

One Healthとは何か？ —薬剤耐性菌対策を例として—



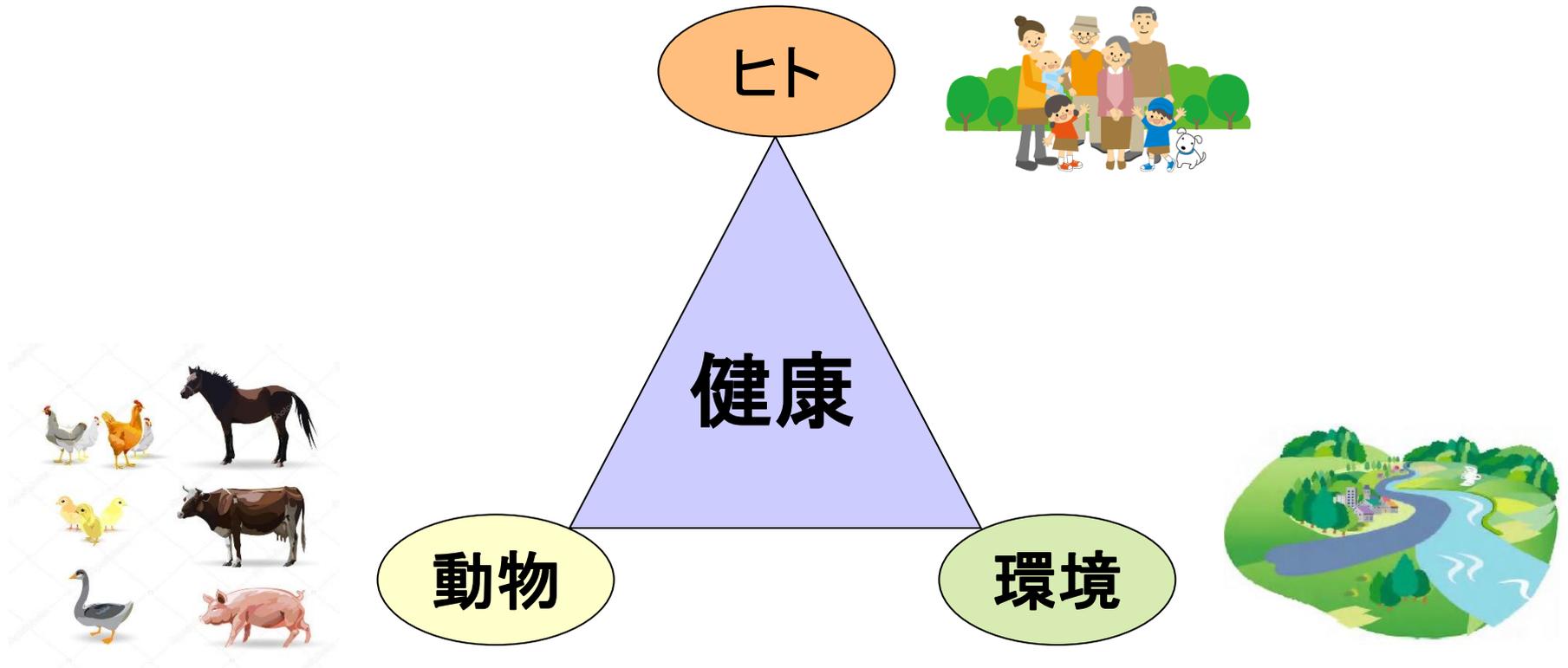
公益社団法人

北海道獣医師会

会長 田村 豊



ワンヘルスとは？



人、動物、環境の健康を維持していくには、どの一つの健康も欠かすことができないとの認識に立ち、それぞれの健康を担う関係者が緊密な協力関係を構築することにより、これら3者の健康を維持・推進していこうとするものである（山田章雄：日獣会誌 63:5560-567,2010）

One World, One Healthとは？

- 2004年：ロックフェラー大学で野生動物保護協会主催の国際シンポジウム「ワンワールド・ワンヘルス-グローバル化した世界の健康に学際的な橋を架ける」が開催
野生動物の感染症に関する国際会議が開催
- キーワードは、「**ヒト、家畜、野生動物、環境の健康は一つである (One Health)**」。「**ヒトは清浄な水や土壌、空気といった環境を全ての動植物と共有した世界に生きている (One World)**。」だった。





日本獣医師会・獣医師会活動指針

—動物と人の健康は一つ。そして、それは地球の願い。—

- 1 地球的課題としての食料・環境問題に対処する上で、生態系の保全とともに、感染症の防御、食料の安定供給などの課題解決に向け、「人と動物の健康は一つと捉え、これが地球環境の保全に、また、安全・安心な社会の実現につながる。」との考え方（One World-One Health）が提唱され、「人と動物が共存して生きる社会」を目指すことが求められている。
- 2 一方、動物が果たす役割は、食料供給源としてのほか、イヌやネコなどの家庭動物が「家族の一員・生活の伴侶」として国民生活に浸透するとともに、動物が人の医療・介護・福祉や学校教育分野に進出し、また、生物多様性保全における野生動物の存在など、その担うべき社会的役割は重みを増すとともに、一層多様化してきている。
- 3 他方、国民生活の安全・安心や社会・経済の発展を期する上で、食の安全性の確保や口蹄疫、トリインフルエンザ、狂犬病等に代表される新興、再興感染症に対する備えとともに、家庭動物の飼育が国民生活に普及する中で動物の福祉に配慮した適正飼育の推進が、更には、地球環境問題としての生物多様性の保全や野生鳥獣被害対策を推進する上での野生動物保護管理に対する関心が高まってきている。
- 4 我々、獣医師は、「日本獣医師会・獣医師倫理綱領 獣医師の誓い —95年宣言」が規定する専門職職業倫理の理念の下で、動物に関する保健衛生の向上と獣医学術の振興・普及を図ること等を通じ、食の安全性の確保、感染症の防御、動物疾病の診断・治療、更には、野生動物保護管理や動物福祉の増進に寄与するとの責務を担っている。
- 5 獣医師会は、高度専門職業人としての獣医師が組織する公益団体として、獣医師及び獣医療に対する社会的要請を踏まえ、国民生活の安全保障、動物関連産業界の発展による社会経済の安定、更には、地球環境の保全に寄与することを目的に、「動物と人の健康は一つ。そして、それは地球の願い。」を活動の理念として、国民及び地域社会の理解と信頼の下で、獣医師会活動を推進する。

【参 考】

「One World-One Health」とは、動物と人及びそれを取り巻く環境（生態系）は、相互につながっていると包括的に捉え、獣医療をはじめ関係する学術分野が「ひとつの健康」の概念を共有して課題解決に当たるべきとの考え。2004年に野生生物保全協会（WCS）が提唱した。また、国際獣医事務局（OIE）は、2009年に「より安全な世界のための獣医学教育の新展開」に関する勧告において、動物の健康、人の健康は一つであり生態系の健全性の確保につながる新たな理念として「One World-One Health」を実行すべきである旨を提唱している。

**動物と人の健康は一つ。
そして、
それは地球の願い。**

**「One World-One Health」とは、
動物と人及びそれを取り巻く環境（生態系）は、相互につながっていると包括的に捉え、獣医療をはじめ関係する学術分野が「ひとつの健康」の概念を共有して課題解決に当たるべきとの考え。**

第2回世界獣医師会—世界医師会“One Health” に関する国際会議 —概念から実践へ—



1. 日時：2016年11月10-11日
2. 場所：北九州市
3. 福岡宣言

- (1) 医師と獣医師は、人と動物の共通感染症予防のための情報交換を促進し、協力関係を強化するとともに、その研究体制の整備に向け、一層の連携・協力を図る。
- (2) 医師と獣医師は、人と動物の医療において重要な抗菌薬の責任ある使用のため、協力関係を強化する。
- (3) 医師と獣医師は、“One Health”の概念の理解と実践を含む医学教育及び獣医学教育の改善・整備を図る活動を支援する。
- (4) 医師と獣医師は、健康で安全な社会の構築に係る全ての課題解決のために両者の交流を促進し、協力関係を強化する。

アジアワンヘルス福岡宣言2022

■ 2022年11月13日の第21回アジア獣医師会連合（FAVA）大会（福岡市）で採択



1. 新興・再興感染症を含む**人と動物の共通感染症の予防及びまん延防止**に万全を期するため、**感染源、感染経路及び宿主対策**についての調査・研究体制を整備するとともに、**情報の共有**に努める。
2. 薬剤耐性菌が医療と獣医療において重大な脅威となっていることから、**抗菌剤の慎重かつ適正な使用**を徹底し、**薬剤耐性（AMR）対策**を推進する。
3. 動物と人が共生する社会を構築するため、**生物多様性の維持や地球環境の保全**を積極的に推進する。
4. 獣医学教育の更なる整備及びワンヘルスアプローチによる国際連携により、**WOAH（OIE）Day One Competencies（獣医師が具備すべき知識・技能・態度）**を有する**獣医師の育成**に取り組む。
5. 医療関係団体、行政機関、市民団体及び大学、**WVA、WOAH（OIE）、WHO、FAO、UNEP**などの**国際機関と協力**し、ワンヘルスの課題解決と推進に取り組む。
6. アジアにおけるワンヘルスの課題への研究と児童、生徒及び市民に対するワンヘルス教育の普及のために、**FAVA 活動の拠点**を整備・強化する。

日本獣医師会はワンヘルス活動を推進しています！

- 2022年11月：福岡市で第21回アジア獣医師会連合（FAVA）大会が開催され、藏内勇夫会長がFAVA会長に就任。
- 2023年8月：福岡市にFAVAワンヘルス福岡オフィスの開設
- 2024年2月：藏内会長が世界獣医師会（WVA）次期会長に就任
- 2026年：ワンヘルスをテーマに第41回世界獣医師大会が東京で開催予定



<https://fof-office.com/>



WVAの役員

北海道獣医師会のワンヘルス活動

2016年3月：一般社団法人北海道医師会と「One World, One Health」の理念に基づき、学術協力推進の協定締結

2017年～2024年：北海道医師会と6回にわたり、One Health連携シンポジウムの開催

2024年3月：理事会においてワンヘルス推進特別委員会の設置が承認

2024年10月18～20日：アクセスサッポロにおいて「北海道ワンヘルスフェア2024」の開催予定

2024年：一般社団法人北海道歯科医師会と学術協定の締結予定

北海道医師会・北海道獣医師会連携シンポジウム
エゾウイルス感染症 参加無料
 -北海道で発見された新規のダニ媒介性感染症-
 2024年 4月14日(日) 10:00-12:00
 北海道医師会館 8階会議室 (Web併用) 札幌市中央区大通西6丁目
 北海道獣医師会事務局 TEL.011-231-1725 北海道獣医師会 TEL.011-642-4626
 人と動物、ともに健やかに生きるためにできること
 Program:
 司会:北海道医師会 実行理事 荒木 啓博
 進行:北海道獣医師会 会長 松家 治雄
 北海道獣医師会 会長 田村 豊
 講師:北海道医師会 実行理事 三戸 和広
 北海道大学 獣医学部 感染症学研究室 松野 啓太 先生
エゾウイルス発元の経緯と基礎
 北海道大学 獣医学部 感染症学研究室 松野 啓太 先生
エゾウイルス感染症の臨床学的特徴
 ① 臨床学的特徴からみたエゾウイルス感染症
 札幌市 十字病院 総合診療科 児玉 文空 先生
 ② エゾウイルス感染症の臨床診断 札幌市 緑が丘から 旭川市 市民病院 皮膚科 野口 藍子 先生

初開催 人の健康、動物の健康、環境の保全について理解を深めるイベント
HOKKAIDO ONE HEALTH FAIR
 北海道ワンヘルスフェア2024
 一動物と人の健康は一つ。そして、それは地球の願い。-

※本シンポジウムの開催により、日本獣医学会主催教育講座の以下の研修単位が取得できます。
 1単位(2024年10月18日～20日) 8.0単位(2024年11月19日～20日)
 主催:一般社団法人北海道獣医師会/公益社団法人北海道獣医師会 後援:北海道

医療における耐性菌の蔓延

THE YOMIURI SHIMBUN
読賣新聞
 2010年(平成22年)
 9月4日 土曜日
 〒060-8656 札幌市中央区北4西4-1 電話(011)242-3111(代) www.yomiuri.co.jp



院内感染が発生した帝京大病院 (3日午後、東京・板橋区で)
 一松本剛撮影

帝京大病院(東京都板橋区)と東京都は3日、同病院で昨年8月以降、複数の抗生物質が効かない多剤耐性の細菌アシネタバクター菌による院内感染が発生しているとして、がんを患って入院していた46人が感染したと発表した。このうち2人が死亡しており、その中の9人については死亡と感染の因果関係が否定できないという。同病院は調査委員会を設置していたが、保健所に報告したのは今月2日。保健二連やかに報告があれば適切な助言ができて、感染拡大を防げた可能性も否定できない」と批判している。

〈解説54面、関連記事35面〉

THE YOMIURI SHIMBUN
読賣新聞
 2010年(平成22年)
 9月4日 土曜日
 〒060-8656 札幌市中央区北4西4-1 電話(011)242-3111(代) www.yomiuri.co.jp

院内感染 46人から耐性菌

帝京大病院 46人から耐性菌

独協医大病院 5月 インド帰り男性

多剤耐性菌 国内で検出

インドや欧米などを渡りながら、王座の座を争う多剤耐性菌が、抗生物質が効かない多剤耐性の細菌アシネタバクター菌が検出されたのは初めて。発表したのは、日本から帰国したインド帰りの男性。同病院は、この菌が院内に広がったと発表している。

同病院によると、昨年5月にインドから帰国した男性が、この菌を体内に持ち込んだ。その後、同病院で入院していた46人が感染したと発表している。このうち2人が死亡しており、その中の9人については死亡と感染の因果関係が否定できないという。同病院は調査委員会を設置していたが、保健所に報告したのは今月2日。保健二連やかに報告があれば適切な助言ができて、感染拡大を防げた可能性も否定できない」と批判している。

〈解説54面、関連記事35面〉

THE YOMIURI SHIMBUN
読賣新聞
 2010年(平成22年)
 9月4日 土曜日
 〒060-8656 札幌市中央区北4西4-1 電話(011)242-3111(代) www.yomiuri.co.jp

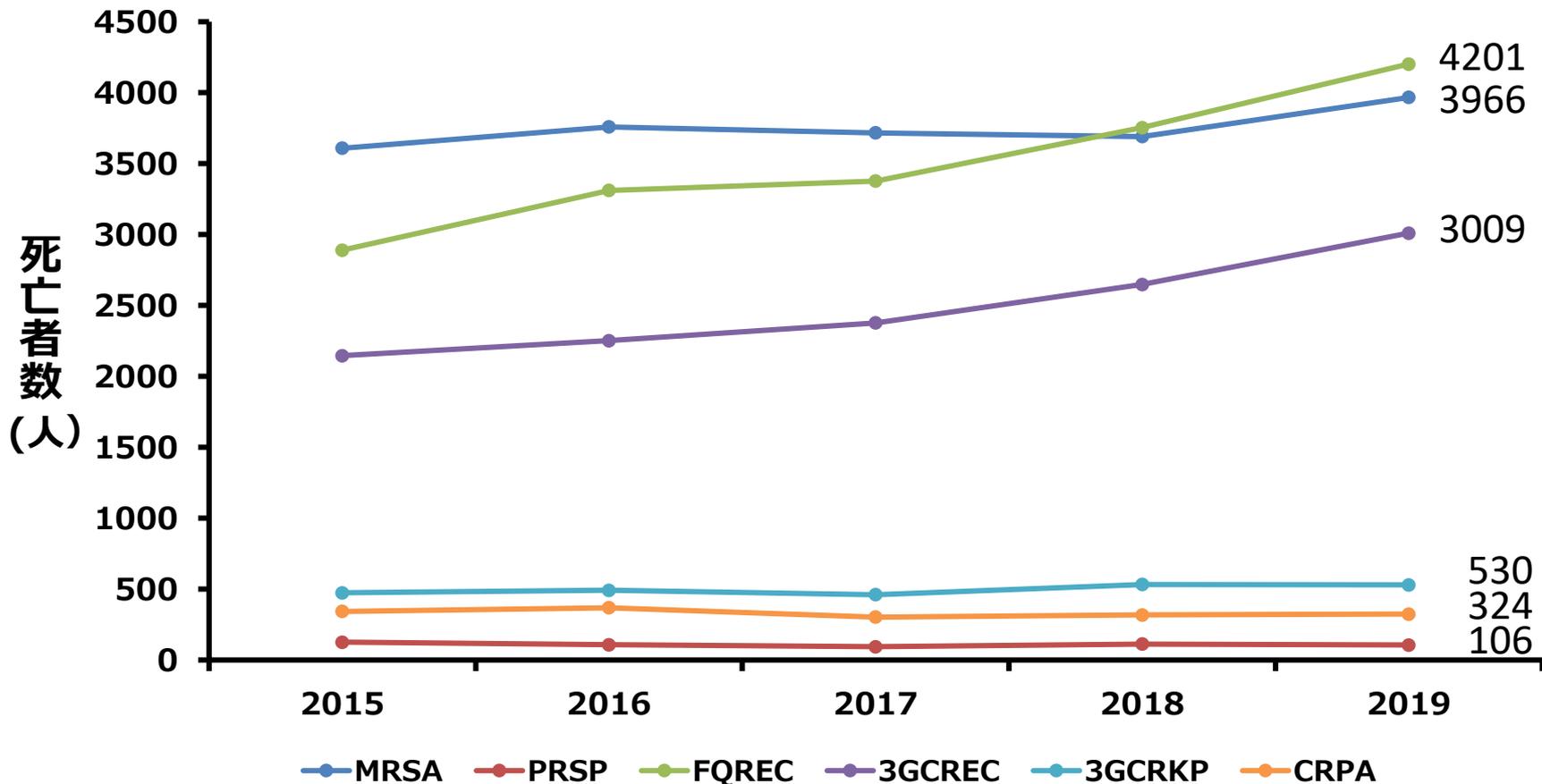
院内感染 9人死亡か

帝京大病院 46人から耐性菌

帝京大病院(東京都板橋区)と東京都は3日、同病院で昨年8月以降、複数の抗生物質が効かない多剤耐性の細菌アシネタバクター菌による院内感染が発生しているとして、がんを患って入院していた46人が感染したと発表している。このうち9人が死亡しており、その中の9人については死亡と感染の因果関係が否定できないという。同病院は調査委員会を設置していたが、保健所に報告したのは今月2日。保健二連やかに報告があれば適切な助言ができて、感染拡大を防げた可能性も否定できない」と批判している。

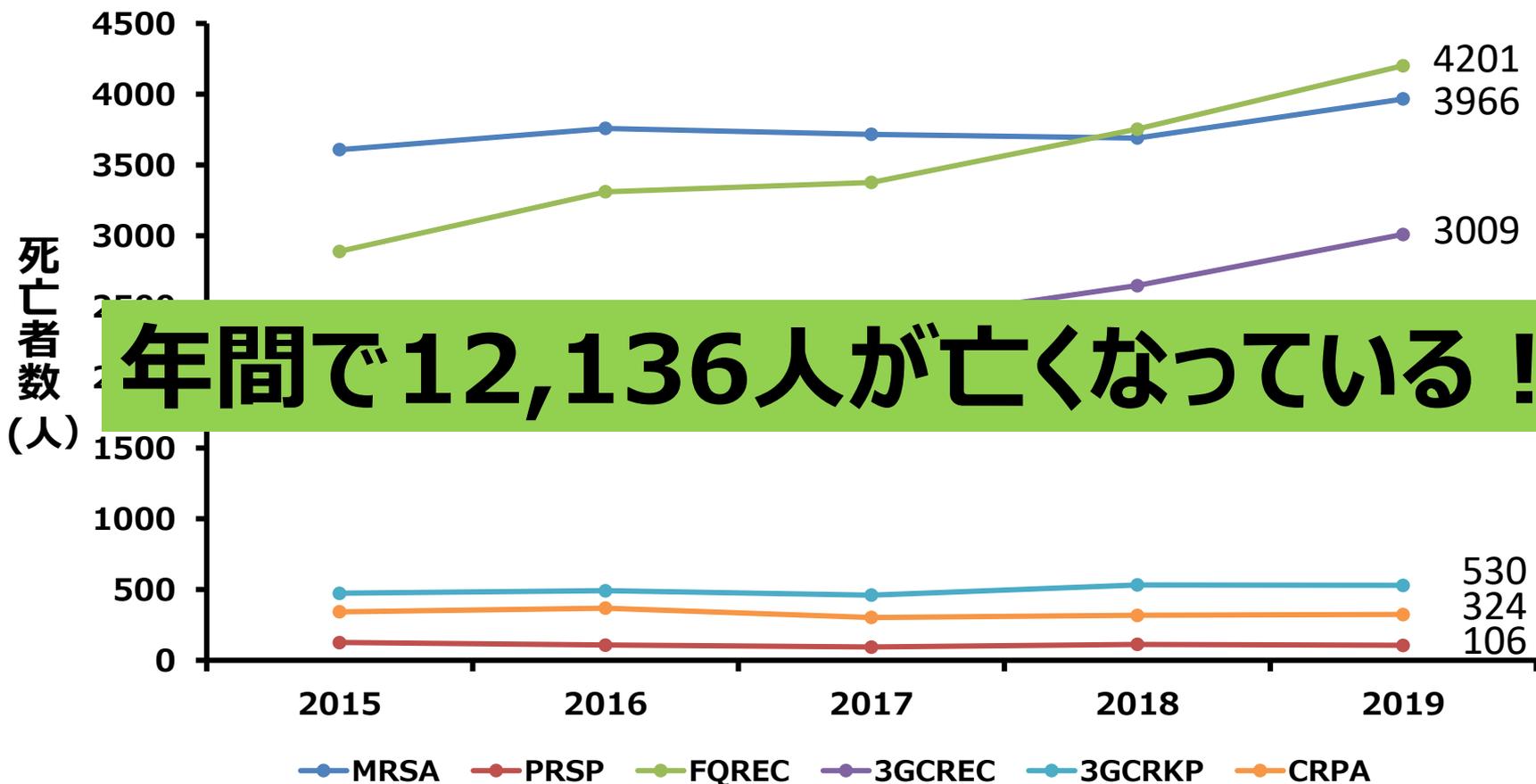
〈解説54面、関連記事35面〉

多剤耐性菌感染症における推定死亡数



MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌, FQREC: フルオロキノロン耐性大腸菌, 3GCREC: 第3世代セファロスポリン耐性大腸菌, 3GCRKP: 第3世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌, CRPA: カルバペネム耐性緑膿菌

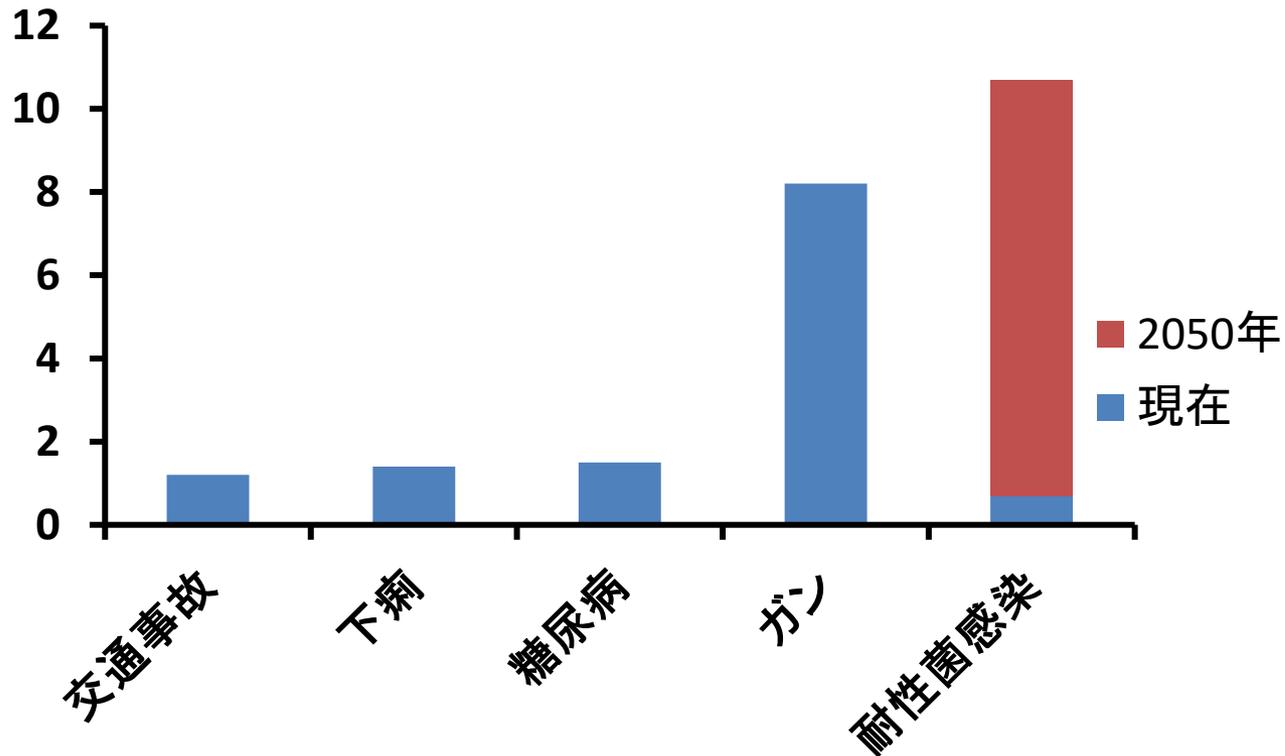
多剤耐性菌感染症における推定死亡数



MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌, FQREC: フルオロキノロン耐性大腸菌, 3GCREC: 第3世代セファロスポリン耐性大腸菌, 3GCRKP: 第3世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌, CRPA: カルバペネム耐性緑膿菌

耐性菌は人類に対する脅威に！

死亡者数(百万人)



Review on Antimicrobial Resistance,
May 2016 (改変)

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Lancet 2022; 399: 629–55

Published Online

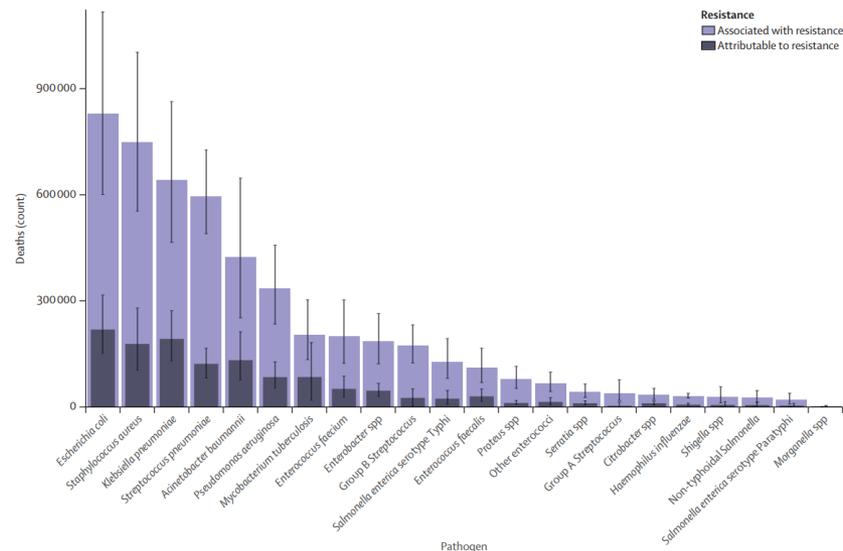
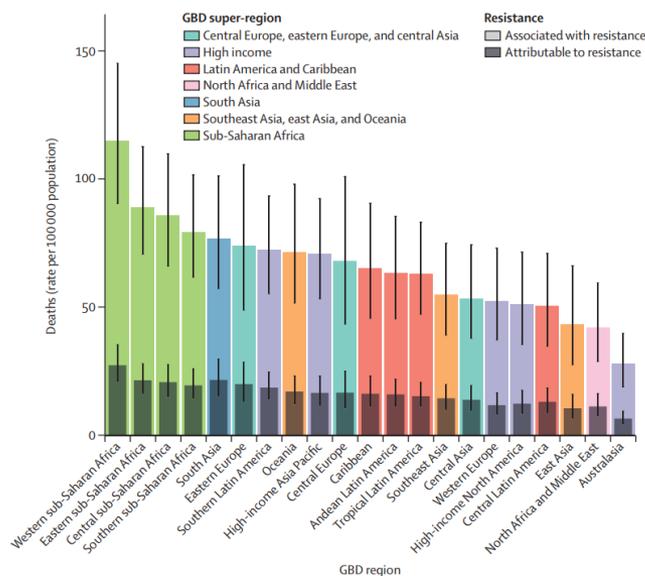
January 20, 2022

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

50140-6736(21)02724-0

Antimicrobial Resistance Collaborators*

- **2019年の薬剤耐性菌（AMR）に関連する死亡者数は推定495万人で、その内、AMRが原因で死亡したのは127万人と推定**
- **西サハラ以南のアフリカで最も多く、オーストラレーシアで最も少ない死亡者数**
- **下部呼吸器感染症ではAMRに関連する死亡者数が150万人以上と最も多い**



2019年にAMRが原因で推定127万人が死亡

WHO 抗菌薬耐性グローバル・アクション・プラン

(2015年5月WHO第68回総会採択)



目的：抗微生物剤に対する薬剤耐性と闘うための各国における行動計画の枠組みを提供

戦略的目標：

1. 薬剤耐性に対する理解と意識の向上（普及啓発・教育）
2. 研究とサーベイランスを通じた知識及び証拠基盤の強化（サーベイランス）
3. 効果的な衛生対策と感染症予防対策による感染症発生例の低減（感染予防・管理）
4. 抗微生物薬の人および動物医療における適正化（適正使用）
5. 新医薬品、診断手段、ワクチンおよびその他の治療方法に対する投資の増加(創薬)



One Health approach



薬剤耐性対策アクション・プラン（2016-2020）

1. 普及啓発・教育

- ・国民・専門職への普及啓発・教育

2. サーベイランス・モニタリング

- ・サーベイランス・モニタリングの強化
- ・One Healthサーベイランスの実施

3. 感染予防管理

- ・感染予防管理の推進

4. 抗微生物製剤適正使用

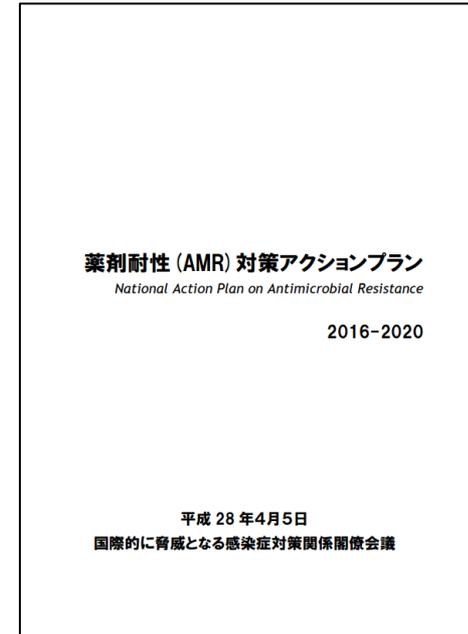
- ・医療における抗菌薬の適正使用の推進
- ・獣医療における慎重使用の推進

5. 研究開発・創薬

- ・新たな予防法、診断法および治療法開発に資する研究の推進

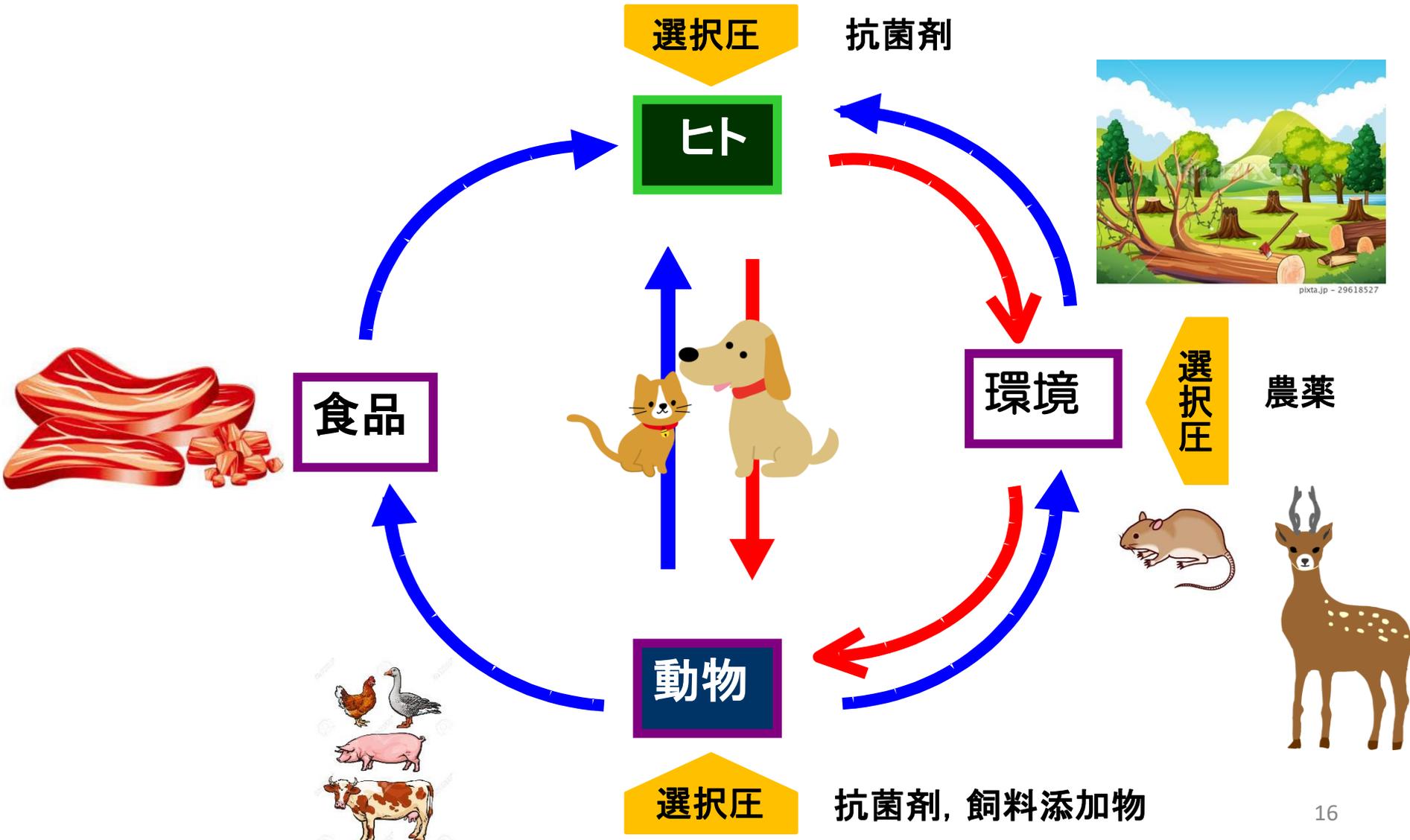
6. 国際協力

- ・日本のリーダーシップ



ワンヘルスによる薬剤耐性菌対策の実施

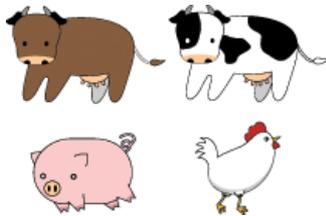
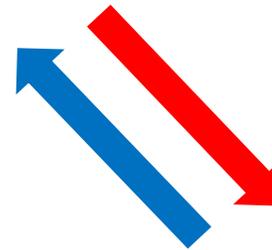
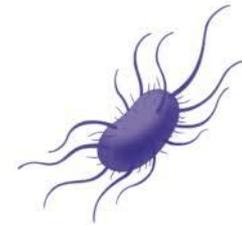
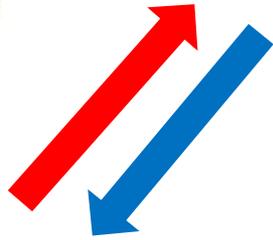
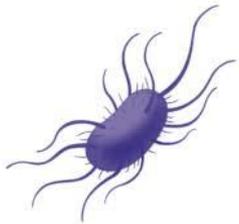
人と動物間での耐性菌の伝播経路



薬剤耐性菌の伝播経路

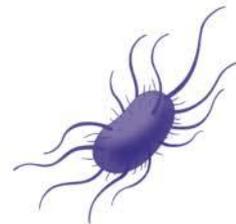


人



環境

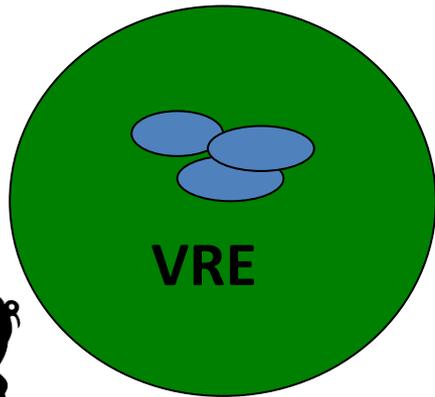
動物



抗菌剤による動物とヒトとの Risk chain

アポパルシン

抗菌性飼料添加物



家畜



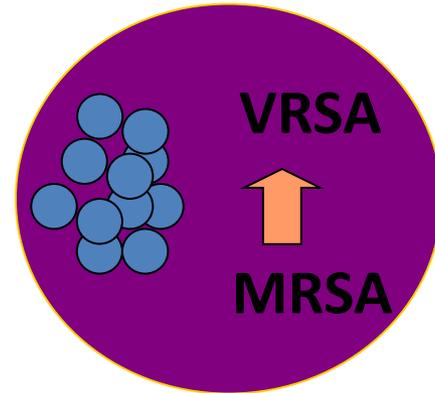
食肉

耐性伝播

?

バンコマイシン

治療効果の減弱



ヒト

VRE; バンコマイシン耐性腸球菌

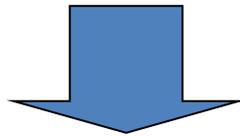
MRSA; メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
VRSA; バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌¹⁸

家畜由来薬剤耐性菌の脅威を指摘



EUの抗菌性飼料添加物の禁止の動き

スウェーデン	1986年	成長促進目的の使用禁止
デンマーク	1995年	アボパルシン禁止
EU全域	1997年	アボパルシン禁止



EU 全域	1998年	成長促進目的使用一部禁止 (バージニアマイシン、スピラマイシン、タイロ シン、バシトラシン)
	2006年	全てを禁止

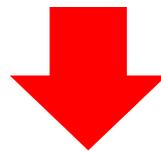
予防の原則 (Precautionary principle)とは？

科学的に不明確な状況下で、重大であるかも知れない
リスクに対して、科学的探求の結果を待たずして適応さ
れるリスク管理の方法

鶏糞便由来腸球菌のグリコペプチド系抗菌薬に対する薬剤感受性調査

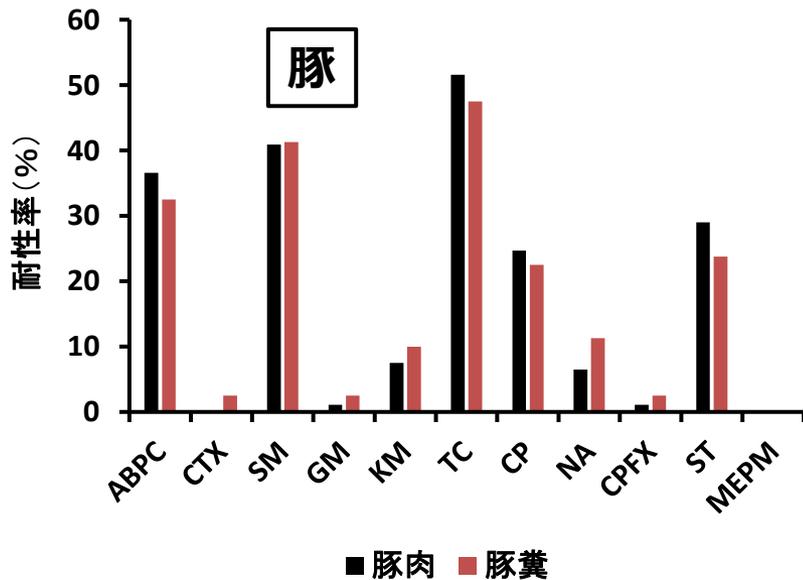
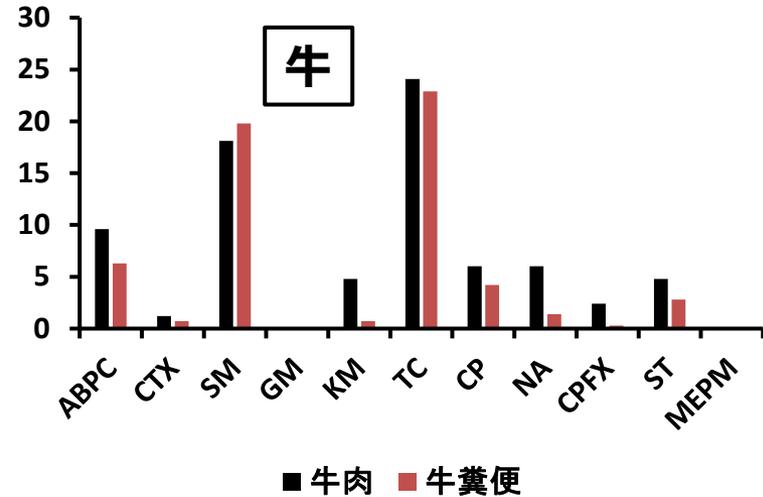
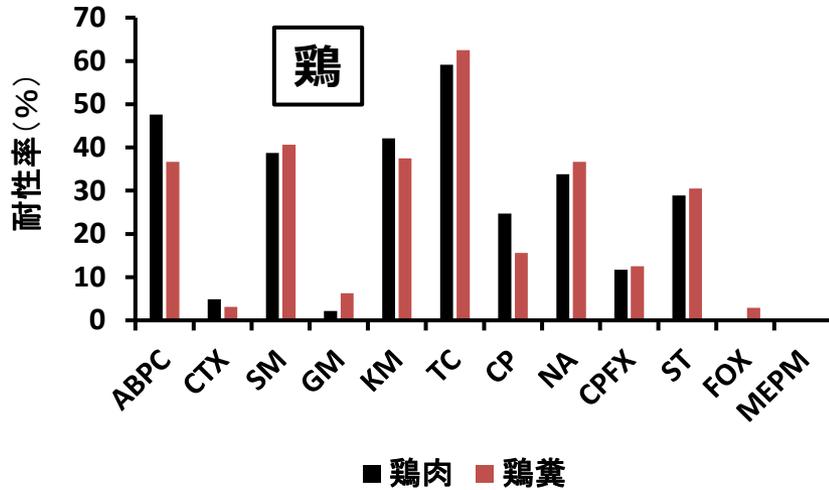
- 1996年12月
- 46県71鶏農場の鶏糞便から388株の腸球菌を分離
- アボパルシン、バンコマイシン、オリエンチシンの薬剤感受性調査
- 3県のアボパルシン使用3農家から分離された7株はいずれにも耐性
- アボパルシン未使用の36農家から分離された180株は感受性

Yoshimura et al., Antimicrob Agents Chemothr, 42:3333, 1998.



1997年：アボパルシンとオリエンチシンの飼料添加物の指定を取消し

食肉と糞便由来大腸菌の薬剤感受性比較



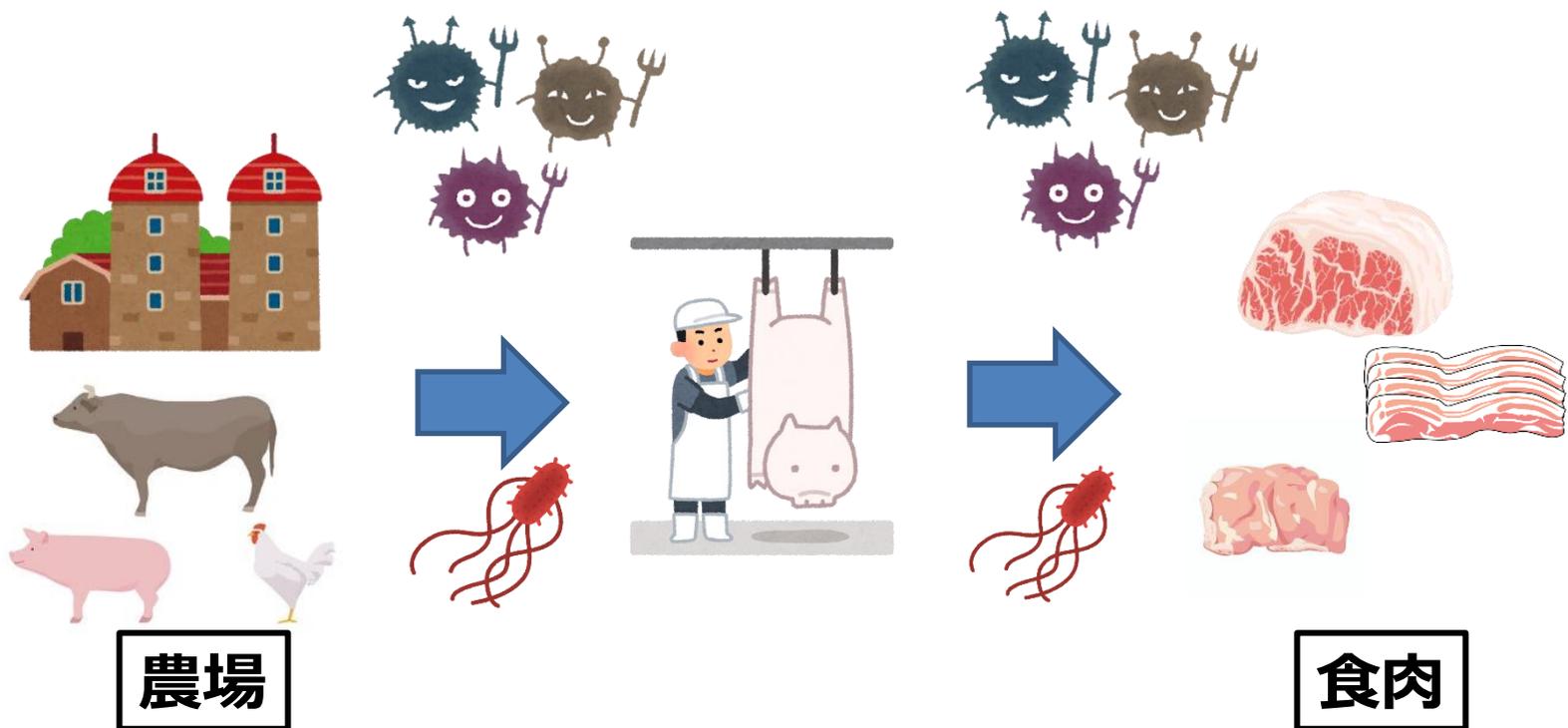
■ 糞便由来大腸菌 (JVARM)

- ・採材：2019年度
- ・検体：食鳥処理場やと畜場の家畜糞便から分離
- ・方法：微量液体希釈法

■ 食肉 (西野ほか, 食衛誌 60(3):45-51, 2019.)

- ・採材：2011～2012年, 2015～2017年
- ・検体：食肉処理業, 倉庫業, 小売店からの食肉
- ・方法：ディスク法 (センシディスク)

食肉を汚染する薬剤耐性菌の由来は？



農場で飼育される家畜の糞便に由来する耐性菌が主に食肉を汚染している！

牛・食肉・ヒト由来MRSAの遺伝的相同性

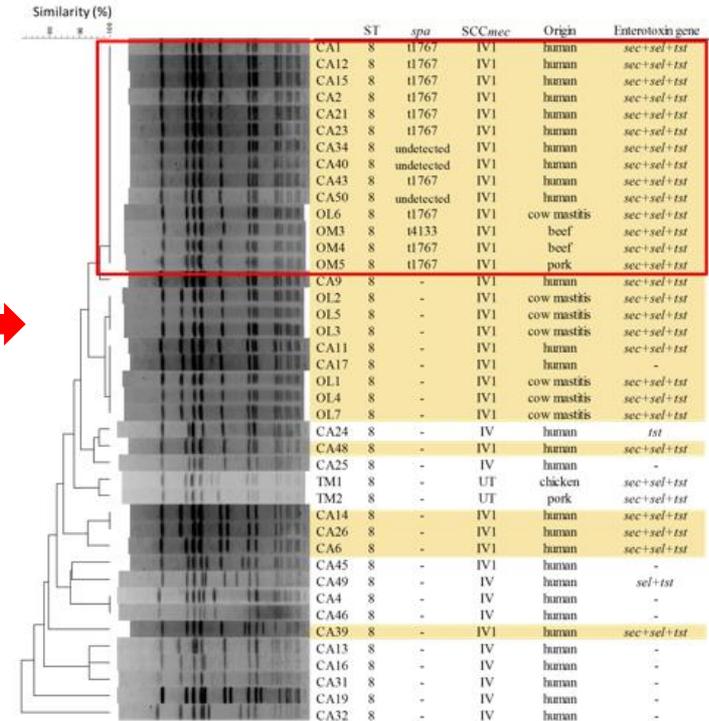
牛・食肉・ヒト由来MRSAの遺伝子型

MLST	SCC <i>mec</i>	牛 (株数)	食肉 (株数)	ヒト HA-MRSA	ヒト CA-MRSA
ST1	IV				13
ST5	II			50	3
ST8	IV1	7	3(牛、豚)		18
ST8	IV				9
ST8	V				1
ST8	UT		2(鶏、豚)		1
ST59	V		1(牛)		
ST88	IV		1(豚)		
ST573	IV		1(鴨)		

*1)牛:乳房炎由来MRSA株

*2)ST8:世界的に流行する市中感染型MRSA(USA300)

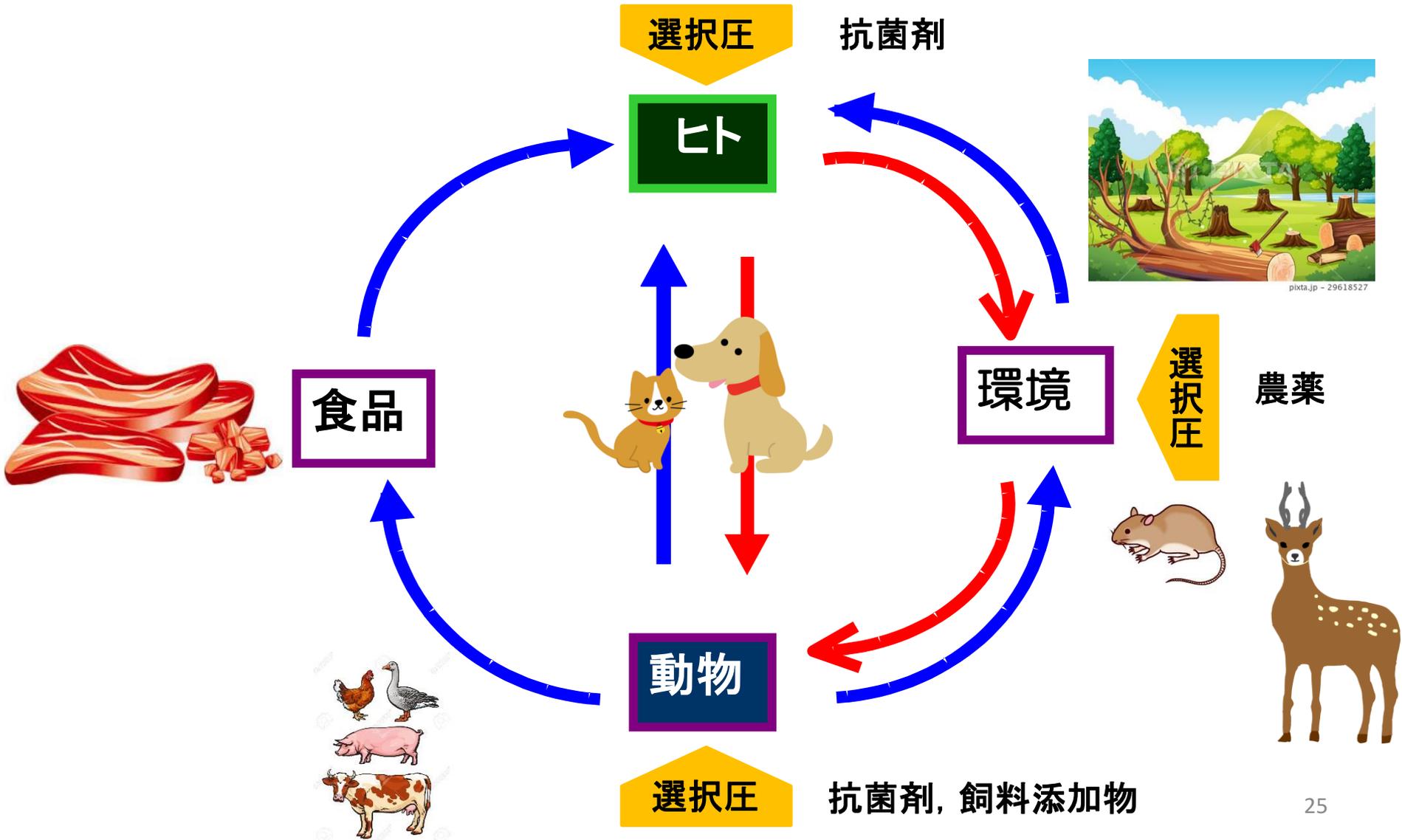
PFGE解析



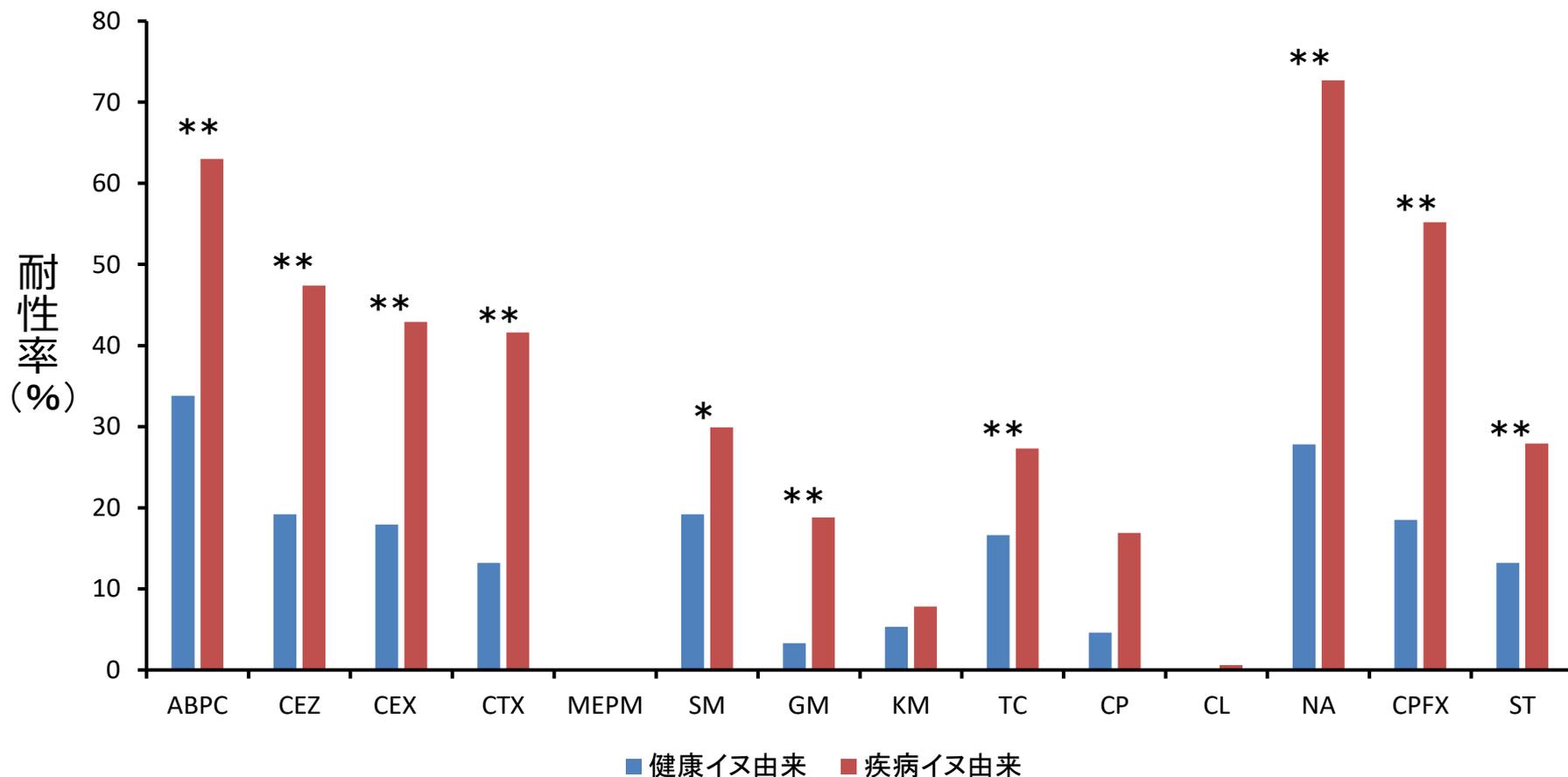
* 国内に特有のCA-MRSA(ST8 CA-MRSA/J)の特徴 (ST8/SCC*mec*IV 1の96%は*sec*、*sel*、*tst*を保有)

ヒトから食肉/牛へ伝搬の可能性が示唆

人と動物間での耐性菌の伝播経路



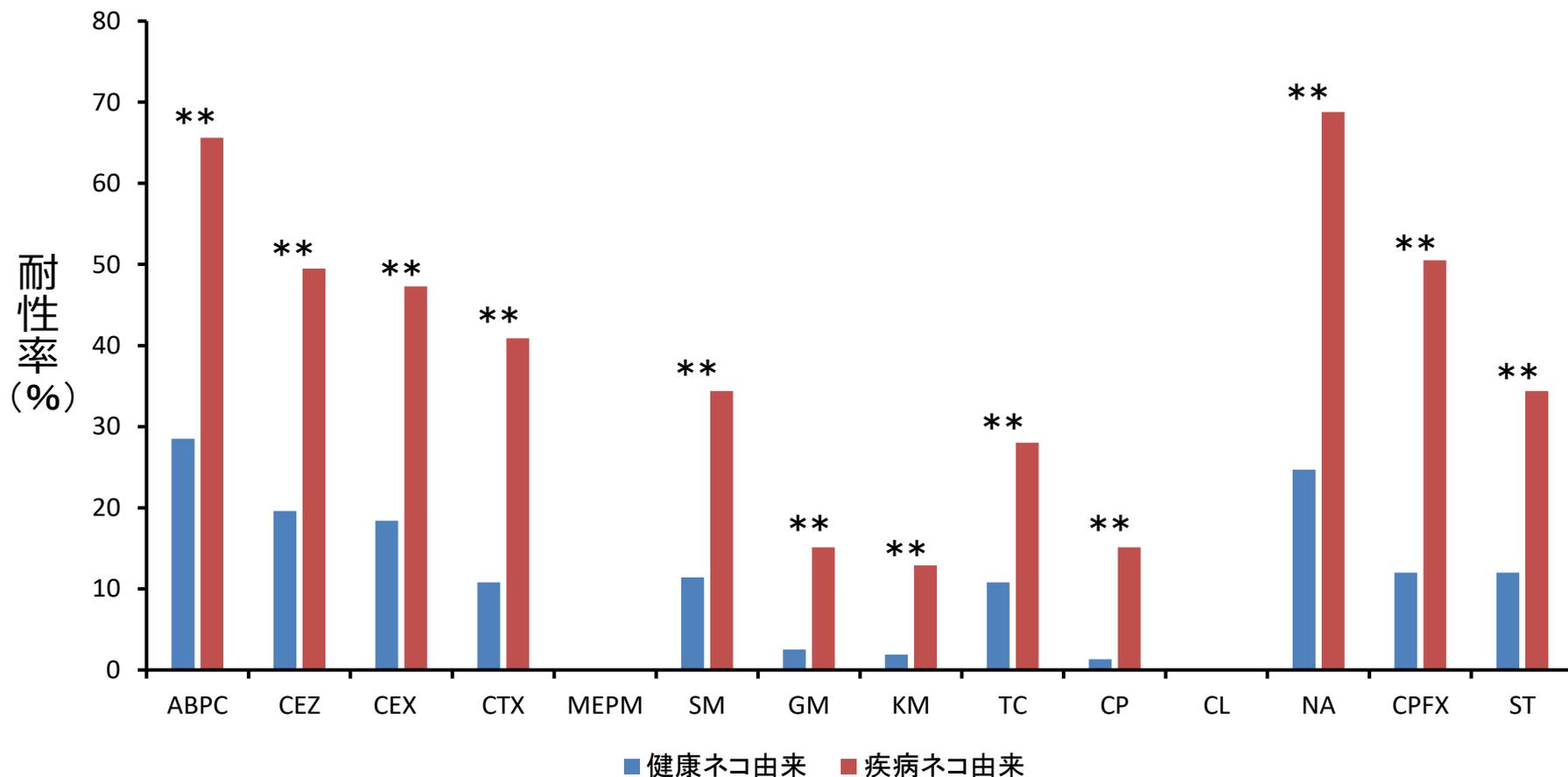
イヌ由来大腸菌の耐性状況



*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

BP: CLSIに準拠。設定されない場合はEUCASTを参考。

ネコ由来大腸菌の耐性状況

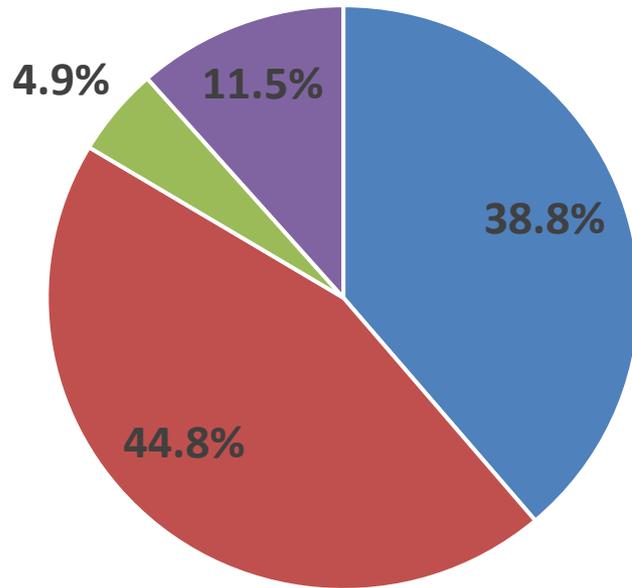


*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

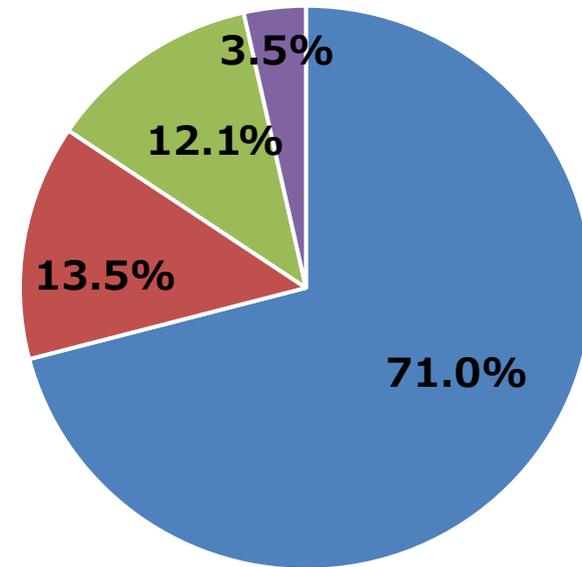
BP: CLSIに準拠。設定されない場合はEUCASTを参考。

犬と猫の飼育場所

犬 (2018年)



猫 (2018年)

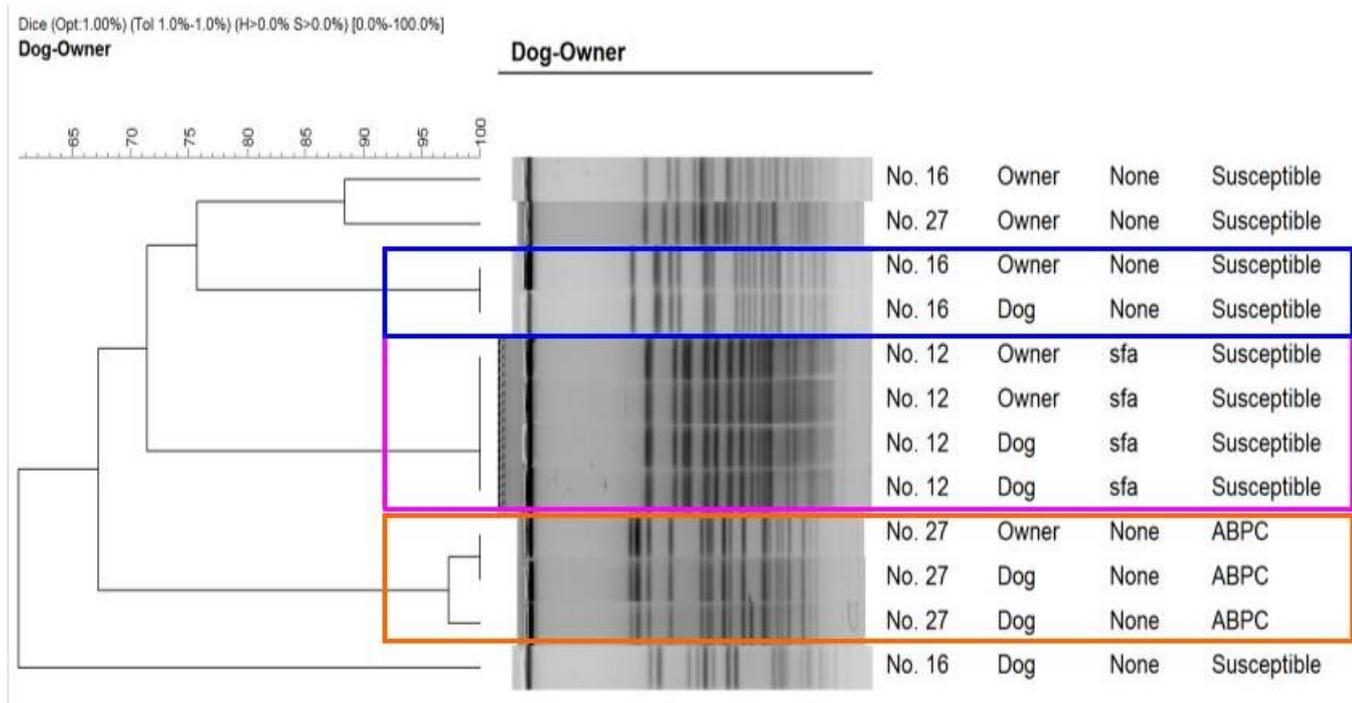


- 室内のみ
- 散歩以外は室内
- 室内・屋外半々
- 主に屋外

犬猫の80%以上が室内飼育

全国犬猫飼育実態調査
(ペットフード協会)

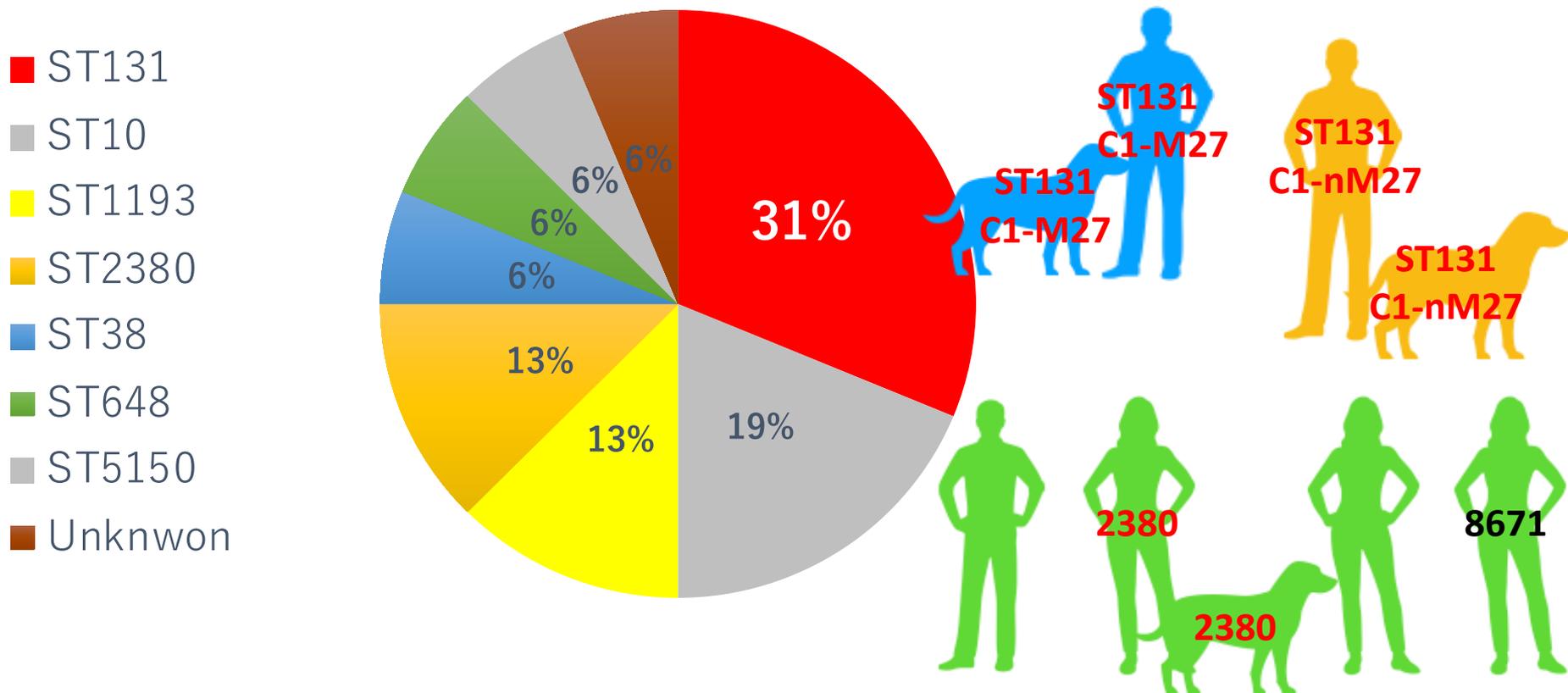
同一所帯におけるイヌ-ヒト間での糞便大腸菌の伝播



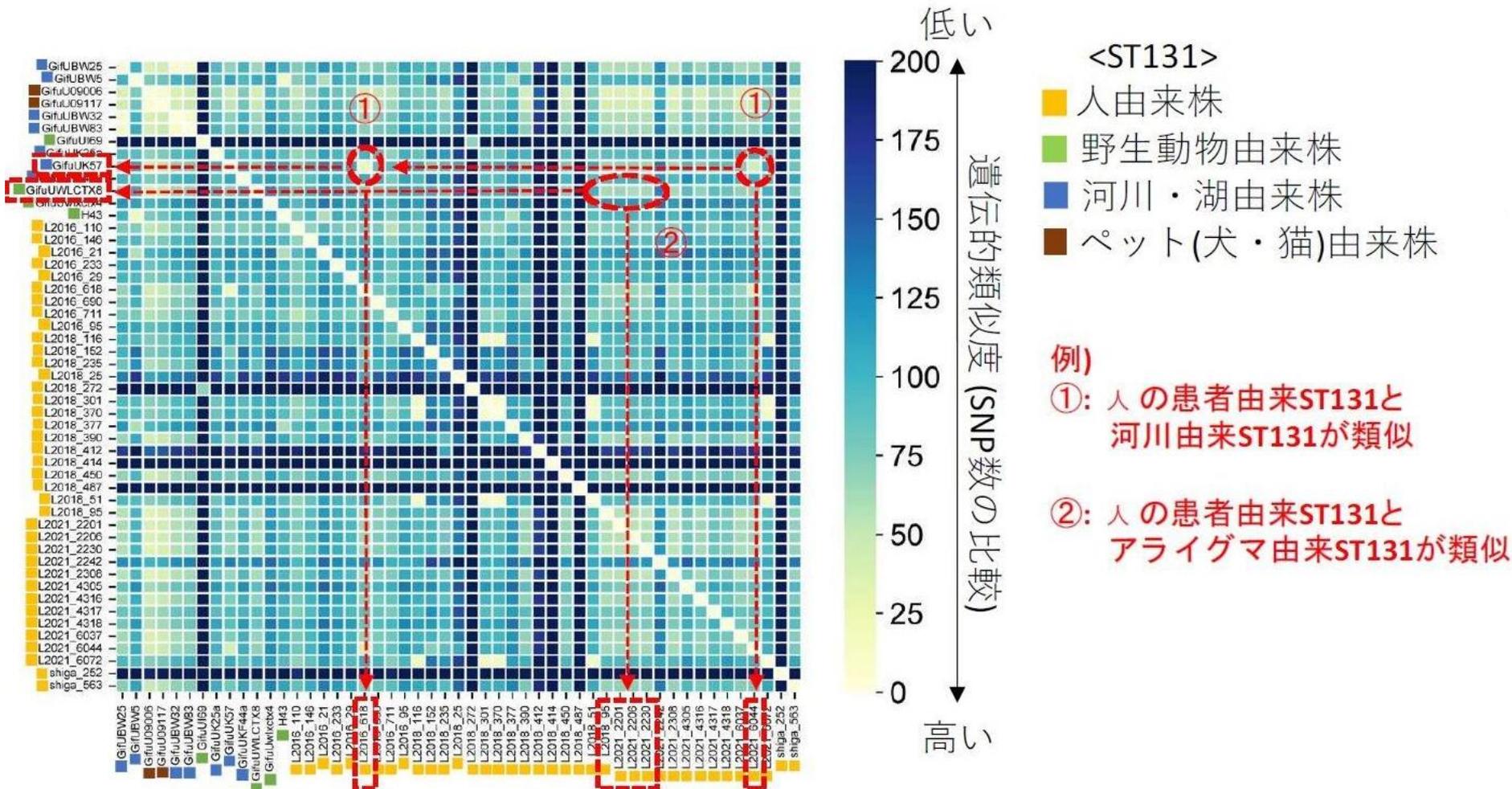
- ・ 国内の飼い主と飼い犬の糞便由来大腸菌を調査
- ・ 34ペア中、3ペアで同一の大腸菌を検出

FQ耐性大腸菌を分離した犬の飼い主からも 同じST型大腸菌が分離 100% (3/3ペア)

ペットの糞便由来FQ耐性大腸菌 (2019-2020)

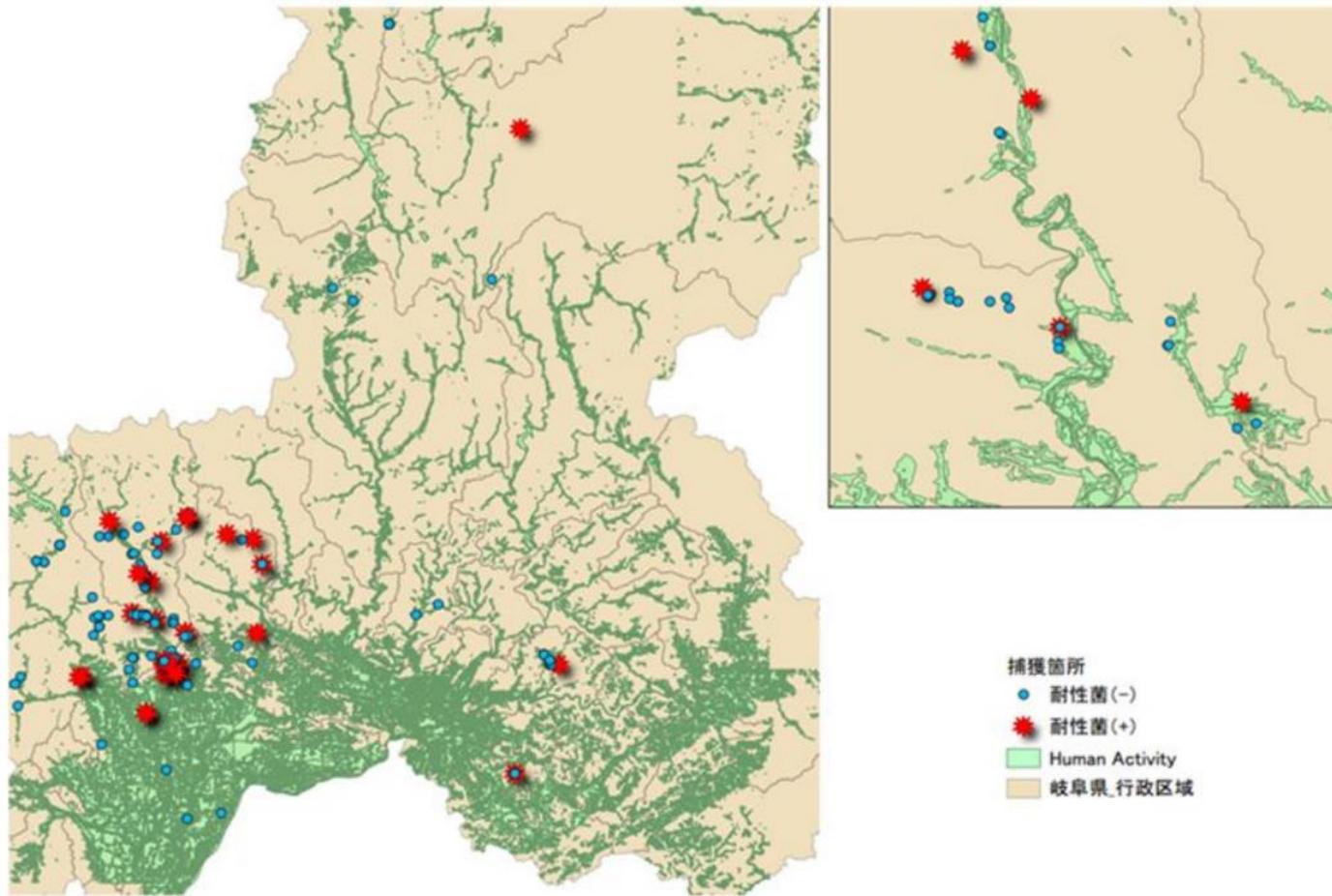


ヒト・ペット・野生動物・水系環境由来大腸菌ST131の遺伝的近縁性



佐藤豊孝: 北海道大学プレスリリース. 2024年4月17日.
<https://www.hokudai.ac.jp/news/2024/04/post-1434.html>
 Sato T, et al., One Health 18(2024)100715
<https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2024.100715>

岐阜県に棲息する野生動物から薬剤耐性菌の分離

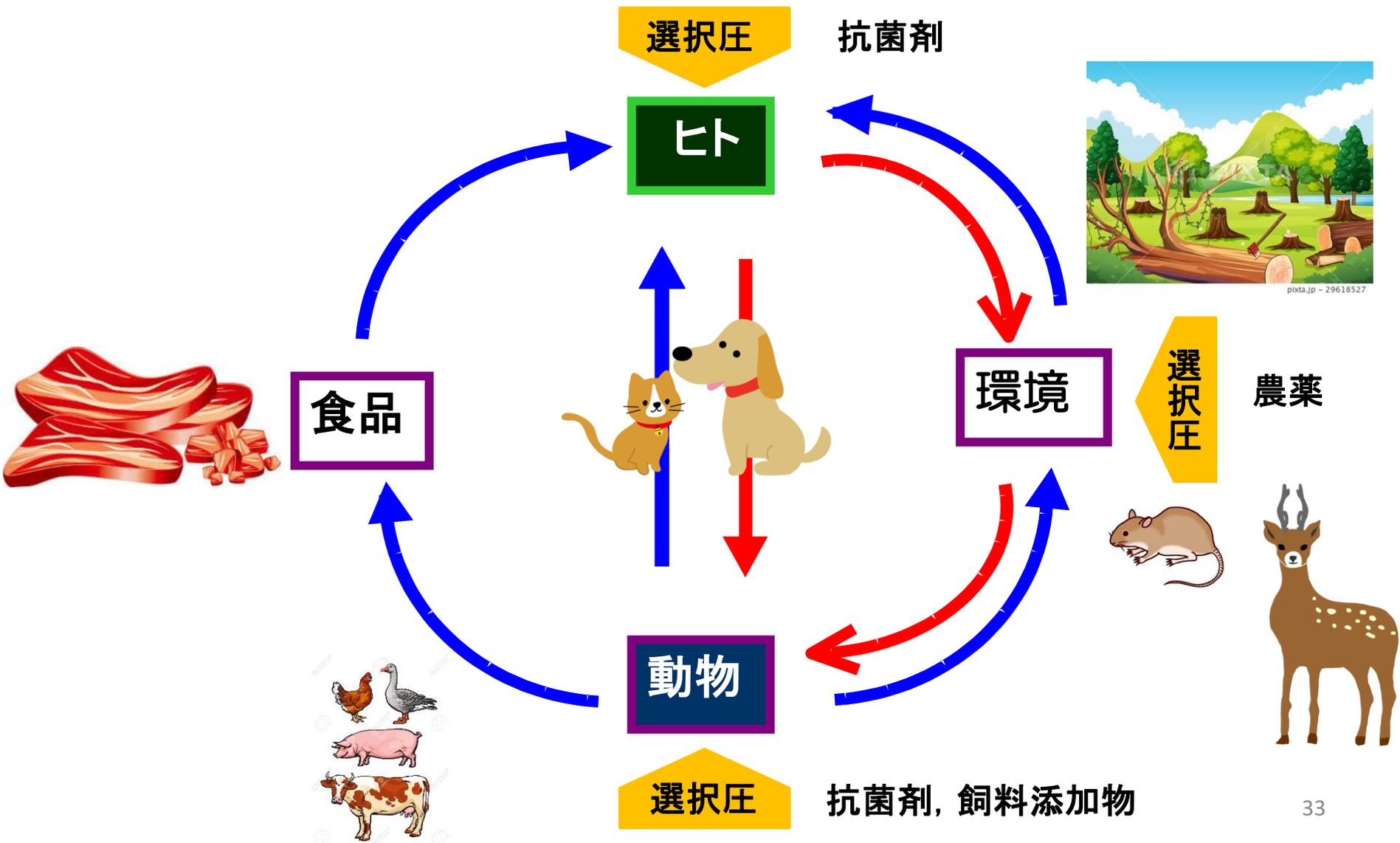


ニホンジカ (18/108) , ハクビシン (3/20) , イノシシ (2/15) , タヌキ (1/6) , シベリアイタチ (0/5) , ヒメネズミ (0/5) , アカネズミ (0/4) , キツネ (2/4) , アナグマ (1/3) , ニホンザル (2/3) , ネコ (0/2) , アライグマ (1/1) , テン (0/1) の合計177頭中30頭 (16.9%) から薬剤耐性菌が分離

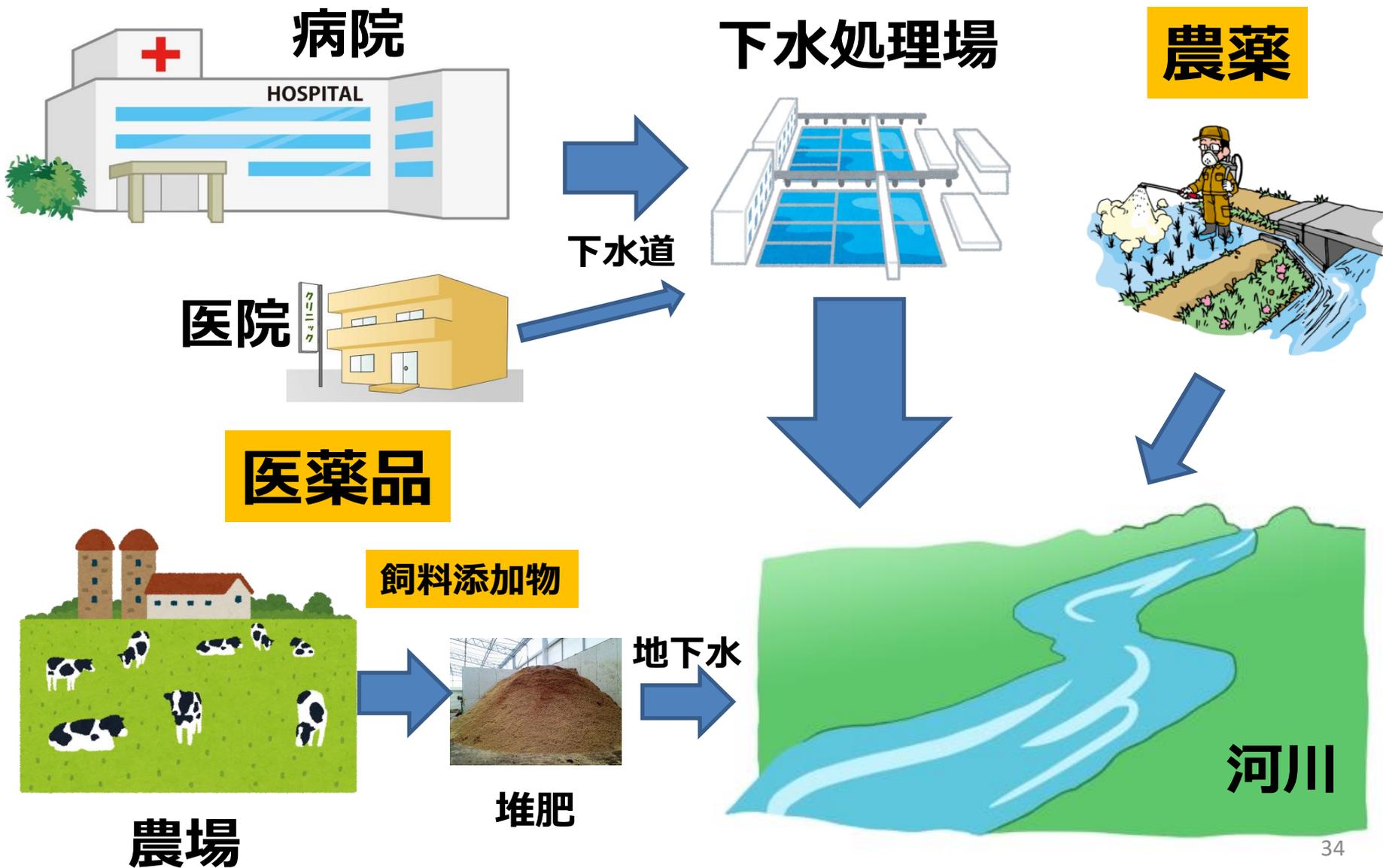
浅井鉄夫, 科研研究成果報告書(18H04073)2022年

<https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-18H04073/18H04073seika.pdf> 2

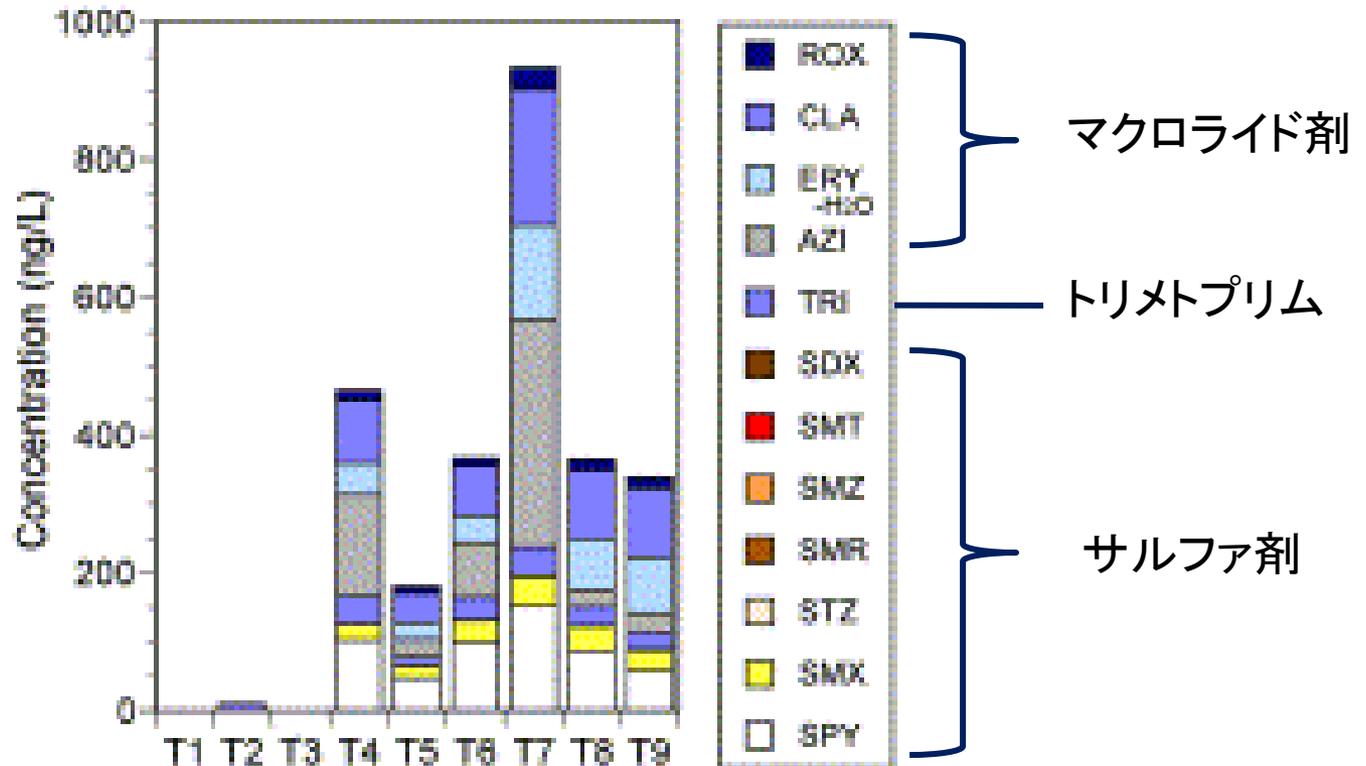
人と動物間での耐性菌の伝播経路



耐性菌/抗菌薬の河川への流入経路



多摩川と支流における抗菌薬の濃度



- ・日本の37河川で平均7.3ng/L(最大626ng/L)の抗菌薬が検出
- ・郊外より都市部の河川で高濃度の抗菌薬が検出
- ・都市部はサルファ剤よりマクロライド剤が優勢
- ・都市部の抗菌薬は下水に由来

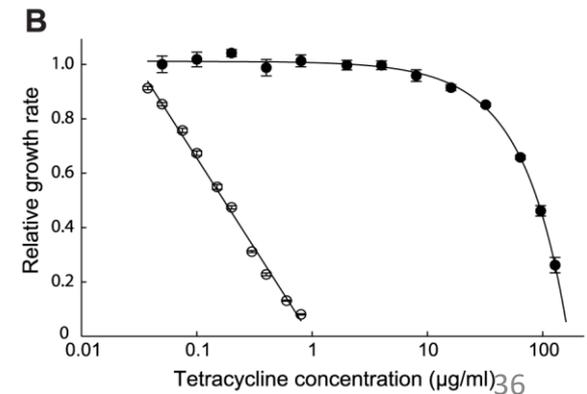
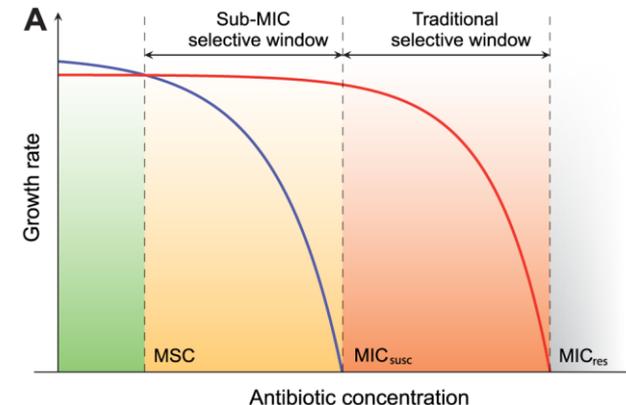
Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations

(極めて低い抗生物質濃度での耐性菌の選択)

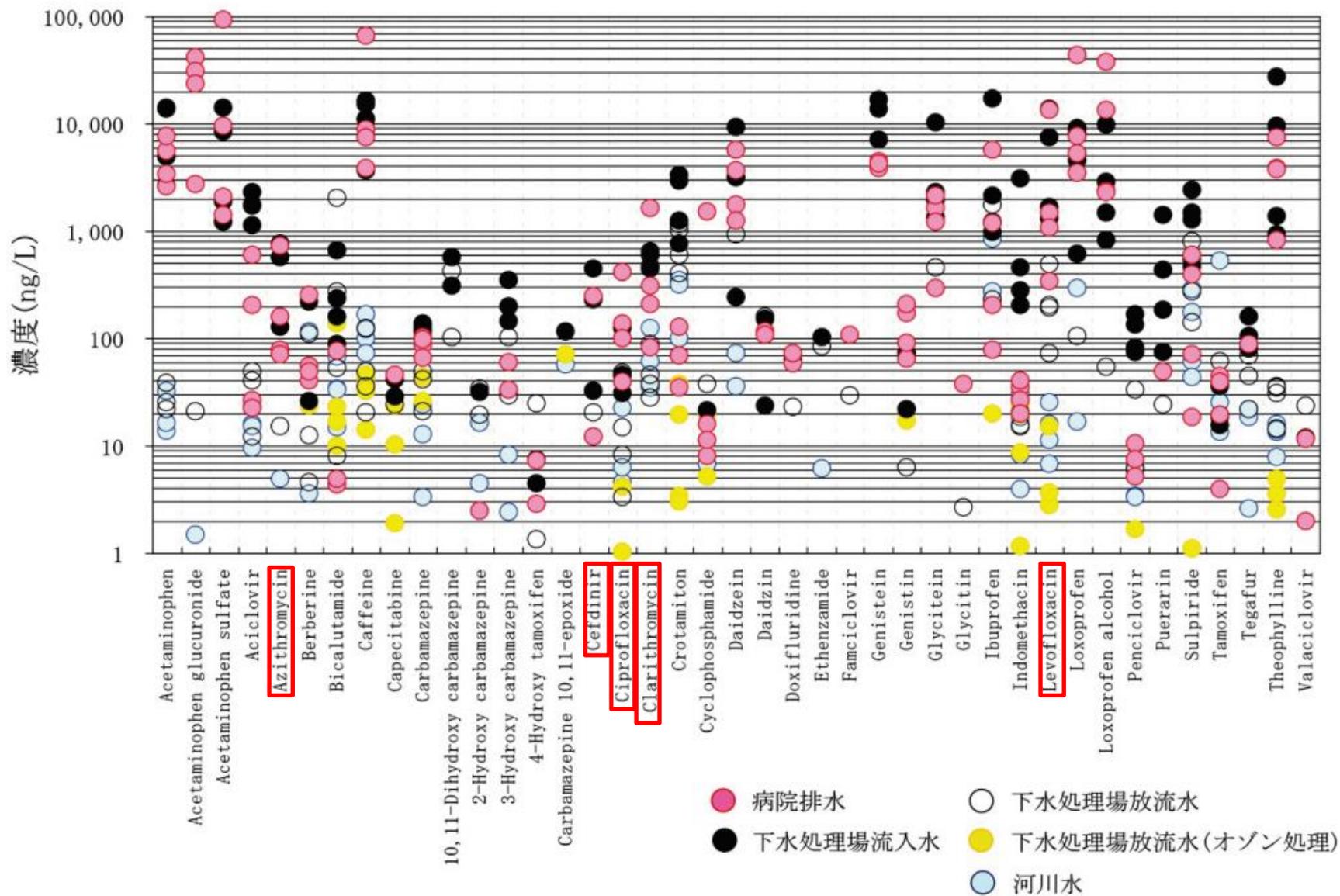
Erik Gullberg, Sha Cao, Otto G. Berg, Carolina Ilbäck, Linus Sandegren, Diarmaid Hughes, Dan I. Andersson

PLOS Pathogens DOI:10.1371/journal.ppat.1002158 July 21, 2011

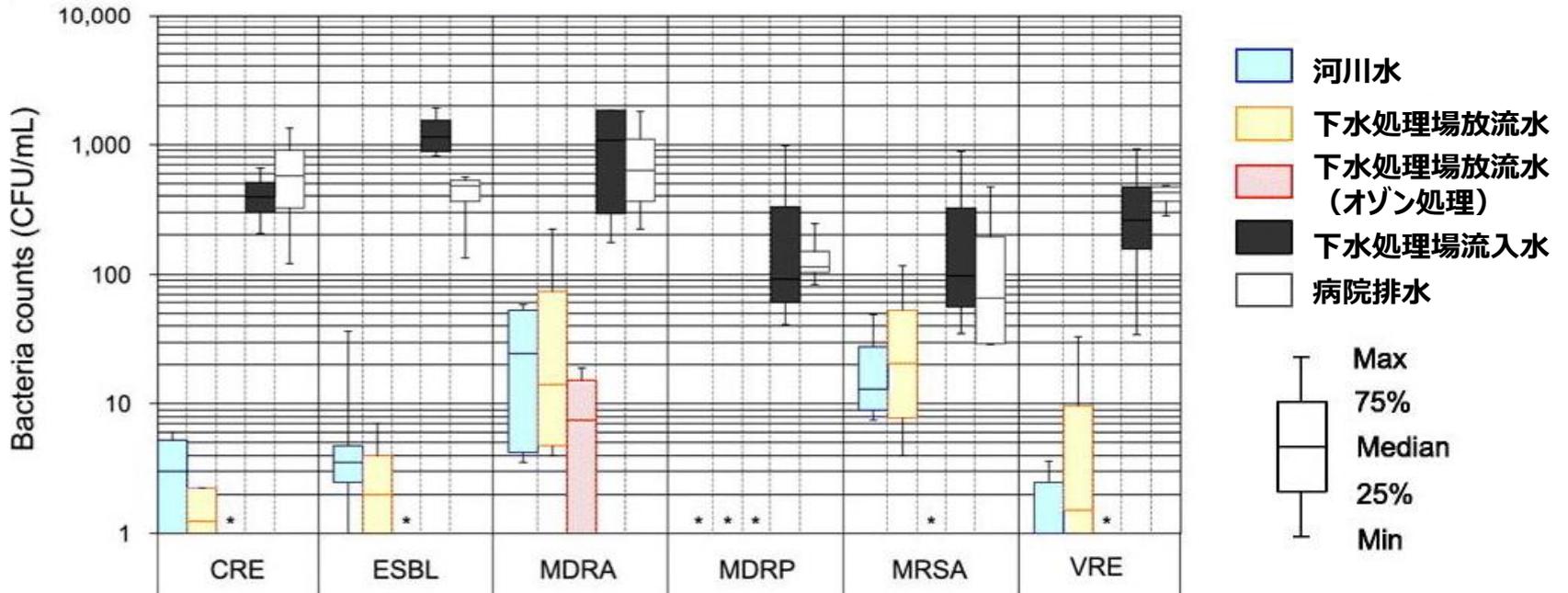
この成績はいくつかの臨床で使用される抗生物質の、環境で検出されるような極めて低い濃度で耐性菌を選択することができた。これらの結果は環境中に放出される抗生物質は耐性菌の出現や維持に有意に貢献することを示唆した。



病院排水/下水処理場/河川水に残留する抗菌薬の検出

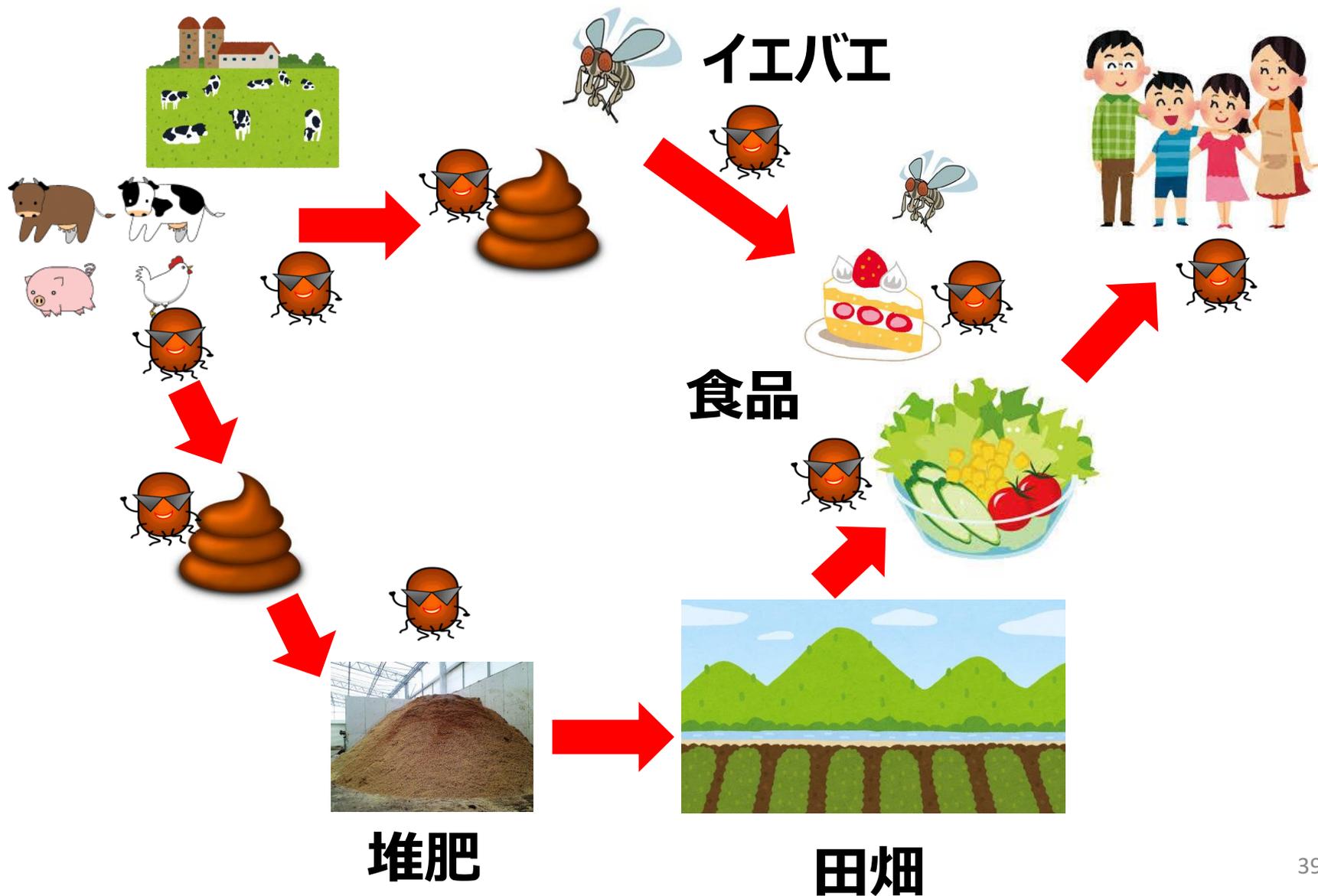


病院排水/下水処理場/河川水における耐性菌の検出

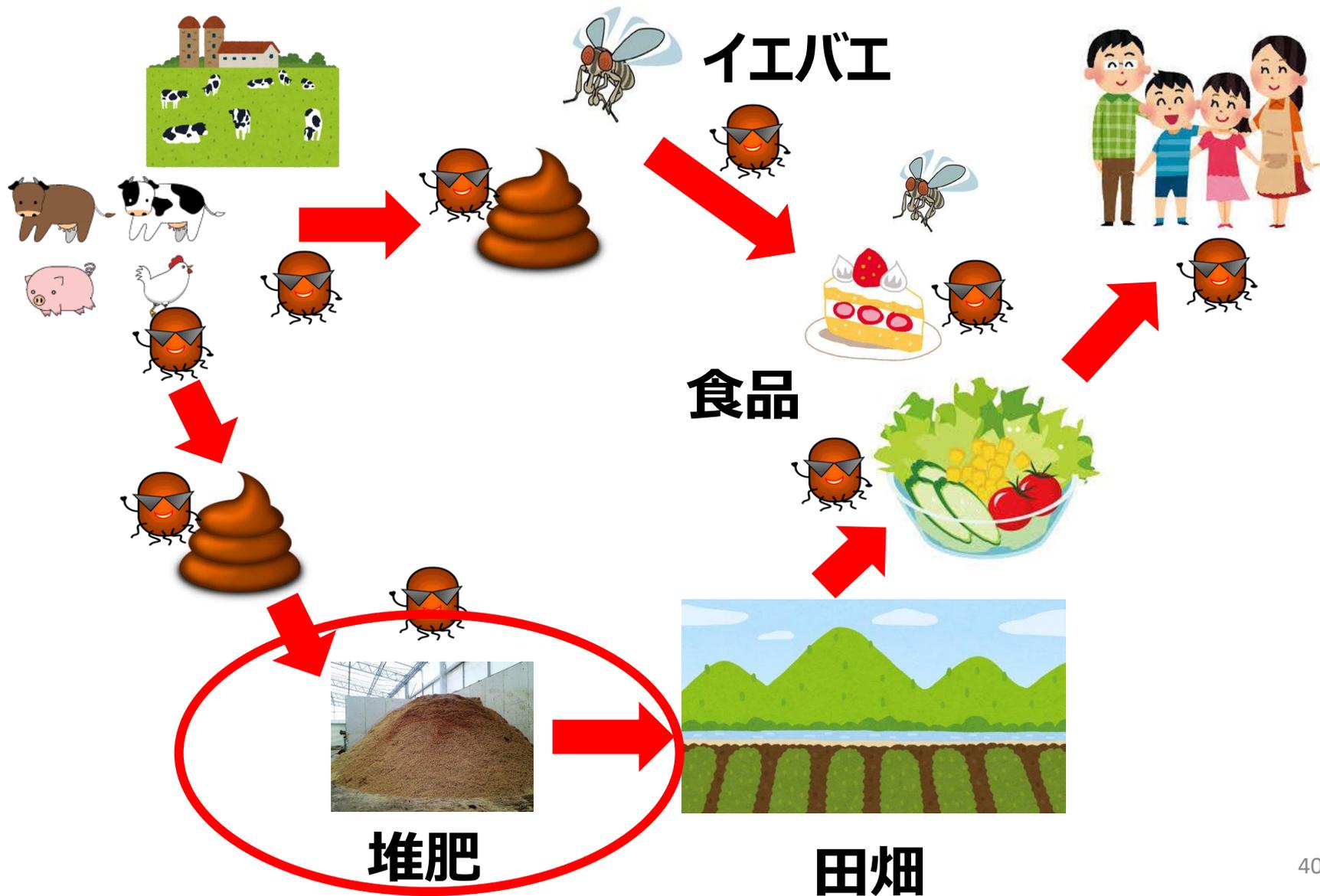


CRE; カルバペナム耐性腸内細菌科細菌, ESBL; 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生菌
 MDRA; 多剤耐性アシネトバクター, MDRP; 多剤耐性緑膿菌
 MRSA; メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, VRE; バンコマイシン耐性腸球菌

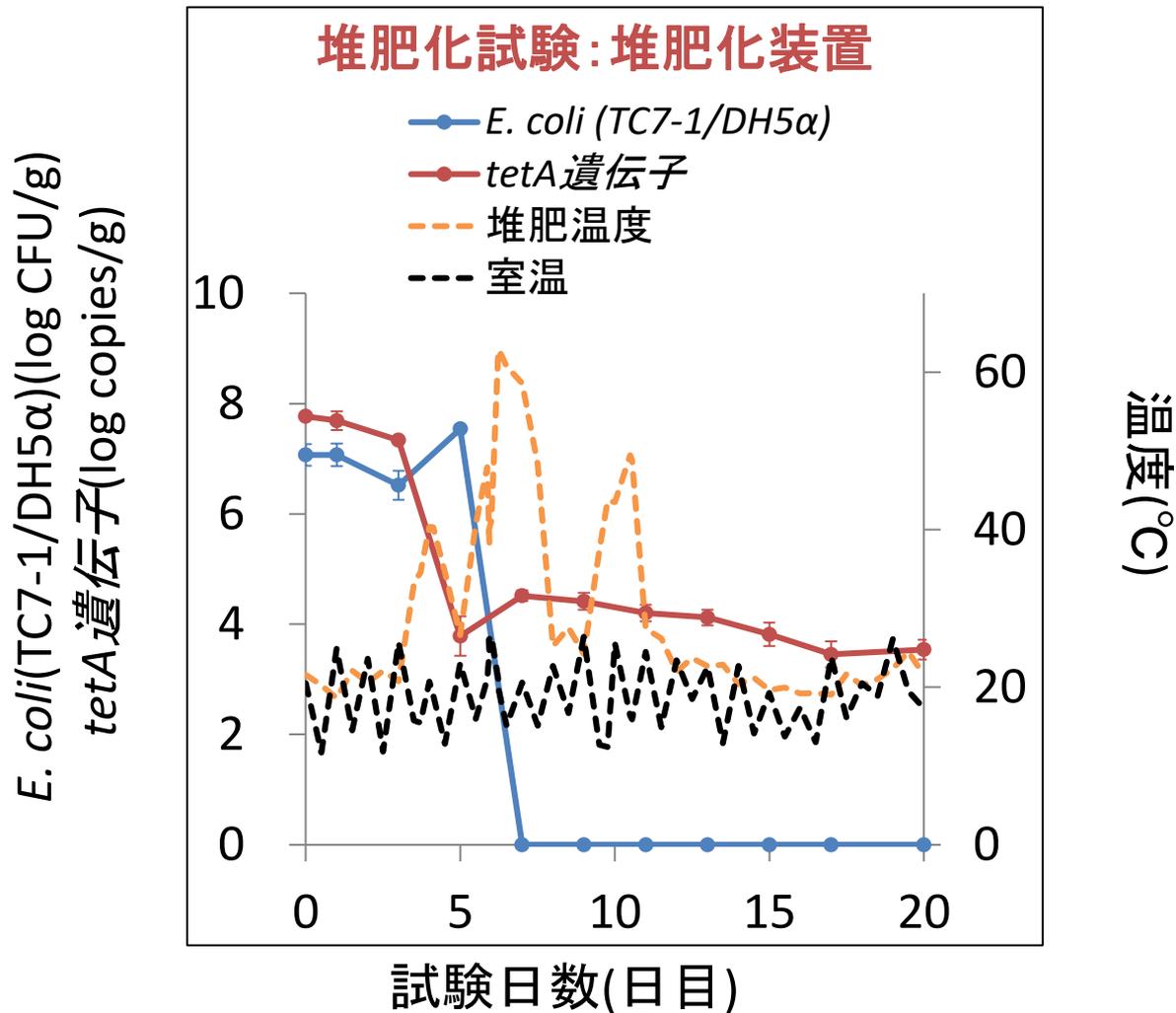
家畜からヒトへの環境を介する伝播経路



家畜からヒトへの環境を介する伝播経路

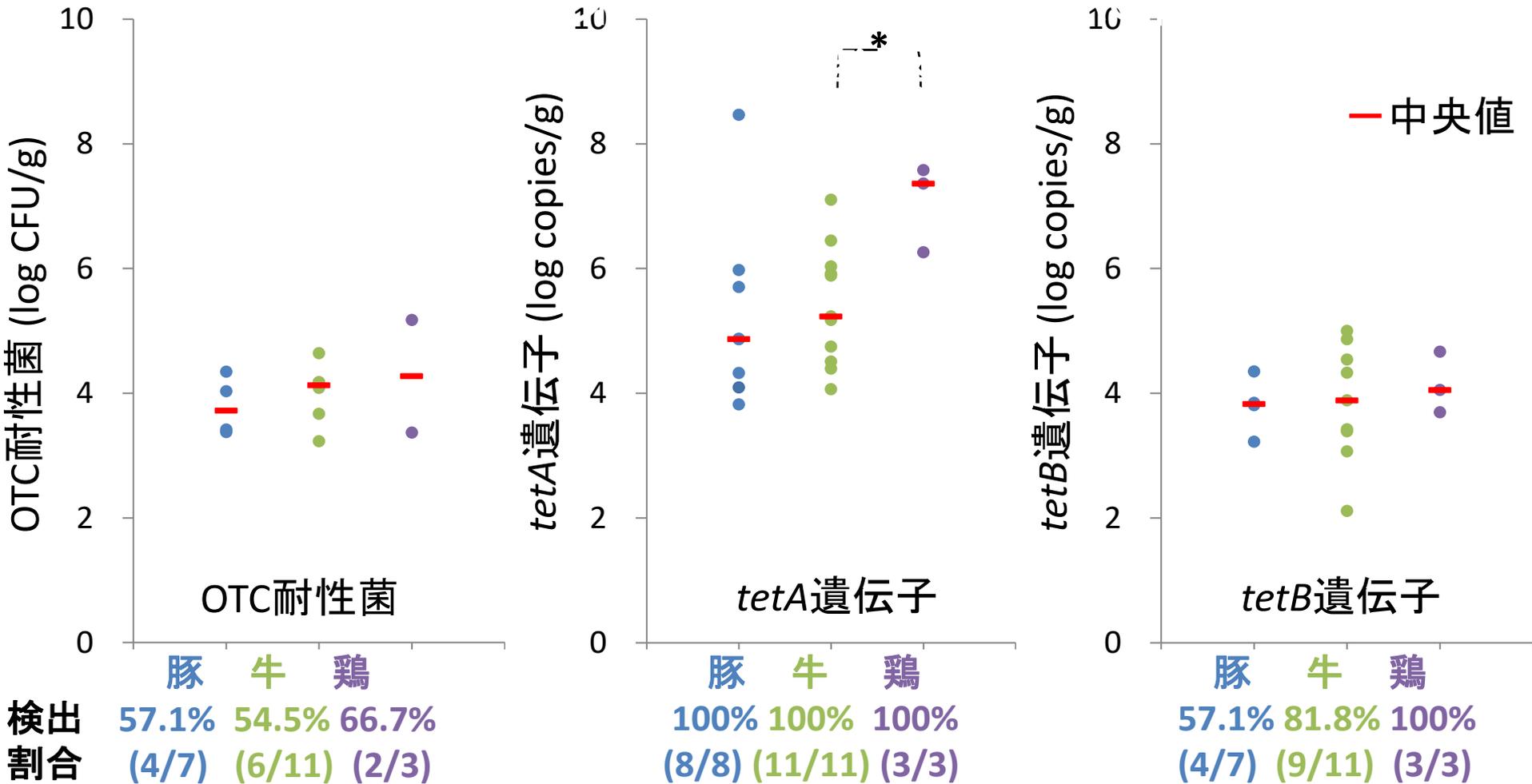


実験室内薬剤耐性菌(ARB)添加試験



堆肥化で薬剤耐性*E. coli*は死滅するが*tetA*遺伝子は残存

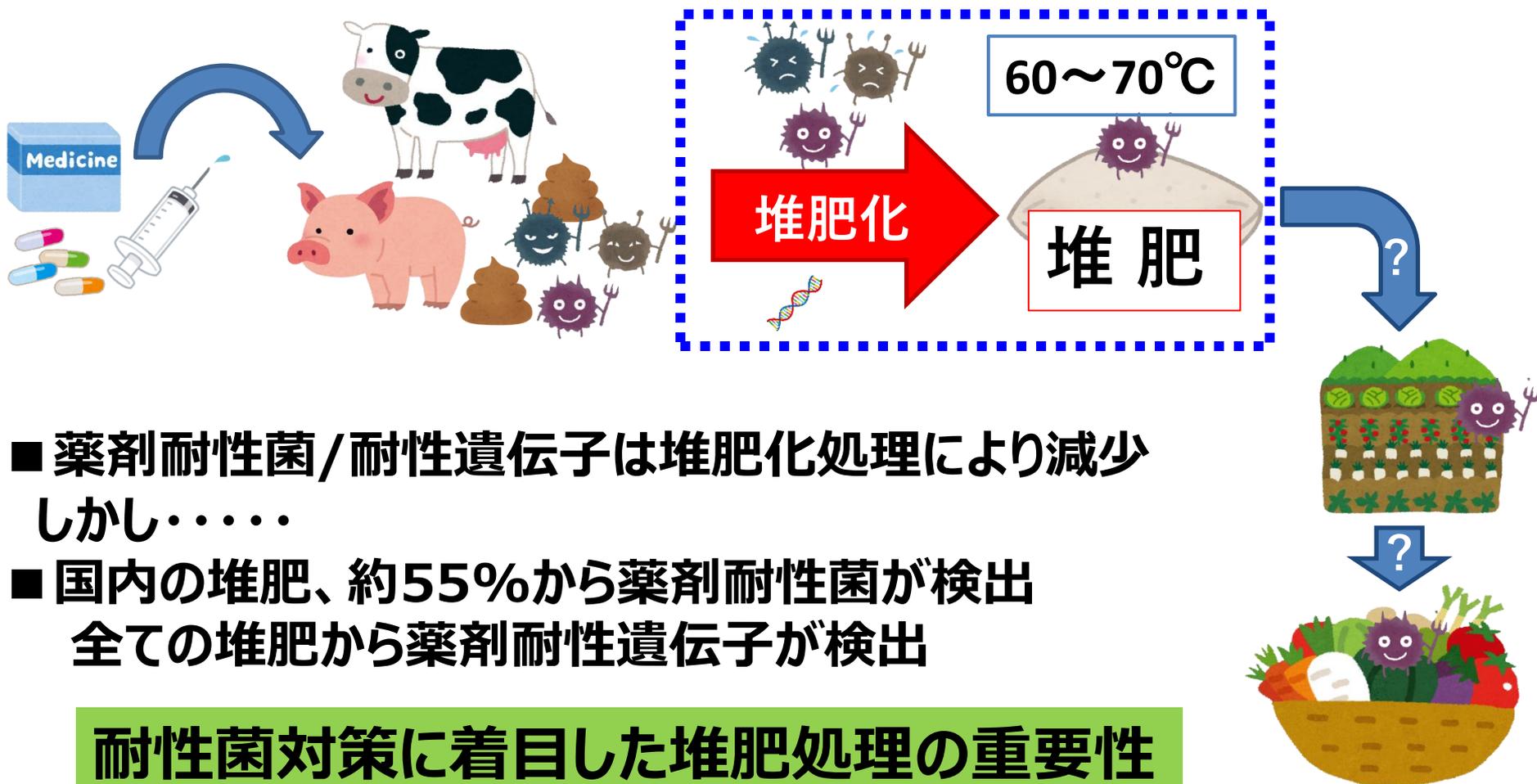
堆肥からの耐性菌/耐性遺伝子の検出



Wilcoxon rank sum test: *有意差あり($p < 0.05$)

野外堆肥からARB/ARG共に検出

堆肥は薬剤耐性菌/耐性遺伝子の貯蔵庫！



- 薬剤耐性菌/耐性遺伝子は堆肥化処理により減少
しかし……
- 国内の堆肥、約55%から薬剤耐性菌が検出
全ての堆肥から薬剤耐性遺伝子が検出

耐性菌対策に着目した堆肥処理の重要性

市販野菜からのESBL産生菌の検出



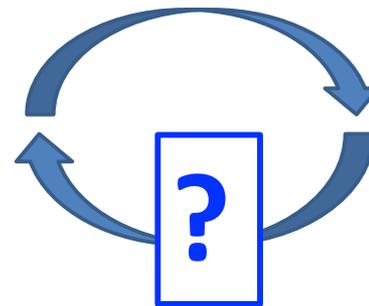
国産市販野菜
130サンプル



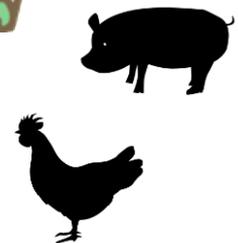
医療上重要な薬剤耐性菌(ESBL産生菌)
を分離



10サンプル(約8%) から ESBL産生菌が分離

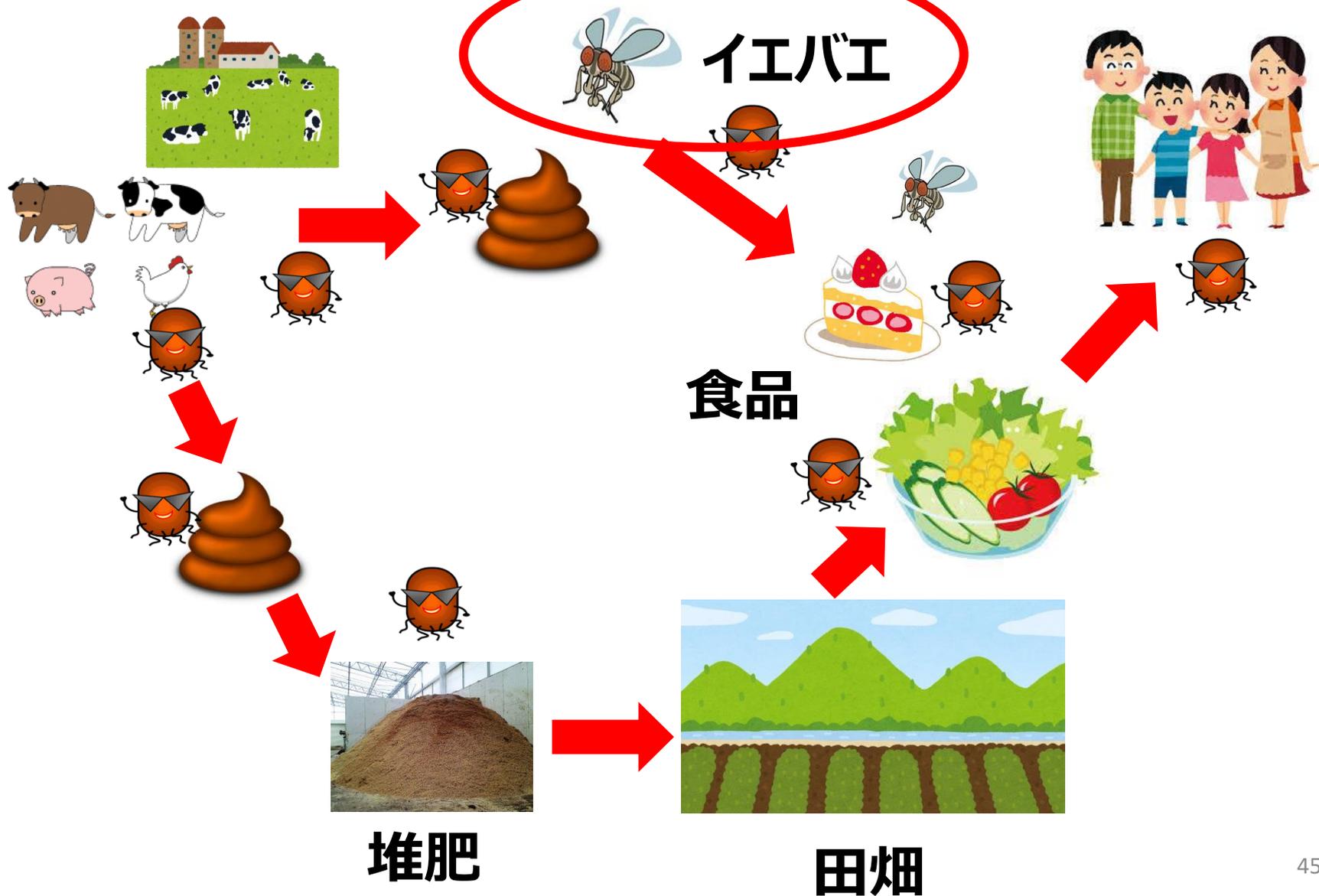


伝播ルートは不明



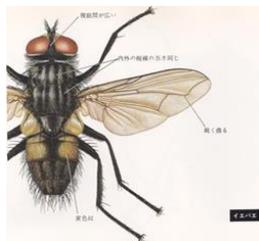
Usui et al., J Food Protection 82:1663-1666,2019.

家畜からヒトへの環境を介する伝播経路



畜舎に飛翔するハエの種類

種類	イエバエ House fly (<i>Musca domestica</i>)	オオイエバエ False stable fly (<i>Muscina stabulans</i>)	サシバエ Stable fly (<i>Stomoxys calcitrans</i>)
体長	4.0-8.0mm	7.0-9.5mm	3.5-8.0mm
食物	飼料、糞	飼料、糞	動物の血液
行動範囲	十数km	数百m	数百m



ハエ、ウシ糞便からの大腸菌の分離

分離割合 (%)

由来	DHL	DHL (CPDX添加)
イエバエ	39/91 (42.9%)	12/91 (13.2%)
オオイエバエ	46/68 (67.6%)	7/68 (10.3%)
サシバエ	0/72 (0%)	0/72 (0%)
ウシ糞便	62/93 (66.7%)	7/93 (7.5%)

糞食性のハエから大腸菌を分離

ハエ、牛由来のCPDX耐性大腸菌から
同一の薬剤耐性遺伝子(bla_{CTX-M})による
Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌を検出

⇒ 相同性解析へ

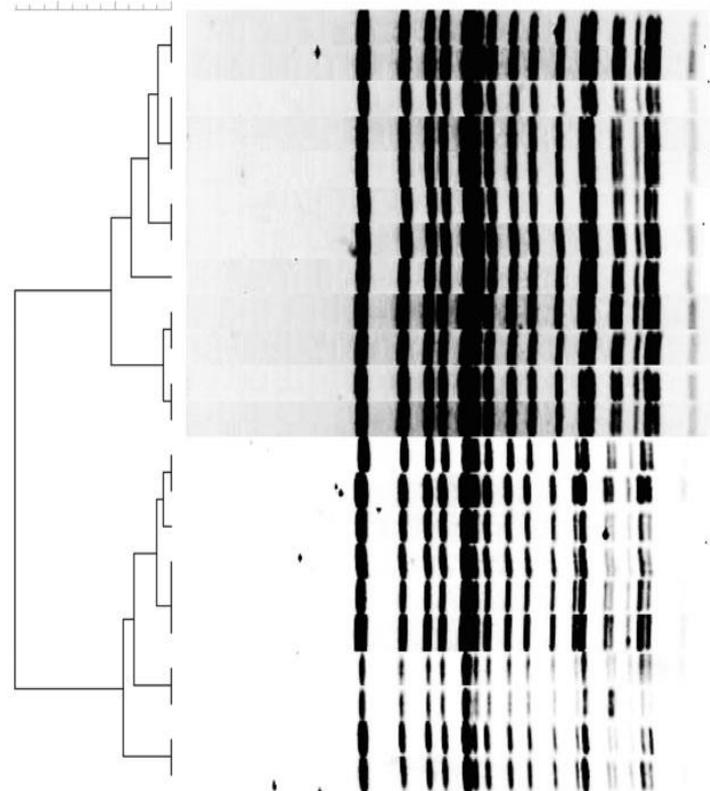
第3世代セフェム系も分解可能になった β -lactamase

ハエ、ウシ糞便由来大腸菌の近縁性

PFGE

Similarity (%)

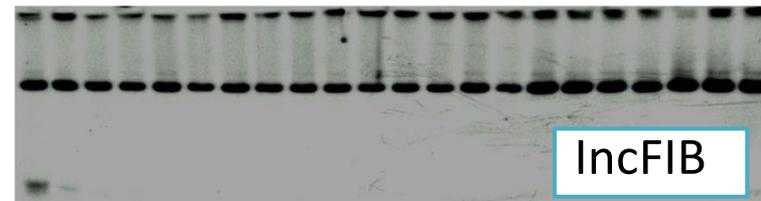
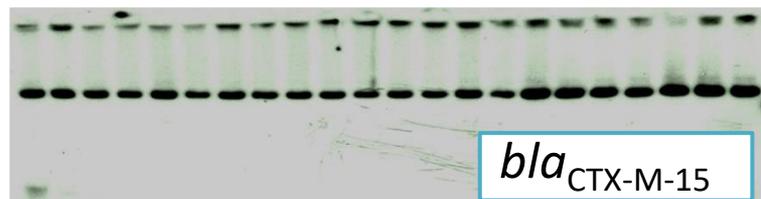
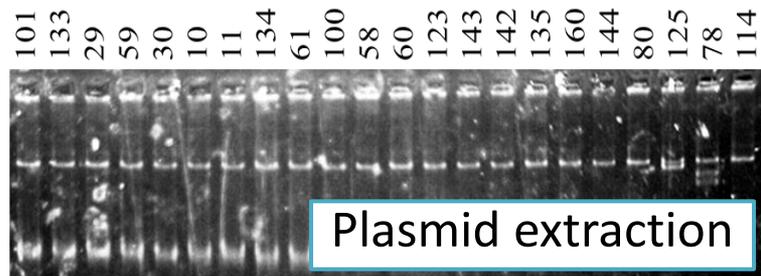
60 80 100



Strain	Origin	Antimicrobial resistance genes
101	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
133	Cattle feces	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
29	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
59	Stable fly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
30	Cattle feces	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
10	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
11	Cattle feces	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
134	Cattle feces	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
61	Stable fly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
100	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
58	Stable fly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
60	Stable fly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
123	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
143	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
142	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
135	Cattle feces	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
160	Cattle feces	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
144	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
80	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
125	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
78	Stable fly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>
114	Housefly	<i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{TEM} , <i>tetA</i>

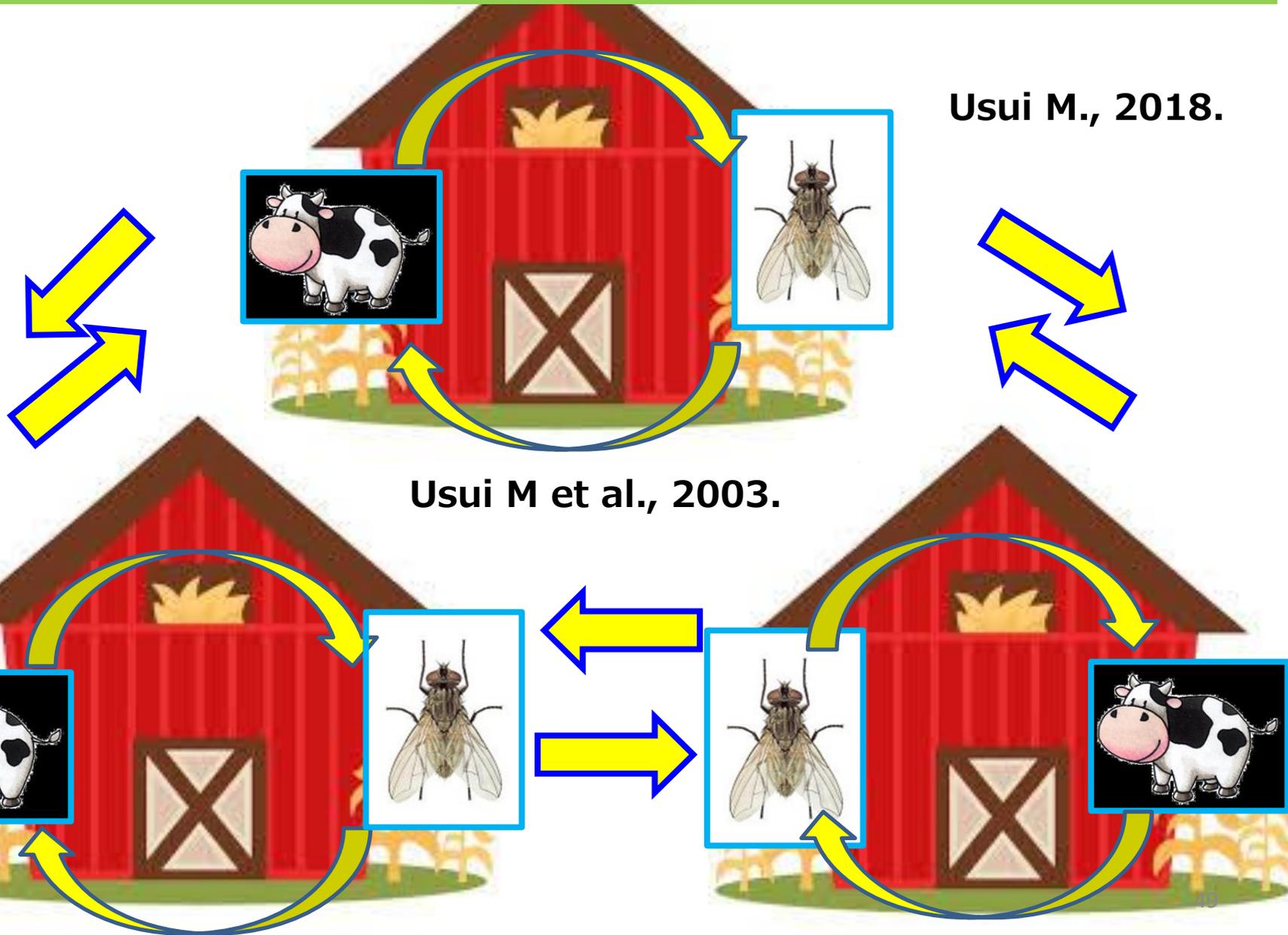
Plasmid抽出

→ Southern blotting



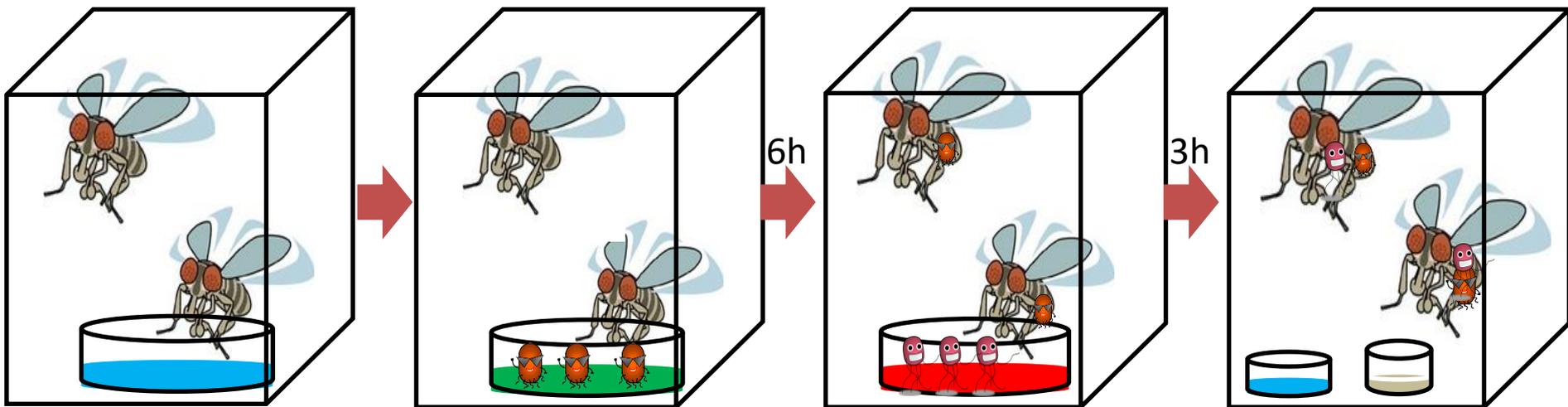
ハエ、ウシから近縁なプラスミド性ESBL産生
セファロスポリン耐性大腸菌を分離

ハエは畜舎内や畜舎間に薬剤耐性菌を拡散する！



接合伝達試験

in vivo



MS※給餌

※ スキムミルク、砂糖を滅菌蒸留水で懸濁

Donor菌液給餌

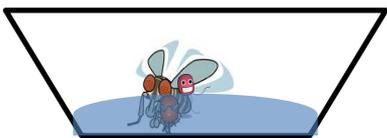
薬剤耐性プラス
ミド保有菌

Recipient菌液給餌

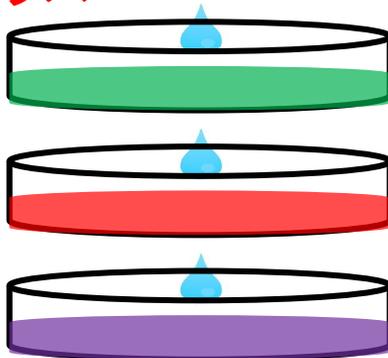
受け取り菌

スキムミルク・砂糖、滅菌蒸留水給餌

24h



表面消毒後、
PBSでホモジナイズ



選択培地に接種

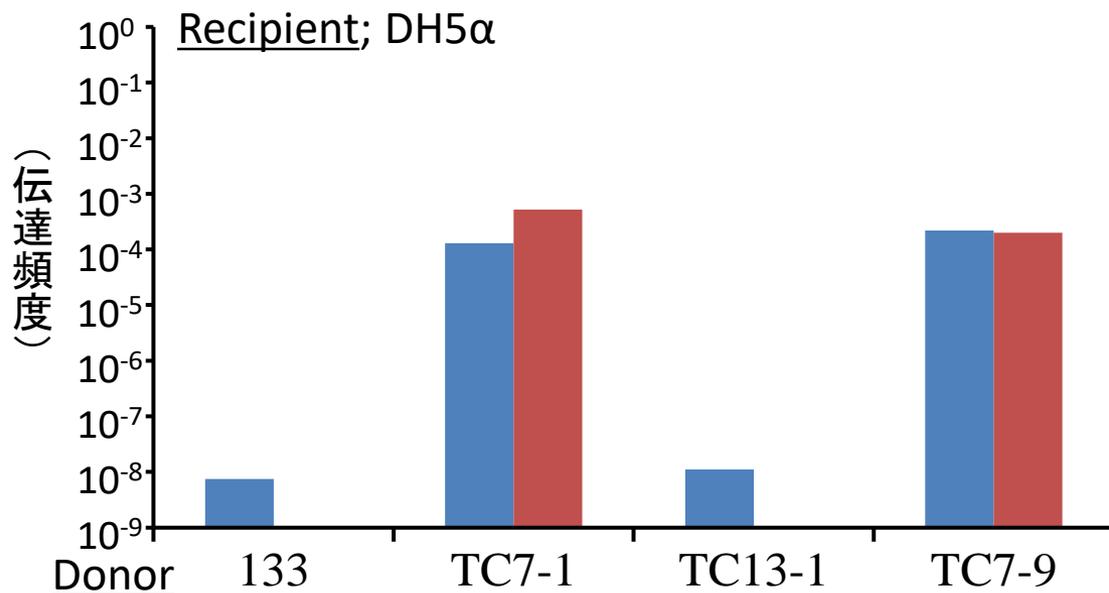
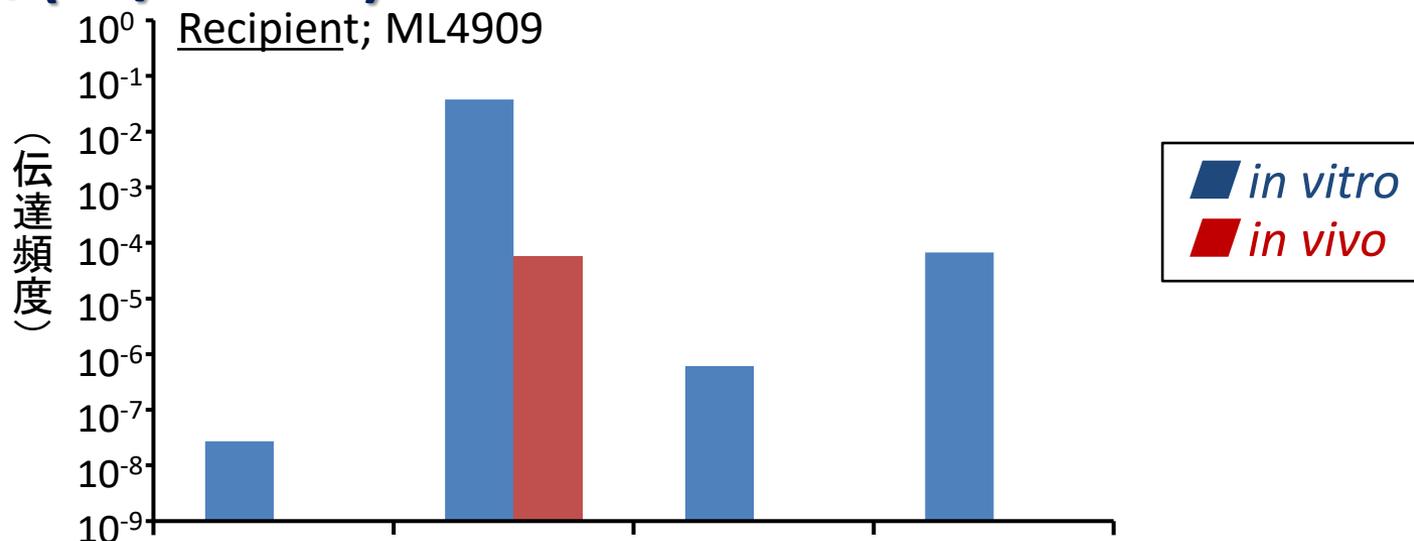
24h



コロニー数計測



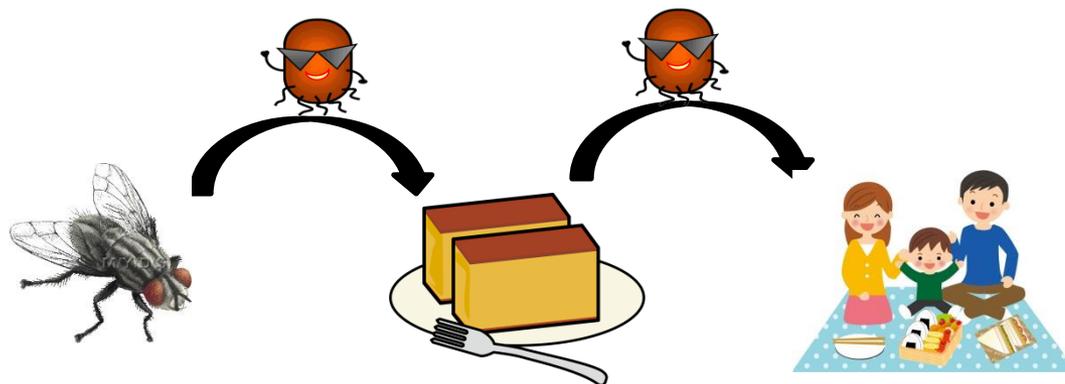
伝達頻度 (TC/Donor)



in vitro, *in vivo* で同程度の頻度で耐性遺伝子が伝達
⇒ 効率的に伝達

耐性菌はハエにより食品を汚染するのか？

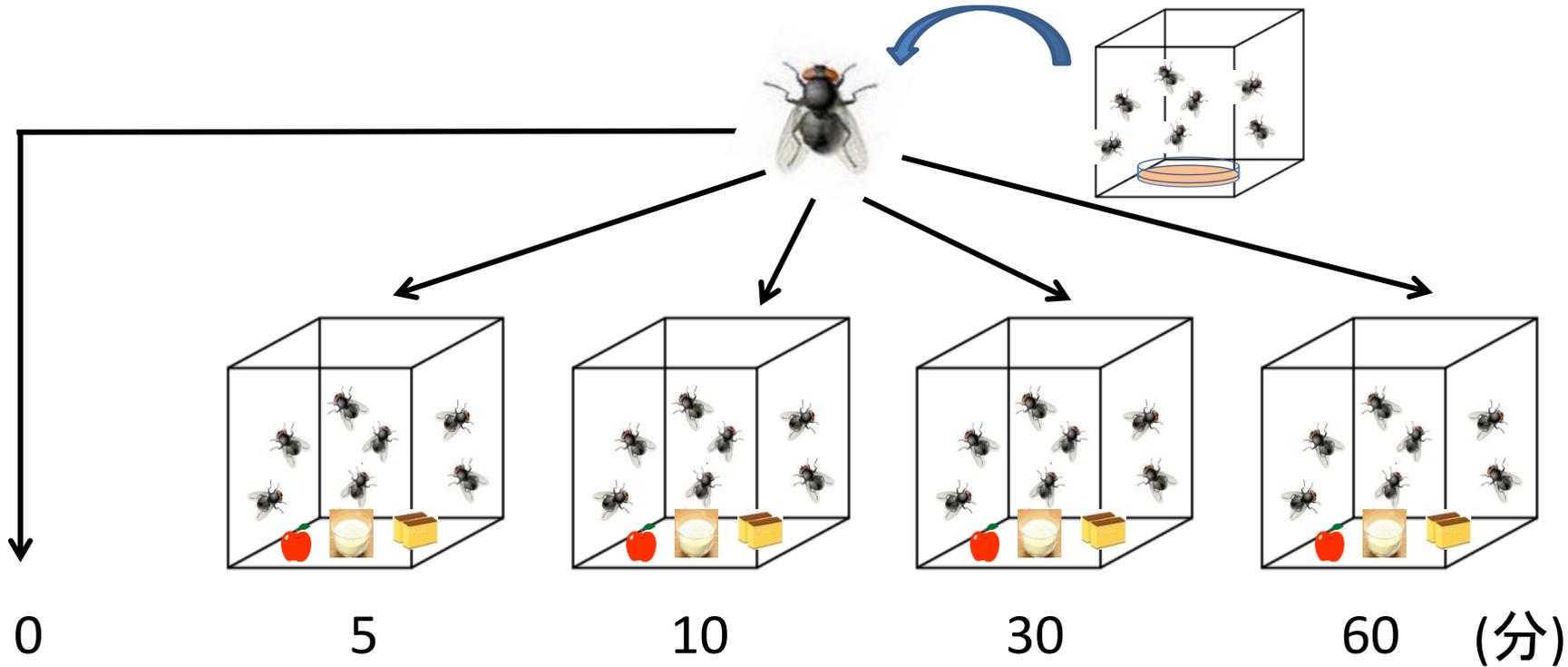
- 採餌時に消化管内容物を吐出し、糞便も排泄
→食品を介した微生物伝播の可能性
- 数km~数十kmの広域な移動能
→微生物の広域な伝播の可能性



感染バエ作成

感染バエと
食品の接触

ハエ, 食品の
菌数算出



食品

スキムミルク+砂糖



リンゴ



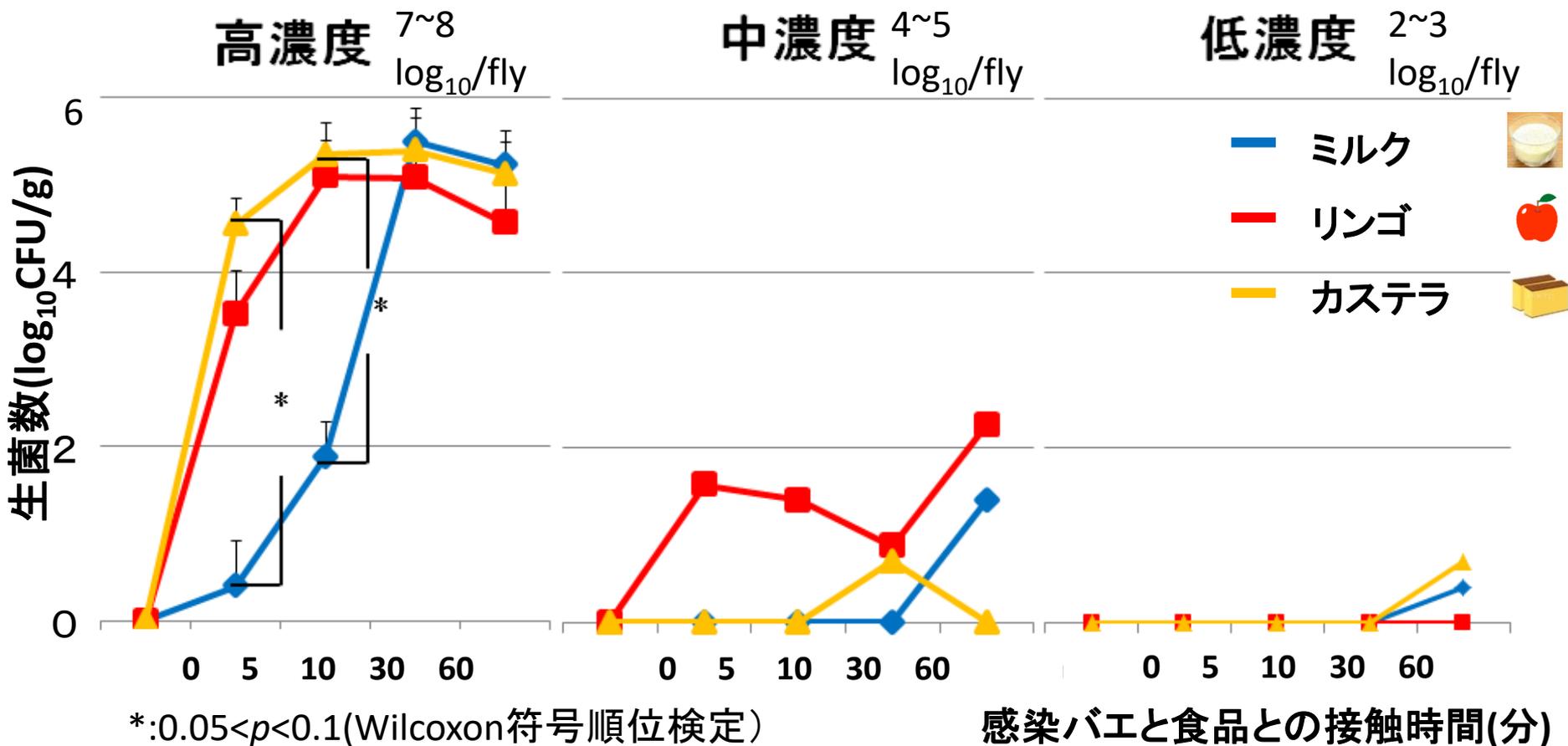
カステラ



各時間ごとに
ハエ5匹と食品回収



ハエの保菌数と食品汚染レベルの推移



- **ハエの保菌数が多いほど食品への汚染リスクが上昇**
- 高濃度においてカステラはミルクより汚染速度が速い
- 短時間で汚染リスクあり

One Healthから見た 動物分野における薬剤耐性菌対策

■ 伝播経路の遮断

- ・食品（食肉/野菜）の対策
- ・家庭/農場での八戒対策

■ 動物体内での薬剤耐性菌数の低減化

- ・抗菌薬の使用量を削減
- ・抗菌薬の責任ある慎重使用の励行

■ 農場からの抗菌薬/薬剤耐性菌の排出抑制

- ・確実な堆肥化と処理
- ・廃乳の処理

One Healthから見た 動物分野における薬剤耐性菌対策

■ 伝播経路の遮断

- ・食品（食肉/野菜）の対策
- ・家庭/農場での八工対策

■ 動物体内での薬剤耐性菌数の低減化

- ・抗菌薬の使用量を削減
- ・抗菌薬の責任ある慎重使用の励行

■ 農場からの抗菌薬/薬剤耐性菌の排出抑制

- ・確実な堆肥化と処理
- ・廃乳の処理

食品の耐性菌による危害を減らす方法

—微生物による食中毒予防の3原則—

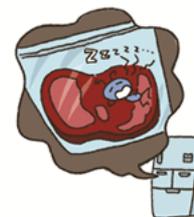
●微生物をつけない

洗う（手，調理道具，生野菜など），分ける（取箸，保管容器など）



●微生物を増やさない

低温保存，早期に食べるなど



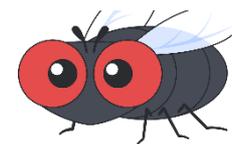
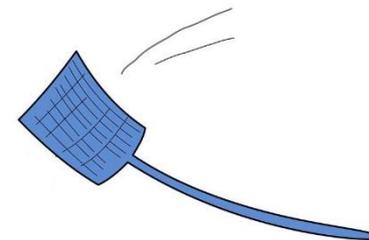
●微生物を殺す

加熱調理（75℃，1分間）など



家庭でできる効果的なハエ退治法

- ハエたたきを使う
- 殺虫剤を使う
- 部屋を暗くして窓を開ける
- 窓を開けてウチワで追い出す
- 掃除機で吸い込む
- ドライヤー（冷風）を垂直にあてる



食品は室内に放置せず、すぐに食べる！

農場での八工対策

<卵・幼虫対策>

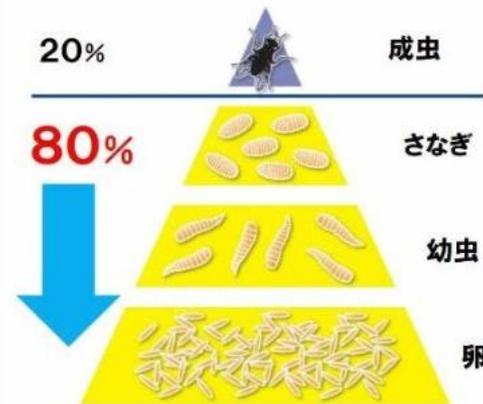
- 堆肥の適切な切り返し⇒堆肥温度の維持
- 清潔な環境維持⇒産卵抑制
- 殺虫剤散布（IGR剤）⇒幼虫の発育阻害

*IGR剤: Insect Growth Regulator。昆虫成長抑制剤。ジプロフェジン、テブロフェジンなど。

<成虫対策>

- 粘着シートの設置⇒畜舎内や外部との境界部
- 殺虫剤の散布⇒残留に注意

卵・幼虫対策の重要性



One Healthから見た 動物分野における薬剤耐性菌対策

■ 伝播経路の遮断

- ・食品（食肉/野菜）の対策
- ・家庭/農場での八工対策

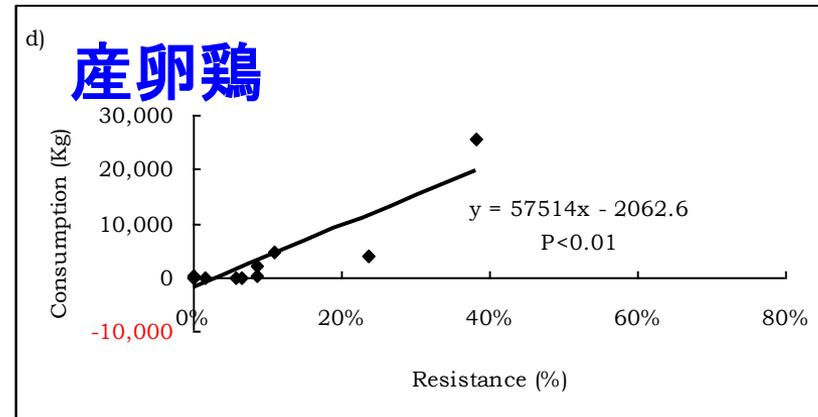
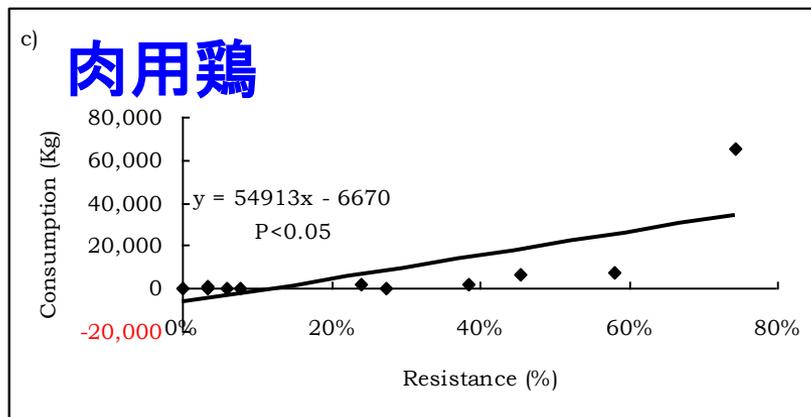
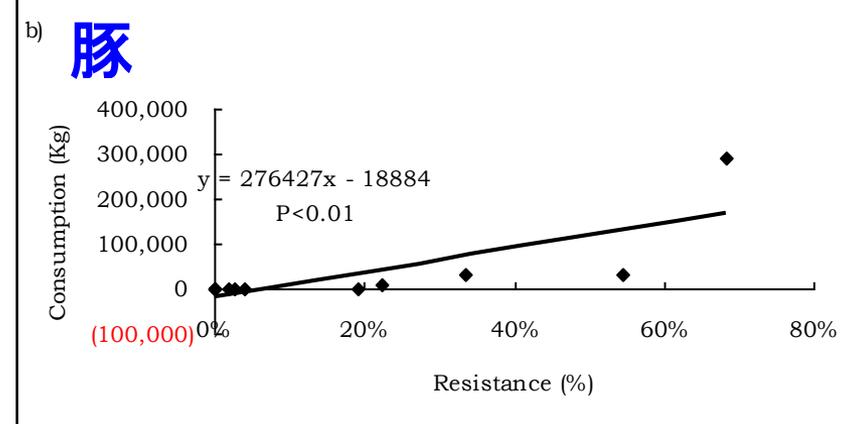
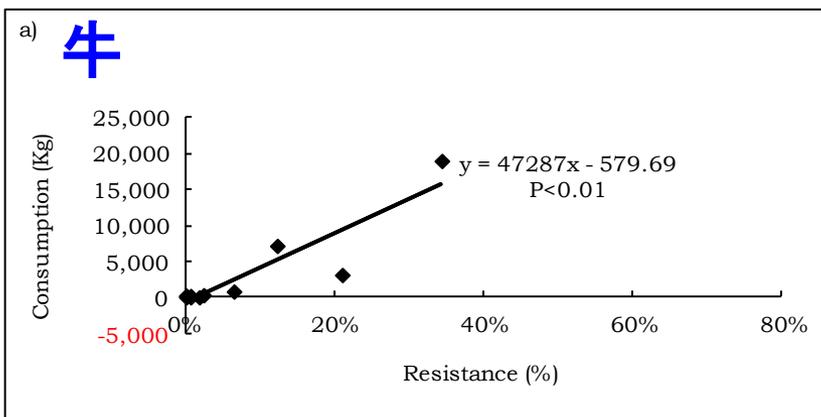
■ 動物体内での薬剤耐性菌数の低減化

- ・抗菌薬の使用量を削減
- ・抗菌薬の責任ある慎重使用の励行

■ 農場からの抗菌薬/薬剤耐性菌の排出抑制

- ・確実な堆肥化と処理
- ・廃乳の処理

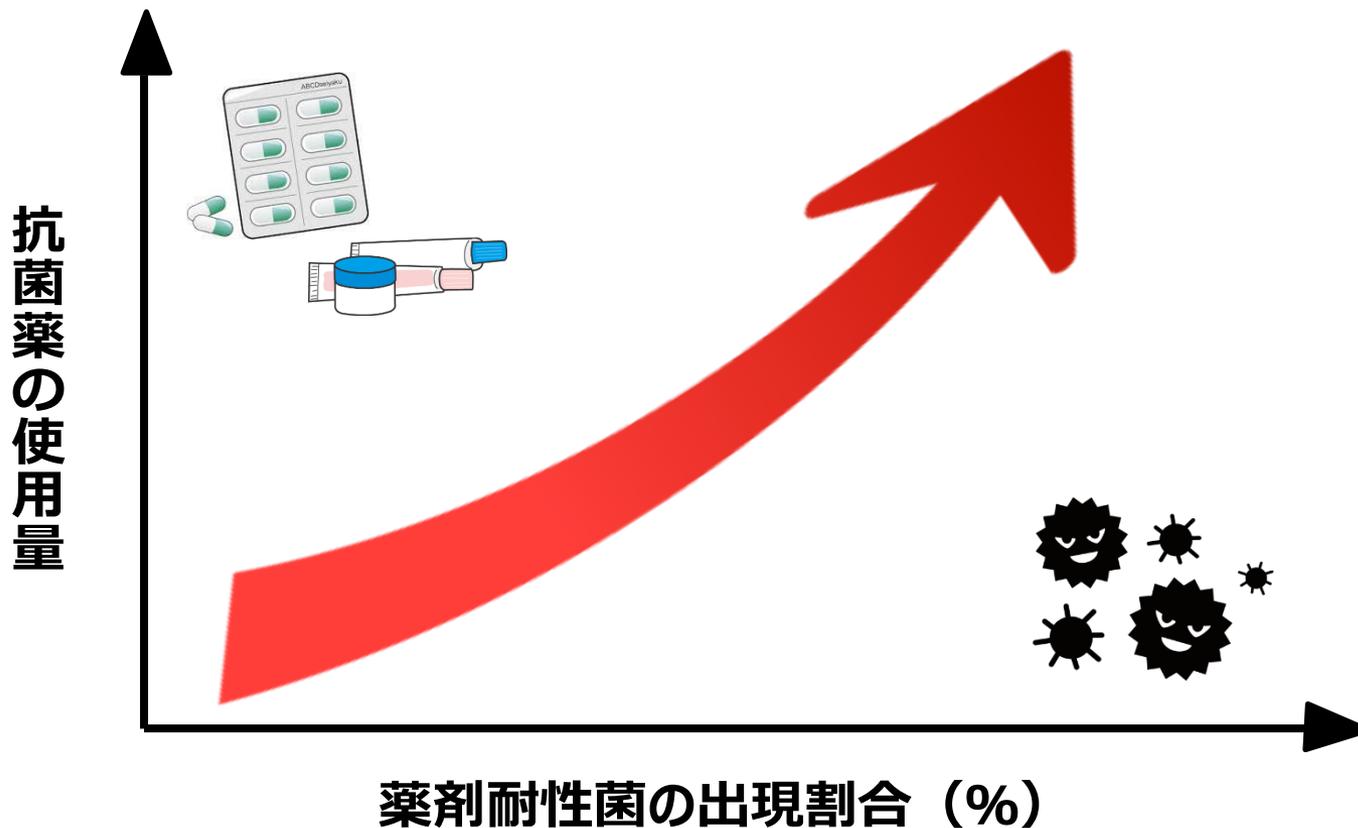
抗菌薬使用量と家畜由来大腸菌の耐性率の関連 (横軸 = 耐性率、縦軸 = 使用量)



Asai T, et al. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 58:369-372, 2005

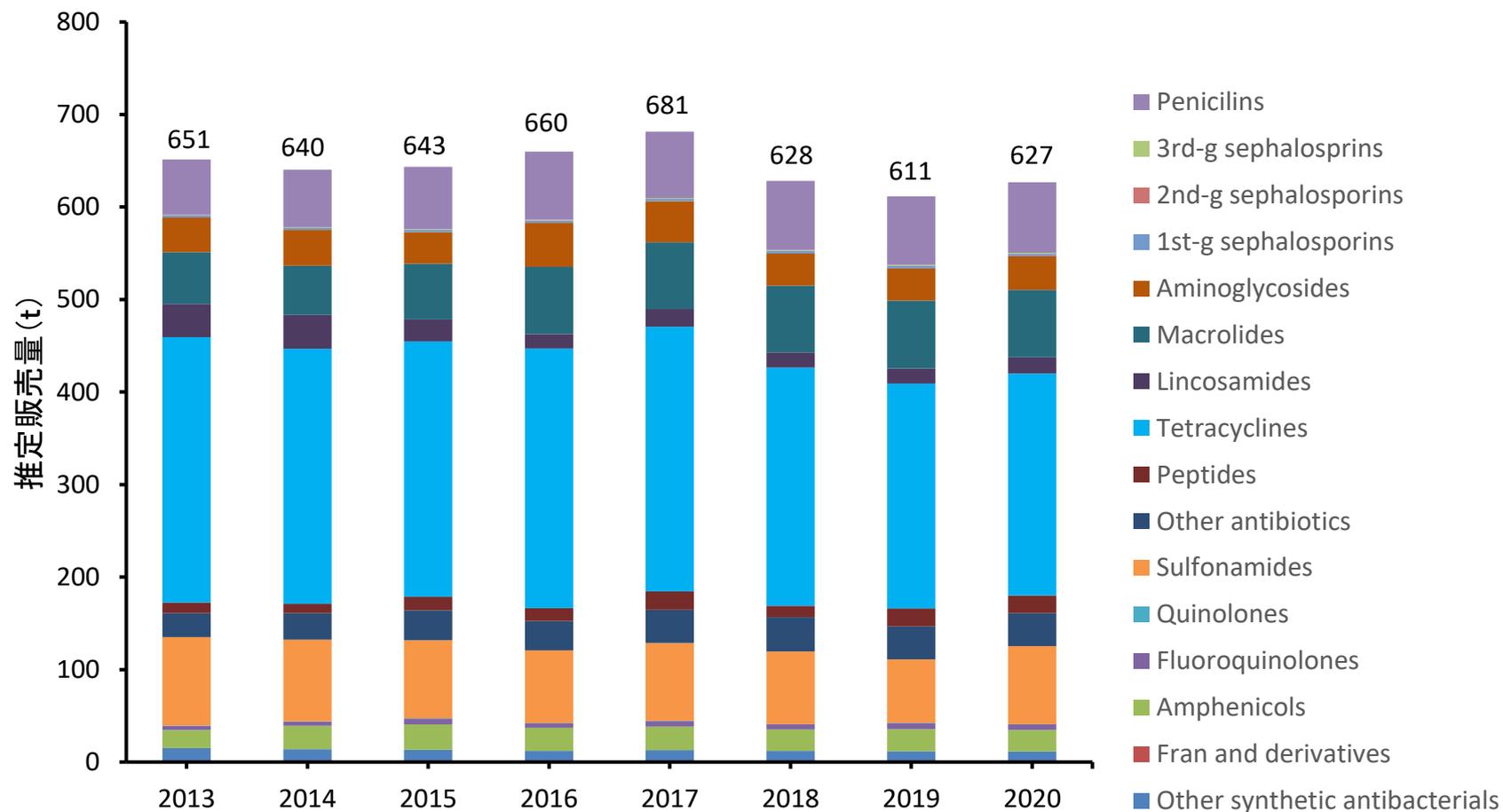
抗菌薬の使用量と薬剤耐性の出現に関連性

抗菌薬の使用量と薬剤耐性菌の出現割合との関係

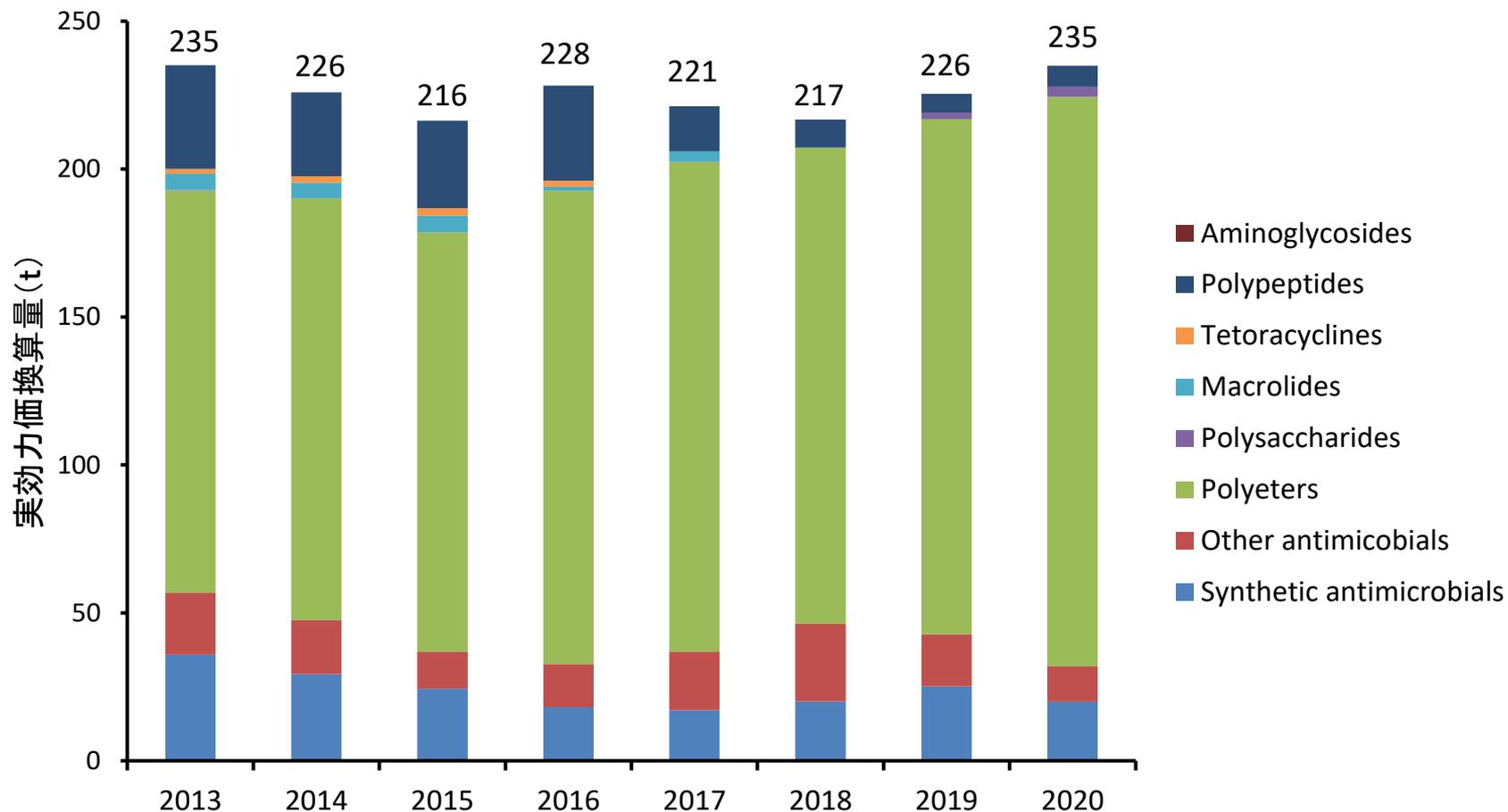


抗菌薬の過剰使用が薬剤耐性菌を増やす！

畜産動物における推定販売量の推移

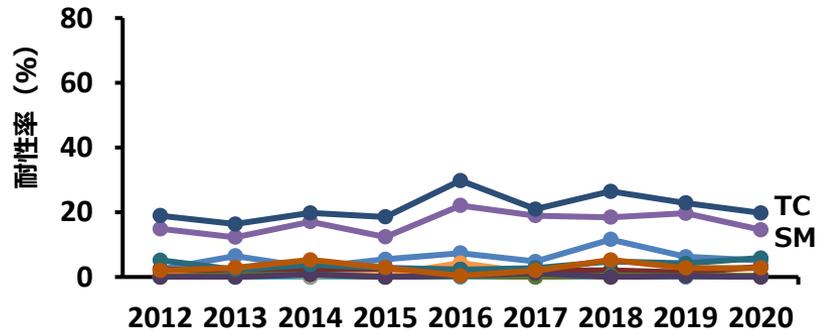


抗菌性飼料添加物の流通量

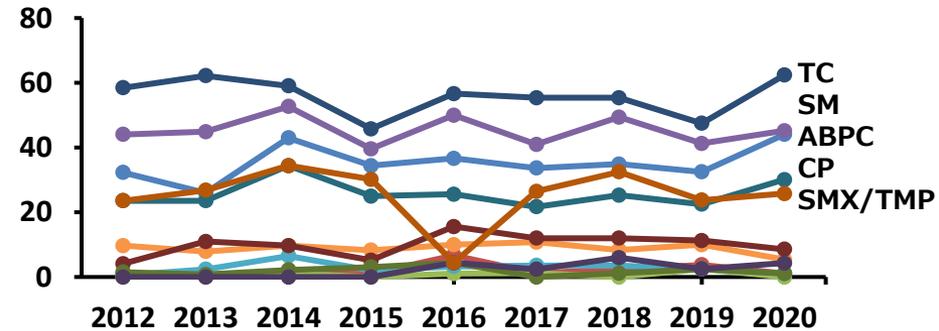


と畜場及び食肉処理場由来大腸菌の耐性率

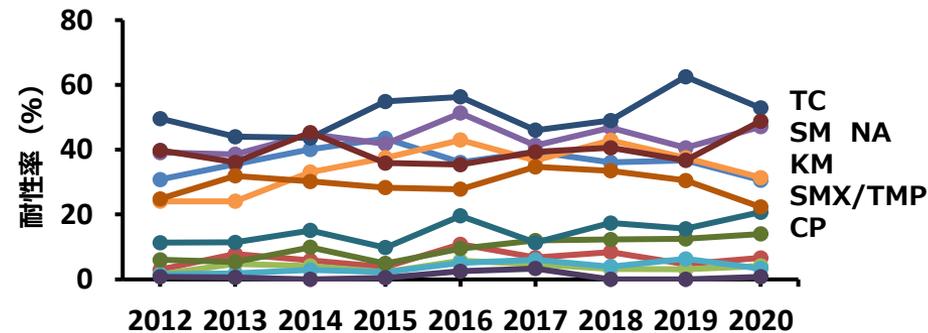
牛



豚



鶏



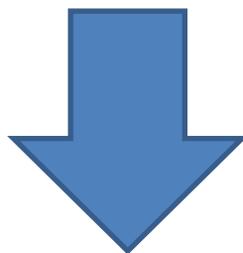
- ABPC
- CEZ
- CTX
- SM
- GM
- KM
- TC
- NA
- CPMX
- CL
- CP
- SMX/TMP

* 2018年 メロペネム耐性株検出されず

耐性菌の出現要因と対策

耐性菌の出現要因

- 抗菌薬の過剰使用 (overuse)
- 抗菌薬の誤用 (misuse)

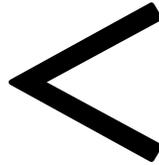


慎重使用 (prudent use) の推進

獣医師、畜産従事者、漁業従事者、農業従事者

適正使用と慎重使用

適正使用
Appropriate use



慎重使用
Prudent use

法令、用法・用量を遵守し、使用上の注意を守り正しく使用

使用すべきかどうかの判断を含め、抗菌剤の必要な時に適正使用により、

最大限の効果を上げ、

耐性菌の出現を最小限に抑えるように使用

日本における慎重使用ガイドライン

“慎重使用ガイドライン”は2013年に制定され、抗菌薬の慎重使用を促進するために配布された。

獣医師向け

薬剤耐性菌のリスク低減

動物用抗菌剤の『責任ある慎重使用』を進めるために

平成25年12月
農林水産省消費・安全局
畜水産安全管理課

農林水産省消費・安全局 畜水産安全管理課

～畜産農家の皆様へ～ 抗菌剤を慎重に使用しましょう。

背景

- 抗菌剤は家畜の健康を守り、安全な食品を安定的に生産するための重要な資材です。
- 抗菌剤を家畜の病気の治療に使うと、薬剤耐性菌が生き残って増えることがあり(薬剤耐性菌が選択される)、抗菌剤の効きが悪くなる場合があります。
- また、薬剤耐性菌が食品などを介して人に感染した場合、人の病気の治療に使う抗菌剤が、十分に効かなくなる可能性があります。

そのため・・・

関係者が連携して抗菌剤の慎重使用に取り組む必要があります。

獣医師、生産者、動物用医薬品業者、家畜保健衛生所等

目標

- ◆ 家畜での薬剤耐性菌の選択と伝播を抑える。
- 家畜での抗菌剤の有効性を保つ。
- 人への薬剤耐性菌の伝播を抑え、人の治療に使う抗菌剤^(※1)の有効性を保つ。

慎重使用の具体的な取組

- ① 飼養環境を整え、家畜の健康を維持し、ワクチンを使って感染症の発生を予防しましょう。過去の感染症の発生状況を確認し、原因菌を特定しましょう。
- ② 抗菌剤を使用する場合は、まず、感受性試験などを行い、有効な抗菌剤を選びましょう。
- ③ フルオロキノロン等の第二次選択薬^(※2)を最初の治療から使用するのとは避けましょう。
- ④ 感染症や薬剤耐性菌の状況などに関する情報を、関係者間で共有しましょう。

(※1) フルオロキノロン、第3世代セファロスポリン、15員環マクロライドなどは、人の医療で重要性が高いとされています。

(※2) 第二次選択薬として承認されている抗菌剤の成分や製剤は、動物医薬品検査所HPに掲載しています。
URL: <http://www.maff.go.jp/nval/nsk/index.html>

動薬検HP内で「第二次選択薬 製剤一覧」検索

獣医師あるいは畜産農家の慎重使用ガイドラインを説明したリフレット



日本における慎重使用ガイドライン

慎重使用ガイドラインの要点

i) 適切な飼養衛生管理による感染症の予防

- ・ 感染症の予防が薬剤耐性菌を制御する上で極めて重要
- ・ 適切な飼養環境による健康維持とワクチンによる感染症の発生予防



ii) 適切な病性の把握と診断

- ・ 過去の感染症の発生状況などの疫学情報の把握
- ・ 獣医師の診察により原因菌を特定した上で治療方針を決定



日本における慎重使用ガイドライン

慎重使用ガイドラインの要点

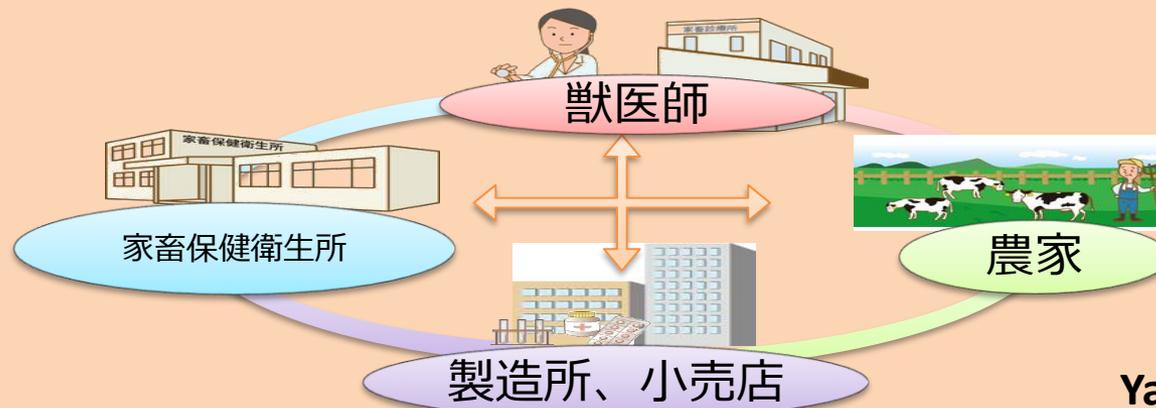


iii) 抗菌剤の選択と使用

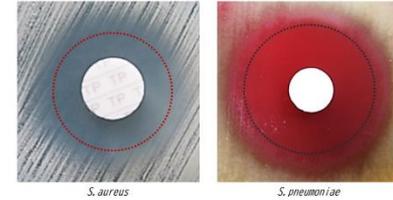
- ・ 薬剤感受性試験を行った上で有効な抗菌剤を選択
- ・ フルオロキノロンなどの第二次選択薬は、第一次選択薬が無効の場合にのみ使用

iv) 関係者間の情報の共有

- ・ 薬剤耐性菌の発現状況や抗菌剤の流通量等に関する情報を共有



薬剤感受性試験（ディスク拡散法）のすすめ



■ 動物用薬剤感受性ディスクの入手法

- ・一般の試薬販売会社で取り扱っていませんので、下記で入手方法を確認

公社 日本動物医薬品協会 <https://jvpa.jp/jvpa/?p=4382>

■ ブレークポイントの設定

- ・人体用感受性ディスクの判定基準は使用できません！
- ・動物医薬品検査所のHPに一部記載

https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p9.html

- ・今後、動物用抗菌剤研究会から提示予定

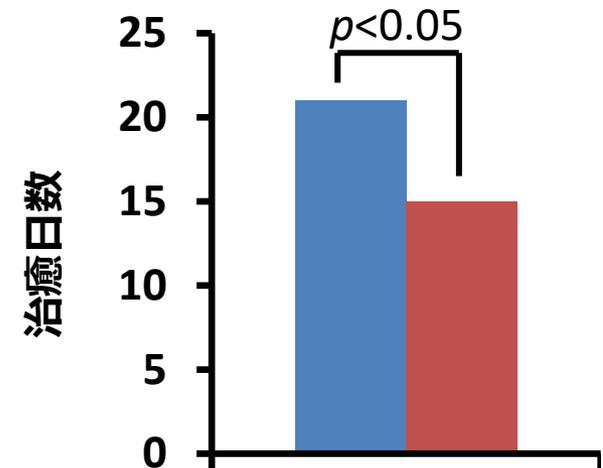
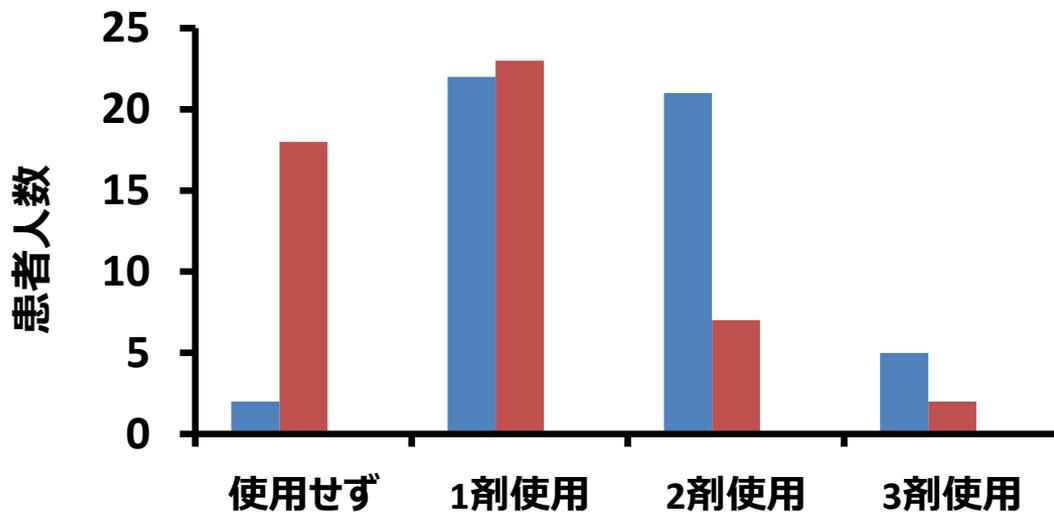
薬剤感受性試験で適切な抗菌剤の選択を！

感染症診療におけるグラム染色のすすめ

- **簡易に実施**（10～15分程度）
- **迅速診断が可能**
 - 細菌感染症の判定
 - 菌名の推定
（感度、特異度も高いとの報告も）
 - 抗菌薬の選定
- **安価**
- **治療効果の判定にも応用可能**
 - 起因菌の減少または消失
- **細菌感染以外にも利用可能**
 - ウイルス性所見（上皮細胞の剥離）
 - アレルギー性疾患（シャルコー・ライデン結晶の観察）

	グラム 陽性 Gram positive	グラム 陰性 Gram negative
球 菌 cocci	GPC diplococcus 肺炎球菌	GNC モラクセラ 髄膜炎菌 淋菌 (アシネトバクター)
	chain 連鎖球菌 腸球菌	GNR coccobacillus インフルエンザ桿菌 アシネトバクター 百日咳菌
	cluster ブドウ球菌	
桿 菌 rod (bacilli)	GPR クロストリジウム コリネバクテリウム リステリア バシラス	small size 緑膿菌
	filament ノカルジア アクチノマイセス	middle size 大腸菌 サルモネラ
	giant/budding カンジダ（真菌）	large size クレブシエラ
		gull wing キャンピロバクター ヘリコバクター
		filament フソバクテリウム カブノサイトファーガ

小児副鼻腔炎患者への抗菌薬の選択 におけるグラム染色導入の効果



- : グラム染色導入前 (2004年2月)
- : グラム染色導入後 (2008年2月)

グラム染色を導入後に抗菌薬の使用量が減少し、治癒日数が短縮

愛玩動物における抗菌薬の慎重使用の手引き



農林水産省：2020年2月発行

<https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/attach/pdf/amr3pets-11.pdf>

One Healthから見た 動物分野における薬剤耐性菌対策

■ 伝播経路の遮断

- ・食品（食肉/野菜）の対策
- ・家庭/農場での八工対策

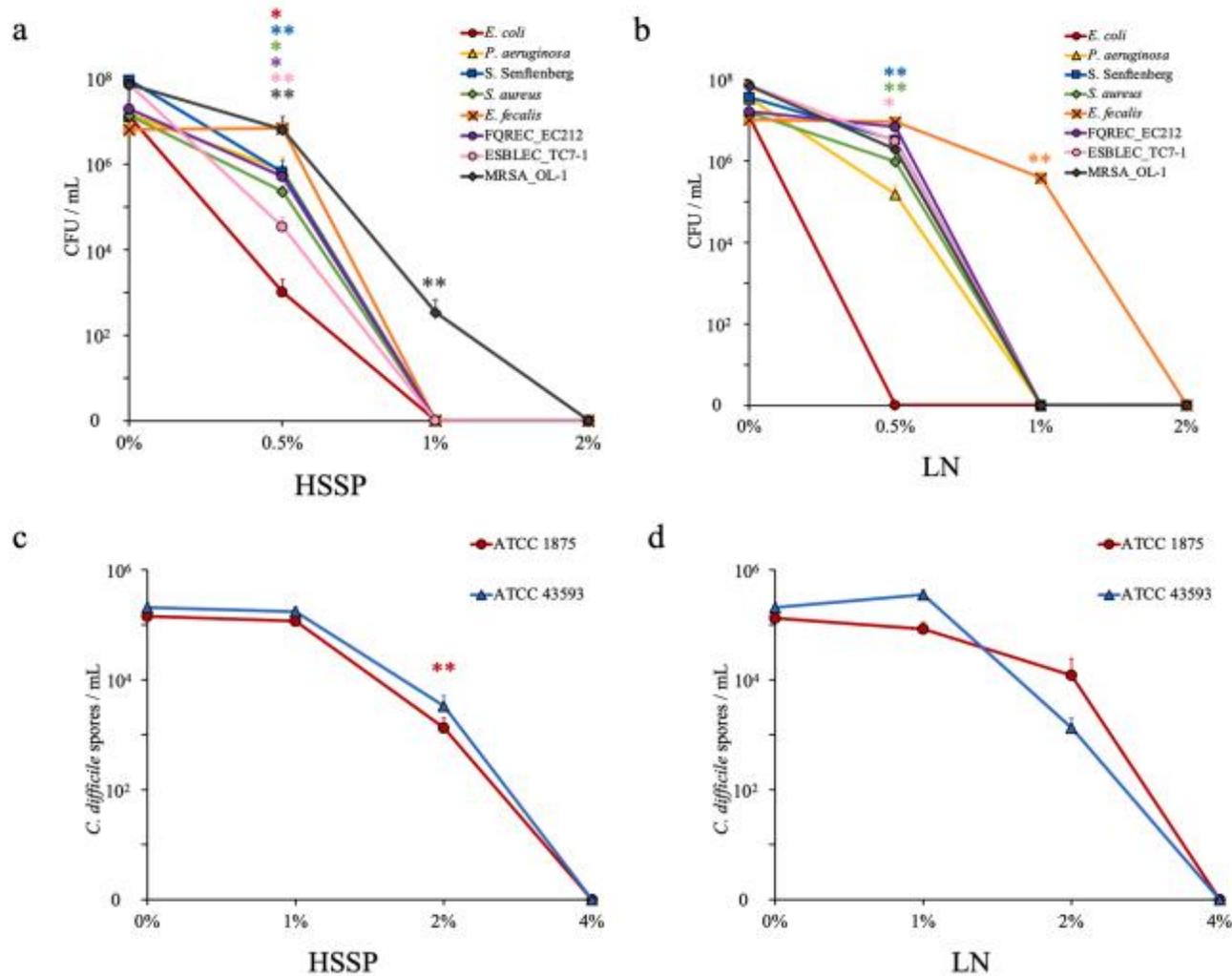
■ 動物体内での薬剤耐性菌数の低減化

- ・抗菌薬の使用量を削減
- ・抗菌薬の責任ある慎重使用の励行

■ 農場からの抗菌薬/薬剤耐性菌の排出抑制

- ・確実な堆肥化と処理
- ・廃乳の処理

薬剤耐性菌に対する堆肥化処理の影響



HSSP:加熱ホタテ貝粉末, LN:石灰窒素

抗菌薬残留物を含む廃乳の問題点

■ 廃乳の子牛への給与

- ・子牛体内での薬剤耐性菌の増加
- ・環境への抗菌薬の排泄

Firth CL et al., Pathogen 10(2),2021.

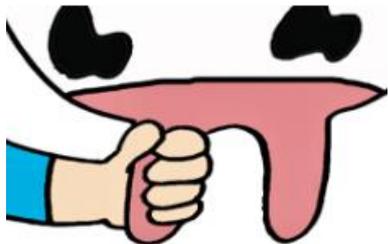
<https://doi.org/10.3390/pathogens10020112>

■ 廃乳の農場環境への廃棄

- ・環境への抗菌薬の排泄

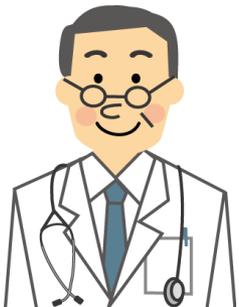
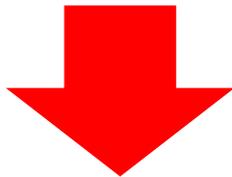
Sachi S,et al., J Adv Anim Res, 6(3),2019.

<https://www.ejmanager.com/mnstemps/39/39-1548838872.pdf?t=1713990418>



まとめ

- 医療における薬剤耐性菌感染症は深刻な状態
- 薬剤耐性菌が動物とヒト間で伝播
- 薬剤耐性菌は生態系（ヒト、動物、環境）で循環
- 耐性菌/抗菌薬が病院や農場から環境に排出
- One Healthでの薬剤耐性菌対策が重要



薬剤耐性菌対策では、
獣医師の役割が重要です。
出来ることから始めましょう！



ご清聴ありがとうございました！

