria are for the most part unknown.

The factors to be taken into account when trying to measure the problems by a risk analysis study, specifically when it is applied to resistance traits. Multiple resistance raises a difficult question since antibiotics other than those immediately concerned can be responsible for co- and cross-selection.

The information needed to asses and follow the resistance problems. This is dependent on surveillance systems and records of the antibiotic consumption in humans and animals. Most countries have not yet established the surveillance. Moreover, the methods of comparison and interpretation of the results are not yet operational.

The factors which may explain an increase or a decrease in the prevalence of resistant bacteria. These were recently investigated to determine the strength of their link to the use of a particular antibiotic.

Many other questions are raised in accordance with the concern for decreasing or containing antibacterial resistance. Environmental ecosystems, animals and human are very intimately linked through a bacterial circulation that we are just beginning to understand.

Specific studies, basic and applied, coupled with bacterial surveillance systems and a more responsible use of antibiotics should generate feed-back and deliver clues. Such clues will be essential in making public health and political decisions and in adapting and up-dating guidelines for a better protection of the consumer and the global community.

(本論文は特別講演における講演及びスライド原稿を基に事務局で作成したものであり、英文抄録は講演要旨の転載です。)

討 論 (座長：小久江栄一，農工大)

質問 (小野浩臣，日獣畜大)

① R 因子保有大腸菌のヒトへの影響に関する論文報告数が減少している。このことは、ヒトへの影響がないと理解されたためか。

②耐性を誘発する濃度とはどの程度か。

③動物由来 VRE がヒトに定着したとの文献はあるか。

答 (Jacques ACAR)

①菌の R 因子は伝播する。しかし、大腸菌よりもサルモネラの方が大きな問題であったためである。

②動物での avoparcin は低濃度である。アメリカで

のヒトへの vancomycin 投与は高濃度といえる。

③ブラジルで動物由来株をヒトの腸に定着させようと実験がなされた。定着は短時間であった。しかし、その時間は遺伝子が伝達するのに十分なものである。

質問（八木澤守正，日本抗生学協）

ヨーロッパとアメリカにおける VRE 出現原因の違いは、アメリカにおいてヒトに膨大な量の vancomycin が経口投与されているためか。

答（Jacques ACAR）

そう思う。アメリカでは病院内での下痢を防止する目的で多量に経口 vancomycin が使用され、その結果 VRE が顕在化したと思われる。最近ではアメリカでも下痢防止にメトロニタゾールを使用するようになってきている。アメリカの VRE は単一クローンが伝播しているが、ヨーロッパでは多種のクローンが存在している。

質問（藤倉孝夫，日本シルバーボランティア）

開発途上国ではヒトの下痢に対して抗菌剤が使用されているが、家畜に対しては経済的理由から抗菌剤がほとんど使用されていない。しかし耐性菌が分離されるが、これについての見解をたずねたい。

答（Jacques ACAR）

私も途上国で同様な経験をしている。途上国ではヒト→下水→動物のサイクルができ易いことも一因と考えられる。

質問（藤倉孝夫，日本シルバーボランティア）

アメリカの VRE をみても、ヒトでの耐性菌調査が必要と考えられるが、今後どの様に進められるのか。

答（Jacques ACAR）

WHO が率先して調査することになる。アメリカでは動物を含む多くの調査がなされている。分子疫学的調査も重要である。

特集：動物由来薬剤耐性菌の現状

A Symposium : The Present Status of Antibiotic-Resistant Bacteria Isolated from Animals

今回のシンポジウムにあたって

小久江栄一（動物用抗菌剤研究会 理事長）

今年は、「動物由来薬剤耐性菌の現状」をスローガンにして、5人の先生に動物や魚由来の耐性菌について、お話いただくことになりました。いずれの方々も、それぞれの分野で当代最も活動されている先生方です。

薬剤耐性菌については、従来からこの研究会で何度か取り上げられてきましたが、今回は畜産動物での耐性菌問題に加えて、ペット動物や魚類における耐性菌の問題をとりあげたところが、新機軸です。特にペット由来の耐性菌については、最近、欧米でも問題にされており、その使用実態の調査が手広く始まっています。また魚類での抗菌剤使用による耐性菌発現については、魚類養殖の先進国として、日本が世界に先駆けて取り組まな

ければいけない問題と思います。いずれも今後の我が研究会の背骨になるテーマでしょう。

新理事会が一本立ちして初めてのシンポジウムですが、これらは平成12年度の新規事業計画にある、「犬および猫における抗菌剤の使用実態調査」と、「抗菌剤耐性菌の公衆衛生に及ぼす影響の検討」に則って、理事会で協議・採択されたものです。この新規事業計画は、昨年度までの理事会が高橋貢前理事長のもとに原案を作り、新しい理事会に引き継がれたものであります。今後とも、前理事会の先生方の努力を無にしないように、抗菌剤使用について、科学的な建前ではない本音の討論ができる場を提供したいと思っています。