

予防獣医学系専門部会ワークショップ

3月30日(日) 13:00~16:00 弥生講堂

日本の薬剤耐性菌モニタリング体制

-その確立への課題-

P-W-1 - 6

3月30日 13:00 -16:00

澤田拓士 (日獣大)、高橋敏雄 (動薬検)

P-W-1 薬剤耐性菌の現状と問題点
渡辺治雄¹

(¹ 感染研・細菌第一部)

P-W-2 諸外国の薬剤耐性モニタリングシステムと我が国の動物モニタリングシステム
田村豊¹

(¹ 農水省・動薬検)

P-W-3 ヒトにおける抗菌薬感受性サーベイランスの現状と課題
八木澤 守正¹

(¹ 日本抗生物質学術協議会)

P-W-4 我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング技術とその問題点
江口正志¹

(¹ 動衛研・疫学研部)

P-W-5 新しい耐性菌モニタリングシステムの展望：迅速簡便なゲノム解析による耐性菌出現の予測
堀田国元¹、土崎尚史¹、石野敬子¹、石川淳¹

(¹ 感染研・生物活性物質)

P-W-6 薬剤耐性菌モニタリングに関する関係機関の連携強化について
加地 祥文¹

(¹ 厚労省・健康局)

総合討論：日本で耐性菌モニタリングシステムを構築するための課題

P-W-1 薬剤耐性菌の現状と問題点

渡辺治雄¹

(¹ 感染研・細菌第一部)

菌感染症の治療における抗菌薬の貢献は多大のものがある。特に20世紀後半における感染症の制御、特に治癒率の向上に果たしてきた役割は人類の大きな財産といえる。その一方で、耐性菌の出現により治療を困難にし、結果的には感染症の発症率をコントロールできないような状況ができてきているのも事実である。それを解除するために、抗菌薬の適正使用が叫ばれてから久しい。抗菌薬による選択圧が働く限り、それから逃れようとする菌が耐性機構を獲得していくのは進化の理論からすれば自然のことなのであろう。その耐性という変異の速度を遅くさせる努力を我々人類がしない限り、耐性菌に覆い尽くされてしまうのであろう。現在問題となっている耐性菌の現状を分析し、今後の対応について考えてみたい。

新しく開発された抗菌薬が使用されるにつれ、それに対する耐性菌が出現してきている。現在臨床的に問題となっている耐性菌は以下のものである。

1) 基質拡張型 β -lactamase(ESBL), 2) metallo- β -lactamase, 3) バンコマイシン耐性の腸球菌(VRE) 及びバンコマイシン耐性 MRSA, 4) ニューキノロン系薬剤に対する耐性菌, 5) アミノグリコシド系薬剤に対する耐性菌など各種の耐性機構を持つ菌が存在している。それらの耐性菌の発生をコントロールするためにいくつかの方策が考えられる。

1) サーベイランスにより得られた情報を提供し、医療従事者に実態を理解してもらう。ヒトの治療への抗菌薬の適正な投与法に対する指針を作成する。

2) 予防医学の重要性を普及させる: ワクチン等による感染予防法の開発。

3) 人畜共通感染症に関与する菌に耐性菌を作らないような努力を行う。

P-W-3 ヒトにおける抗菌薬感受性サーベイランスの現状と課題

八木澤 守正¹

(¹ 日本抗生物質学術協議会)

ヒト医療におけるサーベイランスの目的は多様であり、検体収集や感受性測定法及び実施頻度などが相違している。感受性試験の本来の目的は、個々の患者の感染症に対する最適な抗菌薬を選択することであり、迅速性と明解な結果の提示が求められる。それゆえ、日常的な検査室データは、各種の観点からの解析に耐え得る疫学的情報とはならず、科学的なデータの集積には経費と検査室の体制を考慮したサーベイランスを構築する必要がある。

国内で実施された大規模なサーベイランスには以下のようなものがある。(1)「抗生物質感受性状況調査報告」; 1992~1999年の8年間、全国の300床以上の350~590医療機関における58,000~95,000株のデータを蓄積、(2)国立感染症研究所による全国規模のサーベイランス; 1997~2000年は厚生科学研究としてシステム構築、2001年度より「院内感染対策サーベイランス」として実施、(3)各科領域の全国主要機関による共同研究; 収集菌株を特定の機関が一括して、多数の抗菌薬に対する感受性試験を実施、(4)製薬企業又は受託検査機関による調査; 独自に臨床分離株を収集し、特定の抗菌薬に対する感受性試験を実施。

国外の大規模なサーベイランスには、EUの27カ国970医療機関をネットするEARSS、アメリカ・カナダなどの国家レベルのINSPEARやCROSSなどがあり、世界規模で抗菌薬の開発・販売を行なっている国際製薬企業では、当該抗菌薬の優位性を確認するためのサーベイランスを実施している。

それら国内外のサーベイランスの現状を紹介し、今日のヒト医療におけるサーベイランスの課題について論じる予定である。

P-W-2 諸外国の薬剤耐性モニタリングシステムと我が国の動物モニタリングシステム

田村豊¹

(¹ 農水省・動薬検)

最近、ヒト医療における薬剤耐性菌問題の原因が食用動物に抗菌性物質を使用することにあるとの観点から盛んに議論されている。しかし、ヒト由来薬剤耐性菌の出現と食用動物への抗菌性物質の使用との因果関係を明確な根拠に基づき明らかにした成績はなく、その一因として科学的な薬剤耐性モニタリング成績の欠如が指摘されている。世界保健機構(WHO)や国際獣疫事務局などの国際機関は、この問題を国際的な観点から捉えようとして、科学的に比較可能なモニタリングの実施を勧告している。

現在、各国のモニタリングシステムとしては、欧州連合(EARSS)、WHO(WHONET)、デンマーク(DANMAP)、米国(NARMS)などが機能的に活動している。これらのシステムでは、医療を始めとして食品及び家畜衛生分野を取り込んだ総合的なものとなっている。

一方、我が国ではそれぞれの分野が独自にモニタリング体制を構築している。家畜衛生分野では国際動向に対応して平成7年から実施していた家畜由来病原菌の薬剤耐性調査に加え、平成11年から食品媒介性病原菌(サルモネラ、カンピロバクター)と指標細菌(大腸菌、腸球菌)の調査を実施している。

そこで本ワークショップでは、諸外国のモニタリングシステムの概要を紹介するとともに、我が国の家畜衛生分野での取り組みを紹介したい。

P-W-4 我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング技術とその問題点

江口正志¹

(¹ 動衛研・疫学研部)

現在、我が国の家畜衛生分野においては薬剤耐性をモニタリングするための技術、すなわち薬剤感受性試験法は統一されておらず、様々な方法で感受性が測定されている。また家畜、畜産物などの国際的な移動が活発になるに伴い、耐性菌に対する脅威が国際的になっているにもかかわらず、薬剤耐性は必ずしも同じ物差しでモニタリングされていない。国内的にも国際的にも得られた成績の相互比較を簡単に行えないのが現状である。

薬剤感受性は寒天平板希釈法(動物用抗菌剤研究会法、日本化学療法学会法、NCCLS(米国臨床検査委員会)法など)、液体希釈法(日本化学療法学会法、NCCLS法など)、ディスク法(NCCLS法(KB法)、1濃度法、3濃度法など)など様々な方法で測定されている。特に操作の簡便さからディスク法が多用されているものの、我が国で利用できるディスク法はその検査結果(阻止円の大きさ)の判定基準が、我が国で分離された家畜由来細菌及び家畜疾病に対する効果と関連する臨時的なブレイクポイントに基づいて設定されていないという欠点がある。この点を含め、薬剤耐性モニタリング技術の問題点を総括する。

一方、世界的にはNCCLS法が主流になりつつあることから、動物用抗菌剤研究会では2002年8月にMIC測定法標準化委員会を設け、家畜衛生分野における感受性試験法について議論を進めてきている。その中ではNCCLSが提唱する寒天平板希釈法を家畜衛生分野の薬剤感受性試験標準法とし、併せて液体希釈法も標準法とする方向で検討されている。なお、ディスク法については先ず臨床的ブレイクポイントを検討、設定する必要があることから、今後の検討課題とする方向である。

P-W-5 新しい耐性菌モニタリングシステムの展望：迅速簡便なゲノム解析による耐性菌出現の予測

堀田国元¹、土崎尚史¹、石野敬子¹、石川淳¹
(¹感染研・生物活性物質)

耐性菌に関する従来の調査研究は、臨床から分離される耐性化菌株の同定と出現頻度・分布、耐性機構の解明などからなっているが、今後はゲノム情報を基にした遺伝子の調査研究・モニタリングが重要性を増すものと思われる。ここでは、抗 MRSA 剤として臨床使用されているアルベカシン (ABK; 90 年認可) の耐性に関連して我々が展開しているアミノグリコシド (Kanamycin 系や Gentamicin 系) 耐性 MRSA の遺伝子モニタリングとモデル実験による耐性菌出現予測に関する調査研究について紹介する。

耐性菌のモニタリングでは調査標的を定め、数多くの菌株を短時間に解析する必要がある。そこで我々は、黄色ブドウ球菌 (MRSA および MSSA) において数種の遺伝子を標的として選択し、それらを一度に検出できる Multiplex Colony Direct PCR 法を確立してモニタリングするとともにその結果をデータベース化して解析した。70 年代末～02 年の数百菌株を調べた結果、臨床で支配的な宿主株が経年的に変遷していること、保持する耐性遺伝子 (アミノグリコシド修飾酵素) プロファイルに特徴があり、耐性パターンとの明瞭な相関性があることが明らかとなった。ABK 耐性因子に関しては、認可以前の菌株での率が高く、その後経年的に低下傾向にあり、今後も耐性化の進行は低く推移すると判断された。

一方、未知の ABK 耐性化を予測するモデル実験として、外来遺伝子の伝播を考えて黄色ブドウ球菌以外の酵素を用いて MRSA では未報告のアセチル化を検討した結果、ABK アセチル化物は抗菌活性を保持することが判明し、MRSA がアセチル化酵素遺伝子を獲得しても ABK 耐性化できないと判断された。

P-W-6 薬剤耐性菌モニタリングに関する関係機関の連携強化について

加地 祥文¹
(¹厚労省・健康局)

薬剤耐性菌の問題は、広い分野にわたる複雑な問題である。院内感染の問題でもあれば、食肉汚染菌の問題でもあり、医療の問題でもあれば、畜産の問題でもある。薬事法上の問題にもなり、食品衛生法上の問題にもなっている。そして薬剤耐性菌は、家畜、家禽の腸内から、人々の食卓、生活環境、病棟、手術室までその生息域がまたがっている。さらに、人及び物流の広域移動化は、外国での問題ではおさまらず、我が国だけの努力で解決するものでもない。

従来、動物側の研究者は動物にとって病原性のない菌や経済的損失の少ない菌について関心が少なく、動物の健康を守ること、農家の経済的損失にならないことが目的であり、そのための薬剤等の研究が行われてきた。また、人側の研究者は動物側でどのような研究が進められているかということに関心が薄かった傾向がある。

しかしながら、このように学際的な課題に対しては、省庁、学会を越えた情報共有、研究推進、連携が必須である。厚労省・感染研と農水省・動薬検とで始められた「技術連絡会議」は、国立衛研、都立衛研も加わり、回を重ねる毎に充実してきている。内容も単に耐性菌問題にとらわれず、食用動物の安全性確保や、ワクチン開発などにも及んできており、今後も耐性菌を中心として連携の輪と関心の対象がさらに広がっていくことが期待される。

今後、薬剤耐性菌問題については、技術連絡会議の成果をもとに同一の視点から、共通のツールを用いて、共通の課題解決に向けた努力が何より重要である。とりわけ公衆衛生上の広範囲で複雑なこの問題の解決には技術的に同一手法を用い同じ土俵で議論する必要がある。関係機関のさらなる参加と問題解決への実戦活動が期待されている。