

ワンヘルス・アプローチによる国際的薬剤耐性菌対策

International Countermeasures to Antimicrobial Resistance Based on the One Health-based Approach

渡邊 治雄 *

HARUO WATANABE*

国際医療福祉大学医学部医学科 〒107-8402 東京都港区赤坂 4-1-26

* TEL: 03-5574-3900 FAX: 03-5574-3901

* E-mail: watanabe-haruo@jcom.home.ne.jp

School of Medicine, International University of Health and Welfare,

4-1-26, Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-8402, Japan

キーワード：薬剤耐性菌，サーベイランス，WHO，GAP，NAP，JANIS

Key words: Antimicrobial drug resistance (AMR), Surveillance, WHO (World Health Organization), National action plan (NAP), Global action plan (GAP), JANIS (Japan Nosocomial Infections Surveillance)

(原稿受付 2020年2月27日/原稿受理 2020年3月13日)

1. 初めに

ペニシリン等の抗菌薬が発見されて以来、薬剤耐性菌 (Antimicrobial Resistance: AMR) は常に問題になっていたが、人類は其のたびごとに新たな抗菌薬を開発し耐性菌の問題を克服してきた。しかし、1990年以降、臨床的に重要な第3、4世代セファロsporin、フルオロキノロンおよびカルバペネム剤などの抗菌薬に対する耐性菌の割合が増加してきているなか、新たな抗菌薬の開発の遅延のため、今までのような対処法では対応でき兼ねる状況になりつつある。そのため、2014年には、英国のO'Neill氏が率いる耐性菌レビュー委員会が、適切な対策が取られなければ2050年には耐性菌感染症による死亡者数が全世界で1,000万人に達し、癌による死亡者数を超える危機があるとの警告を出すまでになってきている¹⁾。本稿においては、耐性菌対策のため世界的にどのような対応が取られてきているのかを纏めてみた。

2. グローバルな対応

2.1 WHOによる global action plan (GAP)

2013年に、米国 Center for Disease Control (疾病管理予防センター: CDC) は、米国内においてカルバペネム耐性菌が増加したことに対して、“驚異のバクテリアの出現”と大々的に報じた。それを契機に、国際的な場においても耐性菌の問題が議題として取り上げられるようになった。2013年、WHOは事務局局長直属のAMR-STAG (Strategic and Technical Advisory Group on Antimicrobial Resistance; 薬剤耐性菌専門家会議) を設置し、耐性菌対策を国際的な問題として位置付けた。薬

剤耐性菌や薬剤耐性遺伝子が、環境-動物-食品-ヒトの間を循環しているので、各分野横断的且つ総合的な問題として取り組まなければ最終的解決は図れない点が強調された (ワンヘルス・アプローチの重要性)。AMR-STAG が中心になって作成した Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (薬剤耐性菌に対するグローバル行動計画: GAP) が2015年5月のWHO総会において、加盟国により承認され²⁾、各国は2017年のWHO総会までに National Action Plan (国家行動計画: NAP) を提出することになった。

GAPは5つの重点項目を掲げている (表1); ①耐性菌に関する啓発・教育の促進, ②サーベイランス, モニタリングの強化, ③感染予防管理の強化, ④抗菌薬の適正使用の遵守, ⑤新薬等の研究開発。その最終目標は、1) 薬剤耐性菌全体の減少; 耐性菌による死亡率の減少, 治療不可能な重症感染症の患者数を最終的にゼロにする, 2) 途上国における感染症の減少: 開発途上国において迅速診断ができる病原体の数の増加を図る, 3) 抗菌薬使用の減少; 第2相の臨床試験[#]に入る新薬の使用制限, ヒトに使用する抗菌薬の量の削減, 動物等に使う抗菌薬の量の削減, ヒトや動物以外に使用する抗菌薬をゼロにする, ことである。(# 第2相の臨床試験: 安全性が確認された用量の範囲内で、同意を得た比較的少数の患者を対象とし、対象の薬の安全性および有効性・用法・用量を調べるための試験。)

2019年現在において、申告レベルでは、117か国がNAPを作成し、36か国が作成の準備中となっている。しかし、現実には日本を含めた26か国しかNAPの実施のための資金が確保されていない。

耐性菌の問題は国連 (UN) でも取り上げられ、UHC

表1. WHO AMR グローバルアクションプラン (2015)

啓発・教育
<ul style="list-style-type: none"> ・市民等への啓発 ・ヒト、動物、食品、環境、農業等のすべての分野の関係者への啓発・教育・訓練
サーベイランス・モニタリング
<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト、動物、食品、農業等に関する薬剤耐性微生物、抗微生物薬使用量に関するサーベイランス・モニタリング ・検査室の機能強化と連携
感染予防管理
<ul style="list-style-type: none"> ・効果的な衛生状況の改善や感染防止策の強化による感染症の罹患率の減少
抗微生物薬の適正使用
<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトや動物への抗微生物薬の適正使用 ・薬剤の質の担保、国内での管理（処方外使用の禁止など）、動物へのリスクアナリシスがなされない場合の成長促進目的での使用の段階的削減
研究開発
<ul style="list-style-type: none"> ・対策のための持続的資金の確保と維持 ・新規抗菌薬、治療薬や予防薬の開発のための国際協力

(Universal Health Coverage ; 「すべての人が、適切な健康増進、予防、治療、機能回復に関するサービスを、支払い可能な費用で受けられる」) の実施の中に取り込んでいくことが提唱されている。

2.2 Gサイエンス学術会議

2015年4月に開催されたG7/G8サミット参加各国等の学術会議(Gサイエンス学術会議)においても感染症と抗菌剤耐性(その脅威と対策)が議題に上った。新興感染症と抗菌薬に対する薬剤耐性菌の出現が個人レベルの健康問題あるいはグローバルレベルの保健問題として深刻化しており、包括的な戦略が必要であるとされた。そして、以下のことが提案された³⁾;

- (1) 新しい抗菌剤、ワクチン、診断法の研究開発、登録、および生産の促進:
 - ・重要疾患に対応する新規抗菌薬やワクチンの開発、および創出された製品が現場で必要とされるまで備蓄しておく制度の確立
 - ・アカデミアや企業の開発意欲を引き出すための魅力的なビジネスモデルやインセンティブの提供
 - ・高度に危険性の高い病原体(BSL4)に対処するための診断法・ワクチン・治療薬の開発
- (2) 知識の不足部分の解消のための研究課題の優先化:
 - ・感染症の基礎医学研究において強化すべき部分を特定し、その問題点を解消すること、および応用研究の成果を効果的な治療等の介入法に反映させること(「死の谷」の克服)
 - ・自然界の多様な遺伝子資源から新規抗菌薬を産生する微生物を見出し、新たな抗菌薬の標的分子を同定、および作用機序を解明すること
 - ・耐性のメカニズムの解明と、耐性化を防ぐための微生物の生態学および進化動態学研究的の遂行
- (3) 地球規模でのサーベイランスの設定:
 - ・大流行をタイムリーに予測し、迅速に対応するため、ヒトおよび動物の両方における世界規模のサーベイランスの構築と、その強化を行う

- ・WHOのGAPの実施を支援すること
- (4) 社会と連携した取り組みの組織化と持続:
- ・国・国際レベルでの保健衛生管理および研究の能力の強化
 - ・医学・農業分野における抗菌薬の使用規制
 - ・一般市民に対して感染・予防管理、抗菌薬の使用と耐性菌などに対する知識の啓発
 - ・ワクチン接種や健康管理等におけるプライマリー・ヘルス・ケアの促進
- これらのことを研究レベルでも促進し、その施策を支援することが合意された。

2.3 G7/G8ドイツサミット

2015年6月7-8日にドイツのエルマウで開催されたG7/G8サミットで、GAPおよび「Gサイエンス学術会議」の討議の結果が報告され、首脳宣言に以下のように明記された⁴⁾; ①抗微生物薬は、人および動物の感染症への治療において、現在及び将来においても極めて重要な役割を果たしている。②最近採択されたWHOの薬剤耐性に関する世界行動計画を完全に支持する。③自国の国別行動計画を策定し又は見直し、効果的に実施するとともに、他国の国別行動計画の策定を支援する。④人及び動物の健康、農業並びに環境など全分野を含むワンヘルス・アプローチに強くコミットする。⑤抗菌薬の適正使用を促進するとともに、基礎研究、疫学研究、感染の予防の促進を行い、並びに新たな抗菌薬、代替的治療法、ワクチン及び迅速な検査法の開発に取り組む。AMRの問題は政治的課題としても重要なものであり、世界が一つになり立ち向かう必要性が強調された。

2.4 G7伊勢志摩サミット

2016年5月に我が国で開催されたG7伊勢志摩サミットにおいてもAMR問題が取り上げられ、ドイツサミットの合意事項の支持が再確認された: ①多分野による「ワンヘルス・アプローチ」の施行において各国の協力を強化させること、②各国によるAMRに関するNAPの策定・履行に際して政治的コミットメントを加速化させること、③抗微生物剤の有効性を国際公共財として認識し、人及び動物の抗微生物剤の適切かつ適正な使用を通じてその有効性を維持させる努力をしていくこと、が合意された⁵⁾。

2.5 WHO AGISARが挙げた重要な抗菌薬(CIA)

WHOは、FAO(国際連合食糧農業機関)、OIE(国際獣疫事務局)と協力してワンヘルスの立場での耐性菌の問題に取り組んできている。その場として、WHO AGISAR(WHO advisory group on integrated surveillance of antimicrobial resistance of food-borne pathogens) 会議を設立し、①食用動物に対して成長促進剤として抗菌薬を使用した結果生じた影響の評価、②ヒト以外への抗菌薬の使用の結果出現した耐性菌がヒトに伝播していることを評価できるようにするための食用動物における抗菌薬耐性菌の世界的なモニタリング体制の構築、を行ってきている。その会議の評価として、食用動物における抗菌薬使用に関連した耐性菌がヒトの健康に危害を及ぼしている証拠はあると結論した。その結果、ヒトの医療現場で耐性

菌を作らないようにすべき抗菌薬を“critically important” (CI) な抗菌薬 (Critically Important Antimicrobials; CIA) として位置付け、極力ヒト以外では使用しないように提言した。CIA の中で、最も優先度の高いものとして第3, 4世代セファロスポリン, フルオロキノロン, グリコペプチド, マクロライド系抗菌薬が挙げられている⁶⁾。

2.6 WHO が挙げた抗菌薬開発の緊急性が高い耐性菌

WHO は2017年2月27日、抗菌薬が効かない薬剤耐性菌の中でも、「人類の健康に最も大きな影響を与える」として、新たな抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性菌12種類のリストを公表した(表2)⁷⁾。WHO がこうしたリストを公表したのは今回が初めてで、「薬剤耐性菌が増えており、治療の選択肢が急速になくなっている」として、新たな抗菌薬開発の必要性を訴えている。最も緊急性の高い「重大; critical」の区分には、カルバペネム耐性のアシネトバクター・バウマニと緑膿菌、腸内細菌科細菌の3種類がある。2番目の「高; high」に分類されたのは、VRE, メチシリンやバンコマイシンに耐性の黄色ブドウ球菌 (VRSA, VISA), クラリスロマイシン耐性のヘリコバクター・ピロリ, フルオロキノロン耐性カンピロバクター, フルオロキノロン耐性サルモネラ, 第3世代セファロスポリン耐性淋菌の6種類。3番目の「Medium; 中」には、ペニシリン非感受性肺炎レンサ球菌, アンピシリン耐性ヘモフィルス・インフルエンザ, フルオロキノロン耐性赤痢菌などの3種類が分類されている。これは世界全体の状況に基づき提案されたものであり、各国はそれぞれ特徴があるので、各々の国のプライオリティは異なる可能性はある。

2.7 国際的耐性菌サーベイランス, GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System)

耐性菌の現状把握と対策の施行後の評価を行う上では、質の高い耐性菌の動向調査(サーベイランス)の構築は不可欠である。WHO はGLASS (Global Antimicrobial

Resistance Surveillance System) を提唱し、各国に最低限行うべき事項のマニュアルを提示し、各国からの耐性菌状況の報告を求めている⁸⁾。国際的初期フェーズにおけるサーベイランス試行として、優先順位が高い病原体、抗菌薬の種類、患者臨床所見、検体採取部位による感受性および耐性菌数等に関するデータの収集を行っている; 1) 病原体(優性順位: 公衆衛生的に脅威となり患者の健康に重大なる影響を及ぼすもの)として; ① Blood stream infection (菌血症): *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, ② Urinary-tract infection (泌尿器感染): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, ③ 下痢性疾患: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., ④ STI (性感染症): *Neisseria gonorrhoeae*。2) 薬剤(各国, 地域により臨床現場で使用されている薬剤は異なるので下記のもの推奨されている): 腸内細菌叢: カルバペネム, 第3, 4世代セファロスポリン, フルオロキノロン, コリスチン等。淋菌: アミノ配糖体, 第3世代セファロスポリン, フルオロキノロン, マクロライド等。ブドウ球菌: メチシリン等。肺炎球菌: ペニシリン系, 第3世代セファロスポリン等。

WHO は、各国がその国の状況を考慮し、少なくとも上記の感染症における耐性菌の割合をWHO に報告すること、およびその情報を世界で共有することを目指している。2017-2018年度のレポート⁹⁾に基づくと、世界の68か国(10低所得国, 16低・中所得国, 15中・高所得国, 27高所得国)からデータの報告がある。毎年、参加国は増加しており、そのほとんどが世界標準の耐性測定法(EUCAST, CLSI)に基づいたデータを提出している。しかし、対象細菌の数や調査検体数においては国によりかなりのばらつきがあり、さらなる向上が必要とされている。この制度は、先進国による検査技術等の支援も含まれているので、各国、特に低、中所得国の検査能力の向上を図る上でも重要である。

表2. WHO が公表した新規抗菌薬が緊急に必要な薬剤耐性菌のリスト

緊急性「重大」	
アシネトバクター・バウマニ	カルバペネム耐性
緑膿菌	カルバペネム耐性
腸内細菌科細菌	カルバペネム耐性
	第3世代セファロスポリン耐性
緊急性「高」	
エンテロコッカス・フェシウム	バンコマイシン耐性
黄色ブドウ球菌	メチシリン耐性
	バンコマイシン耐性 (VRSA+VISA)
ヘリコバクター・ピロリ	クラリスロマイシン耐性
カンピロバクター	フルオロキノロン耐性
サルモネラ	フルオロキノロン耐性
淋菌	第3世代セファロスポリン耐性
	フルオロキノロン耐性
緊急性「中」	
肺炎レンサ球菌	ペニシリン非感受性
インフルエンザ菌	アンピシリン耐性
赤痢菌	フルオロキノロン耐性

耐性菌対策は一国の問題ではなく世界の問題と認識し、世界的な協力の下で対応がなされなければ解決できない課題であるので、世界各国の支援・協力が求められている。

3. 各国、機関による対応

3.1 我が国の National action plan

わが国も、政府主導の AMR 検討調整会議を開催し、One Health の立場から、各省庁にまたがる National Action Plan (NAP; 2016–2020) を、2016 年 4 月に発表した¹⁰⁾。重点項目として、WHO の掲げる 5 項目に加え、アジア各国との連携を視野に入れた国際協力が入っている。NAP に記載されたことが実行に移されている；①普及啓発・教育：AMR 対策推進国民啓発会議の設置と活動 (https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/amr_taisaku/dai3/index.html)、国立国際医療研究センター内に AMR 臨床レファレンスセンターの設置 (<http://amrcrc.ncgm.go.jp/>)、感染症教育専門家ネットワークの形成など、②動向調査・監視：現在行われている感染症発生動向調査 (NESID, https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/nesid/nesid_ja.pdf)、院内感染対策サーベイランス (JANIS, <https://janis.mhlw.go.jp/>)、動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM, https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html) の情報および、食品、養殖水産動物やペットなどに対象を広げた薬剤耐性の情報収集の拡充ならびそれら情報の集約・共有・連携する仕組みのための会議 (薬剤耐性ワンヘルス動向検討会) の設置と活動 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=401608>)、および耐性菌の収集、保管、研究・解析のため国立感染症研究所内に薬剤耐性研究センターの設置と活動 (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-amrc.html>)。③感染予防・管理：地域における感染予防・管理等に一体的に取り組むための関係機関の地域ネットワークの整備、④抗微生物剤の適正使用：AMR 対策の専門的・技術的事項を検討するため、厚生科学審議会感染症部会の下に「薬剤耐性 (AMR) に関する小委員会を設置し、動向調査などの情報を活用した抗微生物薬の適正使用の推進に資するガイドライン・マニュアルの整備などを行う (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_401608.html)、⑤研究開発・創薬：日本医療研究開発機構 (AMED) 等を中心とした新たなワクチン、診断薬、治療薬、検査法の研究開発の推進；事業の例、「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」、「医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)」など、⑥国際協力：WHO や OIE などの国際的取り組みの支援や G7 各会合で取り上げられた薬剤耐性に対するコミットメントを強化すること、などが行われてきている。

「薬剤耐性 (AMR) に関する小委員会」では、2019 年 12 月に「抗微生物薬適正使用の手引き、第二版」を出した (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>)。第一版は、学童期以降の急性気道感染症と急性下痢症を対象にしたが、第二版では学童期を含めて、主に外来診療を行う医療関係者 (とくに診察や処方、保健指導を行う医師) を対象としているため、外来診療時に多

く処方される経口抗菌薬 (第 3 世代セファロスポリン系、フルオロキノロン系、マクロライド系抗菌薬) を中心に、抗微生物薬の投与の必要な状況などの判別支援が念頭におかれている。

また、「薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会」では、家畜、食品、ヒト (患者) などに由来する耐性菌の動向、および抗菌薬使用量の把握等がなされ、その結果が和文、英文において毎年報告書が出されている (2019 年度版を参照¹¹⁾) : <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000571551.pdf>)。2019 年度の「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書」の結果から、我が国の薬剤耐性菌および抗菌薬使用状況は以下のようにまとめることができる。

- ① 世界各国で、腸内細菌科細菌 (特に大腸菌と肺炎桿菌) でカルバペネム耐性率の増加が問題となっているが、我が国ではこれらの耐性率は 1%未満で推移している。
- ② 緑膿菌のカルバペネム耐性率は 10%台でほぼ横ばいである。
- ③ 大腸菌における第 3, 4 世代セファロスポリン系薬及びフルオロキノロン系薬への耐性率は増加傾向にある (30~40%台)。
- ④ 国際的にはバンコマイシン耐性の増加が問題となっているが、我が国では 1%未満と低いレベルで推移している。
- ⑤ メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の割合は減少傾向にあるものの、未だに約 47%と高い水準にある。
- ⑥ ヒト用抗菌薬の販売量に基づいた全抗菌薬使用量は、2018 年においては、13.31 DID で、2013 年 (14.90 DID) と比較して、10.6%減少していた。
- ⑦ 抗菌薬使用の内訳は、内服薬が 9 割を占めており、その内訳では、セファロスポリン系、フルオロキノロン系、マクロライド系の使用比率が高かった。2013 年と比較すると、2018 年の使用量はそれぞれが約 17~18%減少していた。

一方、注射用抗菌薬は 2013 年と比較して 10.0%増加していた。

NAP に基づき総合的な対策が取られ始めているが、それが目に見える形に現れるためにはしばらく時間がかかるであろう。薬剤耐性菌の割合の低下に結び付けるためには 2021 年度以降の第 2 次 NAP を初めとする持続的な取り組みが不可欠である。

3.2 米国 CDC が注目する耐性菌・真菌感染症

米国 CDC から耐性菌による健康危害に関する 2019 年度版の概要が発表された¹²⁾。それによると、米国における薬剤耐性菌の感染による死亡者数は 6 年前に比べて 18%減少し、薬剤耐性菌の院内感染による死亡者数は約 30%減少した。しかし、依然として耐性菌による感染症患者は 280 万人 (年) 発生し、その結果 35,000 人以上が死亡している。その中でも *Clostridioides difficile* 感染症による患者が約 223,900 人に及び、12,800 人 (2017 年) が亡くなっていた。

また、危惧される耐性菌の改正リストが発表された (細菌、真菌が対象で、ウイルス、寄生虫は含まれていない、表 3)。米国で最も対応の緊急性が高い疾患とし

表 3. 米国 CDC により挙げられた重要な耐性菌と真菌
(Form bacteria and fungi listed in the 2019 AR threats Report ; 参照文献 9)

Urgent threats	<ul style="list-style-type: none"> • Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter</i> • <i>Candida auris</i> • <i>Clostridioides difficile</i> • Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae • Drug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Serious threats	<ul style="list-style-type: none"> • Drug-resistant <i>Campylobacter</i> • Drug-resistant <i>Candida</i> • ESBL-producing Enterobacteriaceae • Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i> (VRE) • Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • Drug-resistant nontyphoidal <i>Salmonella</i> • Drug-resistant <i>Salmonella</i> serotype Typhi • Drug-resistant <i>Shigella</i> • Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) • Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> • Drug-resistant Tuberculosis
Concerning threats	<ul style="list-style-type: none"> • Erythromycin-resistant Group A <i>Streptococcus</i> • Clindamycin-resistant Group B <i>Streptococcus</i>
Watch list	<ul style="list-style-type: none"> • Azole-resistant <i>Aspergillus fumigatus</i> • Drug-resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> • Drug-resistant <i>Bordetella pertussis</i>

ては、*Clostridioides difficile*、カルバペネム耐性の腸内細菌科細菌、セフトリアキソン耐性の淋菌による感染症が挙げられている。今回、新たに真菌の *Candida auris* とカルバペネム耐性 *Acinetobacter* が「緊急」のカテゴリーに加えられた。これらの真菌、細菌は、免疫力が低下した入院患者に重篤な侵襲性感染症をもたらす危険性があるが、それぞれはフルコナゾール (*Fluconazole*) への耐性やカルバペネム剤への耐性を獲得してきている。重要性が高い疾患としては、多剤耐性緑膿菌感染症、MRSA (特に血流感染)、多剤耐性サルモネラ感染症 (非チフス型)、多剤耐性結核、耐性菌による侵襲性肺炎球菌感染症 (特に 5 歳以下と 65 歳以上) などが対象となっている。

3.3 イギリスの対応

イギリスは、2014 年以來、使用する抗生物質の量を 7% 以上削減し、食用生産動物用の抗生物質の売上高を 40% 減少した。しかし、2013 年から 2017 年にかけて、薬剤耐性血流感染症の数は 35% 増加し、薬剤耐性淋病のような健康に深刻な脅威をもたらす薬剤耐性感染症が出現してきている現状を踏まえ、イギリス政府は第 2 次 NAP (2019–2024) を出した¹³⁾。そこでは下記の数値目標を掲げている；①医療施設関連グラム陰性菌による血流感染症の頻度を半分に抑える、② 2025 年度までにヒト由来の特定の耐性菌感染症の頻度を 10% 削減する、③ 2024 年度までにイギリスのヒトにおける抗菌薬使用量を 15% 削減する、④ 2016 から 2020 年度までに食用生産動物への使用抗菌薬量を 25% 削減し、2021–2025 年

度までの目標を新たに設定する、⑤ 2024 年度までに診断テストあるいは意思支援決定ツールに基づいて処方された抗菌薬のデータを報告できるようにする、⑥ 感染症の治療、その予防法など、微生物学関連分野における継続的な質の高い研究を支援し、必要な科学的能力の開発を継続する。特徴的なことは、フレミング基金を設置し、それにより耐性菌の現状を十分に把握できていない中低所得国を支援し、抗菌薬耐性に対処するためのデータの生成、共有、利用の支援をしていることである。これに加え、イギリスは自国ばかりでなく、世界の耐性菌の問題の解決に向けて貢献することを謳って、2040 年までのビジョンを出している。① 感染症の治療法を改善し、ヒト、動物、環境等のすべての領域における感染症の脅威を最小限にする、② 医薬品への安全なアクセスをはじめ、すべての領域において抗菌薬の最適な使用を達成、維持する、③ 感染症の診断、予防、治療に必要な新規診断薬、抗菌薬などの開発を促進する。世界に向けて、それらの分野のリーダーシップを取ることを掲げている。

3.4 Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR)

2009 年に創設された米国、カナダ、EU、ノルウェーの政府機関の専門家からなる耐性菌への対応連携機関である。米国 CDC が事務局となっている。その役割としては、ヒト、動物への抗菌薬の適正使用の向上、耐性菌による感染症の拡大阻止、新規抗菌薬のパイプラインを改善するための戦略、等の討議、情報の交換、ガイドラ

インの作成等を行っている。WHO など他の機関とも連携している。

3.5 ReAct

2000年代初めにスウェーデンの研究者ら有志によって耐性菌に対する世界的なネットワークの構築を目的として始められた（スウェーデン SIDA が主なファンド機関）。現在は、各大陸に事務局を持つほどに拡大し、抗菌薬および耐性菌問題の重要性に対する社会的な啓発を担っている。UN、他の国際機関や民間機関と連携し、各国、機関への耐性菌問題への対策等のアドバイスをを行っている。

3.6 新規抗菌薬等の研究開発：官民パートナーシップ (PPP)

① JPIAMR (Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance；薬剤耐性に関するプログラム連携イニシアティブ)

2011年に設立されたEU主体の国際連携コンソーシアムであるが、現在は世界27か国が参加しており、本部はスウェーデン（Swedish Research Councilがホスト）にある。耐性菌感染制御、抗菌薬の適正使用、耐性菌サーベイランスの強化等について研究支援の側面から国際連携を進めている。薬剤耐性に関する共同研究公募実施（新規治療薬、診断薬、抗菌薬適正使用およびサーベイランス手法の開発、耐性菌のヒト-動物-環境間伝播の阻止に関する研究などを対象）、薬剤耐性対策に関する情報共有、および専門家会議の開催等を行っている。わが国としては、2017年にAMEDが正式に参加している。

② GARDP (Global Antibiotic Research and Development Partnership, グローバル抗菌薬研究開発パートナーシップ)

GARDPは非営利研究機関で、最初は2016年にWHO、DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative；顧みられない病気の開発のイニシアティブ)の傘下で開始されたが、2018年に官民パートナーシップとして独立した。特に耐性菌を治療できるようにするためのR&Dキャパシティ {新規抗菌薬の発見・開発、橋渡し研究 (translational science)、医薬品安全監視 (pharmacovigilance)、品質保証 (quality assurance)} の向上を目指している。2018年12月にエーザイおよび武田薬品がGARDPと契約を締結した。抗菌活性を有する新たな化合物を発見することを目指し、エーザイおよび武田薬品から提供された化合物の抗菌活性試験をInstitute Pasteur Koreaにて実施するというものである。特に重症細菌感染症を起こすグラム陰性耐性菌感染症に効果のある抗菌薬の開発が標的となっている。GARDPは、早期の探索段階から前臨床、臨床を経て患者に新薬を届けるまでの抗菌薬開発におけるすべてのプロセスを支援するという。

③ CARB-X (Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator)

2016年に発足したボストン大学が主導する世界最大規模の官民パートナーシップで、薬剤耐性菌感染症の革新的な治療薬・診断法・予防法の研究開発を促進する。CARB-Xは、US・CDC、WHOが最優先の研究対象と

して指定した薬剤耐性菌を起炎菌とした感染症の新規治療薬・診断法の研究開発プログラムに対し、2021年までに総額455百万USドルの助成を行っている。2018年3月には、塩野義製薬がCARB-Xとカルバペネム耐性グラム陰性菌に有効な新規β-ラクタム系抗菌薬の創薬に関して契約した。

4. おわりに

新規抗菌薬の開発が停滞している現状においては、既存の抗菌薬をいかに持続的に使用できる状況を保つかが世界的に大きな課題である。WHOのGAPに基づき、各国はNAPを作成し、自国の耐性菌の現状を把握するモニタリング体制を確立し、そのデータを世界と共有するとともに、抗菌薬の適正使用等を加速させることにより、耐性菌の割合を減らす努力を重ねている。例えば、我が国においては経口セファロスポリン系薬、経口マクロライド系薬、経口フルオロキノロン系薬を含む経口抗菌薬の販売量に基づく使用量が、2018年度のデータでは2013年と比較して、減少傾向にあるものの、それが耐性菌の割合の明らかな減少にはまだ結び付いていないと言えない。イギリス等においても同じような状況にある。一度ヒトの腸内細菌叢等に入り込んでしまった耐性菌や耐性遺伝子が除かれていくのはそう簡単なことではないかもしれない。動物で特定の抗菌薬の使用を中止することにより、それに関係する耐性菌の減少がみられるというデータがあるので、ヒトにおいても抗菌薬の削減を持続させることにより耐性率の減少に辿り着く可能性は高い。

一方、新規抗菌薬の開発や新たな治療法の開発も世界および各国の研究の重要課題に位置付けられている。新規抗菌薬の開発から遠ざかっていた企業のインセンティブを呼び起こす対策（“push型”、“pull型”や“hybrid型”¹⁴⁾）や官民パートナーシップを促進する機構（GARDP、CARB-Xなど）等も活動してきており、新たに開発された抗菌薬の数も増加傾向にある¹⁵⁾。たとえ開発されても過去のような不適切使用をすることを避ける施策も考慮されてきている。いずれにしても全世界的な対応を続けることがまずは第一であろう。

文 献

- 1) O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. December 2014: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
- 2) WHO. Global Action Plan on Antimicrobial resistance. 2015. http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf
- 3) G7 Science Academies' Statement 2015: Infectious Diseases and Antimicrobial Resistance: Threats and Necessary. 2015. https://www8.cao.go.jp/cstp/gaiyo/yusikisha/20150514/siry02_4.pdf
- 4) G7 エルマウ・サミット首脳宣言. 2015. https://www.mofa.go.jp/mofaj/ecm/ec/page4_001244.html
- 5) G7 伊勢志摩サミット首脳宣言. 2016. <http://www.mofa.go.jp/mofaj/files/000160267.pdf>

- 6) WHO. Integrated surveillance of antimicrobial resistance –Guidance from a WHO advisory group (AGISAR). 2013 and 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91778/1/9789241506311_eng.pdf?ua=1
- 7) WHO. Global priority of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1
- 8) WHO. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation. 2015. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/188783/1/9789241549400_eng.pdf?ua=1)
- 9) WHO. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System Report. Early implementation 2017–2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279656/9789241515061-eng.pdf?ua=1>
- 10) 国際的に脅威となる感染症対策閣僚会議；薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020. 2016.4. http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_honbun.pdf
- 11) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書. 2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000571551.pdf>
- 12) Antibiotic resistance threats in the United States 2019. CDC <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
- 13) Tackling antimicrobial resistance 2019-2024. UK. 2019. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/784894/UK_AMR_5_year_national_action_plan.pdf
- 14) Ardal, C., J.A. Rottingen, A. Opalska, A.J Van Hengel, and J. Larsen. 2017. Pull incentive for antibacterial drug development: an analysis by the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance. *CID*. 65: 1378–1382.
- 15) 八木澤守正. 2019. AMR 対策における抗菌薬の現状と今後. *J. Health. Infect.* 12: 55–71. <http://www.thcu.ac.jp/uploads/imgs/20191226090752.pdf>