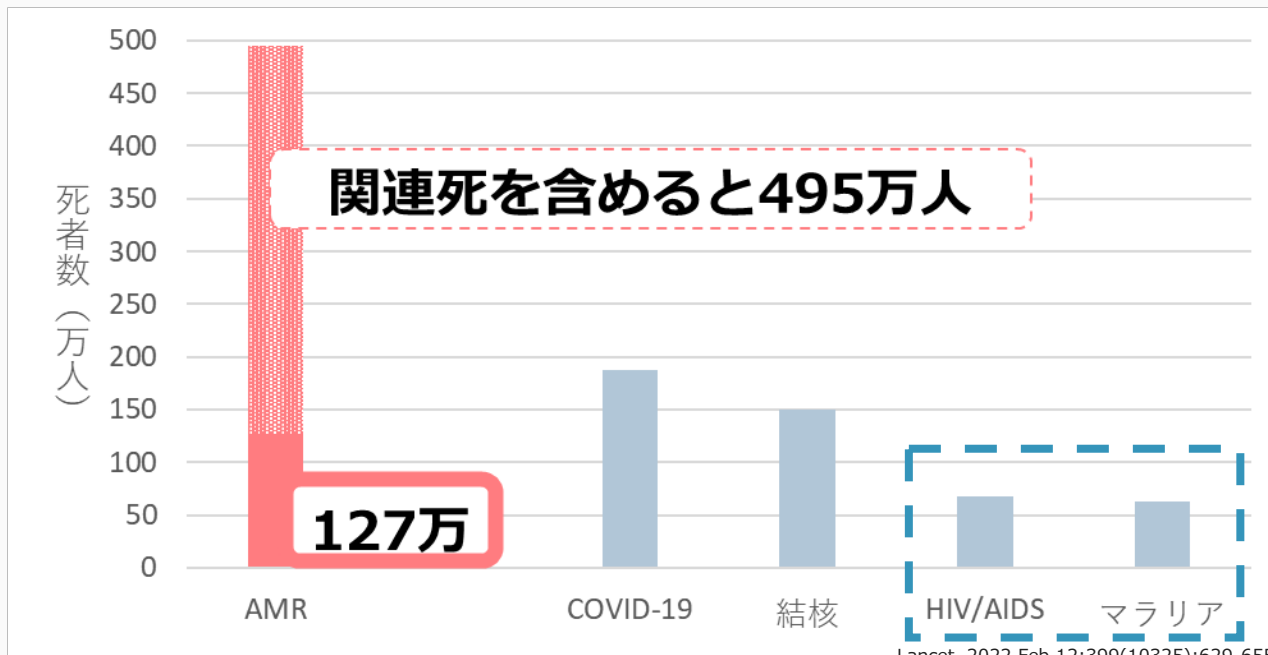


耐性菌の輸入

国立国際医療研究センター病院

大曲 貴夫

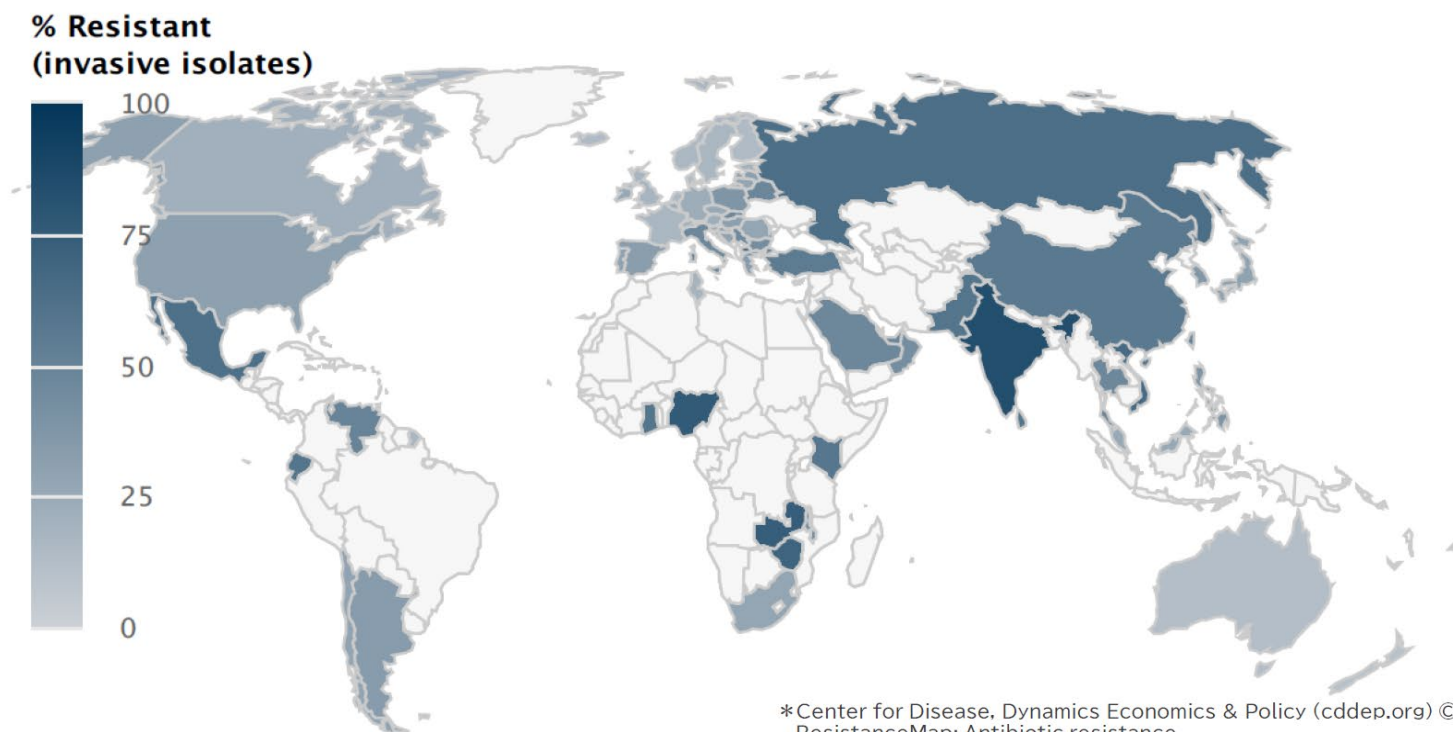
世界の現状（2019年AMR死亡）



全世界でAMR直接的原因で死亡
127万人(2013年の1.8倍)

大腸菌に占めるフルオロキノロン耐性の割合

他国の問題に見えても、ビジネスや旅行などの人の移動や家畜の輸入などさまざまな理由で感染が拡大する可能性がある



*Center for Disease, Dynamics Economics & Policy (cddep.org) © Natural Earth
ResistanceMap: Antibiotic resistance.
<https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>

メディカルツーリズム

New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1) の報告

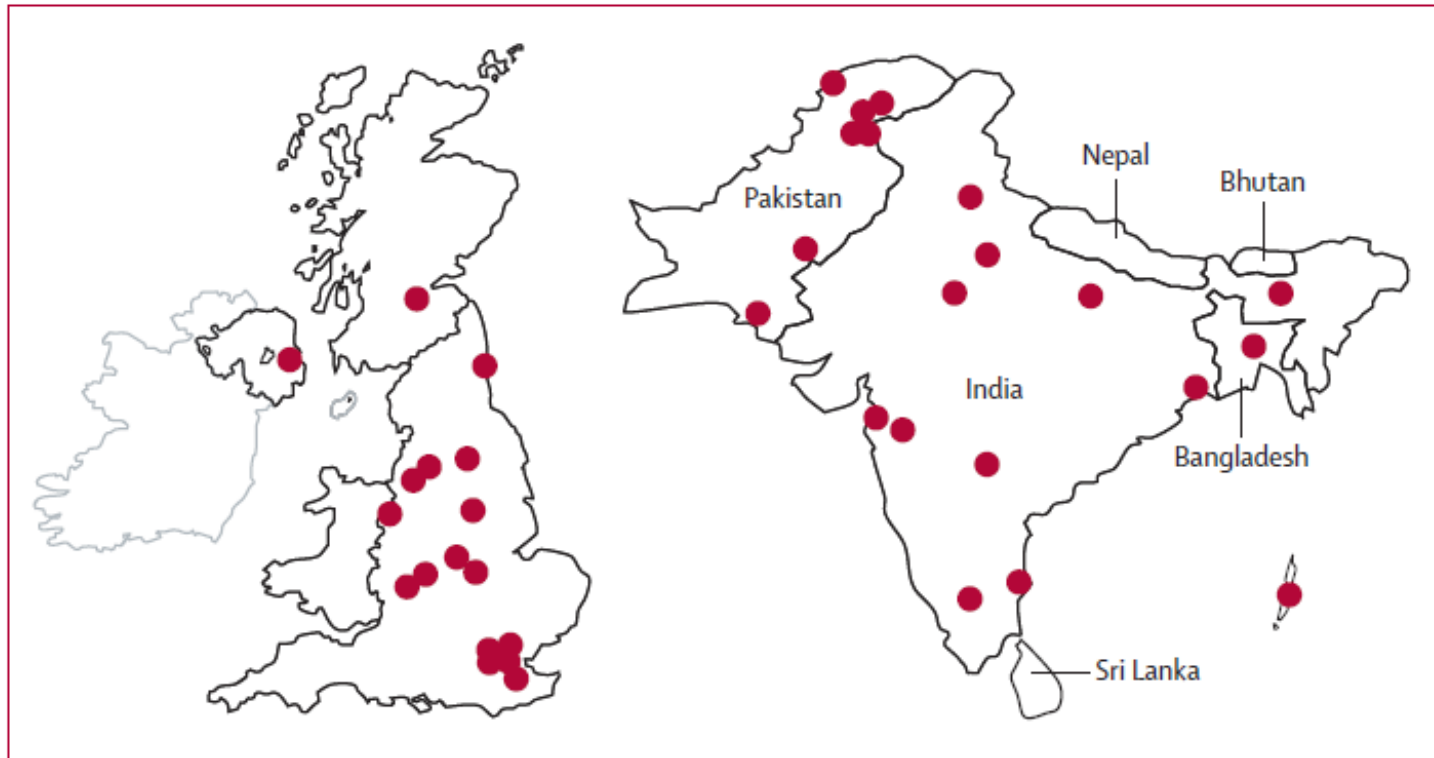


Figure 5: Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, Indian, Pakistan, and the UK

Lancet Infect Dis 2010;10: 597–602

海外傷病者の転送による耐性菌の輸入

4. 事案の経過

平成20年

10月20日 韓国で低血糖意識消失発作にて入院していた患者（66歳男性）が、福岡大学病院の救命救急センターへ搬送入院

31日 患者死亡（肺炎）

12月 1日 病院が救命救急センターで多剤耐性アシネトバクター・バウマニ感染患者の散発を確認

日本での持ち込み事例からのアウトブレイク

- **韓国からの持ち込み例を端緒とした多剤耐性*Acinetobacter baumannii*によるアウトブレイク事例**

海外搬送された重症患者の喀痰由来の多剤耐性菌が7名のICU患者に伝播

- **海外帰国患者よりカルバペネム耐性肺炎桿菌、多剤耐性アシネトバクターおよびVREが同時に検出された事例に関する報告**

欧州のICUより海外搬送となった重症患者よりKPC型カルバペネマーゼを有する腸内細菌科細菌や多剤耐性*Acinetobacter baumannii*が検出され、5名の保菌者を生じた

- **郡山市保健所管内におけるKPC型カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による院内感染事例**

3名のCRE感染症発生報告があり、KPC型と判明

→6例の感染者、16例の保菌者、保菌者には海外での手術歴ある患者がいた

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/365/dj3654.html>

<http://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1729-source/drug-resistance/idsc/iasr-in/4874-kj4141.html>

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2439-iasr/related-articles/related-articles-468/8621-468r07.html>

Clinical characteristics and risk factors for multidrug-resistant bacterial isolation in patients with international travel history

- 入院時 MDRO 陽性患者は 216 例中 77 例 (36%) であった。
- 便検体から検出された細菌の大部分は、広域β-ラクタマーゼ産生大腸菌 (ESBLEC) であった (n = 67 [89%]) 。
- ESBLECはアジアへの渡航歴のある患者の40%近くで検出された。
- アジアへの渡航は、あらゆる MDRO および ESBLEC 分離の独立したリスク因子であった。
- ESBLEC以外のMDRO分離では、海外での手術歴が検出の独立したリスク因子であった。

The incidence of VAP in ICU in Vietnam was high.

	VAP incidence in ICU
Vietnam	65/ 1000 ICU admissions
Japan ¹⁾	5-13/ 1000 ICU admissions

1) Estimated from 2015 JANIS Annual Report, 2) PMID: 15865552

Clinical and microbiological evaluation of ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit in Vietnam

Results:

- We identified 125 patients (137 episodes) with VAP from 1,699 admissions.
- The median age was 60 years (interquartile range: 48-70), and 68.8% of patients were male.
- Diabetes mellitus was the most frequent comorbidity ($N=35$, 28%).
- *Acinetobacter baumannii* was most frequently isolated in the first VAP episode ($N=84$, 67.2%) and was multiply resistant to meropenem, levofloxacin, and amikacin.
- The 30-day mortality rate was 55.2% ($N=69$) and higher in patients infected with *A. baumannii* ($N=52$, 65%).
- WGS results suggested a complex spread of multiple clones.

薬剤耐性菌はどこからくるのか

67歳男性

建築業の仕事のため
某国に渡航
重機落下によって
両足を骨折

右足のデブリドマンと
K-wire固定を実施し
PIPC/TAZやMEPMが
開始された

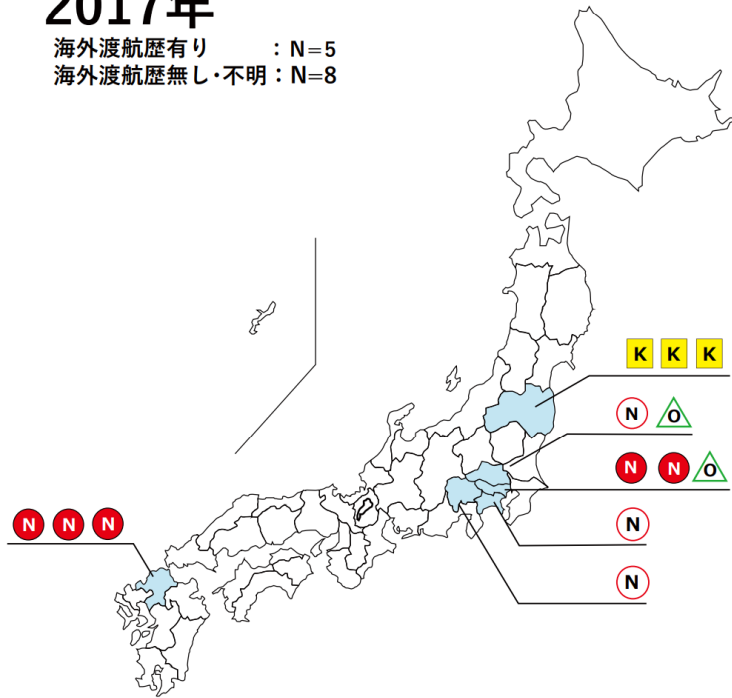
現地入院第9病日に
日本の医療機関へ転院

<i>Klebsiella pneumoniae</i> (足断端)					
抗菌薬	MIC	感受性	抗菌薬	MIC	感受性
ABPC	≥32	R	AZT	≥16	R
ABPC/SBT	≥32	R	MEPM	≥16	R
TAZ/PIPC	≥256	R	AMK	≥64	R
CEZ	≥32	R	GM	≥16	R
CMZ	≥64	R	LVFX	≥16	R
CTX	≥16	R	ST	≥4	R
CAZ	≥32	R	CL	≤1	S
CFPM	≥32	R	TGC	≥8	R

海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株

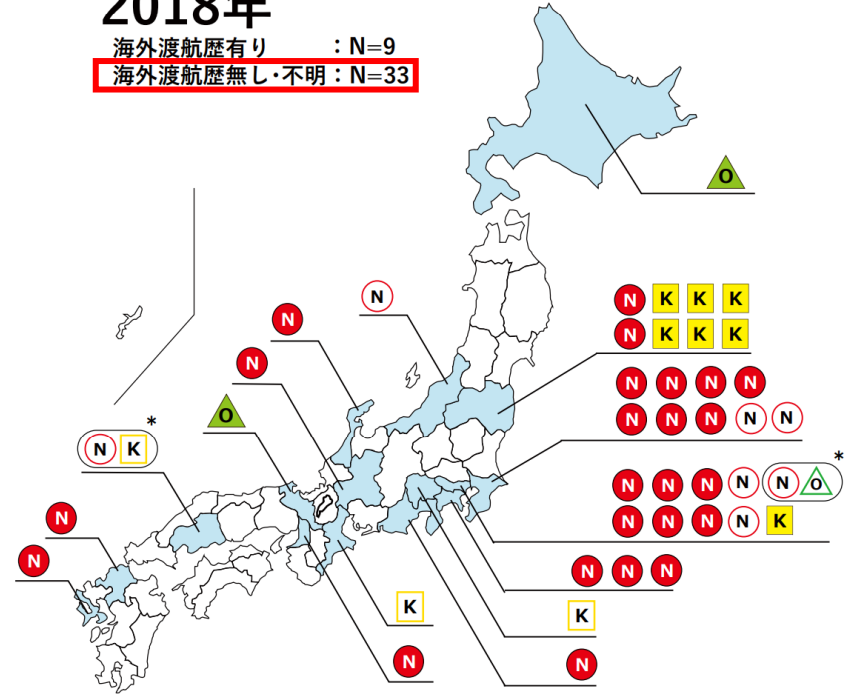
2017年

海外渡航歴有り : N=5
海外渡航歴無し・不明 : N=8



2018年

海外渡航歴有り : N=9
海外渡航歴無し・不明 : N=33



N NDM型 海外渡航歴無し・不明
K KPC型 海外渡航歴無し・不明
O OXA-48型 海外渡航歴無し・不明

N NDM型 海外渡航歴有り
K KPC型 海外渡航歴有り
O OXA-48型 海外渡航歴有り

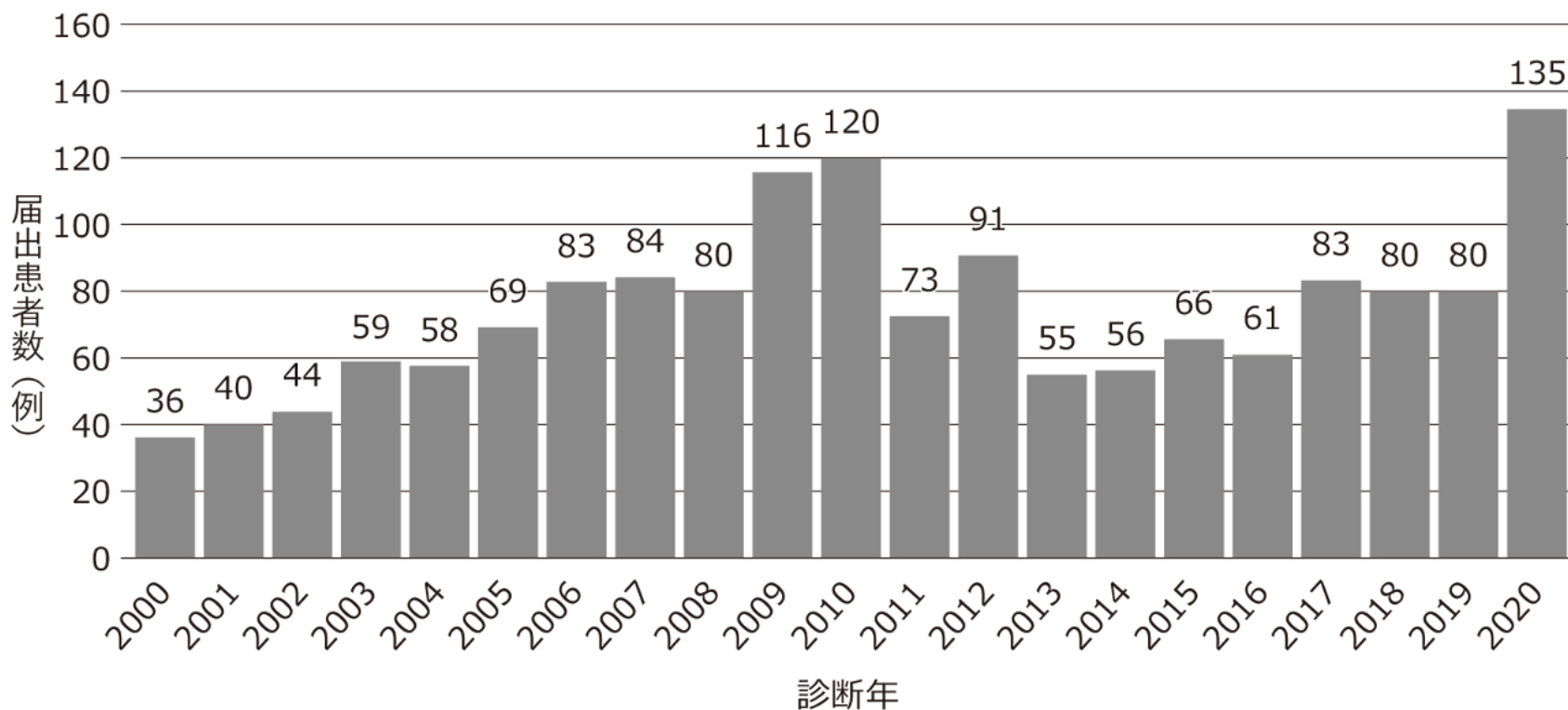


同一菌株

* 同一菌株が複数のカルバペネマーゼ遺伝子保有

2020年は、23株のうち18株(78.3%)が海外渡航歴のない患者より分離

感染症発症動向調査における バンコマイシン耐性腸球菌感染症の年別届出患者数 2000-2020年 (2021年1月25日時点)



pstS-null sequence typesの影響？

1. Saito, N., Kitazawa, J., Horiuchi, H. et al. Interhospital transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Aomori, Japan. *Antimicrob Resist Infect Control* 11, 99 (2022).
<https://doi.org/10.1186/s13756-022-01136-5>
2. Tokano M, Tarumoto N, Sakai J, Imai K, Kodana M, Kawamura T, Maeda T, Maesaki S. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Japan, 2007-2015: a molecular epidemiology analysis focused on examining strain characteristics over time. *Microbiol Spectr*. 2024 Jan 11;12(1):e0244423. doi:10.1128/spectrum.02444-23. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38100166; PMCID: PMC10783050.

84歳男性

- 既往歴・社会歴：特記事項無し
- X年4月にトルコ・エジプトへ15日間の旅行
- カイロ滞在中に、発熱・嘔吐・下痢・黄疸出現
- 現地医療機関で閉塞性黄疸・敗血症性ショックと診断
- 集中治療室に入室
- Meropenem, ciprofloxacin, metronidazole で治療
- 速やかに改善し8日目に日本の医療機関に転送

K. pneumoniae

- imipenem のMIC : 4 µg/ml
- 3,4世代セファロスポリン、levofloxacinに耐性
- Class A/D βラクタマーゼ遺伝子を複数検出
 - Class A: TEM-116, SHV-5, CTX-M
 - Class D: OXA-48

OXA-48 producer

- Class D- β -lactamase
- Hydrolyze β -lactams including carbapenems
- Spreaded in Europe
- Japan: Imported cases from South East asia

IASR Vol. 33 p. 336-337

症例1 67歳男性 発熱、左大腿部痛

【現病歴】

ベトナム出張2日目に溶連菌（GAS）による敗血症、多臓器不全を発症した。
現地病院で集中治療を受けた（透析、体外式膜型人工肺(ECMO)）

〈現地Day 22〉 ECMO挿入部の左鼠径に出血と仮性動脈瘤形成を来たし、
血行再建術を施行した。左鼠径部より多剤耐性アシネトバクター（MDRA）
と*Candida tropicalis*を検出し、メロペネムとコリスチンを開始した。

〈現地Day 36〉 当院にmedical evacuationとなった。

〈当院Day 1〉 MDRAによる感染性動脈瘤と肺炎、GAS敗血症に対してコリスチン+アンピシリン・スルバクタムを開始した。

〈当院Day 3〉 感染性動脈瘤の破綻出血と思われる造影剤漏出を認め、緊急バイパス術施行した。

同部位より*Candida tropicalis*を検出しミカファンギン開始した。

〈当院Day 11〉 同部位よりバンコマイシン耐性腸球菌(VanB遺伝子陽性)を検出しテイコプラニンを開始した。



〈Day 22〉 バイパス術施行部に再度感染性動脈瘤形成し再手術施行

〈Day 37〉 抗真菌薬をアムホテリシンBに変更したが感染コントロール不良のため左股関節離断術を施行した。

〈Day 43〉 創部感染が増悪しショックとなり、救命に至らず死亡確認



Acinetobacter baumannii
(喀痰、感染性動脈瘤)

抗菌薬	MIC	感受性
PIPC	≥ 128	R
CAZ	≥ 32	R
CFPM	≥ 32	R
MEPM	≥ 16	R
AMK	≥ 64	R
MINO	≥ 16	R
CL	≥ 16	R
LVFX	≥ 16	R
CPFX	≥ 8	R
ST	≥ 4	R

Enterococcus faecium
(感染性動脈瘤)

抗菌薬	MIC	感受性
PCG	≥ 16	R
ABPC	≥ 16	R
EM	≥ 8	R
MINO	≤ 1	S
VCM	≥ 32	R
TEIC	≤ 1	S
LVFX	≥ 8	R
LZD	1	S

VanB遺伝子陽性

Candida tropicalis
(感染性動脈瘤)

抗菌薬	IC50	感受性
MCFG	2	R
CPFG	4	R
AMPH	1	R
5-FC	0.25	R
FLCZ	8-16	R
ITCZ	0.25-0.5	R
VRCZ	1-2	R

High colonization rates of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Swiss Travellers to South Asia– a prospective observational multicentre cohort study looking at epidemiology, microbiology and risk factors

Esther Kuenzi^{1,2*}, Veronika K Jaeger^{2,3}, Reno Frei¹, Johannes Blum², Andreas F Widmer¹, Hansjakob Frey¹ and Christoph Hatz^{2,5}

Antimicrobials Increase Travelers' Risk of Colonization by Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae*

海外旅行が

RESEARCH

Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among Travelers from the Netherlands

Sunita Paltansing, Jesper Alex

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 2010, p. 3564–3568
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00220-10
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 9

Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with *Escherichia coli* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers[∇]

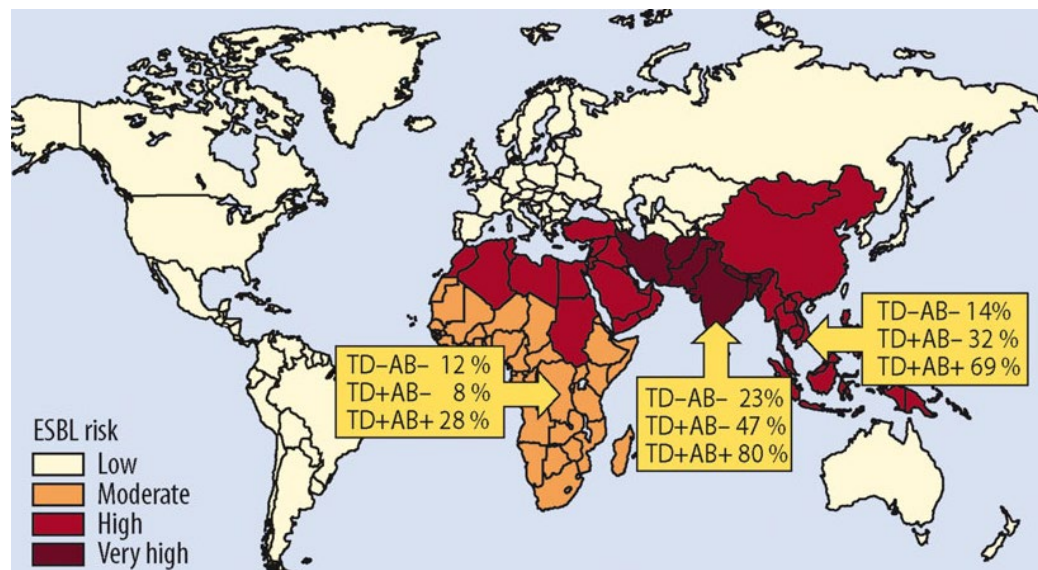
Thomas Tängdén,^{1*} Otto Cars,¹ Åsa Melhus,^{2†} and Elisabeth Löwdin^{1†}

Sections of Infectious Diseases¹ and Clinical Bacteriology,² Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden^{2,1}

³ Sari H. Pakkanen,³ Jukka Ollgren,⁶ Jenni Antikainen,⁵

Helsinki University Hospital, and Department of Clinical Microbiology, Health and Welfare, Helsinki, Finland

旅行者下痢症とESBL産生細菌の獲得



旅行者下痢症発症者

= 一般に高リスクな食生活

= 耐性菌保菌率が高くなる

さらに抗菌薬で選択圧がかかる

= さらに保菌率が高くなる

Kantele A, CID 2015

旅行者下痢症

Campylobacter jejuni

キノロン耐性 APMIS 115: 218-24, 2007

Salmonella Typhi

キノロン耐性 Clin Infect Dis 24:106-9, 1997

ESBL産生菌 Emerg Infect Diseases 15:1533-1535,2009

E. coli

NDM-1産生菌による旅行者下痢症（スペイン）

Antimicrob Agents Chemother. 2011 Sep;55(9):4402-4

Japanese woman in her mid-20: Treatment

- ESBL-producing *S. Typhi* or *S. Paratyphi A* have been reported rarely in Nepal and the Middle East.
- Potential increase in the plasmid-mediated spread of ESBL in *S. Paratyphi A* in the future would pose a threat to public health.

Minimum inhibitory concentrations of various antibiotics on *Salmonella enterica* serotype Paratyphi A isolated from a Japanese traveller returning from India, Japan, July 2013

Antibiotics	MIC (mg/L), interpretation result
Ampicillin	>16, R
Amoxicillin/clavulanic acid	=16, I
Cefotaxime	=64, R
Cefotaxime/clavulanic acid	=0.25, S
Ceftazidime	>16, R
Ceftazidime/clavulanic acid	=1, S
Ceftriaxone	>16, R
Nalidixic acid	>16, R
Ciprofloxacin	=0.5, I
Levofloxacin	=1, I
Azithromycin	=16 ^a
Aztreonam	>16, R
Trimethoprim/sulfamethoxazole	>2, R
Chloramphenicol	=4, S
Tetracycline	=2, S

- ***bla*_{CTX-M-15}**
- Plasmid-mediated quinolone resistance genes: not detected

Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis

Laura B Nellums, Hayley Thompson*, Alison Holmes, Enrique Castro-Sánchez, Jonathan A Otter, Marie Norredam, Jon S Friedland, Sally Hargreaves*

Findings

- We identified 2274 articles, of which 23 observational studies reporting on antibiotic resistance in 2319 migrants were included.
- The pooled prevalence of any AMR carriage or AMR infection in migrants was 25·4% (95% CI 19·1–31·8; $I^2=98\%$), including meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (7·8%, 4·8–10·7; $I^2=92\%$) and antibiotic-resistant Gram-negative bacteria (27·2%, 17·6–36·8; $I^2=94\%$).
- The pooled prevalence of any AMR carriage or infection was higher in refugees and asylum seekers (33·0%, 18·3–47·6; $I^2=98\%$) than in other migrant groups (6·6%, 1·8–11·3; $I^2=92\%$).
- The pooled prevalence of antibiotic-resistant organisms was slightly higher in high-migrant community settings (33·1%, 11·1–55·1; $I^2=96\%$) than in migrants in hospitals (24·3%, 16·1–32·6; $I^2=98\%$).
- We did not find evidence of high rates of transmission of AMR from migrant to host populations.

輸入食物を介する耐性菌の輸入

■ タイから輸入されたベビーコーンからと考えられる*Shigella sonnei*の集団感染

- 2007年： デンマークとオーストラリア
- 検出菌はアンピシリン、テトラサイクリン、ST合剤、ナリジクス酸、シプロフロキサシン、ゲンタマイシン、クロラムフェニコール、セフトリアキソンに対して耐性
- Euro Surveill 12:3279,2007
- Euro Surveill 12:3266, 2007

■ 輸入食肉からのESBL産生菌検出

- プラスミドを介してヒトの*E. coli*に耐性遺伝子が伝播されている？

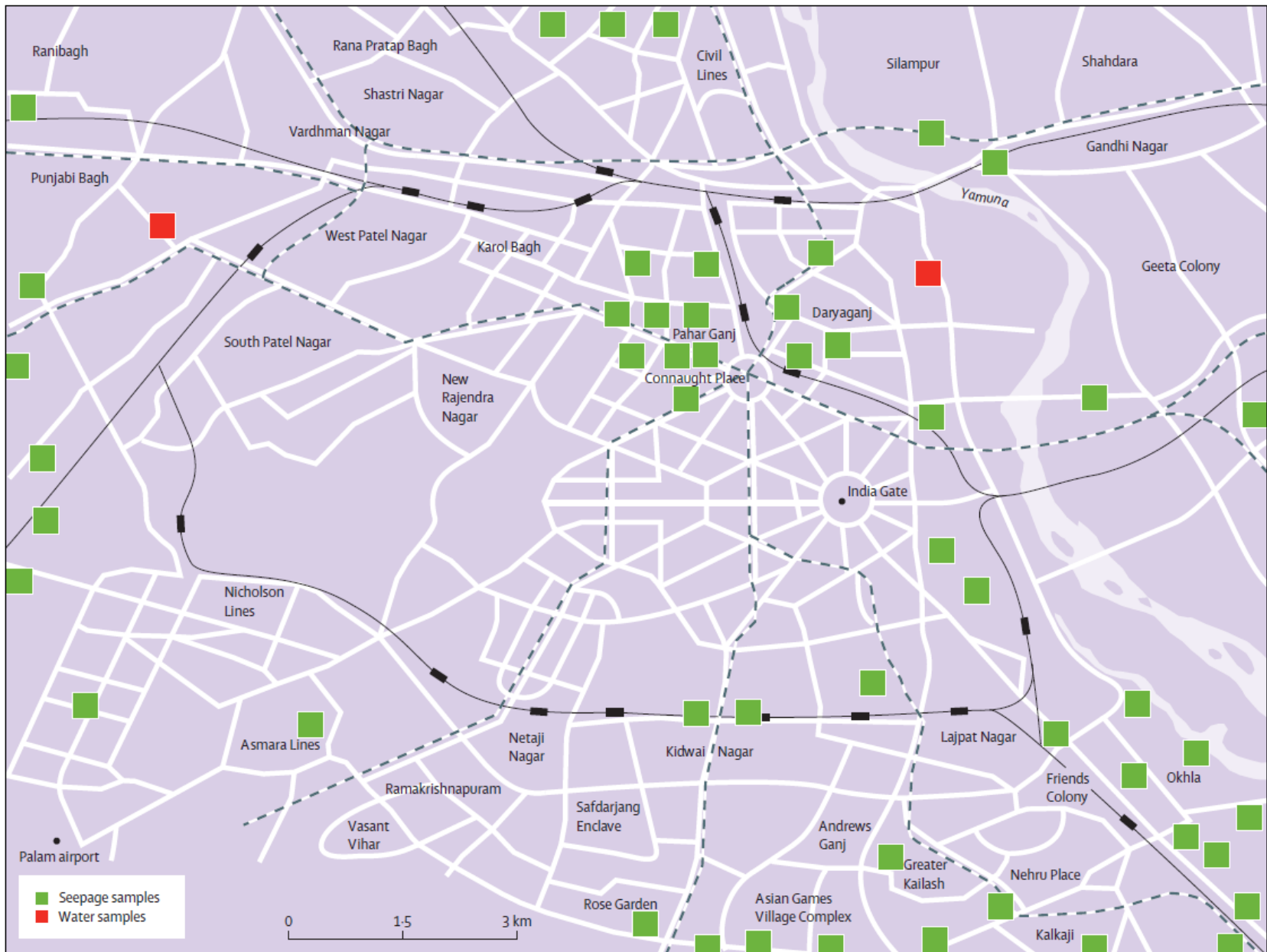
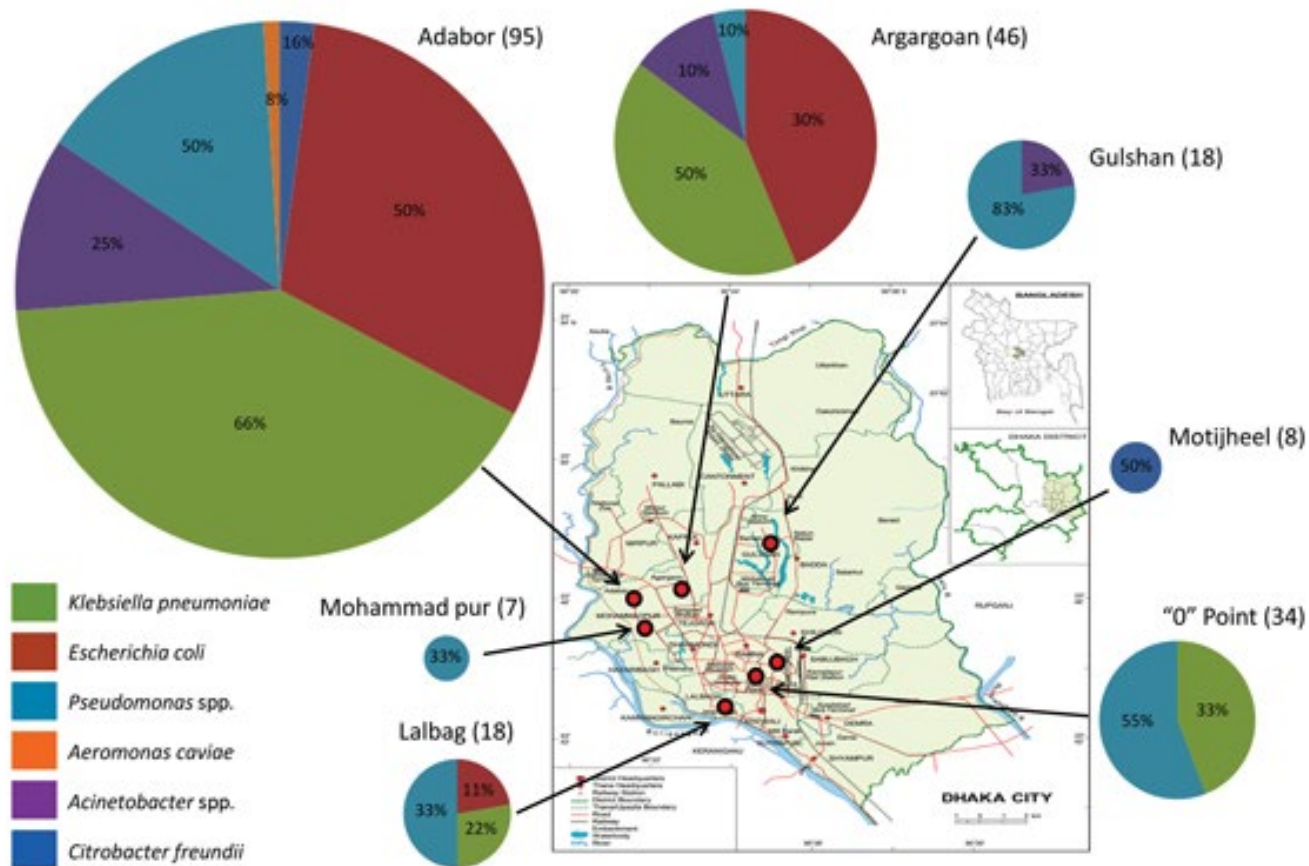


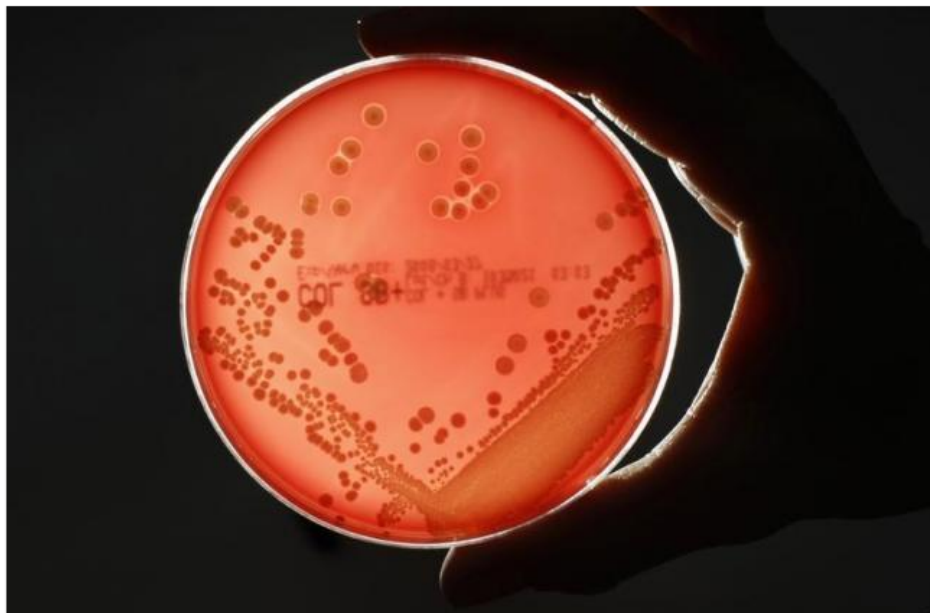
Figure 1: Map of NDM-1-positive samples from New Delhi centre and surrounding areas

Lancet ID 2011 Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi

ダッカ (バングラデシュ) の環境からの 多剤耐性菌 (NDM-1) 検出



特別レポート：薬剤耐性菌の「培養皿」と化するインドの湖



Zeba Siddiqui

【ハイデラバード（インド） 29日 ロイター】 - 何世紀も前、インドの王子たちはメダック県の水清きKazhipally湖で沐浴をしたものだ。しかし今日、酷暑のインド南部で暮らす最も貧しい村人でさえ、荒れ果てた湖岸と泡立つ水を指さし、「あのあたりには近づかないようにしている」と言う。

ハイテク産業の拠点ハイデラバードから車ですぐの距離にある南東部テランガナ州メダック県は、インドの抗生物質生産の中心地である。人口約250万人のメダック県は、低価格医薬品において、米国を含めた大半の世界市場をターゲットとする世界最大級の供給場所だ。

300社以上もの製薬会社の存在と、監督当局の怠慢、不適切な排水処理が重なったことで、湖と河川は抗生物質に汚染され、薬剤耐性菌の巨大な「培養皿」になってしまった


環境におけるAMRの問題をどうするか



RESEARCH ARTICLE
Applied and Environmental Science



Complete Genome Sequence of a *bla*_{KPC-2}-Positive *Klebsiella pneumoniae* Strain Isolated from the Effluent of an Urban Sewage Treatment Plant in Japan

Tsuyoshi Sekizuka,^a Koji Yatsu,^a Yuba Inamine,^a Takaya Segawa,^a Miho Nishio,^a Norimi Kishi,^a  Makoto Kuroda^a

環境分野 抗菌薬

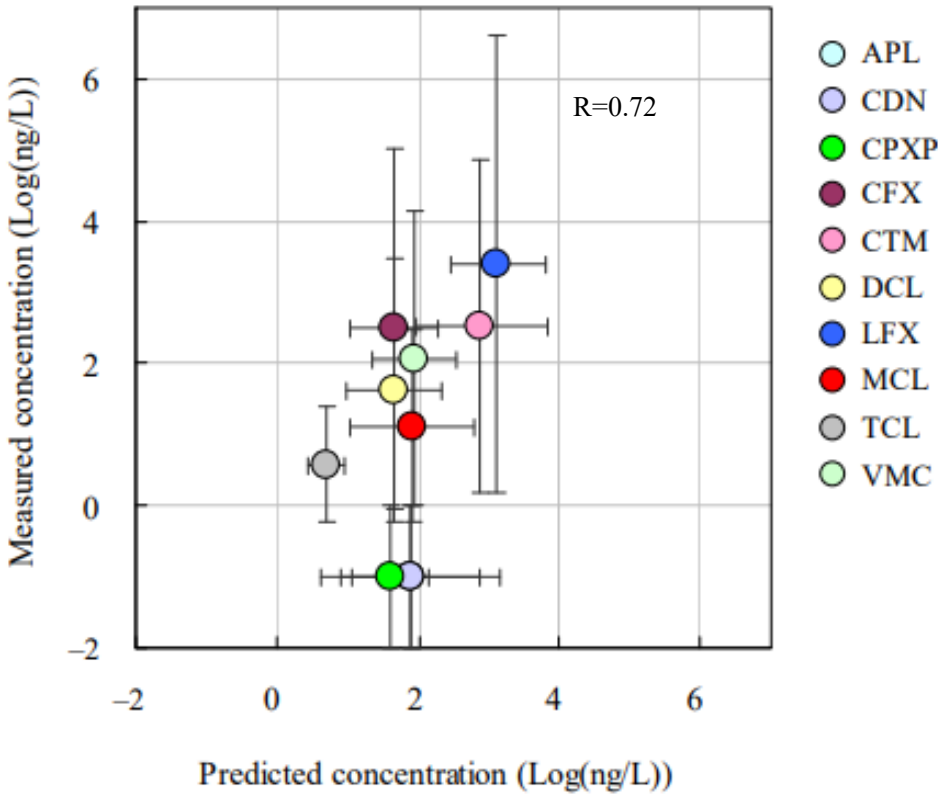


Article

Evaluation of the Correspondence between the Concentration of Antimicrobials Entering Sewage Treatment Plant Influent and the Predicted Concentration of Antimicrobials Using Annual Sales, Shipping, and Prescriptions Data

Takashi Azuma ^{1,*}, Takashi Nakano ², Ryuji Koizumi ³, Nobuaki Matsunaga ³, Norio Ohmagari ^{3,4} and Tetsuya Hayashi ^{1,5}

NBD volume



大阪医薬大
東 助教ら

処方量が環境排出と連動

AMR対策推進の裏付けに

Open Discussion