

# 耐性菌の輸入

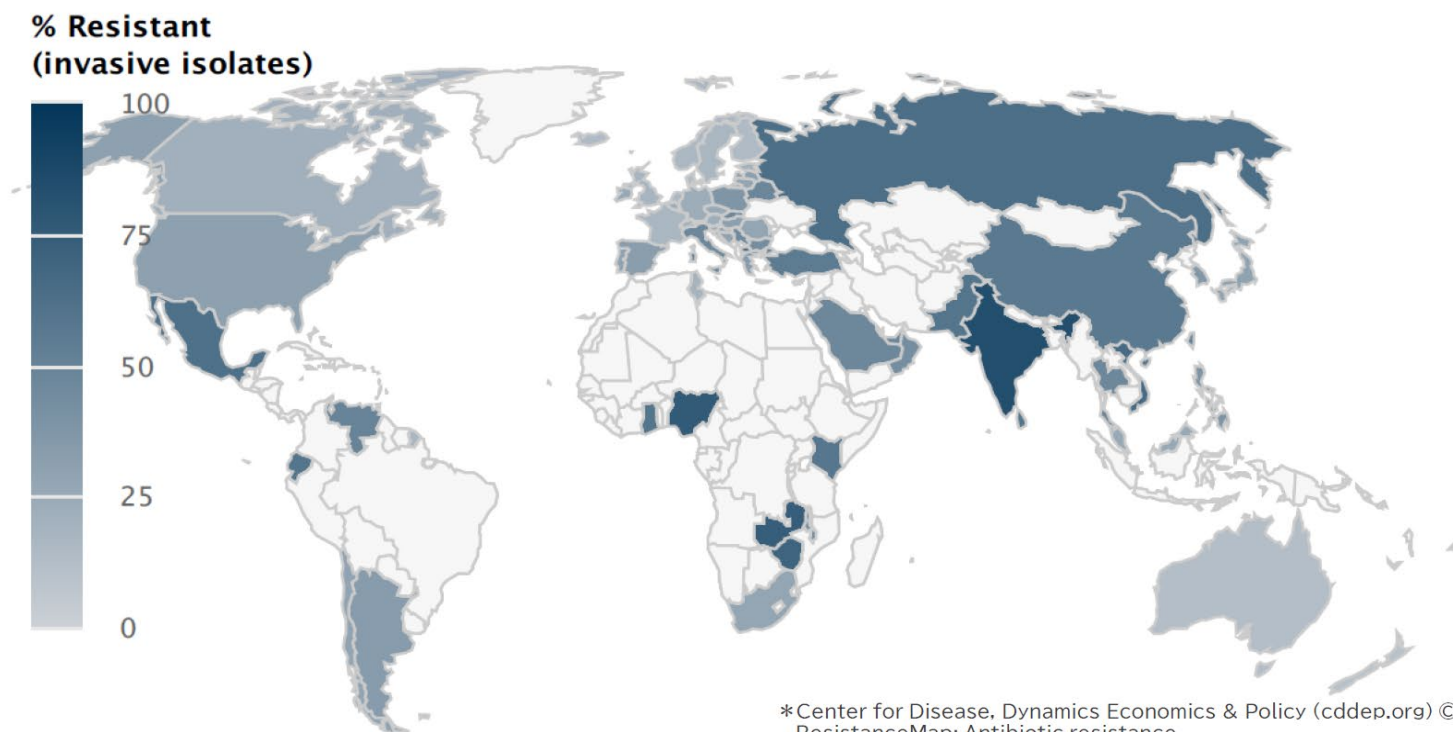
国立国際医療研究センター病院

大曲 貴夫

# 背景

## 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>

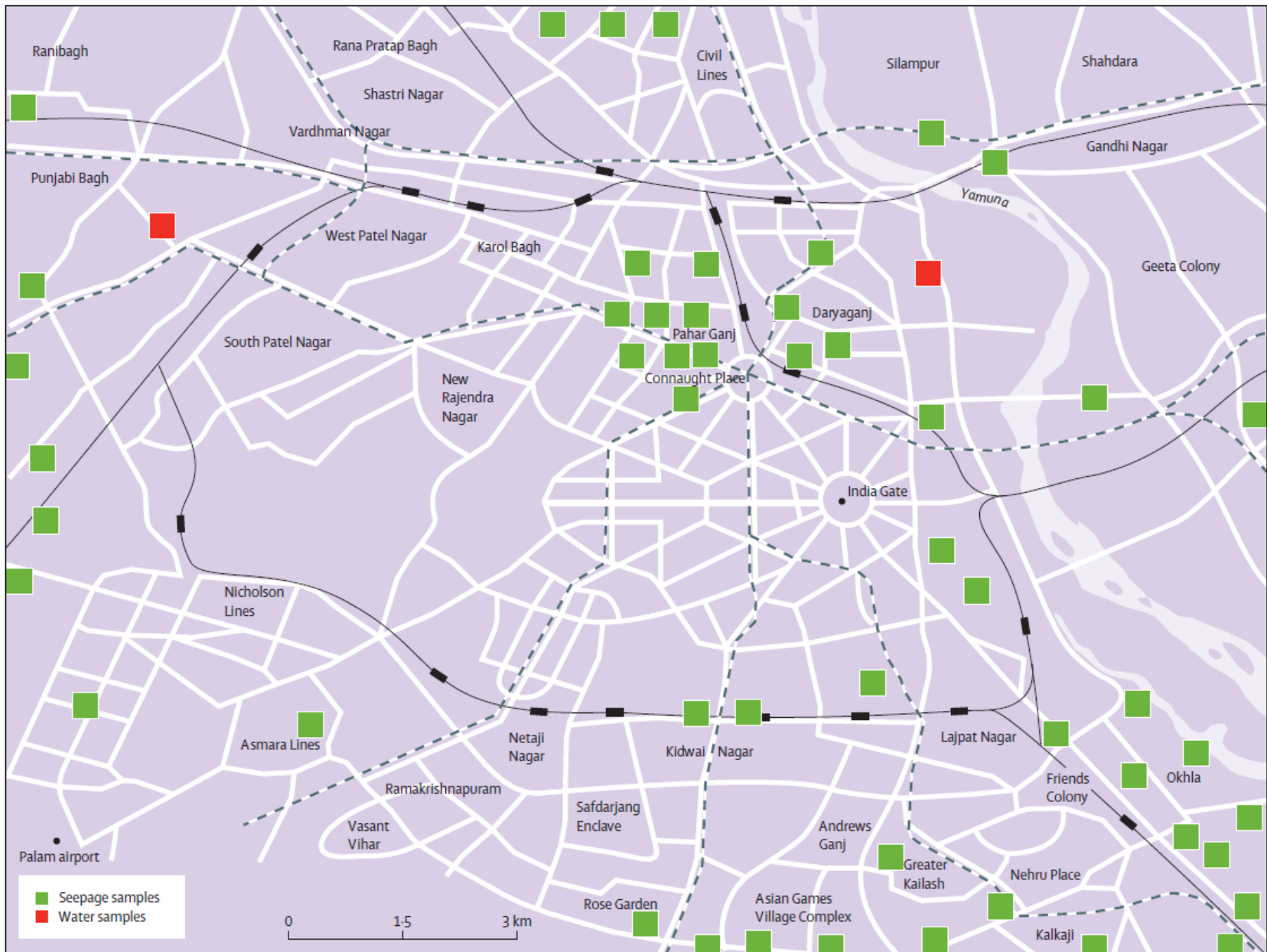
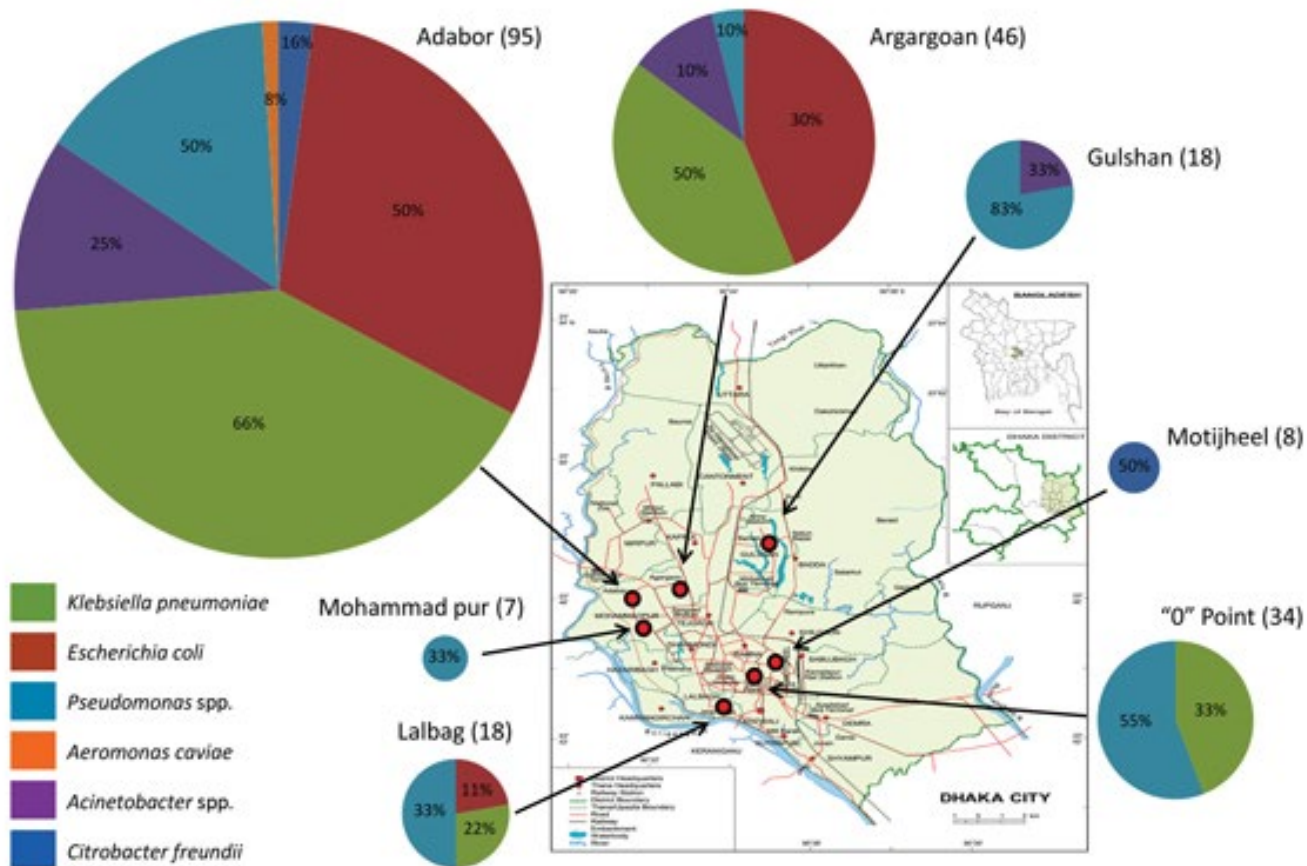


Figure 1: Map of NDM-1-positive samples from New Delhi centre and surrounding areas

## 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*<sub>KPC-2</sub>-Positive *Klebsiella pneumoniae* Strain Isolated from the Effluent of an Urban Sewage Treatment Plant in Japan

Tsuyoshi Sekizuka,<sup>a</sup> Koji Yatsu,<sup>a</sup> Yuba Inamine,<sup>a</sup> Takaya Segawa,<sup>a</sup> Miho Nishio,<sup>a</sup> Norimi Kishi,<sup>a</sup>  Makoto Kuroda<sup>a</sup>

# 環境分野 抗菌薬

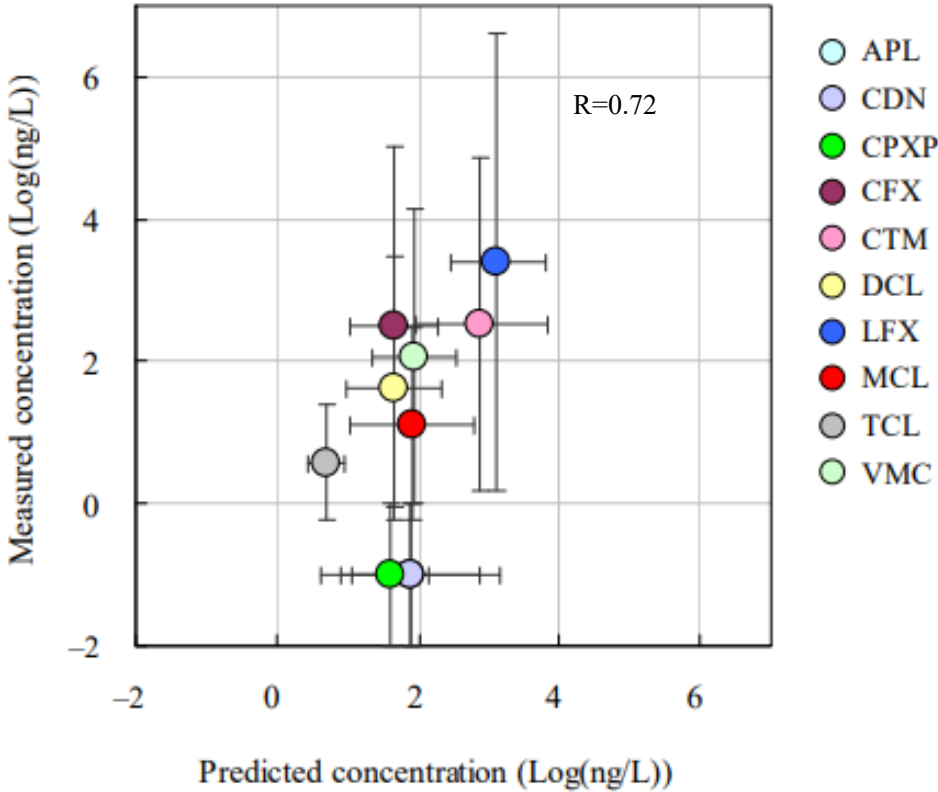


Article

## 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 <sup>1,\*</sup>, Takashi Nakano <sup>2</sup>, Ryuji Koizumi <sup>3</sup>, Nobuaki Matsunaga <sup>3</sup>, Norio Ohmagari <sup>3,4</sup> and Tetsuya Hayashi <sup>1,5</sup>

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



# 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？

# 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.

# 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
CTRX	≥16	R	ST	≥4	R
CAZ	≥32	R	CL	≤1	S
CFPM	≥32	R	TGC	≥8	R

The incidence of VAP in ICU in Vietnam was high.

	<b>VAP incidence in ICU</b>
Vietnam	65/ 1000 ICU admissions
Japan <sup>1)</sup>	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.

# メディカルツーリズム

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

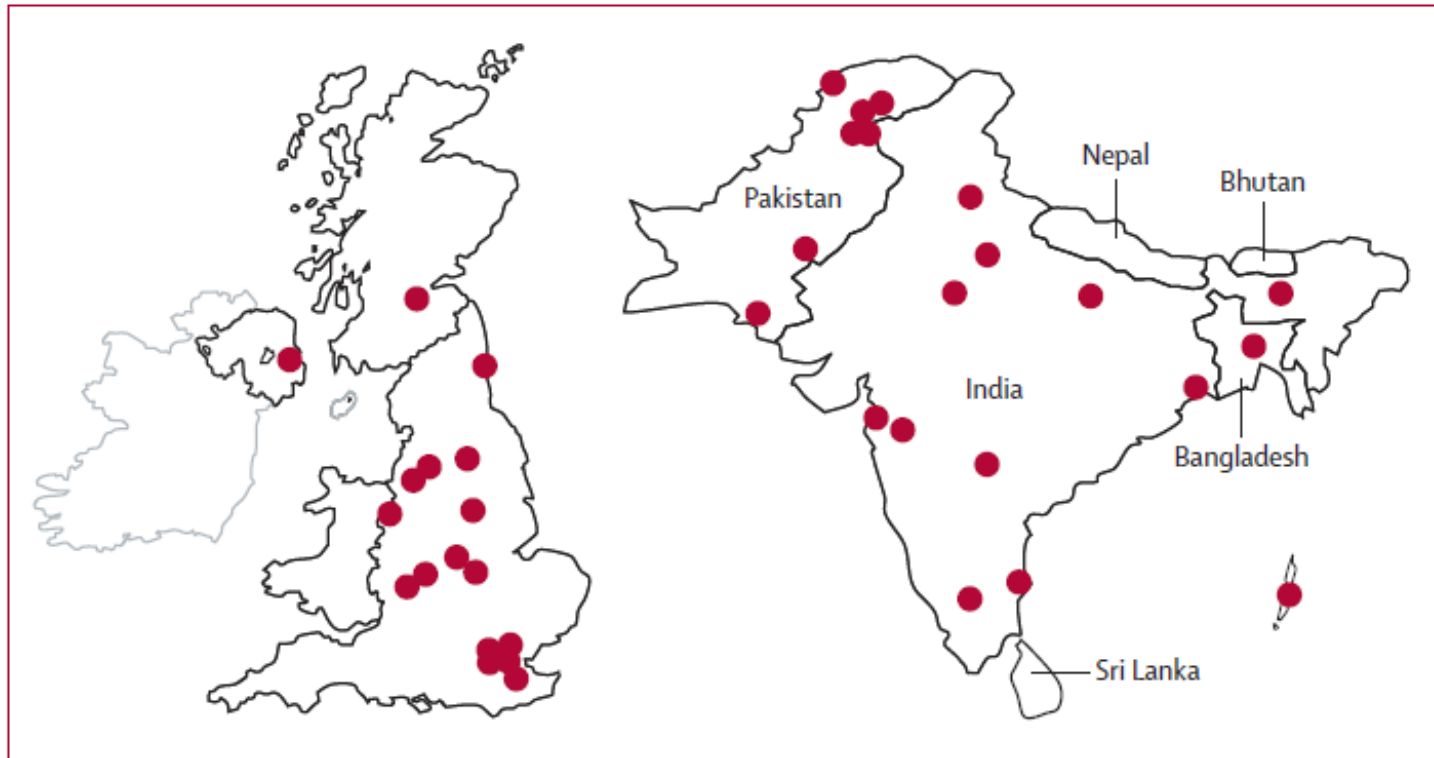


Figure 5: Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, Indian, Pakistan, and the UK

*Lancet Infect Dis* 2010;10: 597–602

# 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

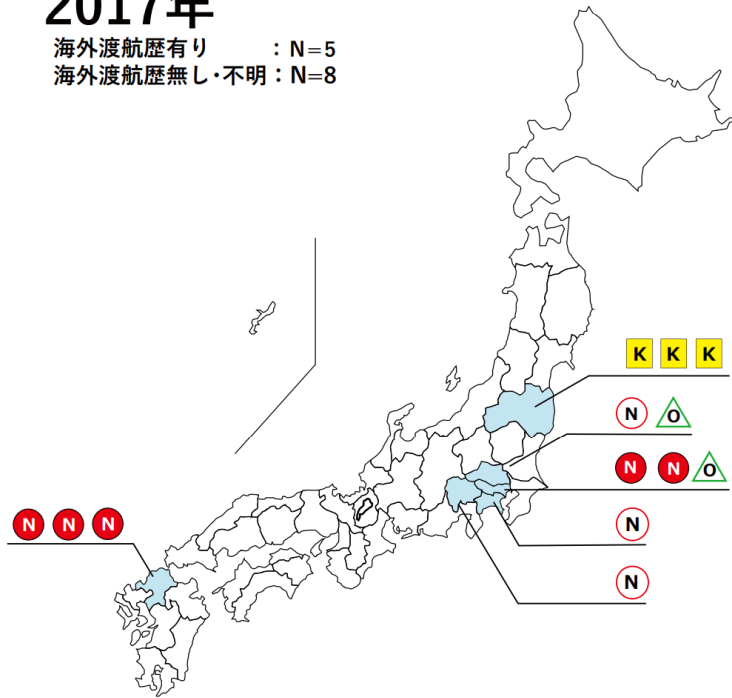
- 入院時 MDRO 陽性患者は 216 例中 77 例 (36%) であった。
- 便検体から検出された細菌の大部分は、広域β-ラクタマーゼ産生大腸菌 (ESBLEC) であった (n = 67 [89%]) 。
- ESBLECはアジアへの渡航歴のある患者の40%近くで検出された。
- アジアへの渡航は、あらゆる MDRO および ESBLEC 分離の独立したリスク因子であった。
- ESBLEC以外のMDRO分離では、海外での手術歴が検出の独立したリスク因子であった。



# 海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株

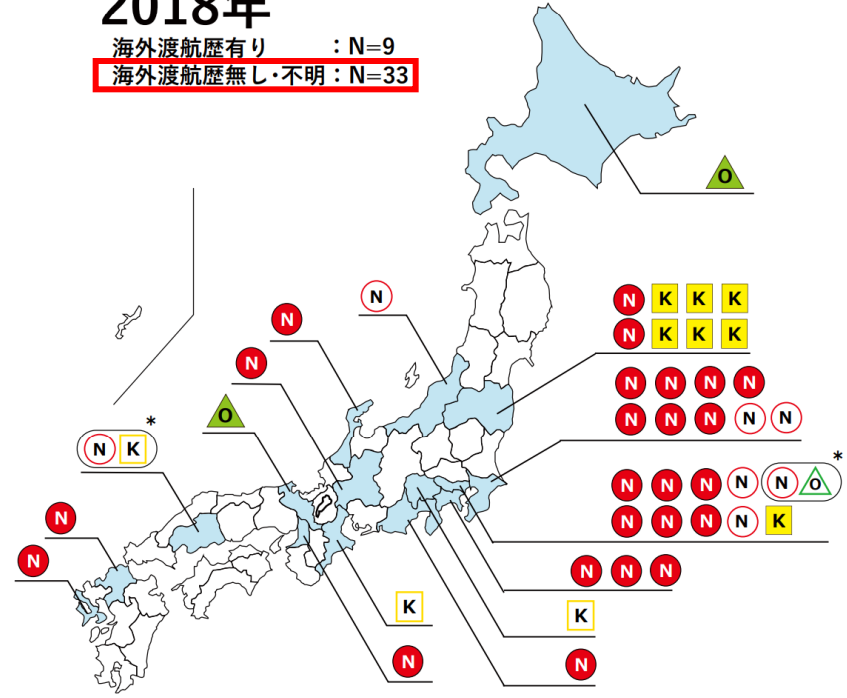
2017年

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

# 实例

# 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- $\beta$ -lactamase
- Hydrolyze  $\beta$ -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とし、  
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	$\geq 128$	R
CAZ	$\geq 32$	R
CFPM	$\geq 32$	R
MEPM	$\geq 16$	R
AMK	$\geq 64$	R
MINO	$\geq 16$	R
CL	$\geq 16$	R
LVFX	$\geq 16$	R
CPFX	$\geq 8$	R
ST	$\geq 4$	R

*Enterococcus faecium*  
(感染性動脈瘤)

抗菌薬	MIC	感受性
PCG	$\geq 16$	R
ABPC	$\geq 16$	R
EM	$\geq 8$	R
MINO	$\leq 1$	S
VCM	$\geq 32$	R
TEIC	$\leq 1$	S
LVFX	$\geq 8$	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  $\beta$ -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<sup>1,2\*</sup>, Veronika K Jaeger<sup>2,3</sup>, Reno Frei<sup>1</sup>, Johannes Blum<sup>2</sup>, Andreas F Widmer<sup>1</sup>, Hansjakob and Christoph Hatz<sup>2,5</sup>

Antimicrobials Increase Travelers' Risk of Colonization by Extended-Spectrum *Beta-lactamase*-producing *Enterobacteriaceae*

海外旅行が

RESEARCH

Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among Travelers from the Netherlands

Sunita Paltansing, Jes 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  $\beta$ -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers<sup>∇</sup>

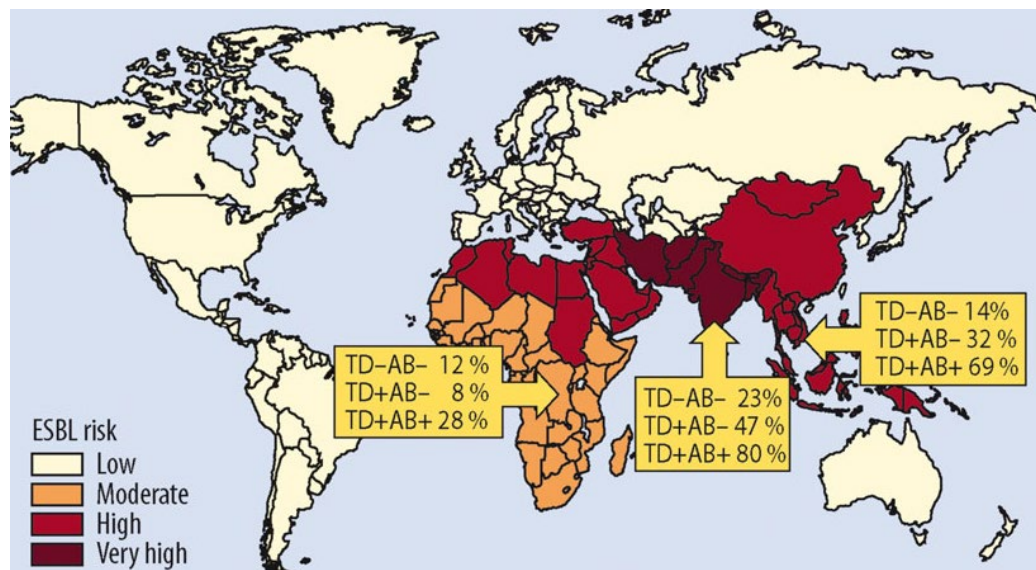
Thomas Tängdén,<sup>1\*</sup> Otto Cars,<sup>1</sup> Åsa Melhus,<sup>2†</sup> and Elisabeth Löwdin<sup>1†</sup>

Sections of Infectious Diseases<sup>1</sup> and Clinical Bacteriology,<sup>2</sup> Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden<sup>26</sup>

<sup>3</sup> Sari H. Pakkanen,<sup>3</sup> Jukka Ollgren,<sup>6</sup> Jenni Antikainen,<sup>5</sup>

<sup>4</sup> Helsinki University Hospital, and <sup>5</sup> 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 <sup>a</sup>
Aztreonam	>16, R
Trimethoprim/sulfamethoxazole	>2, R
Chloramphenicol	=4, S
Tetracycline	=2, S

- ***bla*<sub>CTX-M-15</sub>**
- Plasmid-mediated quinolone resistance genes: not detected

# 对策

NEW!

医療機関における海外からの高度薬剤耐性菌持ち込み

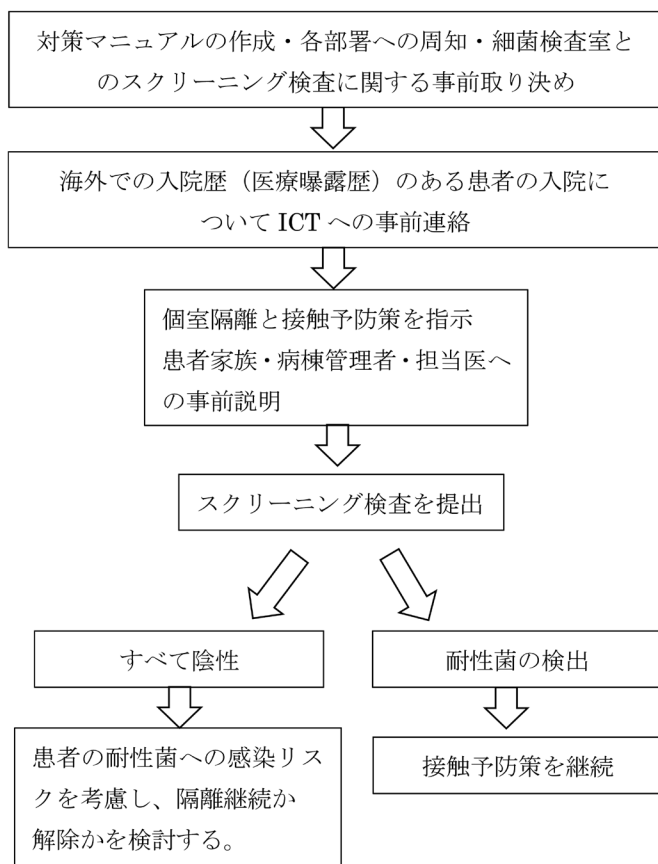
対策ガイダンス 第2版（2024年3月30日）

<https://dcc.ncgm.go.jp/information/index.html>

[https://dcc.ncgm.go.jp/information/AMRimported\\_20240330.pdf](https://dcc.ncgm.go.jp/information/AMRimported_20240330.pdf)



図 1. 海外での入院歴（医療曝露歴）のある患者に対する対策の流れ



1. 「海外での入院歴」や「海外での手術歴」のある患者に関しては、高度耐性菌の持ち込みリスクの極めて高い
2. それ以外の医療曝露歴や渡航歴に関して、どの程度までを感染対策の対象とするかについては、個別に検討
  1. 「リスクの高い」例としては、外来での手術や侵襲的処置、慢性の創傷部やその処置、透析、VFR（Visiting friends and relatives：親族や友人の訪問）、広域抗菌薬曝露歴、高度耐性菌の検出頻度の高い国（南アジア～東南アジア、中東、一部ヨーロッパ地域、中南米など）への滞在など

<https://dcc.ncgm.go.jp/information/index.html>

[https://dcc.ncgm.go.jp/information/AMRimported\\_20240330.pdf](https://dcc.ncgm.go.jp/information/AMRimported_20240330.pdf)

# まとめ

1. 世界では耐性菌の問題が大きくなっている。環境の耐性菌汚染も大きな問題で、WASHの問題も問題を悪化させている。食品も加工過程などでの汚染が起こる。さらに人道危機は感染症一般の問題の増悪因子である。医療の場への持ち込み事例としては、海外での入院例の日本への転院などが問題となる。ただし下痢などによる外来受診者にも耐性菌感染の方が混じっている。
2. 高度な耐性菌感染症例は、現実には重大な疾患や外傷に伴って耐性菌感染症を伴っている例が多く、治療は困難である事が多い。よって、リスクを探知して感染防止対策を最初から取っておくことが必要である。
3. 国立国際医療研究センター病院 国際感染症センターでは指針を作成しているが、第2版が出来た。大きな変更点としては、海外からの帰国者全てに耐性菌対策を行うのは現実的ではないので、海外での入院や手術の既往のあるハイリスク例は入院時は感染防止対策の対象とし、それ以外の事例はリスクに応じて対処することを勧めている。

# Open Discussion